

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Instituto de Química
Bacharelado em Química Industrial

Caroline Barcelos Plá

Síntese de bases de Tröger ariladas em meio aquoso micelar

Porto Alegre

2022

Caroline Barcelos Plá

Síntese de bases de Tröger ariladas em meio aquoso micelar

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Química Industrial do Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora:

Prof^a. Dr^a. Angélica Venturini Moro

Porto Alegre

2022

CIP - Catalogação na Publicação

Plá, Caroline Barcelos
Síntese de bases de Tröger ariladas em meio aquoso
micelar / Caroline Barcelos Plá. -- 2022.
52 f.
Orientadora: Angélica Venturini Moro.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Instituto
de Química, Curso de Química Industrial, Porto Alegre,
BR-RS, 2022.

1. Bases de Tröger. 2. Catálise. 3. Química Verde.
4. Reação de acoplamento de Suzuki. I. Moro, Angélica
Venturini, orient. II. Título.

À minha mãe Leci Plá por toda paciência,
zelo e incentivo nos momentos mais difíceis.

Ao meu filho Davi por ser meu combustível
diário durante todo o período de graduação.

E ao meu pai Vanderlei, que há 1 ano e 6
meses não está mais fisicamente entre nós,
mas fez o impossível para que eu pudesse
chegar até aqui. Esta conquista é nossa!

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer à Prof^ª. Angélica Venturini Moro pela oportunidade de crescimento profissional e pessoal, por todo aprendizado e disponibilidade durante a realização deste ciclo. Agradeço também ao professor Diogo Seibert Lüdtke pelos ensinamentos.

Ao Eduam Oliveira Boeira por toda paciência e conhecimento trocado, pelos conselhos e por ser o melhor parceiro de laboratório. Aos colegas do 308 agradeço por todo o carinho e acolhimento nesse período incrível e muito desafiador.

À minha companheira de graduação Karine Ivanovick, agradeço pela nossa amizade e por todos os dias que partilhamos juntas no campus do Vale. Com certeza têm muita história para contar!

Aos colegas/amigos da Simbios Biotecnologia com quem eu dividi todas as angústias e inseguranças desta jornada e que sempre me deram total apoio nas minhas decisões, meu eterno agradecimento! Para os amigos da BAT eu não tenho palavras para descrever o quão acolhida e feliz estou por ter vocês como colegas. "Um passo para trás para pegar impulso".

Ao meu companheiro da vida Breno Waschburger por toda paciência e cuidado. Ao meu filho Davi, agradeço pelos abraços cheios de amor quando eu mais precisava. Os momentos de ausência estão concretizados nesta conquista, filho.

Aos meus pais Leci e Vanderlei Plá (em memória) e meu irmão Gustavo Barcelos muito obrigada por ser minha base, pelo amor incondicional e por nunca me deixarem desistir. Vocês são meu maior exemplo!

Agradeço aos amigos e familiares pela compreensão, amizade e carinho!

A todos, muito obrigada!

RESUMO

A base de Tröger é um composto da classe das aminas heterocíclicas que possui uma estrutura rígida e côncava, o que lhe confere propriedades interessantes e diversas aplicações tecnológicas. Neste trabalho, realizou-se a síntese de análogos da base de Tröger por meio da reação de acoplamento de Suzuki em meio aquoso micelar, empregando uma metodologia eficiente e ambientalmente amigável. Para isso, sintetizou-se a Base de Tröger substituída com iodo através da condensação da *p*-iodoanilina e formaldeído, com 52% de rendimento. Os ésteres borônicos, também utilizados como materiais de partida no acoplamento de Suzuki, foram obtidos através de reações tipo Sandmeyer, com rendimentos superiores a 60%. De posse dos materiais de partida, realizou-se o acoplamento de Suzuki e um estudo catalítico, a fim de estabelecer os parâmetros ótimos de reação, em relação ao catalisador, base, temperatura e surfactante. A partir da condição otimizada, aplicou-se a metodologia desenvolvida frente a diferentes ésteres borônicos e obtiveram-se 5 análogos de base de Tröger funcionalizados com grupo nitro arila, com rendimentos acima de 80%.

Palavras-chave: Base de Tröger. Química Verde. Catálise Micelar. Acoplamento de Suzuki.

ABSTRACT

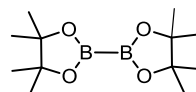
Tröger's base is an organic compound from the heterocyclic amine group that has a rigid and concave structure, which gives it interesting properties and several technological applications. In this work, the synthesis of Troger's base analogues was carried out through the Suzuki coupling reaction in an aqueous micellar medium, using an efficient and environmentally friendly methodology. For this, the iodine-substituted Tröger's base was synthesized through the condensation of p-iodoaniline and formaldehyde, with a reaction yield of 52%. Boronic esters, which are also used as starting materials in the Suzuki coupling reaction, were obtained through Sandmeyer-type reactions, with yields greater than 60%. After producing the starting materials, both the Suzuki coupling and a catalytic study were carried out in order to determine the optimal reaction parameters, in terms of catalyst, base, temperature and surfactant. The optimized conditions were applied in the developed methodology using different boronic esters and, as a result, 5 Tröger's base analogues functionalized with nitro aryl group (4 of them unpublished) were obtained.

Keywords: Tröger's base. Green Chemistry. Micellar Catalysis. Suzuki coupling.

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

TFA ácido trifluoroacético

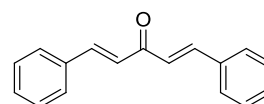
B₂pin₂ bis(pinacolatodiboro)



CCD Cromatografia em Camada Delgada

CMC concentração micelar crítica

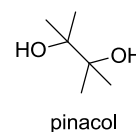
dba ligante – dibenzalacetona



DNA ácido desoxirribonucleico

J constante de acoplamento

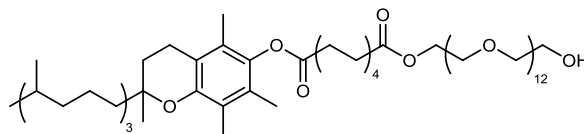
pin pinacol(-ato)



PEG polietilenoglicol

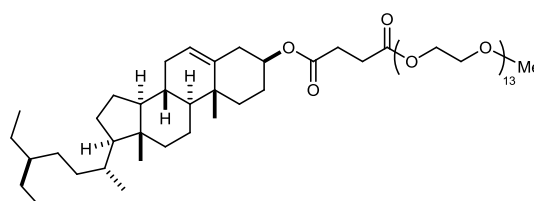
P.F. ponto de fusão

PTS-600 surfactante - Tocoferol ou sebacato de polioxietanil- α -
tocoferil



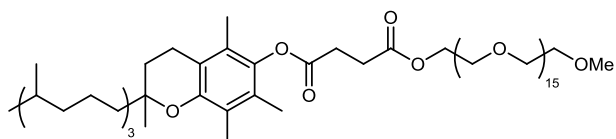
RMN Ressonância Magnética Nuclear

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



TPGS-750M

surfactante - succinato de D- α -tocoferol-metoxipolietilenoglicol



UV

região do ultravioleta no espectro eletromagnético

δ

deslocamento químico

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura da base de Tröger	14
Figura 2- Estrutura elucidada a partir síntese da base de Tröger e seus enantiômeros	15
Figura 3 - Modos de ligação de análogos de base de Tröger com ácidos carboxílicos e aminopirimidinas	16
Figura 4 - Estrutura do análogo de base de Tröger contendo núcleo naftalimida	16
Figura 5 - Evolução das publicações utilizando como palavra-chave "Green Chemistry"	19
Figura 6 - Reciclagem do catalisador usando um sistema solvente bifásico aquoso	20
Figura 7- Representação micela	21
Figura 8 – Surfactantes planejados de 1 ^a , 2 ^a e 3 ^a geração	22
Figura 9 – Surfactantes planejados utilizados no trabalho	27
Figura 10 - Espectro de RMN 1H para o composto 8 em CDCl ₃ a 400 MHz	31
Figura 11 – Exemplos obtidos da base de Tröger funcionalizada	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Estudo do sistema catalítico para reação de acoplamento de Suzuki.....	28
Tabela 2 - Estudo das condições reacionais da reação de acoplamento de Suzuki .	30
Tabela 3 – Relação dos reagentes utilizados no desenvolvimento do projeto e custo comercial.....	34
Tabela 4 - Estimativa de custos de produção da base de Tröger diiodada	35
Tabela 5 - Estimativa de custos de produção dos ésteres borônicos.....	36
Tabela 6 - Estimativa de custos de produção das bases de Tröger funcionalizadas	37

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Retrosíntese de obtenção da base de Tröger.....	13
Esquema 2 – Exemplos de reações de acoplamento com surfactantes de 2ª e 3ª geração.	23
Esquema 3 - Reações em base de Tröger.....	24
Esquema 4 – Reações em base de Tröger.....	25
Esquema 5 - Síntese da Base de Tröger iodada.....	26
Esquema 6- Exemplos de ésteres borônicos obtidos.....	26
Esquema 7 - Ciclo catalítico	33

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVO.....	13
3	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	14
3.1	Base de Tröger	14
3.2	Química verde	17
3.3	Reações de acoplamento de Suzuki em base de Tröger	24
4	RESULTADOS E DISCUSSÕES	25
4.1	Síntese da base de tröger.....	25
4.2	Síntese de ésteres borônicos	26
4.3	Estudo catalítico da reação de acoplamento de Suzuki	27
5	ANÁLISE DOS CUSTOS	33
5.1	Custo do projeto.....	33
6	METODOLOGIA.....	38
6.1	Procedimento de síntese da base de Tröger diiodada	38
6.2	Procedimento de síntese dos ésteres borônicos.....	39
6.3	Procedimento das reações de acoplamento de Suzuki.....	42
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	46
	REFERÊNCIAS	47

1 INTRODUÇÃO

A base de Tröger foi sintetizada pela primeira vez em 1887, por Carl Julius Tröger. No entanto, teve sua estrutura elucidada quase 50 anos após o relato de sua descoberta. Sua estrutura possui um núcleo característico com um ciclo de oito membros contendo dois átomos de nitrogênios, os quais se conectam por uma ponte de metileno.

Essa estrutura bastante rígida lhe confere propriedades interessantes que são exploradas em diversas aplicações tecnológicas, em especial na química supramolecular, devido à concavidade estrutural em forma de V. Neste aspecto, a síntese de análogos da base Tröger funcionalizados é uma abordagem interessante como blocos de construção para diferentes aplicações.

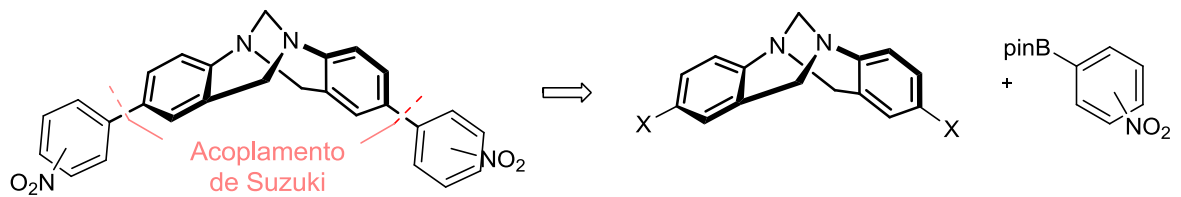
Durante o preparo de reações os solventes possuem um papel vital, mas entram como auxiliares e não constituem do produto gerado. Na Química orgânica, os solventes são a maior parte do resíduo gerado. Dessa forma, é necessária a redução ou eliminação destes solventes orgânicos a fim de reduzir os impactos ambientais. Sendo esse o princípio da Química Verde.

A catálise em meio aquoso micelar entra como uma alternativa ao uso de solventes orgânicos, pois utiliza-se a água como solvente, seguida da dissolução de espécies anfífilas no meio que geram bolsões hidrofóbicos capazes de acomodar reagentes e catalisador insolúveis e/ou sensíveis à umidade.

Portanto, o presente trabalho visa ao desenvolvimento de uma nova abordagem de síntese de análogos da base de Tröger em meio aquoso micelar.

2 OBJETIVO

O objetivo desse trabalho é a síntese de análogos de bases de Tröger funcionalizados com grupos nitro arila, através de reações de acoplamento de Suzuki em meio aquoso micelar.



Esquema 1 - Retrossíntese de obtenção da base de Tröger

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A seguir serão apresentados dados da literatura referentes aos principais tópicos da síntese e aplicações tecnológicas da base de Tröger, química verde e meio aquoso micelar, visando a proporcionar melhor compreensão sobre o presente trabalho.

