

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

**REAÇÕES DE ACOPLAMENTO C-C: DESENVOLVIMENTO DE SISTEMAS
CATALÍTICOS, ESTUDO DO MECANISMO E APLICAÇÃO NA SÍNTESE DO
TRANS-RESVERATROL**

Tese de Doutorado

Sabrina Madruga Nobre

Tese realizada sob orientação do Dr. Adriano Lisboa Monteiro apresentada ao instituto de química da UFRGS, em preenchimento parcial dos requisitos para a obtenção do título de doutor em química.

Porto Alegre

2008

Para meus pais

Jorge Escobar, Ivonete Nobre

e ao noivo Fábio Dias.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que de alguma forma colaboraram na realização desta Tese. Em especial gostaria de agradecer:

Ao prof. Dr. Adriano L. Monteiro pela seriedade, dedicação e paciência na orientação deste trabalho.

Aos professores, Ângelo da Cunha Pinto, Ernesto Schulz Lang, Eder J. Lenardão e Paulo Schneider por aceitarem compor esta banca de Tese de doutoramento.

As amigas Carolina Menezes Nunes e Tatiana Nichele pelo apoio em todos os momentos, especialmente nos mais difíceis.

Aos amigos Ricardo Gomes da Rosa e Silvana Wolke, pelo apoio e valorosas discussões.

Aos colegas dos laboratórios K121 e K102 pelo companheirismo, auxílio e também pelas valorosas discussões.

Aos funcionários, professores e amigos.

Ao CNPq pelo apoio financeiro

Sumário

Lista de Abreviaturas	i
Lista de Estruturas	ii
Resumo	v
Abstract	vi
Introdução	1
1- Desenvolvimento de Sistemas Catalíticos a Base de Iminofosfinas para Reação de Acoplamento Suzuki	4
1.1- Revisão Bibliográfica	4
1.2- Resultados e Discussão	17
1.2.1- Síntese de Iminofosfinas e Compostos Organometálicos Contendo o Grupo Imino	17
1.2.2- Estudo da Reatividade das Iminofosfinas como Ligantes na Reação de Suzuki Catalisada por Complexos de Pd	28
1.2.3 Conclusões	37
2- Estudo do Mecanismo – Formação da Espécie Catalítica	38
2.1- Revisão Bibliográfica	38
2.1.1- Formação da Espécie Catalítica	38
2.1.2- Adição Oxidativa	42
2.1.3- Transmetalração e Eliminação Redutiva	43
2.2 - Estudo da Formação da Espécie Ativa nas Reações de Suzuki Catalisadas por Ciclopaladato de Enxofre e por Complexos Iminofosfinas-paládio	44
2.3- Conclusões	53
3- Aplicações da Reação de Acoplamento Heck na Síntese de Derivados do Resveratrol	54
3.1- Introdução	54
3.2- Revisão Bibliográfica	55
3.2.1- Acoplamento de Heck utilizando Etileno	59
3.2.2- Aplicação das Reações de Acoplamento na Síntese do Resveratrol e Estilbenos	62
3.3- Resultados e Discussão	69
3.3.1- Redução dp 3,5-dinitro-4'-Metoxiestilbeno Obtido Através da Reação de Heck e Formação do Fenol	83
3.4- Conclusões	86

4- Procedimento Experimental	87
4.1- Materiais e Reagentes	87
4.2- Métodos de Caracterização	88
4.2.1- Cromatografia Gasosa	88
4.2.2- Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear	88
4.2.3- Espectrometria de Massas	88
4.3- Síntese de ácidos arilborônicos	89
4.4- Síntese de Iminofosfinas	89
4.5- Síntese do Complexo 1	91
4.6- Síntese do Complexo 2	91
4.7- Reações Suzuki Utilizando Complexos 1 , 2 e o Sistema Pd(OAc) ₂ /Iminofosfina	93
4.8- Reações Estequiométricas do Ciclopaldato de Enxofre	94
4.9- Teste de Envenenamento com CS ₂	95
4.10- Teste de Envenenamento com Hg ⁰ para o complexo 2 e para o Sistema Pd(OAc) ₂ /P [^] N	95
4.11- Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM) e EDS	95
4.11.1- Reação de Suzuki para a Análise de TEM	96
4.12- Síntese de 3,5-dinitro-1-iodobenzeno	96
4.13- Síntese de Estirenos	96
4.14- Síntese de Estilbenos	97
4.15- Formação do 3,5-dinitroamino-4'-Metoxiestilbeno, Utilizando Hidrazina e Dietilenoglicol	99
4.16- Formação do 3,5-dinitroamino-4'-Metoxiestilbeno, Utilizando Cloreto de Estanho e Etanol	99
4.17- Obtenção do Fenol	100
4.17.1- Protocolo Usando Sal de Diazônio	100
4.17.2- Protocolo Usando Ácido Sulfúrico e NaBF ₄	100
4.17.3- Protocolo Usando Ácido Sulfúrico e Acético	100
4.17.4- Protocolo Usando Sais de Cobre	101
Conclusões Finais	102
Referências Bibliográficas	103
Anexos	

Lista de Abreviaturas e Fórmulas

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ = acetato de paládio

$\text{Pd}(\text{dba})$ = dibenzilidenoacetona de paládio (II)

$\text{PdCl}_2(\text{SEt})_2$ = *bis*(dietilsulfeto) dicloreto de paládio (II)

Ar = Arila

Me = metila

Et = etila

OMe = metóxi

OTs = tosilato

PhCH_2 = benzila

dba = dibenzilidenoacetona

dppb = 1,4-*bis*(difenilfosfino)butano

dppp = 1,3-*bis*(difenilfosfino)propano

dppf = 1,1' *bis*(difenilfosfino)ferroceno

PPh_3 = trifenilfosfina

PCy_3 = tricicloexilfosfina

Cy_2 = cicloexil

$\text{P}(t\text{-Bu})_3$ = tri-*terc*-butilfosfina

$\text{P}(o\text{-toluil})_3$ = tri-*orto*-toluilfosfina

BINAP = 2,2'-*bis*(difenilfosfanil)-1,1' binaftil

Tppms = trifenilfosfinametasulfonada

$\text{P}^{\wedge}\text{N}$ = iminofosfina

NBu_4Br = brometo de tetrabutilamônio

K_3PO_4 = fosfato de potássio

Cs_2CO_3 = carbonato de céσιο

NaOAc = acetato de sódio

MeOH = metanol

THF = tetra-hidrofurano

DMF = dimetilformamida

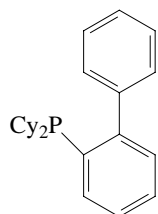
DMA = dimetilacetamida

MOM = metóxi metil

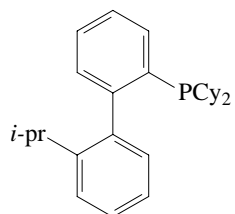
L = ligante

NMP = *N*-metilpirrolidona

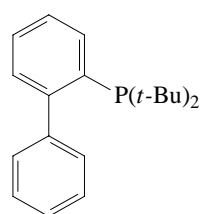
Lista de Estruturas



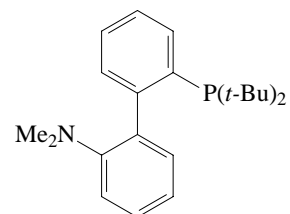
1



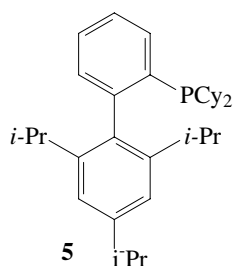
2



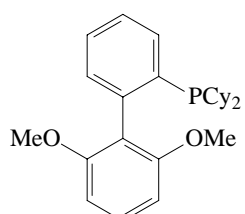
3



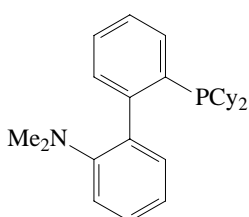
4



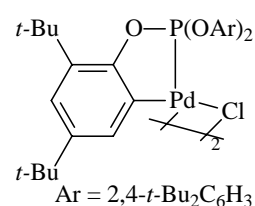
5



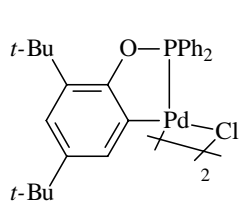
6



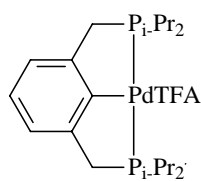
7



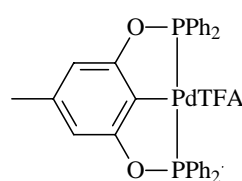
8



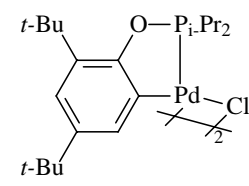
9



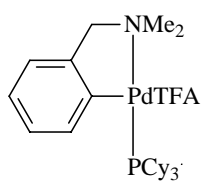
10



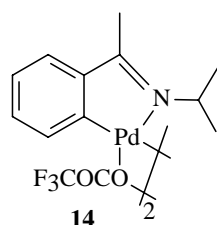
11



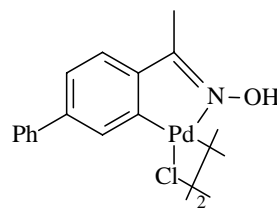
12



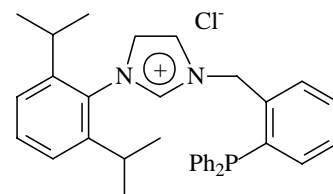
13



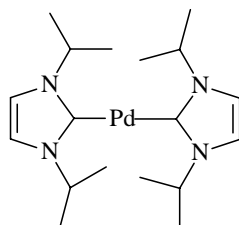
14



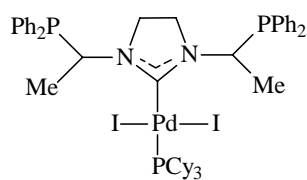
15



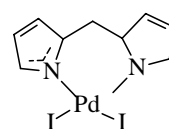
16



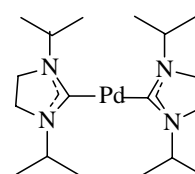
17



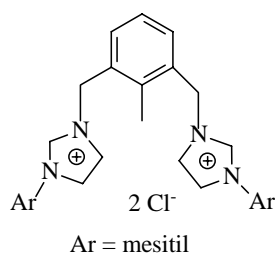
18



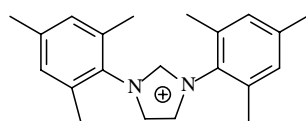
19



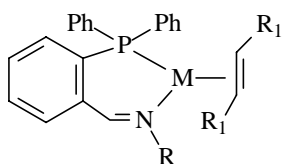
20



21

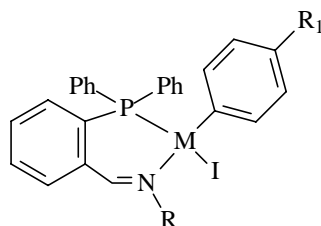


22



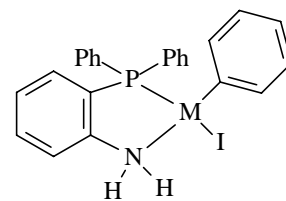
R = 4 - C₆H₄OMe, C(CH₃)₃, Me
R₁ = dimetilfumarato, fumaronitrila

23

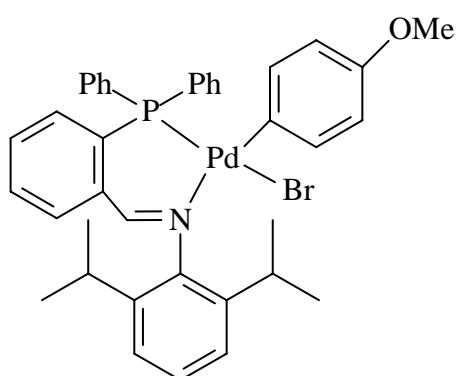


R = 4 - C₆H₄OMe, CHMe₂
R₁ = H, CF₃

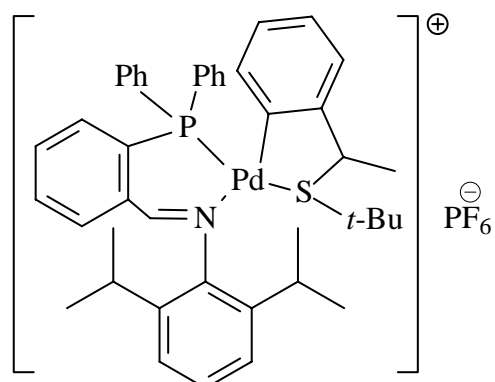
24



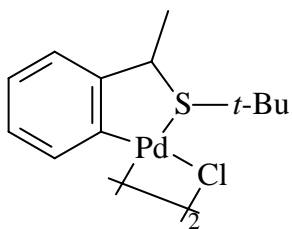
25



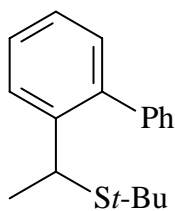
complexo 1



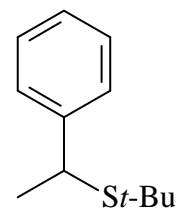
complexo 2



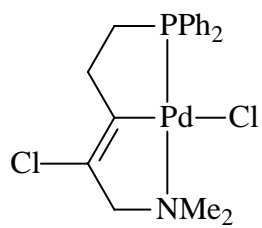
26



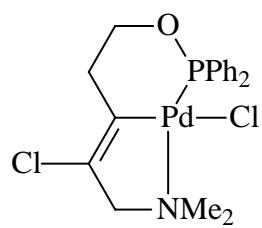
27



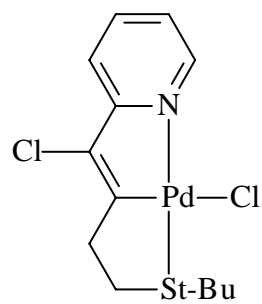
28



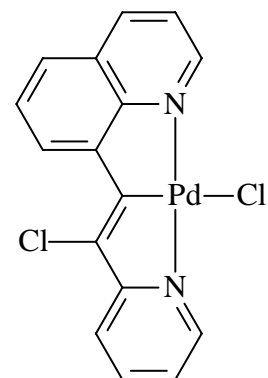
29



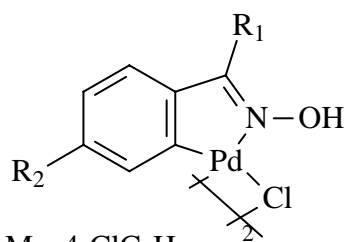
30



31

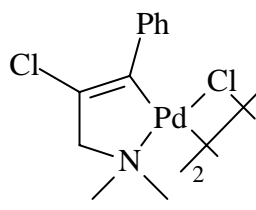


32

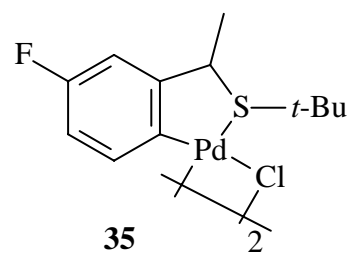


$R_1 = \text{Me}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$
 $R_2 = \text{OH}, \text{Cl}$

33



34



35

RESUMO

Esta tese de doutorado trata de reações de acoplamento C-C em termos do desenvolvimento de novos sistemas catalíticos (primeira parte), estudo do mecanismo (segunda parte) e da aplicação dessas reações na síntese de moléculas com atividade biológica (terceira parte).

Foram sintetizados e caracterizados dois novos complexos de paládio. O primeiro composto organometálico de paládio sintetizado corresponde ao intermediário da etapa de adição oxidativa do haleto de arila ao paládio zerovalente das reações de acoplamento C-C em geral. O segundo complexo é um iminopaladaciclo catiônico, obtido a partir do ciclopaladato de enxofre. Estes compostos organometálicos se mostraram excelentes precursores para a reação de Suzuki, bem como o sistema Pd(OAc)₂/iminofosfina, para o qual foi feito um estudo de otimização detalhado.

A segunda parte do trabalho consistiu no estudo da formação da espécie cataliticamente ativa na reação de acoplamento Suzuki para diferentes sistemas catalíticos. Para o ciclopaladato contendo enxofre foi possível mostrar que o Pd(0) pode ser formado pela redução direta do precursor catalítico, ou através das reações de transmetalção-eliminação redutiva na presença de ácido arilborônico. Enquanto que na ausência de fosfina somente parte do paládio é ativa e há formação de nanopartículas (~3 nm), a adição de fosfina levou a sistemas onde todo o paládio fica ativo na solução.

Finalmente, foi desenvolvido um protocolo *one pot* para a síntese seletiva de estilbenos não simétricos utilizando duas reações de Heck em seqüência com o mesmo catalisador. Este protocolo foi aplicado para a síntese de um precursor do resveratrol, com rendimento global de 95% e regioespecífico e estereoseletivo para o *trans*-estilbeno (*trans/cis* = 95:5).

ABSTRACT

In this thesis it was described the results on the Pd-catalyzed C-C coupling reactions. In the first part a new catalytic system based on iminophosphine ligands for the Suzuki reaction was developed. The second part was devoted to the mechanistic aspects of Suzuki reaction and in the third part Heck coupling reaction was applied for the selective synthesis of molecules with biological activity.

Two new palladium organometallics containing iminophosphine ligand were synthesized, characterized and evaluated as catalyst for the Suzuki reaction. The first organometallic corresponds to the intermediate of oxidative addition step in the general catalytic cycle for coupling reactions. The second one is a cationic sulfur-containing paladacycle. These organometallic compounds gave similar activity compared with the system Pd(OAc)₂/iminophosphine, for which we have made a detailed optimization.

In the case of the free-phosphine sulfur-containing paladacycle the Pd(0) can be formed by the direct reduction of the catalytic precursor, or by the reductive transmetallation-elimination reactions in the presence of arylboronic acid. In the absence of phosphine, only part of the palladium is active. Pd nanoparticles (~3 nm) were observed and are probably the only reservoir of active species. On the other hand, a clear homogeneous catalysis took place in the presence of iminophosphine ligand with all palladium dissolved in solution as palladium-phosphine complexes.

Finally, starting from ethylene, a one-pot protocol based in two consecutive Heck reactions was developed for the selective synthesis of non symmetrical trans-stilbenes. In this protocol, the ethylene was selectively double-arylated in the presence of the same palladium catalyst, and a precursor of the resveratrol was obtained in high yield (95%) and stereoselectivity (*trans:cis* = 95:5).

Introdução

Reações de acoplamento carbono-carbono e carbono-heteroátomo estão na base dos processos químicos de formação de moléculas complexas a partir de precursores simples. Até a descoberta, nos anos 70, da aptidão de compostos a base de metais de transição catalisarem reações de acoplamento, as metodologias utilizadas para a formação de ligações C-C e C-X envolviam condições drásticas, com a necessidade de várias etapas e apresentando baixas seletividades.¹⁻³

A reação de Suzuki ocorre entre um haleto de arila e um organoboro.² Ela foi descrita inicialmente em 1981 e apresenta uma utilização crescente desde a década de 90 (Figura 1) devido a sua grande aplicação em química fina, na indústria, por apresentar vantagens tais como: condições brandas de reação, facilidade na obtenção dos compostos de boro a serem sintetizados ou disponíveis comercialmente, estabilidade térmica ao ar e a água e principalmente a não toxicidade destes compostos, além da possibilidade de se utilizar uma grande variedade de grupos funcionais como reagentes de partida e possuir alta seletividade.¹⁻³

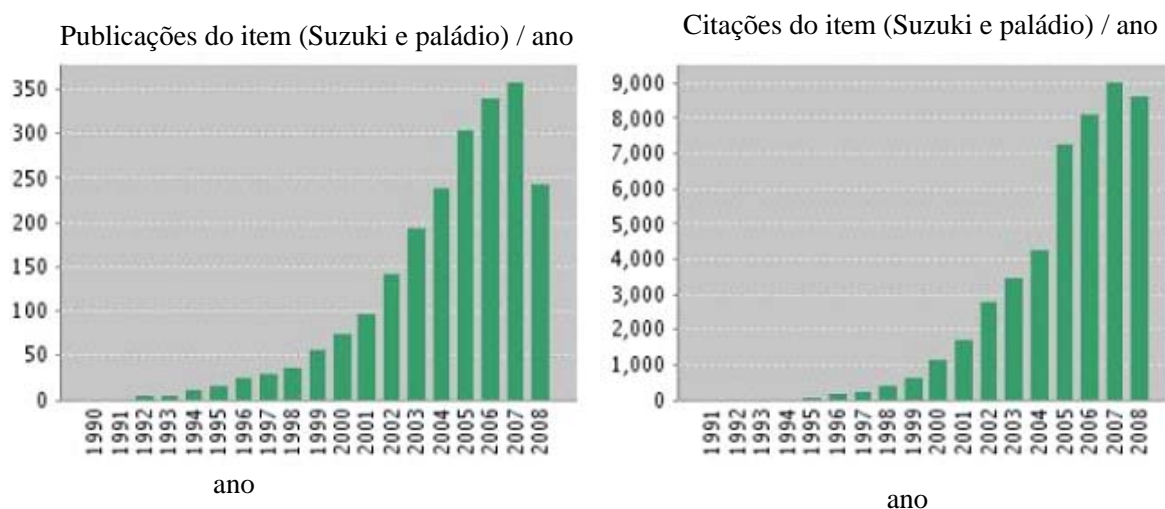


Figura 1- Número de publicações e citações anuais sobre reação de Suzuki catalisada por paládio até agosto de 2008 (Fonte: ISI).

A reação de Suzuki pode ser catalisada por uma grande variedade de compostos organometálicos a base de paládio. Os sistemas catalíticos que utilizam precursores de paládio sem ligantes são bastante eficientes para substratos, como iodetos e brometos de arila com grupos retiradores de elétrons, porém, substratos menos reativos como cloretos de arila e brometos de arila desativados exigem a utilização de ligantes do tipo fosfinas monodentadas, como PCy_3 , PPh_3 , $\text{P}(o\text{-toluol})_3$, bidentadas como dppf , dppp , Binap , $S\text{-Binap}$, ligantes derivados de N, S, do tipo $\text{P}^{\wedge}\text{N}$, $\text{P}^{\wedge}\text{N}^{\wedge}\text{N}$, $\text{N}^{\wedge}\text{N}$, $\text{N}^{\wedge}\text{O}$, $\text{N}^{\wedge}\text{S}$,⁴ bem como sistemas

que possuem Pd-carbenos, ciclopaldatos contendo S, N, P como heteroátomo ou ainda formando pinça.^{1,4-7}

Os tipos de precursores catalíticos e ligantes utilizados nas reações de acoplamento C-C são fundamentais para a etapa de formação da espécie cataliticamente ativa e sua conseqüente estabilização. O metal no estado de oxidação zerovalente inicia o ciclo catalítico, o qual é composto por três etapas básicas: (1) adição oxidativa do haleto de arila ao metal(0), formando o intermediário $ArPd(II)X$, (2) transmetalção formando o intermediário $ArPd(II)Ar'$ e (3) eliminação redutiva, levando a formação da correspondente biarila e regenerando a espécie de paldio zerovalente.^{1,2}

A reação de Heck (acoplamento entre um haleto orgânico e olefina) catalisada por metais de transição foi descoberta independentemente por Heck⁸ e Mizoroki⁹ na década de 70 e também é uma das mais importantes reações de acoplamento cruzado devido a sua grande aplicação na química fina,¹⁰ na síntese de polímeros, fármacos,¹⁰ com alta seletividade e tolerância a um grande número de grupos funcionais, sendo que o número de publicações e citações envolvendo esta reação vem aumentando anualmente (Figura 2)

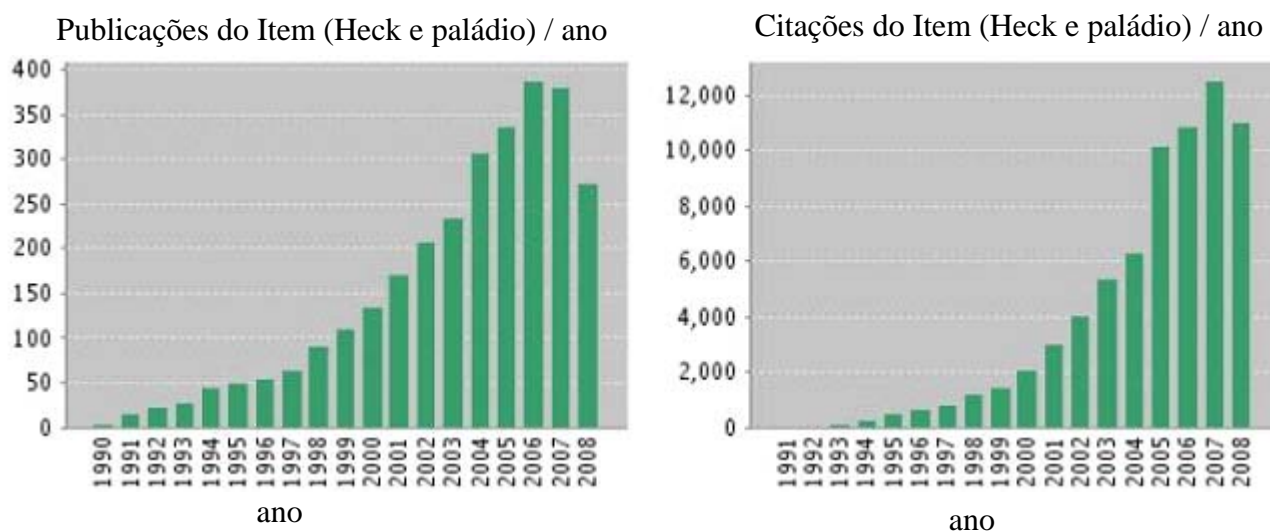


Figura 2- Número de publicações e citações anual sobre reação de Heck catalisada por paládio até agosto de 2008 (Fonte: ESI).

Da mesma maneira que na reação de Suzuki, diferentes fontes de paládio e ligantes auxiliares são empregados na reação de Heck. A maioria deles utiliza elevadas temperaturas, solventes apróticos como DMF e DMA e bases como NEt_3 e $NaOAc$, permitindo a utilização de aril ou vinil olefinas funcionalizadas com elevados rendimentos.^{8,9} No entanto, os mesmos apresentam algumas limitações, como a alta concentração de precursor catalítico, menor reatividade de cloretos de arila desativados e de olefinas alifáticas (como eteno).

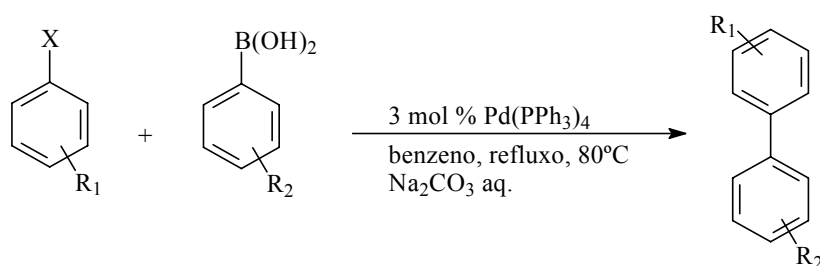
O crescente aumento no número de publicações e citações mostrados nas Figuras 1 e 2 é explicado pelo enorme esforço na busca de sistemas catalíticos ativos e seletivos, além da compreensão do mecanismo e da generalização do uso destas reações como uma ferramenta fundamental em síntese. Dentro deste contexto, o objetivo desta Tese é realizar um estudo amplo sobre as reações de acoplamento carbono-carbono que se inicia na síntese e caracterização de organometálicos de paládio, seguido de sua avaliação como precursores catalíticos da reação de Suzuki, estudo do mecanismo e finalmente a aplicação na síntese de uma molécula bioativa importante.

1 – Desenvolvimento de Sistemas Catalíticos a Base de Iminofosfinas para Reação de Acoplamento Suzuki

Devido à importância e o crescente interesse da indústria em aplicar o acoplamento Suzuki na síntese de polímeros, precursores de fármacos, LEDs, etc, utilizando sistemas simples que exijam condições brandas de reação, como baixa temperatura e tempo reacional, além de baixa concentração de catalisador. O objetivo deste trabalho é sintetizar novos compostos organometálicos, bem como avaliar a possibilidade de serem utilizados como catalisadores. Assim, este capítulo será dividido em três partes, sendo que a primeira será composta por uma breve revisão bibliográfica, a fim de mostrar alguns dos sistemas reacionais mais utilizados. Em seguida serão, apresentadas a síntese e caracterização de dois novos compostos organometálicos e, na terceira e última parte deste capítulo, serão discutidos os resultados obtidos no estudo da atividade catalítica destes compostos.

1.1. Revisão Bibliográfica

O primeiro estudo do sistema catalítico para a reação entre um haleto de arila e um ácido arilborônico foi publicado em 1981 por Suzuki e Miyaura^{2a} (Esquema 1). Esta reação empregava brometos (ou iodetos) de arila e ácidos arilborônicos usando Pd(PPh₃)₄ (3 mol%) como catalisador, levando à formação de compostos do tipo bifenilas com rendimentos entre 85 e 98%, dependendo dos substituintes utilizados.



Esquema 1 - Primeiro sistema catalítico publicado por Suzuki.^{2a}

O ciclo catalítico aceito para a reação de Suzuki é baseado numa espécie cataliticamente ativa no estado de oxidação zerovalente. O ciclo catalítico é composto por três etapas básicas: adição oxidativa do haleto de arila ao metal zerovalente, formando um intermediário divalente [(ArPd(II)X)] que sofre transmetalção formando o intermediário ArPdAr'. Em seguida, há a eliminação redutiva, produzindo a bifenila (produto de acoplamento) e regenerando o metal zerovalente, que volta ao ciclo catalítico (Figura 3).^{1-7,11,12}

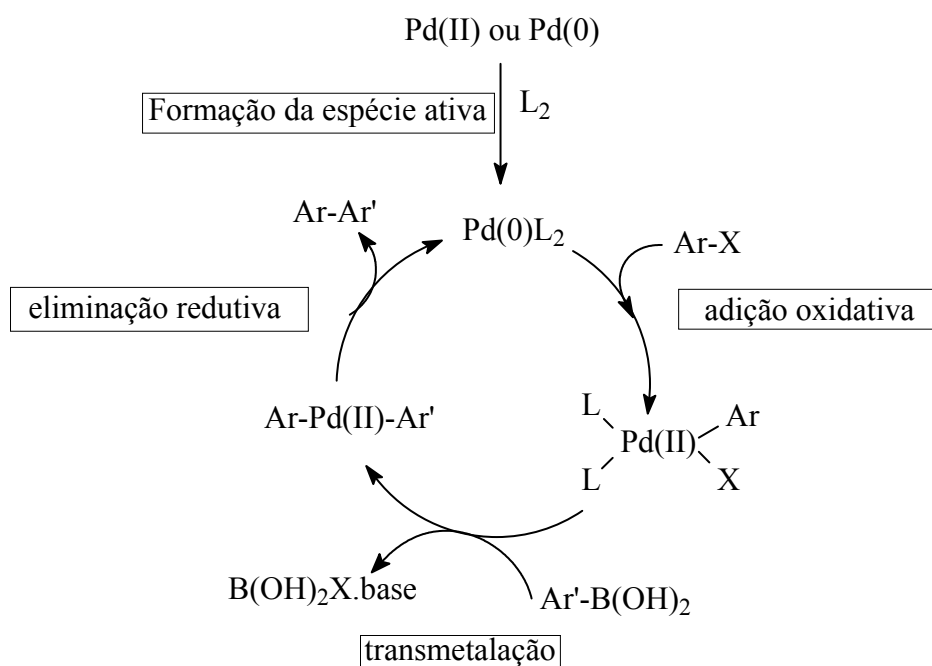


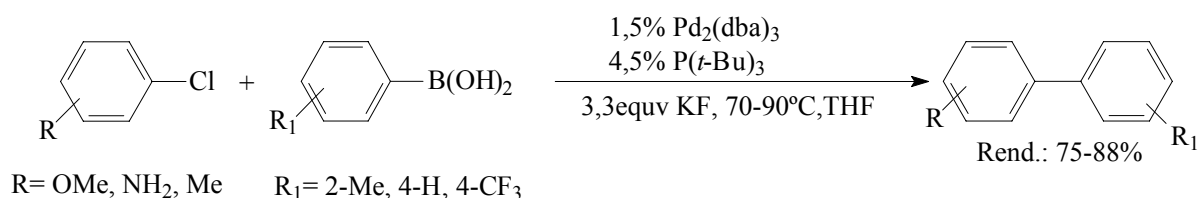
Figura 3: Mecanismo geral para a reação de Suzuki.

Os primeiros sistemas de acoplamento Suzuki apresentavam várias limitações, como a inatividade de cloretos de arila, a baixa atividade de brometos de arila com substituintes eletroretiradores, a dificuldade de obtenção de biarilas impedidas estericamente e a necessidade da utilização de aditivos tóxicos, como o TIOH, em reações à temperatura ambiente.^{5,12} Devido ao potencial desta reação, nos últimos anos foram desenvolvidos novos sistemas catalíticos (ligantes, precursores catalíticos) para resolver estes problemas.

Os sistemas que utilizam paládio associado a ligantes auxiliares são os mais utilizados e estudados para as reações de Heck e Suzuki, pelo fato destes ligantes coordenarem-se ao composto organometálico, estabilizando e/ou reduzindo o metal, podendo ainda aumentar a seletividade.⁴ Os ligantes mais usados são as fosfinas monodentadas como PCy₃, PPh₃, P(*o*-toluil)₃ e bidentadas como dppf, dppp e Binap, porém ligantes do tipo P[^]N, P[^]N[^]N, N[^]N, N[^]O e N[^]S também são bastante explorados,⁴ bem como sistemas que possuem carbenos no lugar de fosfinas, ou ainda ciclopaladatos contendo uma ligação sigma Pd-C e um heteroátomo (S, N, P, O) no mesmo ciclo.^{1,3,5-7}

Em termos de ligantes fosforados, o maior avanço deu-se com a utilização de fosfinas fortemente básicas e volumosas. O aumento na basicidade da fosfina leva a um aumento na densidade eletrônica do centro metálico, facilitando a etapa de adição oxidativa. Já a utilização de fosfinas volumosas leva à espécies de paládio insaturados (PdL₂ e PdL), o que também facilita a etapa de adição oxidativa. Além disso, o maior volume da fosfina facilita a etapa de eliminação reductiva. Por exemplo, Fu e Littke⁵ usaram as trialquilfosfinas PCy₃ e P(*t*-Bu)₃ como ligantes do paládio (Pd₂(dba)₃ e Pd(OAc)₂) no acoplamento com substratos do tipo haletos e triflatos de arila e vinila. Em seus testes observaram que o

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(t\text{-Bu})_3$ é eficiente para haletos de vinila em condições brandas de reação (em alguns casos usando temperatura ambiente) e para a reação com haletos de arila (Cl, Br e I), incluindo cloretos com grupos eletroretiradores com rendimentos variando entre 75 e 88% (Esquema 2).^{5a} No entanto, este sistema não se mostrou ativo para triflatos, o que requer o uso de PCy_3 para a obtenção de bons resultados.



Esquema 2: Reação de Suzuki catalisada por $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(t\text{-Bu})_3$, segundo Fu.^{5a}

Os sistemas $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppp}$ e o $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2$ mostraram-se eficientes para o acoplamento de ácidos arilborônicos e cloretos de arila contendo grupos retiradores de elétrons, sendo que o estudo mostrou melhores resultados para os grupos substituintes em posição *meta* do que em posição *orto* e *para*.¹³ O 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno (dppf) foi usado por Thomson em 1988 no acoplamento de cloro (ou bromo) pirazina e piridinas com ácidos arilborônicos, onde foram obtidos produtos com ótimos rendimentos. Além do dppf existem outros ligantes bidentados, como dppp e o 1,4-bis(difenilfosfina)butano, usados no acoplamento entre brometos (ou cloretos) de compostos aromáticos contendo nitrogênio no anel, que por serem substratos ativados são acoplados com a obtenção de ótimos rendimentos.¹⁴

Os melhores exemplos de fosfinas volumosas e básicas foram desenvolvidos por Buchwald. A Figura 4 mostra alguns exemplos de ligantes derivados da *o*-(dialquilfosfina)bifenila⁶ que, coordenados ao paládio, são eficientes no acoplamento de ácidos arilborônicos, inclusive com cloretos desativados e/ou com grande impedimento estérico e, em alguns casos, mesmo à temperatura ambiente, sem a necessidade de aditivos. Estas fosfinas, diferente da PCy_3 e $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ são muito pouco sensíveis à reação de oxidação.

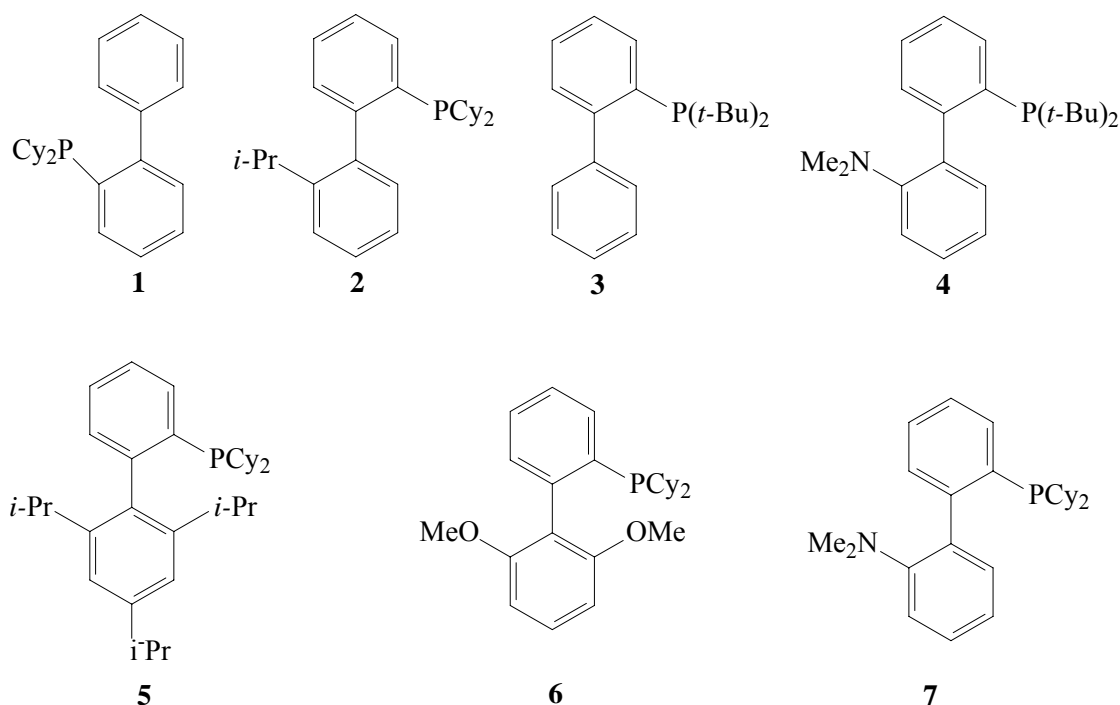
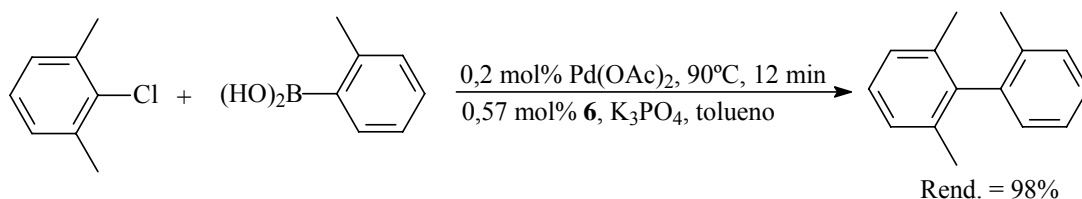


Figura 4: Algumas fosfinas sintetizadas por Buchwald.

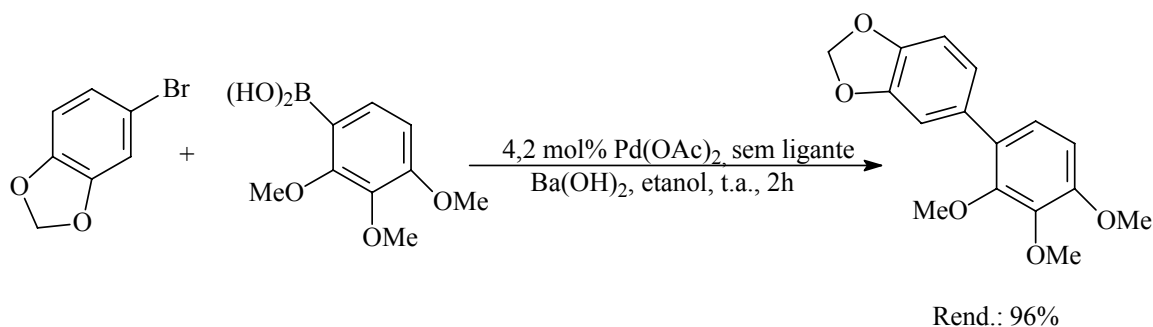
O acetato de paládio associado às fosfinas **1** e **3** compõe dois eficientes sistemas catalíticos para o acoplamento de brometos e cloretos de arila. A fosfina **3** mostrou-se mais eficiente para reação realizada a temperatura ambiente com concentração de catalisador variando entre 0,5 – 1 mol% de Pd, inclusive para cloretos de arila desativados. O ligante **1** é mais eficiente para substratos com maior impedimento estérico com menor quantidade de paládio (1×10^{-6} a 2×10^{-2} mol% de Pd) e levando a rendimentos acima de 90%.^{6a-c}

O ligante fosforado **6**, mesmo apresentando um grande impedimento estérico devido à presença de dois grupos metoxila e uma fosfina em posição *orto*, se mostrou muito eficiente para o acoplamento com cloretos de arila *orto* substituídos, formando bifenila com rendimento elevado em apenas 12 min de reação e com baixa quantidade de catalisador (Esquema 3).^{6d} Esta fosfina também se mostrou ativa para reações onde o ácido arilborônico tem grupos eletoretiradores e para ácidos borônicos contendo heterocíclico.^{6d}



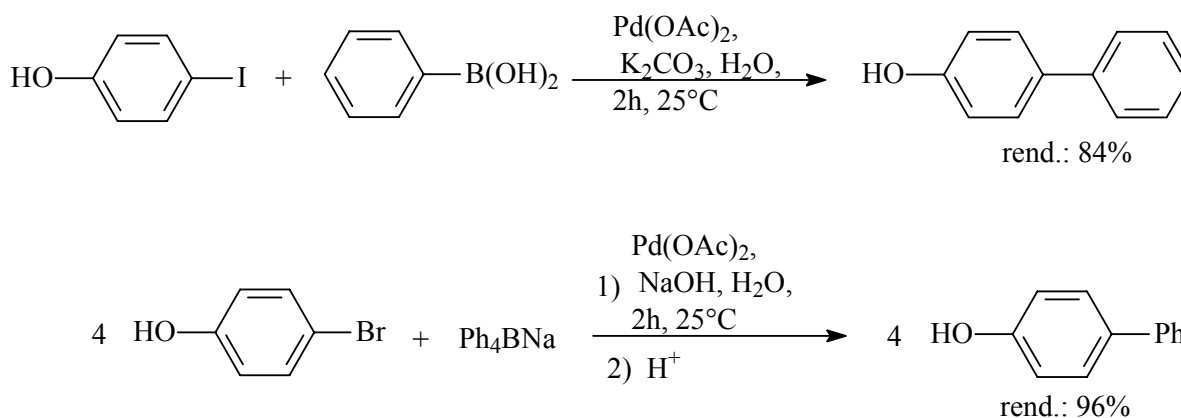
Esquema 3 - Reação de Suzuki entre cloreto de arila e ácido arilborônico impedidos, utilizando fosfinas de Buchwald.

Na literatura existem vários trabalhos cujo sistema catalítico não utiliza ligante fosforado associado ao paládio. Por exemplo, Jackson e colaboradores¹⁵ sintetizaram um antifúngico através do acoplamento entre brometo de arila e ácido arilborônico utilizando uma grande concentração de acetato de paládio (4 mol%), etanol e hidróxido de bário como base (Esquema 4).



Esquema 4 – Acoplamento de Suzuki sem utilização de ligante.

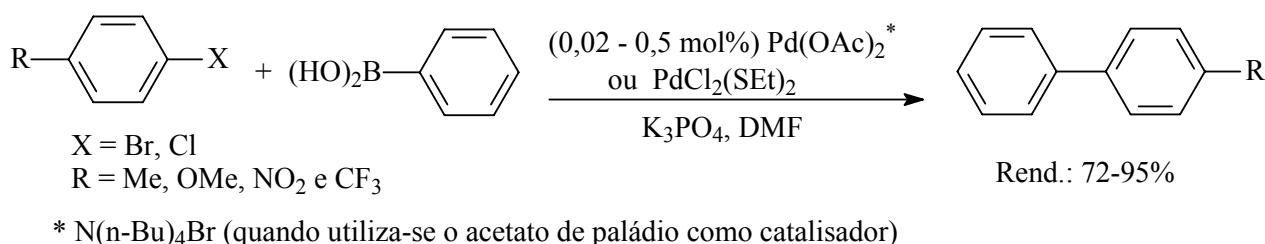
Bumagin¹⁶ mostrou o acoplamento de Suzuki catalisado por sais de paládio (1 mol% de Pd(OAc)₂ ou PdCl₂) sem fosfina e sem aditivo, na presença de base (NaOH, K₂CO₃) e água com rendimentos de 60-90% dependendo do substrato. Porém, a reação só mostrou-se eficiente para haletos de arila derivados do fenol ou do ácido carboxílico solúvel em água (Esquema 5).



Esquema 5 – Exemplos do sistema sem uso do ligante, desenvolvido por Bumagin.¹⁶

Os precursores catalíticos PdCl₂(SEt)₂ e o Pd(OAc)₂ podem ser usados sem a utilização de ligante fosforado no acoplamento entre ácido arilborônico e haletos de arila com diferentes grupos funcionais (NO₂, OMe, CN, CF₃) e, dependendo do substrato utilizado a reação pode ser realizada à temperatura ambiente e com baixa concentração de paládio (Esquema 6).¹⁷ Neste estudo verificou-se que a reação com acetato de paládio requer a utilização de aditivos, como o brometo de tetrabutilamônio. Ambos os

sistemas se mostraram pouco eficientes para substratos tri-*o*-substituídos e para cloretos de arila com substituintes eletrodoadores ou com grande impedimento estérico.¹⁷



Esquema 6 – Reação de Suzuki utilizando PdCl₂(SEt)₂ ou Pd(OAc)₂ sem fosfina.

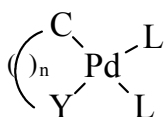
Outro exemplo de reação Suzuki sem o emprego de ligantes fosforados utilizou sais de paládio (Pd₂(dba)₃ ou PdCl₂), NBu₄Br e etileno glicol como solvente para a reação entre o iodobenzeno (ou bromoacetofenona) e ácido arilborônico, sendo a agitação feita através de ultra-som a 55 °C e com rendimentos superiores a 90% (Tabela 1).¹⁸ Neste trabalho foi testada a reutilização do catalisador para a reação do iodobenzeno e ácido fenilborônico, onde verificou-se que no terceiro reciclo o rendimento baixou de 91 para 53%, mostrando lixiviamento do paládio.¹⁸

Tabela 1 - Reação de Suzuki catalisada por paládio e Pd₂(dba)₃, NBu₄Br e livre de fosfina

ArX	Borônico	Rend. Isolado (%)
		91
		92
		96
		94
		77

Condição reacional: 1 mmol de haleto de arila, 1 mmol de ácido arilborônico, 2,5 mol% Pd₂(dba)₃ 5 mol% NBu₄Br, 3 mol% K₂CO₃, 3g etileno glicol sob ultra-som (55 °C), 4h

Ciclopaladatos ou paladaciclos são compostos cíclicos obtidos a partir de um ligante orgânico com sais de paládio, formando um quelato com pelo menos uma ligação sigma entre o metal e o carbono estabilizado intramolecularmente por elétrons de um heteroátomo doador, através de uma ligação metal-heteroátomo (Figura 5).^{6a,19}



Y = N, P, O, S
n = 0 a 7 membros

Figura 5 - Estrutura geral dos ciclopaladatos.

Estes compostos são importantes precursores catalíticos e merecem uma atenção especial, pois apresentam alta estabilidade térmica, são muito estáveis ao ar e a umidade, são facilmente manipulados e sintetizados e já contêm na sua estrutura uma ligação Pd-C (Figura 6).. Dessa maneira este grupo de precursores catalíticos apresenta propriedades equivalentes à mistura de sais de paládio e fosfinas (que muitas vezes se oxidam ao ar), e são amplamente aplicados nas reações de Suzuki, Stille, Buchwald-Hartwig, além de outras reações de acoplamento cruzado. Uma questão muito importante em ciclopaladatos que não possuem ligantes muito efetivos é que a concentração de Pd(0) não pode ser muito elevada, para evitar a formação de paládio metálico precipitado.

