

UFRGS

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Instituto de Química

Curso de Pós-Graduação em Química

**SÍNTESE E ANÁLISE ESTRUTURAL DE
NOVOS CICLOPALADATOS E SÍNTESE
DE
N-HETEROCICLOS A PARTIR DE
CICLOPALADATOS E ALENOS**

Mara Lise Zanini

Tese de Doutorado

Porto Alegre, 20 de dezembro de 2002

Para
Gilberto, Bruna e Guilherme

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Jairton Dupont pela orientação e por seu extremo profissionalismo que permite, a mim e a todos que usufruem o Lamoca, ótimas condições de trabalho na busca de aperfeiçoamento profissional.

Ao Prof. Dr. Gunter Ebeling pela orientação e inestimável contribuição na parte experimental deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Mario Roberto Meneghetti, pela amizade e discussões ao longo do trabalho.

À Joyce, por sua amizade, dedicação e trabalho realizado nas análises espectroscópicas.

À Adriane pela orientação e ajuda no trabalho do laboratório, como também pela amizade e apoio sempre demonstrados.

À Cristina pela amizade e todos seus ensinamentos.

Aos colegas do Lamoca, Jesus, Alexandre, Lia, Silvana, Paulo, Fabrício, Sheila, Alegrete, Berger, às Osvaldetes: Lobo, Fábio, Elton, Luciano, Andreia, Fernando e Adriana pelo ótimo ambiente de trabalho.

Ao amigo Renato Crestani pela amizade e incansável disposição de preparar as aulas de laboratório em cima da hora. Ao Marcus pelo apoio nas aulas práticas.

Ao prof. Adriano Brandeli e ao mestrando Luis Fernando pelos ensaios biológicos realizados.

Aos colegas da Ulbra Luis, Dione, Wolf, Anamélia, Guaragna, Elsa, Paulão, Simoni, e especialmente, a grande amiga Elenita, pela amizade, apoio e companheirismo.

A PUCRS, pela liberação parcial do regime de trabalho.

À minha família, pelo apoio sempre demonstrado.

Ao meu marido Gilberto, pela extrema dedicação, compreensão e apoio durante todo esse trabalho e ao longo de nossa jornada.

Sumário

INTRODUÇÃO GERAL.....	1
1. CAPÍTULO 1 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE CICLOPALADATOS....	5
1.1 INTRODUÇÃO	5
1.2 CICLOPALADAÇÃO.....	6
1.2.1 Ativação da Ligação C-H	6
1.2.2 Cloropaladação de Alcinos Propargílicos.....	9
1.3 SÍNTESE DOS CICLOPALADATOS.....	10
1.3.1 Ativação C-H de aminas alifáticas e heterociclos	11
1.3.2 Cloropaladação de aminas propargílicas	11
1.3.3 Análise estrutural do ciclopaladato 13.....	16
1.3.3.1 Efeito e Influência Trans	19
1.3.4 Análise estrutural do ciclopaladato 14.....	21
1.3.5 Análise estrutural do ciclopaladato 17.....	33
1.4 CONCLUSÕES	39
2. CAPÍTULO 2 SÍNTESE DE N-HETEROCICLOS	40
2.1 INTRODUÇÃO	40
2.2 SÍNTESES DE CARBO E HETEROCICLOS.....	42
2.2.1 Importância dos N-heterociclos.....	47
2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	51
2.3.1 Síntese dos alenos	51
2.3.2 Reação dos Ciclopaladatos com os Diferentes Alenos.....	53
2.3.3 Determinação do halo de inibição em <i>Staphylococcus aureus</i>	66
2.4 CONCLUSÕES	68
3. CAPÍTULO 3 RETROCLOROPALADAÇÃO	69
3.1 RETROCLOROPALADAÇÃO	69
3.2 CONCLUSÕES	81
4. CAPÍTULO 4 PARTE EXPERIMENTAL	82
4.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	82
4.2 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS.....	82
4.3 SÍNTESE DOS ALCINOS.....	82

4.3.1 Síntese do alcino $\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2\text{NMe}_2$, 5.....	82
4.3.2 Síntese do alcino $o\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{NMe}_2$, 6.....	83
4.3.3 Síntese do alcino $m\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{NMe}_2$, 7.....	83
4.3.4 Síntese do alcino $p\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{NMe}_2$, 8.....	84
4.3.5 Síntese do alcino $o\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{NMe}_2$, 9.....	84
4.3.6 Síntese do alcino $p\text{-CH}_3\text{COC}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{NMe}_2$, 10.....	85
4.3.7 Síntese do alcino $o\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CCHOHMe}$, 11.....	85
4.3.8 Síntese do alcino $o\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4\text{C}\equiv\text{CCHMeNMe}_2$, 12.....	86
4.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS CICLOPALADATOS	86
4.4.1 Ciclopaladato $[\text{Pd-C}(o\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4)=\text{C}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{NMe}_2(\mu\text{-Cl})]_2$, 14.....	87
4.4.2 Ciclopaladato $[\text{Pd-C}(m\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4)=\text{C}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{NMe}_2(\mu\text{-Cl})]_2$, 15.....	87
4.4.3 Ciclopaladato $[\text{Pd-C}(p\text{-ClC}_6\text{H}_4)=\text{C}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{NMe}_2(\mu\text{-Cl})]_2$, 16.....	88
4.4.4 Ciclopaladato $[\text{Pd-C}(o\text{-MeOC}_6\text{H}_4)=\text{C}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{NMe}_2(\mu\text{-Cl})]_2$, 17.....	88
4.4.5 Ciclopaladato $[\text{Pd-C}(p\text{-CH}_3\text{COC}_6\text{H}_4)=\text{C}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{NMe}_2(\mu\text{-Cl})]_2$, 18.....	89
4.4.6 Ciclopaladato $[\text{Pd-C}(o\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4)=\text{C}(\text{Cl})\text{CHCH}_3\text{NMe}_2(\mu\text{-Cl})]_2$ 19.....	89
4.4.7 Ciclopaladato $[\text{Pd-C}(\text{C}_6\text{H}_5)=\text{C}(\text{Br})\text{CH}_2\text{NMe}_2(\mu\text{-Br})]_2$ 20.....	89
4.5 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS CICLOPALADATOS 21, 22 e 23.....	90
4.5.1 Ciclopaladato 13 $[\text{Pd-C}(\text{C}_6\text{H}_5)=\text{C}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{NMe}_2(\mu\text{-Cl})]_2$ com Py, 21.....	90
4.5.2 Ciclopaladato 14 $[\text{Pd-C}(o\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4)=\text{C}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{NMe}_2(\mu\text{-Cl})]_2$ com α - picolina, 22 e 23.....	90
4.6 SÍNTESE DOS ALENOS.....	91
4.7 SÍNTESE DOS N-HETEROCICLOS.....	91
4.7.1 Síntese do heterociclo 1a:.....	91
4.7.2 Síntese do heterociclo 1b:.....	92
4.7.3 Síntese do heterociclo 1c e 1c':.....	92
4.7.4 Síntese do heterociclo 1d:.....	93
4.7.5 Síntese do heterociclo 2a:.....	94
4.7.6 Síntese do heterociclo 2b e 2b':.....	94

4.7.7 Síntese do heterociclo 2c e 2c':	95
4.7.8 Síntese do heterociclo 2d e 2d':	95
4.7.9 Síntese do heterociclo 2e:	96
4.7.10 Síntese do heterociclo 3d':	96
4.7.11 Síntese do heterociclo 3e':	97
4.7.12 Síntese do heterociclo 4c e 4c':	97
4.7.13 Síntese do heterociclo 4d e 4d':	98
4.7.14 Síntese do heterociclo 4e e 4e':	98
4.7.15 Síntese do heterociclo 13a:	99
4.7.16 Síntese do heterociclo 13e:	99
4.7.17 Síntese do heterociclo 14e:	100
4.7.18 Síntese do heterociclo 15e:	101
4.7.19 Síntese do heterociclo 16e:	101
4.7.20 Síntese do heterociclo 20a:	102
4.7.21 Síntese do heterociclo 20c:	102
4.7.22 Síntese do heterociclo 20e:	103
4.8 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS CICLOPALADATOS	
21, 13g, 13h, 24f-24h e 25f-25h.	104
4.8.1 Ciclopaladato 13g	104
4.8.2 Ciclopaladato 13h	104
4.8.3 Ciclopaladato 24f	105
4.8.4 Ciclopaladato 24g	105
4.8.5 Ciclopaladato 24h	105
4.8.6 Ciclopaladato 25f	105
4.8.7 Ciclopaladato 25g	106
5. REFERÊNCIAS	111

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: N-heterociclos utilizados como fármacos.....	2
Figura 2: Isômeros cisóide e transóide de ciclopaldatos.....	3
Figura 3: Ciclopaldatos diméricos cisóide e transóide	16
Figura 4: Espectro de RMN de ^1H do ciclopaldato 13 . (200MHz, CDCl_3 , t.a.).....	17
Figura 5: Estereoisômeros do ciclopaldato 13	17
Figura 6: Diagrama ORTEP do ciclopaldato 13 . Elipsóides representam 50% de probabilidade (os átomos de hidrogênio são omitidos por questões de clareza).....	18
Figura 7: Ciclopaldato monomérico 21	21
Figura 8: Espectro de RMN de ^1H do ciclopaldato 14 . (300MHz, CDCl_3 , t.a.).....	22
Figura 9: Estereoisômeros do ciclopaldato 14	23
Figura 10: Diagrama ORTEP do ciclopaldato 14 . Elipsóides representam 50% de probabilidade (os átomos de hidrogênio são omitidos por questões de clareza).....	24
Figura 11: Azanorborno com a conformação <i>sin</i>	26
Figura 12: Atropoisômeros derivados de 1,8-naftalenos contendo anéis piridinium.....	26
Figura 13: Atropoisômeros formados a partir do 1,8-diarilnaftaleno.....	27
Figura 14: Geometria adequada para porfirina metalada com zinco, não representado nessa figura.....	28
Figura 15: Interação entre dois sistemas π	28
Figura 16: Complexo de Pd contendo arilas com interações do tipo empilhamento- π	29
Figura 17: Espectro de RMN de ^1H dos isômeros 22 e 23 . (300MHz, CDCl_3 , t.a.).....	30
Figura 18: Estereoisômeros 22 e 23 , formados pela reação do ciclopaldato 14 com α -picolina.	31
Figura 19: Diagrama ORTEP do monômero 22 . Elipsóides representam 50% de probabilidade (os átomos de hidrogênio são omitidos por questões de clareza).....	32
Figura 20: Espectro de RMN de ^1H do ciclopaldato 17 . (300MHz, CDCl_3 , t.a.).....	34
Figura 21: Diagrama ORTEP do ciclopaldato 17 . Elipsóides representam 50% de probabilidade (os átomos de hidrogênio são omitidos por questões de clareza).....	35
Figura 22: Espectro de RMN de ^1H do produto formado entre o ciclopaldato 17 e Py- D_5 . (300MHz, CDCl_3 , t.a.).....	38

Figura 23: Glicose no equilíbrio cadeia fechada-cadeia aberta.....	48
Figura 24: Estruturas de OR , SR ou NR-glicosídeos	48
Figura 25: α -glicosídeos e β -glicosídeos	48
Figura 26: Estereoisômeros E e Z correspondentes aos compostos 1a e 1a'	55
Figura 27: Inserção de alcinos em ciclopaladatos	56
Figura 28: Isômeros possíveis na formação do complexo alílico.....	59
Figura 29: Inserção do butilaleno no ciclopaladato 3	59
Figura 30: Espectro de RMN de ^1H do heterociclo 14e . (300MHz, CDCl_3 , t.a.).....	63
Figura 31: Espectro de RMN de ^1H do heterociclo 15e . (300MHz, CDCl_3 , t.a.).....	64
Figura 32: Amostras selecionadas para a realização do bioensaio em placas de Ágar Müller-Hinton em presença de <i>Staphylococcus aureus</i>	66
Figura 33: Evolução da reação do ciclopaladato 24 com piridina, à temperatura ambiente, em CDCl_3 , mostrando a formação dos produtos: monômero 24f (\blacktriangle), alcino coordenado (\blacksquare), alcino livre (\bullet).	73
Figura 34: Evolução da reação do ciclopaladato 24 com 4-metoxipiridina, à temperatura ambiente, em CDCl_3 , mostrando a formação dos produtos: monômero 24f1 (\blacktriangle), alcino coordenado (\blacksquare), alcino livre (\bullet).	75
Figura 35: Evolução da reação do ciclopaladato 24 com piridina-4-carboxaldeído, à temperatura ambiente, em CDCl_3 , mostrando a formação dos produtos: monômero 24f2 (\blacktriangle), alcino coordenado (\blacksquare), alcino livre (\bullet).	75
Figura 36: Espectro de RMN de ^1H do monômero 24g . (300MHz, CDCl_3 , t.a.).....	77
Figura 37: Espectro de RMN de ^1H do monômero 24h . (300MHz, CDCl_3 , t.a.).....	78

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Formação de ciclopaladatos.....	1
Esquema 2: N-heterociclos a partir de ciclopaladatos.....	1
Esquema 3: N-heterociclos a partir de ciclização intramolecular	2
Esquema 4: N-heterociclos através da reação de ciclopaladatos com 1,2-dienos	3
Esquema 5: Retrocloropaladação de ciclopaladatos.....	4
Esquema 6: Síntese de ciclopaladatos através da ativação da ligação C-H.....	6
Esquema 7: Mecanismo de Síntese de ciclopaladatos através da ativação da ligação C-H...	7
Esquema 8: Síntese de ciclopaladatos a partir de benzilaminas	8
Esquema 9: Síntese de ciclopaladatos a partir de metilquinolinas e iminas.....	9
Esquema 10: Síntese de ciclopaladatos a partir de propargilaminas	9
Esquema 11: Mecanismo de síntese de ciclopaladatos a partir de propargilaminas	10
Esquema 12: Síntese de ciclopaladatos a partir de benzilaminas	11
Esquema 13: Síntese de ciclopaladatos a partir de metil e etilquinolinas	11
Esquema 14: Acoplamento Sonogashira de alcinos terminais	12
Esquema 15: Síntese das aminas propargílicas 5-10 por acoplamento Sonogashira	12
Esquema 16: Síntese de aminas propargílica 12	14
Esquema 17: Síntese dos ciclopaladatos 13-18	14
Esquema 18: Síntese do ciclopaladato 19	15
Esquema 19: Síntese do ciclopaladato 20	15
Esquema 20: Representação do ciclopaladato 17 na conformação pinça em solução e conformação cisóide sin-anti	37
Esquema 21: Complexos π -alila de paládio	40
Esquema 22: Adição nucleofílica em sistemas π -alila	41
Esquema 23: Síntese da Z-ftalida e isocumarina.....	42
Esquema 24: Síntese de lactonas insaturadas	43
Esquema 25: Síntese de N-heterociclos insaturados	43
Esquema 26: Mecanismo de síntese de N-heterociclos insaturados.....	44
Esquema 27: Síntese de carbociclos a partir da cicloadição [3+2]	44
Esquema 28: Mecanismo de síntese de carbociclos a partir da cicloadição [3+2].....	45

Esquema 29: Síntese de N-heterociclos a partir de ciclopaladatos piridínicos	46
Esquema 30: Síntese de N-heterociclos de 7 e 5 membros a partir de ciclopaladatos piridínicos	46
Esquema 31: Síntese de N-heterociclos a partir de ciclopaladatos imínicos.....	47
Esquema 32: Ação das glicosidases sobre os glicosídeos	49
Esquema 33: Interação Enzima-Inibidor	50
Esquema 34: Síntese de N-heterociclo a partir de ciclopaladato.....	50
Esquema 35: Estereoisômeros formados a partir de ciclopaladatos com alenos.....	51
Esquema 36: Alenos sintetizados para as reações com os ciclopaladatos.....	52
Esquema 37: Reagentes utilizados na síntese dos alenos a-e	52
Esquema 38: Reação do ciclopaladato 1 com os alenos a-d	53
Esquema 39: Mecanismo de inserção de alenos nos ciclopaladatos	54
Esquema 40: Reação do ciclopaladato 2 com os alenos a-e	57
Esquema 41: Reação do ciclopaladato 3 com os alenos a-e	58
Esquema 42: Reação do ciclopaladato 4 com os alenos a-e	60
Esquema 43: Reação do ciclopaladato 13 com os alenos a, e	61
Esquema 44: Reação dos ciclopaladatos 14 e 15 com dimetilaleno.....	62
Esquema 45: Reação do ciclopaladato 16 com dimetilaleno	65
Esquema 46: Reação do ciclopaladato 20 com os alenos a,c e e	65
Esquema 47: Reação do ciclopaladato 20 com piridina-D5.....	69
Esquema 48: Retrocloropaladação do ciclopaladato 20	70
Esquema 49: Reação dos ciclopaladatos 13, 24 e 25 com Py, ^t BuNC e PPh ₃	70
Esquema 50: Reação do ciclopaladato 13 com piridina	71
Esquema 51: Reação do ciclopaladato 13 com ^t BuNC e PPh ₃	71
Esquema 52: Retrocloropaladação do ciclopaladato 24 em presença de piridina	72
Esquema 53: Retrocloropaladação do ciclopaladato 24 em presença de PyOMe e PyCHO	74
Esquema 54: Reação do ciclopaladato 24 com ^t BuNC e PPh ₃	76
Esquema 55: Reação do ciclopaladato 25 com Py e ^t BuNC	79

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Exemplos de síntese de heterociclos	5
Tabela 2: Reagentes utilizados nas sínteses das aminas propargílicas 5-10	13
Tabela 3: Principais distâncias (Å) e ângulos (deg) de ligação do ciclopaladato 13	19
Tabela 4: Principais distâncias (Å) e ângulos (deg) de ligação do ciclopaladato 14	25
Tabela 5: Deslocamento químico dos prótons das metilas para os diferentes atropoisômeros ³³	27
Tabela 6: Principais distâncias (Å) e ângulos (deg) de ligação do ciclopaladato 23	33
Tabela 7: Principais distâncias (Å) e ângulos (deg) de ligação do ciclopaladato 17	36
Tabela 8: Estereosseletividade nos isômeros E/Z da reação entre 1 e os alenos a, b, c e d	53
Tabela 9: Estereosseletividade nos isômeros E/Z da reação entre 2 e os alenos a, b, c e d	57
Tabela 10: Seletividade nos isômeros A/B e A/C da reação entre 3 e os alenos a, b, c, d e e	58
Tabela 11: Seletividade nos isômeros A/B ou A/C da reação entre 4 e os alenos a, b, c, d e e	60
Tabela 12: Halos de inibição (mm) em placas de Ágar Müller-Hinton das amostras 1b, 13e, 13e(PF₆⁻), 14e, 15e e 20e	67

LISTA DE ABREVIATURAS

Me: metila

Et: etila

^tBu: terc-butila

Py: piridina

Py-D₅: piridina deuterada

Ph: fenila

PPh₃: trifenilfosfina

δ: deslocamento químico, em ppm, registrado no espectro de RMN

s: singlete

d: dublete

t: tripleto

q: quadruplete

m: multiplete

J: constante de acoplamento

Nu: nucleófilo

dppf: 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

RESUMO

Os compostos de paládio vêm apresentado uma vasta linha de aplicação, tanto como catalisadores como precursores em reações de síntese orgânica.

Dentre esses compostos, os ciclopaladatos, que são compostos cíclicos com uma ligação Pd-heteroátomo, permite a formação de novas estruturas cíclicas contendo algum heteroátomo, como nitrogênio, oxigênio ou enxofre.

Neste trabalho foram sintetizadas aminas propargílicas capazes de se coordenar a sais de paládio, formando novos ciclopaladatos através da reação de cloropaladação. Esses compostos se encontram na forma de dímeros e podem apresentar-se como diferentes isômeros. Estudos espectroscópicos, tais como RMN de ^1H , ^{13}C e raios-X de monocristais foram realizados para a elucidação estrutural desses novos compostos. Além dos isômeros geométricos clássicos (cisóide e transóide) foram observados pela primeira vez a formação de atropoisômeros.

Esses ciclopaladatos, contendo nitrogênio ligado ao paládio, foram testados frente a alenos diferentemente substituídos, mostrando que ocorre a inserção do aleno na ligação Pd-C e, seguido da depaladação, ocorre a formação de novos compostos heterocíclicos a seis membros.

Alguns ciclopaladatos, quando em solução, podem apresentar certa instabilidade, ocorrendo a decomposição do ciclopaladato com a regeneração do alcino precursor do respectivo ciclopaladato. Assim, estudou-se a reação de decomposição de diferentes ciclopaladatos, chamada de retrocloropaladação, utilizando a técnica de RMN de ^1H em diferentes intervalos de tempo.

ABSTRACT

Palladium compounds have application in different fields, such as catalysis or as precursors in organic synthesis reactions.

Among these compounds, the palladacycles, which are cyclic compounds with a Pd-heteroatom bond, allow the formation of new cyclic structures with at least one heteroatom such as nitrogen, oxygen or sulfur.

In this work, propargylic amines were synthesized, which are capable to coordinate with palladium salts, affording new palladacycles by chloropalladation reactions. These compounds are dimers and can be present as different isomers. Spectroscopic analyses, such as ^1H , ^{13}C NMR and X-Ray of monocrystals were performed in order to elucidate the structure of these new compounds. Besides the classic geometric isomers (cisoid and transoid) for the first time the formation of atropisomers was observed.

This palladacycles, with nitrogen bonded to palladium, were tested with different substituted allenes and showed the insertion of allene into the Pd-C bond. Subsequent depalladation resulted in the formation of new six member heterocycles.

Some palladacycles are not stable in solution and undergo decomposition reactions yielding the alkyne precursors of palladacycle.

We have studied these decomposition reactions of different palladacycles, called retro-chloropalladation, using ^1H NMR analysis at different time intervals.

PUBLICAÇÕES

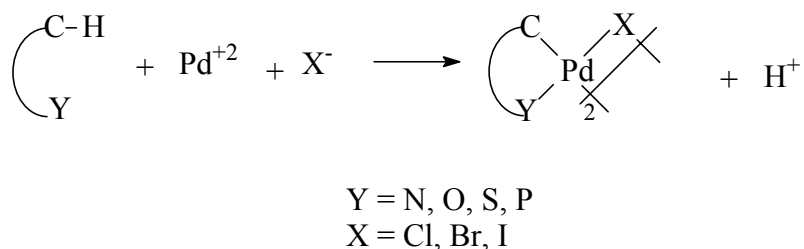
1. Atropisomerism in Palladacycles Derived from the Chloropalladation of Heterosubstituted Alkynes. Zanini, M. L.; Meneghetti, M. R.; Ebeling, G.; Livotto, P. R.; Rominger, F.; Dupont, J. *Inorg. Chim. Acta*. Aceito.
2. The Retro-Chloropalladation Reaction of Heterosubstituted Alkynes. Em preparação.
3. Chloropalladated Propargyl Amine: a Highly Efficient Phosphine-Free Catalyst Precursor for the Heck Reaction. Em preparação.
4. Palladium-Assisted Formation of N-Heterocycles by Intramolecular Ring Closure with Amines and Allenes. Em preparação.

TRABALHOS APRESENTADOS EM CONGRESSO

1. Reações de Formação de Ligações C-C e C-N em Cascata Promovidas por Pd(II). *23^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, SBQ, maio, 2000.
2. Síntese de N-Heterociclos Promovidas por Pd(II) com Potencial Atividade Bactericida. *24^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química*, SBQ, maio, 2001.
3. Atropisomerism in Palladacycles Derived from the Chloropallation of Heterosubstituted Alkynes. *XI Brazilian Meeting on Inorganic Chemistry*, setembro, 2002.

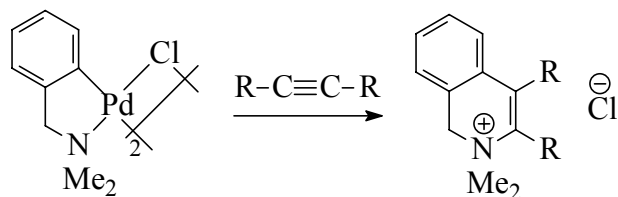
INTRODUÇÃO GERAL

Ciclopaladatos são compostos cíclicos constituídos de um anel quelante com uma ligação sigma Pd-C estabilizada intramolecularmente por uma ligação Pd-heteroátomo. Esquema 1.



Esquema 1: Formação de ciclopaladatos

Esses compostos possuem aplicações como precursores catalíticos para a síntese orgânica,^{1,2,3,4,5} em química bioorganometálica como agentes quimioterápicos antitumorais⁶ como também como precursores em síntese orgânica, principalmente na formação de compostos heterocíclicos, como por exemplo, na reação de ciclopaladatos com alcinos. Esquema 2.



Esquema 2: N-heterociclos a partir de ciclopaladatos

Nesse sentido, os heterociclos contendo nitrogênio como heteroátomo, chamados N-heterociclos são os que apresentam a maior diversidade de aplicações, desde antidepressivos comercializados como Valium até o tratamento de doenças degenerativas como Doença de Alzheimer, utilizando o fármaco comercializado como Cognex. Figura 1.

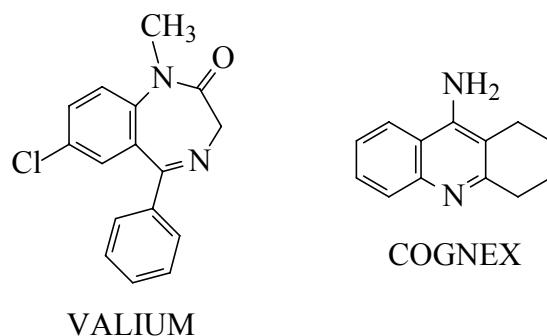
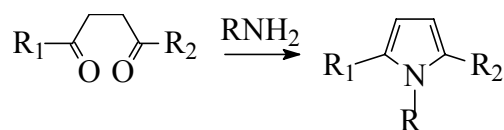


Figura 1: N-heterociclos utilizados como fármacos

A síntese de derivados heterocíclicos segue uma estratégia sintética básica, que consiste classicamente em construir o anel heterocíclico a partir da cadeia carbônica contendo a maioria dos seus substituintes colocados de maneira adequada e um heteroátomo (N, O ou S) atuando como nucleófilo. Esquema 3.



Esquema 3: N-heterociclos a partir de ciclização intramolecular

N-heterociclos podem ser obtidos a partir de diferentes métodos, entre eles síntese de Knorr para o pirrol, síntese de Hantzsch para piridinas e síntese de Fischer e Reissert para indol.⁷ As reações de hetero-Diels-Alder também fornecem uma gama variada de compostos, onde iminas, nitrilas e azocompostos podem atuar como heterodienófilos sobre dienos adequados, formando o N-heterociclo desejado.

Na síntese de heterociclos, os compostos organometálicos podem atuar como catalisadores, permitindo condições mais brandas de reação, ou também como precursores nessas sínteses, diminuindo as etapas necessárias para a formação do produto.

Neste trabalho foi realizada a síntese de novos ciclopaldatos, onde foi observado que esses ciclopaldatos encontram-se todos na forma de dímeros, Figura 2. Buscou-se então uma maior compreensão dos arranjos que esses ciclopaldatos diméricos podem assumir, pois análises desses compostos mostraram que esses dímeros podem apresentar-se

como diferentes isômeros. Os isômeros cisóide e transóide aparecem em quase todos os ciclopaladatos diméricos sintetizados neste trabalho ou descritos na literatura. Nessa etapa, estudos de RMN dos ciclopaladatos em solução e raios-X dos ciclopaladatos como monocristais foram realizados, cujos resultados encontram-se no capítulo 1.

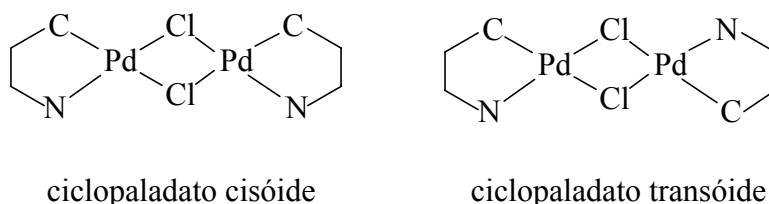
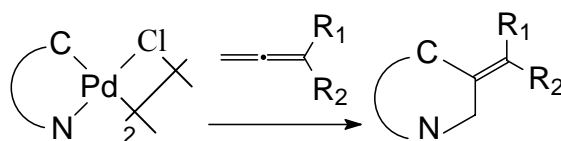


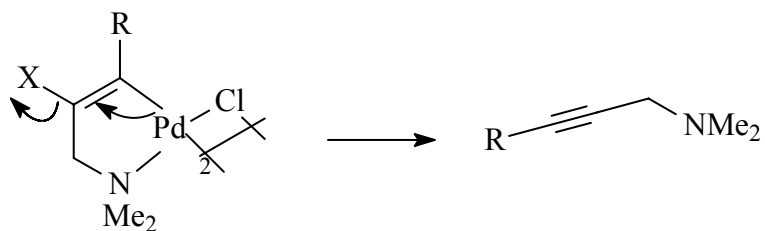
Figura 2: Isômeros cisóide e transóide de ciclopaladatos

Numa segunda etapa buscou-se a síntese de novos N-heterociclos através da reação de ciclopaladatos com 1,2-dienos diferentemente substituídos, Esquema 4. Os resultados e discussão dessas sínteses são apresentados no capítulo 2.



Esquema 4: N-heterociclos através da reação de ciclopaladatos com 1,2-dienos

Para a realização dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C dos ciclopaladatos sintetizados, é comumente utilizado o recurso de adicionarmos piridina deuterada para quebrar o dímero, formando o correspondente monômero que é mais solúvel. No decorrer das análises de RMN de ^1H e ^{13}C , ao colocarmos piridina deuterada, observou-se que alguns ciclopaladatos em solução se degradavam, sendo observado no espectro de RMN, após algumas horas, a presença do alcino precursor do ciclopaladato, Esquema 5.



Esquema 5: Retrocloropaladação de ciclopaladatos

Atribuiu-se que houve a decloropaladação do ciclopaladato, e buscou-se verificar a influência dos ligantes do paládio que favorecem essa decloropaladação, adicionando ao ciclopaladato, além da piridina, terc-butilisonitrila e trifenilfosfina, com posterior análise dos espectros de RMN de ^1H .

