

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

VICTÓRIA GOULART ISOPPO

**Reações de Hidroboração de Aminas Propargílicas Seguida de
Acoplamento de Suzuki em Meio Aquoso Micelar**

Porto Alegre, 2016

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

VICTÓRIA GOULART ISOPPO

**Reações de Hidroboração de Aminas Propargílicas Seguida de
Acoplamento de Suzuki em Meio Aquoso Micelar**

Trabalho de conclusão apresentado junto à atividade de ensino "Trabalho de Conclusão de Curso - QUI" do curso de Química, como requisito parcial para a obtenção do grau de Bacharel em Química

Profa. Dra. Angélica Venturini Moro

Porto Alegre, 2016

AGRADECIMENTOS

À minha mãe por todo o apoio, as mais diversas formas de apoio. Sem esse suporte imenso eu nunca estaria aqui hoje realizando essa conquista. Minha irmã Priscilla também teve uma influência enorme nessa conquista, me dando o ponta pé inicial que fez tudo possível. As duas acreditaram em mim, me deram confiança e não me deixaram desistir. Eu tenho uma família maravilhosa que sempre torceu por mim e me entendeu quando não pude estar presente, espero dar ainda mais orgulho para eles.

À minha orientadora Angélica, que confiou em mim e me mostrou essa química maravilhosa que eu não conhecia, por todos os ensinamentos que vou levar para minha vida toda. Tenho um exemplo de professora e pesquisadora para me inspirar, que me ensinou que a síntese é muito trabalho duro e amor, e eu lembro disso sempre.

Ao professor Diogo, por todas as discussões riquíssimas de química e sugestões valiosas, me apresentando a síntese orgânica e me acompanhando nestes últimos anos.

Ao Matheus que esteve comigo em todos os momentos, eu nunca vou poder retribuir tudo que ele fez por mim nesse ano, por toda a paciência e por todo o amor.

Aos colegas dos laboratórios LAMOCA 302 e 206, por essas pessoas maravilhosas que fizeram parte do meu dia a dia tornando ele mais leve, pela ajuda e pelo apoio.

Ao Pedro, Aline, Larissa, Cassiana e a todos meus amigos que me acompanharam ao longo da graduação. Eles fizeram meus dias mais felizes, me apoiaram e foram um ombro amigo quando mais precisei.

Às agências de fomento CNPq, FAPERGS e também à UFRGS pelo apoio ao projeto.

A todos que me apoiaram durante a minha graduação e que contribuíram para o meu trabalho.

RESUMO

Neste trabalho foi realizada a síntese *one-pot* de arilalilaminas através de reações sequenciais de hidroboração de aminas propargílicas seguida de acoplamento de Suzuki em meio aquoso micelar. Uma gama de arilalilaminas foi sintetizada de forma seletiva em bons rendimentos através de uma metodologia limpa, eficiente e ambientalmente correta. A reação de hidroboração foi realizada na presença de CuCl(IMes) como catalisador, B₂pin₂ como agente de borilação e NaOH como base. Dependendo da natureza da amina propargílica empregada nessa reação foi possível obter seletivamente o isômero α ou β -borilado. O acoplamento de Suzuki foi realizado entre o boronato vinílico preparado *in situ* com diferentes haletos aromáticos, na presença de PdCl₂(PPh₃)₂ como catalisador e K₂CO₃ como base. Rendimentos mais elevados foram obtidos quando grupos fortemente retiradores de elétrons estavam ligados ao haleto de arila, e rendimentos moderados foram obtidos com grupos fortemente doadores de elétrons. Grupos na posição *orto* do haleto de arila levaram a rendimentos menores devido a impedimento estérico. Através da metodologia desenvolvida nesse trabalho foi possível a síntese do antifúngico naftifina, onde a etapa de hidroboração seguida de acoplamento de Suzuki forneceu um rendimento de 52 %.

Palavras-chave: química verde, hidroboração, acoplamento de Suzuki, meio aquoso micelar, arilalilaminas, naftifina.

ABSTRACT

In this work we developed an *one-pot* synthesis of aryl allylamines with sequential reactions of hydroboration of propargyl amines followed by Suzuki coupling in aqueous micellar media. A range of aryl allylamines was selectively synthesized with good yields through a clean, efficient and environmentally friendly methodology. The hydroboration reaction was performed in the presence of CuCl(I-Mes) as catalyst, B₂pin₂ as borylation agent and NaOH as base. Depending on the nature of the propargylamine employed in this reaction, it was possible to obtain selectively the α or β -borylated isomer. The Suzuki coupling was performed between the vinylboronate prepared *in situ* with different aromatic halides, in the presence of PdCl₂(PPh₃)₂ as catalyst and K₂CO₃ as base. Higher yields were obtained when strong electron withdrawing groups were connected to the aryl halide and lower yields were obtained with strong electron donation groups. Groups at *ortho* position of the aryl halide led to lower yields due to steric hindrance. Through this developed methodology, it was possible the synthesis of the antifungal naftifine, where the hydroboration step was followed by the Suzuki coupling furnishing the desired product with 52 % overall yield.

Keywords: green chemistry, hydroboration, Suzuki coupling, aqueous micellar media, aryl allylamines, naftifine.

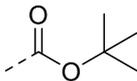
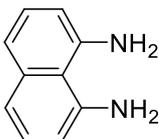
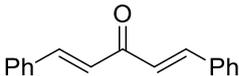
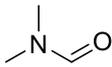
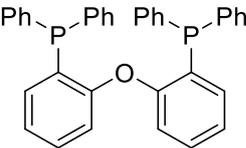
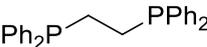
LISTA DE FIGURAS

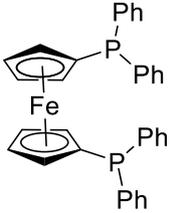
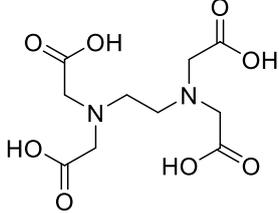
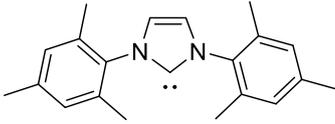
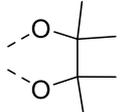
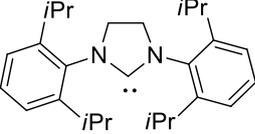
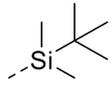
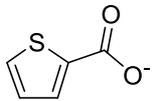
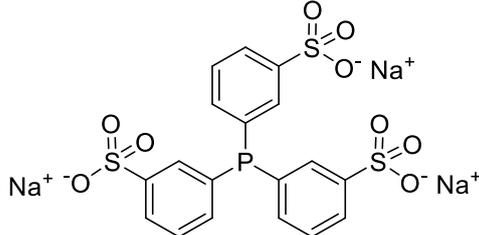
FIGURA 1. Fórmulas do fator E, economia atômica e eficiência de carbono.	15
FIGURA 2. Representação das micelas.	17
FIGURA 3. Escala BHL.	18
FIGURA 4. Estrutura dos surfactantes das três gerações.	19
FIGURA 5. Imagens de microscópio de transmissão eletrônica: (A) PTS,(B) TPGS-750-M, (C) SPGS-550-M.	20
FIGURA 6. Algumas aminas alílicas.	22
FIGURA 7. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto 2b	33
FIGURA 8. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (400 MHz) do composto 2b	34
FIGURA 9. Cálculo do Fator E.	34
FIGURA 10. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto 4b	37
FIGURA 11. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do composto 4b	38

LISTA DE ESQUEMAS

ESQUEMA 1. Comparação entre o método antigo e o método novo para a síntese da sertralina.....	16
ESQUEMA 2. Uso de TPGS-750-M e Nok em reações de acoplamento.	20
ESQUEMA 3. Algumas transformações possíveis para alilaminas.	21
ESQUEMA 4. Síntese de alil aminas utilizando catalisador de ródio.....	23
ESQUEMA 5. Síntese de alilaminas partindo de epóxidos.....	23
ESQUEMA 6. Síntese de alil aminas com compostos organoíndio.	23
ESQUEMA 7. Hidroboração de um alceno terminal.	24
ESQUEMA 8. Uso do catalisador de Wilkinson na hidroboração do ciclopenteno.	24
ESQUEMA 9. Hidroboração de olefinas com o catalisador de Wilkinson.	25
ESQUEMA 10. Hidroboração de alcenos com seletividade α ou β	26
ESQUEMA 11. O ciclo catalítico proposto para a hidroboração de alcinos, catalisadas por cobre.....	26
ESQUEMA 12. Reação de hidroboração na presença de água.	27
ESQUEMA 13. Reação de hidroboração feita em água.	27
ESQUEMA 14. Reação de hidroboração feita em meio aquoso micelar.	27
ESQUEMA 15. Acoplamento de Suzuki.	28
ESQUEMA 16. Síntese do fragmento da epotilona A.....	28
ESQUEMA 17. Etapa final da síntese da mixalamida A.	29
ESQUEMA 18. Reação de hidroboração da <i>N</i> - <i>boc</i> -propargilamina 1	31
ESQUEMA 19. Reação de hidroboração da amina propargílica 3	35
ESQUEMA 20. Ciclo catalítico proposto pra reação sequencial de hidroboração seguida de acoplamento de Suzuki.	39
ESQUEMA 21. Primeira etapa da síntese da naftifina.....	40
ESQUEMA 22. Síntese do alcino precursor da naftifina.	40
ESQUEMA 23. Hidroboração seguida de acoplamento de Suzuki para a obtenção da naftifina.....	40

LISTA DE ABREVIÇÕES

Bn	benzila	
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonila	
dan	1,8-naftalenodiaminato	
dba	dibenzilidenoacetona	
DCM	diclorometano	CH_2Cl_2
DMF	dimetilformamida	
DPEPhos	(oxidi-2,1-fenileno)bis(difenilfosfina)	
dppe	1,2-bis(difenilfosfino)etano	

dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno	
EDTA	ácido etilenodiamino tetra-acético	
IMes	1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-imidazólio	
pin	pinacolato	
SIPr	1,3-bis(2,6-di-isopropilfenil)-imidazolidínio	
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsilila	
TC	tiofeno-2-carboxilato	
THF	tetraidrofurano	
TPPTS	3,3',3''-fosfinotriiltribenzeno sulfato de sódio	

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
3.1 QUÍMICA VERDE	12
3.2 REAÇÕES EM SISTEMAS MICELARES	17
3.3 AMINAS ALÍLICAS.....	21
3.4 HIDROBORAÇÃO	24
3.5 ACOPLAMENTO DE SUZUKI-MYAURA	28
3. OBJETIVOS	30
2.1 OBJETIVO GERAL	30
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	31
4.1 HIDROBORAÇÃO DE AMINAS PROPARGÍLICAS SEGUIDA DE ACOPLAMENTO DE SUZUKI EM MEIO AQUOSO MICELAR	31
4.2 SÍNTESE DA (E)-N-METIL-N-(NAFTALEN-1-ILMETIL-3-FENILPROP-2-EN-1- AMINA (NAFTIFINA)	39
5. CONCLUSÕES	41
6. PARTE EXPERIMENTAL	42
5.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS	42
5.2 PREPARAÇÃO DO <i>TERC</i> -BUTIL PROP-2-IN-1-ILCARBAMATO (1)	42
5.3 PROCEDIMENTO GERAL PARA AS REAÇÕES SEQUENCIAIS DE HIDROBORAÇÃO DE ALCINOS PROPARGÍLICOS SEGUIDA DE ACOPLAMENTO DE SUZUKI.....	43
5.4 SÍNTESE DA (E)-N-METIL-N-(NAFTALEN-1-ILMETIL-3-FENILPROP-2-EN-1-AMINA (NAFTIFINA) (5).....	46
7. REFERÊNCIAS	49
8. APÊNDICE A – Análises de RMN	55

1. INTRODUÇÃO

A química verde preza a eficiência e evita o desperdício, pensando na segurança e na preservação do meio ambiente. Na química orgânica, os solventes são a maior parcela de resíduos gerados nas transformações químicas, portanto, minimizar o uso dos mesmos é altamente desejável. A água é a melhor das opções disponíveis para resolver este problema, sendo barata, abundante e passível de purificação. O uso deste solvente possui alguns empecilhos, como a baixa solubilidade de compostos orgânicos e nas reações envolvendo reagentes e/ou catalisadores organometálicos, a sensibilidade à água destes compostos, exigindo a exclusão de umidade do meio reacional.

As espécies anfífilas se apresentam como uma opção versátil para a realização de reações em água. São compostas de duas porções: uma lipofílica que age como solvente orgânico, e uma hidrofílica que confere solubilidade em água. As micelas formadas são nanorreatores em meio aquoso, onde ocorrem as transformações, que podem envolver reagentes insolúveis e/ou sensíveis a umidade.

Pensando na eficiência e na sustentabilidade, reações *one-pot*, reações em cascata e reações acopladas têm sido uma abordagem promissora devido a sua alta eficiência, simplicidade de operação, aumentando o custo benefício e reduzindo o desperdício em comparação com outros métodos sintéticos.

Com base nos princípios da química verde, conhecendo a importância do uso de água como solvente e de uma reação eficiente com o mínimo de desperdício, o presente trabalho tem como objetivo a síntese de arilalilaminas através de uma reação de hidroboração seguida por acoplamento de Suzuki em meio aquoso micelar.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A seguir serão apresentados dados da literatura sobre química verde, reações em meio aquoso micelar, aminas alílicas, hidroboração e acoplamento de Suzuki. Esses assuntos são relevantes para melhor compreensão do trabalho desenvolvido.

2.1 QUÍMICA VERDE

A química sustentável, também conhecida como química verde, é focada no desenvolvimento de processos com o intuito de minimizar o uso e a geração de substâncias perigosas. Tem seu foco principalmente nos processos químicos, na química sintética e nas aplicações industriais da engenharia química. Seus princípios afetam as práticas do dia a dia de laboratório, visando uma síntese planejada, pensando na segurança do químico e do meio ambiente, evitando desperdícios e priorizando a eficiência. Paul Anastas e John Warner desenvolveram os 12 princípios da química verde:¹

1. Prevenção: É melhor prever um desperdício do que tratá-lo após já ter sido gerado.

2. Economia atômica: Os métodos sintéticos devem ser desenvolvidos pensando em maximizar a incorporação de todos os materiais usados no processo no produto final.

3. Utilização de menos substâncias perigosas na síntese: Desenvolver os métodos sintéticos com o mínimo de uso/produção de materiais tóxicos para meio ambiente e para a saúde humana.

4. Desenvolvimento de insumos mais seguros: Produtos químicos devem cumprir sua função minimizando sua toxicidade.

5. Solventes e auxiliares mais seguros: O uso de substâncias auxiliares (solventes, agentes de separação, etc) deve ser evitado quando possível, e quando necessário, de forma segura.

6. Eficiência de energia: A energia necessária para um processo químico deve ser reconhecida pelo seu impacto econômico e no meio ambiente, e deve ser minimizada. Quando possível, métodos sintéticos devem ser conduzidos a temperatura e pressão ambiente.

7. Utilização de matéria prima renovável: A matéria prima deve ser renovável ao invés de esgotar sempre, e deve ser prática econômica e tecnicamente.

8. Reduzir a derivativos: A derivatização desnecessária (grupos bloqueadores, protetores/desprotetores, modificações temporários de processos físicos/químicos) deve ser minimizada ou evitada, pois estas etapas requerem reagentes adicionais e podem gerar resíduos.

9. Catálise: Reagentes catalíticos (os mais seletivos possíveis) são superiores a reagentes estequiométricos.

10. Degradação: Produtos químicos devem ser desenvolvidos para no fim de suas funções, se degradarem a produtos inócuos e que não persistem no meio ambiente.

11. Análise em tempo real para prevenção de poluição: Os métodos analíticos devem ser desenvolvidos para permitir análises em tempo real, para o monitoramento e controle da formação de substâncias perigosas.

12. Produtos químicos mais seguros para a prevenção de acidentes: A substância e a forma da substância utilizada em um processo químico deve ser escolhida para minimizar o potencial para acidentes químicos, incluindo vazamentos, explosões e incêndios.

Mais 12 princípios complementares foram publicados por Winterton, visando principalmente a segurança dos processos em larga escala, pensando na adaptação do laboratório para a indústria química.²

1. Identificar e quantificar os coprodutos: Os subprodutos e resíduos devem ser identificados e suas quantidades no produto final devem ser determinadas.

2. Determinar conversões, seletividades e produtividades: Além do rendimento, a seletividade a produtividade, etc. devem ser determinadas.

3. Estabelecer balanços materiais completos para o processo: Todos materiais usados para a obtenção do produto, incluindo auxiliares e principalmente solventes, devem ser quantificados e contabilizados.

4. Determinar as perdas de catalisadores e solventes nos efluentes: Determinar as quantidades e fluxos de efluentes líquidos, sólidos e gasosos e as concentrações de reagentes auxiliares neles.

5. Investigar a termoquímica básica do processo: Avaliar e relatar as variações de entalpia das reações exotérmicas para alertar sobre eventuais problemas de liberação de calor com a mudança de escala.

6. Considerar limitações de transferência de calor e de massa: Identificar fatores que afetam as transferências de calor e de massa no escalamento (velocidade de agitação ou dispersão de gases, área de contato gás-líquido, etc.)

7. Visualizar as reações sob a perspectiva dos engenheiros químicos: Identificar e compreender pontos de restrição para o escalamento no desenvolvimento do processo industrial por estudo das várias alternativas de tecnologia disponíveis para programá-lo.

8. Considerar a globalidade do processo industrial ao selecionar a química de base: Avaliar o impacto das alternativas possíveis de todas as variáveis do processo (matéria-prima, natureza do reator, operações de purificação, etc.) nas opções possíveis para a química de base. Realizar experiências com os reagentes comerciais que serão utilizados na indústria.

9. Ajudar a desenvolver e aplicar medidas de sustentabilidade do processo: Avaliar quantitativamente na extensão possível o grau de sustentabilidade do processo industrial.

10. Quantificar e minimizar o uso de recursos: Dar atenção ao uso e minimização de recursos e proporcionar informação que permita avaliar as necessidades no início do desenvolvimento do processo e ao longo do escalamento da síntese. Entende-se por recursos a água necessária para refrigeração e extração, a energia utilizada no processo, os gases inertes, etc.

11. Identificar situações de incompatibilidade entre a segurança do operador e a minimização de resíduos: Dar atenção a segurança do operador no desenvolvimento da síntese laboratorial e alertar para fatos que limitem a implementação da reação à escala industrial.

12. Monitorar, registrar e minimizar os resíduos produzidos na realização laboratorial da síntese: Dar atenção especial a geração de resíduos laboratoriais e quantificá-los para poder minimizar a sua produção.

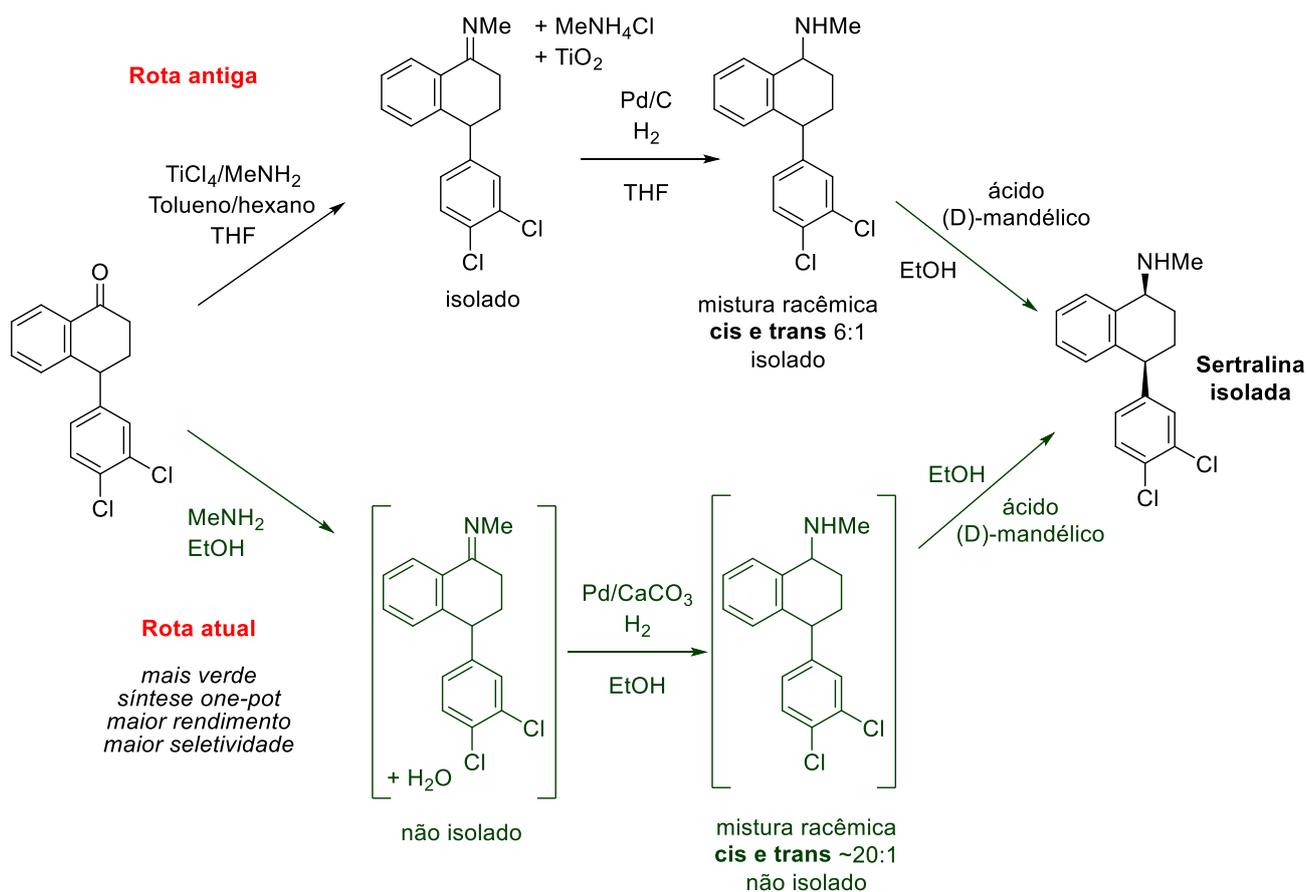
Dois conceitos são muito importantes na química verde: o fator E e a economia atômica. O fator E foi um dos primeiros conceitos desenvolvidos na química verde,³ sendo um dos mais flexíveis e simples de aplicar para avaliar os desperdícios que ocorrem em uma síntese, ele correlaciona a quantidade total desperdiçada na reação, que inclui solventes utilizadas, em relação a quanto de produto foi produzido (Figura 1). O cálculo da economia atômica, de forma simplificada, é a quantidade de quanto dos reagentes está

presente no produto final, sendo simples e podendo ser feito antes mesmo da realização da reação, para avaliar sua eficiência.⁴ Outro conceito que pode ser aplicado na síntese orgânica é eficiência de carbonos, que correlaciona a quantidade de carbono dos reagentes que se encontra no produto.

$$\begin{array}{l} \text{Fator E} \\ E = \frac{\text{Total de massa desperdiçada}}{\text{Massa de produto final}} \end{array} \qquad \begin{array}{l} \text{Economia Atômica} \\ EA = \frac{\text{Massa molar do produto} \times 100}{\Sigma \text{ Massa molar dos reagentes}} \end{array}$$
$$\begin{array}{l} \text{Eficiência de Carbono} \\ EC = \frac{\text{Carbono no produto} \times 100}{\text{Total de carbonos nos reagentes}} \end{array}$$

Figura 1. Fórmulas do fator E, economia atômica e eficiência de carbono.

A química verde também está presente na área farmacológica, onde o desenvolvimento de rotas sintéticas mais eficientes e ecologicamente responsáveis vem aumentando. Um bom exemplo disso é a síntese da sertralina, princípio ativo do antidepressivo Zoloft, onde sua versão antiga incluía o uso de cloreto de titânio e de alguns solventes pouco “verdes”, como o tolueno, THF e hexano, todos em grandes quantidades. Além disso, havia a formação de dióxido de titânio e HCl. A nova rota tem etanol como solvente em todas as etapas, sendo que o volume de solvente por quilograma do composto diminuiu de 250 para 25 litros, e o uso de Pd/CaCO₃ como catalisador no lugar de Pd/C, o que conferiu o dobro do rendimento global (Esquema 1).⁵



Esquema 1. Comparação entre o método antigo e o método novo para a síntese da sertralina.

Os solventes são componentes muito importantes para a síntese de compostos orgânicos, mas não são parte integral do produto gerado, portanto representam a maior parte do desperdício referente aos componentes que acontece após uma reação. Otimizar os processos utilizando solventes mais “verdes” e em menor quantidade é de extrema importância, pois os solventes representam a maior contribuição para geração de resíduos orgânicos. Estima-se que os solventes representem 85% de todo o resíduo produzido.⁶

Muitos solventes são recomendados para o uso, mas de longe o melhor deles é a água. A água não é tóxica, não é inflamável, é barata e facilmente disponível, sendo o solvente mais benigno para o meio ambiente.⁷ Em 1980, reportou-se a realização da reação de Diels-Alder em água,⁸ que ocorreu mais rapidamente do que quando solventes orgânicos eram empregados. Desde então, reações em água vêm ganhando espaço, inclusive em situações onde o uso de reagentes sensíveis a mesma é indispensável.⁹ Em muitos casos, devido a efeitos hidrofóbicos a água pode aumentar a seletividade além de

aumentar a velocidade das reações, até quando alguns reagentes são insolúveis em meio aquoso.

