

Reação de Alilação Deacilativa: Uma Abordagem Promissora para a Síntese de Compostos Contendo o Grupo Alila em Centros Quaternários

Deacylative Allylation Reaction: A promising Approach for the Synthesis of Compounds Containing the Allyl Group at Quaternary Centers

Luana Gonçalves de Souza,^{a,*}  Magdalena Nascimento Rennó,^b  Paulo Roberto Ribeiro Costa^a 

^a Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Pesquisa de Produtos Naturais, Laboratório de Química Bioorgânica, Ilha do Fundão, CCS, Bloco H, Sala H27, CEP 21941-902 Rio de Janeiro-RJ, Brasil.

^b Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Biodiversidade e Sustentabilidade, CCS, Rua São José do Barreto 764, CEP 27965-045 Macaé-RJ, Brasil.

*E-mail: luanagoncalvessouza10@gmail.com

Recebido em: 10 de Agosto de 2022

Aceito em: 20 de Março de 2023

Publicado em: 26 de Abril de 2023

This review highlights a palladium-catalyzed allylation strategy named deacylative allylation (DaA) of α,α -dialkylated β -acetyl esters, amides, nitriles, or nitro group (EWG) in the presence of allylic alcohols. A retro-Claisen like reaction generates *in situ* the enolate of these groups while the resulting allyl acetate leads to the formation of the π -allylpalladium. This alternative allows the synthesis of compounds with allyl groups at quaternary centers using mild conditions, embracing high tolerance for functional groups, and selectivity control. This approach has been used in the synthesis of natural products and bioactive compounds.

Keywords: Allylic reaction; palladium catalysis; C-C bond formation.

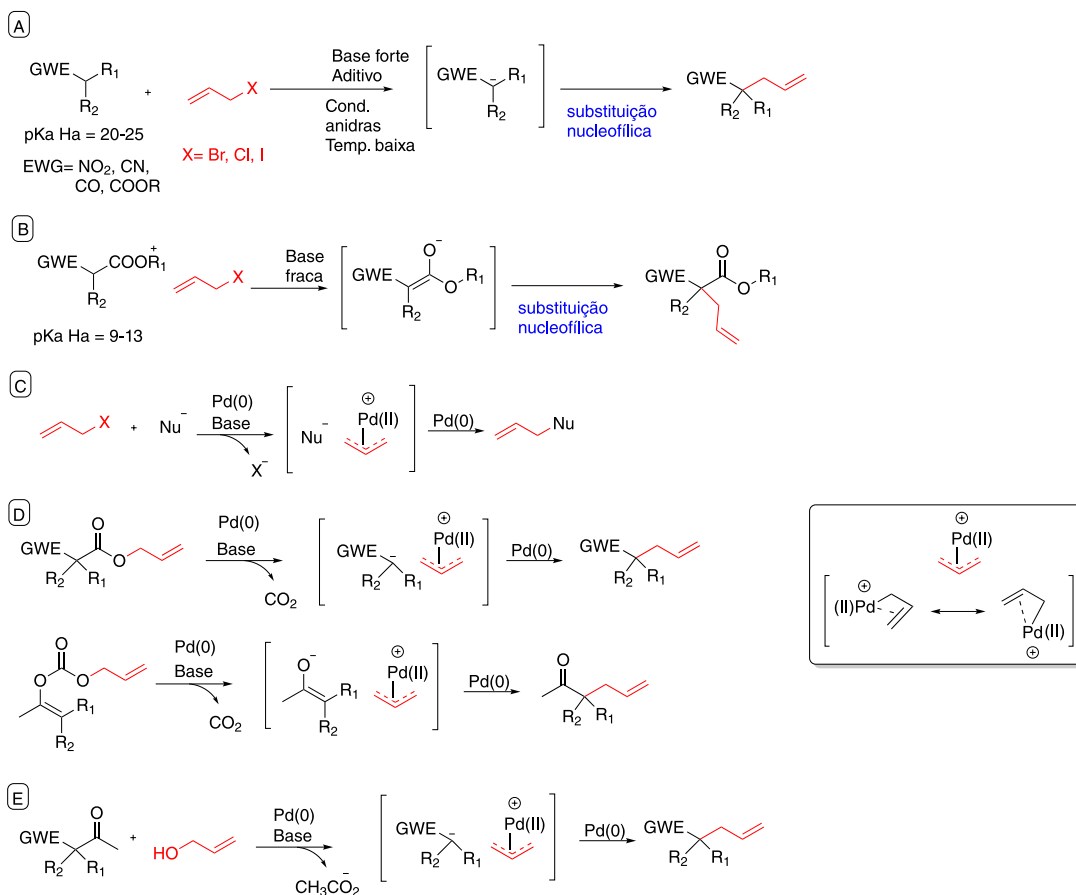
1. Introdução

A geração de centros quaternários através de reações de α -alquilação de enolatos de ésteres e cetonas ($H\alpha$, $pK_a = 20-25$), bastante empregada na literatura, envolve o uso de bases fortes (exemplo: LDA, LiHMDS), temperaturas baixas, adição de aditivos e condições anidras (Esquema 1A).¹⁻² Uma alternativa clássica é a reação de alquilação de derivados do ácido malônico e β -cetoésteres, este procedimento pode ser realizado sob condições mais brandas, em função da maior acidez do $H\alpha$ ($pK_a = 9-13$) nestes produtos (Esquema 1B).³⁻⁴ Outra alternativa é a reação de alquilação alílica (AA) descrita por Trost, abordagem pioneira na utilização de metais de transição como o paládio, o que permitiu o controle mais efetivo da regioquímica e da estereoquímica dos produtos a partir da interação do intermediário π -alilpaládio com ligantes (Esquema 1C).⁵⁻⁶

Com relação a geração de compostos com centros quaternários contendo o grupo alila, destacam-se duas reações que são catalisadas por paládio e ocorrem em condições brandas. A primeira a ser descrita foi a reação de alilação descaboxilativa (DcA) a partir de β -cetoésteres alilados ou carbonatos vinílicos (Esquema 1D).⁷ Esta reação foi descrita pela primeira vez pelo grupo de Tsuji e colaboradores em 1980⁹ e no mesmo ano Tsuda e colaboradores¹⁰ fizeram outro estudo mais amplo, com diferentes substratos, e propuseram o mecanismo da reação que envolve a perda de CO_2 , sendo os nucleófilos e eletrófilos gerados *in situ*, o que resulta em uma maior compatibilidade com diferentes grupos funcionais visto que os intermediários gerados são formados em concentrações baixas e o pH é formalmente neutro. Com isso, após estes relatos diversos artigos foram publicados sobre esta estratégia.¹¹⁻¹²

Em 1983 outro estudo realizado por Tsuji e colaboradores¹³ demonstrou que além de β -cetoésteres, carbonatos vinílicos também podem realizar DcA. Entretanto, somente em 2004 foi publicado o primeiro artigo sobre DcA assimétrica por Burger e Tunge,¹⁴ dando início a uma vasta literatura sobre o tema. Uma revisão sobre o assunto foi publicada em 2011 por Weaver e colaboradores abordando o assunto de forma abrangente.⁷ Uma breve linha do tempo pontuando as principais publicações na literatura sobre a reação de DcA está ilustrada na Figura 1.

