



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

SILVIA REGINA COSTA PONTES DE ANDRADE

**ESTUDO DA REAÇÃO DE ALILAÇÃO ASSIMÉTRICA DE ALDEÍDOS  
UTILIZANDO CATÁLISE POR TRANSFERÊNCIA DE FASE**

Recife  
2019

SILVIA REGINA COSTA PONTES DE ANDRADE

**ESTUDO DA REAÇÃO DE ALILAÇÃO ASSIMÉTRICA DE ALDEÍDOS  
UTILIZANDO CATÁLISE POR TRANSFERÊNCIA DE FASE**

Dissertação de Mestrado  
apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Química da Universidade  
Federal de Pernambuco, como requisito  
para a obtenção do título de Mestre em  
Química.

**Área de concentração:** Química  
Orgânica.

**Orientador:** Profº. Dr. Paulo Henrique Menezes.

Recife

2019

Catálogo na fonte  
Bibliotecária Mariana de Souza Alves CRB4-2105

A553e    Andrade, Silvia Regina Costa Pontes de  
            Estudo da reação de alilação assimétrica de aldeídos utilizando  
            catálise por transferência de fase/ Silvia Regina Costa Pontes De  
            Andrade. – 2019.  
            87 f.: il., fig., tab.

            Orientador: Paulo Henrique Menezes.  
            Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de  
            Pernambuco. CCEN. Química. Recife, 2019.  
            Inclui referências.

            1. Química Orgânica. 2. Alilação assimétrica. 3.  
            Trifluoroboratos orgânicos. 4. Álcoois homoalílicos. I. Menezes,  
            Paulo Henrique (orientador). II. Título.

            547                    CDD (22. ed.)                    UFPE-FQ 2019-85

**SILVIA REGINA COSTA PONTES DE ANDRADE**

***ESTUDO DA REAÇÃO DE ALILAÇÃO ASSIMÉTRICA DE  
ALDEÍDOS UTILIZANDO CATÁLISE POR TRANSFERÊNCIA DE  
FASE***

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

Aprovada em: 05/08/2019

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Prof. Paulo Henrique Menezes (Orientador)**

Departamento de Química Fundamental  
Universidade Federal de Pernambuco

---

**Prof. Nucleiton José Rufino de Freitas**

Departamento de Química  
Universidade Federal Rural de Pernambuco

---

**Prof. Gilson Bezerra da Silva**

Instituto Federal de Pernambuco

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à minha família por estar sempre ao meu lado dando-me todo o apoio e amor incondicionais.

Ao meu orientador, Professor Paulo, pela oportunidade, confiança, amizade e acima de tudo, pelos ensinamentos ao longo desta etapa, também por todas as orientações, que com certeza contribuíram significativamente para o meu crescimento profissional.

À Professora Roberta, pelos conselhos, orientações e boas horas de conversa das quais sempre pude extrair muito aprendizado.

Aos meus colegas do LOA que sempre propiciaram um ambiente de trabalho amigável, produtivo e com compartilhamento mútuo de aprendizagens.

Aos funcionários da central analítica, em especial, a Eliete, Natália e Pablo, que me ajudaram bastante com as análises.

À Patrícia, secretária da pós-graduação, por sua solicitude e por sempre estar disposta a ajudar.

Gratidão a todos.

## RESUMO

A alilação de compostos carbonílicos é uma reação importante em Química Orgânica sendo muito utilizada na síntese de produtos naturais e também na indústria farmacêutica. Nesse contexto, os reagentes de boro alílicos destacam-se devido a sua elevada reatividade e estabilidade, além de uma maior tolerância à presença de grupos funcionais e não serem tóxicos. Este trabalho teve como objetivo geral desenvolver uma metodologia de alilação de aldeídos de maneira enantiosseletiva utilizando como catalisadores sais de amônio quirais. Para isso, o aliltrifluoroborato de potássio foi sintetizado a partir éster borônico correspondente em bom rendimento. A posterior utilização desse reagente em reações de alilação assimétricas foi realizada a partir da utilização do 2-naftaldeído empregando sais de amônio quaternários quirais como catalisadores de transferência de fase. O diclorometano, diclorometano:água e tolueno foram utilizados como solvente para a reação e, em todos os casos, o produto desejado foi obtido em bons rendimentos. A determinação do excesso enantiomérico do álcool homoalílico obtido através de cromatografia gasosa não se mostrou eficiente uma vez que não houve separação dos enantiômeros mesmo quando o álcool homoalílico obtido foi convertido ao acetato ou éter de silício correspondente. Quando o produto foi submetido a análise de HPLC, empregando-se uma coluna quiral CHIRACEL® OD-H observou-se somente a obtenção de misturas racêmicas em todos os casos estudados. Todos os compostos obtidos foram caracterizados através de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e  $^{11}\text{B}$  e  $^{19}\text{F}$  quando apropriado.

**Palavras-chave:** Alilação assimétrica. Trifluoroboratos orgânicos. Álcoois homoalílicos.

## ABSTRACT

The allylation of carbonyl compounds is an important reaction in Organic Chemistry and is widely used in the synthesis of natural products and in the pharmaceutical industry. In this context, allylic boron reagents stand out due to their high reactivity and stability, as well as their greater tolerance to the presence of functional groups and low toxicity. This work aimed to develop an enantioselective methodology for the allylation of aldehydes using chiral ammonium salts as catalysts. For this, potassium allyltrifluoroborate was synthesized from the corresponding boronic ester in good yield. The subsequent use of this reagent in asymmetric allylation reactions was performed using 2-naphthaldehyde as a model compound and chiral quaternary ammonium salts as phase transfer catalysts. Dichloromethane, dichloromethane: water and toluene were used as the solvent for the reaction and in all cases the desired product was obtained in good yields. The determination of the enantiomeric excess of the obtained homoallylic alcohol by gas chromatography was not efficient since there was no separation of the enantiomers even when the obtained product was converted into the corresponding acetate or silyl ether. When the product was subjected to HPLC analysis, using a chiral column CHIRACEL® OD-H, only racemic mixtures were observed in all cases studied. All compounds obtained were characterized by  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{11}\text{B}$  and  $^{19}\text{F}$  NMR when appropriate.

**Keywords:** Asymmetric allylation. Potassium organotrifluoroborates. Homoallylic alcohols.

## LISTAS DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Compostos de boro.....	16
<b>Figura 2</b> – Nucleofilicidade de reagentes de boro.....	17
<b>Figura 3</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>2</b> .....	50
<b>Figura 4</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>2</b> .....	51
<b>Figura 5</b> – Espectro de RMN de $^{11}\text{B}$ (128 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>2</b> .....	52
<b>Figura 6</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto <b>1</b> .....	53
<b>Figura 7</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto <b>1</b> .....	54
<b>Figura 8</b> – Espectro de RMN de $^{11}\text{B}$ (128 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto <b>1</b> .....	55
<b>Figura 9</b> – Espectro de RMN de $^{19}\text{F}$ (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto <b>1</b> .....	56
<b>Figura 10</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{D}_2\text{O}$ ) do composto <b>4</b> .....	57
<b>Figura 11</b> – Sal de amônio quaternário quiral <b>5</b> adquirido comercialmente.....	58
<b>Figura 12</b> – Espectro de RMN $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>7</b> .....	59
<b>Figura 13</b> – Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>7</b> .....	60
<b>Figura 14</b> – Espectro de RMN de $^{11}\text{B}$ (128 MHz, $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) da mistura entre os compostos <b>1</b> e <b>5</b> em diclorometano.....	62
<b>Figura 15</b> – Cromatograma obtido para o composto <b>7</b> (partes).....	66
<b>Figura 16</b> – Cromatograma obtido para o composto <b>8</b> (partes).....	67
<b>Figura 17</b> – Cromatograma obtido para o composto <b>9</b> (partes).....	68
<b>Figura 18</b> – Análise de HPLC da reação descrita na Tabela 2, entrada 1.....	69
<b>Figura 19</b> – Análise de HPLC da reação descrita na Tabela 3, entrada 1.....	69
<b>Figura 20</b> – Análise de HPLC da reação descrita na Tabela 3, entrada 2.....	70



## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1</b> – Reação Suzuki-Miyaura entre um ácido borônico e um haleto.....	15
<b>Esquema 2</b> – Síntese de organotrifluoroboratos de potássio utilizando $\text{KHF}_2$ e um ácido borônico.....	18
<b>Esquema 3</b> – Síntese de organotrifluoroboratos de potássio utilizando $\text{KF}$ e um ácido borônico.....	19
<b>Esquema 4</b> – Síntese de organotrifluoroboratos de potássio utilizando tetrahidróxidiboro.....	19
<b>Esquema 5</b> – Utilização do bis(pinacolato)diboro para a síntese de organotrifluoroboratos de potássio.....	20
<b>Esquema 6</b> – Reação de síntese de álcoois homoalílicos e conversão a seus derivados aldólicos.....	20
<b>Esquema 7</b> – Mecanismo de transferência do grupamento alila à reagentes carbonílicos de reagentes do tipo I.....	21
<b>Esquema 8</b> – Mecanismo de transferência do grupamento alila à reagentes carbonílicos de reagentes do tipo II.....	21
<b>Esquema 9</b> – Reagentes organometálicos alílicos formados <i>in situ</i> a partir de haletos alílicos e metais.....	22
<b>Esquema 10</b> – Síntese de composto alílico quiral obtido a partir de um derivado da Cânfora.....	23
<b>Esquema 11</b> – Reação de alilação assimétrica de aldeídos utilizando derivados do ácido tartárico.....	24
<b>Esquema 12</b> – Utilização do 1,2-difenil-1,2-diamino-etano como auxiliar quiral em reações de alilação.....	24
<b>Esquema 13</b> – Reação de alilação assimétrica a partir da reação de hidroboração do $\alpha$ -pineno.....	25
<b>Esquema 14</b> – Reação de alilação de aldeídos utilizando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ seguido pela reação com um éster borônico alênico.....	26
<b>Esquema 15</b> – Reação de alilação catalisada por porfirinas.....	26
<b>Esquema 16</b> – Reação de Barbier mediada por praseodímio.....	27
<b>Esquema 17</b> – Reação de alilação de iminas utilizando <i>t</i> -butóxido de potássio.....	27
<b>Esquema 18</b> – Reação de alilação de aldeídos utilizando bismuto ativado.....	27
<b>Esquema 19</b> – Versão fotocalítica da reação de Barbier.....	28
<b>Esquema 20</b> – Reação de alilação utilizando cloreto de lítio e cloreto de gálio.....	28

<b>Esquema 21</b> – Reação de alilação a partir da reação de borilação de acetatos alílicos.....	28
<b>Esquema 22</b> – Reação de alilação de aldeídos utilizando compostos de boro crotilícos substituídos.....	29
<b>Esquema 23</b> – Reação do tipo Barbier promovida por Manganês utilizando $\text{CpTiCl}_2$ .....	29
<b>Esquema 24</b> – Reação de formilação utilizando zinco alílicos e o S-feniltioformato..	30
<b>Esquema 25</b> – Alilação de aldeídos $\alpha,\beta$ -insaturados utilizando reagentes de boro alílicos.....	30
<b>Esquema 26</b> – Reação de alilação utilizando tetraalilestanho em meio aquoso.....	30
<b>Esquema 27</b> – Reação de alilação catalisada por Ferro metálico e cloreto de bismuto (III) como co-catalisador.....	31
<b>Esquema 28</b> – Reação de alilação utilizando um catalisador de níquel e zinco metálico.....	31
<b>Esquema 29</b> – Reação de alilação utilizando um derivado do ácido fosfórico como catalisador.....	32
<b>Esquema 30</b> – Síntese de aminas homoalílicas utilizando reagentes de boro alílicos.....	33
<b>Esquema 31</b> – Reação de alilação catalisada por cromo-sulfonamida/oxazolina.....	33
<b>Esquema 32</b> – Reação assimétrica de alilboração utilizando ( <i>R</i> )-TRIP-PA.....	34
<b>Esquema 33</b> – Reação de alilação de compostos carbonílicos utilizando paládio.....	34
<b>Esquema 34</b> – Reação de alilação e crotilação assimétrica de aldeídos utilizando ligantes bis-oxazolínicos.....	35
<b>Esquema 35</b> – Reação de alilação de compostos cíclicos catalisada por bismuto e um ácido fosfórico quiral.....	35
<b>Esquema 36</b> – Reação de alilação estereosseletiva mediada por tetracloreto de estanho.....	36
<b>Esquema 37</b> – Reação de alilação assimétrica de aldeídos utilizando um complexo de cromo quiral.....	36
<b>Esquema 38</b> – Reação de alilação assimétrica de aldeídos utilizando cloreto de alilsilano e uma bis-formamida quiral.....	36
<b>Esquema 39</b> – Reação de alilação de aldeídos utilizando ligantes contendo um grupo sulfinila.....	37
<b>Esquema 40</b> – Reação de alilação utilizando derivados quirais de enxofre e reagentes de alilzinco.....	37

<b>Esquema 41</b> – Reação de alilação utilizando reagentes de estanho formados <i>in situ</i> em meio aquoso.....	39
<b>Esquema 42</b> – Reação de alilação de aldeídos promovida por um sal quaternário de amônio utilizando o alitrifluoroborato de potássio.....	39
<b>Esquema 43</b> – Reação de alilação de aldeídos utilizando 18-coroa-6 como catalisador.....	40
<b>Esquema 44</b> – Reação de alilação assimétrica utilizando um catalisador de transferência de fase quirais catalisada por paládio.....	40
<b>Esquema 45</b> – Síntese assimétrica de derivados da serina utilizando um anel oxazolinico como substrato.....	41
<b>Esquema 46</b> – Síntese da dodeína.....	41
<b>Esquema 47</b> – Síntese da madindolina A.....	42
<b>Esquema 48</b> – Síntese da criptoconcatona I.....	42
<b>Esquema 49</b> – Síntese da herbarumina I.....	43
<b>Esquema 50</b> – Síntese da (+)-anamarina.....	43
<b>Esquema 51</b> – Síntese da acutumina.....	44
<b>Esquema 52</b> – Reação de preparação dos organotrifluoroboratos de tetrabutilamônio.....	46
<b>Esquema 53</b> – Estratégia sintética baseada na conversão do alitrifluoroborato de potássio no seu análogo solúvel em solvente orgânico.....	47
<b>Esquema 54</b> – Síntese do alitrifluoroborato de potássio a partir do reagente de Grignard e trimetilborato como fonte de boro.....	48
<b>Esquema 55</b> – Síntese do alitrifluoroborato de potássio <b>1</b> a partir do reagente de Grignard e triisopropilborato como fonte de boro.....	48
<b>Esquema 56</b> – Síntese do éster borônico <b>2</b> .....	49
<b>Esquema 57</b> – Síntese do alitrifluoroborato de potássio <b>1</b> a partir do éster borônico <b>2</b> .....	52
<b>Esquema 58</b> – Esquema geral síntese de sais quaternários de amônio.....	56
<b>Esquema 59</b> – Síntese do sal quaternário de amônio <b>4</b> .....	57
<b>Esquema 60</b> – Comportamento do alitrifluoroborato de potássio em condições aquosa e anidra.....	62
<b>Esquema 61</b> – Reação de alilação de aldeídos utilizando 18-coroa-6 como catalisador.....	65
<b>Esquema 62</b> – Reação de acetilação do álcool homoalílico <b>7</b> .....	67
<b>Esquema 63</b> – Reação de proteção do álcool homoalílico <b>7</b> com TBSCl.....	68

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Tentativas iniciais da reação de alilação do 2-naftaldeído, **6** utilizando o alliltrifluoroborato de potássio **1** em diferentes solventes.....58
- Tabela 2** – Tentativas iniciais da reação de alilação assimétrica do 2-naftaldeído, **6** utilizando o alliltrifluoroborato de potássio **1** empregando diferentes solventes e catalisadores<sup>a</sup>.....63
- Tabela 3** – Tentativas iniciais da reação de alilação assimétrica do 2-naftaldeído, **6** utilizando o alliltrifluoroborato de potássio **1** empregando diferentes 7 catalisadores.....64
- Tabela 4** – Condições utilizadas para análise do produto **7** (Esquema 60) através de cromatografia gasosa empregando a coluna  $\beta$ -ciclodextrina 20%.....65

## LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

$\delta$	Deslocamento químico
Ac <sub>2</sub> O	Anidrido acético
AcOEt	Acetato de etila
CCD	Cromatografia em camada delgada
d	Dupleto
dd	Dupleto de Dupleto
ddd	Dupleto Dupleto de Dupleto
dl	Dupleto largo
dt	Dupleto de Tripleto
GC	Gas Chromatography
h	Hora
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multipeto
NFSI	N-Fluorobenzenesulfonimide
PhMe	Tolueno
Pin	Pinacol
PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfina
q	Quarteto
qui	Quinteto
RMN <sup>13</sup> C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN <sup>1</sup> H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio-1
RMN <sup>11</sup> B	Ressonância magnética nuclear de boro-11
RMN <sup>19</sup> F	Ressonância magnética nuclear de flúor-19
s	Simpleto
sl	Simpleto largo
t	Tripleto
TBSCI	Cloreto de <i>tert</i> -butildimetilsilano
(R)-TRIP-PA	(R)-3,3'-Bis(2,4,6-triisopropilfenil) -1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrogenofosfato

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
1.1	OS REAGENTES DE BORO.....	15
1.2	A REAÇÃO DE ALILAÇÃO DE COMPOSTOS CARBONÍLICOS.....	20
1.3	HISTÓRICO.....	22
1.4	REAÇÕES DE ALILAÇÃO DE COMPOSTOS CARBONÍLICOS.....	25
1.4.1	<b>Reações de Alilação Convencionais.....</b>	<b>25</b>
1.4.2	<b>Reações de Alilação Assimétricas.....</b>	<b>32</b>
1.5	CATÁLISE POR TRANSFERÊNCIA DE FASE.....	37
1.6	REAÇÕES DE ALILAÇÃO NA SÍNTESE DE PRODUTOS NATURAIS.....	42
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>45</b>
2.1	OBJETIVO GERAL .....	45
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	45
<b>3</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>46</b>
3.1	ESTRATÉGIA SINTÉTICA .....	46
3.2	SÍNTESE DE COMPOSTOS ALÍLICOS DE BORO.....	47
3.3	SÍNTESE DO SAL QUATERNÁRIO DE AMÔNIO.....	56
3.4	REAÇÃO DE ALILAÇÃO ASSIMÉTRICA .....	58
<b>4</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>71</b>
<b>5</b>	<b>PERSPECTIVAS .....</b>	<b>72</b>
<b>6</b>	<b>PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS .....</b>	<b>73</b>
6.1	MATERIAIS E MÉTODOS .....	73
6.1.1	<b>Cromatografia.....</b>	<b>73</b>
6.1.2	<b>Cromatografia Gasosa Quiral .....</b>	<b>73</b>
6.1.3	<b>Ressonância Magnética Nuclear .....</b>	<b>74</b>
6.1.4	<b>HPLC Quiral .....</b>	<b>74</b>
6.2	PROCEDIMENTO PARA SÍNTESE DE COMPOSTOS ALÍLICOS DE BORO .....	74
6.2.1	<b>Síntese do 2-Alil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano 2..</b>	<b>74</b>

<b>6.2.2</b>	<b>Síntese do Alil Trifluoroborato de Potássio 1..... ..</b>	<b>75</b>
6.3	SÍNTESE DO IODETO DE TRIMETIL-(1-FENIL-ETIL)- AMÔNIO 4..... ..	76
6.4	SÍNTESE DO 1-(NAFTALEN-2-IL)BUT-3-EM-1-OL 7 .....	76
<b>6.4.1</b>	<b>Utilizando os catalisadores de transferência de fase quirais 4 ou 5 (15mol%)..... ..</b>	<b>76</b>
<b>6.4.2</b>	<b>Utilizando os catalisadores de transferência de fase quirais 4 ou 5 (100%mol%)..... ..</b>	<b>77</b>
<b>6.4.3</b>	<b>Utilizando 18-C-6..... ..</b>	<b>78</b>
6.5	REAÇÃO DE ACETILAÇÃO DO 1-(NAFTALEN-2-IL) BUT-3-EN-1-OL..... ..	77
6.6	REAÇÃO DE PROTEÇÃO DO 1-(NAFTALEN-2-IL) BUT-3-EN-1-OL..... ..	78
	<b>REFERÊNCIAS..... ..</b>	<b>80</b>

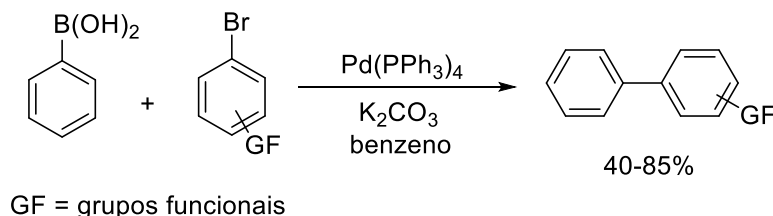
# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 OS REAGENTES DE BORO

A reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura é uma das mais importantes metodologias sintéticas desenvolvidas no século 20. Esse fato pode ser evidenciado pela atribuição do prêmio Nobel em Química para o Professor Akira Suzuki pela sua descoberta. (YAMADA; SUZUKI, 1979).

O primeiro exemplo da reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura entre um ácido borônico e um haleto é descrito no (Esquema 1). Desde então, diversas modificações na metodologia foram descritas como melhorias no sistema catalisador/ligante, (FU; LITTKE; DAI, 2000; BUCHWALD *et al.*, 2005; NOLAN *et al.*, 2006) solventes (DUPONT; DE SOUZA; SUAREZ, 2002) e diferentes condições experimentais (LEADBEATER *et al.*, 2006).

**Esquema 1** – Reação Suzuki-Miyaura entre um ácido borônico e um haleto.



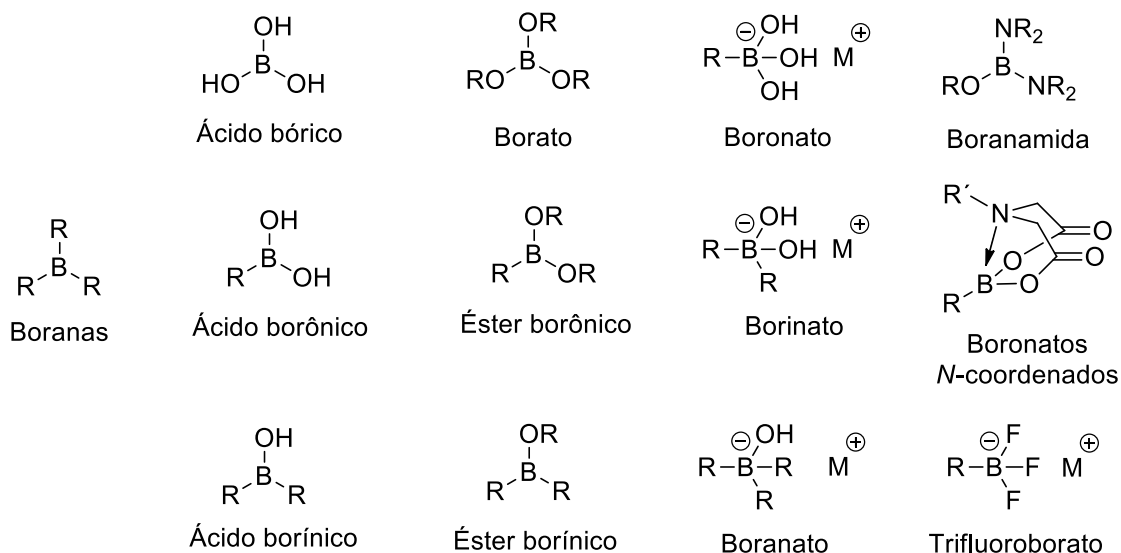
Desde a sua descoberta diversos melhoramentos na reação foram realizados como o estudo de substratos, (LITTKE; FU, 2002; ALTENHOFF *et al.*, 2004), temperatura (FU; LITTKE; DAI, 2000; ZIM *et al.*, 2000) e redução da quantidade de catalisador (WOLFE *et al.*, 1999; ALIMARDANOV *et al.*, 2004).

A utilidade da reação de acoplamento de Suzuki para a síntese de moléculas complexas a partir da utilização de condições suaves e empregando reagentes tolerantes a uma grande variedade de grupos funcionais fez com que a química dos compostos de organoboro experimentasse um rápido desenvolvimento nas últimas décadas.



A nomenclatura para os reagentes de boro empregados na reação de Suzuki e em reações diversas é bastante variada e a nomenclatura IUPAC geralmente não é utilizada para esses compostos. Geralmente, os compostos de boro podem ser classificados de acordo com a (Figura 1).

**Figura 1–** Compostos de boro.



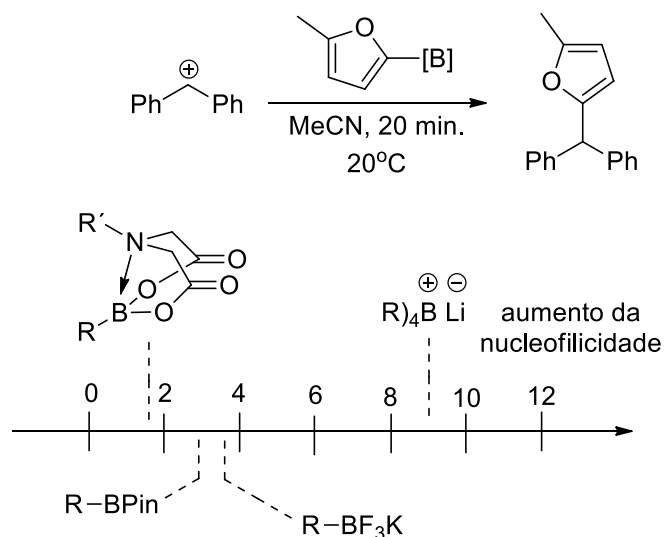
Os elétrons na camada de valência no átomo de boro neutro ( $2s^2 3p^1$ ) podem realizar três ligações com hibridação  $sp^2$  resultando em uma geometria trigonal plana e um orbital  $p$  vazio não ligante ortogonal ao plano. Esse orbital  $p$  domina os padrões de reatividade e as características físicas de todos os compostos de boro os torna suscetíveis (ou não) à coordenação com bases de Lewis formando um complexo aniônico (ou zwitteriônico) tetraédrico com propriedades muito distintas do composto neutro.