2.2 REAÇÕES EM SISTEMAS MICELARES

Uma opção para minimizar o uso de solventes orgânicos e empregar água como solvente em síntese orgânica é o uso de espécies anfifílicas que contenham uma porção lipofílica que funcionará como solvente orgânico, seguida de dissolução em água e automontagem em forma micelar. Portanto, com virtualmente nenhum esforço por parte do praticante de síntese, nanoreatores podem ser formados em meio aquoso que funcionam como frasco reacional nos quais uma transformação desejada ocorre envolvendo substratos e catalisadores insolúveis em água e/ou sensíveis à umidade.¹⁰

As micelas são estruturas formadas por um agregado de moléculas anfifílicas, ou seja, que possuem uma “cabeça” hidrofílica, que confere a solubilidade em água, e uma “cauda” hidrofóbica (lipofílica) que age como solvente orgânico nas reações feitas nesse tipo de sistema. São chamadas de surfactantes (ou tensoativos) as moléculas anfifílicas que possuem um determinado tamanho de cadeia da cauda hidrofóbica necessário para diminuir a tensão superficial da água.¹¹

A formação de micelas não ocorre em qualquer concentração, a quantidade mínima necessária para estes arranjos é chamada de concentração micelar crítica (CMC), sendo na ordem de 10^{-3} e 10^{-4} M, valor que diminui conforme o tamanho da cadeia hidrofóbica aumenta. A formação das micelas gera uma mudança nas propriedades do sistema, como viscosidade, tensão superficial, condutividade e dispersão da luz.¹²



Figura 2. Representação das micelas.¹³

A representação das micelas é mostrada na Figura 2. Em meio aquoso, a cabeça hidrofílica forma uma barreira de fase com a água, enquanto as cadeias da cauda se orientam para o interior, formando o núcleo da micela. Em uma representação mais realista, as cadeias se arranjam de forma irregular.¹⁴ A formação de micelas reversas ocorre na presença de solventes apolares, onde não é mais favorável que a porção hidrofílica fique na parte externa da micela.

A correlação entre a cabeça hidrofílica e a cauda lipofílica do surfactante é dada pelo balanço hidrofílico-lipofílico (BHL) da molécula. Um dos métodos utilizados foi introduzido por Griffin,¹⁵ que consistia no cálculo de quanto da molécula é lipofílica e quanto é hidrofílica. Em uma escala de BHL (Figura 3), o valor zero corresponde a uma molécula completamente lipofílica (hidrofóbica), e o valor vinte a uma molécula completamente hidrofílica (lipofóbica).

Outro método possível para o cálculo de BHL foi desenvolvido por Davies.¹⁶ O cálculo se baseava nos grupos presentes na molécula, levando em consideração individualmente o efeito hidrofílico ou hidrofóbico de cada um dos grupos.



Figura 3. Escala BHL.

A escolha de um surfactante adequado para uma reação específica é essencial. Para a micela funcionar como um nanorreator, seu tamanho e formato precisam ser adequados para receber reagentes de diversos tamanhos.¹⁷

Na busca por surfactantes ideais para reações catalisadas por metais de transição Lipshutz e colaboradores desenvolveram uma série de surfactantes. A primeira geração de

surfactantes planejados foi o PTS, que gerou resultados promissores em reações com catálise metálica, inspirando a continuação no estudo de novos surfactantes. A segunda geração veio em 2011, com um derivado da vitamina E, o TPGS-750-M.¹⁸ Em 2014, a terceira geração foi introduzida, o SPGS-550-M (Nok),¹⁹ que possui o menor custo até então, pois utiliza o fitoesterol mais abundante em alimentos, o β -sitosterol como material de partida (Figura 4).²⁰ A sigla de cada surfactante é dada de acordo com as iniciais de sua nomenclatura e o peso molecular da cadeia de polietilenoglicol metilada:

- **PTS-600** (PTS = *Polyoxyethanyl α -tocopheryl sebacate*; 600 é o peso molecular do PEG).

- **TPGS-750-M** (TPGS = *TocopherylPolyoxyGlycerylSuccinate*; 750 é o peso molecular do PEG; M = glicerol metilado).

- **SPGS-550-M** (SPGS = *Sitosteryl PolyoxyGlyceryl Succinate*; 550 é o peso molecular do PEG; M = glicerol metilado), também conhecido como Nok (apelido da estudante que o sintetizou).

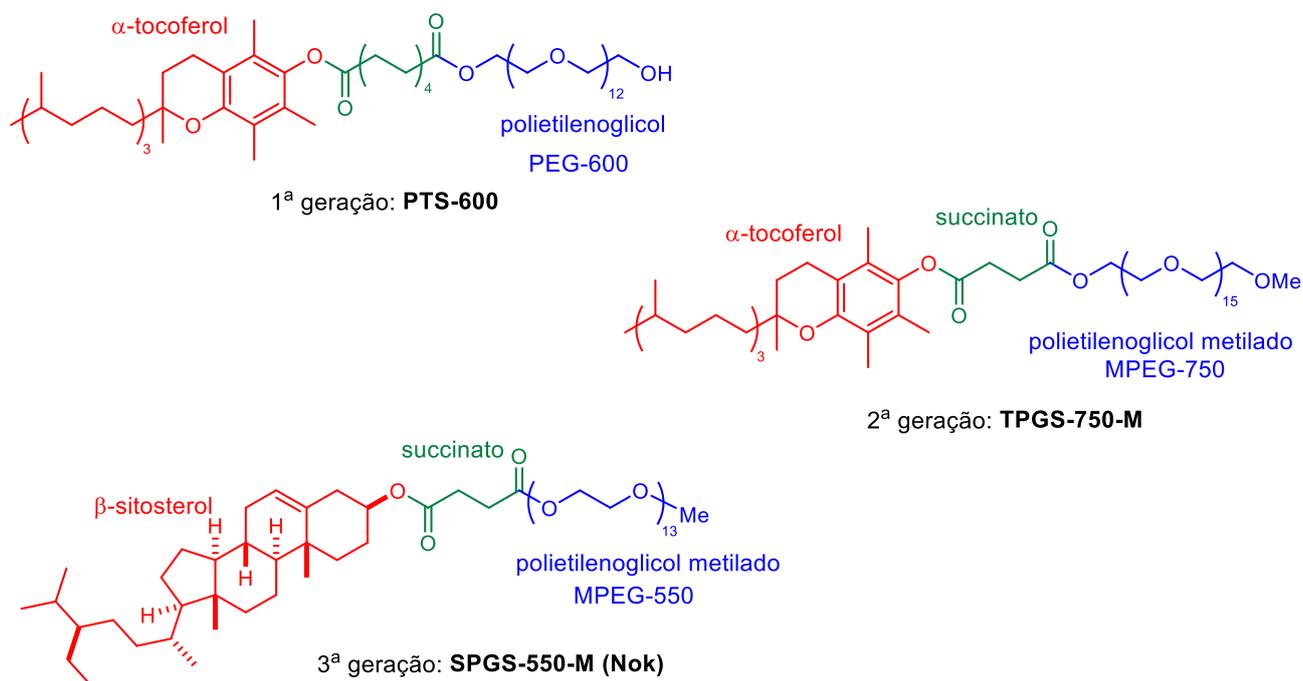


Figura 4. Estrutura dos surfactantes das três gerações.

A microscopia de transmissão eletrônica²¹ é muito útil para comparar as nanopartículas formadas para cada surfactante (Figura 5). No caso do PTS (A), dois tipos de nanopartículas são encontradas: esferas de 8-10 nm e varetas de diversos tamanhos. O

TPGS-750-M (B) apresenta esferas de 50-60 nm, enquanto o Nok forma um arranjo do tipo “minhoca” com tamanhos de 45-50 nm.

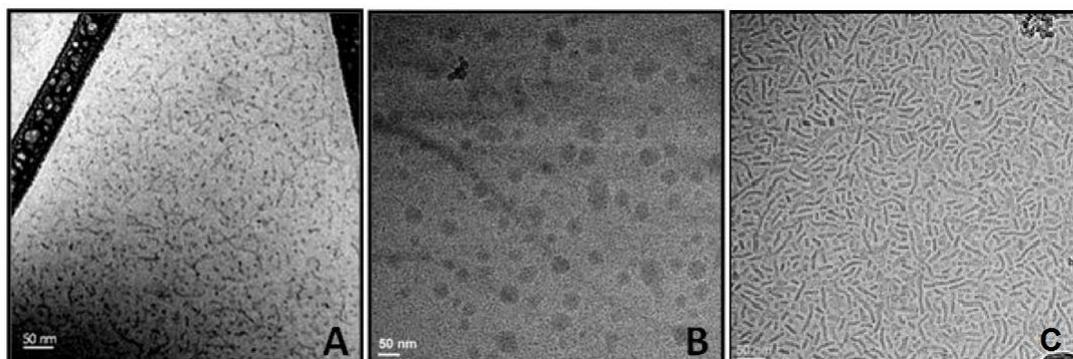
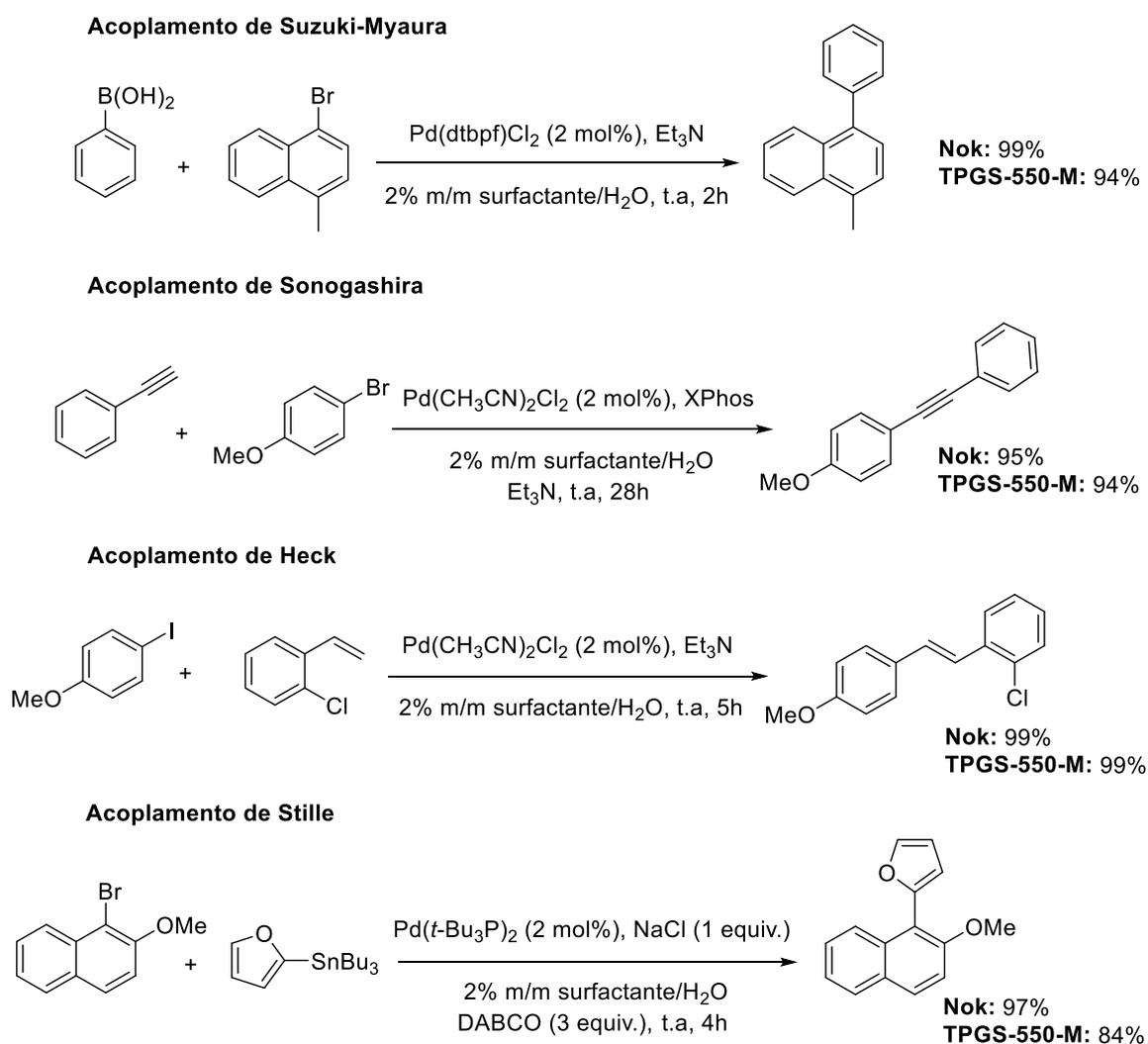


Figura 5. Imagens de microscópio de transmissão eletrônica: (A) PTS, (B) TPGS-750-M, (C) SPGS-550-M.¹⁹

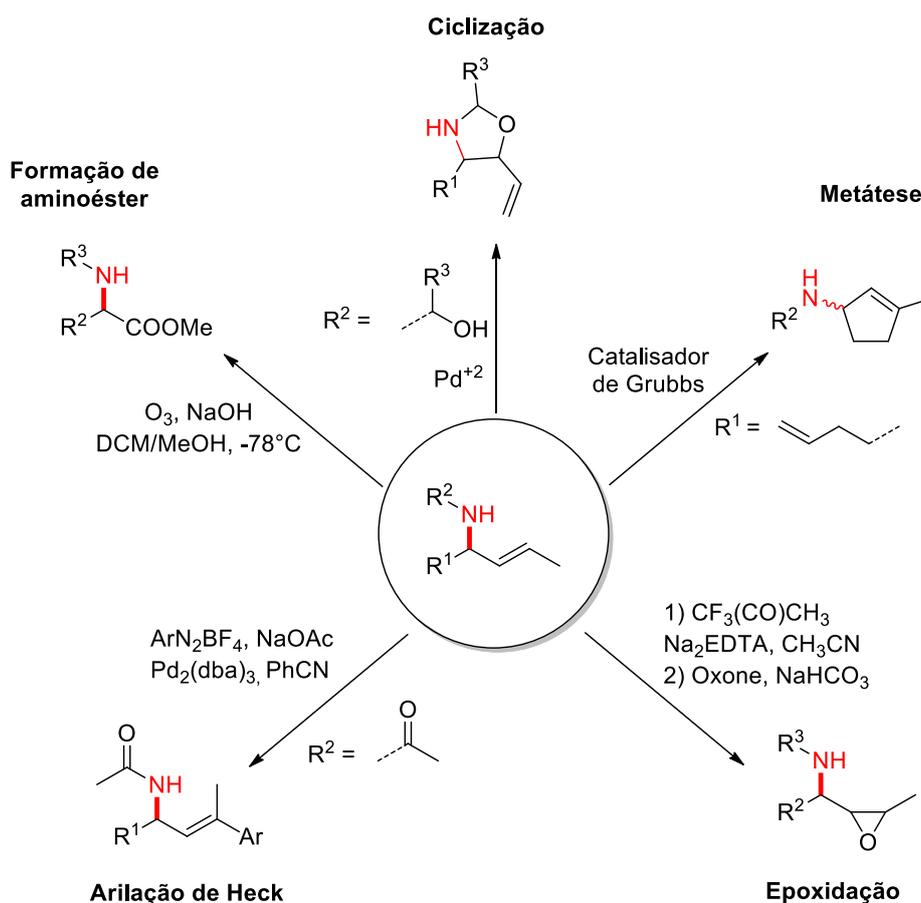


Esquema 2. Uso de TPGS-750-M e Nok em reações de acoplamento.¹⁹

O uso de TPGS-750-M e de Nok em reações com compostos organometálicos, como reagentes e/ou catalisadores, já foi amplamente testado. Ambos os sistemas micelares se mostram eficientes em reações de acoplamento como Suzuki-Miyaura, Heck, Sonogashira e Stille (Esquema 2).¹⁹

2.3 AMINAS ALÍLICAS

As aminas alílicas são importantes blocos de construção para a síntese de heterociclos e moléculas biologicamente ativas, sendo também de grande interesse industrial.²² Dentre as transformações possíveis para esta função, pode-se destacar ciclizações,²³ formação de aminoéster,²⁴ reações de metátese de olefinas²⁵ e epoxidações.²⁶ Reações de arilação de Heck também são possíveis, sendo uma ferramenta útil para a síntese de diversas moléculas complexas (Esquema 3).²⁷



Esquema 3. Algumas transformações possíveis para alilaminas.

Aminas alílicas possuem dois sítios nucleofílicos: o par de elétrons não ligante do nitrogênio e a ligação dupla carbono-carbono, portanto as reações podem ocorrer em ambos. Uma forma de contornar possíveis problemas de quimiosseletividade nas alilaminas é o uso de grupos protetores retiradores de elétrons no nitrogênio, deixando o par de elétrons não ligante menos nucleofílico do que a ligação dupla.²⁸ Dentre os possíveis grupos protetores, estão as sulfonamidas, amidas e carbamatos.

As aminas alílicas são de grande relevância, pois além das possíveis transformações que podem sofrer, são encontradas em diversas moléculas com atividade biológica. Algumas possuem atividade antifúngica, como a naftifina²⁹ e a terbinafina,³⁰ que agem inibindo a biossíntese do ergosterol, um componente essencial da membrana dos fungos.³¹ Podem ser precursoras de moléculas complexas como a (-)-aurantioclavina,³² que é intermediária na síntese de alcaloides da família communesin, ou até serem bloqueadoras de canais de cálcio, como a flunarizina (Figura 6).³³

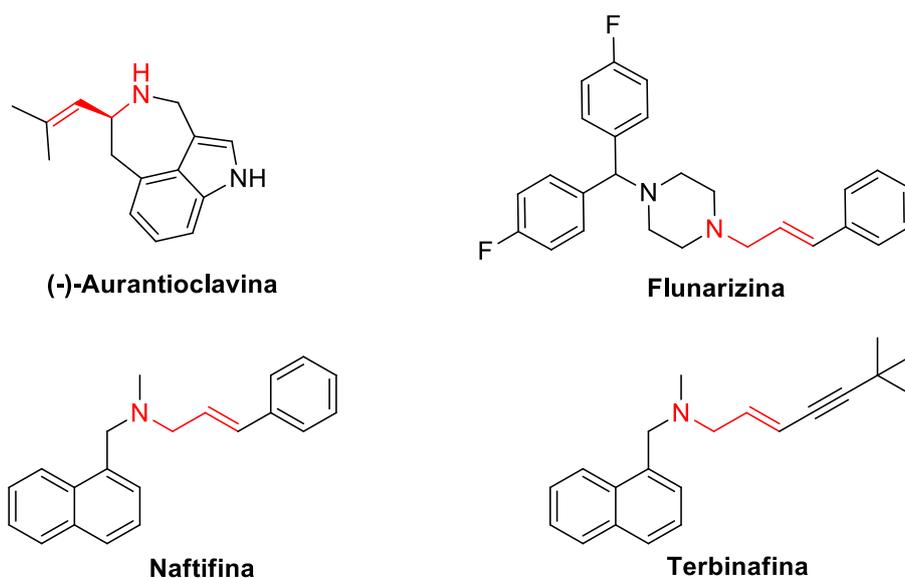
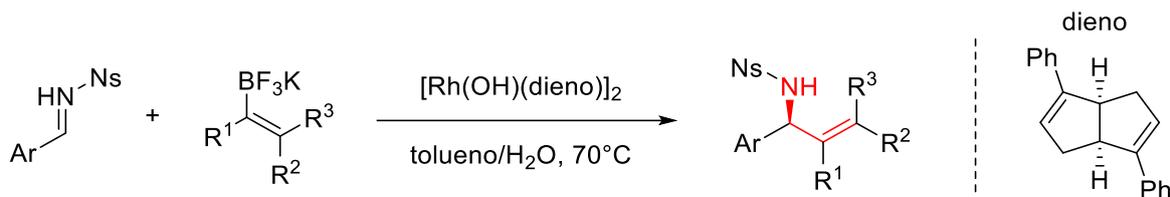


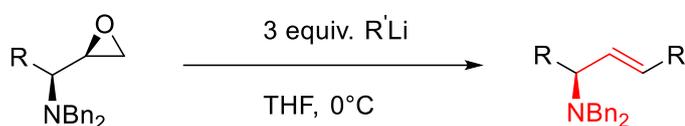
Figura 6. Algumas aminas alílicas.

Muitas rotas são possíveis para a síntese dessas aminas. Em 2014, Chuen-guo e colaboradores reportaram a síntese de alilaminas utilizando um catalisador de ródio para a adição alquil trifluórboratos de potássio a *N*-nosilaldiminas.³⁴ Essa metodologia foi usada como etapa-chave na síntese total da (-)-aurantioclavina (Esquema 4).



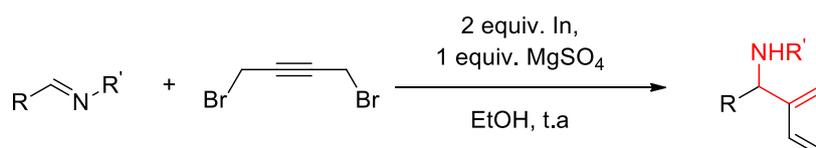
Esquema 4. Síntese de alil aminas utilizando catalisador de ródio.

A abertura de aminoalquil epóxidos com diferentes compostos organolítio é uma forma de obter alilaminas com altos rendimentos e seletividades (Esquema 5).³⁵



Esquema 5. Síntese de alilaminas partindo de epóxidos.

Uma outra forma eficiente é a reação tri componente *one-pot* de iminas com compostos organoíndio, gerados in situ pela reação entre 1,3-dibromo-2-butino e índio metálico. Uma variedade de derivados de 2-aminometil-1,3-dienos e carbociclos de 6 membros foram obtidos por essa estratégia (Esquema 6).³⁶

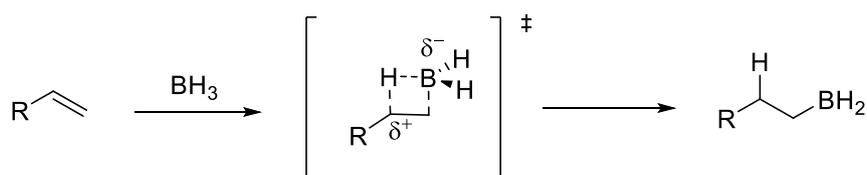


Esquema 6. Síntese de alil aminas com compostos organoíndio.

Outros métodos sintéticos envolvem o rearranjo de tricloroacetilamidatos alílicos,³⁷ aminação alílica mediada por Ni(0),³⁸ ativação de ligação C-H e hidrogenação com formação de ligação C-C.³⁹ Produtos diastereo- e/ou enantiomericamente enriquecidos podem ser obtidos pelo acoplamento redutivo de alcinos⁴⁰ ou pela adição do ânion acilvinil.⁴¹

2.4 HIDROBORAÇÃO

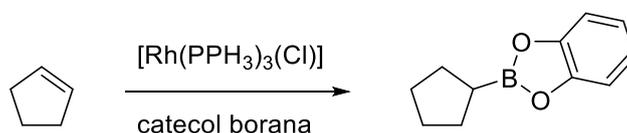
A hidroboração é uma ferramenta útil para a obtenção de compostos de boro, e o seu desenvolvimento⁴² deu o prêmio Nobel para o químico Herbert C. Brown em 1979. Ela ocorre através de uma adição *syn* dos átomos de boro e hidrogênio em uma ligação π carbono-carbono, que pode ser tripla, dupla, ou até ligações carbono-nitrogênio e carbono-oxigênio, através de um estado de transição de quatro membros (Esquema 7).



Esquema 7. Hidroboração de um alceno terminal.

Tipicamente, as reações de hidroboração são anti-Markovnikov, ou seja, o boro se liga ao carbono menos substituído, enquanto o hidrogênio ao mais substituído. Ambos se ligam na mesma face da ligação dupla, e a formação da ligação boro-carbono é mais rápida do que a formação da ligação hidrogênio-carbono, o que resulta num estado de transição onde o boro possui uma carga parcial negativa, e o carbono oposto uma carga parcial positiva. Essa carga é melhor acomodada no carbono mais substituído.