Recentemente, uma segunda reação foi descrita para a preparação de compostos contendo o grupo alila em centro quaternário, a reação de alilação deacilativa (DaA), que envolve reações usando álcoois alílicos e substratos acilados, que ocorrem através uma reação de retro-Claisen catalisadas por paládio (Esquema 1E).⁸ Esta reação foi descrita pela primeira vez no ano de 2011 onde foi observado que a ligação C-C gerada foi iniciada por uma reação tipo retro-Claisen *in*



Esquema 1. Equações gerais das reações para obtenção de compostos alilados. Reação de alquilação clássica¹⁻² (A), alquilação de β-cetoésteres ou β-dicarbonílicos³ (B), reação de alquilação alílica descrita por Trost (C),⁵⁻⁶ reação de alilação descaboxilativa (DcA)⁶ onde ocorre a descarboxilação de β-cetoésteres alílicos ou carbonatos vinílicos (D) e reação de alilação deacilativa (DaA)⁷ onde ocorre a reação de alquilação utilizando álcoois alílicos e substratos acilados (E)

Perspectiva histórica

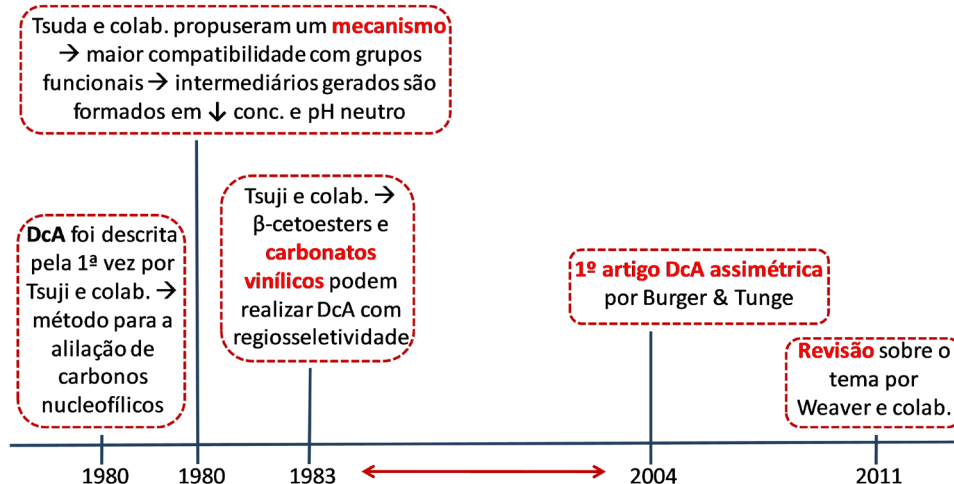


Figura 1. Linha do tempo que apresenta de forma resumida as principais publicações da reação de DcA relatada no texto

situ.¹⁵ Em 2013 foi publicada a primeira DaA assimétrica. Nos anos seguintes dois outros grupos se interessaram pela utilização desta estratégia em suas pesquisas, Najera, Bisai e seus respectivos colaboradores. Esses grupos publicaram

mais quatro artigos entre os anos de 2017-2019 contendo como material de partida os 2-oxíndois,¹⁶⁻¹⁹ e somente um artigo contendo síntese assimétrica foi relatado. Além disso, houve a publicação de uma revisão sobre reações

deacilativas em 2019.²⁰ Uma breve linha do tempo está ilustrada de forma resumida na Figura 2.

Importante ressaltar que o grupo alila é um dos mais versáteis em síntese orgânica. A ligação C=C neste grupo pode participar de muitas transformações sintéticas, tais como, a reação de oxidação de Wacker²¹, hidroboração²², metátese²³⁻²⁴, dihidroxilação²⁵, cicloadição²⁶, hidrogenação²⁷, hidroformilação²⁸, epoxidação²⁹, ozonólise³⁰, entre outras. Assim, compostos contendo o grupo alila podem ser intermediários sintéticos versáteis, além deste grupo estar presentes na estrutura de produtos naturais e compostos bioativos (Esquema 2).²¹⁻²³

O presente trabalho relata uma compilação da reação de alilação deacilativa (DaA) catalisada por paládio publicada nos últimos anos, apresentando suas aplicações e limitações. A economia de etapas em relação a DaA, para a formação de um centro quaternário contendo o grupo alila é uma característica importante no processo, que emprega o grupo acetil como grupamento protetor, ativador e de saída para a alilação de enolatos catalisada por paládio. Seu custo relativamente baixo e a baixa geração de subprodutos

reacionais, explica o emprego desta metodologia na síntese de produtos naturais e compostos bioativos. Além disso, a alta versatilidade química do grupamento alila bem conhecida na química orgânica.²¹⁻²⁵

2. Alilação deacilativa (DaA)

Serão apresentados a seguir os trabalhos mais significativos de DaA catalisada por paládio em três tópicos: Alilação Deacilativa (DaA) racêmica (3.1), Alilação Deacilativa (DaA) enantiosseletivo (3.2) e Aplicações sintéticas (3.3). Desta forma, uma análise das aplicações e limitações desta nova técnica de obtenção de compostos contendo grupos alílicos em centros quaternários de suas estruturas será discutida.

2.1. Alilação deacilativa (DaA) racêmica

Grenning e Tunge verificaram, em meados de 2010-2011, que cetonas são grupos elétron atratores na posição α

