



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Centro de Ciências Exatas e da Natureza

Departamento de Química Fundamental

Programa de Pós-Graduação em Química

TESE DE DOUTORADO

**Utilização de Diferentes Promotores na Reação de Propargilação
de Compostos Carbonílicos por Reagentes de Boro**

JUCLEITON JOSÉ RUFINO DE FREITAS

Recife

2016



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

Centro de Ciências Exatas e da Natureza

Departamento de Química Fundamental

Programa de Pós-Graduação em Química

Utilização de Diferentes Promotores na Reação de Propargilação de Compostos Carbonílicos por Reagentes de Boro

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco, comorequisito à obtenção do título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Henrique Menezes

Co-Orientadora: Prof.^a Dr.^a Roberta Ayres de Oliveira

*Bolsista CNPq

Recife

2016

Catálogo na fonte
Bibliotecário Jefferson Luiz Alves Nazareno CRB 4-1758

F866u Freitas, Jucleiton José Rufino de.
Utilização de diferentes promotores na reação de propargilação de compostos carbonílicos por reagentes de boro / Jucleiton José Rufino de Freitas. – 2016.
162 f.: fig., tab.

Orientador: Paulo Henrique Menezes da Silva.
Tese (Doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Química, Recife, 2016.
Inclui referências, apêndice e anexo.

1. Síntese orgânica. 2. Boro. 3. Microondas. I. Silva, Paulo Henrique Menezes da. (Orientador). II. Título.

547.2 CDD (22. ed.) UFPE-FQ 2016-13

Jucleiton José Rufino de Freitas

**Utilização de diferentes promotores na reação de propargilação
de compostos carbonílicos por reagentes de boro**

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

Aprovado em: 15/02/2016

BANCA EXAMINADORA

Prof^o. Paulo Henrique Menezes da Silva (Orientador)
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal Pernambuco

Prof^o. André Augusto Pimentel Liesen Nascimento
Departamento de Química
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof^a. Claudia Cristina Cardoso Bejan
Departamento de Química
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof^o. Sebastião José de Melo
Departamento de Antibióticos
Universidade Federal Pernambuco

Prof^o. Ricardo Oliveira da Silva
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal Pernambuco

Dedico este trabalho aos meus pais,
João Rufino e Veronice, por todo o amor e incentivo,
que foram primordiais para que
eu pudesse chegar até aqui.
E a minha amada esposa,
Queila Freitas.

AGRADECIMENTOS

A Deus primeiramente, pois tudo foi feito por Ele e para Ele, sem Ele nada do que foi feito seria realizado.

A minha esposa, por seu amor incondicional, pelo companheirismo, confiança, incentivo e paciência.

Aos meus pais, João e Veronice, pela minha formação moral e por acreditarem em mim.

Aos meus irmãos pelo apoio e paciência, em especial ao meu irmão Juliano, pela ajuda e motivação no desenvolvimento deste trabalho.

Ao Prof. Paulo H. Menezes e Prof(a). Roberta Ayres de Oliveira pela orientação, pelos ensinamentos e ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

Aos Professores do Departamento de Química Fundamental, pela contribuição na minha formação.

A Central Analítica, pelos espectros de IV, RMN, em especial, a Eliete, Abene e Severino.

Aos amigos do Laboratório de Orgânica Aplicada: Ítalo, Túlio, Francisco, Augusto, Wilson, Maria Ester, Silvia, Jonh, Cosmo, Renato, Arisson, Ana Paula.

A todos os meus amigos do Departamento de Química.

A minha família, em especial, aos meus pais, João Rufino e Veronice, aos meus irmãos, Juliano, Júlio Cesar, João, Jucarlos e Victória, por todo amor, incentivo, confiança e compreensão.

Aos irmãos da igreja em Camaragibe por todas as orações e torcida.

A toda família Barbosa.

RESUMO

Neste trabalho quatro diferentes métodos para a síntese de álcoois homopropargílicos obtidos a partir de aldeídos e compostos de boro foram desenvolvidos. A primeiro método foi baseado na utilização da resina Amberlyst A-31 como promotora. Os melhores rendimentos (70-95%) foram obtidos quando foi empregado uma quantidade de 200% m/m da Amberlyst A-31 em CH_2Cl_2 , sob atmosfera aberta, com tempos reacionais que variaram de 1,5-7,0 horas. A resina pôde ser recuperada e reutilizada até três vezes em outras reações de propargilação sem perdas no rendimento. O segundo método desenvolvido baseou-se na utilização da argila Tonsil como promotora. Neste caso, os compostos desejados foram obtidos em bons rendimentos (60-96%) quando uma quantidade de 150% m/m de Tonsil em CH_2Cl_2 , sob atmosfera aberta e temperatura ambiente foi utilizada. Quando os dois métodos usando promotores heterogêneos foram comparados frente a reações de propargilação de aldeídos contendo grupos protetores sensíveis em meio ácido, o melhor resultado foi obtido utilizando Tonsil onde o produto desejado foi obtido em bom rendimento juntamente com uma pequena quantidade do produto de desproteção. O terceiro método desenvolvido foi baseado na utilização do $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como promotor. Novamente, os produtos foram obtidos em bons rendimentos (75-91%) após um tempo reacional de 30 minutos. A melhor condição reacional foi observada quando uma quantidade de 4 equivalentes de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ em THF, sob atmosfera de argônio e temperatura ambiente foi utilizada. As tentativas de reação de propargilação assimétrica de aldeídos empregando-se $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ e diferentes ligantes quirais levaram aos álcoois homoalílicos desejados em bom rendimento, no entanto, em nenhuma das reações testadas foi observado excesso enantiomérico. Por fim, quando foi empregado a irradiação de micro-ondas, a melhor condição encontrada para a propargilação de aldeídos pelo ácido alenilborônico pinacol éster foi utilizando a temperatura de 100°C e uma potência de 300 W. Os álcoois homopropargílicos correspondentes foram obtidos em bons rendimentos (51-98%) após 20 minutos. Através dos quatros métodos os produtos foram obtidos em rendimentos elevados de maneira regio- e quimiosseletivo. Foram obtidos vinte sete álcoois homopropargílicos e todos os compostos foram caracterizados por RMN de ^1H e ^{13}C .

Palavras-chaves: Álcoois Homopropargílicos. Propargilação. Trifluoroboratos de Potássio.

ABSTRACT

In this work, four different methods for the synthesis of homopropargylic alcohols from aldehydes and boron compounds were developed. The first method was based on the use of the Amberlyst A-31 resin as the promoter. Best yields (70-95%) were observed when an amount of 200% m/m of Amberlyst A-31 was used in CH₂Cl₂ under open atmosphere after 1,5 to 7,0 hours. The resin could be recovered and reused for three times in other reactions without losses in the yield. The second method was based on the use of tonsil clay as promoter. In this case, the desired compounds were obtained in good yields (60-96%) when an amount of 150% m/m of tonsil in CH₂Cl₂ under open atmosphere at room temperature was used. When the two methods using heterogeneous promoters were compared using aldehydes containing protecting groups sensitive to acidic medium, the best result was observed when tonsil was used, where the desired product was obtained in good yield together with a small amount of deprotected product. The third method was based on the use of BF₃•Et₂O as promoter. Again, the products were obtained in good yields (75-91%) after 30 minutes. The best condition was observed when 4 equivalents of BF₃•Et₂O in THF under argon atmosphere at room temperature was used. Attempts for the asymmetric propargylation reaction using BF₃•Et₂O and different chiral ligands gave the corresponding products in good yields without any enantiomeric excess. Finally, when microwave irradiation was used to promote the propargylation of aldehydes, the best condition was found when allenylboronic acid pinacol ester was used at 100°C using a 300 W potency. The homopropargylic alcohols were obtained in good yields (51-98%) after 20 minutes. Using the four developed methods, the products were obtained in high yields in a regio- and chemoselective way. Twenty seven homopropargylic alcohols were synthesized and all compounds were characterized by ¹H and ¹³C NMR.

Keywords: Homopropargylic alcohols. Propargylation. Potassium organotrifluoroborates

Lista de Figuras

Figura 1.	Estrutura básica das resinas.....	16
Figura 2.	Utilização industrial das resinas.....	17
Figura 3.	Sítios ativos das Amberlyst's.....	17
Figura 4.	Número de publicação utilizando Amberlyst.....	18
Figura 5.	Estrutura de duas camadas de argilas.....	22
Figura 6.	Reações envolvendo alcinos terminais.....	30
Figura 7.	Estado de transição da reação de propargilação.....	31
Figura 8.	Diversos produtos naturais obtidos do álcool homopropargílico	31
Figura 9.	Estrutura geral de boranas, ésteres borônicos e trifluoroboratos alênicos.....	34
Figura 10.	Diferentes reagentes de organoboro.....	38
Figura 11.	Estrutura do aleniltrifluoroborato de potássio, 2	42
Figura 12.	Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do aleniltrifluoroborato de potássio, 2	44
Figura 13.	Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do aleniltrifluoroborato de potássio, 2	44
Figura 14.	Espectro de RMN ¹⁹ F (376 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do aleniltrifluoroborato de potássio, 2	45
Figura 15.	Espectro de RMN ¹¹ B (128 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do aleniltrifluoroborato de potássio, 2	45
Figura 16.	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) de 5a	53
Figura 17.	Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) de 5a	54
Figura 18.	Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de 5r	56
Figura 19.	Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de 9a	65
Figura 20.	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) de 5s	70
Figura 21.	Cromatograma do composto 5k	72
Figura 22.	Espectro de RMN ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) de 5k e 6k	80

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Efeito da Amberlyst A-15 na propargilação do 4-NO ₂ -benzaldeído por aleniltrifluoroborato de potássio.....	47
Tabela 2.	Eficiência comparativa de várias resinas na adição de aleniltrifluoroborato no 4-NO ₂ -benzaldeído.....	48
Tabela 3.	Propriedades da Resinas.....	49
Tabela 4.	Propargilação do 4-NO ₂ -benzaldeído por aleniltrifluoroborato de potássio usando diferentes quantidades de Amberlyst A-31.....	51
Tabela 5.	Propargilação de aldeídos por aleniltrifluoroborato de potássio....	52
Tabela 6.	Reutilização do catalisador Amberlyst A-31 (200% m/m) na propargilação do 4-NO ₂ -benzaldeído	54
Tabela 7.	Efeito do catalisador na propargilação do 3-NO ₂ -benzaldeído 4b por aleniltrifluoroborato 2 em CH ₂ Cl ₂	57
Tabela 8.	Efeito da quantidade de Tonsil na propargilação do 3-nitrobenzaldeído 4b por aleniltrifluoroborato de potássio 2 em CH ₂ Cl ₂	58
Tabela 9.	Efeito do solvente na propargilação do 3-NO ₂ -benzaldeído 4b por aleniltrifluoroborato de potássio 2	59
Tabela 10.	Propargilação de vários compostos carbonílicos 4a-w por aleniltrifluoroborato potássio 2 catalisada por Tonsil (150% m/m)..	60
Tabela 11.	Reação de propargilação de aldeídos protegidos por aleniltrifluoroborato potássio 2 usando diferentes condições.....	64
Tabela 12.	Otimização das Condições da reação de Propargilação de 4-NO ₂ -benzaldeído 4a por aleniltrifluoroborate a temperatura ambiente..	66
Tabela 13.	Propargilação de Aldeídos Funcionalizados 4a-n,r,s,u usando aleniltrifluoroborato de potássio 2 por BF ₃ ·Et ₂ O.....	67
Tabela 14.	Utilização de diferentes bases na desprotonação dos ligantes.....	74
Tabela 15.	Efeito da temperatura na reação de Propargilação do β-Naftaldeído 4k pelo ácido alenilbônico éster pinacol, 3	76

Tabela 16.	Efeito do tempo na reação de Propargilação do β -Naftaldeído 4k pelo ácido alenilbônico éster pinacol, 3	77
Tabela 17.	Propargilação de Aldeídos promovida por irradiação de micro-ondas.....	78
Tabela 18.	Efeito do solvente na reação de propargilação do 2-Naftaldeído 4k por aleniltrifluoroborato de potássio 2 promovida por irradiação de micro-ondas.....	81

Lista de Símbolo e Abreviaturas

CDCl₃	Clorofórmio deuterado
DMSO-<i>d</i>₆	Dimetilsulfóxido deuterado
CG	Cromatografia gasosa
<i>J</i>	Constante de acoplamento
δ	Deslocamento químico
<i>s</i>	Simpleto
<i>sl</i>	Simpleto largo
<i>d</i>	Dupleto
<i>dd</i>	Duplo Dupleto
<i>ddd</i>	Duplo Dupleto de Dupleto
<i>t</i>	Tripleto
<i>M</i>	Multipleteo
TMS	Tetrametilsilano
THF	Tetrahidrofurano
Et₂O	Éter Dietílico
BINOL	1,1'-Bi-2-Naftol
(S)-Br₂-BINOL	3,3'-dibromo-1,1'-Bi-2-Naftol
R-TRIP	(<i>R</i>)-3,3'-Bis(2,4,6-triisopropilfenil)-1,1'-binaftil-2,2'-diil hidrogenfosfato
Walphos-8	(<i>R</i>)-(+)-1-[(<i>R</i>)-2-(2'-Dicianofosfínofenil)ferrocenil]etil-di(bis-3,5- trifluorometilfenil)fosfina
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio-1
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN ¹¹B	Ressonância Magnética Nuclear de Boro-11
RMN ¹⁹F	Ressonância Magnética Nuclear de Flúor-19
S-Phos	2',6'-dimetoxibifenil-2-Diciclohexilfosfina
9-BBN	9-boro-biciclo[3.3.1]nonano
Zn(HMDS)₂	Zinco 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazida

SUMÁRIO

1. Introdução	14
1.1. Química Limpa.....	14
1.2. Catalisadores.....	14
1.2.1. Resina de troca-iônica.....	15
1.2.1.1. Utilização da Amberlyst em síntese orgânica.....	17
1.2.2. Argilas.....	21
1.2.2.1 Utilização de argilas em síntese orgânica.....	23
1.3 Micro-ondas.....	26
1.3.1 Utilização de micro-ondas em síntese orgânica.....	27
1.4. Reação de Propargilação.....	29
1.5. Trifluoroboratos Orgânicos.....	38
2. Objetivos	41
2.1. Objetivo Geral.....	41
2.2. Objetivos Específicos.....	41
3. Resultados e Discussão	42
3.1. Síntese do Aleniltrifluoroborato de Potássio, 2	42
3.2. Desenvolvimento de novas metodologias sintéticas envolvendo aleniltrifluoroboratos de potássio utilizando sistema heterogêneo.....	46
3.2.1. Reação de propargilação promovida por Amberlyst.....	46
3.2.2. Reação de propargilação promovida por argilas.....	56
3.3. Estudo comparativo da reação de propargilação promovidas por catalisadores heterogêneo.....	63
3.4. Desenvolvimento de novas metodologias sintéticas envolvendo aleniltrifluoroboratos de potássio utilizando sistema homogêneo.....	66
3.4.1. Reação de propargilação promovida por $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$	66
3.4.2. Reação de proargilação promovida por micro-ondas.....	75
4. Conclusão	84
5. Perspectivas	86
6. Procedimentos Experimentais	87
REFERÊNCIAS	102
APÊNDICE	113

ANEXOS A	140
ANEXOS B	149
ANEXOS C	154

1. Introdução

1.1. Química Verde

No final do século passado, a preocupação com as questões ambientais passou a ser debatida com maior frequência e destaque entre os membros da comunidade científica. Isso levou a uma maior conscientização para a produção, descarte e controle dos resíduos gerados nos processos químicos e um melhor aproveitamento dos recursos naturais. Esse fato levou ao surgimento nos anos 90 do conceito de “Química Verde”, que considera a busca por alternativas que evitem ou minimizem a produção de resíduos nas reações.¹

Inúmeras metodologias vêm sendo desenvolvidas para a síntese de produtos naturais em condições limpas. Em síntese orgânica, para que um processo sintético seja considerado limpo o mesmo deve apresentar algumas características: redução no uso de solventes e reagentes tóxicos, uso de solventes ambientalmente mais aceitáveis ao meio ambiente,² uso de catalisadores, elevado rendimento e pureza dos produtos desejados, uso de reações sem solvente orgânica, entre outros.³

Nesse sentido, constata-se que há grande esforço da comunidade científica para o desenvolvimento de metodologias que se enquadrem nessa filosofia. Como consequência, encontram-se descritas na literatura diferentes metodologias com aplicação de Química Verde.^{4,5}

1.2 Catalisadores

O desenvolvimento de metodologias visando condições reacionais mais suaves, a diminuição no consumo de energia e do tempo reacional são desafios da comunidade científica no desenvolvimento de novas metodologias. Neste contexto, os catalisadores são utilizados em diversas reações com a finalidade de aumentar sua velocidade. Cineticamente falando, o catalisador diminui a barreira de ativação sobre a qual os reagentes têm de passar para formar os produtos,

fornecendo assim um caminho alternativo de reação, com uma menor energia de ativação do que o caminho convencional.⁶

Os catalisadores podem ser sintéticos ou naturais, heterogêneos ou homogêneos. Os catalisadores naturais foram utilizados durante décadas em processos industriais, e devido a sua grande aplicabilidade, surgiu a necessidade de aumentar a eficiência destes. Com isso, surgiram os catalisadores sintéticos, os quais apresentam algumas vantagens quando comparados aos naturais, em especial no que se referem as suas propriedades físicas, as quais podem ser controladas durante a sua preparação.

Os catalisadores homogêneos se dissolvem no meio em que ocorre a reação e são bastante utilizados, tendo em vista a sua eficiência em promover reações. No entanto, a utilização dos mesmos apresenta algumas desvantagens como o aumento do número de etapas no processo de tratamento, aumento na quantidade de resíduos gerados e, em alguns casos, o mesmo não poder ser reutilizado.

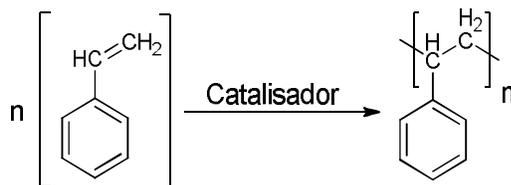
Em contrapartida, os catalisadores heterogêneos podem ser recuperados, reutilizados e ainda ser usados em solventes orgânicos ou em meio aquoso.⁷ A catálise heterogênea ocorre na proximidade ou na superfície entre duas fases, mais precisamente em locais específicos denominados centros ou sítios ativos. Os catalisadores heterogêneos que tem recebido uma atenção considerável na síntese orgânica são as resinas de troca iônica e as argilas.⁸

1.2.1 Resinas de troca-iônica

O uso de resinas de troca iônica encontra-se bastante difundido, uma vez que as mesmas são utilizadas como catalisadores em diversos setores da indústria. As resinas de troca iônica são compostos sintéticos, definidos como polímeros contendo grupos iônicos como parte integral da sua estrutura. Estas resinas são obtidas geralmente a partir da polimerização do estireno (esquema 1), apresentando em sua constituição poliestireno ou estireno-divinilbenzeno. A

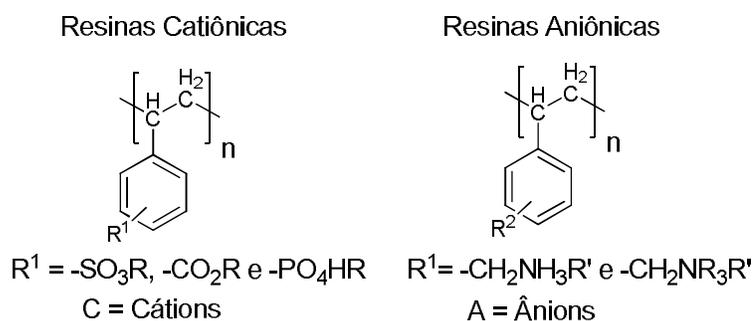
unidade polimérica do estireno é usada por ser mais resistente, além de ser estável química e termicamente.⁹

Esquema 1.



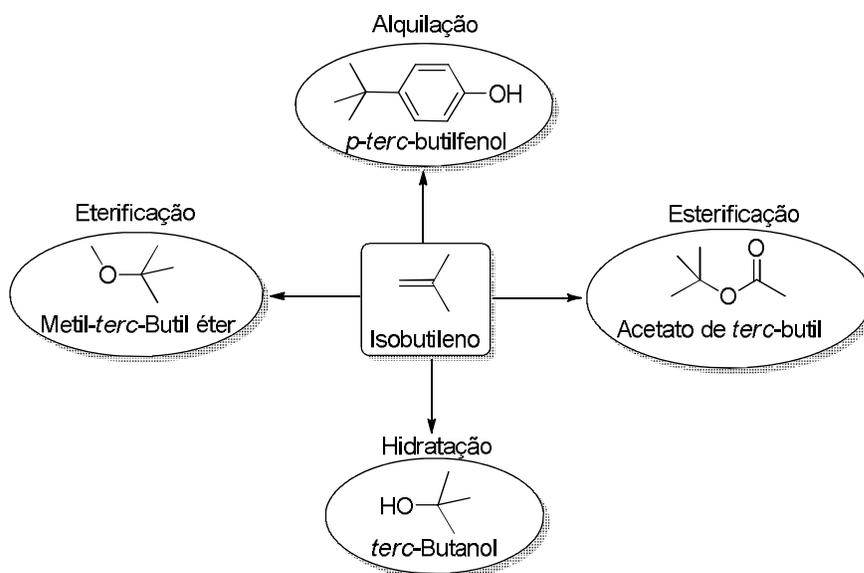
As resinas podem ser divididas em dois grupos: as catiônicas e as aniônicas. As catiônicas além de apresentar as unidades poliméricas de estireno podem conter em sua matriz grupos sulfônicos, carboxílicos, ou fosfóricos, além de uma grande quantidade de cátions. Em contrapartida, as aniônicas contêm grupamentos amino ou amônio quaternário como parte integrante do retículo do polímero, além de uma grande quantidade de ânions (Figura 1).¹⁰

Figura 1. Estrutura básica das resinas



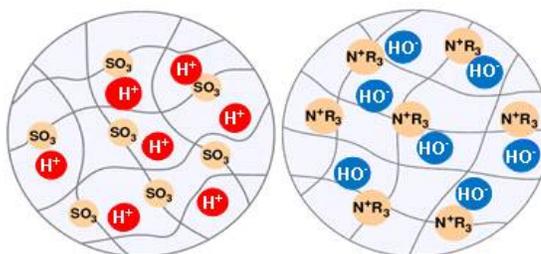
Entre as diversas resinas utilizadas industrialmente na síntese de diferentes moléculas, destaca-se o uso da Amberlyst. Este catalisador heterogêneo pode ser empregado em reações de alquilação, condensação, esterificação, eterificação, hidratação e hidrogenação (Figura 2).¹¹

Figura 2.Exemplos da utilização industrial das resinas



A Amberlyst é uma resina constituída de copolímeros de estireno-divinilbenzeno, podendo apresentar em sua matriz sítios ativos do ácido *p*-toluenosulfônico, aminas ou sais de amônio quaternários (Figura 3). A Amberlyst apresenta ainda dois tipos de estruturas: as macrorreticulares e as tipo-gel, as quais influenciam nas propriedades físicas e em sua ação catalítica.¹²

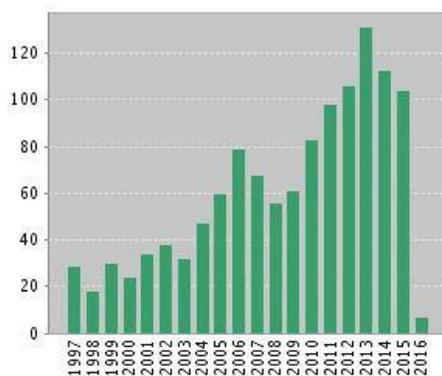
Figura 3.Sítios ativos de resinas do tipo Amberlyst



1.2.1.1 Utilização de Amberlyst em Síntese Orgânica

Além do uso de Amberlyst em processos industriais, esta resina vem sendo bastante empregada como catalisador heterogêneo em química orgânica sintética. Isto se deve a sua disponibilidade comercial, baixo custo, fácil manipulação e atuar como catalisador ecologicamente aceitável. No Brasil as empresas Sigma-Aldrich, Dow e Rohm & Haas comercializam a diferentes formas de Amberlyst, como a A-15, A-16, A-21, A-26, A-27, A-28, A-31, A-35, A-36, A-39, A-70. Na literatura já foram descritas diversas reações realizadas com sucesso utilizando a Amberlyst como esterificação, transesterificação, adição de Michael, acilação e alquilação de Friedel-Crafts, halogenação, desproteção, condensação aldólica, entre outras.¹³ Nos últimos anos pode ser observado um aumento no número de artigos publicados utilizando Amberlyst como catalisador em reações (Figura 4). O gráfico a seguir, obtido com a palavra-chave *Amberlyst*, em www.webofscience.com mostra o aumento no números de artigos publicados utilizando esta resina em síntese orgânica (Figura 4).

Figura 4. Número de publicações descrevendo reações baseadas na utilização de Amberlyst.



Alguns exemplos destas reações serão descritos a seguir.

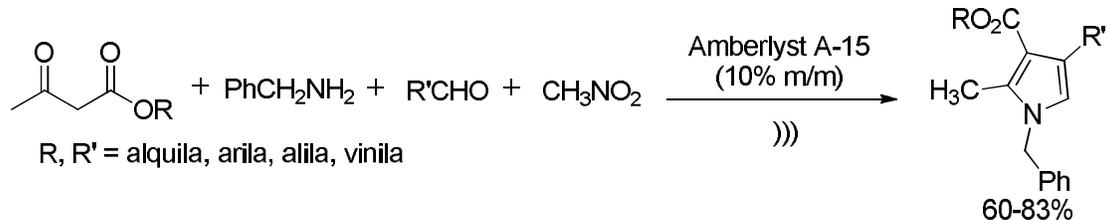
Liu e colaboradores,¹⁴ realizaram a conversão da frutose na hexanodiona correspondente utilizando um sistema catalítico combinado de Pd/C e a Amberlyst A-15. Este sistema duplo de catálise possibilitou a obtenção do composto desejado em rendimento moderado. No entanto, os autores observaram a formação de outros sub-produtos com baixo rendimento. A reutilização das resinas resultou na diminuição da formação do produto (Esquema 2).

Esquema 2.



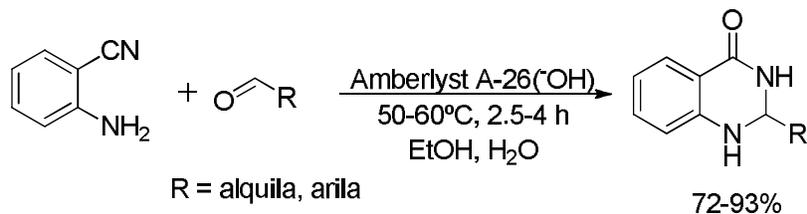
Recentemente, a Amberlyst A-15 foi utilizada como catalisador para a obtenção de pirróis polissubstituídos¹⁵ a partir de β -cetoésteres, benzilaminas, aldeídos aromáticos e nitrometano em uma reação multicomponente sob irradiação de ultrassom. Vários derivados foram sintetizados por este método em bons rendimentos (Esquema 3).

Esquema 3.



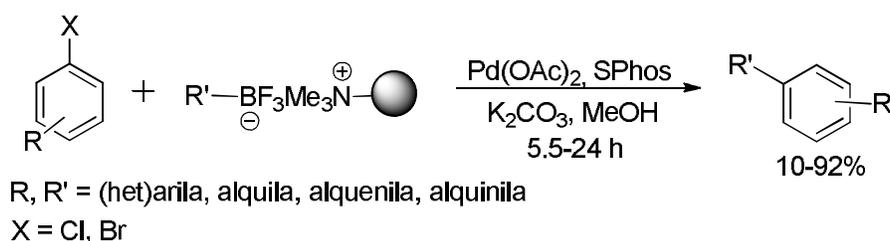
Tamaddon e Pouramini¹⁶ utilizaram a Amberlyst A-26 (-OH) como catalisador na síntese do 2,3-dihidro-4(1H)-quinazolinas através da hidratação da 2-aminobenzonitrila, seguido de uma condensação *in situ* com o composto carbonílico e ciclização (Esquema 4).

Esquema 4.



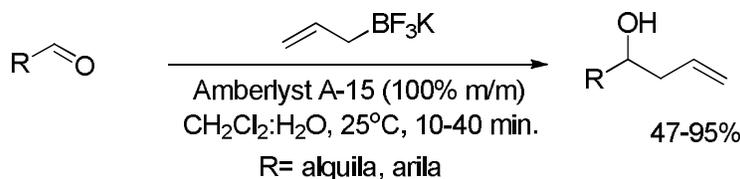
Molander e colaboradores relataram uma maneira eficiente para a aplicação das resinas em reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki-Miyaura.¹⁷ A metodologia baseou-se na preparação de um suporte sólido para um organotrifluoroborato, este processo de troca iônica ocorre com a resina Amberlyst A-26, que é funcionalizada com um sal de amônio quaternário.¹⁸ A reação de acoplamento ocorreu entre o ariltrifluoroborato suportado na Amberlyst A-26 e o haleto de arila, os produtos de acoplamento foram obtidos em rendimento que variaram de moderados a bons (Esquema 5).

Esquema 5.



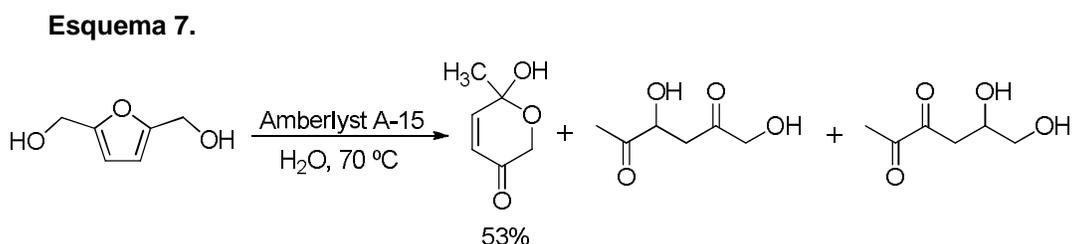
Nosso grupo de pesquisa utilizou a resina comercial Amberlyst A-15 para promover a alilação de aldeídos contendo diferentes funcionalidades empregando o aliltrifluoroborato de potássio.¹⁹ A utilização deste catalisador levou aos compostos de interesse em baixos tempos reacionais e em rendimentos que variaram de moderados a excelentes. Além disso, a Amberlyst A-15 pôde ser utilizada cinco vezes consecutivas sem a perda da sua atividade catalítica (Esquema 6).

Esquema 6.



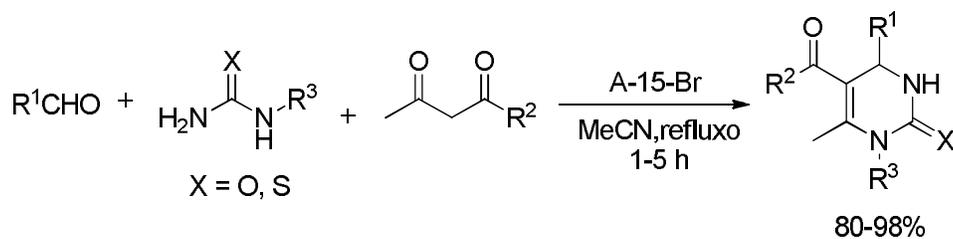
Recentemente, Gelmini e colaboradores²⁰ desenvolveram uma nova metodologia na síntese da α -6-hidroxi-6-metil-4-enil-2*H*-piran-3-ona utilizando como catalisador Amberlyst A-15. Os autores realizaram a síntese em água e o

uso da resina possibilitou a obtenção do produto em boa seletividade sob condições brandas, pois evitou o uso de agentes oxidantes. Esse produto é um *synthon* importante na preparação de compostos bioativos (Esquema 7).



Shen e colaboradores²¹ utilizaram o catalisador modificado Amberlist A-15 na reação de Biginelli. Inicialmente as resinas foram modificadas, sendo a que melhor promoveu a formação dos produtos foi a resina modificada com bromo (A-15-Br) onde foram obtidos excelentes rendimentos (80-98%) em um tempo reacional variando entre 1-5 h. Além disso, o catalisador apresentou boa reciclabilidade e não houve diminuição considerável no rendimento após quatros ciclos (Esquema 8).

Esquema 8.

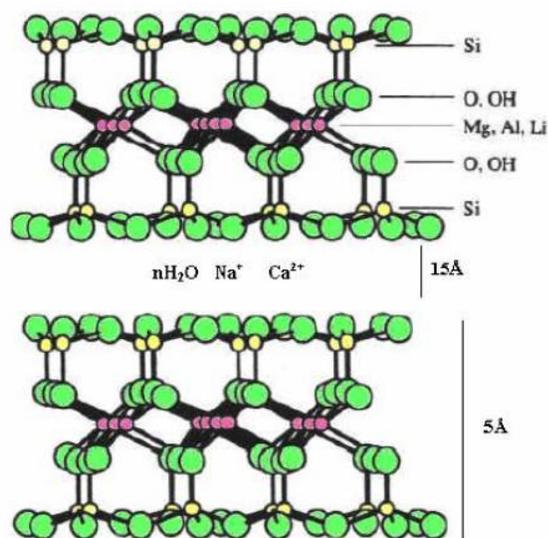


1.2.2 Argilas

As argilas são minerais que apresentam tamanho de partícula inferior a 2 μm de diâmetro com a sua estrutura cristalina lamelar constituída de silicatos hidratados de alumínio/magnésio. A estrutura cristalina das argilas é composta por tetraedros (SiO_4) e octaedros (AlO_6 ou MgO_6), sendo que as unidades de silício tetraédricas estão ligadas entre si formando hexágonos em folhas contínuas. Da

mesma forma, as unidades de alumínio formam folhas octaédricas.²² A sobreposição das folhas tetraédricas e octaédricas dão a formação lamelar às argilas (Figura 5).

Figura 5. Estrutura de duas camadas de argilas²³



O empilhamento das folhas é regido por forças polares relativamente fracas e por forças de van der Waals, e entre essas folhas existem lacunas denominadas de camadas intermediárias ou interlamelares.²³ A estrutura das argilas é responsável por suas propriedades catalíticas, podendo as mesmas serem utilizadas como ácido de Lewis ou Brønsted. A acidez de Lewis está associada aos cátions Al^{3+} e Fe^{3+} presentes nas intercamadas, e o de Brønsted, devido à interação de moléculas de água com os cátions presentes e a formação de hidroxilas.²⁴ A acidez de Brønsted pode ser elevada quando ocorre a troca de íons Cr^{+3} por Na^+ ou Ca^{2+} , presentes na argila.

Além de sua eficiência em catalisar reações químicas, as argilas apresentam vantagens na área ambiental e econômica. São catalisadores disponíveis comercialmente. Por ser um catalisador sólido, é de fácil manipulação,

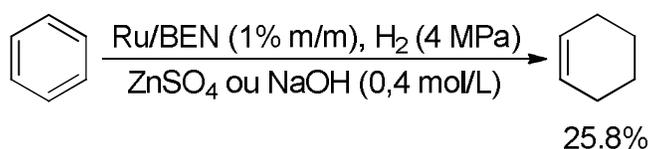
podendo ser removido através de filtração, o que acarreta em uma diminuição dos gastos com solventes e isolamento do produto desejado. Adicionalmente, as argilas são atóxicas, facilitando em seu descarte no meio ambiente.²⁵

1.2.2.1. Utilização de Argilas em Síntese Orgânica

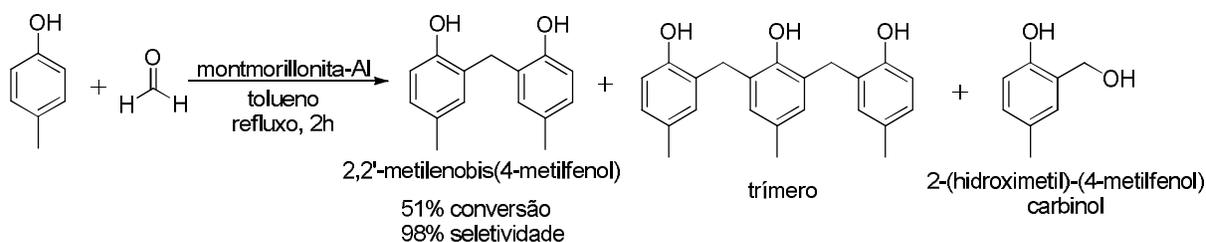
O uso de argilas tem recebido destaque em síntese orgânica devido a sua disponibilidade natural, baixo custo e ser um catalisador ecologicamente aceitável. A literatura descreve diversas reações utilizando argilas como catalisadores.²⁶ A seguir serão descritos métodos empregando argilas em reações orgânicas.

Wang e colaboradores²⁷ descreveram o uso da argila bentonita na reação de hidrogenação parcial do benzeno em ciclohexeno. Os autores realizaram a preparação do catalisador utilizando rutênio suportado em bentonita (BEN) e apresentou uma seletividade de hidrogenação (Esquema 9).

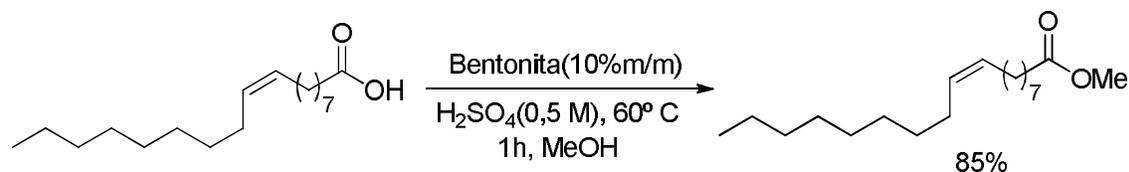
Esquema 9.



A argila montmorillonita foi utilizada também na reação de Friedel-Crafts.²⁸ O catalisador foi inicialmente preparado pela troca do cátion da argila pelos metais Al³⁺, Fe³⁺ e Zn²⁺. Os autores observaram que a reação entre o formaldeído e *p*-cresol levou a três produtos, dependendo do catalisador utilizado, sendo a montmorillonita-Al a que apresentou melhor conversão e seletividade. Além disso, o catalisador apresentou a mesma eficiência ao ser reutilizado até oito vezes (Esquema 10).

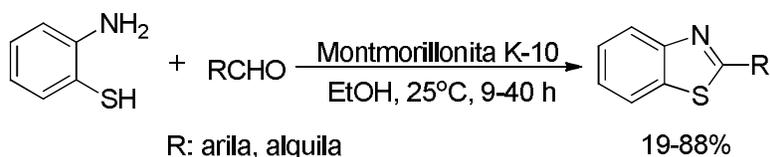
Esquema 10.

Em 2014, Jeenpadiphat e Tungasmita²⁹ utilizaram argilas para promover a reação de esterificação do ácido oleico presente em palmas. Os autores realizaram ativação ácida na argila bentonita com ácido sulfúrico, para aumentar a atividade catalítica. Na preparação do catalisador foram utilizadas várias concentrações de ácido, destacando-se o catalisador Bentonita-0,5 (TBS-0,5), concentração na qual a argila apresentou maior área superficial e maior número de sítios ativos quando comparados as outras argilas modificadas (Esquema 11).

Esquema 11.

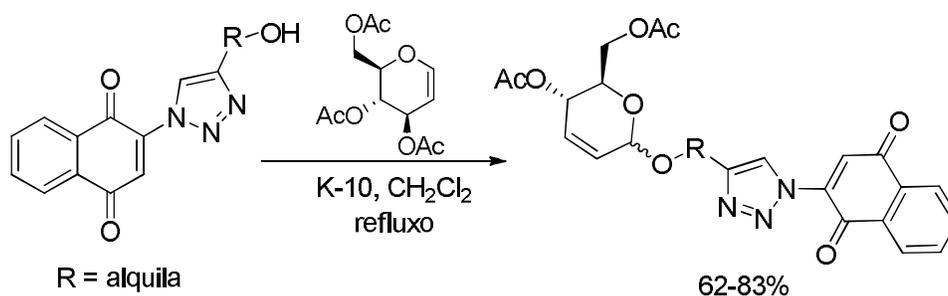
Em 2015, Chen e colaboradores³⁰, realizaram a síntese de diferentes 2-benzotiazóis catalisada por montmorillonita (K-10). Os autores desenvolveram um método com condições suaves, quando comparados aos descritos na literatura. Os 2-benzotiazóis foram obtidos com rendimento entre 19-88% e o catalisador foi reutilizado em até quatro ciclos sem perda de eficiência (Esquema 12).

Esquema 12.



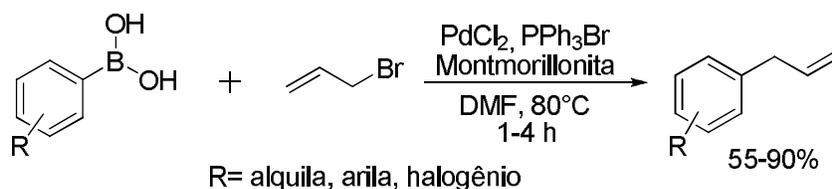
Recentemente, Melo e colaboradores descreveram a síntese de glicosídeos 2,3-insaturados catalisada por montmorilonita K-10 dopada com cloreto de ferro (III).³¹ Os autores realizaram a preparação de 1,2,3-triazóis com o grupo naftoquinona catalisada por iodeto de cobre e a posterior reação com o tri-*O*-acetil-D-glucal levou aos glicosídeos 2,3-insaturados em rendimentos que variaram de 62 a 83% (Esquema 13).

Esquema 13.



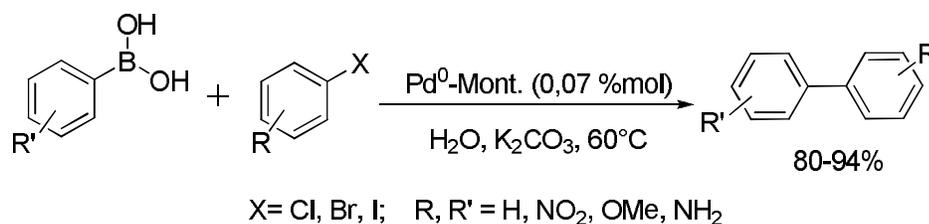
O uso de argilas também foi descrito para promover a formação de novas ligações carbono-carbono, uma reação de extrema importância na síntese de moléculas orgânicas complexas. Varma e Naicker³² realizaram o acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura entre diferentes ácidos aril-borônicos e brometo de alila. Para promover a reação, foi utilizado um sistema catalítico, composto de montmorilonita intercalada por cloreto de paládio e brometo de tetrafenilfosfônio. Os produtos desejados foram obtidos em bons rendimentos (Esquema 14).

Esquema 14.



Borah e colaboradores,³³ realizaram o acoplamento de Suzuki-Miyaura em meio aquoso utilizando como catalisador a montmorillonita suportada com nanopartículas de Pd⁰. Este sistema catalítico heterogêneo demonstrou elevada atividade catalítica sob condições suaves e o catalisador pôde ser reutilizado até três vezes sem perda da atividade (Esquema 15).

Esquema 15.



As propriedades das argilas demonstram que estes materiais possuem uma grande aplicabilidade do ponto de vista acadêmico e industrial. Além das diversas reações envolvendo catálise heterogênea já citadas, as argilas também podem ser utilizadas em reações, tais como: transformações enantiosseletivas³⁴ e reações livres de solvente³⁵ demonstrando a versatilidade destes catalisadores.

1.3 Micro-ondas

A irradiação de micro-ondas é a radiação eletromagnética não ionizante, que possuem uma frequência que varia na faixa de 300-300.000 MHz e apresenta comprimentos de onda de variando de 1 mm a 1 m.³⁶ A utilização da irradiação micro-ondas na área da química já é conhecida desde de 1970, sendo utilizado

inicialmente na química analítica para digestão de amostras. Atualmente, o uso da irradiação de micro-ondas encontra-se bastante difundido na química orgânica e inorgânica. Além disso, é também utilizado na área de biociências na síntese de peptídeos, nanopartículas e polímeros.

O micro-ondas funciona fornecendo energia diretamente às moléculas. Em um meio reacional existem dois mecanismos principais para explicar a transformação de energia eletromagnética em calor: a rotação de dipolo e da condução iônica. A rotação de dipolo está relacionada com o alinhamento das moléculas ao campo elétrico aplicado, sendo que a energia absorvida para esta orientação é dissipada em forma de calor quando o campo é removido. Já na condução iônica os íons dissolvidos migram quando sob a ação de um campo eletromagnético, gerando calor através de perdas por fricção.³⁷

Diversos grupos de pesquisa têm empregado a irradiação de micro-ondas no desenvolvimento de métodos, visando condições reacionais mais suaves, como a diminuição no consumo de energia e diminuição no tempo reacional.

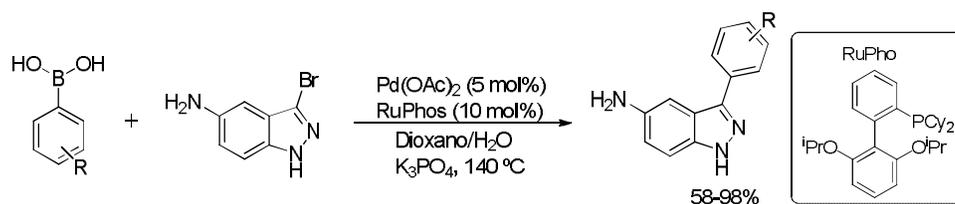
1.3.1 Utilização de Micro-ondas em Síntese Orgânica

O uso de micro-ondas é frequentemente empregado no desenvolvimento de metodologias na síntese orgânica, pois trata-se de um método ecologicamente correto, barato e rápido. Além disso, possibilita a obtenção de compostos com rendimentos superiores as metodologias convencionais (refluxo, agitação magnética)³⁸. Na literatura são descritos milhares de artigos no qual utiliza-se irradiação de micro-ondas para promover diversas reações, tais como, reação de redução³⁹, oxidação⁴⁰, transesterificação⁴¹, acoplamento cruzado⁴², reação multicomponente⁴³ entre outras.

A utilização de micro-ondas está englobada em um dos princípios da química verde que é a busca pela eficiência de energia, por isso sua aplicabilidade no desenvolvimento de métodos experimentais. A seguir serão descritos métodos empregando irradiação de micro-ondas para promover a formação de ligações carbono-carbono.

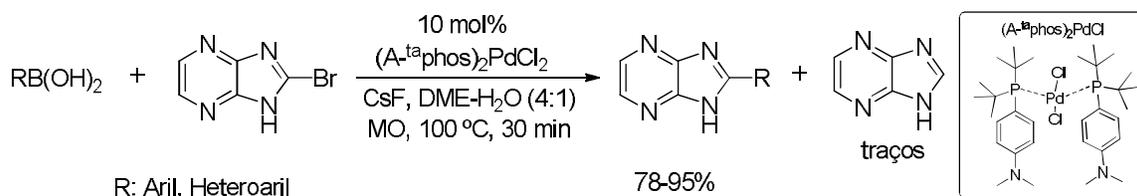
Wang e colaboradores, utilizaram o micro-ondas nas reações de acoplamento cruzado do tipo Suzuki-Miyaura.⁴⁴ Neste trabalho os autores, relataram a síntese de vários derivados de 3-aryl-1*H*-indazol-5-amina. A reação de acoplamento ocorreu entre ácidos arilborônicos e a 3-bromo-indazol-5-amina, os produtos de acoplamento foram obtidos em rendimentos que variaram de bons a excelentes (Esquema 16).

Esquema 16.



Em 2016, Joy e colaboradores⁴⁵ também utilizaram a irradiação micro-ondas para promover o acoplamento cruzado do 2-bromo-1*H*-imidazo[4,5-*b*]pirazina por vários ácidos borônicos. Os produtos foram obtidos de moderados a bons rendimentos (78-95%) após 30 minutos (Esquema 17).

Esquema 17.



Recentemente, nosso grupo de pesquisa utilizou o micro-ondas para promover a alilação de aldeídos contendo diferentes funcionalidades empregando o aliltrifluoroborato de potássio.⁴⁶ Na reação foi utilizado água como solvente, o uso da irradiação levou aos compostos de interesse em baixos tempos reacionais em rendimentos de moderados a excelentes (Esquema 18).

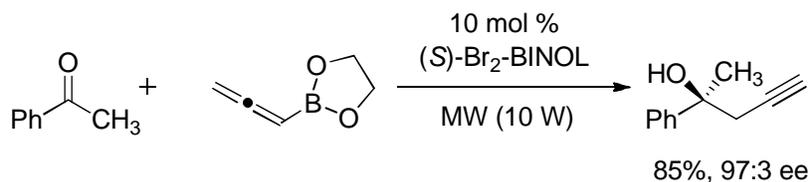
Esquema 18.



Além do uso de micro-ondas na reação de alilação, encontra-se descrito na literatura um artigo onde mostra o emprego dessa fonte de energia na reação de propargilação. A seguir será descrita essa metodologia utilizando irradiação de micro-ondas para a formação de álcoois homopropargílicos.

Em 2011, Barnett e Schaus⁴⁷ realizaram a propargilação assimétrica de cetonas por alenilboronatos. Os autores utilizaram como catalisador o 3,3'-dibromo-1,1'-Bi-2-Naftol e os produtos foram obtidos em bons rendimentos e elevado excesso enantiomérico. Nesta reação foi possível observar que após o uso da irradiação de micro-ondas, ocorreu o aumento no rendimento sem haver perda de seletividade. Além disso, os autores estenderam a reação de propargilação utilizando alenilboronatos racêmicos, sendo os álcoois homopropargílicos correspondentes obtidos em moderados a bons rendimentos e boa diastereoseletividade (Esquema 19).

Esquema 19.

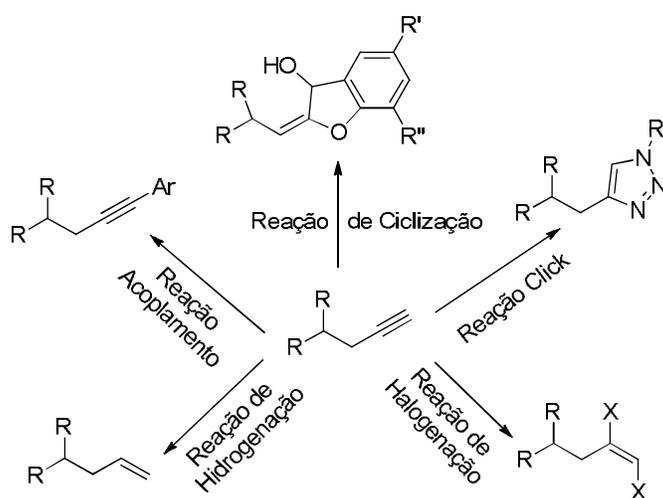


1.4 Reação de Propargilação

Dentre as várias metodologias para formação de ligações C-C em síntese orgânica, uma que se destaca é a adição de um grupamento propargílico a compostos carbonílicos.⁴⁸

Além de formar uma nova ligação C-C, duas novas funcionalidades são adicionadas em uma única etapa. A ligação tripla terminal pode ser utilizada como precursor útil na preparação de triazóis,⁴⁹ lactonas,⁵⁰ terpenos e compostos heterocíclicos. Além disso, é um versátil intermediário utilizado em reações de halogenação, hidrogenação, ciclizações⁵¹, reações de acoplamento, entre outras⁵² (Figura 6).

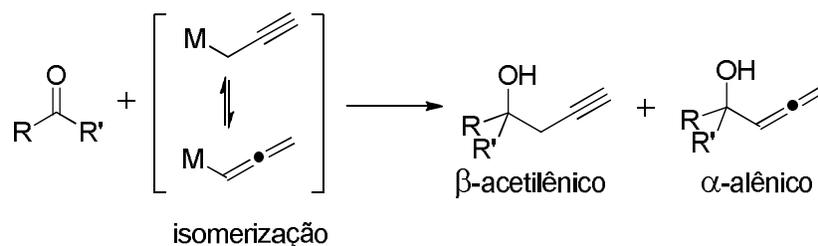
Figura 6. Reações envolvendo alquinos terminais



O primeiro relato da adição deste grupo aos compostos carbonílicos foi realizado em 1950 por Prévost e Wotiz.⁵³ Desde então, vários reagentes organometálicos (lítio⁵⁴, magnésio,⁵⁵ zinco,⁴⁸ titânio,⁴⁸ estanho,⁵⁶ zircônio,⁵⁷ silício,⁵⁸ e boro⁵⁹) foram usados com sucesso na reação de propargilação.

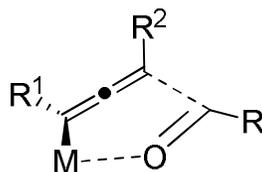
Na primeira reação de propargilação foram observados alguns problemas de regioseletividade, pois os compostos organometálicos propargílicos podem facilmente isomerizar aos alenos correspondentes resultando na formação de dois produtos: o álcool β -acetilênico e o álcool α -alênico (Esquema 20).^{48a}

Esquema 20.



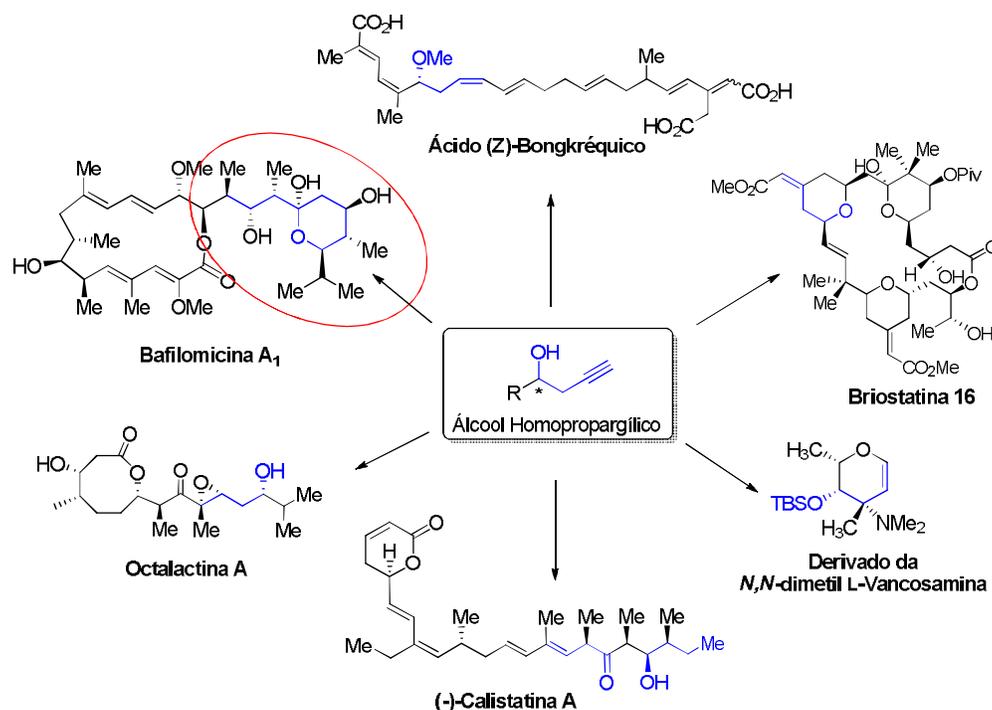
Diversos fatores podem influenciar na seletividade da reação como a natureza do metal, impedimento estérico no carbono α e β do reagente propargílico e a reatividade do eletrófilo.⁴⁸ Entretanto, foi possível melhorar a seletividade das reações de propargilação a partir da utilização de compostos organometálicos alênicos, uma vez que a adição destes ocorre via mecanismos S_E2' , favorecendo a formação do composto β -acetilênico através do estado de transição mostrado na Figura 7.⁶⁰

Figura 7. Estado de transição da reação de propargilação.



Os produtos obtidos através da reação de propargilação de compostos carbonílicos por reagentes organometálicos propargílicos ou alênílicos, são chamados de álcoois homopropargílicos. A presença do grupamento acetilênico em sua estrutura torna a molécula um *synthon* versátil na síntese de diversos produtos naturais e de moléculas biologicamente interessantes como, por exemplo, Bafilomicina A1,⁶¹ Octalactina A,⁶² (-)-Calistatina A,⁶³ derivado da *N,N*-dimetil L-Vancosamina,⁶⁴ Briostatina 16,⁶⁵ Ácido (Z)-Bongkréquico⁶⁶ entre outros (Figura 8).