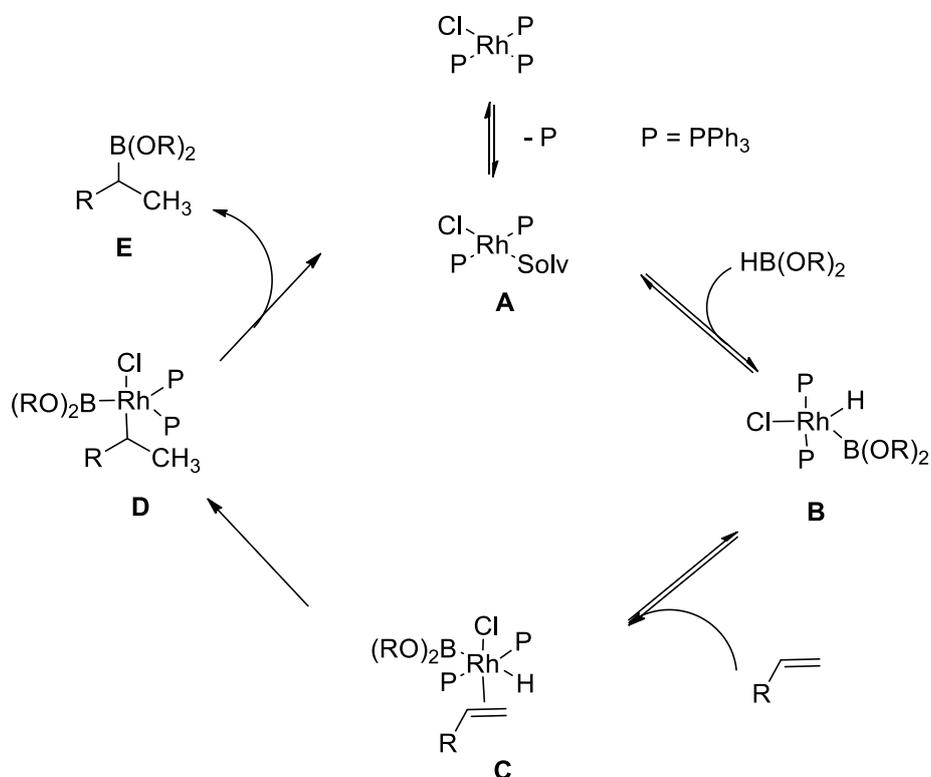
Um dos primeiros exemplos de hidroboração catalisada por metais de transição foi reportado em 1975 por Kono e Ito.⁴³ O catalisador de Wilkinson, que já era conhecido por catalisar reações de hidrogenação,⁴⁴ foi utilizado na reação de hidroboração com a catecol borana (Esquema 8).



Esquema 8. Uso do catalisador de Wilkinson na hidroboração do ciclopenteno.

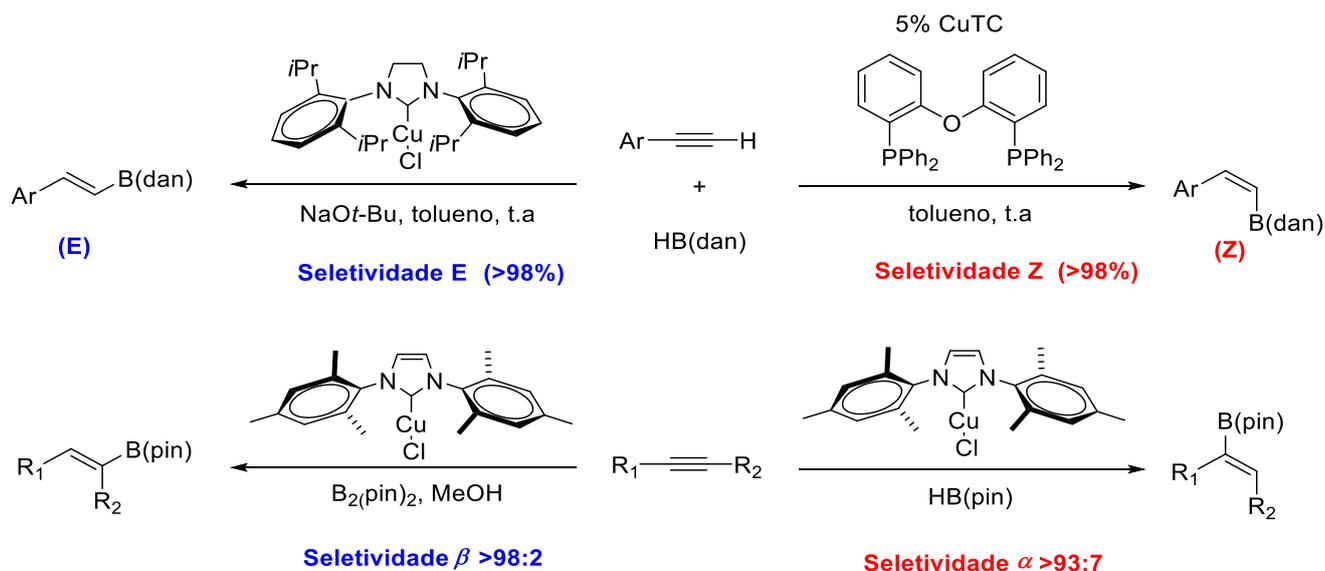
O ciclo catalítico proposto para a hidroboração de olefinas com o catalisador de Wilkinson encontra-se no Esquema 9.⁴⁵ Primeiramente ocorre a dissociação de uma fosfina para a formação da espécie cataliticamente ativa, seguida pela adição oxidativa da espécie

de boro. A complexação da olefina gera o intermediário hexacoordenado **C**, e a inserção da olefina na ligação metal-hidreto leva ao intermediário **D**, que sofre uma eliminação redutiva para liberar o produto e regenerar o catalisador.



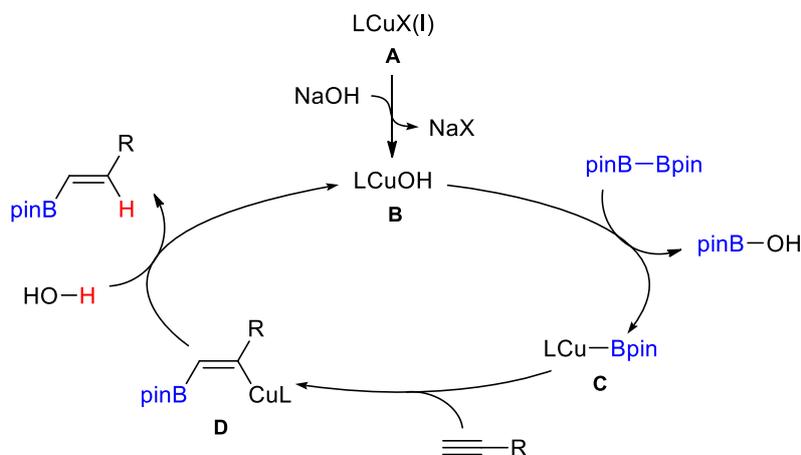
Esquema 9. Hidroboração de olefinas com o catalisador de Wilkinson.

Atualmente, além do ródio, muitos outros metais de transição são usados em reações de hidroboração, como platina,⁴⁶ ouro,⁴⁷ prata,⁴⁸ irídio,⁴⁹ níquel,⁵⁰ e principalmente o cobre.⁵¹ Há vários exemplos de cobre na catálise da hidroboração de alcinos, muitas vezes não precisando de atmosfera inerte para que a reação ocorra. Dentre os métodos mais recentes, destaca-se o reportado por Yun e colaboradores, usando 1,8-nafitalenodiaminoborana (HB(dan)) como fonte de boro. A seletividade *Z* foi obtida quando empregou-se o CuTC como catalisador e DPEphos como ligante em alcinos aromáticos terminais, enquanto a seletividade *E* foi obtida quando a espécie de cobre empregada foi [Cu(Cl)(SIPr)] em condições reacionais brandas para os mesmos alcinos.⁵² A seletividade pode ser controlada de outras formas, como mudando a fonte de boro de B₂(pin)₂ para HB(pin), como foi reportado por Catherine Cazin em 2014 (Esquema 10).⁵³



Esquema 10. Hidroboração de alcenos com seletividade α ou β .

O ciclo catalítico proposto para a hidroboração de alcinos com B_2pin_2 , catalisadas por cobre, está apresentado no Esquema 11. A adição da base forma a espécie **B**, que troca de ligante com o bis-pinacolato de diboro, formando a espécie nucleofílica de boro **C**. O intermediário vinílico de cobre **D** é formado pela boro-cupração do alcino, e é nesta etapa que o cobre e seus ligantes leva a uma preferência pelo produto α ou β -borilado. Na última etapa forma-se a ligação C-H, que ocorre pela captura do próton da água pelo intermediário vinílico **D**, que resulta na liberação do produto e na restituição da espécie cataliticamente ativa de cobre **B**. O produto de hidroboração é *syn*, pois a etapa de boro-cupração é um processo concertado via adição *syn*.



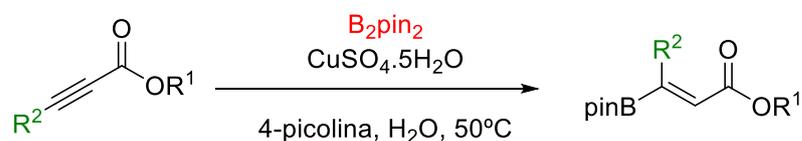
Esquema 11. O ciclo catalítico proposto para a hidroboração de alcinos, catalisadas por cobre.

Pensando nos princípios da química verde, a importância da realização de reações em água também foi aplicada na hidroboração de alcinos. Uma variedade de vinil boronatos pode ser obtida de forma regiocontrolada, utilizando B_2pin_2 como fonte de boro e ciclodextrina-bispiridina como ligante para o cobre.⁵⁴ A ciclodextrina é um tipo de molécula comumente utilizada como ligante em água devido a sua capacidade de identificar diversas moléculas (Esquema 12).⁵⁵



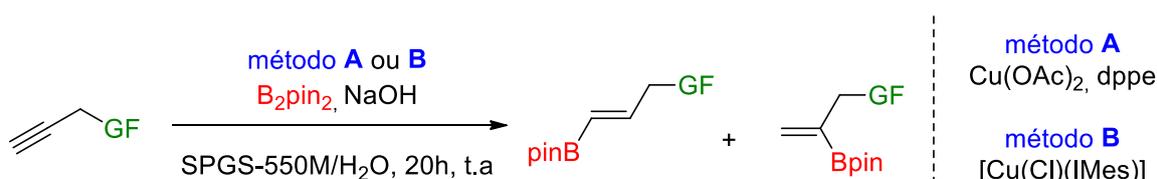
Esquema 12. Reação de hidroboração na presença de água.

A hidroboração de ésteres acetilênicos feita apenas em água foi reportada em 2015, onde apenas o produto Z foi obtido com rendimentos de até 98%. B_2pin_2 foi a fonte de boro escolhida e $CuSO_4$ foi empregado como catalisador (Esquema 13).⁵⁶



Esquema 13. Reação de hidroboração feita em água.

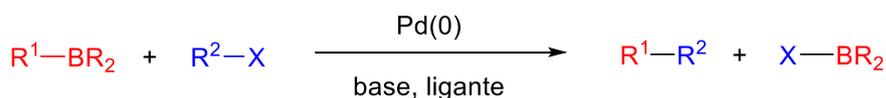
Recentemente o nosso grupo de pesquisa reportou a hidroboração de alcinos propargílicos em meio aquoso micelar, usando SPGS-550M como surfactante. Dois métodos distintos foram encontrados para a obtenção seletiva dos produtos α e β borilados. O método A utiliza $Cu(OAc)_2$ como catalisador e dppe como ligante, enquanto o método B emprega $[Cu(Cl)(IMes)]$ como catalisador (Esquema 14).⁵⁷



Esquema 14. Reação de hidroboração feita em meio aquoso micelar.

2.5 ACOPLAMENTO DE SUZUKI-MYAURA

Após a inclusão do boro na molécula através da hidroboração, diversas outras reações podem ser feitas em sequência. Reações de oxidação são um ótimo exemplo, sendo uma forma de obtenção de álcoois de forma seletiva. O acoplamento de Suzuki-Myaura também pode ser feito a partir do produto de hidroboração, pois emprega um composto organoboro e um haleto, na presença de um catalisador de paládio (Esquema 15). A reação de Suzuki é um dos mais importantes métodos em química orgânica sintética e várias sínteses de moléculas complexas fazem uso dessa ferramenta para a formação de novas ligações carbono-carbono.⁵⁸ Reportada pela primeira vez em 1979,⁵⁹ a reação de Suzuki tem alta compatibilidade a grupos funcionais e possui uma grande disponibilidade comercial de ácidos borônicos que podem ser empregados.⁶⁰



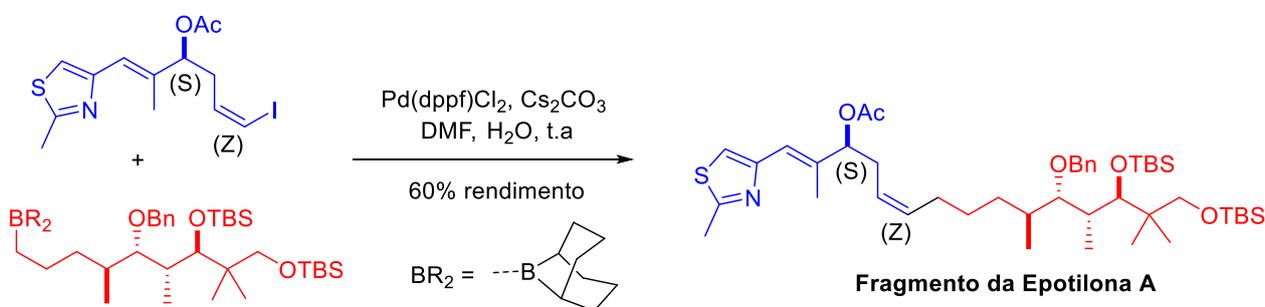
R= OH, O-alquila

R¹= alquila, alquenila, arila

R²= alquenila, arila, alquila

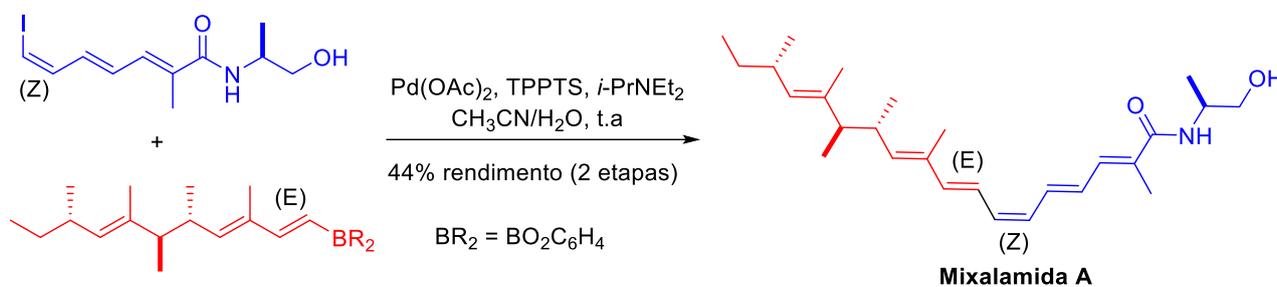
Esquema 15. Acoplamento de Suzuki.

A Epotilona A é um composto natural com propriedades antitumorais, e teve como etapa chave de sua síntese uma hidroboração de um alceno terminal, seguida de acoplamento de Suzuki utilizando um (Z)-iodoalceno, formando um fragmento avançado para a síntese total do fármaco (Esquema 16).⁶¹



Esquema 16. Síntese do fragmento da epotilona A.

A síntese da Mixalamida, conhecida por sua atividade antifúngica e antibiótica, também teve como sua etapa final uma reação de hidroboração com a catecol borana seguida de acoplamento de Suzuki com um (Z)-iodotrieno, utilizando acetato de paládio em quantidades catalíticas (Esquema 17).⁶²



Esquema 17. Etapa final da síntese da mixalamida A.

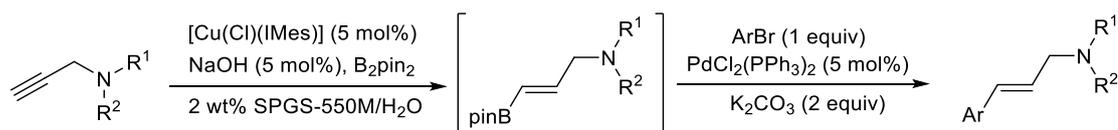
3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

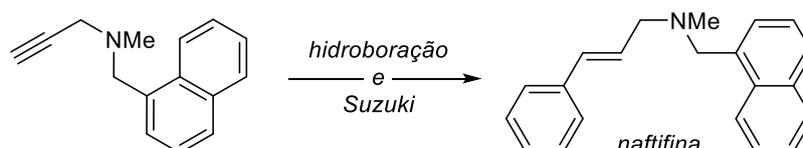
O objetivo deste trabalho é o desenvolvimento de uma estratégia eficiente, *one-pot* e ambientalmente correta para a síntese de arilalilaminas através da reação de hidroboração de aminas propargílicas seguida de uma reação de Suzuki, ambas em meio aquoso micelar.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Com o uso de surfactante, promover um meio micelar para a reação de hidroboração de aminas propargílicas, catalisada por cobre, com formação regioseletiva de boronatos vinílicos. Em sequência, um acoplamento de Suzuki, catalisado por paládio, dos boronatos vinílicos previamente gerados no meio reacional, com haletos aromáticos.



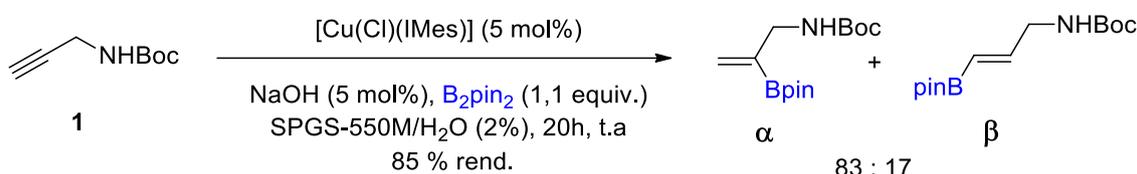
- Com a metodologia desenvolvida, aplicar na síntese do produto biologicamente ativo naftifina.



4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

4.1 Hidroboração de aminas propargílicas seguida de acoplamento de Suzuki em meio aquoso micelar

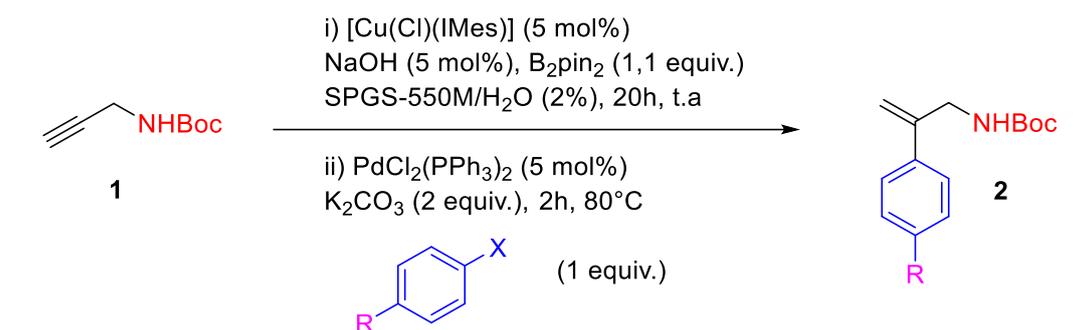
A reação de hidroboração de alcinos propargílicos em meio aquoso micelar foi previamente estudada pelo nosso grupo de pesquisa. Nesse trabalho, quando a *N*-Boc-propargilamina **1** foi submetida as condições de hidroboração, que emprega CuCl(IMes) como catalisador e SPGS-550M 2% em água como solvente, o produto foi obtido em 85 % de rendimento e seletividade de 83:17 em favor do isômero α -borilado.



Esquema 18. Reação de hidroboração da *N*-boc-propargilamina **1**.

De posse desse resultado, partiu-se para a síntese de arilalilaminas *one-pot* realizando inicialmente a etapa de hidroboração da *N*-Boc-propargilamina **1** seguida do acoplamento de Suzuki, sem isolar o boronato vinílico formado (Tabela 1). Para tanto, após as 20 horas necessárias para a etapa de hidroboração, bromobenzeno, carbonato de potássio e PdCl₂(PPh₃)₂ foram adicionados. A reação foi aquecida a 80 °C por 2 horas, fornecendo o produto de acoplamento **2a** em 70 % de rendimento para as 2 etapas, após purificação cromatográfica (entrada 1). Com o intuito de melhorar o rendimento reacional, bromobenzeno foi substituído por iodobenzeno. É conhecido que produtos de acoplamento são obtidos em maiores rendimentos com iodetos orgânicos devido a maior facilidade de adição oxidativa da espécie de paládio(0) na ligação C-I, que é mais longa e fraca que a ligação C-Br. Entretanto, observa-se que ao contrário do que se esperaria, o rendimento é menor quando emprega-se iodobenzeno ao invés de bromobenzeno. Houve uma queda acentuada no rendimento da reação e o produto desejado foi obtido em apenas 42 % de rendimento (entrada 2). Um rendimento elevado pode ser visto quando o haleto de arila possui um grupo aldeído na posição *para* do anel (entrada 3). O efeito retirador de elétrons que os aldeídos possuem influenciou positivamente para o andamento da reação.

Tabela 1. Diferentes haletos na hidroboração/acoplamento de Suzuki *one-pot* da *N*-Boc-propargilamina **1**.



entrada	R	X	Rend. (% , 2 etapas) ^a
1	H	Br	2a - 70
2	H	I	2a - 42
3	CHO	Br	2b - 79

^a Rendimento após cromatografia em coluna.

O espectro de RMN ¹H (Figura 7), referente ao composto **2b**, evidencia o acoplamento de Suzuki. O hidrogênio **1** referente ao aldeído encontra-se como um singlete em 10,01 ppm. Em 7,84 ppm encontra-se um dubleto ($J = 8,0$ Hz) com integração para dois hidrogênios, referente aos hidrogênios **3** que estão em *orto* em relação ao aldeído. Centrado em 7,59 ppm encontra-se um dubleto ($J = 8,0$ Hz) com integração para dois hidrogênios referente aos hidrogênios **4** em *meta* com relação ao aldeído. Em 5,56 e 5,38 ppm há dois singletos referentes aos hidrogênios vinílicos **7**. Em 4,68 ppm encontra-se o hidrogênio **9** ligado ao nitrogênio. Em 4,23 ppm encontra-se um dubleto ($J = 5,4$ Hz) com integração para dois hidrogênios referente aos hidrogênios **8**. Por fim, em 1,43 ppm encontra-se um singlete com integração para nove hidrogênios, referente aos hidrogênios **12** do grupo Boc.

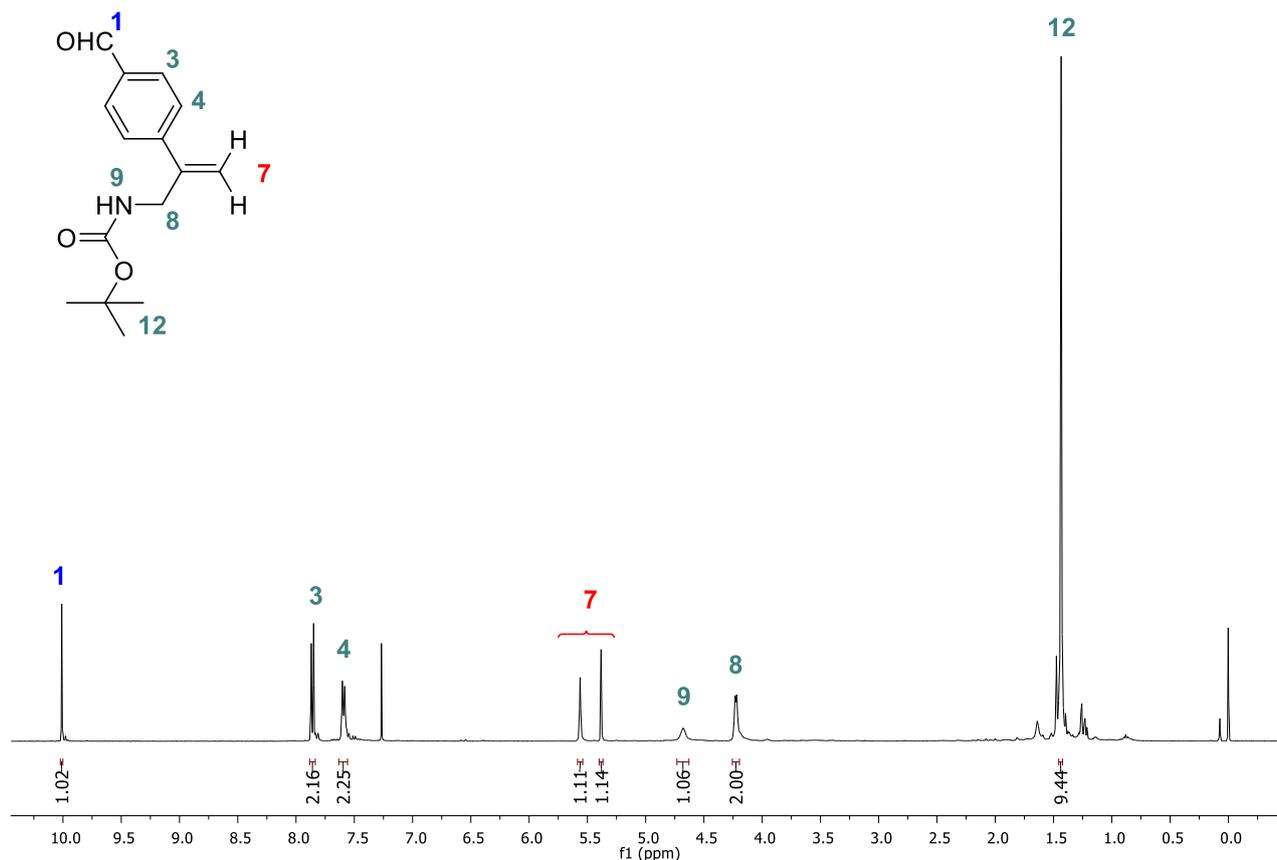


Figura 7. Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto **2b**.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 8) é possível observar um sinal em 191,7 ppm referente ao carbono **1** do aldeído. Em 155,6 ppm encontra-se o sinal da carbonila **10** do carbamato. Entre 144,7 e 126,7 ppm encontram-se os sinais dos carbonos aromáticos. Em 135,6 e 115,7 ppm é possível observar os sinais referente aos carbonos vinílicos **6** e **7**. Centrado em 79,6 ppm encontra-se o carbono **11** do grupo Boc. Em 44,0 ppm encontra-se o carbono **8** que está entre a dupla e o nitrogênio. Por fim, em 28,3 ppm encontram-se os carbonos **12** referentes as três metilas do grupo Boc.