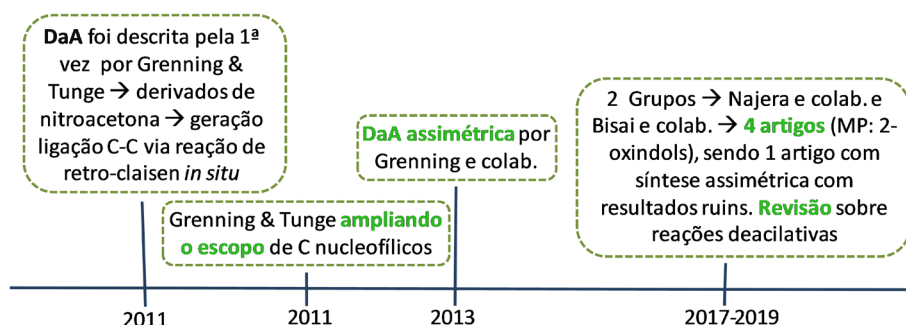
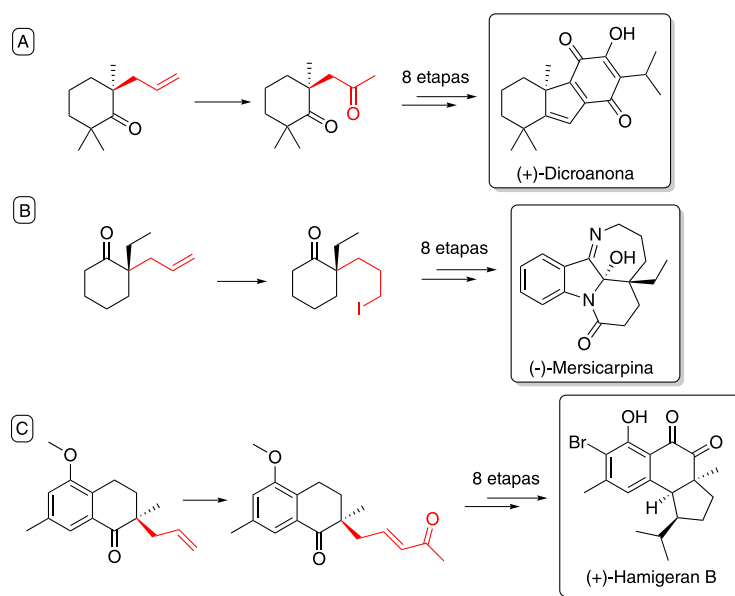
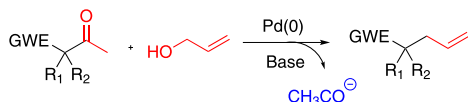


Figura 2. Linha do tempo que apresenta de forma resumida as principais publicações da reação de DaA relatada no texto



Esquema 2. Exemplos de compostos contendo o grupo alil apresentados como intermediários sintéticos na síntese dos produtos naturais (+)-Dicroanona²¹, (-)-Mersicarpina²² (B) e (+)-Hamigeran B²³ (C)

e podem funcionar como um nucleófilo diferenciado, e esse achado representava uma área ainda não explorada. Assim, a reação de DaA surgiu onde o nucleófilo e o eletrófilo são gerados *in situ* via reação de retro-Claisen catalisados por paládio. Nesta reação o alcóxido do álcool alílico induz a reação de retro-Claisen, gerando um acetato ou carbonato alílico e um carbono nucleofílico que, por sua vez, acopla com o intermediário π -alilpaládio gerado *in situ*.³¹ No Esquema 3 está representada, de forma simplificada a reação de DaA.



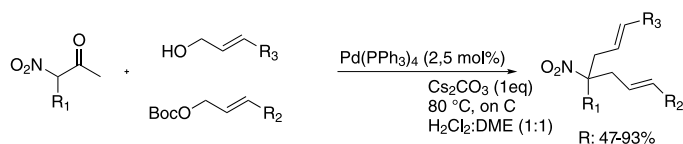
Esquema 3. Representação da reação de DaA

Os primeiros exemplos desenvolvidos foram para a preparação das α -nitroacetonas ($pK_a \cong 17$ em DMSO) devido ao fato das condições para a realização da reação tipo retro-Claisen serem mais brandas, além do ânion nitronato ser um excelente nucleófilo, sendo termodinamicamente mais estável que o alcóxido ($pK_a \cong 30$ em DMSO), visto que a geração do nucleófilo demonstra ser uma das etapas mais críticas da reação.^{15,32} O desafio sintético inicialmente proposto foi a síntese de compostos bis-alilados quaternários com utilização da reação de DaA em reações

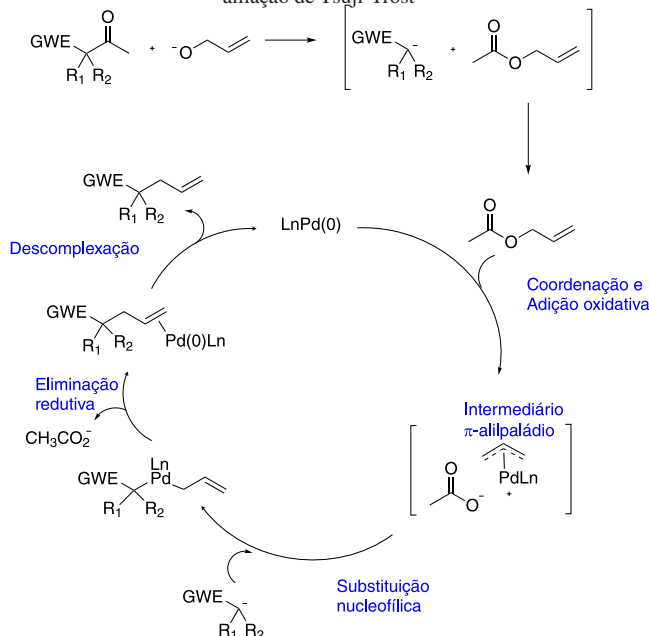
tri-componente consecutivas em conjunto com a reação de alilação de Tsuji-Trost¹⁵ (Esquema 4). A hipótese proposta e posteriormente comprovada foi que o álcool alílico iria deacilar a α -nitroacetona para gerar acetato alílico e o ânion nitronato *in situ*. No caso dos compostos bis-alílicos, o controle da cinética dos processos de acoplamento evita possíveis reações secundárias, como homoalilação e alilação de intermediários de alcóxidos, e induz a uma bis-alilação altamente seletiva.¹⁵

No mesmo ano os mesmos autores publicaram um artigo mais amplo, contendo somente a reação DaA com diversos materiais de partida com 1,3-dicetonas ($pK_a > 20$ em DMSO), α -cianocetonas e α -cianoésteres ($pK_a \cong 23$ em DMSO). Todos os exemplos foram utilizados para corroborar a hipótese do mecanismo da reação, onde a etapa de retro-Claisen gera o nucleófilo e resulta na acilação para produzir o acetato alílico que será o eletrófilo da reação a partir da geração do intermediário π -alilpaládio. Sendo assim, a etapa de condensação de retro-Claisen é essencial para a formação do nucleófilo e do eletrófilo *in situ*, seguido da formação da ligação C-C catalisada por paládio (Esquema 5). Este ciclo catalítico foi proposto com base em todos os estudos já realizados sobre as reações de alquilação alílica (AA) de Tsuji-Trost, incluindo a DcA.⁵⁻⁷

Recentemente, a partir de 2017 dois grupos de pesquisa se interessaram em aplicar a reação de DaA em compostos



Esquema 4. Reação tricomponente para a síntese de compostos bis-alilados quaternários com utilização da reação de DaA em conjunto com a reação de alilação de Tsuji-Trost²³



Esquema 5. Mecanismo proposto para a DaA por Grenning e Tunge (2011)⁸

contendo o núcleo 2-oxindol, a fim de propor alternativas na síntese de substâncias de interesse farmacêutico. Os artigos apresentaram alternativas metodológicas na síntese de 2-oxindois-3,3-disubstituído.¹⁶⁻¹⁹ O artigo de Ortega-Martínez e colaboradores (2018) descreve a síntese desses compostos a partir de 3-acil-2-oxindois¹⁷ com rendimentos variados, de baixo a bons (7-80%). Seguem alguns exemplos no Esquema 6.