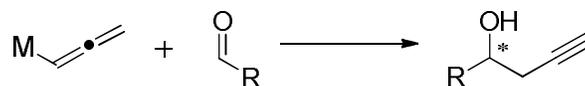
Figura 8. Exemplos de produtos naturais obtidos a partir de álcoois homopropargílicos.



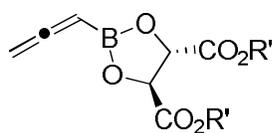
Devido à grande importância desta reação, a busca por metodologias que levem a síntese destes compostos tornou-se alvo de estudo de diversos grupos. Por exemplo, na literatura encontram-se descritas diferentes metodologias assimétricas baseadas na utilização de diferentes reagentes organometálicos alênicos e propargílicos na reação de propargilação de compostos carbonílicos. Dentre estas, destacam-se as metodologias descritas por Yamamoto, Mukaiyama, Corey, Hayashi e Marshall (Esquema 21).⁶⁷

Esquema 21.

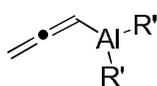
Reação de Propargilação Assimétrica



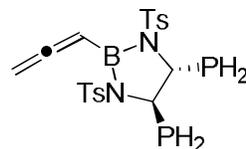
Exemplos selecionados:



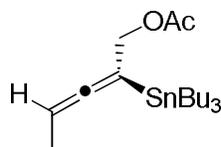
Yamamoto (1982)



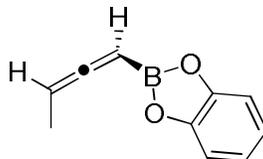
Mukaiyama (1987)



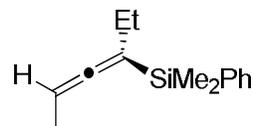
Corey (1990)



Marshall (1991)



Hayashi (1993)

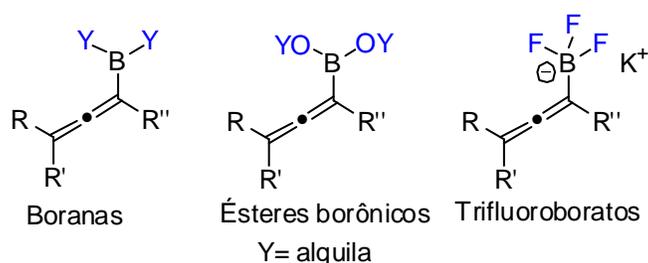


Marshall (2000)

Assim como os organometálicos alílicos, muitos compostos organometálicos alênicos apresentam algumas limitações em seu uso, tais como, dificuldade de manuseio, restrições para a sua preparação, toxicidade, entre outros. Adicionalmente, como descrito no Esquema 20, compostos organometálicos propargílicos ou alenílicos tendem a sofrer rearranjo metalotrópico e o controle da regioseletividade é muito difícil.

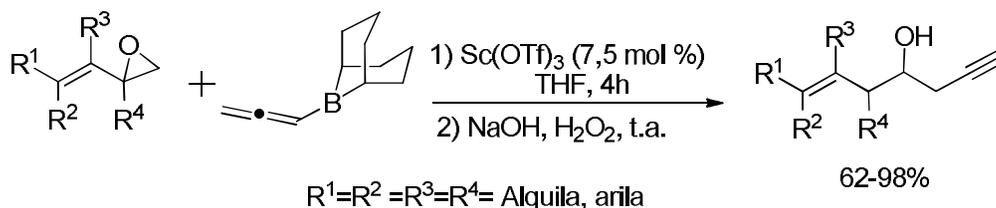
No final do século XX, os compostos de organoboro ganharam uma posição de destaque no meio acadêmico, tendo em vista que os mesmos apresentaram várias vantagens em relação aos demais compostos organometálicos como acessibilidade, facilidade de extração, baixa toxicidade e fatores ambientais.⁶⁸ Os compostos de organoboro alênicos ganharam destaque na reação de propargilação de compostos carbonílicos, sendo os reagentes organometálicos mais utilizados atualmente para este propósito.

Diversos tipos de reagentes de alenil-boro como boranas, ésteres borônicos e mais recentemente os trifluoroboratos já foram descritos na literatura (Figura 9).

Figura 9. Estrutura geral de boranas, ésteres borônicos e trifluoroboratos alênicos

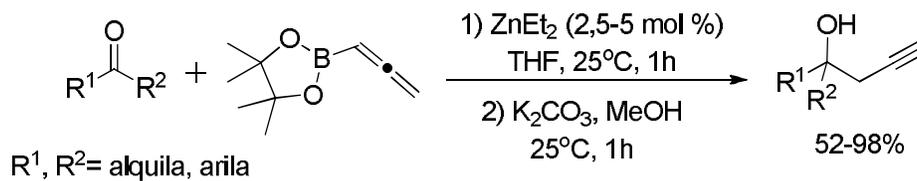
A seguir serão discutidas algumas reações envolvendo estes compostos.

Em 2005, Maddess e Lautens ⁶⁹ realizaram a propargilação de aldeídos e cetonas por *B*-alenil-9-BBN. Além disso, os autores estenderam a reação de propargilação para epóxidos, e os álcoois homopropargílicos correspondentes obtidos em rendimentos que variaram de moderados a bons (Esquema 22).

Esquema 22.

Fandrick e colaboradores,⁷⁰ descreveram a utilização de boronatos de alenila e propargila na propargilação de aldeídos e cetonas catalisada por zinco. A utilização de zinco como catalisador possibilitou a formação dos álcoois homopropargílicos em baixo tempo reacional e em rendimentos que variaram de moderados a excelentes (Esquema 23).

Esquema 23.



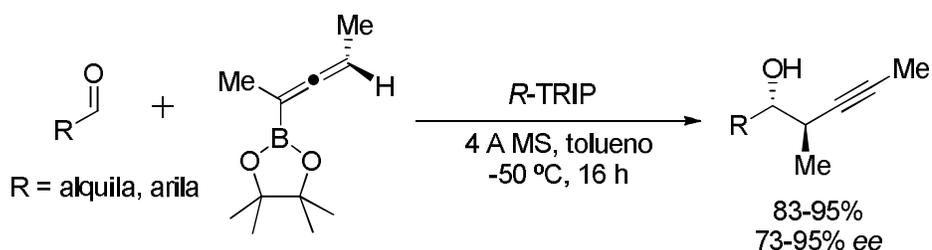
Antilla e colaboradores⁷¹ descreveram o uso do catalisador quiral (*R*)-TRIP na reação de propargilação de aldeídos pelo éster alenilborônico. Os álcoois homopropargílicos correspondentes foram obtidos em bons rendimentos e enantiosseletividades (Esquema 24).

Esquema 24.



Posteriormente, Roush e colaboradores⁷² utilizam o mesmo catalisador com outro alenilboronato na reação de propargilação de aldeídos. Os álcoois homopropargílicos foram obtidos com boas seletividades e rendimentos (Esquema 25).

Esquema 25.



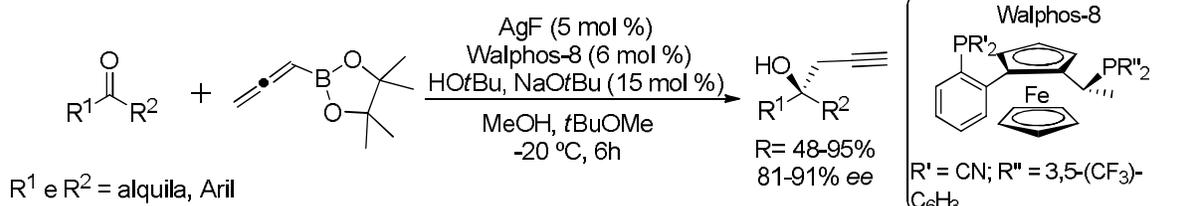
Além do uso de ácido de Brønsted quiral para catalisar as reações de propargilação, outros indutores podem ser utilizados para aumentar a seletividade dos álcoois homopropargílicos. Em 2013, Grayson e Goodman⁷³, descreveram o uso de um catalisador derivado do BINOL na reação de propargilação de cetonas. Nesta metodologia, os autores sugeriram, baseado em cálculos, que a reação ocorre através de uma catálise ácida de Lewis, onde o catalisador (S)-Br₂-BINOL sofre um processo de troca de ligante com o éster borônico alênico (Esquema 26).

Esquema 26.



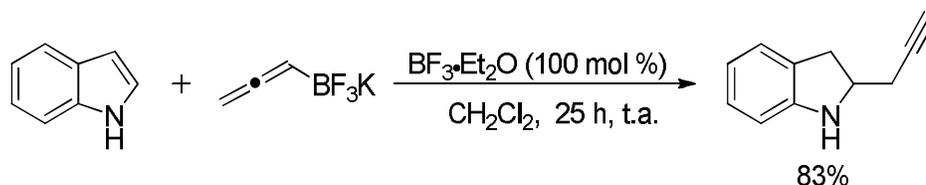
No mesmo ano, Kohn e colaboradores⁷⁴ descreveram a reação enantiosseletiva de propargilação de cetonas empregando o éster pinacol do ácido alenilborônico e uma quantidade catalítica de prata. Os álcoois terciários desejados foram obtidos em boa enantiosseletividade e em rendimentos moderados (Esquema 27).

Esquema 27.



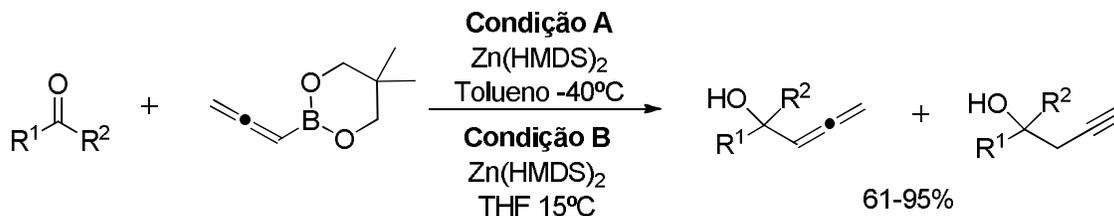
Como citado, a utilização de boranas e ésteres borônicos propargílicos são as metodologias mais comuns encontradas na literatura. Um único exemplo onde o aleniltrifluoroborato de potássio foi utilizado neste tipo de reação é baseado na propargilação de anéis indólicos na posição C2 promovida por $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}^{75}$ (Esquema 28).

Esquema 28.



Recentemente, Yamashita e colaboradores⁷⁶ descreveram uma metodologia regioseletiva para a formação de álcoois alênicos ou propargílicos utilizando um alenilboronato e $\text{Zn}(\text{HMDS})_2$ (Esquema 29).

Esquema 29.



Quando a reação foi realizada sob condição cinética o produto obtido foi álcool alênico. Sob condição termodinâmica, o intermediário organometálico sofre isomerização para levar ao álcool propargílico correspondente.

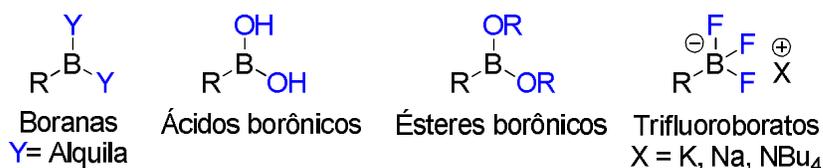
As reações descritas acima são alguns dos diversos exemplos encontrados na literatura para propargilação. Entretanto, apesar da grande variedade de

metodologias descritas, a utilização de trifluoroboratos orgânicos em reações de propargilação/alenilação ainda não havia sido explorada, o que motivou nosso grupo ao desenvolvimento destas.

1.5 Trifluoroboratos Orgânicos

Os trifluoroboratos orgânicos são sais de boro que apresentam fórmula geral $[RBF_3]$.⁷⁷ Estes sais surgiram como substituintes de organoboranas e ácidos borônicos em reações devido à baixa estabilidade destes compostos (Figura 10). Além disso, eles são substituintes viáveis aos ésteres borônicos devido ao elevado custo dos álcoois utilizados na preparação desses compostos, além da evidente economia de átomos.

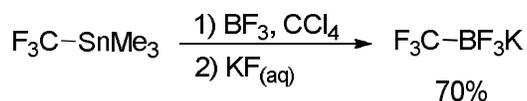
Figura 10. Diferentes reagentes de organoboro



Além da estabilidade, os trifluoroboratos apresentam outras vantagens como estabilidade ao ar, podendo ser armazenados por longos períodos sem apresentar degradação e proporcionarem o desenvolvimento de metodologias em meio aquoso.⁷⁸

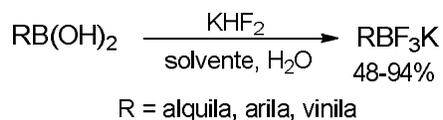
Atualmente existem diferentes métodos para a obtenção de trifluoroboratos orgânicos.⁷⁸ O primeiro trabalho foi descrito em 1960 por Chambers e colaboradores,⁷⁹ com a síntese do trifluorometila-trifluoroborato de potássio a partir de uma estanana (Esquema 30)

Esquema 30.



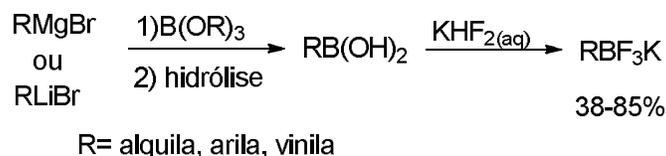
O método mais utilizado atualmente para a preparação de organotrifluoroboratos de potássio foi descrito por Vedejs⁸⁰ a partir da adição de uma solução aquosa KHF_2 à ácidos borônicos ou derivados, levando a formação dos compostos desejados em bons rendimentos (Esquema 31).

Esquema 31.



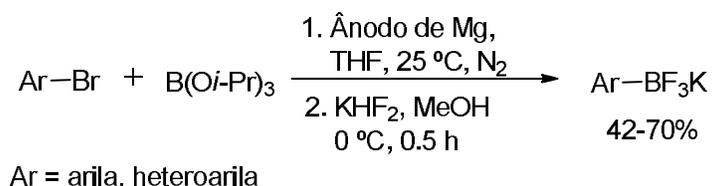
Os trifluoroboratos orgânicos também podem ser preparados a partir de reagentes de Grignard ou de organolítio⁸¹ por meio do tratamento do composto organometálico intermediário com boratos, seguido da hidrólise com KHF_2 (Esquema 32).

Esquema 32.



Recentemente, nosso grupo de pesquisa desenvolveu uma metodologia para obtenção de ariltrifluoroboratos de potássio utilizando um método eletroquímico.⁸² Nesta reação brometos de arila foram reduzidos na presença de triisopropil borato, sendo os produtos obtidos em tempo reacional curto e em rendimentos que variaram de moderados a bons (Esquema 33).

Esquema 33.



Além disso, Lennox e Lloyd-Jones⁸³ desenvolveram um método mais eficiente para a síntese de trifluoroboratos orgânicos. Os sais de boro foram preparados a partir da adição de uma solução aquosa KF aos ácidos borônicos correspondentes. Este método é bastante simples, e os trifluoroboratos foram obtidos em tempos reacionais curtos e em rendimentos que variaram de moderados a bons (Esquema 34).

Esquema 34.



Visto o exposto e devido \u00e0 n\u00e3o exist\u00eancia de descri\u00e7\u00f5es na literatura metodol\u00f3gicas para a rea\u00e7\u00e3o de propargila\u00e7\u00e3o de compostos carbon\u00edlicos envolvendo trifluoroboratos org\u00e2nicos, neste trabalho foi estudado o uso de diferentes promotores para a s\u00edntese de \u00e1lcoois homoproparg\u00edlicos baseado na rea\u00e7\u00e3o entre o alenil-trifluoroborato de pot\u00e1ssio e alde\u00eddos contendo diferentes grupos funcionais.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Este trabalho teve como foco central o estudo e o desenvolvimento de novas metodologias para promover a reação de propargilação de compostos carbonílicos utilizando compostos de boro empregando-se diferentes métodos.

2.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar e caracterizar o aleniltrifluoroborato de potássio;
- Estudar a reação de propargilação de diferentes aldeídos funcionalizados por aleniltrifluoroborato de potássio mediada por Amberlyst A-31;
- Avaliar a capacidade de reuso da Amberlyst A-31 frente a sucessivas reações de propargilação;
- Avaliar a quimiosseletividade da reação de propargilação promovida por Amberlyst A-31;
- Estudar a utilização do Tonsil como promotor da reação de propargilação de diferentes aldeídos funcionalizados por aleniltrifluoroborato de potássio;
- Avaliar a quimiosseletividade da reação de propargilação catalisada por Tonsil;
- Avaliar qual dos métodos (Amberlyst A-31 ou Tonsil) seria o mais eficaz na manutenção de grupos protetores na reação de propargilação.
- Sintetizar álcoois homopropargílicos a partir do desenvolvimento de uma nova metodologia para a adição do aleniltrifluoroborato de potássio a aldeídos utilizando a $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$ como mediador;
- Avaliar a quimiosseletividade da reação de propargilação catalisada por $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$.
- Realizar a reação de propargilação assimétrica utilizando diferentes ligantes promovida por $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$.
- Estudar a utilização da irradiação de micro-ondas na reação de propargilação de diferentes aldeídos funcionalizados empregando-se compostos de boro alênicos.

3. Resultados e Discussão

3.1 Síntese do Aleniltrifluoroborato de potássio (2)

Inicialmente foi realizada a preparação do aleniltrifluoroborato de potássio, **2**, necessário para o desenvolvimento da metodologia de reações de propargilação (Figura 11).

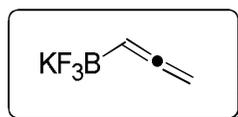
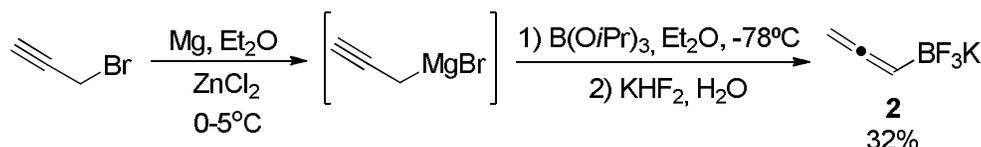


Figura 11. Aleniltrifluoroborato de potássio, **2**.

A síntese do composto **2** foi realizada por três métodos já descritos na literatura. No primeiro método o produto desejado foi sintetizado a partir da adição de uma solução de cloreto de zinco em THF (Aldrich) à uma solução de brometo de propargilmagnésio⁷⁵ em Et₂O a -78°C, seguido da adição do triisopropilborato. A posterior adição de uma solução aquosa de KHF₂ levou ao produto desejado, **2** (Esquema 35).

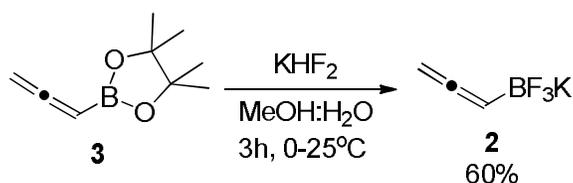
Esquema 35.



Empregando-se esta metodologia, o aleniltrifluoroborato de potássio, **2**, foi obtido com um rendimento de 32% na forma de um sólido branco.

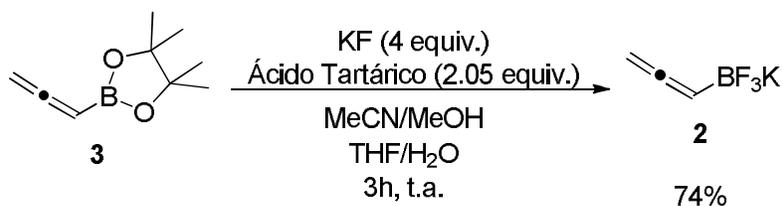
Outra metodologia empregada para obtenção do aleniltrifluoroborato de potássio foi realizada a partir da conversão do éster borônico correspondente **3**, obtido comercialmente,⁸⁴ com o KHF₂ (Esquema 36).

Esquema 36.



A fim de avaliar o melhor método para a obtenção de **2**, o éster borônico **3** foi ainda submetido ao procedimento descrito por Lennox e Lloyd-Jones⁸³ (Esquema 37). Desse modo, a adição de uma solução aquosa de KF, seguida da adição de uma solução de ácido tartárico em THF levou ao alenitrifluoroborato de potássio **2** em um rendimento de 74% (Esquema 37).

Esquema 37.



Através do espectro de RMN ^1H do composto **2**, foi possível verificar que os sinais estão de acordo com a estrutura proposta, uma vez que o espectro apresenta um simpleto largo em δ_H 4,5 referente ao hidrogênio H_b ligado ao carbono vizinho ao grupo BF_3K . Em δ_H 3,97 aparece outro simpleto largo referente ao hidrogênio H_a e $\text{H}_{a'}$ (Figura 12).

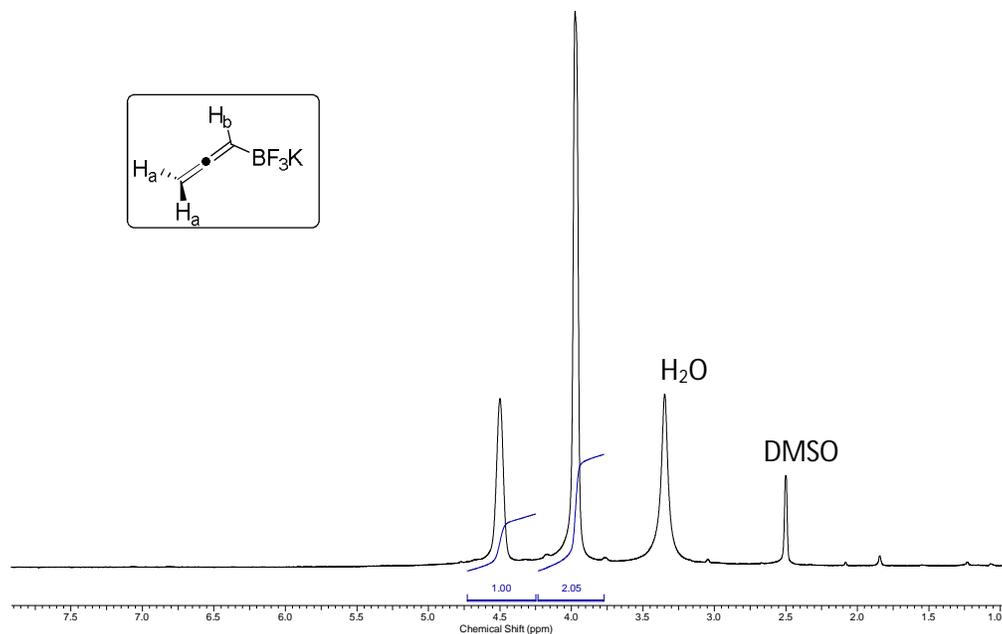


Figura 12. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do alenitrifluoroborato de potássio, **2**.

No espectro de RMN ^{13}C do composto **2**, os picos característicos que podem ser observados são os referentes a C_b em δ_b 210,2 e em δ_a 65,9 referente a C_a , o carbono C_c não aparece no espectro por conta do efeito quadrupolar do boro (Figura 13).

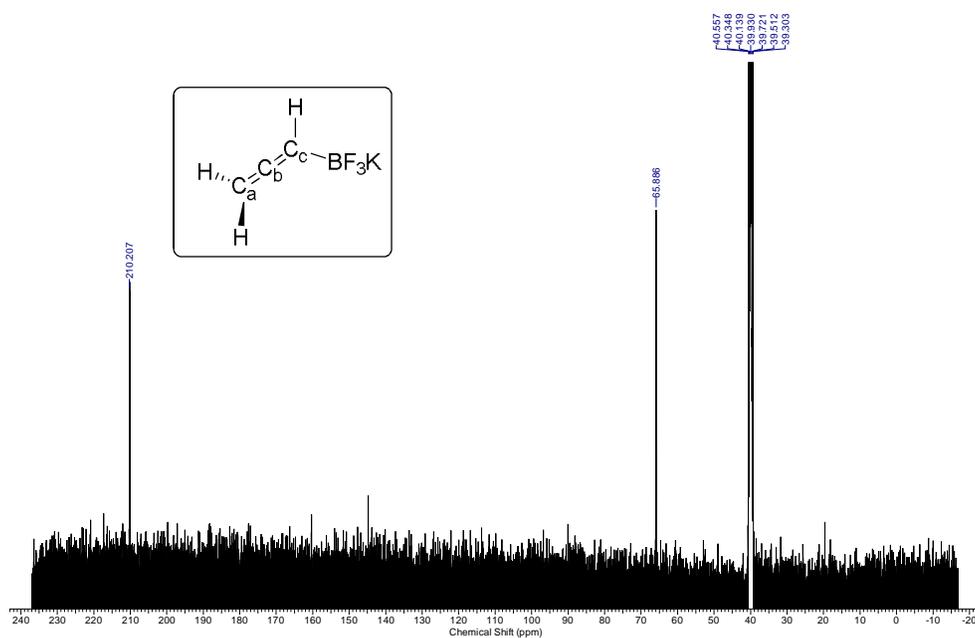


Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do alenitrifluoroborato de potássio, **2**.

Para o espectro de ^{19}F do composto **2** pode-se observar quatro linhas em $\delta_{\text{F}}=133,8$ com $J_{^{19}\text{F},^{11}\text{B}} = 47,7$ Hz, referente acoplamento com boro presente na molécula (Figura 14).

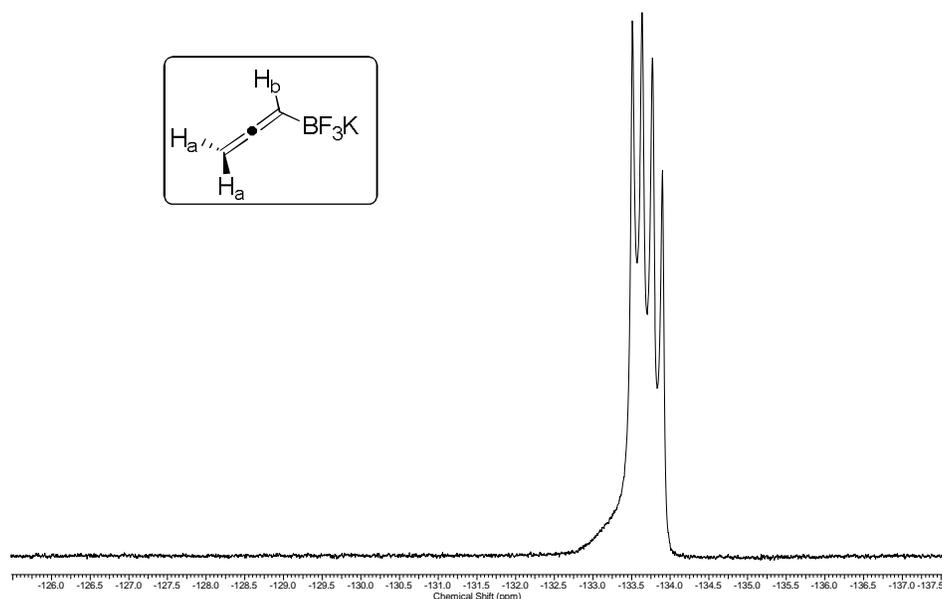


Figura 14. Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) do alenitrifluoroborato de potássio, **2**.

Finalmente, no espectro de RMN ^{11}B observa-se um sinal em $\delta_{\text{B}}= 2,60$, com $J_{^{11}\text{B},^{19}\text{F}} = 47,7$ Hz, na forma de um quarteto referente ao acoplamento do átomo de boro com os três átomos de flúor (Figura 15).

L0321_19

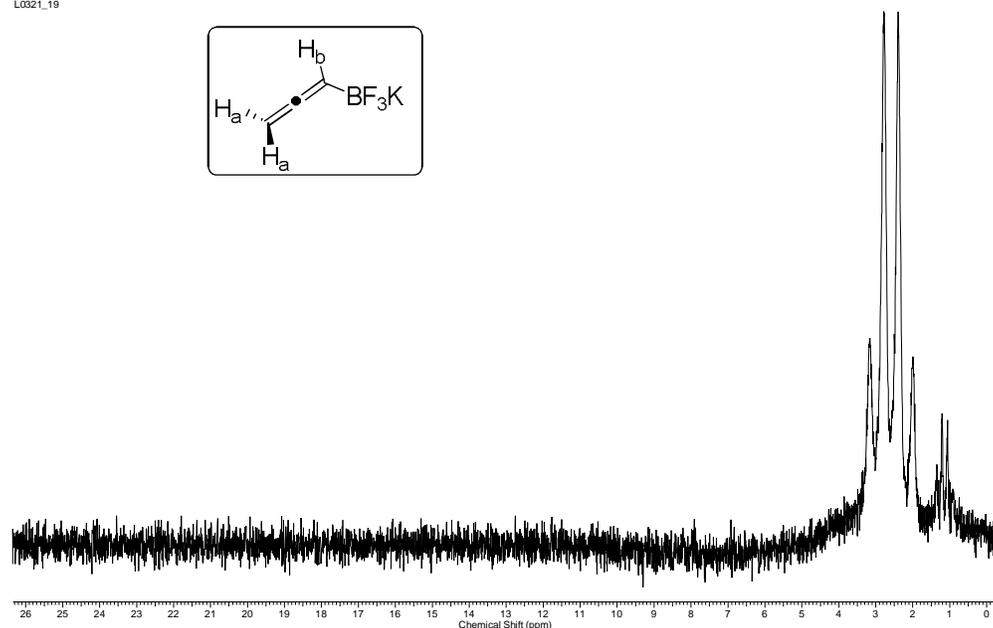


Figura 15. Espectro de RMN ^{11}B (128 MHz, DMSO- d_6) do alenitrifluoroborato de potássio, **2**.

3.2 Desenvolvimento de novas metodologias sintéticas envolvendo o aleniltrifluoroborato de potássio

Na atualidade, as preocupações ambientais levaram a necessidade de transformações químicas mais limpas, forçando os pesquisadores a olhar para os catalisadores como uma alternativa que minimizem o impacto ambiental. Neste sentido, a utilização de catalisadores, torna-se uma ideia atrativa afim de aperfeiçoar um meio reacional. A otimização é uma das etapas principais em uma síntese, sendo feita para definir-se a melhor quantidade de catalisador, o solvente e tempo reacional que levariam aos produtos desejados em bons rendimentos.

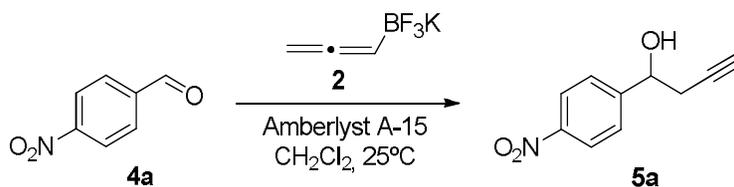
Logo, neste tópico serão discutidos os resultados referentes à otimização de quatro novas propostas para a síntese de álcoois homopropargílicos. As metodologias descritas abaixo são os primeiros relatos na literatura de reações de propargilação utilizando aleniltrifluoroborato de potássio **2**.

3.2.1 Reação de propargilação promovida por Amberlyst

Em 2013, nosso grupo de pesquisa relatou o desenvolvimento de uma metodologia eficiente para alilação de aldeídos por alitrifluoroborato de potássio catalisada por Amberlyst A-15. Tendo em vista o bom resultado desta resina na reação de alilação, decidimos então investigar o uso deste catalisador para síntese de álcoois homopropargílicos, utilizando aleniltrifluoroborato potássio como substrato.

Após a síntese do precursor **2**, foi dada sequência ao estudo das condições mais apropriadas para reação de propargilação catalisada por Amberlyst A-15. As primeiras variáveis estudadas foram o efeito do solvente e a quantidade de catalisador para promover a reação. Assim, o 4-NO₂-benzaldeído, **4a** (1 mmol) e aleniltrifluoroborato de potássio, **2** (1,7 mmol) foram tratados a temperatura ambiente com diferentes quantidades da resina Amberlyst A-15 em diferentes solventes. O progresso da reação foi monitorado por cromatografia de camada delgada (CCD) e os resultados são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Efeito da Amberlyst A-15 na propargilação do 4-NO₂-benzaldeído pelo aleniltrifluoroborato de potássio



	Amberlyst A-15 (%m/m)	Solvente	Tempo(h)	5a(%) ^a
1	100	EtOH	16,5	33
2	100	H ₂ O	16,5	6
3	100	CH ₂ Cl ₂	16,5	21
4	200	EtOH	5,0	20
5	200	H ₂ O	5,0	5
6	200	CH ₂ Cl ₂	3,0	90

^aA conversão foi determinada por CG em relação ao **4a**.

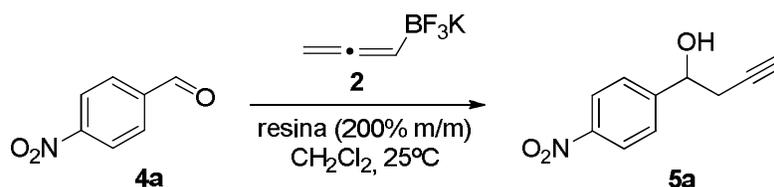
De acordo com a Tabela 1, quando foi utilizada uma quantidade de 100% m/m de Amberlyst A-15, baixas conversões foram observadas (Tabela 1, entradas 1-3). Quando a água foi utilizada como solvente da reação, o produto correspondente **5a** foi obtido com baixo rendimento mesmo após 16,5 h de reação (Tabela 1, entrada 2). Este resultado provavelmente está associado a baixa solubilidade do aldeído **4a** em água. Além disso, foi observado baixa conversão quando o diclorometano foi utilizado como solvente da reação (Tabela 1, entrada 3), onde a formação de **5a** foi observada em apenas 21%, provavelmente devido à baixa solubilidade do aleniltrifluoroborato de potássio **2** neste solvente. Quando o etanol foi utilizado como solvente da reação o produto **5a** foi observado em apenas 33%. Cabe ressaltar, que utilizando o etanol, como solvente, além formação do produto **5a** foi possível observar a presença do produto de cetalização do aldeído, o que resultou neste baixo rendimento (Tabela 1, entradas 1 e 4).

Com o aumento na quantidade do promotor Amberlyst A-15 para 200% m/m, foi observado uma diminuição nos tempos reacionais e o aumento do rendimento. Isto pode ser justificado pelo aumento da quantidade de sítios ácidos, o que favoreceu uma maior interação de partículas de reagentes no interior desses sítios. Neste caso, uma maior conversão do aldeído **4a** no produto **5a** foi

observada quando foi utilizado diclorometano como o solvente da reação (Tabela 1, entrada 6). Em contrapartida, com o aumento na quantidade de promotor na reação utilizando o etanol como solvente, foi observada uma diminuição na conversão do produto **5a** de 33% para 20% (Tabela 1, entrada 1 e 4). Possivelmente devido ao meio reacional apresentar mais sítios ácidos, favorecendo assim a formação de uma maior quantidade do produto de cetalização do aldeído que foi determinado por CG/EM.

Após a escolha do solvente para reação, foi avaliado o efeito de diferentes resinas comercialmente disponíveis para promover a propargilação do 4-NO₂-benzaldeído (**4a**; 1,0 equiv) por aleniltrifluoroborato de potássio (**2**; 1,7 equiv), utilizando diclorometano como solvente da reação à temperatura ambiente (Tabela 2).

Tabela 2. Eficiência comparativa de várias resinas na adição de aleniltrifluoroborato no 4-NO₂-benzaldeído



	Resina (200% m/m)	Tempo(h)	5a (%) ^a
1	-	24,0	19
2	Amberlyst A-15	3,0	90
3	Amberlyst A-16	3,0	99
4	Amberlyst A-21	3,0	-
5	Amberlyst A-26	3,0	-
6	Amberlyst A-31	1,5	99
7	Amberlyst A-35	3,0	99
8	Amberlyst A-36	3,0	76
9	Amberlyst A-40	3,0	93
10	Amberlyst A-41	3,0	85

^aA conversão foi determinada por CG em relação ao **4a**.

De acordo com a Tabela 2, quando não foi utilizado um promotor, o produto correspondente **5a** foi obtido em baixo rendimento, mesmo após 24 h de reação

(Tabela 2, entrada 1). Quando foram usadas resinas ácidas, foram observadas conversões mais elevadas de **4a** ao produto correspondente **5a** (Tabela 2, entradas 2, 3, 6-10). O melhor resultado foi obtido quando Amberlyst A-31 foi utilizado como o promotor (Tabela 2, entrada 6). Quando as resinas básicas Amberlyst A-21 e A-26 foram utilizadas para promover a reação, o produto correspondente **5a** não foi observado em ambos os casos. Estes resultados estão de acordo com dados anteriores relatados pelo nosso grupo, onde faz-se necessária uma ativação do grupo carbonila do aldeído por um ácido de Lewis ou de Brønsted para promover a reação.²⁰

A ação catalítica destas resinas depende de fatores como o número de sítios ativos, o tipo de resina, a área superficial e o tamanho dos poros. Na Tabela 3 encontram-se algumas propriedades características das resinas utilizadas.

Tabela 3. Propriedades das Resinas empregadas na reação de propargilação

Propriedades ^a	Amberlyst								
	A-15	A-16	A-21	A-26	A-31	A-35	A-36	A-40	A-41
Tipo ^b	1	1	-	1	2	1	1	1	1
Forma Iônica	H ⁺	H ⁺	-	OH	H ⁺	H ⁺	H ⁺	H ⁺	-
Grupo funcional	SO ₃ H	SO ₃ H	R ₃ N	NR ₃ OH	SO ₃ H	SO ₃ H	SO ₃ H	SO ₃ H	-
Concentração dos sítios ativos (eq/L)	1,7	1,7	1,3	0,8	1,35	1,90	1,95	2,20	-
Área Superficial (m ² /g)	53	52	35	30	-	50	33	33	-
Diâmetro dos poros (Å)	300	300	110	290	-	300	240	170	-

^aAdquirida da empresa Dow Chemical Company

^b Tipo 1: Macrorreticular Tipo 2: Gel

Na Tabela 3, observa-se que as concentrações de sítios ácidos das resinas variam de 1,7-2,2 eq/L. Se o fator quantidade de sítios fosse o fator predominante as resinas Amberlyst A-36 e A-40 (com valores de 1,95 e 2,20 respectivamente)

levariam a boas taxas de conversão ao produto desejado, entretanto isto não foi observado (Tabela 2, entradas 8-9). Ao comparar estas duas resinas, observa-se que o rendimento entre elas variou em 17%. A explicação para essa diferença possivelmente se deve ao diâmetro dos poros, que influencia na ação catalítica. O diâmetro para a Amberlyst A-36 é de 240 Å e para a Amberlyst A-40 é de 170 Å, a diminuição dos poros aumenta a quantidade dos mesmos, resultando em uma maior quantidade de reagente no interior da resina.

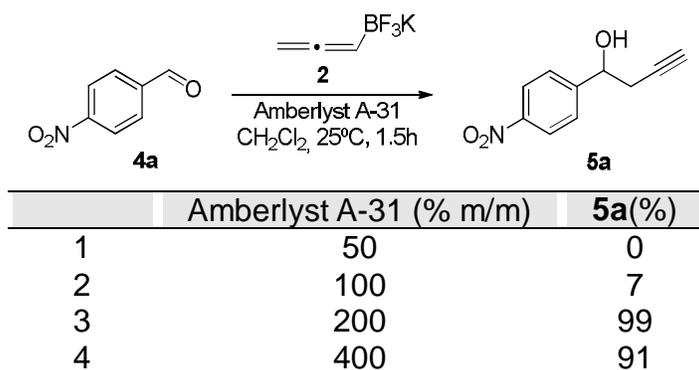
Quando a área superficial da resina é analisada, observa-se também a sua influência na ação catalítica. Na reação de propargilação empregando-se resinas com área superficial > 50, **5a** foi obtido em boas conversões (Tabela 2, entradas 1-2 e 7). Entretanto, para as resinas com área superficial < 50, observa-se uma diminuição na taxa de conversão (Tabela 2, entrada 8). Como os sítios catalíticos encontram-se alocados na área superficial interna, o aumento desta área possibilita o maior contato entre as moléculas dos reagentes com os sítios destas resinas. Vale ressaltar, que mesmo a Amberlyst A-40 apresentando baixa área superficial (33 m²/g), a quantidade de sítios ativos é maior do que todas as resinas testadas, sendo assim fator predominante na boa taxa de conversão (Tabela 2, entrada 9).

O último fator que influencia na atividade catalítica é o tipo da resina, a maioria das resinas utilizadas são do tipo macrorreticulares, com exceção da Amberlyst A-31 (Tabela 3). Na reação de propargilação promovida pelas resinas do tipo macrorreticulares, os produtos foram obtidos após 3 h (Tabela 2, entradas 2-3, 7-9). Quando foi utilizada uma resina do tipo gel (Amberlyst A-31) o tempo reacional foi reduzido para 1,5 h. A resina do tipo gel quando na presença de solvente provoca uma expansão da matriz polimérica de modo que o solvente preenche os espaços entre as cadeias de poliestireno da matriz. Estes espaços constituem a estrutura dos microporos da fase gelatinosa, resultando em uma área de contato maior para que os reagentes entrem em contato com os sítios catalíticos.

Após verificar a resina apropriada para reação de propargilação, iniciou-se um estudo para verificar a quantidade de Amberlyst A-31 para promover a reação. A quantidade de Amberlyst A-31 foi variada de 50 a 400% m/m (Tabela 4).

Foi observado que o rendimento da reação mudou significativamente quando a quantidade da resina variou de 50 a 200% m/m (Tabela 4, entradas 1-3) após 1,5 horas. No entanto, quantidades superiores não alteraram consideravelmente o rendimento da reação (Tabela 4, entrada 4).

Tabela 4. Propargilação do 4-NO₂-benzaldeído por aleniltrifluoroborato de potássio usando diferentes quantidades de Amberlyst A-31



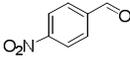
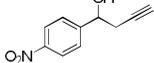
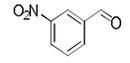
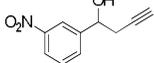
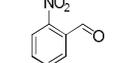
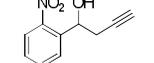
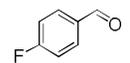
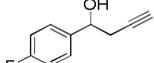
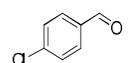
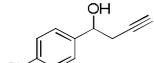
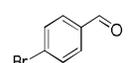
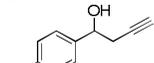
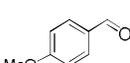
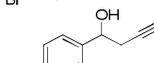
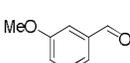
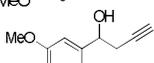
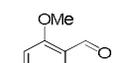
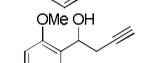
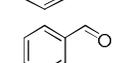
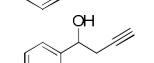
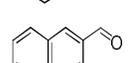
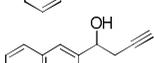
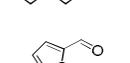
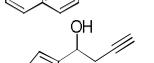
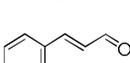
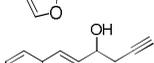
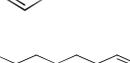
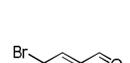
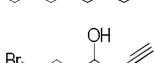
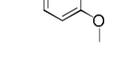
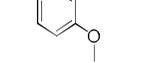
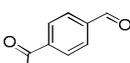
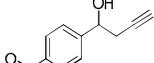
^aA conversão foi determinada por CG em relação ao **4a**.

Com as condições da reação otimizadas, ou seja, aleniltrifluoroborato de potássio (1,7 mmol), aldeído (1 mmol) e Amberlyst A-31 (200% m/m) em diclorometano (5 mL), a próxima etapa do trabalho foi avaliar a reação de propargilação de aldeídos contendo diferentes grupos funcionais. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 5.

Quando foi utilizado o cinamaldeído, um aldeído α,β -insaturado, o produto correspondente a adição 1,2- foi obtido exclusivamente, indicando que a reação é regioseletiva (Tabela 5, entrada 13). Para aldeídos alifáticos, a propargilação catalisada por Amberlyst A-31 forneceu o produto em rendimento de 80% (Tabela 5, entrada 14). Aldeídos com grupos doadores de elétrons também foram utilizados e levaram aos compostos desejados em bons rendimentos (Tabela 5, entradas 7-9). Quando um aldeído heterocíclico foi submetido as condições otimizadas, o álcool homopropargílico correspondente foi também obtido em bom rendimento (Tabela 4, entrada 12). Os álcoois homopropargílicos **5a-f** e **5o-q**, obtidos a partir de aldeídos funcionalizados também foram obtidos com bons rendimentos (Tabela 5, entradas 1-6).

Tabela 5. Propargilação de aldeídos por aleniltrifluoroborato de potássio

$$\text{R-CHO} + \text{CH}_2=\text{CH-C}\equiv\text{CH} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 25^\circ\text{C}]{\text{Amberlyst A-31, BF}_3\text{K}} \text{R-CH(OH)-CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$$

	4a-q	2		5a-q		
	Aldeído		Produto	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a	
1				1,5	95	
2				3,0	87	
3				2,5	95	
4				5,0	78	
5				5,0	87	
6				2,5	88	
7				3,0	79	
8				2,0	93	
9				2,5	94	
10				7,0	72	
11				2,5	95	
12				3,0	73	
13				7,0	90	
14				3,0	80	
15				2,5	82	
16				2,0	85	
17				5,0	70	

^a Produto Isolado.

Em resumo, os álcoois desejados **5a-q** foram obtidos em bons rendimentos (70-95%) e caracterizados por RMN ^1H e ^{13}C . A seguir será discutido o espectro de RMN ^1H e as atribuições realizadas para o composto (**5a**).

No espectro de RMN ^1H podem ser observados dois dupletos referentes aos hidrogênios arílicos em δ_{Ar} 8,23 (*H7*) e δ_{Ar} 7,59 (*H6*). Em δ_H 5,00 aparece um duplo de duplo referente ao hidrogênio carbinólico (*H4*), quem está acoplando com os dois prótons *H3* com valor de $J = 6,8$ e $5,6$ Hz. O simpleto largo em δ_H 1,87 é indicativo da presença do grupo OH. Além disso, pode-se observar em δ_H 2,68 que os hidrogênios do grupo CH_2 aparecem como um duplo duplo-duplo referente a *H3*, que acopla com *H4* e *H1*. Por fim, em δ_H 2,12 aparece um tripleto referente ao hidrogênio acetilênico (*H1*), com $J = 2,8$ Hz (Figura 16).

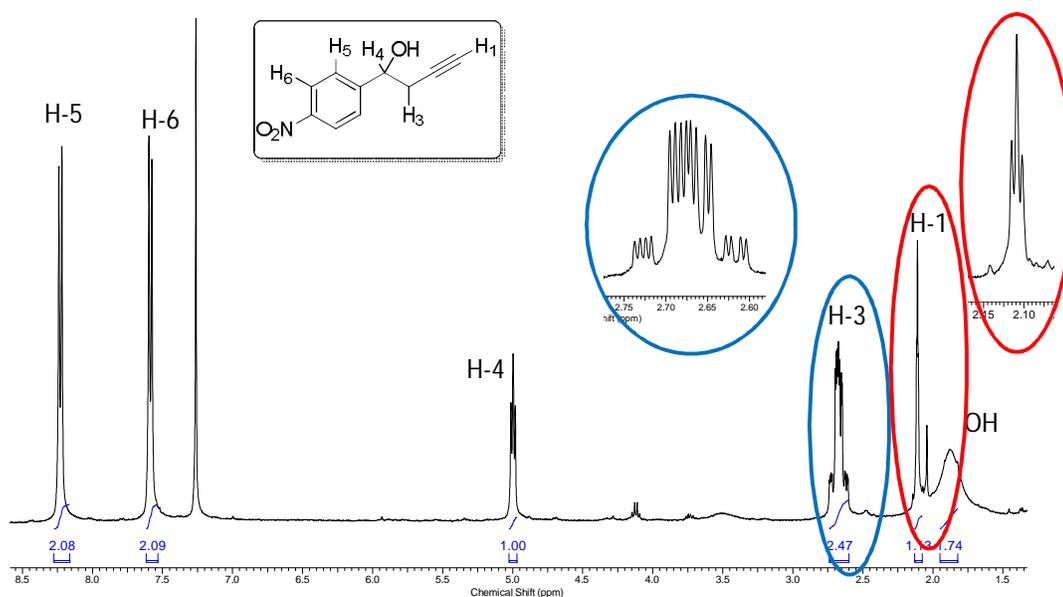


Figura 16. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **5a**.

No espectro de RMN ^{13}C observam-se os 8 sinais correspondentes ao composto **5a**. Em δ_1 79,3 aparece o pico referente ao $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ($\text{C}2$) e δ_2 71,3 o carbono da ligação $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ($\text{C}1$). Os carbonos aromáticos aparecem em δ_{Ar} 149,4 ($\text{C}8$), 147,6 ($\text{C}5$), 126,6 ($\text{C}6$) e 123,7 ($\text{C}7$). Em δ_c 71,9 verifica-se a presença do pico HC-OH ($\text{C}4$) e em δ_c 29,5 o sinal referente ao $-\text{CH}_2-$ ($\text{C}3$) (Figura 17).

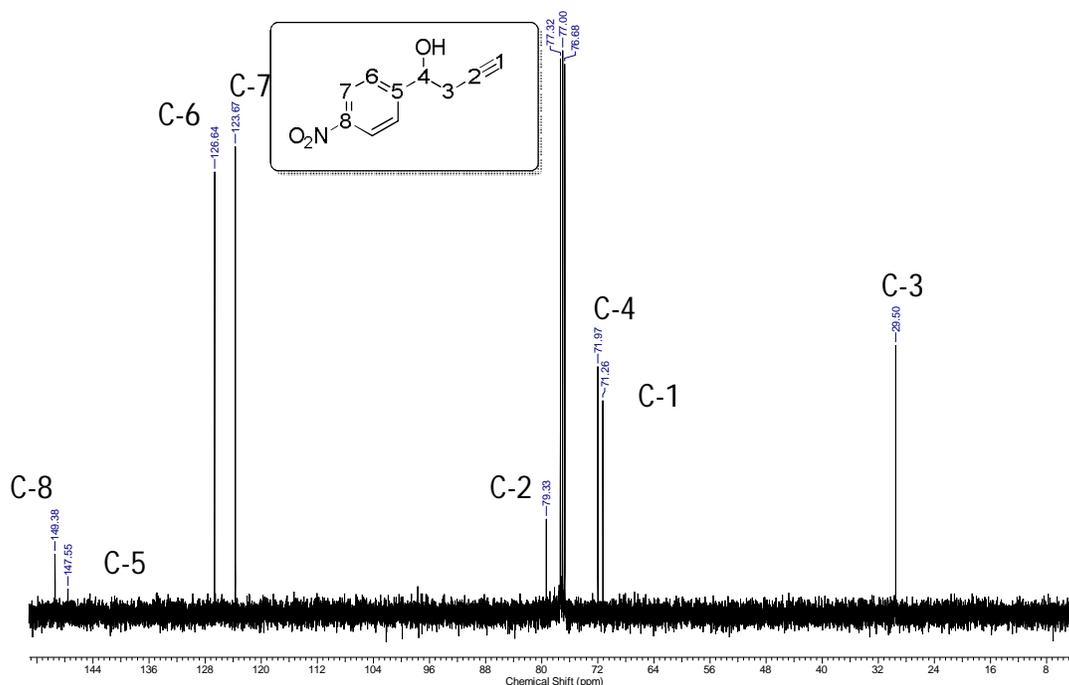
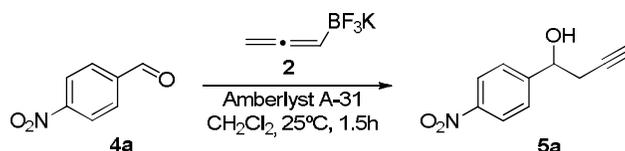


Figura 17. Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **5a**.

Além do estudo dos parâmetros: solvente, tipo de resina, quantidade de Amberlyst A-31, foi avaliada a capacidade de reutilização da resina. Para isso, o catalisador foi separado da mistura reacional, lavado com diclorometano e reutilizado. A conversão do 4- NO_2 -benzaldeído **4a** ao álcool homopropargílico **5a** diminuiu significativamente após o terceiro ciclo (Tabela 6). Este resultado era esperado, pois com a reutilização ocorre uma diminuição na quantidade de sítios ácidos na resina.

Tabela 6. Reutilização do catalisador Amberlyst A-31 (200% m/m) na propargilação do 4- NO_2 -benzaldeído

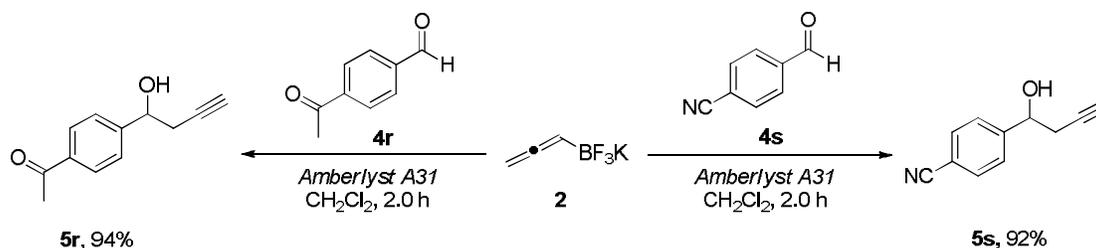


Número de Reciclagens	Tempo (h)	5a (%)
1	1,5	99
2	3,0	87
3	3,0	70
4	3,0	9
5	3,0	0

^aA conversão foi determinada por CG em relação a **4a**.

Adicionalmente, foi investigada a quimiosseletividade da reação de propargilação usando como promotor a Amberlyst A-31, utilizando substratos contendo diferentes funcionalidades. Assim, dois testes foram realizados com os compostos **4r** (avaliação da competição entre os grupos funcionais aldeído e cetona) e **4s** (avaliação da competição entre os grupos funcionais de aldeído e nitrila). Em ambos os casos, observou-se a formação do produto de adição ao aldeído, o que indica que a reação é quimiosseletiva (Esquema 38).

Esquema 38.



A confirmação da adição do grupo propargila na função aldeído foi confirmada através dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C . Ao analisar o espectro de RMN ^1H do álcool homopropargílico **5r** foi possível observar os dois dupletos dos hidrogênios arílicos na região δ_{H} 7,96 e 7,50 referentes aos 4H (H_6 e H_7) com $J = 8,4$ Hz. Em δ_{H} 4,95 pode ser observado o sinal referente ao hidrogênio carbinólico (H_4). Vale ressaltar, a ausência do sinal típico do hidrogênio do grupo aldeído na região de δ_{H} 9,6-9,5, e a presença de um simpleto na região δ_{H} 2,55 referente ao OH. Adicionalmente, foram observados um multipletto em δ_{H} 2,68-2,64 referente ao CH-CH_2 (H_3) e o hidrogênio acetilênico em δ_{H} 2,09 na forma de um triplete. Outro fato indicativo da adição à carbonila do aldeído é a presença de um simpleto referente a metila (H_9) da cetona em δ_{H} 2,60. (Figura 18).

