

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FUNDAMENTAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

FILIPPE MATEUS CABRAL SANTOS

**Estudo da Reação de Alilação de Aldeídos empregando um Sulfinato
Quiral como catalisador**

Recife

2020

FILIPPE MATEUS CABRAL SANTOS

**Estudo da Reação de Alilação de Aldeídos empregando um Sulfinato
Quiral como catalisador**

Dissertação de mestrado apresentada ao
programa de pós-graduação em Química da
Universidade Federal de Pernambuco,
como requisito para obtenção do título de
Mestre em Química.

Área de concentração: Química Orgânica.

Orientador: Prof^o. Dr. Paulo Henrique Menezes

Recife

2020

Catálogo na fonte
Bibliotecário Cristiano Cosme S. dos Anjos, CRB4-2290

S237e Santos, Filipe Mateus Cabral
Estudo da reação de alilação de aldeídos empregando um sulfinato quiral como catalisador/ Filipe Mateus Cabral Santos. – 2020.
92 f.: il., fig., tab.

Orientador: Paulo Henrique Menezes.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN, Química, Recife, 2020.
Inclui referências e apêndices.

1. Química Orgânica. 2. Alilação. 3. Compostos de boro. 4. Sulfinato quiral.
I. Menezes, Paulo Henrique (orientador). II. Título.

547 CDD (23. ed.) UFPE- CCEN 2021 - 124

FILIPPE MATEUS CABRAL SANTOS

ESTUDO DA REAÇÃO DE ALILAÇÃO DE ALDEÍDOS EMPREGANDO UM
SULFINATO QUIRAL COMO CATALISADOR.

Dissertação apresentada ao
Programa de Pós-Graduação no
Departamento de Química
Fundamental da Universidade
Federal de Pernambuco, como
requisito parcial para a obtenção do
título de Mestre em Química.

Aprovada em: 20/11/2020

BANCA EXAMINADORA

Prof. Paulo Henrique Menezes da Silva (Orientador)

Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

Prof. Dimas José da Paz Lima

Instituto de Química e Biotecnologia
Universidade Federal de Alagoas

Profa. Queila Patrícia da Silva Barbosa Freitas

Colégio de Aplicação
Universidade Federal de Pernambuco

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha família, minha esposa pelo apoio incondicional de sempre, todo amor e por me presentear com nosso Miguel que vem sendo minha sustentação diária. A minha Mãe e meu Pai por serem meu alicerce, meus exemplos máximos de pessoas, se eu estou aqui hoje é por seus sacrifícios. A minha Tia Luciene por ter sido a vida inteira uma segunda mãe para mim.

Agradeço ao Professor Paulo, pela oportunidade, orientação, pela paciência e por todos os ensinamentos, que me alavancaram não somente de maneira profissional, mas também pessoal.

A Professora Roberta, por toda ajuda que me foi dada desde o início do meu mestrado, pela orientação e por todos os ensinamentos.

Aos meus amigos do LOA, em especial Wilson, Igor, Jonh, Cláudia e Silvia, por toda ajuda que me foi dada, por todos os bons momentos, encontrar boas pessoas é essencial para se sentir bem em um novo lugar.

Aos meus amigos Allan e Igor que desde o ensino médio estão juntos comigo em todos os momentos bons e ruins, partilhando inclusive dos mesmos objetivos e sonhos.

Agradeço também a todos os funcionários do Departamento de Química Fundamental, a Patrícia por todo cuidado e ajuda de sempre, Eliete e seu Ademias pelas boas conversas e ajuda de sempre.

Agradeço a CAPES pelo suporte financeiro.

RESUMO

O desenvolvimento de metodologias eficazes para a formação de novas ligações C-C é importante não somente para a preparação de novos compostos bioativos mas também para a preparação de novos intermediários sintéticos. Dentre essas, destaca-se a reação de alilação de compostos carbonílicos, cujo produto, um álcool homoalílico, pode ser facilmente convertido nos seus derivados aldólicos correspondentes e, desse modo, essa reação é considerada análoga a uma condensação aldólica. Nesse contexto, os compostos alílicos de boro, em especial os ésteres borônicos, se destacam uma vez que são atóxicos, fáceis de manusear e menos nucleofílicos que os compostos organometálicos correspondentes. O presente trabalho teve como objetivo desenvolver uma nova metodologia para a reação de alilação assimétrica de aldeídos a partir da utilização de um reagente de boro alílico e um ligante quiral de enxofre atuando como base de Lewis. O reagente quiral de enxofre utilizado foi o (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-mentil-(*S*)-*p*-toluenosulfinato e foi obtido em um rendimento de 55% e com excesso diastereomérico de 95%. O éster borônico alílico do pinacol foi sintetizado em um rendimento de 60% a partir do reagente de Grignard correspondente. A partir desse composto, também foi preparado o aliltrifluoroborato de potássio em um rendimento de 65%. Para a reação de alilação assimétrica, foi utilizada como modelo a reação entre o éster borônico alílico do pinacol e o 4-metóxi-benzaldeído catalisada pelo (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-mentil-(*S*)-*p*-toluenosulfinato. Diferentes condições reacionais como a quantidade de catalisador, temperatura e o solvente foram estudadas. O álcool homoalílico desejado foi obtido em conversões que variaram de 5 a 85%, dependendo da condição utilizada e então submetido à análise por cromatografia gasosa para determinar a estereosseletividade da reação. Os cromatogramas resultantes evidenciaram somente a existência de misturas racêmicas. Todos os compostos sintetizados neste trabalho foram caracterizados por RMN de ^1H , ^{13}C , ^{11}B e ^{19}F , quando apropriado.

Palavras-chave: alilação; compostos de boro; sulfinato quiral.

ABSTRACT

The development of effective methodologies for the formation of new C-C bonds is important not only for the preparation of new bioactive compounds but also for the preparation of new synthetic intermediates. Among these, the allylation reaction of carbonyl compounds is one of the most important. The product of this reaction, an homoallylic alcohol, can be easily converted into the corresponding aldolic derivatives, thus, this reaction is considered analogous to an aldolic condensation. In this context, boron allylic compounds, especially boronic esters, are prominent, since they are non-toxic, easy to handle and less nucleophilic than the corresponding organometallic compounds. The present work had the objective to develop a new methodology for the asymmetric allylation of aldehydes using an allyl boron reagent and a chiral sulfur ligand acting as a Lewis base. The chiral sulfur reagent used was (1*R*, 2*S*, 5*R*)-(-)-menthyl-(*S*)-*p*-toluenesulfinate prepared in 55% yield with a diastereomeric excess of 95%. The pinacol allylboronic ester was synthesized in a 60% yield from the corresponding Grignard reagent. From this compound, potassium allyltrifluoroborate was also prepared in a 65% yield. The reaction between the pinacol allylboronic ester and 4-methoxy-benzaldehyde catalyzed by (1*R*, 2*S*, 5*R*)-(-)-menthyl-(*S*)-*p*-toluenesulfinate was used as a model. Different reaction conditions such as the amount of catalyst, temperature and the solvent were studied. The desired homoallylic alcohol was obtained in conversions ranging from 5 to 85%, depending on the condition used and then subjected to a gas chromatography analysis in order to determine the reaction's stereoselectivity. The resulting chromatograms showed only the existence of racemic mixtures. All compounds synthesized in this work were characterized by ^1H , ^{13}C , ^{11}B and ^{19}F NMR, when appropriate.

Keywords: allylation;boron compounds;chiral sulfinate

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 –	Estruturas de alguns compostos orgânicos de boro.....	26
Figura 2 –	Estado de transição envolvido em reações de alilação assimétricas do mecanismo tipo I	31
Figura 3 –	Estado de transição envolvido em reações de alilação assimétricas do mecanismo tipo II.....	32
Figura 4 –	Estrutura do (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-(-)-mentil-(<i>S</i>)- <i>p</i> -toluenosulfonato, (<i>S</i>)- 1	43
Figura 5 –	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) (ampliação) do composto (<i>S</i>)- 1 .. da região entre 4,22 e 4,08, referente ao sinal do próton Ha: (a) para a mistura de diastereoisômeros obtida de acordo com o Esquema 45 ; (b) do espectro disponível na literatura.....	45
Figura 6 –	Cromatograma obtido para o composto (<i>S</i>)- 1 após sucessivas recristalizações.....	46
Figura 7 –	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto 2	49
Figura 8 –	Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) do composto 2	50
Figura 9 –	Espectro de RMN ¹¹ B (128 MHz, CDCl ₃) do composto 2	51
Figura 10 –	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 2a	52
Figura 11 –	Espectro de RMN de ¹³ C (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 2a	53
Figura 12 –	Espectro de RMN de ¹¹ B (128 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 2a	54
Figura 13 –	Espectro de RMN de ¹⁹ F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 2a	55
Figura 14 –	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) do composto (+/-)- 4	56
Figura 15 –	Cromatograma obtido para o composto (±)- 4	57
Figura 16 –	Espectro de massas (<i>m/z</i> , IE) obtido para o composto (±)- 4	57
Figura 17 –	Cromatograma obtido para o álcool homoalílico (±)- 4 de acordo com a Tabela 1.	60
Figura 18 –	Cromatograma obtido a tentativa de reação de alilação assimétrica realizada à -70 °C.....	64
Figura 19 –	Cromatograma para reação de alilação assimétrica utilizando 15% mmol do ligante (<i>S</i>)- 1	67

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 –	Reação geral para alilação de compostos carbonílicos e reação de condensação aldólica.....	17
Esquema 2 –	Reação o tipo Barbier utilizando iodeto de índio.....	18
Esquema 3 –	Reação de alilação promovida por índio nanoparticulado.....	19
Esquema 4 –	Reação de alilação de azometinas	19
Esquema 5 –	Reação de alilação do tipo Barbier utilizando bismuto.....	20
Esquema 6 –	Reação de alilação de oximas por ésteres borônicos alílicos.....	20
Esquema 7 –	Reação de alilação catalisada por 18-C-6	21
Esquema 8 –	Reação de alilação catalisada por Amberlyst A-15	21
Esquema 9 –	Reação de alilação via mecanoquímica	22
Esquema 10 –	Reação de alilação utilizando compostos de silício alílicos.....	22
Esquema 11 –	Reação de alilação de hemiacetais cíclicos	22
Esquema 12 –	Reação de alilação de aldeídos arílicos utilizando mecanoquímica.....	23
Esquema 13 –	Reação de alilação de 1,3 dienos	23
Esquema 14 –	Complexos formados durante alilação catalisada por ácido de Lewis e Base de Lewis.....	24
Esquema 15 –	Estados de transição para reações de alilação de aldeídos com reagentes organometálicos alílicos com geometria <i>E</i> ou <i>Z</i>	25
Esquema 16 –	Estado de transição para reações de alilação de aldeídos com reagentes organometálicos alílicos catalisadas por um ácido de Lewis...	25
Esquema 17 –	Estado de transição para reações de alilação de aldeídos envolvendo reações do tipo Barbier.....	26
Esquema 18 –	Equilíbrio entre ácido borônico e boroxima.....	27
Esquema 19 –	(a) Esquema geral para reação de olefinação de Zweifel e, (b) Esquema geral para a reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura.....	27
Esquema 20 –	Síntese de ésteres borônicos a partir de compostos organometálicos.....	28
Esquema 21 –	Síntese de ésteres borônicos a partir de ácidos borônicos.....	29
Esquema 22 –	Síntese de ésteres borônicos a partir do B ₂ Pin ₂	29
Esquema 23 –	Reação de alilação de Hoffman com controle estereoquímico.....	30
Esquema 24 –	Reação de alilação de aldeídos catalisada por níquel.....	30
Esquema 25 –	Reação de alilação de utilizando éster borônico bifuncional gerado <i>in situ</i>	31

Esquema 26 –	Reação de alilação assimétrica de Hoffman.....	32
Esquema 27 –	Reação de alilação assimétrica desenvolvida por Brown.....	33
Esquema 28 –	Reação de crotilação a partir de ésteres borônicos derivados do (+)-DIT	33
Esquema 29 –	Reação de alilação de aldeídos utilizando compostos de boro quirais.....	34
Esquema 30 –	Reação de alilação assimétrica mediada por zinco e uma base de Lewis quiral.....	34
Esquema 31 –	Reação de alilação assimétrica catalisada por ácidos fosfóricos quirais..	35
Esquema 32 –	Reação de alilação assimétrica catalisada por derivados do BINOL.....	35
Esquema 33 –	Reação de alilação assimétrica empregando uma base de Lewis quiral como catalisador.....	36
Esquema 34 –	Reação de alilação assimétrica a partir da utilização de cloreto de cromo e um ligante quiral.....	36
Esquema 35 –	Reação de alilação assimétrica utilizando um sistema catalítico de Pd com Aminoácidos.....	37
Esquema 36 –	Reação de alilação assimétrica de óxidos de fosfina secundários catalisada por níquel.....	37
Esquema 37 –	Reação de alilação assimétrica de sulfonamidas insaturadas.....	38
Esquema 38 –	Reação de alilação assimétrica de aldeídos por ésteres alílicos.....	38
Esquema 39 –	Reação de alilação assimétrica de aldeídos utilizando alilzinco catalisada por compostos de enxofre quirais.....	39
Esquema 40 –	Reação de alilação assimétrica na síntese total de uma γ -lactona.....	39
Esquema 41 –	Reação de alilação assimétrica na síntese da (-)-crispina.....	40
Esquema 42 –	Reação de alilação assimétrica na síntese da (+)-Epicalyxin.....	40
Esquema 43 –	Reação de alilação assimétrica na síntese total da (+)-haliclorina.....	41
Esquema 44 –	Reação de alilação assimétrica na síntese total da (+)-pteroenona.....	41
Esquema 45 –	Síntese (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-(-)-mentil-(<i>S</i>)- <i>p</i> -toluenosulfonato.....	44
Esquema 46 –	Isomerização do diastereoisômero (<i>R</i>)- 1 para o composto (<i>S</i>)- 1	46
Esquema 47 –	Síntese de preparação do brometo de alilmagnésio.....	47
Esquema 48 –	preparação do composto 2 para utilização em reações de alilação.....	48
Esquema 49 –	Síntese do aliltrifluoroborato de potássio, 2a	52
Esquema 50 –	Síntese do álcool homoalílico racêmico ($\pm$)- 4	55
Esquema 51 –	Possíveis fragmentações (<i>m/z</i>) para o composto ($\pm$)- 4	58
Esquema 52 –	Possível complexo formado entre ligante (<i>S</i>)- 1 e o composto 2	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Condições de análise do álcool ($\pm$)- 4 por cromatografia gasosa empregando-se uma coluna quiral β -ciclodextrina (20%).....	59
Tabela 2 –	Otimização da quantidade de catalisador (S)- 1 na reação de alilação assimétrica.....	61
Tabela 3 –	Avaliação do efeito da temperatura na reação de alilação assimétrica.....	62
Tabela 4 –	Avaliação do efeito de diferentes solventes na reação de alilação assimétrica.	63
Tabela 5 –	Avaliação das condições otimizadas empregando-se diferentes quantidades do catalisador (S)- 1 na tentativa de obtenção de excesso enantiomérico.....	66

LISTA DE SIMBOLOS E ABREVIACES

AcOEt	Acetato de etila
AL	cido de Lewis
BINOL	1,1-Bi-2-naftol
BL	Base de Lewis
CCD	Cromatografia em camada delgada
COD	Ciclooctadieno
Cy	Ciclohexila
D	Dupleto
DCE	Dicloroetano
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
Dd	Dupleto de Dupleto
DIT	Diisopropyl D-tartrate (tartarato de diisopropila)
DMSO	Dimetilsulfóxido
Dppf	1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno
Dt	Dupleto de tripleto
Ee	Excesso enantiomérico
Ed	Excesso diastereomérico
GC	Gas Chromatography
H	Hora
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
Hz	Hertz
J	Constante de acoplamento
L*	Ligante quiral
M	Multiplete
MOM	Metóxi-metil-ter
MS	Molecular sieves (peneira molecular)
MTBE	Metil- <i>terc</i> -butil ter
NPs	Nanoprtculas
PhMe	Tolueno
PhH	Benzeno

Pin	Pinacol
PPh ₃	Trifenilfosfina
Q	Quarteto
q	Quinteto
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio-1
RMN ¹¹ B	Ressonância magnética nuclear de boro-11
RMN ¹⁹ F	Ressonância magnética nuclear de flúor-19
S	Simpleto
T	Tripleto
TBS	Éter de <i>terc</i> -butil-dimetilsilila
Tf	Trifluorometanosulfonato
THF	Tetraidrofurano
Ts	Tosila
δ	Descolamento químico
	Mecanoquímica (moinho de bolas)

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	COMPOSTOS ORGANOMETÁLICOS ALÍLICOS.....	16
1.2	ESTRATÉGIAS PARA REAÇÕES DE ALILAÇÃO.....	18
1.3	ASPECTOS MECANÍSTICOS.....	23
1.4	REAÇÕES DE ALILAÇÃO ENVOLVENDO COMPOSTOS DE BORO.....	26
1.5	REAÇÕES DE ALILAÇÃO ENVOLVENDO ÉSTERES BORÔNICOS ALÍLICOS.....	29
1.6	REAÇÕES DE ALILAÇÃO ASSIMÉTRICA.....	31
1.7	APLICAÇÕES EM PRODUTOS NATURAIS.....	39
2	OBJETIVOS	42
2.1	OBJETIVO GERAL.....	42
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	42
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	43
3.1	SÍNTESE DO LIGANTE.....	43
3.2	SÍNTESE DE COMPOSTOS DE BORO ALÍLICOS.....	47
3.3	REAÇÃO DE ALILAÇÃO.....	51
3.4	REAÇÕES DE ALILAÇÃO ASSIMÉTRICAS.....	60
4	CONCLUSÃO.....	68
5	PERSPECTIVAS.....	69
6	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	70
6.1	GENERALIDADES.....	70
6.2	EQUIPAMENTOS.....	70
6.2.1	Ressonância Magnética Nuclear.....	70
6.2.2	Cromatografia Gasosa.....	71
6.2.3	Espectrometria de Massas.....	71
6.3	PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	71
6.3.1	Síntese do (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-(-)-mentil-(<i>S</i>)- <i>p</i> -toluenesulfinato.....	71
6.3.1.1	Procedimento para a secagem do ácido <i>p</i> -tolueno sulfínico hidratado (<i>p</i> - TolSO ₂ Na x H ₂ O).....	71
6.3.1.2	Síntese.....	72
6.3.2	Síntese do 2-alil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, 2.....	72
6.3.2.1	Procedimento para ativação de magnésio.....	72
6.3.2.2	Procedimento para a preparação do reagente de Grignard alílico (Esquema 47).....	73

6.3.2.3	Síntese do composto 2.....	73
6.3.3	Síntese do Aliltrifluoroborato de Potássio, 2a.....	74
6.3.4	Síntese do (±)-1-(4-metoxifenil)but-3-en-1-ol, (±)-4.....	74
6.3.5	Procedimento para as Reações de Alilação Assimétricas - Síntese do 1-(4-metoxifenil)but-3-en-1-ol, 4.....	75
6.3.6	Otimização da quantidade de catalisador (S)-1 na reação de alilação assimétrica (Tabela 2).....	75
6.3.7	Estudo da avaliação do efeito da temperatura na reação de alilação assimétrica (Tabela 3).....	75
6.3.8	Avaliação do efeito de diferentes solventes na reação de alilação assimétrica (Tabela 4).....	76
6.3.9	Avaliação das condições otimizadas empregando-se diferentes quantidades do catalisador (S)-1 na tentativa de obtenção de excesso enantiomérico (Tabela 5).....	76
	REFERÊNCIAS.....	77
	ANEXO A – ESPECTRO DE RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) DO COMPOSTO 1.....	85
	ANEXO B – ESPECTRO DE RMN 13C (100 MHz, CDCl ₃) DO COMPOSTO 1.....	85
	ANEXO C – CROMATOGRAMA OBTIDO PARA O COMPOSTO (S)-1 APÓS SUCESSIVAS RECRISTALIZAÇÕES.....	86
	ANEXO D – ESPECTRO DE RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) DO COMPOSTO 2.....	86
	ANEXO E – ESPECTRO DE RMN 13C (100 MHz, CDCl ₃) DO COMPOSTO 2.....	87
	ANEXO F – ESPECTRO DE RMN 11B (128 MHz, CDCl ₃) DO COMPOSTO 2.....	88
	ANEXO G – ESPECTRO DE RMN 1H (400 MHz, CDCl ₃) DO COMPOSTO 2A.....	89
	ANEXO H – ESPECTRO DE RMN 13C (100 MHz, CDCl ₃) DO COMPOSTO 2A.....	89
	ANEXO I – ESPECTRO DE RMN 11B (128 MHz, CDCl ₃) DO COMPOSTO 2A.....	90
	ANEXO J – ESPECTRO DE RMN DE 19F (376 MHz, DMSO-d ₆) DO COMPOSTO 2A.....	91

ANEXO K – ESPECTRO DE RMN 1H (400 MHz, CDCl₃) DO	
COMPOSTO (+/-)-4.....	91
ANEXO L – ESPECTRO DE RMN 13C (100 MHz, CDCl₃) DO	
COMPOSTO (+/-)-4.....	92

1 INTRODUÇÃO

1.1 COMPOSTOS ORGANOMETÁLICOS ALÍLICOS

Um dos interesses primários em síntese orgânica sempre foi o desenvolvimento de novos métodos para a formação de novas ligações carbono-carbono (VARUN, et al, 2017). A formação de tais ligações é de grande importância uma vez que a sua principal aplicação é a preparação de moléculas bioativas, o que a torna uma ferramenta interessante para a indústria farmacêutica (YUS, et al., 2013). Dentre as metodologias mais conhecidas para formação de novas ligações C-C, uma que se destaca é a utilização de compostos organometálicos baseados em diferentes metais sendo os mais comumente utilizados os derivados de zinco, magnésio, cobre, lítio, estanho e cromo (TORABI; et al., 2020).

A primeira síntese de um composto organometálico foi atribuída a William Christopher Zeise, o qual em 1830 publicou a síntese do “sal de Zeise”- ($K[PtCl_3(C_2H_4)].H_2O$) - a partir da reação entre $PtCl_4$ e etanol. A estrutura desse composto somente foi totalmente elucidada em 1954 após a utilização de difração por raios-X (HUNT, 1984; CZIFERSZKY; GUST, 2018).

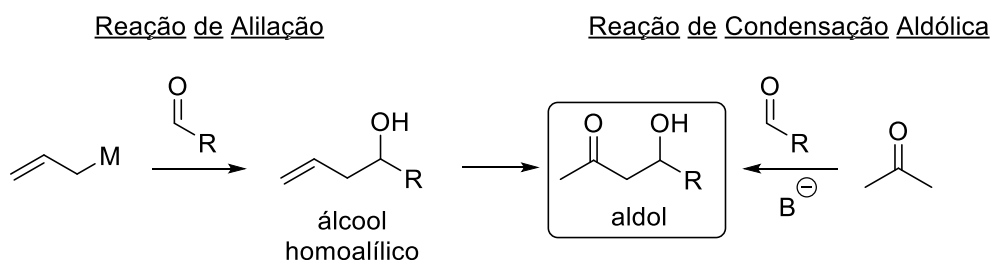
Em 1849, Edward Frankland, após numerosas tentativas falhas de isolar o radical etila ($Et\bullet$) a partir da utilização de potássio metálico e iodeto de etila, optou por utilizar um metal menos reativo, e para isso escolheu o zinco. O produto resultante foi o dietilzinco (MENDEZ-ROJAS; GARCIA, 2018). Posteriormente, um discípulo de Frankland, Victor Grignard, desenvolveu os compostos organometálicos mais utilizados atualmente, os compostos de organomagnésio (ou reagentes de Grignard). Esses compostos possuem a característica de serem de fácil preparação e tiveram a sua importância sintética rapidamente reconhecida, sendo Victor Grignard agraciado com o prêmio Nobel de Química em 1912 pelas suas descobertas (GRIGNARD, 1900; SEYFERTH, 2009).

De maneira geral os compostos organometálicos possuem limitações que por vezes inviabilizam a sua utilização: boa parte desses compostos possui uma toxicidade considerável, além de reagirem violentamente com água e oxigênio,

por isso sua síntese e utilização devem ser realizadas sob atmosfera inerte em ambiente seco.

As reações envolvendo reagentes organometálicos alílicos vêm se destacando cada vez mais em Síntese Orgânica (RIVERA, 2020). A reação de alilação de compostos carbonílicos é sinteticamente importante pois leva aos álcoois homoalílicos correspondentes, compostos bastante utilizados na síntese de substâncias bioativas devido à introdução de uma hidroxila e de uma ligação dupla em uma única etapa. Essa reação é considerada análoga a reações de condensação aldólica cruzada, uma vez que, o álcool homoalílico pode ser facilmente convertido ao derivado aldólico correspondente (CHEMLER; ROUSH, 2000; YAMAMOTO; ASAO, 1993) (Esquema 1).

Esquema 1: Reação geral para alilação de compostos carbonílicos e reação de condensação aldólica



Fonte: Adaptado de CHEMLER; ROUSH (2000)

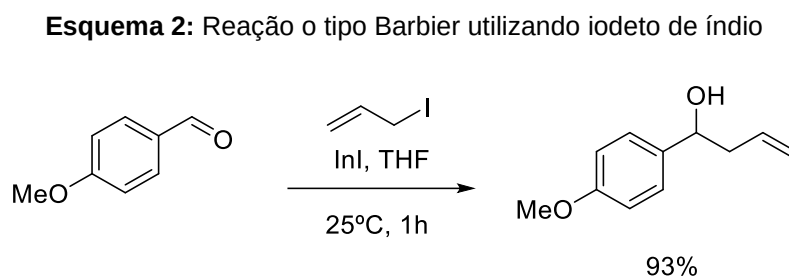
Dentre as categorias de compostos alílicos mais comumente utilizados, destacam-se os compostos de alilestanho, alilzinco e alilmagnésio (TIAN, 2007) (KOBAYASHI, ENDO, UENO, 2011), todos com alguma limitação. Os compostos de alilestanho apresentam uma toxicidade elevada, os compostos de alilzinco e alilmagnésio apresentam uma elevada nucleofilicidade, limitando a presença de outros grupos funcionais e requerem a utilização de condições estritamente anidras (WANG; *et al.*, 2017).

A seguir serão apresentadas algumas metodologias de alilação clássicas e mais recentemente descritas na literatura.

