

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**EDUAM OLIVEIRA BOEIRA**

**ACOPLAMENTO DE SUZUKI EM MEIO AQUOSO MICELAR: SÍNTESE DE  
ANÁLOGOS DE BASES DE TRÖGER**

**Porto Alegre**

**2021**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

EDUAM OLIVEIRA BOEIRA

**ACOPLAMENTO DE SUZUKI EM MEIO AQUOSO MICELAR: SÍNTESE DE  
ANÁLOGOS DE BASES DE TRÖGER**

Dissertação apresentada como requisito  
parcial para a obtenção do grau de  
Mestre em Química.

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Angélica Venturini Moro  
Orientadora

Porto Alegre, janeiro de 2021

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre março de 2018 e dezembro de 2020, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação da Professora Doutora Angélica Venturini Moro. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

---

Prof. Dr. Fabiano Severo  
Rodembusch  
PPGQ - UFRGS

---

Prof. Dr. Jessie Sobieski da Costa  
  
PPGQ - UFRGS

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Juliana Marian Forain  
Miolo Schneider  
UFCSPA

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Angélica Venturini  
Moro  
PPGQ - UFRGS

---

Eduam Oliveira Boeira

*Essa dissertação foi planejada para ser realizada em 24 meses, de março de 2019 a março de 2021. Durante esse período ocorreu a pandemia de Sars-CoV-2 (Covid-19) que interrompeu a execução das atividades. Todos os experimentos aqui relatados foram realizados num prazo de 14 meses, de março de 2019 a fevereiro de 2020 e de setembro a novembro de 2020.*

*À minha mãe Odacira Oliveira Boeira e meus avós  
Florentina e Marciano Pimentel por sempre terem investido na  
minha formação e tornarem tudo isso possível. Agradeço a  
confiança e fundamental apoio nas dificuldades. Amplio a gratidão  
aos demais membros da minha família, em especial à minha  
sobrinha Érika Boeira, a pessoa que mais sabe me compreender e  
é uma das minhas pessoas preferidas no mundo.*



## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço imensamente à Prof<sup>a</sup>. Angélica Venturini Moro por me conduzir durante esse período de mestrado de maneira excepcional. Me proporcionou um espaço de aprendizado muito grande que, sem dúvidas, foi um diferencial na minha formação. Além de tudo é uma inspiração pessoal de profissional que quero ser. Agradeço também às contribuições dos professores Diogo Seibert Lüdtke e Fabiano Rodembush que foram fundamentais para o desenvolvimento do trabalho.

À Caroline Barcelos Plá, que participou com muito empenho, dedicação e competência. A contribuição foi imprescindível para os resultados que juntos tivemos. Agradeço a amizade, apoio e companhia de bancada. Te admiro muito, espero ter te passado tanto quanto aprendi contigo.

À Victória Goulart Isoppo agradeço pelo acolhimento no laboratório desde o início. Obrigado por ter me dado esse trabalho continuar colaborando nas análises e resultados. Agradeço também a Camila Ebersol, Débora Conceição, Hamilton Zimba, Lucas Zielinski e a Caroline, novamente, pelo apoio das horas de dificuldade, por ter aprendido muito sobre tantas coisas, pelo café da manhã e pelos bons momentos de convivência. Com as mesmas palavras tenho gratidão ao Bruno Bercini, Cláudia Ávila, Daniele Prestes e Maurício Closs, Rodrigo Fuscaldo e Pedro Vontobel, vocês são tudo <3.

À todos os colegas de laboratório por proporcionarem um ambiente agradável de se conviver e trabalhar, além do auxílio sempre solícito. Agradeço ao CNPq pela bolsa. Sou grato a todas as pessoas que dedicaram seu tempo a contribuir com essa dissertação.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>6</b>
2.1	BASES DE TRÖGER.....	6
2.1.1	<b>Síntese de bases de Tröger .....</b>	<b>10</b>
2.1.2	<b>Aplicações.....</b>	<b>14</b>
2.2	ACOPLAMENTOS DE SUZUKI EM MEIO AQUOSO.....	18
2.2.1	<b>Surfactantes Planejados para acoplamentos .....</b>	<b>22</b>
2.2.2	<b>Reações em bases de Tröger .....</b>	<b>31</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>34</b>
3.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	34
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>35</b>
4.1	SÍNTESE DE BASES DE TRÖGER.....	35
4.1.1	<b>Contendo grupo nitro.....</b>	<b>35</b>
4.1.2	<b>Contendo bromo e iodo .....</b>	<b>39</b>
4.2	REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DE SUZUKI.....	44
4.2.1	<b>Síntese de ésteres e ácidos borônicos.....</b>	<b>44</b>
4.2.2	<b>Otimização das condições reacionais .....</b>	<b>52</b>
4.3	REDUÇÃO DO GRUPO NITRO.....	59
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>64</b>
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>65</b>
<b>7</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>75</b>
7.1	PREPARAÇÃO DE BASES DE TRÖGER .....	76
7.1.1	<b>Preparação de Nitro-bases de Tröger.....</b>	<b>76</b>
7.1.2	<b>Preparação de bases de Tröger halogenadas .....</b>	<b>78</b>
7.2	PREPARAÇÃO DE ÁCIDOS E ÉSTERES BORÔNICOS .....	80
7.2.1	<b>Via Sais de Diazônio.....</b>	<b>80</b>

7.2.1.1	<i>Preparação de derivados da 2,4-dinitroanilina</i> .....	82
<b>7.2.2</b>	<b>Via Reagentes de Grignard</b> .....	<b>84</b>
7.2.2.1	<i>Preparação de Iodetos arílicos</i> .....	84
7.2.2.2	<i>Procedimento para borilação por troca I/MgCl</i> .....	86
7.2.2.3	<i>Procedimento para borilação da bromo-base de Tröger</i> .....	86
7.3	PROCEDIMENTO PARA ACOPLAMENTOS DE SUZUKI.....	87
7.4	PROCEDIMENTO PARA REDUÇÕES DE GRUPO NITRO .....	91
<b>8</b>	<b>ESPECTROS</b> .....	<b>95</b>

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** - Surfactante e representações de micelas
- Figura 2** - Estrutura elucidada a partir síntese da base de Tröger e seus enantiômeros
- Figura 3** - Acridina e hidroacridina
- Figura 4** – “Efeito anomérico” em bases de Tröger
- Figura 5** - Estrutura da base de Tröger por ORTEP com elipsoides térmicos escalados para 50% de probabilidade
- Figura 6** - Subprodutos isolados da síntese da base de Tröger
- Figura 7** - Modos de ligação de análogos de ( $\pm$ )-base de Tröger com ácidos carboxílicos e aminopirimidinas
- Figura 8** - Intercalação de análogos de base de Tröger com DNA para imageamento celular
- Figura 9** - Monômeros para polímero de ( $\pm$ )-base de Tröger com porosidade intrínseca
- Figura 10** - Número de publicações ao longo do tempo para reações catalisadas por paládio
- Figura 11** - Compartimentalização de reagentes para reação de Acoplamento de Suzuki em estruturas Rod-Coil
- Figura 12** - Surfactantes PTS (a) e TPGS (b)
- Figura 13** - Criomicroscopias eletrônicas de transmissão do PTS (a - escala de 50 nm), TPGS (b - escala de 50 nm), PTS com 3 M de NaCl (c - escala de 100 nm) e TPGS-750-M (d – escala de 50 nm)
- Figura 14** - Estrutura do SPGS-550-M e comparação entre criomicroscopias de transmissão eletrônica do TPGS-750-M (A) e SPGS-550-M (B)
- Figura 15** - Efeito nano-to-nano
- Figura 16** - Catalisador do tipo paladaciclo
- Figura 17** - Principais possibilidades de regioquímica para reação de  $S_EAr$
- Figura 18** - Espectro de RMN de  $^1H$  para o composto ( $\pm$ )-**29a** em  $CDCl_3$  a 400 MHz
- Figura 19** - Ampliação do espectro de RMN de  $^1H$  do composto **32** em  $CDCl_3$  a 400 MHz
- Figura 20** - Espectro de RMN de  $^1H$  para o composto ( $\pm$ )-**31** em  $CDCl_3$  a 400 MHz

**Figura 21** - Comparação de espectros de FTIR do composto **44** com seu material de partida

**Figura 22** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **(±)-51** em  $\text{CD}_3\text{OD}$  a 400 Mhz

**Figura 24** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **52c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

**Figura 25** - Exemplos de bases de Tröger ariladas por acoplamento de Suzuki

**Figura 26** - Produtos de redução de nitro- bases de Tröger

**Figura 27** - Sobreposição dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  dos compostos **(±)-29a** e **(±)-54a**

**Figura 28** - Mapa de contorno de RMN-HSQC com edição de multiplicidade para o composto **(±)-54a**

**Figura 29** - Mapa de contorno de RMN-COSY para o composto **(±)-54a**

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1** - Estudo das condições reacionais para formação de bases de Tröger com bromo e iodo

**Tabela 2** - Comparação de dados de RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto ( $\pm$ )-**31**

**Tabela 3** - Comparação dos dados de RMN de  $^1\text{H}$  observados com a literatura

**Tabela 4** - Estudo do sistema catalítico para acoplamento de Suzuki

**Tabela 5** - Estudo das condições reacionais para o Acoplamento de Suzuki

**Tabela 6** - Estudo das condições para redução de bases de Tröger

## LISTA DE ESQUEMAS

- Esquema 1** – Estratégia para síntese de análogos de bases de Tröger
- Esquema 2** – Síntese e propostas de estrutura da base de Tröger
- Esquema 3** – Elucidação estrutural proposta por Spielman
- Esquema 4** – Síntese da ( $\pm$ )-base de Tröger a partir da tetraidroquinazolina
- Esquema 5** – Racemização de bases de Tröger
- Esquema 6** – Mecanismo para a Síntese de ( $\pm$ )-bases de Tröger
- Esquema 7** – Funcionalização de ( $\pm$ )-bases de Tröger funcionalizadas na cabeça de ponte
- Esquema 8** – Mecanismo alternativo para a síntese de ( $\pm$ )-bases de Tröger
- Esquema 9** – Síntese de ( $\pm$ )-bases de Tröger contendo grupo nitro
- Esquema 10** – Equilíbrio torcional em ( $\pm$ )-bases de Tröger
- Esquema 11** – Primeiro relato de acoplamento de Suzuki
- Esquema 12** – Exemplos de arilações por acoplamento de Suzuki
- Esquema 13** – Mecanismo para o acoplamento de Suzuki
- Esquema 14** – Acoplamento de Suzuki usando fosfinas sulfonadas para PTC
- Esquema 15** – Acoplamento de Suzuki empregando surfactantes
- Esquema 16** – Acoplamento de Suzuki empregando PTS como surfactante
- Esquema 17** – Síntese do surfactante TPGS-550-M
- Esquema 18** – Alquilações realizadas por acoplamento de Suzuki empregando TPGS-550-M como surfactante
- Esquema 19** – Comparação de rendimentos entre TPGS-750-M e SPGS-550-M
- Esquema 20** – Acoplamentos de Suzuki em ( $\pm$ )-bases de Tröger
- Esquema 21** – Arilações em ( $\pm$ )-bases de Tröger por Acoplamento de Suzuki
- Esquema 22** – Estratégia para síntese dos compostos objetivados
- Esquema 23** – Síntese da base de Tröger contendo nitro via ácido de Lewis
- Esquema 24** – Mecanismos de Substituição Eletrofílica Aromática na formação de bases de Tröger
- Esquema 25** – Bases de Tröger sintetizadas contendo nitro
- Esquema 26** – Metodologias para síntese bases de Tröger contendo bromo
- Esquema 27** – Mecanismo da reação entre grupo nitro e reagentes de Grignard
- Esquema 28** – Exemplos sintetizados de ésteres borônicos
- Esquema 29** – Mecanismo para borilação via sal de diazônio

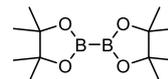
- Esquema 30** – Síntese do sal de diazônio isolável
- Esquema 31** – Derivatização do sal de diazônio
- Esquema 32** – Decomposição do sal de diazônio na presença de  $B_2pin_2$
- Esquema 33** – Estado de transição para a troca I/MgCl
- Esquema 34** – Síntese de ácidos borônicos via troca I/MgCl
- Esquema 35** – Síntese de base Tröger contendo boro via sal de diazônio
- Esquema 36** – Síntese do ácido borônico de base de Tröger via organolítio
- Esquema 37** – Derivatização do composto ( $\pm$ )-51 por acoplamento de Suzuki

## SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

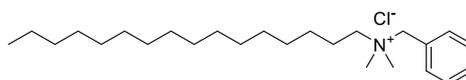
**ATF** ácido trifluoroacético

**ATR** Refletância Total Atenuada, do inglês *Attenuated Total Reflectance*

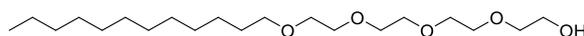
**B<sub>2</sub>pin<sub>2</sub>** bis(pinacolatodiboro)



**BHDC** surfactante - cloreto de *N*-benzil-*N,N*-dimetilhexadecan-1-amínio



**Brij-30** surfactante - 3,6,9,12-tetraoxatetracosan-1-ol



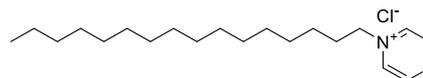
**CCD** Cromatografia em Camada Delgada

**CG-MS** Cromatografia a Gás com detector por Espectrometria de Massas

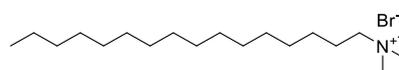
**c.m.c.** concentração micelar crítica

**COSY** Espectroscopia de Correlação Homonuclear, do inglês *Homonuclear Correlation Spectroscopy*

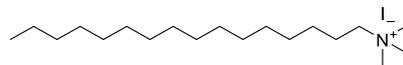
**CpyCl** surfactante - cloreto de 1-hexadecilpiridin-1-íon



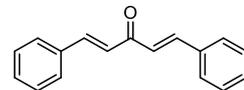
**CTAB** surfactante - brometo de *N,N,N*-trimetilhexadecan-1-amínio



**CTAI** surfactante - iodeto de *N,N,N*-trimetilexadecan-1-amínio



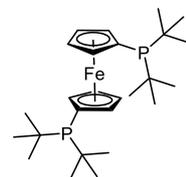
**dba** ligante - dibenzalacetona



**DCM** diclorometano

**DFT** Teoria do Funcional da Densidade, do inglês, *Density Functional Theory*

**dtbpf** ligante - 1,1'-Bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno

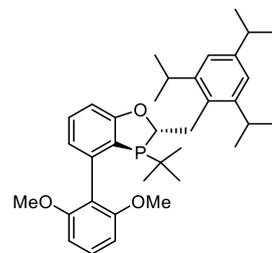


**EMAR** Espectrometria de Massas de Alta Resolução

**ESI** Ionização por *Eletronspray*

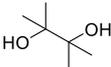
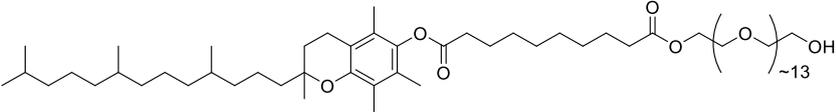
**FT-IR** Espectroscopia de absorção na região do Infravermelho por Transformada de Fourier

**HandaPhos** ligante -  
3-(*tert*-butil)-4-(2,6-dimetóxfenil)-2-(2,4,6-triisopropilbenzil)-2,3-diidrobenzo[d][1,3]oxafosfol

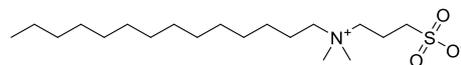


**CLAE** Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

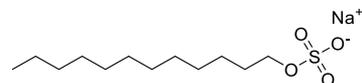
**HSQC** *Heteronuclear Single Quantum Coherence Spectroscopy*

<b>J</b>	constante de acoplamento	
<b>M.S.</b>	Peneira Molecular, do inglês <i>Molecular Sieve</i>	
<b>m/z</b>	razão massa/carga	
<b>ORTEP</b>	<i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot</i>	
<b>PEG</b>	polietilenoglicol	
<b>P.F.</b>	Ponto de Fusão	
<b>PdNP</b>	nanopartículas de paládio	
<b>pin</b>	pinacol(-ato)	
<b>ppm</b>	partes por milhão	
<b>PTC</b>	Catálise de Transferência de Fase, do inglês <i>Phase-Transfer Catalysis</i>	
<b>PTS</b>	surfactante - sebacato de polioxietanil- $\alpha$ -tocoferil	
		
<b>p-TsOH</b>	ácido <i>para</i> -toluenossulfônico	
<b>Rend.</b>	rendimento	
<b>Rf</b>	<i>Rate of flow</i>	
<b>RMN</b>	Ressonância Magnética Nuclear	

**SB3-14** surfactante - 3-(*N,N*-dimetilmiristilamônio)propanosulfonato

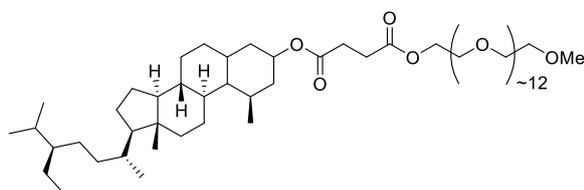


**SDS** surfactante – dodecilsulfato de sódio



**S<sub>E</sub>Ar** Substituição Eletrofílica Aromática

**SPGS-550-M** surfactante - succinato de β-sitosterol-metoxipolietilenoglicol

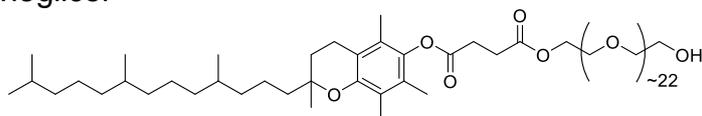


**t.a.** temperatura ambiente

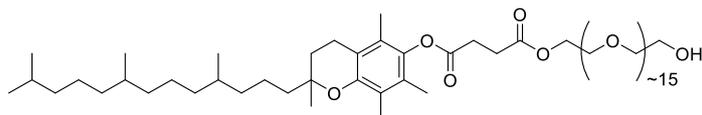
**Temp.** temperatura

**THF** tetraidrofurano

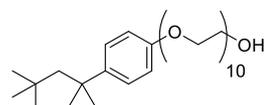
**TPGS** surfactante - Tocoferol ou succinato de D-α-tocoferol-metoxipolietilenoglicol



**TPGS-750-M** surfactante - succinato de D-α-tocoferol-metoxipolietilenoglicol



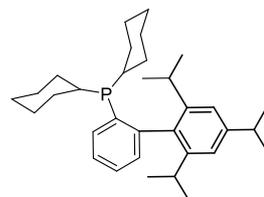
**TritonX-100** surfactante - 2-(4-(2,4,4-trimetilpentan-2-il)fenoxi)polioxietanil



**UV** região do ultravioleta no espectro eletromagnético

**Vis** região do visível no espectro eletromagnético

**Xphos** ligante - dicitclohexil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfano



**$\delta$**  deslocamento químico

## RESUMO

Bases de Tröger consistem numa interessante classe de compostos bicíclicos, côncavos e rígidos que permitem centros estereogênicos nos nitrogênios. Essas propriedades são atrativas do ponto de vista tecnológico, especialmente através das propriedades de fluorescência na região do UV-Vis. Também são relatados interesses em intercalação com ácidos nucleicos, membrana de permeação a gases e catálise. Nesse trabalho apresentou-se uma abordagem para a síntese de bases de Tröger funcionalizadas com grupos nitro e amino. Além disso possibilitou-se a extensão da cadeia arílica dos referidos compostos através de uma metodologia compatível com os princípios da química verde utilizando-se catálise via reação de Suzuki em meio aquoso micelar. A condição ótima para o acoplamento entre a base de Tröger iodada e ésteres borônicos foi investigada com respeito ao seu catalisador, base, temperatura e tempo. Então o escopo da reação foi expandido utilizando-se diferentes organoborados contendo nitro em diferentes padrões de substituições. A base de Tröger iodada foi preparada pela condensação entre a respectiva anilina e *p*-formaldeído, estudou-se a influência de algumas das variáveis dessa reação. Os ésteres borônicos foram sintetizados partindo-se de anilinas em reações tipo Sandmeyer. Dificuldades foram observadas nessa transformação quando se utilizou 2-nitroanilinas, dessa forma, para obter-se os respectivos exemplos de acoplamento, procedeu-se a borilação das bases de Tröger via reagente organolítio seguido de acoplamento com os 1-iodo-2-nitrobenzenos. As respectivas nitro-bases de Tröger foram submetidas a condições redutivas para obter-se as amino-bases de Tröger. Ao fim, foi descrito um procedimento para a síntese de dezesseis bases de Tröger, sendo nove inéditas.

**Palavras-chave:** Bases de Tröger; diazocinas; Química Verde; catálise micelar; Acoplamento de Suzuki.

## ABSTRACT

Tröger's bases are interesting bicyclic, concave, and rigid compound that display stereogenic centers at the nitrogens atoms. These properties make them attractive for technological applications, particularly with respect to fluorescence properties. Additionally, they have found usefulness in areas like nucleic acids interactions, membranes for gas separation, receptors and catalysis. In this work an approach to Tröger's bases synthesis with nitro and amino groups is presented. Furthermore, it was possible to extend the aryl moiety of these compounds through a compatible method with Green Chemistry Principles using Suzuki Coupling under micellar catalysis. Conditions to coupling between iodo-Tröger's base and boronic esters were studied using different catalysts, bases, temperatures and reaction times. The reaction scope was expanded to cover several organoboron compounds with diversified substitution patterns. The starting Tröger's base was prepared by a condensation between 4-iodoaniline and *p*-formaldehyde. Anilines were useful starting materials to produce the required boronic esters in a Sandmeyer-like reaction. When 2-nitroanilines were used, the method was not successful. Therefore, to obtain the related Suzuki products, the bromo-Tröger's base was borylated via an organolithium reagent. This compound was reacted with 2-nitro-iodobenzene and yield the desired Tröger's base. Final Suzuki products were submitted to nitro reductive conditions to obtain amino-Tröger's bases. Overall, sixteen Tröger's base examples were prepared, nine of which are unpublished.

**Keywords:** Tröger's base, diazocines; Green Chemistry; Micellar catalysis; Suzuki Coupling.

## 1 INTRODUÇÃO

Preparar um composto orgânico, tipicamente, envolve uma sequência de manipulações nas quais duas moléculas com potencial de se unirem precisam se encontrar em meio a altas diluições em solventes orgânicos. Dessa maneira é comum a utilização de temperaturas altas para estimular a difusão dos reagentes, favorecer a colisão efetiva e, enfim, levar ao produto da transformação. Já na natureza, essas condições não são atendidas, pois frequentemente as reações ocorrem no interior de estruturas supramoleculares, como as enzimas. Nesse ambiente a concentração local dos reagentes é elevada e por isso pode-se promover a reação com menor consumo energético.<sup>1</sup>

Há uma grande disparidade entre os meios que a inteligência humana racionalizou a síntese de moléculas orgânicas e como ela é conduzida na natureza. Entretanto existem sistemas menos sofisticados e específicos que enzimas capazes de conservar boas propriedades. Micelas são estruturas supramoleculares que se propõem a ser uma espécie de 'compartimento' que possibilita a acomodação de reagentes num ambiente confinado, favorecendo a reação. Esse sistema é formado quando se solubiliza moléculas que contenham na sua estrutura duas volumosas porções com polaridades muito distintas, esse tipo de composto é denominado surfactante (Figura 1). Em alaranjado está representada a porção hidrofílica que, ao ser colocada em água, tem fortes interações através de ligações de hidrogênio. Já a parte azul representa a estrutura lipofílica, na qual a única possibilidade de interação em meio aquoso é com uma porção idêntica de outra molécula de surfactante. Assim vão se arranjando até se formar um bolsão hidrofóbico em meio aquoso.

É no interior desse sistema que ocorre a compartimentalização que simula o ambiente de uma enzima, pois aproxima os reagentes num volume limitado, aumentando a concentração local e os deixando em uma pré-organização que muito se assemelha ao produto final da transformação.<sup>2</sup> O conjunto dessas propriedades é conhecido como *efeito hidrofóbico*. Dessa maneira, o perfil da reação não é explicado por um modelo colisional clássico, mas sim em analogia ao tratamento cinético para enzimas.<sup>3</sup> A consequência disso é a aceleração das reações, alteração de transformações paralelas,

estabilização de intermediários, maior seletividade e ainda a possibilidade de se conduzir reações à temperatura ambiente.

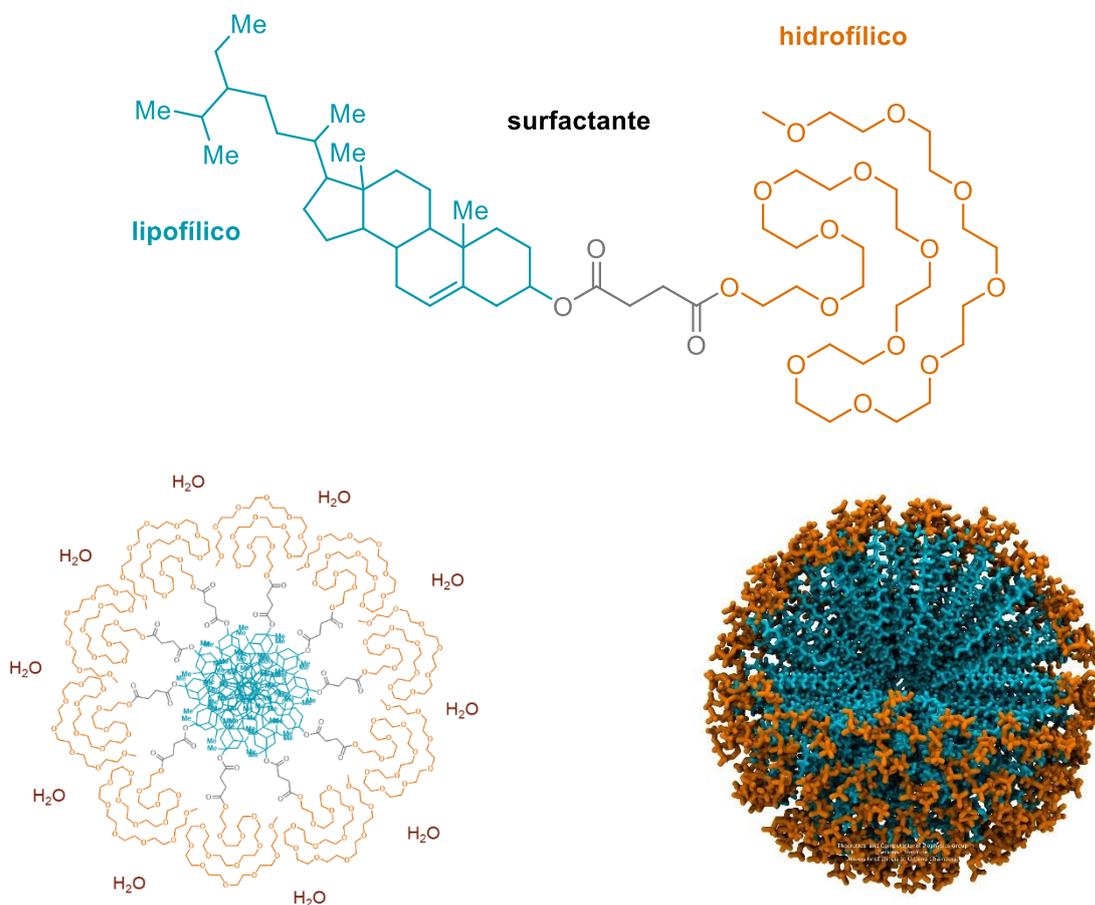


Ilustração (b) disponibilizada por Theoretical and Computational Biophysics Group do Instituto Beckman na Universidade de Illinois

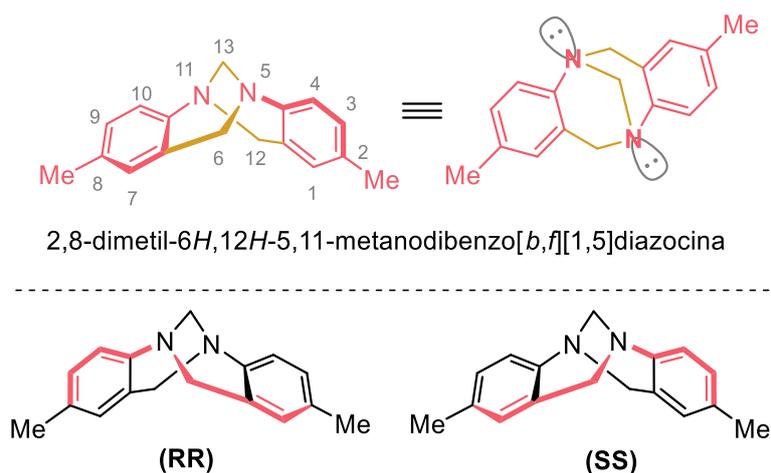
**Figura 1** - Surfactante e representações de micelas

Um dos principais benefícios de se utilizar arranjos micelares é que são gerados em meio aquoso. Inquestionavelmente a água é o solvente menos agressivo ao meio ambiente, pois está distribuído por todo o planeta em abundância, sendo o meio selecionado para o desenvolvimento da vida. Além disso, é seguro, de alta capacidade calorífica, não inflamável, obtido sem necessitar de síntese, e por isso, é um recurso muito barato. Em geral, sua ampla utilização é contestada pela dispendiosa disposição de seus efluentes, utilização industrial de um recurso essencial à vida e a baixa solubilidade de compostos

orgânicos. No entanto, todos esses impedimentos são superados com a aplicação de micelas, uma vez que isso permite o uso estratégico da água para resolver a principal dificuldade da catálise homogênea: a separação e reciclo do catalisador.<sup>3</sup> Dessa forma, ao fim da transformação em meio aquoso, filtra-se, decanta-se ou, em último caso, particiona-se o produto a uma pequena quantidade de solvente orgânico. Isso permite a reutilização da solução aquosa de surfactante e catalisador em uma nova reação.<sup>4</sup>

Essa é uma característica extremamente relevante na concretização dos conceitos de Química Verde, pois nos permite produzir uma maior quantidade de produto com menor geração de resíduos. A razão das massas dessas duas grandezas é chamada de *Fator E*. Tipicamente na indústria farmacêutica são verificados valores de 25 a 100, já pela catálise micelar são observados valores de, no máximo, 15.<sup>5</sup> Outro aspecto que reduz o Fator E é a maior seletividade, já que pode-se realizar as reações em temperatura ambiente. Em temperaturas altas são comuns reações que desativam o catalisador ou convertem o material de partida a compostos indesejados. Por isso, as reações em meio aquoso micelar frequentemente são em maior rendimento, mais limpas e, por isso, dispensam etapas de purificação que também aumentariam o Fator E.

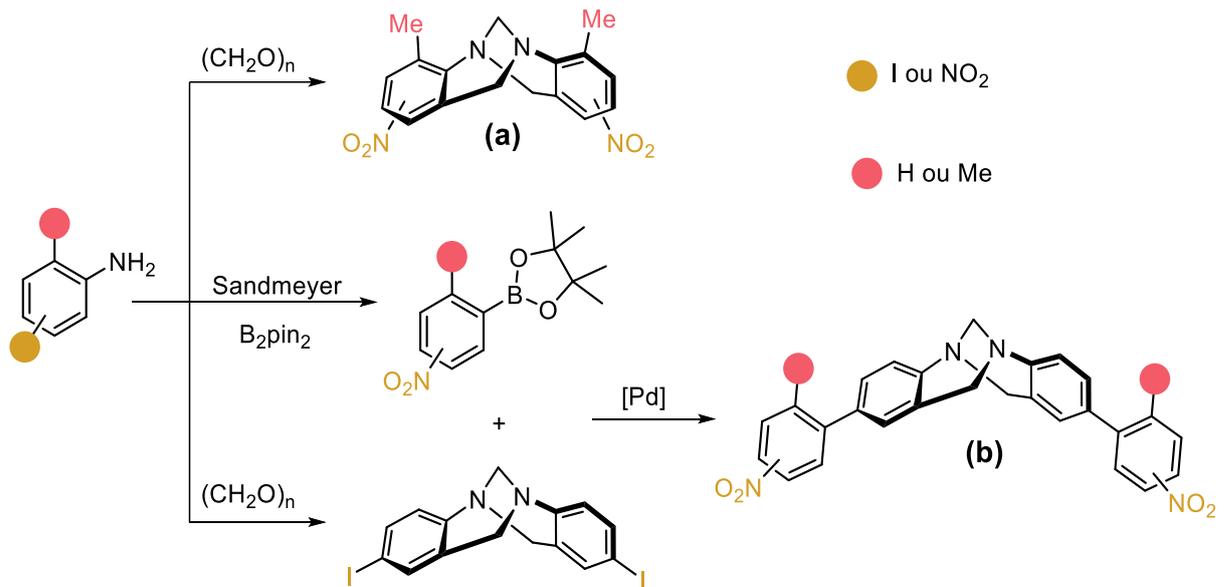
Embora seja mais custosa, a síntese *in vitro* é muito eficiente. Além de reproduzir os resultados verificados na natureza, é possível a obtenção de produtos virtualmente inéditos. A base de Tröger insurge como um exemplo de composto não-natural que, justamente pelo ineditismo, teve sua inconventional estrutura totalmente elucidada somente 50 anos após o relato de sua preparação. Sua característica determinante é um ciclo de 8 membros, dos quais dois átomos são nitrogênios conectados entre si através de um carbono em ponte. Por ser uma estrutura rígida, os pares de elétrons não ligantes dos nitrogênios têm inversão piramidal impedida, e conseqüentemente, o composto apresenta-se na forma de dois enantiômeros (Figura 2).<sup>6</sup>



**Figura 2** - Estrutura elucidada a partir síntese da base de Tröger e seus enantiômeros

Outra propriedade interessante verificada através da rigidez é a menor probabilidade de desativação a partir do estado excitado por via térmica. Assim é frequente se observar fluorescência na região da luz visível e ultravioleta. A junção dessas boas propriedades leva à exploração tecnológica da base de Tröger e seus análogos. Dessa maneira, é extremamente desejável se ter domínio de reações que possibilitem a diversificação estrutural desses compostos. Observa-se na literatura que o acoplamento de Suzuki nesse núcleo não transcorre de maneira trivial, já que os catalisadores mais clássicos como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> não são eficientes, demandando de fosfinas muito sensíveis como P(*t*-Bu)<sub>3</sub> como ligante e co-catalisador.<sup>7-9</sup>

Nesse trabalho foram construídos análogos de bases de Tröger funcionalizados com o grupo nitro em diferentes posições da estrutura (Esquema 1 – a). Além disso, também foi promovida a extensão da cadeia pela introdução de uma nova porção nitroarílica através da reação de Acoplamento de Suzuki (Esquema 1 – b).



**Esquema 1** – Estratégia para síntese de análogos de bases de Tröger

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

Nesse trabalho revisitou-se a literatura e descreveu-se aspectos referentes à história de bases de Tröger, formação de seu núcleo característico, diversificação estrutural através do grupo nitro e a aplicações tecnológicas desses compostos. Num segundo momento foram detalhados aspectos do acoplamento de Suzuki e os avanços na aplicação de sistemas micelares para aperfeiçoar essa reação e, por fim, os relatos dessa reação aplicados a bases de Tröger. Foram estabelecidos critérios para a seleção dos trabalhos que compõem essa revisão. Considerou-se catálise em meio aquoso micelar reações em a água é o constituinte em pelo menos 80% do volume do solvente, acima disso já pode-se considerar como catálise de transferência de fase. Quanto ao composto anfílico, considerou-se que a atuação seja como surfactante quando sua concentração esteja acima da concentração micelar crítica ( $\sim 10^{-3} \text{ mol.L}^{-1}$ ) e, em massa, inferior a quantidade de água, pois há muitos há relatos de procedimentos operando na temperatura de fusão do composto iônico e apenas 30% (m/m) de água, estando mais próximo da catálise em líquidos iônicos.<sup>39</sup>

### 2.1 BASES DE TRÖGER

Através de um estudo da reatividade de anilinas com formaldeído para preparar acridinas, Reed<sup>10</sup> observou a formação de um pó branco que rapidamente resinificou. Inicialmente foi atribuído a algum intermediário hidroacrinídico insolúvel, porém não foi analisado (Figura 3).

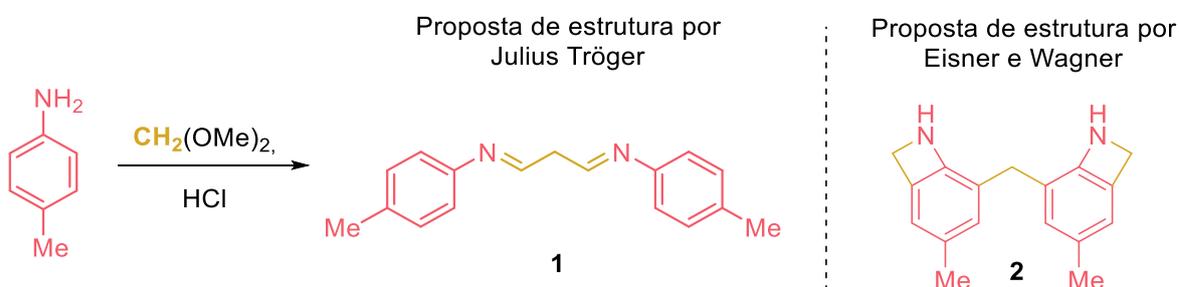


**Figura 3** - Acridina e hidroacridina

Julius Tröger<sup>11</sup> em 1887 se propôs a isolar esses intermediários e analisar esses subprodutos a fim de expandir o método de síntese das acridinas. Esse autor, no entanto, afirma que em sua opinião a insolubilidade é a única

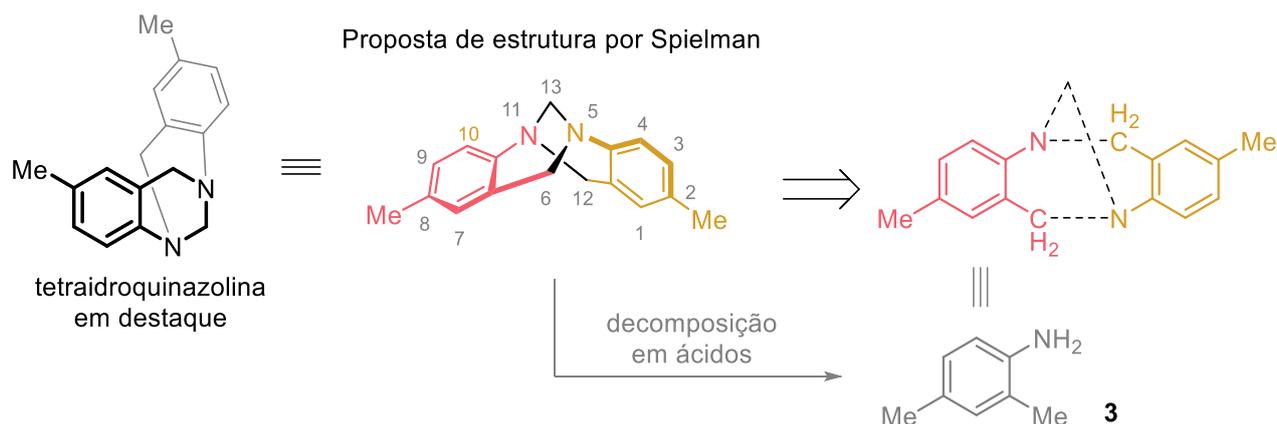
semelhança entre o produto obtido e as hidroacridinas, já que não era possível a oxidação às acridinas. Portanto, investiu em aprofundar-se na descrição desse produto que ficou conhecido como bases de Tröger. Como modelo, utilizou a reação entre a *p*-toluidina e o dimetoximetano em meio ácido para geração de formaldeído *in situ*.

Os experimentos de composição levavam a uma fórmula mínima  $C_{17}H_{18}N_2$ , que apontavam para um arranjo de átomos diferente do que era esperado, levando a inferição da estrutura **1** (Esquema 2). Eisner e Wagner<sup>12</sup> repetiram os experimentos de Tröger, confirmaram a fórmula molecular da base e propuseram a estrutura **2**.



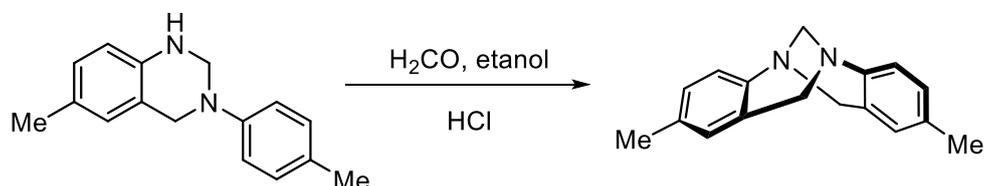
**Esquema 2** – Síntese e propostas de estrutura da base de Tröger

Spielmann<sup>13</sup> em 1935 num detalhado estudo através da reatividade desse composto frente a diferentes condições rejeitou as duas possibilidades apresentadas anteriormente. Os argumentos consistiram na evidência da inexistência de uma imina pela ausência de reações com tio- e isocianatos de fenila. Além disso, a resistência à redução com metais em meio ácido e sódio metálico/álcoois eliminaram a possibilidade da existência de ligação C=N. A partir disso propôs que a base de Tröger deveria ser composta de um núcleo tetraidroquinazolínico dissimétrico e composto de dois ciclos de seis membros não tensionados (Esquema 3).



**Esquema 3** – Elucidação estrutural proposta por Spielman

Degradação em diferentes condições levam à anilina **3**. Derivatizações como acetilação, benzoilação e nitrosilação foram possíveis, porém com a perda de um carbono da estrutura na forma de formaldeído – provavelmente o da posição 13 – e ocorreram nas posições 5 e 11. Além dessas evidências, a observação determinante foi a obtenção do mesmo produto partindo-se da tetraidroquinazolina (Esquema 4).

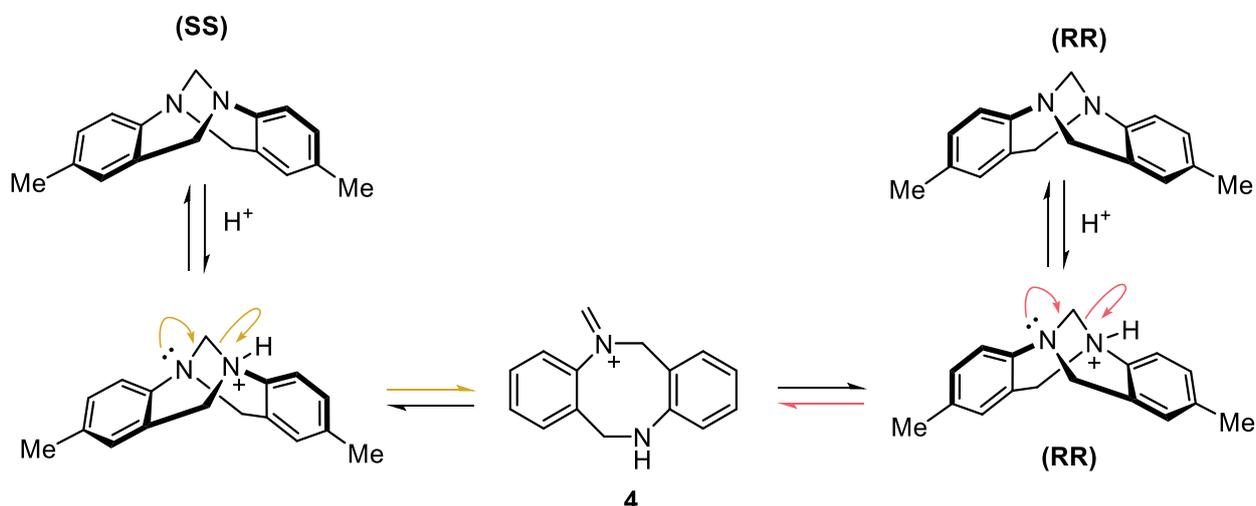


**Esquema 4** – Síntese da (±)-base de Tröger a partir da tetraidroquinazolina

Prelog<sup>14</sup> em 1944 observou que esse se tratava do primeiro relato de um nitrogênio trissubstituído com assimetria, originando isômeros óticos, já que rigidez estrutural impede a inversão piramidal do planos dos substituintes. No mesmo trabalho fez uma observação inicial de que os isômeros racemizavam em meio ácido e, portanto, seria difícil resolvê-los através dos sais de tartarato. Então executou a separação dos enantiômeros através de cromatografia em fluxo utilizando uma fase estacionária quiral de D-lactose. É interessante destacar que essa publicação não só é o primeiro relato de um composto com nitrogênios quirais, como também é um trabalho precursor na técnica de separação de enantiômeros em colunas quirais. Isso elevou a base de Tröger a

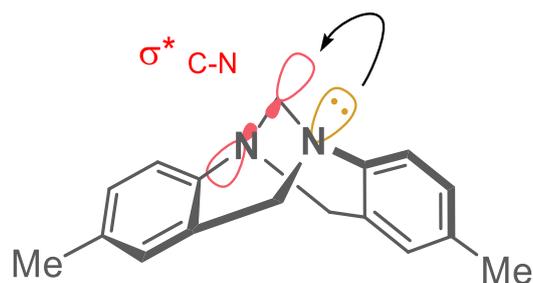
um *status* de padrão analítico para verificar-se a eficiência separações cromatográficas e por muitos anos essa foi a única aplicação desse composto.

Para a racemização de bases de Tröger sugerida por Prelog e detalhada por Greenberg<sup>15</sup> (Esquema 5) nunca pode, de fato, espectroscopicamente observar o intermediário **4**. Especula-se que exista apenas em concentrações baixas demais para ser detectado. Esse mecanismo é sustentado na evidência que bases de Tröger que têm dois carbonos em ponte entre os dois nitrogênios não sofrem isomerização pela impossibilidade de geração do íon imínio. Além disso, essa reação apenas ocorre em meios ácidos diluídos, pois em altas concentrações de H<sup>+</sup> ambos os nitrogênios são protonados e a racemização é impedida.<sup>6</sup>



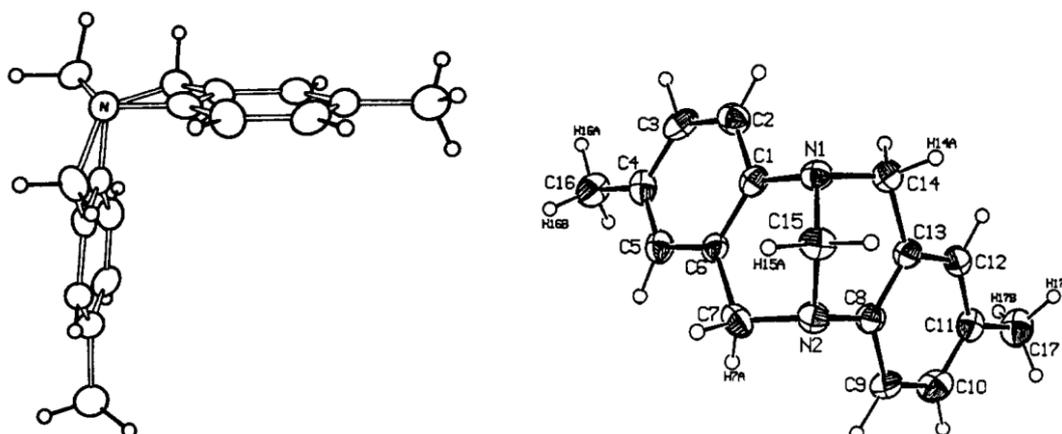
**Esquema 5 – Racemização de bases de Tröger**

O termo ‘base’ utilizado na nomenclatura que designa esse composto compreende ao sentido estrutural, e não como sinônimo de alcalino. Embora seja ligeiramente básica, essa não é sua principal característica. O pK<sub>a</sub> de seu ácido conjugado monoprotonado é 3,2; essa menor basicidade que o típico para íons anílinios (pK<sub>a</sub> 5) e alquilamônios (pK<sub>a</sub> 10) é atribuída por Rúnarsson<sup>6</sup> a um “efeito anomérico” do par de elétrons não ligante do nitrogênio com o orbital  $\sigma$  antiligante da ligação C-N (carbono da cabeça de ponte e o outro nitrogênio) (Figura 4). Isso diminui a densidade eletrônica no nitrogênio e assim o par de elétrons isolado fica menos disponível para atuar como base.



**Figura 4** – “Efeito anomérico” em bases de Tröger

Embora a estrutura proposta por Spielman estivesse correta ainda havia dúvidas sobre o arranjo dos átomos. Até mesmo a publicação de Prelog que resolveu os isômeros deixa explícita a incerteza. Então, 98 anos após a publicação inicial, Wilcox<sup>16</sup> confirmou a estrutura desenhada por Spielman através da difração de raio-X de monocristal (Figura 5). Verifica-se a estrutura não tensionada, porém rígida e que exhibe um ângulo de aproximadamente 90° entre os dois planos dos sistemas aromáticos, isso lhe confere concavidade.



**Figura 5** - Estrutura da base de Tröger por ORTEP com elipsoides térmicos escalados para 50% de probabilidade

### 2.1.1 Síntese de bases de Tröger

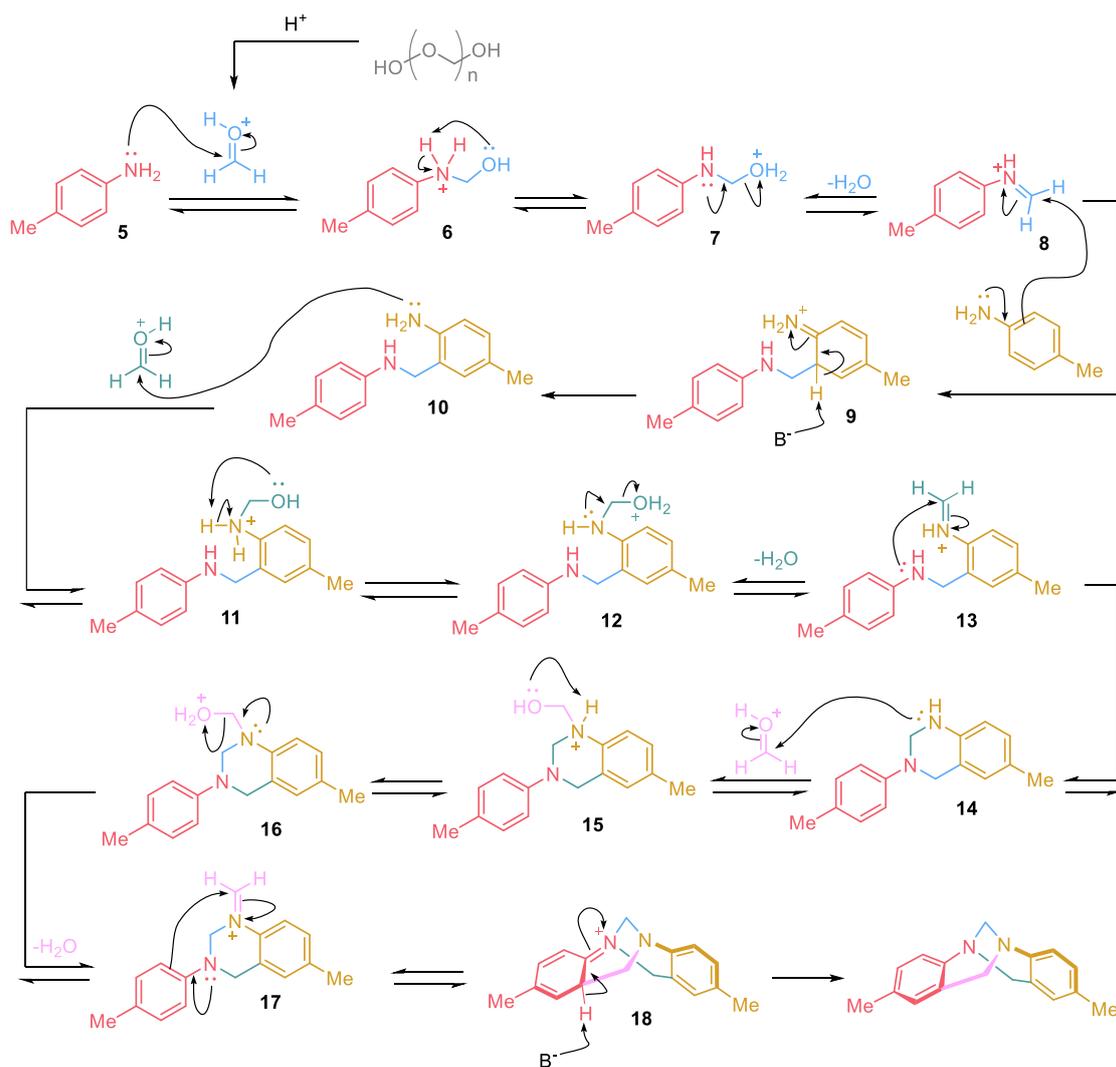
Em termos gerais o núcleo é formado quando uma anilina, em condições ácidas, é submetida a uma fonte de metileno. O formaldeído é o mais utilizado, diretamente ou gerado através de *p*-formaldeído, hexametilenotetramina (urotropina) ou dimetóximetano. Já os ácidos mais usados são acético,

trifluoroacético, metanosulfônico e soluções aquosas ou alcoólicas de ácido clorídrico. Há também um relato de síntese com dimetilsulfóxido agindo com equivalente metilênico.<sup>17</sup>

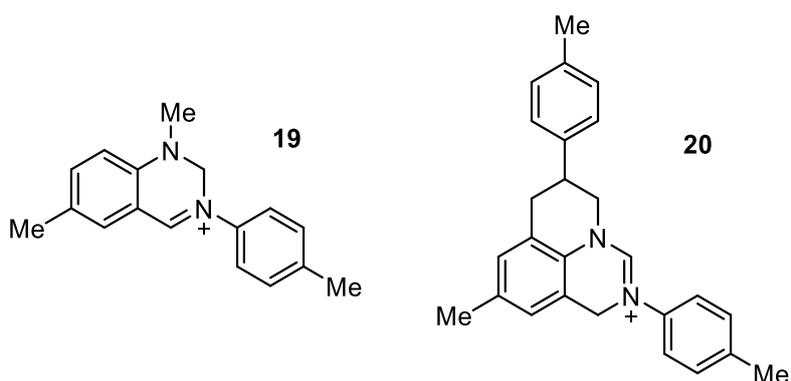
O mecanismo tem início através do ataque do par de elétrons não ligante da anilina à carbonila do formaldeído que, pela eliminação de água, forma o íon imínio **8** (Esquema 6). O carbono desse intermediário tem alta deficiência eletrônica e também pode ser entendido como um carbocátion. Por uma reação  $S_EAr$ , de outra molécula de anilina com o referido íon imínio leva à produção do intermediário **10**. Novamente há a participação de um formaldeído que, como anteriormente descrito, leva ao íon imínio **13** que sofre ataque do par de elétrons do nitrogênio vermelho para formar o núcleo tetraidroquinazolínico **14**. Além disso, o mesmo nitrogênio se liga a um terceiro formaldeído, para formar o intermediário **17** através de eliminação de água. Enfim, ocorre a segunda reação de  $S_EAr$  entre o sistema aromático vermelho e a imina rosa, formando o biciclo e concluindo a obtenção da base de Tröger.

Esse caminho reacional foi inicialmente racionalizado por Wagner<sup>12</sup> e reexaminado por Abella<sup>18</sup> em um estudo por EMAR-ESI no qual foi possível identificar os intermediários **8**, **14** e **16**, sendo esses dois últimos na forma oxidada no carbono proveniente do segundo formaldeído, formando o núcleo diidroquinazolínico **19** (Figura 6). Os autores sugerem que essa oxidação tenha sido provocada pela própria fonte do equipamento usado para analisar. Posteriormente, Wan<sup>19</sup> isolou esses intermediários, demonstrando que são subprodutos da reação.

Recentemente um aprofundado estudo<sup>20</sup> do caminho e da reatividade de intermediários demonstrou, por DFT, a confirmação dessas observações e atribuiu o ataque da anilina ao primeiro formaldeído como etapa lenta da reação (de **8** a **9**) e assim controla, pelo menos parcialmente, a velocidade de formação da base de Tröger. Inicialmente a concentração de **8** pode ser alta, resultando numa rápida formação de **18**, mas se torna baixa pela reação inversa no equilíbrio entre **12** e **13** ser lenta.



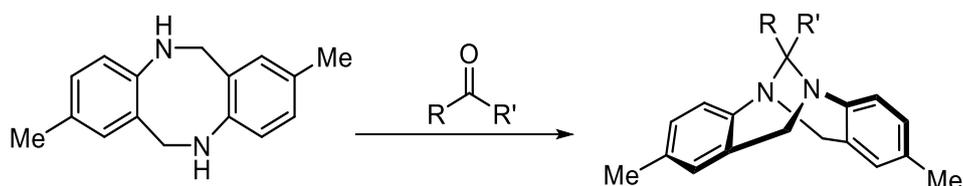
**Esquema 6 – Mecanismo para a Síntese de (±)-bases de Tröger**



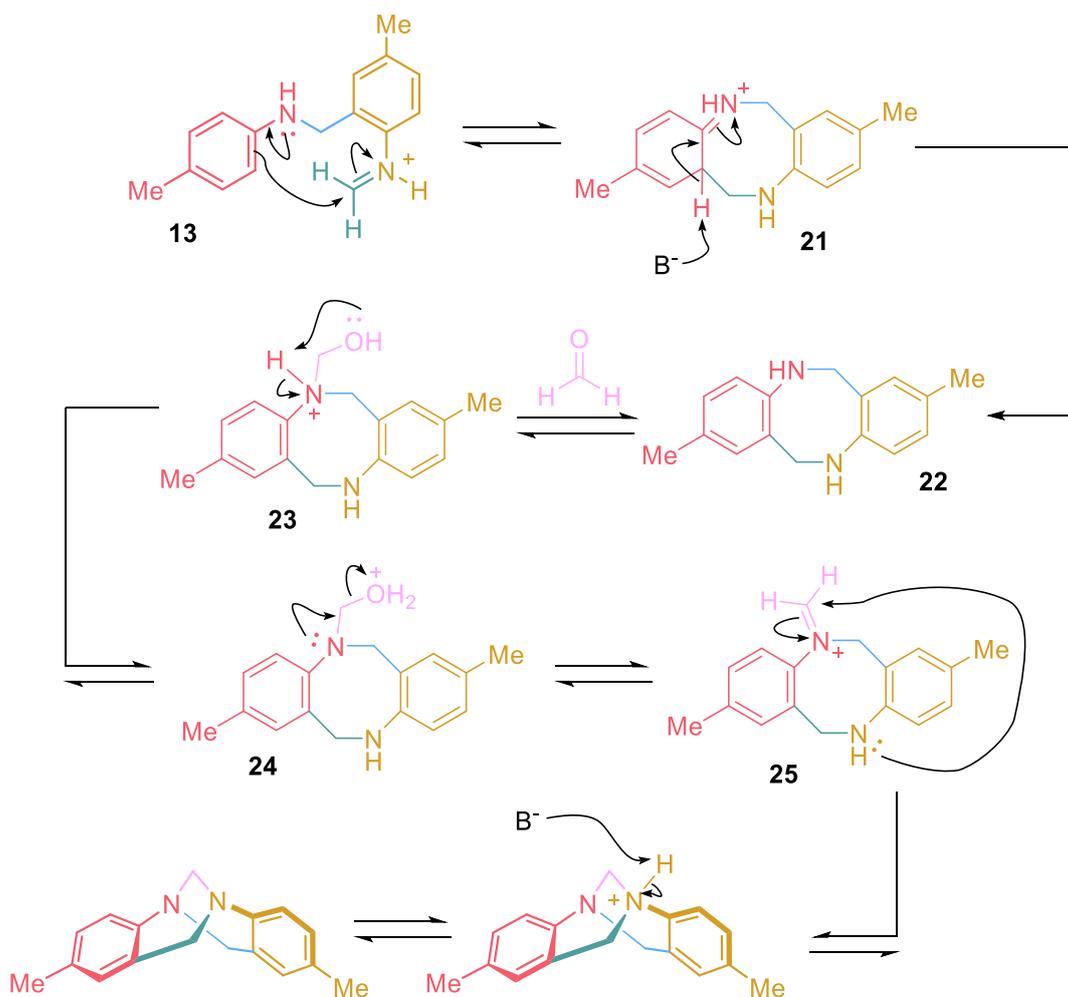
**Figura 6 - Subprodutos isolados da síntese da base de Tröger**

A outra etapa que possivelmente controla a reação é a reação de  $S_EAr$  que forma o biciclo em **17**, os autores acreditam que outro mecanismo que leva ao mesmo produto competindo com o anteriormente demonstrado (Esquema 8).

Essa observação está de acordo com as sínteses propostas quando o objetivo é a funcionalização no carbono 13 (Esquema 7). Já um caminho não produtivo partindo de **17** pode levar aos produtos isolados demonstrados anteriormente; a formação de **20** é facilmente evitada utilizando-se anilinas substituídas na posição *orto*.



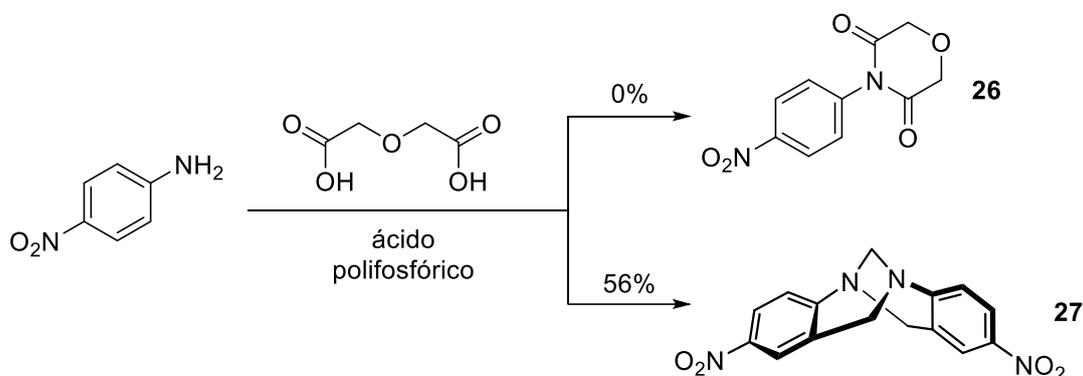
**Esquema 7** – Funcionalização de ( $\pm$ )-bases de Tröger funcionalizadas na cabeça de ponte



**Esquema 8** - Mecanismo alternativo para a síntese de ( $\pm$ )-bases de Tröger

A utilização de nitroanilinas como material de partida para a ciclização que forma a base de Tröger sempre se mostrou desafiadora. Curiosamente, o registro da literatura que apresenta o maior rendimento foi descrito ao acaso.<sup>21</sup> O objetivo desse trabalho era a preparação de imidas cíclicas partindo-se de anilinas. Quando foi utilizado o ácido diglicólico, isolou-se 56% da base de Tröger **27** (Esquema 9) e nenhum traço do produto **26**. Alternativamente há o método com DMSO/HCl que produz o composto de interesse em 23% de rendimento.

Bhuiyan<sup>22</sup> estudou a preparação de dinitro-bases de Tröger nas posições 1,7; 2,8; 3,9 e 4,10. O estudo teve início reproduzindo-se as condições do Esquema 9 e, surpreendentemente, obteve o composto desejado em no máximo 22% e com o produto **26** presente de maneira inseparável, co-eluído em todas as tentativas de purificação por cromatografia em coluna. Infelizmente, não obteve sucesso em aumentar o rendimento para nenhum dos compostos objetivados por quatro métodos diferentes. Apesar disso, os rendimentos foram expressivamente superiores quando se utilizou algum substituinte que contrabalanceasse a deficiência eletrônica causada pelo grupo nitro, especialmente na posição *orto* da anilina de partida.

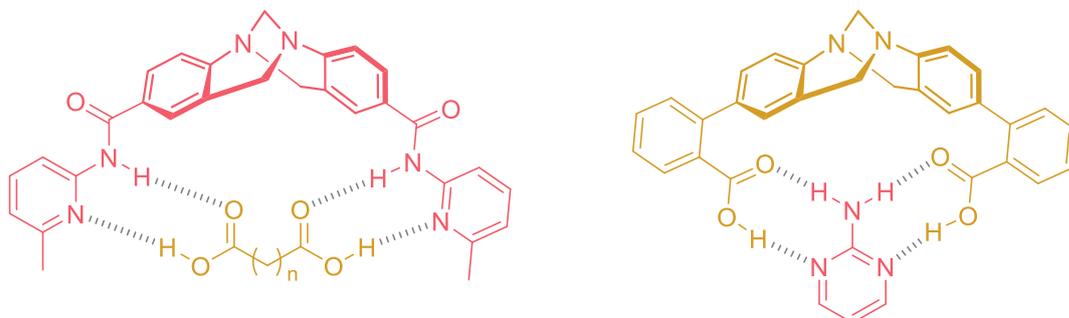


**Esquema 9** – Síntese de ( $\pm$ )-bases de Tröger contendo grupo nitro

### 2.1.2 Aplicações

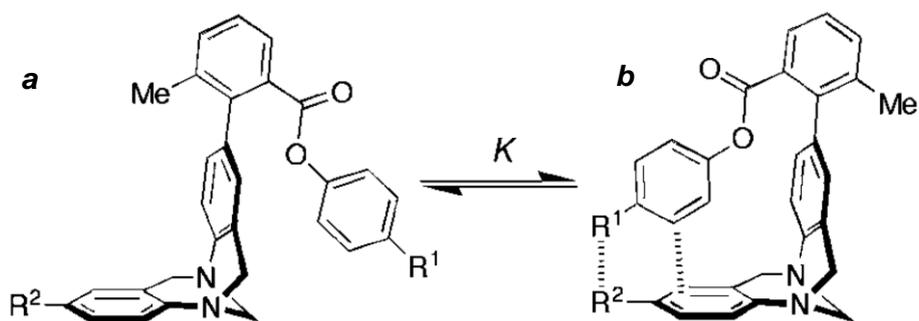
Por muitos anos a aplicação tecnológica de bases de Tröger ficou inexplorada. Foi depois dos esforços de Wilcox,<sup>16</sup> que cristalizou e estabeleceu indubitavelmente a estrutura, que o interesse pelo composto foi despertado. O mesmo autor valeu-se desse composto para química supramolecular através de estruturas macrocíclicas.<sup>23</sup> Entretanto foram por estruturas como as

representadas na Figura 7 que a base de Tröger foi mais notada em receptores moleculares para reconhecimento de ácidos carboxílicos<sup>24</sup> e aminopirimidinas.<sup>25</sup> O processo de ligação foi estudado por RMN e UV-Vis.