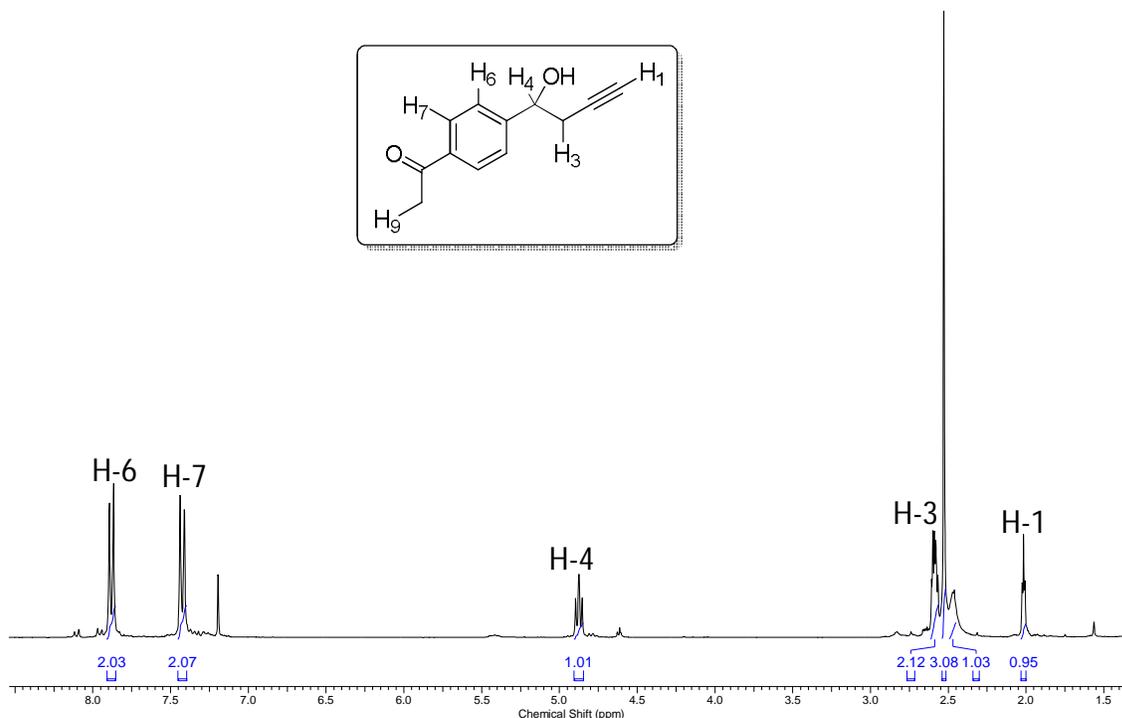
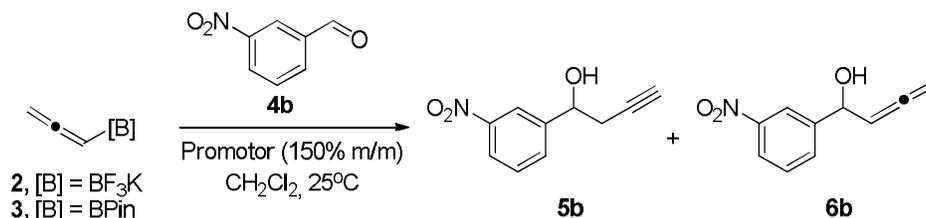


Figura 18. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **5r**.

3.2.2. Reação de propargilação promovida por argilas

Uma vez que, o emprego de resinas do tipo Amberlyst demonstrou um grande potencial na catálise da reação de propargilação foi planejado e avaliado como seria a eficiência de argilas neste tipo de reação heterogênea. A escolha das argilas para promover este tipo de reação deve-se as mesmas atuarem como catalisadores naturais e serem mais acessíveis quando comparadas com a Amberlyst A-31. Na busca por mais um método ecologicamente viável realizou-se inicialmente a investigação do uso de diferentes argilas para promover a reação de propargilação. Assim, o *m*- NO_2 -benzaldeído, **4b** (1 mmol) e a espécie de boro apropriada, **2** ou **3** (1,5 mmol) foram adicionados em um balão, à temperatura ambiente, com uma quantidade de argila (100% m/m), utilizando diclorometano (2 mL) como solvente. A mistura mantida sob agitação e o progresso da reação foi monitorado por CCD, os resultados encontram-se descritos na Tabela 7.

Tabela 7. Efeito do catalisador na propargilação do 3-NO₂-benzaldeído **4b** por compostos de boro em CH₂Cl₂.



Entrada	[B]	Promotor	Tempo(h)	5b:6b	(%) ^a
1	3	-	48,0	-	-
2	2	-	12,0	100:0	30
3	3	Tonsil	12,0	70:30	87
4	2	Tonsil	4,0	100:0	99
5	2	Montmorillonita K-10	6,0	100:0	99
6	2	Montmorillonita KSF	6,5	100:0	99

^aA conversão foi determinada por CG em relação ao **4b**.

De acordo com a Tabela 7, quando a reação foi realizada utilizando o reagente comercial **3**, sem a utilização de qualquer promotor o produto correspondente **5b** não foi observado mesmo após 48 horas (Tabela 7, entrada 1). A mudança do reagente de boro para o aleniltrifluoroborato de potássio, **2**, forneceu o produto desejado apenas em 30% de conversão após 12 horas (Tabela 7, entrada 2). Foi observado um aumento na conversão do produto desejado quando diferentes argilas foram usadas para promover a reação de propargilação (Tabela 7, entradas 3-6). Tempos reacionais mais baixos foram observados quando a argila Tonsil foi utilizada como promotor da reação, no entanto, a reação utilizando o aleniltrifluoroborato de potássio **2** mostrou-se regioseletiva (Tabela 7, entrada 3 e 4).

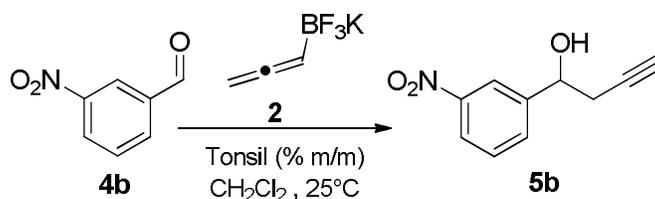
Quando foram utilizadas as argilas montmorillonita K-10 e KSF a formação do composto **5b** ocorreu de forma regioseletiva, mas em ambas reações foi necessário um maior tempo reacional (Tabela 7, entrada 5 e 6). Este resultado deve-se provavelmente à maior área superficial de argila Tonsil quando comparada com a montmorillonitas testadas. As argilas utilizadas neste estudo foram as do tipo esmectitas, que apresentam como característica principal a capacidade de troca catiônica e também a propriedade de endurecimento. As propriedades físico-químicas são semelhantes para as três argilas empregadas, no entanto, suas áreas superficiais são bastante diferentes. Para as argilas do tipo

montmorillonita a área superficial da K-10 possui um maior valor (cerca de 220-270 m²g⁻¹) em comparação com a KSF (20-40 m²g⁻¹). Para a argila Tonsil este valor é de 120-300 m²g⁻¹ (Informações fornecida pela Sigma Aldrich e SÜD-CHEMIE).

Além disso, a argila Tonsil foi a mais eficiente para a reação de propargilação possivelmente devido a ativação através do processo de troca de íons da estrutura interna (Al⁺³, Fe⁺³, Ca⁺² e Mg⁺²). Quando a argila Tonsil foi tratada com ácido mineral os cátions presentes em sua estrutura foram substituídos por íon hidrogênio (H⁺). Este tratamento realizado pelo fabricante possibilitou o aumento dos sítios ácidos da argila, possivelmente resultando na diminuição do tempo reacional (Tabela 7, entrada 4).

Após observar que a argila Tonsil foi o melhor promotor para a reação, foi iniciado um estudo para verificar a quantidade ideal de catalisador para promover a reação de propargilação. Desse modo, **4b** (1 mmol) e **2** (1,5 mmol) foram tratados a temperatura ambiente com diferentes quantidades de Tonsil (% m/m) e as reações foram monitoradas por CCD. Os resultados são descritos na Tabela 8.

Tabela 8. Efeito da quantidade de Tonsil na propargilação do 3-NO₂-benzaldeído **4b** pelo aleniltrifluoroborato de potássio **2** em CH₂Cl₂.



Entrada	Tonsil (% m/m)	Tempo(h)	5b (%) ^a
1	25	48	94
2	50	24	97
3	100	4	91
4	150	3,5	99
5	200	3,15	98

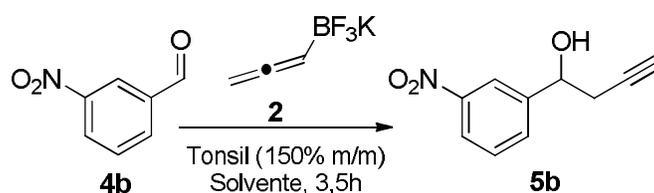
^aA conversão foi determinada por CG em relação ao **4b**.

Quando menores quantidades de tonsil foram utilizadas, um maior tempo reacional para formação dos produtos **5b** foi necessário (Tabela 8, entradas 1 e 2).

O aumento na quantidade do tonsil de 25% m/m para 100% m/m acarretou em uma diminuição significativa do tempo reacional, justificado pelo aumento da quantidade dos sítios ácidos presentes na reação (Tabela 8, entrada 3). No entanto, quando foram utilizadas quantidades superiores de Tonsil (150-200% m/m) não foram observadas alterações consideráveis no tempo reacional (Tabela 8, entrada 4-5).

Outra variável investigada foi o uso de diferentes solventes na reação de propargilação promovida por Tonsil. Os rendimentos dos produtos obtidos são apresentados na Tabela 9 onde o melhor resultado na formação de **5b** foi obtido quando diclorometano foi utilizado como solvente uma vez que produto correspondente foi obtido com taxa de conversão de 99% (Tabela 9, entrada 1). Quando uma mistura de diclorometano e água (1:1) foi utilizada na reação, foi observado uma diminuição drástica no rendimento (Tabela 9, entrada 2). Quando etanol foi utilizado na reação, o produto **5b** foi observado em 46% de rendimento, juntamente com o produto de cetalização do aldeído (Tabela 9, entrada 3).

Tabela 9. Efeito do solvente na propargilação do 3-NO₂-benzaldeído **4b** pelo alenitrifluoroborato de potássio **2**.



Entrada	Solvente	5b (%) ^a
1	CH ₂ Cl ₂	99
2	CH ₂ Cl ₂ /H ₂ O	52
3	EtOH	46
4	H ₂ O	75
5	Et ₂ O	80

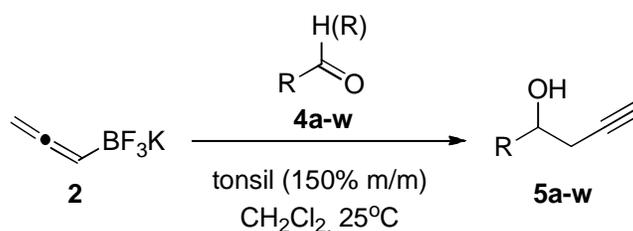
^aA conversão foi determinada por CG em relação a **4b**.

Quando a água foi usada exclusivamente como solvente da reação, o produto correspondente foi obtido em bom rendimento (Tabela 9, entrada 4), possivelmente devido ao fato de ocorrer um endurecimento na estrutura interna da argila. Entretanto, este solvente não foi utilizado devido à baixa solubilidade de

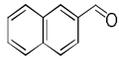
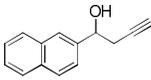
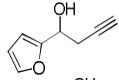
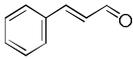
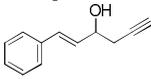
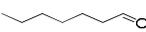
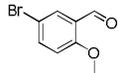
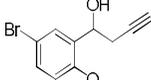
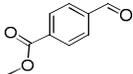
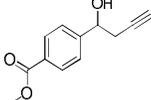
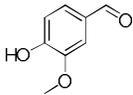
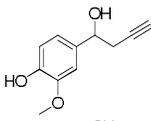
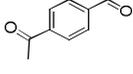
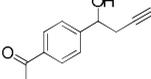
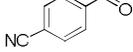
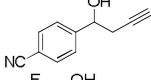
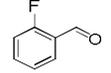
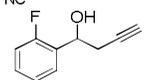
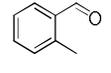
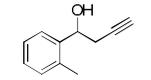
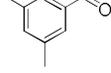
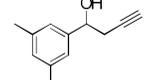
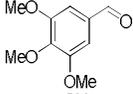
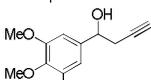
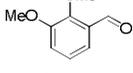
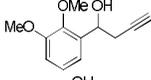
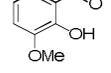
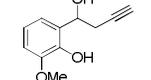
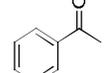
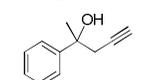
outros aldeídos utilizados no desenvolvimento da metodologia. O uso de Et₂O na reação de propargilação também levou a formação do produto desejado (Tabela 9, entrada 5). Mesmo assim, apesar do bom rendimento, este não foi utilizado como solvente da reação devido a, comparativamente, o diclorometano apresentar um melhor rendimento reacional.

Assim, a melhor condição para promover a reação de propargilação foi a utilização de Tonsil (150% m/m) em diclorometano com um tempo reacional de 3,5 h para o composto **5b**. Esta condição foi aplicada a outros aldeídos para a síntese dos álcoois homopropargílicos correspondentes. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 10.

Tabela 10. Propargilação de vários compostos carbonílicos, **4a-w** por aleniltrifluoroborato potássio, **2** catalisada por Tonsil (150% m/m).



		Aldeído		Produto	Tempo (h)	Rendimento (%) ^a
1	4a		5a		3,5	93
2	4b		5b		4,0	84
3	4c		5c		7,0	91
4	4d		5d		7,0	89
5	4e		5e		6,0	66
6	4f		5f		7,0	75
7	4g		5g		6,0	96
8	4h		5h		6,0	93
9	4i		5i		7,0	88
10	4j		5j		4,0	72

11	4k		5k		6,0	73
12	4l		5l		3,0	78
13	4m		5m		3,0	83
14	4n		5n		6,0	60
15	4o		5o		NR	NR
16	4p		5p		6,0	89
17	4q		5q		NR	NR
18	4r		5r		NR	NR
19	4s		5s		6,0	90
20	4t		5t		7,0	70
21	4u		5u		7,0	85
22	4v		5v		7,0	70
23	4x		5x		8,0	92
24	4y		5y		5,0	90
25	4z		5z		5,0	70
26	4w		5w		7,0	.. ^b

^aProduto Isolado. NR: Reação não realizada. ^B Não foi observado a formação do produto.

Pela Tabela 10 observa-se que a reação é mais sensível a efeitos estéricos do que efeitos eletrônicos. Por exemplo, quando 2-nitrobenzaldeído (Tabela 10, entrada 3), 2-metil-benzaldeído (Tabela 10, entrada 21) e 2-flúor-benzaldeído

(Tabela 10, entrada 20) foram usados, os produtos correspondentes foram obtidos com bons rendimentos, mas em longos tempos reacionais. Na literatura é relatado que a adição de reagentes organometálicos à compostos funcionalizados com o grupo nitro (-NO₂) pode levar ao produto de redução do grupo nitro,⁸⁵ no entanto, sob as condições de reação desenvolvidas esta reação não foi observada (Tabela 10, entradas 1-3).

O teste de quimiosseletividade da reação foi realizado utilizando o 4-formilbenzoato de metila (**4p**) e o 4-ciano-benzaldeído (**4s**). Em ambos os casos, o único produto observado foi o correspondente à propargilação do aldeído (Tabela 10, as entradas 16 e 19). Outros aldeídos aromáticos, tais como β-naftaldeído, benzaldeído (Tabela 10, entrada 10-11) e aldeídos com grupos doadores de elétrons (Tabela 10, entradas 7-9 e 23-24) forneceram os álcoois homopropargílicos correspondentes em rendimentos que variaram de moderados a excelentes. Quando o aldeído α,β-insaturado (**4m**) foi utilizado como substrato, foi observada a formação exclusiva do produto de adição 1,2, indicando que a reação é regioseletiva (Tabela 10, entrada 13).

A propargilação de aldeídos contendo grupos eletronegativos, tais como 2- e 4-flúor-benzaldeído, 4-cloro-benzaldeído 4-bromo-benzaldeído, levou aos produtos desejados em bons rendimentos (Tabela 10, entradas 4-6 e 20). Ao utilizar um aldeído contendo a função ácida do fenol (**1z**), o álcool homopropargílico foi obtido em um rendimento de 70% após 5 horas (Tabela 10, entrada 25). Quando o furfural (**1l**) foi utilizado, o produto correspondente (**5l**) foi obtido em um rendimento de 78% (Tabela 10, a entrada 12).

Por fim, quando foi utilizado um aldeído alifático (**4n**), o produto foi obtido em rendimento moderado após 6 h (Tabela 10, entrada 14). A mesma condição reacional foi aplicada para acetofenona (**4w**), no entanto, não foi observado a formação do produto desejado após 7 h de reação (Tabela 10, entrada 26). Este resultado demonstrou mais uma vez que a reação é seletiva ou específica para aldeídos.

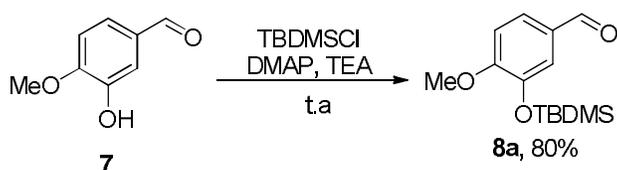
Todos os álcoois obtidos foram caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C. A atribuição dos sinais para todos os compostos **5a-z** encontra-se descrita no procedimento experimental.

3.3. Estudo comparativo da reação de propargilação promovidas por catalisadores heterogêneos

Como demonstrado, tanto à resina Amberlyst A-31 quanto a argila Tonsil atuaram como agentes promotores da reação de propargilação de aldeídos por alenitrifluoroborato de potássio, **2**, de maneira regio- e quimiosseletiva. Ambos os métodos podem ser aplicados na síntese de produtos naturais ou de compostos biologicamente ativos. No entanto, cabe salientar que durante a etapa do planejamento sintético de compostos de elevada complexidade estrutural, geralmente faz-se necessário o emprego de grupos protetores em uma ou mais etapas reacionais. Neste contexto, e sabendo do maior caráter ácido da Amberlyst A-31 em relação ao Tonsil, procurou-se avaliar qual dos métodos desenvolvidos seria mais eficaz na manutenção de grupos protetores na reação de propargilação.

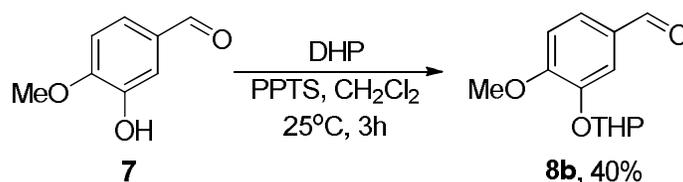
Para isso inicialmente a *isovanilina* **7** foi submetida a reação de proteção com o TBDMSCl, empregando-se uma metodologia descrita por Chen e colaboradores.⁸⁶ O produto desejado foi obtido em um rendimento de 80% (Esquema 39).

Esquema 39.



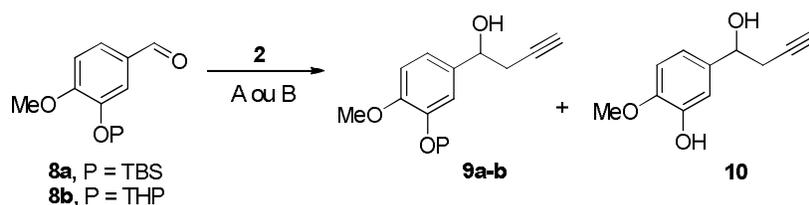
Em seguida, a *isovanilina* **7** foi submetida a reação de proteção com DHP⁸⁷ para levar ao derivado protegido correspondente **8b** em um rendimento de 40% (Esquema 40).

Esquema 40.



Os derivados protegidos, **8a** e **8b** foram então submetidos a reações de propargilação e os resultados estão descritos na Tabela 11.

Tabela 11. Reação de propargilação de aldeídos protegidos por alenitrifluoroborato de potássio **2** empregado-se diferentes condições.



Entrada	Condição ^a	Aldeído	Proporção (9:10) ^b	Conv.(%) ^c
1	A	8a	2.5:1	53 ^d
2	B	8a	99:1	75
3	A	8b	1:2	30 ^d
4	B	8b	1:27	15 ^d

^aCondição A: **7a** ou **7b** (1 mmol), **2** (1.5 mmol), CH₂Cl₂ (5 mL), Amberlyst A-31 (200% m/m), 25°C, 7h; Condição B: **7a** ou **7b** (1 mmol), **2** (1.5 mmol), CH₂Cl₂ (5 mL), tonsil (150% m/m), 25°C, 7h; ^bA proporção foi determinada por CG; ^cA conversão foi determinada por CG com relação aos compostos **8a** ou **8b**; ^dFoi obtido uma mistura complexa de produtos.

A propargilação do composto **8a** utilizando Amberlyst A-31 ocorreu em baixo rendimento e foi observado somente o produto de desproteção **10** (Tabela 11, entrada 1). Quando tonsil foi utilizado, a reação levou ao produto desejado em bom rendimento e sem a remoção do grupo TBS demonstrando assim a compatibilidade deste grupo nas condições reacionais desenvolvidas (Tabela 11,

entrada 2). Ainda de acordo com a Tabela 11 quando o composto **8b** foi utilizado como material de partida, o produto desejado **9b** foi obtido juntamente com o composto **10**, em baixo rendimento independentemente do método utilizado (Tabela 11, entradas 3 e 4).

Vale ressaltar que os álcoois homopropargílicos **8a-b** foram caracterizados por RMN ^1H e ^{13}C . A seguir será discutido o espectro de RMN ^1H e as atribuições realizadas para o composto **8a**.

No espectro de RMN ^1H podem ser observados três sinais referentes aos hidrogênios arílicos em δ_{H1} 6,94 (dd, $J = 8,1$ e $2,4$ Hz), δ_{H3} 6,90 (d, $J = 2,4$ Hz) e δ_{H2} 6,83 (d, $J = 8,1$ Hz). Em δ_{H4} 4,78 observa-se um tripleto referente ao hidrogênio carbinólico (H4), que está acoplando com os dois prótons H5 com $J = 6,4$ Hz. O simpleto em δ_{H} 3,81 é indicativo da presença do grupo metoxila. Além disso, pode-se observar os hidrogênios do grupo CH_2 em δ_{H5} 2,61 na forma de um duplo duplete, o qual acopla com H4 e H6 com $J = 6,4$ e $2,9$ Hz. Por fim, observa-se o tripleto referente ao hidrogênio acetilênico δ_{H6} 2,06 com $J = 2,9$ Hz, e em δ_{H8} 1,00 e 0,16 aparecerem dois sinais referentes aos hidrogênios do grupo TBS (Figura 19).

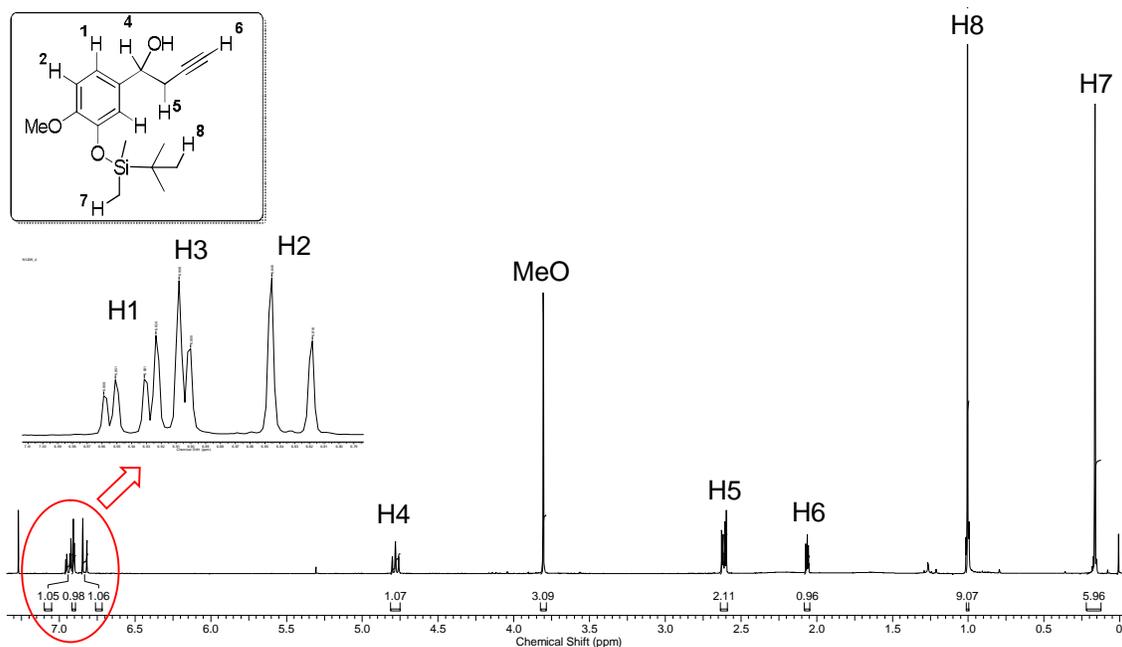


Figura 19. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **9a**.

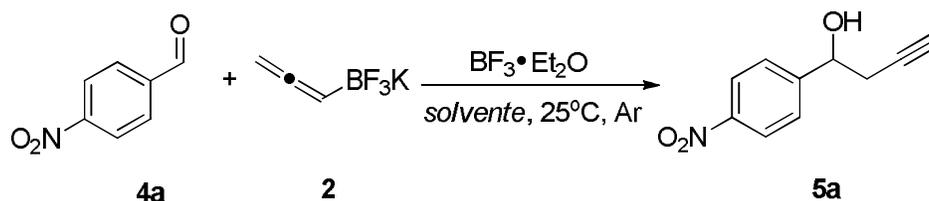
3.4. Desenvolvimento de novas metodologias sintéticas envolvendo aleniltrifluoroboratos de potássio utilizando sistema homogêneo

3.4.1. Reação de propargilação promovida por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

Nas duas metodologias anteriores, os promotores utilizados foram heterogêneos, levando aos álcoois homopropargílicos em bons rendimentos, entretanto os produtos foram obtidos após longos tempos reacionais. Com o intuito de aperfeiçoar e tornar mais eficiente a reação de propargilação foi realizado um novo estudo, utilizando como substrato-modelo o 4- NO_2 -benzaldeído (**4a**) utilizando-se o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ para promover a reação.

Inicialmente, foram investigados dois parâmetros: o uso de diferentes solventes e de quantidades de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Assim, o 4- NO_2 -benzaldeído, **4a** (1 mmol) e o aleniltrifluoroborato de potássio, **2** (1,5 mmol) foram tratados com uma quantidade específica de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, em diferentes solventes. O progresso da reação foi monitorado por CCD. Os resultados são apresentados na Tabela 12.

Tabela 12. Otimização das condições para a reação de Propargilação do 4-NO₂-benzaldeído **4a** pelo alenitrifluoroborato à temperatura ambiente.



Entrada	Solvente	BF ₃ •Et ₂ O (equiv)	Tempo(min)	5a(%) ^a
1	CH ₂ Cl ₂	4	60	41
2	CH ₂ Cl ₂	6	60	49
3	MeCN	4	30	86
4	MeCN	6	15	85
5	THF	-	60	-
6	THF	2	60	88
7	THF	4	30	91
8	THF	6	15	92
9	THF	8	10	91

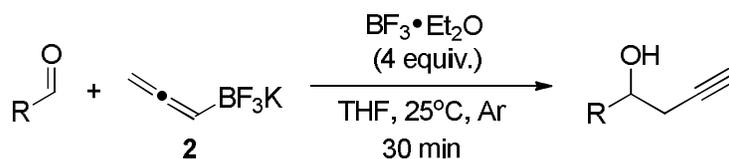
^a A conversão foi determinada por CG em relação a **4a**.

De acordo com a Tabela 12, pode ser observado que quando diclorometano foi utilizado como solvente da reação juntamente com 4 equivalentes de BF₃•Et₂O, o produto desejado foi obtido em baixo rendimento após 1h (Tabela 12, entrada 1). Com o aumento na quantidade de catalisador não foi observada uma variação significativa no rendimento (Tabela 12, entrada 2). Um melhor resultado foi observado quando acetonitrila foi utilizada como solvente da reação onde os produtos foram obtidos em baixo tempo reacional e em bons rendimentos (Tabela 12, entradas 3 e 4). No entanto, devido a preocupações ambientais e à toxicidade deste solvente, o mesmo foi descartado. Quando foi empregado o THF como solvente, bons rendimentos foram observados (Tabela 12, entradas 6-8). Paralelamente, quando a reação foi realizada em THF na ausência BF₃•Et₂O, não foi observada a formação do produto após 1h (Tabela 12, entrada 5). Quando as quantidades de BF₃•Et₂O foram variadas de 2 a 8 equivalentes utilizando-se THF como solvente, diferentes resultados foram observados. Menores quantidades de BF₃•Et₂O levaram a rendimentos satisfatórios, no entanto, em tempos reacionais mais longos (Tabela 12, entradas 5 e 6). Com o aumento da quantidade de

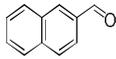
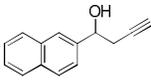
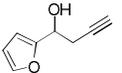
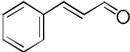
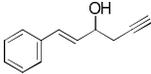
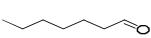
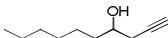
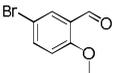
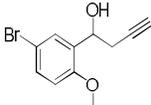
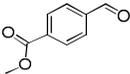
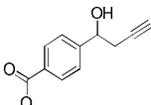
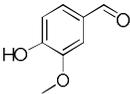
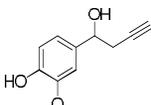
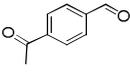
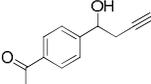
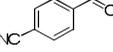
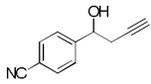
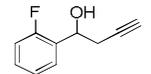
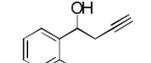
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ocorreu uma diminuição no tempo reacional, contudo não foi observado mudança significativa no rendimento (Tabela 12, entradas 7 e 8).

Assim, verificou-se que a melhor condição para promover a reação foi quando utilizou-se $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (4 equiv.) em THF em um tempo reacional de 30 minutos. Esta condição foi aplicada a vários aldeídos contendo diferentes substituintes para promover a reação de propargilação, mostrando que o método é robusto para obtenção de álcoois homopropargílicos. Os produtos **5a-n,r,s,u** foram obtidos em bons rendimentos (Tabela 13).

Tabela 13. Propargilação de aldeídos funcionalizados utilizando-se aleniltrifluoroborato de potássio **2** promovida por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.



		Aldeído		Produto	Rendimento (%) ^a
1	4a		5a		91
2	4b		5b		84
3	4c		5c		NR
4	4d		5d		87
5	4e		5e		90
6	4f		5f		89
7	4g		5g		91
8	4h		5h		85
9	4i		5i		86
10	4j		5j		81

11	4k		5k		83
12	4l		5l		79
13	4m		5m		90
14	4n		5n		75
15	4o		5o		NR
16	4p		5p		NR
17	4q		5q		NR
18	4r		5r		85
19	4s		5s		88
20	4t		5t		NR
21	4u		5u		84

^a Produto Isolado.

A propargilação de aldeídos contendo grupos retiradores de elétrons como o 3- e 4-NO₂-benzaldeído levou aos álcoois homopropargílicos desejados em elevados rendimentos (Tabela 13, entradas 1-2). Rendimentos semelhantes foram obtidos para grupos doadores de elétrons como o 2-, 3- e 4-OMe-benzaldeído (Tabela 13, entradas 7-9), indicando que a natureza do grupo e sua posição possuem pouca influência na reação. Outros aldeídos aromáticos como o benzaldeído (Tabela 13, entrada 10) e o β-naftaldeído (Tabela 13, entrada 11) também forneceram os álcoois homopropargílicos em rendimentos de 81 e 83%, respectivamente. A propargilação do cinamaldeído levou a formação exclusiva do

produto de adição 1,2, indicando novamente que a reação é regioseletiva (Tabela 13, entrada 13).

No tocante, à reação de propargilação do aldeído alifático e do 2-furfuraldeído promovida por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, os álcoois **5n** e **5l** foram obtidos em rendimentos moderados (Tabela 13, entradas 12 e 14).

Como o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ mostrou ser um ácido de Lewis mais forte do que os promotores anteriores, decidiu-se investigar também a quimiosseletividade da reação de propargilação, utilizando substratos contendo diferentes funcionalidades. Assim, dois testes foram realizados com os compostos **4r** e **4s**. Em ambos os casos, observou-se a formação exclusiva do produto de adição ao aldeído, o que indica a quimiosseletividade da reação.

Através do espectro de RMN ^1H e ^{13}C , foi possível confirmar a adição ao grupo aldeído. O espectro de RMN ^1H de **5s** pode-se observar dupletos referentes aos hidrogênios arílicos na região δ_H 7,58 e 7,45 referentes aos 4 hidrogênios (H_6 e H_7) com $J = 8,0$ Hz. Em δ_H 4,86 observa-se um tripleto referente ao hidrogênio carbinólico (H_4). Por fim, podem ainda ser observados um multipletto em δ_H 2,63-2,51 referente a CH-CH_2 (H_3). O hidrogênio acetilênico aparece na forma de tripleto na região de δ_H 2,11 com $J = 3,0$ Hz referente a 1H. (Figura 20).

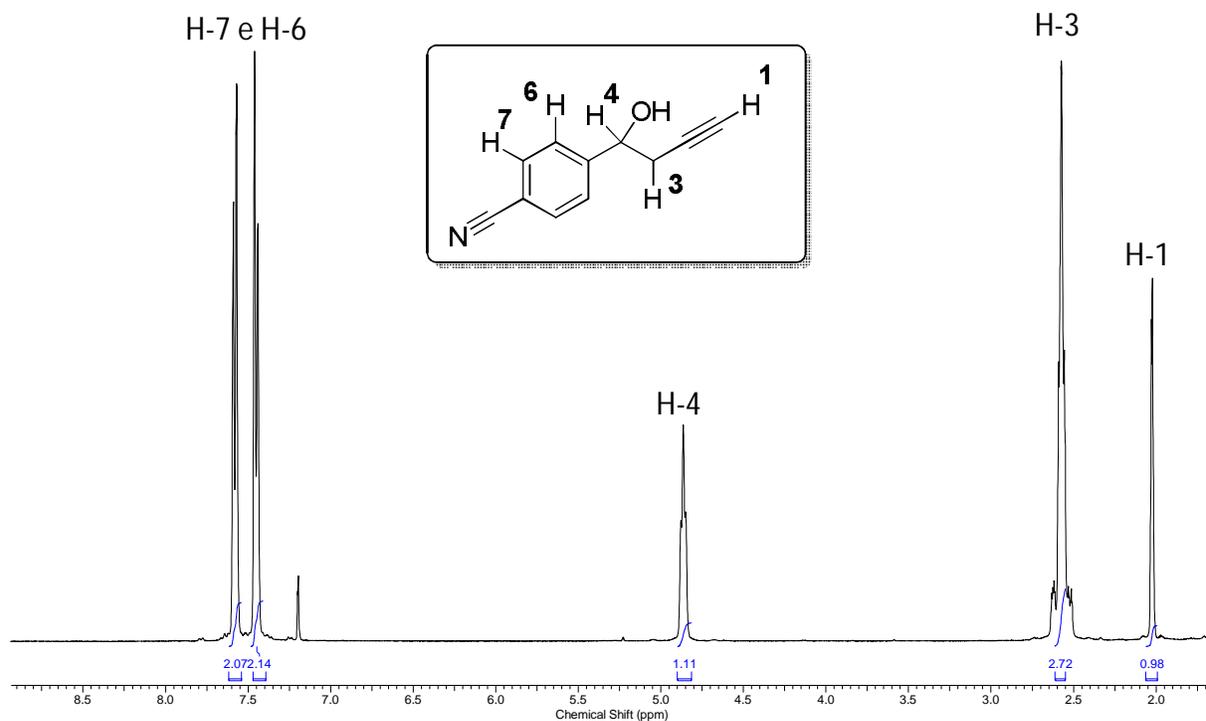
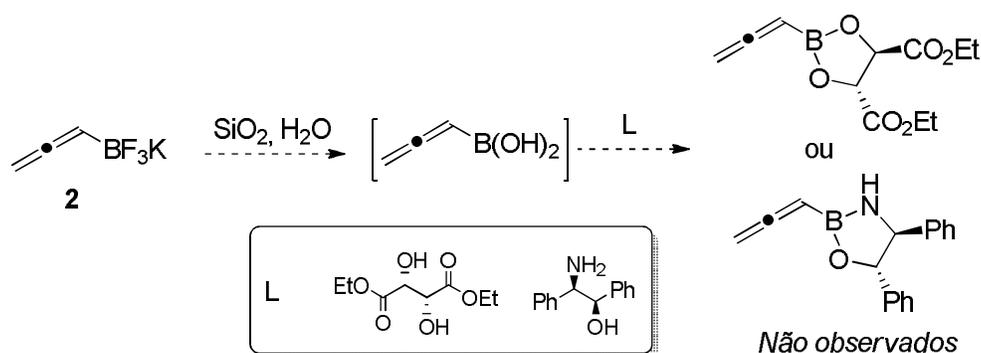


Figura 20. Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **5s**.

A literatura descreve diferentes metodologias de propargilação assimétrica visando a síntese de produtos naturais ou compostos bioativos. Diante deste fato, foi investigado a aplicação empregando-se BF₃•Et₂O no desenvolvimento de uma metodologia para a reação de propargilação assimétrica.

A estratégia utilizada consistiu na síntese do substrato alênico quiral. Inicialmente foi realizada a tentativa de obtenção *in situ* do ácido alenilborônico a partir do aleniltrifluoroborato de potássio **2** na presença de um ligante quiral. Para isso, a metodologia de hidrólise proposta por Molander e colaboradores baseada na utilização do sistema SiO₂:H₂O⁸⁸ foi utilizada. Como ligantes foram utilizados o *L*-tartarato de etila e o (*R,R*)-2-amino-1,2-difenil-etanol, ambos obtidos comercialmente (Esquema 41).

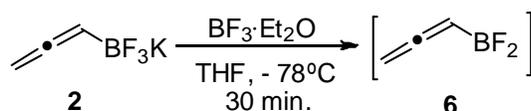
Esquema 41.



A proposta seria baseada na utilização dos ésteres formados como um reagente quiral na reação de propargilação de aldeídos. A reação foi monitorada através de CCD, no entanto, em todas as tentativas utilizadas não foi observada a formação do éster borônico nas condições utilizadas.

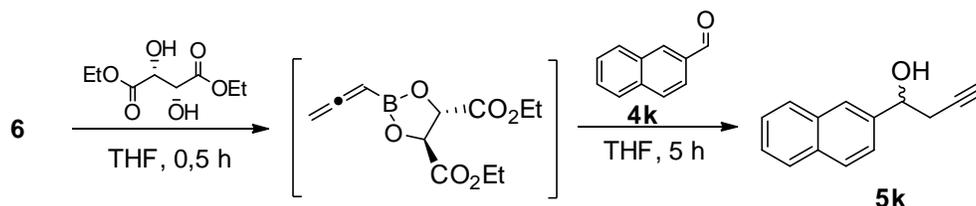
Com este resultado e devido aos bons resultados obtidos na reação de propargilação catalisada por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, decidiu-se investigar a aplicação desta metodologia na reação de propargilação assimétrica. Esta segunda estratégia foi baseada na conversão do alleniltrifluoroborato de potássio **2** ao composto difluorado correspondente utilizando o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.⁸⁹ O intermediário difluorado trivalente seria então convertido *in situ* ao éster borônico correspondente na presença dos ligantes bidentados apropriados. Inicialmente foi adicionado o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ à uma solução contendo **2** à -78°C para evitar decomposição do material de partida e a mistura foi mantida sob agitação durante 30 minutos (Esquema 42).

Esquema 42.



Após este período, foi adicionada uma solução do *L*-Tartarato de etila em THF e após 1 h foi adicionado o β -naftaldeído, **4k**. O progresso da reação foi monitorado por CCD (Esquema 43).

Esquema 43.



O produto foi purificado por cromatografia em coluna, fornecendo o álcool homopropargílico **5k** em um rendimento de 75%. Para a determinação de um possível excesso enantiomérico para a reação, o composto **5k** foi então submetido a análise de HPLC utilizando uma coluna quiral Chiracel OD-H. Não foi observado excesso enantiomérico para a reação (Figura 21).

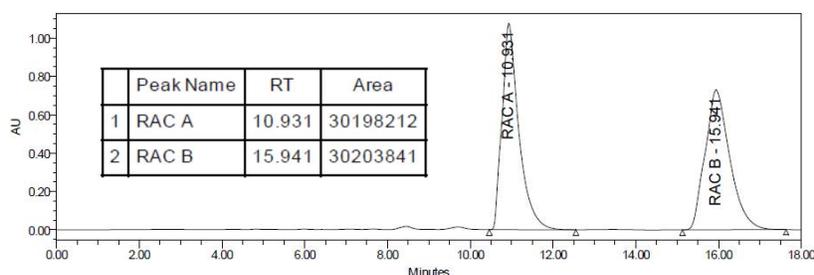
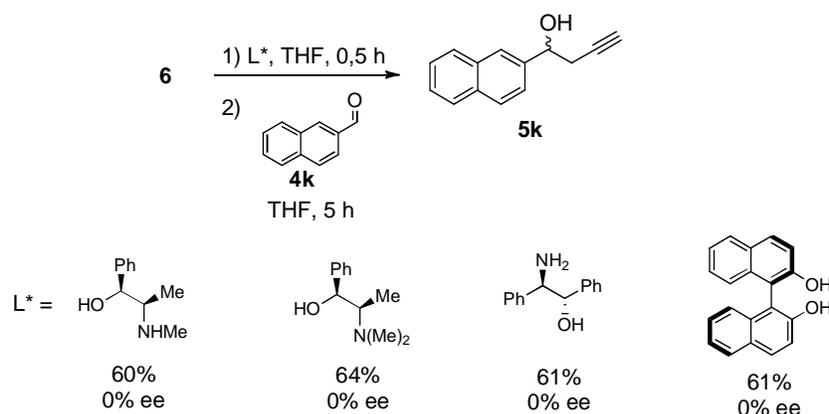


Figura 21. Cromatograma obtido para o composto **5k**

Outros ligantes bidentados foram investigados utilizando a mesma condição descrita no Esquema 44, mas em todos os testes realizados não foi possível obter excesso enantiomérico.

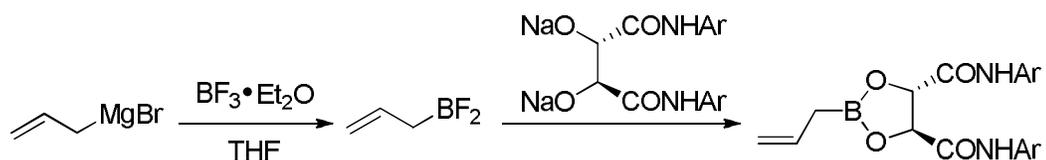
Esquema 44.



Em todos os casos, a reação não levou ao produto desejado **5k** com excessos enantioméricos, possivelmente, devido aos ésteres borônicos intermediários não estarem sendo formados. Tentativas de isolar estes ésteres borônicos ou de monitorar a reação de formação destes também não foram bem-sucedidas, possivelmente devido a elevada acidez de Lewis do composto difluorado precursor **6**.

Chen e colaboradores⁹⁰ descreveram a síntese de um alilboronato derivado de uma tartaramida a partir de um composto de boro alílico difluorado (Esquema 45).

Esquema 45.

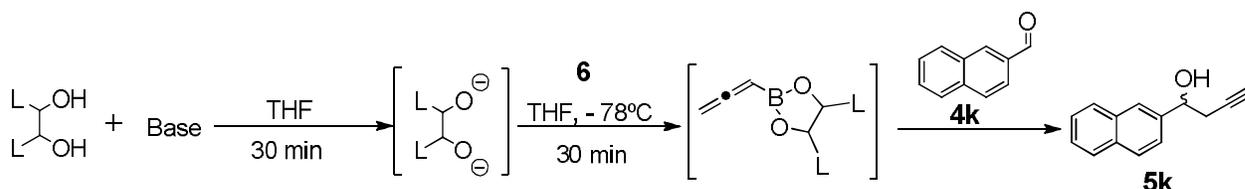


Observa-se que neste método, os autores utilizaram o sal de sódio da tartaramida para a obtenção do reagente de boro desejado. Desse modo, foram realizadas novas tentativas empregando-se esta estratégia visando a obtenção de um excesso enantiomérico para a reação de propargilação.

Inicialmente, os ligantes quirais, disponíveis comercialmente, foram tratados com uma base apropriada seguido da adição via cânula à uma solução do intermediário **6** em THF à -78°C . A mistura foi agitada por 30 minutos e em

seguida foi adicionado o aldeído. O progresso da reação foi monitorado por CCD, fornecendo os produtos com rendimento variando de 50-64%. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 14. Em todos os casos, não foi observado excesso enantiomérico para nenhuma das reações testadas.

Tabela 14. Utilização de diferentes bases na desprotonação dos ligantes.



		Base	ee (%)	5k (%) ^a
1		Et ₃ N	0	60
2		tBuOK	0	64
3		NaH	0	61
4		Et ₃ N	1,5	61
5		tBuOK	1,1	50
6		NaH	1	56

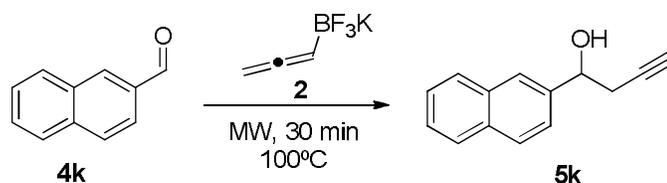
3.4.2. Reação de propargilação promovida por Micro-ondas

Nas três metodologias anteriores foram utilizados promotores heterogêneos e homogêneo, levando aos álcoois homopropargílicos em bons rendimentos, entretanto os produtos foram obtidos em tempo reacionais longos. Com o intuito

de aperfeiçoar e tornar mais eficiente à reação de propargilação decidiu-se investigar o uso da irradiação de micro-ondas para promover a reação. Já que a irradiação de micro-ondas possibilita promover reações sem a presença de solventes

Inicialmente foi realizado um novo estudo, utilizando como substrato-modelo o β -Naftaldeído (**4k**) e o aleniltrifluoroborato de potássio (**2**), sem a presença de solvente (Esquema 46).

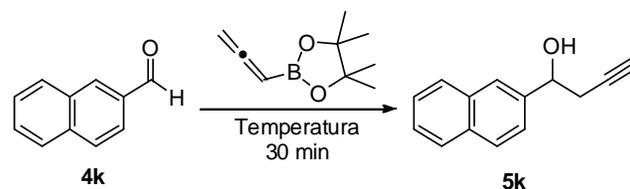
Esquema 46.



A reação de propargilação do β -Naftaldeído por aleniltrifluoroborato de potássio, levou a formação do álcool homopropargílico com rendimento de 10%. Este resultado provavelmente está associado ao fato de o sal de boro não se fundir no meio reacional, dificultando a interação do sal com as moléculas do aldeído. Por isso, optou-se em utilizar outro reagente de boro, o éster alenilbônico (**3**), uma vez que este encontra-se no estado líquido sob temperatura ambiente, o que favoreceria a interação sólido-líquido e tornaria o sistema mais eficiente.

Inicialmente foi investigado o efeito da temperatura necessária para promover a reação de propargilação. Assim, o β -Naftaldeído, **4k** (1 mmol) e o éster alenilbônico, **3** (1,5 mmol) foram colocados em um reator e levados ao micro-ondas (CEM Discover) em diferentes condições. O progresso da reação foi monitorado por CCD e os resultados são apresentados na Tabela 15.

Tabela 15. Efeito da temperatura na reação de Propargilação do β -Naftaldeído **4k** pelo éster alenilbôronico, **3**.



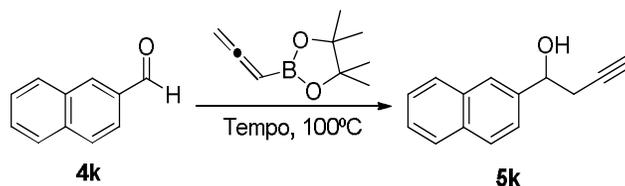
Entrada	Temperatura (°C)	5k (%) ^a
1	75	94
2	100	97
3	125	81
4	150	84

^a Produto isolado

De acordo com a Tabela 15, observa-se que os produtos foram obtidos em excelentes rendimentos (Tabela 15, entradas 1-4). Contudo, quando foi utilizado temperatura superior a 100 °C ocorreu uma diminuição no rendimento reacional (Tabela 15, entrada 3-4). Este resultado pode estar associado a volatilização do éster borônico utilizado. Por fim, o melhor resultado obtido quando utilizou-se a temperatura de 100 °C (Tabela 15, entrada 2).

Uma vez obtida a melhor temperatura, foi iniciado um estudo para verificar o tempo reacional necessário para formação dos álcoois homopropargílicos. Desse modo, **4k** (1 mmol) e **3** (1,5 mmol) foram adicionados ao reator, as reações foram monitoradas por CCD. Os resultados são descritos na Tabela 16.

Tabela 16. Efeito do tempo na reação de Propargilação do β -Naftaldeído **4k** pelo éster alenilbôronico, **3**.



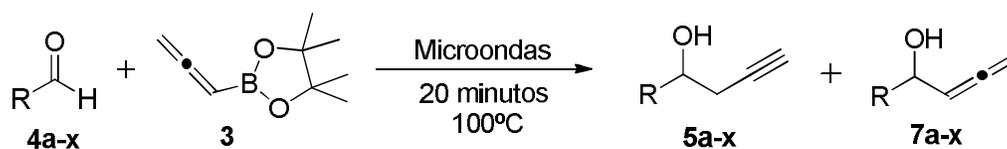
Entrada	Tempo (min.)	5k (%) ^a
1	5	87
2	10	88
3	15	89
4	20	96
5	30	97

^a Produto isolado

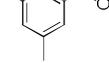
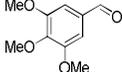
De acordo com a Tabela 16, observa-se que os produtos foram obtidos em excelentes rendimentos (Tabela 16, entradas 1-5). Quando o tempo foi variado de 5-15 não observou mudança significativa no rendimento reacional (Tabela 16, entrada 1-3). Entretanto, quando foram utilizados tempos reacionais superiores observou-se aumento no rendimento (Tabela 16, entrada 4-5). Por fim, como não houve variação significativa nos rendimentos de 20 e 30 minutos, decidiu-se padronizar a reação com tempo de 20 minutos (Tabela 16, entrada 4).

Assim, verificou-se que a melhor condição para promover a reação foi quando utilizou-se a temperatura de 100 °C em um tempo reacional de 20 min. Esta condição foi aplicada a vários aldeídos contendo diferentes substituintes para promover a reação de propargilação, mostrando que o método é robusto para obtenção de álcoois homopropargílicos. Os produtos **5a-x** foram obtidos de moderados a excelentes rendimentos (Tabela 17).

Tabela 17. Propargilação de Aldeídos promovida por irradiação de micro-ondas.



Entrada		Aldeído	Produto	Razão (%) ^a	Rendimento (%) ^c
1	4a		5a + 7a	-	98
2	4b		5b + 7b	-	NR
3	4c		5c + 7c	-	93
4	4d		5d + 7d	99:1	51
5	4e		5e + 7e	-	NR
6	4f		5f + 7f	98:2 (90:10) ^b	70
7	4g		5g + 7g	99:1 (100:0) ^b	77
8	4h		5h + 7h	98:2	76
9	4i		5i + 7i	98:2	87
10	4j		5j + 7j	-	74
11	4k		5k + 7k	98:2 (88:12) ^b	97
12	4l		5l + 7l	-	60
13	4m		5m + 7m	-	91
14	4n		5n + 7n	99:1	60
15	4o		5o + 7o	87:13 (81:29) ^b	90
16	4p		5p + 7p	99:1	96
17	4q		5q + 7q	- (82:18) ^b	93
18	4r		5r + 7r	-	NR
19	4s		5s + 7s	97:3	98

20	4t		5t + 7t	98:2	69
21	4u		5u + 7u	-	70
22	4v		5v + 7v	99:1	75
23	4x		5x + 7x	97:3	97

^a A razão do isômero foi determinada por análise de GC/MS.

^b A razão do isômero foi determinada por análise de RMN ¹H.

^c O produto foi isolado.

A propargilação de aldeídos contendo grupos retiradores de elétrons como o 2- e 4-NO₂-benzaldeído levou aos álcoois homopropargílicos desejados em elevados rendimentos (Tabela 17, entradas 1 e 3). Entretanto, rendimentos moderados foram obtidos para grupos doadores de elétrons como o 2-, 3- e 4-OMe-benzaldeído (Tabela 17, entradas 7-9), indicando que a natureza do grupo e sua posição apresenta influência na reação. Outros aldeídos aromáticos como o benzaldeído (Tabela 17, entrada 10) e o β-naftaldeído (Tabela 17, entrada 11) também forneceram os álcoois homopropargílicos em rendimentos de 74 e 97%, respectivamente.

Quando foi utilizado o cinamaldeído levou a formação exclusiva do produto de adição 1,2, indicando novamente que a reação é regiosseletiva (Tabela 17, entrada 13). O teste de quimiosseletividade foi realizado utilizando com os compostos **4p** (avaliação da competição entre os grupos funcionais aldeído e éster) e **4s** (avaliação da competição entre os grupos funcionais de aldeído e nitrila). Em ambos os casos, o único produto observado foi de adição na porção aldeído (Tabela 17, as entradas 16 e 19).

Além disso, para outros aldeídos contendo grupos eletronegativos forneceram os álcoois homopropargílicos com rendimentos semelhantes (Tabela 17, entradas 4,6 e 20). A reação de propargilação do aldeído alifático e do 2-furfuraldeído promovida por micro-ondas, levou a formação dos álcoois **5n** e **5l** em rendimentos moderados (Tabela 17, entradas 12 e 14).

Em resumo, os álcoois desejados foram obtidos de moderados a bons rendimentos (51-98%) e caracterizados por RMN ¹H e ¹³C. A seguir será discutido o espectro de RMN ¹H e as atribuições realizadas para o composto (**5k**).

No espectro de RMN ^1H podem ser observados todos os sinais referentes aos hidrogênios do álcool homopropargílico (**5k**), entretanto ao observar detalhadamente o RMN foi possível também identificar sinais referentes aos hidrogênios do álcool homoalênico (Figura 22). Os sinais de hidrogênio do isômero homoalênico apareceram como multipletos na região de $\delta_{\text{H}} = 5.53$ referente H-5 ($\text{RHC}=\text{C}=\text{C}$) e em $\delta_{\text{H}} = 4.99\text{-}4.96$ ($\text{RC}=\text{C}=\text{CH}_2$) apareceu um multipletos. Por fim, o outro sinal caiu sobreposto ao hidrogênio carbinólico do álcool homopropargílico.

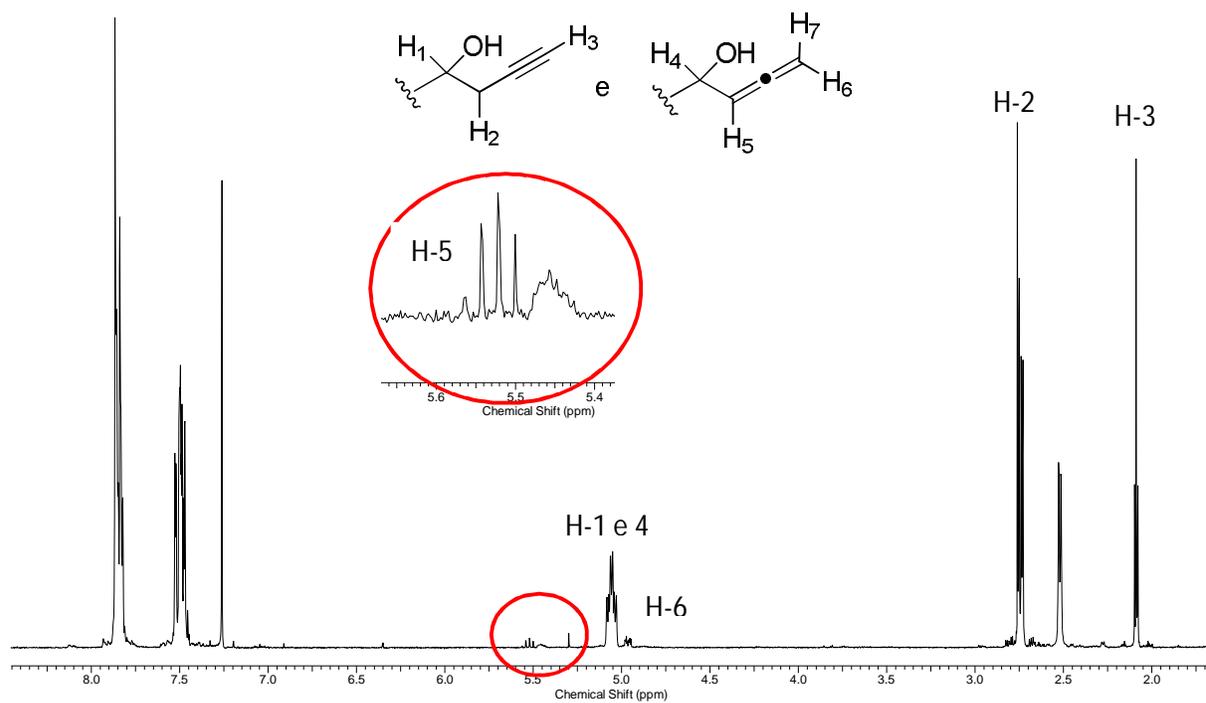


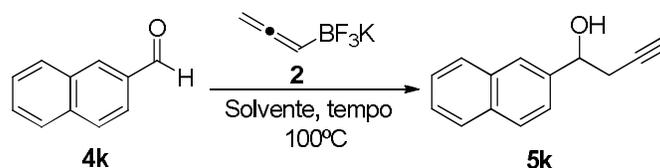
Figura 22. Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **5k** e **7k**.

