

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA

MAIRA FRIELINK IMMICH

**ADIÇÃO DE REAGENTES ORGANOZINCO A COMPOSTOS CARBONÍLICOS  
EM MEIO MICELAR**

Porto Alegre, novembro de 2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA

MAIRA FRIELINK IMMICH

**ADIÇÃO DE REAGENTES ORGANOZINCO A COMPOSTOS CARBONÍLICOS  
EM MEIO MICELAR**

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

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtkke  
Orientador

Porto Alegre, novembro de 2015

## **AGRADECIMENTOS**

Ao professor Diogo, pela orientação desde o meu primeiro semestre na UFRGS e por todos os conhecimentos que me passou ao longo da faculdade.

À minha família, por todo o apoio e incentivo. Em especial aos meus pais, Marlise e Inecio, e às minhas irmãs Bruna e Maica, por estarem sempre presentes ainda que distantes. Ao Rafael, por estar sempre ao meu lado e me apoiar em todas as minhas decisões.

Aos colegas de laboratório. Principalmente à Bruna, por compartilhar comigo todo seu conhecimento químico e por abdicar de seu tempo para me ajudar e me incentivar. Também agradeço à Natalí, por dividir a capela, seus materiais e por estar sempre disposta a ajudar.

Aos amigos químicos que fiz ao longo da faculdade, que dividiram manhãs, tarde e noites de estudo, de companheirismo. Agradeço também a todos os professores do Instituto de Química da UFRGS, por todo o conhecimento e exemplo de competência e profissionalismo.

## RESUMO

Neste trabalho, desenvolveu-se a adição de reagentes organozinco a compostos carbonílicos em meio micelar. Seguindo os princípios da química verde, buscou-se a aplicação de surfactantes como metodologia ambientalmente amigável para promover as reações de Barbier e Reformatsky.

Reagiram-se brometos de alila ou alquila com zinco metálico, aplicando-se 2% de SPGS-550 para a geração de um meio micelar que permitisse a realização dessas reações em água. Reagiram-se, ainda, haletos de acetila com zinco metálico em solução 2% do surfactante em água. As reações estudadas apresentaram apenas traços dos produtos esperados.

Propõe-se a utilização de um ligante aminoálcool derivado do aminonaftol, que foi sintetizado com 70% de rendimento, através de uma reação multicomponente que segue os princípios da química verde inclusive na etapa de purificação, realizada a partir de simples lavagem com etanol. Acredita-se que o composto possa promover a ativação do metal, estabilizar o composto organozinco no meio reacional, além de favorecer o estado de transição necessário para o desenvolvimento da Reação de Reformatsky.

**Palavras-chave:** Química verde. Reações em meio aquoso. Alilação de aldeídos. Reação de Barbier. Surfactantes.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Uma nova rota sintética para a Sertralina.....	14
<b>Figura 2.</b> Transferência de grupamentos arila a aldeídos aromáticos utilizando compostos organozinco.....	15
<b>Figura 3.</b> Surfactantes empregados para obtenção de meio micelar em reações orgânicas.....	16
<b>Figura 4.</b> Imagens das micelas formadas por surfactantes (A-PTS, B-TPGS-750-M, C-Nok) obtidas por Microscopia Eletrônica de Transmissão (Cryo-TEM).....	17
<b>Figura 5.</b> Acoplamentos entre iodetos e brometos de alquila e brometos de arila em água, e à temperatura ambiente, mediados por zinco.....	18
<b>Figura 6.</b> Influência das aminas nas reações em meio micelar.....	18
<b>Figura 7.</b> Reação de acoplamento de Stille em condição micelar <i>versus</i> condição tradicional.....	19
<b>Figura 8.</b> Reações de Suzuki-Miyaura, Sonogashira e metátese de olefinas com os surfactantes TPGS-750-M e SPGS-550-M (Nok).....	20
<b>Figura 9.</b> Esquema simplificado para adição de organometálicos a aldeídos aplicando-se a reação de Barbier.....	21
<b>Figura 10.</b> Mecanismo envolvido na reação de Barbier.....	21
<b>Figura 11.</b> Possíveis conversões dos alcoóis homoalílicos aos respectivos 3-hidroxialdeído, 3-hidroxiácido ou 1,4-diol.....	22
<b>Figura 12.</b> Esquema simplificado para adição de organozinco a aldeídos aplicando-se a reação de Reformatsky.....	22
<b>Figura 13.</b> Mecanismo envolvido na reação de Reformatsky.....	23
<b>Figura 14.</b> Variações das condições reacionais para a Reação de Barbier em meio micelar utilizando-se brometo de alila.....	25
<b>Figura 15.</b> Reação de Barbier em meio micelar utilizando-se brometo de alquila....	25
<b>Figura 16.</b> Reação de Reformatsky em meio micelar utilizando-se metilbromoacetato.....	26
<b>Figura 17.</b> Tentativa de realização da Reação de Reformatsky em meio micelar após pré-formação do composto organozinco.....	27
<b>Figura 18.</b> Reação multicomponente para a síntese de ligante aminoálcool.....	28
<b>Figura 19.</b> Proposta mecanística para a síntese do ligante aminoálcool.....	29
<b>Figura 20.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H a 300 MHz em CDCl <sub>3</sub> do ligante aminoálcool.....	29

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Os doze princípios da química verde.....	11
<b>Tabela 2.</b> Doze princípios complementares da química verde.....	12
<b>Tabela 3.</b> Classificação dos solventes.....	14
<b>Tabela 4.</b> Otimização das condições experimentais para a reação de Barbier realizada com zinco metálico.....	21

## LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

Ac: acetil

Bu: butil

Et: etil

Me: metil

*i*-Pr: isopropil

DCM: diclorometano

DME: dimetóxietano

DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

MTBE: metil-terc-butil éter

TEA: trietanolamina

THF: tetraidrofurano

TMEDA: tetrametiletenodiamina

ee: excesso enantiomérico

L\*: ligante quirál

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>08</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>09</b>
2.1	OBJETIVOS GERAIS.....	09
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	09
<b>3</b>	<b>REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>10</b>
3.1	QUÍMICA VERDE.....	10
3.2	SURFACTANTES.....	15
3.3	ADIÇÃO DE REAGENTES ORGANOMETÁLICOS A COMPOSTOS CARBONÍLICOS.....	20
3.3.1	Reação de Barbier.....	20
3.3.2	Reação de Reformatsky.....	22
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>24</b>
4.1	REAÇÃO DE BARBIER EM MEIO MICELAR.....	24
4.2	REAÇÃO DE REFORMATSKY EM MEIO MICELAR.....	26
4.3	SÍNTESE DE LIGANTE AMINOÁLCOOL.....	27
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>30</b>
<b>6</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>31</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>33</b>
	<b>APÊNDICE.....</b>	<b>36</b>



## 1 INTRODUÇÃO

A maior geração de resíduos orgânicos envolvendo transformações químicas é resultante da utilização de solventes orgânicos. Portanto, a minimização do seu uso, em qualquer escala, seja ela industrial ou acadêmica, é altamente desejável especialmente levando-se em consideração os princípios norteadores da química verde e sustentabilidade. Dentre as alternativas disponíveis para substituir os solventes orgânicos como meios de reação, certamente a água é a opção mais atrativa. No entanto, a baixa solubilidade da maioria dos compostos orgânicos nesse solvente é um empecilho à sua utilização em reações orgânicas. Além disso, no contexto de reações envolvendo reagentes e/ou catalisadores organometálicos, é frequente a necessidade de rigorosa exclusão de umidade do meio reacional, devido à sensibilidade desses reagentes frente à água.

Uma opção para minimizar o uso de solventes orgânicos em síntese orgânica é o desenvolvimento de espécies anfifílicas que contenham uma porção lipofílica que funcionará como solvente orgânico, seguida de dissolução em água e auto-montagem em forma micelar. Nessas condições, haverá uma baixa concentração de surfactante e ainda menor das suas nanopartículas presentes na água. Portanto, nanorreatores podem ser formados em meio aquoso e esses funcionam como frasco reacional no qual uma transformação desejada ocorre envolvendo substratos e catalisadores insolúveis em água e/ou sensíveis à umidade.

Com base nos conceitos e princípios da química verde e conhecendo-se a importância do uso de água como solvente nas reações orgânicas, o presente trabalho tem como objetivo o estudo de adição de reagentes organozinco a compostos carbonílicos em meio micelar. Valendo-se da utilização de surfactantes, busca-se promover reações entre compostos carbonílicos e compostos organozinco gerados *in situ* através da reação de Barbier, e através da reação de Reformatsky. Os substratos estudados contêm grupamentos alquila e alila, visando o estudo da versatilidade da metodologia aplicada.

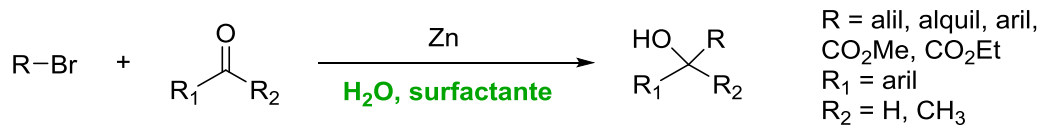
## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVOS GERAIS

O presente trabalho consiste no estudo de surfactantes em síntese orgânica, especialmente em reações de adição de reagentes organozinco a compostos carbonílicos.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

→ Promover um meio micelar aplicando-se surfactantes, e realizar reações orgânicas de adição de reagentes organozinco a compostos carbonílicos em meio aquoso;



→ Propor condições reacionais que atuem como facilitadoras das reações estudadas, a fim de obterem-se melhores resultados.

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

#### 3.1 QUÍMICA VERDE

Desde a invenção das primeiras máquinas e do desenvolvimento das primeiras fábricas, na Revolução Industrial no século XVIII, o conceito de obterem-se mais lucros e de forma mais acelerada foi estabelecido. Porém, os avanços científicos e tecnológicos geraram, ao longo do tempo, uma preocupação global frente à poluição que impunham ao meio ambiente. Nesse contexto, inúmeros movimentos ao redor do mundo destacaram a importância da preservação ambiental e da sustentabilidade nos mais variados âmbitos.

