



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Departamento de Química Fundamental
Programa de Pós-Graduação em Química

TESE DE DOUTORADO

**REAÇÃO DE ALILAÇÃO DO TIPO BARBIER DE
BENZALDEÍDOS SUBSTITUÍDOS MEDIADA POR ESTANHO
EM MEIO AQUOSO**

RICARDO LIMA GUIMARÃES

Recife PE

Julho / 2007



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Departamento de Química Fundamental
Programa de Pós-Graduação em Química

**REAÇÃO DE ALILAÇÃO DO TIPO BARBIER DE BENZALDEÍDOS
SUBSTITUÍDOS MEDIADA POR ESTANHO EM MEIO AQUOSO**

Ricardo Lima Guimarães

Tese apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em
Química da UFPE como parte
dos requisitos para a obtenção
do título de Doutor em Química

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ivani Malvestiti

Co-Orientador: Prof.^o Dr. Lothar W. Bieber

Guimarães, Ricardo Lima
Reação de alilação do tipo Barbier de benzaldeídos
substituídos mediada por estanho em meio aquoso / Ricardo
Lima Guimarães . - Recife : O Autor, 2007.
154 folhas : il., fig., tab.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco.
CCEN. Química Fundamental, 2007.

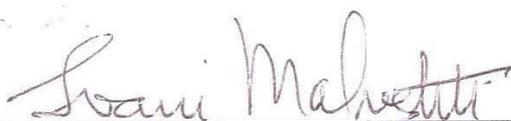
Inclui bibliografia.

1. Química orgânica. 2. Alilação. 3. Reação de Barbier. 4.
Meio aquoso. I. Título.

547 CDD (22.ed.) FQ2009-26

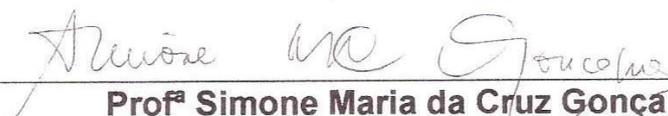
Tese submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Doutor em Química.

Aprovada:

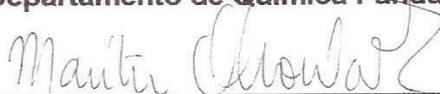


Profª Ivani Malvestiti

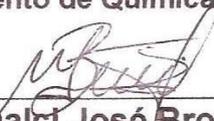
Departamento de Química Fundamental da UFPE
(Orientadora)



Profª Simone Maria da Cruz Gonçalves
Departamento de Química Fundamental da UFPE



Profª Marília Oliveira Fonseca Goulart
Departamento de Química da UFAL



Prof. Dalci José Brondani
Departamento de Ciências Farmacêuticas da UFPE



Prof. João Rufino de Freitas Filho
Unidade Acadêmica de Garanhuns da UFRPE

*"Reação de Alilação do Tipo Barbier de Benzaldeídos Substituídos
Mediada Por Estanho Em Meio Aquoso"*

por

Ricardo Lima Guimarães

Departamento de Química Fundamental
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE-Brasil
26 de julho de 2007

“Porque para ele, como para qualquer escritor,
o mais importante não era viver, mas escrever.”

Mario Vargas Llosa

AGRADECIMENTOS

A Deus, acima de tudo, pelo dom da vida e a vontade de sempre seguir em frente.

A minha esposa Gilmara, pelo amor incondicional, apoio e incrível paciência ao longo dessa minha trajetória.

Aos meus pais, Máisia e Ronaldo, e meus irmãos, pelo amor, incentivo e eterno apoio.

A minha orientadora e amiga Ivani, pela sua paciência, orientação e dedicação ao longo desses anos.

Ao professor Lothar pela valorosa orientação e sábios aconselhamentos.

As minhas amigas de laboratório, Livia e Kelly, que se mostraram não apenas ótimas e divertidas companheiras de trabalho, mas verdadeiras irmãs.

Aos demais amigos do laboratório, que sem a ajuda deles, minha trajetória teria sido muito mais difícil: Ana Paula, André, Caio, Dimas, Estér, Lourinaldo, Ruth.

Aos meus queridos e inesquecíveis amigos: Ana Cláudia, Andréia Ferraz, Ayron, Antenor, Betinha, Bruno, Ingrid, Juliana, Júnior, Lisandra e Wagner que sempre me deram apoio incondicional nos momentos de dificuldade, e a todos os demais colegas do departamento.

Aos professores do DQF, em especial aos professores Ricardo Longo, Fernando, Marcelo Navarro, Mohan, Simone, Rosa, Petrus pelas ajudas em incontáveis momentos.

A todos os alunos que tive nos tempos de professor substituto.

Aos funcionários do DQF, em especial Carlão, Eliaquim, Eliete, Kildare, Margareth, Maurílio, Patrícia, Ricardo e Wellington, por tornarem o convívio ainda mais agradável.

Aos amigos que compõem o corpo de professores de química do ICADS/UFBA em Barreiras, local onde fui muito bem acolhido, e que foram de fundamental importância para que eu pudesse concluir esta minha tese de doutorado.

A todos aqueles que não foram citados aqui, um agradecimento muito especial.

Ao CNPq, pelo suporte financeiro.

RESUMO

O estudo de reações organometálicas ganhou novo impulso, a partir da década de 1980, com a descoberta de que algumas dessas reações mediadas por metais poderiam ser realizadas na presença de água. A partir de então, a reação de Barbier tem sido uma das mais estudadas com diversos metais, destacando-se o, índio, zinco e estanho.

Neste trabalho, a alilação e crotilação em reações de Barbier foram investigadas em meio aquoso com alguns aldeídos, destacando-se os benzaldeídos hidroxilados e metoxilados na presença de estanho metálico. Em uma primeira etapa do estudo, os melhores resultados obtidos corresponderam às reações realizadas em solução de K_2HPO_4 e 24 horas de reação. Os metoxibenzaldeídos (anisaldeídos) apresentaram rendimentos geralmente maiores que os correspondentes benzaldeídos hidroxilados, e em muitos casos, superiores a alguns exemplos encontrados na literatura, seja em meio aquoso, seja em meio anidro. O produto observado na reação de crotilação é exclusivamente o regioisômero γ , sendo a melhor diastereosseletividade de 70:30 *syn/anti* obtida com o 2-hidroxibenzaldeído.

Testes envolvendo iniciadores e inibidores radicalares indicaram que a reação mediada por estanho em meio básico não deve proceder por um mecanismo radicalar ou ânion-radicalar, mas passando por um mecanismo envolvendo um intermediário organometálico de alilestanho.

Posteriormente, novos estudos mostraram que a reações de alilação e crotilação poderiam ser realizadas em tempos muito menores quando realizadas em solução aquosa ácida. A maioria dos aldeídos aromáticos testados apresentaram excelentes rendimentos em 15 minutos de reação em solução aquosa de HCl, enquanto os aldeídos alifáticos levaram tempos um pouco maiores que variavam de 30 a 60 minutos. Esses aldeídos, em geral, necessitavam de maiores excessos de haleto e soluções ácidas mais concentradas. Nestas reações mais rápidas, com exceção do 4-metoxi-benzaldeído, todas as reações apresentaram uma diastereosseletividade que variou de 60:40 até 75:25 *syn/anti*, sendo que os melhores resultados foram observados com o 2-hidroxibenzaldeído e o 2-metoxi-benzaldeído. Para 2-metoxi-benzaldeído foi observado uma diminuição da diastereosseletividade com o tempo reacional, indicando um processo de equilíbrio entre os isômeros, que poderia ser explicado neste caso por uma solvólise.

As reações de brometo de alila e estanho metálico na ausência de aldeído, monitoradas por RMN 1H , indicaram a formação de espécies organoestanho tanto em meio básico quanto em meio ácido. Nesses estudos observou-se que em meio básico uma única

espécie, o tetraalilestanho, era formada nos diferentes intervalos de tempo analisados e, em meio ácido, duas espécies eram observadas, o tetraalilestanho e o trialilestanho. No entanto a formação dessas espécies era mais rápida em meio ácido do que em água, o que pode explicar o aumento da velocidade da reação de alilação.

Para estender a metodologia da reação de Barbier mediado por estanho para outros substratos eletrofílicos, deu-se início a um estudo de reações de alquilação com nitrobenzeno. Apesar de estarem ainda no início, os resultados são promissores, mostrando alquilação e alilação em moderados e bons resultados em dimetilsulfóxido, bem como a formação de azocompostos.

Palavras-chave: reação de Barbier, alilação, estanho, meio aquoso

ABSTRACT

Allylation of carbonyl compounds is an important reaction in organic chemistry for carbon-carbon formation, and numerous methods have been developed to accomplish this transformation. The Barbier reaction consists in the addition of organic halides to carbonyl compound mediated by metals. The organometallic reagent is generated *in situ* in the reaction.

Since 1980's the study of organometallic reactions has attracted renewed interest with the use of water as a solvent and several metals, such as tin, zinc and indium, have been used as mediator in the Barbier reaction.

In the present work, the aqueous Barbier allylation and crotylation was investigated with several aldehydes, in particular substituted benzaldehydes with hydroxyl and methoxyl groups in the presence of tin metal. Initially, the best results were obtained with the reactions performed in K_2HPO_4 aqueous solution and 24 hours. Anisaldehydes showed higher yields than hydroxybenzaldehydes, even when compared to some results in the literature, either in aqueous or anhydrous medium. Under these conditions, the γ -product is obtained exclusively in crotylation, and the *syn* isomer is formed preferentially.

Radical initiators and inhibitors indicated that the reaction mediated by tin does not proceed via a radical or anion-radical process. A mechanism involving an allyltin intermediate is the most likely.

Later, new studies showed that this allylation and crotylation reactions can be carried out in very short reaction times when acid solution was used as catalyst. For many aldehydes, excellent yields were obtained within 15 minutes of reaction in aqueous HCl solution. Reaction times for aliphatic aldehydes ranged from 30 to 60 minutes with moderate to excellent yields. These aldehydes require stronger acid solutions and larger halide excess. In these fast reactions, the diastereoselectivity in crotylation increased when compared to the reaction after 24 hours (basic medium). The best results were observed with 2-hydroxybenzaldehyde and 2-methoxybenzaldehyde, with 75:25 *syn/anti* ratios. For longer times, in acid solution, with 2-methoxybenzaldehyde, there is an equilibration of the isomers and an 1:1 ratio *syn/anti* is obtained.

NMR studies showed allyltin formation in water and K_2HPO_4 solution in the reaction of allyl bromide and tin. In basic medium, only one species was observed in several reaction times, tetraaliltin. On the other hand, in acid solution two species were initially observed, tetraaliltin and trialiltin (IV) bromide. These studies also showed that the use of

acid solution decreases the reaction times due to the acceleration in the formation of allyltin(IV) bromide species.

Extending the Barbier reaction methodology mediated by tin to other electrophilic substrates, nitrobenzene was used. Preliminary studies have shown interesting results in alkylation and allylation in DMSO with moderated to good yields, as well as the formation of azacompounds.

Keywords: Barbier reaction, allylation, tin, aqueous media

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. 1 A reação do tipo Barbier.....	17
Esquema 1. 2 A reação do tipo Grignard.....	17
Esquema 1. 3 Síntese de Kolbe.....	18
Esquema 1. 4 Reação de formação de compostos alquilzincos proposto por Frankland.....	18
Esquema 1. 5 Reação proposta por Frankland e Duppa.....	19
Esquema 1. 6 Reação proposta por Reformatsky.....	19
Esquema 1. 7 Reação proposta por Barbier.....	19
Esquema 1. 8 Reação de adição do 3-iodo-1-cloropropeno mediado por zinco.....	22
Esquema 1. 9 Reação de alilação mediado por estanho na presença de sonicação.....	23
Esquema 1. 10 Reação do tipo Barbier mediada por índio em água.....	24
Esquema 1. 11 Mecanismo: (a) interação entre cobre I e haleto e (b) interação entre a espécie organometálica com estanho IV (retirado da referência 59).....	26
Esquema 1. 12 Rearranjo para o mecanismo proposto (da referência 73).....	29
Esquema 1. 13 Regiosseletividade da reação de Barbier em meio aquoso.....	30
Esquema 1. 14 Diastereosseletividade da reação de Barbier em meio aquoso: formação dos produtos de adição <i>anti</i> e <i>syn</i> e situações do tipo I e tipo II.....	31
Esquema 1. 15 Possíveis caminhos para um mecanismo envolvendo transferência de elétrons.....	36
Esquema 1. 16 Mecanismo envolvendo formação de um intermediário organometálico.....	37
Esquema 1. 17 Adição de um grupo organometálico quirais.....	38
Esquema 1. 18 Adição de um grupo organometálico usando ácido de Lewis quirais.....	38
Esquema 2. 1 Adição de alilestanano a aldeídos (da referência 79).....	32
Esquema 2. 2 Reação de Barbier entre 2-hidroxibenzaldeído e brometo de alila.....	43
Esquema 2. 3 Reação de Barbier entre 3-hidroxibenzaldeído e brometo de alila.....	46
Esquema 2. 4 Reação de Barbier entre 4-hidroxibenzaldeído e brometo de alila.....	48
Esquema 2. 5 Reação de Barbier entre 2-hidroxibenzaldeído e haleto de crotila.....	51
Esquema 2. 6 Reação de Barbier entre 3-hidroxibenzaldeído e haleto de crotila.....	53
Esquema 2. 7 Reação de Barbier entre 4-hidroxibenzaldeído e haleto de crotila.....	54
Esquema 2. 8 Reação de Barbier entre <i>o</i> -anissaldeído e brometo de alila.....	57
Esquema 2. 9 Reação de Barbier entre <i>m</i> -anissaldeído e brometo de alila.....	58
Esquema 2. 10 Reação de Barbier entre <i>p</i> -anissaldeído e brometo de alila.....	59
Esquema 2. 11 Reação de Barbier entre <i>o</i> -anissaldeído e haleto de crotila.....	61
Esquema 2. 12 Reação de Barbier entre <i>m</i> -anissaldeído e haleto de crotila.....	63
Esquema 2. 13 Reação de Barbier entre <i>p</i> -anissaldeído e haleto de crotila.....	64
Esquema 2. 14 Reação entre aldeído e tetraalilestanho para formação do álcool homoalílico (baseado na ref. 19).....	83
Esquema 2. 15 Reação entre um aldeído (1 equivalente) e tetraalilestanho (0,25 equivalente) para formação do álcool homoalílico.....	83
Esquema 2. 16 Reação em etapas para formação do álcool homoalílico utilizando <i>o</i> -anissaldeído e brometo de alila.....	84
Esquema 2. 17 Adição de HBr _(aq) ao tetraalilestanho em CDCl ₃ (da referência 111).....	89
Esquema 2. 18 Rearranjo Oxônio-Cope.....	95
Esquema 2. 19 Processo de solvólise.....	95
Esquema 2. 20 Proposta mecanística para alquilação redutiva de nitrobenzeno (da referência 115).....	97

LISTA DE TABELAS

Tabela 2. 1 Resultados da reação de Barbier entre 2-hidroxibenzaldeído e brometo de alila para formação do álcool homoalílico.....	45
Tabela 2. 2 Resultados da reação de Barbier entre 3-hidroxibenzaldeído e brometo de alila para formação do álcool homoalílico em solução de K_2HPO_4	47
Tabela 2. 3 Resultados da Reação de Barbier entre 4-hidroxibenzaldeído e brometo de alila para formação do álcool homoalílico em solução de K_2HPO_4	48
Tabela 2. 4 Resultados da reação de Barbier entre o 2-hidroxibenzaldeído e o haleto de crotila para formação do álcool homoalílico.....	51
Tabela 2. 5 Resultados da reação de Barbier entre o 3-hidroxibenzaldeído e o haleto de crotila para formação do álcool homoalílico.....	53
Tabela 2. 6 Resultados da reação de Barbier entre o 4-hidroxibenzaldeído e o haleto de crotila para formação do álcool homoalílico ^a	54
Tabela 2. 7 Resultados da reação de Barbier entre <i>o</i> -anissaldeído e brometo de alila para formação do álcool homoalílico.....	57
Tabela 2. 8 Resultados da reação de Barbier entre <i>m</i> -anissaldeído e brometo de alila para formação do álcool homoalílico.....	59
Tabela 2. 9 Resultados da reação de Barbier entre <i>p</i> -anissaldeído e brometo de alila para formação do álcool homoalílico.....	60
Tabela 2. 10 Resultados da reação de Barbier entre o <i>o</i> -anissaldeído e o haleto de crotila para formação do álcool homoalílico.....	61
Tabela 2. 11 Resultados da reação de Barbier entre o <i>m</i> -anissaldeído e o haleto de crotila para formação do álcool homoalílico.....	63
Tabela 2. 12 Resultados da reação de Barbier entre o <i>p</i> -anissaldeído e o haleto de crotila para formação do álcool homoalílico.....	64
Tabela 2. 13 Reação de Barbier de hidroxibenzaldeídos com brometo de alila mediado por zinco e por estanho.....	65
Tabela 2. 14 Reação de Barbier de hidroxibenzaldeídos com brometo de crotila mediado por zinco e por estanho.....	66
Tabela 2. 15 Reação de Barbier de metoxibenzaldeídos com brometo de alila mediado por zinco e por estanho.....	66
Tabela 2. 16 Reação de Barbier de metoxibenzaldeídos com brometo de crotila mediado por zinco e por estanho.....	66
Tabela 2. 17 Reação de 2-hidroxibenzaldeído e brometo de alila para formação do álcool homoalílico mediada por estanho.....	68
Tabela 2. 18 Reação de benzaldeídos metoxilados e brometo de alila para formação do álcool homoalílico mediada por estanho em solução de K_2HPO_4	68
Tabela 2. 19 Reação de 2-hidroxibenzaldeído e benzaldeídos metoxilados e brometo de crotila para formação do álcool homoalílico mediada por estanho em solução de K_2HPO_4	69
Tabela 2. 20 Reação de benzaldeído e 2-hidroxibenzaldeído e brometo de alila para formação do álcool homoalílico mediada por estanho em solução de K_2HPO_4	69
Tabela 2. 21 Reação de benzaldeído e 2-hidroxibenzaldeído e brometo de alila para formação do álcool homoalílico mediada por estanho em solução de K_2HPO_4	70
Tabela 2. 22 Resultados do estudo do tempo reacional da reação de Barbier entre o <i>o</i> -anissaldeído e brometo de crotila mediada por estanho para formação do álcool homoalílico.....	72
Tabela 2. 23 Resultados do estudo do tempo reacional da reação de Barbier entre o <i>m</i> -anissaldeído, 2-hidroxibenzaldeído e brometo de crotila mediada por estanho para formação do álcool homoalílico.....	73
Tabela 2. 24 Reação de Barbier entre <i>o</i> -anissaldeído e brometo de crotila mediada por estanho em água por 1 minuto com posterior adição de solução de HCl 2 mol L ⁻¹	75
Tabela 2. 25 Reação de Barbier entre <i>m</i> -anissaldeído e brometo de crotila mediada por estanho em água, variando o tipo de ácido usado.....	76
Tabela 2. 26 Reação de Barbier entre <i>o</i> -anissaldeído e brometo de alila mediada por estanho em água, variando o tipo de ácido usado.....	78
Tabela 2. 27 Alilação de aldeídos aromáticos e alifáticos com brometo de alila mediado por estanho em solução de HCl à temperatura ambiente.....	78
Tabela 2. 28 Alilação de aldeídos aromáticos e alifáticos com brometo de crotila mediado por estanho em solução de HCl à temperatura ambiente.....	79

Tabela 2. 29 resultados da reação de Barbier entre aldeídos e brometo de alila para formação do Álcool homoalílico mediado por estanho ^a	81
Tabela 2. 30 Resultados da reação de Barbier entre aldeídos e brometo de crotila para formação do álcool homoalílico mediado por estanho ^a	81
Tabela 2. 31 Crotilação de benzaldeídos substituídos nas reações de Barbier mediado por estanho em 24 horas	93
Tabela 2. 32 Crotilação de aldeídos nas reações de Barbier mediado por estanho em água	94
Tabela 2. 33 Crotilação de <i>o</i> -anisaldeído mediado por estanho em água variando o tempo de agitação em solução aquosa de HCl.....	94
Tabela 2. 34 Alquilação redutiva de nitrobenzene mediado por estanho metálico em DMSO	98

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Estado de transição da adição do organometálico de In ao aldeído	31
Figura 2 Produtos de adição γ (<i>syn</i> e <i>anti</i>)	32
Figura 3 Estruturas de transição antiperiplanar (da referência 79).....	33
Figura 4 Estados de transição: (i) estado de transição cíclico de seis membros em THF-H ₂ O; (ii) estado de transição acíclico em DMSO-H ₂ O. (da referência 83).....	34
Figura 5 Possíveis conversões dos álcoois homoalílicos por oxidação da dupla ligação	39
Figura 6 Benzaldeídos hidroxilados.....	43
Figura 7 Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(2-hidroxifenil)-but-3-en-1-ol (amostra bruta)	46
Figura 8 Tetraalilestanho	49
Figura 9 Produtos de adição α (<i>cis</i> e <i>trans</i>).....	50
Figura 10 Produto de acoplamento 'pinacol'	56
Figura 11 Benzaldeídos metoxilados	56
Figura 12 Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(2-metoxifenil)-but-3-en-1-ol	58
Figura 13 Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(3-metoxifenil)-2-metilbut-3-en-1-ol.....	62
Figura 14 Espectro de RMN ¹ H do tetraalilestanho em CDCl ₃	84
Figura 15 Espectro parcial de RMN ¹ H em CDCl ₃ da reação entre brometo de alila e estanho em água após extração. (a) 15 minutos; (b) 30 minutos; (c) 1 hora; (d) 4 horas e (e) 8 horas.....	88
Figura 16 Espectro parcial de RMN ¹ H em CDCl ₃ da reação de tetraalilestanho com HBr _(aq) . (a) tetraalilestanho; (b) primeira adição; (c) segunda adição; (d) terceira adição. (retirado da referência 111).....	90
Figura 17 Espectro parcial de RMN ¹ H em CDCl ₃ da reação de brometo de alila e estanho metálico em solução de HNO ₃ . (a) 5 minutos; (b) 15 minutos e (c) 30 minutos.....	91
Figura 18 Espectro parcial em CDCl ₃ da reação de benzaldeído e o tetraalilestanho e o brometo de trialilestanho. (a) antes da adição do aldeído; (b) primeira adição de benzaldeído e (c) segunda adição de benzaldeído.....	92
Figura 19 Possíveis intermediários de crotilestananas	94
Figura 20 Espectro de RMN ¹ H do composto 1-fenilbut-3-en-1-ol	122
Figura 21 Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-fenilbut-3-en-1-ol	122
Figura 22 Espectro de RMN ¹ H do composto 1-fenilbut-2-metil-3-en-1-ol	123
Figura 23 Espectro de RMN ¹³ C do composto 1-fenilbut-2-metil-3-en-1-ol	123
Figura 24 Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(2-hidroxifenil)-but-3-en-1-ol	124
Figura 25 Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(2-metoxifenil)-but-3-en-1-ol	125
Figura 26 Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(2-metoxifenil)-2-metilbut-3-en-1-ol.....	126
Figura 27 Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(3-metoxifenil)-but-3-en-1-ol.....	127
Figura 28 Espectro de RMN ¹³ C (APT) do composto 1-(3-metoxifenil)-but-3-en-1-ol.....	127
Figura 29 Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(3-metoxifenil)-2-metil-but-3-en-1-ol	128
Figura 30 Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(4-metoxifenil)-but-3-en-1-ol	129
Figura 31 Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(2-hidroxi-3-metoxifenil)-but-3-en-1-ol.....	130
Figura 32 Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(4-fluorfenil)-but-3-en-1-ol	131
Figura 33 Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(3,4-dimetoxifenil)-but-3-en-1-ol.....	132
Figura 34 Espectro de RMN ¹ H do composto 1-(2,3-dimetoxifenil)-2-metilbut-3-en-1-ol	133
Figura 35 Espectro de RMN ¹ H do composto dec-1-en-4-ol	134
Figura 36 Espectro de RMN ¹³ C do composto dec-1-en-4-ol	134
Figura 37 Espectro de RMN ¹ H do composto 3-metildec-3-en-4-ol.....	135
Figura 38 Espectro de RMN ¹³ C (APT) do composto 3-metildec-3-en-4-ol.....	135
Figura 39 Espectro de RMN ¹ H da reação de formação do composto 2-metil-hex-5-en-3-ol (CH ₃ Cl/anisol) ...	136
Figura 40 Espectro de RMN ¹ H do composto 3-metildec-3-en-4-ol.....	137
Figura 41 Espectro de RMN ¹ H da reação de formação do composto N,N-dietilbenzenamina (CCl ₄ /anisol) ...	138
Figura 42 Espectro de massa (GCMS) do composto N,N-dietilbenzenamina	138
Figura 43 Espectro de RMN ¹ H da reação de formação do composto N,N-dibutilbenzenamina.....	139
Figura 44 Espectro de massa (GCMS) do composto n,n-dibutilbenzenamina	139
Figura 45 Espectro de RMN ¹ H da reação de formação do composto 1-fenilpirrolidina (CCl ₄ /C ₆ H ₁₂)	140
Figura 46 Espectro de RMN ¹ H da reação de formação do composto N,N-di(but-2-enil)benzenamina (CCl ₄ /C ₆ H ₁₂)	141
Figura 47 Espectro de RMN ¹ H da reação de formação do composto N,N-di(but-2-enil)benzenamina (CCl ₄ /C ₆ H ₁₂)	142
Figura 48 Espectro de RMN ¹ H do tetraalilestanho	143
Figura 49 Espectro de RMN ¹ H do dibrometo de dialilestanho	143

Figura 50 Espectro de RMN ¹ H do tetraalilestanho e brometo de trialilestanho	144
Figura 51 Espectro de RMN ¹ H do tetraalilestanho, dibrometo de dialilestanho e brometo de trialilestanho ..	144
Figura 52 Espectro de RMN ¹ H do dibrometo de dialilestanho e tribrometo de alilestanho.....	145
Figura 53 Espectro de RMN ¹ H da reação de brometo de alila, estanho metálico em água por 15 minutos.....	145
Figura 54 Espectro de RMN ¹ H da reação de brometo de alila, estanho metálico em água por 30 minutos.....	146
Figura 55 Espectro de RMN ¹ H da reação de brometo de alila, estanho metálico em água por 1 hora	146
Figura 56 Espectro de RMN ¹ H da reação de brometo de alila, estanho metálico solução de HNO ₃ 0,5M por 5 minutos	147
Figura 57 Espectro de RMN ¹ H da reação de brometo de alila, estanho metálico solução de HNO ₃ 0,5m por 15 minutos	147
Figura 58 Espectro de RMN ¹ H da reação de brometo de alila, estanho metálico solução de HNO ₃ 0,5M por 30 minutos	148

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1.....	17
– INTRODUÇÃO –	17
INTRODUÇÃO.....	17
1.1 <i>O Início da Química Organometálica</i>	18
1.2 <i>A reação de Barbier em Meio Aquoso</i>	20
1.3 <i>Reações de Alilação Mediadas por Metais</i>	21
1.3.1 Reações com zinco.....	22
1.3.2 Reações com estanho.....	23
1.3.3 Reação com índio.....	24
1.3.4 Uso de outros metais.....	24
1.4 <i>Sobre o Uso de Estanho em Meio Aquoso</i>	25
1.4.1 Sais de Estanho.....	25
1.4.2 Compostos de Organoestanho.....	27
1.4.3 Uso de Estanho Metálico.....	28
1.5 <i>Sobre o Uso de Benzaldeídos Substituídos nas Reações de Barbier com Estanho Metálico</i> ..	29
1.6 <i>Seletividade da reação de Barbier em meio aquoso</i>	30
1.7 <i>Diastereosseletividade das reações com compostos de estanho</i>	32
1.8 <i>Considerações Mecanísticas</i>	36
1.9 <i>Alilação Assimétrica, Ácidos de Lewis e Compostos Organometálicos</i>	38
1.10 <i>Aplicações Sintéticas</i>	39
1.11 <i>Objetivos</i>	40
CAPÍTULO 2.....	42
– RESULTADOS E DISCUSSÃO –.....	42
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	43
2.1 <i>Aldeídos Hidroxilados</i>	43
2.1.1 Reações com brometo de alila.....	43
2.1.2 Reações com haletos de crotila.....	49
2.2 <i>Aldeídos Metoxilados</i>	56
2.2.1 Reação com brometo de alila.....	57
2.2.2 Reação com haletos de crotila.....	61
2.3 <i>Reações mediadas por zinco e estanho</i>	65
2.4 <i>Estudos Mecanísticos</i>	67
2.5 <i>Estudo do Tempo de Reação</i>	71
2.6 <i>Estudo das Alilestananas</i>	82
2.7 <i>Diastereosseletividade da Reação de Barbier</i>	93
2.8 <i>Outras Reações envolvendo Estanho: Alquilação Redutiva de Nitrobenzeno</i>	96
CAPÍTULO 3.....	100
– CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS –.....	100
CONCLUSÕES.....	101
PERSPECTIVAS.....	103
CAPÍTULO 4.....	104
– EXPERIMENTAL –	104
EXPERIMENTAL.....	105
4.1 <i>Geral</i>	105
4.2 <i>Reações com benzaldeídos substituídos</i>	106
4.2.1 Reação dos hidroxibenzaldeídos com brometo de alila.....	106
4.2.2 Reação dos hidroxibenzaldeídos com brometo e cloreto de crotila.....	107
4.2.3 Reação dos anisalaldeídos com brometo de alila.....	110

4.2.4	Reação dos anisaldeídos com brometo e cloreto de crotila.....	111
4.3	<i>Reações usando inibidores radicalares.....</i>	<i>113</i>
4.3.1	Reação com fenol.....	113
4.3.2	Reação com TEMPO.....	114
4.4	<i>Reações com diminuição do tempo reacional.....</i>	<i>114</i>
4.5	<i>Formação das espécies organoestanho.....</i>	<i>115</i>
4.6	<i>Reação de nitrobenzeno e haletos alquílicos e alílicos.....</i>	<i>115</i>
4.7	<i>Dados de RMN para demais compostos:.....</i>	<i>115</i>
CAPÍTULO 5.....		121
– ESPECTROS SELECIONADOS –.....		121
	ESPECTROS SELECIONADOS DE RMN.....	122
CAPÍTULO 5.....		149
– REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS –.....		149

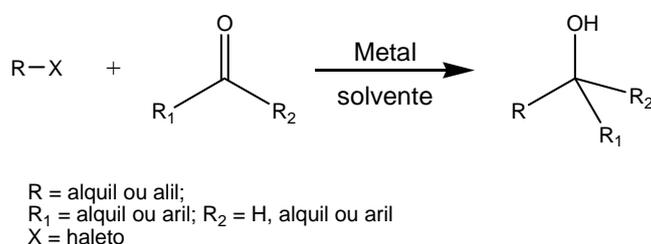
CAPÍTULO 1

– INTRODUÇÃO –

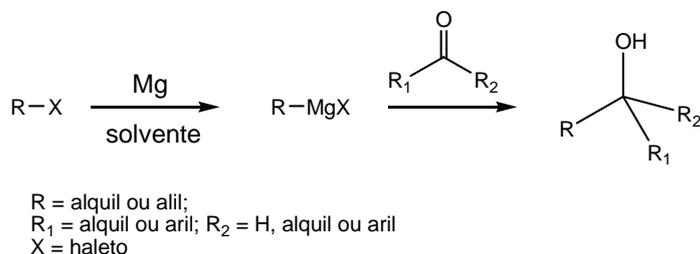
INTRODUÇÃO

Compostos organometálicos são substâncias em que um grupo orgânico é ligado diretamente a um metal. Devido ao fato dos metais serem elementos eletropositivos, a ligação metal-carbono apresenta um alto caráter iônico. Por causa disto, os compostos organometálicos têm uma ampla aplicação em diversas áreas da química orgânica, destacando-se seu uso em síntese, na formação de ligações carbono-carbono, um dos pilares da síntese orgânica.

Alilação de compostos carbonílicos tem provado ser uma importante reação na química orgânica e numerosos métodos têm sido desenvolvidos para acompanhar esta transformação.¹ Dentre esses métodos, destacam-se as reações do tipo Barbier² (Esquema 1. 1) e as reações do tipo Grignard³ (Esquema 1. 2) na química de organometálicos, na formação de ligação carbono-carbono. A reação de Barbier consiste na adição de um haleto orgânico a um composto carbonílico (aldeído ou cetona), na presença de um metal, gerando o organometálico *in situ*. Por sua vez, na reação de Grignard, o organometálico é sintetizado em uma primeira etapa e adicionado ao composto carbonílico em uma etapa posterior.



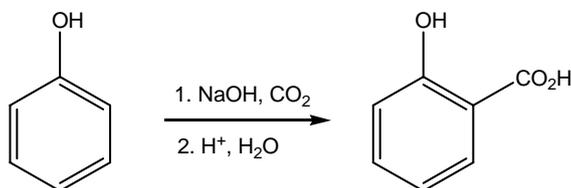
Esquema 1. 1 A reação do tipo Barbier



Esquema 1. 2 A reação do tipo Grignard

Embora a conhecida síntese de Kolbe,⁴ sobre o preparo do ácido salicílico, partindo do fenol (Esquema 1. 3), tenha sido descoberta em meados do século 19, o uso do meio aquoso para a formação de ligação carbono-carbono tem sido limitado principalmente a

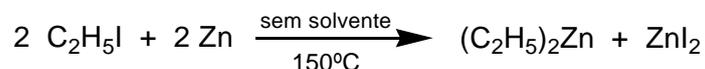
processos eletroquímicos e reações de condensação aldólica.⁵ Desde o início da década de 80, contudo, tem crescido o reconhecimento de que reações orgânicas em meio aquoso podem oferecer algumas vantagens sobre aquelas ocorrendo em solventes orgânicos,⁶ principalmente se considerando as preocupações relacionadas com a redução de resíduos nos processos químicos e o seu impacto ambiental.



Esquema 1. 3 Síntese de Kolbe

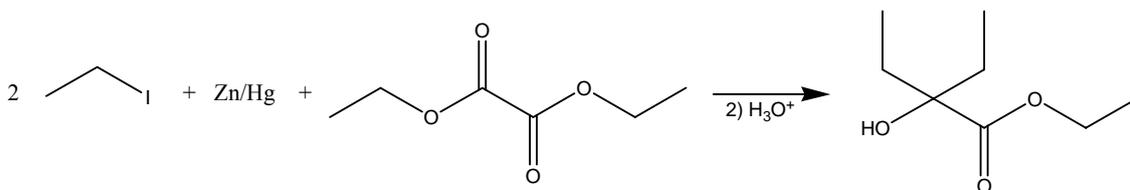
1.1 O INÍCIO DA QUÍMICA ORGANOMETÁLICA

Os compostos organometálicos resultam da união de um metal com um ou mais grupos orgânicos. Este início se deu quando Frankland,⁷ em 1849, descobriu a formação de compostos de alquilzinc através da reação de iodoalcano com zinco metálico (Esquema 1. 4). Isto se deveu ao fato de que, diferentemente dos metais alcalinos, muito reativos e instáveis, os compostos de zinco se mostraram bastante estáveis.



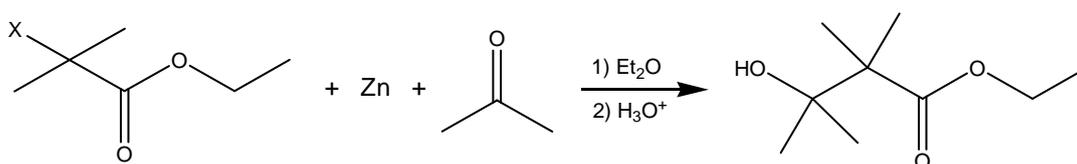
Esquema 1. 4 Reação de formação de compostos alquilzinc proposto por Frankland

Estes compostos de alquilzinc possibilitaram diversos métodos de síntese de hidrocarbonetos, álcoois secundários e terciários, cetonas e ácidos carboxílicos.⁸ Contudo, estes compostos ainda eram muito difíceis de preparar, e apenas aqueles com grupos mais simples eram sintetizados sem muita dificuldade. Ainda assim, tinham a desvantagem de serem espontaneamente inflamáveis e conseqüentemente difíceis de manipular. Mais tarde, Duppa e Frankland descreveram uma melhora crucial numa síntese proposta pelo próprio Frankland em anos anteriores, na reação de dietilzinc com éster oxálico, na presença de Zn/Hg.⁹ Ao invés de preparar o composto etilzinc, através de métodos conhecidos na época, como o de Pébal¹⁰ ou de Rieth e Beilstein,¹¹ introduziram o procedimento *in situ* (Esquema 1. 5)



Esquema 1. 5 Reação proposta por Frankland e Duppa

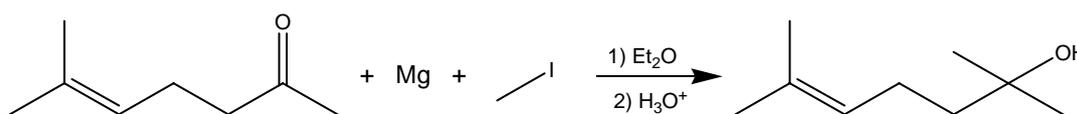
Em 1887 o desenvolvimento da química do zinco teve destaque quando Reformatsky ¹² introduziu a reação, em uma etapa, de ésteres dos ácidos 2-haloalcanóicos com zinco na presença de um composto carbonílico, levando à formação do éster do ácido 3-hidroxi-alcanóico (Esquema 1. 6).



Esquema 1. 6 Reação proposta por Reformatsky

Com o avanço dos estudos, foi natural a procura por outros metais para substituir os compostos de zinco, mais fáceis de preparar e manusear e também mais reativos. O magnésio foi um dos metais escolhidos para esse propósito, considerando sua analogia com o zinco e sua maior reatividade devido ao seu menor peso atômico. Pesquisas conduzidas nos anos de 1891 a 1894 mostraram que compostos orgânicos de magnésio simétricos não eram líquidos, como aqueles de zinco, mas sólidos, quase insolúveis em todos solventes neutros e espontaneamente inflamáveis. Devido a isto foi difícil mostrar suas capacidades reativas, e os resultados obtidos foram desapontadores. ¹³

Em 1899, Barbier resolveu testar o magnésio no procedimento em que Saytzeff com sucesso adaptou para o zinco em certo número de casos. Com este método o organometálico não mais precisava ser preparado previamente, sendo apenas necessário juntar os dois reagentes na presença do metal. ¹³ Na reação, um álcool terciário era preparado na presença de éter dietílico como solvente (Esquema 1. 7).¹⁴



Esquema 1. 7 Reação proposta por Barbier

Contudo, V. Grignard,¹⁵ em 1900, foi de fato o responsável pela introdução do magnésio para propósitos sintéticos em química orgânica. Ele fez uso de um procedimento em etapas onde primeiro se preparava um reagente organometálico (reagente de Grignard), e depois, sem isolamento ou purificação, fazia-se reagir com o substrato.

Mais recentemente, o nome da reação de Barbier tem sido relacionado aos processos em uma etapa, em que metais, diferentes do magnésio, são aplicados.^{16, 17}

1.2 A REAÇÃO DE BARBIER EM MEIO AQUOSO

A clássica reação de Barbier em que um haleto orgânico acopla a um composto carbonílico mediado por um metal para gerar o álcool correspondente (Esquema 1. 1), ainda que descoberta no final do século 19, passou grande parte do século seguinte sem ser amplamente explorada em síntese orgânica, apesar de sua simplicidade.¹⁸ Sua aplicação em síntese foi largamente substituída pela reação de Grignard e outras reações organometálicas similares. Isto se deve a inúmeras reações secundárias que ocorrem na reação de Barbier, tais como redução e/ou acoplamento pinacol dos compostos carbonílicos e redução e/ou acoplamento Wurtz dos haletos, que também podem ser mediadas por um metal sob as mesmas condições.¹⁹ A reação de Grignard, apesar da etapa extra na preparação do reagente de Grignard, basicamente evita tais complicações.

O desenvolvimento, tanto das reações de Barbier quanto de Grignard, se deu inicialmente em meio anidro, onde a maior restrição é a rigorosa exclusão de umidade. Esta restrição se deve ao fato de os metais nestas reações, como magnésio ou lítio, reagirem com moléculas de água e tornarem-se ineficazes no seu uso como reagentes organometálicos. Além disso, pode impor limitações ao planejamento sintético da reação, onde substratos contendo hidrogênios ácidos devem ser protegidos, pois o reagente organometálico pode reagir com estes hidrogênios, alterando o resultado final da reação.²⁰ Este problema levou ao desenvolvimento de métodos de proteção e desproteção seletivos de grupos funcionais.²¹

A descoberta de que certas reações mediadas por metais poderiam ser realizadas na presença de água abriu novas fronteiras para a química de organometálicos. Isto gerou um grande interesse no estudo sistemático dessas reações em meio aquoso.

A partir do início da década de 80, uma variedade de metais passou a ser utilizada nas reações do tipo Barbier-Grignard em meio aquoso, culminando nos anos 90 e no início do século 21. Tais metais incluem: zinco, estanho, índio, bismuto, chumbo e cádmio. O uso destes metais pode ser racionalizado pelo fato de serem relativamente “moles”, e não serem

facilmente afetados pela “dureza” da água.²⁰ Dentre estes metais, um dos mais estudados até o momento tem sido o índio.²²

O uso do meio aquoso para essas reações do tipo Barbier-Grignard ofereceu algumas vantagens consideráveis.^{6, 9, 23, 24} A diminuição do manuseio de solventes anidros e inflamáveis, reduzindo consideravelmente o impacto ao meio ambiente devido à redução de resíduos, bem como os cuidados com o uso de reagentes anidros. Muitos grupos funcionais reativos, tais como funções hidroxílicas e carboxílicas, não requerem o uso de etapas de proteção e desproteção de hidrogênios ácidos, processos amplamente utilizados em síntese, levando a sua simplificação. A possibilidade de uso de muitos compostos solúveis em água, tais como carboidratos ou outros produtos naturais com muitas hidroxilas, que antes precisavam ser submetidos a etapas de proteção e desproteção.²⁰

Dentre os metais citados anteriormente para o uso em reações em meio aquoso, pode-se destacar o estanho, por oferecer um grande potencial de aplicação para indústria por causa do seu relativo custo baixo, pronta disponibilidade e relativa baixa toxicidade.^{19, 25}

Contudo, as reações secundárias de redução e acoplamento que são observadas na reação em solventes orgânicos, também estão presentes nas reações realizadas em meio aquoso, principalmente em reações envolvendo compostos carbonílicos.

1.3 REAÇÕES DE ALILAÇÃO MEDIADAS POR METAIS

Entre todas as reações de adição nucleofílica de compostos carbonílicos, a reação de alilação tem mostrado grande sucesso, em parte devido à alta reatividade dos haletos alílicos. Vários metais se mostraram efetivos na mediação dessas reações.¹ Contudo, a escolha dos metais em reações organometálicas em meio aquoso é limitada. Metais reativos, como os alcalinos e alcalino-terrosos, não podem ser usados devido à alta reatividade em água. Dentre os metais que podem ser utilizados na reação de Barbier em meio aquoso destacam-se o zinco, o estanho e o índio. Frequentemente promotores se mostram necessários à reação, como catalisadores ácidos, aquecimento ou sonicação, bem como sais metálicos, muitas vezes para ativar a superfície do metal, para que as reações possam ocorrer.

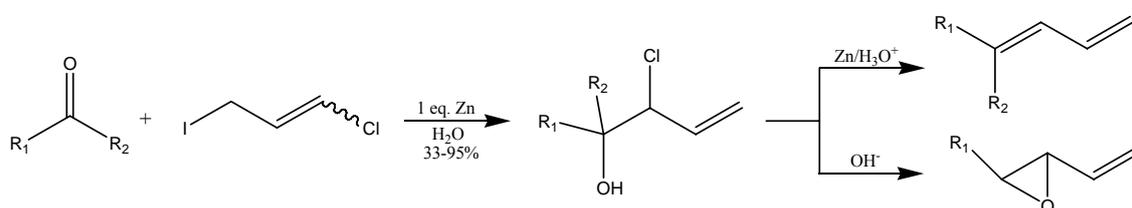
1.3.1 Reações com zinco

Em 1977, Wolinsky e colaboradores relataram que adição lenta de brometo de alila a uma mistura de zinco em pó “ativado” e um aldeído ou cetona em 95% de etanol a 78°C levou aos produtos de alilação comparados àqueles obtidos em solventes apróticos.²⁶ Anteriormente, nestas condições de refluxo de álcool, o acoplamento do tipo Wurtz de haletos alílicos era observado.²⁰

Em 1985, Luche descobriu que alilação de aldeídos e cetonas pode ser realizada em meio aquoso usando zinco como metal e THF como co-solvente sob agitação magnética ou condições de sonicação.^{27, 28} A substituição de água por uma solução de cloreto de amônio aumentou a eficiência devido tanto ao aumento da acidez do meio quanto à formação de complexos entre o íon metálico e a amônia.

Alguns anos mais tarde, Wilson realizou um estudo mais detalhado das reações mediadas por zinco em água, onde propôs a substituição do co-solvente THF por um suporte orgânico sólido (sílica-gel C-18).²⁹ As reações procederam com as mesmas proporções daquelas observadas com THF como co-solvente, onde tanto brometo quanto cloreto de alila puderam ser usados.

Chan e Li demonstraram que estas reações de alilação podiam ser usadas na preparação de 1,3-butadienos em rendimentos moderados quando compostos carbonílicos reagem com 1,3-dicloropropeno com zinco em água.³⁰ O uso de 3-iodo-1-cloropropeno ao invés de 1,3-dicloropropeno melhorou os rendimentos, o que se deve ao fato do iodo se encontrar na posição alílica e ser melhor grupo de saída que o cloro. Quando as reações foram interrompidas após suas alilações iniciais, subsequente tratamento com base produziu viniloxiranas em altos rendimentos (Esquema 1. 8).



Esquema 1. 8 Reação de adição do 3-iodo-1-cloropropeno mediado por zinco.

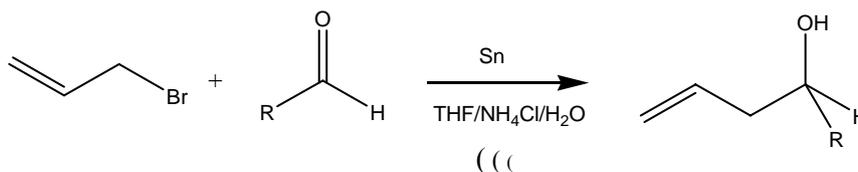
Reisse usou zinco “ativado” para reações aquosas do tipo Barbier.³¹ Zinco em pó submicrômico produzido pela sono-eletroredução é cerca de três vezes mais efetivo que a variedade comercial. O curso estereoquímico da alilação e propargilação de diversos

aldeídos com haletos de crotila e propargila usando zinco em pó como agente condensador em meio aquoso tem sido amplamente estudado.³²

1.3.2 Reações com estanho

Em 1983, Nokami e colaboradores³³ foram os primeiros a registrar o acoplamento bem sucedido de brometo de alila com um composto carbonílico na presença de estanho para dar o álcool homoalílico em água. Contudo, a reação requeria o uso de pequenas quantidades de ácido bromídrico. Estes resultados foram melhorados quando alumínio metálico foi utilizado na reação.

Alternativamente, Luche encontrou que a reação pode ser realizada na ausência de alumínio e ácido bromídrico, pelo uso de irradiação ultra-sônica juntamente com uma solução aquosa de $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{THF}$ (Esquema 1. 9).²⁷



Esquema 1. 9 Reação de alilação mediado por estanho na presença de sonicação.

Alilações, alenilações e propargilações de compostos carbonílicos em meio aquoso podem também ser realizadas com reagentes orgânicos de estanho, em preferência ao uso de metais.³⁴ Por exemplo, a reação de alilação de uma ampla variedade de compostos carbonílicos com tetraalilestanho foi realizada com sucesso em meio aquoso pelo uso de trifluorometanosulfonato de escândio como catalisador.³⁵

Recentemente, alilação mediada por estanho nanométrico de aldeídos ou cetonas em água levou ao álcool homoalílico em alto rendimento sem qualquer outra assistência tais como aquecimento ou ultrassom ou meio ácido.³⁶

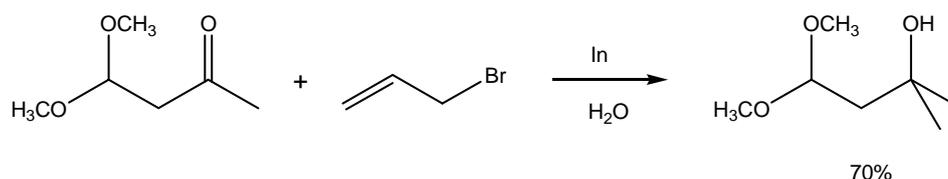
Aldeídos são alilados com $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SnBu}_3$ usando estanho metálico catalítico em meio ácido. Exclusiva adição ao aldeído foi observada para reações competitivas de aldeídos e cetonas na presença de 5 mol % de $(\text{CH}_2=\text{CHCH}_2)_4\text{Sn}$ ou SnCl_4 em uma mistura de HCl aquoso e THF.³⁷

1.3.3 Reação com índio

Inicialmente, as primeiras reações de Barbier em meio aquoso eram realizadas com zinco ou estanho, na presença de promotores ácidos, aquecimento ou sonicação, para que pudessem ocorrer.

Em 1991, entretanto, Li e Chan reportaram o uso do índio para mediar reações do tipo Barbier-Grignard em água.³⁸ O metal foi escolhido com base no primeiro potencial de ionização de diferentes elementos, onde o índio tem o mais baixo primeiro potencial de ionização em relação a outros metais do mesmo período na tabela periódica, como magnésio, zinco ou estanho. Além disso, o índio não reage prontamente com a água e não forma óxidos com o ar. Tais propriedades o indicaram como um metal promissor para reações aquosas de Barbier-Grignard. Quando alilação foi mediada por índio em água, a reação procedeu suavemente à temperatura ambiente sem promotores.

A suavidade das condições reacionais de alilação tornou possível o uso do índio metálico para alilar a metilcetona na presença de um grupo funcional acetal, sensível a ácidos (Esquema 1. 10).²⁰ Tentativas com zinco e estanho não surtiram resultados satisfatórios.



Esquema 1. 10 Reação do tipo Barbier mediada por índio em água

Whitesides e colaboradores examinaram o efeito de substituintes na parte alílica nas reações mediadas por índio em água e encontraram que o uso do metal à temperatura ambiente deu resultados comparáveis àquelas reações mediadas por estanho em refluxo.³⁹ Substituição da fase aquosa por solução de HCl aumentou a velocidade da reação pelo aumento da acidez do meio.

A alilação mediada por índio realizada com alilestananas em combinação com cloreto de índio em meio aquoso foi mostrada por Marshall,⁴⁰ onde um alilíndio foi proposto com intermediário da reação.

1.3.4 Uso de outros metais

Além das reações discutidas anteriormente, outros metais têm se mostrado úteis em reações de Barbier-Grignard em água. Contudo, investigações desses metais são ainda um

tanto limitadas. São metais como boro,⁴¹ silício,⁴² gálio,⁴³ magnésio,⁴⁴ germânio,⁴⁵ cádmio,⁴⁶ antimônio,⁴⁷ manganês⁴⁸ e bismuto.⁴⁹

1.4 SOBRE O USO DE ESTANHO EM MEIO AQUOSO

Dentre os metais estudados na reação de Barbier em meio aquoso, destaca-se o estanho, uma vez que a reação pode ser realizada com estanho metálico, sais de estanho (II) ou com organoestannanas pré-formadas com bons resultados.