Já o artigo de Kumar e colaboradores (2018) demonstra a síntese desses compostos a partir de *N*-acil-2-oxindois com a geração *in situ* dos nucleófilo e eletrófilos, que está ilustrado no Esquema 7. Os autores relatam a alta quimiosseletividade desta reação com estes substratos, onde ocorre a formação de uma ligação C-C predominantemente com rendimentos de baixos a excelentes (24-97%) ilustrados no Esquema 7.¹⁹ Inicialmente ocorre a *N*-deacilação da amida por reação com o alcóxido do álcool alílico, conduzindo a um ânion centrado no átomo de nitrogênio, que pode se reprotonado e novamente desprotonado para levar ao carbânion, o nucleófilo deste processo. O carbonato do álcool alílico se decompõe na presença de Pd(0), conduzindo a espécie π -alilpaládio.

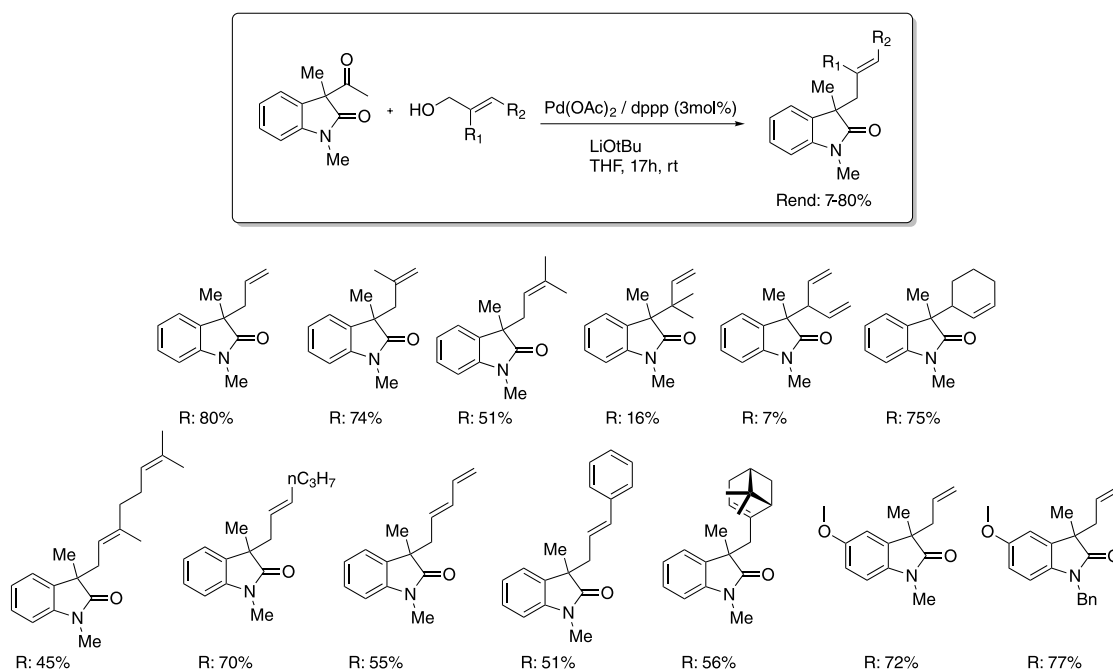
2.2. Alilação deacilativa (DaA) enantiosseletiva

Compostos enantiomericamente puros ou enriquecidos contendo o grupo alila em centros estereogênicos quaternários em posição α a grupos carbonilas, apresentam grande interesse devido a sua flexibilidade sintética. A reação de alquilação alílica assimétrica (AAA) é a mais empregada e estudada, porém esta reação requer o uso de base forte e aditivos. Em contrapartida, a reação de

DcA assimétrica se apresenta como uma alternativa para a construção desse centro assimétrico sem a utilização de base ou aditivos, porém sendo necessário a síntese preliminar do material de partida, que consiste em um composto contendo o precursor do nucleófilo e o eletrólito na mesma estrutura, podendo ser ésteres alílicos ou alil enol carbonatos. Em 2013, Grenning e colaboradores³³ descreveram pela primeira vez uma reação de DaA assimétrica, onde apresentaram o escalonamento da reação (> 6 g) para fins comerciais, além da síntese de um amplo escopo de compostos quirais derivados de α -tetralonas. Destacamos a síntese de um intermediário do produto natural (+)-hamigeran.⁹ O estudo foi realizado apenas com três ligantes quirais comerciais, derivados de terc-butil fosfinooxazolinias (^tBuPHOX), sendo o ligante L2 utilizado apenas na etapa de otimização, e ao ampliar o escopo os autores utilizaram apenas os ligantes L1 e L3. Então, foi realizada a síntese de outros nove compostos obtendo resultados satisfatórios com rendimentos de moderados a bons (57-95%) e com excessos enantioméricos de moderados a bons (72-95% ee) (Esquema 8).