Em relação à química, destaca-se a aprovação, em 1990, do “*Pollution Prevention Act*”, que expôs a necessidade de melhorias dos produtos e dos processos químicos, de maneira a torná-los menos perigosos para o meio ambiente e para a saúde humana.<sup>1</sup> Em 1991, o lançamento do programa “Rotas sintéticas alternativas para prevenção da poluição”, pela agência ambiental EPA (“*Environmental Protection Agency*”), significou financiamento para projetos de pesquisa que possuíam enfoque na prevenção da poluição em rotas sintéticas.<sup>2</sup> Posteriormente ao desenvolvimento desse programa, sucessivas conquistas foram alcançadas pelo ramo da química ao qual hoje chamamos de “Green Chemistry”, ou “Química Verde”.

Em 1995, o governo dos EUA criou o “*The Presidential Green Chemistry Challenge*” (PGCC), com o objetivo de premiar trabalhos que apresentam inovação com potencial aplicação na indústria, gerando a menor quantidade possível de resíduos na fonte. São premiados anualmente, desde então, trabalhos acadêmicos, de pequenos negócios, rotas sintéticas alternativas, condições alternativas de reação e desenho de produtos químicos mais seguros. O suporte necessário para os avanços científicos na área da química verde foi totalmente estabelecido quando, em 1999, a *Royal Society of Chemistry* (RSC) lançou a revista “*Green Chemistry*”, cujo fator de impacto corresponde a 8,02.<sup>3</sup>

Em 1998, Paul Anastas e John Warner definiram a química verde como a redução ou eliminação de uso ou geração de substâncias perigosas no desenho, desenvolvimento e aplicação de produtos químicos. Os pesquisadores formularam

os doze princípios que norteariam a busca pela sustentabilidade dos processos (Tabela 1).<sup>4</sup> Esses princípios são uma categorização básica das abordagens adotadas para alcançar as metas da química verde e têm sido utilizados como critérios para cientistas desenvolverem seus projetos de pesquisa.

**Tabela 1.** Os doze princípios da química verde.

<b>1. Prevenção.</b> É preferível prevenir a formação de subprodutos a tratá-los posteriormente.
<b>2. Economia de átomos.</b> Os métodos sintéticos devem ser desenvolvidos para maximizar a incorporação dos átomos dos reagentes aos produtos finais desejados.
<b>3. Sínteses com compostos de menor toxicidade.</b> Sempre que possível, deve-se substituir compostos de alta toxicidade por compostos menos nocivos nas reações químicas.
<b>4. Desenvolvimento de compostos seguros.</b> Os produtos químicos deverão ser desenvolvidos para desempenharem a função desejada apresentando a menor toxicidade possível.
<b>5. Diminuição de solventes e auxiliares.</b> A utilização de substâncias auxiliares (solventes, agentes de separação, etc.) deverá ser evitada quando possível ou essas substâncias deverão ser utilizadas inócuas no processo.
<b>6. Eficiência energética.</b> Os métodos sintéticos deverão ser conduzidos sempre que possível à pressão e temperatura ambientes, para diminuir a energia gasta durante um processo químico, representando menor impacto econômico e ambiental.
<b>7. Uso de substâncias recicladas.</b> Os produtos e subprodutos de processos químicos deverão ser reutilizados sempre que possível.
<b>8. Redução de derivativos.</b> A derivatização (uso de grupos de proteção e desproteção, modificadores temporários) deverá ser minimizada ou evitada quando possível, pois esses passos reacionais requerem reagentes adicionais.
<b>9. Catálise.</b> Deve-se promover a aplicação de catalisadores para aumentar a velocidade e o rendimento dos processos químicos.
<b>10. Desenvolvimentos de compostos para degradação.</b> Produtos químicos deverão ser desenvolvidos para a degradação inócua de produtos tóxicos, para não persistirem no ambiente.
<b>11. Análise em tempo real para a prevenção da poluição.</b> As metodologias analíticas precisam ser desenvolvidas para permitirem o monitoramento do processo em tempo real, para controlar a formação de compostos tóxicos.
<b>12. Química segura para a prevenção de acidentes.</b> As substâncias usadas nos processos químicos deverão ser escolhidas a fim de minimizar acidentes em potencial, tais como explosões e incêndios.

Voltados à investigação científica acadêmica e industrial, outros 12 princípios foram apresentados em 2001 por Winterton, a fim de complementar os princípios propostos por Anastas e Warner (Tabela 2)<sup>5</sup>. Winterton aponta os cuidados

necessários especialmente para produzir-se em larga escala os compostos sintetizados em laboratórios de pesquisa.

**Tabela 2.** Doze princípios complementares da química verde.

<p><b>1. Identificar e quantificar os coprodutos (subprodutos eventuais e resíduos).</b> Identificar os coprodutos e determinar suas quantidades relativas ao produto principal.</p>
<p><b>2. Obter conversões, seletividades, produtividades, etc.</b> Além do rendimento químico das reações de síntese, determinar a seletividade do processo, produtividade (eficiência atômica, por exemplo), etc.</p>
<p><b>3. Estabelecer balanços materiais completos para o processo.</b> Especificar, quantificar e contabilizar todos os materiais usados na obtenção do produto final, incluindo os auxiliares, principalmente os solventes.</p>
<p><b>4. Determinar as perdas de catalisadores e solventes nos efluentes.</b> Determinar as quantidades e fluxos de efluentes líquidos, sólidos e gasosos e as concentrações de reagentes auxiliares neles.</p>
<p><b>5. Investigar a termoquímica básica do processo.</b> Avaliar e relatar as variações de entalpia das reações exotérmicas para alertar sobre eventuais problemas de liberação de calor com a mudança de escala.</p>
<p><b>6. Considerar limitações de transferência de calor e de massa.</b> Identificar fatores que afetem a transferências de calor e de massa no escalamento (velocidade de agitação ou de dispersão de gases, área de contato gás-líquido, etc.).</p>
<p><b>7. Visualizar as reações sob a perspectiva dos engenheiros químicos.</b> Identificar e compreender pontos de constrição para o escalamento da química no desenvolvimento do processo industrial por estudo das várias alternativas de tecnologia disponíveis para programá-lo.</p>
<p><b>8. Considerar a globalidade do processo industrial ao selecionar a química de base.</b> Avaliar o impacto das alternativas possíveis de todas as variáveis do processo (matérias-primas, natureza do reator, operações de purificação, etc.) nas opções possíveis para a química de base. Realizar experiências com os reagentes comerciais que serão utilizados na indústria.</p>
<p><b>9. Ajudar a desenvolver e aplicar medidas de sustentabilidade do processo.</b> Avaliar quantitativamente, na extensão possível, o grau de sustentabilidade do processo industrial.</p>
<p><b>10. Quantificar e minimizar o uso de “utilidades”.</b> Dar atenção ao uso e minimização das “utilidades” e proporcionar informação que permita avaliar as necessidades no início do desenvolvimento do processo e ao longo do escalamento da síntese. Entende-se por utilidades a água necessária para refrigeração e extração, a energia elétrica utilizada no processo, os gases inertes, etc.</p>
<p><b>11. Identificar situações de incompatibilidade entre a segurança do operador e a minimização de resíduos.</b> Dar atenção à segurança do operador no desenvolvimento da síntese laboratorial e alertar para fatos que limitem a implementação da reação à escala industrial.</p>
<p><b>12. Monitorar, registrar e minimizar os resíduos produzidos na realização laboratorial da síntese.</b> Dar atenção especial à geração de resíduos laboratoriais e quantificá-los, para poder minimizar sua produção.</p>

Em 2002, Anastas chamou atenção às duas principais fontes de risco tanto para o meio ambiente como para os seres humanos: o perigo e a exposição.<sup>6</sup> O termo "perigosos" é utilizado por Anastas em seu sentido mais amplo, incluindo perigo físico (como de explosão e inflamabilidade), toxicológico (por exemplo substâncias cancerígenas e mutagênicas) e global (tais como a redução da camada de ozônio e alteração climática).<sup>7</sup>

Nesse contexto, tem-se como fator importante para a implantação de métodos coerentes com os conceitos da química verde a redução dos riscos, a melhoria dos processos, a minimização de resíduos. São hoje conhecidas algumas técnicas para realizarem-se sínteses de forma mais verde tais como a utilização de micro-ondas, fluidos supercríticos, fotocatalise, biocatalise e catalise bifásica.<sup>8,9</sup>

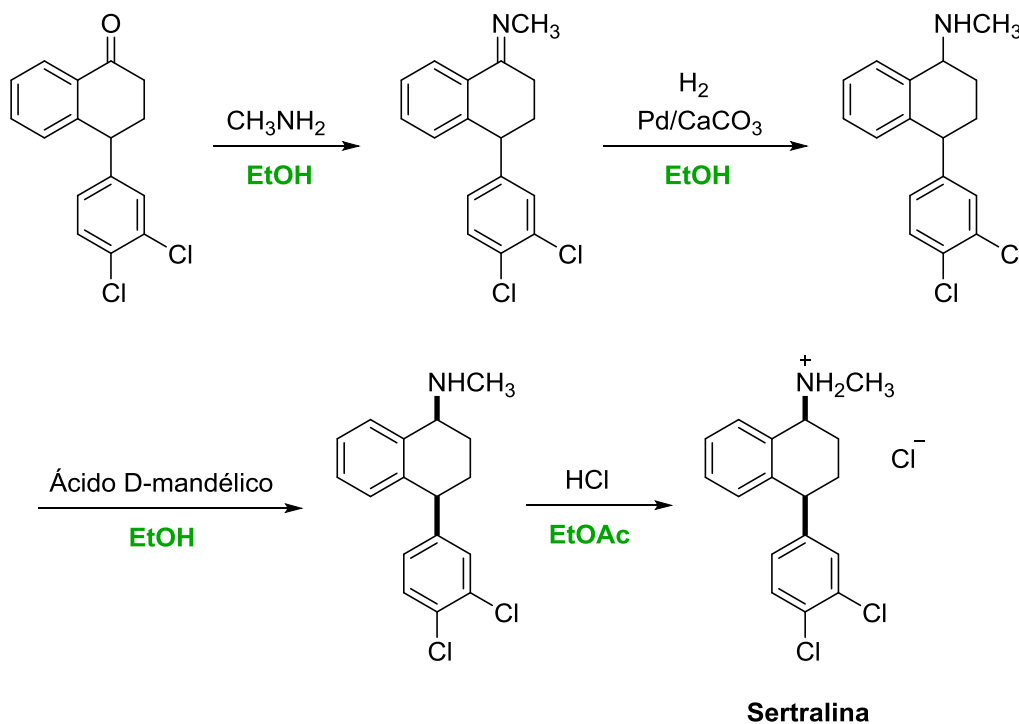
A incansável busca por processos industriais mais limpos tem gerado bons resultados: em 2002, a *Pfizer* foi a vencedora do "*The Presidential Green Chemistry Challenge Award*" por melhorar seu processo de síntese para a Sertralina, o ativo de Zoloft<sup>®</sup>, o agente mais prescrito para o tratamento da depressão. O novo processo (**Figura 1**) é responsável por dobrar o rendimento global da rota sintética, reduzir o uso de matéria-prima e o uso de energia e água, e aumentar a segurança do trabalhador. A alteração da síntese eliminou a necessidade de utilizar, destilar e recuperar quatro solventes (diclorometano, tetraidrofurano, tolueno, hexano) que eram necessários na síntese original. O volume de solventes necessário foi reduzido de 250 litros por cada quilograma do produto final para apenas 25 litros, além da utilização de solventes mais adequados do ponto de vista ambiental, como o etanol.<sup>10</sup>