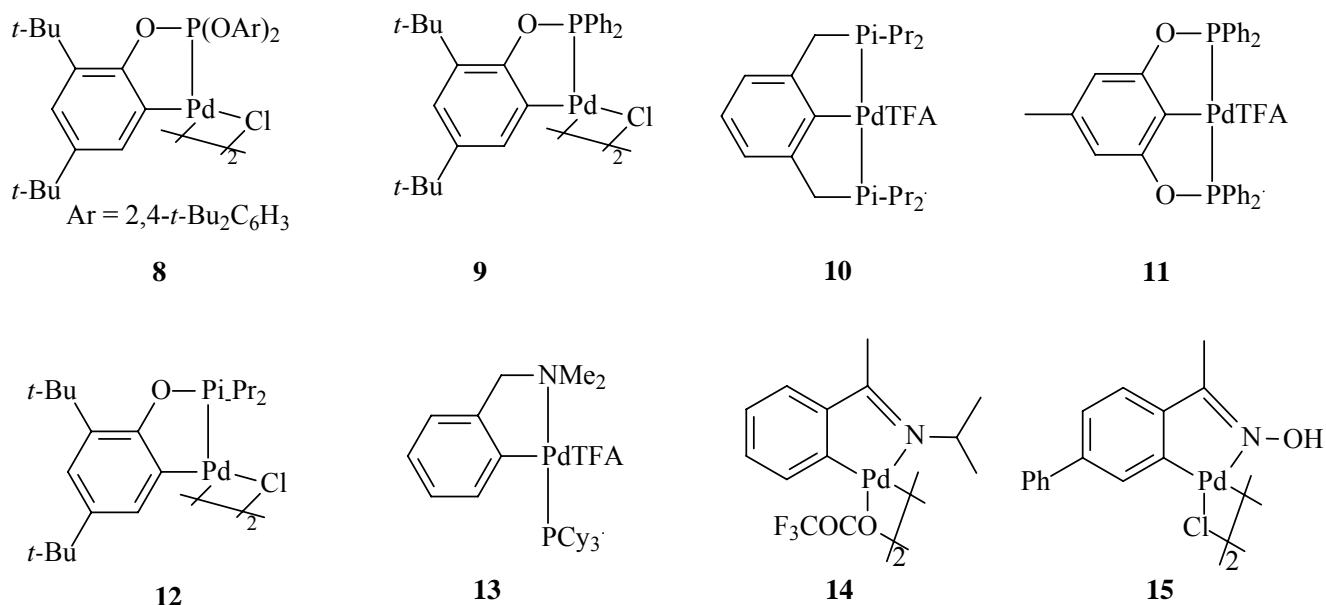
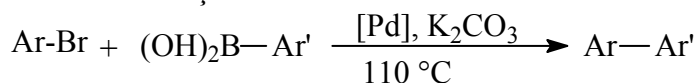


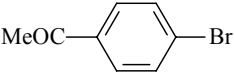
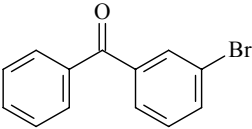
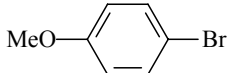
Figura 6 - Exemplos de ciclopaladatos.

Os precursores **9** e **12**, em baixa concentração, catalisam o acoplamento Suzuki de brometos de arila ativados na presença de K_2CO_3 , porém não mostram boa atividade para os respectivos cloretos. Um brometo de arila desativado como o bromoanisol foi acoplado com uma conversão de 85% usando 10^{-4} mol% de **9**, conforme trabalho de Bedford.²⁰ Complexos tipo pinça também são bastante utilizados nas reações de acoplamento, por exemplo, enquanto **10** é mais ativo para reações de Heck. O precursor **11**

mostrou atividade catalítica razoável (rendimentos entre 60 e 90%) para o acoplamento Suzuki com brometos de arila eletronicamente desativados e estericamente impedidos.²¹ O precursor **9** foi testado eficientemente no acoplamento Suzuki entre ácido fenilborônico e bromoarenos, necessitando de baixa concentração de paládio (Tabela 2).²²

Tabela 2 – Reação de brometo de arila com ácido fenilborônico utilizando o ciclopaladato **1**



ArBr	Pd (mol%)	Conv. (%)
	0,0001	87
	0,0001	33
	0,1	97

Condição reacional: 1 mmol ArBr, 1,5 mmol PhB(OH)₂, 2mmol K₂CO₃, 30 mL tolueno, ciclopaladato **9**, 110 °C, 1h.

Assumindo um comportamento semelhante aos sistemas paládio/fosfina, o ciclopaladato **13**, que contém nitrogênio e PCy₃ ligados ao metal, mostrou-se ativo para reação de Suzuki com cloretos de arila desativados, utilizando baixa concentração de paládio e formando bifenila com mais de 90% de rendimento.²³ Os sistemas catalíticos que utilizam ciclopaladatos geralmente são ativos em baixas concentrações, no entanto grande parte destes precursores catalíticos não são reativos frente a cloretos de arila, com exceção dos sistemas que tem fosfina incorporada ao ciclopaladato, pois tem um comportamento semelhante aos sistemas com paládio associado a ligantes auxiliares.

Vários pesquisadores como Herrmann,²⁴ Nolan,²⁵ Trudell²⁶ e Caddick²⁷ mostraram que carbenos associados ao paládio formam bons precursores catalíticos para o acoplamento Suzuki. Os carbenos, principalmente os *N*-heterocíclicos (Figura 7), são preparados a partir de sais imidazólicos e agem como os ligantes fosforados na complexação ao metal de transição e no efeito esperado para um ligante doador e volumoso.

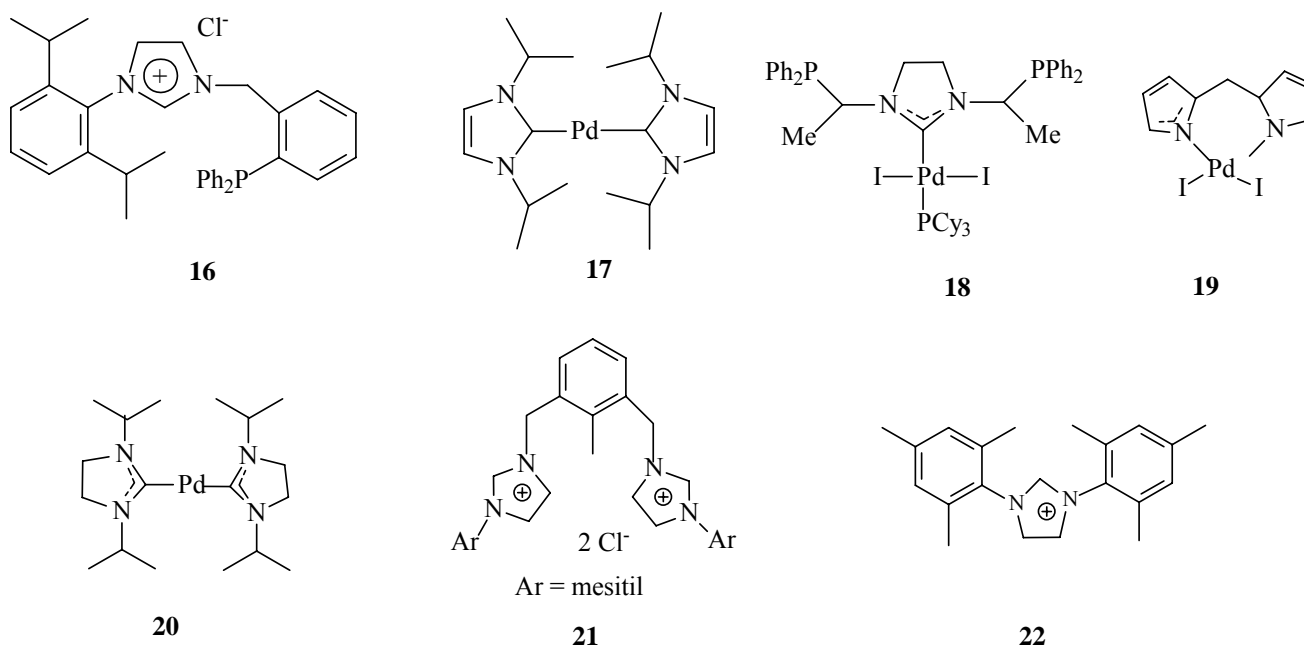
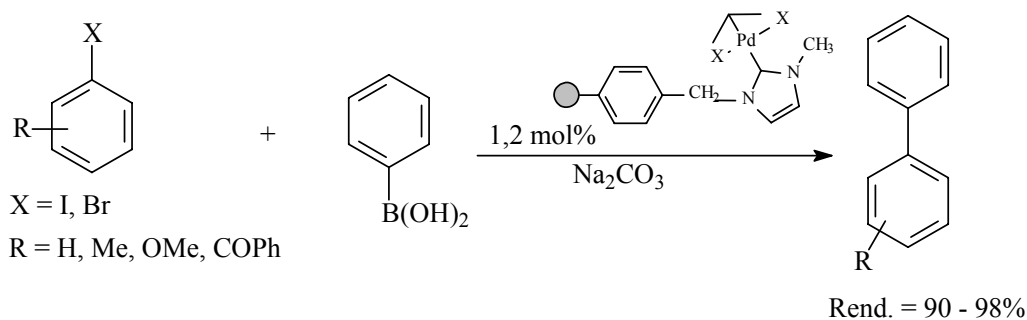


Figura 7: Exemplos de carbenos, sais imidazólicos e complexos de paládio associados a carbenos.

Lee preparou um carbeno *N*-heterocíclico suportado em polímero (clorometil poliestireno) para usar como ligante do paládio. Este complexo Pd/carbeno suportado em polímero mostrou alta atividade e rendimentos satisfatórios no acoplamento Suzuki com haletos de arila em meio aquoso, além de ter se mostrado eficiente para a síntese combinatorial de substratos aromáticos (Esquema 7).²⁸



Esquema 7 - Reação de Suzuki utilizando carbeno sintetizado por Lee²⁸

O sistema catalítico formado por $[\text{Pd}(\eta\text{-C}_3\text{H}_5\text{Cl})_2]$ e **16**, em presença de K_3PO_4 e dioxano mostrou bons resultados para a reação de Suzuki, utilizando-se tanto brometos quanto cloretos de arila ativados, com rendimentos superiores a 90% (Tabela 3).²⁹

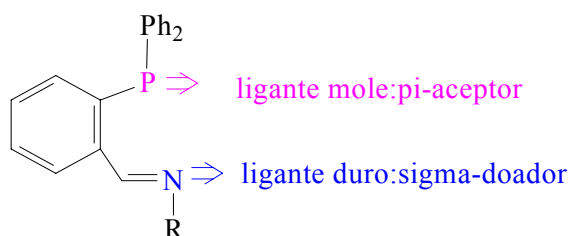
Tabela 3- Acoplamento Suzuki de brometos e cloretos ativados com ácido fenilborônico.

ArX	Conv. (%)	Rend. (%) [*]
4-MeC ₆ H ₄ Br	100	100
3-MeC ₆ H ₄ Br	100	100
2-MeC ₆ H ₄ Br	100	100
4-MeOC ₆ H ₄ Br	100	100
3,5-di-MeC ₆ H ₄ Br	100	100
4-MeOCC ₆ H ₄ Cl	96	92
4-NCC ₆ H ₄ Cl	99	99
4-HOCC ₆ H ₄ Cl	89	80

Condição reacional: 1 mmol ArX, 1,5 mmol PhB(OH)₂, 2 mmol K₃PO₄, 0,0005 mmol [Pd(η-C₃H₅Cl)]₂, 0,001 mmol de **16**, 3 mL dioxano, 80°C, 12h

O complexo paládio-carbeno **17** (3 mol%) foi testado na reação entre clorotolueno e o ácido fenilborônico, em presença de Cs₂CO₃ a 80 °C, com rendimento de apenas 68%.³⁰ O carbeno **22** associado a Pd₂(dba)₃, também foi testado no acoplamento com cloretos e mostrou-se ativo inclusive para substratos com grupos eletroretiradores em condições brandas, com rendimentos entre 88 e 95%.³¹

Nos últimos vinte anos complexos metálicos contendo ligantes bidentados do tipo iminofosfina (P[^]N) têm sido bastante utilizados em um grande número de reações orgânicas como alcoxicarbonilação,³² polimerização de olefinas,³³ reações de Diels-Alder³⁴ e nas reações de acoplamento C-C como Heck,³⁵ Stille³⁶ e Suzuki³⁷. Além disso, espécies catalíticas com o ródio foram utilizadas nas reações de hidroformilação,³⁸ hidrosililação³⁹ e hidroboração de alcenos.⁴⁰ Estes compostos do tipo iminofosfina compõem uma importante classe de ligantes por apresentarem grande labilidade, com característica π-aceptora e σ-doadora (Figura 8).⁴¹

**Figura 8** - Estrutura geral das iminofosfinas (P[^]N).

Em relação a outros ligantes bidentados estas iminofosfinas apresentam grande versatilidade, pelo fato do átomo de fósforo fazer uma ligação forte com o metal, enquanto que o átomo de nitrogênio faz uma ligação fraca, levando a uma maior estabilidade do composto organometálico, o que pode gerar um sítio vazio pela dissociação do nitrogênio e, com isso, facilitando a etapa de adição oxidativa do haleto de arila.

Vários grupos de pesquisa, como o de Scrivanti,⁴¹ Feringa⁴² e Crociani,⁴¹ sintetizaram diferentes complexos do tipo $(P^{\wedge}N)M(\eta^2\text{-ol})$ e $(P^{\wedge}N)M(\text{ArX})$ (Figura 9), e estudaram a influência dos grupos substituintes presentes nos ligantes. Para alguns complexos também foi realizado um estudo sobre cinética e mecanismo.⁴¹

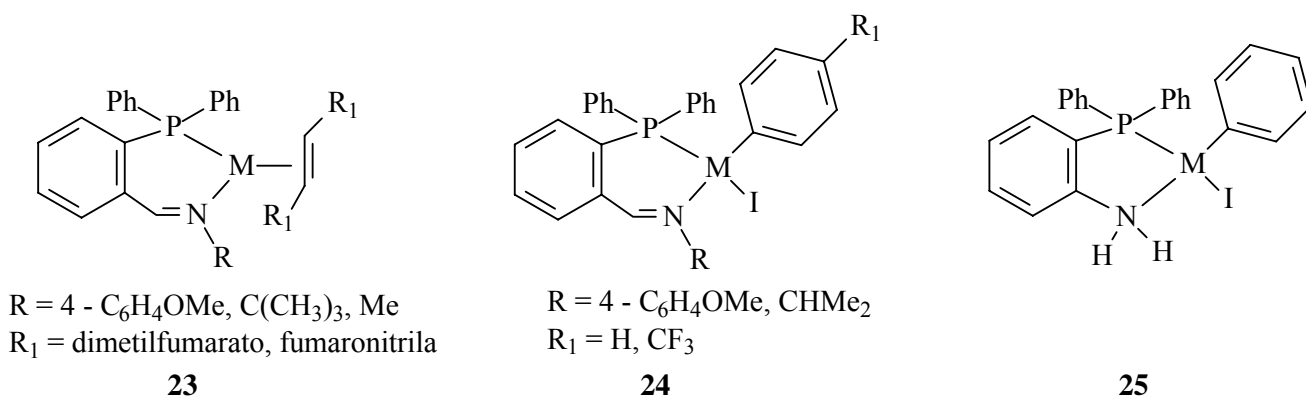
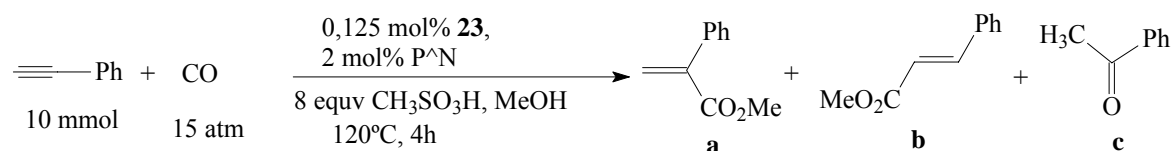


Figura 9: complexos contendo ligantes $P^{\wedge}N$ e olefinas sintetizados por Scrivanti e Feringa.

O sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -iminofosfina em presença de ácido *p*-toluenosulfônico a altas temperaturas foi utilizado na oligomerização seletiva do eteno, onde a seletividade foi controlada pela natureza dos substituintes no ligante $P^{\wedge}N$, para o qual os autores constataram que grande impedimento dos substituintes presentes tanto no fósforo quanto no nitrogênio (substituintes do fósforo: *o*- $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$, Ph e substituintes do nitrogênio: *i*-Pr, Me) levou a formação de oligômeros de maior massa molecular. Neste trabalho os autores também compararam o seu sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ - $P^{\wedge}N$ com o sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -difosfina, e verificaram para este último que nas mesmas condições reacionais ocorreu somente a formação do dímero.⁴²

O sistema $(\text{Pd}(\eta^2\text{-ol})(P^{\wedge}N))$ **23** associado a dois equivalentes de iminofosfina livre, em presença de grande excesso de ácido *p*-toluenosulfônico, foi utilizado na reação de carbonilação do fenilacetileno levando a rendimentos moderados (Esquema 8). O autor verificou que embora o substituinte no grupo imino seja o determinante, a olefina também exerce influência na atividade catalítica, na qual o aumento da propriedade π -aceptora diminui a atividade catalítica.⁴³



ol	R	Conv (%)	a (%)	b (%)	c (%)
dimitilfumarato	4-C ₆ H ₄ OMe	35	21	5	9
fumaronitrila	4-C ₆ H ₄ OMe	23	9	2	12
dimitilfumarato	C(CH ₃) ₃	11	4	1	6

Esquema 8: Carbonilação do fenilacetileno catalisada Pd(η^2 -ol)(P^N) / P^N⁴³

O complexo Pd(η^2 -ol)(P^N), sendo “ol” o dimetilfumarato e o grupo R (substituinte ligado ao N) o 4-C₆H₄OMe, foi usado na reação de Suzuki entre brometo de arila e ácido arilborônico a 110 °C por 2 h. O sistema mostrou-se eficiente inclusive para brometos impedidos estericamente e eletronicamente desativados, no entanto o Pd(η^2 -ol)(P^N) mostrou baixa atividade catalítica para cloreto de arila com apenas 17% de formação de produto em 26 h a 110 °C (Tabela 4).⁴³

Tabela 4: Acoplamento entre brometo de arila e ácido arilborônico catalisado por Pd(η^2 -ol)(P^N)

ArX	ArB(OH) ₂	ArX/[cat]	T (h)	Rend (%)
4-CH ₃ COC ₆ H ₄ Cl	C ₆ H ₅ B(OH) ₂	200	26	17
4-CH ₃ COC ₆ H ₄ Br	4-ClC ₆ H ₄ B(OH) ₂	80.000	2	60
4-CH ₃ COC ₆ H ₄ Br	4-ClC ₆ H ₄ B(OH) ₂	40.000	4	100
4-CH ₃ COC ₆ H ₄ Br	C ₆ H ₅ B(OH) ₂	80.000	2	100
C ₆ H ₅ Br	C ₆ H ₅ B(OH) ₂	80.000	2	100

Condições reacionais: 4 mmol ArX, 2 mmol K₂CO₃, 6 mmol ArB(OH)₂, Pd(η^2 -ol)(P^N), 12 mL tolueno, 110 °C.

Em outro trabalho publicado em 2005, Scrivanti^{37a} verificou que as reações entre brometos e ácidos arilborônicos catalisados por Pd(η^2 -dimetilfumarato)(P^N), a 110°C são eficientes com solventes aromáticos como tolueno e xilenos e bases fortes, como K₂CO₃ ou Na₂CO₃. Bases orgânicas como piridinas e acetatos mostraram baixa reatividade. Outra análise feita no mesmo trabalho foi referente ao substituinte do grupo imino, no qual foi verificado uma baixa atividade catalítica para os substituintes eletrodadores e aromáticos impedidos estericamente. Os autores também observaram que a utilização do sistema Pd(OAc)₂ ou Pd(dba)₂ com 1 equiv. de iminofosfina mostrou menor reatividade do que a

utilização do complexo com olefina **23**, pois segundo os autores, a olefina é a responsável pela estabilização do complexo, facilitando a etapa de adição oxidativa, etapa determinante no ciclo catalítico.^{37b}

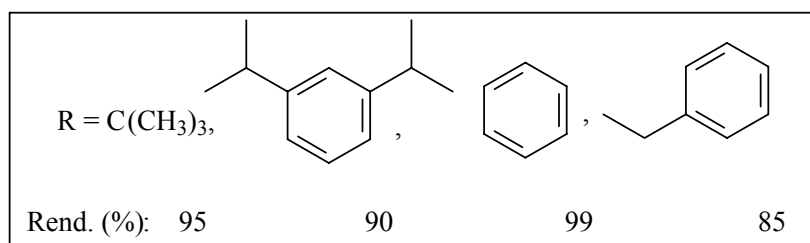
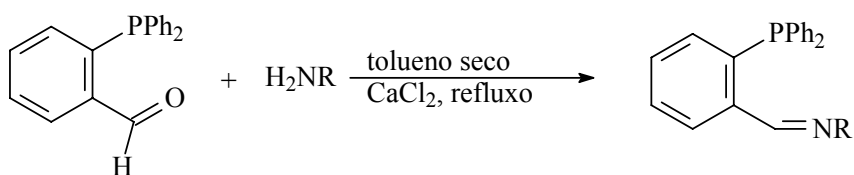
Os complexos de ArXPd(II)-P[^]N, **24** e **25** são estáveis ao ar e obtidos através da reação de adição oxidativa entre Pd(dba)₂ e o iodobenzeno com a correspondente iminofosfina em THF. Através de análise de raios-X verificou-se a formação de apenas um dos isômeros, onde o grupo arila e o PPh₂ estão em posição *cis*.^{41c,45} O complexo **24** foi testado na reação de Heck entre iodobenzeno e metilacrilato, necessitando de 22 h de reação a 130 °C para se ter um rendimento de 100%. Alguns brometos de arila também foram testados nas mesmas condições reacionais, apresentando baixa atividade catalítica inclusive para os brometos ativados como a bromoacetofenona, obtendo-se um rendimento de apenas 43% em 94 h de reação a 140 °C. Entretanto, a adição de aditivos como o NaI no meio reacional levou a uma conversão completa. Já o complexo **25**, embora tenha apresentado alta atividade para acoplamento com iodetos de arila, mostrou-se pouco eficiente para brometos ativados mesmo na presença de aditivo, com rendimento não passando de 50% mesmo após 70 h a 120 °C.^{41b} Liu⁴⁶ verificou que para carbonilação e co-polimerização de etileno, o complexo **25** apresentou maior atividade catalítica que o complexo com ciclo de seis membros **24**.

Considerando a importância das iminofosfinas e os poucos exemplos de sua utilização em reações de Suzuki, as quais só foram aplicadas para brometos de arila ativados, neste trabalho foram sintetizadas algumas iminofosfinas e a partir delas foram sintetizados dois novos compostos organometálicos de paládio, bem como foram realizados estudos referentes à reatividade destes compostos frente ao acoplamento Suzuki.

1.2. Resultados e Discussão

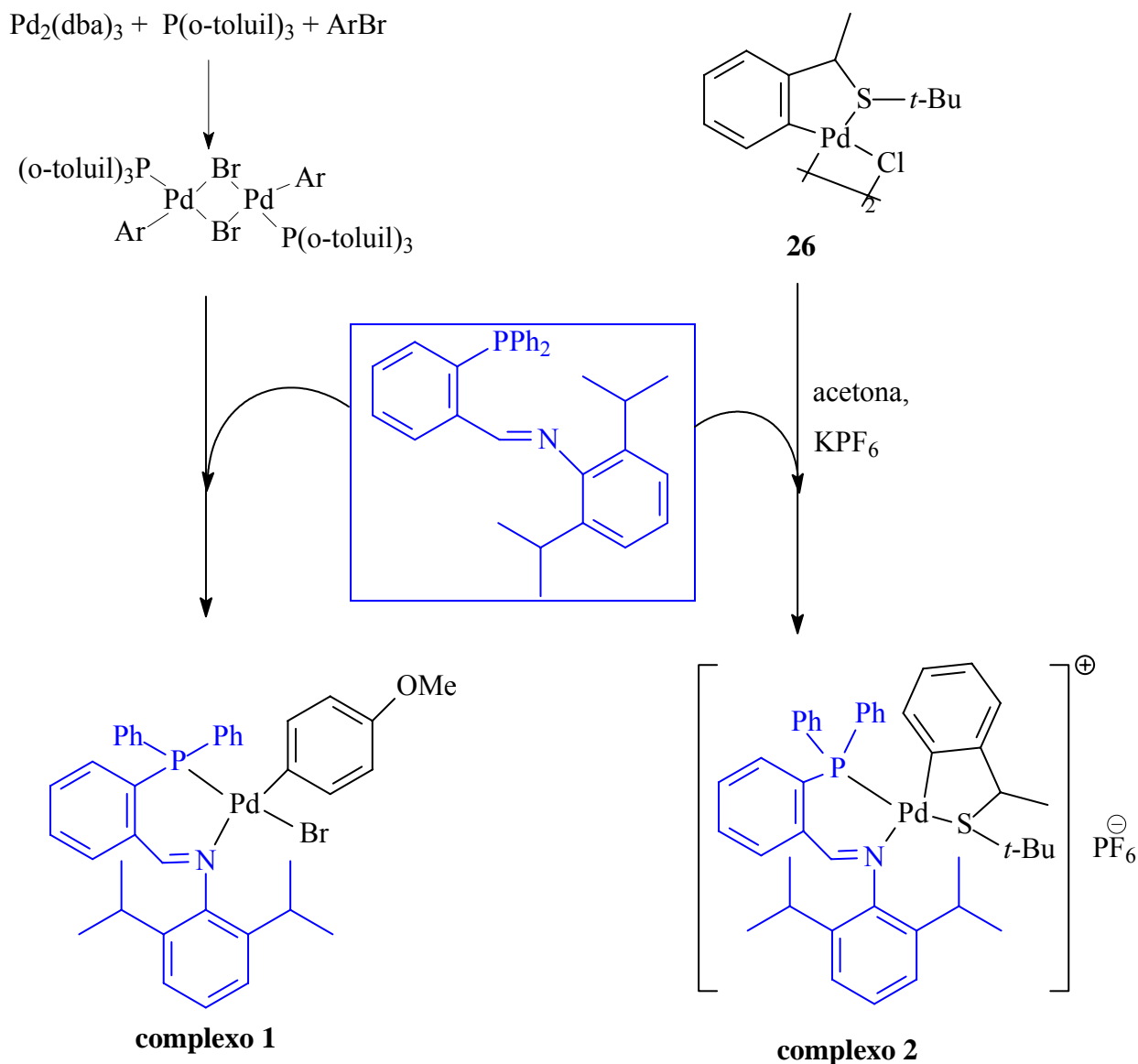
1.2.1- Síntese de Iminofosfinas e Compostos Organometálicos Contendo o Grupo Imino

As iminofosfinas foram obtidas através de uma reação entre o 2-(difenilfosfino)benzaldeído e uma amina primária (Esquema 9). Estes compostos são facilmente sintetizados e manipuláveis ao ar. Todas as iminofosfinas foram isoladas com rendimento maior que 85% e caracterizadas por análise de RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P , espectroscopia de absorção no IV.



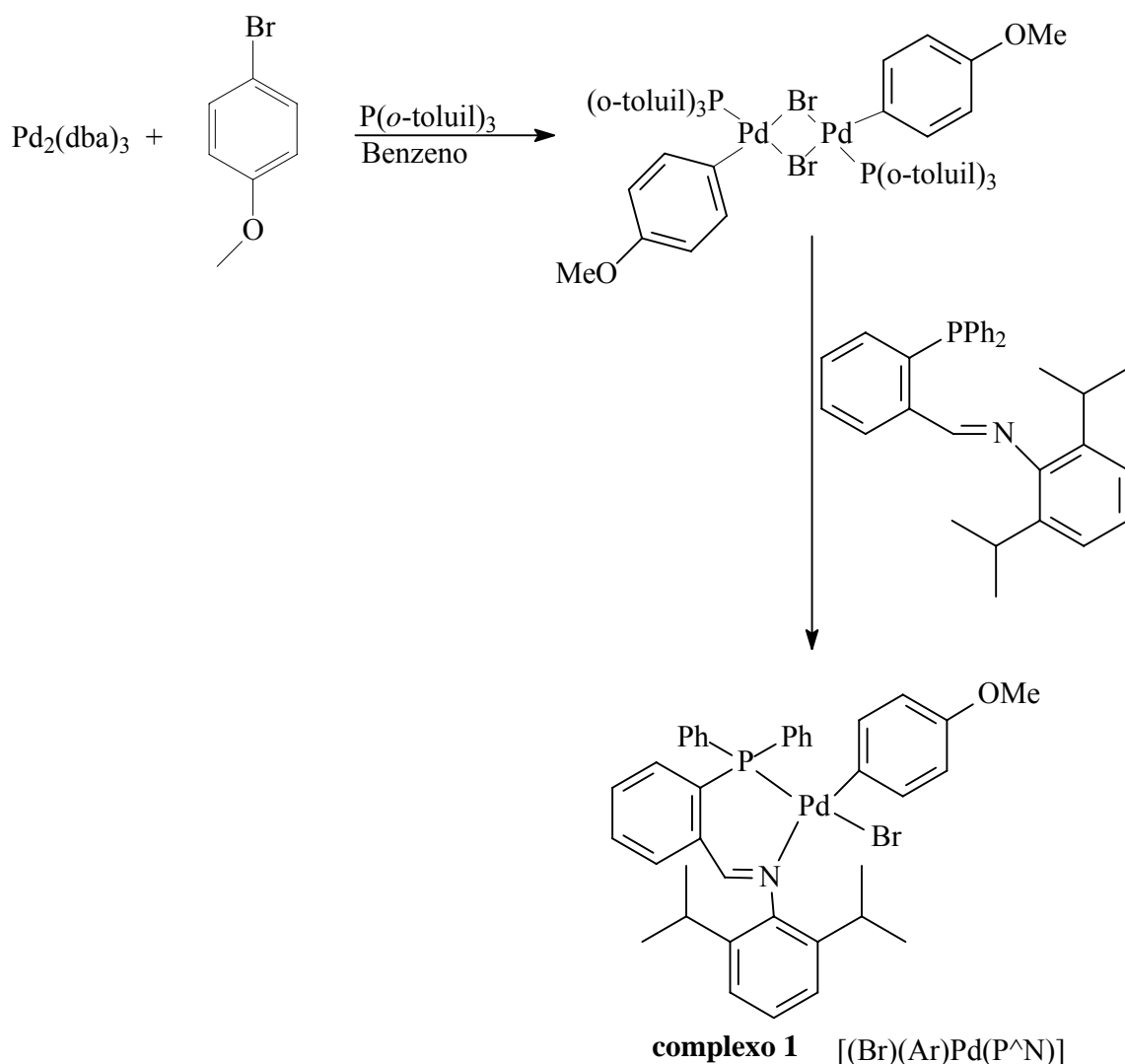
Esquema 9: Síntese de iminofosfinas (P^{N})

Baseado nos resultados da avaliação catalítica das diferentes iminofosfinas como ligantes na reação de Suzuki, os quais serão apresentados adiante, a 2,6-diisopropilfeniliminofosfina foi utilizada na síntese de dois novos compostos organometálicos de paládio (Esquema 10). Estes compostos organometálicos foram caracterizados, testados em reação de acoplamento Suzuki e comparados com o sistema *in situ* acetato de paládio e iminofosfina.



Esquema 10: Esquema geral dos compostos organometálicos sintetizados a partir da iminofosfina.

O primeiro composto organometálico de paládio sintetizado neste trabalho corresponde ao intermediário da etapa de adição oxidativa do haleto de arila ao paládio zerovalente, das reações de acoplamento C-C em geral. O complexo **1** foi obtido através da reação entre $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 4-bromoanisol, na presença de *tri-orto-toluilfosfina* e o ligante 2,6-diisopropilfeniliminofosfina com um rendimento de 87% (Esquema 11), caracterizado por RMN ^1H , ^{13}C , ^{31}P , IV, ESI(+)-MS e difração de raios-X.

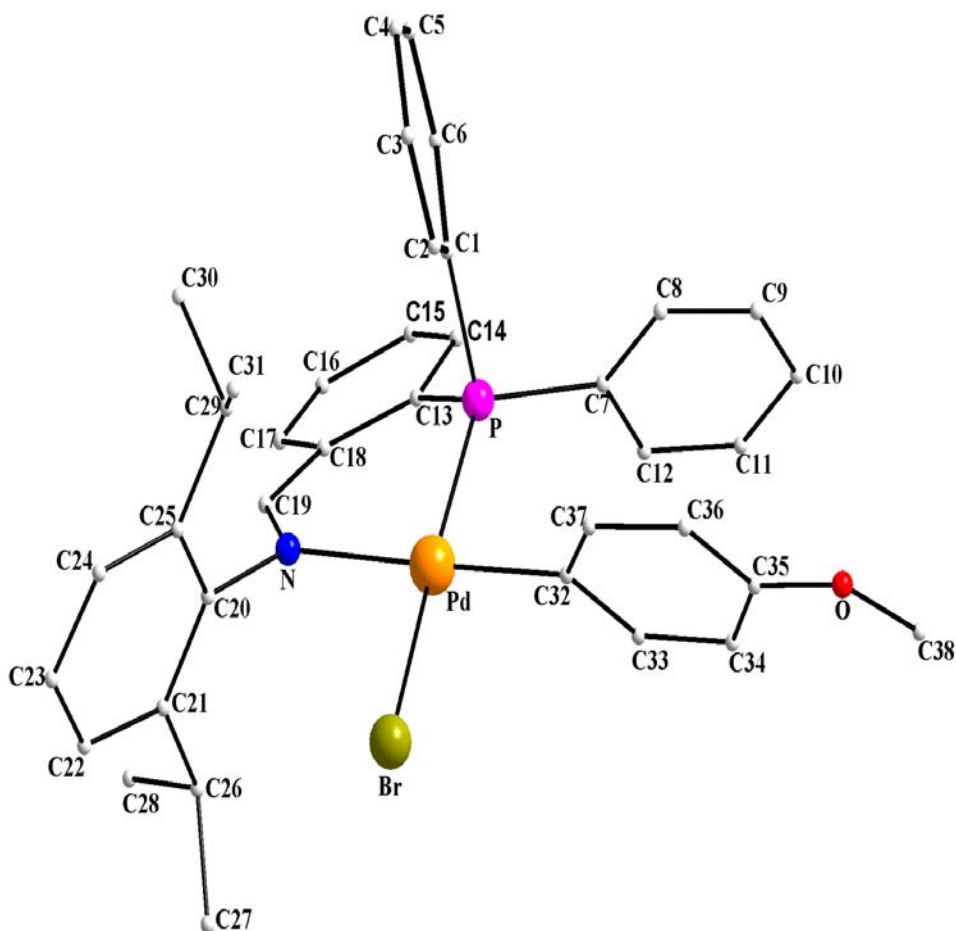


Esquema 11: Síntese do organometálico **1**, $[(\text{Br})(\text{Ar})\text{Pd}(\text{P}^{\wedge}\text{N})]$

A síntese do complexo **1** iniciou pela adição oxidativa do bromoanisol ao $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ em presença de *tri-orto*-toluilsfosfina como ligante. Conforme descrito na literatura, forma-se um dímero de paládio com uma monofosfina por átomo metálico devido ao volume do ligante.⁴⁷ Após 6 horas de reação observou-se que a solução passou da cor púrpura para castanho, sendo então adicionada a 2,6-diisopropilfeniliminofosfina. A força motriz da troca da monofosfina pela iminofosfina se dá pela formação de um ciclo de seis membros, onde a ligação ao metal ocorre através dos átomos de fósforo e nitrogênio. O organometálico **1** foi obtido como um sólido amarelo após filtração em celite para eliminar o Pd metálico e concentração do filtrado até a secura, seguido de lavagem com éter para eliminar a monofosfina. Este organometálico foi caracterizado por análise de RMN ^{31}P , a qual mostrou um $\delta = 21,9$ ppm contra $\delta = -15,1$ ppm para a iminofosfina livre, evidenciando a coordenação do grupo PPh_2 ao paládio⁴¹. Estes resultados são semelhantes aos encontrados na literatura, os quais mostram um $\delta = 22,36$ ppm para o complexo de paládio, que tem como ligantes o dimetilfumarato e uma iminofosfina cujo

substituinte no nitrogênio é a 2,6-(CHMe₂)C₆H₃,^{41a} que livre apresenta $\delta = -14,9$ ppm.⁴⁵ Através da análise de RMN ¹H foi possível identificar o hidrogênio referente ao HC=N da iminofosfina como sendo um singlete com deslocamento químico em 8,6 ppm, enquanto que a iminofosfina livre apresentou o deslocamento do HC=N em 8,7 ppm (d, J = 5,7 Hz).^{45,48} A maioria dos hidrogênios aromáticos estão como multipletes na região de 7,69–7,11 ppm, porém os hidrogênios aromáticos do grupo ArOMe estão mais deslocados formando dois dubletes, onde o primeiro dublete referente a dois hidrogênios da fenila apresenta um $\delta = 6,86$ ppm (J = 8,4 Hz), o segundo dublete referente aos outros dois hidrogênios da fenila apresenta um $\delta = 6,29$ ppm (J = 8,4 Hz) e os três hidrogênios do grupo metóxi aparecem como singletes em 3,6 ppm. Os dois grupos *iso*-propilas não são equivalentes e por isso mostraram deslocamentos diferentes. Os hidrogênios HCMe₂ apresentaram-se como septeto em 3,2 ppm com J = 6,9 Hz, enquanto suas metilas revelaram-se na forma de dois dubletes, um em 1,45 ppm e o outro em 0,98 ppm, ambos com J = 6,9 Hz. Este organometálico **1** apresentou um espectro de RMN muito semelhante ao obtido para o complexo de paládio contendo como ligantes o dimetilfumarato e uma iminofosfina (com substituinte do nitrogênio o 2,6(HCMe₂)C₆H₃) descrito por Scriver.^{41a} Outra técnica utilizada para caracterizar o complexo **1** foi a espectroscopia de infravermelho mostrou um estiramento para o C=N em 1615 cm⁻¹, sendo este outro indicativo de que o ligante iminofosfina está coordenado ao paládio, já que a iminofosfina livre apresentou um valor de 1625 cm⁻¹ para este estiramento. Este deslocamento no estiramento C=N está de acordo com os apresentados na literatura para complexos contendo ligantes do tipo iminofosfina.^{41,48}

A estrutura do complexo foi confirmada através de cristalografia, sendo análise realizada no difratômetro Bruker Kappa APEX-II CCD 3 kW sealed tube system e os dados coletados e tratados utilizando o programa Diamond. O cristal foi obtido no próprio tubo de RMN em presença de clorofórmio deuterado e os dados coletados mostraram um cristal monoclinico com dimensões 0,290 x 0,170 x 0,088 mm³ e índices de Miller hkl dados por $-18 \leq h \leq 17$, $-15 \leq k \leq 15$ e $-23 \leq l \leq 23$ (Figura 10, Anexo 1).



complexo 1

Figura 10: Estrutura de raios-X do complexo $[(\text{Br})(\text{Ar})\text{Pd}(\text{P}^{\wedge}\text{N})]$ obtido utilizando o programa gráfico Diamond.

Analisando a Figura 10 foi possível constatar que ocorreu a adição oxidativa do bromoanisol ao paládio zerovalente, e que a iminofosfina adicionada coordenou-se ao centro metálico formando apenas o isômero com o nitrogênio *trans* ao grupo arila, como era esperado devido à influência *trans* exercida pelos fortes grupos doadores (fósforo e ArOMe). O Anexo 1 apresenta dados referentes ao comprimento de ligação em torno do centro metálico, onde a ligação Pd-P é de 2,24 Å, a ligação Pd-N é de 2,19 Å, a ligação Pd-Br = 2,49 Å e o comprimento da ligação Pd-ArOMe é de 2,03 Å. Estes dados mostram que o PPh_2 , por exercer fortemente seu caráter π -doador e σ -receptor, enfraquece a ligação M-ArOMe, que apresenta um caráter σ -doador mais forte que o Br, favorecendo a adição do grupo arila na posição *cis* ao fósforo.^{41c,45,46}

Analisando os principais dados da Tabela 5 também foi possível observar que o ligante iminofosfina forma um anel de seis membros com o metal e um ângulo cone de $90,83^\circ$ (P-Pd-N). O complexo apresenta a geometria de um quadrado em torno do paládio com ângulo de torção de $90,8^\circ$ nas ligações N-Pd-P, 88° nas ligações C32-Pd-P, $92,9^\circ$ nas ligações N-Pd-Br e $88,2^\circ$ nas ligações C32-Pd-Br.

Este ligante bidentado se coordena ao paládio através das ligações com os átomos de fósforo e nitrogênio, formando um quelato cujo ângulo de torção $30,45^\circ$ no plano Pd-P-C13-C18, $0,43^\circ$ no plano P-C13-C18-C19, $28,17^\circ$ no plano C19-N-Pd-P, $-2,76^\circ$ no plano Pd-N-C19-C18 e $-19,02^\circ$ no plano N-C19-C18-C13. Estes dados mostram que os planos não são coplanares.^{41,45,46,49}

Tabela 5: Distâncias angulares e ângulos de torção para algumas ligações do complexo **1**

Distâncias angulares (Å)		Ângulos de Torção (°)	
C32 – Pd - P	88,08 (17)	Pd-P-C13-C18	30,45(1)
N - Pd - P	90,83(13)	P-C13-C18-C19	0,43(1)
N - Pd - Br	92,87(13)	C19-N-Pd-P	28,17(1)
C32 - Pd - Br	88,18(16)	Pd-N-C19-C18	-2,76(1)
C32 - Pd - N	178,5(2)	N-C19-C18-C13	-19,02(1)
P - Pd - Br	175,28(5)		
C7 - P - Pd	118,7(2)		
C1 – P - Pd	112,8(2)		
C13 – P - Pd	110,5(2)		
O - C35 - C36	115,2(6)		
C19 – N - Pd	125,7(5)		

O complexo obtido foi também analisado através da técnica de eletrospray em modo positivo, na qual observou-se o íon correspondente à perda de Br, com formação do composto catiônico $[\text{ArPd}(\text{P}^{\wedge}\text{N})]^+$ (Figura 11). O espectro obtido foi comparado com o espectro simulado mostrando idêntica distribuição isotópica.

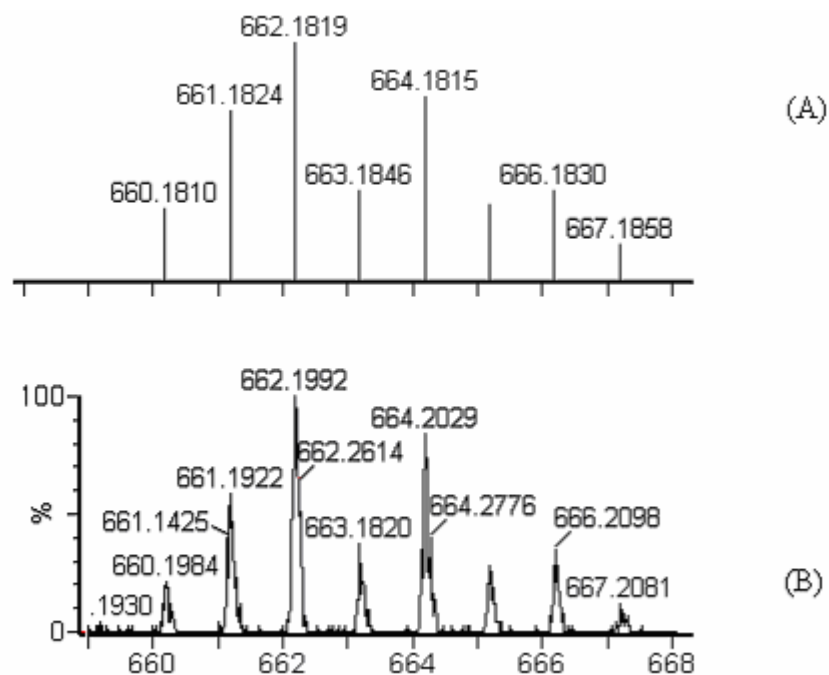
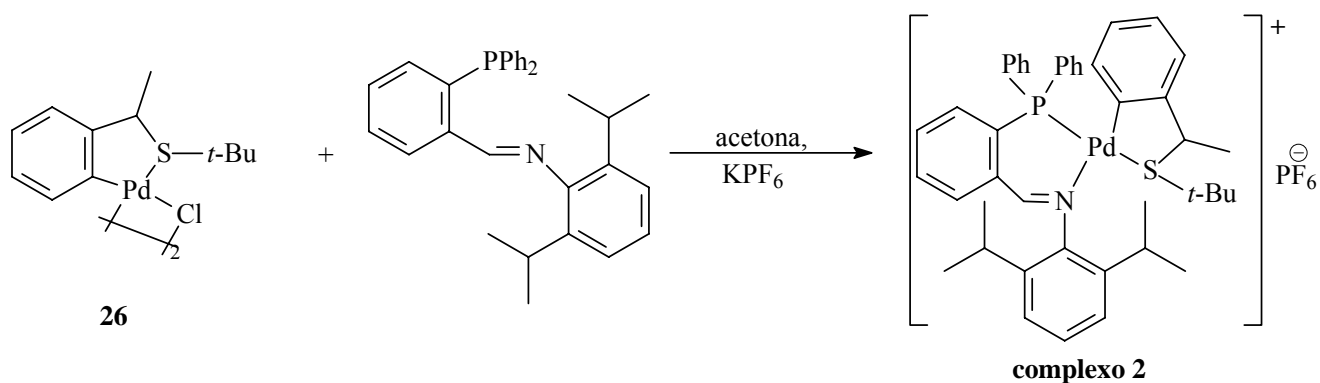


Figura 11: (A) ESI (+)-MS simulado e (B) ESI(+)-MS ($[ArPd(P^N)]^+$)

O segundo composto organometálico sintetizado neste trabalho refere-se ao complexo iminopaladacilo catiônico, obtido a partir do ciclopaladato de enxofre (**26**), que foi sintetizado pelo nosso grupo de pesquisa,⁵⁰ e eficientemente aplicado ao acoplamento Suzuki para cloretos e brometos de arila impedidos estericamente. O organometálico **2** foi obtido através da reação entre ciclopaladato **26** e o ligante 2,6-diisopropilfeniliminofosfina na presença do KPF_6 , com um rendimento de 70% (Esquema 12), sendo caracterizado por RMN, IV, ESI(+)-MS e difração de raios $-X$ de monocristal.



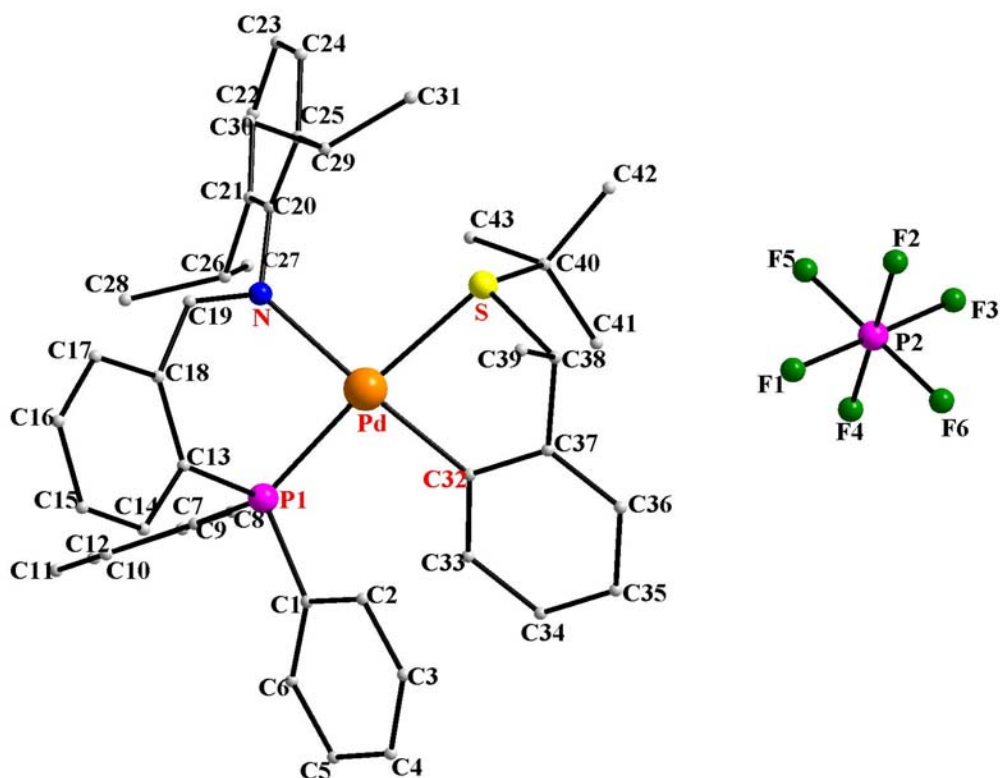
Esquema 12: Síntese do organometálico **2**, $\{[C_6H_4CH(Me)SiBu]Pd(P^N)\}^+PF_6^-$

O complexo **2** apresentou-se como um sólido amarelo e foi obtido após extração com éter etílico, filtração em celite sob atmosfera inerte para remoção do paládio metálico e cristalização em hexano/acetona. Este complexo foi caracterizado por RMN ^{31}P e mostrou um deslocamento químico de 30,39 ppm contra $\delta = -15,01$ ppm para a iminofosfina livre, evidenciando a coordenação do grupo PPh_2 ao paládio, resultado este semelhante ao encontrado na literatura que mostra um $\delta = -14,9$ ppm para a

iminofosfina 2,6(HCMe₂)C₆H₃) e deslocamento químico entre 30 e 38 ppm, conforme o complexo catiônico sintetizado.^{41a,45}

A análise de RMN ¹H do complexo **2** mostrou o H relativo ao HC=N como um singlete em 8,24 ppm, enquanto que para a iminofosfina livre o hidrogênio do mesmo grupo apresentou-se como um dublete em 8,7 ppm (J = 5,7 Hz). Os hidrogênios aromáticos apresentam-se como multipletes na região entre 7,94 e 6,30 ppm. Exatamente como para o organometálico **1**, os dois grupos *iso*-propilas não são equivalentes e por isso mostraram diferentes desdobramentos, onde os dois hidrogênios referentes ao grupo HCMe₂ apresentaram-se como septetos em 3 ppm (J = 6,9 Hz) e 2,84 ppm (J = 6,9 Hz), e como suas metilas também não são equivalentes revelaram-se na forma de quatro dubletes com δ = 1,36 ppm (J = 6,9 Hz), δ = 1,28 ppm (J = 6,9 Hz), δ = 1,21 ppm (J = 6,6 Hz) e δ = 0,23 ppm (J = 6,6 Hz). Estes são dados referentes ao ligante bidentado iminofosfina coordenado ao paládio, e são semelhantes aos resultados obtidos para o complexo **1** por ter o mesmo grupo iminofosfina. No entanto, o organometálico **2** possui outro ligante bidentado coordenado ao paládio, o ciclopaladato de enxofre, o qual mostrou seus hidrogênios aromáticos na mesma região da iminofosfina entre 7,94 e 6,30 ppm, enquanto os hidrogênios referentes a *terc*-butila (ArC(Me)S-*t*Bu) mostraram-se como singlete em 0,73 ppm, um dublete em 2,10 ppm (J = 6,9 Hz) se refere a metila do grupo (ArC(CH₃)S-*t*Bu), e para o hidrogênio do mesmo substituinte ArCH(Me)S-*t*Bu surgiu um multiplete em 4,1 ppm. Este organometálico **2** apresentou um espectro de RMN bastante semelhante ao organometálico **1**, pois ambos tem como ligante a mesma iminofosfina, além disso, os resultados obtidos também são semelhantes ao complexo catiônico contendo a 2,6-(HCMe₂)C₆H₄ como ligante e o BF₄⁻ como contraíon, sintetizado por Liu.⁴⁵ A análise de infravermelho para este composto também mostrou um estiramento C=N de 1615 cm⁻¹, enquanto que o estiramento da iminofosfina livre é de 1625 cm⁻¹, sendo um indicativo de que a iminofosfina coordenou-se ao paládio.^{41a,45}

A estrutura do complexo catiônico **2** foi confirmada através de cristalografia, sendo o cristal obtido no próprio tubo de RMN em presença de clorofórmio deuterado, o qual foi detectado. A difração de raios-X foi realizada a baixa temperatura (100K), pois temperaturas superiores levaram a decomposição do cristal impossibilitando sua caracterização (Figura 12). Os dados coletados mostraram um cristal triclinico com geometria de quadrado em torno do paládio, dimensões de 0,414 x 0,257 x 0,185 mm³ e índices de Miller hkl dados por -16 ≤ h ≤ 15, -18 ≤ k ≤ 18 e -20 ≤ l ≤ 20 (Figura 12, Anexo 2).