Assim, os objetivos deste trabalho consistem em: 1. Preparação de novos ciclopaladatos, através da cloropaladação de aminas propargílicas, estudando os estereoisômeros desses ciclopaladatos formados através de dados de RMN de ^1H , ^{13}C e raios-X. 2. Sintetizar diferentes N-heterociclos a partir da reação entre esses novos ciclopaladatos sintetizados e ciclopaladatos já descritos na literatura com alenos diferentemente substituídos. 3. Estudar as reações de decloropaladação dos ciclopaladatos através da troca de ligantes do paládio.

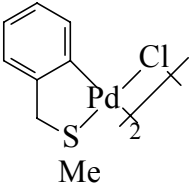
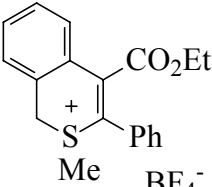
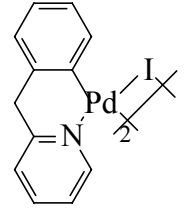
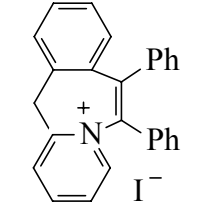
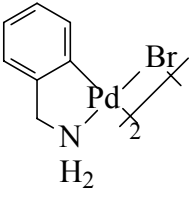
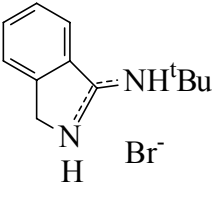
1. CAPÍTULO 1

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE CICLOPALADATOS

1.1 INTRODUÇÃO

Ciclopaladatos contendo nitrogênio, enxofre e fósforo são normalmente fáceis de serem sintetizados, estáveis ao ar, umidade e calor, utilizados em reações de síntese orgânica tanto como catalisadores como precursores de compostos orgânicos. Conhecidos desde a década de 60 com o trabalho de Cope,⁸ são extremamente úteis na síntese de carbo e heterociclos através da reação de ciclopaladatos com alcenos, alcinos, monóxido de carbono ou isocianatos. Tabela 1.

Tabela 1: Exemplos de síntese de heterociclos

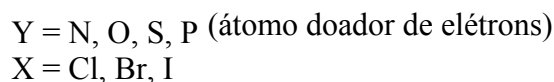
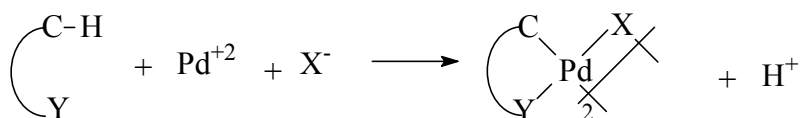
Ciclopaladato	Sistema π	Produto	Ref
	$\text{Ph}-\equiv-\text{CO}_2\text{Et}$		9
	$\text{Ph}-\equiv-\text{Ph}$		10
	${}^t\text{BuNC}$		11

1.2 CICLOPALADAÇÃO

Os ciclopaladatos possuem uma ligação σ metal-carbono estabilizada intramolecularmente por uma ligação metal-heteroátomo e podem ser formados a partir de vários métodos, como a transmetalração,¹² troca de ligante,¹² ativação da ligação C-H (paladação direta)¹³ e cloropaladação de alcinos propargílicos,¹⁴ sendo os dois últimos métodos descritos a seguir.

1.2.1 Ativação da Ligação C-H

Complexos de metais de transição podem ativar ligações C-H de substratos orgânicos, onde novas ligações σ metal-carbono podem ser formadas a partir das ligações C-H desses substratos, Esquema 6. Esse procedimento envolve a interação de um ligante orgânico com sais dos respectivos metais. Em relação ao paládio, o sal mais disponível comercialmente é o cloreto de paládio, PdCl_2 , porém é insolúvel na maioria dos solventes orgânicos. Por isso é empregado normalmente espécies de Pd(II) incluindo Li_2PdCl_4 , $\text{Li}_2\text{PdCl}_4/\text{AcONa}$, $\text{Li}_2\text{PdCl}_4/\text{Et}_3\text{N}$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{LiCl}$. Acetato de sódio e trietilamina atuando como bases para facilitar a clivagem da ligação C-H. A reação pode ser realizada em metanol, etanol, acetona, dioxano, clorofórmio ou ácido acético e geralmente à temperatura ambiente.¹²

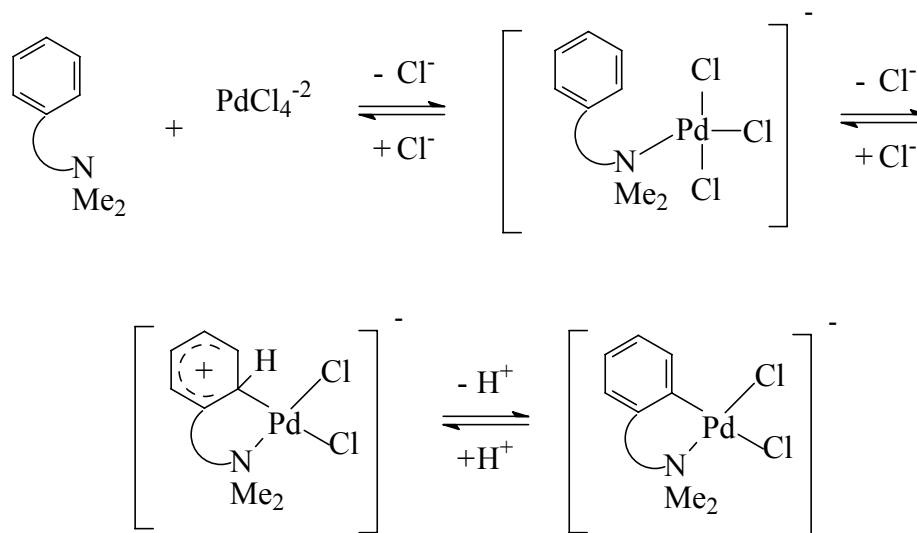


Esquema 6: Síntese de ciclopaladatos através da ativação da ligação C-H

Uma das condições necessárias para a paladação de determinado composto orgânico é que esse composto possua um heteroátomo com elétrons disponíveis, como N, O, S e P,

pois a coordenação intramolecular desse heteroátomo ao metal estabiliza a nova ligação σ metal-carbono formada.¹⁵

A coordenação preliminar do ligante ao metal é a primeira etapa no processo de ciclopaladação,¹⁶ portanto a natureza do heteroátomo deve ter uma influência direta no curso da reação. Esquema 7.

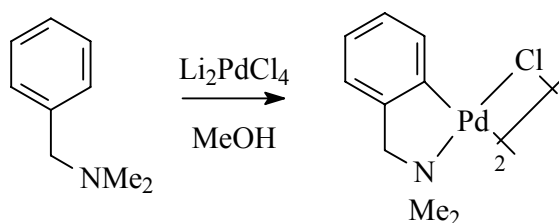


Esquema 7: Mecanismo de Síntese de ciclopaladatos através da ativação da ligação C-H

Dentre esses heteroátomos citados, os ligantes orgânicos contendo **nitrogênio** possuem as melhores características, pois o nitrogênio apresenta uma dureza intermediária, coordenando-se facilmente ao metal, como também descoordenando-se facilmente quando o ciclopaladato é colocado em reação, quando então é necessário o rompimento da ligação Pd-heteroátomo. Em relação ao **fósforo**, a ortometalação de fosfinas é menos reativa do que de aminas e normalmente requer aquecimento, pois o intermediário é muito mais estável.¹⁷ Paladaciclos formados a partir de ligantes contendo **enxofre** são facilmente formados, pois o S coordena-se facilmente ao Pd, chegando a dificultar uma posterior reação do ciclopaladato com outros substratos. Nucleófilos de **oxigênio** são menos usuais porque se coordenam fracamente a compostos de paládio,¹⁸ sendo necessário normalmente a ciclopaladação sobre o ligante orgânico contendo Li, onde a ligação C-Li é mais fácil de ser rompida, tornando o composto mais reativo.¹⁹

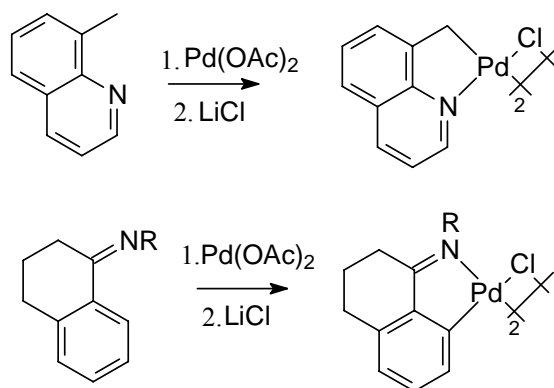
Além disso, a formação de uma ligação σ metal-carbono por paladação direta, sem a coordenação preliminar ao heteroátomo raramente ocorre e não é característica dos compostos de paládio. O efeito quelato é muito importante nesse processo e é observado na ciclopaladação intramolecular do azobenzeno que é 4×10^4 vezes mais rápida do que a reação intermolecular entre PdCl_2 e benzeno. A facilidade do processo está associada com a quelação do grupo azo, que converte a reação de um processo intermolecular para o processo intramolecular entropicamente mais favorável.¹⁵

Um dos precursores no estudo de ciclopaladação, o grupo de Cope,⁸ mostrou a síntese de ciclopaladatos a partir de benzilaminas, sendo a N,N-dimetilbenzilamina um dos ligantes utilizados frente à paladação com Li_2PdCl_4 , formando o correspondente ciclopaladato com 96% de rendimento. Esquema 8. Nos casos específicos de reação em que a posição *orto* de anéis aromáticos dos ligantes está envolvida, essas reações também são chamadas de *orto*-paladação.



Esquema 8: Síntese de ciclopaladatos a partir de benzilaminas

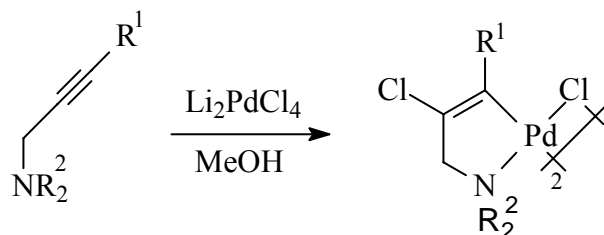
Também com compostos nitrogenados, como metil²⁰ e etilquinolinas²¹ e derivados imínicos,²² ciclopaladatos foram obtidos utilizando também $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{LiCl}$. Esquema 9.



Esquema 9: Síntese de ciclopaldatos a partir de metilquinolinas e iminas

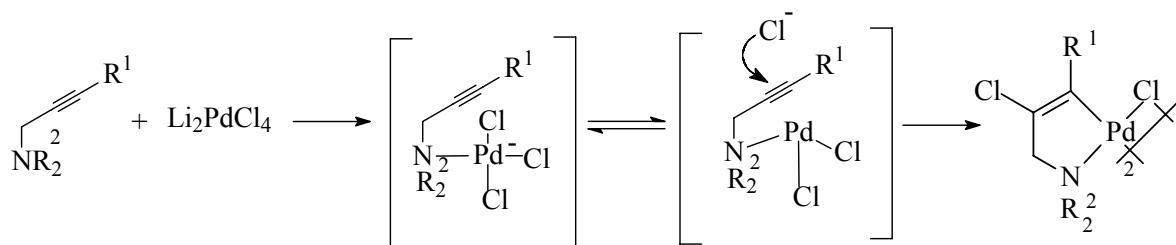
1.2.2 Cloropalação de Alcinos Propargílicos

A reação de cloropalação consiste na adição de fragmento Pd-Cl à tripla ligação carbono-carbono. Aminas e tioéteres propargílicos fornecem excelentes substratos, pois nitrogênio e enxofre, átomos doadores de elétrons, são capazes de estabilizar intramolecularmente o metal, com a formação de ligações σ -Pd-C. Esquema 10



Esquema 10: Síntese de ciclopaldatos a partir de propargilaminas

Como consequência das interações paládio-alcino tem-se a formação de uma vasta gama de ciclopaladatos derivados de aminas e tioéteres propargílicos diferentemente funcionalizados e Li_2PdCl_4 .¹⁴ Essas reações envolvem uma adição trans, ocorrendo através do ataque nucleofílico externo do íon cloreto à ligação $\text{C}\equiv\text{C}$ coordenada ao átomo de paládio. Esquema 11.



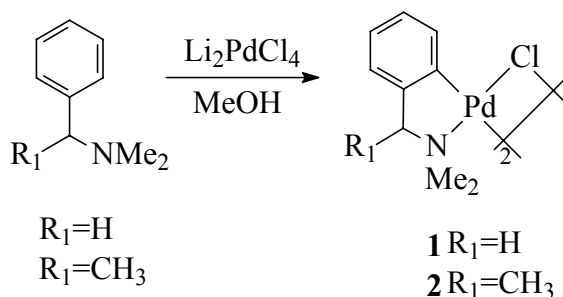
Esquema 11: Mecanismo de síntese de ciclopaladatos a partir de propargilaminas

1.3 SÍNTESE DOS CICLOPALADATOS

Os ciclopaladatos utilizados foram sintetizados através de dois métodos distintos: por ativação C-H intramolecular de aminas alifáticas e aromáticas e por cloropalação de aminas propargílicas.

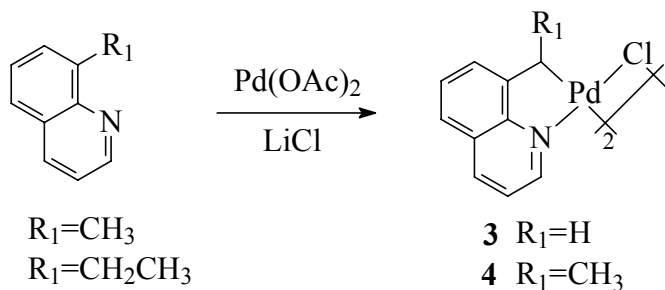
1.3.1 Ativação C-H de aminas alifáticas e heterociclos

Os ciclopaladatos **1** e **2** foram sintetizados em presença de $\text{Li}_2\text{PdCl}_4/\text{MeOH}$ com excelentes rendimentos, > 85%, através de métodos já descritos na literatura.⁸ Esquema 12.



Esquema 12: Síntese de ciclopaladatos a partir de benzilaminas

Os ciclopaladatos **3** e **4**, já descritos na literatura e derivados da 8-metilquinolina²⁰ e 8-etilquinolina²¹ foram sintetizados utilizando $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{LiCl}$. Esquema 13.

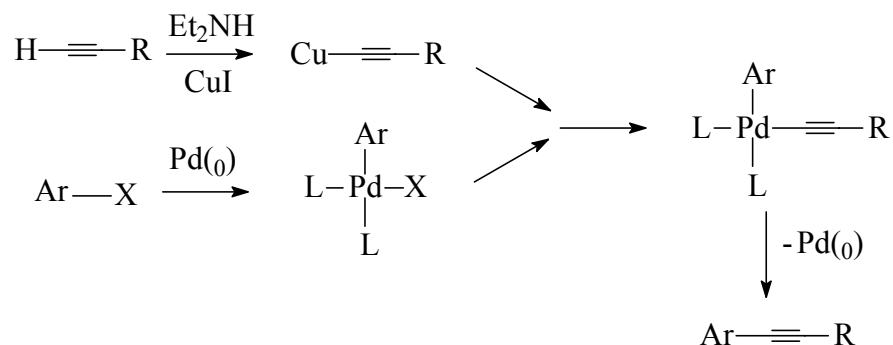


Esquema 13: Síntese de ciclopaladatos a partir de metil e etilquinolinas

1.3.2 Cloropaladação de aminas propargílicas

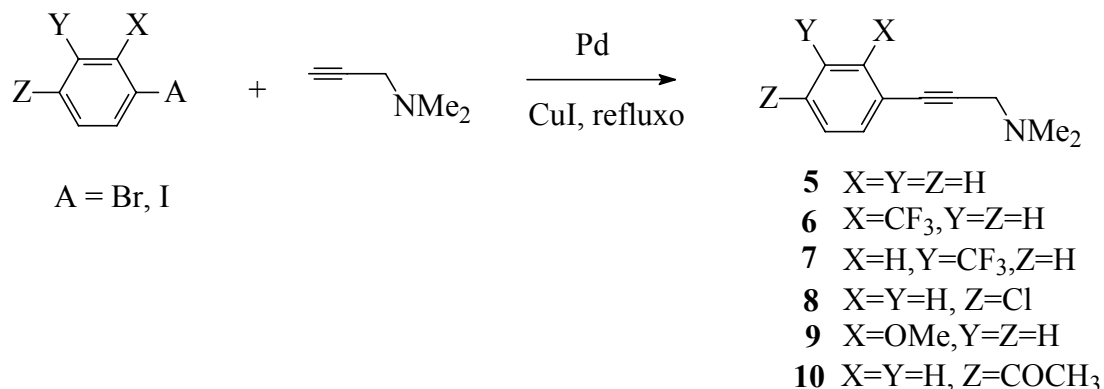
As aminas propargílicas precursoras dos ciclopaladatos foram sintetizadas por acoplamento Sonogashira^{23,7} que utiliza complexos de paládio, bases e iodeto cuproso como co-catalisador. O mecanismo proposto envolve a adição oxidativa do haleto de arila

formando o intermediário Pd(II), que sofre transmetalção com a espécie Cu-alquínil (formado a partir do alcino terminal, base e iodeto cuproso). Posteriormente, a eliminação redutiva com acoplamento dos dois ligantes orgânicos fornece o produto e regenera o catalisador de Pd. Esquema 14.



Esquema 14: Acoplamento Sonogashira de alcinos terminais

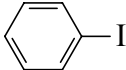
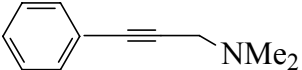
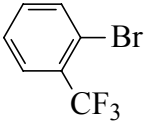
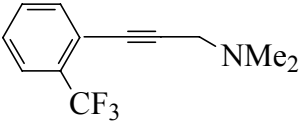
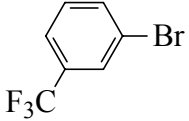
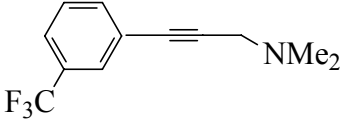
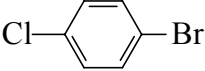
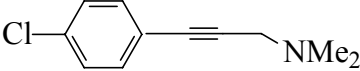
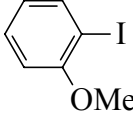
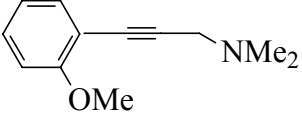
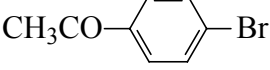
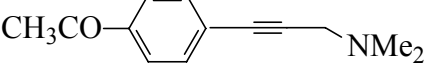
As propargilaminas **5-10** foram sintetizadas com rendimentos variados do correspondente brometo ou iodeto de arila com N,N-dimetilaminopropino, em presença de Pd/CuI e refluxo. A amina **5** já está descrita na literatura¹⁴ e as demais são inéditas.



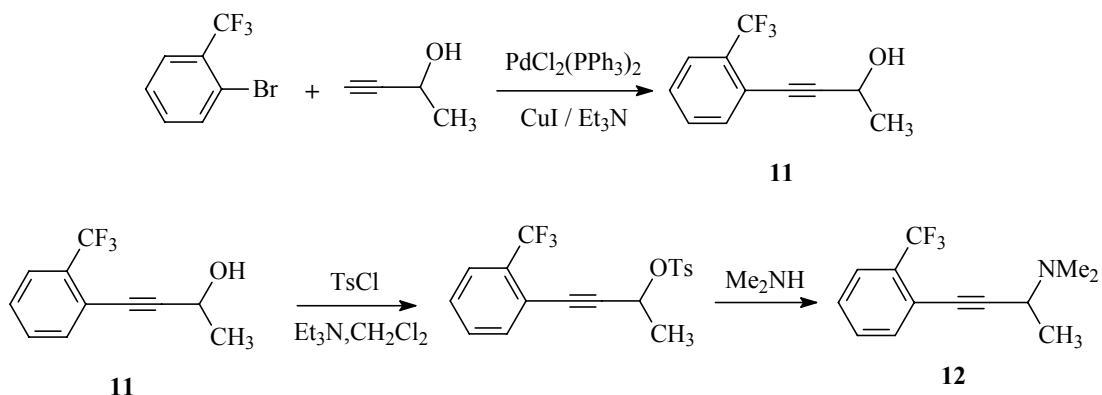
Esquema 15: Síntese das aminas propargílicas **5-10** por acoplamento Sonogashira

A Tabela 2 mostra os reagentes utilizados na reação de síntese das aminas propargílicas 5-10.

Tabela 2: Reagentes utilizados nas sínteses das aminas propargílicas 5-10.

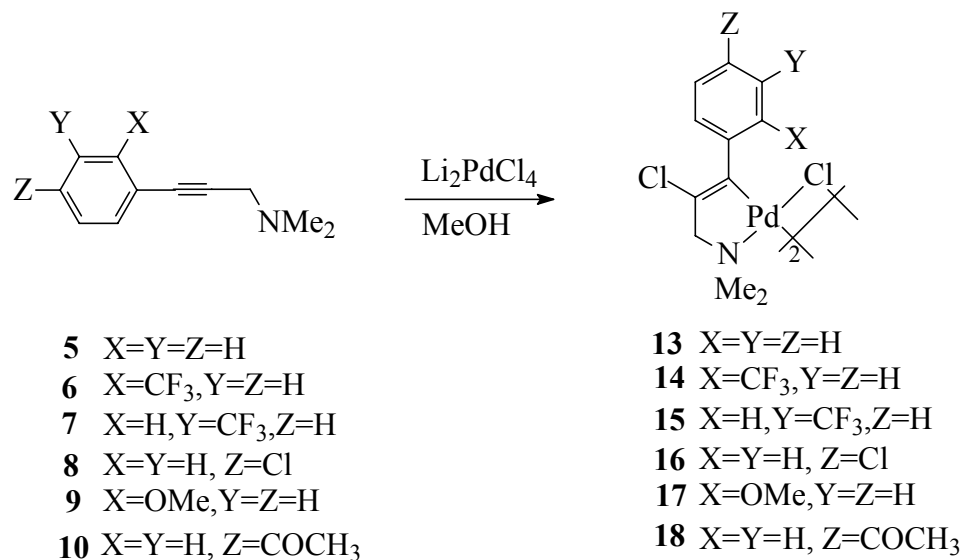
Haleto de arila	Catalisador	Amina propargílica
	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2 / \text{Et}_2\text{NH}$	
	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2 / \text{Et}_2\text{NH}$	
	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{PPh}_3 / \text{Et}_2\text{NH}$	
	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{PPh}_3 / \text{Et}_3\text{N}$	
	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4 / \text{Et}_2\text{NH}$	
	$\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{PPh}_3 / \text{Et}_3\text{N}$	

A partir do 3-bromobenzotrifluoreto, também por acoplamento Sonogashira,²³ obteve-se a propargilamina **11**, que em presença de cloreto de tosilato/trietilamina e posteriormente dimetilamina, leva à formação da amina **12**, Esquema 16.

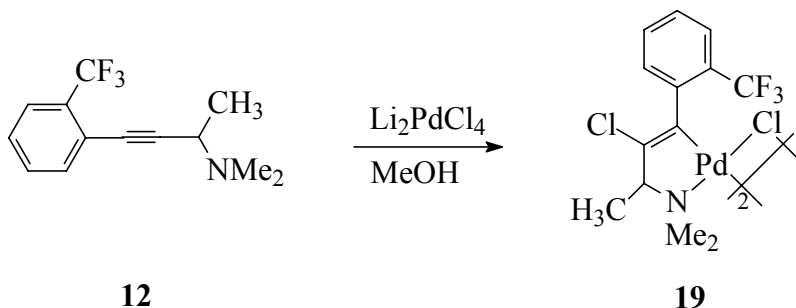


Esquema 16: Síntese de aminas propargílica **12**

Através da reação de cloropalação, descrita anteriormente, as aminas propargílicas **5-10** e **12**, dissolvidas em metanol, são adicionadas sobre uma solução de $\text{Li}_2\text{PdCl}_4/\text{MeOH}$ a 5°C , fornecendo os correspondentes ciclopaladatos diméricos, **13-19**, Esquema 17 e Esquema 18, após 10min de agitação, com rendimentos variados, de 45 a 95%, na forma de sólidos amarelos estáveis, dos quais **14-19** são inéditos.

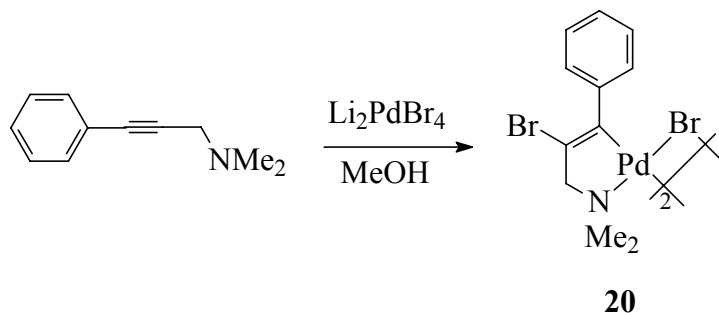


Esquema 17: Síntese dos ciclopaladatos **13-18**



Esquema 18: Síntese do ciclopaladato **19**

A reação de bromopaladação também foi testada em presença de $\text{Li}_2\text{PdBr}_4/\text{MeOH}$, a 5°C , levando à formação do dímero com bromo em ponte, **20**, também inédito. Esquema 19.



Esquema 19: Síntese do ciclopaladato **20**

Os ciclopaladatos **13-20** foram analisados por RMN de ^1H e ^{13}C onde a formação dos ciclopaladatos é confirmada pelo deslocamento químico dos prótons das metilas do grupo $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, em torno de 3,0ppm, típico de estruturas com a coordenação $\text{Pd-N}(\text{CH}_3)_2$. Na amina propargílica de partida, os prótons das metilas do grupo $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ aparecem em torno de 2,0ppm. Os prótons metilênicos do ciclopaladato **14** e **17**, após a adição de piridina deuterada, apresentam-se como um sistema AB em torno de 4,0ppm e 3,7ppm, respectivamente, pois os grupos CF_3 e OMe em *orto* não permitem a livre rotação da ligação C-C entre o grupo fenila e o carbono vinílico, tornando esses prótons diastereotópicos.

Os dados de RMN de ^{13}C confirmam a presença da ligação C=C através dos picos de carbonos quaternários em torno de 120 e 140ppm e o desaparecimento dos picos de carbonos quaternários da ligação C≡C que aparecem em torno de 80 e 90ppm.

Nos processos de síntese de ciclopaladatos diméricos geralmente são formados os isômeros cisóide e transóide, Figura 3, com o isômero transóide normalmente majoritário em uma mistura e observado no estado sólido.²⁴

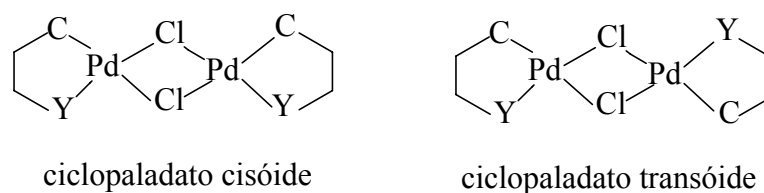


Figura 3: Ciclopaladatos diméricos cisóide e transóide

Os ciclopaladatos **13-20** sintetizados mostraram-se todos na forma de dímeros, porém para os ciclopaladatos **13**, **15**, **16**, **18** e **20** observa-se a formação de dois isômeros, enquanto que para os ciclopaladatos **14** e **19** há a formação de quatro isômeros e o ciclopaladato **17** forma apenas um derivado, isto é, não há a formação de isômeros. Assim, foi utilizado o ciclopaladato **13** para uma análise mais detalhada do arranjo dos isômeros formados, atribuindo-se as mesmas formas para os ciclopaladatos **15**, **16**, **18** e **20**. Para os compostos **14** e **19** utilizou-se o composto **14** como padrão. A seguir, encontram-se as análises efetuadas de RMN de ^1H , ^{13}C e raios-X de monocristais dos ciclopaladatos **13**, **14** e **17** com os respectivos resultados.

1.3.3 Análise estrutural do ciclopaladato **13**

Para as formas diméricas do ciclopaladato **13**, os dados de RMN de ^1H , Figura 4, e RMN de ^{13}C mostram a formação de dois isômeros em solução, na proporção de 1:1, que podem ser atribuídos aos isômeros cisóide e transóide. Em cada isômero, os hidrogênios metilênicos e as metilas do grupo amino são equivalentes, aparecendo como singlete no espectro de RMN de ^1H . Observa-se a formação de dois isômeros, pois há dois singletos para as metilas do grupo $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, a δ 2,69ppm e 2,80ppm.

Figura 4: Espectro de RMN de ^1H do ciclopaladato **13**. (200MHz, CDCl_3 . t.a.)

Na Figura 5 estão representados os isômeros cisóide e transóide do ciclopaladato **13**.

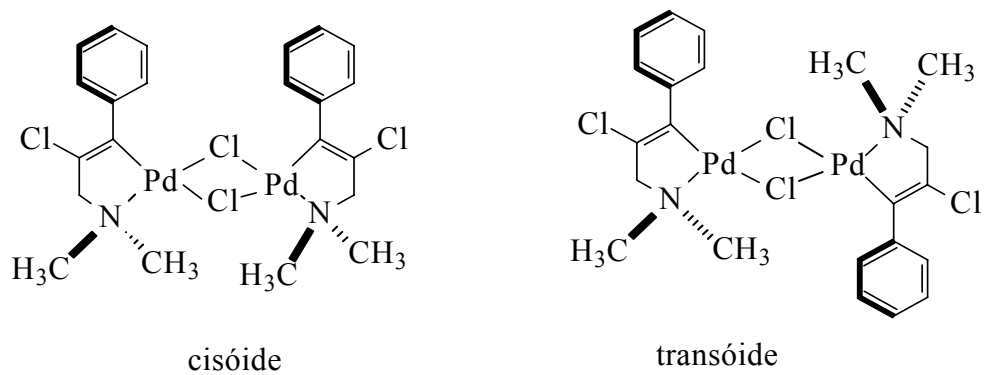


Figura 5: Estereoisômeros do ciclopaladato **13**

A estrutura molecular desse composto foi determinada por análise por difração de raios-X de monocristais contendo uma das formas isômeras. Os monocristais foram obtidos a partir da adição do produto em uma pipeta Pasteur fechada na extremidade menor, dissolução do produto em CH_2Cl_2 e adição lenta de cicloexano. O sistema é fechado e observa-se a formação dos monocristais em aproximadamente 15 dias. O diagrama ORTEP do isômero transóide é apresentado na Figura 6 e os principais ângulos e comprimentos de ligação são apresentados na Tabela 3. Em anexo encontram-se dados da determinação da estrutura cristalina/molecular do composto **13**.