A otimização dos processos realizada a partir de variações de solventes e das quantidades empregadas nas reações químicas é uma estratégia bastante utilizada atualmente. Essa técnica é muito importante porque os solventes orgânicos representam a maior contribuição para geração de resíduos orgânicos envolvendo transformações químicas. Estima-se que os solventes representem 85% de todo o resíduo gerado.<sup>11</sup>

Dentre as alternativas disponíveis para substituir os solventes orgânicos como meios de reação, certamente a água é a opção mais atrativa. A **Tabela 3** apresenta

uma avaliação bastante corriqueira na indústria e que classifica os solventes pelo seu grau de volatilidade, toxicidade e segurança.<sup>12</sup>

**Figura 1.** Uma nova rota sintética para a Sertralina.



*Pfizer company*

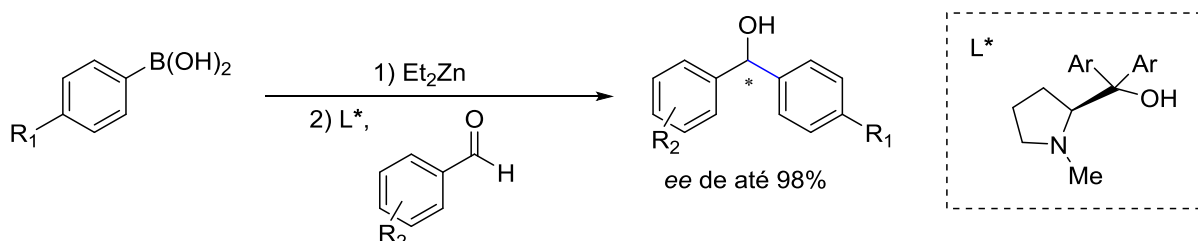
**Tabela 3.** Classificação dos solventes.

Classificação	Solventes
Recomendado	Água, EtOH, <i>i</i> -PrOH, <i>n</i> -BuOH, EtOAc, <i>i</i> -PrOAc, <i>n</i> -BuOAc, anisol.
Recomendado ou problemático?	MeOH, <i>t</i> -BuOH, álcool benzílico, etilenoglicol, acetona, ciclohexanona, MeOAc, AcOH, Ac <sub>2</sub> O.
Problemático	Heptano, tolueno, xilenos, clorobenzeno, MeCN, DMSO.
Problemático ou perigoso?	MTBE, THF, ciclohexano, DCM, ácido fórmico, piridina.
Perigoso	Éter diisopropílico, 1,4-dioxano, DME, pentano, hexano, DMF, metóxi-etanol, TEA.
Altamente Perigoso	Éter dietílico, benzeno, clorofórmio, CCl <sub>4</sub> , nitrometano.

Podemos observar na **Tabela 3** que a água aparece como o solvente mais recomendado. No entanto, a baixa solubilidade da maioria dos compostos orgânicos em água é um empecilho à sua utilização como solvente de reações orgânicas. Além disso, no contexto de reações envolvendo reagentes e/ou catalisadores

organometálicos é frequente a necessidade de rigorosa exclusão de umidade do meio reacional, devido à sensibilidade desses reagentes frente à água. Os reagentes organozinco, por exemplo, necessitam manuseio em atmosfera inerte e uso de solventes anidros para as reações. Embora apresentem-se sensíveis a condições padrões, os compostos organozinco caracterizam-se como importante ferramenta na construção de novas ligações C-C.<sup>13</sup>

**Figura 2.** Transferência de grupamentos arila a aldeídos aromáticos utilizando compostos organozinco.



*A. L. Braga et al., 2005*

### 3.2 SURFACTANTES

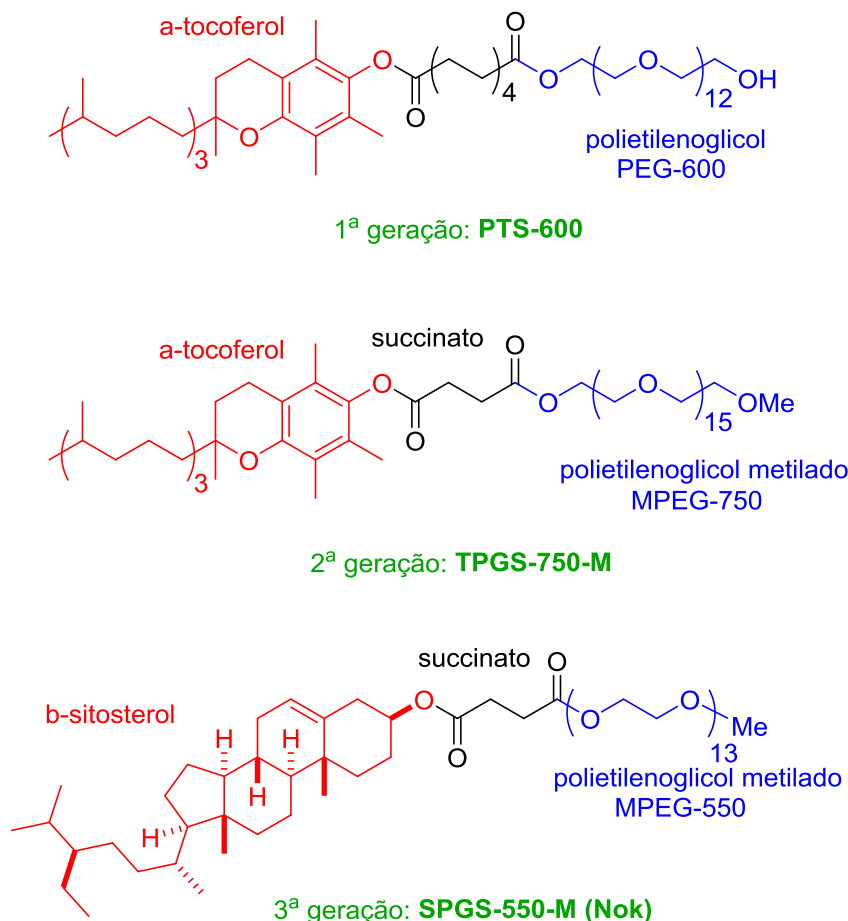
Uma opção para minimizar o uso de solventes orgânicos em síntese orgânica é o desenvolvimento de espécies anfífilas que contenham uma porção lipofílica que funcionará como solvente orgânico, seguida de dissolução em água e auto-montagem em forma micelar. Nessas condições, haverá uma baixa concentração de surfactante e ainda menor das suas nanopartículas presentes na água. As quantidades requeridas para a formação de um arranjo micelar (concentração micelar crítica – CMC) são tipicamente na ordem de 10<sup>-3</sup> e 10<sup>-4</sup> M. Portanto, com poucos esforços por parte do praticante da síntese, nanorreatores podem ser formados em meio aquoso e funcionarem como frasco reacional no qual uma transformação desejada ocorre envolvendo substratos e catalisadores insolúveis em água e/ou sensíveis à umidade.<sup>14</sup>

Os principais surfactantes utilizados para a geração de um meio reacional composto por micelas são o PTS-600 e o TPGS-750-M, que constituem, respectivamente, a primeira e a segunda geração desses compostos. Mais



recentemente, foi introduzida uma terceira geração, o SPGS-550-M (Nok), que possui menor custo quando comparado aos predecessores (**Figura 3**).<sup>15</sup>

**Figura 3.** Surfactantes empregados para obtenção de meio micelar em reações orgânicas.

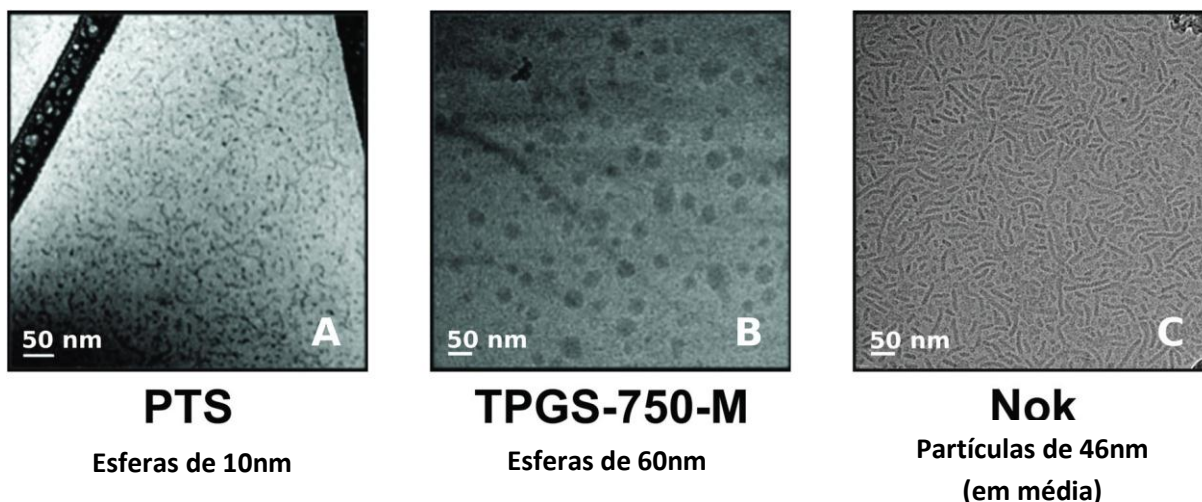


A terceira geração dos surfactantes acabou com a dependência das gerações anteriores frente ao  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E) e substituiu sua função lipofílica nos compostos por  $\beta$ -sitosterol, um fitoestrol prontamente disponível e barato. O SPGS-550-M pode ser sintetizado, portanto, utilizando-se uma mistura comercialmente disponível de extratos vegetais ricos em  $\beta$ -sitosterol.