Complexo 2

Figura 12: Estrutura de raios-X do complexo $\{[C_6H_4CH(Me)StBu]Pd(P^AN)\}^+ PF_6^-$ obtido utilizando-se o programa gráfico Diamond.

Os dados de raios-X mostraram, conforme o esperado, que houve formação do composto organometálico catiônico contendo um ligante bidentado tipo L^2 (iminofosfina) coordenado ao metal formando um anel de seis membros, além de um ligante contendo um átomo de enxofre, também coordenado ao paládio formando um anel de cinco membros.^{45,51} Através da análise cristalográfica (Tabela 6) foi possível determinar que o complexo possui geometria de um quadrado em torno do paládio com ângulo de torção de $92,7^\circ$ nas ligações C32-Pd-P1, $89,5^\circ$ nas ligações P1-Pd-N, $94,2^\circ$ N-Pd-S e $82,7^\circ$ nas ligações S-Pd-C32. Constatou-se que os ligantes não estão no plano, e que a iminofosfina ligada ao Pd possui um ângulo de torção de $0,6^\circ$ para o plano de C19-C18-C13-P1 e $-21,01^\circ$ para o plano C13-C18-C19-N, confirmando a não coplanaridade destes planos.⁵² Coordenado ao metal também existe um ligante bidentado (paladaciclo contendo enxofre), formando um anel de cinco membros, sendo que este também não está no plano e apresenta ângulo de torção de $-9,17^\circ$ no plano C38-C37-C32-Pd, $-27,00^\circ$ no plano de S-C38-C37-C32 e de $41,37^\circ$ no plano Pd-S-C38-C37. Estes ângulos de torção também indicam uma não coplanaridade do ligante.⁴⁶

Tabela 6: Distâncias angulares e ângulos de torção para algumas ligações do complexo **2**.

Distâncias angulares (Å)		Ângulos de Torção (°)	
C32 - Pd - P1	92.61(8)	N-C1-C18-C13	-21.01(2)
N-Pd-P1	89.48(6)	C19-C18-C13	0.60(2)
C32 - Pd - S	82.66(8)	Pd-N-C19-C18	-2.49(2)
N - Pd - S	94.21(6)	C18-C13-P1-Pd	32.20(1)
C32 - Pd - N	174.32(10)	C13-C18-C19-N	-21.01 (2)
P1 - Pd - S	167.38(3)	P1-Pd-N-C19	29.77 (1)
C38 - S - C40	106.64(14)	P1-C13-C18-C19	0.60(2)
C38 - S - Pd	93.24(10)	C38-C37-C32-Pd	-9.17(1)
C40 - S - Pd	115.16(10)	Pd-S-C38-C37	41.37(1)
C19 - N - Pd	127.45(18)	C32-Pd-S-C38	-36.52
C20 - N - Pd	118.95(17)	S-C38-C37-C32	-27.00(1)
		S-Pd-C32-C37	30.60(1)

O complexo catiônico (**2**) também foi analisado pela técnica de electrospray em modo positivo, através da qual observou-se a formação do organometálico carregado positivamente $\{[C_6H_4CH(Me)StBu]Pd(P^N)\}^+$ (Figura 13). O espectro obtido foi comparado com o espectro simulado mostrando idêntica distribuição isotópica.

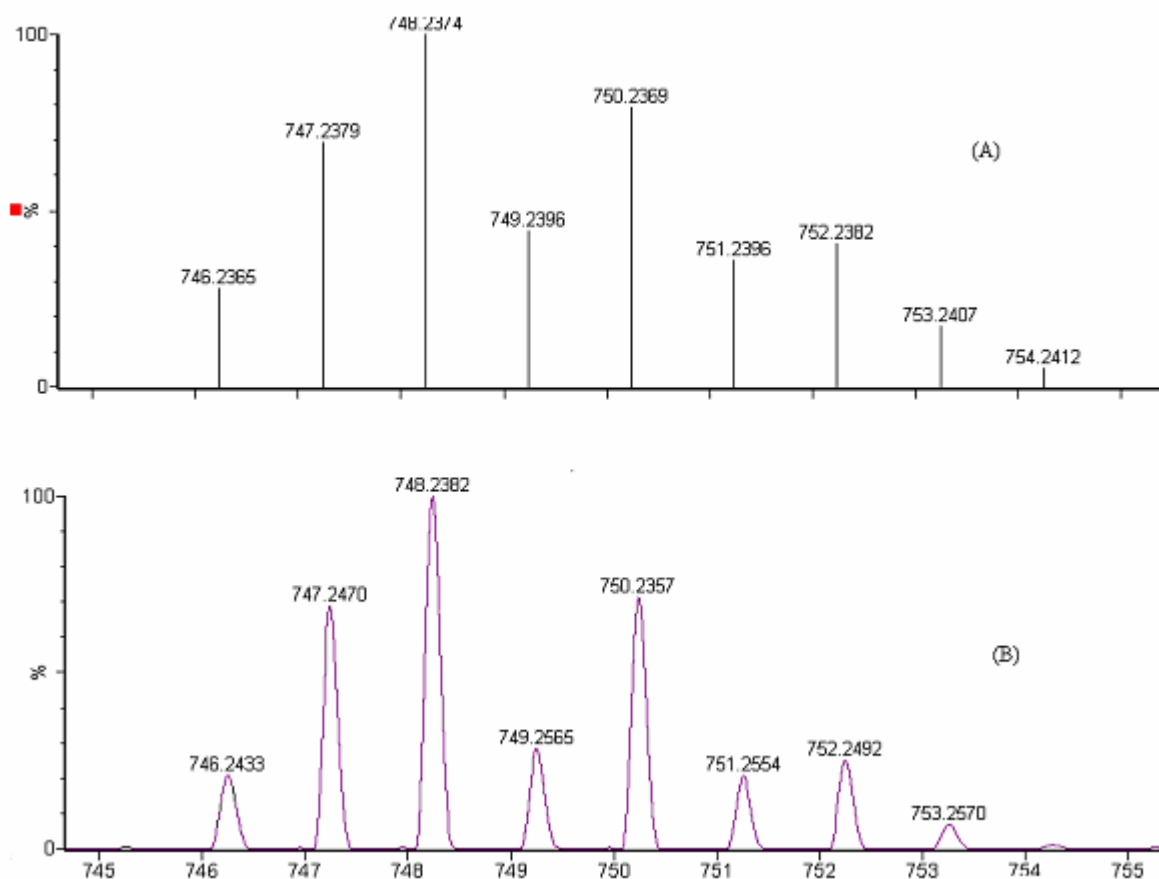
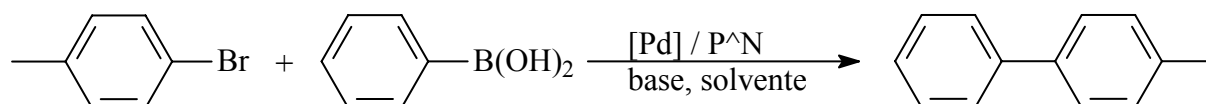


Figura 13: (A) ESI (+)-MS simulado e (B) ESI(+)-MS, $\{[C_6H_4CH(Me) StBu]Pd(P^N)\}^+$

Depois de isolar e caracterizar dois novos compostos organometálicos, um correspondente ao intermediário da etapa de adição oxidativa do haleto de arila ao paládio zerovalente para a maioria das reações de acoplamento C-C, e o outro um complexo catiônico contendo em sua estrutura um ligante tipo ciclopaladato contendo enxofre e um ligante (P^N) com característica semelhante a dos ligantes fosforados, estes foram testados cataliticamente na reação de acoplamento Suzuki.

1.2.2. – Estudo da Reatividade das Iminofosfinas como Ligantes na Reação de Suzuki Catalisada por Complexos de Pd

Tanto as iminofosfinas quanto os dois novos compostos organometálicos de paládio sintetizados neste trabalho tiveram sua atividade catalítica testadas na reação de Suzuki, utilizando como modelo o acoplamento entre o 4-bromotolueno e o ácido fenilborônico (Esquema 13).


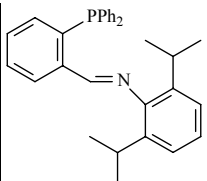


Esquema 13: Acoplamento Suzuki entre 4-bromotolueno e ácido fenilborônico escolhido como reação modelo para o estudo de reatividade das iminofosfinas.

Inicialmente foram realizados alguns testes para comparar a atividade da iminofosfina com a da trifetilfosfina, a qual é amplamente utilizada em reações catalíticas por ser mais estável e mais barata que os demais ligantes fosforados e semelhante as iminofosfinas.^{3,14a} Para os testes iniciais o precursor catalítico consistiu numa mistura de Pd(OAc)₂ e iminofosfina (ou trifetilfosfina), com o propósito de comparar ambos sistemas, as reações de acoplamento Suzuki foram realizadas em diferentes tempos e temperaturas (Tabela 7). Nestes primeiros testes foi utilizado como base o Cs₂CO₃ e como solvente o dioxano seco, pois este é um sistema clássico para reações de Suzuki,^{14a} além disso testes preliminares mostraram que o sistema desenvolvido por Scrivanti, o qual utiliza como precursor catalítico o complexo **23**, como base o K₂CO₃ e como solvente o tolueno,⁴⁴ não se mostrou eficiente para o sistema proposto neste trabalho.^{12,14a,44}

TABELA 7: Atividade catalítica para os sistemas Pd(OAc)₂/P^N e Pd(OAc)₂/PPh₃ na reação de Suzuki

Teste	Ligante	t (h)	T (°C)	Conv.(%)	Rend. (%)
1		2	130	100	100
2	PPh ₃	2	130	100	100
3		1	50	96	95
4	PPh ₃	1	50	44	38

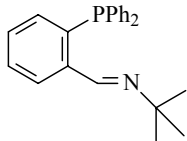
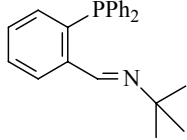
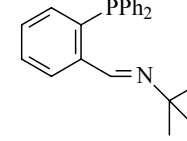
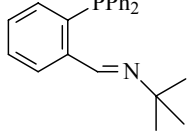
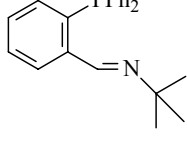
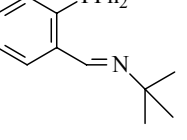
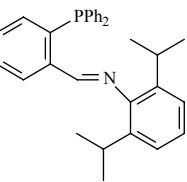
5		3	25	-	-
6		3	25	-	-
7		3	25	18	16

Condições reacionais: 0,5 mmol de bromotolueno, 0,75 mmol de ácido fenilborônico, 1 % Pd(OAc)₂, 0,01 mmol ligante, 4 mL dioxano seco, 2 equiv Cs₂CO₃. Todos os testes foram realizados em triplicata.

Analisando a Tabela 7 foi possível verificar que para altas temperaturas ambos os sistemas apresentaram elevada atividade catalítica com conversão total em apenas 2h de reação (testes 1 e 2). Já usando uma temperatura de 50 °C e um tempo de 1 h foi possível evidenciar a superioridade do ligante iminofosfina, o que levou a um rendimento de 95% contra 38% para a trifenilfosfina (testes 3 e 4) porém, em temperatura ambiente somente o ligante 2,6-diisopropilfeniliminofosfina apresentou uma pequena conversão (teste 7). Estes resultados iniciais, obtidos para o sistema reacional proposto neste trabalho, mostraram-se muito interessantes se comparados com os resultados obtidos por Scrivanti, que realizou um estudo comparativo entre o complexo **23** (iminofosfina coordenada ao complexo de paládio estabilizado por olefina) sintetizado por ele e o sistema Pd(OAc)₂ ou Pd(dba)₂ com 1 equiv. de iminofosfina. Em seu estudo foi verificado que mesmo utilizando uma temperatura elevada (110 °C) o sistema Pd(OAc)₂ ou Pd(dba)₂ com 1equiv. de iminofosfina mostrou menor reatividade que o complexo **23**.^{37a} Todavia, os resultados mostrados na Tabela 7 mostraram um promissor desempenho para o uso de iminofosfinas como ligante nas reações de Suzuki catalisadas por acetato de paládio. Além disso, foi possível obter produto de acoplamento a temperatura ambiente, mesmo que em baixo rendimento, usando um ligante iminofosfina com um grupo 2,6-diisopropilfenil no lugar de *t*-butil (teste 7).

A próxima etapa foi otimizar o sistema reacional, escolhendo uma melhor base, solvente, iminofosfina e concentração de catalisador. A fim de mostrar a potencialidade do sistema também foram realizados testes comparativos com o sistema clássico para reações de Suzuki Pd(OAc)₂/PPh₃. Geralmente as reações de acoplamento Suzuki utilizam como base o fosfato de potássio, o carbonato de potássio ou sódio, acetato de sódio, fluoreto e o carbonato de cézio.^{1,12,14a} A Tabela 8 mostra o desempenho destas bases para o sistema paládio-iminofosfina utilizando condições brandas de reação.

Tabela 8: Reação entre bromotolueno e ácido fenilborônico, variando a base.

Teste	Ligante	Base	Conv. (%)	Rend. (%)
8		Cs ₂ CO ₃	46	30
9		CsF	30	29
10		K ₃ PO ₄	22	20
11		K ₂ CO ₃	36	21
12		NaOAc	13	10
13		KOH	99	99
14	PPh ₃	KOH	66	53
15		-----	-----	-----

Condições reacionais: 0,5 mmol de bromotolueno, 0,75 mmol de ácido fenilborônico, 2 equiv. base, 1% Pd(OAc)₂, 0,01 mmol fosfina, 4 mL dioxano, 1 h, 50 °C. As reações foram feitas em triplicata.

Analisando os dados obtidos na Tabela 8, observou-se que as bases mais comuns para o acoplamento Suzuki mostraram baixa atividade catalítica (testes 8 a 12). No entanto, o uso de uma base forte como o KOH (teste 13) conduziu a 99% de rendimento nas mesmas condições. É importante ressaltar que o KOH também foi superior ao K₂CO₃, base de escolha para a reação de Suzuki catalisada por Pd(η^2 -ol)(P^N) (complexo **23**).^{37a} Esta alta reatividade provavelmente se deve ao fato desta base

favorecer a etapa de transmetalção do ciclo catalítico (etapa ainda não bem elucidada), através da formação do complexo tipo “ate” (ArB(OH)_3) e será este complexo que irá fazer a transmetalção com o intermediário da etapa de adição oxidativa ($\text{Ar}'\text{Pd(II)X}$), levando ao produto de transmetalção ($\text{Ar}'\text{PdAr}$). O teste 15 foi feito para mostrar que a reação não ocorre na ausência de base. Foi feita uma comparação entre a iminofosfina (teste 13) e a trifenilfosfina (teste 14), o que mostrou novamente a superioridade da iminofosfina (99% de rendimento contra 53% para a PPh_3). Portanto o KOH foi escolhido para a continuação da otimização do sistema reacional, a qual consistiu na escolha do melhor solvente (Tabela 9). Foram testados os solventes mais comuns para reações de Suzuki, sendo o melhor solvente o dioxano seco.

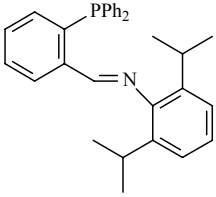
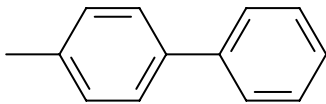
Tabela 9: Escolha do solvente para a reação de Suzuki, utilizando o sistema $\text{Pd(OAc)}_2/\text{P}^{\wedge}\text{N}$

Teste	Solvente	Conv.(%)	Rend. (%)
16	$\text{MeOH}_{\text{desaerado}}/\text{THF}_{\text{seco}}$	65	36
17	Tolueno seco	72	14
18	DMF (desaerado)	72	44
19	Acetonitrila (desaerada)	23	7
20	NMP (desaerada)	-	-
21	DMA (desaerado)	74	50
22	Etanol (desaerado)	69	42
23	Dioxano seco	99	99
24	Dioxano (desaerado)	92	92

Condições reacionais: 0,5 mmol de bromotolueno, 0,75 mmol de ácido fenilborônico, 2 equiv. KOH, 1 mol% Pd(OAc)_2 , 0,01 mmol *terc*-butiliminofosfina, 4 mL solvente, 50 °C, 1 h.

A próxima etapa do estudo de otimização foi variar a concentração de catalisador e de ligante. Quanto ao ligante, foram testados 1, 2 e 4 equivalentes da iminofosfina em relação ao paládio (Tabela 10) e não foi observado nenhum efeito benéfico pelo uso de excesso de fosfina em relação ao paládio.

Tabela 10: Avaliação da quantidade de ligante necessária para a reação de Suzuki catalisada por Pd(OAc)₂

Teste	 (equiv)	Conv.(%)	Rend. (%) 
25	1	98	97
26	2	97	90
27	4	95	90

Condições reacionais: 0,5 mmol de bromotolueno, 0,75 mmol de ácido fenilborônico, 2 equiv KOH, 1 mol% Pd(OAc)₂, 4 mL dioxano, 50 °C, 1h.

A Tabela 11 mostra o último parâmetro avaliado para encontrar a melhor condição reacional para o sistema Pd(OAc)₂/P[^]N, que consistiu na concentração de paládio. A análise da Tabela 11 mostra que à temperatura ambiente, mesmo para um substrato ativado como a bromoacetofenona, é necessário utilizar pelo menos 1% de acetato de paládio (testes 28 e 29). No entanto, em temperatura mais elevada, de 50 °C, foi possível utilizar uma relação substrato/Pd de 1000 com boa atividade catalítica (teste 32). É importante ressaltar que os resultados descritos na literatura com este tipo de ligante foram todos realizados entre 70 e 130°C para o sistema Pd(OAc)₂ ou Pd(dba)₂ e P[^]N com rendimentos muito inferiores a 40% para a 4-bromoacetofenona.³⁷

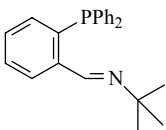
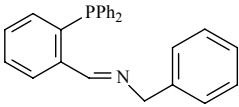
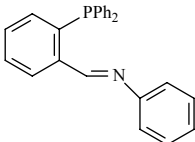
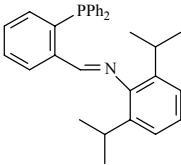
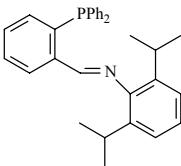
Tabela 11: Variação na concentração de Pd(OAc)₂ para a reação de Suzuki

Teste	Pd /Substrato	T (°C)	Conv. (%)
28	1/100	25	100
29	1/1000	25	10
30	1/100	50	100
31	1/500	50	100
32	1/1000	50	82
33	1/5000	50	19
34	1/10000	50	18

Condições reacionais: 0,5 mmol de bromoacetofenona, 0,75 mmol de ácido fenilborônico, 2 equiv KOH, 1 equiv 2,6-diisopropilfeniliminofosfina, 4 mL solvente, 16 h.

Após os testes de otimização, onde foi determinada a melhor condição reacional (1% de Pd(OAc)₂, 1 equiv. do ligante iminofosfina, KOH como base e dioxano seco como solvente), a próxima etapa do estudo foi verificar a influência dos substituintes no nitrogênio do grupo imino na reação de acoplamento (Tabela 12).

Tabela 12: Reação entre bromotolueno e ácido fenilborônico, variando a iminofosfina.

Teste	Ligante	Conv.(%)	Rend. (%)
35	PPh ₃	66	53
36		99	99
37		90	89
38		91	87
39		100	100
40		60 (30 min)	59 (30 min)

Condições reacionais: 0,5 mmol de bromotolueno, 0,75 mmol de ácido fenilborônico, 2 equiv KOH, 1 % Pd(OAc)₂, 0,01 mmol ligante, 4 mL dioxano seco, 50 °C, 1h.

Como demonstra a Tabela 12, todas as iminofosfinas testadas levam a resultados superiores aos obtidos com a PPh₃. Resultado este concordante com o obtido por Liu³⁷ na reação de hidrogenação de acetofenona, para o qual, segundo o autor, a menor atividade catalítica apresentada pela PPh₃ se deve ao fato deste ligante não apresentar as características π-aceptora e σ-doadora do grupo iminofosfina. Dentre as iminofosfinas avaliadas, o melhor resultado foi obtido com a mais volumosa (2,6-diisopropilfeniliminofosfina) (teste 39). Liu,⁴⁵ Scrivanti⁵³ e outros pesquisadores estudaram a influência

dos substituintes no grupo imino. Crociani⁵³ verificou que substituintes com maior basicidade apresentaram alta atividade catalítica na reação de carbonilação do fenilacetileno. Hiyama⁵⁴ mostrou que na reação de alquilestanação de alcenos catalisada por $[PdCl(\pi-C_3H_5)]_2$ -iminofosfina, substituintes volumosos aceleraram a reação de estanação e aumentaram a seletividade. Feringa³² também mostrou que substituintes volumosos e com grande impedimento estérico levaram a formação de oligômeros de maior massa molecular, na reação de oligomerização do eteno. Já para a reação de Suzuki nosso resultado é o oposto ao descrito por Scrivanti, que utiliza compostos $Pd(\eta^2\text{-dimetilfumarato})(P^{\wedge}N)$. Segundo Scrivanti a função da olefina é estabilizar o paládio zerovalente impedindo a desativação do catalisador via formação de paládio metálico, favorecendo assim a coordenação da olefina com iminofosfinas menos volumosas. Como nosso sistema não possui a olefina para estabilizar o complexo de paládio (sugerido por Scrivanti), foi necessária à utilização de uma iminofosfina mais volumosa, como a 2,6-diisopropilfeniliminofosfina para impedir a aproximação dos compostos zerovalentes e, conseqüentemente, a formação de paládio metálico, o que desativaria o sistema catalítico.

Para o sistema catalítico otimizado para a reação a baixas temperaturas é necessário um ligante mais volumoso, uma base forte, como o KOH e o dioxano como solvente. A próxima etapa deste estudo foi verificar a atividade catalítica dos dois novos compostos organometálicos na reação de Suzuki entre o 4-bromotolueno e o ácido fenilborônico. A Tabela 13 mostra uma análise comparativa destes compostos com o sistema *in situ* $Pd(OAc)_2/P^{\wedge}N$.

Tabela 13: Acoplamento entre 4-bromotolueno e ácido fenilborônico, utilizando diferentes fontes de Pd

Teste	Sistema catalítico	T (°C)	t (h)	Conv. (%)	Rend. (%)
41 ^a	$Pd(OAc)_2 + P^{\wedge}N$	25	2	37	36
42	Complexo 1	25	2	85	83
43 ^a	$Pd(OAc)_2 + P^{\wedge}N$	50	2	100	100
44	Complexo 1	50	3	100	100
45 ^b	Complexo 2	50	3 16	75 81	75 81

Condições reacionais: 0,5 mmol de bromotolueno, 0,75 mmol de ácido fenilborônico, 2 equiv KOH, 1% [Pd], 4mL dioxano seco. ^a 1 equiv. de 2,6-diisopropilfeniliminofosfina. ^b 0,5 mmol de bromoacetofenona.

Analisando a Tabela 13 foi possível verificar que os compostos organometálicos sintetizados também apresentaram boa atividade catalítica em condições brandas de reação. Comparando os testes 41 e 42, observou-se que o complexo **1** apresentou um melhor resultado a temperatura ambiente do que o sistema Pd(OAc)₂/P[^]N formado *in situ*. Enquanto que para o sistema *in situ* é necessária uma etapa de coordenação do ligante ao metal e de redução do paládio divalente a zerovalente, o complexo **1** consiste em parte do ciclo catalítico (intermediário da etapa de adição oxidativa). É importante ressaltar que um resultado diferente foi encontrado por Scrivanti e colaboradores,^{37a} o qual verificou baixa atividade catalítica para o sistema Pd(OAc)₂/P[^]N (rendimentos inferiores a 30%). Segundo os autores esta baixa reatividade se deve a falta de olefina (como o dimetilfumarato) para estabilizar o complexo, levando a rápida formação de paládio metálico (inativo para reações de acoplamento). Sendo assim o autor verificou uma boa atividade catalítica para o complexo **23**, estabilizado pelo dimetilfumarato e baixa atividade para o sistema *in situ* Pd(OAc)₂/P[^]N (onde o substituinte do nitrogênio era um grupo pouco volumoso C₆H₄OMe), que por não ter olefina levou a decomposição do metal.^{37a}

Já o complexo **2** mostrou menor atividade catalítica do que o complexo **1** e que o sistema *in situ*. Neste caso mesmo a uma temperatura de 50 °C, foram necessárias 16 horas de reação para a obtenção de 81% de conversão. Similarmente ao complexo **1**, este complexo contém uma ligação Pd-C, porém formando um ciclo devido à presença do enxofre, o que deve conferir uma grande estabilização e, portanto, uma menor atividade.

Finalmente, para demonstrar a versatilidade do sistema Pd-iminofosfina foram testados diferentes haletos de arila e ácidos arilborônicos (Tabela 14).

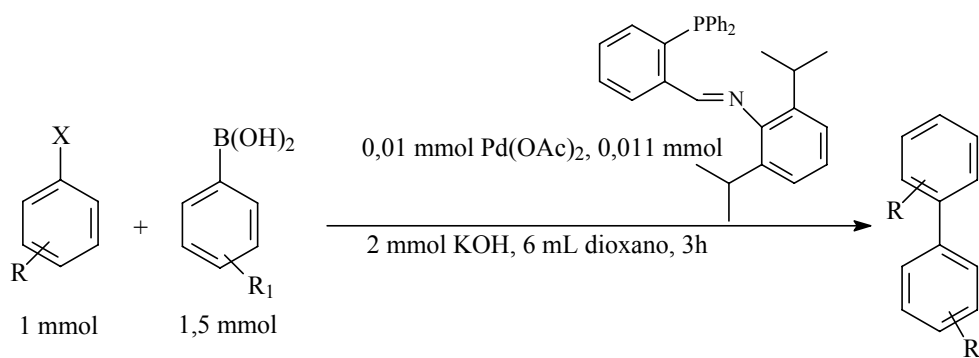
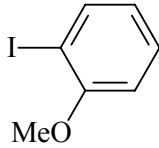
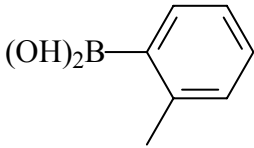
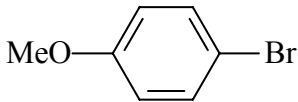
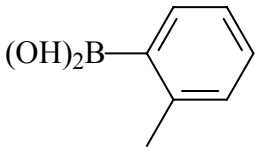
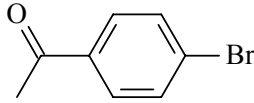
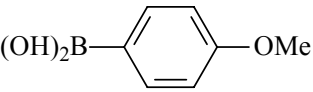
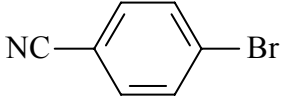
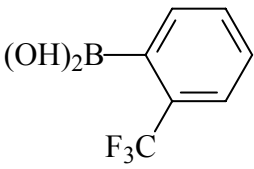
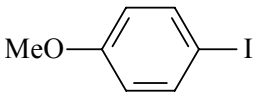
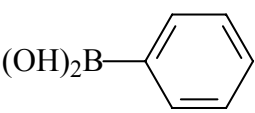
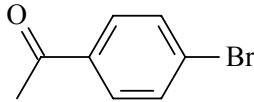
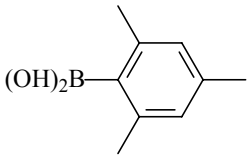
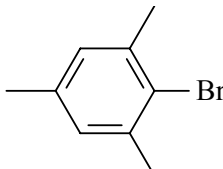
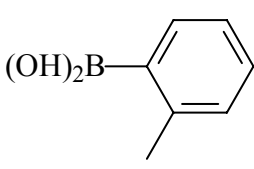
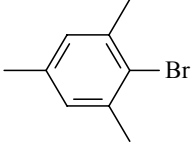
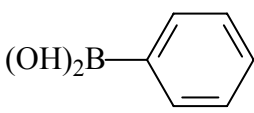
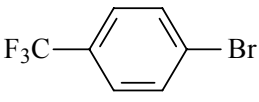
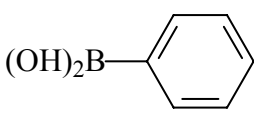
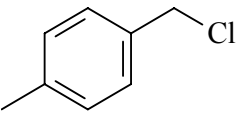
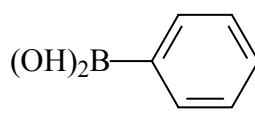
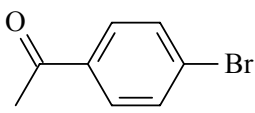
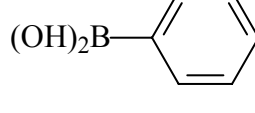


Tabela 14: Acoplamento entre haletos de arila e ácidos arilborônicos, catalisada por Pd(OAc)₂/P[^]N

Teste	ArX	Borônico	T (°C)	Rend. Isolado(%)
46			50	80
47			50	93
48			30	98
49			50	34 ^a
50			50	98
51			50	Bifenila = 13 ^a anisol: 67 ^a
52 (48h)			80	89 ^a
53			80	93
54			30	81
55			80	85
56			80	54 ^a

^a-rendimento cromatográfico.

A Tabela 14 mostra que os produtos de acoplamento foram obtidos com rendimentos elevados tanto para iodetos e brometos de arila, quanto para cloretos de benzila, os quais já foram utilizados como reagentes de acoplamento em nosso grupo⁵⁵ usando o sistema catalítico Pd(OAc)₂/PPh₃ (com rendimento isolado de 90%).⁵⁵ A Tabela também indica uma baixa atividade catalítica para ácidos arilborônicos com grande impedimento estérico (teste 49 e 51), levando à formação do produto de redução do respectivo brometo de arila, indicando que a etapa de transmetalção é dificultada pelo impedimento existente no ácido arilborônico. Porém, quando o impedimento está no brometo de arila (testes 52 e 53) o mesmo não ocorre, mostrando que a etapa de adição oxidativa é menos sensível ao impedimento estérico do brometo.

1.2.3 - Conclusões

Fazendo uma análise geral do trabalho desenvolvido até o momento, foi possível verificar que tanto o sistema paládio associado a iminofosfina, quanto os compostos organometálicos **1** e **2** sintetizados, se mostraram excelentes precursores catalíticos para a reação de Suzuki. O melhor sistema reacional utiliza 1 mol% do precursor catalítico (Pd(OAc)₂, complexo **1** ou complexo **2**) e apenas 1equiv. de iminofosfina (para as reações em que o catalisador é o acetato de paládio), tendo KOH como base e o dioxano como solvente a 25 °C ou 50 °C, dependendo do haleto de arila utilizado. O sistema Pd(OAc)₂/P^N otimizado neste trabalho mostrou-se eficiente para iodetos e brometos de arila com grupos doadores ou aceptores de elétrons e/ou impedidos. Cloretos de benzila também foram acoplados eficientemente, porém nosso sistema não mostrou bom desempenho para as reações nas quais o ácido arilborônico é impedido estericamente.

Neste trabalho também foi possível verificar que o substituinte com maior impedimento estérico no nitrogênio do grupo imino apresenta maior atividade catalítica. Por outro lado, o complexo **1**, por ser um intermediário referente à etapa de adição oxidativa, o que torna desnecessária a redução do precursor de paládio para o início do ciclo catalítico, mostrou melhores resultados que o Pd(OAc)₂, com um rendimento de 85% em temperatura ambiente. Uma das razões para os melhores resultados com ligantes mais volumosos é o fato destes ligantes impedirem mais eficientemente a reação de formação de paládio metálico.

A próxima etapa deste estudo foi, a partir dos estudos iniciados por Danilo Zim, investigar a formação da espécie ativa usando paladaciclo de enxofre **26** como precursor catalítico. Esta mesma investigação será feita para o ligante iminofosfina e finalmente para o composto organometálico sintetizado contendo um paladaciclo de enxofre e um ligante iminofosfina (complexo **2**), de maneira que se possa comparar os diferentes sistemas.

2. Estudo do Mecanismo – Formação da Espécie Catalítica

O ciclo catalítico para reações de acoplamento C-C nas quais estão envolvidos um haleto de arila e um nucleófilo organometálico (organoboro, organozinco, organomagnésio, etc..) aceito pela maioria dos autores envolve três etapas básicas: adição oxidativa, transmetalção e eliminação redutiva. No entanto, algumas questões ainda têm que ser resolvidas, como por exemplo saber quem é e como se forma a espécie ativa. A fim de estudar como ocorre a formação da espécie catalítica para alguns precursores catalíticos, este capítulo será dividido em três partes, onde num primeiro momento, será feita uma breve revisão bibliográfica, na segunda parte será discutido os resultados envolvendo a formação da espécie ativa usando paladaciclo de enxofre **26**, complexo **2** e o sistema Pd(OAc)₂/P^N como precursor catalítico nas reações de acoplamento Suzuki, bem como um estudo comparativo entre estes sistemas. Na terceira e última parte deste capítulo serão mostradas algumas conclusões obtidas sobre este estudo

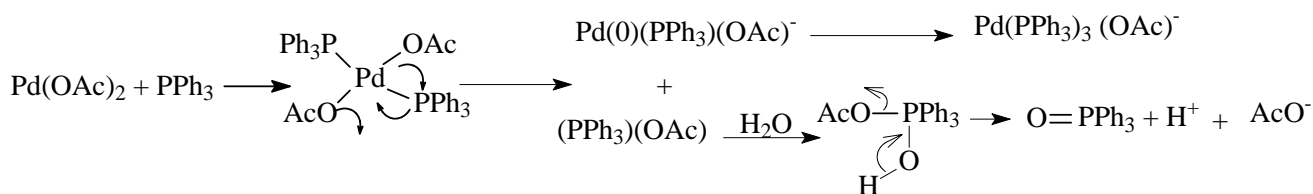
2.1. Revisão Bibliográfica

O mecanismo mais aceito para o acoplamento Suzuki e para a maioria das reações de acoplamento C-C inicia-se pela etapa de adição oxidativa do haleto de arila à espécie de Pd(0), formando o intermediário ArXPd(II), seguida pela transmetalção deste com o composto de boro, formando o intermediário ArPdAr' e pela eliminação redutiva, levando a formação do produto de acoplamento e regeneração do Pd(0), que retorna novamente ao ciclo catalítico^{1,14a} (Figura 3, capítulo 1).

2.1.1. Formação da Espécie Catalítica

Conforme o ciclo catalítico mostrado na Figura 3 só ocorre adição oxidativa se a espécie catalítica estiver no estado de oxidação zero. Por questão de praticidade normalmente se usam precursores catalíticos de paládio divalente que é reduzido no meio reacional.

A formação da espécie de Pd(0) utilizando sistemas de Pd(OAc)₂ e ligantes auxiliares do tipo fosfina foi intensivamente estudado por Hayashi,⁵⁶ Amatore e Juntand,⁵⁷ que propuseram que a redução do Pd(II) pode ocorrer pela presença de fosfina. Amatore explica que a formação do Pd(0) ocorre através da redução intramolecular, onde a fosfina coordenada ao metal é oxidada e, conseqüentemente, o paládio é reduzido, gerando um complexo aniônico (Esquema 14).



Esquema 14: Redução do Pd(II) a Pd(0), segundo Amatore e Hayashi.⁵⁷

Os ciclopaladatos, que compõem uma outra classe de precursores catalíticos para as reações de Suzuki e Heck, geralmente não necessitam da utilização de ligantes auxiliares e têm a vantagem de possuírem uma ligação Pd-C. Há muitos tipos de paladaciclos, alguns contendo nitrogênio, outros enxofre ou fósforo e chamam a atenção por empregar baixa concentração destes precursores nas reações de acoplamento, por apresentarem alta estabilidade térmica e ao ar. Beletskaya e Cheprakov^{7b} mostraram que a principal vantagem de se usar os ciclopaladatos é o fato destes compostos atuarem como reservatório da espécie cataliticamente ativa e o paladaciclo mais eficiente será o que apresentar a capacidade de formar mais lentamente a espécie catalítica de Pd(0), caso contrário poderia ocorrer formação de paládio metálico, tornando o sistema inativo.⁵⁴

Muitos sistemas catalíticos não utilizam ligantes auxiliares (como as PR₃) associados ao paládio, mas, geralmente, empregam aditivos como os sais de amônio quaternários, que serviriam para estabilizar partículas de Pd metálicas. Atualmente, as nanopartículas de paládio que muitas vezes estão suportadas em resinas, carvão, carbono, sílica, zeólitas, polímeros e outros surfactantes têm chamado a atenção dos pesquisadores. Entretanto, a dúvida que existe em torno destes sistemas que envolvem ciclopaladatos e nanopartículas é saber como se forma a espécie ativa e onde a reação ocorre. Alguns pesquisadores sugerem que a reação ocorre na superfície da partícula metálica em defeitos e arestas na rede cristalina do metal.⁵⁸ Nanopartículas magnéticas suportadas em fosfato foram testadas nas reações de Heck e Suzuki e os resultados, mostraram que a espécie ativa são as próprias nanopartículas magnetizadas e não a pequena quantidade de paládio lixiviado para a solução (> 5ppm).⁵⁹

Outros grupos de pesquisadores, como Rothenberg⁶⁰ e Vries,⁶¹ defendem a idéia de que as nanopartículas servem apenas como suporte da espécie catalítica e a reação ocorre com o paládio que foi lixiviado (paládio que passa da nanopartícula para a solução) através do equilíbrio entre o *cluster* de Pd e o Pd(0) em solução (Figura 14).

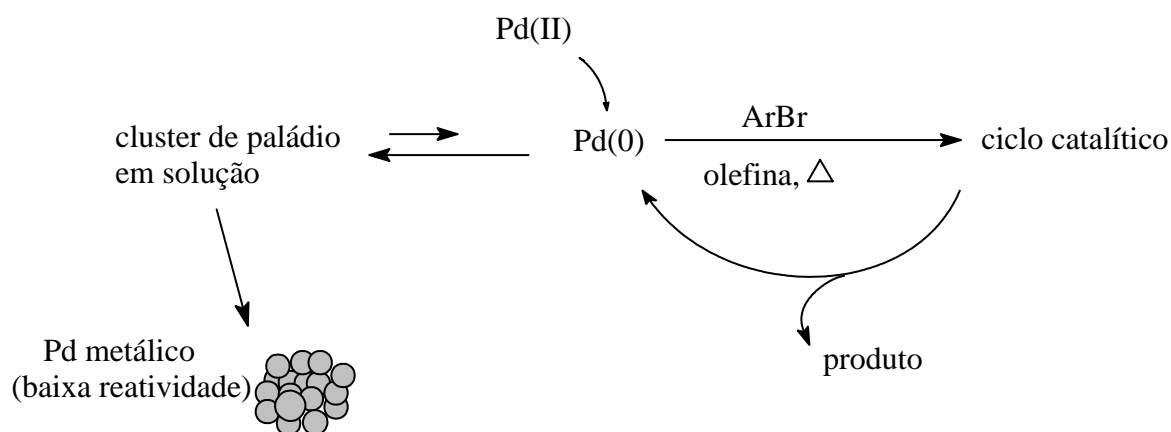


Figura 14: Mecanismo proposto por Reetz e Vries - nanopartículas como fonte da espécie ativa.⁶¹

O sistema que utiliza complexos de paládio do tipo pinça suportado em resina de Merrifield foi testado na reação de Heck entre iodobenzeno e acrilatos. Os resultados mostraram que estas pinças suportadas servem como fonte ou reservatório de Pd, onde a espécie de paládio zerovalente é lixiviada para a solução dando início ao ciclo catalítico.⁶²

Rothenberg realizou um experimento muito interessante (usou um reator contendo um tubo-U e uma membrana de alumina com porosidade menor que as nanopartículas preparadas) para mostrar que as nanopartículas são apenas reservatório da espécie ativa (Figura 15). De um lado da membrana (A) foi colocado o iodobenzeno, o *cluster* de paládio de 15 nm e o butilacrilato; do outro lado da membrana (B) foi colocado o iodeto de arila, o acrilato e a base (reagente necessário para que a reação ocorra), então o sistema ficou em agitação a 120 °C, e no final do experimento Rothenberg verificou a formação produto de acoplamento no lado da membrana que não continha paládio (lado B). Isto foi um indicativo que a espécie ativa responsável pela reação encontrava-se em solução.⁶⁰

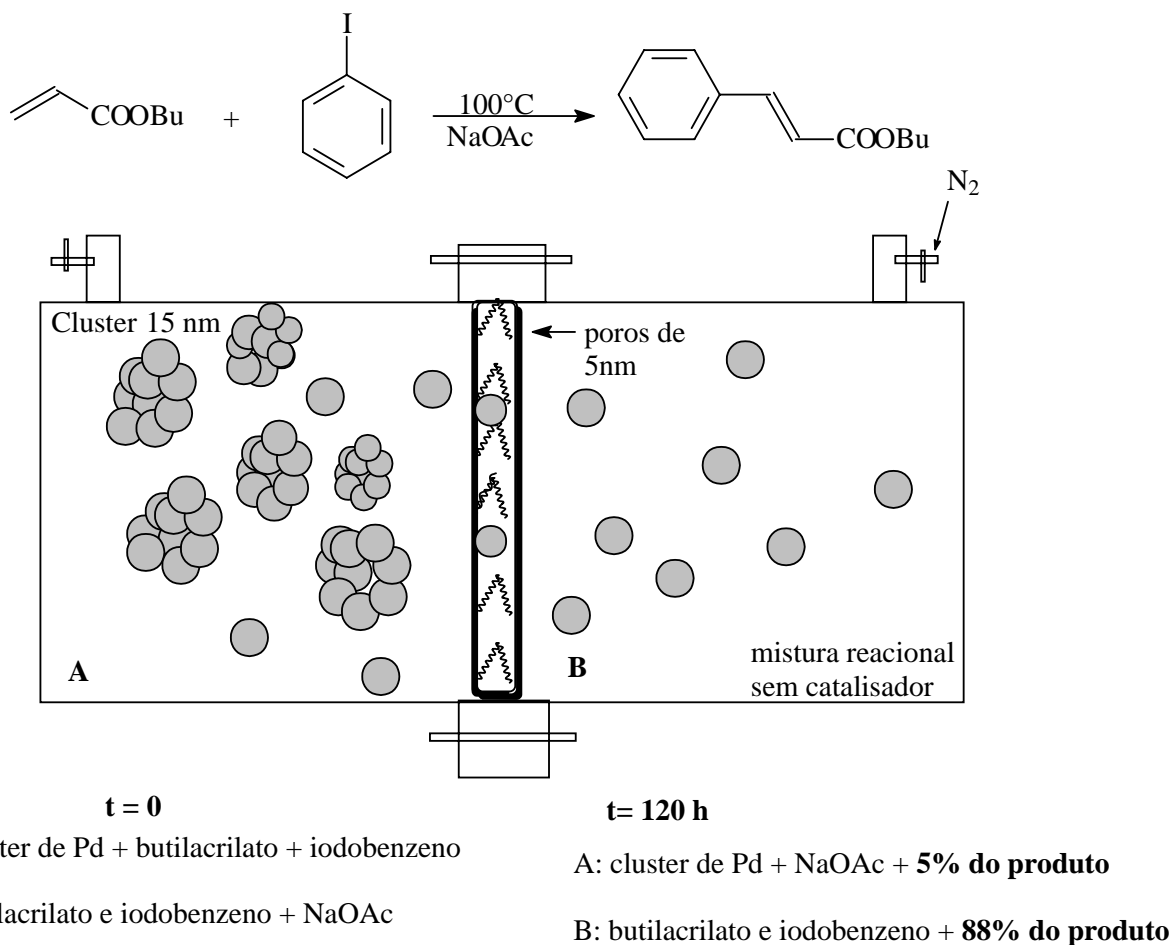


Figura 15: Experimento realizado por Rothenberg para verificar a espécie ativa de paládio.⁶⁰

Analisando os resultados, Rothenberg verificou que a reação ocorreu com o paládio passou através da membrana com porosidade menor que a do *cluster*, formando o produto no lado que inicialmente não continha o precursor catalítico, o autor sugeriu que essa lixiviação do paládio poderia ocorrer de duas maneiras (Figura 16). Em uma das possibilidades, o Pd(0) seria lixiviado e atravessaria a membrana (Figura 16 D), ocorrendo à reação no lado B de acordo com o mecanismo proposto por Vries. A outra hipótese segue o mecanismo proposto por Liu, onde o PhI atacaria a superfície do cluster que seria lixiviado para a solução na forma de um complexo divalente atravessando a membrana para dar continuidade ao ciclo catalítico (Figura 16, E).⁶⁰

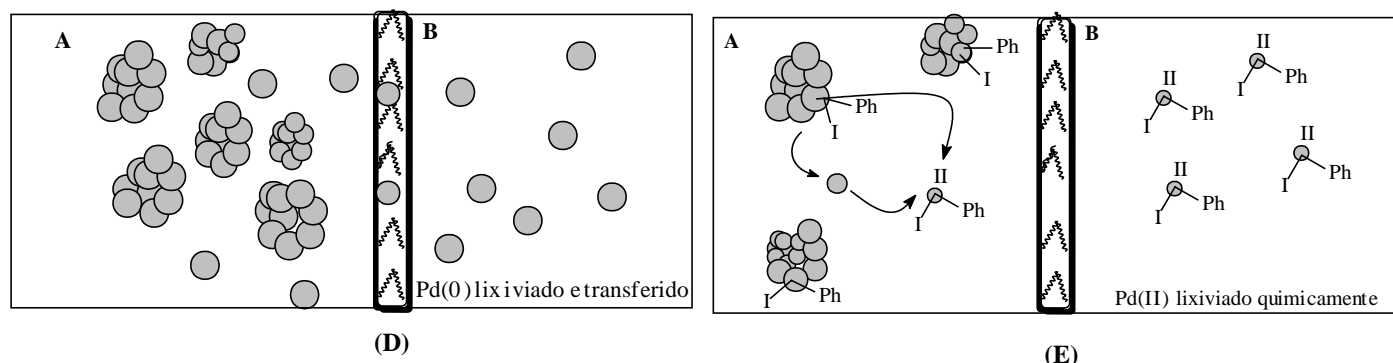
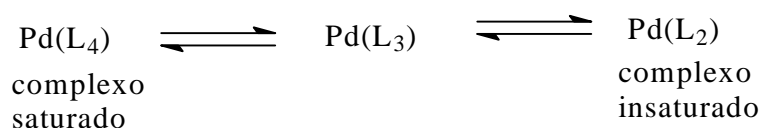


Figura 16: Possibilidades propostas por Rothenberg para explicar a reação de Heck catalisada por paládio.⁶⁰

2.1.2 - Adição Oxidativa

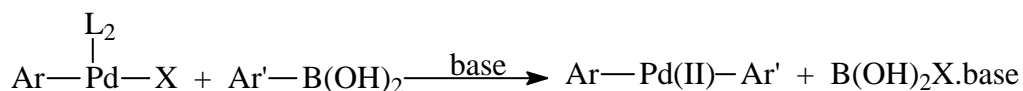
Após a formação da espécie catalítica ocorre a primeira etapa do ciclo catalítico, onde o Pd(0) passa a Pd(II) devido a adição do haleto de arila ao complexo metálico. Em geral, esta é a etapa determinante no ciclo e a reatividade depende do haleto (I > OTf > Br >> Cl) e do substituinte no anel, onde grupos eletroretiradores aumentam a reatividade do substrato.^{1,57d} A adição oxidativa de iodetos e brometos ativados ocorre com facilidade, sendo possível à utilização de fontes de paládio sem o uso de ligantes auxiliares. Já a adição de cloreto de arila ao Pd(II) é dificultada devido à baixa energia de dissociação. Portanto, para que ocorra a adição destes substratos, na maioria das vezes a fonte de paládio necessita de ligantes auxiliares como as fosfinas, que têm a função de estabilizar as espécies de paládio zerovalente. Esta etapa ocorre mais facilmente com o aumento da densidade eletrônica do centro metálico e com ligante fosforado básico (alquilfosfinas) que é muito aplicada na reação de acoplamento com cloretos de arila e facilita a etapa de adição oxidativa. Outro fator importante é o volume da fosfina. O Esquema 15 mostra os equilíbrios envolvidos em solução; para que a reação de adição ocorra o complexo deve estar insaturado (Pd(L₃) ou Pd(L₂)), e estas espécies são favorecidas quando se usam fosfinas volumosas.⁴



Esquema 15: Influência do ligante na estabilização do complexo de paládio

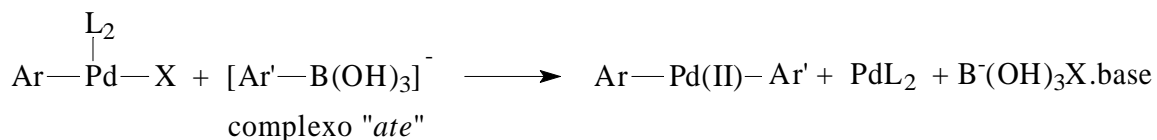
2.1.3. Transmetalção e Eliminação Redutiva

A etapa de transmetalção ainda não está bem elucidada.⁶³ Alguns autores mostram que o nucleófilo transfere um fragmento carbônico para o complexo metálico, e o ácido de Lewis formado da união do haleto com o nucleófilo reage com a base presente no meio formando sais e um complexo ArPd(II)Ar' (Esquema 16).^{64,65}



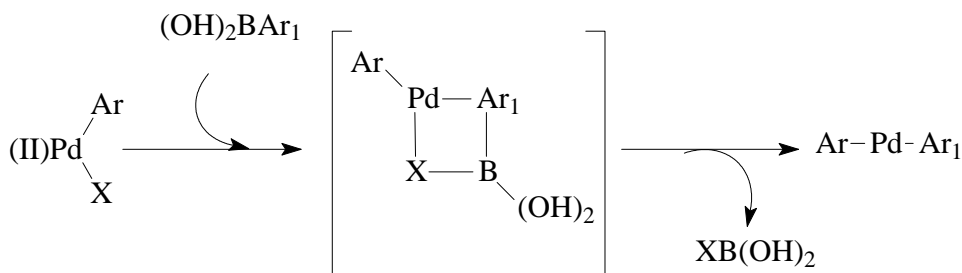
Esquema 16: Transmetalção ocorre pela presença de borônico

Outros pesquisadores sugerem que a base reage com o ácido arilborônico formando um complexo tipo “ate”, $[\text{Ar}'\text{B}(\text{OH})_3]^-$, que aumenta a nucleofilicidade do fragmento orgânico (Esquema 17).^{64,65} Este tipo de intermediário é proposto baseado em cálculos teóricos e também por dados experimentais



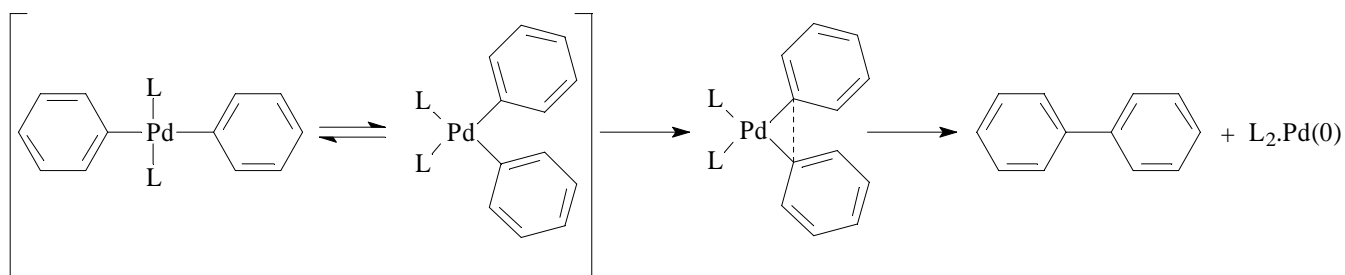
Esquema 17: Transmetalção ocorre depois de formar o complexo “ate”.

