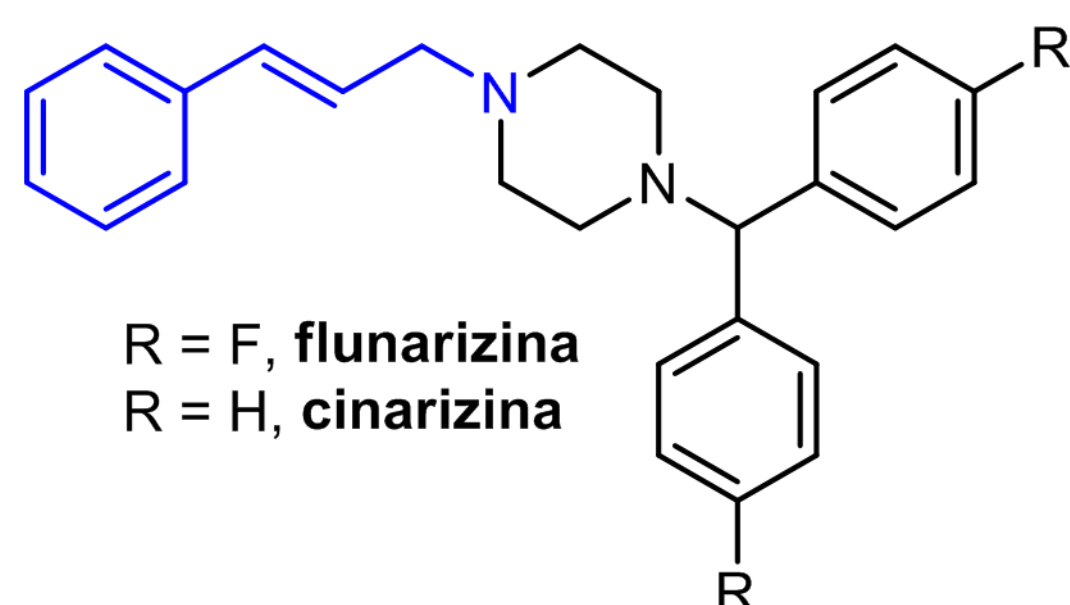
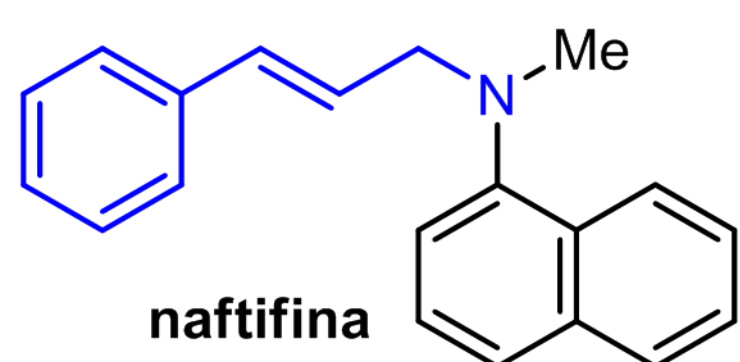


Introdução

As alilaminas são uma nova classe de droga antifúngicas, que inibem o ergosterol, componente da membrana celular dos fungos e alguns protozoários, combatendo a síntese da esqualeno epoxidase. Alilaminas funcionalizadas têm extensa aplicação farmacêutica.¹

Importantes alilaminas são a flunarizina que atua no alívio de enxaquecas e a naftifina que age no combate de fungos. Dentro desse contexto, a hidroboração de aminas propargílicas seguida de uma reação de acoplamento de Suzuki em meio aquoso, pode ser uma alternativa mais simples e “mais verde” para a obtenção dessa classe de importantes compostos.

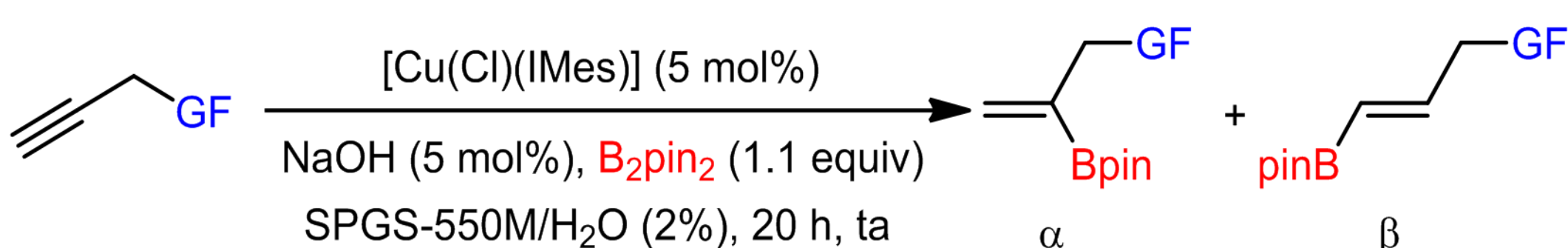


Resultados e Discussão

A hidroboração de alcinos propargílicos foi investigada em um estudo anterior variando-se a fonte de cobre e o tipo de ligante, quando necessário, na presença de B₂pin₂ (1,1 equiv.) e NaOH (5 mol%), à temperatura ambiente, utilizando uma solução de SPGS-550M (2% m/m em H₂O) como solvente da reação.² Em meio aquoso, o SPGS-550M forma micelas que funcionam como frasco reacional para que as transformações desejadas ocorram, envolvendo substratos e catalisadores insolúveis em água.