**Figura 7** - Modos de ligação de análogos de ( $\pm$ )-base de Tröger com ácidos carboxílicos e aminopirimidinas

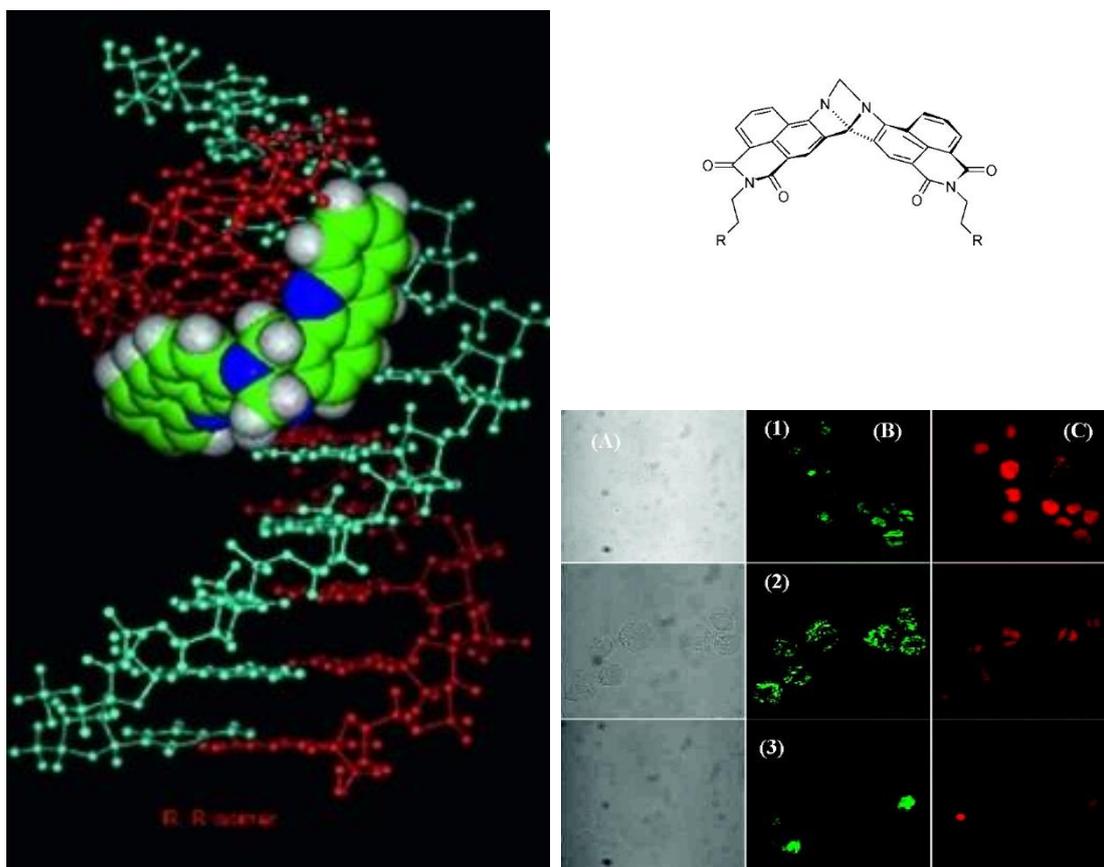
Outra interessante característica de bases de Tröger é ser um modelo experimental para equilíbrios torcionais, ou seja, para medir a intensidade de interações intermoleculares fracas, como por exemplo, *edge-to-face* entre duas porções aromáticas (Esquema 10).<sup>26</sup> Quanto maior for a interação entre a porção estudada, mais deslocado o equilíbrio para a situação *b*, consequentemente a densidade eletrônica nesses átomos muda, assim como seu deslocamento químico no RMN, que permite identificar e quantificar as energias envolvidas. Outro exemplo desse feito foi a contribuição para provar a existência de uma interação entre átomos de flúor e grupos amida, que eram observadas entre inibidores em serino-proteases.<sup>27</sup>



**Esquema 10** - Equilíbrio torcional em ( $\pm$ )-bases de Tröger

Ainda em química supramolecular, a concavidade e ângulo entre os planos dos anéis sugerem uma afinidade com moléculas espiraladas, como

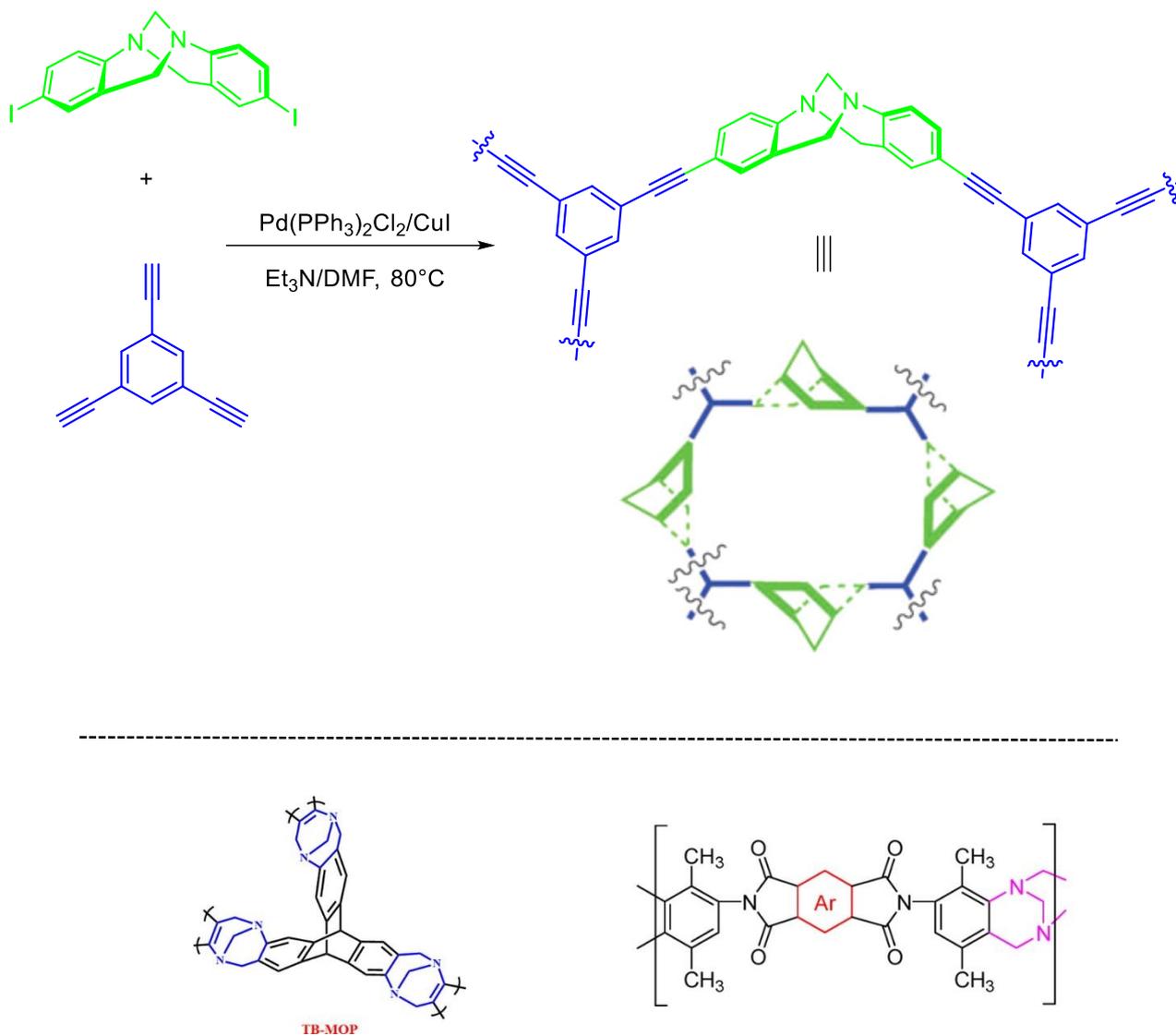
ácidos nucleicos.<sup>6</sup> O mais estudo mais citado demonstrou uma ótima correlação entre a concentração de DNA e o aumento da intensidade de emissão de fluorescência no visível de análogos de base de Tröger contendo o núcleo naftalimida. Observa-se que, em pH fisiológico, os compostos são rapidamente absorvidos pelas células e podem marcar a localização do núcleo.<sup>28</sup> Nas imagens da Figura 8, observa-se à direita a fluorescência do composto na célula em verde; em vermelho está representado padrão iodeto de propídeo.



**Figura 8** - Intercalação de análogos de base de Tröger com DNA para imageamento celular

Em química de materiais, a maior aplicação é através de polímeros em que a base de Tröger é um monômero e assim, pelo arranjo da cadeia é gerado microporosidade intrínseca, ou seja, sem a utilização de nenhum direcionador de estrutura para formar essa característica.<sup>29</sup> Esses compostos têm sido

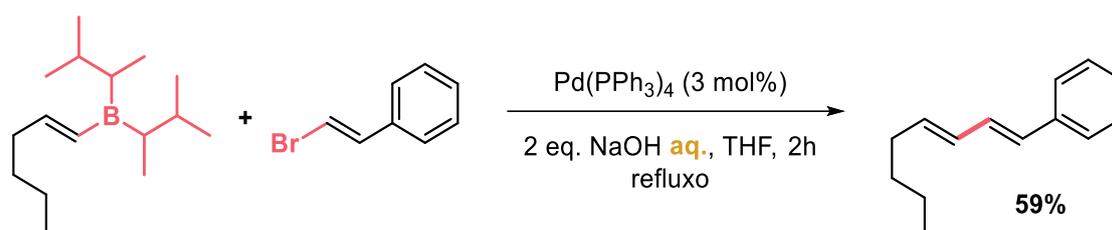
amplamente estudados nos últimos 5 anos em membranas para permeação seletiva de gases, membranas trocadoras de íons<sup>30</sup> e para captação de gás CO<sub>2</sub>.<sup>31</sup> Exemplos de polímeros são mostrados na Figura 9.



**Figura 9** – Monômeros para polímero de (±)-base de Träger com porosidade intrínseca

## 2.2 ACOPLAMENTOS DE SUZUKI EM MEIO AQUOSO

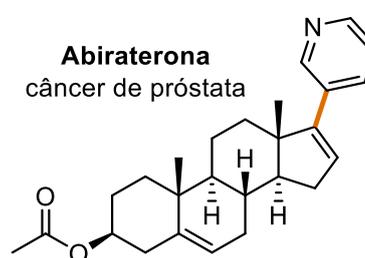
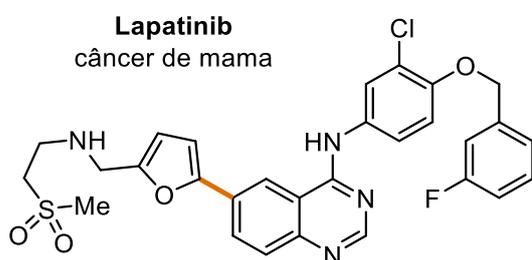
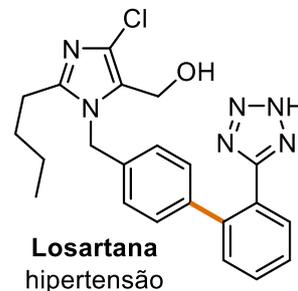
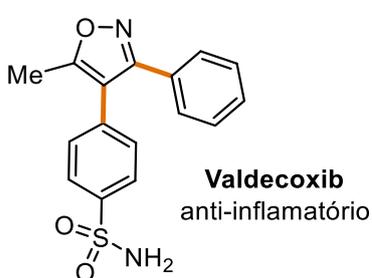
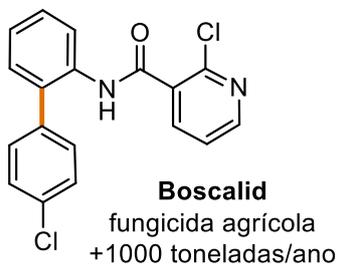
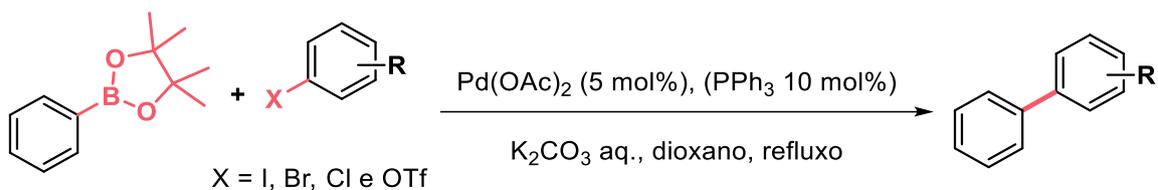
Inicialmente essa reação foi descrita como um método para, preservando as estereoquímicas, conectar-se dois alcenos: um contendo um átomo de boro e outro contendo um bromo. Isso foi possível utilizando-se quantidades catalíticas de paládio coordenado a fosfinas e uma base forte (Esquema 11).<sup>32</sup>



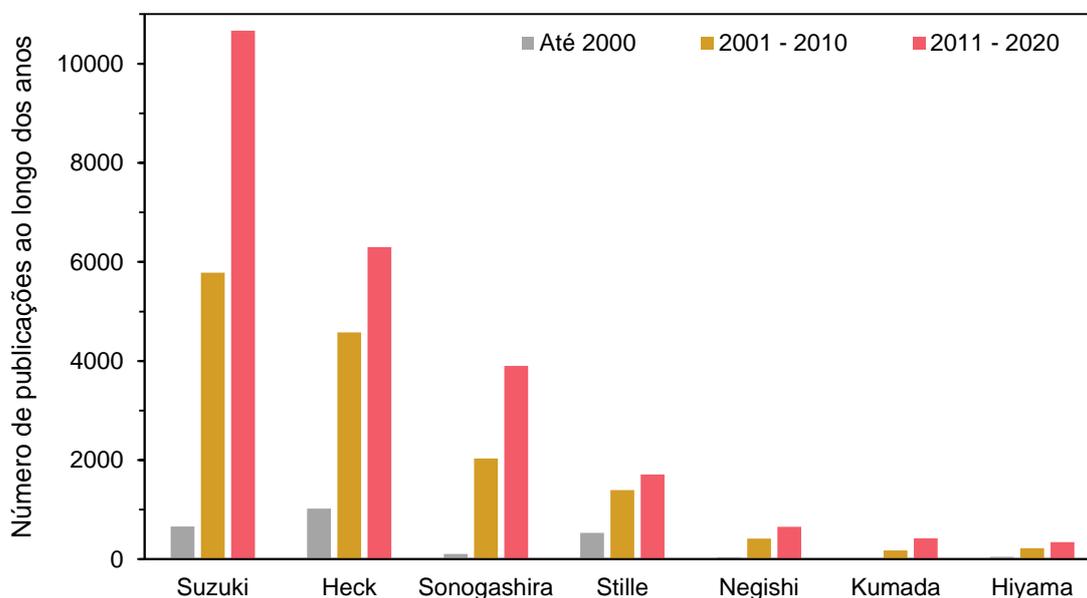
**Esquema 11** – Primeiro relato de acoplamento de Suzuki

Apesar da relevância da possibilidade de formação desse tipo de ligação química, o acoplamento de Suzuki ganhou notoriedade por ser eficiente na arilação de benzenos e compostos heteroaromáticos. É o método mais escolhido na indústria farmoquímica e química fina para se preparar estruturas como as ilustradas no Esquema 12. Destaca-se o sucesso com a utilização de heterociclos como furano e isoxazol no Lapatinib e Valdecoxib, respectivamente; e a arilação de um alceno cíclico no composto antitumoral Abiraterona. A formação da ligação entre dois benzenos é exemplificada através da Losartana – um dos fármacos mais utilizados como anti-hipertensivo –, e do fungicida agrícola Boscalid, o qual é produzido em mais de 1000 tonelada por ano com o auxílio da reação de Suzuki.<sup>33</sup>

Além disso, o interesse acadêmico e industrial nessa transformação é verificado através da comparação com as demais reações catalisadas por paládio a respeito do número de publicações ao longo do tempo. Na Figura 10 observa-se, em dados da plataforma *Web of Science* em agosto de 2020, que desde o princípio a reação de Suzuki foi a mais explorada de todas e continua em ascensão, foram mais de 10 mil publicações somente na última década.

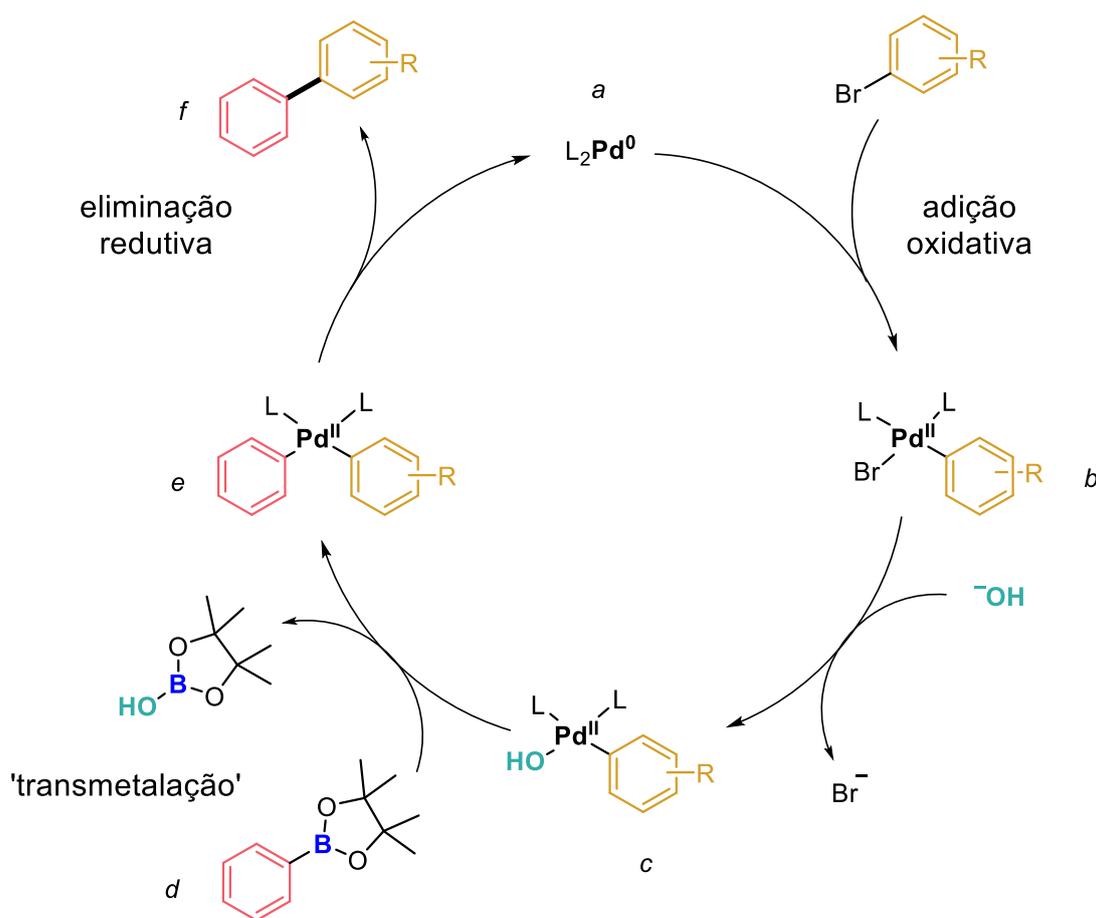


**Esquema 12** – Exemplos de arilações por acoplamento de Suzuki



**Figura 10** - Número de publicações ao longo do tempo para reações catalisadas por paládio

Essa situação é fundamentada na facilidade de manuseio do parceiro de acoplamento. Diferente dos organometálicos aplicados nas reações de Negishi, Kumada e Stille, os organoborados são compostos fáceis de se preparar, estáveis ao ar, baratos, seguros e atóxicos. Além disso, o boro não é um metal, mas carrega características como eletronegatividade inferior ao carbono, que possibilita uma transmetalração eficiente com o paládio. O mecanismo é ilustrado no Esquema 13.



**Esquema 13** – Mecanismo para o acoplamento de Suzuki

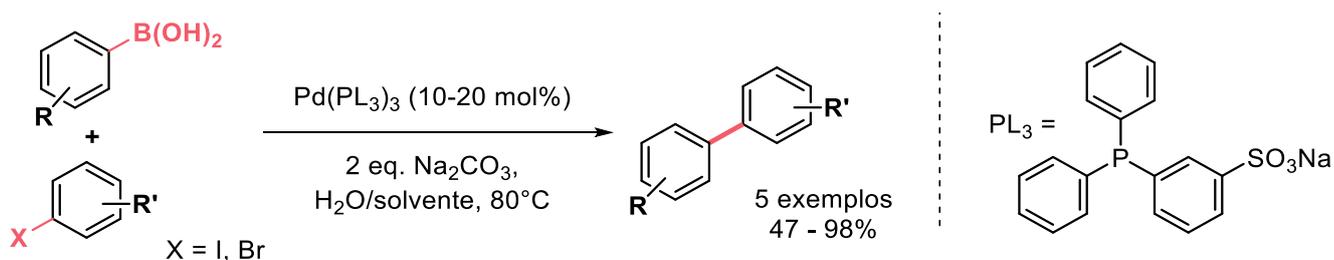
Essa transformação é iniciada com um complexo de paládio em estado de oxidação zero (*a*) que passa à II pela adição oxidativa em uma ligação carbono-halogênio (*b*). Então, pela atuação de uma base, ocorre uma troca de ligantes com saída do haleto (*c*), seguido de uma etapa análoga a uma transmetalração com o composto organoborado (*d*) transferindo a porção arílica para o paládio e abstraindo a base da esfera de coordenação (*e*). Por fim, a

ligação entre os dois carbonos é formada por meio de uma eliminação redutiva (f), devolvendo o metal a estado de oxidação zero.

É interessante notar que a presença da água em catálise metálica está intrinsecamente vinculada à própria história da reação de acoplamento de Suzuki. O autor, no estudo pioneiro dessa transformação, relata a utilização de água para a solubilização e adição da base. Dessa maneira, ficou demonstrado desde o princípio que os intermediários organometálicos pelos quais o mecanismo transcorre não parecem ser afetados pela presença de umidade.<sup>34,35</sup>

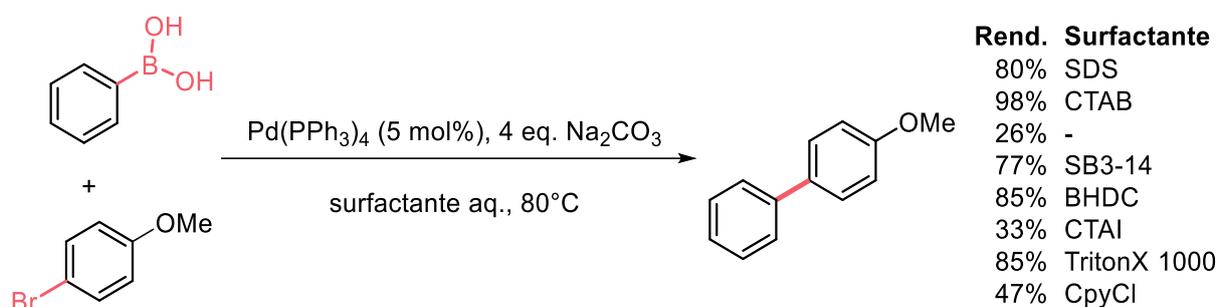
Já o uso estratégico da água nessa reação, para além de um simples solvente, teve como precursor a Catálise por Transferência de Fase (PTC, do inglês *Phase-transfer Catalysis*). Originalmente são descritos como sistemas bifásicos que utilizam um complexo aniônico com catalisador solubilizado em água e o substrato em um solvente apolar. Foram projetados para simplificar o principal problema da catálise homogênea: a separação do catalisador e produtos.<sup>36</sup> Para isso são usados sais quaternários de amônio ou poliéters para carregar o catalisador à fase orgânica, onde a solvatação é menor e consequentemente a velocidade da reação é acelerada.<sup>3</sup>

Para a reação de Suzuki, no entanto, os catalisadores mais clássicos são complexos neutros de fosfinas coordenadas à paládio, assim aplicou-se o conceito inverso dessa estratégia – proporcionar o transporte do substrato do meio orgânico para a água, no qual a catálise ocorrerá. Utilizando ligantes preparados para serem solúveis em água, tais como derivados sulfonados de trifenilfosfina, Casalnuovo<sup>37</sup> introduziu a reação de Suzuki no contexto do meio aquoso. As reações foram conduzidas a 80°C e água no mínimo 50% de água em benzeno, acetonitrila, etanol ou metanol. Obteve-se sucesso em 5 exemplos em rendimentos superiores a 70% (Esquema 14).



**Esquema 14** - Acoplamento de Suzuki usando fosfinas sulfonadas para PTC

Durante esse período, apesar da utilização de surfactantes, não há menção à intenção de se produzir micelas. Destaca-se o trabalho de Arcadi,<sup>38</sup> que testou sete surfactantes e demonstrou CTAB como o que levou a rendimentos superiores a 95%, entretanto o estudo não se aprofunda sobre o papel desse composto na catálise (Esquema 15).

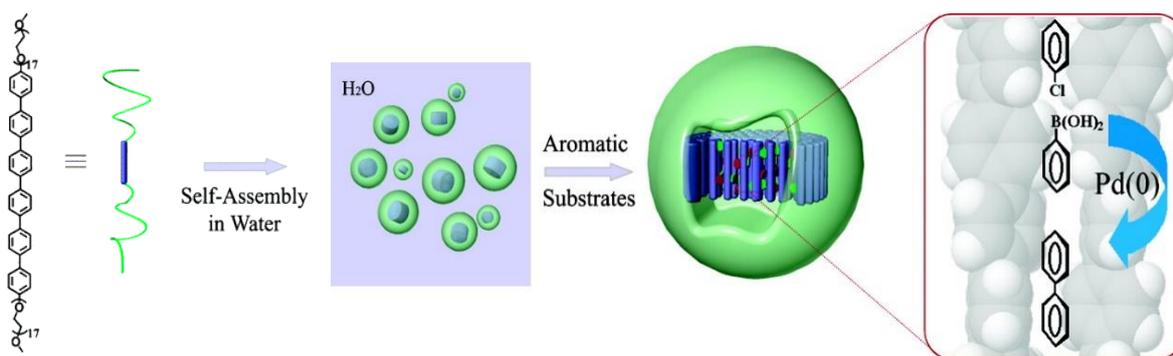


**Esquema 15** – Acoplamento de Suzuki empregando surfactantes

Ainda são relatados exemplos de utilização de surfactantes no acoplamento de Suzuki em estratégias de estabilização de nanopartículas coloidais de metais, líquidos iônicos, catálise de transferência de fase e em sistemas micelares antes mesmo desses métodos serem bem definidos. Em muitos trabalhos, especialmente os precursores dessas duas últimas áreas se confundem, é difícil fazer uma classificação precisa do objetivo da presença do surfactante no meio reacional.

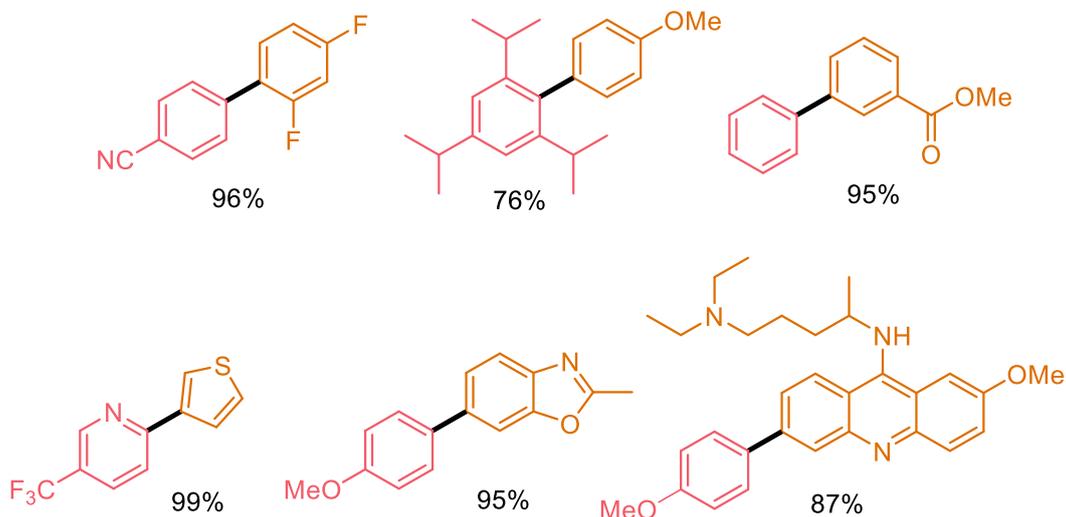
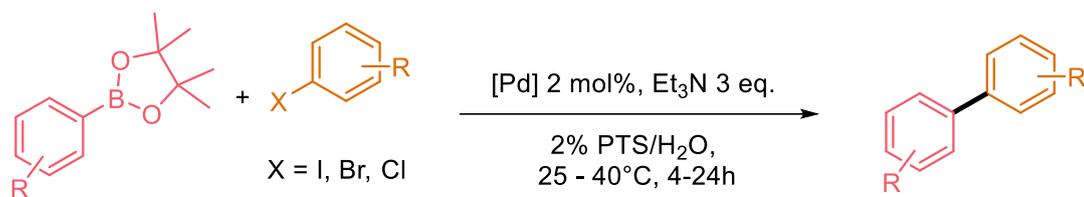
### 2.2.1 Surfactantes Planejados para acoplamentos

No acoplamento de Suzuki, o conceito de compartimentalização foi aplicado em um estudo com estruturas supramoleculares do tipo *Rod-Coil*. Esses arranjos moleculares consistem em uma sequência de seis benzenos conectados seguidos de uma cadeia de polietilenoglicol que interage muito bem com a água e espontaneamente as porções aromáticas se aproximam formando um bolsão hidrofóbico através de interações do tipo empilhamento  $\pi$  (Figura 11). Dessa maneira a reação é facilitada interior dessa desse tipo especial de micela, possibilitando a preparação de alguns exemplos em rendimento de 99%, apresentando limitações quanto ao uso de substratos com cloro como parceiro de acoplamento.<sup>2,40</sup>



**Figura 11** - Compartimentalização de reagentes para reação de Acoplamento de Suzuki em estruturas Rod-Coil

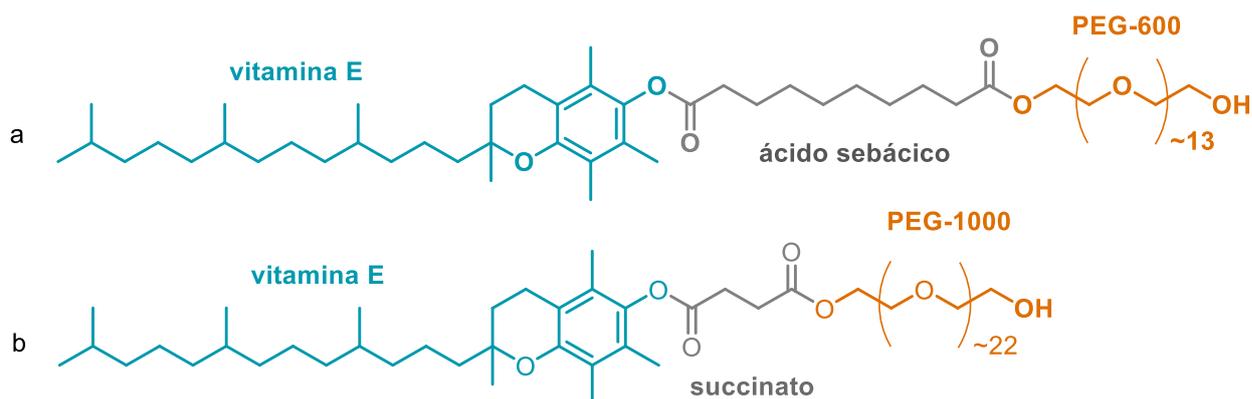
Esse tipo de estratégia, porém, foi devidamente consolidado com o desenvolvimento de surfactantes desenhados para esse fim. Essa abordagem teve início em um trabalho<sup>41</sup> de 2008 em que Lipshutz avaliou o rendimento do acoplamento entre o *p*-iodoanisol com o ácido fenilborônico em soluções aquosas de surfactantes já conhecidos, como PTS, Triton-X, TPGS e Brij 30. Observou-se que o PTS forneceu o produto em 96% de rendimento, sendo a reação em apenas água improdutiva. Obteve-se onze exemplos partindo-se de brometos arílicos em combinação com diferentes ácidos borônicos utilizando-se Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> como catalisador. Além disso, também foi possível a reação partindo-se dos respectivos cloretos de arila, que são conhecidamente menos ativos e com tolerância a grupos funcionais como éteres, nitrilas, ésteres e compostos fluorados em rendimentos superiores a 85%. A metodologia também pode ser reproduzida para heterociclos halogenados e borilados.<sup>42</sup>



**Esquema 16** – Acoplamento de Suzuki empregando PTS como surfactante

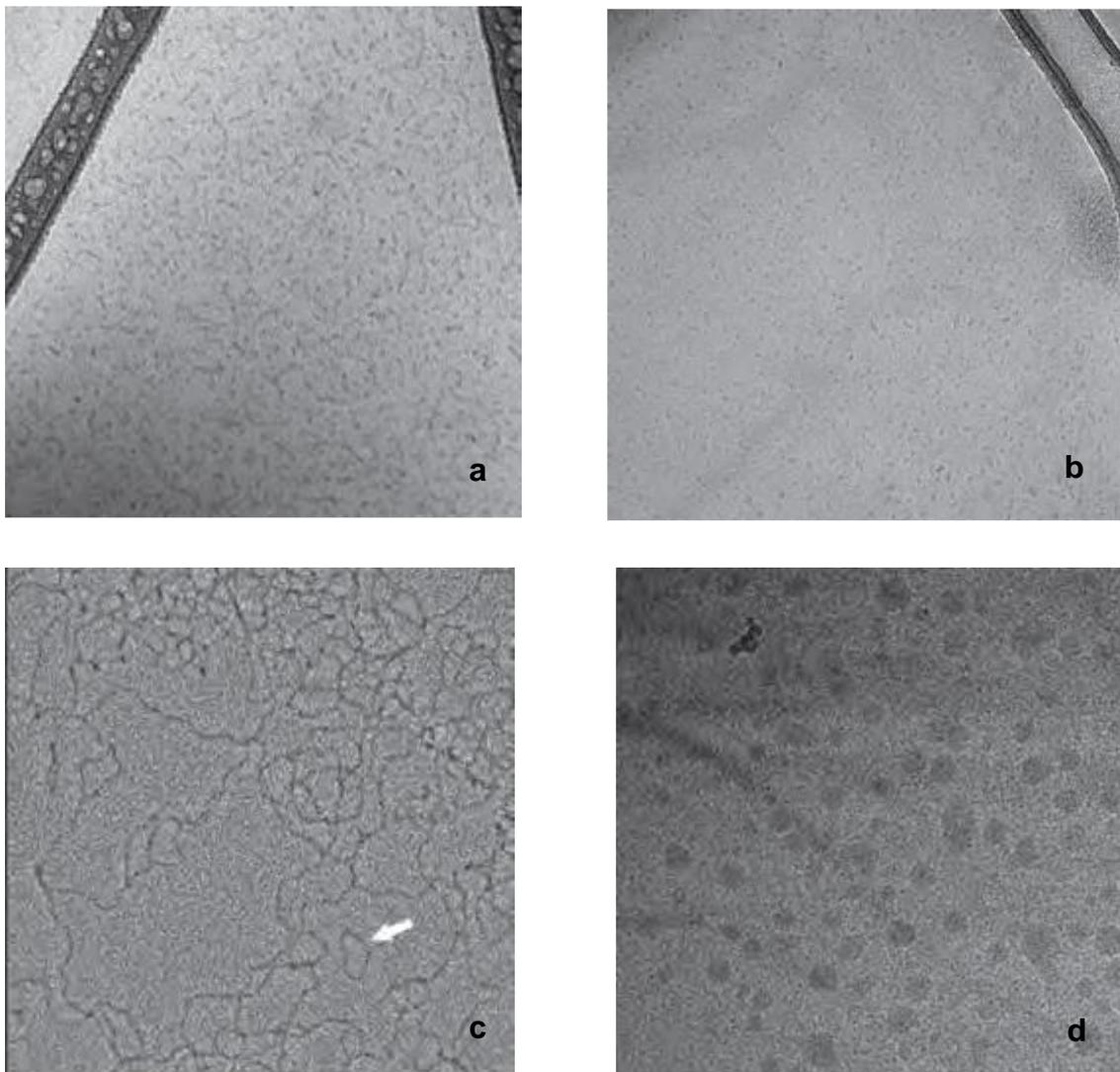
PTS é um surfactante desenvolvido a partir da vitamina E como parte lipofílica, uma cadeia espaçadora originada do ácido sebácico e uma porção hidrofílica de polietilenoglicol em aproximadamente 13 unidades. Esse composto já era amplamente explorado na literatura por suas propriedades anfifílicas em, por exemplo, no carregamento de fármacos de elevada lipofilicidade como o Taxol<sup>®</sup>. Na forma pura, é um líquido viscoso de aparência semelhante ao mel. Sua c.m.c. é  $2,31 \times 10^{-4} \text{ mol.L}^{-1}$ , situação em que ocorrem micelas esféricas de 8-10 nm e ‘minhocas’ de tamanho médio 25 nm (Figura 12 – a e Figura 13 – a). Em concentrações muito superiores, as interações intermoleculares surfactante - surfactante passam a ser mais importantes que a interação surfactante - água, assim são formados agregados de morfologia diferentes.<sup>43</sup>

Além do acoplamento de Suzuki, também foram estudadas as reações de metátese cruzada<sup>44</sup> e fechamento de anel,<sup>45</sup> acoplamento de Heck,<sup>46</sup> de Sonogashira,<sup>47</sup> aminações partindo de álcoois alílicos<sup>48</sup> e brometos de arila,<sup>49</sup> reações tipo-Negishi,<sup>50,51</sup> sililações partindo de éteres alílicos,<sup>52</sup> reação de Fujiwara-Moritani.<sup>53</sup>



**Figura 12** - Surfactantes PTS (a) e TPGS (b)

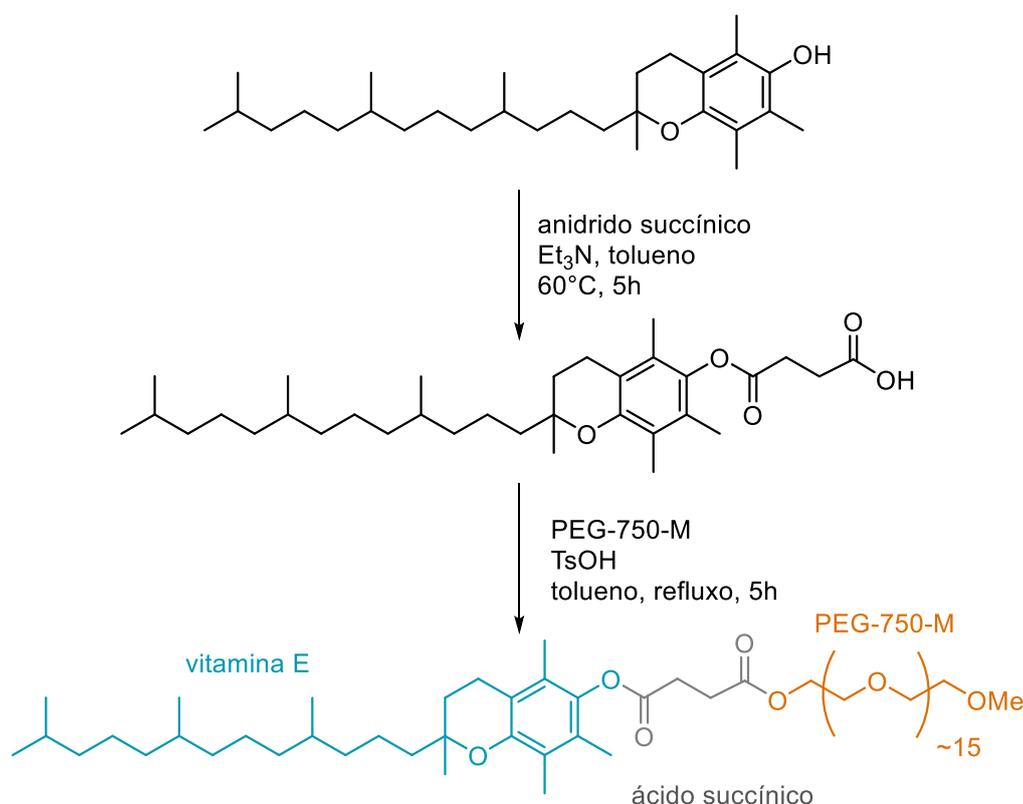
Observou-se que a natureza do surfactante, por mais parecido estruturalmente que fossem, é determinante na capacidade catalítica do sistema. Isso é exemplificado comparando-se o PTS com o TPGS, no qual as únicas diferenças são uma cadeia espaçadora proveniente do ácido succínico e uma maior porção hidrofílica de polietilenoglicol em aproximadamente 23 unidades. Essas diferenças significam diferentes resultados no curso das reações, já que o PTS sempre apresentou resultados muito superiores ao TPGS. Quando o TPGS é analisado por criomicroscopia eletrônica de transmissão, observa-se uma morfologia muito regular na forma de micelas de 12 a 13 nm, sem a ocorrência de estruturas de maior tamanho como as ‘minhocas’ observadas no PTS. Outra evidência para essa observação são maiores velocidades das reações quando se utiliza água do mar na preparação do meio micelar em comparação ao uso de água em grau HPLC. Esse efeito é traduzido pelo aumento do tamanho dos agregados supramoleculares por *salting-out*, nos quais as porções hidrofílicas estão menos solvatadas em águas de elevada força iônica e, portanto, pode ocupar um volume maior, expandindo o tamanho da micela.<sup>54</sup>



**Figura 13** - Criomicroscopias eletrônicas de transmissão do PTS (a - escala de 50 nm), TPGS (b - escala de 50 nm), PTS com 3 M de NaCl (c - escala de 100 nm) e TPGS-750-M (d – escala de 50 nm)

Essas conclusões motivaram modificações estruturais no TPGS com o objetivo de se obter tamanho e forma de micelas ideais para reações de acoplamento e levou ao desenvolvimento do surfactante de segunda geração: o TPGS-750-M. Pela redução da cadeia de PEG de 1000 para 750 g.mol<sup>-1</sup>, pode-se formar micelas esféricas de elevado tamanho (50-100 nm) que comportam adequadamente mais moléculas de reagente por partícula e favorecem a transformação desejada. Já a metilação da última hidroxila do PEG se deu em função de evitar-se reações laterais de diesterificação na síntese e utilização do surfactante, evitando-se a irregularidade de micelas.<sup>54</sup>

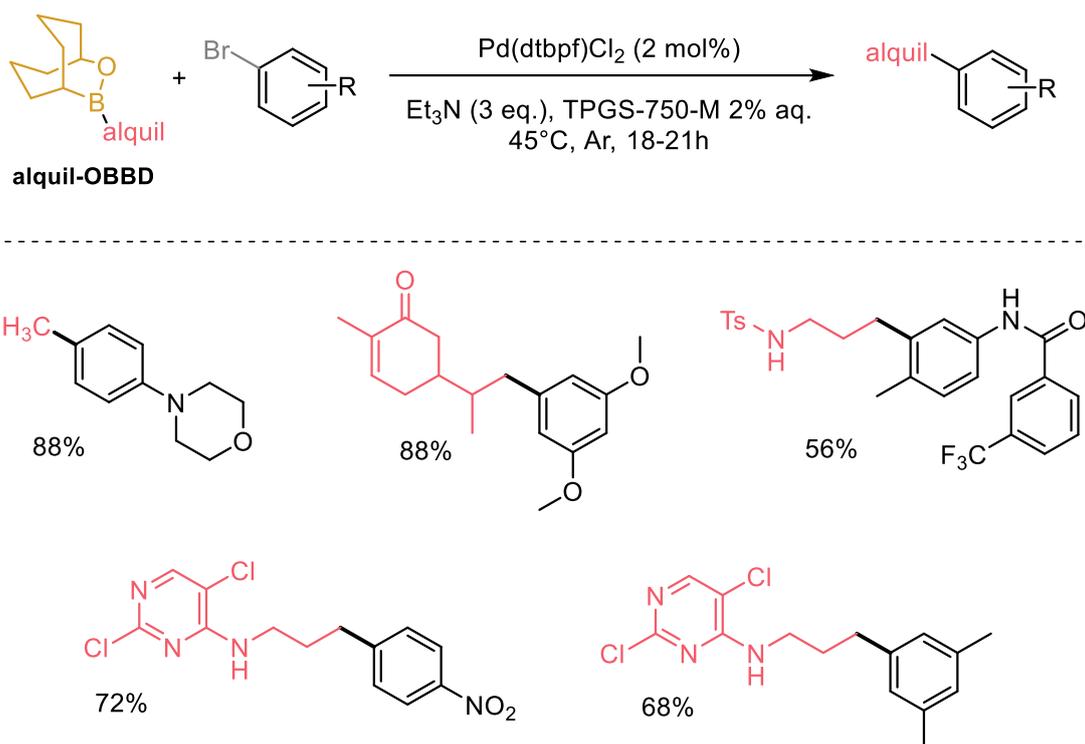
Outra característica que demonstra uma vantagem do TPGS-750-M sobre o PTS é sua obtenção em rendimento muito maior e a partir de reagentes mais baratos. O PTS é obtido em rendimento global de 55% através da reação entre o  $\alpha$ -tocoferol racêmico (vitamina E) e o cloreto de sebacoíla – reagente de elevado custo –, seguido pela esterificação com o polietilenoglicol. O TPGS-750-M é produzido de maneira análoga substituindo-se o referido cloreto de ácido carboxílico pelo anidrido succínico, resultando em um rendimento global de 98% (Esquema 17).



**Esquema 17 – Síntese do surfactante TPGS-550-M**

No que se refere à reação de Suzuki, a maior realização possibilitada pelo TPGS-750-M foi a construção da ligação entre um carbono de hibridização  $\text{sp}^3$  e um carbono  $\text{sp}^2$ . A relevância dessa transformação se dá em função da grande possibilidade de ocorrer reações laterais. Ao se observar o mecanismo ilustrado no Esquema 13, verifica-se que, se no intermediário  $\sigma$ , tiver uma cadeia alquílica proveniente do organoborado (em vermelho) ocorrerá a presença de hidrogênios em posição  $\beta$  passíveis de eliminação de hidropaládio que foram um alceno como produto final. Esse problema foi superado pela utilização de

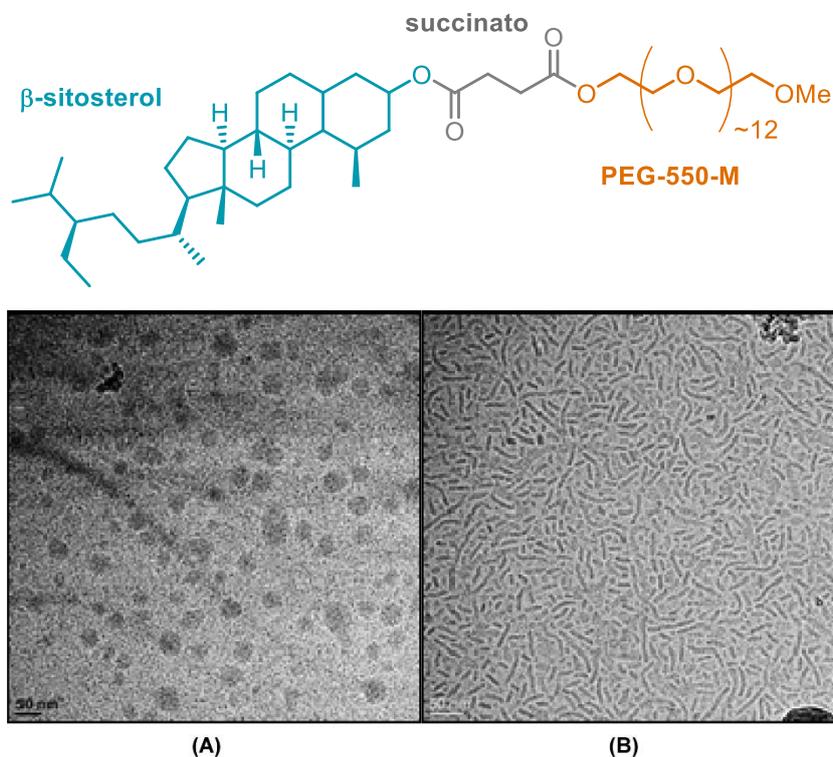
reagentes organoborados do tipo OBBD. Assim, pode-se ter sucesso em mais de 30 exemplos, à temperatura ambiente e alta tolerância a grupos funcionais. Destaca-se o primeiro exemplo, no qual foi possível a reação com uma metila como porção alquílica em 88%, isso evidencia a eficiência do sistema, pois nesse caso há três átomos de hidrogênio, ou seja, o triplo de probabilidade de se formar o subproduto de eliminação.



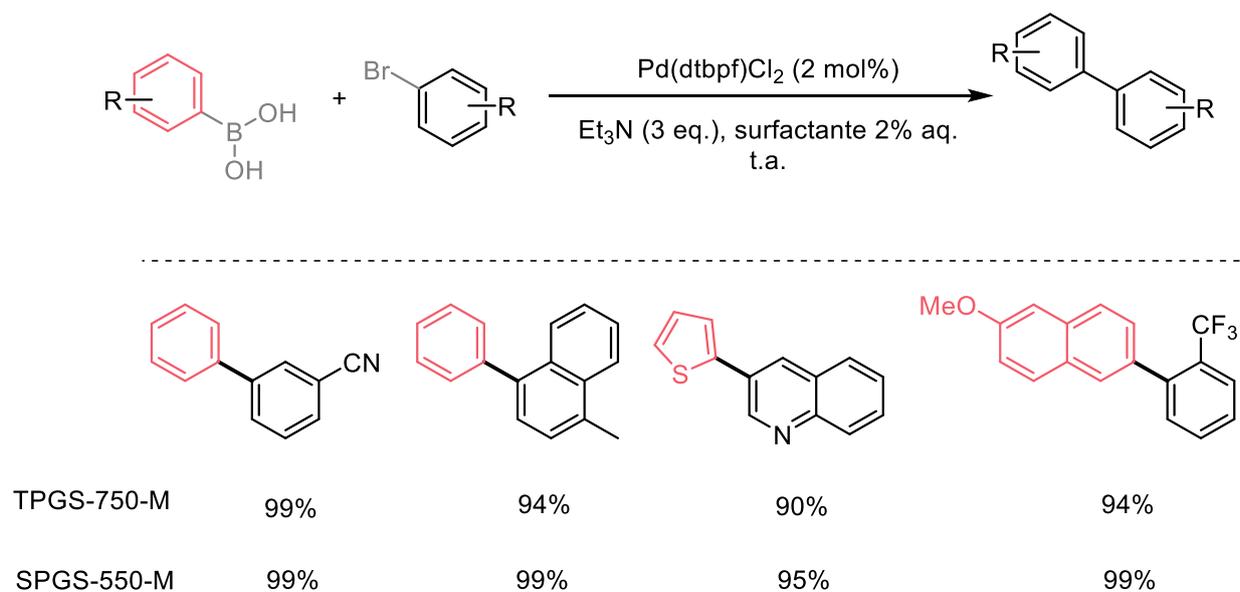
**Esquema 18** – Alquilações realizadas por acoplamento de Suzuki empregando TPGS-550-M como surfactante

Embora o TPGS-750-M apresente excelentes resultados, ainda havia espaço para otimização dos surfactantes. Da primeira para a segunda geração, a morfologia de ‘minhocas’, que sabidamente é mais eficiente, foi substituída por esferas de tamanho maior. Em outras palavras, o PTS contém ‘minhocas’ de tamanho pequeno e no TPGS-750-M há esferas de tamanho grande. Logo, preparou-se o SPGS-550-M que une as duas características ótimas, morfologia de ‘minhocas’ e em tamanho grande (40-60 nm) (Figura 14). Além disso, como do PTS para o TPGS-750-M foi aumentada a cadeia hidrofílica, no SPGS-550-M buscou-se uma porção lipofílica mais significativa para contrabalancear. Foi utilizado o  $\beta$ -sitosterol, um esteroide encontrado em praticamente qualquer

planta, isso representou um grande barateamento dos custos desse surfactante em comparação com a vitamina E do TPGS-750-M.<sup>54,55</sup>



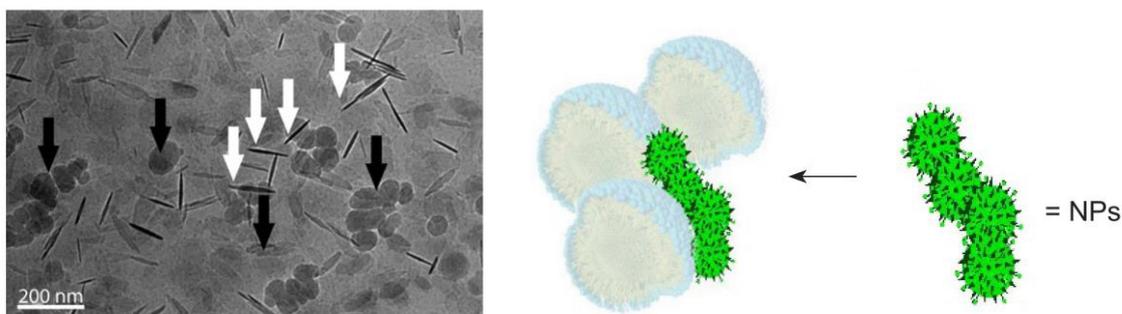
**Figura 14** - Estrutura do SPGS-550-M e comparação entre criomicroscopias de transmissão eletrônica do TPGS-750-M (A) e SPGS-550-M (B)



### Esquema 19 – Comparação de rendimentos entre TPGS-750-M e SPGS-550-M

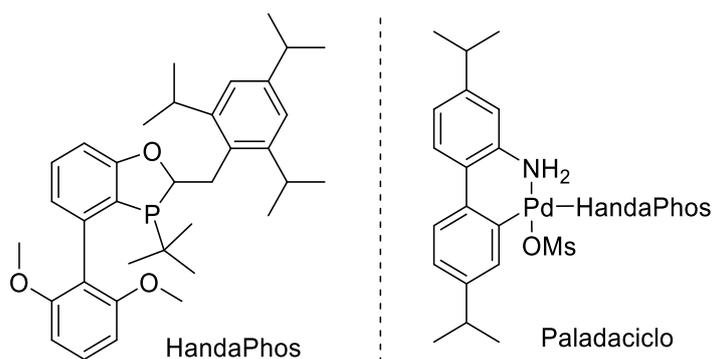
Em termos de rendimentos, não havia muito o que se avançar, já que os resultados com o surfactante TPGS-750-M já eram excelentes (Esquema 19). Observou-se, no entanto, uma redução do tempo das reações de 24 h para 2 h, no máximo. Anteriormente a reação era realizada à 40°C em alguns casos, sendo agora todos realizados em temperatura ambiente.

Outro grande avanço foi em relação à redução da quantidade de paládio utilizada. Isso foi possível pelo efeito *nano-to-nano*, no qual uma *nanopartícula* de metal se adere na superfície de uma *nanomicela* e promove a catálise. Essas espécies metálicas são geradas utilizando-se algum metal menos nobre, como ferro,<sup>56</sup> cobre<sup>57</sup> e níquel<sup>58</sup> dopados com uma ínfima quantidade de paládio. É interessante notar que os reagentes precursores para isso, como por exemplo o cloreto de ferro (III) naturalmente é comercializado com uma impureza de cerca de 400 ppm de paládio, sendo esse suficiente para realizar a transformação. Reações com nanopartículas produzidas com FeCl<sub>3</sub> rigorosamente puro não demonstraram sucesso. Por esse método, ao todo foram publicados mais de 80 exemplos de produtos por essa reação.



**Figura 15** - Efeito *nano-to-nano*

Por fim foram explorados catalisadores do tipo paladaciclo em combinação com o ligante de fosfina HandaPhos, que permitiu o acoplamento de Suzuki em quantidades a partir de 25 ppm de paládio. Isso foi possível devido à maior lipofilicidade desse ligante que possibilita maior tempo de permanência no interior da micela.<sup>4</sup>

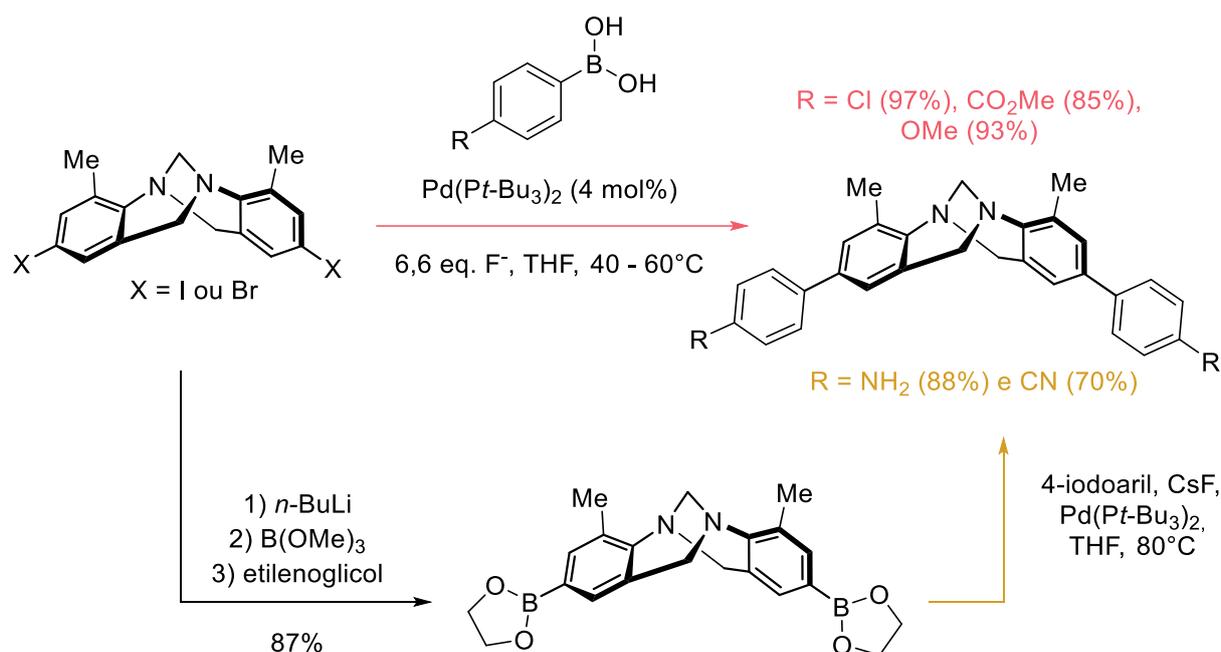


**Figura 16** - Catalisador do tipo paladaciclo

### 2.2.2 Reações em bases de Tröger

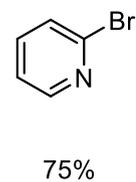
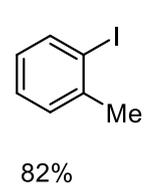
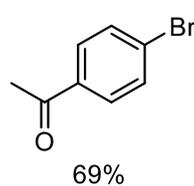
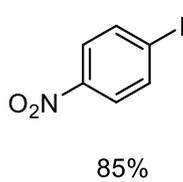
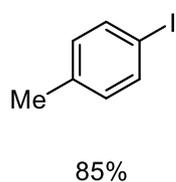
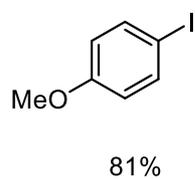
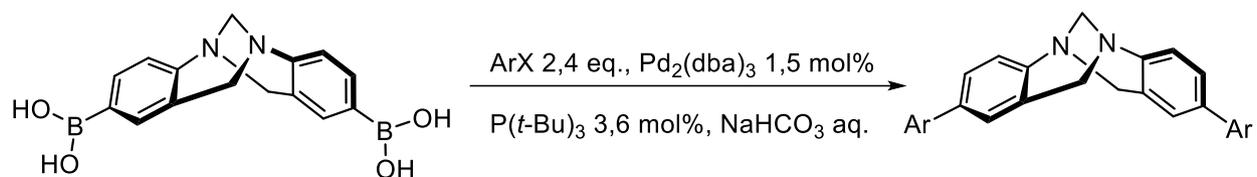
O acoplamento de Suzuki tem sido realizado na literatura para diversificação estrutural das bases de Tröger. Entretanto, são poucos trabalhos que estudam a reação para as particularidades desse núcleo. Em decorrência disso, há poucos métodos convenientes e acessíveis para essa reação, a maior parte deles emprega tri-*tert*-butilfosfina, um composto extremamente sensível e pirofórico.<sup>59</sup> Além disso, existem limitações quanto ao padrão de substituição, já que são raros os exemplos que utilizam ácidos borônicos com grupo funcional em posição diferente de *para*.

Destaca-se o trabalho de Kiehne,<sup>8</sup> o primeiro a explorar essa reação. Foram preparados os exemplos demonstrados no Esquema 20 em rendimentos superiores a 85%. Além desses, foi possível um exemplo dissubstituído nas duas posições *meta* em 65% de rendimento. O sistema apresentou limitação quando o R foi igual NH<sub>2</sub> e Br. Então empregou-se a estratégia inversa, com a preparação de um éster borônico na base de Tröger, e além do NH<sub>2</sub> foi possível a utilização de uma nitrila.



**Esquema 20** – Acoplamentos de Suzuki em (±)-bases de Tröger

Outro relevante trabalho<sup>7</sup> foi um estudo comparativo entre os acoplamentos de Suzuki, Stille e Negishi para arilação de bases de Tröger (Esquema 21). A reação de Suzuki foi considerada o melhor método em razão de ter um escopo mais abrangente. Foram testadas duas condições reacionais para a Suzuki, uma catalisada por 1,5 mol% de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  e 3,6 mol% de  $\text{P}(t\text{-Bu})_3$  e outra por 1,5 mol% de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  e 3,6 mol% de  $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ . Ambas as condições forneceram os produtos em rendimentos bons, porém com o ligante dba foram maiores. Os autores observam que  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  por si só não foi ativo para reações em bases de Tröger, como já tinha sido observado em um estudo<sup>9</sup> anterior para acoplamento de Sonogashira nesse mesmo substrato. Em razão disso, os autores reforçam o papel do  $\text{P}(t\text{-Bu})_3$  como um co-catalisador e não apenas ligante, no entanto não oferecem mais esclarecimentos sobre o papel desse reagente. Além disso, foi notado que  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  levou a rápida formação de paládio metálico.



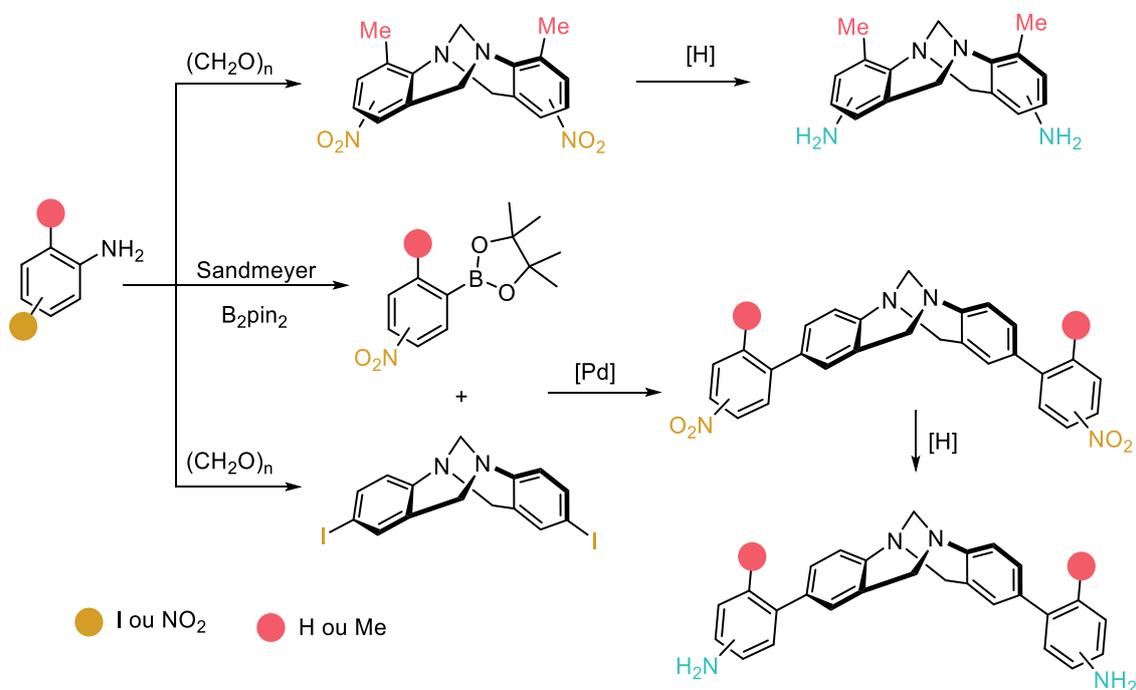
**Esquema 21** – Arilações em ( $\pm$ )-bases de Tröger por Acoplamento de Suzuki

### 3 OBJETIVOS

O objetivo desse trabalho foi a síntese de ( $\pm$ )-bases de Tröger diretamente funcionalizadas com o grupo nitro e a extensão de sua estrutura pela inserção de diversos grupos nitroaril através de Acoplamento de Suzuki em meio aquoso micelar.

#### 3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar ( $\pm$ )-bases de Tröger contendo grupo nitro;
- Sintetizar materiais de partida para acoplamento de Suzuki;
- Otimizar a reação de acoplamento de Suzuki em meio aquoso micelar;
- Ampliar os exemplos de compostos de acoplamento aplicando a condição ótima;
- Reduzir o grupo nitro de ( $\pm$ )-bases de Tröger para amino;
- Purificar e caracterizar os compostos obtidos.



**Esquema 22** – Estratégia para síntese dos compostos objetivados

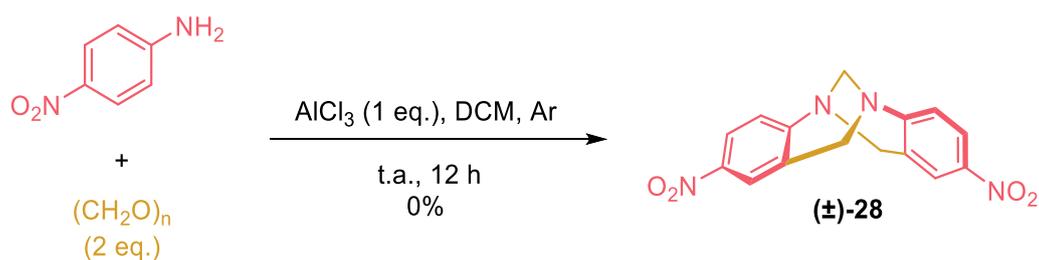
## 4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em primeiro lugar serão demonstradas as reações realizadas para a formação de ( $\pm$ )-bases de Tröger partindo de nitro-, bromo- e iodo-anilinas. Em seguida serão expostos os resultados relativos ao Acoplamento de Suzuki em meio aquoso, bem como a obtenção de ésteres e ácidos borônicos para ampliação do escopo. Por fim serão apresentados os esforços realizados para redução do grupo nitro. Vale destacar que nesse trabalho, por praticidade, foi desenhado apenas um dos isômeros nas representações de bases de Tröger; experimentalmente se trabalhou com a mistura racêmica em todos os casos.

### 4.1 SÍNTESE DE BASES DE TRÖGER

#### 4.1.1 Contendo grupo nitro

Inicialmente planejou-se a síntese de bases de Tröger com o grupo nitro diretamente ligado às porções aromáticas nas posições 2 e 8. Para isso foi reproduzido o trabalho de Thirunarayanan,<sup>60</sup> no qual empregou-se tricloreto de alumínio como ácido de Lewis em diclorometano sob atmosfera de argônio (Esquema 23). *p*-Formaldeído foi utilizado como fonte de metileno, que ao meio ácido gera formaldeído *in situ*.

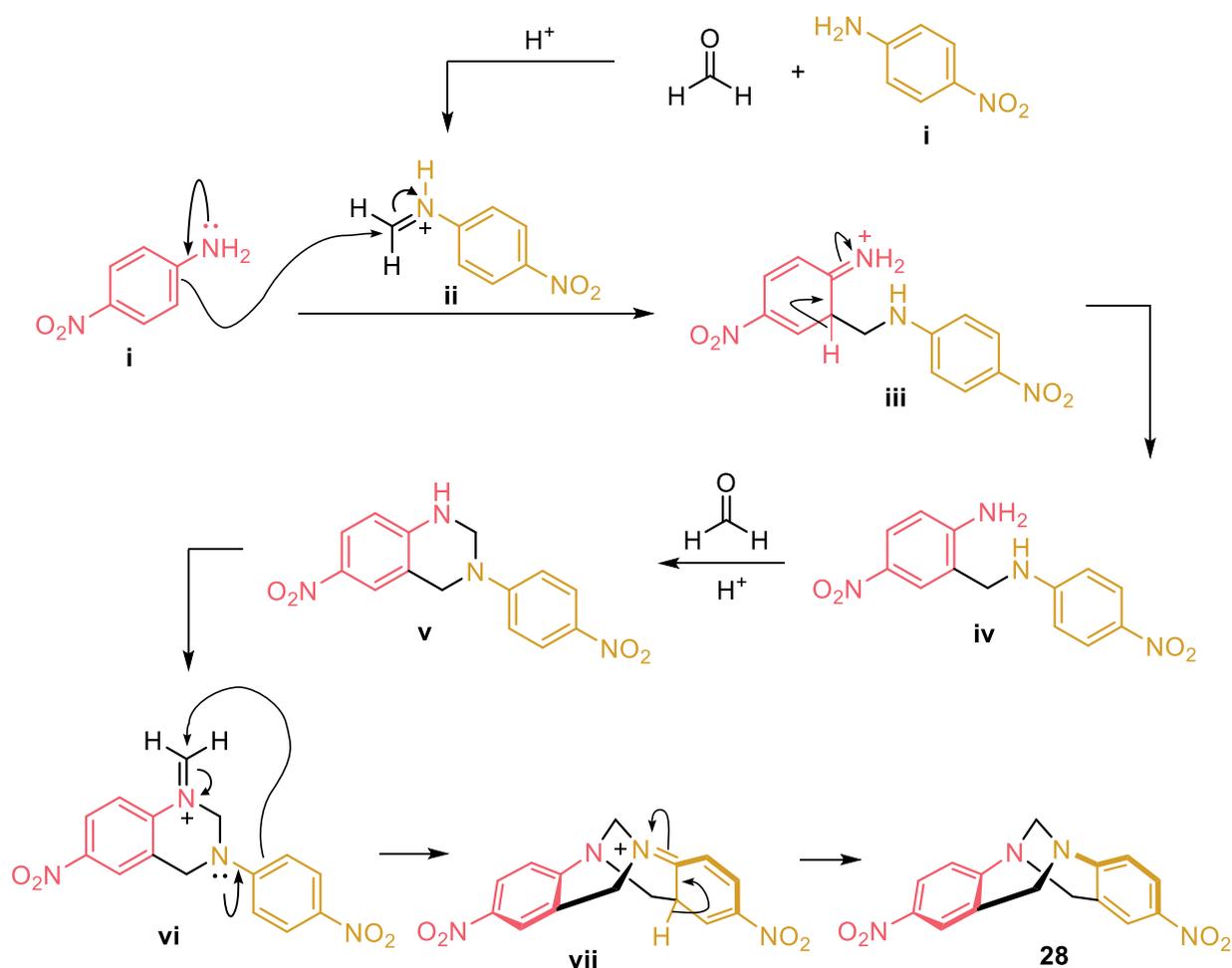


**Esquema 23** – Síntese da base de Tröger contendo nitro via ácido de Lewis

Em razão de se obter um sólido heterogêneo muito pouco solúvel em solventes como diclorometano, acetato de etila, hexano, THF, tolueno e DMSO, esse procedimento foi ineficaz para a formação do composto desejado. Verificou-se por CCD que se tratava de uma mistura de muitos compostos de elevada polaridade. Bhuiyan<sup>22</sup> já havia relatado dificuldades nessa mesma reação por um

estudo de quatro métodos diferentes, recuperando uma parte do material de partida, além dos mesmo problemas que são relatados aqui. A única tentativa produtiva descrita pelo autor foi a que utilizou os ácidos polifosfórico e diglicólico, resultando em apenas 28% de rendimento.