Mignani e Corbet²¹ propõem que a etapa de transmetalção ocorre com a formação de um intermediário de quatro centros através de uma reação concertada, pois esta etapa ocorre por diferença de eletronegatividade existente entre os metais. (Esquema 18)



Esquema 18: Etapa de transmetalção segundo Mignani.

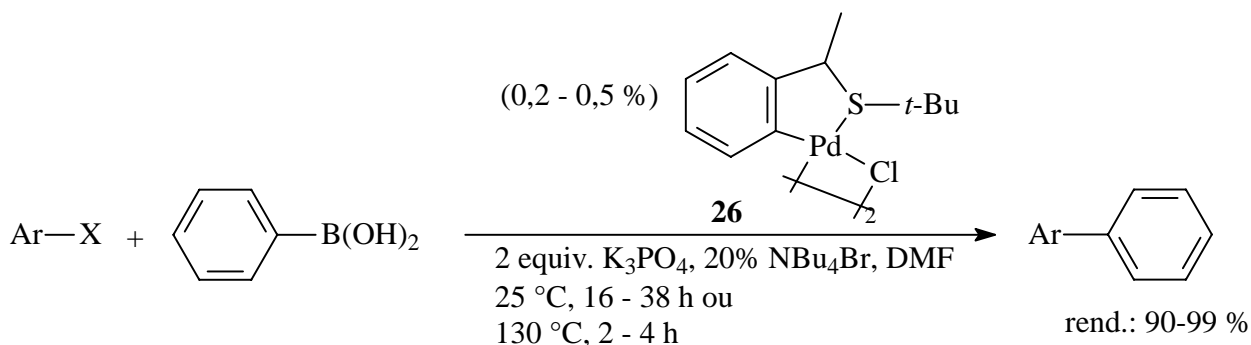
A última etapa do ciclo é a eliminação redutiva, na qual os grupos de saída (coordenados ao Pd) devem estar em posição *cis* para a formação de uma nova ligação C-C e regeneração do paládio zerovalente, dando início a um novo ciclo catalítico.^{12,66} Se a adição oxidativa ocorrer em *trans*, o intermediário deve sofrer isomerização para poder ocorrer a eliminação (Esquema 19). É importante notar que nesta etapa ligantes volumosos facilitam a reação de eliminação.



Esquema 19: Etapa de eliminação redutiva, última etapa do ciclo catalítico.

2.2. Estudo da Formação da Espécie Ativa nas Reações de Suzuki Catalisadas por Ciclopaladato de Enxofre e por Complexos Iminofosfina-Paládio

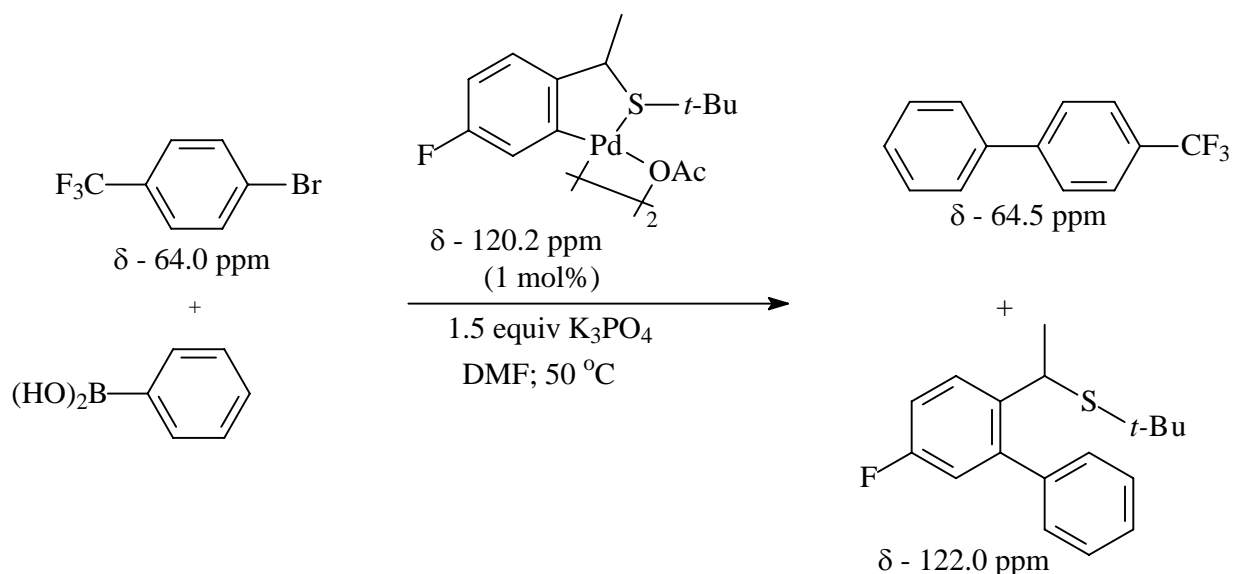
Em um trabalho iniciado em nosso grupo por Danilo Zim,⁶⁷ o ciclopaladato contendo enxofre **26** foi testado na reação de Suzuki (Esquema 20) e mostrou-se muito eficiente para as reações utilizando brometos de arila mesmo altamente impedidos e com grupos retiradores e doadores de elétrons e cloretos de arila.



X	Ar
Br, I	naftil ou benzeno substituído com Me, OMe, Ph, Ac, CN, NO ₂
Cl	benzeno substituído com Ac, CN, NO ₂

Esquema 20. Reação de acoplamento Suzuki catalisadas por ciclopaladato de enxofre.⁶⁷

Com o objetivo de investigar a formação da espécie ativa, Zim também sintetizou o ciclopaladato contendo um átomo de flúor como substituinte no anel aromático e testou no acoplamento entre o 4-trifluormetilbromobenzeno e o ácido fenilborônico (Esquema 21). A fim de determinar os intermediários obtidos, a reação foi acompanhada por RMN de ¹⁹F, no qual foi observada a formação do produto de acoplamento e do produto de redução do ciclopaladato, primeiro indicativo de que o ciclopaladato é um reservatório da espécie catalítica.

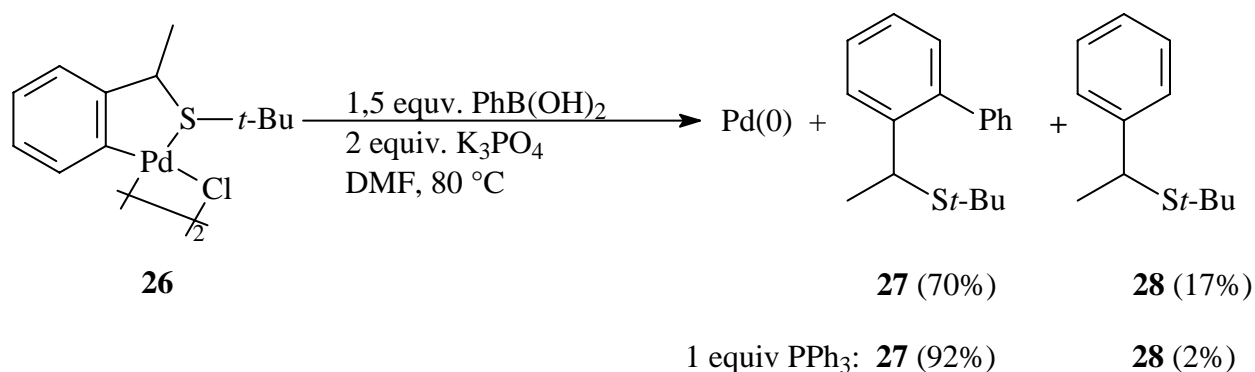


Esquema 21: Reação de acoplamento de Suzuki catalisada pelo ciclopaladato com átomo de flúor no anel aromático e monitorada por ¹⁹F

Depois de algumas horas de reação foi possível verificar pelo deslocamento químico de ¹⁹F a formação do produto, no caso 4-trifluormetilbifenila (δ -64,5 ppm). Ao final de 15 horas de reação no tubo de RMN, esta foi analisada por CG, indicando uma conversão de 25%, com formação do produto de acoplamento. A análise feita no CG-MS também mostrou a formação do *orto*-feniltioéter formado a partir da reação entre o ciclopaladato com átomo de flúor no anel aromático e o ácido fenilborônico, indicando que o processo se inicia pela saída do ligante através de simples redução ou através da transmetalção gerando a molécula bifenil-tioéter e o Pd(0). Após as primeiras análises realizadas no tubo de RMN, no qual ainda havia espécie ativa, a reação foi transferida para um reator de vidro mantida a 130 °C por 3h, e ao final deste tempo, foi observado uma conversão de 70%, mostrando que a espécie catalítica foi totalmente consumida. Este resultado indica claramente que nosso sistema paladaciclo também serve como reservatório da espécie ativa.

A fim de concluir o estudo iniciado por Danilo Zim, referente ao mecanismo e determinar se o processo catalítico dos ciclopaladato contendo enxofre **26** é similar ao ciclopaladato contendo nitrogênio conforme foi descrito por Bedford,⁶⁸ neste trabalho de doutorado foi realizado à reação estequiométrica entre ciclopaladato contendo enxofre **26** e ácido fenilborônico na presença de K₃PO₄ e DMF (Esquema 22). Através de análises de CG e CG-MS verificou-se que após 20 horas de reação a 80 °C houve formação do *orto*-fenil tioéter 1-(1-*terc*-butilsulfaniletil)-2-fenilbenzeno **27** como produto principal (70%) e do tioéter (1-*terc*-butilsulfaniletil benzeno) **28** como subproduto (17%). Como na literatura não é mencionada a formação deste tipo de substrato e que nestes casos o sistema catalítico usa um ligante fosforado, a mesma reação foi realizada na presença de um equivalente de trifenilfosfina. De fato, verificou-se que o uso da PPh₃ diminui a formação do subproduto (2%), levando ao aumento de

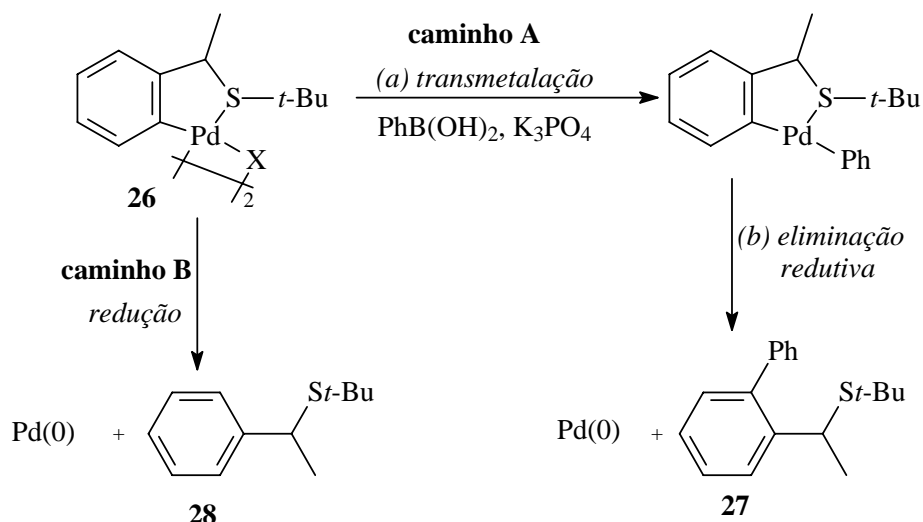
rendimento do produto principal **27**. Este resultado é semelhante ao encontrado por Hartwig para a reação estequiométrica utilizando o ciclopaladato de Herrmann com Me₃SnPh formando 73% do produto *orto*-arilado e 14% do produto de redução (P(*o*-toluil)₃).^{69a} Bregbraither^{69b} também observou resultado semelhante para a reação de Heck catalisada por ciclopaladatos tipo pinça associada a fosfinas apresentando bons resultados e sem formação do produto de redução do composto organometálico utilizado. Bedford^{69c-e} também mostrou que para reação estequiométrica com paladaciclos à base de fosfina e fosfinito na presença de ácido arilborônico sofreu um processo de transmetalização-eliminação, redutiva formando Pd(0) e o respectivo ligante *orto*-arilado.



Esquema 22. Decomposição do paladaciclo **26** sobre condições estequiométricas.

Conforme fora proposto para alguns ciclopaladatos contendo ligante tipo fosfina⁷⁰ a formação de Pd(0) a partir do composto **26** pode ser explicada por um processo envolvendo um ataque nucleofílico do composto de boro ao centro metálico (etapa de transmetalização) seguido por uma eliminação redutiva, da mesma forma que o observado para o ciclopaladato contendo um átomo de flúor como substituinte no anel aromático.⁶⁷ Porém, não se pode excluir a possibilidade do Pd(0) ser formado pelo processo de redução direta gerando, novamente, o tioéter **28** (ligante usado na síntese do precursor catalítico, que pode sofrer nova *orto*-metalização e regenerar o ciclopaladato). Os tioéteres **27** e **28** formados em condições estequiométricas também foram observados sob condições catalíticas. Esta reação foi realizada entre o 4-bromotolueno e o ácido fenilborônico utilizando 2 mol% de **26** a 80 °C; os compostos **27** e **28** foram formados com rendimentos de 50 e 15 %, respectivamente, em relação ao **26**.

Com os resultados obtidos até o momento foi possível propor que o mecanismo de ativação da espécie catalítica pode se iniciar pelo ataque nucleofílico do ácido arilborônico ao centro metálico, resultando na formação do arilpaladaciclo que sofre eliminação redutiva gerando o Pd(0), que é a espécie ativa (caminho A, Esquema 23), ou pela redução direta do precursor catalítico formando o paládio zerovalente e regenerando o ligante orgânico usado para a síntese do paladaciclo (caminho B, Esquema 23).



Esquema 23: Mecanismo proposto para a formação de Pd(0) a partir de paladacilo **3**.

Mesmo com os testes estequiométricos indicando a formação direta de Pd(0) ou a formação deste por intermédio de reação de transmetalção–eliminação redutiva, ficou a dúvida de como se encontra a espécie de paládio zerovalente. Além de poder se encontrar na forma molecular, pode estar na forma de nanopartículas ou ainda como *bulk* metálico. Se o fato de estar na forma molecular indica que a reação ocorre em meio homogêneo, o fato de estar na forma de nanopartícula ou paládio metálico não necessariamente implica em uma reação heterogênea e este tem sido um ponto de amplo e caloroso debate. Para responder a estas questões, no nosso caso foram realizados os testes de envenenamento com Hg⁰ e CS₂ para determinar a fração de paládio ativo no sistema e ainda microscopia eletrônica de transmissão (TEM) para verificar a possibilidade de formação de nanopartículas.

O teste de mercúrio (análise feita por Danilo Zim), realizado na reação entre o 4-bromonitrobenzeno e o ácido fenilborônico catalisado pelo ciclopaladato contendo enxofre (**26**) mostrou que o Hg desativa completamente o sistema catalítico, indicando que a espécie ativa cataliticamente encontra-se na forma de Pd(0) sem ligante, o qual forma uma amálgama com o Hg(0).

Embora a resposta positiva para este teste indique a presença de paládio zerovalente, ainda não foi possível afirmar se o sistema é homogêneo ou heterogêneo. Para responder esta questão, foram realizados testes de envenenamento de superfície com CS₂ e de microscopia eletrônica, conforme propôs Finke para a reação de hidrogenação.⁷¹ O teste de dopagem com CS₂ indica o número de metal ativo, e de acordo com a literatura quantidade $\ll 1,0$ equiv. CS₂ em relação ao paládio indica uma reação heterogênea. Por outro lado, quantidade $\geq 1,0$ equiv. CS₂ indica catálise homogênea.⁷¹

Para determinar a natureza do paládio ativo do complexo **26** foram realizados seis experimentos em paralelo de acoplamento entre 4-bromoacetofenona e ácido fenilborônico, na presença de 0,5 mol% de **26**, 2 equiv K₃PO₄ e 6 mL de DMF a 25 °C. Após 2 h de reação, foi observada uma conversão de ~20% e para cada um dos experimentos foi adicionada uma quantidade variável de uma solução de CS₂

em DMF (zero, 0.25; 0.375; 0.5; 1.0; e 2.0 equiv de CS₂) que foram acompanhadas por CG durante 3 dias.

Os resultados obtidos mostraram que para ocorrer perda total da atividade catalítica foi necessária adição de 0,375 equiv. de CS₂, indicando que somente parte do paládio adicionado atuou como catalisador. Este teste também foi realizado a 50 °C, porém o CS₂ foi adicionado após conversão de 40%, e verificou-se novamente a necessidade de se adicionar 0,375 equiv. de CS₂ para a reação perder a atividade. No entanto, o mesmo não aconteceu à temperatura mais elevada, pois a 80 °C (conversão de 70%) foi necessária uma quantidade de 0,5 equiv. de CS₂ para a perda de atividade do ciclopaladato de enxofre **26** indicando que a esta temperatura a reação não foi irreversível. Além disso, estas quantidades de 0,375 equivs. de CS₂ (25 e 50 °C) e de 0,5 equivs. de CS₂ para reações a 80 °C indicam que a reação não tem característica de um sistema totalmente molecular (= 1 equiv) nem quando comparada com um sistema catalítico heterogêneo (<< 1,0 equiv).^{71a} Logo esses resultados sugerem que além da presença da espécie de paládio molecular possa existir aglomerados de paládio na forma de nanopartículas. Para verificar esta hipótese foi usada a microscopia eletrônica de transmissão (TEM) acoplada ao EDS. Para fazer a análise de microscopia foi feita a reação de Suzuki entre a 4-bromoacetofenona e o ácido fenilborônico utilizando as mesmas condições reacionais empregadas no teste com CS₂ (0,5 mmol de **26**, DMF, 80 °C, conversão 66%), e foi possível verificar que houve formação de nanopartículas com tamanho médio de 3.3 nm (Figura 17).

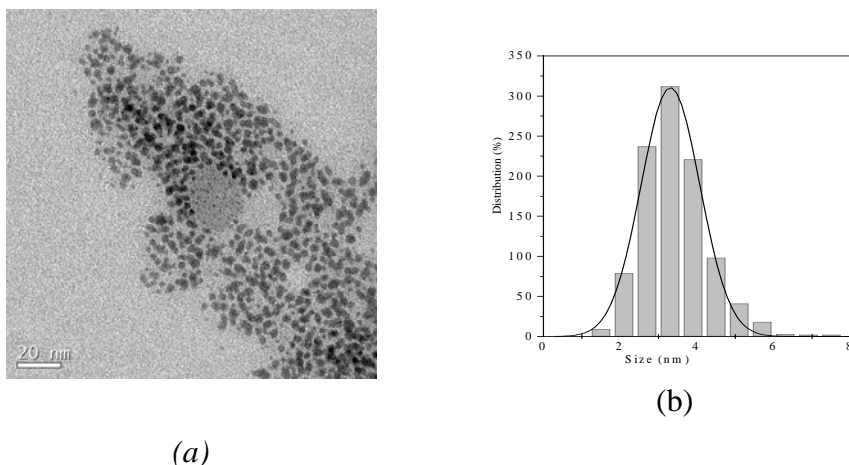


Figura 17 – (a) Micrografia de TEM mostrando os colóides de paládio presente na reação de Suzuki-Miyaura catalisada pelo paladaciclo **26**, com 66% de conversão. (b) histograma ilustrando a distribuição do tamanho das partículas obtidas a partir de 512 contagens. A curva Gaussiana obtida, mostra um tamanho médio para as partículas Pd(0) de aproximadamente 3.3 nm ± 0.77.

A análise de microscopia eletrônica de transmissão mostrou claramente que a reação de Suzuki catalisada com ciclopaladato de enxofre forma colóides, e através da imagem obtida também foi possível determinar o tamanho médio destas partículas, porém só podemos afirmar que estas partículas são de paládio através da análise de EDS mostrada na Figura 18, onde a presença do cobre presente no gráfico é decorrente do grid, suporte usado para aplicar a amostra e fazer a microscopia.

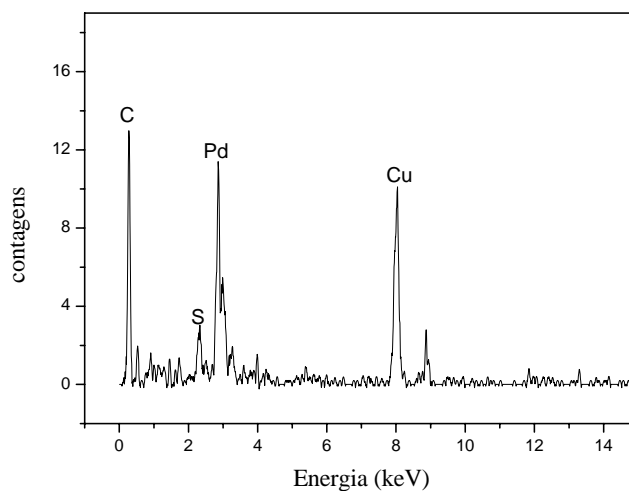
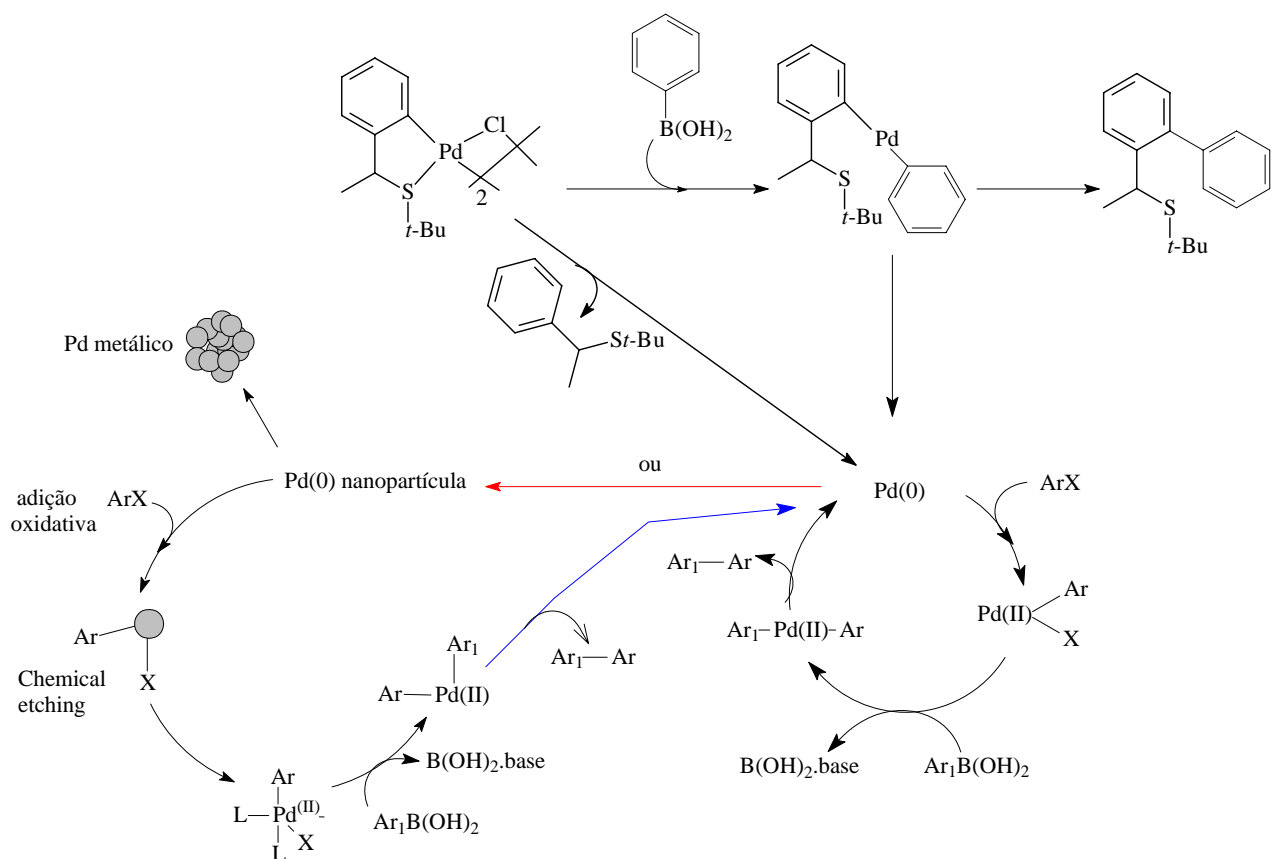


Figura 18 – Análise de EDS dos colóides de paládio.

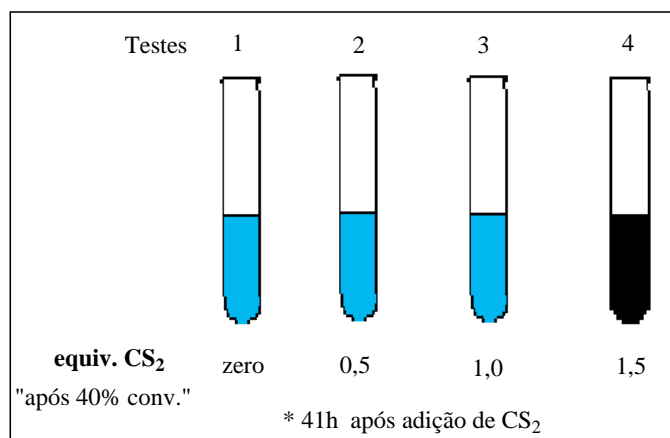
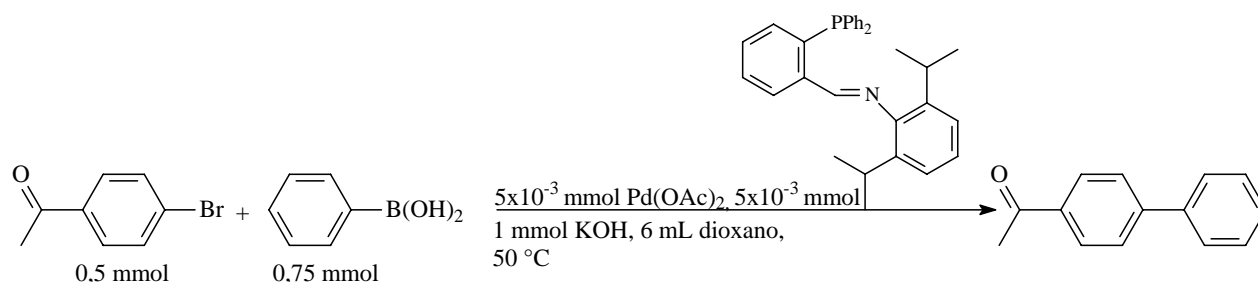
Analisando os resultados obtidos constatou-se que o ciclopaladato de enxofre é apenas um reservatório da espécie catalítica (paládio zerovalente). Também verificamos que ocorre formação de nanopartículas de aproximadamente 3 nm e que estas também são fontes (reservatório de Pd(0)). Comparando os dados obtidos com o que há na literatura, foi possível propor que uma parte do Pd(0) formado pela redução direta do precursor catalítico ou pela transmetalção-eliminação reductiva com o borônico forma nanopartículas. As nanopartículas são transformadas em paládio ativo pela reação do haleto de arila com superfície da nanopartícula, formando o “chemical etching”, o qual passa (lixivia) para a solução na forma de complexo de Pd(II).⁷² Ou a primeira etapa do ciclo catalítico inicia-se pela adição do haleto de arila ao Pd(0) molecular presente na solução Esquema 24. É importante salientar que o critério de envenenamento proposto por Finke para o caso da reação de acoplamento serve para mostrar quanto do paládio está ativo.



Esquema 24: Ciclo catalítico proposto para a reação de acoplamento entre haleto de arila e ácido fenilborônico catalisado por ciclopaladato contendo enxofre (**26**).

É importante ressaltar que neste trabalho foi possível confirmar que o paladaciclo de enxofre (**26**) serve como reservatório da espécie cataliticamente ativa. Através dos testes de envenenamento constatamos que a espécie ativa é o paládio zerovalente e que houve formação de nanopartículas, outra fonte de Pd(0). A atividade do sistema é mantida pela estabilidade dos intermediários moleculares e pela adição de halogeneto de arila às nanopartículas de paládio. Esse processo deve ter uma velocidade maior do que a formação de aglomerados de paládio metálico para que o sistema não se torne inativo.

Na seqüência deste trabalho foram realizados testes de envenenamento com CS_2 e $\text{Hg}(0)$ para o sistema *in situ*, que utiliza 2,6-diisopropilfeniliminofosfina coordenada ao acetato de paládio (Esquema 25).



Esquema 25: Teste de envenenamento com CS₂ para o sistema Pd(OAc)₂- P^N.

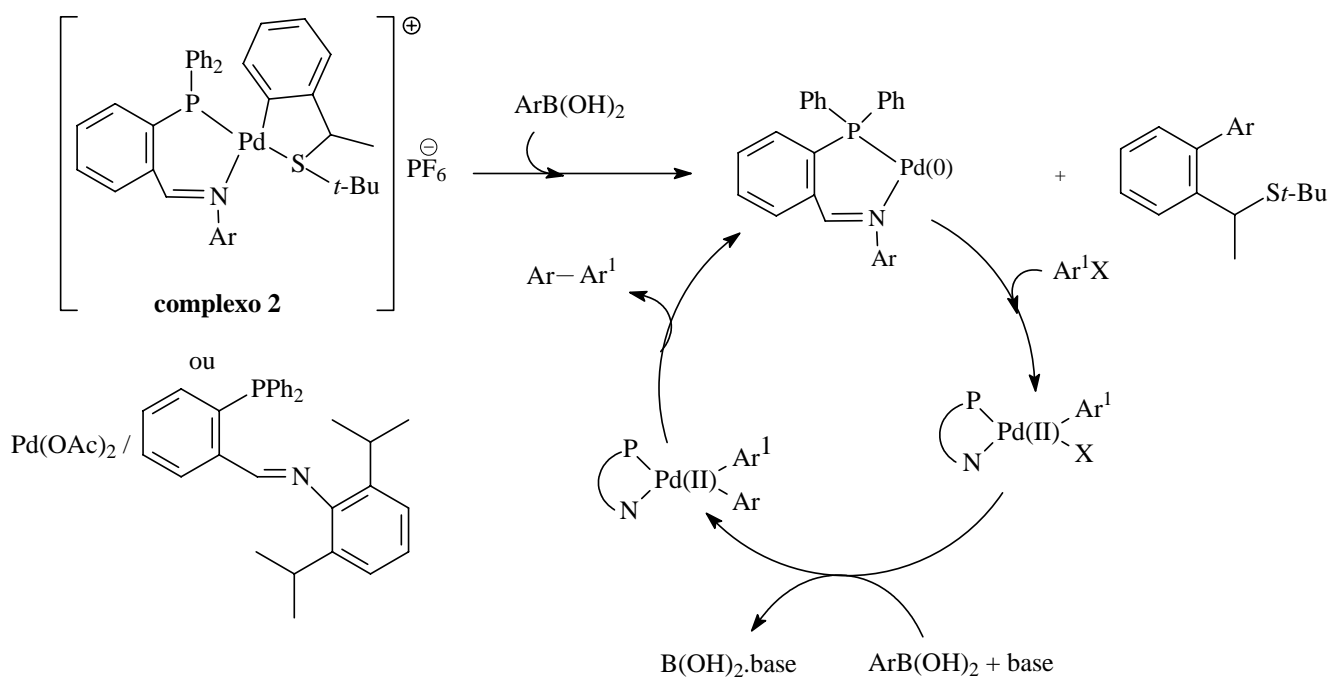
O teste de envenenamento mostrou que o sistema Pd/P^N só perdeu completamente a atividade catalítica com 1,5 equivs de CS₂, indicando que a reação ocorre na superfície do complexo; portanto provavelmente é uma reação molecular, o que foi confirmado pelo teste de mercúrio. O teste de Hg(0) foi realizado nas mesmas condições reacionais mostradas no Esquema 25 e após 41h, a análise por CG mostrou que a reação não parou com a adição do metal, obtendo-se conversão total e formação do produto de acoplamento cruzado. Isto é um indicativo que a reação é molecular e neste caso não deve ocorrer formação de nanopartículas. Este resultado também mostrou que a iminofosfina ao coordenar-se ao metal passa a ter um comportamento semelhante aos sistemas que utilizam paládio e fosfina.

Os resultados obtidos mostraram que o ciclopaladato de enxofre forma nanopartículas que são reservatório da espécie de paládio coloidal Pd(0) e que o sistema Pd(OAc)₂-iminofosfina comporta-se como um sistema Pd-PR₃, ou seja, a reação é molecular e não há formação de nanopartícula. No entanto, o composto organometálico **2**, que é um ciclopaladato de enxofre contendo uma iminofosfina coordenada, quando coordenado ao metal pode apresentar comportamento tanto de um paladaciclo, formando nanopartículas, quanto de um complexo paládio-fosfina efetuando uma catálise tipicamente molecular. Para responder esta questão, novamente foram realizados testes de CS₂ e de Hg.

O teste de envenenamento com CS₂ para o complexo **2** foi feito da mesma forma que para os sistemas anteriores. Neste caso, foi utilizado 0,5 mol% do organometálico **2**, e após 40 % de conversão foi adicionado em cada teste diferentes quantidades da solução de CS₂, onde se constatou que foi

necessária uma quantidade de 1,5 equiv. de CS₂ para a total perda da atividade catalítica, indicando que a reação ocorre na superfície do complexo, portanto provavelmente é uma reação molecular, o qual foi confirmada pelo teste de mercúrio que mostrou que a reação continua até conversão total, mesmo após adição do metal.

Analisando os dados obtidos, foi possível verificar que o complexo de paládio catiônico apresenta um comportamento semelhante ao sistema Pd/P[^]N. Ou seja, quando o complexo **2** perde o ligante de enxofre (ciclopaladato) para formar a espécie catalítica, esta passa a comportar-se de forma semelhante aos sistemas que utilizam paládio bidentados (Esquema 26).



Esquema 26: Ciclo catalítico proposto para a reação de Suzuki catalisada pelo complexo **2**

O estudo catalítico para reações de Suzuki aplicando o sistema Pd/P[^]N apresentado no capítulo 1 e o resultados obtidos na formação de espécie ativa mostraram que no nosso caso é necessária a utilização de uma iminofosfina volumosa para a estabilização do paládio. Este resultado é um pouco diferente que o obtido por Scrivanti,^{37a} que utiliza iminofosfina com o substituinte no nitrogênio pouco volumoso na reação de Suzuki (Figura 19).

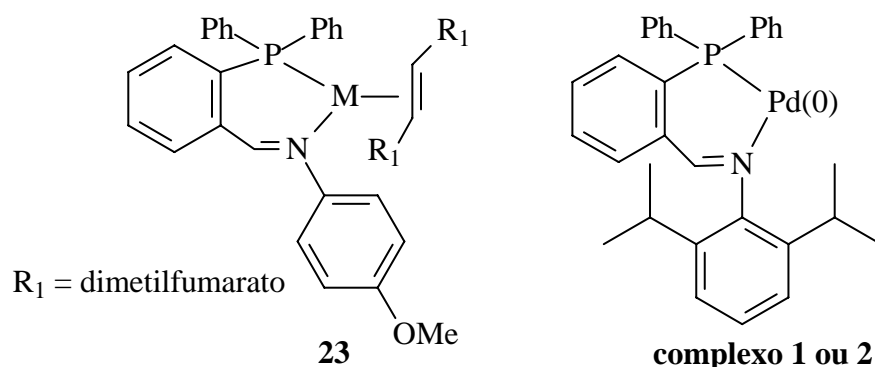


Figura 19: Complexo de paládio (**23**) sintetizado por Scrivanti e complexo **1** ou **2** sintetizados neste trabalho, ambos aplicados no acoplamento Suzuki.

Enquanto no sistema utilizado por Scrivanti havia uma olefina para estabilizar o complexo de paládio impedindo a formação de *bulk*, no nosso sistema, devido à ausência dessa olefina, foi necessária a utilização de ligantes mais volumosos para impedir a aproximação dos compostos zerovalentes e, conseqüentemente, a formação de paládio metálico, impossibilitando a etapa de adição oxidativa.

2.3- Conclusões

Neste capítulo foi feito um estudo sobre a formação da espécie cataliticamente ativa para três sistemas diferentes: o primeiro referente à utilização de ciclopaladato contendo enxofre (**26**) onde se constatou que este precursor catalítico forma nanopartículas de aproximadamente 3 nm, que servem como reservatório da espécie ativa. Além disso, foi possível propor que o Pd(0) pode ser formado pela redução direta ou via reações de transmetalção e eliminação reductiva na presença de ácido arilborônico (Esquema 24). O segundo sistema estudado foi o Pd(OAc)₂/P^N, no qual constatou-se através de testes de envenenamento com Hg e CS₂ que não há formação de nanopartículas a reação é molecular, pois é necessário 1,5 equivalentes de CS₂ para desativar o sistema e o mercúrio não inibe a continuidade da reação.

O último sistema analisado neste trabalho foi o que utiliza como catalisador o complexo **2**, que é um iminopaladaciclo catiônico, obtido a partir do ciclopaladato de enxofre **26**. Os resultados mostraram que ao perder o ligante de enxofre (ciclopaladato) o complexo passa a ter comportamento semelhante ao sistema Pd/PR₃, pois os resultados obtidos nos testes de envenenamento com Hg e CS₂ também mostraram que a reação é molecular.

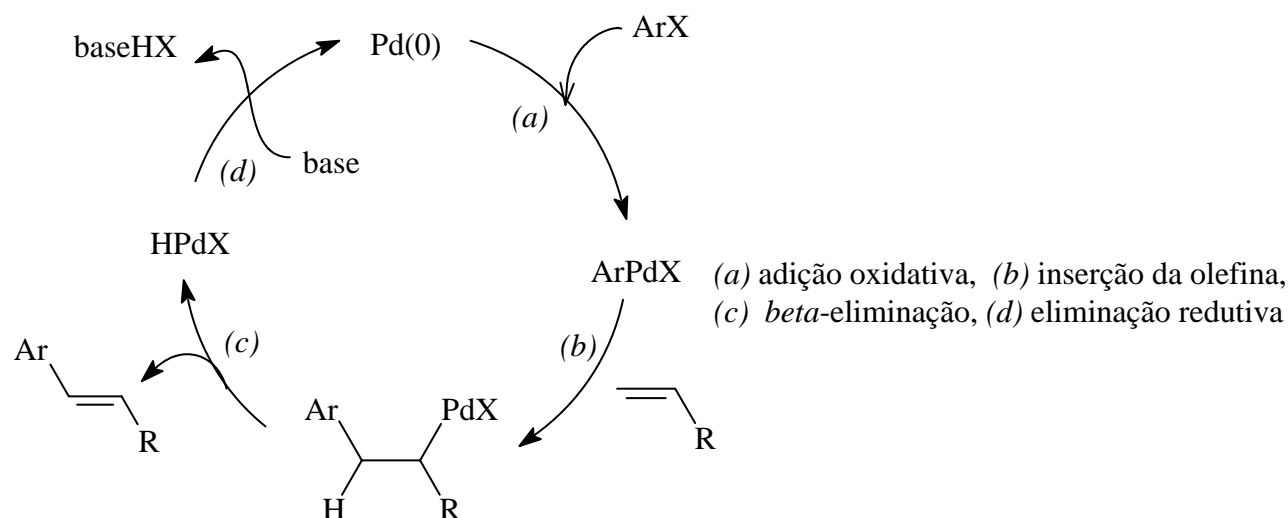
Outra conclusão importante deste trabalho é que nosso sistema necessita de uma iminofosfina volumosa para estabilizar o Pd(0), a fim de impedir formação de paládio metálico, o que impediria a continuidade do ciclo catalítico.

3. Aplicação da Reação de Acoplamento Heck na Síntese de Derivados do Resveratrol

3.1. Introdução

A reação de Heck (acoplamento entre haleto orgânico e olefinas) catalisada por metais de transição foi descoberta independentemente por Heck⁸ e Mizoroki⁹ na década de 70 e é uma das mais importantes reações de acoplamento cruzado devido a grande aplicação na química fina,¹⁰ na síntese de polímeros, fármacos,¹⁰ com alta seletividade e tolerância a um grande número de grupos funcionais.

Como as demais reações de acoplamento C-C, a reação de Heck também se inicia pela *adição oxidativa* do haleto de arila ao precursor catalítico zerovalente, que ocorre por um processo concertado com a ruptura da ligação C-X e a formação instantânea das ligações Pd-C e Pd-X.²² Os complexos resultantes desta etapa possuem geometria *cis* e, em alguns casos, foram isolados e caracterizados por difração de raios-X.⁷³ A segunda etapa é a *inserção da olefina* (deslocamento 1,2) na ligação metal-carbono através de um mecanismo concertado com formação de um intermediário de quatro centros, que sofre β -eliminação com a regioquímica, geralmente controlada por efeitos estéreos, isto é, o centro metálico se liga ao carbono menos impedido da ligação dupla,⁷⁴ ocorrendo finalmente eliminação redutiva onde o metal é regenerado voltando para o ciclo catalítico (Esquema 27)



Esquema 27 - Ciclo catalítico para a reação de Heck.

Diferentes fontes de paládio podem ser usadas como precursores catalíticos indo desde complexos de paládio divalente ou zerovalente até paládio suportado ou na forma de nanopartículas. A maioria dos sistemas utiliza elevadas temperaturas, solventes apróticos como DMF e DMA e bases como NEt_3 e NaOAc , que possibilitam o acoplamento de iodetos e brometos de arila com aril ou vinil olefinas

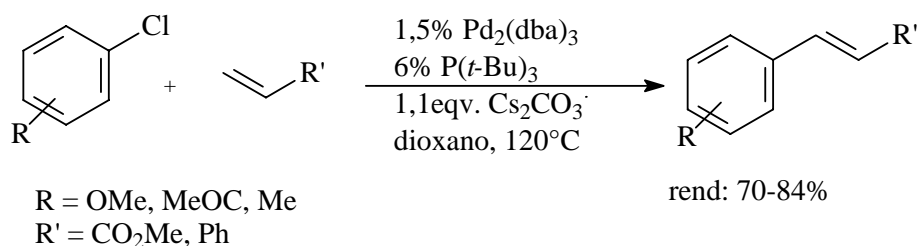
funcionalizadas. No entanto, muitos desses sistemas apresentam limitações, como a necessidade de alta concentração de precursor catalítico para substratos menos ativos e baixa ou nula reatividade frente a cloretos de arila. Parte desses problemas tem sido contornada pelo *design* de ligantes adequados.⁷⁵⁻⁷⁸ Outro ponto importante é a utilização de olefinas alifáticas, em especial o etileno.

Inicialmente neste capítulo será feita uma breve revisão sobre alguns dos diversos métodos utilizados nestas reações, dentre eles: sistemas com fosfinas, sem fosfina, carbenos e ciclopaldatos. Também será feita uma rápida abordagem sobre os poucos sistemas descritos na literatura que utilizam o etileno como olefina. Num segundo momento será feita uma discussão sobre o sistema catalítico para a reação de Heck catalisada por paládio e etileno como olefina, com o objetivo de sintetizar diversos estilbenos, dentre eles o resveratrol.

3.2. Revisão Bibliográfica

Os primeiros sistemas de arilação de olefinas com haletos de arila utilizavam o sistema formado de um precursor de paládio e uma fosfina. Até a metade dos anos 90 a maioria dos protocolos para reações de acoplamento utilizava trifenilfosfina como ligante, apesar do fato de que outros ligantes como P(*o*-toluil)₃ apresentarem melhores resultados. Entretanto, mesmo com os conhecimentos adquiridos até o momento estes sistemas continuam sendo estudados, onde ainda são avaliados os efeitos do solvente, a razão Pd:PR₃ e a basicidade dos ligantes.⁷⁵ Herrmann mostrou que as drásticas condições reacionais para reações de Heck, como elevadas temperaturas, levaram a decomposição dos ligantes para o sistemas Pd(OAc)₂-triarilfosfina.⁷⁶ Observações similares foram relatadas para fosfinas bidentadas e os autores apontaram que todas as fosfinas estudadas diferentes da P(*o*-toluil)₃ e P(Mes)₃ sofreram tais reações de decomposição sobre condições drásticas.⁷⁷

Assim como na reação de Suzuki, o uso de fosfinas básica e volumosas permitiu o uso de cloretos de arila. Por exemplo, Fu utilizou um catalisador preparado *in situ* pela reação entre Pd₂(dba)₃ e diferentes fosfinas, onde a P(*t*-Bu)₃ foi uma das fosfinas que apresentou melhores resultados, permitindo a utilização de cloro-arenos a uma temperatura de 120 °C com rendimentos entre 70 e 84% (Esquema 28). No entanto a utilização deste sistema necessita alta concentração de paládio (3%) e de fosfina (6 mol%).⁷⁸

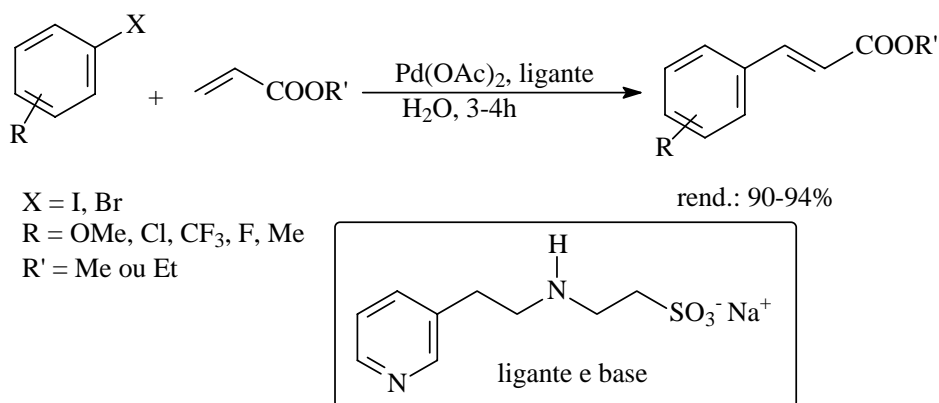


Esquema 28: Reação de acoplamento de cloretos de arila usando o sistema Pd₂(dba)₃/P(t-Bu)₃.