1.4.1 Sais de Estanho

Em 1986, Torii e colaboradores descreveram o uso de cloreto de estanho (II) e alumínio em uma reação altamente diastereosseletiva entre cloreto de cinamila e diversos aldeídos em uma mistura THF-água. Nesta reação, estanho metálico era gerado *in situ* pelo sistema SnCl₂-Al.⁵⁰

A alilação de compostos carbonílicos em meio aquoso com SnCl₂ pode também empregar alcoóis alílicos, como pode ser observado por Masuyama⁵¹, ou carboxilatos alílicos na presença de paládio catalítico⁵². Masuyama verificou que a diastereosseletividade das reações com alcoóis alílicos substituídos dependia do solvente, e observou um aumento na diastereosseletividade quando uma mistura de água-THF ou água-DMSO foi usada, em vez de solventes orgânicos puros. Quando uma pequena quantidade de água era usada, tinha-se uma diastereosseletividade *syn*, por outro lado, um aumento na quantidade de água levava a uma seletividade *anti*. A pequena quantidade de água parece causar a hidrólise de ligações Sn^{IV}-Cl para ativar os intermediários alílicos de estanho, enquanto a maior quantidade de água em DMSO parece não apenas hidrolisar as ligações Sn^{IV}-Cl, mas também romper a coordenação do DMSO com o Sn (IV).

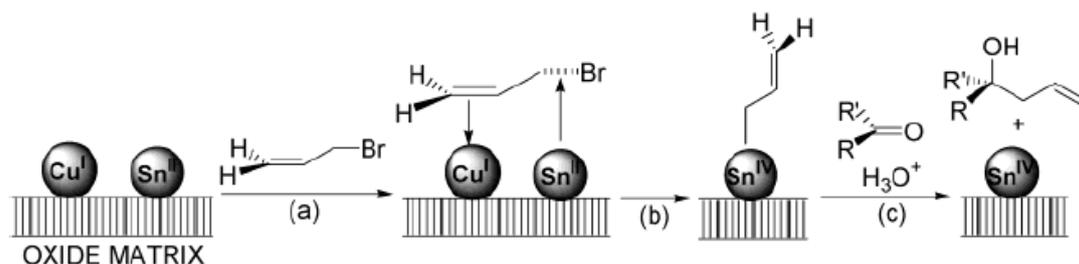
Mais tarde, Masuyama mostrou o uso de cloreto de estanho (II) e haletos de tetrabutylamônio em água, em reações de propargilação e a alenilação de aldeídos,⁵³ onde foi proposto um mecanismo envolvendo uma complexação entre o haleto de estanho e o haleto de tetrabutylamônio.

Cheng e colaboradores mostraram o uso de SnCl₂ e complexo de paládio (0) em reações de aldeídos e alenos na formação de alcoóis homoalílicos.⁵⁴ Uma alilação regio- e estereosseletiva de aldeídos é observada em condições suaves envolvendo meio aquoso e orgânico na presença de PdCl₂-(PPh₃)₂, HCl e SnCl₂. Um provável mecanismo envolve a

formação *in situ* de tricloreto de alilestanho que reage com o aldeído para dar o produto final.

A síntese de alcoóis bis-homoalílicos a partir de dialdeídos foi mostrada por Samoshim e colaboradores.⁵⁵ Neste trabalho é mostrado a alilação em bons rendimentos de dialdeídos ou seus acetais com brometo de alila, SnCl₂ e iodeto de potássio em água ou água/THF.

Em 2002, Tan e colaboradores mostraram o uso de uma alilação inédita de diversos aldeídos envolvendo SnCl₂/Cu em água.⁵⁶ Anos depois, em 2004, Tan e colaboradores mostraram a alilação em meio aquoso de compostos carbonílicos usando SnCl₂ em combinação com outros sais, tais como CuCl₂, TiCl₃ ou PdCl₂, fornecendo altos rendimentos tanto para aldeídos aromáticos quanto alifáticos.^{57, 58} No mesmo ano, Roy mostrou a alilação de compostos carbonílicos usando óxidos de estanho (SnO) e óxido de cobre (Cu₂O) em uma mistura de água e solventes orgânicos, onde a reação poderia ocorrer por dois caminhos.⁵⁹ O primeiro seria uma interação entre o cobre (I) e a dupla ligação do haleto, enquanto o outro seria uma interação entre a espécie organometálica e o estanho no estado de oxidação +4.



Esquema 1. 11 Mecanismo: (a) interação entre cobre I e haleto e (b) interação entre a espécie organometálica com estanho IV (retirado da referência 59)

Em 2005, Zha e colaboradores mostraram o uso de sais de estanho (II) em um processo eletroquímico, onde o estanho (0) é gerado *in situ* durante a reação.⁶⁰ Os produtos de alilação são obtidos em alto rendimento. A vantagem do método é que tanto os sais de estanho quanto a água podem ser recicláveis através do processo eletroquímico de oxidação e redução.

Outro trabalho se refere ao uso de SnCl₂ com sais de metais de transição, em especial sais de irídio (I), como catalisadores, em uma mistura THF/água.⁶¹ Estudos sugerem a formação de um intermediário π-alil-irídio com posterior transferência do grupo alila para o aldeído.

Roy e colaboradores mostraram o uso de sais de estanho (II) em combinação com quantidades catalíticas de paládio (0) e paládio (II) na alilação e propargilação de arilepóxidos em DMSO com quantidades controladas de água.⁶²

Como pode ser observado, existem diversos métodos com enfoque nas reações de alilação com sais de estanho, principalmente estanho (II), e muitos deles em combinação com sais de outros metais. Muitas vezes esses processos acabam tornando-se muito específicos para determinados sistemas e a necessidade de catalisadores pode aumentar o custo da reação.

1.4.2 Compostos de Organoestanho

O uso de compostos de organoestanho, usando em grande parte das vezes alilestananas, nas reações aquosas de Barbier apresenta a vantagem de a reação já partir do organometálico pré-formado. Outra vantagem seria o alto grau de seletividade, tanto diastereo, quanto enantiosseletividade, dos produtos formados.

Em 1985, Tagliavini e colaboradores mostraram o uso de cloretos de alil e alenilestananas em reações com aldeídos e cetonas na presença de água.^{34a} Ele usou cloretos do tipo $\text{Bu}_{3-n}(\text{CH}_2=\text{CHCH}_2)\text{SnCl}_n$ e álcoois foram formados em altos rendimentos.

Em 1993, Yamamoto e colaboradores⁷⁷ descreveram uma alilação altamente quimiosseletiva de compostos carbonílicos usando tetraalilestanho em meio ácido aquoso, em uma mistura 1:8 de HCl 2 M e THF. A alilação era sempre favorável para o aldeído em relação à cetona em uma proporção de 99:1, com bons rendimentos. Contudo, nada é comentado com relação à influência do meio ácido na velocidade da reação, apenas que o tetraalilestanho deve ser decomposto lentamente pelo meio ácido aquoso.

Baba e colaboradores⁶³ mostraram a reação de tetraalilestanho com compostos carbonílicos contendo grupos hidroxílicos e metoxílicos, em tolueno, fazendo um paralelo com o trabalho de Young⁶⁴ sobre as reações com tetraalilestanho em metanol. Contudo, os resultados apresentados mostraram-se favoráveis apenas aos hidroxibenzaldeídos (85 – 95%), enquanto os metoxibenzaldeídos tiveram rendimentos muito baixos (9 – 13%).

Em 2005, Krishanaveni e colaboradores mostraram a alilação de aldeídos com aliltributilestanho com catálise supramolecular em água.⁶⁵ No trabalho, β -ciclodextrinas foram usadas para catalisar a alilação de diversos aldeídos com excelentes rendimentos na presença de HCl sem a presença de qualquer metal. As β -ciclodextrinas podem ser usadas e reusadas várias vezes sem perder significativamente sua atividade.

Uma mistura de tetraalilestanho e cloreto de estanho (IV) foi usada na presença de água e monotiobinaftol para alilar enantiosseletivamente arilmetilcetonas, como descrito por Prieto e Woodward.⁶⁶ Neste trabalho é sugerido que a mistura de Sn(IV) e tetraalilestanho gera o intermediário $\text{ClSn}(\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2)_3$, que, na presença de traços de

água e do ligante quiral monotobinaftol, produz uma nova espécie que atua como catalisador, levando a alilações enantiosseletivas com bons rendimentos.

1.4.3 Uso de Estanho Metálico

Em 1983, Nokami e colaboradores³³ observaram uma aceleração da velocidade de reação durante a alilação de compostos carbonílicos com dibrometo de dialilestanho em éter através da adição de água. Contudo, observou-se um melhor despenho da reação quando se combinou estanho metálico, brometo de alila e quantidades catalíticas de ácido bromídrico. Posteriormente, Torii e colaboradores⁶⁷ encontraram que alilações mediadas por estanho e alumínio poderiam ser realizadas com cloreto de alila, ao invés do similar brometo, quando uma mistura de solventes (álcool/água/ácido acético) foi usada. Reações de alilação em misturas de água/solvente orgânico também foram realizadas eletroquimicamente, utilizando quantidade catalítica de estanho metálico.⁶⁸

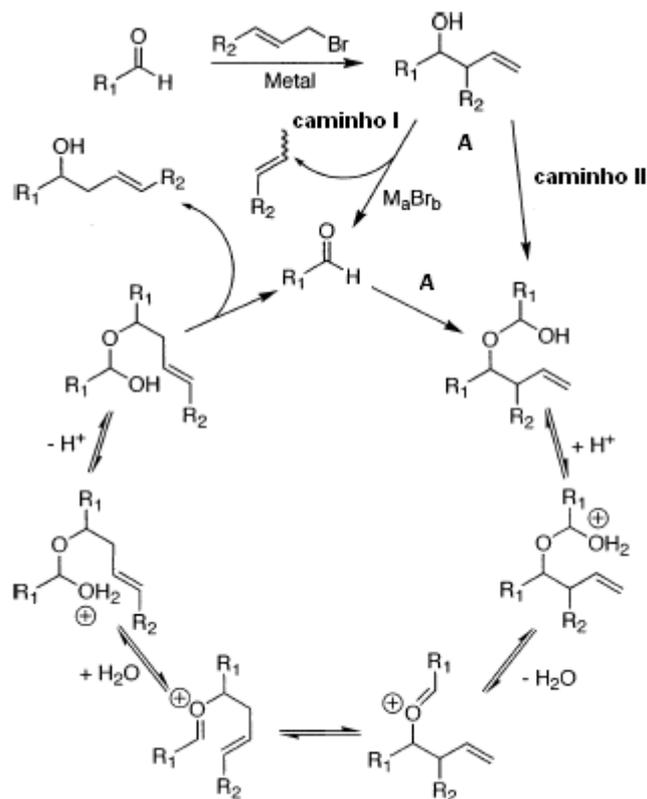
Luche encontrou que reações mediadas por estanho também poderiam ser realizadas através de radiação ultra-sônica, ao invés do uso de alumínio e ácido bromídrico como promotores da reação (Esquema 1. 9).^{27, 69}

Em 1991, Whitesides e Schimid mostraram o uso de estanho metálico irradiado por ultra-som para realizar transformações diasterosseletivas em carboidratos não-protetidos com brometo de alila na presença de etanol aquoso.⁷⁰ α -Aminoaldeídos quirais podem ser alilados na presença de estanho ou zinco metálicos, como mostrado no trabalho de Rubsam e colaboradores.⁷¹

Zha e colaboradores mostram o uso de nanopartículas de estanho em reações de alilação.^{36, 72} Ele observou que alilações de aldeídos e cetonas mediadas por estanho “nanométrico” em água produzem os correspondentes alcoóis homoalílicos em alto rendimento sem quaisquer outras assistências, tais como calor, ultra-som ou meio ácido. Contudo, as nanopartículas de estanho apresentam a desvantagem de serem difíceis de preparar, fazendo uso de irradiação com raios γ , além da maioria dos exemplos estudados terem seus rendimentos próximos aos das reações que se realizam na presença de estanho em pó. A principal mudança nesses casos é a redução do tempo reacional.

Um estudo com diversos metais (Sn, Zn e In) foi realizado por Tan e colaboradores.⁷³ Nesse trabalho é observada a formação do produto de adição α em reações de crotilação, onde água é usada em pequenas quantidades. A formação do regioisômero α se dá por um rearranjo que existe entre o aldeído, haleto, metal e quantidades equivalentes

de água. Tan propôs um mecanismo para explicar esse rearranjo, como mostrado no Esquema 1. 12.



Esquema 1. 12 Rearranjo para o mecanismo proposto (da referência 73)

1.5 SOBRE O USO DE BENZALDEÍDOS SUBSTITUÍDOS NAS REAÇÕES DE BARBIER COM ESTANHO METÁLICO

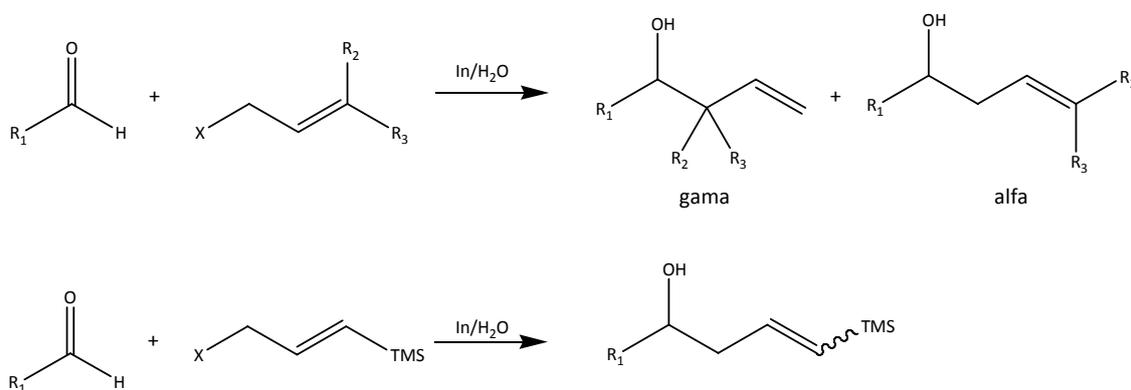
Fazendo um apanhado geral das reações do tipo Barbier que vêm sendo estudadas ao longo das últimas décadas, seja em meio aquoso, seja em meio anidro, observa-se que a reação de alilação de aldeídos, em especial aldeídos aromáticos, mediados por metais tem sido amplamente explorada.^{1, 6, 48, 60, 73} Contudo, são poucos os casos reportando o uso de hidroxibenzaldeídos e metoxibenzaldeídos, salvo o caso em que são exemplos pontuais de reações.^{44b, 48, 49a, 63, 74}

O interesse no estudo da reação de alilação de metoxi e hidroxibenzaldeídos foi inicialmente despertado a partir dos dados obtidos por Bieber⁷⁵ da reação de Barbier de cloreto de benzila e aldeídos aromáticos que levou ao estudo cuidadoso desses aldeídos na presença de zinco metálico.⁷⁶

1.6 SELETIVIDADE DA REAÇÃO DE BARBIER EM MEIO AQUOSO

Comparando-se as reações organometálicas do tipo Barbier em meio aquoso e solventes orgânicos, observa-se uma das mais notáveis diferenças: uma alta quimiosseletividade dessas reações em água.²⁰ Geralmente, aldeídos podem ser seletivamente alquilados na presença de cetonas.⁷⁷

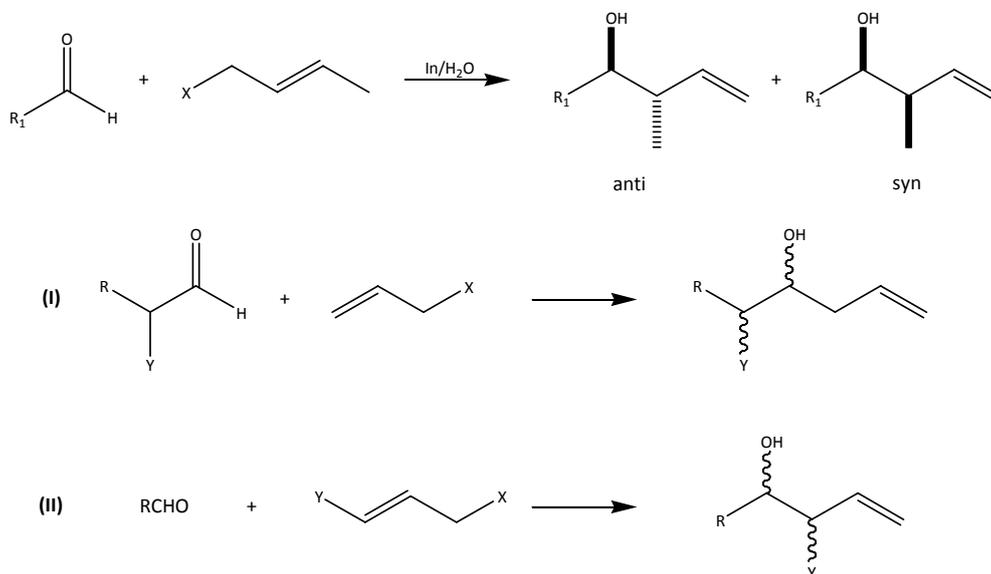
Outro aspecto refere-se à regioseletividade da reação em meio aquoso. Neste caso, efeitos eletrônicos e estéricos são concorrentes.²⁰ A regioseletividade em reações com índio foi examinada (Esquema 1. 13),⁷⁸ onde se pôde chegar às seguintes conclusões:^{1, 78} (1) Em geral, as reações dão regioisômeros onde o substituinte se encontra vizinho à ligação carbono-carbono formada (aduto γ). (2) A regioseletividade é governada pelo tamanho estérico do substituinte, mas não pelo grau de substituição. Quando o substituinte é volumoso (p. ex., terc-butil ou silil), o regioisômero formado preferencialmente tem o grupo substituinte distante da ligação carbono-carbono criada (aduto α). (3) A regioseletividade não é governada pela conjugação da dupla ligação com o substituinte. (4) A regioseletividade é independente da geometria da dupla ligação. (5) Regioseletividade é independente da localização do substituinte na dupla.



Esquema 1. 13 Regioseletividade da reação de Barbier em meio aquoso

A estereoquímica da reação em meio aquoso é relativamente análoga à encontrada em solventes orgânicos.^{79, 80} Em termos de diastereosseletividade, dois tipos de situações prevalecem (tipo I e tipo II, Esquema 1. 14).¹ Dentro da situação do tipo I, a reação pode favorecer tanto uma diastereosseletividade *syn* quanto *anti*, dependendo das propriedades dos substituintes α no aldeído. A presença de um grupo α -quelante forte, tal como uma hidroxila, leva à formação de um produto de adição *syn*, enquanto um grupo não-quelante, tal como um metil, leva ao produto *anti*. Contudo, se o grupo α -quelante for fraco, como um alcóxido, a formação do produto de adição *anti* é favorecida.

A situação do tipo II usualmente dá uma diastereosseletividade *anti* que é independente da estereoquímica da dupla ligação na parte alílica do haleto. A diastereosseletividade (razão *anti/syn*) é governada pelo tamanho estérico do substituinte nos aldeídos. A razão *anti/syn* aumenta com o aumento do grupo R do aldeído.¹



Esquema 1. 14 Diastereosseletividade da reação de Barbier em meio aquoso: formação dos produtos de adição *anti* e *syn* e situações do tipo I e tipo II

A diastereosseletividade para a situação do tipo I tem sido bastante explorada por Paquette e colaboradores.⁸¹ Estes trabalhos tratam da reação de Barbier mediada por índio de aldeídos oxi-substituídos nas posições α e β à carbonila. Estes estudos mostram uma diferença de diastereosseletividade quando o grupo substituinte é um grupo quelante forte ou não. Nestes trabalhos, Paquette investiga a formação da estereoquímica *syn* e *anti* pelo controle quelacional envolvendo o aldeído e o organometálico formado, no estado de transição da reação (Figura 1).

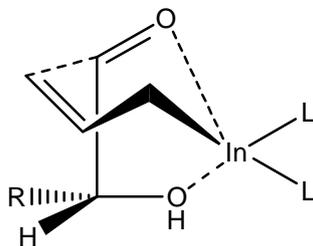


Figura 1 Estado de transição da adição do organometálico de In ao aldeído

Além dos estudos descritos por Paquette e colaboradores, poucos trabalhos utilizando aldeídos oxi-substituídos estão descritos na literatura.

1.7 DIASTEREOSSELETIVIDADE DAS REAÇÕES COM COMPOSTOS DE ESTANHO

Já foi dito que a reação de crotilação de aldeídos pode levar à formação de dois produtos de adição, os regioisômeros γ e α . Por sua vez, o produto de adição γ pode levar a dois diastereoisômeros – *syn* e *anti* (Figura 2).

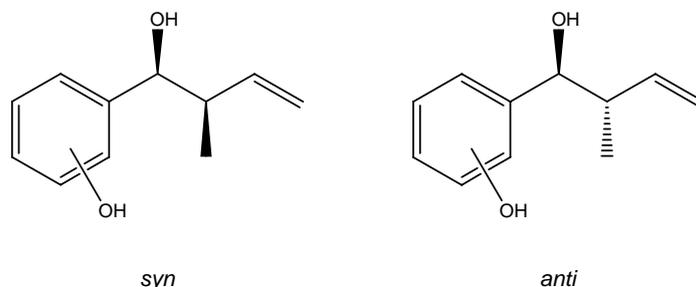
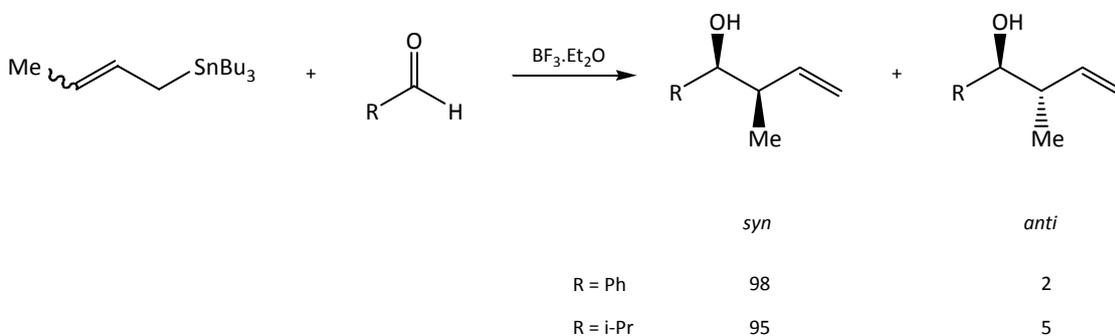


Figura 2 Produtos de adição γ (*syn* e *anti*)

Contudo, o principal produto observado nas nossas reações de alilação envolvendo o haleto de crotila é o produto de adição γ . Bem como em grande parte das reações de crotilação encontradas na literatura, tanto em condições anidra quanto aquosas.

A adição de 2-butenilestananas ($n\text{-Bu}_3\text{SnCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$) a aldeídos, promovida por ácido de Lewis, foi primeiramente descrita por Yamamoto em 1980, em meio anidro.⁸² Nestas adições, o álcool homoalílico *syn* é o produto principal, independente da geometria da dupla ligação do haleto (Esquema 2. 1).



Esquema 2. 1 Adição de alilestanana a aldeídos (da referência 79)

Para explicar a alta diastereosseletividade observada, uma estrutura de transição acíclica é envolvida onde as duplas ligações assumem um arranjo antiperiplanar. É proposto que a estrutura de transição antiperiplanar seja favorecida pela minimização das interações estéricas entre o grupo R do aldeído e o grupo metílico γ (Figura 3).⁷⁹

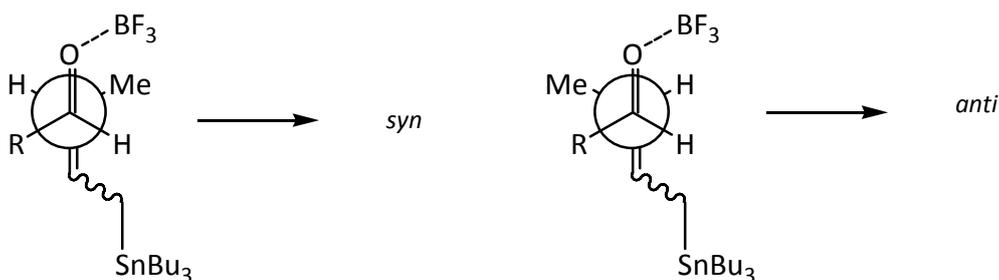


Figura 3 Estruturas de transição antiperiplanar (da referência 79).

Contudo, em certo número de trabalhos encontrados na literatura, o produto de adição *anti* é o favorecido. Um deles é o de Uneyama e colaboradores, que fazia uso de uma combinação de SnCl_2 e alumínio, usando água e THF.⁵⁰ A reação produzia bons rendimentos e alta diastereosseletividade. Por exemplo, na reação com benzaldeído, era obtido o produto de adição *anti* do álcool homoalílico em uma proporção de 98:2 em relação ao *syn*.

No trabalho de Masuyama e colaboradores, era utilizado SnCl_2 e complexos de paládio (0) com álcoois alílicos em solventes orgânicos.^{51, 83} Em grande parte de solventes orgânicos, como DMF, THF e DMSO, e mesmo com adição de pequenas quantidades de água, era observada a formação preferencial do produto *anti*, com seletividades que chegavam a 70:30. Contudo, nestas reações, tanto a quantidade de água utilizada, quanto a geometria da dupla, influenciava a formação do álcool. O álcool alílico (*Z*) levava à formação do aduto *syn* preferencialmente na presença de DMSO e THF, alcançando-se uma seletividade de 84:16 em DMSO, porém o rendimento da reação era baixo. Uma explicação para a preferência de um isômero ou outro estaria relacionada a um estado de transição acíclico antiperiplanar (formação do *syn*) ou sinclinal (formação do *anti*) do aldeído com o organoestanho gerado *in situ*, dependente da geometria da dupla ligação ou do solvente empregado (Figura 4).

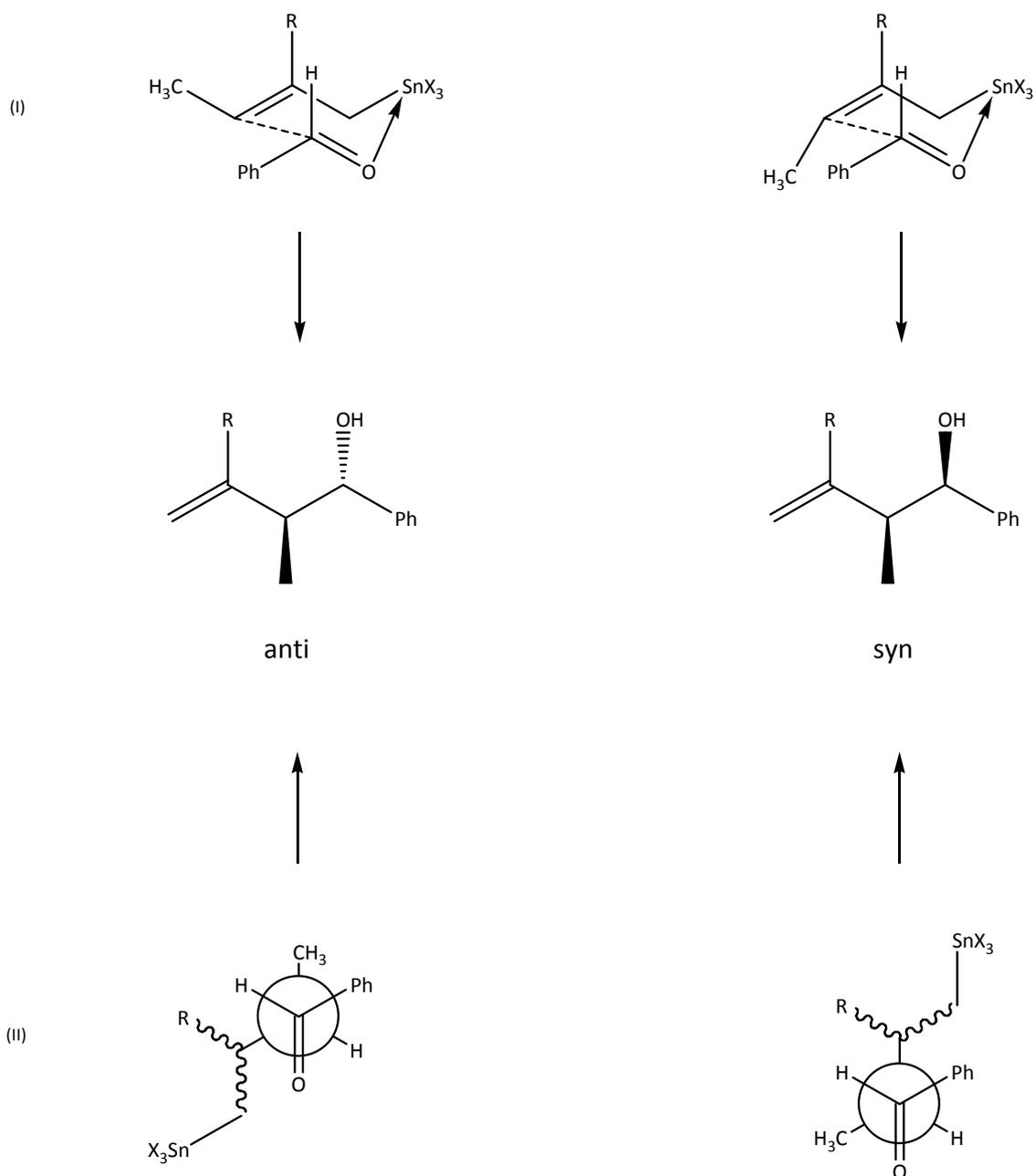


Figura 4 Estados de transição: (I) Estado de transição cíclico de seis membros em THF-H₂O; (II) Estado de transição acíclico em DMSO-H₂O. (Da referência 83)

A pequena quantidade de água, na combinação com THF, parece causar a hidrólise de ligações Sn^{IV}-Cl para ativar os intermediários alílicos de estanho, enquanto a maior quantidade de água em DMSO parece não apenas hidrolisar as ligações Sn^{IV}-Cl, mas também romper a coordenação do DMSO com o Sn (IV).

Em outro trabalho, foi observada também a formação preferencial, apesar da baixa seletividade, do produto de adição *anti* (53:47), na reação com cloreto de crotila e benzaldeído na presença de SnCl₂ e NaI em DMF.⁸⁴

Tan e colaboradores⁵⁷ observaram que a diastereosseletividade da reação com brometo de crotila quanto com haletos de cinamila mediada por SnCl₂ na presença de água exibem seletividade *anti* com ou sem a presença de outros sais catalisadores tais como CuCl₂, TiCl₃ ou PdCl₂. A seletividade *anti* também foi observada por Masuyama,⁸³ com álcoois alílicos e paládio em diversos solventes, e por Roy,⁵⁹ onde a alilação ocorria na superfície do combinado de Cu₂O e SnO.

Quando SnBr₂ em um sistema bifásico de diclorometano e água com brometo de tetrabutilamônio (TBABr) é usado, o produto de adição γ também foi observado, como mostrado no trabalho de Masuyama e colaboradores.⁸⁰ A adição γ para aldeídos aromáticos exibem uma diastereosseletividade *anti*, enquanto aldeídos alifáticos não apresentam diastereosseletividade. Na ausência de TBABr, o produto α também era observado. Quando iodeto de crotila e iodeto de tetrabutilamônio (TBAI) são usados, acelera a reação e aumenta a seletividade *syn*, passando a ser majoritário.

Quando a reação utiliza o estanho metálico como mediador, a diastereosseletividade observada geralmente é *syn*. Isso pode ser observado em alguns trabalhos como o de Nokami e colaboradores,³³ em que eram usados estanho e alumínio metálico em mistura de solventes (Et₂O/H₂O, THF/H₂O e THF/H₂O). A seletividade *syn* chegava a 78:22 com pequena quantidade de água.

No trabalho de Loh e colaboradores, onde era observada a formação de produtos de adição α , com pequenas quantidades água, também foi observado nos produtos de adição γ , na reação mediada por estanho, uma pequena seletividade *syn* e também *anti*, dependendo do aldeído. Quando o benzaldeído foi usado nenhuma seletividade foi obtida. Os compostos de adição γ nesta reação foram formados em rendimentos muito baixos. Com índio como mediador não se observou a formação do aduto γ em quantidade apreciável.

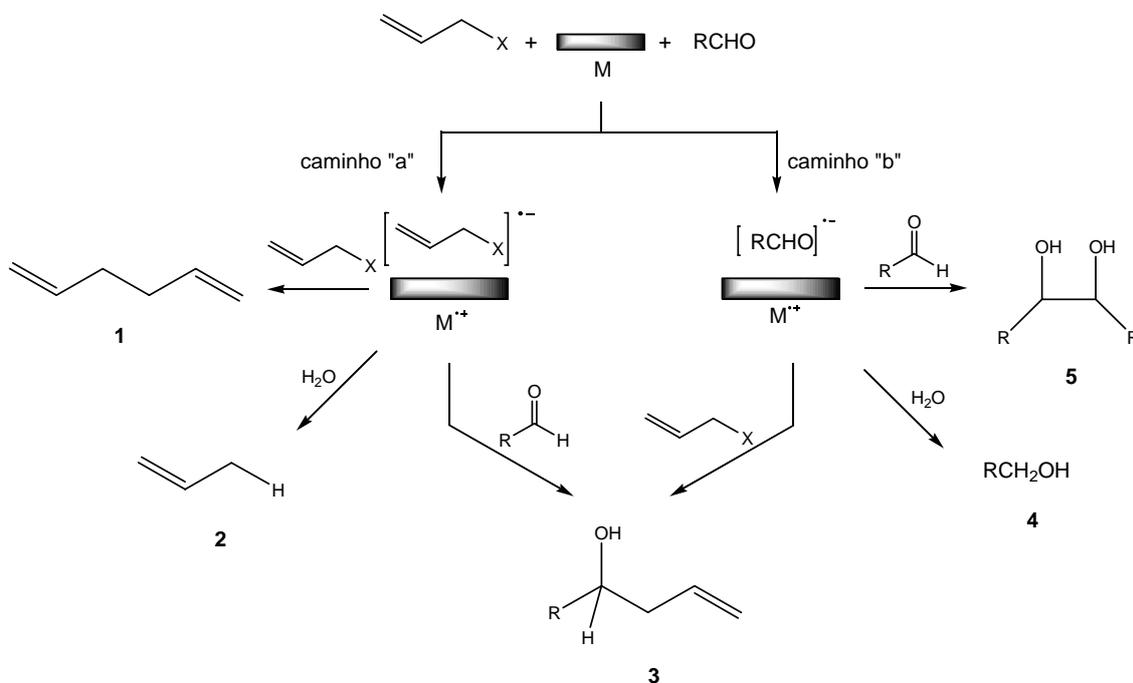
Wang e colaboradores mostraram o uso de nanopartículas de estanho em água em reações de alilação e crotilação.⁷² Em uma comparação entre os diversos tamanhos de partículas de estanho, foi observado que quando estanho regular era usado, o produto de adição α era formado preferencialmente, enquanto o produto γ apresentou uma seletividade de 63:37 para o produto de adição *syn*, com tempo de reação de 24 horas. Quando as nanopartículas de estanho foram usadas, 100 e 20 nm, os rendimentos se mantiveram semelhantes, mas houve uma diminuição no tempo reacional para 12 horas e o produto γ passou a ser o principal ou exclusivo. Contudo, a seletividade *syn* ficou bastante reduzida (51:49 e 56:44, para os estanhos com tamanho de partícula de 100 nm e 20 nm, respectivamente).

São muito poucos os trabalhos que fazem referência ao uso de estanho metálico como mediador em reações realizadas em meio aquoso, seja em mistura com outro solvente orgânico ou apenas água. Contudo, nesses casos, o produto de adição *syn* geralmente é favorecido, diferentemente do que normalmente é observado para reações envolvendo sais de estanho, onde o produto *anti* é geralmente favorecido.

1.8 CONSIDERAÇÕES MECANÍSTICAS

Apesar dos avanços na química de Barbier em meio aquoso, seus mecanismos ainda permanecem obscuros, com poucas e destoantes evidências acerca dos mesmos. Luche foi um dos primeiros a propor que a reação poderia ocorrer por um processo radicalar.²⁰ Posteriormente, Wilson investigou tal mecanismo e não conseguiu observar intermediários radicalares.⁸⁵

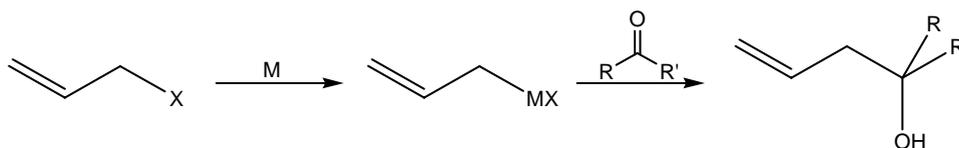
Por outro lado, Chan e Li propuseram um mecanismo para a reação de alilação envolvendo um ânion radical que é coordenado na superfície metálica. Neste caminho, um processo de transferência de um elétron (SET – *Single Electron Transference*) é envolvido no início e no final da reação, totalizando assim duas transferências de um elétron (Esquema 1. 15).^{44a, 44b}



Esquema 1. 15 Possíveis caminhos para um mecanismo envolvendo transferência de elétrons

Pelo mecanismo do Esquema 1. 15, existem dois possíveis caminhos, **a** e **b**, para formação do ânion radical que dependem da afinidade eletrônica dos substratos. Quando a transferência de elétrons ocorre do metal para o haleto (caminho **a**), existem três possíveis direções: ocorrer a formação do dímero **1**, produto do acoplamento de Wurtz; a redução do ânion pela reação da água, levando ao produto **2**; e reação com o aldeído, resultando no produto de alilação **3**. Quando a transferência ocorre do metal para o aldeído, caminho **b**, outras três direções são possíveis: reação com outra molécula de aldeído, levando ao produto de acoplamento pinacol **5**; reação com água, onde se obtém o álcool **4**; e reação com o haleto, gerando o produto de alilação **3**. Estudos teóricos mostraram que quando o aldeído é não aromático, o caminho preferencial da reação é o caminho **a**, e quando for aromático, o caminho preferencial é o **b**.⁸⁶

Por outro lado, os resultados obtidos em alguns estudos realizados por Whitesides,⁷⁰ Grieco,⁸⁷ Marshall⁴⁰ e outros, têm mostrado que é possível realizar alilações em água com reagentes organometálicos, e que um possível mecanismo para essas reações envolve um intermediário organometálico (Esquema 1. 16).



Esquema 1. 16 Mecanismo envolvendo formação de um intermediário organometálico

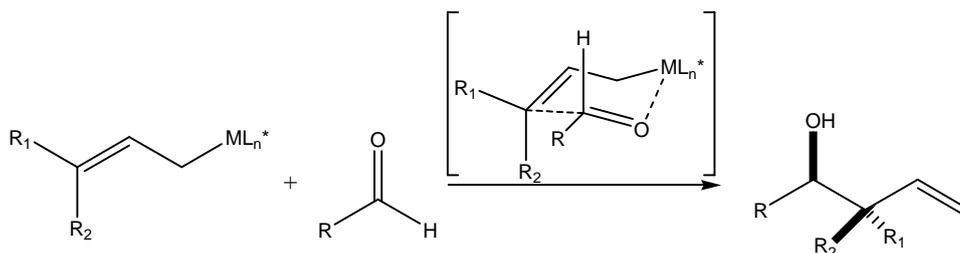
O mecanismo envolvendo formação de um organometálico vem ganhando destaque na última década, principalmente nas reações organometálicas envolvendo estanho como o metal mediador, ou mesmo sais de estanho, onde compostos de organoestanho são gerados *in situ* na reação.^{20, 79, 73}

Recentemente, um estudo mecanístico detalhado da alilação foi realizado. Efeitos isotópicos cinéticos secundários de deutério, SDKIE (do inglês, “Secondary Deuterium Kinetic Isotope Effect”), na alilação de benzaldeído em meio aquoso foram detectados.^{1, 88} O SDKIE inverso observou que para os casos do índio e estanho são consistentes com o mecanismo de adição polar, ou seja, sem envolver um processo de transferência de elétron. Para magnésio e antimônio, SDKIE normais foram observados. Estes resultados foram interpretados como um processo de transferência de um elétron da superfície do metal no caso do magnésio, ou entre o alilmetal e o composto carbonílico no caso do antimônio.

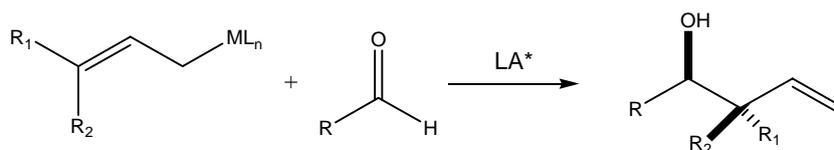
1.9 ALILAÇÃO ASSIMÉTRICA, ÁCIDOS DE LEWIS E COMPOSTOS ORGANOMETÁLICOS

Uma dos mais recentes desenvolvimentos das reações do tipo Barbier é a reação de alilação assimétrica, onde catalisadores quirais são empregados. De uma maneira geral, as estratégias utilizadas para o alcance de catálise assimétrica envolvem a ativação do eletrófilo (composto carbonílico) por *ácidos de Lewis quirais*, ou ativação do nucleófilo (alil- ou crotilmetal) por *bases de Lewis quirais* com o objetivo de criar um ambiente quiral nestes reagentes.⁸⁹

A reação de adição alilmetal-aldeído tem provado ser um enorme sucesso para síntese de importantes subunidades estruturais.^{90, 79} Algumas das razões para a popularidade do método são (1) o alto grau observado de diastereo- e enantiosseletividade, (2) a extrema diversidade de reatividade dos reagentes baseados no metal, (3) a funcionalidade latente do álcool homoalílico produzido que torna a reação ideal para planejamentos sintéticos. Entre as estratégias mais comuns para efetuar uma introdução estereosseletiva de um grupo alila é o uso de reagentes organometálicos alílicos em que o metal é ligado por modificadores quirais (Esquema 1. 17), ou o uso de ácidos de Lewis quirais (Esquema 1. 18).⁷⁹



Esquema 1. 17 Adição de um grupo organometálico quiral



Esquema 1. 18 Adição de um grupo organometálico usando ácido de Lewis quiral

As adições de espécies alilmetálicas a aldeídos apresentam diversas possibilidades de aplicação de alcoóis homoalílicos formados, uma vez que estes podem ser facilmente convertidos por oxidação do grupamento vinílico terminal em 3-hidroxialdeídos, 3-hidroxicetonas, 3-hidroxiácidos ou 1,4-dióis correspondentes, produtos estes que são empregados como blocos quirais na síntese de produtos naturais ou não-naturais que apresentam interesse biológico e/ou comercial (Figura 5).⁸⁹

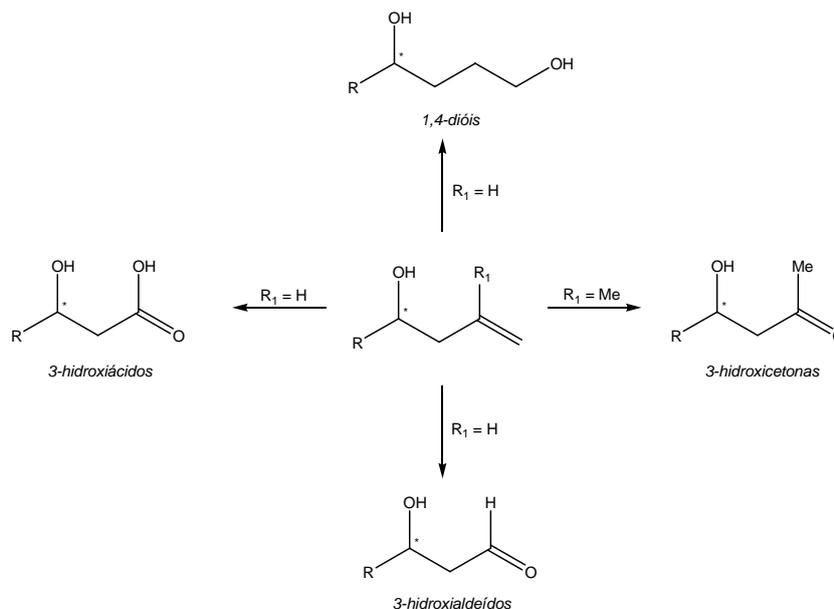


Figura 5 Possíveis conversões dos álcoois homoalílicos por oxidação da dupla ligação

Os métodos catalíticos relatados empregam alilsilanos e alilestananas como agentes de alilação. Os dois métodos catalíticos envolvidos são: um mecanismo em que o complexo quiral atua como ácido de Lewis ou uma base de Lewis e outro em que ocorre a transmetalização do alilcomposto por um complexo quiral.⁸⁹ Diversos exemplos são mostrados na revisão de Denmark e colaboradores,⁷⁹ mostrando diversas reações com variados metais e aplicações envolvendo a adição catalítica dos reagentes organometálicos de silício e estanho a aldeídos e cetonas.

Recentemente, uma crescente atenção aos organocatalisadores tem sido devido à sua natureza ambientalmente benigna, além de diversas outras vantagens, como o fato destes compostos serem utilizados em atmosfera aberta e poderem ser usados solventes molhados (não-anidros). O próton em ácidos de Brønsted é um dos melhores ácidos de Lewis e é especialmente efetivo na ativação da carbonila.⁹¹ Loh e colaboradores desenvolveram um novo método de adição de aliltributilestananas a aldeídos usando ácido trifluorometanossulfônico em água.⁹² No trabalho de Zhao e colaboradores,⁹¹ o uso de ácidos carboxílicos é descrito como promotores para a alilação de aldeídos com aliltributilestanas em acetonitrila.

1.10 APLICAÇÕES SINTÉTICAS

Apesar dos estudos de reações mediadas por metais em meio aquoso terem se iniciado há apenas duas décadas e meia, algumas dessas reações já têm sido aplicadas em síntese total. Estas reações abrem perspectivas muito interessantes na síntese de produtos

naturais. Sinteticamente, uma das mais importantes características destas reações orgânicas em água é o fato de moléculas solúveis contendo hidroxilas livres poderem ser usadas diretamente sem envolver um processo de proteção e desproteção desse grupo funcional, reduzindo dessa forma o custo e o número de etapas de uma síntese total. Em 1991, Whitesides⁷⁰ mostrou a primeira aplicação da reação de Barbier em meio aquoso para síntese de carboidratos através do uso de estanho em uma mistura de solventes orgânico e aquoso. Existem, contudo, diversos outros tipos de aplicações da reação de Barbier: seja em síntese, como na síntese da muscarina,⁹³ de espirolídeos,⁹⁴ de lignanas,⁹⁵ ou na síntese de cetonas β,γ -insaturadas,⁹⁶ ou em estudos sintéticos, como o de indução assimétrica⁹⁷ ou alilação de sulfoniminas.⁹⁸

1.11 OBJETIVOS

Nos últimos anos, o nosso grupo de pesquisa vem estudando de modo sistemático algumas reações mediadas por metais em meio aquoso, dentre elas as reações de Reformatsky⁹⁹ e Barbier¹⁰⁰.

No estudo da reação de Barbier de aldeídos aromáticos e haletos benzílicos realizado por Bieber e colaboradores⁷⁵, observou-se uma diferença de reatividade entre aldeídos *orto*, *meta* e *para* hidroxissubstituídos. Esta diferença foi confirmada no trabalho de mestrado de Guimarães sobre alilação de benzaldeídos oxi-substituídos mediado por zinco.⁷⁶ Neste trabalho, foram observados indícios de uma complexação competitiva entre os grupos substituintes (OH e OCH₃) do anel aromático e a carbonila do aldeído pela superfície metálica do zinco. Neste caso, a formação dos alcoóis homoalílicos era dada pela transferência de um elétron para a carbonila com posterior adição do haleto alílico (processo SET).

A fim de investigar um pouco melhor a reação com aldeídos oxi-substituídos, especificamente, benzaldeídos hidroxilados e metoxilados, os estudos envolvendo estes benzaldeídos substituídos e haletos alílicos foram estendidos para a reação de Barbier em meio aquoso usando estanho metálico como mediador, visando melhorar os rendimentos das reações de alilação.

Além do estudo sistemático da reação com estanho, teve-se o interesse em avaliar o mecanismo envolvido na reação com este metal, procurando verificar se a mesma seria ou não análoga à reação mediada por zinco, ou se a reação se dá pela formação de um

intermediário organometálico formado durante a reação. No caso desta última proposição, buscou-se investigar qual é a espécie organometálica formada.

Dentre os haletos alílicos, destaca-se o brometo de crotila, que na reação com o aldeído leva à formação do produto de adição γ , e conseqüentemente, aos produtos de adição *syn* e *anti*. Um cuidadoso estudo acerca da diastereosseletividade deverá ser realizado a fim de se obter uma melhor seletividade que a observada na literatura, em condições semelhantes.

CAPÍTULO 2

– RESULTADOS E DISCUSSÃO –

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dando continuidade ao estudo da reação de alilação envolvendo hidroxi e metoxibenzaldeídos, o uso de estanho como mediador passou a ser investigado, visando avaliar a viabilidade do uso deste metal bem como a diastereosseletividade com haletos de crotila.

2.1 ALDEÍDOS HIDROXILADOS

Os primeiros sistemas investigados envolvem os aldeídos aromáticos contendo hidroxilas no anel nas posições *orto*, *meta* e *para* (Figura 6), em reações com brometo de alila e de crotila.

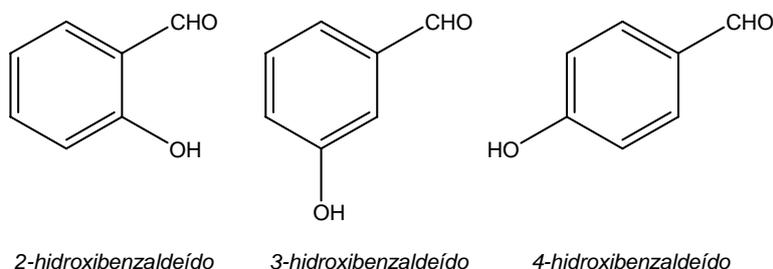
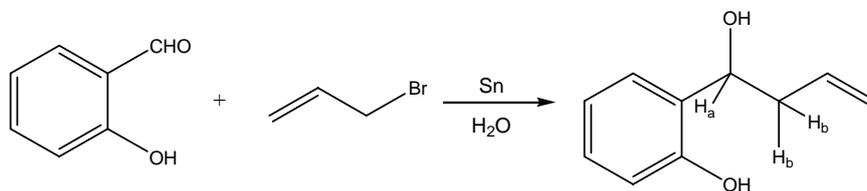


Figura 6 Benzaldeídos hidroxilados

2.1.1 Reações com brometo de alila

O primeiro sistema a ser investigado foi o 2-hidroxi-benzaldeído com brometo de alila na presença de estanho metálico (Esquema 2. 2).