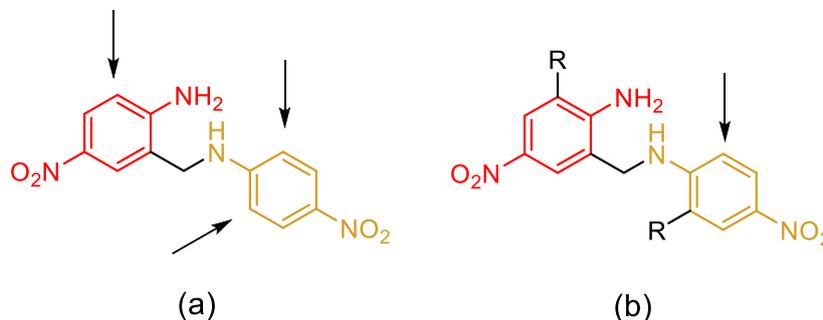
Para racionalizar esse resultado, é importante notar que o suposto mecanismo proposto de formação do composto envolve duas etapas de Substituição Eletrofílica Aromática (Esquema 24). Na primeira  $S_{EAr}$  o eletrófilo é um íon imínio, gerado pela reação de **i** com formaldeído, formando o composto **iv** após a regeneração da aromaticidade. Uma segunda reação de  $S_{EAr}$  ocorre de maneira intramolecular com o íon imínio **vi**, possibilitando a formação do composto desejado ( $\pm$ )-**28**.



**Esquema 24** - Mecanismos de Substituição Eletrofílica Aromática na formação de bases de Tröger

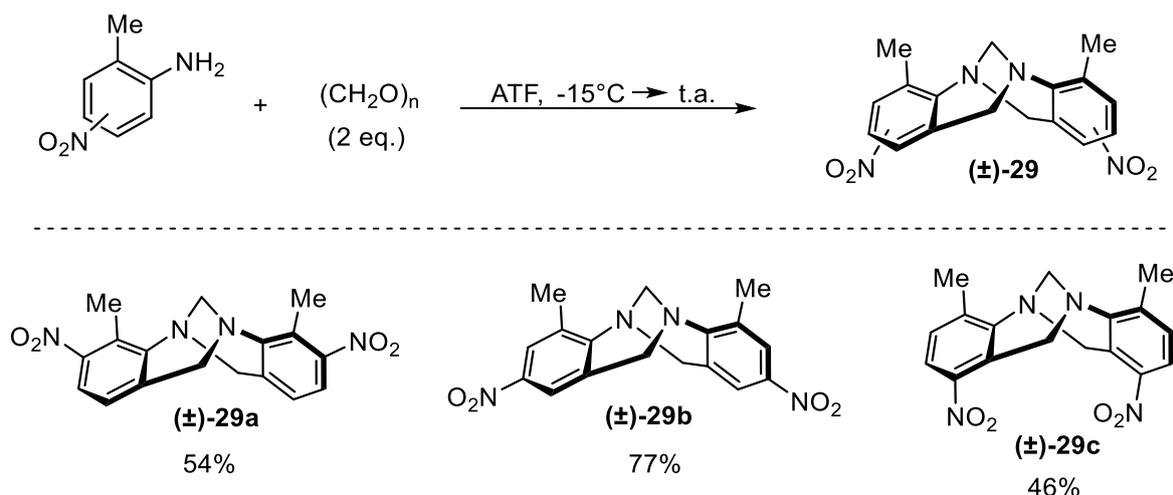
A presença de grupos como o nitro, fortemente retiradores de elétrons, reduzem drasticamente a velocidade desse tipo de reação. Uma vez que a densidade eletrônica está deslocada no sentido do nitro, não só o intermediário catiônico arênio é desestabilizado, como também é muito menor a probabilidade dos elétrons do ciclo se transferirem para formar a ligação com a porção metilênica.<sup>22</sup>

Além disso, há problemas quanto ao grande número de reações laterais e subprodutos que podem ser formados. Por exemplo, ao analisar a estrutura do produto da primeira reação de  $S_EAr$  verifica-se que, considerando o efeito de orientação dos outros grupos já existentes, há três posições mais prováveis para que ocorra a próxima reação de  $S_EAr$  (Figura 17 – a). Esse mesmo tipo de fenômeno pode ser observado em todos os compostos aromáticos que estiverem no meio, tais como a própria anilina de partida e o intermediário **v** do Esquema 24. Se na outra posição orto, entretanto, tiver algum tipo de substituinte diferente de hidrogênio, o número de possibilidades de subprodutos é reduzido (Figura 17 – b).



**Figura 17** - Principais possibilidades de regioquímica para reação de  $S_EAr$

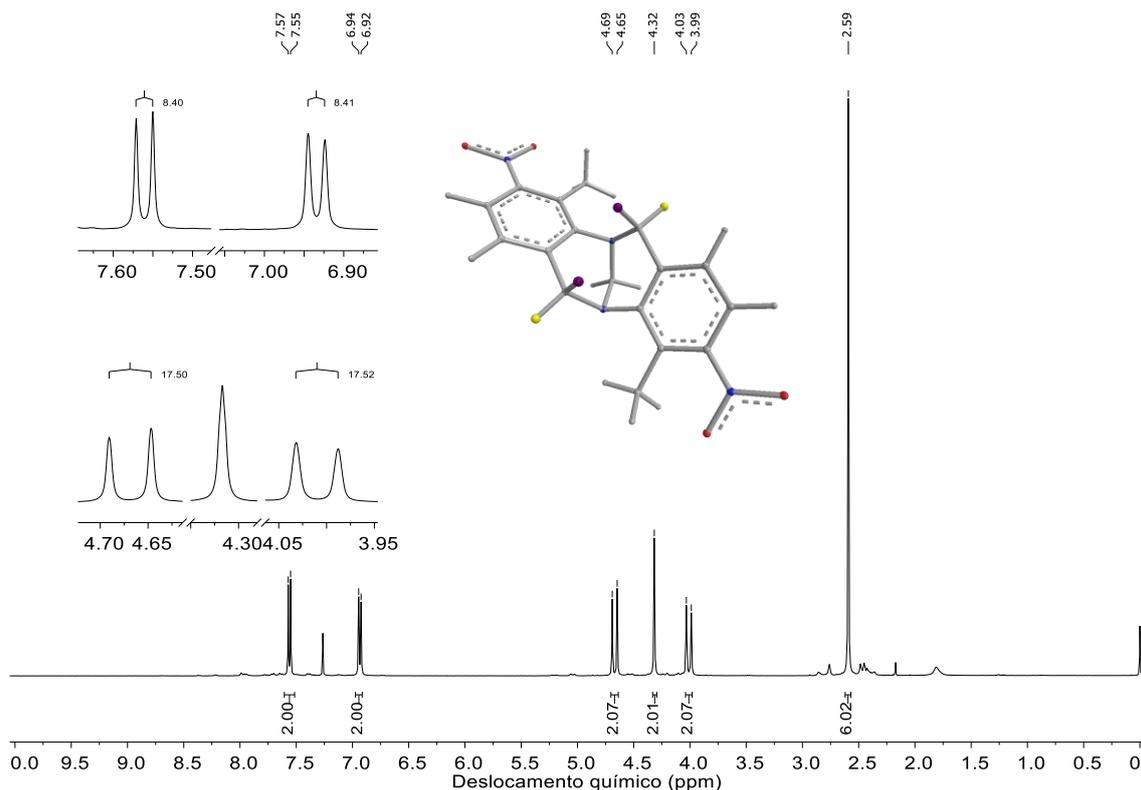
Como não foi possível a preparação do composto **(±)-28**, utilizou-se anilina *orto*-metiladas para a síntese de bases de Tröger funcionalizadas diretamente com o nitro (Esquema 25). Dessa maneira pode-se obter as referidas bases de Tröger com o grupo nitro nas três posições disponíveis em bons rendimentos. Esses resultados são evidências da discussão anterior a respeito das posições em anéis aromáticos que têm maior probabilidade de reagir.



### Esquema 25 – Bases de Tröger sintetizadas contendo nitro

O composto **(±)-29b**, em que o material de partida apresenta apenas uma posição disponível, foi preparado em 77% de rendimento. Já **(±)-29a** e **(±)-29c** que tem livre a posição *para* em referência à anilina inicial, foram preparados em 46 e 54% de rendimento. Além do mais, as anilinas de partida contêm uma metila, que aumenta a densidade eletrônica no anel por efeito hiperconjugativo, minimizando parte do efeito de retirada de elétrons provocada pelo nitro. O sucesso dessa reação também é evidenciado pela dispensa de processos de purificação elaborados, uma simples lavagem com acetona quente foi eficiente.

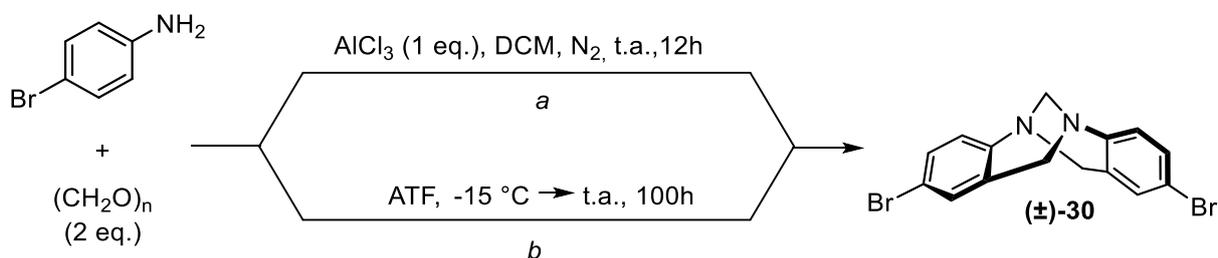
Destaca-se o espectro de RMN de <sup>1</sup>H do **(±)-29a** (Figura 18), para exemplificação dos sinais característicos de bases de Tröger na região de 3,5 a 5,0 ppm. Observa-se dois dubletos referentes ao acoplamento geminal dos hidrogênios representados nas cores amarelo e roxo que apresentam efeito diastereotópico e constante de 17,5 Hz. O dubleto mais desblindado corresponde aos hidrogênios *exo* (amarelos) e o dubleto mais blindado corresponde aos hidrogênios em *endo* (roxo).<sup>61</sup> Já o singleto é atribuído aos dois hidrogênios equivalentes ligados ao carbono da cabeça de ponte entre os dois nitrogênios. Além disso, verifica-se dois dubletos de constante de acoplamento de 8,4 Hz na região dos sinais aromáticos correspondendo aos hidrogênios nas posições 2/8 em 7,56 ppm e 1/7 em 6,93 ppm. Há também o sinal referente às metilas em 2,59 ppm.



**Figura 18** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto ( $\pm$ )-29a em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

#### 4.1.2 Contendo bromo e iodo

Inicialmente foram avaliadas duas metodologias já descritas na literatura: uma com ácido de Lewis<sup>60</sup> (a) e outra utilizando um ácido de Brønsted-Lowry<sup>62</sup> (b):



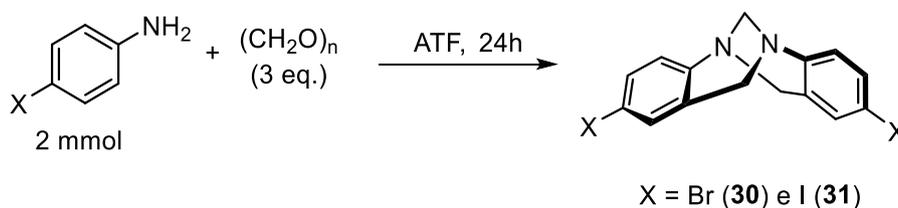
**Esquema 26** – Metodologias para síntese bases de Tröger contendo bromo

A partir da metodologia a, reprodução do trabalho publicado por Thirunarayanan,<sup>60</sup> obteve-se o produto de interesse em apenas 6% de

rendimento; esse resultado foi muito inferior aos 73% relatados pelo autor. Em uma segunda tentativa adaptada desse mesmo procedimento aqueceu-se brandamente a 45°C e utilizou-se peneira molecular 4 Å como agente secante, podendo ser isolado apenas 12% de produto.

O procedimento *b*,<sup>62</sup> amplamente mais utilizado na literatura, forneceu o produto de interesse em 12% de rendimento, logo as condições foram melhor avaliadas. Na literatura encontra-se resultados que variam de 24%<sup>63</sup> a 88%.<sup>64</sup> Na tabela 1 estão demonstrados os efeitos da temperatura, o tipo de atmosfera, escala da reação, o uso de agente secante e solventes orgânicos.

**Tabela 1** - Estudo das condições reacionais para formação de bases de Tröger com bromo e iodo

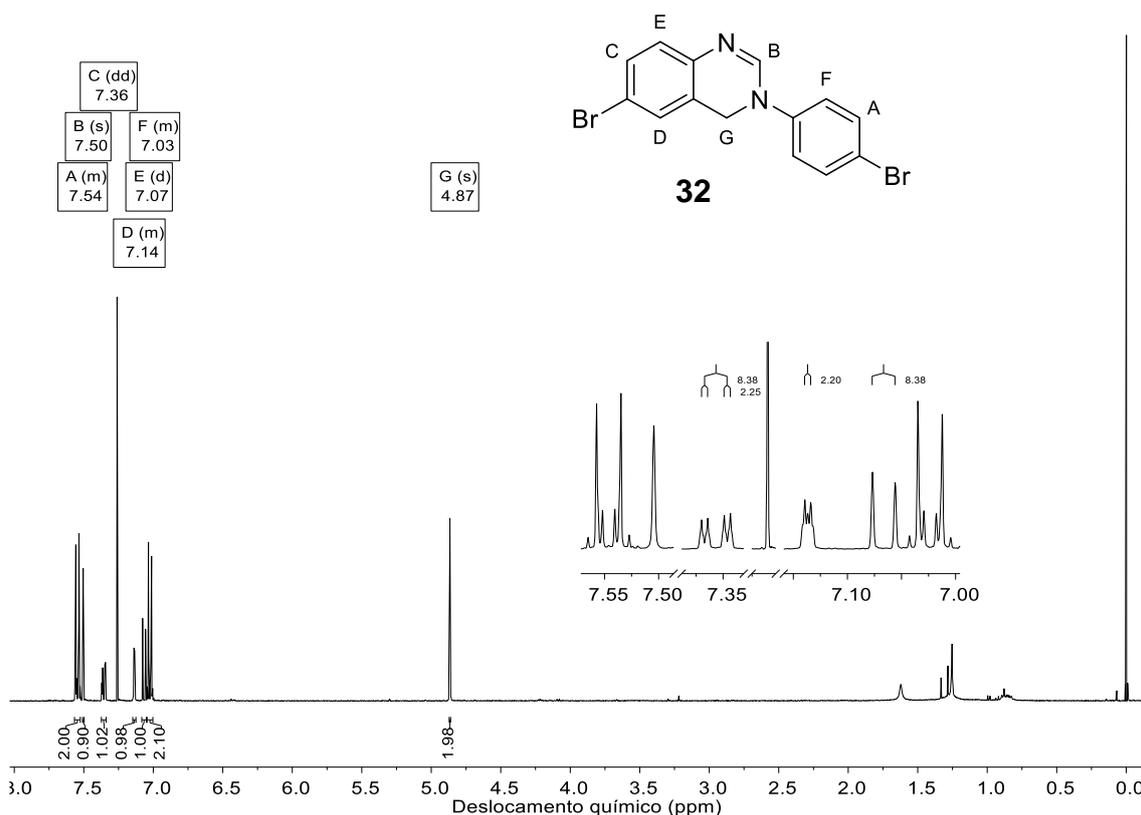


Entrada	Haletto	Temperatura (°C)	Atmosfera	Rendimento %
1 <sup>a</sup>	bromo	-15 → t.a.	aberta	12
2	bromo	-15 → 45	aberta	39
<b>3</b>	<b>bromo</b>	<b>-15 → 45</b>	<b>fechada</b>	<b>52</b>
4	bromo	-15 → 85	fechada	13
5 <sup>b</sup>	bromo	t.a. → 45	N <sub>2</sub>	26
6 <sup>c</sup>	bromo	-15 → 45	fechada	26
7	iodo	-15 → 45	fechada	39
8 <sup>c</sup>	iodo	-15 → 45	fechada	22
9 <sup>d</sup>	iodo	-30 → 45	fechada	35
10 <sup>d</sup>	iodo	-15 → 45	N <sub>2</sub>	35
11 <sup>e</sup>	iodo	-15 → 45	fechada	5

*a*: 2 eq. de *p*-formaldeído; *b*: 6 eq. de ATF, adição de peneira molecular 4 Å e THF como solvente; *c*: escala de 40 mmol; *d*: escala de 15 mmol; *e*: solvente composto de 75% de ATF e 25% de THF.

Embora o rendimento descrito na entrada 1 tenha sido baixo, foi um experimento válido em razão de se identificar um subproduto obtido em 50% de rendimento (Figura 19). Trata-se do derivado de quinazolina **32** originado a partir da oxidação do intermediário **14** (Esquema 7). Os dois singletos B e G comprovam a formação do referido ciclo, além disso observa-se dois multipletos (A e F) correspondentes aos quatro hidrogênios do benzeno *para* substituído de fora do heterociclo.

A identificação desse composto em grande quantidade sugeriu escassez de formaldeído no meio, assim a formação do íon imínio **17** (Esquema 7) que dá prosseguimento à reação foi dificultada. Conseqüentemente, a adição de 1 equivalente extra de formaldeído e brando aquecimento a 45°C (entrada 2) elevou o rendimento para 39% e reduziu a quantidade de **32** pela metade em comparação ao experimento anterior.



**Figura 19** - Ampliação do espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto **32** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz

Durante a realização dessa reação com aquecimento, observou-se a elevação da pressão no frasco reacional, pois o septo que fechava o sistema era

constantemente projetado. Isso sinaliza que a volatilidade também pode estar contribuindo para a deficiência da fonte de metileno no meio. Dessa maneira, na entrada 4, passou-se a conduzir a reação em atmosfera fechada, garantindo que todo formaldeído pesado esteja disponível para reagir; obteve-se 52% de rendimento. Vale destacar que compreendeu-se como atmosfera fechada a condução da reação em uma ampola de vidro fechada com tampa de rosca sem adição de gases inertes ou remoção do ar atmosférico.

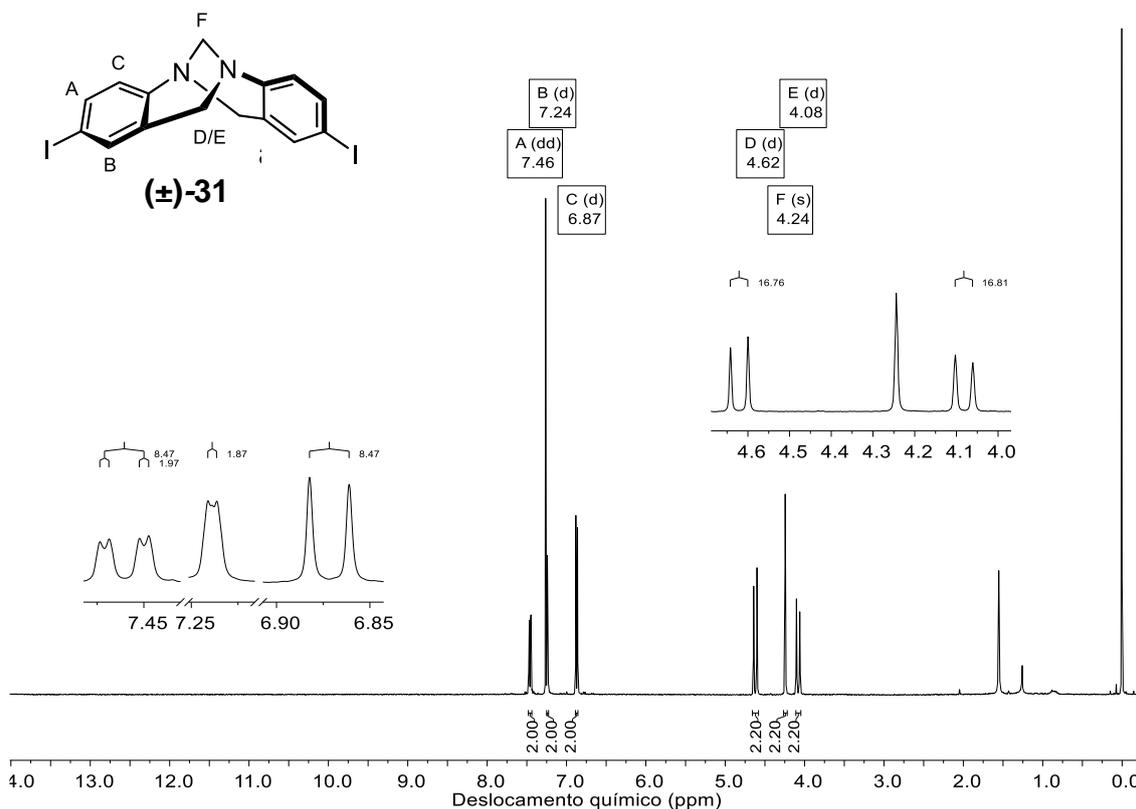
Como o aquecimento proporcionou um aumento do rendimento na entrada 3, foi aumentada a temperatura para 85°C na entrada 4, na qual verificou-se queda no rendimento e um grande número de subprodutos que tornaram a purificação difícil. Além disso, ocorreu a tentativa de redução do volume de ácido trifluoroacético para quantidades estequiométricas e introdução de peneira molecular 4 Å como agente secante (entrada 5), que não produziu resultado satisfatório.

Diante disso, verifica-se que o melhor resultado foi encontrado nas condições da entrada 3 na escala de 2 mmol, no entanto quando a reação foi reproduzida para maior escala ocorreu queda brusca no rendimento para 26% (entrada 6). Além disso, a aplicação desse método para a *p*-iodoanilina resultou em rendimento relativamente menor (39%, entrada 7) para a mesma escala e redução significativa quando foi preparada em 40 mmol (22%, entrada 8). Intermediariamente, a utilização de 15 mmol de material de partida possibilitou a manutenção do rendimento do melhor resultado para iodo (entrada 9). Ainda se verificou que a utilização de atmosfera inerte (entrada 10) não alterou o rendimento. O experimento 11 demonstrou que, de fato, a reação não tolera a presença de THF como solvente.

Por fim também foram avaliadas duas reações utilizando-se ácidos moles. Aplicou-se um equivalente de nitrato de prata em uma reação e um equivalente de cloreto de cobre(I) em outra, à temperatura ambiente e 3 equivalentes de *p*-formaldeído em diclorometano anidro por 24 horas. Em ambos experimentos se observou uma mistura complexa através de RMN <sup>1</sup>H.

O produto (**±**)-**31** foi confirmado através de RMN de <sup>1</sup>H demonstrado na Figura 20. Destaca-se o singlete e os dubletos de constante <sup>2</sup>J = 16,8 Hz característicos desse tipo de estrutura (4,0 – 4,7 ppm). Já o espectro de RMN <sup>13</sup>C é comparado com os dados da literatura<sup>65</sup> na Tabela 2. Como a

estrutura é dissimétrica, observam-se os dois primeiros sinais na região dos carbonos alifáticos, correspondendo aos dois  $-CH_2-$  e apenas cinco sinais na região típica de carbonos das porções aromáticas (110 – 175 ppm). Isso é explicado pelo sinal em 87,9 ppm que sofre influência do efeito relativístico de átomos pesados, provocando uma maior blindagem do núcleo, portanto sinal corresponde ao carbono aromático ligado ao iodo.



**Figura 20** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o composto (±)-31 em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz

**Tabela 2** - Comparação de dados de RMN de <sup>13</sup>C para o composto (±)-31

Dados observados (100 MHz, CDCl <sub>3</sub> )	Dados da literatura (75 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) <sup>65</sup>
58,1	58,4
66,5	66,8
87,6	87,9
127,0	127,3

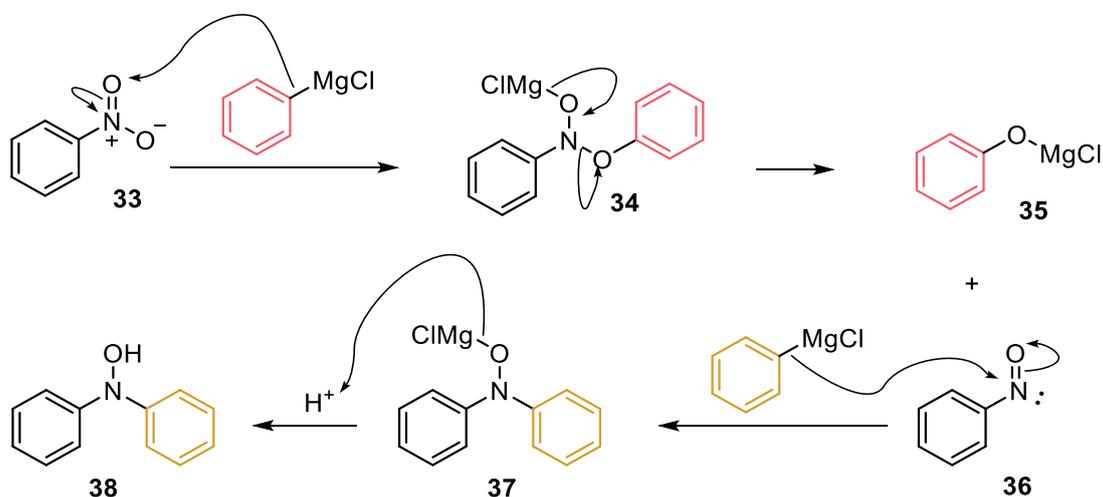
130,1	130,5
135,7	136,0
136,4	136,8
147,6	147,9

---

## 4.2 REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DE SUZUKI

### 4.2.1 Síntese de ésteres e ácidos borônicos

Classicamente ácidos borônicos são preparados partindo-se de haletos arílicos através de reações de Grignard ou reagentes organolítio. Esse trabalho, porém, objetiva a síntese de compostos contendo o grupo nitro, que é incompatível com esse protocolo. Esse grupo funcional apresenta alta eletrofilicidade, sendo facilmente atacado pelo organometálico, como representado no Esquema 27.<sup>66</sup>

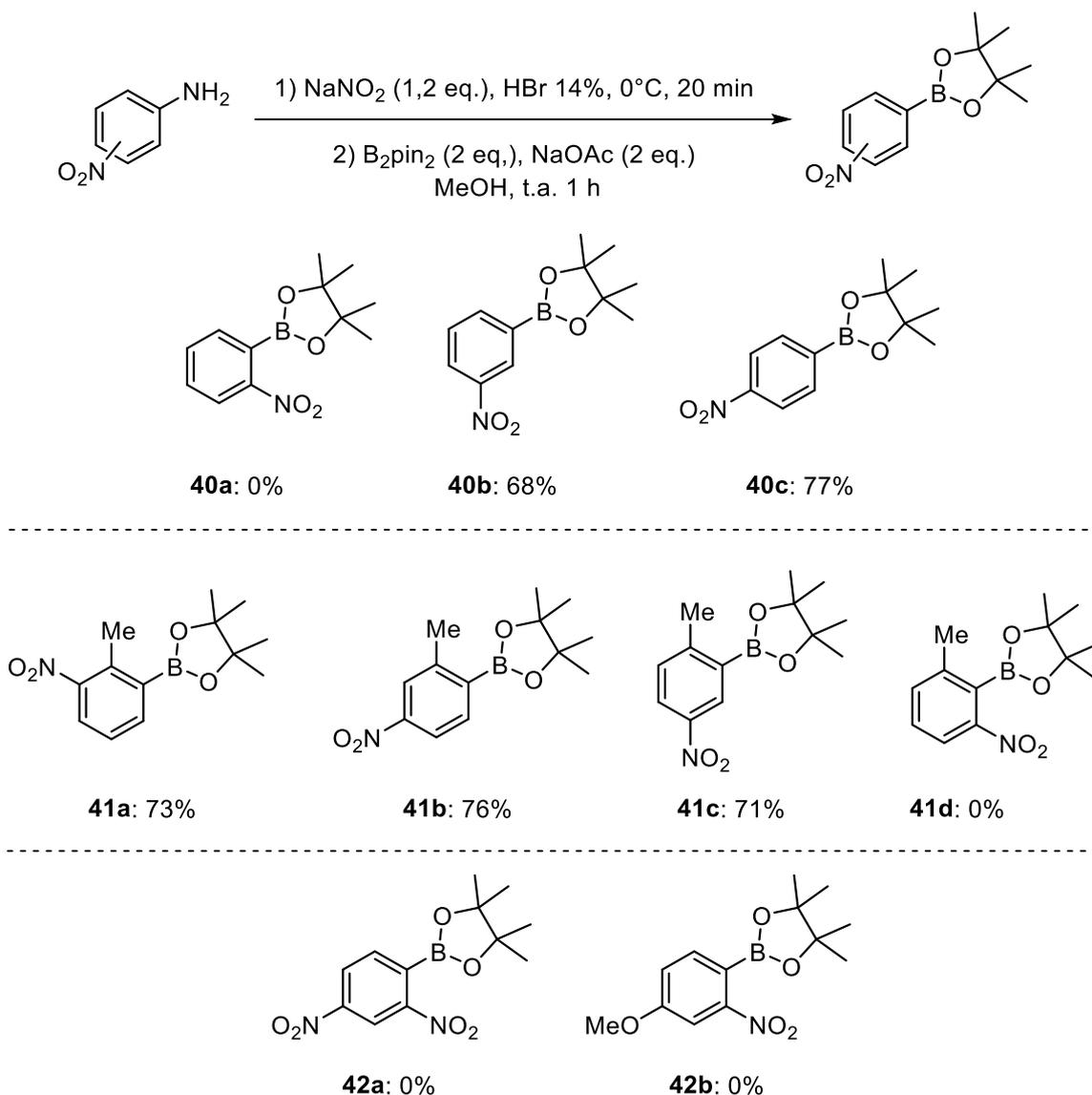


**Esquema 27** – Mecanismo da reação entre grupo nitro e reagentes de Grignard

Os elétrons da ligação C-MgCl se ligam ao oxigênio do grupo nitro **33**, formando o intermediário **34**, que se decompõe no fenolato de cloro-magnésio e

nitrosobenzeno. Esse último é reduzido através do ataque de mais um equivalente de reagente de Grignard para originar a hidroxilamina **38**.

Alternativamente, utilizou-se o método de Zhao e colaboradores<sup>67</sup> que submete anilinas a reações de diazotação por nitrito de sódio em meio ácido. Pela decomposição desses sais de diazônio na presença de uma fonte de boro é possível obter os compostos desejados em ótimos rendimentos.

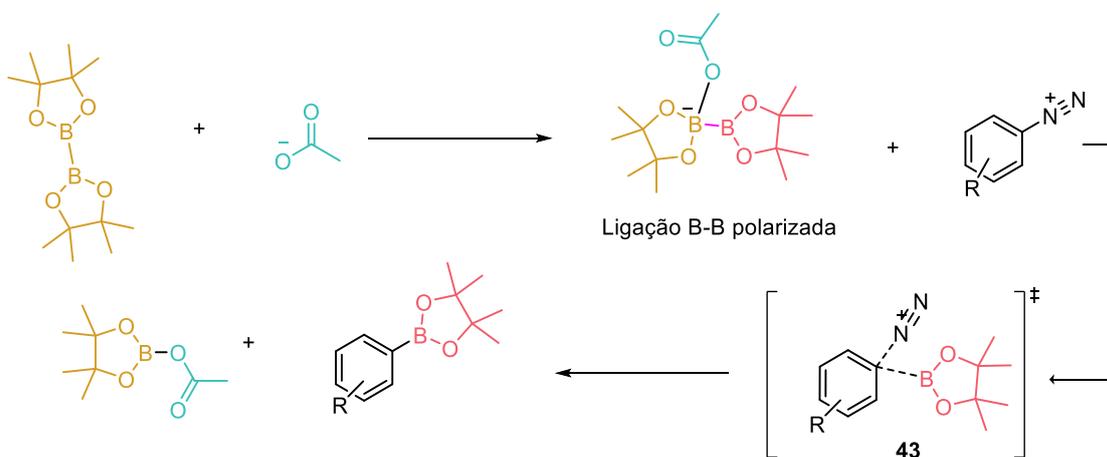


**Esquema 28** – Exemplos sintetizados de ésteres borônicos

Inicialmente aplicou-se o procedimento em anilinas contendo nitro em posições *orto*-, *meta*- e *para*- (compostos **40a-c**, Esquema 28). O composto **40c** foi sintetizado numa escala de multigramas (30,0 mmol) com purificação por

crystalização em 77% de rendimento, esse resultado explicita a eficiência do método. Posteriormente em um segundo escopo (compostos **41a-d**), explorou-se as mesmas anilinas utilizadas como material de partida dos produtos do Esquema 25, obteve-se três exemplos em altos rendimentos. Por fim também foram investigados dois outros exemplos de nitroanilinas, uma com grupo doador e outra com retirador de elétrons (compostos **42a e b**).

O mecanismo proposto por Zhao<sup>67</sup> se inicia com a polarização da ligação B-B do bis(pinacolato)diboro pelo íon acetato, isso possibilita a transferência do grupo Bpin ao sal de diazônio, passado pelo estado de transição **43**, que leva à eliminação de N<sub>2</sub> e formação do composto desejado (Esquema 29).

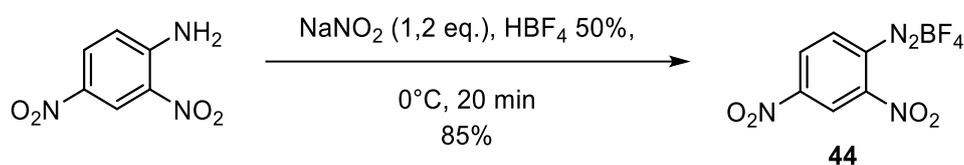


**Esquema 29** – Mecanismo para borilação via sal de diazônio

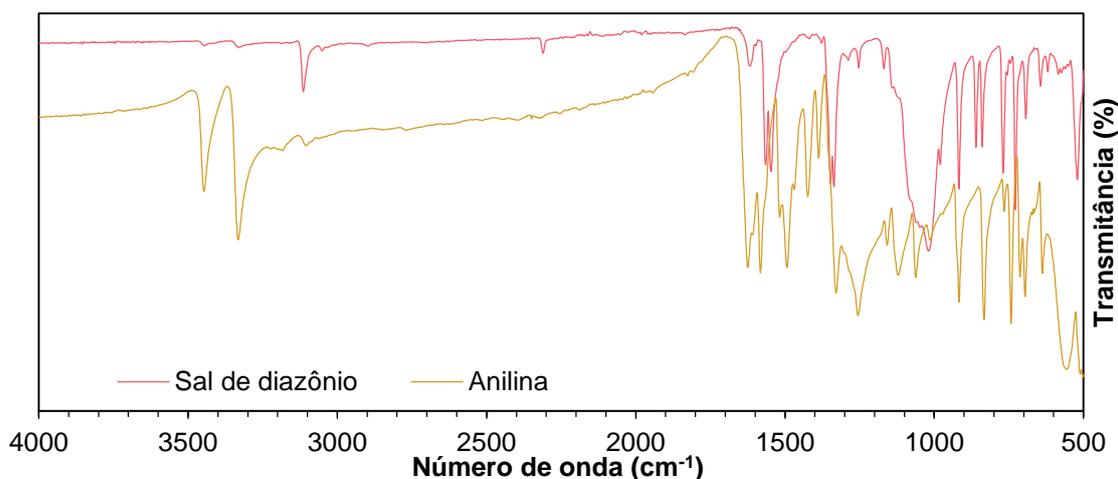
Infelizmente não foi possível obter sucesso em quatro casos dos demonstrados acima. Logo, foi escolhida a reação que fornece o composto **42a** para que fosse avaliada mais cuidadosamente e aplicar-se metodologias alternativas. Observou-se que quando foi empregado o procedimento do Esquema 28, recuperou-se integralmente o material de partida inalterado confirmado por FTIR-ATR, RMN <sup>1</sup>H e CG-MS.

Diante disso, submeteu-se a anilina a um protocolo<sup>68</sup> de diazotação que faz a utilização de uma solução aquosa de ácido tetrafluorobórico como solvente, dispondo o sal de diazônio isolado na forma de um precipitado (Esquema 30). O material foi analisado por FTIR-ATR (Figura 21), no qual verificou-se um sinal de pequena intensidade em 2300 cm<sup>-1</sup> (estiramento da ligação N≡N) e

desaparecimento das bandas características de  $\text{-NH}_2$  em aproximadamente  $3400\text{ cm}^{-1}$ .

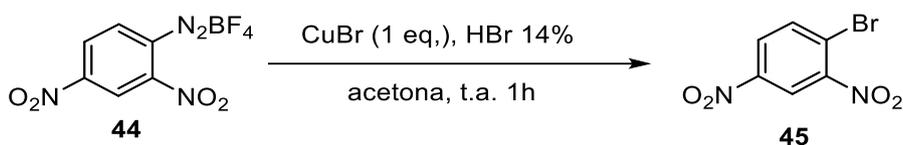


**Esquema 30** – Síntese do sal de diazônio isolável



**Figura 21** - Comparação de espectros de FTIR do composto **44** com seu material de partida

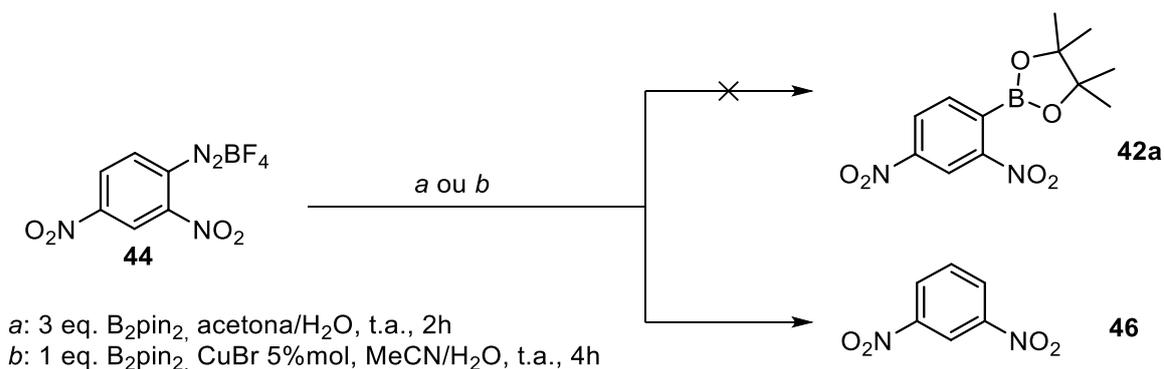
Esses dados são indícios de formação do produto de interesse que só pôde ser confirmado, de fato, pela derivatização através de reação de bromação arílica com  $\text{CuBr}$  (Esquema 31). Os dados espectroscópicos foram idênticos aos da literatura,<sup>69</sup> então pode-se estimar o rendimento em 85% para o sal de diazônio **44**.



**Esquema 31** – Derivatização do sal de diazônio

Após a certeza de que foi possível isolar o sal de diazônio, aplicaram-se dois procedimentos<sup>70,71</sup> para a conversão em ésteres borônicos (Esquema 32).

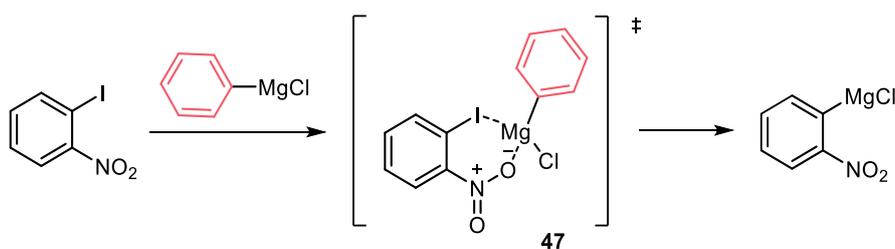
Observou-se, no entanto, que em todas as tentativas ocorreu a doação de um hidrogênio para a posição do sal de diazônio no benzeno.



**Esquema 32** – Decomposição do sal de diazônio na presença de  $\text{B}_2\text{pin}_2$

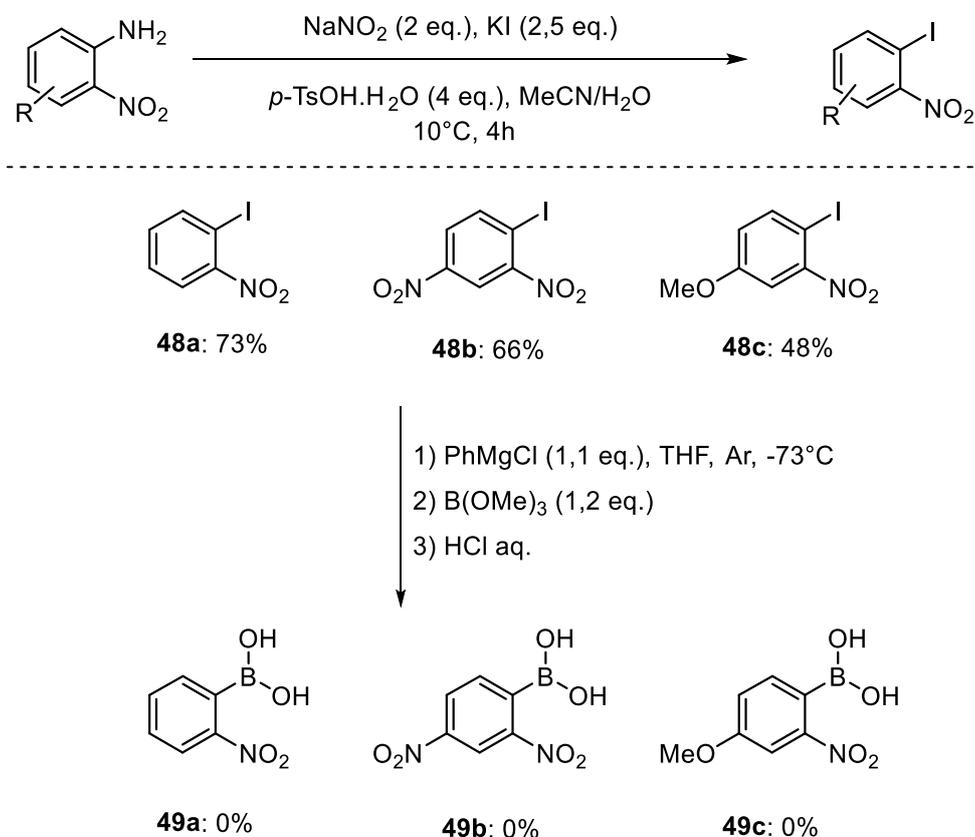
Essa sequência de eventos e os resultados do Esquema 28 parecem ser um indicativo de que métodos de borilação via sais de diazônio têm dificuldade de ocorrer quando o grupo nitro está em posição *orto*- em relação à anilina de partida. Além disso, há apenas dois relatos<sup>72,71</sup> de sucesso para esse tipo de substrato e em baixos rendimentos (28% e 24% partindo-se da 2-nitroanilina em ambos os casos). Até mesmo em protocolos de borilação via catalisadores de paládio verificam-se limitações quando o grupo nitro está presente no substrato.<sup>73</sup>

Conforme discutido no início desse capítulo, há problemas de compatibilidade entre reagentes de Grignard e nitrocompostos. São reportados,<sup>66</sup> porém, protocolos que tornam esses organometálicos úteis para o devido fim quando o grupo nitro está alocado em *orto*- (Esquema 33). A proximidade entre o iodeto arílico e o grupo nitro proporciona um efeito de complexação com o magnésio, direcionando uma troca entre  $\text{I}/\text{MgCl}$  e formando o intermediário 47.<sup>66</sup>



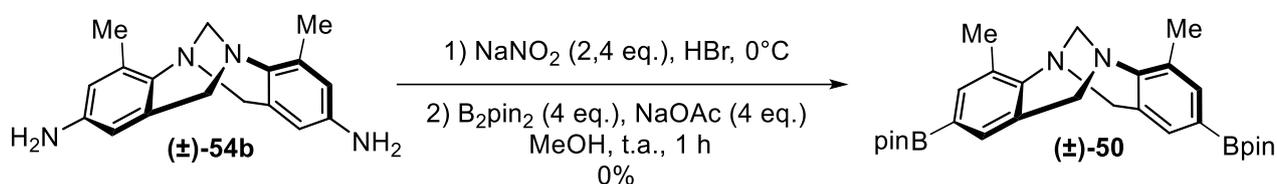
**Esquema 33** – Estado de transição para a troca  $\text{I}/\text{MgCl}$

Como nessa estratégia parte-se obrigatoriamente de iodetos arílicos, as anilinas de partida foram convertidas nesses compostos através da reação representada no Esquema 34.<sup>74</sup> Após purificação, adicionou-se o organometálico para gerar o carbânion estabilizado que, pela adição de trimetilborato, rapidamente se liga ao boro e forneceria os ácidos borônicos **49a-c**. Infelizmente não foi possível obter sucesso nessa transformação. Ao fim da execução do procedimento descrito, cristalizou-se um sólido branco que ao ser analisando por RMN de <sup>1</sup>H em CD<sub>3</sub>OD, não indicou nenhum sinal na região típica de compostos aromáticos, acredita-se que fosse ácido bórico. Já o sobrenadante da reação foi purificado por cromatografia em coluna, na qual pode-se identificar o produto **46** (Esquema 32). Essa observação nos permite concluir que a troca entre -I e -MgCl ocorreu com algum grau de sucesso e, então o intermediário organometálico foi decomposto na presença de uma fonte prótica. Supõe-se que seja em razão da qualidade do trimetilborato utilizado, já que sua decomposição fornece ácido bórico e metanol.



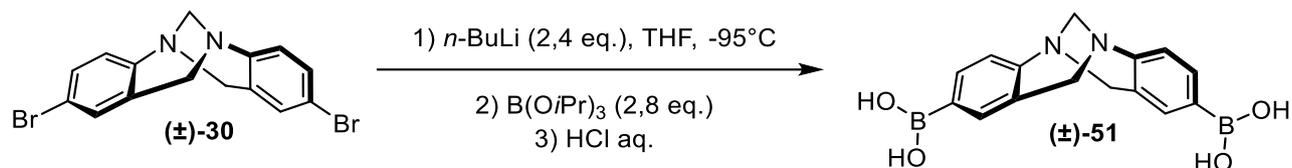
**Esquema 34** – Síntese de ácidos borônicos via troca I/MgCl

Diante dessas dificuldades na obtenção desses ácidos borônicos, adotou-se a estratégia inversa. Partir-se da base de Tröger funcionalizada com boro e acoplar-se com os respectivos haletos arílicos (Esquemas 35 e 36). Inicialmente, propôs-se uma metodologia análoga à já explorada nesse trabalho partindo-se de anilinas através de reação tipo Sandmeyer. Após a reação analisou-se o produto por RMN de  $^1\text{H}$  e não se observou sinais característicos de bases de Tröger, então conclui-se que, provavelmente, devido à instabilidade do intermediário duplamente funcionalizado com um sal de diazônio a reação não tenha prosseguido.



**Esquema 35** – Síntese de base Tröger contendo boro via sal de diazônio

Alternativamente empregou-se um método descrito por Solona<sup>7</sup> que se faz valer de um reagente organolítico para remover o bromo da estrutura do composto (±)-30 e então pela adição de um reagente organoboro, possibilite a formação do produto de interesse.

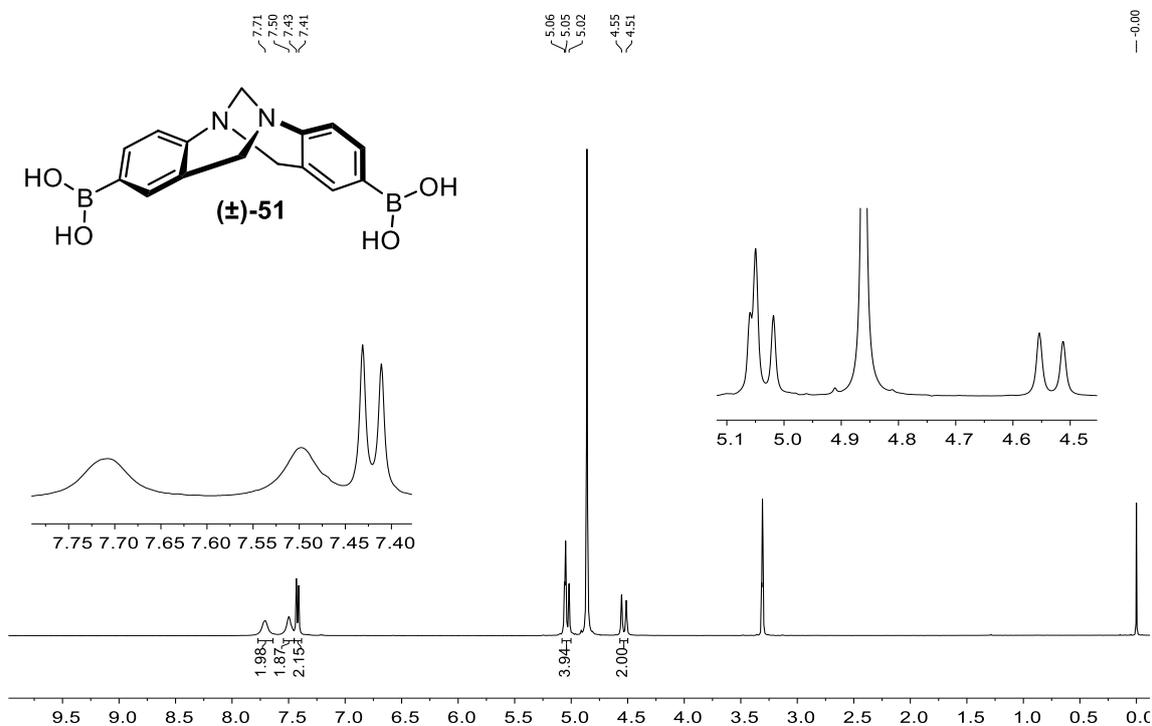


**Esquema 36** – Síntese do ácido borônico de base de Tröger via organolítico

Obteve-se com sucesso a base de Tröger (±)-51 em 54% de rendimento. Vale destacar que a análise por RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CD}_3\text{OD}$ , diverge dos dados encontrados na literatura<sup>7</sup> quanto ao deslocamento químico dos sinais. Além disso, na região dos sinais característicos de compostos aromáticos observou-se baixa resolução.

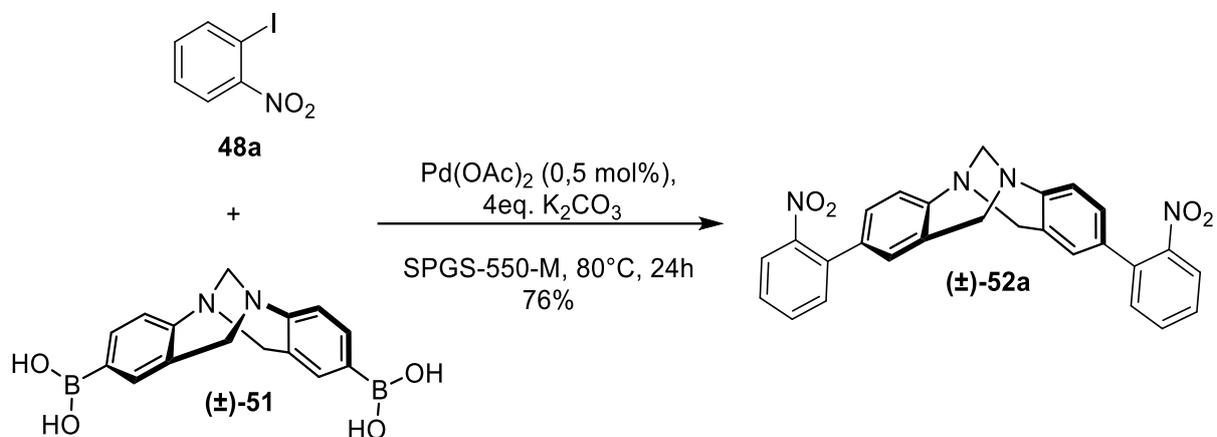
**Tabela 3** - Comparação dos dados de RMN <sup>1</sup>H observados com a literatura

RMN de <sup>1</sup> H observado (CD <sub>3</sub> OD, 400 MHz)	RMN de <sup>1</sup> H literatura (CD <sub>3</sub> OD, 400 MHz)	RMN de <sup>13</sup> C observado (CD <sub>3</sub> OD, 100 MHz)	RMN de <sup>13</sup> C literatura (CD <sub>3</sub> OD, 100 MHz)
4,53 d, <i>J</i> = 16,6 Hz	4,25 d, <i>J</i> = 16,8 Hz	58,3	60,2
5,05 s	4,27 s	68,3	68,4
4,04 d, <i>J</i> = 16,4 Hz	4,69 d, <i>J</i> = 16,8 Hz	119,4	118,5
7,42 d, <i>J</i> = 8,1 Hz	6,98 d, <i>J</i> = 8,6	124,5	128,9
7,45 – 7,55 sl	7,04 d, <i>J</i> = 2,2 Hz	125,1	131,6
7,65 – 7,80 sl	7,18 dd, <i>J</i> = 8,6; 2,3 Hz	134,4	132,3
		135,4	132,4
		142,6	148,9



**Figura 22** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H para o composto (±)-51 em CD<sub>3</sub>OD a 400 Mhz

Apesar disso, tem-se segurança em afirmar a obtenção do respectivo em função do sucesso da reação de acoplamento de Suzuki entre **(±)-51** e **48a** em 76% (Esquema 37).



**Esquema 37** – Derivatização do composto **(±)-51** por acoplamento de Suzuki

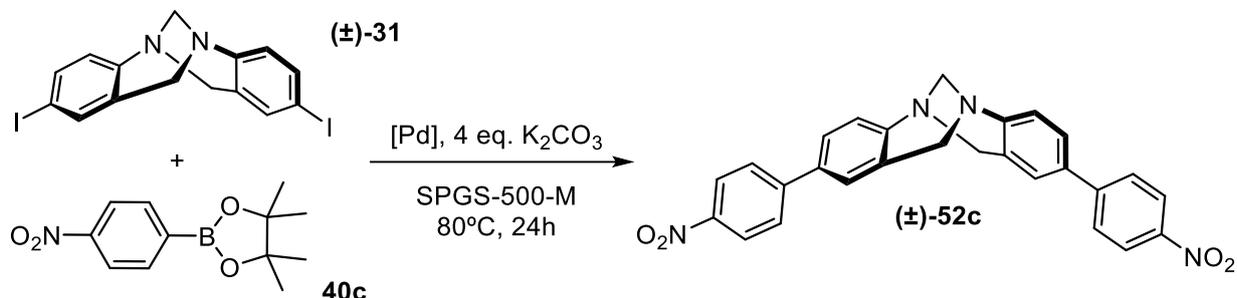
#### 4.2.2 Otimização das condições reacionais

Em nosso grupo de pesquisa está consolidado o interesse no desenvolvimento e utilização de meios de produzir compostos por vias ambientalmente amigáveis. Destaca-se a redução de solventes orgânicos potencialmente tóxicos e poluentes fundamentada no uso de surfactantes em água para gerar um meio micelar. Dentro desse contexto e sustentado em evidências da eficácia, esse trabalho se beneficiou das possíveis vantagens do meio micelar para desenvolver sua parte de catálise na reação de acoplamento de Suzuki. Empregou-se a utilização de surfactantes especificamente desenhados para esse fim, comercialmente disponíveis na concentração ideal (2% m/m) e superior à c.m.c para garantir-se a formação de micelas: TPGS-750-M e SPGS-550-M.

Utilizou-se o boronato arílico **40c** com substrato modelo para os testes catalíticos em razão de ser do escopo mais simples e com o substituinte em posição *para*, minimizando as possíveis implicações decorrentes de fatores estéricos. Na Tabela 4 estão demonstrados os resultados referentes a avaliação

de qual espécie e quantidade de paládio melhor servem como catalisador, além do efeito da trifenilfosfina na reação.

**Tabela 4** - Estudo do sistema catalítico para acoplamento de Suzuki



Entrada	40c (eq.)	Catalisador	[Pd] mol%	Aditivo (%mol)	Rend. %
1	2	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	10	-	30
2	2,4	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	10	-	64
3	2,4	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	10	10% PPh <sub>3</sub>	41
4	2,4	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	20	-	38
5	2,4	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5	-	73
6	2,4	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1	-	45
7	2,4	PdCl <sub>2</sub>	5	-	88
8	2,4	PdCl <sub>2</sub>	5	10% PPh <sub>3</sub>	60
9	2,4	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	5	-	57
10	2,4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	5	-	85
11	2,4	PdCl <sub>2</sub>	0,5	-	76
<b>12</b>	<b>2,4</b>	<b>Pd(OAc)<sub>2</sub></b>	<b>0,5</b>	-	<b>96</b>
13	2,4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	0,05	-	0

O estudo metodológico foi iniciado por um catalisador clássico para o acoplamento de Suzuki, o complexo de trifenilfosfina com PdCl<sub>2</sub>. Apesar do resultado pouco satisfatório na entrada 1 da Tabela 4, a adição de um excesso de 0,2 eq. do éster borônico **40c** para cada sítio de reação respondeu com o dobro do resultado anterior (entrada 2).

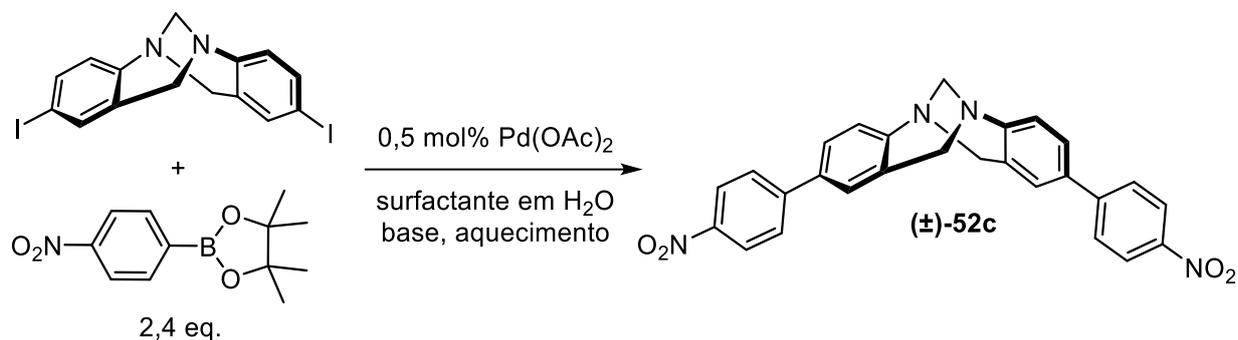
Na intenção de se aumentar a estabilidade da espécie cataliticamente ativa e, conseqüentemente a performance do sistema, foi adicionado ao meio 10 mol% de PPh<sub>3</sub> em relação à base de Tröger; entretanto observou-se um decréscimo drástico do rendimento. Além disso, avaliou-se qual foi a carga catalítica mais adequada à reação dentre quantidades de 20, 10, 5 e 1 mol% nas entradas 4, 2, 5 e 6, respectivamente. Quanto maior foi a quantidade de paládio, pior foi o desempenho da reação; atingindo um máximo em 5 mol% com 73% rendimento e voltando a decair em 1 mol%.

A averiguação do declínio do rendimento causada pela adição de trifenilfosfina, associada à informação de que quantidades menores de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> favorecem resultados positivos, pode sugerir que ligantes estejam atrapalhando o curso da reação. Diante desse cenário, testou-se na entrada 7 uma condição na ausência total de fosfinas, verificando-se 88% de rendimento, portanto mais uma fundamentação para a hipótese anterior. Em virtude disso, na entrada 8 esse experimento foi repetido acrescentando-se 2 equivalentes de trifenilfosfina em relação ao metal. Essa situação simula o caso da linha 5, porém com formação *in situ* do complexo. Mais uma vez o efeito de fosfinas foi desfavorável à produção de maiores quantidades do composto de interesse.

Dessa maneira foi inevitável a avaliação de outras espécies de paládio como por exemplo o acetato e com o ligante dibenzalacetona (dba) (entradas 9 e 10). Nesses ensaios, destaca-se a performance de acetato de paládio, que proporcionou o produto de interesse em 85%.

Também embasado na observação da eficiência de quantidades menores de catalisador, essa variável teve de ser novamente estudada. Dessa vez utilizou-se um décimo do número de mols do metal usado anteriormente, nas entradas 7 e 10. Constatou-se que essa quantia de acetato de paládio elevou a reação a seu rendimento máximo (96%), enquanto o PdCl<sub>2</sub> reduziu a 76%. Infelizmente não foi possível obter o produto de interesse utilizando 500 ppm (0,05%mol) de Pd(OAc)<sub>2</sub>.

Após a definição do melhor catalisador e quantidade de metal, a reação passou por um ajuste fino quanto a base, surfactante, temperatura e tempo, demonstrado na Tabela 5. Apesar de já iniciar-se a tabela em alto rendimento, os experimentos foram importantes para conhecer-se melhor a transformação, suas limitações e possibilidades.

**Tabela 5** - Estudo das condições reacionais para o Acoplamento de Suzuki

Entrada	Surfactante (2% m/m)	Base	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. %
1	SPGS-550-M	4 eq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80	24	96
2	TPGS-750-M	4 eq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80	24	84
3	H <sub>2</sub> O	4 eq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80	24	10
4	SPGS-550-M	4 eq. NaOH	80	24	0
5	SPGS-550-M	-	80	24	0
6	SPGS-550-M	3 eq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80	24	71
7	SPGS-550-M	2 eq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80	24	44
8	SPGS-550-M	4 eq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	60	24	0
9	SPGS-550-M	4 eq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	25	24	0
10	SPGS-550-M	4 eq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80	12	63
11	SPGS-550-M	4 eq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80	4	66
12	SPGS-550-M	4 eq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80	0,5	0

A utilização de um surfactante se mostrou imprescindível para o sucesso da reação, como demonstrado na entrada 3, já que a reação procedida em apenas água deionizada converteu somente 10% de material de partida a produto. Dos dois compostos anfifílicos aplicados, observou-se que o SPGS-550-M manteve-se superior ao TPGS-750-M (entradas 2 e 3). Esse resultado não causa estranheza, já que esse é um composto da última geração dos

planejados para catálise homogênea e com relatos de vantagens em relação ao TPGS-750-M.<sup>55</sup>

Hidróxido de sódio revelou-se como incapaz de promover a reação (entrada 4), bem como o experimento sem utilização desse tipo de reagente também não levou à formação do produto de interesse. Eventualmente a base pode ter estimulado a ocorrência de espécies de paládio sem atividade catalítica, como por exemplo, hidróxido de paládio e paládio *black* (entrada 5). Dessa maneira manteve-se o ótimo resultado do carbonato de potássio, empenhando-se em reduzir suas quantidades. Infelizmente o rendimento foi atenuado à medida que os equivalentes de  $K_2CO_3$  foram diminuídos (entradas 1, 6 e 7).

Embora o trabalho de Lipshutz,<sup>75</sup> precursor dessa área, justifique a utilização de meios micelares pela capacidade de se conduzir reações à temperatura ambiente, isso não foi possível nesse trabalho. Como demonstrado nos experimentos 1, 8 e 9, em nenhum pôde-se constatar a detecção do produto de interesse.

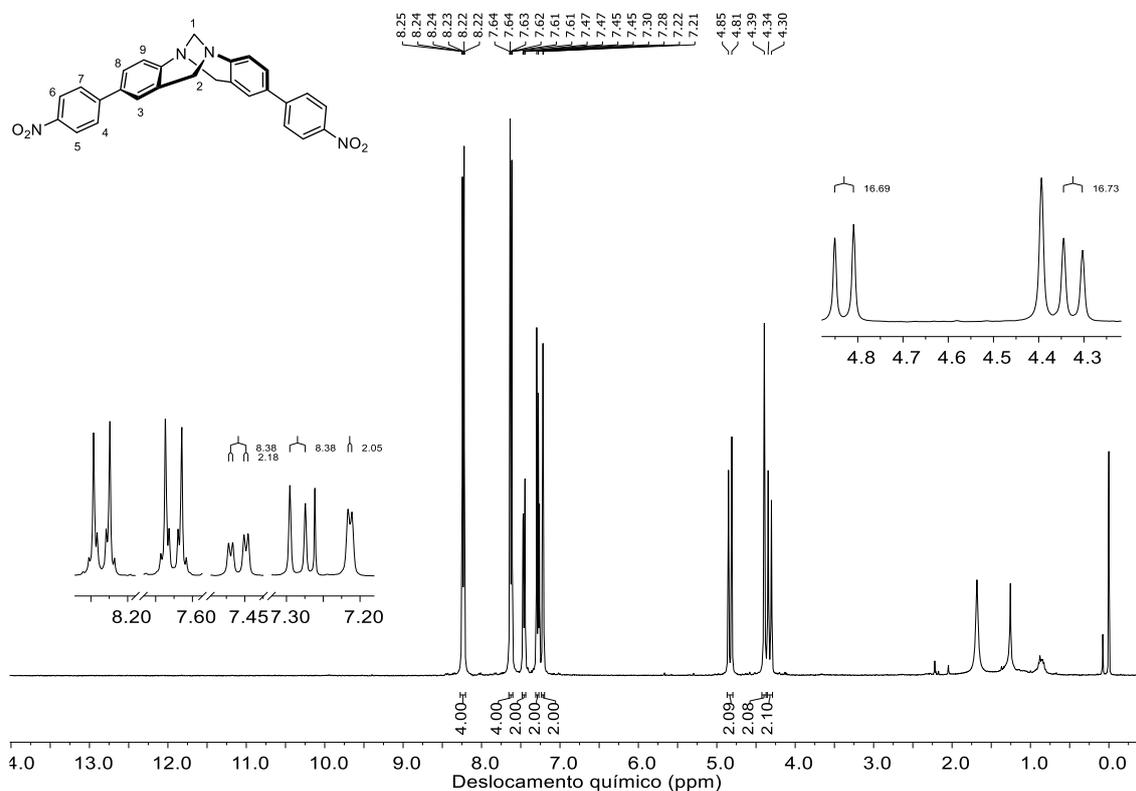
Por fim, notou-se que a reação demanda de tempos longos para seu máximo rendimento. O produto de interesse começou a ser formado em quantidades apreciáveis depois de 30 minutos de reação, sendo que em 4 horas pôde-se constatar um rendimento de 66%, condição que foi constante até 12 horas de reação. Ainda assim, é preferível conduzir a transformação por 24 horas para obtenção da máxima quantidade de produto de interesse.

Hipoteticamente, estima-se que o próprio surfactante possa estar atuando na estabilização de espécies de paládio que realizam o processo de catálise. Outra alternativa é o mecanismo da transformação se dar em função de agregados de metais em, possivelmente, algum colóide ou nanopartícula de paládio (PdNPs) que conhecidamente realizam catálise sem ligantes. De qualquer maneira isso representa um avanço em termos de redução de custos. Os ligantes reportados em trabalhos similares a esse, são bem específicos e sofisticados (HandaPhos®, XPhos® e btdpf); as PdNPs nem sempre são acessíveis e simples de serem produzidas.

A água, solvente da reação, foi removida após a transformação usando-se poliacrilato de sódio.<sup>76</sup> Esse polímero é comumente encontrado em algodão de fraldas, dessa forma utilizou-se esse material no topo da coluna de sílica da purificação. Assim o bruto da reação foi diretamente vertido sobre a fase

estacionária e eluído de forma tradicional. Esse procedimento dispensou a utilização de solventes orgânicos usados na extração.

