



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

SÍNTESE DE ARILAMINAS FUNCIONALIZADAS A PARTIR DE TRIFLUOROBORATOS ORGÂNICOS

ARISSON TRANQUILINO DA SILVA

Orientadora: Prof.^a Roberta Ayres de Oliveira

Co-Orientador: Prof. Paulo Henrique Menezes

Dissertação de Mestrado

Recife

2014



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

Arisson Tranquilino da Silva

**SÍNTESE DE ARILAMINAS FUNCIONALIZADAS A PARTIR
DE TRIFLUOROBORATOS ORGÂNICOS**

Dissertação apresentada como requisito complementar para obtenção do grau de Mestre em Química, área de concentração em Química Orgânica, do Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Pernambuco.

Orientadora: Prof.^a Roberta Ayres de Oliveira

Co-Orientador: Prof. Paulo Henrique Menezes

Recife

2014

Catálogo na fonte

Bibliotecário Jefferson Luiz Alves Nazareno CRB4-1758

S586s Silva, Arisson Tranquilino da.

Síntese de arilaminas funcionalizadas a partir de trifluoroboratos orgânicos / Arisson Tranquilino da Silva. – Recife: O Autor, 2014.

81 f.: fig.

Orientadora: Roberta Ayres de Oliveira .

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCEN. Química Fundamental, 2014.

Inclui referências, anexo e apêndice.

1. Química. 2. Química orgânica. 3. Síntese orgânica
I. Oliveira, Roberta Ayres. (Orientador). II. Título.

547

CDD (22. ed.)

UFPE-FQ 2014-55

Dissertação submetida ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Química do Departamento de Química Fundamental da Universidade Federal de Pernambuco como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Mestre em Química.

Aprovada:

Prof^a Roberta Ayres de Oliveira
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

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

Prof^o. Lothar Wilhelm Bieber
Departamento de Química Fundamental
Universidade Federal de Pernambuco

"Síntese de Arilaminas Funcionalizadas a Partir de Trifluoroboratos Orgânicos"

Por

Arisson Tranquilino da Silva

**Departamento de Química Fundamental
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Universidade Federal de Pernambuco
Recife-PE-Brasil
31 de Janeiro de 2014**

DEDICATÓRIAS

Primeiramente, eu dedico aos meus pais Mário Tranquilino e Vera Santana por todo o apoio e incentivo que tem dado durante a minha vida.

Ao meu irmão Arilson Tranquilino e minha irmã Vidianne Santana que sempre estiveram dispostos a me ajudar em tudo que foi preciso para passar por esta etapa da minha vida.

Aos meus orientadores Roberta Ayres e Paulo Menezes, pois sem eles não seria possível a obtenção desta conquista.

Aos meus amigos Ulysses e Diogo, pelos vários momentos de entretenimento durante esse período da minha vida.

A minha esposa Tainã Barbosa, por ter a paciência de me aturar e me ajudar todos os dias a acordar cedo.

Dedicado a minha família e aos meus amigos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço principalmente a minha Professora Orientadora Roberta Ayres de Oliveira neste Mestrado por toda atenção a mim dirigida, disponibilizando seu espaço de pesquisa, sempre apoiando e incentivando o meu crescimento acadêmico.

Ao Professor Paulo Henrique Menezes por compartilhar seu espaço de pesquisa, seus conhecimentos e por tornar mais agradável, descontraída e motivadora a nossa convivência e reuniões de grupo.

Aos funcionários da central analítica pelas análises realizadas durante esse período.

Aos meus amigos do laboratório, Fernanda, Silvia, Caio, Túlio, Estér, Jucleiton, Ítalo, Antônio e Walter por compartilharem os momentos de felicidade, esforço e compreensão, tornando o ambiente de pesquisa mais favorável para o desenvolvimento dos trabalhos.

Ao Professor André Liesen e a aluna Jokderléa por contribuírem na realização deste trabalho.

RESUMO

Compostos que contém nitrogênio são fundamentais na natureza, uma vez que estes compõem os blocos construtores da vida. Os aminoácidos, nucleotídeos e diversas amins que possuem atividade farmacológica, aliado a versatilidade do átomo de nitrogênio têm impulsionado indústrias farmacêuticas e agroquímicas no desenvolvimento de novas moléculas contendo esse átomo.

Neste trabalho, foi desenvolvida uma metodologia verde para obtenção de arilaminas funcionalizadas empregando-se trifluoroboratos de potássio e água como solvente reacional. A reação fez uso de hidróxido de amônio e pequenas quantidades de catalisador de sulfato de cobre pentahidratado foram utilizado em condições aeróbicas. Os produtos desejados foram obtidos em rendimentos obtidos que variaram de moderados a bons.

Palavras chaves: Organotrifluoroboratos de potássio. Amins aromáticas. Amônia.

ABSTRACT

Nitrogen containing compounds are fundamental in nature, since they comprise the building blocks of life. Amino acids, nucleotides and various amines having pharmacological activity, with the versatility of nitrogen atom have driven pharmaceutical and agrochemical industries in developing new molecules containing this atom.

In this work, we have developed a green methodology for the synthesis of functionalized arylamines starting from potassium aryltrifluoroborates using water as the reaction solvent. Ammonium hydroxide and a small amount of copper sulphate pentahydrate were used under aerobic conditions to promote the reaction. The desired products were obtained in yields ranging from moderate to good.

Keywords: Potassium organotrifluoroborate salts. Aromatic amines. Ammonia.

LISTA DE ABREVIACÕES

THF – Tetraidrofurano.

TBATB – Tribrometo de tetrabutílamônio.

TCLCA – Ácido tricloroisocianúrico.

RMN – Ressonância Magnética Nuclear.

s – Singleto.

d – Dubleto.

t – Tripleto.

dd – Duplo dubleto.

sl – Singleto largo.

J – Constante de Acoplamento.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estruturas dos compostos de boro.	10
Figura 2: Citações no ISI referente ao termo <i>organotrifluoroborates</i> .	12
Figura 3: Mecanismo de protodeboração.	16
Figura 4: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) do composto 2i .	10
Figura 5: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) do composto 2i .	30
Figura 6: Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) do composto 1i .	32
Figura 7: Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) do composto 2i .	33
Figura 8: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto 3d .	38
Figura 9: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto 3d .	39

SUMÁRIO

1. Introdução	11
1.1 Organotrifluoroboratos de potássio	11
1.2 Síntese dos organotrifluoroboratos de potássio	12
1.3 Estabilidade dos organotrifluoroboratos de potássio	18
1.4 Solubilidade e caracterização dos organotrifluoroboratos de potássio	19
1.5 Reações de interconversão de grupo funcional envolvendo organotrifluoroboratos de potássio	20
1.6 Aminas	23
1.7 Síntese de aminas	23
2. Objetivos	30
2.1 Objetivo geral	
2.2 Objetivo específico	
3. Resultados e Discussão	31
4. Conclusão	43
5. Perspectivas	44
6. Procedimentos Experimentais	45
7. Anexos	50
8. Apêndice	79

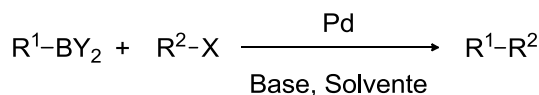
1. INTRODUÇÃO

1.1 Organotrifluoroboratos de Potássio

Atualmente, os reagentes organometálicos são importantes não somente no estudo da química de metais, mas também nas aplicações em síntese farmacêutica e síntese orgânica. A utilidade dos compostos organomagnésio e organolitio é conhecida e dispensa maiores comentários, mas a sua elevada nucleofilicidade e basicidade por vezes, impede a sua utilização em muitas reações que envolvam grupos funcionais sensíveis.¹ Desta maneira, ao longo do tempo tem-se buscado métodos baseados em reagentes organometálicos tolerantes a funcionalidades para a posterior aplicação na formação de novas ligações carbono-carbono. Dentre estes, os reagentes de organoboro têm sido a escolha como reagentes para diversas reações catalisadas por metais de transição uma vez que estes podem evitar os problemas descritos anteriormente.²

Desde a descoberta da reação de Suzuki-Miyaura,³ as reações catalisadas por metais de transição têm sido frequentemente empregadas para a formação de novas ligações carbono-carbono, tanto na indústria como no meio acadêmico (Esquema 1)

Esquema 1



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{C}(sp^2), \text{C}(sp)$

$\text{Y} = \text{OH}, \text{OR}$

$\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$

Os reagentes de organoboro têm se destacado devido a sua baixa toxicidade quando comparada com outros compostos organometálicos, em particular as organoestannanas. Além disso, a reação de acoplamento entre compostos de organoboro e espécies eletrofílicas é robusta e versátil.⁴

¹(a) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863–927. (b) Zhang, Y.-G.; Xu, J.-K.; Li, X.-M.; Tian, S.-K. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 3648–3652.

²Darses, S.; Genet, J.-P. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 288–325.

³Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457–2483.

⁴Fleury-Brégeot, N.; Molander, G. A. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10399–103408.

Devido a vacância no orbital p do boro, esses compostos podem ser atacados por bases de Lewis como o oxigênio ou a água, causando a degradação do reagente. A solução para este problema foi desenvolvida posteriormente quando foram sintetizados os primeiros organotrifluoroboratos de potássio, sais derivados de boro. Estes compostos são muito estáveis ao ar e resistentes a ataques de espécies nucleofílicas. Assim, os mesmos podem ser armazenados indefinidamente sem sofrer degradação.

Na Figura 1, podem-se observar alguns exemplos de compostos de boro.

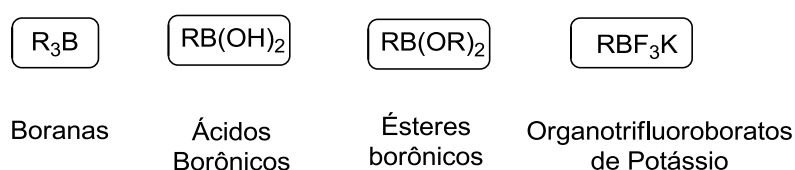


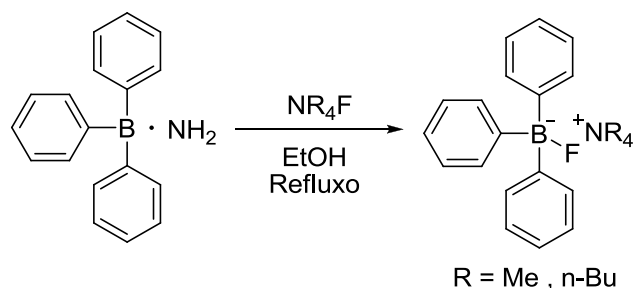
Figura 1: Estruturas dos compostos de boro.

Apesar da sua estabilidade, os organotrifluoroboratos de potássio são bastante reativos e tem uma ampla variedade de aplicações, em especial em reações catalisadas por paládio.

1.2 Síntese de Organotrifluoroboratos de Potássio

Durante muito tempo os organotrifluoroboratos eram apenas uma curiosidade de laboratório e, até recentemente, poucos compostos desse tipo haviam sido preparados. Em 1940, Fowler e Kraus relataram a síntese do primeiro organofluoroborato com a síntese de organofluoroboratos de amônio (Esquema 2).⁵

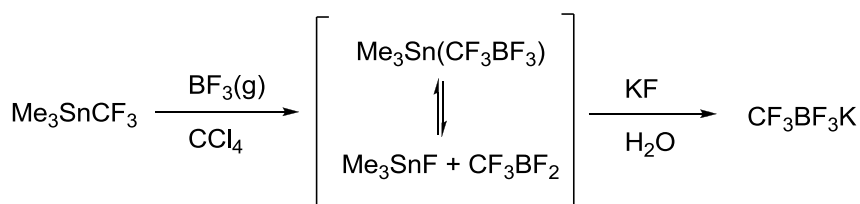
Esquema 2



⁵Fowler, D. L.; Kraus, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 1143–1144.

Porém, esses compostos possuíam baixa estabilidade em condições ambiente. Somente 20 anos depois foi descrita por Chambers e colaboradores a primeira síntese de um organotrifluoroborato de potássio empregando um composto de organoestanho como precursor (Esquema 3).⁶

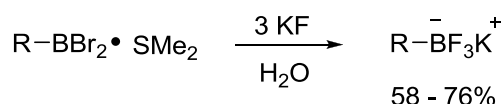
Esquema 3



O tratamento de uma organoestannana com BF_3 gasoso levou a formação de duas espécies em equilíbrio, as quais após a adição de fluoreto de potássio e água, deslocou-se no sentido de formação do trifluoroborato de potássio correspondente.

Dihalo-organoboranas, que são ácidos de Lewis fortes, quando submetidas a adição de um excesso de KF podem levar a formação dos organotrifluoroboratos correspondentes em rendimentos moderados (Esquema 4).⁷

Esquema 4



Diversas outras metodologias podem ser utilizadas para a síntese de organotrifluoroboratos de potássio, mas nenhuma delas se tornou amplamente utilizada, devido a problemas de rendimento e execução.⁸ Estes métodos não serão abordados neste capítulo uma vez que diversos artigos de revisão já foram publicados sobre o tema.^{2,8}

A dificuldade de obtenção dos organotrifluoroboratos de potássio foi resolvida por Vedejs e colaboradores⁹ em 1995, quando seu grupo de pesquisa demonstrou que sais de

⁶Chambers, R. D.; Clark, H. C.; Willis, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5298–5301.

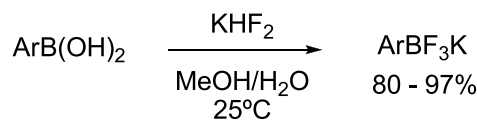
⁷Bir, G.; Schacht, W.; Kaufmann, D. *J. Organomet. Chem.* **1988**, 340, 267–271.

⁸(a) Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichimica Acta* **2005**, 38, 49-56. (b) Navarre, L.; Darses, S.; Genet, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2004, 69–73.

⁹Vedejs, E.; Chapman, R. W.; Fields, S. C.; Lin, S.; Schrimpf, M. R. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3020–3027.

ariltrifluoroborato de potássio poderiam ser sintetizados facilmente a partir dos seus respectivos ácidos borônicos com a utilização de KHF_2 (Esquema 5).

Esquema 5



De acordo com os autores, o sal obtido “não era apreciavelmente higroscópico e poderia ser armazenado por vários meses sem decomposição significativa”. A simplicidade e o bom rendimento do método desenvolvido chamaram a atenção para esta classe de compostos que poderia ser utilizada na síntese de moléculas mais complexas. A purificação destes compostos geralmente é realizada através de uma simples lavagem com acetona, uma vez que depois de formado, o trifluoroborato cristaliza na forma de um sal e pode ser filtrado. Esse método eficiente é descrito na literatura por levar aos trifluoroboratos orgânicos em bons rendimentos sendo o mais utilizado por grupos de pesquisa da área.^{10,11,12,13}

Desde então, outros métodos para a obtenção de organotrifluorobotatos de potássio foram desenvolvidos, mas o método proposto por Vedejs tornou estes sais acessíveis possibilitando um avanço significativo na química dos organotrifluoroboratos. A evidência deste avanço pode ser mostrada por diversas empresas que comercializam esses compostos e pelo crescente interesse pelo tema (Figura 2).

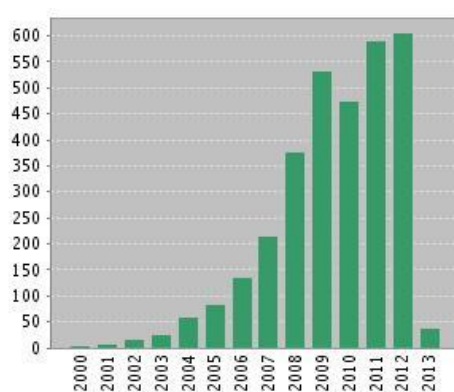


Figura 2: Citações no ISI referente ao termo *organotrifluoroborates*.

¹⁰Navarre, L.; Pucheault, M.; Darses, S.; Genet, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4247–4250.

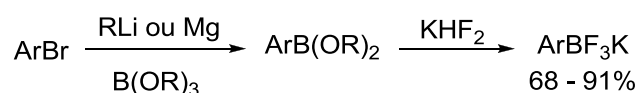
¹¹Molander, G. A.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4302–4314.

¹²Molander, G. A.; Brown, A. R. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9681–9686.

¹³Molander, G. A.; Ito, T. *Org. Lett.* **2001**, 3, 393–396.

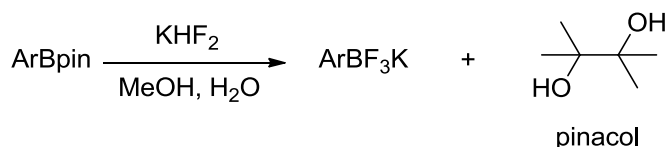
São também descritos na literatura vários métodos para a síntese de organotrifluoroboratos via reação de metalação. Os métodos baseiam-se na reação de troca Li/halogênio ou na utilização de reagentes de Grignard, seguido da adição de um borato. O composto intermediário é então convertido ao trifluoroborato correspondente após tratamento com KHF_2 (Esquema 6).^{9, 14}

Esquema 6



Todavia, o método é limitado a alguns grupos funcionais. Alguns métodos mais recentes utilizam como alternativa agentes de borilação, os quais em sua maioria geram boronatos. Para se chegar ao trifluoroborato desejado é necessário mais uma etapa de desproteção. Além disso, o pinacol é gerado como subproduto e este álcool é difícil de ser removido durante a purificação, tanto por extração como por destilação (Esquema 7).²

Esquema 7



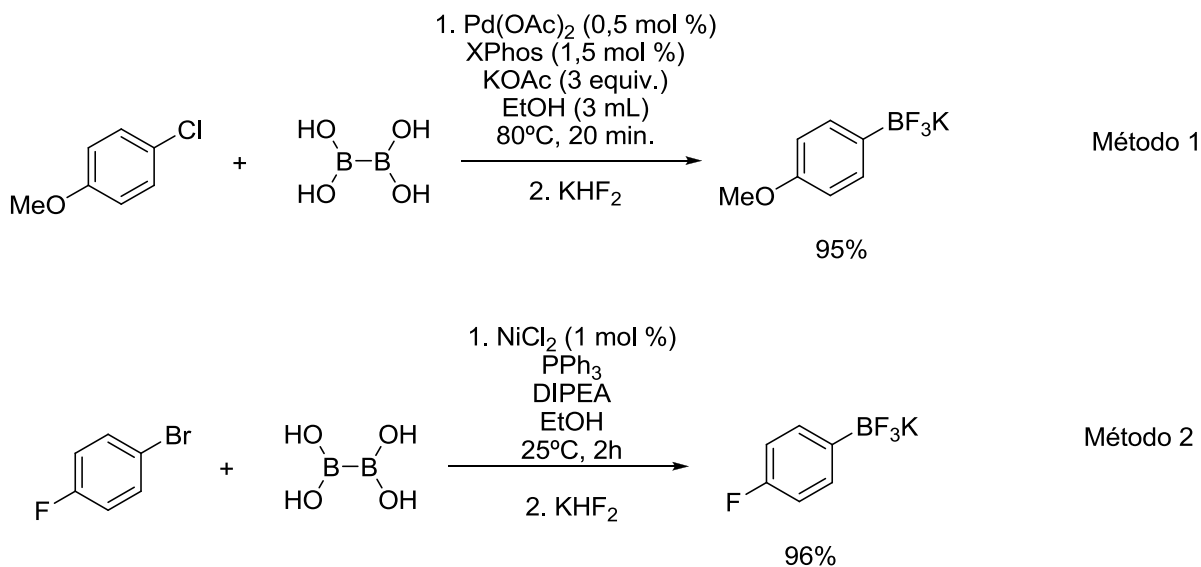
Deste modo, Molander e colaboradores mostraram que ácidos borônicos poderiam ser obtidos em bons rendimentos com o uso do ácido bisborônico (BBA) como fonte de boro (Método 1, Esquema 8).¹⁵ Posteriormente, buscando uma alternativa ao catalisador de paládio, que possui um custo elevado, o mesmo grupo de pesquisa mostrou que os ácidos borônicos poderiam ser obtidos a partir do uso de cloreto de níquel como catalisador (Método 2, Esquema 8).¹⁶

¹⁴ Darses, S.; Michaud, G.; Genêt, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1999, 1875–1883.

¹⁵ Molander, G. A.; Trice, S. L. J.; Kennedy, S. M.; Dreher, S. D.; Tudge, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 11667–11673.

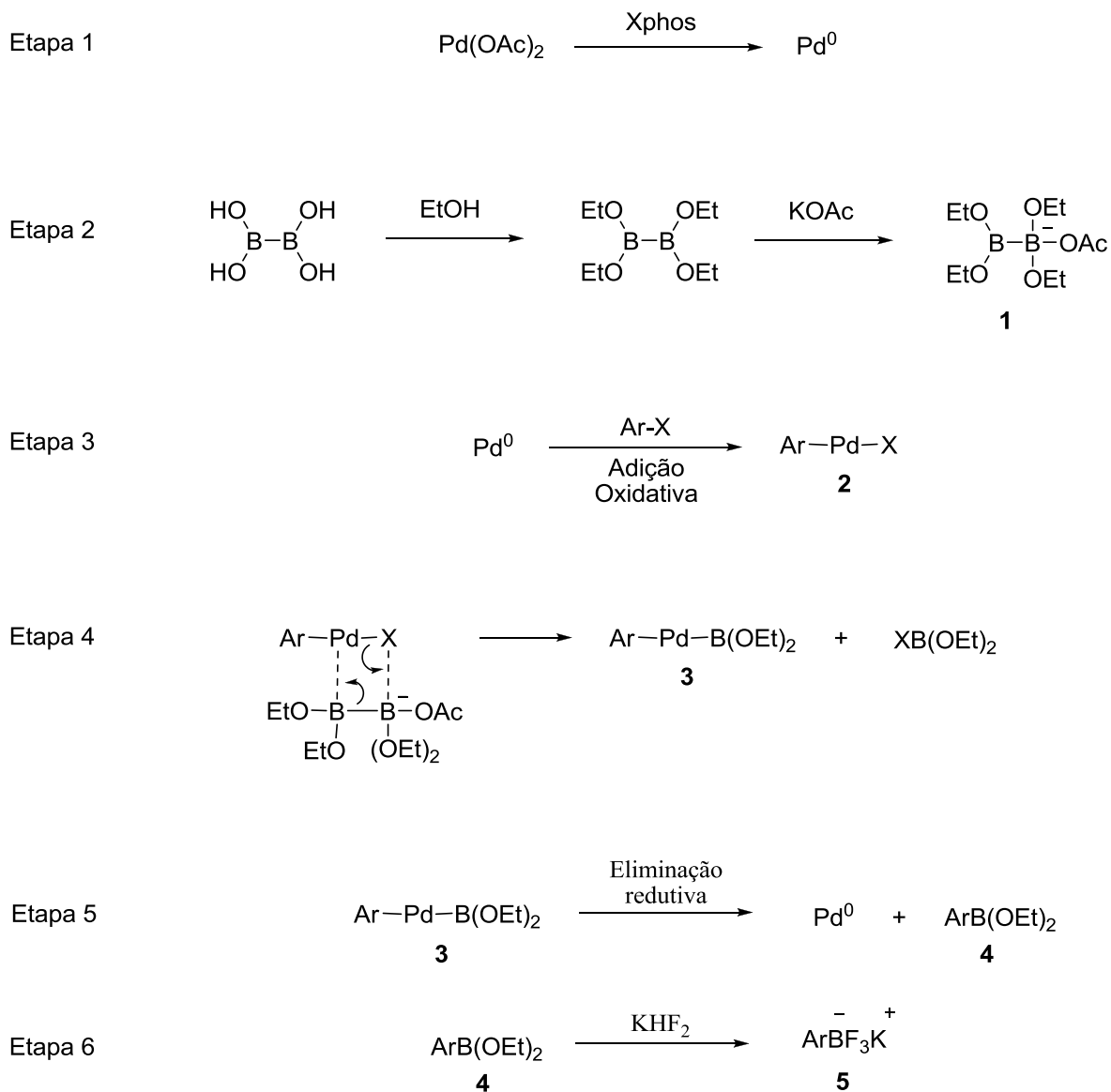
¹⁶ Molander, G. A.; Cavalcanti, L. N.; García-García, C. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 6427–6439.

Esquema 8



Em ambos os métodos desenvolvidos a reação deve seguir um sistema catalítico semelhante. No método 1, primeiramente deve ocorrer a redução do paládio (II) a paládio (0) promovida pelo XPhos (Etapa 1, Esquema 9). Em seguida, a reação de esterificação do ácido bisborônico (BBA) com o etanol leva ao éster correspondente que é ativado após interagir com a base, dando origem ao intermediário **1** (Etapa 2, Esquema 9). Enquanto isso, o paládio (0) sofre inserção oxidativa gerando outro intermediário **2** (Etapa 3, Esquema 9). Posteriormente, ocorre a etapa de transmetalção entre os intermediários **1** e **2** (Etapa 4, Esquema 9) para levar ao composto **3**, que sofre uma eliminação redutiva regenerando o catalisador e dando origem a um éster borônico arílico **4** (Etapa 5, Esquema 9). O composto **4** quando submetido ao tratamento com KHF_2 leva a formação do ariltrifluoroborato correspondente (Etapa 6, Esquema 9).

Esquema 9



Quando o níquel é utilizado como catalisador, a PPh_3 é utilizada para a formação *in situ* do complexo de níquel, e além disso, a diisopropiletilamina (DIPEA) é a base empregada para a ativação do intermediário avançado do ácido bisborônico (BBA). Este sistema catalítico envolvendo o cloreto de níquel levou aos trifluoroboratos em condições de reação suaves e bons rendimentos.

1.3 Estabilidade dos organotrifluoroboratos de potássio

A maioria dos trifluoroboratos orgânicos apresenta uma boa estabilidade sendo estes resistentes tanto à água quanto ao ar. Existem poucas exceções relatadas na literatura de que alguns desses compostos degradam em contato com o ar.¹⁷ Esta característica não é observada para a maioria dos compostos organoboro. Por exemplo, é conhecido que alguns ácidos borônicos apresentam certa estabilidade em relação ao ar, mas seus derivados alílicos ou vinílicos não são estáveis. Além disso, sabe-se que nos ácidos borônicos é possível encontrar boroximas em sua composição, dificultando a determinação de sua estequiometria. Por outro lado, ésteres borônicos apresentam melhor estabilidade, mas são menos reativos do que os ácidos borônicos equivalentes. Este fato, aliado a falta de uma “economia de átomos” torna estes compostos pouco atrativos.

Os organotrifluoroboratos de potássio não são higroscópicos e podem ser armazenados em temperatura ambiente por tempo indefinido sem nenhuma degradação. Lembrando que ao contrário dos compostos trivalentes de boro, o grupamento $-BF_3K$ é um substituinte doador de elétrons.¹⁸

Segundo um estudo feito por Chambers e colaboradores,⁶ os trifluoroboratos são vulneráveis quando expostos a ácidos uma vez que pode ocorrer a protodeboração, que é a remoção do boro da molécula (Figura 3).

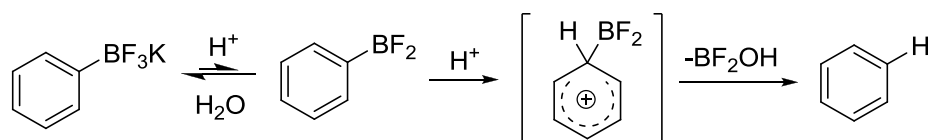


Figura 3: Mecanismo de protodeboração.

Devido à proximidade a um orbital p vazio, o carbono ligado diretamente ao boro torna-se mais nucleofílico e permite a reação com eletrófilos. Por isso estes compostos são “vulneráveis” a ácidos e é esta característica que possivelmente permite a conversão dos trifluoroboratos em outras funções orgânicas.

¹⁷De, S.; Welker, M. E. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2481–2484.

¹⁸Frohn, H.-J.; Franke, H.; Fritzen, P.; Bardin, V. V. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 598, 127–135.

Verificou-se também que os trifluoroboratos são sensíveis aos ácidos de Lewis¹⁹ e a sílica gel,²⁰ os quais provocam a hidrólise do trifluoroborato orgânico. Esta instabilidade aos ácidos é compensada pela elevada estabilidade à bases de Lewis e nucleófilos, vantagem que a grande maioria das organoboranas não possui.

1.4 Solubilidade e caracterização dos organotrifluoroboratos de potássio

Os trifluoroboratos de potássio apresentam em sua grande maioria elevada solubilidade em solventes polares como metanol, acetonitrila, acetona, dimetilsulfóxido e dimetilformamida e são levemente solúveis em água.

A pureza dos trifluoroboratos é fácil de ser checada através de RMN. Para muitos trifluoroboratos orgânicos o espectro de RMN ¹¹B apresenta um sinal na forma de um quarteto na proporção de 1:3:3:1 entre δ 2,5 e 7,5, que é característico do acoplamento entre o boro e os três átomos de flúor do grupo BF₃.²¹

Os trifluoroboratos também podem ser caracterizados por RMN ¹⁹F onde pode ser observado um único sinal entre δ 141 e 129. Em alguns casos ainda é possível observar o acoplamento do flúor com o átomo de boro, resultando em um dubleto em boa resolução. Alguns pesquisadores sugerem que o núcleo do flúor pode ser mais adequado para se analisar um trifluoroborato, porque o espectro de RMN do boro não possui a mesma resolução que o ¹⁹F ou ¹³C, pois o núcleo do átomo de boro sofre o efeito quadrupolar.²²

As interações quadrupolares estão presentes somente quando núcleos com spin $I > \frac{1}{2}$ estão envolvidos. Tais núcleos possuem uma distribuição assimétrica de cargas elétricas e interagem com os gradientes de campo elétrico presentes na amostra. A interação elétrica entre este quadrupolo e o ambiente eletrônico encurta o tempo de vida dos estados magnéticos de spin nuclear, resultando também no alargamento da linha de ressonância. O átomo de Boro possui spin $I = 3/2$ para o ¹¹B e por isso sofre o efeito quadrupolar, quando esta interação é mais fraca, é possível observar sinais mais finos no espectro, e no caso dos trifluoroboratos,

¹⁹ D'Alfonso, C.; Bietti, M.; DiLabio, G. A.; Lanzalunga, O.; Salamone, M. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 1026–1037.

²⁰ Molander, G. A.; Cavalcanti, L. N.; Canturk, B.; Pan, P.-S.; Kennedy, L. E. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7364–7369.

²¹ Bardin, V. V.; Adonin, N. Y.; Frohn, H.-J. *Organometallics* **2005**, 24, 5311–5317.

²² Oliveira R. A.; Silva R. O.; Molander G. A.; Menezes P. H. *Magn. Reson. Chem.* **2009**, 47, 873–878

verifica-se o quarteto característico, resultante do acoplamento do átomo de boro com os três átomos de flúor vizinhos.

Outro método bastante interessante para a caracterização foi desenvolvido por Kohli e colaboradores, que utilizando um analisador de dupla focagem de setor magnético que funciona no modo de ionização por eletrospray negativo. Empregando esta técnica, os autores conseguiram obter espectros de massas de diversos organotrifluoroboratos.²³ Até então era muito difícil à caracterização por massas de alta resolução de moléculas polares, não voláteis e de baixo peso molecular.

1.5 Reações de interconversão de grupo funcional envolvendo organotrifluoroboratos de potássio

A interconversão de grupos funcionais é um fator chave em síntese orgânica e fundamental na síntese de moléculas complexas. Em alguns casos, a mudança de um grupo funcional em uma molécula pode ser um fato decisivo em uma etapa sintética. Desta forma, os métodos de interconversão de funções orgânicas presentes em trifluoroboratos orgânicos foram bastante explorados e inúmeras metodologias já foram descritas para este fim. A seguir serão descritos alguns exemplos selecionados.

A reação de hidrólise de organotrifluoroboratos de potássio ao ácido borônico correspondente pode ser promovida por diversos reagentes. Alguns exemplos são mostrados no Esquema 9 e esta reação exemplifica o fato de trifluoroboratos orgânicos poderem também ser considerados como grupos protetores para ácidos borônicos.

A primeira reação de hidrólise de organotrifluoroboratos de potássio foi descrita por Coutts e seu grupo de pesquisa,²⁴ no entanto, outros métodos para promover essa reação só foram desenvolvidos anos mais tarde (Esquema 10).^{20,25,26}

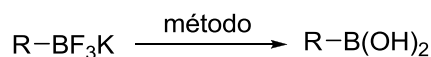
²³ Petrillo, D. E.; Kohli, R. K.; Molander, G. A. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2007**, *18*, 404–405.

²⁴ Coutts, S. J.; Adams, J.; Krolkowski, D.; Snow, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5109–5112.

²⁵ Blevins, D. W.; Yao, M.L.; Yong, L.; Kabalka, G. W. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6534–6536.

²⁶ Kim, B. J.; Matteson, D. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 3056–3058.

Esquema 10

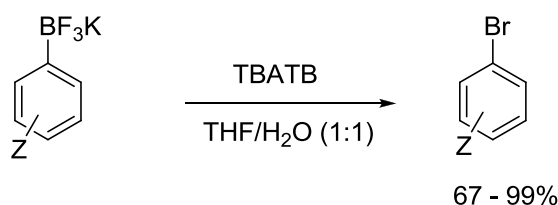


Método 1: FeCl_3 , THF/ H_2O , 25°C , 25 - 420 min (70 - 98%)

Método 2: SiO_2 , H_2O , 25°C , 1 - 24h (52 - 90%)

Os trifluoroboratos de potássio arílicos também podem ser convertidos aos brometos de arila correspondentes em bons rendimentos (Esquema 11).^{27,28}

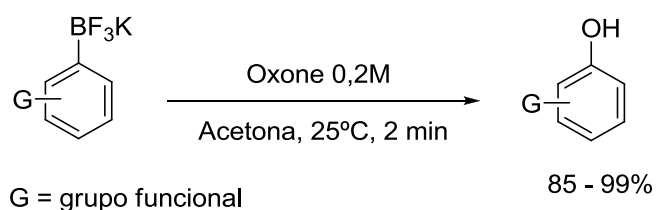
Esquema 11



Z = grupos retiradores ou doadores de elétrons.

De acordo com Molander e colaboradores,²⁹ estes sais de boro podem ainda ser oxidados gerando o respectivo fenol substituído também em bons rendimentos (Esquema 12).