Esquema 2. 2 Reação de Barbier entre 2-hidroxi-benzaldeído e brometo de alila

Os estudos foram iniciados partindo-se de 0,2 mmol de aldeído e cinco equivalentes de estanho metálico em pó (1,0 mmol), fazendo-se reagir com cinco equivalentes de brometo de alila (1,0 mmol) em solução aquosa de fosfato de potássio dibásico (K_2HPO_4). Contudo, após 24 horas de reação, uma grande quantidade de estanho metálico ainda estava

presente, o que dificultou a extração da fase aquosa, mesmo com excesso de solução de HCl 2M, usada para parar a reação e consumir o metal não reagido. Outros testes, com quantidades menores de estanho (1,5, 2,5 e 3,75 equivalentes), foram realizados.

Todavia, outro problema foi observado durante o processo de extração da reação: uma suspensão, provavelmente formada por sais de estanho, dificultava a extração da fase orgânica da aquosa. Quando a reação era realizada em água pura, o pH final da solução, antes da adição da solução de ácido, era próximo a 2. A capacidade do estanho de formar vários compostos de organoestanho é conhecida, como tributilestananas ou tetraalilestanho, além de sais, como por exemplo, SnX_2 ou SnX_4 , e ácido estanânico na reação em água.¹⁰¹ Nas reações realizadas em meio básico, o pH era tamponado pela solução de K_2HPO_4 , sendo mantido em 12. Contudo, após a acidificação, a formação de sais de estanho era observada resultando na formação da suspensão. Mesmo o pH sendo mantido próximo da neutralidade, a suspensão ainda era observada, apesar do seu efeito na extração ter sido minimizado. A solução para esse problema veio após adição de um volume maior de solução de ácido clorídrico, além do necessário para acidificar o meio. O volume maior de ácido suprimia a formação da emulsão, provavelmente dissolvendo a formação dos sais formados, permitindo uma extração rápida e segura independente do meio ou pH em que a reação era realizada, ou mesmo da quantidade de estanho metálico usada inicialmente.

Com a otimização do procedimento de extração das reações envolvendo o estanho, uma investigação das condições reacionais foi iniciada, onde eram observados os efeitos do meio reacional, aditivos, etc.

Os testes iniciais com o sistema tiveram o objetivo de avaliar o tempo reacional e a quantidade ideal de estanho metálico usado na reação. Primeiramente, foi observado que o tempo ideal para que a reação se completasse (consumo do aldeído de partida) era de aproximadamente 24 horas. Foi verificado que a quantidade de estanho metálico ideal para o uso na reação era de 0,5 mmol (aproximadamente 2,5 equivalentes em relação ao aldeído), e que valores maiores, nas condições reacionais aplicadas, não influenciavam no rendimento final da reação.

A tabela 2.1 apresenta os principais resultados obtidos na reação entre o 2-hidroxibenzaldeído e o brometo de alila. Dois tipos de solução aquosa foram estudados: solução saturada de K_2HPO_4 e água pura. A solução de K_2HPO_4 apresentou um pH 12 (básico), enquanto o uso de água (destilada) apresentou um pH entre 6 e 7 nos primeiros minutos de reação, e após 1 hora já se tinha um pH 2 (ácido), sendo mantido assim até o final da reação. O uso de aditivos (sais metálicos) se mostrou importante nas reações organometálicas em meio aquoso, e a escolha de quais sais seriam utilizados neste estudo se

deu baseado em trabalhos do nosso grupo de pesquisa, bem como no trabalho referente à reação de alilação de benzaldeídos oxi-substituídos mediada por zinco.⁷⁶ Neste trabalho, os sais metálicos que apresentaram resultados mais significativos foram sais de chumbo II ($\text{Pb}(\text{OAc})_2$) e de mercúrio II (HgCl_2). As quantidades dos aditivos usadas aqui são equivalentes a 0,003 mmol, ou seja, 15% mol do aldeído.

Tabela 2. 1 Resultados da reação de Barbier entre 2-hidroxibenzaldeído e brometo de alila para formação do álcool homoalílico

<i>Ensaio</i>	<i>Solução</i>	<i>Aditivo</i>	<i>Rendimento (%)</i>
1	K_2HPO_4	-	85
2	H_2O	-	61
3	K_2HPO_4	HgCl_2	30
4	H_2O	HgCl_2	33
5	K_2HPO_4	$\text{Pb}(\text{OAc})_2$	66
6	H_2O	$\text{Pb}(\text{OAc})_2$	Traços
7	K_2HPO_4	CdCl_2	37
8	K_2HPO_4	NiCl_2	82
9	K_2HPO_4	CoCl_2	60
10	K_2HPO_4	$(\text{BzO})_2$	80

Quando a solução de fosfato de potássio dibásico (K_2HPO_4) foi usada na ausência de um aditivo, foi observado um rendimento de 85% (ensaio 1); já quando a reação foi feita em água pura, também na ausência de um sal metálico, foi obtido um rendimento de 61% (ensaio 2). O uso de sais metálicos, de modo geral, prejudica a formação do álcool. Tanto o sal de mercúrio (II), quanto o sal de chumbo (II), acarretou na diminuição do rendimento, seja em solução de fosfato quanto em água (ensaios 3 – 6). Já os outros sais metálicos, em meio alcalino, tiveram comportamentos variados, mas ainda assim, abaixo daquele observado na ausência de aditivo. O uso de NiCl_2 e de peróxido de benzoila, um iniciador radicalar, não afetou significativamente o desempenho da reação (ensaios 8 e 10).

Os diferentes comportamentos dos sais metálicos nesse primeiro sistema podem ser devido às diferentes interações entre o estanho metálico com esses sais e o meio reacional, que podem tanto atrapalhar a formação do produto, quanto não interferir na formação de um intermediário. Todavia, o melhor resultado observado foi mesmo na ausência de qualquer aditivo, em meio alcalino, conseguindo-se um rendimento de 85%.

A formação do produto foi observada através da análise dos espectros de RMN¹H. Os sinais observados correspondem aos hidrogênios H_a e H_b (esquema 2.1). O sinal correspondente ao hidrogênio H_a é visto como um duplo duplete na região de 4,4 ppm. O

sinal dos hidrogênios H_b é observado na região de 2,45-2,70 ppm, e é apresentado como um multiplete. Além desses sinais principais e característicos do álcool homoalílico, ainda são observados os hidrogênios aromáticos e alílicos do produto (Figura 7)

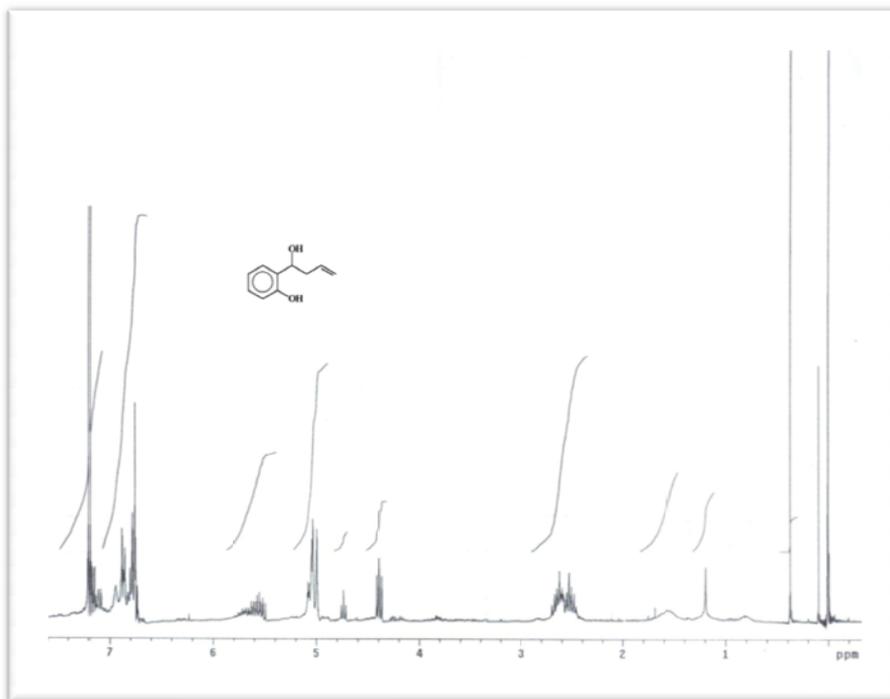
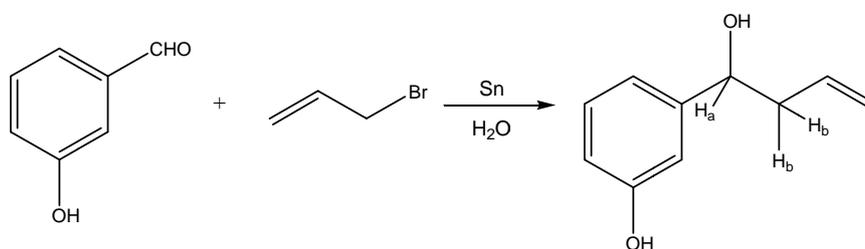


Figura 7 Espectro de RMN¹H do composto 1-(2-hidroxifenil)-but-3-en-1-ol (amostra bruta)

Poucos resultados para o 2-hidroxibenzaldeído estão descritos na literatura, podendo-se destacar o trabalho de Baba,⁶³ que obteve o produto em 94% de rendimento a partir do tetraalilestanho em tolueno seco por uma hora. Os resultados obtidos podem ser considerados bons mesmo quando comparados com os resultados de Baba considerando as condições empregadas em meio aquoso.

O segundo sistema estudado foi o da reação do 3-hidroxibenzaldeído com brometo de alila mediado por estanho metálico (Esquema 2. 3).



Esquema 2. 3 Reação de Barbier entre 3-hidroxibenzaldeído e brometo de alila

O procedimento de extração aplicado ao sistema anterior, na reação com o 2-hidroxibenzaldeído, não se mostrou eficiente para a reação envolvendo o 3-

hidroxibenzaldeído. A baixa solubilidade do produto no solvente de extração utilizado (CHCl_3) dificultou muito a extração do mesmo da reação. Por isso, a extração direta com o solvente contendo um padrão interno não se mostrou eficaz, fazendo-se necessárias extrações com clorofórmio e posterior secagem. A partir daí foi possível observar a formação do produto de adição e então estudar variações nas condições reacionais, mostradas na tabela 2.2.

Tabela 2. 2 Resultados da reação de Barbier entre 3-hidroxibenzaldeído e brometo de alila para formação do álcool homoalílico em solução de K_2HPO_4

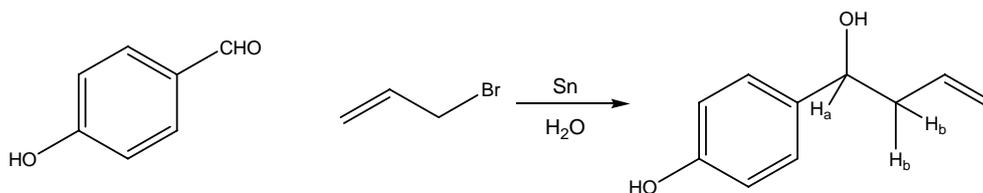
<i>Ensaio</i>	<i>Co-solvente</i>	<i>Aditivo</i>	<i>Rendimento (%)</i>
1	-	-	23
2	Dioxano	-	43
3	-	$\text{Pb}(\text{OAc})_2$	60
4	Dioxano	$\text{Pb}(\text{OAc})_2$	61

Os primeiros resultados com este sistema apresentaram algumas limitações (já mencionadas anteriormente), e não foi possível observar a formação do produto na reação com água. Outros testes preliminares também mostraram que o uso de outros sais metálicos, ou mesmo co-solventes, nas reações feitas em água, não apresentaram resultados satisfatórios. As limitações deste sistema se devem, principalmente, à baixa solubilidade do aldeído em água e à dificuldade de extração do produto e do material de partida da fase aquosa, mesmo com a utilização de outros solventes para extração, como por exemplo, acetato de etila.

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 2. 2 foi verificado que o uso de um co-solvente melhorou significativamente o rendimento da reação na ausência de um aditivo (ensaio 2). Já para a reação feita na presença de sal de chumbo (II), o uso de dioxano não apresentou melhora no rendimento (ensaio 4), sendo obtido praticamente o mesmo resultado da reação sem o co-solvente (ensaio 3).

A formação do produto foi observada através da análise dos espectros de RMN^1H . O sinal correspondente ao hidrogênio H_a é observado como um duplo duplete em 4,7 ppm, e o sinal dos hidrogênios H_b aparece como multiplete na região de 2,43-2,57 ppm.

O terceiro sistema estudado para os aldeídos hidroxilados foi com o 4-hidroxibenzaldeído e brometo de alila mediado por estanho metálico (Esquema 2. 4).



Esquema 2. 4 Reação de Barbier entre 4-hidroxibenzaldeído e brometo de alila

Os testes preliminares com o 4-hidroxibenzaldeído apresentaram as mesmas dificuldades observadas para o 3-hidroxibenzaldeído, tendo-se, portanto, que se realizar o mesmo procedimento da extração aplicado ao sistema anterior. Da mesma forma, o uso da água pura não apresentou resultados satisfatórios com esse aldeído, seja na presença de co-solventes ou aditivos. Os principais resultados estão apresentados na tabela 2.3.

Tabela 2. 3 Resultados da reação de Barbier entre 4-hidroxibenzaldeído e brometo de alila para formação do álcool homoalílico em solução de K_2HPO_4

Ensaio	Co-solvente	Aditivo	Rendimento (%)
1	-	-	16
2	Dioxano	-	25
3	Dioxano	HgCl ₂	30
4	Dioxano	Pb(OAc) ₂	71

Quando a reação foi realizada na ausência de um aditivo e co-solvente, um baixo rendimento foi observado (ensaio 1). Já na presença de dioxano, um rendimento um pouco maior foi obtido (ensaio 2). Com o uso do sal de mercúrio (II), o rendimento apresentou-se baixo (ensaio 3), porém superior àquele observado apenas na presença de co-solvente. O melhor resultado, contudo, foi observado na presença de dioxano e sal de chumbo (II), alcançando-se 71% do álcool homoalílico (ensaio 4).

O produto de adição foi identificado por RMN¹H, onde foram observados os sinais em 4,6 ppm, correspondendo ao hidrogênio H_a (duplo duplete), e em 2,47 ppm, correspondendo aos hidrogênios H_b.

Nas reações com brometo de alila, tanto em meio básico, quanto em água pura, foram observados alguns sinais (no espectro de RMN¹H) que indicam a formação do tetraalilestanho (Figura 8), em pequena quantidade, como produto lateral da reação. O sinal característico, correspondendo aos grupos -CH₂-, aparece em 1,9 ppm. O aparecimento deste composto é justificável, visto que o brometo de alila é usado em excesso na reação (cinco equivalentes).

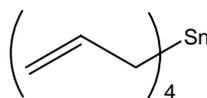


Figura 8 Tetraalíestanho

A caracterização dos produtos desses sistemas é simples, tendo em vista que os sinais de RMN ^1H são característicos e aparecem sempre nas regiões do espectro que variam muito pouco, apenas com relação aos hidrogênios aromáticos, conforme a posição da hidroxila no anel.

Após o estudo destes primeiros sistemas, foi possível verificar que os melhores rendimentos são obtidos quando a reação é feita em meio alcalino (solução de K_2HPO_4), e na presença de pequenas quantidades do sal de chumbo (II), à exceção do 2-hidroxibenzaldeído, cujo rendimento sem catalisador foi maior. Também foi observado que o uso de um co-solvente (dioxano) foi necessário nas reações envolvendo o 3- e 4-hidroxibenzaldeído.

Estes resultados evidenciam a necessidade de uma avaliação mais cuidadosa do solvente e do aditivo utilizado para cada sistema estudado, visando a otimização das condições reacionais, o que dificulta a generalização para este tipo de reação em meio aquoso, bem como um melhor entendimento da reação em si.

2.1.2 Reações com haletos de crotila

A próxima etapa consistiu em estudar a reação de Barbier dos aldeídos hidroxilados com o brometo de crotila e o cloreto de crotila.

Na reação com os haletos de crotila, o produto de adição γ leva a dois possíveis diastereoisômeros (*syn* e *anti*), como mostrado na Figura 2. É importante salientar que a representação das moléculas correspondentes aos produtos de adição *syn* e *anti* ao longo do texto neste trabalho é referida como uma posição relativa entre a hidroxila e o grupo metila – mesmo lado para o produto *syn* e lados opostos para o produto *anti* –, não fazendo nenhuma referência à configuração absoluta de cada carbono representado.

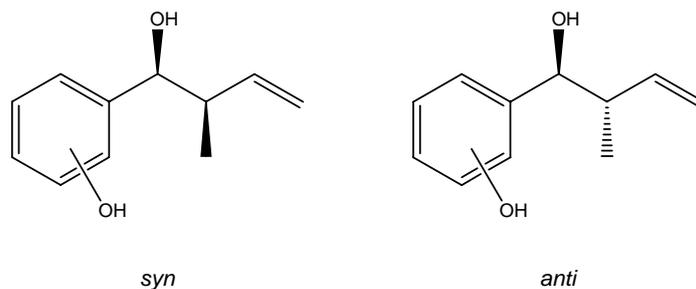


Figura 2 Produtos de adição γ (*syn* e *anti*)

O produto α pode também levar a dois diastereoisômeros (*cis* e *trans*), como mostrado na Figura 9.

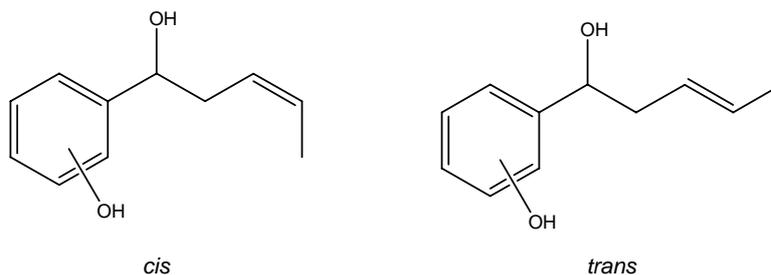


Figura 9 Produtos de adição α (*cis* e *trans*)

Contudo, o principal produto observado na maioria dos métodos descritos para as reações de alilação envolvendo o haleto de crotila é o produto de adição γ . São poucos os trabalhos que registraram a formação do produto de adição α . Alguns trabalhos recentes têm focado a formação deste produto, podendo citar o trabalho de Loh e colaboradores,⁷³ no qual ele relata a formação do aduto cinético γ e posterior conversão para o aduto termodinâmico α , em traços de água, na presença dos metais Zn, Sn e In. No referido trabalho, o controle da quantidade de água presente é de fundamental importância na seletividade *alfa-gama*, grande excesso de água favorece o produto *gama*.

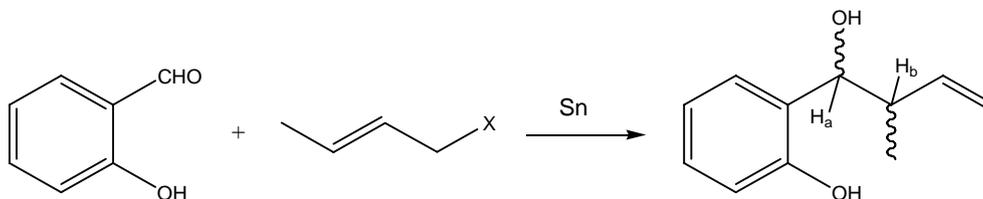
Outro trabalho é o de Matsukawa e colaboradores,¹⁰² desenvolvido em meio anidro (THF) trata da formação do produto α , pela reação entre um Grignard crotilico e CeCl_3 , gerando um novo intermediário que reage com o composto carbonílico.

A diastereosseletividade das reações que levam à formação do produto de adição γ apresenta diferentes proporções para os produtos formados dependendo das condições empregadas. Alguns trabalhos podem ser citados que justificam essas diferenças. Butsugan¹⁰³ mostrou que conseguia crotilação do benzaldeído mediado por índio em alto rendimento, mas com uma seletividade de 66:34 para os produtos *syn:anti*. Outro exemplo, no trabalho de Wilson,²⁹ a reação entre benzaldeído e cloreto de crotila, com zinco, leva a 90% de produto, mas a apenas 57:43 de seletividade também para o produto de adição *syn*. Um trabalho de 2000 realizado por Masuyama⁸⁰ faz referência à formação de produtos α e

γ , onde na crotilação do benzaldeído o produto γ apresenta uma alta diastereosseletividade *syn:anti*, chegando a 9:1, na presença de haletos de estanho (II) em CH_2Cl_2 e água. Todavia, o rendimento da reação corresponde apenas a 60%, e o aduto γ é formado em apenas em 6%. Nesse mesmo trabalho, o benzaldeído pode ser crotilado na presença de TBABr (brometo de tetrabutilamônio) e SnBr_2 e o produto γ é majoritário, com uma diastereosseletividade *syn:anti* de 33:67. Outros trabalhos enfatizam a formação do aduto *anti* majoritariamente.^{57, 59, 82}

O nosso interesse é investigar a formação do produto de adição γ , avaliando a sua seletividade quanto à adição *syn* ou *anti*. As reações de crotilação foram realizadas utilizando-se o brometo e o cloreto de crotila.

O primeiro sistema estudado foi com 2-hidroxibenzaldeído mediado por estanho metálico (Esquema 2. 5).



Esquema 2. 5 Reação de Barbier entre 2-hidroxibenzaldeído e haleto de crotila

A reação estudada não apresentou problemas quanto à extração do produto da fase aquosa, podendo, desta forma, realizar-se um estudo dos aditivos e da solução aquosa mais facilmente (tabela 2.4).

Tabela 2. 4 Resultados da reação de Barbier entre o 2-hidroxibenzaldeído e o haleto de crotila para formação do álcool homoalílico

Ensaio	Haleto	Solução	Aditivo	Aldeído recuperado (%)	Rendimento (%)	Syn:Anti
1	Br	H ₂ O	-	-	75	50 : 50
2	Br	K ₂ HPO ₄	-	-	84	70 : 30
3	Br	H ₂ O	HgCl ₂	-	44	50 : 50
4	Br	K ₂ HPO ₄	Pb(OAc) ₂	-	88	70 : 30
5	Br	K ₂ HPO ₄	CuI	-	25	70 : 30
6	Br	K ₂ HPO ₄	(BzO) ₂	-	75	60 : 40
7	Cl	H ₂ O	-	25	-	-
8	Cl	K ₂ HPO ₄	-	21	25	50 : 50
9	Cl	K ₂ HPO ₄	HgCl ₂	40	-	-
10	Cl	K ₂ HPO ₄	Pb(OAc) ₂	-	64	55 : 45
11	Cl	K ₂ HPO ₄	(BzO) ₂	25	11	50 : 50

Verificando os dados da tabela acima, quando é usado o brometo de crotila ($X = \text{Br}$), vê-se que quando a reação é realizada apenas em água pura, é obtido um bom rendimento, na faixa de 75% (ensaio 1), contudo não é observada uma diastereosseletividade *syn:anti*, havendo formação dos produtos de adição em proporções iguais. Já quando a solução é mantida alcalina, na ausência de aditivo, é observado um rendimento de 84% do álcool homoalílico e uma seletividade de 70:30 dos produtos *syn:anti* (ensaio 2). Um rendimento inferior é conseguido quando o sal de mercúrio (II) é adicionado à água pura (ensaio 3). Quando o sal de chumbo é adicionado à solução de fosfato, é alcançado um bom rendimento de 88% com uma seletividade *syn:anti* de 70:30 (ensaio 4), resultado comparável ao obtido na ausência do aditivo. Outros sais metálicos também foram testados, em solução básica: com sal de cobre (I), foi obtido um baixo rendimento (25%, ensaio 5); e quando peróxido de benzoíla é usado, foi conseguido 75% do produto, mas com uma seletividade menor (ensaio 6). É interessante notar que todas as seletividades foram semelhantes àquela obtida na ausência de qualquer aditivo. Nas reações em que o cloreto de crotila é usado ($X = \text{Cl}$), os resultados, de modo geral, foram inferiores, e muito aldeído de partida é recuperado ao final da reação. Isto acontece quando água pura é usada (ensaio 7) e quando HgCl_2 é usado em solução alcalina (ensaio 9). Nos demais exemplos, o que apresentou melhor resultado foi quando se utilizou $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ também em solução alcalina de fosfato (ensaio 10), onde se conseguiu uma pequena seletividade *syn:anti*.

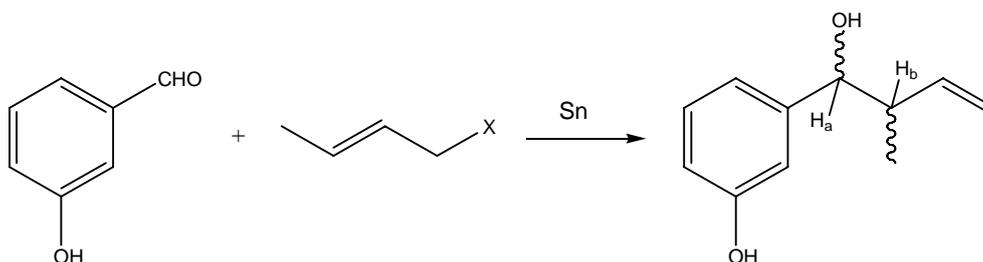
Tem-se então que as melhores condições são aquelas em que o haleto é o brometo de crotila, na reação em meio básico, pois além de apresentar o melhor rendimento também apresentou a melhor diastereosseletividade. O melhor desempenho do haleto nesses casos provavelmente se deve ao fato de o brometo ser um melhor grupo de saída do que o cloreto.

A formação do produto de adição foi observada através da análise dos espectros de RMN^1H , sendo observada a presença dos dois diastereoisômeros *syn* e *anti*, e pela integração dos sinais de H_a e da metila, determinamos a razão *syn:anti*. Foram observados os seguintes sinais para o diastereoisômero *syn*: o correspondente aos hidrogênios da metila é observado com um duplete em 1,1 ppm ($J = 6 \text{ Hz}$), o hidrogênio correspondente ao H_b aparece como um multiplete em 2,8 ppm, enquanto o hidrogênio H_a ocorre como um duplete em 4,9 ppm ($J = 6 \text{ Hz}$). Já os hidrogênios aromáticos são vistos na faixa de 6,8 – 7,4 ppm. Os sinais observados para o diastereoisômero *anti* são: os hidrogênios da metila são observados como um duplete em 0,8 ppm ($J = 9 \text{ Hz}$), o sinal correspondente ao H_b aparece

como um multipletto em 2,8 ppm, e o hidrogênio H_a ocorre como um dupletto em 4,6 ppm ($J = 9$ Hz).

Os deslocamentos químicos e as constantes de acoplamento foram comparados com os do álcool homoalílico obtido a partir da reação do benzaldeído e brometo de crotila encontrados na literatura.⁴⁹ No caso, o aduto *syn* foi determinado como sendo o que tem a menor constante de acoplamento com relação ao hidrogênio H_a, comparado com o aduto *anti*.

O sistema seguinte corresponde à reação do 3-hidroxibenzaldeído com os haletos de crotila mediado por estanho metálico (Esquema 2. 6).



Esquema 2. 6 Reação de Barbier entre 3-hidroxibenzaldeído e haleto de crotila

Os testes preliminares envolvendo o 3-hidroxibenzaldeído apresentaram as mesmas dificuldades observadas na extração da reação deste aldeído com brometo de alila, sendo necessários os mesmos cuidados tomados durante a etapa de extração. Os principais resultados são mostrados na tabela 2.5

Tabela 2. 5 Resultados da reação de Barbier entre o 3-hidroxibenzaldeído e o haleto de crotila para formação do álcool homoalílico

Ensaio	Haleto	Solução	Aditivo	Co-solvente	Rendimento (%)	Syn:Anti
1	Br	H ₂ O	-	-	54	65 : 35
2	Br	K ₂ HPO ₄	-	-	88	55 : 45
3	Br	K ₂ HPO ₄	-	Dioxano	64	55 : 45
4	Br	K ₂ HPO ₄	Pb(OAc) ₂	-	50	50 : 50
5	Cl	K ₂ HPO ₄	-	Dioxano	27	50 : 50
6	Cl	K ₂ HPO ₄	Pb(OAc) ₂	Dioxano	36	50 : 50

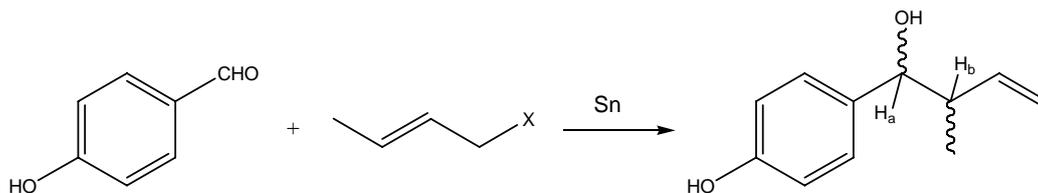
Pelos dados apresentados na tabela acima, um bom rendimento é observado na ausência de aditivos em solução de K₂HPO₄ na reação com brometo de crotila (ensaio 2), contudo praticamente nenhuma seletividade é observada. O uso de co-solvente, nesse caso, não melhorou o resultado da reação (ensaio 3), bem como o uso de um aditivo (ensaio 4). A melhor diastereosseletividade observada, dentre os resultados com o brometo de crotila, foi quando água pura foi usada, contudo o rendimento foi apenas moderado (ensaio 1). Da

mesma forma, quando cloreto de crotila foi usado, os rendimentos obtidos foram baixos e nenhuma seletividade observada (ensaios 5 e 6). Em nenhuma das reações o aldeído de partida foi recuperado.

Assim como na reação com 2-hidroxibenzaldeído, os dois produtos de adição *syn* e *anti* foram observados nos espectros de RMN¹H. Os principais sinais observados para o composto *syn* foram: os hidrogênios da metila em 1,0 ppm ($J = 7,5$ Hz, duplete) e o hidrogênio H_a em 4,8 ppm ($J = 7,5$ Hz, duplete). Para o produto *anti* temos: um duplete correspondente aos hidrogênios da metila em 0,8 ppm ($J = 9$ Hz) e um duplete correspondente ao hidrogênio H_a em 4,6 ppm ($J = 9$ Hz).

Da mesma forma que fora observado com o 2-hidroxibenzaldeído, os rendimentos da reação com o 3-hidroxibenzaldeído foram bem superiores com o brometo de crotila em relação ao similar cloreto.

O último sistema para essa classe de aldeídos trata das reações envolvendo o 4-hidroxibenzaldeído e haleto de crotila mediado por estanho (Esquema 2. 7).



Esquema 2. 7 Reação de Barbier entre 4-hidroxibenzaldeído e haleto de crotila

Os resultados obtidos na reação com o brometo e o cloreto de crotila são mostrados na tabela 2.6. A metodologia aplicada a este aldeído foi idêntica aos sistemas anteriores com 3-hidroxibenzaldeído.

Tabela 2. 6 Resultados da reação de Barbier entre o 4-hidroxibenzaldeído e o haleto de crotila para formação do álcool homoalílico^a.

Ensaio	Haleto	Aditivo	Co-solvente	Rendimento (%)	Syn:Anti
1	Br	-	-	72	57 : 43
2	Br	-	Dioxano	60	57 : 43
3 ^b	Br	HgCl ₂	Dioxano	-	-
4	Br	Pb(OAc) ₂	-	75	60 : 40
5	Br	Pb(OAc) ₂	Dioxano	46	60 : 40
6	Br	(BzO) ₂	Dioxano	58	60 : 40
7	Cl	Pb(OAc) ₂	Dioxano	43	50 : 50

^a solução saturada de K₂HPO₄ foi utilizada nos ensaios. ^b 60% do aldeído de partida recuperado

É importante salientar que nas reações envolvendo o 4-hidroxibenzaldeído não foram obtidos resultados satisfatórios nas reações feitas em água pura, onde apenas traços de produtos foram observados.

Analisando os dados apresentados na tabela acima, verifica-se que a reação com brometo de crotila, em meio básico, apresenta um rendimento de 72% (ensaio 1), na ausência de aditivo e co-solvente. Quando a reação é realizada, em meio básico, na presença de co-solvente, o resultado é inferior (ensaio 2), mas ainda apresenta a mesma seletividade. Quando a reação foi testada com sal de mercúrio (II), este atuou com um inibidor e quase todo aldeído foi recuperado (ensaio 3). E na reação com $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ sem co-solvente, foi observado um rendimento um pouco melhor e um pequeno aumento na seletividade (ensaio 4). A presença de dioxano, contudo, piorou o resultado da reação, nessas condições (ensaio 5). Já a presença de peróxido de benzoíla também não apresentou melhora nos resultados (ensaio 6). O uso de cloreto de crotila mais uma vez não apresentou bons resultados, destacando-se apenas a reação com $\text{Pb}(\text{OAc})_2$ e dioxano (ensaio 7).

Assim como nos sistemas anteriores envolvendo os haletos de crotila, os dois produtos de adição *syn* e *anti* foram observados nos espectros de RMN¹H. Os principais observados para o composto *syn* foram: os hidrogênios da metila em 1,0 ppm ($J = 6,0$ Hz, duplete) e o hidrogênio H_a em 4,7 ppm ($J = 6,0$ Hz, duplete). Para o produto *anti* temos: um duplete correspondente aos hidrogênios da metila em 0,8 ppm ($J = 8,4$ Hz) e um duplete correspondente ao hidrogênio H_a em 4,5 ppm ($J = 8,4$ Hz).

É interessante observar que existe uma diferença de diastereosseletividade para o 3-hidroxi- e o 4-hidroxibenzaldeído, em relação ao 2-hidroxibenzaldeído. A maior diastereosseletividade para o aldeído substituído na posição 2 pode estar relacionada com a complexação deste substituinte com o intermediário organoestanho em um estado de transição cíclico.

A principal dificuldade encontrada nas reações com os aldeídos 3-hidroxi e 4-hidroxibenzaldeído se deve à sua difícil remoção da fase aquosa, onde na maioria das vezes não se conseguiu recuperar o aldeído não reagido, mesmo na ausência de formação de produto, onde o uso de co-solvente pode se tornar útil para tentar facilitar a miscibilidade do produto na fase orgânica. Outros subprodutos podem ter sido gerados, como álcool benzílico, ou o produto de acoplamento pinacol (Figura 10), como um dos subprodutos relatados para esta reação,¹⁰⁴ e de difícil remoção da fase aquosa.

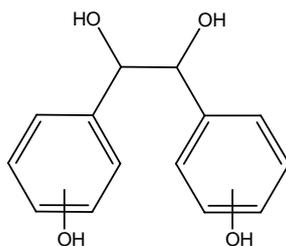


Figura 10 Produto de acoplamento ‘pinacol’

Dentre todas as reações estudadas, as alilações com o 2-hidroxibenzaldeído apresentaram os melhores resultados, tanto com brometo de alila, quanto com brometo de crotila. Um fato observado nas reações estudadas é o bom desempenho daquelas realizadas em meio básico, apesar de se terem conseguido bons resultados também com o uso de água como solvente. Outro detalhe corresponde ao uso de alguns aditivos: foi observado que na maioria dos sistemas estudados, quando a solução usada é básica, o uso de sal de mercúrio (II) prejudica a formação de produto, da mesma forma que o uso de chumbo (II) na reação em água. Com relação à atuação deste sal em meio básico, alguns bons resultados são alcançados com eles, principalmente quando 3- e 4- hidroxibenzaldeídos são usados, contudo, seu desempenho é apenas um pouco superior quando comparado à reação na ausência do catalisador, o que não justificaria sua aplicação, tendo em vista ser um sal de metal pesado.

2.2 ALDEÍDOS METOXILADOS

A próxima classe de compostos estudada são os benzaldeídos metoxilados (ou anisaldeídos), com a metoxila do anel aromático nas posições *orto*, *meta* e *para* (Figura 11).

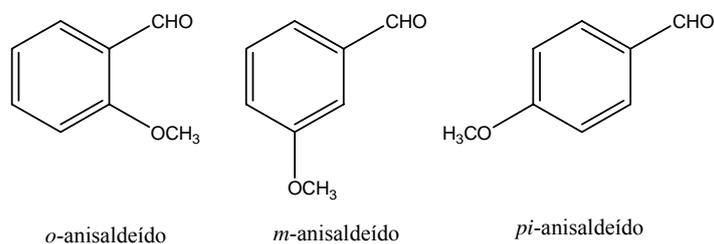
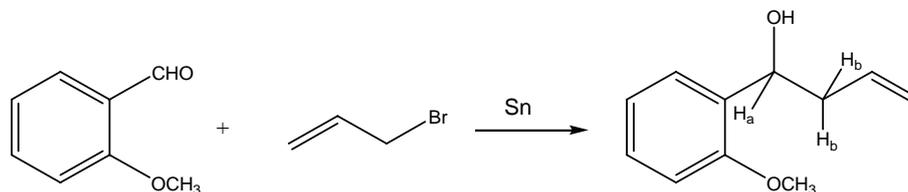


Figura 11 Benzaldeídos metoxilados

2.2.1 Reação com brometo de alila

O primeiro aldeído selecionado foi o *o*-anisaldeído na reação com brometo de alila mediado por estanho metálico (Esquema 2. 8).



Esquema 2. 8 Reação de Barbier entre *o*-anisaldeído e brometo de alila

O sistema envolvendo *o*-anisaldeído não apresentou problemas durante o processo de extração, sendo o produto facilmente removido da fase aquosa. Os resultados são mostrados na tabela 2.10.

Tabela 2. 7 Resultados da reação de Barbier entre *o*-anisaldeído e brometo de alila para formação do álcool homoalílico

<i>Ensaio</i>	<i>Solução</i>	<i>Aditivo</i>	<i>Rendimento (%)</i>
1	K ₂ HPO ₄	-	95
2	H ₂ O	-	73
3 ^a	K ₂ HPO ₄	HgCl ₂	11
4	H ₂ O	HgCl ₂	83
5	K ₂ HPO ₄	Pb(OAc) ₂	89
6 ^b	H ₂ O	Pb(OAc) ₂	31
7	K ₂ HPO ₄	(BzO) ₂	90
8	K ₂ HPO ₄	CoCl ₂	66
9	K ₂ HPO ₄	NiCl ₂	86

^a 55% do aldeído de partida recuperado; ^b 42% do aldeído de partida

A reação realizada em meio básico (solução de K₂HPO₄), na ausência de aditivo, apresentou o melhor rendimento, alcançando-se 95% do álcool homoalílico (ensaio 1). Um bom rendimento também foi observado para a reação feita em água pura (ensaio 2). Quando mercúrio (II) foi utilizado em meio básico, um menor rendimento foi observado (ensaio 3). Quando a água foi usada como meio reacional, o desempenho da reação foi superior àquele sem aditivo (ensaio 4). Desempenho semelhante foi observado quando o acetato de chumbo foi usado, na reação em meio básico, com a obtenção de 89% do álcool formado (ensaio 5). Outros aditivos foram testados: o uso de peróxido de benzoíla fez com que o rendimento atingisse 90% (ensaio 7), enquanto cobalto (II) mostrou um modesto desempenho (ensaio 8), já o níquel apresentou também um bom rendimento (ensaio 9).

A formação do produto foi observada através da análise dos espectros de RMN¹H. O sinal correspondente ao hidrogênio H_a ocorre como um duplo duplete, na região de 4,9 ppm, e os sinais dos hidrogênios H_b são observados na faixa de 2,42-2,62 ppm, como um multipeto. (Figura 12)

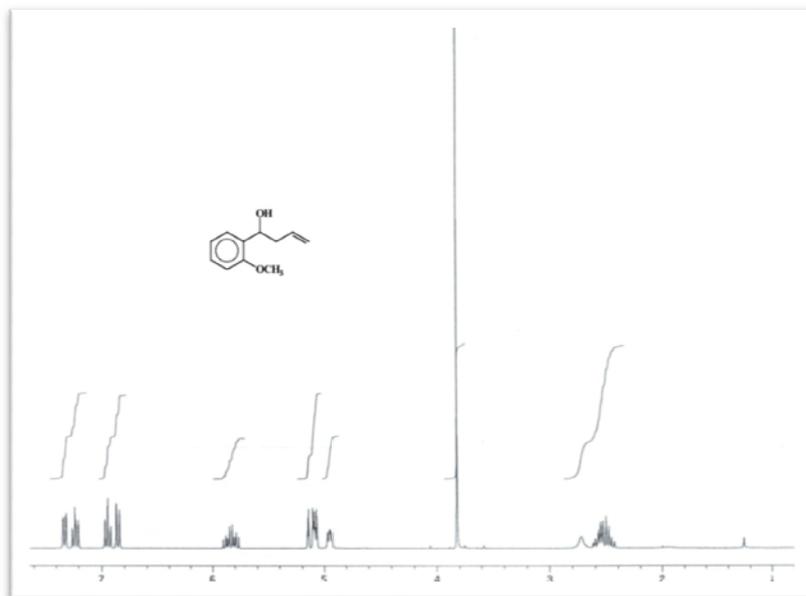
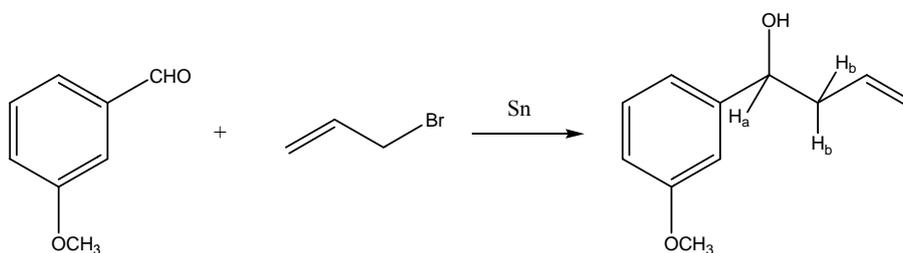


Figura 12 Espectro de RMN¹H do composto 1-(2-metoxifenil)-but-3-en-1-ol

Na reação de alilação do *o*-anisaldeído foram encontrados excelentes rendimentos, todos próximos de 90%, com destaque para a reação em solução alcalina sem aditivos que atingiu 95% do álcool homoalílico. Aditivos como sais de chumbo (II) e níquel (II) e peróxido de benzoíla não alteram de modo significativo o curso da reação, sendo obtidos rendimentos próximos ao experimento sem aditivo.

O sistema seguinte trata da reação entre o *m*-anisaldeído e o brometo de alila mediada por estanho metálico (Esquema 2. 9).



Esquema 2. 9 Reação de Barbier entre *m*-anisaldeído e brometo de alila

Os resultados experimentais da reação são apresentados na tabela 2.8.

Tabela 2. 8 Resultados da reação de Barbier entre *m*-anisaldeído e brometo de alila para formação do álcool homoalílico

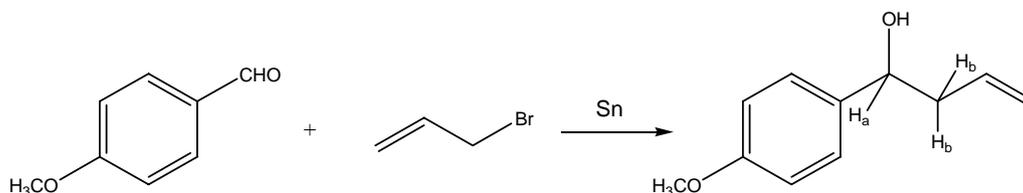
Ensaio	Solução	Aditivo	Rendimento (%)
1	K ₂ HPO ₄	-	54
2	H ₂ O	-	84
3 ^a	K ₂ HPO ₄	HgCl ₂	-
4	H ₂ O	HgCl ₂	94
5	K ₂ HPO ₄	Pb(OAc) ₂	63
6 ^b	H ₂ O	Pb(OAc) ₂	-
7	K ₂ HPO ₄	(BzO) ₂	75

^a 68% do aldeído de partida recuperado; ^b 71% do aldeído de partida

Os dados apresentados na Tabela 2. 8 mostram um comportamento diferenciado para os outros sistemas: a reação feita em meio alcalino, sem a presença de aditivos, apresentou um rendimento moderado (ensaio 1), enquanto na reação feita em água pura, o rendimento foi superior, chegando-se a 84% do álcool formado (ensaio 2). Com o uso de sal de mercúrio (II), em água, o rendimento foi ainda maior, alcançando-se 94% do produto (ensaio 4). Por outro lado, em meio básico, o aditivo inibiu a reação sendo recuperado 71% do aldeído de partida (ensaio 3). O rendimento da reação em meio básico teve uma pequena melhora quando o chumbo (II) foi usado como aditivo (ensaio 5), enquanto que o uso deste sal em água levou à formação de material de partida, exclusivamente (ensaio 6). O melhor desempenho na reação em solução básica se deu na presença de peróxido (ensaio 7).

Assim como na reação com *o*-anisaldeído, observaram-se sinais relativos ao álcool homoalílico nos espectros de RMN¹H. Os principais sinais foram: um duplo duplete na região de 4,6 ppm, correspondendo ao hidrogênio H_a, e um multiplete em 2,44-2,57 ppm, correspondente aos hidrogênios H_b.

A última reação estudada com brometo de alila foi realizada com o *p*-anisaldeído (Esquema 2. 10).

**Esquema 2. 10** Reação de Barbier entre *p*-anisaldeído e brometo de alila

Os resultados são apresentados na tabela 2.9.

Tabela 2. 9 Resultados da reação de Barbier entre *p*-anisaldeído e brometo de alila para formação do álcool homoalílico

<i>Ensaio</i>	<i>Solução</i>	<i>Aditivo</i>	<i>Rendimento (%)</i>
1	K ₂ HPO ₄	-	80
2	H ₂ O	-	41
3 ^a	K ₂ HPO ₄	HgCl ₂	-
4	H ₂ O	HgCl ₂	60
5	K ₂ HPO ₄	Pb(OAc) ₂	82
6 ^b	H ₂ O	Pb(OAc) ₂	-
7	K ₂ HPO ₄	(BzO) ₂	65

^a 67% do aldeído de partida recuperado; ^b 60% do aldeído de partida

Quando foi utilizada na reação uma solução de K₂HPO₄, sem aditivos, foi obtido um rendimento de 80% (ensaio 1), enquanto que a reação em água pura apresentou um baixo rendimento (ensaio 2). Para a reação em água, na presença de mercúrio (II), o rendimento observado foi superior (ensaio 3), enquanto em solução alcalina e presença de chumbo (II), o rendimento foi um pouco superior à reação sem aditivo (ensaio 5). Um rendimento modesto foi conseguido quando peróxido de benzoíla foi usado (ensaio 7).

Assim como com os dois sistemas anteriores, os sinais correspondentes ao álcool homoalílico formado foram observados nos espectros de RMN¹H. Os principais sinais observados foram: um duplo duplete na região de 4,7 ppm, correspondente ao hidrogênio H_a, e um multiplete em 2,4 ppm, correspondente aos hidrogênios H_b.

Nas reações envolvendo os metoxibenzaldeídos foi observado o tetraalilestanho como subproduto da reação, nas análises de RMN¹H, semelhante ao observado nas reações entre os hidroxibenzaldeídos e brometo de alila, tanto em água, quanto em solução alcalina.

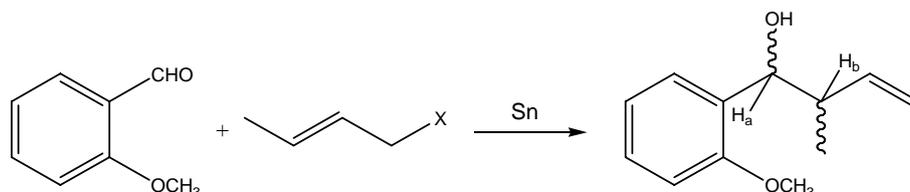
Os rendimentos conseguidos nas reações de alilação com os benzaldeídos metoxilados se mostraram bem superiores aos 27% observados no trabalho de Li e colaboradores,^{44b} na reação em meio aquoso mediado por magnésio. Neste trabalho, Li observa a formação do produto de acoplamento pinacol como sendo principal na reação com o *p*-anisaldeído. Esta reação, com aldeídos aromáticos, gerava os produtos de adição em rendimentos que variavam entre 27 e 58%, enquanto na formação de pinacol, eram observados rendimentos entre 33 e 54%, estando os aldeídos metoxilados entre os de maior rendimento. Estes resultados mostram a importância da escolha do metal na formação dos possíveis produtos da reação de Barbier.

De modo geral, os rendimentos observados para reações de alilação dos metoxibenzaldeídos se mostram superiores àqueles observados para os hidroxibenzaldeídos.

2.2.2 Reação com haletos de crotila

Os testes com os benzaldeídos metoxilados foram estendidos para os haletos crotilícos – brometo e cloreto. Serão observados os produtos de adição γ *syn* e *anti* nestas reações.

O primeiro sistema estudado foi o da reação entre o *o*-anisaldeído e o haleto de crotila mediado por estanho metálico (Esquema 2. 11).



Esquema 2. 11 Reação de Barbier entre *o*-anisaldeído e haleto de crotila

Os principais resultados experimentais estão listados na tabela 2.10.

Tabela 2. 10 Resultados da reação de Barbier entre o *o*-anisaldeído e o haleto de crotila para formação do álcool homoalílico

Ensaio	Haleto	Solução	Aditivo	Rendimento (%)	Aldeído (%)	Syn:Anti
1	Br	K ₂ HPO ₄	-	98	-	65 : 35
2	Br	H ₂ O	-	99	-	50 : 50
3	Br	K ₂ HPO ₄	HgCl ₂	13	67	50 : 50
4	Br	H ₂ O	HgCl ₂	73	-	50 : 50
5	Br	K ₂ HPO ₄	Pb(OAc) ₂	65	-	55 : 45
6	Br	H ₂ O	Pb(OAc) ₂	29	-	50 : 50
7	Br	K ₂ HPO ₄	(BzO) ₂	49	-	70 : 30
8	Cl	K ₂ HPO ₄	-	25	40	50 : 50
9	Cl	H ₂ O	-	10	63	50 : 50
10	Cl	K ₂ HPO ₄	HgCl ₂	-	100	-
11	Cl	K ₂ HPO ₄	Pb(OAc) ₂	65	14	65 : 35
12	Cl	K ₂ HPO ₄	(BzO) ₂	33	35	60 : 40

Nas reações com brometo de crotila, os melhores rendimentos para a reação ocorreram quando não havia a presença de aditivos, tanto em meio básico, quanto em água pura (ensaios 1 e 2, respectivamente). Quando mercúrio (II) foi usado, o rendimento da reação caiu para 13% e muito material de partida foi recuperado (ensaio 3). Na reação em água o rendimento foi bom (ensaio 4), porém menor, em relação aos ensaios 1 e 2. Quando chumbo (II) foi usado na reação em solução de fósforo, conseguiu-se também um bom

rendimento (ensaio 5), contudo, quando água foi o solvente da reação, o rendimento caiu drasticamente (ensaio 6). O uso de peróxido de benzoíla também não influenciou positivamente a reação (ensaio 7), contudo foi o que apresentou uma melhor seletividade *syn:anti*. As reações com cloreto de crotila apresentaram rendimentos muito inferiores em relação ao correspondente brometo, destacando-se apenas a reação com sal de chumbo (II) em solução alcalina que apresentou um rendimento de 65% e uma seletividade *syn:anti* de 65:35.

A formação do produto de adição foi observada através da análise dos espectros de RMN¹H. Foram observados os seguintes sinais principais para o diastereoisômero *syn*: um duplete correspondente aos hidrogênios da metila em 1,0 ppm ($J = 6,8$ Hz), um multiplete em 2,6 ppm correspondente ao hidrogênio H_b, e um duplete em 4,7 ppm ($J = 6,8$ Hz), correspondente ao hidrogênio H_a. Os sinais observados para o diastereoisômero *anti* são: um duplete em 0,9 ppm ($J = 7,6$ Hz), correspondente aos hidrogênios da metila, um multiplete em 2,6 ppm referente ao hidrogênio H_b, e um duplete em 4,6 ppm ($J = 7,6$ Hz), correspondente ao hidrogênio H_a.