Ao verificar a formação dos dois isômeros (propargil e alênico) na reação de propargilação utilizando o ácido alênico éster pinacol, decidiu-se investigar a proporção do isômero. Inicialmente, a determinação da razão foi feita via cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massa (GC/MS), entretanto não foi possível determinar a proporção exata, pois em vários compostos os sinais do isômeros caíram sobrepostos, os resultados são mostrados na tabela (tabela 18). Como não foi possível determinar por GC/MS, então decidiu-se investigar a razão isomérica por ressonância magnética nuclear de hidrogênio tendo em vista que foi perceptível observar os sinais de hidrogênios alênicos e propargílicos.

Na literatura à descrito os dados espectroscópicos do álcool homoalênico (**6k**), então o espectro obtido no experimento foi comparado com à literatura para determinação dos sinais alênicos. Após determinação dos sinais, realizou-se a determinação da proporção alênil/propargil, onde os sinais escolhidos foram H-5 (porção alênica) e H-3 (porção propargílica). Através da área de ambos os sinais encontrou-se a proporção de 12:88 (tabela 17, entrada 11). A proporção alênil/propargil de outros compostos também foram determinadas (tabela 17, entrada 6-7, 15 e 17). A análise por RMN ^1H para outros compostos continuam em andamento.

Como na reação utilizando o reagente comercial **3**, não foi observado o controle regioseletivo, decidiu-se investigar esta reação mudando o reagente de boro para o alenitrifluoroborato de potássio. Assim, o β -Naftaldeído, **4k** (1 mmol) e o alenitrifluoroborato de potássio, **2** (1,5 mmol) foram adicionados ao reator de micro-ondas, nas mesmas condições reacionais anterior. Entretanto, como sabia-se que a reação não ocorria sem solvente, então decidiu-se investigar dois parâmetros: tempo e o uso de diferentes solventes na reação de propargilação por alenitrifluoroborato de potássio (Tabela 18).

Tabela 18. Efeito do solvente na reação de propargilação do 2-Naftaldeído **4k** por alenitrifluoroborato de potássio **2** promovida por irradiação de micro-ondas.



Entrada	Solvente	Tempo(min)	5k(%) ^a
1	-	20	6
2	Acetona	20	70
3	Acetona	30	92
4	H ₂ O	20	3
5	Acetona/H ₂ O (1:1)	20	8
6	Etileno Glicol	20	27
7	Etanol	20	40
8	Etanol	30	45
9	Metanol	20	30
10	CH ₂ Cl ₂	20	9

^a A conversão foi determinada por análise de GC/MS.

De acordo com a Tabela 18, pode ser observado que quando diclorometano foi utilizado como solvente da reação, o produto desejado foi obtido em baixo rendimento (Tabela 18, entrada 10), isto foi devido a temperatura utilizada que pode ter ocasionado a evaporação do solvente. Rendimento baixo foi observado para água e o sistema acetona/água (Tabela 18, entrada 4-5), tendo em vista a baixa solubilidade do aldeído em água. Quando foram utilizados álcoois com solventes reacionais houve uma melhora no rendimento (Tabela 18, entrada 7-9), entretanto independente do tempo foi observado baixos rendimentos. Por fim, o melhor resultado foi observado quando acetona foi utilizada como solvente da reação (Tabela 18, entradas 2-3). Os produtos foram obtidos com bons rendimentos, destacando-se a reação em acetona no tempo de 30 minutos (Tabela 18, entrada 3).

Assim, verificou-se que a melhor condição para promover a reação foi quando utilizou-se acetona como solvente em um tempo reacional de 30 minutos. Esta condição está sendo aplicada a vários aldeídos contendo diferentes substituintes para promover a reação de propargilação, os resultados encontram-se em andamento.

4. Conclusão

- Foram desenvolvidos quatro novos métodos para a reação de propargilação de aldeídos empregando-se compostos de boro alênicos.
- O aleniltrifluoroborato de potássio foi obtido por três métodos distintos em rendimentos que variaram de moderados a bons (34-74%).
- A melhor condição observada para a reação promovida por Amberlyst A-31 entre aldeídos e o aleniltrifluoroborato de potássio, foi observada quando 200 %m/m de A-31 em CH₂Cl₂, a temperatura ambiente foi utilizada. A reação mostrou-se regio- e quimiosseletiva e a resina pôde ser recuperada e reutilizada por três vezes sem grandes variações no rendimento do produto obtido.
- Quando a reação foi promovida utilizando a argila Tonsil, a melhor condição observada foi quando uma quantidade de 150 % m/m desta em CH₂Cl₂ e a temperatura ambiente foi utilizada.
- Quando os dois métodos usando promotores heterogêneos foram comparados frente a reações de propargilação de aldeídos contendo grupos protetores sensíveis em meio ácido, o melhor resultado foi obtido utilizando Tonsil onde o produto desejado foi obtido em bom rendimento juntamente com uma pequena quantidade do produto de desproteção.
- No geral, o uso de promotores heterogêneos levou aos álcoois homopropargílicos desejados em bons rendimentos (71-93%) e em intervalos de tempo que variaram entre 1,5 a 8,0 horas.
- A melhor condição empregando-se um meio homogêneo encontrada para a propargilação de aldeídos pelo aleniltrifluoroborato de potássio foi observada quando 4 equivalentes de BF₃•Et₂O em THF foi utilizada. A reação mostrou-se regio- e quimiosseletiva e os álcoois homopropargílicos correspondentes foram obtidos em bons rendimentos (75-91%) em um tempo reacional de 30 minutos.
- Comparando-se os três métodos, a melhor condição encontrada para a reação entre aldeídos e o aleniltrifluoroborato de potássio foi observada quando o BF₃•Et₂O foi utilizado.

- As tentativas de reação de propargilação assimétrica de aldeídos empregando-se $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ e diferentes ligantes quirais levaram aos álcoois homoalílicos desejados em bom rendimento, no entanto, em nenhuma das reações testadas foi observado excesso enantiomérico.
- Por fim, quando foi empregado a irradiação de micro-ondas, a melhor condição encontrada para a propargilação de aldeídos pelo ácido alenilborônico pinacol éster foi utilizando a temperatura de 100 °C e uma potência de 300 W. Os álcoois homopropargílicos correspondentes foram obtidos em bons rendimentos (51-98%) após 20 minutos.

5. Perspectivas

- Realizar a reação de propargilação empregando-se um dos quatro métodos desenvolvidos na tentativa de obter excessos enantioméricos nos produtos de propargilação.
- Utilizar trifluoroboratos orgânicos ou ésteres borônicos substituídos nas reações de propargilação.
- Aplicar as metodologias desenvolvidas na síntese de um produto natural com atividade biológica/farmacológica.

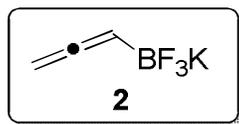
6. Procedimentos Experimentais

Os solventes comerciais foram purificados de acordo com os métodos descritos na literatura.⁹¹ O tetraidrofurano (THF) foi refluxado em sódio/benzofenona sob atmosfera de argônio e destilado antes do uso. O diclorometano foi destilado sob CaH_2 . Nas reações envolvendo espécies organometálicas, as vidrarias foram flambadas sob corrente de argônio seco. Os solventes foram evaporados em um rotaevaporador Büchi Rotavapor modelo R-114 conectado a uma bomba de vácuo modelo KNF Neuberger, e o solvente remanescente foi eliminado utilizando uma bomba de alto vácuo da Edwards modelo RV3.

As cromatografias gasosas foram realizadas em um aparelho Hewlett Packard modelo HP 5890 Series II equipado com coluna DB-5 de dimensões 30 m X 0,5 μm , utilizando nitrogênio como gás de arraste. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram registrados em um espectrômetro *Varian Unity Plus* de 300 MHz ou em um espectrômetro *Varian URMNS* de 400 MHz empregando CDCl_3 ou $\text{DMSO-}d_6$ como solventes. O deslocamento químico, delta (δ), está expresso em ppm, relative aos picos residuais do solvente. Os espectros de RMN ^{11}B (128 MHz) e ^{19}F (376 MHz) foram realizados em $\text{DMSO-}d_6$. O $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.0 ppm) foi utilizado como referência externa no caso do RMN ^{11}B , e o $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (0.0 ppm) foi utilizado como referência externa no caso do RMN ^{19}F . As constantes de acoplamento (J), para todos os espectros está expressa em Hertz (Hz).

As purificações por cromatografia em coluna foram efetuadas utilizando-se sílica-gel (230-400 mesh) seguindo o método descrito por Still e colaboradores.⁹² As cromatografias em camada delgada (CCD) foram efetuadas utilizando-se placas de sílica-gel contendo indicador fluorescente F_{254} da Merck. Para visualização, as placas foram colocadas em luz ultravioleta, vapor de iodo, solução ácida alcoólica ($\text{EtOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$, 95:5) ou solução de vanilina.

6.1. Procedimento Geral para Síntese do Aleniltrifluoroborato de potássio (2)



Método (a) A partir do éster borônico correspondente: Em um balão de fundo redondo de 50 mL contendo uma solução do éster alenilborônico (0,45g, 2,75 mmol) em metanol (12 mL) foi adicionado gota a gota com um auxílio de um funil de adição uma solução aquosa de KHF_2 4,5M (2,0mL). A reação foi mantida sob agitação a 0°C por 30 minutos, e após este período o solvente foi evaporado. O sólido branco obtido foi extraído com 20% de metanol em acetona quente (3x10 mL). Em seguida o solvente foi reduzido, seguido da adição de pequenas porções de Et_2O até a precipitação do produto. O precipitado foi separado da solução e lavado com Et_2O (4x10 mL), para levar a 240 mg (60%) do produto desejado.

Método (b) A partir do brometo de propargilmagnésio: Em um balão de duas bocas com capacidade de 250 mL, previamente flambado e sob atmosfera de argônio, adicionou-se ZnBr_2 (240 mg, 1,1 mmol) e magnésio (11,4 g, 475 mmol) em Et_2O seco (40 mL). O balão foi resfriado a $0-5^\circ\text{C}$ e adicionou-se lentamente brometo de propargila (3,7 mL, 26 mmol de uma solução 80% em PhMe). Após 0,5 h de agitação a esta temperatura, a reação foi lentamente transferida por meio de uma cânula para um frasco contendo uma solução de borato de triisopropilo (6,0 mL, 25 mmol) em Et_2O seco (30 mL) previamente resfriado a -78°C .

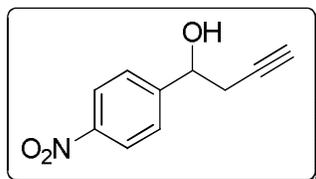
A solução foi então aquecida à temperatura -40°C e extinguida com uma solução saturada de NH_4Cl (10 mL). A fase orgânica foi separada e a fase aquosa foi extraída com Et_2O (2 x 10 mL). As soluções orgânicas resultantes foram então combinadas e tratadas com MgSO_4 , em seguida filtrada e o volume foi reduzido a cerca de 5-10 mL quando foi adicionado KHF_2 (6,0 g, 75 mmol), seguido da adição lenta de H_2O (1 mL). O sólido cristalino branco formado foi filtrado e seco sob vácuo. Em seguida o sólido foi repurificado por dissolução em MeCN e precipitado através da adição de Et_2O para levar a 1,2 g (32%) do aleniltrifluoroborato de potássio na forma de um sólido branco.

Método (c) A partir do éster borônico correspondente: Em um balão de 25 mL contendo uma suspensão do éster alenilborônico (0,45g, 2,75 mmol) em acetonitrila/metanol (4:4 mL) adicionou-se uma solução de fluoreto de potássio (0,84 g, 11,0 mmol) em água (1,5 mL). A reação foi mantida sob agitação e em seguida, foi adicionada uma solução de ácido tartárico (0,85g, 5,64 mmol) em THF (4,1 mL). Após a adição, a agitação foi interrompida, e esperou-se a sedimentação do precipitado (aproximadamente 1 hora). A mistura foi então filtrada e o filtrado foi colocado em um evaporador para a remoção dos solventes.

Aleniltrifluoroborato de potássio (**2**): RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ 4,50 (br s, 1H, CHBF $_3$ K), 3,97 (br s, 2H, CH $_2$ =C); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 210,2, 65,9; RMN ^{11}B (128 MHz, D $_2$ O) δ 2,60 (q, $J_{11\text{B},19\text{F}} = 47,7$ Hz, BF $_3$ K); RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6) δ -133,8 (q, $J_{19\text{F},11\text{B}} = 47,7$ Hz, BF $_3$ K).

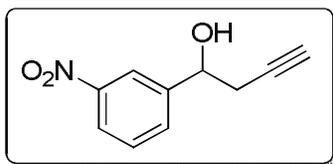
6.2.Procedimento Geral para a Síntese dos Álcoois Homopropargílicos 5a-s, promovida por Amberlyst A-31

Em um tubo de ensaio, contendo o aldeído apropriado **4a-s** (1,0 mmol) em diclorometano (5,0 mL) adicionou-se Amberlyst A-31 (200% m/m) e o aleniltrifluoroborato de potássio **2** (248 mg; 1,70 mmol). A mistura foi deixada em agitação e o progresso da reação foi monitorado por CCD. Após o término da reação a mistura reacional foi diluída com diclorometano (5 mL) e lavada com água (2x15 mL). A fase aquosa foi lavada com diclorometano (2x5 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas sob MgSO $_4$. A fase orgânica foi então filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida para levar aos compostos **5a-s** sem necessidade de posterior purificação.

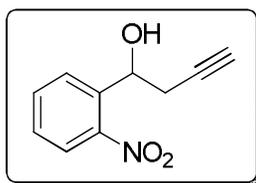


1-(p-Nitrofenil)but-3-in-1-ol (5a): (95%, 183 mg); sólido branco; pf 116-118 $^{\circ}$ C. RMN ^1H (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 8,23 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H $_{\text{aril}}$), 7,59 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H $_{\text{aril}}$), 5,00 (dd, 1H, $J = 6,8, 5,6$ Hz, OCHCH $_2$), 2,72 (ddd, 1H, $J = 6,8, 5,6, 2,4$

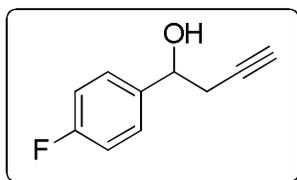
Hz, $OCHCH_2$), 2,64 (ddd, 1H, $J = 16,8, 6,8, 2,8$ Hz, $OCHCH_2$), 2,12 (dd, 1H, $J = 2,8, 2,4$ Hz, $C\equiv CH$), 1,88 (br s, 1H, OH); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 149,7, 147,9, 127,0, 124,0, 79,6, 72,3, 71,3, 29,8.



1-(*m*-Nitrofenil)but-3-in-1-ol (5b): (87%, 168 mg); Óleo amarelo; RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8,30 (t, 1H, $J = 2,0$ Hz, H_{aril}), 8,17 (ddd, 1H, $J = 8,0, 2,0, 0,8$ Hz, H_{aril}), 7,77-7,74 (m, 1H, H_{aril}), 7,56 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz, H_{aril}), 5,01 (dd, 1H, $J = 7,2, 5,6$ Hz, $OCHCH_2$), 2,73 (ddd, 1H, $J = 16,8, 5,6$ e $2,8$ Hz, $OCHCH_2$), 2,67 (ddd, 1H, $J = 16,8, 7,2, 2,8$ Hz, $OCHCH_2$), 2,11 (t, 1H, $J = 2,8$ Hz, $C\equiv CH$); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 148,3, 144,4, 131,9, 129,4, 122,9, 120,99, 79,4, 72,0, 71,2, 29,5.

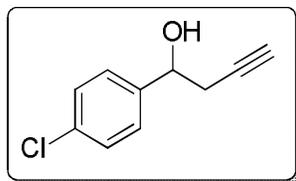


1-(*o*-Nitrofenil)but-3-in-1-ol (5c): (95%, 183 mg); Óleo amarelo; RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,90 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,2$ Hz, H_{aril}), 7,82 (dd, 1H, $J = 8,0, 1,2$ Hz, H_{aril}), 7,61 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, H_{aril}), 7,40 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz, H_{aril}), 5,41 (dd, 1H, $J = 7,6$ e $4,8$ Hz, $OCHCH_2$), 2,86 (ddd, 1H, $J = 16,4, 4,8, 2,8$ Hz, $OCHCH_2$), 2,62 (ddd, 1H, $J = 16,4, 7,6, 2,8$ Hz, $OCHCH_2$), 2,04 (t, 1H, $J = 2,8$ Hz, $C\equiv CH$); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 147,8, 137,7, 133,5, 128,6, 128,2, 124,5, 79,7, 71,8, 67,4, 28,5;

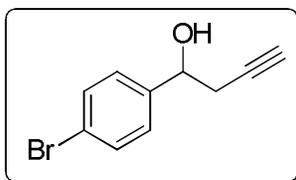


1-(*p*-Fluorofenil)but-3-in-1-ol (5d): (78%, 129 mg); Óleo amarelo; RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,38-7,35 (m, 2H, H_{aril}), 7,07-7,02 (m, 2H, H_{aril}), 4,88 (t, 1H, $J = 6,4$ Hz, $OCHCH_2$), 2,63 (dd, 2H, $J = 6,4, 2,8$ Hz, $OCHCH_2$), 2,08 (t, 1H, $J = 2,8$

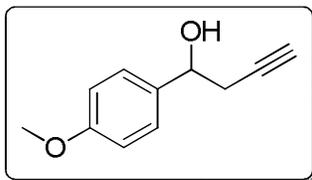
Hz, 1H, $C\equiv CH$); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 162,4, 138,1, 127,4, 115,3, 80,3, 71,7, 71,2, 29,5.



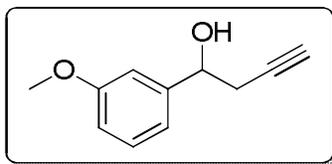
1-(*p*-Clorofenil)but-3-yn-1-ol (5e): (87%, 158 mg); Óleo amarelo; RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7,34 (m, 4H, H_{aril}), 4,87 (dd, 1H, $J = 6,8, 5,6$ Hz, $OCHCH_2$), 2,65-2,61 (m, 2H, $OCHCH_2$), 2,15 (br s, 1H, OH), 2,09 (t, 1H, $J = 2,8$ Hz, $C\equiv CH$); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz): δ 140,8, 133,7, 128,6, 127,1, 80,1, 71,6, 71,3, 29,5.



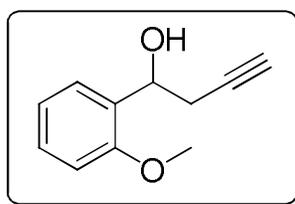
1-(*p*-Bromofenil)but-3-in-1-ol (5f): (88%, 200 mg); Óleo amarelo; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,47 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H_{aril}), 7,26 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H_{aril}), 4,83 (dd, 1H, $J = 6,8, 5,6$ Hz, $OCHCH_2$), 2,61-2,59 (m, 2H, $OCHCH_2$), 2,06 (t, 1H, $J = 2,8$ Hz, $C\equiv CH$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 141,3, 131,6, 127,5, 121,8, 80,1, 71,6, 71,4, 29,4.



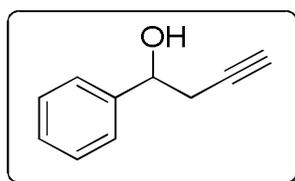
1-(*p*-Metoxifenil)but-3-in-1-ol (5g): (79%, 140 mg); Óleo amarelo; RMN 1H ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,33 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H_{aril}), 6,91 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H_{aril}), 4,85 (t, 1H, $J = 6,4$ Hz, $OCHCH_2$), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 2,60-2,57 (m, 2H, $OCHCH_2$), 2,08 (t, 1H, $J = 2,8$ Hz, $C\equiv CH$); RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 159,3, 134,6, 127,0, 113,8, 80,8, 71,9, 70,8, 55,3, 29,4.



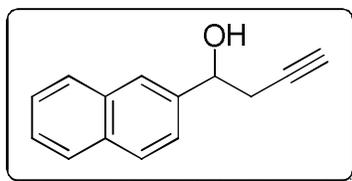
1-(*m*-Metoxifenil)but-3-in-1-ol (5h): (93%, 165 mg); Óleo amarelo; RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,29-7,25 (m, 1H, H_{aril}), 6,97-6,95 (m, 2H, H_{aril}), 6,85-6,82 (m, 1H, H_{aril}), 4,80 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H, OCHCH_2), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 2,60-2,58 (m, 2H, OCHCH_2), 2,08 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz): δ 160,0, 144,4, 129,8, 118,3, 113,7, 111,5, 80,9, 72,5, 71,3, 55,5, 29,7.



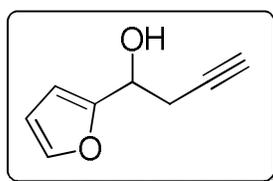
1-(*o*-Metoxifenil)but-3-in-1-ol (5i): (94%, 167 mg); Óleo incolor; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,33 (dd, 1H, $J = 7,6, 1,6$ Hz, H_{aril}), 7,23-7,18 (m, 1H, H_{aril}), 6,91 (dd, 1H, $J = 7,6, 7,2$ Hz, H_{aril}), 6,81 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H_{aril}), 5,01 (dd, 1H, $J = 7,6, 4,8$ Hz, OCHCH_2), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 2,70 (ddd, 1H, $J = 16,8, 5,2, 2,8$ Hz, OCHCH_2), 2,57 (ddd, 1H, $J = 16,8, 7,6, 2,8$ Hz, OCHCH_2), 1,98 (t, 1H, $J = 2,8$ Hz, $\text{C}\equiv\text{CH}$). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 156,5, 130,6, 129,1, 127,1, 121,0, 110,7, 81,6, 70,7, 69,3, 55,6, 27,7.



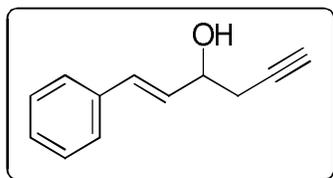
1-Fenil-3-butin-1-ol (5j): (72%, 106 mg); Óleo incolor; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,42-7,31 (m, 5H, H_{aril}), 4,89 (t, 1H, $J = 6,4$ Hz, OCHCH_2), 2,65-2,62 (m, 2H, OCHCH_2), 2,20 (br s, 1H, OH), 2,09 (t, 1H, $J = 2,8$ Hz, $\text{C}\equiv\text{CH}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 142,7, 128,2, 127,7, 125,4, 80,3, 72,0, 70,7, 29,1.



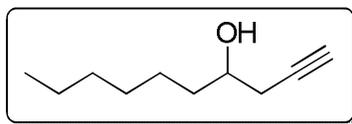
1-(Nafteil-2-il)but-3-in-1-ol (5k): (95%, 188 mg); Óleo amarelo; RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,87-7,74 (m, 4H, H_{aril}), 7,53-7,48 (m, 2H, H_{aril}), 7,38 (s, 1H, H_{aril}), 5,06 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz, OCHCH₂), 2,77-2,74 (m, 2H, OCHCH₂), 2,49 (br s, 1H, OH), 2,10 (t, 1H, *J* = 2,8 Hz, C≡CH); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 140,1, 133,9, 133,4, 128,6, 128,3, 128,0, 126,5, 126,3, 125,0, 124,0, 80,9, 72,7, 71,4, 29,7.



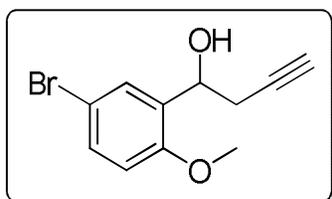
1-(2-Furil)but-3-in-1-ol (5l): (73%, 101 mg); Óleo amarelo; RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,40 (t, 1H, *J* = 1,2 Hz, H_{het}), 6,35 (d, 2H, *J* = 1,2 Hz, H_{het}), 4,89 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz, 1H, OCHCH₂), 2,78 (dd, 2H, *J* = 6,0, 2,4 Hz, OCHCH₂), 2,32 (s, 1H, OH), 2,08 (t, 1H, *J* = 2,4 Hz, C≡CH); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 155,0, 142,7, 110,7, 107,0, 80,2, 71,6, 66,5, 26,5.



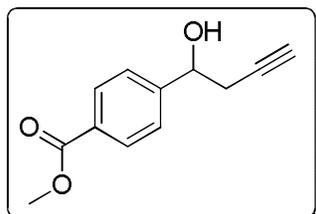
(E)-1-Fenilhex-1-en-5-in-3-ol (5m): (90%, 156 mg); Óleo amarelo; RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,41 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz, H_{aril}), 7,34 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz, H_{aril}), 7,29-7,25 (m, 2H, H_{aril}), 6,69 (d, 1H, *J* = 16,0 Hz, CH=CH), 6,30 (dd, 1H, *J* = 16,0, 6,0 Hz, CH=CH), 4,52-4,47 (m, 1H, OCHCH₂), 2,61 (ddd, 1H, *J* = 16,8, 5,6, 2,8 Hz, OCHCH₂), 2,55 (ddd, 1H, *J* = 16,8, 6,0, 2,4 Hz, OCHCH₂), 2,11 (t, 1H, *J* = 2,4 Hz, C≡CH), 1,97 (br s, 1H, OH); RMN ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 136,6, 131,7, 130,3, 128,9, 128,2, 126,9, 80,5, 71,4, 71,0, 28,1.



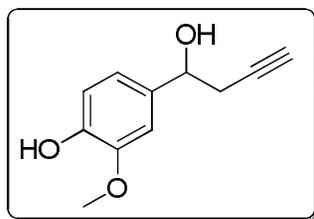
Dec-1-in-4-ol (5n): (80%, 125 mg); Óleo incolor; RMN¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 3,81–3,72 (quint, *J* = 6,5, 1H, OCHCH₂), 2,44 (ddd, *J* = 16,4, 4,8 e 2,9 Hz, 1H, OCHCH₂), 2,31 (ddd, *J* = 16,4, 6,4 e 3,0 Hz, 1H, OCHCH₂), 2,06 (t, *J* = 3,0 Hz, 1H, C≡CH), 1,57-1,51 (m, 2H, CH₂), 1,37–1,25 (m, 8H, (CH₂)₄), 0,88 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 80,9, 70,7, 69,9, 36,2, 31,7, 29,2, 27,3, 25,5, 22,6, 14,0.



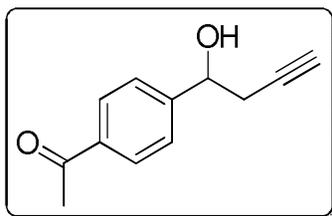
1-(5-bromo-2-metoxifenil)but-3-in-1-ol (5o): (82%, 211 mg); Óleo amarelo; RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, 2H, *J* = 2,4 Hz, H_{aril}), 7,28 (dd, 1H, *J* = 8,4, 2,4 Hz, H_{aril}), 6,67 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz, H_{aril}), 4,98 (dd, 1H, *J* = 7,6, 4,8 Hz, OCHCH₂), 3,75 (s, 3H, CH₃), 2,67 (ddd, 1H, *J* = 16,8, 7,2, 2,8 Hz, OCHCH₂), 2,48 (ddd, 1H, *J* = 16,8, 7,6, 2,4 Hz, OCHCH₂), 2,00 (t, 1H, *J* = 2,8 Hz, C≡CH); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 155,1, 132,5, 131,25, 129,6, 113,2, 112,0, 80,7, 70,9, 67,7, 55,5, 27,4.



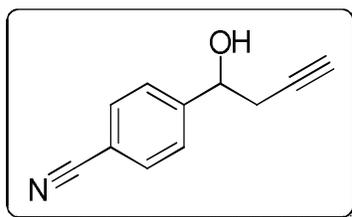
4-(1-hidroxibut-3-inil)benzoato de metila (5p): (85%, 175 mg); Óleo amarelo; RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H_{aril}), 7,39 (d, 2H, *J* = 8,8 Hz, H_{aril}), 4,86 (t, 1H, *J* = 6,0 Hz, H_{aril}), 3,84 (s, 3H, CH₃), 2,61 (ddd, 1H, *J* = 16,8, 8,0, 2,8 Hz, OCHCH₂), 2,55 (ddd, 1H, *J* = 16,8, 7,2, 2,8 Hz, OCHCH₂), 2,01 (t, 1H, *J* = 2,8 Hz, C≡CH); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ 166,8, 147,4, 129,8, 129,7, 125,7, 80,0, 71,8, 71,4, 52,1, 29,4.



4-(1-hidroxi-but-3-inil)-2-metoxifenol(5q): (70%, 136 mg); Óleo amarelo; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,96 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, H_{aril}), 6,89 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, H_{aril}), 6,85 (dd, 1H, $J = 8,4, 1,6$ Hz, H_{aril}), 4,81 (t, 1H, $J = 6,4$ Hz, OCHCH_2), 3,90 (s, 3H, CH_3), 2,64-2,62 (m, 2H, OCHCH_2), 2,44 (sl, 1H, PhOH), 2,08 (t, 1H, $J = 2,8$ Hz, $\text{C}\equiv\text{CH}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 146,5, 145,3, 134,5, 118,8, 114,1, 108,23, 80,8, 72,2, 70,9, 55,9, 29,4.



1-[4-(1-hidroxi-but-3-in-1-il)]fenil)etanona (5r): (94%, 179 mg); Óleo amarelo; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (d, 2H, $J = 11,2$ Hz, H_{aril}), 7,43 (d, 2H, $J = 11,2$ Hz, H_{aril}), 4,87 (dd, 1H, $J = 8,8, 8,4$ Hz, OCHCH_2), 2,61-2,57 (m, 2H, OCHCH_2), 2,53 (s, 3H, CH_3), 2,47 (br s, 1H, OH), 2,09 (t, 1H, $J = 3,0$ Hz, $\text{C}\equiv\text{CH}$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 197,8, 147,6, 136,7, 128,6, 125,9, 79,9, 71,6, 71,5, 29,4, 26,7. HRMS (ESI, $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$) calculado $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$ $[\text{M}-\text{H}]^+$, 187,0765; encontrado, 187,0748.

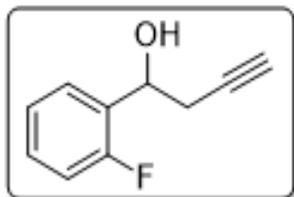


4-(1-hidroxi-but-3-in-il)benzonitrila(5s): (92%, 160 mg); sólido branco, pf: 120-122 $^\circ\text{C}$; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, H_{aril}), 7,45 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, H_{aril}), 4,86 (t, 1H, $J = 6,0$ Hz, OCHCH_2), 2,63-2,51 (m, 2H, OCHCH_2), 2,11

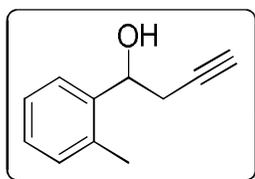
(d, 1H, $J = 2,4$ Hz, $C\equiv CH$); RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$): δ 147,5, 132,2, 126,5, 118,6, 111,6, 79,5, 71,8, 71,4, 29,4.

6.3.Procedimento Geral para a Síntese dos Álcoois Homopropargílicos, 5a-w promovida por Tonsil

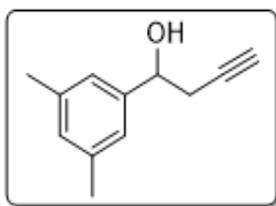
Em um tubo de ensaio, contendo o aldeído ou cetona apropriado **4a-w** (1,0 mmol) em diclorometano (5,0 mL) adicionou-se Tonsil (150% m/m) e o alenitrifluoroborato de potássio **2** (218 mg; 1,50 mmol). A mistura foi deixada em agitação e o progresso da reação foi monitorado por CCD. Após o término da reação a mistura reacional foi diluída com diclorometano (5 mL) e filtrada. Em seguida o filtrado foi lavado com água (2x15 mL). A fase aquosa foi lavada com diclorometano (2x5 mL). As fases orgânicas foram combinadas e secas sob $MgSO_4$. A solução foi filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida para levar aos compostos **5a-w** sem necessidade de purificações.



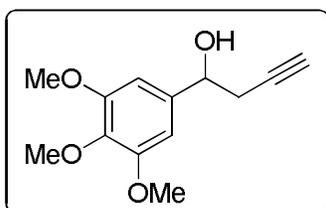
1-(o-Fluorofenil)but-3-in-1-ol (5t): (70%, 116 mg); Óleo amarelo; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,46 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz, H_{aril}), 7,21-7,18 (m, 1H, H_{aril}), 7,10 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz, H_{aril}), 6,96 (t, 1H, $J = 9,2$ Hz, H_{aril}), 5,12 (br, 1H, $OCHCH_2$), 2,63 (dd, 1H, $J = 16,4, 7,6$ Hz, $OCHCH_2$), 2,23 (br s, 1H, OH), 2,00 (m, 1H, $C\equiv CH$); RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159,9 (d, $J = 244,8$ Hz), 129,7, 129,6 (d, $J = 8,5$ Hz), 127,5 (d, $J = 4,7$ Hz), 124,6 (d, $J = 3,9$ Hz), 115,6 (d, $J = 21,7$ Hz), 80,5, 71,5, 66,7, 28,6;



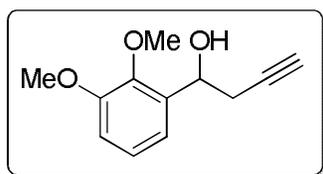
1-(*o*-toluol)but-3-in-1-ol (5u): (85%, 136 mg); Óleo amarelo; RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.54-7.51 (m, 1H, H_{aril}), 7.28-7.14 (m, 3H, H_{aril}), 5.13 (dd, 1H, $J = 6.0, 5.7$ Hz, OCHCH_2), 2.69-2.60 (m, 2H, OCHCH_2), 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.12 (s, 1H, OH), 2.10 (t, 1H, $J = 2.4$ Hz, $\text{C}\equiv\text{CH}$); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 140.0, 134.1, 130.0, 127.3, 125.9, 124.6, 80.5, 70.3, 69.4, 27.8, 18.6;



1-(2,5-dimetilfenil)but-3-in-1-ol (5v): (70%, 122 mg); Óleo amarelo; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (s, 1H, H_{aril}), 7,06-7,01 (m, 2H, H_{aril}), 5,12-5,08 (m, 1H, OCHCH_2), 2,66-2,57 (m, 2H, OCHCH_2), 2,34 (s, 3H, CH_3), 2,33 (s, 3H, CH_3), 2,10 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 140,2, 135,8, 131,4, 130,3, 128,4, 125,6, 80,0, 70,6, 68,9, 28,3, 21,1, 18,6.

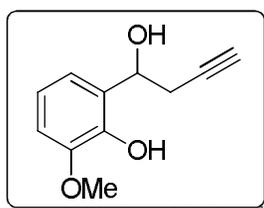


1-(3,4,5-Trimetoxifenil)but-3-in-1-ol (5x): (92%, 216 mg); Óleo amarelo; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,64 (s, 2H, H_{aril}), 4,83 (dt, $J = 6,4$ e $2,8$ Hz, 1H, OCHCH_2), 3,88 (s, 6H, OCH_3), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 2,65-2,63 (m, 2H, OCHCH_2), 2,40 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H, OH), 2,11 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$); RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 153,3, 138,2, 137,5, 102,7, 80,6, 72,5, 71,1, 60,8, 56,1, 29,6.

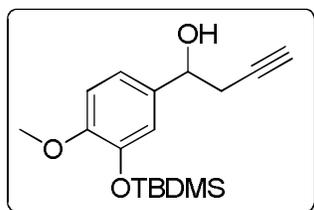


1-(2,3-dimetoxifenil)but-3-in-1-ol (5y): (90%, 186 mg); Óleo amarelo; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (t, $J = 8,0$, 1H, H_{aril}), 7,04 (dd, $J = 8,0, 1,6$ Hz, 1H, H_{aril}),

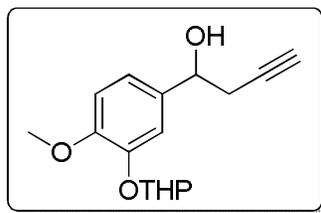
6,88 (dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H, H_{aril}), 5,13 (dt, $J = 5,2, 2,0$ Hz, 1H, OCHCH₂), 3,90 (s, 3H, OCH₃), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 2,75 (s, 1H, OH), 2,73 (ddd, $J = 16,8, 5,2, 2,4$ Hz, 1H, OCHCH₂), 2,64 (ddd, $J = 16,8, 7,6, 2,4$ Hz, 1H, OCHCH₂), 2,07 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H, C≡CH); RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 152,4, 146,0, 135,7, 124,1, 118,4, 112,0, 81,1, 70,6, 68,2, 60,9, 55,8, 28,3.



2-(1-Hidroxibut-3-inil)-6-metoxifenol (5z): (70%, 134 mg); Óleo amarelo. RMN¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 6,97 (dd, $J = 7,8, 2,0$ Hz, 1H, H_{aril}), 6,87 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, H_{aril}), 6,83 (dd, $J = 7,8, 2,0$ Hz, 1H, H_{aril}), 6,14 (s, 1H, HO-Ph), 5,11 (dt, $J = 7,4, 5,1$ Hz, 1H, OCHCH₂), 3,90 (s, 3H, OCH₃), 2,88 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H, OH), 2,79 (ddd, $J = 16,4, 5,1, 2,7$ Hz, 1H, OCHCH₂), 2,72 (ddd, $J = 16,8, 7,4, 2,8$ Hz, 1H, OCHCH₂), 2,07 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H, C≡CH); RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz): δ 146,5, 142,7, 127,7, 119,7, 119,0, 110,2, 81,0, 70,6, 69,4, 56,1, 27,4.



1-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-4-metoxifenil)but-3-in-ol (8a): (75 %, 229 mg); Óleo amarelo. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ 6,94 (dd, $J = 8,2, 2,4$ Hz, 1H, H_{aril}), 6,90 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H, H_{aril}), 6,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H, H_{aril}), 4,78 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H, OCHCH₂), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 2,61 (dd, $J = 6,4, 2,9$ Hz, 2H, OCHCH₂), 2,06 (t, $J = 2,9$ Hz, 1H, C≡CH), 1,00 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0,16 (s, 6H, (CH₃)₂); RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 150,7, 144,9, 135,2, 118,9, 118,6, 111,9, 80,8, 71,9, 70,8, 55,5, 29,4, 25,7, 18,4, -4,6.



1-(4-metoxi-3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)but-3-in-1-ol (8b): (30 %, 55 mg); Óleo amarelo. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): δ 6,94 (s, 1H, H_{aril}), 6,86-6,80 (m, 2H, H_{aril}), 5,65 (sl, 1H, OCHO), 4,77 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H, OCHCH_2), 3,89 (s, 3H, OCH_3), 3,65-3,48 (m, 2H, $\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}$), 2,73 (ddd, $J = 16,4, 7,0, 2,9$ Hz, 1H, OCHCH_2), 2,55 (ddd, $J = 16,4, 7,0, 2,9$ Hz, 1H, OCHCH_2), 1,97 (t, $J = 2,9$ Hz, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 1,65-1,50 (m, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}$); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz): δ 146,3, 145,6, 133,7, 119,0, 112,8, 110,2, 94,9, 81,3, 74,8, 69,8, 61,9, 55,9, 30,5, 28,0, 25,5, 19,1.

6.4. Procedimento Geral para a Síntese de Álcoois Homopropargílicos 5a-b,d-n,r-s,u catalisada por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

Em um balão de 25 mL, contendo o aleniltrifluoroborato de potássio **2** (218 mg; 1,50 mmol) e o aldeído apropriado **4a-b,d-n,r-s,u** (1,0 mmol) em THF anidro (5,0 mL) sob atmosfera de argônio foi adicionado $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,5 mL, 4 mmol, 4 equiv.). A mistura foi deixada sob agitação por 30 minutos. Em seguida foi adicionada uma solução saturada de NaHCO_3 (5,0 mL), e o precipitado formado foi filtrado. A mistura reacional foi extraída com diclorometano (3x20 mL) e a fase orgânica foi seca sob MgSO_4 , filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida para levar aos compostos **5a-b,d-n,r-s,u** sem necessidade de purificações.

6.5. Procedimento Geral para a Síntese de Álcoois Homopropargílicos 5a,c-d,f-q,s-x, promovida por micro-ondas

Utilização do éster alenilbônico (**3**)

Em um reator de micro-ondas foi adicionado o éster alenilborônico **3** (249 mg; 1,50 mmol) e o aldeído apropriado **4 a,c-d,f-q,s-x** (1,0 mmol). A mistura foi deixada sob irradiação de micro-ondas por 20 minutos. Em seguida a mistura reacional foi extraída com diclorometano (3 x 20 mL) e a fase orgânica foi seca sob MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida para levar aos compostos **5 a,c-d,f-q,s-x**. Os compostos foram purificados em cromatografia em coluna, no sistema 8:2 (Hexano/Acetato de Etila).

Utilização do aleniltrifluoroborato de potássio (**2**)

Em um reator de micro-ondas foi adicionado o aleniltrifluoroborato de potássio **2** (218 mg; 1,50 mmol), o aldeído apropriado **4 a,c-d,f-q,s-x** (1,0 mmol) e 2,0 mL de acetona. A mistura foi deixada sob irradiação de micro-ondas por 20 minutos. Em seguida a mistura reacional foi extraída com diclorometano (3 x 20 mL) e a fase orgânica foi seca sob MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida para levar aos compostos **5 a,c-d,f-q,s-x**. Os compostos foram purificados em cromatografia em coluna, no sistema 8:2 (Hexano/Acetato de Etila).

6.6. Procedimento Geral para a Síntese da *isovanilina* protegida

Proteção com TBDMSCI

Em um balão foi adicionado o 3-hidroxi-4-metoxibenzaldeído **7** (0,24 g; 1,00 mmol) e 5,0 mg 4-dimetilpiridina (DMAP) em 10 mL de diclorometano destilado. O balão foi colocado sob atmosfera de argônio e adicionado trietilamina (0,16g, 1,5 mmol), em seguida o balão foi colocado em um banho de gelo em uma temperatura de 0°C e adicionado cloreto de *tert*-butilmetilsilano (0,36 g, 1,5 mmol). Posteriormente, o banho de gelo foi adicionado e a reação foi deixada durante toda a noite em agitação. A mistura reacional foi lavada com uma solução saturada de NaCl (15 mL), a fase orgânica foi seca sob MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida para levar aos compostos **8a**. Os

compostos foram purificados em cromatografia em coluna, no sistema 1:1 (Hexano/Acetato de Etila).

Proteção do DHP

Em um balão foi adicionado a *isovanilina* **7** (0,24 g; 1,00 mmol), DHP (0,16 g, 2,0 mmol) e *p*-toluenosulfonato piridínio (PPTS; 0,025 g, 0,1 equiv.) em diclorometano seco (10 mL). A mistura foi deixada em agitação durante 10 horas, em seguida a mistura reacional foi diluída em acetato de etila (15 mL) e lavada com uma solução saturada de NaCl (15 mL). A fase orgânica foi seca sob MgSO₄, filtrada e o solvente removido sob pressão reduzida para levar ao composto **8b**. Os compostos foram purificados em cromatografia em coluna, no sistema 9:1 (Hexano/Acetato de Etila).

REFERÊNCIAS

1. SANDERSON, K. Chemistry: It's not easy being green. **Nature**, v. 469, p. 18-20, 2011.
2. TANG, L. et al. Catalyst-free radical fluorination of sulfonyl hydrazides in water. **Green Chemistry**, v. 18, n. 5, pp. 1224-1228, 2016.
3. HORVÁTH, I. T; ANASTAS, P. T. Innovations and Green Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 107, n. 6, pp. 2169-2173, 2007.
4. (a) RAMAZANI, A.; ROUHANI, M.; JOO, S. W. Catalyst-free sonosynthesis of highly substituted propanamide derivatives in water. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 28, 393-399, 2016. (b) ZHA, Z. et al. Barbier-type reaction mediated with tin nano-particles in water. **Tetrahedron**, v. 61, n. 9, pp. 2521-2527, 2005.
5. BANDICHHOR, R. et al. Green Chemistry Articles of Interest to the Pharmaceutical Industry. **Organic Process Research & Development**, v. 19, n. 12, pp. 1924-1935, 2015.
6. DIAS, F.R. F.; FERREIRA, V. F.; CUNHA, A. C. Uma Visão Geral dos Diferentes Tipos de Catálise em Síntese Orgânica. **Revista Virtual de Química**, v. 4, n. 6, pp. 840-871, 2012.
7. (a) FREITAS, J. C. R. et al. Allylation of aldehydes with potassium allyltrifluoroborate catalyzed by lanthanide-based metal-organic framework. **Tetrahedron Letters**, v. 54, n. 12, pp. 1558-1561, 2013. (b) KADAM, S. T.; THIRUPATHI, P.; KIM, S. S. Amberlyst-15: an efficient and reusable catalyst for the Friedel-Crafts reactions of activated arenes and heteroarenes with α -amido sulfones. **Tetrahedron**, v. 65, n. 50, 10383-10389, 2009.
8. (a) NAGENDRAPPA, G. Organic synthesis using clay and clay-supported catalysts. **Applied Clays Science**, v. 53, n. 2, 106-138, 2011. (b) HARMER, M. A.; SUN, Q. Solid acid catalysis using ion-exchange resins. **Applied Catalysis A: General**, v. 221, n.1-2, pp. 45-62, 2001.
9. (a) TEIXEIRA, V. G.; COUTINHO, F. M. B.; GOMES, A. S. Principais Métodos de Caracterização da Porosidade de Resinas à Base de

- Divinilbenzeno. **Química Nova**, vol. 24, n. 6, pp. 808-818, 2001. (b)
- ABRAMS, I. M.; MILLAR, J. R. A history of the origin and development of macroporous ion-exchange resins. **Reactive and Functional Polymers**, v. 35, n. 1-2, pp. 7-22, 1997.
10. MERLE, G.; WESSLING, M.; NIJMEIJER, K. Anion Exchange membranes for alkaline fuel cells: A review. **Journal Membrane Science**, v. 377, n. 1-2, pp. 1-35, 2011.
11. CHAKRABARTI, A.; SHARMA, M. M. Cationic ion exchange resins as catalyst. **Reactive Polymers**, v. 20, n. 1-2, pp. 1-45, 1993.
12. WHEATON, R. M.; LEFEVRE, L. J. Fundamentals of Ion Exchange. **Trademark Dow Chemical Company**, pp. 1-8, 2000.
13. PAI, R.; SARKAR, T.; KHASNOBIS, S. Amberlyst A-15 in organic synthesis. **Arkivoc**, v. 1, pp. 570-609, 2012.
14. LIU, F. et al. Combination of Pd/C and Amberlyst-15 in a single reactor for the acid/hydrogenating catalytic conversion of carbohydrates to 5-hydroxy-2,5-hexanedione. **Green Chemistry**, v. 16, pp. 4110-4114, 2014.
15. MURTHI, P. R. K. et al. Synthesis of substituted pyrroles via Amberlyst-15 mediated MCR under ultrasound. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 2, pp. 507-509, 2014.
16. TAMADDON, F.; POURAMINI, F. Amberlyst A26 OH as a Recyclable Catalyst for Hydration of Nitriles and Water-Based Synthesis of 4(1H)-Quinazolinones from 2-Aminobenzonitrile and Carbonyl Compounds. **Synlett**, v. 25, n. 8, pp. 1127-1131, 2014.
17. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P. J., Eds.; Wiley-VHC: Weinheim, Germany, **1998**.
18. COLOMBEL, V. et al. Synthesis and Reactivity of Solid Supported Organotrifluoroborates in Suzuki Cross-Coupling. **Organic Letters**, v. 14, n. 7, 1680-1683, 2012.
19. COUTO, T. R. ET AL. Allylation of aldehydes with potassium allyltrifluoroborate catalyzed by Amberlyst A-15, **Tetrahedron**, v. 69, pp. 7006-7010.
20. GELMINI, A. et al. Oxidant free one-pot transformation of bio-based 2,5-bis-hydroxymethylfuran into α -6-hydroxy-6-methyl-4-enyl-2H-pyran-3-

- one in water. **Applied Catalysis B: Environmental**, v. 180, pp. 38-43, 2016.
21. SHEN, P. et al. Halogenated macroporous sulfonic resins as efficient catalysts for the Biginelli reaction. **Catalysis Communications**, v. 77, p. 18-21, 2016.
22. CADARS, S. ET AL. New Insights into the Molecular Structures, Compositions, and Cation Distributions in Synthetic and Natural Montmorillonite Clays. **Chemistry of Materials**, vol. 24, n. 22, pp. 4376-4389, 2012.
23. SILVA, A. R. V.; FERREIRA, H. C. Argilas bentoníticas: conceitos, estruturas, propriedades, usos industriais, reservas, produção e produtores/fornecedores nacionais e internacionais. **Revista Eletrônica de Materiais e Processos**, vol. 3.2, pp. 26-35, 2008.
24. REDDY, C. R.; NAGENDRAPPA, G.; PRAKASH, B. S. J. Surface acidity study of M^{n+} -montmorillonite clay catalysts by FT-IR spectroscopy: Correlation with esterification activity. **Catalysis Communications**, vol. 8, n. 3, pp. 241-246, 2007.
25. SOUZA, S. P. L.; MARQUES, M. R. C.; MATTOS, M. C. S. Sustainable development and complex thought: case study: use of clays as catalyzers. **Química Nova**, vol. 35, n. 9, pp. 1891-1894, 2012.
26. (A) NAGENDRAPPA, G. Organic synthesis using clay catalysts. Clays for 'green chemistry'. **Resonance**, vol. 7, n. 1, pp. 64-77, 2002. (b) KAUR, N.; KISHORE, D. Montmorillonite: An efficient, heterogeneous and green catalyst for organic synthesis. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, vol. 4, n. 2, pp. 991-1015, 2012. (c) FERNANDES, C. I.; NUNES, C. D.; VAZ, P. D. Clays in Organic Synthesis – Preparation and Catalytic Applications. **Current Organic Synthesis**, vol. 9, n. 5, pp. 670-694, 2012.
27. WANG, W. ET AL. Ru catalyst supported on bentonite for partial hydrogenation of benzene to cyclohexene. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, vol. 355, pp. 174-179, 2012.
28. JHA, A. ET AL. Metal cation-exchanged montmorillonite clay as catalysts for hydroxyalkylation reaction. **Applied Clay Science**, v. 74, pp. 141-146, 2013.

29. JEENPADIPHAT, S. TUNGASMITA, D. N. Esterification of oleic acid and high acid content palm oil over an acid-activated bentonite catalyst. **Applied Clay Science**, v. 87, pp. 272-274, 2014.
30. CHEN, G. F. et al. A simple and eco-friendly process catalyzed by montmorillonite K-10, with air as oxidant, for synthesis of 2-substituted benzothiazoles. **Research on Chemical Intermediates**, v. 41, pp. 5159-5166, 2015.
31. MELO, V. N. et al. Synthesis of 2,3-Unsaturated Alkynyl O-Glucosides from Tri-O-acetyl-D-glucal by Using Montmorillonite K-10/Iron(III) Chloride Hexahydrate with Subsequent Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition. **Synthesis**, vol. 47, pp. 3529-3541, 2015.
32. VARMA, R. S.; NAICKER, K. P. Synthesis of allylbenzenes by cross-coupling of allyl bromide with arylboronic acids using a palladium chloride and tetraphenylphosphonium bromide intercalated clay catalyst. **Green Chemistry**, vol. 1, pp. 247-249, 1999.
33. BORAH, B. J. et al. Efficient Suzuki-Miyaura coupling reaction in water: Stabilized Pd⁰-Montmorillonite clay composites catalyzed reaction. **Applied Catalysis A: General**, vol. 469, 350-356, 2014.
34. MASTALIR, Á.; KIRÁLY, Z. Catalytic investigation of (1*R*,2*S*)-(-)-*N*-dodecyl-*N*-methylephedrinium bromide immobilized on montmorillonite in the enantioselective alkylation of benzaldehyde with diethylzinc. **Catalysis Communications**, vol. 9, n. 6, pp. 1404-1409, 2008.
35. RAMESH, S.; PRAKASH, B. S. J.; BHAT, Y. S. Highly active and selective *C*-alkylation of *p*-cresol with cyclohexanol using *p*-TSA treated clays under solvent free microwave irradiation. **Applied Catalysis A: General**, vol. 413-414, pp. 157-162.
36. ZLOTORZYNSKI, A. The Application of Microwave Radiation to Analytical and Environmental Chemistry. **Critical Reviews in Analytical Chemistry**, vol. 25, n. 1, pp. 43-76, 1995.
37. LOUPY, A. *Microwaves in Organic Synthesis*. 1^o Edição, Wiley, Novembro 2002.

38. TSUKUI, A.; REZENDE, C. M. Extração Assistida por Micro-ondas e Química Verde **Revista Virtual de Química**, vol. 6, n. 6, pp. 1713-1725, 2014.
39. AL-SHAAL, M. G. et al. Microwave-assisted reduction of levulinic acid with alcohols producing γ -valerolactone in the presence of a Ru/C catalyst. **Catalysis Communications**, vol. 75, pp. 65-68, 2016.
40. BERMUDEZ, J. M. et al. Graphene oxide-catalysed oxidation reaction of unsaturated compounds under microwave irradiation. **Catalysis Communications**, vol. 72, pp. 133-137, 2015.
41. TENG, W. K. ET AL. Microwave-assisted transesterification of industrial grade crude glycerol for the production of glycerol carbonate. **Chemical Engineering Journal**, vol. 284, pp. 469-477, 2016.
42. LORENTZEN, M. et al. Total synthesis of tubastrine and 3-dehydroxy tubastrine by microwave-assisted cross-coupling reactions. **Tetrahedron**, vol. 71, pp. 8278-8284, 2015.
43. MANJAPPA, K. B. et al. Microwave-promoted, catalyst-free, multi-component reaction of proline, aldehyde, 1,3-diketone: one pot synthesis of pyrrolizidines and pyrrolizinones **Tetrahedron**, vol. 72, pp. 853-861, 2016.
44. WANG, S. et al. Efficient synthesis of 3-aryl-1*H*-indazol-5-amine by Pd-catalyzed Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction under microwave-assisted conditions. **Tetrahedron Letters**, vol. 56, n. 24, pp. 3750-3753, 2015.
45. JOY, M. N. et al. A facile access for the synthesis of some C-2 substituted imidazopyrazines by utilizing the palladium catalyzed Suzuki cross-coupling reaction under microwave irradiation. **Chinese Chemical Letters**, vol. 27, n. 1, pp. 31-35, 2016.
46. SILVA, G. B. et al. Synthesis of Functionalized Homoallylic Alcohols Using Potassium Allyltrifluoroborate Promoted by Microwave Irradiation. **Current Green Chemistry**, vol. 2, n. 4, pp. 403-408, 2015.
47. BARNETT, D. S.; SCHAUS, S. E. Asymmetric Propargylation of Ketones Using Allenylboronates Catalyzed by Chiral Biphenols. **Organic Letters**, vol. 13, n. 15, pp. 4020-4023, 2011.