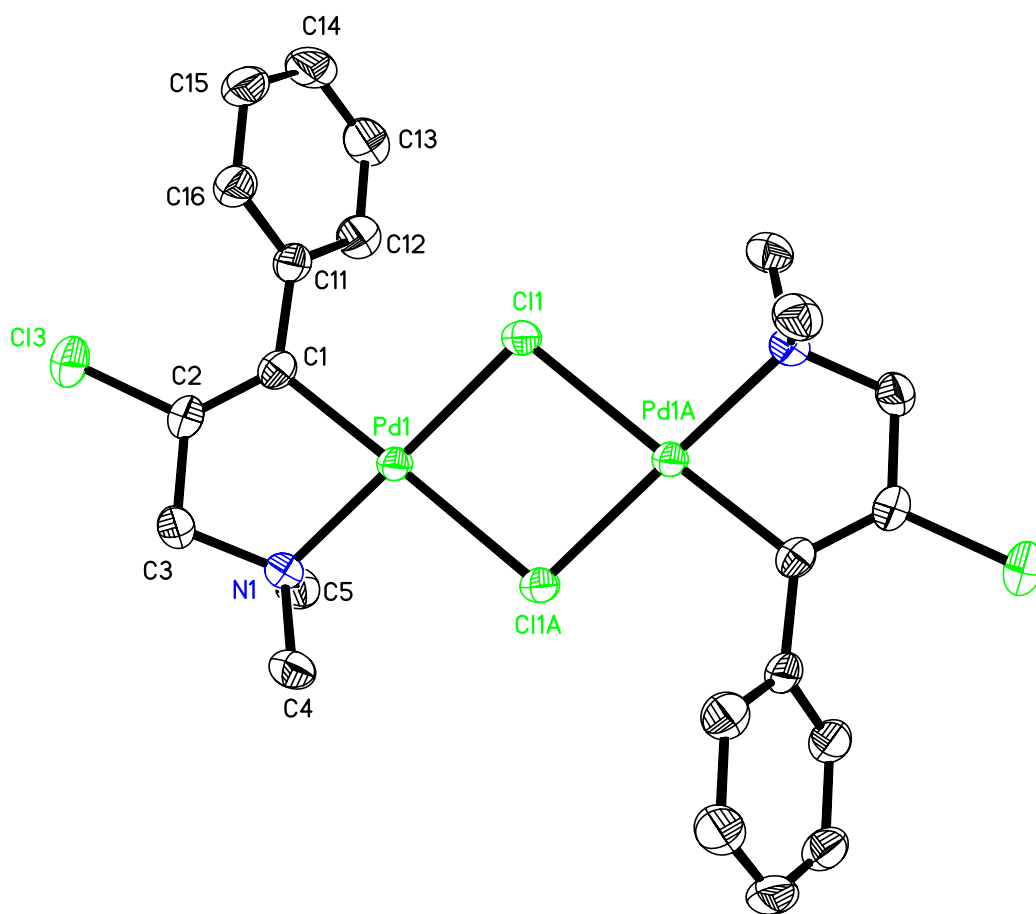


Figura 6: Diagrama ORTEP do ciclopaldato **13**. Elipsóides representam 50% de probabilidade (os átomos de hidrogênio são omitidos por questões de clareza).

Tabela 3: Principais distâncias (Å) e ângulos (deg) de ligação do ciclopaladato **13**.

Pd1-C1	1.9974(18)	C1-Pd1-N1	82.75(7)
Pd1-N1	2.0641(16)	C1-Pd1-C11	96.43(6)
Pd1-C11	2.3362(5)	N1-Pd1-C11	179.07(5)
Pd1-C11A	2.4583(5)	C1-Pd1-C1A	178.79(6)
C1-C2	1.328(3)	N1-Pd1-C1A	96.05(5)
		C11-Pd1-C1A	85.77(17)
		Pd1-C11-Pd1A	95.22(17)

De acordo com os dados estruturais, observa-se que a forma dimérica do ciclopaladato é formada por dois anéis de cinco membros, cuja esfera de coordenação dos átomos de paládio é essencialmente quadrado planar, com a distância da ligação Pd-Cl trans ao C(1) de 2,458 Å, maior do que aquela trans ao NMe₂, de 2,336 Å.

A clivagem da ponte halogenada em metalaciclos diméricos de Pd(II) e Pt(II) por vários ligantes doadores é uma reação amplamente usada para a síntese dos respectivos monômeros. Esse processo é importante para a caracterização estrutural do dímero, para estudos de mecanismos das reações de inserção de moléculas insaturadas na ligação Pd-C do dímero e também para estudos de *efeito* e *influência trans* exercidos pelas diferentes ligações metal-ligante no ciclopaladato dimérico.

1.3.3.1 Efeito e Influência Trans

Nas reações de substituição de ligantes, principalmente em complexos quadrados planares de metais de transição, observa-se que certos ligantes parecem direcionar a substituição em posição trans a eles mesmos. Chama-se *influência trans* quando os fatores que controlam essa substituição são termodinâmicos e *efeito trans* quando esses fatores são regidos por fatores cinéticos.²⁵

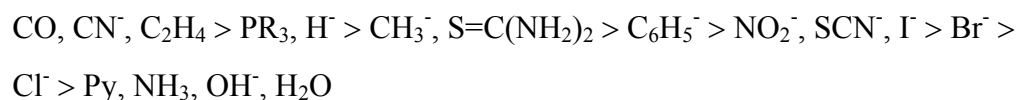
Ligantes que formam ligações σ fortes, como hidreto e ramificações alquila, ou aceptores π , como CN⁻, CO ou PR₃ que se ligam fortemente ao metal, tendem a enfraquecer a ligação metal-ligante *trans* a esses ligantes. No estado fundamental, essa é uma propriedade chamada *influência trans*. A influência de um determinado ligante pode ser observada através de algumas propriedades físicas, como por exemplo, a frequência de

estiramento na região do infravermelho dos ligantes. Um ligante com uma forte influência trans causa um decréscimo na absorção de energia de estiramento do ligante trans a ele, decorrente do enfraquecimento da ligação metal-ligante. Além disso, pode-se observar também em estudos de RMN a constante de acoplamento, J, das ligações metal-ligante. Um ligante com forte influência trans causa uma diminuição na constante de acoplamento da ligação trans a ele, também por consequência do enfraquecimento dessa ligação.

Os grupos com uma forte *influência trans* são listados a seguir, em ordem decrescente de seu efeito:



O *efeito trans* está relacionado aos processos sob controle cinético, observado pela diferença de energia entre o estado fundamental e o estado de transição na etapa determinante da velocidade. A capacidade de um grupo exercer efeito trans está diretamente relacionada à capacidade de desestabilizar o estado fundamental e estabilizar o estado de transição. Em estudos de complexos de metais de transição quadrados planares, ligantes que não possuem orbitais aceptores π são incapazes de formar ligações π com o metal e estabilizar o estado de transição bipirâmide trigonal que normalmente se forma. Assim, grupos como hidreto e alquilas exercem pequeno *efeito trans*. A força relativa entre alguns grupos é colocada a seguir:



Observa-se no ciclopaladato **13** uma maior *influência trans* do átomo de carbono vinílico, pois há uma nítida diferença nas distâncias de ligação Pd-Cl com a distância da ligação Pd-Cl trans ao C(1), 2,458 Å, maior que aquela trans ao NMe₂, 2,336 Å. Assim, ao fazermos a reação do ciclopaladato dimérico com um excesso de piridina, espera-se a quebra da ponte halogenada com a entrada da piridina no lugar do cloro trans ao carbono. Entretanto, essa reação fornece em rendimento quase quantitativo o paladaciclo monomérico **21**, Figura 7, como único isômero, com a piridina na posição cis ao carbono, diferente do esperado.

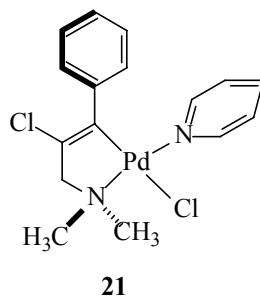


Figura 7: Ciclopaladato monomérico **21**

A localização do ligante piridina cis à ligação Pd-C é baseada no espectro de RMN de ^1H que mostra a blindagem dos hidrogênios da fenila para frequência de absorção maior ($>6,8\text{ppm}$) e por análise por difração de raios-X de monocristais mostrando claramente a piridina cis à ligação Pd-C. Além disso, cálculos teóricos (Spartan, AM1) indicam que o isômero C-Pd-Py cis é $6,1\text{kcal.mol}^{-1}$ mais estável do que o isômero C-Pd-Py trans.

É possível que essa estabilidade termodinâmica do isômero cis explique a formação desse produto, apesar dos *efeito e influência trans* indicarem a substituição do cloro trans ao carbono. Esse comportamento pode também ser atribuído a um Efeito Antissimbiótico, descrito por Pearson²⁶ onde dois ligantes moles em posição trans um ao outro provocarão um efeito de desestabilização mútuo.

1.3.4 Análise estrutural do ciclopaladato 14

Os dados de RMN de ^1H , Figura 8, do ciclopaladato **14** com substituinte CF_3 mostram quatro grupos de picos entre 2,6 e 3,0ppm referentes às metilas do grupo $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ e dois grupos de picos entre 3,3 e 3,9ppm referentes aos grupos metilênicos. Esses dados indicam a formação de quatro isômeros, na proporção 1:1:1:1. Ao repetirmos as análises de RMN de ^1H e ^{13}C desses compostos após 5 dias em solução, observa-se que não há alteração na proporção dos isômeros.

Figura 8: Espectro de RMN de ^1H do ciclopaladato **14**. (300MHz, CDCl_3 , t.a.).

Quando os ligantes apresentam centros, planos ou eixos de simetria, diferentes diastereoisômeros podem ser formados. Paladaciclos com substituintes fenila contendo um eixo de simetria, podem apresentar diastereoisomerismo *sin-anti* devido à rotação restrita das fenilas, chamado atropoisomerismo, presentes na estrutura.

Rotação restrita em biarilas suscita enorme interesse, buscando-se compreender as barreiras de rotação bem como as diferentes geometrias geradas pelas deformações estruturais extremas associadas com o empacotamento dos substituintes fenilas.²⁷

Esses isômeros podem apresentar-se nas formas cisóide e transóide, e como consequência da rotação restrita na ligação σ entre o carbono vinílico e a fenila *o*-substituída apresentam também as formas cisóide *sin* e *anti* bem como transóide *sin* e *anti*.
Figura 9.

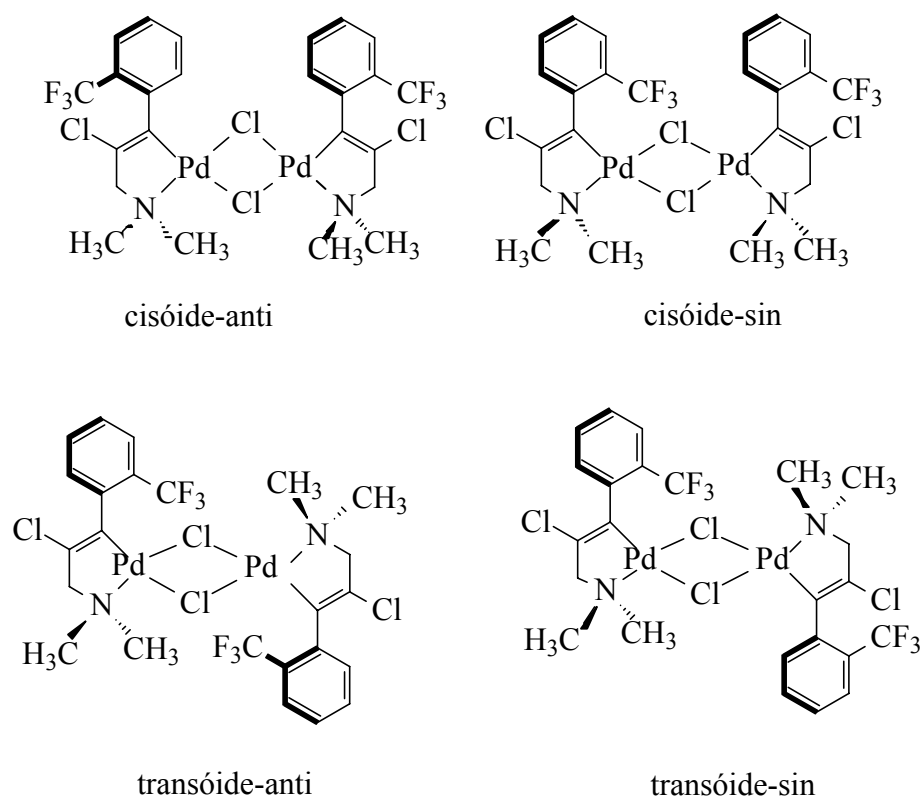


Figura 9: Estereoisômeros do ciclopaldato **14**

Como observado anteriormente, a forma dimérica do ciclopaldato é formada por dois anéis de cinco membros, cuja esfera de coordenação dos átomos de paládio é essencialmente quadrado planar. O diagrama ORTEP do isômero cisóide-anti é apresentado na Figura 10 onde os principais ângulos e comprimentos de ligação são apresentados na Tabela 4. Em anexo encontram-se dados da determinação da estrutura cristalina/molecular do composto **14**.

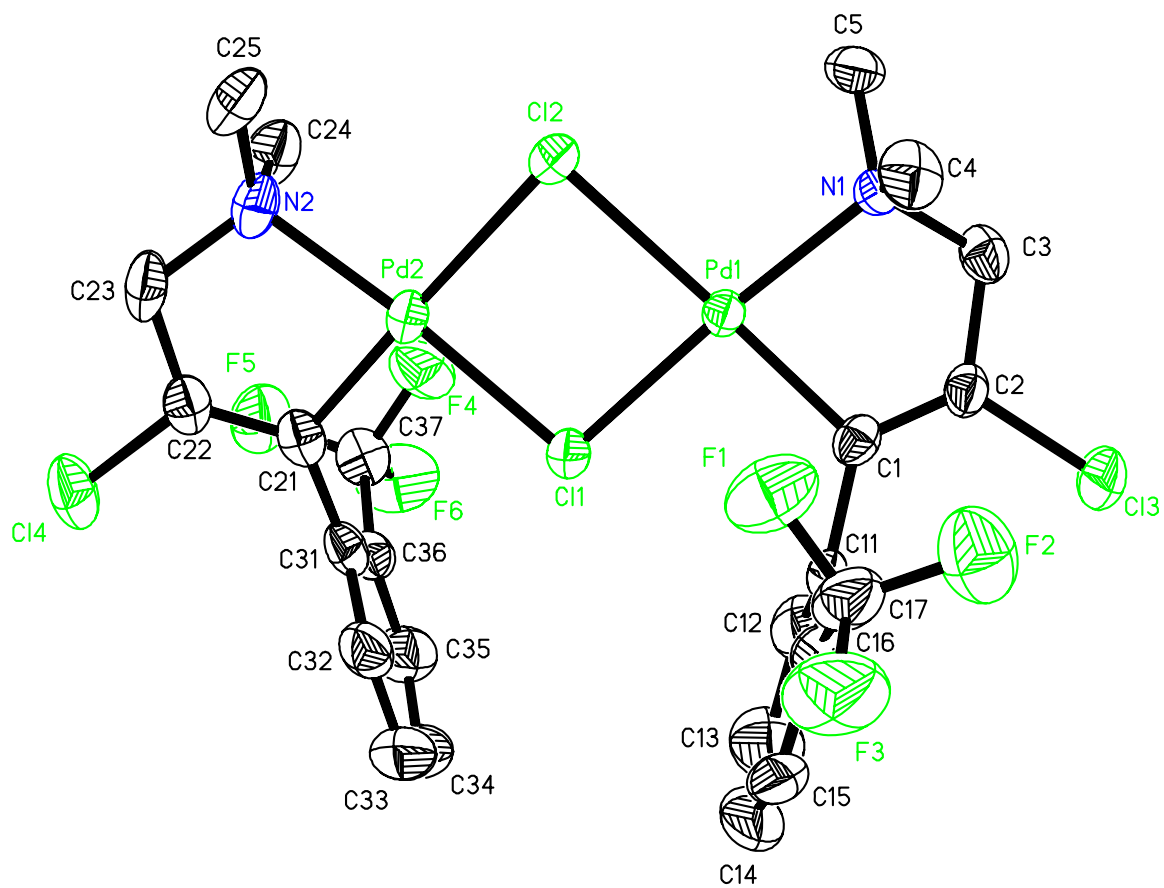


Figura 10: Diagrama ORTEP do ciclopaldato **14**. Elipsóides representam 50% de probabilidade (os átomos de hidrogênio são omitidos por questões de clareza).

Tabela 4: Principais distâncias (Å) e ângulos (deg) de ligação do ciclopaladato **14**

Pd1-C1	1.983(4)	C1-Pd1-N1	82.59(15)
Pd1-N1	2.086(3)	C1-Pd1-Cl1	93.45(12)
Pd1-Cl1	2.312(11)	N1-Pd1-Cl1	175.23(10)
Pd1-Cl2	2.453(11)	C1-Pd1-Cl2	177.10(13)
C1-C2	1.309(5)	N1-Pd1-Cl2	98.44(9)
C1-C11	1.479(6)	Cl1-Pd1-Cl2	85.64(4)
C16-C17	1.477(8)	Cl1-Pd2-Cl2	85.25(4)
C17-F1	1.340(6)	Pd1-Cl1-Pd2	97.91(4)
		Pd1-Cl2-Pd2	90.25(4)

A ligação Pd-C mostra, como esperado, uma acentuada influência Trans, observado no comprimento da ligação Pd-Cl trans ao C(1), 2,4535Å, maior do que Pd-Cl trans ao NMe₂, 2,3127Å. Diferentemente do esperado, a análise de difração de raios-X mostrou, nessa estrutura, a formação dos monocristais na relação cisóide-anti através do cloro em ponte entre o grupo NMe₂ e a ligação Pd-C. Os planos das fenilas *orto* substituídas estão inclinados por 77°, medido entre os centróides e a posição *para* em relação ao carbono *ipso* da fenila *orto*-substituída.

Essa conformação cisóide pode ser decorrente das interações do tipo empilhamento- π entre as fenilas *o*-substituídas, com uma distância entre os anéis, medidas desde os centróides de 5,16Å.

Empilhamento π

Interações de atração não covalentes entre sistemas π - π e sistema π -cátions têm sido consideradas em vários processos de estabilização de arranjos moleculares. Elas controlam sistemas tão distintos como as interações base-base na estrutura de dupla hélice do DNA²⁸ ou estrutura de proteínas.²⁹ Um exemplo interessante dessas interações é encontrado na conformação assumida pelo azanorborno, Figura 11, onde o anel aromático interage

com o dipolo da ligação N-CH₃, fazendo com que essa estrutura assumira a conformação preferencial *sin*, com o grupo metila posicionado sobre o anel aromático.³⁰

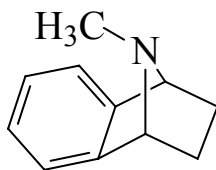


Figura 11: Azanorborneno com a conformação *sin*.

Vários sistemas modelo têm sido construídos para mostrar que essas interações de atração também existem em vários sistemas puramente químicos. Zoltewicz e colaboradores³¹ sintetizaram estruturas contendo anéis em uma estrutura básica de naftalenos 1,8-dissubstituídos para estudar as interações de atração não covalentes entre sistemas π - π . Nesse trabalho são sintetizados anéis piridinium cofaciais, que mostram atropoisomerismo à temperatura ambiente. A Figura 12 mostra um dos produtos contendo os anéis piridinium oblíquos entre si, aumentando sua separação à medida que aumenta a distância do ponto de ligação. Para a forma anti, a distância aumenta de 3,14 para 5,51Å.

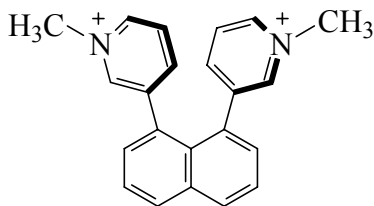


Figura 12: Atropisômeros derivados de 1,8-naftalenos contendo anéis piridinium

Trabalhos posteriores envolvendo também derivados de 1,8-naftalenos,^{32,33} Figura 13, mostram o naftaleno substituído inicialmente com o grupo 1-naftil, que possui, além de uma grande superfície π , uma determinada dissimetria para permitir a formação de estereoisômeros. Um segundo anel monossustituído foi adicionado, contendo um substituinte R localizado na posição 3 para interagir com o 1-naftil.

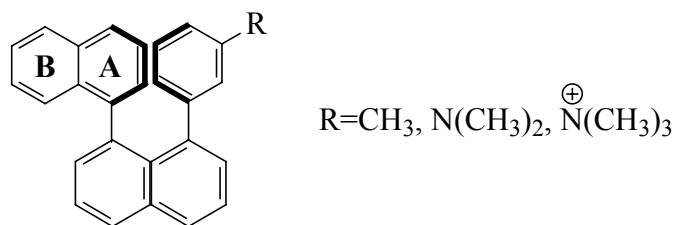


Figura 13: Atropoisômeros formados a partir do 1,8-diarilnaftaleno.

As substituições metila, dimetilamino ou trimetilamônio contêm um grupo metila cujos prótons podem ficar, ou no cone de blindagem do anel **B**, ficando mais blindados, absorvendo em frequência menor, ou afastados do anel **B**, ficando mais desblindados, absorvendo em frequência maior. Podem assim servir de referência para facilitar a determinação da razão entre os atropoisômeros *sin/anti* formados. As análises de RMN de ¹H mostraram os deslocamentos químicos dados na Tabela 5.

Tabela 5: Deslocamento químico dos prótons das metilas para os diferentes atropoisômeros³³

R	solvente	<i>Anti</i> , ppm	<i>Sin</i> , ppm	[<i>sin</i>]/[<i>anti</i>]
CH ₃	DMSO-d ₆	1,99	1,37	1,5
	CDCl ₃	2,04	1,44	1,4
N(CH ₃) ₂	CDCl ₃	2,78	2,30	1,5
N ⁺ (CH ₃) ₃	DMSO-d ₆	3,44	3,05	1,1
	CD ₃ COCD ₃	3,80	3,42	1,5
	CDCl ₃	3,80	3,41	3,1

Os resultados mostraram que é possível obter o atropoisômero *sin* mais impedido estericamente como produto majoritário, em detrimento do atropoisômero *anti* favorecido estericamente. O anel B do grupo 1-naftil e o substituinte do outro anel cofacial são *sin* em relação ao outro, com as distâncias entre o nitrogênio e os carbonos do 1-naftil variando entre 3,89 e 5,17Å, permitindo uma estabilização da estrutura através das interações de atração não covalentes entre sistemas π-π ou sistemas π-cátion.

Hunter e Sanders³⁴ estudaram as interações π - π em estruturas de porfirina tanto em solução quanto em cristais. A Figura 14 mostra uma estrutura básica, com a geometria adequada, de porfirina metalada com zinco.

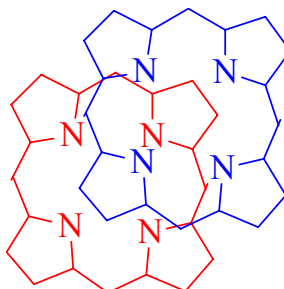


Figura 14: Geometria adequada para porfirina metalada com zinco, não representado nessa figura.

O modelo proposto pelos autores, para explicar a aproximação dos anéis aromáticos, pressupõe a existência de uma estrutura σ e um sistema π separadamente, Figura 15, e que as interações π - π sejam, na realidade, devidas a interações de atração entre os elétrons π de um sistema aromático e a estrutura σ formada pelos carbonos do outro sistema aromático. Essa interação de atração se sobreporia à contribuição desfavorável de repulsão entre os dois sistemas π - π .

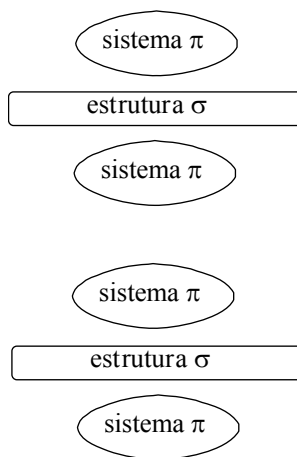


Figura 15: Interação entre dois sistemas π .

Interações do tipo empilhamento- π também têm sido estudadas em complexos de metais de transição contendo auxiliares quirais de P e N, úteis em catálise homogênea enantiosseletivas. Dotta³⁵ e colaboradores sintetizaram complexos de Pd(II) e Pd(0) contendo P, N e substituintes aromáticos, onde análises de monocristais através de raios-X mostraram o empilhamento dos anéis aromáticos na estrutura, devido à interação de estabilização por empilhamento- π . A Figura 16 mostra uma das estruturas sintetizadas, contendo como substituinte no P, arilas contendo H, CH₃ e C(CH₃)₃.

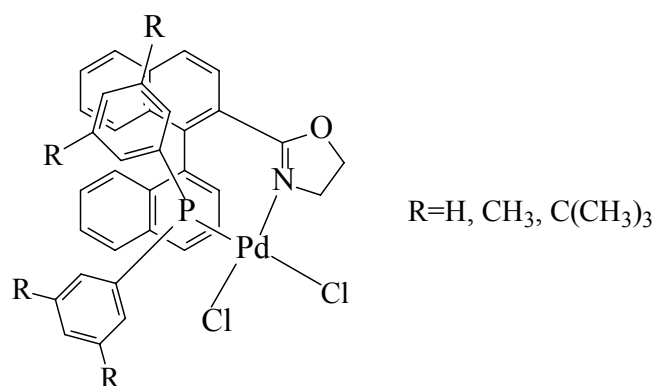


Figura 16: Complexo de Pd contendo arilas com interações do tipo empilhamento- π .

O ciclopaladato **14** sintetizado nesse trabalho mostra também a conformação cisóide-trans, em que se atribui esse arranjo às interações de estabilização através do empilhamento π , semelhante aos sistemas mostrado anteriormente.

A reação da mistura desses isômeros com excesso de α -picolina leva à formação quase quantitativa de uma mistura de dois isômeros, na proporção de 2:1, observados no espectro de RMN de ¹H, Figura 17, pela presença de dois sistemas AB, em δ 3,71ppm, ²J_{HH} = 15,2Hz e δ 3,69ppm, ²J_{HH} = 14,8Hz. Os isômeros formados estão representados na Figura 18, pelos ciclopaladatos **22** e **23**.

Figura 17: Espectro de RMN de ^1H dos isômeros **22** e **23**. (300MHz, CDCl_3 , t.a.).

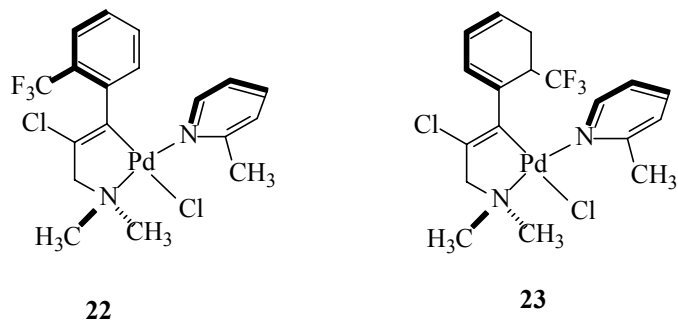


Figura 18: Estereoisômeros **22** e **23**, formados pela reação do ciclopaladato **14** com α -picolina.

Os diastereoisômeros formados decorrem novamente do atropismo existente no composto devido à rotação restrita da ligação σ entre C vinílico e a fenila *o*-substituída. A análise por difração de raios-X de um dos isômeros mostra claramente a α -picolina cis à ligação Pd-C, monômero **22**. O diagrama ORTEP do isômero **22** é apresentado na Figura 19 e os principais ângulos e comprimentos de ligação são apresentados na Tabela 6. Em anexo encontram-se dados da determinação da estrutura cristalina/molecular do composto **22**.

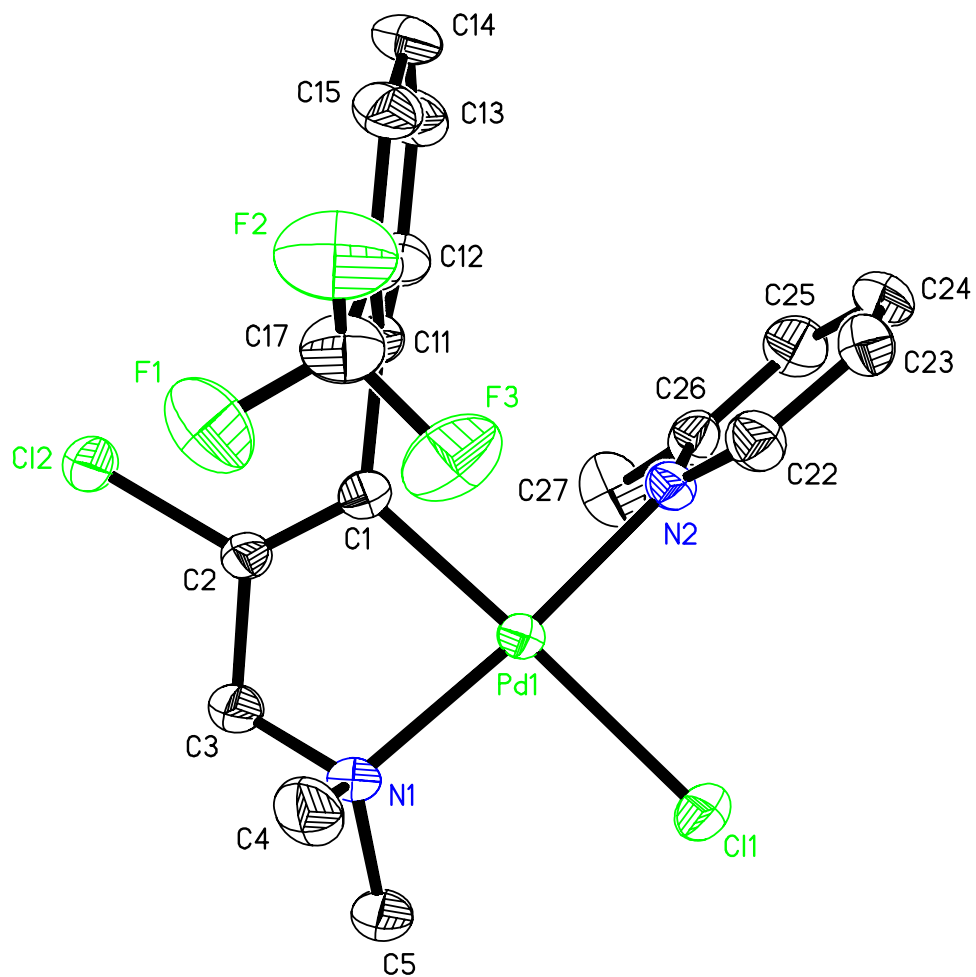


Figura 19: Diagrama ORTEP do monômero **22**. Elipsóides representam 50% de probabilidade (os átomos de hidrogênio são omitidos por questões de clareza).