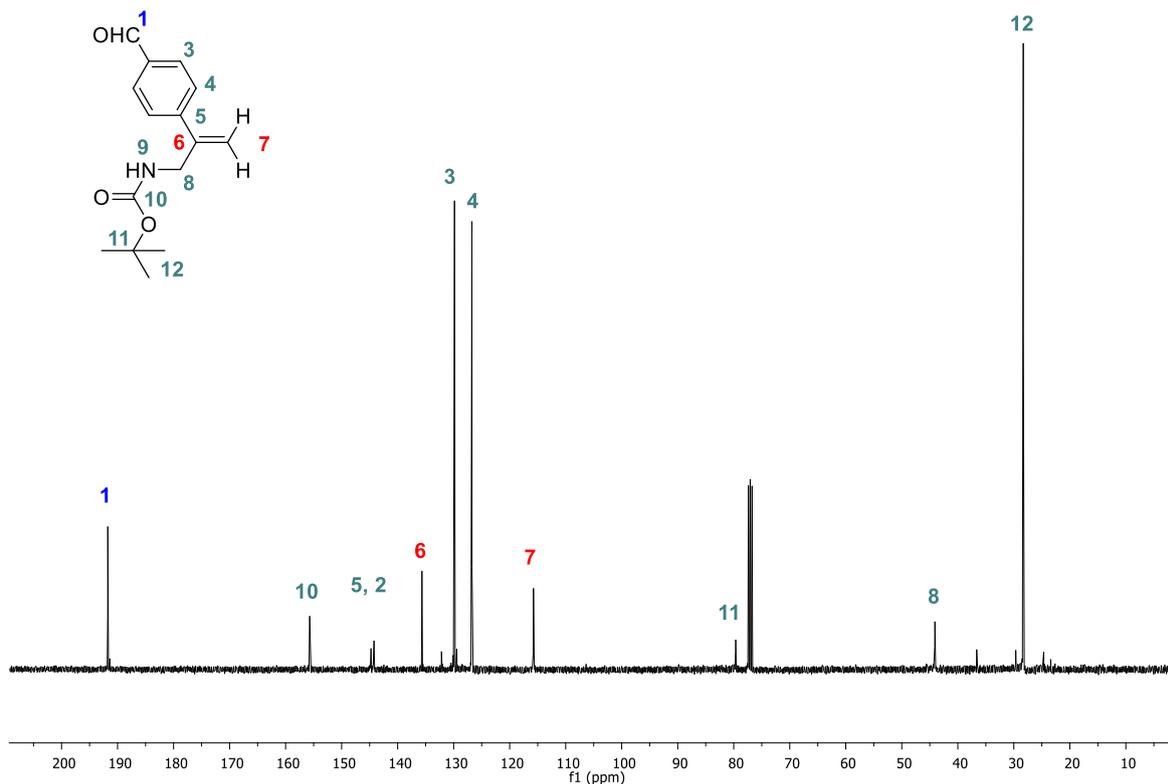


Figura 8. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (400 MHz) do composto **2b**.

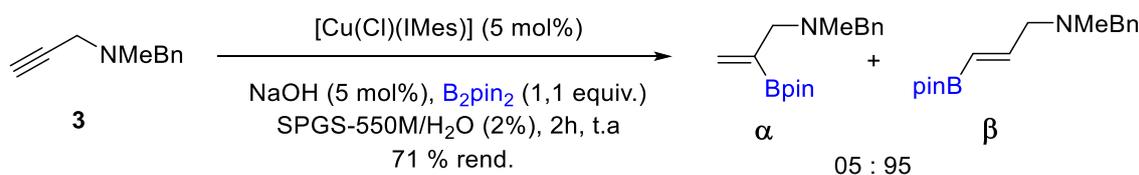
Para o produto **2a** (entrada 1) calculou-se os 3 principais parâmetros considerados na química verde. Encontrou-se para o fator E um valor de 4,4 (Figura 9). No cálculo, considera-se a massa de todos reagentes utilizados que não foi incorporada no produto final. O valor encontrado foi mais baixo do que os valores para a síntese em química fina e fármacos, que podem chegar até 100,⁶³ mostrando que a metodologia desenvolvida não possui grandes quantias de reagente desperdiçadas, se equiparando com a síntese de moléculas muito mais simples, que comprova sua eficiência.

$$\begin{aligned}
 & \text{Fator E} \\
 E = & \frac{\text{CuCl(I Mes)} + \text{SPGS-550M} + \text{B}_2\text{pin}_2 + \text{NaOH} + \text{PdCl}_2(\text{PPh}_3) + \text{PhBr} + \text{alcino} + \text{K}_2\text{CO}_3}{\text{Massa de produto}} \\
 & \text{Fator E} \\
 E = & \frac{10,1 \text{ mg} + 10 \text{ mg} + 139 \text{ mg} + 1 \text{ mg} + 17,5 \text{ mg} + 23,55 \text{ mg} + 21,46 \text{ mg} + 138 \text{ mg}}{81,55 \text{ mg (70 \% de rendimento)}} = 4,4
 \end{aligned}$$

Figura 9. Cálculo do Fator E.

Para a economia atômica, encontrou-se 42 %, um bom valor se tratando de duas etapas reacionais e da complexidade das moléculas sintetizadas. No cálculo da eficiência de carbono encontrou-se 56 %, havendo perdas apenas dos carbonos presentes no B₂pin₂.

Nos estudos prévios realizados pelo nosso grupo de pesquisa foi observado que empregando as mesmas condições do Esquema 18, mudando apenas os substituintes do grupo amina, ocorre mudança na seletividade da hidroboração. Quando a amina propargílica **3** foi empregada, o boronato vinílico foi obtido em 71 % de rendimento e 05:95 de seletividade em favor do produto β-borilado.



Esquema 19. Reação de hidroboração da amina propargílica **3**.

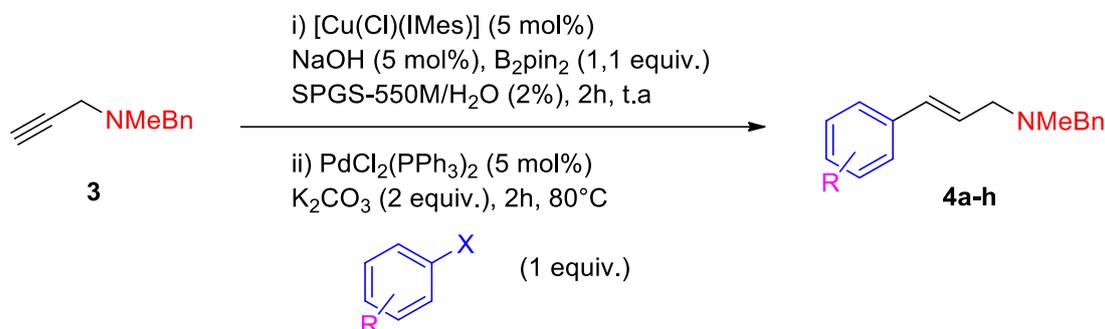
Essa amina propargílica **3** também foi avaliada na reação *one-pot* de hidroboração seguida de acoplamento de Suzuki (Tabela 3). Para tanto, após as duas horas de reação, necessárias para a formação do boronato vinílico, os demais reagentes necessários para o acoplamento de Suzuki foram adicionados. Quando bromobenzeno foi utilizado, o produto desejado **4a** foi obtido em 65 % de rendimento (entrada 1). Quando iodobenzeno foi empregado, o produto desejado **4a** foi obtido em um rendimento maior de 77 %, conforme esperado pela maior facilidade da adição oxidativa do paládio na ligação C-I (entrada 2).

Uma gama de haletos de arila, com grupos retiradores e doadores de elétrons, foram empregados na reação de acoplamento de Suzuki. Um rendimento mais elevado do que 82 % foi obtido com o grupo retirador de elétrons forte, o 4-CN (entrada 3). Quando o haleto de arila continha um grupo doador de elétrons forte, como o 4-OMe, um rendimento menor foi obtido de 54 % (entrada 8). Com um grupo doador ou retirador de elétrons fraco, como o 4-Me e 3-Cl (X = Br), os rendimentos foram de 63 % e 69 % respectivamente (entradas 6 e 7). Esses rendimentos são comparáveis ao obtido com bromobenzeno que foi de 65 %, mostrando que esses substituintes exercem pouco ou nenhum efeito na eficiência da reação.

A posição em que o substituinte está no anel também exerce influência no andamento da reação. Com o grupo nitrila na posição 4 do anel, o produto foi obtido com

82 % de rendimento (entrada 3), mas com o grupo na posição 2, obteve-se apenas 37 % de rendimento (entrada 4).

Tabela 2. Diferentes haletos na hidroboração/acoplamento de Suzuki da amina propargílica **3**.



entrada	R	X	Rend. (% , 2 etapas) ^a
1	H	Br	4a - 65
2	H	I	4a - 77
3	4-CN	Br	4b - 82
4	2-CN	Br	4c - 37
5	4-Cl	I	4d - 78
6	3-Cl	Br	4e - 69
7	4-Me	Br	4f - 63
8	4-OMe	Br	4g - 54
9	2,4,6-(Me) ₃	Br	4h - 35

^aRendimento após cromatografia em coluna.

No geral, os grupos na posição 4 oferecem os melhores rendimentos pois nestes casos não há impedimento estérico. O caso com maior impedimento estérico é o produto **4h** (entrada 9), onde o bromomesitileno foi empregado. A presença dos três grupos metila dificulta o acesso do paládio para ocorrer a adição oxidativa, e o produto foi obtido com apenas 35 % de rendimento.

O espectro de RMN ¹H (Figura 10), referente ao composto **4b**, evidencia o acoplamento de Suzuki. A título de exemplo, será realizada a atribuição de sinais para este composto, como representante das alilaminas **4a-h**. Entre 7,25 e 7,65 ppm encontram-se os sinais característicos ao sistema aromático da molécula. Em 6,56 ppm encontra-se um dubleto ($J = 15,9$ Hz) com integração para um hidrogênio que corresponde ao hidrogênio

vinílico **6** que está ligado ao mesmo carbono em que se encontra a benzonitrila. Em 6,43 ppm encontra-se um duplo triplete ($J = 15,9; 6,2$ Hz) referente ao outro hidrogênio vinílico **7**, que acopla em *trans* com o hidrogênio **6** ($J = 15,9$ Hz) e geminal com os hidrogênios **8** ($J = 6,2$ Hz). Na região de 3,56 ppm encontra-se um singlete com integração para dois hidrogênios **10** que estão vizinhos ao anel aromático e ao nitrogênio. Em 3,22 ppm ($J = 6,2$ Hz) encontra-se um dubleto com integração para dois hidrogênios **8** que estão no carbono entre a dupla ligação e o nitrogênio. Finalmente, em 2,23 ppm encontra-se um singlete com integração para três hidrogênios **9** referente a metila ligada ao nitrogênio.

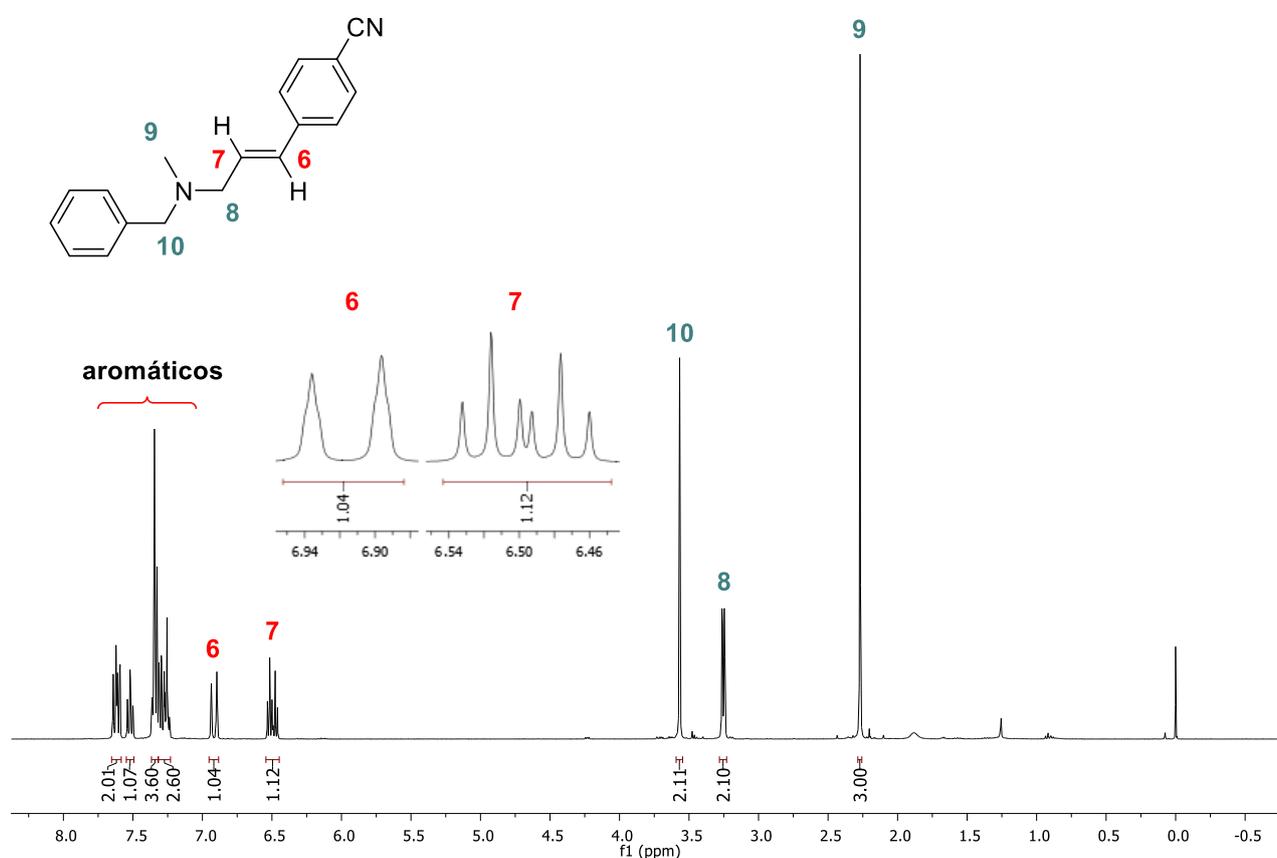


Figura 10. Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ (400 MHz) do composto **4b**.

O espectro de RMN ¹³C do composto **4b** está apresentado na Figura 11. Entre 141,5 e 110,6 ppm encontram-se os sinais dos carbonos aromáticos e vinílicos. Em 118,9 ppm encontra-se o sinal do carbono do grupo nitrila. Em 62,0 ppm encontra-se o CH₂ **10** ligado ao anel e ao nitrogênio, enquanto o CH₂ ligado a dupla e ao nitrogênio **8** encontra-se em 59,4 ppm. Finalmente, em 42,3 ppm o carbono **9** da metila ligada ao nitrogênio.

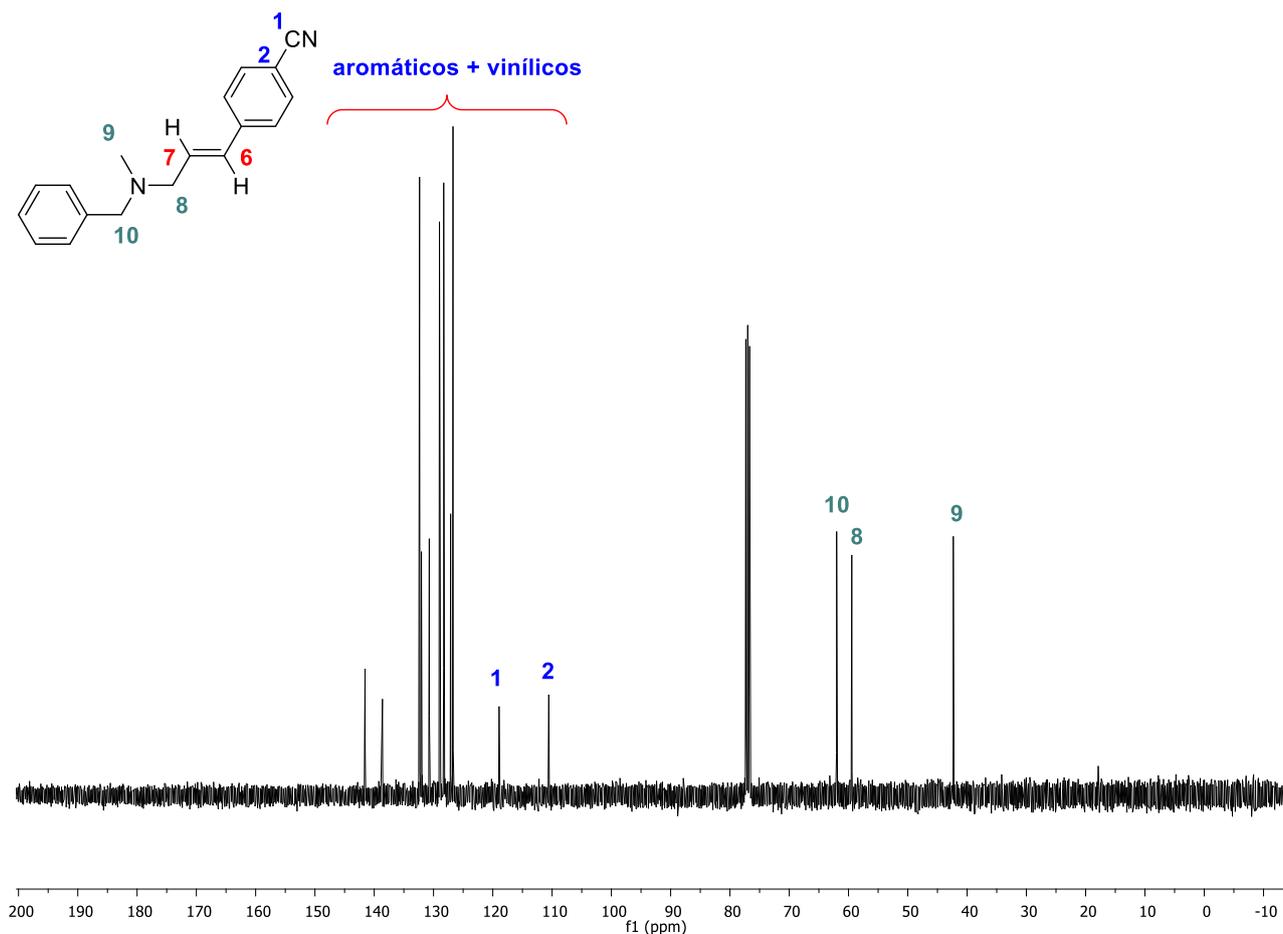
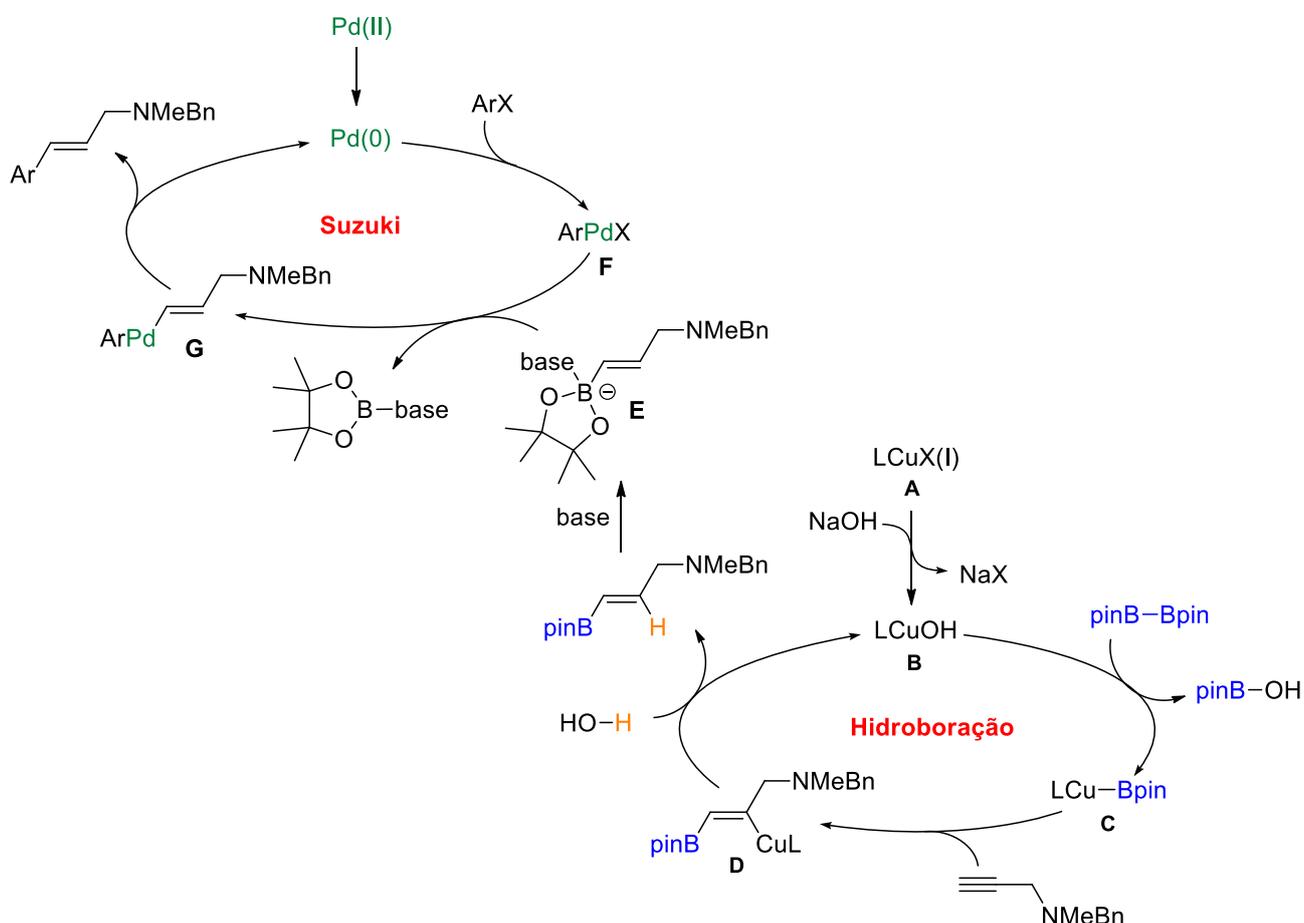


Figura 11. Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do composto **4b**.

O ciclo catalítico proposto para a hidroboração de alcinos, catalisadas por cobre, iniciaria pela formação de uma espécie nucleofílica de boro **C**, que é gerada pela reação do bis-pinacolato de diboro com a espécie de cobre **B**, formada *in situ*. Posteriormente, ocorreria a boro-cupração do alcino, levando a formação do intermediário vinílico de cobre **D**. Nesse momento, dependendo da natureza da amina propargílica ocorre a preferência pela inserção do boro no carbono α ou β . Por fim, ocorre a formação da ligação carbono-hidrogênio, pela captura do intermediário vinil-cobre **D** pelo próton da água, resultando no produto e restituindo a espécie ativa de cobre ao ciclo catalítico. Como a etapa de boro-cupração do alcino é um processo concertado via adição *syn*, o único produto formado é aquele com o hidrogênio e o Bpin do mesmo lado da dupla ligação. Portanto, o produto de hidroboração é *syn*. Já o ciclo catalítico proposto para o acoplamento de Suzuki iniciaria pela adição oxidativa da espécie de paládio(0) a ligação C-X, gerando o intermediário de paládio(II) **F**. Este, sofre transmetalção com o boronato vinílico, previamente ativado pela

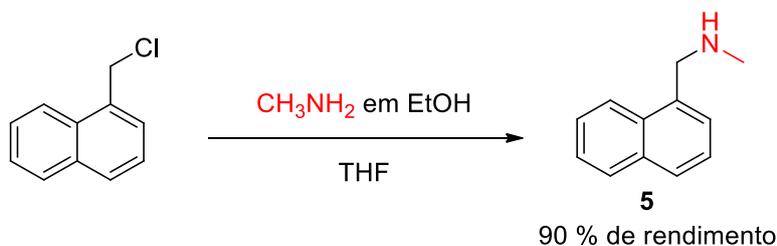
base, gerando o intermediário **G**. Por fim, ocorre a eliminação redutiva formando o produto desejado e regenerando a espécie de Pd(0) ativa ao meio reacional (Esquema 20).