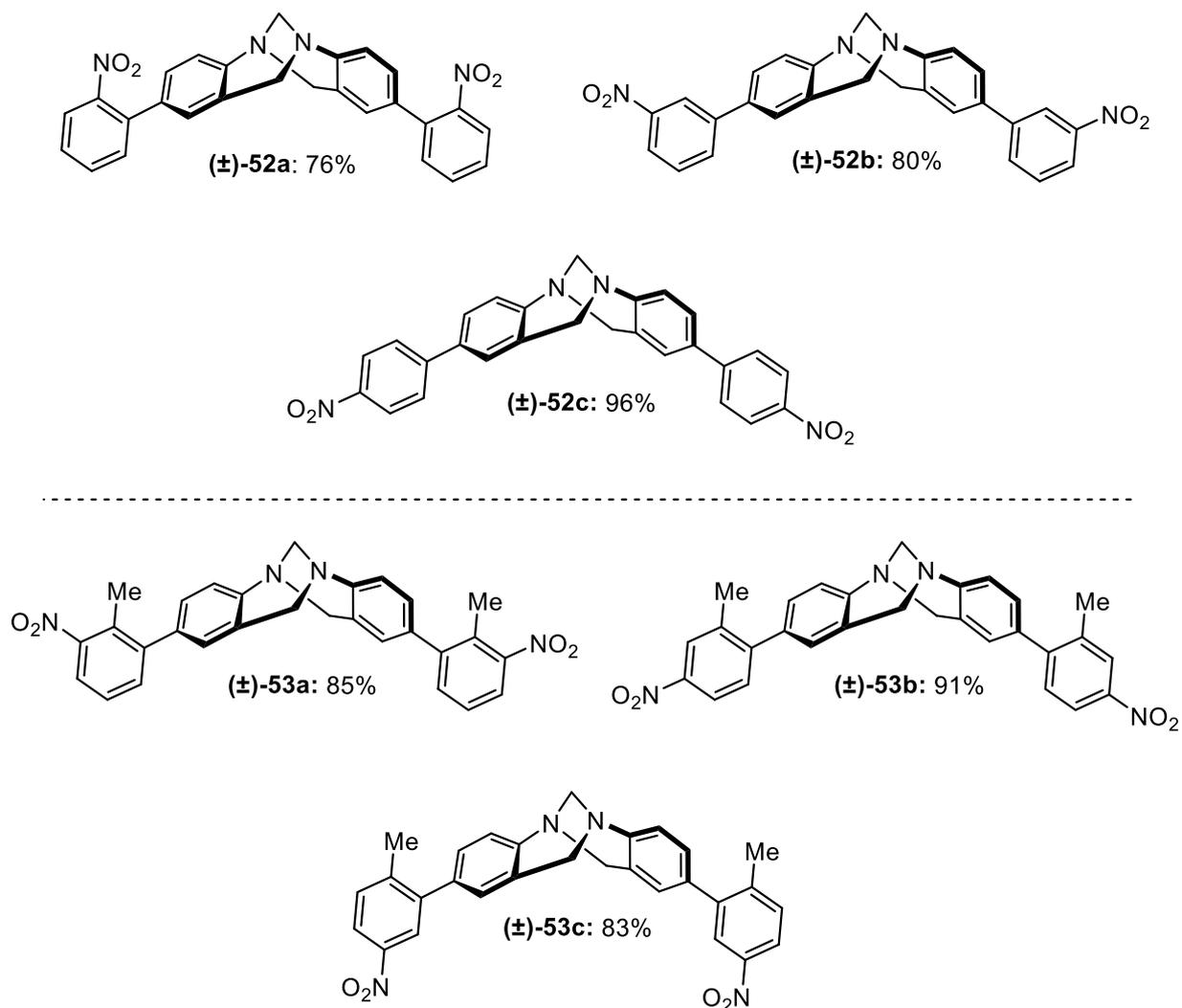
A título de exemplo, é apresentado na Figura 23 o espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio para o produto ( $\pm$ )-**52c**.



**Figura 23** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **52c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz

Nota-se dois multipletos característicos de sistemas *para*-substituídos em 8,23 e 7,63 ppm correspondentes aos hidrogênios 4-7 do grupo nitroaril que foi incluído na estrutura pela reação de Suzuki. Além disso há um sinal de acoplamento à quatro ligações de  $^4J = 2,1$  Hz entre o núcleo na posição 3 com o 8; esse último por sua vez, interage com o hidrogênio 9 à  $^3J = 8,4$  Hz. Adicionalmente verificam-se os sinais representativos de bases de Tröger em dois dubletos de hidrogênios ligados ao mesmo carbono (posição 2,  $^2J = 16,7$  Hz) e um singlete dos núcleos da posição 1.

Finalmente, o método foi aplicado aos demais ésteres borônicos descritos no Esquema 28, obtendo-se os compostos apresentados na Figura 24 em excelentes rendimentos.



**Figura 24** - Exemplos de bases de Tröger ariladas por acoplamento de Suzuki

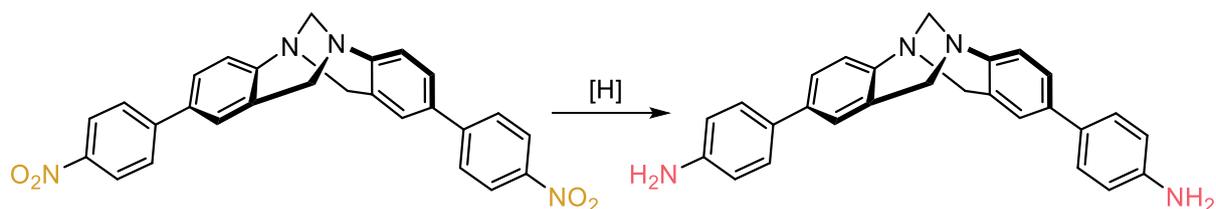
Vale ressaltar que para o exemplo **(±)-52a**, procedeu-se a reação com a estratégia inversa da condição otimizada anteriormente. Nesse caso utilizou-se o ácido borônico da base de Tröger acoplando-se com 2,4 equivalentes do respectivo iodeto arílico preparado conforme o Esquema 37; as demais condições foram mantidas.

É interessante esclarecer que durante a reações discutidas nas tabelas 4 e 5 para a otimização da reação nunca foi observado o produto de monoacoplamento. Nos exemplos, contanto, verificou-se uma pequena quantidade (entre 5 a 10% de rendimento) do produto de arilado em apenas uma posição. Essa observação é relevante para o controle da reação e obtenção da estrutura com um halogênio que possibilite a dupla funcionalização.

### 4.3 REDUÇÃO DO GRUPO NITRO

As bases de Tröger contendo grupos nitro obtidas nas seções 4.1.1 e 4.2.2 foram submetidas a condições redutivas para a obtenção das respectivas amino- bases de Tröger. Foi necessário um estudo de diversas condições para se atingir esse objetivo, conforme a Tabela 6:

**Tabela 6** - Estudo das condições para redução de bases de Tröger

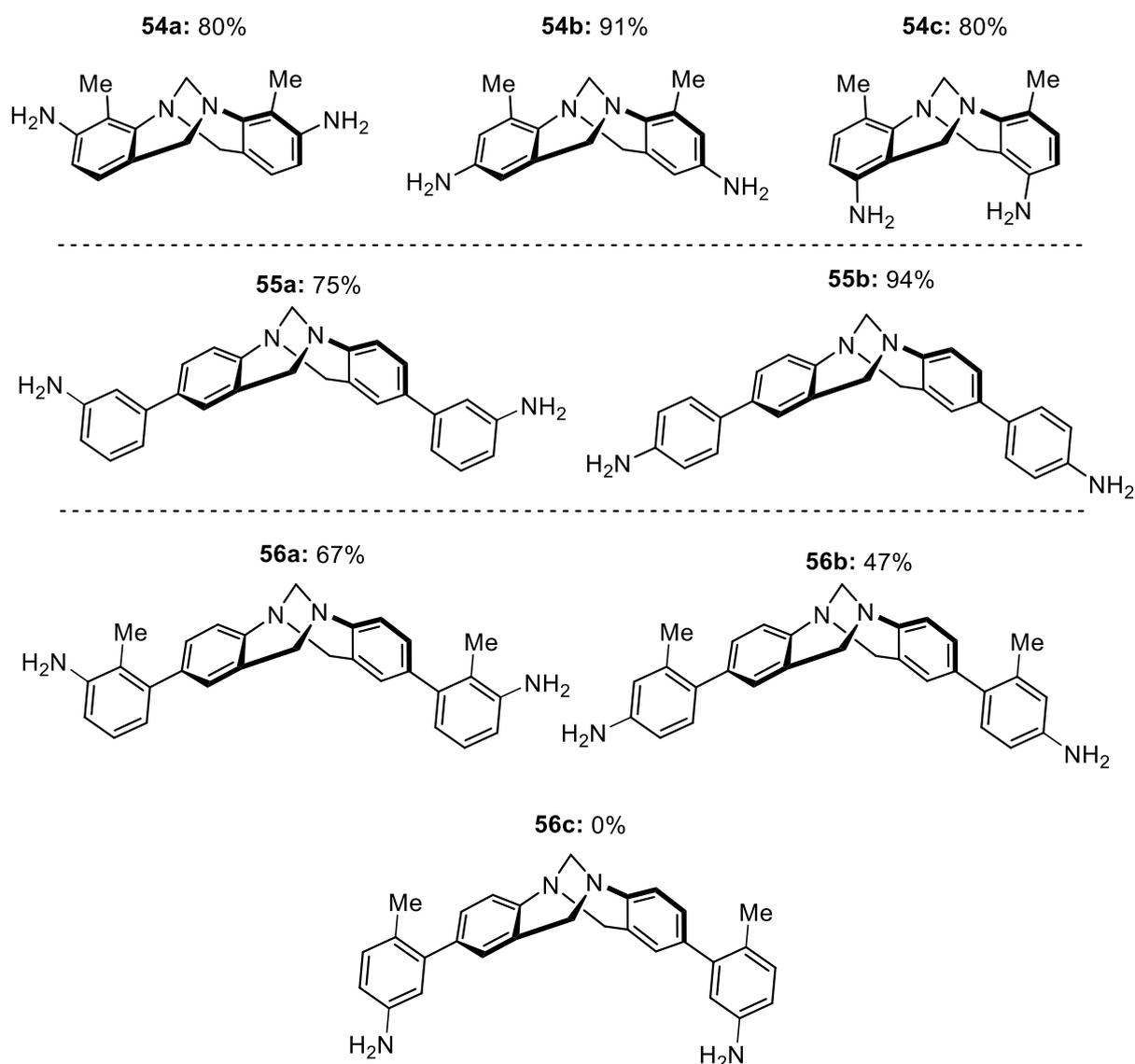


Entrada	Método	Rendimento
1	Zn (6 eq.), HCl 5M, MeOH, t.a.	0
2	H <sub>2</sub> , Pd/C (10%), THF, t.a., 24 h	20
3	N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O (50 eq.), Pd/C (10%, EtOH, 90°C	15
4	<b>SnCl<sub>2</sub> (6 eq.), HCl conc., 100°C, 5 h</b>	<b>63</b>

A condição clássica com zinco e ácido clorídrico na entradas 1 não foi capaz de formar o produto desejado. Na entrada 2, com atmosfera de hidrogênio e paládio sobre carvão, não foi possível obter o produto de forma satisfatória. A literatura<sup>77</sup> emprega o uso de hidrazina hidratada para reduzir bases de Tröger sob catálise de paládio, entretanto nos nossos exemplos também não foi produtivo. Com SnCl<sub>2</sub>, a reação transcorreu como o esperado em 63% de rendimento. Devido a facilidade e sucesso desse método,<sup>78</sup> aplicou-se essa condição para o escopo de estruturas diretamente nitradas na base de Tröger ((±)-**29a-c**) e no primeiro escopo de produtos da reação de Suzuki ((±)-**52b** e (±)-**52c**), obtendo-se excelentes resultados sem necessidade de se purificar o composto desejado.

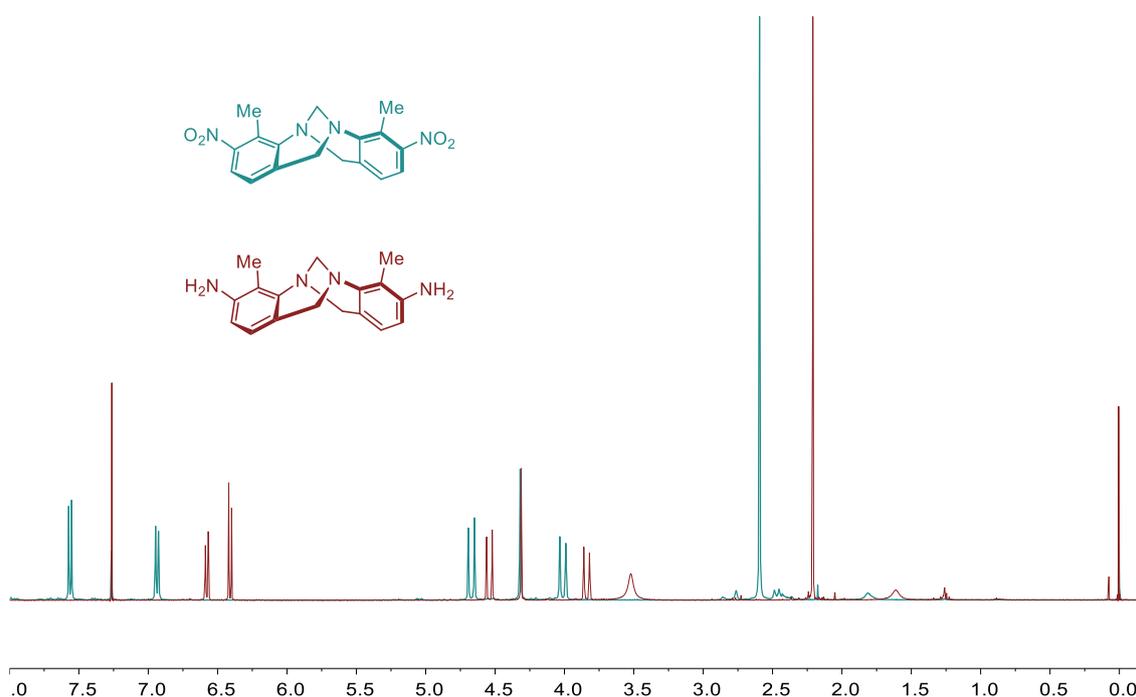
Já para as bases de Tröger ariladas no segundo escopo ((±)-**53a-c**) encontrou-se algumas dificuldades na execução da conversão de nitro a amino.

Nas primeiras reações observou-se a formação do produto monoreduzido, então aumentou-se o tempo reação para 24 h e com adição de 2 equivalentes extras de SnCl<sub>2</sub> 4 horas antes da reação ser encerrada. Obteve-se sucesso para o composto **(±)-56a**, obtendo-se 67% de rendimento. Nos exemplos **(±)-56b** e **(±)-56c** observou-se a formação de muitos sólidos insolúveis, no primeiro caso após a alcalinização da reação, adicionou-se clorofórmio e agitou-se fortemente a mistura bifásica em aquecimento. Quando estava perto de se obter uma emulsão, deixou-se em repouso até as fases se separem para obter-se o produto em 47% de rendimento após purificação por cromatografia em coluna. Já no exemplo **(±)-56c** esse mesmo procedimento foi repetido, no entanto obteve-se apenas uma certa quantidade muito impura da base de Tröger monoreduzida.



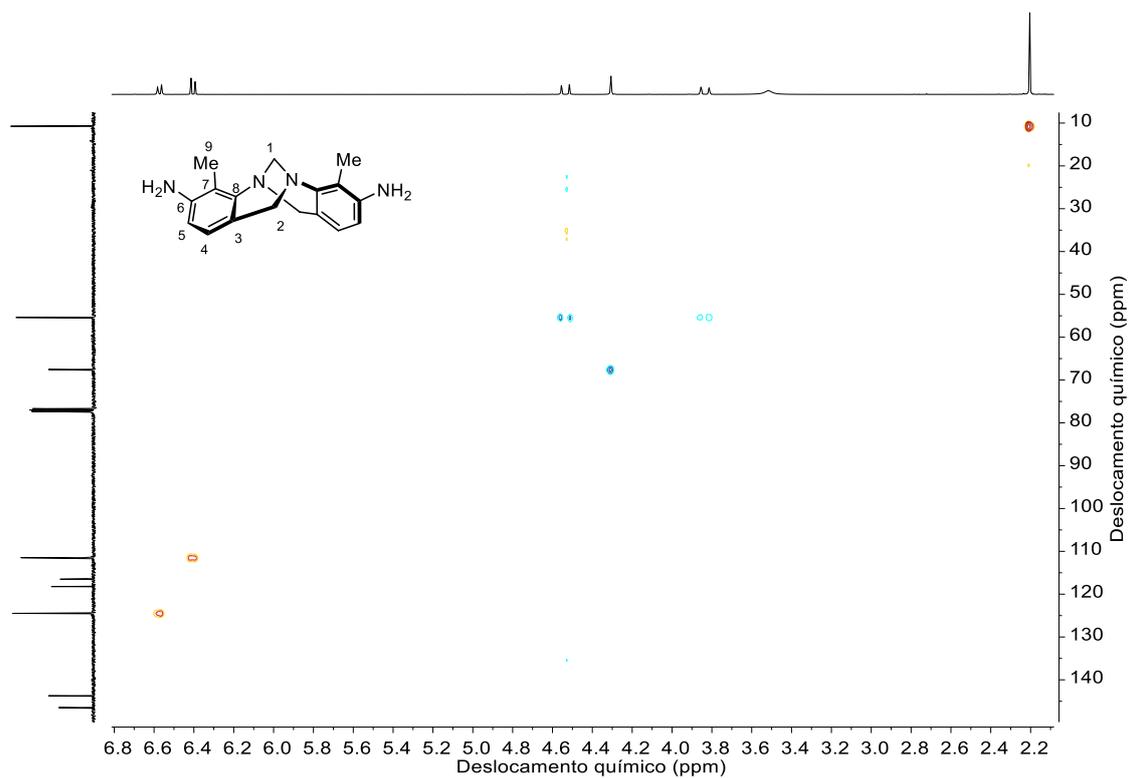
**Figura 25** - Produtos de redução de nitro- bases de Tröger

Na Figura 26 observa-se a sobreposição dos espectros de RMN de Hidrogênio de um exemplo de bases de Tröger para fins de comprovação do êxito da transformação. Verifica-se o grande efeito eletrônico dos grupos  $\text{-NO}_2$  e  $\text{-NH}_2$  na estrutura, já que há uma diferença de até 1,0 ppm nos deslocamentos químicos para o mesmo tipo de hidrogênio, especialmente na região dos aromáticos.

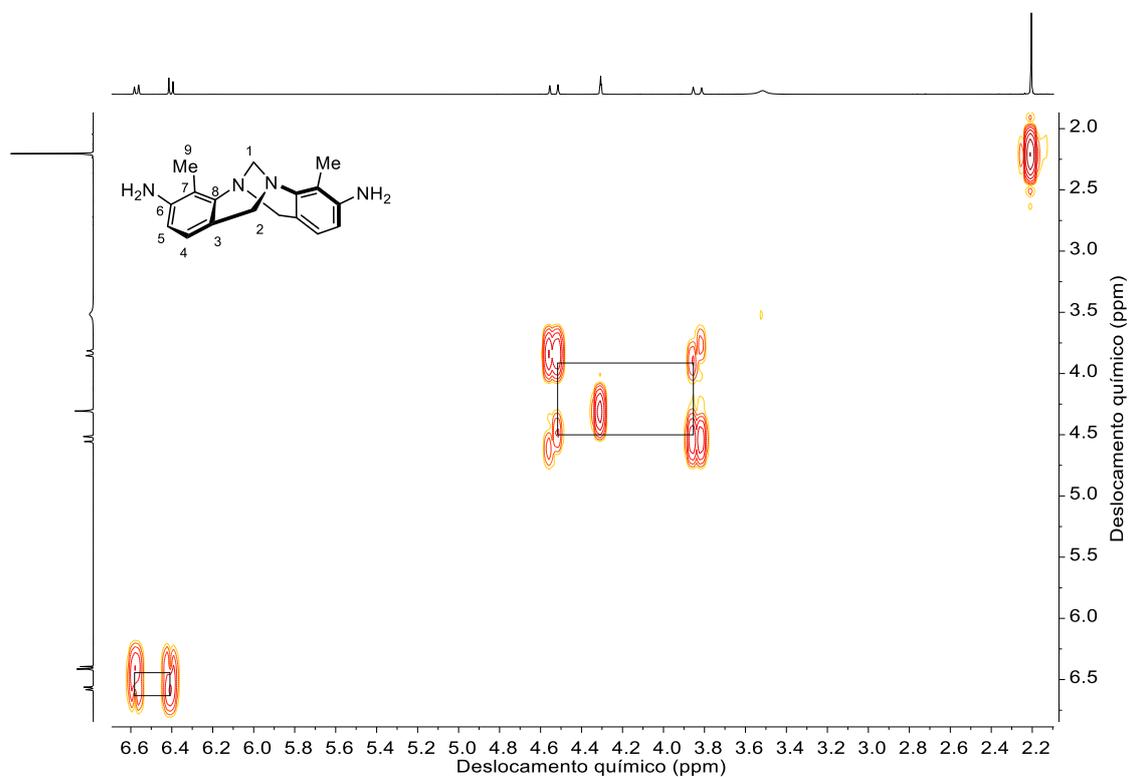


**Figura 26** - Sobreposição dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  dos compostos **(±)-29a** e **(±)-54a**

Nas figuras 27 e 28 são demonstrados mapas de contorno de RMN em duas dimensões. Embora a molécula seja dissimétrica e cada sinal seja equivalente ao dobro de núcleos, nessa discussão, por simplificação, se abordará como se fosse apenas uma das partes e todas suas conclusões são válidas para o composto como um todo.



**Figura 27** – Mapa de contorno de RMN-HSQC com edição de multiplicidade para o composto ( $\pm$ )-54a



**Figura 28** – Mapa de contorno de RMN-COSY para o composto ( $\pm$ )-54a

No HSQC verifica-se, pela edição de multiplicidade, que os picos em 55,5 e 67,6 ppm correspondem a carbonos com dois hidrogênios, portanto apenas podem ser da porção bicíclica (1 e 2). Além disso, o sinal em 55,5 ppm tem correlação com dois sinais diferentes no espectro de  $^1\text{H}$ , ou seja, os dois hidrogênios em que esse carbono está ligado não são quimicamente equivalentes e por isso são vistos em dois dubletos diferentes. Essa constatação está de acordo com a observação do acoplamento geminal entre os núcleos em posição *endo* e *exo* já apresentados na Figura 19. Dessa maneira, o pico em 67,6 ppm é correspondente ao carbono da cabeça de ponte entre os dois nitrogênios (1). Ainda nesse espectro nota-se o sinal dos hidrogênios da metila tendo forte correlação com o pico em 11,0 ppm; o pico mais desblindado no  $^1\text{H}$ , atribuído à posição 4, apresenta correlação com o sinal em 124,6 ppm e o da posição 5, *orto* ao grupo doador  $-\text{NH}_2$ , correlacionando-se ao carbono em 112,0 ppm. Estima-se que, por estar ligado diretamente a amina e ser o mais blindado, o sinal em 116,5 ppm corresponda ao carbono 8 e o 6 ao pico em 118,2 ppm pela mesma razão; já aos núcleos 3 e 7 presume-se os sinais em 143,7 e 146,5 ppm.

No COSY constata-se os acoplamentos geminais entre os hidrogênios em *endo* e *exo* de constante  $J^2 = 16,0$  Hz nos dubletos entre 3,8 e 4,6 ppm, além do acoplamento a três ligações entre os dois hidrogênios em carbonos do anel aromático em 6,3 – 6,6 ppm.

## 5 CONCLUSÃO E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse trabalho foi descrito pela primeira vez um método para arilação de bases de Tröger através de acoplamento de Suzuki em meio aquoso micelar, em baixa quantidade de uma espécie simples de paládio, sem a utilização de ligantes e uma base acessível. Assim, possibilita-se um meio de funcionalização dessas estruturas em conformidade com os Princípios da Química Verde.

Além disso, conclui-se que o sistema catalítico estudado é prejudicado quando são aplicados ligantes de fosfinas e que assim como o acetato, o cloreto de paládio também foi eficiente na transformação. Além disso, ficou demonstrado que o surfactante é imprescindível para o método aqui descrito. A síntese dos materiais de partida bromo- e iodo- bases de Tröger, além de ésteres e ácidos borônicos *orto*-nitro funcionalizados se mostraram muito desafiadoras.

Ao fim do estudo metodológico pode-se sintetizar pelo acoplamento de Suzuki cinco produtos inéditos de um total de seis exemplos. Foi possível também a preparação de três bases de Tröger diretamente funcionalizadas com o grupo nitro quando se utilizou anilinas *orto*-metiladas. Desses produtos, oito foram reduzidos com sucesso para formar amino-bases de Tröger. Gerando ao final do trabalho, dezesseis bases de Tröger, dez inéditas.

Esse trabalho contribuiu com funcionalização de bases de Tröger através de porções arílicas contendo grupos nitro nas três posições possíveis *orto*-, *meta* e *para*-. Conseqüentemente, por redução, se teve acesso a grupos amino que possibilitam a interconversão a muitos outros grupos funcionais, como por exemplo iminas, amidas, ureias, sulfonaminas, carbamatos, etc.

Além disso, bases de Tröger contendo grupos nitro, por exemplo, podem possibilitar a obtenção de sensores óticos do tipo *turn on*. Essa função orgânica é supressora de fluorescência e na presença de um analito com atividade redutiva é transformada em amino, a qual tem intensidade de fluorescência muito mais pronunciada, gerando o sinal analítico.

## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) La Sorella, G.; Strukul, G.; Scarso, A. Recent advances in catalysis in micellar media. *Green Chem.* **2015**, *17*, 644–683.
- (2) Ryu, J. H.; Jang, C. J.; Yoo, Y. S.; Lim, S. G.; Lee, M. Supramolecular reactor in an aqueous environment: Aromatic cross Suzuki coupling reaction at room temperature. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8956–8962.
- (3) Cornils, B.; Herrmann, W. A. *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis*; 2004.
- (4) Takale, B. S.; Thakore, R. R.; Handa, S.; Gallou, F.; Reilly, J.; Lipshutz, B. H. A new, Substituted palladacycle for ppm level Pd-catalyzed Suzuki-Miyaura cross couplings in water. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 8825–8831.
- (5) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. Transitioning organic synthesis from organic solvents to water. What's your e Factor? *Green Chem.* **2014**, *16*, 3660–3679.
- (6) Rúnarsson, Ö. V.; Artacho, J.; Wärnmark, K. The 125th anniversary of the Tröger's base molecule: Synthesis and applications of Tröger's base analogues. *European J. Org. Chem.* **2012**, 7015–7041.
- (7) Solano, C.; Svensson, D.; Olomi, Z.; Jensen, J.; Wendt, O. F.; Wärnmark, K. Introduction of aromatic and heteroaromatic groups in the 2- and 8-positions of the Tröger's base core by Suzuki, Stille and Negishi cross-coupling reactions - A comparative study. *European J. Org. Chem.* **2005**, 3510–3517.
- (8) Kiehne, U.; Lützen, A. Synthesis of 2,8-disubstituted analogues of Troeger's base. *Synthesis (Stuttg)*. **2004**, 1687–1695.
- (9) Jensen, J.; Strozyk, M.; Wärnmark, K. Introduction of terminal alkynes into

- the 2- and 8-positions of the Tröger's base core via sonogashira reaction of 2,8-diiodo-4,10-dimethyl-6H, 12H-5,11-methanodibenzo[b,f][1,5]diazocine. *Synthesis (Stuttg)*. **2002**,18, 2761–2765.
- (10) Reed, J. H. VIII. Ueber Methylderivate der Naphtochinoline und über Naphtoacridin. *J. für Prakt. Chemie* **1886**, 35, 298–322.
- (11) Tröger, J. Ueber einige mittelst nascirenden Formaldehydes entstehende Basen. *J. für Prakt. Chemie* **1887**, 36, 225–245.
- (12) Eisner, A.; Wagner, E. C. Condensations of Aromatic Amines with Formaldehyde in Media Containing Acid. I. Para-Toluidine. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, 56, 1938–1943.
- (13) Spielman, M. A. The Structure of Troeger's Base. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 57, 583–585.
- (14) Prelog, V.; Wieland, P. Über die Spaltung der Tröger'schen Base in optische Antipoden, ein Beitrag zur Stereochemie des dreiwertigen Stickstoffs. *Helv. Chim. Acta* **1944**, 27, 1127–1134.
- (15) Greenberg, A.; Molinaro, N.; Lang, M. Structure and Dynamics of Tröger's Base and Simple Derivatives in Acidic Media. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1127–1130.
- (16) Wilcox, C. S. Tröger's base analogs. New structural units for the preparation of chiral hosts and metal ligands. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5749–5752.
- (17) Li, Z.; Xu, X.; Peng, Y.; Jiang, Z.; Ding, C.; Qian, X. An unusual synthesis of Tröger's bases using DMSO/HCl as formaldehyde equivalent. *Synthesis (Stuttg)*. **2005**, 8, 1228–1230.

- (18) Abella, C. A. M.; Benassi, M.; Santos, L. S.; Eberlin, M. N.; Coelho, F. The mechanism of Tröger's base formation probed by electrospray ionization mass spectrometry. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4048–4054.
- (19) Wan, Y.; Yuan, R.; Zhang, W. chao; Shi, Y. hui; Lin, W.; Yin, W.; Bo, R. cheng; Shi, J. jing; Wu, H. Two isolated intermediates of the Tröger's base: synthesis and mechanism. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3405–3409.
- (20) Lanza, P. A.; Dusso, D.; Ramirez, C. L.; Parise, A. R.; Chesta, C. A.; Moyano, E. L.; Vera, D. M. A. Uncovering the Mechanism Leading to the Synthesis of Symmetric and Asymmetric Tröger's Bases. *European J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 7644–7655.
- (21) Mederski, W. W. K. R.; Baumgarth, M.; Germann, M.; Kux, D.; Weitzel, T. A convenient synthesis of 4-aminoaryl substituted cyclic imides. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2133–2136.
- (22) Bhuiyan, M. D. H.; Mahon, A. B.; Jensen, P.; Clegg, J. K.; Try, A. C. Synthesis of symmetric dinitro-functionalised tröger's base analogues. *European J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 687–698.
- (23) Wilcox, C. S.; Cowart, M. D. New approaches to synthetic receptors. Synthesis and host properties of a water soluble macrocyclic analog of Tröger's base. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5563–5566.
- (24) Goswami, S.; Ghosh, K.; Dasgupta, S. Troger's base molecular scaffolds in dicarboxylic acid recognition. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1907–1914.
- (25) Adrian, J. C.; Wilcox, C. S. Effects of Added Water on Thermodynamic Aspects of Hydrogen-Bond-Based Molecular Recognition in Chloroform. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 678–680.
- (26) Paliwal, S.; Geib, S.; Wilcox, C. S. Molecular Torsion Balance for Weak Molecular Recognition Forces. Effects of "Tilted-T" Edge-to-Face Aromatic

Interactions on Conformational Selection and Solid-State Structure. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4497–4498.

- (27) Hof, F.; Scofield, D. M.; Schweizer, W. B.; Diederich, F. A weak attractive interaction between organic fluorine and an amide group. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2004**, *43*, 5056–5059.
- (28) Veale, E. B.; Frimannsson, D. O.; Lawler, M.; Gunnlaugsson, T. 4-Amino-1,8-naphthalimide-based tröger's bases as high affinity DNA targeting fluorescent supramolecular scaffolds. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4040–4043.
- (29) Du, X.; Sun, Y.; Tan, B.; Teng, Q.; Yao, X.; Su, C.; Wang, W. Tröger's base-functionalised organic nanoporous polymer for heterogeneous catalysis. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 970–972.
- (30) Yang, Z.; Guo, R.; Malpass-Evans, R.; Carta, M.; McKeown, N. B.; Guiver, M. D.; Wu, L.; Xu, T. Highly Conductive Anion-Exchange Membranes from Microporous Tröger's Base Polymers. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, *55*, 11499–11502.
- (31) Zhu, X.; Do-Thanh, C. L.; Murdock, C. R.; Nelson, K. M.; Tian, C.; Brown, S.; Mahurin, S. M.; Jenkins, D. M.; Hu, J.; Zhao, B.; et al. Efficient CO<sub>2</sub> capture by a 3D porous polymer derived from tröger's base. *ACS Macro Lett.* **2013**, *2*, 660–663.
- (32) Miyaura, 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 Lett.* **1979**, *20*, 3437–3440.
- (33) Torborg, C.; Beller, M. Recent applications of palladium-catalyzed coupling reactions in the pharmaceutical, agrochemical, and fine chemical industries. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027–3043.
- (34) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. Novel and convenient

- method for the stereo- and regiospecific synthesis of conjugated alkadienes and alkenynes via the palladium-catalyzed cross-coupling reaction of 1-alkenylboranes with bromoalkenes and bromoalkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972–980.
- (35) Thompson, W. J.; Gaudino, J. A General Synthesis of 5-Arylnicotinates. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5237–5243.
- (36) Herrmann, W. A.; Kohlpaintner, C. W. Water-Soluble Ligands, Metal Complexes, and Catalysts: Synergism of Homogeneous and Heterogeneous Catalysis. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **1993**, *32*, 1524–1544.
- (37) Casalnuovo, A. L.; Calabrese, J. C. Palladium-Catalyzed Alkylations in Aqueous Media. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4324–4330.
- (38) Arcadi, A.; Cerichelli, G.; Chiarini, M.; Correa, M.; Zorzan, D. A Mild and Versatile Method for Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Aryl Halides in Water and Surfactants. *European J. Org. Chem.* **2003**, *20*, 4080–4086.
- (39) Bedford, R. B.; Blake, M. E.; Butts, C. P.; Holder, D. The Suzuki coupling of aryl chlorides in TBAB-water mixtures. *Chem. Commun.* **2003**, *3*, 466–467.
- (40) Lee, M.; Jang, C. J.; Ryu, J. H. Supramolecular reactor from self-assembly of rod-coil molecule in aqueous environment. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8082–8083.
- (41) Lipshutz, B. H.; Petersen, T. B.; Abela, A. R. Room-temperature Suzuki-Miyaura couplings in water facilitated by nonionic amphiphiles. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1333–1336.
- (42) Lipshutz, B. H.; Abela, A. R. Micellar catalysis of Suzuki-Miyaura cross-couplings with heteroaromatics in water. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5329–5332.

- (43) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. Transition Metal Catalyzed Cross-Couplings Going Green: in Water at Room Temperature. *Aldrichimica Acta*. **2008**, 41-59.
- (44) Lipshutz, B. H.; Aguinaldo, G. T.; Ghorai, S.; Voigtritter, K. Olefin cross-metathesis reactions at room temperature using the nonionic amphiphile "PTS": Just add water. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1325–1328.
- (45) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Aguinaldo, G. T. Ring-closing metathesis at room temperature within nanometer micelles using water as the only solvent. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 953–956.
- (46) Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. Heck couplings at room temperature in nanometer aqueous micelles. *Org. Lett.* **2008**, 10, 1329–1332.
- (47) Lipshutz, B. H.; Chung, D. W.; Rich, B. Sonogashira couplings of aryl bromides: Room temperature, water only, no copper. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3793–3796.
- (48) Nishikata, T.; Lipshutz, B. H. Amination of allylic alcohols in water at room temperature. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2377–2379.
- (49) Lipshutz, B. H.; Chung, D. W.; Rich, B. Aminations of aryl bromides in water at room temperature. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1717–1721.
- (50) Krasovskiy, A.; Duplais, C.; Lipshutz, B. H. Zn-mediated, Pd-catalyzed cross-couplings in water at room temperature without prior formation of organozinc reagents. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 15592–15593.
- (51) Krasovskiy, A.; Duplais, C.; Lipshutz, B. H. Stereoselective Negishi-like couplings between alkenyl and alkyl halides in water at room temperature. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4742–4744.
- (52) Moser, R.; Nishikata, T.; Lipshutz, B. H. Pd-catalyzed synthesis of allylic

- silanes from allylic ethers. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 28–31.
- (53) Nishikata, T.; Lipshutz, B. H. Cationic Pd(II)-Catalyzed fujiwara-moritani reactions at room temperature in water. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1972–1975.
- (54) Lipshutz, Bruce H.; Ghorai, S. “Designer”-Surfactant-Enabled Cross-Couplings in Water at Room Temperature. *Aldrichimica Acta* **2012**, *45*, 3–16.
- (55) Klumphu, P.; Lipshutz, B. H. “nok”: A phytosterol-based amphiphile enabling transition-metal-catalyzed couplings in water at room temperature. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 888–900.
- (56) Handa, S.; Wang, Y.; Gallou, F.; Lipshutz, B. H. Sustainable Fe-ppm Pd nanoparticle catalysis of Suzuki-Miyaura cross-couplings in water. *Science* **2015**, *349*, 1087–1091.
- (57) Handa, S.; Smith, J. D.; Hageman, M. S.; Gonzalez, M.; Lipshutz, B. H. Synergistic and selective copper/ppm Pd-Catalyzed suzuki-Miyaura couplings: In water, mild conditions, with recycling. *ACS Catal.* **2016**, *6* 8179 - 8183
- (58) Handa, S.; Slack, E. D.; Lipshutz, B. H. Nanonickel-Catalyzed Suzuki-Miyaura Cross-Couplings in Water. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54*, 11994–11998.
- (59) Shaughnessy, K. H.; Pinsonneault, F.; Gagnon, A. Tri-tert-butylphosphine. *Encycl. Reagents Org. Synth.* **2015**, *2*, 1–10.
- (60) Thirunarayanan, G. Antimicrobial and insect antifeedant activities of some Träger's bases. *Arab. J. Chem.* **2017**, *10*, S636–S643.
- (61) Abella, C. A. M. Síntese de novas bases de tröger, fluorescentes via transferência protônica intramolecular no estado excitado (ESIPT).

Dissertação de Mestrado. UFRGS, 2003.

- (62) Jensen, J.; Strozyk, M.; Wärnmark, K. Influence of scale, stoichiometry and temperature on the synthesis of 2,8-dihalo analogues of Tröger's base from the corresponding anilines and paraformaldehyde. *J. Heterocycl. Chem.* **2003**, *40*, 373–375.
- (63) Kazem-rostami, M. Asian Journal of Nanoscience and Short Communication Enantiopure asymmetrically functionalized lambda-shape nanoscaffolds : optically active ethano-bridged hybrid Tröger base analogs. **2020**, *3*, 138–147.
- (64) Yang, B.; Shen, G.; Huang, X.; Liu, R. Design and synthesis of a novel banana-shaped functional molecule via double cross-coupling. *Molecules* **2019**, *24*, 11–18.
- (65) Jensen, J.; Wärnmark, K. Synthesis of halogen substituted analogues of Tröger's base. *Synthesis (Stuttg)*. **2001**, *12*, 1873–1877.
- (66) Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F. F.; Kopp, F.; Korn, T.; Sapountzis, I.; Vu, V. A. Highly functionalized organomagnesium reagents prepared through halogen-metal exchange. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302–4320.
- (67) Zhao, C. J.; Xue, D.; Jia, Z. H.; Wang, C.; Xiao, J. Methanol-promoted borylation of arylamines: A simple and green synthetic method to arylboronic acids and arylboronates. *Synlett* **2014**, *25*, 1577–1584.
- (68) Fehler, S. K.; Pratsch, G.; Östreicher, C.; Fürst, M. C. D.; Pischetsrieder, M.; Heinrich, M. R. Radical arylation of tyrosine residues in peptides. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 7888–7893.
- (69) Štefane, B.; Polanc, S. CAN-mediated oxidation of electron-deficient aryl and heteroaryl hydrazines and hydrazides. *Synlett* **2008**, N° 9, 1279–1282.

- (70) Qi, X.; Li, H. P.; Peng, J. B.; Wu, X. F. Borylation of aryldiazonium salts at room temperature in an aqueous solution under catalyst-free conditions. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3851–3853.
- (71) Zhang, J.; Wang, X.; Yu, H.; Ye, J. Sandmeyer-type reaction to pinacol arylboronates in water phase: A green borylation process. *Synlett* **2012**, *23*, 1394–1396.
- (72) Erb, W.; Albin, M.; Rouden, J.; Blanchet, J. Sequential one-pot access to molecular diversity through aniline aqueous borylation. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10568–10580.
- (73) Collibee, S. E.; Yu, J. A facile and convenient synthesis of functionalized ortho-nitrophenylboronic acids. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4453–4455.
- (74) Krasnokutskaya, E. A.; Semenischeva, N. I.; Filimonov, V. D.; Knochel, P. A new, one-step, effective protocol for the iodination of aromatic and heterocyclic compounds via aprotic diazotization of amines. *Synthesis (Stuttg.)* **2007**, *1*, 81–84.
- (75) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Abela, A. R.; Moser, R.; Nishikata, T.; Duplais, C.; Krasovskiy, A.; Gaston, R. D.; Gadwood, R. C. TPGS-750-M: A second-generation amphiphile for metal-catalyzed cross-couplings in water at room temperature. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4379–4391.
- (76) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S. Transitioning organic synthesis from organic solvents to water. What's your e Factor? *Green Chem.* **2014**, *16*, 3660–3679.
- (77) Hu, X.; He, Y.; Wang, Z.; Yan, J. Intrinsically microporous co-polyimides derived from ortho-substituted Tröger's Base diamine with a pendant tert-butyl-phenyl group and their gas separation performance. *Polymer (Guildf.)* **2018**, *153*, 173–182.

- (78) Šturala, J.; Cibulka, R. Synthesis of symmetrical dinitro-and diamino-substituted Tröger's base analogues. *European J. Org. Chem.* **2012**, 36, 7066–7074.
- (79) Skolnik, A.; Heise, C. W. *Critical Care Toxicology*; Brent, J., Burkhart, K., Dargan, P., Hatten, B., Mégarbane, B., Palmer, R., White, J., Orgs.; Springer International Publishing: Cham, 2020.
- (80) Zhang, C.; Wang, R.; Cheng, L.; Li, B.; Xi, Z.; Yi, L. A Redox-Nucleophilic Dual-Reactable Probe for Highly Selective and Sensitive Detection of H<sub>2</sub>S: Synthesis, Spectra and Bioimaging. *Sci. Rep.* **2016**, 6, 1–8.
- (81) Barbiéri, R. S.; Massabni, A. C.; Bellato, C. R. Método Rápido, Simples e Eficiente de Preparação de Catalisadores: Tetraquis (Trifenilfosfina)Paládio (0) e Tetraquis(Trifenilfosfina)Platina (0). *Quim. Nova* **1991**, 14, 212–215.
- (82) Wang, Z.; Wang, D.; Zhang, F.; Jin, J. Tröger's base-based Microporous polyimide membranes for high-performance gas separation. *ACS Macro Lett.* **2014**, 3, 597–601.

## 7 PARTE EXPERIMENTAL

Os reagentes e solventes utilizados nesse trabalho foram obtidos comercialmente e utilizados sem prévia purificação, exceto os casos mencionados no texto.  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)$  foi preparado de acordo com a literatura.<sup>81</sup> Utilizou-se atmosfera de argônio ou nitrogênio para conduzir reações em condições anidras; para esses casos os solventes foram utilizados em grau HPLC e purificados através do sistema MBraun (MB-SPS-800). Reações conduzidas de -15 a 5°C, foram realizadas em banho de água, gelo picado e adição de sal de cozinha até atingir-se a temperatura desejada. Procedimentos à -30°C foram executadas em banho de *N,N*-dimetilacetamida e nitrogênio líquido. Em todos esses casos, aferiu-se a temperatura interna da reação.

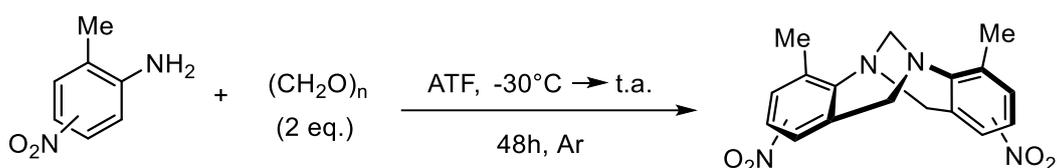
Análises por cromatografia em camada delgada foram executadas em folhas de alumínio cobertas com 0,2 mm de sílica gel 60 F<sub>254</sub> com indicador UV; a revelação foi realizada em cuba de iodo, solução ácida de  $\text{KMnO}_4$ , solução alcoólica de ninidrina e/ou luz ultravioleta nos comprimentos de onda de 254 e 365 nm. Purificações por cromatografia em coluna foram preparadas em fase estacionária de sílica gel grau técnico (230 – 400 mesh, 60 Å, 40 – 63 µm) e fase móvel de solventes industriais, sem purificação prévia, com eluição gradiente em composições que forneçam  $R_f = 0,3 - 0,4$  em CCD. No caso das reações conduzidas em meios micelares, utilizou-se algodão de fralda<sup>76</sup> disposto acima da fase estacionária da coluna para retenção da água e aplicação direta do bruto da reação na cromatografia. Também nessas reações é muito comum observar-se grandes quantidades de pinacol mesmo após a cromatografia, essa impureza foi removida por sucessivas evaporações com água deionizada em rotaevaporador.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono foram obtidos em um equipamento Varian VNMR 400 operando na frequência de, respectivamente, 400 e 100 MHz em tubos de vidro borossilicato de 5 mm de diâmetro. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão usando o sinal do tetrametilsilano como referência (0,0 ppm). Os espectros de IV foram obtidos em espectrômetro Alpha P da Bruker, no modo ATR utilizando um cristal de seleneto de zinco. Os espectros de massas de alta resolução foram adquiridos a partir de um aparelho Waters Synapt (HDMS

Micro - QTOF) operando em modo ESI (Electrospray Ionization). Os pontos de fusão foram medidos em capilares de vidro em um equipamento M-565+M569 da Büchi.

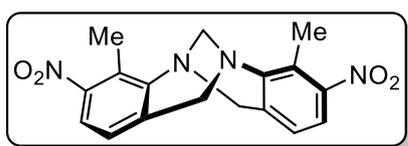
## 7.1 PREPARAÇÃO DE BASES DE TRÖGER

### 7.1.1 Preparação de Nitro-bases de Tröger



Uniu-se 5,0 mmol da correspondente anilina a 10,0 mmol de *p*-formaldeído um tubo selado. O sistema foi purgado sob argônio e resfriado a -30°C, então gotejou-se ácido trifluoroacético sob agitação magnética. O frasco foi fechado e manteve-se em agitação magnética a temperatura ambiente por 48h. Após o período, diluiu-se com 13 mL de água, lentamente alcalinizou-se a pH 9 com NH<sub>4</sub>OH (~20 mL); eventualmente foi necessário banho de gelo para evitar superaquecimentos. O precipitado formado foi filtrado, lavado com pequenas porções de água e seco em estufa. Como forma de purificação, aqueceu-se o sólido ao refluxo em 20 mL de acetona por 1 hora, manteve-se no freezer durante a noite, filtrou-se e secou-se o precipitado para obter-se o produto puro. Procedimento adaptado de Wang.<sup>82</sup>

#### 4,10-dimetil-3,9-dinitro-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina ( $\pm$ )-29a



**Rend.:** 54% (457 mg, sólido amarelo esverdeado).

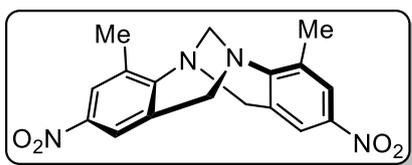
**P. F.:** 254 – 268°C (decomposição)

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 (d, <sup>3</sup>J=8,4 Hz, 2H); 6,93 (d, <sup>3</sup>J=8,4 Hz, 2H); 4,67 (d, <sup>2</sup>J=17,5 Hz, 2H); 4,32 (s, 2H); 4,01 (d, <sup>2</sup>J=17,5 Hz, 2H); 2,59 (s, 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149,8; 147,3; 133,0; 128,8; 124,9; 119,8; 67,1; 55,4; 13,4.

**IV** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1592; 1504; 1336; 1140; 940; 855; 827; 792; 743; 699; 603.

**4,10-dimetil-2,8-dinitro-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina ( $\pm$ )-29b**



**Rend.:** 77% (659 mg, sólido amarelo esverdeado).

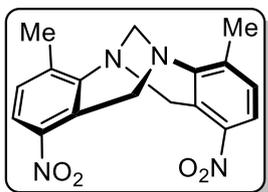
**P. F.:**  $>330^\circ\text{C}$  (decomposição)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,97 (d,  $^3J = 2,2$  Hz, 2H); 7,82 (d,  $^4J = 2,2$  Hz, 2H); 4,68 (d,  $^2J = 17,5$  Hz, 2H); 4,36 (s, 2H); 4,31 (d,  $^2J = 17,5$  Hz, 2H); 2,47 (s, 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  153; 143,6; 135,5; 130,3; 124,4; 121,2; 67,0; 55,0; 17,8.

**IV** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1582; 1504; 1429; 1336; 1313; 1208; 1095; 947; 895; 794; 750; 648.

**4,10-dimetil-1,7-dinitro-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina ( $\pm$ )-29c**



**Rend.:** 46% (397 mg, sólido amarelo esverdeado).

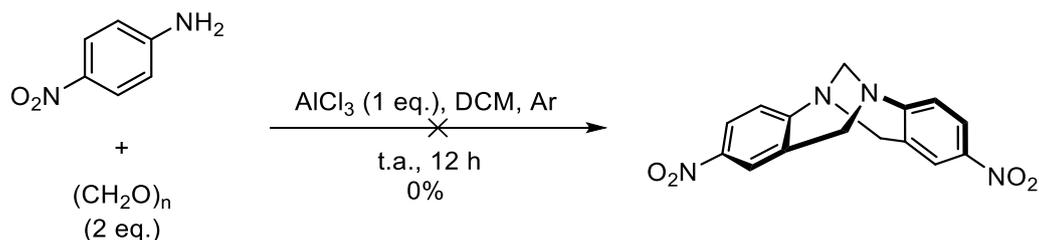
**P. F.:**  $250 - 300^\circ\text{C}$  (decomposição)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,74 (d,  $^3J = 8,4$  Hz, 2H); 7,31 (d,  $^3J = 8,4$  Hz, 2H); 4,91 (d,  $^2J = 18,5$  Hz, 2H); 4,37 (m, 4H); 2,51 (s, 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{DMSO-d}_6/\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147,9; 146,2; 141,5; 130,2; 125,1; 121,3; 65,6; 54,3; 18,6.

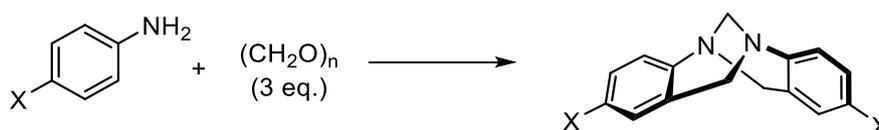
**IV** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1508; 1497; 1323; 1289; 1221; 1086; 970; 935; 905; 834; 799; 746; 637; 606.

## 2,8-dinitro-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina



Em um balão sob argônio adicionou-se 3,0 mmol de tricloreto de alumínio, 3,0 mmol de *p*-nitroanilina, 6,0 mmol de *p*-formaldeído e 9,0 mL de diclorometano anidro. A mistura foi mantida em atmosfera inerte, à temperatura ambiente e agitação magnética por 24 horas. Então adicionou-se 5 mL de água deionizada, neutralizou-se com gotas de NH<sub>4</sub>OH, extraiu-se com três porções de 10 mL de diclorometano, secou-se sob MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e removeu-se o solvente em rotaevaporador e alto vácuo. Obteve-se um sólido amarelo insolúvel em todos os solventes do laboratório, assim não corresponde ao produto de interesse.

### 7.1.2 Preparação de bases de Tröger halogenadas

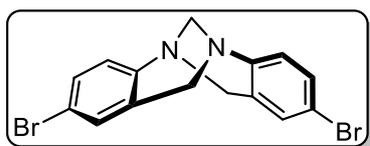


*Método A:* Em um balão purgado sob argônio, foram adicionados 1,0 mmol da respectiva anilina, 2,0 mmol de *p*-formaldeído, 1,0 mmol de tricloreto de alumínio e 3,0 mL de diclorometano anidro. A mistura foi mantida em atmosfera inerte, à temperatura ambiente e agitação magnética por 24 horas. Então adicionou-se 5 mL de água deionizada, separou-se as fases, extraiu-se com três porções de 10 mL de diclorometano, secou-se sob MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e removeu-se o solvente em rotaevaporador e alto vácuo.

*Método B:* Pesou-se 10,0 mmol da respectiva anilina e 30,0 mmol de *p*-formaldeído para um tubo selado. A mistura foi resfriada à -30°C e, sob forte

agitação magnética, gotejou-se 20 mL de ácido trifluoroacético pelas paredes do frasco que após isso foi fechado. O banho gelado foi removido e após atingir-se a temperatura ambiente foi aquecido a 45°C por 24 horas, sob agitação magnética. Após o período, adicionou-se 15 g de gelo, resfriou-se a 0°C e elevou-se o pH a 10 com solução aquosa de hidróxido de sódio 5 M. Procedeu-se extração com 3 porções de 50 mL de diclorometano, uniu-se as fases orgânicas, secou-se sob MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e removeu-se o solvente no rotaevaporador e alto vácuo. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de 28 mm de diâmetro, usando 15 cm de sílica e eluição em gradiente de 15 a 20% de acetato de etila em hexano; eventualmente utilizou-se 1-5% de trietilamina para facilitar a eluição do produto de interesse. O sólido obtido foi lavado com hexano para maior pureza.

*2,8-dibromo-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina (±)-30*



**Rend.:** 5% (Método A) e 26% (Método B - escala de 40,0 mmol), sólido amarelo

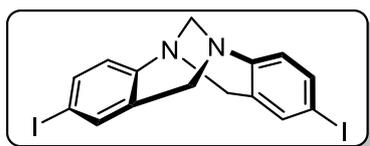
**P. F.:** 149 – 153°C

**Rf:** 0,36 (15% de acetato de etila em hexano, revelado em UV 254 nm)

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,26 (dd, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz, <sup>4</sup>J = 1,9 Hz, 2H); 7,04 (d, <sup>4</sup>J = 1,9 Hz, 2H); 6,99 (d, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz, 2H); 4,63 (d, <sup>2</sup>J = 16,8 Hz, 2H); 4,24 (s, 2H); 4,08 (d, <sup>2</sup>J = 16,8 Hz, 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146,8; 130,6; 129,7; 129,6; 126,7; 116,7, 66,6; 58,3.

*2,8-diiodo-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina (±)-31*



**Rend.:** 37% (b), sólido amarelo claro

**P. F.:** 173 – 175°C

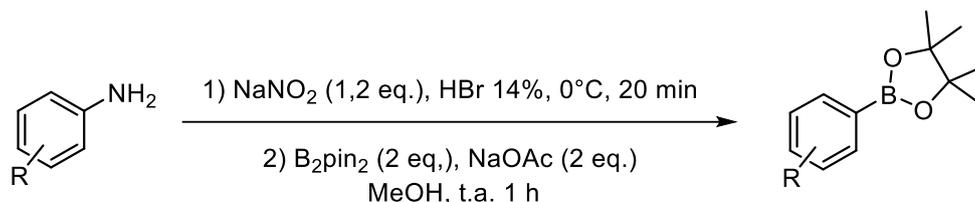
**Rf:** 0,44 (20% de acetato de etila em hexano, revelado em UV 254 nm)

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (dd, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz, <sup>4</sup>J = 1,9 Hz, 2H); 7,25 (d, <sup>4</sup>J = 1,8 Hz, 2H); 6,89 (d, <sup>3</sup>J = 8,5 Hz, 2H); 4,63 (d, <sup>2</sup>J = 16,8 Hz, 2H); 4,26 (s, 2H); 4,09 (d, <sup>2</sup>J = 16,8 Hz, 2H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147,6; 136,4; 135,7; 130,1; 127,0; 87,6; 66,5; 58,1.

## 7.2 PREPARAÇÃO DE ÁCIDOS E ÉSTERES BORÔNICOS

### 7.2.1 Via Sais de Diazônio

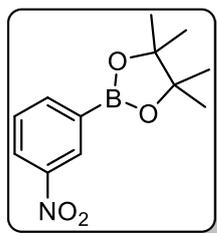


Preparou-se uma suspensão de 10,0 mmol da anilina em 20 mL de solução aquosa de ácido bromídrico 14%, por ultrassonicação à temperatura ambiente por 15 minutos. A mistura obtida foi resfriada em um banho de gelo e sal ( $-4 - 0^\circ\text{C}$ ) e sobre esta adicionou-se lentamente, e sob forte agitação magnética, uma solução de 12,0 mmol de nitrito de sódio em 8 mL de água, atentando para a temperatura não ultrapassar  $3^\circ\text{C}$ . A reação permaneceu nessas condições por 25 minutos; então foi transferida para uma solução, a temperatura ambiente, de 20,0 mmol de bis(pinacolato)diboro e 20,0 mmol de acetato de sódio em 20 mL metanol. A adição ocorreu de forma rápida e em pequenas porções usando uma pipeta Pasteur. A mistura resultante permaneceu por mais 60 minutos em forte agitação magnética. A seguir concentrou-se no rotaevaporador para remover-se o metanol, adicionaram-se 30 mL de água e procedeu-se uma extração com 3 x 50 mL de hexano. As fases orgânicas foram unidas e secas sob  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro. Então filtrou-se e o solvente foi evaporado para se obter o produto bruto que foi purificado por cromatografia em coluna com fase estacionária de 14 cm de  $\text{SiO}_2$  (~35 g, coluna de 28 mm de diâmetro) e eluição de 0-2% de acetato de etila em hexano; a possível coeluição do excesso de  $\text{B}_2\text{pin}_2$  foi acompanhada por CCD revelada em câmara de iodo.

Para o composto **40c**, procedeu-se o mesmo protocolo na escala de 30,0 mmol, no qual foi possível purificar o produto de interesse por recristalização em éter de petróleo à quente; repetindo-se esse processo três

vezes no sobrenadante, foi possível obter-se o mesmo rendimento da purificação por cromatografia. Para o composto **40b** obteve-se melhores resultados com a adição de apenas 1 equivalente de acetato de sódio.

#### 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborolano **40b**



**Rend.:** 68% (1,697 g, sólido amarelo claro)

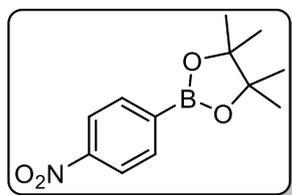
**P. F.:** 70 – 72°C

**Rf:** 0,34 (5% de acetato de etila em hexano, revelado em UV 254 nm, mancha arrastada desde a linha de base)

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (ddd, <sup>4</sup>J = 2,5 Hz, <sup>4</sup>J = 1,1 Hz, <sup>5</sup>J = 0,5 Hz, 1H); 8,30 (ddd, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz, <sup>4</sup>J = 2,5 Hz, <sup>4</sup>J = 2,5 Hz, 1H); 8,10 (dt, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, <sup>4</sup>J = 1,1 Hz, 1H); 7,54 (ddd, <sup>3</sup>J = 8,2 Hz, <sup>3</sup>J = 7,3 Hz, <sup>5</sup>J = 0,5 Hz, 1H); 1,37 (s, 12H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147,7; 140,6; 129,3; 128,7; 125,7; 84,5; 24,8 (carbono ligado a boro não observável).

#### 4,4,5,5-tetrametil-2-(4-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborolano **40c**



**Rend.:** 77% (5,789 g, cristais de cor salmão em placas e agulhas)

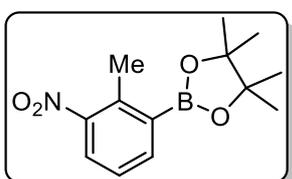
**P. F.:** 105 – 107°C

**Rf:** 0,33 (5% de acetato de etila em hexano, revelado em UV 254 nm)

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,19 (m, 2H); 7,96 (m, 2H); 1,37 (s, 12H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149,8; 135,6; 122,3; 84,6; 24,8 (carbono ligado a boro não observável).

#### 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-3-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborolano **41a**



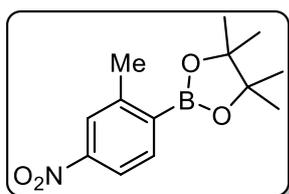
**Rend.:** 73% (960 mg, na escala de 5,0 mmol, sólido amarelo claro)

**Rf:** 0,42 (5% de acetato de etila em hexano, revelado em UV 254 nm)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (dd,  $^3J = 7,8$  Hz,  $^4J = 1,2$  Hz, 1H); 7,80 (dd,  $^3J = 7,8$  Hz,  $^4J = 1,2$  Hz, 1H); 7,29 (t,  $^3J = 7,8$  Hz, 1H); 2,68 (s, 3H); 1,36 (s, 12H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150,9; 139,6; 138,0; 126,0; 125,7; 84,2; 24,8; 17,8 (carbono ligado a boro não observável).

#### 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-4-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborolano **41b**



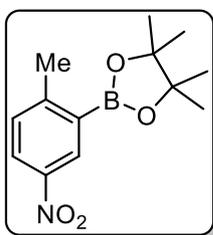
**Rend.:** 76% (2,007 g, sólido amarelo claro)

**Rf:** 0,44 (5% de acetato de etila em hexano, revelado em UV 254 nm)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,99 (d,  $^4J = 2,0$  Hz, 1H); 7,96 (dd,  $^3J = 8,2$  Hz,  $^4J = 2,0$  Hz, 1H); 2,63 (s, 3H); 1,37 (s, 12H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149,2; 146,5; 136,5; 123,7; 119,1; 84,1; 24,7; 22,0 (carbono ligado a boro não observável).

#### 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-5-nitrofenil)-1,3,2-dioxaborolano **41c**



**Rend.:** 71% (1,864 g, escala de 5,0 mmol, sólido amarelo claro)

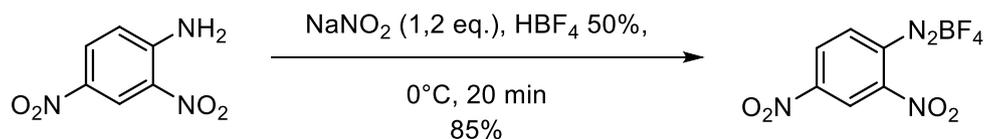
**Rf:** 0,46 (5% de acetato de etila em hexano, revelado em UV 254 nm)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,60 (d,  $^4J = 2,6$  Hz, 1H); 8,13 (dd,  $^3J = 8,4$  Hz,  $^4J = 2,6$  Hz, 1H); 7,30 (d,  $^3J = 8,4$  Hz, 1H); 2,63 (s, 3H); 1,37 (s, 12H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152,8; 145,6; 130,6; 130,7; 125,3; 84,2; 24,9; 22,4 (carbono ligado a boro não observável).

#### 7.2.1.1 Preparação de derivados da 2,4-dinitroanilina

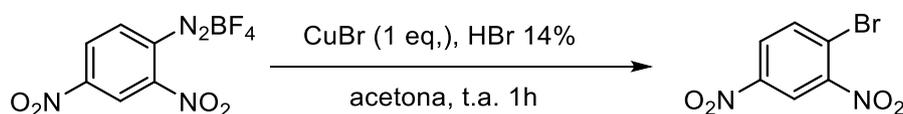
##### Tetrafluoroborato de 2,4-dinitrobenzenodiazônio **44**



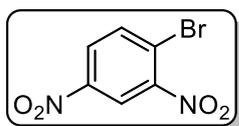
Suspendeu-se 4,0 mmol da anilina em 10 mL de ácido tetrafluorobórico 50% em água por ultrassonicação durante 5 minutos. Resfriou-se a  $-4^{\circ}\text{C}$  e, sob forte agitação magnética, gotejou-se lentamente uma solução de 4,8 mmol de nitrito de sódio em 2 mL de água. A mistura permaneceu nessas condições por 20 minutos, então filtrou-se à pressão reduzida, lavou-se o precipitado com pequenas porções de  $\text{HBF}_4$  gelado, etanol gelado e éter etílico gelado. O sólido foi protegido da luz com papel alumínio e seco ao vácuo. Obteve-se 921 mg de um sólido leve de cor amarelo claro.

**IV** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3114, 2310, 1613, 1562, 1548, 1348, 1334, 1024, 918, 858, 860, 769, 728, 691, 521.

*Derivatização para 1-bromo-2,4-dinitrobenzeno 45:*

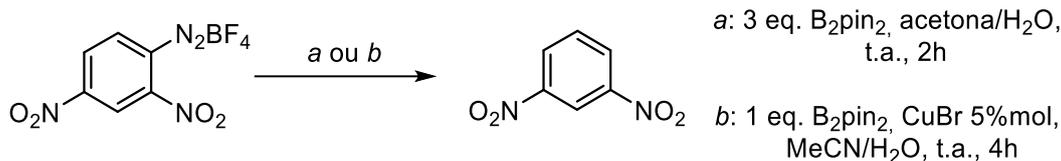


Solubilizou-se 1,0 mmol de  $\text{CuBr}$  em 2 mL de solução aquosa de 14% de ácido bromídrico, adicionou-se 282 mg do sólido obtido anteriormente e 2 mL de acetona, nessa ordem. A mistura permaneceu em agitação magnética por 1 hora, então adicionou-se solução aquosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  até a neutralização ( $\sim 10$  mL) e extraiu-se com três porções de 15 mL de diclorometano. Os extratos foram unidos, secos sob  $\text{MgSO}_4$ , filtrou-se e removeu-se o solvente em rotaevaporador e alto vácuo.



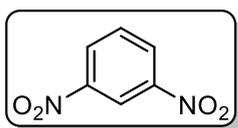
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,69 (d,  $^4J = 2,6$  Hz, 1H); 8,29 (dd,  $^3J = 8,8$  Hz,  $^4J = 2,6$  Hz, 1H); 8,00 (d,  $^3J = 8,8$  Hz, 1H). Dados idênticos aos da literatura.<sup>69</sup>

## Decomposição na presença de $B_2pin_2$



**Método a:** Pesou-se 1,0 mmol de sal de diazônio recém preparado e 3,0 mmol de  $B_2pin_2$  para um tubo selado, sendo purgados sob argônio. Adicionou-se 5,3 mL de acetona e 2,6 mL de água deionizada, mantendo-se em agitação magnética à temperatura ambiente por 2 horas.

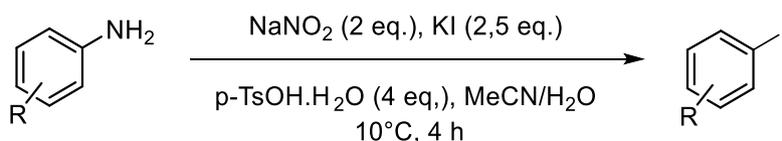
**Método b:** Pesou-se 1,0 mmol do sal de diazônio recém preparado e 1,0 mmol de  $B_2pin_2$  para um balão, adicionou-se 3 mL de acetonitrila, 1,5 mL de água deionizada e por último 0,05 mmol de CuBr, permanecendo em agitação à temperatura ambiente por 4 horas. Então concentrou-se em rotaevaporador, verteu-se 5 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio e extraiu-se com 3 porções de 10 mL de acetato de etila, secou-se sob  $MgSO_4$ , filtrou-se e removeu-se o solvente no rotaevaporador.



**RMN de  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9,09 (t,  $^4J = 2,2$  Hz, 1H); 8,59 (dd,  $^3J = 8,2$  Hz,  $^4J = 2,2$  Hz, 2H); 7,83 (t,  $^3J = 8,2$  Hz, 1H).

## 7.2.2 Via Reagentes de Grignard

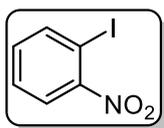
### 7.2.2.1 Preparação de Iodetos arílicos



Em um erlenmeyer foi pesado 24,0 mmol de ácido *para*-toluenossulfônico e 6,0 mmol da anilina, adicionou-se 24 mL de acetonitrila e

resfriou-se a aproximadamente 10°C. Gotejou-se durante 45 minutos, sob forte agitação magnética, uma solução de 15,0 mmol de iodeto de potássio e 15,0 mmol de nitrito de sódio em 3,6 mL de água. A mistura permaneceu nessas condições por mais 3 horas, permitindo-se que a reação aquecesse lentamente até a temperatura ambiente. Após o período, adicionou-se 100 mL de água e 12 mL de solução aquosa saturada de tiosulfato de sódio. Extraiu-se com quatro porções de 50 mL de diclorometano, secou-se sob MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se, removeu-se o solvente no rotaevaporador. O produto foi purificado por cromatografia em coluna de 15 cm de sílica (~37 g, coluna de 28 mm) e eluição de 0 a 20% de acetato de etila em hexano, dopado com 1% de trietilamina.

#### 1-iodo-2-nitrobenzeno **48a**



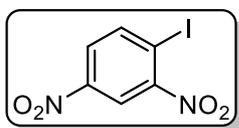
**Rend.:** 73% (608 mg, escala de 3,0 mmol, sólido cristalino amarelo escuro)

**Rf:** 0,32 (2% de acetato de etila em hexano, revelado em UV 254 nm)

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04 (dd, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz, <sup>4</sup>J = 1,3 Hz, 1H); 7,86 (dd, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, <sup>4</sup>J = 1,5 Hz, 1H); 7,49 (td, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, <sup>4</sup>J = 1,3 Hz, 1H); 7,27 (td, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz, <sup>4</sup>J = 1,5 Hz, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152,9; 141,8; 133,4; 129,0; 125,3; 86,1.

#### 1-iodo-2,4-dinitrobenzeno **48b**



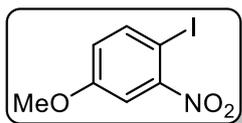
**Rend.:** 66% (1,161 g, sólido alaranjado)

**Rf:** 0,45 (10% de acetato de etila em hexano, revelado em UV 254 nm)

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (d, <sup>4</sup>J = 2,5 Hz, 1H); 8,31 (d, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz, 1H); 8,11 (dd, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz, <sup>4</sup>J = 2,5 Hz, 1H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, espectro adquirido com tempo de relaxação de 4 s) δ 153,1; 147,9; 143,4; 126,9; 120,3; 94,7.