As alterações estruturais na composição dos surfactantes geraram uma diferente organização micelar: enquanto PTS e TPGS-750-M apresentam formas micelares esféricas, análises de microscopia eletrônica de transmissão (Cryo-TEM) revelaram que as micelas do SPGS-550-M (Nok) medem entre 45 e 50 nm e organizam-se de forma peculiar (**Figura 4**).<sup>14</sup> Posteriormente serão apresentados

dados referentes aos resultados gerados por essa distinção organizacional das micelas no âmbito reacional.

**Figura 4.** Imagens das micelas formadas por surfactantes (A-PTS, B-TPGS-750-M, C-Nok) obtidas por Microscopia Eletrônica de Transmissão (Cryo-TEM).

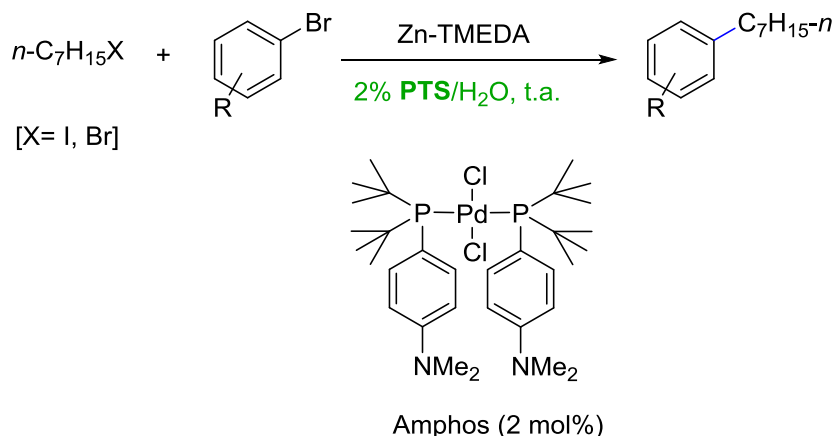


*B. H. Lipshutz e S. Ghorai, 2014*

Em 2009 foi publicado o primeiro trabalho que relatou a catálise realizada em meio micelar aquoso. Utilizou-se um surfactante para realizar a reação de Negishi, que é o acoplamento cruzado catalisado por paládio e mediado por zinco tipicamente realizada sob condições anidras por apresentar-se altamente sensível à umidade (**Figura 5**).<sup>16-a</sup>

Desenvolvida por Krasovskiy, Lipshutz e colaboradores, essa metodologia fornece um meio de efetuar a catálise via metal de transição para a construção de ligações  $C_{sp^2}-C_{sp^3}$  na ausência de um reagente organometálico estequiométrico e pré-formado para o acoplamento cruzado. Para definir as condições reacionais adequadas, os autores do referido trabalho realizaram um apurado estudo relativo aos aditivos que poderiam trazer benefícios para o acoplamento cruzado proposto (**Figura 6**)<sup>16-b</sup>. De acordo com os autores do trabalho, o papel da diamina é provavelmente o de ativante da superfície do zinco e estabilizante da espécie organozinco formada.

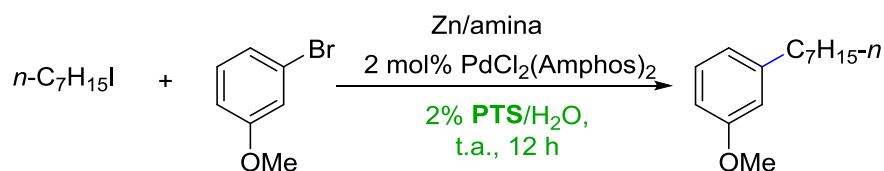
**Figura 5.** Acoplamentos entre iodetos e brometos de alquila e brometos de arila em água, e à temperatura ambiente, mediados por zinco.



	Produto	Rendimento (%)
1	R = <i>m</i> -OMe	90
2	R = <i>o</i> -OMe	65
3	R = 3,4,5-trimetóxi	80
4	R = <i>p</i> -Cl	96
5	R = <i>p</i> -COCH <sub>3</sub>	70
6	R = <i>p</i> -CHO	80

*A. Krasovskiy et al., 2009*

**Figura 6.** Influência das aminas nas reações em meio micelar.



	Aditivo	Conversão (%) <sup>a</sup>
1	Etilenodiamina	0
2	N,N'-dimetiletildiamina	0
3	Trietilamina	0
4	N,N'-dimetilpiperazina	0
5	1,10-fenantrolina	0
6	2,2'-bipiridina	8
7	Hexametenotetramina	8
8	Piridina	34
9	N,N,N',N'-tetrametil-1,3-propanodiamina	40
10	1,1,4,7,7-pentametildietilenotriamina	54

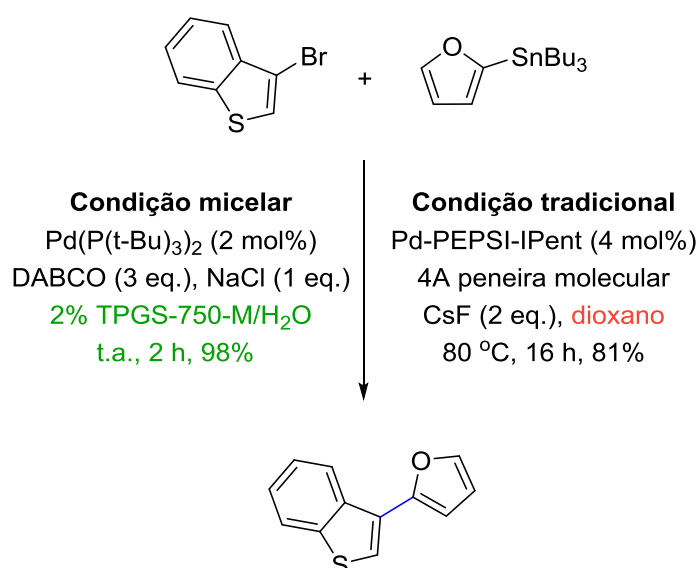
<sup>a</sup>Medido pelo consumo de brometo.

*A. Krasovskiy et al., 2009*

Bruce H. Lipshutz foi o ganhador da edição de 2011 do “*The Presidential Green Chemistry Challenge Award*”, na categoria acadêmica. A motivação para o recebimento do prêmio está baseada na metodologia que emprega surfactantes como alternativa para diminuir a dependência de solventes orgânicos e possibilitar que reações orgânicas sejam desenvolvidas em meio aquoso.<sup>17</sup>

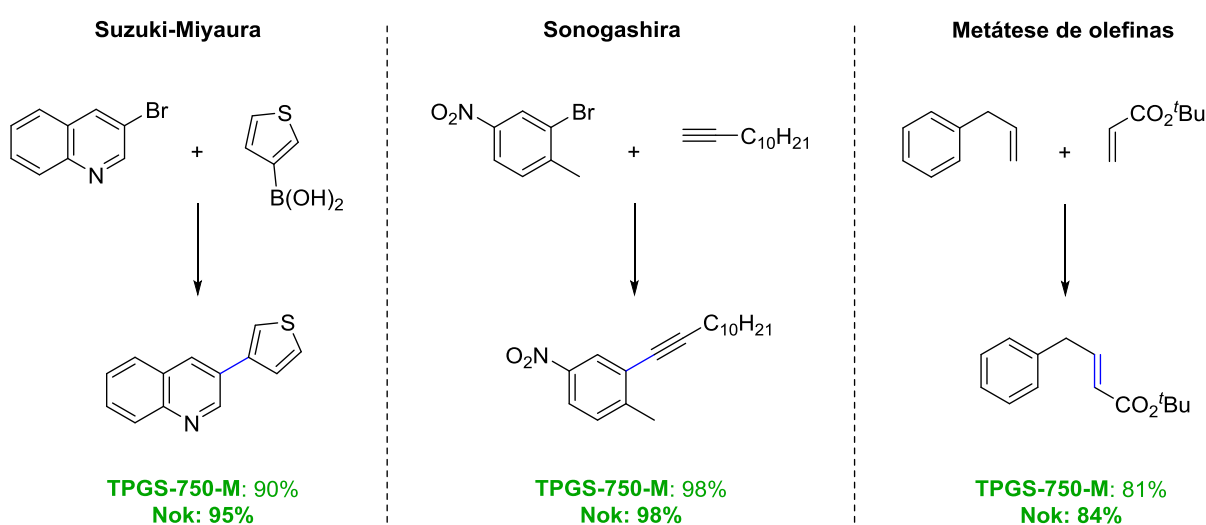
A metodologia proposta é altamente versátil no que diz respeito a reações orgânicas nas quais possa ser aplicada, levando a um nível de conversão apreciável. A reação de Stille é nomeadamente muito importante, correspondendo ao quarto tipo de acoplamento cruzado mais utilizado na última década.<sup>18</sup> Organoestanhos são compostos atrativos por suportarem razoável tempo de estocagem devido a considerável estabilidade ao ar e à umidade.<sup>19</sup> Essa estabilidade leva à necessidade de utilizarem-se solventes polares apróticos como dimetilformamida (DMF) e aplicação de calor durante as reações, para que seja possível vencer a energia de ativação apresentada pelas reações envolvendo esse tipo de substrato. De acordo com a **Tabela 3**, DMF é considerado um solvente perigoso e, de acordo com o sexto princípio da química verde (que trata da eficiência energética esperada para processos químicos sustentáveis), tem-se como preferencial a realização de sínteses em temperatura ambiente. Sendo assim, o acoplamento de Stille foi desenvolvido valendo-se da metodologia micelar. A **Figura 7** apresenta um comparativo entre os reagentes e resultados referentes às condições tradicionais<sup>20</sup> e ao novo método micelar aplicado<sup>21</sup>, mais sustentável.

**Figura 7.** Reação de acoplamento de Stille em condição micelar *versus* condição tradicional.



A **Figura 8**, por sua vez, apresenta distintos resultados alcançados através da aplicação dos surfactantes TPGS-750-M e Nok em reações de acoplamento cruzado e de metátese de olefinas. Estudos buscam esclarecer a influência dos distintos tamanhos de micela no decorrer dos experimentos.<sup>14</sup>

**Figura 8.** Reações de Suzuki-Miyaura, Sonogashira e metátese de olefinas com os surfactantes TPGS-750-M e SPGS-550-M (Nok).