3.1 Base de Tröger

A história da base de Tröger começou em 1887, quando Julius Tröger descreveu a síntese de um composto obtido através da condensação entre *p*-toluidina e dimetóximetano, ao qual não se pôde atribuir estrutura com exatidão, então por simplificação, nomeou-se de “base de Tröger” (TRÖGER, 1887).

Os experimentos de decomposição levavam a um composto de fórmula molecular $C_{17}H_{18}N_2$, que teve sua estrutura investigada por quase 50 anos, até que Spielman em 1935 elucidou sua estrutura por meio de estudos de reatividade (Figura 1).

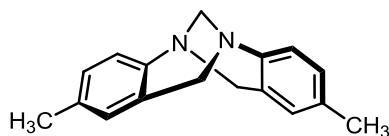


Figura 1- Estrutura da base de Tröger

Entretanto, o desenho proposto por Spielman só pôde ser confirmado em 1985 quando Wilcox confirmou sua a estrutura por meio de difração de raios-X de monocristal (WILCOX, 1985).

A base de Tröger consiste em uma amina heterocíclica contendo dois anéis aromáticos conectados. O núcleo característico com os nitrogênios conectados através da ponte de metileno impede a inversão piramidal dos nitrogênios, tornando-os centros estereogênicos de configuração estável. Um fato interessante é que a base de Tröger foi o primeiro composto com centros estereogênicos no nitrogênio a ser isolado (AAMOUCHE; DEVLIN; STEPHENS, 2000).

Verifica-se uma estrutura bastante rígida, com um ângulo de 90° entre os anéis aromáticos, tornando uma molécula em forma de V, o que lhe confere concavidade

hidrofóbica (RÚNARSSON; ARTACHO; WÄRNMARK, 2012). Em decorrência da rigidez estrutural, apresenta-se como uma molécula quiral com simetria C_2 , sendo encontrada nas formas enantioméricas R,R e S,S (Figura 2).

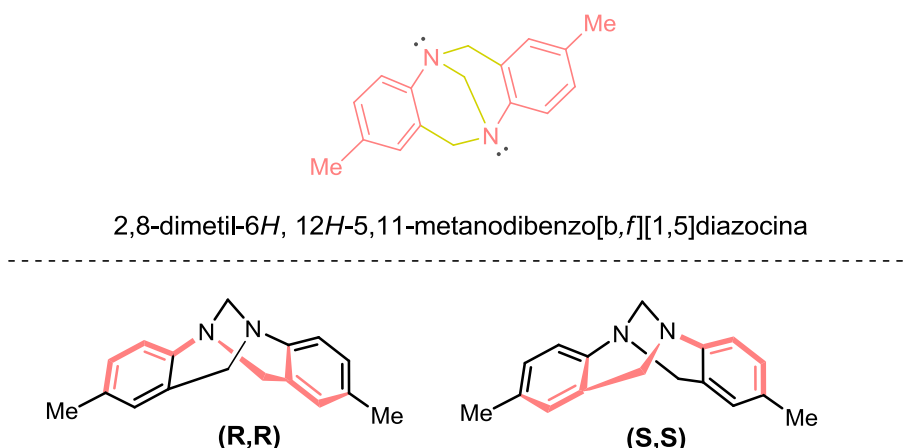


Figura 2- Estrutura elucidada a partir síntese da base de Tröger e seus enantiômeros

Além disso, também devido à rigidez estrutural, possui fluorescência na região do UV-visível. Isto devido a menor probabilidade de desativação do estado excitado por via térmica (AROCHE *et al.*, 2015).

Durante muitos anos a base de Tröger foi utilizada como substância modelo para avaliação de novas técnicas quirais devido a fácil separação em seus enantiômeros. Foi a partir do trabalho de Wilcox sobre funcionalização da base de Tröger que novos desenvolvimentos na síntese de análogos funcionalizados foram relatados. No estudo de Wilcon, a base de Tröger foi aplicada no reconhecimento molecular para quantificar interações fracas como, por exemplo, entre o sistema π e um heteroátomo ou cauda, que possuem papel importante no desdobramento de proteínas.

Desde então uma gama de aplicações no campo da química como blocos de construção foram observadas (ABELLA *et al.*, 2007). Na química supramolecular o uso de análogos de base de Tröger como receptores moleculares teve um notável destaque no reconhecimento de ácidos carboxílicos (GOSWAMI; GHOSH; DASGUPTA, 2000) e aminopiridinas (ADRIAN; WILCOX, 1991), exemplificados na figura 3.

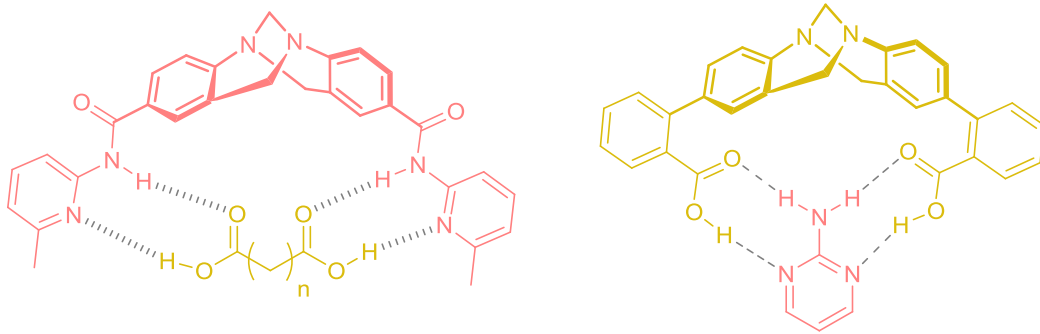


Figura 3 - Modos de ligação de análogos de base de Tröger com ácidos carboxílicos e aminopirimidinas

Outra aplicação é por intercalação com ácidos nucleicos, propriedade observada devido característica estrutural de concavidade desta molécula e, dessa forma, alta capacidade de interação com a forma helicoidal do DNA.

Ainda na química supramolecular, um estudo com análogos de base de Tröger contendo o núcleo naftalimida demonstrou alta correlação entre a concentração de DNA e o aumento de intensidade de emissão de fluorescência no visível. Estes compostos são empregados como marcadores para aplicações biológicas (VEALE; GUNNLAUGSSON, 2010) (Figura 4).

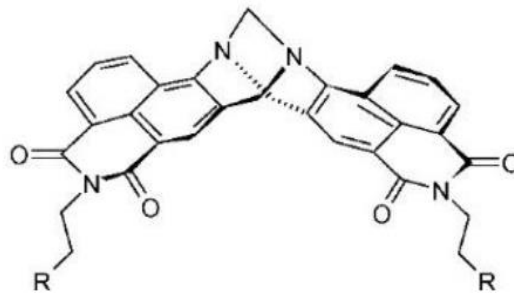


Figura 4 - Estrutura do análogo de base de Tröger contendo núcleo naftalimida

Nos últimos anos observou-se uma crescente aplicação da base de Tröger na área de materiais. Neste cenário, a molécula é utilizada como monômero de estrutura rígida gerando um polímero de porosidade intrínseca, ou seja, sem a necessidade de direcionadores de estrutura (DU *et al.*, 2010).

Devido a esta característica, estes polímeros vêm sendo amplamente estudados como membranas de permeação de gases. O rápido crescimento industrial e a necessidade de separação de pequenas misturas de gases também vêm

impulsionando o investimento em tais tecnologias. Estudos relatam compostos à base de polímeros de base de Tröger em permeação seletiva de gases (HONG *et al.*, 2020), adsorção de CO₂ (ZHU *et al.*, 2013) e membranas seletivas de troca iônica (XU *et al.*, 2020).

Compostos à base de Tröger também são aplicados na fabricação de *displays* de iluminação baseados em OLEd (NEOGI *et al.*, 2015) e em catálise assimétrica como ligantes em complexos metálicos (KHOSHBIN *et al.*, 2006).

3.2 Química verde

A indústria química tem um papel importante na sociedade em virtude das inúmeras inovações e dos avanços tecnológicos com ela possíveis. Presente em diversos setores tais como produtos químicos, fármacos, fertilizantes, tintas, cosméticos, alimentos, entre outros, desempenha um papel relevante no cenário do mercado mundial. Entretanto, a rápida aceleração no crescimento deste importante segmento trouxe a tona à preocupação com os impactos ambientais relacionados (GOMES *et al.*, 2018).

A química verde, ou química ambientalmente amigável, por sua vez é focada no desenvolvimento de processos que visam minimizar ou eliminar o uso e a geração de substâncias perigosas (NANDA *et al.*, 2021). Em 1998 Paul Anastas e John Warner desenvolveram os 12 princípios da química verde (FANTONI; TOLOMELLI; CABRI, 2021):

1. *Prevenção*: É melhor prevenir um desperdício do que tratá-lo após já ter sido gerado.
2. *Economia atômica*: Os métodos sintéticos devem ser projetados pensando em maximizar a incorporação de todos materiais usados no processo no produto final.
3. *Utilização de menos substâncias perigosas na síntese*: Sempre que possível, desenvolver os métodos sintéticos com o mínimo de uso e produção de substâncias tóxicas para a saúde humana e para o meio ambiente.
4. *Desenvolvimento de químicos mais seguros*: Os produtos químicos devem ser projetados para cumprir a função desejada minimizando sua toxicidade.

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

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

7. Utilização de matéria prima renovável: Uma matéria prima deve ser renovável ao invés de esgotada sempre, além disso, deve ser técnica e economicamente praticável.

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

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

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

11. Análise em tempo real para prevenção de poluição: Metodologias analíticas devem ser desenvolvidas para permitir o monitoramento do processo em tempo real, para o controle da formação de substâncias perigosas.

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

A partir deste ponto é notável a busca por novas tecnologias mais eficientes e sustentáveis, pensando de maneira estratégica na tomada de decisão e segurança ambiental. A figura 5 ilustra a evolução exponencial de publicações com a palavra “Green Chemistry”, a partir de dados da plataforma Web of Science, entre os anos de 1980 e 2020.

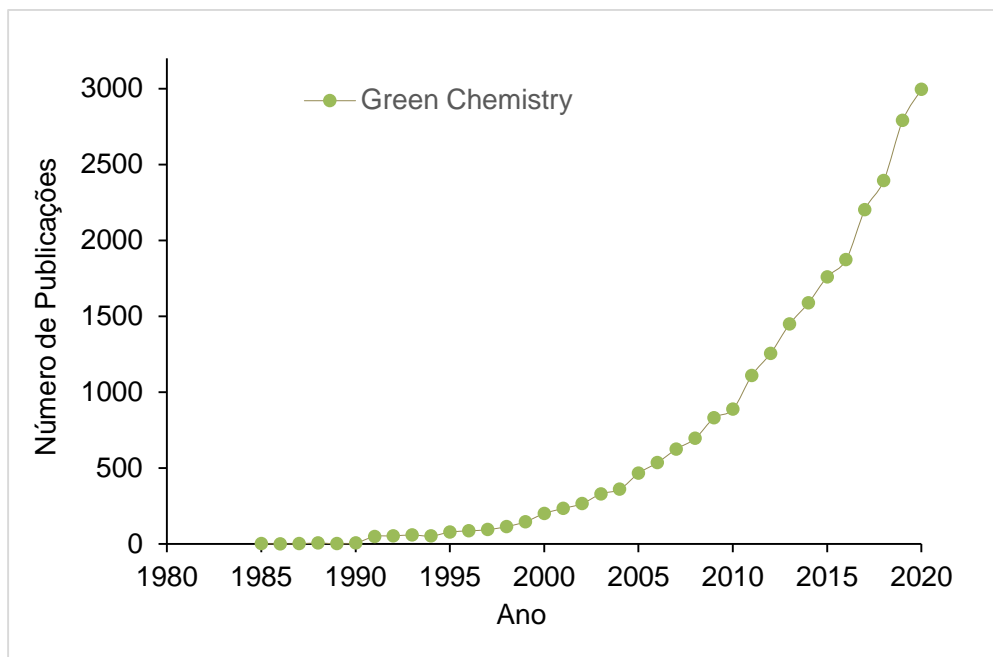


Figura 5 - Evolução das publicações utilizando como palavra-chave "Green Chemistry"

Os solventes possuem um papel de extrema importância para condução de reações químicas. Entretanto, alguns solventes orgânicos são tóxicos, perigosos e contribuem com o aumento da poluição ambiental, por isso, a busca por solventes mais "verdes" e a utilização de menores quantidades deste auxiliar se faz necessário. Apenas na indústria farmacêutica, estima-se que da quantidade de resíduo gerado, 80% são solventes de reação (SHAUGHNESSY; DEVASHER, [s. d.]).