1.2 ESTRATÉGIAS PARA REAÇÕES DE ALILAÇÃO

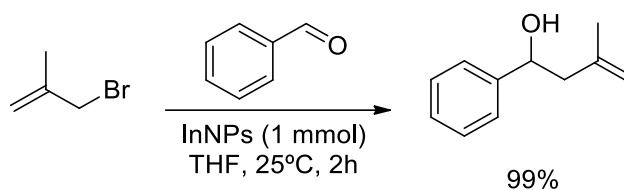
Dentre os métodos clássicos para realizar reações de alilação, destaca-se a reação de Barbier (BARBIER, 1899; YIN; *et al*, 2020), a qual é originalmente baseada na utilização de zinco metálico, um haleto orgânico (geralmente alílico ou benzílico) e um eletrófilo. A natureza da espécie organometálica de zinco formada durante essas reações não é conhecida e geralmente essa estratégia é utilizada como uma alternativa às reações envolvendo compostos de Grignard.

Utilizando essa estratégia, Araki e colaboradores realizaram a síntese de diversos álcoois homoalílicos a partir de um iodeto alílico empregando um sal de índio em THF. Os produtos desejados foram obtidos em ótimos rendimentos (ARAKI, *et al*, 1989) (Esquema 2)



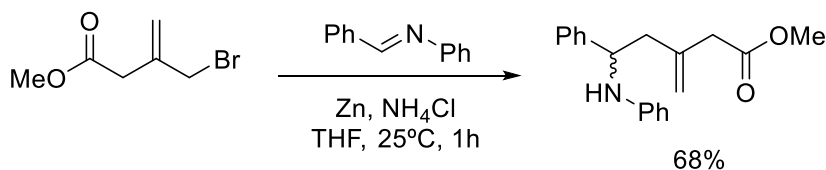
Fonte: Adaptado de ARAKI; *et al* (1989)

De modo semelhante, Dorn e colaboradores desenvolveram um método eficaz para alilação de compostos carbonílicos a partir da utilização de haletos alílicos na presença de índio nanoparticulado. Os produtos foram obtidos mais rapidamente e em melhores rendimentos quando comparados com a utilização de índio em pó (DORN; *et al.*, 2016) (Esquema 3).

Esquema 3: Reação de alilação promovida por índio nanoparticulado

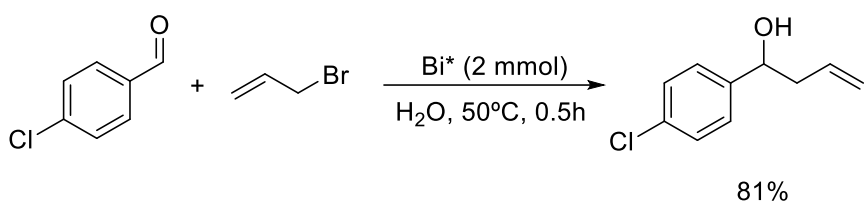
Fonte: Adaptado de DORN; *et al* (2016)

Snetkova e colaboradores desenvolveram mais recentemente condições semelhantes em uma metodologia baseada na reação de azometinas e brometos alílicos na presença de zinco e cloreto de amônio para levar as amins homoalílicas em rendimentos que variaram entre 68 a 78% (SNETKOVA; MINEEVA, 2020) (Esquema 4).

Esquema 4: Reação de alilação de azometinas

Fonte: Adaptado de SNETKOVA; MINEEVA (2020)

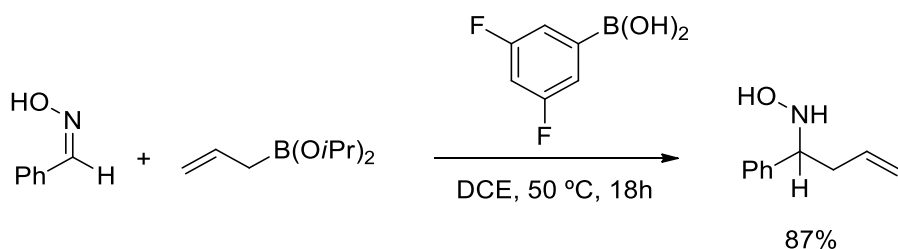
Sawkmie e colaboradores descreveram a síntese de álcoois homoalílicos a partir de haletos alílicos e compostos carbonílicos catalisados por bismuto ativado. O método levou aos produtos em rendimentos que variaram de 68 a 81% (SAWKMIE; *et al.*, 2019) (Esquema 5).

Esquema 5: Reação de alilação do tipo Barbier utilizando bismuto

Fonte: Adaptado de SAWKMIE; *et al* (2019)

Ao contrário da reação de Barbier, a preparação e o isolamento de compostos organometálicos alílicos baseados em metais como zinco, cobre, estanho, lítio, magnésio, cromo e paládio para serem utilizados em reações de alilação é uma linha de pesquisa largamente utilizada em laboratórios para a formação de novas ligações C-C a partir da adição desses compostos carbonílicos ou iminas (CHEN, *et al*, 2013). A seguir serão mostrados alguns exemplos dessas reações.

A reação entre oximas desprotegidas e ésteres borônicos alílicos catalisadas por um ácido borônico arílico levou às hidroxilaminas homoalílicas correspondentes, sendo o impedimento estérico o fator determinante para bons rendimentos. A metodologia apresentou uma elevada tolerância à grupos funcionais (SIITONEN, *et al.*, 2020) (Esquema 6)

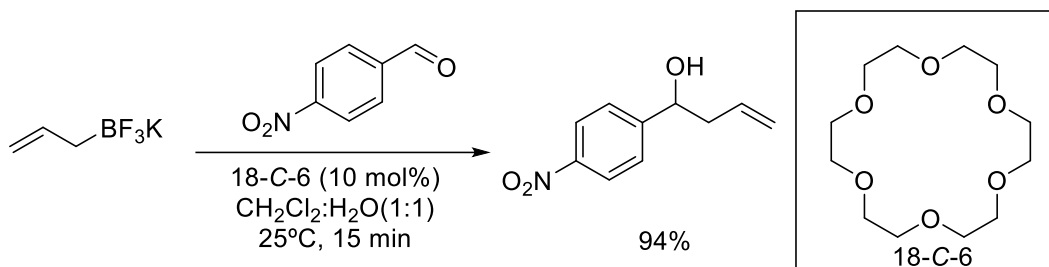
Esquema 6: Reação de alilação de oximas por ésteres borônicos alílicos

Fonte: Adaptado de SIITONEN; *et al* (2020)

Nosso grupo de pesquisa também tem experiência do desenvolvimento de reações de alilação. Barbosa e colaboradores (2012) desenvolveram um

método eficiente para reação de alilação de aldeídos utilizando o alitrifluoroborato de potássio na presença de 18-C-6 em uma reação de catálise por transferência de fase (BARBOSA, 2012) (Esquema 7).

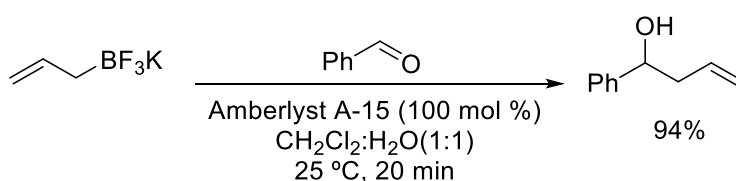
Esquema 7: Reação de alilação catalisada por 18-C-6.



Fonte: Adaptado de BARBOSA (2012)

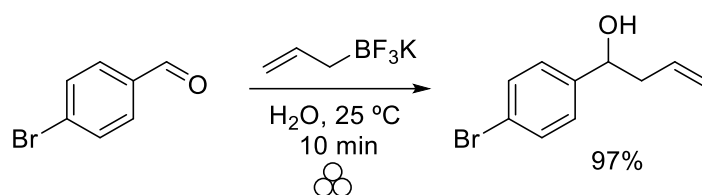
Ainda utilizando o alitrifluoroborato de potássio, nosso grupo desenvolveu um método para a alilação de aldeídos utilizando a resina Amberlyst A-15 para promover a reação. Os álcoois homoalílicos correspondentes foram obtidos em rendimentos que variaram de 47-95% (COUTO; *et al.*, 2013) (Esquema 8).

Esquema 8: Reação de alilação catalisada por Amberlyst A-15



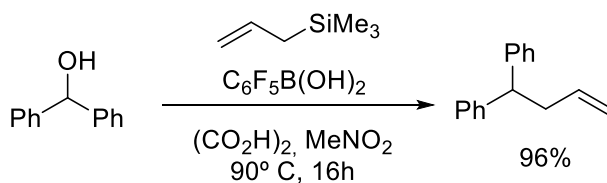
Fonte: Adaptado de COUTO; *et al* (2013)

De Souza e colaboradores desenvolveram um método mecanoquímico eficiente para a alilação de diferentes aldeídos utilizando o alitrifluoroborato de potássio em meio aquoso. Os álcoois homoalílicos correspondentes foram obtidos com excelentes rendimentos (DE SOUZA; *et al*, 2016)(Esquema 9).

Esquema 9: Reação de alilação via mecanoquímica

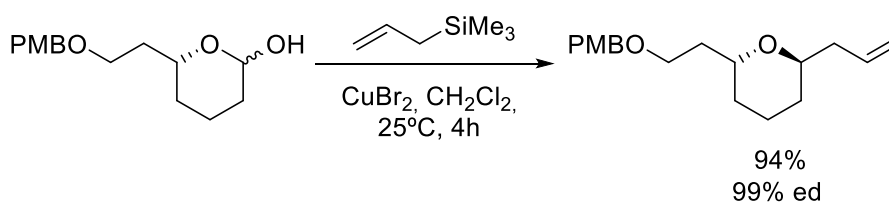
Fonte: Adaptado de SOUZA; *et al* (2016)

Durán-Estopiñá e colaboradores utilizaram compostos de silício alílicos como nucleófilos para a alilação em álcoois benzílicos. Os produtos desejados foram obtidos em excelentes rendimentos. (DURÁN-ESTOPINÁ, *et al*, 2020) (Esquema 10)

Esquema 10: Reação de alilação utilizando compostos de silício alílicos

Fonte: Adaptado de DURÁN-ESTOPINÁ; *et al* (2020)

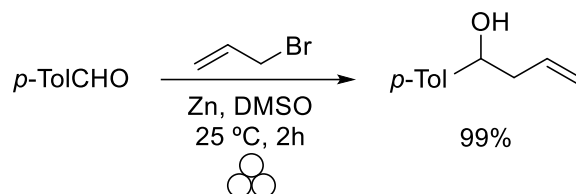
Padhi e colaboradores (2020) desenvolveram uma metodologia para a alilação de hemiacetais cíclicos catalisada por CuBr_2 utilizando como nucleófilo o aliltrimetilsilano. Os produtos desejados foram obtidos em excelentes rendimentos e excessos diastereoméricos (PADHI, *et al*, 2020)(Esquema 11)

Esquema 11: Reação de alilação de hemiacetais cíclicos

Fonte: Adaptado de PADHI; *et al* (2020)

Yin e colaboradores (2020) utilizaram o método mecanoquímico de moagem para realizar a alilação de aldeídos aromáticos na presença de haletos alílicos e zinco utilizando DMSO como solvente para levar aos álcoois homoalílicos desejados em bons rendimentos (YIN; *et al*, 2020). (Esquema 12)

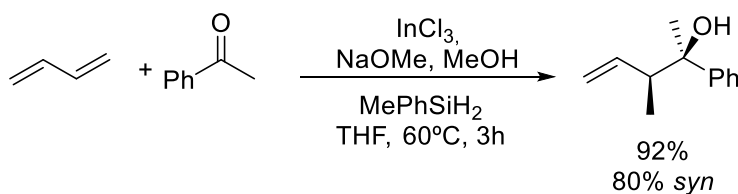
Esquema 12: Reação de alilação de aldeídos arílicos utilizando mecanoquímica.



Fonte: Adaptado de YIN; *et al* (2020)

Um método original para a síntese de álcoois homoalílicos foi desenvolvido recentemente por Suzuki e colaboradores (2020). A partir da utilização de cloreto de índio e silanos os autores realizaram a alilação de 1,3-dienos para levar aos compostos desejados em excelentes rendimentos e diastereosseletividades (SUZUKI; *et al*, 2020) (Esquema 13)

Esquema 13: Reação de alilação de 1,3 dienos



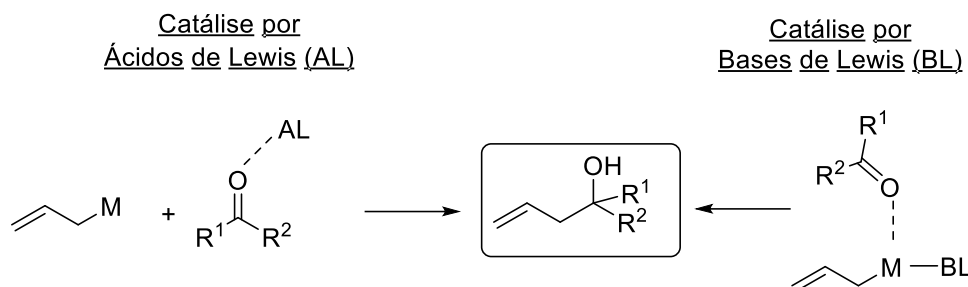
Fonte: Adaptado de SUZUKI; *et al* (2020)

1.3 ASPECTOS MECANÍSTICOS

Os métodos catalíticos envolvidos nas reações de alilação são geralmente baseados na utilização de um ácido de Lewis ou de uma base de Lewis. No caso da utilização de ácidos de Lewis, esses se coordenam ao composto carbonílico

e no caso da utilização de uma base de Lewis, essas se coordenam ao átomo metálico do substrato alílico (Esquema 14).

Esquema 14: Complexos formados durante alilação catalisada por ácido de Lewis e Base de Lewis

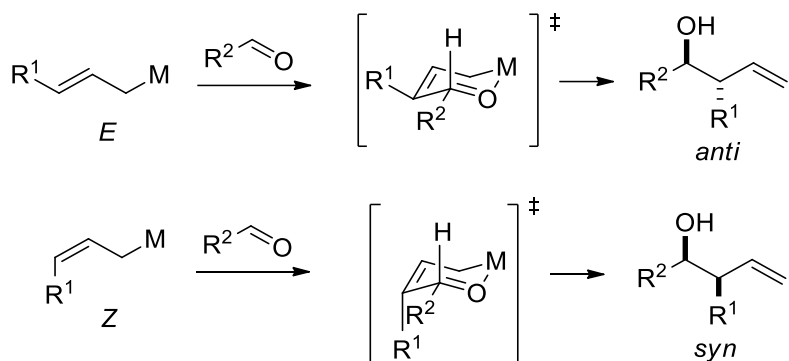


Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

Uma vez que a adição de reagentes organometálicos “simples” leva à formação de enantiômeros, as reações acima levariam à formação de produtos racêmicos.

Quando reagentes organometálicos crotílicos são utilizados, a estereoquímica do reagente organometálico alílico utilizado também é importante. Por exemplo, a adição de reagentes organometálicos alílicos com geometria *E* ou *Z* a compostos carbonílicos leva, respectivamente, à formação do álcool homoalílico correspondentes com estereoquímica *anti* e *syn* (Esquema 15).

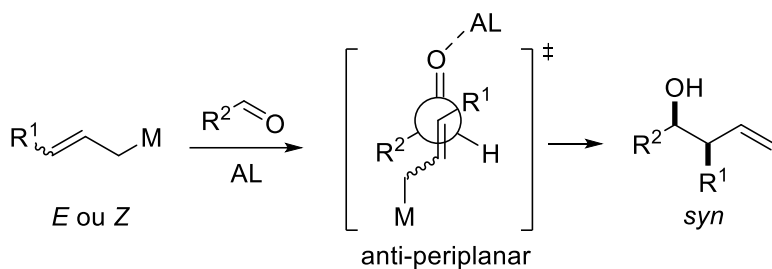
Esquema 15: Estados de transição para reações de alilação de aldeídos com reagentes organometálicos alílicos com geometria *E* ou *Z*



Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

Outro tipo de mecanismo pode ocorrer através de um estado de transição *não-cíclico* onde a ativação por um ácido de Lewis (AL) leva a um arranjo anti-periplanar a partir da coordenação do ácido de Lewis com o composto carbonílico (Esquema 16).

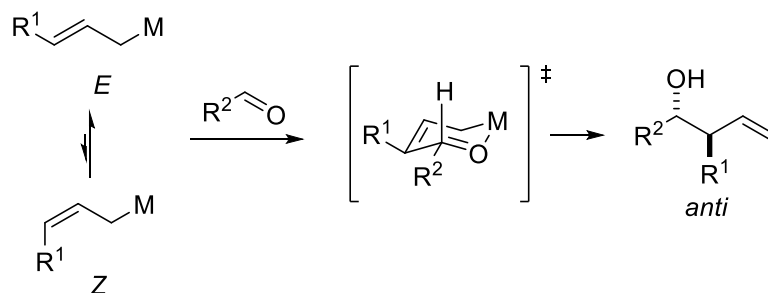
Esquema 16: Estado de transição para reações de alilação de aldeídos com reagentes organometálicos alílicos catalisadas por um ácido de Lewis



Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

O terceiro tipo de mecanismo enquadra geralmente reações do tipo Barbier, devido ao equilíbrio existente entre as espécies organometálicas, esse tipo de mecanismo leva majoritariamente ao produto *anti* (Esquema 17).

Esquema 17: Estado de transição para reações de alilação de aldeídos envolvendo reações do tipo Barbier



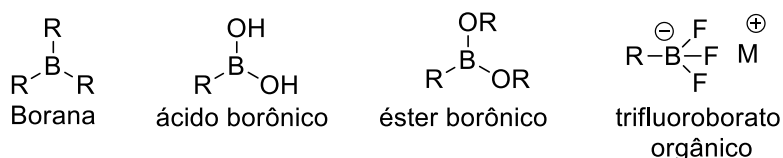
Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

1.4 REAÇÕES DE ALILAÇÃO ENVOLVENDO COMPOSTOS DE BORO

Como citado anteriormente, as reações de alilação de compostos carbonílicos baseadas na utilização de metais são desencorajadas devido a elevada nucleofilicidade e, por consequência, baixa seletividade. Nesse contexto, outras categorias de compostos para a formação de novas ligações C-C ganharam espaço entre diversos grupos de pesquisa sendo os compostos orgânicos de boro uma excelente alternativa para essa finalidade uma vez que os mesmos são geralmente menos tóxicos e mais reativos do que os análogos de silício e estanho (HANSMANN; *et al.*, 2014).

Dentre os compostos de organoboro mais conhecidos, destacam-se as boranas, os ácidos borônicos, os ésteres borônicos e os trifluoroboratos orgânicos (Figura 1).

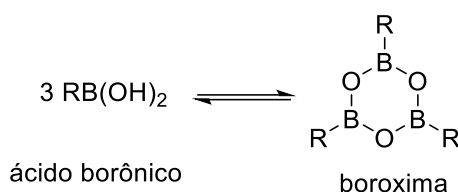
Figura 1: Estruturas de alguns compostos orgânicos de boro



Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

No entanto, todos os compostos mostrados na Figura 1 apresentam alguma limitação. Por exemplo, as boranas tem sua utilização limitada às condições de hidroboração (MOLANDER; ELLIS, 2007). Os ácidos borônicos por sua vez formam facilmente anidridos cíclicos chamados boroximas, o que inviabiliza sua utilização devido a dificuldade de purificação e a incerteza na estequiometria da reação (ZHU; *et al.*, 2020) (Esquema 18)

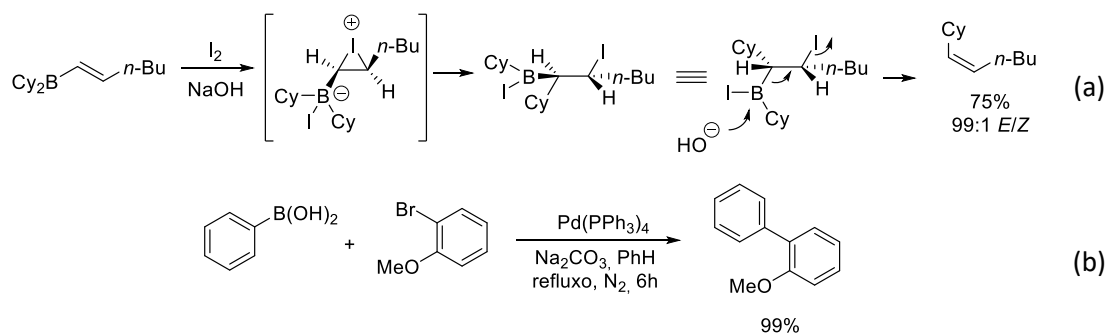
Esquema 18: Equilíbrio entre ácido borônico e boroxima.



Fonte: Adaptado de ZHU; *et al* (2020)

Os ésteres borônicos e os trifluoroboratos orgânicos por sua vez são estáveis ao ar e umidade e fáceis de manusear, características que os tornam importantes e com aplicações em diversas reações como a reação de olefinação de Zweifel (ZWEIFEL; STEELE, 1967, ARMSTRONG; AGGARWAL; 2017) e a reação de acoplamento de Suzuki (MIYAURA; YAMADA; SUZUKI, 1979) (LENNOX; LLOYD-JONES, 2014) (Esquema 19).

Esquema 19: (a) Esquema geral para reação de olefinação de Zweifel e, (b) Esquema geral para a reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura



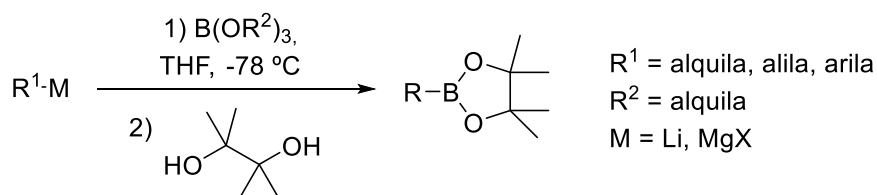
Fonte: Adaptado de LENNOX; LLOYD-JONES (2014)

Os trifluoroboratos orgânicos possuem uma estrutura tetraédrica e características distintas dos demais compostos de boro como a possibilidade de ser utilizado em reações em meio aquoso. No entanto, esses compostos possuem algumas desvantagens uma vez que a sua quarta ligação com um átomo de flúor o faz perder a capacidade de se coordenar com bases de Lewis. Adicionalmente, pelo fato de ser um sal, métodos comumente utilizados para purificação como cromatografia em coluna e destilação não podem ser utilizados.

Os ésteres borônicos são compostos de boro neutros que formam três ligações sp^2 com um orbital p vazio. Esses compostos apresentam uma geometria trigonal plana e o orbital p vazio torna-os suscetíveis à formação de complexos com bases de Lewis. (HANSMANN; *et al*, 2013)

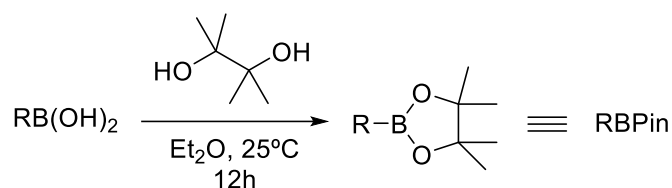
Os ésteres borônicos geralmente podem ser preparados a partir da reação entre um composto organometálico e boratos orgânicos. A reação leva aos ésteres borônicos correspondentes de cadeia aberta, que são menos estáveis sob condições aquosas uma vez que podem ser hidrolisados. Nesse caso, faz-se necessária uma etapa adicional que consiste na adição de um diol para a obtenção dos ésteres borônicos cíclicos. Os dióis mais utilizados são o etilenoglicol e o pinacol (GERBINO; *et al.*, 2009) (Esquema 20).

Esquema 20: Síntese de ésteres borônicos a partir de compostos organometálicos



Fonte: Adaptado de GERBINO; *et al* (2009)

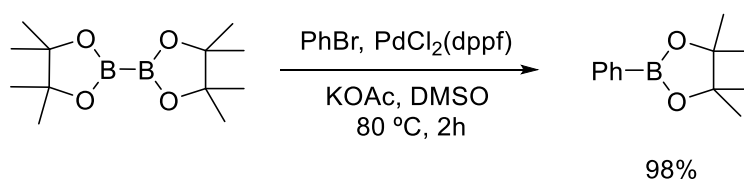
Os ésteres borônicos também podem ser obtidos diretamente a partir dos ácidos borônicos correspondentes, os quais são comercialmente disponíveis, também a partir da reação com dióis em bons rendimentos (GERBINO; *et al.*, 2009) (Esquema 21)

Esquema 21: Síntese de ésteres borônicos a partir de ácidos borônicos

R = alquila, arila, alquenila

Fonte: Adaptado de GERBINO; *et al* (2009)

Miyaura e colaboradores, desenvolveram um método de acoplamento cruzado utilizando o bis(pinacolato)diboro (B_2Pin_2) com haletos arílicos na presença de um catalisador de paládio para levar aos respectivos ésteres borônicos em bons rendimentos (MIYAURA; *et al.*, 1995) (Esquema 22).

Esquema 22: Síntese de ésteres borônicos a partir do B_2Pin_2 .

Fonte: Adaptado de MIYAURA; *et al* (1995)

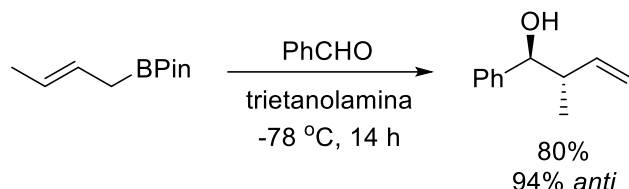
1.5 – REAÇÕES DE ALILAÇÃO ENVOLVENDO ÉSTERES BORÔNICOS ALÍLICOS

Os ésteres borônicos são largamente utilizados para formação de novas ligações C-C e, nesse contexto, os ésteres borônicos alílicos são bons substituintes para os compostos organometálicos convencionais em reações de alilação. A seguir serão discutidos alguns desses métodos.

Em 1981 Hoffmann, desenvolveu o primeiro método de alilação de compostos carbonílicos envolvendo ésteres borônicos. Hoffmann realizou a crotilação do benzaldeído utilizando o éster borônico do pinacol e observou que dependendo da geometria da dupla ligação da espécie de boro, seria possível

prever a estereoquímica do álcool homoalílico obtido (HOFFMANN; ZEIB, 1981) (Esquema 23)

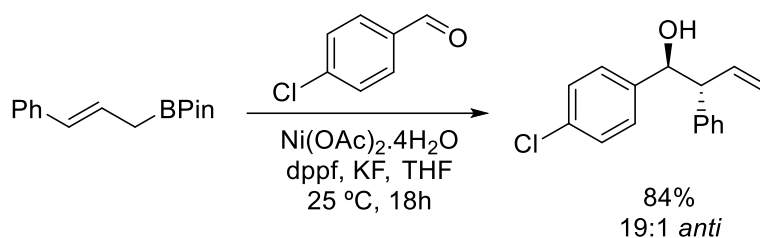
Esquema 23: Reação de alilação de Hoffman com controle estereoquímico



Fonte: Adaptado de HOFFMANN; ZEIB (1981)

Mais recentemente, Dennis e colaboradores descreveram um método eficiente para a reação de alilação de aldeídos utilizando um éster borônico alílico do pinacol catalisada por um sal de níquel. Os compostos desejados foram obtidos em rendimentos que variaram entre 75 e 99% (DENNIS; ROBERTSON; PARTRIDGE, 2020) (Esquema 24).