A melhor condição reacional foi aplicada para a hidroboração de diversas aminas propargílicas (Tabela 1).

Tabela 1: Escopo de hidroboração de diferentes aminas propargílicas.



entrada	GF	Rend. (%) ^a	Proporção ^b (α : β)
1	NH ₂	0	-
2	NMe ₂	0	-
3	NHBz	42	91 : 09
4	NHTs	65	83 : 17
5	NMeTs	60	65 : 35
6	NBoc ₂	nd	67 : 33
7 ^c	NHBoc	85	83 : 17
8	NMeBn	71	09 : 91
9	ftalimida	54	83 : 17

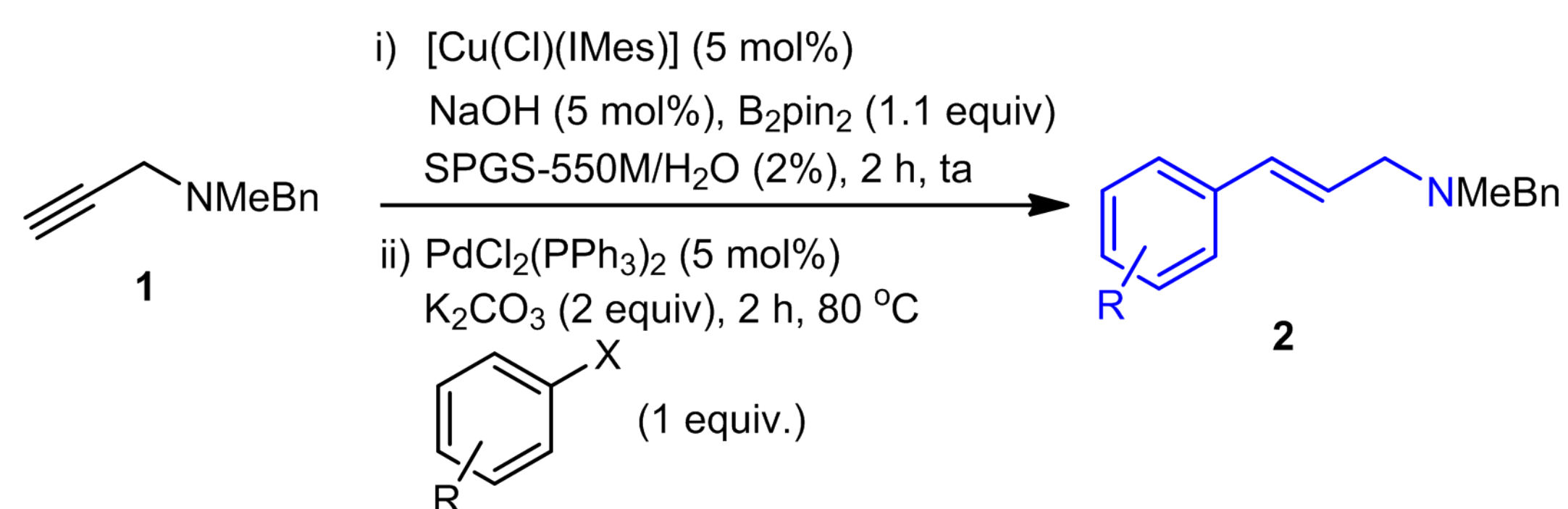
^a Rendimento após purificação por cromatografia em coluna. ^b Determinada por RMN-¹H. ^c 15 mol% de NaOH

Após a etapa de hidroboração, os reagentes necessários para a reação de Suzuki foram adicionados. Nessa segunda etapa, *one-pot*, diversos parâmetros reacionais foram avaliados, para se obter a melhor condição reacional.

De posse da melhor condição, diferentes haletos aromáticos foram empregados no acoplamento de Suzuki (Tabela 2). Portanto, após o consumo do alcino NMeBn-substituído **1** na reação de hidroboração, o haleto é adicionado juntamente com o catalisador de paládio, PdCl₂(PPh₃)₂ e a base K₂CO₃ e o sistema é aquecido a 80 C por 2 h.

Os produtos de acoplamento **2** foram obtidos em bons rendimentos, para as duas etapas reacionais, tanto para haletos com grupos retiradores de elétrons quanto para haletos com grupos doadores de elétrons.