Esquema 12



G = grupo funcional

Ainda de acordo com Molander e colaboradores,³⁰ os mesmos trifluoroboratos podem sofrer uma reação de halogenação na ausência de metais (Esquema 13).

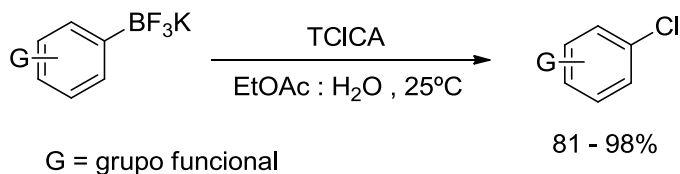
²⁷Yao, M.L.; Kabalka, G. W.; Blevins, D. W.; Reddy, M. S.; Yong, L. *Tetrahedron* **2012**, 68, 3738–3743.

²⁸Kabalka, G. W.; Mereddy, A. R. *Organometallics* **2004**, 23, 4519–4521.

²⁹Molander, G. A.; Cavalcanti, L. N. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 623–630.

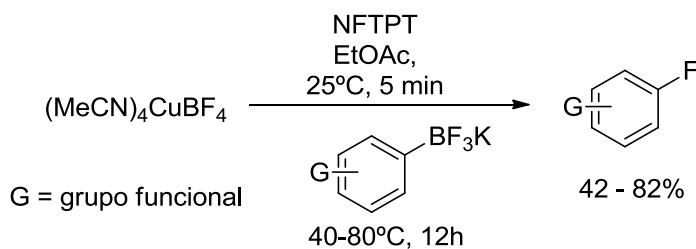
³⁰Molander, G. A.; Cavalcanti, L. N. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7195–7203.

Esquema 13



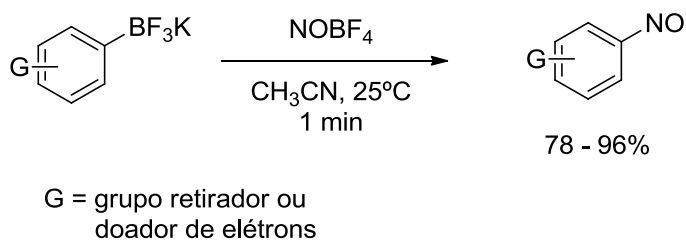
Posteriormente, a reação de substituição do grupo BF_3K por um átomo de flúor mediado por cobre foi descrita empregando-se NFTPT (Triflato de *N*-fluor-2,4,6-trimetilpiridínio) (Esquema 14).³¹

Esquema 14



Recentemente, Molander e colaboradores relataram que os trifluoroboratos orgânicos também estão sujeitos a reação de nitração (Esquema 15).³²

Esquema 15



De acordo com os autores do trabalho o sistema é eficiente para heteroariltrifluoroboratos. Observando todos esses casos, os organotrifluoroboratos apresentam-se como ferramentas versáteis na interconversão de funções orgânicas, porém até o momento ainda não foi relatada a interconversão de trifluoroboratos nas aminas

³¹Ye, Y.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 4648–4651.

³²Molander, G. A.; Cavalcanti, L. N. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 4402–4413.

correspondentes. A seguir serão descritas algumas metodologias conhecidas na literatura para realizar esta reação.

1.6 Aminas

A química dos compostos que contém nitrogênio desempenha um papel fundamental em síntese orgânica. Historicamente é atribuída a uréia o título de primeiro composto orgânico sintetizado.³³

Compostos que contém nitrogênio são fundamentais na natureza, uma vez que eles compõem os blocos construtores da vida, os aminoácidos e nucleotídeos e a versatilidade do átomo de nitrogênio tem impulsionado indústrias farmacêuticas e agroquímicas no desenvolvimento de novas moléculas que contém esse átomo. A prova disto está na grande quantidade de moléculas já desenvolvidas que contém nitrogênio. Analisando de outra forma, os compostos nitrogenados também são necessários para o próprio funcionamento da indústria química. Uma vez que estão presentes em detergentes, surfactantes, estabilizantes de pigmentos e emulsões, agentes de vulcanização e aditivos na indústria petrolífera.

1.7 Síntese de Aminas

A síntese de moléculas a partir de processos catalíticos é o objeto de estudo da química de organometálicos. Neste contexto, diversos ligantes e metais podem ser explorados, onde a química é focada principalmente na formação de novas ligações carbono – carbono ou carbono – hidrogênio, sendo Pd e Rh os metais mais utilizados. Por outro lado, as ligações carbono – oxigênio e carbono – nitrogênio são comumente encontradas em moléculas orgânicas e tem papel singular em substâncias fisiologicamente ativas.

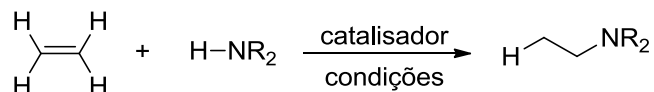
Até o início do século XXI existiam poucas metodologias que empregavam métodos catalíticos para a formação de novas ligações C – N. Uma das principais vias de obtenção de aminas era baseada na reação de hidroaminação de hidrocarbonetos³⁴ (Esquema 16) e alguns

³³Guillena, G.; Ramón, D.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1611–1641.

³⁴Müller, T. E.; Hultsch, K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795–3892.

dos sistemas existentes eram catalisados por zircônio, complexos de titânio, paládio, ferro e mercúrio.³⁵

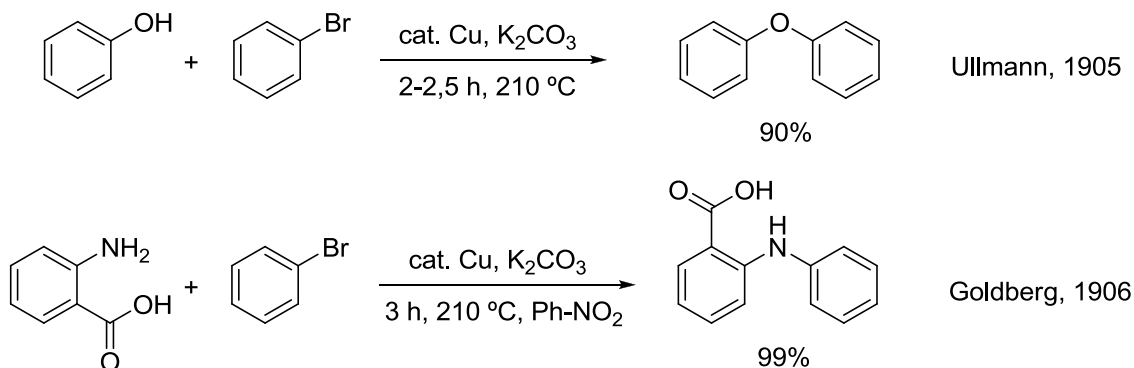
Esquema 16



Muitos destes sistemas usavam condições drásticas como o uso de altas temperaturas e pressão. Deste modo, rotas que levassem a formação de moléculas baseadas em nitrogênio eram de grande interesse, especialmente àquelas que geram poucos subprodutos e apresentam bons rendimentos.

O primeiro trabalho que utilizou cobre como mediador de uma reação foi publicado por Ullmann e Goldberg há mais de 100 anos (Esquema 17).^{36,37}

Esquema 17



Mesmo após a publicação de Goldberg os avanços na área não foram tão significativos. Foram observadas apenas algumas modificações no sistema reacional desenvolvido, mas nada que favorecesse a síntese de moléculas complexas. Este impasse começou a ser resolvido nos últimos 15 anos com o desenvolvimento de sistemas catalíticos

³⁵Müller, T. E.; Beller, M. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 675–704.

³⁶(a) Ullmann, F.; Sponagel, P. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1905**, 38, 2211–2212. (b) Fanta, P. E. *Chem. Rev.* **1946**, 38, 139–196.

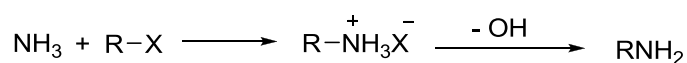
³⁷(a) Goldberg, I. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1906**, 39, 1691–1692. (b) Kunz, K.; Scholz, U.; Ganzer, D. *Synlett.* **2003**, 2428–2439.

eficientes que utilizavam condições reacionais moderadas com rendimentos tão bons quanto os observados nos métodos clássicos. A seguir serão discutidos alguns destes métodos.

Aminas primárias são amplamente utilizadas na síntese de diversos produtos naturais, compostos de interesse em química medicinal e farmacêutica, e de materiais.³⁸ Consequentemente o preparo desta classe de compostos tem atraído cada vez mais atenção. O método tradicional para a síntese de aminas primárias era baseado em reações de acoplamento envolvendo haletos de arila e amônia, empregando-se pressão e temperatura elevadas, em recipientes fechados, um procedimento que não parece simples ou seguro.³⁹ Por isso, métodos alternativos foram desenvolvidos com alguns deles fazendo uso de amônia gasosa ou líquida como fonte de nitrogênio, a seguir serão discutidos alguns destes métodos.

Um dos métodos clássicos é a alquilação de amônia, que consiste no preparo de sais de amônio mediante a reação de amônia com haletos de alquila, esse sal de amônio formado é posteriormente tratado levando a formação da amina primária (Esquema 18).

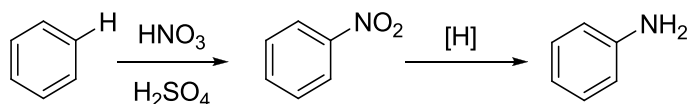
Esquema 18



Este procedimento é muito limitado, por que alquilações múltiplas podem ocorrer levando a aminas secundárias e terciárias. As alquilações múltiplas podem ser minimizadas com o uso de amônia em excesso, mas esse procedimento torna o método ambientalmente menos atraente.

Uma opção para obtenção de aminas aromáticas é a nitração do anel aromático subsequente da redução do grupo nitro para um grupo amino (Esquema 19).⁴⁰

Esquema 19



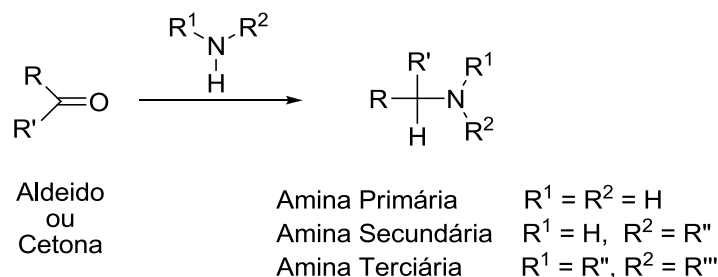
³⁸ Jeffrey, J. L.; Sarpong, R. *Chem. Sci.* **2013**, 4, 4092.

³⁹ Rao, H.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1114–1116.

⁴⁰ Szabo, K. J.; Hoernfeldt, A. B.; Gronowitz, S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1590–1596.

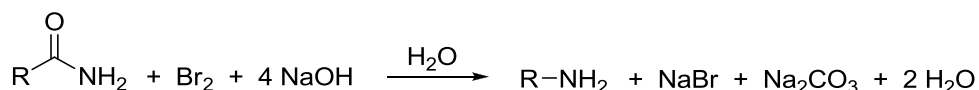
Outro método conhecido para síntese de aminas é a aminação reductiva, no qual é possível converter aldeídos ou cetonas em aminas primárias, secundárias ou terciárias (Esquema 20).⁴¹

Esquema 20



Amidas sem substituintes no nitrogênio podem ser transformadas em aminas primárias através do rearranjo de Hofmann. Soluções de cloro ou bromo misturados a hidróxido de sódio levam a perda do carbono carbonílico da amida (Esquema 21).⁴²

Esquema 21



Estudos feitos sobre essa reação mostraram que os dois hidrogênios da amida devem estar presentes para que a reação ocorra, desta forma o método está limitado a amidas do tipo RCONH₂.

Os catalisadores baseados em cobre são uma ferramenta importante na indústria farmacêutica, especialmente na síntese de produtos naturais, pois estes são ferramentas fundamentais para construção das ligações C-N, C-O e C-C. Em compostos mais complexos, não só a escolha do catalisador, mas também solventes ligantes e temperatura podem ser fatores decisivos para que uma determinada etapa de uma síntese dê certo.

Há cerca de 10 anos, Hartwing e Buchwald desenvolveram sistemas catalíticos baseado em paládio que tinham como produtos aminas aromáticas.^{43,44} Esta metodologia foi

⁴¹Eisenbraun, E. J.; Bansal, R. C.; Flanagan, P. W. K.; Manning, M. C. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1265–1271.

⁴²Borah, A. J.; Phukan, P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3035–3037.

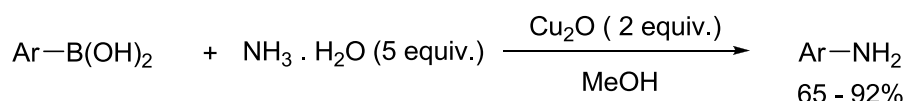
⁴³Hartwig, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37, 2046–2067.

bastante explorada, mas o alto custo do paládio mostrava que havia a necessidade de se buscar outro metal para tal procedimento. Apesar de ser menos reativo que o paládio, o cobre foi perfeitamente explorado por Chan e Lam em 1998, com a reação de arilação de aminas que revolucionou as reações de arilação de nucleófilos mediadas por cobre.^{45,46}

Desde então muitos catalisadores de cobre foram explorados e a química de reações catalisadas evoluiu significativamente, vários compostos de cobre já são utilizados em reações diversas.

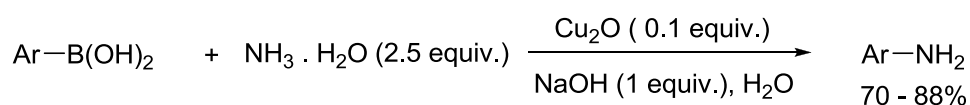
Compostos de boro também podem ser utilizados para a síntese de aminas. Por exemplo, segundo Rao e colaboradores,³⁹ aminas primárias podem ser sintetizadas a partir de ácidos borônicos aromáticos em uma reação promovida por óxido de cobre (I) (Esquema 22).

Esquema 22



Neste sistema, se utilizou amônia como a fonte de nitrogênio e os compostos desejados foram obtidos em rendimentos que vão de bons a moderados. Porém, esta metodologia faz uso de uma elevada quantidade de amônia e quantidade estequiométrica de Cu(I). Este problema foi resolvido por Yang e colaboradores, os quais reduziram a quantidade de catalisador e amônia utilizada, obtendo bons resultados (Esquema 23).⁴⁷

Esquema 23



Este sistema reacional foi melhorado com o uso de água como solvente, mas o óxido de cobre (I) é um composto insolúvel em água, ele se dissolve em soluções amoniacaais

⁴⁴Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Marcoux, J.-F.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805-818.

⁴⁵Lam, P. Y. S.; Clark, C. G.; Saubern, S.; Adams, J.; Combs, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2941-2944.

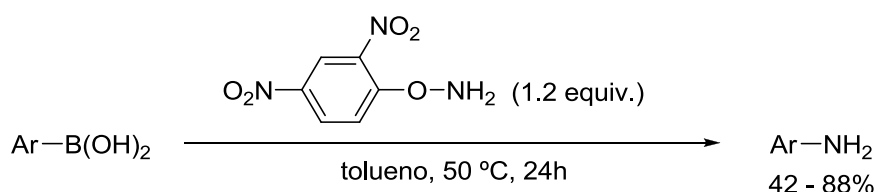
⁴⁶Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R.-P.; Winters, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933-2936.

⁴⁷Yang, H.; Li, Y.; Jiang, M.; Wang, J.; Fu, H. *Chemistry* **2011**, *17*, 5652-5660.

concentradas formando o complexo $[\text{Cu}(\text{NH}_3)_2]^+$ que oxida facilmente quando em contato com o ar.

Recentemente, Zhu e colaboradores, demonstraram que é possível sintetizar aminas primárias a partir de ácidos borônicos sem o emprego de sais metálicos (Esquema 24).⁴⁸

Esquema 24



A reação representou um progresso no processo de aminação, mas necessita de aquecimento e emprega tolueno como solvente.

Os dois primeiros métodos citados evidenciam a importância e a eficiência do cobre nessas reações de acoplamento. Com o passar dos anos, as aminas vem sendo sintetizadas em condições reacionais cada vez mais brandas e, além disso, se vem buscando viabilidade ambiental para síntese de tais compostos. Este fato pode ser comprovado pela utilização de água como solvente em reações de aminação. Assim, metodologias cada vez menos poluentes estão sendo desenvolvidas com o intuito de gerar menos resíduos laboratoriais. De acordo com os princípios da “*Green Chemistry*” ou “*Química Verde*” a qual tem sido estimulada ao longo dos últimos anos em todo o planeta.

Mais recentemente, diversos artigos foram publicados com o uso de haletos de arila como precursores de aminas. Vários desses sistemas são baseados em catálise por cobre e com o uso de amônia ou derivados de amônia como fonte de nitrogênio (Esquema 25).^{49,50,51}

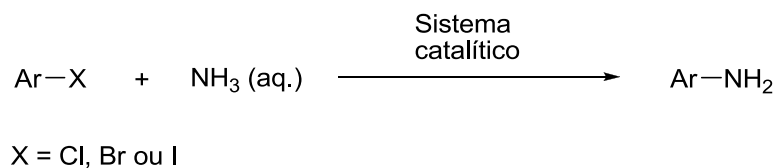
⁴⁸Zhu, C.; Li, G.; Ess, D. H.; Falck, J. R.; Kürti, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18253–18256.

⁴⁹Wu, X.-F.; Darcel, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 4753–4756.

⁵⁰Xu, H.; Wolf, C. *Chem. Commun.* **2009**, 3035–3037.

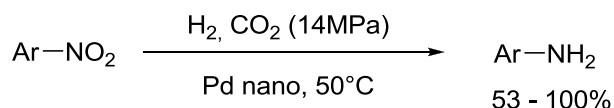
⁵¹Xu, H.-J.; Liang, Y.-F.; Cai, Z.-Y.; Qi, H.-X.; Yang, C.-Y.; Feng, Y.-S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2296–2300.

Esquema 25



Outra estratégia foi descrita por Chatterjee e colaboradores⁵² onde aminas aromáticas foram obtidas por redução do grupo nitro através de hidrogenação com o auxílio de nanopartículas de paládio (Esquema 26).

Esquema 26



A metodologia não faz uso de amônia e seus derivados, mas utiliza elevada pressão para a obtenção de aminas aromáticas em rendimentos que variaram de moderados a bons.

A necessidade do desenvolvimento de reações que possam ser promovidas em meio aquoso com substratos tolerantes a diversos grupos funcionais empregando-se uma metodologia verde motivou nosso grupo de pesquisa a desenvolver uma nova estratégia para a obtenção de aminas aromáticas.

⁵²Chatterjee, M.; Ishizaka, T.; Suzuki, T.; Suzuki, A.; Kawanami, H. *Green Chem.* **2012**, *14*, 3415-3422.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Este trabalho teve como objetivo geral o desenvolvimento de novas metodologias verdes baseadas na química do boro, em especial metodologias empregando-se organotrifluoroboratos de potássio como reagentes.

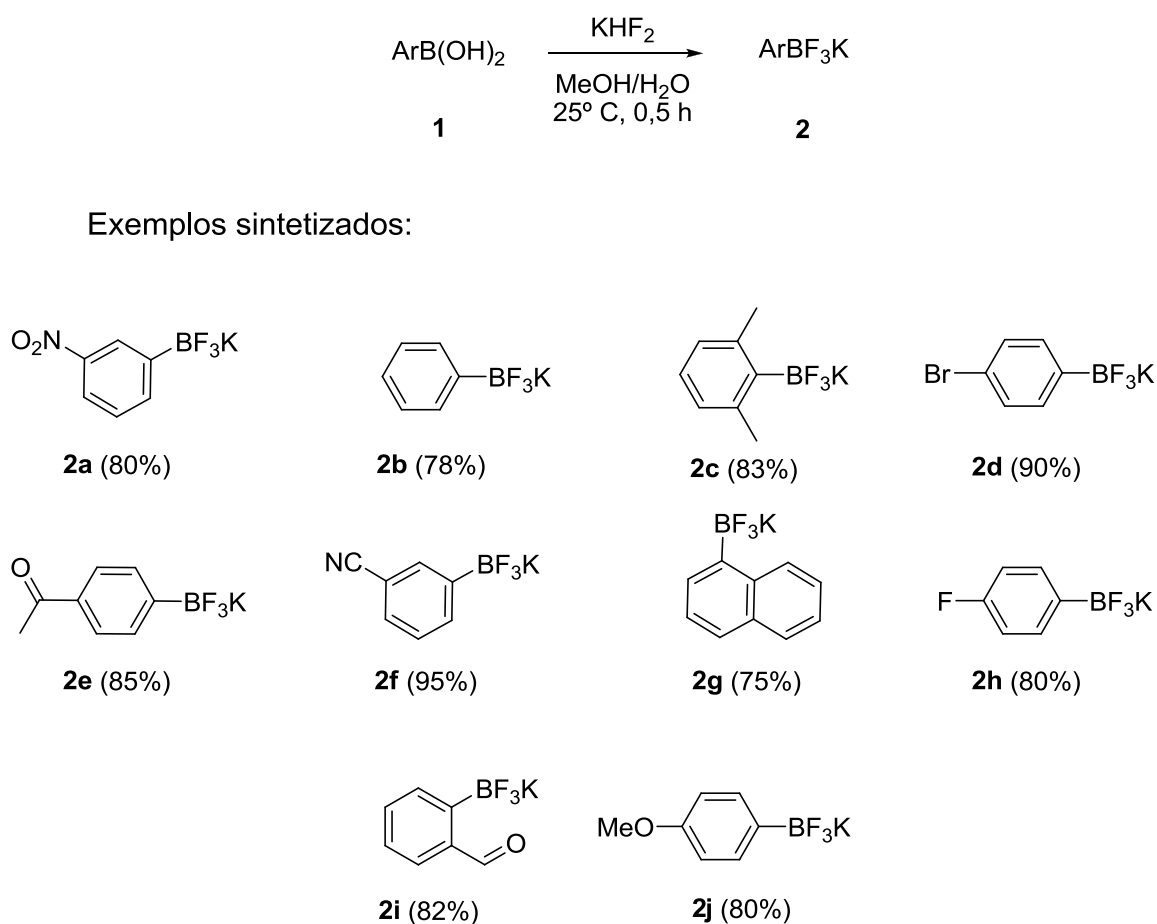
2.2 Objetivo Específico

Este trabalho teve como objetivo específico a síntese de aminas aromáticas a partir de organotrifluoroboratos funcionalizados empregando-se condições brandas de síntese em meio aquoso.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os trifluoroboratos orgânicos utilizados neste trabalho foram sintetizados através da metodologia desenvolvida por Vedejs, baseada na conversão de ácidos borônicos nos trifluoroboratos correspondentes a partir da utilização de KHF_2 . Empregando-se esta metodologia, 10 compostos já descritos na literatura foram sintetizados (Esquema 27).

Esquema 27



De acordo com o Esquema 27, pode-se observar que os rendimentos obtidos são bons e a maioria dos compostos desejados foram obtidos na forma de cristais e purificados por recristalização. Todos os compostos obtidos (**2a-j**) foram caracterizados por RMN ^1H , ^{13}C , ^{11}B e ^{19}F . Como exemplo a caracterização do composto **2i** será discutida a seguir.

Na Figura 4, pode ser observado o espectro de RMN ^1H para o composto **2i** e os sinais estão de acordo com a estrutura proposta.

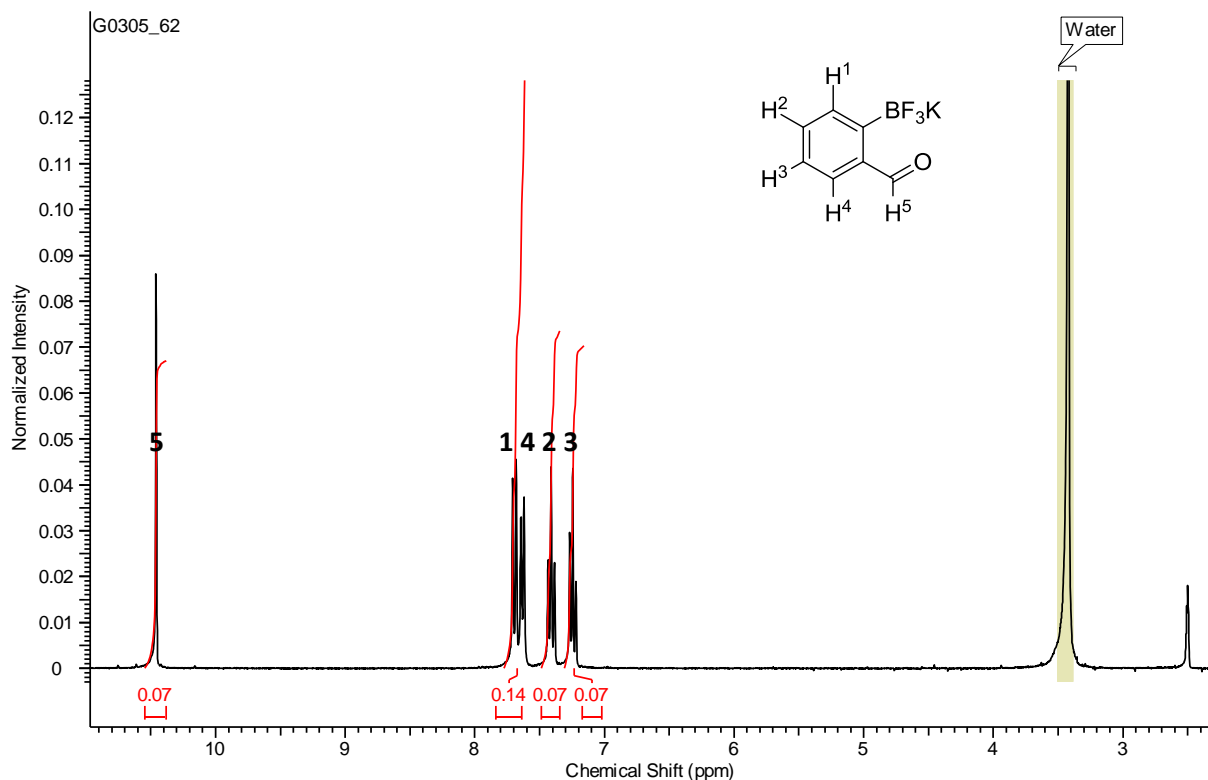


Figura 4: Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2i**.

Analisando o espectro de RMN ^1H da figura 5, podem-se observar os sinais relativos aos cinco hidrogênios presentes na molécula. O singlete em δ 10,45 refere-se ao hidrogênio H^5 do grupo funcional aldeído. Os dubletos situados em δ 7,69 e 7,63 foram atribuídos aos hidrogênios H^1 e H^4 , respectivamente. Estes hidrogênios estão ligados diretamente ao anel aromático. Os tripletos situados em δ 7,4 e 7,2 foram atribuídos aos hidrogênios H^2 e H^3 do anel aromático, respectivamente. Os valores das integrais também confirmam a estrutura. O espectro de RMN ^{13}C de **2i** encontra-se descrito na Figura 5.

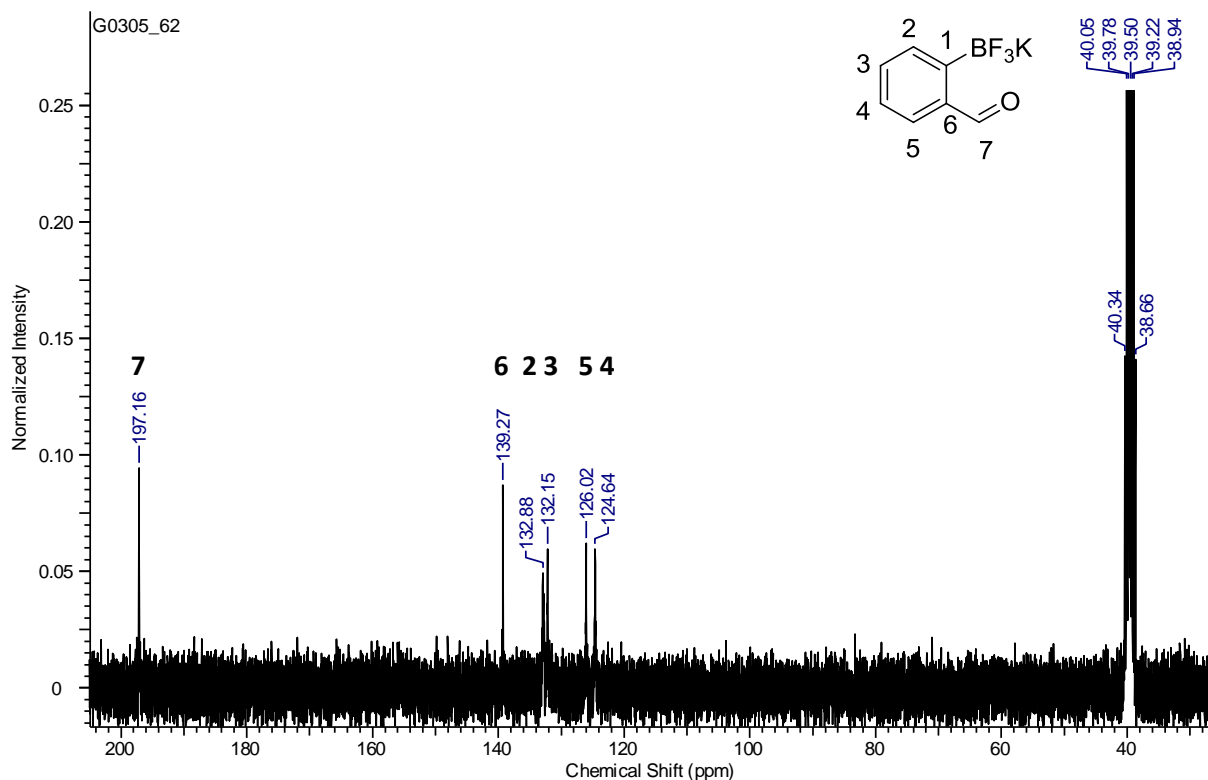


Figura 5: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **2i**.

O pico em δ 197 é característico de carbono da carbonila (C7) do aldeído. O segundo sinal está localizado em δ 139 é relativo ao carbono C6 do anel aromático que está ligado ao boro. Os carbonos C5 e C4 são os mais blindados e tem seus respectivos sinais em δ 126 e 124, respectivamente. Os carbonos C2 e C3 restantes têm seus respectivos sinais encontrados entre δ 133 e 132. Devido ao efeito do boro o sinal relativo ao carbono C1 dificilmente é observado. A seguir analisaremos o RMN ^{19}F de **2i** (Figura 6).

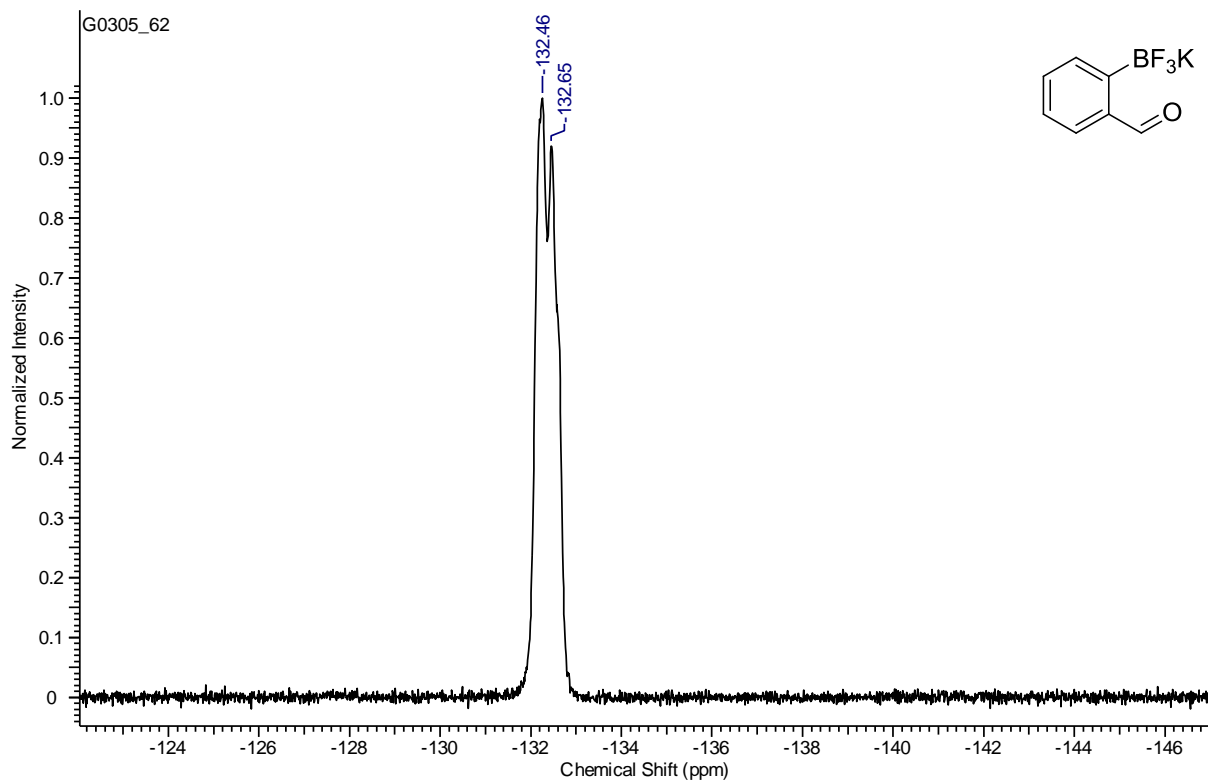


Figura 6: Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **1i**.

Este composto apresenta três átomos de flúor que são equivalentes no espectro de RMN ^{19}F . Estes átomos de flúor acoplam com o átomo de boro resultando em um dubleto em δ 132 com $J = 52$ Hz. O último átomo a ser confirmado através da espectroscopia foi o de boro. Essa confirmação foi feita através do através RMN ^{11}B onde pôde ser observado um quarteto em δ 7.6 com $J = 52$ Hz (Figura 7).