Esquema 20. Ciclo catalítico proposto pra reação sequencial de hidroboração seguida de acoplamento de Suzuki.

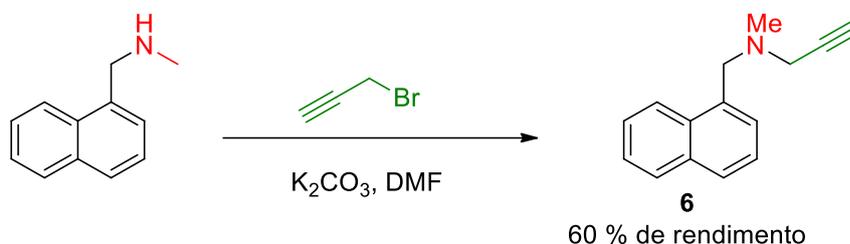
4.2 Síntese da (*E*)-*N*-metil-*N*-(naftalen-1-ilmetil)-3-fenilprop-2-en-1-amina (naftifina)

A naftifina é um importante composto com propriedades antifúngicas aplicada no tratamento tópico de infecções por fungos. Sua síntese foi idealizada como uma aplicação da nossa metodologia. A estratégia para a síntese da naftifina consistiu inicialmente na síntese da amina **5** pela reação da metilamina com o 1-(clorometil)naftaleno (Esquema 21). O produto isolado foi obtido com 90 % de rendimento.



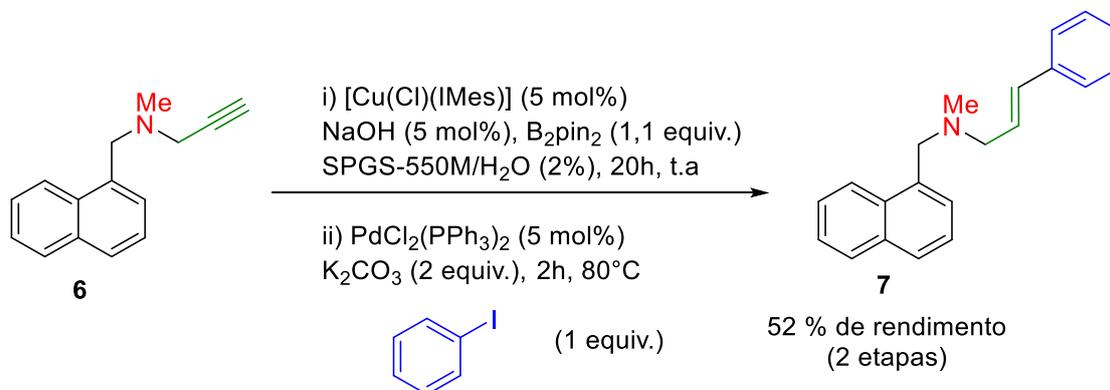
Esquema 21. Primeira etapa da síntese da naftifina.

Na segunda etapa foi realizada a síntese do alcino **6** precursor da naftifina. Para tanto, o brometo propargílico **5** sofreu uma reação de substituição nucleofílica pela amina **5**, na presença de carbonato de potássio como base (Esquema 22). O produto **6** foi obtido com um rendimento de 60 % após purificação.



Esquema 22. Síntese do alcino precursor da naftifina.

Após a obtenção do alcino **6**, a etapa seguinte consiste na hidroboração do mesmo seguida do acoplamento de Suzuki com o iodobenzeno como haleto de arila, conforme a metodologia desenvolvida anteriormente (Esquema 23). A etapa da hidroboração foi feita em 20h para garantir o consumo total do material de partida. A naftifina desejada **7** foi obtida com 52 % de rendimento em duas etapas.



Esquema 23. Hidroboração seguida de acoplamento de Suzuki para a obtenção da naftifina.

5. CONCLUSÕES

Uma gama de arilalilaminas foi sintetizada de forma seletiva com rendimentos de moderados a bons, para duas etapas, sendo muitas delas inéditas na literatura. Rendimentos mais elevados foram obtidos quando grupos fortemente retiradores de elétrons estavam ligados ao haleto de arila, e rendimentos mais moderados foram obtidos com grupos fortemente doadores de elétrons. Grupos fracamente doadores ou retiradores de elétrons não tiveram influência, e o rendimento foi comparável com o obtido quando não havia nenhum substituinte no anel aromático. A posição do substituinte também exerce influência, sendo que quando há maior impedimento estérico (grupos na posição 2) o rendimento resultante é menor.

A naftifina, fármaco utilizado como antifúngico, que age inibindo a biossíntese do ergosterol, pôde ser obtida aplicando a reação de hidroboração em meio aquoso micelar seguida de acoplamento de Suzuki *one-pot*, com 52 % de rendimento para as duas etapas, mostrando a aplicabilidade da metodologia desenvolvida no presente trabalho.

Muitos princípios da química verde estão presentes neste trabalho, como o meio aquoso micelar no lugar de solventes orgânicos, o uso de reagentes catalíticos e não estequiométricos, reagentes de manuseio seguro, a água como material renovável, a eficiência de energia, pois a hidroboração é conduzida a temperatura ambiente e a identificação e quantificação dos coprodutos possíveis. A reação tem baixo desperdício, não utiliza extração e é realizada de forma *one-pot*.

O produto **2a** teve o seu fator E calculado, o primeiro parâmetro desenvolvido pela química verde para avaliar as perdas efetivas do processo e o valor encontrado foi de 4,4, estando abaixo da faixa para produtos de química fina produzidos em pequena escala e de fármacos, onde os valores podem ir de 25 até 100, mostrando que a metodologia desenvolvida não tem uma grande quantidade de material desperdiçado, e seu valor se comparada com o de produtos muito mais simples realizados em larga escala. Os valores encontrados para a eficiência atômica e a eficiência de carbono, 42 e 56 %, respectivamente, corroboram com as conclusões feitas para o fator E, comprovando a eficiência e a preocupação com o meio ambiente que é presente no trabalho desenvolvido.

A metodologia desenvolvida se mostrou eficiente para a síntese de arilalilaminas, e seu escopo pode ser aumentado com o emprego de outros grupos funcionais nos alcinos propargílicos e com o uso de outros brometos ou iodetos aromáticos.

6. PARTE EXPERIMENTAL

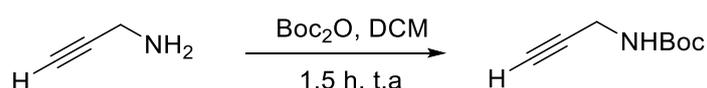
6.1 Considerações gerais

Os espectros de RMN foram realizados em CDCl_3 em um espectrômetro Varian VNMRS 300 MHz ou em um Varian MR 400 MHz a 25°C . Os deslocamentos químicos (δ) foram dados em parte por milhão em relação ao pico de tetrametilsilano ($\delta = 0.00$ ppm) como padrão interno em RMN ^1H ou do pico referente ao CDCl_3 ($\delta = 77,00$ ppm) em RMN ^{13}C . A cromatografia em coluna foi realizada utilizando sílica gel (230-400 mesh). A cromatografia em camada fina (TLC) foi feita utilizando sílica gel suportada GF254 com 0,25 mm de espessura. Para a visualização, as placas de TLC foram colocadas sob luz UV de 254 nm ou permanecendo sob vapor de iodo.

Bis(pinacolato)diboro, solução de SPGS-550M (2% m/m em H_2O), propargilamina, *N*-metil-*N*-propargilbenzilamina foram comprados da Aldrich e usados conforme foram recebidos.

O *tert*-butil prop-2-in-1-ilcarbamato,⁶⁴ $[\text{Cu}(\text{Cl})(\text{IMes})]$,⁶⁵ $[\text{Pd}(\text{Cl})_2(\text{PPh}_3)_2]$,⁶⁶ *N*-metil-1-(naftalen-1-il)metanamina,⁶⁷ *N*-metil-*N*-(naftalen-1-ilmetil)prop-2-in-1-amina⁶⁵ foram preparados de acordo com os procedimentos descritos na literatura.

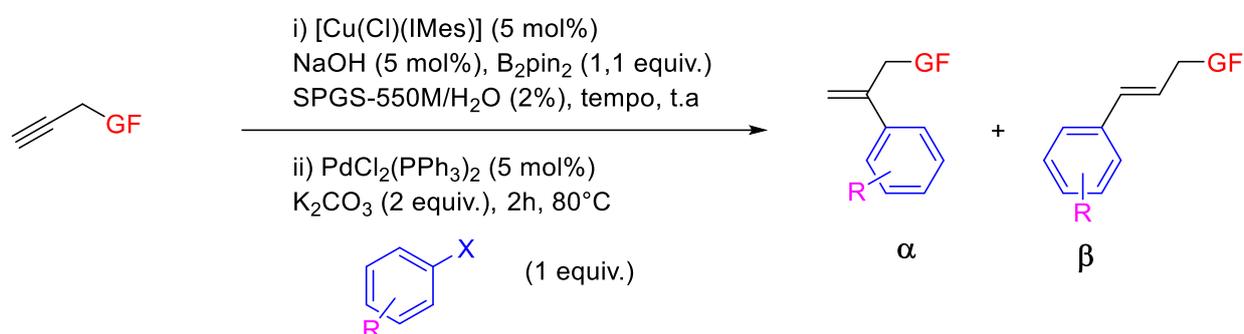
6.2 Preparação do *tert*-butil prop-2-in-1-ilcarbamato (1)⁶³



À solução de propargilamina (10 mmol, 0,635 mL) em diclorometano (10 mL) a 0°C adicionou-se gota a gota a solução de Boc_2O (1,1 equiv., 2,5 mL) em diclorometano (10 mL). A mistura resultante permaneceu sob agitação à temperatura ambiente por 1,5 h. Decorrido este período, em funil de separação lavou-se a fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 20 mL). Então, a fase orgânica foi separada e seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto de interesse foi obtido em rendimento de 70% após purificação por cromatografia em coluna empregando-se como mistura eluente hexano/AcOEt.

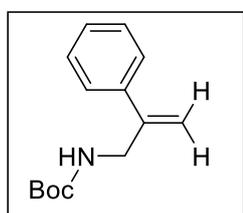
RMN ^1H (400 MHz): δ 4,71 (sl, 1H); 3,93 (m, 2H); 2,22 (t, $J = 2,6$ Hz, 1H); 1,45 (s, 9H).
RMN ^{13}C (100 MHz): δ 155,2; 80,5; 79,9; 71,1; 30,3; 28,2.

6.3 Procedimento geral para as reações sequenciais de hidroboração de alcinos propargílicos seguida de acoplamento de Suzuki



Em um vial de 5 mL com barra magnética adicionou-se [Cu(Cl)(IMes)] (5 mol%, 0,025 mmol, 10,1 mg), B₂pin₂ (1,1 equiv., 0,55 mmol, 139,7 mg), alcino (1,0 equiv., 0,50 mmol, para GF = NMeBn 85 μ L e para GF = NHBoc, 78 mg), SPGS-550M (2%, m/m, 0,50 mL) e NaOH 1 molL⁻¹ (25 μ L). A mistura resultante foi agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 20 h quando GF = NHBoc ou 2 h quando GF = NMeBn. Após esse período, [Pd(Cl)₂(PPh₃)₂] (5 mol%, 0,025 mmol, 17,5 mg), K₂CO₃ (2,0 equiv., 1,00 mmol, 138,2 mg) e o haleto de arila (1,0 equiv., 0,50 mmol) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 80 °C por 2 h. Então, a reação foi colocada a temperatura ambiente e Na₂SO₄ anidro foi adicionado. A mistura sólida foi lavada com acetato de etila (2 x 1 mL) e a fase orgânica foi transferida para um balão. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano:EtOAc como eluente para obter-se o produto puro.

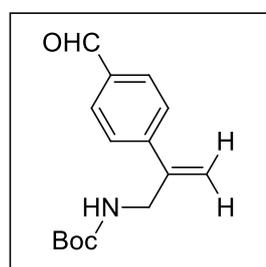
tert-butil(2-fenilalil)carbamato (**2a**)⁶⁸



Rendimento 70 % (X = Br) e 42% (X = I) (2 etapas), óleo amarelo.

RMN ¹H (400 MHz): δ 7,45 - 7,26 (m, 5H); 5,42 (s, 1H); 5,22 (s, 1H); 4,19 (d, J = 5,4 Hz, 2H); 1,43 (s, 9H). RMN ¹³C (75 MHz): δ 155,7; 144,8; 138,6; 128,4; 127,9; 126,1; 113,2; 79,4; 44,4; 28,3.

tert-butil (2-(4-formilfenil)alil)carbamato (**2b**)

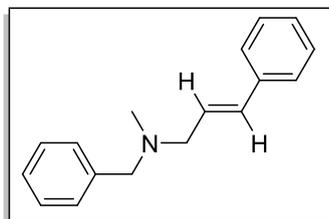


Rendimento 79 % (2 etapas), sólido amarelo-pálido.

RMN ¹H (400 MHz): δ 10,01 (s, 1H); 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 2H); 7,27 (s, 1H); 5,56 (s, 1H); 5,38 (s, 1H); 4,23 (d, J =

5,4 Hz, 2H); 1,43 (s, 9H). RMN ^{13}C (100 MHz): δ 191,7; 155,6; 144,7; 144,2; 135,6; 129,8; 126,7; 115,7; 79,6; 44,0; 28,3.

(E)-*N*-benzil-*N*-metil-3-fenilprop-2-en-1-amina (**4a**)⁶⁹

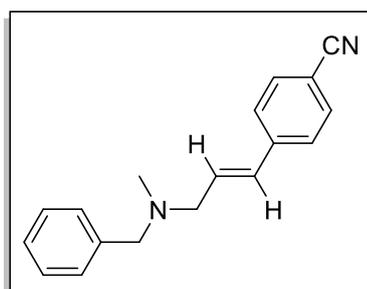


Rendimento 65 % (X = Br) e 77% (X = I) (2 etapas), óleo amarelo.

RMN ^1H (400 MHz): δ 7,40 – 7,17 (m, 10H); 6,52 (d, J = 15,9 Hz, 1H); 6,30 (dt, J = 15,9; 6,6 Hz, 1H); 3,54 (s, 2H); 3,18 (dd, J = 6,6; 1,0 Hz, 2H); 2,23 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz): δ 138,9; 137,1;

132,6; 129,1; 128,6; 128,3; 127,6; 127,4; 127,0; 126,3; 61,9; 59,9; 42,2.

(E)-4-(3-(benzil(metil)amino)prop-1-en-1-il)benzonitrila (**4b**)

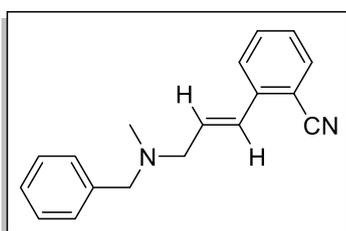


Rendimento 82 % (2 etapas), óleo amarelo.

RMN ^1H (400 MHz): δ 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,44 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7,32 (t, J = 6,6 Hz, 3H); 7,30 – 7,23 (m, 2H); 6,56 (d, J = 15,9 Hz, 1H); 6,43 (dt, J = 15,9, 6,2 Hz, 1H); 3,56 (s, 2H); 3,22 (d, J = 6,2 Hz, 2H); 2,26 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz): δ 141,5; 138,6; 132,3; 132,0; 130,7; 129,0; 128,3; 127,1; 126,7;

118,9; 110,6; 62,0; 59,4; 42,3.

(E)-2-(3-(benzil(metil)amino)prop-1-en-1-il)benzonitrila (**4c**)

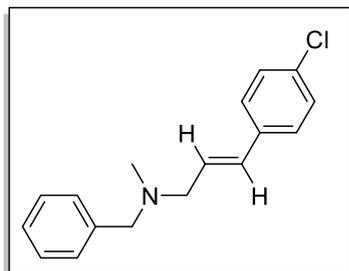


Rendimento 37 % (2 etapas), óleo amarelo.

RMN ^1H (400 MHz): δ 7,65 – 7,58 (m, 2H); 7,55 – 7,49 (m, 1H); 7,37 – 7,23 (m, 6H); 6,92 (d, J = 15,8 Hz, 1H); 6,50 (dt, J = 15,8; 6,6 Hz, 1H); 3,57 (s, 2H); 3,25 (dd, J = 6,6; 1,3 Hz, 2H); 2,27 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz): δ 140,3; 138,6; 133,4; 132,8; 132,6;

129,0; 128,2; 128,1; 127,4; 127,0; 125,5; 117,9; 110,8; 62,0; 59,5; 42,3.

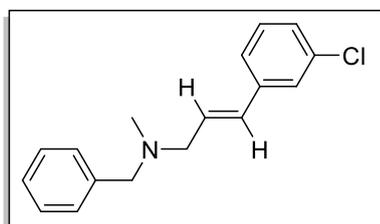
(E)-*N*-benzil-3-(4-clorofenil)-*N*-metiprop-2-en-1-amina (**4d**)



Rendimento 78 % (2 etapas), óleo amarelo-pálido.

RMN ¹H (400 MHz): δ 7,34 – 7,32 (m, 2H); 7,32 – 7,29 (m, 2H); 7,27 (m, 5H); 6,49 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H); 6,28 (dt, $J = 15,9$; 6,6 Hz, 1H); 3,54 (s, 2H); 3,18 (dd, $J = 6,6$; 1,1 Hz, 2H); 2,24 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz): δ 138,9; 135,6; 132,9; 131,2; 129,0; 128,6; 128,4; 128,2; 127,4; 127,0; 61,9; 59,7; 42,2.

(E)-*N*-benzil-3-(3-clorofenil)-*N*-metiprop-2-en-1-amina (**4e**)

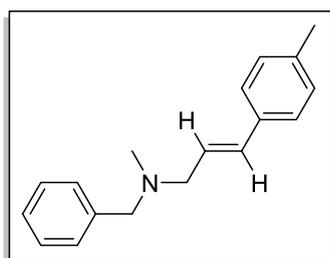


Rendimento 69 % (2 etapas), óleo amarelo-pálido.

RMN ¹H (400 MHz): δ 7,36 – 7,16 (m, 9H); 6,47 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H); 6,31 (dt, $J = 15,9$; 6,5 Hz, 1H); 3,54 (s, 2H); 3,18 (dd, $J = 6,5$; 1,1 Hz, 2H); 2,24 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz): δ 139,0; 138,8; 134,4; 131,1; 129,7; 129,3; 129,0; 128,2; 127,2;

127,0; 126,2; 124,4; 61,9; 59,6; 42,2.

(E)-*N*-benzil-*N*-metil-3-(*p*-tolil)prop-2-en-1-amina (**4f**)

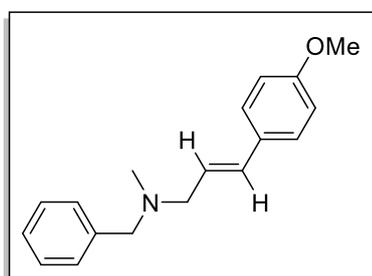


Rendimento 63 % (2 etapas), óleo amarelo-pálido.

RMN ¹H (400 MHz): δ 7,34 – 7,23 (m, 7H); 7,11 (d, $J = 7,9$ Hz, 2H); 6,50 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H); 6,26 (dt, $J = 15,9$; 6,7 Hz, 1H); 3,54 (s, 2H); 3,18 (dd, $J = 6,7$; 1,2 Hz, 2H); 2,32 (s, 3H); 2,23 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz): δ 138,9; 137,1; 134,3; 132,5; 129,2;

129,0; 128,2; 126,9; 126,4; 126,2; 61,8; 59,9; 42,1; 21,1.

(E)-*N*-benzil-3-(4-metoxifenil)-*N*-metilprop-2-en-1-amina (**4g**)⁷⁰

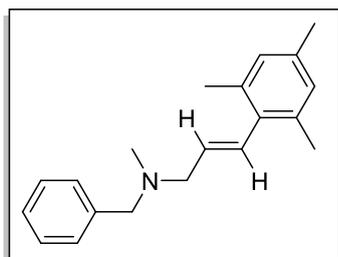


Rendimento 54 % (2 etapas), óleo amarelo.

RMN ¹H (400 MHz): δ 7,34 – 7,30 (m, 5H); 7,29 – 7,22 (m, 2H); 6,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H); 6,48 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H); 6,17

(dt, $J = 15,8; 6,7$ Hz, 1H); 3,80 (s, 3H); 3,55 (s, 2H); 3,18 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H); 2,24 (s, 3H).
RMN ^{13}C (100 MHz): δ 159,0; 138,8; 132,1; 129,9; 129,1; 128,2; 127,4; 126,9; 125,1; 113,9; 61,7; 59,9; 55,2; 42,1.

(E)-N-benzil-3-mesitil-N-metilprop-2-en-1-amina (4h)



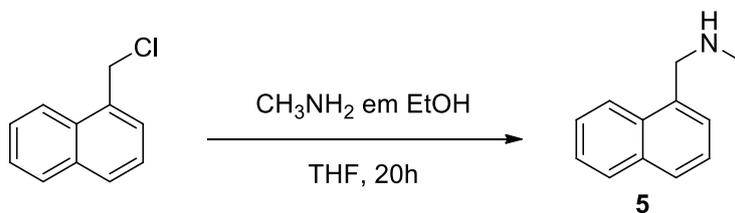
Rendimento 35 % (2 etapas), óleo amarelo-pálido.

RMN ^1H (400 MHz): δ 7,35 – 7,23 (m, 5H); 6,86 (s, 2H); 6,49 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H); 5,79 (dt, $J = 16,2; 6,6$ Hz, 1H); 3,58 (s, 2H); 3,23 (dd, $J = 6,6; 1,4$ Hz, 2H); 2,28 (s, 6H); 2,27 (s, 3H); 2,26 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz): δ 138,9; 135,9; 135,8; 134,0; 132,0;

130,5; 129,1; 128,5; 128,2; 126,9; 61,6; 60,3; 42,1; 21,0; 20,9.

6.4 Síntese da (E)-N-metil-N-(naftalen-1-ilmetil)-3-fenilprop-2-en-1-amina (naftifina) (7)⁶⁵

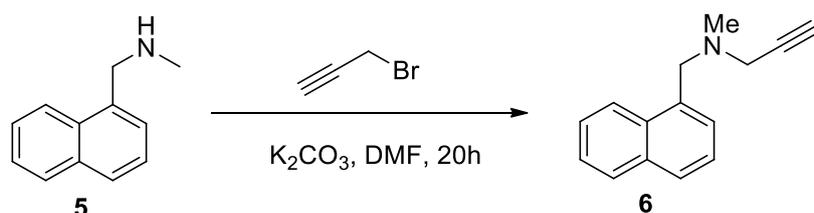
N-metil-1-(naftalen-1-il)metanamina (5)



Em um balão de 125 mL com agitação magnética, adicionou-se a solução de metilamina em metanol (33% m/m, 21 equiv., 168 mmol, 21 mL) e a solução de 1-(clorometil)naftaleno (8 mmol, 1,2 ml) em THF (14 mL) sob atmosfera de argônio. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 20 horas. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando DCM:MeOH 98:2 como eluente para obter-se o produto puro **5** com 90 % de rendimento.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO): δ 8,21 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H); 7,98 – 7,89 (m, 2H); 7,66 – 7,47 (m, 4H); 4,35 (s, 2H); 2,50 (s, 3H).

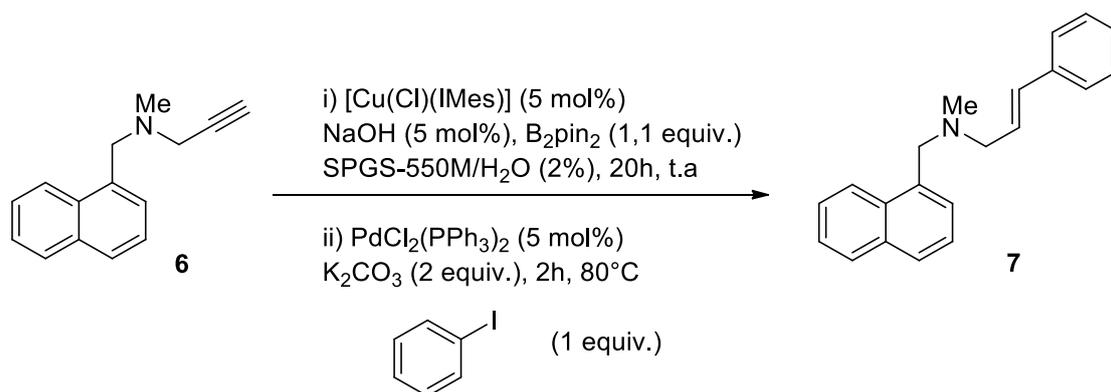
N-metil-*N*-(naftalen-1-ilmetil)prop-2-in-1-amina (**6**)



Em um balão de 125 mL com barra magnética, adicionou-se o produto **5** (1,2 equiv., 5,2 mmol, 0,9 g), brometo propargílico (4,4 mmol, 0,5 ml), K₂CO₃ (1,5 equiv., 6,5 mmol, 0,89 g) e DMF (15 mL). A mistura ficou sob agitação a temperatura ambiente por 20h. Após esse período, adicionou-se água (10 mL) e acetato de etila (10 mL), e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução saturada de NaCl (10 mL) e seca com Na₂SO₄. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano:EtOAc 90:10 como eluente para obter-se o produto puro **6** com 62 % de rendimento.