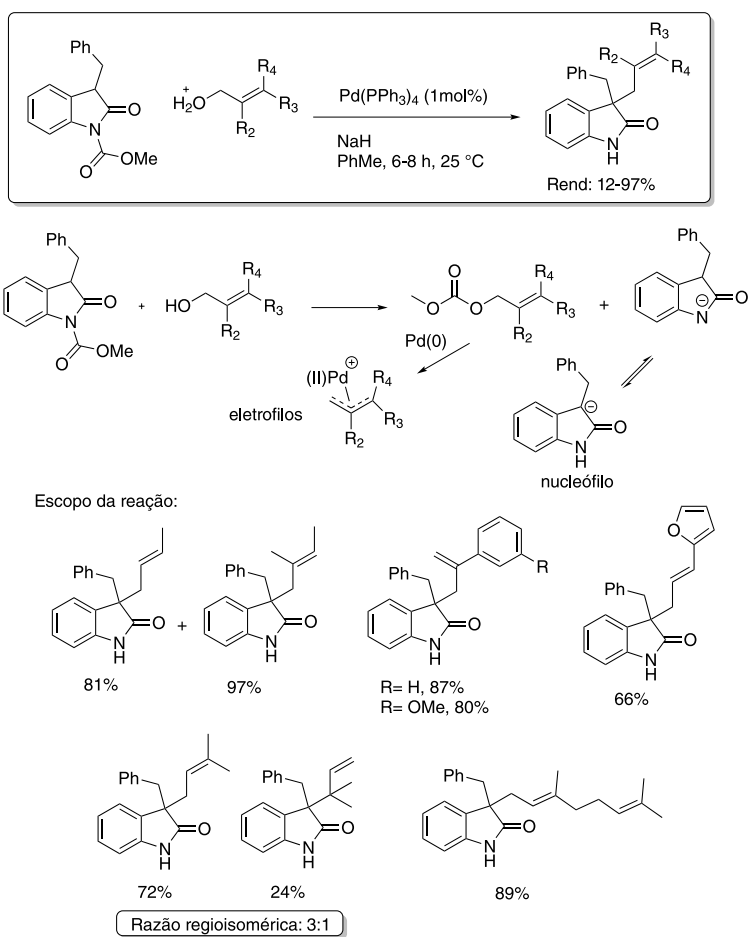
Posteriormente, Kumar e colaboradores (2018)¹⁹ fizeram uma tentativa de realizar a reação de DaA assimétrica de substratos derivados de *N*-acil-2-oxindois para a síntese de 3,3-disubstituído-2-oxindois quirais com a mesma proposta de reação anteriormente comentada no Esquema 7, porém não obtiveram sucesso com o ligante de Trost (representado no Esquema 9), obtendo excesso enantiomérico (23%) e rendimento químico moderado de 72% (Esquema 9).

Nenhum estudo mais aprofundado sobre a origem da enantiosseletividade foi realizado. Em contrapartida, as reações de alquilação alílica assimétrica (AAA) e a reação de DcA assimétrica são muito estudadas com relação

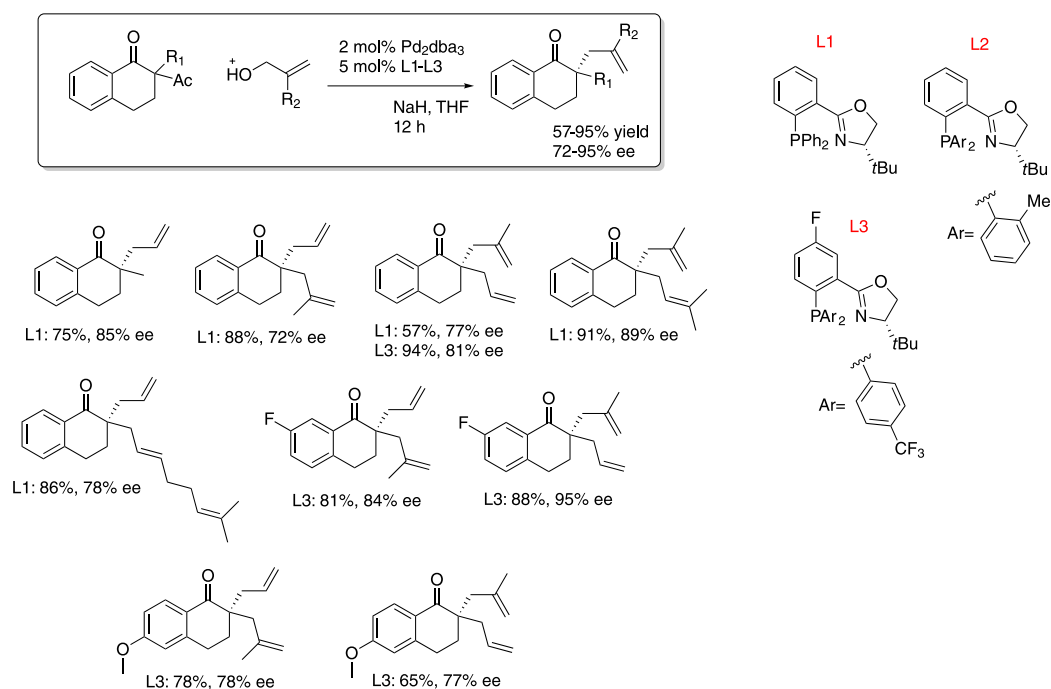


Esquema 6. Síntese de 3,3-disubstituído-2-oxindois a partir de 3-acil-2-oxindois segundo Ortega-Martínez e colaboradores (2018)¹⁷

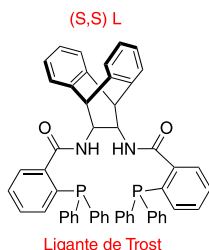
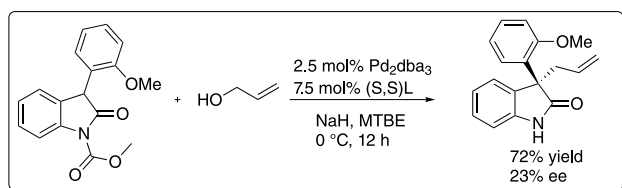
Reação de Alilação Deacilativa



Esquema 7. Síntese de 3,3-disubstituído-2-oxindóis a partir de *N*-acil-2-oxindóis segundo Kumar e colaboradores (2018)¹⁹



Esquema 8. Síntese assimétrica de compostos alílicos derivados de tetralonas via reação de DaA segundo Grenning e colaboradores (2013)³³



Esquema 9. Síntese assimétrica de 3,3-disubstituído-2-oxindol a partir de *N*-acil-2-oxindois segundo Kumar e colaboradores (2018)²⁷