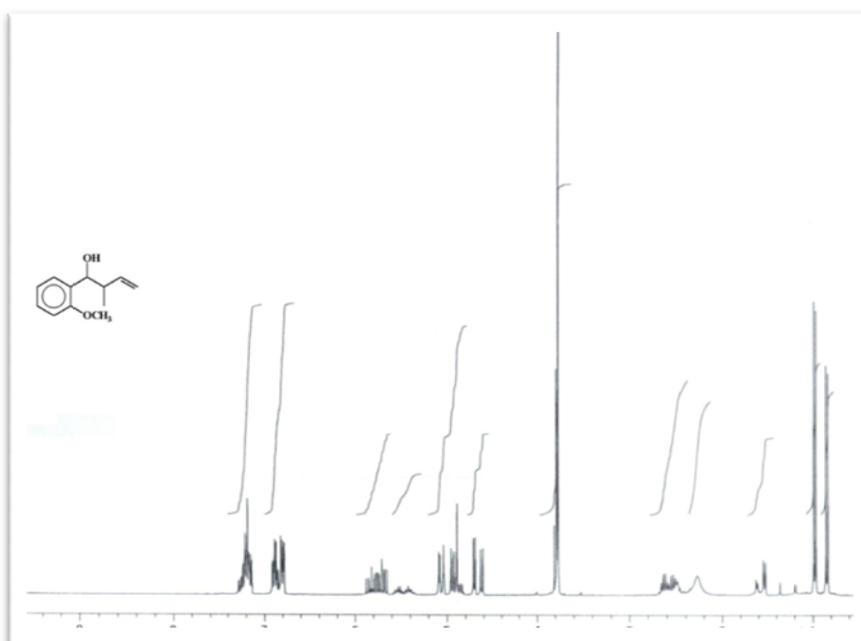
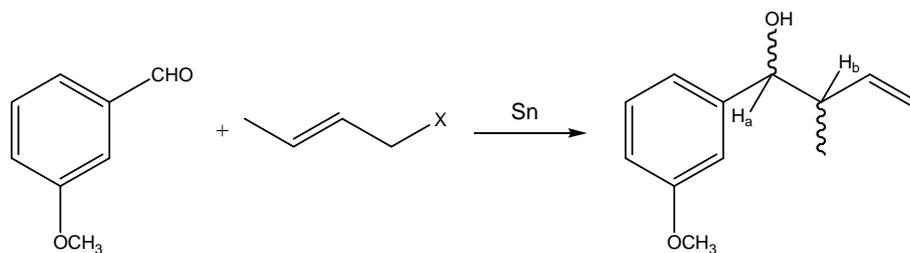


Figura 13 Espectro de RMN¹H do composto 1-(3-metoxifenil)-2-metilbut-3-en-1-ol

O próximo sistema a ser analisado foi o *m*-anisaldeído com haleto de crotila (Esquema 2. 12). Os resultados experimentais estão listados na tabela 2.11

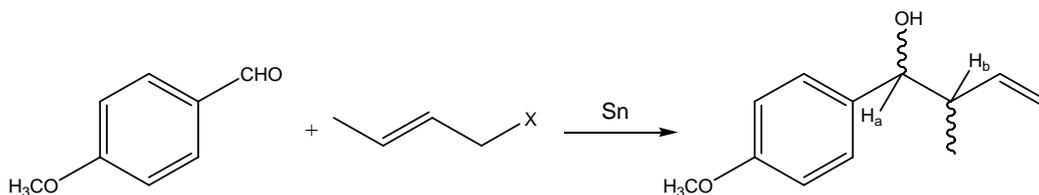
Esquema 2. 12 Reação de Barbier entre *m*-anisaldeído e haleto de crotila**Tabela 2. 11** Resultados da reação de Barbier entre o *m*-anisaldeído e o haleto de crotila para formação do álcool homoalílico

Ensaio	Haleto	Solução	Aditivo	Rendimento (%)	Aldeído (%)	Syn:Anti
1	Br	K ₂ HPO ₄	-	98	-	50 : 50
2	Br	H ₂ O	-	88	-	60 : 40
3	Br	K ₂ HPO ₄	HgCl ₂	-	50	50 : 50
4	Br	H ₂ O	HgCl ₂	86	-	55 : 45
5	Br	K ₂ HPO ₄	Pb(OAc) ₂	51	-	60 : 40
6	Br	H ₂ O	Pb(OAc) ₂	17	70	50 : 50
7	Br	K ₂ HPO ₄	(BzO) ₂	62	38	50 : 50
8	Cl	K ₂ HPO ₄	-	40	30	50 : 50
9	Cl	H ₂ O	-	-	53	-
10	Cl	K ₂ HPO ₄	Pb(OAc) ₂	80	-	55 : 45

Os melhores rendimentos para a reação com brometo de crotila ocorreram sem a presença de aditivos, tanto em meio básico, quanto em água (ensaios 1 e 2, respectivamente). Nas reações com aditivos foram obtidos os seguintes resultados: com HgCl₂, em solução de K₂HPO₄, foi recuperado 50% do aldeído de partida (ensaio 3), enquanto que em água, o rendimento atingiu 88% do álcool formado (ensaio 4). Já com o chumbo (II), foi observado que o melhor rendimento se deu na reação feita em meio alcalino (ensaio 5). O uso de peróxido também não melhorou o rendimento da reação (ensaio 6). A melhor diastereosseletividade observada foi conseguida na reação em meio básico catalisada por chumbo (II) e na reação em água pura, sem aditivos, ambos em proporção *syn:anti* de 60:40. Nas reações com cloreto de crotila, o melhor resultado foi observado para a reação em meio básico, gerando 80% do álcool homoalílico (ensaio 10), com uma ligeira preferência para o produto *syn*. É interessante notar que neste caso, o resultado com o cloreto foi superior à reação correspondente com o brometo.

A análise do produto de adição foi feita via RMN¹H com observação dos sinais para o produto *syn*, que são: um duplete em 1,0 ppm ($J = 6,8$ Hz), correspondendo aos hidrogênios da metila, um duplete em 4,5 ppm ($J = 6,8$ Hz), correspondente ao hidrogênio H_a.

O último aldeído a ser investigado foi o *p*-anisaldeído, na reação com haleto de crotila mediado por estanho metálico (Esquema 2. 13), cujos resultados obtidos são mostrados na tabela 2.12.



Esquema 2. 13 Reação de Barbier entre *p*-anisaldeído e haleto de crotila

Tabela 2. 12 Resultados da reação de Barbier entre o *p*-anisaldeído e o haleto de crotila para formação do álcool homoalílico

Ensaio	Haleto	Solução	Aditivo	Rendimento (%)	Aldeído (%)	Syn:Anti
1	Br	K ₂ HPO ₄	-	63	-	50 : 50
2	Br	H ₂ O	-	80	-	45 : 55
3	Br	H ₂ O	HgCl ₂	61	-	50 : 50
4	Br	K ₂ HPO ₄	Pb(OAc) ₂	37	16	70 : 30
5	Br	K ₂ HPO ₄	(BzO) ₂	66	27	55 : 45
6	Cl	K ₂ HPO ₄	-	-	67	50 : 50
7	Cl	K ₂ HPO ₄	Pb(OAc) ₂	65	22	50 : 50

Os resultados obtidos para a reação com brometo de crotila apresentaram resultados de moderados a bons, como ilustrado na tabela acima, sendo alcançado um rendimento de 63% para a reação em meio alcalino (ensaio 1), e 80% para a reação realizada em água pura (ensaio 2). Nestas duas situações, não houve seletividade, sendo que na reação em água foi observada uma mudança na formação dos diastereômeros, o *anti* foi obtido em pequeno excesso. Quando os aditivos foram usados, de modo geral, o desempenho foi inferior se comparado às reações sem catálise. Dentre eles, destaca-se a seletividade obtida para a reação na presença de Pb(OAc)₂, onde se alcançou um razão 7:3 do produto de adição *syn* (ensaio 4), porém o rendimento foi muito baixo e parte do aldeído foi recuperado. Nas reações com cloreto, mais uma vez o uso de sal de chumbo (II) em solução de fosfato de potássio apresentou o melhor resultado, com alta recuperação do aldeído de partida (ensaio 7), mas diferentemente do brometo não apresentou diastereosseletividade.

Da mesma forma que nos sistemas anteriores com os metoxibenzoaldehydos, a formação do álcool homoalílico foi observada por RMN¹H. Os sinais correspondentes aos hidrogênios da metila são observados como dupletos: *syn* em 1,0 ppm ($J = 6,3$ Hz) e *anti* em 0,9 ppm ($J = 7,5$ Hz). O sinal correspondente ao hidrogênio H_b aparece em 2,5 ppm

como um multipletto. O sinal do hidrogênio H_a aparece como um dupletto: *syn* em 4,4 ppm ($J = 6,3$ Hz) e *anti* em 4,2 ppm ($J = 7,5$ Hz).

Apesar dos baixos rendimentos obtidos nas reações empregando o cloreto de crotila, as demais reações de alilação (com brometo de alila e brometo de crotila) apresentaram resultados muito bons, principalmente comparando-se aos encontrados na literatura, tanto em meio aquoso, quanto em meio anidro.^{63, 104}

Da mesma forma que foi observada nas reações com os aldeídos hidroxilados, a reação feita em meio básico apresenta bons resultados, principalmente quando nenhum aditivo é utilizado (nas reações com brometo de crotila). O uso de água pura também apresenta, de modo geral, rendimentos muito bons. Podemos também observar o fato de que o *o*-anisaldeído também apresentou uma melhor diastereosseletividade em relação aos anisaldeídos *meta* e *para*, como fora observado no caso dos benzaldeídos hidroxilados. Esses resultados indicam que o substituinte na posição *orto* influencia na diastereosseletividade da reação.

2.3 REAÇÕES MEDIADAS POR ZINCO E ESTANHO

Comparando-se os resultados até então descritos para a reação com estanho, com os resultados conseguidos no trabalho referente à alilação de hidroxí- e metoxibenzaldeídos por zinco,⁷⁶ verificou-se que o uso de estanho gerou resultados melhores para a reação de Barbier em meio aquoso. Isto pode ser mais bem observado pela análise dos resultados das reações com brometo de alila (Tabela 2. 13).

Tabela 2. 13 Reação de Barbier de hidroxibenzaldeídos com brometo de alila mediado por zinco e por estanho

Aldeído	Rendimento (%)	
	Zinco ^a	Estanho ^b
2-OH-C ₆ H ₄ CHO	51	85
3-OH-C ₆ H ₄ CHO	42	60 ^c
4-OH-C ₆ H ₄ CHO	37	71 ^c

^a Resultados retirados da ref. 74. ^b solução de K₂HPO₄ ^c aditivo Pb(OAc)₂

Em todos os casos mostrados na Tabela 2. 13, os rendimentos nas reações com estanho foram melhores que as reações com zinco, sendo que, com o estanho, foi dispensado o uso de aditivo na reação com o 2-hidroxibenzaldeído (2-OH), enquanto que nas reações mediadas por zinco, o uso de Pb(OAc)₂ ou HgCl₂ se mostrou necessário.

Na reação com brometo de crotila, o desempenho entre os metais foi semelhante ao caso anterior, observando-se um desempenho ainda melhor das reações mediadas por

estanho metálico. Neste caso, apenas na reação mediada por estanho com 3-hidroxibenzaldeído não foi necessária adição de aditivos.

Tabela 2. 14 Reação de Barbier de hidroxibenzaldeídos com brometo de crotila mediado por zinco e por estanho

<i>Aldeído</i>	<i>Rendimento (%)</i>	
	Zinco^a	Estanho
2-OH-C ₆ H ₄ CHO	53	88
3-OH-C ₆ H ₄ CHO	43	88
4-OH-C ₆ H ₄ CHO	41	75

^a Resultados retirados da ref. 74.

A comparação dos rendimentos conseguidos nas reações de alilação dos benzaldeídos metoxilados com os resultados obtidos nas reações com zinco, observa-se um comportamento similar ao observado para os aldeídos hidroxilados, onde as reações mediadas por estanho apresentaram rendimentos superiores, muitas vezes sem a necessidade de qualquer promotor.

Na reação com brometo de alila temos as seguintes comparações entre os dois metais em questão (Tabela 2. 15):

Tabela 2. 15 Reação de Barbier de metoxibenzaldeídos com brometo de alila mediado por zinco e por estanho

<i>Aldeído</i>	<i>Rendimento (%)</i>	
	Zinco^a	Estanho
2-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	89	95
3- OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	59	94
4- OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	51	80

^a Resultados retirados da ref. 74.

Na reação com o brometo de crotila, o desempenho entre os dois metais foi semelhante ao caso anterior, mostrando-se um desempenho ainda melhor das reações mediadas por estanho (

Tabela 2. 16). Neste caso, nas reações com os anisaldeídos, não foi necessário o uso de nenhum aditivo.

Tabela 2. 16 Reação de Barbier de metoxibenzaldeídos com brometo de crotila mediado por zinco e por estanho

<i>Aldeído</i>	<i>Rendimento (%)</i>	
	Zinco^a	Estanho
2-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	67	99

3- OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	57	98
4- OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	54	80

^a Resultados retirados da ref. 74.

Com relação à diastereosseletividade para as reações envolvendo o brometo de crotila, nas reações mediadas por zinco, tanto para hidroxibenzaldeídos, quanto para metoxibenzaldeídos, não se observou seletividade significativa para os produtos de adição *syn* e *anti*.

Sistematicamente, o estanho metálico mostrou ser mais eficiente nas reações de alilação, em rendimento e diastereosseletividade. Contudo, o tempo reacional empregado nestas reações é muito maior (24 horas), enquanto que o tempo para as reações mediadas por zinco variavam normalmente entre 1 e 2 horas.

2.4 ESTUDOS MECANÍSTICOS

No trabalho referente à alilação em meio aquoso de hidroxilado e metoxibenzaldeídos mediado por zinco,⁷⁶ foi proposto que a reação passava por um mecanismo envolvendo um processo de transferência de um elétron (SET), com a complexação dos aldeídos aromáticos na superfície metálica. Na ocasião foi proposta uma complexação competitiva entre os substituintes do anel aromático (OH e OCH₃) e a carbonila pela superfície metálica do zinco, o que foi corroborado pelos rendimentos das alilações. Ambas as séries de aldeídos estudados mostraram uma diminuição sistemática do rendimento com a variação da posição do grupo substituinte (orto > meta > para). Quanto mais afastado o substituinte estivesse do grupo carbonila, menor seria o rendimento da reação de alilação devido à concorrência entre os grupos pela superfície do metal.

Para as reações de alilação aqui estudadas com estanho metálico, os resultados obtidos com os dois grupos de aldeídos aromáticos (hidroxilados e metoxilados) não apresentaram a mesma tendência de queda sistemática com a variação da posição do substituinte observados nas reações com o zinco. Por isto, alguns testes com iniciadores e inibidores radiculares foram realizados a fim de tentar elucidar o mecanismo envolvido na reação mediada por estanho.

O 2-hidroxibenzaldeído foi inicialmente testado com o peróxido de benzoíla, um conhecido iniciador radicalar⁹⁹ e os resultados estão listados na Tabela 2. 17.

Tabela 2. 17 Reação de 2-hidroxibenzaldeído e brometo de alila para formação do álcool homoalílico mediada por estanho

Ensaio	Solução	Catalisador	Rendimento (%)
1	K ₂ HPO ₄	-	85
2	K ₂ HPO ₄	(BzO) ₂	80

A reação catalisada pelo peróxido de benzoíla (ensaio 2) apresentou um rendimento um pouco inferior em relação à reação sem catálise (ensaio 1). A diferença entre as duas não passou de 5%.

O uso de peróxido foi estendido aos benzaldeídos metoxilados, na reação com brometo de alila. Os resultados estão apresentados na Tabela 2. 18.

Tabela 2. 18 Reação de benzaldeídos metoxilados e brometo de alila para formação do álcool homoalílico mediada por estanho em solução de K₂HPO₄

Ensaio	Aldeído	Catalisador	Rendimento (%)
1	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	-	95
2	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	(BzO) ₂	90
3	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	-	54
4	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	(BzO) ₂	75
5	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	-	80
6	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	(BzO) ₂	65

Analisando cuidadosamente a tabela acima, foi observado um comportamento diferenciado entre os aldeídos. Com o *o*-anisaldeído e o *p*-anisaldeído, o uso de (BzO)₂ desfavoreceu a reação (ensaios 2 e 6), em relação à reação sem catálise (ensaios 1 e 5). Para o *m*-anisaldeído, ocorreu o inverso, o uso de (BzO)₂ aumentou o rendimento (ensaio 4). Com exceção da reação com o *m*-anisaldeído, o peróxido de benzoíla não influenciou significativamente nos rendimentos. Os resultados foram obtidos nas reações em meio básico.

Com base nos resultados obtidos com o 2-hidroxibenzaldeído e os benzaldeídos metoxilados nas reações com brometo de alila, catalisadas por peróxido, observou-se a impossibilidade de definição sobre a influência do catalisador na reação.

No tocante ao brometo de crotila, os resultados podem ser conferidos na Tabela 2. 19.

Tabela 2. 19 Reação de 2-hidroxibenzaldeído e benzaldeídos metoxilados e brometo de crotila para formação do álcool homoalílico mediada por estanho em solução de K_2HPO_4

Ensaio	Aldeído	Catalisador	Rendimento (%)
1	2-OH-C ₆ H ₄ CHO	-	84
2	2-OH-C ₆ H ₄ CHO	(BzO) ₂	75
3	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	-	98
4	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	(BzO) ₂	49
5	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	-	98
6	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	(BzO) ₂	62
7	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	-	63
8	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	(BzO) ₂	64

Os resultados apresentados na tabela acima mostram um comportamento similar na maioria dos exemplos: o uso de peróxido de benzoíla proporcionou uma queda nos rendimentos para as reações com o 2-hidroxibenzaldeído, o *orto* e o *meta* anisalaldeídos (ensaios 2, 4 e 6, respectivamente). Apenas com o *p*-anisaldeído o uso de peróxido não apresentou um rendimento inferior em relação à reação sem catálise (ensaio 8). Em todos os casos, as reações foram feitas em meio básico.

Pode-se concluir que, se o mecanismo da reação ocorresse por um processo radicalar, o uso de peróxido de benzoíla deveria elevar o rendimento, ou mesmo torná-la mais eficiente, o que não foi observado para as reações com os oxi-benzaldeídos.

Uma vez que o uso de iniciador radicalar apresentou indícios de que a reação de alilação mediada por estanho não procederia por um mecanismo radicalar, foi testado também o uso de um inibidor radicalar para corroborar com esses indicativos. Os inibidores foram testados na tentativa de suprimir qualquer reação envolvendo um processo radicalar ou ânion-radicalar. O primeiro testado foi o fenol, que em meio alcalino apresenta-se em equilíbrio com seu ânion, em reação com benzaldeído e 2-hidroxibenzaldeído e brometo de alila. O fenol caracteriza-se pela possibilidade de transferir um átomo de hidrogênio, gerando um radical estabilizado por ressonância com o anel aromático. Caso a reação procedesse por um mecanismo radicalar, o radical hidrogênio competiria na reação, diminuindo a formação do produto. Os resultados estão mostrados na Tabela 2. 20.

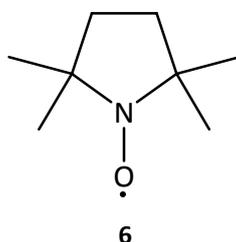
Tabela 2. 20 Reação de benzaldeído e 2-hidroxibenzaldeído e brometo de alila para formação do álcool homoalílico mediada por estanho em solução de K_2HPO_4

Ensaio	Aldeído	Catalisador	Rendimento (%)
1	C ₆ H ₅ CHO	-	88
2	C ₆ H ₅ CHO	PhOH	80

3	2-OH-C ₆ H ₄ CHO	-	85
4	2-OH-C ₆ H ₄ CHO	PhOH	86

O uso de fenol também não afetou o rendimento em relação às reações não catalisadas. A Tabela 2. 20 mostra os resultados obtidos na reação feitas em meio básico. Nas reações em água, para o 2-hidroxibenzaldeído, o uso de fenol apresentou um rendimento de 58%, enquanto na ausência deste, o rendimento obtido foi de 61%, levando às mesmas conclusões da reação em meio básico.

Foi então utilizado um seqüestrador de radicais, o TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidina-N-oxil, (6), que é capaz de inibir qualquer reação que ocorra por um processo radicalar ou ânion-radicalar, reagindo prontamente com radicais alquila.



Foram estudadas as reações de alilação com brometo de alila e o benzaldeído e 2-hidroxibenzaldeído em meio básico. Os resultados são mostrados na tabela abaixo.

Tabela 2. 21 Reação de benzaldeído e 2-hidroxibenzaldeído e brometo de alila para formação do álcool homoalílico mediada por estanho em solução de K₂HPO₄

Ensaio	Aldeído	Catalisador	Rendimento (%)
1	C ₆ H ₅ CHO	-	88
2	C ₆ H ₅ CHO	TEMPO	88
3	2-OH-C ₆ H ₄ CHO	-	85
4	2-OH-C ₆ H ₄ CHO	TEMPO	86

Os resultados obtidos com o uso do radical TEMPO mostraram que a reação de alilação do tipo Barbier mediada por estanho não deve passar por um mecanismo que envolva um processo radicalar ou ânion-radicalar, visto que o uso deste radical não altera significativamente os rendimentos apresentados (ensaios 1 e 2, 3 e 4).

Descartados, inicialmente, os dois mecanismos que envolvem intermediários radicalares ou ânion-radicalares, começou-se a pensar em um mecanismo envolvendo um intermediário organometálico como já fora proposto por Whitesides,⁷⁰ Marshall,⁴⁰ e Chan e colaboradores¹⁹ para metais como estanho.

Uma discussão envolvendo a formação de espécies organoestanho será descrita em tópico a seguir.

2.5 ESTUDO DO TEMPO DE REAÇÃO

Em paralelo ao estudo acerca do provável mecanismo envolvido nas reações de Barbier mediadas por estanho, objetivou-se melhorar a seletividade nas reações envolvendo os haletos de crotila. Até então as seletividades haviam atingido em alguns poucos casos uma proporção de 70:30 em relação aos produtos de adição *syn* e *anti*, muitas vezes em reações que envolviam a participação de algum aditivo.

Na tentativa de melhorar a diastereosseletividade foram efetuadas mudanças em algumas condições reacionais. A primeira delas constituiu em diminuir o tempo de reação, contudo, alguns testes iniciais com este sistema, mostraram que um tempo de 24 horas era necessário para uma reação mais eficiente. A princípio, não era esperado conseguir bons resultados com tempos menores, tendo em vista que no início do trabalho alguns testes com menores tempos de reação apresentaram ainda a presença do aldeído de partida. Todavia, o objetivo aqui era acompanhar a evolução da formação dos produtos *syn* e *anti*.

Foram realizados experimentos com tempos reacionais de 4 horas, tanto em solução aquosa de K_2HPO_4 quanto em água pura. Em nenhum desses casos foi utilizado aditivo, apenas o aldeído, o brometo de crotila e o estanho metálico. Após 4 horas de reação era adicionada solução de HCl, e realizava-se a extração com $CHCl_3$ /padrão interno (ciclohexano ou anisol) e o extrato era analisado por RMN 1H . Para nossa surpresa, os resultados obtidos foram bons, e não era observado aldeído de partida nessas reações, indicando, em um primeiro momento, que essas reações poderiam ser desenvolvidas em tempos menores. Para a reação em água pura, houve uma queda significativa em relação à reação feita em 24 horas, inclusive a diastereosseletividade da reação melhorou, passando de 50:50 para 70:30.

Estes resultados iniciais com o *o*-anisaldeído e brometo de crotila na reação em água serviram de motivação para continuar a diminuir o tempo da reação até o momento em que o aldeído de partida fosse recuperado, isto é, um indicativo de que a reação ainda não havia terminado, uma vez que é limitante na reação. Tempos menores foram testados, tanto em água quanto em meio alcalino (de solução de K_2HPO_4). Os resultados são apresentados na Tabela 2. 22.

Tabela 2. 22 Resultados do estudo do tempo reacional da reação de Barbier entre o *o*-anisaldeído e brometo de crotila mediada por estanho para formação do álcool homoalílico

Ensaio	Solução	Tempo	Rendimento (%)	Syn:Anti
1	H ₂ O	24 h	99	50:50
2	H ₂ O	4 h	57	70:30
3	H ₂ O	2 h	77	70:30
4	H ₂ O	1 h	64	70:30
5	H ₂ O	30 min	95	75:25
6	H ₂ O	10 min	87	78:22
7	H ₂ O	5 min	84	77:23
8	H ₂ O	1 min	93	75:25
9	K ₂ HPO ₄	24 h	98	65:35
10	K ₂ HPO ₄	2 h	75	67:33
11	K ₂ HPO ₄	1 h	98	75:25
12	K ₂ HPO ₄	30 min	98	75:25
13	K ₂ HPO ₄	20 min	96	75:25
14	K ₂ HPO ₄	10 min	88	75:25
15	K ₂ HPO ₄	5 min	96	70:30

Pelos dados apresentados na tabela anterior, os resultados podem ser observados distinguindo-se as reações realizadas em água e em solução de K₂HPO₄. Nas reações feitas em água pura, observou-se aumento dos rendimentos ou uma grande oscilação, mas sempre apresentando bons valores. Comparando-se com a reação feita em 24 horas, uma queda significativa ocorreu quando o tempo foi reduzido para 4 horas (ensaio 2), mas a seletividade aumentou. Nesse caso, nenhum aldeído foi observado ao final da reação. Quando o tempo foi de 2 horas, obteve-se um aumento de rendimento e a diastereosseletividade se manteve (ensaio 3). O rendimento voltou a cair quando o tempo reacional foi de uma hora (ensaio 4), o que parecia indicar que a redução do tempo desfavorecia a reação. No entanto, um rendimento excelente foi obtido quando a reação foi realizada em 30 minutos, sem que qualquer traço de aldeído tenha sido observado (ensaio 5). Um pequeno aumento na seletividade foi observado. Os tempos foram reduzidos até que se chegou a 1 minuto de reação, obtendo-se um rendimento muito bom e uma seletividade *syn:anti* de 75:25 (ensaio 8). É importante ressaltar que esses tempos de agitação indicados na tabela referem-se aos tempos antes da adição do ácido. Após a adição da solução ácida, a reação ainda ficou em agitação por 5 minutos, e sofrendo, a seguir, os processos de extração e análise.

Para as reações realizadas em meio básico, um desempenho similar foi observado, porém sem uma variação muito grande no rendimento. Nesse caso, a reação feita em 24 horas já apresentava alguma seletividade e um excelente rendimento (ensaio 9). Quando o tempo foi reduzido para 2 horas, foi observado um decréscimo e a seletividade praticamente não foi alterada (ensaio 10). Quando a reação foi feita em 1 hora, um excelente rendimento foi obtido e a seletividade *syn:anti* aumentou para 75:25 (ensaio 11). Esses valores praticamente se repetiram quando os tempos reacionais foram menores (ensaios 12 – 15).

Em função desses novos e surpreendentes resultados na reação com o brometo de crotila e *o*-anisaldeído, foram realizados alguns testes com os aldeídos *m*-anisaldeído e 2-hidroxibenzaldeído, também em reações com brometo de crotila. Tais resultados são apresentados na Tabela 2. 23.

Tabela 2. 23 Resultados do estudo do tempo reacional da reação de Barbier entre o *m*-anisaldeído, 2-hidroxibenzaldeído e brometo de crotila mediada por estanho para formação do álcool homoalílico

Ensaio	Aldeído	Solução	Tempo	Rendimento (%)	Syn:Anti
1	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	H ₂ O	24 h	88	50:50
2	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	H ₂ O	1 h	95	50:50
3	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	H ₂ O	30 min	96	60:40
4	2-OH-C ₆ H ₄ CHO	H ₂ O	24 h	75	50:50
5	2-OH-C ₆ H ₄ CHO	H ₂ O	1 h	72	50:50
6	2-OH-C ₆ H ₄ CHO	H ₂ O	30 min	74	50:50

Da mesma forma que havia sido observado para a reação com o *o*-anisaldeído, os resultados com a diminuição do tempo foram muito bons em termos de rendimento. Em todos os casos, o solvente usado foi a água, devido aos bons resultados tanto em termos de rendimento, quanto na seletividade obtidos no sistema anterior. Na reação com o *m*-anisaldeído, foi observado um aumento no rendimento na reação de 1 hora em relação à reação mais longa (ensaio 2), mas nenhuma mudança significativa na diastereosseletividade foi observada, continuando a reação sem preferência por nenhum dos isômeros. Quando o tempo foi ainda mais reduzido, para 30 minutos, o rendimento do álcool formado praticamente não se alterou, mas observou-se uma pequena melhora na seletividade *syn/anti* da reação (ensaio 3). Na reação com o 2-hidroxibenzaldeído, comportamento similar fora observado, tendo os rendimentos das reações com menor tempo ficado próximos àquele observado na reação de 24 horas (ensaios 5 e 6). Também não foi observada nenhuma melhora na diastereosseletividade nessas reações.

Como uma melhora significativa na seletividade nas reações com crotila não havia sido alcançada, que era proposta inicial no estudo da diminuição do tempo de reação, testaram-se diferentes condições de finalização da reação. Ao invés de usar solução aquosa de HCl no final da reação, foi usada solução de hidróxido de sódio. Mais uma vez, esses testes iniciais foram realizados usando *o*-anisaldeído e brometo de crotila, tanto em água pura, quanto em solução aquosa de K_2HPO_4 . A escolha desse aldeído se deve principalmente aos seus bons resultados, fácil remoção da fase aquosa, alguma diastereosseletividade já observada, e mais especificamente, a menor possibilidade da influência do meio básico na estrutura desse aldeído. O primeiro teste foi realizado na reação feita em 10 minutos. Contudo, ao se realizar a extração com solução 10% de NaOH, o que se observou foi a recuperação total do aldeído de partida. O uso da solução básica poderia prejudicar a remoção do produto da fase aquosa pela formação do seu ânion. Inicialmente esperava-se observar principalmente o aldeído e o haleto que não haviam sido consumidos. A recuperação de praticamente todo o aldeído foi um resultado surpreendente, pois indicava que neste intervalo de tempo não havia ocorrido reação. Os testes foram repetidos e os mesmos resultados foram observados, nenhum ou apenas traços de produtos eram observados, tendo quase todo o aldeído sido recuperado. Testes realizados com extração em meio ácido foram repetidos e mostraram que o produto era formado em ótimos rendimentos e nenhum aldeído era recuperado. Outros ensaios foram realizados, aumentando o tempo reacional para 30 minutos, 1 hora e 4 horas, e em todos os casos, o aldeído era recuperado. Em tempos maiores, traços de produto eram observados. Resolveu-se então não se realizar a extração com solução de hidróxido de sódio, mas apenas controlando-se o pH da solução final, deixando-se em 7. Quase todo aldeído de partida era recuperado ao final de quatro horas de reação. O pH dessas reações, quando realizadas em água pura, cai bastante, devido provavelmente a hidrólise dos sais de estanho formados. Por isso, resolvemos acrescentar água ao final da reação, apenas para diluir um pouco a mistura reacional. Da mesma forma, quase todo aldeído era recuperado e traços do produto eram observados para reações realizadas em intervalos de tempos de 5 a 30 minutos. Nesses casos, o pH final da reação feita em 5 minutos se encontrava na faixa de 4, após 10 minutos em agitação com acréscimo de água, o pH baixou para 1. Também, nesses casos em que água era adicionada ao final da reação, apenas traços de produtos eram observados e muito aldeído de partida era recuperado.

Em um primeiro momento, estes novos resultados eram surpreendentes, uma vez que quase 100% do álcool homoalílico foi conseguido em tempos reacionais muito pequenos (p. ex., 1 minuto) na reação extraída após acidificação do meio com solução

aquosa de HCl, e que uma grande parte aldeído de partida foi recuperado na extração após adição de solução básica de NaOH.

Devido a isso, outro teste foi realizado, usando como substratos os aldeídos 2-hidroxibenzaldeído e *m*-anisaldeído, também com brometo de crotila. Em um primeiro momento, com ambas as reações feitas em 30 minutos, primeiramente se adicionou solução de NaOH seguida da extração com clorofórmio e cicloexano. Em um segundo momento, adição de solução de HCl foi feita, seguida por uma nova extração com clorofórmio e cicloexano. Após a análise dos produtos de extração, foi observado que, para a reação com 2-hidroxibenzaldeído, após adição de NaOH e extração, não houve a formação de produto, mas também não se conseguiu recuperar o aldeído de partida. Isto se deve ao fato de o aldeído ter na sua estrutura uma hidroxila (fenol) e em meio básico formar o ânion, que teria pouca afinidade pelo solvente orgânico, ficando retido na fase aquosa da reação. Após a adição de solução de HCl e posterior extração, foi observado o produto de adição em 70% de rendimento. Por sua vez, na reação com o *m*-anisaldeído, após adição de NaOH ao final dos 30 minutos de reação, quase 70% do aldeído foi recuperado, e após adição do ácido, apenas traços de produto foram observados. Este resultado também não é surpreendente, tendo em vista que este aldeído não sofre uma influência significativa do meio básico, permanecendo na sua forma neutra e podendo ser retirado da solução com o solvente orgânico.

O que podemos observar destes testes iniciais é que a presença de solução ácida é imprescindível na formação rápida do álcool homoalílico, independentemente do pH final da reação. Os resultados são excelentes para os aldeídos até então estudados. Como a adição de solução de HCl até o presente momento era feita com o intuito de parar a reação, o controle do volume e tempo de agitação não haviam sido sistematicamente avaliados.

Visando avaliar a influência das condições reacionais do uso dessa solução ácida, alguns testes foram realizados usando o *o*-anisaldeído e brometo de crotila na reação em água com 1 minuto de agitação, e seus resultados são apresentados na Tabela 2. 24.

Tabela 2. 24 Reação de Barbier entre *o*-anisaldeído e brometo de crotila mediada por estanho em água por 1 minuto com posterior adição de solução de HCl 2 mol L⁻¹

Ensaio	Volume de HCl (mL)	Tempo de Agitação (min)	Rendimento (%)	Syn:Anti
1	1	10	94	75:25
2	10	10	93	75:25
3	1	1	93	75:25
4	10	1	90	70:30

Pelos dados apresentados na tabela acima, uma variação nas condições reacionais não altera de forma significativa os resultados finais da reação. O que podemos observar é que o uso de 10 mL da solução do ácido, que corresponde a 20 mmol de ácido (H^+), grande excesso em relação aos reagentes, com 10 minutos de agitação, antes da extração com o solvente orgânico, que costumeiramente se usava como procedimento padrão ao final das reações, não apresenta grande melhora nos resultados finais. Devido a isso, pode-se pensar em reduzir, sem prejuízos, tanto o volume da solução de ácido, quanto o tempo que a reação ficaria em agitação com ele. Do ponto de vista experimental, ao final da reação em 1 minuto de agitação com ácido, independente do volume, ainda pode ser observado quantidades significativas de estanho metálico. Apenas na reação com 1 mL de ácido, que corresponde a 2 mmol de ácido (H^+), e 1 minuto de agitação (ensaio 3), foi observada uma pequena dificuldade na extração da fase orgânica. É válido salientar que nas reações com 10 minutos de agitação (ensaios 1 e 2), após esse tempo, muito pouco estanho metálico era visivelmente observado, o que nos leva a crer que o metal é consumido durante este intervalo de tempo.

Tendo observado a influência das condições reacionais empregadas com a solução de HCl, fez-se necessário investigar também a estrutura do ácido empregado. Foram escolhidos alguns ácidos para este teste: HCl concentrado, HBr, solução 50% v/v, CF_3CO_2H concentrado, H_2SO_4 concentrado e HNO_3 concentrado. Também foi realizado um teste acrescentando-se um pouco de NaCl sólido ao final da reação diluída com 1 mL de água. As reações foram realizadas com *m*-anisaldeído e brometo de crotila, em água, com 1 minuto de agitação, seguido da adição do ácido, e os resultados estão apresentados na Tabela 2. 25.

Tabela 2. 25 Reação de Barbier entre *m*-anisaldeído e brometo de crotila mediada por estanho em água, variando o tipo de ácido usado

Ensaio	Ácido ^a	Tempo de agitação (min)	Rendimento (%)	Syn:Anti
1	HCl	5	80	60:40
2	H_2SO_4	5	94	60:40
3	HNO_3	5	63	60:40
4	HBr	5	90	65:35
5	CF_3CO_2H	5	77	60:40
6 ^b	NaCl/ H_2O	5	61	50:50

^a Concentração e quantidades dos ácidos: HCl (concentrado, 2 gotas, 1 mmol), H_2SO_4 (concentrado, 2 gotas, 1 mmol), HNO_3 (concentrado, duas gotas, 1,5 mmol), HBr (50% v/v, 1 mL, 0,6 mmol), CF_3CO_2H (concentrado, 2 gotas). ^b Foi utilizada uma pequena porção de NaCl (100mg aprox.) em 1 mL de H_2O . Recuperou-se 25% de aldeído de partida.

Ao final de cada adição de ácido foi medido o pH da solução, e em todos os casos, o pH final era próximo de zero. Nestes testes foi observado de alguma forma o efeito qualitativo dos ácidos, a fim de observar se a natureza do ácido influenciaria a formação do álcool homoalílico, ou seja, se a reação ocorreria ou não. O que foi possível observar foi que em todos os casos apresentados a reação ocorreu, a despeito do rendimento final (ensaios 1 – 5). Apenas na reação em que foi acrescentado NaCl (ensaio 6), foi detectado aldeído de partida em quantidade significativa, apesar do produto formado. A seletividade observada praticamente se manteve constante com todas as espécies de ácido.

O que podemos concluir desses resultados é que a reação necessita de prótons (H^+) para acelerar a formação do álcool. Apenas os prótons gerados durante a própria reação, uma vez que o pH torna-se 1 na reação em água devido a hidrólise dos sais de estanho, não é suficiente para promover a adição em tempos tão curtos.

Dois outros experimentos foram propostos para verificar a extensão desse efeito, ou seja, se a reação é dependente da adição de ácido. Duas reações com *o*-anisaldeído e brometo de crotila foram realizadas. A primeira consistia em deixar reagir por 24 horas os reagentes na presença de água apenas, sem adição de ácido. Na segunda, após 1 minuto de reação, solução de HCl foi adicionada e deixada reagir por 24 horas. Na primeira reação, após extração, foi observado um rendimento de 84% e nenhum aldeído de partida foi recuperado. Na reação com HCl, foi observado um rendimento de 94%. Em ambos os casos, a diastereosseletividade encontrada foi de 50:50.

Devido aos excelentes resultados encontrados com o brometo de crotila, resolvemos estender o estudo do tempo reação para o brometo de alila.

Inicialmente, foram realizados alguns testes com adição de base a reações com *o*-anisaldeído e brometo de alila, com tempos reacionais variando entre 1 minuto e 2 horas. Do mesmo modo que fora observado nas reações envolvendo o brometo de crotila, quase todo aldeído era recuperado ao final das reações com tempos curtos de duração. Testes com ácidos foram realizados da mesma forma que foram feitos nas reações com brometo de crotila. As reações foram feitas com o *o*-anisaldeído e brometo de alila em água com 1 minuto de tempo de agitação, seguido pela adição de ácido. Os resultados estão mostrados na Tabela 2. 26.

Tabela 2. 26 Reação de Barbier entre *o*-anisaldeído e brometo de alila mediada por estanho em água, variando o tipo de ácido usado

<i>Ensaio</i>	<i>Ácido^a</i>	<i>Tempo de agitação (min)</i>	<i>Rendimento (%)</i>
1	HCl	5	97
2	H ₂ SO ₄	5	98
3	HNO ₃	5	94
4	CF ₃ CO ₂ H	5	78

^a Concentração e quantidades dos ácidos: HCl (2 mol L⁻¹, 2 mL), H₂SO₄ (1 mol L⁻¹, 2 mL), HNO₃ (1 mol L⁻¹, 2 mL), CF₃CO₂H (concentrado, 2 gotas)

Os resultados obtidos nos ensaios com os ácidos nas reações com *o*- anisaldeído e brometo de alila são similares aos observados na reação com o brometo de crotila, indicando que o tipo de ácido, ou mesmo a concentração do mesmo, não é determinante na formação ou não do álcool homoalílico (ensaios 1 – 4). Tanto ácidos inorgânicos, como HCl, H₂SO₄ e HNO₃, quanto ácido orgânico, CF₃CO₂H, mostraram-se eficientes na reação de alilação mediada por estanho.

Outros aldeídos foram testados a fim de se observar a extensão da reação em relação a outro substrato. Foram incluídos também aldeídos alifáticos, como o heptanaldeído e o isobutiraldeído. As reações foram realizadas em água pura e os tempos reacionais indicados na tabela referem-se ao tempo conjunto em que os reagentes são misturados (1 minuto) e o tempo em agitação com a solução de ácido clorídrico. Os resultados são apresentados na Tabela 2. 27.

Tabela 2. 27 Alilação de aldeídos aromáticos e alifáticos com brometo de alila mediado por estanho em solução de HCl à temperatura ambiente

<i>Ensaio</i>	<i>Aldeído</i>	<i>Tempo (min)</i>	<i>Rendimento (%)</i>
1	C ₆ H ₅ CHO	5	93
2	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	5	97
3	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	5	98
4	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	5	55
5	2-OH-C ₆ H ₄ CHO	5	98
6	3-OH-C ₆ H ₄ CHO	5	41
7 ^a	3-OH-C ₆ H ₄ CHO	60	54
8	3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ CHO	5	99
9	3-OH-4-OCH ₃ -C ₆ H ₃ CHO	5	60
10	n-C ₆ H ₁₃ CHO	30	90
11	(CH ₃) ₂ CHCHO	60	30

^a Dioxano foi usado como co-solvente.

Alilação de benzaldeído e de benzaldeídos metoxilados produziu alcoóis em excelentes rendimentos (ensaios 1 – 3), com exceção do *p*-anisaldeído que apresentou um rendimento moderado (ensaio 4). Alilação de 2-hidroxibenzaldeído deu um excelente rendimento (ensaio 5). Contudo, o 3-hidroxibenzaldeído apresentou os mesmos problemas observados nas reações de 24 horas. Quando o tempo de reação total foi de 5 minutos, foi observado um moderado rendimento (ensaio 6), porém após uma hora de agitação no ácido, na presença de co-solvente, observou-se uma melhora no rendimento desta reação (ensaio 7). Sob as mesmas condições reacionais, 4-hidroxibenzaldeído forneceu apenas traços do álcool homoalílico. Benzaldeídos dissustituídos também foram testados: alilação de 3,4-dimetoxibenzaldeído forneceu um excelente rendimento (ensaio 8), mas o 3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído apresentou apenas um rendimento moderado (ensaio 9). Aldeídos alifáticos necessitaram de maiores tempos de reação: 30 minutos para o heptanaldeído, com excelente rendimento (ensaio 10), e uma hora para o isobutiraldeído, mostrando ainda assim, um baixo rendimento (ensaio 11). Em nenhum dos casos o aldeído de partida foi recuperado.

De modo similar, um estudo mais completo dos aldeídos foi realizado nas reações com brometo de crotila. As reações foram realizadas em água pura e os tempos reacionais indicados na tabela referem-se ao tempo conjunto em que os reagentes são misturados (1 minuto) e o tempo em agitação com a solução de ácido clorídrico. Os resultados são apresentados na Tabela 2. 28.

Tabela 2. 28 Alilação de aldeídos aromáticos e alifáticos com brometo de crotila mediado por estanho em solução de HCl à temperatura ambiente

<i>Ensaio</i>	<i>Aldeído</i>	<i>Tempo (min)</i>	<i>Rendimento (%)</i>	<i>Syn:Anti</i>
1	C ₆ H ₅ CHO	5	90	70:30
2	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	5	93	75:25
3	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	5	93	60:40
4	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	5	74	65:35
5	2-OH-C ₆ H ₄ CHO	5	94	65:35
8	3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ CHO	5	98	70:30
9	3-OH-4-OCH ₃ -C ₆ H ₃ CHO	5	93	70:30
10	n-C ₆ H ₁₃ CHO	60	93	60:40

A crotilação de todos os aldeídos aromáticos testados apresentou excelentes resultados (ensaios 1 – 9), até mesmo no caso em que a reação com brometo de alila mostrou rendimentos menos satisfatórios, especificamente na reação com o *p*-anisaldeído

(tabela 2.27, ensaio 4). Contudo, as reações envolvendo os demais benzaldeídos hidroxilados (nas posições *meta* e *para*) não apresentaram resultados satisfatórios apresentando apenas traços de produto formado. O aldeído alifático heptanaldeído apresentou um bom rendimento após 1 hora de reação (ensaio 10). É interessante observar que a seletividade *syn/anti* melhorou em comparação com as reações realizadas em 24 horas em água.

É surpreendente que a alilação e crotilação de aldeídos aromáticos, principalmente benzaldeído e benzaldeídos hidroxilados e metoxilados, usando estanho metálico em solução de HCl, tenha produzido alcoóis homoalílicos em bons e excelentes rendimentos, com tempos de reação muito curtos. Pelo nosso conhecimento, estes tempos reacionais são os mais curtos para as reações de alilação do tipo Barbier mediadas por estanho metálico. Destacando-se o fato de que a metodologia não necessita de nenhum outro promotor, à exceção da solução de ácido, nem de atmosfera inerte, ou de etapas de proteção dos grupos OH, as reações são muito rápidas, limpas, de fácil execução e apresentam excelentes rendimentos. Apesar dessas vantagens, o excesso de haleto de alila, metal e prótons é ainda grande, o que dificulta a utilização desta reação em grande escala e a aplicação desta metodologia para haletos mais caros ou funcionalizados.

Com o objetivo de reduzir os excessos desses reagentes, uma série de experimentos foi realizada com o benzaldeído e brometo de alila variando a relação aldeído/haleto/estanho, bem como a concentração da solução de HCl, aumentando o tempo de reação para 15 minutos. Após esse período, a reação era diluída com água e extraída com CHCl_3 contendo o padrão interno e analisada por RMN¹H. Em relação à concentração do HCl, foram testadas as concentrações de 0,5 M, 0,25 M e 0,10 M. Pode-se observar que nas reações utilizando HCl 0,10 M era recuperado uma boa porcentagem do aldeído, já com 0,25 M, o consumo era total para o benzaldeído.

Dentre as diferentes condições testadas, a que apresentou o melhor resultado para um número maior de aldeídos foi a seguinte: 0,5 mmol do aldeído/0,6 mmol do brometo de alila/0,5 mmol de estanho metálico/0,5 mmol de H_3O^+ , uma vez que era utilizado 2,0 mL de solução 0,25 M de HCl.

Os melhores resultados são apresentados na Tabela 2. 29:

Tabela 2. 29 Resultados da reação de Barbier entre aldeídos e brometo de alila para formação do álcool homoalílico mediado por estanho^a

Ensaio	Aldeído	Tempo (min)	Rendimento (%)
1	C ₆ H ₅ CHO	15	92
2	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	15	95
3	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	15	96
4	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	15	86
5	4-F-C ₆ H ₄ CHO	15	88
6	2-OH-C ₆ H ₄ CHO	15	70
7	2-OH-3-OCH ₃ -C ₆ H ₃ CHO	15	80
8	3-OH-4-OCH ₃ -C ₆ H ₃ CHO	15	85
9	3,4(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ CHO	15	92
10	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ CHO	15	65

^a Condições reacionais: 0,5 mmol aldeído, 0,6 mmol brometo de alila, 0,5 mmol de estanho metálico em 2,0 mL de solução 0,25 mol.L⁻¹ de HCl.

Esses resultados foram excelentes para a maioria dos aldeídos testados. Depois essas condições foram testadas com o brometo de crotila. Os melhores resultados são apresentados na tabela abaixo.

Tabela 2. 30 Resultados da reação de Barbier entre aldeídos e brometo de crotila para formação do álcool homoalílico mediado por estanho^a

Ensaio	Aldeído	Tempo (min)	Rendimento (%)	Syn/Anti ^b
1	C ₆ H ₅ CHO	15	98	70 : 30
2	4-F-C ₆ H ₄ CHO	15	93	65 : 35
3	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	15	95	75 : 25
4	2-OH-C ₆ H ₄ CHO	15	80	65 : 35
5	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ CHO	30	90	55 : 45

^a Condições reacionais: 0,5 mmol aldeído, 0,6 mmol brometo de crotila, 0,5 mmol de estanho em 2,0mL de solução 0,25 mol L⁻¹ de HCl. ^b A razão *syn:anti* foi determinada por RMN ¹H.

Os resultados obtidos até o momento são bastante promissores e esta metodologia será testada para outros haletos e aldeídos visando expandir a aplicação, principalmente para aldeídos alifáticos e sistemas mais funcionalizados.

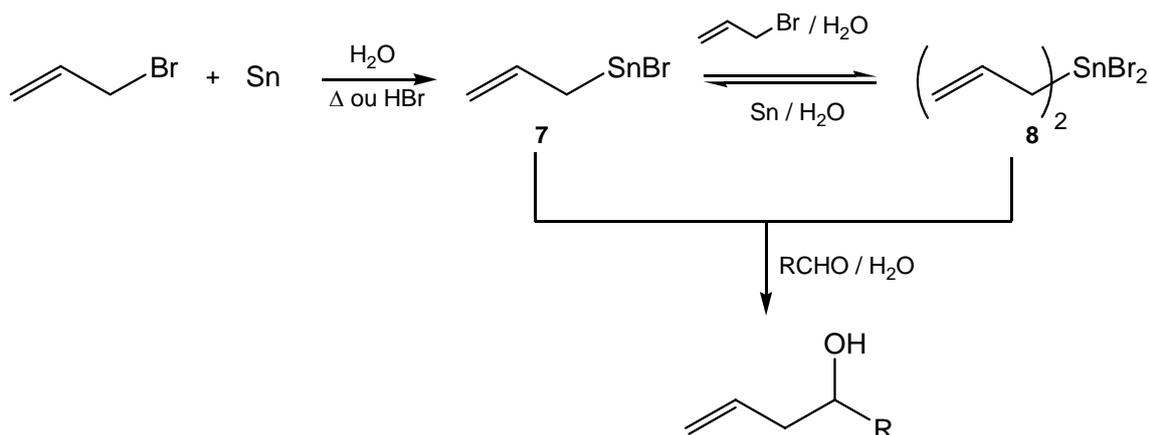
Não obstante, resta ainda a dúvida de qual maneira a reação é catalisada pelo ácido, uma vez que ele se mostrou imprescindível para o desenvolvimento dessas reações, em tempos muito curtos. Ou seja, qual (ou quais) a espécie que está(ão) envolvida(s) no decorrer da reação, e como ela é afetada pela presença do ácido.

2.6 ESTUDO DAS ALILESTANANAS

As alilestananas são freqüentemente utilizadas em síntese orgânica, pois sendo compostos organometálicos, levam à formação de uma nova ligação carbono-carbono.¹⁰⁵ Geralmente essas reações são promovidas por ácidos de Lewis, principalmente em reações envolvendo compostos carbonílicos.^{79, 89} Os ácidos de Lewis coordenam com o oxigênio da carbonila tornando-a mais eletrofílica, a qual fica mais suscetível à adição de alilestananas.