Como o reagente de boro tende a ser o componente nucleofílico em diversas reações, um método perspicaz para comparar a sua reatividade é baseado na sua nucleofilicidade. Mayr desenvolveu escalas de nucleofilicidade e eletrofilicidade que permitem comparar diretamente esses reagentes podendo assim prever o resultado de diferentes combinações (MAYR *et al.*, 2010). Mayr determinou as velocidades de reação entre espécies de boro derivadas do furano e um cátion.

Os ésteres borônicos mostraram-se menos reativos que o furano propriamente dito. A adição de um ligante extra torna o átomo de boro  $sp^3$  e aumenta o caráter nucleofílico como pôde ser observado para diversas

espécies de boro aniônicas. A elevada eletronegatividade do átomo de flúor diminui a nucleofilicidade dos organotrifluoroboratos (Figura 2).

**Figura 2–** Nucleofilicidade de reagentes de boro.



Os organotrifluoroboratos de potássio possuem uma geometria tetraédrica e não são ácidos de Lewis devido a uma nova ligação com o átomo de flúor. A quaternização a partir de uma ligação forte B-F aliada a sua estrutura similar a um sal faz com que esses compostos possuam algumas características físicas favoráveis:

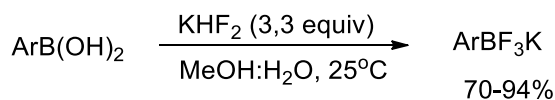
- são muito estáveis, ao contrário das boranas que sofrem decomposição em contato com o ar ou água.
- são sólidos cristalinos, ao contrário de muitos ésteres borônicos que são líquidos ou sólidos com baixo ponto de fusão.
- existem na forma de estruturas monoméricas, ao contrário dos ácidos borônicos que formam boroximas.

Em solução, os organotrifluoroboratos de potássio são estáveis sob condições anidras, no entanto, em contato com a água estes compostos sofrem hidrólise aos ácidos ou ésteres borônicos correspondentes (LENNOX; LLOYD-JONES, 2012). Nesse processo, HF é liberado e sob condições aquosas ocorre geralmente a corrosão da vidraria utilizada.

Sem dúvida, a maior desvantagem da utilização de organotrifluoroboratos de potássio é sua baixa solubilidade em solventes não polares e a sua dificuldade de purificação uma vez que métodos tradicionais como cromatografia em coluna e destilação não podem ser utilizados para esse fim.

Geralmente, os organotrifluoroboratos de potássio podem ser preparados a partir de outras espécies de boro. A utilização do hidrogenofluoreto de potássio ( $\text{KHF}_2$ ) como fonte de flúor para a síntese de organotrifluoroboratos de potássio foi descrita por Vedejs e colaboradores. Os autores observaram que a partir da adição de uma solução aquosa de  $\text{KHF}_2$  a um ácido borônico, os organotrifluoroboratos de potássio correspondentes eram obtidos em bons rendimentos e que estes compostos não eram higroscópicos e não apresentavam decomposição durante meses após a sua preparação. (Esquema 2) (VEDEJS *et al.*, 1995).

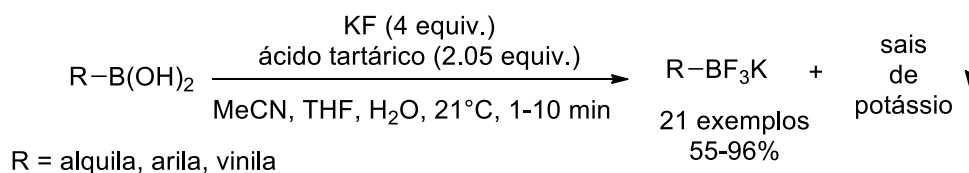
**Esquema 2** – Síntese de organotrifluoroboratos de potássio utilizando  $\text{KHF}_2$  e um ácido borônico.



Antes da descoberta de Vedejs, os organotrifluoroboratos de potássio eram preparados através de procedimentos complicados e que envolviam a utilização de ácido fluorídrico (CHAMBERS; CHIVERS; PYKE, 1965) ou organodifluoroboranas (STAFFORD, 1963) (compostos de difícil manipulação e sensíveis à umidade e oxigênio).

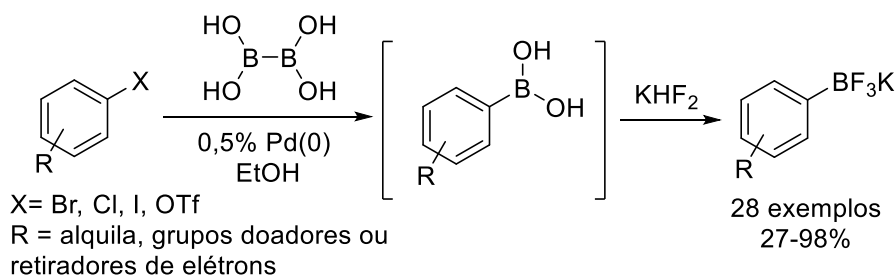
Posteriormente, Lloyd-Jones descreveu uma nova metodologia baseada na utilização de KF onde os subprodutos são precipitados da solução e uma filtração simples, seguido de evaporação do solvente levou aos organotrifluoroboratos de potássio em bons rendimentos (Esquema 3). Adicionalmente, o método utiliza quantidades estequiométricas de KF (LENNOX; LLOYD-JONES, 2012).

**Esquema 3** – Síntese de organotrifluoroboratos de potássio utilizando KF e um ácido borônico.



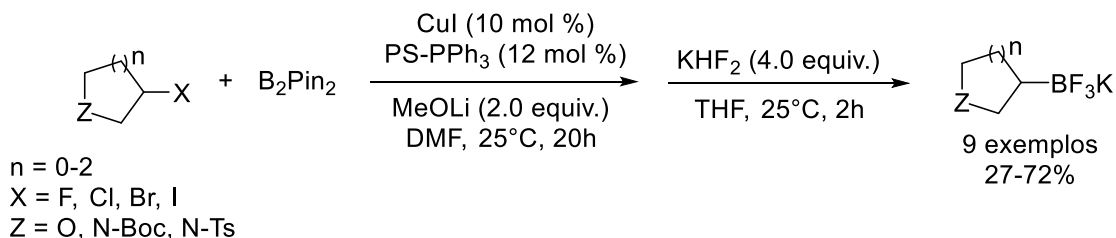
A utilização do tetrahidróxidiboro como reagente para a síntese de organotrifluoroboratos de potássio foi descrita mais recentemente. O método possui a característica de levar aos compostos desejados em bons rendimentos e com economia de átomos. A reação foi baseada na utilização da fosfina XPhos como ligante utilizando um catalisador de paládio pré-formado. Todos os ácidos borônicos sintetizados foram convertidos aos organotrifluoroboratos correspondentes utilizando  $\text{KHF}_2$  (Esquema 4) (MOLANDER *et al.*, 2012).

**Esquema 4** – Síntese de organotrifluoroboratos de potássio utilizando tetrahidróxidiboro.



Mais recentemente, o mesmo grupo descreveu a utilização do bis(pinacolato)diboro para a síntese de organotrifluoroboratos de potássio contendo anéis heterocíclicos utilizando iodeto de cobre (I) como catalisador (PRESSET *et al.*, 2013). Os produtos desejados foram obtidos em rendimentos que variaram de bons a moderados (Esquema 5).

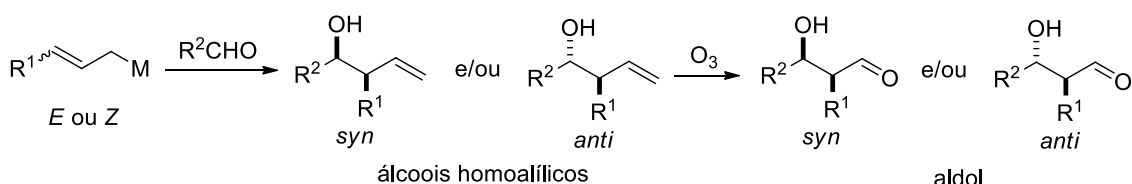
**Esquema 5** – Utilização do bis(pinacolato)diboro para a síntese de organotrifluoroboratos de potássio.



## 1.2 A REAÇÃO DE ALILAÇÃO DE COMPOSTOS CARBONÍLICOS

A reação de alilação de compostos carbonílicos é uma reação importante em Química Orgânica uma vez que a mesma é muito utilizada na síntese de produtos naturais e também na indústria farmacêutica. A reação leva à formação de álcoois homoalílicos, os quais podem ser facilmente convertidos nos derivados aldólicos correspondentes (Esquema 6).

**Esquema 6** – Reação de síntese de álcoois homoalílicos e conversão a seus derivados aldólicos.

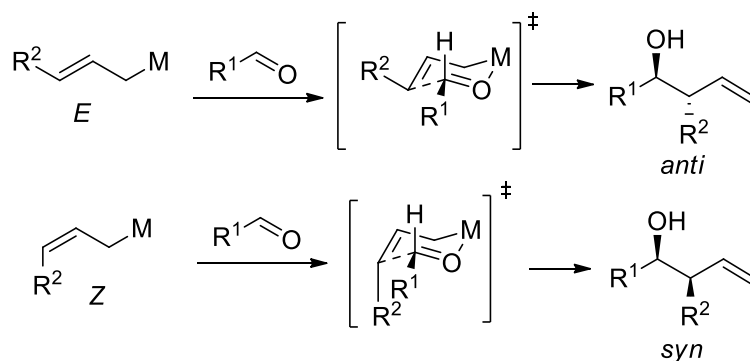


Desse modo, a reação de alilação de aldeídos é considerada uma reação sinteticamente análoga a reação de adição de enolatos metálicos à aldeídos. Esse assunto despertou o interesse da comunidade científica e diversos artigos de revisão já foram escritos sobre o tema (YAMAMOTO; ASAO, 1993; MARSHALL, 1996; ITSUNO *et al.*, 1997; YUS; GONZALEZ-GÓMEZ; FOUBELO, 2013; CHENG *et al.*, 2018)

Apesar da semelhança estrutural, os reagentes para a alilação podem ser classificados de acordo com o mecanismo de transferência do grupamento alila à reagentes carbonílicos. Os reagentes do *tipo I* reagem via a formação de

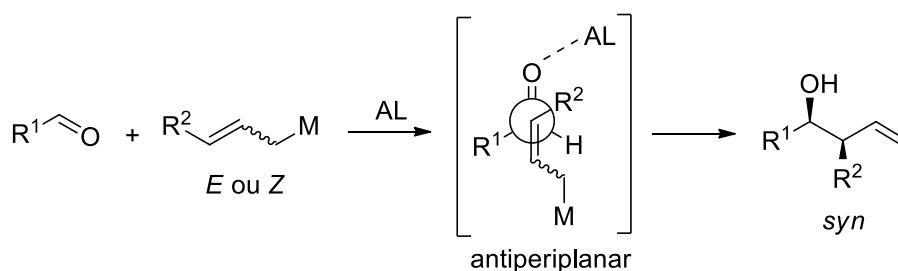
um estado de transição cíclico de seis membros e a geometria dos produtos formados pode ser predita a partir da estereoquímica dos materiais de partida utilizados. Por exemplo, utilizando reagentes do *tipo I*, a adição de um reagente alílico com geometria *E* à um aldeído levaria ao álcool homoalílico *anti*, enquanto a adição de um reagente alênico com geometria *Z* à um aldeído levaria ao álcool homoalílico *syn* (Esquema 7). Os compostos alílicos de boro, silício e alumínio são tipicamente classificados nessa categoria.

**Esquema 7** – Mecanismo de transferência do grupamento alila à reagentes carbonílicos de reagentes do tipo I.



Os reagentes do *tipo II* geralmente reagem através de um estado de transição “aberto” onde um ácido de Lewis (AL) atua ativando o grupamento carbonila seguido do ataque “externo” do reagente organometálico. Esses fatores geralmente não são diastereoespecíficos e esse mecanismo geralmente leva aos produtos de adição *syn* (Esquema 8).

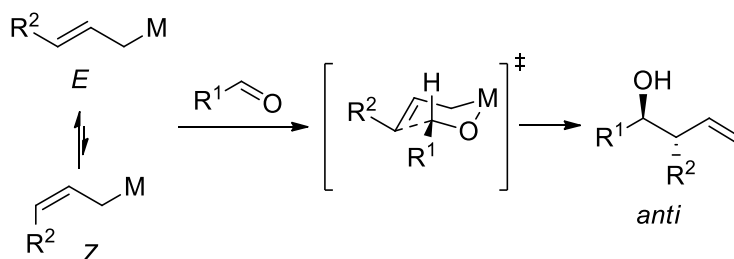
**Esquema 8** – Mecanismo de transferência do grupamento alila à reagentes carbonílicos de reagentes do tipo II.



Os reagentes do *tipo III* levam predominantemente aos produtos *anti*, independente da geometria do reagente alílico de partida devido ao equilíbrio existente entre as espécies organometálicas alílicas, o produto predominantemente é o isômero *E* (termodinâmico).

Os reagentes organometálicos alílicos formados *in situ* a partir de haletos alílicos e metais (Barbier) geralmente são classificados nessa categoria (Esquema 9).

**Esquema 9** – Reagentes organometálicos alílicos formados *in situ* a partir de haletos Alílicos e metais.



Nesse contexto, a síntese de álcoois homoalílicos tornou-se um assunto de grande interesse da comunidade científica e metodologias baseadas na reação de adição de diferentes reagentes organometálicos alílicos foram desenvolvidas nos últimos anos.

### 1.3 HISTÓRICO

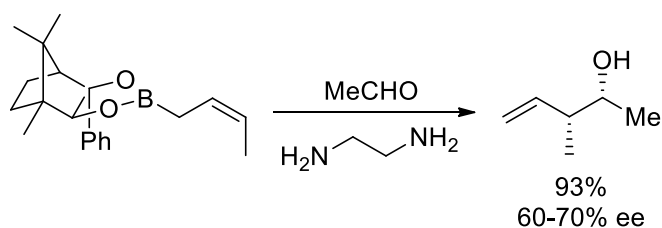
Antes da década de 70, os compostos organometálicos alílicos eram estudados primordialmente para a determinação estrutural de novas espécies e, dentre estes, os reagentes de boro alílicos destacaram-se devido a dois fatores principais: o primeiro refere-se a sua elevada reatividade e estabilidade. Comparados aos reagentes organometálicos de magnésio, por exemplo, os reagentes alílicos de boro possuem uma menor basicidade e, como consequência, uma maior tolerância à presença de grupos funcionais e a possibilidade da utilização de outros solventes que não THF ou Et<sub>2</sub>O.

O segundo fator refere-se à toxicidade. Os reagentes de organoboro não são tóxicos. Comparativamente, os reagentes de organoestanho possuem uma elevada toxicidade e seu descarte requer condições especiais.

A primeira utilização de reagentes de organoboro em reações de alilação de compostos carbonílicos foi realizada por Mikhailov a partir da utilização de boranas alílicas. (MIKHAILOV; BUBNOV, 1964)

Posteriormente, Hoffmann descreveu a síntese diastereosseletiva de álcoois homoalílicos a partir da reação entre boronatos crotilílicos com geometria *E* ou *Z* e aldeídos (HOFFMANN; LADNER, 1979). O primeiro reagente alílico quiral foi sintetizado a partir de um derivado da cânfora e apesar da sua utilização não levar a estereosseletividades elevadas, essa metodologia foi a responsável pelo desenvolvimento de outros reagentes de boro alílicos quirais (HOFFMANN; ZEISS, 1981) (Esquema 10).

**Esquema 10** – Síntese de composto alílico quiral obtido a partir de um derivado da cânfora.



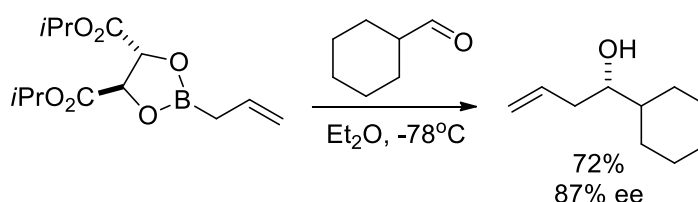
Em geral as boranas alílicas são mais reativas que os boronatos alílicos em reações com compostos carbonílicos. Isso se deve à estabilização atribuída pelos pares de elétrons do átomo de oxigênio ao orbital *p* vazio do átomo de boro. Assim, grupos doadores ou retiradores de elétrons podem influenciar na reatividade desses compostos em reações de alilação. Esse efeito também torna os boronatos alílicos mais fáceis de manusear que as boranas correspondentes uma vez que são mais estáveis à reações de oxidação e podem ser isoladas e purificadas (YUS; GONZALEZ-GÓMEZ; FOUBELO, 2011).

O uso de tartaratos como auxiliares em reações assimétricas foi primeiramente descrito POR (HARUTA, 1982). No entanto, somente alguns



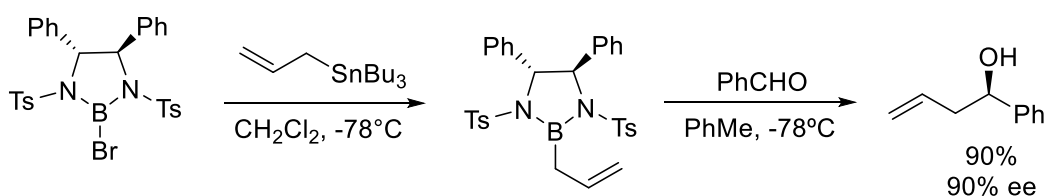
anos depois após um estudo detalhado Roush descreveu a reação de alilação assimétrica de aldeídos utilizando boronatos derivados do ácido tartárico. Os produtos desejados foram obtidos em bons rendimentos e estereosseletividades (ROUSH; WALTERS; HOONG, 1985; ROUSH, HALTERMAN, 1986) (Esquema 11).

**Esquema 11** – Reação de alilação assimétrica de aldeídos utilizando derivados do ácido tartárico.



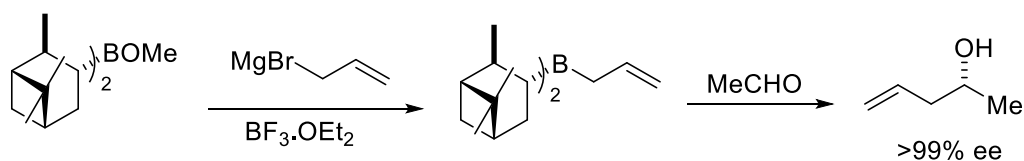
Corey desenvolveu um sistema baseado na utilização do 1,2-difenil-1,2-diamino-etano como auxiliar quiral em reações de alilação. O tratamento de uma borana com o reagente de alilestanho à baixa temperatura levou à formação do boronato quiral alílico correspondente. A posterior adição de um aldeído levou aos álcoois homoalílicos em bons rendimentos e estereosseletividades (COREY; YU; KIM, 1989) (Esquema 12).

**Esquema 12** – Utilização do 1,2-difenil-1,2-diamino-etano como auxiliar quiral em reações de alilação.



Brown desenvolveu um reagente para a reação de alilação assimétrica a partir da reação de hidroboração do  $\alpha$ -pineno para levar a formação do  $\text{lpc}_2\text{BOMe}$  o qual a partir da reação com brometo de alilmagnésio à  $-78^\circ\text{C}$  levou à formação *in situ* da borana quiral alílica correspondente. A posterior reação com aldeídos levou aos álcoois homoalílicos desejados em elevados rendimentos e excessos enantioméricos (BROWN; JADHAV, 1983) (Esquema 13).

**Esquema 13** – Reação de alilação assimétrica a partir da reação de hidroboração do  $\alpha$ -pineno.



Após mais de três décadas desde a sua descoberta, o reagente de Brown continua sendo um dos mais utilizados, no entanto, as reações envolvendo o lpc<sub>2</sub>BOMe e um reagente de Grignard requerem temperaturas de -78°C e o produto da reação é um reagente sensível ao ar.

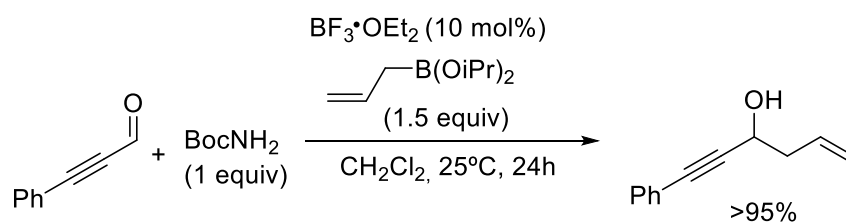
A versatilidade da reação de alilação despertou o interesse de diversos grupos no desenvolvimento de metodologias para esse fim e uma grande variedade de métodos podem ser encontrados na literatura para realizar a reação de alilação empregando uma diferente variedade de reagentes e condições. A seguir serão descritas algumas destas metodologias.

## 1.4 REAÇÕES DE ALILAÇÃO DE COMPOSTOS CARBONÍLICOS

### 1.4.1 Reações de Alilação Convencionais

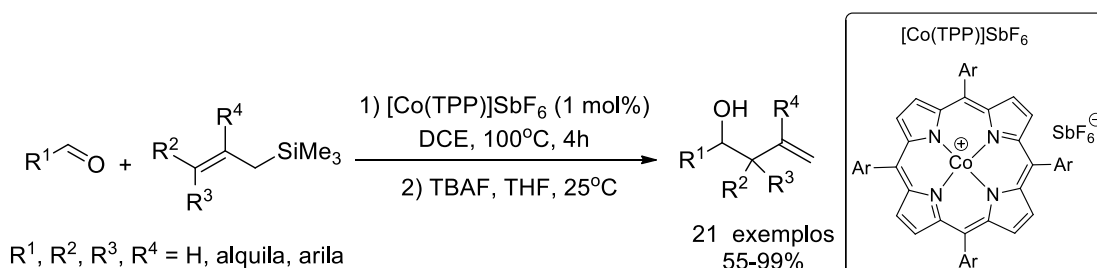
A reação de alilação de aldeídos a partir da reação utilizando BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O seguido pela reação com um éster borônico alílico foi descrita por Maruoka e colaboradores. Os autores atribuíram o sucesso do método à formação de uma imina *in situ* concomitante com a ativação do éster borônico através da formação de uma fluoroborana intermediária (Esquema 14) (MARUOKA; YASUMOTO; KANO, 2019).

**Esquema 14** – Reação de alilação de aldeídos utilizando  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  seguido pela reação com um éster borônico alênico.

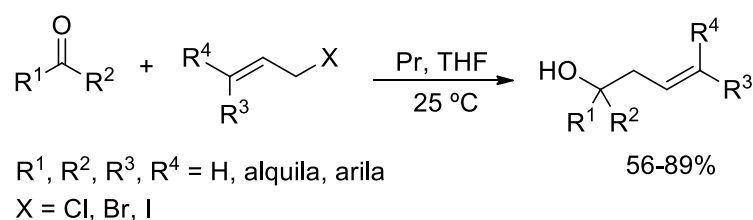


A utilização de porfirinas como catalisadores para reações de alilação foi descrita por Matsubara e colaboradores (MATSUBARA *et al.*, 2019). A reação passa pela formação *in situ* de um complexo aldeído-cobalto-porfirina, o qual a partir da reação com um aliilsilano levou aos álcoois homoalílicos correspondentes em rendimentos que variaram de moderados à bons (Esquema 15).

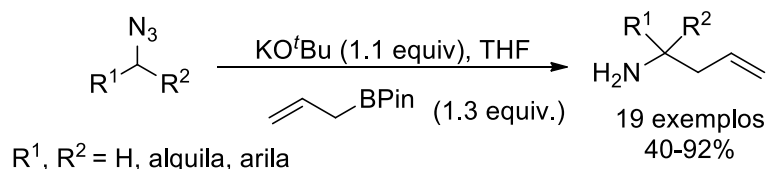
**Esquema 15** – Reação de alilação catalisada por porfirinas.



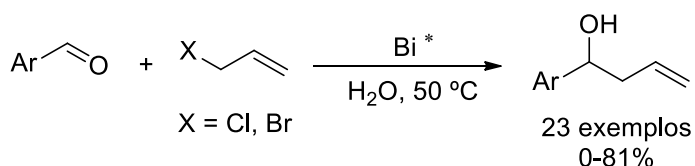
A reação de Barbier utilizando haletos de alila e compostos carbonílicos mediada por praseodímio mostrou-se um método complementar as reações de Barbier tradicionais. A reação mostrou-se regioseletiva e os álcoois correspondentes foram obtidos em bons rendimentos (WU; LI; ZHANG, 2016) (Esquema 16).

**Esquema 16 – Reação de Barbier mediada por praseodímio.**

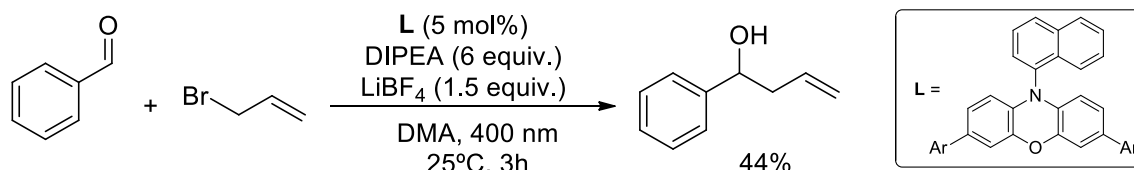
Um método de alilação baseado na utilização de iminas, formadas *in situ* a partir da reação das azidas correspondentes com *t*-butóxido de potássio sem a presença de metais foi descrito por Pramanik e colaboradores. A posterior reação com um éster borônico alílico levou à formação dos produtos desejados em bons rendimentos (PRAMANIK; REDDY; GHORAI, 2015) (Esquema 17).