Tabela 6: Principais distâncias (Å) e ângulos (deg) de ligação do ciclopaladato **23**

Pd1-C1	2.002(3)	C1-Pd1-N2	93.02(10)
Pd1-N2	2.042(2)	C1-Pd1-N1	82.56(10)
Pd1-N1	2.079(2)	N2-Pd1-N1	175.02(10)
Pd1-C11	2.387(7)	C1-Pd1-C11	177.84(8)
C1-C2	1.320(4)	N2-Pd1-C11	88.98(7)
C1-C11	1.488(4)	N1-Pd1-C11	95.47(7)

Novamente, cálculos teóricos (Spartan, AM1) indicam que o isômero C-Pd-picolina cis é 4.0kcal.mol^{-1} mais estável do que o isômero C-Pd-picolina trans.

1.3.5 Análise estrutural do ciclopaladato **17**

O derivado **17** com o grupo OMe mostrou através de RMN de ^1H e ^{13}C a formação de um único derivado pela presença de dois singletos a δ 3,68 e 3,59ppm referentes à metila do grupo OMe e aos hidrogênios metilênicos, respectivamente, e a δ 2,83ppm um singleto referente às metilas do grupo $\text{N}(\text{CH}_3)_2$. A Figura 20 mostra o espectro de RMN de ^1H do ciclopaladato **17**.

Figura 20: Espectro de RMN de ^1H do ciclopaladato **17**. (300MHz, CDCl_3 , t.a.). *Impureza.

Estudos de RMN de ^1H em temperaturas variadas (de -40 a 20°C) não mostraram variações no espectro, indicando uma estabilidade dessa estrutura nas temperaturas investigadas.

Um diagrama ORTEP é apresentado na Figura 21 e os principais ângulos e distâncias de ligação apresentados na Tabela 7. Em anexo encontram-se dados complementares da determinação da estrutura cristalina/molecular do ciclopaldato **17**.

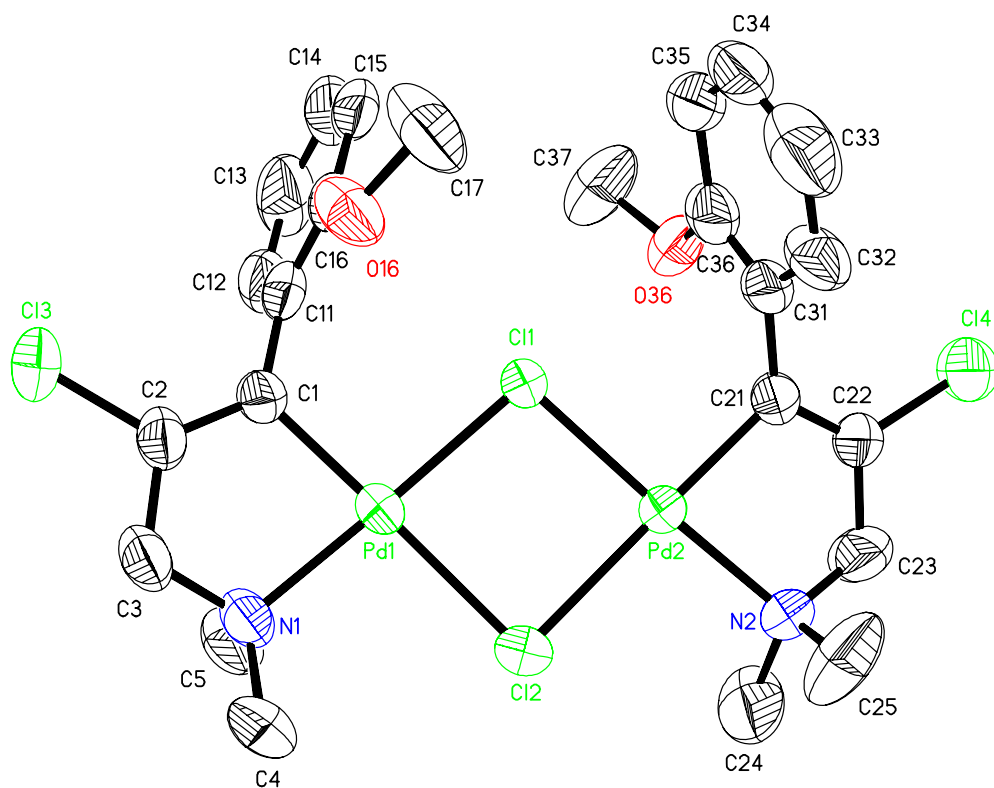


Figura 21: Diagrama ORTEP do ciclopaldato **17**. Elipsóides representam 50% de probabilidade (os átomos de hidrogênio são omitidos por questões de clareza).

Tabela 7: Principais distâncias (Å) e ângulos (deg) de ligação do ciclopaladato **17**

Pd1-C1	1.987(4)	C1-Pd1-N1	82.74(16)
Pd1-N1	2.077(4)	C1-Pd1-C11	95.60(12)
Pd1-C11	2.324(10)	N1-Pd1-C11	178.24(12)
Pd1-C12	2.448(13)	C1-Pd1-C12	176.93(13)
C1-C2	1.321(6)	N1-Pd1-C12	95.99(11)
C1-C11	1.469(6)	C11-Pd1-C12	85.63(4)
C16-O16	1.336(6)	C11-Pd2-C12	85.73(4)
		Pd2-C11-Pd1	97.16(4)
		Pd2-C12-Pd1	90.73(4)

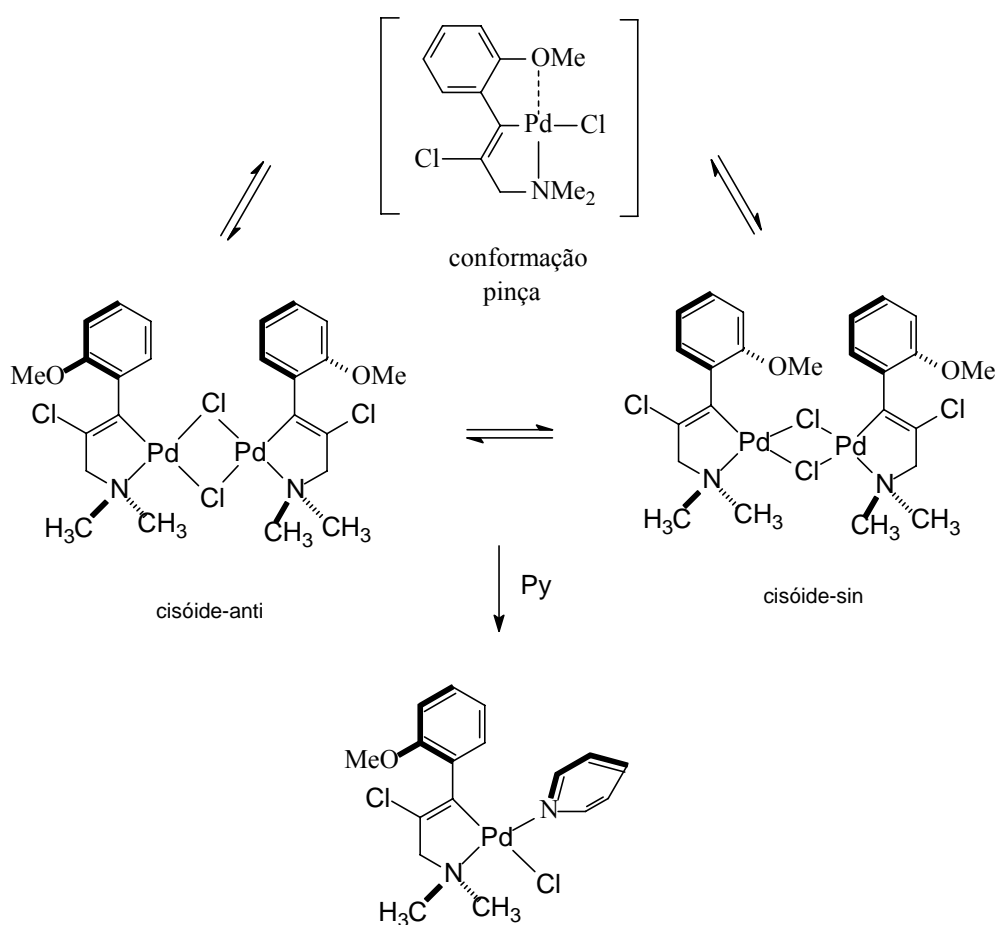
O monocristal analisado é semelhante ao produto descrito anteriormente, apresentando-se como um ciclopaladato dimérico, formado por dois anéis de cinco membros, cuja esfera de coordenação dos átomos de paládio é essencialmente quadrado planar.

É interessante salientar que novamente ocorre o empacotamento dos cristais na formação cisóide-anti, semelhante ao ciclopaladato **14** que contém a fenila *orto*-substituída com CF₃, cuja conformação decorre, provavelmente, por interações do tipo empilhamento- π entre as fenilas *o*-substituídas. Os planos das fenilas estão inclinados por 91,3°, medido entre os centróides e a posição *para* em relação ao carbono *ipso* da fenila *orto*-substituída, com uma distância entre os anéis, medidas desde os centróides, de 5,18Å.

Ao compararmos a distância entre as fenilas contendo o grupo CF₃ do ciclopaladato **14** com a distância entre as fenilas contendo o grupo OMe do ciclopaladato **17**, que são de 5,16 e 5,18Å, respectivamente, observamos que essa diferença torna-se coerente à proposta de Hunter e Sanders,³⁴ que considera o empilhamento π como uma interação de atração entre uma estrutura σ e um sistema π . Como as fenilas contendo o grupo CF₃ deverão ter as estruturas σ polarizadas mais positivamente, é de se esperar uma atração maior entre a estrutura σ de uma fenila e o sistema π da outra, diminuindo a distância entre as fenilas.

A ligação Pd-C mostra, como esperado, uma acentuada influência trans, observado no comprimento da ligação Pd-Cl trans ao C(1), 2,448 Å, maior do que Pd-Cl trans ao NMe₂, 2,324 Å.

Considerando os dados de RMN de ^1H mostrando a formação de um único composto e os dados de raios-X que mostram a presença de hidrogênios diastereotópicos, propõe-se que o ciclopaladato, em solução, comporte-se como uma estrutura em pinça, onde a barreira de rotação da ligação σ C vinílico e fenila *orto*-substituída seja superada pela coordenação do oxigênio ao metal, como já observado no trabalho de Dupont e colaboradores³⁶ em ciclopaladatos análogos contendo enxofre e nitrogênio ao invés de oxigênio. A rotação da ligação σ torna os hidrogênios metilênicos iguais, justificando o singlete a 3,59ppm. Esquema 20.



Esquema 20: Representação do ciclopaladato **17** na conformação pinça em solução e conformação cisóide sin-anti

A reação desse derivado com piridina-D₅ leva à formação do ciclopaladato monomérico, onde os dados de RMN de ¹H, Figura 22, mostram a formação de um sistema AB a δ 3,76 e 3,63ppm, ²J_{HH} = 15,4Hz referente aos prótons metilênicos diastereotópicos, um singleto a δ 3,57ppm referente à metila do grupo OCH₃ e dois singletos a δ 3,08 e 3,00ppm referentes às metilas do grupo N(CH₃)₂. A forte coordenação do nitrogênio da piridina ao Pd não permite a coordenação do oxigênio ao centro metálico, observando-se o atropismo na molécula que torna os hidrogênios metilênicos diastereotópicos.

Figura 22: Espectro de RMN de ¹H do produto formado entre o ciclopaladato **17** e Py-D₅.
(300MHz, CDCl₃, t.a.)

1.4 CONCLUSÕES

A síntese de ciclopaladatos diméricos, contendo fenilas substituídas, tanto com grupos extratores de elétrons, como CF_3 ou com doadores de elétrons como OMe, através da reação de cloropaladação de alcinos propargílicos, é viável, levando à formação do produto dimérico, contendo cloro em ponte com os átomos de paládio. De modo semelhante, a reação de bromopaladação leva à formação de ciclopaladatos na forma de dímeros contendo bromo em ponte com os átomos de paládio.

Análises de RMN de ^1H , ^{13}C e raios-X de monocristais dos ciclopaladatos estudados **13**, **14** e **17** mostraram que esses se apresentam na forma de dímeros, existindo como isômeros cisóide e transóide. O ciclopaladato **13**, que possui a fenila não substituída, apresenta-se em solução como um par de isômeros, na proporção de 1:1, e no estado sólido é isolado na forma do isômero transóide, com as fenilas situadas na posição estericamente menos impedida. O ciclopaladato **14** que possui a fenila substituída em *orto* com o grupo CF_3 encontra-se em solução na forma dos isômeros cisóide *sin* e *anti*, bem como transóide *sin* e *anti*, na proporção 1:1:1:1. No estado sólido é isolado o isômero cisóide *anti*, determinado através da análise de raios-X de monocristais. Essa estrutura cisóide é permitida, provavelmente, pelo empilhamento- π das fenilas.

O ciclopaladato **17** que possui a fenila substituída em *orto* com o grupo OMe encontra-se em solução como ciclopaladato em pinça, devido à interação do oxigênio do grupo metoxila com o metal. No estado sólido é isolado o isômero cisóide *anti*, determinado através da análise de raios-X de monocristais. Essa estrutura cisóide é, provavelmente, também permitida pelo empilhamento- π das fenilas.

A síntese de derivados do ciclopaladato **13** com piridina e do ciclopaladato **14** com 2-picolina mostra a substituição do cloro em ponte *cis* ao carbono ligado ao paládio, diferentemente do esperado, onde dados de literatura mostram o maior efeito e influência *trans* do carbono em relação ao nitrogênio. Esse comportamento pode também ser atribuído a um Efeito Antissimbiótico, onde dois ligantes moles em posição *trans* um ao outro provocarão um efeito de desestabilização mútuo.

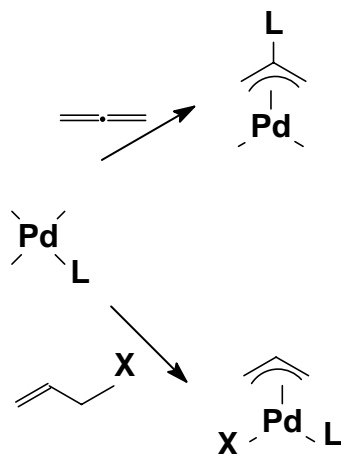
2. CAPÍTULO 2

SÍNTESE DE N-HETEROCICLOS

2.1 INTRODUÇÃO

Os processos de anelação estão entre os mais importantes em síntese orgânica.³⁷ A habilidade de metais de transição em exercer o controle nas reações de formação de ligações sob condições brandas faz desses compostos excelentes precursores das reações de formação de anéis.³⁸ Dentre os metais de transição, paládio tem-se mostrado um elemento auxiliar excelente nas reações de carbo e heteroanelação devido em grande parte à habilidade do paládio de formar ligações C-C sem a necessidade de proteção dos mais importantes grupos funcionais³⁹ como também por sua capacidade de sofrer várias reações, como adição oxidativa e eliminação redutiva.⁴⁰

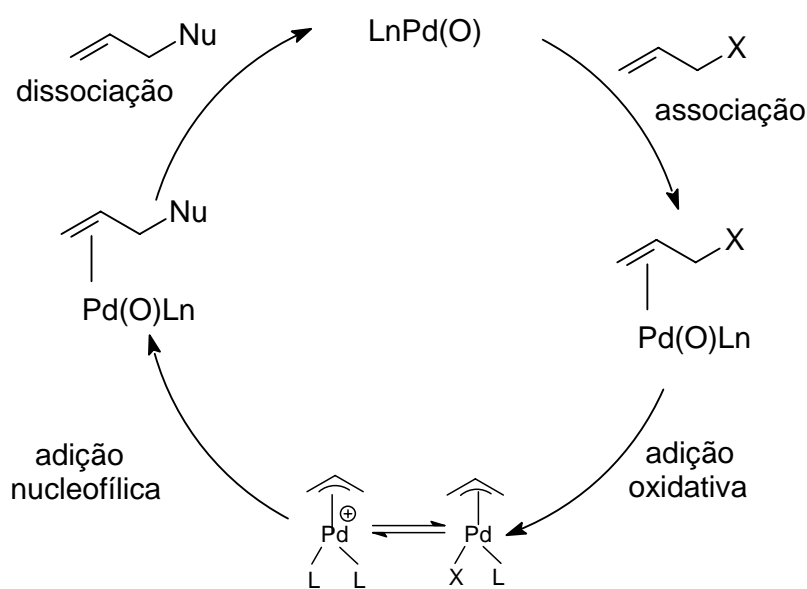
Complexos de paládio são capazes de se coordenar a alcenos,^{41,42} alcinos^{43,44,45,46} e dienos^{47,48,49} com a formação dos complexos π -alila, Esquema 21. Devido ao caráter eletrofílico do paládio, a densidade eletrônica nos sistemas insaturados ligados ao paládio decresce, podendo sofrer ataque de diferentes nucleófilos.



Esquema 21: Complexos π -alila de paládio

Nucleófilos típicos capazes de se adicionar nos complexos π -alila, são estruturas contendo nitrogênio,^{50,51,52} oxigênio,⁵³ e enxofre⁵⁴ presentes em grupos como água, álcoois, ácidos carboxílicos, aminas, iminas e compostos organometálicos.^{55,56,57} Na presença de monóxido de carbono e compostos com grupos metilênicos ativos, reações de carbonilação também têm sido efetuadas.^{58,59}

Os mecanismos das substituições catalisadas por paládio envolvem a coordenação do Pd(0) ao sistema insaturado, seguido por um processo de adição oxidativa para fornecer um complexo intermediário do tipo π -alila. Na presença de fosfina, um equilíbrio entre um complexo neutro e catiônico pode ocorrer. A adição nucleofílica ao complexo catiônico é favorecida, e ocorre em uma das terminações alílicas fornecendo um complexo de Pd(0) como produto, como representado no Esquema 22.⁴⁰



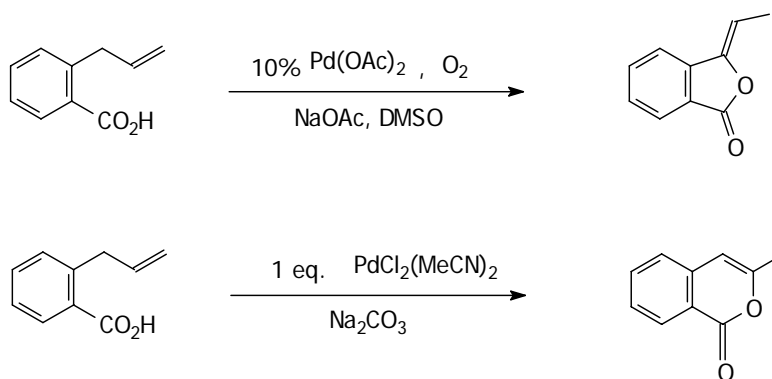
Esquema 22: Adição nucleofílica em sistemas π -alila

A versão intramolecular desse processo pode ser extremamente útil para a síntese dos compostos carbo e heterocíclicos, levando à formação dos ciclopaladatos, descrita a seguir. Assim, a química do paládio tem-se mostrado extremamente útil na síntese de novas

estruturas heterocíclicas, onde a seguir serão descritas algumas sínteses catalíticas ou estequiométricas utilizando compostos de paládio.

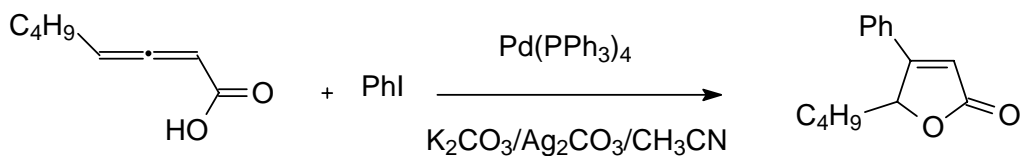
2.2 SÍNTESES DE CARBO E HETEROCICLOS

Lactonas de 5⁶⁰ e 6⁴¹ membros, formadas pela ciclização intramolecular de ácidos carboxílicos insaturados são formadas quando a reação é levada em diferentes condições. Em presença de quantidades catalíticas de Pd(OAc)₂, oxigênio molecular e DMSO, a Z-ftalida é obtida, enquanto que em quantidades estequiométricas de PdCl₂(MeCN)₂ e Na₂CO₃, a isocumarina é sintetizada. Esquema 23.



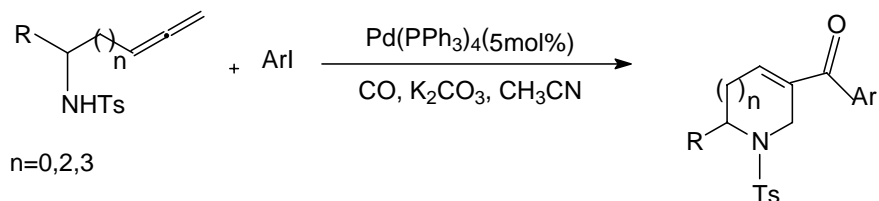
Esquema 23: Síntese da Z-ftalida e isocumarina

Ácidos carboxílicos alênicos podem também sofrer ciclização intramolecular para a formação de lactonas insaturadas, Esquema 24. Esse processo desenvolvido inicialmente por Walkup e colaboradores utilizava um grande excesso de haleto de arila, 5 equiv, e catalisador de Pd(O) com baixos rendimentos da lactona. Posteriormente, em um processo de ciclização com cocatalisadores Pd(O)/Ag⁰, Shengming Ma e Zhangjie Shi,⁶¹ obtiveram melhores resultados quando a reação foi efetuada no sistema CH₃CN/Ag₂CO₃/K₂CO₃, além de necessitar um pequeno excesso, 1,2 eq. do haleto de arila.



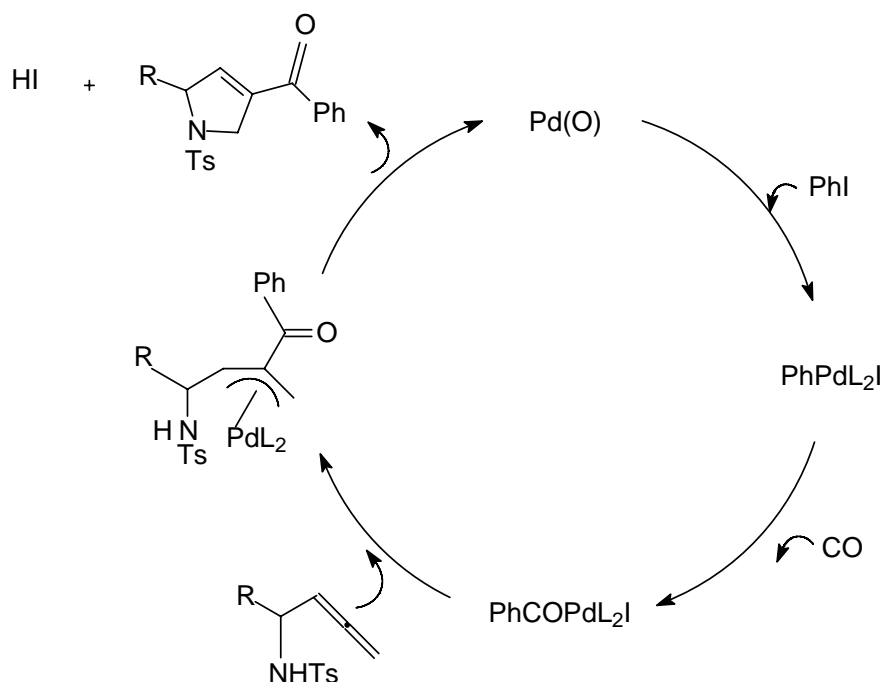
Esquema 24: Síntese de lactonas insaturadas

Suk-Ku Kang e Kwang-Jin Kim⁶² relataram um interessante trabalho de carbonilação-acoplamento-ciclização de sulfonamidas alênicas catalisadas por paládio, envolvendo a reação entre *p*-toluenossulfonamidas α , γ e δ -alênicas com iodetos de arila e monóxido de carbono, formando N-heterociclos insaturados, como mostrado no Esquema 25.



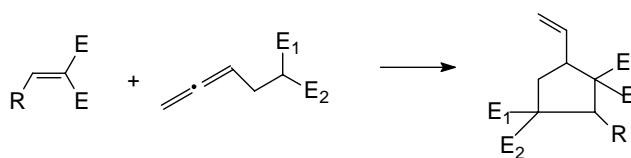
Esquema 25: Síntese de N-heterociclos insaturados

O mecanismo abaixo foi proposto pelos autores, presumindo a adição oxidativa de Pd(0) com iodoarila seguida da carbonilação para dar PhCOPdI com a adição no carbono central do aleno com formação do complexo π -alilpaládio e posterior ciclização. Esquema 26.



Esquema 26: Mecanismo de síntese de N-heterociclos insaturados.

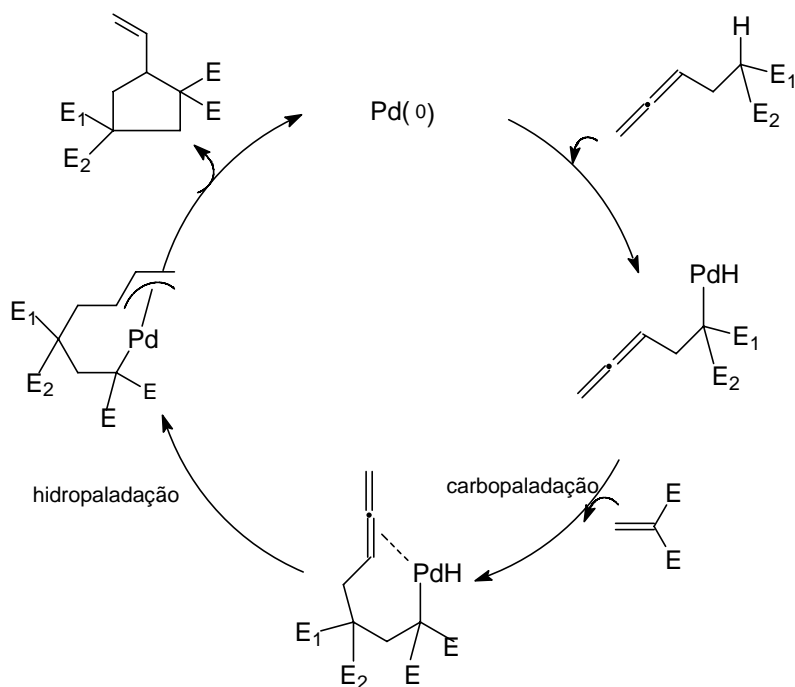
Compostos carbocíclicos de 5 membros possuem estruturas que freqüentemente aparecem em produtos naturais e, no entanto não são tão fáceis de serem sintetizados quanto os compostos cíclicos de 6 membros. Meguro e Yamamoto⁶³ propõem uma síntese de cicloadição [3+2] mediada por catalisadores de paládio, 5 mol% $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{PdCl}]_2$ e 10 mol% dppf, utilizando olefinas ativadas (grupos extratores de elétrons) e alenos contendo metinos ativados no carbono terminal da cadeia, formando ciclopentanonas com excelente rendimento, de acordo com o Esquema 27.



Esquema 27: Síntese de carbociclos a partir da cicloadição [3+2]

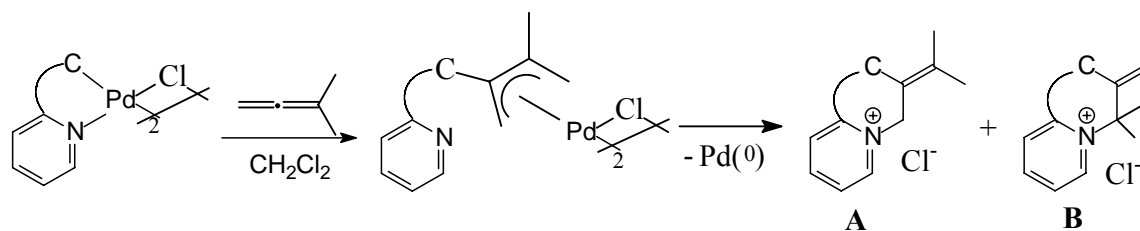
É interessante salientar no mecanismo proposto pelos autores, Esquema 28, que o paládio insere inicialmente na ligação CH do grupo metino do aleno, através de uma adição

oxidativa, e não forma inicialmente o complexo π -alila característico de Pd-alenos. Posteriormente ocorre a carbopaladação, hidropaladação intramolecular formando o complexo π -alilpaládio e finalmente a eliminação reductiva de Pd (0) com a formação do correspondente carbociclo.