Vários trabalhos têm mostrado que compostos de alilestananas e crotilistananas reagem primeiramente com ácidos de Lewis tais como: SnCl_4 ,¹⁰⁶ BuSnCl_3 ¹⁰⁷ e Bu_2SnCl_2 ,¹⁰⁸ levando à formação de novas espécies de organoestanho. Estas novas espécies formadas são interessantes do ponto de vista de reatividade e seletividade, pois são mais versáteis. Todavia, poucos são os dados encontrados na formação de espécies alilestananas e crotilistananas pela reação direta de haletos alílicos com estanho metálico *in situ*.

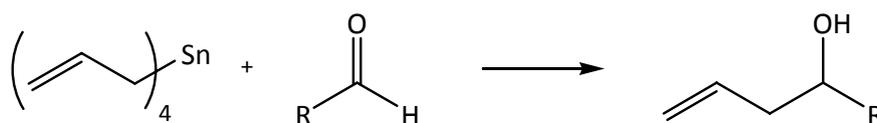
Um intermediário de organoestanho em reações de alilação de aldeídos já foi descrito por Chan e colaboradores.¹⁹ Neste trabalho foi mostrado o equilíbrio entre duas espécies de alilestanho derivados da reação entre brometo de alila e estanho metálico. Eles descreveram que a reação realizada a 60°C em D_2O apresentava a formação de uma espécie organoestanho com deslocamento em 2,2 ppm que foi caracterizada como o composto brometo de alilestanho (II) **7**. Por outro lado, quando a reação foi aquecida na faixa de 60°C a 80°C ou com adição de $\text{HBr}_{(\text{aq})}$ ocorreu a formação de uma nova espécie em 2,4 ppm, o dibrometo de dialilestanho (IV) **8**. As duas espécies se interconvertiam de acordo com as condições experimentais empregadas. Essas espécies reagem muito bem com diversos aldeídos, como o próprio Chan demonstrou, especialmente o dibrometo de dialilestanho, **8**.



Esquema 2. 14 Reação entre aldeído e tetraalilestanho para formação do álcool homoalílico (baseado na ref. 19)

Além do dibrometo de dialilestanho, outros organoestanhos, como o tetraalilestanho, podem reagir com compostos carbonílicos como descrito no trabalho de Baba e colaboradores,⁶³ em meio anidro e de Young⁶⁴ em diferentes solventes, inclusive em metanol.

No trabalho de Young e colaboradores⁶⁴ é mostrada, através de RMN¹H, a transferência dos grupos alílicos para o aldeído. Essa transferência é observada pelo aparecimento dos sinais do produto de adição e diminuição dos sinais do tetraalilestanho. Os espectros mostraram o início da reação, quando estão presentes o aldeído e o tetraalilestanho, e o final, quando ocorre a formação completa do álcool homoalílico e consumo total do organoestanho (Esquema 2. 15).



Esquema 2. 15 Reação entre um aldeído (1 equivalente) e tetraalilestanho (0,25 equivalente) para formação do álcool homoalílico

Analisando cuidadosamente os espectros de RMN¹H das reações de alilação realizadas com os aldeídos estudados (hidroxibenzaldeídos e anisalaldeídos) em meio básico, foi observada sempre a presença de sinais de hidrogênios do tetraalilestanho, em 1,9 ppm. O tetraalilestanho está presente no final da reação em pequena quantidade, indicando que intermediários organometálicos devem participar dessas reações.

Um teste foi realizado com o *o*-anisaldeído para tentar avaliar o mecanismo: duas reações idênticas foram realizadas, contendo inicialmente apenas brometo de alila e estanho metálico em solução de K₂HPO₄; após 24 horas, uma das reações foi interrompida para

análise, enquanto à outra foi adicionado *o*-anisaldeído (0,2 mmol) e deixada em agitação por mais 24 horas, sendo observado em ambas que o metal já havia sido totalmente consumido. Na primeira reação, após extração com CDCl_3 foi observada a formação do tetraalilestanho, Figura 14.

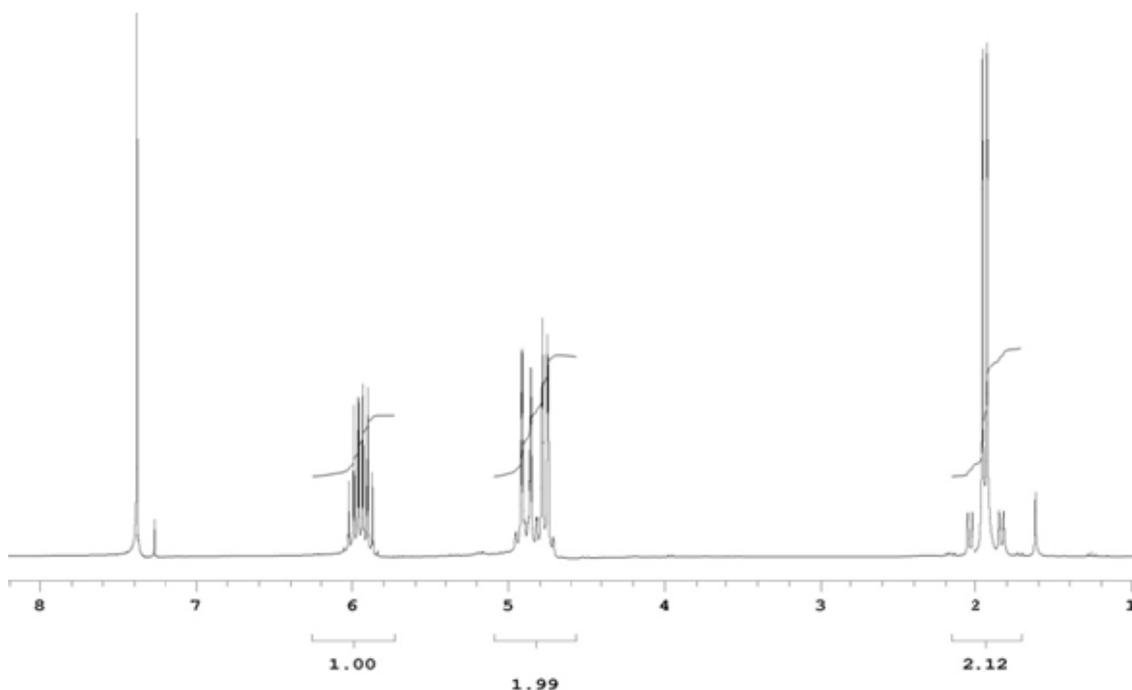
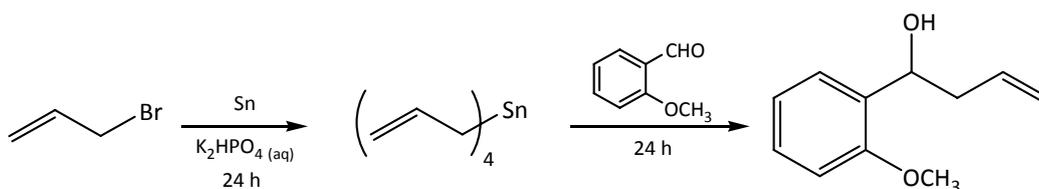


Figura 14 Espectro de RMN ^1H do tetraalilestanho em CDCl_3

Após extração da segunda reação, foi encontrado um rendimento de 67% do álcool homoalílico e 18% do aldeído de partida.



Esquema 2. 16 Reação em etapas para formação do álcool homoalílico utilizando *o*-anisaldeído e brometo de alila

O consumo total do metal na primeira etapa da reação indica a formação de uma espécie organoestanho que reagiu com o aldeído para gerar o álcool homoalílico.

A formação do tetraalilestanho foi monitorada por RMN ^1H em diferentes intervalos de tempo, sendo observada a formação de pequenas quantidades nas primeiras horas.

Um teste foi realizado com uma amostra comercial de tetraalilestanho e benzaldeído em solução de K_2HPO_4 , sendo observado após duas horas produto de adição e o aldeído de

partida na razão de 1:1. Com 6 horas de reação, aproximadamente 70% produto e 30% de aldeído foram observados.

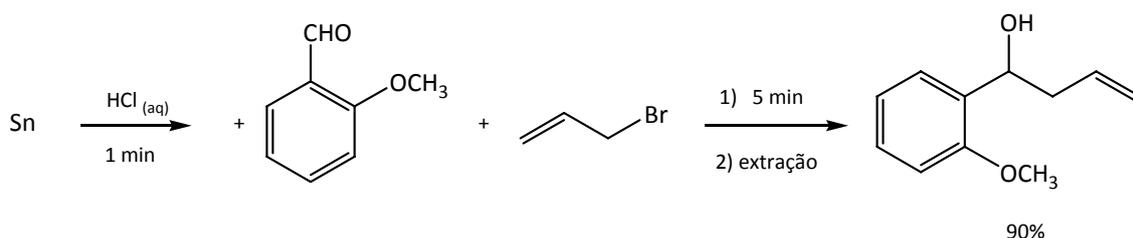
Esses resultados indicam que a espécie tetraalilestanho é estável neste pH básico, no entanto, existe a possibilidade de que outras espécies participem do processo. Considerando que a literatura já descreve a reação de tetraalilestanho com compostos carbonílicos com bons resultados (e tempos de reação que variam de poucas horas⁶³ a tempos maiores com 20 horas de reação⁶⁴), esta poderia ser a espécie principal na reação em meio básico.

Haleto de organoestanho (IV) são preparados principalmente pela reação de redistribuição de Kocheshkov de tetraorganoestanho com SnX_4 .¹⁰⁹ Além disso, é conhecido que HX pode clivar ligações Sn-C gerando diferentes espécies organometálicas do tipo R_4SnX_n .¹¹⁰ e alcanos., como indicado na equação abaixo.



Considerando o comportamento diferenciado em termos de tempo e alguns casos de diastereosseletividade observados nas diferentes condições experimentais testadas e a possibilidade de clivagem de ligações Sn-C na presença de HX, um acompanhamento das espécies organoestanho geradas parecia ser importante.

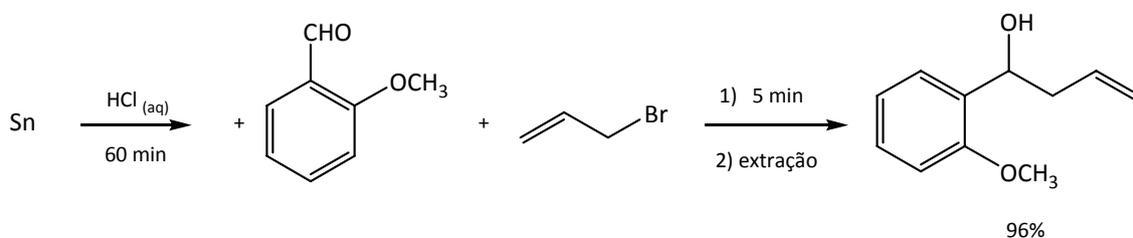
Antes de realizarmos o monitoramento das possíveis espécies organoestanho, alguns testes em meio ácido foram realizados numa tentativa de determinar se o ácido estaria influenciando a formação das espécies organoestanho ou apenas ativando a superfície do metal. As reações propostas são mostradas a seguir, com o comentário do resultado observado após cada uma delas:



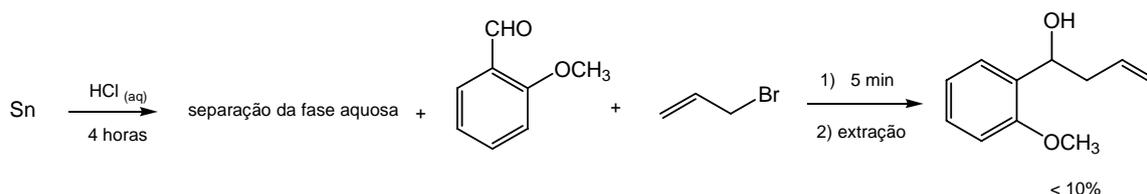
A reação foi inicialmente feita misturando-se apenas o estanho e deixando-se reagir com o ácido, seguido pela adição do aldeído e do haleto e mais um tempo de agitação. Isso foi feito numa tentativa de avaliar o consumo do metal, se estaria formando algum sal de estanho na presença do ácido.



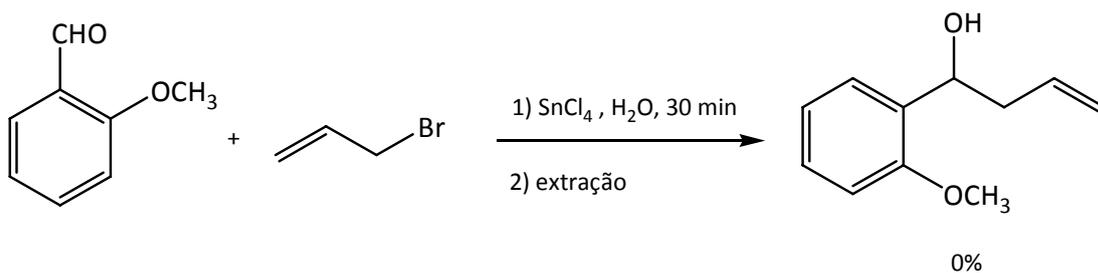
A única diferença entre as duas primeiras reações é o maior tempo em que o estanho é deixado na presença do ácido. Diferente de quando a reação é deixada em agitação com todos os reagentes e o ácido, em que o estanho é praticamente todo consumido antes da adição do solvente para extração (nas reações de 5 minutos), o estanho não fora consumido durante o tempo em que ficou na presença apenas do ácido, sendo consumido depois, na presença do aldeído e do haleto.



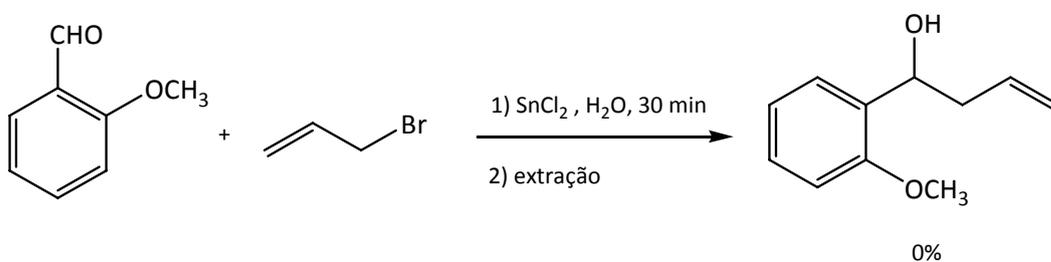
Da mesma forma, mesmo após uma hora na presença do ácido, o aspecto visual do estanho continuou o mesmo, apenas se aglutinando um pouco. Após a adição dos demais reagentes, foi observado um escurecimento e posterior desaparecimento do metal, da mesma forma que fora observado nas reações anteriores. Um indicativo de que a reação só começava a acontecer após adição do aldeído e do haleto.



Após um tempo de 4 horas de agitação sem ser observada mudança significativa no aspecto do metal, este foi separado da solução. O aldeído e o haleto foram então adicionados à solução ácida. A reação praticamente não ocorreu, uma vez que o estanho não fora consumido pelo ácido. Pequenas partículas de estanho dispersas na solução justificariam o fraco rendimento observado. Praticamente todo aldeído e brometo de alila foram recuperados.



Nesta reação, foi usado o tetracloreto de estanho (IV), a fim de investigar se a reação poderia proceder por algum caminho envolvendo a formação de um sal de estanho, que seria esperado pela reação do HCl com o estanho metálico. Aqui também a reação não funcionou e todos os materiais de partida (aldeído e haleto) foram recuperados.



Analogamente, na reação com o cloreto de estanho (II), também não foi observada a formação do produto de adição. Esses resultados confirmam que nem o sal de estanho (II), nem o sal de estanho (IV), nas condições estudadas, favorecem a reação.

O interesse maior nesses experimentos era verificar se sais de estanho eram formados, ou necessários, para a alilação do aldeído, uma vez que estes sais são largamente empregados em reações de alilação. Estes experimentos indicam que o estanho metálico era necessário para a formação do produto em bons rendimentos em meio ácido.

O estudo envolvendo a formação de espécies organoestanho em reações de alilação foi iniciado em nosso grupo como parte do trabalho de mestrado do aluno Dimas J. P. Lima,¹¹¹ que detectou a presença de alilestananas por RMN¹H e RMN¹¹⁹Sn.

Inicialmente o progresso da reação de brometo de alila, estanho metálico e benzaldeído em água pura foi monitorada pela extração de amostras com CDCl₃ e subsequente análise em RMN¹H. Contudo, espécies de organoestanho foram observadas após o benzaldeído ter sido consumido, indicando que este aldeído reage instantaneamente com alguma espécie de organoestanho formado.¹¹¹ Portanto, o monitoramento foi realizado na ausência do aldeído. A reação de brometo de alila e estanho metálico na proporção de 2:1 após 8h de reação apresentou uma única espécie organoestanho, após extração com

CDCl_3 , que apresentava um sinal em 2,8 ppm e constante de acoplamento de $J_{\text{Sn-H}} = 77 \text{ Hz}$. Esse composto foi caracterizado como o dibrometo de dialilestanho de acordo com dados da literatura.¹⁹

O monitoramento desta reação em diferentes tempos indicou a formação de três espécies, o tetraalilestanho, o dibrometo de dialilestanho e uma nova espécie em 2,4 ppm, Figura 15.

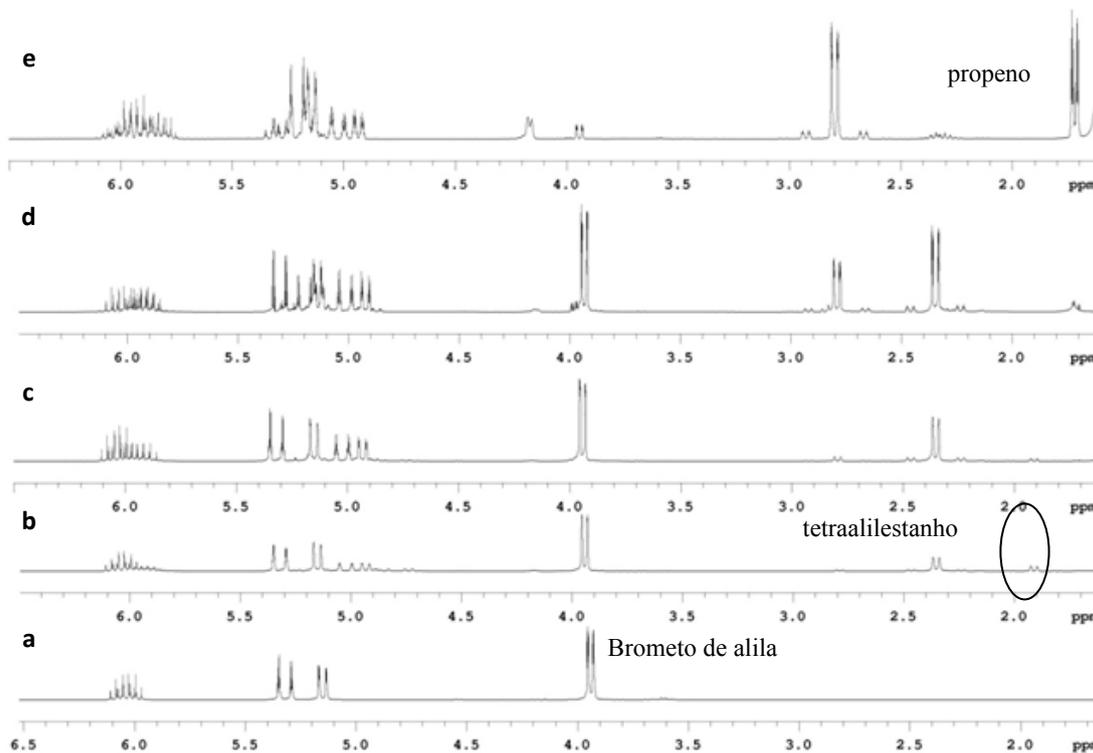


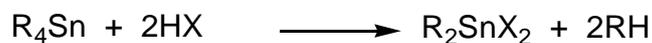
Figura 15 Espectro parcial de RMN¹H em CDCl_3 da reação entre brometo de alila e estanho em água após extração. (a) 15 minutos; (b) 30 minutos; (c) 1 hora; (d) 4 horas e (e) 8 horas.

A espécie inicialmente observada após 30 minutos apareceu em 1,9 ppm e $J_{\text{H-Sn}} = 63 \text{ Hz}$, cujo deslocamento químico está de acordo com o tetraalilestanho, em pequena quantidade. As amostras monitoradas após tempos mais longos (1, 4 e 8 horas) mostraram a formação de outras espécies em 2,4 ppm ($J_{\text{H-Sn}} = 68 \text{ Hz}$) e 2,8 ppm ($J_{\text{H-Sn}} = 77 \text{ Hz}$).

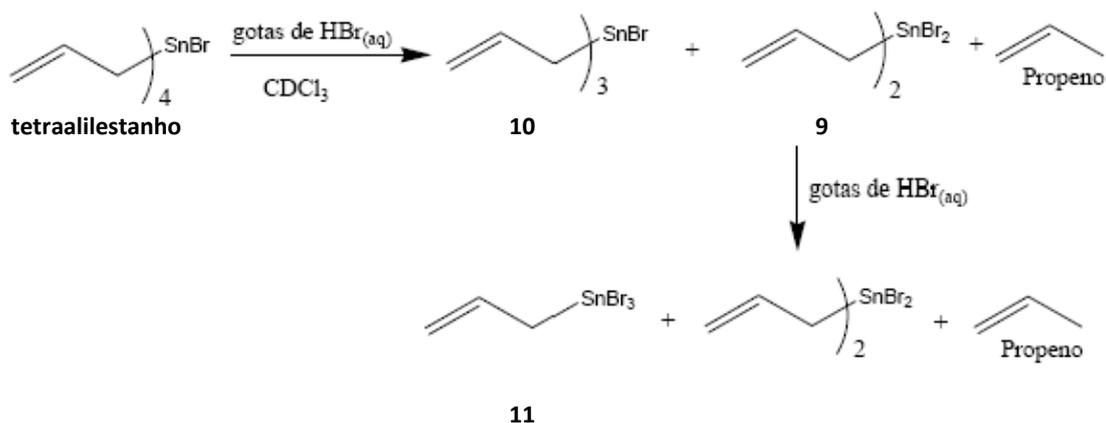
Pelo nosso conhecimento, o único dado de RMN¹H disponível na literatura para brometos de alilestanho (IV) era para o dibrometo de dialilestanho.¹⁹ Contudo, conforme foi mostrado no trabalho de Lima, tetraalilestanho e outros dois compostos de organoestanho foram observados.¹¹¹ Naruta e colaboradores descrevem o RMN de ¹H e de ¹¹⁹Sn de cloretos de alilestanho (IV) preparados pela reação de redistribuição de Kocheshkov envolvendo tetraalilestanho e SnCl_4 . Baseado em seus deslocamentos químicos e constantes de acoplamentos de cloretos de alilestanho (IV),^{109, 109, 112} os dupletos em 2,4 ppm ($J_{\text{H-Sn}} = 68$

Hz) e 2,8 ppm ($J_{\text{H-Sn}} = 77$ Hz) foram atribuídos às espécies brometo de trialilestanho (**10**) e dibrometo de dialilestanho (**9**), respectivamente.¹¹⁰

É conhecido da literatura que espécies de organoestanho reagem com ácidos como HCl ou HBr, ou X_2 , resultando na clivagem de ligações Sn-C.¹¹⁰



Com o objetivo de confirmar que a espécie em 2,4 ppm era o brometo de trialilestanho, um novo experimento foi realizado com a adição lenta de HBr (50% em água) ao tetraalilestanho comercial em clorofórmio deuterado e monitorado por RMN¹H. As mesmas espécies obtidas previamente foram observadas em 2,4 ppm, 2,8 ppm e 3,2 ppm ($J_{\text{H-Sn}} = 105,6$ Hz), respectivamente (Figura 16). A formação das espécies pela adição sucessiva de HBr pode ser mostrado pelo Esquema 2. 17.



Esquema 2. 17 Adição de HBr_(aq) ao tetraalilestanho em CDCl₃ (da referência 111).

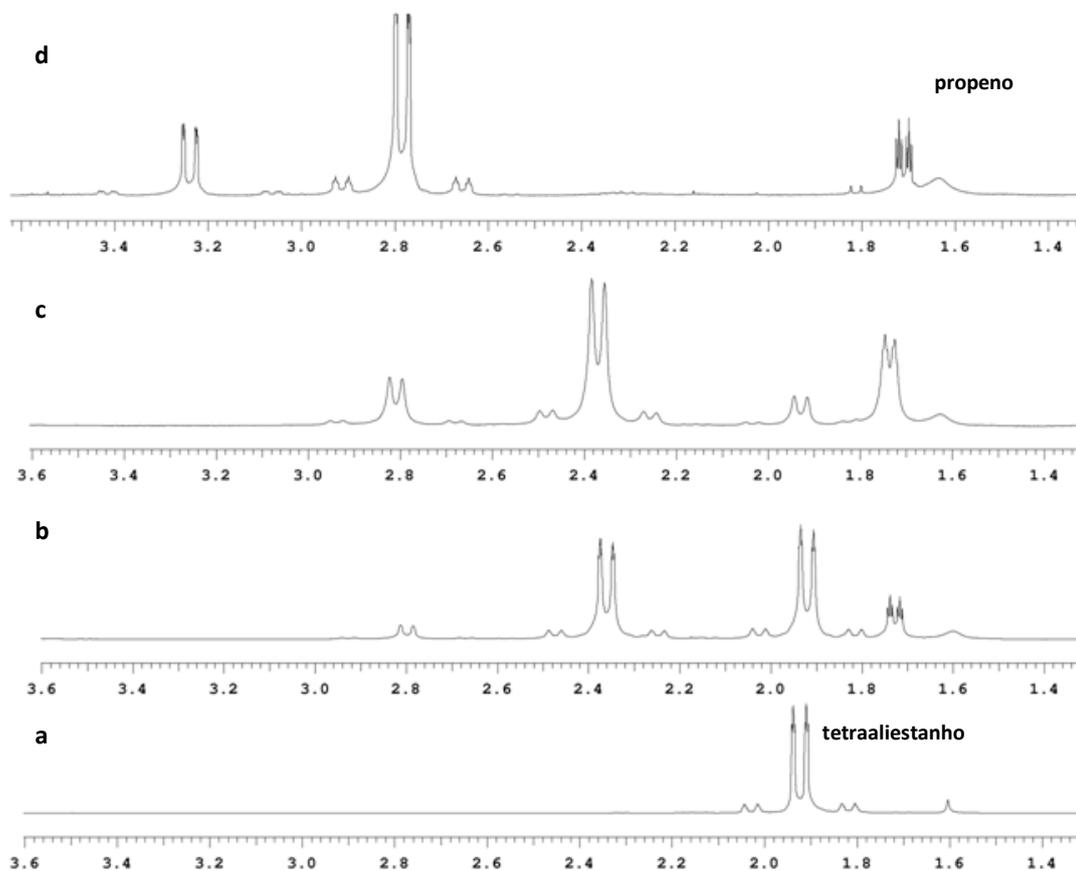


Figura 16 Espectro parcial de RMN^1H em CDCl_3 da reação de tetraalilestanho com $\text{HBr}_{(\text{aq})}$. (a) tetraalilestanho; (b) primeira adição; (c) segunda adição; (d) terceira adição. (retirado da referência 111).

Após a caracterização das espécies de brometo de alilestanho (IV) em CDCl_3 , a reação de brometo de alila e estanho metálico foi realizada em soluções de HCl e HNO_3 . Os espectros de RMN^1H das reações com tempos de 5, 15 e 30 minutos em solução de HNO_3 são mostrados na Figura 17.

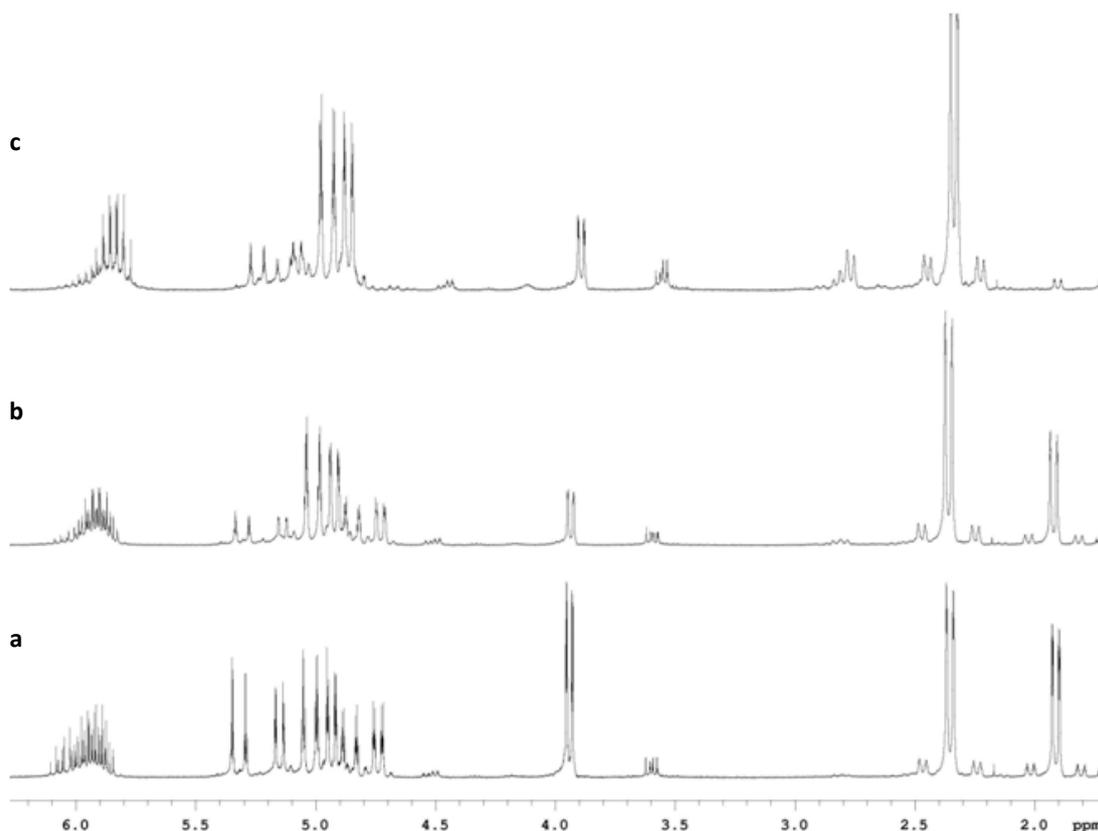


Figura 17 Espectro parcial de RMN¹H em CDCl₃ da reação de brometo de alila e estanho metálico em solução de HNO₃. (a) 5 minutos; (b) 15 minutos e (c) 30 minutos.

Neste caso, formação significativa do tetraalilestanho e brometo de trialilestanho (IV) foi observada após 5 minutos de reação, sendo que grande parte do brometo de alila foi consumido dentro de 30 minutos. Praticamente apenas uma espécie está presente nesse tempo, o brometo de trialilestanho em 2,4 ppm, e uma pequena porção da espécie em 2,8 ppm começa a surgir, o dibrometo de dialilestanho. É importante destacar que para a reação na ausência de ácido (figura 10), a primeira espécie de organoestanho formada em pequena quantidade foi o tetraalilestanho (após 30 minutos) e só após 4 horas uma quantidade significativa das espécies brometo de trialiestanho e dibrometo de dialilestanho estava presente.

A presença tanto de ácido nítrico, quanto de ácido clorídico, uma vez que ambos levaram aos mesmos resultados, acelera bastante a formação das espécies organometálicas. Uma vez que a reação entre o organoestanho e o aldeído é muito rápida, a velocidade da reação de adição é aumentada e, conseqüentemente, a redução do tempo reacional.

A reatividade do tetraalilestanho e do brometo de trialilestanho, as espécies inicialmente formadas na presença do ácido, foi testada pela adição em CDCl₃ de pequenas quantidades de benzaldeído. Pelo que podemos observar nos espectros parciais de RMN¹H

(Figura 18), o brometo de trialilestanho é consumido primeiramente, sugerindo que este deve ser mais reativo que o tetraalilestanho.

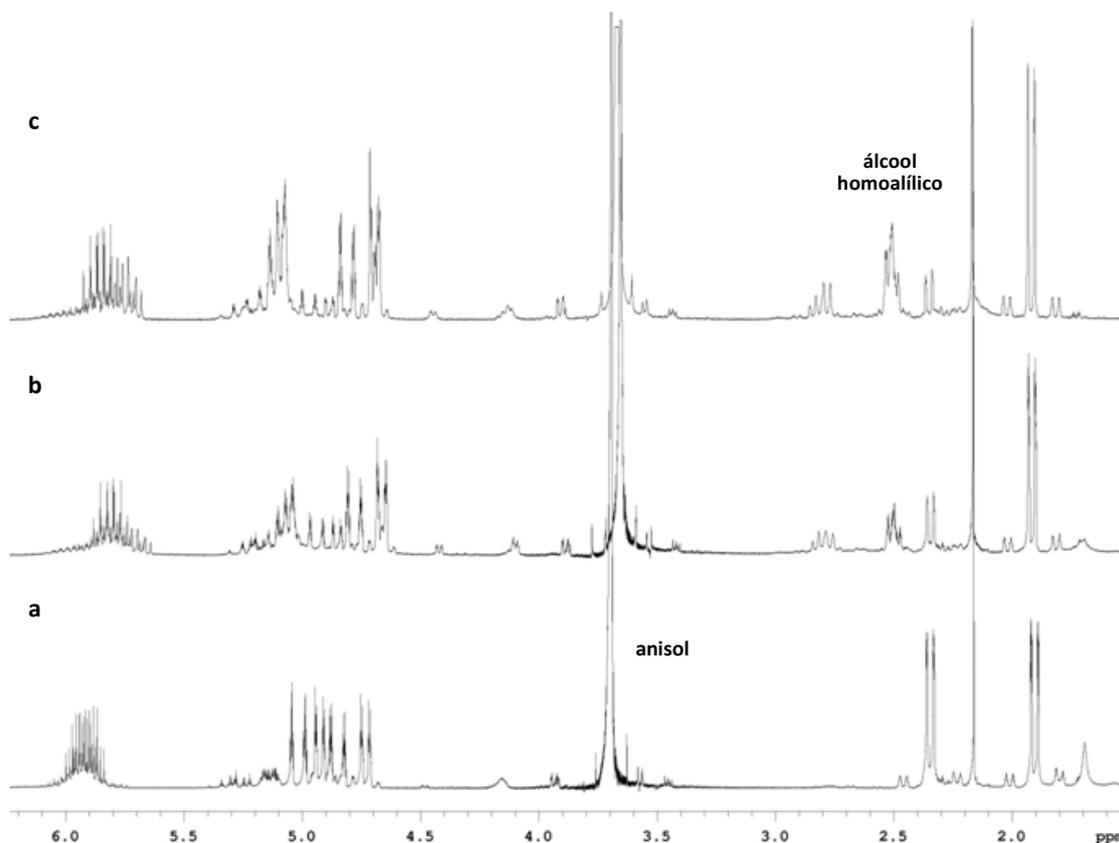


Figura 18 Espectro parcial em CDCl_3 da reação de benzaldeído e o tetraalilestanho e o brometo de trialilestanho. (a) antes da adição do aldeído; (b) primeira adição de benzaldeído e (c) segunda adição de benzaldeído.

A formação do haleto de organoestanho (IV) provavelmente é a etapa determinante de velocidade, portanto, o aumento da velocidade da formação do intermediário organometálico deveria acelerar a reação de alilação. Uma vez que HX pode clivar a ligação Sn-C, a etapa de adição à carbonila deve ser mais rápida que a decomposição do organoestanho para realizar a reação de alilação em bons rendimentos, mesmo considerando o excesso de haleto usado.

Os resultados obtidos indicam que as condições reacionais, e principalmente o pH, influenciam na velocidade de formação e qual espécie alilestanho (IV) é favorecida. Em meio básico o tetraalilestanho é a única espécie formada, já em água e em meio ácido as espécies haleto de alilestanho (IV) são favorecidas.

Em relação às reações envolvendo o brometo de crotila, espera-se que o comportamento em termos de formação de espécies organoestanho seja similar. No entanto, este sistema poderá levar a um número maior de espécies uma vez que a literatura descreve um equilíbrio entre as espécies.



Um mecanismo semelhante deve-se aplicar à reação com brometo de crotila, uma vez que também se observam sinais correspondentes ao composto organometálico de estanho, o tetracrotilestanho. Contudo, a determinação da estrutura deste composto derivado do brometo de crotila ainda não foi possível.

2.7 DIASTEREOSSELETIVIDADE DA REAÇÃO DE BARBIER

A diastereosseletividade *syn/anti* varia muito dependendo das condições reacionais, do aldeído, do haleto e do intermediário organoestanho, o que torna difícil uma avaliação dos efeitos principais que determinam a seletividade.

Os resultados observados em nosso trabalho mostram uma seletividade *syn*, e estariam de acordo com alguns resultados apresentados na literatura para condições similares às nossas, ou seja, que faziam uso de estanho metálico como mediador das alilações.

Nas reações realizadas em 24 horas, poucos foram os exemplos que apresentaram alguma seletividade (Tabela 2. 31).

Tabela 2. 31 Crotilação de benzaldeídos substituídos nas reações de Barbier mediado por estanho em 24 horas

Ensaio	Aldeído	Solução	Aditivo	Rendimento	Syn:Anti
1	2-OH-C ₆ H ₄ CHO	K ₂ HPO ₄	–	84	70:30
2	3-OH-C ₆ H ₄ CHO	H ₂ O	–	65	65:35
3	4-OH-C ₆ H ₄ CHO	K ₂ HPO ₄	Pb(OAc) ₂	75	60:40
4	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	K ₂ HPO ₄	–	98	65:35
5	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	H ₂ O	–	88	60:40
6	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	H ₂ O	–	80	45:55

Pelo que foi mostrado na tabela acima, bem como ao longo texto, os resultados para todos os aldeídos, com respeito à diastereosseletividade, se mostrou moderado (ensaios 1–5) e em alguns casos uma pequena inversão (formação do produto *anti*), como na reação com o *p*-anisaldeído (ensaio 6).

Quando passamos à reação mediada por estanho com tempos reacionais muito curtos de 5 minutos (Tabela 2. 32), temos uma pequena melhora na seletividade com alguns aldeídos, não só os aromáticos, como também com o alifático (ensaio 10).

Tabela 2. 32 Crotilação de aldeídos nas reações de Barbier mediado por estanho em água

Ensaio	Aldeído	Tempo (min)	Rendimento (%)	Syn:Anti
1	C ₆ H ₅ CHO	5	90	70:30
2	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	5	93	75:25
3	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	5	93	60:40
4	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄ CHO	5	74	65:35
5	2-OH-C ₆ H ₄ CHO	5	94	65:35
8	3,4-(OCH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ CHO	5	98	70:30
9	3-OH-4-OCH ₃ -C ₆ H ₃ CHO	5	93	70:30
10	n-C ₆ H ₁₃ CHO	60	93	60:40

Não foi possível observar, por RMN¹H, um intermediário de organoestanho, como foram observadas as alilestananas, principiando pelo tetraalilestano. Contudo, é razoável imaginar uma crotilestanana, em equilíbrio, em que o grupo metila possa se encontrar nas posições γ e α , como mostrado na Figura 19. Na literatura, a formação dessas espécies já foi determinada por RMN¹H por Naruta.¹⁰⁹

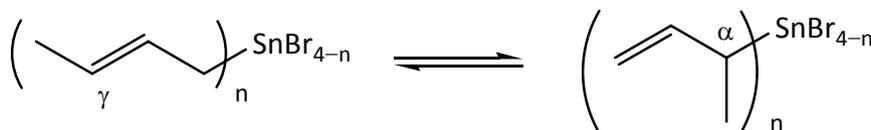


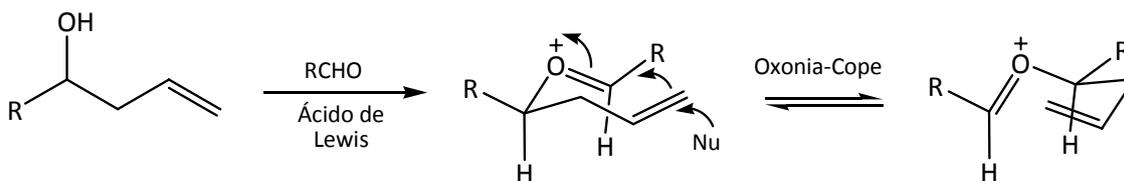
Figura 19 Possíveis intermediários de crotilestananas

Um estudo posterior com *o*-anisaldeído mostrou que em tempos maiores de agitação na solução de ácido clorídrico 1,0 mol.L⁻¹ há uma diminuição na diastereosseletividade em relação à reação realizada em 5 minutos (Tabela 2. 33).

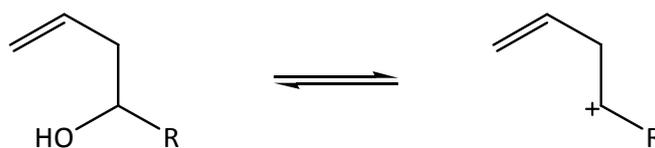
Tabela 2. 33 Crotilação de *o*-anisaldeído mediado por estanho em água variando o tempo de agitação em solução aquosa de HCl

Ensaio	Tempo (min)	Rendimento	Syn:Anti
1	5	93	75:25
2	60	91	60:40
3	240	67	50:50

À medida que o tempo em agitação no ácido é aumentado, a diastereosseletividade diminui. Na reação em 1 hora, a seletividade cai para 60:40 (ensaio 2), enquanto em 4 horas de reação nenhuma seletividade é observada (ensaio 3). Estes fatos sugerem uma equilibrção entre os produtos de adição, uma vez que o rendimento não é drasticamente afetado, apesar de mostrar uma diminuição. Pode-se presumir que o primeiro produto a ser formado seja o de adição *syn*, talvez sendo cineticamente mais favorável, enquanto, à medida que o tempo aumenta o produto termodinamicamente mais estável – *anti* – passa a ser produzido, como pôde ser verificado na reação em 4 horas. Contudo, este fato foi observado até o momento apenas para o *o*-anissaldeído. Como nenhum outro aditivo foi utilizado, além da solução ácida, esta equilibrção possa ser explicada por um processo de rearranjo do tipo oxônio-Cope simétrico¹¹³ (Esquema 2. 18) ou um processo de solvólise¹¹⁴ (Esquema 2. 19). O rearranjo do tipo oxônio-Cope foi observado com álcoois homoalílicos enantiomericamente puros e foi observada uma racemização na presença de aldeído. Pelo processo de solvólise, esse sistema se mostrou viável apenas para sistemas aromáticos com grupos doadores de elétrons no anel.



Esquema 2. 18 Rearranjo Oxônio-Cope



Esquema 2. 19 Processo de solvólise

Em ambos os casos, tanto no rearranjo de oxônio-Cope, quanto no processo de solvólise onde há formação de mistura racêmica quando um aldeído quiral é usado, a etapa de equilíbrio justificaria a formação do produto de adição *anti* que seria termodinamicamente mais estável que o de adição *syn*.

Os resultados obtidos até o presente momento são bastante interessantes, principalmente quando comparados aqueles obtidos nas reações de 24 horas, seja em água pura ou em meio básico. Muitos compostos ainda precisam ser testados, a fim de ampliar essa nova metodologia de reação em tempos curtos, principalmente no que concerne às

reações envolvendo haletos de crotila, pois se verificou que a diminuição do tempo reacional melhorou em muitos casos a diastereosseletividade da reação. Com relação aos rendimentos, salvo algumas exceções como no caso dos benzaldeídos hidroxilados nas posições *meta* e *para*, os rendimentos nas reações rápidas foram excelentes, muitas vezes próximos ao valor de 100%. A diminuição da quantidade de haleto e do estanho metálico relativos ao aldeído é um caminho promissor para que a reação tenha uma melhor aplicabilidade em escalas maiores, possibilitando uma menor geração de resíduos e melhor aproveitamento dos reagentes.

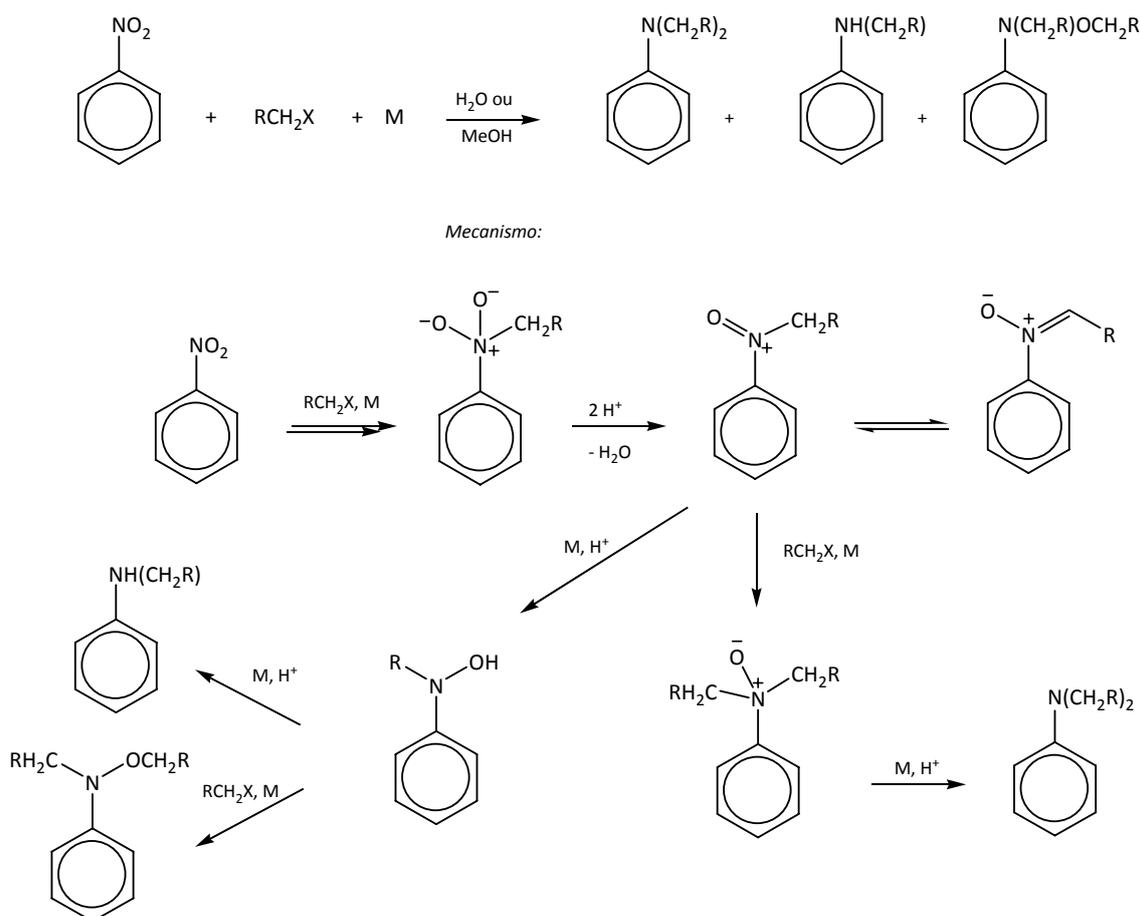
A despeito da diastereosseletividade, duas situações ainda podem ser destacadas, com os aldeídos 2-hidroxibenzaldeído e *o*-anisaldeído. As reações de crotilação destes aldeídos que procederam em 24 horas apresentaram resultados diferentes dos demais. Quando a reação foi realizada em solução de fosfato de potássio dibásico, foram observadas seletividade *syn* de 70:30 para o 2-hidroxibenzaldeído, e seletividade *syn* de 65:35 para o *o*-anisaldeído. Contudo, na mesma reação quando feita em água pura, essa seletividade desapareceu, ficando os produtos de adição numa proporção 50:50 para ambos os aldeídos. Este resultado diferenciado poderia agora ser explicado agora pelo efeito de solvólise ou oxônia-Cope. Quando a reação é realizada em meio básico, o intermediário de organoestanho que é produzido é o tetraalilestanho, o qual é estável nessas condições. Quando solução de ácido é adicionada para se poder extrair o produto da fase aquosa, não há tempo hábil para que possa ocorrer uma equilibração dos produtos de adição *syn* e *anti*, preservando, dessa forma, a seletividade que ocorreu ao longo de toda a reação. Por outro lado, quando água é utilizada, sabe-se que alilestananas começam a ser produzidas com poucas horas de reação, na ausência de ácido. O pH da solução, todavia, torna-se ácido, e após 24 horas de reação, o álcool homoalílico formado pode sofrer equilibração por um dos mecanismos propostos (solvólise ou oxônio-Cope), da mesma forma que fora observado para o *o*-anisaldeído com solução ácida em 4 horas de reação. Resultados mais conclusivos a respeito desse mecanismo devem ser obtidos com estudos mais detalhados envolvendo outros aldeídos e outros tempos de reação.

2.8 OUTRAS REAÇÕES ENVOLVENDO ESTANHO: ALQUILAÇÃO REDUTIVA DE NITROBENZENO

Recentemente, a adição *in situ* de haletos orgânicos a compostos carbonílicos, promovido por vários metais em meio prótico, tem tido suas aplicações ampliadas até

mesmo para a síntese de moléculas mais complexas. Inicialmente restrita a haletos alílicos, a metodologia tem sido estendida para outros haletos funcionais, dentre eles os saturados.¹ Em contraste à grande gama de nucleófilos usados, os eletrófilos mais comumente empregados são aldeídos e cetonas, e apenas alguns substratos contendo nitrogênio podem reagir em casos especiais.⁹⁸

Nosso estudo foi direcionado para o uso de eletrófilos não-convencionais – os nitro compostos orgânicos. Estes possuem uma carga formal positiva no nitrogênio e, portanto, devem reagir bem com nucleófilos, como fora mostrado anteriormente por Bieber e colaboradores.¹¹⁵ Em seu trabalho, Bieber descreve adições ao nitrobenzeno utilizando haletos alílicos, arílicos e alquílicos em reações mediadas por zinco e por estanho em solvente prótico. Dois seriam os compostos principais esperados: dialquilado ou dialilado e o monoalquilado ou monoalilado. As condições mostradas no trabalho de Bieber levavam preferencialmente ao composto dissustituído. Bieber também propôs um mecanismo que justificava a formação desses compostos, como mostrado no Esquema 2. 20.



Esquema 2. 20 Proposta mecanística para alquilação redutiva de nitrobenzeno (da referência 115)

Outro ponto de especial interesse, além do estudo das alquilações, inicialmente desenvolvidas em meio anidro, é a formação de heterocíclicos a partir de haletos dihalogenados. Estes compostos heterocíclicos têm grande aplicação sintética, principalmente como intermediários na síntese de vitaminas, hormônios, antibióticos, etc.

O trabalho de Bieber,¹¹⁵ contudo, apresentou rendimentos satisfatórios apenas com a reação entre nitrobenzeno e brometo de alila e brometo de benzila. Os haletos alquílicos apresentaram baixos rendimentos, não passando de 30% para o composto dialquilado.

Os nossos estudos da reação de Barbier usando nitrobenzeno como substrato foram inicialmente desenvolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente, sem qualquer tratamento prévio. Alguns haletos alquílicos foram testados: iodeto de metila, de etila, de isopropila, iodeto de n-butila e o diiodeto de n-butila, sendo este último escolhido com o interesse de mostrar a formação de N-azacicloalcanos. Também foram testados os haletos alílicos, brometo de crotila e de prenila.