O protocolo Pd₂(dba)₃/P(t-Bu)₃/Cy₂NMe mostrou-se muito eficiente para reações de Heck à temperatura ambiente, utilizando como substrato cloretos de arila ativados e olefinas mono e di-substituídas com excelente rendimento e estereosseletividade. No entanto, a utilização de cloro-arenos rico em elétrons ou com grupos substituintes em posição *orto* necessitam de temperaturas mais elevadas para que a reação ocorra também com alta seletividade.⁷⁹ O sistema reacional PdCl₂(PCy₃)₂ utilizando como base o Cs₂CO₃ e o dioxano como solvente a 120 °C mostrou alta seletividade (> 97 %) e atividade catalítica, com rendimento isolado acima de 90% na reação de Heck tanto para cloretos ativados como para os neutros e os desativados.⁸⁰

No entanto existem grupos de pesquisa que buscam desenvolver sistemas sem a utilização de fosfinas como ligantes. O sistema que utiliza o Pd(OAc)₂ como precursor catalítico e trietanolamina como ligante, solvente e base, mostrou-se eficiente para a reação de acoplamento entre iodo ou bromo-arenos com rendimentos acima de 90%, com possibilidade de reutilização do catalisador por três vezes sem perda de atividades catalítica.⁸¹

Ligantes nitrogenados mostraram-se eficientes na catálise de compostos carbonílicos α,β-insaturados, sendo que a melhor condição reacional para brometos e iodetos utiliza 0,3 mol% Pd(OAc)₂ e 0,5 equiv. do ligante, não havendo necessidade do uso de base devido à natureza básica do ligante, e em apenas 4 h a 25 °C foram obtidos rendimentos acima de 90%. Este protocolo mostrou-se totalmente ineficiente para reações com cloretos, mesmo à elevada temperatura (Esquema 29).⁸²



Esquema 29: Reação de Heck em meio aquoso utilizando ligante nitrogenado

O aditivo brometo de cetiltrimetilamônio (CTAB) foi utilizado para estabilizar o Pd tornando desnecessário a utilização de ligantes fosforados nas reações de Heck e Suzuki. O sistema desenvolvido utilizou 50 mol% deste aditivo na reação entre iodetos de arila (ou brometos de arila ativados) e metilacrilato catalisado por PdCl₂ (1 mol%) em presença de água e NaHCO₃, levando a formação de estilbenos com rendimentos entre 80 e 90%. Este CTAB foi utilizado como aditivo e mostrou maior eficiência que o TBAB (aditivo bastante utilizado em reações de Heck).⁸³

Os carbenos (Figura 7, capítulo 1) compõem outra classe de precursores catalíticos bastante utilizada em reações de Suzuki e Heck, devido ao forte caráter σ -doador e a modulação do efeito estérico em função dos substituintes, se assemelhando as propriedades das fosfinas.³⁰ Por exemplo, o carbeno N-heterociclo **16** associado ao Pd(dba)₂ utilizando K₂CO₃ a 140 °C mostrou excelente resultado para o acoplamento de brometos ativados e desativados com *n*-butilacrilato ou estirenos funcionalizados, com rendimentos superiores a 90%.⁸⁴

Os ciclopaladatos^{19,7a} constituem um outro grupo de precursores catalíticos que se mostraram eficientes para reações de acoplamento com substratos do tipo cloretos e brometos de arila. De maneira geral os ligantes são usados para estabilizar o composto aumentando a densidade eletrônica do metal, deixando o complexo mais insaturado e facilitando a adição oxidativa, bem como a eliminação reductiva.⁴

Dentre os diversos tipos de ciclopaladatos, o de Herrmann e suas variações (Figura 20) talvez sejam os mais conhecidos, os quais mostraram alta atividade catalítica para brometos de arila (inclusive para grupos retiradores de elétrons como CN, CHO e COMe), usando NaOAc e DMF como base e solvente à temperatura entre 100–140 °C com TON (mol de produto/mol de catalisador h⁻¹) acima de 10⁶,⁸⁵ porém cloro-arenos ativados, como cloroacetofenona, necessitam de utilização de aditivos como NBu₄Br.⁸⁶

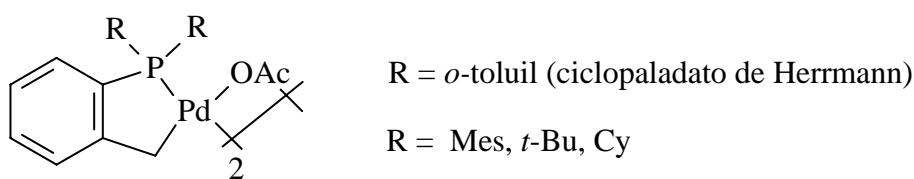
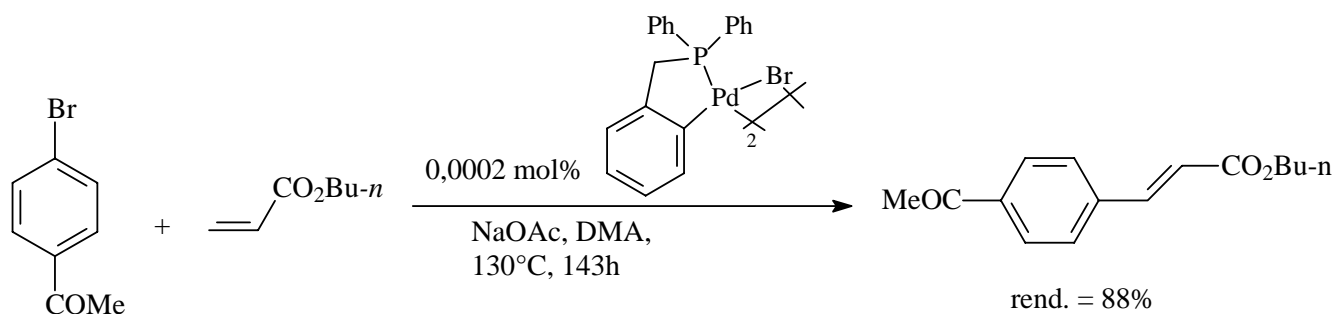


Figura 20 - Paladaciclo de Herrmann e suas variações.

Outro ciclopaladato do tipo benzilfosfina (Esquema 30) mostrou-se muito eficiente tanto para reação de Suzuki (inclusive cloroacetofenona) como para reação de Heck com brometos ativados, porém mostrou atividade catalítica semelhante ao sistema de Herrmann, com a vantagem de não ser necessário a utilização de aditivos.¹⁹



Esquema 30 - Ciclopaladato tipo benzilfosfina testado em acoplamento de Heck

O paladaciclo contendo enxofre $\{PdCl[o-C_6H_4CH(Me)St-Bu]\}_2$ (**26**) discutido no capítulo anterior, embora mais eficiente para reações de Suzuki, também mostrou bons resultados no acoplamento de iodoarenos com estirenos ou acrilatos a 140 °C em presença de DMA e trietilamina, com atividade catalítica moderada para o acoplamento do 4-nitroclorobenzeno com *n*-butilacrilato formando o *trans-n*-butilcinamato com 49% de rendimento.⁸⁷

Os complexos tipo pinça (Figura 21) são bons precursores catalíticos e foram testados na reação de Heck entre 4-bromoanisol e 4-bromotolueno com acrilato de *n*-butila, utilizando DMA como solvente, NaOAc como base, e NBu_4Br como aditivo em uma reação a 150 °C.⁸⁸

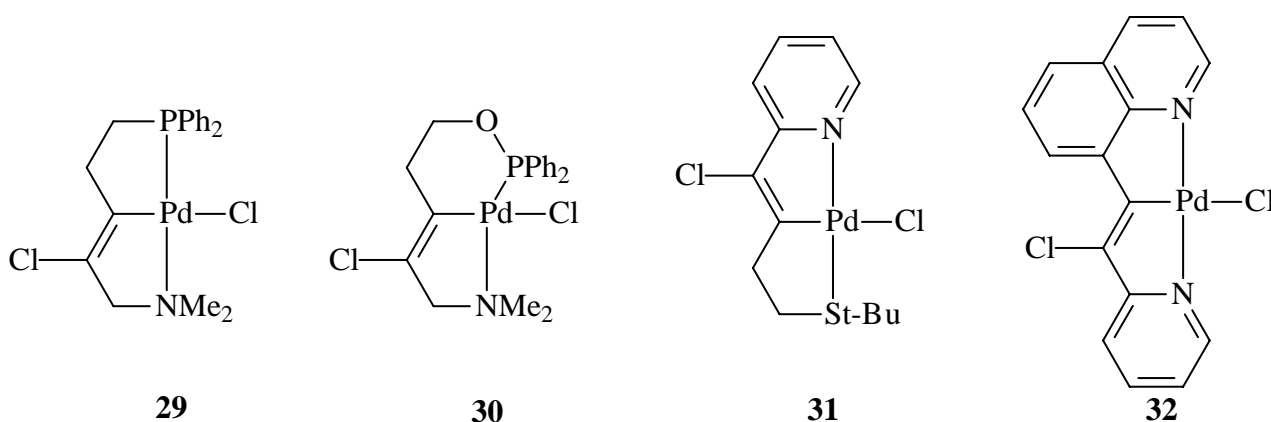


Figura 21- Exemplos de complexos pinça utilizados em reação de Heck.

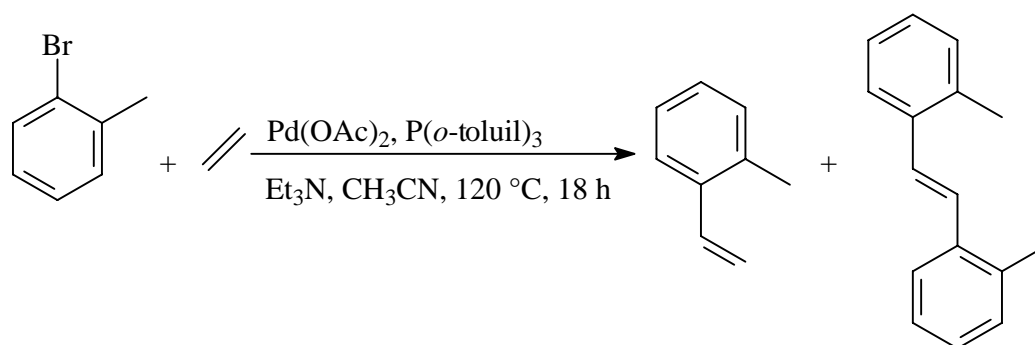
Os complexos **29** e **32** mostraram-se mais reativos na reação de Heck com bromoanisol e bromotolueno que os complexos **30** e **31**, além disso o complexo **29** mostrou atividade moderada para cloretos de arila contendo grupos ativadores, levando a cinamatos com rendimentos em torno de 40% enquanto que cloretos de arila desativados não sofreram reação de acoplamento. Em contra partida a reatividade da pinça **32**, embora semelhante ao análogo **29**, pode ser aplicado a cloretos ativados com rendimento isolado superior a 90%. Este complexo **32** também não apresentou atividade para cloretos desativados.⁸⁸

O número de sistemas catalíticos descritos na literatura é muito vasto, sendo que para o nosso trabalho listamos apenas os principais. De um modo geral estes precursores catalíticos são ativos para brometos de arila ativados, todavia para brometos de arila desativados e para cloretos, além de nem todos os precursores serem ativos, na maioria das vezes é necessário a utilização de aditivos, ligantes e condições mais drásticas. Existem revisões bastante amplas e que podem dar uma idéia mais específica da reação de Heck e do uso de paladaciclos e ligantes fosforados.^{7,19} Para a seqüência do nosso trabalho vamos nos deter especificamente no acoplamento de Heck utilizando etileno como olefina, e na aplicação da reação de acoplamento na síntese do *trans*-resveratrol e derivados.

3.2.1. Acoplamento de Heck Utilizando Etileno

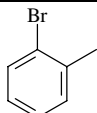
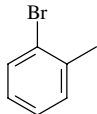
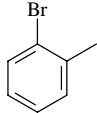
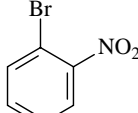
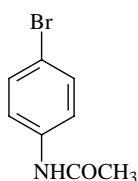
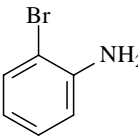
O etileno é a olefina mais simples, porém pouco utilizada nas reações de acoplamento com haletos de arila para formar os respectivos estirenos. Um dos principais motivos é o fato de ser necessário o uso de reatores para poder trabalhar sob pressão de etileno. Além disso, pode haver formação de estilbeno como produto secundário (produto da segunda arilação), e em muitos casos polimerização devido às condições reacionais drásticas. Os poucos exemplos da literatura que utilizam esta olefina alifática mostram que é necessário utilizar pressões em torno de 7 a 15 atm para evitar a formação de estilbenos e de polímeros. Estes exemplos em geral utilizam como precursor catalítico o acetato de paládio e bases orgânicas como a trietilamina.

Em 1978 Heck e Plevyak⁸⁹ publicaram a obtenção de estirenos através da reação entre haletos orgânicos e etileno catalisado por paládio (Esquema 31). O autor verificou que à baixa pressão a formação do estilbeno simétrico era favorecida, produto este obtido pelo acoplamento entre o estireno formado e o haleto de arila presente (Tabela 15). Em contrapartida a formação de estireno aumentou de 54% para 86% quando a pressão foi aumentada de 20 (1,4 atm) para 120 psi (8 atm), porém pressões mais elevadas tendem a desativar o sistema diminuindo a velocidade da adição oxidativa do haleto de arila.



Esquema 31 - Estudo da reação de Heck, utilizando etileno como olefina.

Tabela 15- Reações de diferentes brometos de arila com etileno

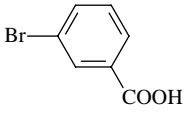
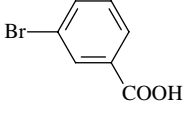
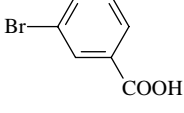
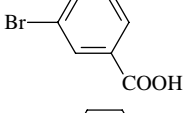
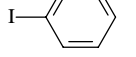

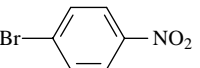
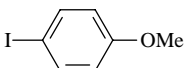
ArBr	P (psi)	Tempo (h)	Estireno (%)	Estilbeno (%)
	20	20	54	34
	100	7	83	10
	120	18	86	4
	120	2	55	5
	120	2	----	48
	200	30	45	-----

Condições reacionais: 20 mmol de haleto de arila, 1 mol% Pd(OAc)₂, 2 mol% tri-*o*-toluilsfosfina, 125 °C. 1psi = 0.06804596 atm.

Neste mesmo trabalho os autores verificaram que a substituição de P(*o*-toluil)₃ pela PPh₃ levou a uma diminuição no rendimento, formando somente a metade do produto desejado. Além disso, dependendo da pressão de eteno utilizada ocorreu polimerização.⁸⁹

Baseados em um estudo publicado por Vries⁹⁰, que utilizou um sistema bifásico DMF/H₂O na síntese de vinil tolueno, Kiji em 1995 publicou um sistema para reação de Heck catalisado por paládio em meio aquoso para o acoplamento entre haloarenos e etilenos (Tabela 16).^{90b} Um dos problemas em utilizar este sistema foi a baixa solubilidade do etileno em água, e mesmo utilizando pressões elevadas os rendimentos foram moderados. Outro problema observado foi à formação de paládio metálico durante a reação.

Tabela 16 Arilação do etileno em meio aquoso

ArBr	(Kgf/cm ²)	[Pd]	Solvente	Base	Estireno (%)
	50	Pd(OAc) ₂ / 2eqv tppms	H ₂ O	Et ₃ N	8
	50	Pd(OAc) ₂ / 2eqv tppms	H ₂ O/THF (1/1)	Et ₃ N	34
	50	PdCl ₂ (tppms) ₂	H ₂ O/THF (1/1)	Et ₃ N	82
	50	PdCl ₂ (tppms) ₂	H ₂ O/THF (1/1)	NaHCO ₃	76
	50	PdCl ₂ (tppms) ₂	H ₂ O	NaHCO ₃	64
	50	PdCl ₂ (tppms) ₂	H ₂ O/CH ₃ CN (1/1)	Et ₃ N	78
	50	PdCl ₂ (tppms) ₂	H ₂ O/CH ₃ CN (1/1)	NaHCO ₃	100
	50	PdCl ₂ (tppms) ₂	H ₂ O/CH ₃ CN (1/1)	NaHCO ₃	46

Condições reacionais: 5 mmol de haleto de arila, 1 mol% [Pd], 5 mmol de base, 16 mL de solvente, 100°C, 4 h. $1\text{Kgf/cm}^2 = 0.9678411\text{atm}$; tppms(trifenilfosfinametasulfonada)-(C₆H₅)₂P(m-C₆H₄SO₃Na.

A utilização de dihaloareno como substrato na reação com etileno pode levar a formação de estireno, divinilareno ou polímero (Esquema 32).^{90c} A formação dos produtos está relacionada com a pressão de eteno utilizada no sistema, a Tabela 17 mostra que baixa pressão favorece a formação de divinilbenzeno, enquanto que a pressão elevada diminuiu o rendimento tanto do estireno quanto do divinilbenzeno.

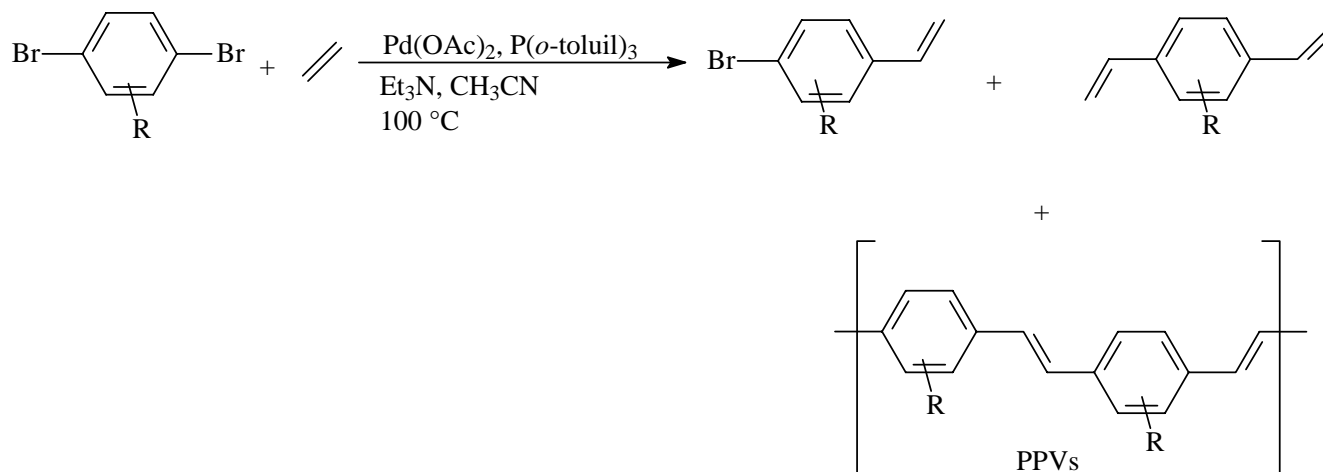
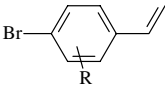
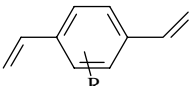
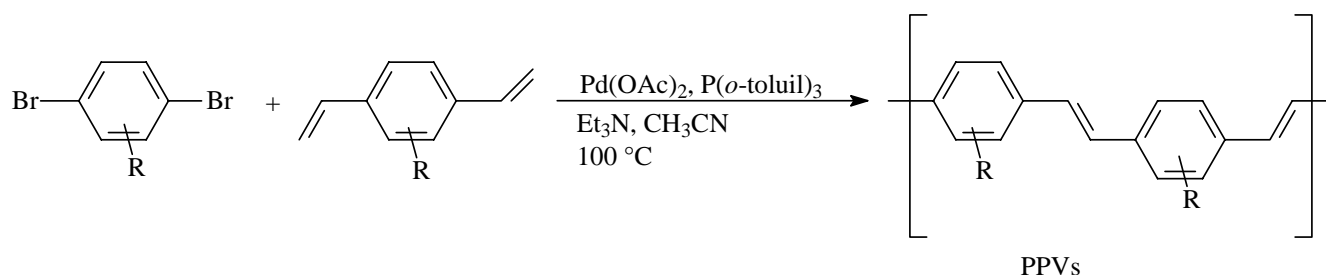
**Esquema 32** – Acoplamento de Heck entre dibromobenzeno e etileno catalisado por paládio.

Tabela 17- Reação do dibromobenzeno com etileno

P (atm)	Tempo (h)		
2	4	31	39
2	16	17	56
10	16	34	34
40	16	23	3

Condições reacionais: 0,6mmol dibromobenzeno, 0,03mmol Pd(OAc)₂, 0,06 mmol P(*o*-toluil)₃, 5 mL CH₃CN, 100 °C.

A formação do polímero não ocorre através da reação direta entre o dibromobenzeno e o eteno, sendo que primeiramente é formado o divinilbenzeno, que pode sofrer uma segunda reação de Heck com dibromobenzeno formando polímero do tipo PPVs (poly(phenylene vinylene)s) com rendimentos entre 70 e 85% (Esquema 33).^{90c}

**Esquema 33** – Polimerização do divinilbenzeno através da reação de heck com etileno.

Além do número pequeno de trabalhos envolvendo a arilação do etileno, pode-se também notar que os sistemas catalíticos são basicamente paládio-fosfina, sendo P(*o*-tol)₃ o melhor ligante.

3.2.2. Aplicação das Reações de Acoplamento na Síntese do Resveratrol e Estilbenos

O estilbeno não é um composto de ocorrência natural, no entanto muitos de seus derivados são extraídos de plantas e apresentam atividades biológicas e terapêuticas importantes.⁹¹ Tais compostos são denominados fitoalexinas, dentre os quais destaca-se o resveratrol (Figura 22). O resveratrol é encontrado em alguns tipos de casca de uva (principalmente na uva vermelha) atuando principalmente como antiinflamatório e antioxidante (neutralizando moléculas de radicais livres). Este composto também favorece a produção, pelo fígado, de HDL (colesterol bom), e a redução de LDL (colesterol ruim), diminuindo o risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares como o infarto do miocárdio ou o derrame.^{91,92} Este polifenol foi sintetizado pela primeira vez em 1941 através da reação de Wittig,⁹³

porém somente em 1997 foi descoberta sua atividade quimiopreventiva no desenvolvimento do câncer.^{93,94}

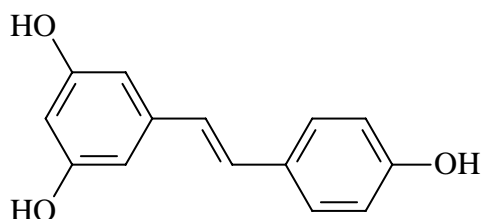
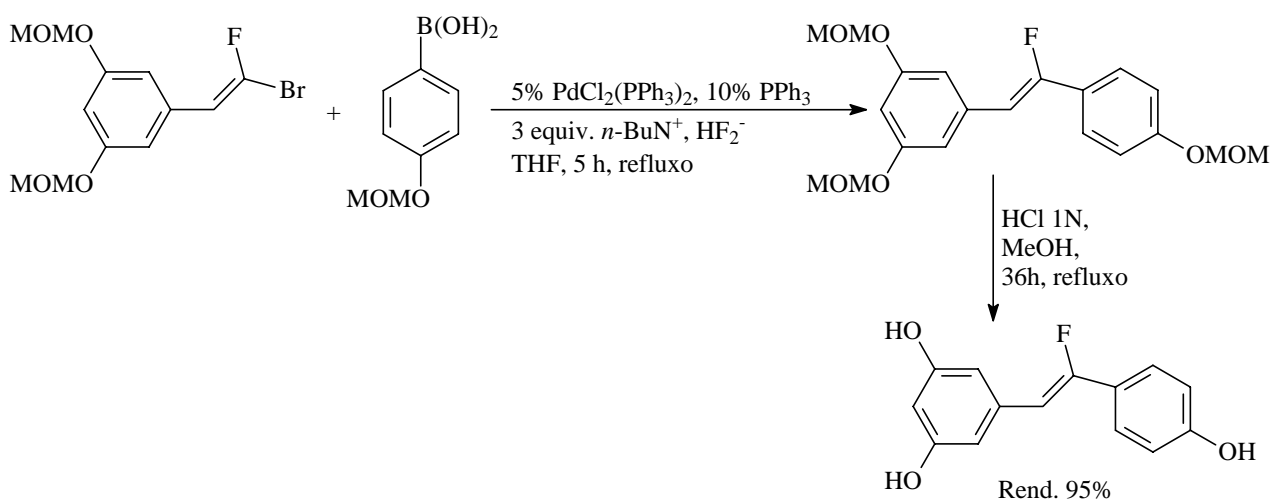


Figura 22 – *trans*-3,5,4'-tri-hidroxiestilbeno (resveratrol).

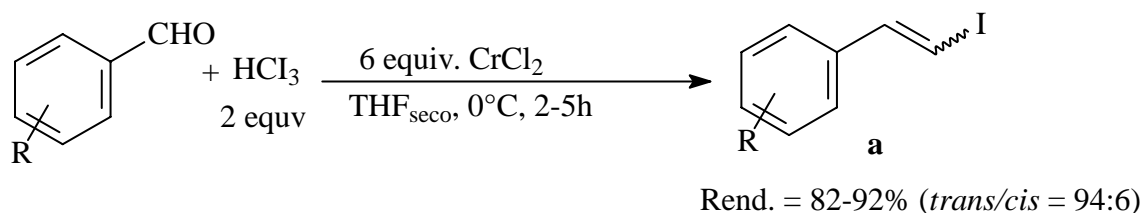
Devido a grande importância destes compostos, nos últimos anos foram publicados vários protocolos para a síntese de *trans*-estilbenos funcionalizados com atividade biológica. Muitos desses métodos desenvolvidos utilizaram reações de acoplamento C-C. A reação de Suzuki entre bromofluorelefina e ácido arilborônico foi aplicada na síntese do fluoresveratrol (Esquema 34).⁹⁵



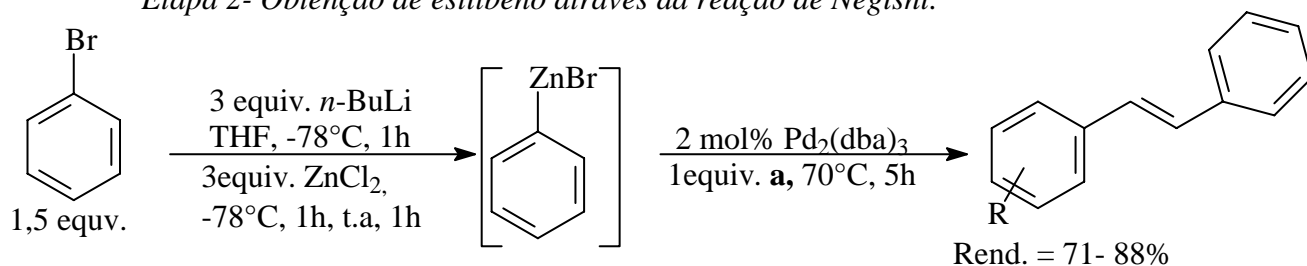
Esquema 34 - Acoplamento Suzuki na síntese de fluoresveratrol⁹⁵

Trans-estilbenos e compostos análogos também podem ser obtidos através de reação de Negishi (acoplamento utilizando compostos de zinco) com bons rendimentos, através do acoplamento entre brometos de arila e arilvinil iodeto previamente sintetizado (Esquema 35, etapa 2). Estes arilvinil iodetos foram obtidos através da reação de aldeído com iodeto de metila catalisada por sais de cromo com elevados rendimentos e com mistura de isômeros. (Esquema 35, etapa 1).⁹⁶

Etapa 1- Obtenção do arilvinil iodeto:



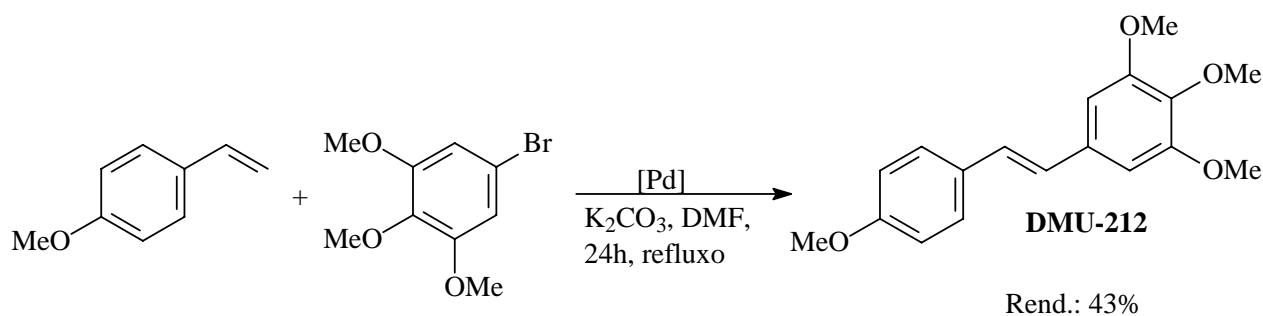
Etapa 2- Obtenção de estilbeno através da reação de Negishi:



Esquema 35 – Obtenção de *trans*-estilbenos através da reação de Negishi.

Embora hajam na literatura alguns exemplos com acoplamento Suzuki e Negishi, a maioria dos protocolos descritos utiliza reações de Heck entre haletos de arila e estirenos ou acrilatos catalisados por diferentes fontes de paládio.

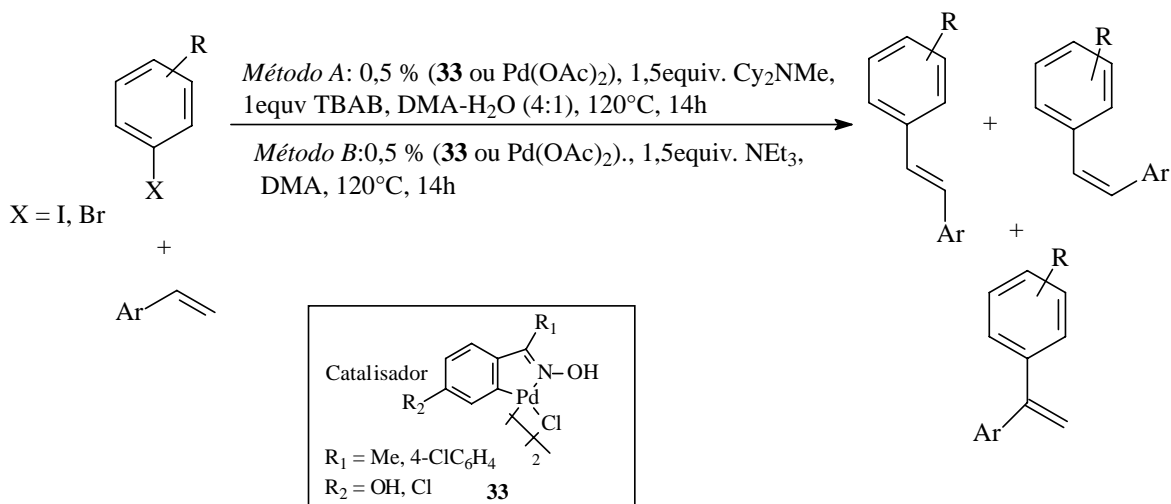
O DMU-212, potencial agente anti-tumoral, foi obtido através da reação de Heck com rendimento moderado. O acoplamento foi feito entre o 4-vinilanisol e o 3,4,5-trimetóxi-1-bromobenzeno catalisado por paládio-oxazolona com 43% de rendimento (Esquema 36)⁹⁷.



[Pd] = *trans*-[bis(2-etil-2-oxazolona-κ¹N)paládio(II)diclureto]

Esquema 36: Acoplamento Heck na obtenção do DMU-212.

Outro exemplo de obtenção de derivados de estilbenos utilizando ciclopaladato derivado de oxima como precursor catalítico foi descrito no Esquema 36.⁹⁸ Neste trabalho foram desenvolvidas duas metodologias (Esquema 37), onde ambas mostraram bons rendimentos, porém baixa seletividade (com formação dos isômeros *cis*, *trans* e *geminal*). Apesar disso o método A se mostrou mais eficiente para iodetos de arila (Tabela 18).



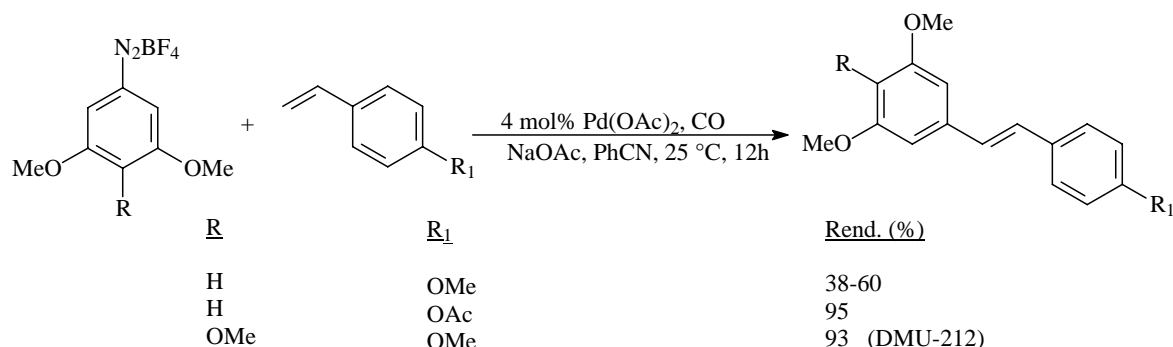
Esquema 37 – Acoplamento entre haleto de arila e estirenos catalisado por paladacilo ou Pd(OAc)₂.⁹⁸

Tabela 18- Reação de Heck utilizando métodos A e B.⁹⁸

ArX	Estireno	Método	Pd	Rend.(%) [cis,trans,gem]
		A	33	99 [8:4:1] (R. Isol. 77%)
		A	Pd(OAc) ₂	88[7:9:1]
		A	33	96 [8:5:1] (R. Isol. 85%)
		A	Pd(OAc) ₂	93 [10:1]
		B	Pd(OAc) ₂	99 [6:1:1]
		A	33	98 [9:6:1] (R. Isol. 75%)
		A	33	99 [4:2:1] (R. Isol. 47%)

Sais de arenodiazônio podem ser utilizados eficientemente na reação de arilação com estirenos formando os respectivos estilbenos. Um trabalho publicado recentemente mostra a utilização destes sais na síntese de análogos do resveratrol e DMU-212 com rendimentos elevados. Esta reação, embora tenha

sido realizada a temperatura ambiente, utilizou 4 mol% de paládio e atmosfera de monóxido de carbono como aditivo (Esquema 38).⁹⁹



Esquema 38 – Acoplamento de Heck utilizando 3,4,5-trimetoxifenildiazônio tetrafluorborato.

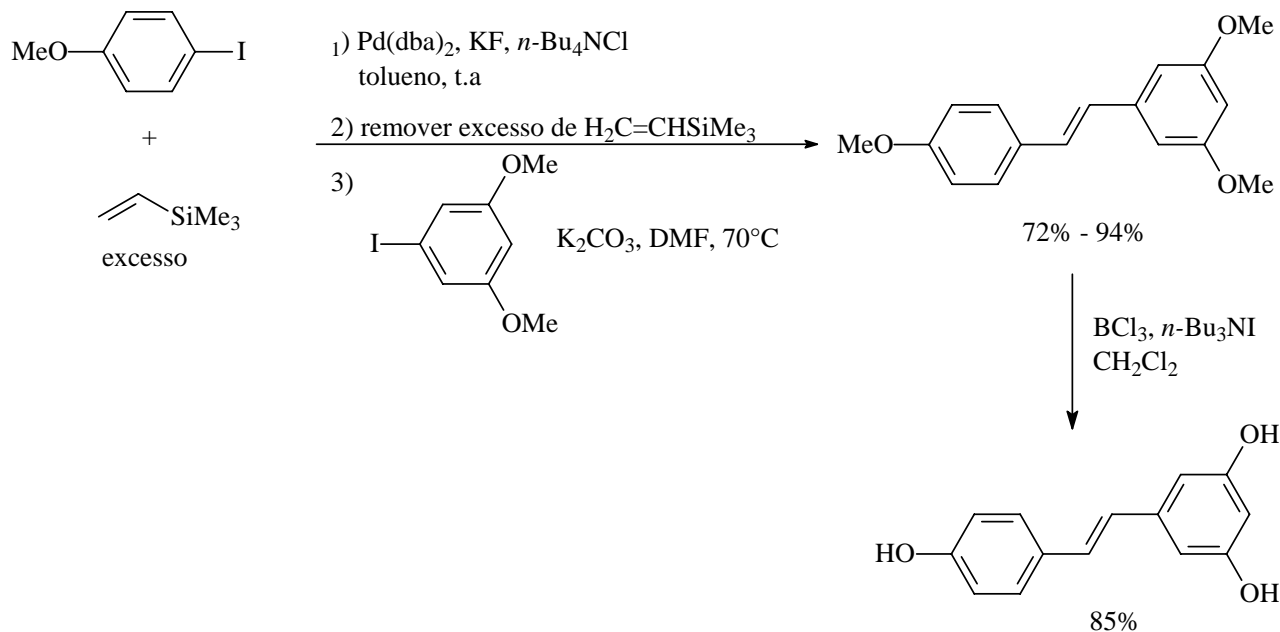
Jeffery¹⁰⁰ propôs um sistema utilizando duas reações de Heck em seqüência para obtenção de estilbenos simétricos e assimétricos de configuração *trans* com alto rendimento (>80%) e alta seletividade (>96%). Neste protocolo a primeira reação de Heck foi feita entre o iodeto de arila e o viniltrimetilsilano, e após a formação do respectivo estireno o excesso de viniltrimetilsilano foi removido sob pressão reduzida, sendo logo em seguida realizada a segunda etapa da arilação entre o estireno e o haleto de arila, formando o estilbeno (Tabela 19).¹⁰⁰

Tabela 19 - Síntese de derivados de estilbeno, utilizando o protocolo de Jeferry.

ArX (1° reação de Heck)	ArX' (2° reação de Heck)	Rend. (%)
		96
		94
		90
		84
		92
		95
		94

Condições reacionais: 1° reação: 3,2 mmol ArX, 18 mmol de viniltrimetilsilano, 9 mmol KF, 6 mmol *n*-Bu₄NCl, 0,12 mmol Pd(dba)₂, 24-40h t.a, 3% H₂O, 7 mL DMF. Remoção do excesso de viniltrimetilsilano sob pressão reduzida. 2° reação: K₂CO₃, DMF, 65-85°C. ^a catalisador e fosfina PR₃/Pd = 2

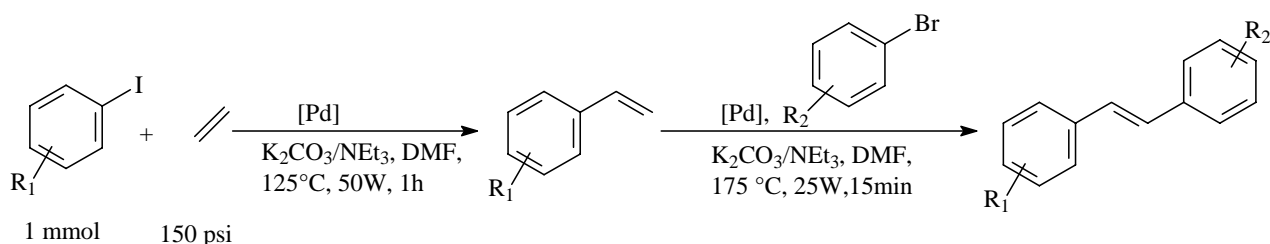
Este protocolo foi aplicado para a síntese do resveratrol sendo que a primeira reação foi com o 4-metoxi-iodobenzeno formando o *trans*-3,5,4'-trimetoxiestilbeno com 72% de rendimento. A demetilação foi realizada na presença de tricloreto de boro e iodeto de tetrabutilamônio formando o resveratrol com 85% de rendimento (Esquema 39).¹⁰⁰



Esquema 39: Obtenção do resveratrol utilizando como olefina o viniltrimetilsilano.

Nos últimos anos as microondas têm sido testadas em reações orgânicas, inclusive nas reações de acoplamento cruzado. Recentemente as microondas foram utilizadas no acoplamento entre fenil-viniltrifluorborato de potássio com iodetos de arila ativados e desativados, catalisada por 2 mol% PdCl₂(dppf).CH₂Cl₂ em presença de isopropanol/água como solvente e *i*-Pr₂NEt como base a 100 °C, utilizando-se 10 min em potência máxima do microondas com um rendimento entre 80 e 92%.¹⁰¹

Este ano foi publicado um trabalho que emprega microondas na obtenção de estilbenos substituídos através da reação de arilação com etileno, olefina pouco utilizada em reações de acoplamento. A estratégia utilizou duas reações de Heck em seqüência, sendo que a primeira refere-se ao acoplamento entre haletos de arila e etileno na presença de K₂CO₃/*N*_n-Bu₃, DMF, pressão de 150 psi de gás e potência de 50W (microondas) por 60 min, formando o estireno que foi utilizado na segunda etapa com a adição do haleto de arila funcionalizado, base, solvente e catalisador a 175 °C com potência de 25W por 15 min. Após o término da reação foi feita à extração e purificação, o que levou a rendimentos de estilbeno entre 13 e 64% conforme o substituinte utilizado (Esquema 40).¹⁰²



Esquema 40 – Síntese de estilbenos utilizando etileno e microondas.

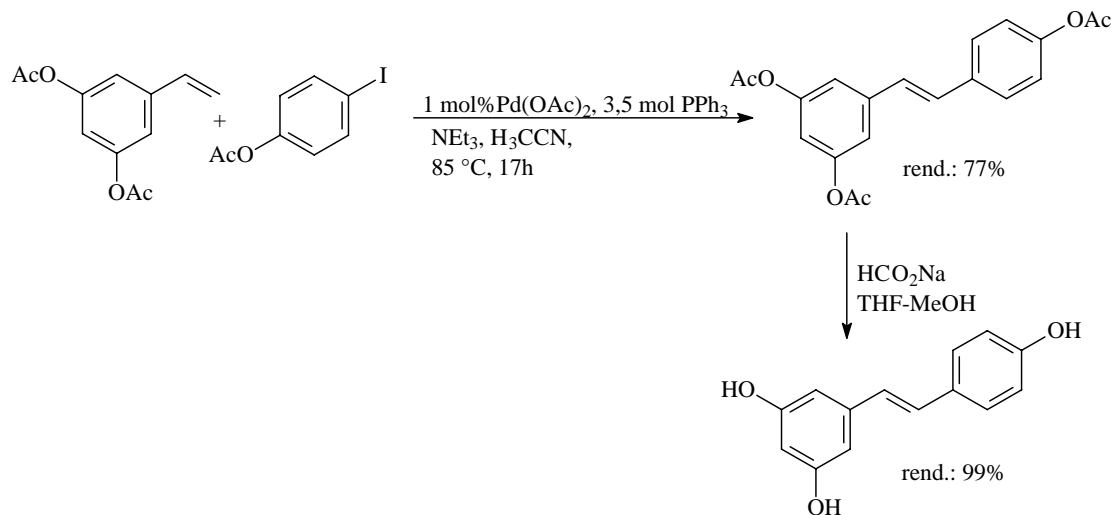
Na primeira etapa, dependendo do haleto de arila, foram usados diferentes catalisadores. O precursor catalítico para iodetos foi o ICP Pd (20 μ L de solução 5% HCl, 0,02 mol% Pd) e para brometos foi utilizado o ciclopaladato de Herrmann (0,5 mol% Pd). Como a segunda etapa foi feita com diferentes brometos foi usado o ciclopaladato de Herrmann. Este protocolo mostrou-se pouco ativo para brometos ativados, como a bromoacetofenona, aplicados em ambas às etapas e que apresentaram rendimentos inferiores a 15% (Tabela 20).¹⁰²

Tabela 20: Reação de Heck com etileno utilizando microondas

Haleto de arila para preparar o <u>estireno</u>	Haleto de arila para preparar o <u>estilbeno</u>	Estilbeno isolado (%)	Estilbeno purificado^a (%)
MeOC ₆ H ₄ I	MeOCC ₆ H ₄ Br	41	89
MeOC ₆ H ₄ I	MeC ₆ H ₄ Br	57	92
MeC ₆ H ₄ I	MeOC ₆ H ₄ Br	35	92
MeOCC ₆ H ₄ I	MeOC ₆ H ₄ Br	38	93
MeOC ₆ H ₄ Br	MeOCC ₆ H ₄ Br	64	89
MeOC ₆ H ₄ Br	MeC ₆ H ₄ Br	55	91
MeOC ₆ H ₄ Br	2-MeOC ₆ H ₄ Br	59	88
MeC ₆ H ₄ Br	MeOCC ₆ H ₄ Br	72	91
MeC ₆ H ₄ Br	MeOC ₆ H ₄ Br	61	91
MeOCC ₆ H ₄ Br	MeOC ₆ H ₄ Br	6	75
MeOCC ₆ H ₄ Br	MeC ₆ H ₄ Br	13	95 ^b
H ₂ NC ₆ H ₄ Br	MeOC ₆ H ₄ Br	34	95 ^c
2-MeOC ₆ H ₄ Br	MeOC ₆ H ₄ Br	19	95 ^b

a – estilbeno foi isolado e purificado por cristalização com etanol/água. b – purificação feita por cromatografia em coluna com sílica como fase estacionária usando 5-10% acetato de etila em hexano como eluente. c - purificação feita por cromatografia em coluna com sílica como fase estacionária usando diclorometano

Um outro protocolo desenvolvido para a síntese do resveratrol via reação de Heck utiliza o grupo acetil como substituinte do estireno e do haleto de arila. Após a obtenção do estilbeno acetilado este é transformado em fenol (Esquema 41). Este sistema mostrou-se totalmente seletivo levando somente ao isômero *trans*.¹⁰³

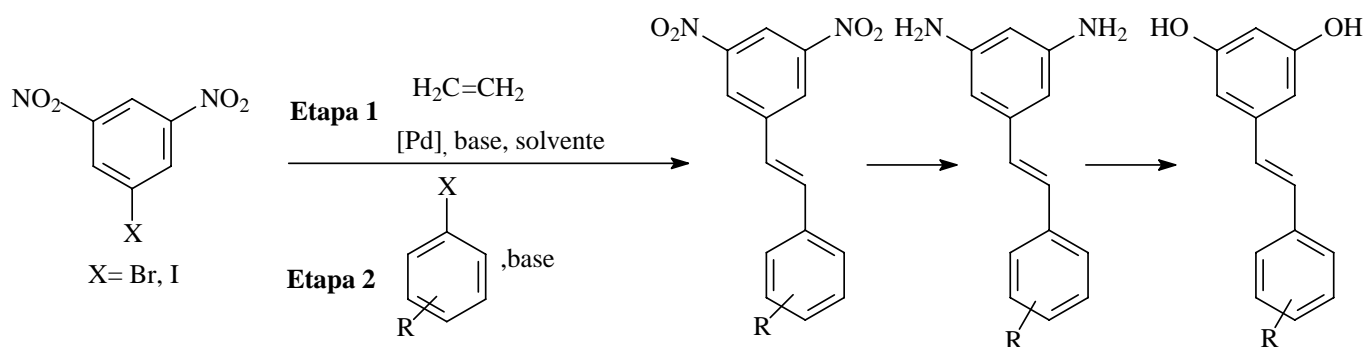


Esquema 41 – Reação de Heck com estireno e haleto de arila acetilados.

Esta breve revisão teve como objetivo mostrar alguns dos principais sistemas catalíticos desenvolvidos para reação de Heck utilizando diferentes fontes de paládio e olefinas, bem como conhecer algumas das limitações para este acoplamento. Na próxima etapa será realizada uma discussão sobre os resultados da síntese de estilbenos utilizando etileno no acoplamento Heck.

3.3 – Resultados e Discussão

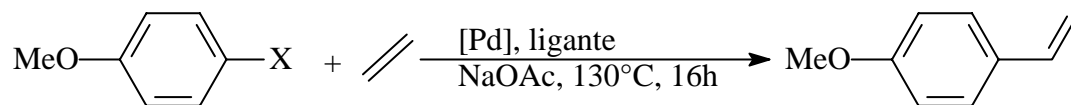
Nossa proposta de síntese do resveratrol e derivados consiste numa dupla reação de Heck a partir do etileno visando à formação de estilbenos não simétricos num protocolo *one-pot*. Como haleto de arila foi escolhido 3,5-dinitro-1-halobenzeno, pois esse composto pode ser obtido facilmente a partir do *m*-dinitrobenzeno. Além da questão do custo do produto de partida, o fato do estilbeno produzido conter o grupo nitro pode levar a um número elevado de derivados via redução dos grupos nitro a amina. Na proposta inicial a primeira reação de Heck ocorreria entre haleto de arila e etileno formando o 3,5-dinitroestireno, o qual seria utilizado sem tratamento prévio na segunda reação de arilação com outro haleto de arila e com o mesmo sistema catalítico, levando a formação do respectivo estilbeno (Esquema 42). A redução dos grupos nitro, seguida da síntese do sal do diazônio e reação com água, levariam ao *trans*-resveratrol.



Esquema 42: Proposta geral para a síntese de *trans*-estilbenos e do resveratrol.

Inicialmente foram realizados alguns testes para avaliar a viabilidade de se utilizar um sistema simples de paládio-fosfina ou paladaciclos na reação de Heck com etileno, formando produtos de acoplamento com alto rendimento, elevada seletividade e condições reacionais brandas. A Tabela 21 apresenta alguns resultados obtidos utilizando diferentes fontes de paládio e haletos de arila.

Tabela 21: Reação de Heck entre diferentes haletos de arila.