#### 1-iodo-4-metóxi-2-nitrobenzeno **48c**



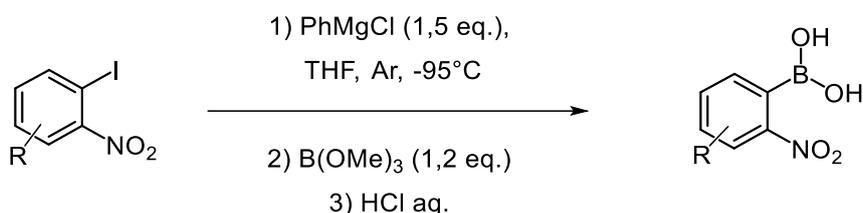
**Rend.:** 48% (1,161 g, sólido amarelo)

**Rf:** 0,57 (20% de acetato de etila em hexano, revelado em UV 254 nm)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,86 (d,  $^3J = 8,8$  Hz, 1H); 7,41 (d,  $^4J = 2,9$  Hz, 1H); 6,86 (dd,  $^3J = 8,8$  Hz,  $^4J = 2,9$  Hz, 1H); 3,86 (s, 3H).

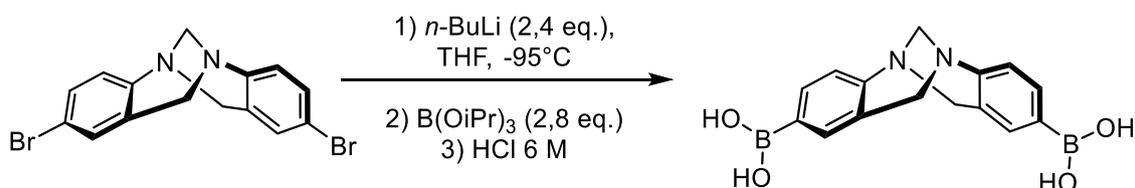
**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 160,1; 153,4; 142,1; 120,4; 110,9; 74,41; 55,94.

### 7.2.2.2 Procedimento para borilação por troca I/MgCl



Em um balão de 25 mL flambado e purgado com argônio adicionou-se 2,0 mmol do iodeto arílico e 6 mL de THF anidro. Resfriou-se o sistema em banho de acetona e nitrogênio líquido, então gotejou-se 3,0 mmol do reagente de Grignard ( $2 \text{ mol.L}^{-1}$ , 1,5 mL) mantendo-se as condições por 30 minutos. Após o período adicionou-se 3,4 mmol de trimetilborato gota-a-gota, novamente mantendo-se as condições por 30 minutos. A reação foi aberta e adicionou-se 5 mL de uma solução aquosa  $2 \text{ mol.L}^{-1}$  de ácido clorídrico. Procedeu-se extração com 4 porções de 30 mL de éter etílico, secou-se sob sulfato de magnésio, filtrou-se e removeu-se o solvente no rotaevaporador.

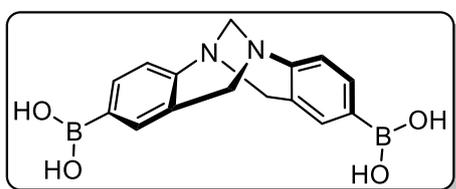
### 7.2.2.3 Procedimento para borilação da bromo-base de Tröger



Purgou-se 1,0 mmol de bromo-Base de Tröger sob argônio, adicionou-se 4 mL de THF anidro, resfriou-se em banho de acetona e nitrogênio líquido e

gotejou-se 1 mL de *n*-butilítio (2,41 mol.L<sup>-1</sup>, 2,4 mmol), após 10 minutos adicionou-se 0,7 mL de triisopropilborato (2,8 mmol) em porção única. Então permitiu-se que a temperatura subisse até a ambiente lentamente, permanecendo em agitação magnética por 1 hora. Em seguida, adicionou-se 5 mL de água deionizada, agitou-se por 15 minutos e extraiu-se com 3 porções de 10 mL de diclorometano. A fase orgânica foi desprezada e a aquosa foi acidificada com solução 6 mol.L<sup>-1</sup> de ácido clorídrico, o precipitado foi filtrado e seco na estufa a 50°C.

**Ácido 6*H*,12*H*-5,11-metanodibenzo[*b*,*f*][1,5]diazocina-2,8-diil)diborônico (±)-51**

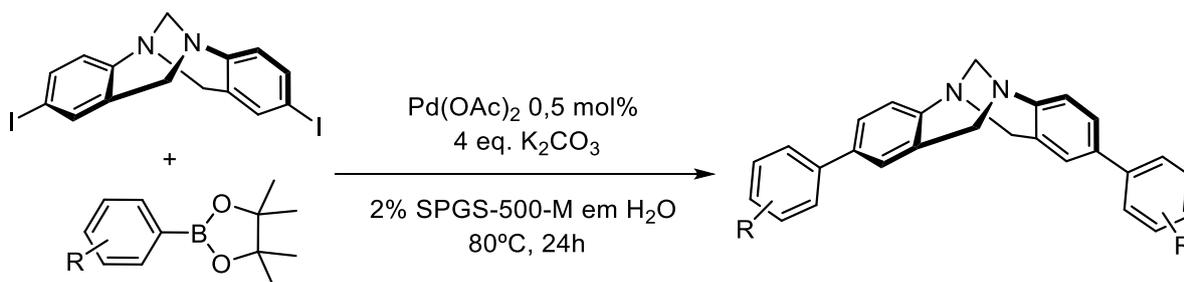


**Rend.:** 54% (175 mg, sólido branco)

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,65 – 7,80 (sl, 2H); 7,45 – 7,55 (sl, 2H); 7,42 (d, <sup>3</sup>*J* = 8,1 Hz, 2H); 5,05 (s, 2H); 5,04 (d, <sup>2</sup>*J* = 16,4 Hz, 2H); 4,53 (d, <sup>2</sup>*J* = 16,4 Hz, 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 142,6; 135,5; 134,4; 125,1; 124,5; 119,4; 68,3; 58,3.

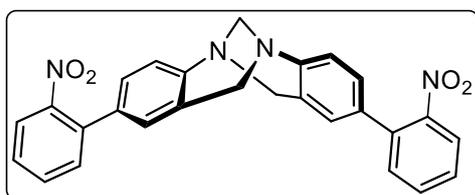
**7.3 PROCEDIMENTO PARA ACOPLAMENTOS DE SUZUKI**



Em um tubo de ensaio de fundo plano foram adicionados 0,20 mmol de da iodo-base de Tröger **31**, 0,010 mmol de acetato de paládio, 0,48 mmol do organoborado, 0,80 mmol de carbonato de potássio e 0,65 mL de SPGS-550-M 2% em água. O tubo foi fechado e a mistura foi aquecida a 80°C sob forte agitação magnética por 24 horas. Após o período resfriou-se a temperatura ambiente, adicionou-se 1 mL de diclorometano mantendo-se a agitação até a

completa solubilização dos sólidos. Essa mistura bifásica foi aplicada diretamente sobre uma coluna de sílica com algodão de fralda no topo (11 g de SiO<sub>2</sub>, 12 cm, 20 mm de diâmetro) para purificação por cromatografia em coluna. Após esse processo, adicionou-se 2 mL de água deionizada e evaporou-se no rotaevaporador, repetiu-se por três vezes para remoção do pinacol.

**2,8-bis(2-nitrofenil)-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina (±)-52a**



**Rend.:** 75% (72 mg, sólido amarelo limão)

**Rf:** 0,55 (50% de acetato de etila em hexano, revelado em UV 254 nm)

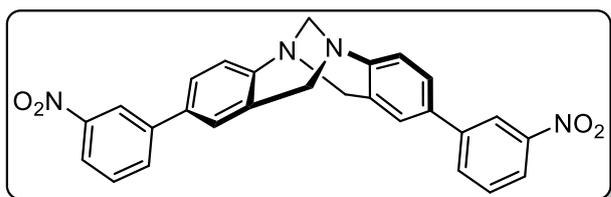
**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (dd, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, <sup>4</sup>J = 1,1 Hz, 2H); 7,56 (td, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz, 2H); 7,43 (td, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz, <sup>4</sup>J = 1,3 Hz, 2H); 7,38 (dd, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz, 2H); 7,18 (d, <sup>3</sup>J = 8,3 Hz, 2H); 7,13 (dd, <sup>3</sup>J = 8,3 Hz, <sup>4</sup>J = 1,8 Hz, 2H); 6,90 (d, <sup>4</sup>J = 4,3 Hz, 2H) 4,76 (d, <sup>2</sup>J = 16,8 Hz, 2H); 4,35 (s, 2H); 4,22 (d, <sup>2</sup>J = 16,8 Hz, 2H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149,2; 148,3; 135,7; 132,9; 132,2; 132,0; 128,2; 127,9; 127,1; 126,5; 125,5; 124,0; 66,6; 58,4.

**EMAR** (ESI) *m/z*, calculado para C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> [M+H] 465,1563; observado 465,1560.

Esse composto foi sintetizado utilizando-se 0,20 mmol do ácido borônico da base de Tröger e 0,48 mmol do respectivo iodeto arílico. As demais condições foram mantidas.

**2,8-bis(3-nitrofenil)-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina (±)-52b**



**Rend.:** 79% (110 mg, escala de 0,30 mmol, sólido amarelo claro)

**P. F.:** 263 – 265°C

**Rf:** 0,41 (40% de acetato de etila

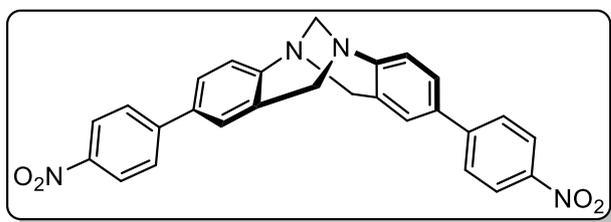
em hexano, revelado em UV 254 nm)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,35 (t,  $^4J = 2,0$  Hz, 2H); 8,14 (ddd,  $^3J = 8,2$  Hz,  $^4J = 2,3$  Hz,  $^4J = 1,0$  Hz, 2H); 7,81 (ddd,  $^3J = 7,8$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz,  $^4J = 1,1$  Hz, 2H); 7,55 (t,  $^3J = 8,0$  Hz, 2H); 7,46 (dd,  $^3J = 8,4$  Hz,  $^4J = 2,2$  Hz, 2H); 7,29 (d,  $^3J = 8,4$  Hz, 2H); 7,21 (d,  $^4J = 2,2$  Hz, 2H); 4,86 (d,  $^2J = 16,6$  Hz, 2H); 4,41 (s, 2H); 4,32 (d,  $^2J = 16,6$  Hz, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148,7; 148,6; 142,2; 134,5; 132,6; 129,7; 128,5; 126,3; 125,8; 125,8; 121,8; 121,6; 66,9; 58,9.

**IV** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1521; 1496; 1470; 1351; 1205; 1088, 960, 943; 891; 818; 735; 685; 607.

*2,8-bis(4-nitrofenil)-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina* ( $\pm$ )-**52c**



**Rend.:** 96% (89,3 mg, sólido amarelo escuro)

**P. F.:** 130 – 134°C

**Rf:** 0,37 (40% de acetato de etila em hexano, revelado em UV

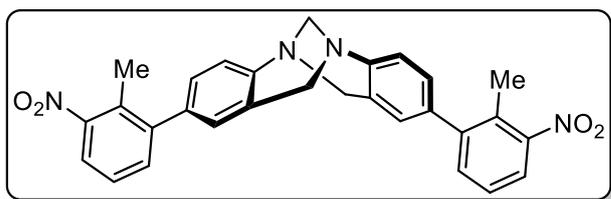
254 nm)

**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,24 (m, 4H); 7,63 (m, 4H); 7,46 (dd,  $^3J = 8,4$  Hz,  $^4J = 2,2$  Hz, 2H); 7,28 (d,  $^3J = 8,4$  Hz, 2H); 7,21 (d,  $^4J = 2,0$  Hz, 2H); 4,83 (d,  $^2J = 16,7$  Hz, 2H); 4,39 (s, 2H); 4,32 (d,  $^2J = 16,7$  Hz, 2H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148,9; 146,9; 146,8; 134,5; 128,5; 127,3; 126,6; 126,0; 125,9; 124,1; 66,9; 58,8.

**IV** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 2918; 2849; 1592; 1507; 1479; 1344; 1209; 1109; 939; 831; 755; 692.

*2,8-bis(2-metil-3-nitrofenil)-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina* ( $\pm$ )-**53a**



**Rend.:** 85% (125,0 mg, escala de 0,30 mmol, sólido salmão claro)

**P. F.:** 276 – 277°C

**Rf:** 0,39 (40% de acetato de etila

em hexano, revelado em UV 254 nm)

**RMN de  $^1\text{H}$**   $\delta$  7,76 (dd,  $^3J = 8,0$  Hz,  $^4J = 1,3$  Hz, 2H); 7,39 (dd,  $^3J = 7,9$  Hz,  $^4J = 1,3$  Hz, 2H); 7,31 (t,  $^3J = 7,8$  Hz, 2H); 7,23 (d,  $^3J = 8,2$  Hz, 2H); 7,12 (dd,  $^3J = 8,2$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz, 2H); 6,89 (d,  $^4J = 1,6$  Hz, 2H); 4,80 (d,  $^2J = 16,7$  Hz, 2H); 4,39 (s, 2H); 4,27 (d,  $^2J = 16,7$  Hz, 2H); 2,34 (s, 6H).

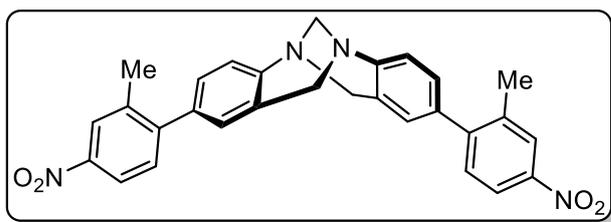
**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151,3; 147,8; 144,3; 135,7; 133,8; 130,0; 128,4; 127,9; 127,7; 126,1; 125,1; 122,9; 66,8; 58,6; 17,0.

**IV** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1523; 1494; 1353; 1207; 1119; 942; 847; 748; 708; 633.

**EMAR** (ESI)  $m/z$ , calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]$  493,1876; observado 493,1876.

*2,8-bis(2-metil-4-nitrofenil)-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina*

**( $\pm$ )-53a**



**Rend.:** 91% (223,4 mg, escala de 0,50 mmol, sólido amarelo)

**P. F.:** 118 – 123°C

**Rf:** 0,35 (40% de acetato de etila em hexano, revelado em UV

254 nm)

**RMN de  $^1\text{H}$**   $\delta$  8,12 (d,  $^4J = 2,3$  Hz, 2H); 8,04 (dd,  $^3J = 8,4$  Hz,  $^4J = 2,4$  Hz, 2H); 7,31 (d,  $^3J = 8,4$  Hz, 2H); 7,24 (d,  $^3J = 8,3$  Hz, 2H); 7,15 (dd,  $^3J = 8,2$  Hz,  $^4J = 2,0$  Hz, 2H); 6,92 (d,  $^4J = 1,8$  Hz, 2H); 4,81 (d,  $^2J = 16,8$  Hz, 2H); 4,40 (s, 2H); 4,28 (d,  $^2J = 16,8$  Hz, 2H); 2,36 (s, 6H).

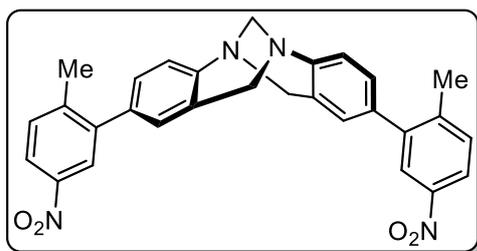
**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148,0; 146,8; 147,9; 137,1; 135,4; 130,6; 128,0; 127,9; 127,4; 125,2; 125,1; 120,9; 66,8; 58,6; 20,8;

**IV** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1606; 1585; 1508; 1474; 1338; 1207; 1092; 943; 828; 800; 725; 619.

**EMAR** (ESI)  $m/z$ , calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]$  493,1876; observado 493,1880

*2,8-bis(2-metil-5-nitrofenil)-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina*

**( $\pm$ )-53c**



**Rend.:** 83% (223,4,0 mg, escala de 0,50 mmol, sólido amarelo)

**P. F.:** 207 – 212°C

**Rf:** 0,35 (40% de acetato de etila em hexano, revelado em UV 254 nm)

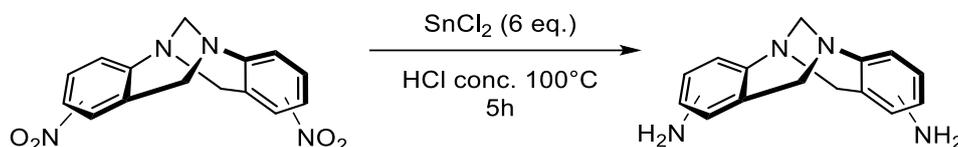
**RMN de  $^1\text{H}$**   $\delta$  8,06 (m, 4H); 7,38 (d,  $^3J = 8,3$  Hz, 2H); 7,24 (d,  $^3J = 8,3$  Hz, 2H); 7,16 (dd,  $^3J = 8,3$  Hz,  $^4J = 1,8$  Hz, 2H); 6,93 (d,  $^4J = 1,8$  Hz, 2H); 4,81 (d,  $^2J = 16,8$  Hz, 2H); 4,41 (s, 2H); 4,29 (d,  $^2J = 16,8$  Hz, 2H); 2,36 (s, 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147,7; 146,1; 143,4; 142,4; 135,2; 131,1; 128,1; 127,9; 127,5; 125,0; 124,5; 121,8; 66,8; 58,6; 20,8.

**IV** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 1610; 1579; 1517; 1496; 1477; 1340; 1209; 1115; 1098; 947; 906; 837; 736; 641

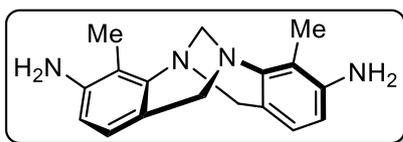
**EMAR** (ESI)  $m/z$ , calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]$  493,1876; observado 493,1884

#### 7.4 PROCEDIMENTO PARA REDUÇÕES DE GRUPO NITRO



Adicionou-se 12,5 mL de ácido clorídrico 37% a 0,50 mmol da respectiva base de Tröger e 3,0 mmol de cloreto de estanho(II) em um balão equipado com condensador; a mistura foi aquecida ao refluxo por 5 horas sob agitação magnética. Após o período resfriou-se a temperatura ambiente, adicionou-se ~10 g de gelo e alcalinizou-se com solução aquosa saturada de hidróxido de sódio até pH 12-14. O precipitado foi filtrado, lavado com água deionizado e seco na estufa. A reação fornece produtos suficientemente puros, porém caso seja necessário, pode-se purificar por cromatografia em coluna com eluição gradiente de 0 a 3% de metanol em diclorometano.

**4,10-dimetil-6H,12H-5,11-metanodibenzo[*b,f*][1,5]diazocina-3,9-diamina ( $\pm$ )-54a**



**Rend.:** 80% (112,0 mg, sólido leve amarelo esverdeado).

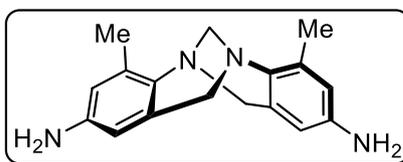
**P. F.:** 199 – 201°C

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,57 (d, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz, 2H); 6,40 (d, <sup>3</sup>J = 8,6 Hz, 2H); 4,54 (d, <sup>2</sup>J = 16,3 Hz, 2H); 4,31 (s, 2H); 3,83 (d, <sup>2</sup>J = 16,3 Hz, 2H); 3,52 (sl, 4H); 2,20 (s, 6H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146,5; 143,8; 124,5; 118,3; 116,5; 111,5; 67,6; 55,4; 10,8.

**IV** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3372; 3325; 3223; 2843; 1612; 1482; 1453; 1415; 1363; 1283; 1245; 1177; 1109; 1006; 940; 800.

*4,10-dimetil-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-2,8-diamina (±)-54b*



**Rend.:** 91% (127,4 mg, sólido cristalino levemente amarelado).

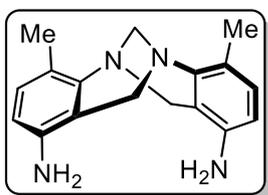
**P. F.:** 233 – 235°C

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,41 (d, <sup>4</sup>J = 2,2 Hz, 2H); 6,08 (d, <sup>4</sup>J = 2,2 Hz, 2H); 4,44 (d, <sup>2</sup>J = 16,7 Hz, 2H); 4,27 (s, 2H); 3,80 (d, <sup>2</sup>J = 16,7 Hz, 2H); 3,36 (sl, 4H); 2,31 (s, 6H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 142,3; 137,7; 133,7; 129,0; 116,3; 110,4; 68,1; 55,4; 17,0.

**IV** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3372; 3324; 3217; 2843; 1613; 1483; 1453; 1414; 1364; 1285; 1108; 1001; 942; 800.

*4,10-dimetil-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-1,7-diamina (±)-54c*



**Rend.:** 80% (111,3 mg, sólido alaranjado claro).

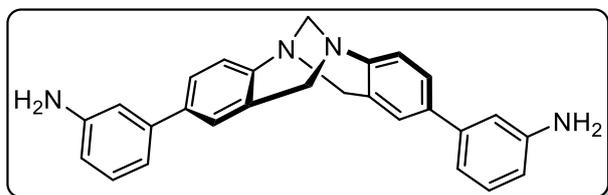
**P. F.:** 233 – 235°C

**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,88 (d, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, 2H); 6,35 (d, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, 2H); 4,31 (d, <sup>2</sup>J = 16,3 Hz, 2H); 4,26 (s, 2H); 3,83 (d, <sup>2</sup>J = 16,3 Hz, 2H); 3,30 (sl, 4H); 2,33 (s, 6H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146,8; 141,3; 129,1; 122,8; 114,0; 110,8; 66,2; 51,6; 16,6.

**IV** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3410; 3325; 3206; 2941; 2835; 1625; 1592; 1479; 1214; 1023; 809; 622; 520.

**3,3'-(6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-2,8-diil)dianilina (±)-55a**



**Rend.:** 75% (136,2 mg, escala de 0,45 mmol, sólido amarelo)

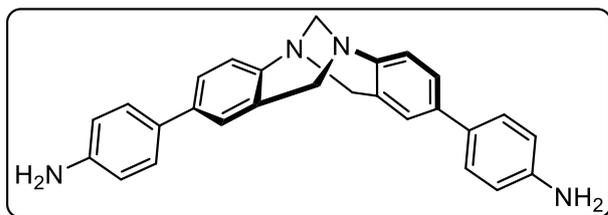
**P. F.:** 125 – 129°C

**Rf:** 0,31 (2% de metanol em diclorometano, revelado no UV 254 nm e solução alcoólica de ninidrina, mancha rosa)

**RMN de <sup>1</sup>H** δ (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 (dd, <sup>3</sup>J = 8,3 Hz, <sup>4</sup>J = 2,1 Hz, 2H); 7,18 (d, <sup>3</sup>J = 8,3 Hz, 2H); 7,15 (t, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz, 2H); 7,10 (d, <sup>4</sup>J = 2,0 Hz, 2H); 6,86 (ddd, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, <sup>4</sup>J = 1,6 Hz, <sup>4</sup>J = 0,9 Hz, 2H); 6,78 (t, <sup>4</sup>J = 1,9 Hz, 2H); 6,60 (ddd, <sup>3</sup>J = 7,9 Hz, <sup>4</sup>J = 2,3 Hz, <sup>4</sup>J = 0,9 Hz, 2H); 4,76 (d, <sup>2</sup>J = 16,7 Hz, 2H); 4,36 (s, 2H); 4,25 (d, <sup>2</sup>J = 16,7 Hz, 2H), 3,65 (sl, 4H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147,3; 146,7; 141,9; 137,2; 129,6; 128,0; 126,2; 125,5; 125,3; 117,4; 113,9; 113,6; 67,0; 58,8.

**4,4'-(6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-2,8-diil)dianilina (±)-55b**



**Rend.:** 63% (77,0 mg, sólido amarelo claro).

**P. F.:** 139 – 144°C

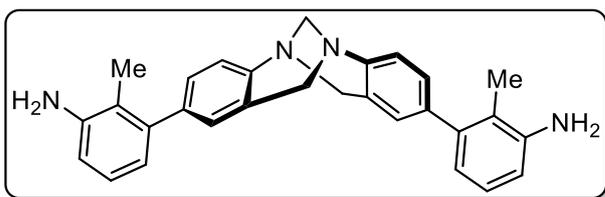
**RMN de <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33 (dd, <sup>3</sup>J = 8,3 Hz, <sup>4</sup>J = 1,9 Hz, 2H); 7,30 (m, 4H); 7,17 (d, <sup>3</sup>J = 8,3 Hz, 2H); 7,07 (d, <sup>3</sup>J = 7,7 Hz, 2H); 6,70 (m, 4H); 4,76 (d, <sup>2</sup>J = 16,6 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,25 (d, <sup>2</sup>J = 16,6 Hz, 2H); 3,68 (sl, 4H).

**RMN de <sup>13</sup>C** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146,5; 145,6; 137,1; 131,1; 128,0; 127,7; 125,5; 125,3; 124,7; 115,4; 67,0; 58,8.

**IV** (ATR, cm<sup>-1</sup>) 3341; 3193; 1618; 1483; 1280; 1208; 1116; 963; 939; 819.

**EMAR** (ESI) *m/z*, calculado para C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub> [M+H] 405,2079; observado 405,2085

**3,3'-(6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-2,8-diil)bis(2-metilanilina) (±)-56a**



**Rend.:** 67% (129,7 mg, escala de 0,45 mmol, sólido amarelado)

**Rf:** 0,3 (1% de metanol em diclorometano, revelado no UV

254 nm e solução alcoólica de ninidrina, mancha rosa)

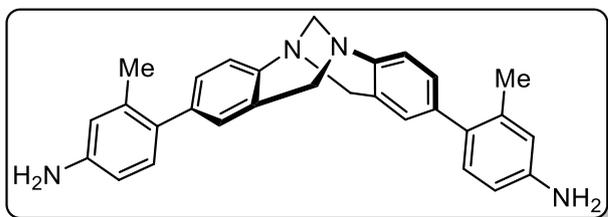
**RMN de  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,10 – 7,18 (m, 4H); 7,02 (t,  $^3J = 7,7$  Hz, 2H); 6,88 (s, 2H); 6,67 (d,  $^3J = 7,7$  Hz, 2H); 6,63 (d,  $^3J = 7,7$  Hz, 2H); 4,77 (d,  $^2J = 16,7$  Hz, 2H); 4,39 (s, 2H); 4,25 (d,  $^2J = 16,7$  Hz, 2H); 3,56 (s, 4H); 2,05 (s, 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146,6; 144,9; 142,4; 138,1; 128,5; 127,6; 127,3; 126,0; 124,5; 120,5; 119,8; 113,9; 66,8; 58,5; 14,4.

**IV** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3351; 3217; 2918; 2850; 1609; 1582; 1496; 1459; 1317; 1205; 1110; 1089; 1065; 962; 942; 834; 789; 749

**EMAR** (ESI)  $m/z$ , calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]$  433,2392; observado 433,2399.

4,4'-(6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina-2,8-diil)bis(3-metil-anilina)  
(±)-56b



**Rend.:** 47% (89 mg, escala de 0,44 mmol, sólido amarelado)

**P. F.:** 163 – 168°C

**Rf:** 0,36 (1% de metanol em

diclorometano, revelado em UV 254 nm e solução alcoólica de ninidrina, mancha rosa)

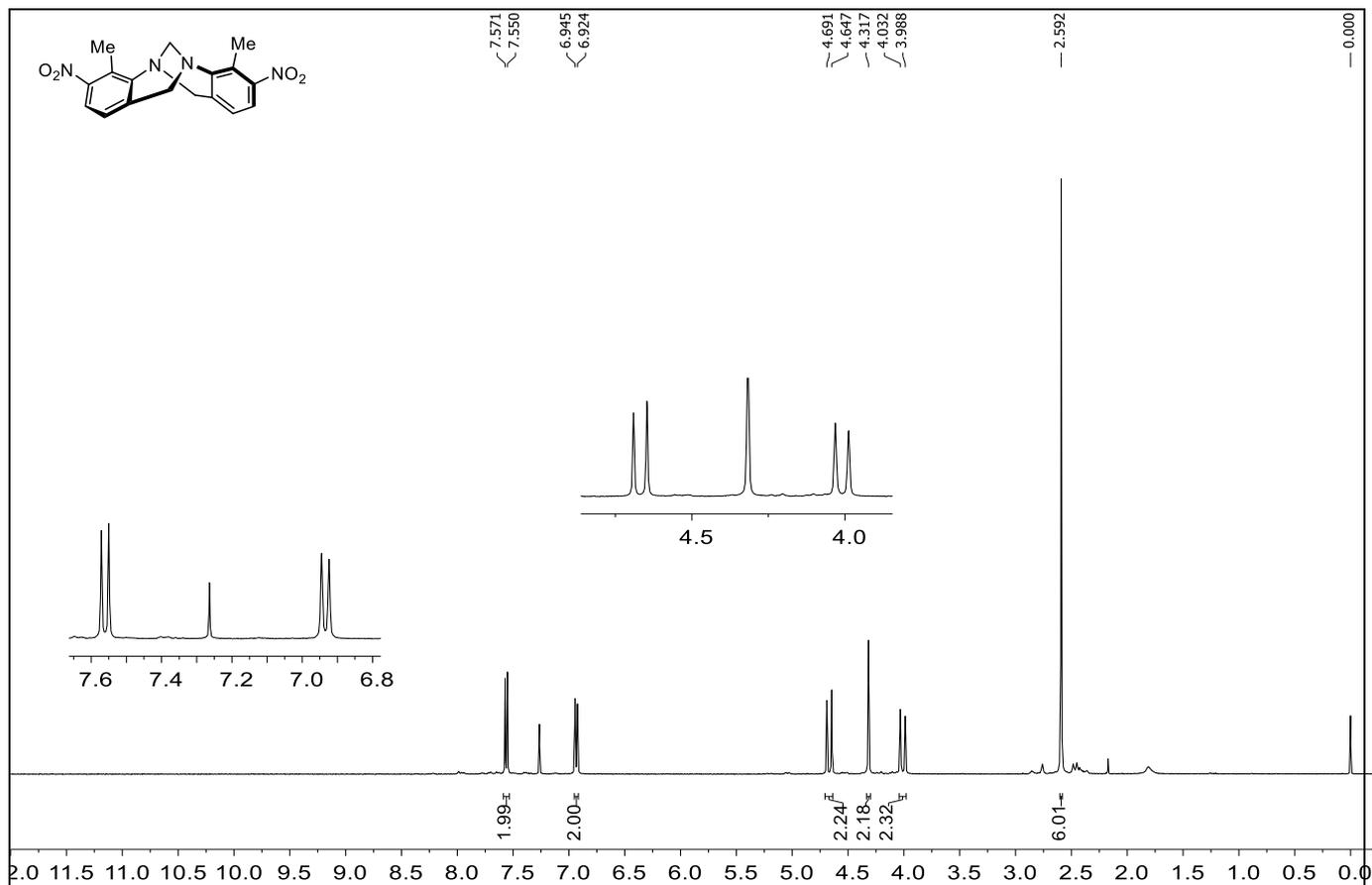
**RMN de  $^1\text{H}$**   $\delta$  7,16 – 7,10 (m, 4H); 6,96 (d,  $J^{\beta} = 8,1$  Hz, 2H); 6,86 (s, 2H); 6,57 – 5,52 (m, 4H); 4,76 (d,  $J^{\alpha} = 16,7$  Hz, 2H); 4,38 (s, 2H); 4,23 (d,  $J^{\alpha} = 16,7$  Hz, 2H); 2,19 (s, 6H).

**RMN de  $^{13}\text{C}$**  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  146,3; 145,4; 137,7; 136,3; 132,0; 130,8; 128,5; 127,7; 127,4; 124,6; 116,9; 112,7; 66,9; 58,6; 20,7.

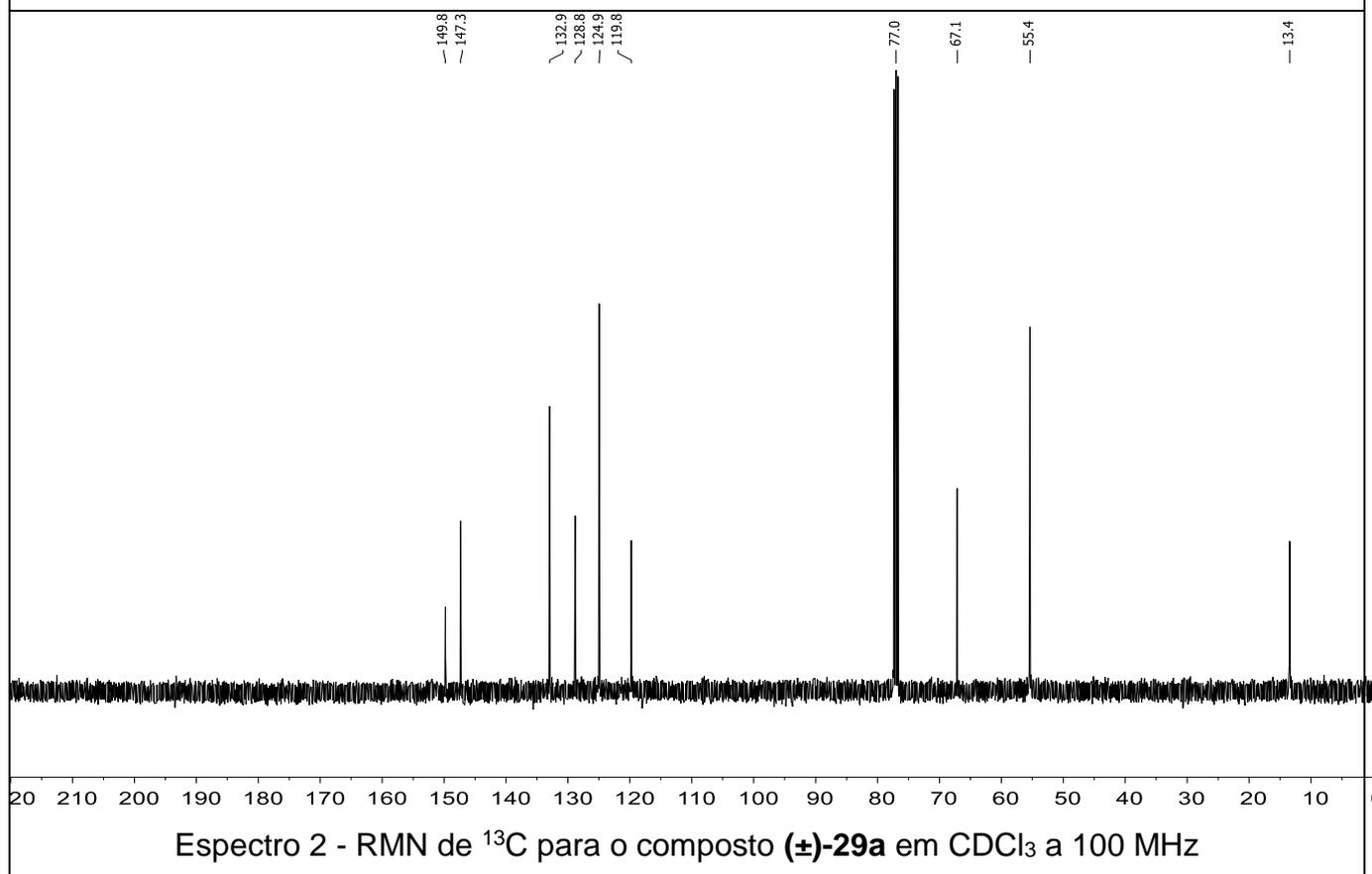
**IV** (ATR,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3336; 3185; 2900; 1606; 1480; 1244; 1204; 1113; 936; 816; 620.

**EMAR** (ESI)  $m/z$ , calculado para  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_4$   $[\text{M}+\text{H}]$  433,2392; observado 433,2374.

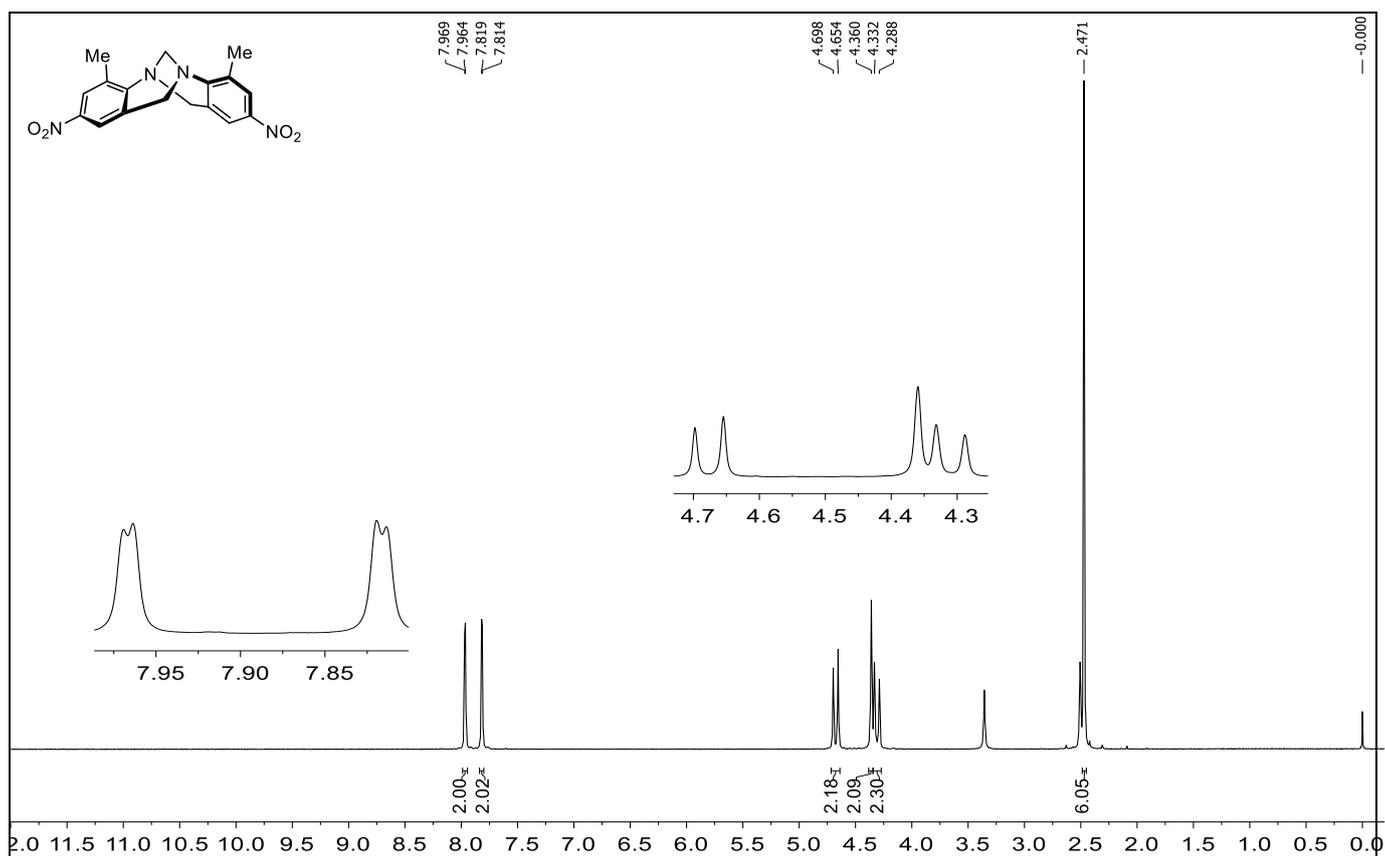
8 ESPECTROS



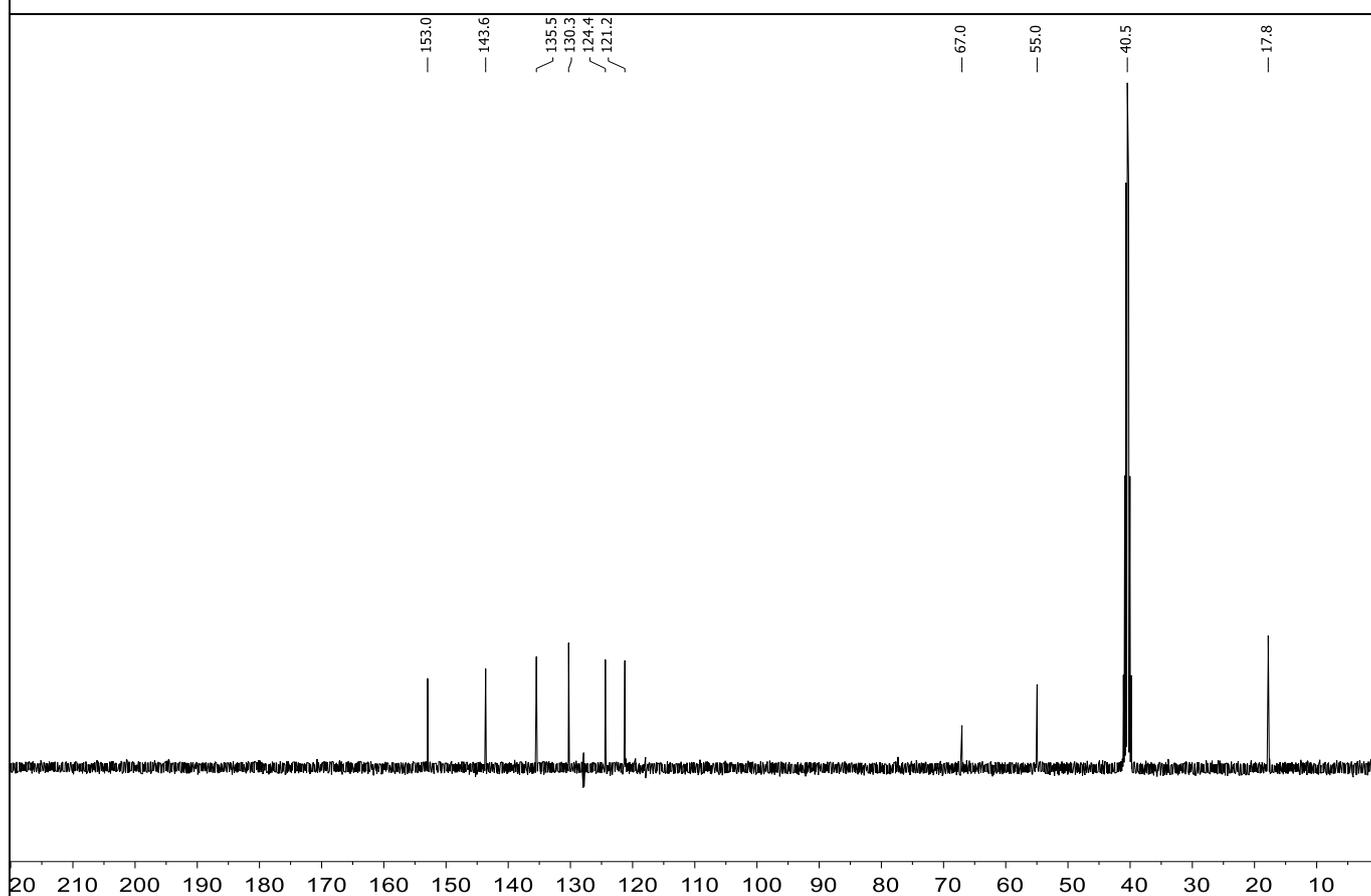
Espectro 1 - RMN de <sup>1</sup>H para o composto **(±)-29a** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



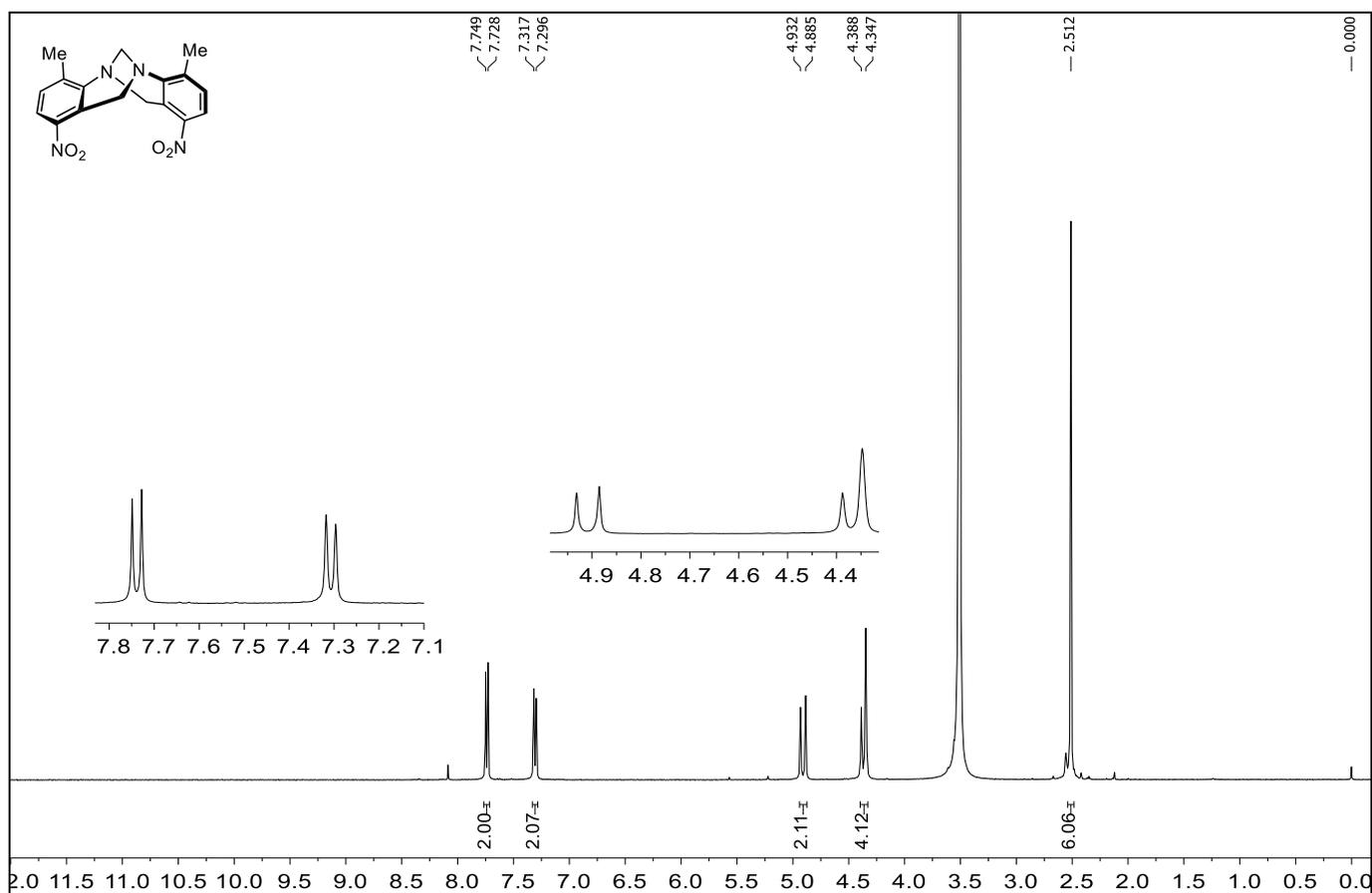
Espectro 2 - RMN de <sup>13</sup>C para o composto **(±)-29a** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



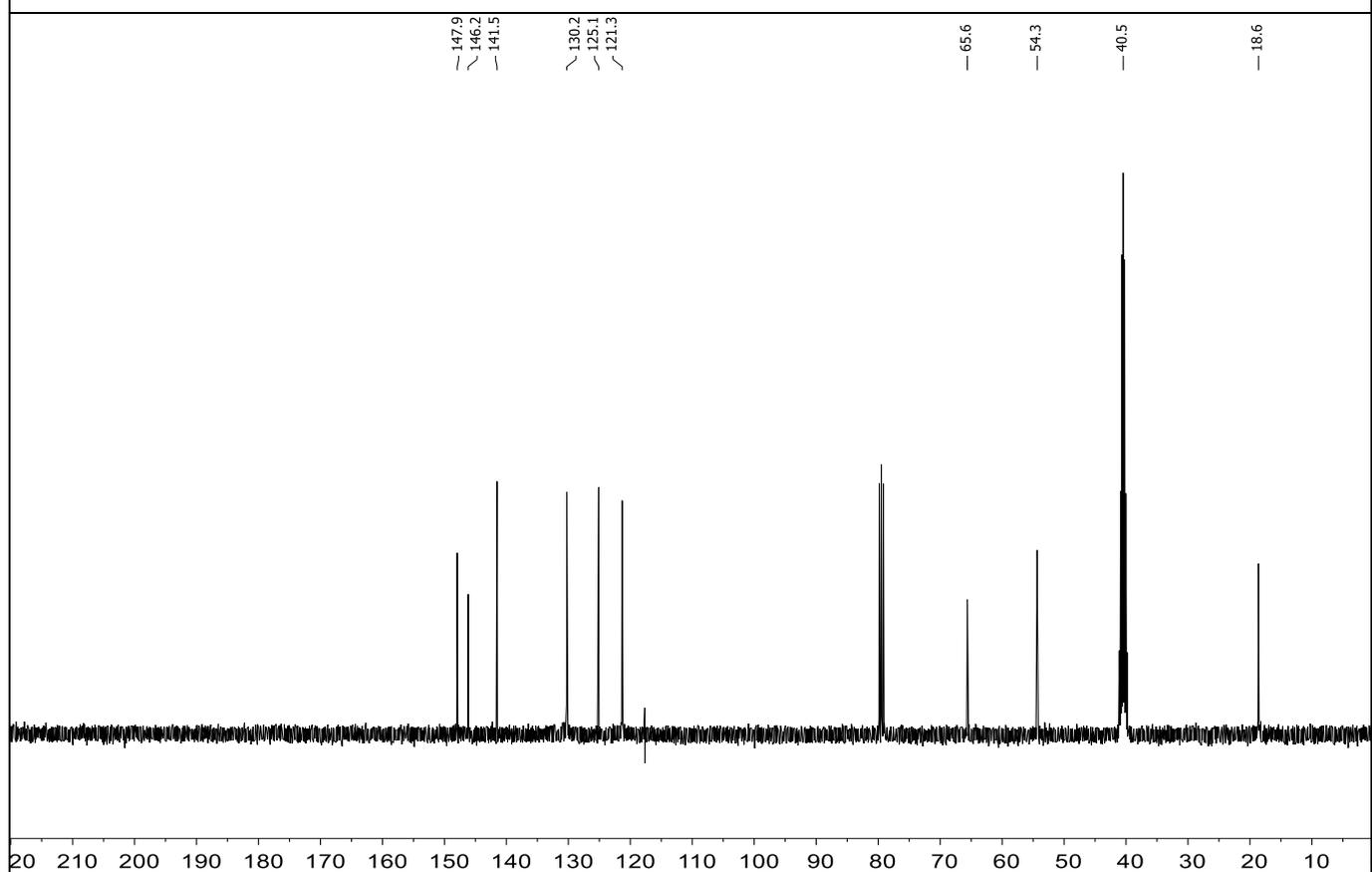
Espectro 3 - RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **(±)-29b** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 400 MHz



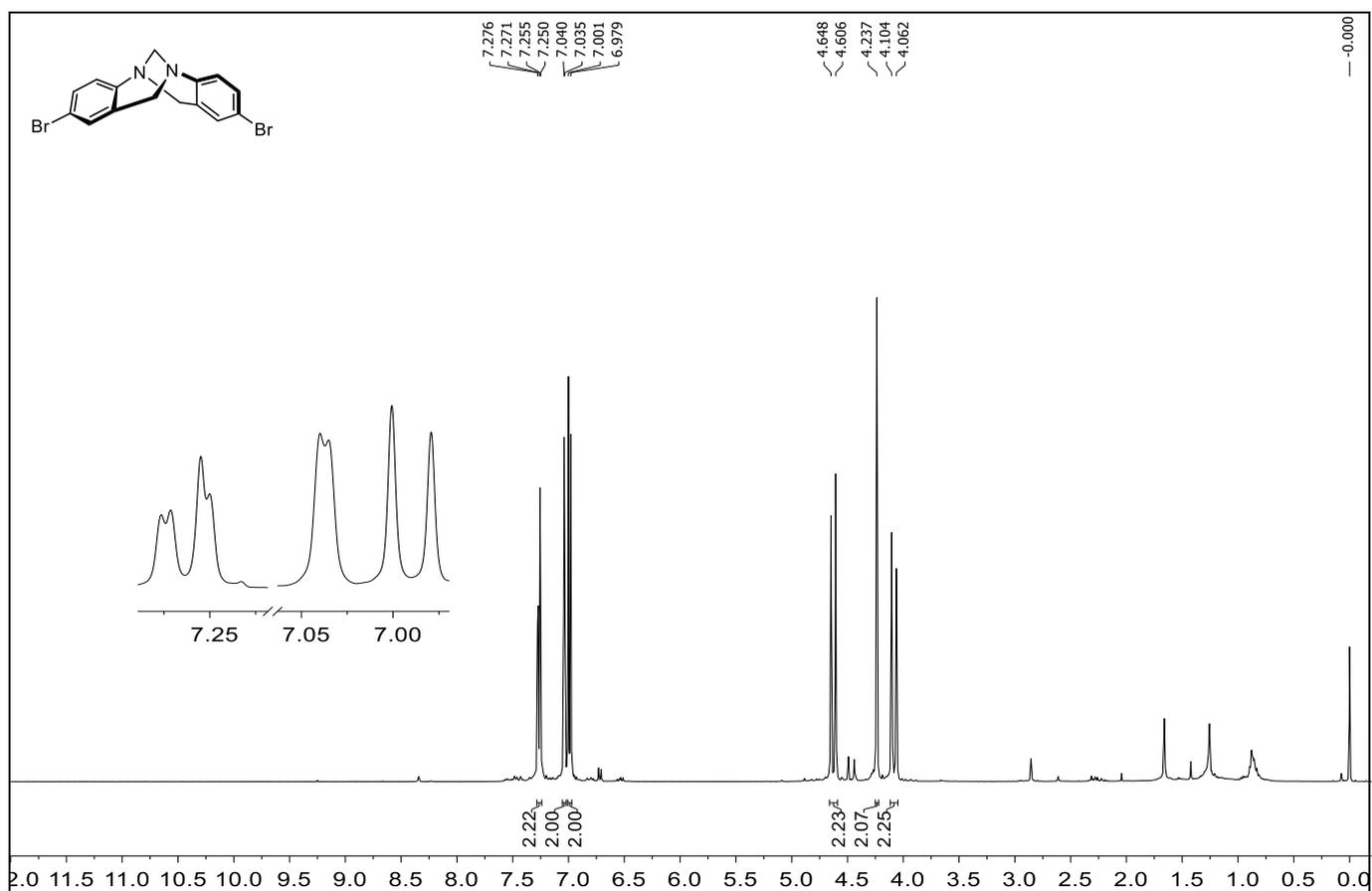
Espectro 4 - RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **(±)-29b** em  $\text{DMSO-d}_6$  a 100 MHz



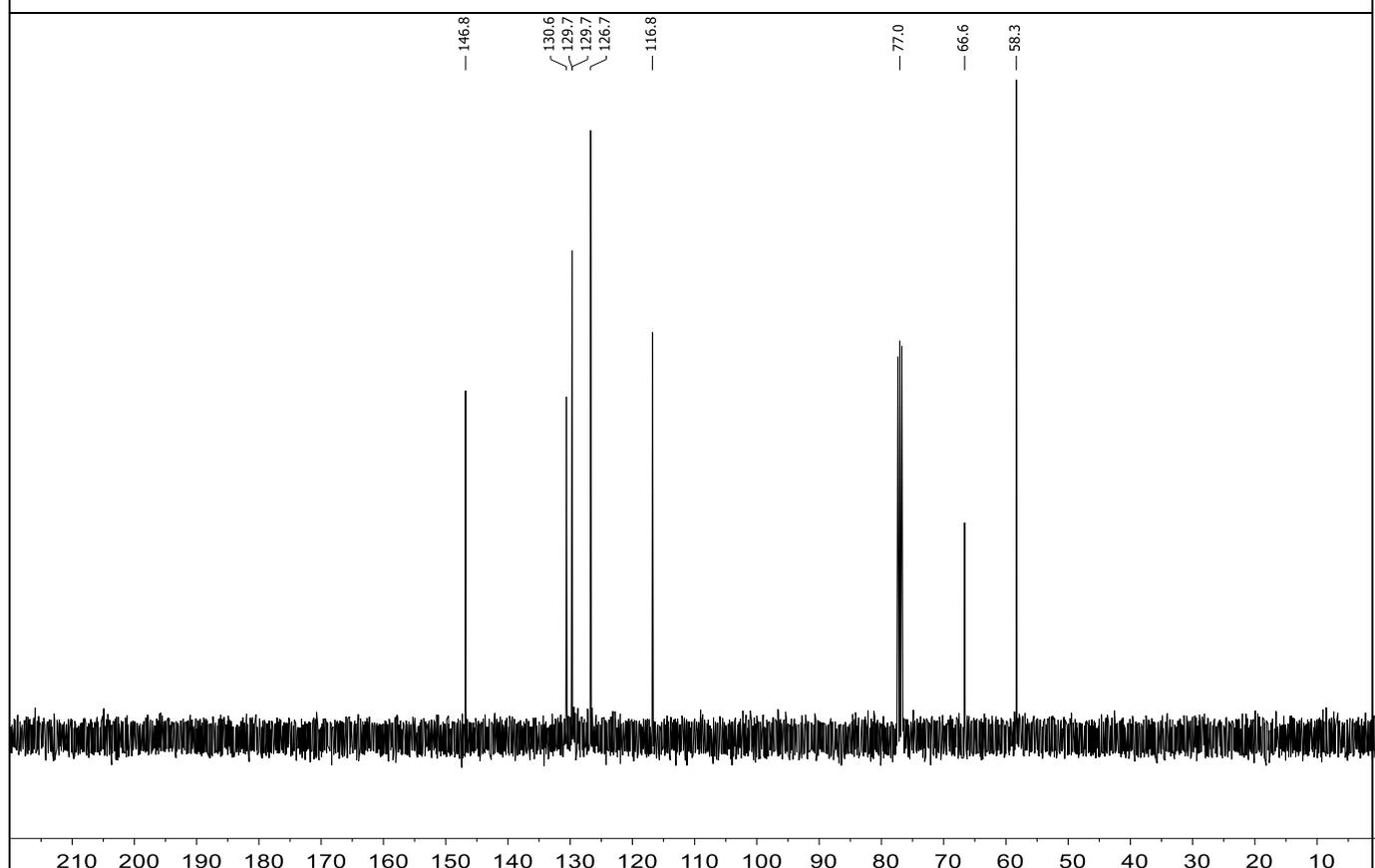
Espectro 5 - RMN de <sup>1</sup>H para o composto (**±**)-29c em DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



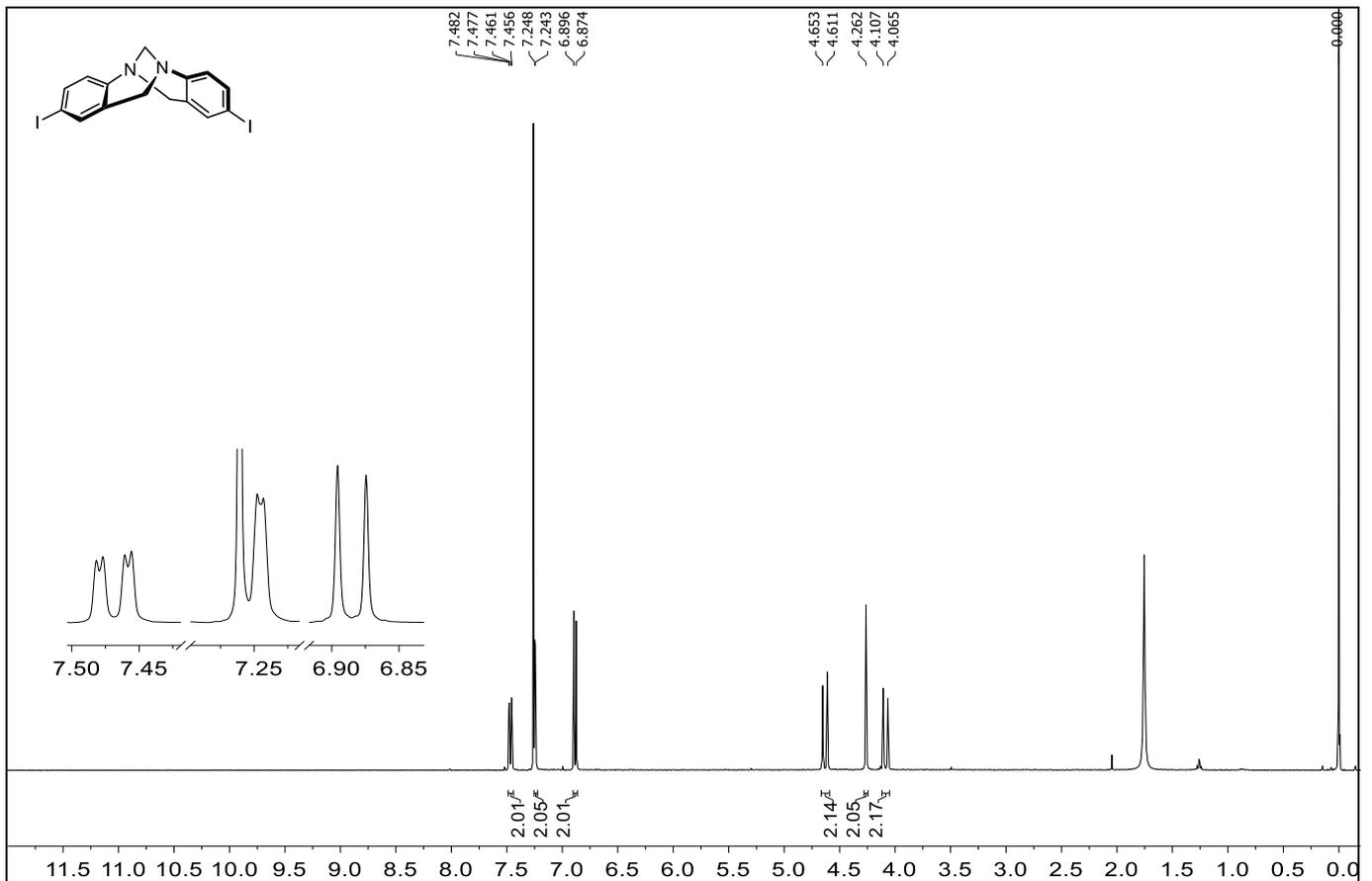
Espectro 6 - RMN de <sup>13</sup>C para o composto (**±**)-29c em DMSO-d<sub>6</sub>/CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



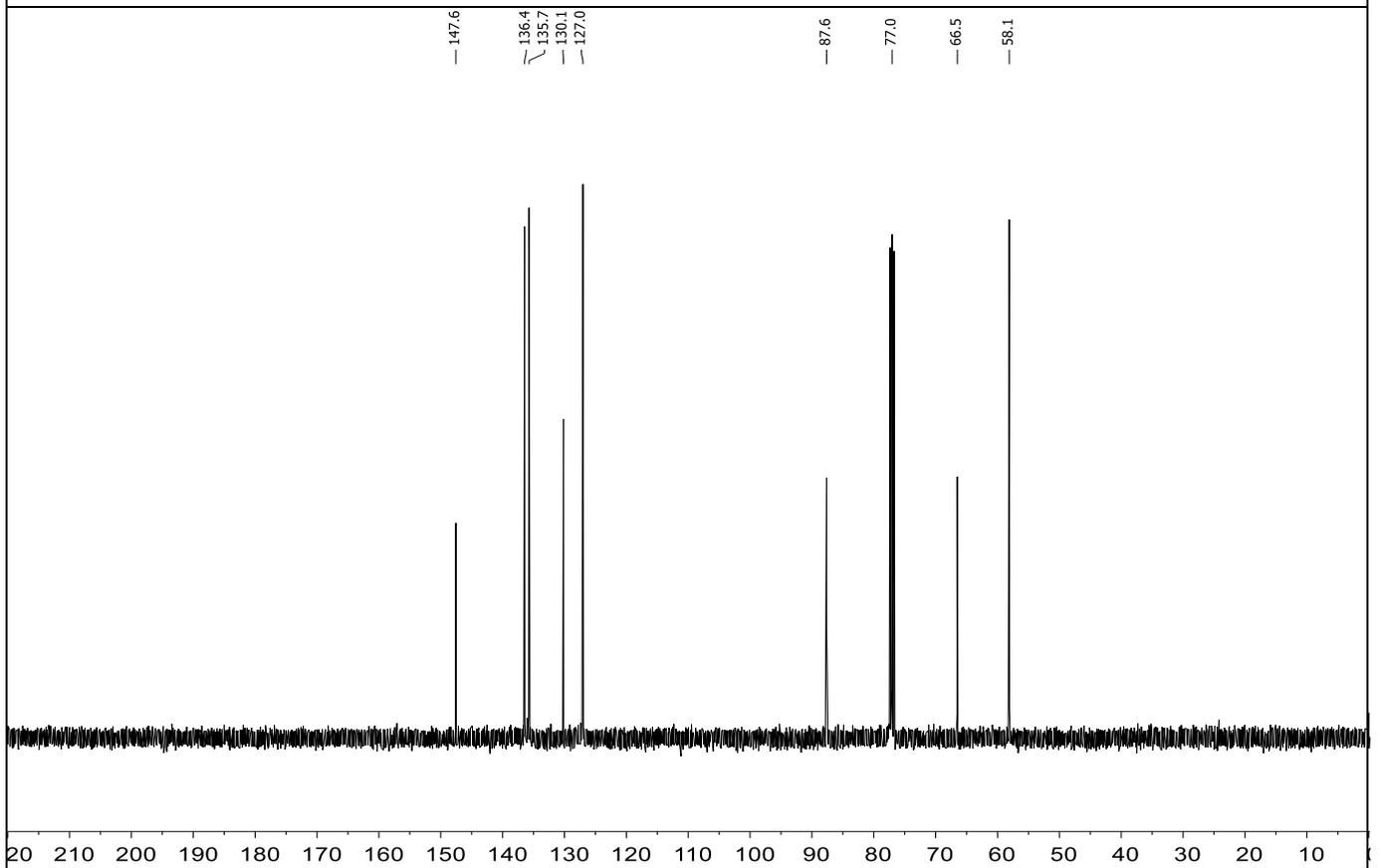
Espectro 7 - RMN de <sup>1</sup>H para o composto (±)-30 em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



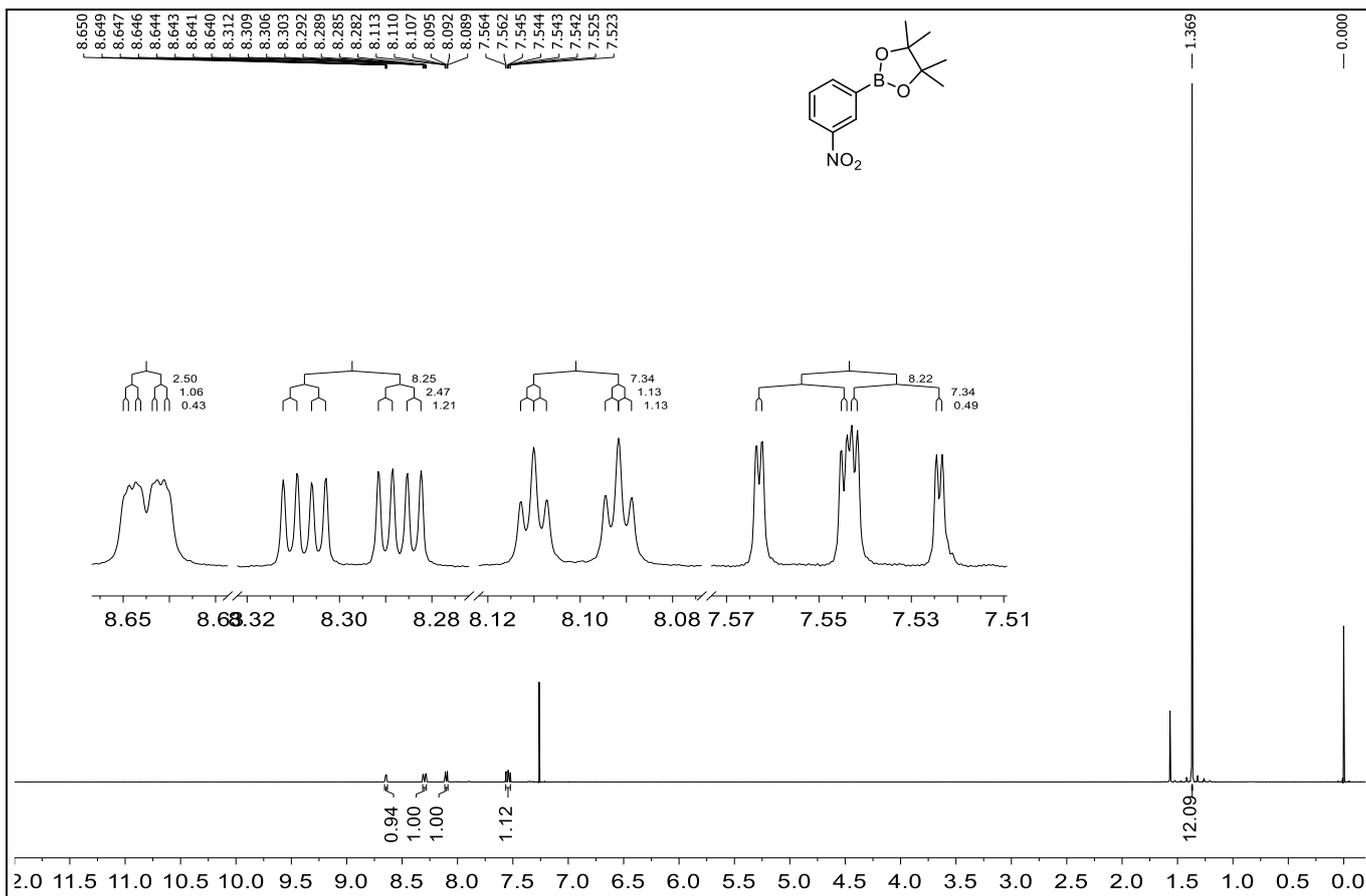
Espectro 8 - RMN de <sup>13</sup>C para o composto (±)-30 em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