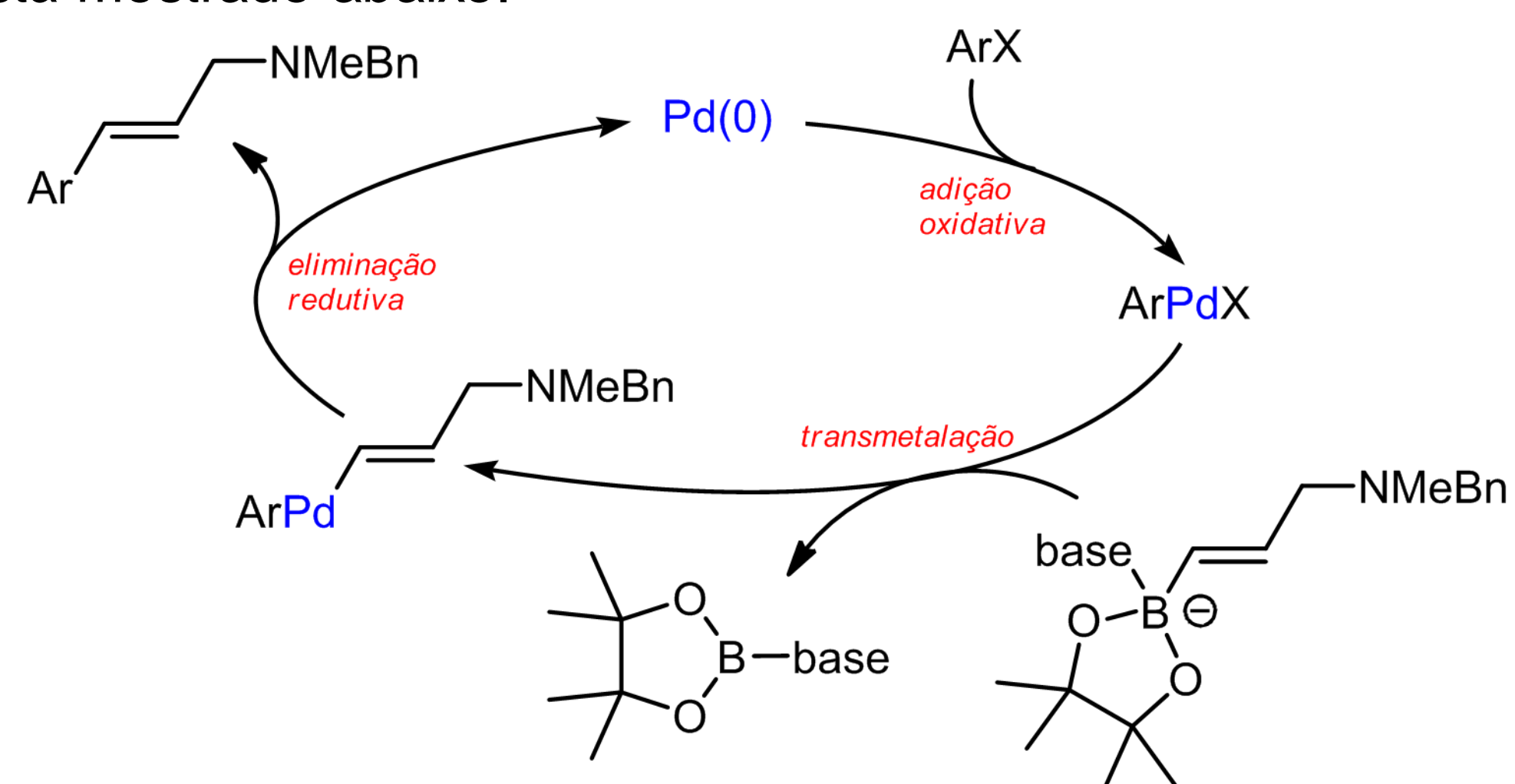
Tabela 2: *One-pot* Hidroboração/Suzuki da amina **1**.



entrada	R	X	Rend. (% , 2 etapas) ^a
1	H	Br	65
2	H	I	77
3	<i>p</i> -Me	Br	63
4	<i>p</i> -F	Br	63
5	<i>p</i> -Cl	Br	64
6	<i>p</i> -Cl	I	78
7	<i>p</i> -OMe	Br	54
8	<i>p</i> -OMe ^b	Br	58
9	<i>p</i> -OMe	I	60
10	<i>p</i> -NO ₂	I	36
11	<i>m</i> -NO ₂	I	43
12	<i>p</i> -CF ₃	Br	79
13	<i>p</i> -CN	Br	82
14	<i>p</i> -NH ₂	Br	21
15	2,4,6-(Me) ₃	Br	35

^a Rendimento após purificação por cromatografia em coluna. ^bTempo de 20 h para o acoplamento.

O ciclo catalítico proposto para o acoplamento de Suzuki está mostrado abaixo.



Conclusão

Em resumo, foi desenvolvido um método sequencial *one-pot*, mais verde e simples, em que foi possível sintetizar com alta eficiência os produtos de interesse, evitando processos de extração e purificação, levando a economia de tempo, recursos e, ao mesmo tempo, aumentando o rendimento global. A síntese da naftifina encontra-se em andamento em nosso grupo de pesquisa.

Referências Bibliográficas

- M. Johannsen and K. A. Jørgensen, *Chem. Rev.*, 1998, **98**, 1689.
- J. S. da Costa, R. K. Braun, P. A. Horn, D. S. Lüdtkke, A. V. Moro, *RSC Adv.*, 2016, **6**, 59935.