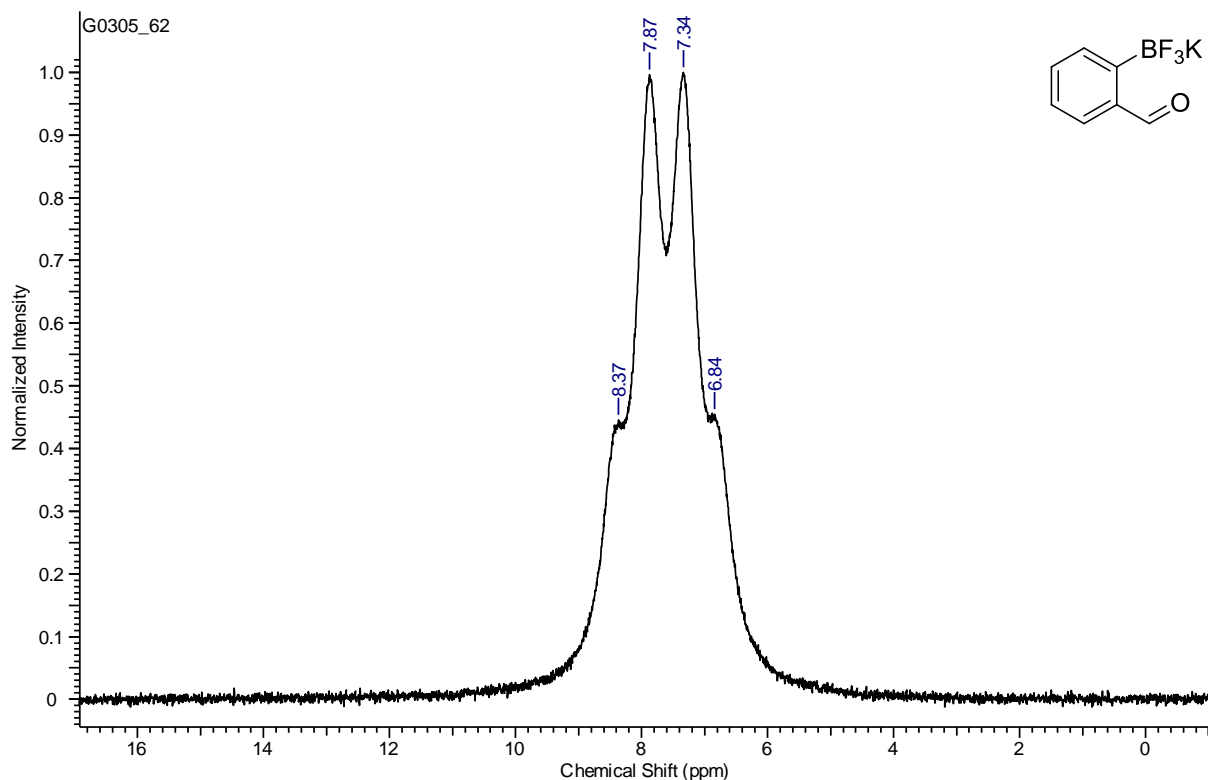
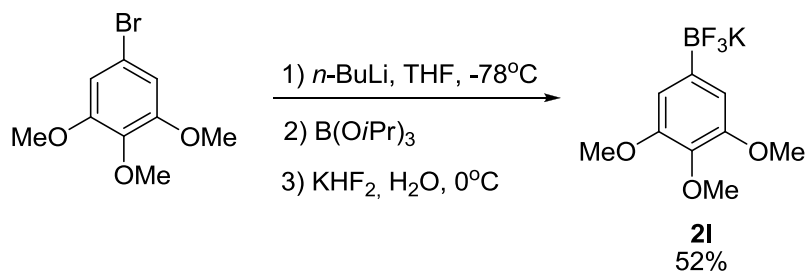


Figura 7: Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2i**.

Os ácidos borônicos utilizados são disponíveis comercialmente, no entanto, devido ao custo elevado, alguns tiveram de ser preparados em nosso laboratório. Como exemplo pode-se destacar o ácido 3,4,5-trimetóxi borônico (R\$ 1.015,00 / 5g – Aldrich). Desse modo, a síntese foi realizada a partir da utilização do brometo correspondente, o qual foi submetido a uma troca lítio/halogênio, seguido da adição de $\text{B}(\text{O}i\text{Pr})_3$ e hidrólise do intermediário com KHF_2 (Esquema 28).

Esquema 28



O produto desejado **21** foi obtido em 52% de rendimento após recristalização em Et₂O/acetona.

Após confirmação de todos os ariltrifluoroboratos de potássio sintetizados, foram iniciados os estudos para desenvolver uma metodologia eficiente para a conversão de um ariltrifluoroborato de potássio na anilina correspondente utilizando-se água como solvente.

Baseado em trabalhos anteriores publicados por nosso grupo de pesquisa ⁵³ para o desenvolvimento de metodologias verdes e com o objetivo de se encontrar as melhores condições para promover a reação, foram realizados diversos experimentos-teste. Para isso foi utilizado o 3-nitro-feniltrifluoroborato de potássio, **2a** como substrato-modelo e diferentes fontes de nitrogênio ($-NH_2$) foram empregadas inicialmente. Dentre as fontes de NH_2 disponíveis no laboratório dispunha-se de cloreto de amônio (NH₄Cl), acetato de amônio (NH₄OAc) e hidróxido de amônio (NH₄OH).

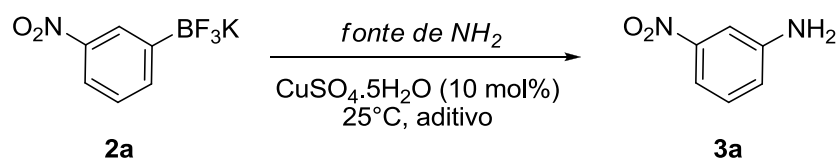
Finalmente, diferentes catalisadores foram escolhidos para testar a reação. É conhecido da literatura que catalisadores de cobre como o Cu₂O³⁹ ou de paládio⁵⁴ podem ser utilizados de maneira eficiente para síntese de aminas aromáticas.⁵⁴

Escolhidos os materiais de partida necessários, foram testadas diferentes condições para promover a reação de aminação. Inicialmente, a reação foi realizada empregando-se o acetato de cobre como promotor e diferentes fontes para o grupo NH_2 foram testadas. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 1.

⁵³(a) Santos-Filho, E. F.; Sousa, J. C.; Menezes, P. H.; Oliveira, R. A *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5288–5291; (b) Barbosa, F. C. G.; Freitas, J. C. R.; Melo, C. F.; Menezes, P. H.; Oliveira, R. A *Molecules* **2012**, 17, 14099–110.

⁵⁴ S. Lee, M. Jorgensen, J.F. Hartwig, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2729–2739

Tabela 1: Reação envolvendo diferentes fontes de grupo NH_2 para promover a reação de aminação de **2a**



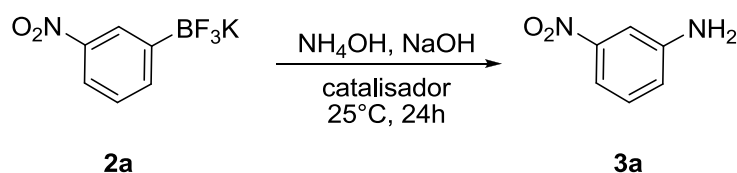
	Fonte de NH_2 (2 mL)	Aditivo	Tempo (h)	3a (%) ^a
1	NH_4Cl (sol. saturada)	-	12h	-
2	NH_4Cl (sol. saturada)	-	24h	- ^b
3	NH_4OH (sol. 28-30%)	-	24h	36
4	NH_4OH (sol. 28-30%)	$K_2CO_{3(s)}$ (3 eq.)	24h	38
5	NH_4OH (sol. 28-30%)	$NaOH_{(s)}$ (3 eq.)	24h	89
6	NH_4OAc (sol. saturada)	-	24h	-
7	NH_4OAc (sol. saturada)	$KOAc_{(s)}$ (3 eq.)	24h	-
8	NH_4OAc (sol. saturada)	$NaOH_{(s)}$	24h	21

^aConversão determinada por cromatografia gasosa; ^bO nitro-benzeno foi observado como produto da reação.

Analisando a Tabela 1 pode-se observar que a melhor condição encontrada para promover a reação foi quando uma solução de NH_4OH foi utilizada para promover a reação (Tabela 1, linha 5). A adição de aditivos como o $NaOH$ aumentou consideravelmente a conversão de **2a** ao produto desejado (Tabela 1, linhas 3-5). Quando outros sais de amônio foram utilizados, não foi observada a formação do produto desejado. Um resultado interessante foi observado quando o NH_4Cl foi utilizado onde foi observado o produto de *proto-deboração* (Tabela 1, linha 2).

A próxima etapa foi avaliar a quantidade e o tipo de catalisador para promover a reação. Como a reação utilizando-se NH_4OH e $Cu(OAc)_2$ levou ao produto desejado em bom rendimento, foram utilizados outros catalisadores de cobre e quantidades diferentes de $Cu(OAc)_2$ também foram testadas. Os resultados encontram-se descritos na Tabela 2.

Tabela 2: Reação envolvendo diferentes catalisadores para promover a reação de aminação de **2a**



	Catalisador (mol %)	3a (%)
1	-	0
2	CuSO ₄ •5H ₂ O (5)	50
3	CuSO ₄ •5H ₂ O (10)	89
4	CuSO ₄ •5H ₂ O (20)	90
5	Cu(OAc) ₂ (5)	50
6	Cu(OAc) ₂ (10)	60
7	Cu(OAc) ₂ (20)	65
8	Pd(OAc) ₂ (10)	0

^a Conversão determinada por cromatografia gasosa

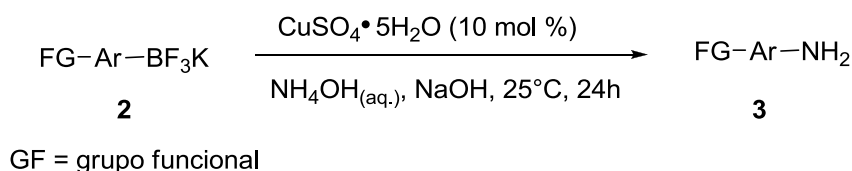
Analisando a Tabela 2 pode-se notar que nenhum produto foi formado quando não se utilizou catalisador (Tabela 2, linha 1). Quando o CuSO₄ e o Cu(OAc)₂ foram testados em diferentes quantidades (Tabela 2, linhas 2-7) ambos apresentaram a capacidade de formar o produto desejado, porém o CuSO₄ levou a melhores taxas de conversão (Tabela 2, linhas 3 e 4). O aumento da quantidade de catalisador não levou a um aumento significativo do rendimento da reação. É conhecido na literatura que o paládio também pode ser utilizado para síntese de aminas aromáticas.⁵⁵ Entretanto, quando o Pd(OAc)₂ foi testado nenhum produto foi observado (Tabela 2, linha 8).

Desse modo, foi escolhida a melhor condição catalítica para promover a reação de aminação foi quando **2a** (1mmol), CuSO₄•5 H₂O (10 mol%), NaOH (3 mmol) e NH₄OH (sol. 28-30%) após um período de 24 h foram utilizados. Estas condições reacionais otimizadas, foram então estendidas a outros trifluoroboratos e esta etapa de trabalho foi desenvolvida em

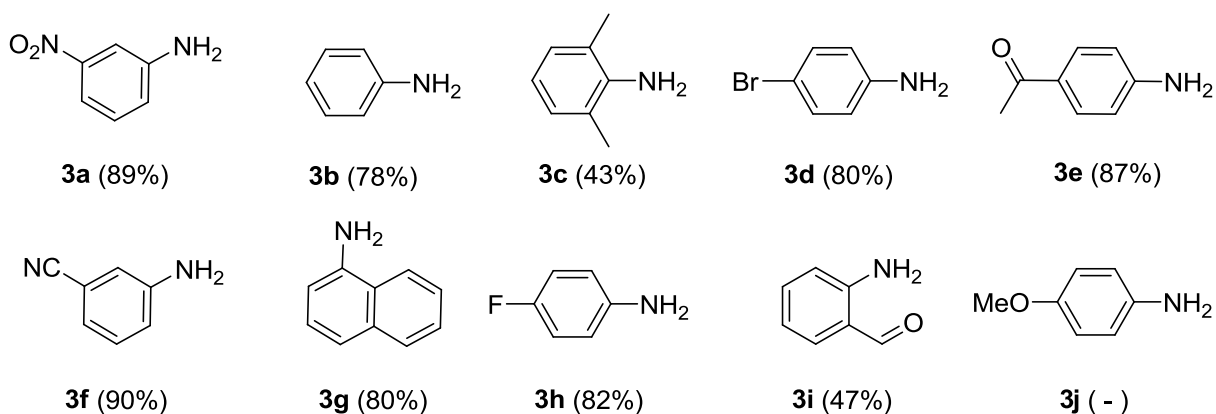
⁵⁵ S. Lee, M. Jorgensen, J.F. Hartwig *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2729-2739

colaboração com o Dr. André Augusto Pimentel Liesen. Os resultados encontram-se descritos no Esquema 29.

Esquema 29



Exemplos sintetizados:



Analisando o Esquema 29, pode-se observar que os rendimentos variaram entre moderados e bons. Além disso, os compostos substituídos com grupos retiradores de elétrons apresentaram melhores rendimentos do que aqueles que possuem grupos doadores de elétrons. Desse modo, anéis aromáticos contendo os grupos ciano, nitro, acetila e formila levaram as anilinas correspondentes em bons rendimentos. Quando somente grupos arila e naftila foram empregados, os produtos correspondentes também foram obtidos em bons rendimentos, no entanto, a reação mostrou-se sensível a efeitos estéricos uma vez que o composto **3c** foi obtido em rendimento moderado.

Quando um grupo doador de elétrons foi utilizado, o produto de aminação correspondente **3j**, não foi observado. Este resultado pode ser explicado devido ao fato de trifluoroboratos arílicos que contêm grupos doadores de elétrons sofrem hidrólise de maneira muito rápida, enquanto trifluoroboratos arílicos que contêm grupos retiradores de elétrons sofrem hidrólise mais lentamente. Esse fato, aliado a observação de que grupos doadores de

elétrons favoreçam a proto-deboração em trifluoroboratos via um mecanismo S_E2 poderia explicar este resultado. Desse modo, a reação de aminação utilizando-se o trifluoroborato **2l**, preparado de acordo com o Esquema 29, não foi realizada.

Todos os compostos preparados, já encontram-se descritos na literatura e foram caracterizados por RMN 1H e RMN ^{13}C para confirmação de suas estruturas. Como exemplo será descrita a caracterização do composto **3d**. No espectro de RMN 1H (Figura 8) são observados apenas três sinais, dois dubletos situados em δ 9,2 e 8,5 atribuídos aos hidrogênios *H1* e *H2* ligados aos carbonos do anel aromático com um $J = 8,8$ Hz. O pico mais alargado em δ 3,5 é referente aos hidrogênios da amina.

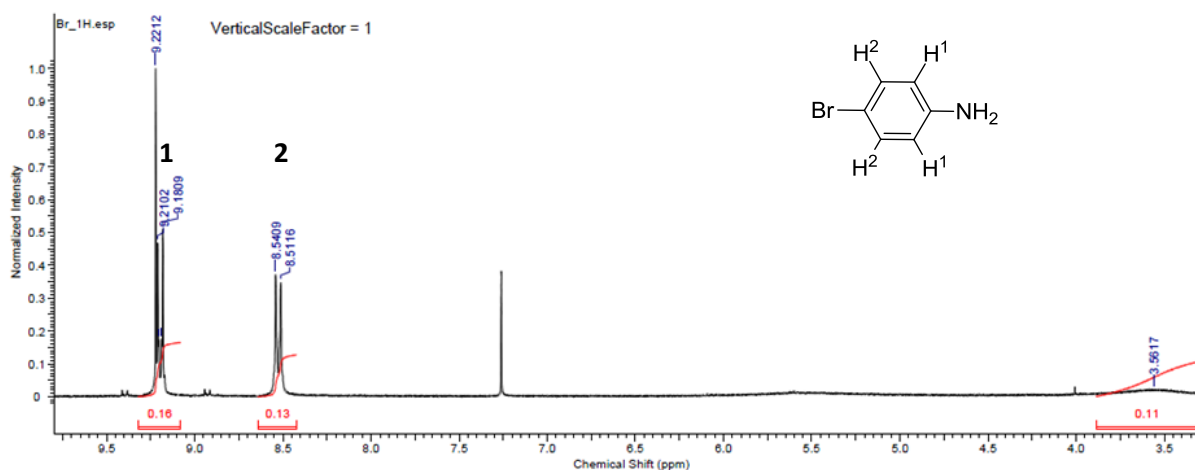


Figura 8: Espectro de RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) do composto **3d**.

No espectro de RMN ^{13}C (Figura 9), observa-se que o átomo de carbono ligado diretamente ao nitrogênio sofre uma desblindagem mais efetiva, assim o carbono *C4* tem seu sinal relativo em δ 145. Ainda como consequência da presença do grupo NH_2 , o carbono *C3* sofre uma blindagem e tem seu sinal deslocado para um campo magnético mais intenso, em δ 116. O carbono *C2* sofre desblindagem por parte de ambos os substituintes do anel e aparece em δ 131. O carbono *C1*, que está ligado ao bromo, tem seu sinal em δ 109.

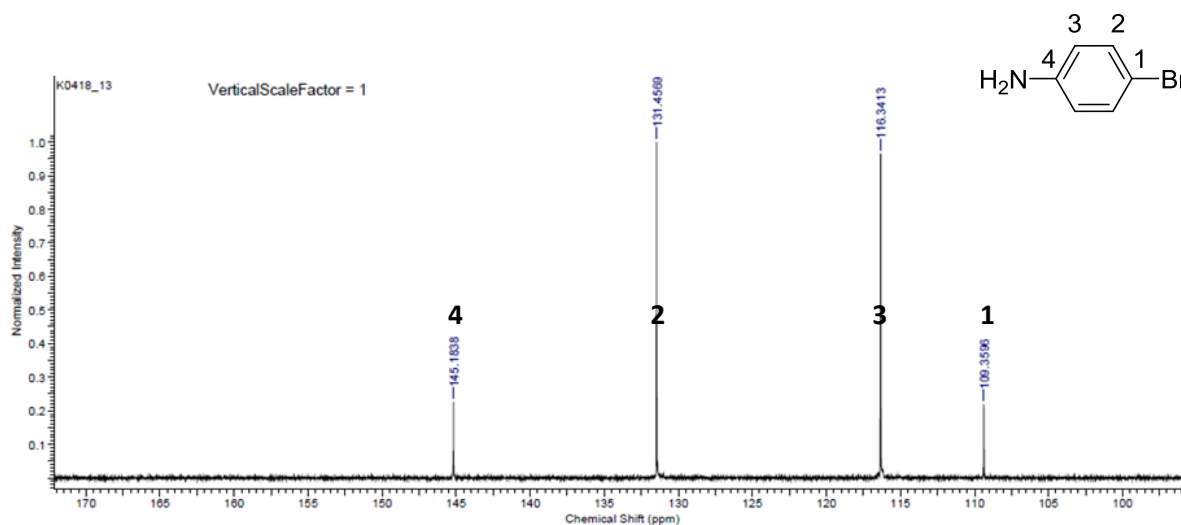
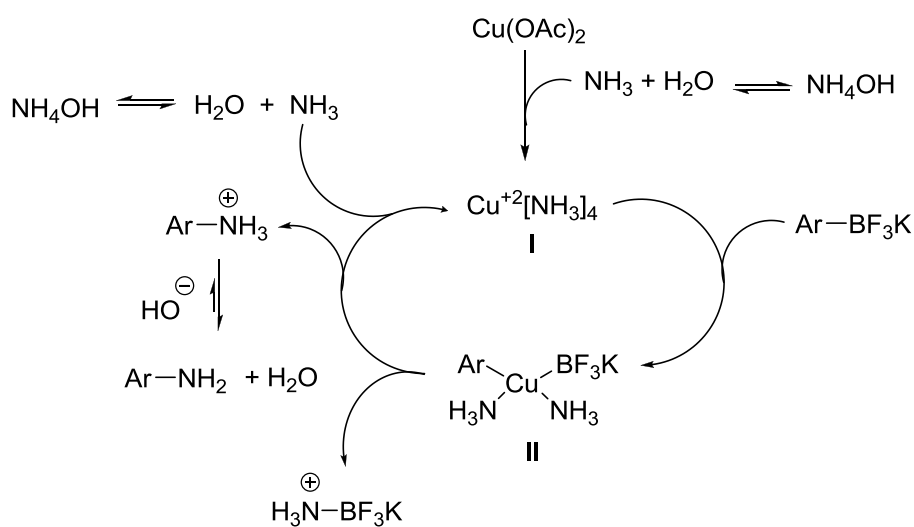


Figura 9: Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3d**.

Os espectros das outras aminas sintetizadas podem ser encontrados no anexo desta dissertação.

O mecanismo das reações catalisadas por cobre ainda não é totalmente compreendido. É conhecido da literatura que a reação ocorra possivelmente via uma substituição nucleofílica aromática.^{56,57} Neste contexto, uma proposta de mecanismo da reação é mostrada no Esquema 30.

Esquema 30



⁵⁶Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7431–7441.

⁵⁷Ting, R.; Harwig, C. W.; Lo, J.; Li, Y.; Adam, M. J.; Ruth, T. J.; Perrin, D. M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4662–4670.

A reação seria iniciada a partir da formação do complexo de $\text{Cu}[\text{NH}_3]_4^{2+}$ já descrito na literatura e que apresenta uma coloração azul característica. A partir de uma reação de inserção oxidativa seria formado o complexo **II**, o qual após a reação de eliminação redutiva levaria ao produto desejado. A posterior adição de grupamentos NH_3 levaria novamente a formação da espécie de cobre ativa no meio reacional.

4. CONCLUSÕES

Neste trabalho foi desenvolvida uma nova metodologia para a formação de ligações C-N para a síntese de arilaminas em meio aquoso a partir de trifluoroboratos de potássio arílicos. Como conclusão, alguns tópicos são evidenciados a seguir:

- Foram sintetizados 11 trifluoroboratos de potássio arílicos contendo grupos doadores e retiradores de elétrons em rendimentos que variaram de bons a moderados, todos caracterizados através de RMN ^1H , ^{13}C , ^{19}F e ^{11}B .
- Foi desenvolvida uma metodologia verde para a síntese de arilaminas em rendimentos que variaram de excelentes a moderados (43-90%);
- A reação mostrou-se eficiente somente para trifluoroboratos arílicos que continham grupos retiradores de elétrons no anel aromático evidenciando um mecanismo de substituição nucleofílica aromática;

5. PERSPECTIVAS

Como perspectivas deste trabalho, alguns tópicos são evidenciados a seguir:

- Comprovar o mecanismo da reação através do estudo de intermediários através de RMN;
- Aplicar a metodologia desenvolvida na síntese de compostos de interesse biológico/farmacológico;

6. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

Observações Gerais

Todos os solventes foram grau HPLC e utilizados como recebidos. Os ácidos borônicos **1a-j** foram adquiridos da Sigma-Aldrich Chemicals ou Frontier Chemicals e foram utilizados como recebidos. Os solventes deuterados foram adquiridos da Cambridge Isotope Laboratories, Inc. Os espectros de RMN ^1H (300 MHz), ^{13}C (75 MHz), ^{11}B (96 MHz) e ^{19}F (282 MHz) foram obtidos através de um espectrômetro Varian UNITY PLUS 300. Os espectros foram adquiridos em CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ ou acetona- d_6 , usando o pico do solvente residual como referência interna para os espectros de ^1H e ^{13}C . Os espectros de RMN ^{11}B foram calibrados utilizando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (δ 0,0) como referência externa. No caso do RMN ^{19}F o $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (δ 0,0) foi utilizado com referência externa.

As reações foram monitorizadas por cromatografia em camada fina em placas de sílica gel (Merck) de 60 F₂₅₄ de 0,25 milímetros utilizando luz UV, vanilina e *p*-anisaldeído como agentes de visualização. A purificação por coluna cromatográfica foi realizada utilizando Sílica Gel 60 (230-400 mesh).

Procedimento geral para síntese dos organotrifluoroboratos de potássio (2a-j).

A uma solução do ácido borônico desejado, **1a-j** (5mmol) em MeOH (10 mL) foi adicionada gota a gota uma solução de KHF₂ (1,56 g, 20 mmol) em água (8 mL) utilizando um funil de adição. A mistura foi agitada por 30 minutos e depois concentrada sob vácuo. O sólido residual foi extraído com 4 porções de metanol em acetona a 20%. Os extratos foram combinados e concentrados até próximo do ponto de saturação, em seguida adicionou-se Et₂O até não se observar mais precipitação. O sólido coletado foi lavado com duas porções de Et₂O, posteriormente foi secado em alto vácuo obtendo-se o respectivo produto puro o suficiente para a caracterização.

(2a) 3-nitro-feniltrifluoroborato de potássio: 0,90 g (80%); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,18 (s, 1H); 7,96 (dt, *J*= 8,1, 2 Hz, 1H); 7,80 (d, *J*= 7,2 Hz, 1H); 7,43 (t, *J*= 7,8 Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 152,4 (sl); 147,4; 138,7; 128,5; 125,7; 121,1; RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -140,5; RMN ¹¹B (96 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,24.

(2b) feniltrifluoroborato de potássio: 0,69 g (78%); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,93 (s, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 97,6 (sl); 79,1; RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -132,8; RMN ¹¹B (96 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,20 (*J* = 36.6 Hz)

(2c) 2,6-dimetiltrifluoroborato de potássio: 0,90 g (83%); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,81-6,76 (m, 1H); 6,69 (d, *J*= 7,2 Hz; 2H); 2,31 (s, 6H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 141,0; 126,6; 126,0 (sl); 124,7; 23,4; RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -129,6; RMN ¹¹B (96 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (*J*= 53 Hz).

(2d) 4-bromofeniltrifluoroborato de potássio: 1,89 g (90%); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,26 (s, 4H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 193,6; 133,6; 129,0; 118,5; RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -139,7; RMN ¹¹B (96 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.34.

(2e) 4-acetilfeniltrifluoroborato de potássio: 0,95 g (85%); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,73 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H); 7,73 (d, *J*= 7,46, 8,0 Hz, 2H); 3,34 (s, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) δ 198,2; 155,7 (sl); 134,2; 131,4; 126,3; 26,5; RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO-*d*₆) δ -140,0; RMN ¹¹B (96 MHz, DMSO-*d*₆) δ -13,7.

(**2f**) 3-cianofeniltrifluoroborato de potássio: 0,99 g (95%); RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,76 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,27 (m, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 136,0; 135,3; 128,8; 127,1; 120,0; 110,1; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -144,5 (q, J = 49 Hz); RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 2,7.

(**2g**) naftalen-1-iltrifluoroborato de potássio: 1,39 g (75%) RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,42-8,39 (m, 1H); 7,74-7,71 (m, 1H); 7,58 (t, J = 8,7 Hz, 2H); 7,35-7,27 (m, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 136,6; 133,0; 130,3; 128,6; 127,5; 125,4; 125,0; 124,0; 123,5; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -135,4; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 8,10 (J = 45 Hz).

(**2h**) 4-fluorofeniltrifluoroborato de potássio: 0,81 g (80%); RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40-7,36 (m, 2H); 6,93-6,87 (m, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 161,7 (d, J = 240 Hz); 145,2 (sl); 133,4; 113,5 (d, J =15 Hz); 127,7; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -139,1; -118,6; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 7,77.

(**2i**) 2-formilfeniltrifluoroborato de potássio: 0,87 g (82%); RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,45 (s, 1H); 7,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 7,63 (d, J =7,2 Hz, 1H); 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H); 7,24 (t, J = 7,2 Hz, 1H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 197,1; 156,0 (sl); 139,2; 132,9; 132,1; 126,0; 124,6; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -132,5; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 7,59 (J = 51 Hz).

(**2j**) 4-metoxifeniltrifluoroborato de potássio: 0,89 g (80%); RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,90 (s, 1H); 7,66 (d, J = 7,5Hz, 2H); 7,55 (d, J = 7,5Hz, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 193,3; 159,5 (sl); 133,8; 131,6; 127,7; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -140,2; RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ 7,12.

Procedimento Geral para a Preparação de 2l a partir da troca Li/halogênio.

n-BuLi (5,0 mL, 6 mmol, sol. 1,20 M em hexano) foi adicionado a um balão contendo 5-bromo-1,2,3-trimethoxibenzeno (1,24 g, 5 mmol) em THF (20 mL). A mistura foi agitada por 15 minutos a -78°C e então foi adicionado tri-isopropilborato gota a gota (1,12 g, 6mmol), recém destilado. A temperatura foi aumentada a 0°C, após 30 minutos adicionou-se KHF₂ (3,76g, 48mmol) e água destilada (5mL) e agitou-se esta mistura por 20 minutos, em seguida, elevou-se a temperatura reacional até a temperatura ambiente e a agitação prosseguiu por 30

minutos. A mistura foi concentrada sob vácuo e o sólido residual foi extraído em porções de acetona e metanol (8:2). Os extratos orgânicos foram combinados e concentrados até próximo ao ponto de saturação e então adicionou-se éter etílico para a precipitação do trifluoroborato desejado, o sólido obtido foi filtrado, lavado com éter etílico e seco sob vácuo para levar a 0,46 g (52%) do 4,5,6-trimetoxifeniltrifluoroborato de potássio **2l** na forma de um sólido branco. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,73 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 7,49 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H); 2,51 (s, 3H); RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 157,9; 141,5 (sl); 132,8; 112,6; 55,1; RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) δ -140,1; ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) δ -7,39.

Procedimento geral para síntese das arilaminas (**3a-j**).

Em um balão a temperatura ambiente e sob condições aeróbicas, contendo uma mistura do trifluoroborato apropriado **2a-j** (1mmol), Cu(OAc) $_2$ •5H $_2$ O (10 mol%, 25 mg) e NaOH (3 mmol, 120 mg) foi adicionado NH $_4$ OH (4.0 mL de solução a 28-30%). O conteúdo foi agitado durante 24h. Após esse período, a reação foi extraída com CH $_2$ Cl $_2$ (3 x 10 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com HCl 1M (30 mL) e as fases separadas. À fase aquosa foi adicionado NaHCO $_3$ sólido (até pH~9). A mistura resultante foi extraída com CH $_2$ Cl $_2$ (3 x 10 mL) e a fase orgânica foi seca com MgSO $_4$ anidro. O solvente foi removido sob vácuo para levar a arilamina (**3a-i**) em suficiente pureza para ser caracterizada.

(3a) 3-nitroanilina: 122 mg (89%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl $_3$) δ 7,53 (dd, $J = 2,1, 8,1$ Hz, 1H), 7,42 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 2,1; 8,1$ Hz, 1H), 3,93 (sl, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl $_3$) δ 149,2; 147,4; 129,9; 120,6; 113,1; 108,9.

(3b) Anilina:⁵⁸ 73 mg (78%). RMN ^1H (300 MHz, CDCl $_3$) δ 7,34 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 6,95 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,66 (s, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl $_3$) δ 146,2; 129,0; 118,0; 114,8.

(3c) 2,6-dimetilanilina:⁵⁹ 52 mg (43%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl $_3$) δ 7,16 (t, $J = 10,2$ Hz, 1 H), 7,0 (d, $J = 10,2$ Hz, 2 H), 4,65 (sl, 2 H), 2,38 (s, 6 H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl $_3$) δ 145,9; 139,7; 129,0; 126,6; 22,3.

⁵⁸ Sharma, U.; Verma, P. K.; Kumar, N.; Kumar, V.; Bala, M.; Singh, B. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5903-5907.

⁵⁹ Rahaim Jr., R.; Maleczka Jr., R. *Synthesis* **2006**, 3316-3340.

(**3d**) 4-Bromoanilina:⁶⁰ 137 mg (80%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 6,48 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,50 (sl, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 145,1; 131,4; 116,3; 109,3.

(**3e**) 4-Aminoacetofenona:⁶¹ 117 mg (87%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,2 (sl, 2H), 2,50 (s, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 196,5; 151,1; 130,7; 127,7; 113,7; 26,1.

(**3f**) 3-Aminobenzonitrila: 106 mg (90%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (t, *J* = 6,95 (dt, *J* = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 6,84-6,77 (m, 2H), 3,86 (sl, 2H, NH); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 147,2; 130,3; 122,2; 119,4; 119,4; 117,6; 113,1.

(**3g**) 1-naftilamina: 114 mg (80%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,29-7,19 (m, 2H), 6,73 (dd, *J* = 1,9, 6,6 Hz, 1H), 3,93 (sl, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 142,0; 134,3; 128,5; 126,3; 125,8; 124,02; 123,6; 120,7; 118,9; 109,6.

(**3h**) 4-Fluoroanilina: 90 mg (82%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,83 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,58-6,62 (m, 2H), 3,07 (sl, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 157,5; 154,7; 142,3 (d, *J* = 1,7 Hz), 115,8; 115,7; 115,4; 115,1.