**Esquema 17 – Reação de alilação de iminas utilizando *t*-butóxido de potássio.**

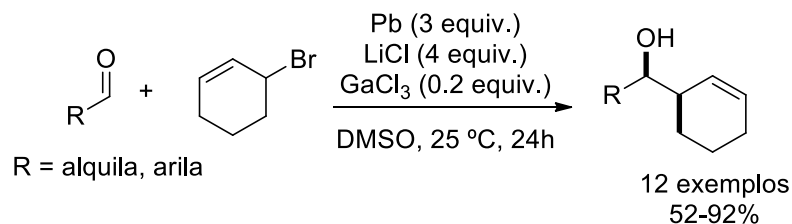
Recentemente, a utilização de bismuto ativado, preparado a partir da reação de redução de tricloreto de bismuto utilizando  $\text{Na}_2\text{SnO}_2$  foi descrita. A adição de um haleto de alila seguido de um aldeído apropriado levou aos álcoois homoalílicos correspondentes em bons rendimentos (SAWKMIE *et al.*, 2019) (Esquema 18).

**Esquema 18 – Reação de alilação de aldeídos utilizando bismuto ativado.**

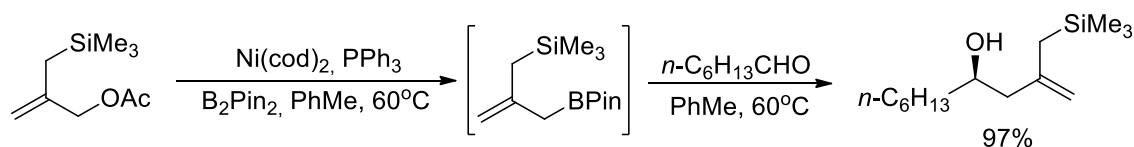
Uma versão fotocalítica da reação de Barbier foi recentemente descrita a partir da utilização de haletos alílicos comerciais e aldeídos aromáticos utilizando irradiação por luz visível e um fotocatalisador. Os autores propuseram um mecanismo radicalar para a reação (BERGER; DONABAUER; BURKHARD, 2018) (Esquema 19).

**Esquema 19** – Versão fotocatalítica da reação de Barbier.

A utilização de chumbo para a reação entre compostos carbonílicos e haletos alílicos cíclicos na presença de uma quantidade estequiométrica de cloreto de lítio e uma quantidade catalítica de cloreto de gálio levou aos álcoois homoalílicos correspondentes em elevada diastereosseletividade e a reação mostrou-se tolerante a presença de diversos grupos funcionais (CHENG *et al.*, 2019) (Esquema 20).

**Esquema 20** – Reação de alilação utilizando cloreto de lítio e cloreto de gálio.

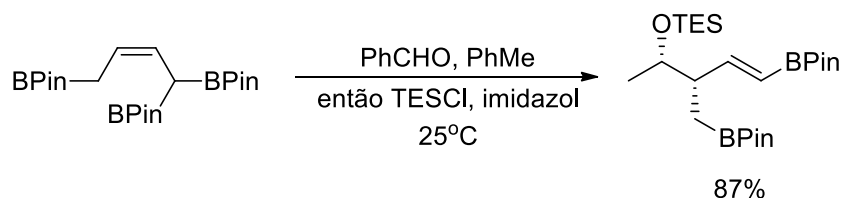
Uma reação de borilação de acetatos alílicos para a preparação de reagentes de boro bifuncionais seguido da adição destes à aldeídos levou à uma série de álcoois homoalílicos em bons rendimentos. O composto de alilsilano obtido foi utilizado posteriormente para a síntese de *cis*-2,6-tetraidropiranos (LIU; GAO; CHEN, 2019) (Esquema 21).

**Esquema 21** – Reação de alilação a partir da reação de borilação de acetatos.

Uma variante do método acima foi descrita posteriormente pelo mesmo grupo utilizando reagentes de boro crofílicos substituídos. A adição à aldeídos levou aos álcoois homoalílicos resultantes protegidos mantendo os

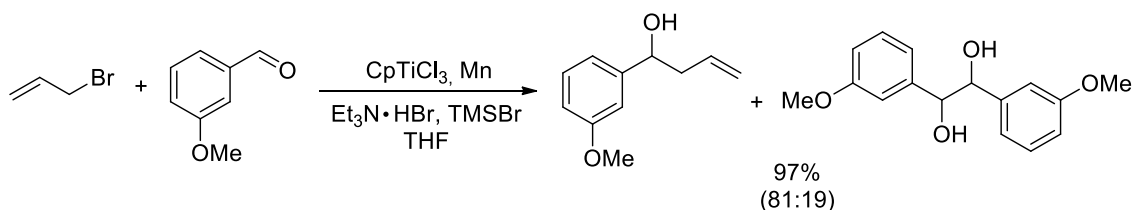
grupamentos boronatos com elevadas estereosseletividades (WANG; GAO; CHEN, 2019) (Esquema 22).

**Esquema 22** – Reação de alilação de aldeídos utilizando compostos de boro crotilicos substituídos.

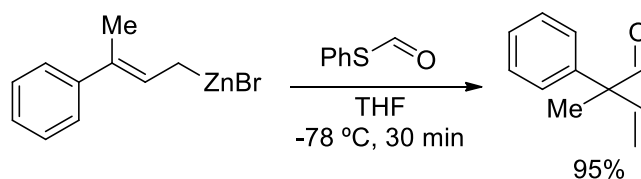


A utilização de manganês para promover a preparação *in situ* de  $\text{CpTiCl}_2$  a partir da redução de  $\text{CpTiCl}_3$  para reações do tipo Barbier com aldeídos levou aos compostos desejados em elevadas régio- e estereosseletividades. Os autores também observaram que a utilização do sistema  $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HBr}/\text{TMSBr}$  atuava para regenerar o catalisador, no entanto, uma quantidade apreciável do diol correspondente ao acoplamento do tipo pinacol foi obtida em todos os casos (LÓPEZ-MARTINEZ *et al.*, 2019) (Esquema 23).

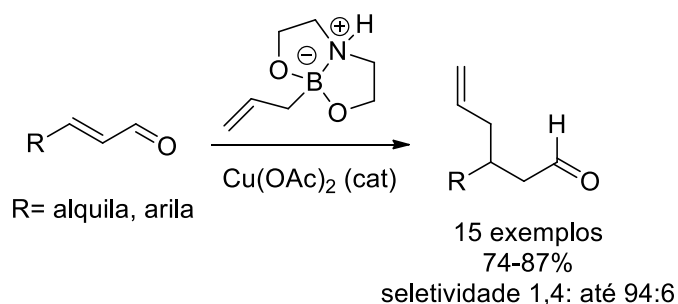
**Esquema 23** – Reação do tipo Barbier promovida por Manganês utilizando  $\text{CpTiCl}_2$ .



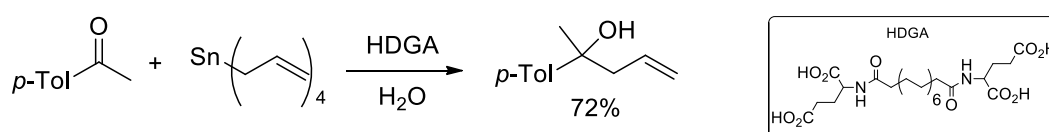
Reagentes organometálicos alílicos também podem ser utilizados em reação de formilação. Um exemplo foi descrito recentemente por Haraguchi e colaboradores onde reagentes de zinco alílicos e o *S*-feniltioformato foram utilizados levando à formação de centros quaternários contendo funcionalidades reativas (HARAGUCHI *et al.*, 2018) (Esquema 24).

**Esquema 24** – Reação de formilação utilizando zinco alílico e o S-feniltioformato.

Os reagentes de boro alílicos também podem ser utilizados para reações de adição de Michael. O primeiro método catalítico para a alilação de aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados foi descrita recentemente. O método foi baseado na utilização de um complexo estável ao ar e uma variedade de aldeídos foi utilizada levando aos produtos correspondentes em bons rendimentos e seletividades (ROEST; BATEY, 2016) (Esquema 25).

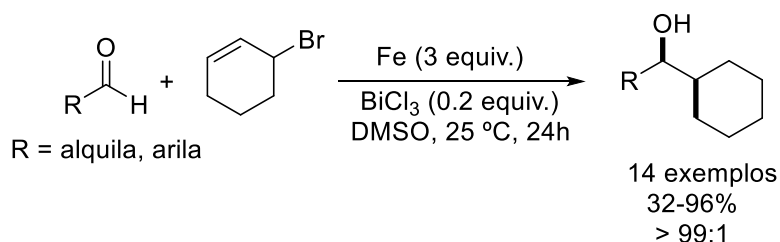
**Esquema 25** – Alilação de aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados utilizando reagentes de boro alílicos.

A utilização de nanotubos como novos catalisadores para a reação de alilação foi descrita por Liu e colaboradores. A reação foi baseada na utilização do tetraalilestanho em meio aquoso sem a necessidade de adição de ácidos de Lewis e levou aos produtos desejados em rendimentos que variaram de moderados a bons (SUN *et al.*, 2019) (Esquema 26).

**Esquema 26** – Reação de alilação utilizando tetraalilestanho em meio aquoso.

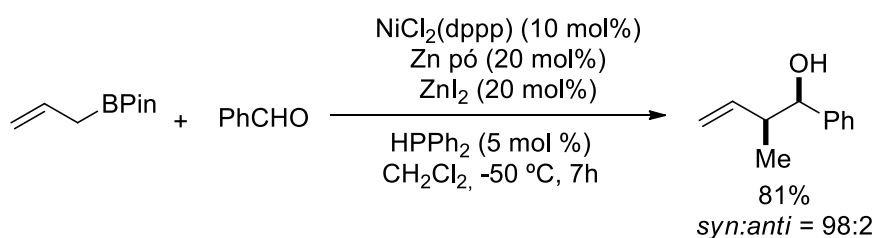
A reação de alilação de compostos carbonílicos utilizando haletos alílicos cíclicos empregando ferro metálico na presença de cloreto de bismuto (III) como co-catalisador levou aos compostos desejados em bons rendimentos e elevadas diastereosseletividades. Nos casos de aldeídos contendo átomos capazes de complexação, uma diastereosseletividade oposta foi observada explicada por um estado de transição cíclico (LIU *et al.*, 2019) (Esquema 27).

**Esquema 27** – Reação de alilação catalisada por Ferro metálico e cloreto de bismuto (III) como co-catalisador.



Uma metodologia baseada na reação de transposição de ésteres borônicos homoalílicos, gerados *in situ* utilizando um catalisador de níquel e zinco metálico seguido da adição à aldeídos foi desenvolvido por Hilt e colaboradores. A reação mostrou-se diastereosseletiva e eficiente para uma grande variedade de compostos e o método mostrou-se complementar aos que empregam irídio como catalisador (HILT *et al.*, 2016) (Esquema 28).

**Esquema 28** – Reação de alilação utilizando um catalisador de níquel e zinco metálico.



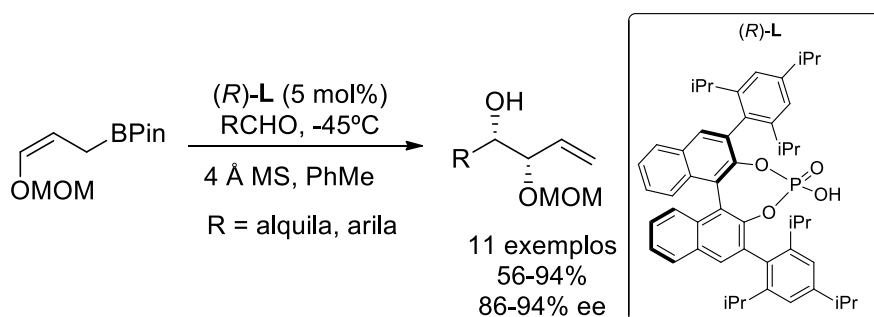


### 1.4.2 Reações de Alilação Assimétricas

Apesar de existirem alguns exemplos de reações de alilação assimétrica baseados na utilização de catalisadores de transferência de fase quirais como serão mostrados na Seção 1.5, a grande maioria destas continuam sendo baseadas na utilização de reagentes de organoboro alílicos. A seguir serão descritas algumas metodologias mais recentes envolvendo diferentes reagentes alílicos para essa finalidade.

A reação de alilação de modo diastereo- e enantiosseletivo utilizando um derivado do ácido fosfórico como catalisador foi recentemente descrita. Dependendo das condições empregadas, os produtos de alcóxi-alilação *syn* ou *anti* puderam ser obtidos em bons rendimentos e elevadas estereosseletividades (GAO; CHEN, 2018) (Esquema 29).

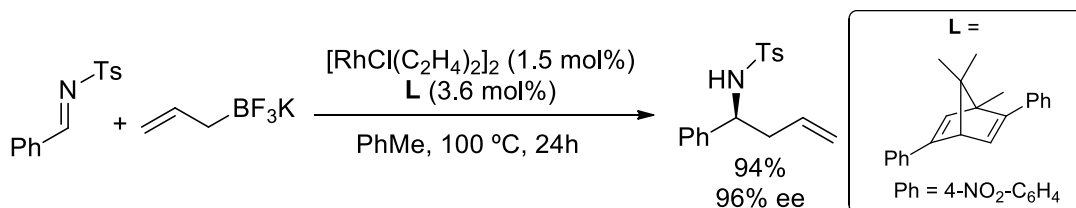
**Esquema 29** – Reação de alilação utilizando um derivado do ácido fosfórico como catalisador.



Uma variação da reação acima baseada na utilização de derivados quirais do Binaftol encapsulados em nanoesferas foi descrita recentemente. O método possui a vantagem da possibilidade de reciclar o catalisador ao final da reação e elevados excessos enantioméricos foram obtidos (YAN *et al.*, 2019).

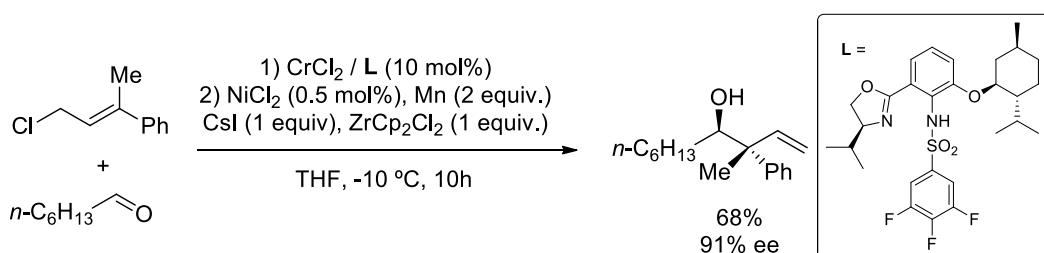
Reagentes de boro alílicos também podem ser empregados para a síntese de aminas homoalílicas. Wu e colaboradores descreveram a preparação destes compostos utilizando o aliltrifluoroborato de potássio em uma reação enantiosseletiva para levar aos compostos desejados em elevados rendimentos e enantiosseletividades (CHIANG *et al.*, 2018) (Esquema 30).

**Esquema 30** – Síntese de aminas homoalílicas utilizando reagentes de boro alílicos.

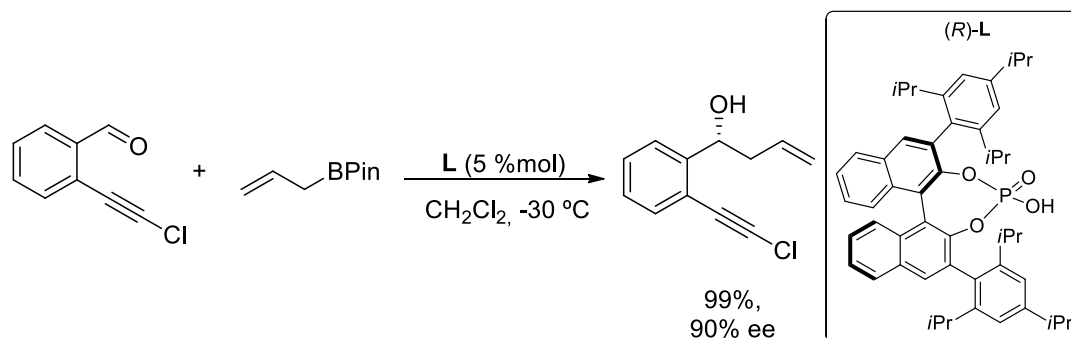


A alilação assimétrica de aldeídos com haletos de alila na presença de um complexo de cromo-sulfonamida/oxazolina foi descrita por Zhang (XIONG; ZHANG, 2016). Uma grande variedade de álcoois homoalílicos pôde ser preparada em elevadas enantiosseletividades (Esquema 31).

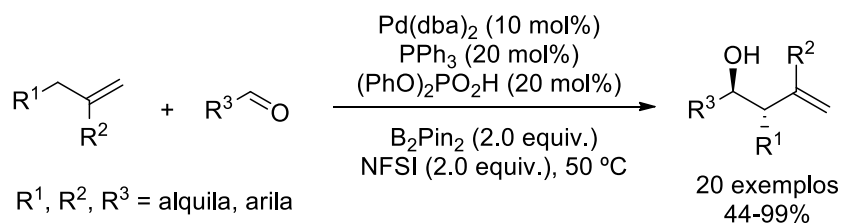
**Esquema 31** – Reação de alilação catalisada por cromo-sulfonamida/oxazolina.



A utilização de ácidos de Bronsted quirais para catalisar uma reação assimétrica de alilboração foi descrita recentemente. O produto desejado foi obtido em elevado excesso enantiomérico quando (*R*)-TRIP-PA foi utilizado como catalisador. No caso mostrado no esquema, os autores atribuíram o elevado excesso enantiomérico a uma interação entre o oxigênio do aldeído e ao dipolo induzido pelo átomo de cloro presente (RODRÍGUEZ *et al.*, 2016) (Esquema 32).

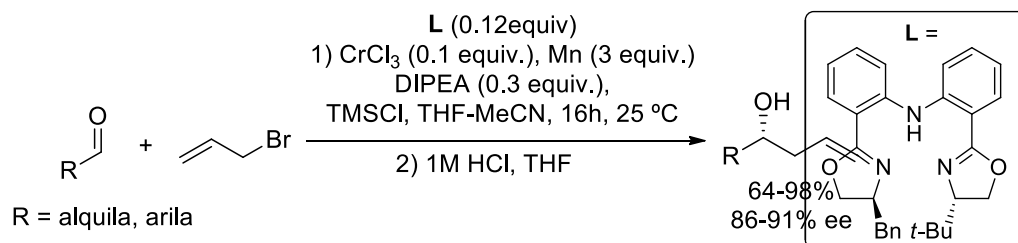
**Esquema 32** – Reação assimétrica de alilboração utilizando (*R*)-TRIP-PA.

Uma metodologia baseada na utilização de paládio para a reação de alilação de compostos carbonílicos utilizando alquenos como reagentes também foi descrita recentemente. O método baseou-se em uma reação de ativação C-H e foi grandemente acelerada pela presença de um ácido (TAO *et al.*, 2015) (Esquema 33).

**Esquema 33** – Reação de alilação de compostos carbonílicos utilizando paládio.

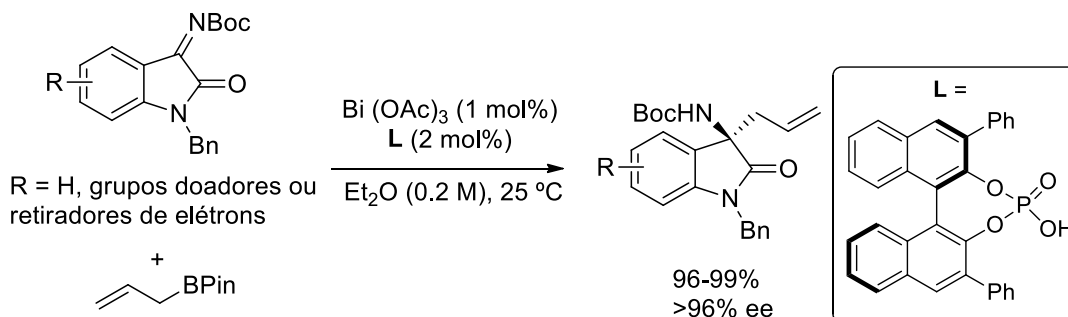
Guiry e colaboradores descreveram a síntese e a aplicação de ligantes bis-oxazolínicos para a reação de alilação e crotilação assimétrica de aldeídos (MCMANUS; COZZI; GUIRY, 2006). Os produtos foram obtidos com elevadas enantiosseletividades em todos os casos. (Esquema 34).

**Esquema 34** – Reação de alilação e crotilação assimétrica de aldeídos utilizando ligantes bis-oxazolínicos.



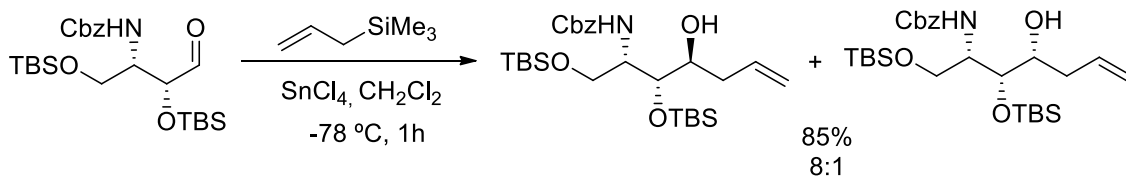
Aminas homoalílicas quirais são encontradas em diversos compostos farmacêuticos e também servem como *synthons* para a preparação de diversos produtos naturais. A reação de alilação de compostos cíclicos catalisada por bismuto e um ácido fosfórico quiral levou aos produtos de alilação correspondentes em bons rendimentos e excessos enantioméricos (WANG *et al.*, 2019) (Esquema 35).

**Esquema 35** – Reação de alilação de compostos cíclicos catalisada por bismuto e um ácido fosfórico quiral.



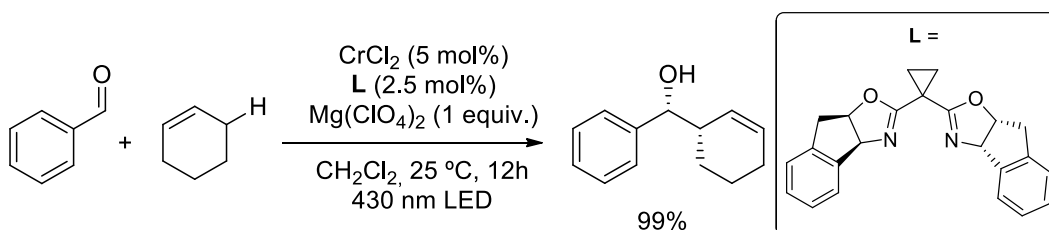
A reação de alilação estereosseletiva de aldeídos  $\beta$ -amino- $\alpha$ -hidróxi-substituídos mediada por tetracloreto de estanho (IV) foi descrita por Ham e colaboradores. Os autores atribuíram às seletividades observadas à quelação entre o átomos de nitrogênio do grupo amida e o oxigênio do aldeído pelo tetracloreto de estanho (IV) (MYEONG *et al.*, 2018) (Esquema 36).

**Esquema 36** – Reação de alilação estereosseletiva mediada por tetracloreto de estanho.



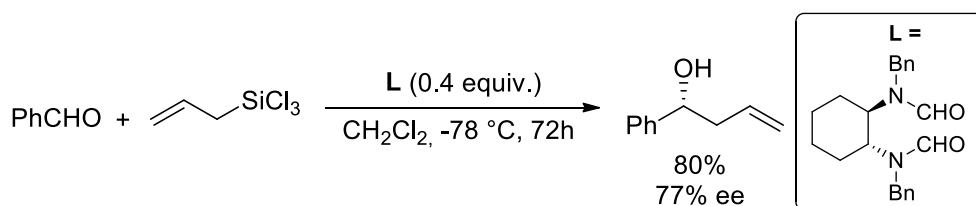
Um sistema híbrido baseado em uma reação fotoredox e um complexo de cromo quiral foi utilizado por Kanai e colaboradores para a reação de alilação assimétrica de aldeídos a partir da utilização de alquenos como precursores. A reação levou aos álcoois homoalílicos desejados em elevados excessos enantioméricos (MITSUNUMA *et al.*, 2019) (Esquema 37).

**Esquema 37** – Reação de alilação assimétrica de aldeídos utilizando um complexo de cromo quiral.



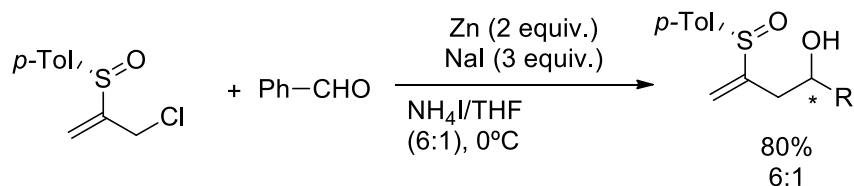
A reação de alilação assimétrica de aldeídos empregando o cloreto de alilsilano e uma bis-formamida quiral como catalisador foi descrita por Ishimaru e colaboradores. A utilização de carbonato de potássio e fosfato de potássio levou aos produtos desejados sendo estes produtos obtidos em excessos enantioméricos moderados (TANIMURA; ISHIMARU, 2012) (Esquema 38).

**Esquema 38** – Reação de alilação assimétrica de aldeídos utilizando cloreto de alilsilano e uma bis-formamida quiral.



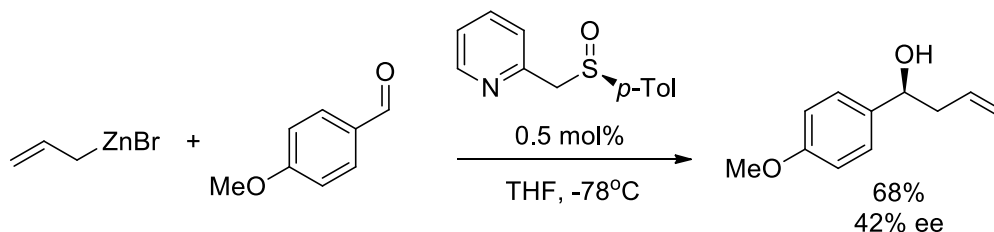
Um método eficiente para a alilação diastereosseletiva de aldeídos utilizando ligantes contendo um grupo sulfinila foi descrito. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos e diastereosseletividades variáveis (MÁRQUEZ; LLEBARIA; DELGADO, 2000) (Esquema 39).