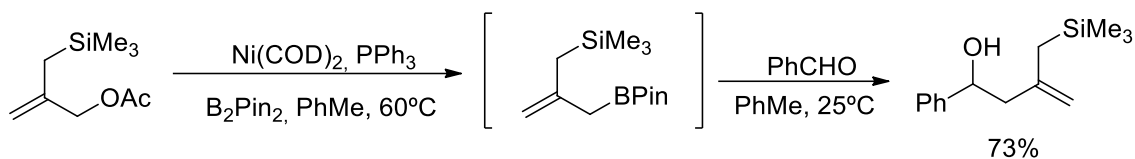
Esquema 24: Reação de alilação de aldeídos catalisada por níquel



Fonte: Adaptado de DENNIS; ROBERTSON; PARTRIDGE (2020)

Liu e colaboradores desenvolveram um procedimento a partir da preparação *in situ* de um éster borônico bifuncional seguido da reação com uma variedade de aldeídos para levar aos álcoois homoalílicos correspondentes em rendimentos que variaram de 67 a 98% (LIU; GAO; CHEN, 2019) (Esquema 25).

Esquema 25: Reação de alilação de aldeídos utilizando éster borônico bifuncional gerado *in situ*



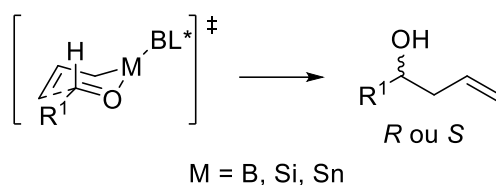
Fonte: Adaptado de LIU; GAO; CHEN (2019)

1.6 REAÇÕES DE ALILAÇÃO ASSIMÉTRICAS

As reações de alilação de compostos carbonílicos de maneira assimétrica se mostraram eficientes para síntese de álcoois homoalílicos enantiomericamente enriquecidos (MALKOV; *et al.*, 2008) (DENNIS; *et al.*, 2020). Geralmente, esses métodos envolvem a utilização de um ligante quiral, o qual atua como ativante do metal no substrato alílico, caso seja uma base de Lewis, ou coordenando-se ao átomo de oxigênio do composto carbonílico no caso da utilização de um ácido de Lewis.

Existem dois tipos de mecanismos mais comumente utilizados para explicar a ação dos ligantes quirais em reações de alilação assimétricas. As reações do tipo I são baseadas na utilização de uma base de Lewis quiral (BL*), a qual se coordena com o metal, esse por sua vez ativa a carbonila formando assim uma estrutura fechada de 6 membros. (Figura 2)

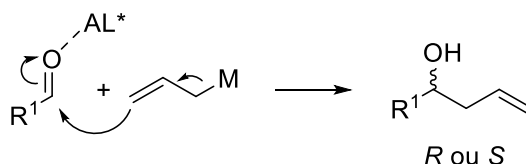
Figura 2: Estado de transição envolvido em reações de alilação assimétricas do mecanismo tipo I



Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

No mecanismo tipo II, a ativação do composto carbonílico ocorre mediante um ácido de Lewis quiral externo (AL^*), suscetível ao ataque do composto alílico. (Figura 3)

Figura 3: Estado de transição envolvido em reações de alilação assimétricas do mecanismo tipo II

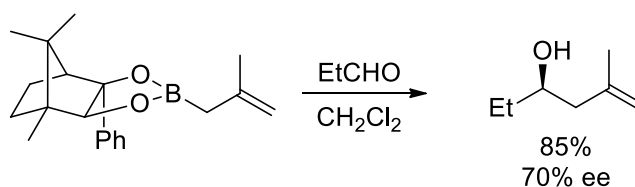


Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

Com base nesses mecanismos, diversas metodologias para as reações de alilação assimétricas de compostos carbonílicos foram desenvolvidas nos últimos anos. A seguir serão discutidos alguns exemplos clássicos e mais recentes.

Em 1978 Hoffman descreveu o primeiro método de alilação assimétrica a partir da reação entre ésteres borônicos alílicos e aldeídos para formação dos álcoois homoalílicos correspondentes em ótimos rendimentos e excessos enantioméricos (HEROLD; HOFFMAN, 1978) (Esquema 26)

Esquema 26: Reação de alilação assimétrica de Hoffman

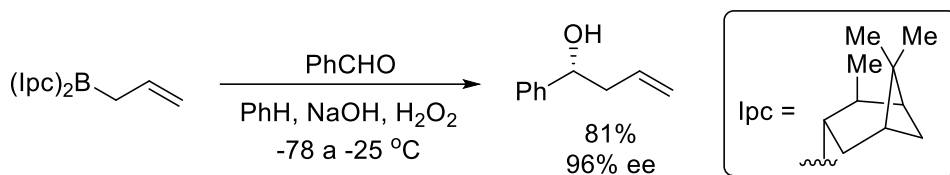


Fonte: Adaptado de HEROLD; HOFFMAN (2020)

Brown descreveu a síntese de álcoois homoalílicos quirais a partir da adição de um éster borônico quiral a compostos carbonílicos levando aos

produtos desejados em ótimos rendimentos e excelentes excessos enantioméricos. (BROWN; JADHAV, 1983) (Esquema 27).

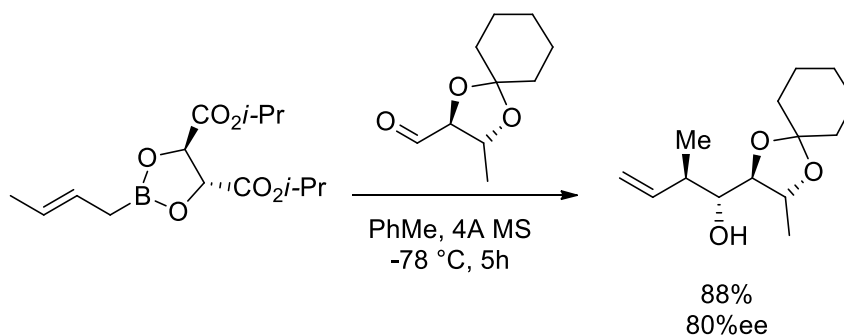
Esquema 27: Reação de alilação assimétrica desenvolvida por Brown



Fonte: Adaptado de BROWN; JADHAV (1983)

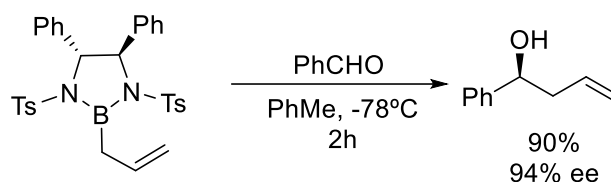
Um método clássico de alilação e crotilação foi desenvolvido por Roush e Halterman (1986) a partir da reação entre ésteres borônicos quirais derivados do (+)-DIT e aldeídos. Foram obtidos excelentes rendimentos e excessos enantioméricos empregando-se essa estratégia (ROUSH; HALTERMAN, 1986) (Esquema 28)

Esquema 28: Reação de crotilação a partir de ésteres borônicos derivados do (+)-DIT



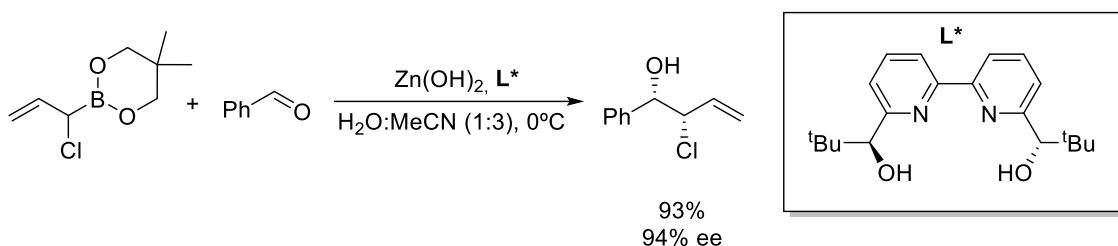
Fonte: Adaptado de ROUSH; HALTERMAN (1986)

Corey e colaboradores (1989) utilizaram compostos alílicos de boro quirais e vários aldeídos para levar aos álcoois homoalílicos correspondentes em ótimos rendimentos e excessos enantioméricos (COREY; *et al*, 1989)(Esquema 29).

Esquema 29: Reação de alilação de aldeídos utilizando compostos de boro quirais

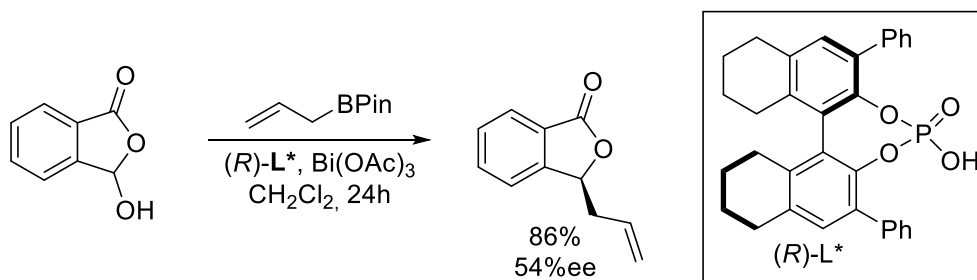
Fonte: Adaptado de COREY; *et al* (1989)

Kobayashi e colaboradores descreveram um método a partir da combinação entre hidróxido de zinco e um ligante quiral (**L***) na reação entre um éster borônico e diversos aldeídos. Os compostos desejados foram obtidos em ótimos rendimentos e excessos enantioméricos (KOBAYASHI; ENDO; UENO, 2011) (Esquema 30).

Esquema 30: Reação de alilação assimétrica mediada por zinco e uma base de Lewis quiral

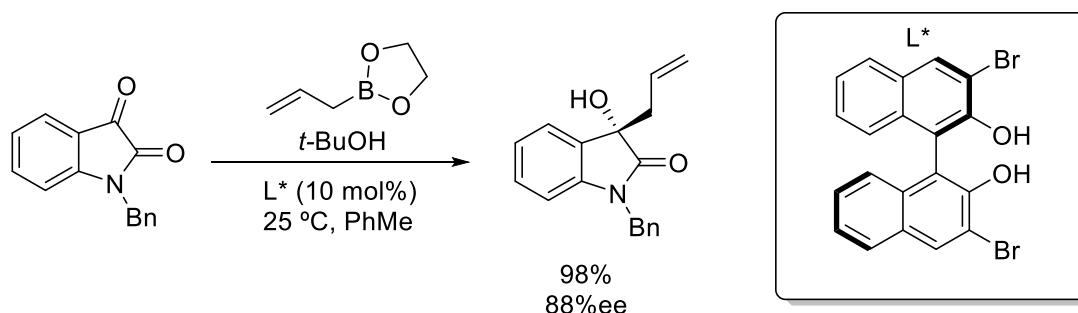
Fonte: Adaptado de KOBAYASHI; ENDO; UENO (2011)

Um sistema catalítico envolvendo um ácido fosfórico quiral e bismuto foi utilizado por Pan e colaboradores (2020) para a reação de alilação assimétrica de derivados de ftalatos utilizando o éster borônico alílico do pinacol. Os produtos desejados foram obtidos em ótimos rendimentos e em excessos enantioméricos moderados (PAN; *et al*, 2020) (Esquema 31).

Esquema 31: Reação de alilação assimétrica catalisada por ácidos fosfóricos quirais

Fonte: Adaptado de PAN; *et al* (2020)

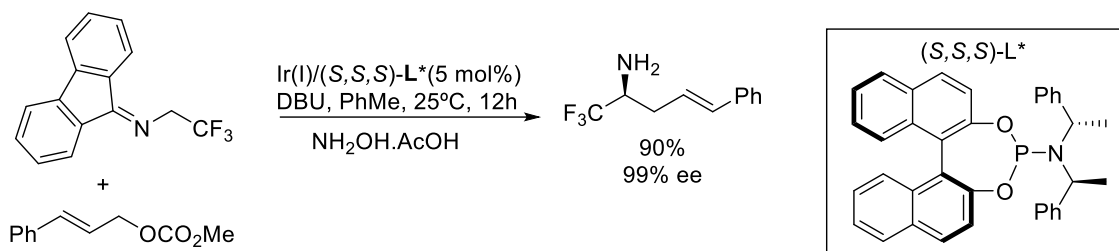
Braire e colaboradores descreveram a reação de alilação da isatina a partir de diferentes ésteres borônicos na presença de um ligante quiral derivado do 1,1'-bi(2-naftol) - (BINOL). Os produtos desejados foram obtidos em ótimos rendimentos e bons excessos enantiomérico (BRAIRE; *et al.*, 2020) (Esquema 32).

Esquema 32: Reação de alilação assimétrica catalisada por derivados do BINOL

Fonte: Adaptado de BRAIRE; *et al* (2019)

Mais recentemente Shen (2019) realizou a síntese de aminas homoalílicas de maneira assimétrica a partir de uma reação de alilação utilizando acetatos alílicos catalisada por uma base de Lewis quiral em cascata utilizando carbonatos alílicos e aminas substituídas (SHEN; *et al.*, 2019) (Esquema 33).

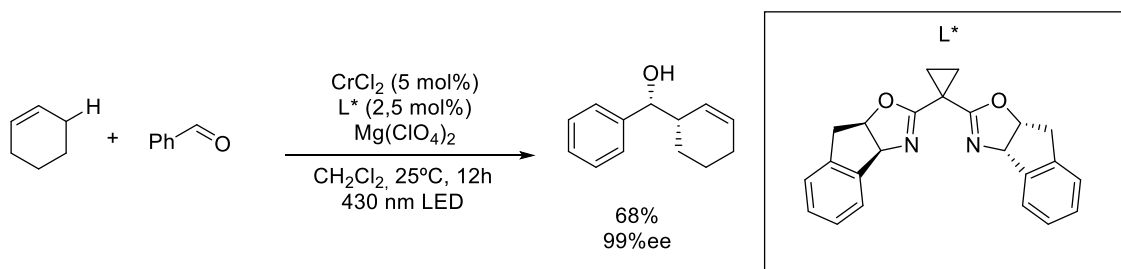
Esquema 33: Reação de alilação assimétrica empregando uma base de Lewis quiral como catalisador



Fonte: Adaptado de SHEN; *et al* (2019)

Kanai e colaboradores desenvolveram uma metodologia de alilação assimétrica utilizando o cloreto de cromo e um ligante quiral a partir de uma reação fotoredox. Os álcoois homoalílicos foram obtidos em bons rendimentos e excelentes excessos enantioméricos (MITSUNUMA; *et al.*, 2019) (Esquema 34).

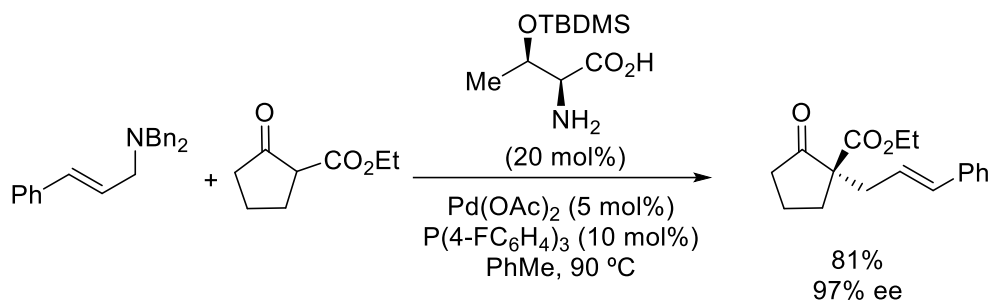
Esquema 34: Reação de alilação assimétrica a partir da utilização de cloreto de cromo e um ligante quiral.



Fonte: Adaptado de MITSUNUMA; *et al* (2019)

Recentemente, Tian e colaboradores desenvolveram um método eficiente para a alilação assimétrica de β-cetoésteres utilizando aminas alílicas como percussos. A reação foi catalisada por um sal de paládio e um derivado de aminoácido protegido com TBDMS e levou ao produto desejado em bons rendimentos e excelentes excessos enantioméricos (XU; ZHU; TIAN, 2019) (Esquema 35)

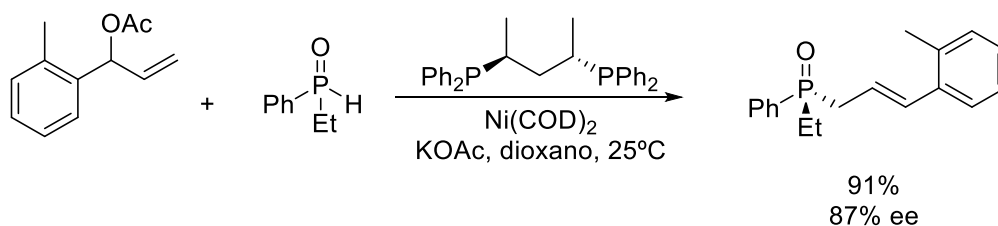
Esquema 35: Reação de alilação assimétrica utilizando um sistema catalítico de Pd com Aminoácidos



Fonte: Adaptado de XU; ZHU; TIAN (2019)

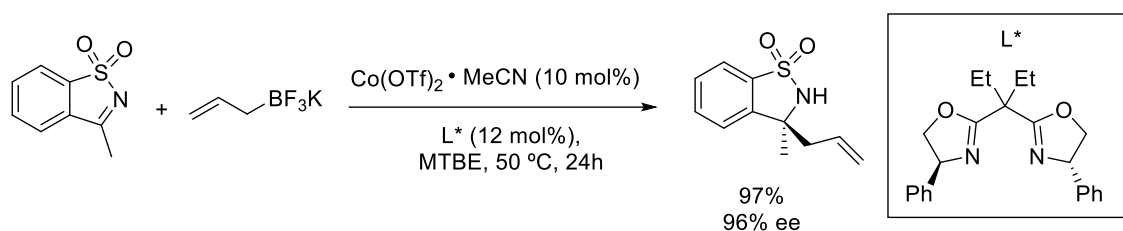
Liu descreveu uma reação de alilação assimétrica de óxidos de fosfina secundários catalisada por um complexo de níquel para a obtenção dos óxidos de fosfina terciários quirais correspondentes em rendimentos e excessos enantioméricos elevados (LIU; *et al.*, 2019) (Esquema 36)

Esquema 36: Reação de alilação assimétrica de óxidos de fosfina secundários catalisada por níquel.



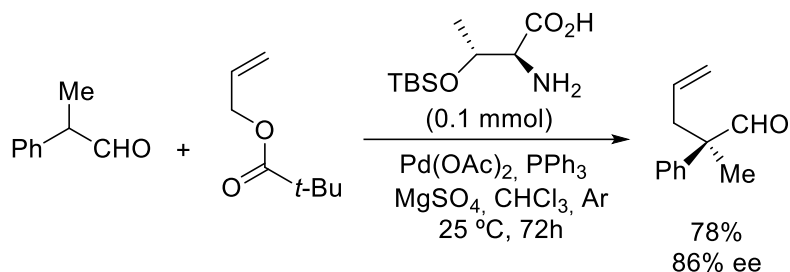
Fonte: Adaptado de LIU; *et al* (2019)

Yang e colaboradores desenvolveram uma reação de adição enantiosseletiva do aliltrifluoroborato de potássio a sulfonamidas insaturadas catalisada pelo triflato de cobalto e catalisadores um ligante quiral. As sulfonamidas quirais correspondentes foram obtidas em rendimentos e excessos enantioméricos elevados (WU; *et al.*, 2018) (Esquema 37).

Esquema 37: Reação de alilação assimétrica de sulfonamidas insaturadas

Fonte: Adaptado de WU; *et al* (2018)

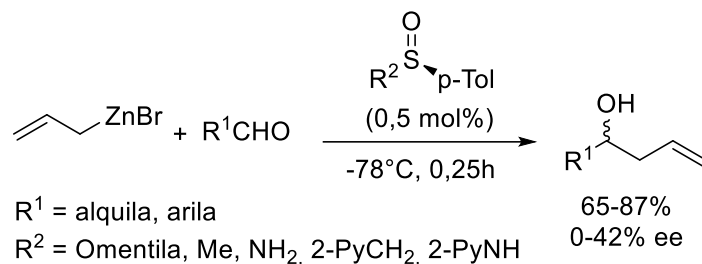
Um método interessante de alilação foi desenvolvido por Hara e colaboradores a partir da utilização de aldeídos α -substituídos e um éster alílico. A reação ocorreu sob um combinado de dois sistemas catalíticos: um complexo aquiral de paládio e um aminoácido primário quiral. Os aldeídos substituídos quirais foram obtidos em bons rendimentos e enantiosseletividades (YOSHIDA; *et al.*, 2013) (Esquema 38)

Esquema 38: Reação de alilação assimétrica de aldeídos por ésteres alílicos

Fonte: Adaptado de YOSHIDA; *et al* (2013)

O nosso grupo de pesquisa também possui experiência no desenvolvimento de métodos de alilação assimétrica. Melo e colaboradores desenvolveram um método baseado na reação entre um reagente de alilzinco e aldeídos promovido por diferentes compostos de enxofre quirais. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos, no entanto, em baixos excessos enantioméricos (MELO; *et al*, 2006) (Esquema 39)

Esquema 39: Reação de alilação assimétrica de aldeídos utilizando alilzinco catalisada por compostos de enxofre quirais



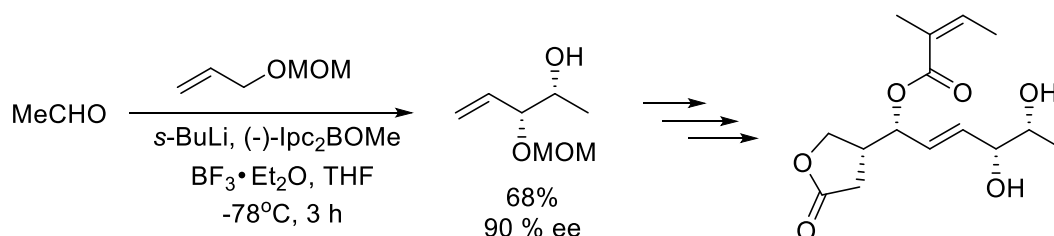
Fonte: Adaptado de MELO; *et al* (2006)

1.7 APLICAÇÃO NA SÍNTESE DE PRODUTOS NATURAIS

Como observado, diversas reações de alilação assimétricas levam aos produtos desejados em elevados excessos enantioméricos. Esse fato motivou a aplicação dessa estratégia na síntese de diversos produtos naturais.

Yadav e colaboradores descreveram a primeira síntese estereosseletiva de γ -lactonas de modo estereosseletivo onde uma das etapas consistiu em uma reação de alilação assimétrica de um aldeído empregando compostos de boro alílicos formados *in situ*. O álcool homoalílico desejado foi obtido em bom rendimento e elevado excesso enantiomérico (YADAV; *et al.*, 2015) (Esquema 40).