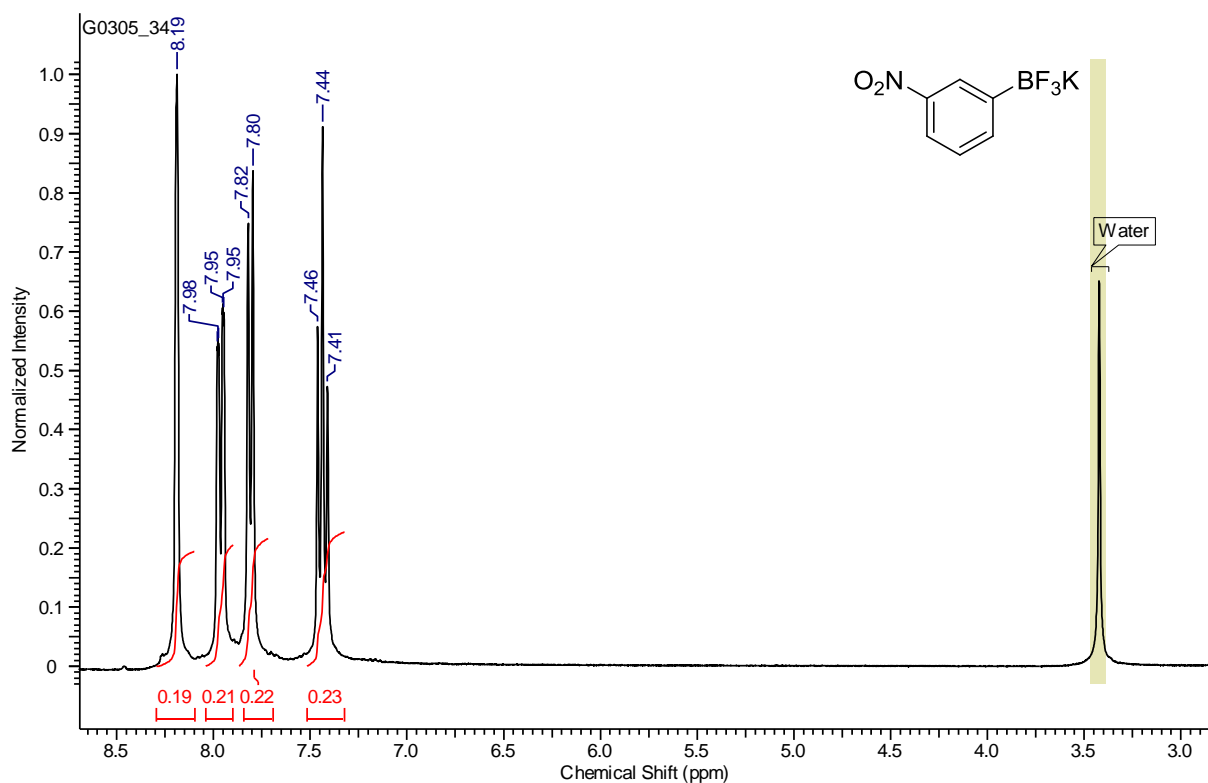
(**3i**) 2-Aminobenzaldeído:⁶² 57 mg (47%). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,83 (s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 7,5; 1,1 Hz, 1H), 7,69-7,56 (m, 2H), 6,65 (dd, *J* = 1,3, 7,0 Hz, 1H); RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ 190,9; 141,2; 134,6; 133,4; 131,6; 128,8; 128,5.

⁶⁰ Takasaki, M.; Motoyama, Y.; Higashi, K.; Yoon, S.; Mochida, I.; Nagashima, H. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1601-1604.

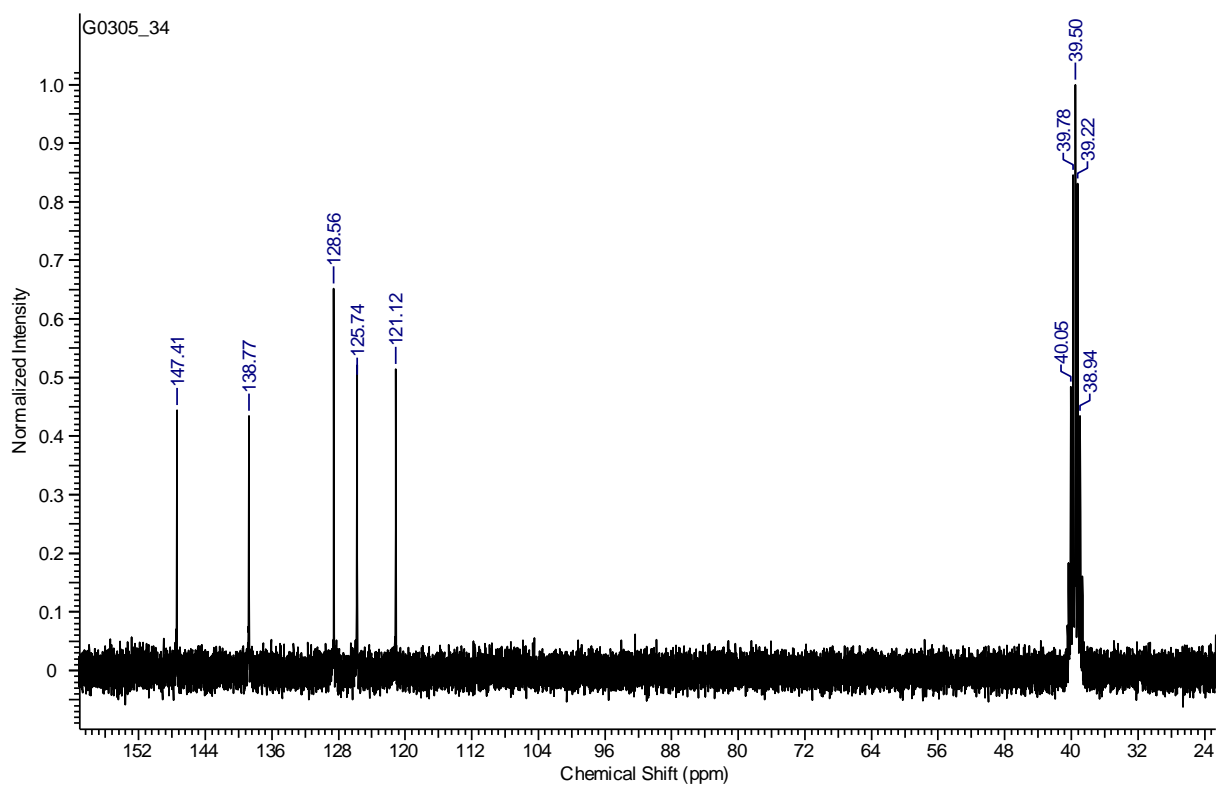
⁶¹ Li, J.; Shi, X.; Bi, Y.; Wei, J. Chen, Z. *ACS Catal.* **2011**, *1*, 657-664.

⁶² Wang, Y.; Ouyang, G.; Zhang, J.; Wang, Z. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 7912-7914.

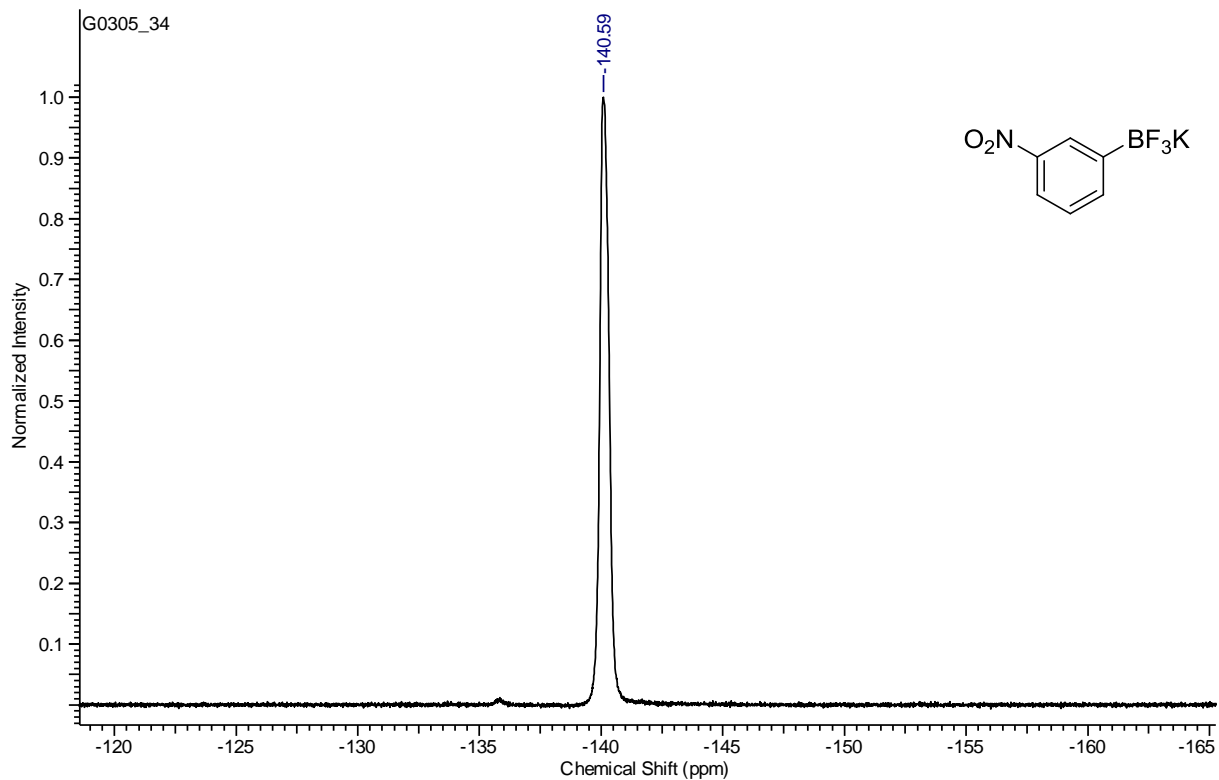
7. ANEXOS



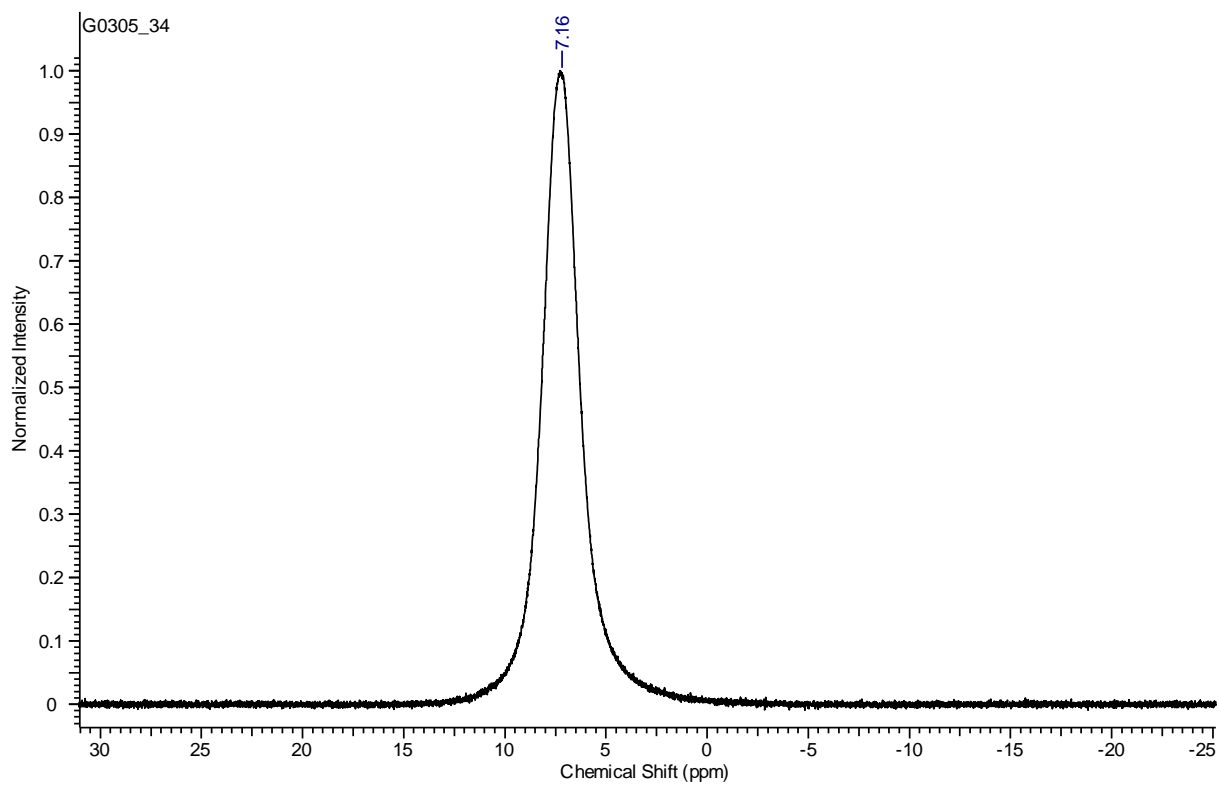
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **2a**.



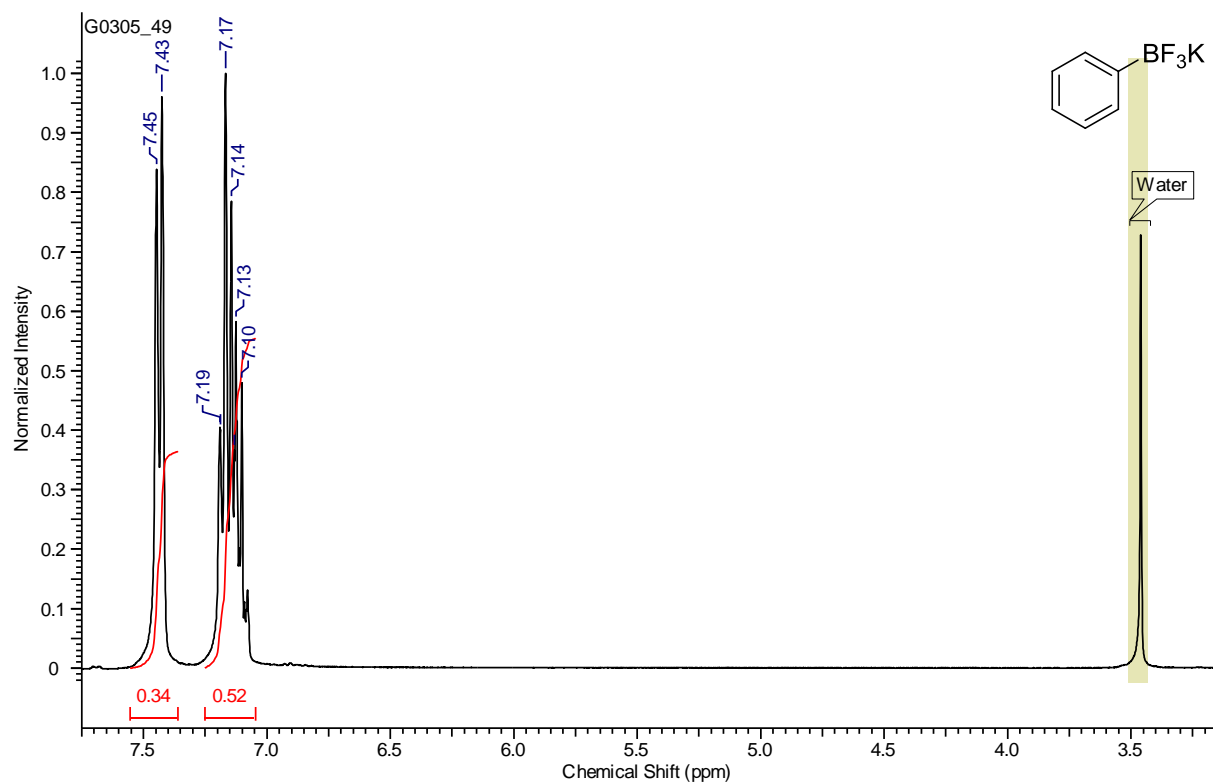
Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **2a**.



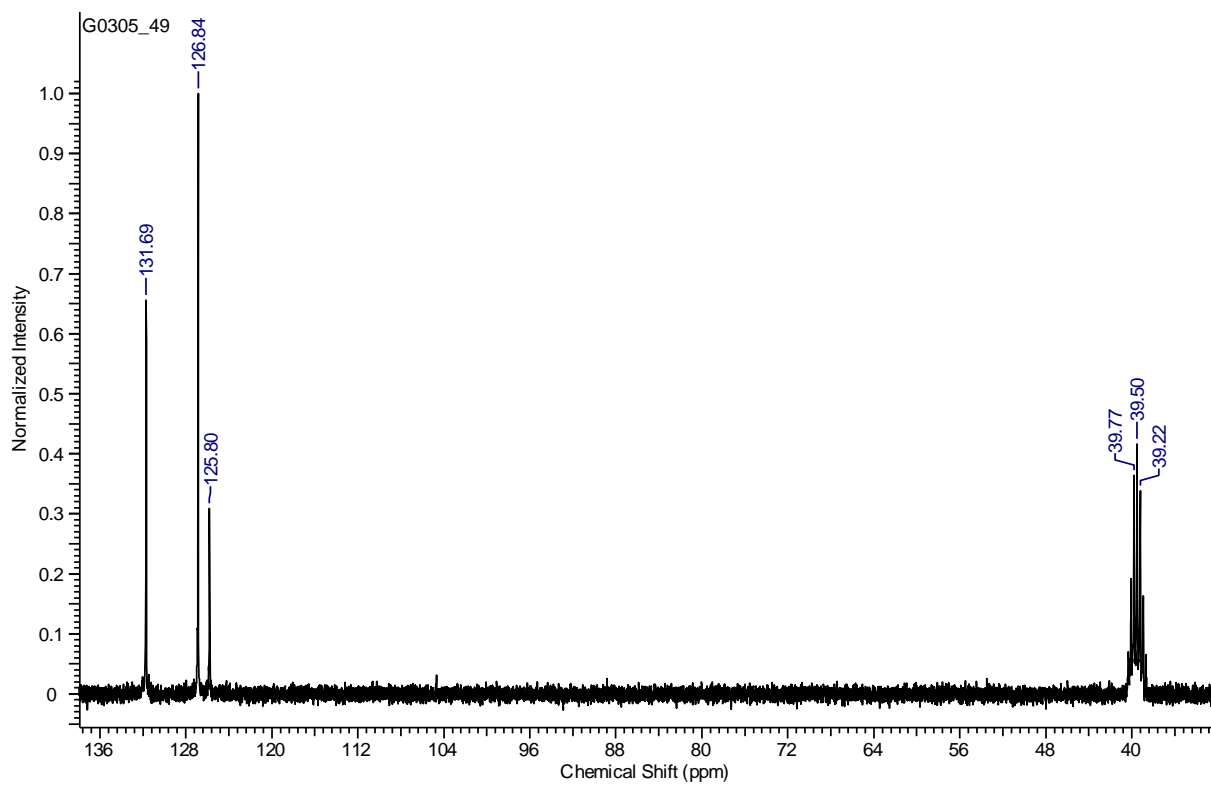
Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2a**.



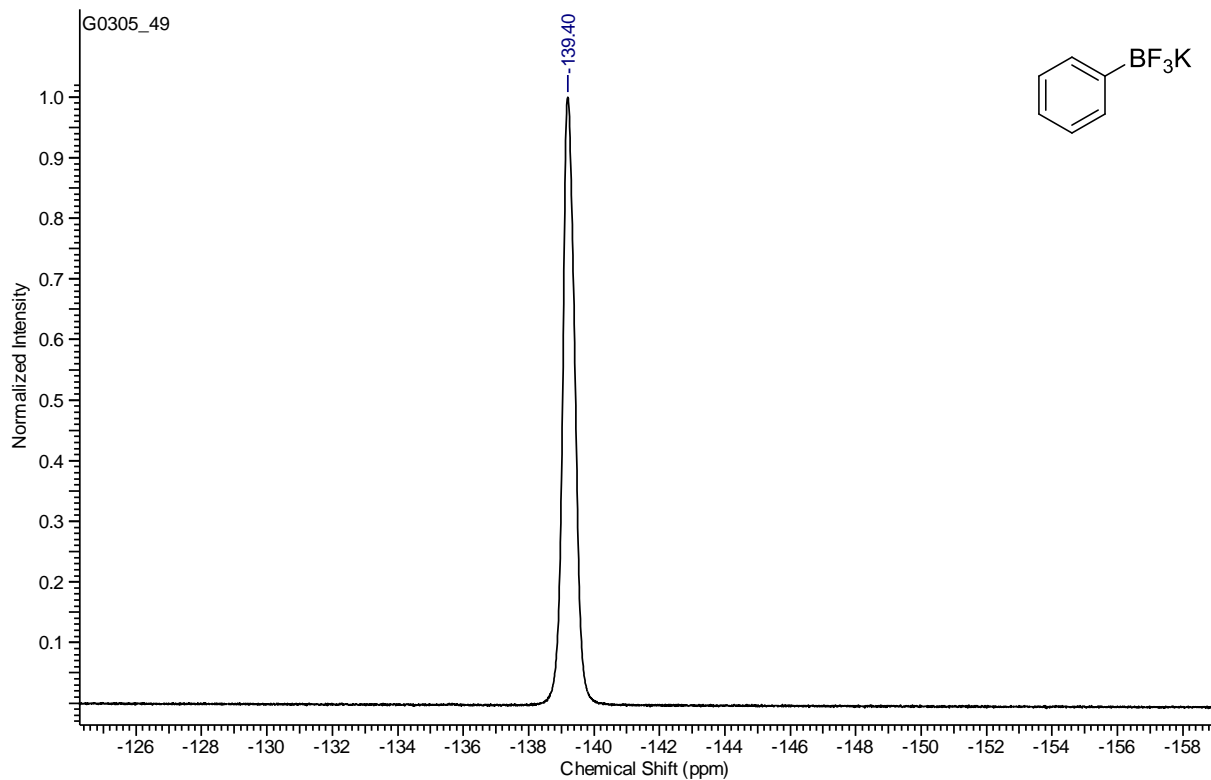
Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2a**.



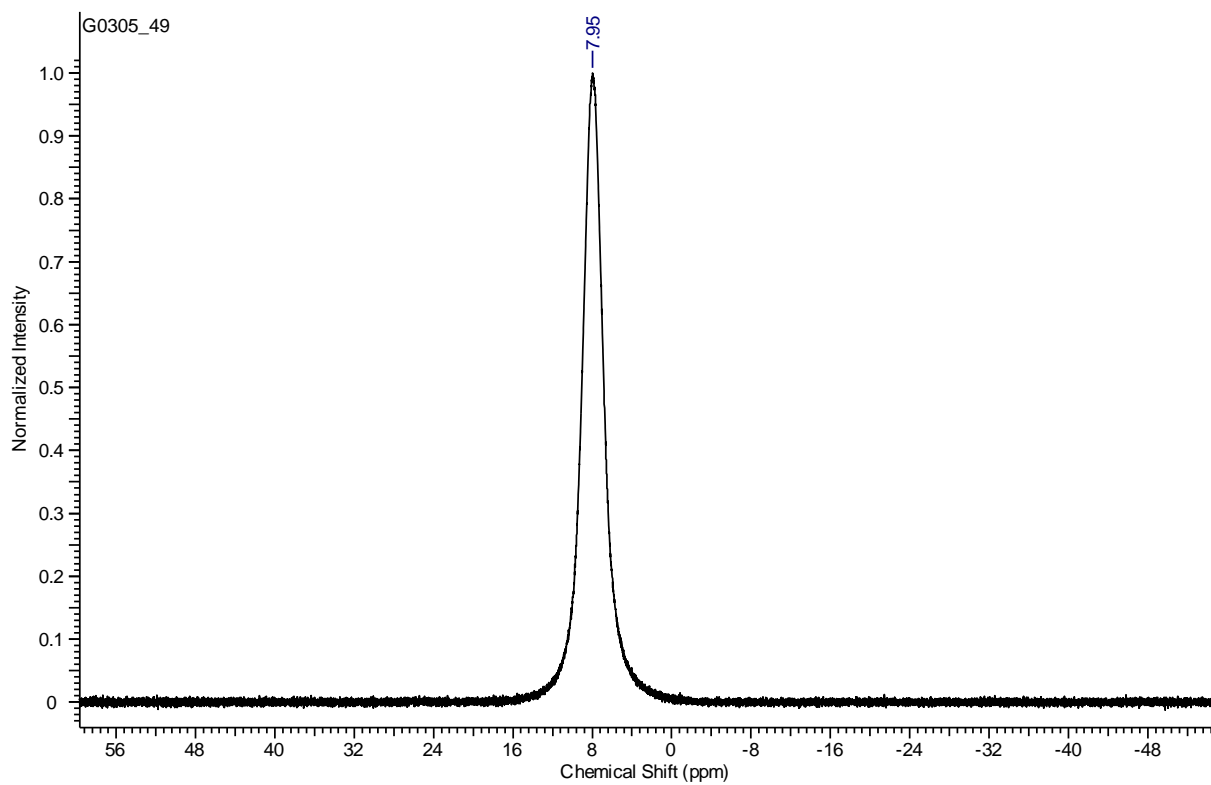
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **2b**.



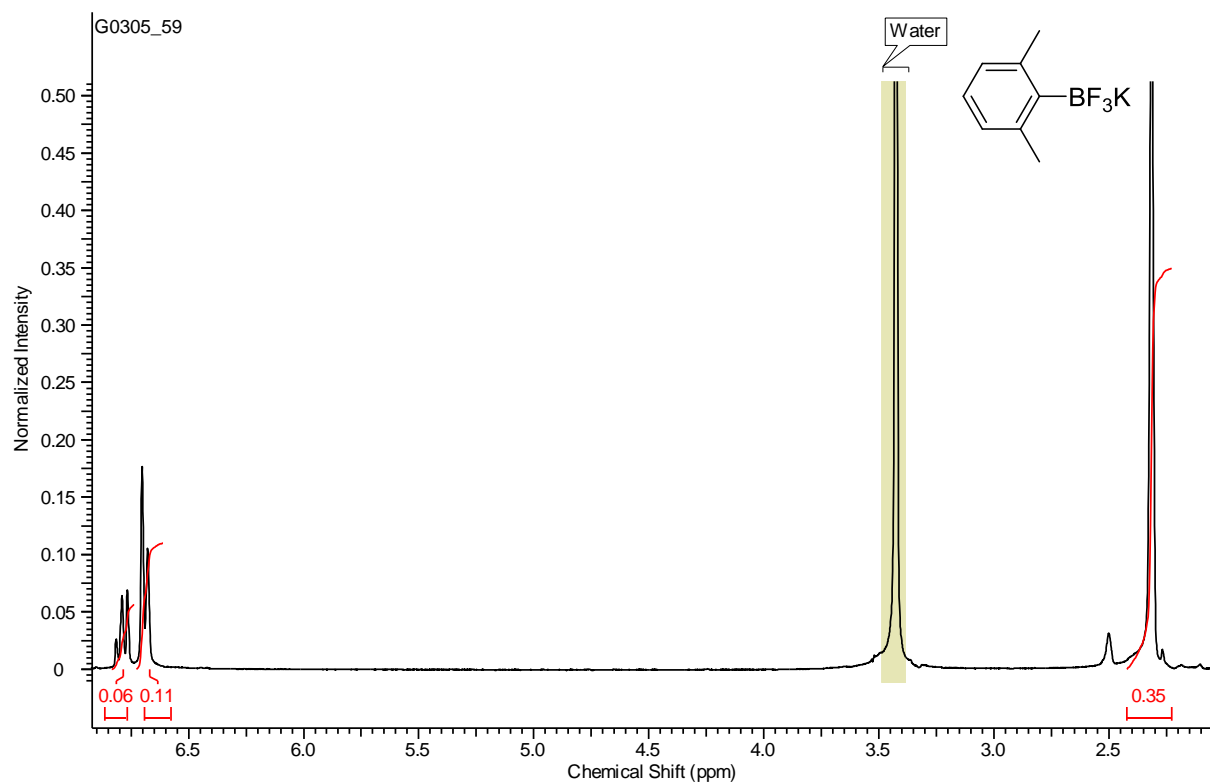
Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **2b**.



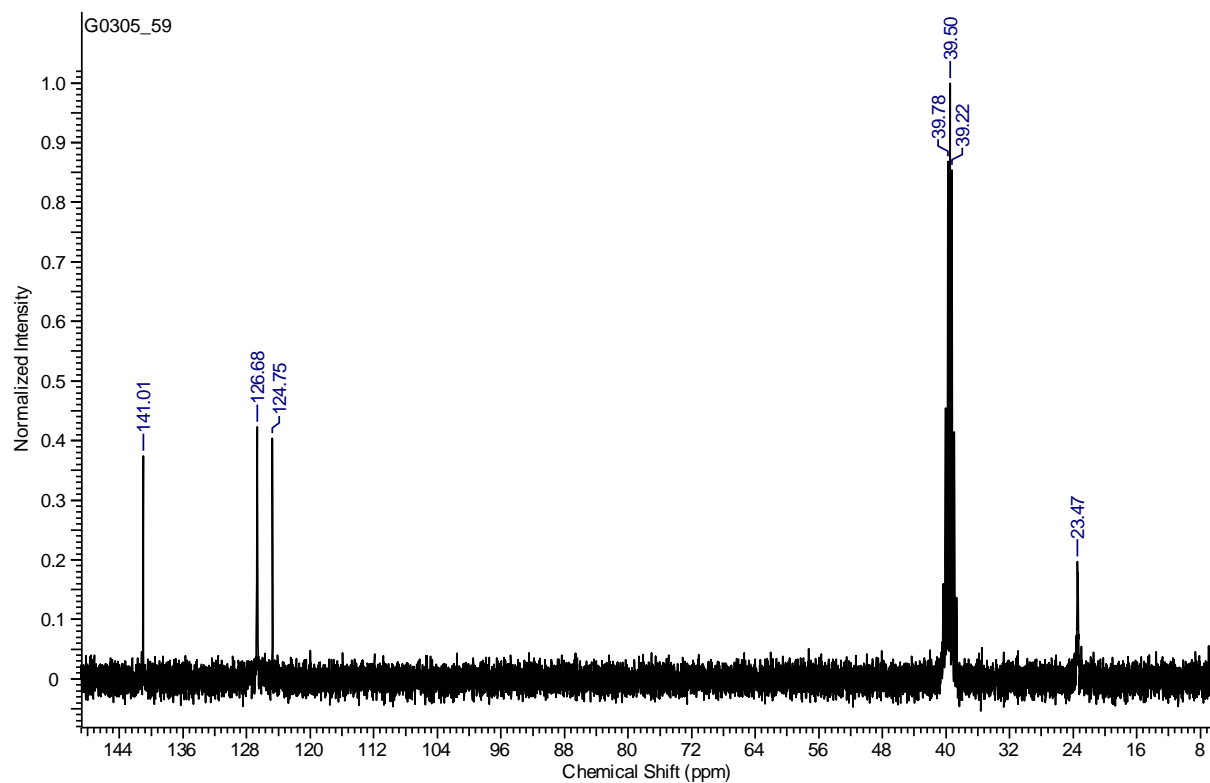
Espectro de RMN ¹⁹F (282 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **2b**.



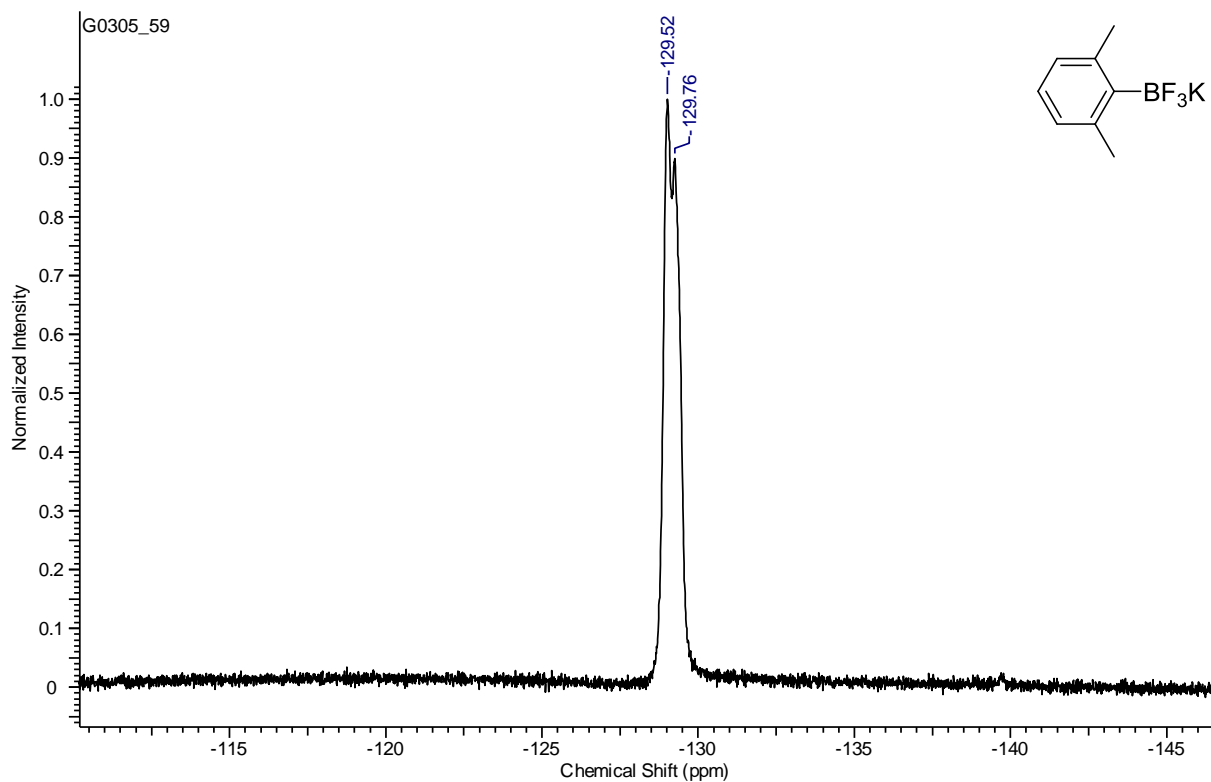
Espectro de RMN ¹¹B (96 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **2b**.



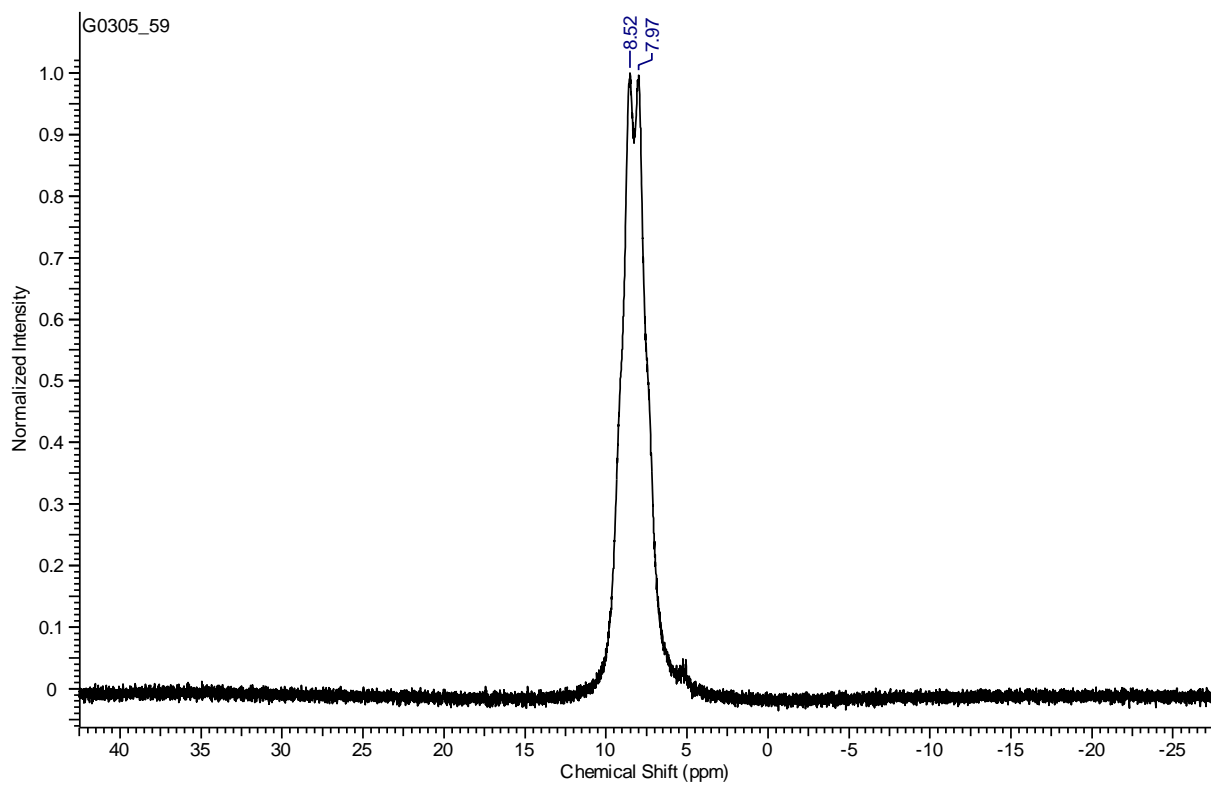
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **2c**.