Os resultados iniciais com iodeto de metila foram muito ruins, alcançando-se rendimentos inferiores a 10% para o produto di-alkilado. Foram testados diversos solventes, além do DMSO, DMSO/H₂O, MeOH, acetonitrila e dioxano.

Os demais haletos (alquílicos e alílicos) apresentaram rendimentos de moderados a bons, como pode ser observado na Tabela 2. 34.

Tabela 2. 34 Alquilação redutiva de nitrobenzene mediado por estanho metálico em DMSO

<i>Ensaio</i>	<i>Haleta</i>	<i>Tempo (h)</i>	<i>Rendimento (%)</i>
1	CH ₃ CH ₂ I	24	72
2	CH ₃ CH ₂ I	48	80
3	(CH ₃) ₂ CHI	48	17
4	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ I	48	40
5	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ I	72	79
6	ICH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ I	48	25
7	CH ₃ CH=CHCH ₂ Br	48	47
8	(CH ₃) ₂ C=CHCH ₂ Br	48	23

Em todas as reações foi observado o produto de N,N-dialquil anilina, obtendo-se em alguns casos o composto mono-alkilado em baixos rendimentos, que foram caracterizados por espectrometria de massas. Para os haletos alquílicos não ramificados, foram obtidos bons resultados (ensaio 2 e 5), e um rendimento moderado na reação com o brometo de

crotila (ensaio 7), observando-se a formação do produto de adição α . Com o di-haleto, cujo produto é um composto heterocíclico, o rendimento até o presente momento é baixo (linha 6).

O estudo destes compostos ainda é bastante inicial, mas se acredita que haja muito ainda para ser investigado nestas reações, principalmente com relação ao uso de outros substratos, como nitrobenzenos substituídos e também di-haletos de alquila, com o objetivo principal de sintetizar os heterociclos N-azacicloalcanos.

CAPÍTULO 3

– CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS –

CONCLUSÕES

Os rendimentos obtidos nas reações de alilação do tipo Barbier com hidroxibenzaldeídos e anisaldeídos mediada por estanho metálico foram de bons a excelentes, sendo esses resultados próximos ou melhores que os poucos já descritos na literatura em meio aquoso ou meio anidro.

Duas metodologias foram desenvolvidas para a reação de alilação, em meio básico (solução de K_2HPO_4) e em solução ácida (HCl), ambas apresentaram bons resultados. De modo geral, os resultados com os hidroxibenzaldeídos foram inferiores aos obtidos com os anisaldeídos nas reações realizadas. Da mesma forma, o uso de brometo proporcionou melhores rendimentos que seu correspondente cloreto. Algumas diferenças importantes entre as duas condições podem ser destacadas, primeiramente é a grande diferença de tempo reacional, em meio básico são necessárias 24h de reação e em meio ácido as reações com aldeídos aromáticos pode ocorrer em minutos e para aldeídos alifáticos de 30 a 60 minutos. Para nosso conhecimento, estes tempos de reação observados neste trabalho são os mais curtos observados em alilação de Barbier mediados por estanho metálico. Bons resultados foram conseguidos para uma parte dos aldeídos aromáticos estudados com condições reacionais mais brandas e com redução do excesso de haleto e ácido, sendo os melhores resultados alcançados com uma proporção em equivalentes entre aldeído/haleto/estanho/ácido clorídrico de 1/1,2/1/1.

Outro ponto importante é a diastereosseletividade, em meio básico apenas para os aldeídos 2-metoxi e 2-hidroxi substituídos houve diastereosseletividade. Já em meio ácido, com exceção do 4-metoxibenzaldeído, os sistemas estudados apresentaram a razão *syn/anti* que variou de 55:45 até 75:25. Em meio ácido foi observado para o 2-metoxibenzaldeído que a diastereosseletividade diminui com o tempo de reação até atingir a razão de 1:1 *syn/anti*, indicando que uma equilibração entre os isômeros está ocorrendo, através de uma solvólise ou através de um rearranjo de Oxônio-Cope na presença de traços de aldeído.

Comparativamente ao trabalho anterior referente à reação de Barbier mediada por zinco,⁷⁶ as reações com estanho metálico apresentaram rendimentos bem melhores, bem como a diastereosseletividade nas reações com haletos crotílicos, que se mostraram similares às diastereosseletividades observadas na literatura em reações com o benzaldeído. O uso de iniciadores e inibidores radicalares nas reações em meio básico indicou que o mecanismo envolvido não procederia por um mecanismo radicalar ou ânion-radicalar. A

proposta da literatura de formação de um intermediário organometálico na reação mostrou-se ser a opção mecanística mais provável. Em meio básico foi observado a presença de tetraalilestanho no final da reação, e o monitoramento da formação de organoestanhos na ausência de aldeído em diferentes tempos, apresentou uma única espécie, o tetraalilestanho. A reação catalisada por ácido é independente da natureza do ácido, sendo que este atua na formação do intermediário de organoestanho durante a reação. Verificou-se que a formação de tetralilestanho, brometo de trialilestanho e dibrometo de dialilestanho é acelerada, o que deve levar a uma redução do tempo de reação. Além disso, foi observado que entre as espécies inicialmente formadas o brometo de trialilestanho é mais reativo que o tetraalilestanho. A interconversão entre essas espécies é possível pela presença do ácido que pode quebrar as ligações Sn–C a partir do tetraalilestanho formado.

Testes com nitrobenzendo como outro substrato eletrofilico mostraram resultados promissores. Em reações de alquilação e alilação mediado por estanho metálico, apesar de ainda em fase inicial, apresentaram bons resultados, produzindo compostos nitrogenados dialquilados e dialilados. Contudo, estes resultados foram obtidos em meio anidro.

PERSPECTIVAS

Verificamos que as reações de alilação e crotilação mediados por estanho apresentaram excelentes rendimentos, no entanto, uma alta proporção de haleto, estanho e ácido ainda são necessárias para promover os rendimentos quando usamos alguns aldeídos aromáticos e para os aldeídos alifáticos. A redução do excesso de haletos utilizados e otimização das condições reacionais para haletos mais funcionalizados e outras classes de aldeídos são importantes para tornar essa metodologia uma ferramenta importante de formação de ligação C-C em meio aquoso, principalmente para reações em escalas maiores.

Da mesma forma, apesar da diastereosseletividade das reações de crotilação com tempos menores terem se mostrado mais interessantes em relação às reações de 24 horas, é interessante tentar melhorar ainda mais seletividade da reação. Um estudo mais completo a respeito da equilibração entre os isômeros *syn* e *anti* que foi observado para o *o*-anisalaldeído deve ser realizado, testando outros aldeídos aromáticos como substituintes doadores e receptores de elétrons, a fim de verificar qual mecanismo que realmente está envolvido no processo (solvólise ou oxônio-Cope).

Com relação aos compostos de organoestanho, é importante investigar qual o intermediário que está envolvido nas reações de crotilação, uma vez que não se estudou a formação das crotilestananas por RMN da mesma forma que fora observado para as alilestananas.

Resultados iniciais das reações de alquilação com nitrobenzeno mostraram que esta é uma reação promissora. Contudo ainda é realizada em DMSO e outros solventes devem ser investigados, tais como metanol e água; bem como testar nitrobenzenos substituídos e nitroalcanos, sendo um dos principais interesses a alquilação com dialetos a fim de se obter heterociclos aromáticos.

CAPÍTULO 4

– EXPERIMENTAL –

EXPERIMENTAL

4.1 GERAL

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Próton (RMN¹H) foram registrados em espectrômetros VARIAN, modelo EM 390 (90 MHz), e VARIAN modelo Unity Plus-300 (300 MHz), e os espectros de Carbono 13 (RMN¹³C) foram registrados no espectrômetro VARIAN modelo Unity Plus-300 (100 MHz). Os solventes utilizados foram CCl₄ ou CHCl₃(contendo um padrão interno) para as medidas realizadas no VARIAN EM 390 e CDCl₃ ou CHCl₃(contendo um padrão interno) no VARIAN Unity Plus-300. Os valores de deslocamentos químicos são apresentados em unidades de ppm, e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As multiplicidades dos sinais são abreviadas da seguinte maneira: s (singlete), d (duplete), dd (duplo duplete), t (triplete), q (quadruplete) e m (multiplete).

Os aldeídos e haletos alílicos foram utilizados na forma comercial p.a., sem nenhuma purificação adicional, exceto brometo de alila que foi destilado, dos fornecedores: MERCK, ALDRICH, VETEX, QUIMEX, etc. Estanho em pó foi utilizado sem nenhum processo de ativação.

O acompanhamento das reações, quando necessário, foi feito através de cromatografia em camada delgada (ccd), onde se empregou placas prontas de sílica-gel UV₂₅₄ da Macherey/Nagel (Düren, Alemanha), com 10cm × 4cm e 0,25mm de espessura. Para visualização dos compostos usou-se lâmpada de ultravioleta.

Preparou-se a solução salina de K₂HPO₄ dissolução de 0,5 g do soluto em 2,0 mL de água destilada, pela dissolução do soluto sólido em água.

Preparou-se a solução padrão de CHCl₃/C₆H₁₂ pela dissolução de 0,54 mL de cicloexano e completando-se o volume com CHCl₃ para 100 mL, obtendo-se uma solução de CHCl₃ com 0,05M de C₆H₁₂.

4.2 REAÇÕES COM BENZALDEÍDOS SUBSTITUÍDOS

4.2.1 Reação dos hidroxibenzaldeídos com brometo de alila

Pesou-se em um tubo de ensaio aproximadamente 5 – 10 mg do sal metálico (0,06 mmol), seguido pela adição de 2,0 mL do solvente (H₂O ou solução de K₂HPO₄). Adicionou-se o hidroxibenzaldeído (0,2mmol) e o estanho em pó (0,5 mmol) e deixou-se em agitação por alguns minutos. Adicionando-se, quando necessário, 0,2mL de dioxano às reações com 3-hidroxibenzaldeído ou 4-hidroxibenzaldeído. Adicionou-se o brometo de alila (1,0 mmol, 0,135 g, 0,115 mL).

Após a adição dos reagentes, deixou-se a reação em agitação pelo tempo de 24 horas. Em seguida, neutralizou-se o meio reacional com solução de HCl 2M, adicionando-se um volume do ácido que variou de 5 a 8 mL até que a mistura reacional se tornasse límpida.

Extração com CHCl₃/C₆H₁₂: adicionou-se 1,0 mL da solução padrão de CHCl₃/C₆H₁₂ à reação acidificada e deixou-se em agitação intensa por alguns minutos. Em seguida, recolheu-se a fase orgânica, transferindo-a para um tubo de RMN para se efetuar a análise no RMN¹H.

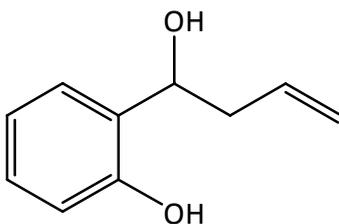
Extração com CHCl₃: adicionou-se cerca de 3,0 mL à reação neutralizada e deixou-se em agitação intensa por alguns minutos. Em seguida, separou-se a fase orgânica da fase aquosa, sendo a fase aquosa submetida a mais duas extrações com CHCl₃. As fases orgânicas foram combinadas, secas com Na₂SO₄ anidro, sendo o solvente removido à vácuo. Dissolveu-se o produto em 1,0mL da solução padrão de CHCl₃/C₆H₁₂, transferindo o material para um tubo de RMN. Nos casos em que se utilizou o 3-hidroxibenzaldeído e o 4-hidroxibenzaldeído, fez-se necessário adicionar algumas gotas de dioxano ao produto concentrado para facilitar a dissolução na solução de CCl₄/C₆H₁₂.

Os aditivos utilizados foram: HgCl₂, Pb(OAc)₂, Co(NO₃)₂, NiCl₂, CdCl₂ e (BzO)₂.

Tabela 4.1 Condições reacionais e rendimento para a reação dos hidroxibenzaldeídos com brometo de alila

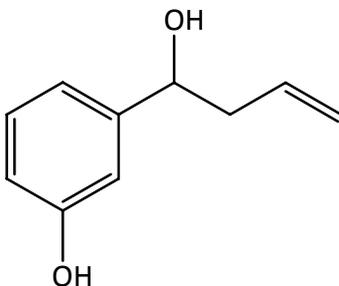
<i>Composto</i>	<i>Condições reacionais (aditivo / solução)</i>	<i>Rendimento (%)</i>
12	– / K ₂ HPO ₄	85
13	Pb(OAc) ₂ / K ₂ HPO ₄	60
14	Pb(OAc) ₂ / K ₂ HPO ₄	71

Os dados de RMN para o 1-(2-hidroxifenil)-3-buten-1-ol (**12**) são:

**12**

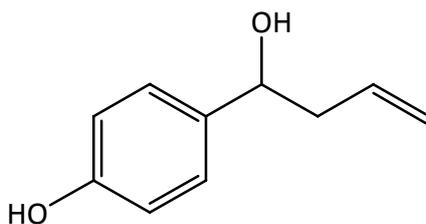
RMN¹H: 2,45-2,70 (m, 2H), 4,40 (t, 1H, $J = 7$), 5,0-5,15 (m, 2H), 5,50-5,80 (m, 1H), 6,80-7,20 (m, 4H)

Os dados de RMN para o 1-(3-hidroxifenil)-3-buten-1-ol (**13**) são:

**13**

RMN¹H: 2,43-2,57 (m, 2H), 4,70 (t, 1H, $J = 7,2$), 5,13-5,20 (m, 2H), 5,75-5,85 (m, 1H), 6,73-6,90 (m, 3H), 7,19-7,24 (m, 1H)

Os dados de RMN para o 1-(4-hidroxifenil)-3-buten-1-ol (**14**) são:

**14**

RMN¹H: 2,47 (dd, 2H, $J = 7,0, 7,0$ Hz), 4,62 (t, 1H, $J = 7$), 4,85-5,28 (m, 2H), 5,40-6,05 (m, 1H), 6,70 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7,06 (d, 2H, $J = 9$ Hz)

4.2.2 Reação dos hidroxibenzaldeídos com brometo e cloreto de crotila

Pesou-se em um tubo de ensaio aproximadamente 5 – 10 mg do sal metálico (0,06 mmol), seguido pela adição de 2,0 mL do solvente (H₂O ou solução de K₂HPO₄).

Adicionou-se o hidroxibenzaldeído (0,2mmol) e o estanho em pó (0,5 mmol) e deixou-se em agitação por alguns minutos. Adicionando-se, quando necessário, 0,2mL de dioxano às reações com 3-hidroxibenzaldeído ou 4-hidroxibenzaldeído. Adicionou-se o brometo de crotila (1,0 mmol, 0,135 g, 0,115 mL), ou cloreto de crotila (1,0 mmol, 0,0905 g, 0,097 mL).

A mistura reacional foi mantida sob agitação vigorosa por um período de 24 horas. Neutralizou-se o meio reacional com solução de HCl 2M, adicionando-se um volume do ácido que variou de 5 a 8mL até que a mistura reacional se tornasse límpida.

Extração com CHCl₃/C₆H₁₂: adicionou-se 1,0mL da solução padrão de CHCl₃/C₆H₁₂ à reação neutralizada e deixou-se em agitação intensa por alguns minutos. Em seguida, recolheu-se a fase orgânica, transferindo-a para um tubo de RMN para se efetuar a análise no RMN¹H.

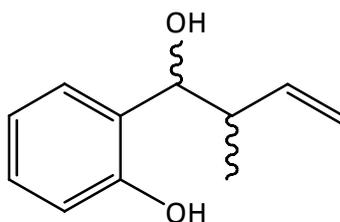
Extração com CHCl₃: adicionou-se cerca de 3,0 mL à reação neutralizada e deixou-se em agitação intensa por alguns minutos. Em seguida, separou-se a fase orgânica da fase aquosa, sendo a fase aquosa submetida a mais duas extrações com CHCl₃. As fases orgânicas foram combinadas, secas com Na₂SO₄ anidro, sendo o solvente removido à vácuo. Dissolveu-se o produto em 1,0 mL da solução padrão de CHCl₃/C₆H₁₂, transferindo o material para um tubo de RMN. Nos casos em que se utilizou o 3-hidroxibenzaldeído e o 4-hidroxibenzaldeído, fez-se necessário adicionar algumas gotas de dioxano ao produto concentrado para facilitar a dissolução na solução de CCl₄/C₆H₁₂.

Os catalisadores utilizados foram: HgCl₂ e Pb(OAc)₂ e (BzO)₂.

Tabela 4.2 Condições reacionais e rendimento para a reação dos hidroxibenzaldeídos com brometo de crotila e cloreto de crotila

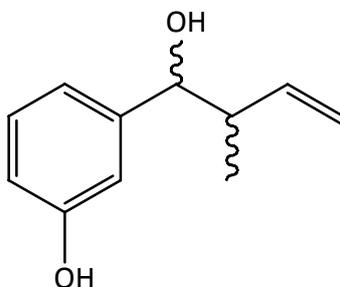
<i>Composto</i>	<i>Haleta</i>	<i>Condições reacionais</i> <i>(co-solvente / aditivo / solução)</i>	<i>Rendimento</i> <i>(%)</i>
15	Brometo	- / Pb(OAc) ₂ / K ₂ HPO ₄	88
15	Cloreto	- / Pb(OAc) ₂ / K ₂ HPO ₄	64
16	Brometo	- / - / K ₂ HPO ₄	87,5
16	Cloreto	dioxano / Pb(OAc) ₂ / K ₂ HPO ₄	36
17	Brometo	- / - / K ₂ HPO ₄	72
17	Cloreto	dioxano / Pb(OAc) ₂ / K ₂ HPO ₄	43

Os dados de RMN para o 1-(2-hidroxifenil)-2-metil-3-buten-1-ol (**15**) são:

**15**

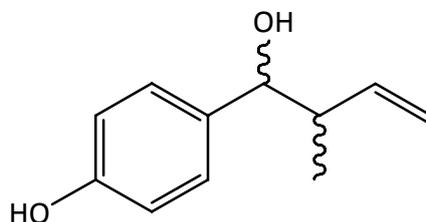
RMN¹H: *syn*: 1,1 (d, 3H, J = 6 Hz), 2,8 (m, 1H), 4,9 (d, J = 6 Hz, 1H), 5,0-5,15 (m, 2H), 5,50-5,80 (m, 1H), 6,80-7,40 (m, 4H)
anti: 0,8 (d, 3H, J = 9 Hz), 2,8 (m, 1H), 4,6 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,0-5,15 (m, 2H), 5,50-5,80 (m, 1H), 6,80-7,40 (m, 4H)

Os dados de RMN para o 1-(3-hidroxifenil)-2-metil-3-buten-1-ol (**16**) são:

**16**

RMN¹H: *syn*: 0,8 (d, 3H, J = 7,5 Hz), 2,8 (m, 1H), 4,6 (d, 1H, 7,5 Hz), 5,12-5,20 (m, 2H), 5,75-5,85 (m, 1H), 6,80-7,10 (m, 3H), 7,30-7,60 (m, 1H)
anti: 1,0 (d, 3H, J = 9 Hz), 2,8 (m, 1H), 4,8 (d, 1H, 9 Hz), 5,12-5,20 (m, 2H), 5,75-5,85 (m, 1H), 6,80-7,10 (m, 3H), 7,30-7,60 (m, 1H)

Os dados de RMN para o 1-(4-hidroxifenil)-2-metil-3-buten-1-ol (**17**) são:

**17**

RMN¹H: *syn*: 1,0 (d, 3H, J = 6 Hz), 2,6 (m, 1H), 4,7 (d, 1H, J = 6 Hz), 4,80-5,30 (m, 2H), 5,42-5,95 (m, 1H), 7,0 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,5 (d, 2H, J = 9 Hz)
anti: 0,8 (d, 3H, J = 8,4 Hz), 2,6 (m, 1H), 4,5 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 4,80-5,30 (m, 2H), 5,42-5,95 (m, 1H), 7,0 (d, 2H, J = 9 Hz), 7,5 (d, 2H, J = 9 Hz)

4.2.3 Reação dos anisaldeídos com brometo de alila

Pesou-se em um tubo de ensaio aproximadamente 5 – 10 mg do catalisador (0,06 mmol), seguido pela adição de 2,0 mL do solvente (H₂O, solução de K₂HPO₄). Adicionou-se o anisaldeído (0,2 mmol) e o estanho em pó (0,5 mmol) e deixou-se em agitação por alguns minutos. Adicionou-se o brometo de alila (1,0 mmol, 0,135 g, 0,115 mL).

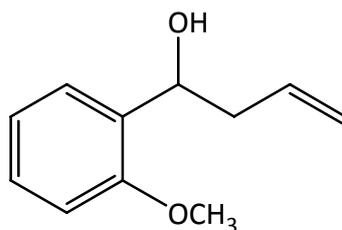
Após 24 horas de reação, neutralizou-se o meio reacional com solução de HCl 2M, adicionando-se um volume do ácido que variou de 5 a 8mL até que a mistura reacional se tornasse límpida. Adicionou-se 1,0 mL da solução padrão de CHCl₃/C₆H₁₂ à reação acidificada e deixou-se em agitação intensa por alguns minutos. Em seguida, recolheu-se a fase orgânica, transferindo-a para um tubo de RMN para efetuar-se a análise no RMN¹H.

Os aditivos usados foram: HgCl₂, Pb(OAc)₂, CoCl₂, NiCl₂ e (BzO)₂.

Tabela 4.3 Condições reacionais e rendimento para a reação dos anisaldeídos com brometo de alila

<i>Composto</i>	<i>Condições reacionais (aditivo / solução)</i>	<i>Rendimento (%)</i>
18	– / K ₂ HPO ₄	94,5
19	HgCl ₂ / H ₂ O	94
20	Pb(OAc) ₂ / K ₂ HPO ₄	82

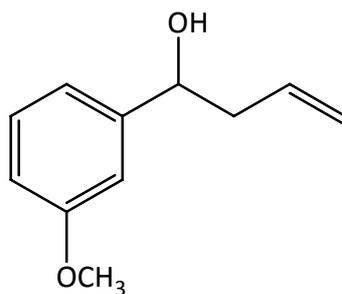
Os dados de RMN para o 1-(2-metoxifenil)-3-buten-1-ol (**18**) são:



18

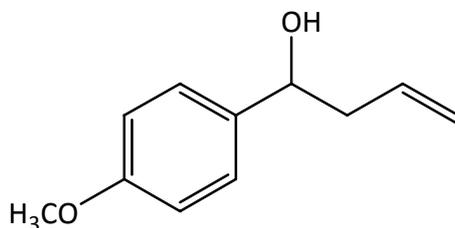
RMN¹H: 2,42-2,62 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,9 (dd, 1H, *J*=7,5), 5,12-5,16 (m, 2H), 5,76-5,91 (m, 1H), 6,84-7,36 (m, 4H)

Os dados de RMN para o 1-(3-metoxifenil)-3-buten-1-ol (**19**) são:

**19**

RMN¹H: 2,44-2,57 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,60 (dd, 1H, $J = 7,5$ Hz), 5,13-5,20 (m, 2H), 5,77-5,85 (m, 1H), 6,80-6,95 (m, 3H), 7,24-7,29 (m, 1H)

Os dados de RMN para o 1-(4-metoxifenil)-3-buten-1-ol (**20**) são:

**20**

RMN¹H: 2,4 (t, 2H, $J = 7,3$), 3,82 (s, 3H), 4,62 (t, 1H, $J = 7,3$), 5,1-5,3 (m, 2H), 5,5-6,0 (m, 1H), 6,70 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 6,9 (d, 2H, $J = 9$ Hz)

4.2.4 Reação dos anisaldeídos com brometo e cloreto de crotila

Pesou-se em um tubo de ensaio aproximadamente 5 – 10 mg do sal metálico (0,06 mmol) , seguido pela adição de 2,0 mL do solvente (H₂O ou solução de K₂HPO₄). Adicionou-se o hidroxibenzaldeído (0,2 mmol) e o estanho em pó (0,5 mmol) e deixou-se em agitação por alguns minutos. Adicionou-se o brometo de crotila (1,0 mmol, 0,135 g, 0,115 mL), ou cloreto de crotila (1,0 mmol, 0,0905 g, 0,097 mL).

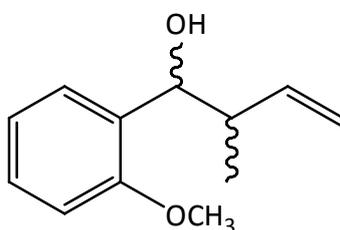
Após 24 horas de reação, neutralizou-se o meio reacional com solução de HCl 2M, adicionando-se um volume do ácido que variou de 5 a 8mL até que a mistura reacional se tornasse límpida. Adicionou-se 1,0 mL da solução padrão de CHCl₃/C₆H₁₂ à reação acidificada e deixou-se em agitação intensa por alguns minutos. Em seguida, recolheu-se a fase orgânica, transferindo-a para um tubo de RMN para efetuar-se a análise no RMN¹H.

Os aditivos utilizados foram: HgCl₂, Pb(OAc)₂ e (BzO)₂.

Tabela 4.4 Condições reacionais e rendimento para a reação dos anisaldeídos com brometo de crotila e cloreto de crotila

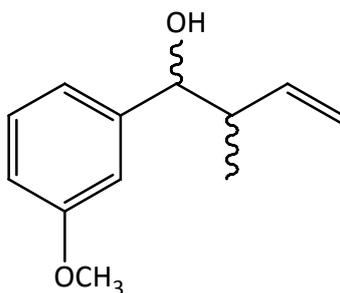
<i>Composto</i>	<i>Haleto</i>	<i>Condições reacionais</i> (<i>aditivo / solução</i>)	<i>Rendimento</i> (%)
21	Brometo	- / H ₂ O	99
21	Cloreto	Pb(OAc) ₂ / K ₂ HPO ₄	65
22	Brometo	- / K ₂ HPO ₄	98
22	Cloreto	Pb(OAc) ₂ / K ₂ HPO ₄	80
23	Brometo	- / H ₂ O	80
23	Cloreto	Pb(OAc) ₂ / K ₂ HPO ₄	65

Os dados de RMN para o 1-(2-metoxifenil)-2-metil-3-buten-1-ol (**21**) são:

**21**

RMN¹H: *syn*: 0,97 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 2,46-2,68 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,70 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 5,03-5,09 (m, 2H), 5,64-5,88 (m, 1H), 6,78-7,25 (m, 4H)
anti: 0,84 (d, 3H, $J = 7,6$ Hz), 2,46-2,68 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 4,62 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,09-5,03 (m, 2H), 5,64-5,88 (m, 1H), 6,78-7,25 (m, 4H)

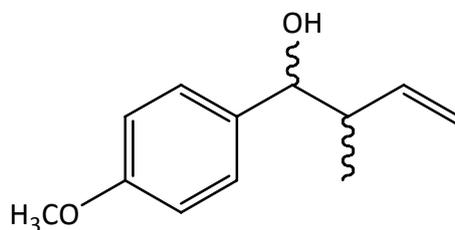
Os dados de RMN para o 1-(3-metoxifenil)-2-metil-3-buten-1-ol (**22**) são:

**22**

RMN¹H: *syn*: 1,02 (d, 3H, $J = 6,8$ Hz), 2,42-2,66 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,60 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 5,04-5,12 (m, 2H), 5,73-5,88 (m, 1H), 6,79-6,98 (m, 3H), 7,22-7,36 (m, 1H)

anti: 0,89 (d, 3H, $J = 7,5$ Hz), 2,42-2,66 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,55 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 5,04-5,12 (m, 2H), 5,73-5,88 (m, 1H), 6,79-6,98 (m, 3H), 7,22-7,36 (m, 1H)

Os dados de RMN para o 1-(4-metoxifenil)-2-metil-3-buten-1-ol (**23**) são:



23

RMN¹H: *syn*: 1,0 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz), 2,5 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 4,4 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz), 5,0-5,1 (m, 2H), 5,5-5,95 (m, 1H), 6,7 (d, 2H, $J = 9$), 7,1 (d, 2H, $J = 9$ Hz)
anti: 0,9 (d, 3H, $J = 7,5$ Hz), 2,5 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 4,2 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 5,0-5,1 (m, 2H), 5,5-5,95 (m, 1H), 6,7 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7,1 (d, 2H, $J = 9$ Hz)

4.3 REAÇÕES USANDO INIBIDORES RADICALARES

4.3.1 Reação com fenol

O procedimento reacional foi idêntico aos já descritos anteriormente. As reações foram realizadas com o benzaldeído (0,2 mmol) e o salissaldeído (0,2 mmol). O procedimento foi o seguinte:

Pesou-se em um tubo de ensaio o aldeído (0,2 mmol) seguido pela adição de 2,0 mL do solvente (H₂O ou solução de K₂HPO₄). Adicionou-se o fenol (0,2 mmol) e então o estanho em pó (0,5 mmol) e deixou-se em agitação por alguns minutos. Adicionou-se o brometo de alila (1,0 mmol, 0,135 g, 0,115 mL).

Após 24 horas, extraiu-se a reação com 5 – 8 mL de HCl 2M. Adicionou-se 1,0 mL da solução padrão de CHCl₃/C₆H₁₂ à reação acidificada e deixou-se em agitação intensa por alguns minutos. Em seguida, recolheu-se a fase orgânica, transferindo-a em um tubo de transferindo-a para um tubo de RMN para efetuar-se a análise no RMN¹H.

4.3.2 Reação com TEMPO

O procedimento reacional foi idêntico aos já descritos anteriormente. Fez-se reações com o TEMPO (2,2,6,6-tetrametilpiperidina-N-oxil) com o benzaldeído (0,2 mmol) e o 2-hidroxibenzaldeído (0,2 mmol). O procedimento experimental foi o seguinte:

Pesou-se em um tubo de ensaio o aldeído (0,2 mmol) seguido pela adição de 1,5 mL de solução de K_2HPO_4 , seguido pela adição de 0,5 mL de dioxano. Adicionou-se o TEMPO (0,1 ou 0,2 mmol) e então o estanho em pó (0,5 mmol) e deixou-se em agitação por alguns minutos. Adicionou-se o brometo de alila (1,0 mmol, 0,135 g, 0,115 mL).

Após 24 horas, extraiu-se a reação com 5 – 8 mL de HCl 2M. Adicionou-se 1,0 mL da solução padrão de $CHCl_3/C_6H_{12}$ à reação acidificada e deixou-se em agitação intensa por alguns minutos. Em seguida, recolheu-se a fase orgânica, transferindo-a em um tubo de transferindo-a para um tubo de RMN para efetuar-se a análise no RMN¹H.

4.4 REAÇÕES COM DIMINUIÇÃO DO TEMPO REACIONAL

Nas reações em que o tempo reacional foi reduzido seguiu-se uma metodologia padrão que foi aplicada a todos os aldeídos e haletos alílicos.

Procedimento geral:

O aldeído foi pesado (0,2 mmol), juntamente com o haleto (0,75 mmol) e o estanho metálico (0,05 mmol), em tubo de ensaio. Em seguida, 2,0 mL da solução de ácido clorídrico 1,0M foi adicionada ao tubo de ensaio, e a reação deixada sob agitação vigorosa pelo tempo requerido nas reações. Sendo depois extraída com 1,0 mL de uma solução de $CHCl_3$ contendo o padrão interno (anisol ou C_6H_{12}), que foi deixada sob forte agitação por 10 minutos. A fase orgânica foi recolhida para efetuar a análise no RMN¹H.

Um novo procedimento fora testado diminuindo as quantidades relativas de cada um dos reagentes. Os resultados foram apresentados na Tabela 2. 29 e Tabela 2. 30. O procedimento padrão é o mesmo apresentado para as reações rápidas, mudando-se apenas as proporções dos reagentes: aldeído, 0,5 mmol, brometo de alila (ou brometo de crotila), 0,6 mmol, estanho metálico, 0,5 mmol, e solução de ácido clorídrico 0,25M.

4.5 FORMAÇÃO DAS ESPÉCIES ORGANOESTANHO

As espécies de organoestanho foram preparadas tratando-se com o brometo de alila com estanho metálico e solução aquosa ácida.

O brometo de alila (1,5 mmol) foi adicionado a um tubo de ensaio contendo estanho metálico (1,0). Em seguida, um volume de 3,0 mL de solução de ácido foi adicionado e então deixado sob forte agitação. Após 5 minutos, uma alíquota de 1,0 mL fora retirada da reação e diluída com 2,0 mL de água destilada. A esta alíquota foi adicionado 1,0 mL de solução de CDCl_3 contendo um padrão interno (C_6H_{12}), sendo extraída e analisada por RMN^1H . Uma nova alíquota fora retirada após 15 minutos e 30 minutos, respectivamente, seguindo o mesmo procedimento de diluição com água destilada e extração com $\text{CDCl}_3/\text{C}_6\text{H}_{12}$. Desta forma, cada alíquota corresponderia a uma mistura de 0,5 mmol de brometo de alila e 0,33 mmol de estanho metálico.

Como soluções de ácido, nestes procedimentos, foram usadas as soluções de HCl 0,5M e solução de HNO_3 0,5M.

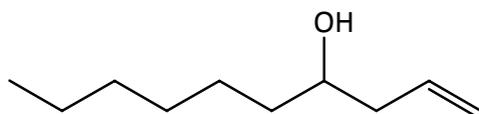
4.6 REAÇÃO DE NITROBENZENO E HALETOS ALQUÍLICOS E ALÍLICOS

O procedimento geral para a reação de alquilação redutiva de nitrobenzenos é o seguinte: nitrobenzeno (0,5 mmol), haleto (3,0 mmol) e estanho metálico (2 mmol) foram misturados em 1,0 mL de solvente (DMSO) e deixados sob vigorosa agitação. Após o tempo reacional, 10 mL de solução 10% de NaOH foi adicionada e deixada em agitação por 10 minutos. Depois a reação foi extraída com 1,0 mL de CCl_4 contendo 0,05 mmol de C_6H_{12} ou 0,18 mmol de anisol.

Na reação entre nitrobenzeno e n-diiodobutano as quantidades foram alteradas: nitrobenzeno (0,5 mmol), n-diiodobutano (1,0 mmol) e estanho (2,0 mmol).

4.7 DADOS DE RMN PARA DEMAIS COMPOSTOS:

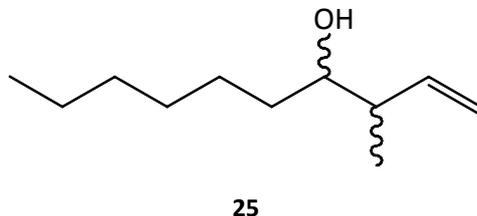
Dados de RMN^1H para o dec-1-en-4-ol (**24**):



24

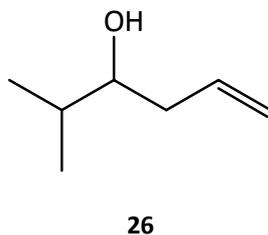
RMN¹H: 0,88 (t, 3H, $J = 6,6\text{Hz}$), 1,28-1,50 (m, 10H), 2,00-2,34 (m, 2H), 3,63 (quinteto, 1H), 5,09-5,10 (m, 2H), 5,76-5,91 (m, 1H)

Dados de RMN¹H para o 3-metildec-1-en-4-ol (**25**):



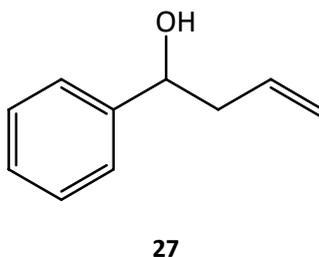
RMN¹H: *syn*: 1,02 (d, 3H, $J = 6,6\text{ Hz}$), 1,26-1,47 (m, 10H), 2,20-2,34 (m, 2H), 3,52-3,55 (m, 1H), 5,06-5,14 (m, 2H), 5,69-5,90 (m, 1H)
anti: 0,86 (d, 3H, $J = 6,9\text{ Hz}$), 1,26-1,47 (m, 10H), 2,20-2,34 (m, 2H), 3,43-3,48 (m, 1H), 5,06-5,14 (m, 2H), 5,69-5,90 (m, 1H)

Dados de RMN¹H para o 2-metilex-5-en-3-ol (**26**):



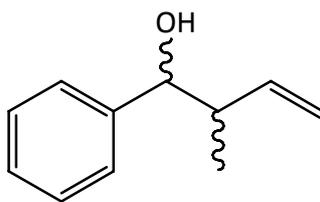
RMN¹H: 0,94 (d, 3H, $J = 6,5\text{Hz}$), 0,96 (d, 3H, $J = 6\text{H}$), 1,75 (m, 1H), 2,09-2,38 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 5,10-5,20 (m, 2H), 5,78-6,00 (m, 1H)

Dados de RMN¹H para o 1-fenilbut-3-en-1-ol (**27**):



RMN¹H: 2,4-2,60 (m, 2H), 4,76 (t, 1H, $J = 6,6\text{ Hz}$), 5,10-5,25 (m, 2H), 5,75- 5,91 (m, 1H), 7,25-7,41 (m, 5H)

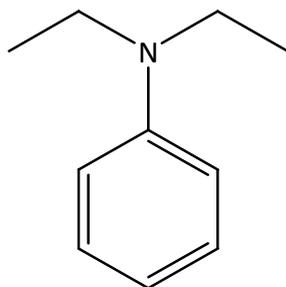
Dados de RMN¹H para o 2-metil-1-fenilbut-3-en-1-ol (**28**):



28

RMN ¹H: *Syn*: 1,0 (d, 3H, $J = 6,9\text{Hz}$), 2,41-2,60 (m, 1H), 4,41 (d, 1H, $J = 5,7\text{Hz}$), 5,0-5,06 (m, 2H), 5,68-5,86 (m, 1H), 7,2-7,34 (m, 5H)
Anti: 0,86 (d, 3H, $J = 7,2\text{ Hz}$), 2,40-2,60 (m, 1H), 4,21 (d, 1H, $J = 7,8\text{Hz}$), 5,15-5,21 (m, 2H), 5,68-5,86 (m, 1H), 7,2-7,34 (m, 5H)

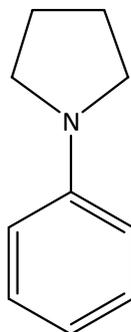
Dados de RMN¹H para o N,N-dietilbenzenamina (**29**):



29

RMN¹H: 1,20 (t, 6H, $J = 6,9\text{Hz}$), 3,37 (q, 4H, $J = 6,9\text{Hz}$), 6,44 – 7,28 (m, 5H)

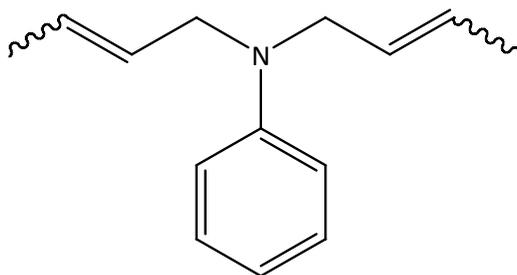
Dados de RMN¹H para o 1-fenilpirrolidina (**30**):



30

RMN¹H: 2,02-2,10 (m, 4H), 3,26 – 3,35 (m, 4H), 6,44 – 7,28 (m, 5H)

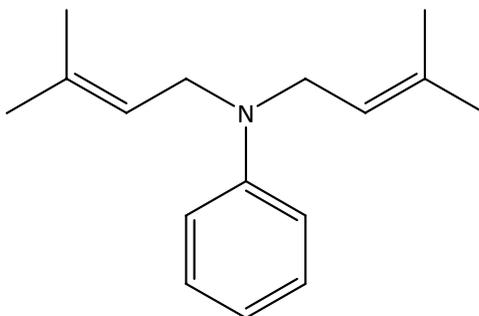
Dados de RMN¹H para o N,N-di(but-2-enil)benzenamina (**31**):



31

RMN¹H: 1,78 (dd, 6H), 3,84 (d, 4H, $J = 5,4\text{Hz}$), 5,44 – 5,66 (m, 4H), 6,58 – 6,63 (m, 2H), 7,02 – 7,18 (m, 3H)

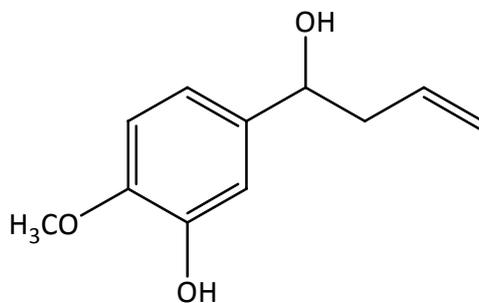
Dados de RMN¹H para o N,N-bis(3-metilbut-2-enil)benzenamina (**32**):



32

RMN¹H: 1,75 (s, 12H), 3,82 (d, 4H, $J = 6,0\text{Hz}$), 5,14 – 5,22 (m, 2H), 6,50 – 6,59 (m, 2H), 7,00 – 7,10 (m, 3H)

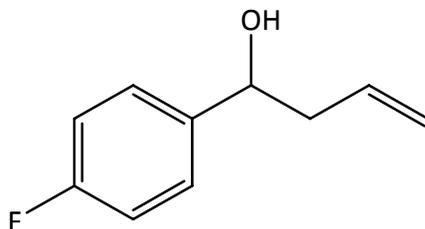
Dados de RMN¹H para o 1-(2-hidroxi-3-metoxifenil)-but-3-en-1-ol (**33**):



33

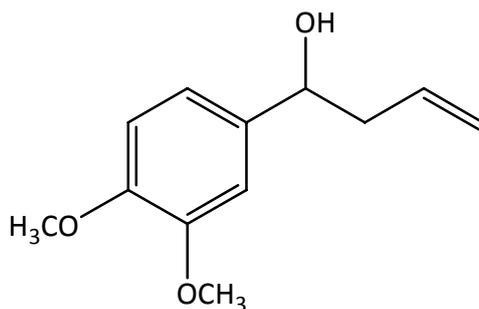
RMN¹H: 2,50 (dd, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,65 (m, 1H), 5,10 – 5,20 (m, 2H), 5,72 – 5,88 (m, 1H), 6,82 (s, 2H), 6,95 (s, 1H)

Dados de RMN¹H para o 1-(4-fluorofenil)-but-3-en-1-ol (**34**):

**34**

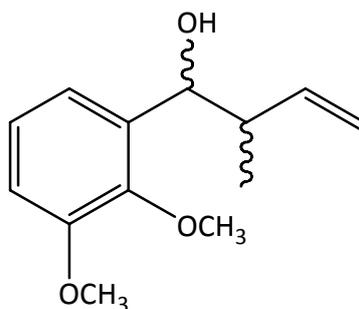
RMN¹H: 2,50 (dd, 2H), 4,70 (t, 1H), 5,10 – 5,18 (m, 2H), 5,70 – 5,85 (m, 1H), 7,00 – 7,10 (m, 2H), 7,28 – 7,46 (m, 2H)

Dados de RMN¹H para o 1-(3,4-dimetoxifenil)-buti-3-en-1-ol (**35**):

**35**

RMN¹H: 2,50 (dd, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,70 (t, 1H), 5,12 – 5,20 (m, 2H), 5,75 – 5,90 (m, 1H), 6,80 – 6,92 (m, 3H)

Dados de RMN¹H para o 1-(3,4-dimetoxifenil)-but-3-en-1-ol (**36**):

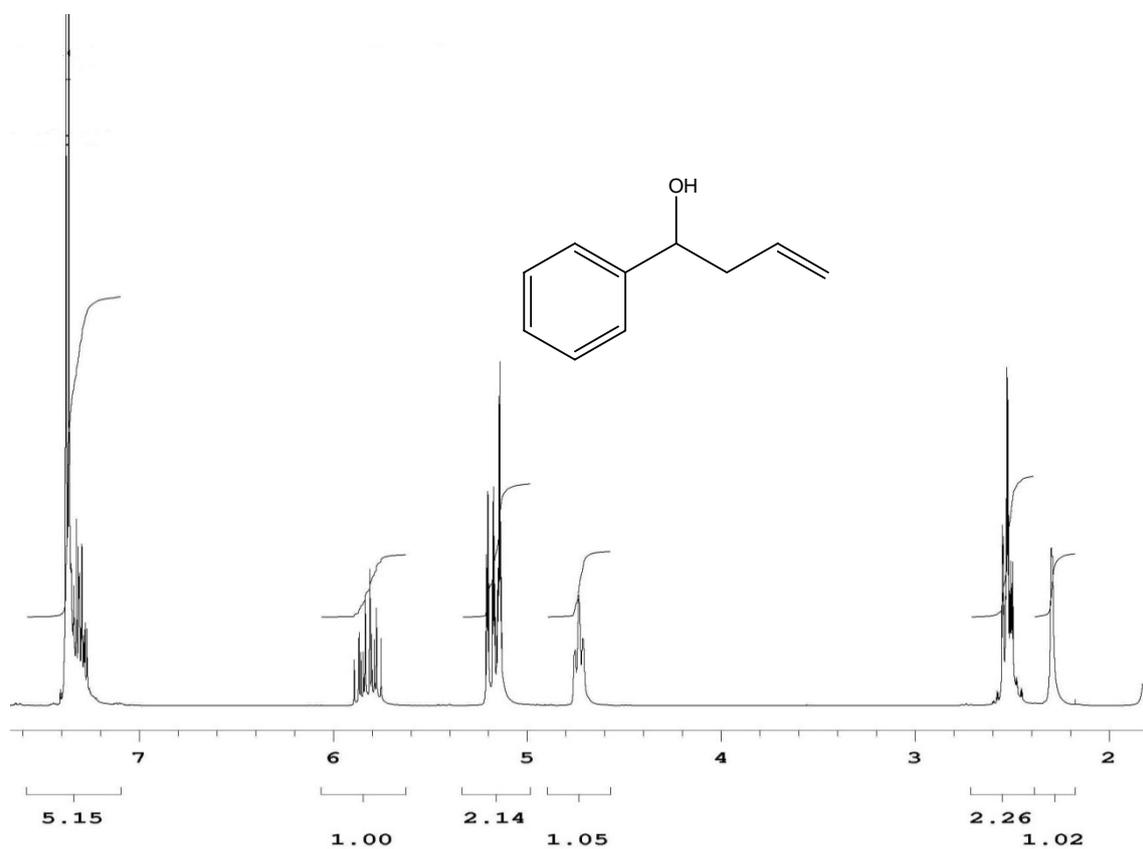
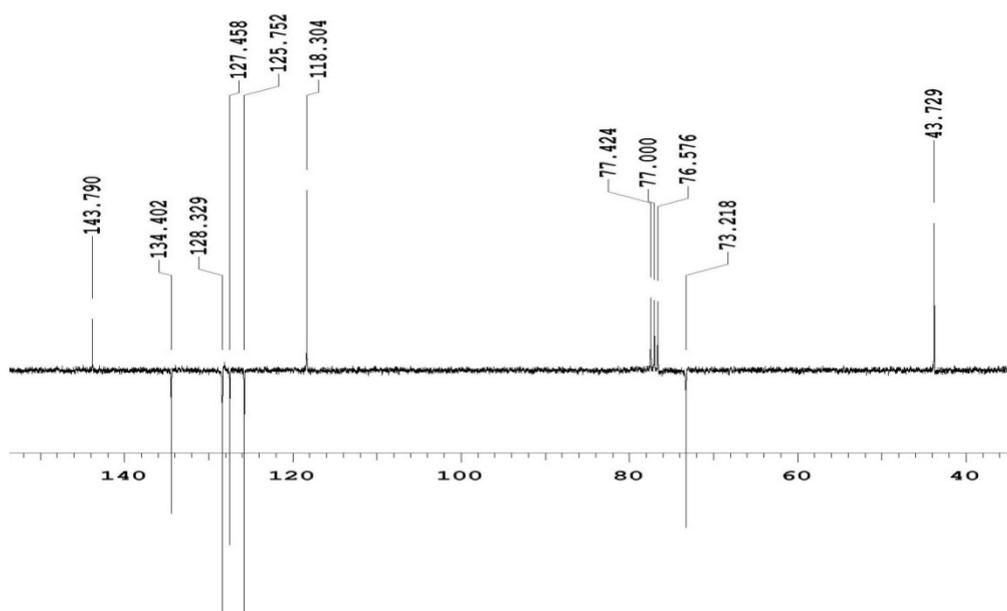
**36**

RMN 1H: *Syn*: 1,05 (d, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 3,85 (s, 6H), 4,55 (d, 1H), 5,18-5,25 (m, 2H), 5,70-5,88 (m, 1H), 6,80-6,95 (m, 3H)
Anti: 0,92 (d, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 3,85 (s, 6H), 4,30 (d, 1H), 5,00-5,10 (m, 2H), 5,70-5,88 (m, 1H), 6,80-6,95 (m, 3H)

CAPÍTULO 5

– ESPECTROS SELECCIONADOS –

ESPECTROS SELECIONADOS DE RMN

Figura 20 Espectro de RMN ^1H do composto 1-fenilbut-3-en-1-olFigura 21 Espectro de RMN ^{13}C do composto 1-fenilbut-3-en-1-ol