Neste aspecto, a água entra como uma alternativa de solvente para transformações da química fina devido à ausência de propriedades tóxicas, inflamáveis, mutagênicas, e do baixo custo associado (ARCADI *et al.*, 2003). Além disso, outra vantagem do uso de água como solvente é o uso estratégico em catálise homogênea no intuito de simplificar a separação do composto orgânico de interesse e visando o reciclo da fase aquosa (LIPSHUTZ *et al.*, 2013) (Figura 6). Dessa forma, ao fim da reação em meio aquoso, filtra-se, decanta-se ou com pequena adição de solvente orgânico realiza-se a partição do meio, sendo possível reutilizar a fase aquosa contendo surfactante e catalisador.

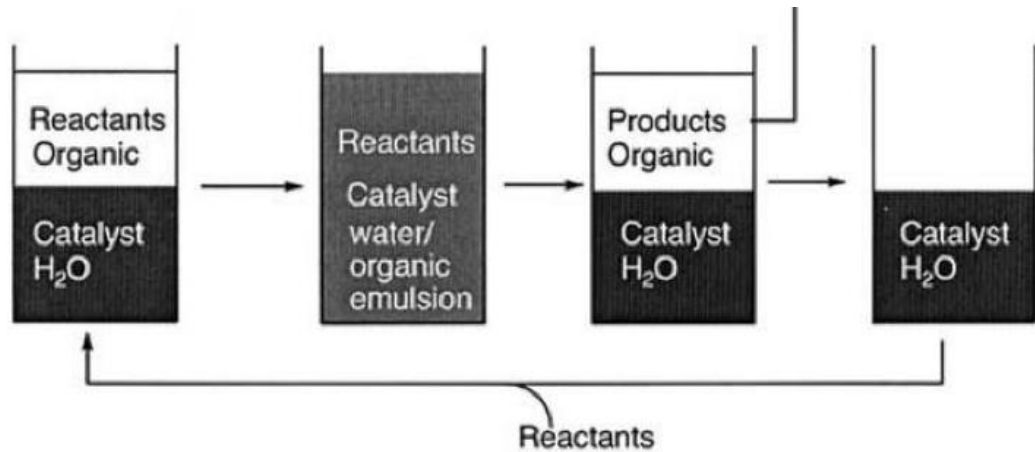


Figura 6 - Reciclagem do catalisador usando um sistema solvente bifásico aquoso

Inspirada na natureza, em que enzimas e membranas celulares são capazes de formar bolsões hidrofóbicos em meio aquoso formando núcleos para que espécies lipofílicas promovam reações químicas, a catálise micelar é uma alternativa para conduzir reações com substratos e catalisadores insolúveis em água e/ou sensíveis à umidade (ARTAR *et al.*, 2015). Os surfactantes são compostos semelhantes às enzimas ou membranas celulares com porções hidrofílicas e hidrofóbicas em sua estrutura, portanto também podem se auto montar e formar “cápsulas” para promover reações. Possuem em sua estrutura uma “cabeça” hidrofílica, que confere solubilidade em água, e uma “cauda” hidrofóbica que por sua vez funciona como um solvente orgânico proporcionando lipofilicidade ao meio.

Esse agregado de moléculas é conhecido como micela e para que ocorra a formação deste arranjo é necessário que o meio atinja a chamada concentração micelar crítica (CMC).

As micelas quando expostas em um solvente polar, como água, orientam a porção hidrofílica (cabeça) para o exterior da micela, formando uma barreira e interagindo fortemente por ligações de hidrogênio. Enquanto em solventes orgânicos esta conformação não é mais favorável e a “cauda” hidrofóbica passa a orientar-se para o exterior da micela (micela reversa) (figura 7).

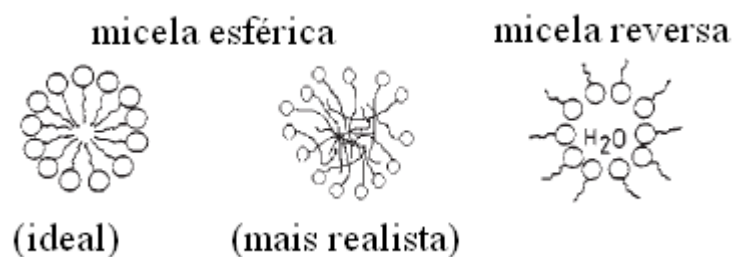


Figura 7- Representação micela

A concentração de reagentes e catalisador é relativamente maior no interior da micela e devido a esta proximidade proporciona maior interação e, com isso maiores taxas de reação e reações relativamente mais limpas e rápidas, em comparação aos solventes orgânicos. Este sistema de compartibilização de reação pode ser relacionado a um *nanoreator* (ANSARI; GALLOU; HANDA, 2020).

Para que reagentes e catalisador sejam acomodados no interior da micela é de extrema importância a escolha do surfactante específico para a reação, levando em consideração tanto a forma quanto o tamanho da micela formada (LIPSHUTZ; GHORAI, 2012).

Lipschutz e colaboradores desenvolveram uma série de surfactantes planejados à base de PEG como porção hidrofílica para reações catalisadas por metais de transição. A primeira geração de surfactantes planejados foi o PTS, em 2008, que apresentou resultados promissores para reações de acoplamento (SHEN *et al.*, 2021). Como segunda geração, em 2011, o TPGS-750-M provou ser altamente eficiente para várias reações, em particular, reações de acoplamento (LIPSHUTZ *et al.*, 2011). A terceira geração veio em 2014, com o SPGS-550-M (“Nok”) em que utiliza-se o fitosterol natural β -sitosterol amplamente utilizado na indústria alimentícia como porção lipofílica, em vez de derivados de vitamina E, que é o substrato de custo mais elevado para a produção de um surfactante (KLUMPHU; LIPSHUTZ, 2014).

A sigla do surfactante é dada de acordo com as iniciais de sua nomenclatura e o peso molecular da cadeia de polietilenoglicol metilada (Figura 8).

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

- **TPGS-750-M** (TPGS = *Tocopheryl Polyoxy Glyceryl Succinate*; 750 é o peso molecular do PEG; M = glicerol metilado).
- **SPGS-550-M** (SPGS = *Sitosteryl Polyoxy Glyceryl Succinate*; 550 é o peso molecular do PEG; M = glicerol metilado).

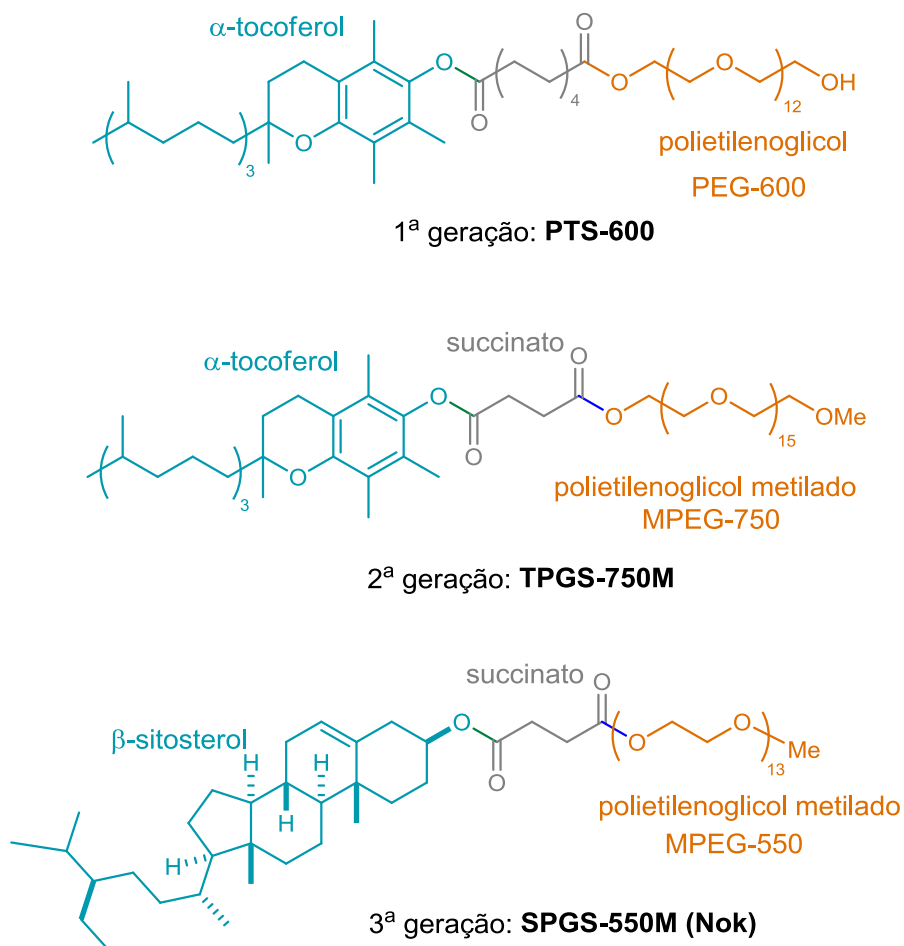
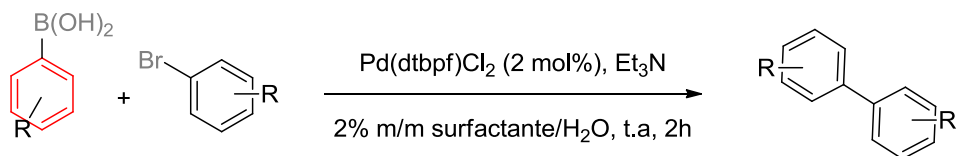


Figura 8 – Surfactantes planejados de 1ª, 2ª e 3ª geração

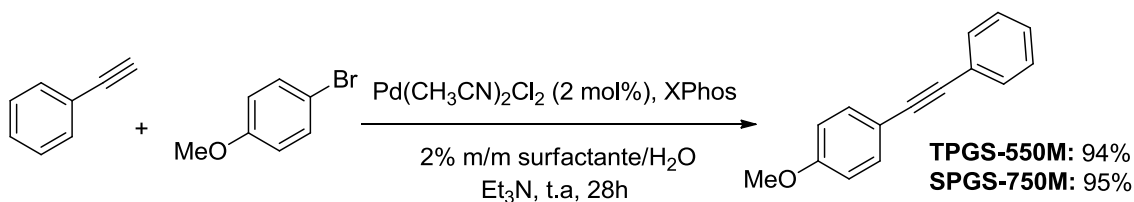
Os surfactantes TPGS-750M e SGPS-550M já foram amplamente testados em reações de acoplamento cruzado catalisado por paládio e ambos os sistemas micelares mostraram-se eficientes em acoplamento de Suzuki-Myaura, Sonogashira, Heck e Stille (Esquema 2).