Esquema 40: Reação de alilação assimétrica na síntese total de uma γ -lactona

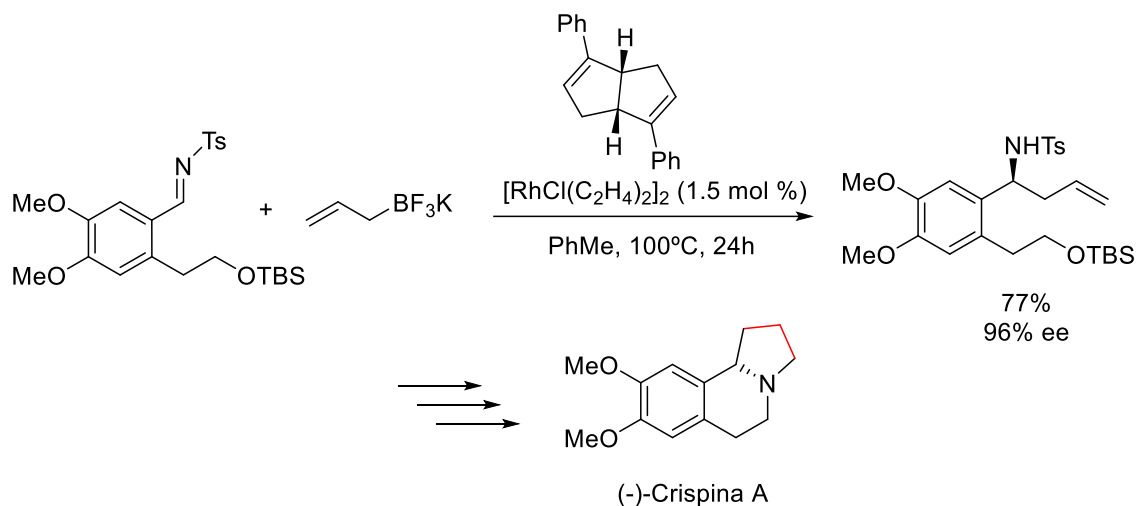


Fonte: Adaptado de YADAV; *et al* (2015)

Chiang e colaboradores utilizaram um método de alilação assimétrica na síntese total da (-)-crispina A, um alcalóide que possui atividade biológica contra

uma variedade de tumores, a partir do alitrifluoroborato de potássio envolvendo catálise por um complexo de ródio e um ligante quirais. A amina homoalílica correspondente foi obtida em bom rendimento e excelente excesso enantiomérico (CHIANG; *et al*, 2018) (Esquema 41)

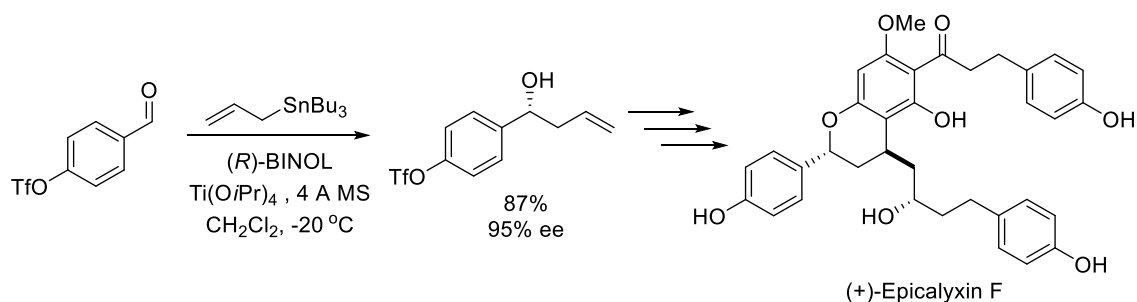
Esquema 41: Reação de alilação assimétrica na síntese da (-)-crispina



Fonte: Adaptado de CHIANG; *et al* (2018)

A alilação de aldeídos utilizando alilestananas foi utilizada por Tian e colaboradores na etapa chave para a síntese da (+)-Epicalyxin F, um produto natural que apresentou boa atividade antitumoral para carcinomas e fibrosarcomas (TIAN, 2007) (Esquema 42)

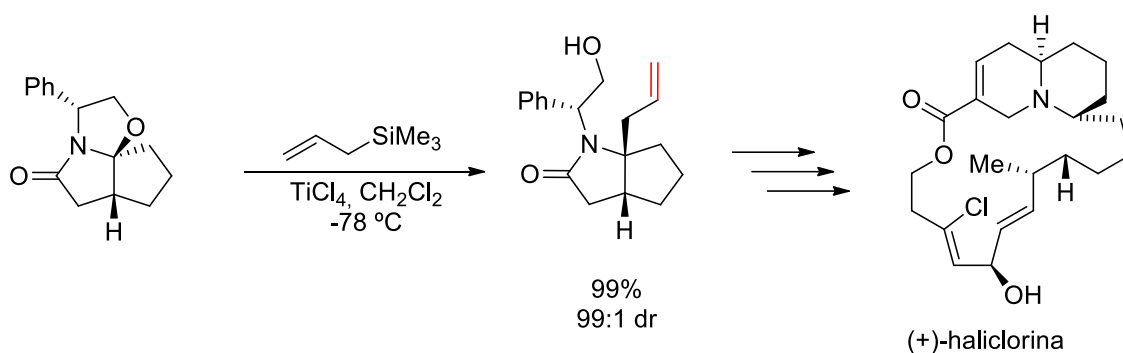
Esquema 42: Reação de alilação assimétrica na síntese da (+)-Epicalyxin F



Fonte: Adaptado de TIAN (2007)

A reação de alilação de uma lactama bicíclica a partir da utilização de um composto alílico de silício levou ao produto desejado em bom rendimento e elevada diastereosseletividade. O intermediário obtido foi posteriormente utilizado na síntese total da (+)-haliclorina, um produto natural com atividade vasodilatadora (LEE, 2020) (Esquema 43)

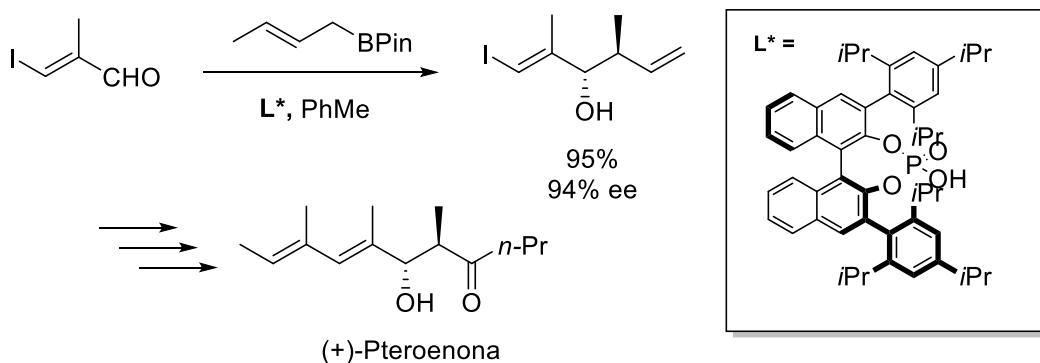
Esquema 43: Reação de alilação assimétrica na síntese total da (+)-haliclorina



Fonte: Adaptado de LEE (2020)

Koukal e colaboradores utilizaram uma reação de alilação assimétrica em uma etapa-chave para a síntese da (+)-pteroenona, um metabólito de defesa de animais marinhos. A estratégia foi baseada na reação de adição de diferentes compostos de boro alílicos a aldeídos (KOUKAL; *et al*, 2016) (Esquema 44)

Esquema 44: Reação de alilação assimétrica na síntese total da (+)-pteroenona



Fonte: Adaptado de KOUKAL; *et al* (2016)

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL:

O objetivo geral desse trabalho foi o desenvolvimento de uma nova metodologia para a reação de alilação assimétrica de aldeídos a partir da utilização de ésteres borônicos como agentes de alilação e compostos de enxofre como catalisadores quirais em um mecanismo via base de Lewis.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Sintetizar compostos de enxofre quirais;
- Sintetizar compostos alílicos de boro;
- Desenvolver uma metodologia para a alilação assimétrica de aldeídos a partir da utilização de reagentes de boro empregando compostos de enxofre quirais como catalisadores;
- Determinar as melhores condições reacionais como efeitos de solvente, quantidade do catalisador, temperatura e tempo reacional;
- Determinar o excesso enantiomérico e a configuração absoluta dos compostos obtidos mediante de análises de HPLC e GC quiral e rotação ótica;
- Caracterizar os compostos sintetizados por meio de RMN ^1H , ^{13}C , ^{11}B e ^{19}F .

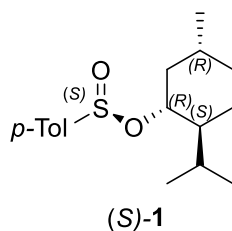
2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 SÍNTESE DO LIGANTE

A utilização de catálise básica em reações assimétricas é reconhecidamente um método eficiente para a preparação de moléculas de modo enantiosseletivo e, nesse contexto, os reagentes de enxofre como os sulfóxidos e os sulfinatos são bastante utilizados como indutores assimétricos (CARREÑO, 1995; WOJACZYŃSKA; WOJACZYŃSKI, 2020).

O composto de enxofre quiral idealizado para o desenvolvimento do método foi o (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-mentil-(*S*)-*p*-toluenosulfinato, (*S*)-**1** o qual, apesar de ser comercialmente disponível, tem o seu custo muito elevado (R\$ 1.700,00 / 10g) (Figura 4).

Figura 4: Estrutura do (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-mentil-(*S*)-*p*-toluenosulfinato, (*S*)-**1**



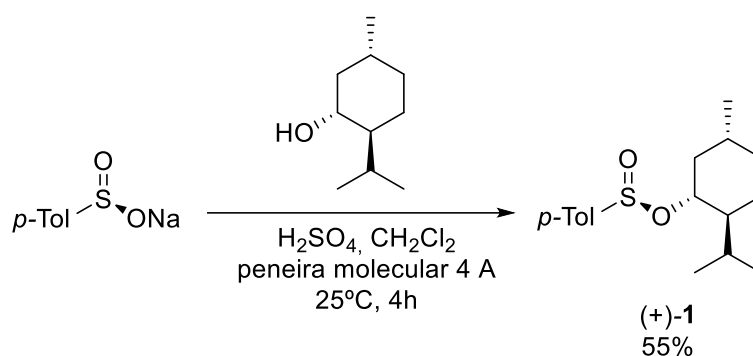
Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

Os sulfinatos assim como os sulfóxidos têm em sua estrutura um par de elétrons livres que dão a esses compostos uma estrutura tetraédrica e lhe conferem uma configuração estável (METZNER; THUILLIER,1995).

Para a síntese do composto (*S*)-**1** foi necessária a utilização do ácido *p*-tolueno sulfínico (*p*-TolSO₂Na) como material de partida. Esse composto é comercializado na forma de cristais hidratados (*p*-TolSO₂Na x H₂O) sendo necessária a secagem prévia sob alto vácuo (5 mmHg, 50 °C durante 2 h) para levar ao sal anidro na forma de um pó amorfo.

O *p*-TolSO₂Na foi então submetido a reação com o (-)-mentol em CH₂Cl₂ e H₂SO₄ na presença de peneira molecular 4Å, sob atmosfera aberta e à temperatura ambiente durante 4 h a partir da metodologia desenvolvida por nosso grupo de pesquisa baseado no trabalho desenvolvido por Tranquilino e colaboradores (2017) (Esquema 45).

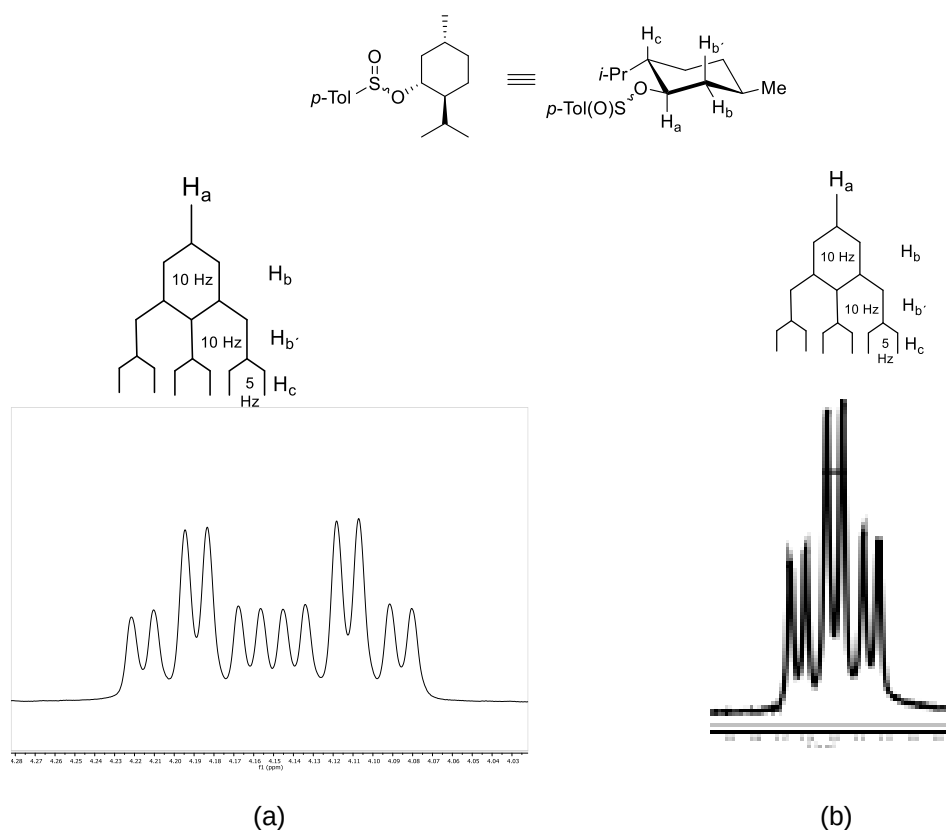
Esquema 45: Síntese (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-mentil-(*S*)-*p*-toluenosulfinato



Fonte: Adaptado de TRANQUILINO; *et al* (2017)

Utilizando essa estratégia o produto desejado (*S*)-**1** foi obtido em um rendimento de 55% na forma de uma mistura de diastereoisômeros após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel empregando-se uma mistura de solventes hexano:AcOEt (99:1) como eluente. A presença dos dois diastereoisômeros foi confirmada por meio do espectro de RMN ¹H da amostra em que o sinal correspondente ao H_a apareceria na forma de um único tripleto de dubletos com valor de integral para dois prótons. No entanto, como pode ser observado o sinal aparece duplicado indicando a formação dos dois diastereoisômeros. Na Figura 5 é mostrada a comparação da ampliação do sinal referente a H_a obtido de acordo com o Esquema 45 e da literatura (HAJIPOURA; FALAHATI; RUOHO, 2006) .

Figura 5: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) (ampliação) do composto **1** da região entre δ 4,22 e 4,08, referente ao sinal do próton H_a : (a) para a mistura de diastereoisômeros obtida de acordo com o Esquema 45 ; (b) do espectro disponível na literatura

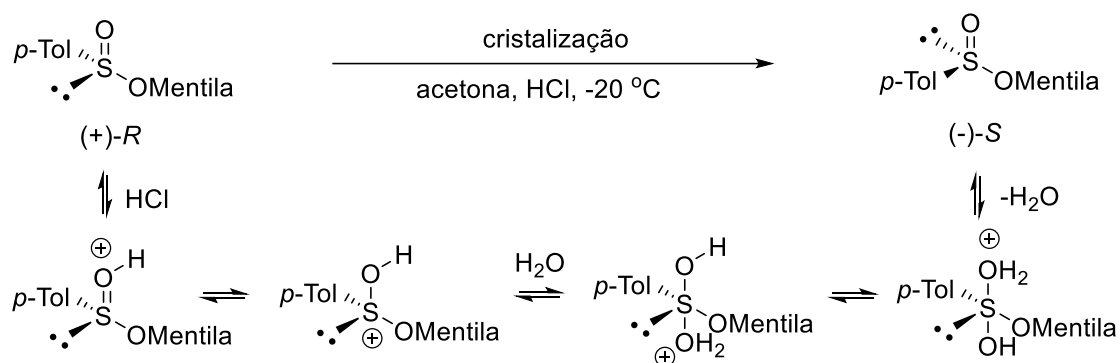


(a)

(b)

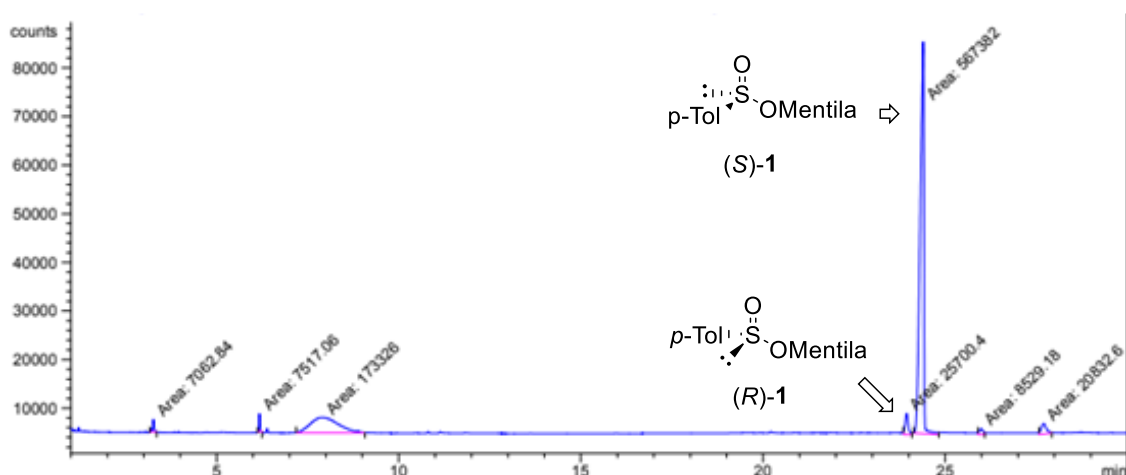
Fonte: Adaptado de HAJIPOURA; *et al* (2006)

A mistura diastereoisomérica obtida foi então submetida ao tratamento em meio ácido à baixa temperatura de acordo com procedimento já descrito na literatura (MIOSKOWSKI; SOLLADIÉ, 1980). A estratégia para a obtenção do diastereoisômero (*S*)-**1** foi realizada a partir da epimerização dos dois isômeros em meio ácido sendo que o equilíbrio é deslocado no sentido do isômero menos solúvel o (–)-mentil-(*S*)-*p*-toluenosulfinato [(–)-*S*] (Esquema 46).

Esquema 46: Isomerização do diastereoisômero (*R*)-1 para o composto (*S*)-1

Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

A determinação da proporção diastereoisomérica do produto recristalizado foi realizada através da análise de GC. Na **Figura 6** é mostrado o cromatograma obtido após sucessivas recristalizações, onde pode ser observada no cromatograma a presença dos dois diastereoisômeros, sendo o desejado, (*S*)-1 obtido em maior proporção. No caso o excesso diastereomérico obtido após a cristalização foi de 95%.

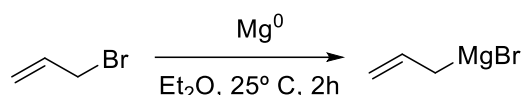
Figura 6: Cromatograma obtido para o composto (*S*)-1 após sucessivas recristalizações.

Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

3.2 SÍNTESE DOS COMPOSTOS DE BORO ALÍLICOS

O éster borônico alílico do pinacol é comercialmente disponível, porém também possui um custo elevado (R\$ 300,00 / 1g) sendo assim a sua síntese se fez necessária. Desse modo, o brometo de alila foi tratado com magnésio ativado em Et₂O para levar ao reagente de Grignard correspondente. Esse procedimento precisa ser realizado a partir da adição lenta do haleto, para manter a temperatura da reação abaixo do ponto de ebulição do solvente utilizado. Geralmente, reagentes de Grignard podem ser preparados empregando-se Et₂O ou THF como solvente. A utilização de THF permite a utilização de temperaturas mais elevadas na reação, no entanto, para a preparação do brometo de alilmagnésio a utilização de temperaturas elevadas (>40 °C) ou a mudança do solvente para o THF leva ao 1,5-hexadieno indesejado através de uma reação de acoplamento de Wurtz (MAZEROLLES; BOUSSAGUET; HUC, 1999) (Esquema 47).

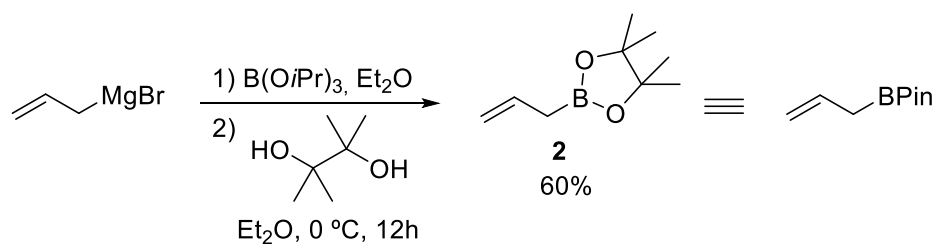
Esquema 47: Síntese de preparação do brometo de alilmagnésio



Fonte: Adaptado de MAZEROLLES; BOUSSAGUET; HUC (1999)

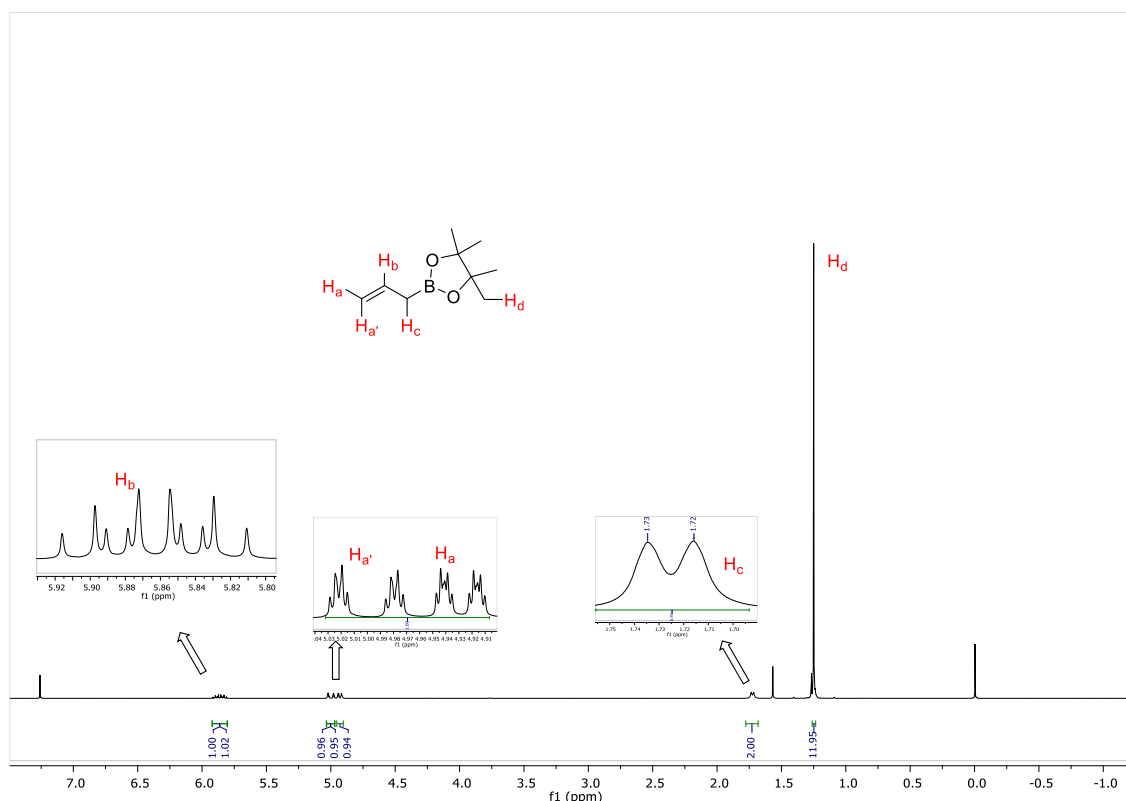
O rendimento da reação não foi calculado e o reagente organometálico resultante foi então lentamente adicionado a uma solução de B(O*i*Pr)₃ em Et₂O à 0 °C. A mistura reacional foi mantida sob agitação e posteriormente foi adicionado pinacol para levar ao éster borônico correspondente **2** após 12 h de reação (Esquema 48).

Esquema 48: preparação do composto **2** para utilização em reações de alilação.



Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

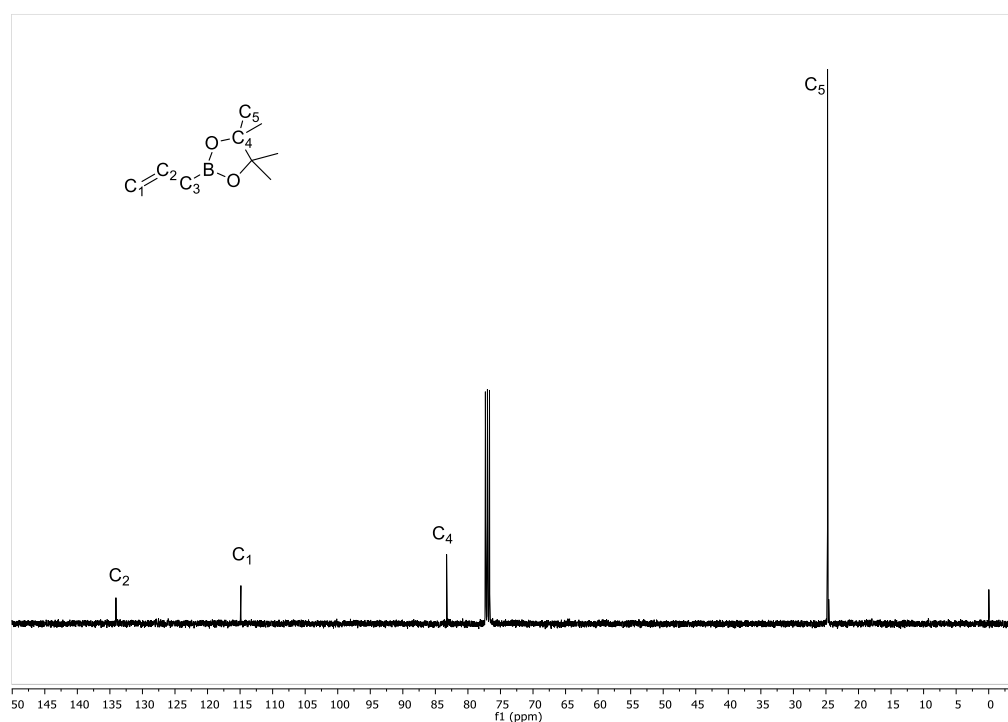
A caracterização do composto **2** foi realizada inicialmente através de RMN ^1H onde pode-se observar um duplo duplo triplete em δ 5,86 com $J= 17,1, 9,8$ e $7,4$ Hz, atribuído ao próton H_b , um duplo quarteto em δ 5,03-4,97 atribuído ao próton $\text{H}_{a'}$ com $J= 16,9$, um duplo multipletto em δ 4,95-4,91 com $J= 10$ Hz referente ao próton H_a e um dupletto alargado em δ 1,72 com $J= 7,4$ Hz, atribuído ao próton H_c . Finalmente, pode-se também observar um simpleto em δ 1,25 atribuído ao próton H_d (Figura 7). Os dados obtidos a partir do espectro de RMN ^1H estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (BRAIRE; *et al.*, 2020)

Figura 7: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **2**

Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

No espectro de RMN de ^{13}C para o composto **2** pode-se observar em δ 134,0 o sinal que referente ao C1 e em δ 114,8 o sinal referente ao C2. O sinal do carbono C3 não pôde ser observado devido ao efeito quadrupolar do boro. O átomo de boro magneticamente ativo apresenta um número de spin nuclear igual a $3/2$, o que caracteriza uma distribuição de carga assimétrica, onde o núcleo não sofre uma interação uniforme com o campo magnético gerando assim um momento de quadrupolo Q . Os núcleos com número de spin $I = 1/2$, por exemplo o átomo de hidrogênio, possui uma distribuição de carga simétrica e a interação com o campo magnético independe da direção. Esse efeito que já foi identificado e descrito em trabalho do grupo (OLIVEIRA, *et al.*, 2009). Finalmente, em δ 83,2 pode-se observar o sinal referente ao C4 e em δ 24,7 o sinal referente a C5 (Figura 8).

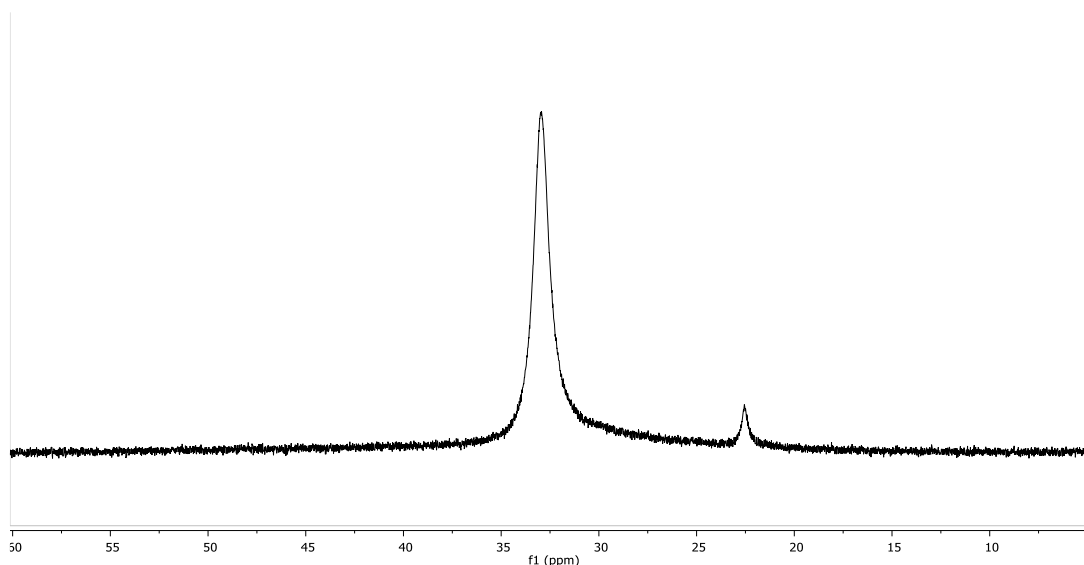
Figura 8: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **2**



Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

O composto **2** também foi caracterizado através de RMN de ^{11}B onde pôde-se observar um simpleto em δ 33, correspondente ao átomo de boro presente na molécula. Esses dados estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (BOSE; *et al*, 2016) (Figura 9)

Figura 9: Espectro de RMN ^{11}B (128 MHz, CDCl_3) do composto **2**



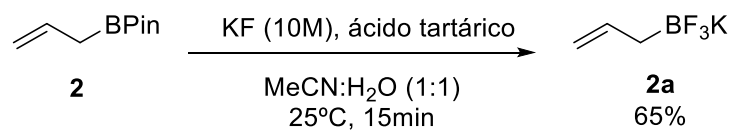
Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

3.3 REAÇÃO DE ALILAÇÃO

Para o estudo da reação de alilação assimétrica de aldeídos foram escolhidos como compostos-modelo o éster borônico alílico do pinacol, **2** e o 4-metóxi-benzaldeído, **3** em uma reação catalisada pelo (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-mentil-(*S*)-*p*-toluenosulfonato, (*S*)-**1**.