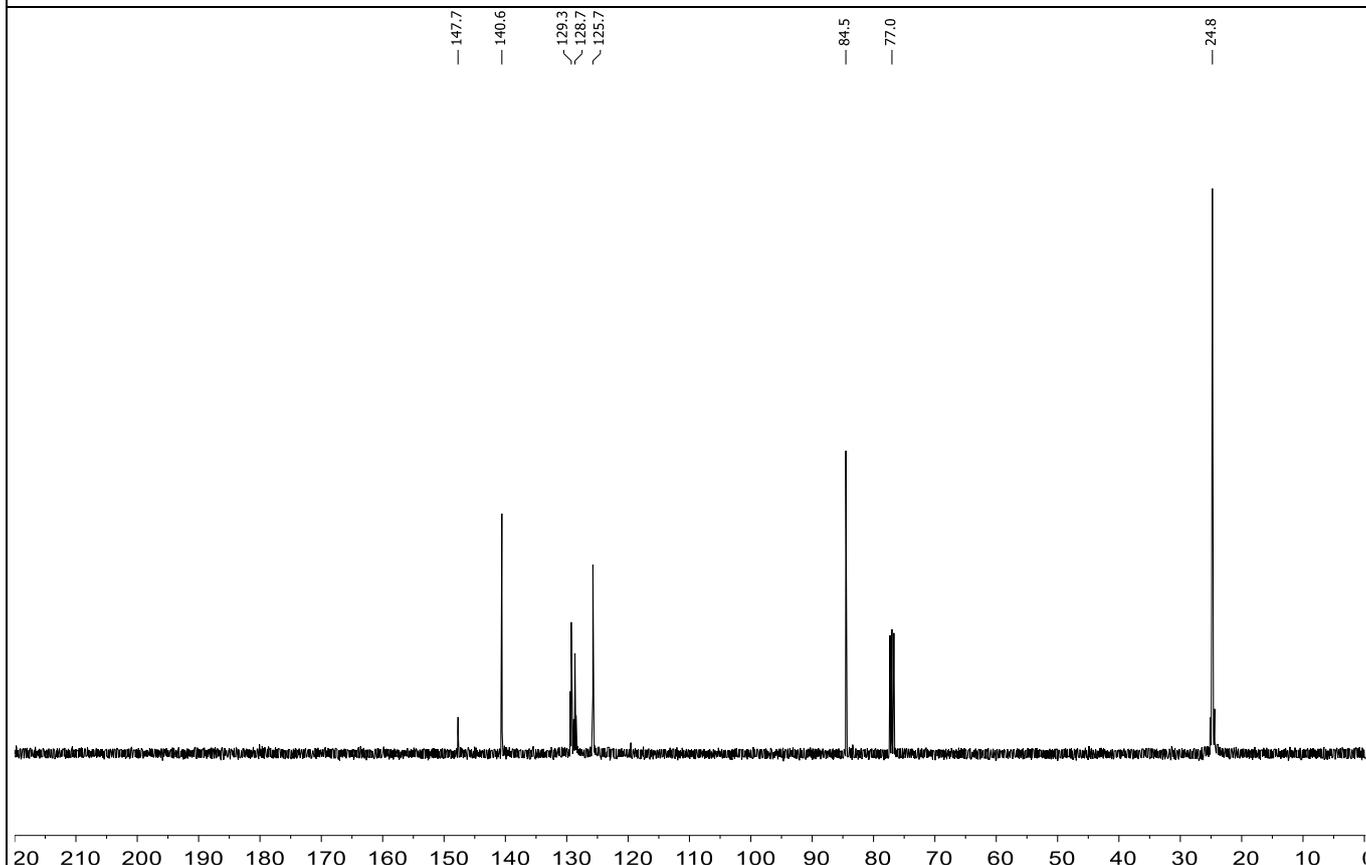
Espectro 9 - RMN de <sup>1</sup>H para o composto (±)-31 em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



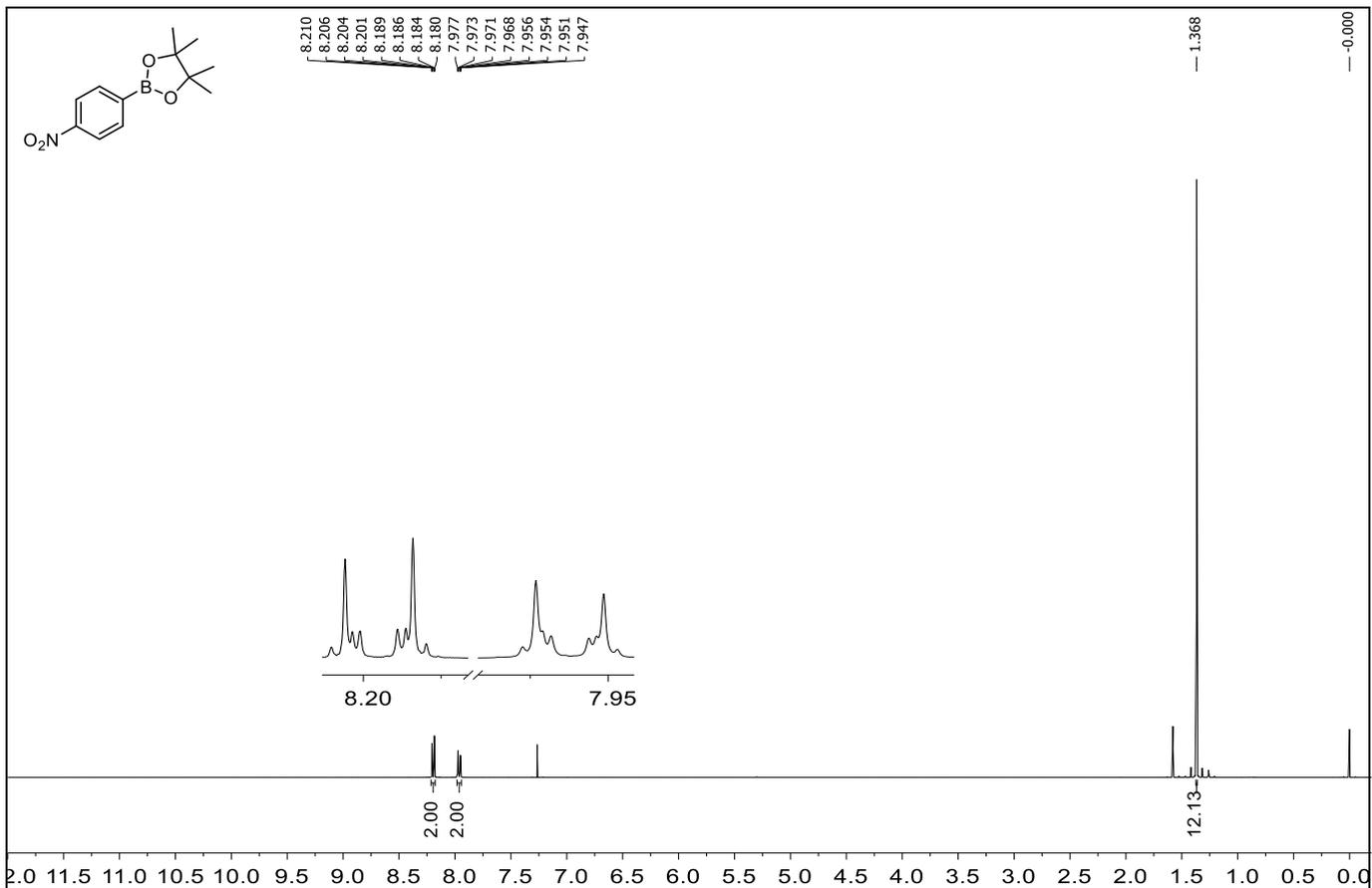
Espectro 10 - RMN de <sup>13</sup>C para o composto (±)-31 em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



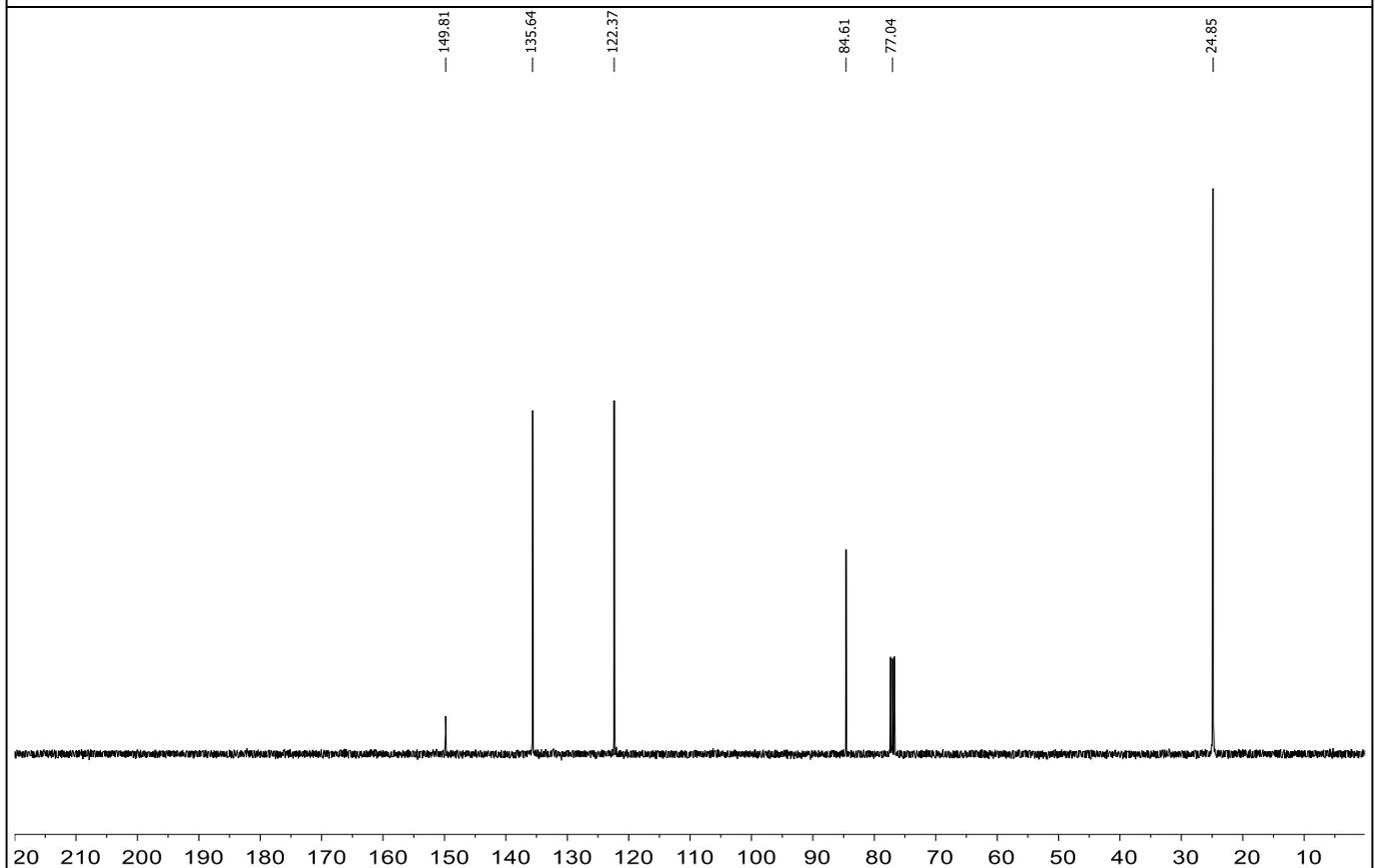
Espectro 11 - RMN de <sup>1</sup>H para o composto **40b** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



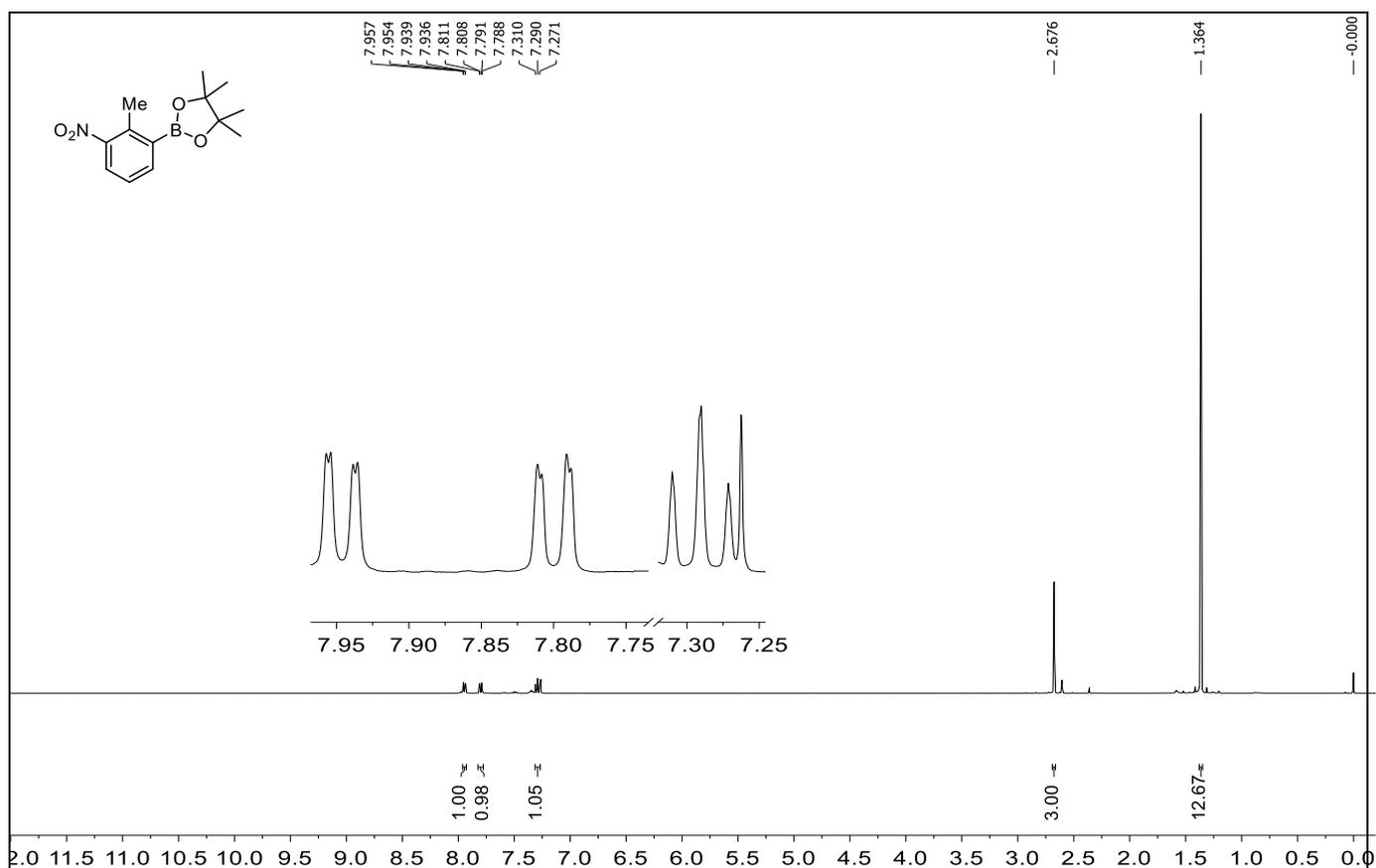
Espectro 12 - RMN de <sup>13</sup>C para o composto **40b** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



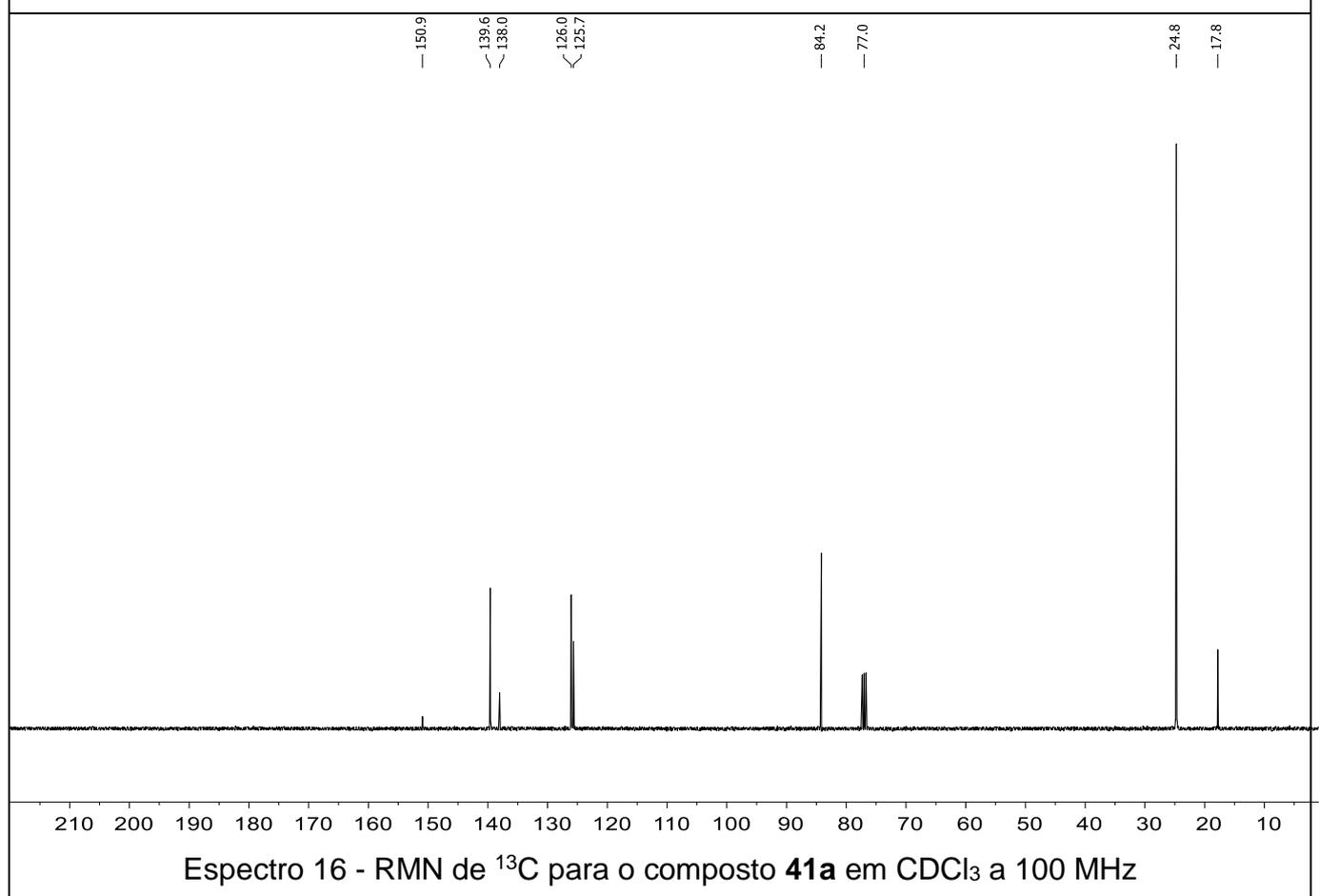
Espectro 13 - RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **40c** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



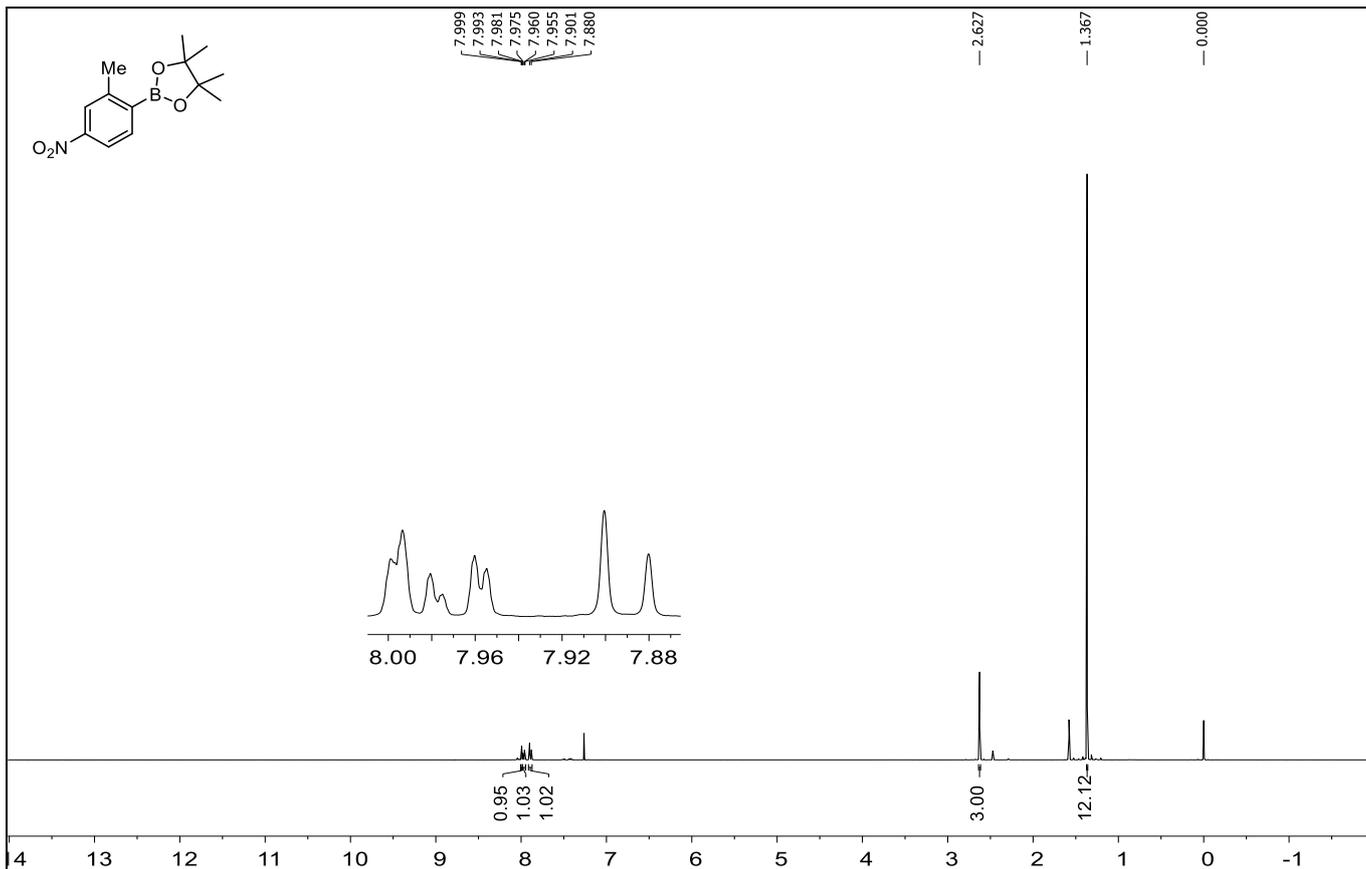
Espectro 14 - RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **40c** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



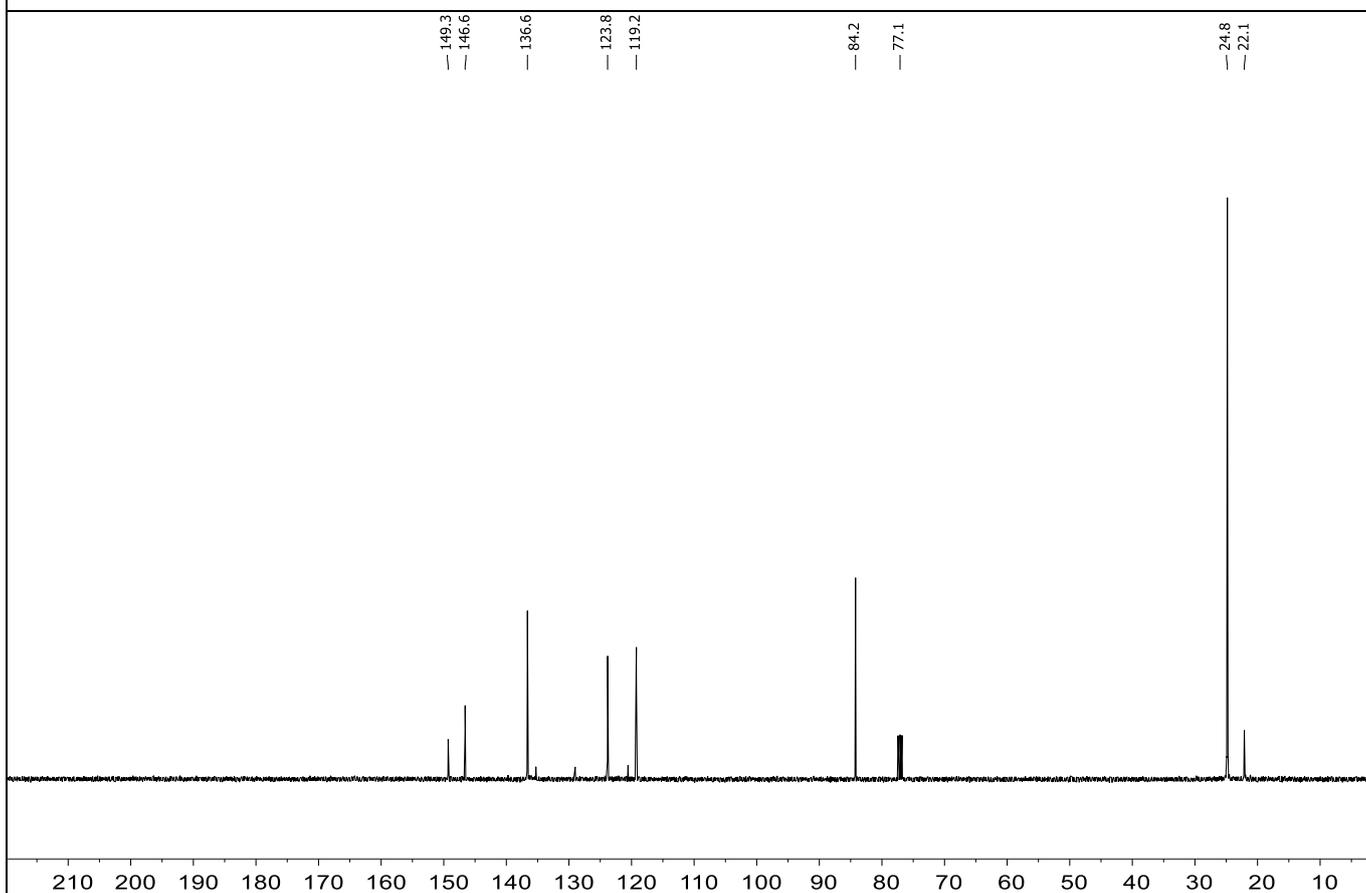
Espectro 15 - RMN de <sup>1</sup>H para o composto 41a em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



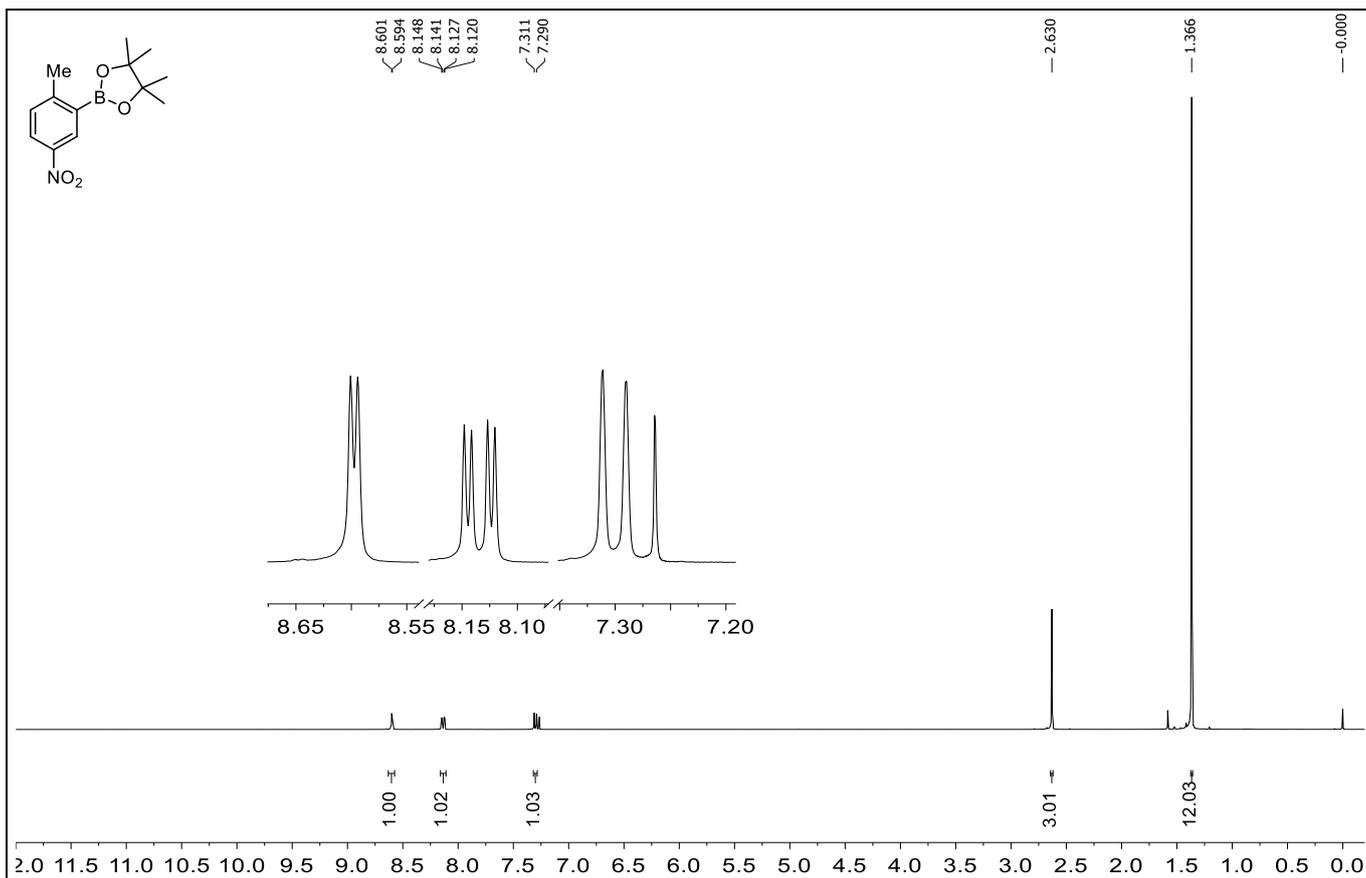
Espectro 16 - RMN de <sup>13</sup>C para o composto 41a em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



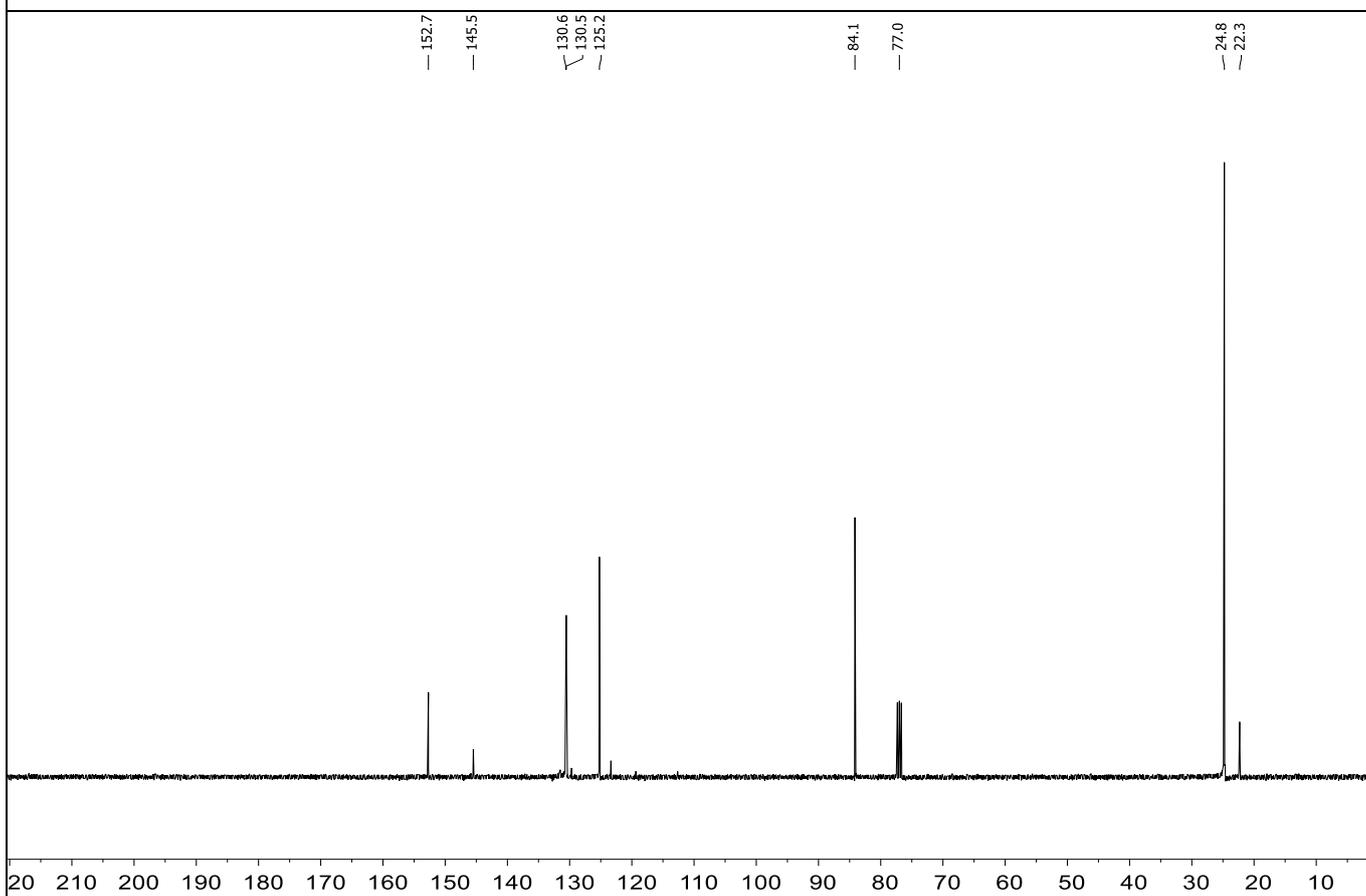
Espectro 17 - RMN de <sup>1</sup>H para o composto **41b** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



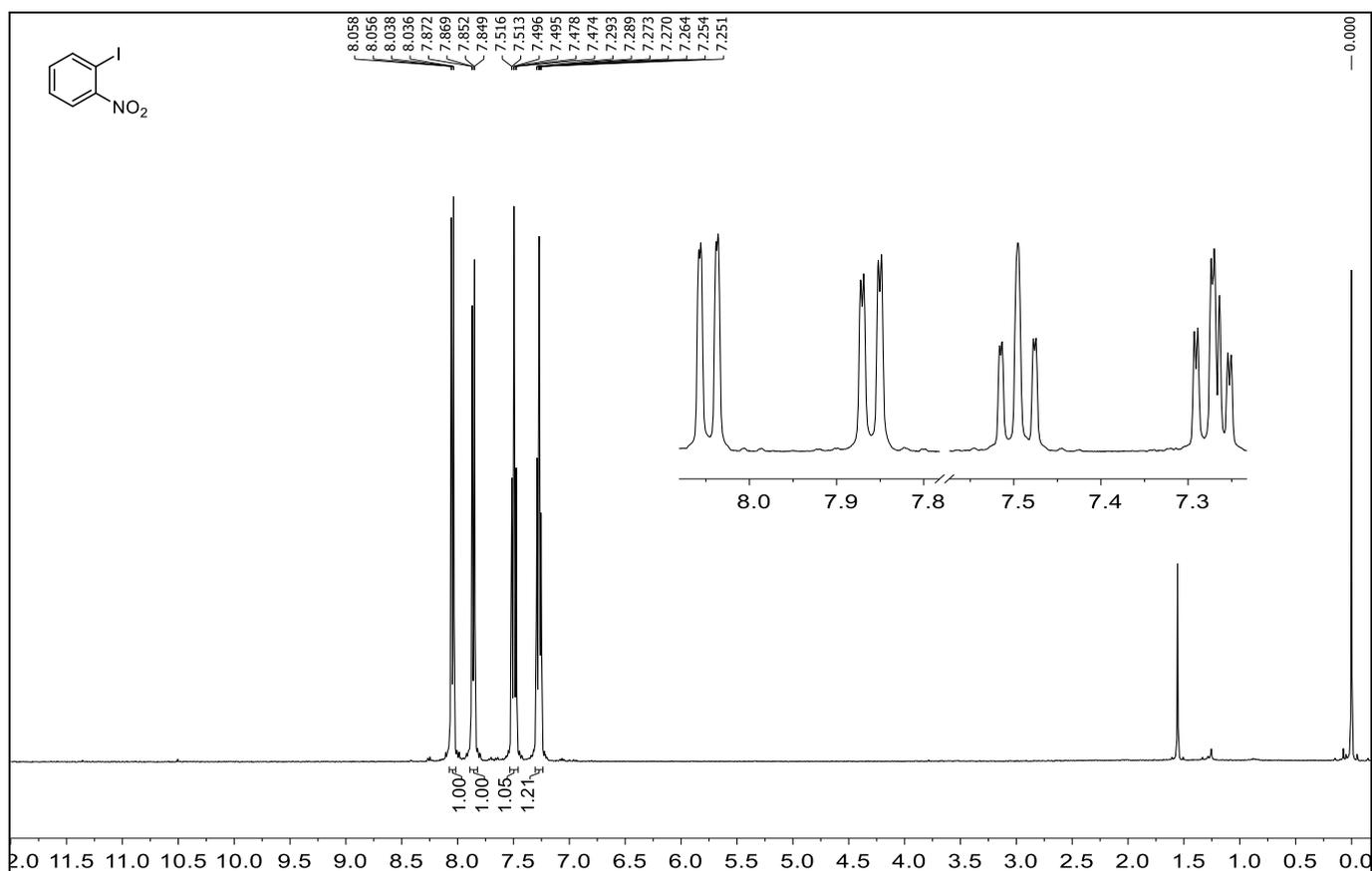
Espectro 18 - RMN de <sup>13</sup>C para o composto **41b** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



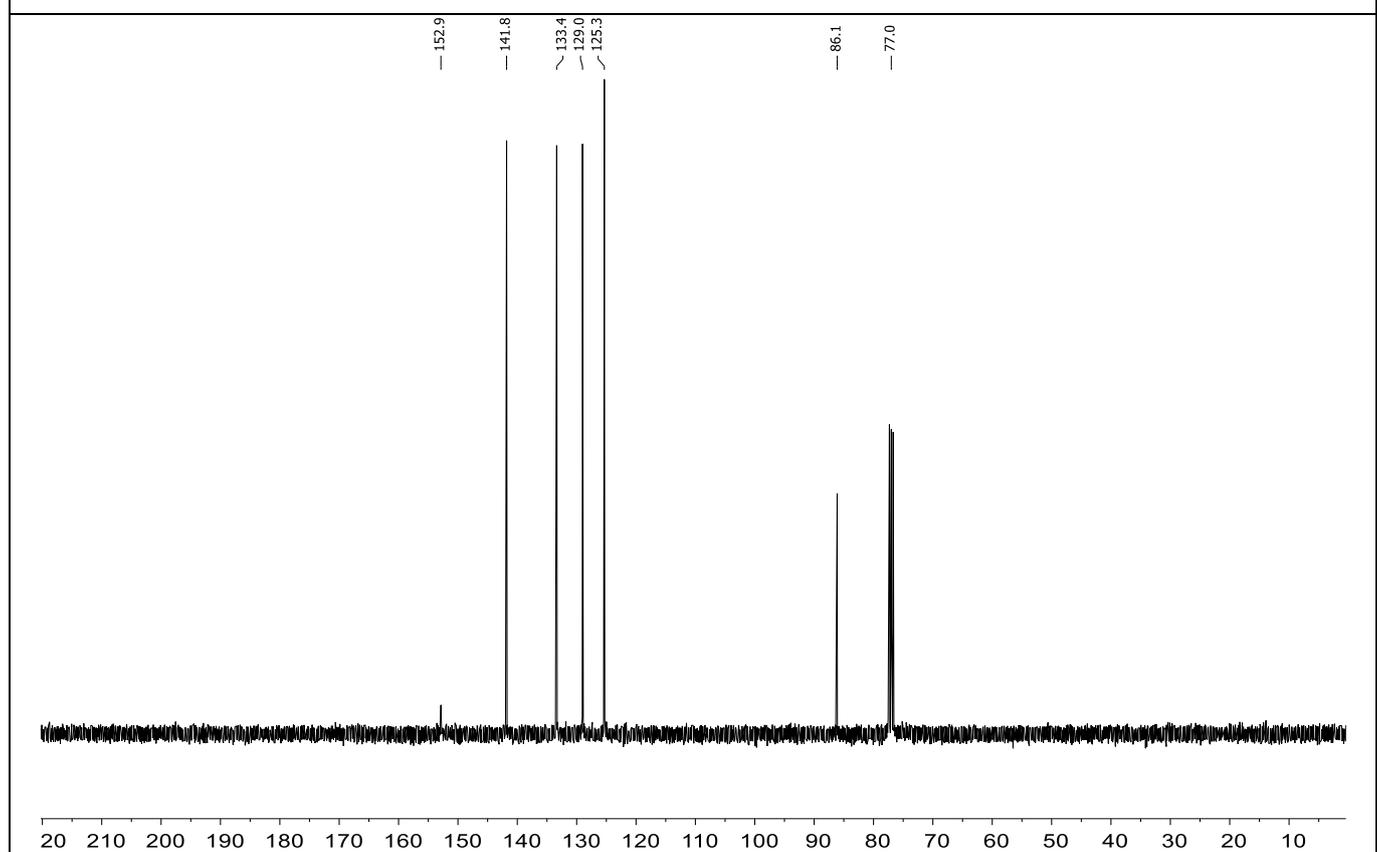
Espectro 19 - RMN de <sup>1</sup>H para o composto **41c** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



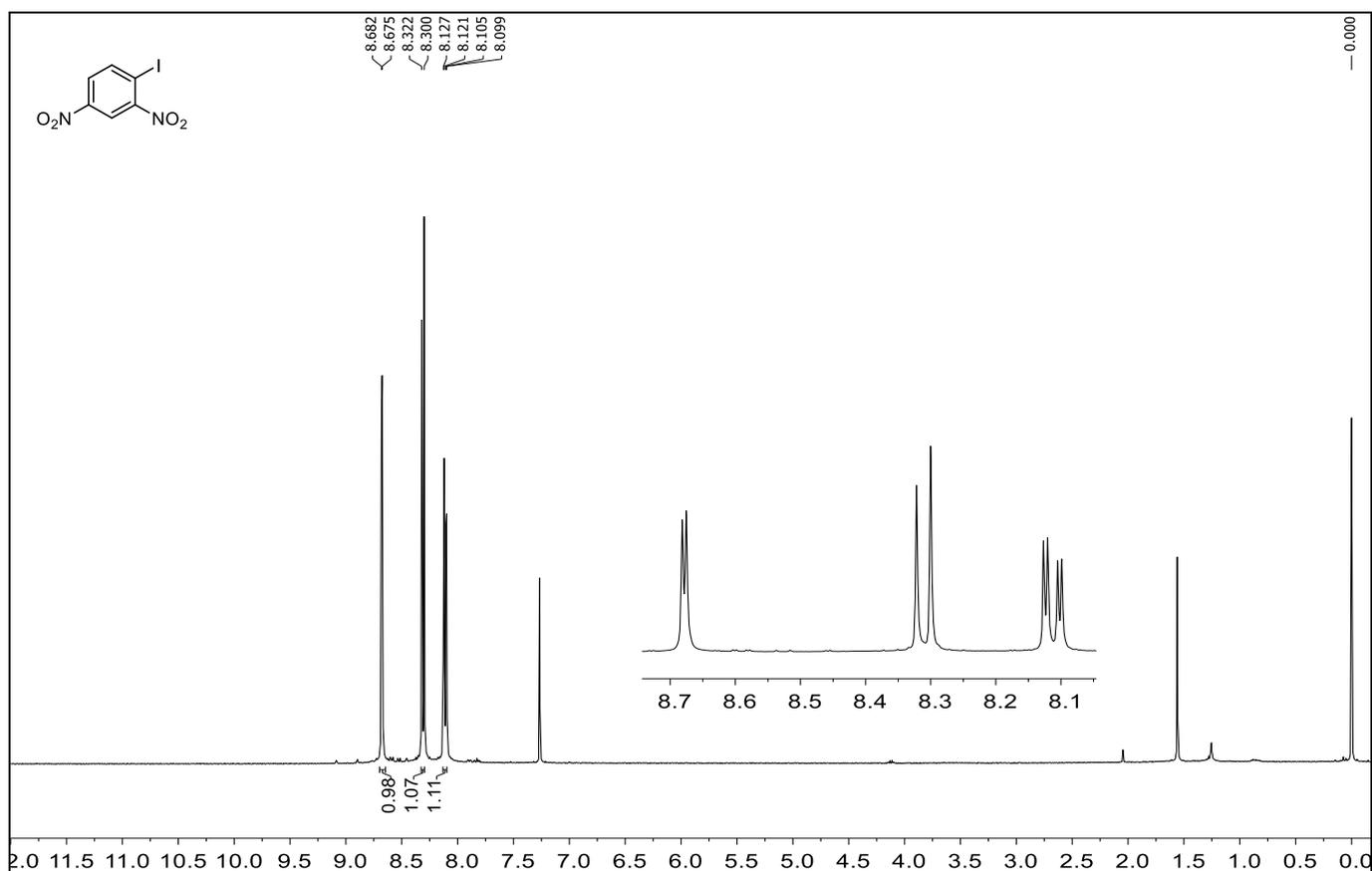
Espectro 20 - RMN de <sup>13</sup>C para o composto **41c** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



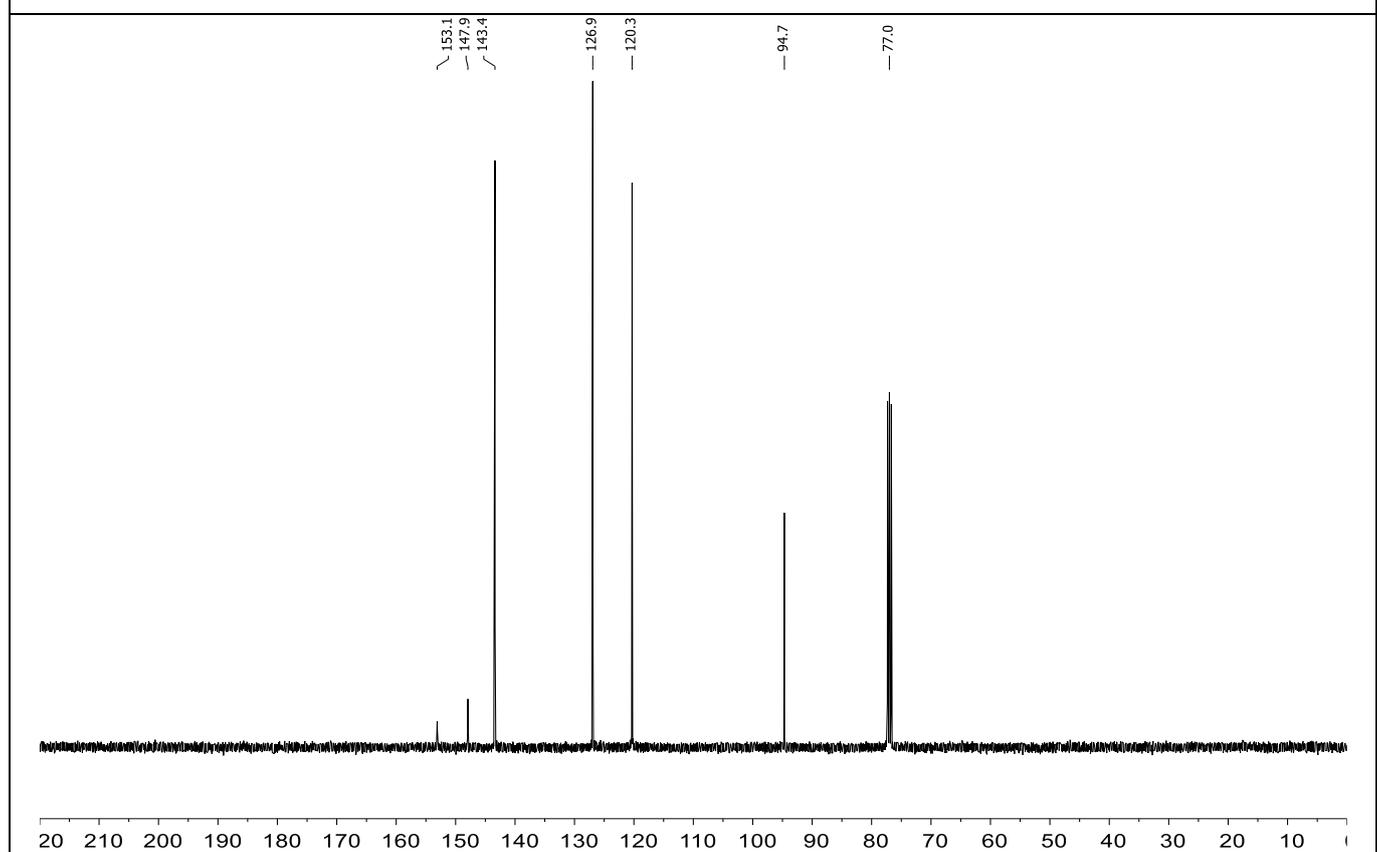
Espectro 21 - RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **48a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



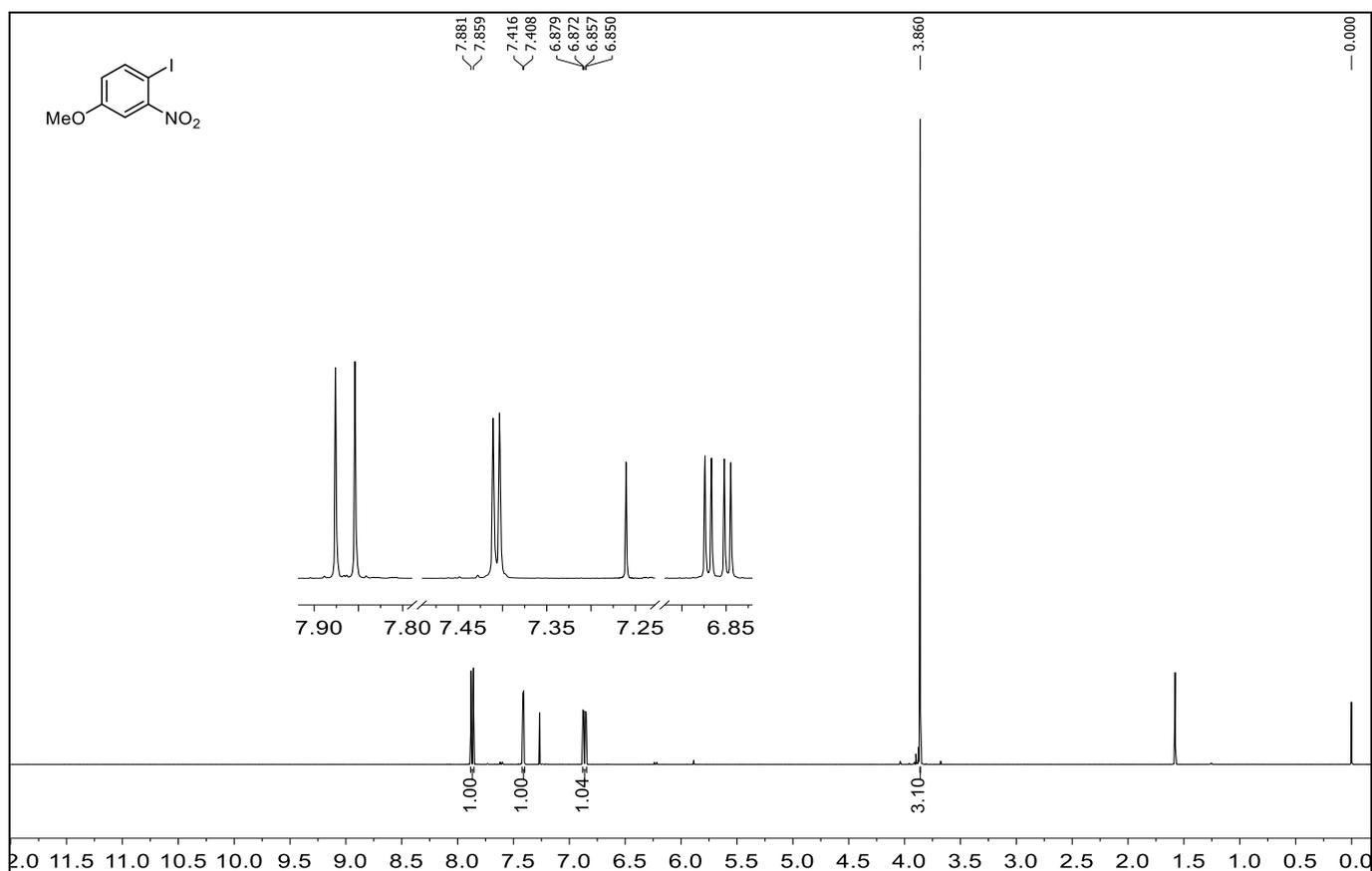
Espectro 22 - RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **48a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz (tempo de relaxação de 10 s)



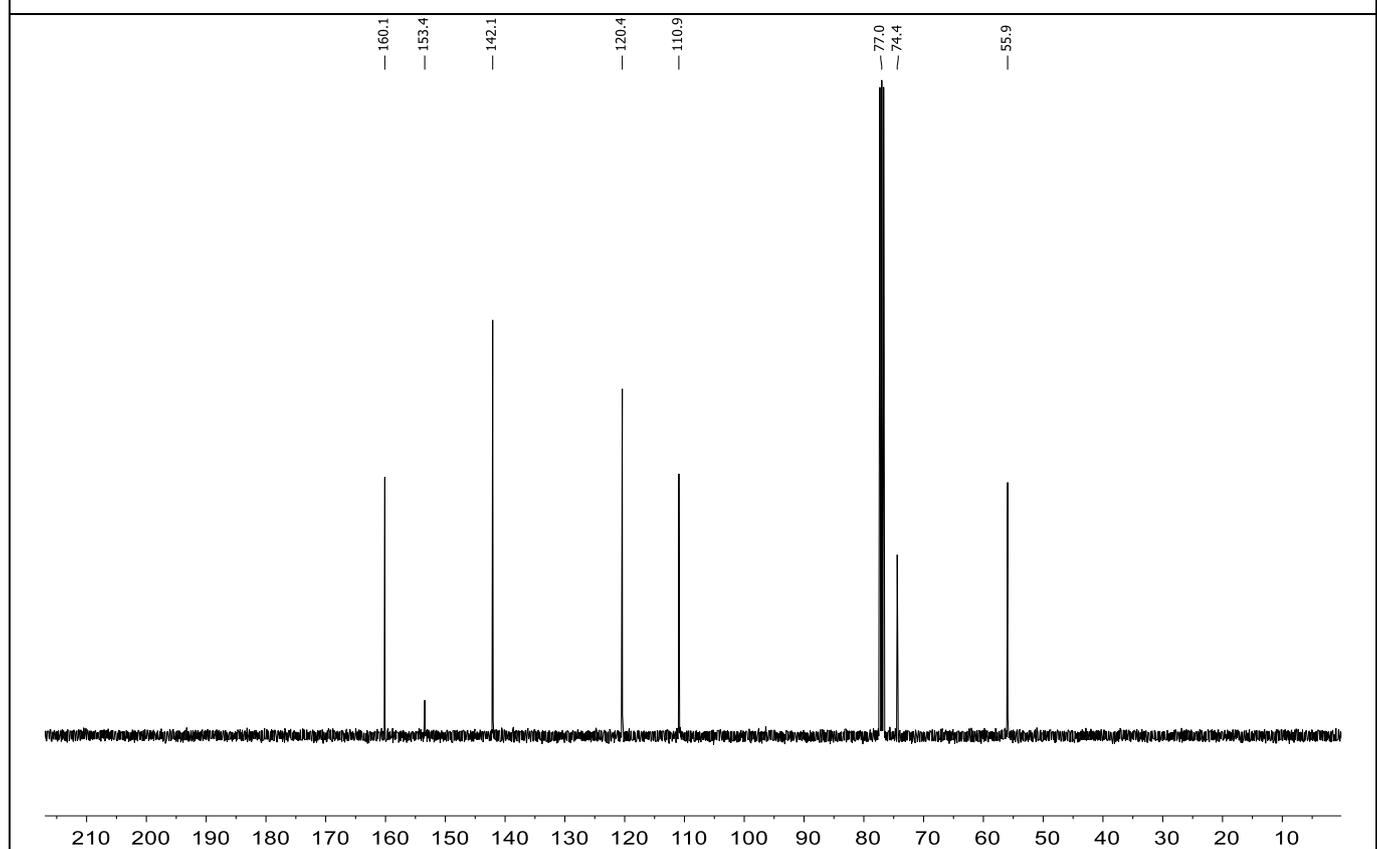
Espectro 23 - RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **48b** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



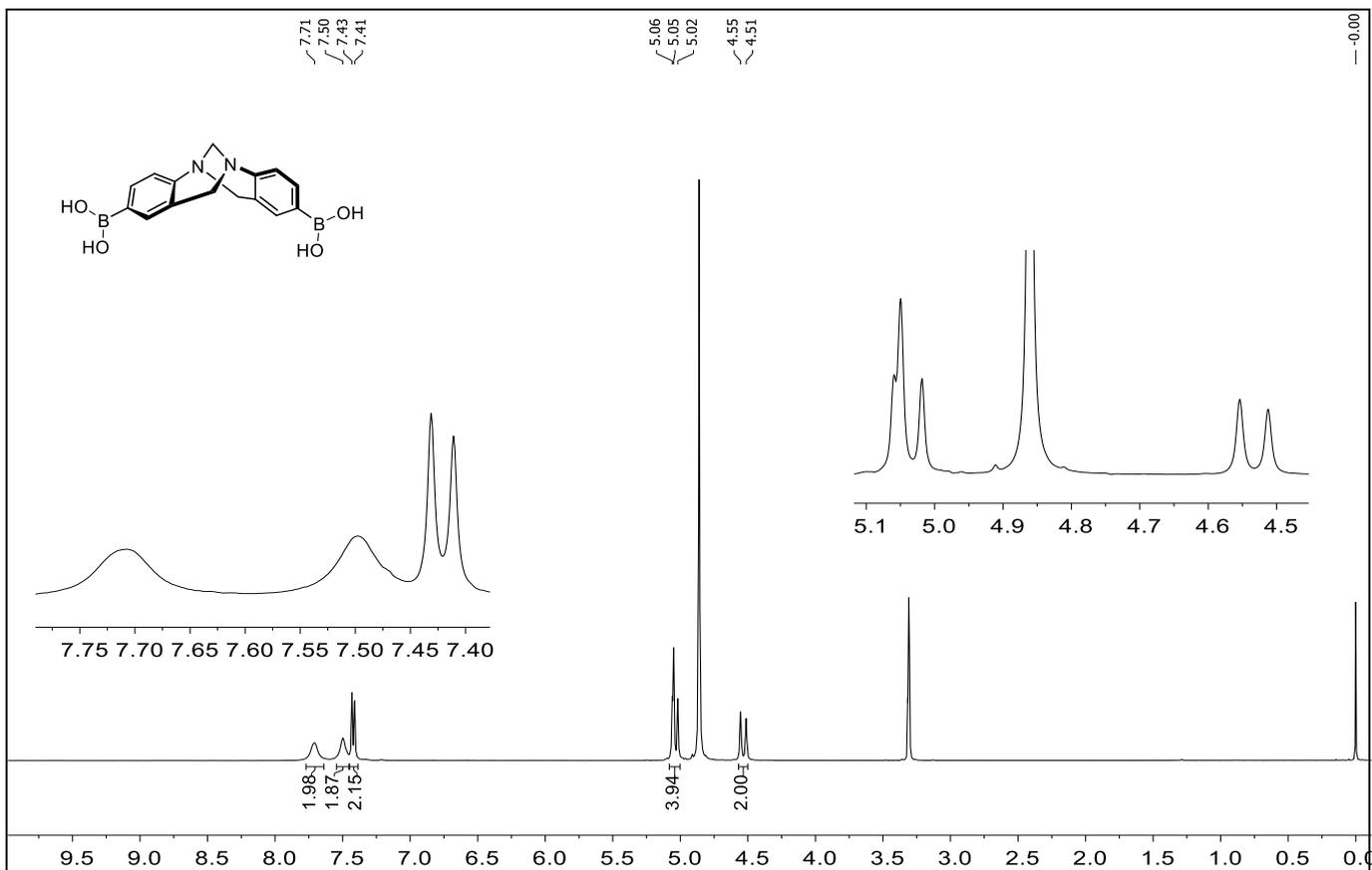
Espectro 24 - RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **48b** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz (tempo de relaxação de 4 s)



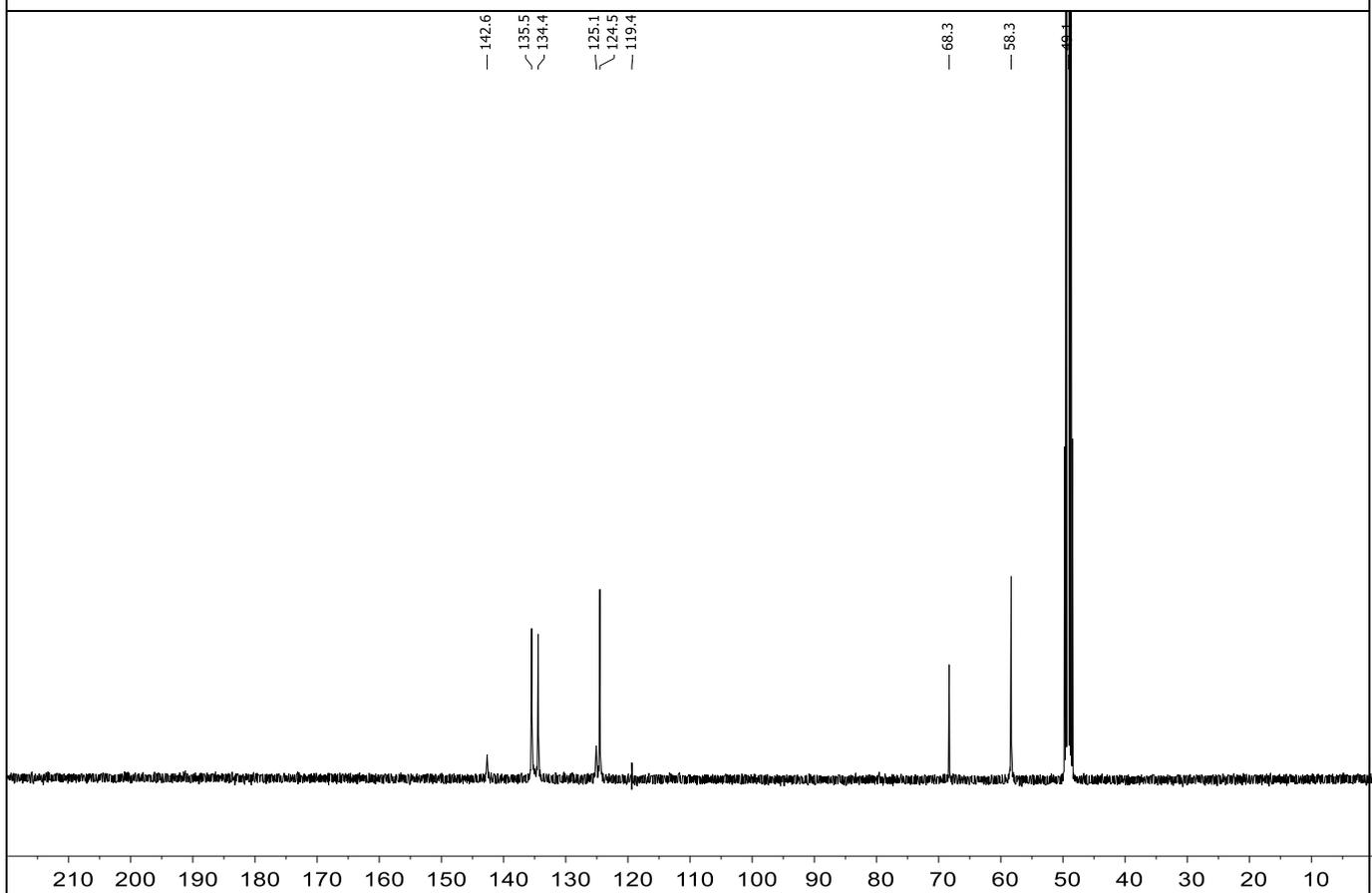
Espectro 25 - RMN de <sup>1</sup>H para o composto **48c** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



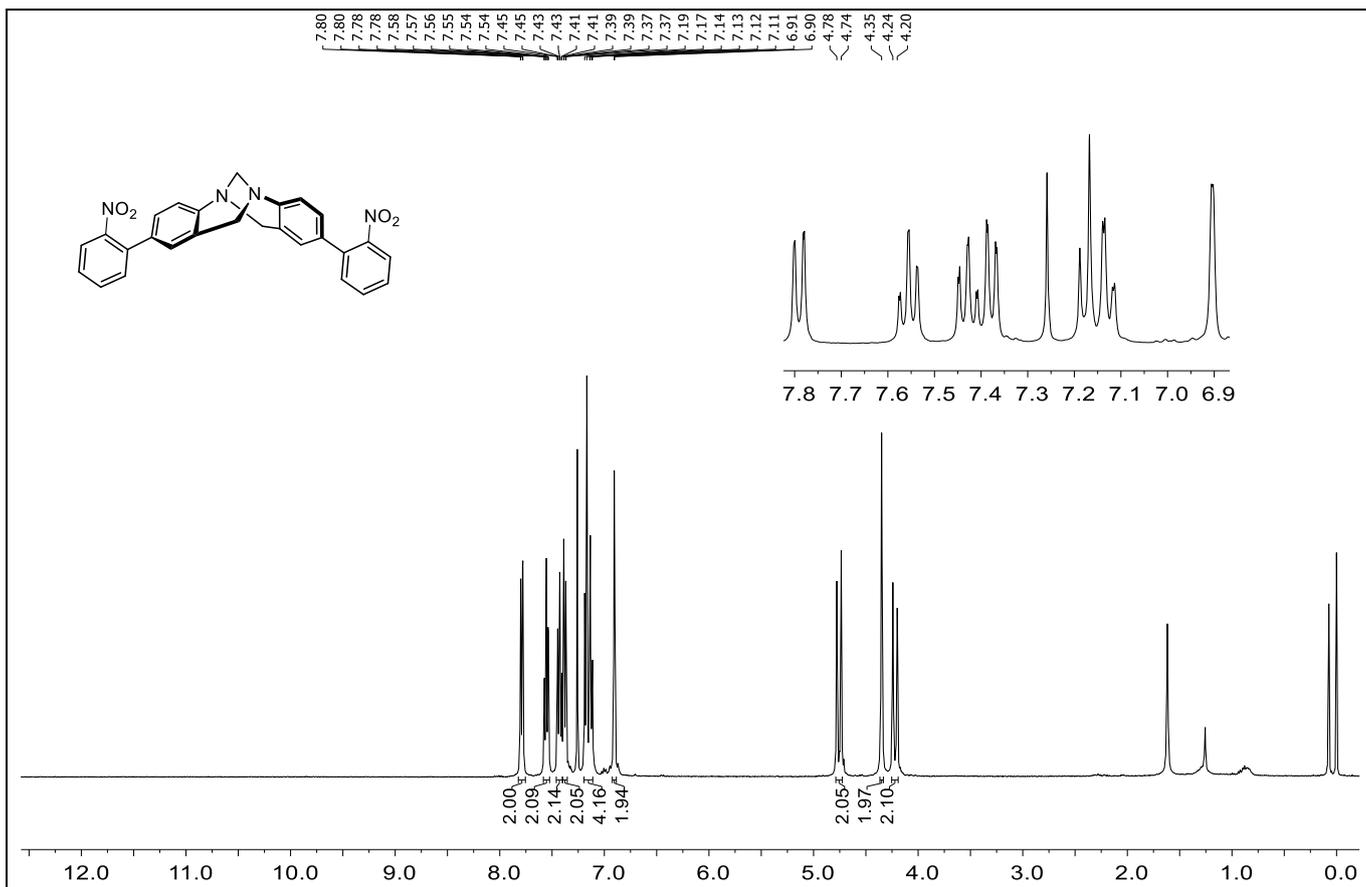
Espectro 26 - RMN de <sup>13</sup>C para o composto **48c** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz (tempo de relaxação de 12 s).