48. (a) DING, C-H.; HOU, X-L. Catalytic Asymmetric Propargylation. **Chemical Reviews**, vol. 111, n. 3, pp. 1914-1937, 2011. (b) MARSHALL, J. A. Synthesis and Reactions of Allylic, Allenic, Vinylic, and Arylmetal Reagents from Halides and Esters via Transient Organopalladium Intermediates. **Chemical Reviews**, vol. 100, n. 8, pp. 3163-3186, 2000. (c) GUNG B. W. Additions of allyl, allenyl and propargylstannanes to aldehydes and imines. **Organic Reactions**, vol. 64, pp. 1-113, 2004. (d) MARSHALL, J. A. Chiral Allylic and Allenic Stannanes as Reagents for Asymmetric Synthesis. **Chemical Reviews**, vol. 96, n. 1, pp. 31-48, 1996.
49. GAO, M. et al. Synthesis of pyrroles by click reaction: silver-catalyzed cycloaddition of terminal alkynes with isocyanides. **Angewandte Chemie International Edition**, vol. 52, n. 27, pp. 6958-6961, 2013.
50. BARROS, M. E. S. B. et al. Synthesis and evaluation of (-)-Massoialactone and analogues as potential anticancer and anti-inflammatory agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, vol. 76, pp. 291-300, 2014.
51. LI, C. J. The Development of Catalytic Nucleophilic Additions of Terminal Alkynes in Water. **Accounts Chemical Research**. vol. 43, n. 4, pp. 581-590, 2010.
52. BATALHA, P. N.; SAGRILLO, F. S.; GAMA, I. L. Acoplamento Cruzado C-C: Novas Metodologias, Aplicações e Descobertas ao Longo dos Últimos Anos. **Revista Virtual de Química**, vol. 6, n. 2, pp. 494-550, 2014.
53. (a) PRÉVOST, C.; GAUDEMAR, M.; HONIGBERG, J. Sur la transposition propargylique. **Comptes Rendus Hebdomadaires des Séances l'Académie des Sciences**, vol. 230, pp. 1186-1188, 1950. (b) WOTIZ, J. H. The Propargylic Rearrangement. I. The Carbonation Products of Grignard Reagents from Primary Propargylic Bromides. **Journal of the American Chemical Society**, vol. 72, n. 4, pp. 1639-1642, 1950.
54. BEJJANI, J. et al. Metallotropic Equilibrium and Configurational Stability of 3-Chloro-1-(trimethylsilyl)propargyl and -allenyl Metals: Comparative Study among Lithium, Titanium, and Zinc. **Organometallics**, vol. 31, n. 13, pp. 4876-4885, 2012.
55. REDDY, M. S.; KUMAR, Y. K.; THIRUPATHI, N. A New Synthesis of γ -Butyrolactones via AuCl_3 - or Hg(II) -Catalyzed Intramolecular

- Hydroalkoxylation of 4-Bromo-3-yn-1-ols. **Organic Letters**, vol. 14, n. 3, pp. 824-827, 2012.
56. GHOSH, P.; CHATTOPADHYAY, A. A practical procedure of propargylation of aldehydes. **Tetrahedron Letters**, vol. 53, n. 39, pp. 5202-5205, 2012.
57. STEC, J. HENDERSON, A. R.; WHITBY, R. J. Synthesis of homopropargyl alcohols via insertion of allenyl carbenoids into acyclic organozirconium bonds. **Tetrahedron Letters**, vol. 53, n. 9, pp. 1112-1115, 2012.
58. CHEN, J.; CAPTAIN, B.; TAKENAKA, N. Helical Chiral 2,2' -Bipyridine *N*-Monoxides as Catalysts in the Enantioselective Propargylation of Aldehydes with Allenyltrichlorosilane. **Organic Letters**, vol. 13, n. 7, pp. 1654-1657, 2011.
59. HIRAYAMA, L. C. et al. Direct Synthesis of *B*-Allyl and *B*-Allenyl-diisopinocampheylborane Reagents Using Allyl or Propargyl Halides and Indium Metal Under Barbier-Type Conditions. **The Journal of Organic Chemistry**, vol. 77, n. 9, pp. 4342-4353, 2012.
60. ZADOK, E.; MAZUR, Y. Propargylic titanium reagents. Regio- and stereocontrolled synthesis of allenic and acetylenic alcohols. **The Journal of Organic Chemistry**, vol. 47, n. 11, pp. 2225-2227, 1982.
61. (a) MARSHALL, J. A.; ADAMS, N. D. Progress toward the Total Synthesis of Bafilomycin A₁: Stereoselective Synthesis of the C15–C25 Subunit by Additions of Nonracemic Allenylzinc Reagents to Aldehydes. **Organic Letters**, vol. 2, n. 18, pp. 2897-2900, 2000. (b) Kleinbeck, F. et al. Total Synthesis of Bafilomycin A₁. **Chemistry A European Journal**, vol. 18, n. 12, pp. 3598-3610, 2012.
62. O'SULLIVAN, P. T. et al. A Concise Synthesis of the Octalactins. **Journal of the American Chemical Society**, vol. 126, n. 7, pp. 2194-2207, 2004.
63. MARSHALL, J. A.; BOURBEAU, M. P. Second-Generation Synthesis of the Polypropionate Subunit of Callystatin A Based on Regioselective Internal Alkyne Hydrostannation. **Organic Letters**, vol. 4, n. 22, pp. 3931-3934, 2002.
64. PARKER, K. A. CHANG, W. A Synthesis of L-Vancosamine Derivatives from Non-Carbohydrate Precursors by a Short Sequence Based on the

- Marshall, McDonald, and Du Bois Reactions. **Organic Letters**, vol. 5, n. 21, pp. 3891-3893.
65. TROST, B. M.; DONG, G. Total synthesis of bryostatin 16 using atom-economical and chemoselective approaches. **Nature**, vol. 456, pp. 485-488, 2008.
66. FRANCAIS, A. et al. Total Synthesis of the Anti-Apoptotic Agents Iso- and Bongkreic Acids. **Organic Letters**, vol. 12, n. 2, pp. 340-343, 2010.
67. (a) PATMAN, R. L. et al. Carbonyl propargylation from the alcohol or aldehyde oxidation level employing 1,3-enynes as surrogates to preformed allenylmetal reagents: a ruthenium-catalyzed C-C bond-forming transfer hydrogenation. **Angewandte Chemie International Edition**, vol. 47, n. 28, pp. 5220-5223, 2008. (b) MARSHALL, J. A.; ADAMS, N. D. Addition of Allenylzinc Reagents, Prepared in Situ from Nonracemic Propargylic Mesylates, to Aldehydes. A New Synthesis of Highly Enantioenriched Homopropargylic Alcohols. **The Journal of Organic Chemistry**, vol. 64, n.14, pp. 5201-5204, 1999. (c) MARSHALL, J. A.; GRANT, C. M. Formation of Transient Chiral Allenylindium Reagents from Enantioenriched Propargylic Mesylates through Oxidative Transmetalation. Applications to the Synthesis of Enantioenriched Homopropargylic Alcohols. **The Journal of Organic Chemistry**, vol. 64, n. 3, pp. 696-697, 1999.
68. KOTHA, S.; LAHIRI, K.; KASHINATH, D. Recent applications of the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction in organic synthesis. **Tetrahedron**, vol. 58, n. 48, pp. 9633-9695.
69. MADDESS, M. L.; LAUTENS, M. Preparation of Homoallylic Homopropargylic Alcohols from 2-Vinyloxiranes. **Organic Letters**, vol. 7, n. 16, pp. 3557-3560, 2005.
70. FANDRICK, D. R. et al. Zinc Catalyzed and Mediated Propargylations with Propargyl Boronates. **Organic Letters**, vol. 12, n. 1, pp. 88-91, 2010.
71. JAIN, P. et al. Brønsted Acid Catalyzed Asymmetric Propargylation of Aldehydes **Angewandte Chemie International Edition**, vol. 51, n. 6, pp. 1391-1394.
72. TSAI, A. S.; CHEN, M.; ROUSH, W. R. Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioselective Synthesis of *anti*-Homopropargyl Alcohols via Kinetic

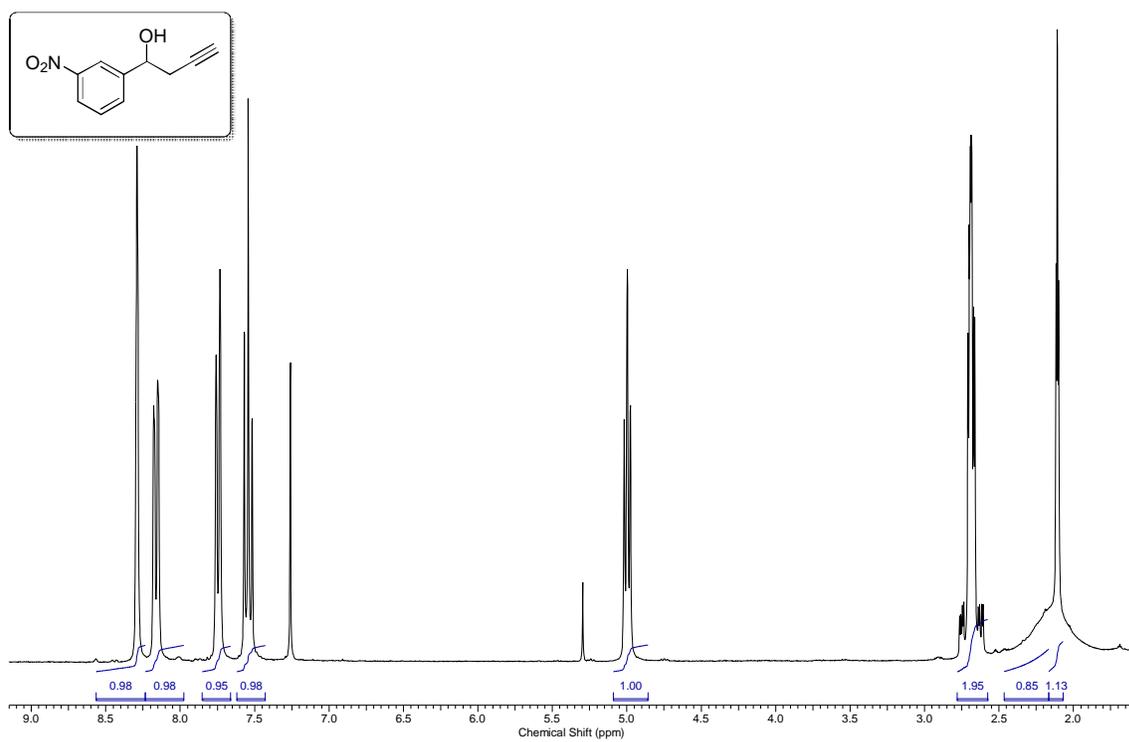
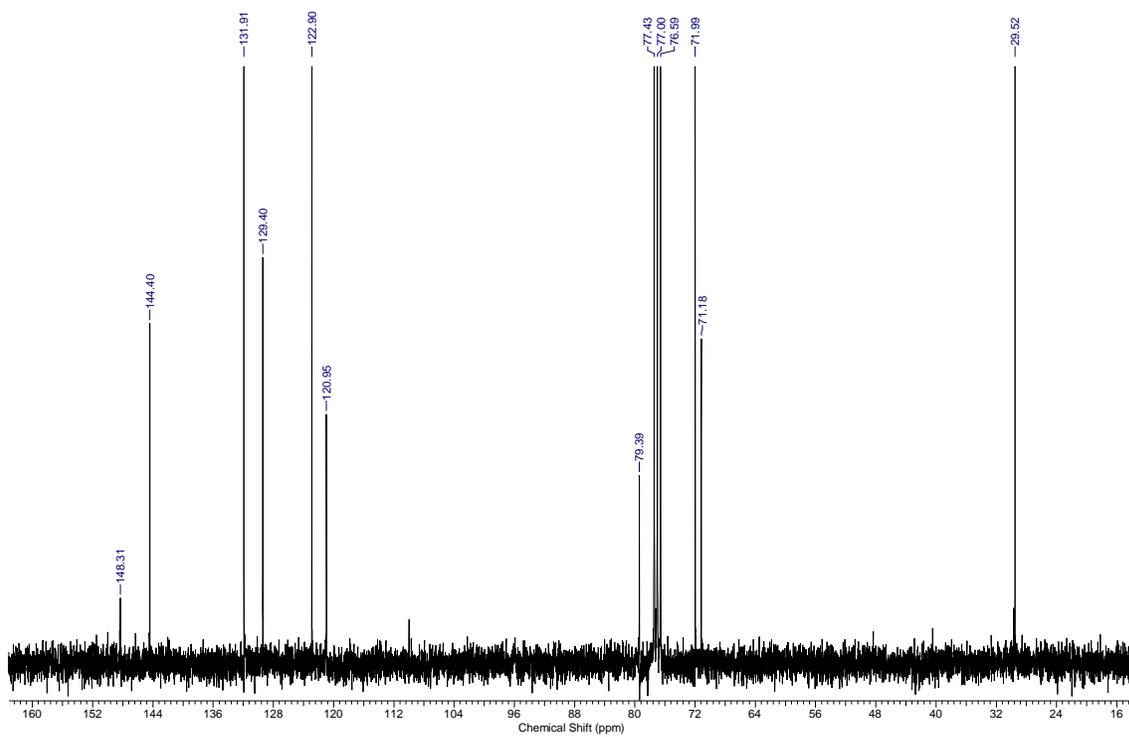
- Resolution-Aldehyde Allenylboration Using Racemic Allenylboronates. **Organic Letters**, vol. 15, n. 7, pp. 1568-1571, 2013.
73. GRAYSON, M. N.; GOODMAN, J. M. Lewis Acid Catalysis and Ligand Exchange in the Asymmetric Binaphthol-Catalyzed Propargylation of Ketones. **The Journal of Organic Chemistry**, vol. 78, n. 17, pp. 8796-8801, 2013.
74. KOHN, B. L.; ICHIISHI, N.; JARVO, E. R. Silver-Catalyzed Allenylation and Enantioselective Propargylation Reactions of Ketones. **Angewandte Chemie International Edition**, vol. 52, n. 16, pp. 4414-4417, 2013.
75. NOWROUZI, F.; BATEY, R. A. Regio- and Stereoselective Allylation and Crotylation of Indoles at C2 Through the Use of Potassium Organotrifluoroborate Salts. **Angewandte Chemie International Edition**, vol. 52, n. 3, pp. 892-895, 2013.
76. YAMASHITA, Y. et al. Zinc Amide Catalyzed Regioselective Allenylation and Propargylation of Ketones with Allenyl Boronate. **Organic Letters**, vol. 17, n. 24, pp. 6042-6045, 2015.
77. OLIVEIRA, R. A. Organotrifluoroborate Salts. **Synlett**, vol. 3, pp. 505-506, 2009.
78. DARSES, S.; GENET, J. P. Potassium Organotrifluoroborates: New Perspectives in Organic Synthesis. **Chemical Reviews**, vol. 108, n. 1, pp. 288-325, 2008.
79. CHAMBERS, R. D.; CLARK, H. C.; WILLIS, C. J. Some Salts of Trifluoromethylfluoroboric Acid. **Journal of the American Chemical Society**, vol. 82, n. 20, pp. 5298-5301, 1960.
80. (a) VEDEJS, E. et al. Conversion of Arylboronic Acids into Potassium Aryltrifluoroborates: Convenient Precursors of Arylboron Difluoride Lewis Acids. **The Journal of Organic Chemistry**, vol. 60, n. 10, pp. 3020-3027, 1995. (b) VEDEJS, E. et al. Asymmetric Memory at Labile, Stereogenic Boron: Enolate Alkylation of Oxazaborolidinones. **Journal of the American Chemical Society**, vol. 121, n. 11, pp. 2460-2470, 1999.
81. DARSES, S.; MICHAUD, G.; GENET, J.-P. Potassium Organotrifluoroborates: New Partners in Palladium-Catalysed Cross-

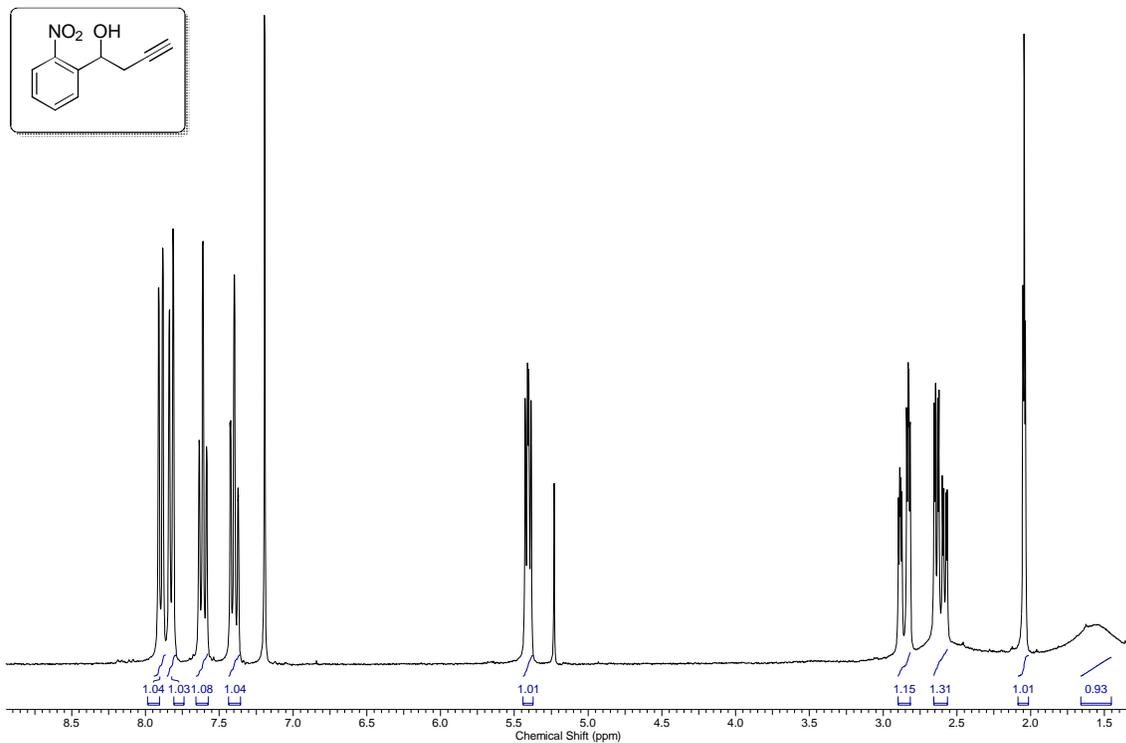
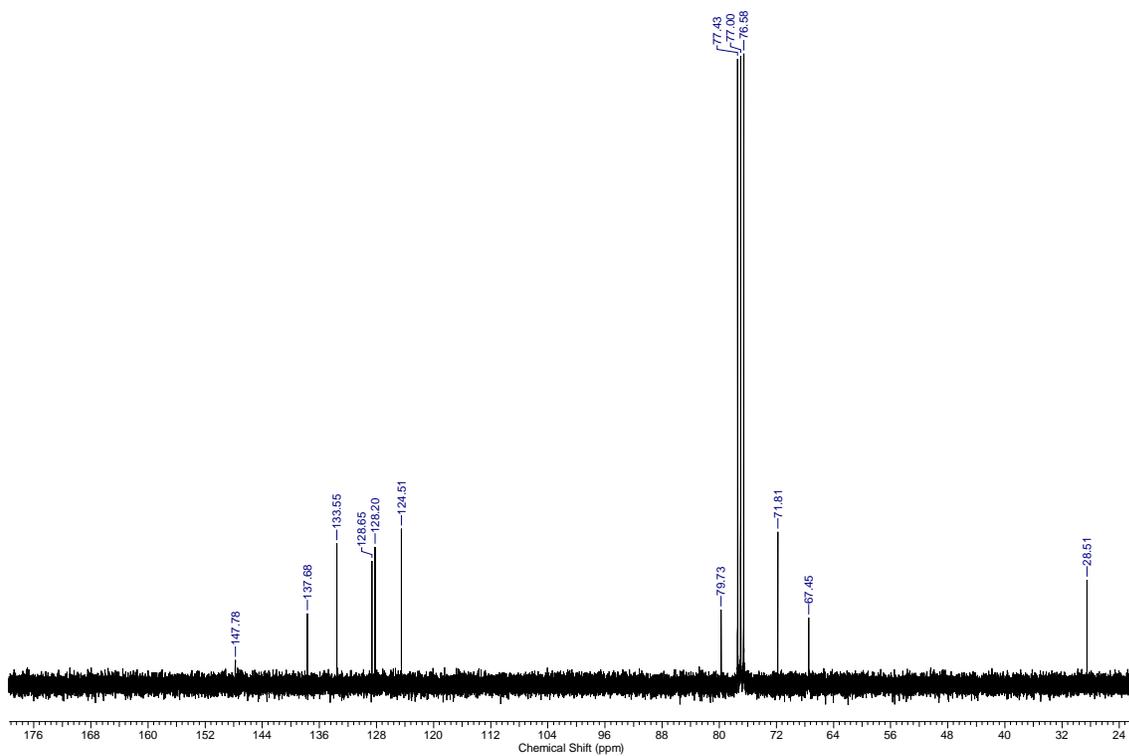
- Coupling Reactions. **European Journal of Organic Chemistry**, vol. 1999, n. 8, pp. 1875-1883, 1999.
82. NASCIMENTO, W. S. et al. Electrochemical Synthesis of Potassium Aryltrifluoroborates. **Synthesis**, vol. 46, n. 19, pp. 2579-2584, 2014.
83. LENNOX, A. J. J.; LLOYD-JONES, G. C. Preparation of Organotrifluoroborate Salts: Precipitation-Driven Equilibrium under Non-Etching Conditions. **Angewandte Chemie International Edition**, vol. 51, n. 37, 9385-9388, 2012.
84. BAGUTSKI, V.; ROS, A.; AGGARWAL, V. K. Improved method for the conversion of pinacolboronic esters into trifluoroborate salts: facile synthesis of chiral secondary and tertiary trifluoroborates. **Tetrahedron**, vol. 65, n. 48, pp. 9956-9960, 2009.
85. CHAN, T.H.; ISAAC, M. B. Organometallic-type reactions in aqueous media mediated by indium: Application to the synthesis of carbohydrates. **Pure and Applied Chemistry**, vol. 68, n. 4, pp. 919-924, 1996.
86. CHEN, J. et al. New phenstatin–fatty acid conjugates: Synthesis and evaluation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, vol. 23, n.18, pp. 5119-5122, 2013.
87. RAHMEIER, L. H. S.; COMASSETO, J. V. Stability of the Tellurium-Carbon Bond in Vinylic Tellurides toward Commonly Used Reagents in Organic Synthesis. **Organometallics**, vol. 16, n. 4, pp. 651-656, 1997.
88. MOLANDER, G. A. et al. Efficient Hydrolysis of Organotrifluoroborates via Silica Gel and Water. **The Journal of Organic Chemistry**, vol. 74, n. 19, pp. 7364-7369, 2009.
89. (a) FROHN, H.-J. et al. (Fluoroorgano)fluoroboranes and -fluoroborates I: synthesis and spectroscopic characterization of potassium fluoroaryltrifluoroborates and fluoroaryldifluoroboranes. **Journal of Organometallic Chemistry**, vol. 598, n. 1, pp. 127-135, 2000. (b) FROHN, H.-J.; BARDIN, V. V. (Fluoroorgano)fluoroboranes and -fluoroborates Part 3. Polyfluoroalken-1-yl-difluoroboranes. **Journal of Organometallic Chemistry**, vol. 631, n.1-2, pp. 54-58, 2001.
90. CHEN, W.; LIU, Y.; CHEN, Z. A Highly Efficient and Practical New Allylboronate Tartramide for the Asymmetric Allylboration of Achiral

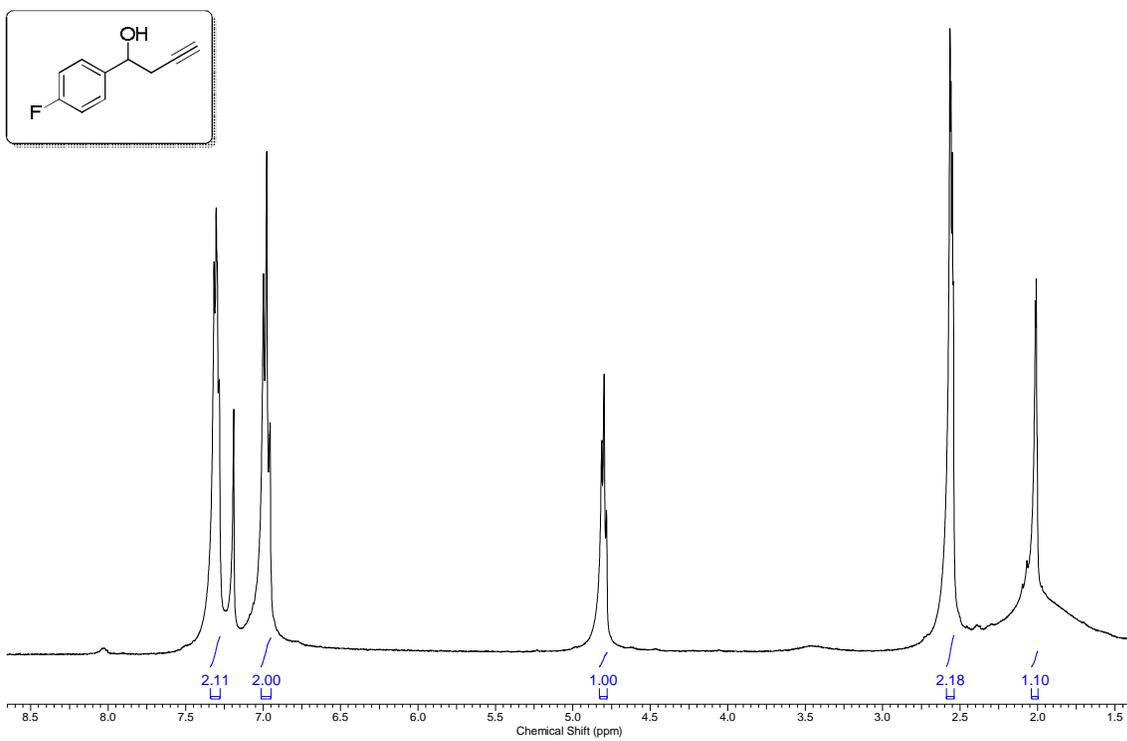
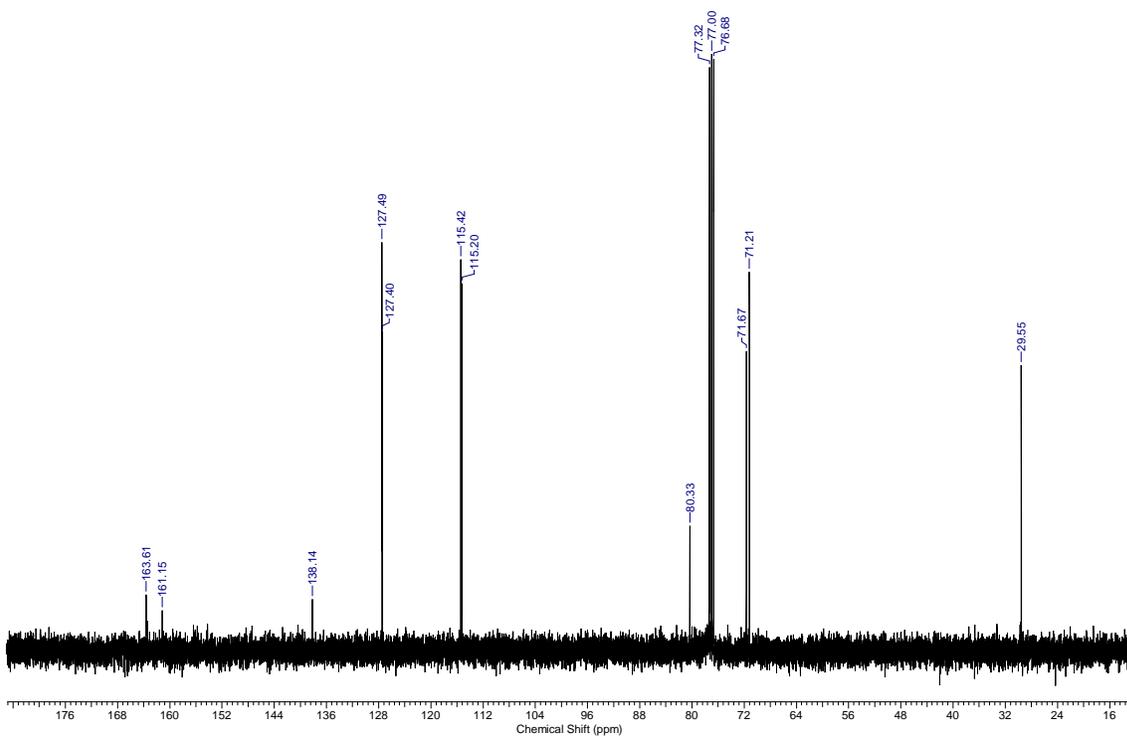
Aldehydes. **European Journal of Organic Chemistry**, vol. 2005, n. 8, pp. 1665-1668, 2005.

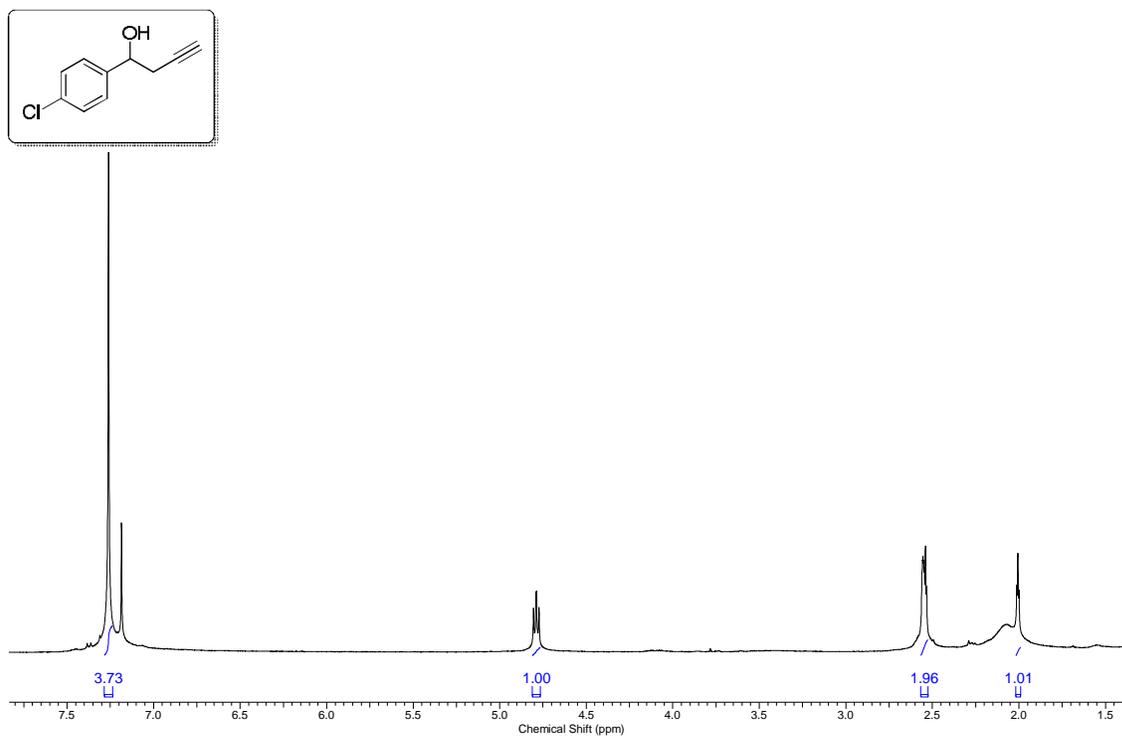
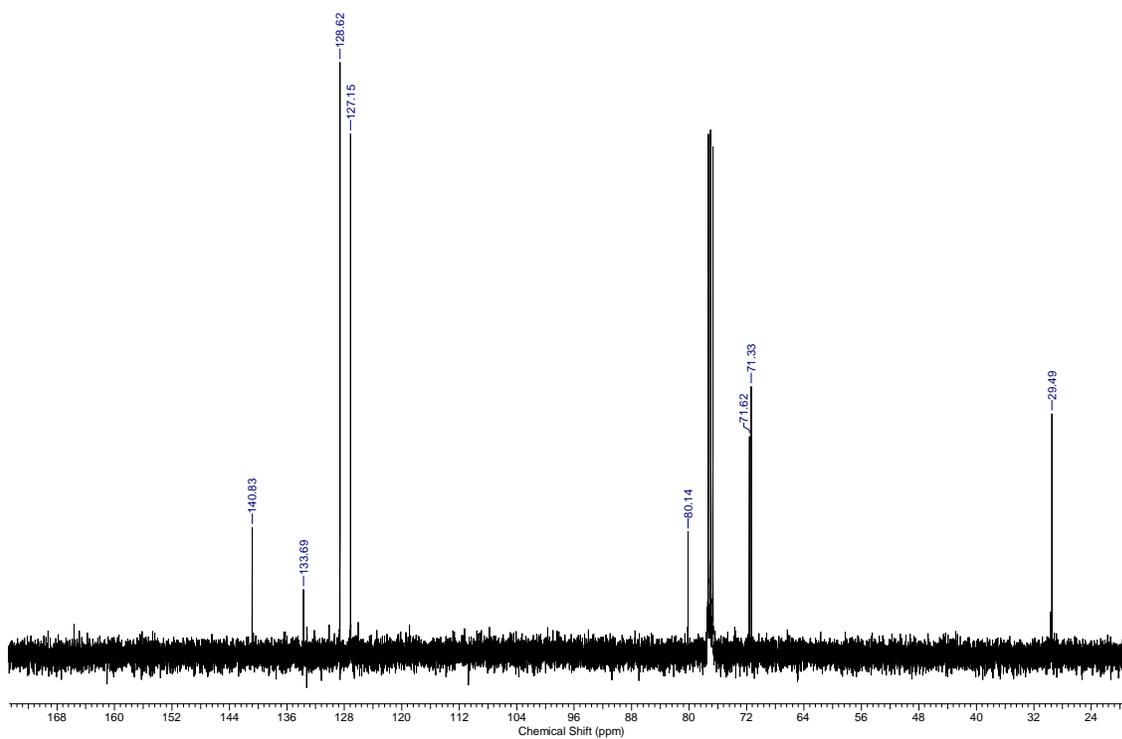
91. PERRIN, D. D.; Amarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: Oxford, **1996**.
92. STILL, W. C.; KHAN, M.; MITRA, A. Rapid Chromatographic Technique for Preparative Separations with Moderate Resolution. **The Journal of Organic Chemistry**, vol. 43, n. 14, pp. 2923-2925, 1978.

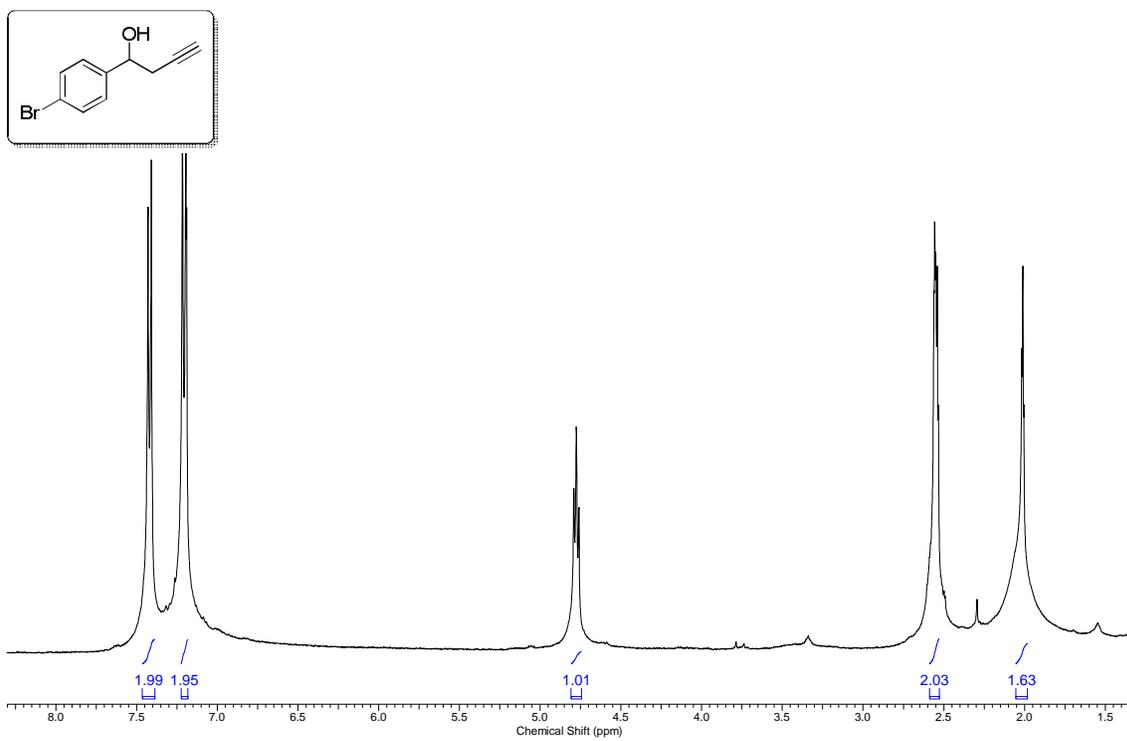
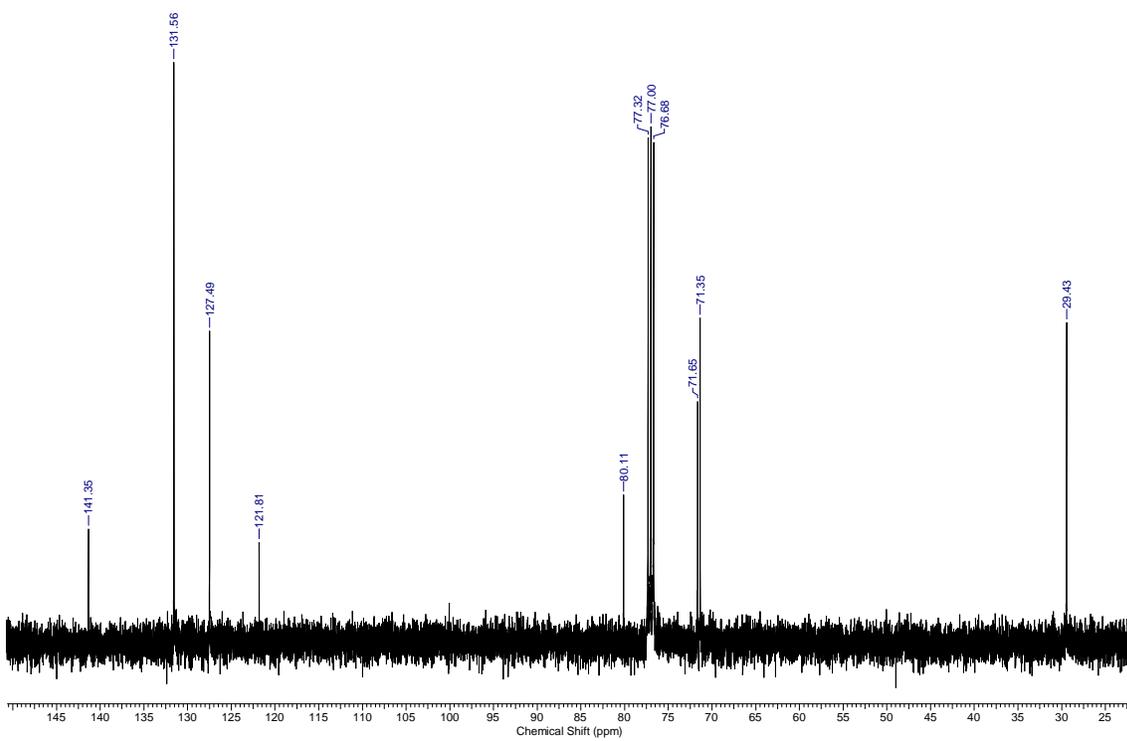
Apêndice
Espectros

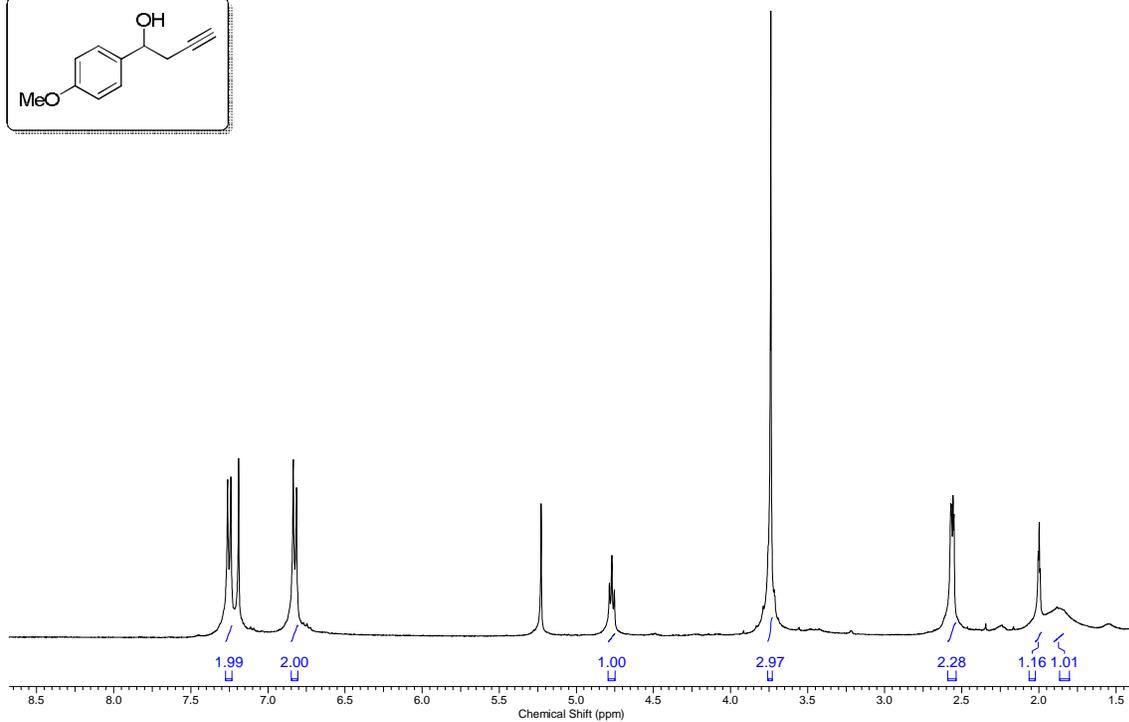
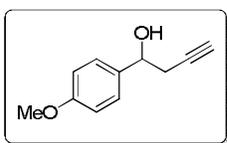
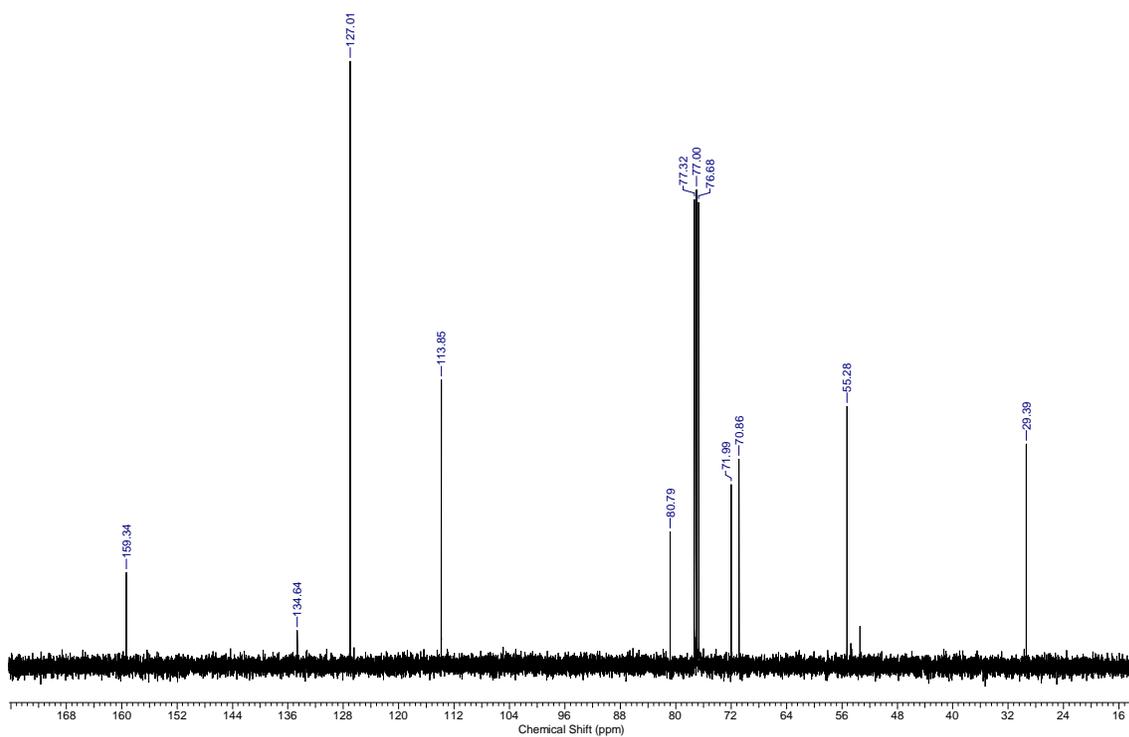
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **5b**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **5b**

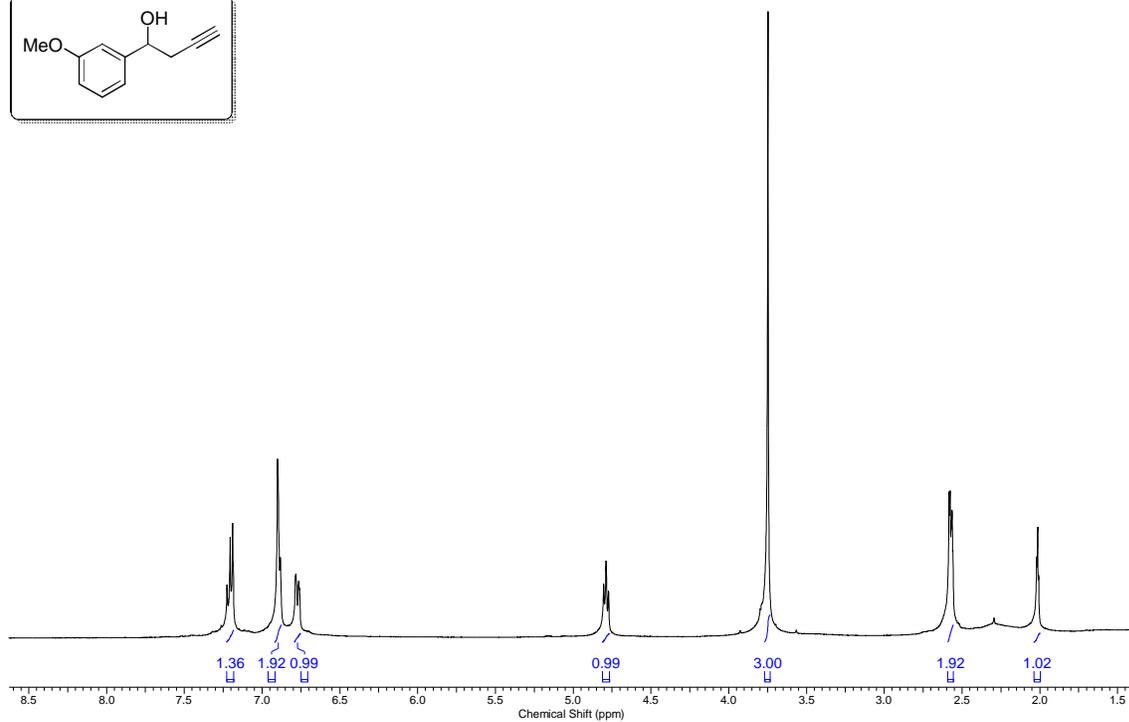
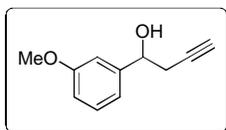
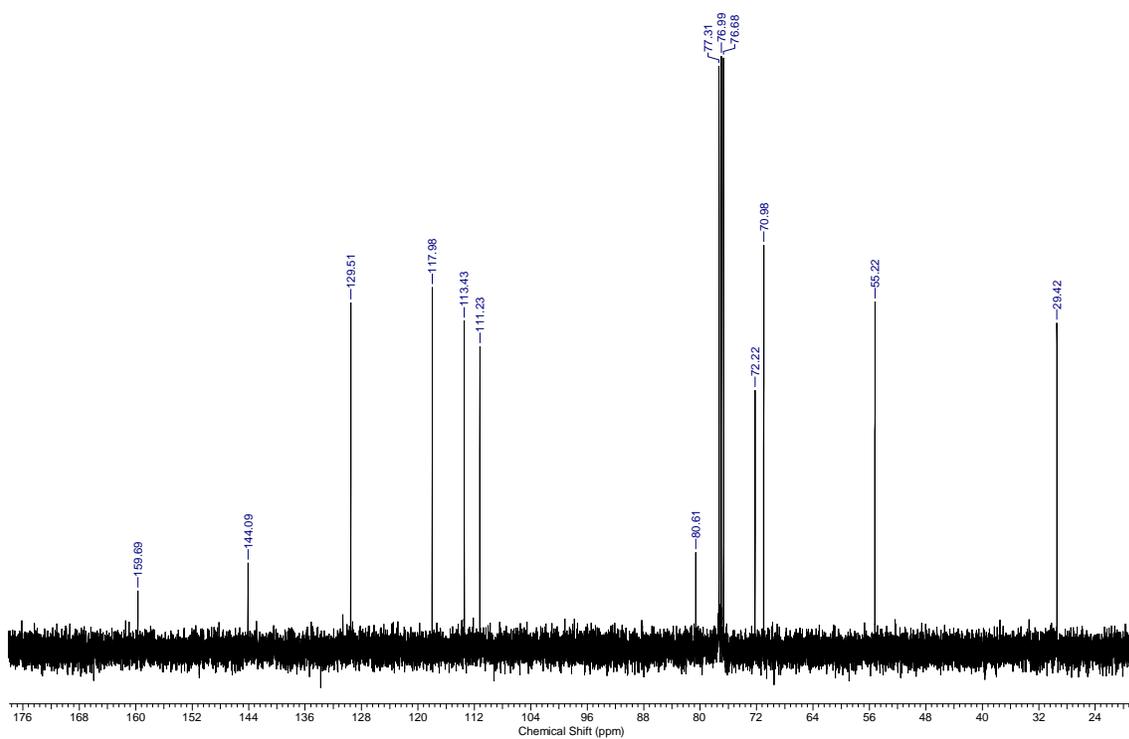
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) de 5cEspectro de RMN ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) de 5c

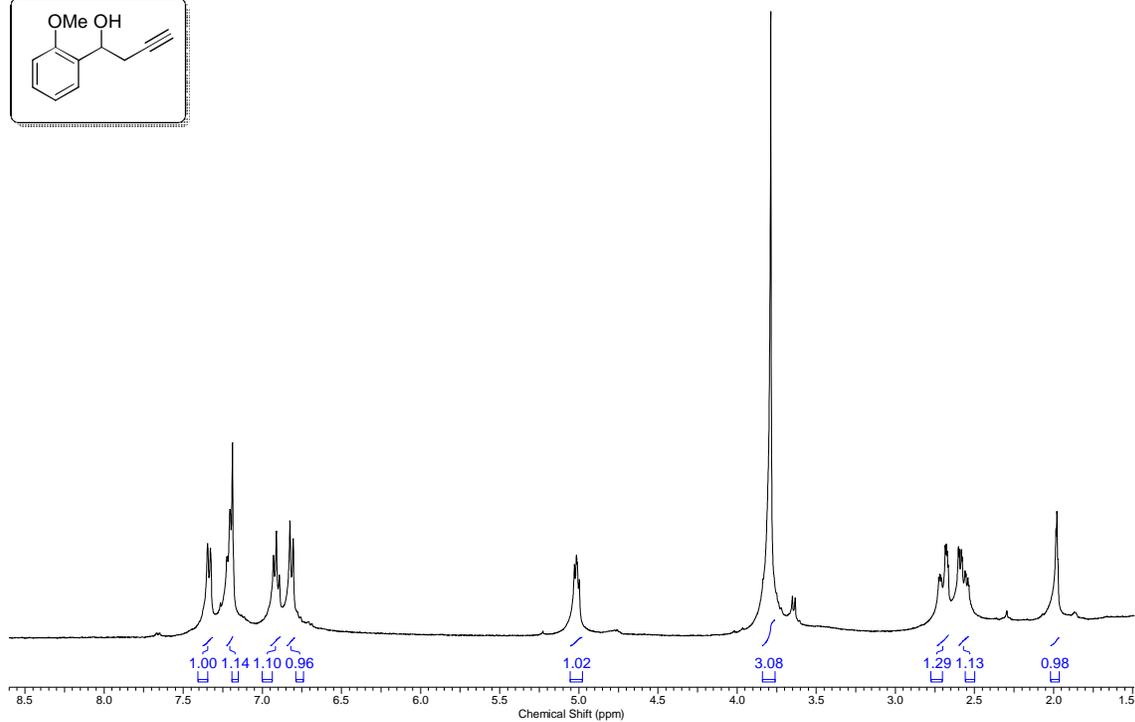
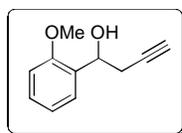
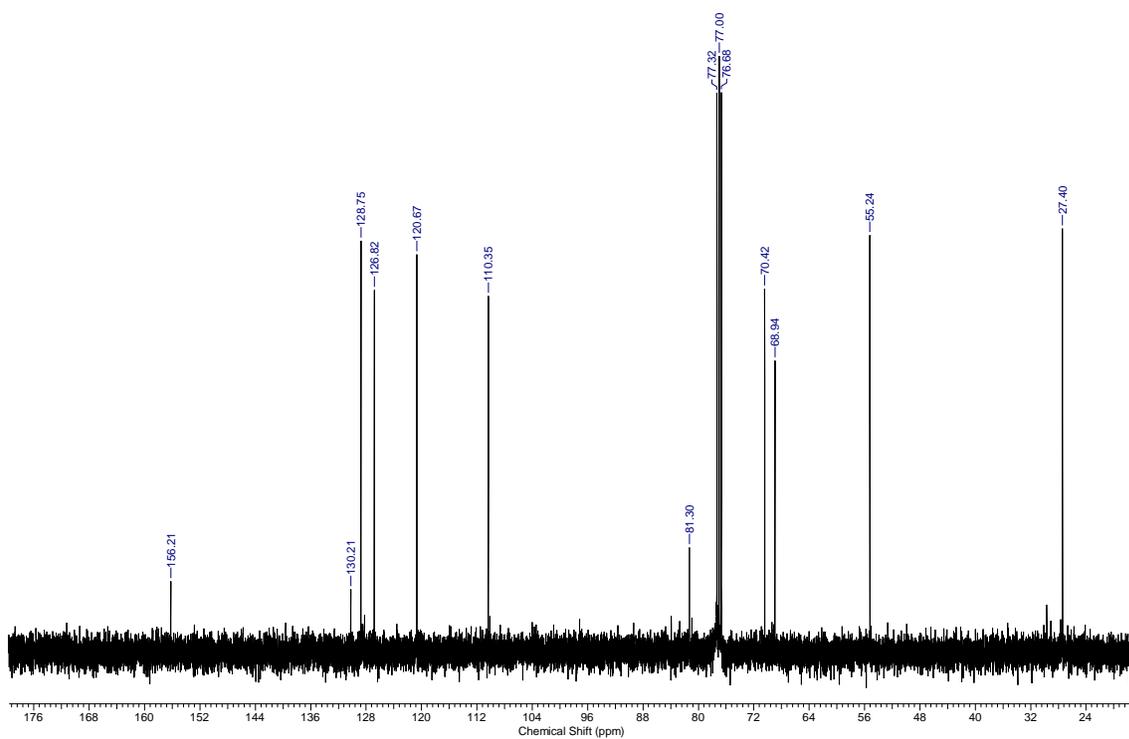
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **5d**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **5d**