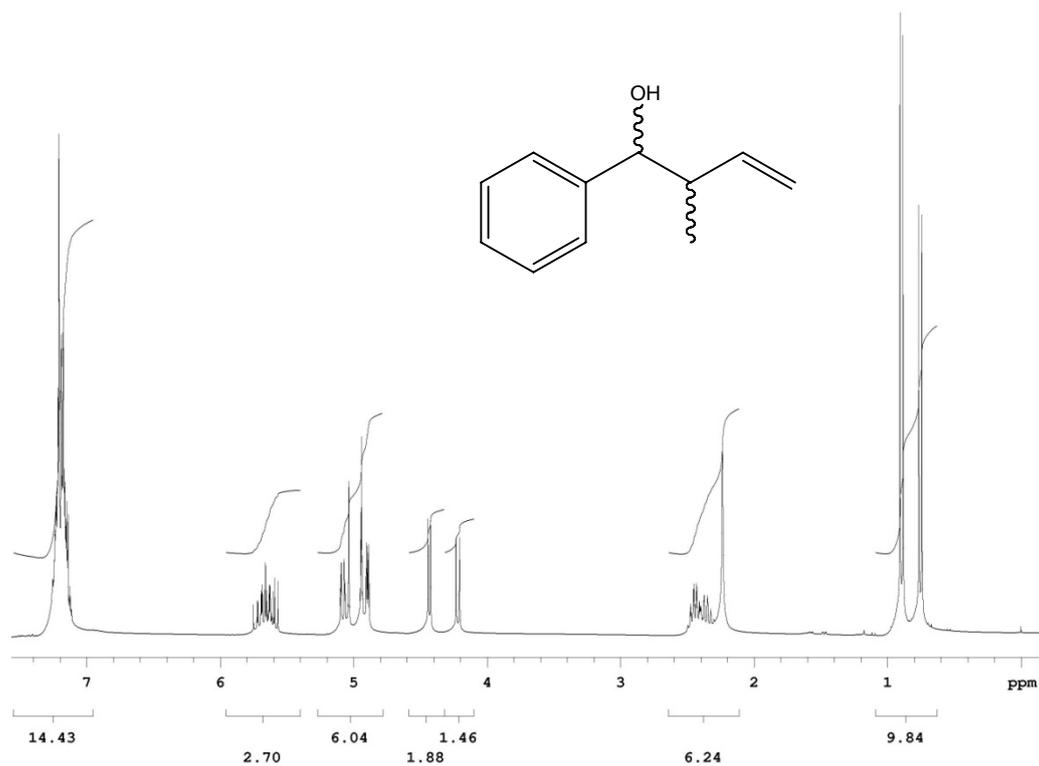


Figura 22 Espectro de RMN¹H do composto 1-fenilbut-2-metil-3-en-1-ol

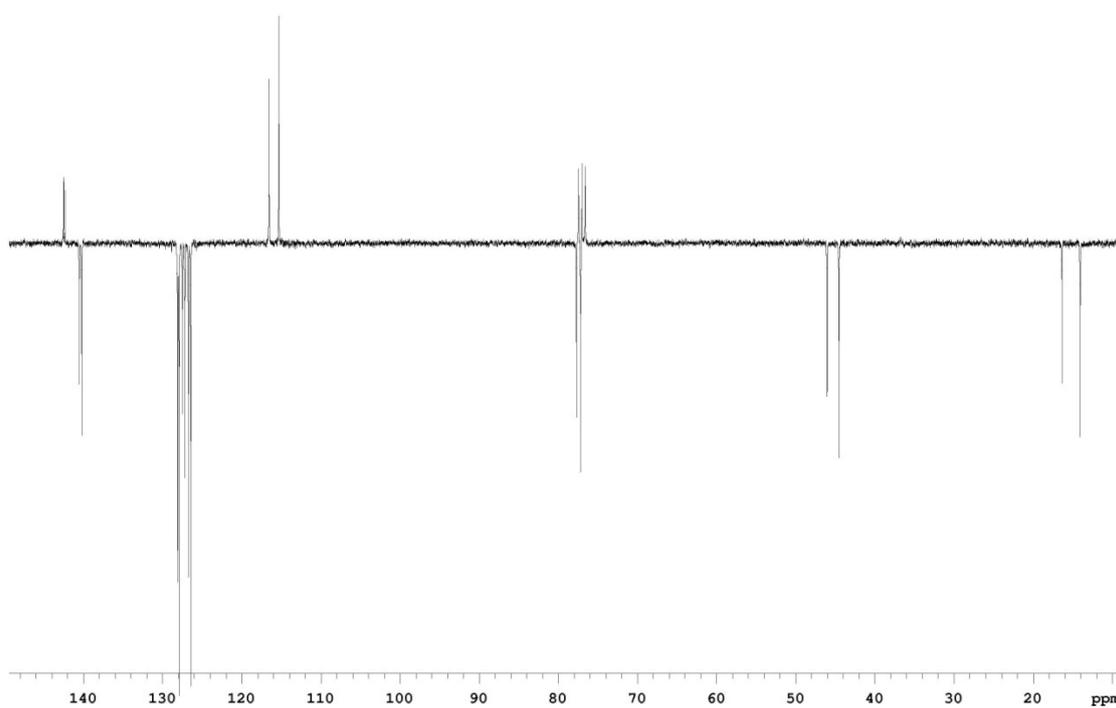


Figura 23 Espectro de RMN¹³C do composto 1-fenilbut-2-metil-3-en-1-ol

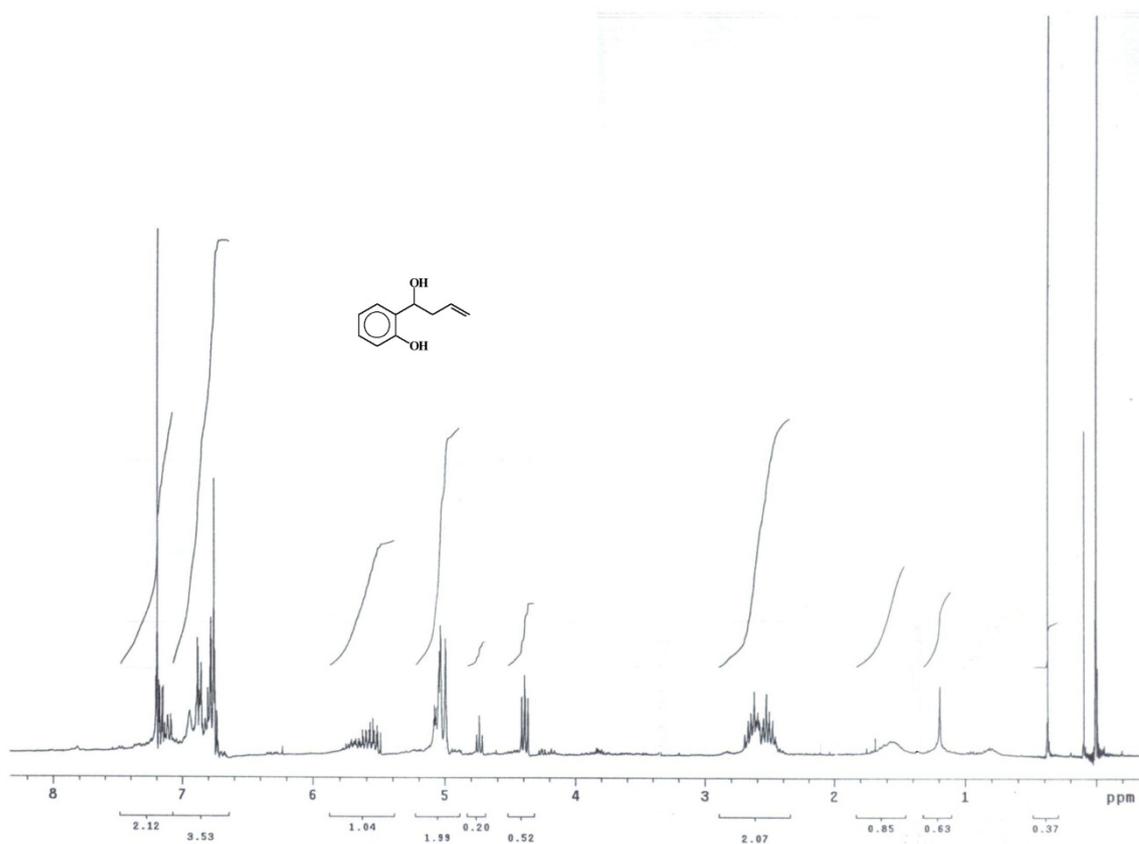


Figura 24 Espectro de RMN¹H do composto 1-(2-hidroxifenil)-but-3-en-1-ol

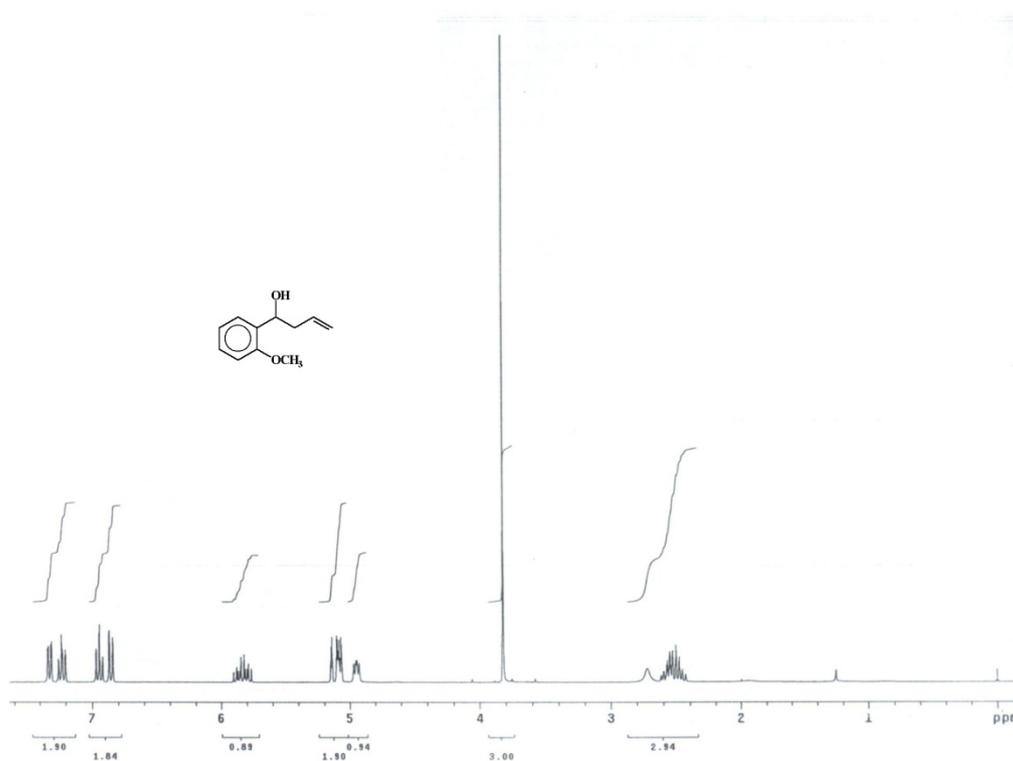


Figura 25 Espectro de RMN ^1H do composto 1-(2-metoxifenil)-but-3-en-1-ol

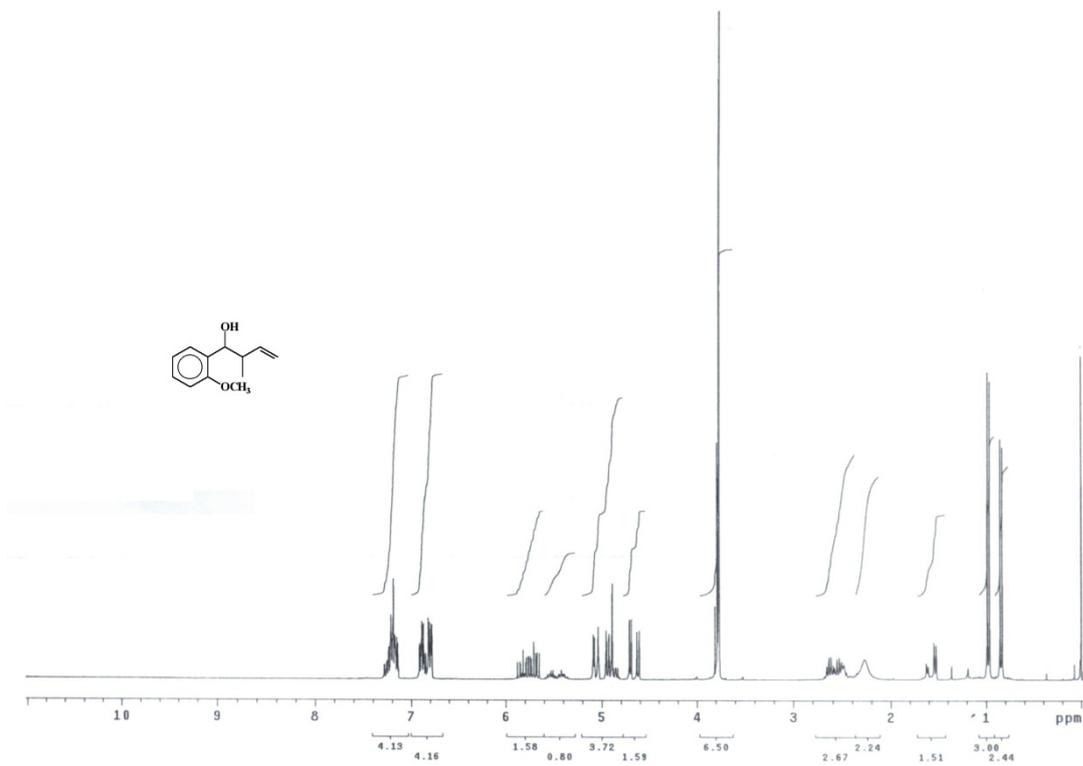


Figura 26 Espectro de RMN¹H do composto 1-(2-metoxifenil)-2-metilbut-3-en-1-ol

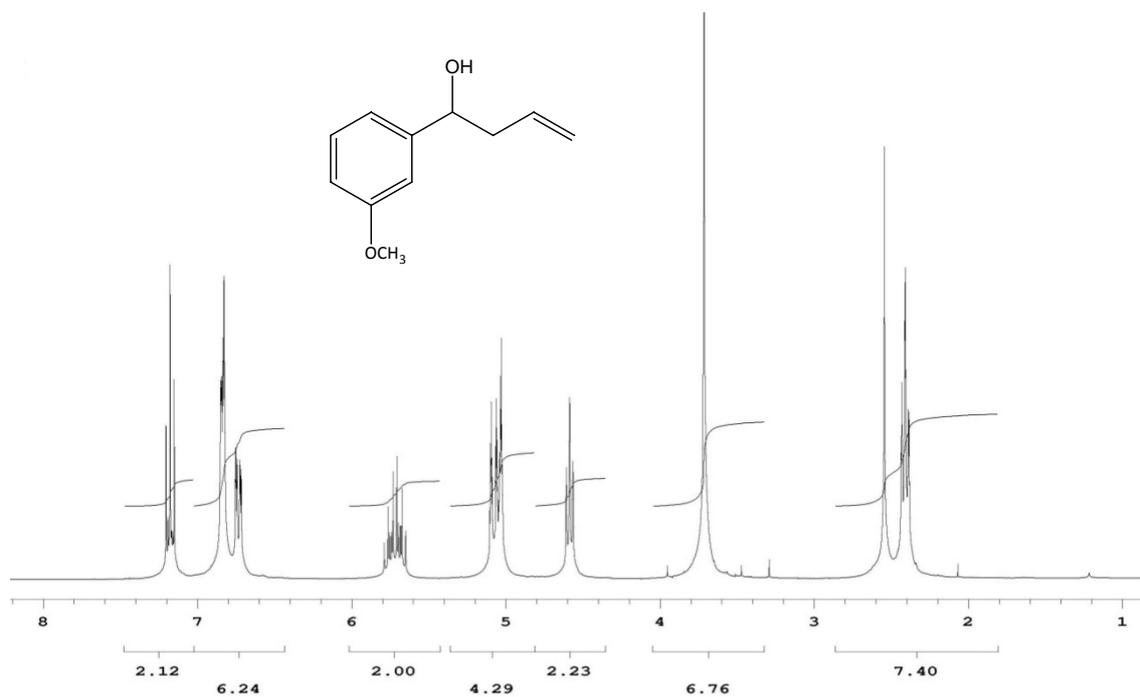


Figura 27 Espectro de RMN¹H do composto 1-(3-metoxifenil)-but-3-en-1-ol

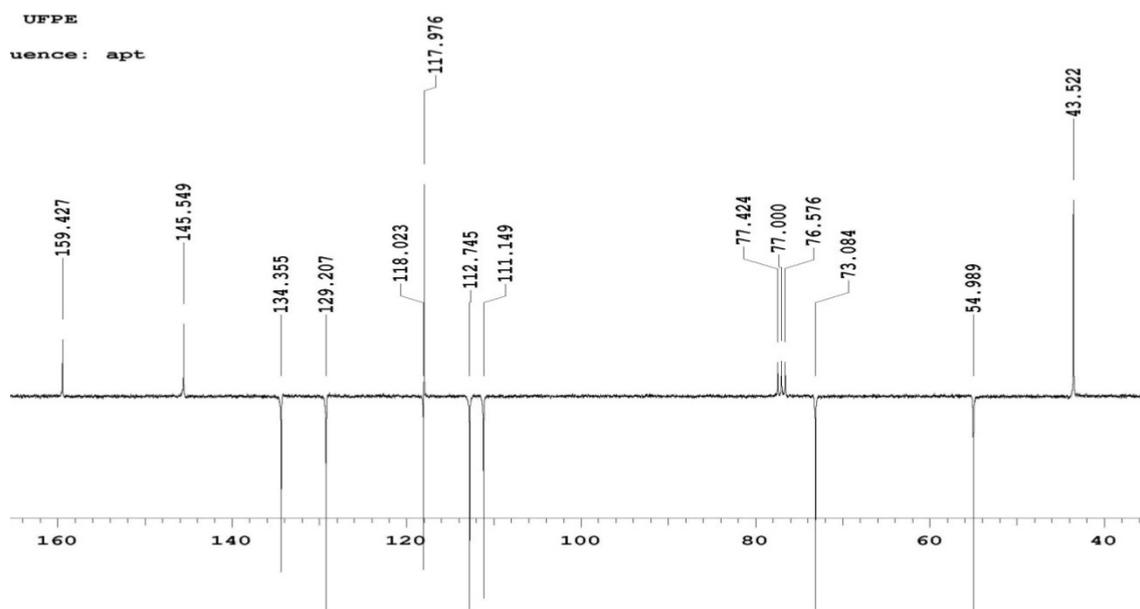


Figura 28 Espectro de RMN¹³C (APT) do composto 1-(3-metoxifenil)-but-3-en-1-ol

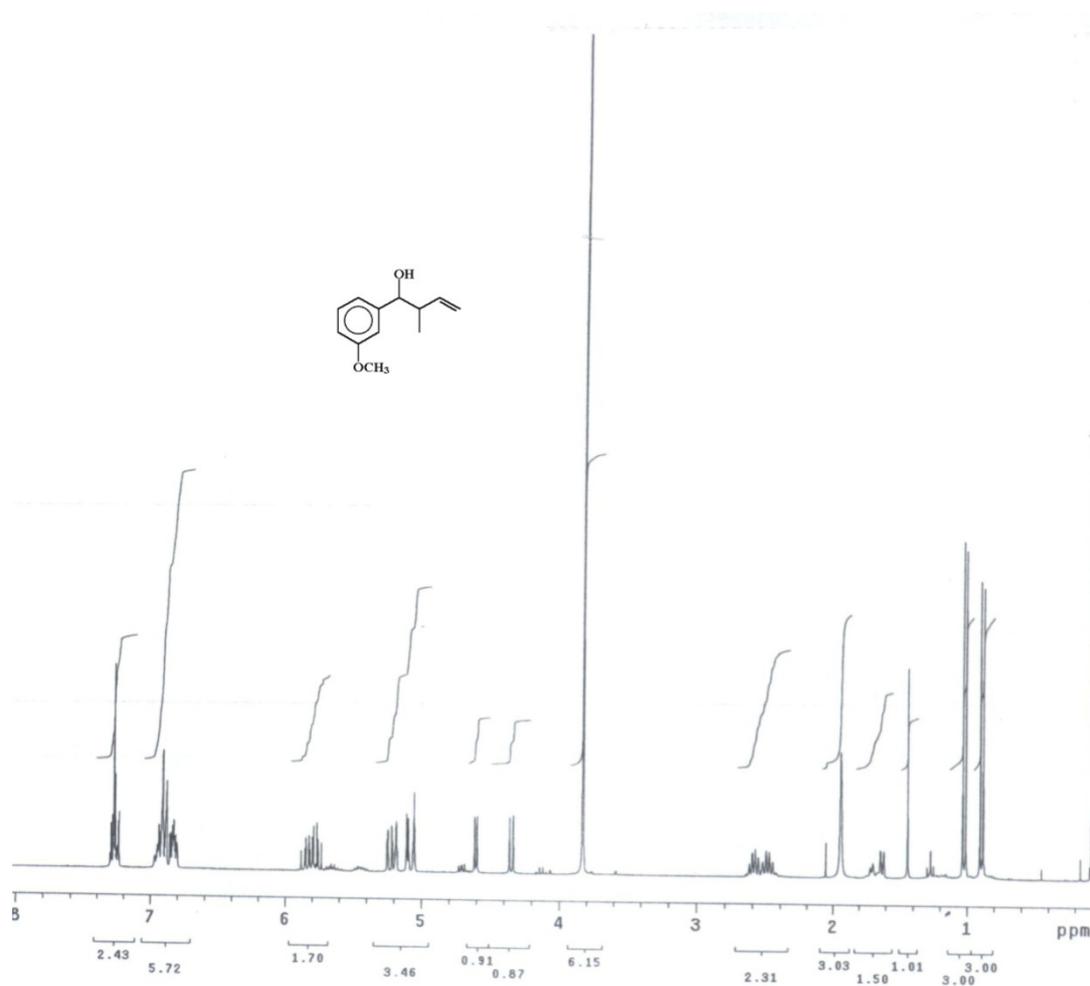


Figura 29 Espectro de RMN ^1H do composto 1-(3-metoxifenil)- 2-metil-but-3-en-1-ol

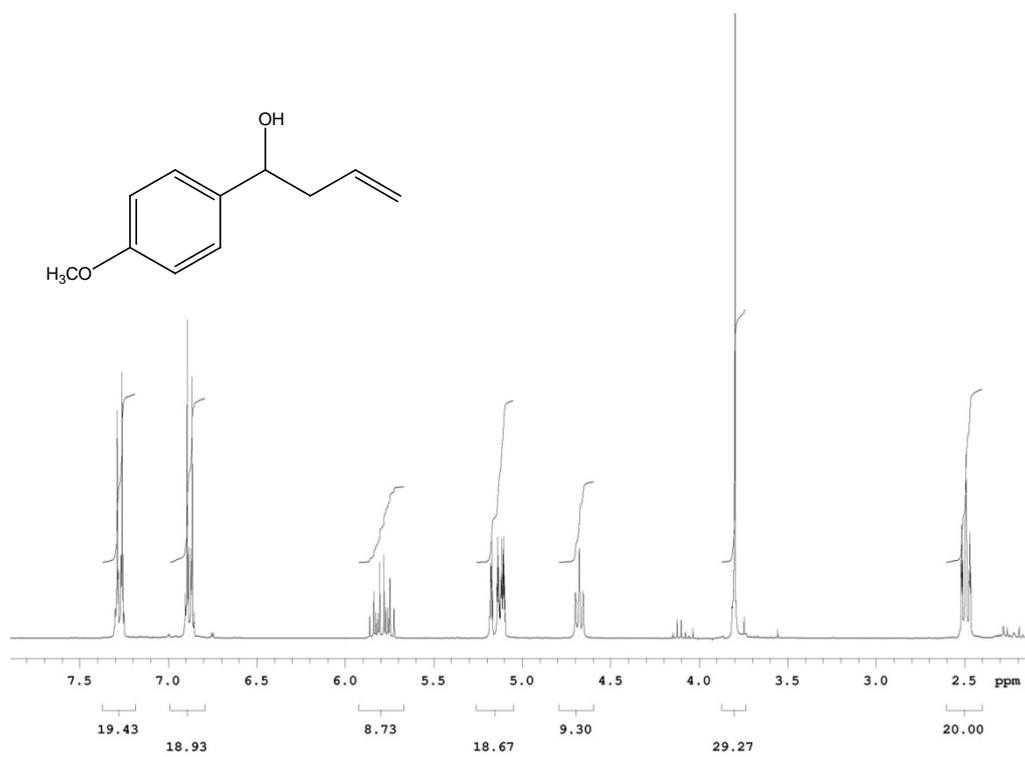


Figura 30 Espectro de RMN¹H do composto 1-(4-metoxifenil)-but-3-en-1-ol

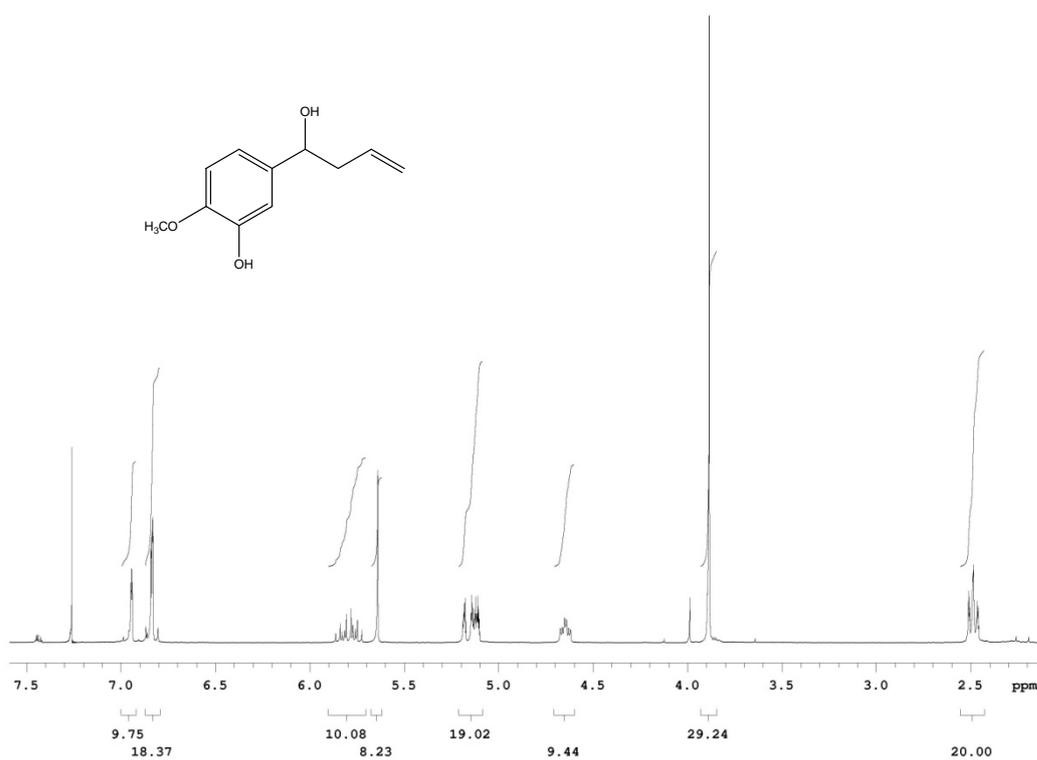


Figura 31 Espectro de RMN¹H do composto 1-(2-hidroxi-3-metoxifenil)-but-3-en-1-ol

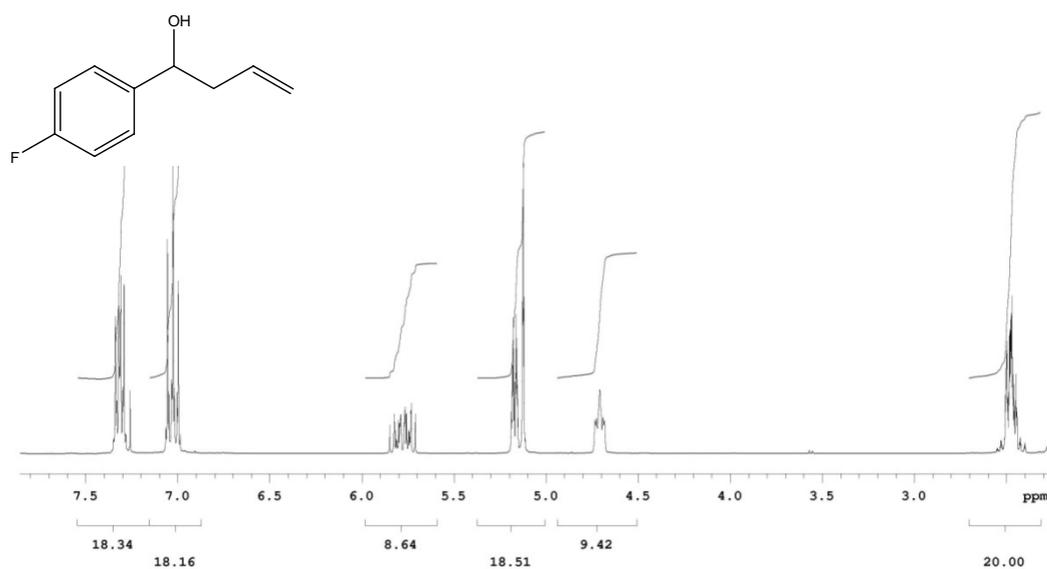


Figura 32 Espectro de RMN¹H do composto 1-(4-fluorfenil)-but-3-en-1-ol

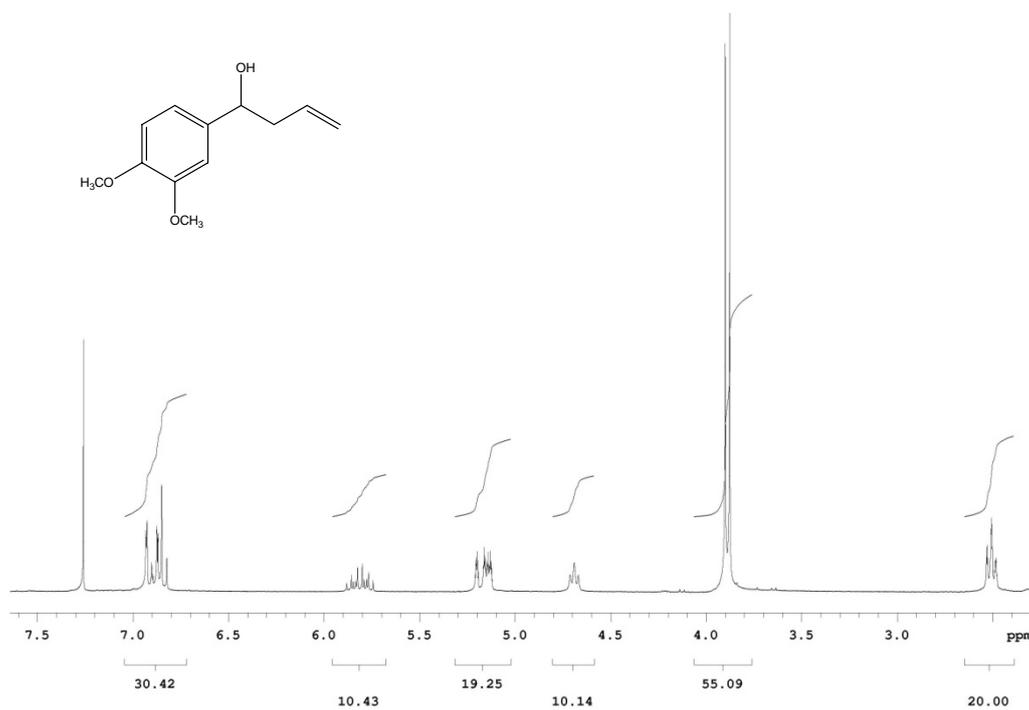


Figura 33 Espectro de RMN¹H do composto 1-(3,4-dimetoxifenil)-but-3-en-1-ol

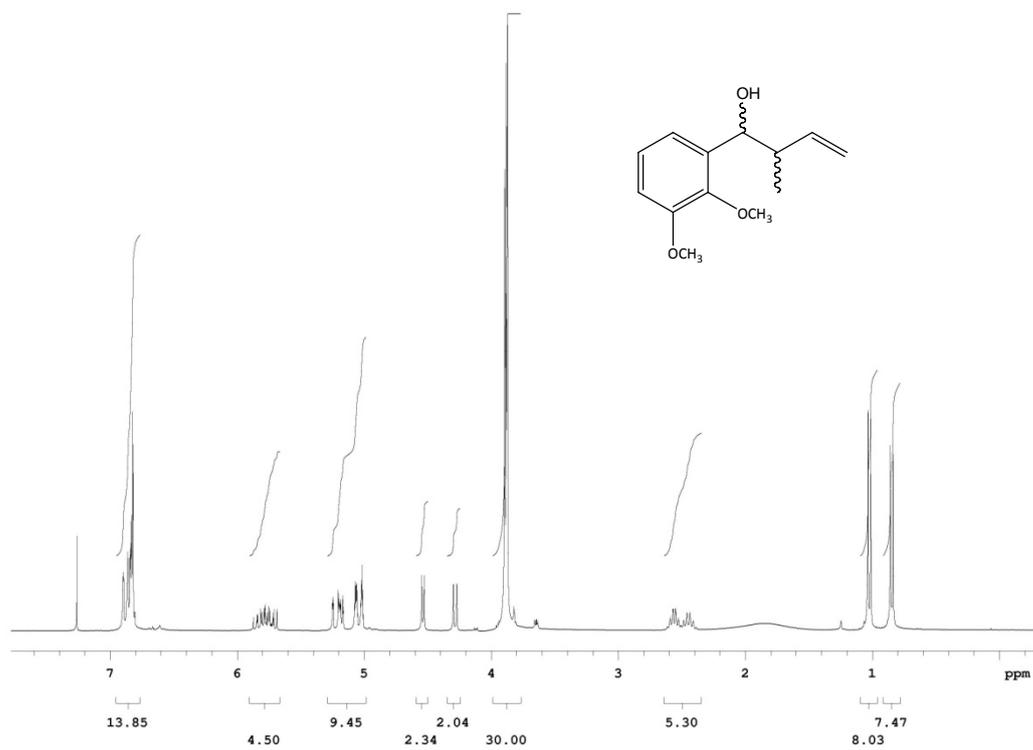


Figura 34 Espectro de RMN ^1H do composto 1-(2,3-dimetoxifenil)-2-metilbut-3-en-1-ol

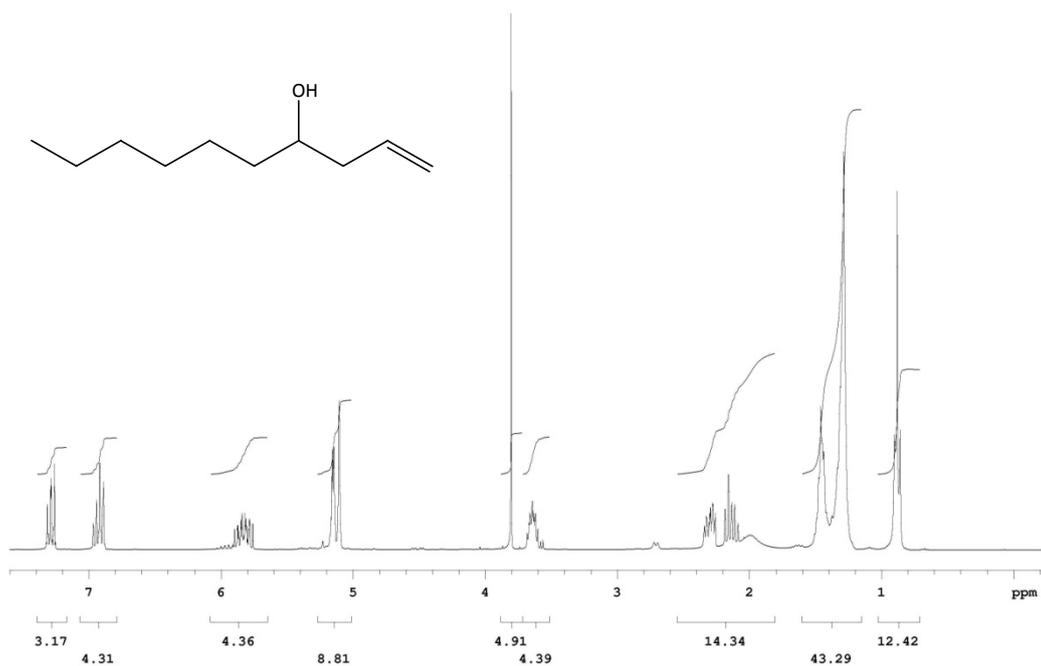


Figura 35 Espectro de RMN¹H do composto dec-1-en-4-ol

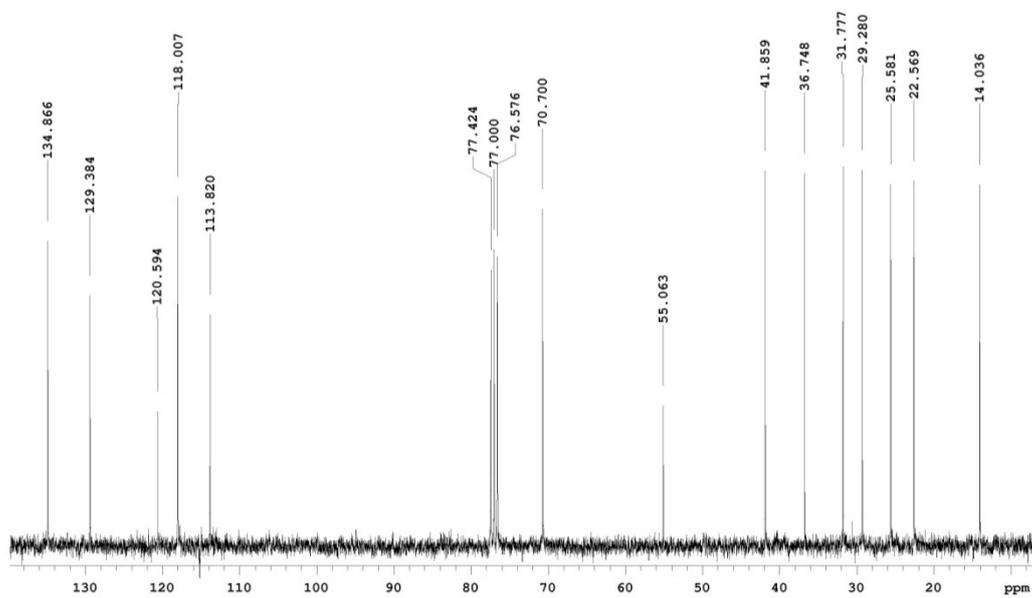


Figura 36 Espectro de RMN¹³C do composto dec-1-en-4-ol

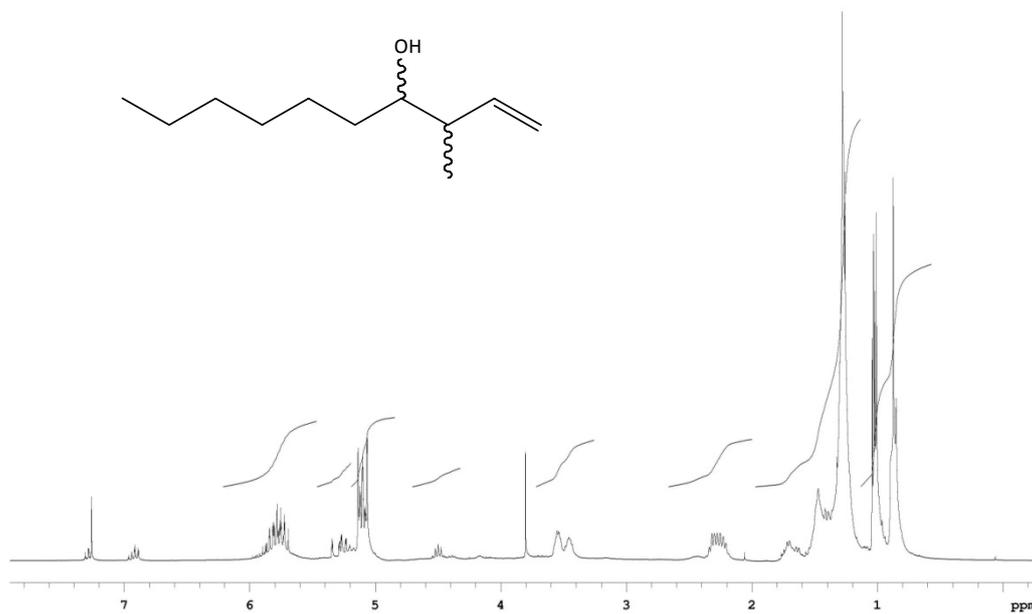


Figura 37 Espectro de RMN¹H do composto 3-metildec-3-en-4-ol

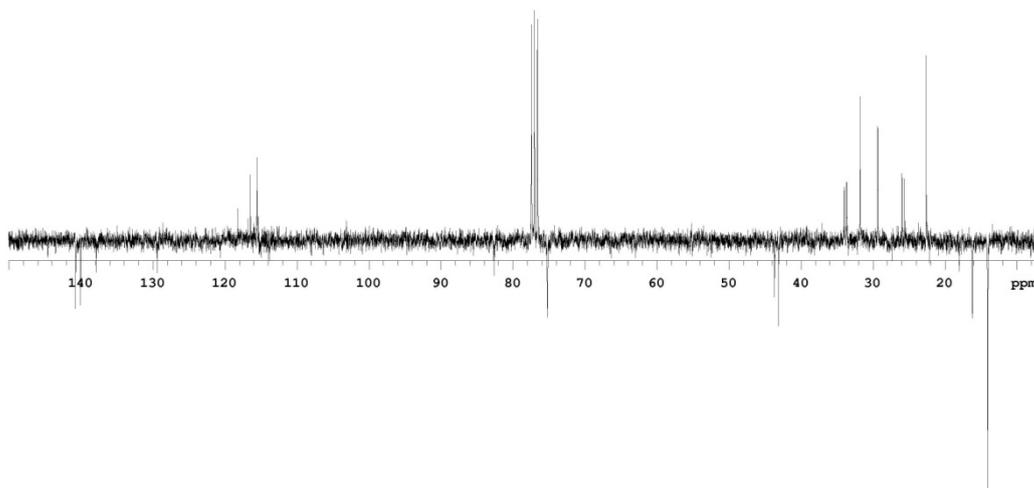


Figura 38 Espectro de RMN¹³C (APT) do composto 3-metildec-3-en-4-ol

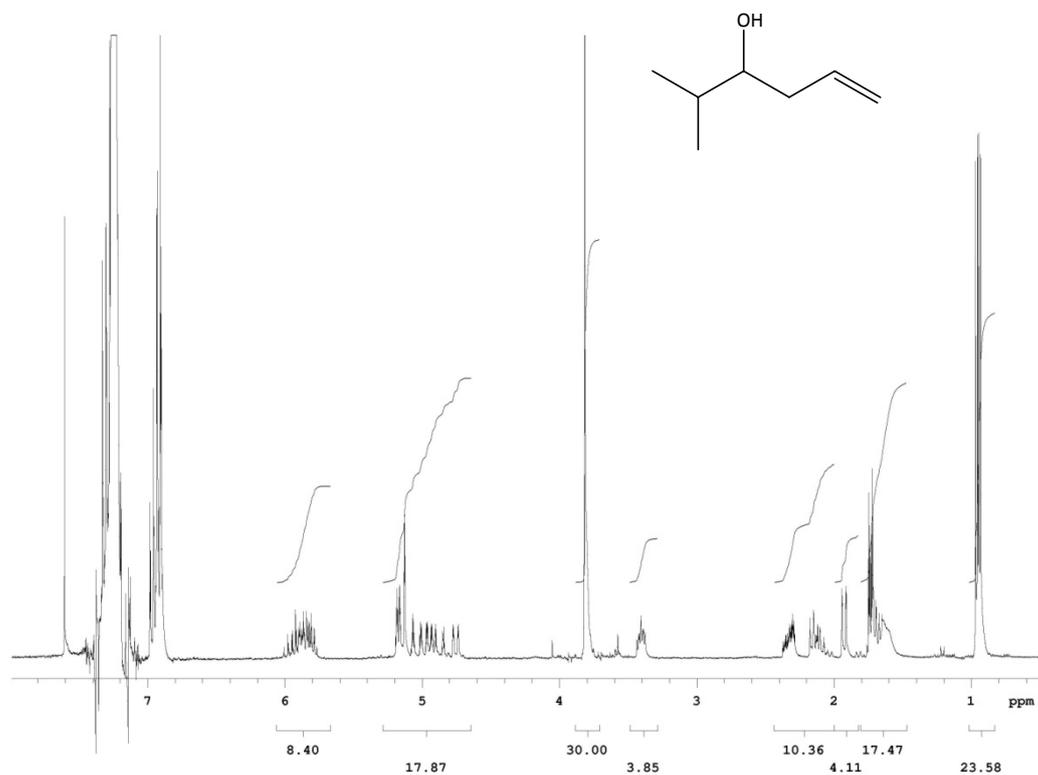


Figura 39 Espectro de RMN¹H da reação de formação do composto 2-metil-hex-5-en-3-ol (CH₃Cl/anisol)

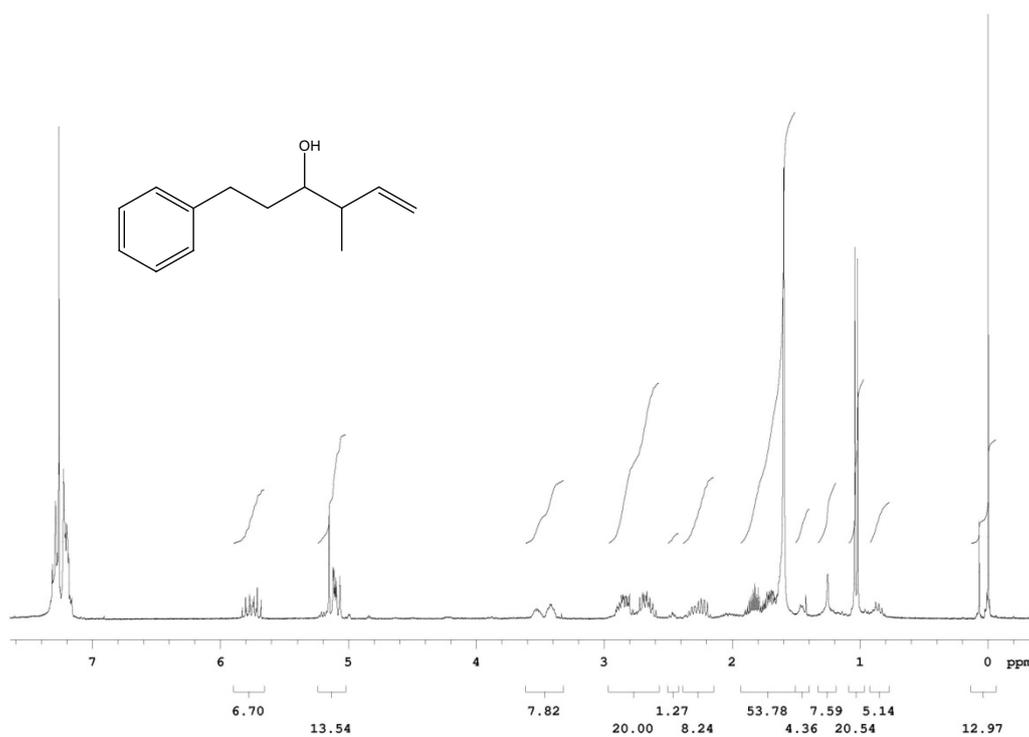


Figura 40 Espectro de RMN ¹H do composto 3-metildec-3-en-4-ol

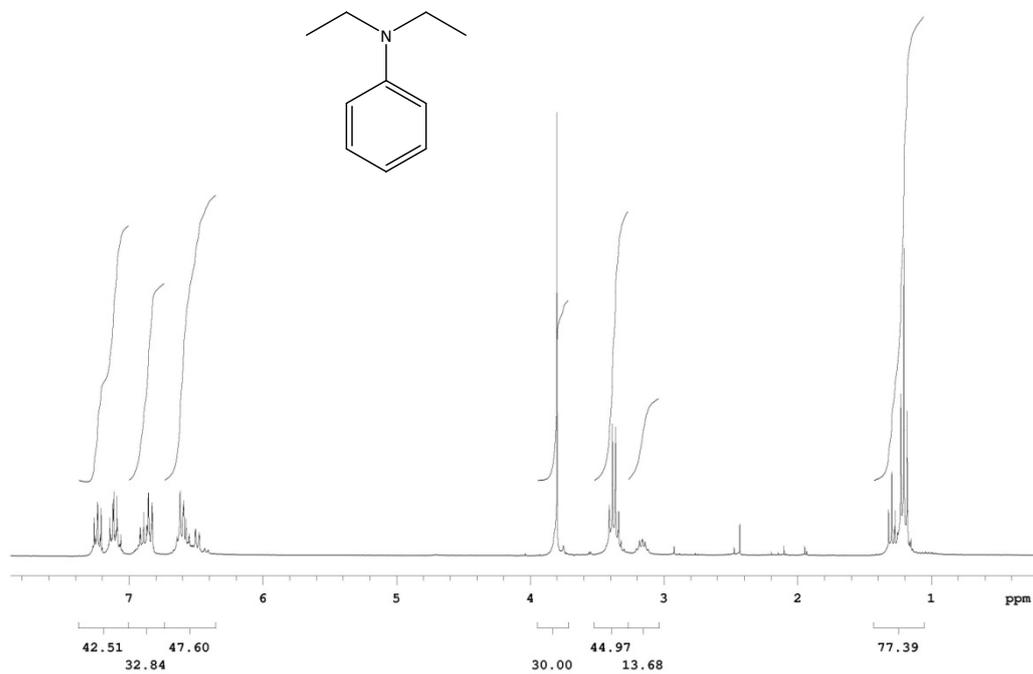


Figura 41 Espectro de RMN¹H da reação de formação do composto N,N-dietilbenzenamina (CCl₄/anisol)

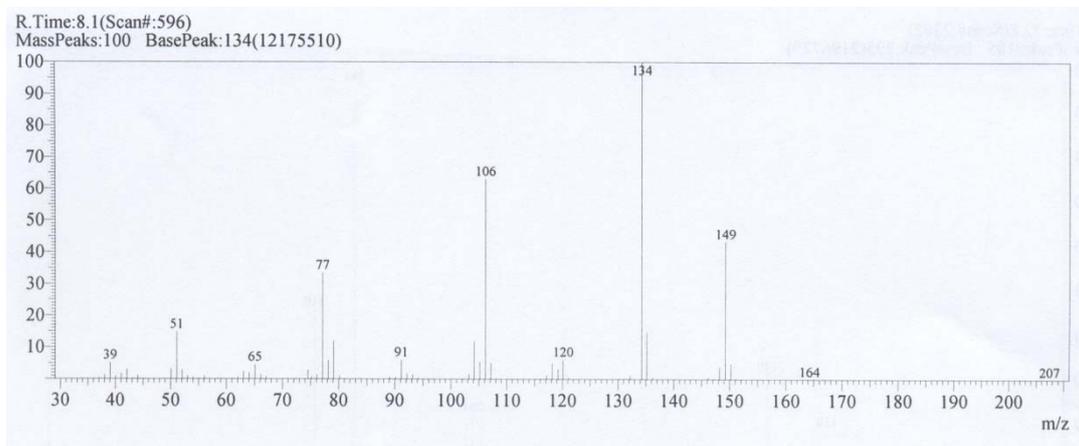


Figura 42 Espectro de Massa (GCMS) do composto N,N-dietilbenzenamina

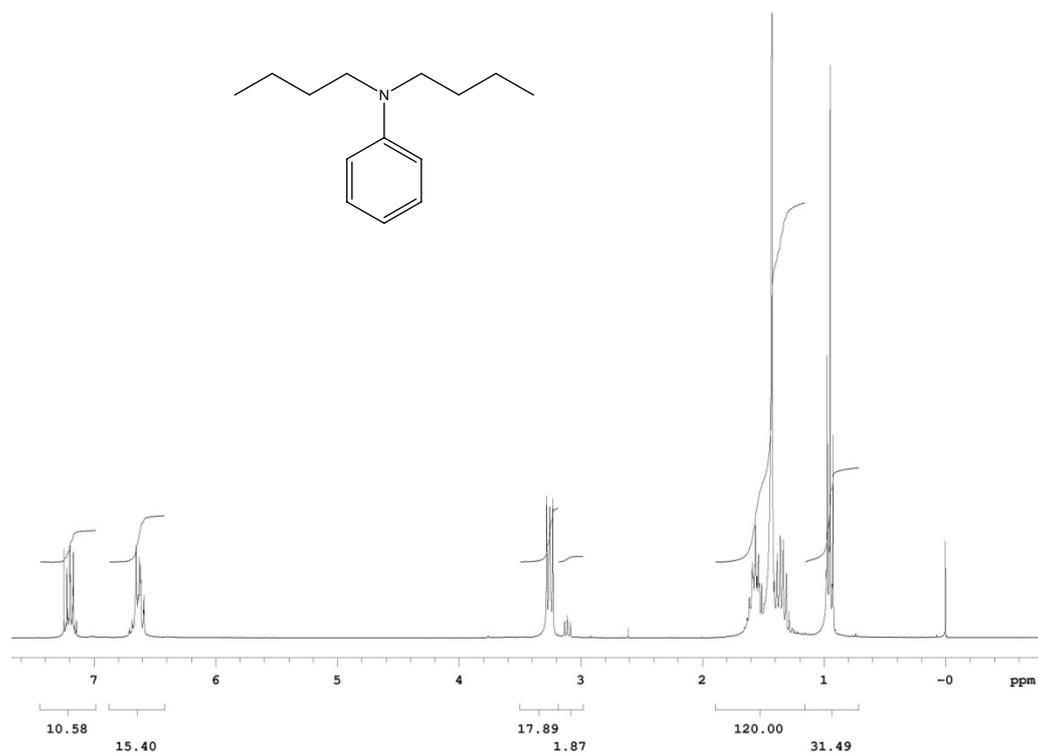


Figura 43 Espectro de RMN¹H da reação de formação do composto N,N-dibutilbenzenamina