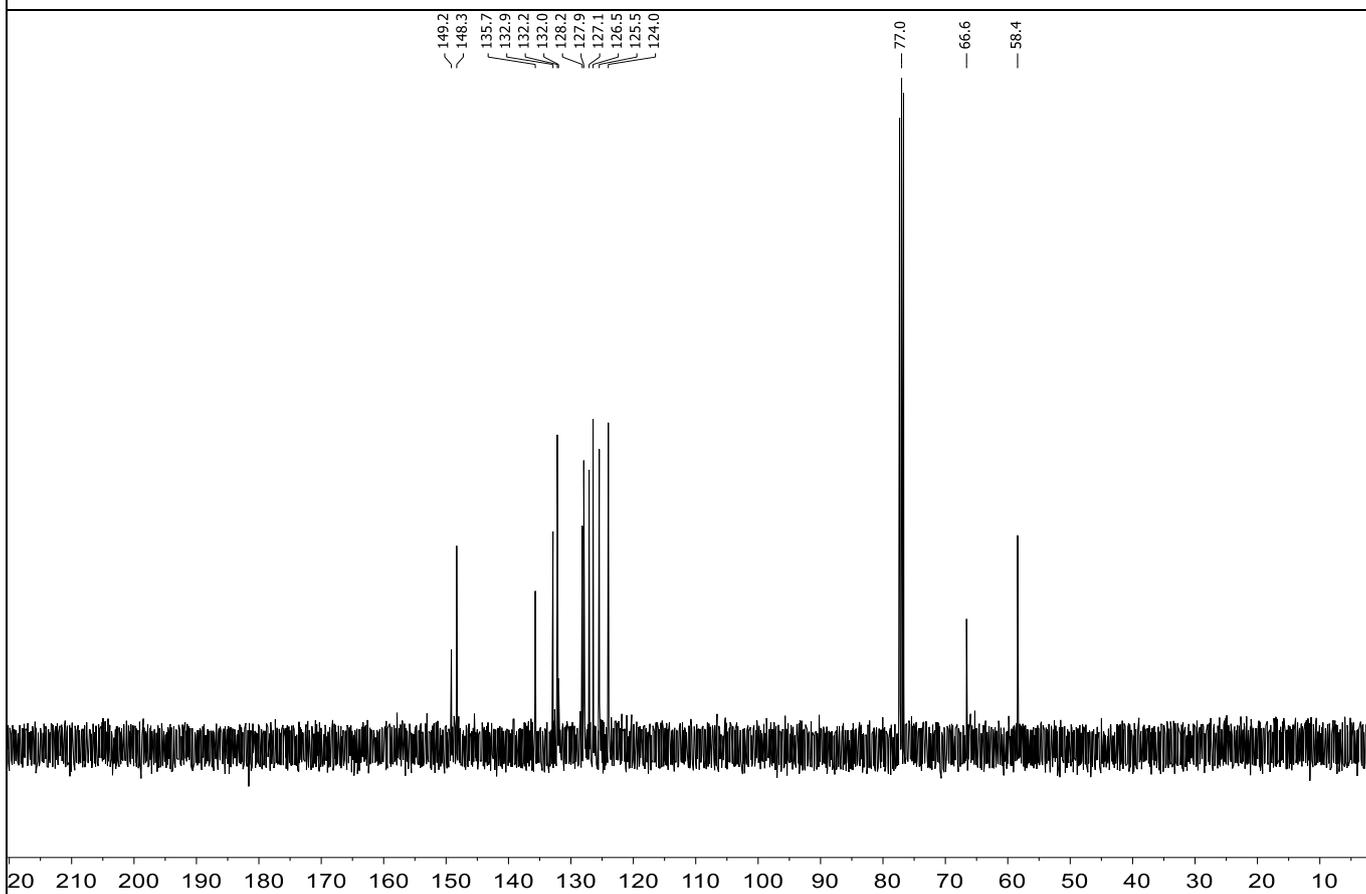
Espectro 27 - RMN de  $^1\text{H}$  para o composto ( $\pm$ )-51 em  $\text{CD}_3\text{OD}$  a 400 MHz



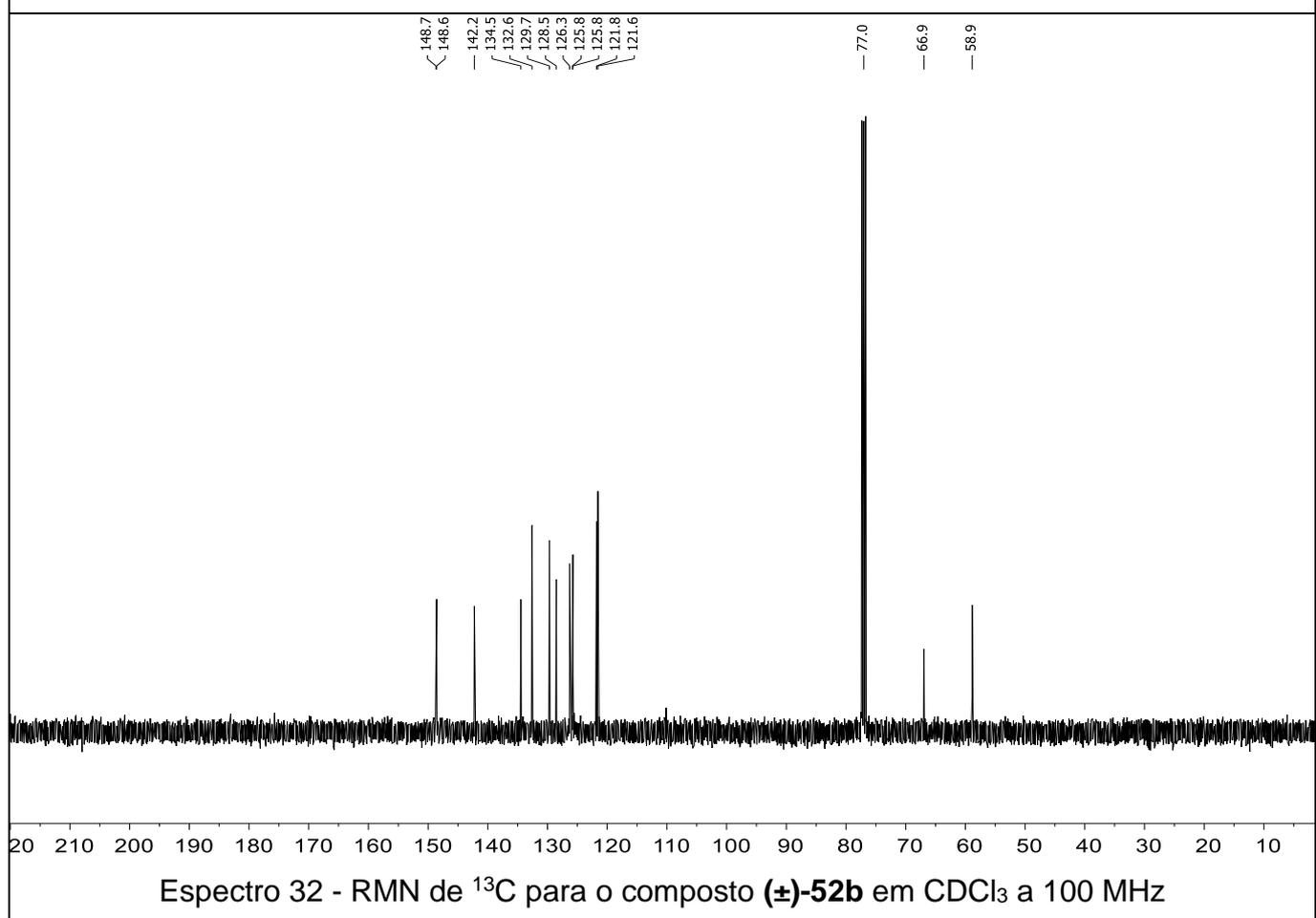
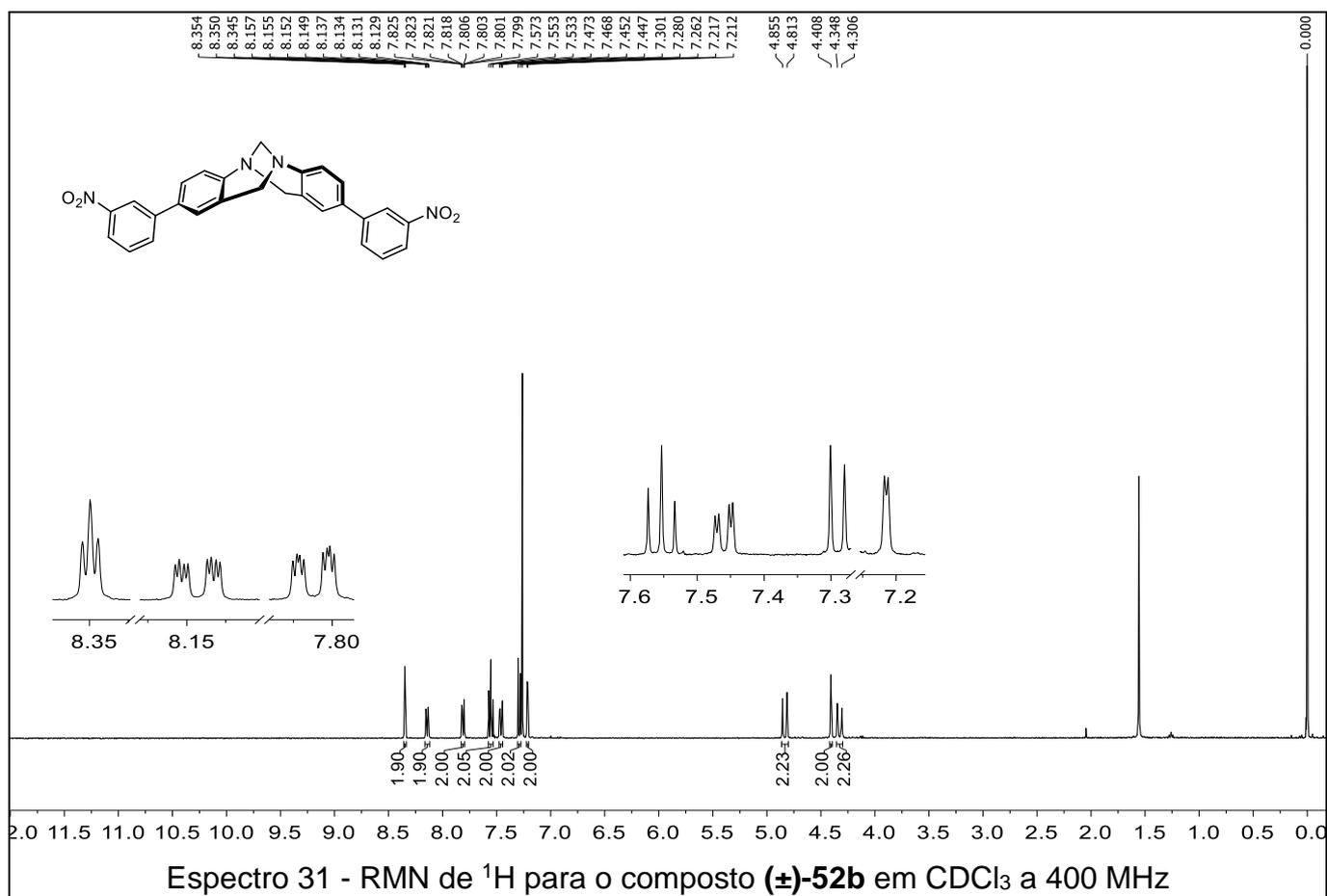
Espectro 28 - RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto ( $\pm$ )-51 em  $\text{CD}_3\text{OD}$  a 100 MHz

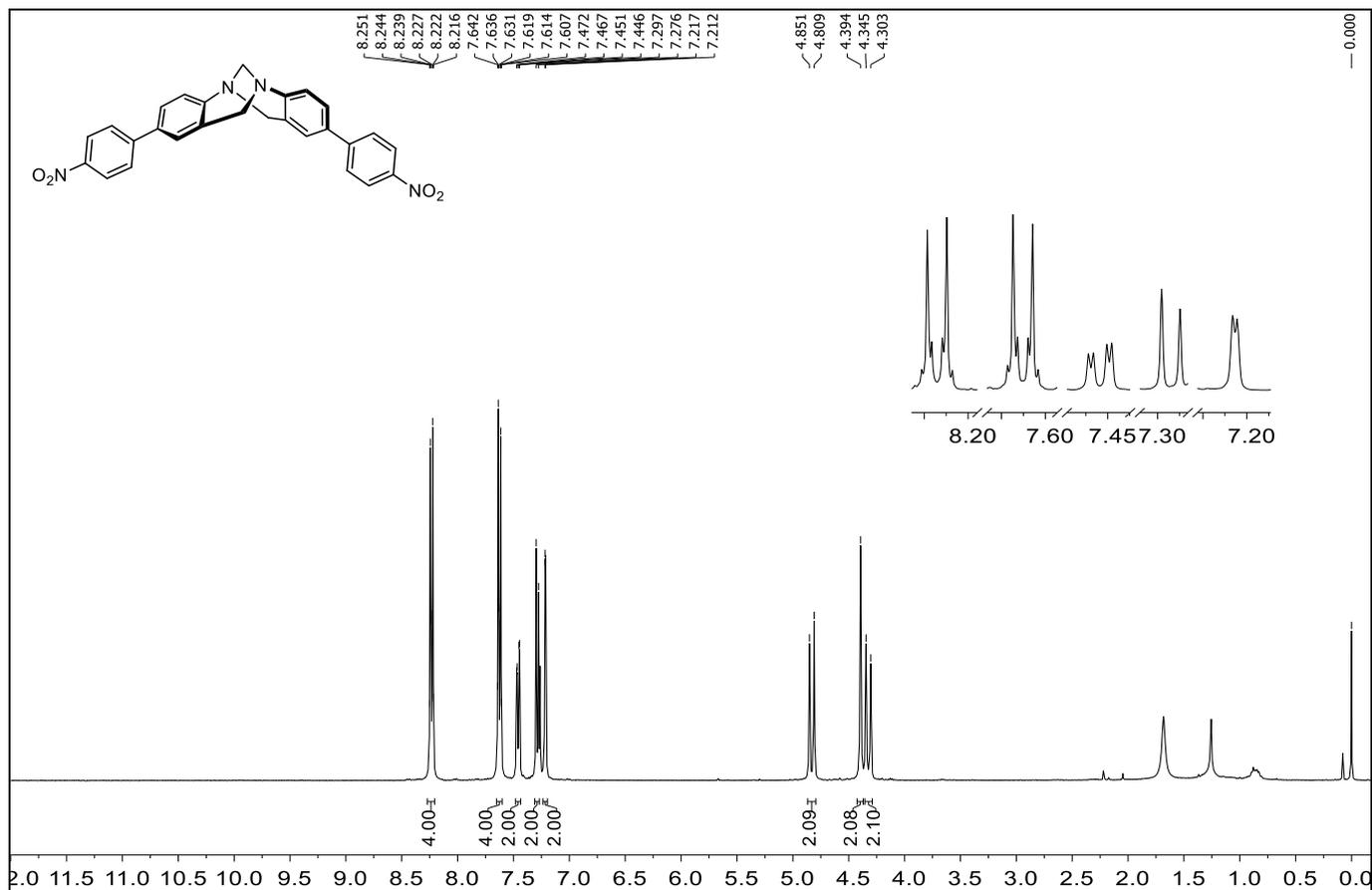


Espectro 29 - RMN de <sup>1</sup>H para o composto **(±)-52a** em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz

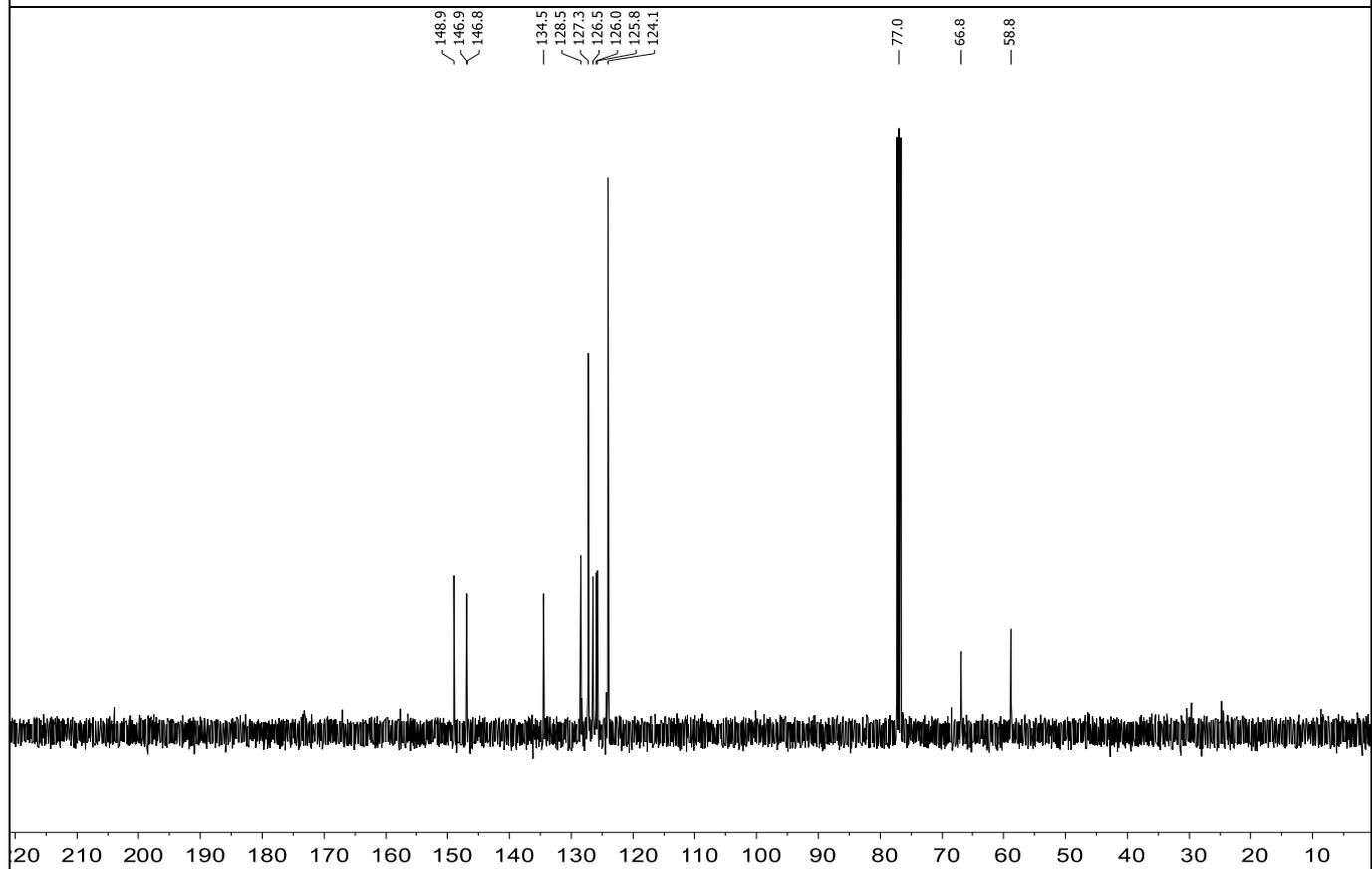


Espectro 30 - RMN de <sup>13</sup>C para o composto **(±)-52a** em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz

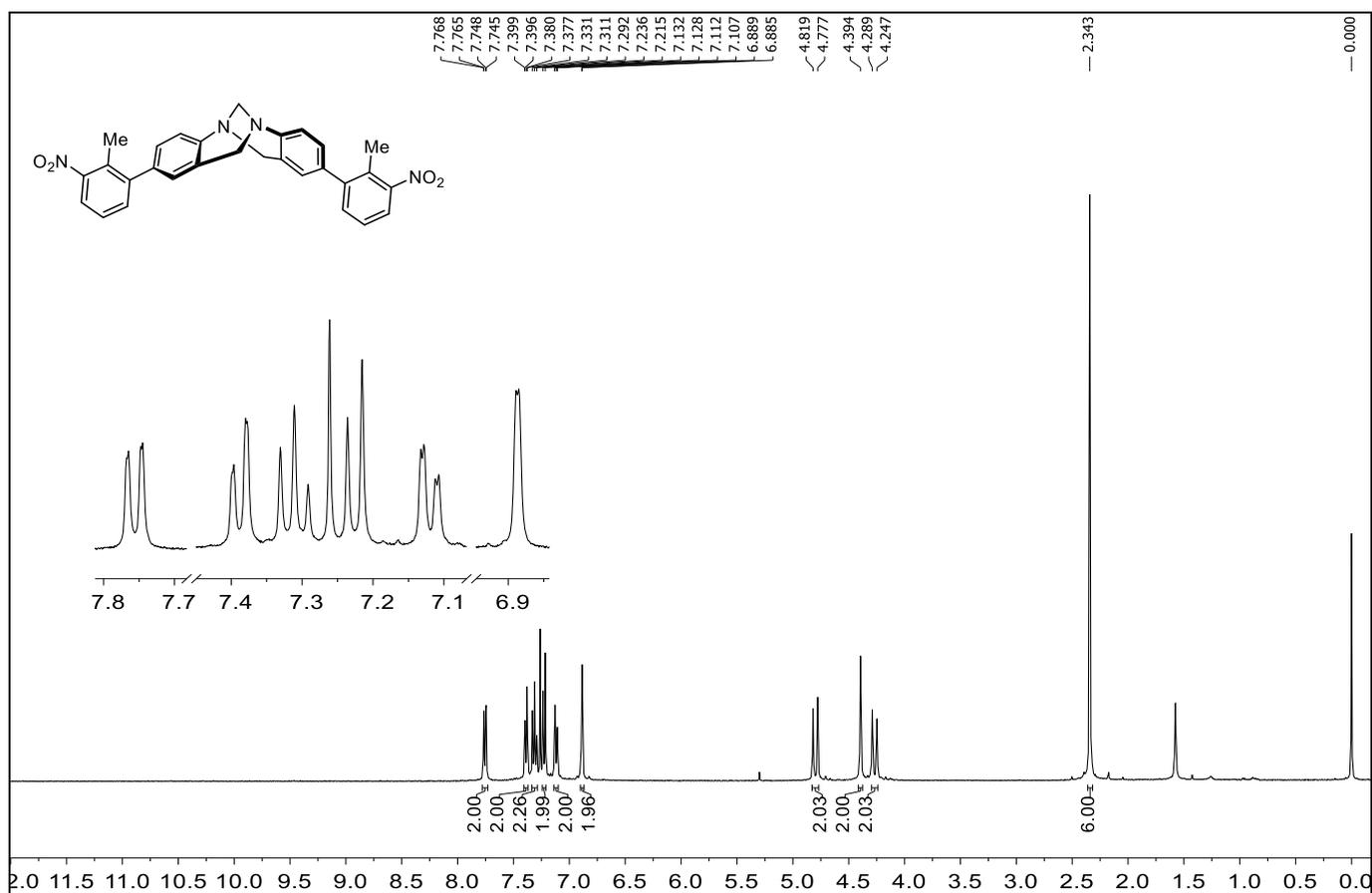




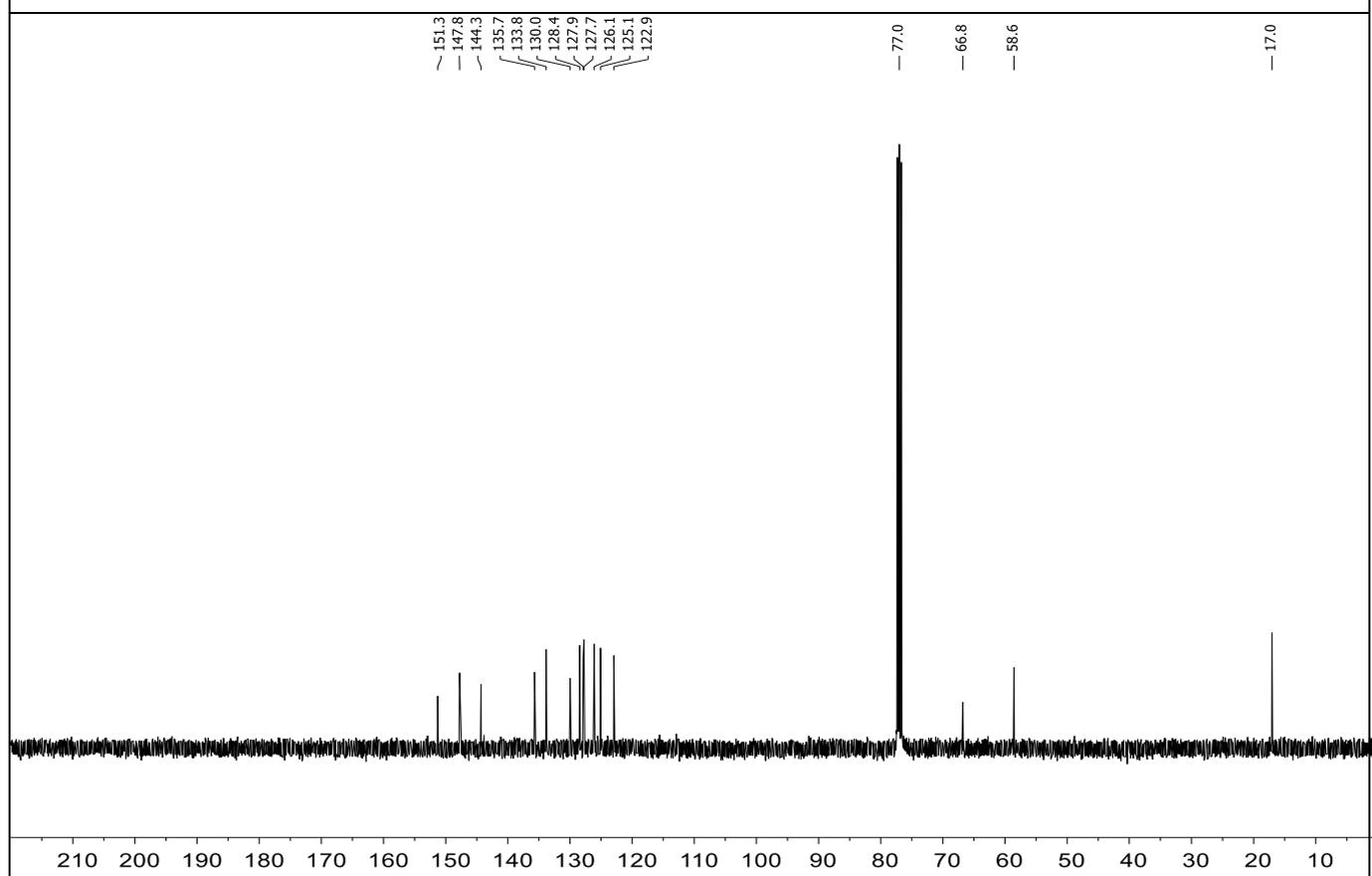
Espectro 33 - RMN de <sup>1</sup>H para o composto (±)-52c em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



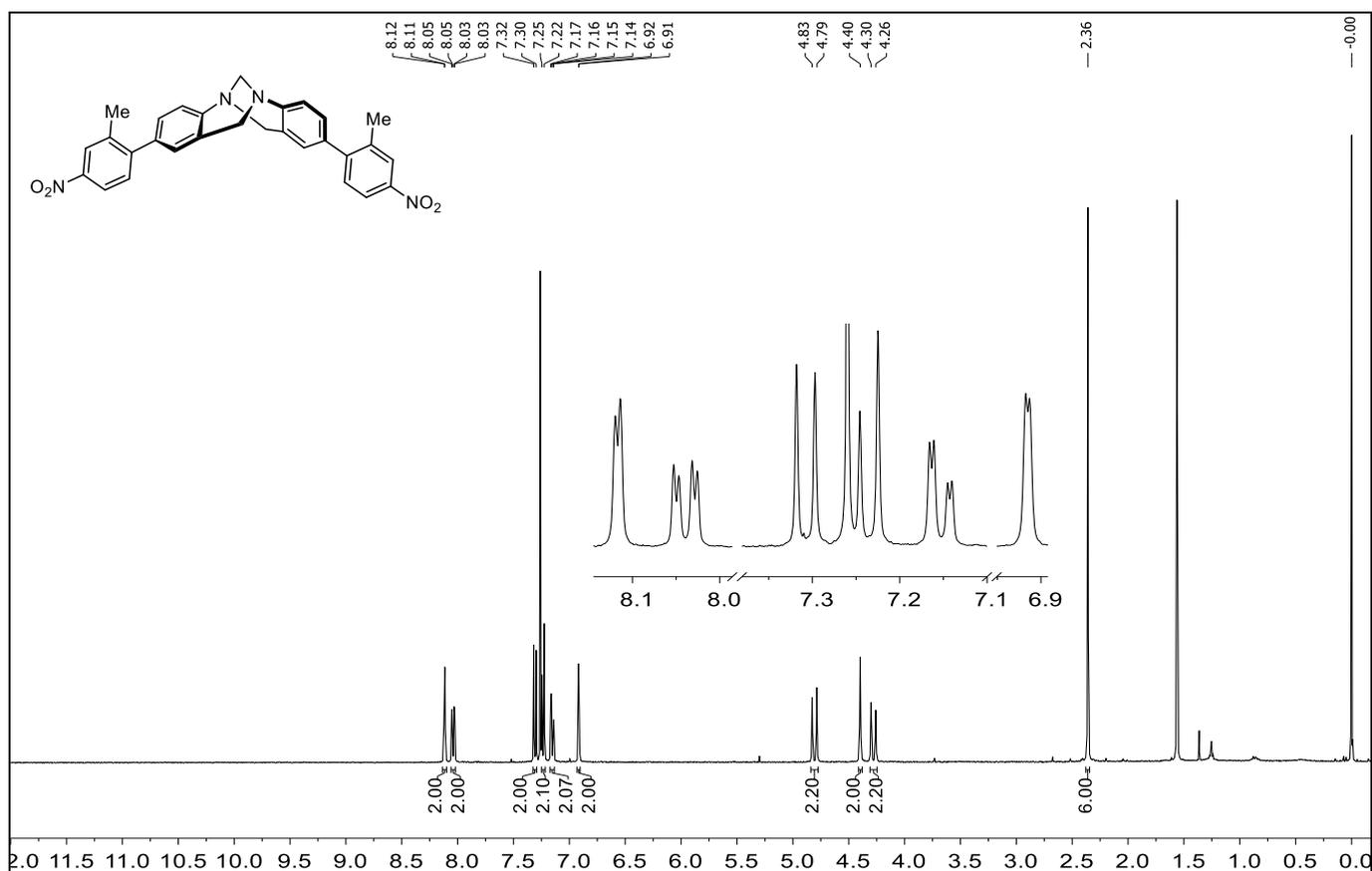
Espectro 34 - RMN de <sup>13</sup>C para o composto (±)-52c em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



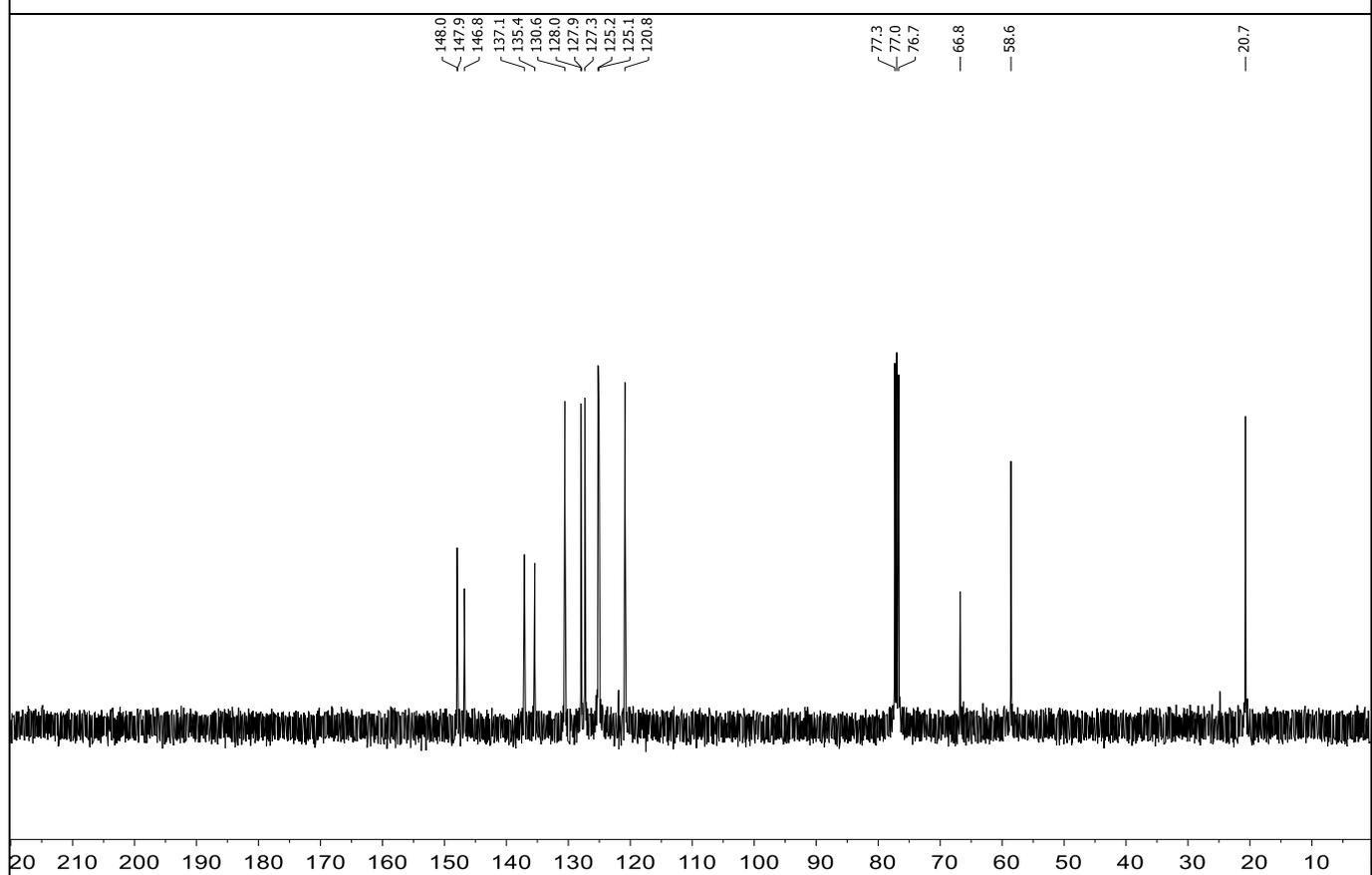
Espectro 35 - RMN de <sup>1</sup>H para o composto (±)-53a em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



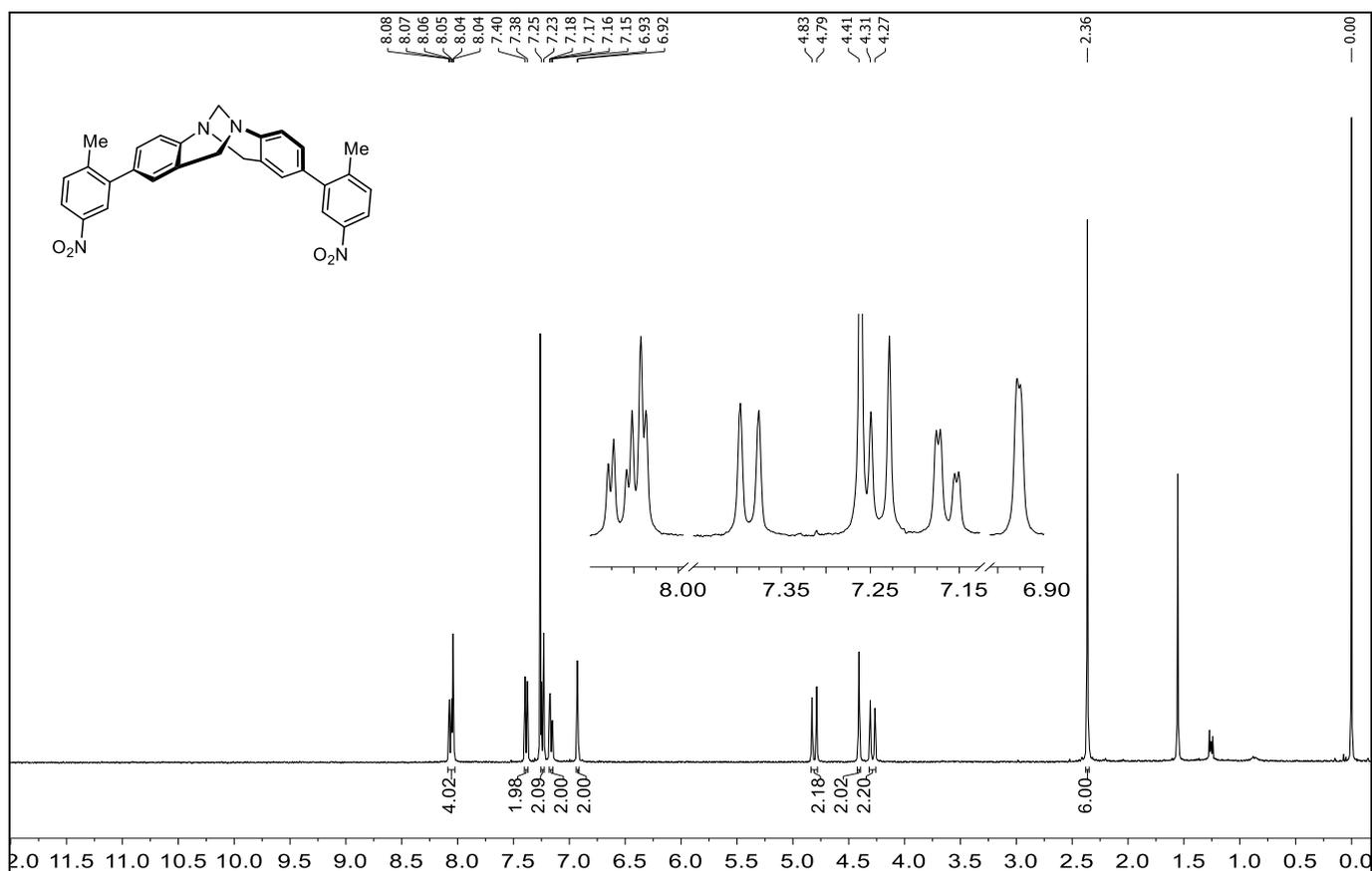
Espectro 36 - RMN de <sup>13</sup>C para o composto (±)-53a em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



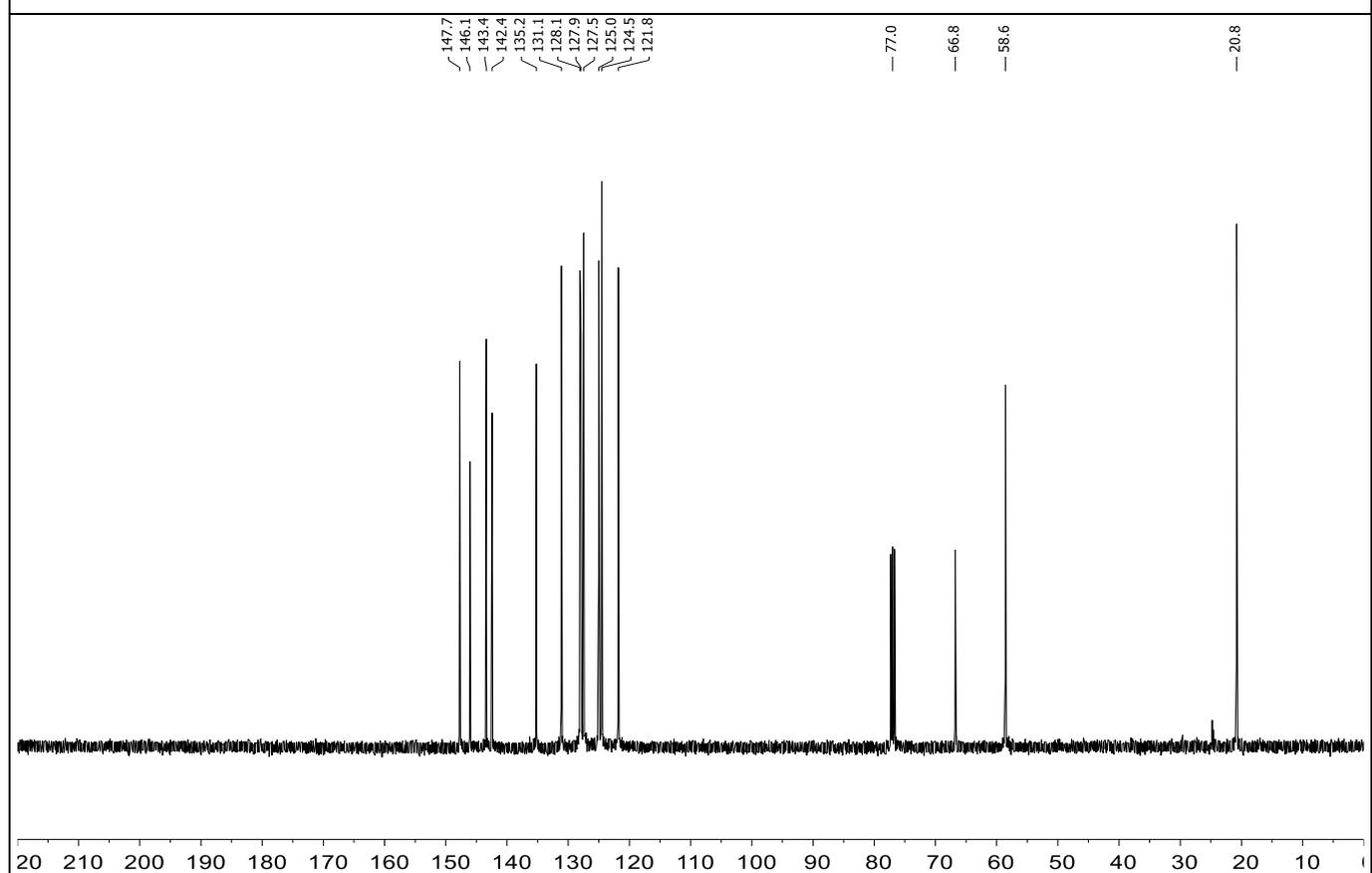
Espectro 37 - RMN de <sup>1</sup>H para o composto (±)-53b em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



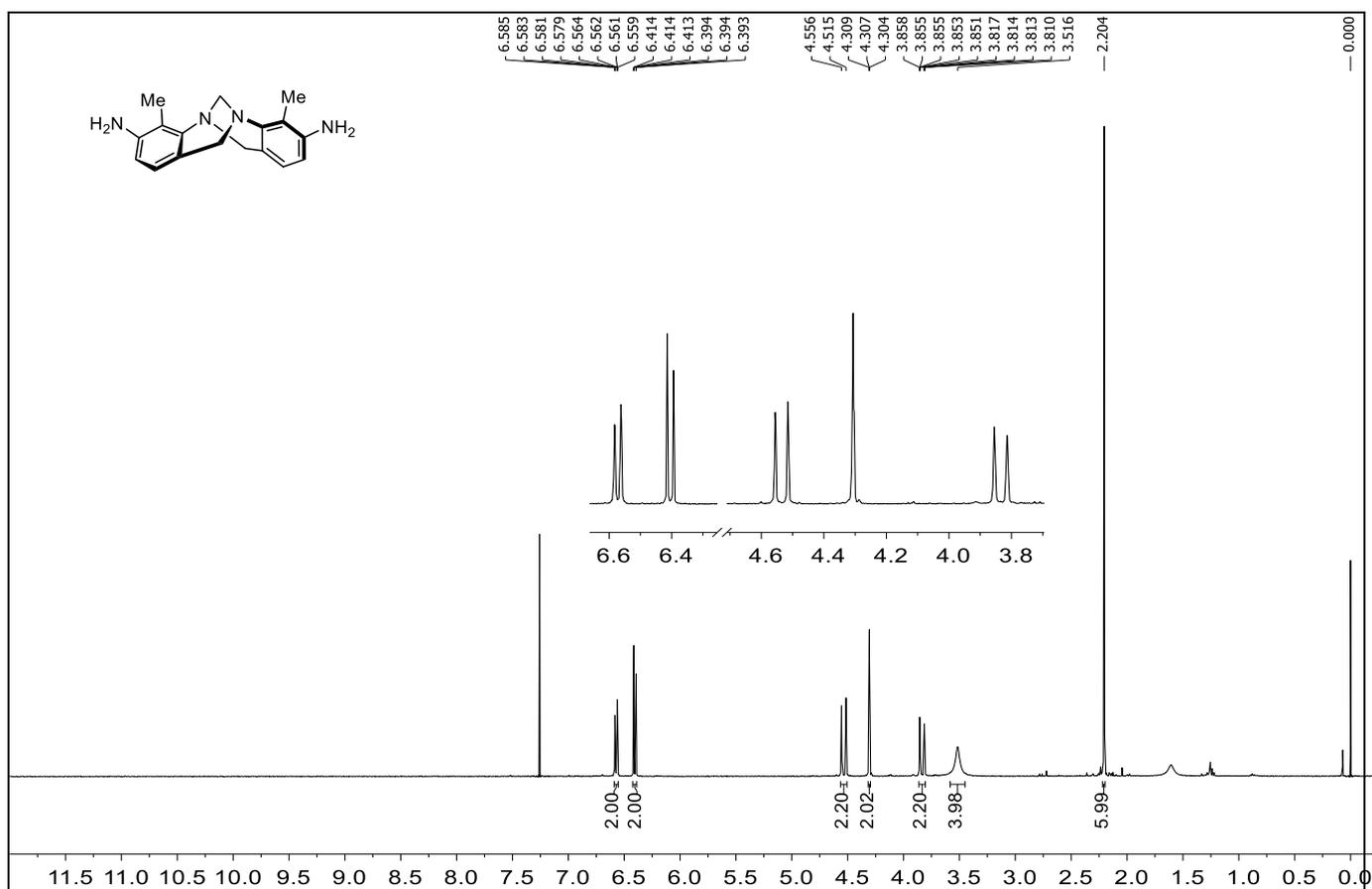
Espectro 38 - RMN de <sup>13</sup>C para o composto (±)-53b em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



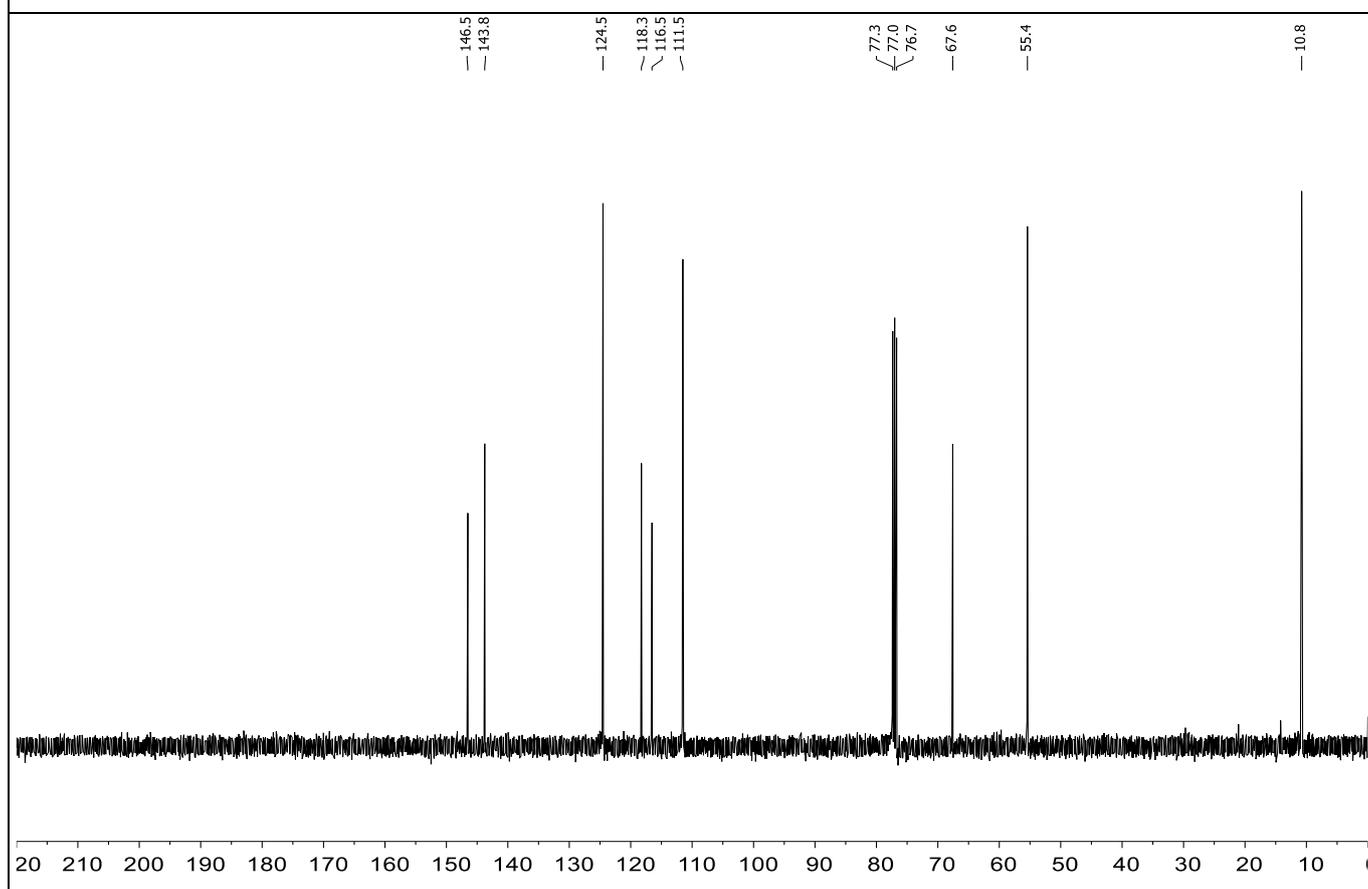
Espectro 39 - RMN de <sup>1</sup>H para o composto (±)-53c em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



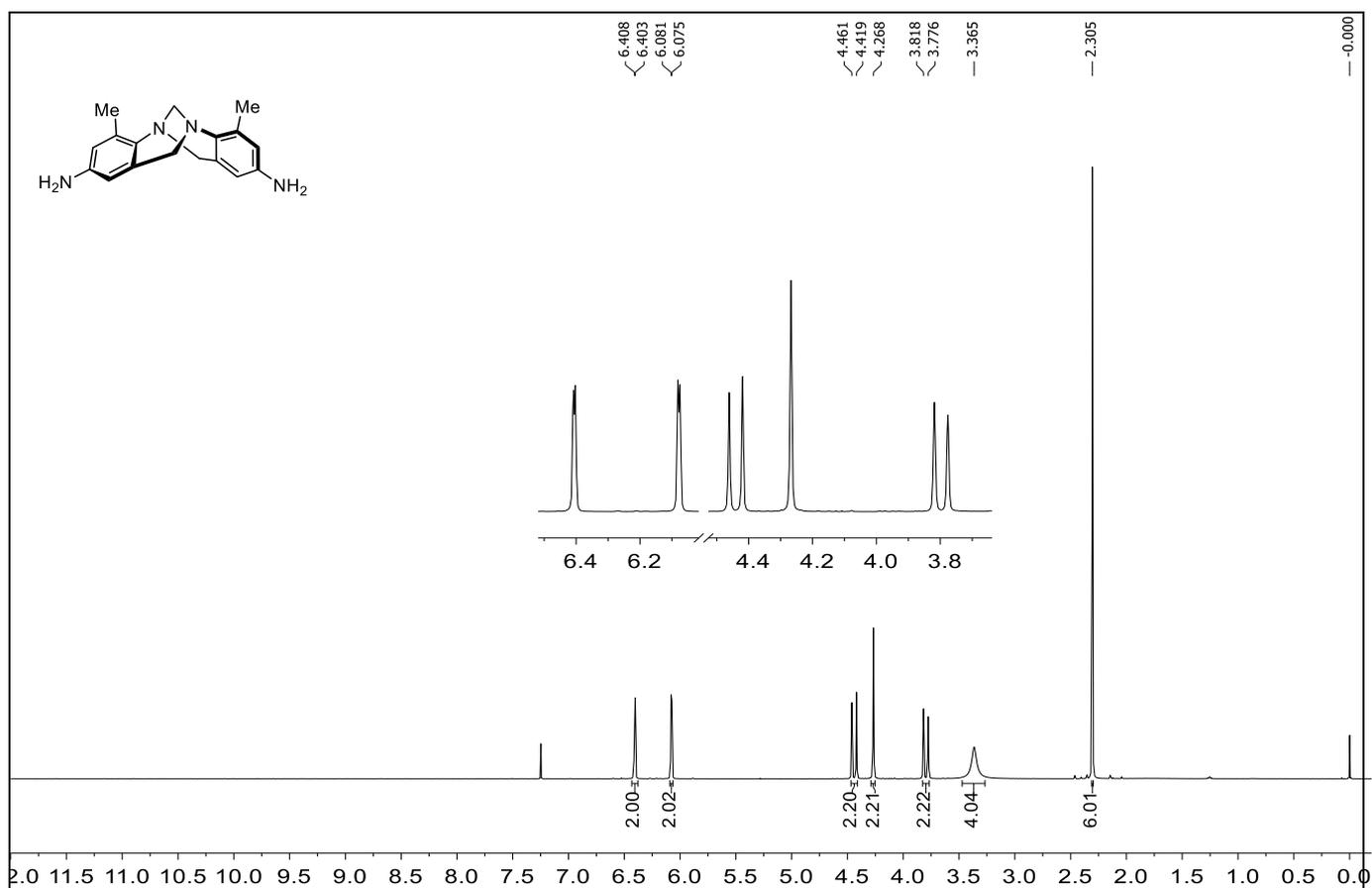
Espectro 40 - RMN de <sup>13</sup>C para o composto (±)-53c em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



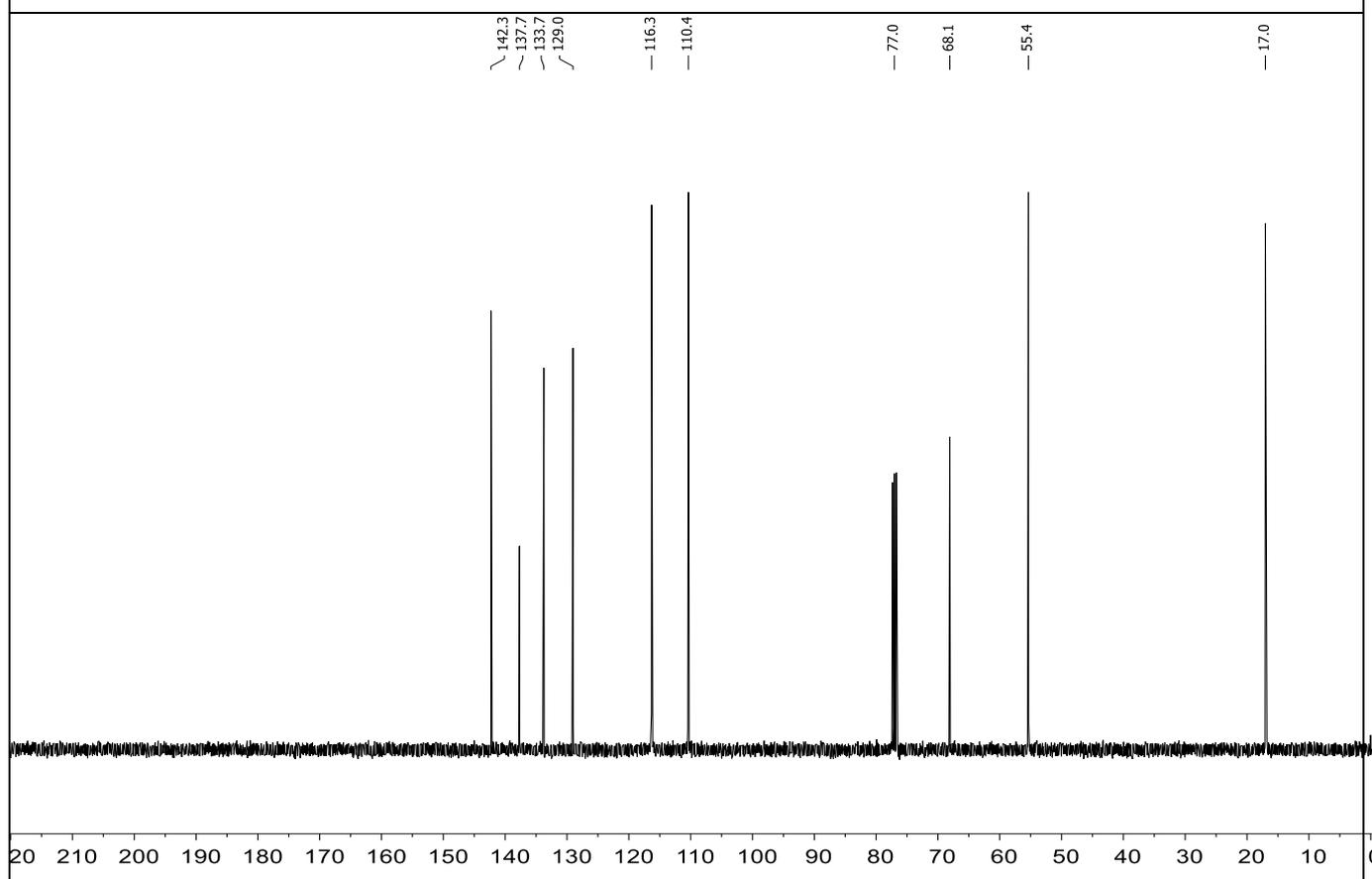
Espectro 41 - RMN de <sup>1</sup>H para o composto (±)-54a em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



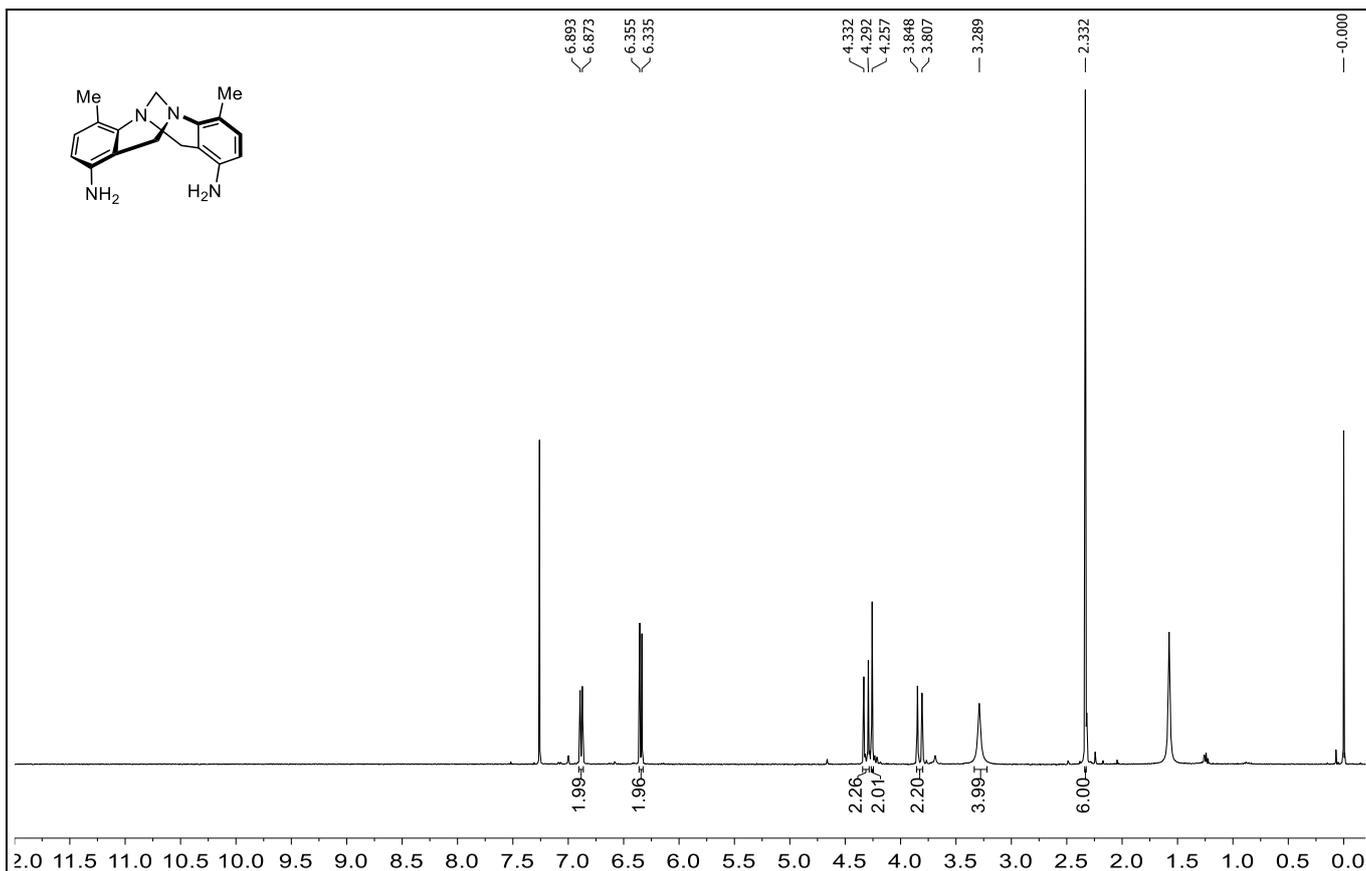
Espectro 42 - RMN de <sup>13</sup>C para o composto (±)-54a em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



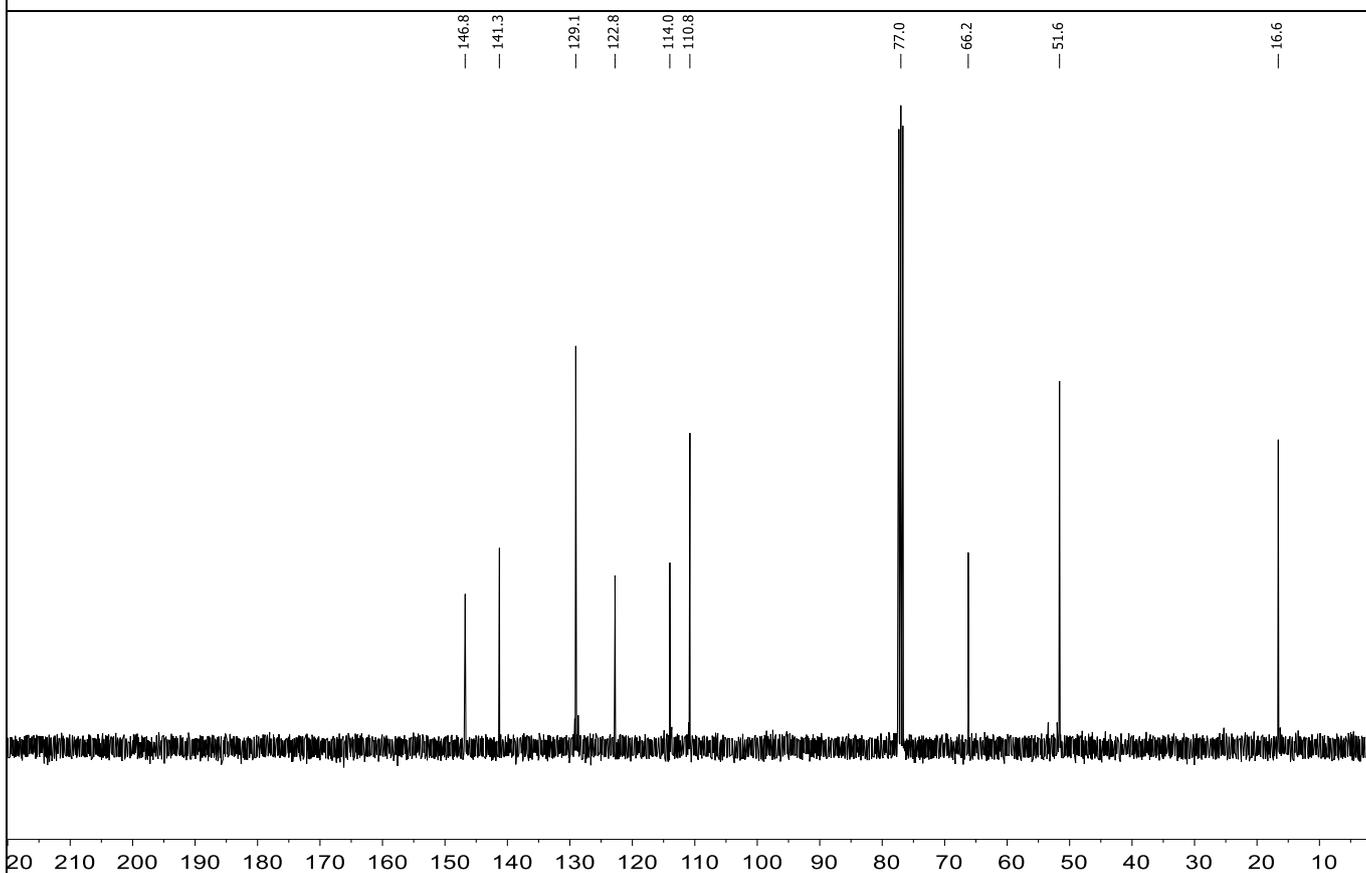
Espectro 43 - RMN de <sup>1</sup>H para o composto (**±**)-54b em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



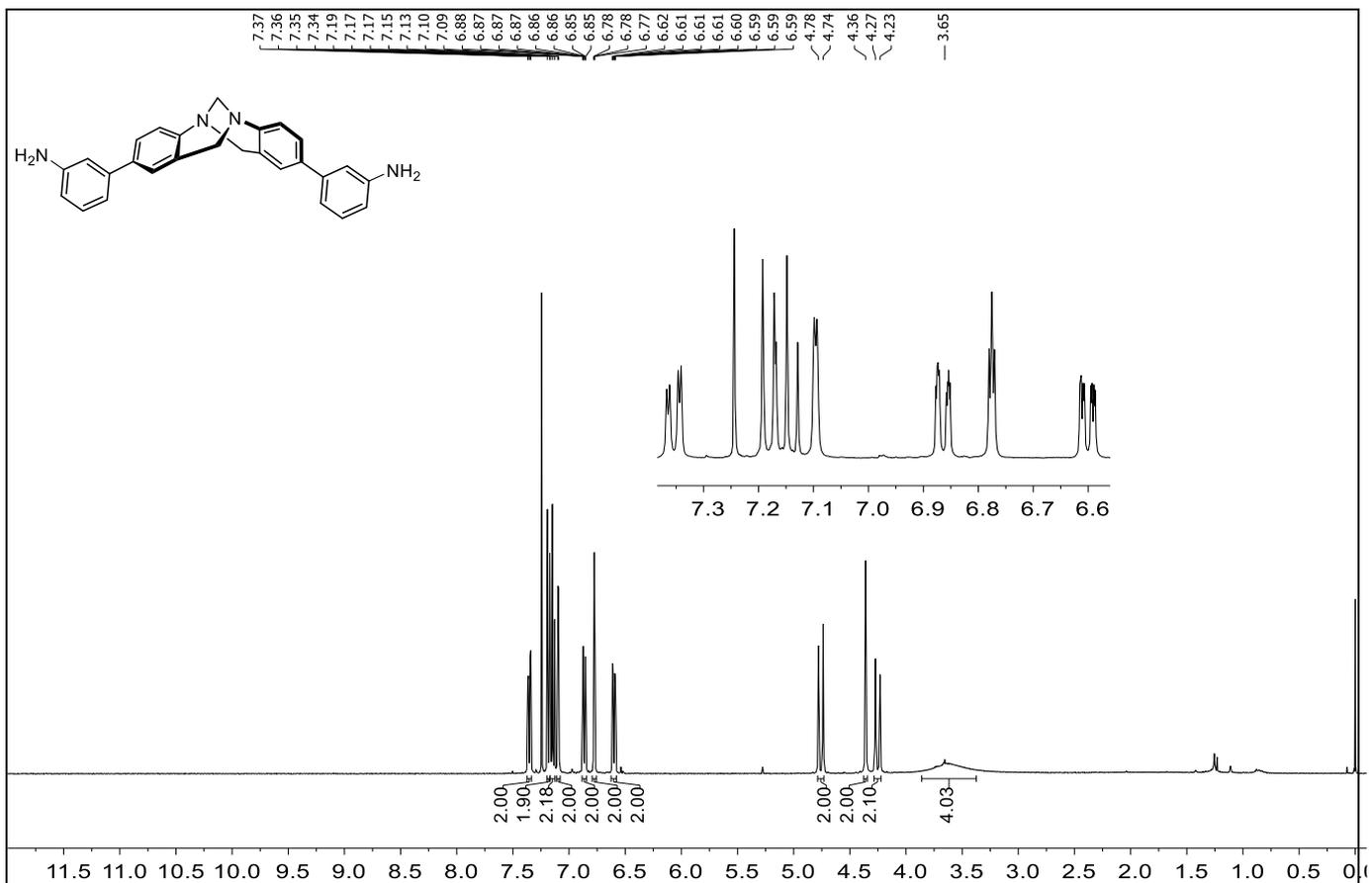
Espectro 44 - RMN de <sup>13</sup>C para o composto (**±**)-54b em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