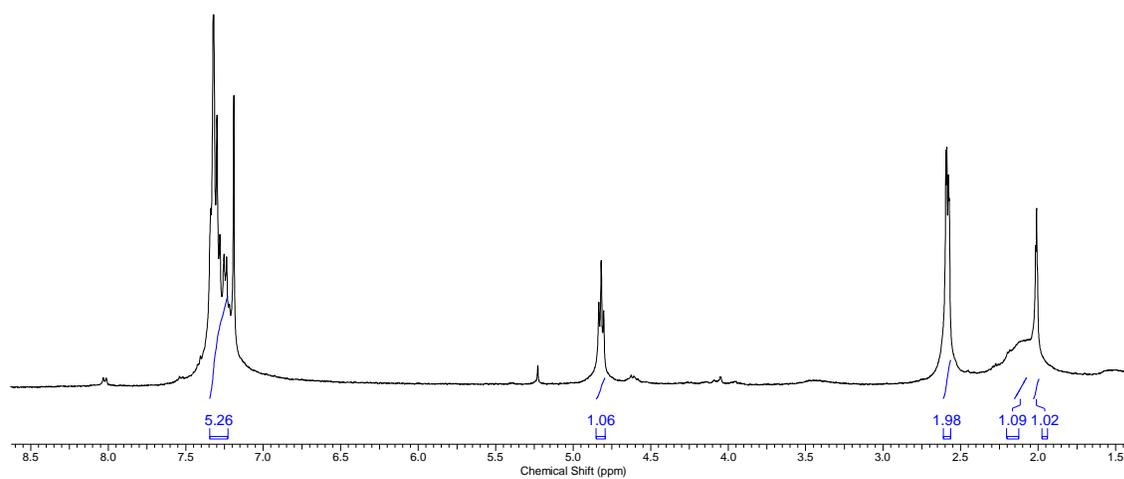
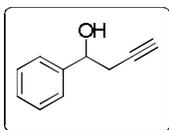
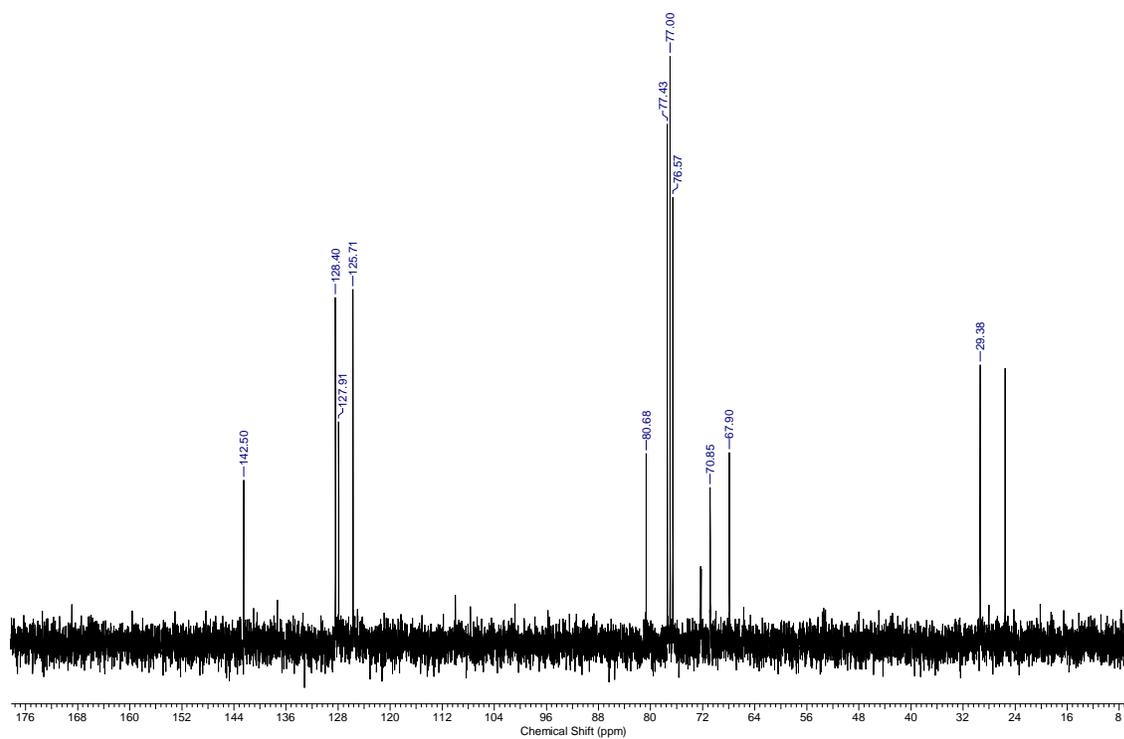
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **5e**Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **5e**

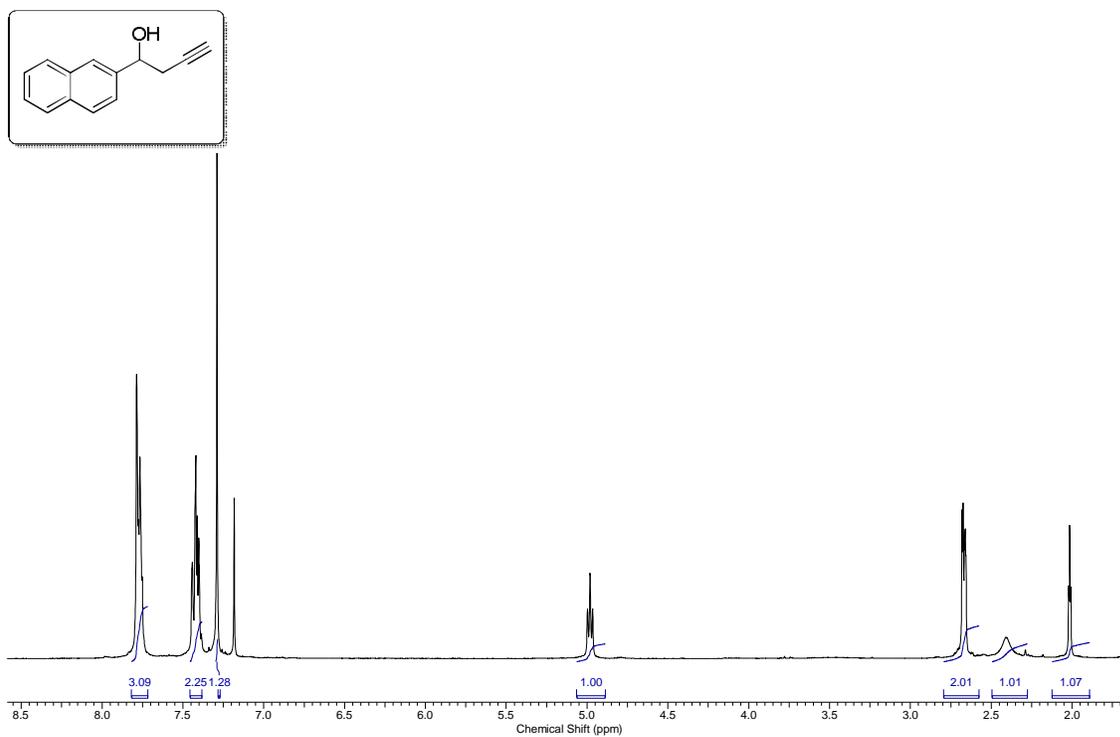
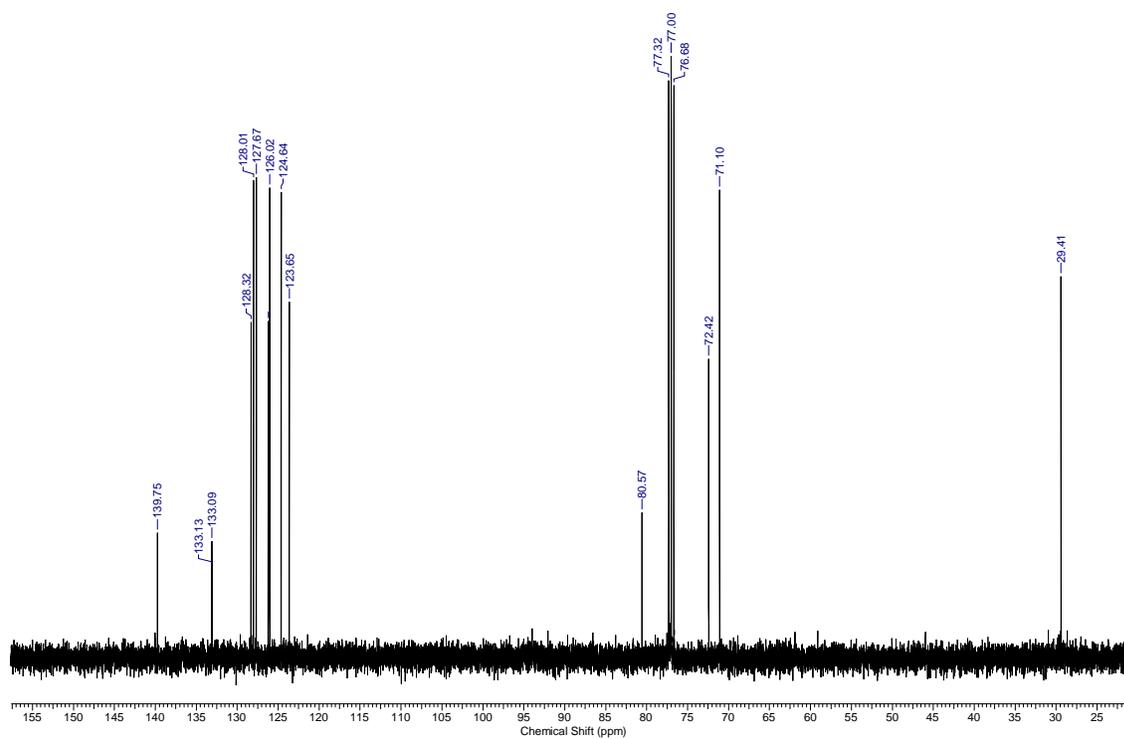
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **5f**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **5f**

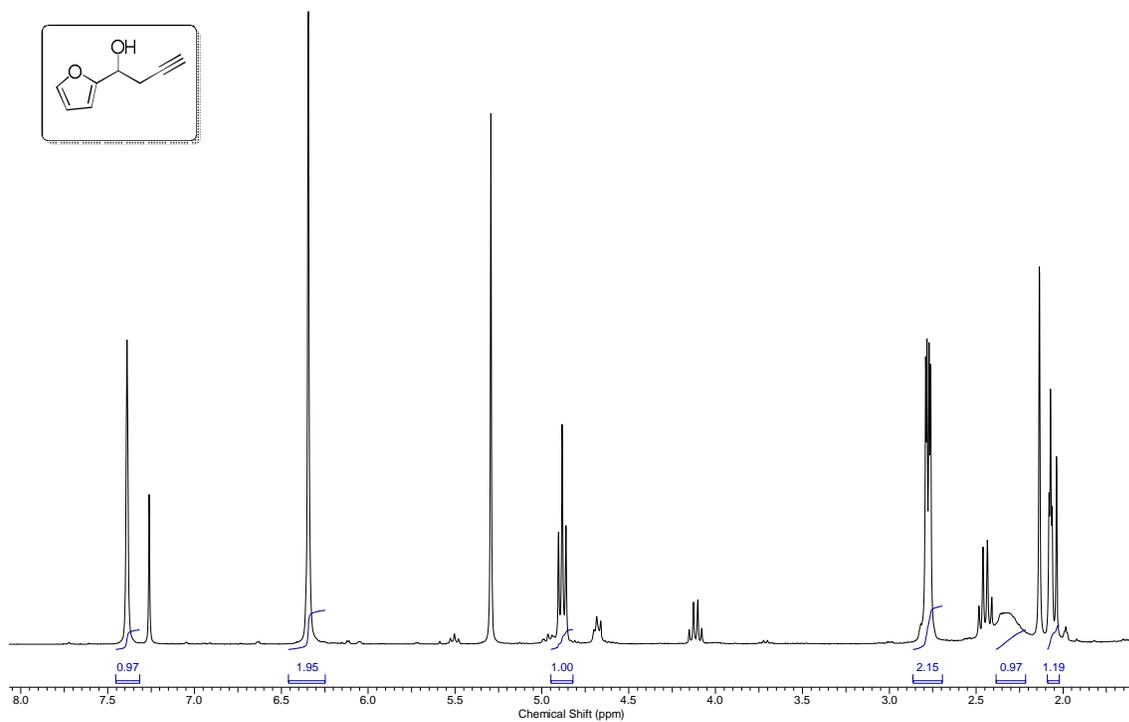
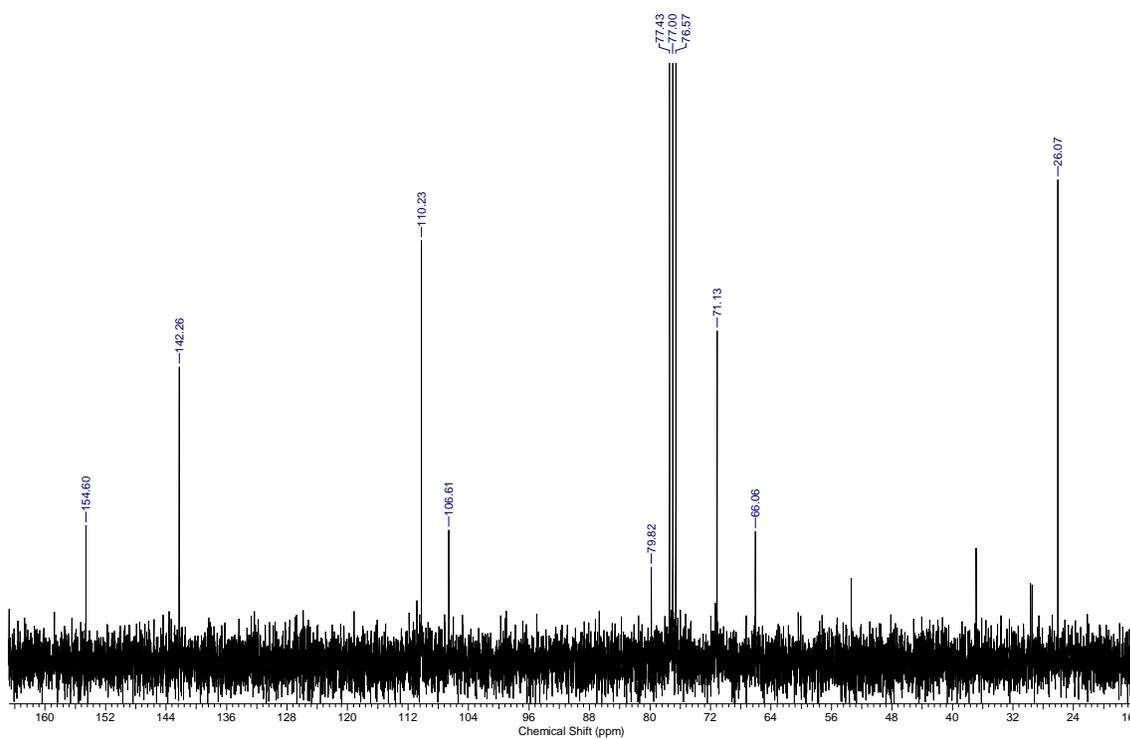
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) de **5g**Espectro de RMN ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) de **5g**

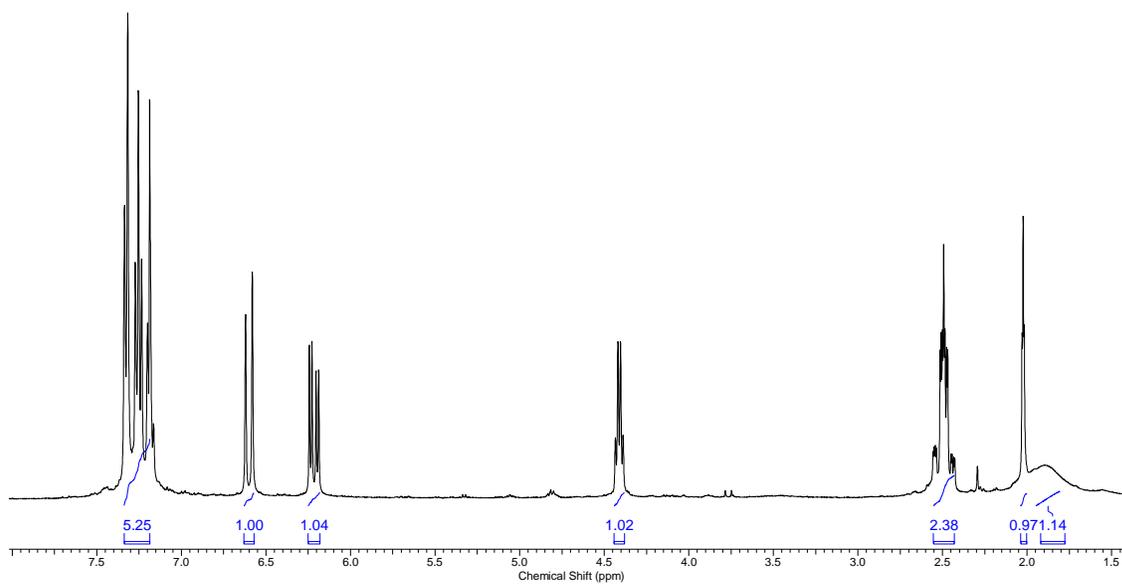
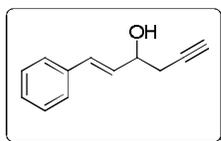
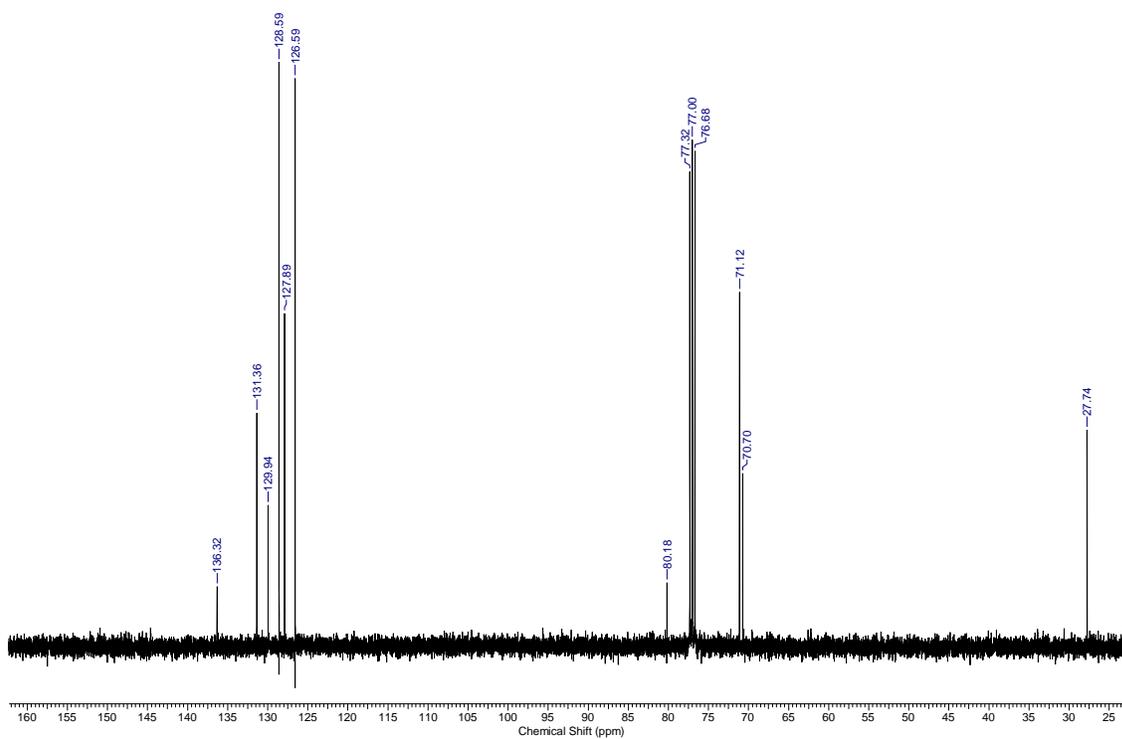
Espectro de RMN ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) de **5h**Espectro de RMN ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) de **5h**

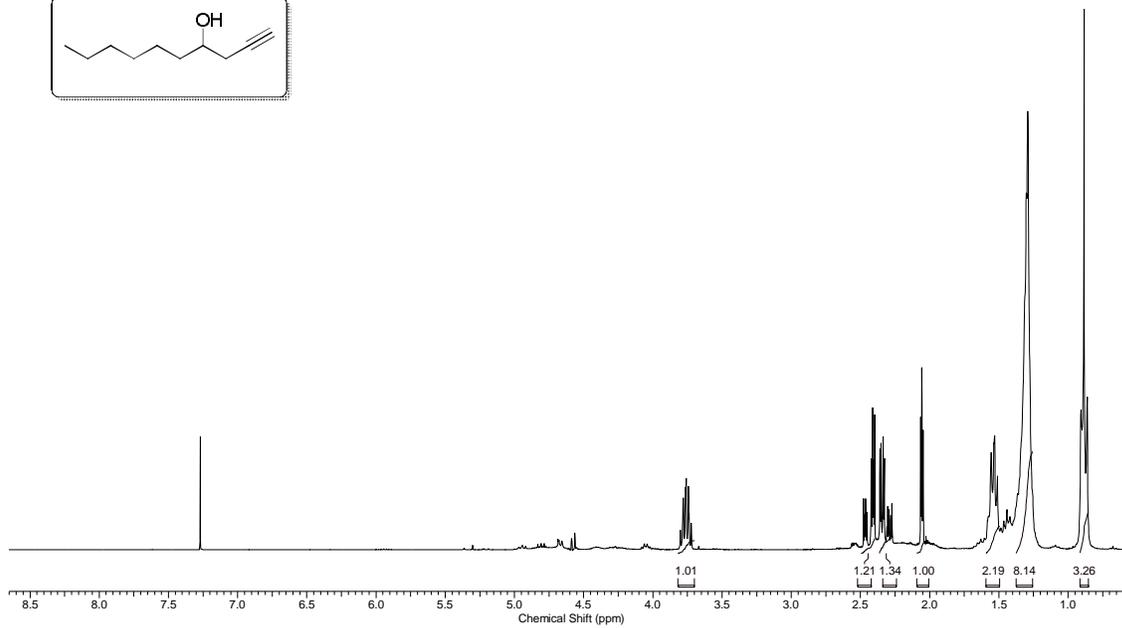
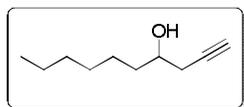
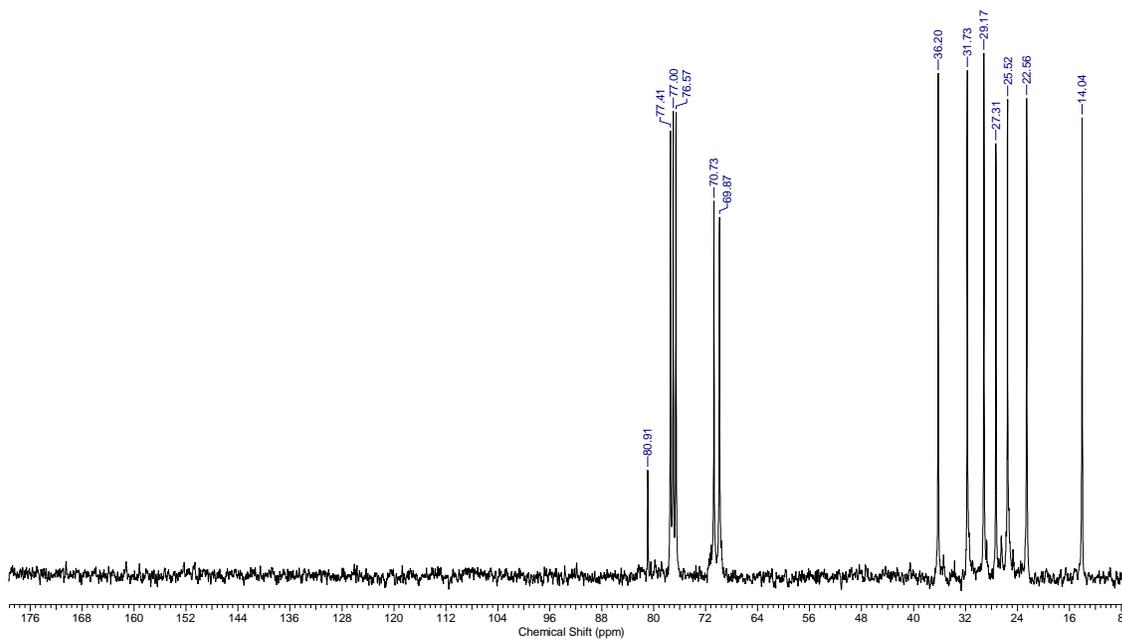
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **5i**Espectro de RMN ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) de **5i**

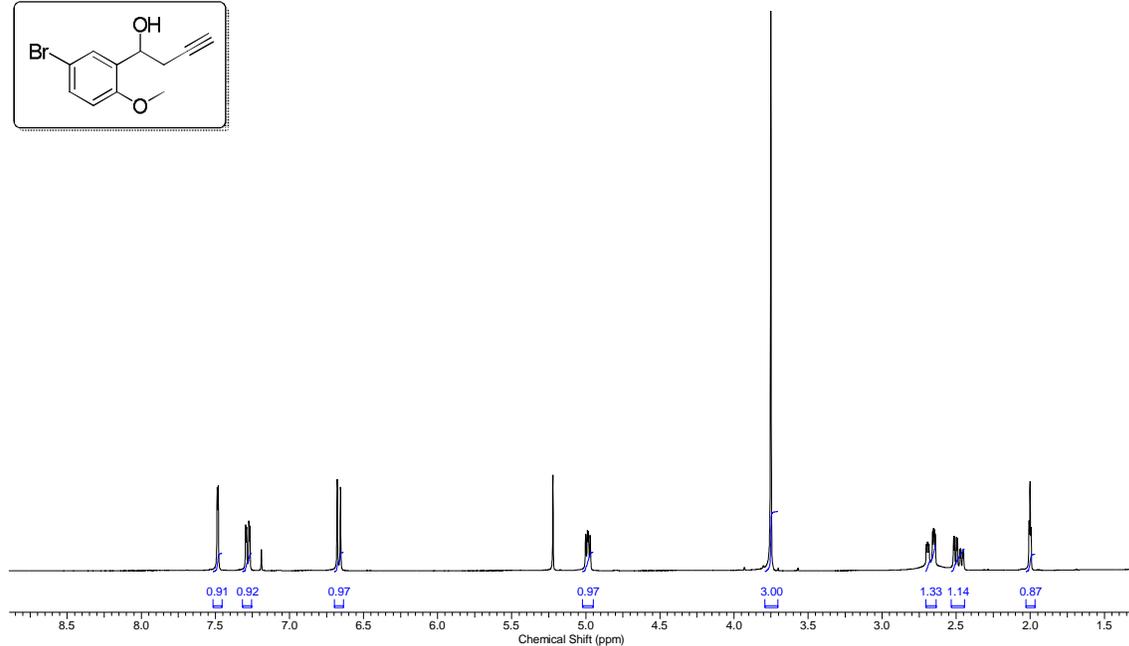
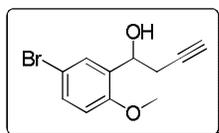
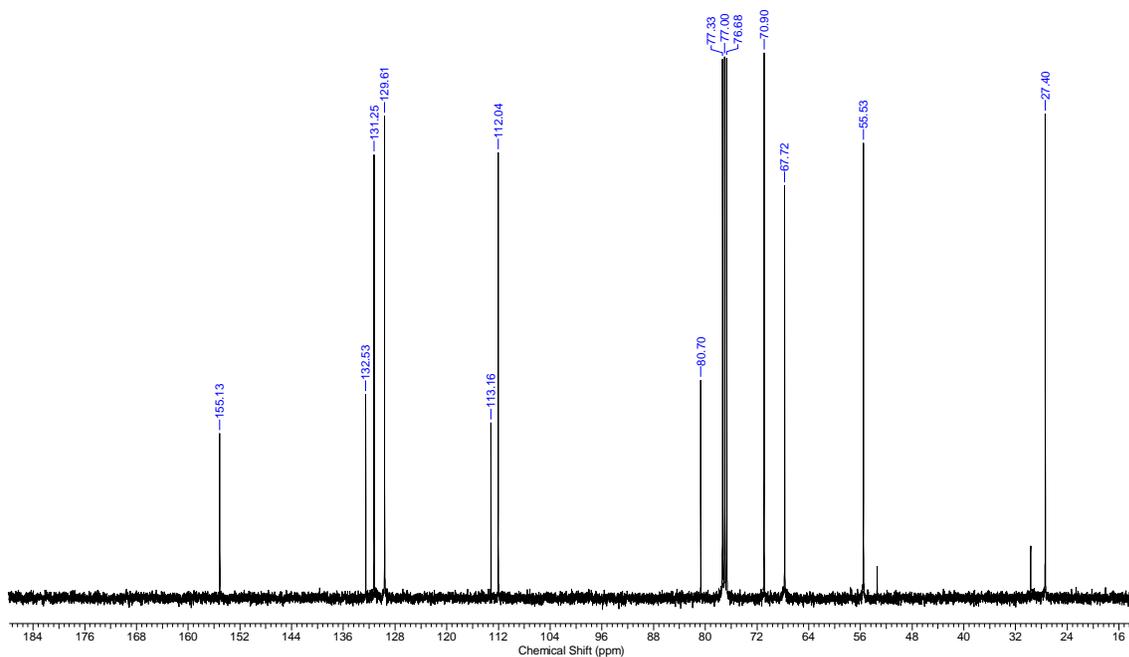
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **5j**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **5j**

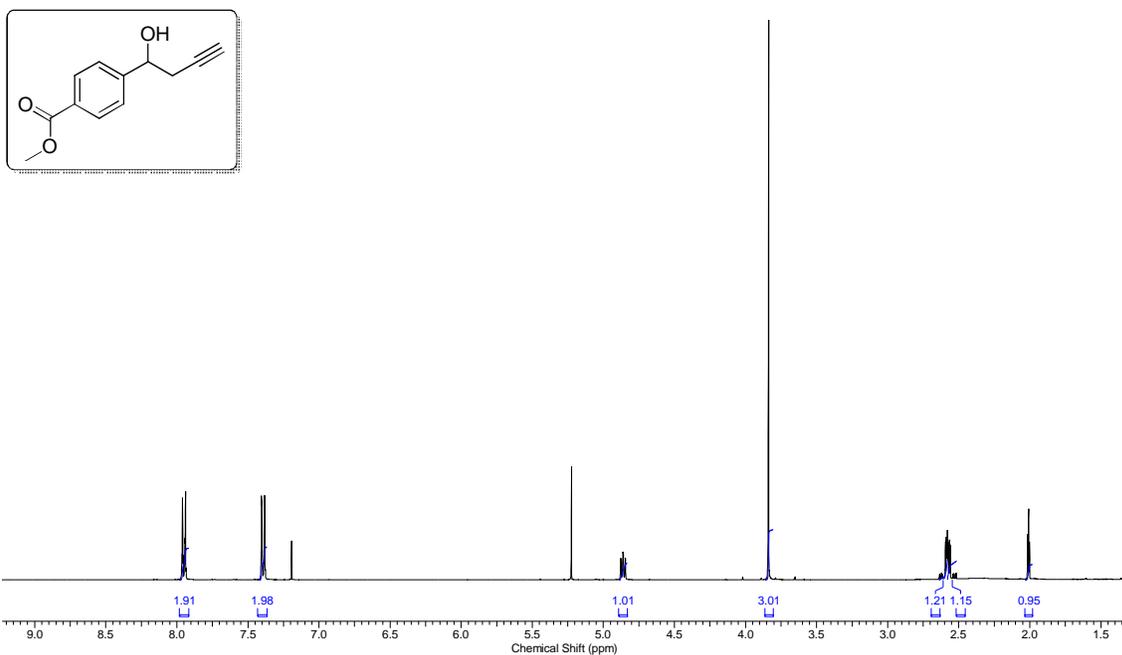
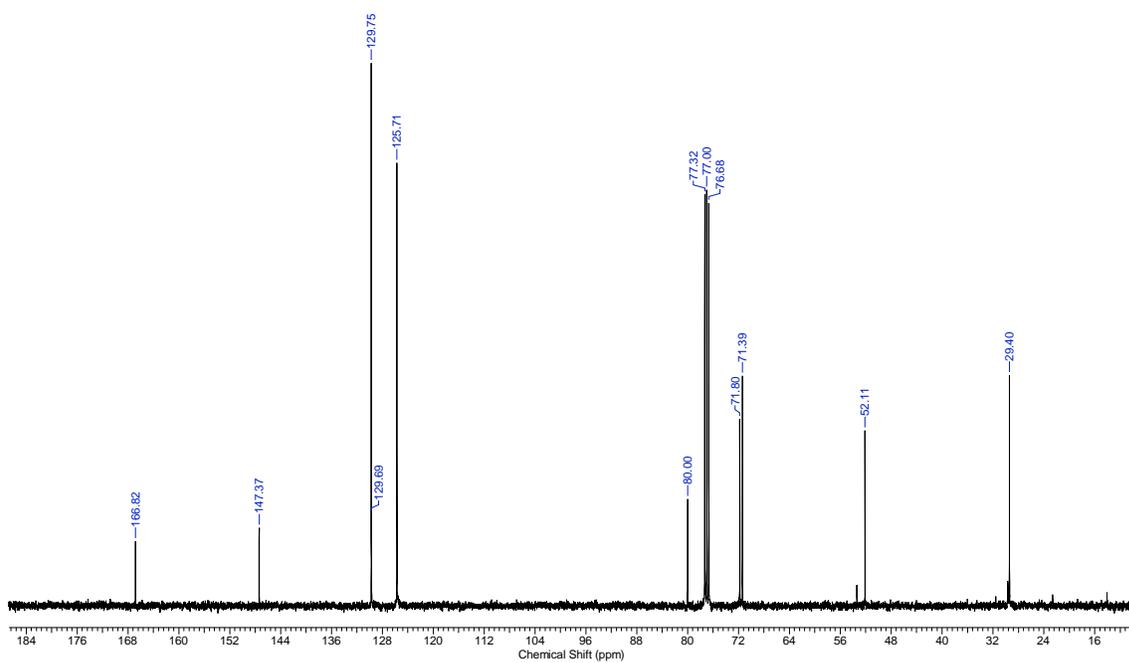
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **5k**Espectro de RMN ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) de **5k**

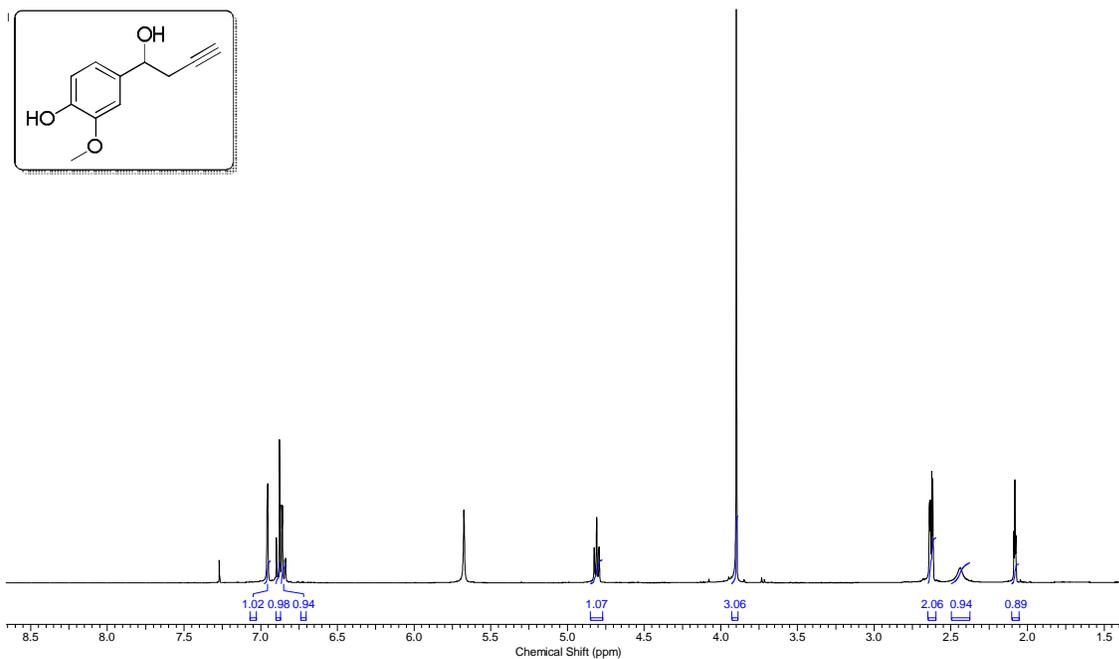
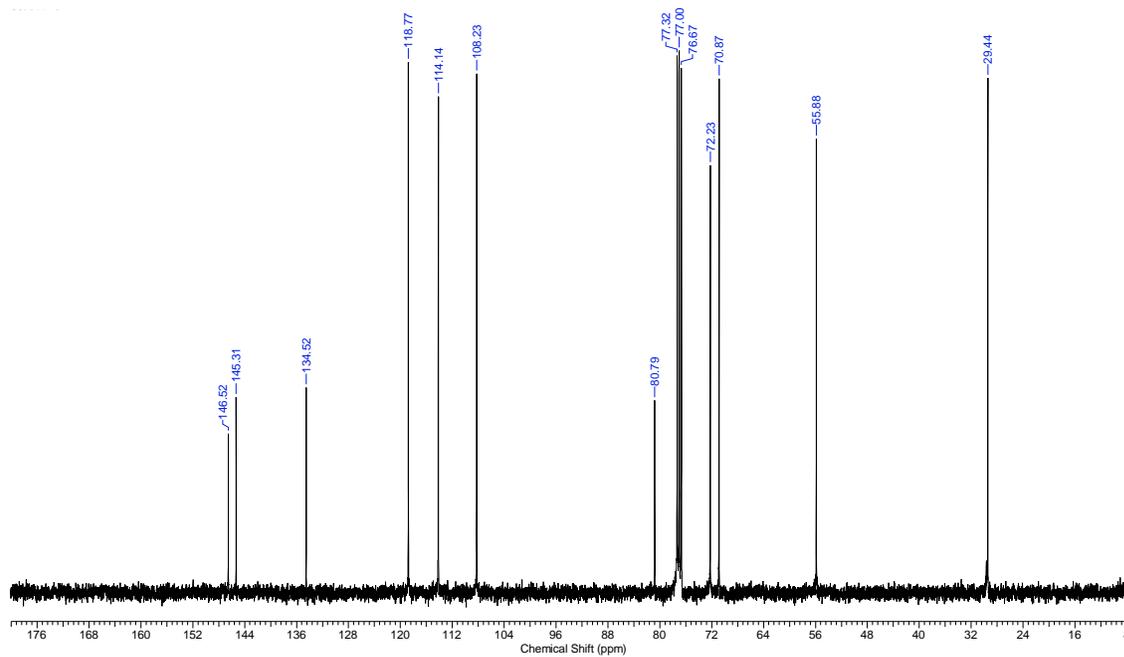
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **5I**Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **5I**

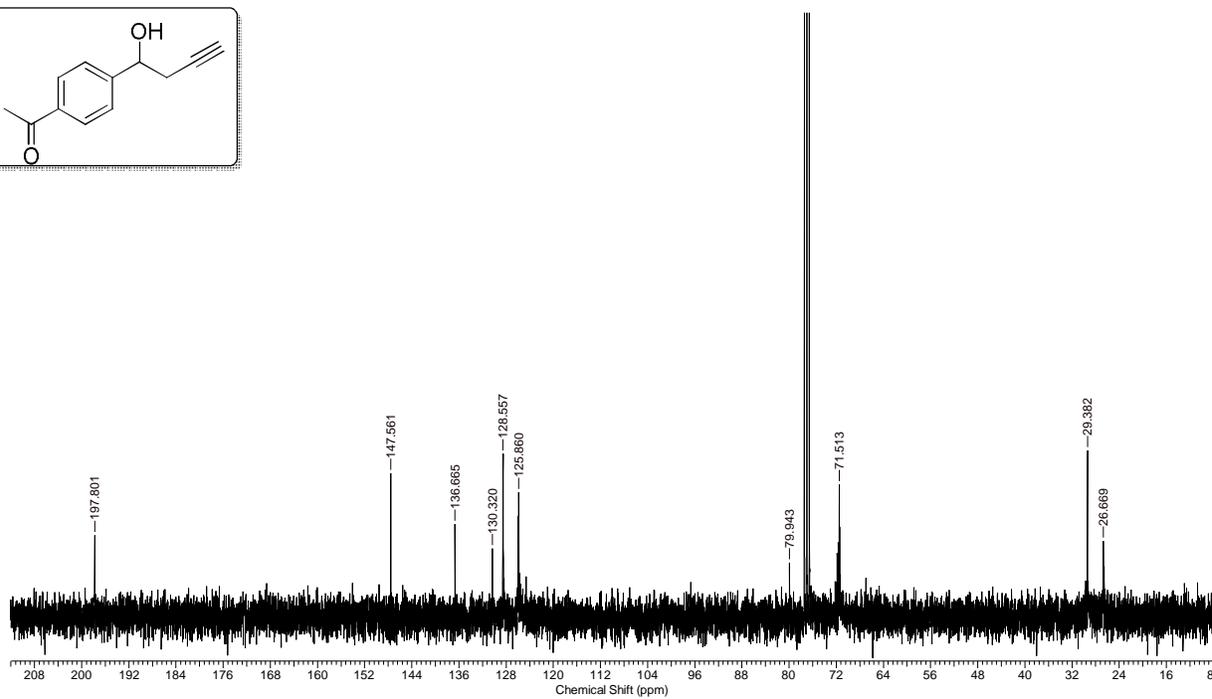
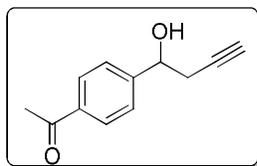
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **5m**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **5m**

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **5n**Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **5n**

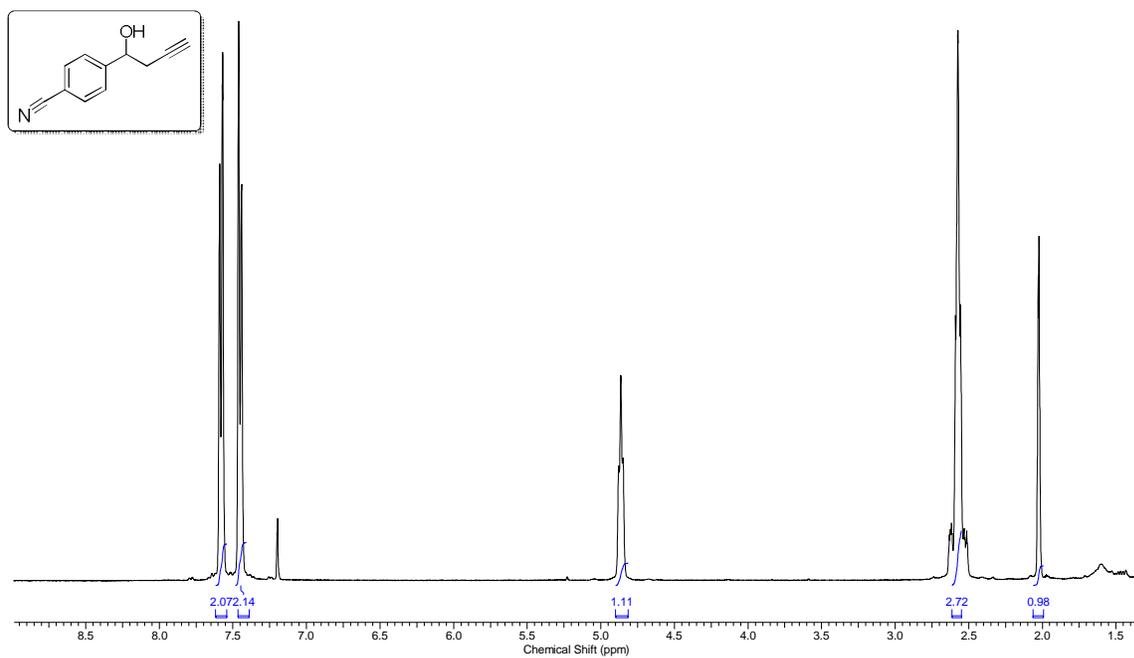
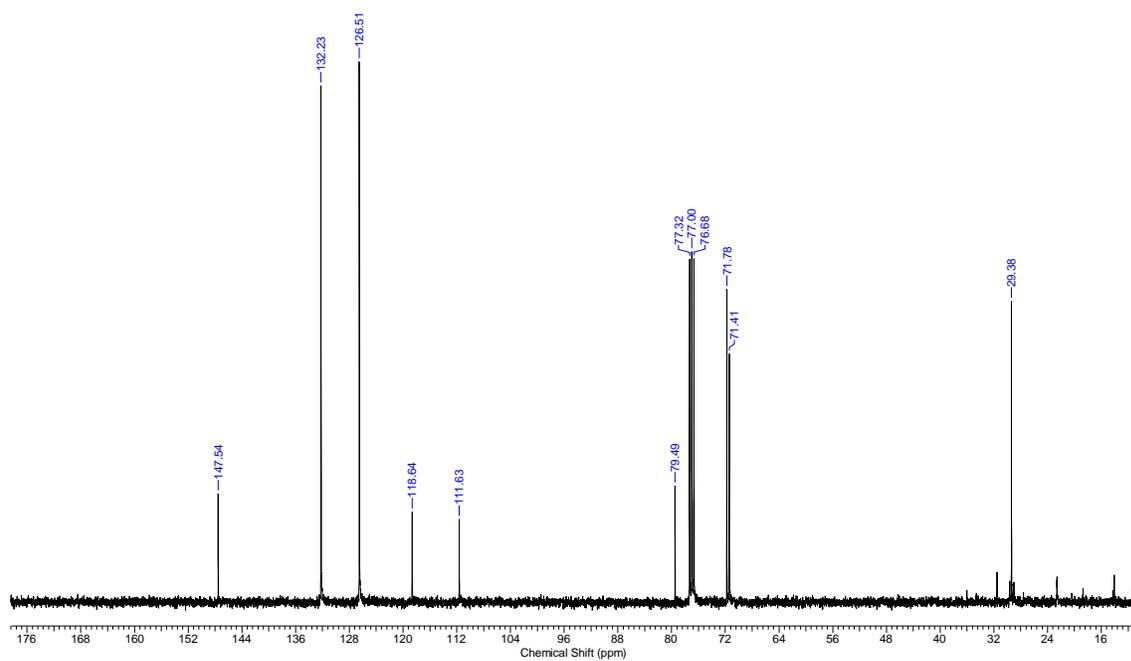
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **5o**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **5o**

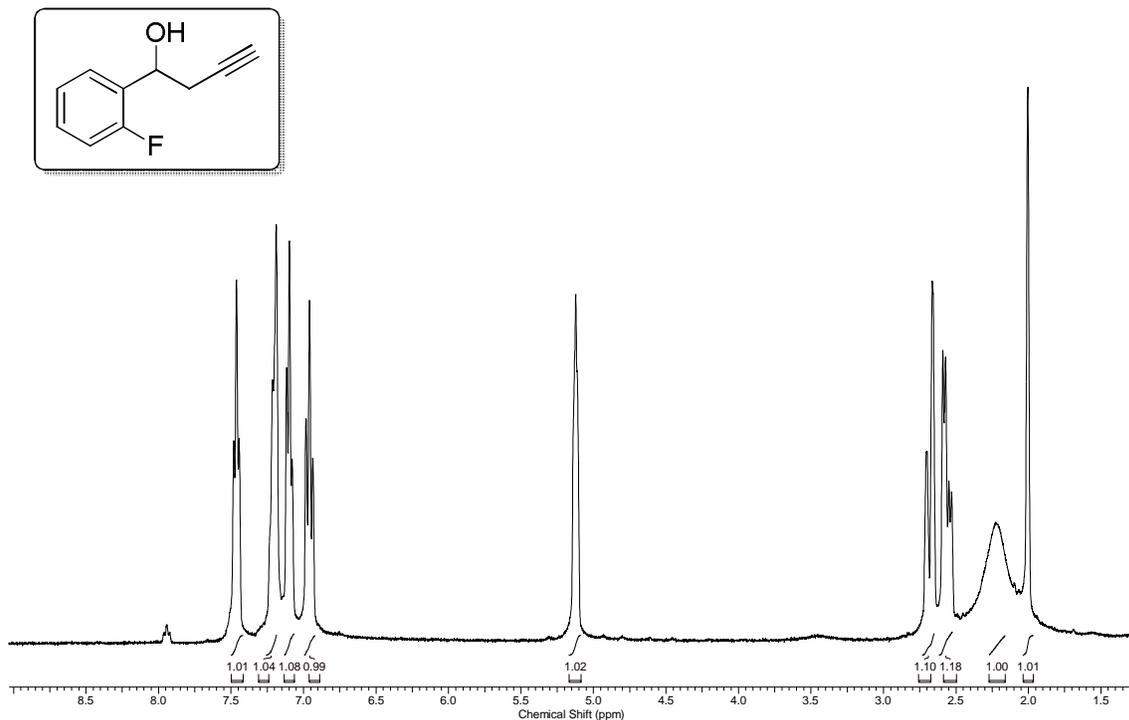
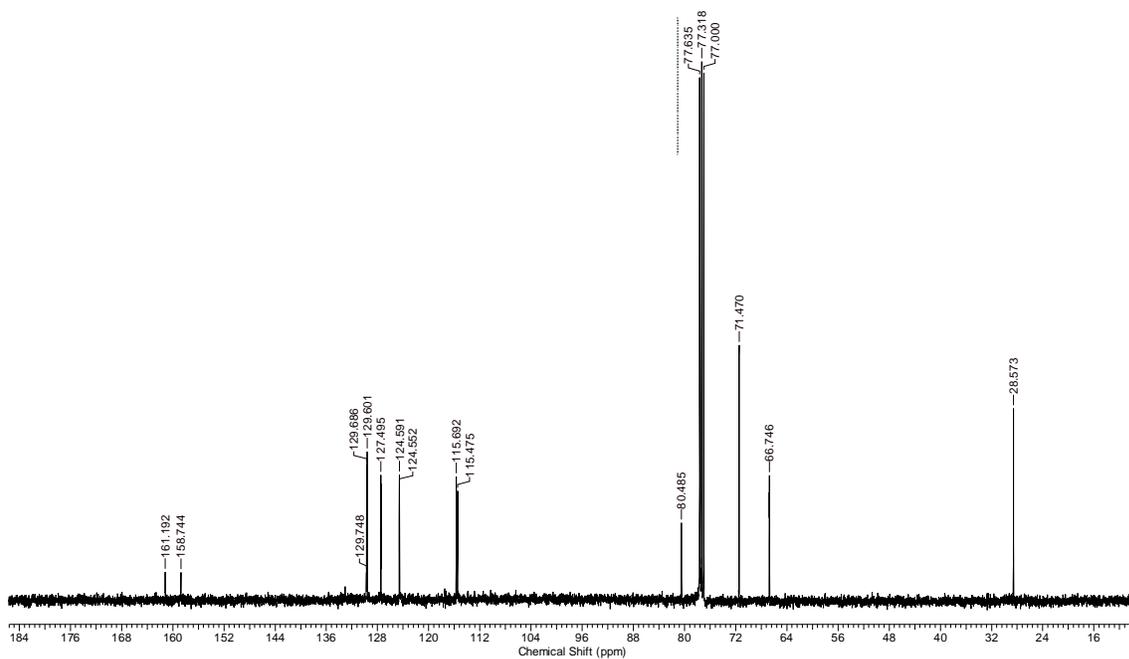
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **5p**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **5p**

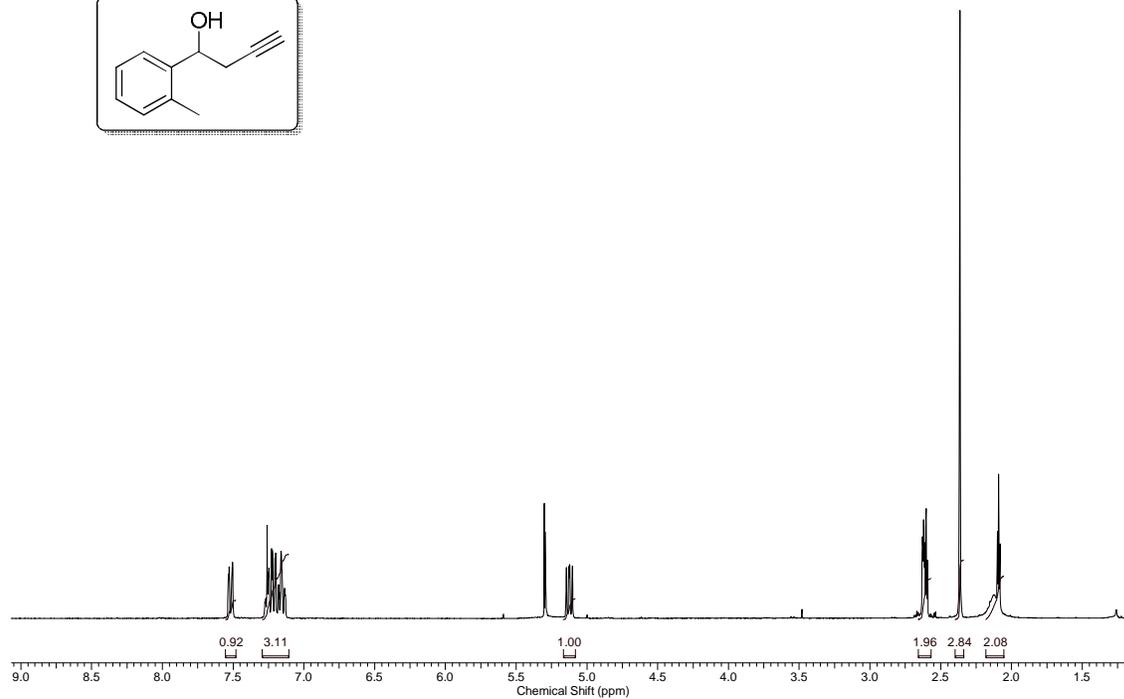
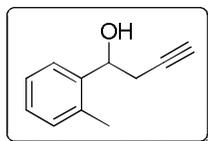
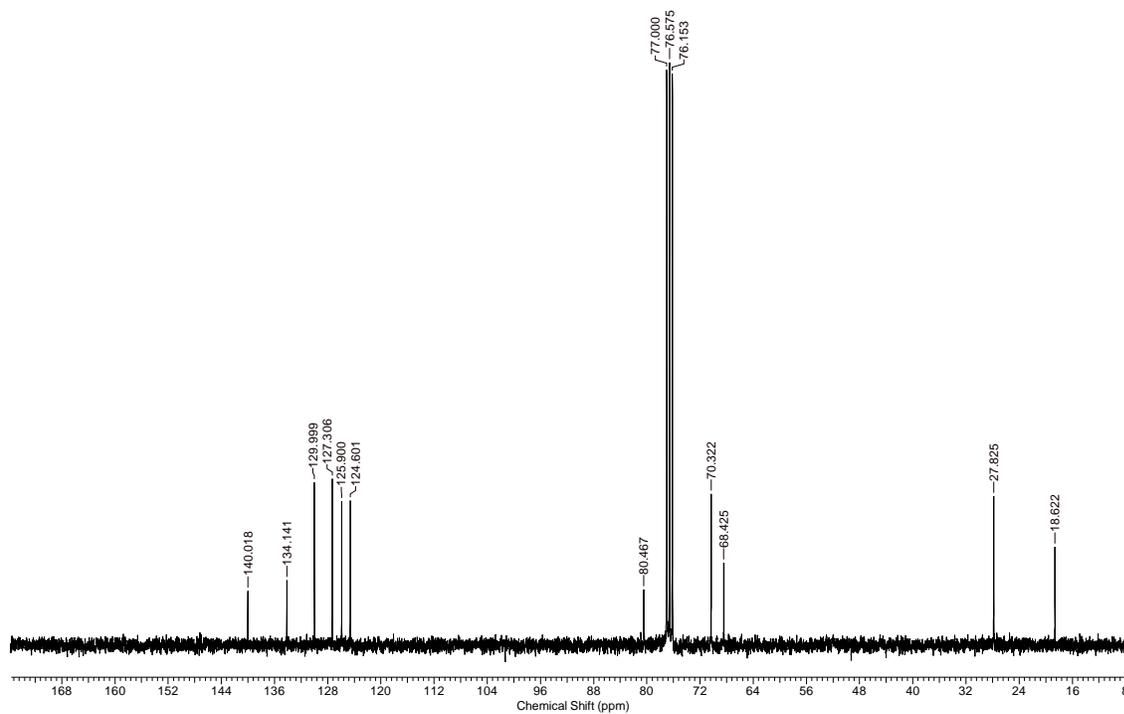
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) de **5q**Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) de **5q**