Acoplamento de Suzuki-Miyaura

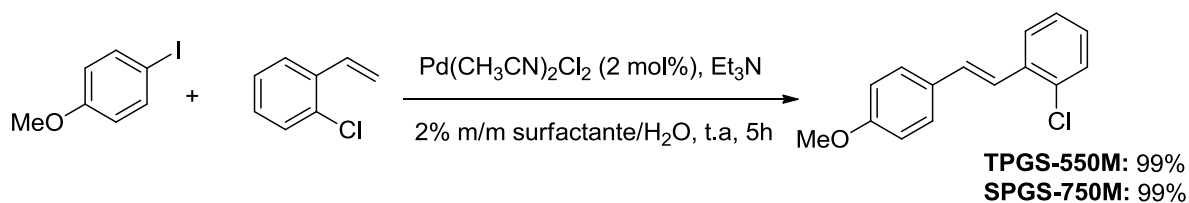


TPGS-750M	99%	94%	90%	94%
SPGS-550M	99%	99%	95%	99%

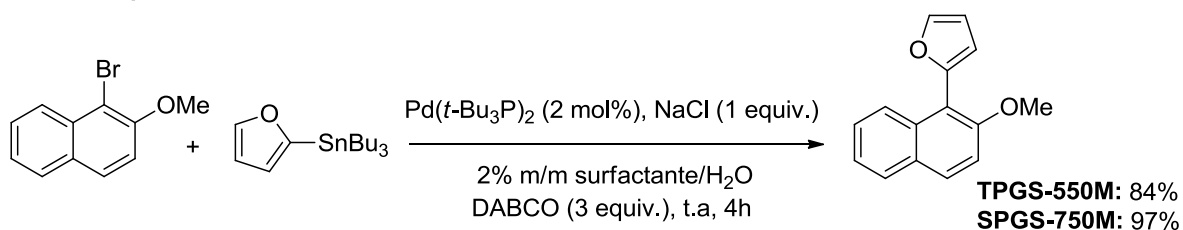
Acoplamento de Sonogashira



Acoplamento de Heck



Acoplamento de Stille

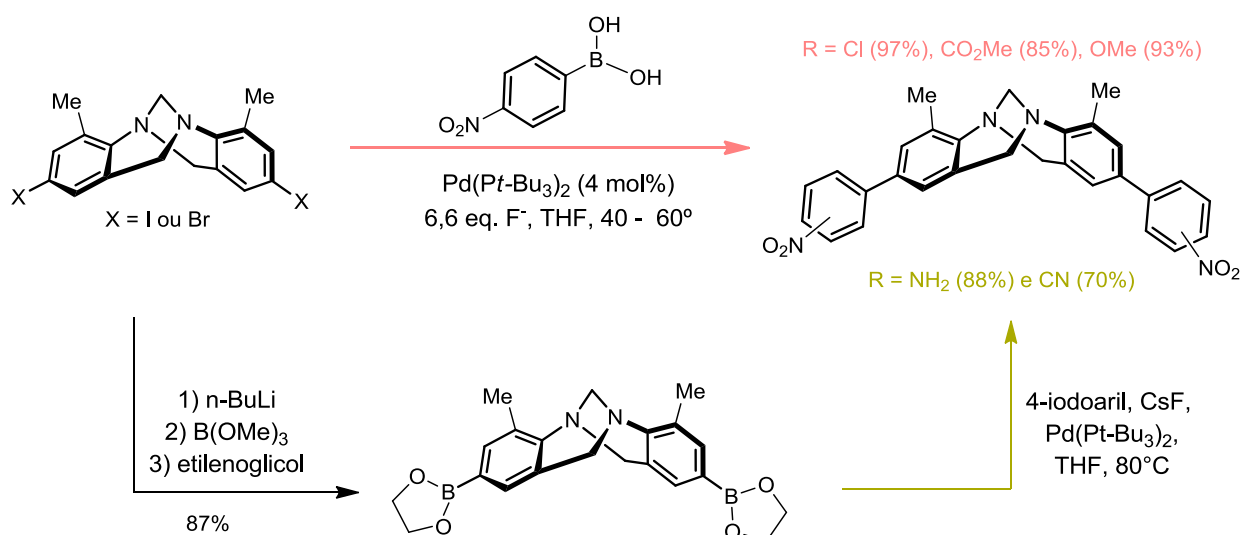


Esquema 2 – Exemplos de reações de acoplamento com surfactantes de 2ª e 3ª geração.

3.3 Reações de acoplamento de Suzuki em base de Tröger

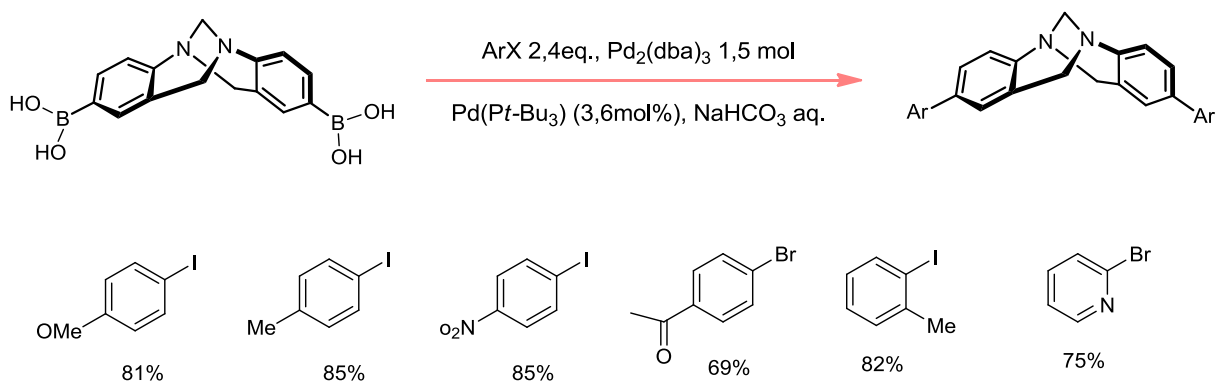
O acoplamento de Suzuki tem sido utilizado como ferramenta para a diversificação estrutural de bases de Troger. Na maioria dos métodos descritos, observa-se o emprego de tri-*tert*-butilfosfina, um composto extremamente sensível e pirofórico.

O primeiro trabalho a explorar esta reação foi relatado por Kiehne (KIEHNE; LÜTZEN, 2004), em que se destaca a obtenção de exemplos com rendimentos acima de 85%. O sistema apresentou limitações quando o substituinte R foi NH₂ ou Br, para isso, adotou-se a estratégia inversa e o éster borônico foi preparado na base de Tröger. O esquema 3 ilustra o trabalho descrito.



Esquema 3 - Reações em base de Tröger

Outro trabalho relevante foi descrito por Solano e colaboradores (SOLANO *et al.*, 2005) que desenvolveram o acoplamento de Suzuki como melhor método para arilação de bases de Tröger. O estudo teve como comparação os acoplamentos de Stille e Negishi. Neste trabalho, a melhor condição reacional foi obtida com 1,5 mol% de Pd₂(dba)₃ e 3,6 mol de P(*t*-Bu)₃ e exemplos funcionalizados da base de Tröger foram obtidos com rendimentos satisfatórios.



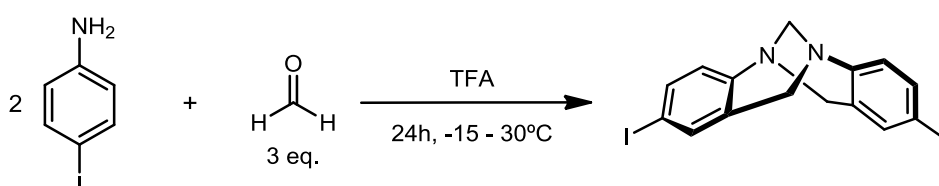
Esquema 4 – Reações em base de Tröger

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A seguir serão apresentados os principais resultados obtidos na síntese da base de Tröger iodada e dos ésteres borônicos. O estudo catalítico e das condições reacionais acerca da reação de acoplamento de Suzuki também serão abordados nesta seção juntamente com os exemplos de base de Tröger funcionalizadas.

4.1 Síntese da base de tröger

A síntese da base de Tröger foi realizada com base em uma metodologia previamente descrita na literatura (JENSEN; STROZYK; WAERNMARK, 2003) e que teve suas condições reacionais estudadas e otimizadas pelo grupo de pesquisa. Para isso, 10 mmol de *para*-iodoanilina e 3 equivalentes de formaldeído foram colocados em um frasco Schlenk sob atmosfera de N₂, forte agitação e temperatura reacional de -30°C. Em seguida, permitiu-se que a reação atingisse a temperatura ambiente e iniciou-se o aquecimento a 45°C, que foi mantido por 24h em agitação magnética. Após purificação por cromatografia em coluna foi possível obter a base de Tröger iodada (composto **1**) num rendimento de 52%.

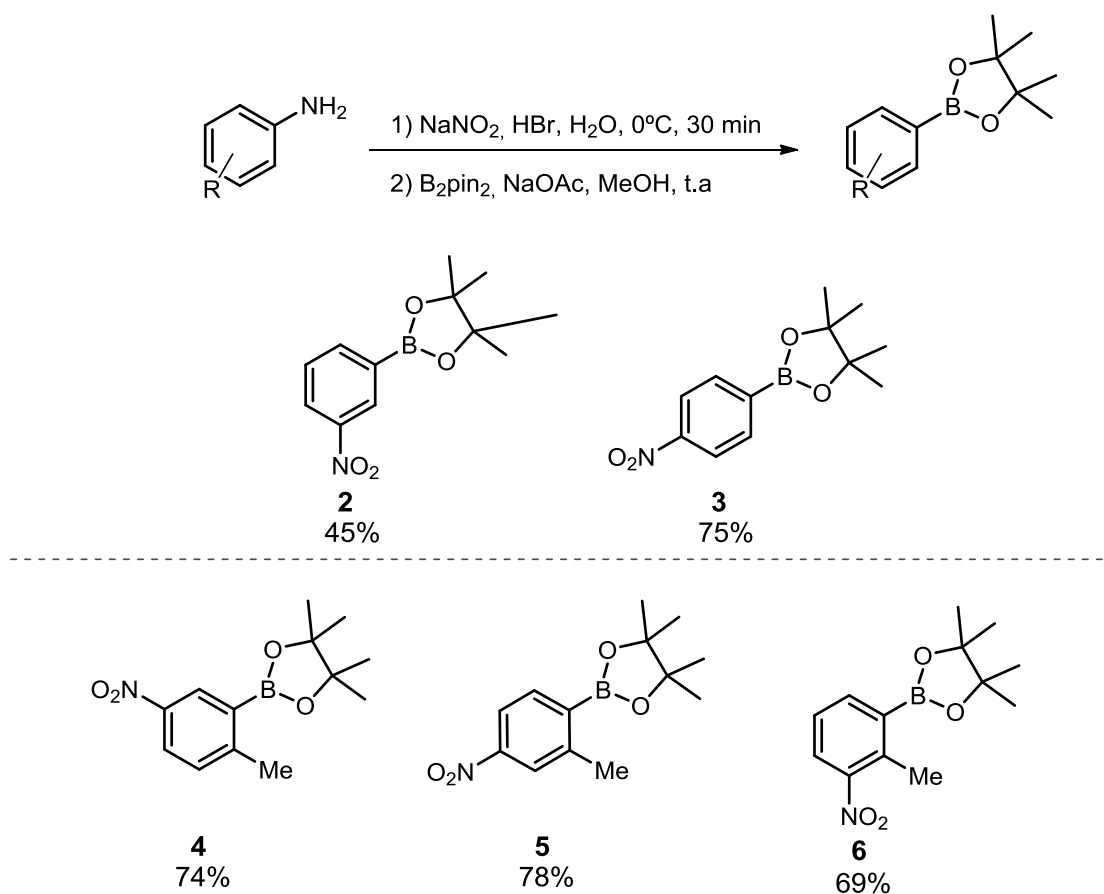


Esquema 5 - Síntese da Base de Tröger iodada

4.2 Síntese de ésteres borônicos

Para a obtenção dos ésteres borônicos foi utilizada a reação de Borilação via diazotação, conforme procedimento já descrito na literatura (ZHAO *et al.*, 2014). Neste tipo de reação a anilina é submetida à reação com nitrito de sódio em meio ácido, formando o sal de diazônio, que na presença de uma espécie de Boro, neste caso B_2pin_2 , forma a nova ligação carbono-boro.

Inicialmente aplicou-se o procedimento descrito em uma anilina contendo grupo nitro na posição *para* (composto **3**), a qual obteve-se um rendimento de 77%. Diante do bom resultado, estendeu-se o procedimento de borilação para as demais anilinas do escopo. Conforme esquema 6, anilinas contendo grupo nitro nas posições *meta* (composto **2**) e na posição *orto* (compostos **4** a **6**) foram sintetizadas com excelentes rendimentos, entre 45% a 78%.



Esquema 6- Exemplos de ésteres borônicos obtidos

4.3 Estudo catalítico da reação de acoplamento de Suzuki

De posse dos materiais de partida, realizou-se o acoplamento de Suzuki entre a base de Tröger iodada (composto **1**) e o éster borônico **3**. Como solvente empregou-se água com os surfactantes SPGS-550M e TPGS-750M na concentração de 2% (m/m) (Figura 9).