Inicialmente houve a necessidade da preparação do álcool homoalílico correspondente na forma de uma amostra racêmica com objetivo de ajudar a identificar um eventual excesso enantiomérico para as demais amostras. Para isso foi utilizado um método descrito por nosso grupo de pesquisa [Barbosa (2012)] baseado na reação do aliltrifluoroborato de potássio com um aldeído apropriado na presença do éter de coroa 18-C-6 como catalisador.

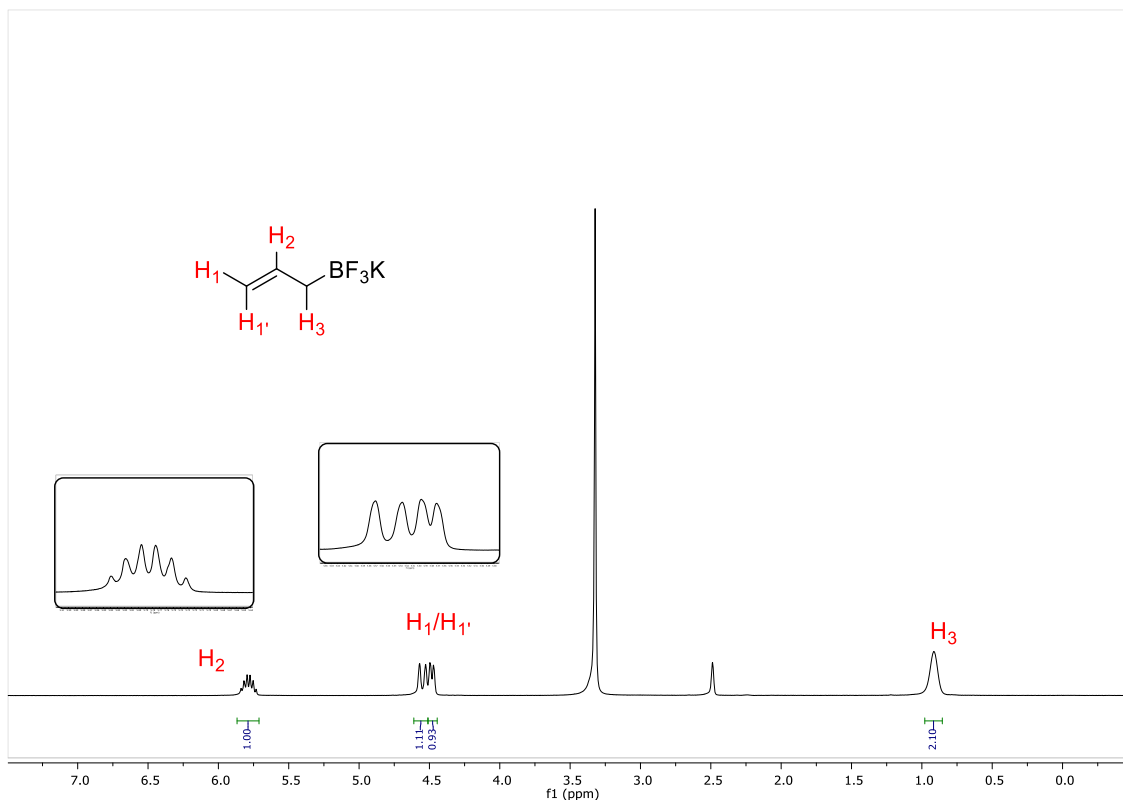
Desse modo, o reagente necessário para a síntese, o aliltrifluoroborato de potássio **2a**, foi preparado a partir do tratamento do éster borônico alílico **2** com uma solução de KF e ácido tartárico empregando como solvente uma mistura de MeCN e água (1:1). Utilizando esse procedimento, o aliltrifluoroborato de potássio **2a** foi obtido em um rendimento de 65% na forma de um sólido cristalino branco (LENNOX-JONES, 2012) (Esquema 49).

Esquema 49: Síntese do alitrifluoroborato de potássio, **2a**

Fonte: Adaptado de LENNOX-JONES (2012)

O composto **2a** teve a sua caracterização realizada através de RMN ^1H . No espectro de RMN ^1H pode-se identificar um multipeto em δ 5,84-5,72 atribuído ao hidrogênio H_2 , um duplete em δ 4,58 com $J = 18$ Hz e outro duplete em δ 4,47 com $J = 10$ Hz, atribuídos ao $\text{H}_{1'}$ e H_1 , respectivamente. Finalmente, o sinal em dos hidrogênios H_3 podem ser observados em δ 0,92 na forma de um simpleto (Figura 10).

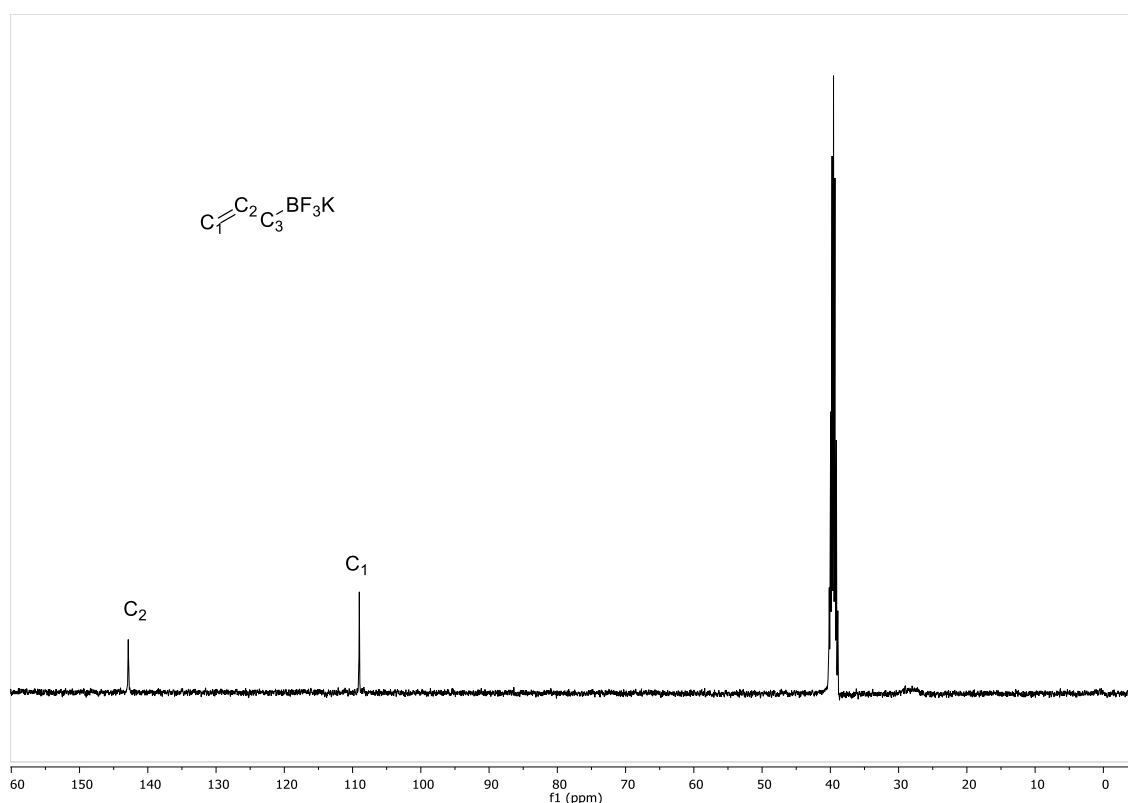
Figura 10: Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2a**



Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

Analisando do espectro de RMN ^{13}C para o composto **2a** pode-se observar os sinais equivalentes aos carbonos da estrutura proposta. Em δ 142,7 pode-se observar o sinal de C_2 e em δ 109 o sinal do carbono C_1 . Novamente, devido ao efeito quadrupolar do átomo de boro, o sinal referente à C_3 não pôde ser observado (Figura 11).

Figura 11: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **2a**

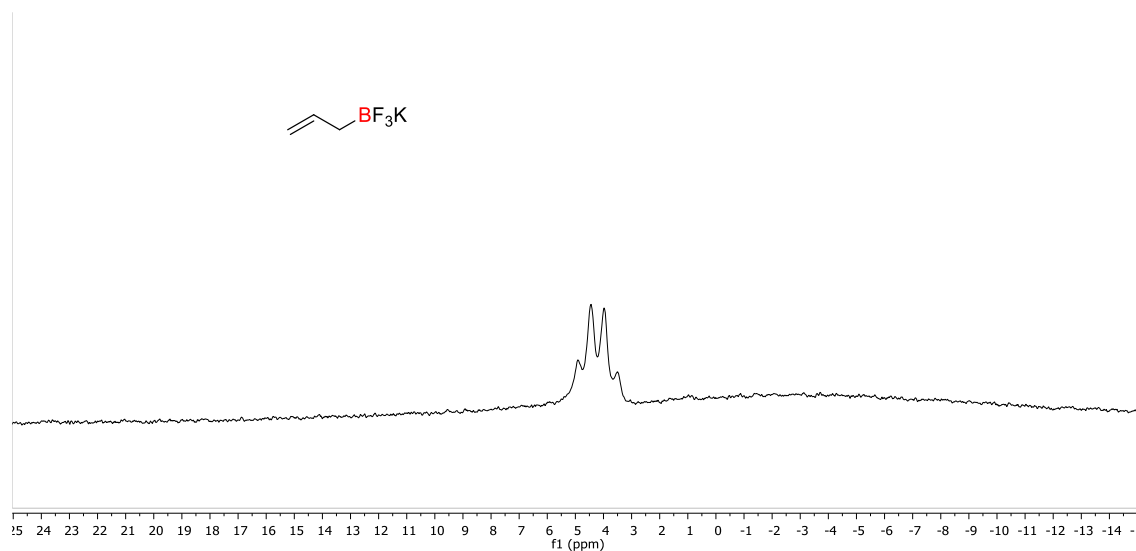


Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

Comumente, nos espectros de RMN de ^{11}B , as constantes de acoplamento $^{11}\text{B-X}$, não podem ser observadas devido a um alargamento de linha, também relacionado a rápida relaxação associada ao efeito quadrupolar do átomo de boro. Os spins de ^{11}B e ^{19}F são, respectivamente, $3/2$ e $1/2$, sendo o número de linhas dado pela expressão $2nI+1$, onde n é o número de núcleos vizinhos, I é o número de spin. Desse modo, o espectro de RMN ^{11}B para o composto **2a** deveria apresentar um quarteto. A partir da análise do espectro de RMN ^{11}B pode-se observar um quarteto em δ 4,37 com $J = 60$ Hz,

correspondente ao acoplamento com os três átomos de flúor presentes na estrutura proposta (Figura 12)

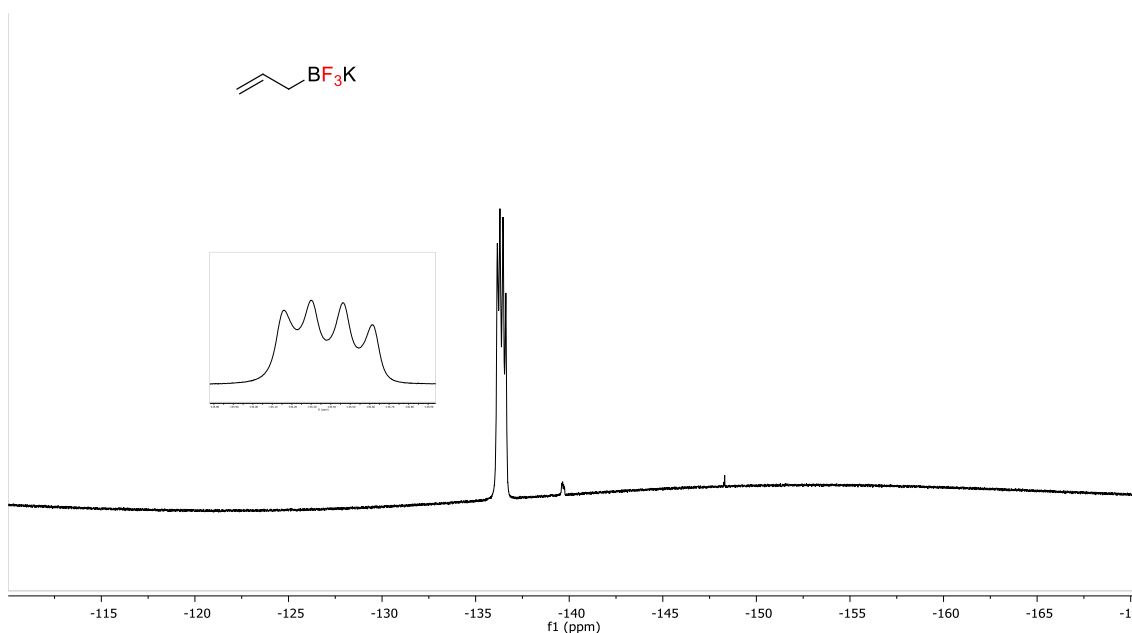
Figura 12: Espectro de RMN de ^{11}B (128 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2a**



Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

O espectro de RMN ^{19}F obtido para o composto **2a** encontra-se descrito na Figura 13 na forma de um quarteto em δ -136. A multiplicidade corresponde ao acoplamento entre os três núcleos de flúor com o núcleo de boro vizinho (Figura 13).

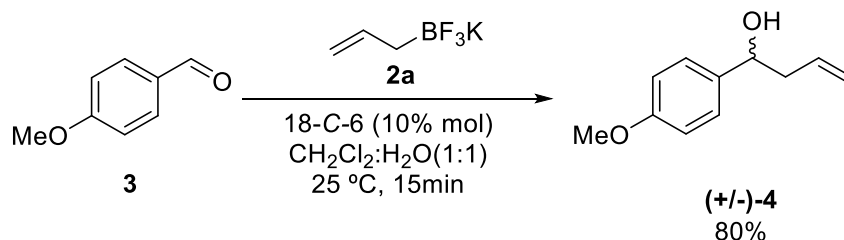
Figura 13: Espectro de RMN de ^{19}F (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2a**



Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

Com a obtenção do material de partida necessário, a reação do composto **2a** com o 4-metóxi-benzaldeído **3**, obtido comercialmente, foi realizada utilizando-se uma quantidade catalítica de 18-C-6 (10% mol). O álcool homoalílico correspondente ($\pm$)-**4** foi obtido na forma de um óleo incolor em um rendimento de 80% (Esquema 50).

Esquema 50: Síntese do álcool homoalílico racêmico ($\pm$)-**4**

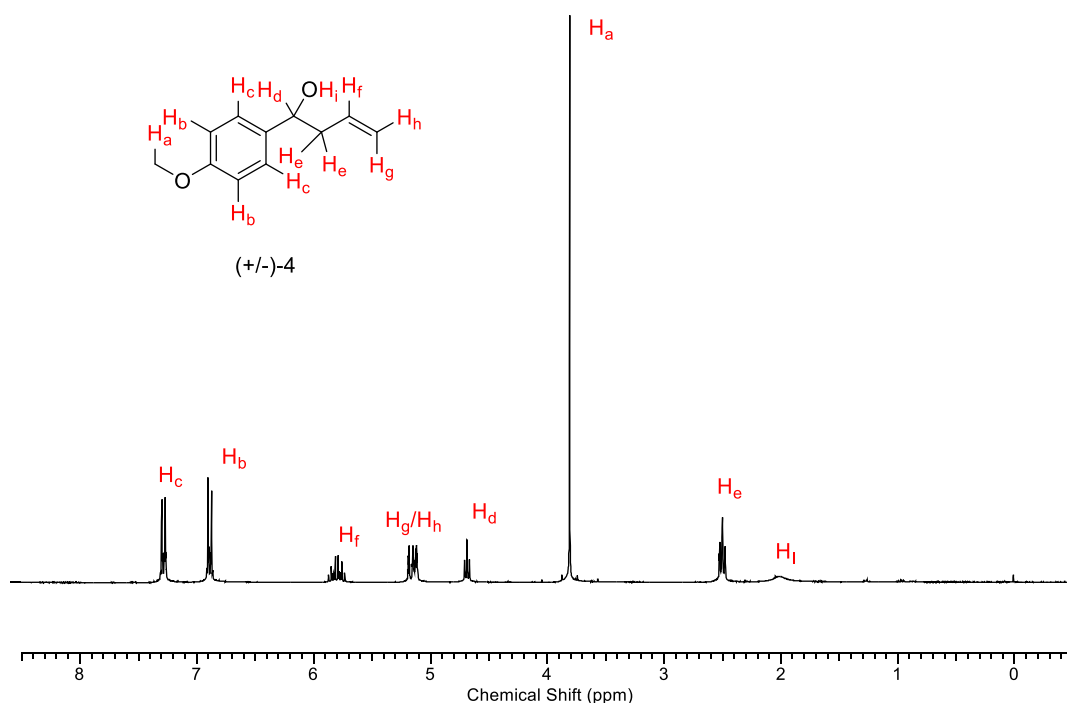


Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

O composto ($\pm$)-**4** foi caracterizado através de RMN ^1H , onde pôde-se observar todos os sinais correspondentes à estrutura proposta. Em δ 7,28 e 6,88

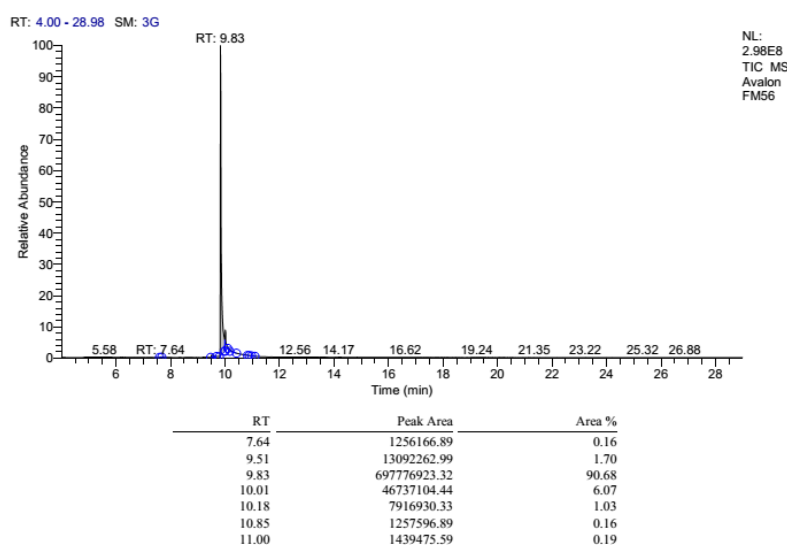
podem ser observados dois dupletos na região dos prótons aromáticos correspondentes aos prótons H_c e H_b , respectivamente, com $J = 12$ Hz. Em δ 5,88-5,72 pode ser observado um multipletto referente à H_f e em δ 5,20-5,10 um multipletto com valor de integral correspondente aos prótons H_g e H_h . O tripeto em δ 4,69 com valor de $J = 8$ Hz foi atribuído à H_d e o outro tripeto em δ 2,50 com $J = 8$ Hz atribuído à H_e . Finalmente, o simpleto em δ 3,81 foi atribuído aos prótons H_a e o sinal alargado em δ 2,0 foi atribuído à H_i (Figura 14).

Figura 14: Espectro de RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) do composto (+/-)-4



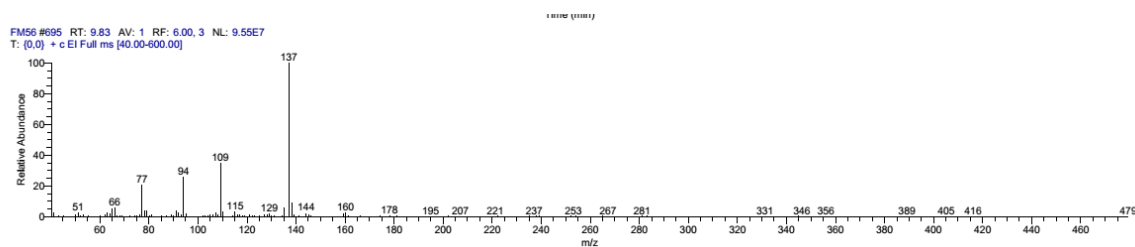
Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

O álcool homoalílico racêmico ($\pm$)-4 foi também submetido à análise de GC-MS para confirmação estrutural. Na Figura 15 é mostrado o cromatograma obtido para a reação onde pode-se observar a presença de apenas um sinal, com tempo de retenção 9.83 min.

Figura 15: Cromatograma obtido para o composto ($\pm$)-4

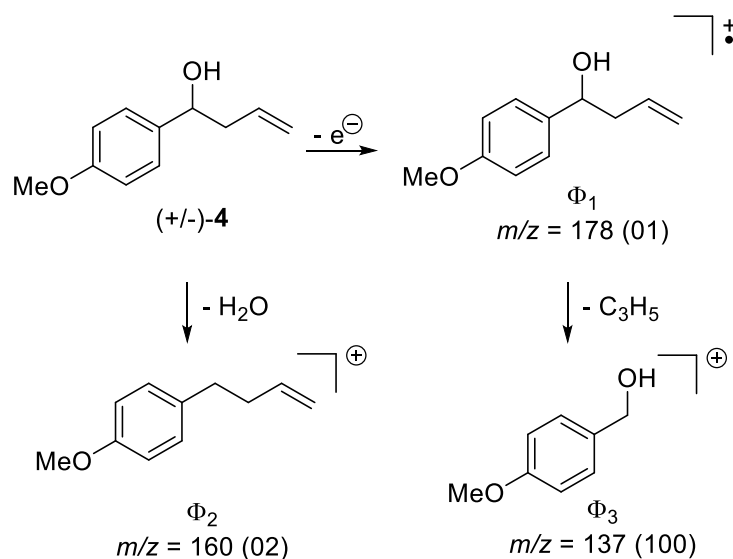
Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

Na Figura 16 é apresentado o espectro de massas obtido para o composto ($\pm$)-4 onde pode-se observar o pico do íon molecular com relação massa-carga (m/z) de 178, correspondente a fórmula condensada ($C_{11}H_{14}O_2$). O íon fragmento referente a perda de água Φ_1 (m/z 160), o íon do pico de base Φ_2 (m/z 137) e o pico para cátion fenila (m/z 77) também podem ser observados.

Figura 16: Espectro de massas (m/z , IE) obtido para o composto ($\pm$)-4

Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

O provável padrão de fragmentação observado para o composto ($\pm$)-4 é mostrado no Esquema 51.

Esquema 51: Possíveis fragmentações (m/z) para o composto ($\pm$)-4

Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

O álcool homoalílico racêmico ($\pm$)-4 foi então submetido a uma análise por cromatografia gasosa, a qual apresenta diversas vantagens como a velocidade de análise, facilidade de operação e resultados quantitativos. No entanto, a técnica possui a desvantagem de ser limitada a compostos termicamente estáveis e voláteis.

A análise da mistura racêmica foi realizada utilizando uma coluna quiral HP-10B, a qual possui como fase estacionária β -ciclodextrina (20%). A amostra foi submetida à análise através de GC empregando-se diferentes condições de análise na tentativa de obter a melhor separação possível entre os enantiômeros formados. Desse modo, diferentes condições foram testadas e algumas encontram-se descritas na Tabela 1.

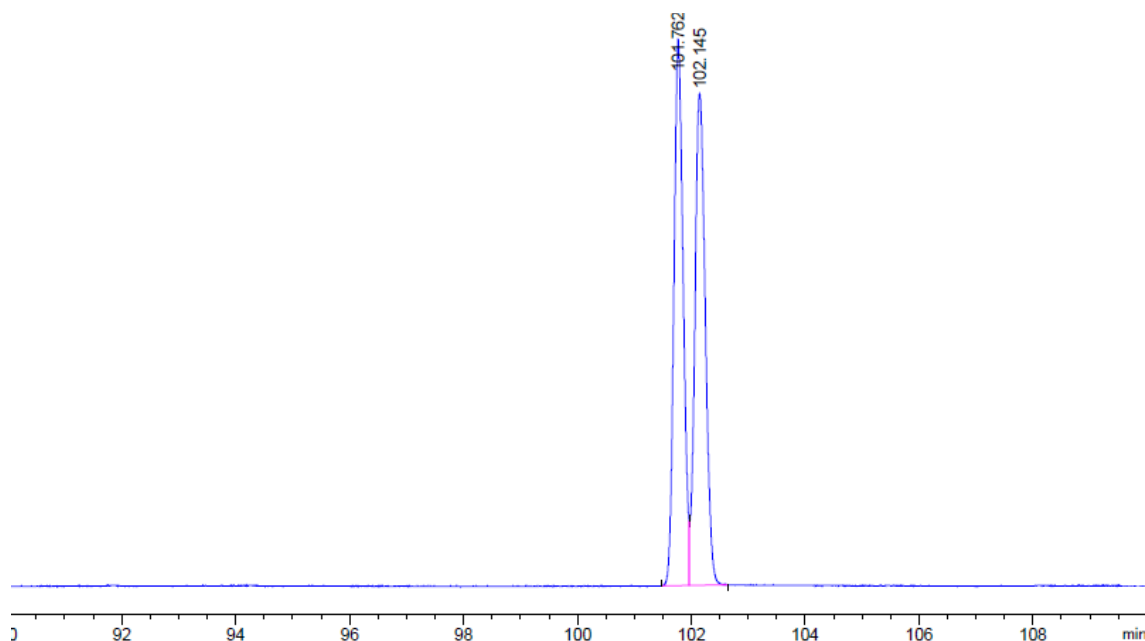
Tabela 1: Condições de análise do álcool ($\pm$)-**4** por cromatografia gasosa empregando-se uma coluna quirál β -ciclodextrina (20%).