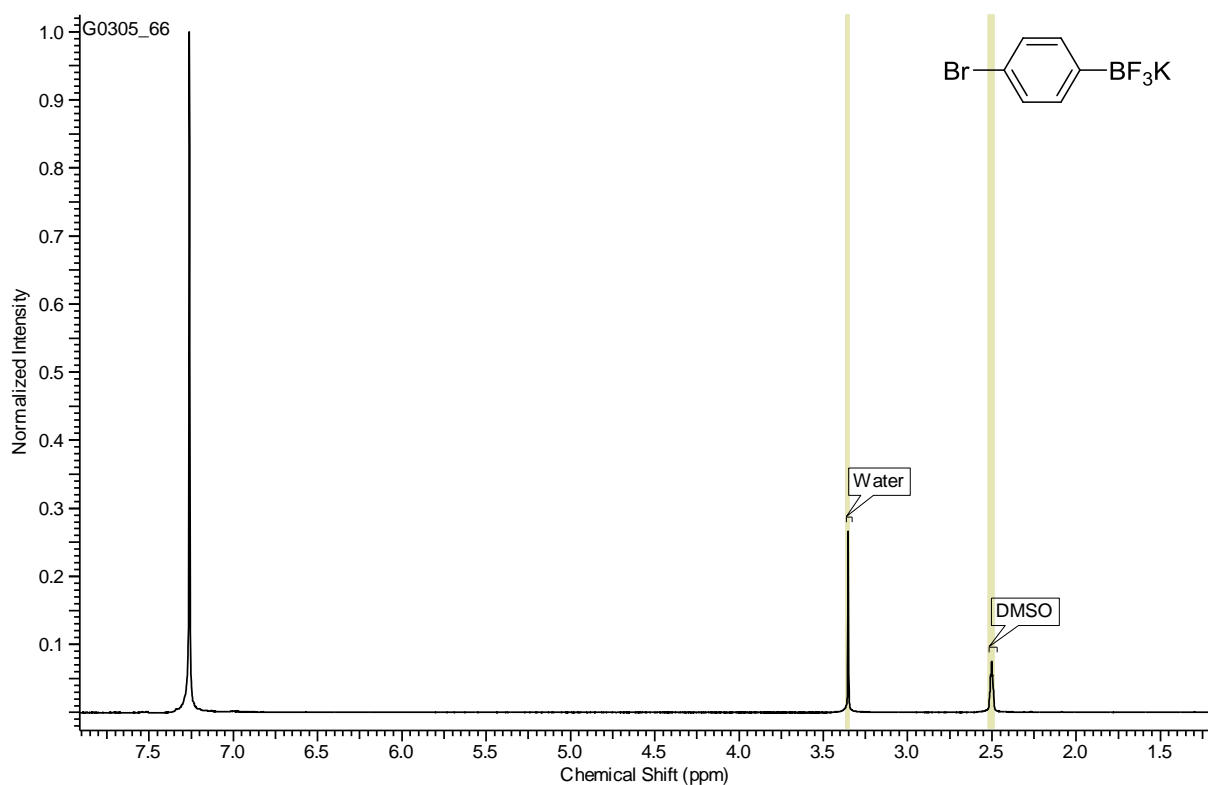
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **2c**.



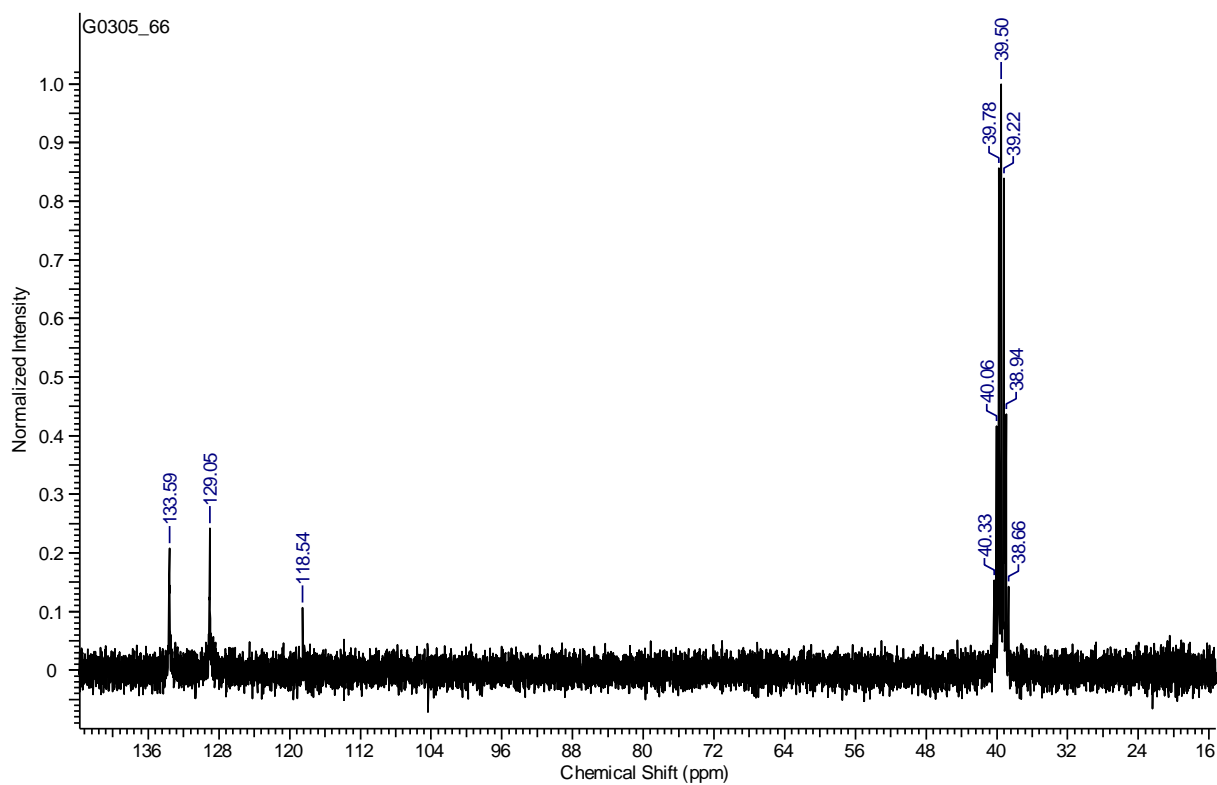
Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **2c**.



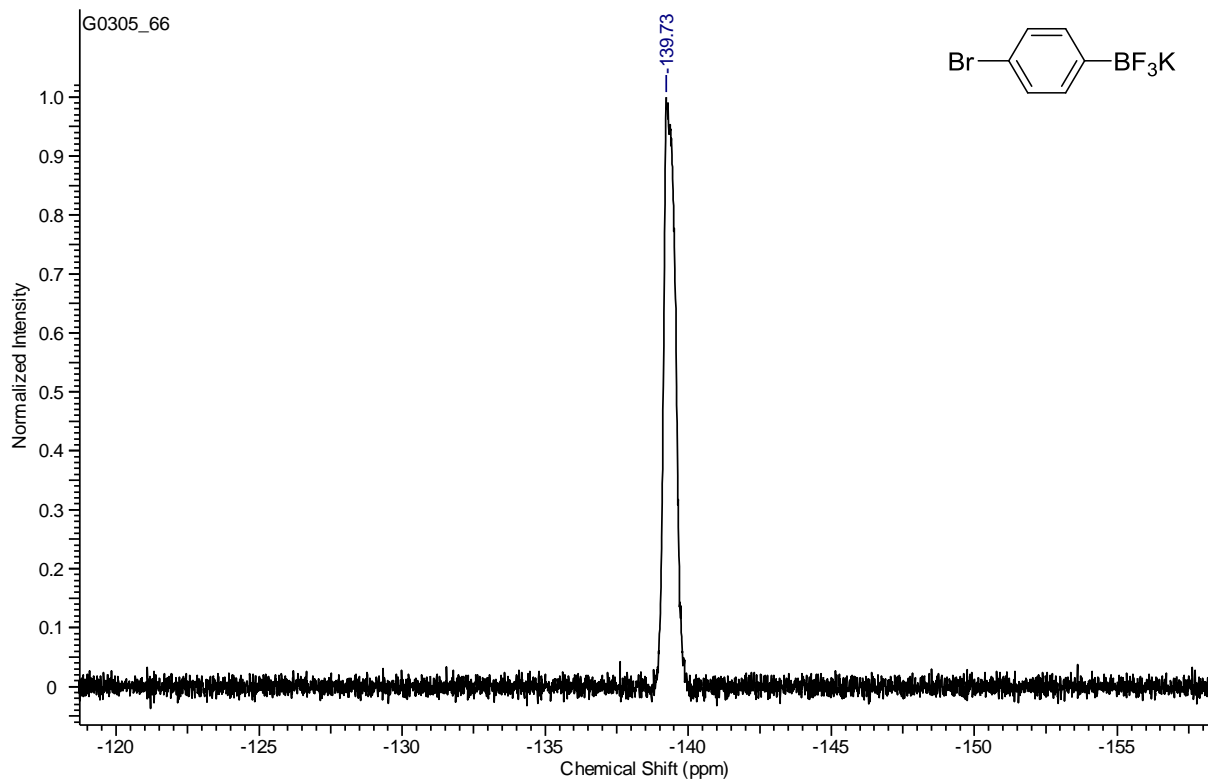
Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **2c**.



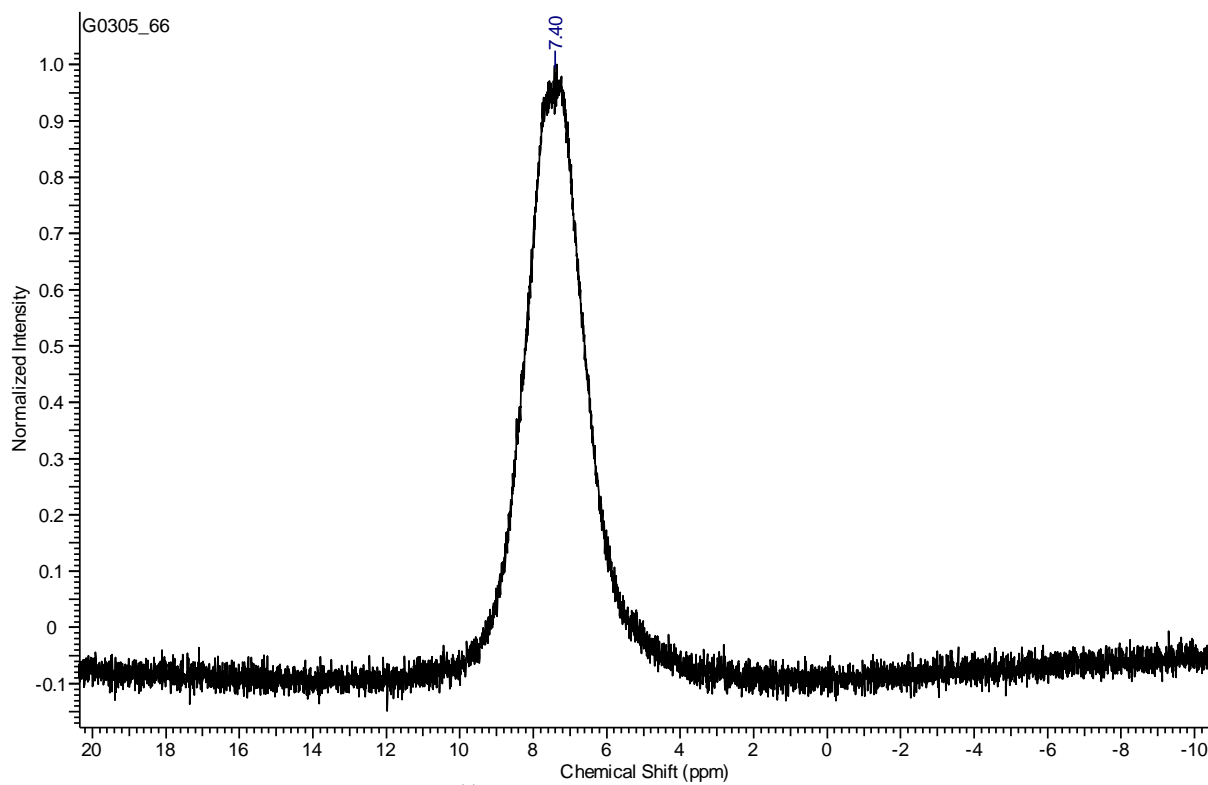
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2d**.



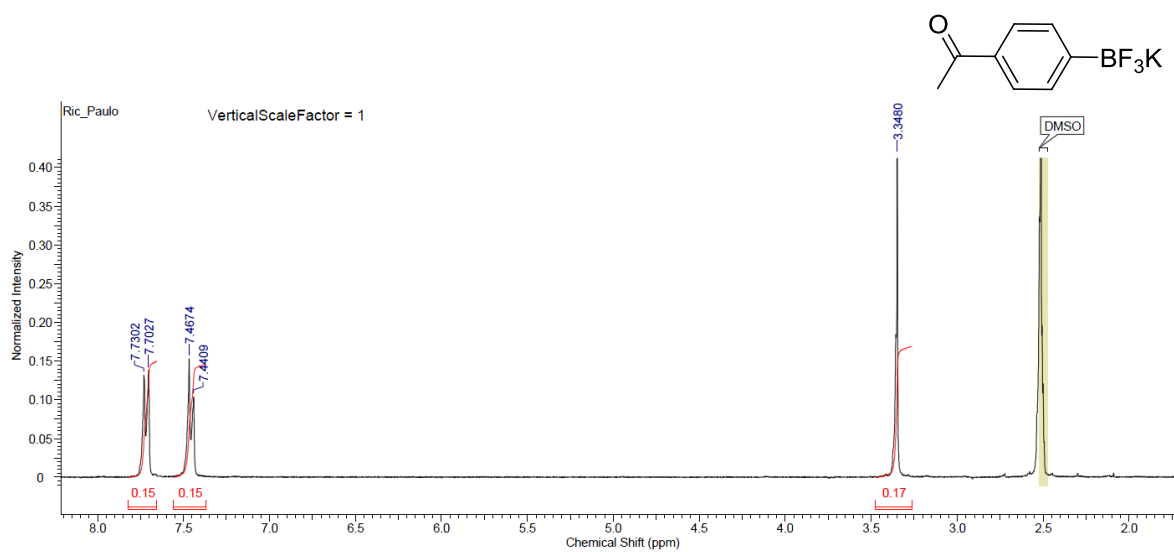
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2d**.



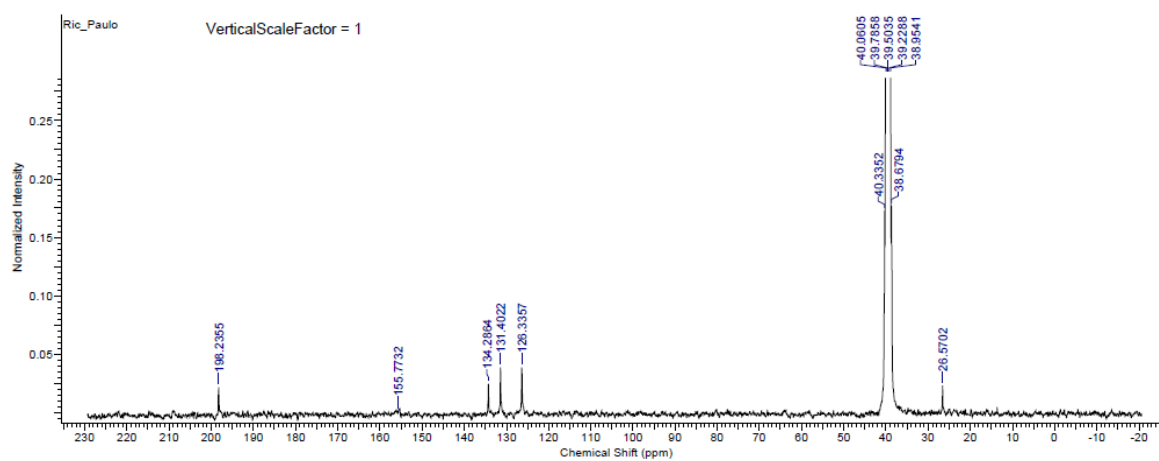
Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **2d**.



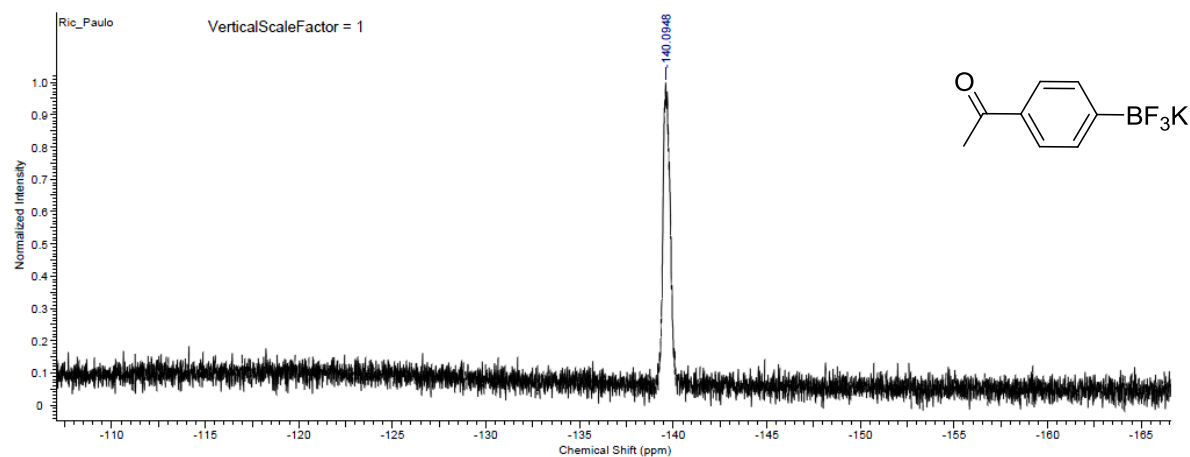
Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **2d**.



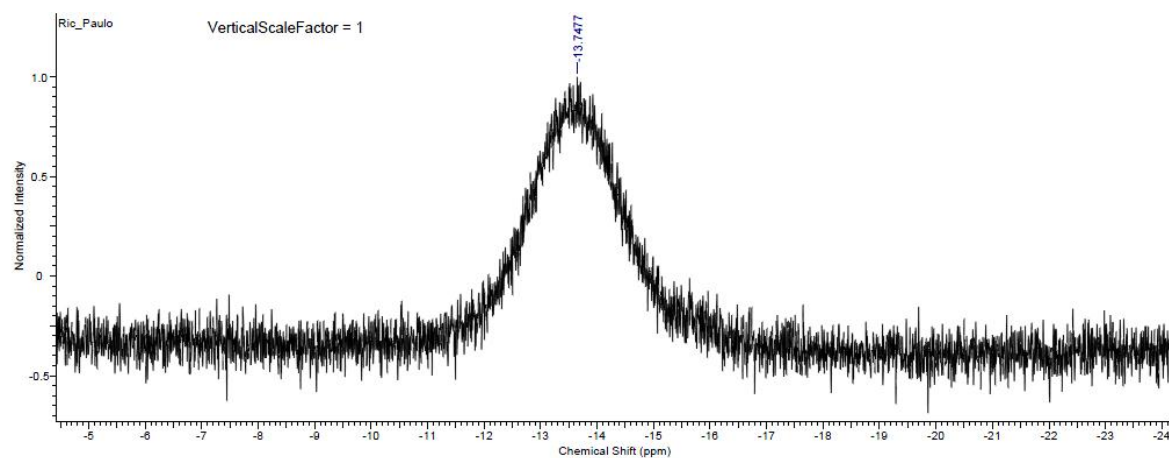
Espectro de RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **2e**.



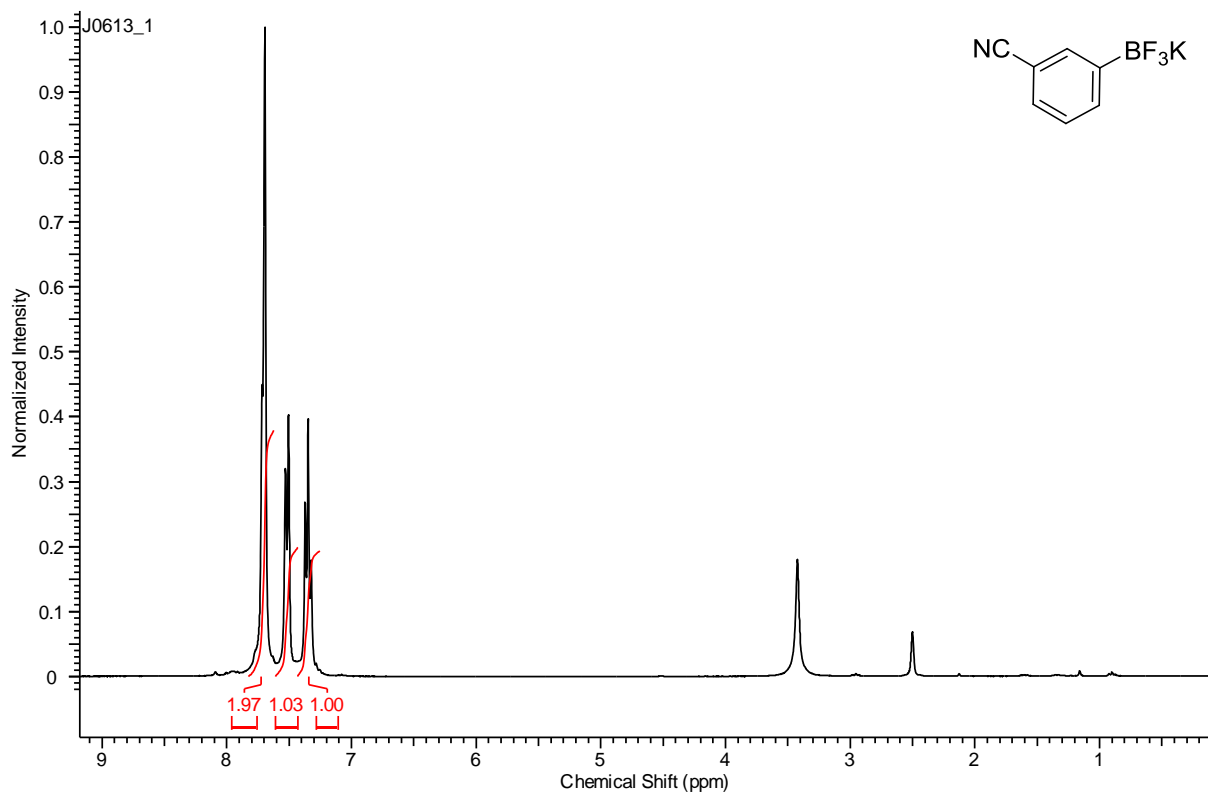
Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **2e**.



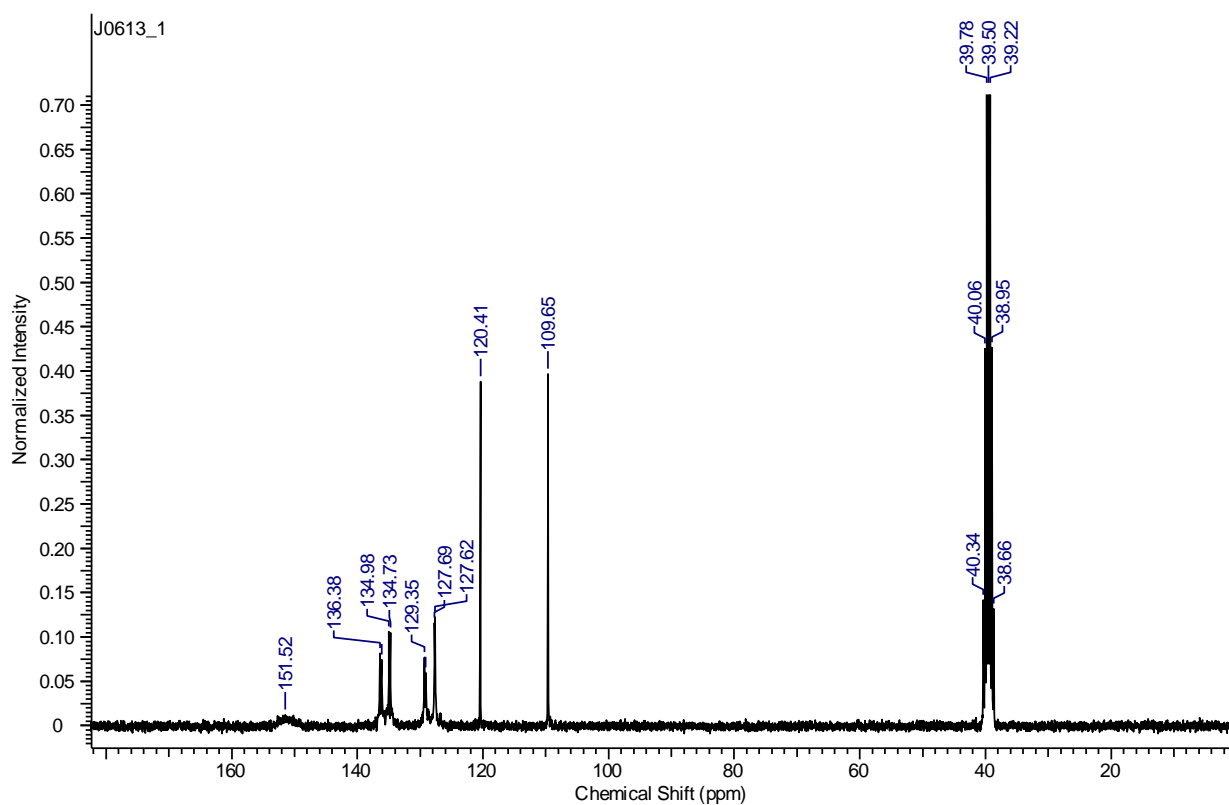
Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **2e**.



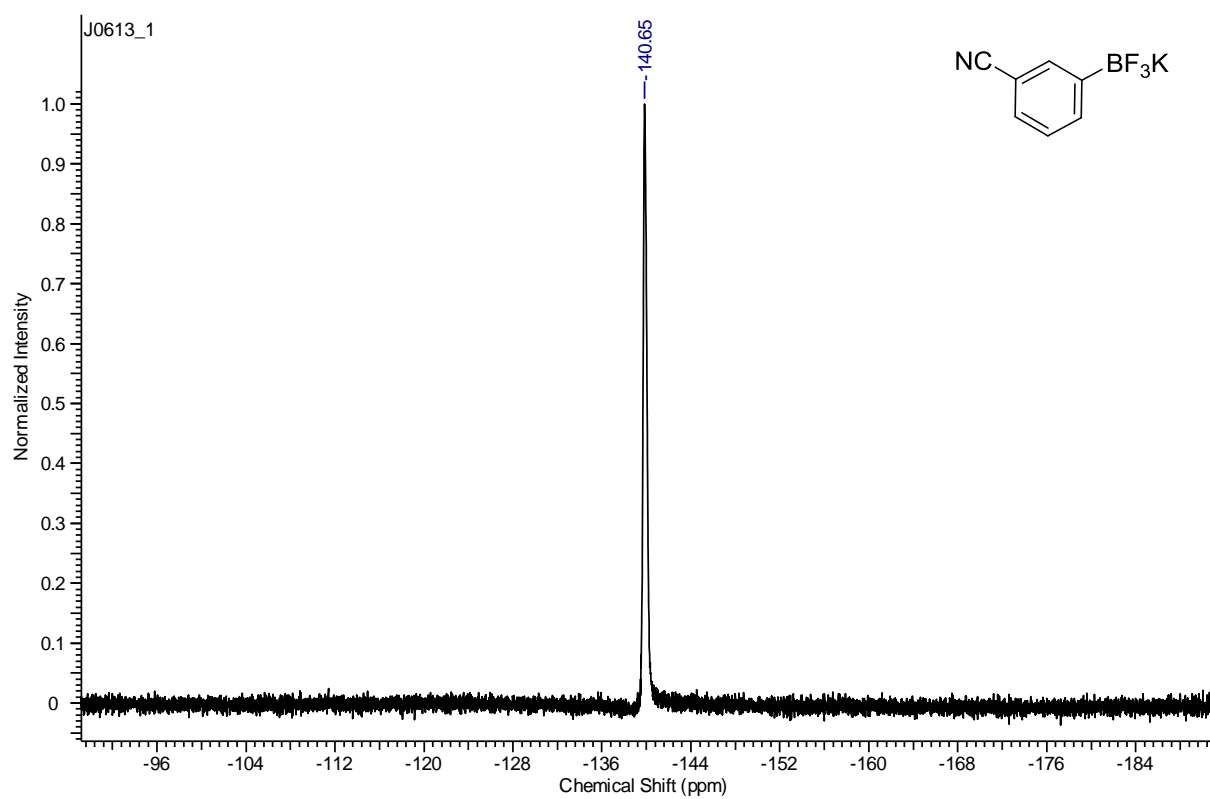
Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **2e**.



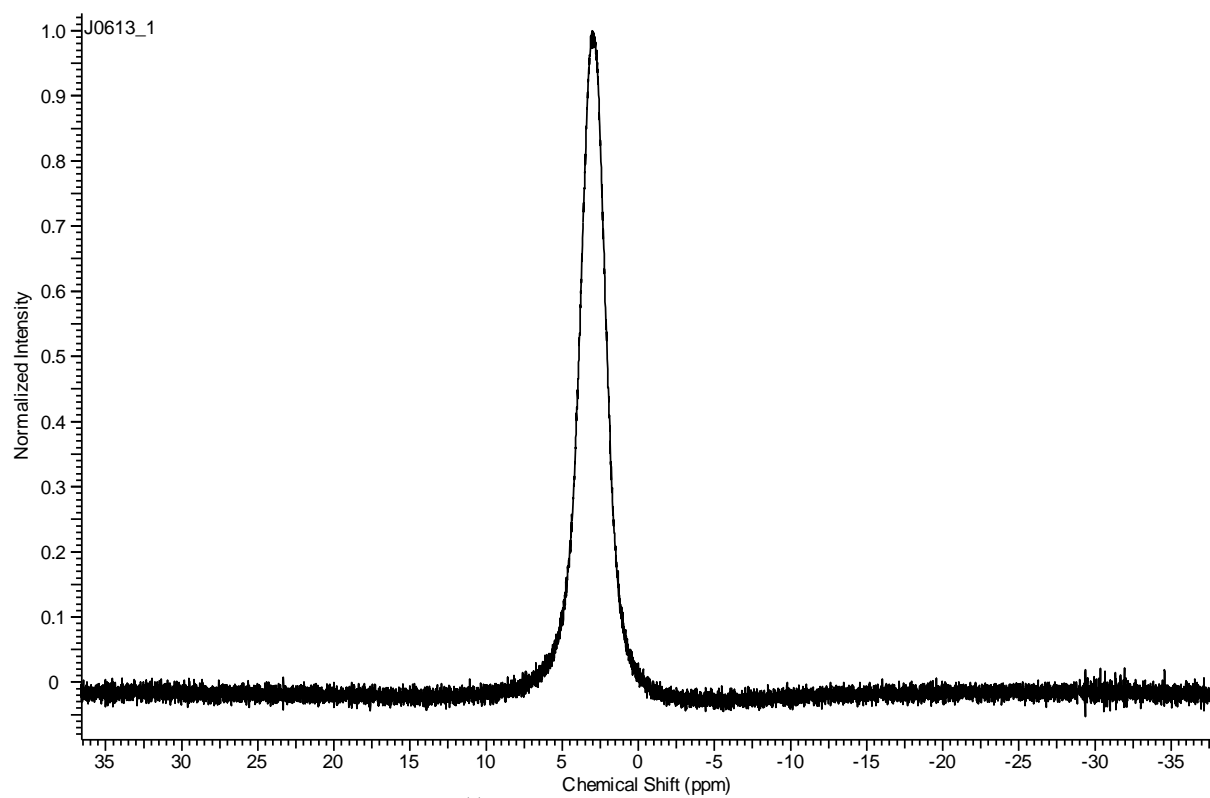
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2f**.