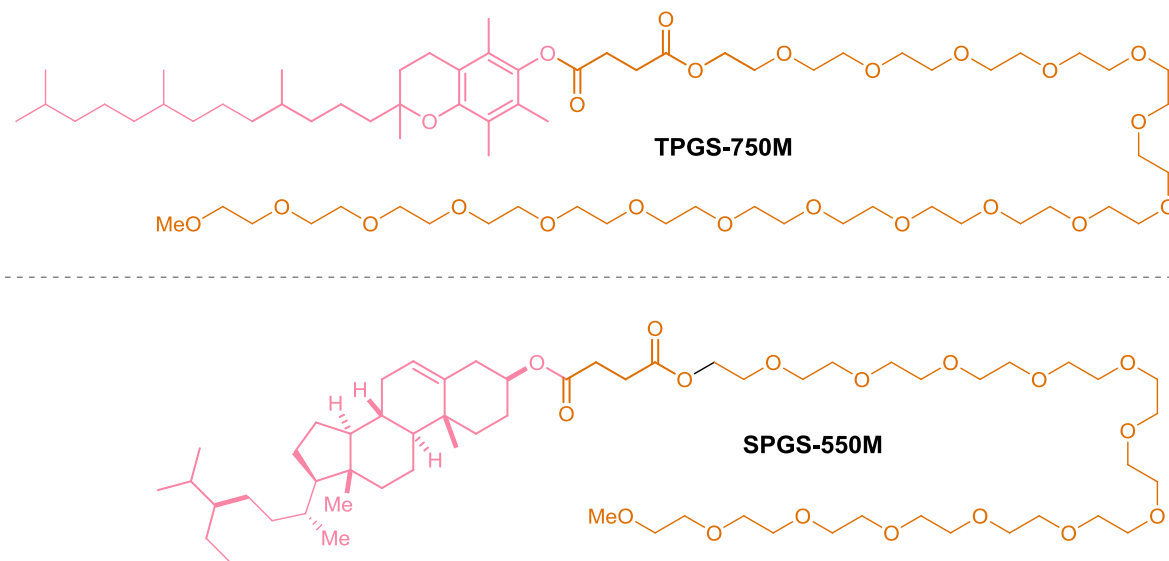
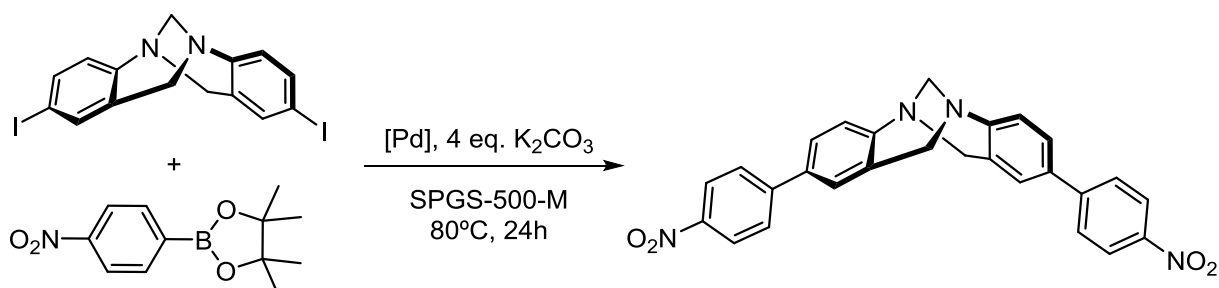


Figura 9 – Surfactantes planejados utilizados no trabalho

Num primeiro momento avaliou-se o catalisador $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ como fonte da espécie catalítica de paládio. O acoplamento de Suzuki com 2 equivalentes do éster borônicos **3** proporcionou um rendimento de 30%. A utilização de excesso de éster borônicos (2,4 equivalentes) resultou num aumento significativo no rendimento da reação e o produto desejado foi obtido com 64% de rendimento (entradas 1 e 2). Mantendo essa condição para os próximos estudos, uma variação da concentração do metal foi avaliada (entradas 3-6). Constatou-se que à medida que a quantidade de paládio no meio reacional foi sendo diminuída, melhores resultados foram observados. O melhor resultado foi obtido numa concentração de 5 mol% do catalisador de paládio, levando ao produto com 73% de rendimento. Quando a reação foi conduzida na presença de quantidades catalíticas de trifenilfosfina como ligante, houve um decréscimo no rendimento de 64% para 41% (entradas 2 e 3).

Tabela 1 - Estudo do sistema catalítico para reação de acoplamento de Suzuki



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

Na tentativa de explorar os dados obtidos a reação foi realizada com o catalisador PdCl₂, na ausência de ligante de fosfina. Um excelente rendimento de 88%

foi obtido (entrada 7). A adição de trifenilfosfina nesse sistema catalítico, levou a uma queda do rendimento para 60% (entrada 8). Pode-se constatar que a reação apresenta um melhor desempenho na ausência de fosfinas.

Em decorrência deste resultado, foram testados os catalisadores $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como fonte de paládio (entradas 9 e 10). Neste estudo, os catalisadores foram utilizados numa concentração de 5 mol%. Destaca-se $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ que apresentou rendimento superior a $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, com 88% em relação a 57%. Também foi possível inferir que PdCl_2 (entrada 7) e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (entrada 10) apresentaram performances semelhantes.

Diante disso e com a tendência observada de melhores rendimentos com reduções da quantidade de catalisador, 0,5 mol% de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ foi testada. Observa-se que $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ apresentou resultado máximo com 96% de rendimento (entrada 12), enquanto que PdCl_2 76%. Uma nova redução na quantidade de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ para 0,05 mol% não levou a formação do produto de acoplamento (entrada 13).

Com a definição da melhor espécie de paládio, bem como da melhor carga catalítica, um ajuste fino quanto a base, surfactante, temperatura e tempo foi realizado a fim de compreender os parâmetros que impactam na reação (Tabela 2).

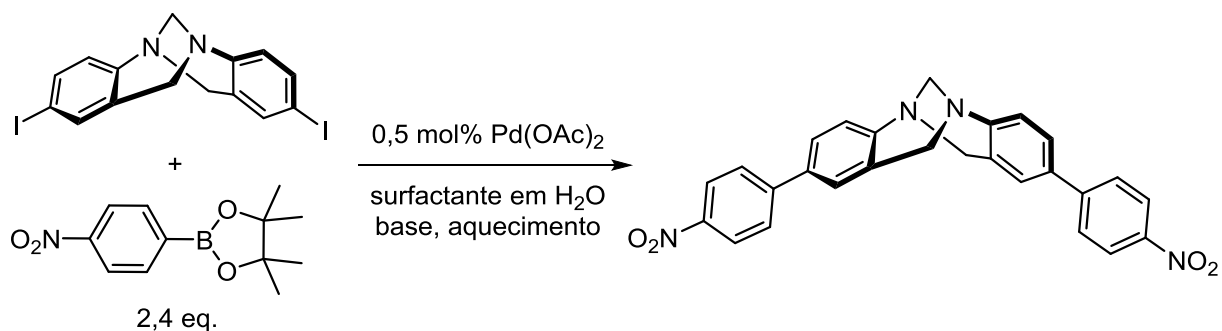
Inicialmente avaliou-se a importância do surfactante na reação. Enquanto SPGS-550M e TPGS-750M apresentam rendimentos de 96% e 88%, respectivamente, a reação conduzida na ausência de qualquer surfactante apenas 10% do produto de interesse foi isolado (Tabela 2, entradas 1-3).

Além de K_2CO_3 como base, NaOH foi avaliado e se mostrou ineficiente como base nessa reação (entradas 4 e 5). Redução da quantidade de carbonato de potássio levou a redução no rendimento da reação (entradas 1, 6 e 7).

Mantendo a melhor condição reacional (entrada 1) a reação foi conduzida a temperatura ambiente (entrada 8) e a 60°C (entrada 9). A diminuição da temperatura afetou drasticamente a reação de acoplamento e o produto não foi formado.

Diminuição do tempo reacional também impactou negativamente nos resultados, sendo necessárias 24 horas de reação. Os tempos investigados de 12h e 4h apresentaram resultados semelhantes, com rendimentos de 63% e 66%, respectivamente. Ao reduzir para 0,5h não foi possível obter o produto de interesse (entrada 12), portanto para atingir o máximo rendimento são necessários longos tempos de reação.

Tabela 2 - Estudo das condições reacionais da reação de acoplamento de Suzuki



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

Após o término das reações a água, solvente da reação, foi removida por filtração em poliacrilato de sódio (LIPSHUTZ; GHORAI, 2014). Este polímero comumente encontrado no algodão de fraldas descartáveis foi adicionado ao topo da

coluna de sílica, sobre o qual o bruto da reação foi vertido. Em seguida a purificação por coluna cromatográfica foi realizada dispensando o emprego de solventes orgânicos usados nas clássicas etapas de extração líquido-líquido.

A título de exemplo, o espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio do produto de acoplamento **8** é apresentado na figura 10.

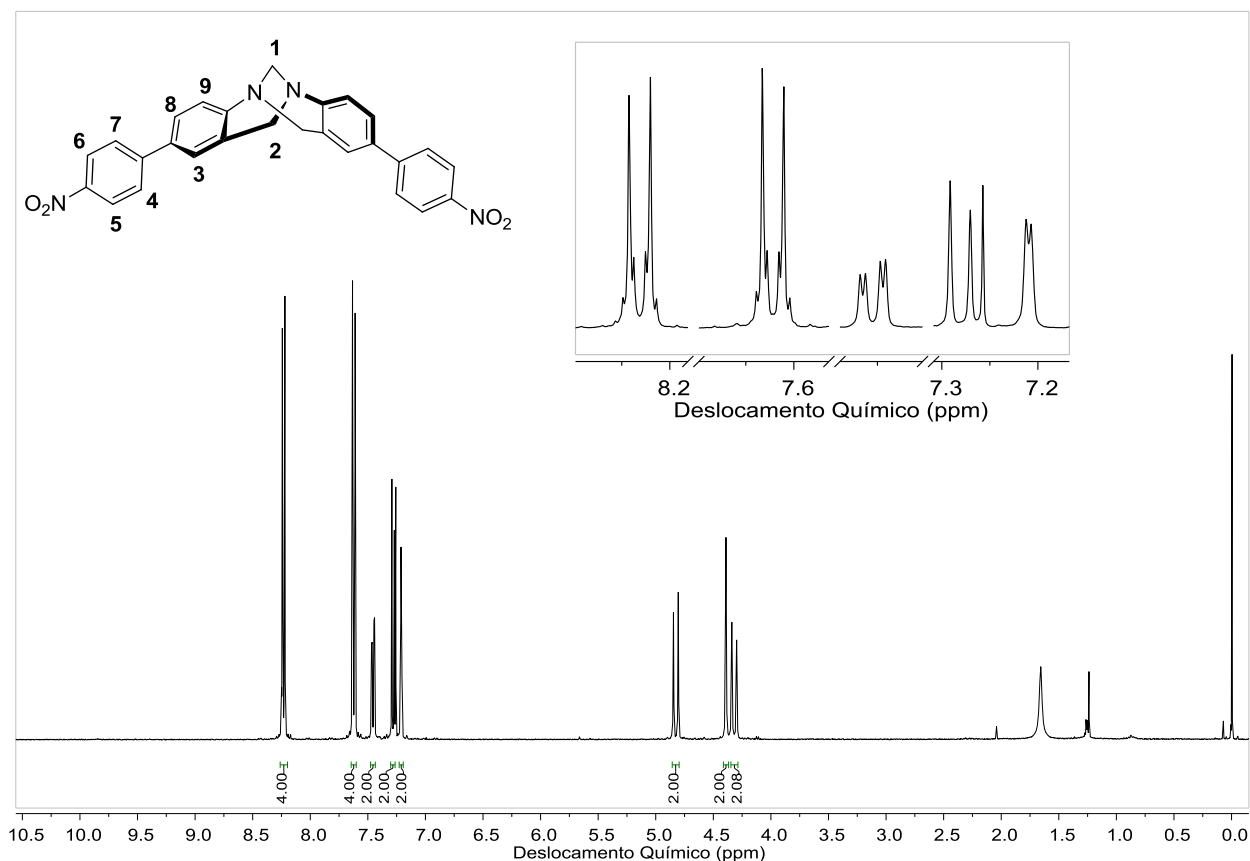


Figura 10 - Espectro de RMN 1H para o composto **8** em CDCl₃ a 400 MHz

Ao analisar o espectro, observam-se os sinais característicos do sistema *para* substituído entre 7,6 ppm e 8,25 ppm, com dois multipletos atribuídos aos hidrogênios 4 a 7. O hidrogênio 8 pode ser identificado como um duplo dubleto em ~7,5 ppm devido a um acoplamento a 4 ligações com o hidrogênio 3 com $J^4 = 2,1$ Hz; e um acoplamento deste núcleo a 3 ligações com o hidrogênio 9 $J^3 = 8,4$ Hz. Também é possível atribuir o sinal do núcleo característico da base de Tröger com os picos entre 4 e 5 ppm. Neste caso, são observados dois dubletos correspondentes ao do acoplamento geminal dos hidrogênios da posição 2, ao mesmo carbono, com um $J^2 = 16,7$ Hz; o hidrogênio 1 é atribuído a um singlete.