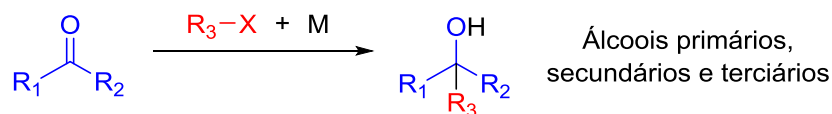
B. H. Lipshutz e S. Ghorai, 2014

### 3.3 ADIÇÃO DE REAGENTES ORGANOMETÁLICOS A COMPOSTOS CARBONÍLICOS

#### 3.3.1 Reação de Barbier

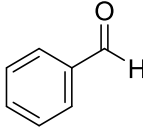
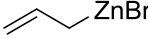
Uma reação bem descrita na literatura para a adição de um composto organometálico a um composto carbonílico é a reação de Barbier, na qual o organometálico é gerado *in situ* (**Figura 9**).<sup>22</sup> Inicialmente desenvolvida utilizando-se magnésio metálico, versões com outros metais (estanho, índio, zinco, etc.) são frequentemente realizadas em meio aquoso<sup>23</sup>, com agitação mecânica ou por sonicação. A presença de solventes orgânicos como o THF permite a obtenção de bons rendimentos para essa reação (**Tabela 4**).<sup>24</sup>

**Figura 9.** Esquema simplificado para adição de organometálicos a aldeídos aplicando-se a reação de Barbier.



$\text{R}_1, \text{R}_2 = \text{H, alquil, aril}; \text{R}_3 = \text{alquil, aril, alil, benzil}; \text{X} = \text{Cl, Br, I}; \text{M} = \text{Mg, Sm, Zn, Li, etc.}$

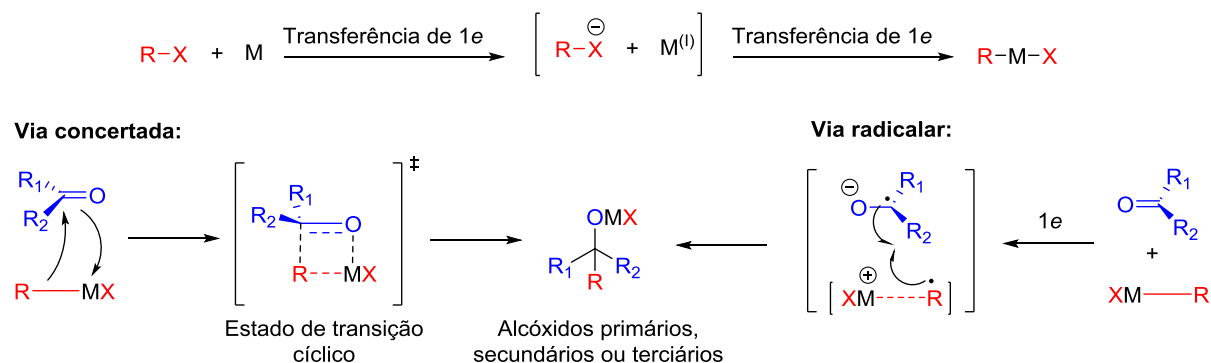
**Tabela 4.** Otimização das condições experimentais para a reação de Barbier realizada com zinco metálico.

	Composto carbonílico	Organometálico (1.2 eq.)	Solventes (5:1)	Tempo reacional	Rendimento (%)
1			H <sub>2</sub> O:THF	4h	48
2			H <sub>2</sub> O:THF	0,75h <sup>b</sup>	23
3			NH <sub>4</sub> Cl	0,75h	61
4			NH <sub>4</sub> Cl:THF	0,75h	100 (95) <sup>c</sup>
5			NaCl:THF	0,75h	0

<sup>a</sup>NH<sub>4</sub>Cl utilizado como solução saturada; <sup>b</sup>Sonicação <sup>c</sup>Rendimento isolado após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel.

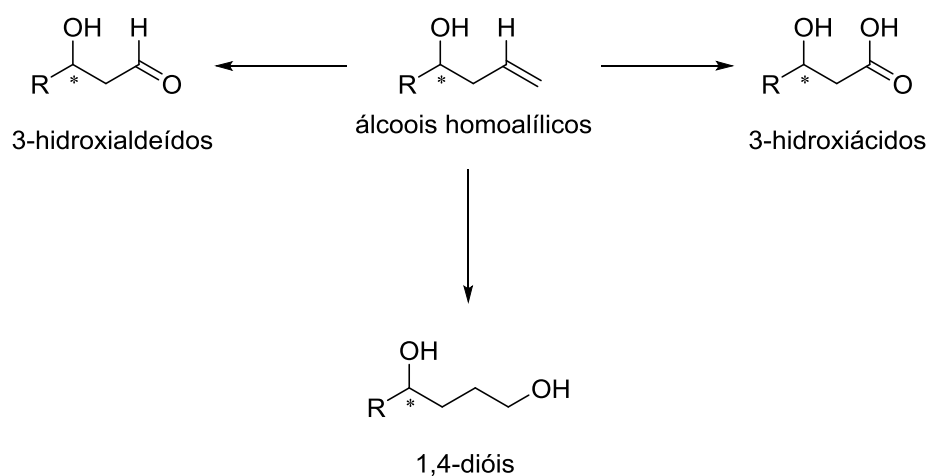
O mecanismo da reação de Barbier ocorre de forma radicalar (**Figura 10**), semelhante ao mecanismo da Reação de Grignard, com transferência de um elétron da superfície do metal para o halogeneto, levando à formação do organometálico. A distinção entre as duas reações consiste no fato de, para a reação de Barbier, esse composto ser sintetizado *in situ*.<sup>25</sup>

**Figura 10.** Mecanismo envolvido na reação de Barbier.



Utilizando-se aldeídos como nucleófilos nesse tipo de reação, e empregando-se haletos de alila como eletrófilos, é possível sintetizar álcoois homoalílicos, compostos que facilmente podem ser convertidos por oxidação do grupamento vinílico terminal a 3-hidroxiáldeídos, 3-hidroxiácidos ou 1,4-dióis, substâncias de interesse biológico e/ou comercial (**Figura 11**).<sup>26</sup>

**Figura 11.** Possíveis conversões dos álcoois homoalílicos aos respectivos 3-hidroxiáldeído, 3-hidroxiácido ou 1,4-diól.

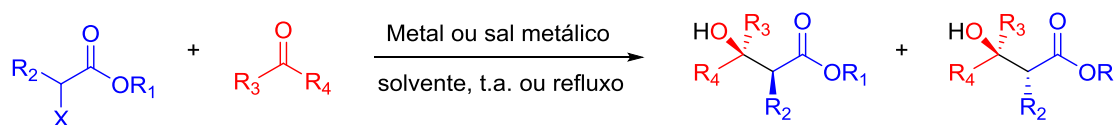


*A. de Fátima et al., 2006*

### 3.3.1 Reação de Reformatsky

Outra metodologia interessante para a adição de compostos organometálicos a compostos carbonílicos é a reação de Reformatsky. Pode-se, nesse caso, pré-formar o organometálico a partir de um haleto de éster para então adicioná-lo a um composto carbonílico. Originalmente realizada com zinco, muitos metais e sais metálicos podem ser aplicados (**Figura 12**).<sup>27</sup>

**Figura 12.** Esquema simplificado para adição de organozinco a aldeídos aplicando-se a reação de Reformatsky.



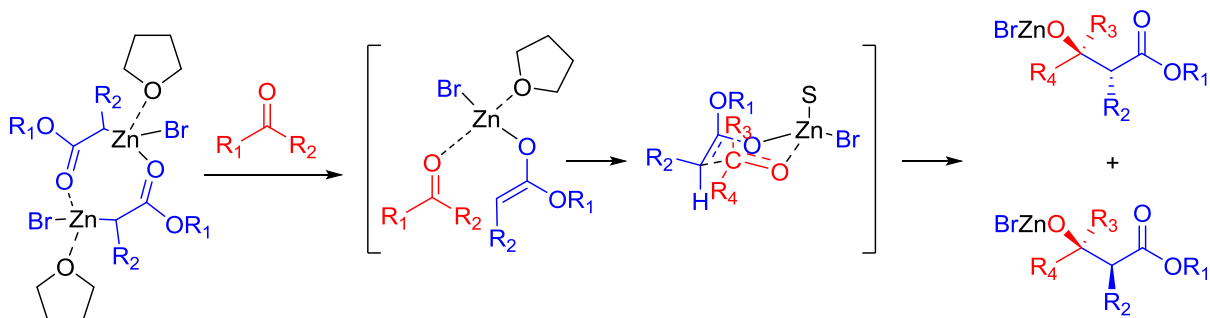
$\text{X} = \text{Cl, Br, I}$ ;  $\text{R}_1 = \text{alquil}$ ;  $\text{R}_2 = \text{H, alquil, aril}$ ;  $\text{R}_3, \text{R}_4 = \text{H, alquil, aril}$ ;

Solvente:  $\text{Et}_2\text{O}$ , THF, 1,4-dioxano, DME, benzeno, tolueno, MeCN, DMF, DMSO;

Metal: Zn, Mg, Cd, Ba, In, Ge, Co, Ni, Ce; Sal metálico:  $\text{SmI}_2$ ,  $\text{CrCl}_2$ ,  $\text{TiCl}_2$ ,  $\text{CeX}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{Te}$ ,  $\text{R}_3\text{SnLi}$ ,  $\text{R}_3\text{Sb/I}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{AlCl}$ .

O mecanismo da reação de Reformatsky realizada com zinco metálico e bromo como halogênio é apresentado na **Figura 13**. O intermediário formado necessita de um agente coordenante, cuja função geralmente é efetuada pelo solvente da reação (por exemplo, THF). A reação passa por um estado de transição numa conformação cadeira, conforme ilustrado na **Figura 13**.<sup>28</sup>

**Figura 13.** Mecanismo envolvido na reação de Reformatsky.





## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os estudos referentes à adição de compostos organozinco a compostos carbonílicos em meio micelar iniciaram com a eleição dos reagentes com os quais as reações seriam desenvolvidas.

Para a seleção do surfactante, buscaram-se na literatura informações que pudessem indicar qual a formação micelar e quais tamanhos de micela poderiam levar a maiores conversões para o tipo de sistema a ser estudado. Constatou-se que se tem como regra observada até a presente data que surfactantes de maior diâmetro colidem de forma mais efetiva com alguns substratos como o zinco e fornecem uma maior eficiência para reações com halogenetos. Portanto, a utilização de micelas maiores pode promover uma proteção mais efetiva do organozinco formado frente à água presente no meio reacional, aumentando as chances de o composto sensível à água entrar no núcleo micelar hidrofóbico.<sup>29</sup> Dessa forma, o surfactante a ser utilizado nos experimentos foi o SPGS-550-M (**Figura 3**), que apresenta micelas de tamanho superior aos surfactantes de primeira geração, como o PTS, e possui valor comercial inferior a esses.