**Esquema 39** – Reação de alilação de aldeídos utilizando ligantes contendo um grupo sulfinila.



O nosso grupo de pesquisa também possui experiência em reações de alilação assimétricas. Em 2006 Melo desenvolveu um método para a reação de alilação a partir da utilização de derivados quirais de enxofre e reagentes de alilzinco. No entanto, os produtos foram obtidos em excessos enantioméricos moderados (MELO *et al.*, 2006) (Esquema 40).

**Esquema 40** – Reação de alilação utilizando derivados quirais de enxofre e reagentes de alilzinco.



## 1.5 CATÁLISE POR TRANSFERÊNCIA DE FASE

A catálise por transferência de fase (*phase transfer catalysis* – PTC) é uma metodologia bastante versátil com aplicações em laboratórios acadêmicos e em indústrias uma vez que geralmente envolve condições reacionais suaves e reagentes ou solventes ambientalmente amigáveis. (DEHMLow; DEHMLow, 1993; STARKS; LIOTTA; HALPERN, 1994)

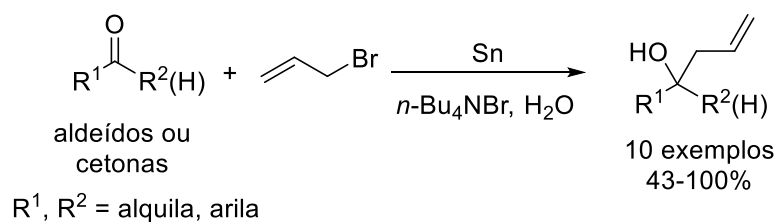
Os catalisadores de transferência de fase facilitam a transferência de uma molécula ou íon de uma fase reacional para outra, acelerando assim a velocidade de reações heterogêneas (polifásicas). A utilização de sistemas bifásicos é o exemplo mais simples desse tipo de catálise a partir da solubilização de um determinado reagente na fase orgânica (SHIRAKAWA; MARUOKA, 2013).

Os catalisadores de transferência de fase mais utilizados são os sais de amônio quaternários e diversos mecanismos podem operar quando esses são utilizados, sendo as variações mais comuns baseadas na troca iônica na fase aquosa, na interface ou na fase orgânica. Apesar de operar através de diferentes mecanismos, a utilização desses catalisadores oferece diversas vantagens quando comparada aos catalisadores convencionais:

- A reatividade do ânion na fase orgânica geralmente é maior uma vez que a separação de cargas em espécies do tipo  $Q^+Y^-$  tendem a uma maior separação de cargas (reduzida na fase aquosa);
- As reações são geralmente mais seletivas uma vez que é possível controlar a “entrega” do reagente ao substrato em outra fase;
- As condições reacionais geralmente são compatíveis com uma grande variedade de solventes orgânicos sendo possível a utilização do próprio solvente como reagente em alguns casos;
- Os catalisadores são de baixo custo e biodegradáveis;
- A catálise por transferência de fase é reconhecida por ser um método “verde” e possui uma grande variedade de aplicações em síntese orgânica.

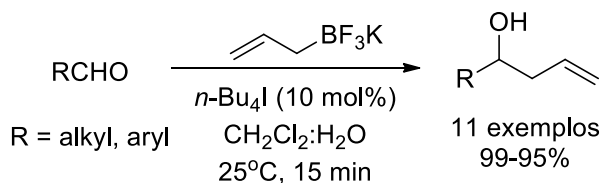
A reação de alilação empregando catalisadores de transferência de fase também é descrita na literatura. No entanto, a maioria das reações possui uma aplicação à um substrato específico. Um método geral de alilação foi descrito por Wang e colaboradores baseado na utilização de reagentes de estanho formados *in situ* em meio aquoso. Os produtos desejados foram obtidos em rendimentos que variaram de moderados a excelentes (ZHA; WANG; YANG; ZHANG, 2002) (Esquema 41).

**Esquema 41** – Reação de alilação utilizando reagentes de estanho formados *in situ* em meio aquoso.



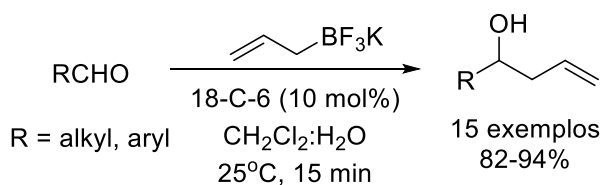
Batey e Thadany descreveram a utilização de um sal de amônio quaternário para promover a reação de alilação de aldeídos utilizando o aliltrifluoroborato de potássio como reagente em um sistema bifásico. Os produtos foram obtidos em excelentes rendimentos sem a necessidade de purificação (THADANI; BATEY, 2002) (Esquema 42).

**Esquema 42** – Reação de alilação de aldeídos promovida por um sal quaternário de amônio utilizando o aliltrifluoroborato de potássio.



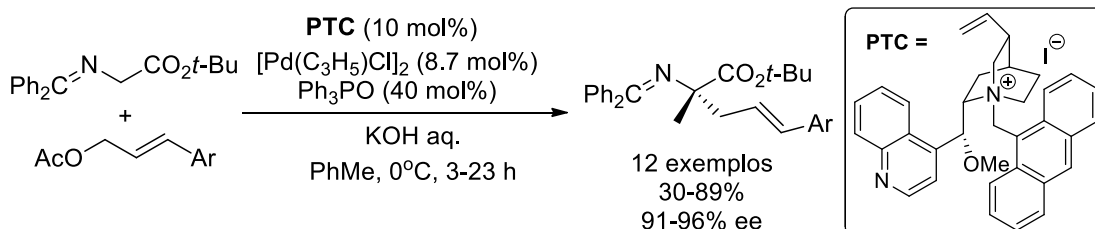
A utilização do aliltrifluoroborato de potássio em reações de alilação empregando sistemas bifásicos foi extensivamente estudada pelo nosso grupo de pesquisa. Como exemplo, pode-se citar a metodologias utilizando MOFs (FREITAS, *et al.*, 2013); éteres (FREITAS, *et al.*, 2012) e resinas (COUTO *et al.*, 2013). Pode-se citar ainda a utilização do 18-coroa-6 como catalisador da reação de alilação de aldeídos utilizando um sistema água:diclorometano sob atmosfera aberta. Os produtos foram obtidos em excelentes rendimentos (BARBOSA *et al.*, 2012) (Esquema 43).



**Esquema 43** – Reação de alilação de aldeídos utilizando 18-coroa-6 como catalisador.

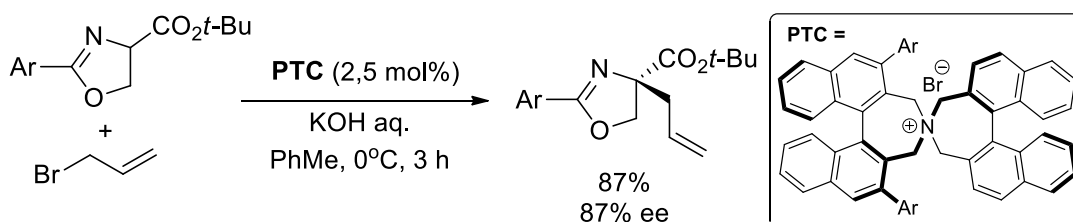
A utilização de catalisadores de transferência de fase quirais teve um grande desenvolvimento nas últimas décadas. Esse fato pode ser atribuído ao desenvolvimento e a disponibilidade comercial de diversos sais de amônio quaternários quirais e uma grande variedade de reações envolvendo esses compostos.

Nakoji e colaboradores desenvolveram uma estratégia para a reação de alilação assimétrica utilizando um catalisador de transferência de fase quiral e acetatos alílicos como substratos em uma reação catalisada por paládio. A utilização do trifenilfosfinóxido mostrou-se crucial para atingir elevados excessos enantioméricos (NAKOJI *et al.*, 2002) (Esquema 44).

**Esquema 44** – Reação de alilação assimétrica utilizando um catalisador de transferência de fase quiral catalisada por paládio.

A síntese assimétrica de derivados da serina usando um anel oxazolinico como substrato foi descrita por Jew e Park. A reação levou aos produtos de alilação desejados em bons rendimentos e excessos enantioméricos (JEW *et al.*, 2004) (Esquema 45).

**Esquema 45** – Síntese assimétrica de derivados da serina utilizando um anel oxazolinico como substrato.

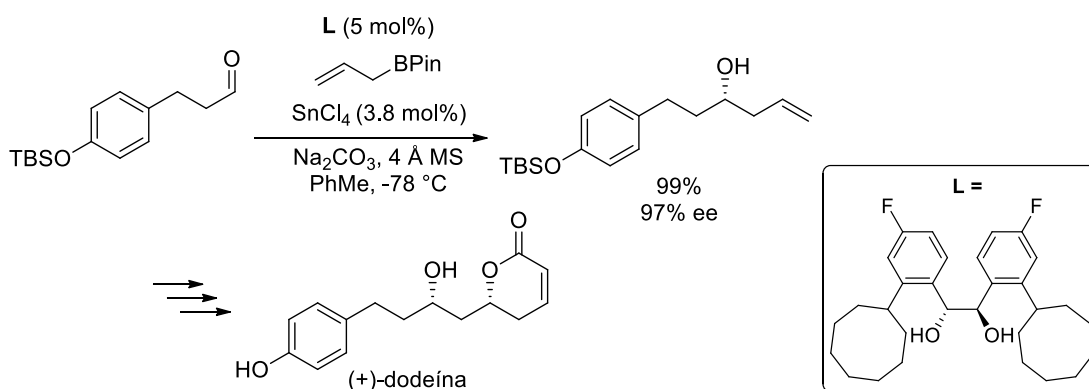


## 1.6 REAÇÕES DE ALILAÇÃO NA SÍNTESE DE PRODUTOS NATURAIS

A reação de alilação de compostos carbonílicos empregando reagentes de boro vem sendo utilizada para a síntese de diversos compostos farmacêuticos e produtos naturais. A seguir serão mostrados alguns exemplos.

A dodeína é um composto isolado de uma planta e possui efeito vaso-relaxante sugerindo uma potencial aplicação como droga para problemas cardiovasculares. A dodeína foi sintetizada por Marco e colaboradores a partir de uma etapa inicial de alilação de um aldeído. O álcool homoalílico foi obtido em rendimento e enantiosseletividade elevados (ALVAREZ-BERCEDO *et al*, 2008) (Esquema 46).

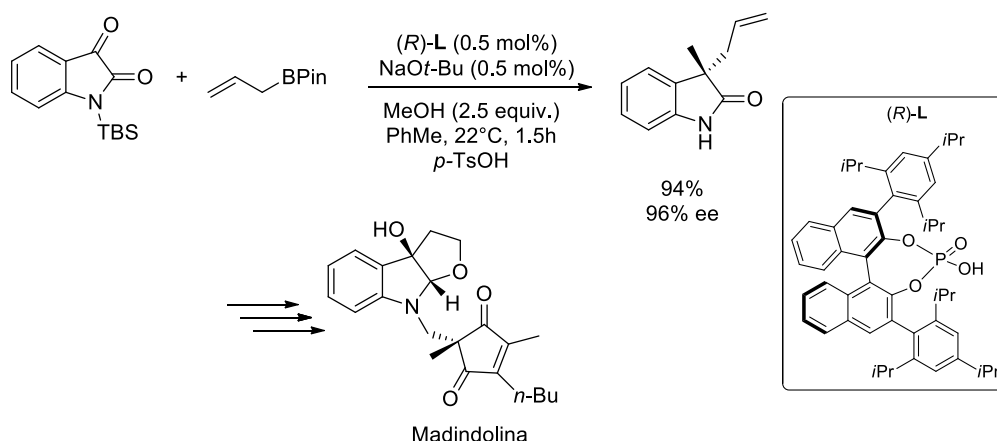
**Esquema 46** – Síntese da dodeína.



A madindolina A foi isolada a partir de *Streptomyces nitrosporeus* K93-0711 e é um potente inibidor da interleucina-6. Em 2013 Hoveyda e colaboradores realizaram a síntese desse produto natural empregando uma

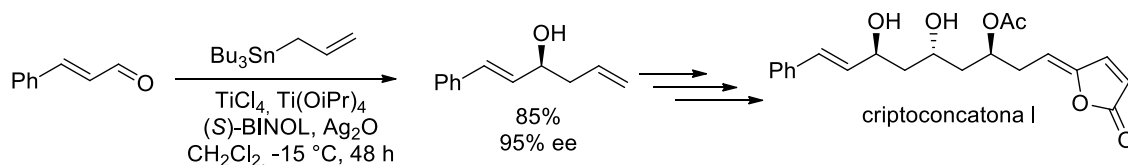
reação de alilação assimétrica como etapa-chave. O álcool correspondente foi obtido em bom rendimento e estereosseletividade a partir da utilização de uma quantidade de 0,5 mol% de catalisador (ITOH; ISHIKAWA; HAYASHI, 2009) (Esquema 47).

**Esquema 47 – Síntese da Madindolina.**

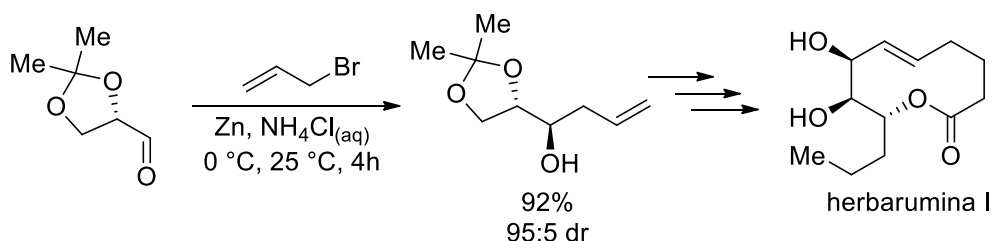


A partir do extrato bruto de folhas e galhos de *Cryptocarya concinna* foram isoladas as criptoconcatonas A-J. Esses produtos possuem uma unidade  $\alpha$ -piranona e a síntese da criptoconcatona I foi realizada por Nanda e colaboradores utilizando uma reação de alilação assimétrica como etapa-chave (NANDA *et al.*, 2019) (Esquema 48).

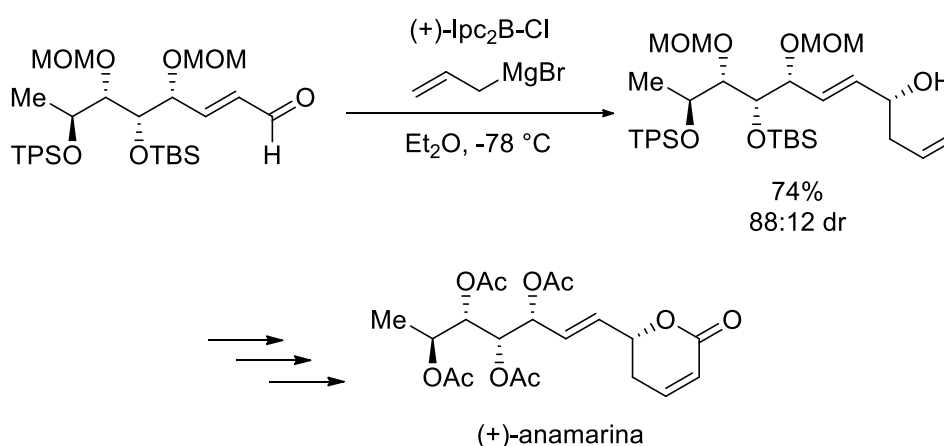
**Esquema 48 – Síntese da Criptoconcatona I.**



Nagaiah e colaboradores descreveram a síntese da herbarumina I, um produto natural isolado de *Phoma herbarum* com atividade fitotóxica (NAGAI AH *et al.*, 2007). A alilação assimétrica empregando um reagente de zinco de um derivado do ácido ascórbico levou ao produto desejado em uma proporção 95:5 *syn/anti* de diastereoisômeros, os quais foram separados por coluna cromatográfica (Esquema 49).

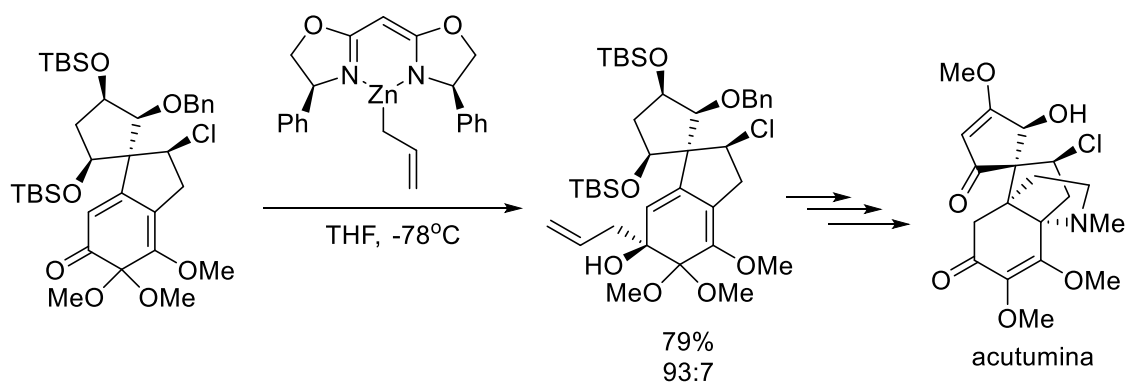
**Esquema 49 – Síntese da herbarumina I**

A alilação assimétrica utilizando o reagente de Brown foi utilizada como etapa chave na síntese da (+)-anamarina, um produto natural isolado das folhas e flores de da espécie *Hyptis* e que demonstrou elevada citotoxicidade contra células tumorais, além de atividade antibiótica e antifúngica (FALOMIR *et al.*, 2003) (Esquema 50).

**Esquema 50 – Síntese da (+)-anamarina.**

A acutumina é um alcalóide tetracíclico isolado de *Menispermum dauricum* e que possui atividade antitumoral e antiamnésica. Li e colaboradores realizaram a síntese desse composto utilizando um reagente de zinco alílico e obtiveram o álcool homoalílico desejado em um rendimento de 79% em uma proporção diastereoisomérica de 93:7 (LI; Tarkoff; Castle, 2009) (Esquema 51).

**Esquema 51 – Síntese da acutumina.**



A síntese de estruturas complexas empregando estratégias de alilação assimétricas na etapa-chave de uma sequência sintética evidencia a importância dessa reação. No entanto, na maioria dos casos, a complexidade estrutural dos ligantes ou dificuldades para a preparação do reagente organometálico alílico tornam essa estratégia de difícil execução.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo geral desenvolver uma metodologia de alilação de aldeídos de maneira enantiosseletiva utilizando como catalisadores sais de amônio quirais sob condições de catálise por transferência de fase.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

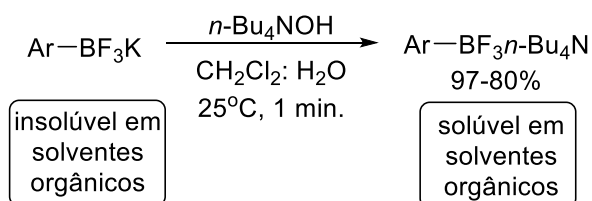
- Sintetizar compostos de boro alílicos;
- Desenvolver uma metodologia assimétrica para a reação de alilação de aldeídos;
- Determinar as melhores condições reacionais para promover a reação de alilação como solvente e tempo reacional;
- Realizar o estudo da enantiosseletividade da reação para a determinação de excesso enantiomérico através de análises de HPLC e GC quiral;
- Caracterizar os compostos sintetizados através de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e  $^{11}\text{B}$  e  $^{19}\text{F}$ .

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 ESTRATÉGIA SINTÉTICA

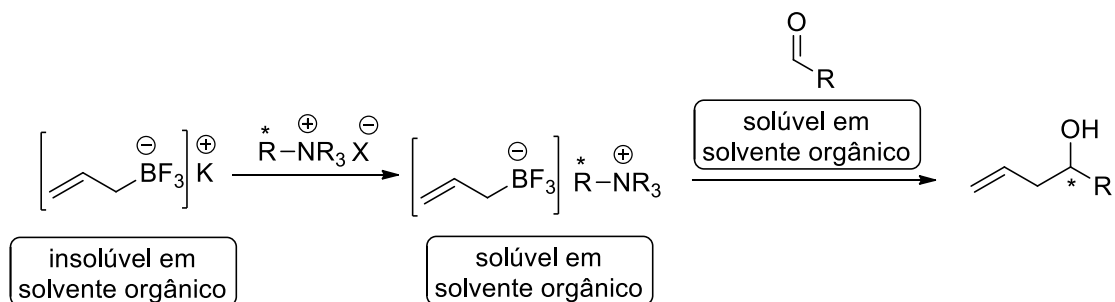
Apesar de ser sinteticamente útil, a aplicação do aliltrifluoroborato de potássio no desenvolvimento de novas metodologias possui a limitação deste composto ser insolúvel em solventes orgânicos como THF, Et<sub>2</sub>O e diclorometano (KINDER; KATZENELLENBOGEN, 1985). Uma alternativa para resolver esse problema baseada na troca do contra-íon utilizando o hidróxido de tetrabutilamônio foi desenvolvida por Batey (BATEY; QUACH, 2001) tornando os compostos resultantes - os organotrifluoroboratos de tetrabutilamônio - solúveis em diclorometano (Esquema 52).

**Esquema 52** – Reação de preparação dos organotrifluoroboratos de tetrabutilamônio.



É conhecido que sais de amônio quaternários possuem a habilidade de promover reações de transferência de fase e podem ser usados como catalisadores em reações para a formação de novas ligações C-C. Desse modo, a estratégia para o desenvolvimento desse trabalho foi baseada na conversão do aliltrifluoroborato de potássio no seu análogo solúvel em solvente orgânico, a partir da utilização de sais de amônio quaternários quirais. A posterior reação com aldeídos poderia levar aos álcoois homoalílicos desejados de modo enantiosseletivo (Esquema 53).

**Esquema 53** – Estratégia sintética baseada na conversão do aliltrifluoroborato de potássio no seu análogo solúvel em solvente orgânico.



Inicialmente, esforços foram dedicados para a preparação dos materiais de partida necessários para o desenvolvimento da metodologia. Essas metodologias serão abordadas a seguir.

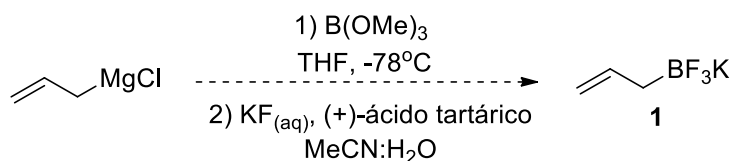
### 3.2 SÍNTESE DE COMPOSTOS ALÍLICOS DE BORO

Apesar de ser comercialmente disponível, o aliltrifluoroborato de potássio, **1** possui um preço elevado (R\$ 677,00 / 1g – Aldrich) e, desse modo, inicialmente foi realizada a síntese desse composto. Para isso, foi empregado o procedimento descrito por Esumi e colaboradores baseado na utilização de um reagente organometálico e trimetilborato, seguido de hidrólise. No entanto, essa estratégia é dificultada devido a necessidade de preparação do brometo de alilmagnésio, uma vez que é conhecido da literatura que a maioria dos métodos preparativos leva a formação do 1,5-hexadieno a partir de uma reação de acoplamento de Wurtz (MAZEROLLES; BOUSSAGUET; HUC, 1999).

Com isso, optou-se pela utilização de uma solução 2 M do cloreto de alilmagnésio em  $\text{Et}_2\text{O}$ , adquirida comercialmente (Aldrich). Nesse caso, a reação foi inicialmente realizada a partir da adição do reagente de Grignard à uma solução de trimetilborato em THF previamente resfriada. A posterior adição de uma solução de  $\text{KF}_{(\text{aq})}$  10 M em uma mistura de  $\text{MeOH}:\text{MeCN}$  (1:1) e uma solução de ácido *L*-(+) tartárico em THF de acordo a metodologia descrita por Lennox-Jones não levou ao produto desejado. (LENNOX-JONES, 2012) (Esquema 54).



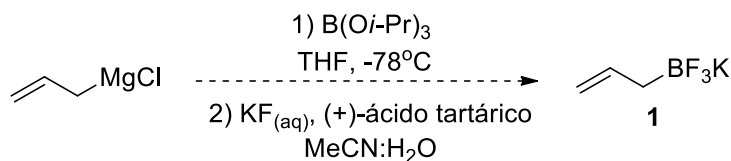
**Esquema 54** – Síntese do alitrifluoroborato de potássio a partir do reagente de Grignard e trimetilborato como fonte de boro.



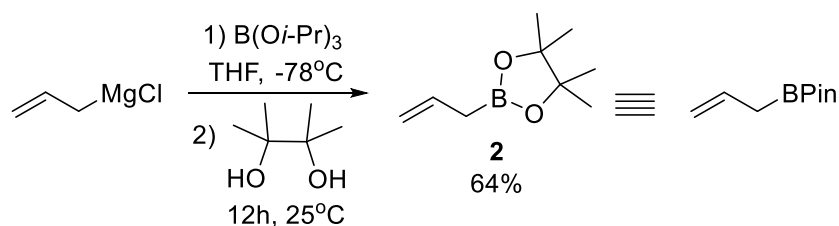
Dois fatores podem ter contribuído para que a reação não fosse bem-sucedida: o primeiro foi a utilização do trimetilborato como fonte de boro. É conhecido da literatura que a purificação desse reagente é difícil, uma vez que o método convencional de purificação é baseado na destilação do mesmo. O problema nesse caso é que o ponto de ebulição do trimetilborato (68-69°C) é muito semelhante ao seu contaminante, o metanol (65-67°C) e da mistura azeotrópica dos dois reagentes (57-59°C) tornando a purificação desse composto difícil.