Por fim, aplicou-se o método desenvolvido aos demais ésteres borônicos (compostos **2 a 6**), sendo possível aumentar o escopo dos exemplos de bases de Tröger ariladas. Rendimentos excelentes foram obtidos com resultados entre 80% e 96% de rendimento (Figura 11).

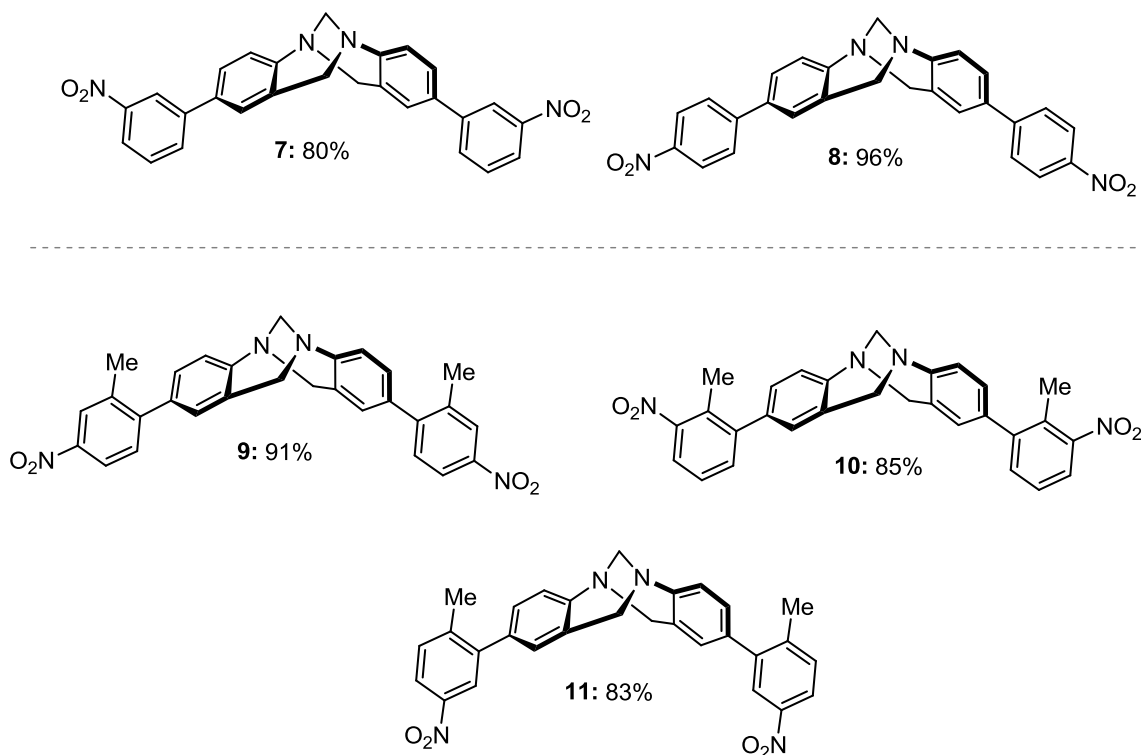
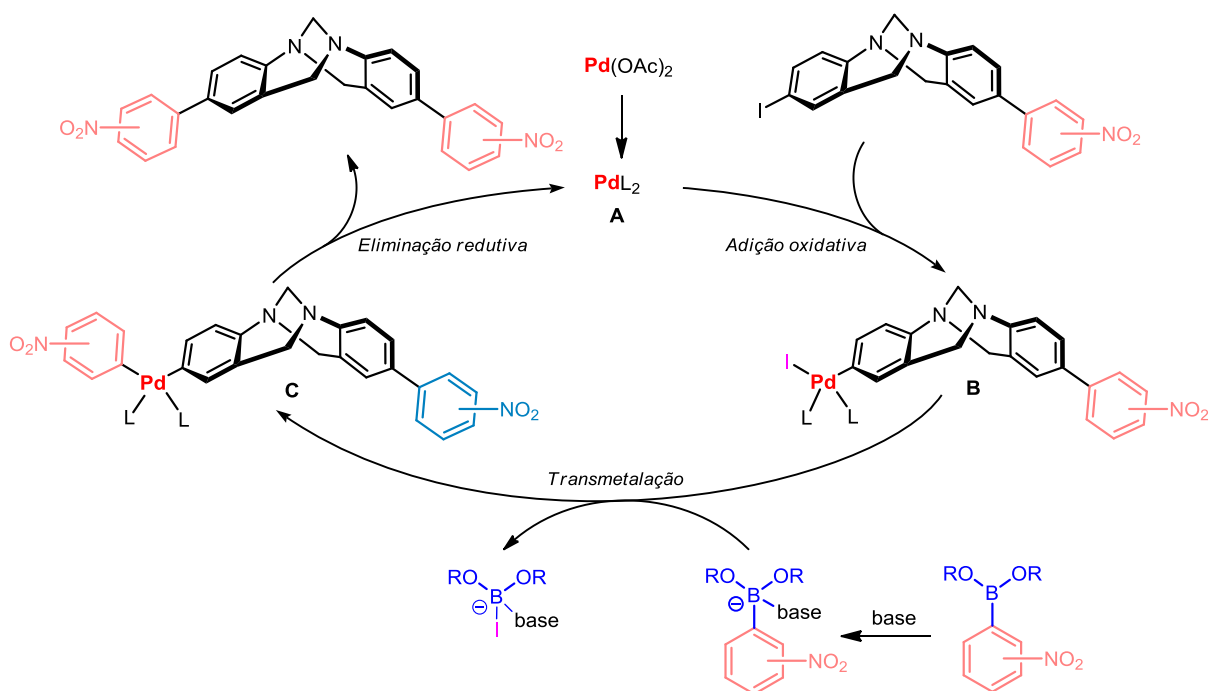


Figura 11 – Exemplos obtidos da base de Tröger funcionalizada

O mecanismo do acoplamento de Suzuki é apresentado no esquema 7. Esta transformação se inicia pelo complexo de paládio zero que sofre uma adição oxidativa para paládio II (a) pela inserção em uma ligação carbono – iodo (b). Após, ocorre a etapa de “transmetalção” da espécie de B_2pin_2 , na presença de base, com a troca da porção arílica pelo halogênio ligado ao paládio (c). Seguida de uma eliminação redutiva (d) em que a espécie de paládio volta ao estado de oxidação zero e há formação na nova ligação carbono – carbono.



Esquema 7 - Ciclo catalítico

5 ANÁLISE DOS CUSTOS

Com intuito de avaliar a eficiência da rota sintética uma análise de custo reacional foi realizada com base nos valores de reagentes comerciais. Nos cálculos de custos do projeto foi considerada a implementação em um laboratório já estruturado, com isso custos de equipamentos e vidrarias considerados itens básicos em um laboratório não foram considerados, como rota evaporador e água deionizada. Além de equipamentos de caracterização das reações e mão de obra especializada.

5.1 Custo do projeto

A tabela 3 expressa a relação dos reagentes utilizados para aplicação da metodologia e o preço comercial cotado na empresa Sigma Aldrich, com base nestas informações foi possível estimar o valor de produção dos materiais de partida e para os compostos funcionalizados da base de Tröger. Os valores foram calculados levando em consideração o rendimento específico de cada reação.

Nas tabelas 4 e 5 estão apresentados, nesta ordem, os valores de síntese por 1g da base de Tröger diiodada e dos exemplos dos ésteres borônicos.

Tabela 3 – Relação dos reagentes utilizados no desenvolvimento do projeto e custo comercial

Solvente/Reagente	Fabricante	Descrição	Quantidade	Preço (R\$)
2-Metil-3-nitroanilina	Sigma-Aldrich	97%	100g	774,00
2-Metil-4-nitroanilina	Sigma-Aldrich	97%	100g	385,00
2-Metil-5-nitroanilina	Sigma-Aldrich	98%	100g	234,00
3-Nitroanilina	Sigma-Aldrich	98%	100g	659,00
4-Iodoanilina	Sigma-Aldrich	98%	25g	485,00
4-Nitroanilina	Sigma-Aldrich	≥99	100g	375,00
Acetato de Etila	Sigma-Aldrich	ACS, ≥99.5%	1L	417,00
Acetato de paládio	Sigma-Aldrich	98%	1Gg	1017,00
Acetato de sódio	Sigma-Aldrich	99%	100g	227,00
B₂pin₂	Sigma-Aldrich	99%	5G	760,00
Carbonato de potássio	Sigma-Aldrich	ACS reagent, ≥99.0%	1K	665,00
Diclorometano	Sigma-Aldrich	Anidro, ≥99,8%	1L	273,00
Hexano	Emplura	<i>n</i> -Hexano	2,5L	258,00
Metanol	Supelco		4,5L	313,00
Nitrito de sódio	Sigma-Aldrich	ACS reagent, ≥97.0%	100g	255,00
p-formaldeído	Sigma-Aldrich	95%	500g	170,00
SGPS-550M	Sigma-Aldrich	2% w/w in H ₂ O	50mL	194,00
Sulfato de magnésio	Sigma-Aldrich	Anidro, ≥97%	500g	480,00
TFA	Sigma-Aldrich	ReagentPlus®, 99%	1L	2.189,00
Trietilamina	Sigma-Aldrich	≥99	500mL	339,00
2-Metil-3-nitroanilina	Sigma-Aldrich	97%	100g	774,00

FONTE: SIGMA ALDRICH, 2022

Tabela 4 - Estimativa de custos de produção da base de Tröger diiodada

Reagente/Solvente	Quantidade	Custo do Reagente (R\$)	Quantidade utilizada	Custo no processo (R\$)
4-Iodoanilina	25g	485,0	888,5 mg	17,2
p-formaldeído	500g	170,0	365,1 mg	0,1
Trietilamina	0,5L	339,0	22,3 mL	15,1
TFA	1L	2.189,0	8,1 mL	17,8
Diclorometano	1L	273,0	121,7 mL	33,2
Hexano	1L	217,0	83,2 mL	34,7
Acetato de Etila	0,5L	339,0	22,3 mL	15,1
Custo total (R\$)				153,3

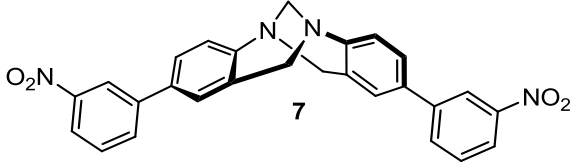
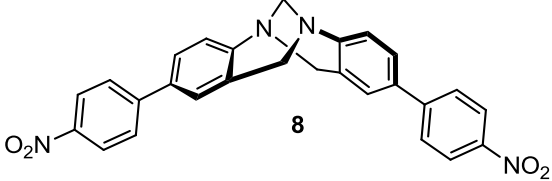
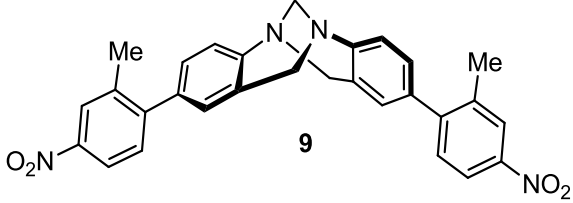
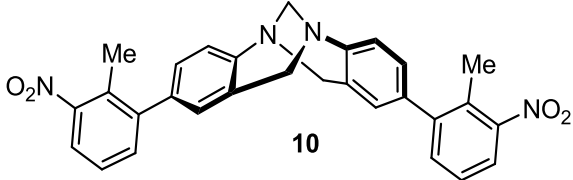
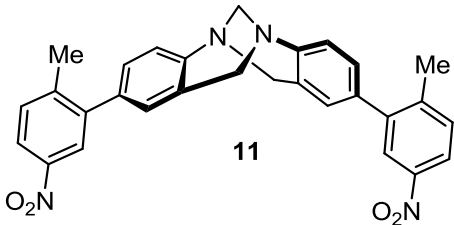
Para síntese da base de Tröger diiodada obteve-se um custo de produção de R\$ 153,3 por grama de produto de interesse. Os ésteres borônicos (tabela 5), têm seus valores estimados com uma variação relativamente pequena, com preços entre R\$ 390,0 e R\$ 465,0, também por grama de produto. A partir do custo dos materiais de partida pode-se contruir a tabela 6, que expressa as bases de Tröger funcionalizadas sintetizadas no presente projeto. Segundo os cálculos da estimativa de síntese o valor mais baixo foi encontrado para o composto **9** por R\$ 157,0 para 100 mg (entrada 3), seguido dos compostos **10**, **8**, **11** e **7** com custos de R\$ 253,1, R\$ 262,1, R\$ 291,1 e R\$ 324,6, respectivamente.