Teste	X	Pd	Ligante	Solvente	Conv. (%)	Rend. (%)
57	Br	Pd(OAc) ₂	P(o-toluil) ₃	DMF	100	100 (90)
58	I	Pd(OAc) ₂	P(o-toluil) ₃	DMF	100	100 (90)
59	Br		-----	DMA	37	37
60	I		PCy ₃	DMA	67	55

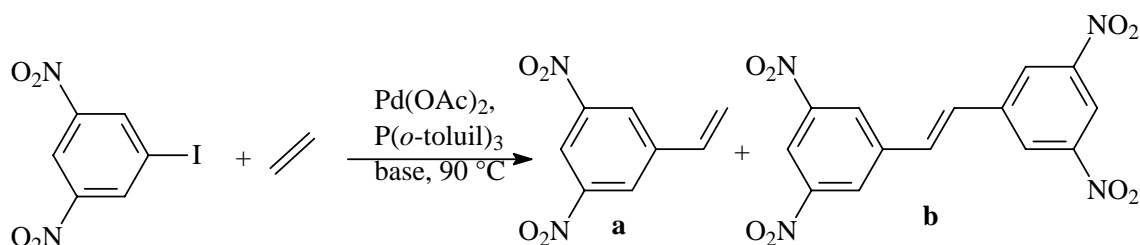
Condições reacionais: 1 mmol de haleto de arila, 25 atm de etileno, 0,01mmol de Pd, 0,04 mmol ligante, 1,1 mmol NaOAc, 10mL solvente, 130°C, 16h. Parêntese (rendimento isolado)

A reação de Heck com eteno foi testada com paladaciclo que tem coordenado ao metal um nitrogênio. Embora este catalisador seja muito eficiente para reações com estirenos,⁸⁸ para a reação utilizando etileno como olefina o mesmo mostrou baixa atividade catalítica (teste 59), porém, quando foi

adicionado PCy_3 a este paladaciclo a conversão aumentou de 37 para 67 %, o que é um indicativo de que esta reação necessita de ligante fosforado (teste 60). Todavia, até o momento o melhor sistema reacional encontrado para reação entre iodetos (ou brometos) de arila e etileno é o que utiliza $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(o\text{-toluol})_3$, com conversão total e rendimento isolado de 90 % (testes 57 e 58).

Com estes resultados promissores que utilizam uma fonte de paládio simples e comercial, bem como um ligante estável ao ar e de fácil manipulação, a próxima etapa deste estudo foi obter o 3,5-dinitro-4-iodobenzeno e realizar testes de otimização para o sistema que utiliza o eteno como olefina. Portanto, as primeiras variáveis analisadas foram a base e a concentração de ligante (Tabela 21).

Tabela 22: Reação de Heck do 3,5-dinitro-1-iodobenzeno com etileno: efeito da base e da concentração de ligante



Teste	$\text{P}(o\text{-toluol})_3$	Base	Tempo (h)	Conv. (%)	a	b
61	4	NaOAc	3	100	98	2
62	4	NaOAc	2	100	98	2
63	2	NaOAc	3	100	98	2
64	2	NEt_3	16	100	97	3
65	2	NEt_3	3	97	97	3

Condições reacionais: 1 mmol de 3,5-dinitro-4-iodobenzeno, 25 atm de etileno, 0,01mmol de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 0,04 ou 0,02 mmol $\text{P}(o\text{-toluol})_3$, 1,1 mmol base, 10mL DMF, 90°C.

Reportando-se à revisão bibliográfica para as reações de Heck com etileno, a base mais utilizada foi a trietilamina,^{89,90} mas bases como acetato de sódio, carbonato de potássio e carbonato de cério também são muito aplicadas nas reações com estirenos,^{19,88} inclusive para os sistemas aplicados na síntese do resveratrol e outros estilbenos.^{99,102} De modo similar à literatura os resultados obtidos para o nosso sistema, que emprega a reação entre o etileno e o 3,5-dinitro-4-iodobenzeno catalisado por $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{-PR}_3$, o NaOAc se mostrou a melhor base, e além disso foi necessário utilizar apenas dois equivalentes do ligante (teste 63). Uma grande vantagem deste sistema reacional que utiliza acetato de paládio, tri-*orto*-toluol fosfina e acetato de sódio, é a baixa temperatura e o tempo reacional, sendo necessárias apenas 3 horas para conversão total com seletividade de 97:3. A trietilamina também poderia

ser utilizada como base; entretanto apresentou baixa eficiência catalítica na segunda reação de Heck, a qual será mostrada posteriormente.

Outra variável analisada foi a pressão de etileno necessária para a reação de Heck com dinitrohalobenzeno em presença de 1 mol% Pd(OAc)₂, 2 equiv. P(*o*-toluil)₃ e NaOAc (Tabela 22).

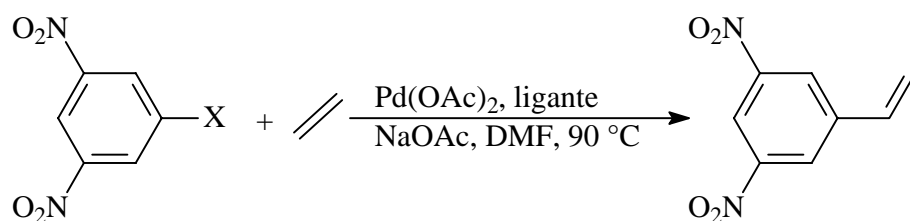
Tabela 23: Acoplamento de Heck do 3,5-dinitro-1-iodobenzeno com diferentes pressões de etileno

Teste	P (atm)	DMF (mL)	Tempo (h)	Conv. (%)	a	b
66	5	10	18	98	99	1
67	10	10	3	100	99	1
68	25	20	3	100	98	2

Condições reacionais: 1 mmol de 3,5-dinitro-1-iodobenzeno, etileno, 0,01mmol de Pd(OAc)₂, 0,02 mmol P(*o*-toluil)₃, 1,1 mmol NaOAc, 10mL DMF, 90°C.

Analisando a Tabela 22 foi possível verificar que a reação ocorre à baixa pressão (5 atm), porém foi necessário um tempo superior a 18 h para conversão total, o que poderia favorecer a polimerização.⁸⁹ Foi possível verificar que a pressão ideal para o sistema reacional proposto foi de 10 atm, resultado semelhante ao indicado na literatura, o qual mostra que na maioria das vezes é necessário utilizar pressões entre 7 e 15 atm para evitar a formação de estilbenos e polímeros.^{89,90} A próxima etapa foi avaliar a variação da concentração de paládio e escolher o melhor ligante (Tabela 24).

Tabela 24: Acoplamento de Heck entre 3,5-dinitro-1-halobenzeno e etileno: efeito da concentração de paládio e do ligante fosforado



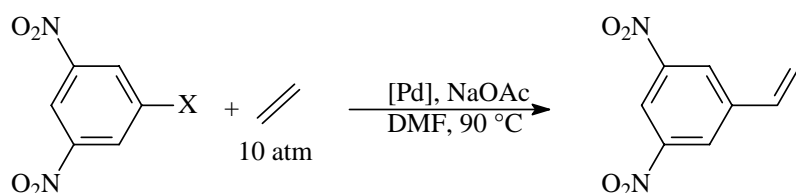
Teste	X	Pd(OAc) ₂ /ArX	Ligante	Tempo (h)	Conv. (%)	Rend. (%)
69	I	1:100	4 equiv. P(<i>o</i> -toluil) ₃	3	100	100 (85)
70	I	1:100	2 equiv. P(<i>o</i> -toluil) ₃	1	100	100 (85)
71	Br	1:100	2 equiv. P(<i>o</i> -toluil) ₃	21	100	100 (85)
72	I	1:200	4 equiv. P(<i>o</i> -toluil) ₃	19	100	98
73	I	1:200	2 equiv. P(<i>o</i> -toluil) ₃	1	30	26
74	I	1:200	2 equiv. PPh ₃	1	36	36
75	I	1:200		1	100	100
76	I	1:5000		1	-----	-----
77	I	1:5000		16	3	2

Condições reacionais: 1 mmol de 3,5-dinitro-4-halobenzeno, 10 atm etileno, Pd(OAc)₂, 2 ou 4 equiv. de ligante, 1,1 mmol base, 10mL DMF, 90°C. valor entre parênteses refere-se ao rendimento isolado

Analisando a Tabela 24 foi possível constatar que o uso, como ligante, da iminofosfina sintetizada, além de se mostrar eficiente no acoplamento Suzuki e na síntese de novos precursores catalíticos, como foi discutido no capítulo 1, também mostrou alta atividade para reação de Heck sendo necessária baixa concentração de paládio (Teste 75). Os resultados também mostraram que a P(*o*-toluil)₃ apresentou melhor atividade catalítica que a PPh₃, provavelmente por ser mais volumosa. A Tabela 24

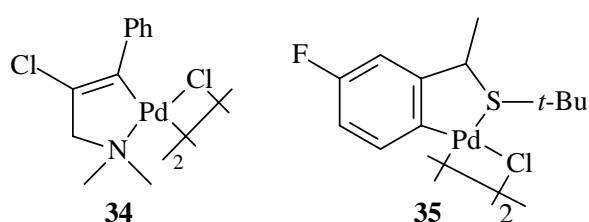
mostrou que tanto a iminofosfina como a P(*o*-toluil)₃ são excelentes ligantes para o sistema proposto, mas devido ao fato do segundo ligante ser comercial e de fácil aquisição, este foi utilizado como fosfina para os demais testes de otimização na síntese de estilbenos. A P(*o*-toluil)₃ também mostrou bons resultados nas reações com brometo de arila contendo grupos eletroretiradores (teste 71). Porém para se obter conversão total foi necessário um tempo de reação de 21 h. Após ser encontrada a melhor base, o melhor ligante, tempo, temperatura e determinação da pressão de etileno ideal para a reação com 3,5-dinitro-4-iodobenzeno, foi realizada a última etapa de otimização para a reação de Heck, na qual foi analisada a possibilidade de utilização dos paladaciclos sem ligantes fosforados, já que a literatura descreve a utilização destes precursores com excelente eficiência para reações de Heck com estireno (Tabela 25).^{19,88}

Tabela 25: Acoplamento de Heck entre 3,5-dinitro-1-halobenzeno e etileno, com diferentes precursores catalíticos



Teste	X	Subst/[cat]	Aditivo ou ligante	Tempo (h)	Conv. (%)	Rend (%)
78	I	1:100 34	NBu ₄ Br	1	100	100 (70)
79	I	1:1000 34	NBu ₄ Br	1	100	100
80	I	1:1000 34	-----	1	100	100
81	Br	1:1000 34	-----	16	30	30
82	I	1:5000 34	-----	1	8	8
83	I	1:5000 34	-----	16	100	100
84	I	1:5000 34	2equiv PPh ₃	1	2	2
85	I	1:10000 34	NBu ₄ Br	1	---	----
86	I	1:100 35	-----	1	5	5
87	I	1:1000 35	-----	1	1	1

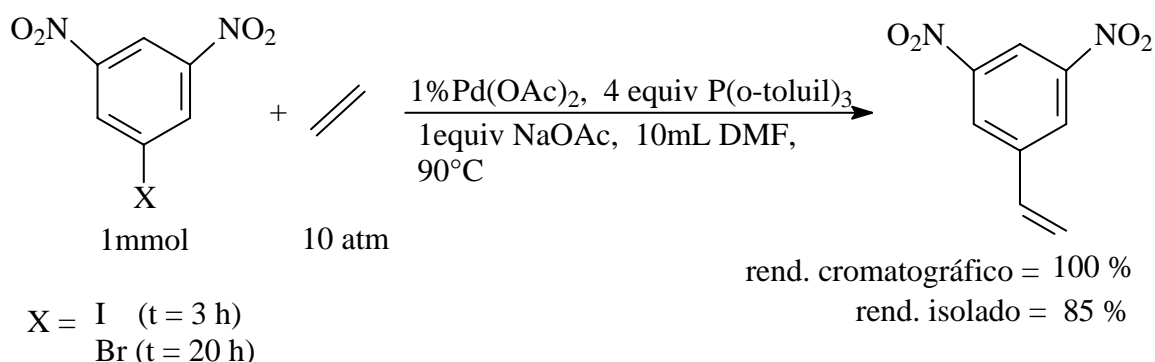
Condições reacionais: 1 mmol de 3,5-dinitro-4-halobenzeno, 10 atm etileno, precursor catalítico **34** ou **35**, 4 equiv. de ligante ou 20% NBu₄Br, 1,1 mmol base, 10mL DMF, 90°C.



A Tabela 25 mostra que o ciclopaladato contendo enxofre (**35**), embora seja um excelente precursor para reação de Suzuki com brometos e cloretos desativados e para reações de Heck com estirenos,^{17,67,87} praticamente não mostrou atividade para o acoplamento de haloarenos com etileno (testes 86 e 87). Este ciclopaladato também foi testado no sistema que utiliza NaOAc, DMF, e 20 atm de etileno com bromoanisol, e mesmo com grupo ativador o composto **35** não se mostrou eficiente para Heck com eteno.

Em contra partida o ciclopaladato contendo nitrogênio (**34**) apresentou boa atividade catalítica para a primeira reação de Heck, mesmo utilizando baixa concentração (testes 79, 80 e 83). Por outro lado, testes preliminares mostraram que para a segunda etapa do acoplamento de Heck este complexo não foi eficiente, mesmo para concentrações de paládio/substrato de 1:100.

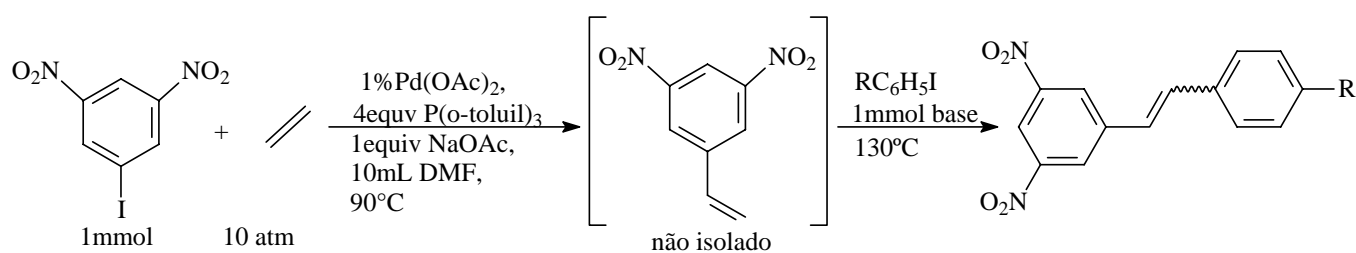
Após esta rápida otimização a melhor condição reacional para o acoplamento Heck entre o 3,5-dinitro-1-iodobenzeno e etileno é a que utiliza o NaOAc como base, 1 mol% de Pd(OAc)₂, 4 equiv. de fosfina (Esquema 42).



Esquema 42: Melhor condição reacional encontrada para primeira reação de arilação de etileno.

Algumas das grandes vantagens do sistema desenvolvido em relação à maioria dos sistemas apresentados na literatura foram a baixa concentração de catalisador, baixa temperatura e o baixo tempo de reação e, além disso, a possibilidade de utilização tanto de iodeto quanto de brometo de arila.

Após encontrar o melhor sistema para a primeira etapa da arilação de etileno com 3,5-dinitro-1-halobenzeno, a próxima etapa foi estudar e otimizar a segunda reação de Heck, que foi realizada logo após a depressurização do reator com adição do segundo haleto de arila e mais base (Esquema 43).



Esquema 43: Esquema geral da segunda reação de arilação, para obtenção de estilbeno.

Primeiramente foi realizada a reação entre o 3,5-dinitro-4-iodobenzeno e etileno (10 atm) catalisada por 1 mol% de Pd(OAc)₂, 4 equiv. de P(o-toluil)₃, NaOAc e DMF desaerado, a uma temperatura de 90 °C. Após 3 h de reação o reator foi despressurizado, e sob argônio foram adicionados 1 mmol de iodoanisol e 1 mmol de NaOAc, e a seguir o reator foi fechado sob argônio e a reação permanecendo sob agitação a 130°C (Tabela 26).

Tabela 26: Síntese do dinitroestilbeno, variando base e tempo.

Teste	Base	(h)	Conv. do iodoanisol (%)	a	b	<i>trans: cis</i>
88	NEt ₃	4	100	80	-	-
89	NaOAc	24	100	70	-	-
90	NaOAc	12	100	83	-	-
91 ^a	NaOAc	16	100	-	92	95 : 5
92 ^a	NaOAc	3	100	-	92	95 : 5

Condições reacionais: 1 mmol de 3,5-dinitro-4'-iodoestireno, 1 mmol de iodoanisol, 1,1 mmol de base, refluxo. ^a reação realizada em Schlenk e sob refluxo.

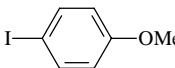
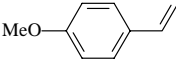
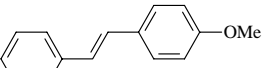
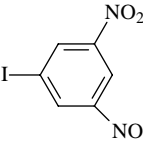
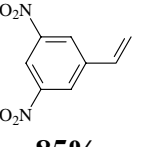
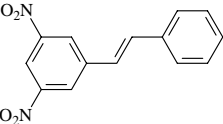
Analisando a Tabela 26 se observou que a segunda etapa do acoplamento de Heck não deve ser realizada no próprio reator de aço onde foi feita a primeira etapa da reação, pois como indicaram os testes 88, 89 e 90, independentemente da base utilizada, a reação realizada no reator de aço levou, principalmente, à formação do 4-metoxiestireno (subproduto), formado pela reação do 4-iodoanisol com o etileno dissolvido no meio reacional. Para contornar esse problema a solução reacional foi transferida sob um argônio para um Schlenk após a despressurização do reator de aço. Foram adicionados 1 mmol de 4-iodoanisol e 1 mmol de NaOAc, sendo feito três ciclos de vácuo-argônio para a eliminação do excesso de etileno, com o sistema sendo colocado sob refluxo de 130 °C (testes 91 e 92, Tabela 26). Usando esse procedimento o 3,5-dinitro-4'-metoxiestilbeno foi obtido com 92% de rendimento e sem a formação de vinilanisol.

Os resultados observados na Tabela 26 indicaram que o 4-iodoanisol reagiu preferencialmente com o etileno do que com o 3,5-dinitroestireno. Para avaliar mais precisamente esta preferência foi

realizada reação competitiva entre etileno (5 atm, 18 mmol) e estireno (2,1 mL; 18,5 mmol) na reação de acoplamento com iodetos de arila (Tabela 27).

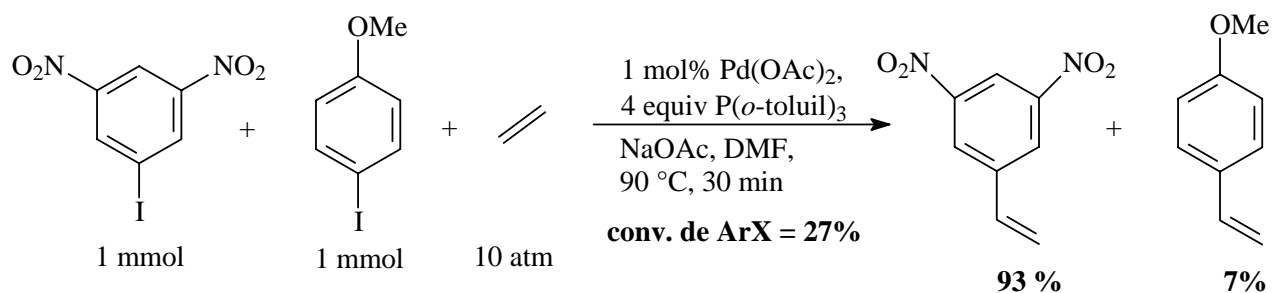
Tabela 27: Reação competitiva entre olefinas.

$$\text{ArI} + \text{Ar}'\text{-CH=CH}_2 + \text{CH}_2=\text{CH}_2 \xrightarrow[\text{NaOAc, DMF, 90 }^\circ\text{C, 3 h}]{1 \text{ mol\% Pd(OAc)}_2, 4 \text{equiv P}(o\text{-toluil})_3} \text{Ar-CH=CH}_2 + \text{Ar}'\text{-CH=CH-CH=CH}_2$$

Teste	ArI	Conv. de ArX (%)	Estireno (%)	Estilbeno (%)
93		19	 84%	 16%
94		27	 85%	 15%

Condições reacionais: 1 mmol de haleto de arila, 18,5 mmol (2,1 mL) estireno, 18,5 mmol (5 atm) etileno, 0,01 mmol (2,24 mg) Pd(OAc)₂, 0,04 mmol (12,16 mg) P(o-toluil)₃, 1,1 mmol (92,3 mg) NaOAc, 10 mL DMF

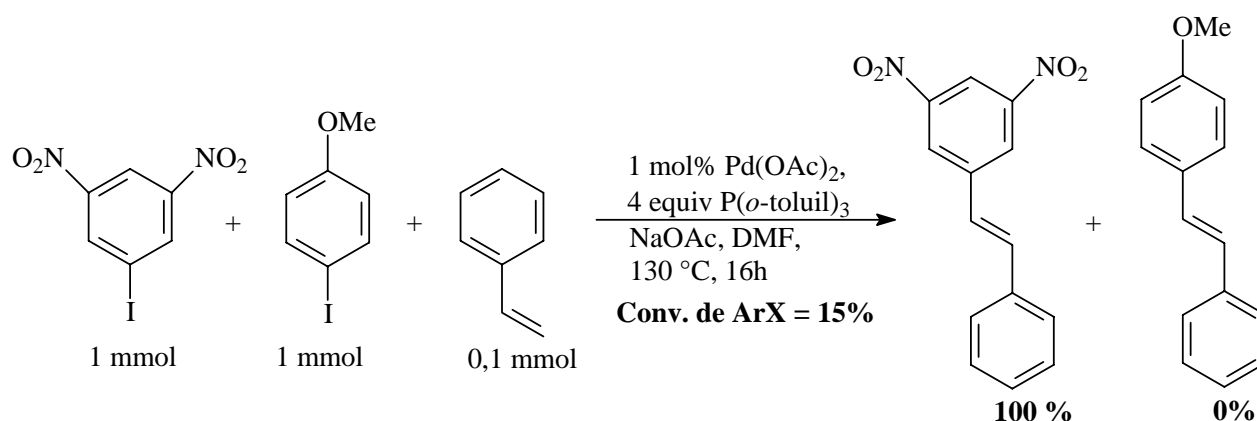
Os resultados obtidos na Tabela 27 mostraram, a baixas conversões, um comportamento semelhante para o 4-iodoanisol (teste 93) e o 3,5-dinitro-1-iodobenzeno (teste 94). Nas duas reações os haletos de arila atuaram como reagente limitante, e em ambos os casos o etileno mostrou ser aproximadamente 5 vezes mais reativo que o estireno.



Esquema 44- Reação competitiva entre haletos de arila e o etileno

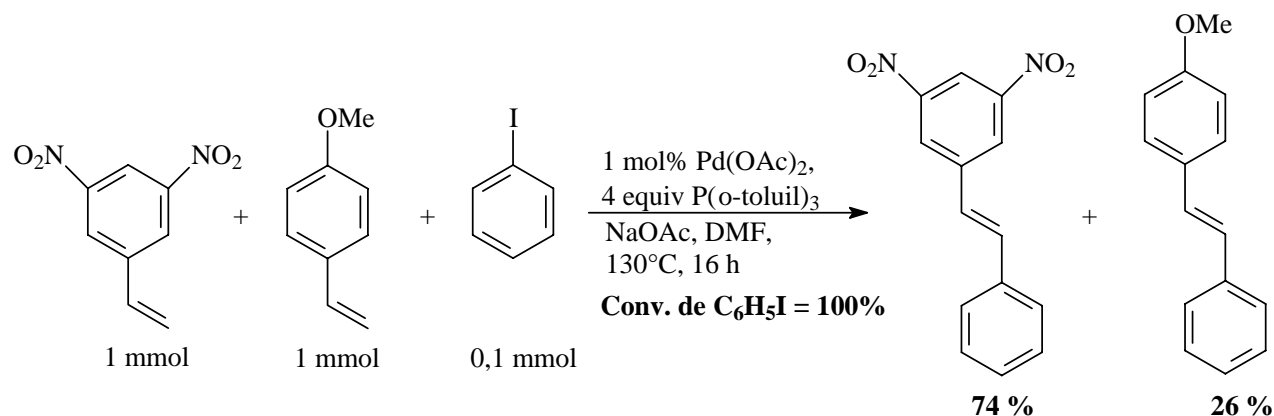
Também foi avaliada a reatividade relativa entre o 4-iodoanisol e o 3,5-dinitro-1-iodobenzeno na presença de etileno (Esquema 44). Usando baixas conversões (27%) verificou-se que o dinitro-iodobenzeno é aproximadamente 13 vezes mais reativo que o iodoanisol na presença do eteno. Como

para ambos os haletos a etapa de inserção ocorre com a mesma olefina (etileno), o mecanismo de inserção será semelhante para ambos substratos. Portanto a maior reatividade do dinitro-iodobenzeno pode ser explicada pela etapa de adição oxidativa, onde o grupo NO_2 , por ser um grupo fortemente eletroretirador, ativa o anel para a adição oxidativa. Comportamento contrário é observado para o substituinte OMe , que por ser um grupo eletrodoador torna o anel menos reativo, diminuindo a velocidade da adição oxidativa do haleto ao $\text{Pd}(0)$. Estes resultados também indicam que a adição oxidativa é a etapa limitante da reação. Comportamento semelhante foi observado quando o eteno foi substituído pelo estireno (Esquema 45).



Esquema 45: Reação competitiva entre haletos de arila e estireno (reagente limitante).

Também foi comparado o comportamento de estirenos com diferentes grupos substituintes, na presença de iodobenzeno (Esquema 46). Para fazer esta reação, primeiramente, os estirenos foram sintetizados, isolados e caracterizados através da reação de Heck entre os respectivos haletos de arila e etileno (10 atm), utilizando a condição reacional otimizada para a primeira etapa da reação de arilação (Esquema 43).



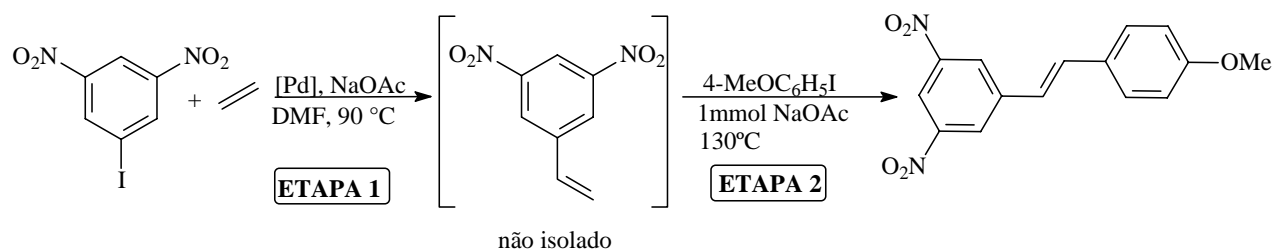
Esquema 46: Reação competitiva entre estirenos e iodobenzeno.

O Esquema 46 mostra que a etapa de adição oxidativa para ambos estirenos ocorreu com o iodobenzeno, formando o intermediário IPd(II)Ar. Observou-se também uma maior velocidade de reação com o estireno contendo grupo eletroretirador (3,5-dinitroestireno), pois este grupo substituinte diminuiu a densidade eletrônica na dupla ligação, favorecendo a retrodoação e conseqüentemente aumentando a velocidade de inserção deste estireno quando comparada com o metoxiestireno, que apresentou comportamento contrário. O grupo metóxi, por ser um grupo doador de elétrons, aumenta a densidade eletrônica sobre a ligação dupla, diminuindo com isso a velocidade de reação.⁷⁴

A próxima etapa deste estudo foi avaliar a eficiência do precursor catalítico **34** (paladacilo contendo nitrogênio) na segunda etapa do acoplamento Heck, já que para a primeira etapa este catalisador mostrou alta eficiência catalítica, mesmo utilizando baixa concentração de paládio (testes 79, 80 e 83, Tabela 25).

A Tabela 28 mostra a comparação entre o sistema Pd(OAc)₂/P(*o*-toluil)₃ e o ciclopaladato **34** na segunda etapa. Embora ambos os sistemas sejam ativos para a primeira reação de Heck, usando o ciclopaladato **34** como precursor catalítico o meio reacional mostrou-se inativo para a segunda reação de Heck (Teste 96). Uma atividade pequena foi obtida pela adição de NBu₄Br (teste 97), mas mesmo assim o resultado foi muito inferior ao obtido com o sistema Pd-fosfina (teste 95).

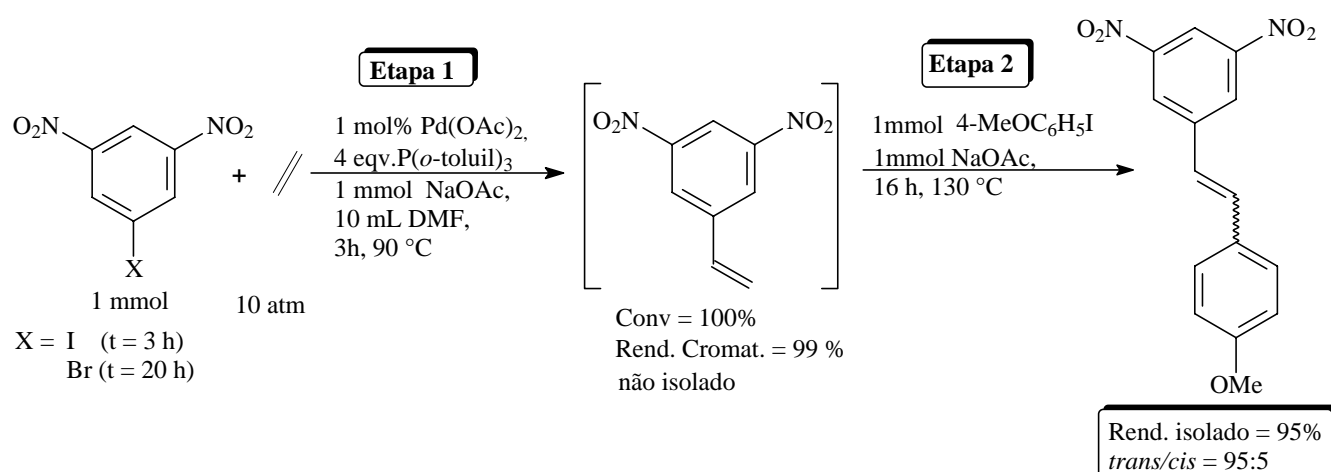
Tabela 28: Segunda etapa do acoplamento Heck utilizando diferentes fontes de Paládio



Teste	Sistema catalítico	Etapa 1 Rend. (%)	Etapa 2		
			Tempo (h)	Conv (%)	Rend (%) [*]
95	Pd(OAc) ₂ /P(<i>o</i> -toluil) ₃	100% (teste 70)	16	100	100
96	Ciclopaladato 34	100% (teste 80)	60	----	----
97	Ciclopaladato 34 /NBu ₄ Br	100% (teste,79)	42	17	17

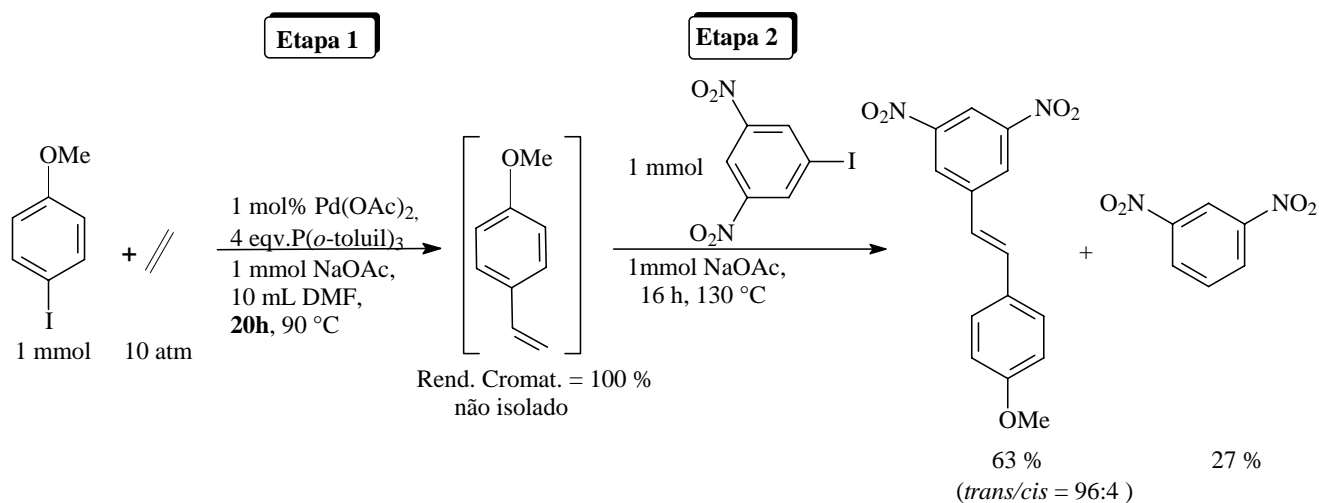
Condições reacionais: Etapa 2: Após despressurização do reator, a solução foi transferida para o Schlenk e adicionado 1 mmol de 4-iodoanisol, 1 mmol de NaOAc, 130 °C.* Rendimento cromatográfico

Os resultados obtidos até o momento mostram que a melhor condição reacional para o sistema que emprega duas reações de arilação em seqüência, é o que utiliza acetato de paládio e tri-*orto*-toluilsfosfina, pois este precursor catalítico se manteve ativo para realizar as duas reações de Heck em seqüência. Usando esse sistema foi possível obter um protocolo para a síntese de estilbeno não simétrico, utilizando uma seqüência de duas reações de Heck em *one pot* com rendimento total de 95% (Esquema 47). É importante ressaltar que o 3,5-dinitro-1-bromobenzeno também pode ser utilizado, mas nesse caso o tempo de reação é maior.



Esquema 47: Condição otimizada para a obtenção de estilbenos utilizando duas reações de Heck em seqüência, com o uso de etileno na primeira etapa de reação.

A próxima questão a ser resolvida foi a ordem de adição dos haletos pode ser invertida. Então a próxima etapa deste estudo foi utilizar o iodonisol como substrato na reação com etileno, sendo que o dinitro-halobenzeno foi usado na segunda etapa da reação (Esquema 48).



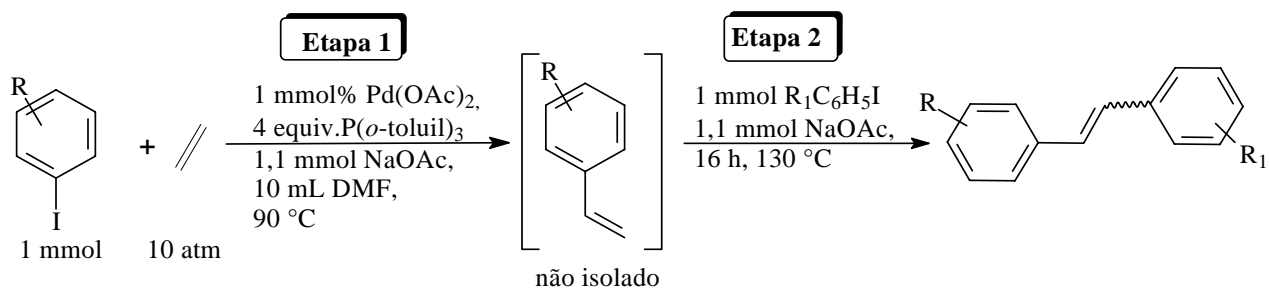
Esquema 48: Acoplamento Heck, utilizando iodoanisole na etapa 1 e dinitroiodobenzeno na etapa 2.

O Esquema 48 mostrou que a reação entre o etileno e o iodoanisol, embora tenha sido realizada em um maior tempo de reação (20h), levou a uma conversão e rendimento cromatográfico de 100%, porém a utilização do 3,5-dinitro-iodobenzeno na etapa 2 levou a formação de 27% do produto de redução. Este resultado indica que para que ocorra somente a formação do 3,5-dinitro-4'-metoxiestilbeno com alto rendimento e seletividade é fundamental que primeira etapa da reação seja com o 3,5-dinitro-iodobenzeno, formando o 3,5-dinitroestireno, e na segunda etapa o 4-iodoanisol para formar o 3,5-dinitro-4'-metoxiestilbeno. Como os grupos nitro ativam o anel para a etapa de adição oxidativa, cujo intermediário é o mesmo nas duas reações de Heck, a diferença está na etapa de inserção da olefina que é mais rápida com o etileno do que o estireno. No segundo caso a reação secundária de redução do intermediário de adição oxidativa se torna relevante.

A Tabela 29 mostra a viabilidade de utilizar haletos de arila com diferentes grupos substituintes em cada uma das etapas e a formação seletiva dos estilbenos não simétricos.

Esta tabela mostra resultados bastante interessantes, como a dificuldade de utilização de haletos com grupos eletroretiradores nas duas etapas (teste 98), e dependendo do grupo retirador a primeira arilação pode não ocorrer (teste 99). Porém, como se esperava, haletos com substituintes doadores levaram a bons resultados nas etapas 1 e 2, formando estilbeno com rendimento isolado de 80% e relação *trans:cis* de 91:9 (teste 101). O teste 104 mostra que substituintes *orto* em ambos haletos de arila tornam a reação mais lenta, formando estilbeno com baixa regioseletividade (*trans:cis* = 82:18).

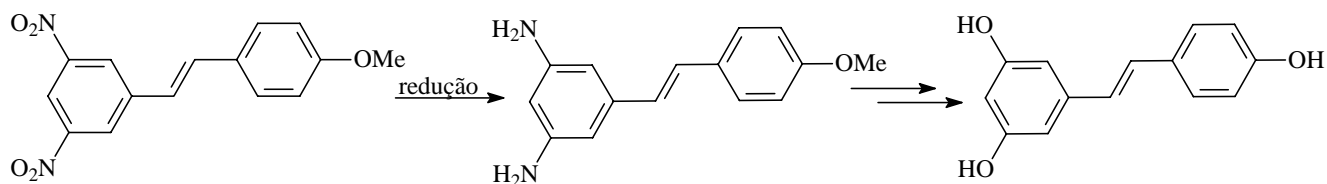
Tabela 29: Reação de Heck utilizando diferentes haletos de arila.



Teste	<u>Haletos 1</u>	Estireno	<u>Haletos 2</u>	Conv. (%)	Estilbeno Rend Cromat. (%), (rend. isol)
98	IC ₆ H ₄ COMe		BrC ₆ H ₄ CF ₃	30	 30%
99	BrC ₆ H ₄ CF ₃	Não formou o estireno	---	---	---
100	IC ₆ H ₄ COMe		IC ₆ H ₄ NO ₂	100	 90%
101	IC ₆ H ₄ OMe		IC ₆ H ₄ Me	100	 100% (80) <i>trans:cis</i> = 91:9
102	IC ₆ H ₄ OMe		BrC ₆ H ₄ NO ₂	72	 60% <i>trans:cis</i> = 56:4
103	IC ₆ H ₄ OMe		IC ₆ H ₄ NO ₂	100	 100% (76) <i>trans:cis</i> = 71:29
104	2-OMeC ₆ H ₄ I		2-OMeC ₆ H ₄ I	75	 100% (75) <i>trans:cis</i> = 82:18

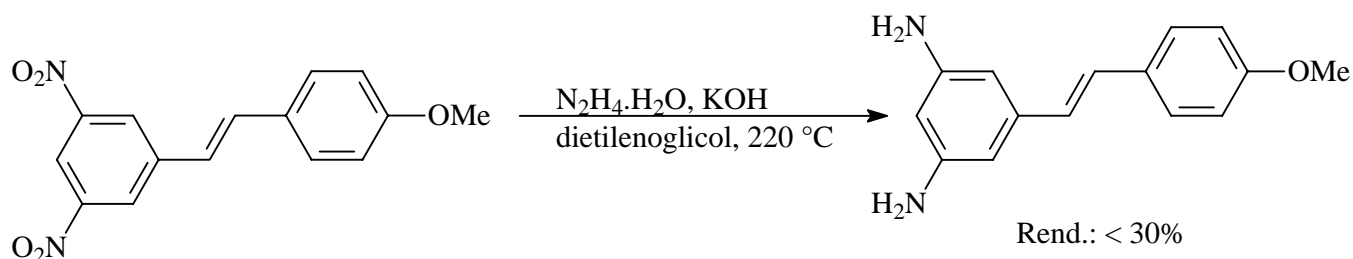
3.3.1- Redução do 3,5-Dinitro-4'-Metoxiestilbeno Obtido Através da Reação de Heck e Formação do Fenol.

Após encontrar a melhor condição para a obtenção do 3,5-dinitro-4'-metoxiestilbeno, a próxima etapa para a obtenção do resveratrol e derivados foi reduzir o grupo nitro à amina, para na seqüência transformá-lo em fenol (Esquema 49).



Esquema 49: Esquema geral para obtenção do resveratrol e derivados a partir do 3,5-dinitro-4'-metoxiestilbeno.

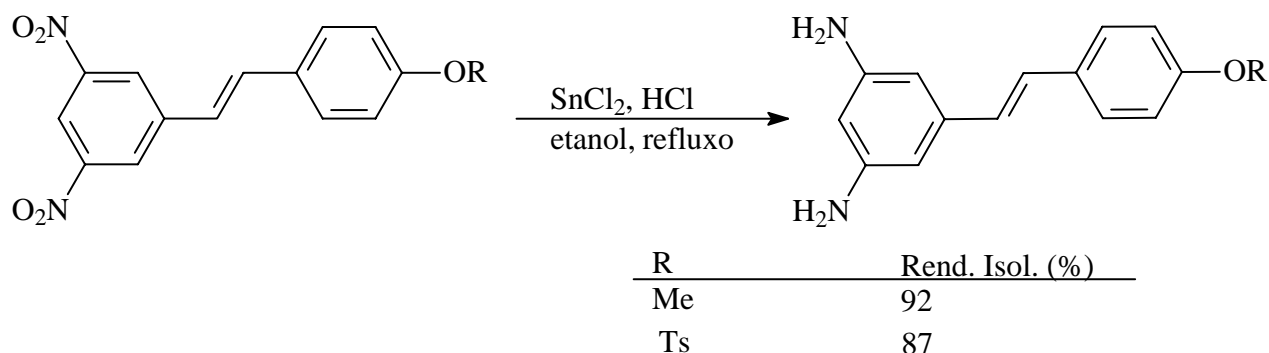
Com certeza esta foi a etapa mais difícil e trabalhosa do estudo para síntese do resveratrol, pois foram testados vários procedimentos e muitos não mostraram êxito. Após a síntese e caracterização do substrato, a primeira tentativa de reduzir o grupo nitro à amina foi através da reação já descrita na literatura,¹⁰⁴ a qual utiliza hidrazina mono-hidratada em meio ácido, etanol e refluxo (Esquema 50)



Esquema 50: Proposta de redução do grupo nitro utilizando hidrazina mono-hidratada.

Como indicado no Esquema 50, este procedimento, embora tenha sido eficientemente utilizado para o 4-nitroestilbeno,¹⁰⁴ para o substrato contendo dois grupos nitro em *meta* não mostrou a mesma eficiência. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e após 3 horas de reação observou-se que todo o substrato foi convertido. Então, após o sistema esfriar, foi feita a extração com éter etílico (ou diclorometano) conforme a literatura, observando-se formação de emulsão, o que praticamente impossibilitou a extração. Outro problema da utilização deste método foi a elevada temperatura que provavelmente levou a decomposição parcial do produto com formação de subprodutos.

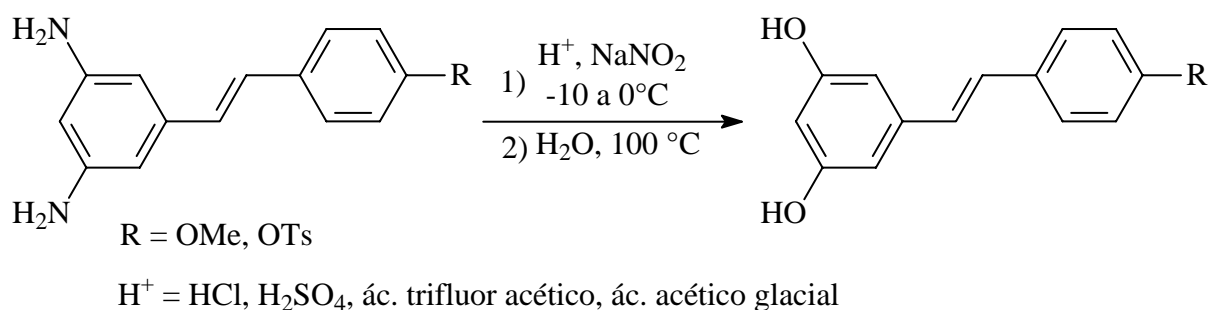
Também com base na literatura, o outro método testado para reduzir o 3,5-dinitro-metoxi(ou tosil)estilbeno utiliza cloreto de estanho em meio ácido e etanol como solvente (Esquema 51),¹⁰⁵ eliminando a formação de emulsão, a qual surgiu quando o solvente utilizado foi o dietilenoglicol.



Esquema 51: Método de redução do 3,5-dinitro-4'-metoxi(ou tosil)estilbeno utilizando cloreto de estanho.

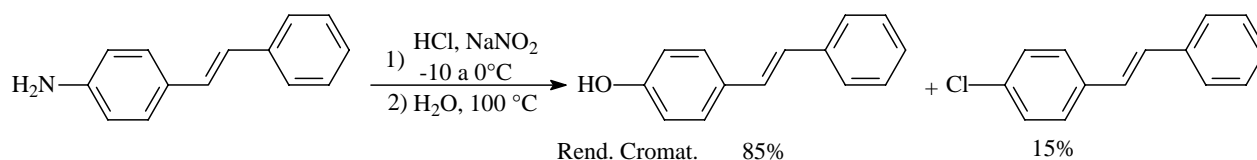
Este método descrito na literatura¹⁰⁵ se mostrou eficiente para o 3,5-dinitro-4'-metoxi(ou tosil)estilbeno. O sistema contendo substrato, cloreto de estanho, ácido clorídrico concentrado e etanol, foi mantido sob refluxo, não havendo necessidade do uso de atmosfera inerte. O consumo do substrato e a formação da amina foram acompanhados por cromatografia de camada delgada (ciclo hexano:acetato de etila = 10:2), e depois de 3 h de reação foi observada conversão total. Então foi adicionada base no meio reacional até o pH ficar entre 8-10, e foi feita extração com diclorometano, onde os sais de cloreto de estanho ficaram na fase aquosa, restando na fase orgânica o aminoestilbeno.

Após encontrar o melhor método para a síntese do 3,5-diamino-4'-metoxi(ou tosil)estilbeno a próxima etapa foi transformar o grupo amina em fenol, usando um procedimento clássico de formação de sal de diazônio seguido pelo aquecimento do sal em meio aquoso (Esquema 52).



Esquema 52: Proposta de síntese do fenol a partir do grupo amina.

A técnica de formação de sal de diazônio é muito utilizada em síntese orgânica clássica.¹⁰⁶ Inicialmente foi utilizado como teste a síntese do 4-hidroxiestilbeno a partir da 4-fenilanela, e o fenol foi obtido em bom rendimento (85%) e com 15% da substituição do diazônio por cloro devido a utilização de ácido clorídrico (Esquema 53).



Esquema 53: Síntese do 4-hidroxiestilbeno, utilizando um procedimento clássico para obtenção de sais de diazônio.

Para a molécula que está sendo estudada neste trabalho, 3,5-diamino-4'-metoxiestilbeno, a aplicação deste protocolo foi totalmente ineficiente em todas as tentativas, independentemente do ácido utilizado na reação. Após a completa adição de nitrito de sódio no meio reacional, este foi jogado sobre água fervente, para a formação do estilbenol. No entanto houve formação de um sólido vermelho-alaranjado, que mostrou-se insolúvel em diversos solventes orgânicos (diclorometano, tolueno, éter etílico, clorofórmio, hexano, acetato de etila, etanol e acetona), e esta insolubilidade impediu a caracterização deste sólido através da técnica de RMN. No entanto a análise de infravermelho mostrou que este produto formado não era nem a amina (reagente de partida), nem o estilbenol esperado, pois nenhuma banda característica dos respectivos grupos funcionais foi observada na análise de IV. Portanto o único resultado obtido utilizando este protocolo de diazotação foi a formação de subprodutos.

Como os resultados iniciais mostraram que não houve formação do estilbenol, depois da adição do nitrito de sódio foi adicionado o NaBF₄ para estabilizar o sal de diazônio, porém este método também mostrou total ineficiência, pois houve formação do mesmo subproduto, um sólido vermelho-alaranjado não caracterizado, devido sua insolubilidade em solventes orgânicos, sendo que a técnica de infravermelho novamente mostrou que não houve formação do produto esperado.

Depois de várias tentativas observou-se que um dos possíveis problemas se devia a baixa solubilidade do 3,5-diamino-4-metoxi(ou tosil)estilbeno no ácido clorídrico usado para formar o sal de diazônio. Então foi testado um novo protocolo, também descrito na literatura¹⁰⁷ e que utiliza ácido acético glacial para solubilizar o substrato, e em seguida foi realizado o processo de formação do sal de diazônio (descrito anteriormente). Após a adição do NaNO₂ foi adicionada também uma pequena quantidade de uréia para eliminar o excesso de nitrito, e em seguida esta solução foi adicionada a frio e lentamente sobre uma solução, mantida em refluxo, contendo água e ácido sulfúrico para garantir a formação do fenol. Neste protocolo também houve decomposição do sal de diazônio, levando a

formação do subproduto sólido vermelho-alaranjado. Uma alternativa para os casos em que não há formação de fenol pelo método clássico é a utilização de sais de cobre (I).¹⁰⁸ Para tanto, iniciamos este protocolo pela formação do sal de diazônio de maneira clássica. Após a obtenção deste sal foi adicionado solução de sulfato de cobre e óxido de cobre (I),¹⁰⁸ sendo que a mistura reacional ficou sob agitação por 30 min e depois foi feita a extração. Este protocolo também não levou à formação de fenol.

Até o momento, estes foram os principais protocolos utilizados na tentativa de obtenção do estilbenol e do resveratrol, porém nenhum método levou à formação do produto desejado. Mas foi possível constatar que um dos principais problemas foi a pequena escala da reação utilizada, já que todos os protocolos descritos na literatura indicam um baixo rendimento para formação de fenol a partir do diazônio (rendimentos da literatura ficam em torno de 40%), que no nosso caso é agravado pela necessidade de transformação de dois grupos amino em hidroxila. Outro problema identificado, este talvez o mais grave, foi a decomposição do sal de diazônio, pois após a formação do sal de diazônio este é colocado em uma solução quente com água e ácido para a formação do fenol e mesmo que a adição do diazônio sobre solução ácida seja feita lentamente, a formação de subproduto é instantânea.