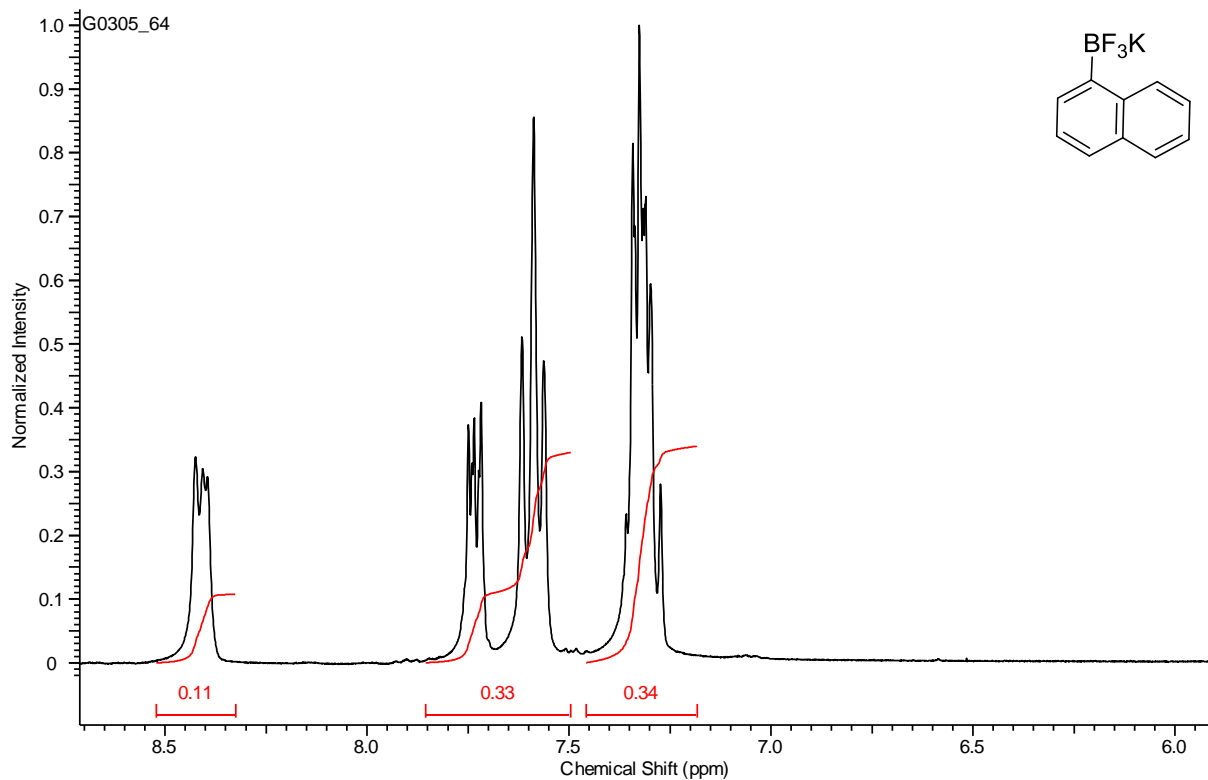
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2f**.



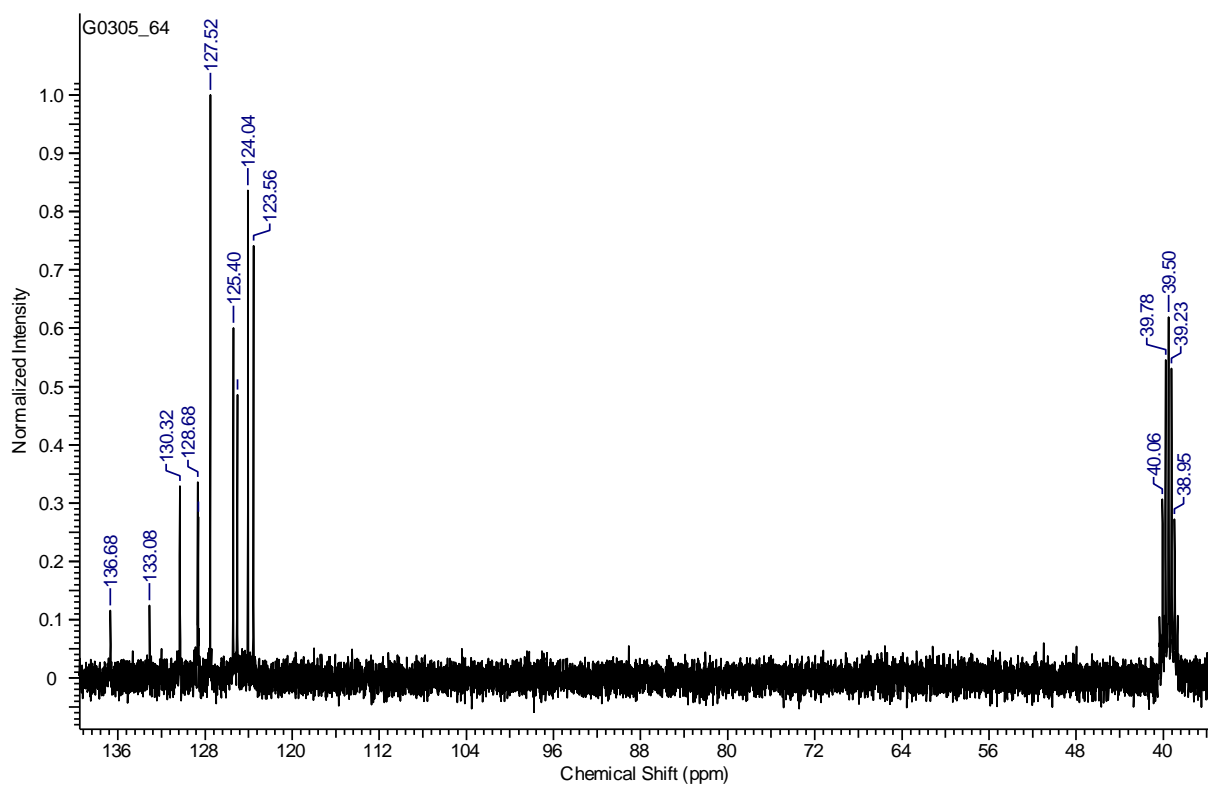
Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, DMSO- d_6) do composto **2f**.



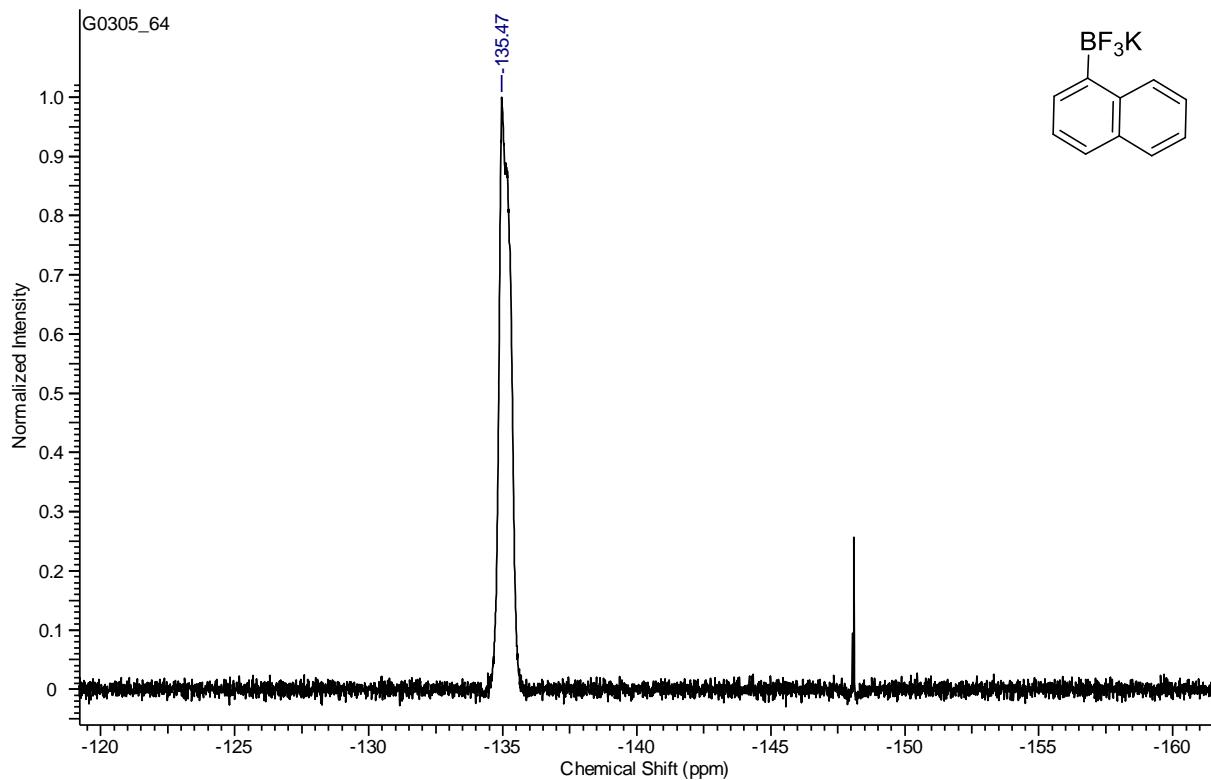
Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, DMSO- d_6) do composto **2f**.



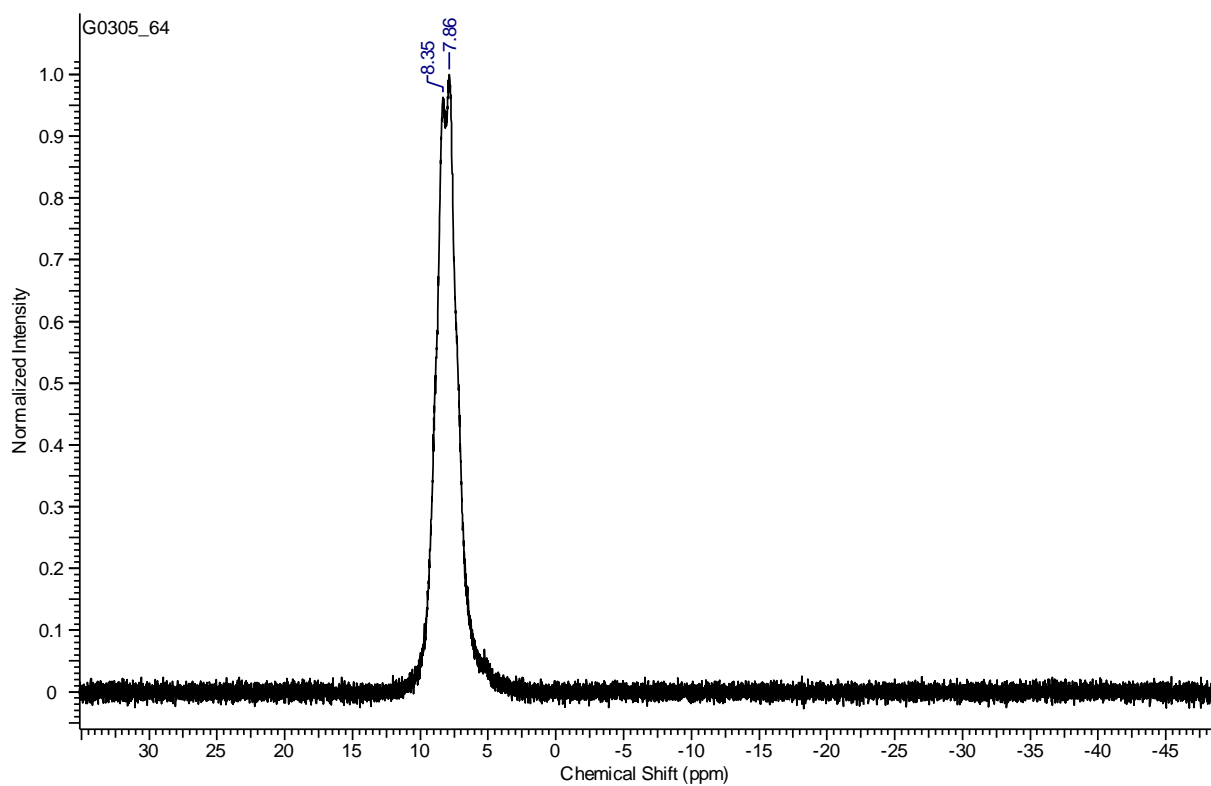
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2g**.



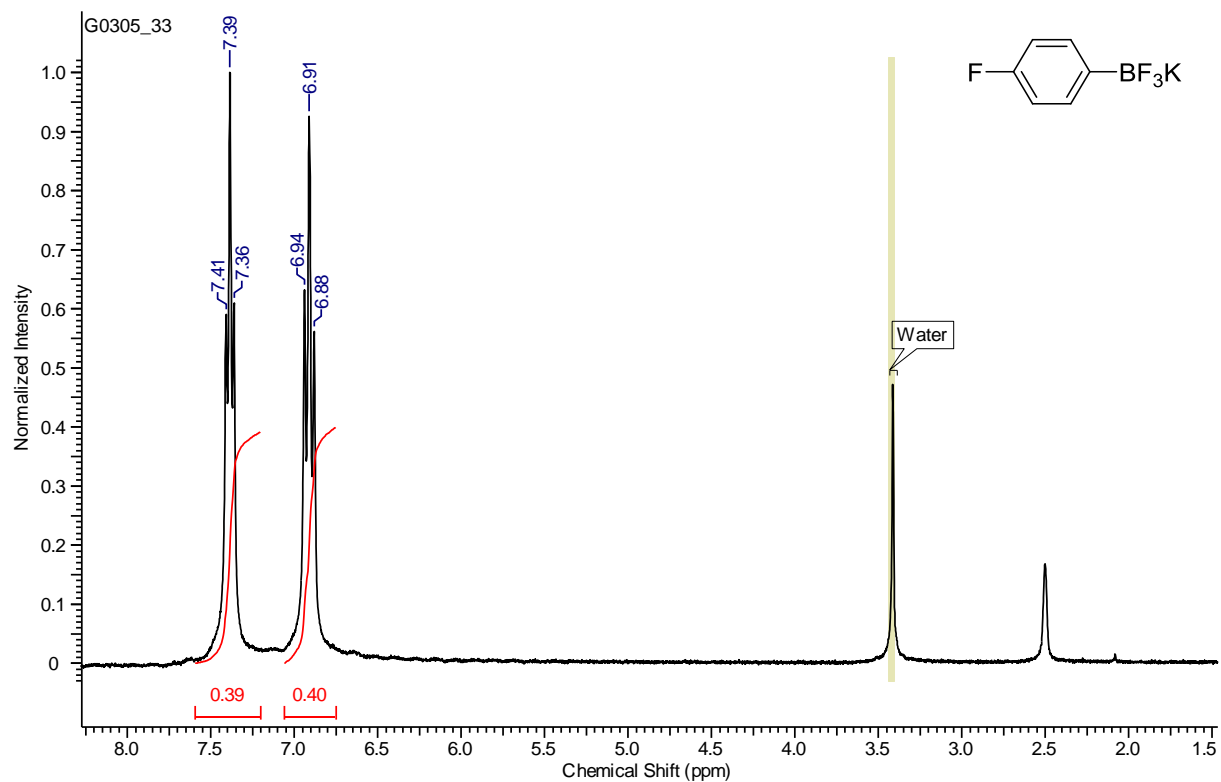
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2g**.



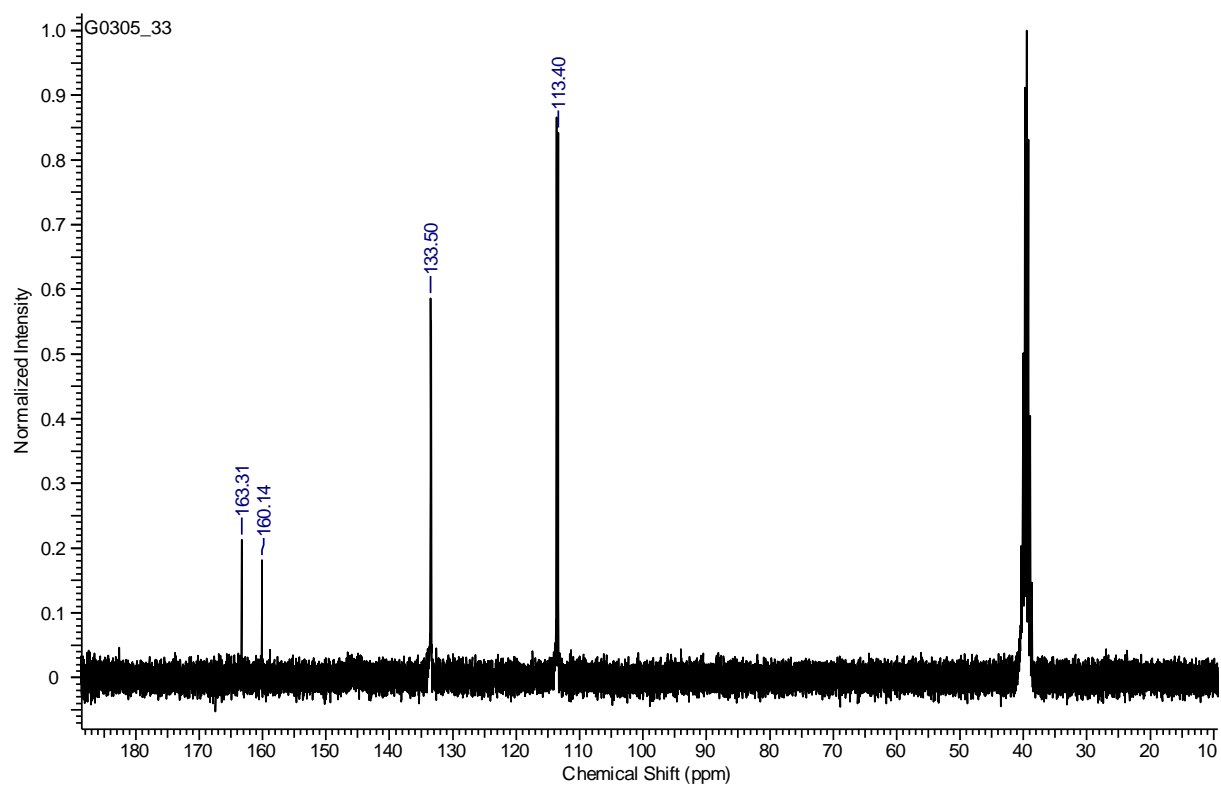
Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **2g**.



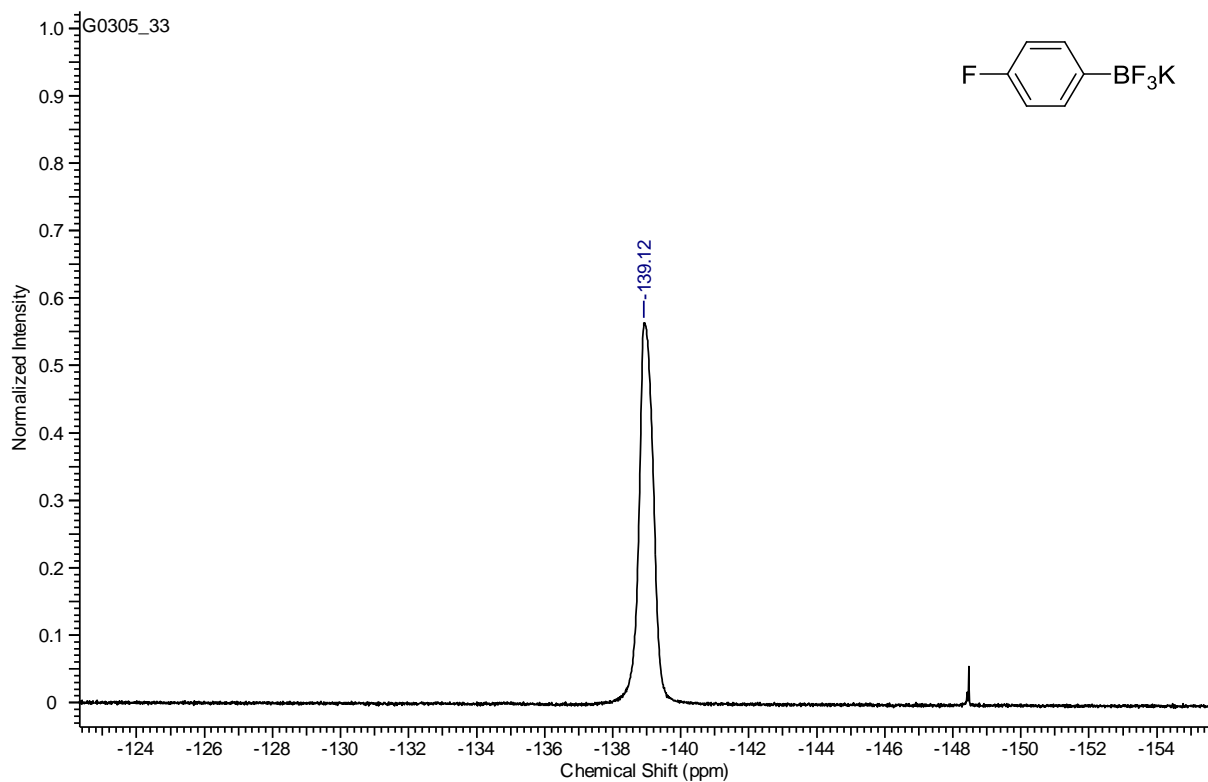
Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **2g**.



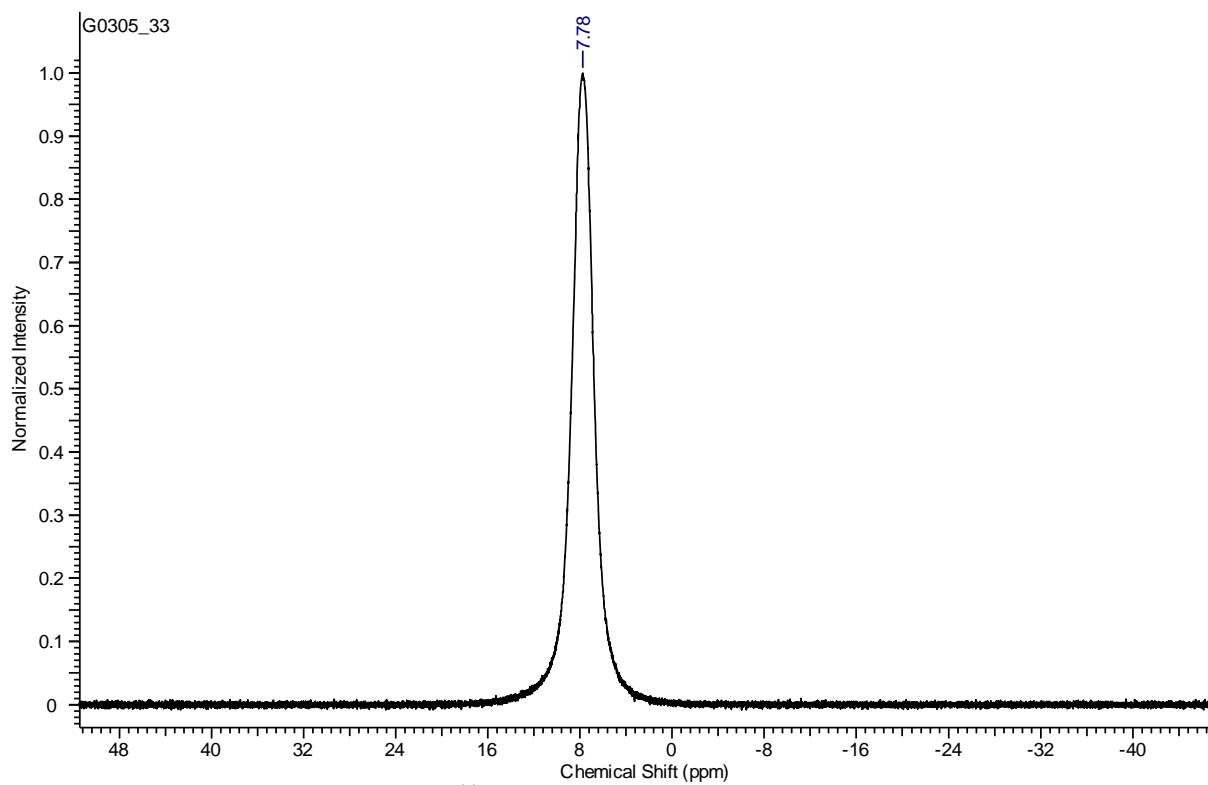
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **2h**.



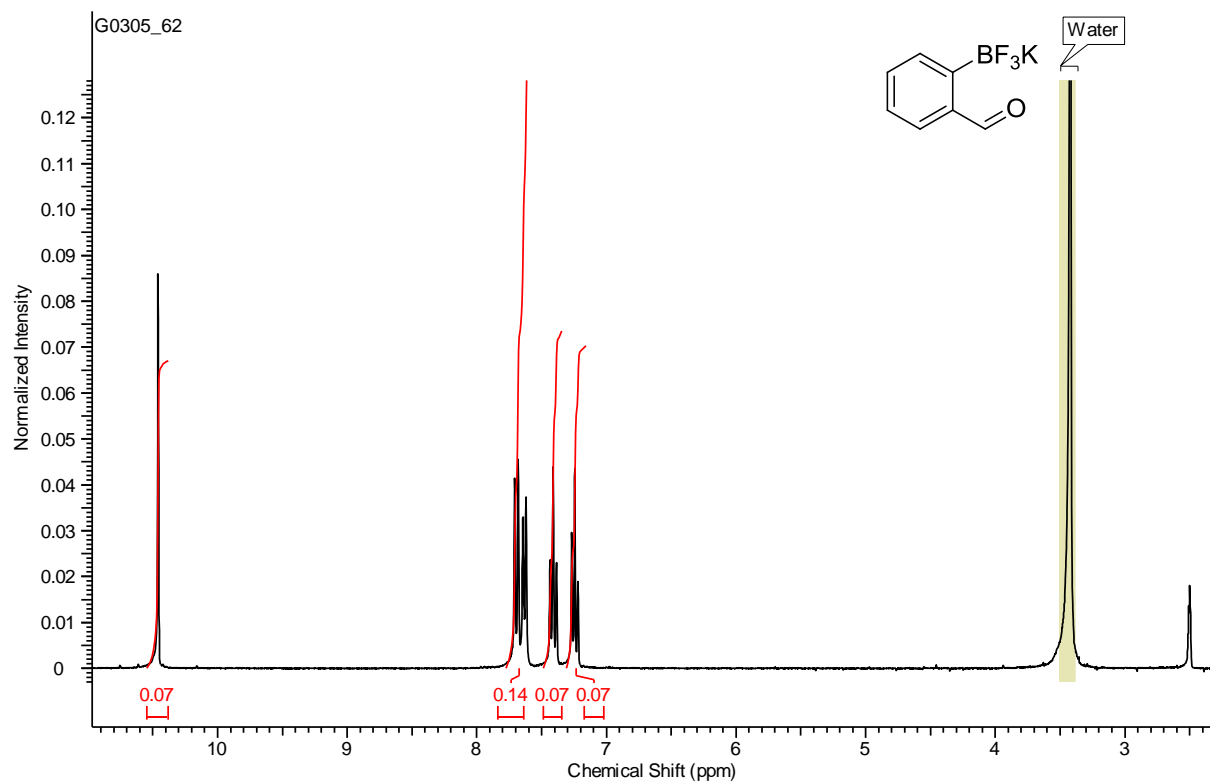
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **2h**.



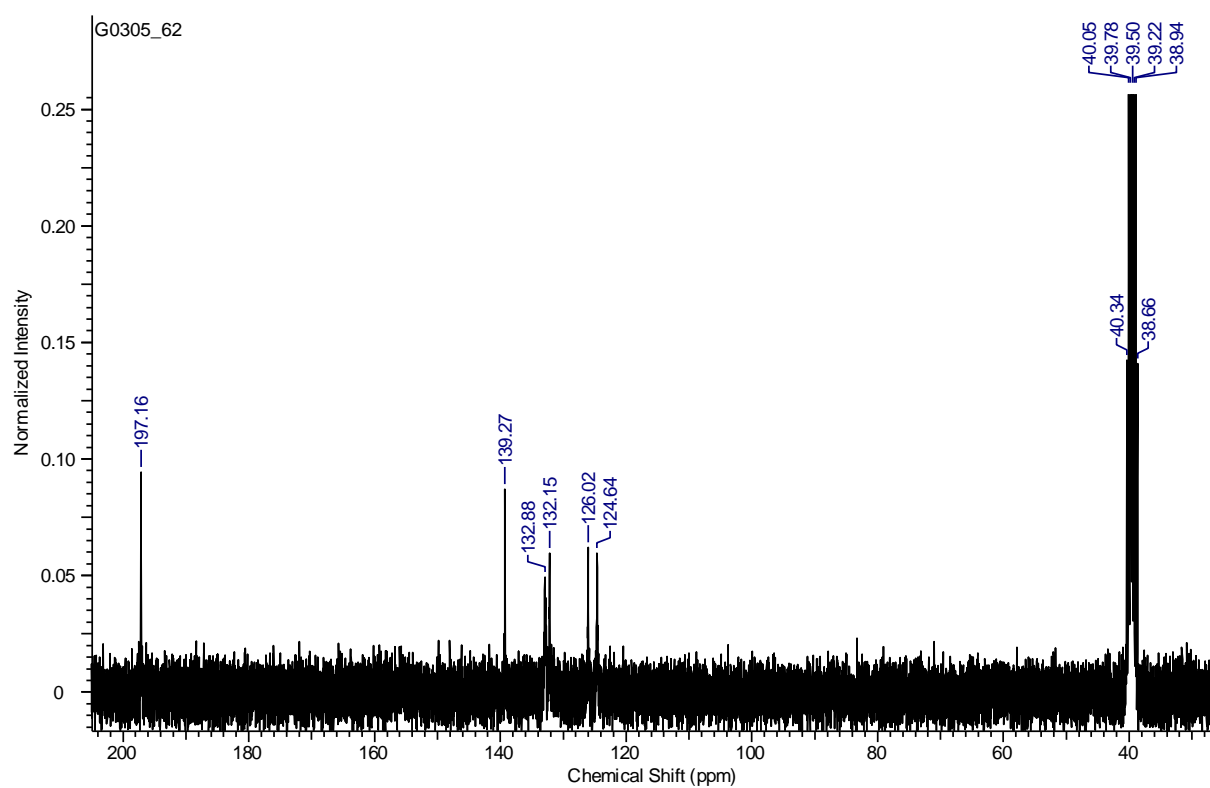
Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **2h**.



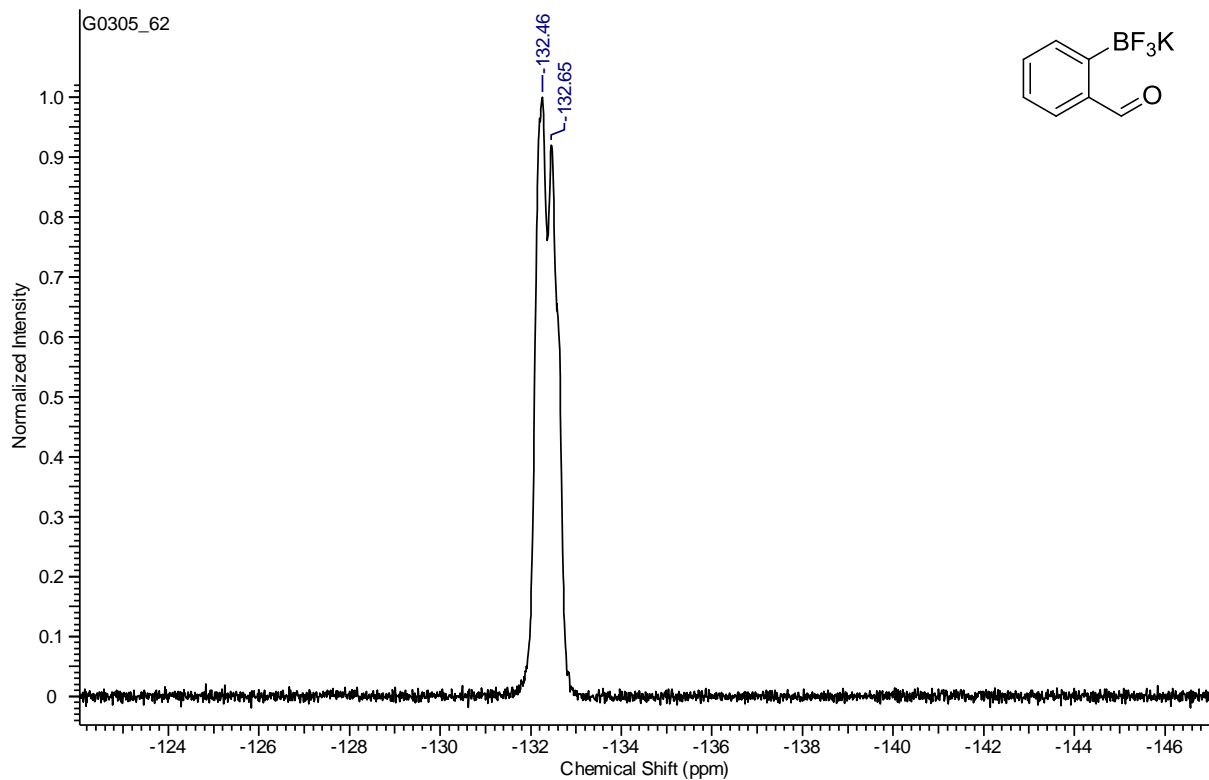
Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **2h**.



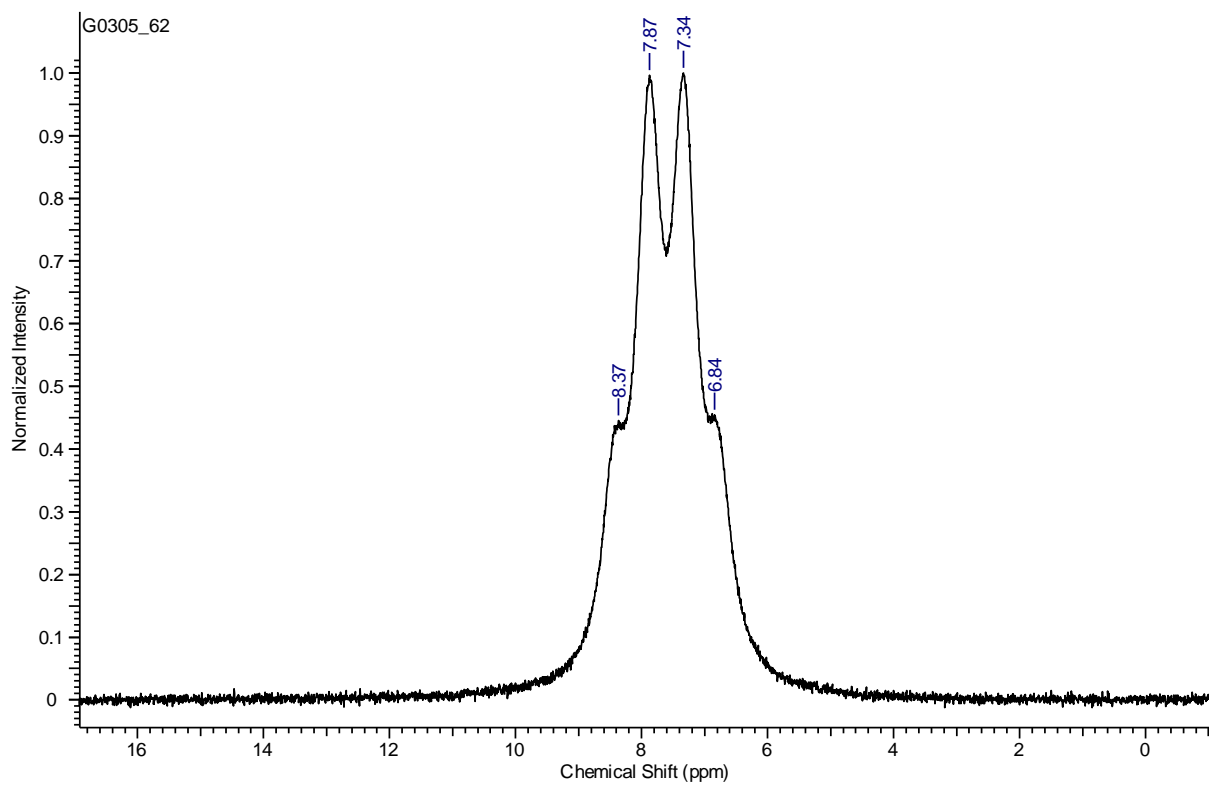
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2i**.