RMN ¹H (400 MHz): δ 8,26 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,77 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,54 – 7,42 (m, 3H); 7,41 – 7,36 (m, 1H); 3,97 (s, 2H); 3,33 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H); 2,38 (s, 3H); 2,30 (t, *J* = 2,8 Hz, 1H).

(*E*)-*N*-metil-*N*-(naftalen-1-ilmetil)-3-fenilprop-2-en-1-amina (**7**)



Em um vial de 5 mL com barra magnética adicionou-se [Cu(Cl)(IMes)] (5 mol%, 0,025 mmol, 10,1 mg), B₂pin₂ (1,1 equiv., 0,55 mmol, 139,7 mg), produto **6** (1,0 equiv., 0,50 mmol), SPGS-550M (2%, m/m, 0,50 mL) e NaOH 1 molL⁻¹ (25 μL). A mistura resultante foi agitada vigorosamente a temperatura ambiente por 20 h. Após esse período, [Pd(Cl)₂(PPh₃)₂] (5 mol%, 0,025 mmol, 17,5 mg), K₂CO₃ (2,0 equiv., 1,00 mmol, 138,2 mg)

e iodobenzeno (1,0 equiv., 0,50 mmol, 56 μ L) foram adicionados. A mistura resultante foi agitada a 80 °C por 2 h. Então, a reação foi colocada a temperatura ambiente e Na₂SO₄ anidro foi adicionado. A mistura sólida foi lavada com acetato de etila (2 x 1 mL) e a fase orgânica foi transferida para um balão. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna utilizando hexano:EtOAc (90:10) como eluente para obter-se o produto puro **7** com 52% de rendimento.

RMN ¹H (400 MHz): δ 8,30 (d, J = 8,4 Hz, 1H); 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H); 7,55 – 7,29 (m, 8H); 7,25 – 7,17 (m, 1H); 6,57 (d, J = 15,8 Hz, 1H); 6,37 (m, 1H); 3,94 (s, 2H); 3,27 (d, J = 6,8 Hz, 2H); 2,27 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz): δ 137,1; 134,8; 133,8; 132,6; 132,4; 128,5; 128,4; 127,9; 127,5; 127,4; 127,3; 126,3; 125,8; 125,5; 125,1; 124,6; 60,3; 60,0; 42,4.

REFERÊNCIAS

- ¹ ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C. **Green chemistry: Theory and practice**. Nova Iorque: Oxford University Press, 1998, 135 p.
- ² WINTERTON, N. News and Views. **Green Chemistry**, v. 3, p. G73, 2001.
- ³ SHELDON, R. A. The E factor: fifteen years on. **Green Chemistry**, v. 9, p. 1273, 2007.
- ⁴ TROST, B. M. The atom economy: A search for synthetic efficiency. **Science**, v. 254, p. 1471, 1991.
- ⁵ TABER, G. P.; PFISTERER, D. M.; COLBERG, J. C. A new and simplified process for preparing two key intermediates in the synthesis of sertraline hydrochloride. **Organic Process Research & Development**, v. 8, p. 385, 2004.
- ⁶ SHAUGHNESSY, K. H.; DEVASHER, R. B. Palladium-catalyzed cross-coupling in aqueous media: Recent progress and current applications. **Current Organic Chemistry**, v. 9, p. 585, 2005.
- ⁷ LI, J.-C.; TROST, B. M. Green chemistry for chemical synthesis. **PNAS**, v. 105, p. 13197, 2008.
- ⁸ RIDEOUT, D. C.; BRESLOW, R. Hydrophobic acceleration of Diels-Alder reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 102, p. 7816, 1980.
- ⁹ WEI, C.; LI, C.-J. Enantioselective direct-addition of terminal alkynes to imines catalyzed by copper(I)pybox complex in water and in toluene. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, p. 5638, 2002.
- ¹⁰ LIPSHUTZ, B. H.; GHORAI, S. Transitioning organic synthesis from organic solvents to water. What's your E factor? **Green Chemistry**, v.16, p. 3660, 2014.
- ¹¹ a) ROSEN, M. J. **Surfactants and Interfacial Phenomena**. 4 ed. Nova Iorque: Wiley, 1989, 616 p.;
- b) EVANS, D. F.; WENNERSTRÖM, H. **The Colloidal Domain: Where Physics, Chemistry, Biology, and Technology Meet**. 2 ed. Nova Iorque: VCH, 1994, 672 p.
- ¹² VAN OS, N. M.; HAAK, J. R.; RUPERT, L. A. M. **Physico-Chemical Properties of Selected Anionic, Cationic, and Nonionic Surfactants**. 1 ed. Amsterdam: Elsevier, 1993, 627 p.
- ¹³ DWARDS, T.; PAETZOLD, E.; OEHME, G. Reactions in micellar systems. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, p. 7174, 2005.

- ¹⁴ MENGER, F. M. The structure of micelles. **Accounts of Chemical Research**, v. 12, p. 111, 1979.
- ¹⁵ a) GRIFFIN, W. C. Classification of surface-active agents by "HLB". **Journal of the Society of Cosmetic Chemists**, v. 1, p. 311, 1949.
- ¹⁶ DAVIES, J. T. **Gas/Liquid and Liquid/Liquid Interface**. *In*: International Congress of Surface Activity, 1967, p. 426.
- ¹⁷ LIPSHUTZ, B. H.; GHORAI, S. "Designer"-surfactant-enabled cross-couplings in water at room temperature. **Aldrichimica Acta**, v. 41, p. 59, 2008.
- ¹⁸ GASTON, R. D.; GADWOOD, R. C. TPGS-750-M: A second-generation amphiphile for metal-catalyzed cross-couplings in water at room temperature. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, p. 4379, 2011.
- ¹⁹ KLUMPHU, P.; LIPSHUTZ, B. H. "Nok": A phytosterol-based amphiphile enabling transition-metal-catalyzed couplings in water at room temperature. **Journal of Organic Chemistry**, v. 79, p. 888, 2014.
- ²⁰ LI, T. S. C; BEVERIDGE, T. H. J. Phytosterol content of sea buckthorn (*Hippophaerhamnoides* L.) seed oil: Extraction and identification. **Food Chemistry**, v. 101, p. 1633, 2007.
- ²¹ (a) FRIEDRICH, H.; FREDERIK, P. M.; DE WITH, G.; SOMMERDIJK, N. A. J. M. Advances in cryogenic transmission electron microscopy for the characterization of dynamic self-assembling nanostructures. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 49, p. 7850, 2010. (b) KALER, E. W.; GONZALEZ, Y. I. Cryo-TEM studies of worm-like micellar solutions. **Current Opinion in Colloid and Interface Science**, v. 10, p. 256, 2005.
- ²² AKUTAGAWA, S.; TANI, K. **Catalytic Asymmetric Synthesis**. 2 ed. Alemanha: Wiley, 2000, 998 p.
- ²³ HIEMSTRA, H.; VAN BENTHEM, R. Palladium-Catalyzed aerobic oxidation of allylic amines via heterocyclic intermediates. **Bulletin des Sociétés Chimiques Belges**, v. 103, p. 559, 1994.
- ²⁴ SZCZESNIAK, P.; STECKO, S. An approach to asymmetric synthesis of β -aryl alanines by Pd(0)-catalyzed cross-coupling and cyanate-to-isocyanate rearrangement. **RSC Advances**, v. 5, p. 30882, 2015.
- ²⁵ a) GROAZ, E.; BANTI, D.; North, M. Alkene and enyne metathesis reactions on allylic and propargylic amines. **Tetrahedron Letters**, v. 48, p. 1927, 2007; b) NICOLAOU, K. C.;

BULGER P. G.; SARLAR, D. Metathesis reactions in total synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, p. 4490, 2005.

²⁶ FUSTERO, S.; CUÑAT, A.C.; FLORES, S. Design, synthesis, and biological evaluation of novel fluorinated ethanolamines. **Chemistry A European Journal**, v. 17, p. 14772, 2007.

²⁷ PREDIGER, P.; BARBOSA, L. F.; GÉNISSON, Y.; CORREIA, C. R. D. Substrate-directable heck reactions with arenediazonium salts. The regio- and stereoselective arylation of allylamine derivatives and applications in the synthesis of naftifine and abamines. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, p. 7737, 2011.

²⁸ LING, K. B. **Stereoselective cyclopropanations of allylic amines and derivatives**. 2009. 297 f. Tese (doutorado em Química) - Oxford, Inglaterra, 2009.

²⁹ KANNO, H.; TAYLOR, R. J. K. A one-pot oxidation-imine formation-reduction route from alcohols to amines using manganese dioxide-sodium borohydride: The synthesis of naftifine. **Tetrahedron Letters**, v. 43, p. 7337, 2002.

³⁰ ALAMI, M.; FERRI, F.; GASLAIN, Y. A two-step synthesis of terbinafine. **Tetrahedron Letters**, v. 37, p. 57, 1996.

³¹ BIRNBAUM, J. E. Pharmacology of the allylamines. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 23, p. 782, 1990.

³² BRAK, K.; ELLMAN, J. A. Total synthesis of (-)-aurantioclavine. **Organic Letters**, v. 23, p. 2004, 2010.

³³ MARÍN, M. T.; MARGARITI, M. V.; SALCEDO, G. E. Characterization and solubility study of solid dispersions of flunarizine and polyvinylpyrrolidone. **Farmaco**, v. 57, p. 723, 2002.

³⁴ CUI, Z.; CHEN, Y.-J.; GAO, W.-Y.; FENG, C.-G.; LIN, G.-Q. Enantioselective alkenylation of aldimines catalyzed by a rhodium-diene complex. **Organic Letters**, v. 16, p. 1016, 2014.

³⁵ CONCELLON, J. M.; SUAREZ, J. R.; DEL SOLAR, V. Synthesis of enantiopure allylamines by reductive alkylation of amino epoxides with organolithium reagents. **Organic Letters**, v. 8, p. 349, 2006.

³⁶ SEOMOON, D. J. A.; LEE, P. H. Synthetic method for the preparation of 2-aminomethyl-1,3-diene derivatives through indium-mediated 1,3-butadien-2-ylation of imines. **Organic Letters**, v. 11, p. 2401, 2009.

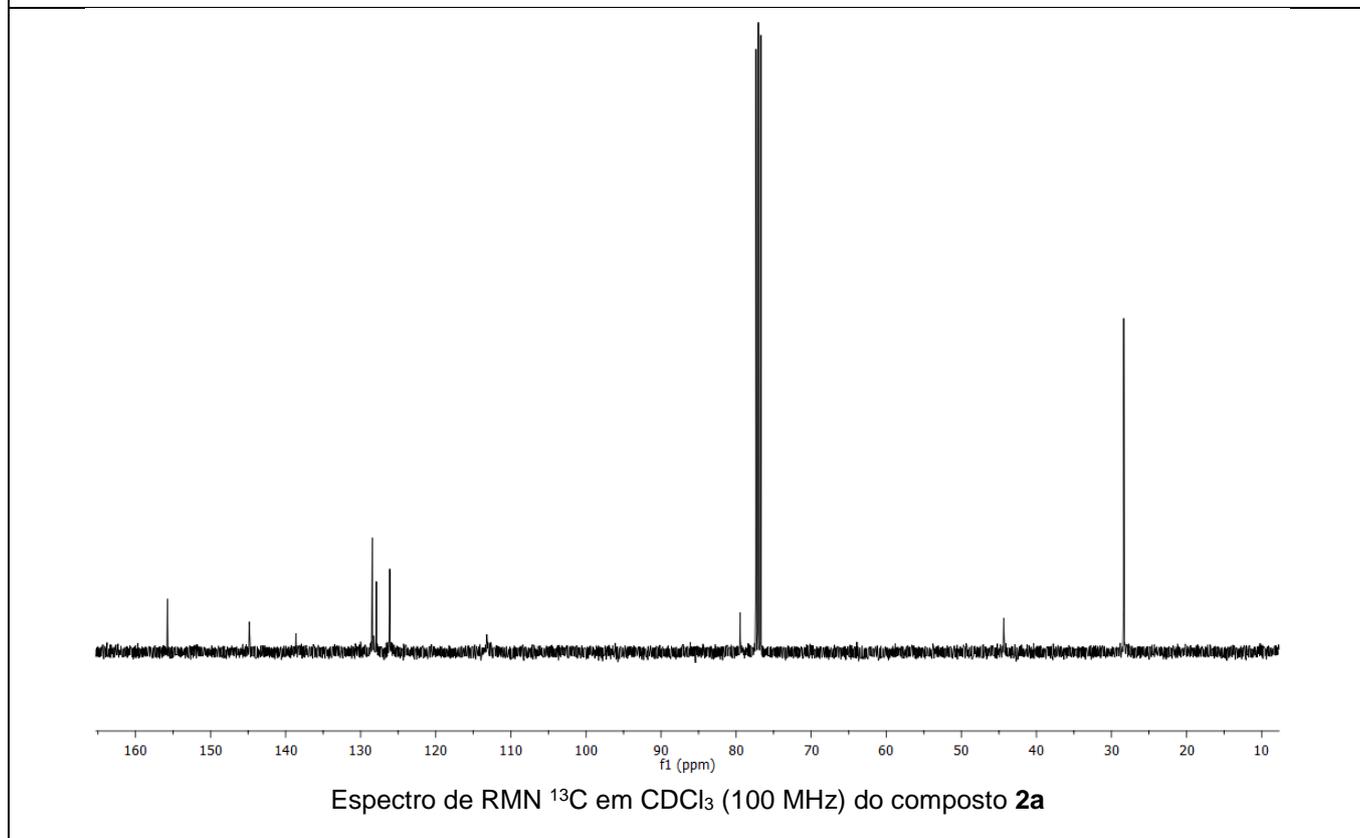
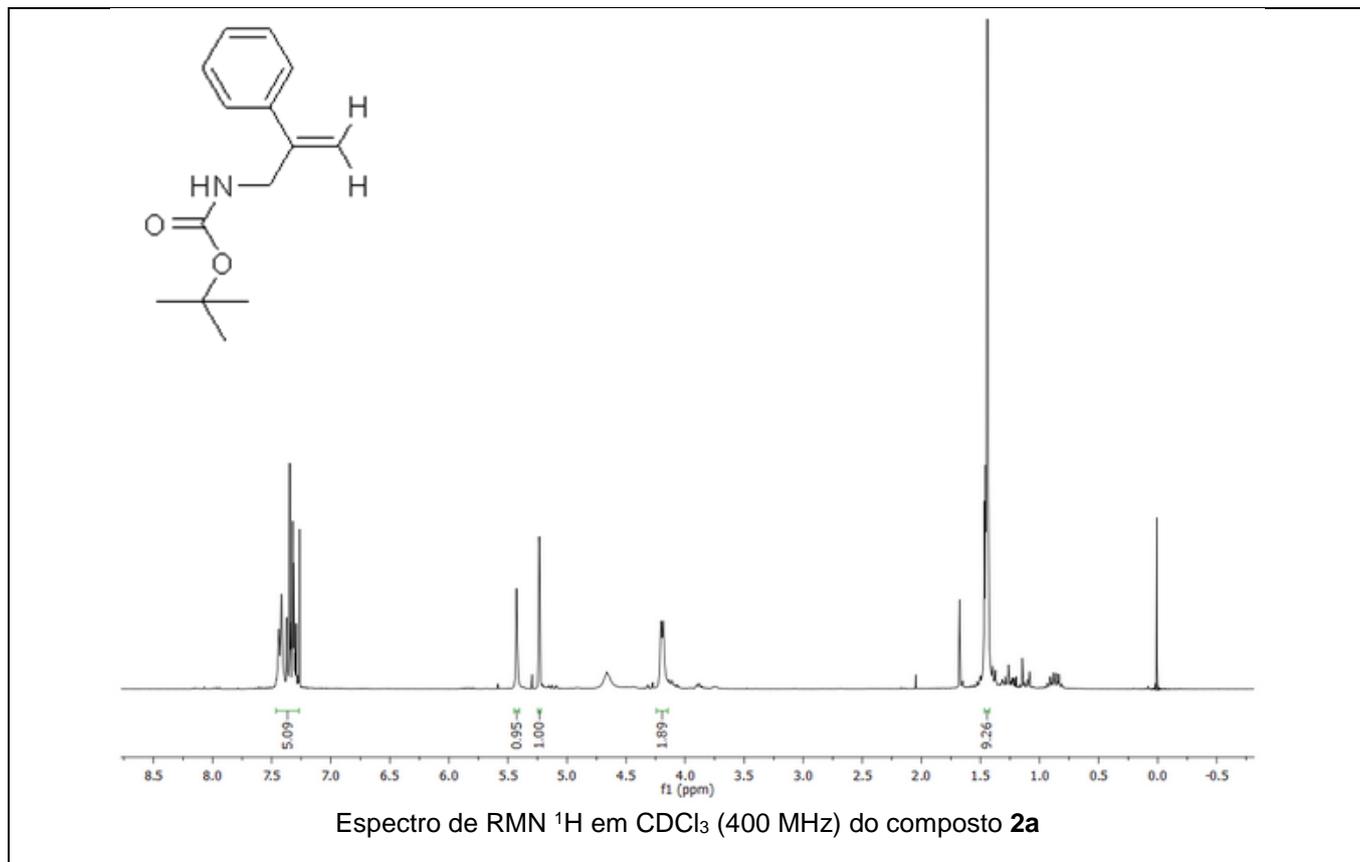
³⁷ ANDERSON, C. E.; OVERMAN, L. E. Catalytic asymmetric rearrangement of allylic trichloroacetimidates. A practical method for preparing allylic amines and congeners of high enantiomeric purity. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, p. 12412, 2003.

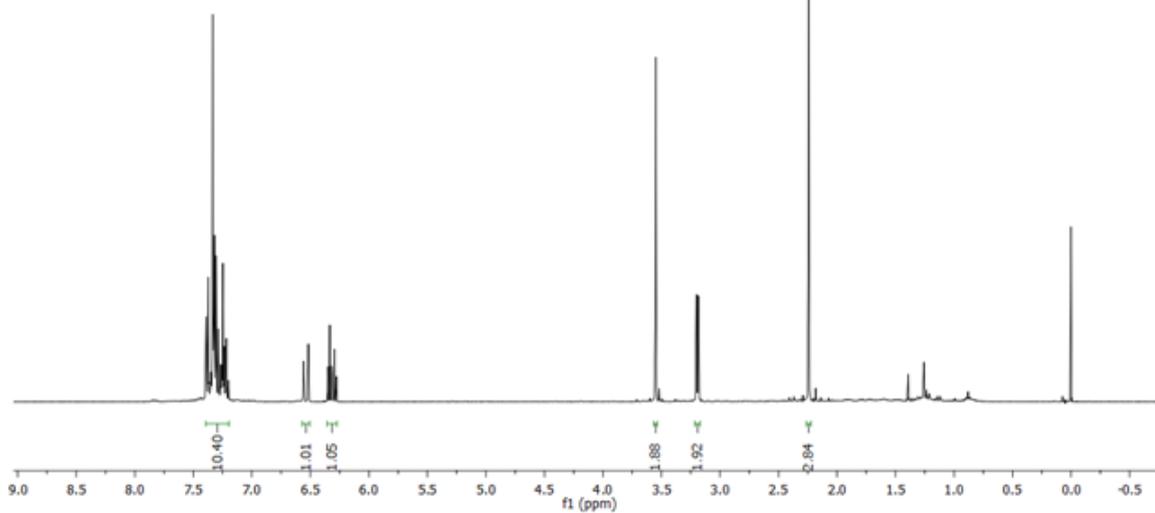
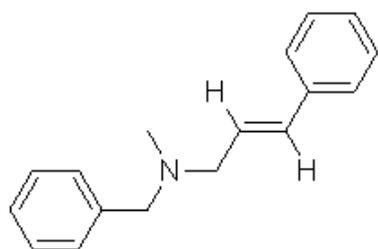
- ³⁸ BERKOWITZ, D. B.; MAITI, G. Following an ISES lead: the first examples of asymmetric Ni(0)-mediated allylic amination. **Organic Letters**, v. 6, p. 2661, 2004.
- ³⁹ SKUCAS, E.; NGAI, M.-Y.; KOMANDURI, V.; KRISCHE, M. J. Enantiomerically enriched allylic alcohols and allylic amines via C-C bond forming hydrogenation: Asymmetric carbonyl and imine vinylation. **Accounts of Chemical Research**, v. 40, p. 1394, 2007.
- ⁴⁰ NGAI, M.-Y.; BARCHUK, A.; KRISCHE, M. J. Allylic amines via iridium-catalyzed C-C bond forming hydrogenation: Imine vinylation in the absence of stoichiometric byproducts or metallic reagents. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, p. 12644, 2007.
- ⁴¹ REYNOLDS, T. E.; BINKLEY, M. S.; SCHEIDT, K. A. Highly selective alpha-acylvinyl anion additions to imines. **Organic Letters**, v. 10, p. 5227, 2008.
- ⁴² BROWN, H. C. Hydroboration - a powerful synthetic tool. **Tetrahedron**, v. 12, p. 117, 1961.
- ⁴³ KONO, H.; ITO, K. Oxidative addition Of 4,4,6-trimethyl-1,3,2-dioxaborinane and benzo[1,3,2]dioxaborole to tris (triphenylphosphine)halogenorhodium. **Chemistry Letters**, v. 4, p. 1095, 1975.
- ⁴⁴ BIRCH, A. J.; WILLIAMSON, D. H. Homogeneous hydrogenation catalysts in organic synthesis. **Organic Reactions**, v. 24, p. 1, 1976.
- ⁴⁵ CRUDDEN, C. M.; EDWARDS, D. Catalytic asymmetric hydroboration: Recent advances and applications in carbon-carbon bond-forming reactions. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 24, p. 4695, 2003.
- ⁴⁶ (a) ALONSO, F.; MOGLIE, Y.; PASTOR-PÉREZ, L.; SEPÚLVEDA-ESCRIBANO, A. Solvent- and ligand-free diboration of alkynes and alkenes catalyzed by platinum nanoparticles on titania. **ChemCatChem**, v. 6, p. 857, 2014; (b) PARDO-RODRIGUEZ, V.; BUNUEL, E.; COLLADO-SANZ, D.; CARDENAS, D. J. Pd-catalyzed borylative cyclisation of 1,7-enynes. **Chemical Communications**, v. 48, p. 10517, 2012; (c) GRIRRANE, A.; CORMA, A.; GARCIA, H. Stereoselective single (copper) or double (platinum) boronation of alkynes catalyzed by magnesia-supported copper oxide or platinum nanoparticles. **Chemistry a European Journal**, v. 17, p. 2467, 2011.
- ⁴⁷ CHEN, Q.; ZHAO, J.; ISHIKAWA, Y.; ASAO, N.; YAMAMOTO, Y.; JIN, T. Remarkable catalytic property of nanoporous gold on activation of diborons for direct diboration of alkynes. **Organic Letters**, v. 15, p. 5766, 2015.

- ⁴⁸ YOSHIDA, H.; KAGEYUKI, I.; TAKAKI, K. Silver-catalyzed highly regioselective formal hydroboration of alkynes. **Organic Letters**, v. 16, p. 3512, 2014.
- ⁴⁹ IWADATE, N.; SUGINOME, M. Differentially protected diboron for regioselective diboration of alkynes: Internal-selective cross-coupling of 1-alkene-1,2-diboronic acid derivatives. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, p. 2548, 2010.
- ⁵⁰ HIRANO, K.; YORIMITSU, H.; OSHIMA, K. Nickel-catalyzed β -boration of α,β -unsaturated esters and amides with bis(pinacolato)diboron. **Organic Letters**, v. 2007, p. 5031, 2007.
- ⁵¹ a) NOH, D.; CHEA, H.; JU, J.; YUN, J. Highly regio- and enantioselective copper-catalyzed hydroboration of styrenes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, p. 6062, 2009. b) LEE, S.; LI, D.; YUN, J. Copper-catalyzed synthesis of 1,1-diborylalkanes through regioselective dihydroboration of terminal alkynes. **Chemistry an Asian Journal**, v. 9, p. 2440, 2014.
- ⁵² JANG, W.; LEE, W.; MOON, J.; LEE, J.; YUN, J. Copper-catalyzed trans-hydroboration of terminal aryl alkynes: Stereodivergent synthesis of alkenylboron compounds. **Organic Letters**, v. 18, p. 1390, 2016.
- ⁵³ BIDAL, Y.; LAZREG, F.; CAZIN, C. S. J. Copper-catalyzed regioselective formation of tri- and tetrasubstituted vinylboronates in air. **ACS Catalysis**, v. 4, p. 1564, 2014.
- ⁵⁴ YAO, Z.-J.; HONG, S.; ZHANG, W.; LIU, M.; DENG, W. Copper-catalyzed regioselective hydroboration of terminal alkynes in aqueous medium. **Tetrahedron Letters**, v. 57, p. 910, 2016.
- ⁵⁵ HU, S.; XIANG, J.; PAN, J.; LUO, S.; CHENG, J.-P. Asymmetric supramolecular primary amine catalysis in aqueous buffer: Connections of selective recognition and asymmetric catalysis. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, P. 7216, 2010.
- ⁵⁶ PECK, C. L.; CALDERONE, J. A.; SANTOS, W. L. Copper (II)-catalyzed β -borylation of acetylenic esters in water. **Synthesis**, v. 47, p. 2242, 2015.
- ⁵⁷ DA COSTA, J. S.; BRAUN, K. R.; HORN, P. A.; LÜDTKE, D. S.; MORO, A. V. Copper-catalyzed hydroboration of propargyl-functionalized alkynes in water. **RSC Advances**, v. 6, p. 59935, 2016.
- ⁵⁸ NICOLAU, K. C.; BULGER, P. G.; SARLAH, D. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in total synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 44, p. 4442, 2005.