Desse modo, a reação foi novamente realizada utilizando-se dessa vez o triisopropilborato, previamente purificado por destilação sob sódio metálico (139-141°C). A mesma estratégia descrita no Esquema 44 foi empregada e a posterior adição de uma solução aquosa de KF novamente não levou ao composto desejado (Esquema 55).

**Esquema 55** – Síntese do alitrifluoroborato de potássio **1** a partir do reagente de Grignard e triisopropilborato como fonte de boro.



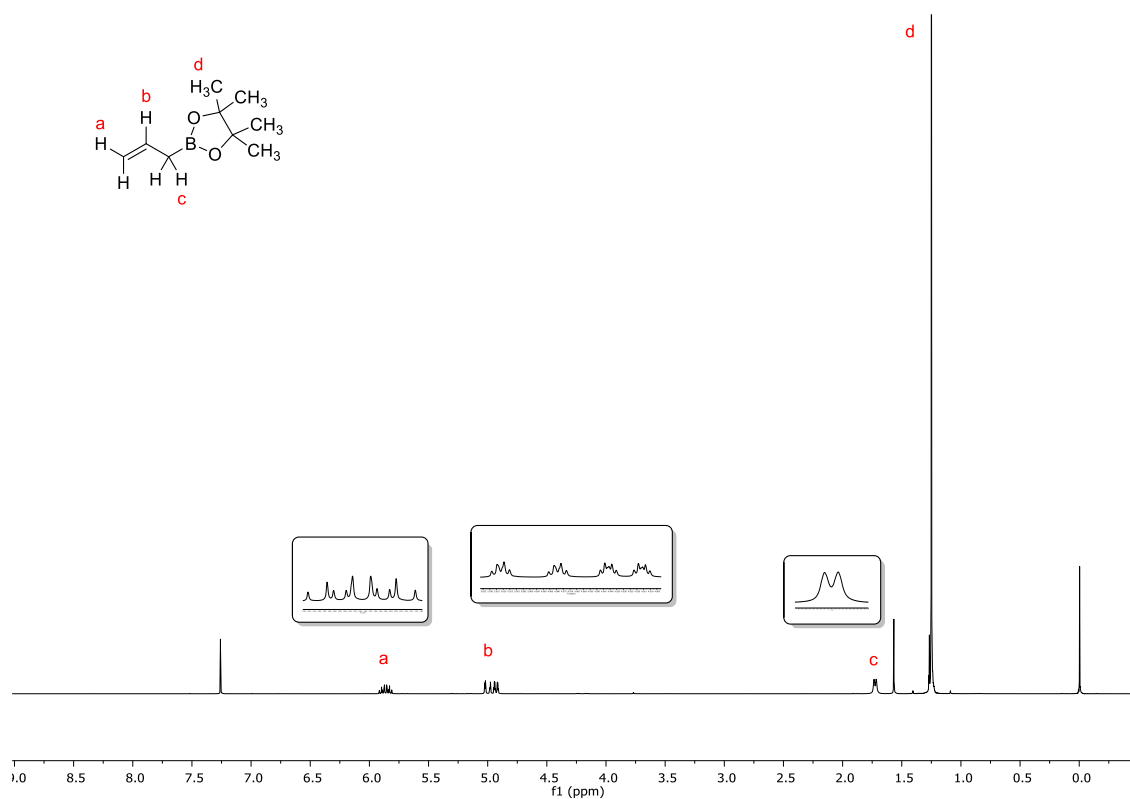
Com o intuito da obtenção do produto desejado, foi realizada uma tentativa de formação inicial de um éster borônico, seguido da reação de hidrólise ao organotrifluoroborato de potássio correspondente. Desse modo, o triisopropilborato foi novamente utilizado como fonte de boro e a posterior adição do pinacol levou ao éster borônico correspondente **2** em bom rendimento (Esquema 56).

**Esquema 56 – Síntese do éster borônico 2.**

O éster borônico **2** foi obtido na forma de um óleo amarelado após purificação por destilação ( $50\text{-}53^\circ\text{C}/5\text{ mmHg}$ ) e então caracterizado. A seguir serão discutidos esses dados.

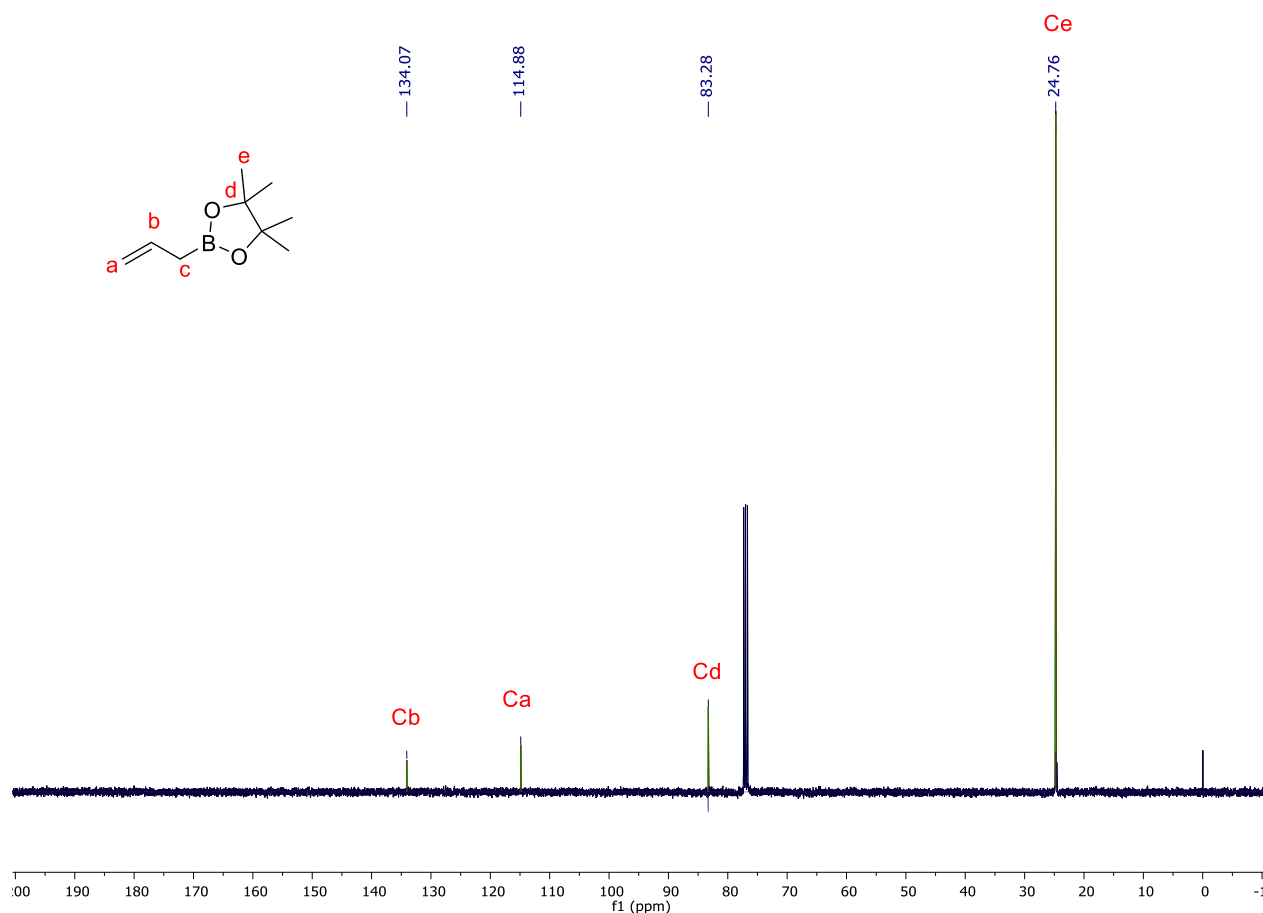
Analisando o espectro de RMN  $^1\text{H}$  obtido para composto **2**, verificou-se que os sinais dos hidrogênios estão de acordo com a estrutura proposta. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  pode ser observado um multipeto em  $\delta$  5,92-5,81 referente ao hidrogênio *Ha*, o multipeto em  $\delta$  5,03-4,91 atribuído ao hidrogênio *Hb*, o dupeto em  $\delta$  1,73 com  $J = 4\text{ Hz}$  foi atribuído ao *Hc* e o simpleto em  $\delta$  1,25 atribuído ao hidrogênio *Hd* (Figura 3).

**Figura 3**– Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **2**.



No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  obtido para o composto **2**, verificou-se que os sinais dos carbonos também estão de acordo com a estrutura proposta onde podem ser observados quatro sinais. Em  $\delta$  134,0 e 114,8 podem-se observar os sinais referente aos carbonos vinílicos *Ca* e *Cb*, respectivamente. Em  $\delta$  83,2 e 24,7 podem-se observar os sinais referentes à porção do pinacol do composto sintetizado. O sinal correspondente ao *Cc* não pôde ser observado devido ao efeito quadrupolar do boro (Figura 4).

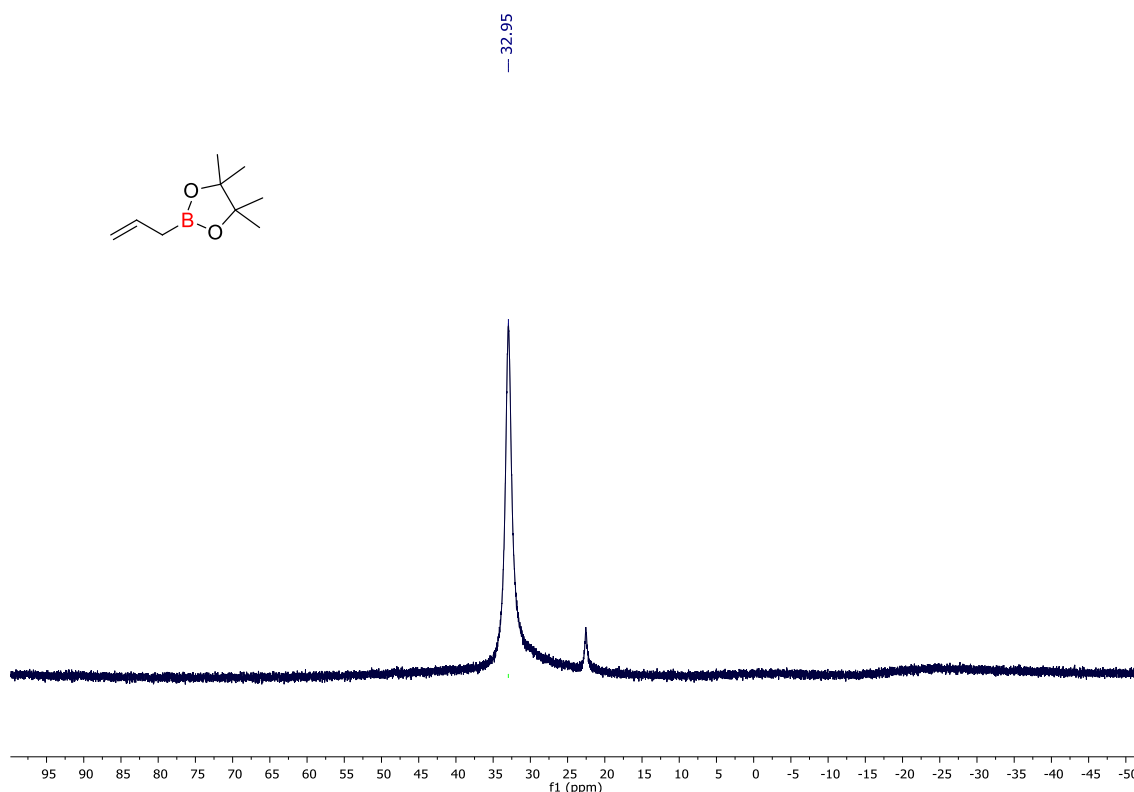
**Figura 4**– Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **2**.



Esse efeito já foi previamente observado em trabalhos de nosso grupo de pesquisa. (OLIVEIRA *et al.*, 2009) As cargas podem ser distribuídas de maneira simétrica ou assimétrica dentro do núcleo de um átomo. Para núcleos com número de spin  $I = \frac{1}{2}$ , ou seja, com distribuição de carga simétrica, a interação do núcleo com os gradientes de campo elétrico gerados pelos elétrons presentes na amostra é independente da direção. No entanto, para núcleos com número de spin  $I > \frac{1}{2}$ , a distribuição de carga é assimétrica e o campo elétrico pode interagir com esse núcleo. Consequentemente, esses núcleos exibem um momento de quadrupolo  $Q$  e são conhecidos como quadrupolares (SMITH, 1971).

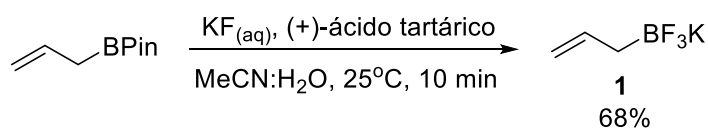
No espectro de RMN  $^{11}\text{B}$  obtido para o composto **2**, verificou-se o sinal correspondente ao átomo de boro em  $\delta$  32,9 na forma de um simpleto (Figura 5).

**Figura 5**– Espectro de RMN de  $^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **2**.



Com a obtenção do éster borônico **2**, as tentativas de síntese do alitrifluoroborato de potássio, **1** foram retomadas. Desse modo, ao composto **2** foi adicionada uma solução de  $\text{KF}_{(\text{aq})}$  10M em uma mistura de  $\text{MeOH}:\text{MeCN}$  (1:1). A posterior adição de uma solução do ácido *L*-(+)-tartárico em THF levou ao composto desejado **2** em um rendimento de 68% na forma de um sólido branco (LENNOX-JONES, 2012) (Esquema 57).

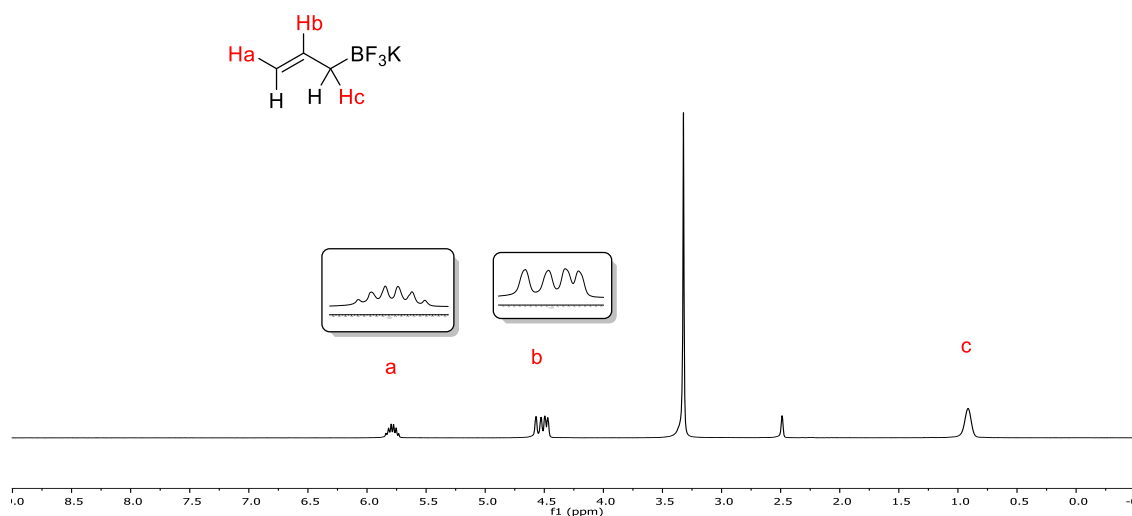
**Esquema 57** – Síntese do alitrifluoroborato de potássio **1** a partir do éster borônico **2**.



O produto obtido foi então submetido à análise através de RMN. Nesse caso, as análises foram realizadas utilizando-se  $\text{DMSO}-d_6$  devido a maior polaridade e, conseqüentemente maior solubilização do composto **1** nesse solvente. O espectro de RMN  $^1\text{H}$  para composto **1** apresentou os sinais dos hidrogênios de acordo com a estrutura proposta. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  pode

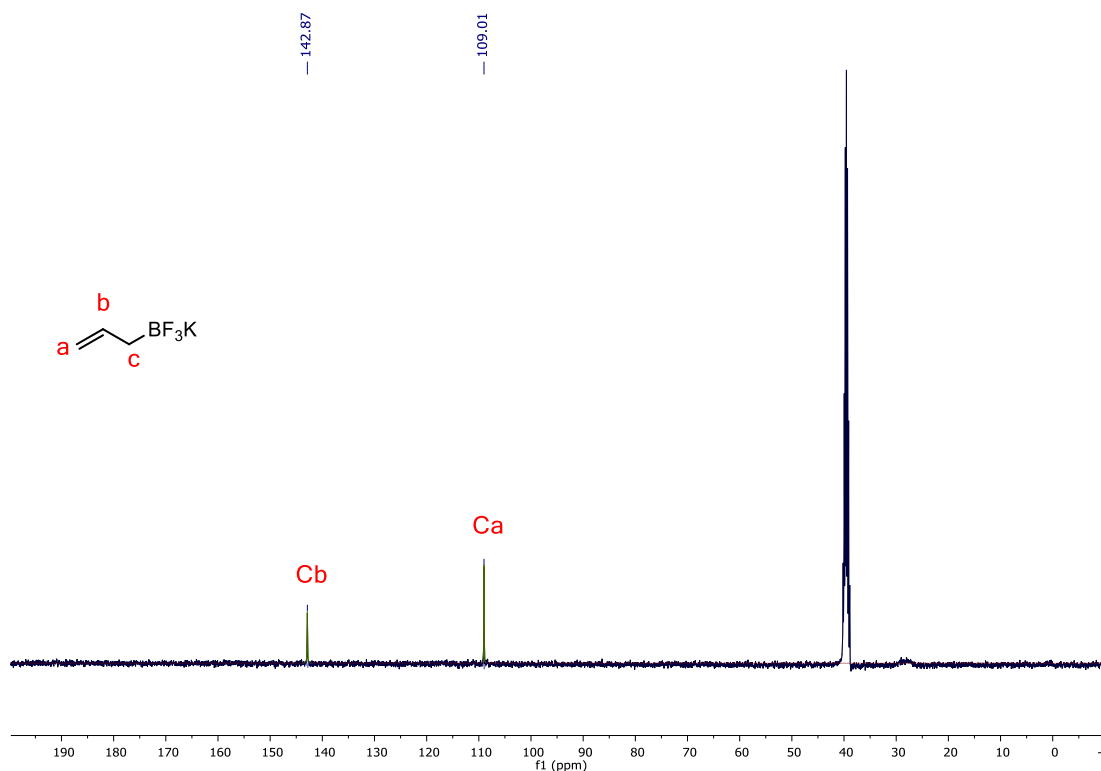
ser observado um multipeto em  $\delta$  5,84-5,73 referente ao hidrogênio *Ha*, os dois dupletos em  $\delta$  4,57 e  $\delta$  4,47 com  $J = 12$  Hz atribuídos a hidrogênio *Hb* e o simpleto em  $\delta$  0,91 foi atribuído ao *Hc* do –grupo CH<sub>2</sub> próximo ao átomo de boro (Figura 6).

**Figura 6**– Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) do composto **1**.



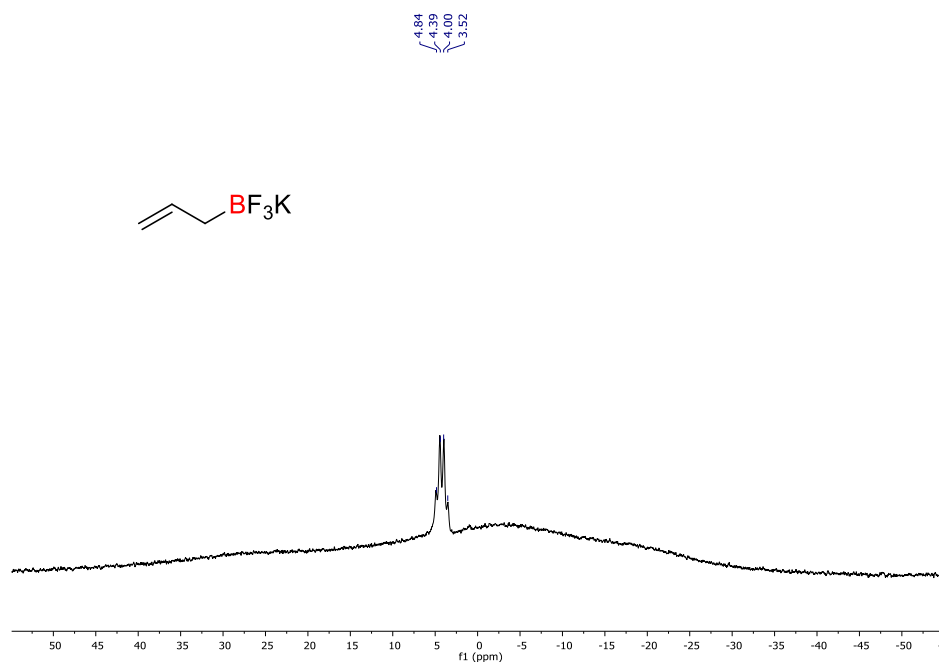
No espectro de RMN <sup>13</sup>C foram observados dois sinais em  $\delta$  142,8 e  $\delta$  109,0 atribuídos aos carbonos vinílicos *Ca* e *Cb*. Novamente, o sinal correspondente ao *Cc* não pôde ser observado devido ao efeito quadrupolar do boro (Figura 7).

**Figura 7**– Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **1**.



A relaxação rápida associada ao efeito quadrupolar (discutido anteriormente) do núcleo de  $^{11}\text{B}$  geralmente não permite a observação de constantes de acoplamento  $J_{11\text{B}-X}$  em espectros de RMN de  $^{11}\text{B}$  devido ao alargamento de linha. Considerando os spins dos núcleos de  $^{11}\text{B}$  e  $^{19}\text{F}$  serem  $3/2$  e  $1/2$ , respectivamente, e que o número de linhas em um espectro de RMN é determinado pelo termo  $2nl+1$ , onde  $l$  é o número de spin e  $n$  é o número de núcleos vizinhos, o espectro de RMN de  $^{11}\text{B}$  do aliltrifluoroborato de potássio **1** apresentou um quarteto em  $\delta$  4,38 devido ao acoplamento com os três átomos de flúor vizinhos com  $J = 60$  Hz (Figura 8).

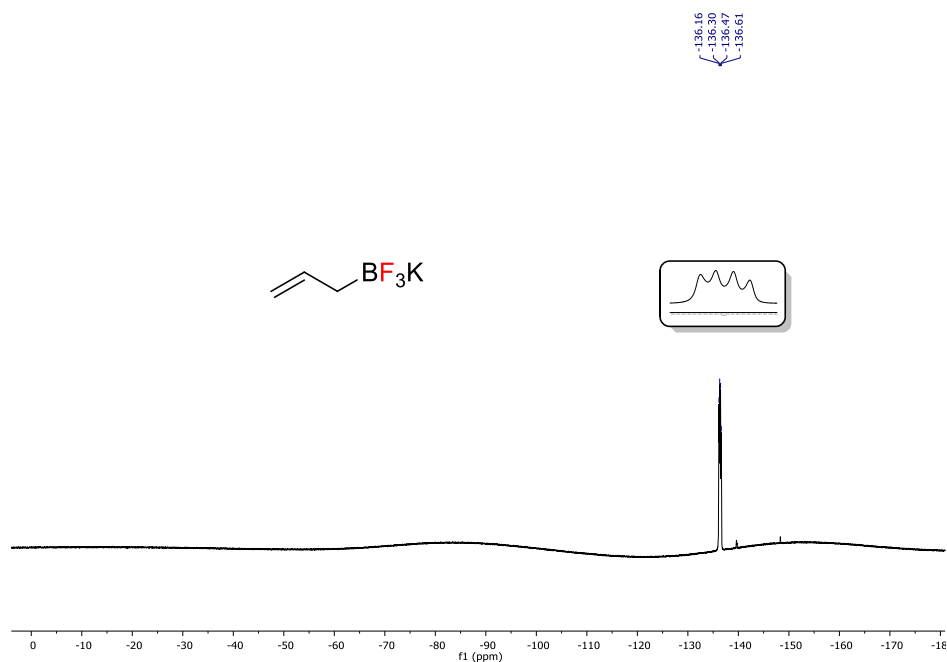
**Figura 8**– Espectro de RMN de  $^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **1**.



O espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  do alitrifluoroborato de potássio **1** também apresentou um quarteto em um quarteto em  $\delta$  -136 devido ao acoplamento com o átomo de boro vizinho também com  $J = 60$  Hz. Nesse caso, pode-se observar que as quatro linhas do quarteto possuem uma intensidade semelhante, uma vez que há somente um núcleo de  $^{11}\text{B}$  acoplado com três núcleos de  $^{19}\text{F}$  (Figura 9).



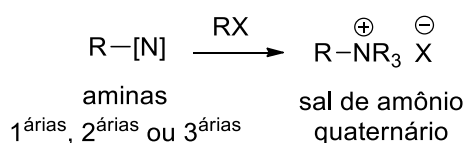
**Figura 9**– Espectro de RMN de  $^{19}\text{F}$  (376 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto **1**.



### 3.3 SÍNTESE DO SAL QUATERNÁRIO DE AMÔNIO

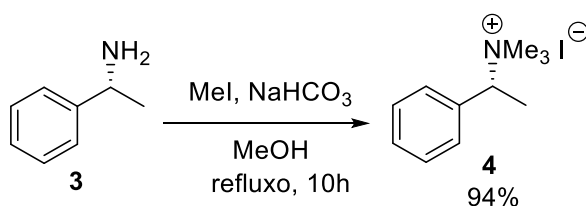
Sais de amônio quaternários podem ser facilmente obtidos a partir da reação de uma amina e um haleto orgânico apropriado em uma reação de substituição (Esquema 58).