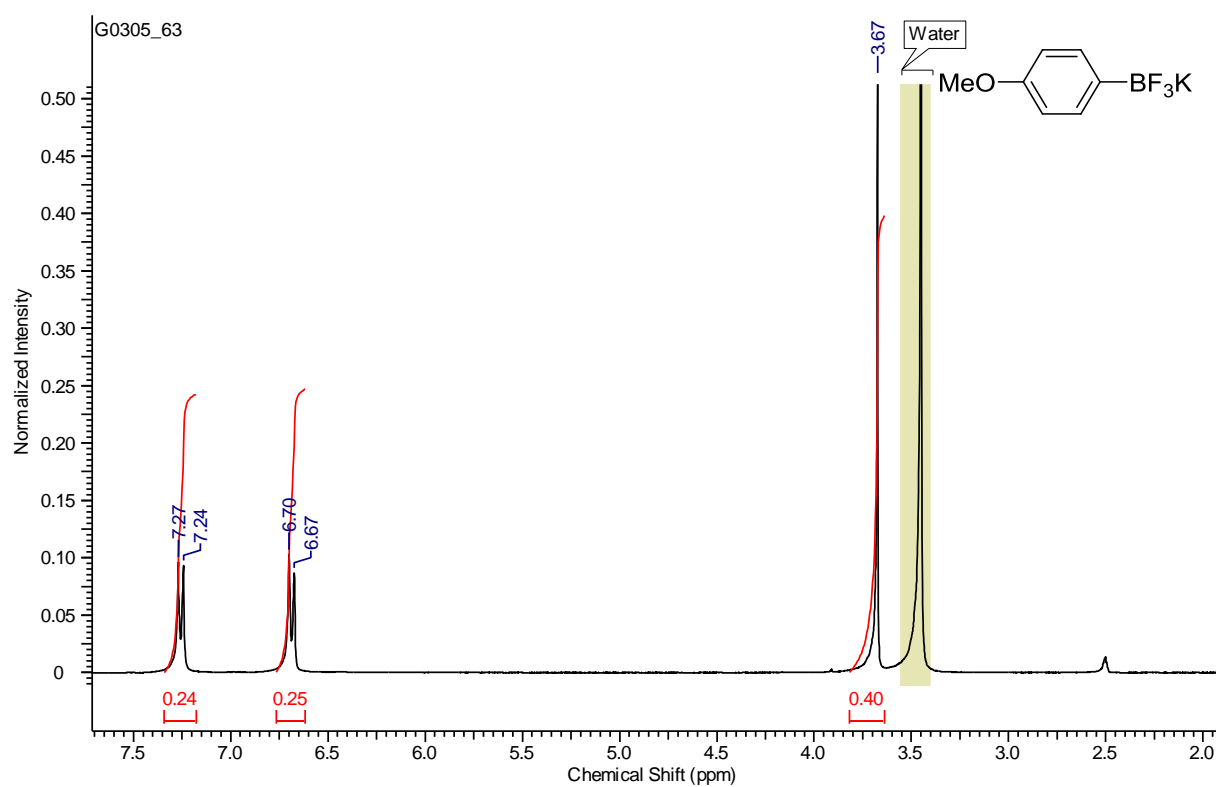
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2i**.



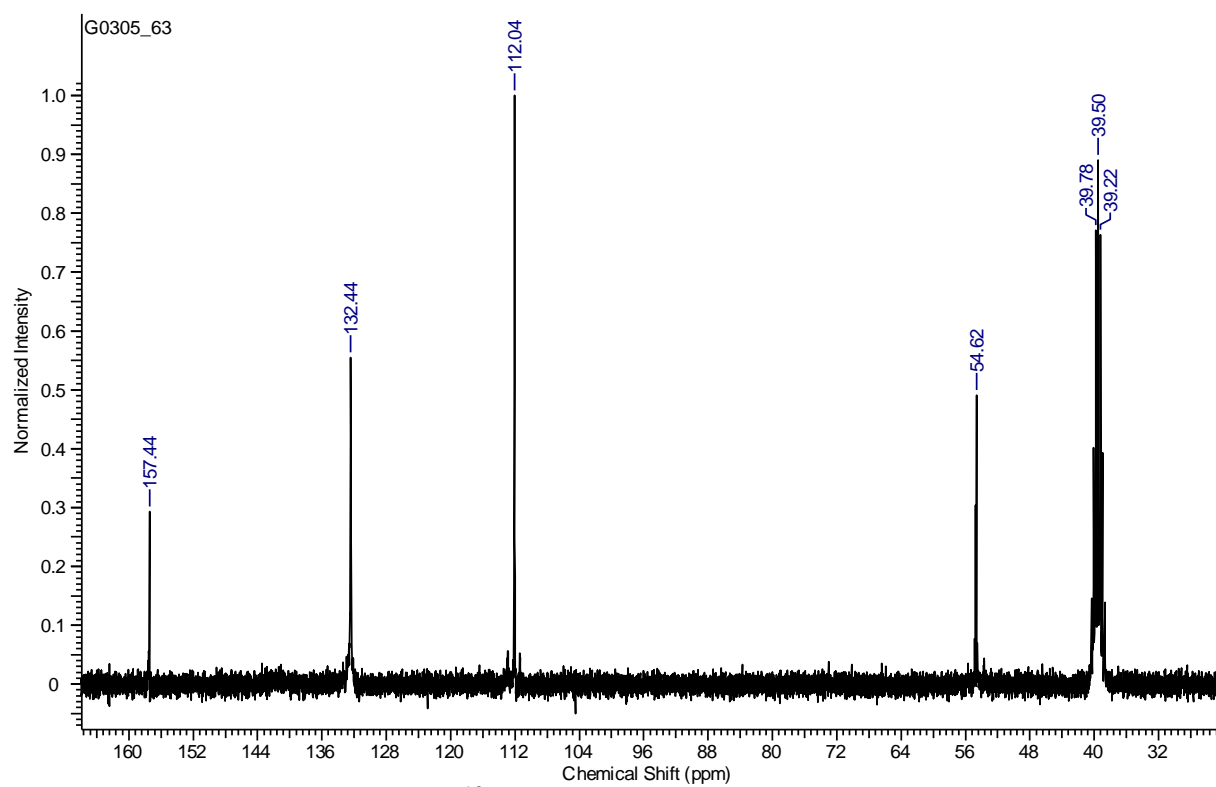
Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2i**.



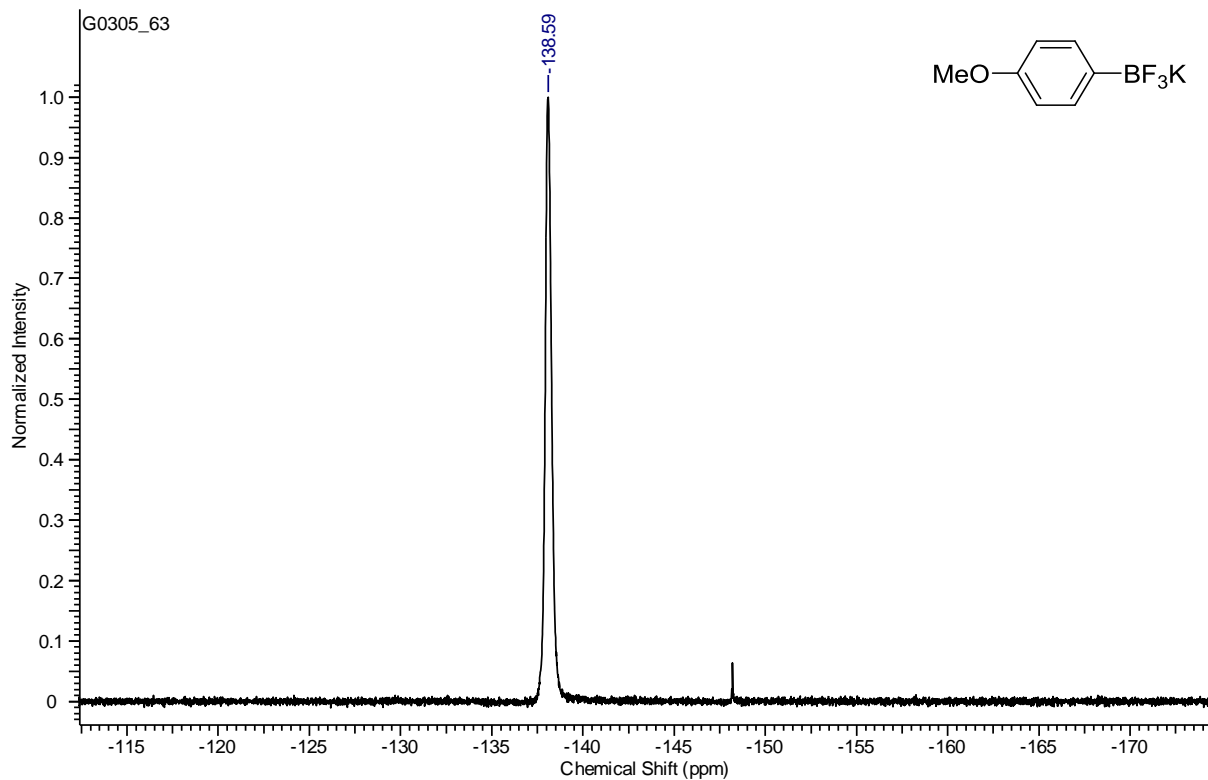
Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2i**.



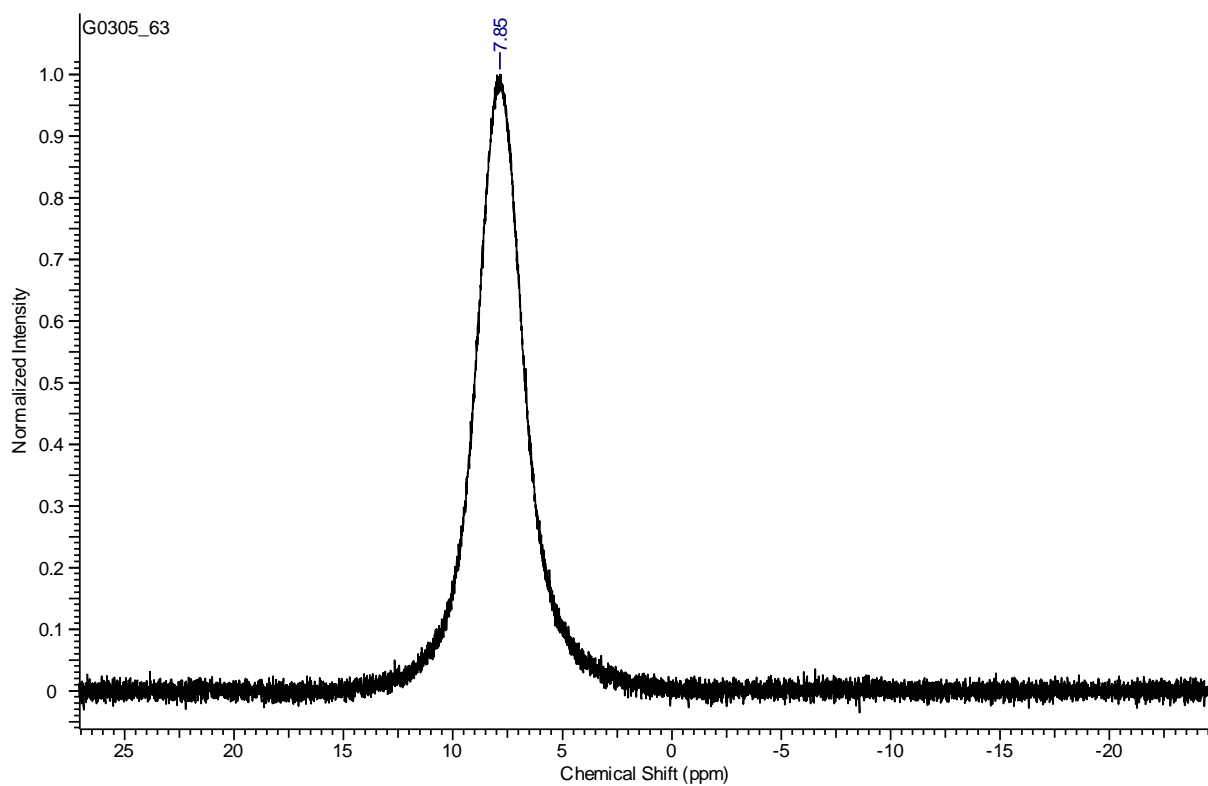
Espectro de RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2j**.



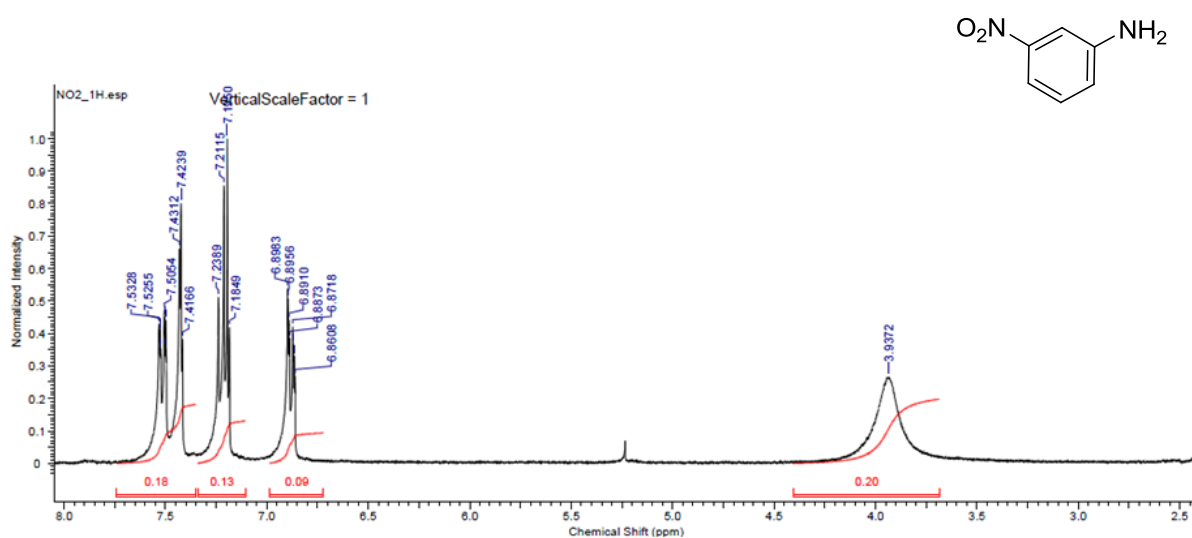
Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **2j**.



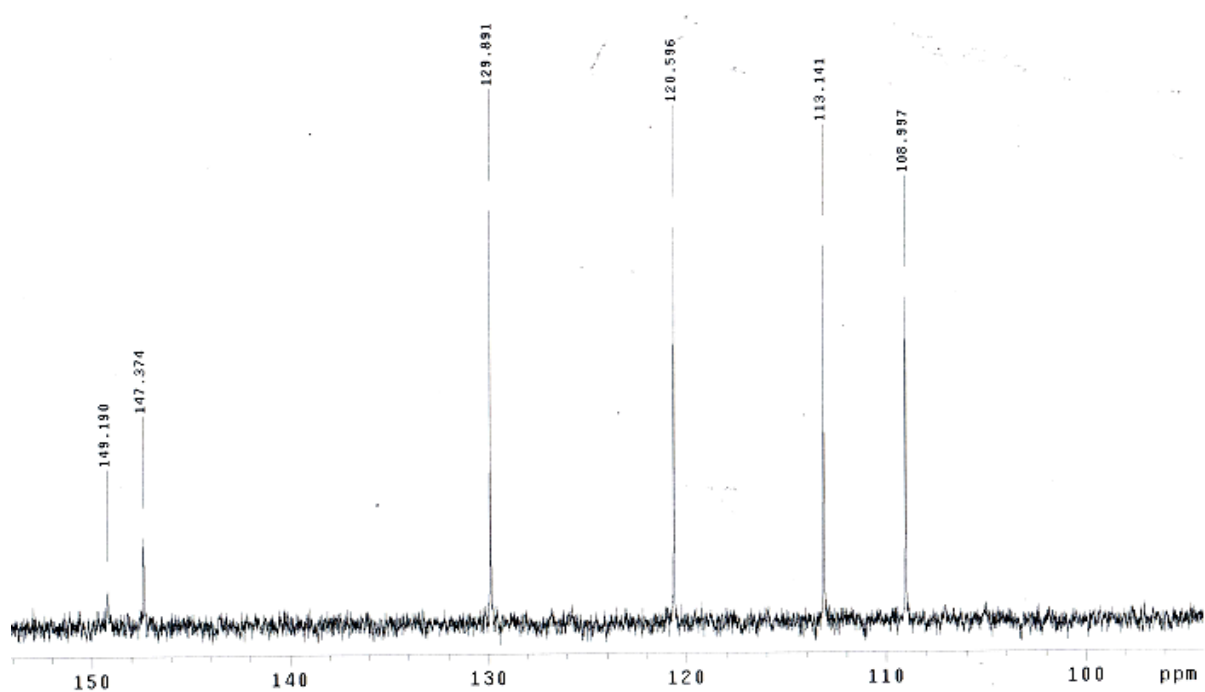
Espectro de RMN ^{19}F (282 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **2j**.



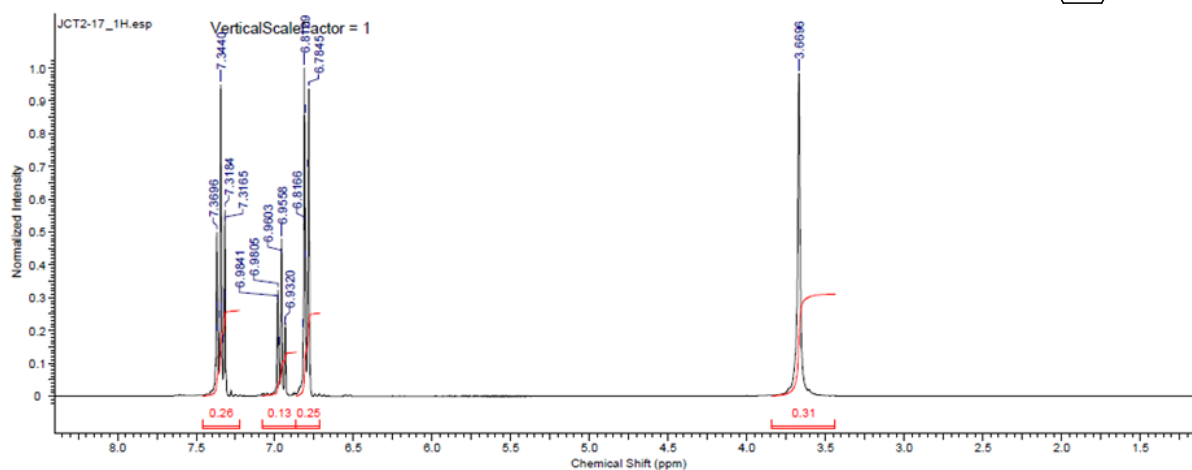
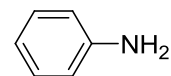
Espectro de RMN ^{11}B (96 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **2j**.



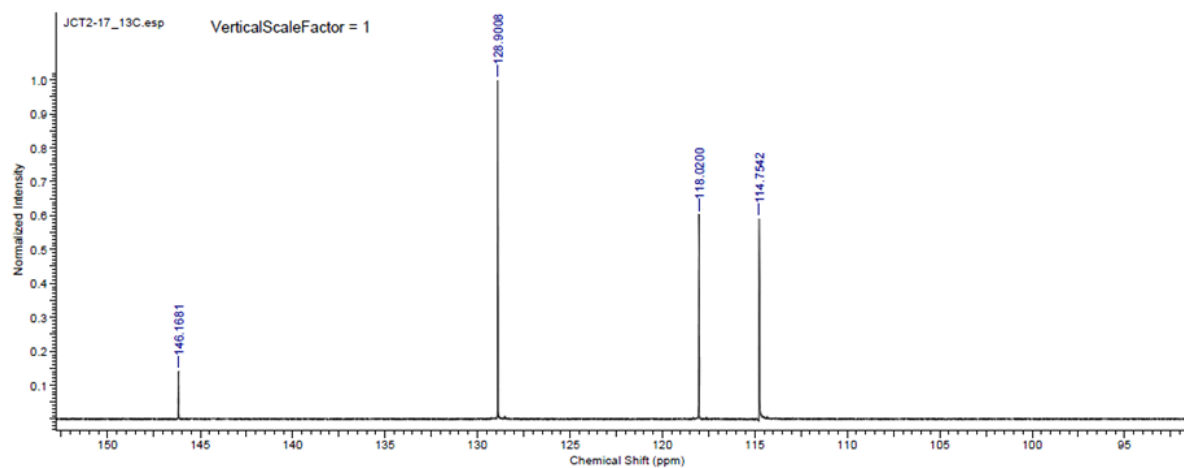
Espectro de RMN ^1H (300 Mhz, CDCl_3) do composto **3a**.



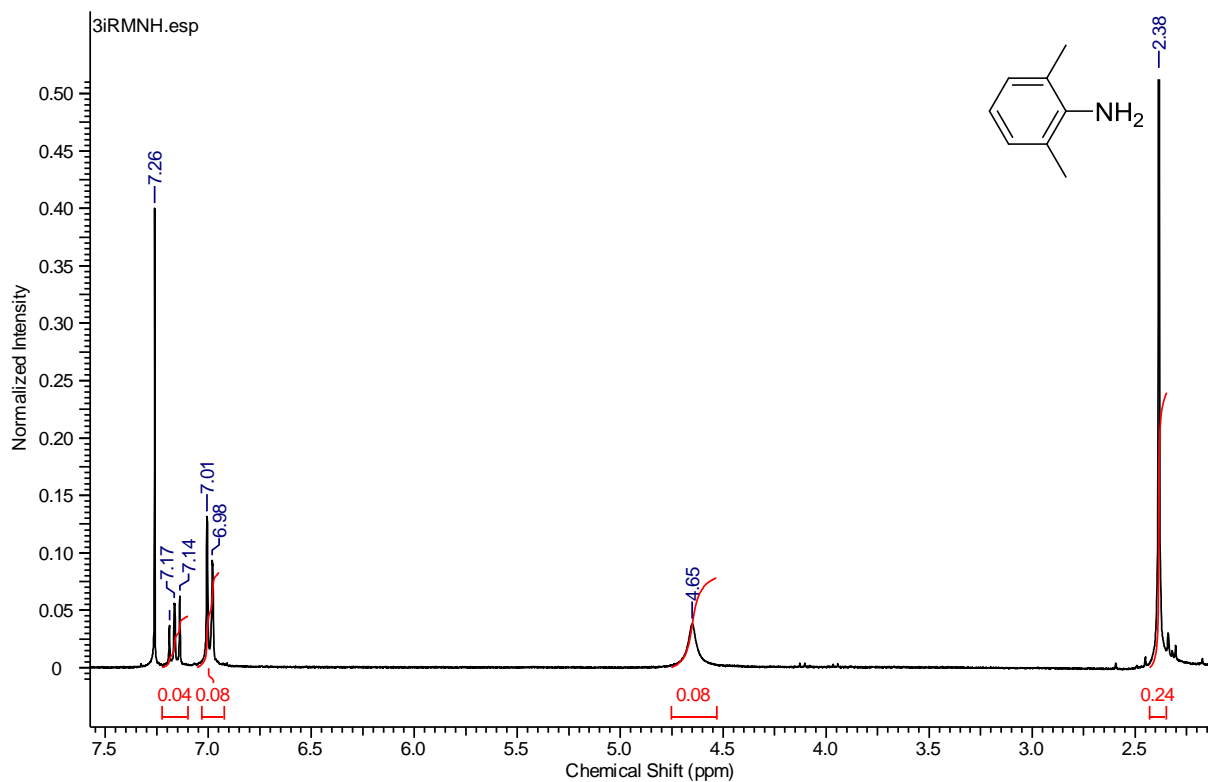
Espectro de RMN ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) do composto **3a**.



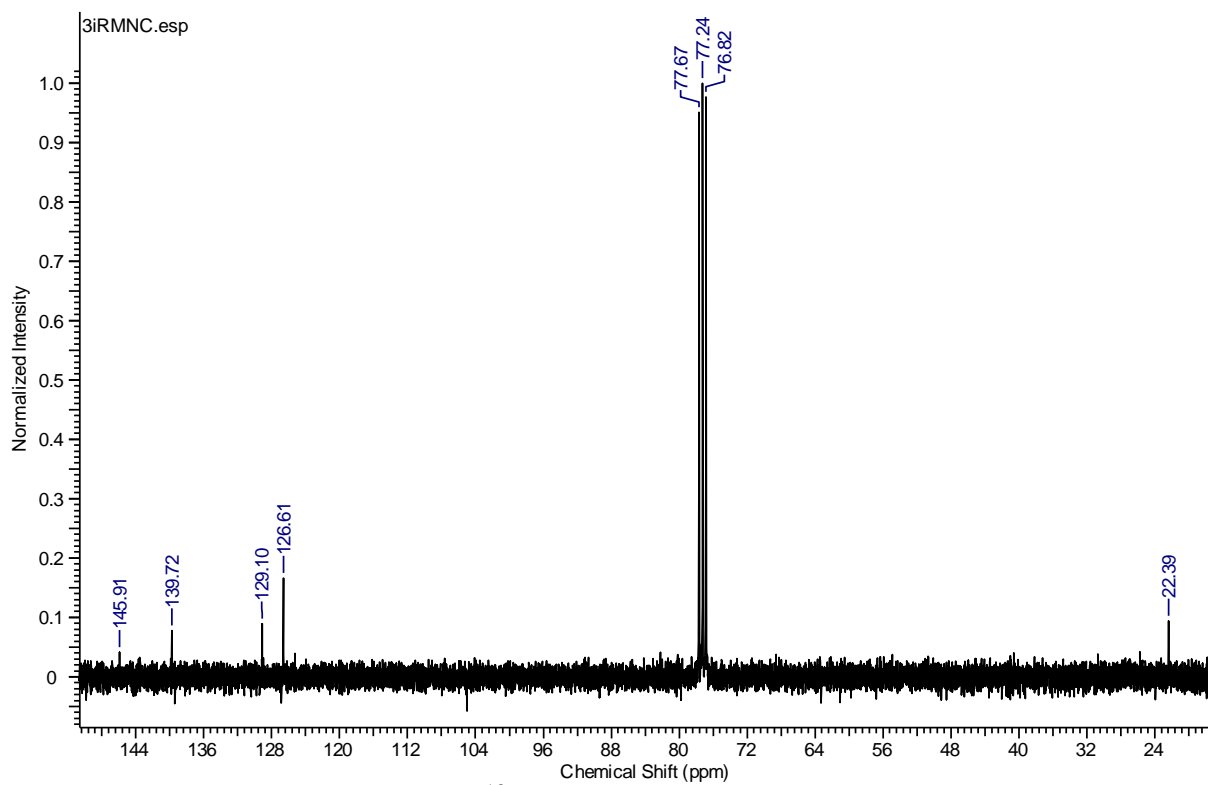
Espectro de RMN ^1H (300 Mhz, CDCl_3) do composto **3b**.



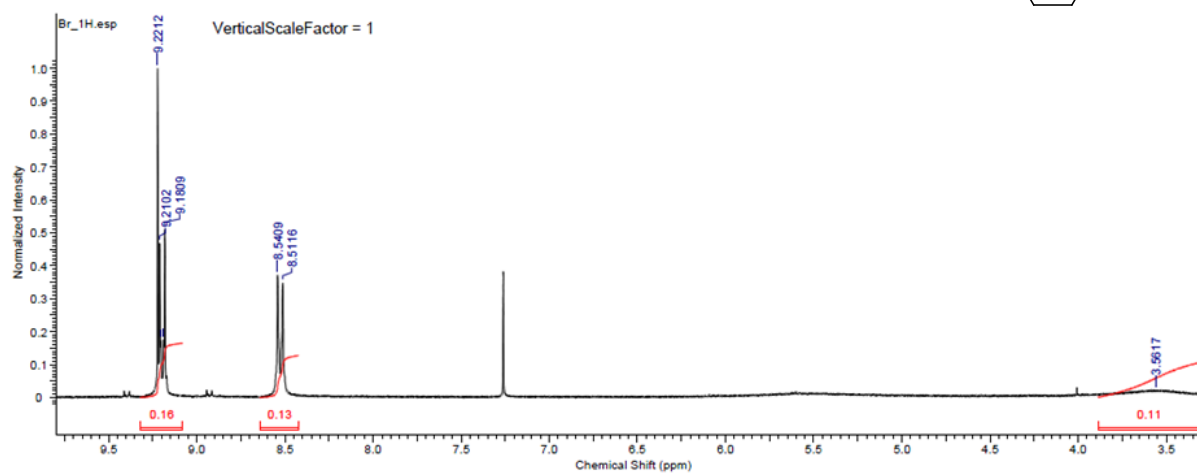
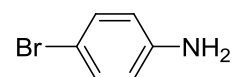
Espectro de RMN ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) do composto **3b**.



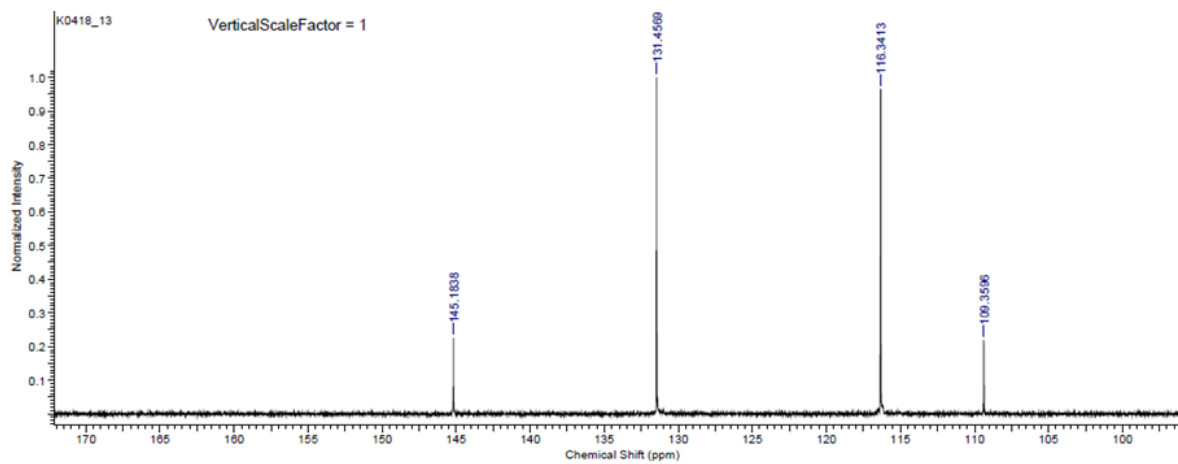
Espectro de RMN ^1H (300 Mhz, CDCl_3) do composto **3c**.



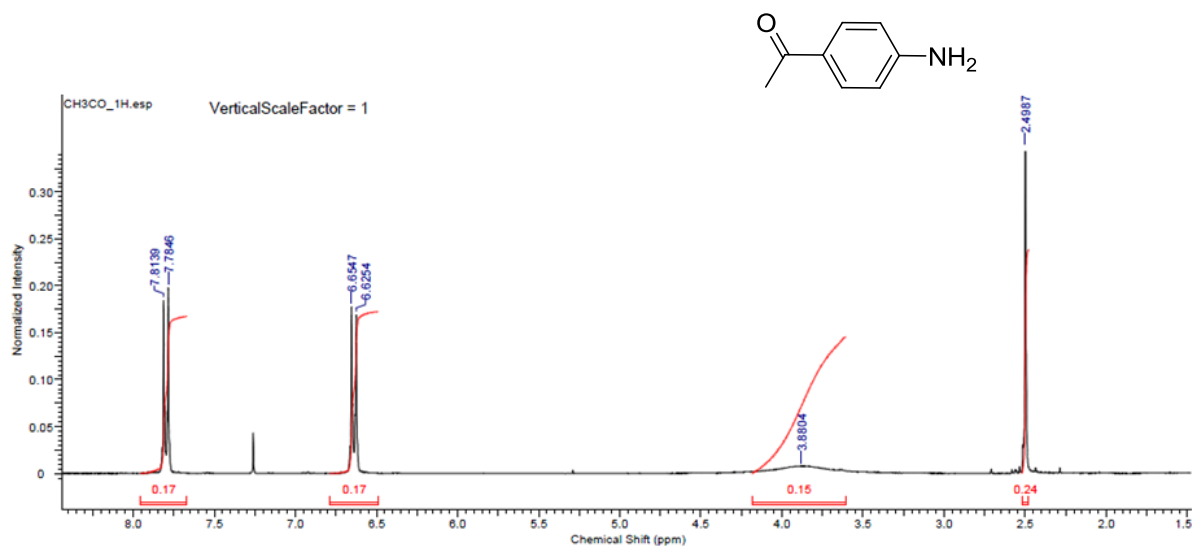
Espectro de RMN ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) do composto **3c**.