aos seus comportamentos enantiosseletivos com diversas revisões na área.⁵⁻⁷

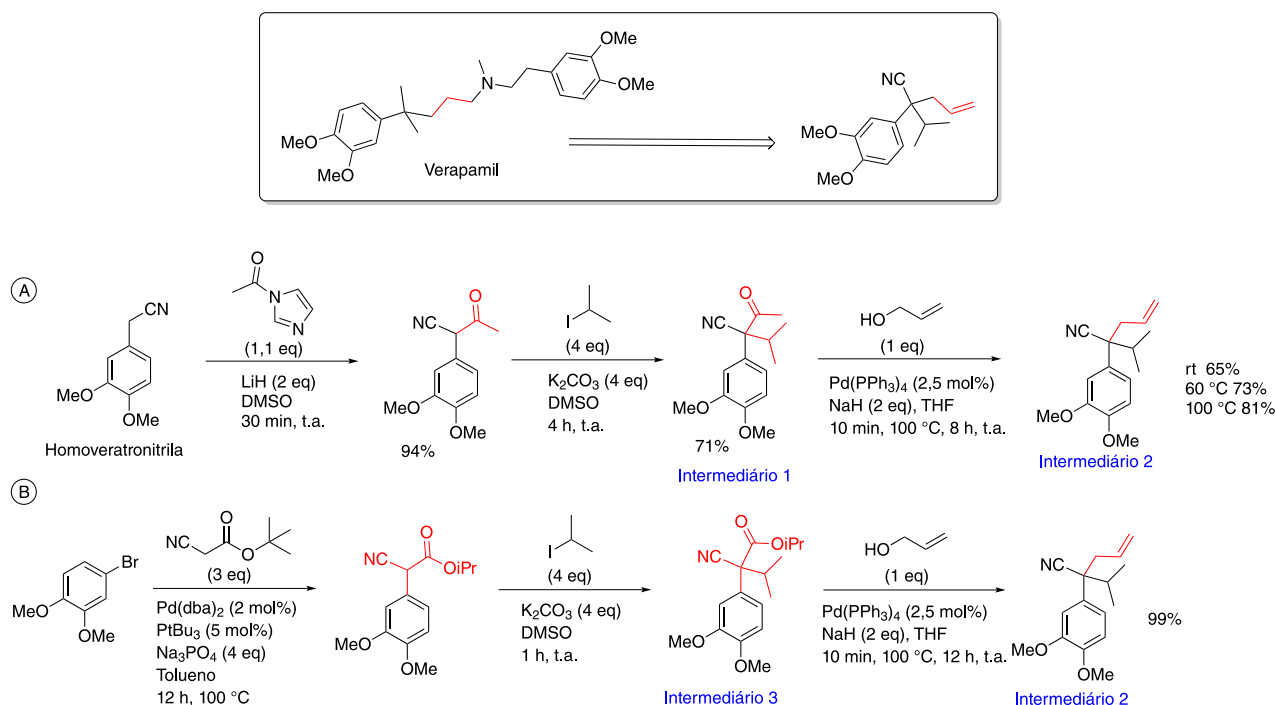
2.3. Aplicações sintéticas

A reação de DaA se apresentou de forma vantajosa em diversos aspectos, tais como, a síntese de intermediários chaves para produtos naturais e compostos bioativos. Um exemplo foi a síntese do intermediário do fármaco verapamil.⁸ A primeira síntese deste intermediário foi realizada em três etapas a partir do precursor comercial homoveratronitrila, tendo sido necessárias duas etapas para a formação do intermediário acilado **1**, uma reação de acetilação e uma reação de substituição com iodeto de

isopropila, seguida da reação de DaA para a geração do intermediário **2** desejado (Esquema 10A). Porém para esta estratégia há a necessidade de acilar a homoveratronila e depois deacilar por meio da reação de DaA. Então os autores propuseram uma segunda rota alternativa para gerar o intermediário **2** desejado, a partir do cianoacetato de isopropila, que foi realizado em duas etapas para gerar o intermediário **3**, uma reação de arilação catalisada por paládio e posterior reação de alquilação do enolato com iodeto de isopropila, seguida da reação de DaA para gerar o intermediário **2** com ótimo rendimento (Esquema 10B).⁸

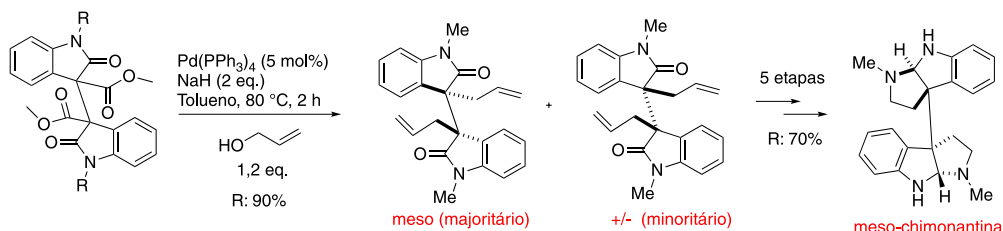
Com relação a síntese de produtos naturais alguns alcalóides indólicos, foram sintetizados a partir de intermediários gerados a partir da reação de DaA. Inicialmente, Kumar e colaboradores (2017)¹⁶ sintetizaram alguns alcalóides diméricos derivados da ciclotriptamina, usando de unidades diméricas de 2-oxindois que foram obtidos via DaA alguns intermediários contendo grupos alila contendo carbono quaternário vicinal com bons rendimentos (72-90%), favorecendo a formação do meso-bisoxindol (Esquema 11A). Logo após, o mesmo grupo apresentou a síntese racêmica de representantes da classe de alcalóides pirrolidino[2,3-b]indolina a partir de *N*-acil-2-oxindois com intermediários alílicos obtidos via DaA, com rendimentos de moderados a bons (49-85%) (Esquema 11B).¹⁹

Por fim, a reação de DaA assimétrica publicada por Grenning e colaboradores (2013)³³ foi usada na síntese do intermediário alílico da rota proposta por Mukherjee e colaboradores (2011)²³ do composto (+)-Hamigeran B (Esquema 12). Esta rota proposta por Mukherjee e colaboradores (2011)²³ foi usada para preparar este

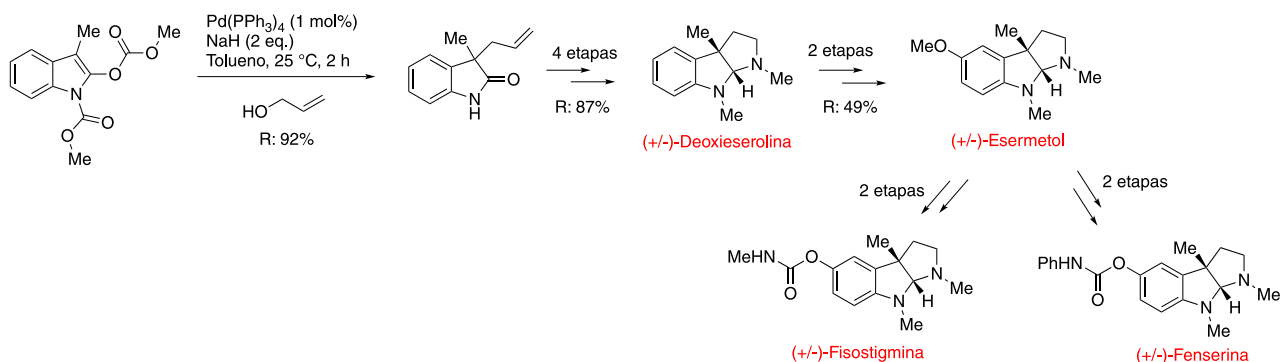


Esquema 10. Síntese do precursor do verapamil, o intermediário **2**, via DaA a partir da homoveratronila (**A**) e do cianoacetato de isopropila (**B**) descrito por Grenning e Tunge (2011)⁸