	Temperatura inicial (°C)	Velocidade de aquecimento(°C/min)	Temperatura final (°C)	Tempo de retenção (min)
1	80	-	80	-
2	120	-	120	-
3	150	-	150	-
4	60	1	210	101 e 102
5	60	3	210	-
6	60	5	210	-
7	60	10	210	-

Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

De acordo com a Tabela 1, a melhor separação entre os enantiômeros foi observada quando a amostra foi submetida uma temperatura inicial de 60 °C a uma velocidade de aquecimento de 1 °C /minuto até uma temperatura final de 210 °C. Empregando-se essas condições pôde-se observar a presença dos dois enantiômeros em tempos de retenção de 101,7 e 102,1 minutos (Figura 17)

Figura 17: Cromatograma obtido para o álcool homoalílico ($\pm$)-**4** de acordo com a Tabela 1.



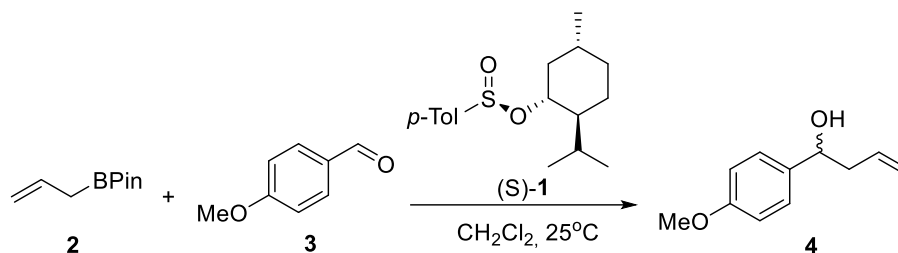
Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

3.4 REAÇÕES DE ALILAÇÃO ASSIMÉTRICAS

Com os materiais de partida sintetizados assim como o álcool homoalílico racêmico, foram iniciados os estudos para determinar as melhores condições reacionais para a reação de alilação assimétrica. Os reagentes escolhidos para otimização foram o 4-metoxibenzaldeído, **3** e o éster borônico **2** em concentração equimolar de 0,2 mmol na presença do ligante quiral, o (-)-mentil-(S)-*p*-toluenosulfonato, (S)-**1**.

Inicialmente, foi analisado o efeito da quantidade de catalisador para promover a reação. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 2.

Tabela 2: Otimização da quantidade de catalisador (S)-**1** na reação de alilação assimétrica^a



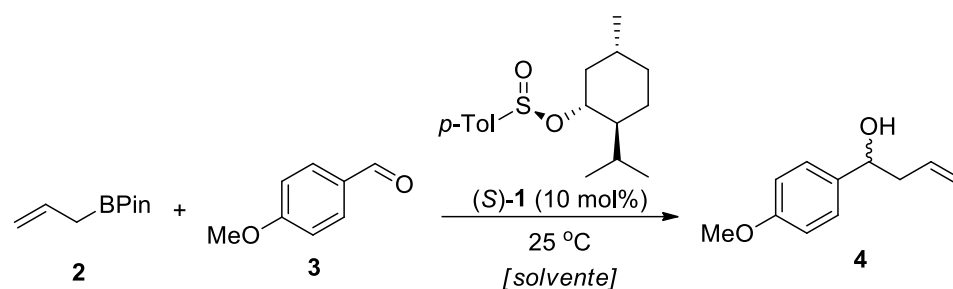
	(S)- 1 (%mol)	Tempo (h)	4 (%) ^b	ee (%) ^c
1	0	10	5	0
2	5	10	24	0
3	15	10	26	0
4	30	10	20	0

^a[*Reagentes e Condições*]: As reações foram realizadas utilizando **2** (0,2 mmol) e **3** (0,2 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) durante 10 h empregando-se a quantidade de catalisador indicada; ^bconversão determinada através de cromatografia gasosa; ^cexcesso enantiomérico determinado através de cromatografia gasosa empregando-se a coluna HP-10B [β -ciclodextrina (20%)]

Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

De acordo com a Tabela 2 observou-se que quando o ligante (S)-**1** não foi utilizado, foi observada uma conversão ao produto desejado **4** de apenas 5% (Tabela 2, entrada 1). Quando uma quantidade de 5 mol% do ligante (S)-**1** foi utilizada, observou-se um pequeno aumento na conversão, no entanto, não foi observado excesso enantiomérico (Tabela 2, entrada 2). O aumento da quantidade de ligante para 15 e 30 mol% também levou à baixas conversões e nenhum excesso enantiomérico foi observado (Tabela 2, entradas 3 e 4).

Uma vez que o diclorometano não é um solvente comumente utilizado para a formação de estados de transição baseados em complexos e na tentativa de otimizar a formação deste com a base de Lewis, outros solventes foram testados na reação. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 3.

Tabela 3: Avaliação do efeito de diferentes solventes na reação de alilação assimétrica^a

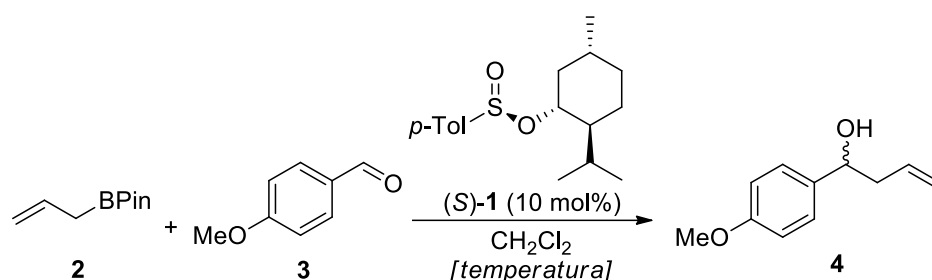
	Solvente	Tempo (h)	4 (%) ^b	ee (%) ^c
1	CH ₂ Cl ₂	10	26	0
2	Et ₂ O	10	17	0
3	THF	10	21	0

^a[*Reagentes e Condições*]: As reações foram realizadas utilizando **2** (0,2 mmol) e **3** (0,2 mmol) empregando-se 10 mol% do catalisador (S)-**1** no solvente indicado (5 mL); ^bconversão determinada através de cromatografia gasosa; ^cexcesso enantiomérico determinado através de cromatografia gasosa empregando-se a coluna HP-10B [β-ciclodextrina (20%)]

Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

De acordo com a Tabela 3, pode-se observar que a melhor condição foi observada quando o diclorometano foi utilizado como solvente, no entanto o composto desejado **4** foi obtido em uma conversão de apenas 26% (Tabela 3, entrada 1). A utilização de éter etílico e tetraidrofurano não levou à melhores resultados e baixas conversões ao produto desejado **4** foram observadas (Tabela 3, entradas 2 e 3). Novamente, não foi observado excesso enantiomérico em nenhuma das novas reações.

Uma vez que foram observadas baixas conversões dos reagentes ao produto da reação e nenhum excesso enantiomérico foi observado, optou-se por realizar um estudo da influência da temperatura na reação. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 4

Tabela 4: Avaliação do efeito da temperatura na reação de alilação assimétrica^a

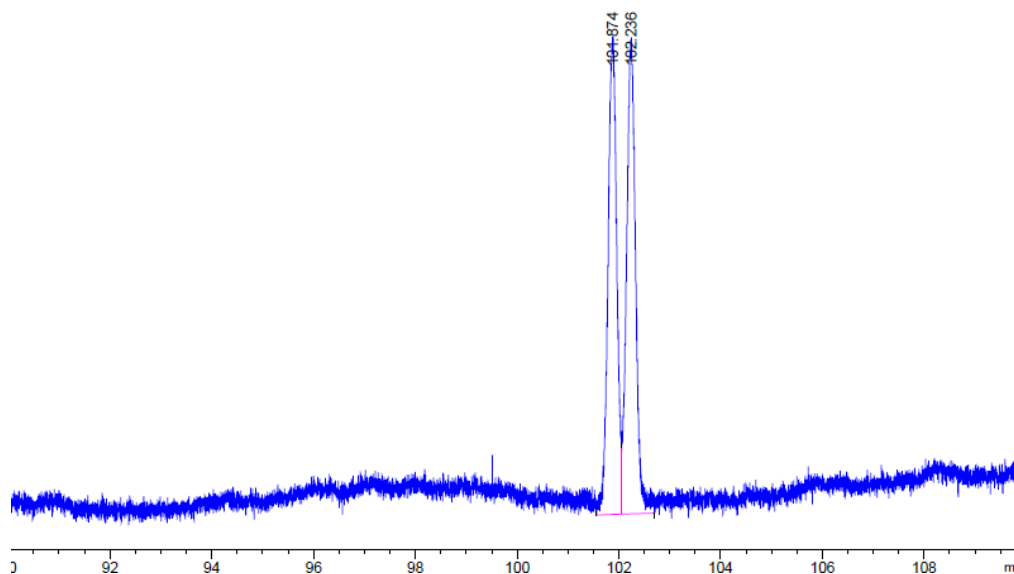
	Temperatura (°C)	Tempo (h)	4 (%) ^b	ee (%) ^c
1	25	10	26	0
2	0	10	41	0
3	-70	1,5	84	0

^a[*Reagentes e Condições*]: As reações foram realizadas utilizando **2** (0,2 mmol) e **3** (0,2 mmol) em CH₂Cl₂ (5 mL) empregando-se 10 mol% do catalisador (S)-**1** na temperatura indicada; ^bconversão determinada através de cromatografia gasosa; ^cexcesso enantiomérico determinado através de cromatografia gasosa empregando-se a coluna HP-10B [β-ciclodextrina (20%)]

Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

De acordo com os dados da Tabela 4, quando a reação foi realizada à temperatura ambiente ou à 0 °C foram observadas baixas conversões ao produto desejado após 10 horas de reação (Tabela 4, entradas 1 e 2). Entretanto, quando a reação foi realizada à -70 °C, foi observada uma conversão de 84% ao produto desejado **4** em apenas 1 hora e meia de reação (Tabela 4, entrada 3). Novamente, a partir da análise dos cromatogramas obtidos para as reações realizadas, não foi observado nenhum excesso enantiomérico (Figura 18).

Figura 18: Cromatograma obtido a tentativa de reação de alilação assimétrica realizada à -70 °C

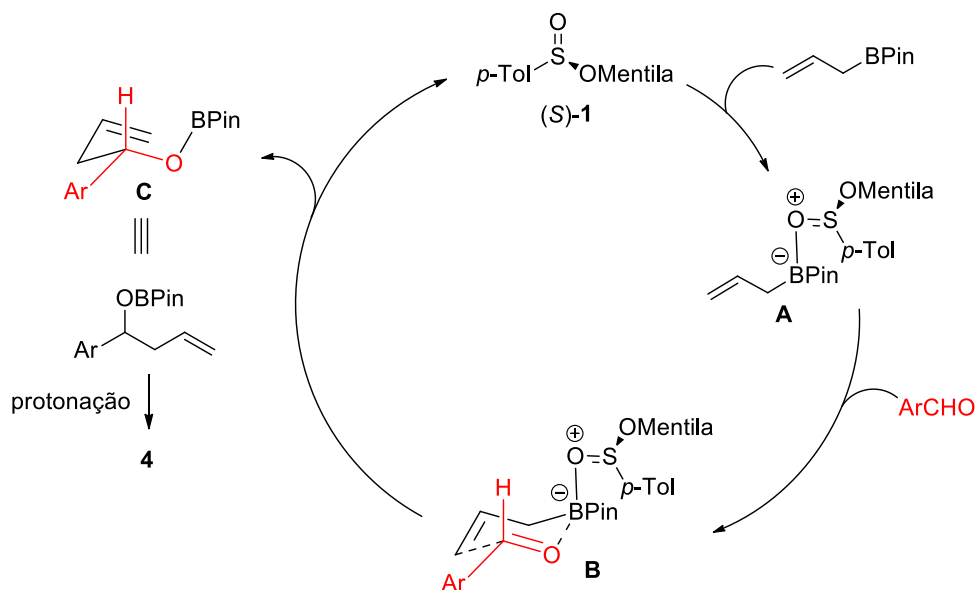


Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

Como pode ser observado a partir da Tabela 4, a utilização de baixas temperaturas levou à melhores conversões. Esse resultado pode ser possivelmente explicado a partir da atuação do (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-mentil-(*S*)-*p*-toluenosulfonato, (*S*)-**1** como um catalisador do tipo base de Lewis, onde o átomo de oxigênio do sulfóxido liga-se ao orbital *p* vazio do átomo de boro presente no composto **2**. Esse conceito foi introduzido por Denmark para explicar o aumento da reatividade de determinados compostos a partir de interações do tipo *n-n** para produzir a ativação. (DENMARK; BEUTNER,2008)

Nesse caso, a partir da estratégia sintética empregada deveria envolver uma catálise por base de Lewis onde inicialmente haveria a formação de uma espécie de boro tetracoordenada **A** a partir da reação entre o catalisador (*S*)-**1** e o éster borônico alílico **2**. A posterior complexação de **A** com o aldeído **3** levaria a um estado de transição cadeia **B**. Subsequente reação de adição ao aldeído levaria ao alcóxido de boro correspondente **C**, o qual após protonação levaria ao composto desejado **4** (DENMARK; FU, 2003) (Esquema 52).

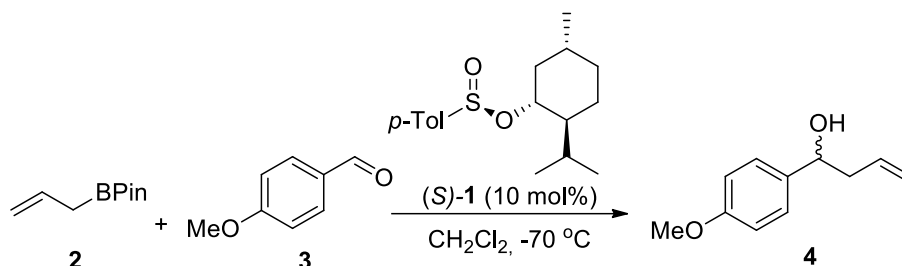
Esquema 52: Possível complexo formado entre ligante (S)-1 e o composto 2



Fonte: Adaptado de DENMARK; FU (2003)

Finalmente, como a utilização do diclorometano como solvente à baixa temperatura levou à melhores conversões, foi realizado um estudo da reação empregando esse solvente, no entanto, desta vez aumentando-se gradualmente a quantidade do catalisador (S)-1. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 5.

Tabela 5: Avaliação das condições otimizadas empregando-se diferentes quantidades do catalisador (S)-**1** na tentativa de obtenção de excesso enantiomérico^a



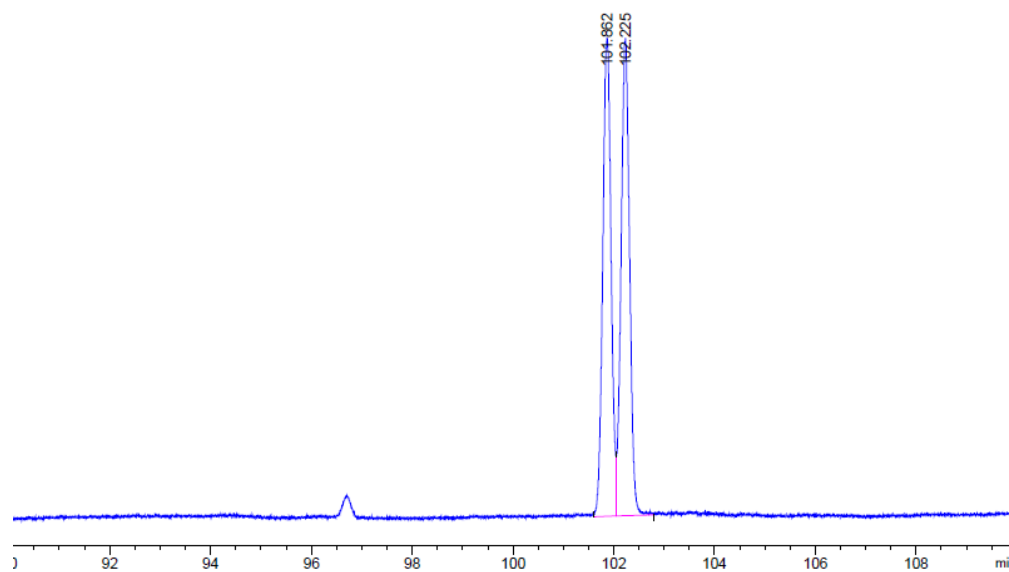
	1 (mmol%)	Tempo (h)	4 (%)^b	ee (%)^c
1	5	10	83	0
2	15	10	84	0
3	30	10	81	0

^a[Reagentes e Condições]: As reações foram realizadas utilizando **2** (0,2 mmol) e **3** (0,2 mmol) empregando-se a quantidade apropriada do catalisador (S)-**1** em diclorometano (5 mL); ^bconversão determinada através de cromatografia gasosa; ^cexcesso enantiomérico determinado através de cromatografia gasosa empregando-se a coluna HP-10B [β-ciclodextrina (20%)]

Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

De acordo com a Tabela 5, em todos os casos foram observadas boas conversões ao produto **4**, mesmo quando pequenas quantidades do catalisador (S)-**1** foram utilizadas. Novamente, não foi observado excesso enantiomérico para a reação. Esses resultados indicam que o ligante (S)-**1** está possivelmente atuando como catalisador para a formação da ligação C-C, no entanto, sem a formação preferencial de um dos enantiômeros (Figura 19).

Figura 19: Cromatograma para reação de alilação assimétrica utilizando 15% mmol do ligante (S)-1



Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

4 CONCLUSÕES

- O (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-mentil-(*S*)-*p*-toluenosulfinato, (*S*)-**1** usado como ligante quiral sintetizado com 50% de rendimento e 95% de excesso diastereoisomérico;
- O éster borônico alílico do pinacol **2** foi sintetizado em um rendimento de 60% a partir do reagente de Grignard correspondente;
- O alliltrifluoroborato de potássio **2a** foi sintetizado a partir éster borônico alílico do pinacol **2** empregando KF em um rendimento de 65%;
- Para reação de alilação assimétrica foi utilizado o 4-metóxi-benzaldeído e éster borônico alílico do pinacol **2** utilizando o (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-mentil-(*S*)-*p*-toluenosulfinato, (*S*)-**1** como catalisador. Diferentes condições como a variação a quantidade de catalisador, o tempo reacional, o solvente e a temperatura da reação foram estudados. Utilizando as condições otimizadas o produto desejado **4** foi obtido em uma conversão de 85%;
- A análise dos produtos obtidos através de cromatografia gasosa empregando uma coluna quiral contendo como fase estacionária β-ciclodextrina (20%) não revelou estereosseletividade para as reações realizadas. Somente misturas racêmicas foram observadas;
- Todos os compostos sintetizados foram caracterizados através de RMN ¹H, ¹³C, ¹¹B e ¹⁹F, quando apropriado.

5 PERSPECTIVAS

- Sintetizar outros ligantes quirais de enxofre como sulfóxidos e sulfonamidas a partir do (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-mentil-(*S*)-*p*-toluenosulfinato, (*S*)-**1**.
- Estudar a reação de alilação assimétrica utilizando outros reagentes alílicos de boro como o alliltrifluoroborato de potássio e o alliltrifluoroborato de tetra-*n*-butil-amônio;
- Estudar os novos ligantes e reagentes em reações de alilação assimétrica empregando diferentes condições reacionais;
- Aplicar a metodologia na preparação de maneira assimétrica de um *synthon* de algum produto natural com atividade farmacológica.

6 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

6.1 GENERALIDADES

Todas as sínteses do presente trabalho foram realizadas no Laboratório de Química Orgânica Aplicada (LOA) que dispunha de todas as vidrarias e demais equipamentos necessários para os procedimentos experimentais. O LOA está localizado no Departamento de Química Fundamental na Universidade Federal de Pernambuco, campus de Recife-PE. Todas as análises dos compostos obtidos foram realizadas na Central Analítica do Departamento de Química Fundamental – UFPE. Os reagentes utilizados foram adquiridos comercialmente, sendo assim, não se fizeram necessárias etapas adicionais de purificação. Todos os solventes utilizados foram purificados de acordo com a literatura antes do uso. (ARMAREGO, PERRIN, 1997)

As cromatografias em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando placas de sílica-gel GF Merk, com a visualização feita sob luz ultravioleta, e quando se fez necessário as placas foram mergulhadas em vanilina. A purificação dos compostos, quando necessária, foi realizada através de coluna cromatográfica utilizando de sílica-gel Merk (230-400 mesh) de acordo com o procedimento descrito por Still e colaboradores. (STILL, *et al*, 1978)

6.2 EQUIPAMENTOS

6.2.1 Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN ^1H (400 MHz), ^{13}C (100 MHz), ^{11}B (128 MHz) e ^{19}F (276 MHz) foram obtidos em CDCl_3 ou $\text{DMSO}-d_6$. Para os espectros de RMN ^1H e ^{13}C o pico residual do solvente foi utilizado como referência interna [CDCl_3 δ 7,26 e 77.16 e $\text{DMSO}-d_6$ δ 2,5 e 39,5]. Para os espectros de ^{11}B e ^{19}F , o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (δ 0,0) e o $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (δ 0,0) foram utilizados, respectivamente, como referência externa. As constantes de acoplamento (J) estão descritas em Hertz (Hz) e (δ) representa o deslocamento químico

6.2.2- Cromatografia Gasosa

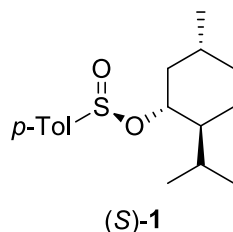
Os cromatogramas foram obtidos em um cromatógrafo HP5890 Series II acoplado a um detector de ionização por chama e um cromatógrafo Agilent Technologies 7820A com detector de ionização por chama, com nitrogênio como gás de arrete. Foram utilizadas as colunas capilares Chrompack CP-SPL5CB (30 m × 0.25 mm, 0.25 μm) e HP Chiral (20% β -cyclodextrin 30m x 0,32 mm x 0,25 μm).

6.2.3. Espectrometria de Massas

Os espectros de massas foram obtidos em um cromatógrafo a gás modelo Trace 1300 acoplado à um detector de massas single quadrupole equipado com coluna TG-5MS com dimensões 30 m x 0,25 mm x 0,25 μm, com hélio como gás de arraste.

6.3. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

6.3.1. Síntese do (1*R*,2*S*,5*R*)-(-)-mentil-(*S*)-*p*-toluenesulfinato



6.3.1.1 – Procedimento para a secagem do ácido *p*-tolueno sulfínico hidratado (*p*-TolSO₂Na x H₂O)

Um balão foi contendo cristais do ácido *p*-tolueno sulfínico hidratado (*p*-TolSO₂Na x H₂O) (10 g) foi aquecido a 50 °C sob vácuo (5 mmHg) durante 2 h. Ao final do processo, o sal anidro apresentou-se na forma de um pó amorfo, o qual foi macerado e utilizado em sequência.

6.3.1.2 Síntese

Em um balão à temperatura ambiente contendo *p*-TolSO₂Na (7g, 39 mmol), (-)-mentol (3g, 20 mmol) e peneira molecular 4 A (previamente ativada e macerada) (2 g) foi adicionado CH₂Cl₂ (50 mL). Em seguida, lentamente foi adicionado H₂SO₄ (2.1 mL, 40 mmol) durante um período de 2 horas. Após a adição do ácido, a reação foi mantida sob agitação durante 4 horas e em seguida foi transferida para um funil de separação. A mistura foi lavada com uma solução saturada de NaHCO₃ (3 x 25mL) e a fase orgânica foi separada e secada sob MgSO₄ anidro. O solvente foi removido sob vácuo e um sólido branco foi obtido. Após a purificação por coluna cromatográfica [hexano:AcOEt (99:1)], a mistura de diastereoisômeros foi transferida para um Erlenmeyer e foi adicionado acetona (20 mL) e 3 gotas de HCl (37%). A solução foi colocada no freezer e após 8 h os cristais foram coletados por filtração. O solvente residual foi submetido ao mesmo processo por três vezes. A posterior análise via GC evidenciou o enriquecimento do diastereoisômero desejado. Obtidos 6,27 g (55%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.71 (d, 3 H, J= 8 Hz, CHCH₃), 0.95 [d, 3 H, J = 8 Hz, CH(CH₃)₂], 0.86 [d, 3 H, J = 8 Hz, CH(CH₃)₂], 2.39 (s, 3 H, ArCH₃), 4.15 (dt, 1 H, J = 12 e 4, CHOSO₂), 7.28 (d, 2 H, J= 8 Hz, ArH) e 7.59 (d, 2 H, J = 8 Hz, ArH). Os dados estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (TRANQUILINO, *et al*, 2017)

6.3.2. Síntese do 2-alil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, 2

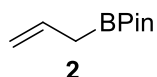
6.3.2.1. Procedimento para ativação de magnésio

O magnésio utilizado foi previamente ativado com cerca de 12 h de antecedência, a ativação se iniciou com a limpeza da superfície do Mg para retirada do óxido de magnésio que o reveste, para isso o Mg foi pesado em excesso (1,5 g) e posto em um béquer, em seguida foi lavado por 10 segundos com HCl (3%), e em seguida com água destilada, esse procedimento foi repetido até que o magnésio estivesse limpo, após esta etapa, o magnésio foi lavado com acetona (3 x 10 mL). Ao término da limpeza o magnésio foi levado à estufa a 150 °C por 12h.

6.3.2.2. Procedimento para a preparação do reagente de Grignard alílico (Esquema 47).

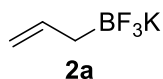
Em um balão sob atmosfera de argônio contendo uma suspensão de magnésio metálico previamente ativado (0,9 g, 37,5 mmol) em Et₂O seco (30 mL) foi adicionado lentamente brometo de alila (2,6 mL, 30 mmol) durante um período de 2 horas. Durante a adição, a temperatura da reação foi mantida inferior à 40 °C afim de evitar a reação de acoplamento de Wurtz. Ao término da adição a mistura foi mantida sob agitação durante 2 h e o rendimento da reação não foi calculado. O brometo de alilmagnésio foi utilizado diretamente na próxima etapa.