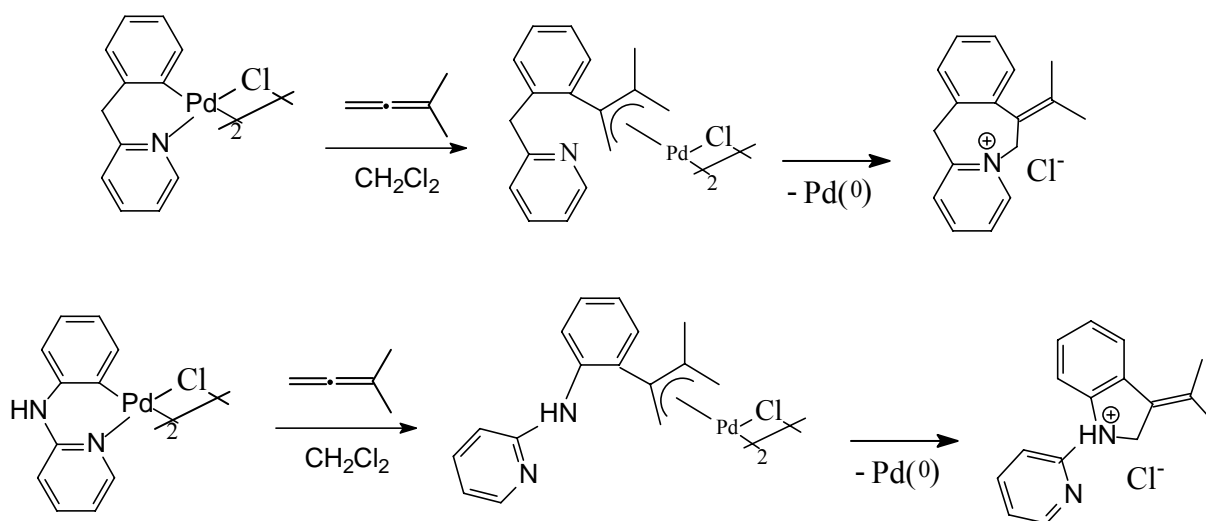
Esquema 28: Mecanismo de síntese de carbociclos a partir da cicloadição [3+2]

Sais de piridínio foram sintetizados por Chengebroyen⁶⁴ a partir de ciclopaladatos piridínicos após inserção de 1,1-dimetilaleno na ligação σ paládio-carbono do ciclopaladato, formando intermediários do tipo π -alil-Pd. Esse intermediário sofre posteriormente ataque nucleofílico do nitrogênio sp^2 sobre o carbono menos impedido estericamente da unidade π -alila, com deposição de Pd(0), formando o produto **A**, termodinamicamente mais estável com rendimentos entre 50-70%. O produto cinético **B** pode também ser formado. Esquema 29.



Esquema 29: Síntese de N-heterociclos a partir de ciclopaladatos piridínicos

No Esquema 30 aparecem dois exemplos específicos de N-heterociclos obtidos por Chengebroyen, observando-se a formação de heterociclos de 7 e 5 membros. No segundo exemplo observa-se o carácter nucleofílico mais acentuado do N sp^3 em comparação com N sp^2 , levando à formação do N-heterociclo de 5 membros.

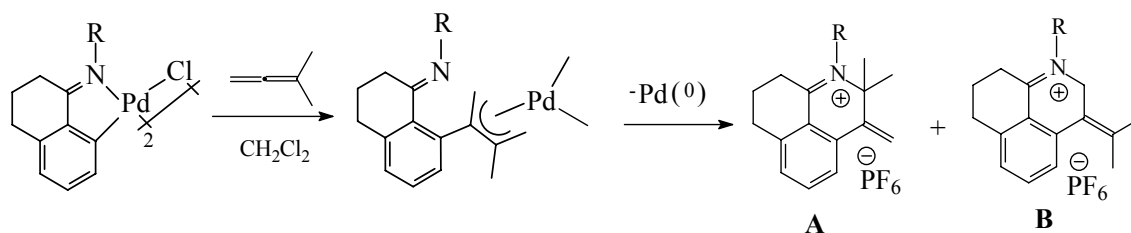


Esquema 30: Síntese de N-heterociclos de 7 e 5 membros a partir de ciclopaladatos piridínicos

Posteriormente, Diederer⁶⁵ mostrou que ciclopaladatos imínicos podem também sofrer ciclização intramolecular através da inserção de alenos na ligação σ paládio-carbono com a formação de novos compostos heterocíclicos, com rendimentos entre 80-90%. Diferentemente do trabalho de Chengebroyen descrito acima, Diederer obteve como

produto majoritário o regioisômero representado por **A**, formado a partir do ataque nucleofílico do nitrogênio no carbono mais substituído da unidade π -alila.

Diederer propõe que efeitos eletrônicos dos dois grupos metila podem estabilizar o carbono mais substituído do grupo π -alila, que está polarizado positivamente, ficando mais suscetível ao ataque nucleofílico, favorecendo a formação do produto cinético **A**. Esquema 31.



Esquema 31: Síntese de N-heterociclos a partir de ciclopaladatos imínicos

O produto **B** pode ser obtido fornecendo uma fonte de Pd(0) conveniente ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$) e altas temperaturas, possibilitando a isomerização do produto **A** para o produto **B**, termodinamicamente mais estável.

2.2.1 Importância dos N-heterociclos

Os açúcares são os blocos construtores dos carboidratos. São extremamente importantes para o fornecimento de energia e construção da parede celular. Atualmente os bioquímicos têm creditado também aos carboidratos a capacidade de associação com diferentes proteínas e com isso estão envolvidos no reconhecimento de uma proteína por outra, portanto reconhecimento célula-célula.^{7,66} O açúcar mais importante é a glicose, que é um heterociclo oxigenado de seis membros com cada átomo de oxigênio próximo de uma hidroxila, Figura 23. A glicose é um hemiacetal, que em solução está em equilíbrio com a correspondente cadeia aberta (>99% da glicose é cíclica em solução).

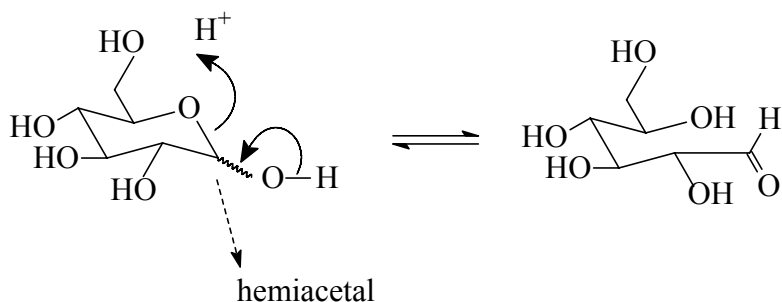


Figura 23: Glicose no equilíbrio cadeia fechada-cadeia aberta

Muitas vezes esses açúcares existem na forma de acetais, com grupos **OR**, **SR** ou **NR** ligados à glicose através de uma ligação glicosídica, sendo então denominados de **glicosídeos**, Figura 24.

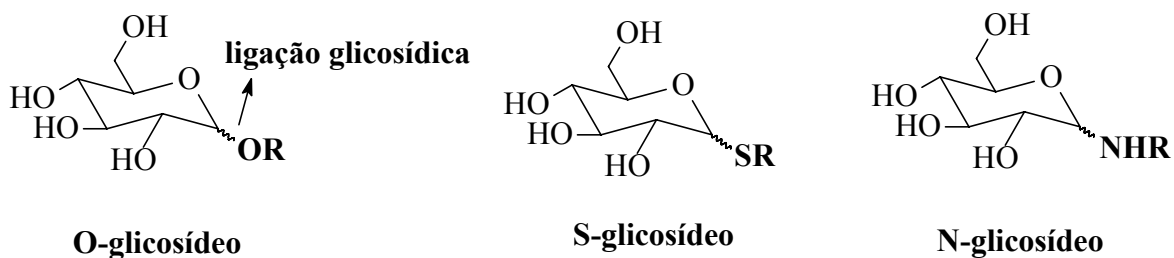


Figura 24: Estruturas de **OR**, **SR** ou **NR-glicosídeos**

Podem ser classificados como α -glicosídeos ou β -glicosídeos, Figura 25, dependendo da posição do grupo na posição anomérica, α se posição axial e β se posição equatorial.

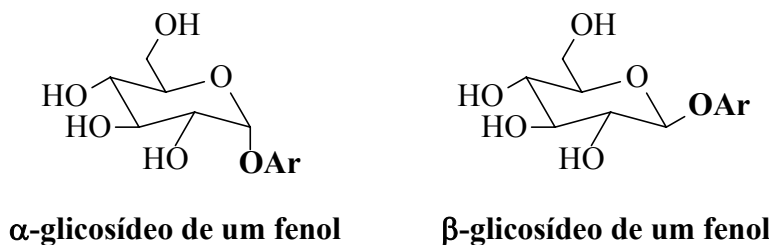
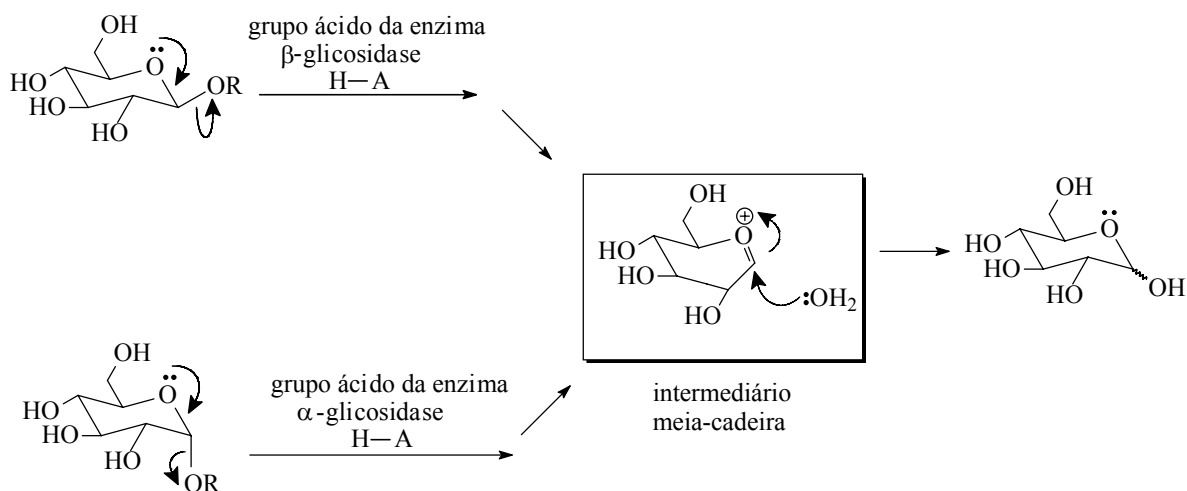


Figura 25: α -glicosídeos e β -glicosídeos

A ligação desse grupo **R** à glicose tem normalmente o objetivo de aumentar a solubilidade ou o transporte através da membrana celular, como por exemplo, para expelir uma toxina através da célula.

Glicosidases, Esquema 32, são enzimas responsáveis pela hidrólise da ligação glicosídica, onde numa primeira etapa ocorre uma catálise ácida seguida da adição rápida de água ao intermediário meia-cadeira formado.^{67,68}

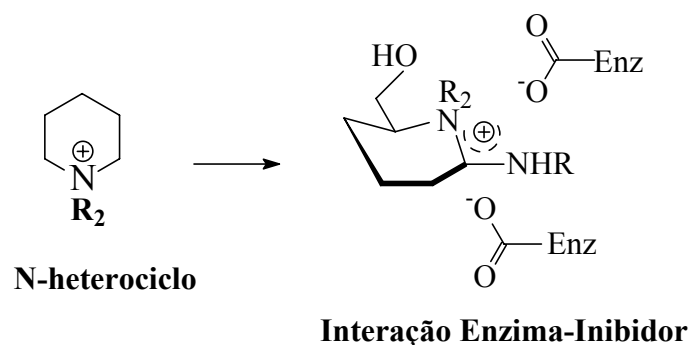


Esquema 32: Ação das glicosidases sobre os glicosídeos

Esse processo que pode ocorrer também em vírus e bactérias pode ser alterado se, ao invés dos glicosídeos adequados, as enzimas dos vírus e bactérias encontrarem estruturas semelhantes a esses glicosídeos, como por exemplo, N-heterociclos ministrados como fármacos, fazendo com que a enzima atue sobre essas estruturas. Como a enzima das bactérias ou vírus não distingue N-heterociclo de O-heterociclo, não irá degradar o glicosídeo necessário, levando à falência desses microorganismos. Essas estruturas são, por isso, chamadas **inibidores de glicosidases**.

As estruturas adequadas para atuar como inibidores de glicosidases são aquelas que possuem semelhança ao substrato ou ao intermediário meia-cadeira. Inibidores com características de intermediário, isto é, conformação meia-cadeira com carga positiva, pode se ligar fortemente à enzima, pois interações eletrostáticas entre a carga positiva do inibidor e a enzima é um dos fatores mais importantes para o reconhecimento e ligação enzima-inibidor.⁶⁹

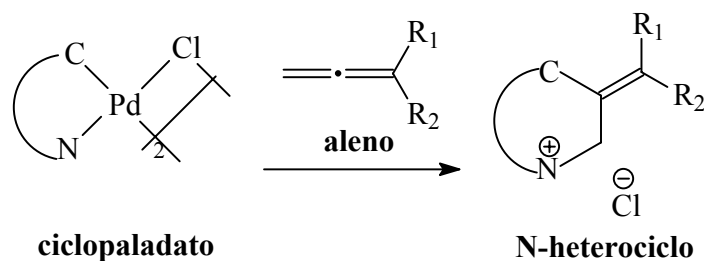
Os inibidores de β -glicosidases mais estudados atualmente são N-heterociclos,^{70,71,72} também chamados Azaaçúcares ou Hidropiridinas, Esquema 33, pois possuem as características necessárias, isto é, conformação meia-cadeira com carga positiva, para atuar como inibidores de β -glicosidases.



Esquema 33: Interação Enzima-Inibidor

Os N-heterociclos têm mostrado uma gama de aplicações que inclui desde agente facilitador de remoção da lignina, portanto reduzindo a necessidade de agentes branqueadores químicos,⁷³ até o uso no tratamento de doenças relacionadas a desordens no metabolismo como diabetes⁷⁴ ou HIV.^{75,76}

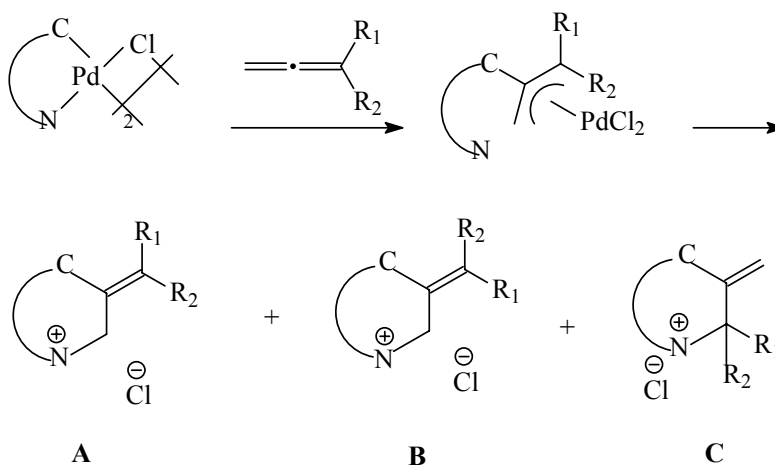
Assim, o objetivo dessa etapa do trabalho é sintetizar diferentes N-heterociclos a partir de reações de heteroanulação estequiométrica de ciclopaladatos com alenos diferentemente substituídos, investigando a regio e estereosseletividade dessas aminoanulações. Esquema 34. Dentre os compostos nitrogenados sintetizados, alguns foram escolhidos aleatoriamente para testar, *in vitro*, a potencialidade de seu uso como bactericidas.



Esquema 34: Síntese de N-heterociclo a partir de ciclopaladato

2.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os ciclopaladatos **1-4**, **13-16** e **20**, sintetizados anteriormente a partir de aminas alifáticas, aromáticas ou propargílicas, foram testados frente à inserção de alenos diferentemente substituídos. A reação ocorre pela inserção do carbono central do aleno na ligação σ Pd-C do ciclopaladato, formando o intermediário π -alila e subsequente ataque intramolecular do nitrogênio da amina. Dependendo do ciclopaladato e do aleno utilizados, diferentes N-heterociclos, representados por **A**, **B** ou **C** podem ser formados. Esquema 35

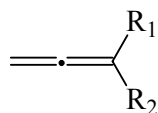


Esquema 35: Estereoisômeros formados a partir de ciclopaladatos com alenos

2.3.1 Síntese dos alenos

Todos os alenos empregados neste trabalho foram sintetizados no laboratório, de acordo com o descrito na literatura. As referências bibliográficas relativas à síntese de cada aleno encontram-se na parte experimental.

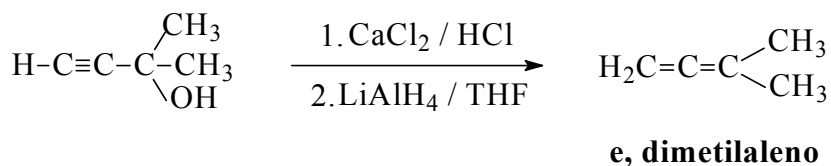
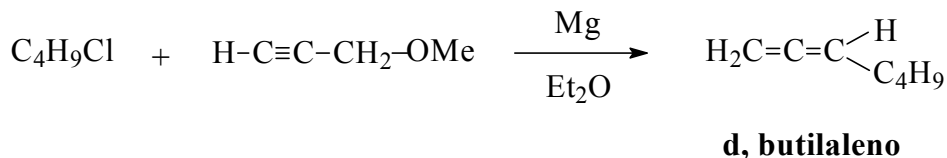
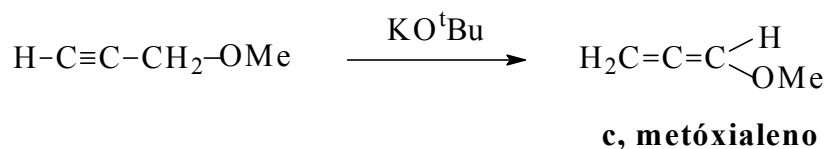
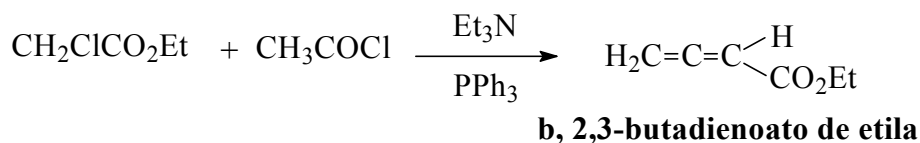
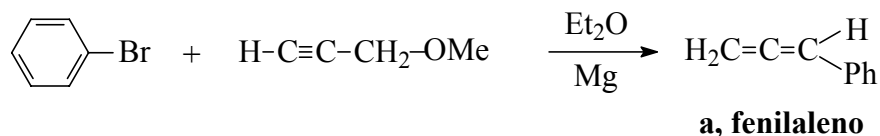
Esses são mono ou dissustituídos geminais, com diferentes propriedades estéricas ou eletrônicas. Esquema 36



- a** R₁=H, R₂=Ph, fenilaleno
- b** R₁=H, R₂=CO₂Et, 2,3-butadienoato de etila
- c** R₁=H, R₂=OCH₃, metoxialeno
- d** R₁=H, R₂=C₄H₉, butilaleno
- e** R₁=R₂=CH₃, dimetilaleno

Esquema 36: Alenos sintetizados para as reações com os ciclopaladatos

O Esquema 37 mostra os reagentes utilizados na síntese dos alenos **a-e**.

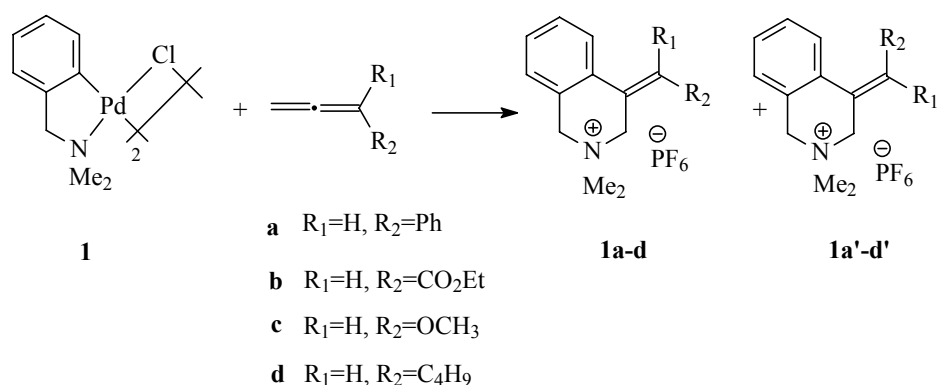


Esquema 37: Reagentes utilizados na síntese dos alenos **a-e**

2.3.2 Reação dos Ciclopaladatos com os Diferentes Alenos

Os alenos dissolvidos em CH₂Cl₂ são adicionados a uma solução do ciclopaladato em CH₂Cl₂ que invariavelmente possui a cor amarela. Ao adicionarmos o aleno observa-se o escurecimento da solução pela inserção da unidade alílica e deposição do Pd(0). Em alguns casos, a recuperação do produto desejado é facilitada através da troca do contra-íon Cl⁻ por PF₆⁻, levando à precipitação do sal da amina.

A reação do ciclopaladato **1** com os diferentes alenos leva à formação dos heterociclos **1a-d**. Esquema 38. A proporção dos isômeros formados encontra-se na Tabela 8

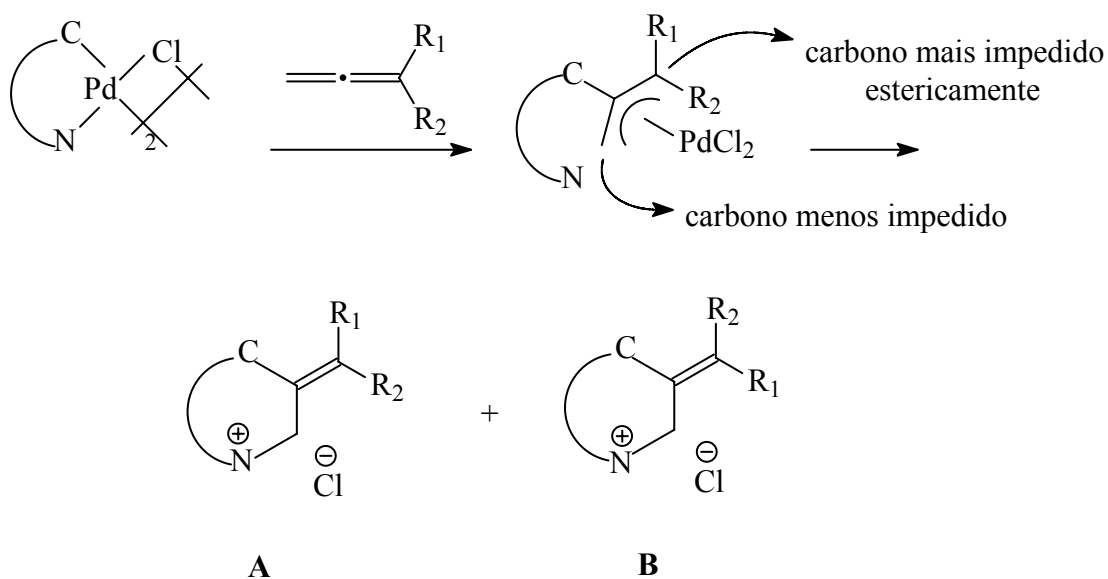


Esquema 38: Reação do ciclopaladato **1** com os alenos **a-d**

Tabela 8: Estereosseletividade nos isômeros **E/Z** da reação entre **1** e os alenos **a, b, c e d**

Reação com ciclopaladato 1	Razão E/Z	Rendimento (E/Z)(%)
a	100/0	54
b	100/0	22
c	70/30	34
d	100/0	24

Como visto anteriormente, a reação ocorre pela inserção do carbono central do aleno na ligação σ Pd-C do ciclopaladato, formando o intermediário π -alila e posteriormente ocorre o ataque nucleofílico do nitrogênio preferencialmente no carbono menos impedido estericamente do grupo alila. Esquema 39.



Esquema 39: Mecanismo de inserção de alenos nos ciclopaladatos

Considerando os dois tipos de regioisômeros possíveis **A/B** ou **C**, pode formar-se então, preferencialmente, os regioisômeros **A/B**, termodinamicamente mais estáveis, resultado corroborado pelo trabalho de Chengebroyen⁶⁴ que obteve os mesmos resultados na formação de iminas heterocíclicas.

Resultado semelhante encontra-se no trabalho de Larock,⁷⁷ onde haletos vinílicos próximos de álcoois, ácidos carboxílicos ou carboxamidas sofrem o ataque no carbono mais substituído do intermediário π -alila, enquanto aminas e carbânions atacam no carbono menos impedido do intermediário π -alila.

Quanto à estereosseletividade da reação, dois estereoisômeros podem ser formados, o estereoisômero **E**, menos impedido estericamente, representado pelo composto **A**, e o estereoisômero **Z** representado pelo composto **B**. Figura 26

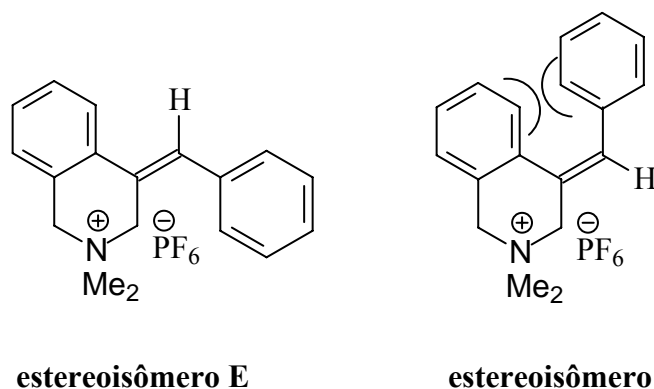


Figura 26: Estereoisômeros **E** e **Z** correspondentes aos compostos **1a** e **1a'**.

A formação do estereoisômero **E** é comprovada através de experimento NOESY de RMN de ^1H do produto **1a** e do produto **1b**, mostrando um efeito NOE entre os prótons metilênicos e os prótons da fenila vinílica.

Na reação com o metóxialeno, **c**, à temperatura ambiente, observa-se a formação dos dois estereoisômeros **E** e **Z**, respectivamente **1c** e **1c'** na razão de 70/30. Ao repetirmos essa mesma reação em temperaturas variadas, observa-se que esta diferença aumenta quando a reação ocorre a 7°C , formando-se os isômeros **E/Z** na razão de 90/10, isto é, aumenta a proporção do isômero **E**, mais estável termodinamicamente. Quando a reação é efetuada a 40°C , forma-se 60/40(**E/Z**), aumentando a proporção do isômero **Z**, menos estável termodinamicamente.

Esses resultados indicam que, para esse ciclopaladato **1**, tanto a regio quanto a estereosseletividade são governadas por efeitos estéricos, como observado também no trabalho de Pfeffer e Spencer,¹³ nas reações de ciclopaladatos com alcinos diferentemente substituídos. Figura 27

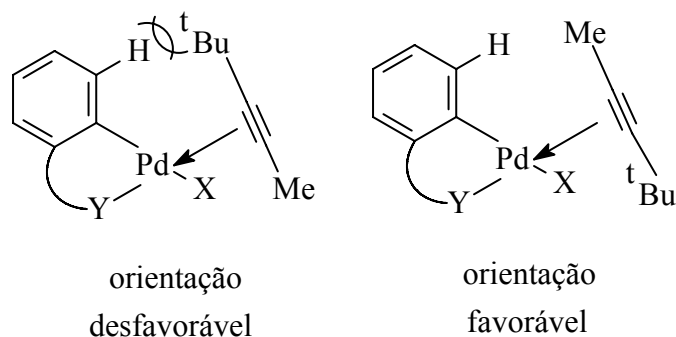
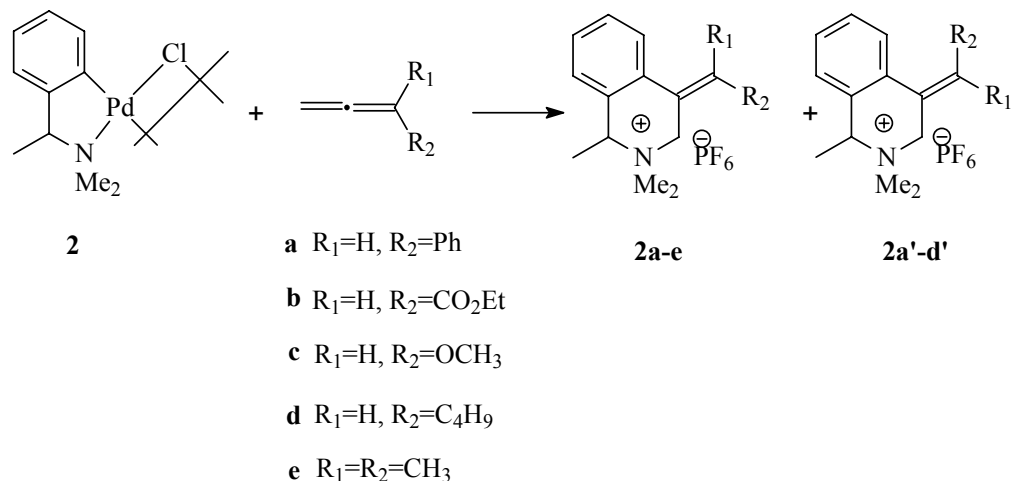


Figura 27: Inserção de alcinos em ciclopaladatos

Na reação do ciclopaladato **2** observa-se resultado muito semelhante, tanto na regio quanto na estereosseletividade dos produtos, sendo que na reação desse ciclopaladato tanto na reação do metóxialeno quanto na reação com o esteraleno houve a formação dos dois estereoisômeros, **E** e **Z**. Esquema 40. Através de experimento NOESY de RMN de ¹H dos produtos **2c** e **2c'**, observa-se a estereoquímica dos produtos formados. A régio e estereoquímica dos demais produtos é atribuída por comparação com esses produtos obtidos. Na Tabela 9 aparecem a proporção desses isômeros e o rendimento das reações.