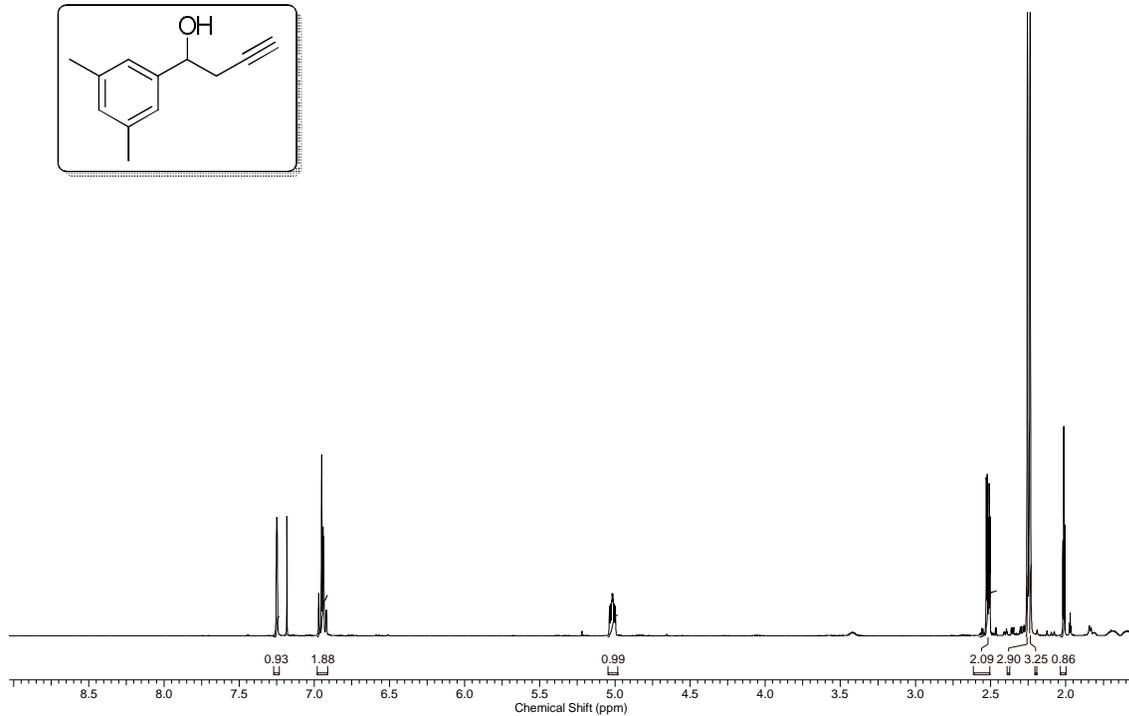
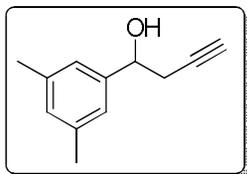
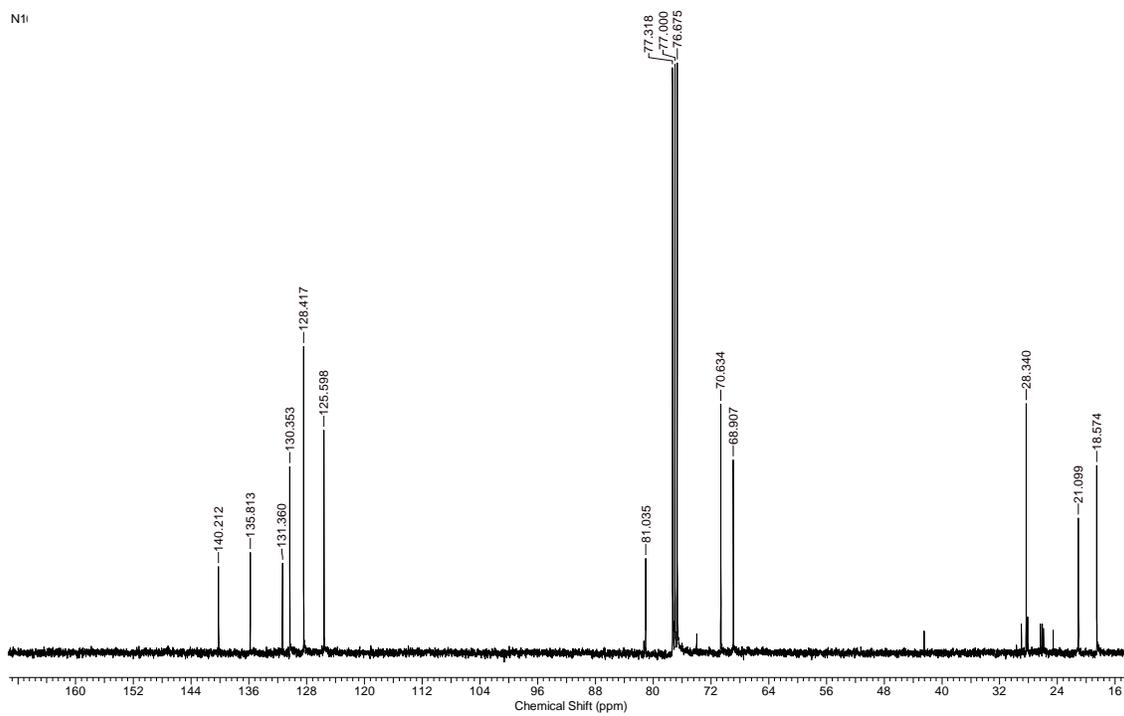


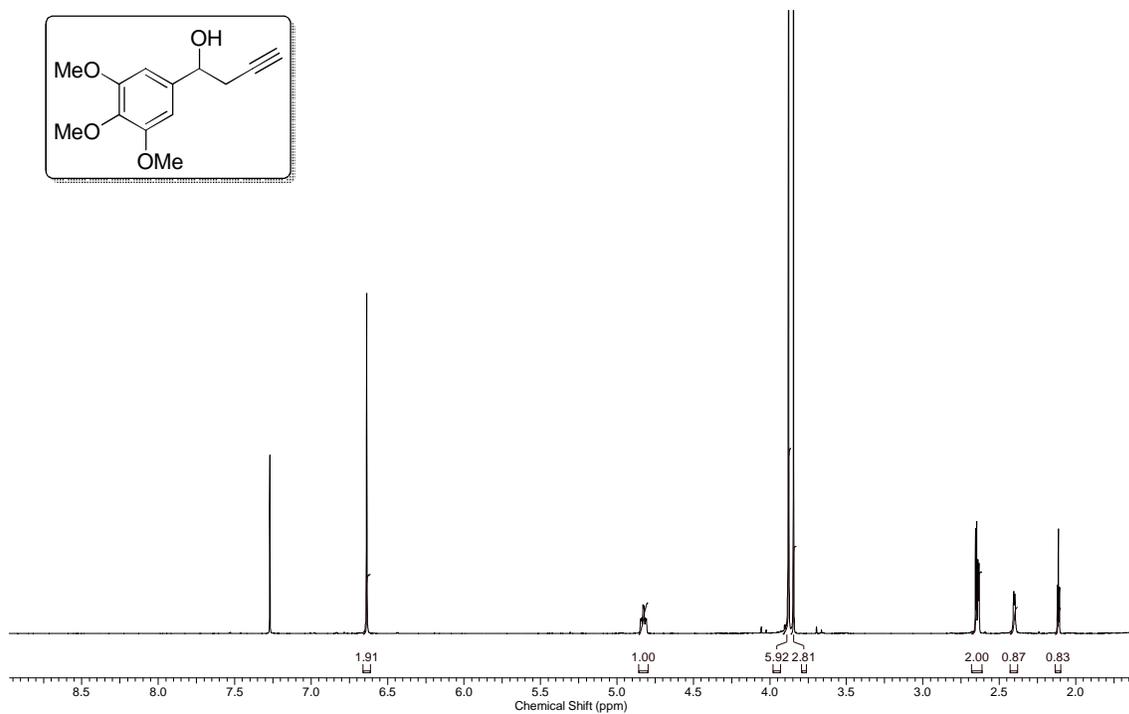
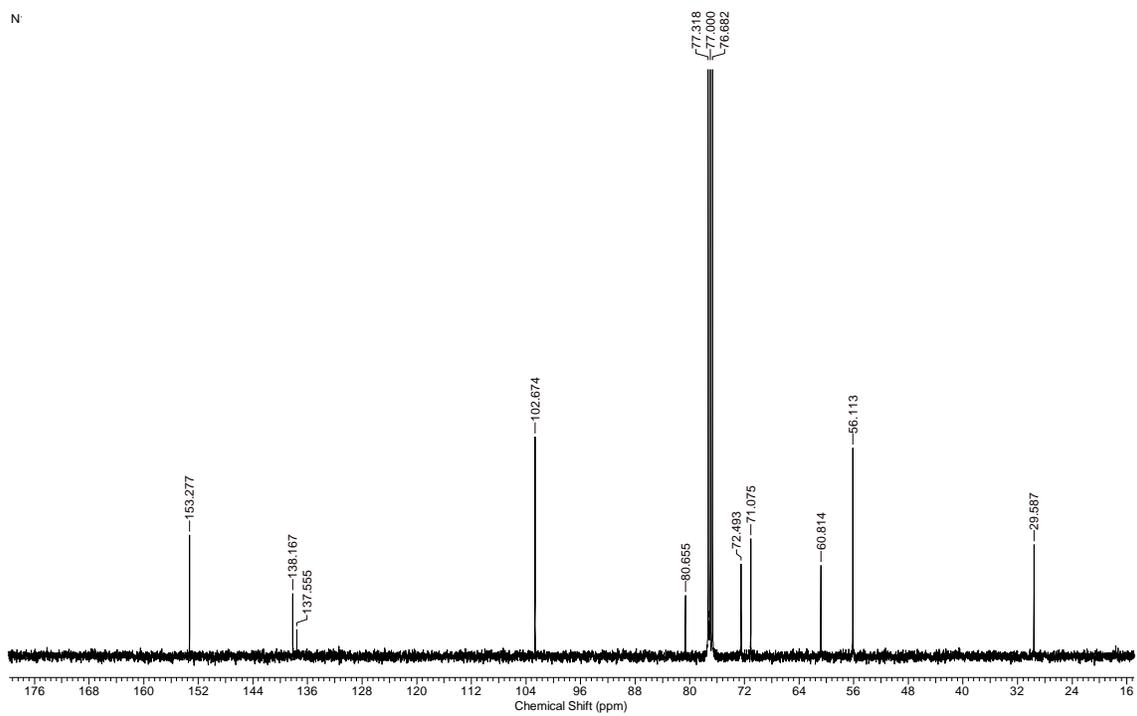
Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de 5r

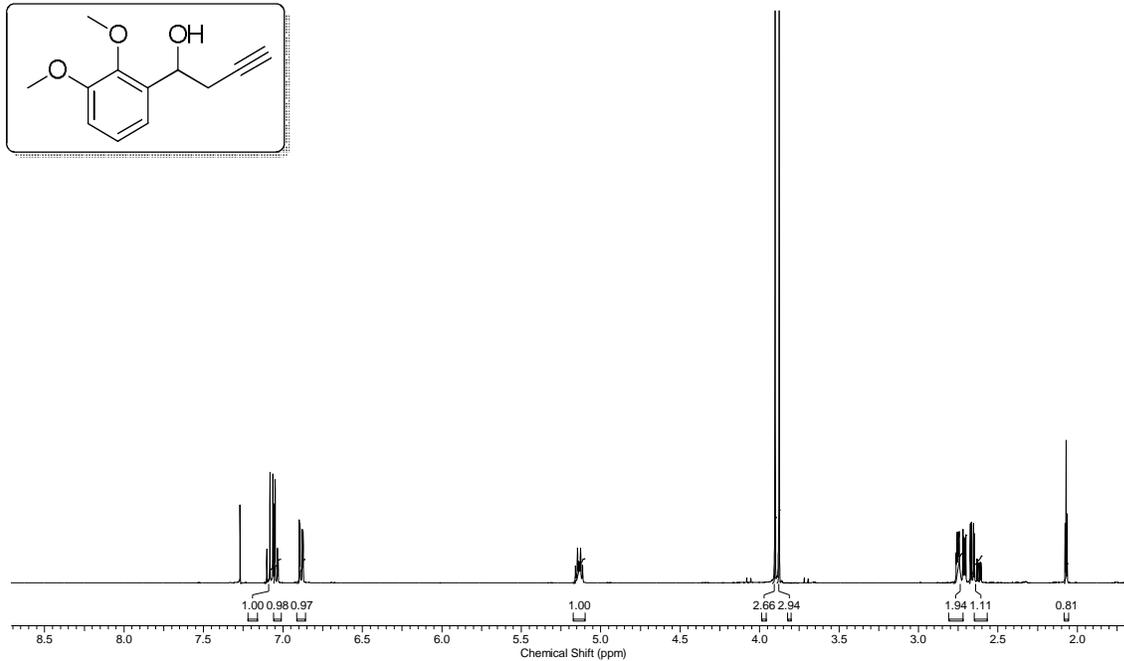
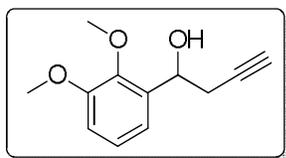
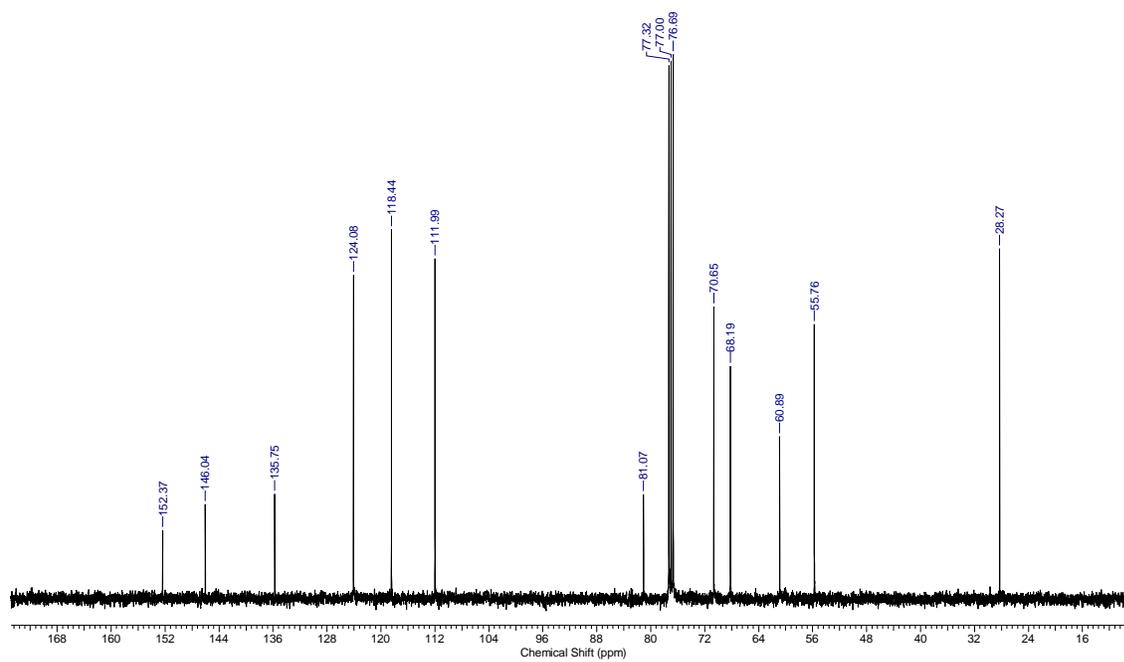
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **5s**Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **5s**

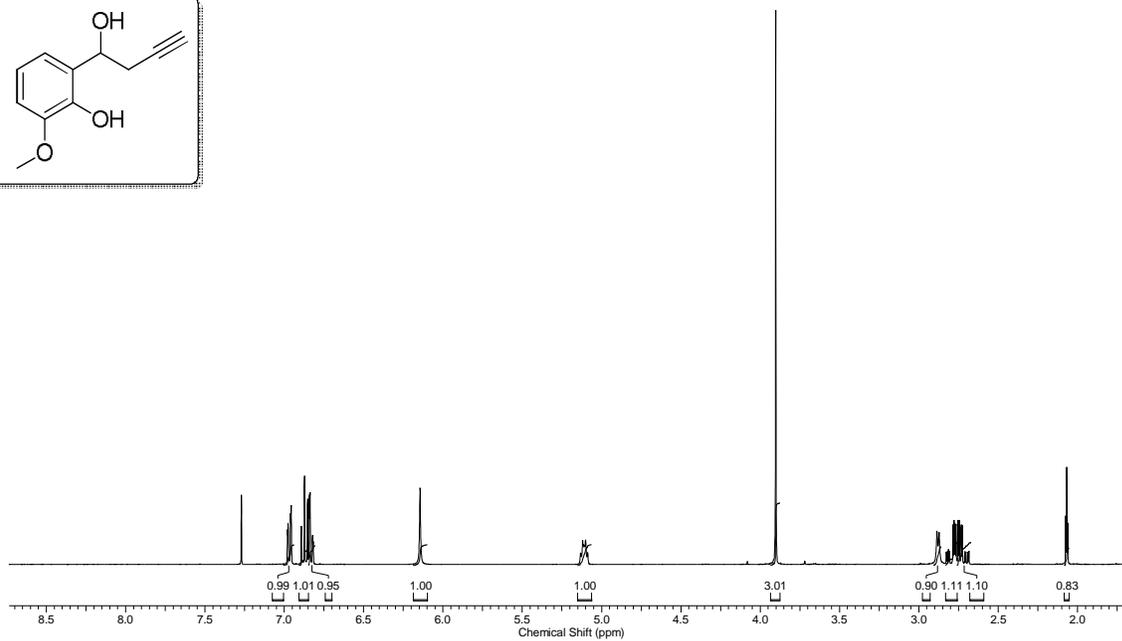
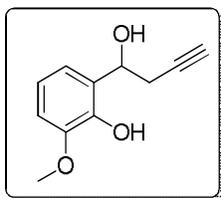
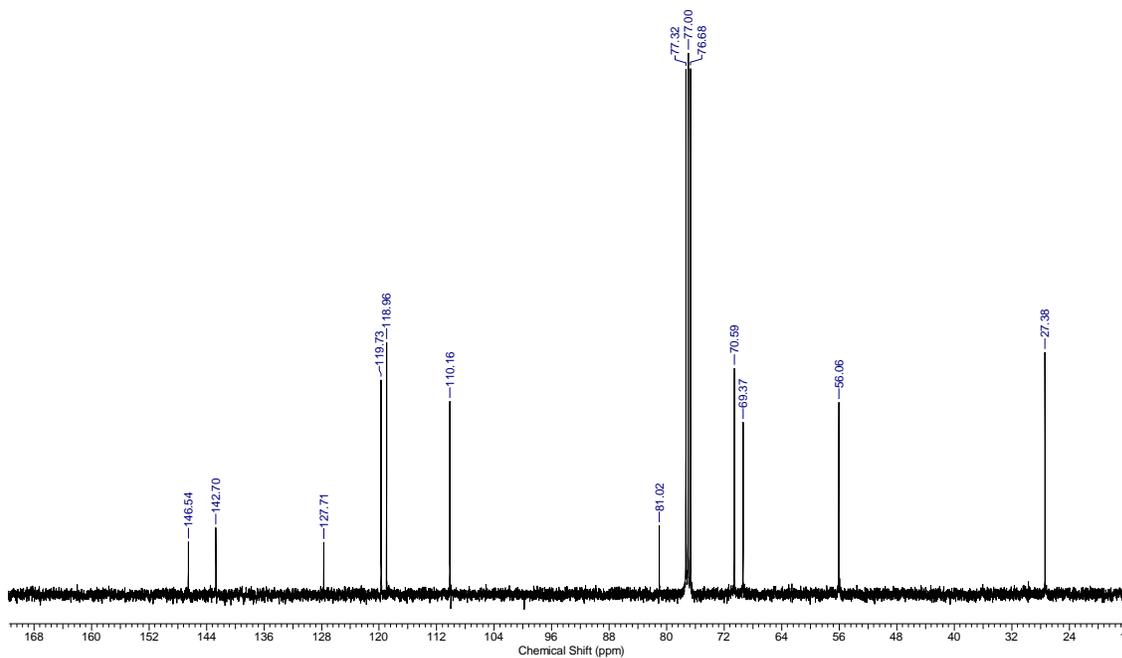
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de 5t.Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de 5t.

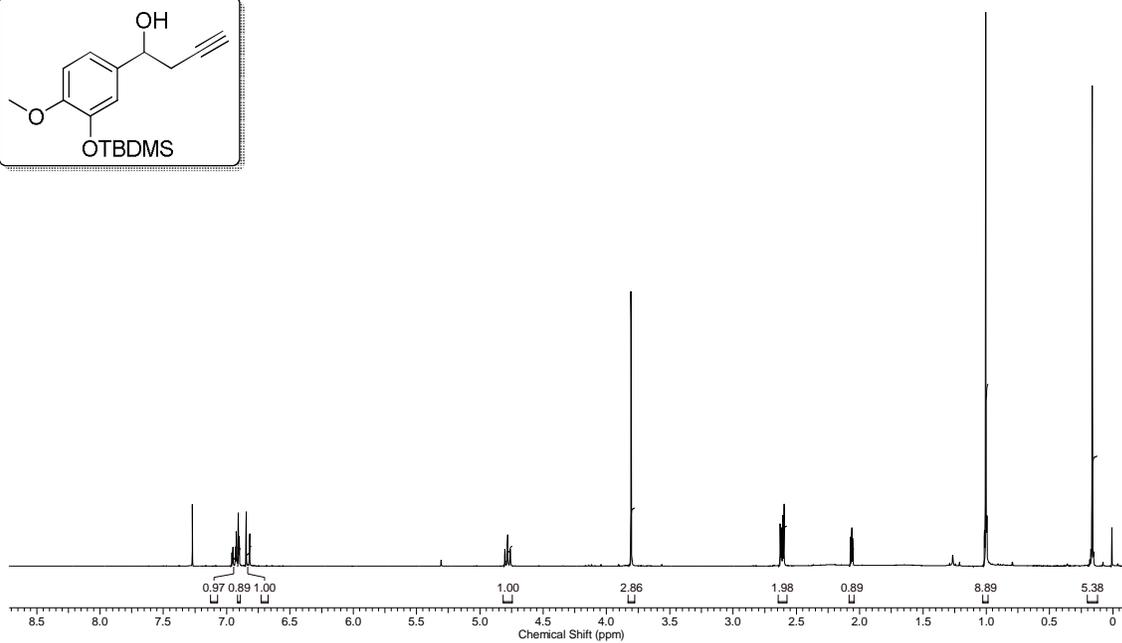
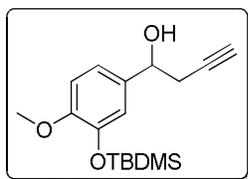
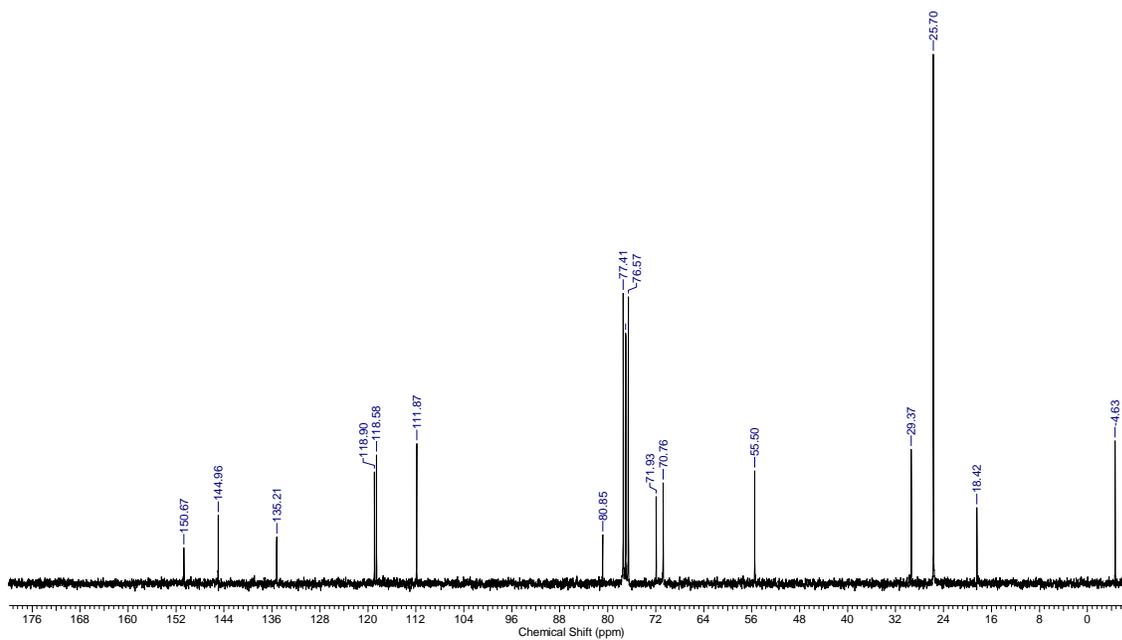
Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) de **5u**.Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) de **5u**.

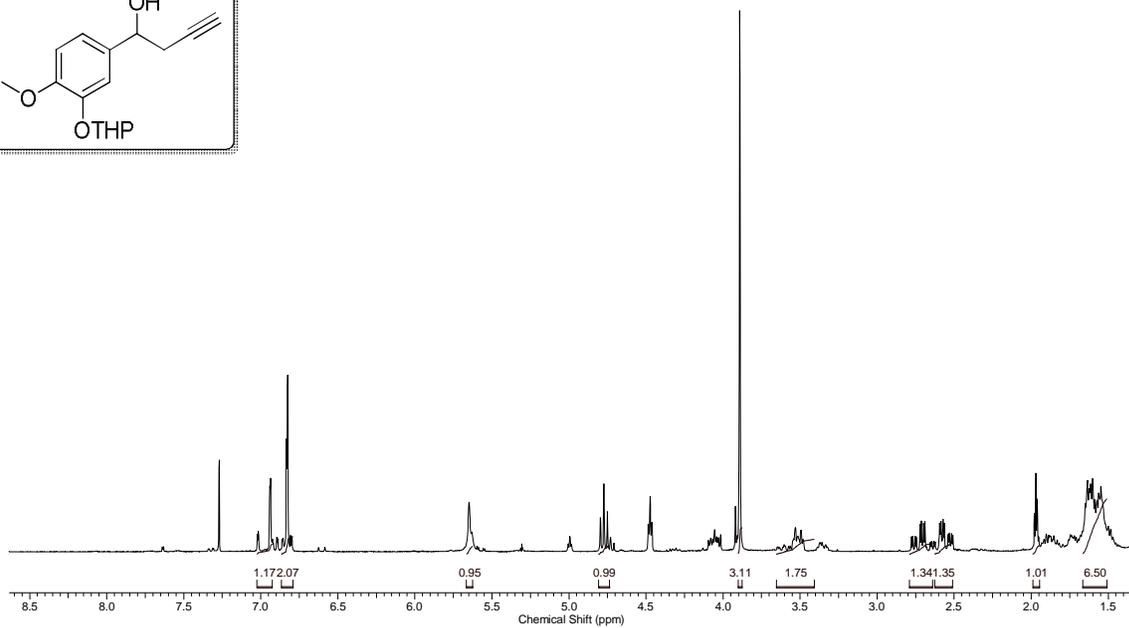
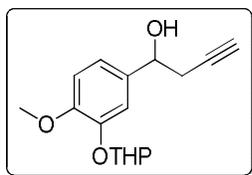
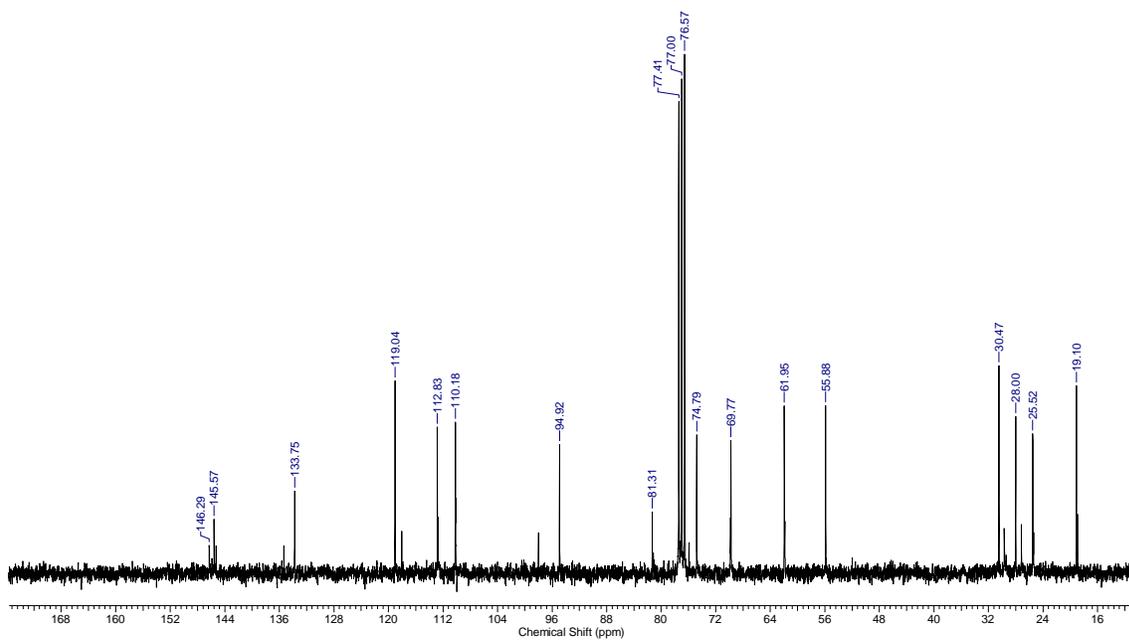
Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) de **5v**.Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) de **5v**.

Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) de **5x**.Espectro de RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) de **5x**.

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **5y**.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **5y**.

Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **5z**.Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) de **5z**.

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **9a**.Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de **9a**.

Espectro de RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **9b**.Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) de **9b**.

ANEXOS
a. Artigos

Propargylation of Aldehydes Using Potassium Allenyltrifluoroborate

Túlio R. Couto^a

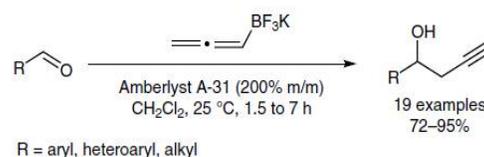
Jucleiton J. R. Freitas^a

Juliano C. R. Freitas^b

Italo H. Cavalcanti^a

Paulo H. Menezes^a

Roberta A. Oliveira^{a,*}



^a Departamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, 50740-540 Recife-PE, Brazil
roberta.ayres@pq.cnpq.br

^b Unidade de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, 58175-000 Cuité-PB, Brazil

Received: 28.05.2014

Accepted after revision: 26.08.2014

Published online: 25.09.2014

DOI: 10.1055/s-0034-1379163; Art ID: ss-2014-m0329-op

Abstract The commercially available resin Amberlyst A-31 was efficiently used to promote the propargylation of aldehydes using potassium allenyltrifluoroborate. The method is simple and fast, and the products were obtained in short reaction times in high yields and purity at room temperature in a regio- and chemoselective manner.

Key words propargylation, potassium organotrifluoroborates, Amberlyst A-31

The propargylation of carbonyl compounds is an important reaction in organic synthesis.¹ Usually, it involves the use of an appropriate propargyl or allenyl organometallic compound or the direct propargylic substitution of propargyl alcohols or their derivatives with nucleophiles.²

The reactions involving the direct addition of an allenyl or propargyl organometallic reagent to a carbonyl compound usually proceed through an S_E2-type mechanism.³ On the other hand, some reactions are based on the in situ formation of the propargyl or allenyl organometallic species, which can interconvert, followed by the subsequent addition to the appropriate carbonyl compound. In this case, the regioselectivity of the reaction is usually governed by the rate of isomerization, stability, and the nucleophilicity of propargyl or allenyl species involved in the reaction.³

The development of propargyl nucleophiles that are able to form new C–C bonds under mild conditions in a very regioselective manner is a subject of great interest and a variety of propargyl or allenyl organometallics derived from zinc,⁴ titanium,⁵ aluminum,⁶ lithium,⁷ and magnesium,⁸ were developed for this purpose. In addition, different silicon,⁹ tin,¹⁰ and boron derivatives¹¹ were successfully employed in this reaction.

The use of less reactive compounds such as allenylsilanes and allenylstannanes requires Lewis acid as additives. Although the utility of allenylstannanes is further indicated by the commercial availability of some of them, the toxicity of these compounds makes them inappropriate for use in pharmaceutical synthesis.¹² Moreover, the removal of tributyltin residues from reaction mixtures is also a major issue.

The use of organoboranes is limited to their compatibility to functional groups and sensitivity to air and moisture. Conversely, boronic acids are known for their difficulty to purify and the uncertainty in the stoichiometry.¹³ This problem can be circumvented by converting these into their corresponding boronate esters,¹⁴ which is a more stable alternative, but lacks atom economy. In addition, this class of compounds has low hydrolytic stability, which is dependent on the kind of alcohol used for its preparation.¹⁵

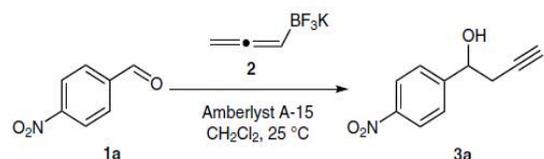
The use of potassium organotrifluoroborates seems to be the best option due to their stability, which also allows the complete characterization of these salts by heteronuclei NMR analysis,¹⁶ and exact mass measurements.¹⁷ Additionally, a marked increase in atom economy,¹⁸ stability, and the apparent low toxicity¹⁹ of organotrifluoroborate salts make them more appealing.

Recently, we have described the use of the commercially available resin Amberlyst-15 as an efficient promoter for the allylation of aldehydes using potassium allyltrifluoroborate.²⁰ Herein, we describe the synthesis of homopropargylic alcohols from the reaction of potassium allenyltrifluoroborate and aldehydes containing different functional groups. To our knowledge, this is the first method for propargylation of aldehydes based on the use of potassium organotrifluoroborates.

In the course of developing an optimal set of reaction conditions, the amount of resin and the type of solvent were first examined to promote the reaction. Thus, 4-nitrobenzaldehyde (**1a**; 1 mmol) and potassium allenyltrifluo-

borate (**2**; 1.7 mmol) were treated at room temperature using Amberlyst A-15 and the progress of the reaction was monitored by TLC. The results are presented in Table 1.

Table 1 Effect of Amberlyst A-15 on the Allylation of 4-Nitrobenzaldehyde by Potassium Allenyltrifluoroborate^a



Entry	Amberlyst A-15 (% m/m)	Solvent	Time (h)	3a (%) ^b
1	100	EtOH	16.5	33
2	100	H ₂ O	16.5	6
3	100	CH ₂ Cl ₂	16.5	21
4	200	EtOH	5.0	20
5	200	H ₂ O	5.0	5
6	200	CH ₂ Cl ₂	3.0	90

^a Reaction conditions: reactions were performed with **1a** (1 mmol) and **2** (1.7 mmol) in solvent (5 mL) at 25 °C for the time indicated.

^b The conversion was determined by GC with respect to **1a**.

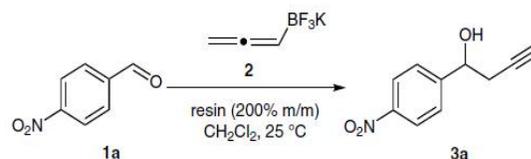
When a 100% m/m amount of Amberlyst A-15 was used, the corresponding low conversions were observed. When water was used as the reaction solvent, the corresponding product **3a** was obtained in low yield after 16.5 hours (Table 1, entry 2). This result can probably be explained by the low solubility of aldehyde **1a** in water. A similar behavior was observed when dichloromethane was used as the reaction solvent (Table 1, entry 3) where the formation of **3a** was observed to only 21%, probably due to the low solubility of potassium allenyltrifluoroborate **2** in dichloromethane. When ethanol was used as the reaction solvent, lower conversion to **3a** was observed together with the acid-catalyzed ketalization product of the aldehyde (Table 1, entry 1).

A dramatic effect was observed when the amount of the promoter was increased to 200% m/m. In this case, a higher conversion of the aldehyde **1a** into the product **3a** was observed when dichloromethane was used as the reaction solvent (Table 1, entry 6).

Next, we examined a variety of commercially available resins to promote the propargylation of 4-nitrobenzaldehyde (**1a**; 1.0 equiv) by potassium allenyltrifluoroborate (**2**; 1.7 equiv) using dichloromethane as the reaction solvent at room temperature (Table 2).

In the absence of a promoter, the corresponding product **3a** was obtained in low yield after 24 hours (Table 2, entry 1). When acidic resins were used, higher conversions of **1a** into the corresponding product **3a** were observed (Table 2, entries 2, 3, 6–10). The best result was obtained when Amberlyst A-31 was used as the promoter (Table 2, entry 6). In-

Table 2 Comparative Efficiency of Various Resins in the Addition of Potassium Allenyltrifluoroborate to 4-Nitrobenzaldehyde^a



Entry	Resin (200% m/m)	Time (h)	3a (%) ^b
1	none	24.0	19
2	Amberlyst A-15	3.0	90
3	Amberlyst A-16	3.0	99
4	Amberlyst A-21	3.0	–
5	Amberlyst A-26	3.0	–
6	Amberlyst A-31	1.5	99
7	Amberlyst A-35	3.0	99
8	Amberlyst A-36	3.0	76
9	Amberlyst A-40	3.0	93
10	Amberlyst A-41	3.0	85

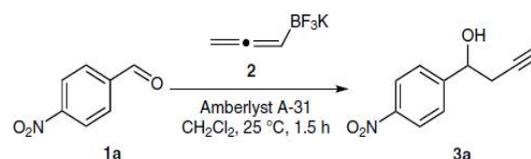
^a Reaction conditions: reactions were performed with **1a** (1 mmol) and **2** (1.7 mmol) using the appropriate resin in CH₂Cl₂ (5 mL) at 25 °C for the time indicated.

^b The conversion was determined by GC with respect to **1a**.

terestingly, when the basic resins Amberlyst A-21 and A-26, were used, the corresponding propargylation product **3a** was not observed in either case (Table 2, entries 4 and 5).

The effect of the amount of resin to promote the reaction was also investigated. The load of Amberlyst A-31 was varied from 50 to 400% m/m (Table 3). It was observed that the reaction yield changed appreciably when the amount of the resin varied from 50 to 200% m/m (Table 3, entries 1–3) after 1.5 hours. However, higher amounts did not change the reaction yield considerably (Table 3, entry 4).

Table 3 Allylation of 4-Nitrobenzaldehyde by Potassium Allenyltrifluoroborate Using Different Amounts of Amberlyst A-31^a



Entry	Amberlyst A-31 (% m/m)	3a (%) ^b
1	50	0
2	100	7
3	200	99
4	400	91

^a Reaction conditions: reactions were performed with **1a** (1 mmol) and **2** (1.7 mmol) using Amberlyst A-31 (200% m/m) in CH₂Cl₂ (5 mL) at 25 °C for 1.5 h.

^b The conversion was determined by GC with respect to **1a**.

The optimized reaction conditions, namely: potassium allenyltrifluoroborate **2** (1.7 mmol), aldehyde (1 mmol) and Amberlyst A-31 (200% m/m) in dichloromethane (5 mL), were then applied in the propargylation reaction of alde-

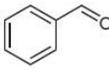
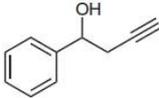
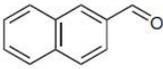
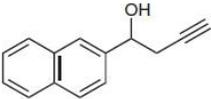
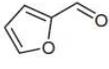
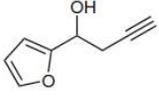
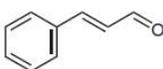
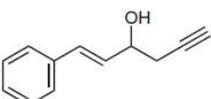
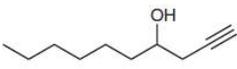
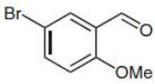
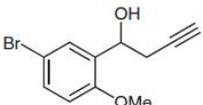
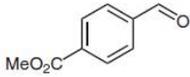
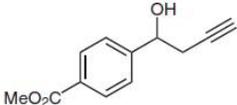
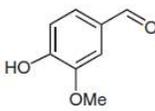
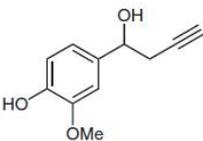
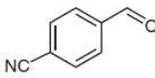
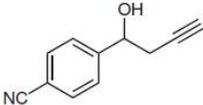
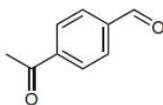
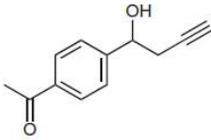
hydes containing a wide range of functional groups. Thus, aliphatic, aromatic, α,β -unsaturated, and heterocyclic aldehydes were efficiently propargylated in high yields (Table 4).

Table 4 Propargylation of Aldehydes with Potassium Allenyltrifluoroborate^a

Reaction scheme: Aldehyde **1** (R-CHO) reacts with potassium allenyltrifluoroborate **2** ($\text{CH}_2=\text{C}(\text{BF}_3\text{K})\text{CH}_3$) to form propargylated alcohol **3** (R-CH(OH)-CH₂-C≡CH). Conditions: Amberlyst A-31, CH₂Cl₂, 25 °C.

Entry	Aldehyde 1	Product 3	Time (h)	Yield (%) ^b
1	1a 	3a 	1.5	95
2	1b 	3b 	3.0	87
3	1c 	3c 	2.5	95
4	1d 	3d 	5.0	78
5	1e 	3e 	5.0	87
6	1f 	3f 	2.5	88
7	1g 	3g 	3.0	79
8	1h 	3h 	2.0	93
9	1i 	3i 	2.5	94

Table 4 (continued)

Entry	Aldehyde 1	Product 3	Time (h)	Yield (%) ^b
10			7.0	72
11			2.5	95
12			3.0	73
13			7.0	90
14			3.0	80
15			2.5	82
16			2.0	85
17			5.0	70
18			2.0	92
19			2.0	94

^a Reaction conditions: reactions were performed with the appropriate aldehyde 1 (1 mmol) and 2 (1.7 mmol) using Amberlyst A-31 (200% m/m) in CH₂Cl₂ (5 mL) at 25 °C for the time indicated.

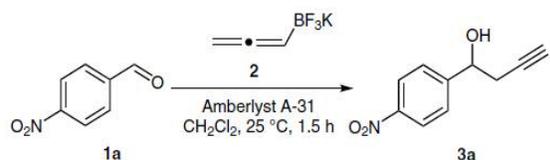
^b Isolated yields.

The effect of substituents on the aromatic ring has little influence in the yield. The propargylation of aldehydes containing electron-withdrawing groups gave the corresponding products in high yields (Table 4, entries 1–6). Electron-rich aldehydes, β -naphthaldehyde, benzaldehyde, and a heterocyclic aldehyde led to the homopropargylic alcohols also in high yields (Table 4, entries 7–12).

The reaction is regioselective while only the 1,2-addition product was observed when an α,β -unsaturated aldehyde was used (Table 4, entry 13). For aliphatic aldehydes, the propargylation method also exhibited high efficiency (Table 4, entry 14). The chemoselectivity of the method was evaluated using different functionalized aldehydes. In all cases, the corresponding products were selectively obtained in good yields (Table 4, entries 15–19).

The recoverability and recyclability of the resin were also investigated. Thus, after each run, the catalyst was separated from the reaction mixture, washed with dichloromethane, and reused. It was found that the resin could be recovered and reused in further propargylation reactions, however, the conversion of 4-nitrobenzaldehyde **1a** into the propargylation product **3a** significantly decreased after the third run (Table 5).

Table 5 Amberlyst A-31 (200% m/m) Recycling after Successive Runs^a



Run	Time (h)	3a (%) ^b
1	1.5	99
2	3.0	87
3	3.0	70
4	3.0	9
5	3.0	0

^a Reaction conditions: reactions were performed with **1a** (1 mmol) and **2** (1.7 mmol) using Amberlyst A-31 (200% m/m) in CH₂Cl₂ (5 mL) at 25 °C for the time indicated.

^b The conversion was determined by GC with respect to **1a**.

In summary, we have shown that the resin Amberlyst A-31 is an efficient promoter for the propargylation of aldehydes using potassium allenyltrifluoroborate. The method features the use of a commercially available resin, and the products were obtained in short reaction times in high yield and purity at room temperature. The method is simple, fast and efficient and could be applied for the synthesis of more complex compounds.

¹H NMR and ¹³C NMR data were recorded in CDCl₃ or DMSO-*d*₆. The chemical shifts are reported as delta (δ) units in parts per million (ppm) relative to the solvent residual peak as the internal reference. ¹¹B (128 MHz) NMR spectra were recorded in D₂O and ¹⁹F (376 MHz) in DMSO-*d*₆. Spectra were calibrated using Et₂O·BF₃ (0.0 ppm) as external reference in the case of ¹¹B NMR and chemical shifts were referenced to external CF₃CO₂H (0.0 ppm) in the case of ¹⁹F NMR spectra. Coupling constants (*J*) for all spectra are reported in hertz (Hz). Reactions were monitored by TLC on 0.25 mm E. Merck silica gel 60 plates (F254) using UV light, vanillin, and *p*-anisaldehyde as visualizing agents.

The preparation of potassium allenyltrifluoroborate (**2**) is described in the Supporting Information.

Propargylation of Aldehydes **1** with Potassium Allenyltrifluoroborate (**2**) Using Amberlyst A-31; General Procedure

To a solution of the appropriate aldehyde **1** (1.0 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was added Amberlyst A-31 (200% m/m) followed by potassium allenyltrifluoroborate (**2**; 248 mg, 1.70 mmol). The mixture was stirred for the time indicated in Table 4 and then diluted with CH₂Cl₂ (5 mL) and washed with H₂O (2 × 15 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2 × 5 mL). The combined organic layers were dried (MgSO₄), filtered, and the solvent was removed under reduced pressure to yield **3** without the need for further purification.

1-(4-Nitrophenyl)but-3-yn-1-ol (**3a**)

Yield: 183 mg (95%); white solid; mp 116–118 °C.

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃): δ = 8.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H_{arom}), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H_{arom}), 5.00 (dd, *J* = 7.2, 6.0 Hz, 1 H, OCHCH₂), 2.72 (ddd, *J* = 16.8, 6.0, 2.8 Hz, 1 H, OCHCH₂), 2.63 (ddd, *J* = 16.8, 7.2, 2.8 Hz, 1 H, OCHCH₂), 2.11 (t, *J* = 2.8 Hz, 1 H, C=CH), 1.88 (br s, 1 H, OH).

¹³C NMR (100 Hz, CDCl₃): δ = 149.4, 147.6, 126.6, 123.7, 79.3, 72.0, 71.3, 29.5.

The spectra were in accordance with the previously reported data.²¹

1-(3-Nitrophenyl)but-3-yn-1-ol (**3b**)

Yield: 168 mg (87%); yellow oil.

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃): δ = 8.22 (t, *J* = 2.0, 1 H_{arom}), 8.09 (ddd, *J* = 8.0, 2.0, 0.8 Hz, 1 H_{arom}), 7.69–7.67 (m, 1 H_{arom}), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H_{arom}), 4.93 (dd, *J* = 7.2, 5.6 Hz, 1 H, OCHCH₂), 2.64–2.60 (m, 2 H, OCHCH₂), 2.08 (br s, 1 H, OH), 2.04 (t, *J* = 2.8 Hz, 1 H, C=CH).

¹³C NMR (100 Hz, CDCl₃): δ = 148.3, 144.4, 131.9, 129.4, 122.9, 120.9, 79.4, 72.0, 71.2, 29.5.

The spectra were in accordance with the previously reported data.²¹

1-(2-Nitrophenyl)but-3-yn-1-ol (**3c**)

Yield: 183 mg (95%); yellow oil.

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃): δ = 7.90 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1 H_{arom}), 7.82 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1 H_{arom}), 7.61 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H_{arom}), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H_{arom}), 5.41 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1 H, OCHCH₂), 2.86 (ddd, *J* = 16.4, 4.8, 2.8 Hz, 1 H, OCHCH₂), 2.62 (ddd, *J* = 16.4, 7.6, 2.8 Hz, 1 H, OCHCH₂), 2.04 (t, *J* = 2.8 Hz, 1 H, C=CH).

¹³C NMR (100 Hz, CDCl₃): δ = 147.8, 137.7, 133.5, 128.6, 128.2, 124.5, 79.7, 71.8, 67.4, 28.5.

The spectra were in accordance with the previously reported data.²²

1-(4-Fluorophenyl)but-3-yn-1-ol (3d)

Yield: 129 mg (78%); yellow oil.

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃): δ = 7.32–7.28 (m, 2 H_{arom}), 7.00–6.96 (m, 2 H_{arom}), 4.80 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H, OCHCH₂), 2.56 (dd, *J* = 6.4, 2.8 Hz, 2 H, OCHCH₂), 2.01 (t, *J* = 2.8 Hz, 1 H, C≡CH).¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 163.6, 138.1, 127.5, 115.4, 80.3, 71.7, 71.2, 29.6.The spectra were in accordance with the previously reported data.²¹**1-(4-Chlorophenyl)but-3-yn-1-ol (3e)**

Yield: 158 mg (87%); yellow oil.

¹H NMR (300 Hz, CDCl₃): δ = 7.27 (br s, 4 H_{arom}), 4.79 (dd, *J* = 7.2, 6.0 Hz, 1 H, OCHCH₂), 2.57–2.54 (m, 2 H, OCHCH₂), 2.08 (br s, 1 H, OH), 2.01 (t, *J* = 2.8 Hz, 1 H, C≡CH).¹³C NMR (75 Hz, CDCl₃): δ = 140.8, 133.7, 128.6, 127.2, 80.1, 71.6, 71.3, 29.5.The spectra were in accordance with the previously reported data.²¹**1-(4-Bromophenyl)but-3-yn-1-ol (3f)**

Yield: 200 mg (88%); yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H_{arom}), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H_{arom}), 4.78 (dd, *J* = 6.8, 5.6 Hz, 1 H, OCHCH₂), 2.56–2.53 (m, 2 H, OCHCH₂), 2.01 (t, *J* = 2.4 Hz, 1 H, C≡CH).¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 141.4, 131.6, 127.5, 121.8, 80.1, 71.6, 71.4, 29.4.The spectra were in accordance with the previously reported data.²²**1-(4-Methoxyphenyl)but-3-yn-1-ol (3g)**

Yield: 140 mg (79%); yellow oil.

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃): δ = 7.25 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H_{arom}), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H_{arom}), 4.77 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H, OCHCH₂), 3.74 (s, 3 H, OCH₃), 2.58–2.55 (m, 2 H, OCHCH₂), 2.00 (t, *J* = 2.8 Hz, 1 H, C≡CH).¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 159.3, 134.6, 127.0, 113.8, 80.8, 72.0, 70.9, 55.3, 29.4.The spectra were in accordance with the previously reported data.²¹**1-(3-Methoxyphenyl)but-3-yn-1-ol (3h)**

Yield: 165 mg (93%); yellow oil.

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃): δ = 7.23–7.18 (m, 1 H_{arom}), 6.90–6.88 (m, 2 H_{arom}), 6.79–6.76 (m, 1 H_{arom}), 4.79 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H, OCHCH₂), 3.75 (s, 3 H, OCH₃), 2.58–2.56 (m, 2 H, OCHCH₂), 2.01 (t, *J* = 2.8 Hz, 1 H, C≡CH).¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 160.0, 144.4, 129.8, 118.3, 113.7, 111.5, 80.9, 72.5, 71.3, 55.5, 29.7.The spectra were in accordance with the previously reported data.²¹**1-(2-Methoxyphenyl)but-3-yn-1-ol (3i)**

Yield: 167 mg (94%); colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1 H_{arom}), 7.23–7.18 (m, 1 H_{arom}), 6.91 (dd, *J* = 8.0, 7.2 Hz, 1 H_{arom}), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H_{arom}), 5.01 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1 H, OCHCH₂), 3.79 (s, 3 H, OCH₃), 2.70 (ddd, *J* = 16.8, 4.8, 2.8 Hz, 1 H, OCHCH₂), 2.57 (ddd, *J* = 16.8, 7.6, 2.8 Hz, 1 H, OCHCH₂), 1.98 (t, *J* = 2.8 Hz, 1 H, C≡CH).¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.5, 130.6, 129.1, 127.1, 121.0, 110.7, 81.6, 70.7, 69.3, 55.6, 27.7.The spectra were in accordance with the previously reported data.²²**1-Phenyl-3-butyn-1-ol (3j)**

Yield: 106 mg (72%); colorless oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34–7.24 (m, 5 H_{arom}), 4.82 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H, OCHCH₂), 2.60–2.57 (m, 2 H, OCHCH₂), 2.10 (br s, 1 H, OH), 2.01 (t, *J* = 2.8 Hz, 1 H, C≡CH).¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 142.5, 128.4, 127.9, 125.7, 80.7, 72.0, 70.7, 29.1.The spectra were in accordance with the previously reported data.²¹**1-(Naphth-2-yl)but-3-yn-1-ol (3k)**

Yield: 188 mg (95%); yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.79–7.75 (m, 4 H_{arom}), 7.44–7.40 (m, 2 H_{arom}), 7.29 (s, 1 H_{arom}), 4.98 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H, OCHCH₂), 2.68–2.66 (m, 2 H, OCHCH₂), 2.41 (br s, 1 H, OH), 2.01 (t, *J* = 2.8 Hz, 1 H, C≡CH).¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 139.8, 133.13, 133.09, 128.3, 128.0, 127.7, 126.2, 126.0, 124.6, 123.7, 80.6, 72.4, 71.1, 29.4.The spectra were in accordance with the previously reported data.²¹**1-(2-Furyl)but-3-yn-1-ol (3l)**

Yield: 101 mg (73%); yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.32 (t, *J* = 1.2 Hz, 1 H_{het}), 6.28 (d, *J* = 1.2 Hz, 2 H_{het}), 4.82 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H, OCHCH₂), 2.71 (dd, *J* = 6.0, 2.4 Hz, 2 H, OCHCH₂), 2.26 (s, 1 H, OH), 2.01 (t, *J* = 2.4 Hz, 1 H, C≡CH).¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 154.6, 142.3, 110.2, 106.6, 79.8, 71.1, 66.1, 26.1.The spectra were in accordance with the previously reported data.²¹**(E)-1-Phenylhex-1-en-5-yn-3-ol (3m)**

Yield: 156 mg (90%); yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 2 H_{arom}), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H_{arom}), 7.20–7.16 (m, 2 H_{arom}), 6.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H, CH=CH), 6.21 (dd, *J* = 16.0, 6.4 Hz, 1 H, CH=CH), 4.43–4.39 (m, 1 H, OCHCH₂), 2.61 (ddd, *J* = 16.8, 5.6, 2.8 Hz, 1 H, OCHCH₂), 2.55 (ddd, *J* = 16.8, 6.0, 2.4 Hz, 1 H, OCHCH₂), 2.02 (t, *J* = 2.8 Hz, 1 H, C≡CH), 1.89 (br s, 1 H, OH).¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 136.3, 131.4, 129.9, 128.6, 127.9, 126.6, 80.2, 71.1, 70.7, 27.7.The spectra were in accordance with the previously reported data.²¹**Dec-1-yn-4-ol (3n)**

Yield: 125 mg (80%); colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.80–3.72 (m, 1 H, OCHCH₂), 2.43 (ddd, *J* = 16.4, 4.8, 3.2 Hz, 1 H, OCHCH₂C≡CH), 2.33 (ddd, *J* = 16.4, 6.4, 3.2 Hz, 1 H, OCHCH₂C≡CH), 2.06 (t, *J* = 3.2 Hz, 1 H, C≡CH), 1.97 (br s, 1 H, OH), 1.59–1.51 (m, 2 H, CH₂), 1.37–1.24 (m, 8 H, 4 × CH₂), 0.89 (t, *J* = 6.4 Hz, 3 H, CH₃).¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 80.9, 70.7, 69.9, 36.2, 31.7, 29.2, 27.3, 25.5, 22.6, 14.0.The spectra were in accordance with the previously reported data.²³**1-(5-Bromo-2-methoxyphenyl)but-3-yn-1-ol (3o)**

Yield: 211 mg (82%); yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 (d, *J* = 2.4 Hz, 2 H_{arom}), 7.28 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1 H_{arom}), 6.67 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H_{arom}), 4.98 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1 H, OCHCH₂), 3.75 (s, 3 H, CH₃), 2.67 (ddd, *J* = 16.8, 7.2, 2.8 Hz, 1 H, OCHCH₂), 2.48 (ddd, *J* = 16.8, 7.6, 2.4 Hz, 1 H, OCHCH₂), 2.00 (t, *J* = 2.8 Hz, 1 H, C=CH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 155.1, 132.5, 131.25, 129.6, 113.2, 112.0, 80.7, 70.9, 67.7, 55.5, 27.4.