Não foi possível encontrar as bases de Tröger sintetizadas de forma comercial, sendo a ideia de aplicação tecnológica destes compostos ainda inédita, demonstrando a relevância e vantagem competitiva dos produtos sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa. Vale ressaltar que o composto **8** (entrada 2), possui relato de síntese na literatura mas sem dados de custo de síntese. Ainda assim, com um rendimento de 85% inferior ao obtido neste projeto, de 96%, e com emprego de trifenílfosfina na síntese (SOLANO *et al.*, 2005).

Tabela 5 - Estimativa de custos de produção dos ésteres borônicos

Reagente		2	3	4	5	6
Nitro Anilina	Quantidade (mg)	816,2	720,8	814,8	761,2	792,5
	Custo (R\$)	5,4	2,7	1,9	2,9	6,1
Nitrito de sódio	Quantidade (mg)	488,9	431,8	443,4	414,2	431,2
	Custo (R\$)	1,3	1,1	1,1	1,1	1,1
Acetato de sódio	Quantidade (mg)	968,6	855,4	878,3	820,5	854,2
	Custo (R\$)	2,2	1,9	2,0	1,9	1,9
Metanol	Quantidade (mL)	11,8	10,4	10,7	10,0	10,4
	Custo (R\$)	1,5	1,3	1,3	1,3	1,3
B₂pin₂	Quantidade (mg)	2988,4	2639,1	2709,8	2531,5	2635,6
	Custo (R\$)	454,2	401,2	411,9	384,8	400,6
Acetato de Etila	Quantidade (mL)	0,6	0,5	3,8	4,3	3,1
	Custo (R\$)	0,3	0,2	1,6	1,8	1,3
Hexano	Quantidade (mL)	235,7	208,1	397,9	420,8	361,5
	Custo (R\$)	24,3	21,5	41,1	43,4	37,3
Custo total (R\$)		464,8	408,4	419,8	393,7	412,4

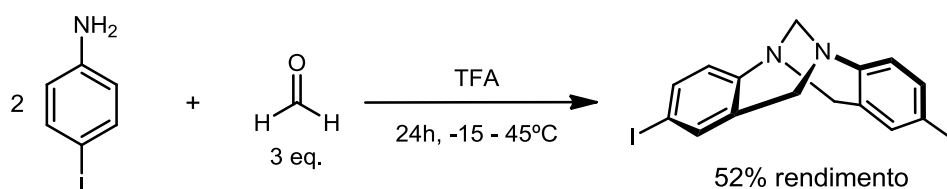
Tabela 6 - Estimativa de custos de produção das bases de Tröger funcionalizadas

Entrada	Estrutura/Composto	Quantidade	Custo R\$
1	 7	100mg	324,6
2	 8	100mg	262,1
3	 9	100mg	157,0
4	 10	100mg	253,1
5	 11	100mg	291,1

6 METODOLOGIA

Os reagentes e solventes utilizados nesse trabalho foram adquiridos comercialmente e utilizados sem purificação prévia. Todas as reações conduzidas em temperaturas diferentes à ambiente tiveram a temperatura interna da reação aferida. Os espectros de RMN ^1H foram realizados em CDCl_3 em espectrômetro Varian VNMR 400 operando na frequência de 400 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão a partir do 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. A cromatografia em coluna foi realizada utilizando fase estacionária de sílica gel grau técnico (230 – 400 mesh, 60 Å, 40 – 63 μm) e fase móvel de solventes industriais sem purificação prévia. A cromatografia em camada delgada (CCD) foi realizada em folhas de alumínio cobertas com 0,2 mm de sílica gel 60 F254 com indicador UV com revelação em cuba de iodo ou luz ultravioleta nos comprimentos de onda de 254 e 365 nm.

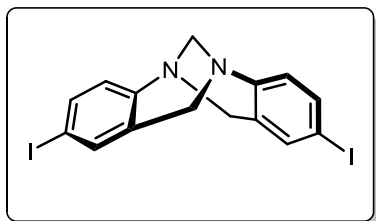
6.1 Procedimento de síntese da base de Tröger diiodada



Pesaram-se 10 mmol de 4-iodoanilina e 30 mmol de *p*-formaldeído para um tubo selado e resfriou-se a mistura a -30°C (com banho *N,N*-dimetilacetamida e nitrogênio líquido). Sob forte agitação magnética e pelas paredes do tubo, gojetou-se 20mL de ácido trifluoroacético e após o tubo foi fechado e o banho gelado removido. Permitiu-se que a reação atingisse a temperatura ambiente e então foi aquecida a 45°C e, por 24h mantida sob agitação. Transcorrido 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. A mistura foi extraída com 3 porções de 50 mL de diclorometano, uniu-se as fases orgânicas e a adicionou-se MgSO_4 anidro para remoção de resquícios de fase aquosa. Filtrou-se, removeu-se o solvente no rotaevaporador e alto vácuo e o produto foi purificado por cromatografia em coluna. Utilizou-se 15 cm de sílica e

eluição em gradiente de 15 a 20% de acetato de etila em hexano e, eventualmente utilizou-se 1-5% de trietilamina para facilitar a eluição do composto de interesse. O sólido obtido foi lavado com hexano para maior pureza.

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



Rend.: 37%, sólido amarelo claro

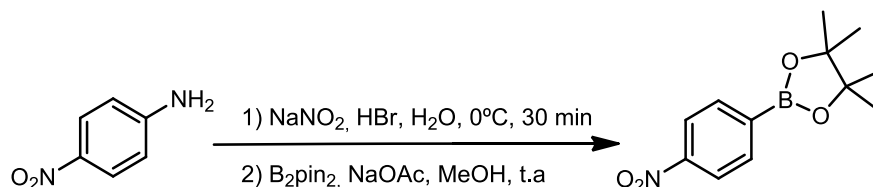
P. F.: 173 – 175°C

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

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (dd, $^3J = 8,5$ Hz, $^4J = 1,9$ Hz, 2H); 7,25 (d, $^4J = 1,8$ Hz, 2H); 6,89 (d, $^3J = 8,5$ Hz, 2H); 4,63 (d, $^2J = 16,8$ Hz, 2H); 4,26 (s, 2H); 4,09 (d, $^2J = 16,8$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 147,6; 136,4; 135,7; 130,1; 127,0; 87,6; 66,5; 58,1.

6.2 Procedimento de síntese dos ésteres borônicos

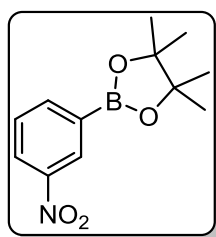


Pesou-se 10 mmol da respectiva anilina em 20 mL de solução aquosa de HBr 14% e a suspensão foi ultrassonicada à temperatura ambiente, por 15 minutos. A mistura foi resfriada entre -4 a 0°C e gotejou-se lentamente, sob forte agitação magnética, uma solução de 12 mmol de nitrito de sódio em 8 mL de água, monitorando para que a temperatura não ultrassar 3°C. Mateve-se por 25 minutos sob estas condições e então transferiu-se a mistura, com auxílio de uma pipeta Pasteur, para uma solução de de 20 mmol de bis(pinacolato)diboro e 20 mmol de acetato de sódio em 20 mL metanol, a temperatura ambiente. A reação foi mantida por 60 minutos sob agitação magnética e transcorrido esse tempo concentrou-se a reação no rotaevaporador para remover-se o metanol. Adicionou-se 30 mL de água, extraiu-se com 3 porções de 50 mL de hexano e as fases orgânicas foram unidas. Secou-se com

adição de Na₂SO₄ anidro, filtrou-se, o solvente foi removido no rotaevaporador e o produto bruto purificado por cromatografia em coluna. Utilizou-se uma coluna de 28mm de diâmetro com 14 cm de SiO₂ e fase móvel de 0-2% de acetato de etila em hexano; acompanha-se a possível coeluição do excesso de B₂pin₂ por CCD revelada em câmara de iodo.

Para o composto **3**, procedeu-se o mesmo protocolo na escala de 30 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 **2** 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 2



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

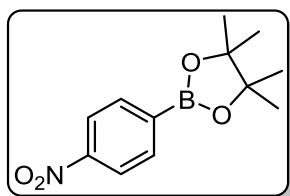
P. F.: 70 – 72°C

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

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (ddd, ⁴J = 2,5 Hz, ⁴J = 1,1 Hz, ⁵J = 0,5 Hz, 1H); 8,30 (ddd, ³J = 8,2 Hz, ⁴J = 2,5 Hz, ⁴J = 2,5 Hz, 1H); 8,10 (dt, ³J = 7,3 Hz, ⁴J = 1,1 Hz, 1H); 7,54 (ddd, ³J = 8,2 Hz, ³J = 7,3 Hz, ⁵J = 0,5 Hz, 1H); 1,37 (s, 12H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 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 3



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

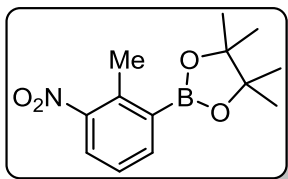
P. F.: 105 – 107°C

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

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (m, 2H); 7,96 (m, 2H); 1,37 (s, 12H).

RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃) 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 **6**



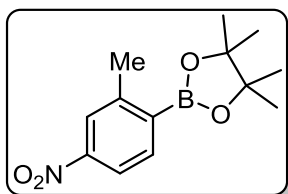
Rend.: 73% (960 mg, na escala de 5,0 mmol, sólido amarelo claro)

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

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 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}C (100 MHz, CDCl_3) δ 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 **5**



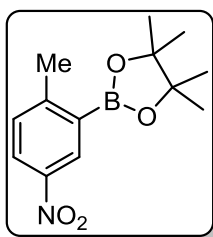
Rend.: 76% (2,007 g, sólido amarelo claro)

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

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 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}C (100 MHz, CDCl_3) δ 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 **4**



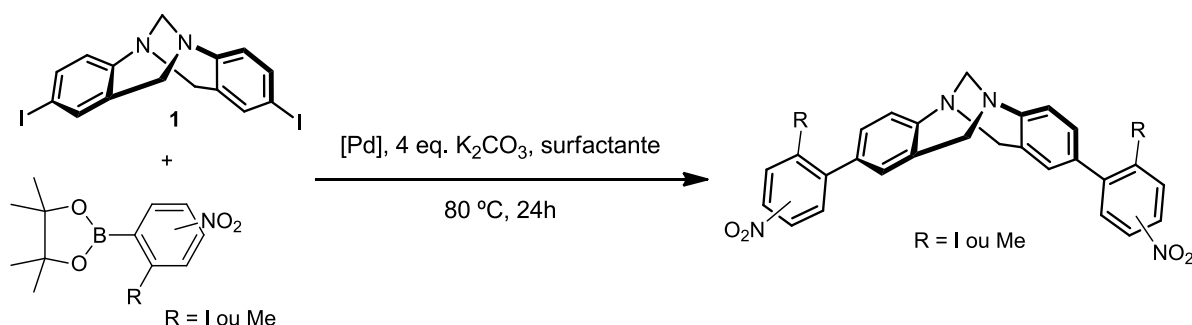
Rend.: 71% (1,864 g, escala de 5,0 mmol, sólido amarelo claro)

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

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 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).

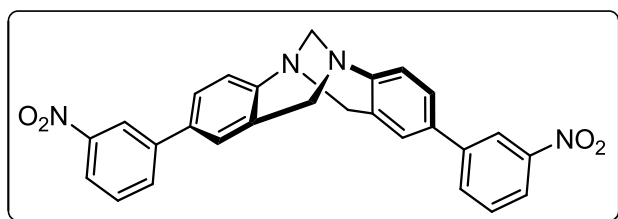
RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 152,8; 145,6; 130,6; 130,7; 125,3; 84,2; 24,9; 22,4 (carbono ligado a boro não observável).