**Esquema 58** – Esquema geral síntese de sais quaternários de amônio



Essa estratégia foi inicialmente aplicada para a quaternização da (*R*)-(+)- $\alpha$ -metilbenzilamina, **3** de acordo com um método descrito por Lacour e colaboradores (LACOUR; VIAL; HERSE, 2002). O sal quaternário de amônio correspondente **4** foi obtido em excelente rendimento (Esquema 59).

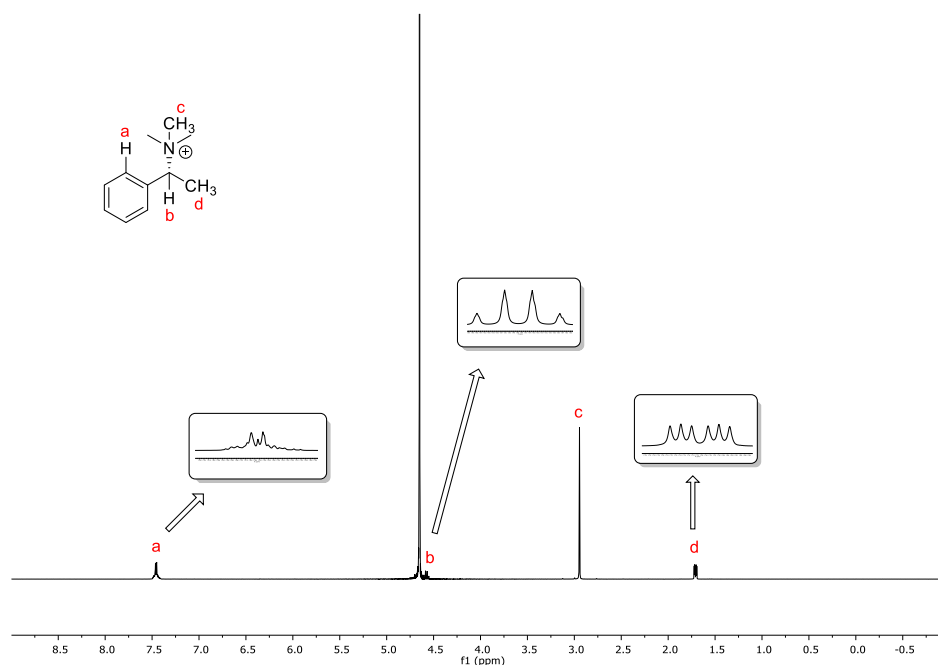
**Esquema 59 – Síntese do sal quaternário de amônio 4.**



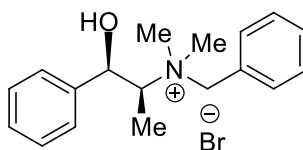
O composto **4** foi caracterizado através de RMN <sup>1</sup>H e todos os sinais estão de acordo com a estrutura proposta.

No espectro de RMN <sup>1</sup>H pode ser observado um multipletto em  $\delta$  7,49-7,43 referente ao hidrogênio *Ha* aromático, o quarteto em  $\delta$  4,58 com  $J = 8$  Hz atribuídos a hidrogênio *Hb*, o simpleto em  $\delta$  2,94 atribuído ao *Hc* e em  $\delta$  1,72-1.69 dubleto de tripleto com  $J = 8$  e 4 Hz foi atribuído ao *Hd* (Figura 10).

**Figura 10–** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, D<sub>2</sub>O) do composto **4**.



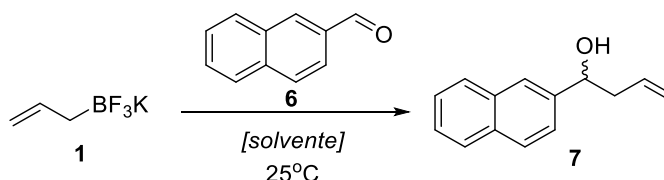
Um outro sal de amônio quaternário. O brometo de (-)-*N*-benzil-*N*-metilefedrínio, **5** já se encontrava disponível no laboratório e foi utilizado sem necessidade de purificação (Figura 11).

**Figura 11**– Sal de amônio quaternário quiral **5** adquirido comercialmente.Brometo de (-)-*N*-benzil-*N*-metilefedrinio

### 3.4 REAÇÃO DE ALILAÇÃO ASSIMÉTRICA

Na etapa seguinte, foi iniciado o estudo das melhores condições para promover a reação de alilação assimétrica. Para isso, o 2-naftaldeído, **6** (0,135 mmol) e o alitrifluoroborato de potássio, **1** (0,135 mmol) foram utilizados como substratos-modelo. A reação foi inicialmente realizada utilizando diclorometano, água ou a mistura dos dois solventes (Tabela 1).

**Tabela 1:** Tentativas iniciais da reação de alilação do 2-naftaldeído, **6** utilizando o alitrifluoroborato de potássio **1** em diferentes solventes<sup>a</sup>



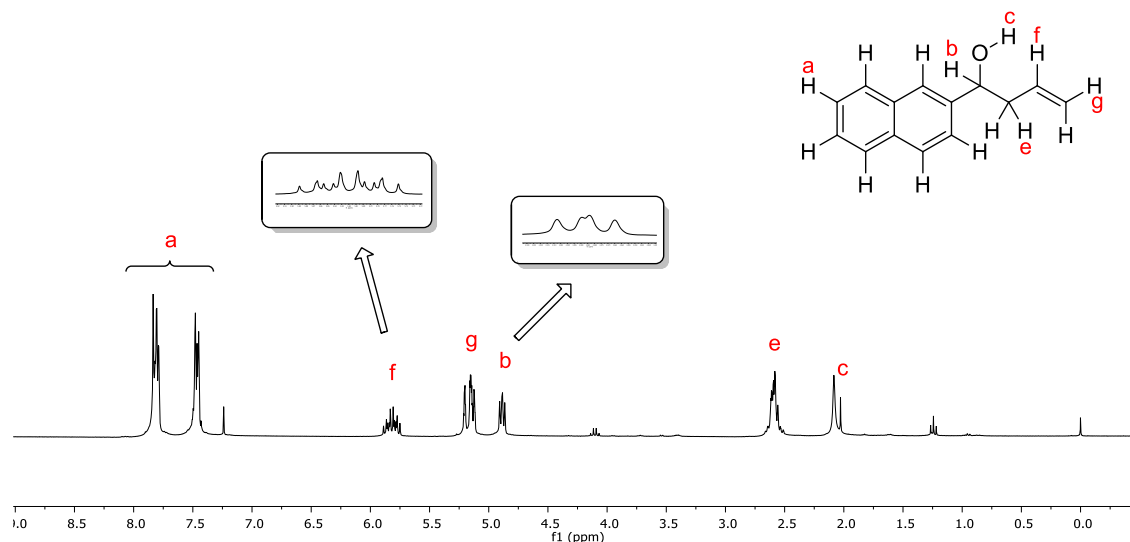
	Solvente	Tempo (h)	<b>7</b> (%) <sup>b</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	12	-
2	H <sub>2</sub> O	12	-
3	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :H <sub>2</sub> O	12	-
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :H <sub>2</sub> O	12	90 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Reagentes e condições: As reações foram realizadas utilizando-se **1** (0,135 mmol) e **6** (0,135 mmol) no solvente e tempo apropriados à 25 °C. <sup>b</sup>Rendimento isolado. O sal de amônio quaternário quiral **5** (15 mol%) foi utilizado como catalisador.

De acordo com a Tabela 1, pode ser observado que quando a reação foi realizada utilizando água como solvente, o produto desejado, **7** não foi obtido. Possivelmente devido à baixa solubilidade do aldeído **6** nesse solvente (Tabela 1, entrada 1). De maneira semelhante, quando a reação foi realizada utilizando-se somente diclorometano como solvente, também não foi observada a formação do produto (Tabela 1, entrada 2). Nesse caso, atribuiu-se à baixa solubilidade do reagente de boro, **1** nesse solvente.

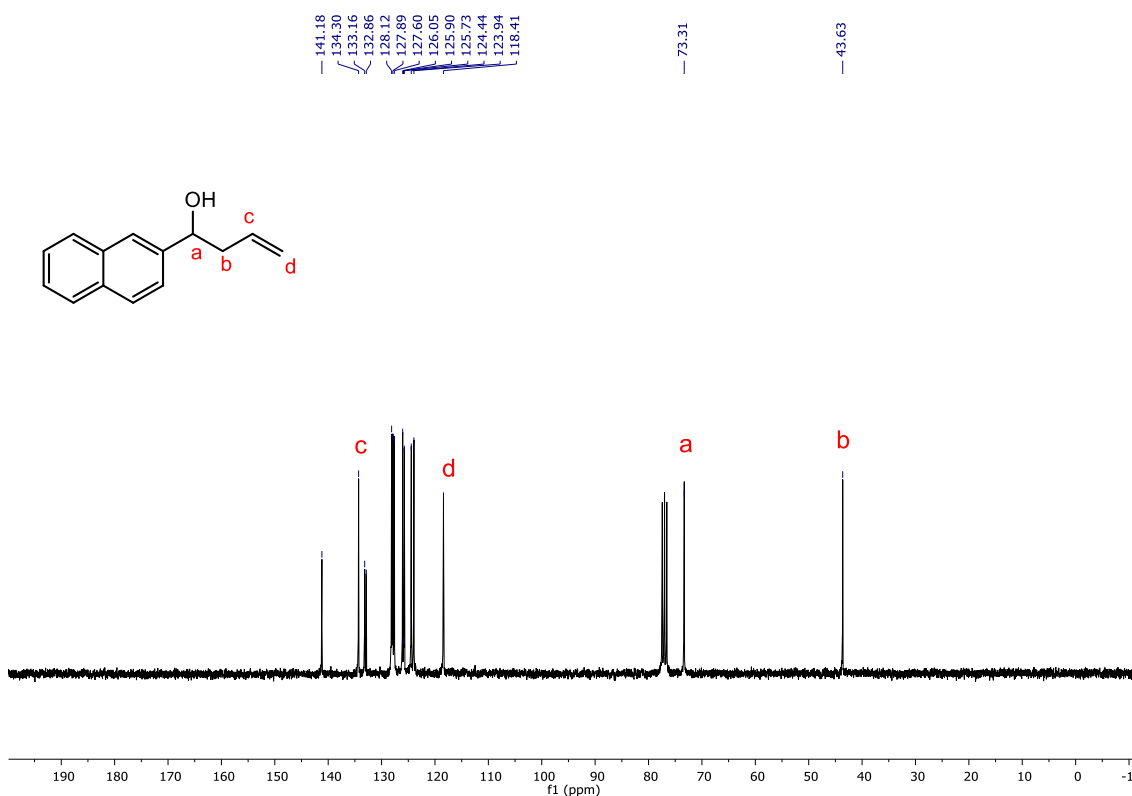
Quando uma mistura água:diclorometano (1:1) foi utilizada, também não foi observada a formação do produto desejado (Tabela 1, entrada 3). Uma grande mudança pôde ser observada quando o catalisador **5** foi adicionado à reação. Nesse caso, o produto desejado foi obtido com rendimento de 90% após 12 h de reação (Tabela 1, entrada 4). Esse resultado demonstrou a capacidade do sal de amônio quaternário **5** de atuar como um catalisador de transferência de fase. O álcool homoalílico **7** foi purificado através de cromatografia em coluna e caracterizado pelos métodos usuais. O espectro de RMN  $^1\text{H}$  é mostrado na Figura 12.

**Figura 12**– Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7**.



De acordo com a Figura 12, entre  $\delta$  7,84-7,79 e 7,48-7,45 podem ser observados dois multipletos referentes aos hidrogênios aromáticos, com valores de integração referentes a 4 e 3 hidrogênios, respectivamente. O sinal em  $\delta$  5,8 na forma de um duplo duplo triplete com  $J = 17, 10$  e  $7,5$  Hz foi atribuído à *Hf*. Em  $\delta$  5,20-5,12 pode-se observar um multipeto referente aos hidrogênios *Hg* e em  $\delta$  4,88 um duplo duplo com  $J = 7,2$  e  $5,1$  Hz referente à *Hb*. Entre  $\delta$  2,56-2,61 pode-se observar um multipeto referente aos hidrogênios metilênicos *He* e em  $\delta$  2,0 pode-se observar um simpleto largo referente ao grupo OH.

**Figura 13**– Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **7**.



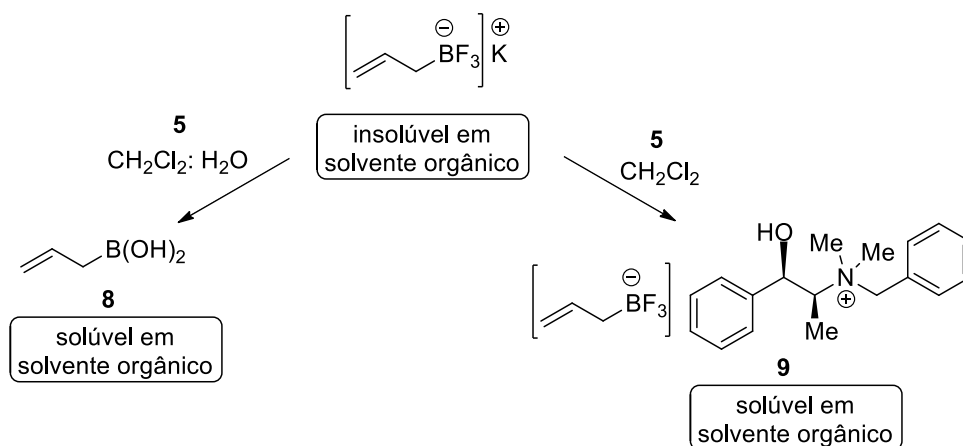
Em  $\delta$  141,2; 133,2; 133,0; 128,1; 127,9; 127,6; 126,0; 125,8; 124,2; 123,9, podem-se ver os sinais relativos aos carbonos dos anéis aromáticos, em  $\delta$  134,30 e 118,41 carbonos vinílicos *Cc* e *Cd* respectivamente, em  $\delta$  73,31 atribuído ao carbono *Ca* e em  $\delta$  43,63 observa-se o sinal referente ao carbono *Cb*.

A maioria dos reagentes de boro alílicos reage com compostos carbonílicos via uma espécie tricoordenada. Batey e Thadani demonstraram que a adição do  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  como ácido de Lewis para promover a reação de alilação ocorria através da formação *in situ* do difluoreto alílico correspondente (uma espécie tricoordenada) (BATEY; THADANI; SMIL, 2000).

Por outro lado, Yamamoto demonstrou que espécies tetracoordenadas de boro adicionam rapidamente à aldeídos a baixas temperaturas. (YAMAMOTO et al., 1983). Uma vez que o aliltrifluoroborato de potássio, **1** é insolúvel na maioria dos solventes orgânicos (com exceção de acetonitrila à quente) a reação poderia ocorrer envolvendo uma espécie tri- ou tetracoordenada.

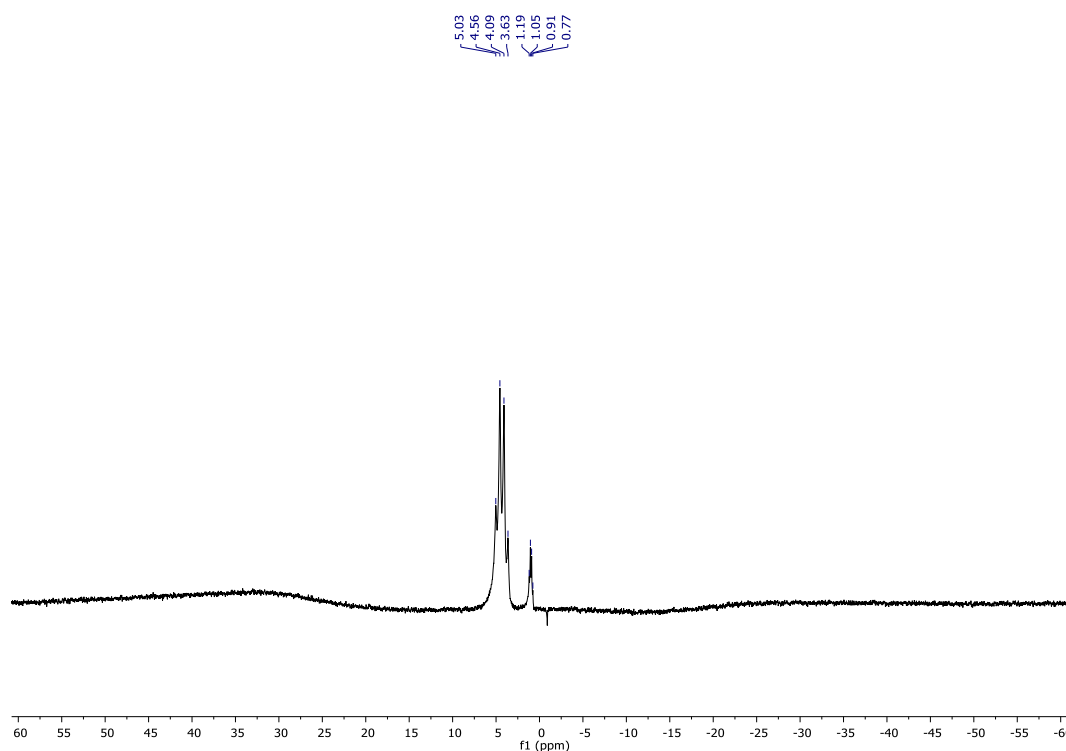
Alguns fatores devem ser levados em consideração: como citado anteriormente, em solução os organotrifluoroboratos de potássio são estáveis sob condições anidras, no entanto, em contato com a água estes compostos sofrem hidrólise aos ácidos ou ésteres borônicos correspondentes liberando HF (LENNOX; LLOYD-JONES, 2012). Uma vez que ácidos borônicos apresentam uma solubilidade apreciável na maioria dos solventes orgânicos comumente utilizados em laboratório, a reação de hidrólise para a formação do ácido borônico alílico **8** poderia estar competindo com uma possível troca do contra-íon do potássio (duro) para um contra-íon mais hidrofóbico ( $\text{R}_4\text{N}^+$ ) para a formação do trifluoroborato alílico correspondente, **9**. Ambos poderiam adicionar ao aldeído **6** em uma reação competitiva (Esquema 60).

**Esquema 60** – Comportamento do alitrifluoroborato de potássio em condições aquosa e anidra.



Desse modo, optou-se por realizar um experimento onde o alitrifluoroborato de potássio, **1** e sal de amônio quaternário **5** foram adicionados à um tubo contendo diclorometano. Após 4 h o espectro de RMN  $^{11}\text{B}$  demonstrou a presença de dois quartetos, correspondentes ao composto **1** e possivelmente ao alitrifluoroborato de amônio **9** formado em menor proporção (Figura 14).

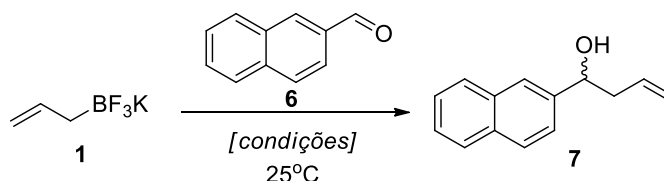
**Figura 14**– Espectro de RMN de  $^{11}\text{B}$  (128 MHz,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) da mistura entre os compostos **1** e **5** em diclorometano.



Com base neste resultado, optou-se por realizar as reações empregando diclorometano como meio reacional. Outras variáveis também foram realizadas. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 2.

De acordo com a Tabela 2, pode-se observar quando o sal de amônio quaternário quiral **4** foi utilizado em uma quantidade de 15 mol% o produto desejado foi obtido em 79% após 12 horas de reação (Tabela 2, entrada 1). O mesmo resultado foi observado quando o sal de amônio quaternário quiral **5** foi utilizado onde o produto desejado foi obtido em um rendimento de 77% após 12 h (Tabela 2, entrada 3). A diminuição do tempo reacional utilizando a mesma quantidade de catalisador não levou ao produto desejado (Tabela 2, entrada 2). A substituição do solvente por tolueno utilizando o sal de amônio quaternário **5** como catalisador levou ao produto desejado em 75% após 12 h (Tabela 2, entrada 4).

**Tabela 2:** Tentativas iniciais da reação de alilação assimétrica do 2-naftaldeído, **6** utilizando o alliltrifluoroborato de potássio **1** empregando diferentes solventes e catalisadores<sup>a</sup>



Condições				
	Catalisador (mol%)	Solvente	Tempo (h)	(%) <sup>b</sup>
1	<b>4</b> (15)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	12	79
2	<b>4</b> (15)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	2	-
3	<b>5</b> (15)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	12	77
4	<b>5</b> (15)	PhMe	12	75

<sup>a</sup>Reagentes e condições: As reações foram realizadas utilizando-se **1** (0,135 mmol) e **6** (0,135 mmol) no solvente e tempo apropriados à 25 °C. <sup>b</sup>Rendimento isolado.

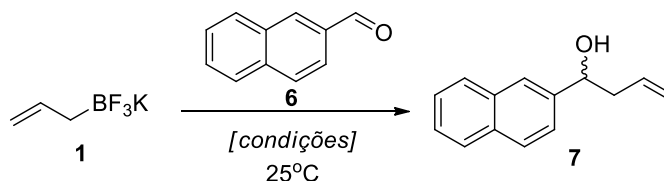


Paralelamente, outra estratégia foi empregada baseada nos resultados observados anteriormente na Figura 14 onde o sal de amônio quaternário foi mantido sob agitação com o aliltrifluoroborato de potássio pelo período de 2 h seguido da adição do aldeído **6**. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 3.

A utilização de uma quantidade equimolar do composto **4** levou a uma diminuição do tempo reacional e o produto foi obtido em bom rendimento (Tabela 3, entrada 1). O mesmo resultado foi observado quando o sal de amônio quaternário **5** foi utilizado na reação (Tabela 3, entrada 2).

Esses resultados demonstraram a capacidade dos sais de amônio quaternários **4** e **5** para promover a reação de alilação.

**Tabela 3:** Tentativas iniciais da reação de alilação assimétrica do 2-naftaldeído, **6** utilizando o aliltrifluoroborato de potássio **1** empregando diferentes catalisadores<sup>a</sup>



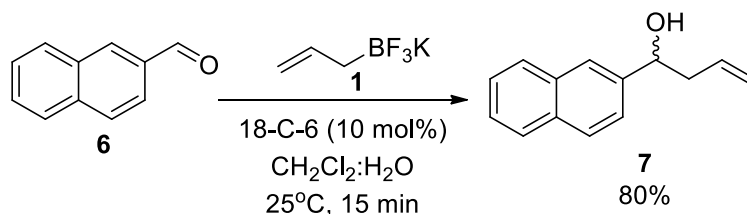
Condições				
	Catalisador (mol%)	Solvente	Tempo (h)	<b>7</b> (%) <sup>b</sup>
1	<b>4</b> (100)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	83
2	<b>5</b> (100)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	4	71

<sup>a</sup>Reagentes e condições: As reações foram realizadas utilizando-se **1** (0,135 mmol) e **6** (0,135 mmol) no solvente e tempo apropriados à 25 °C. <sup>b</sup>Rendimento isolado.

Uma vez que um dos objetivos do trabalho foi a obtenção dos álcoois homoalílicos de maneira assimétrica, a preparação do álcool homoalílico **7** racêmico também se fez necessária para que o mesmo pudesse servir de

referência para a determinação do excesso enantiomérico dos produtos obtidos. A metodologia utilizada foi a mesma descrita por Barbosa e colaboradores e o produto desejado **7** foi obtido em um rendimento de 80% (BARBOSA *et al.*, 2012) (Esquema 61).

**Esquema 61** – Reação de alilação de aldeídos utilizando 18-coroa-6 como catalisador.



Após a obtenção do produto racêmico, este foi utilizado para a tentativa de determinação da proporção dos enantiômeros. Para isso, optou-se pela utilização de análises através de cromatografia gasosa onde foi utilizada uma coluna  $\beta$ -ciclodextrina 20% HP.

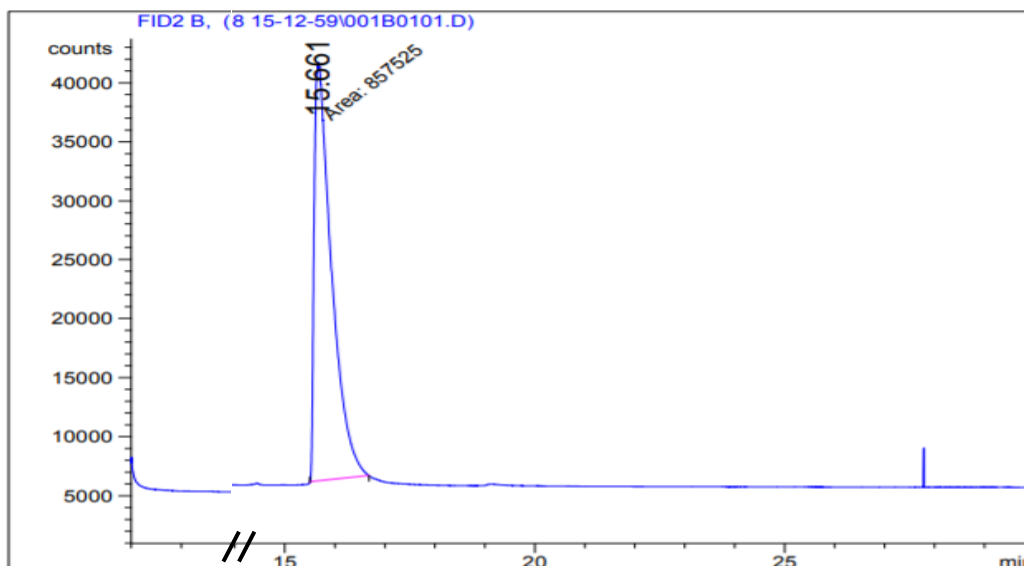
Inicialmente foram testadas diferentes condições de análise com o intuito de identificar o tempo de retenção do produto e obter a melhor separação possível entre os enantiômeros formados. Desse modo, diferentes temperaturas de injeção e velocidades foram testadas. Algumas dessas condições encontram-se descritas na Tabela 4.