The spectra were in accordance with the previously reported data.²⁴

Methyl 4-(1-Hydroxybut-3-ynyl)benzoate (3p)

Yield: 175 mg (85%); yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H_{arom}), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2 H_{arom}), 4.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H_{arom}), 3.84 (s, 3 H, CH₃), 2.61 (ddd, *J* = 16.8, 8.0, 2.8 Hz, 1 H, OCHCH₂), 2.55 (ddd, *J* = 16.8, 7.2, 2.8 Hz, 1 H, OCHCH₂), 2.01 (t, *J* = 2.8 Hz, 1 H, C=CH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.8, 147.4, 129.8, 129.7, 125.7, 80.0, 71.8, 71.4, 52.1, 29.4.

The spectra were in accordance with the previously reported data.^{6a}

4-(1-Hydroxybut-3-ynyl)-2-methoxyphenol (3q)

Yield: 136 mg (70%); yellow oil.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H_{arom}), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H_{arom}), 6.85 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1 H_{arom}), 4.81 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H, OCHCH₂), 3.90 (s, 3 H, CH₃), 2.64–2.62 (m, 2 H, OCHCH₂), 2.44 (br s, 1 H, PhOH), 2.08 (t, *J* = 2.8 Hz, 1 H, C=CH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 146.5, 145.3, 134.5, 118.8, 114.1, 108.23, 80.8, 72.2, 70.9, 55.9, 29.4.

The spectra were in accordance with the previously reported data.²⁵

4-(1-Hydroxybut-3-yn-yl)benzotrile (3r)

Yield: 160 mg (92%); white solid; mp 120–122 °C.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2 H_{arom}), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H_{arom}), 4.86 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H, OCHCH₂), 2.63–2.51 (m, 2 H, OCHCH₂), 2.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, C=CH).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 147.5, 132.2, 126.5, 118.6, 111.6, 79.5, 71.8, 71.4, 29.4.

The spectra were in accordance with the previously reported data.^{6a}

1-[4-(1-Hydroxybut-3-yn-1-yl)phenyl]ethanone (3s)

Yield: 179 mg (94%); yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.88 (d, *J* = 11.2 Hz, 2 H_{arom}), 7.43 (d, *J* = 11.2 Hz, 2 H_{arom}), 4.87 (dd, *J* = 8.8, 8.4 Hz, 1 H, OCHCH₂), 2.61–2.57 (m, 2 H, OCHCH₂), 2.53 (s, 3 H, CH₃), 2.47 (br s, 1 H, OH), 2.09 (t, *J* = 3.0 Hz, 1 H, C=CH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 197.8, 147.6, 136.7, 128.6, 125.9, 79.9, 71.6, 71.5, 29.4, 26.7.

HRMS (ESI, MeOH–H₂O): *m/z* calcd for C₁₂H₁₂O₂ [M – H]⁺: 187.0765; found: 187.0748.

Acknowledgment

The authors gratefully acknowledge CNPq (478947/2013-5 and 482299/2013-4), FACEPE (PRONEX APQ-0859-1.06/08), CAPES, and inct-INAMI for financial support. The authors are also thankful to CNPq for their fellowships.

Supporting Information

Supporting information for this article is available online at <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1379163>. Included are additional experimental procedures and ¹H, ¹³C, ¹⁹F, and ¹¹B NMR for all synthesized compounds.

References

- (1) Yus, M.; Gonzalez-Gomez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774.
- (2) Ding, C-H.; Hou, X-L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1914.
- (3) (a) Wisniewska, H. M.; Jarvo, E. R. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11629. (b) Bejjani, J.; Botuha, C.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Magnus, S.; Perez-Luna, A. *Organometallics* **2012**, *31*, 4876.
- (4) (a) Fandrick, D. R.; Saha, J.; Fandrick, K. R.; Sanyal, S.; Ogikubo, J.; Lee, H.; Roschangar, F.; Song, J. H. J.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5616. (b) Chemla, F.; Ferreira, F. *Synlett* **2006**, 2613. (c) Chemla, F.; Ferreira, F.; Hebbe, V.; Stercklen, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1385. (d) Poisson, J-F.; Normant, J. F. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6553. (e) Zweifel, G.; Hahn, G. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4565.
- (5) (a) Millan, A.; de Cienfuegos, L. A.; Martin-Lasanta, A.; Campana, A. G.; Cuerva, J. M. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 73. (b) Furata, K.; Ishiguro, M.; Haruta, R.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2768. (c) Ishiguro, M.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2225.
- (6) (a) Guo, L. N.; Gao, H. J.; Mayer, P.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9829. (b) Pearson, N. R.; Hahn, G.; Zweifel, G. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3364. (c) Guillermond, D.; Capmau, M. L.; Chodkiewicz, W. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 37.
- (7) (a) Reich, H. J.; Holladay, J. E.; Walker, T. G.; Thompson, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9769. (b) Bour, C.; Suffert, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1390. (c) Corey, E. J.; Rucker, C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 719.
- (8) (a) Lambert, C.; von Ragué Schleyer, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1129. (b) Sanieri-Karila, M.; Capmau, M. L.; Chodkiewicz, W. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 3371.
- (9) (a) Brawn, R. A.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2689. (b) Sammler, F.; Noltemeyer, M.; Bruckner, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3893. (c) Danheiser, R. L.; Carini, D. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3925.
- (10) (a) Chatterjee, P. N.; Roy, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4413. (b) Banerjee, M.; Roy, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2137. (c) McCluskey, A.; Muderawan, M.; Young, D. *J. Synlett* **1998**, 909. (d) Mukaiyama, T.; Harada, T. *Chem. Lett.* **1981**, 621. (e) Lequan, M.; Guillermond, G. *J. Organomet. Chem.* **1973**, *54*, 153.
- (11) (a) Bhakta, U.; Sullivan, E.; Hall, D. G. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 678. (b) Nowrouzi, F.; Batey, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 892. (c) Xing, C-H.; Liao, Y-X.; Zhang, Y.; Sabarova, D.; Bassous, M.; Hu, Q-S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1115. (d) Hirayama, L. C.; Haddad, T. D.; Oliver, A. G.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4342. (e) Jain, P.; Wang, H.; Houk, K. N.; Antilla, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1391. (f) Chen, M.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10947. (g) Reddy, L. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1142. (h) Brown, H. C.; Khire, U. R.; Narla, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8130. (i) Farve, E.; Gaudemar, M. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *76*, 297.
- (12) *Tri-n-butyltin Compounds [MAK Value Documentation, 1990]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety*; Wiley-VCH: Weinheim, **2012**, 316.
- (13) Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichimica Acta* **2005**, *38*, 49.

- (14) *Science of Synthesis: Boron Compounds*; Vol. 6; Kaufmann, D. E.; Matteson, D. S., Eds.; Thieme: Stuttgart, **2005**.
- (15) (a) Bernardini, R.; Oliva, A.; Paganelli, A.; Menta, E. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 750. (b) Matteson, D. S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10555.
- (16) Oliveira, R. A.; Silva, R. O.; Molander, G. A.; Menezes, P. H. *Magn. Res. Chem.* **2009**, *47*, 873.
- (17) Petrillo, D. E.; Kohli, R. K.; Molander, G. A. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2007**, *18*, 404.
- (18) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471.
- (19) Oliveira, R. A.; Savegnago, L.; Jesse, C. R.; Menezes, P. H.; Molander, G. A.; Nogueira, C. W. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2009**, *104*, 448.
- (20) Couto, T. R.; Freitas, J. C. R.; Cavalcanti, I. H.; Oliveira, R. A.; Menezes, P. H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7006.
- (21) Li, Q. R.; Gu, C. Z.; Yin, H. *Chin. J. Chem.* **2006**, *24*, 72.
- (22) Chen, J.; Captain, B.; Takenaka, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1654.
- (23) Ma, X.; Wang, J. X.; Li, S.; Wang, K. H.; Huang, D. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8683.
- (24) Commercial product, available from Aurora Fine Chemicals, USA; CAS Number: 1342503-79-0.
- (25) Wu, S.; Huang, B.; Gao, X. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1279.

This article differs from the e-first online version only in its layout; no content has been changed.

ANEXOS
b. Artigos



Tetrahedron Letters
journal homepage: www.elsevier.com

Regioselective Propargylation of Aldehydes using Potassium Allenyltrifluoroborate promoted by Tonsil

Jucleiton J. R. Freitas,^a Tulio R. Couto,^a Italo H. Cavalcanti,^a Juliano C. R. Freitas,^b Queila P. S. Barbosa^a and Roberta A. Oliveira^{a*}

^aDepartamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE – 50740-540, Brazil.

^bCentro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, PB – 58175-000, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received
Received in revised form
Accepted
Available online

Keywords:

Potassium organotrifluoroborates
Propargylation
Tonsil clay

ABSTRACT

The propargylation of aldehydes using potassium allenyltrifluoroborate promoted by tonsil, an inexpensive and readily available clay, in a chemo- and regioselective way is described. The method is simple and avoids the use of air and moisture sensitive organometallics and products were obtained in good to moderate yields.

2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The most used method for the formation of new C-C bonds is based on the addition of organometallic reagents to carbonyl compounds.¹ In this context, the propargylation reaction plays an important role due to the high density of functional groups in the resulting products.² However, there are two major issues associated with the propargylation reaction, both intrinsically related: the use of propargyl or allenyl organometallics and the regioselectivity of the obtained products.

It is known that some propargyl and allenyl organometallics can undergo metalotropic rearrangements during reactions with carbonyl compounds to give the corresponding products in low regioselectivity.³ For propargyl magnesium bromide for example, the regioselectivity of the reaction can be improved by HgCl₂⁴ or ZnCl₂⁵ poisoning, however, the high Lewis base character⁶ of propargyl magnesium bromide makes the search for more stable and selective reagents to achieve the propargylation reaction a subject of the great interest.

The regioselectivity of reactions involving the less reactive tin, silicon and boron allenyl- or propargyl organometallics, generally proceed through a S_N2' mechanism by the direct addition of the organometallic to a carbonyl compound catalyzed by a Lewis acid or base,⁶ so the use of an allenyl organometallic generally yields the corresponding propargyl alcohol and vice versa.⁷

In this work, we report the use of tonsil, an inexpensive and easily available commercial clay, to promote the addition of allenyl-boron compounds to aldehydes.

In the course of developing milder reaction conditions, first the type of boron compound and the appropriate reagent to promote the propargylation reaction was examined. Thus, allenylboronic acid pinacol ester, 1a or potassium allenyltrifluoroborate, 1b (1.5 mmol) and 3-nitro-benzaldehyde, 2a (1 mmol) were treated at room temperature with different reagents using CH₂Cl₂ as the reaction solvent. The results are presented in Table 1.

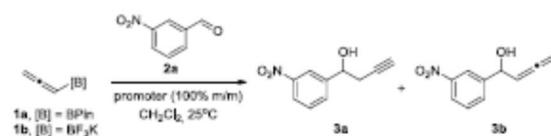
When the reaction was performed using 1a, a commercially available reagent, without the use of any promoter, the corresponding product 3a was not observed after 48h (Table 1, entry 1). The change of boron reagent to potassium allenyltrifluoroborate, 1b, gave 3a in only 30% conversion after 12h (Table 1, entry 2). A dramatic effect was observed when different clays were used to promote the reaction where higher conversions were observed in all cases (Table 1, entries 3-6). Shorter reaction times were observed when tonsil clay was used as the reaction promoter, however, the reaction using 1b proved to be more regioselective (Table 1, entries 3 and 4). The use of montmorillonite K-10⁸ and KSF also gave 3a in a regioselective way, but both reactions required longer reaction times for completion (Table 1, entries 5 and 6). This result is probably due to the higher superficial area of tonsil clay when compared to montmorillonites tested.⁹

The above results demonstrated the viability of potassium allenyltrifluoroborate, 1b as air and moisture stable reagent for the regioselective propargylation of aldehydes.

* corresponding author:

e-mail address: roberta.ayres@pq.cnpq.br
Telephone: +55-81-2126-7473, Fax: +55-81-2126-8442

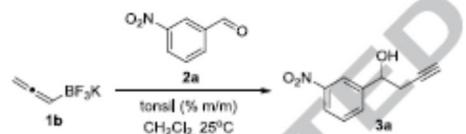
ACCEPTED MANUSCRIPT

Table 1. Effect of promoter in the propargylation of 3-nitro-benzaldehyde **2a** by allenyl-boron compounds^a

entry	1	promoter	Time(h)	3a:3b ^b	Conv. (%) ^c
1	1a	-	48.0	-	-
2	1b	-	12.0	100:0	30
3	1a	Tonsil	12.0	70:30	87
4	1b	Tonsil	4.0	100:0	99
5	1b	Montmorillonite K-10	6.0	100:0	99
6	1b	Montmorillonite KSF	6.5	100:0	99

^a Reaction conditions: Reactions were performed with **2a** (1 mmol), **1a-b** (1.5 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) at 25°C for the time indicated. ^b Determined by ¹H NMR. ^c The conversion was determined by GC with respect to **1a**.

Next we investigated the effect of the amount of tonsil on the reaction yield. The load of tonsil was varied from 25 to 200% m/m (Table 2). Higher conversions of **2a** into **3a** were observed in all cases. However, by increasing the amount of tonsil shorter reaction times were required (Table 2, entries 2-5). No significant changes were observed by using 150 or 200% m/m of tonsil (Table 2, entries 4 and 5).

Table 2 Effect of the amount of tonsil on the propargylation of 3-nitro-benzaldehyde **2a** by potassium allenyltrifluoroborate **1b**^a

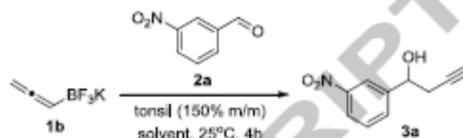
entry	Tonsil (% m/m)	Time (h)	Conv. (%) ^b
1	25	48	94
2	50	24	97
3	100	4	91
4	150	3.5	99
5	200	3.15	98

^a Reaction conditions: Reactions were performed with **2a** (1 mmol), **1b** (1.5 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) using different amounts of tonsil (% m/m) at 25°C for the time indicated. ^b The conversion was determined by GC with respect to **2a**.

Finally, the solvent potentially suitable for the propargylation reaction was investigated. Accordingly, good conversions of **2a** into **3a** were observed when dichloromethane was used as the reaction solvent (Table 3, entry 1). When a 1:1 mixture of dichloromethane and water was used as the reaction medium, lower conversions into the desired product **3a** were observed (Table 3, entry 2).

A similar result was observed when ethanol was used as the reaction solvent, where only moderate conversions were observed (Table 3, entry 3). Surprisingly, when water was used as the reaction solvent, a moderate conversion was observed together with some decomposition of potassium allenyltrifluoroborate, **1b** (Table 3, entry 4). Lastly, the use of diethyl ether also gave moderate conversions (Table 3, entry 5).

The optimized reaction conditions were then applied to a variety of aldehydes and the results are described on Table 4.¹⁰ The reaction tolerates a wide range of functional groups, for example, aldehydes containing functionalities such as halides, ester and nitrile were chemoselectively propargylated using the developed reaction conditions.

Table 3 Effect of different solvents on the propargylation of 3-nitro-benzaldehyde **2a** by potassium allenyltrifluoroborate **1b**^a

entry	Solvent	Conv. (%) ^b
1	CH ₂ Cl ₂	99
2	CH ₂ Cl ₂ :H ₂ O (1:1)	52
3	EtOH	46
4	H ₂ O	75
5	Et ₂ O	80

^a Reaction conditions: Reactions were performed with **2a** (1 mmol), **1b** (1.5 mmol) in the appropriate solvent (5 mL) using tonsil (150% m/m) at 25°C for 4h. ^b The conversion was determined by GC with respect to **2a**.

The reaction seemed to be more sensitive to steric than electronic effects. For example, when 2-nitrobenzaldehyde (Table 4, entry 3), 2-methyl-benzaldehyde (Table 4, entry 8) and 2-fluorobenzaldehyde (Table 4, entry 19) were used, the corresponding products were obtained in good yields but the reactions required longer periods of time for completion. Noteworthy, it is known that the addition of organometallic reagents to compounds functionalized with the nitro group is sometimes difficult, while this group is sensitive to reduction by metals.¹¹ Under the developed reaction conditions the reduction of the nitro group was not observed (Table 4, entries 1-3).

The chemoselectivity of the reaction was evaluated using ethyl 4-formylbenzoate, **2d** and 4-cyano-benzaldehyde, **2e**. In both cases, the only product observed was that derived from the addition into the aldehyde moiety (Table 4, entries 4 and 5).

Other aromatic aldehydes such as β -naphthaldehyde **2f** (Table 4, entry 6), benzaldehyde **2g** (Table 4, entry 7) and electron-rich aldehydes (Table 4, entries 11-15) also gave the corresponding homopropargylic alcohols in moderate to excellent yields. When the α,β -unsaturated aldehyde **2j** was used as substrate, only the 1,2-addition product **3j** was observed (Table 4, entry 10).

Other aldehydes containing electronegative atoms such as 4-bromo-benzaldehyde, 4-chloro-benzaldehyde and 2- and 4-fluoro-benzaldehyde also gave similar yields (Table 4, entries 16-19). Aldehydes containing acidic functionalities such as 3-methoxysalicylaldehyde **2t** gave the corresponding product **3t** in 70% yield after 5h (Table 1, entry 20). Furfuraldehyde **2u** reacted under the optimized conditions, to give the corresponding homopropargylic alcohol **3u** in 78% yield (Table 4, entry 21).

For aliphatic aldehydes, the tonsil-promoted propargylation exhibited moderate efficiency, since **3v** was obtained in 60% yield after 6h (Table 4, entry 22). Noteworthy that when the reaction conditions were applied to acetophenone, **2x** only unreacted starting material was recovered indicating that the reaction is selective or specific for aldehydes (Table 4, entry 23).

ACCEPTED MANUSCRIPT

Table 4. Propargylation of compounds 2a-v by potassium allenyltrifluoroborate 1b promoted by tonsil^a

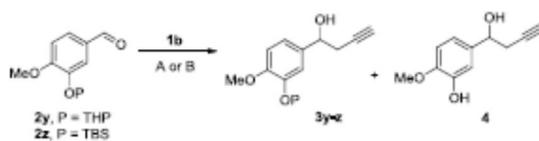
Reaction scheme: $\text{CH}_2=\text{C}(\text{BF}_3\text{K})\text{CH}_3 + \text{R-CHO} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 25^\circ\text{C}]{\text{tonsil (150\% m/m)}} \text{R-CH(OH)-CH(R)-C}\equiv\text{CH}$

entry	2	3	Time(h)	% ^b	entry	2	3	Time(h)	% ^b
1			4.0	84	12			6.0	96
2			3.5	93	13			7.0	93
3			7.0	91	14			8.0	92
4			6.0	89	15			5.0	90
5			6.0	90	16			7.0	75
6			6.0	73	17			6.0	66
7			4.0	72	18			7.0	89
8			7.0	85	19			7.0	70
9			7.0	70	20			5.0	70
10			3.0	83	21			3.0	78
11			6.0	93	22			6.0	60
					23			7.0	- ^c

^a Reaction conditions: Reactions were performed with 2a-v (1 mmol), 1b (1.5 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) using tonsil (150% m/m) at 25°C for the time indicated. ^b Isolated yield. ^c No product was observed after 7h.

A major concern in the development of new methods for the formation of C-C bonds is their application in the synthesis of complex natural products and therefore its ability to tolerate the presence of protective groups. Recently, our group developed a regio- and chemoselective method for propargylation of aldehydes using Amberlyst A-31, an acidic resin, to promote the reaction.¹² Thus, in order to compare which of the methods would be the most effective in maintaining protecting groups vanillin was converted into the corresponding THP and TBS derivatives **2y** and **2z**, respectively, and these compounds were submitted to propargylation reactions. The results are described on Table 5.

Table 5 Propargylation of protected aldehydes by potassium allenyltrifluoroborate **1b** using different conditions



entry	Condition ^a	Aldehyde	Ratio (3:4) ^b	Conv.(%) ^c
1	A	2y	1:2	30 ^d
2	B	2y	1:27	15 ^d
3	A	2z	2.5:1	53 ^d
4	B	2z	99:1	75

^a Condition A: **2y** or **2z** (1 mmol), **1b** (1.5 mmol), CH₂Cl₂ (5 mL), Amberlyst A-31 (200% m/m), 25°C, 7h; Condition B: **2y** or **2z** (1 mmol), **1b** (1.5 mmol), CH₂Cl₂ (5 mL), tonsil (150% m/m), 25°C, 7h; ^b The ratio was determined by GC; ^c The conversion was determined by GC with respect to **2y** or **2z**; ^d A complex mixture of products was obtained.

When **2y** was used as the starting material the desired product **3y** and the product correspondent to the removal of THP group **4** were obtained as major products together with a complex mixture of other compounds regardless of the method used (Table 5, entries 1 and 2). Better conversions were observed when **2z** was used as the starting material, however, the tonsil-promoted propargylation gave the desired product **3z** in higher yield and purity (Table 5, entries 3 and 4).

In summary, we have demonstrated that tonsil, an inexpensive and readily available clay, can efficiently promote the propargylation of aldehydes in a chemo- and regioselective way using potassium allenyltrifluoroborate.

The method is simple and avoids the use of air and moisture sensitive organometallics. The application of the method in the propargylation of more complex molecules toward the synthesis of natural products is undergoing in our laboratories.

Acknowledgments

We gratefully acknowledge CNPq (482299/2013-4) for financial support. The authors are also grateful to CNPq and CAPES for their fellowships.

References and notes

1. Yus, M.; Gonzalez-Gomez, J. C.; Foubelo, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7774.
2. Ding, C-H.; Hou, X-L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1914.
3. (a) Wisniewska, H. M.; Jarvo, E. R. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11629; (b) Bejjani, J.; Botuha, C.; Chemla, F.; Ferreira, F.; Magnus S.; Perez-Luna, A. *Organometallics* **2012**, *31*, 4876.
4. (a) Stadler, P. A.; Nechvtal, A.; Frey, A. J.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 1373; (b) Sondheimer, F.; Wolovsky, R.; Ben-Efraim, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1686; (c) Sondheimer, F.; Amiel, Y.; Gaoni, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 270; (d) Viola, A.; MacMillan, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6141.
5. Acharya, H. P.; Miyoshi, K.; Kobayashi, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3535.
6. (a) Fandrick, D. R.; Reeyes, J. T.; Bakonyi, J. M.; Nyalapatia, P. R.; Tan, Z.; Niemeier, O.; Akalay, D.; Fandrick, K. R.; Wohlleben, W.; Ollenberger, S.; Song, J. J.; Sun, X.; Qu, B.; Haddad, N.; Sanyal, S.; Shen, S.; Ma, S.; Byrne, D.; Chitroda, A.; Fuchs, V.; Narayanan, B. A.; Grinberg, N.; Lee, H.; Yee, N.; Brenner, M.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3592; (b) Grayson, M. N.; Goodman, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6142; (c) Jain, P.; Wang, H.; Houk, K. N.; Anzila, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1391; (d) Hirayama, L. C.; Haddad, T. D.; Oliver, A. G.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4342; (e) Ghosh, P.; Chattopadhyay, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 5202; (f) Reddy, L. R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1142; (g) Usanov, D. L.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8169; (h) Chen, M.; Roush, W. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10947; (i) Lee, P. H.; Kim, H.; Lee, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1219.
7. Yamamoto, H. Propargyl and Allenyl Organometallics. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: London, **1991**; Vol. 2, 81.
8. Nowrouzi, F.; Thadani, A. V.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2631.
9. Hussin, F.; Arona, M. K.; Daud, W. M. A. W. *Chem. Eng. J.* **2011**, *170*, 90.
10. *Typical Experimental Procedure*: In a flask containing the appropriate aldehyde **2a-z** (1.0 mmol) in CH₂Cl₂ (5.0 mL) at 25°C was added tonsil (150% m/m) followed by the potassium allenyltrifluoroborate, **1b** (1.5 mmol, 218 mg). The mixture was stirred for the time indicated on Table 4 and at then diluted with CH₂Cl₂ (5.0 mL) and filtered. The filtrate was washed with water (2 x 15 mL), the organic phase was separated and dried over anhydrous MgSO₄. The solution was again filtered and the solvent was removed *in vacuo* to yield **3a-z**.
11. Chan, T.H.; Isaac, M.B. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 919.
12. Couto, T. R.; Freitas, J. J. R.; Freitas, J. C. R.; Cavalcanti, I. H.; Menezes, P. H.; Oliveira, R. A. *Synthesis*, **2015**, 47, 71.

Supplementary Material

Supplementary data associated with this article, including additional experimental procedures and spectroscopic characterization data, as well as ¹H, ¹³C, ¹⁹F and ¹¹B NMR spectra for all synthesized compounds can be found, in the online version, at

ANEXOS
c. Artigos



Contents lists available at ScienceDirect

Ultrasonics Sonochemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ultson

Short Communication

Metal free synthesis of homoallylic alcohols promoted by ultrasound



Jucleiton José R. Freitas^a, Túlio R. Couto^a, Italo H. Cavalcanti^a, Juliano C.R. Freitas^b, Roberta A. Oliveira^{a,*}, Paulo H. Menezes^{a,*}

^aDepartamento de Química Fundamental, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE 50740-540, Brazil

^bCentro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Olho D'água da Bica, s/n, Cuité, PB 58175-000, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 September 2013

Received in revised form 5 March 2014

Accepted 1 April 2014

Available online 12 April 2014

Keywords:

Potassium organotrifluoroborates

Allylation

Green chemistry

ABSTRACT

The use of ultrasound irradiation to promote the allylation of aldehydes containing different functionalities with potassium allyltrifluoroborates is described. The method features the use of a minimum amount of acetone as solvent, without any other catalyst or promoter. The products were obtained in high yields, short reaction times, at room temperature and without the need of further purification.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The addition of an allylic organometallic reagent to a carbonyl compound is an important synthetic method, not only to afford the formation of a new carbon–carbon bond and the introduction of two new functionalities, an alcohol and a double bond, but also because these can be used for further transformations [1].

Thus, the development and application of allylic organometallic reagents have attracted attention with several approaches already described based on the use of allylic organometallics [2] or organometalloid [3] reagents, as well as electrochemical based methods [4].

Some allylic organometallics present drawbacks such as the difficulty to handle due to its Lewis base character, which requires the use of strictly anhydrous conditions and because of competing Wurtz coupling reactions [5].

Thereby, the search for more efficient synthetic methods based on the use of less expensive and easy to handle reagents have attracted considerable interest from chemists. Moreover, the development of methods focusing on environmentally benign reactions has become particularly prominent [6]. In this context, the use of ultrasound in organic synthesis has attracted considerable attention, not only because it can easily promote organic transformations which normally requires drastic conditions, but also because it can enhance the reaction rate and increase the yield [7].

Herein, we wish to describe an environmentally benign reaction for the synthesis of homoallylic alcohols based on the reaction of potassium allyltrifluoroborate and aldehydes containing different functional groups promoted by ultrasound without the use of any metal or additive.

2. Materials and methods

2.1. Materials

All solvents used were previously purified and dried in agreement with the literature [8]. Compounds **1a–o** and *E*-crotylboronic acid pinacol ester were purchased from Aldrich Chemical Co. and used as received. All other commercially available reagents and solvents were used as received. Reactions were monitored by thin-layer chromatography on 0.25 mm E. Merck silica gel 60 plates (F254) using UV light, vanillin and *p*-anisaldehyde as visualizing agents. All compounds were sufficiently pure for use in further experiments, unless indicated otherwise.

2.2. Instrumentation

¹H (300 MHz) NMR and ¹³C (75 MHz) NMR data were recorded in CDCl₃ or DMSO-*d*₆. The chemical shifts are reported as delta (δ) units in parts per million (ppm) relative to the solvent residual peak as the internal reference. ¹¹B (128 MHz) and ¹⁹F (376 MHz) NMR spectra were recorded in DMSO-*d*₆. Spectra were calibrated using BF₃•Et₂O (0.0 ppm) as external reference in the case of ¹¹B NMR and chemical shifts were referenced to external CF₃CO₂H

* Corresponding authors. Tel.: +55 81 2126 7473; fax: +55 81 2126 8442.

E-mail addresses: paulo.menezes@pq.cnpq.br, pmenezes@ufpe.br (P.H. Menezes).

(0.0 ppm) in the case of ^{19}F NMR. Coupling constants (J) for all spectra are reported in Hertz (Hz). The sonication was performed in an 8890E-DTH ultrasonic cleaner (with a frequency of 47 kHz and a nominal power 35 W; Cole Parmer Co.). The reaction flask was located at the maximum energy area in the cleaner, the surface of reactants was slightly lower than the level of the water. The reaction temperature was controlled by water bath.

2.3. Typical procedures

2.3.1. Synthesis of potassium allyltrifluoroborate, **2**

To a solution of $\text{B}(\text{OMe})_3$ (8.15 mL, 7.59 g, 73.2 mmol) in THF (40 mL) was added dropwise allylmagnesium chloride (30 mL, 60 mmol, 2.0 M in THF) at -78°C . The mixture was stirred for 30 min. The ice bath was removed. The yellow solution with a white precipitate was allowed to reach the room temperature over a 1 h period. Then, it was cooled to 0°C and KHF_2 (23.4 g, 300 mmol) was added in one portion. This was followed by the dropwise addition of H_2O (30 mL). The ice bath was removed. The mixture was stirred for 30 min and then concentrated under high vacuum. The white solid was extracted with hot acetone (4×100 mL). The extracts were filtered through a Celite pad and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford a white solid. The solid was purified by dissolving in the minimum amount of hot acetone, followed by cooling to room temperature and precipitation with Et_2O . The solution was allowed to stand for 20 min to complete precipitation. The precipitate was collected and dried under high vacuum to yield 3.37 g (38%) of the title compound as a white solid powder, which can be stored at room temperature without degradation. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5.85–5.74 (m, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 4.56 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 4.49 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$), 0.92 (br s, 2H, $\text{CH}_2\text{BF}_3\text{K}$); ^{13}C NMR (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 142.9, 108.9; ^{11}B NMR (128 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.21 (q, $J_{11\text{B},19\text{F}} = 61.3$ Hz, BF_3K); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -136.4 ($J_{19\text{F},11\text{B}} = 61.3$ Hz, BF_3K). The NMR data are in agreement with previously reported literature values [3a].

2.3.2. Synthesis of potassium *E*-crotyltrifluoroborate, **4**

To a solution of *E*-crotylboronic acid pinacol ester (0.5 g, 2.75 mmol) in MeOH (12 mL) was added dropwise a 4.5 M solution of KHF_2 (2.0 mL) over a 30 min at 0°C . The mixture was stirred for additional 30 min at room temperature and concentrated under high vacuum. The residual solids were extracted with 20% MeOH in acetone (3×10 mL). The combined extracts were concentrated close to the saturation point and Et_2O was added until no more precipitation was observed. The solid was collected, washed with Et_2O (2×10 mL), and dried under high vacuum to give 300 mg (60%) of the title compound as a white powdered solid. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 5.43–5.36 (m, 1H, CH_3-CH), 4.96–4.91 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$), 1.51 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, CH_3-CH), 0.92 (br s, 2H, $\text{CH}_2\text{BF}_3\text{K}$); RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 135.0, 117.9, 18.2; RMN ^{11}B (128 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.21 (q, $J_{11\text{B},19\text{F}} = 61.4$ Hz, BF_3K); RMN ^{19}F (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -136.4 ($J_{19\text{F},11\text{B}} = 61.4$ Hz, BF_3K). The NMR data are in agreement with previously reported literature values [3i].

2.3.3. General procedure for the allylation of aldehydes (**1a–o**) with potassium allyltrifluoroborate (**2**) promoted by ultrasound

To a solution of the appropriate aldehyde **1a–o** (1.0 mmol) in acetone (0.5 mL) was added potassium allyltrifluoroborate **2** (177 mg, 1.20 mmol). The mixture was placed in an ultrasound bath for the time indicated on Table 2 and then diluted with EtOAc (5 mL) and washed with water (2×15 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure to yield **3a–q** without the need of further purification.

The data for all synthesized compounds match with the literature [3a].

2.3.3.1. (**3a**) *(E)*-1-Phenylhexa-1,5-dien-3-ol. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.21 (m, 5H, H_{Aryl}), 6.61 (dd, $J = 15.9, 1.2$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 6.24 (dd, $J = 15.9, 6.3$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 5.86 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.22–5.14 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.40–4.33 (m, 1H, CHOH), 2.50–2.33 (m, 2H, CHCH_2), 1.78 (br s, 1H, OH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 136.5, 134.0, 131.5, 130.2, 128.5, 127.6, 126.4, 118.3, 71.6, 41.9.

2.3.3.2. (**3b**) 1-(Furan-2-yl)but-3-en-1-ol. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (dd, $J = 1.8, 0.9$ Hz, 1H, H_{Het}), 6.34 (dd, $J = 2.1, 1.8$ Hz, 1H, H_{Het}), 6.26 (dd, $J = 2.1, 0.9$ Hz, 1H, H_{Het}), 5.81 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 6.9$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.23–5.13 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.76 (dd, $J = 6.6, 6.3$ Hz, 1H, CHOH), 2.66–2.60 (m, 2H, CHCH_2), 2.05 (br s, 1H, OH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 155.9; 141.9; 133.6, 118.6, 110.1, 106.1, 66.9, 40.1.

2.3.3.3. (**3c**) 1-(2-Nitrophenyl)but-3-en-1-ol. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.94 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H, H_{Aryl}), 7.84 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H, H_{Aryl}), 7.65 (td, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H, H_{Aryl}), 7.43 (td, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H, H_{Aryl}), 5.97–5.83 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.32 (dd, $J = 8.4, 3.6$ Hz, 1H, CHOH), 5.25–5.18 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 2.76–2.67 (m, 1H, CHCH_2), 2.48–2.37 (m, 2H, CHCH_2 and OH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 147.7, 139.2, 133.9, 133.4, 128.1, 128.0, 124.3, 119.0, 68.3, 42.8.

2.3.3.4. (**3d**) 1-(3-Nitrophenyl)but-3-en-1-ol. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_{Aryl}), 8.13 (ddd, $J = 8.1, 2.1, 0.9$ Hz, 1H, H_{Aryl}), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{Aryl}), 7.53 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{Aryl}), 5.87–5.73 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.22–5.16 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.87 (dd, $J = 8.1, 5.1$ Hz, 1H, CHOH), 2.63–2.43 (m, 2H, CHCH_2), 2.19 (br s, 1H, OH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 148.1, 145.9, 133.2, 131.9, 129.3, 122.4, 120.8, 119.6, 72.0, 43.9.

2.3.3.5. (**3e**) 1-(4-Nitrophenyl)but-3-en-1-ol. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.21 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Aryl}), 7.54 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Aryl}), 5.86–5.72 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.22–5.16 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.87 (dd, $J = 7.8, 4.5$ Hz, 1H, CHOH), 2.62–2.40 (m, 2H, CHCH_2), 2.07 (br s, 1H, OH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 151.1, 147.1, 133.1, 126.5, 123.5, 119.5, 72.1, 43.8.

2.3.3.6. (**3f**) 1-(2-Methoxyphenyl)but-3-en-1-ol. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (dd, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H, H_{Aryl}), 7.25 (td, $J = 7.5, 1.8$ Hz, 1H, H_{Aryl}), 6.96 (td, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H, H_{Aryl}), 6.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{Aryl}), 5.85 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 7.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.17–5.09 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.96 (dd, $J = 8.1, 5.1$ Hz, 1H, CHOH), 3.84 (s, 3H, OMe), 2.64–2.44 (m, 2H, CHCH_2), 2.41 (br s, 1H, OH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 156.2, 135.1, 131.7, 128.2, 126.7, 120.6, 117.4, 110.3, 69.5, 55.1, 41.8.

2.3.3.7. (**3g**) 1-(3-Methoxyphenyl)but-3-en-1-ol. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (dd, $J = 8.1, 7.8$ Hz, 1H, H_{Aryl}), 6.86–6.84 (m, 2H, H_{Aryl}), 6.74 (ddd, $J = 8.1, 2.7, 1.2$ Hz, 1H, H_{Aryl}), 5.73 (ddt, $J = 17.1, 10.2, 7.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.12–5.04 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.63 (dd, $J = 7.5, 5.4$ Hz, 1H, CHOH), 3.73 (s, 3H, OMe), 2.46–2.39 (m, 2H, CHCH_2), 1.95 (br s, 1H, OH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.5, 145.6, 134.4, 129.3, 118.2, 118.0, 112.8, 111.2, 73.1, 55.1, 43.6.

2.3.3.8. (**3h**) 1-(4-Methoxyphenyl)but-3-en-1-ol. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_{Aryl}), 6.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_{Aryl}), 5.79 (ddt, $J = 16.8, 9.9, 6.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.19–5.10 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.68 (t, $J = 6.6$ Hz, CHOH), 3.80 (s, 3H, OMe), 2.52–2.47 (m, 2H, CHCH_2), 2.01 (br s, 1H, OH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.9, 136.0, 134.6, 127.0, 118.2, 113.7, 72.9, 55.2, 43.7.

2.3.3.9. (3i) 1-(2-Fluorophenyl)but-3-en-1-ol. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (t, 1H, $J = 7.6$ Hz, H_{Aryl}), 7.22–7.15 (m, 1H, H_{Aryl}), 7.09 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{Aryl}), 6.99–6.92 (m, 1H, H_{Aryl}), 5.83–5.69 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.14–5.08 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.00 (dd, 1H, $J = 7.6$, 4.4 Hz, CHOH), 2.57–2.37 (m, 2H, CHCH_2), 2.03 (br s, 1H, OH); ^{13}C NMR (δ (75 MHz, CDCl_3) δ 160.9, 134.0, 130.8, 128.8, 127.2, 124.2, 118.7, 115.3, 67.3, 42.6.

2.3.3.10. (3j) 1-(4-Fluorophenyl)but-3-en-1-ol. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.28–7.24 (m, 2H, H_{Aryl}), 6.97 (t, 2H, $J = 8.4$ Hz, H_{Aryl}), 5.79–5.65 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.13–5.06 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.66 (dd, 1H, $J = 7.2$, 5.7 Hz, CHOH), 2.45–2.40 (m, 2H, CHCH_2), 1.82 (br s, 1H, OH); ^{13}C NMR (δ (75 MHz, CDCl_3) δ 163.4, 139.6, 134.1, 127.4, 118.7, 115.3, 72.6, 43.9.

2.3.3.11. (3k) 1-(4-Chlorophenyl)but-3-en-1-ol. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.27–7.19 (m, 4H, H_{Aryl}), 5.78–5.64 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.13–5.05 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.65 (dd, $J = 7.5$, 5.4 Hz, CHOH), 2.49–2.32 (m, 2H, CHCH_2), 2.04 (br s, 1H, OH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 142.2, 133.9, 131.1, 128.5, 127.2, 118.8, 72.5, 43.8.

2.3.3.12. (3l) 1-(4-Bromophenyl)but-3-en-1-ol. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Aryl}), 7.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{Aryl}), 5.78–5.64 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.13–5.06 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.64 (dd, $J = 7.8$, 5.4 Hz, CHOH), 2.49–2.32 (m, 2H, CHCH_2), 2.00 (br s, 1H, OH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 142.8, 133.9, 131.4, 127.5, 121.2, 118.9, 72.5, 43.8.

2.3.3.13. (3m) 1-(Naphthalen-2-yl)but-3-en-1-ol. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84–7.79 (m, 4H, H_{Aryl}), 7.48–7.45 (m, 3H, H_{Aryl}), 5.82 (ddt, $J = 17.1$, 10.2, 7.5 Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.20–5.12 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.88 (dd, $J = 7.2$, 5.1 Hz, 1H, CHOH), 2.56–2.61 (m, 2H, CHCH_2), 2.08 (br s, 1H, OH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 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.

2.3.3.14. (3n) 1-Phenylbut-3-en-1-ol. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.25 (m, 5H, H_{Aryl}), 5.88–5.74 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.19–5.12 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.73 (dd, $J = 7.5$, 5.4 Hz, 1H, CHOH), 2.53–2.46 (m, 2H, CHCH_2), 2.00 (br s, 1H, OH); ^{13}C NMR (δ (75 MHz, CDCl_3) δ 143.8, 134.4, 128.2, 127.3, 125.7, 118.0, 73.2, 43.6.

2.3.3.15. (3o) Non-1-en-4-ol. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.90–5.77 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.17–5.10 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.69–3.50 (m, 1H, CHOH), 2.35–2.26 (m, 2H, CHCH_2), 2.19–2.08 (m, 2H, CHOH), 1.67 (br s, 1H, OH), 1.50–1.25 (m, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 0.88

(t, $J = 6.3$ Hz, 6H, CH_3CH_2); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 134.9, 118.0, 70.6, 41.9, 36.7, 31.8, 25.3, 22.6, 14.0.

2.3.4. General procedure for the crotylation of **1a** with potassium (*E*)-crotyltrifluoroborate, **4** promoted by ultrasound

The same procedure described above was used for the crotylation reaction. To a solution of **1a** (132 mg, 1.0 mmol) in acetone (0.5 mL) was added potassium (*E*)-crotyltrifluoroborate **4** (194 mg, 1.20 mmol). The mixture was placed in an ultrasound bath for the time indicated on Table 2 and then diluted with EtOAc (5 mL) and washed with water (2×15 mL). The organic layer was dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure to yield **5** in 60% yield (112 mg). The NMR data obtained for **3a** are in agreement with previously reported literature values [3h]. (**5**) (*E*)-4-Methyl-1-phenylhexa-1,5-dien-3-ol: *anti* isomer: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33–7.17 (m, 5H, H_{Aryl}), 6.55 (d, $J = 16.00$ Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 6.16 (dd, $J = 6.80$ Hz, 16.00 Hz, 1H, $\text{PhCH}=\text{CH}$), 5.78–5.70 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.22–5.11 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3.99 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H, CHOH), 2.32–2.27 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)$), 1.57 (br, 1H, OH), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H $\text{CH}(\text{CH}_3)$). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 140.1, 136.7, 131.7, 130.1, 128.5, 127.6, 126.5, 116.7, 76.6, 76.1, 53.4, 44.7, 16.0.

3. Results and discussion

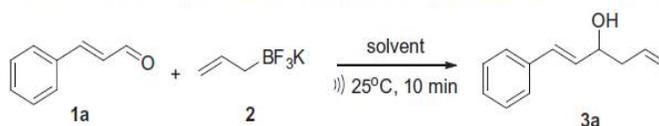
In the course of developing the best reaction conditions, ultrasound promotion of allylation was first investigated in different solvents. Thus, cinnamaldehyde, **1a** (1 mmol) and potassium allyltrifluoroborate, **2** (1.2 mmol) were added to a flask followed by the appropriate solvent (0.5 mL). The mixture was sonicated for 10 min and the progress of the reaction was monitored by TLC. The results are presented in Table 1, and all reported yields in this and other tables are isolated yields.

In all cases, using different solvents the corresponding 1,2-addition product was obtained exclusively, proving that the reaction is regioselective. The best result was observed when acetonitrile was used as solvent, however, due to environmental concerns and the toxicity of this solvent it was discarded [9]. When dichloromethane was used as solvent, the corresponding product was obtained in 81% yield (Table 1, entry 2).

The use of water as a (co)-solvent in the development of methods focusing on environmentally benign reaction media seems to be the best option due to its simplicity and very low cost. When a biphasic mixture of dichloromethane and water (1:1) was used in the reaction, the yield decreased drastically (Table 1, entry 3).

When water was used solely as the reaction solvent, the corresponding product was obtained in moderate yield (Table 1,

Table 1
Effect of the solvent on the allylation of cinnamaldehyde **1a** by potassium allyltrifluoroborate **2** at room temperature.



Entry	Solvent	3a (%)
1	Acetonitrile	92
2	Dichloromethane	81
3	Dichloromethane/water (1:1)	45
4	Acetone/water (7:3)	82
5	Acetone/water (1:1)	80
6	Water	71
7	Ethanol	68
8	Acetone	85

entry 4). Conversely, the use of a mixture of acetone and water in different proportions did not increase the yield significantly (Table 1, entries 5 and 6).

Finally, when ethanol and acetone were used as the reaction solvent, the corresponding product was obtained in 68% and 85% yield, respectively, indicating that the use of a polar non-protic solvent could enhance the reaction yield (Table 1, entries 7 and 8).

The optimized reaction conditions, namely: potassium allyltrifluoroborate (1.2 mmol), aldehyde (1.0 mmol), acetone (0.5 mL); were then applied in the allylation reaction of aldehydes

containing different functionalities (Table 2). The method tolerates a wide range of functional groups and aliphatic, aromatic, and heterocyclic aldehydes were efficiently allylated in moderate to high yields. In the absence of ultrasound irradiation, conversion of cinnamaldehyde **1a** into the corresponding alcohol **3a** was not observed after 10 min under the optimized reaction conditions.

From Table 2, it can be seen that several aldehydes containing electron-withdrawing and electron-donating groups were efficiently allylated under the specified conditions. The allylation of aldehydes containing electron-withdrawing groups gave the

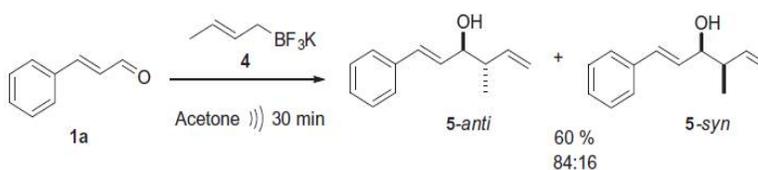
Table 2
Allylation of various aldehydes **1** by potassium allyltrifluoroborate **2** promoted by ultrasound irradiation.

Reaction scheme: $\text{R-CHO} + \text{CH}_2=\text{CH-CH}_2\text{BF}_3\text{K} \xrightarrow[\text{25}^\circ\text{C}]{\text{acetone}}$ $\text{R-CH(OH)-CH}_2\text{-CH=CH}_2$

	R-CHO	Product	Time (min.)	Yield (%)
1			10	85
2			5	60
3			15	95
4			15	96
5			15	95
6			30	95
7			30	94
8			30	96

Table 2 (continued)

	R-CHO	Product	Time (min.)	Yield (%)
9			30	75
10			30	75
11			15	96
12			15	74
13			15	95
14			30	70
15			30	60

Scheme 1. Crotylation of cinnamaldehyde **1a** by potassium (*E*)-crotyltrifluoroborate **4** promoted by ultrasound irradiation.

corresponding products in high yields (Table 2, entries 3–5, 9–12). In addition, when 2-, 3- and 4-NO₂ (Table 2, entries 3–5) were used, similar yields were observed, indicating that the substituent position has little influence in the reaction (Table 2, entries 1–3).

Aromatic aldehydes containing electron-donating groups (Table 2, entries 6–8) also gave the respective homoallylic alcohols in high yields, however, longer reaction times were required. Moreover, β -naphthaldehyde (Table 2, entry 13), and benzaldehyde (Table 2, entry 14) also were allylated in high yields.

When a heterocyclic aldehyde was used, the corresponding addition product was obtained in moderate yield using the described conditions (Table 2, entry 2). For an aliphatic aldehyde, the ultrasound promoted allylation with moderate efficiency, probably due to volatilization losses of the starting material during the reaction (Table 2, entry 15).

Although the available methods for the allylation of aldehydes gave the corresponding products in good yields in some cases

[2,3], our method gave similar results using shorter reaction times without the need of any catalyst under milder reaction conditions.

Finally, the regio- and diastereoselectivity of the reaction were also studied. Thus, the addition of potassium *E*-crotyltrifluoroborate, **4** to cinnamaldehyde **1a** using the described conditions gave exclusively the corresponding γ -adduct **5** in a 84:16 ratio (*anti*:*syn*) (Scheme 1).

This result is close to the data described in the literature for the allylation of cinnamaldehyde using organoboranes [3j].

4. Conclusion

In summary, we have demonstrated that ultrasound can efficiently promote the allylation of aldehydes. The green method features the use of a small amount of solvent, avoid the preparation of unstable allyl organometallics and the products were obtained in

short reaction times with moderate to high yields and purity at room temperature. The methodology is simple, fast and efficient, and is synthetically useful while it could be applied for the synthesis of more complex compounds.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge CNPq (484778/2011-0), FACEPE (PRONEX APQ-0859-1.06/08), CAPES and inct-INAMI for financial support. The authors are also thankful to CNPq for their fellowships.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultsonch.2014.04.001>.

References

- [1] (a) M. Yus, J.C. González-Gómez, F. Foubelo, Catalytic enantioselective allylation of carbonyl compounds and imines, *Chem. Rev.* 111 (2011) 7774–7854; (b) S.E. Denmark, J. Fu, Catalytic enantioselective addition of allylic organometallic reagents to aldehydes and ketones, *Chem. Rev.* 103 (2003) 2763–2794; (c) Y. Yamamoto, N. Asao, Selective reactions using allylic metals, *Chem. Rev.* 93 (1993) 2207–2293.
- [2] (a) Y. Gao, X. Wang, L. Sun, L. Xie, X. Xu, Zinc or indium-mediated Barbier-type allylation of aldehydes with 3-bromomethyl-5H-furan-2-one in aqueous media: an efficient synthesis method for α -methylene- γ -butyrolactone, *Org. Biomol. Chem.* 10 (2012) 3991–3998; (b) Z. Li, B. Plancq, T. Ollevier, Bismuth triflate-catalyzed asymmetric allylation of aromatic aldehydes, *Chemistry* 18 (2012) 3144–3147; (c) G. Jiang, B. List, Palladium/Bronsted acid-catalyzed α -allylation of aldehydes with allylic alcohols, *Adv. Synth. Catal.* 353 (2011) 1667–1670; (d) B.K. Bhuyan, A.J. Borah, K.K. Senapati, P. Phukan, Ti-exchanged ZSM-5 as heterogeneous catalyst for allylation of aldehydes with allyltributylstannane, *Tetrahedron Lett.* 52 (2011) 2649–2651; (e) M. Vasylyev, H. Alper, Rhodium-catalyzed reductive allylation of conjugated aldehydes with allyl acetate, *J. Org. Chem.* 75 (2010) 2710–2713; (f) X. Zhang, R. Qiu, N. Tan, S. Yin, J. Xia, S. Luo, et al., Air-stable hypervalent organobismuth(III) tetrafluoroborate as effective and reusable catalyst for the allylation of aldehyde with tetraallyltin, *Tetrahedron Lett.* 51 (2010) 153–156; (g) D. Deng, P. Liu, B. Ji, L. Wang, W. Fu, $[\text{Cd}_2(\text{tren})_2(\text{dl-alaninato})](\text{ClO}_4)_3$: an efficient water-compatible Lewis acid catalyst for chemo-, regio-, and diastereo-selective allylation of various aldehydes, *Tetrahedron Lett.* 51 (2010) 5567–5570.
- [3] (a) T.R. Couto, J.C.R. Freitas, I.H. Cavalcanti, R.A. Oliveira, P.H. Menezes, Allylation of aldehydes with potassium allyltrifluoroborate catalyzed by Amberlyst A-15, *Tetrahedron* 69 (2013) 7006–7010; (b) J.C.R. Freitas, C.K. de Oliveira, E.C. Cunha, I. Malvestiti, S. Alves, R.L. Longo, et al., Allylation of aldehydes with potassium allyltrifluoroborate catalyzed by lanthanide-based metal-organic framework, *Tetrahedron Lett.* 54 (2013) 1558–1561; (c) J.C.R. Freitas, T.R. Couto, A.a.S. Paulino, J.R. de Freitas Filho, I. Malvestiti, R.a. Oliveira, et al., Stereoselective synthesis of pseudoglycosides catalyzed by TeCl₄ under mild conditions, *Tetrahedron* 68 (2012) 8645–8654; (d) F.C.G. Barbosa, J.C.R. Freitas, C.F. Melo, P.H. Menezes, R.A. Oliveira, Allylation of functionalized aldehydes by potassium allyltrifluoroborate catalyzed by 18-crown-6 in aqueous media, *Molecules* 17 (2012) 14099–14110; (e) S. Ito, H. Yamaguchi, Y. Kubota, M. Asami, Mesoporous aluminosilicate-catalyzed allylation of aldehydes with allylsilanes, *Tetrahedron Lett.* 50 (2009) 2967–2969; (f) R.L. Guimaraes, D.J.P. Lima, M.E.S.B. Barros, L.N. Cavalcanti, F. Hallwass, M. Navarro, et al., Aqueous Barbier allylation of aldehydes mediated by tin, *Molecules* 12 (2007) 2089–2105; (g) J.W.J. Kennedy, D.G. Hall, Recent advances in the activation of boron and silicon reagents for stereocontrolled allylation reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.* 42 (2003) 4732–4739; (h) A. Thadani, R. Batey, 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.* (2002) 8–11; (i) N. Selander, K.J. Szabó, Performance of SCS palladium pincer complexes in borylation of allylic alcohols. Control of the regioselectivity in the one-pot borylation-allylation process, *J. Org. Chem.* 74 (2009) 5695–5698; (j) P.V. Ramachandran, T.E. Burghardt, M.V.R. Reddy, Asymmetric allylboration of α , β -enals as a surrogate for the enantioselective synthesis of allylic amines and α -amino acids, *J. Org. Chem.* 70 (2005) 2329–2331.
- [4] (a) R.F.M. de Souza, M.C.C. Areias, L.W. Bieber, M. Navarro, Electrochemical allylation of aldehydes in a solvent-free cavity cell with a graphite powder cathode, *Green Chem.* 13 (2011) 1118; (b) J.-M. Huang, Y. Dong, Zn-mediated electrochemical allylation of aldehydes in aqueous ammonia, *Chem. Commun.* (2009) 3943–3445.
- [5] D. Seyferth, Alkyl and Aryl derivatives of the alkali metals: useful synthetic reagents as strong bases and potent nucleophiles. Conversion of organic halides to organoalkali-metal compounds, *Organometallics* 25 (2006) 2–24.
- [6] (a) I.T. Horváth, P.T. Anastas, Innovations and green chemistry, *Chem. Rev.* 107 (2007) 2169–2173; (b) G.J. Hutchings, A golden future for green chemistry, *Catal. Today* 122 (2007) 196–200; (c) M. Kidwai, Green chemistry trends toward sustainability, *Pure Appl. Chem.* 78 (2006) 1983–1992.
- [7] (a) P. Cintas, G. Palmisano, G. Cravotto, Power ultrasound in metal-assisted synthesis: from classical Barbier-like reactions to click chemistry, *Ultrason. Sonochem.* 18 (2011) 836–841; (b) B.H. Han, P. Boudjouk, Organic sonochemistry – sonic acceleration of the Reformatsky reaction, *J. Org. Chem.* 47 (1982) 5030–5032; (c) C. Einhorn, J. Einhorn, J.-L. Luche, Sonochemistry – the use of ultrasonic waves in synthetic organic chemistry, *Synthesis* 1989 (1989) 787–813.
- [8] D.D. Perrin, W.L.F. Armarego, *In Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon, Oxford, 1980.
- [9] NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Acetonitrile (CAS No. 75–05–8) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies), *Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser.* 447 (1996) 1–272.