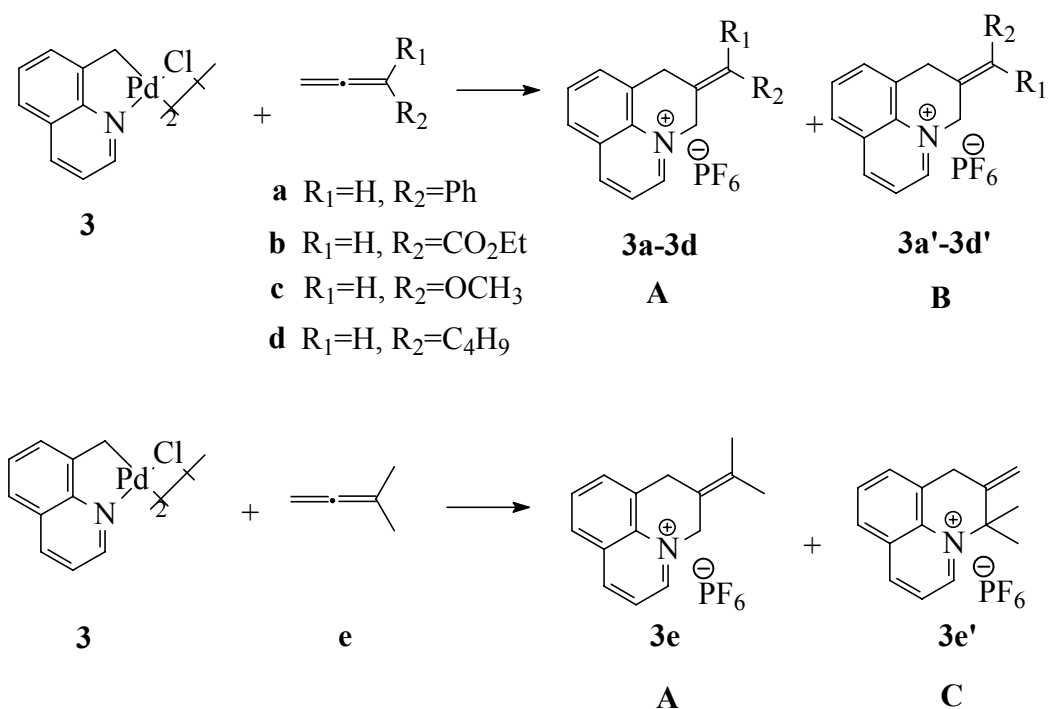


Esquema 40: Reação do ciclopaladato **2** com os alenos **a-e**

Tabela 9: Estereosseletividade nos isômeros **E/Z** da reação entre **2** e os alenos **a, b, c e d**

Reação com ciclopaladato 2	Razão E/Z	Rendimento (E/Z)(%)
a	100/0	64
b	60/40	20
c	80/20	86
d	100/0	57
e	-	24

Dos ciclopaladatos testados, apenas os derivados da metilquinolina e etilquinolina, ciclopaladatos **3** e **4**, mostraram produtos da inserção do nitrogênio no carbono mais substituído do sistema π -alila. O ciclopaladato **3** não reage com fenilaleno, 2,3-butadienoato de etila e metoxialeno. Ao reagir com butilaleno, mostra produto da inserção desse aleno, formando os estereoisômeros **3d** e **3d'**, sendo observado através de experimento de cyclenoe a formação majoritária do estereoisômero **E**, representado pela estrutura **B**. Esquema 41. Na Tabela 10 aparecem a proporção desses isômeros e o rendimento das reações.



Esquema 41: Reação do ciclopaldato **3** com os alenos **a-e**

Tabela 10: Seletividade nos isômeros **A/B** e **A/C** da reação entre **3** e os alenos **a, b, c, d** e **e**

Reação com ciclopaldato 3	Razão A/B ou A/C	Rendimento (A+B) ou (A+C) (%)
a	Não reage	-
b	Não reage	-
c	Não reage	-
d	10/90	57
e	0/100	30

Nessa reação, ocorre a formação majoritária do produto esperado, quando consideramos a formação do complexo alílico mais estável estericamente. Segundo Frost,⁴⁰ existem dois isômeros possíveis que podem ser considerados na formação do complexo alílico, Figura 28, o isômero *syn*, mais favorável estericamente, e o isômero *anti*, menos favorável, pois o grupo ligado ao sistema π -alila está do mesmo lado que o metal.

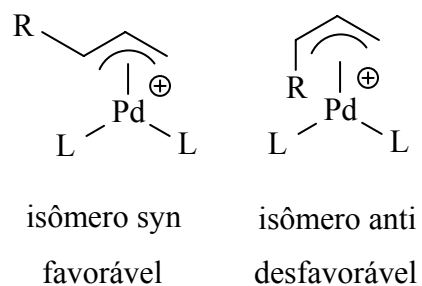


Figura 28: Isômeros possíveis na formação do complexo alílico

Na Figura 29 observa-se a formação do complexo π -alila no ciclopaladato **3** onde o grupo C_4H_9 não está impedido estericamente, podendo assumir a posição *syn* favorável na formação dos complexos π -alila.

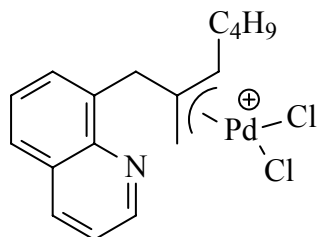
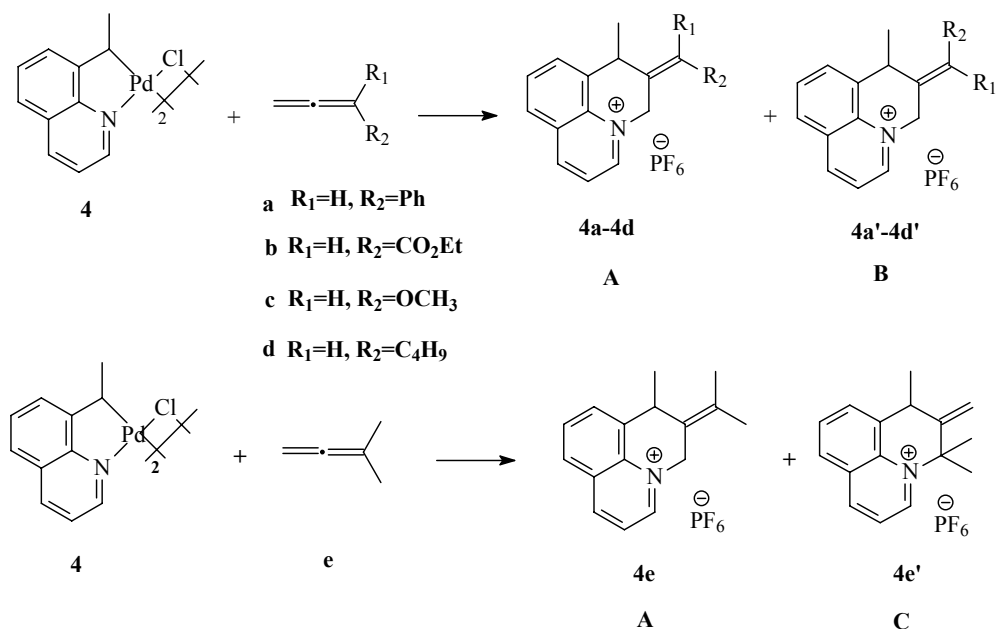


Figura 29: Inserção do butilaleno no ciclopaladato **3**

A reação do ciclopaladato **3** com dimetilaleno forma apenas o produto **3e'**, onde a reação é repetida duas vezes, com extrações após 24h e após 144h(6 dias), com o objetivo de constatarmos se houve isomerização do produto **3e'** para o termodinamicamente mais estável **3e**, o que não aconteceu, formando-se sempre o mesmo regioisômero **3e'**.

O ciclopaladato **4** mostrou uma baixa seletividade em relação aos alenos, onde ao reagir com metoxialeno formaram-se dois estereoisômeros do ataque do nitrogênio no carbono menos substituído, enquanto que ao reagir com dimetilaleno formaram-se os dois regioisômeros, como representado no Esquema 42 e Tabela 11.



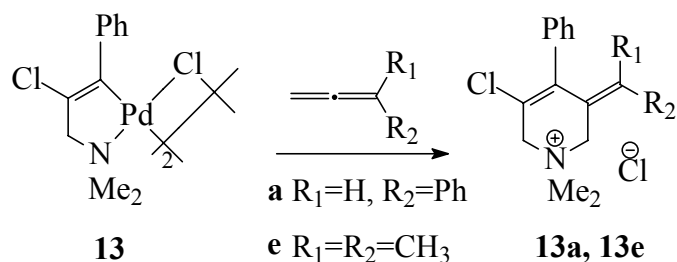
Esquema 42: Reação do ciclopaladato **4** com os alenos **a-e**

Tabela 11: Seletividade nos isômeros **A/B** ou **A/C** da reação entre **4** e os alenos **a, b, c, d** e **e**

Reação com ciclopaladato 4	Razão A/B ou A/C	Rendimento (total) (%)
a	Não reage	-
b	Não reage	-
c	64/46	34
d	90/10	31
e	70/30	87

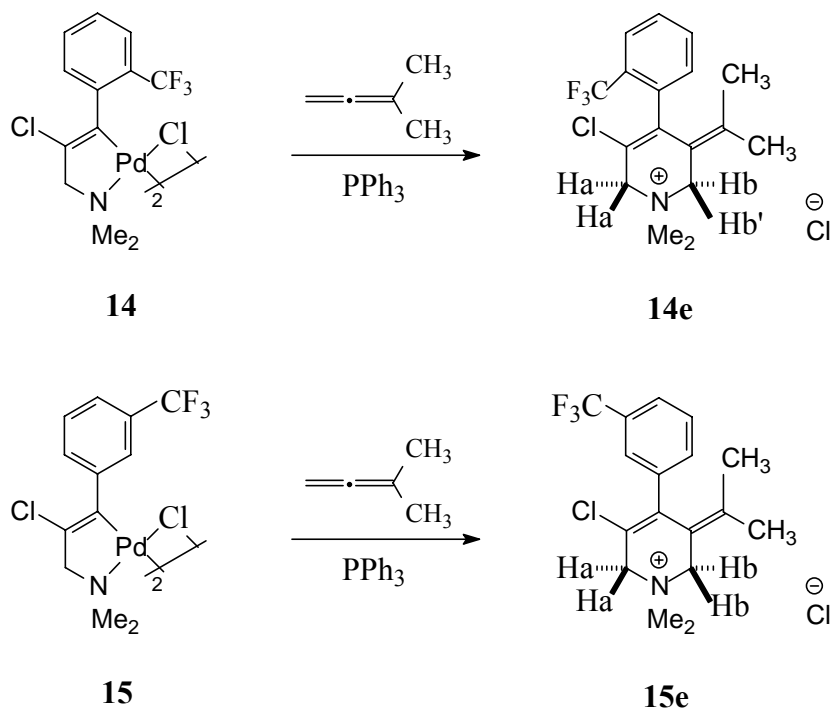
Com o ciclopaladato **4** e o dimetilaleno a reação foi realizada duas vezes, fazendo-se a extração após 4 dias e após 7 dias de reação, obtendo-se nos dois casos a mistura dos regioisômeros **4e** e **4e'**.

Os ciclopaladatos **13**, **14** e **15**, derivados das aminas propargílicas mostraram uma baixa reatividade frente aos alenos. O ciclopaladato **13**, Esquema 43, reage apenas com fenilaleno e dimetilaleno.



Esquema 43: Reação do ciclopaladato **13** com os alenos **a**, **e**

Nas reações dos ciclopaladatos **14** e **15** com os diferentes alenos, consegue-se isolar apenas os heterociclos derivados da reação com dimetilaleno, levando à formação dos heterociclos **14e** e **15e**. Foi adicionado trifenilfosfina, PPh₃, para favorecer a depaladação do complexo π -alila e facilitar o ataque do nucleófilo sobre o sistema alílico. Esquema 44.



Esquema 44: Reação dos ciclopaldatos **14** e **15** com dimetilaleno

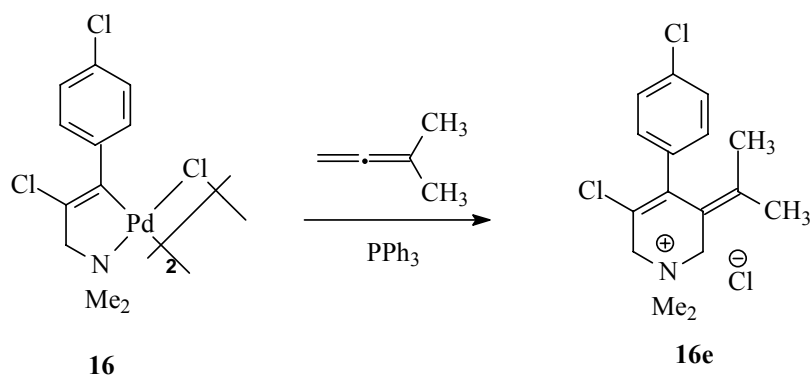
No espectro de RMN de ^1H do heterociclo **14e**, Figura 30, observa-se em 4,59ppm um singleto correspondente aos prótons metilênicos **Ha** vizinhos ao cloro e em 4,46ppm e 4,28ppm dois dubletos correspondentes aos prótons metilênicos **Hb** e **Hb'** diastereotópicos, vizinhos à dupla olefínica, formando um sistema AB ($^2J_{\text{HH}}=13,1\text{Hz}$). Em experimento NOESY de RMN de ^1H constata-se um efeito NOE entre os prótons metilênicos **Hb** e **Hb'** vizinhos à olefina e à metila da dupla olefínica. A diferença na multiplicidade dos sinais deve-se ao fato que os prótons **Ha** tornam-se enantiotópicos pela presença do átomo de cloro muito volumoso.

Figura 30: Espectro de RMN de ^1H do heterociclo **14e**. (300MHz, CDCl_3 , t.a.)

O heterociclo **15e**, no entanto, apresenta dois singletos, a 4,49ppm e 4,35ppm, no espectro de RMN de ^1H , Figura 31, referentes aos prótons metilênicos que nesse caso não são diastereotópicos, pois o grupo CF_3 em meta permite a livre rotação da ligação C-C entre o grupo fenila e o carbono vinílico.

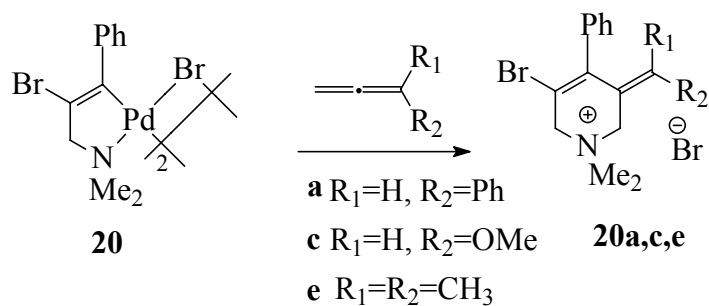
Figura 31: Espectro de RMN de ^1H do heterociclo **15e**. (300MHz, CDCl_3 , t.a.)

O ciclopaldato **16** foi testado apenas frente ao dimetilaleno formando o heterociclo **16e** com 65% de rendimento. Esquema 45.



Esquema 45: Reação do ciclopaladato **16** com dimetilaleno

O ciclopaladato **20**, dímero com o bromo em ponte, foi testado com os alenos **a-e**, mas isolando-se apenas os derivados **20a**, **20c** e **20e**. Esquema 46.



Esquema 46: Reação do ciclopaladato **20** com os alenos **a**, **c** e **e**

2.3.3 Determinação do halo de inibição em *Staphylococcus aureus*.

Para testar a atividade como bactericida dos compostos sintetizados, foi realizado o teste *in vitro* de determinação do halo de inibição de colônias isoladas de linhagens de *Staphylococcus aureus*. Os testes foram realizados no Laboratório de Microbiologia do ICTA, Instituto de Ciência e Tecnologia de Alimentos da UFRGS.

As colônias isoladas foram suspensas em 1mL de solução salina e semeadas em placas de Ágar Müller-Hinton.

As amostras escolhidas, **1b**, **13e**, **13e(PF₆⁻)**, **14e**, **15e** e **20e** foram dissolvidas em DMSO no momento da aplicação nas placas de Ágar Müller-Hinton. Em cada placa foram adicionados discos de papelão e em cada disco colocado 10µL de cada amostra (cada 10µL contém 50µg de produto). As placas foram incubadas por 18h a 37°C para o crescimento dos microorganismos. Após é realizado a medição dos halos de inibição, cujos resultados são fornecidos em mm e encontram-se na Tabela 12. Foram adicionados discos de papel contendo também os antibióticos Ampicilina e Vancomicina como controle.

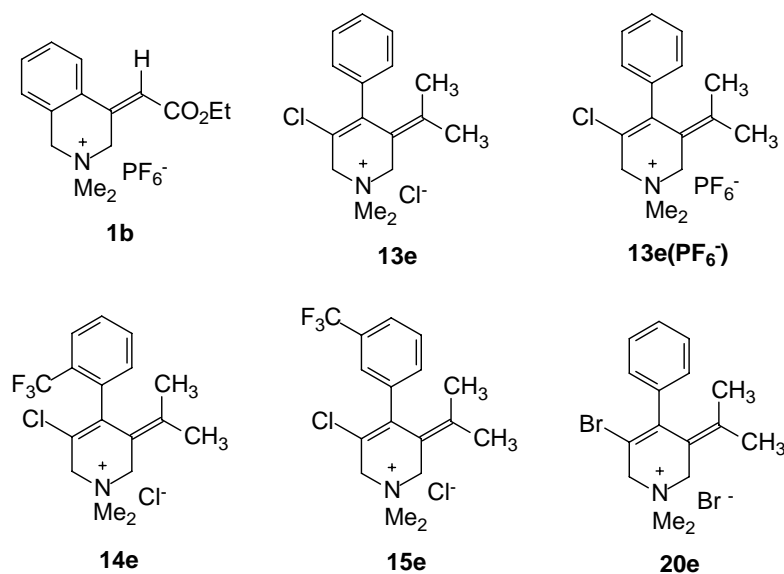


Figura 32: Amostras selecionadas para a realização do bioensaio em placas de Ágar Müller-Hinton em presença de *Staphylococcus aureus*.

Tabela 12: Halos de inibição (mm) em placas de Ágar Müller-Hinton das amostras **1b**, **13e**, **13e(PF₆⁻)**, **14e**, **15e** e **20e**.

	1b	13e	13e(PF₆⁻)	14e	15e	20e	Amp	Van
ATCC25923	-	8	8	7	10	-	NT	19
MR01	-	11	10	-	-	-	NT	28
MR92	-	8	10	-	10	-	NT	26
MR96	-	-	8	-	-	-	NT	15
MR97	-	-	8	-	15	-	NT	28
4059	-	9	9	-	11	-	-	NT
4060	-	8	8	-	12	-	35	NT
4832	8	9	8	-	11	-	45	NT
5009	-	9	8	-	14	-	-	NT
5089	-	9	8	-	13	-	12	NT

(NT) = não testado, (-) = sem halo de inibição.

Através dos halos de inibição constata-se que os heterociclos **13e**, **13e(PF₆⁻)** e **15e** apresentam atividade antibacteriana, cujos valores encontram-se dentro dos padrões recomendáveis para testes posteriores, como Concentração Inibitória Mínima e testes *in vivo*. Os compostos que não apresentaram halo de inibição deverão ser dissolvidos em outros solventes além do DMSO que foi utilizado inicialmente, pois a ausência do halo de inibição pode ser devido também à baixa solubilidade do produto no solvente escolhido.

2.4 CONCLUSÕES

As reações dos ciclopaladatos com alenos leva à formação de novos N-heterociclos através da anelação decorrente da inserção do carbono central do aleno na ligação σ -Pd-C do ciclopaladato e subsequente ataque intramolecular do nitrogênio da amina no carbono menos impedido estericamente do aleno, levando à formação do par de estereoisômeros E e Z, onde a estereoquímica é governada preferencialmente por fatores estéricos, formando preferencialmente o estereoisômero E.

Quando o ciclopaladato de partida possui o paládio ligado a carbono sp^3 , como no ciclopaladato derivado da metilquinolina, ao reagir com butilaleno, o estereoisômero formado é majoritariamente o E. Ao reagir com dimetilaleno, regioisômeros também podem ser formados, decorrentes do ataque do nitrogênio no carbono mais impedido estericamente do aleno. Na reação do ciclopaladato derivado da etilquinolina ocorre também a formação de estereo e regioisômeros.

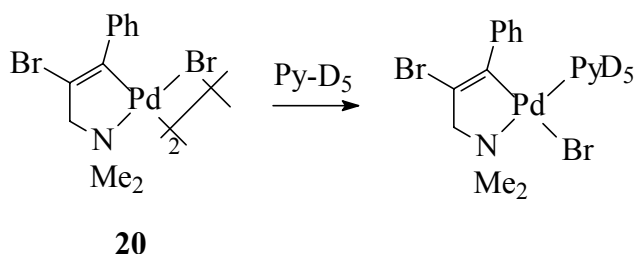
Nos testes realizados para a determinação da atividade bactericida dos compostos **1b**, **13e**, **13e(PF₆⁻)**, **14e**, **15e** e **20e**, constata-se que os heterociclos **13e**, **13e(PF₆⁻)** e **15e** apresentam atividade antibacteriana, cujos valores encontram-se dentro dos padrões recomendáveis para testes posteriores, como Concentração Inibitória Mínima e testes *in vivo*.

3. CAPÍTULO 3

RETROCLOROPALADAÇÃO

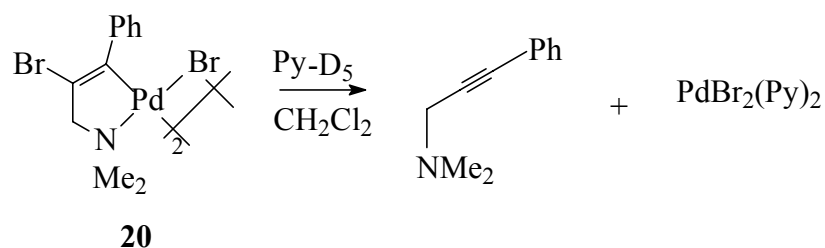
3.1 RETROCLOROPALADAÇÃO

Dentro do estudo de síntese e caracterização de ciclopaladatos constata-se que alguns desses compostos possuem baixa solubilidade em clorofórmio, dificultando a análise em RMN de ^1H e ^{13}C . A alternativa normalmente empregada utiliza a adição de piridina deuterada no momento da análise para quebrar o ciclopaladato dimérico, formando o correspondente monômero que é mais solúvel, exemplificado no Esquema 47 com o ciclopaladato dimérico **20**.



Esquema 47: Reação do ciclopaladato **20** com piridina-D₅

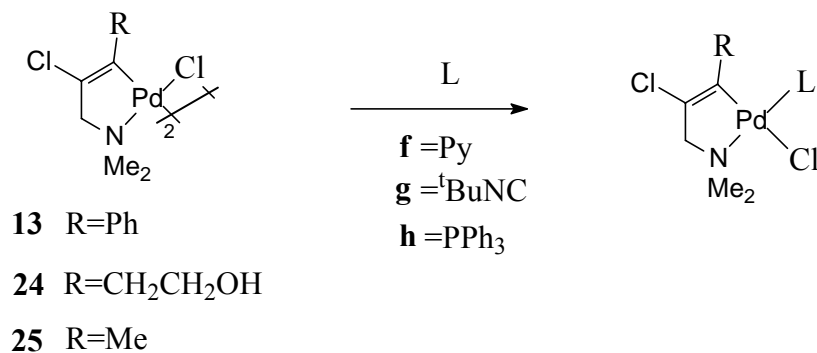
Observa-se, no entanto, que no espectro de RMN de ^1H aparece apenas uma mistura de produtos de decomposição, e após 24h aparece o alcino de partida e o sal de paládio $\text{PdBr}_2(\text{Py})_2$, e não mais o monômero. Esquema 48.



Esquema 48: Retrocloropalação do ciclopalaadato **20**

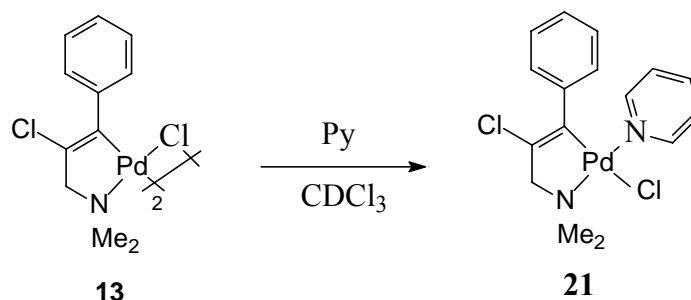
Assim, estudos de RMN de ^1H foram efetuados acompanhando-se a formação dos produtos da degradação do ciclopalaadato, chamada reação de retrocloropalação, em função do tempo.

Para isso utilizou-se os ciclopalaadatos **13**, **24**³⁶ e **25**¹⁴ em presença de diferentes ligantes como Py, $^t\text{BuNC}$ e PPh_3 . Esquema 49. Os ciclopalaadatos diméricos **13**, **24** e **25** (0,05mmol) foram dissolvidos no próprio tubo de RMN em CDCl_3 (1,1mL) e o respectivo ligante Py, $^t\text{BuNC}$ ou PPh_3 (0,05mmol) dissolvido em CDCl_3 (1mL) foi adicionado, e o espectro de RMN de ^1H obtido imediatamente.



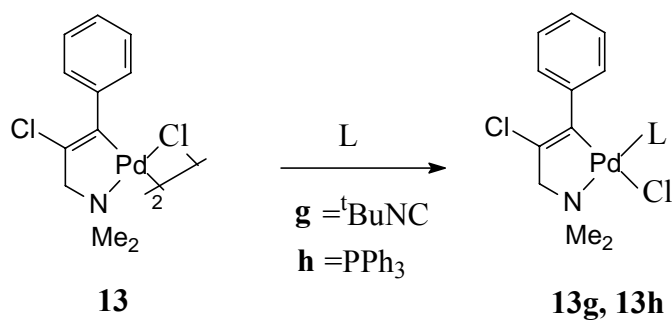
Esquema 49: Reação dos ciclopalaadatos **13**, **24** e **25** com Py, $^t\text{BuNC}$ e PPh_3

A reação do ciclopaladato **13** em presença de piridina foi descrito no capítulo 1, formando o monômero **21**, Esquema 50, portanto sem ocorrer a retrocloropaladação, nessas condições reacionais.



Esquema 50: Reação do ciclopaladato **13** com piridina

Com os demais ligantes também não houve a retrocloropaladação, formando-se sempre o monômero correspondente, estável em solução de CDCl_3 à temperatura ambiente. Esquema 51.

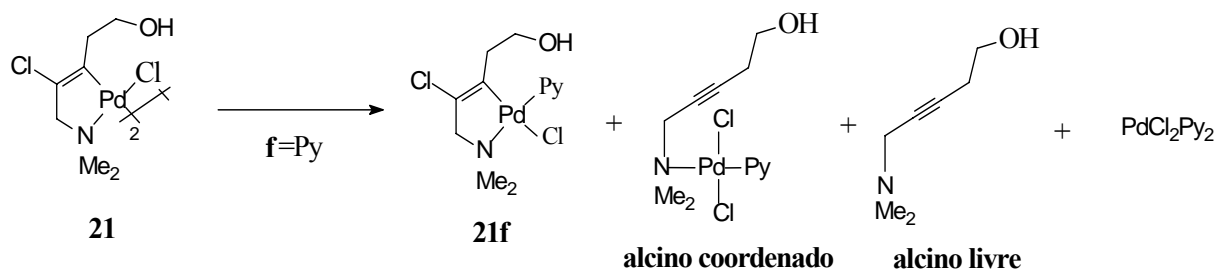


Esquema 51: Reação do ciclopaladato **13** com $^t\text{BuNC}$ e PPh_3

O ciclopaladato **24**, descrito inicialmente no trabalho de Dupont e colaboradores,³⁶ ao reagir com os diferentes ligantes, mostrou um comportamento diferenciado perante à piridina, havendo a retrocloropaladação, à temperatura ambiente.

A reação é realizada no próprio tubo de RMN. O ciclopaladato **24** é dissolvido em CDCl_3 , colocando-se a piridina no momento de iniciar a análise. Espectros de RMN de ^1H são registrados ao longo do tempo, aproximadamente de 10 em 10min, observando-se então a reação de retrocloropaladação pela formação, além do monômero **24f**, do alcino precursor

do ciclopaladato, do alcino coordenado ao paládio e do sal de paládio/piridina, PdCl₂Py₂. Esquema 52.



Esquema 52: Retrocloropalação do ciclopaladato **24** em presença de piridina

Os produtos formados são detectados por RMN de ¹H, à temperatura ambiente, observando-se, para o monômero **24f**, um singlete a 2,93ppm referente às metilas do grupo NMe₂, dois tripletos a 1,80 e 3,41ppm dos grupos CH₂ vizinhos à hidroxila e um singlete a 3,58ppm do metileno vizinho ao grupo NMe₂. O alcino coordenado apresenta um singlete a 2,73ppm referente às metilas do grupo NMe₂, um multipletto a 2,62ppm do metileno vizinho à tripla ligação, a 3,85ppm um triplete do grupo CH₂ vizinho à hidroxila e um triplete a 3,60ppm do metileno vizinho ao grupo NMe₂.

O alcino livre apresenta um singlete a 2,29ppm referente às metilas do grupo NMe₂, um multipletto a 2,49ppm do metileno vizinho à tripla ligação, a 3,74ppm um triplete do grupo CH₂ vizinho à hidroxila e um triplete a 3,21ppm do metileno vizinho ao grupo NMe₂. É interessante observar que o grupo CH₂ vizinho ao grupo NMe₂ aparece como singlete no monômero **24f** enquanto que no alcino coordenado e no alcino livre esse grupo apresenta acoplamento alílico, aparecendo como triplete.

A evolução da reação de retrocloropalação, com a formação do monômero **24f**, do alcino coordenado e do alcino livre em função do tempo é representada na Figura 33.