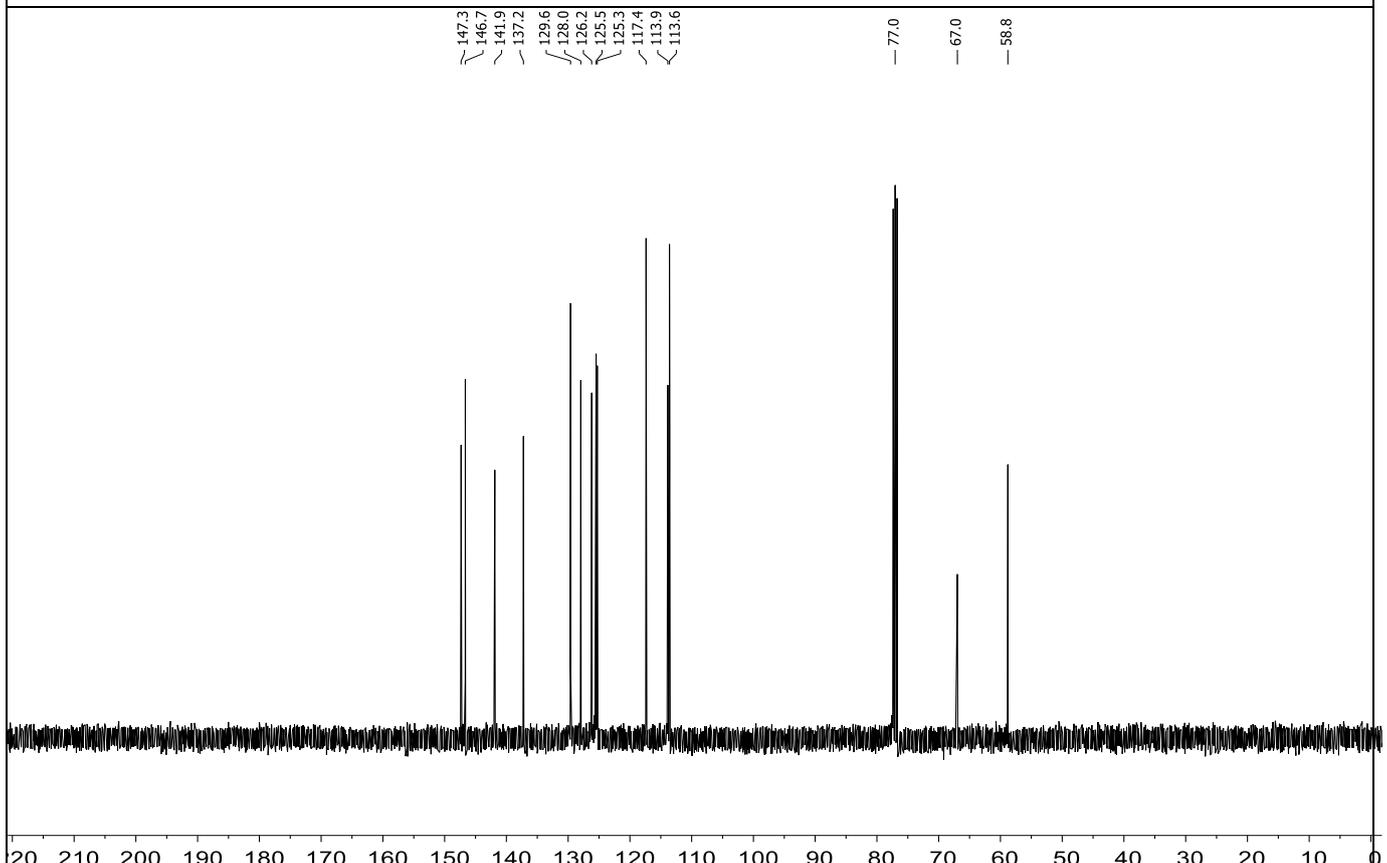
Espectro 45 - RMN de  $^1\text{H}$  para o composto ( $\pm$ )-54c em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



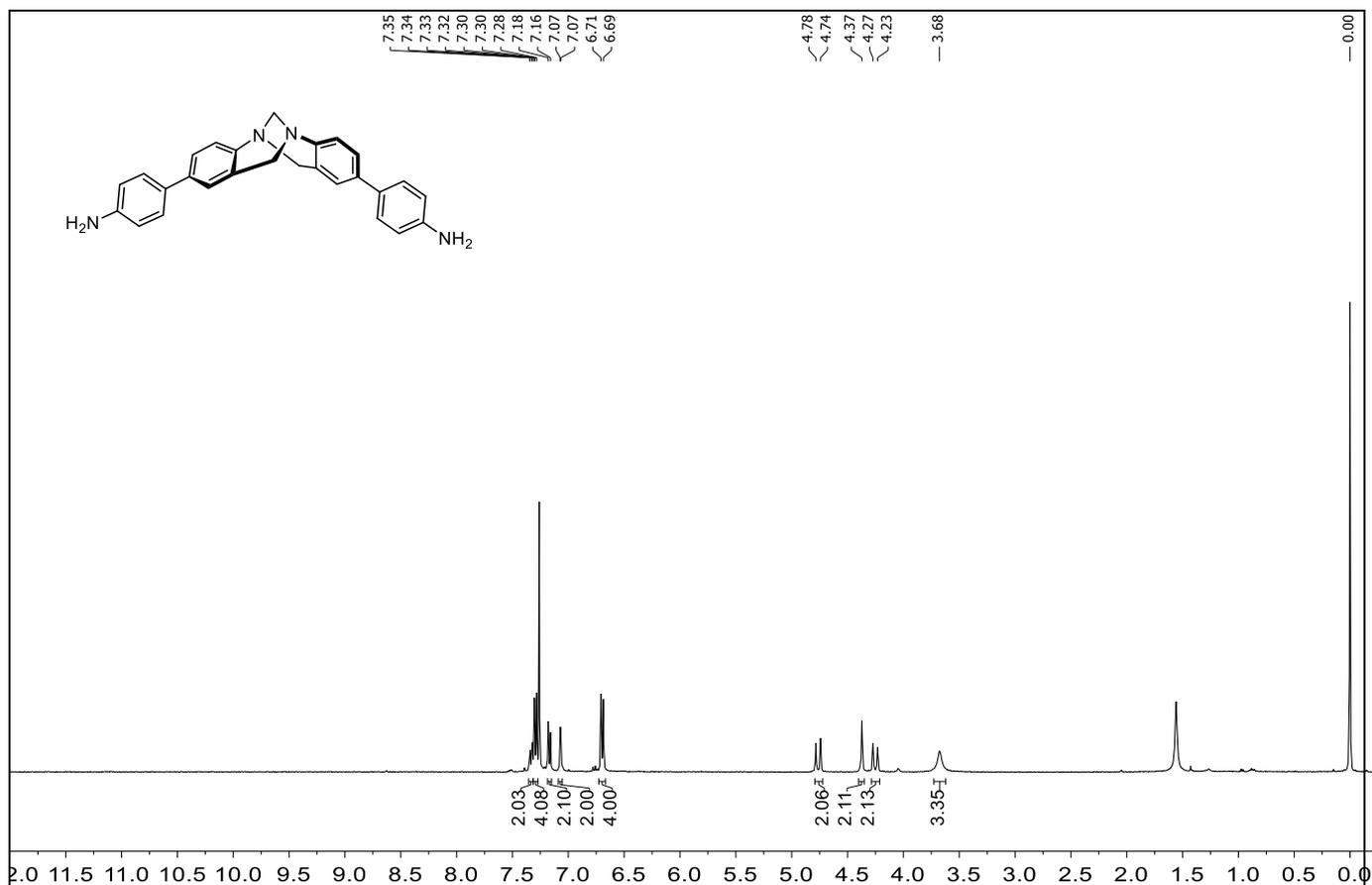
Espectro 46 - RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto ( $\pm$ )-54c em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



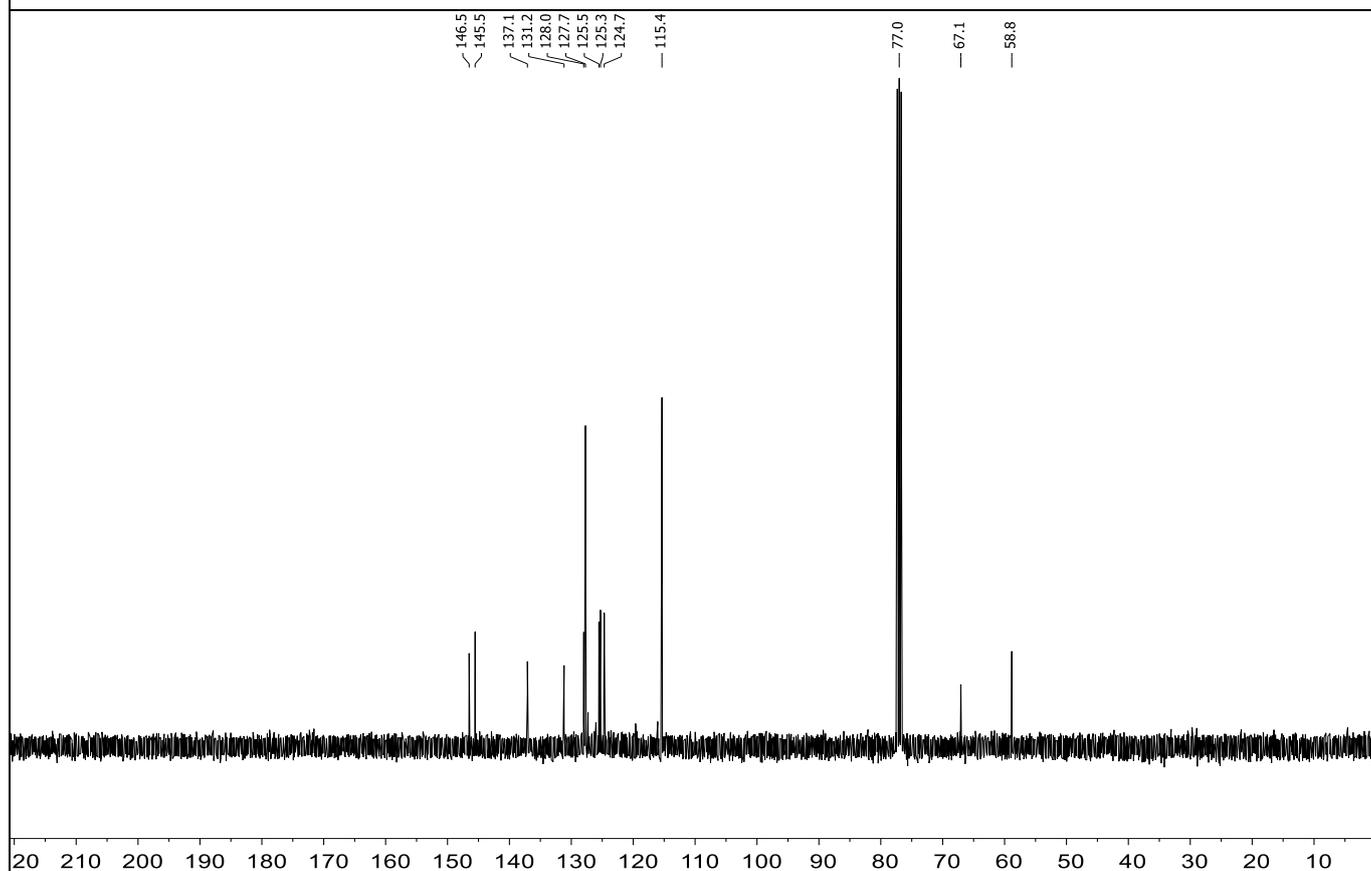
Espectro 47 - RMN de  $^1\text{H}$  para o composto **(±)-55a** em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



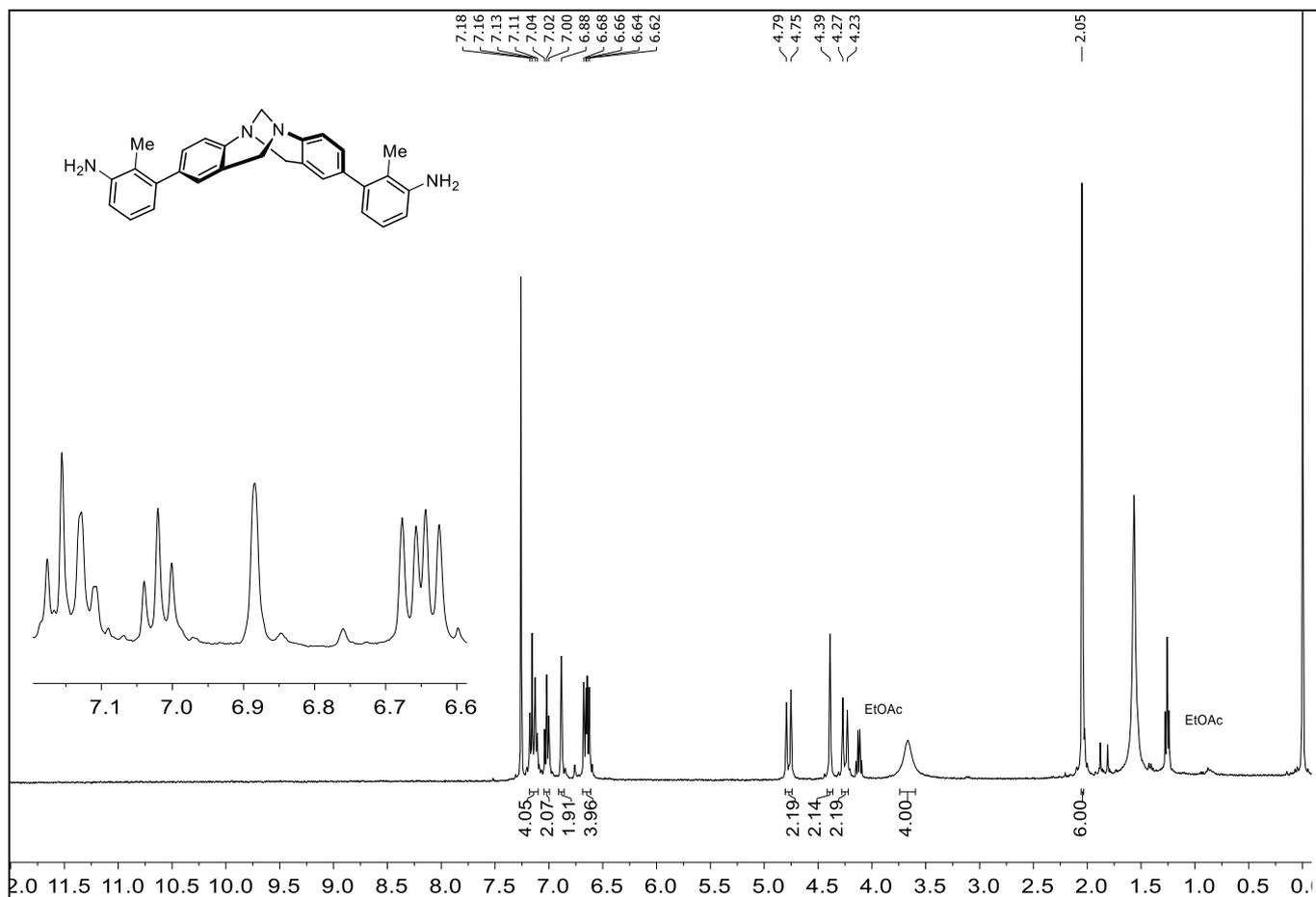
Espectro 48 - RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto **(±)-55a** em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



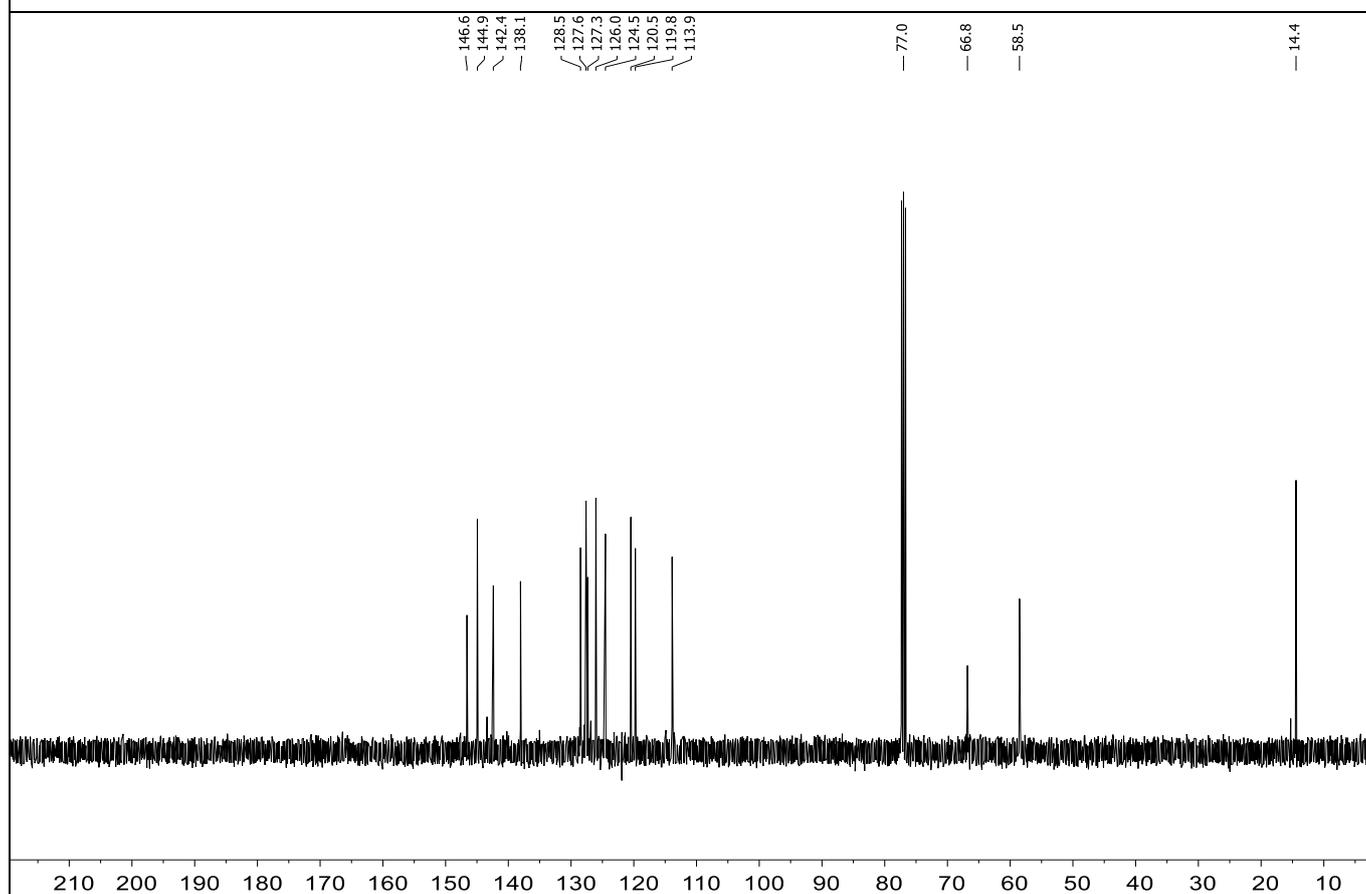
Espectro 49 - RMN de  $^1\text{H}$  para o composto ( $\pm$ )-55b em  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz



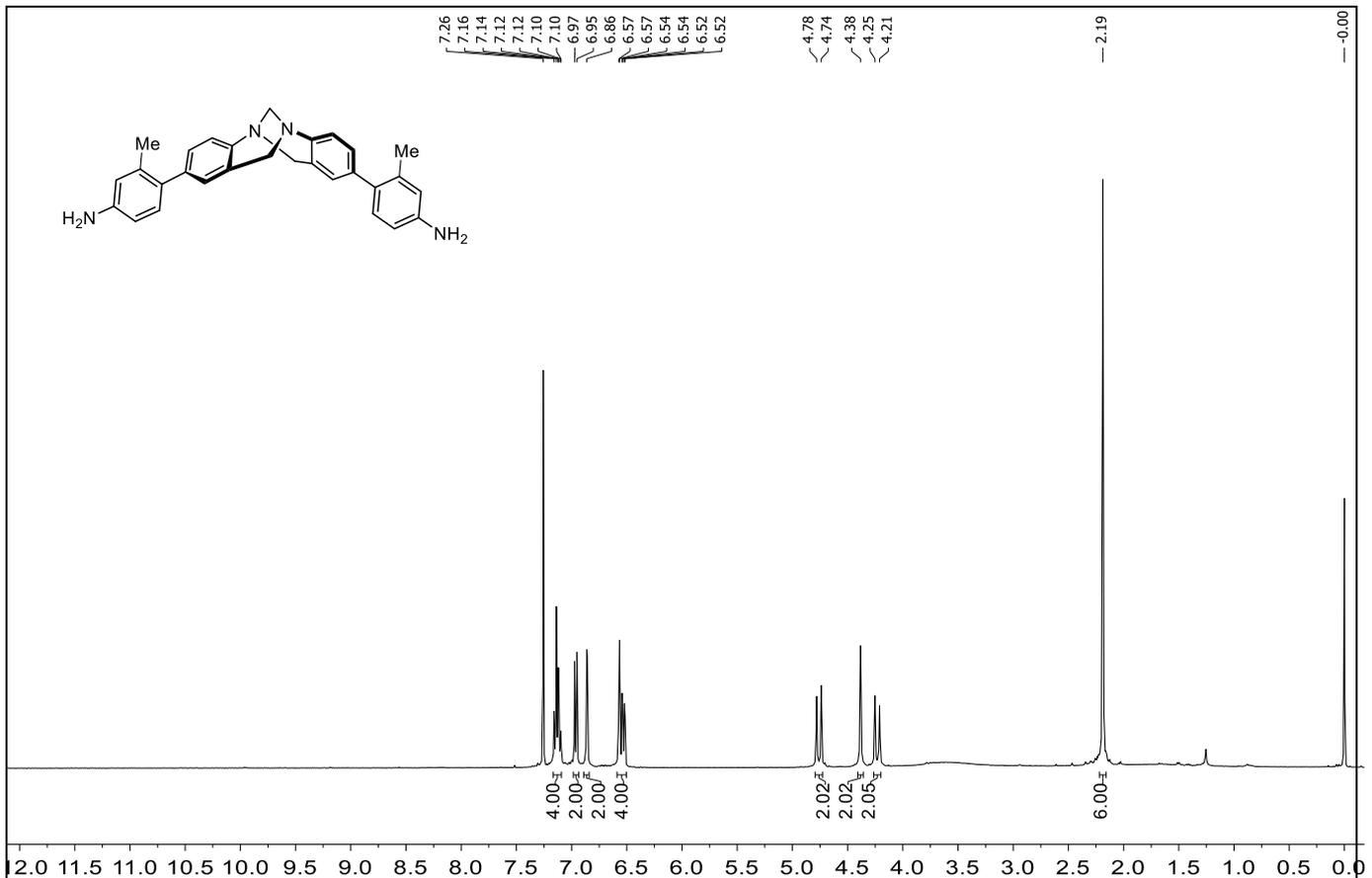
Espectro 50 - RMN de  $^{13}\text{C}$  para o composto ( $\pm$ )-55b em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz



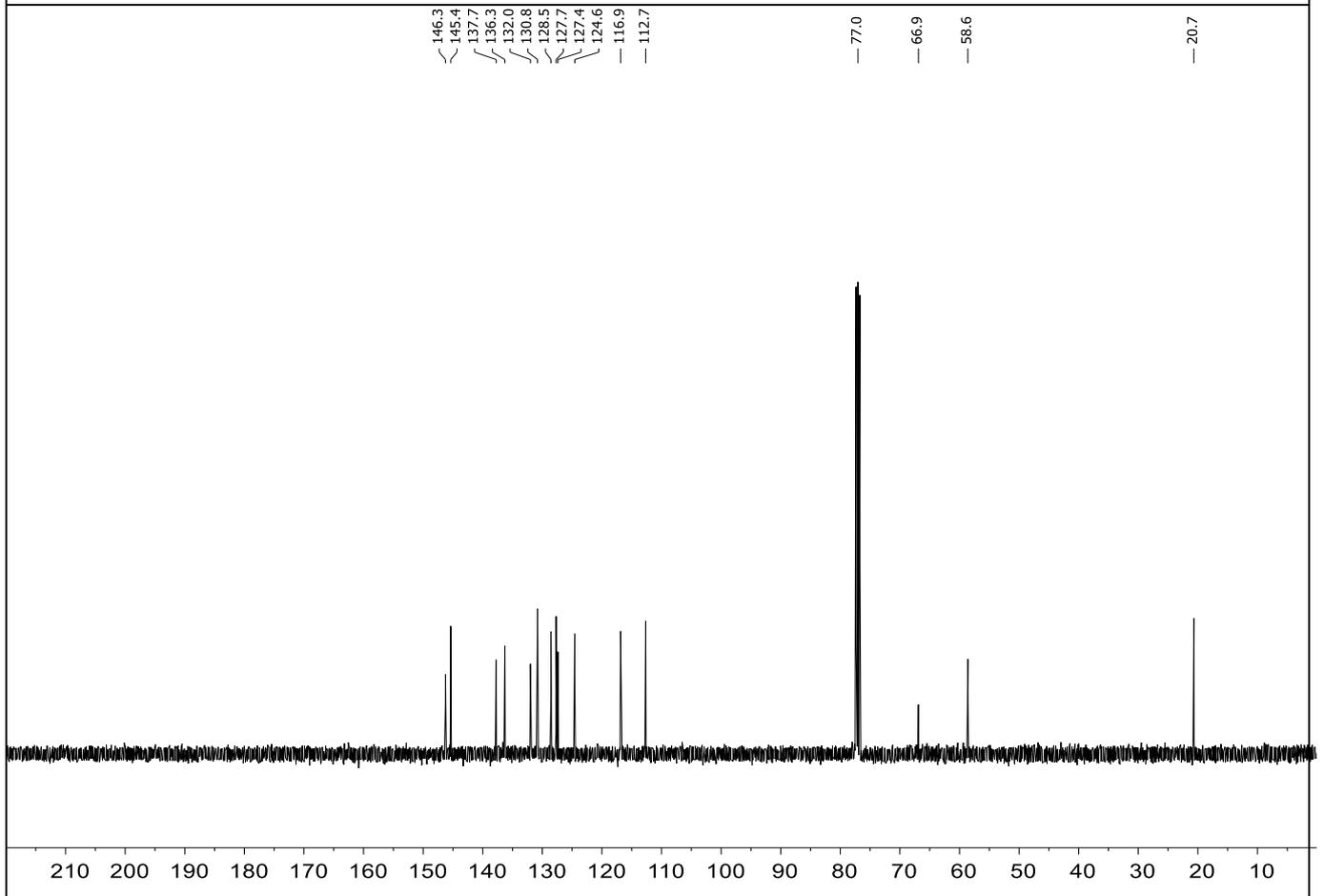
Espectro 51 - RMN de <sup>1</sup>H para o composto (±)-56a em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



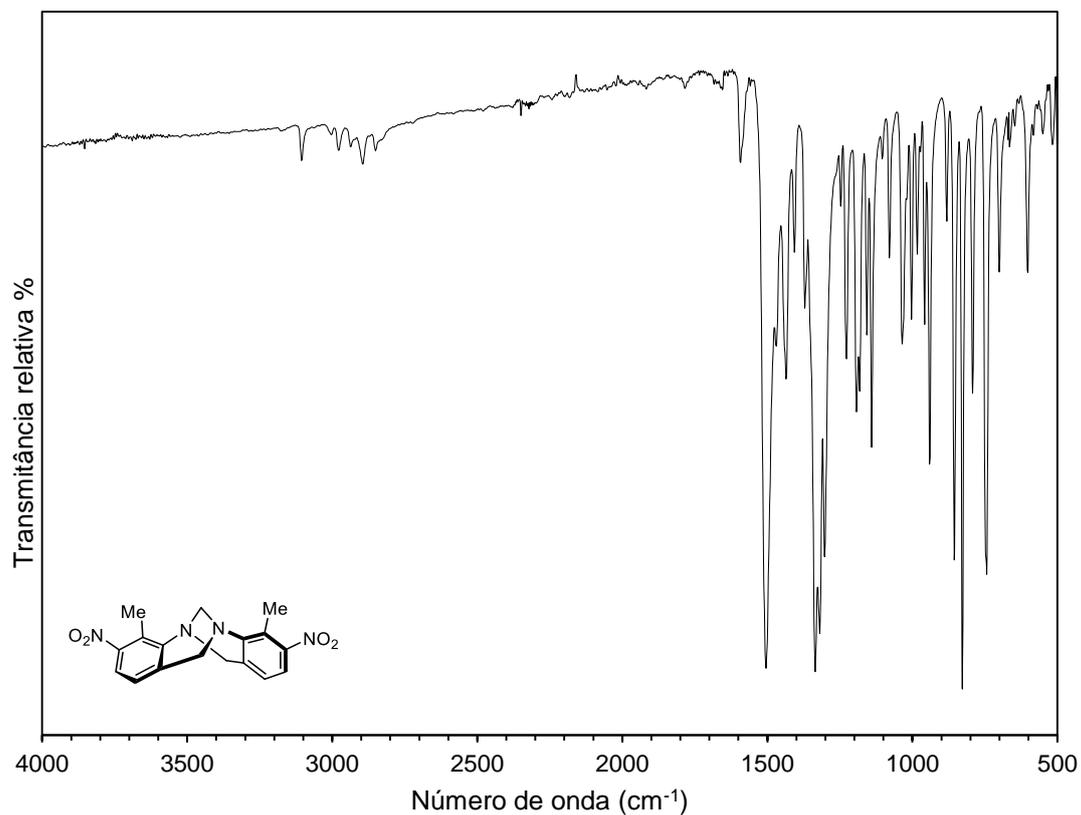
Espectro 52 - RMN de <sup>13</sup>C para o composto (±)-56a em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



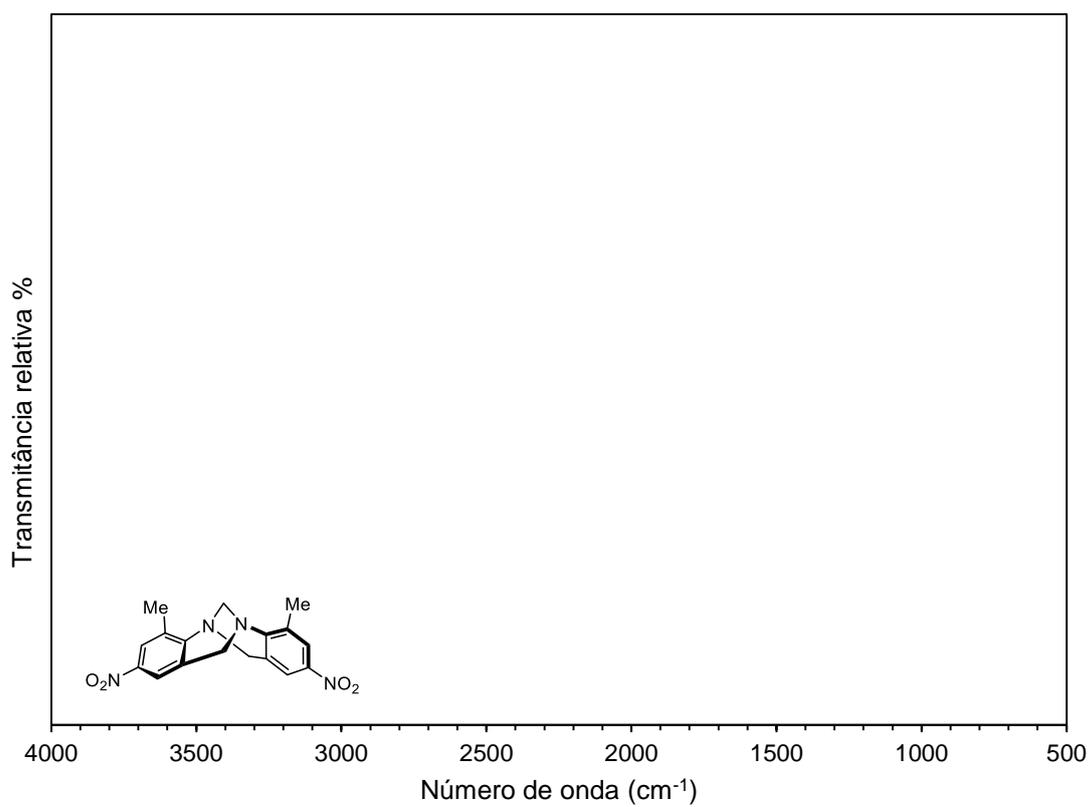
Espectro 53 - RMN de <sup>1</sup>H para o composto (±)-56b em CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz



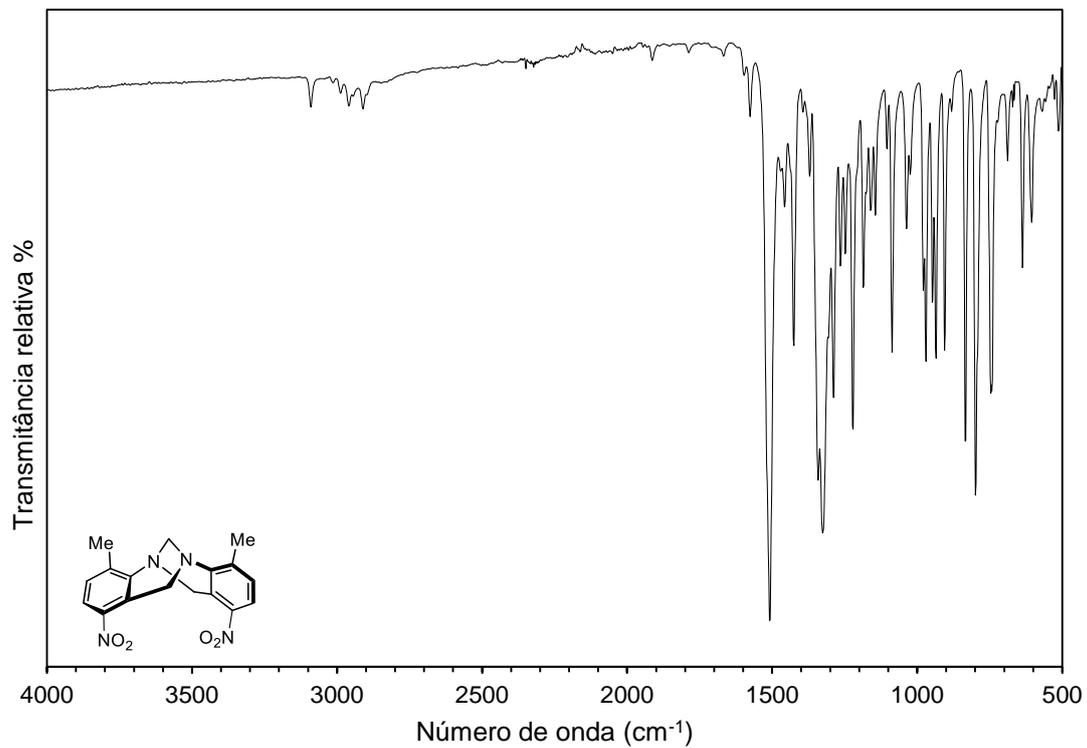
Espectro 54 - RMN de <sup>13</sup>C para o composto (±)-56b em CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz



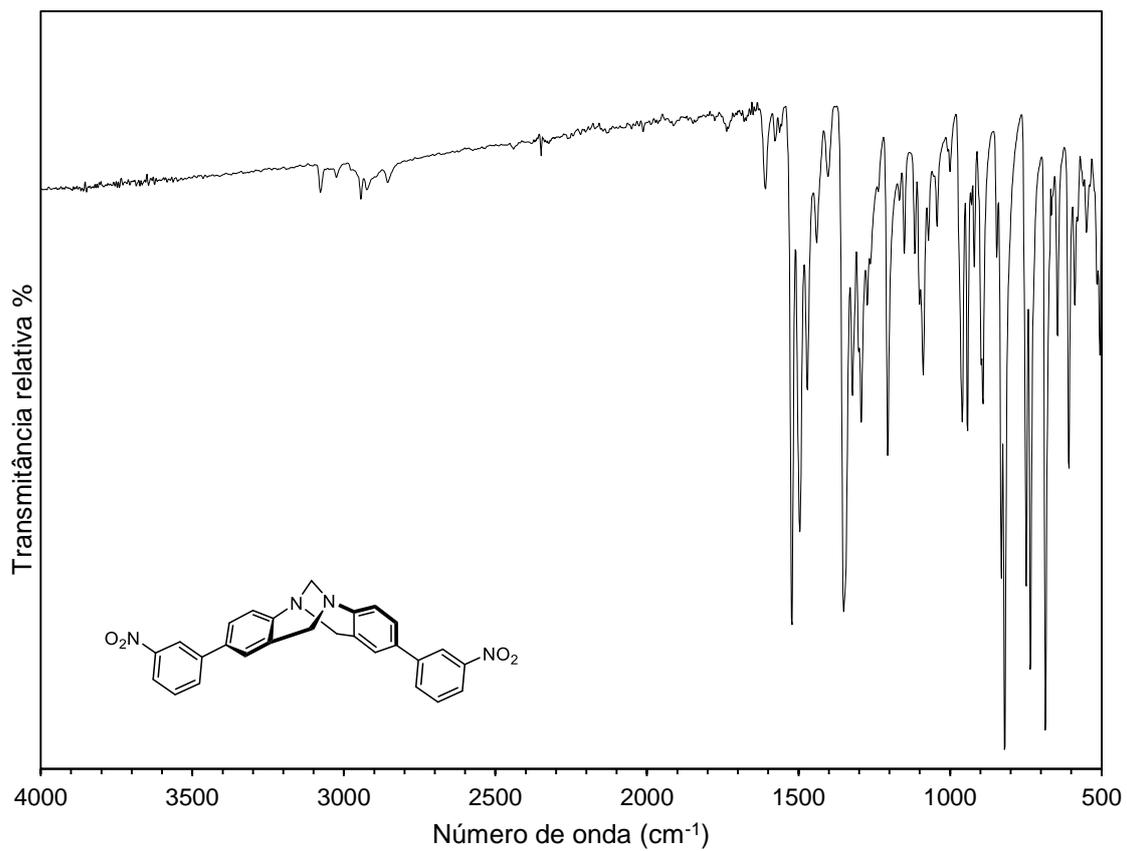
Espectro 55 - FTIR para o composto (±)-29a



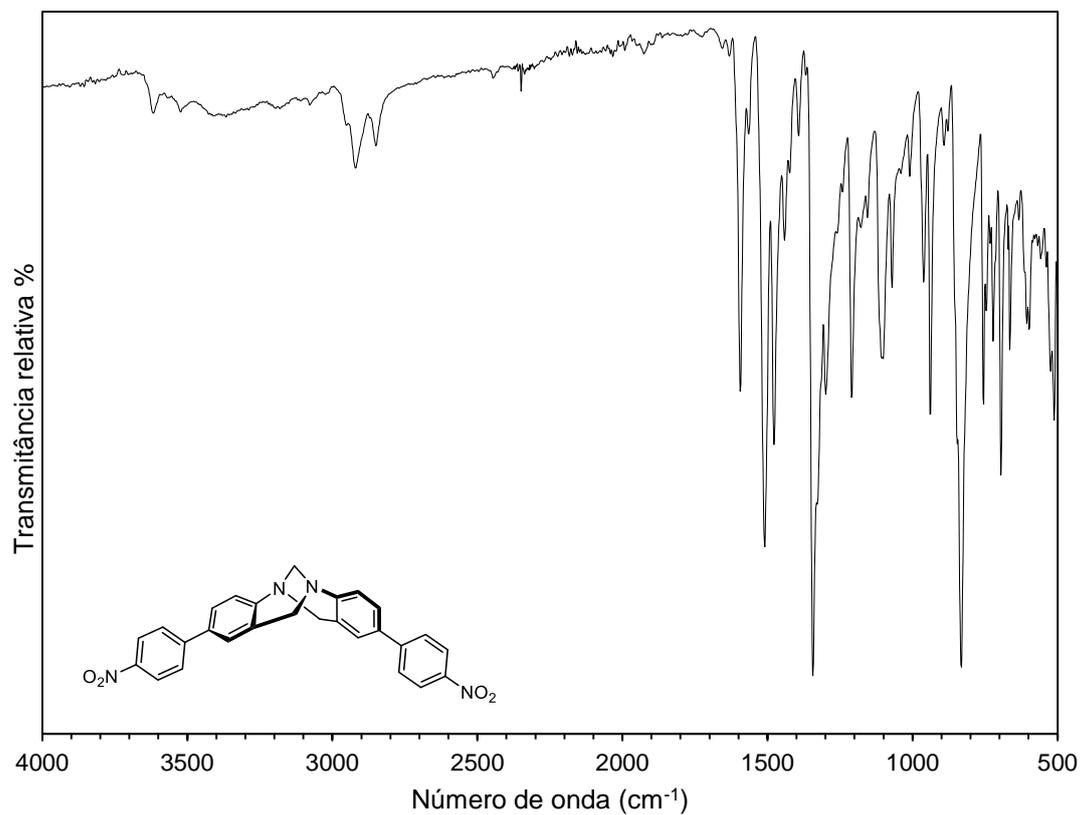
Espectro 56 - FTIR para o composto (±)-29b



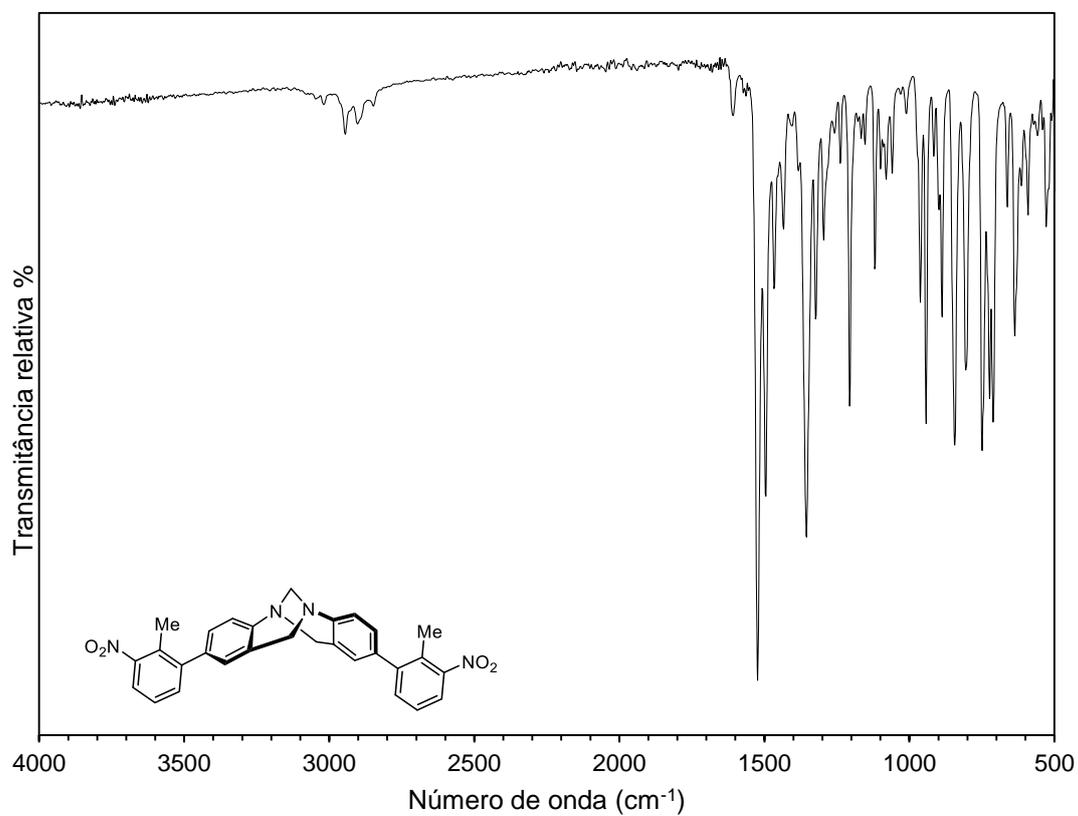
Espectro 57 - FTIR para o composto (±)-29c



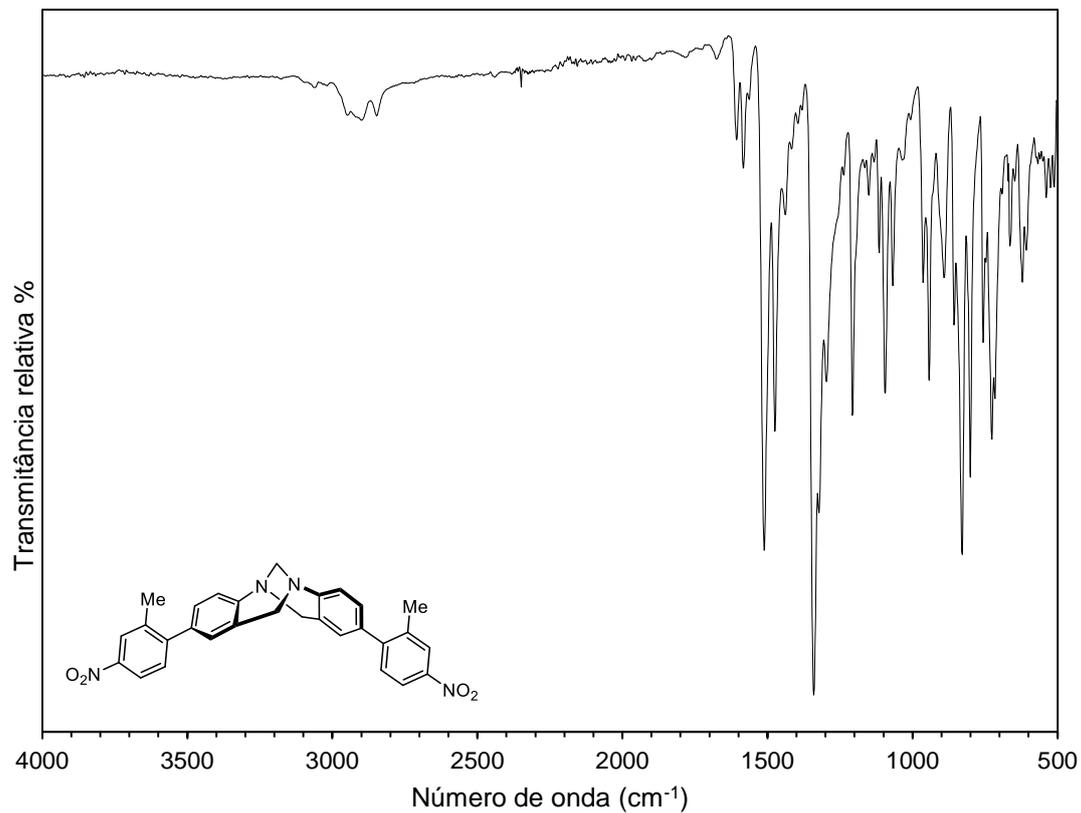
Espectro 58 - FTIR para o composto (±)-52b



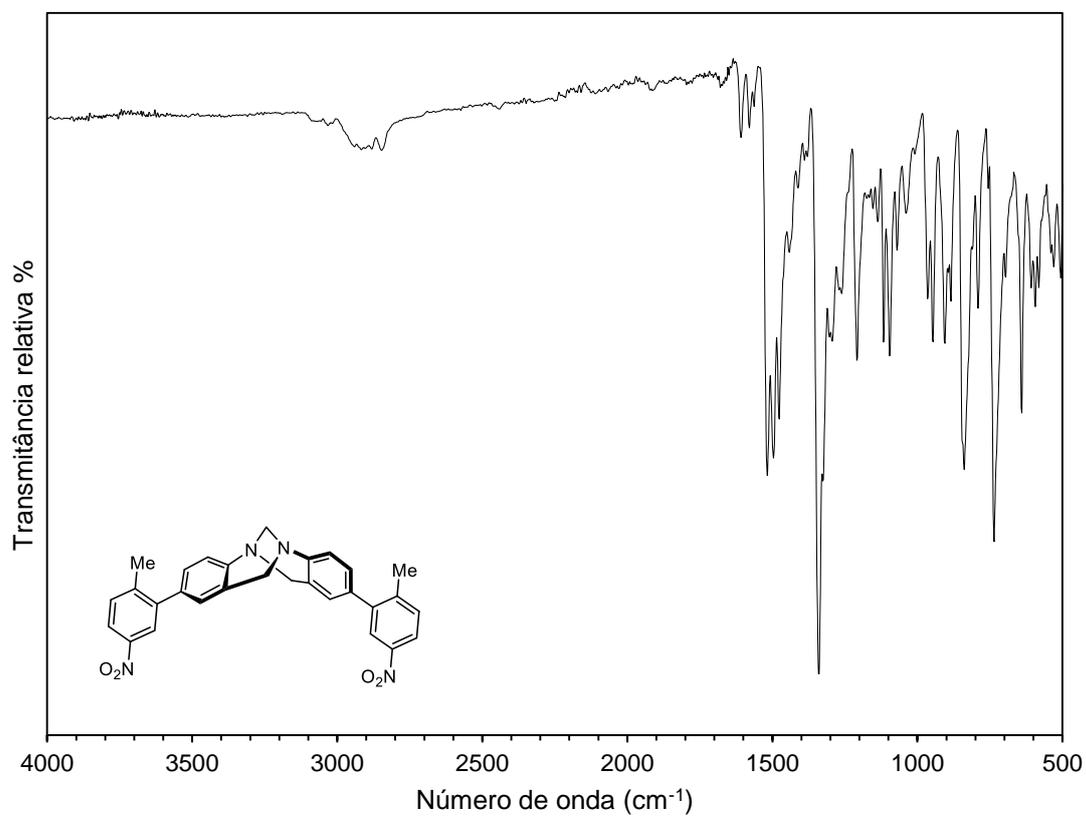
Espectro 59 - FTIR para o composto **(±)-52c**



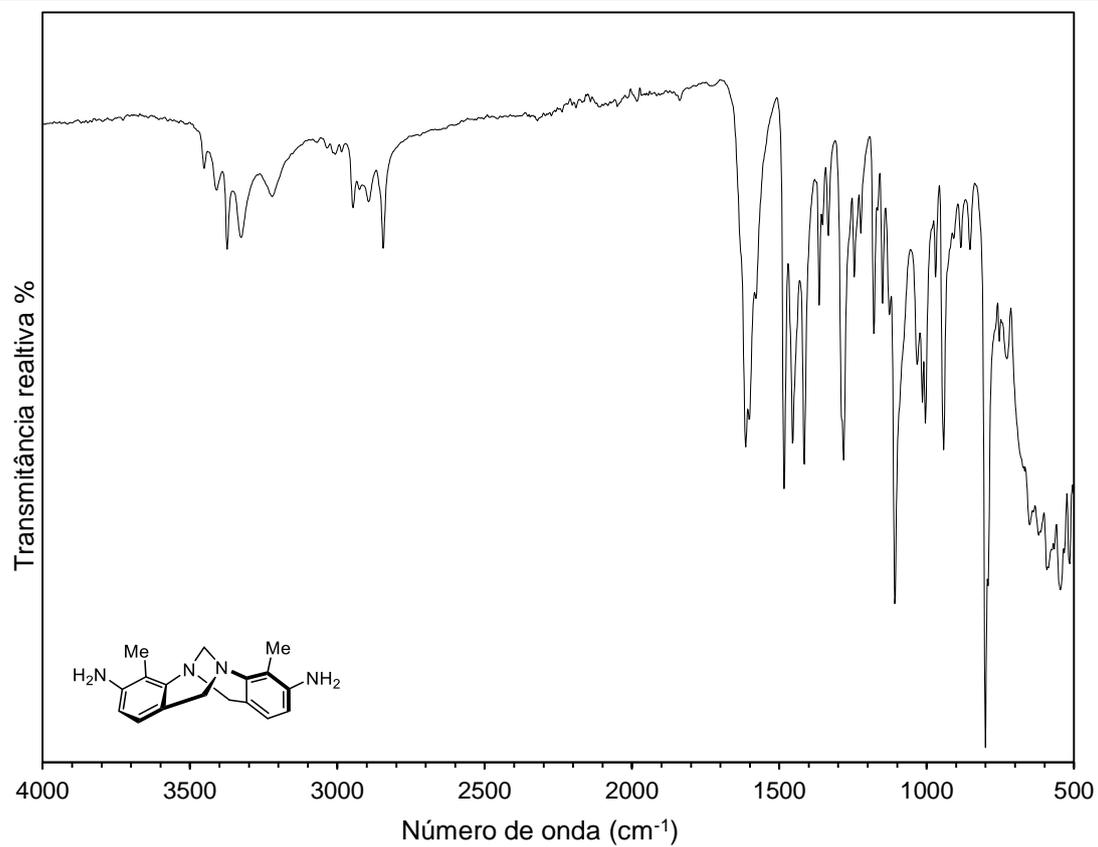
Espectro 60 - FTIR para o composto **(±)-53a**



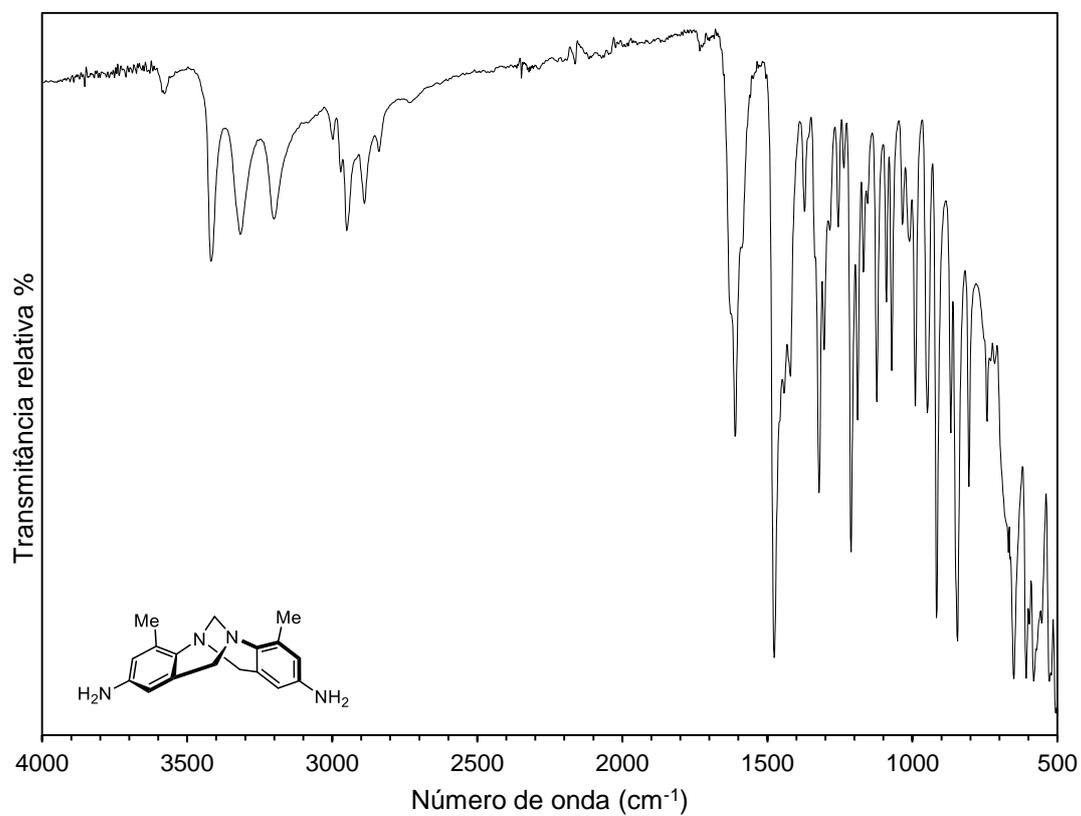
Espectro 61 - FTIR para o composto (±)-53b



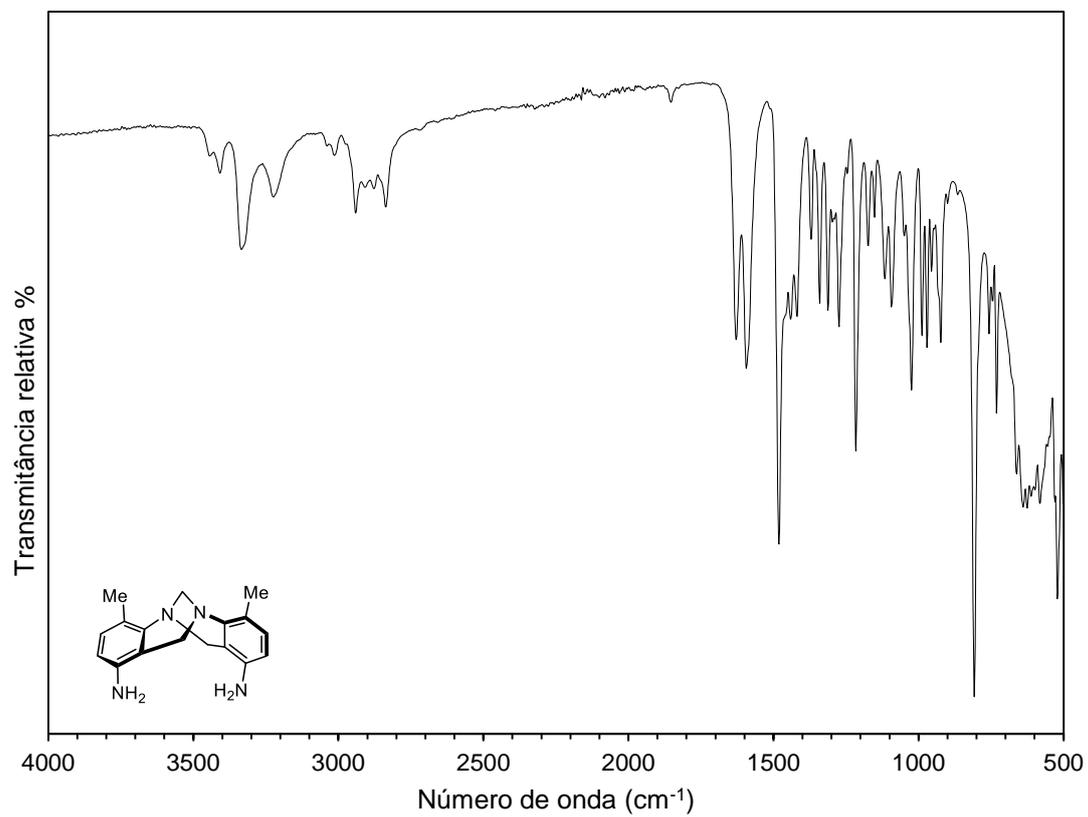
Espectro 62 - FTIR para o composto (±)-53c



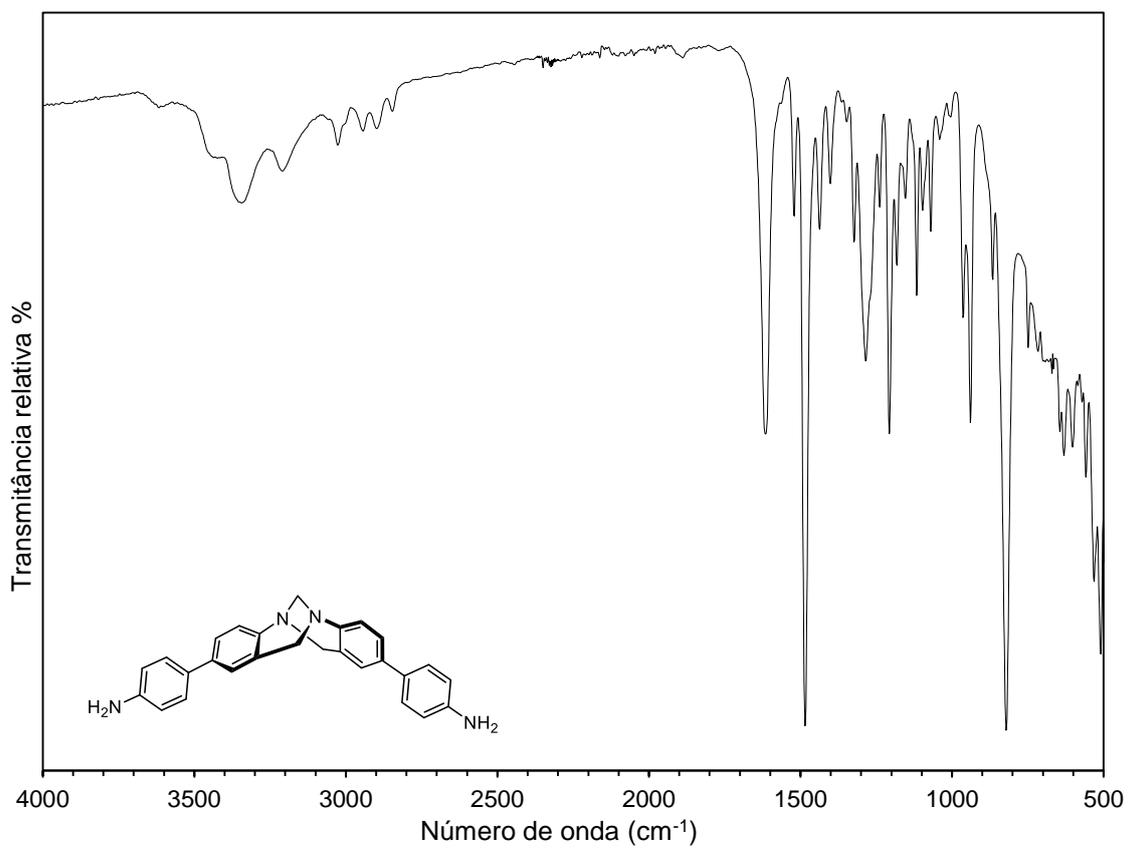
Espectro 63 - FTIR para o composto (±)-54a



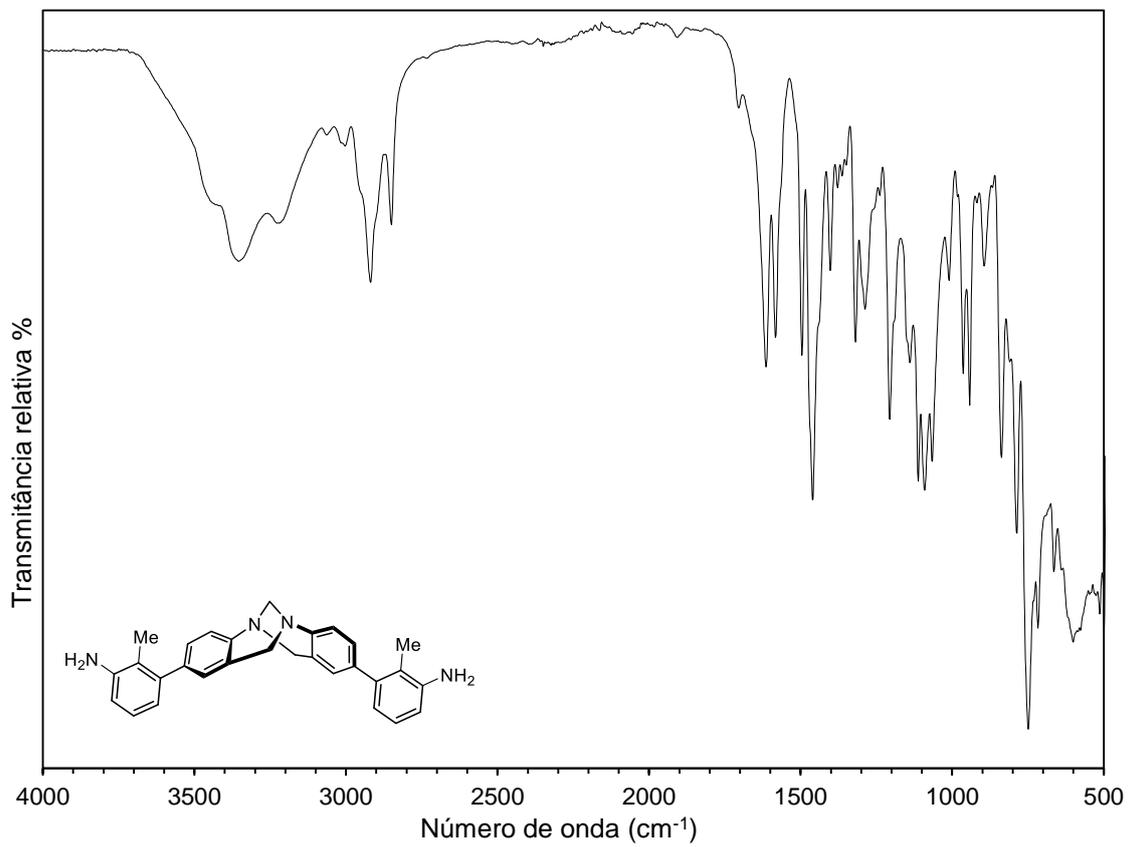
Espectro 64 - FTIR para o composto (±)-54b



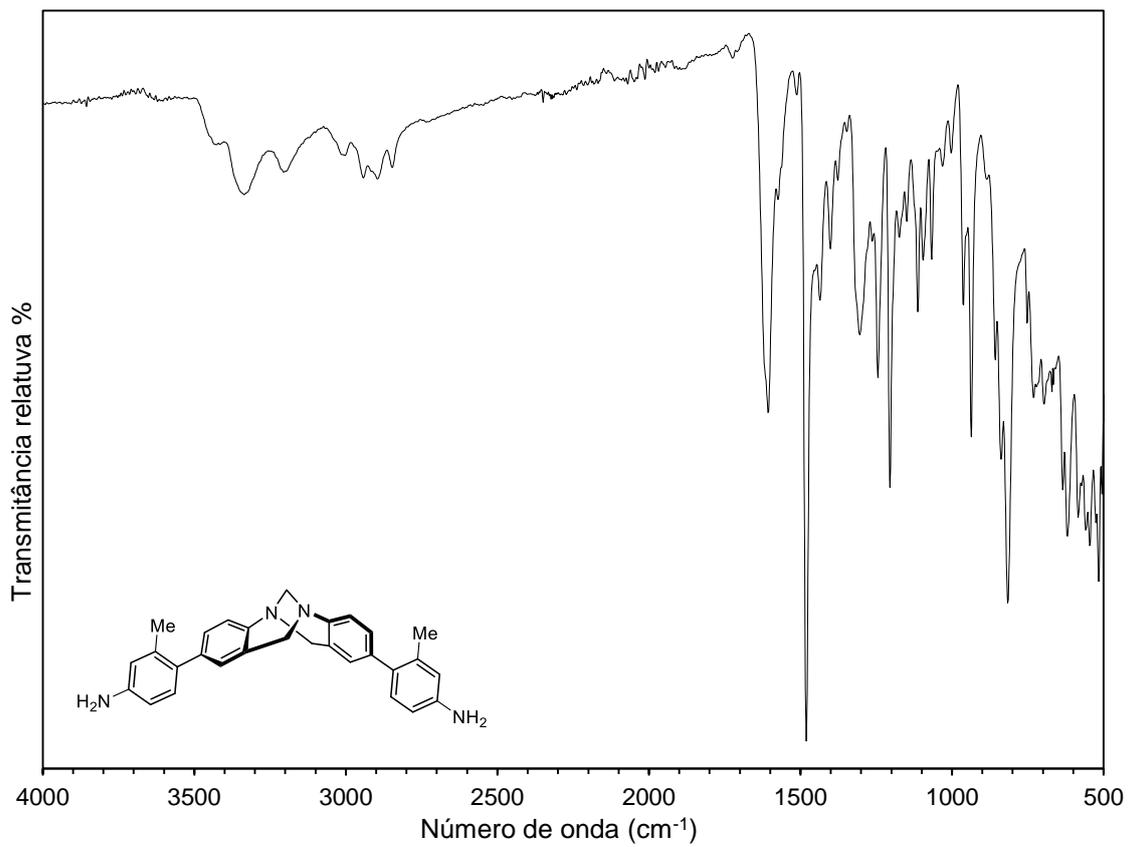
Espectro 65 - FTIR para o composto (±)-54c



Espectro 66 - FTIR para o composto (±)-55b



Espectro 67 - FTIR para o composto (±)-56a



Espectro 68 - FTIR para o composto (±)-56b