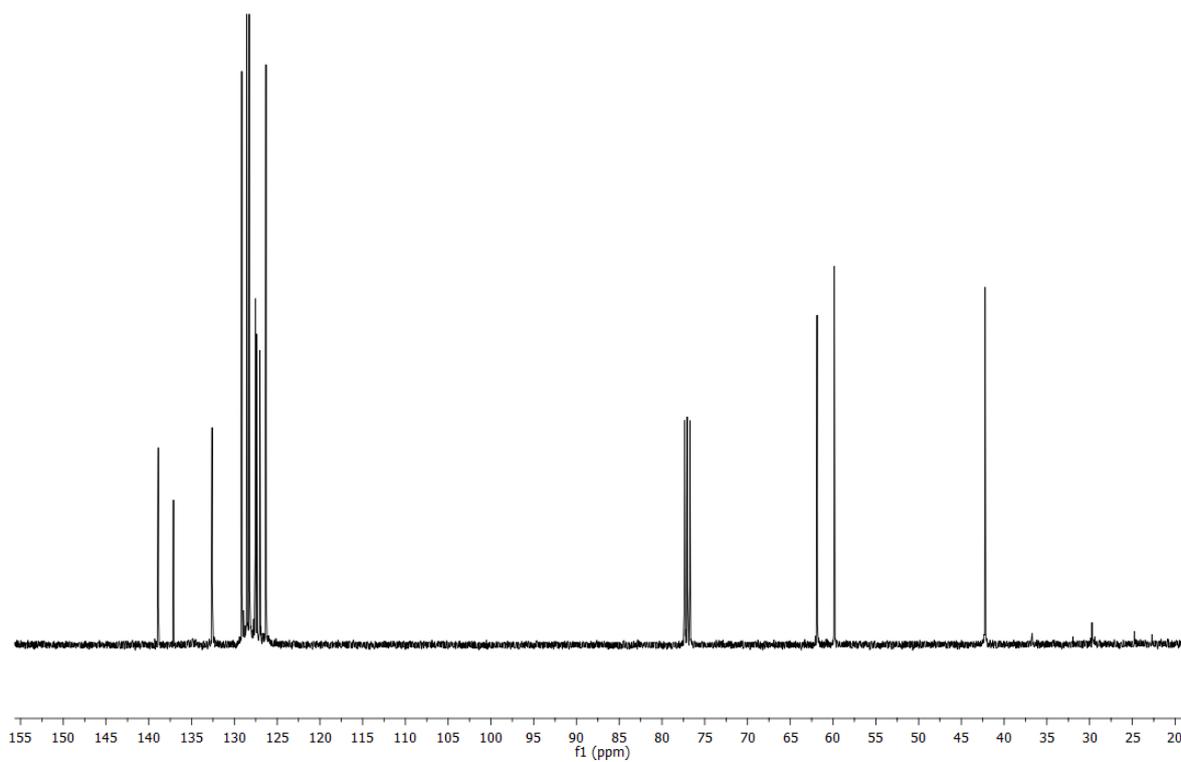
- ⁵⁹ MYAURA, N.; YAMADA, K.; SUZUKI, A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. **Tetrahedron Letters**, v. 36, p. 3437, 1979.
- ⁶⁰ MAGANO, J.; DUNETZ, J. R. Large-scale applications of transition metal-catalyzed couplings for the synthesis of pharmaceuticals. **Chemical Reviews**, v. 111, p. 2177, 2011.
- ⁶¹ ZHU, B.; PANEK, J. S. Total synthesis of epothilone A. **Organic Letters**, v. 2, p. 2575, 2000.
- ⁶² MAPP, A. K.; HEATHCOCK, C. H. Total synthesis of myxalamide A. **Journal of Organic Chemistry**, v. 64, p. 23, 1999.
- ⁶³ SHELDON, R. A. E factors, green chemistry and catalysis: An odyssey. **Chemical Communications**, v. 19, p. 3352, 2008.
- ⁶⁴ CHACHIGNON, H.; SCALACCI, N.; PETRICCI, E.; CASTAGNOLO, D. Synthesis of 1,2,3-substituted pyrroles from propargylamines via a one-pot tandem enyne cross metathesis–cyclization reaction. **Journal of Organic Chemistry**, v. 80, p. 5287, 2015.
- ⁶⁵ CITADELLE, C. A.; NOUY, L. E.; BISARO, F.; SLAWIN, A. M. Z.; CAZIN, C. S. J. Simple and versatile synthesis of copper and silver N-heterocyclic carbene complexes in water or organic solvents. **Dalton Transactions**, v. 39, p. 4489, 2010.
- ⁶⁶ BARBIÉRI, R. S. MASSBNI, A. C.; BELLATO, C. R. Método rápido, simples e eficiente de preparação de catalisadores: tetraquis (trifenilfosfina)paládio (0) e tetraquis(trifenilfosfina)platina (0). **Química Nova**, v. 14, p. 212, 1991.
- ⁶⁷ CHEN, F.; DI, H.; WANG, Y.; CAO, Q.; XU, B.; ZHANG, X.; YANG, N.; LIU, G.; YANG, C.-G.; XU, Y.; JIANG, H.; LIAN, F.; LI, J.; LAN, L. Small-molecule targeting of a diapophytoene desaturase inhibits *S. aureus* virulence. **Nature Chemical Biology**, v. 12, p. 174, 2016.
- ⁶⁸ GARZAN, A.; JAGANATHAN, A.; MARZIJARANI, N.; YOUSEFI, R.; WHITEHEAD, D.; JACKSON, J.; BORHAN, B. Solvent-dependent enantiodivergence in the chlorocyclization of unsaturated carbamates. **Chemistry A European Journal**, v. 19, p. 9015, 2013.
- ⁶⁹ LIMBERGER, J.; CLAUDINO, T.; MONTEIRO, A. L. Stereoselective synthesis of (E)-3,3-diaryl and (E)-3-aryl-3-aryloxy allylamines and allyl alcohols from trans-cinnamyl chloride and alcohol. **RSC Advances**, v. 4, p. 45558, 2014.
- ⁷⁰ PARK, K.; LEE, S. Additive-free decarboxylative coupling of cinnamic acid derivatives in water: synthesis of allyl amines. **Organic Letters**, v. 17, p. 1300, 2015.

APÊNDICE A – Análises de RMN

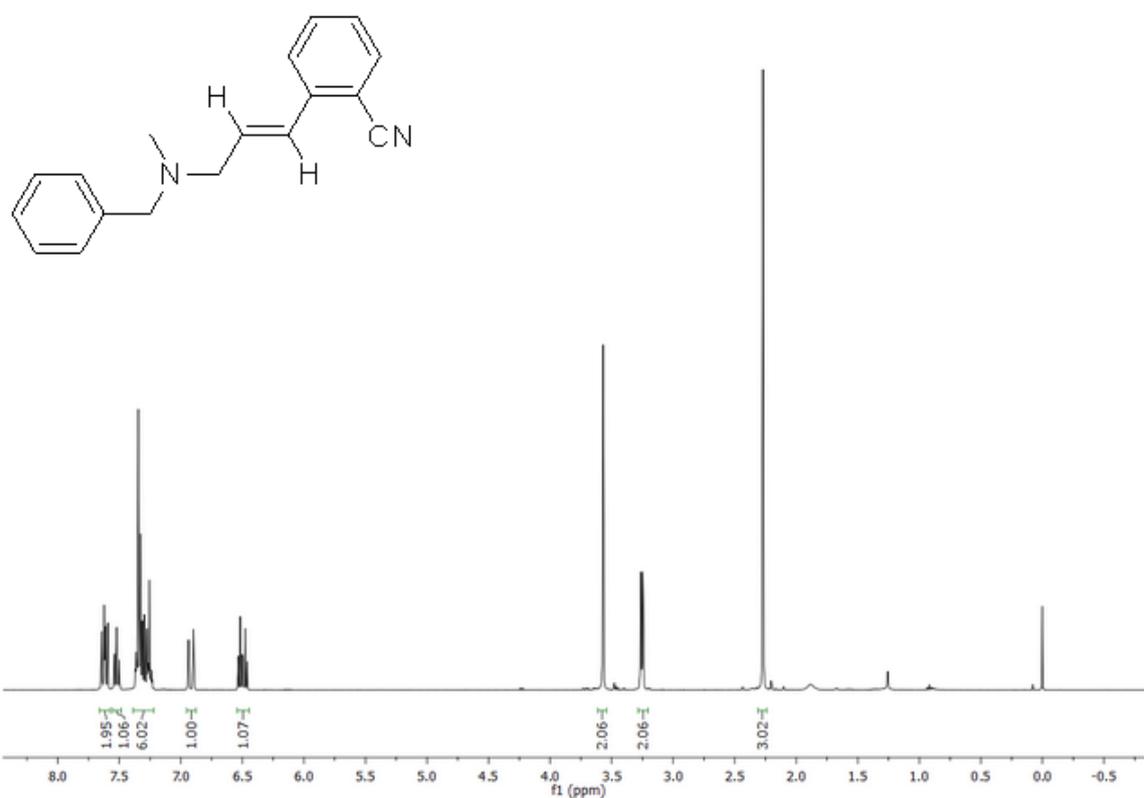




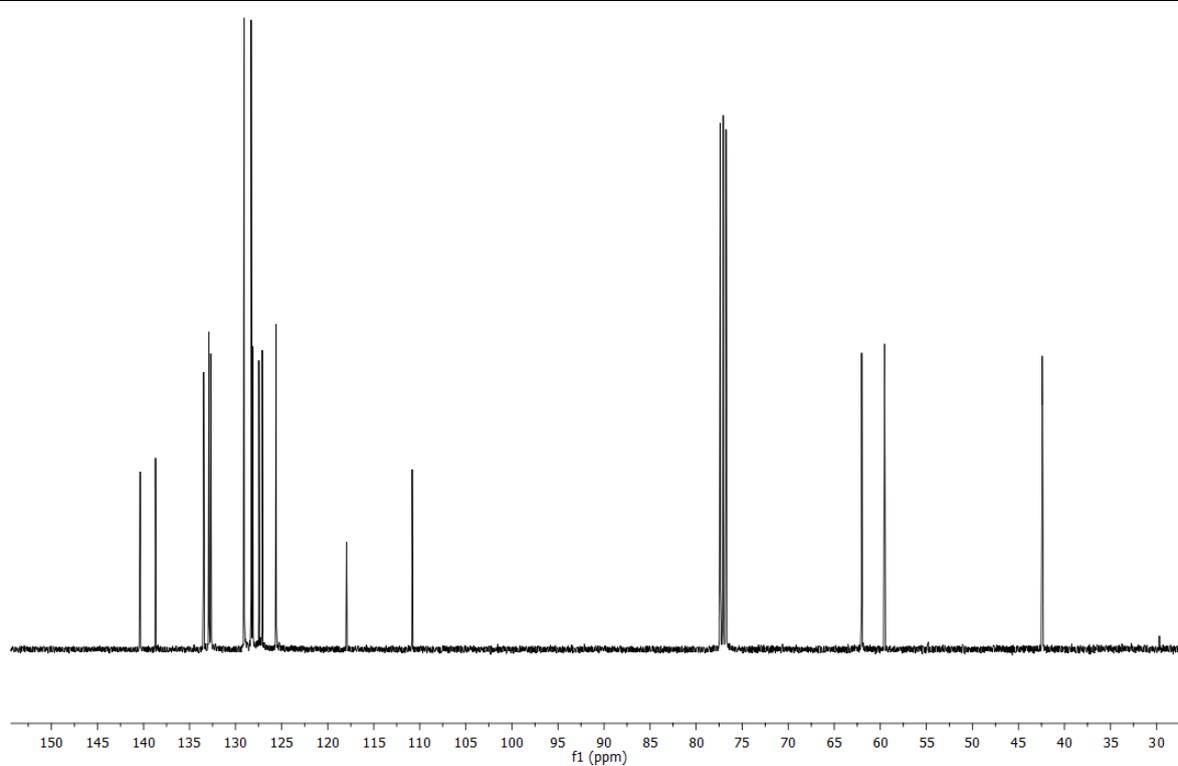
Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto **4a**



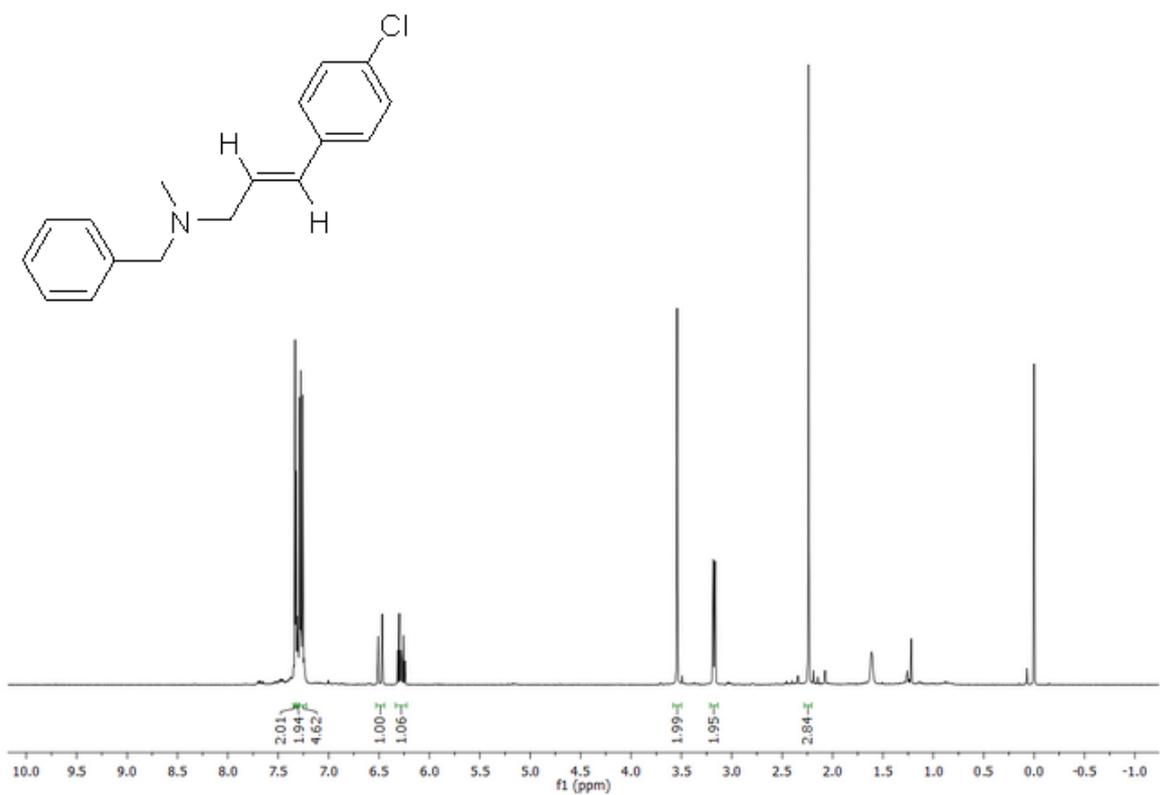
Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do composto **4a**



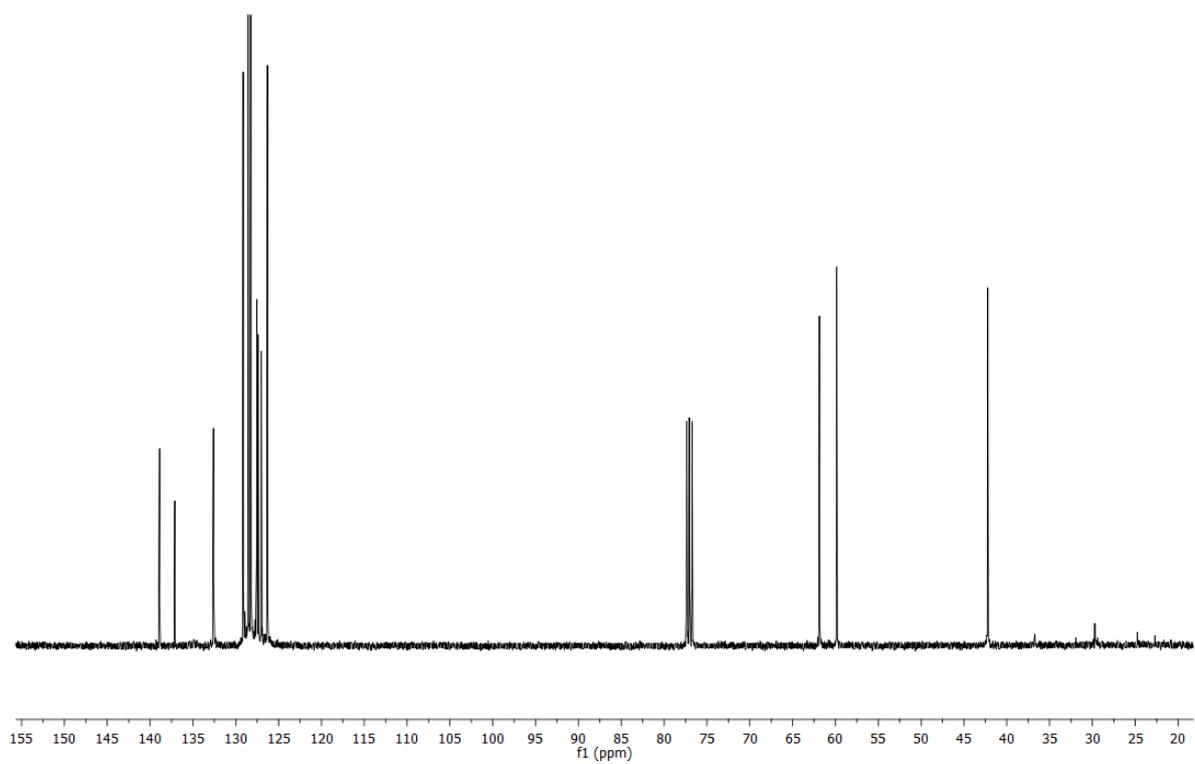
Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ (400 MHz) do composto **4c**



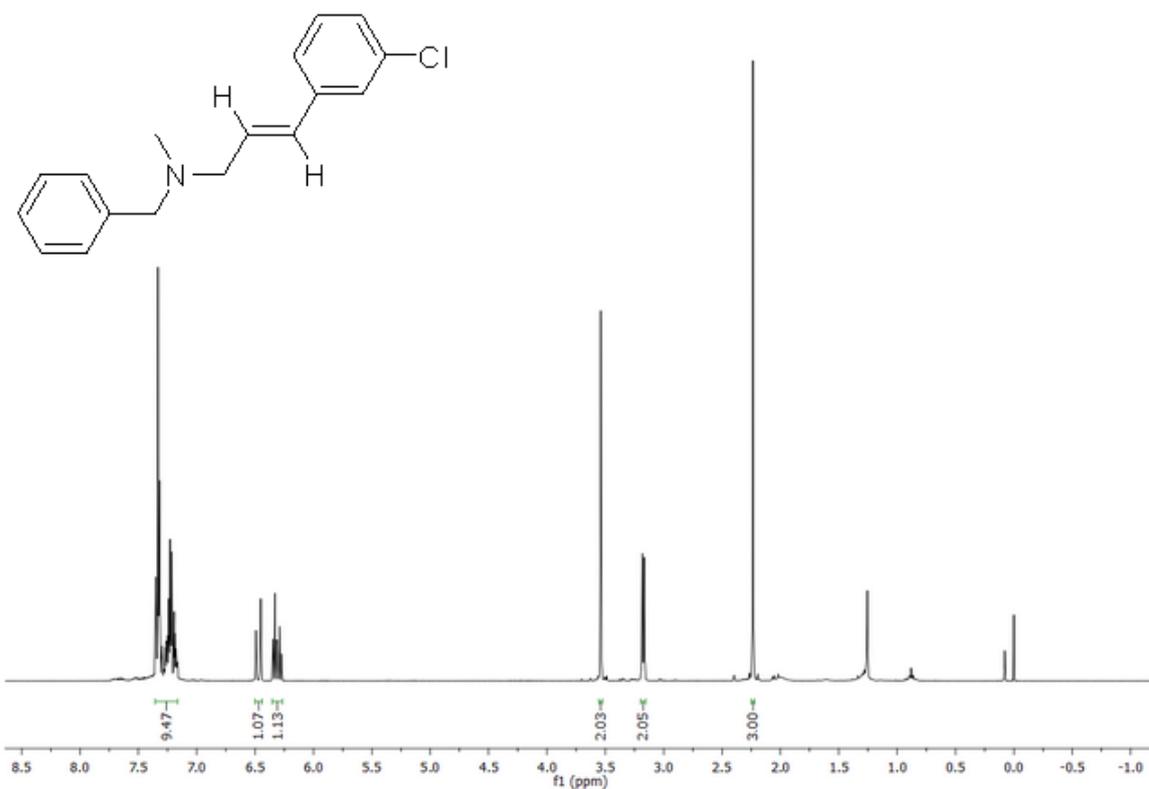
Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ (100 MHz) do composto **4c**



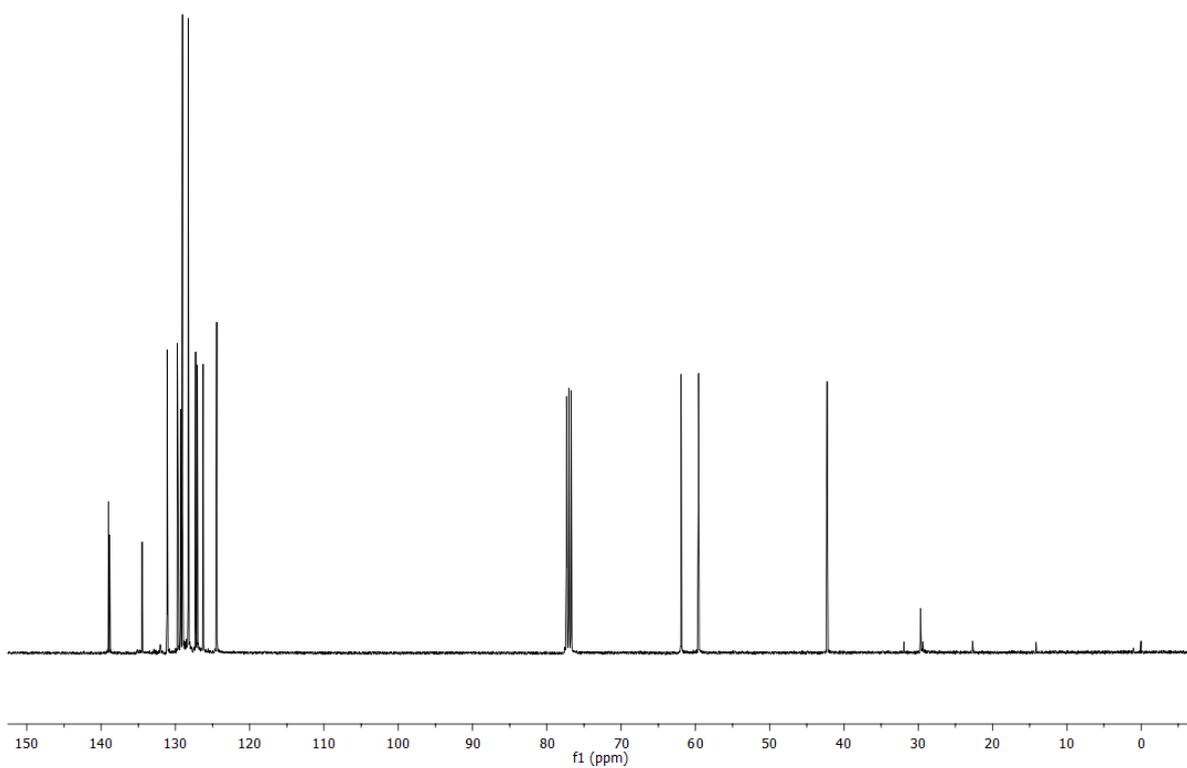
Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ (400 MHz) do composto **4d**