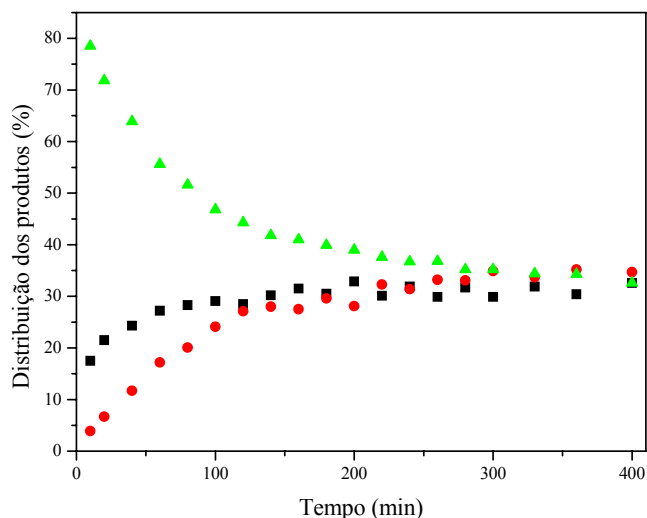


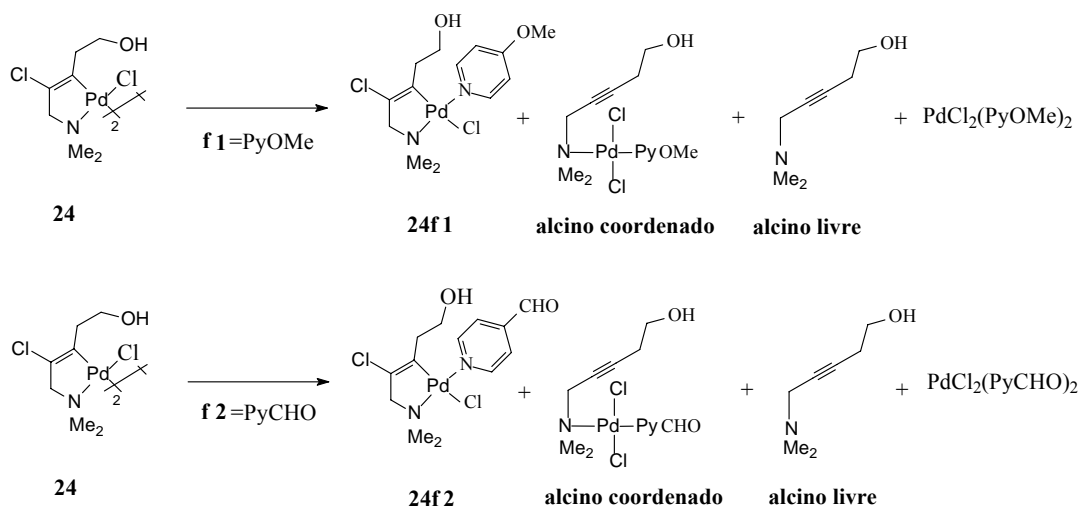
Figura 33: Evolução da reação do ciclopaladato **24** com piridina, à temperatura ambiente, em CDCl_3 , mostrando a formação dos produtos: monômero **24f** (▲), alcino coordenado (■), alcino livre (●).

A localização da piridina na posição trans ao grupo NMe_2 no monômero **24f** é baseada na análise de raios-X de monocristais de estruturas análogas, como por exemplo, as estruturas **21** e **22** e em cálculos teóricos (Gaussian)⁷⁸ que indicam que esse isômero é $5,14\text{kcal.mol}^{-1}$ mais estável do que o isômero cis. Essa seletividade pode ser atribuída ao efeito antissimbiótico de grupos moles como Pd(II), que irá orientar a entrada de ligantes na posição cis a ligação Pd-C.

Como o ciclopaladato **24** mostrou a reação de retrocloropalação em presença de piridina, testou-se posteriormente a reação desse ciclopaladato em presença de piridinas diferentemente substituídas, com grupos doadores de elétrons e grupos extratores de elétrons na posição 4 em relação ao nitrogênio, para analisarmos se a reação de retrocloropalação tornaria-se mais fácil ou não.

A reação do ciclopaladato **24** com 4-metóxi-piridina e piridina-4-carboxaldeído foi realizada de maneira idêntica à reação do ciclopaladato **24** com piridina, no próprio tubo de RMN, com o dímero dissolvido em CDCl_3 e adicionado as diferentes piridinas no momento de iniciar a análise de RMN de ^1H .

Na reação do ciclopaladato **24** com 4-metóxi piridina observa-se, pelos espectros obtidos ao longo do tempo, a formação do monômero correspondente **24f1**, o alcino coordenado ao paládio e o alcino livre, representados no Esquema 53. Também nesse esquema, observa-se a formação desses produtos na reação do ciclopaladato **24** com piridina-4-carboxaldeído.



Esquema 53: Retrocloropaladação do ciclopaladato **24** em presença de PyOMe e PyCHO

A evolução das reações de retrocloropaladação, com a formação dos monômeros **24f1** e **24f2**, do alcino coordenado e do alcino livre em função do tempo é representada nas Figura 34 e Figura 35.

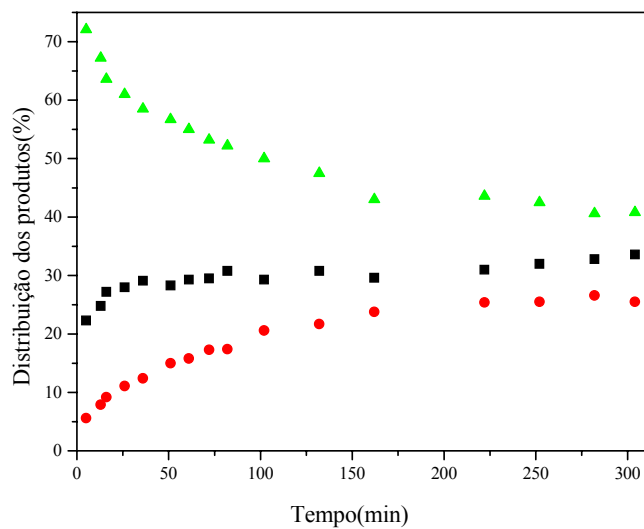


Figura 34: Evolução da reação do ciclopaladato **24** com 4-metoxipiridina, à temperatura ambiente, em CDCl_3 , mostrando a formação dos produtos: monômero **24f1** (\blacktriangle), alcino coordenado (\blacksquare), alcino livre (\bullet).

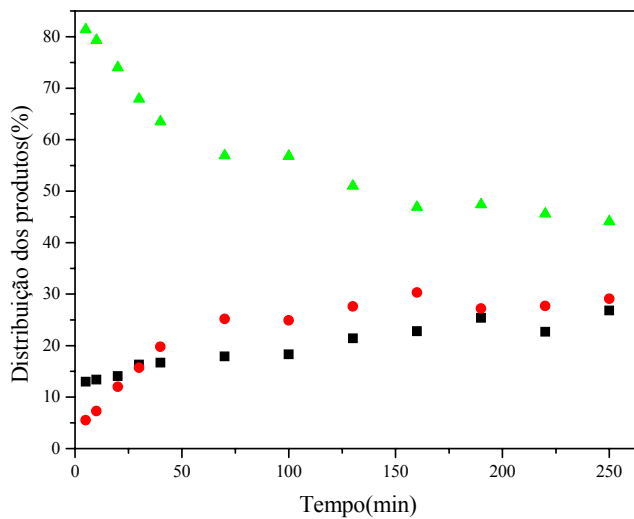
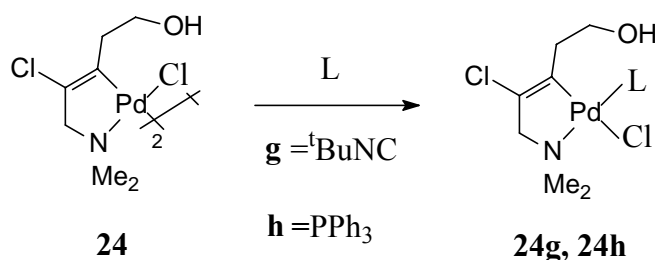


Figura 35: Evolução da reação do ciclopaladato **24** com piridina-4-carboxaldeído, à temperatura ambiente, em CDCl_3 , mostrando a formação dos produtos: monômero **24f2** (\blacktriangle), alcino coordenado (\blacksquare), alcino livre (\bullet).

Comparando-se os gráficos correspondentes à formação dos produtos **24f**, **24f1** e **24f2** em intervalos de tempo pequeno (até 50min), observa-se um aumento da concentração do alcino livre, independente do grupo ligado à piridina, se é doador ou extrator de elétrons. Ao compararmos a formação do alcino coordenado ao longo do tempo, observa-se que a concentração desse também aumenta quando a piridina possui a metoxila como substituinte, porém, é interessante observar que no caso do grupo formila como substituinte, a concentração do alcino coordenado ao longo do tempo é menor, inclusive para períodos de tempo maiores.

As reações do ciclopaladato **24** com os demais ligantes, ^tBuNC e PPh₃, levaram apenas à formação do respectivo monômero, Esquema 54, sem apresentar a reação de retrocloropaladação.



Esquema 54: Reação do ciclopaladato **24** com ^tBuNC e PPh₃

A formação do composto **24g** é confirmada pelos espectros de RMN de ¹H, Figura 36, e ¹³C, onde o espectro de hidrogênio mostra um tripleto do CH₂O a 3,75ppm, um singlete a 3,56ppm do CH₂N, um singlete a 2,83ppm das metilas do grupo NMe₂, outro tripleto a 2,48ppm do metileno vizinho à olefina e um singlete a 1,54ppm referente às metilas do grupo terc-butila.

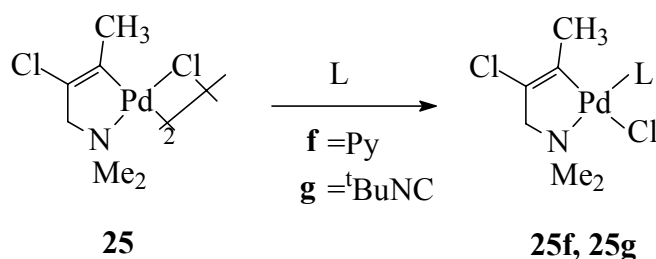
Figura 36: Espectro de RMN de ^1H do monômero **24g**. (300MHz, CDCl_3 , t.a.)

O composto **24h** mostra uma baixa solubilidade em CDCl_3 e DMSO-D_6 , sendo realizada a análise em benzeno- D_6 , onde apresenta uma maior solubilidade, apesar dos picos saírem um pouco largos. A Figura 37 mostra o espectro de RMN de ^1H do composto **24h** onde observa-se dois multipletos aromáticos entre 8,10-7,90 e entre 7,15-6,95ppm, um singlete a 3,58ppm do grupo CH_2O , a 3,44ppm um singlete do grupo CH_2N , a 2,48ppm um singlete das metilas do grupo NMe_2 e outro pico largo a 2,33ppm do metileno ligado ao carbono olefínico.

Figura 37: Espectro de RMN de ^1H do monômero **24h**. (300MHz, CDCl_3 , t.a.)

A reação do ciclopaladato **25** com os ligantes Py, $^t\text{BuNC}$ e PPh_3 , foi realizada de maneira idêntica à reação do ciclopaladato **13** com piridina, no próprio tubo de RMN, com o dímero dissolvido em CDCl_3 e adicionado os diferentes ligantes no momento de iniciar a análise de RMN de ^1H .

Constata-se através dos espectros de RMN de ^1H que a reação do dímero **25** com piridina e terc-butilisonitrila forma apenas os respectivos monômeros **25f** e **25g**. Esquema 55.



Esquema 55: Reação do ciclopaladato **25** com Py e $^t\text{BuNC}$

A reação do dímero **25** com PPh_3 em CDCl_3 fornece rapidamente um sólido amarelo, atribuído ao sal $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$. O alcino correspondente $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CMe}$ na solução resultante foi confirmado por cromatografia gasosa.

Esses resultados mostram que a reação de retrocloropaladação é dependente da estabilidade da ligação Pd-C, que por sua vez está relacionada com a natureza dos substituintes do C (Ph, Me, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) como também dos substituintes do Pd (Py, $^t\text{BuNC}$, PPh_3), Br e Cl.

Nos ciclopaladatos contendo cloro ou bromo em ponte, a reação de retrocloropaladação no ciclopaladato com bromo em ponte é muito mais rápida, devido, provavelmente, a maior influência trans do ligante bromo.

Entre os ligantes Py, $^t\text{BuNC}$ e PPh_3 , a retrocloropaladação ocorre quando o ligante é a piridina, enquanto que com os ligantes $^t\text{BuNC}$ e PPh_3 que fazem retro-doação mais intensa na ligação com o paládio não ocorre a retrocloropaladação. A estabilização da ligação Pd- PPh_3 e Pd- $^t\text{BuNC}$ dificulta a decomposição do ciclopaladato monomérico, não havendo a retrocloropaladação.

Em relação aos grupos ligados ao C vinílico, o grupo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, exerce provavelmente uma assistência anquimérica durante a etapa de quebra da ligação C-halogênio, facilitando a saída desse e ocorrendo a retroclopalação.

Assim, esses resultados sugerem que a reação de retroclopalação de ciclopaladatos derivados de alcinos ocorra através de um mecanismo idêntico aquele proposto anteriormente para a reação de halopaladação.

3.2 CONCLUSÕES

A reação de retrocloropaladação está relacionada aos ligantes do C, do Pd e do átomo em ponte no ciclopaladato.

Dentre os ligantes do C do ciclopaladato, fenila, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ e metila, o grupo fenila apresenta a maior estabilidade, não havendo a retrocloropaladação nas reações com qualquer um dos ligantes utilizados. O ciclopaladato contendo o grupo $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ sofre reação de retrocloropaladação com a piridina e seus derivados, onde esse grupo exerce, provavelmente, uma assistência anquimérica durante a etapa de quebra da ligação C-halogênio, facilitando a saída desse e ocorrendo a retrocloropaladação.

Na reação do ciclopaladato **24** com a piridina, observa-se um aumento da concentração do alcino coordenado ao longo do tempo. Ao compararmos a formação do alcino coordenado ao longo do tempo para as demais piridinas, observa-se que a concentração desse também aumenta quando a piridina possui a metoxila como substituinte, porém, é interessante observar que no caso do grupo formila como substituinte, a concentração do alcino coordenado ao longo do tempo é menor, inclusive para períodos de tempo maiores.

Entre os grupos ligados ao paládio, Py, $^t\text{BuNC}$ e PPh_3 , a retrocloropaladação ocorre quando o ligante é a piridina, enquanto que com os ligantes $^t\text{BuNC}$ e PPh_3 que fazem retrodoação na ligação com o paládio não ocorre a retrocloropaladação. A estabilização da ligação Pd- PPh_3 e Pd-CN ^tBu dificulta a decomposição do ciclopaladato monomérico, não havendo a retrocloropaladação.

Em relação ao grupo em ponte, cloro ou bromo, a reação de retrocloropaladação no ciclopaladato com bromo em ponte é muito mais rápida, devido, provavelmente, a maior influência trans do ligante bromo.

4. CAPÍTULO 4

PARTE EXPERIMENTAL

4.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

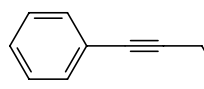
As reações foram executadas em atmosfera de argônio utilizando a técnica de tubo Schlenk. Os produtos químicos comerciais utilizados apresentavam grau de pureza “para análise”(PA) ou para síntese e foram adquiridos das empresas Aldrich, Merck ou Acros.

4.2 CARACTERIZAÇÃO DOS COMPOSTOS

Os espectros de RMN foram obtidos nos Espectrômetros Varian Inova 300MHz e 200MHz. Os deslocamento químicos (δ) foram fornecidos em ppm em relação ao padrão interno tetrametilsilano, TMS ($\delta = 0$). As análise elementares foram realizadas na Central Analítica do IQ-UFRGS, em aparelho de CHN Perkin-Elmer 2400.

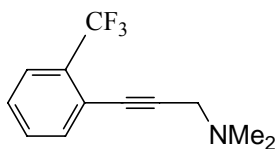
4.3 SÍNTESE DOS ALCINOS

4.3.1 Síntese do alcino $\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2\text{NMe}_2$, 5



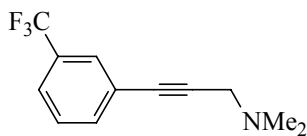
Obtido por meio de procedimento de literatura,¹⁴ colocando-se N,N-dimetilaminopropino (2,3g, 27,8mmols), iodobenzeno (4,4g, 27,8mmols), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,23g, 0,34mmol), CuI (0,028g, 0,15mmol) e 30mL de dietilamina, em balão do tipo Schlenk, sob agitação magnética, à temperatura ambiente durante 24h. O produto é purificado através de microdestilação, destilando um líquido incolor a 146°C (60mmHg). Rend: 1,45g, 32,7%.

4.3.2 Síntese do alcino *o*-F₃CC₆H₄C≡CCH₂NMe₂, 6



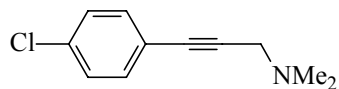
Obtido a partir do procedimento de literatura,¹⁴ utilizando N,N-dimetilaminopropino (2,0g, 24,0mmols), *o*-bromobenzotrifluoreto (5,42g, 24,0mmols), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,20g, 0,29mmol), CuI (0,026g, 0,14mmol) e 30mL de dietilamina, permanecendo o sistema em refluxo durante 24h. O produto é purificado através de microdestilação, destilando um líquido incolor a 90°C (16mmHg). Rend: 0,88g, 16%. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,52-7,37 (m, 4H, H arom), 3,45 (s, 2H, CH₂), 2,30 (s, 6H, N(CH₃)₂); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 133,9, 131,1, 127,4 (CH arom), 125,4 (q, ³J_{FC} = 5,1Hz, CH), 131,1 (q, ²J_{FC} = 30,6Hz, Cquat), 123,4 (q, ¹J_{FC} = 273,0Hz, CF₃), 121,6 (Cquat), 90,7 (C≡C), 81,0 (C≡C), 48,1 (NCH₂), 43,6 (N(CH₃)₂).

4.3.3 Síntese do alcino *m*-F₃CC₆H₄C≡CCH₂NMe₂, 7



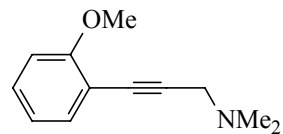
Obtido a partir do procedimento de literatura,⁷⁹ utilizando N,N-dimetilaminopropino (2,32g, 28,0mmols), *m*-bromobenzotrifluoreto (6,3g, 28,0mmols), Pd(OAc)₂ (0,01g, 0,04mmols), PPh₃ (0,05g, 0,19mmol), CuI (0,01g, 0,05mmol) e 30mL de trietilamina, permanecendo o sistema em refluxo durante 16h. O precipitado da Et₃NH⁺Br⁻ formado é descartado, evaporado a trietilamina, adicionado 100mL de éter dietílico e 30mL de KOH 15%. A fase orgânica é extraída, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob vácuo. Rend: 2,80g, 44%. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,74-7,60 (m, 4H, H arom), 3,49 (s, 2H, CH₂), 2,31 (s, 6H, N(CH₃)₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 134,5, 128,4 (CH arom), 128,1 (q, ³J_{FC} = 3,7Hz, CH), 124,2 (q, ³J_{FC} = 3,7Hz, CH), 130,6 (q, ²J_{FC} = 32,6Hz, C-CF₃), 123,5 (q, ¹J_{FC} = 272,3Hz, CF₃), 123,9 (Cquat), 86,2 (C≡C), 83,5 (C≡C), 48,1 (NCH₂), 43,8 (N(CH₃)₂).

4.3.4 Síntese do alcino *p*-ClC₆H₄C≡CCH₂NMe₂, 8



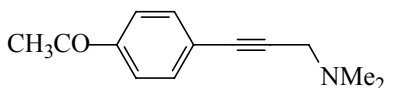
Obtido a partir do procedimento de literatura,⁷⁹ utilizando N,N-dimetilaminopropino (2,32g, 28,0mmols), 4-bromoclorobenzeno (5,4g, 28,0mmols), Pd(OAc)₂ (0,01g, 0,04mmols), PPh₃ (0,05g, 0,19mmol), CuI (0,01g, 0,05mmol) e 30mL de trietilamina, permanecendo o sistema em refluxo durante 18h. O precipitado da Et₃NH⁺Br⁻ formado é descartado, evaporado a trietilamina, adicionado 100mL de éter dietílico e 30mL de KOH 15%. A fase orgânica é extraída, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob vácuo. Rend.:2,8g, 53%.RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,31 and 7,17 (AB, ³J_{HH} = 8,9Hz, 4H, H arom), 3,36 (s, 2H, CH₂), 2,26 (s, 6H, N(CH₃)₂); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 133,7, 121,4 (C quat arom), 132,6, 128,2 (CH arom), 85,5, 83,8 (C≡C), 48,2 (NCH₂), 44,0 (N(CH₃)₂)

4.3.5 Síntese do alcino *o*-CH₃OC₆H₄C≡CCH₂NMe₂, 9



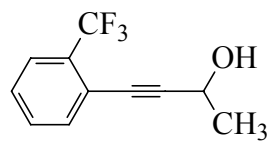
Coloca-se em refluxo N,N-dimetilpropargilamina (1,0g, 12mmol), *o*-iodoanisol (2,3g, 10mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,12g, 0,0001mmol), CuI (0,04g, 0,2mmol), DMF (1,5mL), NH₄Et₂ (20mL). Após 24h, o solvente é evaporado, adicionado 20mL de Et₂O, 20mL de KOH 10%. A fase etérea é evaporada, seca com sulfato de sódio anidro e evaporado o solvente em rotaevaporador. O produto obtido é purificado em coluna de alumina, com o eluente acetato de etila: hexano, 1:9. Rend: 1,72g, 75%. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,40(d, ³J_{HH} = 7,4Hz, 1H, Harom), 7,25(t, ³J_{HH} = 7,4Hz, 1H, Harom), 6,90-6,84 (m, 2H, H arom), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 3,52 (s, 2H, CH₂), 2,37 (s, 6H, N(CH₃)₂); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 159,8, 112,3, (Cquat), 133,5, 129,3, 120,2, 110,4 (CH arom), 88,6, 81,3 (C≡C), 48,7 (CH₂), 55,6 (OCH₃), 44,0 (N(CH₃)₂).

4.3.6 Síntese do alcino *p*-CH₃COC₆H₄C≡CCH₂NMe₂, 10



Obtido a partir do procedimento de literatura,⁷⁹ utilizando N,N-dimetilaminopropino (2,5g, 30,0mmols), *p*-bromoacetofenona (5,9g, 30,0mmols), Pd(OAc)₂ (0,01g, 0,04mmols), PPh₃ (0,05g, 0,19mmol), CuI (0,01g, 0,05mmol) e 30mL de trietilamina, permanecendo o sistema em agitação durante 5h. O precipitado da Et₃NH⁺Br⁻ formado é descartado, evaporado a trietilamina, adicionado 50mL de éter dietílico e 30mL de KOH 15%. A fase orgânica é extraída, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob vácuo. Rend: 1,5g, 59%. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,87 e 7,49 (AB, ³J_{HH}=8,5Hz, 4H, Harom), 3,48 (s, 2H, CH₂), 2,56 (s, 3H, CH₃), 2,36 (s, 6H, N(CH₃)₂). RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 196,7 (C=O), 135,7, 127,7 (C quat), 131,4, 127,8 (CH arom), 88,0, 84,2 (C≡C), 48,2 (CH₂), 43,9 (N(CH₃)₂), 26,2 (CH₃).

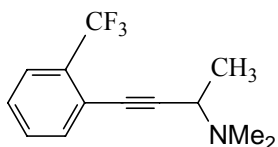
4.3.7 Síntese do alcino *o*-F₃CC₆H₄C≡CCHOHMe, 11



É colocado em balão Schlenk sob vácuo/Ar, 3-butin-2-ol (1,75g, 25,0mmols), *o*-bromobenzotrifluoreto (4,54g, 20,0mmols), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,08g, 0,11mmol), CuI (0,04g, 0,20mmol), PPh₃ (0,12g, 0,46mmol) e 30mL de trietilamina, permanecendo o sistema em refluxo durante 48h. O solvente é evaporado, adicionado 20mL de KOH 10%. A fase orgânica é extraída com 2x20mL de éter dietílico. A fase orgânica é separada, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob vácuo. O produto é purificado em coluna de sílica e eluente hexano:acetato de etila, 8:2.

R: 1,4g, 26%. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,56(d, ³J_{HHaparente}=7,8Hz, 1H, Harom), 7,52(d, ³J_{HHaparente}=7,8Hz, 1H, Harom), 7,37(t, ³J_{HHaparente}=7,3Hz, 1H, Harom), 7,30(t, ³J_{HHaparente}=7,6Hz, 1H, Harom), 4,83(q, ³J_{HH}=6,8Hz, 1H, CH), 4,17(s, 1H, OH), 1,58(d, ³J_{HH}=6,8Hz, 3H, CH₃). RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 133,6, 131,0, 127,6(CHarom), 125,2(q, ³J_{FC}=5,0Hz, CHarom), 131,0(q, ²J_{FC}=30,6Hz, C-CF₃), 123,3(q, ¹J_{FC}=273,0Hz, CF₃), 120,6(q, ³J_{FC}=2,0Hz, Cquat arom), 96,7, 79,3(C≡C), 58,0(CH), 23,4(CH₃).

4.3.8 Síntese do alcino *o*-F₃CC₆H₄C≡CCHMeNMe₂, 12



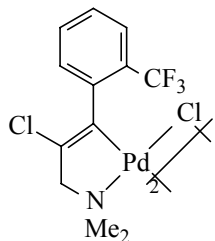
É colocado em balão Schlenk em banho de gelo, sob vácuo/Ar, 4-(2-trifluorometilfenil)-3-butin-2-ol (1,4g, 6,54mmols), cloreto de tosila (1,4g, 7,5mmols), trietilamina (2,2g, 22,0mmols) e 20mL de CH₂Cl₂. Após 1h de agitação é adicionado dimetilamina seca (0,3g, 7,0mmols), permanecendo 1h em agitação magnética. O solvente é evaporado, adicionado 20mL de KOH 10%. A fase orgânica é extraída com 2x20mL de éter dietílico, seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado sob vácuo. O produto é purificado em coluna de sílica e eluente hexano:acetato de etila, 8:2.

Rend.:0,55g, 34%. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,62(d, ³J_{HH}=7,8Hz, 1H, Harom), 7,56(d, ³J_{HH}=7,8Hz, 1H, Harom), 7,45(t, ³J_{HH}=7,6Hz, 1H, Harom), 7,35(t, ³J_{HH}=7,8Hz, 1H, Harom), 3,73(q, ³J_{HH}=7,08Hz, 1H, CH), 2,34(s, 6H, N(CH₃)₂), 1,42(d, ³J_{HH}=7,08Hz, 3H, CH₃). RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 134,1, 131,2, 127,5(CHarom), 125,6(q, ³J_{FC}=5,1Hz, CHarom), 131,8(q, ²J_{FC}=30,4Hz, C-CF₃), 123,0(q, ¹J_{FC}=273,5Hz, CF₃), 121,0(q, ³J_{FC}=2,0Hz, Cquat.arom), 94,1, 81,2(C≡C), 52,8(CH), 41,0(N(CH₃)₂), 19,6(CH₃).

4.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS CICLOPALADATOS

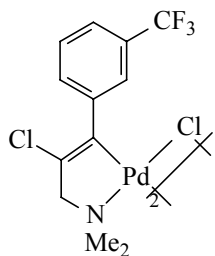
Uma solução de Li₂PdCl₄ foi preparada dissolvendo PdCl₂ (0,74g, 4,19mmols) e LiCl (0,53g, 12,57mmols) em 15mL de metanol quente. Após filtrar e resfriar em banho de gelo, 5mmols do respectivo alcino dissolvido em 5mL de metanol, foi adicionado sob argônio e agitação magnética. Permanece em agitação durante 1h. O precipitado amarelo é filtrado, lavado com metanol frio e seco sob vácuo.

4.4.1 Ciclopaladato [Pd-C(*o*-F₃CC₆H₄)=C(Cl)CH₂NMe₂(μ-Cl)]₂, 14



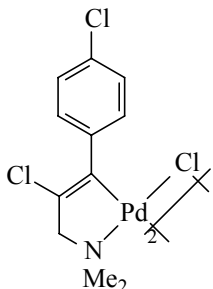
Obtido a partir do alcino *o*-F₃CC₆H₄C≡CCH₂NMe₂. Rend: 1,28g, 65,7%. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,58-7,54 (m, 8H, Harom), 7,44-7,31 (m, 8H, Harom), 7,21-7,12 (m, 8H, Harom), 6,91-6,86 (m, 8H, Harom), 3,89-3,81 (m, 8H, CH₂), 3,40-3,33 (m, 8H, CH₂), 3,00 (s, 12H, NCH₃), 2,94, 2,90, 2,77, 2,75, 2,61, 2,59 (s, 6H, NCH₃). RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 141,7, 141,4, 141,0 (C=C), 138,3, 138,0, 137,9 (Cquat. arom), 131,2, 131,1, 130,9, 130,7, 129,9, 129,8, 129,7, 129,3, 125,9, 125,7, 125,6 (CH arom.), 125,4 (q, ³J_{CF} = 5,1Hz, CH), 122,6, 122,4 (C-CF₃), 118,2, 117,8, 117,67 (C=C), 76,6, 74,6, 74,5, 74,4 (CH₂), 53,4, 53,2, 53,0, 52,8, 52,7(NCH₃).

4.4.2 Ciclopaladato [Pd-C(*m*-F₃CC₆H₄)=C(Cl)CH₂NMe₂(μ-Cl)]₂, 15



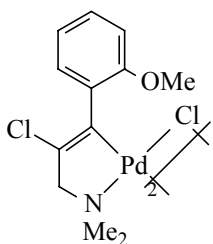
Obtido a partir do alcino *m*-F₃CC₆H₄C≡CCH₂NMe₂. Rend: 1,75g, 89,5%. RMN de ¹H (CDCl₃-Py) δ 7,22-6,93 (m, 4H, H arom), 3,63 (s, 2H, NCH₂), 2,96 (s, 6H, N(CH₃)₂). RMN de ¹³C (CDCl₃-Py) δ 144,8, 143,5, 119,2 (Cquat arom), 130,9, 128,3 (CHarom), 130,2 (q, ²J_{CF} = 32,2Hz, C-CF₃), 124,3 (q, ³J_{CF} = 3,5Hz, CH arom), 122,1 (q, ³J_{CF} = 3,5Hz, CH arom), 124,0 (q, ¹J_{CF} = 274,5Hz, CF₃), 77,7 (CH₂), 53,4 (N(CH₃)₂).

4.4.3 Ciclopaladato [Pd-C(*p*-ClC₆H₄)=C(Cl)CH₂NMe₂(μ-Cl)]₂, 16



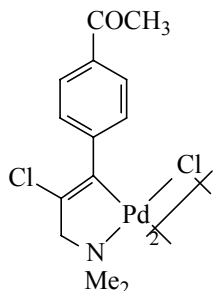
Obtido a partir do alcino *p*-ClC₆H₄C≡CCH₂NMe₂. Rend: 1,18g, 59,8%. RMN de ¹H (CDCl₃-Pyd5) δ 6,90 e 6,78 (AB, ³J_{HH}=8,54Hz, 4H, Harom), 3,68 (s, 2H, CH₂), 3,01 (s, 6H, N(CH₃)₂). RMN de ¹³C (CDCl₃-Py-D5) δ 144,7, 140,7, 130,7, 118,1 (C quat), 128,5, 127,6 (CH arom), 75,1 (CH₂), 52,9 (N(CH₃)₂).