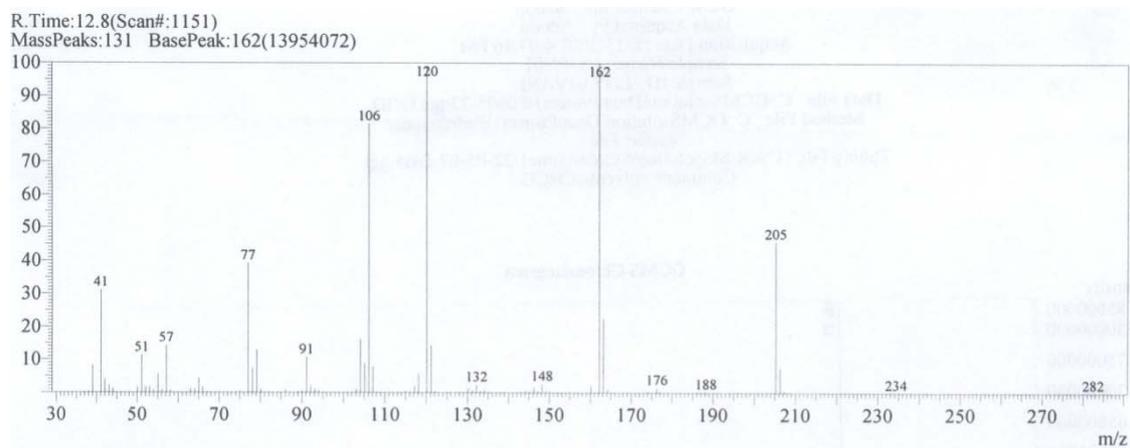


Figura 44 Espectro de Massa (GCMS) do composto N,N-dibutilbenzenamina

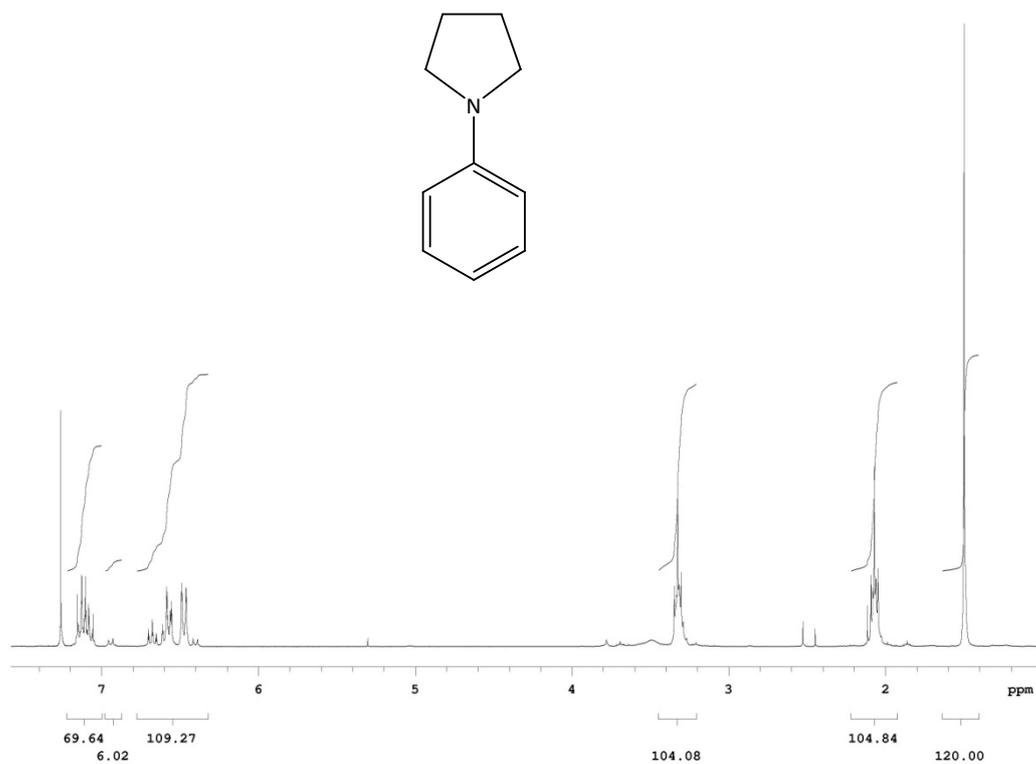


Figura 45 Espectro de RMN^1H da reação de formação do composto 1-fenilpirrolidina ($\text{CCl}_4/\text{C}_6\text{H}_{12}$)

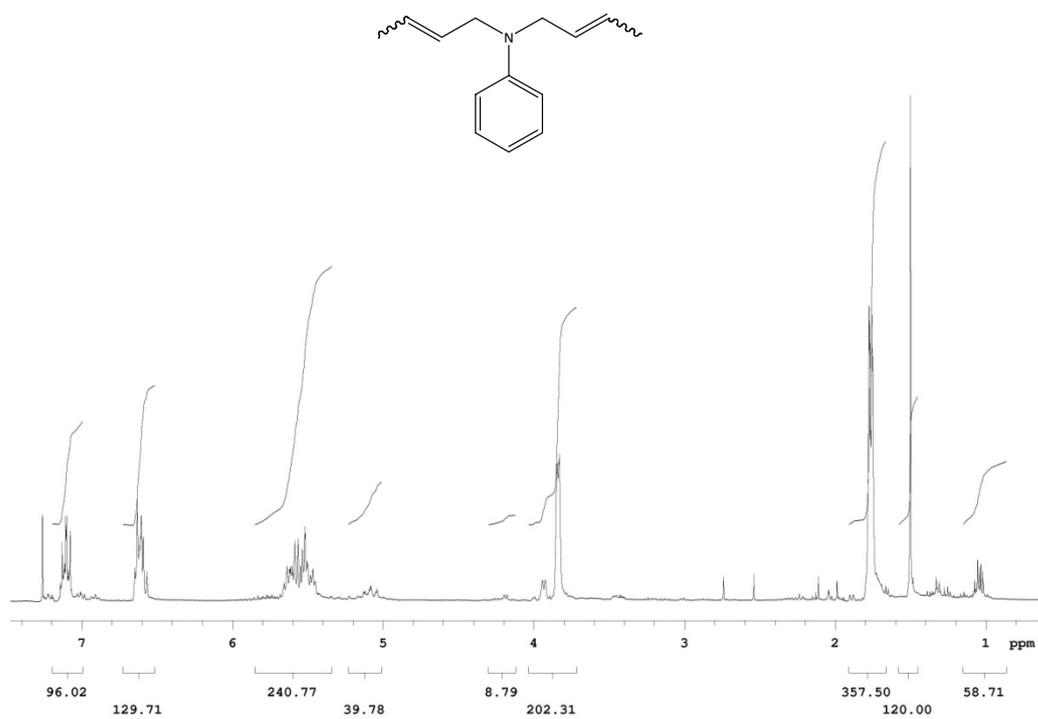


Figura 46 Espectro de RMN¹H da reação de formação do composto N,N-di(but-2-enil)benzenamina (CCl₄/C₆H₁₂)

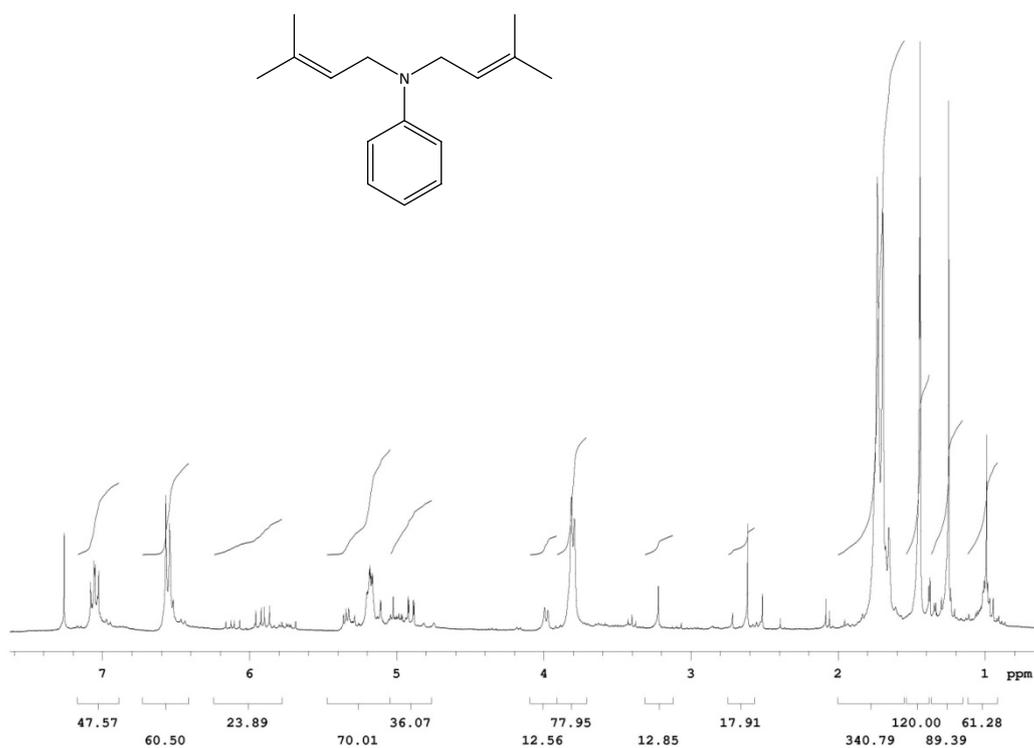


Figura 47 Espectro de RMN¹H da reação de formação do composto N,N-di(but-2-enil)benzenamina (CCl₄/C₆H₁₂)

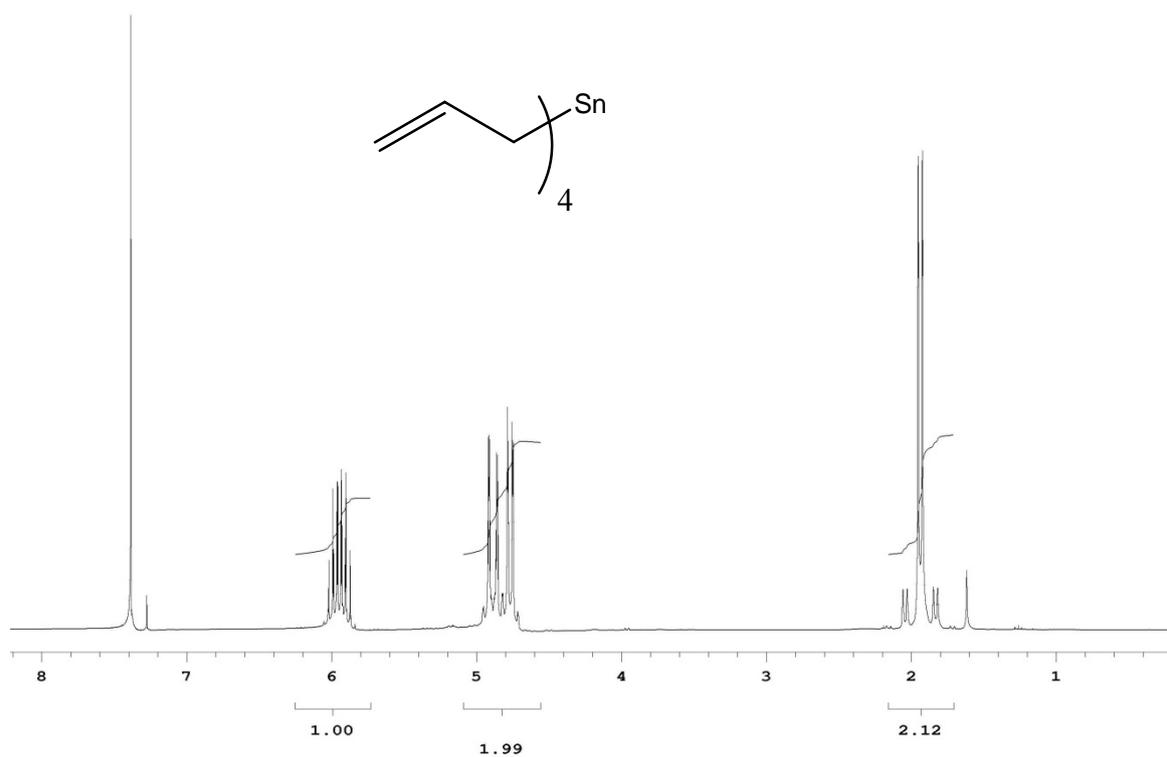


Figura 48 Espectro de RMN¹H do tetraalilestanho

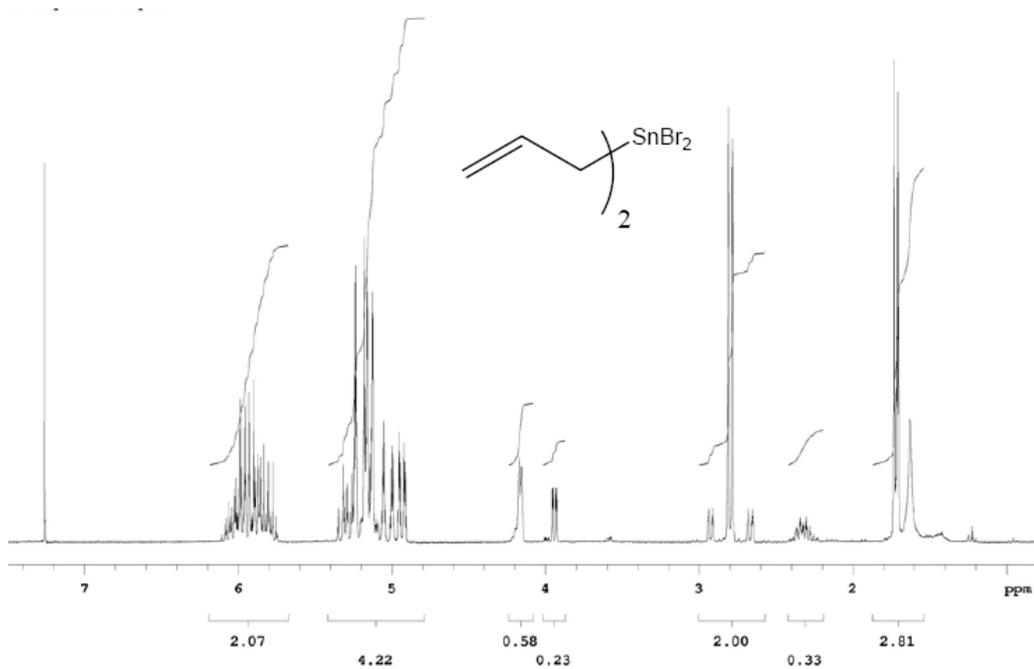


Figura 49 Espectro de RMN¹H do dibrometo de dialilestanho

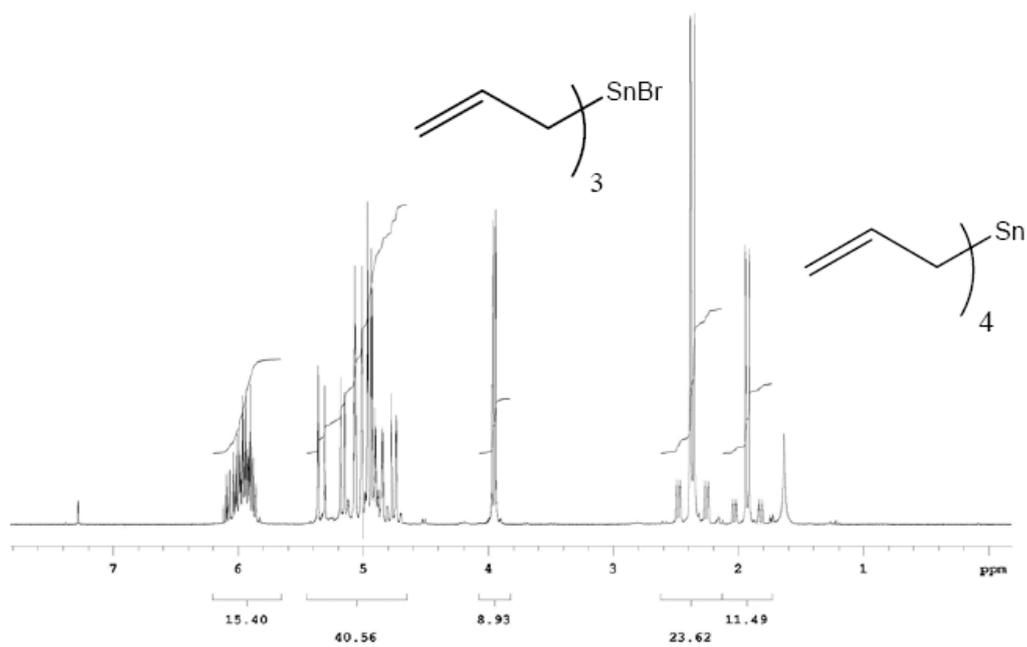


Figura 50 Espectro de RMN¹H do tetraalilestanho e brometo de trialilestanho

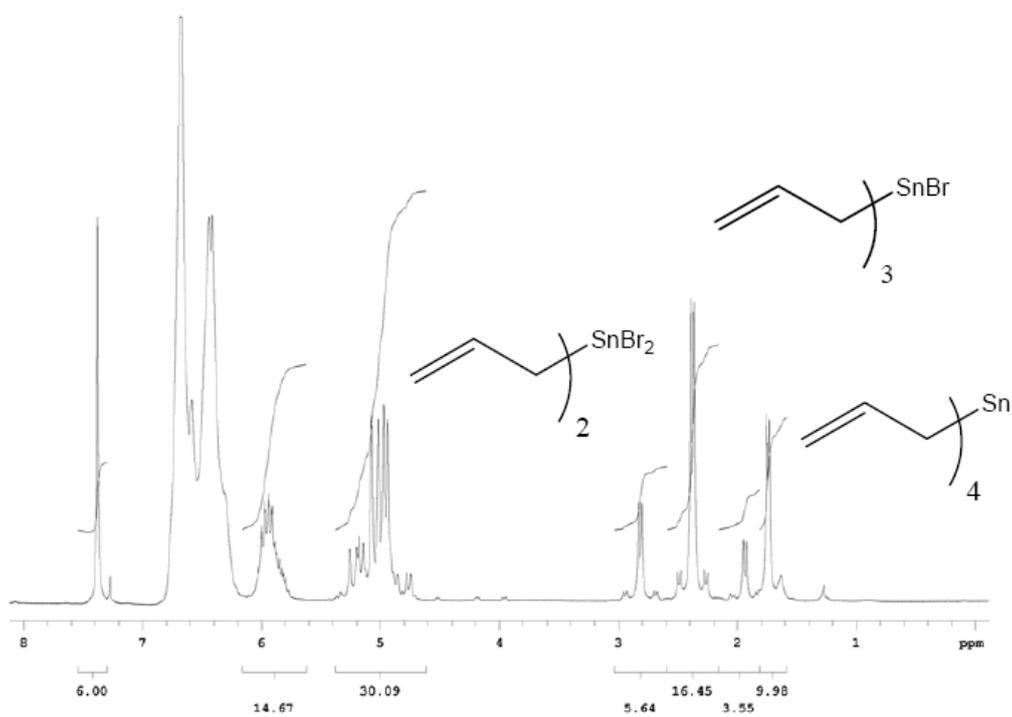


Figura 51 Espectro de RMN¹H do tetraalilestanho, dibrometo de dialilestanho e brometo de trialilestanho

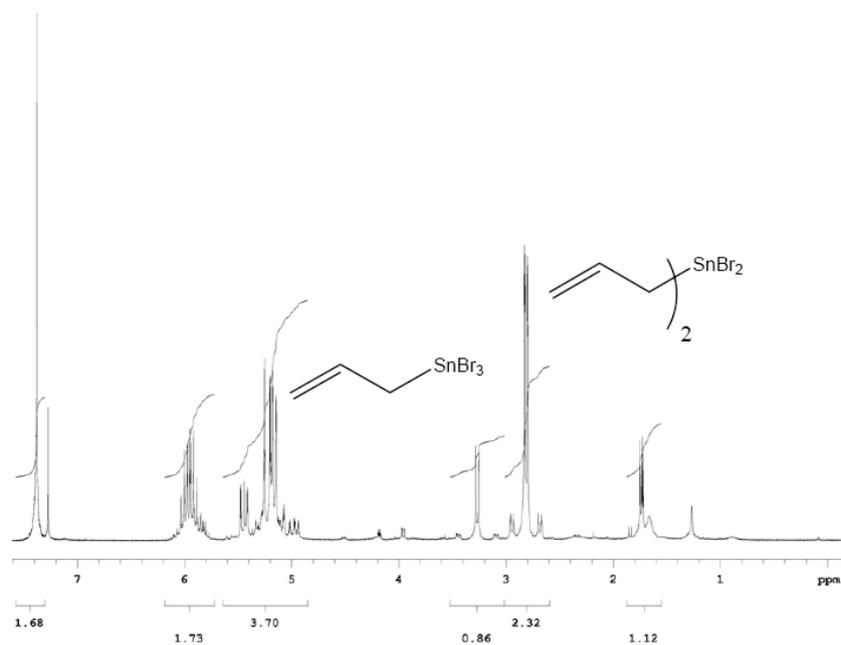


Figura 52 Espectro de RMN¹H do dibrometo de dialilestanho e tribrometo de alilestanho

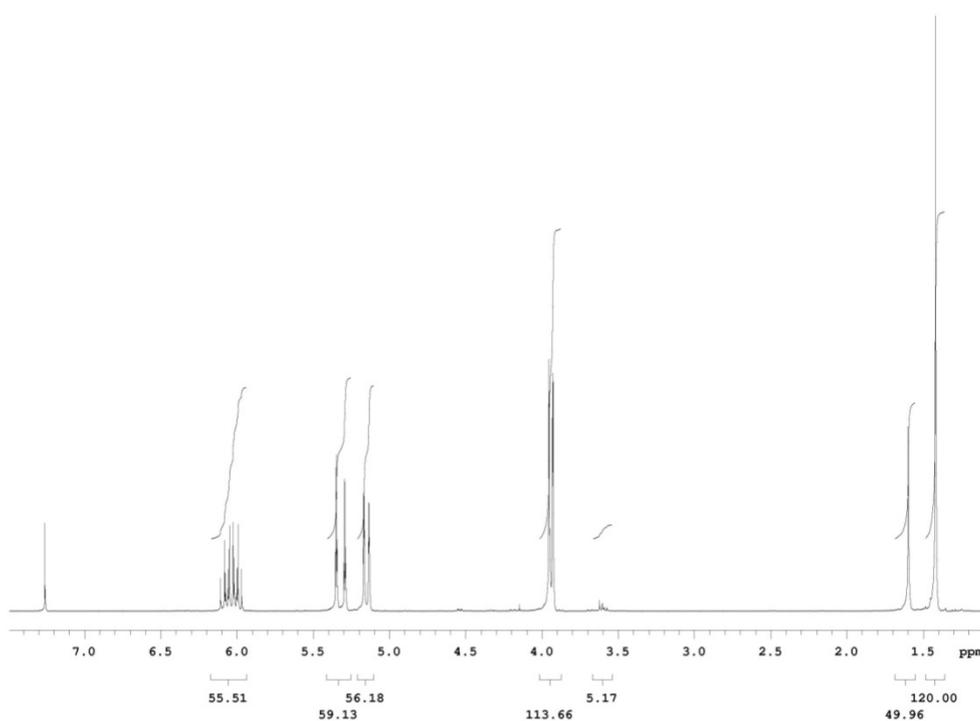


Figura 53 Espectro de RMN¹H da reação de brometo de alila, estanho metálico em água por 15 minutos

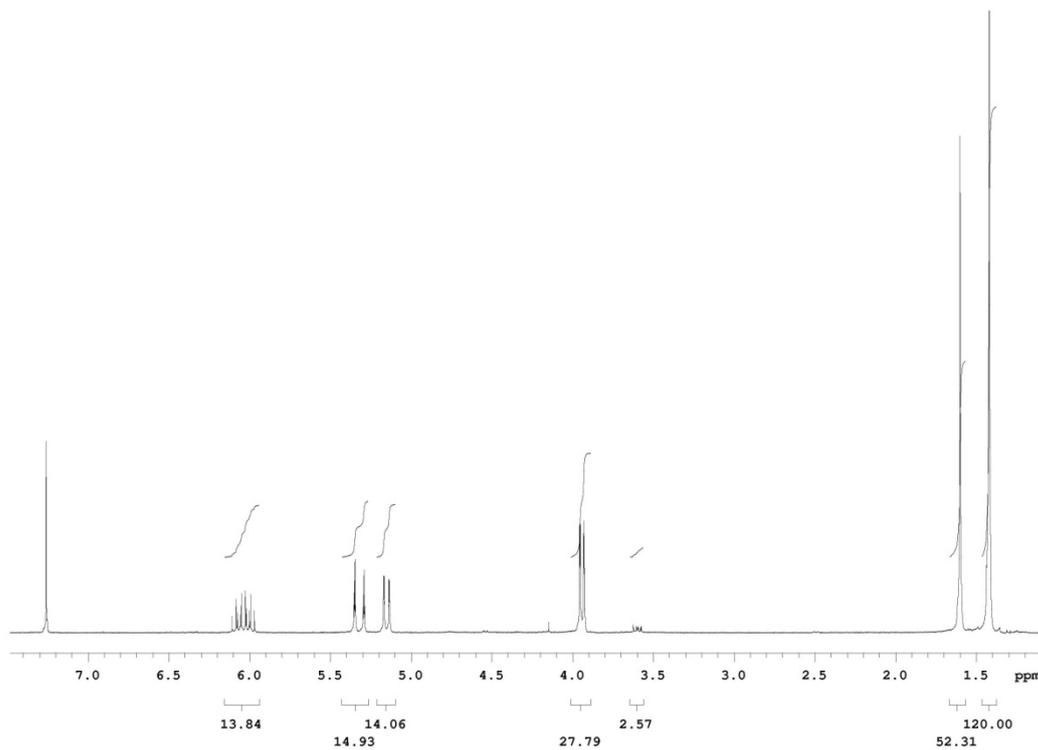


Figura 54 Espectro de RMN¹H da reação de brometo de alila, estanho metálico em água por 30 minutos

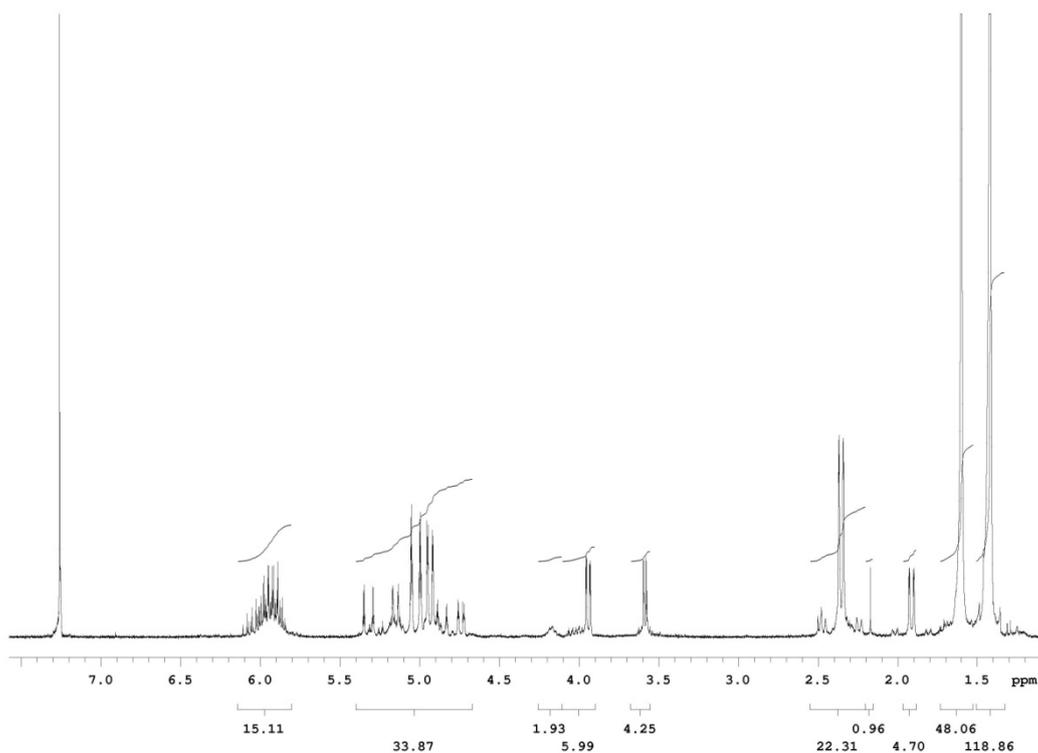


Figura 55 Espectro de RMN¹H da reação de brometo de alila, estanho metálico em água por 1 hora

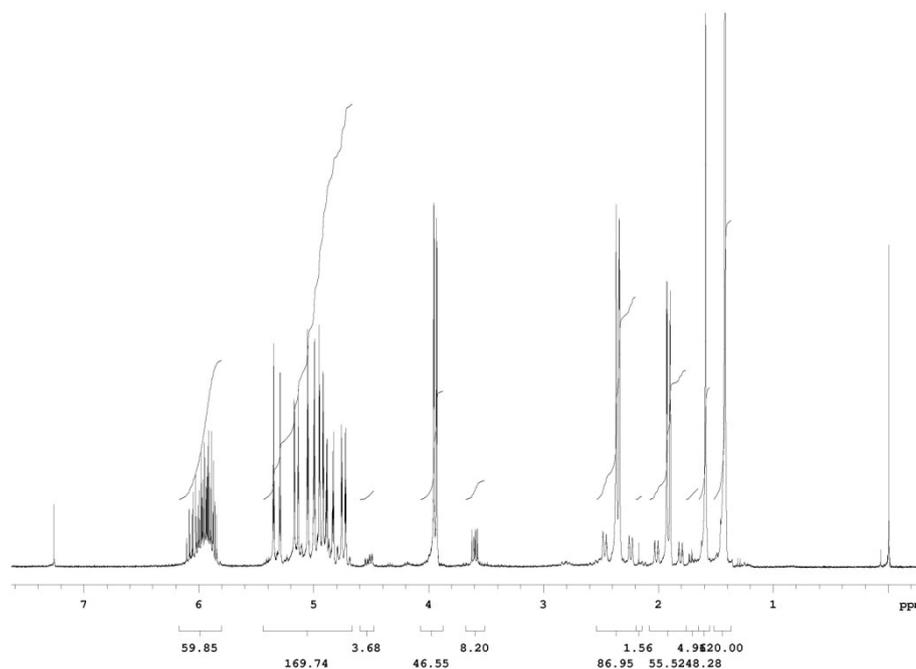


Figura 56 Espectro de RMN¹H da reação de brometo de alila, estanho metálico solução de HNO₃ 0,5M por 5 minutos

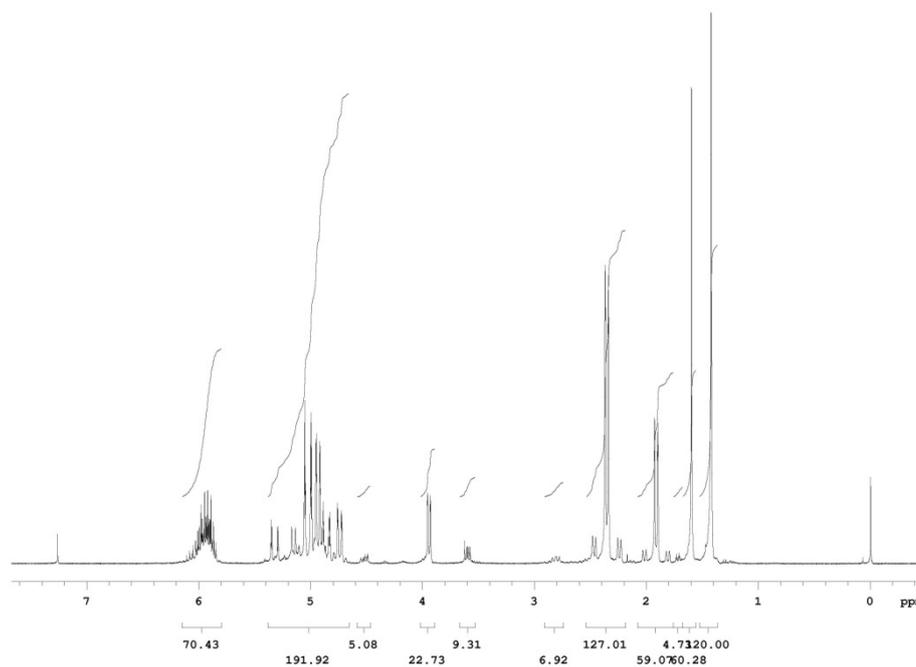


Figura 57 Espectro de RMN¹H da reação de brometo de alila, estanho metálico solução de HNO₃ 0,5M por 15 minutos

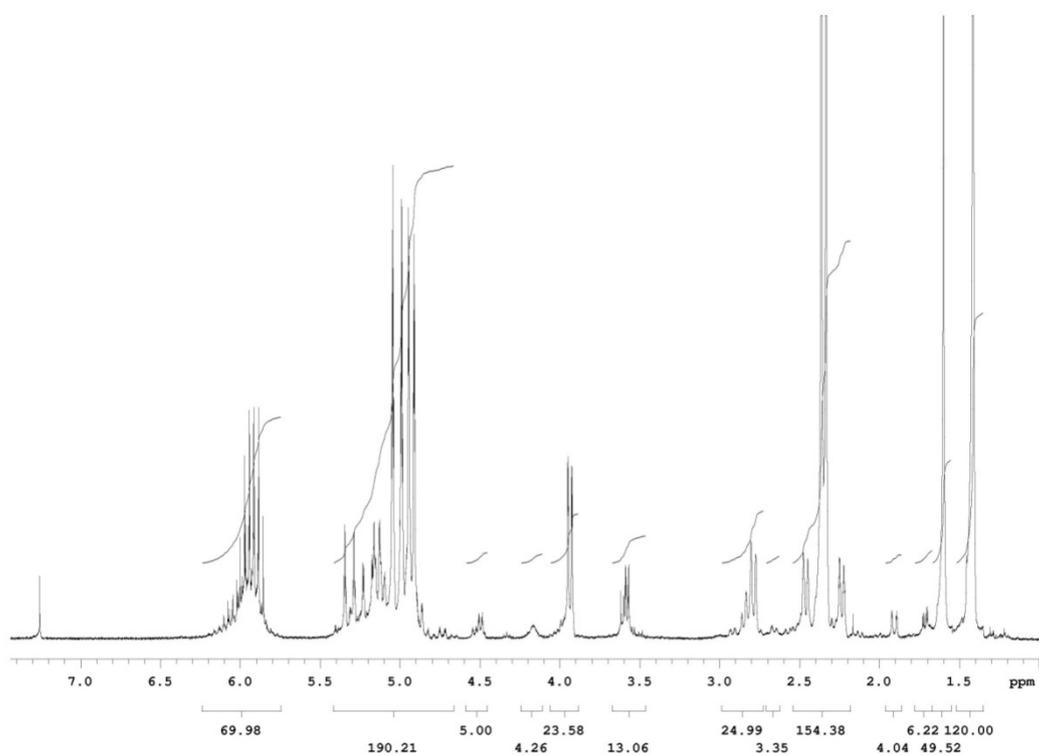


Figura 58 Espectro de RMN¹H da reação de brometo de alila, estanho metálico solução de HNO₃ 0,5M por 30 minutos

CAPÍTULO 5

– REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS –

Referências Bibliográficas

-
- ¹ Li, C.J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095 – 3165.
- ² (a) Kagan, H. B. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351 – 10372; (b) Podlech, J., Maier, T. C. *Synthesis-Stuttgart* **2003**, *5*, 633 – 655; (c) Sinha, P., Roy, S. *Chem. Commun.* **2001**, *18*, 1798 – 1799; (d) Majumdar, K. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2079 – 2082.
- ³ (a) Urabe, H., Shikanai, D., Arayama, K., Sato, T., Tanaka, R. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 556 – 557; (b) Takuma, Y., Imaki, N. *J. Mol. Cat.* **1993**, *79*, 1 – 3.
- ⁴ (a) Kolbe, H. *Ann. Chimm.* **1949**, *69*, 279. (b) Utley, J. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 157 – 167.
- ⁵ (a) Pachon, L. D., Elsevier, C. J., Rothenberg, G. *Advanced Synthesis and Catalysis* **2006**, *348*, 12 – 13; (b) Mestres, R. *Green Chemistry.* **2004**, *6*, 583 – 603.
- ⁶ Li, C-J. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2023 – 2035.
- ⁷ (a) Frankland, E. *Ann.* **1849**, *71*, 171; (b) Frankland, E. *J. Chem. Soc.* **1849**, *2*, 263.
- ⁸ (a) Freund, A. *Ann.* **1861**, *118*, 1; (b) Frankland, E. *Ann.* **1863**, *126*, 109.
- ⁹ Frankland, E., Duppa, B. F. *Ann.* **1865**, *121*, 105.
- ¹⁰ (a) Pébal, L. *Ann.* **1861**, *118*, 22; (b) Pébal, L. *Ann.* **1862**, *121*, 105.
- ¹¹ Rieth, R. Bielstein, F. *Ann.* **1862**, *123*, 241.
- ¹² Reformatsky, A. *Ber.* **1887**, *20*, 1210.
- ¹³ Grignard, V. “*The use of organomagnesium compounds in preparative organic chemistry*”. Nobel Lecture, December, **1912**.
- ¹⁴ Barbier, P. *Compt. Rend.* **1899**, *122*, 110.
- ¹⁵ Grignard, V. *Compt. Rend.* **1900**, *130*, 1322.
- ¹⁶ (a) Molle, G. Bauer, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3481; (b) Shih, N-Y, Mangiaracina, P., Green, M. J., Ganguly, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5563. (c) Luche, J-L. In: Mason TJ (Ed) *Advances in Sonochemistry*, vol. 1, JAI Press, Greenwich, **1990**, p. 126.
- ¹⁷ (a) Hyrayama, L. C., Dunham, K. K., Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5173 – 5176; (b) Goeta, A., Salter, M. M., Shah, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3582 – 3599. (c) Keinicke, L., Fristrup, P., Norrby, P-O., Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15756 – 15761.
- ¹⁸ Blomberg, C. *The Barbier Reaction and Related One-Step Processes*.
- ¹⁹ Chan, T. H., Yang, Y., Li, C.J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4452 – 4455.
- ²⁰ Li, C.J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5643 – 5668.
- ²¹ (a) Hoffman, R. W. *Synthesis-Stuttgart.* **2006**, *21*, 3531 – 3541. (b) Yoshifuji, M. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 210 – 216. (c) Guibé, F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13509 – 13556.
- ²² Chan, T.H., Yang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3228 – 3229.
- ²³ Lubieneau, A., Auge, J. A., Queneau, Y. *Synthesis.* **1994**, 741 – 760.

- ²⁴ Chan, T. H., Li, C. J., Lee, M. C. Wei, Z. Y. *Can. J. Chem.* **1994**, 72, 1181 – 1192.
- ²⁵ Filgueiras, C. A. L. *Quim. Nova.* **1998**, 21, 2, 176 – 192.
- ²⁶ Killinger, T. A., Boughton, N. A., Runge, T. A., Wolinsky, J. J. *Organomet. Chem.* **1977**, 124, 131 – 134.
- ²⁷ Petrier, C., Luche, J. L. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 910 – 912.
- ²⁸ Petrier, C., Luche, J. L. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 322, 177 – 183. Petrier, C., Luche, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 1449 – 1452.
- ²⁹ Wilson, S. R., Guazzaroni, M. E. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 3087 – 3091.
- ³⁰ Chan, T. H., Li, C. J. *Organometallics.* **1990**, 9, 2649 – 2650.
- ³¹ Durant, A., Delplancke, J. L., Winand, R., Reisse, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4257 – 4260.
- ³² Marton, D., Stivanello, D., Tagliavini, G. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2731 – 2737.
- ³³ Nokami, J., Otera, J., Sudo, T., Okawara, R. *Organometallics.* **1983**, 2, 191-193.
- ³⁴ (a) Boaretto, A., Marton, D., Tagliavini, G., Gambaro, A. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 286, 9 – 16.; (b) Boaretto, A., Marton, D., Tagliavini, G. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 297, 149 - 153
- ³⁵ Hachiya, I., Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 6958 – 6960; Kobayashi, S., Wakabayashi, T., Oyamada, H. *Chem. Lett.* **1997**, 831 – 832.
- ³⁶ Wang, Z., Zha, Z., Zhou, C. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1683 – 1685.
- ³⁷ Yanagisawa, A., Morodome, M., Nakashima, H., Yamamoto, H. *Synlett.* **1997**, 1309
- ³⁸ Li, C. J., Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7017 – 7020.
- ³⁹ Kim, E., Gordon, D. M., Schmid, W., Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5500 – 5507.
- ⁴⁰ Marshall, J. A., Hinkle, K. W. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1920 – 1921.
- ⁴¹ Thandani, A. N., Batey, R. A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3827 – 3830; Thandani, A. N., Batey, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1 – 12.
- ⁴² Ishihara, K., Hanaki, N., Funahashi, M., Miyata, M., Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 1721 – 1730; Aoyama, N., Hamada, T., Manabe, K., Kobayashi, S. *Chem. Commun.* **2003**, 676 – 677.
- ⁴³ Wang, Z., Yuan, S., Li, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5097 – 5099; Tsuji, T., Usugi, S. J., Yorimitsu, H., Shinokubo, H., Matsubara, S., Oshima, K. *Chem. Lett.* **2002**, 2 – 3
- ⁴⁴ (a) Li, C. J., Zhang, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9102 – 9103 ; (b) Zhang, W. C., Li, C. J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3230 – 3236 ; (c) Fukuma, T., Lock, S., Miyoshi, N., Wada, M. *Chem. Lett.* **2002**, 376 – 377.
- ⁴⁵ Akiyama, T., Iwai, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 853 – 856.
- ⁴⁶ Kobayashi, S., Aoyama, N., Manabe, K. *Synlett.* **2002**, 483 – 485.
- ⁴⁷ Li, L. H., Chan, T. H. *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 1536 – 1540.
- ⁴⁸ (a) Li, C. J., Meng, Y., Yi, X. H., Ma, J., Chan, T. H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8632 – 8633; (b) Li, C. J., Meng, Y., Yi, X. H., Ma, J., Chan, T. H. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7498 – 7504.

- ⁴⁹ (a) Wada, M., Ohki, H. Akiba, K. Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 1738 – 174; (b) Wada, M., Fukuma, T., Mirioka, M., Takahashi, T., Miyoshii, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8045 – 8048; (c) Xu, X. L., Zha, Z. G., Miao, Q., Wang, Z. *Synlett.* **2004**, 1171 – 1174.
- ⁵⁰ Uneyama, K., Nanbu, H., Torii, S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2395 – 2396.
- ⁵¹ Masuyama, Y., Takahara, T. P., Kurusu, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3437 – 3440.
- ⁵² Sati, M., Sinou, D. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2025 – 2028.
- ⁵³ Masuyama, Y., Ito, A., Fukuzawa, M., Terada, K. Kurusu, Y. *Chem. Commun.* **1998**, 2025 – 2026.
- ⁵⁴ Chang, H.-M., Cheng, C.-H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3439 – 3442.
- ⁵⁵ Samoshin, V. V., Gremyachinskiy, D. E., Smith, L. L., Bliznets, I. V., Gross, P. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6329 – 6330.
- ⁵⁶ Tan, X.-H., Shen, B., Liu, L., Guo, Q.-X. *Tetraedron Lett.* **2002**, *43*, 9373 – 9376.
- ⁵⁷ Tan, X. -H., Hou, Y. -Q., Huang, C., Liu, L., Guo, Q. -X. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6129 – 6136.
- ⁵⁸ Tan, X. -H., Hou, Y. -Q., Huang, C., Liu, L., Guo, Q. -X. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5525 – 5528.
- ⁵⁹ Sinha, P., Roy, S. *Organometallics* **2004**, *23*, 67 – 71.
- ⁶⁰ Zha, Z., Hui, A., Zhou, Y., Miao, Q., Wang, Z., Zhang, H. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1903 – 1905.
- ⁶¹ Banerjee, M., Roy, S. *J. Mol. Cat. A.* **2006**, *246*, 231 – 236.
- ⁶² Roy, U., Roy, S. *Tetrahedron.* **2006**, *62*, 678 – 683.
- ⁶³ Baba, A., Yasuda, M., Fujibayashi, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6401 – 6404.
- ⁶⁴ Cokley, T. M., Marshall, R. L. McCluskey, A., Young, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1905 – 1908.
- ⁶⁵ Krishnaveni, N. S., Surendra, K., Kumar, V. P., Srinivas, B., Reddy, C. S., Rao, K. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4299 – 4301.
- ⁶⁶ Prieto, O., Woodward, S. *J. Organ. Chem.* **2006**, *691*, 1515 – 1519.
- ⁶⁷ Uneyama, K., Kamaki, N., Moriya, A., Torii, S. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5396 – 5399.
- ⁶⁸ Uneyama, K., Matsuda, H., Torii, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 6017 - 6020
- ⁶⁹ Petrier, C., Einhorn, J., Luche, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1449 - 1452
- ⁷⁰ Whitesides, G. M., Schimid, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6674 – 6675.
- ⁷¹ Rubsam, F., Seck, S., Giannis, A. *Tetrahedron.* **1997**, *53*, 2823 – 2834.
- ⁷² Zha, Z., Qiao, S., Jiang, J., Wang, Y., Miao, Q., Wang, Z. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2521 – 2527.
- ⁷³ Tan, K. T., Chng, S. S., Cheng, H. S., Loh, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2958 – 2963
- ⁷⁴ Li, C. J., Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5009 – 5012.
- ⁷⁵ Bieber, L. W., Storch, E. C., Malvestiti, I., Silva, M. F. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9393 – 9396.
- ⁷⁶ Guimarães, R. L. Dissertação de mestrado: *Estudo da Reação de Barbier de Benzaldeídos Hidroxilados e Metoxilados com Haletos Alílicos mediada por Zinco em Meio Aquoso.* Recife, PE. **2001**.
- ⁷⁷ Yanagisawa, A., Inoue, H., Morodome, M., Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10356 – 10357.

- ⁷⁸ Isaac, M. B., Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8957 – 8960.
- ⁷⁹ Denmark, S. E., Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763 – 2793
- ⁸⁰ Ito, A. Kishida, M., Kurusu, Y., Masuyama, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 494 – 498.
- ⁸¹ (a) Paquette, L. A., Mitzel, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6863 – 6866; (b) Paquette, L. A., Mitzel, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1931 – 1937; (c) Paquette, L. A., Mitzel, T. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8799 – 8804; (d) Paquette, L. A., Mitzel, T. M., Isaac, M. B., Crasto, C. F., Schomer, W. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4293 – 4301; (e) Paquette, L. A., Lobben, P. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6990 – 6998.
- ⁸² Yamamoto, Y., Yatagai, H., Naruta, Y., Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7107 – 7109.
- ⁸³ Takahara, J. P., Masuyama, Y., Kurusu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2577 – 2586.
- ⁸⁴ Imai, T., Nishida, S. *Synthesis.* **1993**, 395 – 399.
- ⁸⁵ Wilson, S. R., Guazzaroni, M. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3087 – 3091.
- ⁸⁶ Moyano, A., Pericàs, M. A., Riera, A., Luche, J.J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7619 – 7622.
- ⁸⁷ Grieco, P. A., Bahsas, A. *J. Org. Chem.* **1988**, *52*, 1378 – 1380.
- ⁸⁸ (a) Gajewski, J. J., Bocian, W., Brichford, N. L., Henderson, J. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4236 – 4240 ; (b) Gajewski, J. J., Chan, T. H. *Can. J. Anal. Sci. Spectrosc.* **2003**, *48*, 1 – 6.
- ⁸⁹ De Fátima, A., Robello, L. G., Pilli, R. A. *Quim. Nova.* **2006**, *29*, 1009 – 10026.
- ⁹⁰ Yamamoto, Y., Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2207 – 2293.
- ⁹¹ Li, G. I., Zhao, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4272 – 4278.
- ⁹² (a) Loh, T. P., Xu, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2431 – 2434; (b) Loh, T. P., Xu, J., Hu, Q. Y., Vittal, J. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1565 – 1569.
- ⁹³ Chan, T. H., Li, C. J. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2726 – 2729.
- ⁹⁴ Meilert, K., Brimble, M. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3497 – 3500.
- ⁹⁵ Gurjar, M. K., Karumudi, B., Ramana, C. V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9658 – 9661.
- ⁹⁶ Yadav, J. S., Srinivas, D., Reddy, G. S., Bindu, K. H. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8745 – 8748.
- ⁹⁷ Paquete, L. A., Bennet, G. D., Chhatriwalla, A., Isaac, M. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3370 – 3374.
- ⁹⁸ Chan, T. H., Lu, W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8605 – 8608.
- ⁹⁹ Bieber, L. W., Malvestiti, I., Storch, E. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9061 – 9064.
- ¹⁰⁰ Bieber, L. W., Silva, M. F., Costa, R. C., Silva, L. O. S. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3655 – 3658.
- ¹⁰¹ Elschenbroich, C. Salzer, A. *Organometallics: A Concise Introduction*. Second Edition. Weinheim; New York; Basel; Cambridge: VCH, 1992.
- ¹⁰² Matsukawa, S., Fanbashi, Y., Imamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1007 – 1010.
- ¹⁰³ Araki, S., Ito, H., Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1831 – 1833.
- ¹⁰⁴ Li, C. J., Meng, Y., Yi, X. H., Ma, J., Chan, T. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7498 – 7504.
- ¹⁰⁵ Yamamoto, Y., Asao, N. *Chem. Rev.* **1993**, 2295 – 2316.
- ¹⁰⁶ Thomas, E. J., Stanway, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3417 – 3420.

-
- ¹⁰⁷ Gambaro, A., Boaretto, A., Marton, D., Tagliavini, G. *J. Organomet. Chem.* **1984**, 260, 255 – 262.
- ¹⁰⁸ Gambaro, A., Marton, D., Tagliavini, G. *J. Organomet. Chem.* **1981**, 210, 57 – 62.
- ¹⁰⁹ Naruta, Y., Nishigaichi, Y., Maruyama, K. *Tetrahedron.* **1989**, 45, 1067 – 1078.
- ¹¹⁰ Thoonen, S. H. L., Deelman, B-J., van Koten, G. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 2145 – 2157.
- ¹¹¹ Lima, D. J. P. Dissertação de mestrado: *Estudo da Regiosseletividade da Reação de Barbier de Aldeídos com Haletos Alílicos Substituídos Mediada por Estanho*. Recife, PE. **2005**.
- ¹¹² Petrosyan, V. S. *Prog. NMR Spectroscopy.* **1977**, 11, 115 – 148.
- ¹¹³ Crosby, S. R., Harding, J. R., King, C. D., Parker, G. D., Willis, C. L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 577 – 580.
- ¹¹⁴ Jasti, R., Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13640 – 13648.
- ¹¹⁵ Bieber, L. W., da Costa, R. C., da Silva, M. F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4827 – 4830