**Tabela 4:** Condições utilizadas para análise do produto **7** (Esquema 59) através de cromatografia gasosa empregando a coluna  $\beta$ -ciclodextrina 20%

	Temperatura Inicial (°C)	Velocidade de Aquecimento (°C.min <sup>-1</sup> )	Temperatura Final (°C)	Tempo de retenção (min)
1	100	-	100	-
2	150	-	150	-
3	180	-	180	-
4	150	5	180	-
5	100	10	180	15,6
6	60	10	180	-
7	50	10	180	-

De acordo com a Tabela 4, a condição descrita na entrada 5 foi a única dentre os testes realizados onde pôde-se detectar o álcool homoalílico **7**, que apresentou um tempo de retenção de 15,6 minutos (Figura 15).

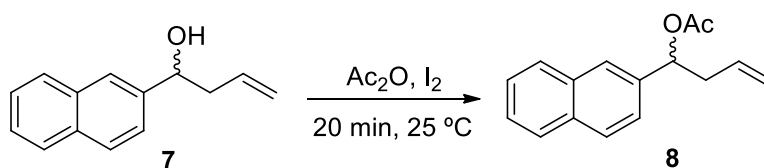
**Figura 15**– Cromatograma obtido para o composto **7** (partes).



A coluna de  $\beta$ -ciclodextrina é constituída de moléculas formadas por sete unidades de *D*-glicopirranose unidas através de ligações 1,4. As separações de enantiômeros empregando-se essa coluna são baseadas em interações através de ligações de hidrogênio, interações dipolo-dipolo e interações hidrofóbicas e estéricas.

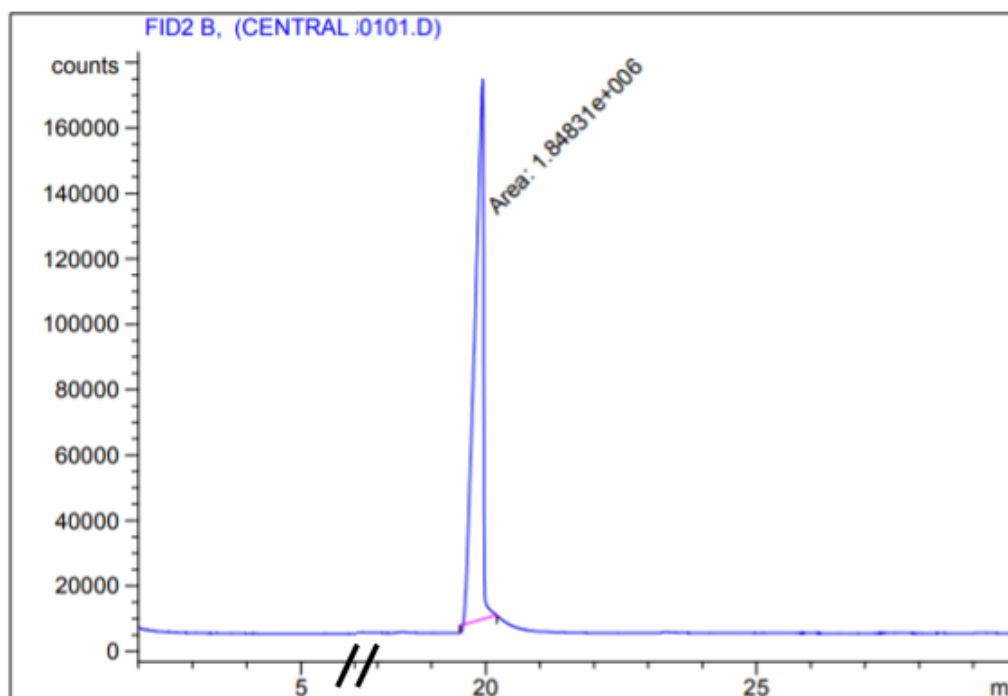
De acordo com o cromatograma obtido empregando as condições descritas pode-se observar que não houve separação dos enantiômeros possivelmente devido a elevada polaridade do composto **7** em análise. Na tentativa de obter a separação dos sinais no cromatograma optou-se por realizar a reação de acetilação do álcool homoalílico **7** utilizando para isso a metodologia descrita por Phukan e colaboradores (PHUKAN, 2004), esperando que o produto da acetilação apresentasse uma maior interação com a coluna possibilitando assim a separação dos enantiômeros e a determinação do excesso enantiomérico. O rendimento da reação não foi determinado (Esquema

**Esquema 62** – Reação de acetilação do álcool homoalílico **7**.



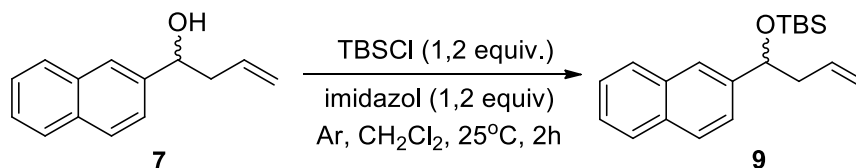
Para efeito de comparação, as mesmas condições de análise descritas na entrada 5 da Tabela 4 foram novamente utilizadas, e pôde-se observar um pico com tempo de retenção de 19,8 minutos atribuído ao produto acetilado. No entanto, novamente não foi observada a separação dos enantiômeros (Figura 16).

**Figura 16**– Cromatograma obtido para o composto **8** (partes).



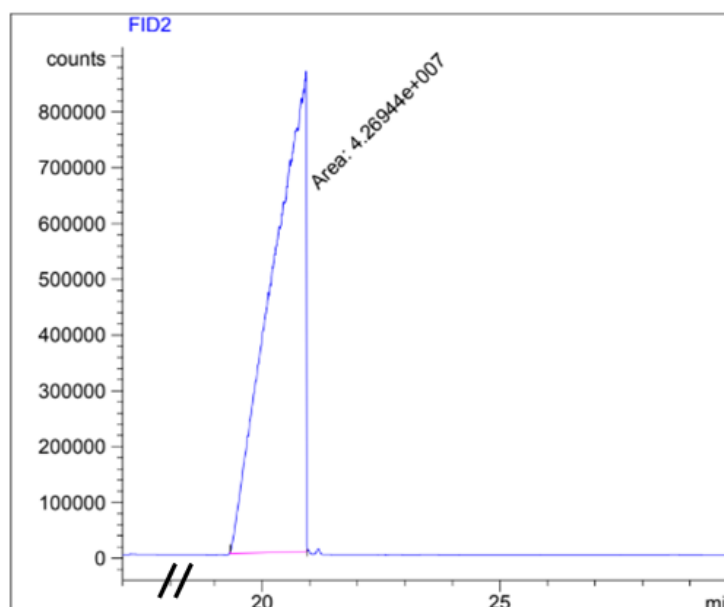
Com esse resultado, optou-se pela conversão do álcool **7** ao derivado sililado, **9**. Para isso, foi utilizado o TBSCl como grupo protetor empregando o procedimento anteriormente descrito por Patschinski e colaboradores. (PATSCHINSKI *et al.*, 2014.). O rendimento da reação não foi determinado (Esquema 63).

**Esquema 63** – Reação de proteção do álcool homoalílico **7** com TBSCl.



Novamente, as condições de análise descritas na entrada 5 da Tabela 4 foram utilizadas, e pôde-se observar um pico com tempo de retenção de 20,9 minutos atribuído ao produto sililado. Novamente não foi observada a separação dos enantiômeros (Figura 17).

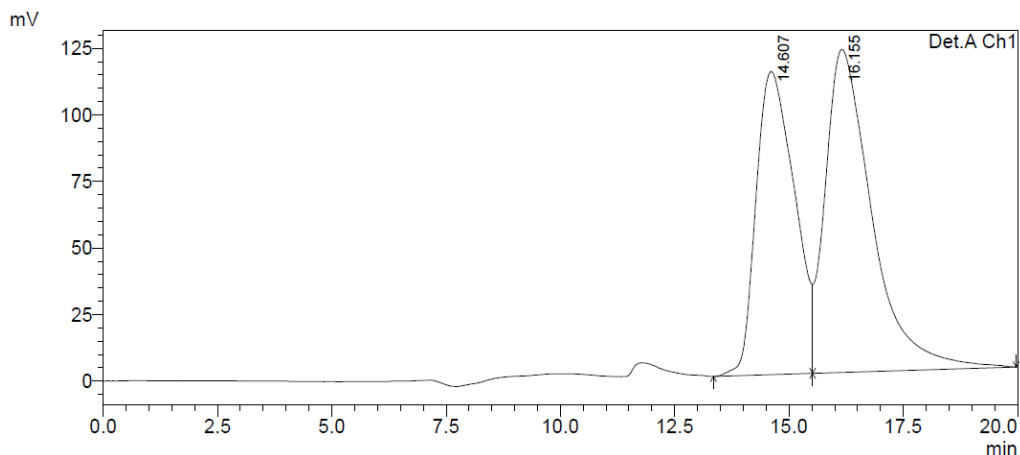
**Figura 17**– Cromatograma obtido para o composto **9** (partes).



Ainda na tentativa de determinar se houve excesso enantiomérico nos produtos obtidos, algumas amostras de interesse foram submetidas à análise de HPLC na Central Analítica da Universidade de São Paulo. Para isso, a partir de pesquisa na literatura foi observado que a melhor coluna para realizar a separação dos compostos foi a coluna CHIRACEL® OD-H utilizando um gradiente de solventes isopropanol/hexano na proporção 1:9. A análise da mistura racêmica do composto **7**, preparado de acordo com o Esquema 60 é mostrada na Figura 18 onde, apesar da sobreposição dos picos, pôde-se

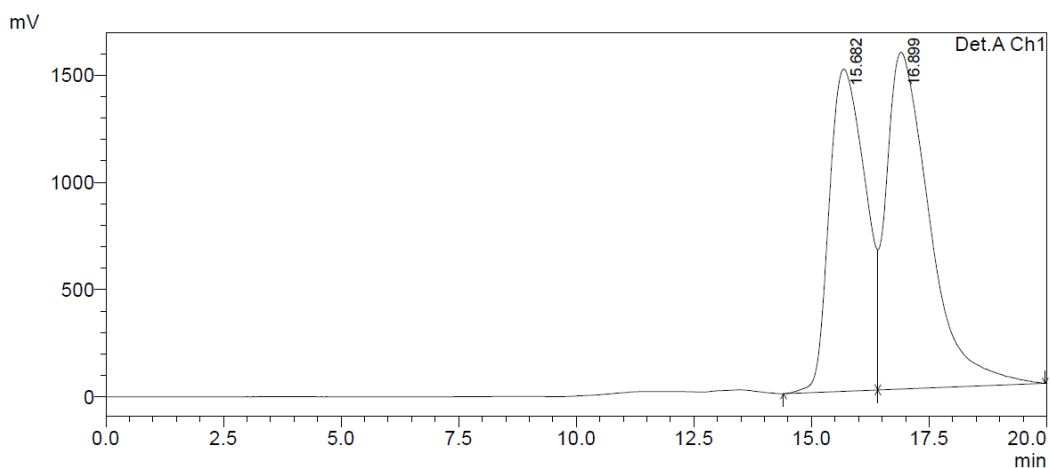
observar a mistura dos dois enantiômeros *R* e *S* em proporções similares (Figura 18).

**Figura 18**– Análise de HPLC da mistura racêmica do composto **7**.



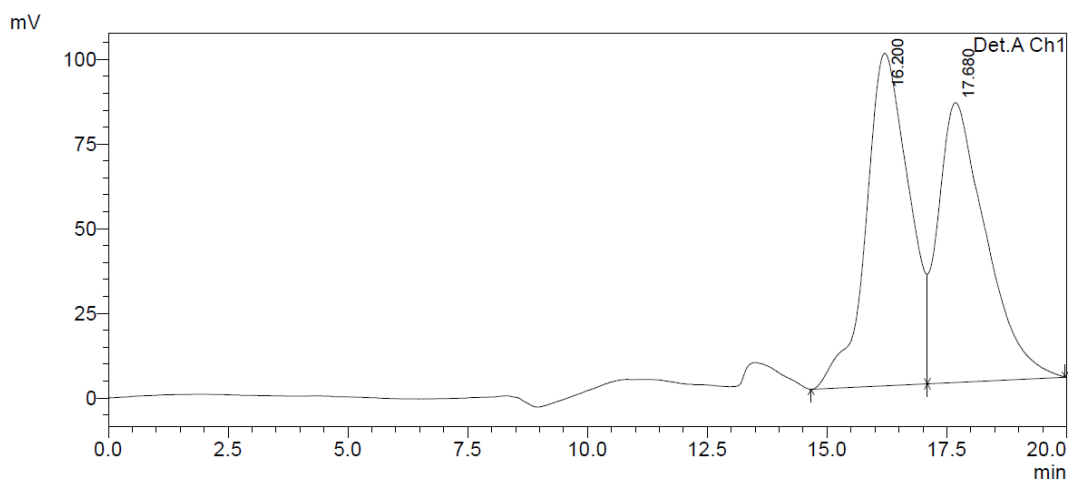
A análise de HPLC do produto obtido na reação realizada utilizando o catalisador de transferência de fase quiral **4** em uma proporção de 15 mol% (Tabela 2, entrada 1) também demonstrou que não houve a preferência pela formação de um dos enantiômeros (Figura 19).

**Figura 19**– Análise de HPLC do composto **7** obtido a partir da reação alilação utilizando o sal **4** (15 mol%).



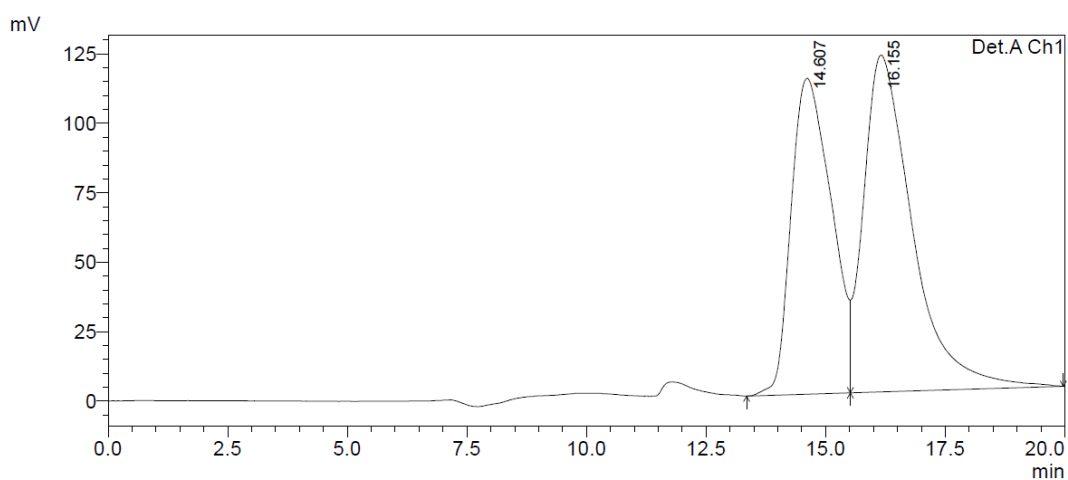
Quando o sal de amônio quaternário quirais **5** foi utilizado em uma proporção de 100 mol% (Tabela 3, entrada 1), a análise de HPLC do produto obtido na reação realizada também demonstrou que não houve a preferência pela formação de um dos enantiômeros (Figura 20).

**Figura 20**– Análise de HPLC do composto **7** obtido a partir da reação alilação utilizando o sal **5** (100 mol%).



Finalmente, a análise de HPLC do produto obtido na reação realizada utilizando o catalisador de transferência de fase quiral **5** em uma proporção de 100 mol% seguido da adição do aldeído **6** (Tabela 3, entrada 2) também não apresentou estereosseletividade (Figura 21).

**Figura 21**– Análise de HPLC do composto **7** obtido a partir da reação alilação utilizando sal **5** (100 mol%).



## 4 CONCLUSÕES

Dois compostos alílicos de boro foram sintetizados, o éster borônico **2** e o aliltrifluoroborato de potássio, **1** em rendimentos de 64 e 68%, respectivamente e caracterizados através de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e  $^{11}\text{B}$  e  $^{19}\text{F}$ , quando apropriado.

Um sal de amônio quaternário quiral foi obtido com excelente rendimento, 94%, a partir de metodologia descrita na literatura e aplicado na reação de alilação do 2-naftaldeído empregando-se o aliltrifluoroborato de potássio, **1**. O álcool homoalílico correspondente foi obtido em bom rendimento e pôde-se observar que a presença do sal de amônio quaternário é essencial para promover a reação.

A reação se mostrou mais eficiente para a troca do contra-íon do potássio (duro) para um contra-íon mais hidrofóbico ( $\text{R}_4\text{N}^+$ ) para a formação do trifluoroborato alílico correspondente quando somente diclorometano foi utilizado na reação, evitando assim possíveis reações paralelas de hidrólise do aliltrifluoroborato de potássio.

A determinação do excesso enantiomérico dos produtos obtidos a partir da reação de alilação do 2-naftaldeído pelo aliltrifluoroborato de potássio, **1**, empregando diferentes condições não foi bem-sucedida quando a cromatografia gasosa foi utilizada como método de análise. Mesmo quando derivatizações com conversão do álcool obtido ao acetato ou ao éter de silício correspondente.

A determinação do excesso enantiomérico dos produtos obtidos empregando HPLC e uma coluna CHIRACEL® OD-H utilizando um gradiente de solventes isopropanol/hexano na proporção 1:9 levou a separação dos enantiômeros obtidos. No entanto, em nenhum dos testes realizados com diferentes sais e condições reacionais foi observado excesso enantiomérico para um dos compostos.



## 5 PERSPECTIVAS

Utilizar solventes mais apolares como o tolueno na tentativa de obter-se excesso enantiomérico na reação.

Estender a reação para outros aldeídos e trifluoroboratos alílicos.

## 6 PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

### 6.1 MATERIAIS E MÉTODOS

Os experimentos de síntese dos compostos descritos foram realizados no Laboratório de Orgânica Aplicada (LOA) da Universidade Federal de Pernambuco, campus sede em Recife-PE.

Os reagentes utilizados foram obtidos comercialmente sem a necessidade da prévia purificação. Os solventes utilizados foram purificados e secos conforme a literatura (PERRIN E ARMAREGO,1996).

A vidraria utilizada, quando necessário, foi flambada sob fluxo de argônio seco.

#### 6.1.1 Cromatografia

Purificações através de cromatografia em coluna foram realizadas utilizando sílica-gel Merck (230-400 mesh) [Aldrich ou Merck] seguindo o método descrito por Still, Kahn e Mitra (1978); as análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando-se placas de sílica-gel GF Analtech ou placas GF Merck e, para suas visualizações, as placas foram colocadas sob luz ultravioleta, ou mergulhadas em solução vanilina.

#### 6.1.2 Cromatografia Gasosa Quiral

Os cromatogramas foram realizados na Central Analítica da Universidade Federal de Pernambuco-UFPE utilizando coluna de cromatografia gasosa *HP Chiral* (20% Permethylated  $\beta$ -cyclodextrin 30m x 0,32 mm x 0,25  $\mu$ m).

### 6.1.3 Ressonância Magnética Nuclear

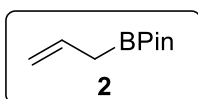
Os espectros de RMN foram realizados na Central Analítica da Universidade Federal de Pernambuco-UFPE em espectrômetros *Varian Unity Plus* de 300 MHz ou *Varian URMNS* de 400 MHz. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão expressos em ppm em relação ao pico residual do clorofórmio ( $\delta$  7,258) para os espectros de hidrogênio e em relação ao pico central do  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta$  77,0) para os espectros de carbono. As constantes de acoplamento ( $J$ ) estão descritas em Hertz (Hz).

### 6.1.4 HPLC Quiral

As análises foram realizadas na Central Analítica da Universidade de São Paulo-USP utilizando o HPLC com coluna CHIRACEL® OD-H utilizando um gradiente de solventes isopropanol/hexano na proporção 1:9.

## 6.2 PROCEDIMENTO PARA SÍNTESE DE COMPOSTOS ALÍLICOS DE BORO

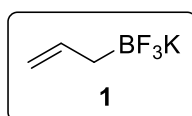
### 6.2.1 Síntese do 2-Alil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano 2.



Em um balão contendo uma solução do triisopropilborato (6,52 g, 8 mL, 34 mmol) em THF (20 mL) sob atmosfera de argônio e resfriado à  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  foi adicionada gota a gota uma solução de cloreto de alilmagnésio (13 mL de uma solução 2 M em THF – Aldrich). A mistura foi mantida nesta temperatura por 30 min e em seguida por mais 1h à temperatura ambiente. Após este período foi adicionado pinacol (3,7g, 31,2 mmol) e a mistura reacional foi deixada sob

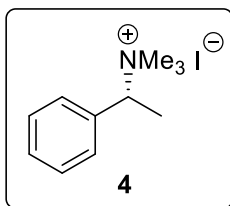
agitação durante 12 h. Após este período, a reação foi extraída com EtOAc (3 x 25 mL) e lavada com água (2 x 25 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secadas sob  $\text{MgSO}_4$  e filtrada. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por destilação (50-53°C/ 5 mmHg). Obtidos 279 mg (64%) na forma de um líquido amarelado. RMN<sup>1</sup> H ( $\text{CDCl}_3$ , 400 Hz):  $\delta$  5,92 (*m*, 2H, Ha), 5,03 (*m*, 1H, Hb), 1,73 (*d*, 2H, Hc,  $J = 4$  Hz), 1,25 (*s*, 12H, Hd). RMN <sup>13</sup>C ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  134; 114,8; 83,2; 24,7. RMN <sup>11</sup>B (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32,9.

### 6.2.2 Síntese do Aliltrifluoroborato de Potássio 1.



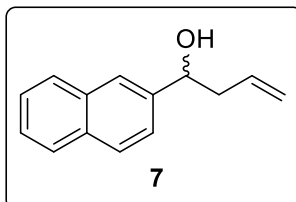
À um balão contendo uma solução do 2-ail-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, **2** (168 mg, 1 mmol) em MeCN (2 mL) foi adicionada uma solução aquosa de KF 10M (0,4 mL) à temperatura ambiente. A mistura foi agitada por aproximadamente 5 minutos e após este período foi adicionada gota a gota à mistura bifásica e sob vigorosa agitação uma solução do ácido L-(+)-tartárico (308 mg, 2 mmol) em THF (1,5 mL). A reação foi deixada sob agitação por 5 minutos adicionais levando a formação de um precipitado branco. Após este período adicionou-se MeCN (1 mL) e o precipitado formado foi filtrado. Tanto o frasco quanto o precipitado foram lavados com MeCN (3 x 5 mL). O solvente foi então removido sob vácuo e o resíduo seco sob alto vácuo. Obtidos 100 mg (68%) na forma de um sólido branco. RMN<sup>1</sup> H ( $\text{CDCl}_3$ , 400 Hz):  $\delta$  5,82 (*m*, 2H, Ha), 4,57 (*dd*, 1H, Hb,  $J = 16,6$  Hz), 0,91(*s*, 2H, Hc). RMN <sup>13</sup>C ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  142,8; 109,0. RMN<sup>11</sup>B (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  32,9 (*q*,  $J = 60$  Hz), RMN <sup>19</sup>F ( $\text{CDCl}_3$ , 376 MHz)  $\delta$  136 (*q*,  $J = 60\text{Hz}$ ).

### 6.3 SÍNTESE DO IODETO DE TRIMETIL-(1-FENIL-ETIL)-AMÔNIO 4.



Em um balão contendo (*R*)-(+)- $\alpha$ -metilbenzilamina (0,6 g, 0,6 mL, 5 mmol) em MeOH seco (7,0 mL) foi adicionado MeI (4,2 g, 1,9 mL, 30 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (1,68g, 20 mmol). A reação foi mantida sob refluxo por 10 h. Após esse período, a mistura reacional foi resfriada à temperatura ambiente e o solvente removido sob vácuo. Ao resíduo obtido adicionou-se CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) e a mistura foi mantida sob agitação por 5 minutos. A suspensão resultante foi filtrada e o filtrado foi concentrado sob vácuo. Obtidos 1,36 g (94%) na forma de um sólido branco. RMN <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O, 400 Hz):  $\delta$  7,49 (*m*, *Ha*), 4,60 (*q*, 1H, *Hb*, *J* = 8 Hz), 2,94 (*s*, 9H, *Hc*), 1,72 (*dt*, *J* = 8 e 4 Hz 3H, *Hd*).

### 6.4 SÍNTESE DO 1-(NAFTALEN-2-IL)BUT-3-EN-1-OL 7.



Esse procedimento deve ser dividido em diferentes etapas (seguindo a cronologia dos resultados):

#### 6.4.1 Utilizando os catalisadores de transferência de fase quirais 4 ou 5 (15 mol%).

Em um balão contendo 2-naftaldeído, 6 (21 mg, 0,135 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) foram adicionados o aliltrifluoroborato de potássio, 1 (20 mg, 0,135 mmol) e o catalisador de transferência de fase quiral apropriado 4 ou 5 (0,02

mmol, 15 mol%). A mistura reacional foi então deixada sob agitação por 12h a temperatura ambiente. Após este tempo a reação foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL) e lavada com água (2 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secadas sob  $\text{MgSO}_4$  e filtrada. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna. O produto desejado **7** foi obtido na forma de um líquido amarelado.

#### 6.4.2 Utilizando os catalisadores de transferência de fase quirais **4** ou **5** (100 mol%).

Em um balão contendo o alitrifluoroborato de potássio em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) foi adicionado o catalisador de transferência de fase quiral apropriado **4** ou **5** (0,13 mmol, 100 mol%). A mistura reacional foi então deixada sob agitação por 2 h. Após este tempo o 2-naftaldeído (21 mg, 0,135 mmol) foi adicionado e a mistura reacional permaneceu por 2 horas a temperatura ambiente. Após este tempo a reação foi extraída com EtOAc (3 x 10 mL) e lavada com água (2 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secadas sob  $\text{MgSO}_4$  e filtrada. O solvente foi removido sob vácuo e o resíduo foi purificado por cromatografia de coluna. O produto desejado **7** foi obtido na forma de um líquido amarelado.