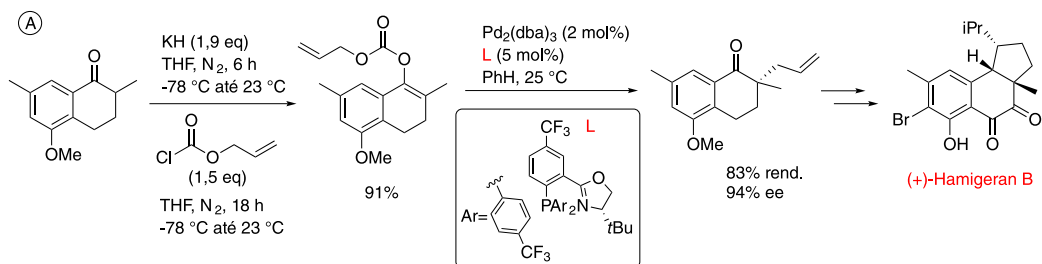
(A)



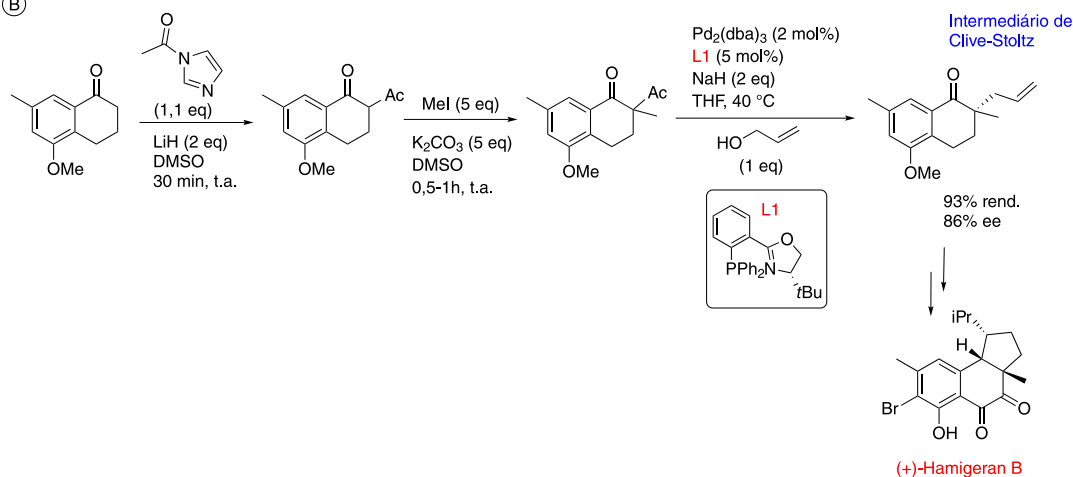
(B)



Esquema 11. Síntese do alcalóide indólico meso-chimonantina a partir de unidades diméricas de 2-oxindóis descrita por Kumar e colaboradores (2017)¹⁶ (A) e síntese de deoxiacerolina e esermetol racêmico a partir de unidades *N*-acil-2-oxindóis, precursores da fenserina e fisostigmina descrita por Kumar e colaboradores (2018)¹⁹ (B)



(B)



Esquema 12. Síntese do (+)-Hamigeran B via DcA²³ (A) e via DaA³³ (B)

intermediário a partir da reação de DcA, com rendimento de 83% e excesso enantiomérico de 94% (Esquema 12^a). Já a síntese deste intermediário proposto por Grenning e

colaboradores (2013)³³ apresentou rendimento e excesso enantiomérico similares (93% e 86%, respectivamente) (Esquema 12B), porém teve como vantagem o emprego de

condições mais brandas na alquilação para introdução do grupamento α -metil, com utilização de K_2CO_3 ao invés de LDA/HMPA em temperaturas baixas.

3. Conclusões

A abordagem de DaA, apesar de ser uma técnica nova, de geração de compostos alilados, apresenta muitas semelhanças com a reação já conhecida de DcA, pois ambas levam a formação dos intermediários reativos, os nucleófilos e eletrófilos, *in situ*. Devido a esta semelhança, muitas vezes intermediários de produtos naturais são realizadas a partir da reação de DcA. Porém algumas vantagens podem ser destacadas para a reação de DaA, como a capacidade de realizar a reação de alilação de carbânions com álcools alílicos comerciais de forma direta, sem a necessidade de adição de aditivos (exemplo: ácidos de Lewis) ou condições ácidas, e a geração rápida e muito conhecida de materiais de partida por meio de reações de Claisen. Desta forma esta estratégia sintética apresenta grande potencial na geração de compostos contendo o grupo alila em centros quaternários.

Além disso, por ser uma reação nova apresenta alguns desafios sintéticos a serem abordados e estudados como perspectivas futuras, como a questão das reações enantiosseletivas, com apenas dois artigos publicados. O estudo do mecanismo desta reação ainda não foi abordado em nenhum artigo citado ou publicado sobre o tema.

Agradecimentos

Este trabalho foi apoiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq; Financiadora de Estudos e Projetos - FINEP; Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro- FAPERJ. A autora L.G.S. também agradece a bolsa da CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

Lista de Abreviações

AAA: Alquilação Alílica Assimétrica
DaA: Alilação deacilativa
DcA: Alilação descarboxilativa
DMSO: Dimetilsulfóxido
EWG: *Electron Withdrawing group*
HMPA: Hexametilsfosforamida
 K_2CO_3 : Carbonato de potássio
LDA: Di-isopropilamina de lítio
LiHMDS: Bis(trimetilsilil)amida de lítio
PHOX: Fosfinooxazolinás
t.a.: temperatura ambiente
^tBuPHOX: Terc-butil Fosfinooxazolinás