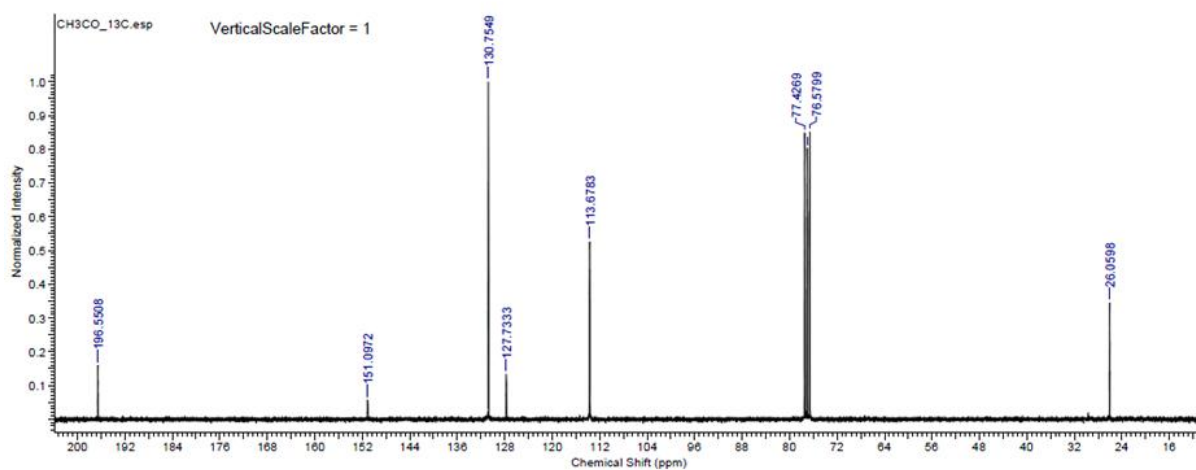
Espectro de RMN ^1H (300 Mhz, CDCl_3) do composto **3d**.



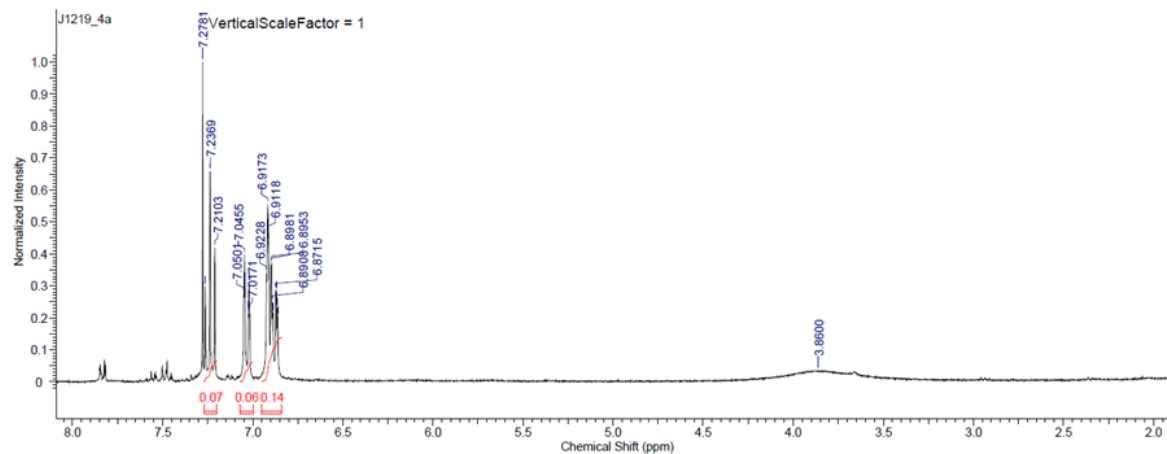
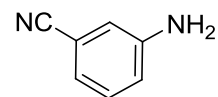
Espectro de RMN ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) do composto **3d**.



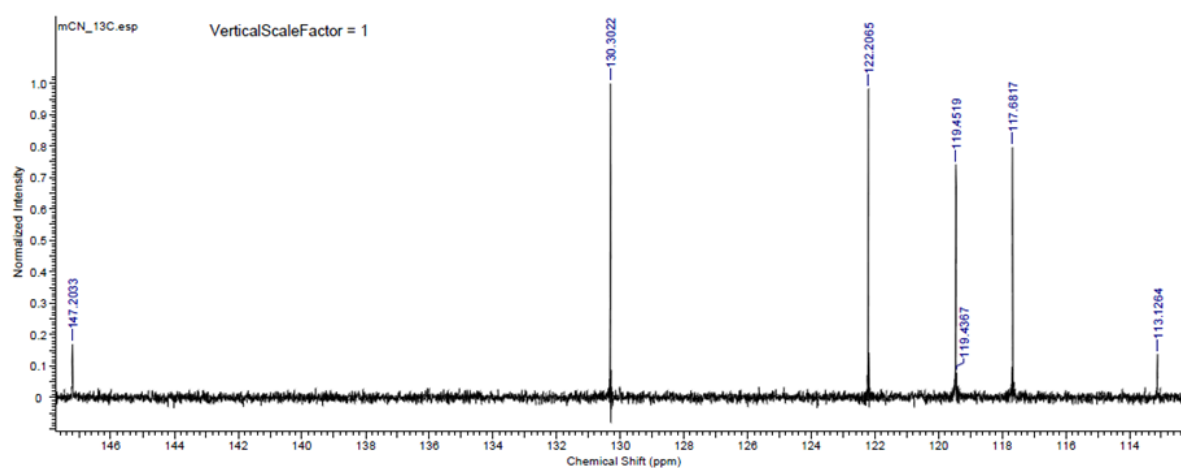
Espectro de RMN ^1H (300 Mhz, CDCl_3) do composto **3e**.



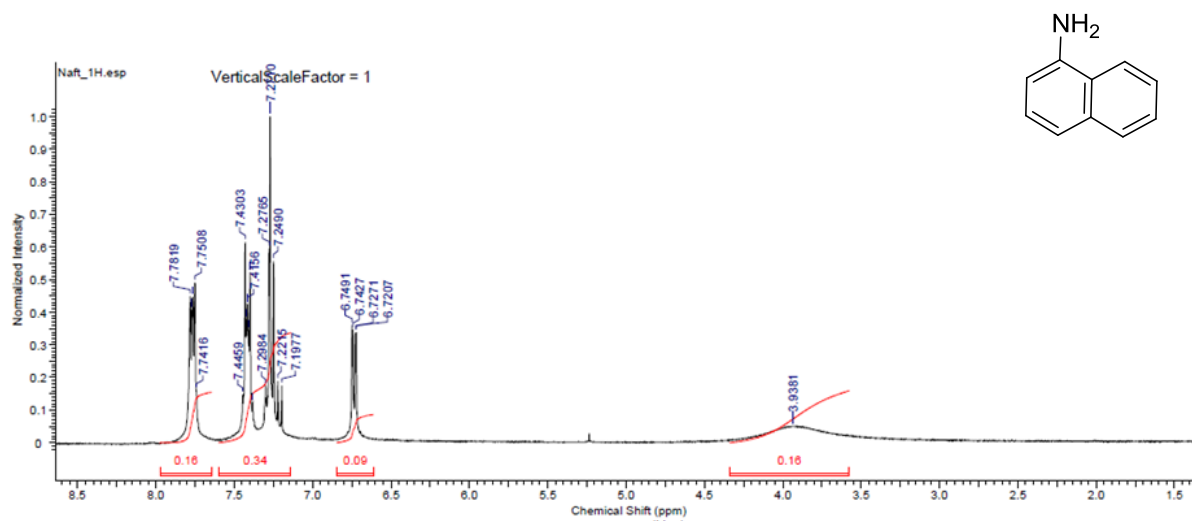
Espectro de RMN ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) do composto **3e**.



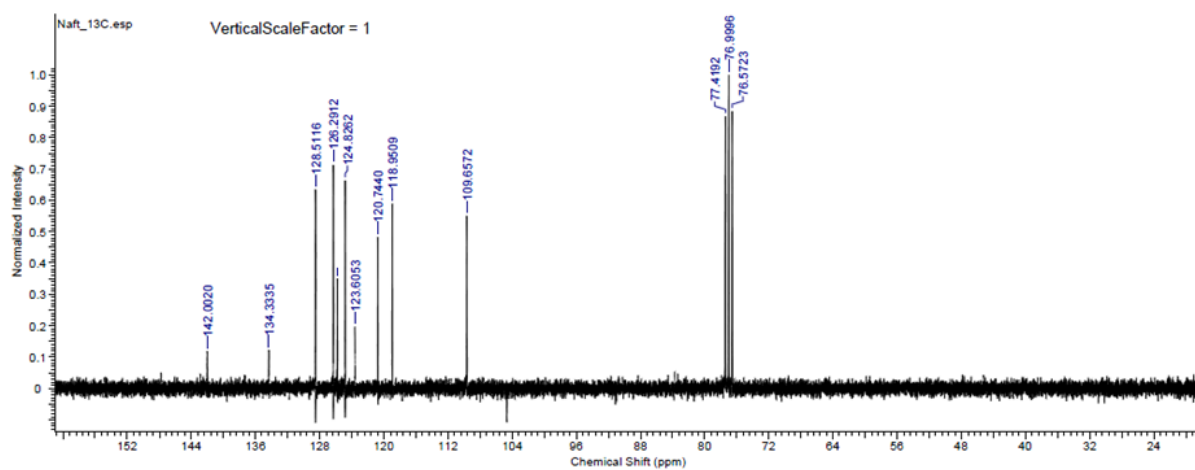
Espectro de RMN ^1H (300 Mhz, CDCl_3) do composto **3f**.



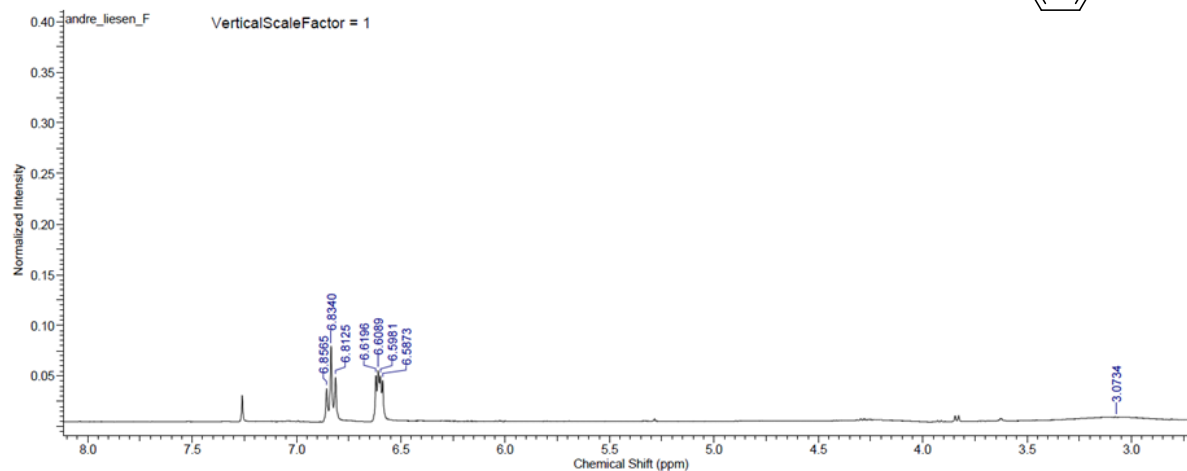
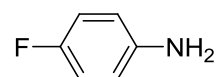
Espectro de RMN ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) do composto **3f**.



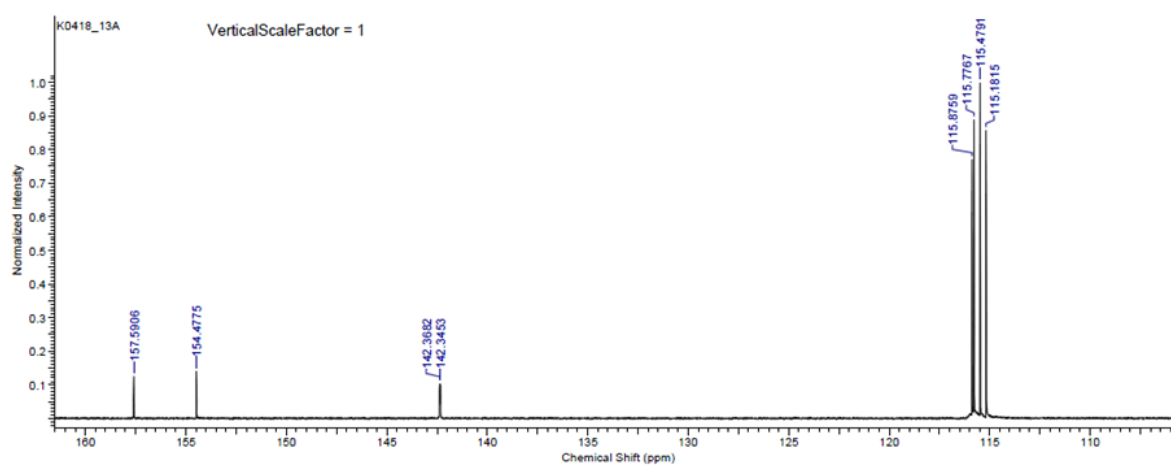
Espectro de RMN ^1H (300 Mhz, CDCl_3) do composto **3g**.



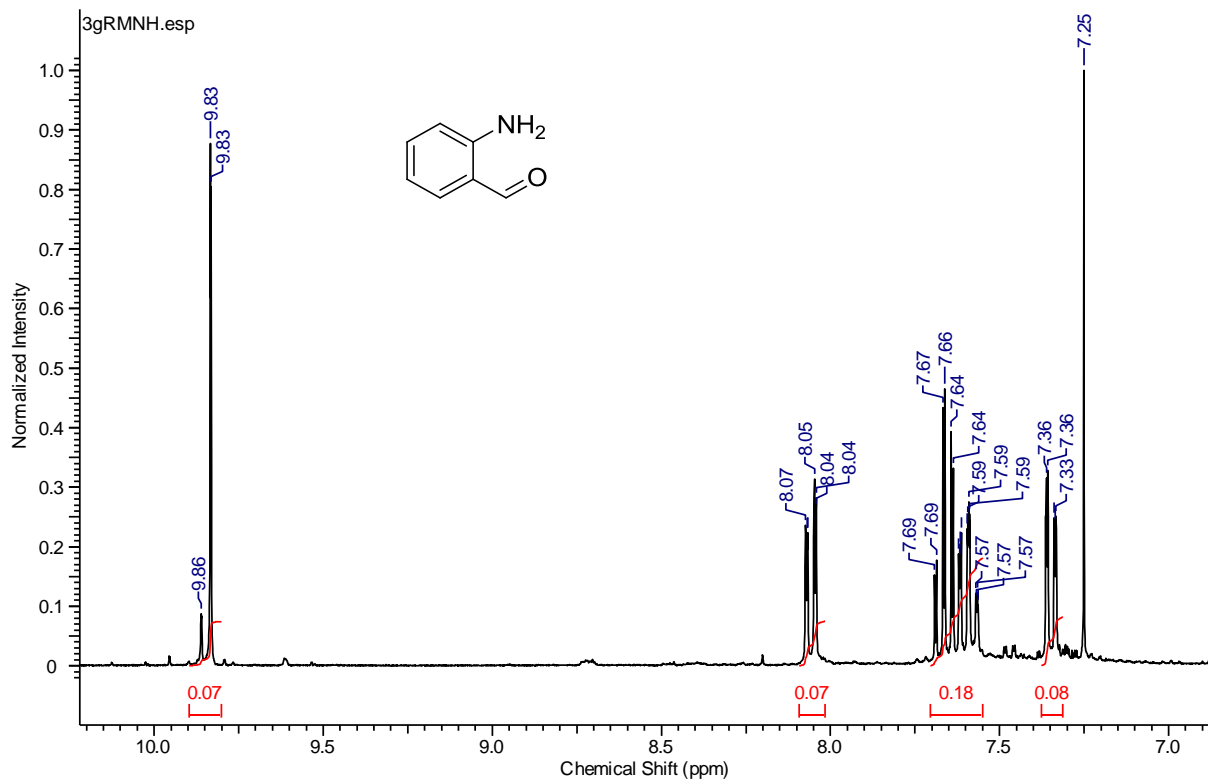
Espectro de RMN ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) do composto **3g**.



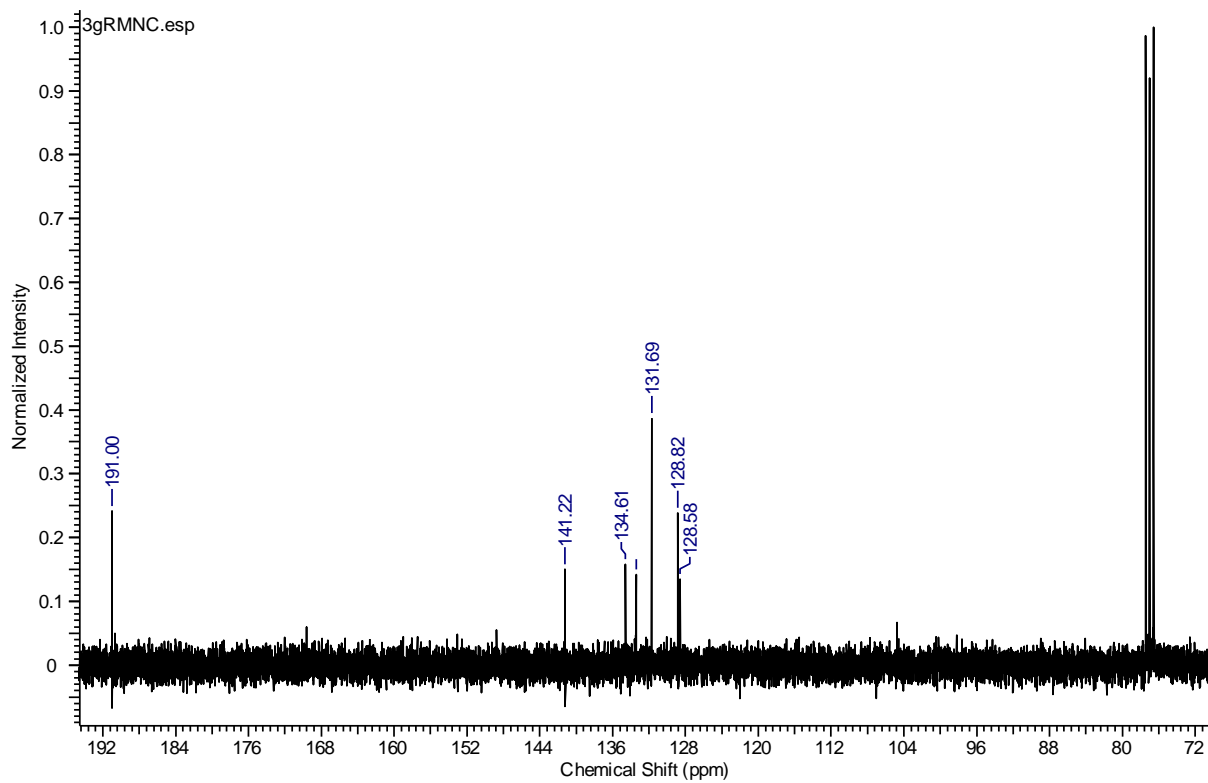
Espectro de RMN ^1H (300 Mhz, CDCl_3) do composto **3h**.



Espectro de RMN ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) do composto **3h**.



Espectro de RMN ^1H (300 Mhz, CDCl_3) do composto **3i**.



Espectro de RMN ^{13}C (75 Mhz, CDCl_3) do composto **3i**.

8. APÊNDICE

Tetrahedron Letters 53 (2012) 4240–4242



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Tetrahedron Letters

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



Copper-catalyzed amination of potassium aryl trifluoroborates using aqueous ammonia

André P. Liesen, Arisson T. Silva, Jôkderléa C. Sousa, Paulo H. Menezes, Roberta A. Oliveira*

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

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 May 2012

Revised 30 May 2012

Accepted 4 June 2012

Available online 12 June 2012

Keywords:

Potassium organotrifluoroborates

Aromatic amines

Aqueous ammonia

ABSTRACT

The conversion of potassium aryl trifluoroborates containing different functionalities into the corresponding aryl amines using a catalytic amount of $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ is described. The methodology uses water as a solvent under aerobic conditions to give the products in good yields.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Aryl amines are important building blocks in pharmaceutical, agrochemical, and polymer industries.¹ The most common approach to prepare this class of compounds generally relies on the use of transition-metal catalysts to promote the coupling reaction of aryl halides with ammonia or ammonia derivatives.²

Several other methods based on the metal-catalyzed reduction of nitro aryl³ or aryl azides⁴ by hydrogenation, electrochemical,⁵ and hydride transfer conditions⁶ were also described. For economical and practical reasons, the use of ammonia is the most convenient and efficient approach. However, the synthesis of aniline derivatives using ammonia has several drawbacks such as the ligand displacement from the catalyst by ammonia to form catalytically unreactive species,⁷ harsh reaction conditions, and the formation of undesirable diaryl and triaryl amines by-products.⁸

Although the aryl halides are still the main substrates to perform the reaction, boronic acids are also particularly attractive synthetic intermediates⁹ due to their unique properties as mild organic Lewis acids and lower reactivity. However, the tricoordinate nature of these compounds makes them moisture sensitive, limiting its application in multistep sequences. In addition, boronic acids possess some limitations such as the difficulty to purify and some uncertainty about stoichiometry, due to the formation of boroximes.¹⁰

Organotrifluoroborates have proven to be a good option to replace boronic acids and boronate esters in transmetalation reactions, providing many advantages over the latter reagents.¹¹ They are very useful reagents for C–C bond formation¹² and there are

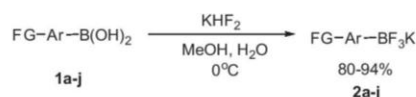
many possibilities of functional group interconversion reactions involving these compounds including the syntheses of aldehydes,¹³ ketones,¹⁴ alcohols,¹⁵ alkynes,¹⁶ and alkenes,¹⁷ all containing the organotrifluoroborate moiety, which can be later used in Suzuki–Miyaura type couplings.

The complete characterization of these salts, including heteronuclei NMR analysis, has proven to be possible since better NMR pulse sequences were developed, allowing the acquisition of new data related to ^{19}F – ^{11}B coupling constants.¹⁸ In addition, exact mass measurements were obtained for a variety of potassium organotrifluoroborates using a sector ESI mass spectrometer.¹⁹

It is also important to emphasize the recent interest on biological activities and toxicological data related to these salts. It is already described that organotrifluoroborates may act as serine protease inhibitors,²⁰ growth inhibitors on human tumor cell lines,²¹ and some of them appear to have antinociceptive activity.²²

Herein, we wish to describe an environmentally benign reaction for the synthesis of aryl amines based on the reaction of potassium aryl trifluoroborates and aqueous ammonia under aerobic conditions catalyzed by copper (II).

The potassium organotrifluoroborates **2a–j** used in this study were prepared from the corresponding boronic acids **1a–j** using



Scheme 1.

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

E-mail address: roberta.aoliveira@ufpe.br (R.A. Oliveira).

KHF₂ in MeOH:H₂O in good yields²³ and their structures were confirmed by ¹H, ¹³C, ¹¹B, and ¹⁹F NMR analysis (Scheme 1).

Our initial studies focused on the development of an optimum set of reaction under green chemistry conditions. For this purpose, potassium 3-nitro-phenyltrifluoroborate (**2e**) (0.25 mmol) was treated with different catalysts at 25 °C for 24 h and aqueous ammonia (4 mL of a 28–30% solution) was used as amino group source with sodium hydroxide (3 equiv) as base. The obtained product **3e** was characterized by ¹H and ¹³C NMR. The results are described in Table 1.

As shown in Table 1, the use of copper (II) salts gave the corresponding product in moderate to good yields (Table 1, entries 2–7). The best results were obtained when CuSO₄·5H₂O was used in concentrations of 10 and 20 mol %, **3e** being obtained in high yields in both cases. When Cu(OAc)₂ was used as a catalyst lower yields were observed (Table 1, entries 5–7).

When the reaction was performed with Pd(OAc)₂ no product was observed in the applied concentrations, probably due to the formation of catalytically unreactive species with ammonia. All reactions were monitored by ¹H NMR until the disappearance of the starting material which was accomplished after 24 h.

In this way, the suitable catalyst for the proposed reaction was CuSO₄·5H₂O in a concentration of 10 mol %. By extending the reaction conditions to other potassium aryl trifluoroborates, various functionalized aryl amines were obtained in moderate to good yields (Table 2) and the formation of the products was confirmed by the analysis of the ¹H and ¹³C NMR spectra.

Inspection of Table 2 shows that the method is tolerant to a wide range of functional groups, being more efficient when electron-withdrawing and neutral groups were present in the starting potassium aryl trifluoroborate. Thus, substrates with the ring containing halogens and cyano, nitro, acetyl, and formyl groups gave the corresponding functionalized aryl amines in good to moderate yields (Table 2, entries 1–6).

The applications of naphthylamines in the dyestuff industry²⁴ and in heterocyclic chemistry as building blocks²⁵ are well known and the development of efficient synthetic methods to prepare this class of compounds is of great interest. In this context, compound **3h** was prepared in good yield and high purity using the reaction conditions (Table 2, entry 8).

When a sterically hindered di-*ortho*-substituted aryl trifluoroborate **2i** was used, the corresponding aryl amine was obtained in moderate yield proving, in this case, that the reaction is not only sensitive to the electronic, but also to steric effects (Table 2, entry 9).

When the electron-donating potassium aryl trifluoroborate **2j** was used, the corresponding product **3j** was not observed (Table 2, entry 10).

Table 1
Amination of potassium aryl trifluoroborates using aqueous ammonia: influence of catalyst

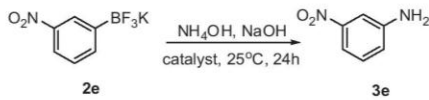
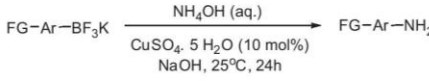
		
Entry	Catalyst (mol %)	3e (%)
1	—	0
2	CuSO ₄ ·5H ₂ O (5)	50
3	CuSO ₄ ·5H ₂ O (10)	90
4	CuSO ₄ ·5H ₂ O (20)	90
5	Cu(OAc) ₂ (5)	50
6	Cu(OAc) ₂ (10)	60
7	Cu(OAc) ₂ (20)	65
8	Pd(OAc) ₂ (5)	0
9	Pd(OAc) ₂ (10)	0
10	Pd(OAc) ₂ (20)	0

Table 2
Aryl amines (**3**) prepared from the copper-catalytic amination of ArBF₃K (**2**)

		
Entry	FG-Ar-BF ₃ K	FG-Ar-NH ₂ Yield ^a (%)
1	2a	3a 75
2	2b	3b 80
3	2c	3c 85
4	2d	3d 88
5	2e	3e 90
6	2f	3f 92
7	2g	3g 50
8	2h	3h 83
9	2i	3i 40
10	2j	3j — ^b

^a Isolated yield.

^b The corresponding product was not observed.

Recently, the kinetics of hydrolysis of RBF₃K to the corresponding boronic acids in the presence and absence of base, buffers, and glass were studied in detail by Lloyd-Jones and co-workers in the context of their application in Suzuki–Miyaura coupling.²⁶ They observed that electron-rich aryl trifluoroborates undergo fast or very fast hydrolysis, while electron-poor aryl trifluoroborates are hydrolyzed very slowly.

In our case, this observation together with the fact that electron-rich aryl boronic acids can undergo a protodeboration reaction via a S_E2 mechanism, the proton transfer being the rate-determining step followed by the rapid ionic cleavage of C–B bond,²⁷ that could explain the results observed in Table 2, where better yields were observed when electron-withdrawing groups were present in the aromatic ring.

In summary, we have demonstrated that the potassium aryl trifluoroborates are useful substrates for the synthesis of the corresponding aryl amines in good yields under mild conditions. The green methodology is simple,²⁸ uses water as solvent, low catalyst loading, and is synthetically useful while it could be applied for the synthesis of more complex aromatic amines.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge FACEPE (APQ-1402-1.06/10), CNPq (484778/2011-0), CAPES, and INCT-INAMI for financial

support. P.H.M and A.P.L. are thankful to CNPq for their fellowships.

Supplementary data

Supplementary data (experimental procedures and spectroscopic characterization data, as well as ^1H , ^{13}C , ^{19}F and ^{11}B NMR spectra for all synthesized compounds) associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.06.011>. These data include MOL files and InChIKeys of the most important compounds described in this article.

References and notes

- (a) Schlummer, B.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1599–1626; (b) Meng, F.; Zhu, X.; Li, Y.; Xie, J.; Wang, B.; Yao, J.; Wan, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6149–6152.
- Aubin, Y.; Fischmeister, C.; Thomas, C. M.; Renaud, J. L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4130–4145.
- (a) Pehlivan, L.; Métay, E.; Laval, S.; Dayoub, W.; Demonchaux, P.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1939–1941; (b) Lee, H.-Y.; An, M. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 1717–1719; (c) Khan, F. A.; Sudheer, C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3394–3396; (d) Zhou, Y.; Li, J.; Liu, H.; Zhao, L.; Jiang, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8511–8514; (e) Gamble, A. B.; Garner, J.; Gordon, C. P.; O'Conner, S. M. J.; Keller, P. A. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2777–2786.
- Norcliffe, J. L.; Conway, L. P.; Hodgson, D. R. W. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2730–2732.
- Kokkinidis, G.; Papoutsis, A.; Papanastasiou, G. J. *Electroanal. Chem.* **1993**, *359*, 253–271.
- (a) Ben Taleb, A.; Jenner, G. J. *Mol. Catal.* **1994**, *91*, L149–L153; (b) Sharma, U.; Kumar, P.; Kumar, N.; Kumar, V.; Singh, B. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1834–1840; (c) Watanabe, Y.; Ohta, T.; Tsuji, Y.; Hiyoshi, T.; Tsuji, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2440–2444; For the asymmetric version of the reaction see: (d) Gladiali, S.; Alberico, E. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226–236.
- (a) Widenhoefer, R. A.; Buchwald, S. L. *Organometallics* **1996**, *15*, 2755–2763; (b) Widenhoefer, R. A.; Buchwald, S. L. *Organometallics* **1996**, *15*, 3534–3542; (c) Paul, F.; Patt, J.; Hartwig, J. F. *Organometallics* **1995**, *14*, 3030–3039.
- Shen, Q.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10028–10029.
- (a) Cazorla, C.; Métay, E.; Lemaire, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8615–8621; (b) Yang, H.; Li, Y.; Jiang, M.; Wang, J.; Fu, H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5652–5660; (c) Jiang, Z.; Wu, Z.; Wang, L.; Wu, D.; Zhou, X. *Can. J. Chem.* **2010**, *88*, 964–968; (d) Rao, H.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1114–1116; (e) Quach, T. D.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4397–4400; (f) Matteson, D. S.; Kim, G. Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2153–2155.
- Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275–286.
- (a) Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichim. Acta* **2005**, *38*, 49–56; (b) Stefani, H. A.; Cella, R.; Vieira, A. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3623–3658; (c) Darses, S.; Genet, J.-P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288; (e) Oliveira, R. A. *Synlett* **2009**, 505–506.
- Santos-Filho, E. F.; Sousa, J. C.; Bezerra, N. M. M.; Menezes, P. H.; Oliveira, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5288–5291.
- Molander, G. A.; Petrillo, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9634–9635.
- Molander, G. A.; Cooper, D. J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3558–3560.
- Molander, G. A.; Figueroa, R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 75–78.
- Katona, B. W.; Machrouhi, F.; Molander, G. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8416–8423.
- (a) Molander, G. A.; Oliveira, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1266–1268; (b) Molander, G. A.; Figueroa, R. J. *Org. Chem.* **2006**, *71*, 6135–6140; (c) Molander, G. A.; Ham, J.; Canturk, B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 821–824.
- Oliveira, R. A.; Silva, R. O.; Molander, G. A.; Menezes, P. H. *Magn. Res. Chem.* **2009**, *47*, 873–878.
- Petrillo, D. E.; Kohli, R. K.; Molander, G. A. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2007**, *18*, 404–405.
- Smoun, R.; Rubinstein, A.; Srebniak, M. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 941–944.
- Queiroz, M.-J. R. P.; Calhella, R. C.; Vale-Silva, L. A.; Pinto, E.; Lima, R. T.; Vasconcelos, M. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5628–5634.
- Oliveira, R. A.; Savegnago, L.; Jesse, C. R.; Menezes, P. H.; Molander, G. A.; Nogueira, C. W. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2009**, *104*, 448–454.
- Vedejs, E.; Fields, S. C.; Hayashi, R.; Hithcock, S. R.; Powell, D. R.; Schrimpf, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2460–2470.
- Guinot, S. G. R.; Hepworth, J. D.; Wainwright, M. *Dyes and Pigments* **1998**, *36*, 387–393.
- Yépez, A. F.; Palma, A.; Stashenko, E.; Bahsasb, A.; Amaro-Luis, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5825–5828.
- Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7431–7441.
- (a) Kuivila, H. G.; Nahabedian, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2159–2163; (b) Kuivila, H. G.; Nahabedian, K. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2164–2166; (c) Nahabedian, K. V.; Kuivila, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2167–2174; (d) Klingensmith, L. M.; Bio, M. M.; Moniz, G. A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8242–8245.
- Representative procedure for the synthesis of 3a:** In a flask, at room temperature and under aerobic conditions, containing a mixture of potassium aryltrifluoroborate **2a** (1 mmol, 184 mg), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (10 mol %, 25 mg) and NaOH (3 mmol, 120 mg) was added NH_4OH (4.0 mL of a 28–30% solution). The contents were stirred for 24 h. After this period, the reaction was extracted with dichloromethane (3×10 mL). The combined organic layers were washed with 1 M HCl (30 mL) and to the aqueous layer was added solid NaHCO_3 (until pH ≈ 9). The resulting mixture was again extracted with dichloromethane (3×10 mL) and the combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 and filtered. The solvent was removed *in vacuo* to yield 69 mg of **3a** (75%) sufficiently pure for characterization. ^1H NMR (300 MHz; CDCl_3) δ 7.34 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 6.95 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 146.2, 129.0, 118.0, 114.8.