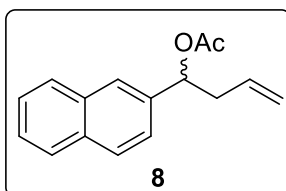
Os rendimentos dos produtos obtidos nos procedimentos 6.4.1 e 6.4.2 encontram-se descritos na Tabelas 2 e 3. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 Hz):  $\delta$  7,84-7,49 (*m*, 4H), 7,48-7,45 (*m*, 3H), 5,8 (*ddt*, 1H, *Hf*,  $J = 17, 10, 7,5$  Hz); 5,20-5,12 (*m*, 2H, *Hg*), 4,88 (*dd*, 1H, *Hb*,  $J = 7,2, 5,1$  Hz), 2,56-2,61 (*m*, 2H, *He*), 2,0 (*s*, 1H, OH).  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  141.2, 134.3, 133.2, 133.0, 128.1, 127.9, 127.6, 126.0, 125.8, 124.2, 123.9, 118.4, 73.3, 43.6.

#### 6.4.3 Utilizando o 18-C-6.

Em um balão contendo 2-naftaldeído, **6** (35 mg, 0,25 mmol) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 mL) foram adicionados 18-C-6 (6,5 mg, 0,02 mmol) seguido por trifluoroborato de potássio **1** (40 mg, 0,27 mmol) e água. A mistura bifásica foi agitada durante 15 minutos, diluída com EtOAc (2 mL) e lavada com uma solução saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3 x 3 mL). A fase orgânica foi secada sob  $\text{MgSO}_4$

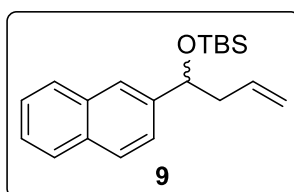
e filtrada e os solventes foram removidos in vácuo para produzir o composto **7** sem a necessidade de purificação adicional.

#### 6.5 REAÇÃO DE ACETILAÇÃO DO 1-(NAFTALEN-2-IL)BUT-3-EN-1-OL.



Em um balão contendo uma mistura do 1-(naftalen-2-il)but-3-en-1-ol, **7** (32 mg, 0,175 mmol) e iodo (4,5 mg, 0,017 mmol), adicionou-se anidrido acético (20 mg, 0,02 mL, 0,2 mmol) sob agitação à temperatura ambiente. A reação foi acompanhada por CCD. Ao final da reação foi adicionada uma solução saturada de tiosulfato de sódio (5 mL). A reação foi então extraída com EtOAc (3 x 5 mL) e lavada com água (2 x 10 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com NaHCO<sub>3</sub>, solução saturada de NaCl e secadas sob MgSO<sub>4</sub> e filtrada. O solvente foi removido sob vácuo. O composto **8** foi utilizado para análise de GC quiral sem purificação prévia.

#### 6.6 REAÇÃO DE PROTEÇÃO DO 1-(NAFTALEN-2-IL)BUT-3-EN-1-OL.



Em um balão sob atmosfera de argônio contendo uma solução do 1-(naftalen-2-il) but-3-en-1-ol, **7** (41 mg, 0,22 mmol) e imidazol (40 mg, 0,56 mmol) em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 mL) foi adicionado o TBSCl (40 mg, 0,27 mmol). A agitação foi mantida por 2h à temperatura ambiente. Após este período, a mistura foi lavada com uma solução de aquosa de HCl 3% (10 mL) e a fase orgânica foi separada. A fase orgânica foi lavada com uma solução saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) e com água destilada (10 mL), novamente separada e seca

sob  $\text{MgSO}_4$ , filtrada e o solvente removido sob vácuo. O composto **9** foi utilizado para análise de GC quiral sem purificação prévia.



## REFERÊNCIAS

ACHARYYA, R. K.; PAL, P.; CHATTERJEE, S.; NANDA, S. Asymmetric total synthesis of cryptoconcatone I. *Org. Biomol. Chem.*, **17**, 3552-3566, **2019**.

ALIMARDANOV, A.; VONDERVOORT, L. S.; VRIES, A. H. M.; VRIES, J. G. Use of "Homeopathic" Ligand-Free Palladium as Catalyst for Aryl-Aryl Coupling Reactions. *Adv. Synth. Catal.* **346**, 1812-1817, **2004**.

ALTENHOFF, G.; GODDARD, R.; LEHMANN, C. W.; GLORIUS, F. Sterically Demanding, Bioxazoline-Derived N-Heterocyclic Carbene Ligands with Restricted Flexibility for Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 15195-15201, **2004**.

ÁLVAREZ-BERCEDO, P.; FALOMIR, E.; MURGA, J.; CARDA, M.; MARCO, J. A. Stereoselective Synthesis of the Naturally Occurring 2-Pyranone Dodoneine. *Eur. J. Org. Chem.*, **73**, 4015-401, **2008**.

BARBOSA, F. C. G.; FREITAS, J. C. R.; MELO, C. R.; MENEZES, P. H.; OLIVEIRA, R. A. Allylation of Functionalized Aldehydes by Potassium Allyltrifluoroborate Catalyzed by 18-Crown-6 in Aqueous Media. *Molecules*, **17**, 14099-14110, **2012**.

BATEY, A. R.; QUACH, T. D. Synthesis and cross-coupling reactions of tetraalkylammonium organotrifluoroborate salts. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 9099-9103, **2001**.

BATEY, R. A.; THADANI, A.N.; SMIL, D.V.; LOUGH, A.J. Diastereoselective allylation and crotylation reactions of aldehydes with potassium allyl- and crotyltrifluoroborates under Lewis acid catalysis. *Synthesis*, **7**, 990-998, **2000**.

BERGER, A. L.; DONABAUER, K.; KONIG, B. Photocatalytic Barbier reaction—visible-light-induced allylation and benzylation of aldehydes and ketones. *Chem. Sci.*, **9**, 7230–7235, **2018**.

BROWN, H. C.; JADHAV, P. K. Asymmetric carbon-carbon bond formation via .beta.-allyldiisopinocampheylborane. Simple synthesis of secondary homoallylic alcohols with excellent enantiomeric purities. *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 2092-2093, **1983**.

BUCHWALD, S. L.; BARDER, T. E.; WALKER, S. D.; MARTINELLI, J. R.; Catalysts for Suzuki-Miyaura Coupling Processes: Scope and Studies of the Effect of Ligand Structure. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 4685-4696, **2005**.

CHAMBERS, R. D.; CHIVERS, T.; PYKE, D. A. Polyfluoroaryl organometallic compounds. Part III. Potassium pentafluorophenyltrifluoroborate. *J. Chem. Soc.*, 5144-5145, **1965**.

CHENG, B.; ZHAO, S.; SONG, X.; CHU, Q.; RAO, W.; LOH, T.; SHEN, Z. Lead-Mediated Highly Diastereoselective Allylation of Aldehydes with Cyclic Allylic Halides. *J. Org. Chem.*, **84**, 5348–5356, **2019**.

CHENG, Q.; TU, H.; ZHENG, C.; QU, J.; HELMCHEN, G.; YOU, S. Iridium-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution Reactions. *Chem. Rev.* **119**, 1855–1969, **2019**.

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

COREY, E. J.; YU, C. M.; KIM, S. S., A practical and efficient method for enantioselective allylation of aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 5495–5496, **1989**.

COUTO, T. R.; FREITAS, J. C. R.; SILVA, I. C.; OLIVEIRA, R. A.; MENEZES, P. H. Allylation of aldehydes with potassium allyltrifluoroborate catalyzed by Amberlyst A-15. *Tetrahedron*, **69**, 7003–7010, **2013**.

da SILVA, G. B.; FREITAS, J. J. R.; MENEZES, P. H.; MALVESTITI, I. Synthesis of Functionalized Homoallylic Alcohols Using Potassium Allyltrifluoroborate Promoted by Microwave Irradiation. *Curr. Green Chem.* **2** 2015, 403–408, **2015**.

DEHMLOW, E. V.; DEHMLOW, S. S. Phase Transfer Catalysis, 3<sup>rd</sup> ed.; VCH: Weinheim, Germany, **1993**.

DUPONT, J.; DE SOUZA, R. F.; SUAREZ, P. A. Ionic Liquid (Molten Salt) Phase Organometallic Catalysis. *Chem. Rev.* **102**, 3667–3692, **2002**.

FALOMIR, E.; MURGA, J.; RUIZ, P.; CARDAS, M.; MARCO, J. A.; PEREDA-MIRANDA, R.; FRAGOSO-SERRANO, M.; CERDA-GARCÍA-ROJAS, C. M. Stereoselective Synthesis and Determination of the Cytotoxic Properties of Spicigerolide and Three of Its Stereoisomers. *J. Org. Chem.*, **68**, 5672–5676, **2003**.

FREITAS, J. C. R.; COUTO, T. R.; PAULINO, A. A. S.; FREITAS FILHO, J. R.; MALVESTITI, I.; OLIVEIRA, R. A.; MENEZES, P. H. Stereoselective synthesis of pseudoglycosides catalyzed by TeCl<sub>4</sub> under mild conditions. *Tetrahedron*, **68**, 8645–8654, **2012**.

FREITAS, J. C. R.; DE OLIVEIRA, C. R.; CUNHA, E. C.; MALVESTITI, I.; ALVES JR. S.; LONGO, R. MENEZES, P. H. Allylation of aldehydes with potassium allyltrifluoroborate catalyzed by lanthanide-based metal-organic framework. *Tetrahedron Lett.*, **54**, 1558–1561, **2013**.

FREITAS, J. J. R.; COUTO, T. R. L.; CAVALCANTI, I. H.; FREITAS, J. C. R.; OLIVEIRA, R. A.; MENEZES, P. H. Metal free synthesis of homoallylic alcohols promoted by ultrasound. *Ultrasonics Sonochem.*, **21**, 1609-1614, **2014**.

GAO, S.; CHEN, M. Enantioselective syn- and anti- Alkoxyallylation of Aldehydes via Brønsted Acid Catalysis. *Org. Lett.*, **20**, 6174–6177, **2018**.

HARAGUCHI, R.; KUSAKABE, A.; MIZUTANI, N.; FUKUZAWA, S. Transition-Metal-Free Formylation of Allylzinc Reagents Leading to  $\alpha$ -Quaternary Aldehydes. *Org. Lett.*, **20**, 1613–161, **2018**.

HARUTA, R.; ISHIGURO, M.; IKETA, N.; YAMAMOTO, H. Chiral allenylboronic esters: a practical reagent for enantioselective carbon-carbon bond formation. *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 7667-7669, **1982**.

HOFFMANN, R. W.; LADNER, W. On the absolute stereochemistry of C-2 and C-3 in stegobinone. *Tetrahedron Lett.*, **20**, 4653-4656, **1979**.

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

ITOH, T.; ISHIKAWA, H.; HAYASHI, Y. Asymmetric Aldol Reaction of Acetaldehyde and Isatin Derivatives for the Total Syntheses of ent-Convolutamydine E and CPC-1 and a Half Fragment of Madindoline A and B. *Org. Lett.* **11**, 3854-3857, **2009**.

ITSUNO, S.; WATANABE, W.; ITO, K.; EI-SHEHAWY, A. A.; SARHAN, A. A. Enantioselective Synthesis of Homoallyl amines by Nucleophilic Addition of Chirally Modified Allylboron Reagents to Imines. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **36**, 109-110, **1997**.

JEW, S. S.; LEE, Y. J.; LEE, J.; KANG, M. J.; JEONG, B. S.; LEE, J. H.; YOO, M. S.; KIM, M. J.; CHOI, S. H.; KU, J. M.; PARK, H. G. Highly enantioselective phase-transfer-catalytic alkylation of 2-phenyl-2-oxazoline-4-carboxylic acid tert-butyl ester for the asymmetric synthesis of alpha-alkyl serines. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 2382–2385. **2004**.

KINDER, D. H.; KATZENELLENBOGEN, J. A. Acylamino Boronic Acids and Difluoroborane Analogues of Amino Acids: Potent Inhibitors of Chymotrypsin and Elastase. *J. Med. Chem.*, **28**, 1917-1925, **1985**.

LACOUR, J.; VIAL, L.; HERSE, C. Efficient NMR Enantiodifferentiation of Chiral Quats with BINPHAT Anion. *Org. Lett.*, **4**, 1351-1354, **2002**.

LEADBEATER, N. E.; ARVELA, R. K.; MACK, T. L.; KORMOS, C. M. Microwave-promoted Suzuki coupling reactions with organotrifluoroborates in water using ultra-low catalyst loadings. *Tetrahedron Lett.*, **47**, 217-220, **2006**.

LENNOX, A. J. J.; LLOYD-JONES, G. C. Preparation of Organotrifluoroborate Salts: Precipitation-Driven Equilibrium under Non-Etching Conditions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 9385–9388, **2012**.

LENNOX, A. J. J.; LLOYD-JONES, G. C.; Organotrifluoroborate Hydrolysis: Boronic Acid Release Mechanism and an Acid–Base Paradox in Cross-Coupling. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 7431-7441, **2012**.

LI, F.; TARTAKOFF, S. S.; CASTLE, S. L. Total Synthesis of (–)-Acutumine. *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 6674-6675, **2009**.

LITTKE, A. F.; DAI, C.; FU, G. C. Versatile Catalysts for the Suzuki Cross-Coupling of Arylboronic Acids with Aryl and Vinyl Halides and Triflates under Mild Conditions. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4020-4028, **2000**.

LITTKE, A. F.; FU, G. C. Palladium-catalyzed coupling reactions of aryl chlorides. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 4176–4211, **2002**.

LIU, J.; GAO, S.; MING CHEN, M. Preparation of Bifunctional Allylboron Reagent and Application to Aldehyde Allylboration. *Org. Process Res. Dev.*, **2019**.

LIU, X.; CHENG, B.; GUO, Y.; CHU, X.; RAO, W.; LOH, T.; SHEN, Z. Iron-mediated highly diastereoselective allylation of carbonyl compounds with cyclic allylic halides. *Org. Chem. Front.*, **6**, 1581–1586, **2019**.

LOPÉZ-MARTÍNEZ, J.; TORRES-GARCÍA, I.; RODRÍGUEZ-GARCÍA, I.; MUÑOZ-DORADO, M.; ÁLVAREZ-CORRAL, M. Stereoselective Barbier-Type Allylations and Propargylations Mediated by CpTiCl<sub>3</sub>. *J. Org. Chem.*, **84**, 806–816, **2019**.

MARION, N.; NAVARRO, O.; MEI, J.; STEVENS, E. D.; SCOTT, N. M.; NOLAN, S. P. Modified (NHC)Pd(allyl)Cl (NHC = N-Heterocyclic Carbene) Complexes for Room-Temperature Suzuki–Miyaura and Buchwald–Hartwig Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 4101-4111, **2006**.

MÁRQUEZ, F.; LLEBARIA, A.; DELGADO, A. Diastereoselective Allylation of Aldehydes with an Enantiopure 2-Sulfinylallyl Halide under Environmentally Friendly Barbier-Type Conditions. *Org. Lett.* **2**, 547-549, **2000**.

MARSHALL, J. A. Chiral Allylic and Allenic Stannanes as Reagents for Asymmetric Synthesis. *Chem. Rev.*, **96**, 31-48, **1996**.

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

MCMANUS, H. A.; COZZI, P. G.; GUIRY, P. J. Application of Tridentate Bis(oxazoline) Ligands in Catalytic Asymmetric Nozaki –Hiyama Allylation and Crotylation: An Example of High Enantioselection with a Non-Symmetric Bis(oxazoline) Ligand. *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 551 – 558, **2006**.

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

MIKHAILOV, B. M.; BUBNOV, Y. N. Reaction of triallylboron with carbonyl compounds. *Russ. Chem. B.*, Volume **13**, 1774–1776, **1964**.

MITSUNUMA, H.; TANABE, S.; FUSE, H.; OHKUBO, K.; KANAI, M. Catalytic asymmetric allylation of aldehydes with alkenes through allylic C(sp<sup>3</sup>)–H functionalization mediated by organophotoredox and chiral chromium hybrid catalysis. *Chem. Sci.*, **10**, 3459–346, **2019**.

YAMADA, K.; MIYAURA, N.; SUZUKI, A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. *Tetrahedron Lett.*, **20**, 3437-3440, **1979**.

MAYR, H.; STREIDL, N.; DENEGRI, B.; KRONJA, O. A Practical Guide for Estimating Rates of Heterolysis Reactions. *Acc. Chem.* **43**, 1537-1549, **2010**.

MOLANDER, G. A.; TRICE, S. L. J.; KENNEDY, S. M.; DREHER, S. D.; TUDGE, M. T. Scope of the Palladium-Catalyzed Aryl Borylation Utilizing Bis-Boronic Acid. *J. Am. Chem. Soc.* **134**, 11667–11673, **2012**.

MYEONG, I.; KIM, J.; PARK, M.; JEON, H.; JUNG, C.; LEE, Y.; HAM, W. Stereoselective Allylation of Linear and Chiral  $\beta$ -Amino- $\alpha$ -HydroxyAldehydes: Total Syntheses of Tetraacetyl D-lyxo-, D-ribo-, and D-arabino-Phytosphingosines. *Synthesis*, **50**, 2058–2066, **2018**.

NAGAIHA, K.; SREENU, D.; SRINIVASA RAO, R.; YADAV, J. S. Stereoselective synthesis of the phytotoxic nonenolide herbarumin-I from L-ascorbic acid. *Tetrahedron Lett.* **48**, 7173–7176, **2007**.

NAKOJI, M.; KANAYAMA, T.; OKINO, T.; TAKEMOTO, Y. Pd-Catalyzed Asymmetric Allylic Alkylation of Glycine Imino Ester Using a Chiral Phase-Transfer Catalyst. *J. Org. Chem.* **67**, 7418-7423, **2002**.

OLIVEIRA, R. A.; SILVA, R.O.; MOLANDER, G. A.; MENEZES P.H. <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F and <sup>11</sup>B NMR spectral reference data of some potassium organotrifluoroborates. *Magn. Reson. Chem.* **47**, 873–878, **2009**.

PATSCHINSKI, P.; ZHANG, C.; ZIPSE, H. The Lewis Base-Catalyzed Silylation of Alcohols - A Mechanistic Analysis. *J. Org. Chem.* **Pascal**, 8348-8357, **2014**.

PERRIN, D. D.; AMAREGO, W. L. F. Purification of Laboratory Chemicals, *Pergamon Press: Oxford*, **1996**.

PHUKAN, P. Iodine as an extremely powerful catalyst for the acetylation of alcohols under solvent-free conditions. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4785–4787, **2004**.

PRAMANIK, S.; REDDY, R. R.; GHORAI, P. Transition Metal-Free Generation of N-Unsubstituted Imines from Benzyl Azides: Synthesis of N-Unsubstituted Homoallylic Amines. *J. Org. Chem.*, **80**, 3656–3663, **2015**.

PRESSET, M.; Fleury-Bregeot, N.; Oehrich, D.; Frederik Rombouts, F.; Molander, G. A. Synthesis and Minisci Reactions of Organotrifluoroborate Building Blocks. *J. Org. Chem.*, **78**, 4615–4619, **2013**.

RODRÍGUEZ, E.; GRAYSON, M. N.; ASENSIO, A.; BARRIO, P.; HOUK K. N.; FUSTERO, S. Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Asymmetric Allyl(propargyl)boration Reaction of ortho-Alkynyl Benzaldehydes: Synthetic Applications and Factors Governing the Enantioselectivity. *ACS Catal.*, **6**, 2506–2514, **2016**.

ROEST, P. C., MICHEL, N. W. M., BATEY, R. A. DABO Boronate Promoted Conjugate Allylation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes Using Copper(II) Catalysis. *J. Org. Chem.*, **81**, 6774–6778, **2016**.

ROUSH, W. R.; HALTERMAN, R. L. Diisopropyl tartrate modified (E)-crotylboronates: highly enantioselective propionate (E)-enolate equivalents. *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 294–296, **1986**.

ROUSH, W. R.; WALTZ, A. E.; HOONG, L. K. Diastereo- and enantioselective aldehyde addition reactions of 2-allyl-1,3,2-dioxaborolane-4,5-dicarboxylic esters, a useful class of tartrate ester modified allylboronates. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 8186–8190 **1985**.

SAWKMIE, M. L.; PAUL, D.; KHATUA, S.; CHATTERJEE, P. N. Active bismuth mediated allylation of carbonyls/*N*-tosyl aldimines and propargylation of aldehydes in water. *J. Chem. Sci.* **131**, 51, **2019**.

SHIRAKAWA, S.; MARUOKA, K. Recent Developments in Asymmetric Phase-Transfer Reactions. *Angew. Chem. Int.* **52**, 4312 – 434, **2013**.

SMITH, J. A. S. Nuclear quadrupole resonance spectroscopy. General principles. *J. Chem. Educ.* **48**, 39–48, **1971**.

STAFFORD, S. L. The vinyltrifluoroborate anion. *Can. J. Chem.*, **41**, 807–808, **1963**.

STARKS, C. M.; LIOTTA, C. L.; HALPERN, M. Phase-Transfer Catalysis; *Chapman & Hall: New York*, **1994**.

SUN, H.; JIANG, J.; SUN, Y.; ZHANG, Q.; LIU, M.; Self-assembled organic nanotube promoted allylation of ketones in aqueous phase. *Chem. Commun.*, **55**, 3254-3257, **2019**.

TANIMURA, Y.; ISHIMARU, K. Asymmetric allylation reactions of aromatic aldehydes with allyltrichlorosilane catalyzed by chiral bisformamide-type organocatalysts. *Tetrahedron: Asymmetry*, **23**, 345-349, **2012**.

TAO, Z.; LI, X.; HAN, Z.; GONG, L. Diastereoselective Carbonyl Allylation with Simple Olefins Enabled by Palladium Complex-Catalyzed C-H Oxidative Borylation. *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 4054-4057, **2015**.

THADANI, A. N.; BATEY, R. A. A Mild Protocol for Allylation and Highly Diastereoselective Syn or Anti Crotylation of Aldehydes in Biphasic and Aqueous Media Utilizing Potassium Allyl- and Crotyltrifluoroborates. *Org. Lett.*, **4**, 3827-3830, **2002**.

TOMIFUJI, R.; MASUDA, S.; KURAHASHI, T.; MATSUBARA, S. Cationic Cobalt Porphyrin-Catalyzed Allylation of Aldehydes with Allyltrimethylsilanes. *Org. Lett.*, **21**, 3834-3837, **2019**.

VEDEJS, E.; CHAPMAN, R. W.; FIELDS, S. C.; LIN, S.; SCHRIMPF, M. R. Conversion of Arylboronic Acids into Potassium Aryltrifluoroborates: Convenient Precursors of Arylboron Difluoride Lewis Acids. *J. Org. Chem.*, **60**, 3020-3027, **1995**.

WANG, J.; ZHANG, Q.; ZHOU, B.; YANG, C.; LI, X.; CHENG, J. Bi(III)-Catalyzed Enantioselective Allylation Reactions of Ketimines. *iScience*, **16**, 511-523, **2019**.

WANG, M.; GAO, S.; CHEN, M. Stereoselective Syntheses of (E)- $\gamma'$ , $\delta$ -Bisboryl-Substituted syn-Homoallylic Alcohols via Chemoselective Aldehyde Allylboration. *Org. Lett.*, **21**, 2151-215, **2019**.

WEBER, F.; BALLMANN, M.; KOHLMAYER, C.; HILT, G. Nickel-Catalyzed Double Bond Transposition of Alkenyl Boronates for In Situ syn-Selective Allylboration Reactions. *Org. Lett.*, **18**, 548-551, **2016**.

WOLFE, J. P.; SINGER, R. A.; YANG, B. H.; BUCHWALD, S. L. Highly Active Palladium Catalysts for Suzuki Coupling Reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 9550-9561, **1999**.

WU, S.; LI, Y.; ZHANG, S.  $\alpha$ -Regioselective Barbier Reaction of Carbonyl Compounds and Allyl Halides Mediated by Praseodymium. *J. Org. Chem.*, **81**, 8070-8076, **2016**.

XIONG, Y.; ZHANG, G. Enantioselective Synthesis of Quaternary Stereocenters via Chromium Catalysis. *Org. Lett.*, **18**, 5094-5097, **2016**.

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

Yamamoto, Y.; Saito, Y. Maruyama, K.; Selective synthesis of either branched or linear homoallyl alcohols via the reaction of aldehydes with the allylic borane-selenium system. *J. Org. Chem.*, **48**, 5408-5409, **1983**.

YAN, Z.; XIE, G.; ZHANG, J.; MA, X. Hollow organic polymeric nanobowls-supported BINOL-derived chiralphosphoric acid: enhanced catalytic performances in the enantioselective allylation of aromatic aldehydes. *Mol. Catal.*, **464**, 39-47, **2019**.

YASUMOTO, K.; KANO, T.; MARUOKA, K. One-Pot Synthesis of Less Accessible N-Boc-Propargylic Amines through  $\text{BF}_3$ -Catalyzed Alkynylation and Allylation Using Boronic Esters. *Org. Lett.*, **21**, 3214-3217, **2019**.

YUS, M.; GONZÁLEZ-GÓMEZ, J. C., FOUBELO, F. Catalytic Enantioselective Allylation of Carbonyl Compounds and Imines. *Chem. Rev.*, **111**, 7774-7854, **2011**.

YUS, M.; GONZÁLEZ-GÓMEZ, J. C., FOUBELO, F. Diastereoselective Allylation of Carbonyl Compounds and Imines: Application to the Synthesis of Natural Products. *Chem. Rev.*, **113**, 5595-5698, **2013**.

ZHA, Z.; WANG, Y.; YANG, G.; ZHANG, LI; WANG, Z. *Green Chem.*, **4**, 578-580, **2002**.

ZIM, D.; S. GRUBER, A. S.; EBELING, G.; DUPONT, J.; MONTEIRO, A. L. Sulfur-Containing Palladacycles: Efficient Phosphine-Free Catalyst Precursors for the Suzuki Cross-Coupling Reaction at Room Temperature. *Org. Lett.*, **2**, 2881-2884, **2000**.