3.4. Conclusões

Neste estudo envolvendo reações de acoplamento Heck foi possível desenvolver um simples e eficiente sistema catalítico para a realização de duas reações de acoplamento em seqüência, sem tratamento prévio após a primeira arilação. Além disso, foi utilizado na primeira reação de arilação uma olefina alifática e pouco aplicada neste tipo de acoplamento (o etileno).

Outra vantagem do sistema proposto foi a utilização de baixa concentração de Pd(OAc)₂ (1 mol%), baixa temperatura (90 °C) e um tempo de reação de apenas 3 horas (iodetos) ou 20 horas (brometos) na primeira arilação com etileno. Na segunda arilação foi necessário um tempo reacional de 16 horas, mas sem necessidade de utilizar nova carga de precursor catalítico e ligante, obtendo-se somente estilbenos com excelentes rendimentos e alta regioespecificidade e estereosseletividade (*trans/cis* = 95:5). Embora o sistema catalítico tenha apresentado bons resultados, o trabalho ainda não pode ser totalmente concluído, pois ainda existe o desafio de transformar o grupo amina em fenol, para então obter o resveratrol.

4 – Procedimento Experimental

Todos os procedimentos foram executados utilizando linhas de vácuo-argônio visando à exclusão de oxigênio e umidade durante os processos. Os reagentes foram mantidos sob atmosfera de argônio até o uso e os solventes foram desaerados ou secos com agentes dessecantes adequados, destilados e mantidos sob argônio até o uso. Nas reações de acoplamento Suzuki foram utilizados e técnica de tubo Schlenk e nas reações de Heck com etileno foram utilizados reator de aço, quaisquer exceções serão mencionadas ao longo do texto. Técnicas de caracterização: Cromatografia gasosa, espectroscopia de massas, ressonância magnética nuclear, técnica de eletronspray em modo positivo (ESI(+)-MS), difração de raios-X e infravermelho, microscopia eletrônica de transmissão (TEM).

4.1. Materiais e Reagentes

Neste tópico estão descritos todos os reagentes e solventes comerciais utilizados durante a execução deste trabalho, bem como a origem, o grau de pureza e o método de purificação, quando utilizado (Tabela 4.1).

Tabela 4.1: Reagentes utilizados neste trabalho de mestrado:

Reagentes	Origem	Grau de Pureza
Acetato de sódio	Merck	99%
Acetato de paládio (II)	Aldrich	99%
4-bromobenzotrifluoreto	Acros	99%
4-bromoanisol	Acros	98%
Brometo de benzila	Acros	98%
4-Bromotolueno	Acros	99%
2-(difenílfosfino)benzaldeído	Alfa Cesar	
Pd ₂ (dba) ₃	Sintetizado	99%
tri- <i>o</i> -toluilfosfina	Acros	96%
hexafluorofosfato de potássio	Acros	98%
Hexano	nuclear	
Acetona	Nuclear e Merck	
DMF e DMA	Tedia	PA
Carbonato de céσιο	Strem Chemical	99%
Carbonato de potássio	Nuclear	PA

Cloreto de benzila	Acros	99%
Fosfato de potássio	Strem Chemical	97%
Fluoreto de céσιο	Fluka	99%
4-Iodotolueno	Acros	98%
4- iodoanisol	Acros	98%
Hidróxido de potássio	Acros	97%
Tri- <i>orto</i> -toluilfosfina	Acros	99%
Dioxano	Nuclear	99%
Tolueno	Merck	99%
Trifenilfosfina	Riedel-de Haën	98%
Tricicloexilfosfina	Merck	97%
Tetra-hidrofurano	Nuclear	99%
Trimetilborato	Acros	99%

4.2 – Métodos de Caracterização

4.2.1 – Cromatografia Gasosa:

As análises cromatográficas foram efetuadas usando um cromatógrafo a gás Hewlett-Packard-5890 com detector de ionização de chama (FID) equipado com uma coluna HP-17 (30m x 0,25mm x 0,25µm) com dimetilpolisiloxano como fase estacionária, e como gás de arraste o N₂ (2,7 mL/min) nas seguintes condições de análise: 100°C (1min), seguido de aquecimento 15 °C/min até 250 °C (9min), com pressão de H₂ de 15 psi.

4.2.2 – Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear:

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹H, ¹³C e ³¹P foi realizada em um equipamento Varian XL300. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) tendo como referência o trimetilsilano (¹H e ¹³C, δ = 0).

4.2.3 – Espectrometria de Massas:

As análises cromatográficas acopladas à espectrometria de massas foram obtidas usando um cromatógrafo Shimadzu GC-17A equipado com uma coluna DB-17 (30m x 0,25mm x 0,25µm), utilizando como gás de arraste o He (1,5 mL/min) acoplado ao espectrômetro de massas Shimadzu GCMS-QP5050 operando no modo impacto eletrônico (70 eV). Temperatura do injetor de 250 °C,

temperatura da interface de 250 °C e programação de temperatura: 100 °C (1min), seguido de aquecimento 15 °C/min até 250 °C por 9 min.

4.3 – Síntese dos Ácidos Arilborônicos¹⁰⁹

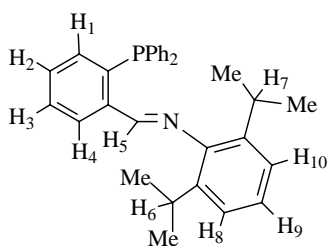
Procedimento Geral:¹⁰⁹ Em um Schlenk foi adicionado o brometo de arila desejado (100 mmol), magnésio (110 mmol), um pequeno cristal de iodo e 100mL de THF seco. Mantendo o sistema sob argônio deixou-se reagir até que não houvesse mais consumo de magnésio. Esta solução de reagente de Grignard foi adicionada gota a gota ao trimetilborato (150 mmol) dissolvido em 100 mL de THF seco, previamente resfriado a -70 °C, sob atmosfera de argônio. Após a adição, deixou-se a mistura atingir lentamente à temperatura ambiente, permanecendo sob agitação por 16 horas. Após esse tempo, adicionou-se uma solução de ácido sulfúrico a 10% até a mistura atingir pH entre 1 e 3, e então foi realizado um tratamento desta solução a fim de purificar o ácido arilborônico.

Tratamento da solução: O THF foi retirado no rotavapor, e a seguir foi adicionada uma solução de KOH 10% até que o pH ficasse entre 12 e 13 e precipitasse Mg(OH)₂. O metanol foi retirado sob vácuo seguido de filtração. Em seguida, o pH do líquido filtrado foi modificado com solução de H₂SO₄ 10% até ficar entre 2 e 3, o sistema foi aquecido até reduzir o volume pela metade cristalizando, o ácido arilborônico que foi filtrado e seco. A fim de aumentar o grau de pureza o sólido foi dissolvido e éter etílico e feita uma extração com água para retirar o sal. Os produtos foram caracterizados por ponto de fusão. O rendimento obtido situou-se entre 40 e 70%.

4.4 - Síntese de Iminofosfinas:⁴⁸

Em um balão foi adicionado 2-(difenilfosfino)benzaldeído (580 mg, 2 mmol), 10 mL de tolueno seco, amina primária (4 mmol) e CaCl₂ ou MgSO₄. A reação foi deixada em refluxo por 15 horas, em seguida foi feita uma filtração e o solvente evaporado, o produto foi recristalizado em metanol. Todas as iminofosfinas sintetizadas foram caracterizadas por RMN ¹H e ¹³C. Os rendimentos variaram de 85 a 91%.

2,6-diisopropilfeniliminofosfina:⁴⁵ Rend.: 90%



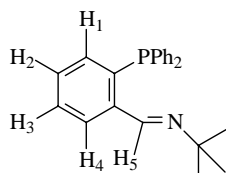
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,93 (d, 1H, J = 5,7Hz, H₅), 8,34-8,21 (m, 1H, H₂), 7,50 (t, 1H, J = 7,2 Hz, H₃), 7,38-6,96 (m, 14H, H₁+H₈+H₉+H₁₀ e P(C₆H₅)₂), 6,95-6,93 (m, 1H, H₄), 2,76 (m, 2H, J = 6,9 Hz, H₆ e H₇), 0,99 (d, 12H, J = 6,9 Hz, (CH₃)₄).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 161,4; 161,1; 149,6; 140,4; 140,2; 139,2; 139,02; 138,3; 137,6; 136,9; 137,8; 134,5; 134,3; 131,7; 129,8; 129,6; 129,3; 129,3; 128,3; 128,3; 124,7; 123,5; 28,46; 24,0.

^{31}P (121 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -15,12 ppm (valor teórico = -14,9 ppm)

IV (nujol, cm^{-1}): 1625 (HC=N), (valor esperado = 1632 cm^{-1})

N-(2'-difenilfosfinabenzelideno)-terc-butilamina:⁴⁸ Rend.: 95%

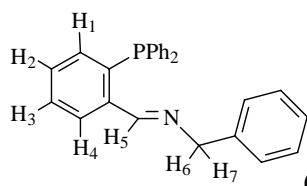


^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,77 (d, $J = 5,2\text{Hz}$, H_5); 7,91-7,42 (m, 2H, H_3 e H_4), 7,41-7,21 (m, 11H, $\text{H}_1 + \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$), 6,85-6,78 (m, 1H, H_2), 1,07 (s, 9H, *terc*-butil).

^{31}P (121 MHz, CDCl_3): δ (ppm) -12,16 ppm (valor teórico = -11,7 ppm)

IV (nujol, cm^{-1}): 1634 (HC=N), (valor esperado = 1631 cm^{-1})

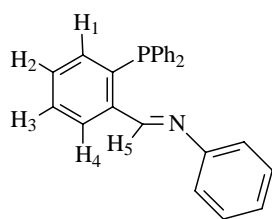
N-(2'-difenilfosfinabenzelideno)-benzilamina: Rend.: 81%



^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 9,02 (d, 1H, $J = 4,8\text{Hz}$, H_5); 8,40-8,03 (m, 1H, H_4); 7,8-7,66 (m, 1H, H_3); 7,80-6,85 (m, 17 H, hidrogênios aromáticos); 4,67 (s, 2H, H_6 e H_7).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 160,7; 160,4; 140,3; 139,4; 139,2; 138,9; 137,6; 137,3; 136,3; 136,2; 134,2; 133,9; 133,1; 132,0; 131,9; 130,3; 128,8; 128,7; 128,6; 128,3; 121,9; 127,6; 127,6; 126,7; 65,0.

N-(2'-difenilfosfinabenzelideno)-arilamina:⁴⁸ Rend.: 99%



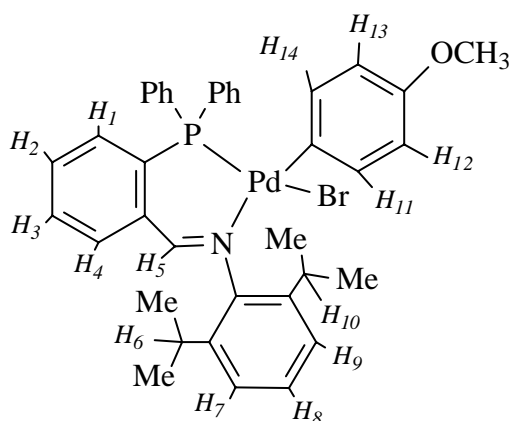
^1H (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,99 (d, 1H, $J = 5,2\text{ Hz}$, H_5); 8,15-8,11 m, 1H, H_4); 7,41-6,82 (m, 18H, hidrogênios aromáticos).

^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 159,7; 152,4; 140,0; 139,6; 139,2; 137,1; 134,9; 134,7; 134,2; 131,6; 129,7; 129,6; 129,5; 129,4; 129,3; 128,8; 128,8; 126,6; 121,6.

δ (ppm) - 12,74 (valor esperado = -12,8 ppm)

4.5 - Síntese do Complexo 1:⁴⁷ [(Br)(Ar)Pd(P[^]N)]

Em um Schlenk foram adicionados Pd₂(dba)₃ (81,35 mg, 0,089 mmol), *tri-o*-toluilsfosfina (108,22 mg, 0,356 mmol) e bromoanisol (84,15 mg, 0,45 mmol), foi feito vácuo-argônio e sob argônio adicionou-se 15 mL de benzeno desaerado, esta solução foi mantida sob agitação a temperatura ambiente durante 6 horas. Após este tempo foi adicionada 2,6-diisopropilfeniliminofosfina (207 mg, 0,46 mmol), e a solução foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 16 horas. Após este tempo o solvente foi totalmente evaporado e o sólido amarelo resultante foi lavado com éter etílico seco (4 x 20 mL), rend. 87% (57 mg, 0,077 mmol). O cristal foi analisado por ressonância magnética nuclear, técnica de elétron spray modo positivo (ESI(+)-MS). Para a análise de difração de raios-X. O composto organometálico foi recristalizado no tubo de RMN utilizando o clorofórmio deuterado com solvente, sendo esta análise realizada a temperatura ambiente. Dados cristalográficos encontram-se no Anexo 1.



* ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,06 (s, 1H, H₅); 7,73-7,11 (m, 17H, H₁, H₂, H₃, H₄, H₇, H₈, H₉ e P(C₆H₅)₂); 6,86 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H₁₁ e H₁₄); 6,29 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H₁₂ e H₁₃); 3,6 (s, 3H, OCH₃); 3,2 (spt, 2H, J = 6,9 Hz, H₆ e H₁₀); 1,45 (d, 6H, J = 6,9 Hz, (Me)₂); 0,98 (d, 6H, J = 6,9 Hz, (Me)₂).

* ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 167.5, 156.3, 150.6, 140.6; 137.9, 137.8, 137.36, 134.8, 134.6, 134.3; 134.1, 133.7, 132.6, 131.4, 130.6, 129.9, 129.6, 129.5, 129.3, 129.2, 127.9, 127.4, 124.1, 123.9, 113.9, 68.6, 55.8, 29.5, 26.3, 25.3, 23.8.

* IV (nujol, cm⁻¹): 2955, 2925, 2854, 2360, 2341 1.615(C=N), 1463, 1378, 1262, 1235.

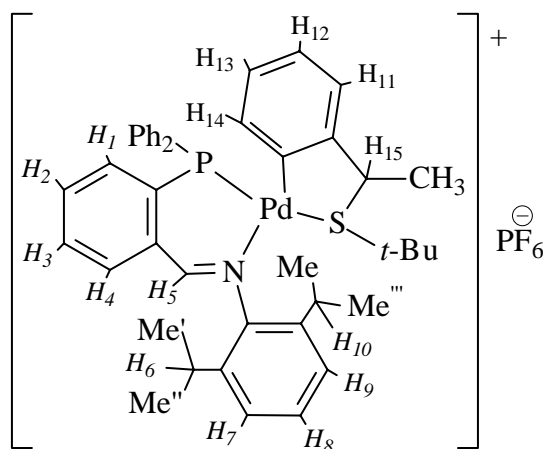
* ³¹P (121MHz, H₃PO₄): δ (ppm) 21.9

* ESI(+)-MS: ([ArPd(P[^]N)]⁺) (m/z): 662.1992 (teórico = 662.1819)

4.6 - Síntese do Complexo 2:⁴⁹ {[C₆H₄CH(Me)₂StBu]Pd(P[^]N)}⁺PF₆⁻

Inicialmente foram preparadas duas soluções, ambas sob atmosfera inerte e temperatura ambiente. Solução 1: em um Schlenk foi adicionado ciclopaladato de enxofre (**26**) (39,5 mg, 0,1 mmol) e 5 mL de acetona desaerada, o complexo ficou sob agitação por 5 minutos a temperatura ambiente formando uma suspensão. Solução 2: em um Schlenk foi adicionado 2,6-diisopropilfeniliminofosfina (45 mg, 0,1

mmol), 0,1 mmol de hexafluorofosfato de potássio (18,4 mg, 0,1 mmol) e 5 mL de acetona desaerada, esta solução também ficou 5 minutos sob agitação a temperatura ambiente. Após este tempo a solução 2 foi adicionada, lentamente, sobre a solução 1. A solução final ficou sob refluxo durante 1 hora, então esta solução foi filtrada em celite, o solvente totalmente evaporado resultando num sólido amarelo que foi lavado com (3 x 15mL) éter etílico e recristalizado em uma mistura 1:1 de hexano-acetona (rend. 70%, 63,4 mg, 0,07 mmol). O cristal foi analisado por ressonância magnética nuclear, ESI(+)-MS e difração de raios-X. Este composto organometálico foi recristalizado no tubo de RMN utilizando como solvente o clorofórmio deuterado, cuja presença foi detectada na análise de difração de raios-X que foi realizada a baixa temperatura (100 K). Dados cristalográficos encontram-se no Anexo 2.



* ^1H (300MHz, CDCl_3): δ (ppm) 8,24 (s, 1H, H₅); 7,94-6,69 (m, 18H, H₁, H₂, H₃, H₄, H₇, H₈, H₉, H₁₁, H₁₄ e $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 6,59 (t, 1H, 7,5Hz, H₁₂); 3,32 (t, 1H, 7,5Hz, H₁₃); 4,14-4,08 (m, 1H, H₁₅); 3,0 (spt, 1H, J = 6,9 Hz, H₆); 2,84 (spt, 1H, J = 6,9 Hz, H₁₀); 2,10 (d, 3H, J = 6,9 Hz, CH₃); 1,36 (d, 3H, J = 6,9 Hz, Me'); 1,28 (d, 3H, J = 6,9 Hz, Me''); 1,21 (d, 3H, J = 6,9 Hz, Me); 0,73 (s, 9H, *t*-Bu); 0,23 (d, 3H, J = 6,9 Hz, Me''').

* ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 170.9; 170.9; 158.8; 150.5; 150.1; 141.5; 141.3; 140.3; 139.4; 139.2; 136.7; 135.7; 135.6; 135.7; 135.0; 134.5; 133.8; 132.5; 131.1; 130.9; 129.5; 129.1; 127.9; 127.5; 127.3; 127.2; 127.1; 126.9; 125.9; 125.4; 124.8; 124.7; 123.4; 53.0; 52.3; 31.5; 29.7; 29.6; 27.1; 26.8; 24.5; 23.9; 22.3.

* IV (nujol, cm^{-1}): 2956; 2924; 2854; 1615 (C=N); 1571; 1459; 1439; 1377; 1160; 1097.

* ^{31}P (121 MHz, H_3PO_4): δ (ppm) 30.39

* $\text{ESI}(+)$ -MS: $\{[\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{Me})\text{StBu}]\text{Pd}(\text{P}^{\wedge}\text{N})\}^+$ (m/z): 748.2382($\text{teórico} = 748.2374$).

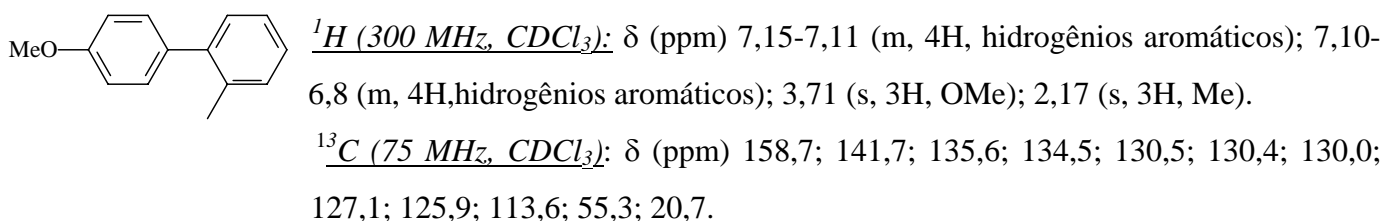
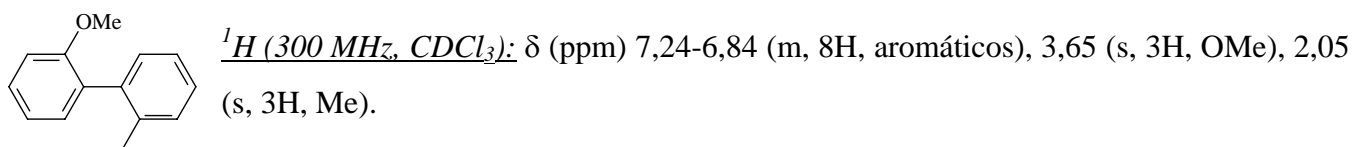
4.7- Reações de Suzuki Utilizando Complexos 1, 2 e o Sistema Pd(OAc)₂/Iminofosfina:

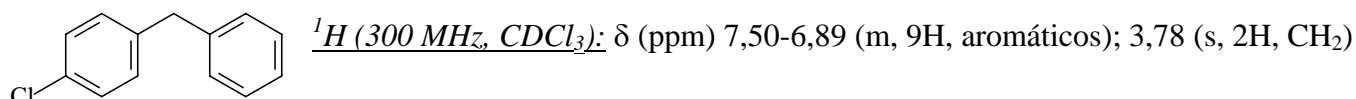
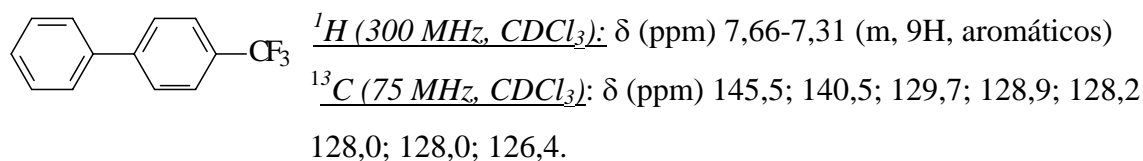
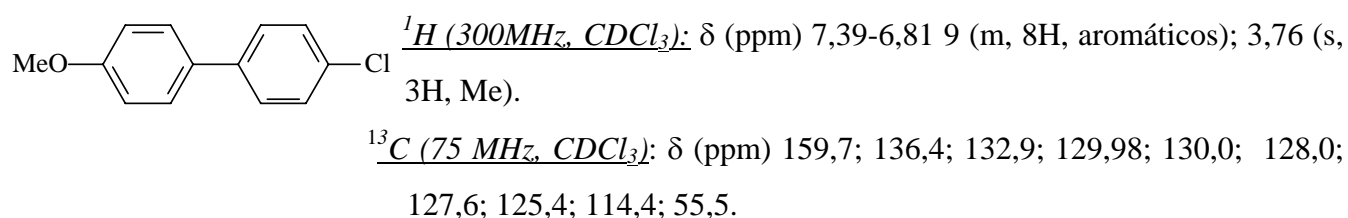
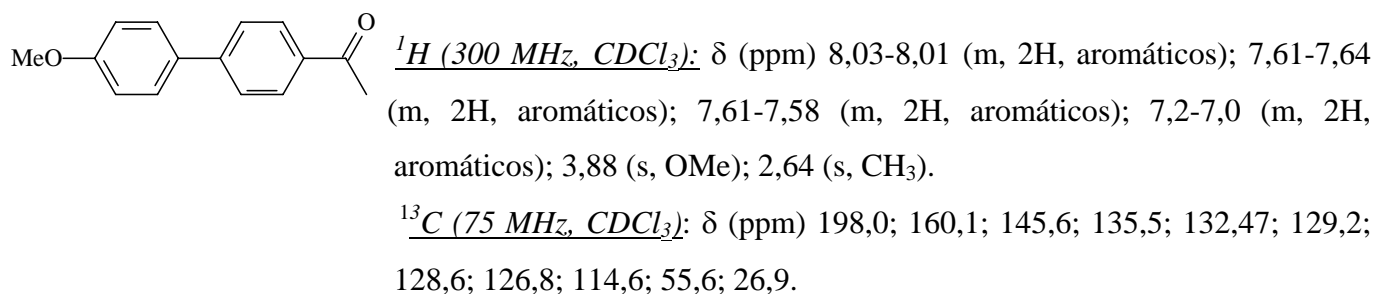
Procedimento padrão com complexos 1 e 2: Em um tubo Schlenk com tampa teflon foi adicionado complexo 1 ou 2 (5×10^{-3} mmol), bromotolueno (85,5 mg, 0,5 mmol), ácido fenilborônico (91,5 mg, 0,75 mmol), tetradecano (padrão interno), 4 mL dioxano, a reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 10 min e então foi adicionado KOH (56 mg, 1 mmol). Todos os testes foram realizados em duplicada ou triplicata. Os produtos foram caracterizados por espectrometria de massas.

Procedimento padrão para Pd(OAc)₂/Iminofosfina: Em um tubo Schlenk com tampa teflon foi adicionado Pd(OAc)₂ (1,12 mg, 5×10^{-3} mmol), 2,6-diisopropilfeniliminofosfina (4,5 mg, 0,01 mmol), bromotolueno (85,5 mg, 0,5 mmol), ácido fenilborônico (91,5 mg, 0,75 mmol), tetradecano (padrão interno), 4 mL dioxano a reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 10 min e então foi adicionado KOH (56 mg, 1 mmol). Todos os testes foram realizados em duplicada ou triplicata e os produtos caracterizados por espectrometria de massas.

Síntese de bifenilas: Em um tubo Schlenk com tampa teflon foi adicionado Pd(OAc)₂ (2,24 mg, 0,01 mmol), 2,6-diisopropilfeniliminofosfina (4,5 mg, 0,01 mmol), haleto de arila (171 mg, 1 mmol), ácido arilborônico (183 mg, 1,5 mmol), 6 mL dioxano seco, a reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 10 min e então foi adicionado KOH (112 mg, 2 mmol). As reações foram mantidas a temperaturas de 50-80 °C de 2-16 horas conforme o substrato utilizado.

Os produtos de reação foram isolados com o seguinte procedimento: o conteúdo do tubo Schlenk foi transferido para uma pera de 50 mL, extraído 3x15 mL com éter etílico, lavado 2 x 5 mL com solução aquosa de NaOH 10%, 2x5 mL de solução saturada de NaCl e 2 x 5 mL com água. A fase etérea foi seca com MgSO₄ anidro, e após a filtração o éter foi evaporado sob vácuo. As caracterizações dos produtos obtidos foram feitas utilizando RMN de ¹H e de ¹³C, CG-MS.





4.8 – Reações Estequiométricas do Ciclopaladato de Enxofre

Em um tubo Schlenk com tampa teflon foi adicionado, sob atmosfera inerte, paladaciclo **26** (59,25 mg, 0,15 mmol), ácido fenilborônico (27,45 mg, 0,225 mmol), K_3PO_4 (63,6 mg, 0,3 mmol), PPh_3 (39,3 mg, 0,15 mmol), 8 mg de undecano (padrão interno) e por fim 10 mL de DMF desaerado. A reação foi mantida a 80 °C por 3 horas. A mistura reacional foi transferida para uma pêra de 50 mL, extraída com 20 mL de éter etílico, lavada 3 x 5mL com uma solução aquosa de NaOH 1M, e 2 x 5mL com uma solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi seca com MgSO_4 anidro, e após a filtração o éter etílico foi evaporado sob vácuo. O 1-(1-*tert*-butilsulfaniletil)-2-fenilbenzeno **27** foi isolado por cromatografia com um rendimento isolado de 80%. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66-7.16 (m, 9H), 4.17 (q, J= 6.65 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.87 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 143.8, 141.3, 139.7, 129.7, 129.4, 128.1, 127.9, 127.8, 127.1, 126.2, 37.8, 31.3, 29.7, 25.9. IV (nujol, cm^{-1}) 3022, 3059, 2963, 2923, 2862, 1597, 1449, 1478, 1364, 1163, 1044, 1009, 762, 746, 701. CG-MS (IE, 70eV) m/z (%): 270 (8, M^+), 182(12), 181(100), 179(11), 178(8), 166(18), 164(33), 152(6), 57(16).

Esta reação também foi realizada, sob as mesmas condições, na ausência de PPh_3 . As análises de CG e CG-MS mostraram que houve formação de 70% do *orto*-fenil-tioéter **28** como produto principal e 17% do 1-(1-*terc*-butilsulfaniletil)-benzeno como sub produto.⁵⁰

4.9 – Teste de Envenenamento com CS_2

Em seis diferentes tubos Schlenk foram adicionados, sob atmosfera inerte, 0,005 mmol do ciclopaladato **26** (1,98 mg, 0,055 mmol), K_3PO_4 (424 mg, 2 mmol), ácido fenilborônico (183 mg, 1,5 mmol), 1mmol de 4-bromoacetofenona (199 mg, 1 mmol) e 6 mL de DMF desaerado, sendo estas misturas reacionais mantidas a 25 °C durante 2h, onde foi observada conversão de 18-22%. Após este tempo foram adicionados a cada um dos tubos Schlenks diferentes quantidades de uma solução de CS_2 em DMF (zero; 0.25; 0.375, 0.5; 1.0 e 2.0 equivs. de CS_2 em relação ao catalisador). A mistura foi agitada a 25 °C e a conversão foi acompanhada por CG durante 3 dias.

A mesma reação foi repetida a 50 °C, onde a solução de CS_2 foi adicionada após 1hora de reação, com conversão em torno de 40%. Nos testes realizados a 80 °C a solução de CS_2 foi adicionada após 15 minutos de reação, com conversão em torno de 40%.

Este teste também foi realizado para o sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -iminofosfina e para o complexo **2**. O procedimento foi o mesmo citado acima. Porém a base utilizada neste caso foi o KOH e o solvente o dioxano seco. A adição da solução de CS_2 (zero; 0.5; 1.0 e 1.5 equivs. de CS_2 em relação ao catalisador) foi adicionado após 30 min de reação a 50°C, quando a conversão estava em torno de 40%.

4.10 – Teste de Envenenamento com Hg^0 para o Complexo **2** e para o Sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}^{\wedge}\text{N}$.

Em um tubo Schlenk com tampa teflon foi adicionado bromotolueno (85,5 mg, 0,5 mmol), ácido fenilborônico (91,5 mg, 0,75 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ou complexo **2** (5×10^{-3} mmol), 0,01 mmol de 2,6-diisopropilfeniliminofosfina (usada somente nas reações com $\text{Pd}(\text{OAc})_2$), tetradecano (padrão interno), 4 mL dioxano, a reação foi mantida sob agitação a temperatura ambiente por 10 min e então foi adicionado KOH (56 mg, 1mmol). A reação foi mantida a 50 °C durante 15 min, onde foi observada conversão de 40%. Após este tempo foi adicionado 200 equivs de $\text{Hg}(0)$ em relação ao precursor catalítico, sendo a reação mantida a 50 °C por mais 44 horas. Depois deste tempo reacional foi feita análise cromatográfica.

4.11 – Microscopia Eletrônica de Transmissão (TEM) e EDS

A morfologia e a difração de elétrons das partículas foram obtidas em um aparelho JEOL JEM-2010 equipado com um sistema EDS (energy-dispersive X-ray spectroscopy) operando em uma voltagem de 200kV. A amostra para a TEM foi obtida a partir de uma reação de Suzuki catalisada pelo paladaciclo **26** com 66% de conversão, onde uma gota da solução (reação) foi depositada sobre o grid de

cobre-carbono. O histograma com a distribuição do tamanho das nanopartículas apresentaram forma esférica, foi obtido através da contagem de aproximadamente 512 partículas escolhidas arbitrariamente, as quais tiveram reprodução nas diferentes regiões do grid de Cu-C.

4.11.1 - Reação de Suzuki para a Análise de TEM

Em um tubo Schlenk com tampa teflon foi adicionado 4-bromoacetofenona (199 mg, 1 mmol), 0,005 mmol de paladaciclo **26** (1,98 mg, 0,005 mmol), ácido fenilborônico (1,83 mg, 1,5 mmol), 2 mmol de K_3PO_4 (424 mg, 2 mmol), 4mL DMF desaerado. A mistura reacional foi mantida a 80 °C por 2 horas (conversão 66%). Uma gota da solução foi depositada sobre o grid de cobre-carbono.

4.12 - Síntese de 3,5-dinitro-1-iodobenzeno¹⁰³

Em um balão de três bocas, equipado com termômetro e agitação magnética foi adicionado *m*-dinitrobenzeno (12,5 g, 74,4 mmol), 50 mL de ácido sulfúrico fumegante 30% e iodo (9,8g). O sistema foi mantido em refluxo até que a fumaça branca liberada na reação cassasse e após o sistema atingir a temperatura de 50°C a solução foi vertida sobre gelo picado formando precipitado que foi filtrado e seco sob vácuo. O sólido foi cristalizado em etanol com rendimento de 62% (13,5 g de produto).

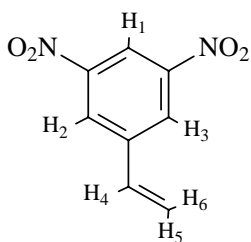
* 1H RMN (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 9,02-9,01 (t, 1H, J = 2,1 Hz); 8,88-8,87 (d, 1H, J = 2,1 Hz).

* ^{13}C RMN (75MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 149,2; 138,4; 119,0; 94,1.

4.13 – Síntese de Estirenos

Em um reator de aço foi adicionado o iodeto de arila (1 mmol), acetato de paládio (0,01 mmol, 2,24 mg), tri-*o*-toluilsfosfina (0,04 mmol, 12,16mg) acetato de sódio seco (1,1 mmol, 90,2mg), foi feito vácuo-argônio e então foram adicionados 10 mL de DMF desaerado e 10 atm de etileno. O reator ficou sob agitação magnética a 90 °C durante 3 horas (tempo necessário para conversão total do iodeto de arila e formação de estireno). Cristalização com ciclohexano, à quente, e acetato de etila.

3,5-dinitroestireno: Rendimento = 85%



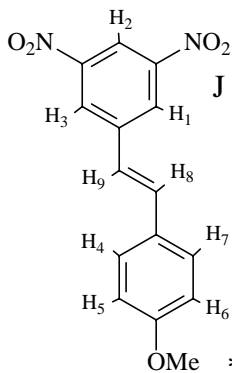
* 1H RMN (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8,94 (t, 1H, $J = 2,1$ Hz, H_1); 8,6 (d, 2H, $J = 2,1$ Hz, H_2 e H_3); 6,9 (dd, $J = 10,8$ Hz $H_{4,5}$ e $J = 17$ Hz, $H_{4,6}$); 6,1 (d, 1H, $J = 17$ Hz, $H_{6,4}$); 5,7 (d, $J = 10,8$ Hz, $H_{5,4}$).

* ^{13}C RMN (75MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 141,44; 133,23; 126,14; 120,63; 120,59; 117,6

4.14 - Síntese dos Estilbenos

Procedimento Experimental Geral: em um reator de aço foi adicionado iodeto de arila (1 mmol), acetato de paládio (0,01 mmol, 2,24 mg), tri-*o*-toluilsfosfina (0,04 mmol, 12,16 mg) acetato de sódio seco (1,1 mmol, 90,2 mg), foi feito vácuo-argônio e então foram adicionados 10 mL de DMF desaerado e 10 kgf/cm² de etileno. O reator ficou sob agitação magnética a 90 °C durante 3 horas (tempo necessário para conversão total do iodeto de arila e formação de estireno). Após este tempo reacional o reator foi despressurizado e a solução foi transferida, sob argônio, para um Schlenk, onde foi adicionado haleta de arila (1 mmol), acetato de sódio (1,1 mmol, 90,2 mg), a reação foi mantida em refluxo por 16 h. Após o término da reação foi extraída com éter etílico (3 x 30 mL), a fase orgânica foi lavada com água (10 x 10 mL) para retirar o DMF. Finalmente a fase orgânica foi seca com $MgSO_4$, o solvente evaporado e o sólido resultante foi lavado com hexano a quente (para retirar as impurezas) e cristalizado com mistura de acetato de etila e etanol (2:8). Os produtos foram caracterizados por infravermelho e RMN.

* **3,5-dinitro-4'-metoxiestilbeno** (sólido amarelo): Rend.: 95% (*Z:E* = 95:5)

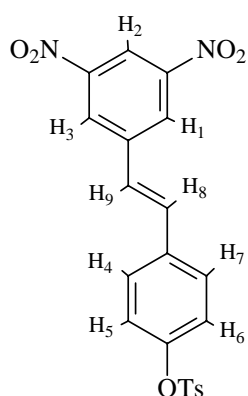


* 1H RMN (300MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8,77 (t, 1H, $J = 1,8$ Hz, H_2); 8,53 (d, 2H, $J = 1,8$ Hz, H_1 e H_3); 7,45 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_5 e H_6); 7,36 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, H_8 e H_9); 6,97 (d, 1H, $J = 16,2$ Hz, H_9 e H_8); 6,88 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H_4 e H_7); 3,79 (s, 3H, Me).

* ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 161,4; 149,6; 142,4; 135,1; 129,4; 128,7; 126,1.

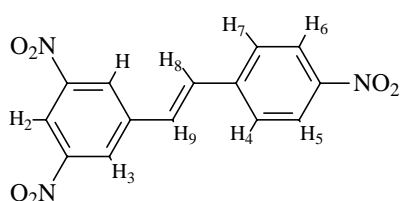
* *IV* (nujol, cm^{-1}): 2922 (CH-aromático), 2860 (CH-aromático), 1595, 1526 (NO_2 , deformação axial assimétrica), 1456 (NO_2 , deformação axial simétrica), 1361 (COC, deformação axial assimétrica), 1260.

*** 3,5-dinitro-4'-tosilestilbeno:**

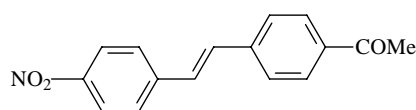


¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,89 (t, 1H, J = 2,1 Hz, H₂); 8,62 (d, 2H, J = 2,1 Hz, H₁ e H₃), 7,73 (d, 2H, J = 8,4 Hz, hidrogênios aromáticos do tosilato); 7,50 (d, 2H, J = 8,4 Hz, hidrogênios aromáticos do tosilato); 7,35-7,28 (m, 3H, H₈, H₆ e H₇); 7,26-7,03 (m, 3H, H₉, H₄ e H₅); 2,47 (s, 3H, Me).

¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 149,6; 146,0; 137,5; 137,0; 133,0; 130,5; 129,4; 129,2; 128,6; 128,2; 127,8; 127,2; 123,3; 22,4.

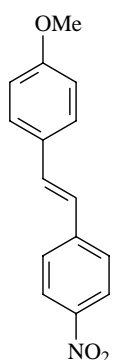


¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,98 (t, 1H, J = 1,8 Hz, H₂); 8,72 (d, 2H, J = 1,8 Hz, H₁ e H₃); 8,56 (d, 2H, J = 2,1 Hz, H₅ e H₆); 8,33 (d, 1H, J = 19,2 Hz, H₉); 7,80 (d, 1H, J = 2,1 Hz, H₄ e H₇); 7,6 (d, 1H, J = 19,2 Hz, H₈).



¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,29 (d, 2H, J = 8,7 Hz, hidrogênios do ArNO₂); 8,17 (d, 2H, J = 8,7 Hz, hidrogênios do ArNO₂); 7,92 (d, 2H, J = 8,4 Hz, hidrogênios do ArCOMe); 7,72 (d, 2H, J = 8,4 Hz, hidrogênios do ArCOMe); 7,62-7,55 (m, 1H, HC=C); 7,27-7,20 (m, 1H, C=CH); 2,56 (s, 3H, Me).

¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 148,1; 143,3; 140,9; 137,0; 132,1; 129,2; 128,5; 127,3; 124,5; 26,8.



¹H (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8,21 (d, 2H, J = 8,7 Hz, hidrogênio aromáticos); 7,61 (d, 2H, J = 8,7 Hz, hidrogênios aromáticos); 7,50 (d, 2H, J = 8,4 Hz, hidrogênios aromáticos); 7,24 (d, 1H, J = 16,5 Hz, HC=C); 7,01 (d, 1H, J = 16,5 Hz, C=CH); 6,94 (d, 2H, J = 8,7 Hz, hidrogênios aromáticos); 3,86 (s, 3H, Me).

¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 160,4; 146,6; 144,5; 133,2; 129,1; 128,6; 127,0; 124,3; 114,5; 55,6

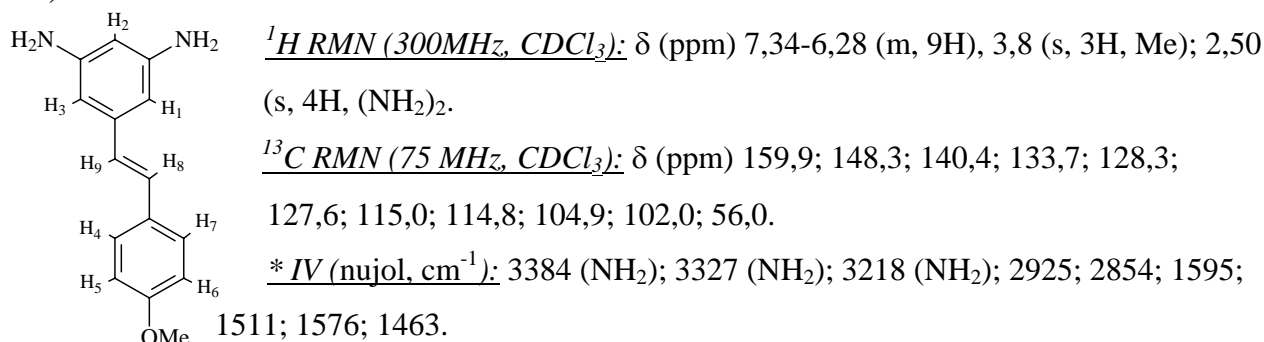
4.15 – Formação da 3,5-diamino-4'-metoxiestilbeno, Utilizando Hidrazina e Dietileno-glicol:¹⁰⁴

Em um balão de duas bocas equipado com termômetro e refluxo foi adicionado 3,5-dinitro-4'-metoxiestilbeno (2 mmol, 473 mg), 15 mL de dietileno-glicol, hidrazina monohidratada 64% (25 mmol, 1 mL) e KOH (1 g), o sistema foi mantido em refluxo por 3h, após este tempo foi feita uma extração com éter etílico. Como o solvente utilizado foi o dietileno-glicol houve formação de emulsão dificultando a extração e devido à elevada temperatura houve formação de muitos subprodutos. Rendimento cromatográfico = 25%

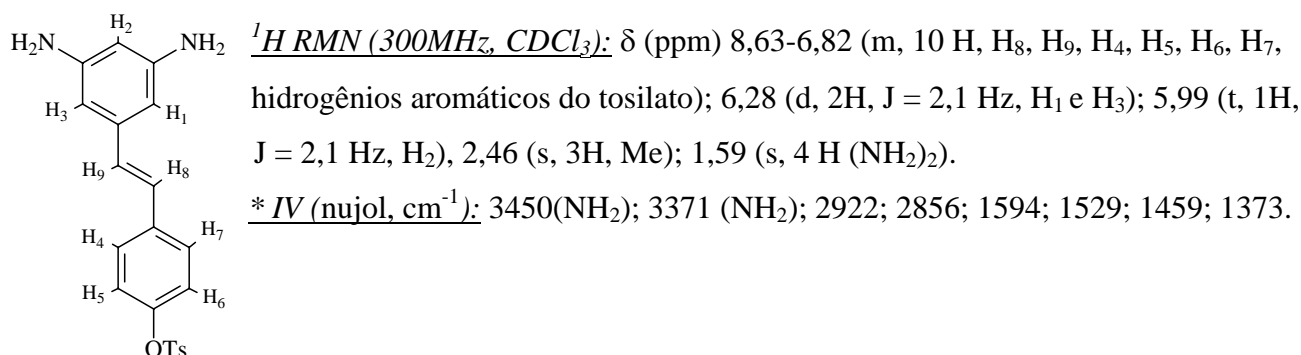
4.16 – Formação da 3,5-diamino-4'-metoxiestilbeno, Utilizando Cloreto de Estanho e Etanol:¹⁰⁵

Em um balão equipado com refluxo foi adicionado 3,5-dinitro-4'-metoxiestilbeno (2 mmol, 473 mg), SnCl₂ anidro (10 mmol, 1,896 g), 20 mL etanol e 1 mL HCl concentrado, o sistema ficou em refluxo por 3 h. Após a mistura reacional atingir 25 °C foi adicionada uma solução de NaOH 20% até o pH ficar entre 8-10 e realizada a extração com diclorometano (3 x 20 mL). Foi obtido é um sólido castanho com rendimento de 92% que foi caracterizado por RMN e IV.

3,5-diamino-4'-metoxiestilbeno: Rend.: 92%



3,5-diamino-4'-tosilestilbeno: Rend.: 87%



4.17 – Obtenção do Fenol

4.17.1 – Protocolo usando sal de diazônio:¹⁰⁶

Em um balão foi adicionado 3 mmol de 3,5-diamino-4'-metoxiestilbeno (ou 3,5-diamino-4'-tosilestilbeno), ácido concentrado* (5mL) a solução foi mantida sob agitação a 0 °C por alguns minutos, a solução passou de marrom para amarelo claro, então foi adicionada gota a gota a solução de nitrito de sódio (3,1 mmol, 214 mg em 3 mL água) a uma temperatura de -5 °C, solução ficou alaranjada. Após adição completa o sistema ficou sob agitação a baixa temperatura por 30 minutos então esta solução foi jogada sobre água fervente, instantaneamente houve formação de um sólido com uma cor vinho. A solução foi filtrada, a fase aquosa extraída com CH₂Cl₂ (não havia produto) e o sólido não era solúvel em nenhum solvente orgânico testado impedindo sua caracterização por RMN e a análise por infravermelho não foi conclusiva.

* Este protocolo foi testado com ácido trifluor acético, ácido sulfúrico e ácido clorídrico, todos levaram a formação do mesmo produto.

Obs.: Este protocolo foi usado eficientemente para o p-aminoestilbeno com rendimento de 87%, como foi utilizado o HCl houve formação de 15% de cloreto. O ácido sulfúrico não leva a formação de produto.

4.17.2 – Protocolo usando ácido sulfúrico e NaBF₄:¹⁰⁶

Em um balão contendo amina (1 mmol) foi adicionado a 0 °C uma solução de HCl 6M (3 mL), a amina não ficou totalmente solúvel e depois de 15 minutos de agitação, a baixa temperatura (-5 °C) foi adicionado lentamente à solução de NaNO₂ (1,85 mmol, 127 mg em 2 mL água), a mistura reacional passou de amarela para amarela claro com precipitado cor vinho. O sistema ficou nesta temperatura por 15 minutos então foi adicionado o NaBF₄ (2,8 mmol, 304 mg), usado para estabilizar o sal de diazônio, e finalmente a solução foi filtrada e lavada com éter etílico. O produto obtido não era solúvel em nenhum solvente orgânico testado impedindo sua caracterização por RMN e a análise por infravermelho não foi conclusiva.

4.17.3 – Protocolo usando ácido acético e sulfúrico:¹⁰⁷

Em um balão de 2 bocas munido de agitação magnética e refluxo foi adicionado 1 mmol de 3,5-diamino-4'-metoxiestilbeno (ou 3,5-diamino-4'-tosilestilbeno), 6 mL ácido acético glacial, a mistura foi aquecida até solubilização completa da amina então foi adicionado a H₂SO₄, após completa adição baixou-se à temperatura para -20 °C e adicionou-se a solução de NaNO₂ (89mg em 1mL de água), quando a temperatura subiu para 0 °C foi adicionada uréia (30mg), a solução foi filtrada a 0 °C e adicionada lentamente a outro balão de duas bocas contendo 6 mL de água e 1,5 mL de H₂SO₄

concentrado mantido sobre refluxo. Após a adição completa do sal de diazônio a mistura ficou em refluxo por 10 min, durante a adição a frio do diazônio sobre a solução em refluxo (H^+/H_2O) foi observado a formação de um sólido com cor de vinho. A solução foi filtrada e lavada com éter etílico. O produto obtido não era solúvel em nenhum solvente orgânico testado impedindo sua caracterização por RMN e a análise por infravermelho não foi conclusiva.

4.17.4 – Protocolo usando Sais de Cobre (I)¹⁰⁸

Em um balão foi adicionado 3,5-diamino-4'-metoxiestilbeno (2 mmol) e de ácido acético glacial (3 mL). Após solubilização completa da amina, esta foi adicionada a uma solução de H_2SO_4 conc. (2 mL) e $NaNO_2$ (3,9 mmol, 272 mg) mantida a 0 °C. A solução foi mantida a baixa temperatura por 15 min, então foi adicionada uréia (22 mg), para neutralizar o excesso de nitrito. Depois da solução, contendo o sal de diazônio, voltar a temperatura ambiente foi adicionada uma solução de $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (31 mmol, 7,7 g em 70 mL H_2O) e Cu_2O (1,82 mmol, 265 mg). Esta mistura reacional foi mantida sob agitação por 30 min, então foi feita a extração com CH_2Cl_2 . Não foi obtido o fenol.

Conclusões Finais

Na primeira parte desse trabalho foram sintetizados e caracterizados dois novos compostos organometálicos de paládio contendo um ligante iminofosfina. Esses compostos tiveram sua atividade catalítica testada na reação de acoplamento Suzuki comparando com o sistema desenvolvido utilizando uma mistura Pd(OAc)₂ e iminofosfina. Foi possível concluir que tanto o sistema Pd/P^N quanto os organometálicos contendo o ligante, catalisam a reação de acoplamento sob condições brandas de reação (25-50 °C, 1 mol% de Pd). Os produtos de acoplamento foram obtidos com excelentes rendimentos independentemente do caráter eletrônico dos substituintes (doadores ou aceptores de elétrons) ligados ao brometo de arila. Enquanto o impedimento estérico no brometo de arila não é um fator importante em termos de atividade, o rendimento é menor para as reações onde o ácido arilborônico é impedido estericamente.

A segunda parte do trabalho consistiu no estudo da formação da espécie cataliticamente ativa na reação de acoplamento Suzuki para diferentes sistemas catalíticos. No primeiro caso, o precursor catalítico estudado foi um ciclopaladato contendo enxofre. Os testes de envenenamento com Hg e CS₂ mostraram que somente parte do paládio é ativo para a reação, enquanto que a parte do paládio inativo está na forma de nanopartículas de ~3 nm que servem como reservatório de Pd(0) solúvel no meio reacional. Também foi possível propor que o Pd(0) pode ser formado pela redução direta do ciclopaladato contendo enxofre, ou pela reação de transmetalção-eliminação redutiva na presença de ácido arilborônico. O segundo sistema catalítico estudado foi o Pd(OAc)₂/P^N, que mostrou através de testes de envenenamento com Hg e CS₂ que o catalisador de paládio encontra-se todo na forma molecular. O terceiro sistema utilizado no estudo de formação da espécie ativa foi um ciclopaladato de enxofre contendo o ligante iminofosfina. Os testes de envenenamento mostraram que esse composto tem comportamento semelhante ao sistema Pd(OAc)₂/P^N. Outra conclusão importante baseada nos resultados da primeira e segunda parte deste trabalho foi o fato de iminofosfinas volumosas levarem a melhores resultados, o que pode ser explicado pela necessidade de ligantes volumosos que impeçam a formação de paládio metálico pela reação entre duas espécies insaturadas de paládio zerovalente.