Referências Bibliográficas

1. Trost, B. M.; Schroeder, G. M.; Palladium-Catalyzed Asymmetric Alkylation of Ketone Enolates. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, *121*, 6759. [Crossref]
2. Chen, J.-P.; Peng, Q.; Lei, B.-L.; Hou, X.-L.; Wu, Y.-D.; Chemo- and Regioselectivity-Tunable Pd-Catalyzed Allylic Alkylation of Imines. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 14180. [Crossref] [PubMed]
3. Jukic, M.; Sterk, D.; Casar, Z.; Recent Advances in the Retro-Claisen Reaction and Its Synthetic Applications. *Current Organic Synthesis* **2012**, *9*, 488. [Crossref]
4. Costa, P.; Pilli, R.; Pinheiro, S.; *Substâncias Carboniladas e Derivados*, 2a. Ed., Editora da Sociedade Brasileira de Química (EditSBQ): Porto Alegre, 2021.
5. Trost, B. M.; Van Vranken, D. L.; Asymmetric transition metal-catalyzed allylic alkylations. *Chemical Reviews* **1996**, *96*, 395. [Crossref] [PubMed]
6. Trost, B. M.; Crawley, M. L.; Asymmetric Transition-Metal-Catalyzed Allylic Alkylations: Applications in Total Synthesis. *Chemical Reviews* **2003**, *103*, 2921. [Crossref] [PubMed]
7. Weaver, J. D.; Recio III, A.; Grenning, A. J.; Tunge, J. A.; Transition Metal-Catalyzed Decarboxylative Allylation and Benzylolation Reactions. *Chemical Reviews* **2011**, *111*, 1846. [Crossref] [PubMed]
8. Grenning, A. J.; Tunge, J. A.; Deacylative Allylation: Allylic Alkylation via retro-Claisen Activation. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133*, 14785. [Crossref] [PubMed]
9. Shimizu, I.; Yamada, T.; Tsuji J.; Palladium-catalyzed rearrangement of allylic esters of acetoacetic acid to give γ,δ -unsaturated methyl ketones. *Tetrahedron Letters* **1980**, *21*, 3199. [Crossref]
10. Tsuda, T.; Chujo, Y.; Nishi, S.; Tawara, K.; Saegusa, T.; Facile Generation of a Reactive Palladium(II) Enolate Intermediate by the Decarboxylation of Palladium(II) β -Ketocarboxylate and Its Utilization in Allylic Acylation. *Journal of the American Chemical Society* **1980**, *102*, 6381. [Crossref]
11. Weaver, J. D.; Tunge, J. A.; Decarboxylative Allylation using Sulfones as Surrogates of Alkanes. *Organic Letters* **2008**, *10*, 4657. [Crossref] [PubMed]
12. Grenning, A. J.; Tunge, J. A.; Rapid Decarboxylative Allylation of Nitroalkanes. *Organic Letters* **2010**, *12*, 740. [Crossref] [PubMed]
13. Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I.; Palladium-catalyzed allylation of ketones and aldehydes via allyl enol carbonates. *Tetrahedron Letters* **1983**, *24*, 1793. [Crossref]
14. Burger, E. C.; Tunge, J. A.; Asymmetric Allylic Alkylation of Ketone Enolates: An Asymmetric Claisen Surrogate. *Organic Letters* **2004**, *6*, 4113. [Crossref] [PubMed]
15. Grenning, A. J.; Tunge, J. A.; Deacylative Allylation of Nitroalkanes: Unsymmetric Bisallylation by a Three-Component Coupling. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50*, 1688. [Crossref] [PubMed]
16. Kumar, N.; Das, M. K.; Ghosh, S.; Bisai, A.; Development of catalytic deacylative alkylations (DaA) of 3-acyl-2-oxindoles:

- total synthesis of *meso*-chimonanthine and related alkaloids. *Chemical Communications* **2017**, 53, 2170. [Crossref] [PubMed]
17. Ortega-Martínez, A.; de Lorenzo, R.; Sansano, J. M.; Nájera, C.; Palladium-catalyzed allylation and deacylative allylation of 3-acetyl-2-oxindoles with allylic alcohols. *Tetrahedron* **2018**, 74, 253. [Crossref]
18. Molina, C.; Ortega-Martínez, A.; Sansano, J. M.; Nájera, C.; Synthesis of 3-substituted 3-fluoro-2-oxindoles by deacylative alkylation. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2019**, 17, 482. [Crossref] [PubMed]
19. Kumar, N.; Gavit, V. R.; Maity, A.; Bisai, A.; Pd(0)-catalyzed chemoselective Deacylative Alkylations (DaA) of *N*-Acyl 2-Oxindoles: total syntheses of Pyrrolidino[2,3-*b*]indoline alkaloids, (±)-Deoxyseroline, and (±)-Esermethole. *The Journal of Organic Chemistry* **2018**, 83, 10709. [Crossref]
20. Ortega-Martínez, A.; Molina, C.; Moreno-Cabrero, C.; Sansano, J. M.; Nájera, C.; Deacylative reactions: Synthesis Applications. *European Journal of Organic Chemistry* **2018**, 2394. [Crossref]
21. Xu, Z.; Wang, Q.; Zhu, J.; Enantioselective Total Syntheses of Leuconolam-Leuconoxine-Mersicarpine Group Monoterpene Indole Alkaloids. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, 135, 19127. [Crossref] [PubMed]
22. McFadden, R. M.; Stoltz B. M.; The Catalytic Enantioselective, Protecting Group-Free Total Synthesis of (+)-Dichroanone. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, 128, 7738. [Crossref] [PubMed]
23. Mukherjee, H.; McDougal, N. T.; Virgil, S. C.; Stoltz B. M.; A Catalytic, Asymmetric Formal Synthesis of (+)-Hamigeran B. *Organic Letters* **2011**, 13, 825. [Crossref] [PubMed]
24. Sohn, T.-I.; Kim, D.; Paton, R. S.; Substrate-Controlled Asymmetric Total Syntheses of Microcladallenes A, B, and C Based on the Proposed Structures. *Chemistry - A European Journal* **2015**, 21, 15988. [Crossref] [PubMed]
25. Xiong, Y.; Chen, Y.-H.; Li, T.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L.; Enantioselective Total Synthesis of (–)-Hamigeran F and Its Rearrangement Product. *Organic Letters* **2022**, 24, 5161. [Crossref] [PubMed]
26. Pagar, V. V.; RajanBabu, T. V. Tandem catalysis for asymmetric coupling of ethylene and enynes to functionalized cyclobutanes. *Science* **2018**, 361, 68. [Crossref] [PubMed]
27. Song, S.; Zhu, S.-F.; Yu, Y.-B.; Zhou, Q.-L.; Carboxy-Directed Asymmetric Hydrogenation of 1,1-Diarylethenes and 1,1-Dialkylethenes. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, 52, 1556. [Crossref] [PubMed]
28. Lightburn T. E.; De Paolis, O. A.; Cheng, K. H.; Tan, K. L.; Regioselective Hydroformylation of Allylic Alcohols. *Organic Letters* **2011**, 13, 2686. [Crossref] [PubMed]
29. Wróblewska, A.; Liquid phase epoxidation of allylic compounds with hydrogen peroxide over titanium silicalite catalysts. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2005**, 229, 207. [Crossref]
30. DeNinno, M. P.; “Anomalous” Ozonolysis of Cyclic Allylic Alcohols: Mechanism and Synthetic Utility. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, 117, 9927. [Crossref]
31. Grenning, A. J.; *Tese de Doutorado*, University of Kansas, 2012. [Link]
32. Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Acyclic α -nitro ketones: a versatile class of α -functionalized ketones in organic synthesis. *Tetrahedron* **2005**, 61, 8971. [Crossref]
33. Grenning, A. J.; Allen, C. K. V.; Maji, T.; Lang, S. B.; Tunge, J. A.; Development of asymmetric deacylative allylation. *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, 78, 7281. [Crossref] [PubMed]