6.3 Procedimento das reações de acoplamento de Suzuki



Foram adicionados 0,20 mmol da iodo-base de Tröger **1**, 0,01mmol de acetato de paládio, 048 mmol do respectivo organoborado, 0,8 mmol de carbonato de potássio em 0,65 mL de SPGS-550-M 2% em água em um tubo de fundo plano. Após o tubo foi fechado e a mistura aquecida a 80°C sob intensa agitação magnética e mantida por 24 horas. Transcorrido o período resfriou-se a temperatura ambiente, adicionou-se 1mL de diclorometano mantendo-se agitação até que dissolução completa do sólido. Essa mistura bifásica foi vertida diretamente em uma coluna de 20 mm de diâmetro e 12 cm de sílica contendo um algodão de fralda no topo para purificação por cromatografia em coluna. Ao produto de purificação foi adicionado 2 mL de água deionizada e evaporou-se no rotaevaporador, para remoção do pinacol o processo foi repetido 3x.

2,8-bis(3-nitrofenil)-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina **7**



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

P. F.: 263 – 265°C

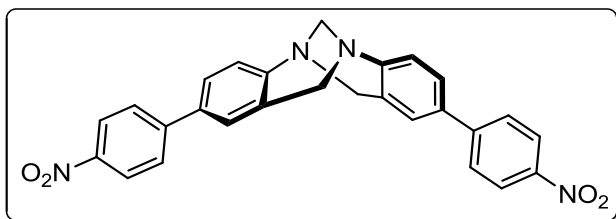
Rf: 0,41 (40% de acetato de etila em hexano, revelado em UV 254 nm)

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 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}C (100 MHz, CDCl_3) δ 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, 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 8



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

P. F.: 130 – 134°C

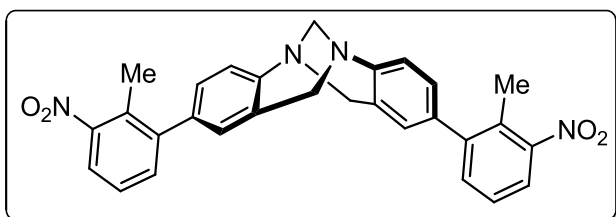
Rf: 0,37 (40% de acetato de etila em hexano, revelado em UV 254 nm)

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 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}C (100 MHz, CDCl_3) δ 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, 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 10



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

P. F.: 276 – 277°C

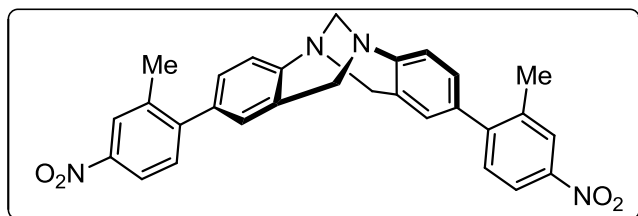
Rf: 0,39 (40% de acetato de etila em hexano, revelado em UV 254 nm)

RMN de ^1H δ 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}C (100 MHz, CDCl_3) δ 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, cm^{-1}) 1523; 1494; 1353; 1207; 1119; 942; 847; 748; 708; 633.

2,8-bis(2-metil-4-nitrofenil)-6H,12H-5,11-metanodibenzo[b,f][1,5]diazocina 9



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

P. F.: 118 – 123°C

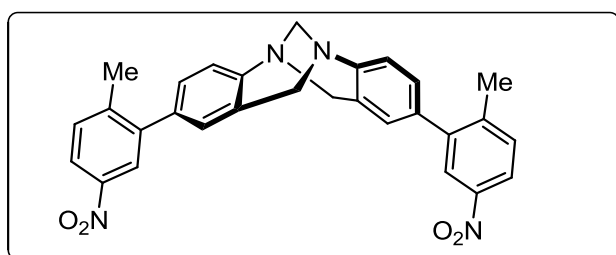
Rf: 0,35 (40% de acetato de etila em hexano, revelado em UV 254 nm)

RMN de ^1H δ 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}C (100 MHz, CDCl_3) δ 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, cm^{-1}) 1606; 1585; 1508; 1474; 1338; 1207; 1092; 943; 828; 800; 725; 619.

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



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 ^1H δ 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}C (100 MHz, CDCl_3) δ 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, cm^{-1}) 1610; 1579; 1517; 1496; 1477; 1340; 1209; 1115; 1098; 947; 906; 837; 736; 641

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste trabalho foi possível desenvolver uma metodologia para arilação de bases de Tröger iodadas através do acoplamento de Suzuki em meio aquoso micelar, em consonância com os princípios da Química verde.

Além disso, foi possível corroborar que o uso de surfactantes são imprescindíveis para o curso da reação. Conclui-se que o sistema catalítico estudado apresenta depreciação do seu rendimento na presença de ligantes fosfinas e que a reação na presença de baixas quantidades de acetato de paládio demonstra excelentes rendimentos.

Ao final do projeto foi possível aplicar a metodologia descrita e obteve-se cinco exemplos, sendo quatro inéditos, de bases de Tröger ariladas com rendimentos superiores a 80%.

REFERÊNCIAS

AAMOUCHE, A.; DEVLIN, F. J.; STEPHENS, P. J. Structure, Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra, and Absolute Configuration of Tröger's Base. **Journal of the American Chemical Society**, [s. l.], v. 122, n. 10, p. 2346–2354, 2000.

ABELLA, C. A. M. *et al.* The Mechanism of Tröger's Base Formation Probed by Electrospray Ionization Mass Spectrometry. **The Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 72, n. 11, p. 4048–4054, 2007.

ADRIAN, J. C.; WILCOX, C. S. Chemistry of synthetic receptors and functional group arrays. 15. The effects of added water on thermodynamic aspects of hydrogen bond based molecular recognition in chloroform. **Journal of the American Chemical Society**, [s. l.], v. 113, n. 2, p. 678–680, 1991.

ANSARI, T. N.; GALLOU, F.; HANDA, S. Cross-couplings in Water – A Better Way to Assemble New Bonds. *In*: COLACOT, T. J.; SEECHURN, C. C. C. J. (org.). **Organometallic Chemistry in Industry**. 1. ed. [S. l.]: Wiley, 2020. p. 203–238. *E-book*. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9783527819201.ch8>. Acesso em: 15 mar. 2022.

ARCADI, A. *et al.* A Mild and Versatile Method for Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Aryl Halides in Water and Surfactants. **European Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 2003, n. 20, p. 4080–4086, 2003.

AROCHE, D. M. P. *et al.* Photophysical characterisation of Tröger's base molecular scaffolds: a combined theoretical and experimental study. **New Journal of Chemistry**, [s. l.], v. 39, n. 9, p. 6987–6996, 2015.

ARTAR, M. *et al.* Single Chain Polymeric Nanoparticles as Selective Hydrophobic Reaction Spaces in Water. **ACS Macro Letters**, [s. l.], v. 4, n. 10, p. 1099–1103, 2015.

DU, X. *et al.* Tröger's base-functionalised organic nanoporous polymer for heterogeneous catalysis. **Chem. Commun.**, [s. l.], v. 46, n. 6, p. 970–972, 2010.

FANTONI, T.; TOLOMELLI, A.; CABRI, W. A translation of the twelve principles of green chemistry to guide the development of cross-coupling reactions. **Catalysis Today**, [s. l.], 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0920586121004259>. Acesso em: 3 abr. 2022.

GOMES, R. N. *et al.* Desenvolvimento da química verde no cenário industrial brasileiro. **Revista Fitos**, [s. l.], p. 80–89, 2018.

GOSWAMI, S.; GHOSH, K.; DASGUPTA, S. Troger's Base Molecular Scaffolds in Dicarboxylic Acid Recognition. **The Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 65, n. 7, p. 1907–1914, 2000.

HONG, H. *et al.* A Tröger's base-derived microporous organic polymers containing pyrene units for selective adsorption of CO₂ over N₂ and CH₄. **Microporous and Mesoporous Materials**, [s. l.], v. 294, p. 109870, 2020.

JENSEN, J.; STROZYK, M.; WAERNMARK, K. Influence of Scale, Stoichiometry and Temperature on the Synthesis of 2,8-Dihalo Analogues of Troeger's Base from the Corresponding Anilines and Paraformaldehyde. **ChemInform**, [s. l.], v. 34, n. 34, 2003. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/chin.200334153>. Acesso em: 17 abr. 2022.

KHOSHBIN, M. S. *et al.* Metallomacrocycles Incorporating a Hemilabile Tröger's Base Derived Ligand. **Inorganic Chemistry**, [s. l.], v. 45, n. 6, p. 2603–2609, 2006.

KIEHNE, U.; LÜTZEN, A. Synthesis of 2,8-Disubstituted Analogues of Troeger's Base. **Synthesis**, [s. l.], v. 2004, n. 10, p. 1687–1695, 2004.

KLUMPHU, P.; LIPSHUTZ, B. H. "Nok": A Phytosterol-Based Amphiphile Enabling Transition-Metal-Catalyzed Couplings in Water at Room Temperature. **The Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 79, n. 3, p. 888–900, 2014.

LIPSHUTZ, B. H. *et al.* On the Way Towards Greener Transition-Metal-Catalyzed Processes as Quantified by E Factors. **Angewandte Chemie International Edition**, [s. l.], v. 52, n. 42, p. 10952–10958, 2013.

LIPSHUTZ, B. H. *et al.* TPGS-750-M: A Second-Generation Amphiphile for Metal-Catalyzed Cross-Couplings in Water at Room Temperature. **The Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 76, n. 11, p. 4379–4391, 2011.

LIPSHUTZ, B. H.; GHORAI, S. “Designer”-Surfactant-Enabled Cross-Couplings in Water at Room Temperature. **Aldrichimica acta**, [s. l.], v. 45, n. 1, p. 3–16, 2012.

LIPSHUTZ, B. H.; GHORAI, S. Transitioning organic synthesis from organic solvents to water. What’s your E Factor? **Green Chem.**, [s. l.], v. 16, n. 8, p. 3660–3679, 2014.

NANDA, B. *et al.* Green solvents: A suitable alternative for sustainable chemistry. **Materials Today: Proceedings**, [s. l.], v. 47, International Conference on the ‘Global Challenges in Nanomaterials Research for Environmental and Healthcare Applications (NREHA 2020), p. 1234–1240, 2021.

NEOGI, I. *et al.* Amorphous Host Materials Based on Tröger’s Base Scaffold for Application in Phosphorescent Organic Light-Emitting Diodes. **ACS Applied Materials & Interfaces**, [s. l.], v. 7, n. 5, p. 3298–3305, 2015.

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 Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 2012, n. 36, p. 7015–7041, 2012.

SHAUGHNESSY, K. H.; DEVASHER, R. B. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling in Aqueous Media: Recent Progress and Current Applications. [s. l.], p. 21,

SHEN, T. *et al.* Recent advances on micellar catalysis in water. **Advances in Colloid and Interface Science**, [s. l.], v. 287, p. 102299, 2021.

SOLANO, C. *et al.* 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 Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 2005, n. 16, p. 3510–3517, 2005.

TRÖGER, J. Ueber einige mittelst nascirenden Formaldehydes entstehende Basen. **Journal für Praktische Chemie**, [s. l.], v. 36, n. 1, p. 225–245, 1887.

VEALE, E. B.; GUNNLAUGSSON, T. Synthesis, Photophysical, and DNA Binding Studies of Fluorescent Tröger's Base Derived 4-Amino-1,8-naphthalimide Supramolecular Clefts. **The Journal of Organic Chemistry**, [s. l.], v. 75, n. 16, p. 5513–5525, 2010.

WILCOX, C. S. Tröger's base analogs. New structural units for the preparation of chiral hosts and metal ligands. **Tetrahedron Letters**, [s. l.], v. 26, n. 47, p. 5749–5752, 1985.

XU, X. *et al.* Ionic polyimide membranes containing Tröger's base: Synthesis, microstructure and potential application in CO₂ separation. **Journal of Membrane Science**, [s. l.], v. 602, p. 117967, 2020.

ZHAO, C.-J. *et al.* Metteer thanol-Promoted Borylation of Arylamines: A Simple and Green Synthetic Method to Arylboronic Acids and Arylboronates. **New York**, [s. l.], p. 8, 2014.

ZHU, X. *et al.* Efficient CO₂ Capture by a 3D Porous Polymer Derived from Tröger's Base. **ACS Macro Letters**, [s. l.], v. 2, n. 8, p. 660–663, 2013.