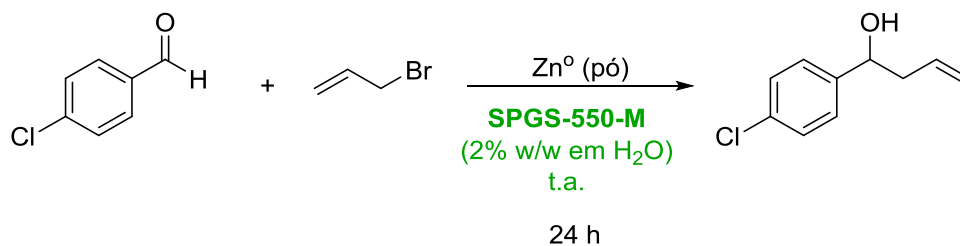
O composto carbonílico a ser aplicado na otimização reacional foi um aldeído, por ser mais reativo que cetonas. O aldeído selecionado para a otimização reacional foi o *p*-clorobenzaldeído, sólido branco de fácil purificação e reatividade significativamente superior à apresentada pelo benzaldeído, por exemplo.

### 4.1 REAÇÃO DE BARBIER EM MEIO MICELAR

Definidos surfactante e composto carbonílico, iniciaram-se os estudos utilizando brometo de alila, que geraria o organozinco *in situ* segundo a reação de Barbier. Após adicionar-se no composto carbonílico, esse substrato levaria à formação do respectivo álcool homoalílico (**Figura 14**).

As reações foram realizadas em frasco de vidro com agitador magnético, a temperatura ambiente e em sistema aberto. Testes iniciais mostraram que a ativação do zinco em pó deveria ser realizada imediatamente antes de o metal ser adicionado na reação. Essa ativação foi realizada através de lavagem do pó metálico com ácido clorídrico (1M), água destilada, etanol e acetona, com posterior secagem em estufa. A **Figura 14** apresenta as variações aplicadas ao sistema estudado.

**Figura 14.** Variações das condições reacionais para a Reação de Barbier em meio micelar utilizando-se brometo de alila.



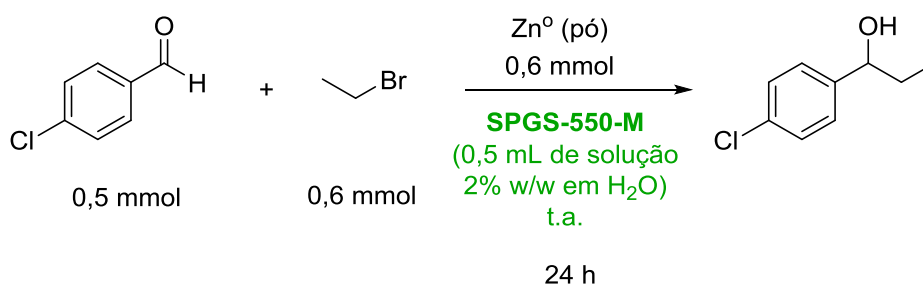
	SPGS-550-M (2% w/w em H <sub>2</sub> O)	Zn	Aditivo	Rendimento
1	0,5 mL	1,2 eq.	-	traços
2	0,5 mL	4 eq.	-	traços
3	0,5 mL	1,2 eq.	NH <sub>4</sub> Cl (1 eq.)	traços
4	1 mL	1,2 eq.	NH <sub>4</sub> Cl (1 eq.)	traços

Todas as reações apresentadas foram realizadas empregando-se 0,5mmol do aldeído e 0,6mmol (1,2 eq.) do brometo de alila.

Conforme indicado pela figura acima, apenas traços do produto foram obtidos. Acreditando-se que a extração líquido-líquido aplicada não era a adequada, vários solventes foram utilizados em busca de melhores resultados. Para isso, utilizou-se, além de acetato de etila, diclorometano e éter dietílico. Entretanto, não observaram-se acréscimos consideráveis na quantidades de produto extraído. Outras tentativas foram realizadas, como *plug* de sílica realizado em seringa plástica de 5 mL, que tampouco resultou em melhoras significativas.

Em outra tentativa de promover a reação de Barbier, aplicou-se bromoetano como halogeneto. Mais uma vez não se produziu quantidade significativa do produto de reação (**Figura 15**).

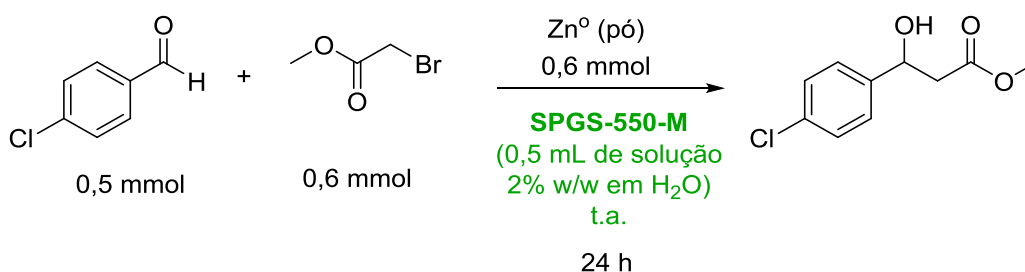
**Figura 15.** Reação de Barbier em meio micelar utilizando-se brometo de alquila.



## 4.2 REAÇÃO DE REFORMATSKY EM MEIO MICELAR

Sem sucesso para as otimizações da reação de Barbier, porém ainda investindo na adição de organozinco a aldeídos, passou-se a estudar a reação de Reformatsky. O objetivo dessa troca de substrato foi facilitar a inserção do zinco à ligação C-Br. Aplicando-se, portanto, metilbromoacetato para a geração do organozinco, realizou-se, numa primeira tentativa, a reação apresentada na **Figura 16**.

**Figura 16.** Reação de Reformatsky em meio micelar utilizando-se metilbromoacetato.



A Reação de Reformatsky em meio micelar apresentou apenas traços do produto, observando-se grande quantidade do material de partida após extração dos componentes orgânicos da fase aquosa na qual promoveu-se a reação. Acreditando que a ativação do metal não era suficiente para a promoção das reações estudadas, passou-se a utilizar um novo método de pré-tratamento.

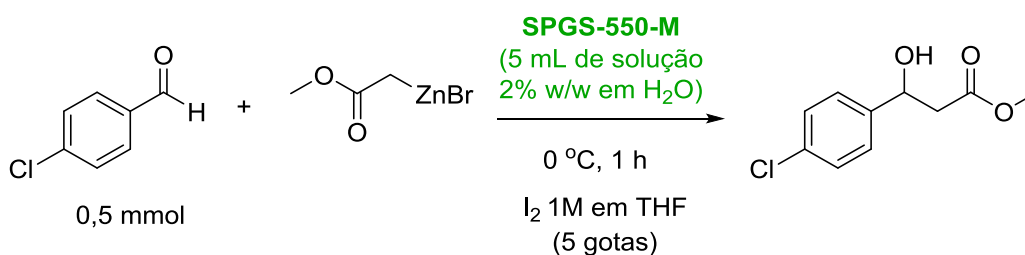
A ativação do zinco foi realizada em balão flambado, sob atmosfera inerte de argônio. Adicionaram-se 5 mmol de zinco em pó, dibromoetano (10 mol%) e 5 mL de THF seco. Agitou-se a solução durante 20 minutos à temperatura ambiente. Em seguida, removeram-se os líquidos com pipeta *pasteur*, e secou-se o metal sob vácuo.<sup>30-b</sup> Em seguida, desgaseificou-se 5mL da solução de surfactante SPSG-550-M (2% w/w em água) e adicionou-se sobre o zinco pré-tratado devidamente seco.

Como o substrato utilizado (haleta de acetila) apresenta um carbono com hibridização  $sp^3$ , dados da literatura indicaram que fosse utilizada uma solução de iodo (1M em THF) para acelerar a reação.<sup>30-b</sup> Para a geração do composto organozinco, adicionou-se o haleta e 5 gotas da solução de iodo e a solução foi mantida sob agitação durante 24 horas, à temperatura ambiente.

Para verificar se o composto organozinco de interesse estava presente no meio reacional, tentou-se realizar uma titulação com iodo, típica para esse tipo de substrato.<sup>31</sup> Sem sucesso, provavelmente pelo meio aquoso, não foi possível quantificar a presença do organozinco formado.

Decidiu-se, então, adicionar 0,5 mmol de aldeído (reagente limitante) à solução que, supostamente, continha uma quantidade superior de organozinco, à temperatura de 0 °C. A solução permaneceu sob agitação por 1h, em banho de gelo (**Figura 17**).

**Figura 17.** Tentativa de realização da Reação de Reformatsky em meio micelar após pré-formação do composto organozinco.



Após adição de solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  e posterior extração líquido-líquido com acetato de etila, não foi possível isolar quantidade significativa do produto. Em busca de melhores resultados, promoveu-se a reação outra vez, utilizando  $\text{LiCl}$  em quantidades catalíticas<sup>30-a</sup>. Mais uma vez foram detectados apenas traços do produto de interesse.

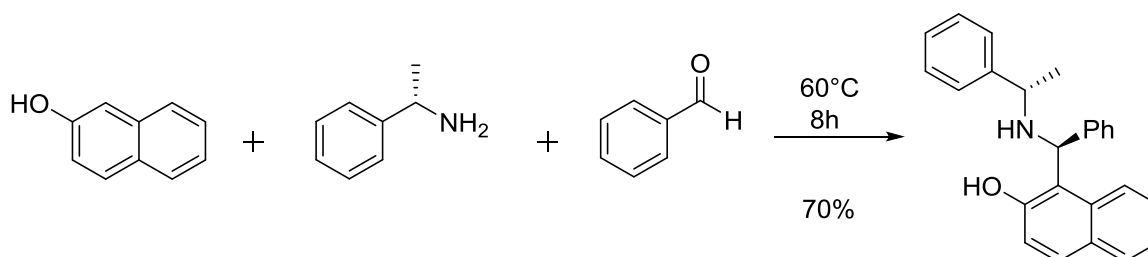
As constatações experimentais apontaram, desde o princípio da pesquisa, tanto nas reações de Barbier como nas de Reformatsky, para a dificuldade de ativação do zinco metálico. Nos recipientes reacionais sempre era observado metal que não reagiu. Através das metodologias aplicadas para a ativação do zinco, não foi possível quantificar a presença do composto organozinco, tampouco detectá-la. Conforme exposto anteriormente, a titulação desse tipo de composto é comumente realizada com iodo, em solução saturada de  $\text{LiCl}$  em THF, porém não foi uma metodologia aplicável para as reações, provavelmente pelo meio aquoso utilizado.