A última etapa desse trabalho foi aplicar as reações de acoplamento na síntese de um estilbeno com atividade biológica. Foi desenvolvido um sistema *one pot* que utiliza duas reações de arilação do etileno em seqüência. A primeira reação de Heck utiliza etileno como olefina e condições brandas de reação [1 mol% Pd(OAc)₂, 4 equiv. P(o-toluil)₃, NaOAc, 90 °C, 3h (I) ou 21h (Br)]. Para a segunda etapa retira-se o etileno restante e simplesmente se adiciona o segundo haleto de arila e mais base, sem a necessidade de nova carga de catalisador ou ligante. Este protocolo foi aplicado para a síntese de um derivados do resveratrol com rendimento global de 95% e com alta regioseletividade (*trans:cis* = 95:5). A obtenção do *trans*-resveratrol a partir desse estilbeno está em andamento.

Referências Bibliográficas

- 1 - (a) Diederich F.; Stang P.J. *Ed. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley- VCH: Weinheim **1999**. (b) Suzuki A.; Miyaura, N. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
- 2 - (a) Suzuki A.; Miyaura N.; Yanagi T. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513. (b) Miyaura N. *J. Organometal. Chem.* **2002**, *653*, 54.
- 3 - Stanforth S.P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263.
- 4 - Mignani G.; Corbet J.P. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651.
- 5 - (a) Littke A.F.; Fu G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176. (b) Littke A.F.; Dai C.; Fu G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020. (c) Littke A.F.; Fu G.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387.
- 6 - (a) Wolfe J.P.; Singer R.A.; Yang B.H.; Buchwald S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550 (b) Wolfe J.P.; Buchwald S.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413. (c) Barder T.E.; Walker S.D.; Martinelli J.R.; Buchwald S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685 (d) Walker S.D.; Barder T. E.; Martinelli J.R.; Buchwald S.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 14, 1871.
- 7 - (a) Dupont J.; Consorti C.S.; Spencer J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527. (b) Beletskaya I.P.; Cheprakov A.V. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4055.
- 8 - Heck R.F.; Nolley J.P. *J. Org. Chem.* **1972**, *14*, 2320
- 9 - Mizoroki T.; Mori K.; Ozaki A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
- 10 - Vries J.G. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1086.
- 11 - (a) Herrbach A.; Marinetti A.; Baudoin O.; Guénard D.; Guéritte F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4897. (b) Yi C.Y.; Dagmeau P.; Grabowski E.J.J.; Oballa R.; O'Shea P.; Prasit P.; Robichaud J.; Tillyer R.; Wang X. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2633. (c) Lipton M.F.; Mauragis M.A.; Maloney M.T.; Veley M.F.; VanderBor D.W.; Newby J.J.; Appell R.B.; Dausgs E.D. *Org. Process Research & Development* **2003**, *7*, 385.
- 12- Kotha S.; Lahiri K.; Kashinath D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633.
- 13 - Shen W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5575
- 14 - (a) Hassan. J.; Sèvignon M.; Gozzi C.; Schulz E.; Lemaire M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359. (b) Thompson W.J.; Jones J.H.; Lyle P.A.; Thies J.F. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2052. (c) Vedejs E.; Barda D. *Org. Lett.* **2000**, *8*, 1033.
- 15 - Campi E.M.; Jackson W.R.; Mauriccio S.M.; Naeslund C.G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2395.
- 16 - Bumagin N.A.; Bykov V.V. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 42, 14437.
- 17 - Zim D.; Monteiro A.L.; Dupont J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8199.
- 18 - Silva A.C.; Souza A.L.F.; Antunes O.A.C. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 3104.
- 19- Beletskaya I.P.; Cheprakov A.V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.

- 20 – Bedford R.B.; Hazelwood S.L.; Horton P.N.; Hursthouse M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2003**, 4164.
- 21 - Bedford R.B.; Draper S.M.; Scully N.; Welch S.L. *New J. Chem.* **2000**, 24, 745.
- 22 – Albisson D.A.; Bedford R.B.; Lawrence S.E.; Scully P.N. *Chem. Commun.* **1998**, 2095.
- 23 - Bedford R.B.; Cazin C.S.J. *Chem. Commun.* **2001**, 1540 .
- 24 – Herrmann W.A.; Böhm V.P.W.; Gstöttmayr C.W.K.; Grosche M.; Reisinger C.P.; Weskamp T. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 616.
- 25 – Navarro O.; Kelly H. R.; Nolan S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16194.
- 26 - Zhang C.; Trudell M.L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 595.
- 27 – Arentesen K.; Caddick S.; Cloke F.G.N.; Herring A.P.; Hirchock P.b. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3511.
- 28 - Byun, J.W.; Lee, Y.S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1837.
- 29 – Wang A.E.; Zhong J.; Xie J.H.; Li K.; Zhou Q.L. *Adv. Synth Catal.* **2004**, 346, 595.
- 30- Böhm V.P.W.; Gstöttmayr C.W.K.; Weskamp T.; Herrmann W.A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 95,186.
- 31 - Zhang C Huang J.; Trudell M.L.; Nolan S.P *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3804.
- 32- Scrivanti A.; Matteoli U.; Beghetto V.; Antonaroli S.; Scarpelli R.; Crociani B. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2001**, 170, 51.
- 33- Guan Z.; Marshall W.J. *Organometallics* **2002**, 21, 3580.
- 34- Dotta, P.; Mgristrato, A.; Rothlisberger, U.; Pregosin, P.S.; Albinati, A. *Organometallics* **2002**, 21, 3033.
- 35- Hiroi K.; Watanabe K. *Tetrahedron: Assymetry* **2002**, 13, 42, 1841.
- 36- Scrivanti A.; Matteoli U.; Beghetto V.; Antonaroli S.; Crociani B.; *Tetrahedron* **2002**, 58, 6881.
- 37- (a) Scrivanti A.; Matteoli U.; Beghetto V.; Antonaroli S.; Crociani B.; Marini A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 9752. (b) Antonareli S.; Crociani B. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 560, 137.
- 38- Kosta L.D.; Screttas C.G. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 585, 1.
- 39- Tao B.; Fu C.G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3892.
- 40- Doucet H.; Fernandez E.; Layzell T.P.; Brow J.M. *Chem. Eur.* **1999**, 5, 1320.
- 41- (a) Crociani B.; Antonaroli S.; Canovese L.; Uguagliati P.; Visentin F. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2004**, 732. (b) Scrivanti A.; Matteoli U.; Beghetto V.; Antonaroli S.; Scarpelli R.; Crociani B. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2003**, 2194. (c) Crociani L.; Bandoli G.; Dolmella A.; Basato M.; Corain B., *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 1811.
- 42- Beuken E. L.V.; Smeets W.J.J.; Spek A.L.; Feringa B.L. *Chem. Commun.* **1998**, 223.

- 43- Scrivanti A., Matteoli U., Beghetto V., Antonaroli S., Scarpelli V., Crociani B. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2001**, *170*, 51.
- 44- Srivanti A.; Matteoli U.; Beghetto V.; Antonaroli S.; Marini A.; Crociani B.; Mandoj F.; Paolesse R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5861.
- 45- Reddy K. R.; Surekha K.; Lee G.H.; Peng S.M.; Chen J.T.; Liu S.T. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 1776.
- 46- Reddy K. R.; Surekha K.; Lee G.H.; Peng S.M.; Chen J.T.; Liu S.T. *Organometallics* **2001**, *20*, 1299.
- 47- Monteiro, A.L.; Davis, W.M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 83.
- 48- Wehman P.; Van Donge H.M.A.; Hagos A.; Kamer P.; Van Leeuwen P.W.N.M.; *J. Organomet. Chem.* **1997**, *535*, 183-193.
- 49 -Sánchez G.; Serrano J.L.; Moral M.A.; Pérez J.; Molins E.; López G. *Polyhedron* **1999**, *18*, 3057.
- 50- Dupont J.; Gruber A. S.; Fonseca G. S.; Monteiro A. L.; Ebeling G.; Burrow R. A. *Organometallics* **2001**, *20*, 171.
- 51- Crochet P.; Gimeno J.; García-Granda S.; Borge J.; *Organometallics* **2001**, *20*, 44369.
- 52- Sanches G.; Momblona F.; Pèrez J.; Lòpez G. *Trans. Met. Chem.* **2001**, *26*, 100.
- 53- (a) Scrivanti A.; Matteoli U.; Beghetto V.; Antonaroli S.; Crociani B.; Marini A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9752. (b) Antonareli S.; Crociani B. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *560*, 137.
- 54- Yoshida H.; Shirakawa E.; kurahashi T.; Nakao Y.; Hiyama T.; *Organometallics* **2000**, *19*, 5671.
- 55- Nobre S.M.; Monteiro A.L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8225.
- 56- Ozawa F.; Kubo A.; Hayashi T. *Chem. Lett.* **1992**, 2177.
- 57- (a) Amatore C.; Jutand A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 254. (b) Amatore C.; Jutand A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314 (c) Amatore C.; Godin B.; Jutand A.; Lamaire F. *J. Chem. Eur.* **2007**, *13*, 2002.(d) Amatore C.; Jutand. A. *Coord. Chem Rev.* **1998**, *511*, 178.
- 58- (a) Choudary B.M.; Madhi S.; Chowdari, N.S.; Kantam M.L.; Screedhar B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14217. (b) Choudary B.M.; Madhi S.; Chowdari, N.S.; Kantam M.L.; Screedhar B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2292 e 6833.
- 59- Yinghuai Z.; Peng S.C.; Emi A.; Zhenshun, S.; Monalisa; Kemp R.A. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1977.
- 60- Ththagar M.; Elshof J.E., Rothenberg G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2886.
- 61- Reetz M.T.; Vries J.G.; *Chem. Commun.* **2004**, 1559.
- 62- Yu K.; Sommer W.; Richardson J.M.; Weck M.; Jones C. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 161.
- 63- Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Organometallics* **2004**, *23*, 4317.
- 64- Sumimoto, M.; Iwane, N.; Takahama, T.; Sakaki, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10457..

- 65- Canary, J.W.; Aliprantis, A.O. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985.
- 66- (a) Hartwig J.F.; Vicario J. V.; Yamashita M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *126*, 16347. (b) Poli G.; Heumann A.; Giambastini G. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5959.
- 67- Zim, D. *Tese:Reação de Acoplamento Suzuki: Desenvolvimento de novos catalisadores e estudos mecanísticos* **2002**.
- 68- (a) Bedford R. B.; Cazin C. S. J.; Hursthouse M. B.; Light M. E.; Scordia E. *J. M. Dalton Trans.* **2004**, 3864. (b) Bedford R. B.; Cazin C. S. J.; Hursthouse M. B.; Light M. E.; Pike K. J.; Wimperis S. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 633, 173.
- 69- Bregbraither D.E.; Osburn P.L.; Freel J.D. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 172
- 70- Beller M.; Fischer H.; Herrmann W. A.; Ofele K.; Brossmer C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1848.
- 71- (a) Widgren J.A.; Finke R.G. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2003**, *198*, 317. (b) Hornstein B.J.; Aikem III J.D.; Finke R.G. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 1625.
- 72- Hu J.; Liu Y. *Langmuir* **2005**, *21*, 2121.
- 73- Stmbuli J.O.; Incarvito CD.; Bühl M.; Hartwig J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1184.
- 74 – Dupont J. *Química Organometalica: Elementos do bloco d, Bookman*, **2005**.
- 75 - Phan N.T.S.; Van Der Sluys M.; Jones C.W. *Adv. Synth Catal.* **2006**, *348*, 609.
- 76 - Herrmann W.A.; Brobmer C.; Öfele K.; Beller M.; Fischer H. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *491*, C1
- 77 - Herrmann W.A.; Brobmer C.; Öfele K.; Beller M.; Fischer H. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **1995**, *103*, 133.
- 78 - (a) Littke A.F.; Fu G.C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10, (b) Fu, G.C.; Hills I.D.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**.
- 79- Littke A.F.; Fu G.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989.
- 80 - Yi C.; Hua R. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2573.
- 81 – Li H.J.; Wang L. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5099.
- 82 - Pawar S.S.; Dekhane D.V.; Shingare M.S.; Thore S.N. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4252.
- 83 - Bhattacharya S.; Srivastava A.; Sengupta S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3557.
- 84 - Wang Q.E.; Xie J.H.; Wng L.X. Zhou Q.L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 259
- 85- Beletskaya I.P.; Kashin A.N.; Karlstedt N.B.; Mitin A.V.; Cheprakov A.V.; Kazankov G.M. *J. Organomet.* **2001**, 622, 89.
- 86 – Bedford R.B; Cazin C. S.J.; D Holder D. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2283. (b) Wolfgang A. Herrmann W.A.; Brossmer C.; Reisinger C.; Riermeier T.H.; Ofele K.; Beller M. *J. Chem. Eur.* **1997**, *3*, 1357. (c) Herrmann W.; Böhm V.P.W.; Reisinger C.P. *J. Organomet.* **1999**, *576*, 23 (d) Gibson S.; Foster D.F.; Eastham G.R.; Tooze R.P.; Hamilton D.C. *Chem. Commun.* **2001**, 779.
- 87 – Gruber A.S.; Zim D.; Ebeling G.; Monteiro A.L.; Dupont J. *J. Org. Lett.* **2000**, *2*, 1287.

- 88 – Consorti C.; Flores F.R.; Dupont J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12054.
- 89 - Plevyak J.E.; Heck R.F. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2454.
- 90 – (a) Vries R.A.; Mendoza A. *Organomet.* **1994**, *13*, 2405. (b) Kiji J.; Okano T.; Hasegawa T. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **1995**, *97*, 73. (c) Kiji J.; Okano T.; Olue A. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **1999**, *147*,3.
- 91 – Ferre-Filmon, K.; Delaude, L.; Demonceau, A.; Noels, A. F.; *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2323.
- 92 – Shi L.; Huang X.; Zhu Z.; Li H.; Xue J.; Liu C. *Aust. J. Chem.* **2008**, *61*, 472 (b) Heynekamp J.J.; Weber W.M.; Hunsaker L.A.; Gonzales A.M.; Orlando R.A.; Deck L.M.; Jagt D.L. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7182.
- 93 - Orsini, F.; Pelizzoni, F.; Bellini, B.; Miglierini, G. *Carbohydr. Res.* **1997**, *301*, 95.
- 94 - Renaud, S.; Delorgeril, M. *Lancet.* **1992**, *339*, 152
- 95 - Eddarir S.; Abdelhadib Z.; Rolando C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9127.
- 96 – Kabir M.S.; Monte A.; Cook J.M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7269.
- 97 - Cross G.G.; Eisnor C.R.; Gossage R.A.; Jenkins H.A *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2245.
- 98 – Botella L.; Nájera C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5563.
- 99 – Moro A.V.; Cardoso F.S.P.; Correia C.R.D. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5668.
- 100 – Jeffery T.; Ferber B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 193
- 101- Kabalka G. W.; Al-Masum M; Mereddy A. R.; Dadush E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1133.
- 102 – Kormos C. M.; Leadbeater N. E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3854.
- 103 – Guiso M.; Marra C.; Farina A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*,597.
- 104 – Bean F. R.; Johnson J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 4415
- 105 – Fletcher T.L.; Namkung .J.; WetzelmW.H.; Pan H. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1342.
- 106- Milon-H *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2802.
- 107 - Zhang W.; Oya S.; Kung MP.; Hou C.; Maier D.L.; Kung H.F. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5980.
- 108 – Cohen T.; Dietz A.G.; Miser J.R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2053.

Anexo 1: Dados Cristalográficos referentes ao complexo 1: [(Br)(Ar)Pd (P[^]N)]. CCDC 649170**Tabela 1:** Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o complexo 1

Empirical formula	C38 H39 Br N O P Pd
Formula weight	742.98
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2(1)/c
Unit cell dimensions	a = 14.6018(16) Å, $\alpha = 90^\circ$ b = 12.4777(12) Å, $\beta = 104.243(7)^\circ$ c = 18.8286(19) Å, $\gamma = 90^\circ$
Volume (Å ³)	3325.1(6)
Calculated density	1.484 g/cm ³
Z	4
μ (mm ⁻¹)	1.839
F(000)	1512
Temperature (K)	293(2)
Wavelength	0.71073 Å
Crystal size (mm)	0.290 x 0.170 x 0.088
θ range (deg) deg.	1.98 -26.48°
Index limits	-18<=h<=17 -15<=k<=15 -23<=l<=23
Reflections collected / unique	32563 / 6835 [R(int) = 0.1104]
Completeness to $\theta = 26.48$	99.3 %
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	1.000000 and 0.647751
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	6835 / 0 / 392
Goodness-of-fit on F ²	0.983
Final R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0518, wR2 = 0.1257
R1/wR2 (all data)	R1 = 0.1122, wR2 = 0.1769
Largest diff. peak and hole (e.Å ⁻³)	0.767 and -1.097

Tabela 2: Coordenadas atômicas e parâmetros de deslocamento isotrópico (Å²) complexo 1. U_{eq} corresponde a um terço do traço do tensor de ortogonalização U_{ij}

Atom	Wyck.	x	y	z	U
H19A	4e	0.34951	0.31151	0.47598	0.0373
Pd	4e	0.24724	0.42553	0.27068	
Br	4e	0.27109	0.27539	0.19040	
P	4e	0.22803	0.56999	0.33598	
C18	4e	0.24521	0.43447	0.45979	
C37	4e	0.22939	0.55636	0.13985	
H37	4e	0.29495	0.55149	0.15303	-1.2000

C32	4e	0.18218	0.50729	0.17903	
C34	4e	0.03485	0.56954	0.09467	
H34	4e	-0.03080	0.57089	0.08031	-1.2000
C25	4e	0.47562	0.28278	0.35939	
C13	4e	0.20639	0.53002	0.42406	
C8	4e	0.15377	0.75174	0.25854	
H8	4e	0.21584	0.76744	0.25795	-1.2000
C6	4e	0.35304	0.72260	0.42039	
H6	4e	0.30969	0.72911	0.44899	-1.2000
C14	4e	0.15778	0.59760	0.46055	
H14	4e	0.13547	0.66295	0.43948	-1.2000
C20	4e	0.38698	0.25587	0.36803	
C35	4e	0.08816	0.62405	0.05504	
C17	4e	0.22770	0.40951	0.52743	
H17	4e	0.25147	0.34585	0.55043	1.2000
C33	4e	0.08201	0.51219	0.15698	
H33	4e	0.04679	0.47644	0.18458	-1.2000
C22	4e	0.42836	0.07030	0.37606	
H22	4e	0.41306	-0.00112	0.38136	-1.2000
C2	4e	0.39964	0.64898	0.31727	
H2	4e	0.38772	0.60531	0.27599	-1.2000
C1	4e	0.33377	0.65362	0.36059	
C24	4e	0.53897	0.20104	0.36038	
H24	4e	0.59886	0.21747	0.35463	-1.2000
C7	4e	0.13329	0.66331	0.29708	
C36	4e	0.18506	0.61876	0.07622	
H36	4e	0.22158	0.65497	0.04986	-1.2000
C15	4e	0.14184	0.56983	0.52750	
H15	4e	0.10718	0.61540	0.55003	-1.2000
C12	4e	0.03982	0.64317	0.29844	
H12	4e	0.02553	0.58366	0.32344	-1.2000
C4	4e	0.49928	0.77442	0.39512	
H4	4e	0.55458	0.81463	0.40688	-1.2000
C5	4e	0.43546	0.78156	0.43799	
H5	4e	0.44794	0.82616	0.47882	-1.2000
C3	4e	0.48157	0.70841	0.33535	
H3	4e	0.52505	0.70361	0.30676	-1.2000
C10	4e	-0.01144	0.79704	0.22465	
H10	4e	-0.05942	0.84298	0.20092	-1.2000
C23	4e	0.51663	0.09553	0.36963	
H23	4e	0.56148	0.04201	0.37145	-1.2000
C21	4e	0.36075	0.14869	0.37487	
C11	4e	-0.03172	0.71085	0.26296	
H11	4e	-0.09368	0.69781	0.26513	-1.2000
C9	4e	0.08074	0.81551	0.22137	
H9	4e	0.09370	0.87234	0.19341	-1.2000
C16	4e	0.17661	0.47583	0.56099	
H16	4e	0.16565	0.45726	0.60602	-1.2000
O	4e	0.05221	0.68296	-0.00678	
C38	4e	-0.04803	0.70051	-0.02592	
H38A	4e	-0.06516	0.74269	-0.06983	-1.5000

H38B	4e	-0.06584	0.73780	0.01323	-1.5000
H38C	4e	-0.08013	0.63280	-0.03394	-1.5000
C19	4e	0.30636	0.35643	0.43376	
N	4e	0.31939	0.34104	0.37063	
C26	4e	0.26185	0.11452	0.38105	
H26	4e	0.22002	0.17696	0.37013	-1.2000
C29	4e	0.50315	0.39996	0.35227	
H29	4e	0.44456	0.44034	0.33380	-1.2000
C28	4e	0.26384	0.07625	0.45884	
H28A	4e	0.28949	0.13177	0.49330	-1.5000
H28B	4e	0.30252	0.01329	0.46987	-1.5000
H28C	4e	0.20076	0.05974	0.46202	-1.5000
C27	4e	0.22121	0.02694	0.32699	
H27A	4e	0.15933	0.00821	0.33197	-1.5000
H27B	4e	0.26148	-0.03490	0.33662	-1.5000
H27C	4e	0.21703	0.05190	0.27807	-1.5000
C30	4e	0.55050	0.44545	0.42588	
H30A	4e	0.51041	0.43565	0.45884	-1.5000
H30B	4e	0.56192	0.52055	0.42106	-1.5000
H30C	4e	0.60948	0.40928	0.44486	-1.5000
C31	4e	0.56437	0.41780	0.29936	
H31A	4e	0.53297	0.39004	0.25209	-1.5000
H31B	4e	0.62362	0.38156	0.31690	-1.5000
H31C	4e	0.57543	0.49316	0.29544	-1.5000

Tabela 3- Parâmetro de deslocamento anisotrópico complexo **1**

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
Pd	0.03153	0.02838	0.03104	0.00096	0.00667	-0.00160
Br	0.05225	0.04904	0.04515	0.01064	0.00649	-0.01534
P	0.03417	0.02681	0.03107	0.00164	0.00760	0.00025
C18	0.04409	0.02852	0.03493	-0.00091	0.01121	-0.00641
C37	0.02433	0.05587	0.04696	-0.00157	0.00271	-0.01075
C32	0.04712	0.03015	0.02112	0.00916	-0.00490	-0.00193
C34	0.03350	0.04993	0.04453	-0.00685	0.00274	0.00149
C25	0.03929	0.02992	0.03890	0.00485	0.00996	-0.00203
C13	0.04085	0.03384	0.03551	0.00035	0.01275	-0.00455
C8	0.05446	0.03061	0.04575	0.00525	0.00681	0.00301
C6	0.05338	0.04327	0.04272	-0.00494	0.00726	-0.00262
C14	0.06334	0.04374	0.04630	0.00832	0.02996	0.00395
C20	0.03458	0.03129	0.03181	0.00726	0.00599	-0.00090
C35	0.04424	0.03929	0.03739	0.00144	0.00103	0.00434
C17	0.06473	0.03542	0.03715	-0.00075	0.01758	0.00905
C33	0.02746	0.04747	0.03797	-0.00761	0.00335	0.01010
C22	0.05229	0.02342	0.06571	0.00320	0.01978	-0.00454
C2	0.04409	0.04087	0.04526	-0.00425	0.00827	0.00023
C1	0.04288	0.02845	0.03368	0.00332	0.00135	0.00343
C24	0.03270	0.05456	0.04619	0.00080	0.01222	0.00032
C7	0.03534	0.03469	0.04350	0.00430	0.00555	-0.00855
C36	0.05707	0.05528	0.04372	-0.00586	0.01742	0.01636
C15	0.08002	0.05625	0.06040	0.01792	0.04165	0.00315

C12	0.05038	0.04839	0.05622	0.00562	0.01211	0.00016
C4	0.06173	0.04525	0.04977	-0.01581	-0.00707	0.01237
C5	0.09080	0.04044	0.04115	-0.01627	-0.00735	-0.00074
C3	0.04358	0.05757	0.06487	-0.00682	0.00473	0.01997
C10	0.05611	0.06327	0.07246	0.03020	-0.01125	-0.01527
C23	0.06367	0.04587	0.06019	0.01656	0.01916	0.01038
C21	0.03574	0.02981	0.04253	0.00023	0.00316	-0.00022
C11	0.04423	0.08534	0.07737	0.01697	0.00419	-0.01780
C9	0.07054	0.03544	0.06908	0.01542	0.00312	0.00492
C16	0.07149	0.06052	0.05118	0.00191	0.03170	0.00287
O	0.06650	0.06694	0.05170	-0.01031	-0.00803	0.02687
C38	0.04996	0.08363	0.05947	0.00660	-0.00932	0.01850
C19	0.04119	0.03214	0.04135	0.00180	0.00747	0.00423
N	0.03838	0.02698	0.03054	0.00361	0.00831	0.00109
C26	0.03546	0.03412	0.07902	0.00125	0.00960	0.00579
C29	0.03951	0.04276	0.04862	-0.00451	0.01091	-0.00256
C28	0.06373	0.06403	0.10122	-0.00103	0.04037	0.01598
C27	0.05919	0.05112	0.11035	-0.01061	0.00603	-0.02360
C30	0.13241	0.04134	0.07270	-0.02603	-0.00795	-0.00169
C31	0.16325	0.04573	0.12056	-0.03198	0.09457	-0.00270

Tabela 4- Distâncias (Å) para o complexo 1

Pd C32	2.028(6)	C20 C21	1.406(8)
Pd N	2.188(5)	C20 N	1.459(8)
Pd P	2.2383(16)	C35 O	1.367(8)
Pd Br	2.4847(8)	C35 C36	1.374(10)
P C7	1.819(7)	C17 C16	1.368(10)
P C1	1.826(7)	C23	1.361(11)
P C13	1.832(6)	C22 C21	1.386(9)
C18 C17	1.395(9)	C2 C3	1.377(10)
C18 C13	1.417(9)	C2 C1	1.407(9)
C18 C19	1.484(9)	C24 C23	1.378(10)
C37 C32	1.282(9)	C7 C12	1.394(10)
C37 C36	1.442(9)	C15 C16	1.369(10)
C32 C33	1.420(9)	C12 C11	1.381(11)
C34 C35	1.382(9)	C4 C3	1.367(10)
C34 C33	1.402(9)	C4 C5	1.378(12)
C25 C24	1.374(9)	C10 C11	1.367(12)
C25 C20	1.385(9)	C10 C9	1.382(12)
C25 C29	1.531(9)	C21 C26	1.537(10)
C13 C14	1.388(9)	O C38	1.436(9)
C8 C9	1.376(10)	C19 N	1.264(8)
C8 C7	1.393(9)	C26 C27	1.512(10)
C6 C5	1.379(11)	C26 C28	1.534(11)
C6 C1	1.390(9)	C29 C30	1.500(10)
C14 C15	1.381(9)	C29 C31	1.510(11)

Tabela 5- Ângulos (°) para o complexo **1**

C32 Pd N	178.5(2)		
C32 Pd P	88.08(17)	C34 C33 C32	121.7(6)
N Pd P	90.83(13)	C23 C22 C21	121.5(7)
C32 Pd Br	88.18(16)	C3 C2 C1	120.7(7)
N Pd Br	92.87(13)	C6 C1 C2	117.6(7)
P Pd Br	175.28(5)	C6 C1 P	123.3(6)
C7 P C1	104.4(3)	C2 C1 P	119.0(5)
C7 P C13	104.8(3)	C25 C24 C23	122.1(7)
C1 P C13	104.4(3)	C8 C7 C12	119.3(7)
C7 P Pd	118.7(2)	C8 C7 P	118.5(6)
C1 P Pd	112.8(2)	C12 C7 P	121.9(5)
C13 P Pd	110.5(2)	C35 C36 C37	119.1(7)
C17 C18 C13	118.7(6)	C16 C15 C14	120.6(7)
C17 C18 C19	114.5(6)	C11 C12 C7	120.5(8)
C13 C18 C19	126.8(6)	C3 C4 C5	120.2(8)
C32 C37 C36	122.7(7)	C4 C5 C6	120.0(7)
C37 C32 C33	118.2(6)	C4 C3 C2	120.3(8)
C37 C32 Pd	121.6(6)	C11 C10 C9	119.6(8)
C33 C32 Pd	120.2(5)	C22 C23 C24	119.4(7)
C35 C34 C33	118.5(7)	C22 C21 C20	117.6(6)
C24 C25 C20	117.6(6)	C22 C21 C26	118.8(6)
C24 C25 C29	121.3(7)	C20 C21 C26	123.6(6)
C20 C25 C29	121.0(6)	C10 C11 C12	120.0(9)
C14 C13 C18	118.0(6)	C8 C9 C10	121.5(8)
C14 C13 P	120.4(5)	C17 C16 C15	119.2(7)
C18 C13 P	121.4(5)	C35 O C38	116.7(6)
C9 C8 C7	119.0(8)	N C19 C18	130.7(6)
C5 C6 C1	121.0(7)	C19 N C20	113.7(5)
C15 C14 C13	121.4(7)	C19 N Pd	125.7(5)
C25 C20 C21	121.7(6)	C20 N Pd	120.6(4)
C25 C20 N	119.1(5)	C27 C26 C28	109.3(7)
C21 C20 N	119.2(6)	C27 C26 C21	111.7(7)
O C35 C36	115.2(6)	C28 C26 C21	111.2(7)
O C35 C34	125.1(7)	C30 C29 C31	109.9(8)
C36 C35 C34	119.7(6)	C30 C29 C25	110.6(6)
C16 C17 C18	122.0(6)	C31 C29 C25	114.2(6)

Anexo 2: Dados Cristalográficos referentes ao complexo **2**: $\{[C_6H_4CH(Me)_2StBu]Pd(P^N)\} PF_6^-$
CCDC 649171

Tabela 6: Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o complexo **2**

Empirical formula	C45 H51 Cl6 F6 N P2 Pd S
Formula weight	1132.97
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimentions	a = 12.1695(12) Å, $\alpha = 85.599(6)^\circ$ b = 13.6985(13) Å, $\beta = 84.490(6)^\circ$ c = 15.1181(14) Å, $\gamma = 80.419(6)^\circ$
Volume (Å ³)	2468.9(4)
Calculated density	1.524
Z	2
μ (mm ⁻¹)	0.863
F(000)	1152
Temperature (K)	100(2)
Wavelength	0.71073
Crystal size (mm)	0.414 x 0.257 x 0.185
θ range (deg) deg.	1.97 - 28.29 °
Index limits	-16 ≤ h ≤ 15 -18 ≤ k ≤ 18 -20 ≤ l ≤ 20
Reflections collected / unique	48494 / 11897 [R(int) = 0.0600]
Completeness to $\theta = 26.48$	97%
Absorption correction	Gaussian
Max. and min. transmission	1.000000 and 0.802953
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	11897 / 0 / 559
Goodness-of-fit on F ²	1.058
Final R [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0417, wR2 = 0.1074
R1/wR2 (all data)	R1 = 0.0595, wR2 = 0.1249
Largest diff. peak and hole (e.Å ⁻³)	1.240 and -1.298

Tabela 7: Coordenadas atômicas e parâmetros de deslocamento isotrópico (Å²) complexo **2**. U_{eq} corresponde a um terço do traço do tensor de ortogonalização U_{ij}

Atom	Wyck.	x	y	z	U
Pd	2i	0.61940	0.32803	0.71471	
S	2i	0.76928	0.35056	0.60749	
P1	2i	0.49183	0.27049	0.81675	
P2	2i	0.89076	0.18510	0.25626	
Cl2	2i	1.13188	0.06279	0.53979	
Cl3	2i	1.24884	0.11834	0.37297	

C11	2i	1.10195	0.26786	0.47265	
C14	2i	1.15869	-0.06106	0.13910	
C15	2i	1.13601	0.05143	-0.02783	
C16	2i	1.26091	0.11226	0.10715	
F4	2i	0.75823	0.21794	0.25492	
F2	2i	1.02361	0.15260	0.25811	
F6	2i	0.88438	0.08859	0.20619	
F1	2i	0.87269	0.12691	0.35020	
C7	2i	0.37315	0.36366	0.85097	
F5	2i	0.89739	0.28262	0.30596	
F3	2i	0.90988	0.24425	0.16253	
C36	2i	0.62401	0.16084	0.48852	
H36	2i	0.68073	0.12880	0.45027	-1.2000
N	2i	0.69156	0.38585	0.82028	
C20	2i	0.75200	0.46934	0.79948	
C13	2i	0.55881	0.22522	0.91828	
C8	2i	0.33714	0.44216	0.79001	
H8	2i	0.37317	0.44506	0.73299	-1.2000
C44	2i	1.12513	0.14311	0.44390	
H44	2i	1.06220	0.13214	0.41209	-1.2000
C32	2i	0.56580	0.26391	0.61418	
C29	2i	0.93784	0.34637	0.79483	
H29	2i	0.88772	0.29952	0.78605	-1.2000
C34	2i	0.42797	0.20383	0.53581	
H34	2i	0.35352	0.20128	0.52845	-1.2000
C1	2i	0.43428	0.16402	0.78758	
C4	2i	0.35591	0.00387	0.72648	
H4	2i	0.33013	-0.04879	0.70421	-1.2000
C12	2i	0.31758	0.36047	0.93643	
H12	2i	0.33984	0.30871	0.97764	-1.2000
C40	2i	0.73497	0.44844	0.51741	
C21	2i	0.68939	0.56499	0.79052	
C18	2i	0.64637	0.26778	0.94679	
C26	2i	0.56212	0.58022	0.79651	
H26	2i	0.54071	0.52381	0.76998	-1.2000
C25	2i	0.86971	0.45100	0.78999	
C17	2i	0.69222	0.23070	1.02637	

H17	2i	0.74929	0.25917	1.04556	-1.2000
C37	2i	0.64949	0.21736	0.55441	
C5	2i	0.28014	0.08356	0.75753	
H5	2i	0.20369	0.08338	0.75808	-1.2000
C6	2i	0.31948	0.16452	0.78815	
H6	2i	0.26912	0.21836	0.80876	-1.2000
C14	2i	0.52012	0.14816	0.97193	
H14	2i	0.46114	0.12059	0.95490	-1.2000
C3	2i	0.47047	0.00223	0.72843	
H3	2i	0.52072	-0.05269	0.70989	-1.2000
C2	2i	0.50960	0.08231	0.75796	
H2	2i	0.58613	0.08166	0.75806	-1.2000
C22	2i	0.74829	0.64485	0.77725	
H22	2i	0.70928	0.70918	0.77234	-1.2000
C27	2i	0.50946	0.67473	0.74510	
H27A	2i	0.42950	0.67969	0.75154	-1.5000
H27B	2i	0.53550	0.67201	0.68322	-1.5000
H27C	2i	0.53042	0.73161	0.76839	-1.5000
C28	2i	0.51244	0.57947	0.89336	
H28A	2i	0.43233	0.58889	0.89502	-1.5000
H28B	2i	0.53482	0.63208	0.92231	-1.5000
H28C	2i	0.53900	0.51699	0.92354	-1.5000
C9	2i	0.24854	0.51544	0.81368	
H9	2i	0.22518	0.56680	0.77242	-1.2000
C15	2i	0.56779	0.11205	1.04985	
H15	2i	0.54128	0.06016	1.08408	-1.2000
C24	2i	0.92364	0.53391	0.77588	
H24	2i	1.00138	0.52474	0.76939	-1.2000
C35	2i	0.51225	0.15277	0.48048	
H35	2i	0.49454	0.11333	0.43821	-1.2000
C33	2i	0.45425	0.25873	0.60212	
H33	2i	0.39711	0.29244	0.63894	-1.2000
C16	2i	0.65454	0.15271	1.07704	
H16	2i	0.68727	0.12783	1.12896	-1.2000
C31	2i	1.03378	0.33395	0.72140	
H31A	2i	1.07435	0.26765	0.72636	-1.5000
H31B	2i	1.08317	0.38042	0.72745	-1.5000

H31C	2i	1.00407	0.34598	0.66430	-1.5000
C11	2i	0.22837	0.43532	0.95983	
H11	2i	0.19175	0.43314	1.01667	-1.2000
C10	2i	0.19450	0.51249	0.89875	
H10	2i	0.13566	0.56223	0.91470	-1.2000
C23	2i	0.86446	0.62937	0.77131	
H23	2i	0.90257	0.68332	0.76424	-1.2000
C30	2i	0.98396	0.31896	0.88592	
H30A	2i	1.02577	0.25302	0.88641	-1.5000
H30B	2i	0.92304	0.32181	0.93146	-1.5000
H30C	2i	1.03195	0.36489	0.89692	-1.5000
C38	2i	0.77025	0.23107	0.55990	
H38	2i	0.80919	0.23124	0.50007	-1.2000
C42	2i	0.84545	0.45947	0.46289	
H42A	2i	0.89826	0.47351	0.50153	-1.5000
H42B	2i	0.83275	0.51288	0.41823	-1.5000
H42C	2i	0.87459	0.39895	0.43474	-1.5000
C43	2i	0.68832	0.54223	0.56716	
H43A	2i	0.61914	0.53354	0.60066	-1.5000
H43B	2i	0.67548	0.59812	0.52498	-1.5000
H43C	2i	0.74120	0.55361	0.60691	-1.5000
C19	2i	0.69407	0.35168	0.90171	
H19	2i	0.73172	0.38511	0.93734	-1.2000
C45	2i	1.14360	0.05757	0.08677	
H45	2i	1.07498	0.09737	0.11212	-1.2000
C39	2i	0.83497	0.15157	0.62137	
H39A	2i	0.91024	0.16402	0.62185	-1.5000
H39B	2i	0.83612	0.08721	0.59993	-1.5000
H39C	2i	0.79893	0.15392	0.68068	-1.5000
C41	2i	0.64928	0.42646	0.45720	
H41A	2i	0.58054	0.41984	0.49225	-1.5000
H41B	2i	0.67749	0.36585	0.42890	-1.5000
H41C	2i	0.63599	0.47987	0.41262	-1.5000

Tabela 8- Parâmetro de deslocamento anisotrópico complexo **2**. Exponente determinado de:

$$-2\pi^2(h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2h k a^* b^* U_{12})$$

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{12}	U_{13}	U_{23}
Pd	0.01275	0.01824	0.01519	-0.00358	-0.00359	-0.00119
S	0.01392	0.02363	0.01770	-0.00390	-0.00233	-0.00148
P1	0.01350	0.01797	0.01535	-0.00385	-0.00391	-0.00099
P2	0.01463	0.02364	0.02479	-0.00354	-0.00386	-0.00242
Cl2	0.04102	0.04033	0.03250	0.00319	-0.00185	0.00348
Cl3	0.02660	0.04730	0.03687	-0.00579	0.00038	-0.00555
Cl1	0.05459	0.03169	0.05543	0.00861	-0.00780	-0.00485
Cl4	0.07631	0.04797	0.04017	0.01452	-0.00595	0.00435
Cl5	0.10645	0.08859	0.03295	0.04770	-0.00222	0.00948
Cl6	0.08285	0.11217	0.11022	-0.04795	0.03935	-0.03518
F4	0.01661	0.04422	0.06814	0.00020	-0.01002	-0.01715
F2	0.01463	0.04152	0.03338	-0.00104	-0.00452	-0.00731
F6	0.02865	0.04089	0.08031	-0.00616	-0.00836	-0.03135
F1	0.04368	0.06131	0.04471	-0.00421	0.01115	0.01886
C7	0.01617	0.02037	0.02217	-0.00642	-0.00607	-0.00287
F5	0.03263	0.03899	0.06359	-0.00270	-0.01230	-0.02524
F3	0.05121	0.06332	0.03428	-0.00900	-0.00967	0.01817
C36	0.02704	0.02952	0.02563	-0.00257	-0.00396	-0.00779
N	0.01220	0.01499	0.01823	-0.00367	-0.00139	-0.00114
C20	0.01557	0.01926	0.01693	-0.00727	-0.00412	0.00038
C13	0.01594	0.01733	0.01603	0.00065	-0.00277	-0.00296
C8	0.02011	0.02489	0.02071	-0.00439	-0.00527	-0.00129
C44	0.02150	0.03687	0.03099	-0.00115	-0.00905	-0.00125
C32	0.01778	0.01927	0.01485	-0.00346	-0.00546	-0.00193
C29	0.01440	0.02980	0.03408	-0.00313	-0.00847	-0.00039
C34	0.02080	0.03102	0.02278	-0.00814	-0.01023	0.00076
C1	0.01979	0.01888	0.01645	-0.00672	-0.00376	0.00199
C4	0.03398	0.02616	0.01952	-0.01768	-0.00250	-0.00222
C12	0.01682	0.02439	0.02356	-0.00458	-0.00350	-0.00220
C40	0.01981	0.02701	0.01834	-0.00349	0.00176	0.00194

C21	0.02093	0.01896	0.01891	-0.00413	-0.00489	-0.00199
C18	0.01692	0.01906	0.01647	-0.00198	-0.00329	-0.00142
C26	0.01993	0.01919	0.02352	-0.00005	-0.00432	-0.00409
C25	0.01874	0.02459	0.02284	-0.00582	-0.00633	-0.00173
C17	0.01790	0.02216	0.01970	-0.00016	-0.00701	-0.00303
C37	0.01904	0.02187	0.01932	-0.00193	-0.00394	-0.00229
C5	0.01986	0.03131	0.02310	-0.01185	-0.00577	-0.00016
C6	0.01906	0.02510	0.02113	-0.00617	-0.00368	-0.00171
C14	0.02126	0.01943	0.01960	-0.00539	-0.00319	-0.00143
C3	0.02847	0.02446	0.02115	-0.00560	-0.00322	-0.00244
C2	0.02165	0.02234	0.02006	-0.00453	-0.00437	-0.00155
C22	0.02828	0.02088	0.02827	-0.00602	-0.00486	-0.00070
C27	0.02573	0.02810	0.03594	0.00490	-0.00681	-0.00208
C28	0.02176	0.03273	0.02642	-0.00082	-0.00008	-0.00695
C9	0.02109	0.02359	0.03275	-0.00076	-0.01090	-0.00020
C15	0.03228	0.02017	0.02283	-0.00750	-0.00215	0.00155
C24	0.01827	0.03686	0.03061	-0.01189	-0.00376	-0.00009
C35	0.02904	0.03785	0.02365	-0.00971	-0.00851	-0.01024
C33	0.01797	0.02320	0.01930	-0.00376	-0.00477	0.00069
C16	0.02718	0.02330	0.01939	0.00022	-0.00704	0.00051
C31	0.02223	0.04165	0.04362	-0.00140	-0.00574	-0.00355
C11	0.01807	0.03693	0.02514	-0.00512	-0.00299	-0.01059
C10	0.01759	0.02696	0.03749	0.00055	-0.00695	-0.01137
C23	0.02578	0.02945	0.03585	-0.01601	-0.00452	0.00252
C30	0.02571	0.04327	0.04313	-0.00356	-0.01151	0.00861
C38	0.02088	0.02420	0.02228	-0.00228	-0.00176	-0.00635
C42	0.02897	0.04263	0.02811	-0.00855	0.00371	0.00429
C43	0.05159	0.02553	0.02502	0.00199	-0.00365	0.00105
C19	0.01204	0.02114	0.02015	-0.00325	-0.00683	-0.00303
C45	0.05100	0.04047	0.03759	0.00830	0.00785	-0.00128
C39	0.02348	0.02505	0.03956	0.00283	-0.00850	-0.00468
C41	0.03538	0.04172	0.02506	-0.01167	-0.01444	0.01071

Tabela 9- Distâncias (Å) para o complexo 2

Pd C32	2.023(3)	C29 C31	1.529(5)
Pd N	2.154(2)	C29 C25	1.532(4)
Pd P1	2.2742(8)	C29 C30	1.533(4)
Pd S	2.3648(8)	C34 C33	1.389(4)
S C38	1.836(3)	C1 C6	1.395(4)
S C40	1.863(3)	C1 C2	1.397(4)
P1 C1	1.819(3)	C4 C5	1.387(4)
P1 C7	1.824(3)	C4 C3	1.394(4)
P1 C13	1.825(3)	C12 C11	1.402(4)
P2 F1	1.589(2)	C40 C41	1.528(4)
P2 F6	1.589(2)	C40 C42	1.532(4)
P2 F3	1.594(2)	C40 C43	1.537(4)
P2 F5	1.599(2)	C21 C22	1.396(4)
P2 F4	1.602(2)	C21 C26	1.523(4)
P2 F2	1.6063(18)	C18 C17	1.399(4)
C12 C44	1.751(3)	C18 C19	1.466(4)
C13 C44	1.763(3)	C26 C28	1.529(4)
C11 C44	1.766(3)	C15 C16	1.381(4)
C14 C45	1.741(4)	C24 C23	1.384(5)
C7 C8	1.402(4)	C11 C10	1.385(4)
C36 C37	1.395(4)	C26 C27	1.535(4)
C36 C35	1.400(4)	C25 C24	1.397(4)
N C19	1.284(4)	C17 C16	1.382(4)
N C20	1.459(3)	C38 C39	1.539(4)
C20 C21	1.406(4)	C37 C38	1.523(4)
C20 C25	1.408(4)	C5 C6	1.404(4)
C13 C14	1.398(4)	C 14 C15	1.384(4)
C13 C18	1.412(4)	C3 C2	1.385(4)
C8 C9	1.385(4)	C22 C23	1.389(4)
C32 C37	1.399(4)	C9 C10	1.388(5)
C32 C33	1.401(4)		

Tabela 10- Ângulos (°) para o complexo **2**

C32 Pd N	174.32(10)	C35 C34 C33	120.3(3)
C32 Pd P	1 92.61(8)	C6 C1 C2	119.9(3)
N Pd P	1 89.48(6)	C6 C1 P1	122.4(2)
C32 Pd S	82.66(8)	C2 C1 P1	117.5(2)
N Pd S	94.21(6)	C5 C4 C3	120.4(3)
P1 Pd S	167.38(3)	C7 C12 C11	120.0(3)
C38 S C40	106.64(14)	C41 C40 C42	110.4(3)
C38 S Pd	93.24(10)	C41 C40 C43	110.1(3)
C40 S Pd	115.16(10)	C42 C40 C43	111.1(3)
C1 P1 C7	106.65(13)	C41 C40 S	114.3(2)
C1 P1 C13	103.18(12)	C42 C40 S	106.5(2)
C7 P1 C13	105.67(13)	C43 C40 S	104.3(2)
C1 P1 Pd	116.43(10)	C22 C21 C20	117.5(3)
C7 P1 Pd	114.54(9)	C22 C21 C26	121.7(3)
C13 P1 Pd	109.28(9)	C20 C21 C26	120.8(2)
F1 P2 F6	90.86(14)	C17 C18 C13	119.2(3)
F1 P2 F3	179.29(14)	C17 C18 C19	114.8(2)
F6 P2 F3	89.73 (14)	C13 C18 C19	126.0(2)
F1 P2 F5	89.56(13)	C21 C26 C28	111.4(2)
F6 P2 F5	179.58(15)	C21 C26 C27	113.8(3)
F3 P2 F5	89.85(13)	C28 C26 C27	109.7(3)
F1 P2 F4	90.10(13)	C24 C25 C20	116.7(3)
F6 P2 F4	90.27(11)	C24 C25 C29	120.4(3)
F3 P2 F4	90.30(13)	C20 C25 C29	123.0(3)
F5 P2 F4	89.77(11)	C16 C17 C18	121.4(3)
F1 P2 F2	89.77(11)	C36 C37 C32	121. 2(3)
F6 P2 F2	90.06(11)	C36 C37 C38	119.5(3)
F3 P2 F2	89.83(12)	C32 C37 C38	119.3(2)
F5 P2 F2	89.91(10)	C4 C5 C6	119.6(3)
F4 P2 F2	179.65(12)	C1 C6 C5	119.9(3)
C12 C7 C8	118.7(3)	C15 C14 C13	121.4(3)

C12 C7 P1	122.4(2)	C2 C3 C4	120.1(3)
C8 C7 P1	118.9(2)	C3 C2 C1	120.1(3)
C37 C36 C35	119.4(3)	C23 C22 C21	120.8(3)
C19 N C20	113.5(2)	C8 C9 C10	120.2(3)
C19 N Pd	127.45(18)	C16 C15 C14	120.3(3)
C20 N Pd	118.95(17)	C23 C24 C25	121.7(3)
C21 C20 C25	123.0(2)	C34 C35 C36	119.8(3)
C21 C20 N	118.1(2)	C34 C33 C32	120.8(3)
C25 C20 N	118.9(2)	C15 C16 C17	119.4 (3)
C14 C13 C18	118.3(3)	C10 C11 C12	120.4(3)
C14 C13 P1	119.4(2)	C11 C10 C9	119.9(3)
C18 C13 P1	122.3(2)	C24 C23 C22	120.2(3)
C9 C8 C7	120.8(3)	C37 C38 C39	113.4(3)
C12 C44 C13	110.56(17)	C37 C38 S	108.2(2)
C12 C44 C11	110.45(19)	C39 C38 S	106.4(2)
C13 C44 C11	110.44(18)	N C19 C18	129.6(2)
C37 C32 C33	118.2(3)	C14 C45 C15	110.2(2)
C37 C32 Pd	115.8(2)	C14 C45 C16	107.9(2)
C33 C32 Pd	125.9(2)	C15 C45 C16	110.7(2)
C31 C29 C25	111.8(3)	C25 C29 C30	112.0(3)
C31 C29 C30	109.7(3)		