6.3.2.3 - Síntese do composto 2



Em um balão contendo uma solução de triisopropilborato (12,4 g, 53,4 mmol) em THF (20 mL) sob atmosfera de argônio e resfriado à -78 °C foi adicionada gota a gota a solução do brometo de alilmagnésio preparado na etapa anterior. Após a adição, a reação foi aquecida à temperatura ambiente e a mistura foi mantida sob agitação durante 2h. Em seguida, pinacol (8,8 g, 74,7 mmol) foi adicionado e a mistura reacional foi mantida sob agitação durante 12 h. Após este período, a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 25 mL) e lavada com água (2 x 25 mL). As fases orgânicas combinadas foram secadas com MgSO₄ e filtradas. O solvente foi removido sob vácuo e o material foi purificado através de destilação (50 °C / 5 mmHg). Obtidos 3 g (60%) na forma de um óleo amarelado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,86 (ddt, 2H, H_b J= 17,1; 9,8; 7,4 Hz), 5,03-4,97 (dq, 1H, H_a, J = 4 Hz), 4,95-4,90 (dm, 1H, H_a, J = 4 Hz), 1,72 (d, 1H, H_c), 1,25 (1H, H_d) RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 134; 114,9; 83,1; 24,6. RMN ¹¹B (128 MHz, CDCl₃) δ 32,9. Os dados estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (BRAIRE; *et al.*, 2020)

6.3.3- Síntese do Aliltrifluoroborato de Potássio, **2a**

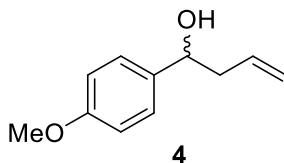


Em um balão contendo uma solução de **2** (336 mg, 2 mmol) em MeCN (5 mL) foi adicionada uma solução aquosa de KF 10M (0,8 mL) à 25°C. A reação foi mantida sob agitação por 5 minutos e após este período foi adicionada gota a gota à mistura bifásica e sob vigorosa agitação, uma solução do ácido *L*-(+)-tartárico (308 mg, 4 mmol) em THF (1,5 mL). A reação foi agitada por 5 minutos adicionais levando a formação de um precipitado branco. Após este período adicionou-se MeCN (2 mL) e o precipitado formado foi filtrado. Tanto o frasco quanto o precipitado foram lavados com MeCN (3 x 7 mL). O solvente foi então removido sob vácuo e o resíduo seco sob alto vácuo. Obtidos 195 mg (66%) na forma de um sólido branco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 5,84-5,72 (m, 1H, H₂), 4,58 (d, 1H, H₁, J = 12 Hz), 4,47 (1H, H₁' J= 12 Hz), 0,91(s, 2H, H₃). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 142,8; 109,0. RMN¹¹B (128 MHz, CDCl₃): δ 32,9 (q, J = 60 Hz), RMN ¹⁹F (376 MHz, CDCl₃) δ 136 (q, J = 60 Hz). Os dados estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (LENNOX-JONES, 2012).

6.3.4- Síntese do (±)-1-(4-metoxifenil)but-3-en-1-ol, (±)-**4**

Em um balão contendo uma solução do 4-metoxibenzaldeído, **3** (27,2 µL, 0,24 mmol), em CH₂Cl₂ (3 mL) a 25 °C foi adicionado o 18-C-6 (6,5 mg, 0,02 mmol) seguido do aliltrifluoroborato de potássio **2a** (40 mg, 0,27 mmol) e água. A mistura bifásica foi mantida sob agitação durante 15 min e então extraída com EtOAc (3 x 5 mL). A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de K₂CO₃ (3 x 3 mL) e então seca sob MgSO₄ e filtrada. O solvente foi removido sob vácuo para levar à (±)-**4** (34 mg, 80%) sem necessidade de purificação adicional. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (d, 2H, H_c J= 12 Hz), 6,88 (d, 2H, H_b, J = 12 Hz), 5,88-5,72 (m, 1H, H_i), 5,20-5,10 (m, 2H, H_g,H_h), 4,69 (t, 1H, H_d J= 8 Hz), 2,5 (t, 1H, H_e J= 8 Hz) 3,81 (s, 3H, H_a), 2,00 (s, 1H, H_i). Os dados estão de acordo com o composto previamente descrito na literatura (LIU; GAO; CHEN, 2019

6.3.5 - Procedimento para as Reações de Alilação Assimétricas - Síntese do 1-(4-metoxifenil)but-3-en-1-ol, **4**



6.3.6. - Otimização da quantidade de catalisador (S)-**1** na reação de alilação assimétrica (Tabela 2)

Em um balão contendo uma solução composto **2** (33 μ L, 0,2 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) à 25 °C foi adicionado o catalisador (S)-**1** na quantidade apropriada. Após 20 minutos foi adicionado o 4-metóxi-benzaldeído, **3** (27,2 μ L, 0,24 mmol) e a mistura reacional foi deixada sob agitação por 10 h. Ao final desse período a mesma foi extraída com EtOAc (3 x 5 mL) e as fases orgânicas combinadas lavadas com água (3x 5 mL). A fase orgânica foi seca sob MgSO_4 e filtrada, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo obtido foi submetido à análise por cromatografia gasosa.

6.3.7. - Estudo da avaliação do efeito da temperatura na reação de alilação assimétrica (Tabela 3).

Em um balão contendo uma solução composto **2** (33 μ L, 0,2 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) à 25 °C foi adicionado o catalisador (S)-**1** (5,8 mg, 10 mol%). Após 20 minutos foi adicionado o 4-metóxi-benzaldeído, **3** (27,2 μ L, 0,24 mmol) e a mistura reacional foi deixada sob agitação na temperatura indicada e monitorada por CCD. Ao final desse período a mesma foi extraída com EtOAc (3 x 5 mL) e as fases orgânicas combinadas lavadas com água (3x 5 mL). A fase orgânica foi seca sob MgSO_4 e filtrada, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo obtido foi submetido à análise por cromatografia gasosa.

6.3.8. - Avaliação do efeito de diferentes solventes na reação de alilação assimétrica (Tabela 4).

Em um balão contendo uma solução composto **2** (33 μ L, 0,2 mmol) no solvente apropriado (3 mL) à 25 °C foi adicionado o catalisador (S)-**1** (5,8 mg, 10 mol%). Após 20 minutos foi adicionado o 4-metóxi-benzaldeído, **3** (27,2 μ L, 0,24 mmol) e a mistura reacional foi deixada sob agitação à 25 °C durante 10 h. Ao final desse período a mesma foi extraída com EtOAc (3 x 5 mL) e as fases orgânicas combinadas lavadas com água (3x 5 mL). A fase orgânica foi seca sob MgSO_4 e filtrada, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo obtido foi submetido à análise por cromatografia gasosa.

6.3.9. Avaliação das condições otimizadas empregando-se diferentes quantidades do catalisador (S)-1 na tentativa de obtenção de excesso enantiomérico (Tabela 5).

Em um balão contendo uma solução composto **2** (33 μ L 0,2 mmol) em CH_2Cl_2 (3 mL) à -70 °C foi adicionado o catalisador (S)-**1** na quantidade apropriada. Após 20 minutos foi adicionado o 4-metóxi-benzaldeído, **3** (27,2 μ L, 0,24 mmol) e a mistura reacional foi deixada sob agitação à -70 °C durante 10 h. Ao final desse período a mesma foi extraída com EtOAc (3 x 5 mL) e as fases orgânicas combinadas lavadas com água (3 x 5 mL). A fase orgânica foi seca sob MgSO_4 e filtrada, o solvente foi removido sob vácuo e o resíduo obtido foi submetido à análise por cromatografia gasosa.

REFERÊNCIAS

- ARAKI S., ITO H., KATSUMURA N.; BUTSUGAN Y. A Barbier allylation and a Reformatsky reaction of carbonyl compounds mediated by indium(I) iodide, **Journal of Organometallic Chemistry** 369, 291-296, 1989
- ARMAREGO, W.L.F, PERRIN, D. D. **Purification of Laboratory Chemicals**. Butterworth-Heinemann, Oxford, UK. 1997
- ARMSTRONG, R.; AGGARWAL, V. 50 Years of Zweifel Olefination: a transition-metal-free coupling. **Synthesis**, 49, 3323-3336, 2017
- BARBIER, P. Synthese du diethylheptenol. **Hebdomadaires Des Séances De l'Académie Des Sciences.**, 128, 110–111, 1899
- BARBOSA, F.; FREITAS, J.; MELO, C.; MENEZES, P.; OLIVEIRA, R.. Allylation of Functionalized Aldehydes by Potassium Allyltrifluoroborate Catalyzed by 18-Crown-6 in Aqueous Media. **Molecules**, 17, 14099-14110, 2012
- BRAIRE, J.; DORCET, V.; VIDAL, J.; LALLI, C.; CARREAUX, F.. BINOL derivatives-catalysed enantioselective allylboration of isatins: application to the synthesis of (r)-chimonamidine. **Organic & Biomolecular Chemistry**, 18, 6042-6046, 2020
- BROWN, H. C.; JADHAV, P. K. Asymmetric carbon-carbon bond formation via .beta.-allyldiisopinocampheylborane. Simple synthesis of secondary homoallylic alcohols with excellent enantiomeric purities. **Journal of the American Chemical Society**. 105, 2092-2093, 1983.
- CAI, Y.; ZHANG, J.; LI, F.; LIU, J.; SHI, S.. Nickel/N-Heterocyclic Carbene Complex-Catalyzed Enantioselective Redox-Neutral Coupling of Benzyl Alcohols and Alkynes to Allylic Alcohols. **American Chemical Society Catalysis**, 9, 1-6, 2018
- Carreno, M. C. Applications of Sulfoxides to Asymmetric Synthesis of Biologically Active Compounds. **American Chemical Society Chemical Reviews**, 95, 1717–1760, 1995

CHEN, J. L.-Y.; SCOTT, H. K.; HESSE, M. J.; WILLIS, C. L.; AGGARWAL, V. K.. Highly Diastereo- and Enantioselective Allylboration of Aldehydes using α -Substituted Allyl/Crotyl Pinacol Boronic Esters via in Situ Generated Borinic Esters. **Journal of the American Chemical Society**, 135, 14, 5316-5319, 2013

CHIANG, P.; LI, W.; JIAN, J.; KUO, T.; WU, P.; WU, L. Rh-Catalyzed Enantioselective Allylation of N-Tosyl- and N-Nosylaldimines: Total Synthesis of (-)-Crispine A. **Organic Letters**, 20, 158-161, 2018.

COREY, E. J.; YU, C. M.; KIM, S. S., A practical and efficient method for enantioselective allylation of aldehydes. **Journal of the American Chemical Society**, 111, 5495-5496, 1989.

COUTO, T. R.; FREITAS, J. C.R.; CAVALCANTI, I. H.; OLIVEIRA, R. A.; MENEZES, P. H. Allylation of aldehydes with potassium allyltrifluoroborate catalyzed by Amberlyst A-15. **Tetrahedron Letters**, 69, 34, 7006-7010, 2013

CZIFERSZKY, M.; GUST, R.. Zeise's salt as powerful platinating agent for proteins investigated by top-down-mass spectrometry. **Journal Of Inorganic Biochemistry**, 189, 53-57, 2018

DENMARK, S. E.; FU, J. Catalytic enantioselective allylation with chiral Lewis bases. **Chemical Communications**, 2, 167–170, 2003

DORN, V.; CHOPA, A.; RADIVOY, G. Mild bottom-up synthesis of indium(0) nanoparticles: characterization and application in the allylation of carbonyl compounds. **Royal Society of Chemistry Advances**, 6, 28, 23798-23803, 2016

DU, B.; QUAN, Z.; DA, Y.; ZHANG, Z.; WANG, X. Chemo-Controlled Cross-Coupling of Di(hetero)aryl Disulfides with Grignard Reagents: C-C vs. C-S bond formation. **Advanced Synthesis & Catalysis**, 357, 1270-1276, 2015

ESTOPIÑÁ-DURÁN, S.; MCLEAN, E.B.; DONNELLY, L. J.; HOCKIN, B. M.; TAYLOR, J. E.. Arylboronic Acid Catalyzed C-Alkylation and Allylation Reactions Using Benzylic Alcohols. **Organic Letters**, 22, 19, 7547-7551, 2020

GERBINO, D. C.; MANDOLESI, S. D.; SCHMALZ, H.; PODESTÁ, J. C.. Introduction of Allyl and Prenyl Side-Chains into Aromatic Systems by Suzuki

Cross-Coupling Reactions. **European Journal Of Organic Chemistry**, 2009, 3964-3972, 2009

GRIGNARD, V. Compt. Rend. **Hebdomadaires Des Séances De l'Académie Des Sciences.**, 130, 1322, 1900

HANSMANN, M. M.; MELEN, R. L.; ROMINGER, F.; HASHMI, A. S. K.; STEPHAN, D. W. Activation of Alkynes with B(C₆F₅)₃– Boron Allylation Reagents Derived from Propargyl Esters. **Journal of the American Chemical Society**, 136, 777-782, 2014

HEROLD, T.; HOFMANN R. W. Enantioselective Synthesis of Homoallyl Alcohols via Chiral Allylboronic Esters **Angewandte Chemie International Edition**. 17, 768-769, 1978

HOFFMANN, R. W.; ZEISS, H. J. J. Stereoselective synthesis of alcohols. 8. Diastereoselective synthesis of beta-methylhomoallyl alcohols via crotylboronates. **Journal of Organic Chemistry**. 46, 1309-1314, 1981.

HUO, H.; DUVALL, J. R.; HUANG, M.; HONG, R. Catalytic asymmetric allylation of carbonyl compounds and imines with allylic boronates. **Organic Chemistry Frontiers**, 1, 303-320, 2014

HUNT, B. L.; The First Organometallic Compounds: William Christopher Zeise And His Platinum Complexes **Platinum Metals Review**. 28, 76-83, 1984

ISHIYAMA, T.; MURATA, M.; MIYAURA, N. Palladium(0)-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Alkoxydiboron with Haloarenes: a direct procedure for arylboronic esters. **The Journal Of Organic Chemistry**, 60, 7508-7510, 1995

KIM, S. W.; LEE, W.; KRISCHE, M. J. Asymmetric Allylation of Glycidols Mediated by Allyl Acetate via Iridium-Catalyzed Hydrogen Transfer. **Organic Letters**, 19, 1252-1254, 2017

KOBAYASHI, S.; ENDO, T.; UENO, M. Chiral Zinc-Catalyzed Asymmetric α -Alkylallylation and α -Chloroallylation of Aldehydes. **Angewandte Chemie International Edition**, 50, 12262-12265, 2011

KOUKAL, P.; ULČ, J.; NEČAS, D.; KOTORA, M. Enantioselective Allylation of β -Haloacrylaldehydes: formal total syntheses of pteroenone and antillatoxin. **European Journal Of Organic Chemistry**, 12, 2110-2114, 2016

LEE, J. H. Use of the Hosomi-Sakurai allylation in natural product total synthesis **Tetrahedron** ,76, 1-23 2020

LENNOX, A. J. J.; LLOYD-JONES, G. C. Preparation of Organotrifluoroborate Salts: Precipitation-Driven Equilibrium under Non-Etching Conditions. **Angewandte Chemie International Edition.**, 51, 9385–9388, 2012.

LENNOX, A. J. J.; LLOYD-JONES, G.C.. Selection of boron reagents for Suzuki–Miyaura coupling. **Chemical Society Reviews.** 43, 412-443, 2014

LIU, X.; ZHANG, Y.; HAN, X.; SUN, S.; ZHANG, Q. Ni-Catalyzed Asymmetric Allylation of Secondary Phosphine Oxides. **Journal of the American Chemical Society**, 141, 16584-16589, 2019

LIU, J.; GAO, S.; CHEN, M.. Preparation of Bifunctional Allylboron Reagent and Application to Aldehyde Allylboration. **Organic Process Research & Development**, 23, 1659-1662, 2019

MALKOV, A. V.; RAMÍREZ-LÓPEZ, P.; BENDOVIÁ, L. B.; RULÍLEK, L.; DUFKOVÁ, L.; KOTORA, M.; ZHU, F.; KOČOVSKÝ, P.. On the Mechanism of Asymmetric Allylation of Aldehydes with Allyltrichlorosilanes Catalyzed by QUINOX, a Chiral Isoquinoline N-Oxide. **Journal of the American Chemical Society**, 130, 5341-5348, 2008

MAZEROLLES, P.; BOUSSAGUET, P.; HUC, V. 6-chloro-1-hexene and 8-chloro-1-octene. **Organic Synthesis.** 76, 221, 1999.

MELO, R. P. A.; VALE, J.A.; ZENI, G.; MENEZES, P. H. Enantioselective allylation of aldehydes promoted by chiral sulfur reagents. **Tetrahedron Letters**, 47, 1829-1831, 2006.

MÉNDEZ-ROJAS, M. A.; LAROSA, L. A. G. Educational and Historical Aspects of Direct Synthesis of Metal Complexes. **Direct Synthesis Of Metal Complexes.** 3-24, 2018

Metzner, P.; Thuillier, A. in Sulfur Reagents in Organic Synthesis (Best Synthetic Methods) Academic Press, 1995

MITSUNUMA, H.; TANABE, S.; FUSE, H.; OHKUBO, K.; KANAI, M. Catalytic asymmetric allylation of aldehydes with alkenes through allylic C(sp³)–H functionalization mediated by organophotoredox and chiral chromium hybrid catalysis. **Chemical Science**, 10, 3459-3465, 2019

MOLANDER, G. A.; ELLIS, N. Organotrifluoroborates: protected boronic acids that expand the versatility of the suzuki coupling reaction. **Accounts Of Chemical Research**, 40, 275-286, 2007

OLIVEIRA, R. A.; SILVA, R.O.; MOLANDER, G. A.; MENEZES P.H. ¹H, ¹³C, ¹⁹F and ¹¹B NMR spectral reference data of some potassium organotrifluoroborates. **Magnetic Resonance in Chemistry**. 47, 873–878, 2009.

PADHI, B.; REDDY, G. S.; MALLAMPUDI, N. A.; CHOUDHURY, U. M.; MOHAPATRA, D. K.. CuBr₂-catalyzed diastereoselective allylation: total synthesis of decytospolides a and b and their c6-epimers. **Organic & Biomolecular Chemistry**, 18, 14,. 2685-2695, 2020

PAN, Y.; ZHENG, H.; WANG, J.; YANG, C.; LI, X.; CHENG, J.. Enantioselective Allylation of Oxocarbenium Ions Catalyzed by Bi(OAc)₃/Chiral Phosphoric Acid. **American Chemistry Society Catalysis**, 10, 15, 8069-8076, 2020

PARTRIDGE, B M.; DENNIS, F. M.; ROBERTSON, C. C. Nickel-Catalysed Allylboration of Aldehydes. **Synthesis**, 52, 1903-1914, 2020

RIVERA, R. M.; JANG, Y.; POTEAT, C. M.; LINDSAY, V. N. G.. General Synthesis of Cyclopropanols via Organometallic Addition to 1-Sulfonylcyclopropanols as Cyclopropanone Precursors. **Organic Letters**, 22, 16, 6510-6515, 2020

ROUSH, W. R.; HALTERMAN, R. L. Diisopropyl tartrate modified (E)-crotylboronates: highly enantioselective propionate (*E*)-enolate equivalents. **Journal of the American Chemical Society**.108, 294-296, 1986.

SAWKMIE, M. L.; PAUL, D.; KHATUA, S.; CHATTERJEE, P. N. Active bismuth mediated allylation of carbonyls/N-tosyl aldimines and propargylation of aldehydes in water. **Journal Of Chemical Sciences**, 131, 1-12, 2019

SEYFERTH, D. The Grignard Reagents. **Organometallics**, 28, 1598-1605, 2009

SHEN, C.; WANG, R.; WEI, L.; WANG, Z.; TAO, H.; WANG, C. Catalytic Asymmetric Umpolung Allylation/2-Aza-Cope Rearrangement for the Construction of α -Tetrasubstituted α -Trifluoromethyl Homoallylic Amines. **Organic Letters**, 21, 6940-6945, 2019

SIITONEN, J. H.; KATTAMURI, P. V.; YOUSUFUDDIN, M.; KÜRTI, L.. Arylboronic Acid-Catalyzed C-Allylation of Unprotected Oximes: total synthesis of n-me-euphococcine. **Organic Letters**, 22, 2486-2489, 2020

SNETKOVA, D. A.; MINEEVA, I. V.. Methyl 3-(Bromomethyl)but-3-enoate and Methyl 3-[(Tributylstannyl)methyl]but-3-enoate in Azomethine Allylation Reactions. **Russian Journal of Organic Chemistry**, 56, 1327-1335, 2020

STILL, W.C.; KAHN, M.; MITRA, Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution A. **Journal of Organic Chemistry**, 43, 2923-2925, 1978

SUZUKI, I.; YAGI, K.; MIYAMOTO, S.; SHIBATA, I. Direct use of 1,3-dienes for the allylation of ketones via catalytic hydroindation. **Royal Society of Chemistry Advances**, 10, 6030-6034, 2020

SOUZA V. P.; OLIVEIRA, C. K.; SOUZA T. M.; MENEZES, P. H.; JUNIOR. S. A.; LONGO, R. L.; MALVESTITI I. A Green Approach for Allylations of Aldehydes and Ketones: Combining Allylborate, Mechanochemistry and Lanthanide Catalyst **Molecules**, 21, 1539, 2016

TRANQUILINO, A., ANDRADE, S.R.C., DA SILVA, A.P.M., MENEZES, P.H., OLIVEIRA, R.A., Non-Expensive, Open-Flask and Selective Catalytic Systems for the Synthesis of Sulfinates Esters and Thiosulfonates, **Tetrahedron Letters**, 58, 1265-1268, 2017

TORABI, S.; JAMSHIDI, M.; AMOOSHAHI, P.; MEHRDADIAN, M.; KHAZALPOUR, S. Transition metal-catalyzed electrochemical processes for C–C bond formation. **New Journal Of Chemistry**, 44, 15321-15336, 2020

VARUN, B. V.; DHINESHKUMAR, J.; BETTADAPUR, K. R.; SIDDARAJU, Y.; ALAGIRI, K.; PRABHU, K. R. Recent advancements in dehydrogenative cross coupling reactions for C-C bond formation. **Tetrahedron Letters**, 58, 803-824, 2017

WANG, D.; MORIMOTO, K.; YANG, Z.; WANG, C.; UCHIYAMA, M. Organozinc-Mediated Direct C–C Bond Formation via C–N Bond Cleavage of Ammonium Salts. **Chemistry - An Asian Journal**, 12, 2554-2557, 2017

WU, L.; SHAO, Q.; YANG, G.; ZHANG, W. Cobalt-Catalyzed Asymmetric Allylation of Cyclic Ketimines. **Chemistry - An European Journal**, 24, 1241-1245, 2017

XU, Y.; ZHU, M.; TIAN, S.. Chiral α -Amino Acid/Palladium-Catalyzed Asymmetric Allylation of α -Branched β -Ketoesters with Allylic Amines: highly enantioselective construction of all-carbon quaternary stereocenters. **The Journal Of Organic Chemistry**, 84,14936-14942, 2019

YADAV, J. S.; DUTTA, P.; GANGANNA, B.; SRINIVAS, E. Total Synthesis and Structural Reassignment of the γ -Lactone Polyketide from *Diaporthesp.* SXZ-19. **European Journal Of Organic Chemistry**, 2015, 31, 6891-6899, 2015

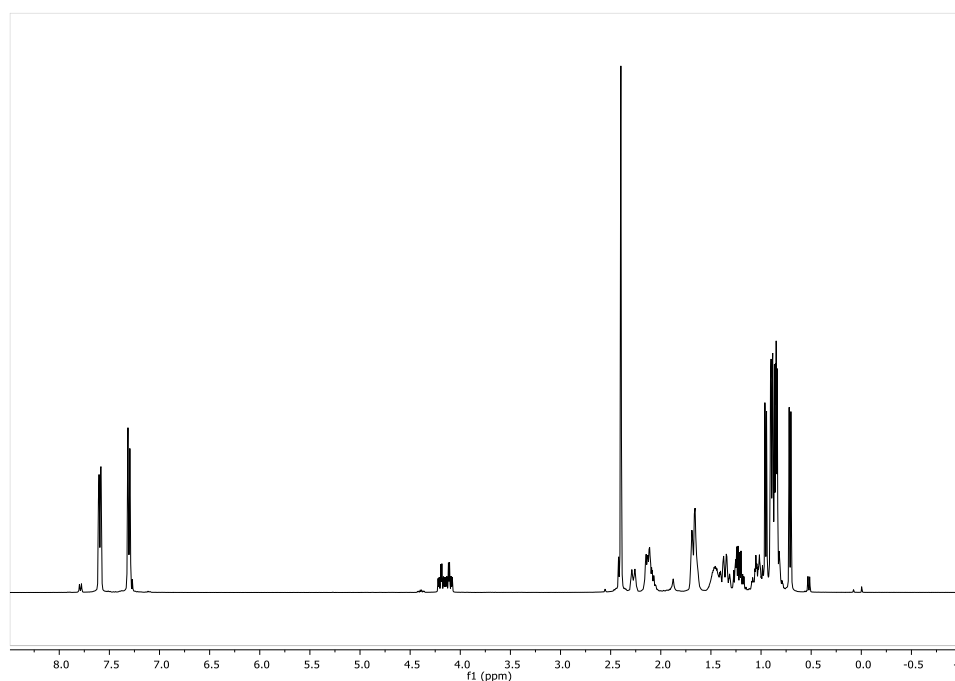
YAMAMOTO, Y.; ASAO, N. Selective reactions using allylic metals. **Chemical Reviews**, 93, 2207-2293, 1993

YIN, J.; STARK, R. T.; FALLIS, I. A.; BROWNE, D. L. A Mechanochemical Zinc-Mediated Barbier-Type Allylation Reaction under Ball-Milling Conditions. **The Journal Of Organic Chemistry**, 85, 2347-2354, 2020

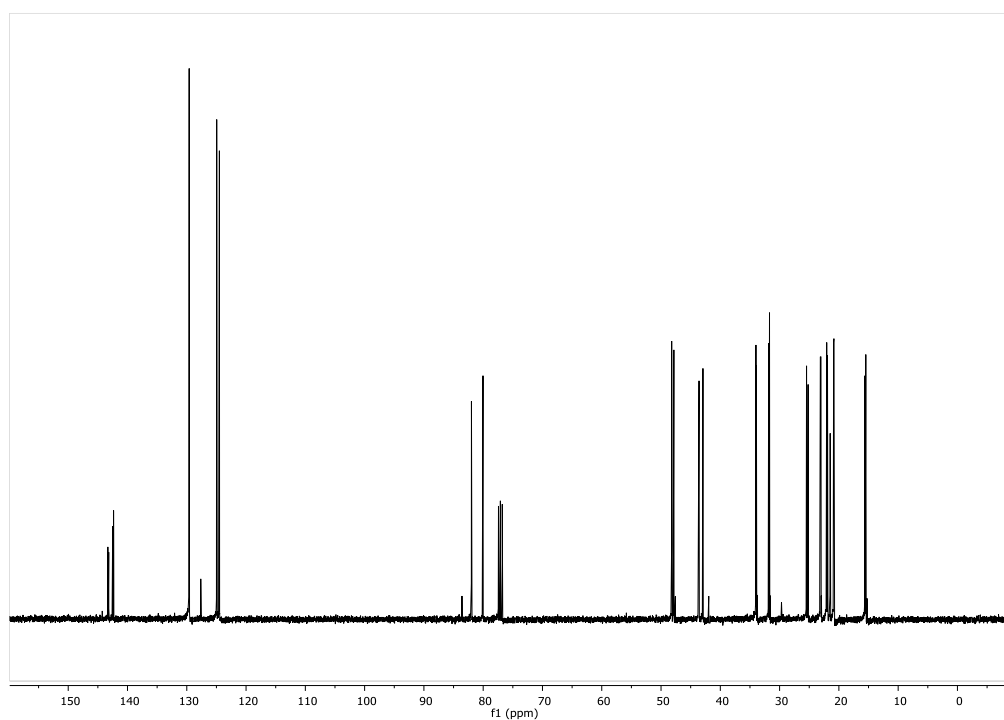
YOSHIDA, M.; TERUMINE, T.; MASAKI, E.; HARA, S. Direct Asymmetric α -Allylation of α -Branched Aldehydes by Two Catalytic Systems with an Achiral Pd Complex and a Chiral Primary α -Amino Acid. **The Journal Of Organic Chemistry**, 78, 10853-10859, 2013