### 4.3 SÍNTESE DE LIGANTE AMINOÁLCOOL

Através de pesquisas na literatura, que estão resumidas brevemente no **Tópico 3** dessa monografia, pode-se propor que ligantes nitrogenados e/ou

aminoálcoois auxiliem na solução dos problemas encontrados durante os experimentos. Esses ligantes promoveriam a ativação do metal, a estabilização do composto organozinco no meio reacional, além de favorecerem o estado de transição necessário para o desenvolvimento da Reação de Reformatsky (apresentado na **Figura 13**). Com esse objetivo, sintetizou-se o ligante aminoálcool segundo a reação ilustrada na **Figura 18**.<sup>32</sup>

**Figura 18.** Reação multicomponente para a síntese de ligante aminoálcool.



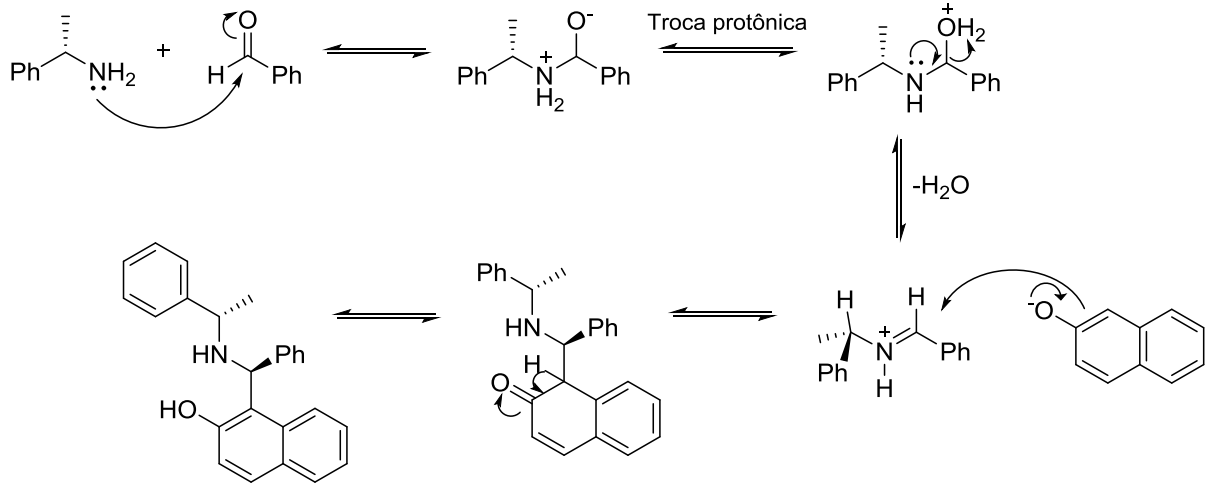
A síntese apresentada está de acordo com os princípios da química verde, uma vez que é realizada *one-pot*, ou seja, através de uma reação multicomponente. Esse tipo de reação tem como característica principal a economia atômica, termo utilizado pelos químicos para definir a quantidade de átomos dos reagentes que são incorporados ao produto final, de interesse.<sup>33, 34</sup>

Outras vantagens sustentáveis dessa síntese são os fatos de a reação ocorrer na ausência de solventes e de sua purificação ser realizada com simples lavagem com etanol, solvente considerado recomendável conforme apresentado na **Tabela 3**. Através da reação entre 2-naftol, benzaldeído e da (S)-(-)-metilbenzilamina é possível obter o ligante de interesse com rendimento de 70%. A proposta mecanística para essa reação é apresentada na **Figura 19**.

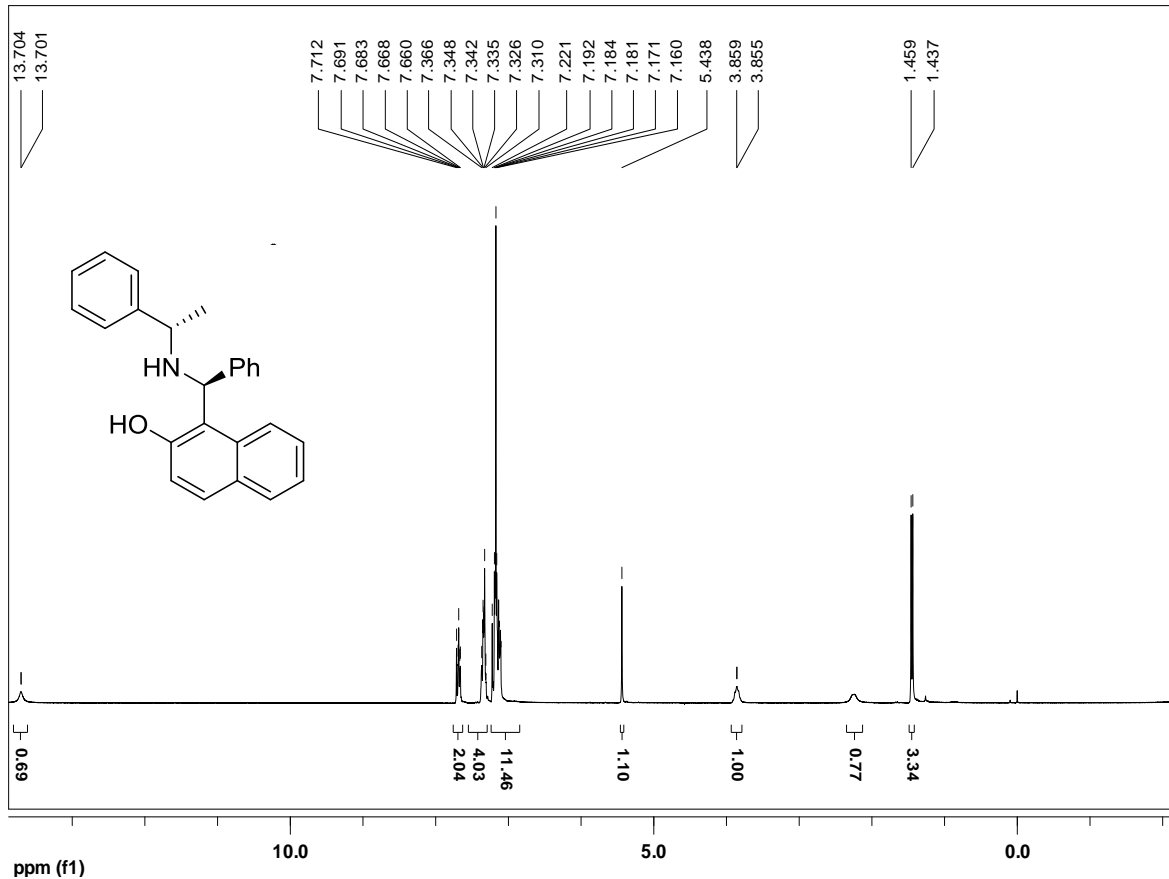
O espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do composto sintetizado está exposto na **Figura 20**. Observa-se a formação seletiva do produto, que pode ser justificada pela minimização da tensão alílica 1,3 que ocorre na etapa de ataque do nucleófilo, ocorrendo preferencialmente na conformação apresentada na proposta mecanística. Pode-se verificar através do espectro apresentado que ocorre a formação de um único diastereoisômero, uma vez que os sinais não estão duplicados. Devido a essa geração de apenas um dos diastereoisômeros possíveis, pode-se propor que, nas reações estudadas (de Barbier e de Reformatsky), o ligante

possa promover enantiosseletividade na obtenção do álcool, produto de interesse, além dos já citados outros motivos: ativar o zinco metálico, estabilizar o composto organozinco no meio reacional e favorecer o estado de transição para a reação de Reformatsky.

**Figura 19.** Proposta mecanística para a síntese do ligante aminoálcool.



**Figura 20.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 300 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do ligante aminoálcool.



## 5 CONCLUSÕES

A adição de reagentes organozinco a compostos carbonílicos utilizando a metodologia de surfactantes apresentou apenas traços dos produtos almejados. Tanto para a reação de Barbier como para a reação de Reformatsky estudadas não foi possível obter quantidades significativas das moléculas-alvo.

Um ligante aminoálcool derivado do 2-naftol foi sintetizado com 70% de rendimento, através de uma metodologia que segue os princípios da química verde. Propõe-se a utilização desse ligante nas reações de adição de organozincos a aldeídos por apresentar características estruturais que apontam para uma possível ativação do metal, estabilização do composto organozinco no meio reacional e favorecimento do estado de transição necessário para que a reação de Reformatsky se desenvolva.

## 6 PARTE EXPERIMENTAL

### Métodos de Identificação e Determinação de Pureza

Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN): Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em espectrômetros Varian Inova VNMR nas frequências 300 e 75 MHz respectivamente. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de  $^1\text{H}$ , e solventes deuterados para espectros de  $^{13}\text{C}$ , colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = singleto, d = dubleto, dd = duplo dubleto, t = triplete, m = multiplete, sl = singleto largo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz). As amostras foram analisadas em tubos de 5 mm.

Polarímetro: As análises de rotação óptica para o ligante quiral sintetizado foram realizadas em polarímetro Perkin Elmer 341, com lâmpada de sódio com precisão de 0,05 graus, em cubeta de 50 e 100 mm de comprimento.

### Solventes e reagentes

Os reagentes comerciais foram convenientemente purificados, quando se fazia necessário, segundo métodos tradicionais. O surfactante SPGS-550-M foi utilizado em solução comercialmente disponível de 2% m/m em água. Foram utilizadas placas para cromatografia em camada delgada para a identificação dos compostos, de sílica gel. Como métodos de revelação foram utilizados cuba de iodo, luz ultravioleta e solução alcoólica de ácido fosfomolibdico 7%. As colunas cromatográficas para purificação foram conduzidas com sílica gel 400-600 *Mesh* como fase estacionária.