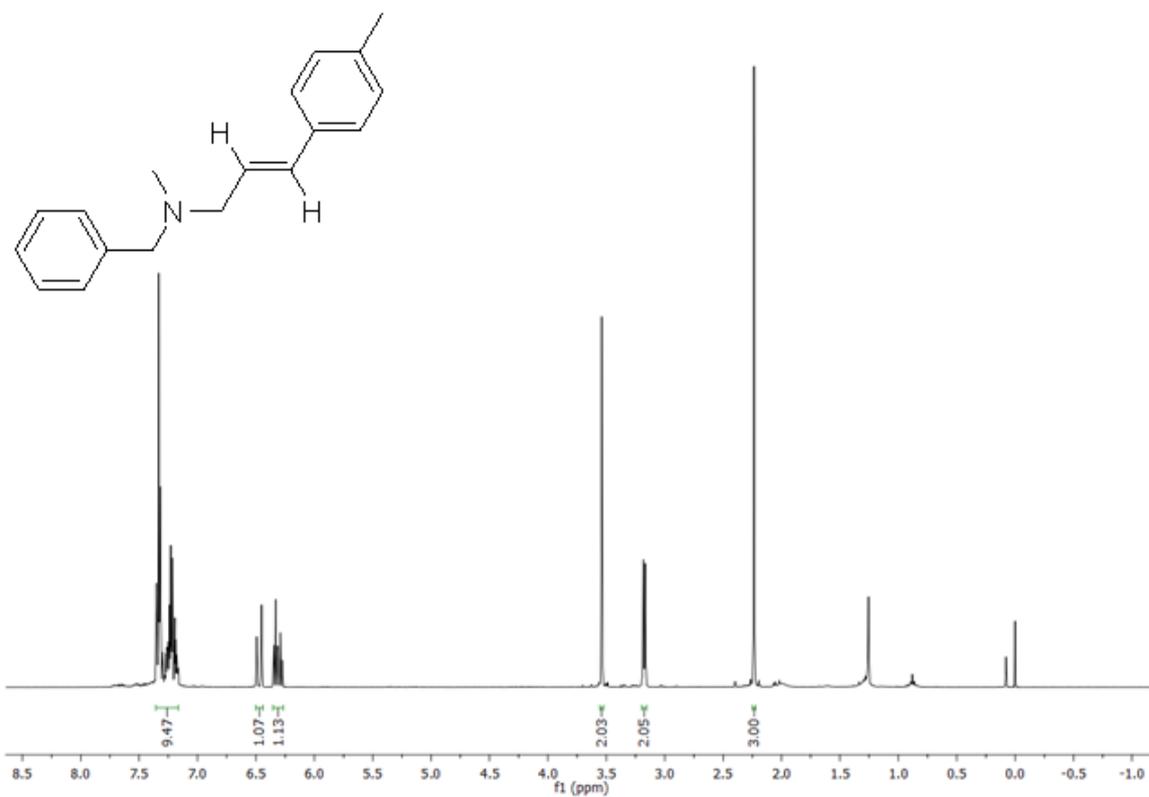
Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ (100 MHz) do composto **4d**



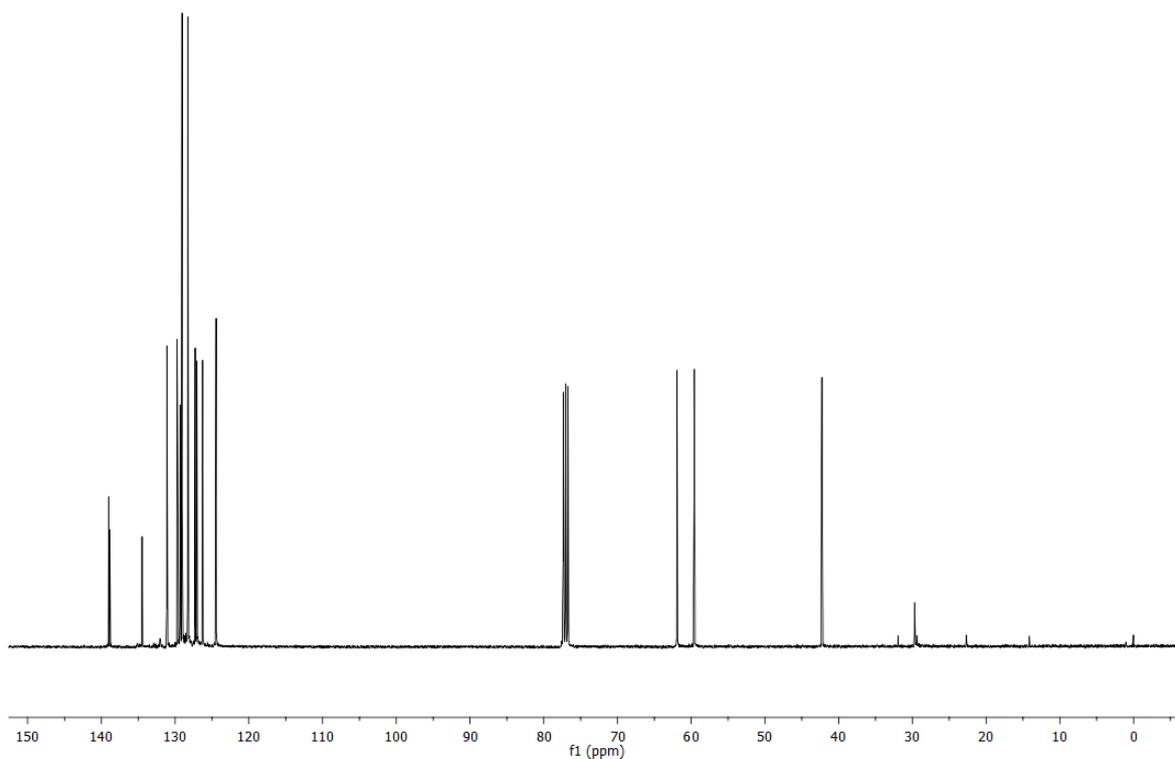
Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ (400 MHz) do composto **4e**



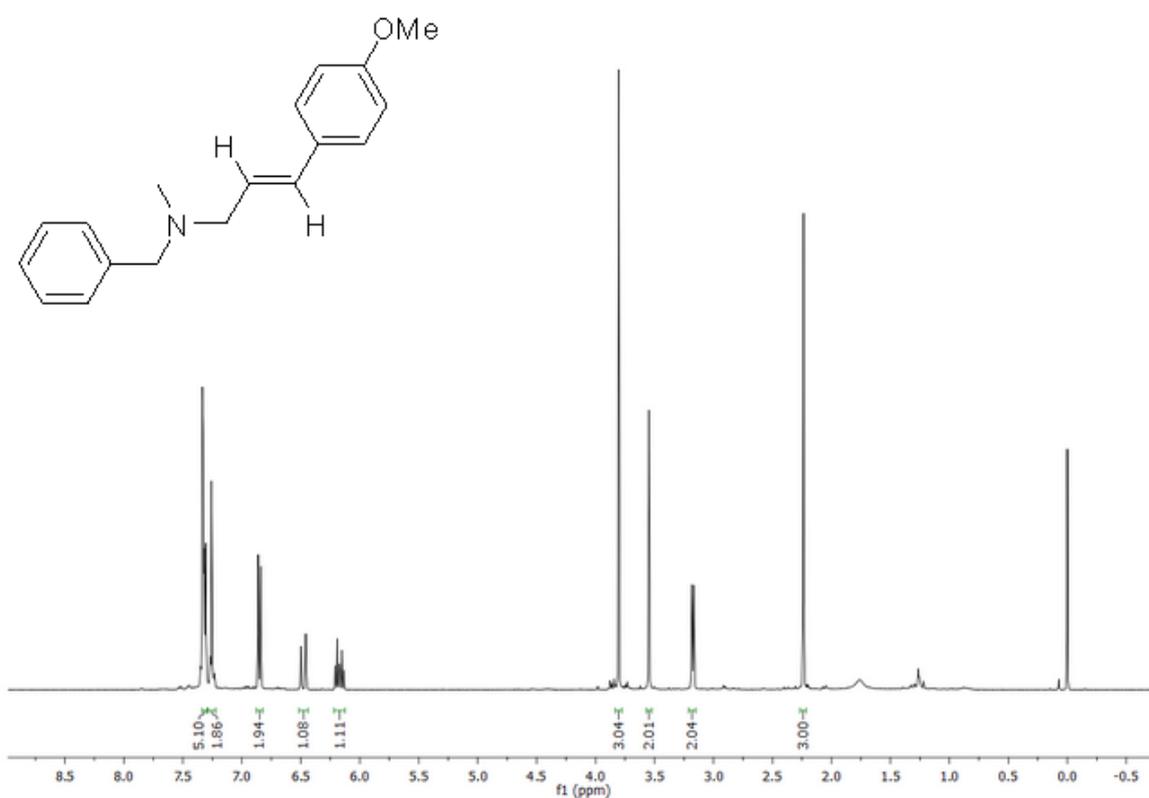
Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ (100 MHz) do composto **4e**



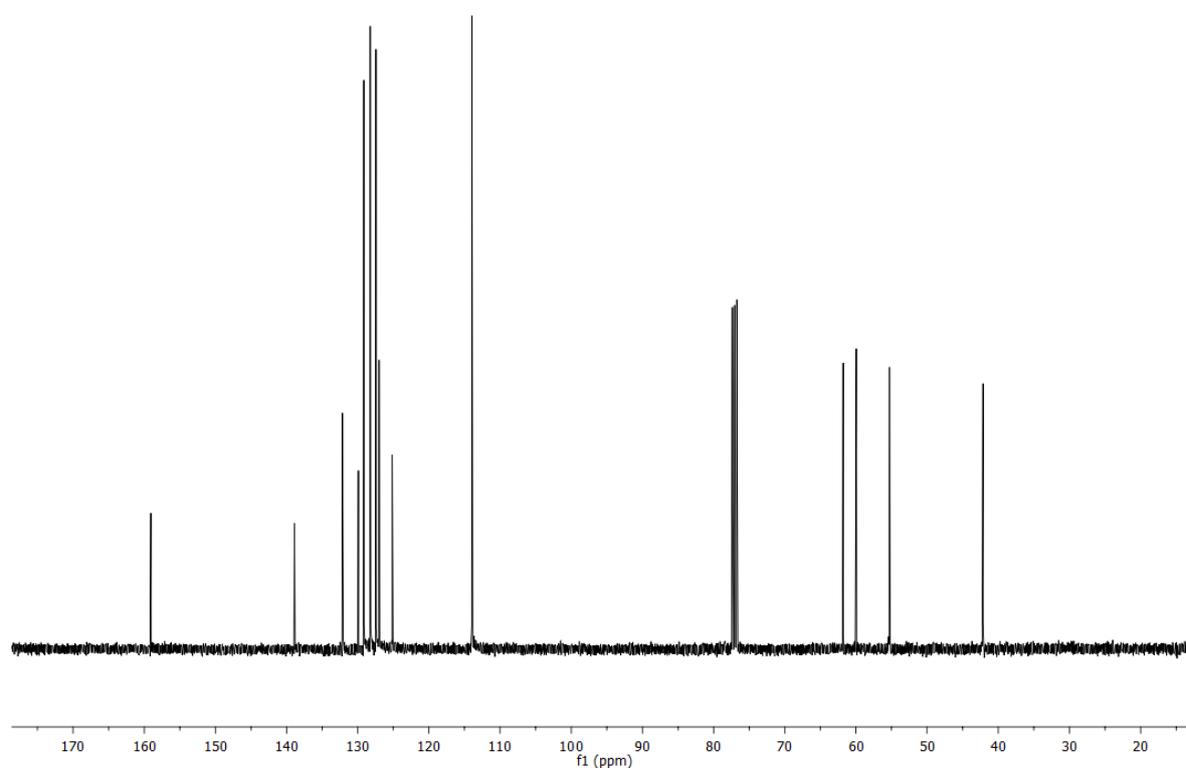
Espectro de RMN ^1H em CDCl_3 (400 MHz) do composto **4f**



Espectro de RMN ^{13}C em CDCl_3 (100 MHz) do composto **4f**



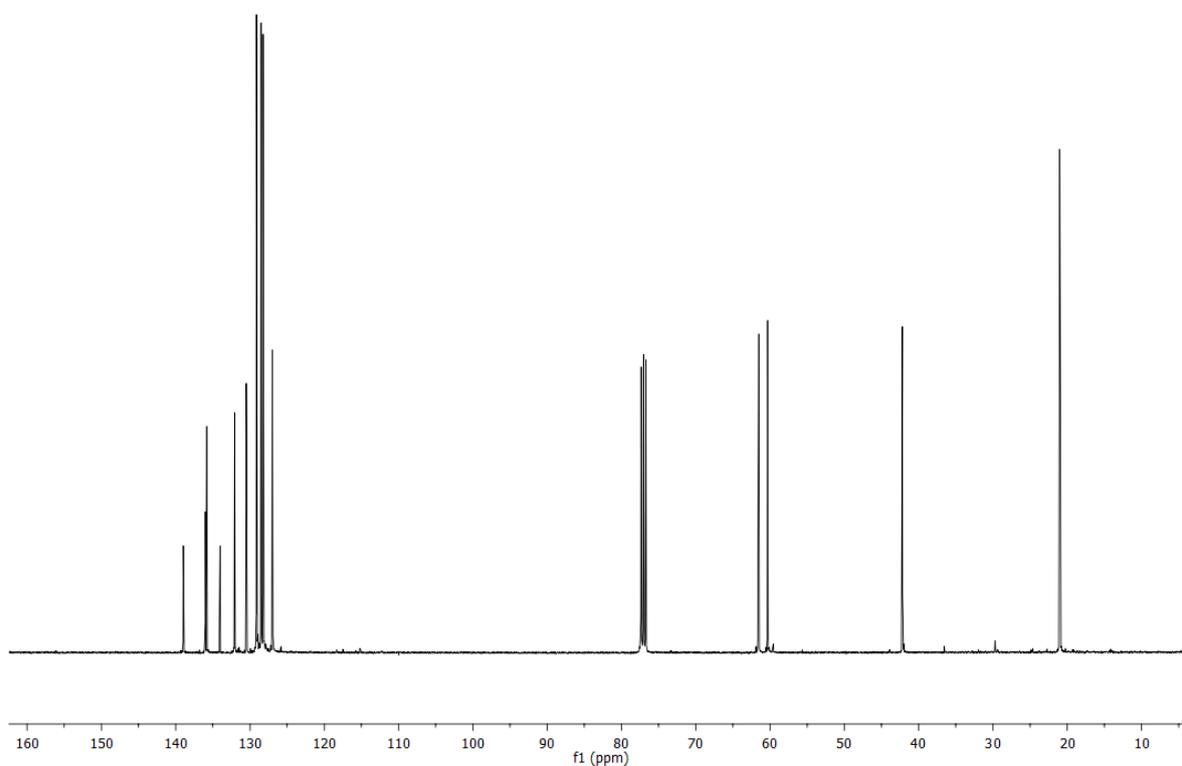
Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ (400 MHz) do composto **4g**



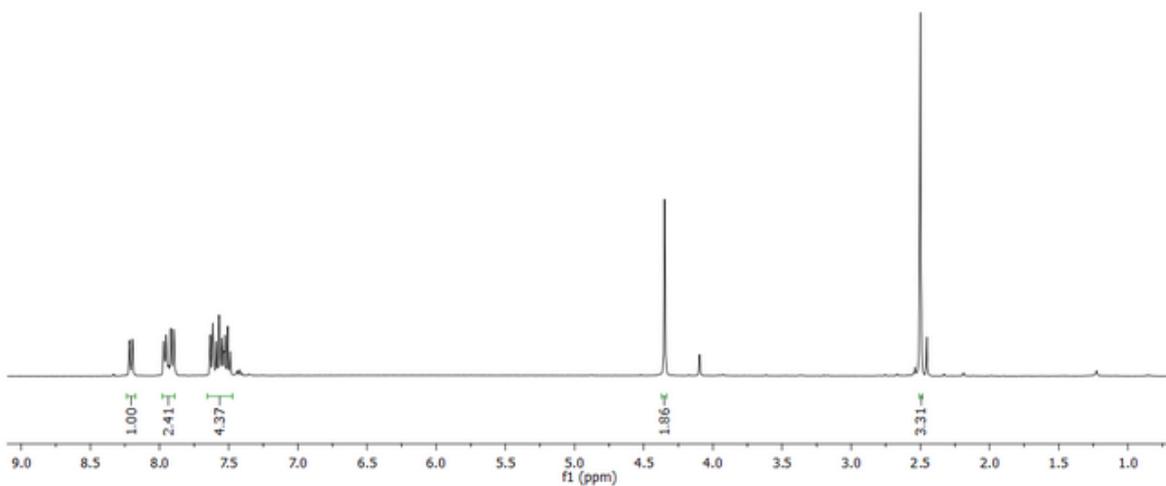
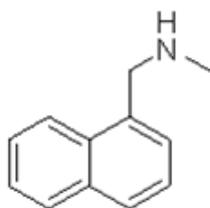
Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ (100 MHz) do composto **4g**



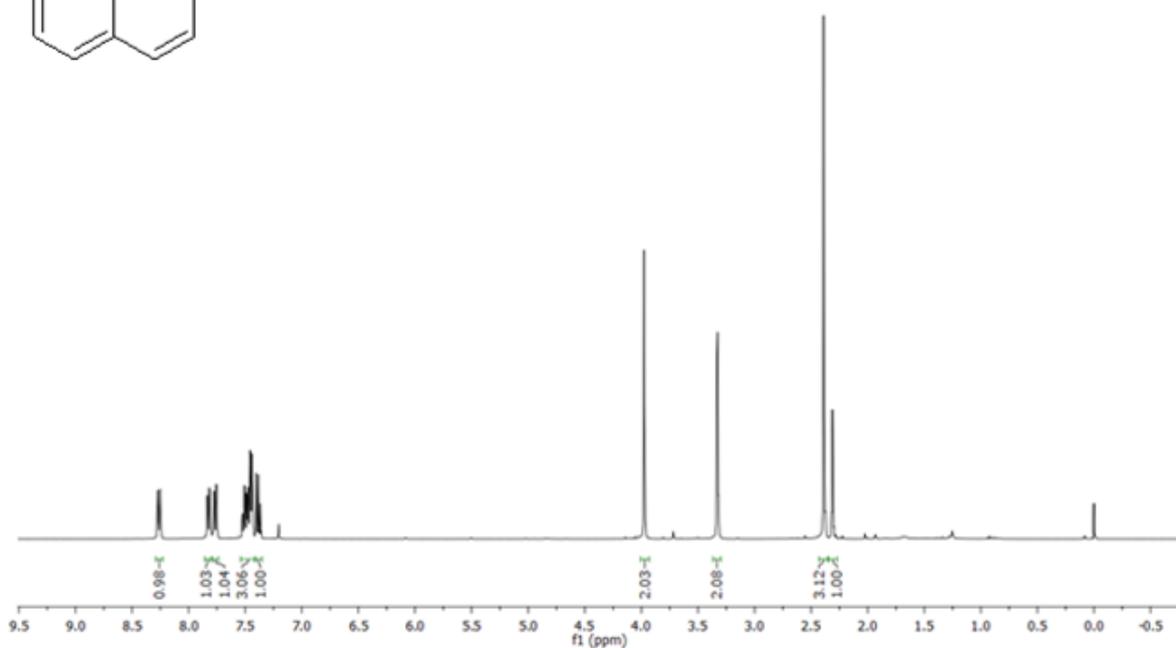
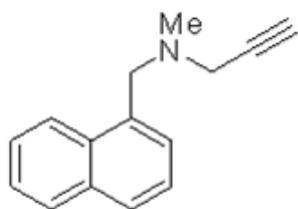
Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ (400 MHz) do composto **4h**



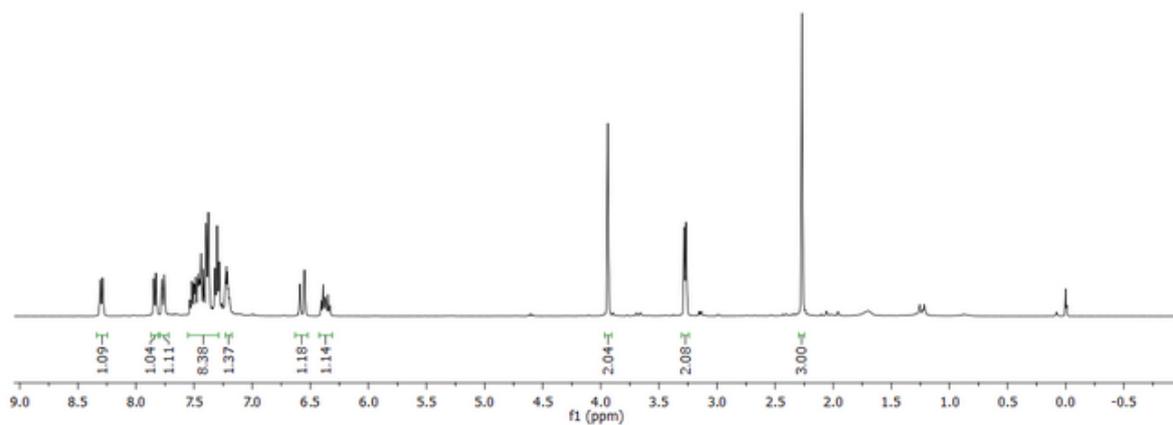
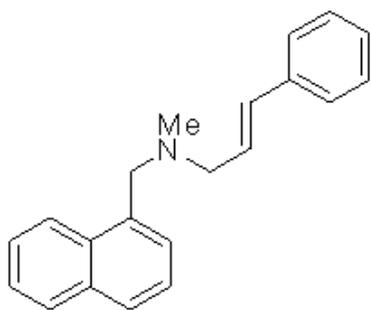
Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ (100 MHz) do composto **4h**



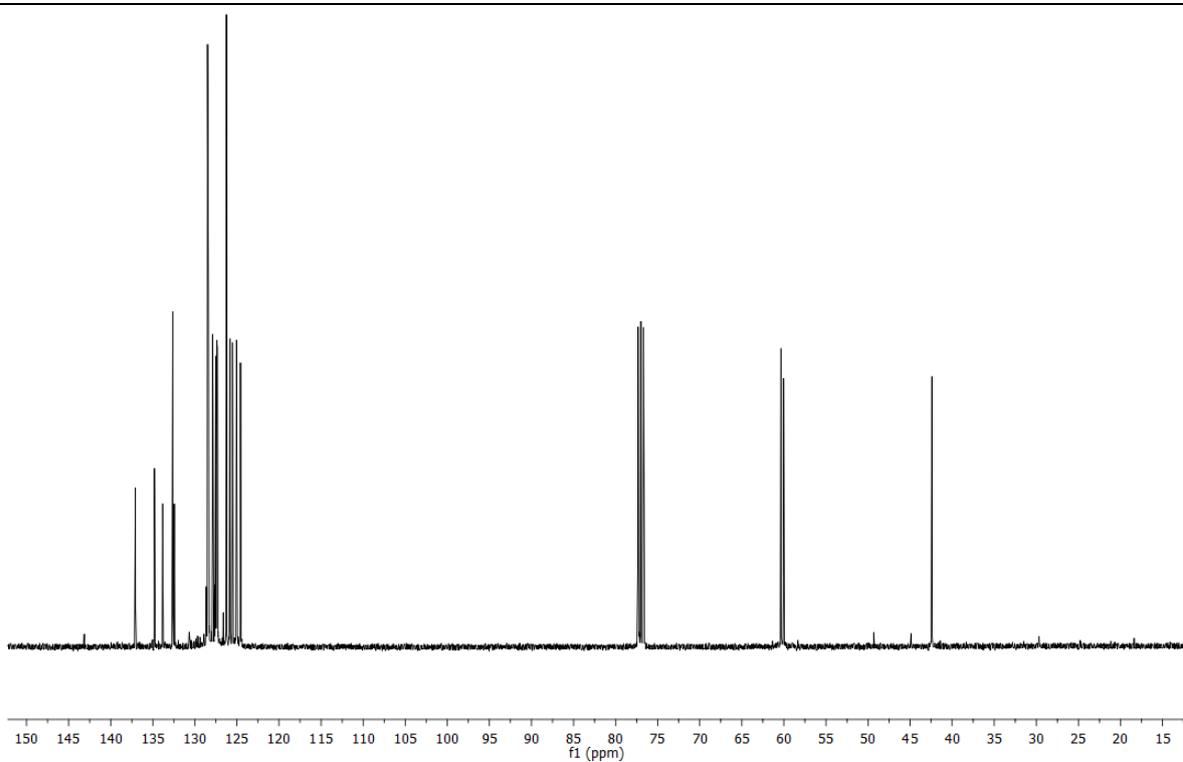
Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ (400 MHz) do composto **5**



Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ (400 MHz) do composto **6**



Espectro de RMN ¹H em CDCl₃ (400 MHz) do composto 7



Espectro de RMN ¹³C em CDCl₃ (100 MHz) do composto 7