YUS, M.; GONZÁLEZ-GÓMEZ, J. C.; FOUBELO, F. Diastereoselective Allylation of Carbonyl Compounds and Imines: application to the synthesis of natural products. **Chemical Reviews**, 113, 5595-5698, 2013

ZHU, D.; GAN, S.; BAO, R. L.; SHI, L. Copper-catalyzed cross-coupling of vinylodonium salts and diboron reagents to generate alkenyl boronic esters. **Organic & Biomolecular Chemistry**, 18, 5567-5570, 2020

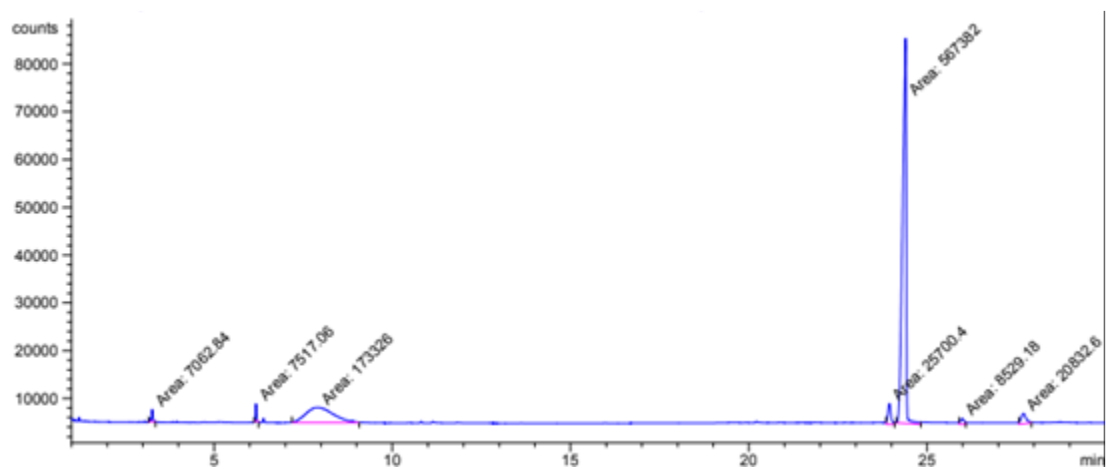
ANEXO A – ESPECTRO DE RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) DO COMPOSTO 1

Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

ANEXO B – ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DO COMPOSTO 1

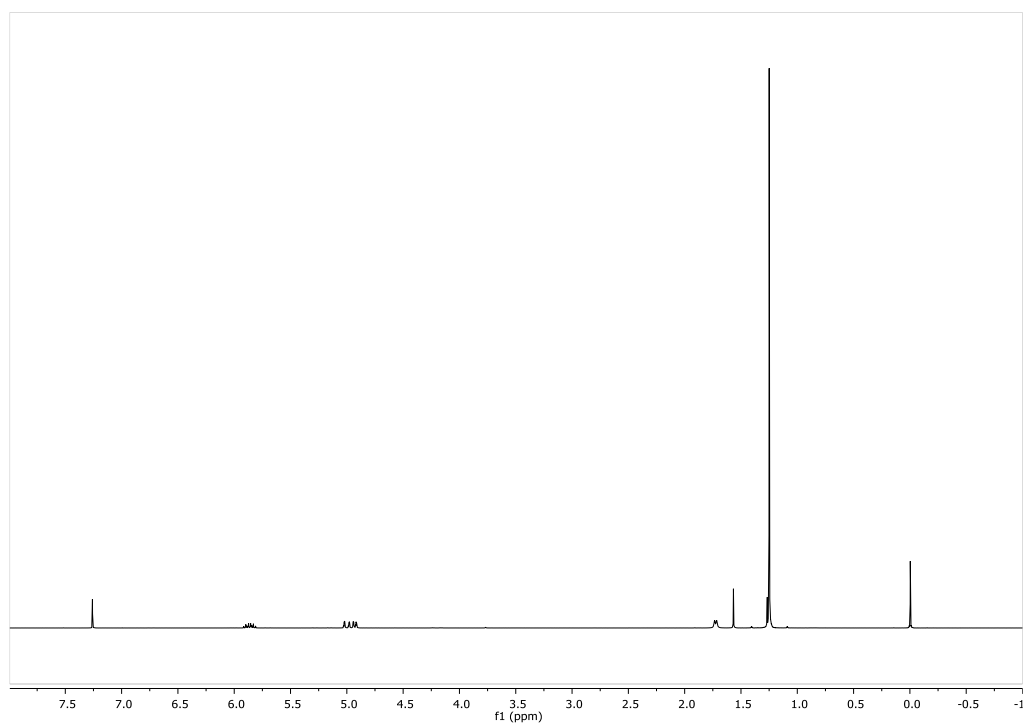
Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

**ANEXO C – CROMATOGRAMA OBTIDO PARA O COMPOSTO (S)-1 APÓS
SUCESSIVAS RECRISTALIZAÇÕES.**

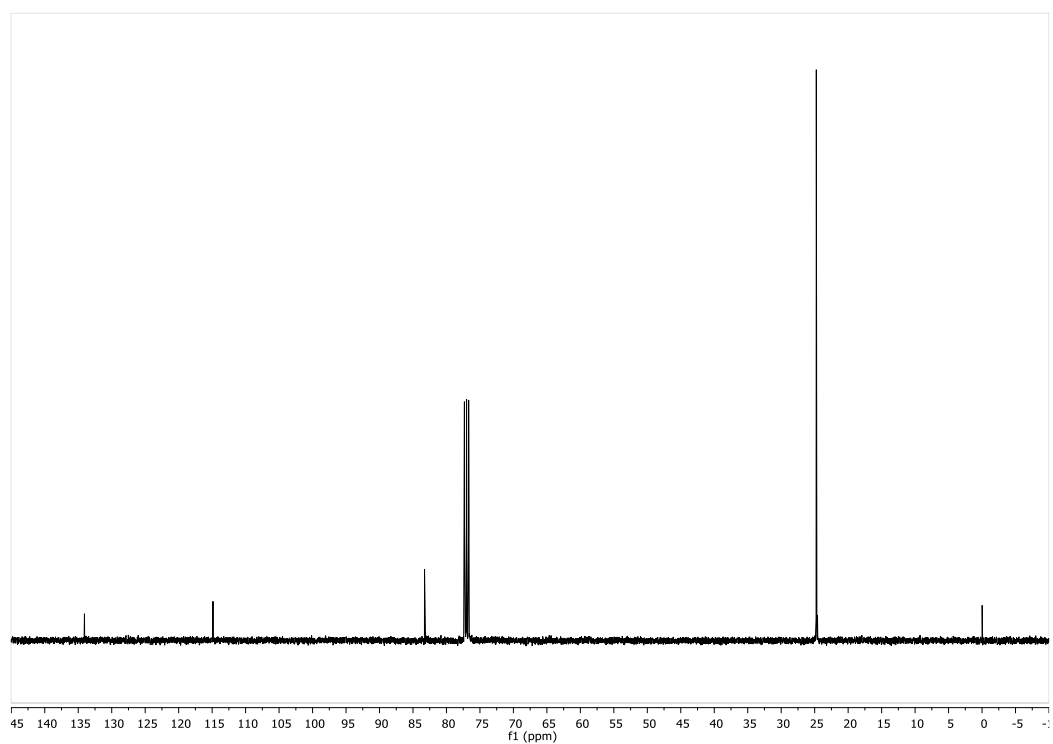


Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

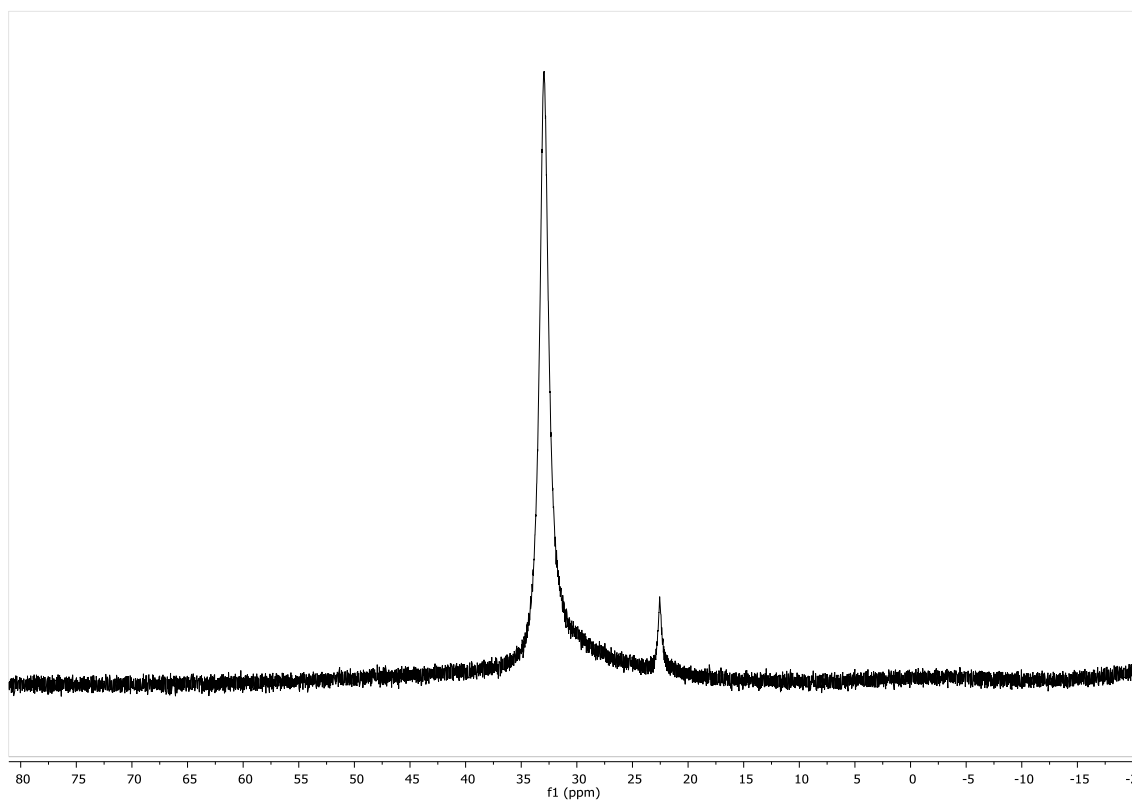
ANEXO D – ESPECTRO DE RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) DO COMPOSTO 2



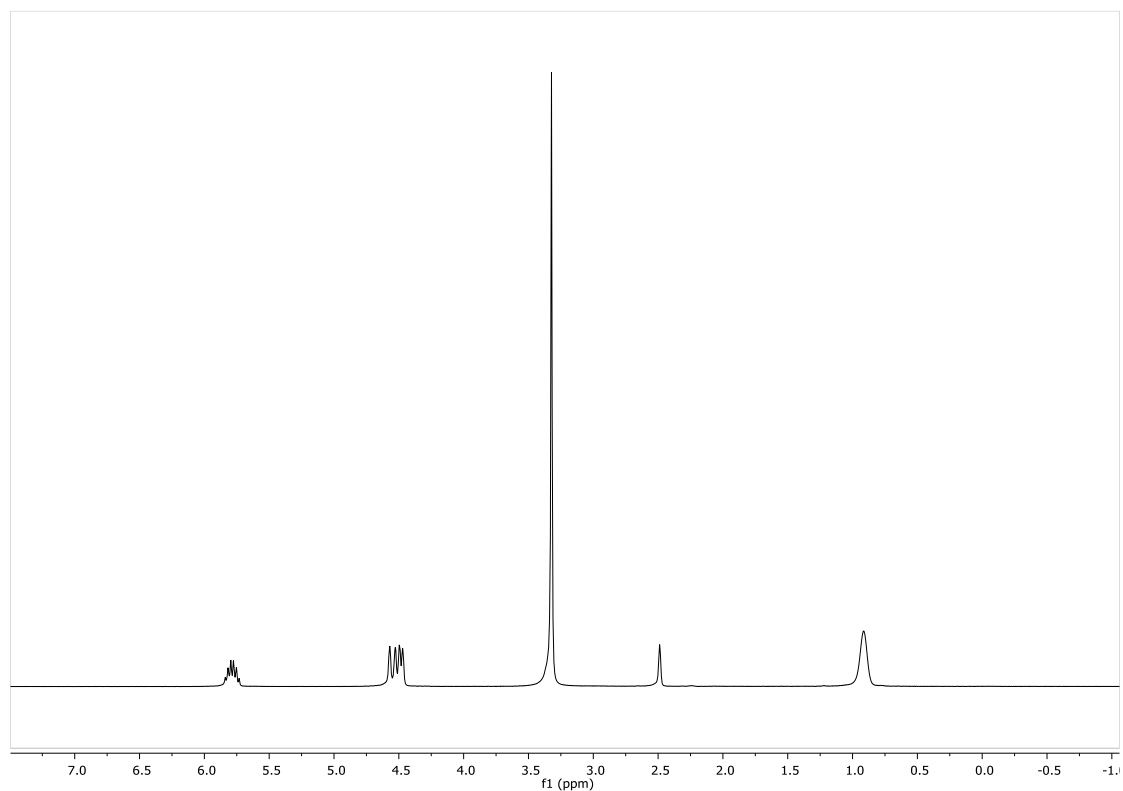
Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

ANEXO E – ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DO COMPOSTO 2

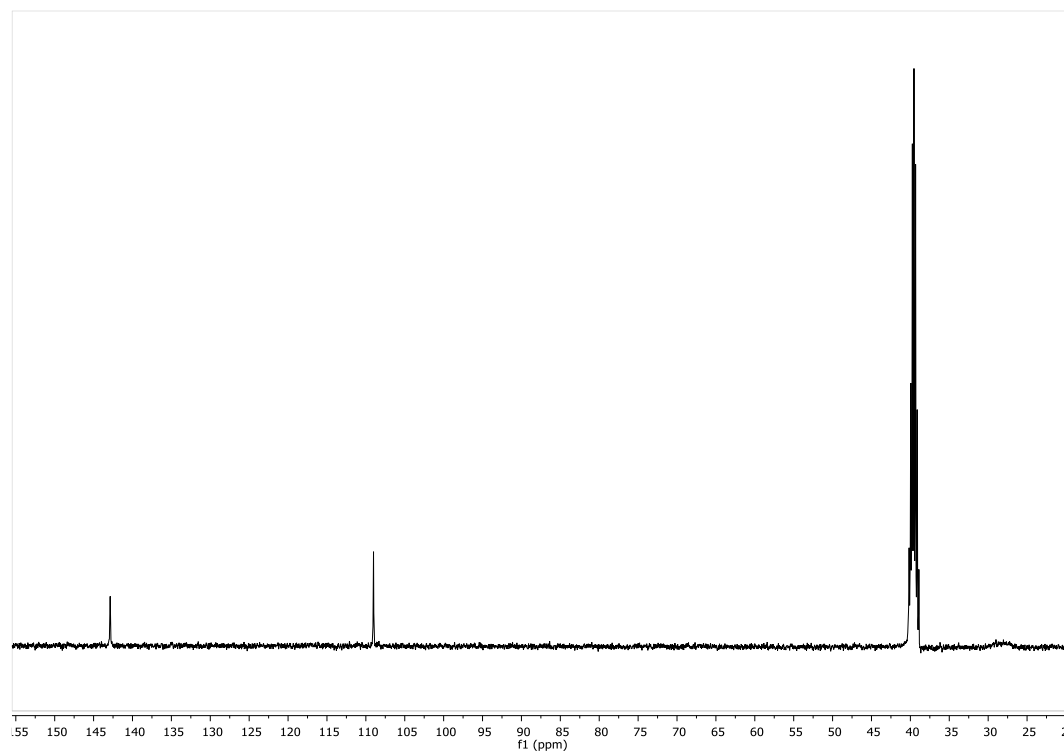
Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

ANEXO F – ESPECTRO DE RMN ^{11}B (128 MHz, CDCl_3) DO COMPOSTO 2

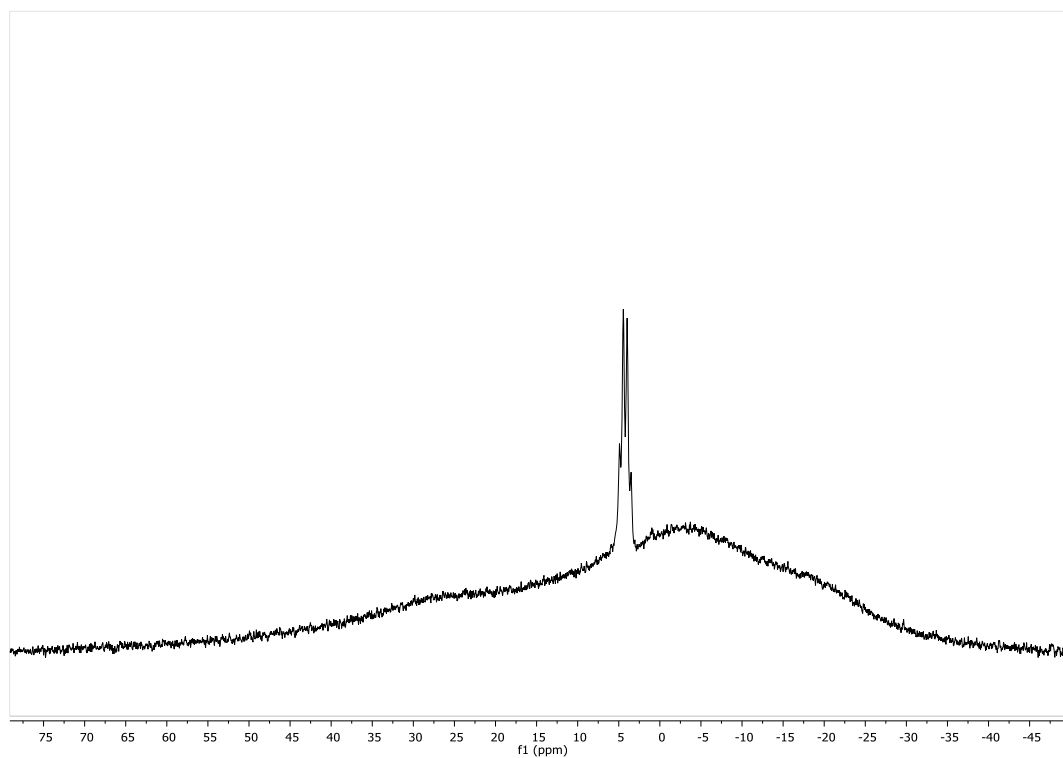
Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

ANEXO G – ESPECTRO DE RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) DO COMPOSTO 2A

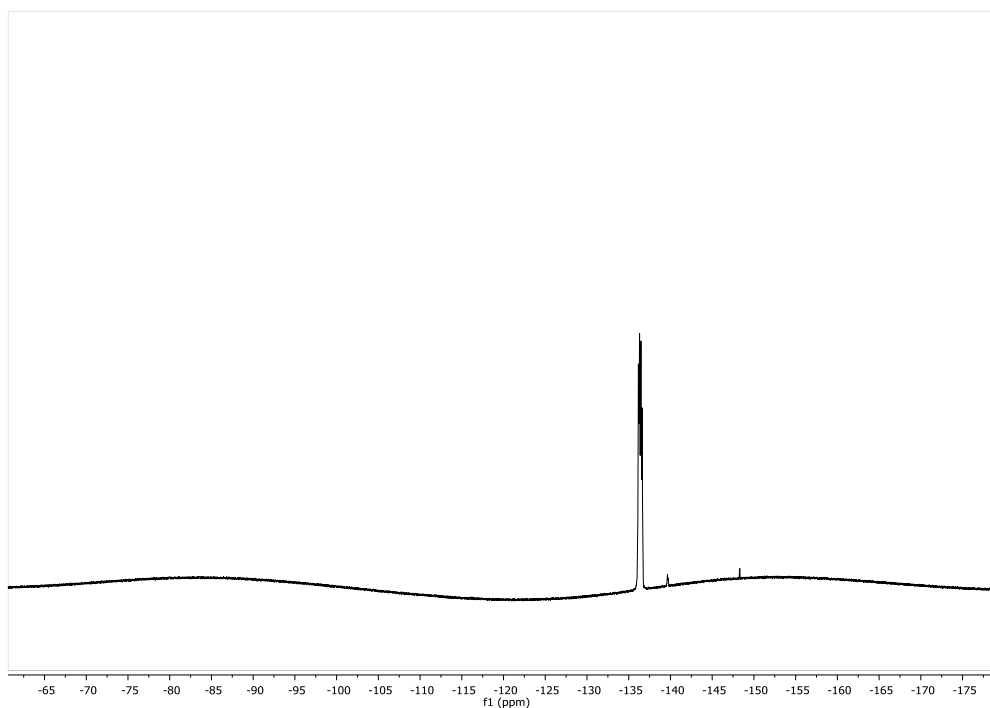
Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

ANEXO H – ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DO COMPOSTO 2A

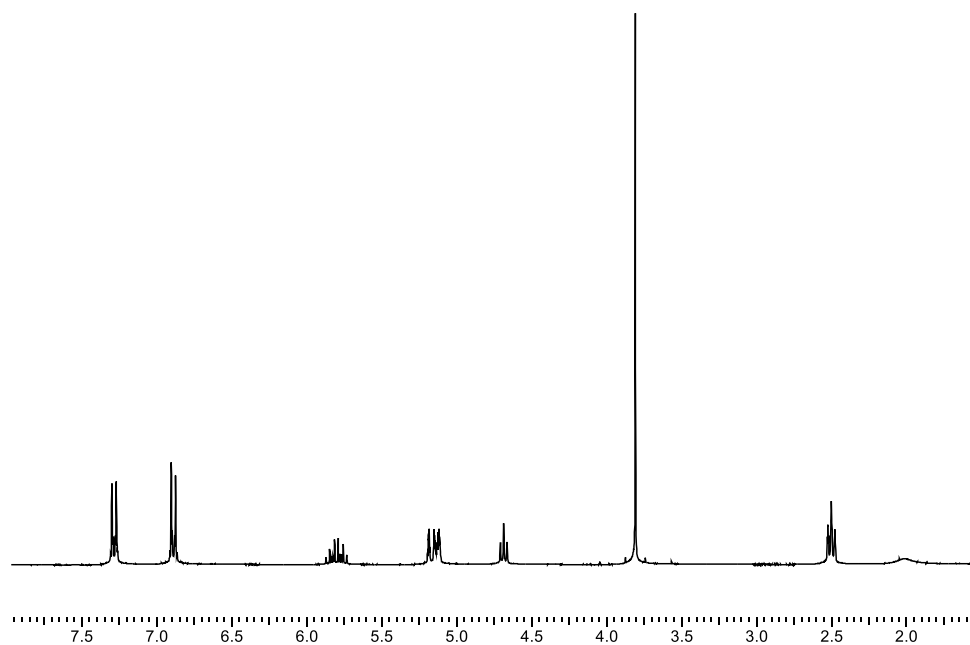
Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

ANEXO I – ESPECTRO DE RMN ^{11}B (128 MHz, CDCl_3) DO COMPOSTO 2A

Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

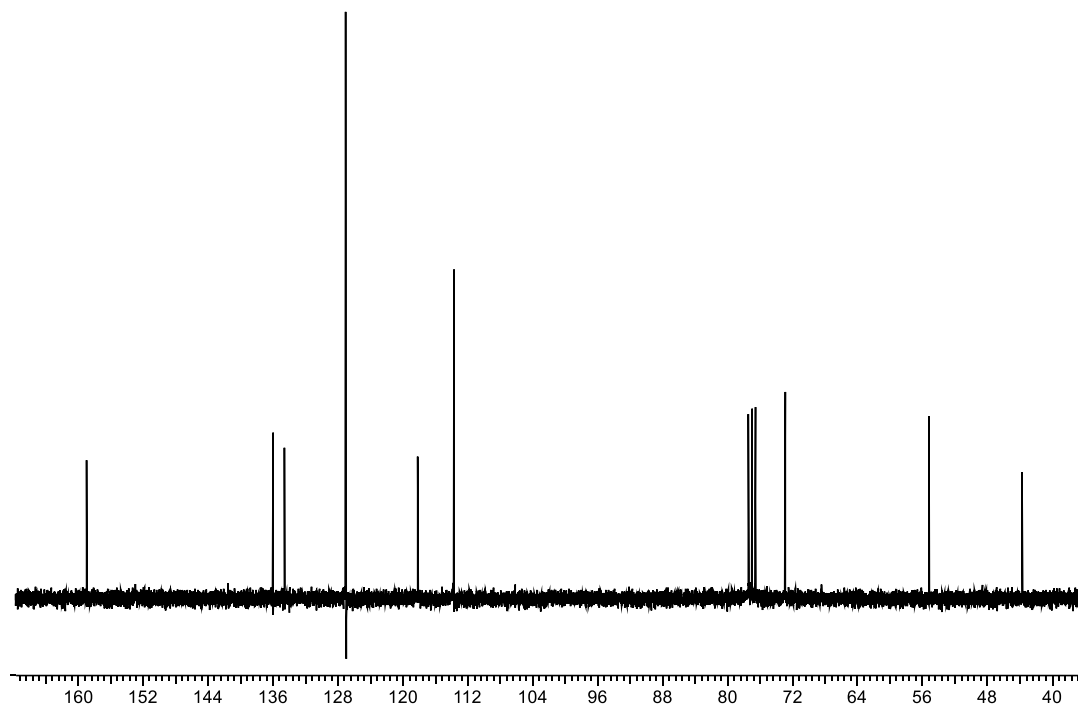
ANEXO J – ESPECTRO DE RMN DE ^{19}F (376 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) DO COMPOSTO 2A

Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

ANEXO K – ESPECTRO DE RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) DO COMPOSTO (+-4)

Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)

**ANEXO L – ESPECTRO DE RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) DO COMPOSTO (+/-)-
4**



Fonte: PRÓPRIO AUTOR (2020)