### Obtenção do ligante

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio a temperatura ambiente, adicionou-se 2-naftol, benzaldeído (1,2 eq.), e (S)-(2)-1-feniletilamina (1,05 eq.). A mistura reacional resultante foi agitada sob refluxo durante 8 horas a 60 °C. Após este período, o sistema reacional foi resfriado até a temperatura ambiente e 5 mL de etanol foram adicionados a reação. Os cristais resultantes foram coletados, lavados com etanol (3x3mL) e purificados por cristalização a partir da



solução de acetato de etila/hexano para dar o composto puro. O produto foi obtido como sólido branco com 70% de rendimento.  $[\alpha]_D^{25} = +230$  ( $c=1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,44 (d,  $J= 6,85$  3H); 2,25 (sl, 1H); 3,85 (sl, 1H); 5,43 (s, 1H); 7,16-7,36 (m, 10H); 7,66-7,71 (m, 6H); 13,70 (s, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  23,0; 56,7; 60,3; 113,1; 120,1; 121,1; 122,4; 126,4; 126,7; 127,7; 127,9; 128,0; 128,7; 128,8; 129,0; 129,1; 129,8; 132,7; 141,5; 143,1; 157,4.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Pollution Prevention Act of 1990. 42 U.S.C., p. 13101, 1990.
- 2) ANASTAS, P. T.; KIRCHHOFF, M. M. Origins, current status, and future challenges of Green Chemistry. Accounts of Chemical Research. **Accounts of Chemical Research**, v. 35, p. 686, 2002.
- 3) LENARDÃO, E. J. et al. "Green Chemistry" – Os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. **Química Nova**, v. 26, p. 123, 2003.
- 4) ANASTAS, P. T.; WARNER, J. C. **Green Chemistry Theory and Practice**; Oxford University Press: New York, v. 30, 1998.
- 5) WINTERTON, N. Twelve more green chemistry principles? **Green Chemistry**, v. 3, G73-5, 2001.
- 6) POLIAKOFF, M. et al. Green Chemistry: Science and Politics of Change. **Science**, 297, 807, 2002.
- 7) ANASTAS, P. T.; KIRCHHOFF, M. M. Origins, current status, and future challenges of Green Chemistry. Accounts of Chemical Research. **Accounts of Chemical Research**, v. 35, p. 686, 2002.
- 8) PRADO, A. G. S. Química verde, os desafios da química do novo milênio. **Química Nova**, v. 26, p. 738, 2003.
- 9) DUPONT, J. Economia de átomos, engenharia molecular e catálise organometálica bifásica: conceitos moleculares para tecnologias limpas. **Química Nova**, v. 23, p. 825, 2000.
- 10) <<http://www2.epa.gov/greenchemistry/2002-greener-synthetic-pathways-award>> Acesso em: 10 nov. 2015; DUNN, J. P.; WELLS, A. S.; WILLIAMS, M. T. **Green Chemistry in the Pharmaceutical Industry**. Ed. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2010.
- 11) SHAUGHNESSY, K. H.; DEVASHER, R. B. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling in Aqueous Media: Recent Progress and Current Applications. **Current Organic Chemistry**, v. 9, p. 585, 2005.
- 12) PRAT, D. et al. A survey of solvent selection guides. **Green Chemistry**, v.16, p. 4546, 2014.

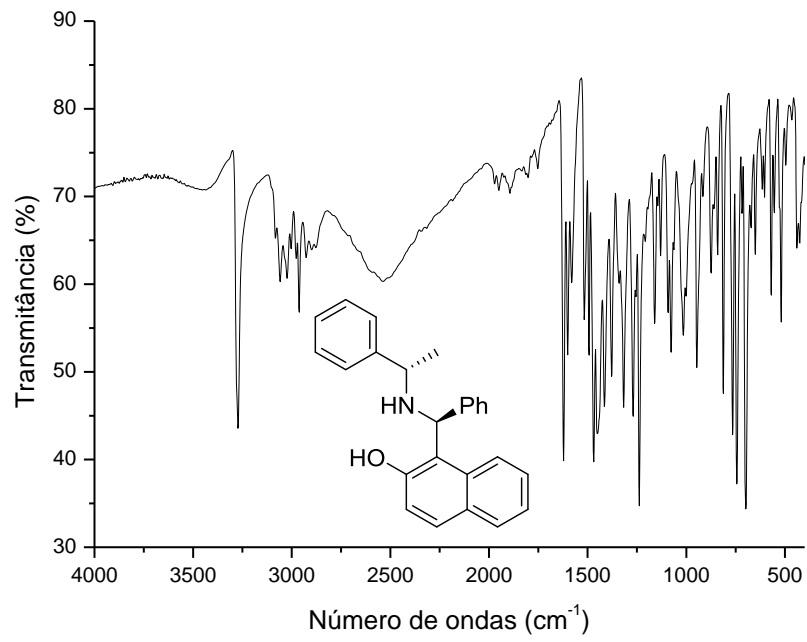
- 13) (a) BRAGA, A. L. et al. Catalytic enantioselective aryl transfer: asymmetric addition of boronic acids to aldehydes using pyrrolidinylmethanols as ligands **Tetrahedron Letters**, v. 46, p. 7827, 2005; (b) MARTINS, B. S.; LÜDTKE, D. S. Boron/Zinc Exchange Reaction in the Diastereoselective Arylation of *N*-Protected L-Proline. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 5364, 2014; (c) CARLOS, A. M. M. et al. Catalytic asymmetric arylation of aliphatic aldehydes using a B/Zn exchange reaction. **Tetrahedron**, v. 70, p. 1202, 2015.
- 14) LIPSHUTZ, B. H.; GHORAI, S. Transitioning organic synthesis from organic solvents to water. What's your E Factor? **Green Chemistry**, v. 16, p. 3660, 2014.
- 15) KLUMPHU, P.; LIPSHUTZ, B. H. "Nok": A Phytosterol-Based Amphiphile Enabling Transition-Metal-Catalyzed Couplings in Water at Room Temperature. **Journal of Organic Chemistry**, v. 79, p. 888, 2014.
- 16) a) KRASOVSKIY, A.; DUPLAIS, C.; LIPSHUTZ, B. H. Zn-Mediated, Pd-Catalyzed Cross-Couplings in Water at Room Temperature *Without* Prior Formation of Organozinc Reagents. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, p. 15592, 2009. b) Supporting Information da ref. 16-a.
- 17) <<http://www2.epa.gov/greenchemistry/presidential-green-chemistry-challenge-award-winners-text-podcasts#2011a>> Acesso em: 10 nov. 2015.
- 18) JOHANSSON SEECHURN, C. C. C. et al. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 51, p. 5062, 2012.
- 19) PENGAND, Y.; LI, W.-D. Z. Cine Substitution and the Cu Effect in Stille Cross-Coupling Reactions: Mechanistic Perspectives and Synthetic Utility. **European Journal of Organic Chemistry**, p. 6703, 2010.
- 20) DOWLUT, M.; MALLIK D.; ORGAN, M. G. An Efficient Low-Temperature Stille–Miyaura Cross-Coupling Reaction for Heteroaromatic Compounds by Pd–PEPPSI–I<sub>pent</sub>. **European Journal of Chemistry**, v. 16, p. 4279, 2010.
- 21) LIPSHUTZ, B. H. et al. Manipulating Micellar Environments for Enhancing Transition Metal-Catalyzed Cross-Couplings in Water at Room Temperature. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, p. 5061, 2011.
- 22) LI, C. J. Organic reactions in aqueous media - with a focus on carbon-carbon bond formation. **Chemical Reviews**, v. 93, p. 2023, 1993.
- 23) LI, C. J. Aqueous Barbier-Grignard type reaction: Scope, mechanism, and synthetic applications. **Tetrahedron**, v. 52, p. 5643, 1996.

- 24) PÉTRIER, C.; LUCHE, J-L. Allylzinc Reagent Additions in Aqueous Media. **Journal of Organic Chemistry**, v. 50, p. 912, 1985.
- 25) a) ASHBY, E. C. Grignard Reagents. Compositions and Mechanisms of Reaction. **Quarterly Review of the Chemical Society**, v. 21, p. 259, 1967. b) ASHBY, E. C., LAEMMLE, J., NEUMANN, H. M. Mechanisms of Grignard reagent addition to ketones. **Accounts of Chemical Research**, v. 7, p. 272, 1974. c) ASHBY, E. C. A detailed description of the mechanism of reaction of Grignard reagents with ketones. **Pure and Applied Chemistry**, v. 52, p. 545, 1980.
- 26) FÁTIMA, A. et al. Alilação e crotilação catalítica e enantiosseletiva de aldeídos. **Química Nova**, v. 29, n. 5, p. 1009, 2006.
- 27) FÜERSTNER, A. Recent Advancements in the Reformatsky Reaction. **Synthesis**, p. 571, 1989.
- 28) ORSINI, F.; SELLO, G. Transition Metals-Mediated Reformatsky Reactions. **Current Organic Synthesis**, v. 1, p. 111, 2004.
- 29) DUPLAIS, C.; KRASOVSKIY, A.; LIPSHUTZ, B. H. Organozinc Chemistry Enabled by Micellar Catalysis. Palladium-Catalyzed Cross-Couplings between Alkyl and Aryl Bromides in Water at Room Temperature. **Organometallics**, v. 30, p. 6090, 2011.
- 30) a) KRASOVSKIY, A. et al. Efficient Synthesis of Functionalized Organozinc Compounds by the Direct Insertion of Zinc into Organic Iodides and Bromides. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, p. 6040, 2006. b) Supporting Information da ref. 30-a.
- 31) KRASOVSKIY, A.; KNOCHEL, P. Convenient Titration Method for Organometallic Zinc, Magnesium, and Lanthanide Reagents. **Synthesis**, p. 890, 2006.
- 32) a) PALMIERI, G. A practical *o*-hydroxybenzylamines promoted enantioselective addition of dialkylzincs to aldehydes with asymmetric amplification. **Tetrahedron: Asymmetry**, v. 11, p. 3361, 2000. b) CIMARELLI, C. et al. Solvent-Free Asymmetric Aminoalkylation of Electron-Rich Aromatic Compounds: Stereoselective Synthesis of Aminoalkyl naphthols by Crystallization-Induced Asymmetric Transformation. **Journal of Organic Chemistry**, v. 66, p. 4759, 2001.
- 33) TROST, B. M.; The atom economy-a search for synthetic efficiency. **Science**, v. 254, p. 1471, 1991.
- 34) SHELDON, R. A. Organic-synthesis – past, present and future. **Chemistry & Industry**, v. 23, p. 903, 1992.

## APÊNDICE

## ESPECTROS

Figura 21. Espectro de infravermelho do ligante aminoálcool.



**Figura 22.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz em  $\text{CDCl}_3$  do ligante aminoálcool.