4.4.4 Ciclopaladato [Pd-C(*o*-MeOC₆H₄)=C(Cl)CH₂NMe₂(μ-Cl)]₂, 17



Obtido a partir do alcino *o*-MeOC₆H₄C≡CCH₂NMe₂. Rend: 0,84g, 45,7%. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,18 (t, ³J_{HH} = 6,9Hz, 1H, Harom), 6,93 (d, ³J_{HH} = 7,4Hz, 1H, Harom), 6,77 (t, ³J_{HH} = 7,4Hz, 1H, Harom), 6,65 (d, ³J_{HH} = 7,6Hz, 1H, Harom), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 3,59 (s, 2H, CH₂), 2,83 (s, 6H, N(CH₃)₂). RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 155,1, 131,2 (C quat), 139,5 (C=C), 116,0 (C=C), 128,7, 127,5, 120,0, 110,8 (CH arom), 74,2 (CH₂), 55,8 (OCH₃), 52,7 (N(CH₃)₂). Anál. Calc. para C₂₄H₃₀N₂O₂Cl₄Pd₂ C 39,32; H 4,12; N 3,82%. Encontrado C 39,34; H 3,92; N 4,01 %.

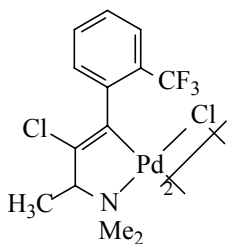
4.4.5 Ciclopaladato [Pd-C(*p*-CH₃COC₆H₄)=C(Cl)CH₂NMe₂(μ-Cl)]₂, 18



Obtido a partir do alcino *p*-CH₃COC₆H₄C≡CCH₂NMe₂.

Rend: 1,45g, 76,6%. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 7,83 e 7,63 (AB, ³J_{HH}=8,3Hz, 4H, Harom), 7,24 e 7,03 (AB, ³J_{HH}=7,8Hz, 4H, Harom), 3,63 (s, 2H, CH₂), 3,60 (s, 2H, CH₂), 2,88 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2,76 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2,57 (s, 3H, COCH₃), 2,53 (s, 3H, COCH₃). RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 210,0 (CO), 147,1, 147,0, 141,4, 141,0, 134,5, 134,1, 117,6, 117,2 (C quat), 128,3, 127,9, 127,8, 127,6 (CH arom), 74,7, 74,6 (CH₂), 53,3, 53,0 (N(CH₃)₂), 26,5, 26,0 (COCH₃).

4.4.6 Ciclopaladato [Pd-C(*o*-F₃CC₆H₄)=C(Cl)CHCH₃NMe₂(μ-Cl)]₂ 19



Obtido a partir do alcino *o*-F₃CC₆H₄C≡CCHCH₃NMe₂. Rend:

2,26g, 95%. RMN de ¹H (CDCl₃-Pyd5) δ 8,55 (s, 1H, Harom), 7,61 (s, 1H, Harom), 7,60 (s, 1H, Harom), 7,30-7,02 (m, 3H, Harom), 6,99-6,96 (m, 3H, Harom), 6,67-6,64 (m, 3H, Harom), 3,50 (q, ³J_{HH}=6,6Hz, 1H, CH), 3,18 (q, ³J_{HH}=6,3Hz, 1H, CH), 3,12 (s, 3H, NCH₃), 3,07 (s, 3H, NCH₃), 3,04 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2,76 (s, 3H, NCH₃), 2,66 (s, 3H, NCH₃), 1,68 (d, ³J_{HH}=6,3Hz, 3H, CH₃), 1,57 (d, ³J_{HH}=6,5Hz, 3H, CH₃), 1,51 (d, ³J_{HH}=6,6Hz, 3H, CH₃). RMN de ¹³C (CDCl₃-Py-d5) δ 141,6, 122,5 (C=C)141,4 (Cquat arom), 131,0, 130,9, 129,1, 128,7, 128,4, 125,4, 125,2 (CHarom), 53,15, 52,90, 52,48, 48,68, 48,53, 46,83 (N(CH₃)₂), 78,32, 77,23 (CH), 19,98, 19,57, 16,72 (CH₃). Anál. Calc. para C₂₄H₂₄N₂Cl₄F₆Pd₂ C 35,63; H 2,99; N 3,46%. Encontrado C 35,81; H 2,93, N 3,45 %.

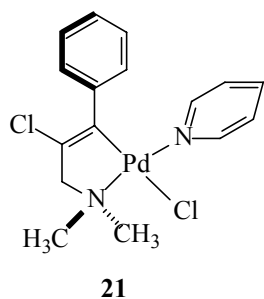
4.4.7 Ciclopaladato [Pd-C(C₆H₅)=C(Br)CH₂NMe₂(μ-Br)]₂ 20

Obtido a partir do alcino PhC≡CCH₂NMe₂. Rend: 1,70g, 32%. O produto se decompõe, não sendo possível obter os espectros de RMN de ¹H e ¹³C.

4.5 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS CICLOPALADATOS 21, 22 e 23

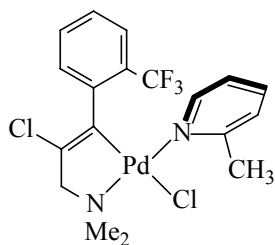
Em tubo Schlenk é adicionado o ciclopaladato (0,08mmol) e 5mL de CH₂Cl₂. Sob agitação magnética é adicionado piridina (0,22mmol) dissolvida em 1mL de CH₂Cl₂. Após 2min de agitação, o CH₂Cl₂ é concentrado, adicionado 10mL de hexano, formando-se um precipitado amarelo, que é lavado 3 vezes com hexano e seco sob vácuo.

4.5.1 Ciclopaladato 13 [Pd-C(C₆H₅)=C(Cl)CH₂NMe₂(μ-Cl)]₂ com Py, 21.



Obtido a partir do ciclopaladato 13. Rend: 0,03g, 81%. RMN de ¹H (acetona-d₆) δ 8,30(d, ³J_{HH} = 4,9Hz 2H, HPy), 7,42 (t, ³J_{HH} = 6,1Hz, 2H, HPy), 6,95-6,82 (m, 6H, Harom. e HPy), 3,69 (s, 2H, NCH₂), 3,03 (s, 6H, N(CH₃)₂); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 153,3, 138,4, 137,0, 131,7, 128,2, 127,6, 127,3, 125,2, 125,0, 124,3 (CH arom), 146,1 (Cquat arom.), 142,3 (C=C), 117,4 (C=C), 75,2 (CH₂), 53,0 (N(CH₃)₂). Anál. Calc. para C₁₆H₁₈N₂Cl₂Pd C 46,23; H 4,36, N 6,74 %. Encontrado C 46,61; H 4,37, N 6,54 %.

4.5.2 Ciclopaladato 14 [Pd-C(o-F₃CC₆H₄)=C(Cl)CH₂NMe₂(μ-Cl)]₂ com α-picolina, 22 e 23.



Obtido a partir do ciclopaladato 14. Rend: 0,02g, 80%. RMN de ¹H (acetona-d₆) δ 8,32 (d, ³J_{HH} = 4,9Hz, 2H, HPy), 7,42 (t, ³J_{HH} = 6,2Hz, 2H, HPy), 7,29-6,81 (m, 6H, Harom. e HPy), 3,92 e 3,46 (AB, ²J_{HH} = 15,2Hz, 2H, NCH₂), 3,10 (s, 3H, NCH₃), 2,95 (s, 3H, NCH₃); RMN de ¹³C (CDCl₃) δ 152,4, 139,9, 124,3(CH Py), 130,9, 128,9, 124,3 (CHarom), 125,8 (q, ³J_{CF} = 5,1Hz, CHarom), 142,1 (C=C), 141,6

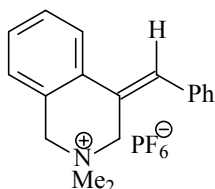
(Cquat), 119,5 (C=C), 124,3(q, $^1J_{CF} = 274,3\text{Hz}$, CF_3), 75,2 (CH_2), 53,2 (NCH_3), 52,5 (NCH_3). Anál. Calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{Cl}_2\text{F}_3\text{Pd}$ C 42,22; H 3,54, N 5,79 %. Encontrado C 42,37; H 2,67, N 5,42 %.

4.6 SÍNTESE DOS ALENOS

Os seguintes alenos foram sintetizados no laboratório de acordo com o descrito na literatura: dimetilaleno,⁸⁰ fenilaleno,⁸¹ metoxialeno,⁸¹ butilaleno⁸¹ e 2,3-butadienoato de etila.⁸²

4.7 SÍNTESE DOS N-HETEROCICLOS

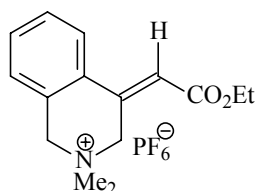
4.7.1 Síntese do heterociclo 1a:



Uma solução de fenilaleno (0,14g, 1,24mmols) em diclorometano (3mL), foi adicionada a uma solução do ciclopaladato **1** (0,17g, 0,31mmols) em diclorometano (15mL). Após 5 minutos de reação, ocorreu o escurecimento total da reação. O sistema permaneceu sob agitação magnética à temperatura ambiente por 24 horas. A mistura foi filtrada em filtro Schlenk sobre celite, e o solvente evaporado a pressão reduzida. Permaneceu no tubo Schlenk um produto oleoso que foi dissolvido em 20mL de metanol e filtrado sobre celite. O metanol foi evaporado e o produto dissolvido em 20mL de acetona. Adicionou-se KPF_6 (0,18g, 1,0mmol) e a reação foi mantida sob agitação magnética durante 1 hora. Na solução amarelada observou-se a precipitação do produto de cor bege. Após 1 hora, a acetona foi evaporada até aproximadamente 1/3 do volume inicial e foi adicionado 10mL de água. O produto foi filtrado em funil sinterizado, lavado com éter dietílico e seco sob pressão reduzida. Rendimento: 0,13g, 54%. RMN de ^1H (acetona- d_6): δ 8,12 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,3\text{Hz}$, 1H, Harom), 7,89 (s, 1H, $\text{C}=\text{CH}(\text{Ph})$), 7,55-7,35 (m, 8H, Harom), 4,97 (s, 2H, NCH_2), 4,88 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}=\text{C}$), 3,45 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$). RMN de ^{13}C (APT) (acetona- d_6): δ 135,4, 130,2, 126,8 e 124,6 (Cquat), 131,4, 129,8, 129,5, 129,5, 129,0, 128,7 e 128,0 (CHarom), 124,0

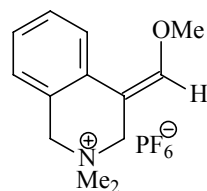
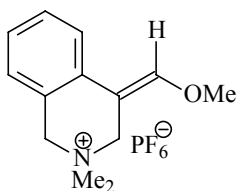
(C=CH(ϕ)), 64,2 e 61,9 (NCH₂), 51,8 (N(CH₃)₂). Anál. calc. para C₁₈H₂₀NPF₆ C 54,69; H 5,10; N 3,54%. Encontrado: C 54,71; H 4,66; N 3,41%.

4.7.2 Síntese do heterociclo 1b:



Realizou-se o mesmo procedimento descrito em 4.7.1 , partindo-se do 2,3-butadienoato de etila (0,40g, 3,60mmols) e do ciclopaladato **1** (0,50g, 0,90mmols). Usou-se 0,54g (3,0mmol) de KPF₆. O produto apresenta-se como um precipitado escuro. Rendimento: 0,167g, 22%. RMN de ¹H (acetona-d₆): δ 8,13 (d, ³J_{HH} = 7,6Hz, 1H, Harom), 7,71-7,66 (m, 2H, Harom), 7,47 (d, ³J_{HH} = 7,3Hz, 1H, Harom), 6,94 (s, 1H, C=CH(ϕ)), 5,06 (s, 2H, NCH₂), 4,73 (s, 2H, NCH₂), 4,38 (q, ³J_{HH} = 7,3Hz, 2H, CO₂CH₂CH₃), 2,30 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1,45 (t, ³J_{HH} = 7,1Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), RMN de ¹³C (acetona-d₆): δ 166,9 (C=O), 141,4, 130,0 e 129,4 (Cquat), 133,3, 131,2, 129,8 e 126,1 (CHarom), 64,7 (CO₂CH₂CH₃), 63,4 (CH₂), 62,2 (CH₂), 53,8 (N(CH₃)₂), 15,1 (CO₂CH₂CH₃). Anál. Calc. para C₁₅H₂₀NO₂PF₆ C 46,04; H 5,15; N 3,58%. Encontrado: C 46,08; H 4,54; N 3,02%.

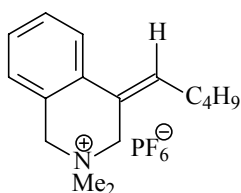
4.7.3 Síntese do heterociclo 1c e 1c':



Uma solução do metoxialeno (0,15g, 2,17mmols) em diclorometano (3mL) foi adicionada a uma solução do ciclopaladato **1** (0,40g, 0,72mmols). em diclorometano (15mL). Após 20 minutos de reação, ocorreu o escurecimento total da reação. O sistema permaneceu em reação sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 40 horas. A mistura foi filtrada em Schlenk sobre celite, e o solvente evaporado a pressão reduzida. Adicionou-se 10mL de água e KPF₆ (0,54g, 3,0mmol), formando um precipitado bege que foi isolado em um funil sinterizado, lavado com éter dietílico e seco sob vácuo. Rendimento: 0,183g, 34,5%. RMN de ¹H (acetona-d₆): δ 8,16 (d, ³J_{HH} = 7,1Hz, 1H, Harom), 7,73 (d, ³J_{HH} = 7,3Hz, 1H, Harom), 7,52 (s, 1H, C=CH), 7,46-7,28 (m, 6H,

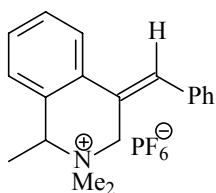
Harom), 6,77 (s, 1H, C=CH), 4,87 (s, 2H, CH), 4,83 (s, 2H, CH), 4,51 (s, 2H, CH), 4,33 (s, 2H, CH), 3,95 (s, 3H, C=COCH), 3,92 (s, 3H, C=COCH), 3,41 (s, 6H, N(CH₃)), 3,37 (s, 6H, N(CH₃)). RMN de ¹³C(acetona-d₆): δ 152,6 e 151,0 (C=CH), 129,8, 129,8, 129,2, 129,2, 129,1, 128,8, 128,8 e 128,8 (CHarom), 126,4 e 125,8 (Cquat), 104,0 (C=C), 102,0 (C=C), 66,0, 65,7, 65,5 e 65,5 (CH₂), 62,8 (OCH₃), 62,2 (OCH₃), 52,2 (N(CH₃)₂), 52,0 (NCH₃)₂). Anál. Calc. para C₁₃H₁₈NOPF₆ C 44,70; H 5,19; N 4,01%. Encontrado C 44,50; H 5,15; N 3,85 %.

4.7.4 Síntese do heterociclo 1d:



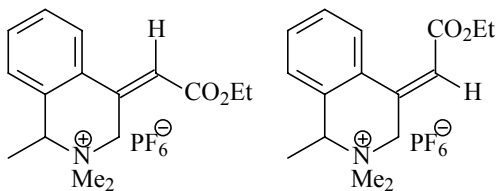
Realizou-se o mesmo procedimento descrito em 4.7.3 , a partir de 0,20g (2,16mmols) do butilaleno e de 0,40g (0,72mmols) do ciclopaldato **1**. Adicionou-se 0,54g (3,0mmol) de KPF₆. O produto formado apresentou-se na forma de um precipitado de cor amarelo claro. Rendimento: 0,065g, 24%. RMN de ¹H (acetona-d₆): δ 7,92 (d, ³J_{HH}=8,8Hz, 1H, Harom), 7,47-7,26 (m, 3H, Harom), 6,79 (t, ³J_{HH} = 7,6Hz, 1H, C=CH), 4,88 (s, 2H, CH₂), 4,63 (s, 2H, CH₂), 3,41 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2,38 (q, ³J_{HH} = 7,2Hz, 2H, C=CCH₂), 1,59-1,34 (m, 4H, CH₂CH₂), 0,92 (t, ³J_{HH} = 7,0Hz, 3H, CH₃). RMN de ¹³C (APT) (acetona-d₆): δ 131,6, 127,2 e 124,8 (Cquat), 134,6, 130,5, 130,0 e 129,0 (CHarom), 124,5 (C=CH), 65,6 e 62,5 (CH₂), 53,0 (N(CH₃)₂), 32,8, 29,0 e 24,0 (CH₂)₃, 14,8 (CH₃). Anál. Calc. para C₁₆H₂₄NPF₆ C 51,20; H 6,44; N 3,73%. Encontrado C 51,19; H 6,63, N 3,64 %.

4.7.5 Síntese do heterociclo 2a:



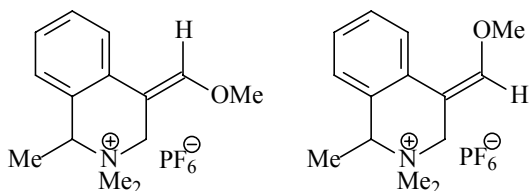
Empregou-se o mesmo procedimento descrito em 4.7.1 partindo-se do fenilaleno (0,14g, 1,24mmols) e do ciclopaladato **2** (0,18g, 0,31mmols). Adicionou-se KPF₆ (0,18g, 1,0mmol). O produto apresentou-se como um precipitado de cor bege. Rendimento: 0,163g, 64%. RMN de ¹H (acetona-d₆), δ 8,13 (d, 1H, Harom), 7,85 (s, 1H, C=CH(Ph)), 7,56-7,41 (m, 8H, Harom), 5,04 e 4,77 (2d, 2H, ²J_{HH} = 14,9Hz, CH₂N(CH₃)₂), 5,03 (q, 1H, ³J_{HH} = 6,8Hz, HCN(CH₃)₂), 3,48 (s, 3H, NCH₃), 3,31 (s, 3H, NCH₃), 1,91 (d, 3H, ³J_{HH} = 6,8Hz, CHCH₃). ¹³C (APT)(CDCl₃): δ 135,4, 132,7, 129,3 e 124,3 (Cquat.), 130,8, 129,9, 129,6, 129,3, 129,0, 129,0 e 128,1 (CHarom), 124,0 (C=CH(Ph)), 68,92 (CHN(CH₃)₂), 57,84 (CH₂N(CH₃)₂), 51,87 (N-CH₃), 50,64 (N-CH₃), 18,0 (CH₃N(CH₃)₂). Anál. Calc. para C₁₉H₂₂NPF₆ C 55,75; H 5,42; N 3,42%. Encontrado: C 55,63; H 5,42; N 3,46%.

4.7.6 Síntese do heterociclo 2b e 2b':



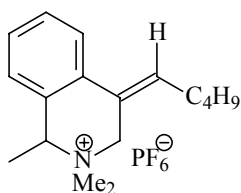
Idem ao procedimento 4.7.1, a partir do esteraleno (0,15g, 1,30mmols) e do ciclopaladato **2** (0,25g, 0,44mmols). Usou-se 0,54g (3,0mmol) de KPF₆. O produto foi isolado como um precipitado bege. Rendimento: 0,068g, 20%. RMN de ¹H (acetona-d₆): δ 8,05 (d, ³J_{HH} = 7,9Hz, 1H, Harom), 7,56-7,41 (m, 7H, Harom), 6,77 (s, 1H, C=CH), 6,50 (s, 1H, C=CH), (m, 4H, (CO₂CH₂)₂), 3,49 (s, 3H, NCH₃), 3,46 (s, 3H, NCH₃), 3,34 (s, 3H, NCH₃), 3,27 (s, 3H, NCH₃), 1,79 (d, ³J_{HH} = 6,9Hz, 3H, HCCH₃), 1,68 (d, ³J_{HH} = 6,6Hz, 3H, HCCH₃), 1,23 (t, ³J_{HH} = 7,1Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃), 1,10 (t, ³J_{HH} = 7,1Hz, 3H, CO₂CH₂CH₃). RMN de ¹³C (acetona-d₆): δ 170,7 e 167,0 (C=O), 141,6, 136,0, 134,6 e 131,6 (C quat), 133,5, 132,6, 131,2, 131,1, 129,5, 128,5, 126,5 e 126,2 (CHarom), 118,4 (C=CH), 70,9, 69,8 (CHCH₃), 62,5 e 62,1 (OCH₂CH₃), 60,1 (CH₂), 54,2, 54,0, 52,3 e 51,5 (N(CH₃)₂), 36,0 (CH₂), 18,4 e 16,8 (OCH₂CH₃), 15,1 e 15,0 (CH₃CHN). Anál. Calc. para C₁₆H₂₂NO₂PF₆ C 47,41; H 5,47; N 3,45%. Encontrado: C 47,21; H 5,23; N 3,56%.

4.7.7 Síntese do heterociclo 2c e 2c':



Procedimento igual ao descrito em 4.7.3 , partindo-se do metoxialeno (0,13g, 1,95mmols) e do ciclopaldato **2** (0,37g, 0,65mmols). Adicionou-se 0,54g (3,0mmol) de KPF₆. O produto apresentou-se sob a forma de um precipitado amarelo claro. Rendimento: 0,199g, 86%. RMN de ¹H (acetona-d₆): δ 8,26 (d, ³J_{HH} = 7,6Hz, 1H, Harom), 7,74 (d, ³J_{HH} = 7,3Hz, 1H, Harom), 7,50 (s, 1H, C=CH), 7,38 (m, 6H, Harom), 6,78 (s, 1H, C=CH), 4,93 (q, ³J_{HH} = 6,6Hz, 1H, CH), 4,88 (q, ³J_{HH} = 6,8Hz, 1H, CH), 4,49 (2d, ²J_{HH} = 15,1Hz, 2H, CH₂), 4,42 e 4,13 (2d, ²J_{HH} = 13,7Hz, 2H, CH₂), 3,96 (s, 3H, C=COCH₃), 3,93 (s, 3H, C=COCH₃), 3,31 (s, 6H, N(CH₃)₂), 3,29 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1,86 (d, ³J_{HH} = 6,6Hz, 3H, H₃CCHNMe₂), 1,80 (d, ³J_{HH} = 6,6Hz, 3H, H₃CCHNMe₂). RMN de ¹³C (acetona-d₆): δ 152,4 (C=CH), 150,5 (C=CH), 132,6, 131,6 (Cquat), 130,2, 129,6, 129,1, 128,5 e 122,6 (CHarom), 103,7 (C=CH), 101,8 (C=CH), 70,5 (OCH₃), 70,2 (OCH₃), 62,8 (CH), 62,2 (CH), 61,8 (CH₂), 56,2 (CH₂), 52,9 (NCH₃), 51,3 (NCH₃), 52,0 (NCH₃), 49,6 (NCH₃), 19,3 (CH₃), 19,1 (CH₃). Anál. Calc. para C₁₄H₂₀NOPF₆ C 46,29; H 5,55; N 3,86%. Encontrado C 45,97; H 5,41; N 3,80 %.

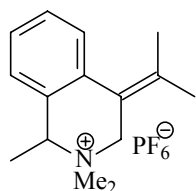
4.7.8 Síntese do heterociclo 2d e 2d':



Idem ao procedimento 4.7.3 , partindo do butilaleno (0,19g, 2,07mmols) e do ciclopaldato **2** (0,40g, 0,69mmols mmols). Foi usado KPF₆ (0,54g, 3 mmol). O produto apresentou-se na forma de um precipitado amarelo claro. Rendimento: 0,156g, 57%. RMN de ¹H (acetona-d₆): δ 7,83 (d, ³J_{HH} = 8,7Hz, 1H, Harom), 7,44-7,29 (m, 4H, Harom), 6,68 (t, ³J_{HH} = 7,5Hz, 1H, C=CH), 4,90 (q, ³J_{HH}=7,0Hz, 1H, HCCH₃), 4,57 (s, 2H, CH₂), 3,36 e 3,24 (2s, 6H, N(CH₃)₂), 2,35-2,21 (m, 2H, C=CCH₂(CH₂)₂), 1,76 (d, ³J_{HH} = 6,8Hz, 3H, H₃CCH), 1,68-1,30 (m, 4H, (CH₂)₂), 0,86 (t, ³J_{HH} = 7,2Hz, 3H, (CH₂)₂CH₃). RMN de ¹³C (acetona-

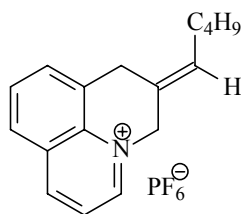
d₆): δ 133,5, 131,0 e 124,6 (C_{quat}), 134,3, 130,7, 130,5 e 129,5 (CH_{arom}), 124,9 (C=CH), 70,6 (CH), 53,6 e 51,8 (N(CH₃)₂), 59,0, 33,0, 29,3 e 24,1 (CH₂), 19,4 e 15,2 (CH₃). Anál. Calc. para C₁₇H₂₆NPF₆ C 52,44; H 6,73; N 3,59%. Encontrado C 52,37; H 6,39; N 3,54%.

4.7.9 Síntese do heterociclo 2e:



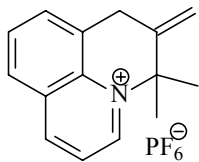
Procedimento igual ao descrito em 4.7.1 , usando dimetilaleno (0,14g, 2,12mmols) e o ciclopaladato **2** (0,30g, 0,53mmols). Empregou-se 0,54g (3,0mmol) de KPF₆. O produto apresenta-se como um precipitado bege. Rendimento: 0,09g, 24%. RMN de ¹H (acetona-d₆): δ 7,61 (d, ³J_{HH} = 7,3Hz, 1H, Harom), 7,48-7,40 (m, 3H, Harom), 4,89 (q, ³J_{HH} = 6,9Hz, 1H, HC), 4,57 (2d, 2H, CH₂), 3,32 (s, 3H, NCH₃), 3,25 (s, 3H, NCH₃), 2,16 (s, 3H, C=CCH₃), 2,00 (s, 3H, C=CCH₃), 1,82 (d, ³J_{HH} = 6,8Hz, 3H, HCCH₃). RMN de ¹³C (APT) (acetona-d₆): δ 138,6, 134,8, 132,0, 120,2 (C_{quat}), 130,7, 129,5, 129,4 e 128,5 (CH_{arom}), 70,9 (CH), 63,4 (CH₂), 54,5 (C=CCH₃), 50,8 (C=CCH₃), 24,3 (NCH₃), 22,6 (NCH₃), 16,7 (HCCH₃). Anál. Calc. para C₁₅H₂₂NPF₆ C 49,86; H 6,14; N 3,88%. Encontrado C 48,93; H 5,72; N 3,14%.

4.7.10 Síntese do heterociclo 3d`:



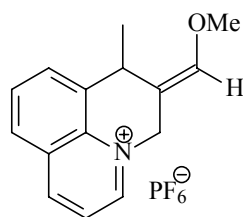
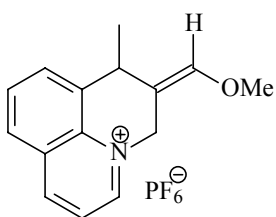
Procedimento igual ao descrito em 4.7.3 , partindo-se do butilaleno (0,20g, 2,11mmols) e do ciclopaladato **3** (0,40g, 0,70mmols). Adicionou-se KPF₆ (0,54g, 3 mmol). Após isolado o produto apresentou-se na forma de um precipitado amarelo claro. Rendimento: 0,156g, 57%. RMN de ¹H (acetona-d₆): δ 9,53-9,26 (m, 2H, Harom), 8,41-8,00 (m, 4H, Harom), 6,06 (t, ³J_{HH} = 7,6Hz, 1H, C=CH), 5,70 (s, 2H, CH₂), 4,25 (s, 2H, CH₂), 2,36-2,23 (m, 2H, C=CCH₂(CH₂)₂), 1,51-1,24 (m, 2H, (CH₂)₂), 0,87 (t, ³J_{HH} = 6,6Hz, 3H, (CH₂)₂CH₃). RMN de ¹³C (APT) (acetona-d₆): δ 152,6, 139,7, 137,0, 135,6, 133,6 e 127,4 (CH), 135,8, 135,1, 129,2 e 121,8 (C_{quat}), 68,2, 41,2, 36,6, 32,4 e 27,4 (CH₂), 18,6 (CH₃). Anál. Calc. para C₁₇H₂₀NPF₆ C 53,26; H 5,25; N 3,65%. Encontrado C 53,70; H 5,19; N 3,50 %.

4.7.11 Síntese do heterociclo 3e':



Procedimento igual ao descrito em 4.7.3 , usando 0,11g (1,59mmols) do dimetilaleno e 0,30g (0,53mmols) do ciclopaldato 3. Empregou-se 0,18g (1,0mmol) de KPF₆. O produto apresentou-se como um precipitado bege. Como houve a formação apenas do isômero com a olefina terminal, a reação foi repetida deixando-a em agitação durante 6 dias. Formou-se novamente o mesmo derivado. Rendimento: 0,11g, 30%. RMN de ¹H (acetona-d₆): δ 9,80 (d, ³J_{HH} = 6,0Hz, 1H, Harom), 9,22 (d, ³J_{HH} = 8,0Hz, 1H, Harom), 8,08 (m, 4H, Harom), 5,61 (s, 1H, C=CH), 5,57 (s, 1H, C=CH), 4,26 (s, 2H, CH₂), 2,11 (s, 6H, (CH₃)₂). RMN de ¹³C (APT) (acetona-d₆): δ 140,6, 134,9, 130,0 e 128,6 (Cquat), 147,8, 147,3, 145,6, 133,5, 129,6, 128,6 e 122,3 (CHarom), 114,1 (C=CH₂), 33,0 (CH₂), 27,5 (C(CH₃)₂). Anál. Calc. para C₁₄H₁₆NPF₆ C 49,00; H 4,70; N 4,08%. Encontrado C 48,11; H 4,16; N 3,63%.

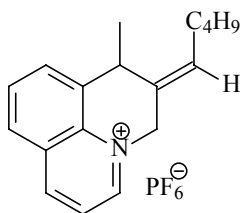
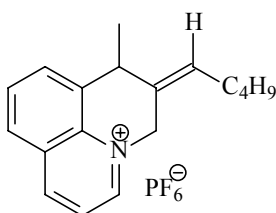
4.7.12 Síntese do heterociclo 4c e 4c':



Realizou-se o mesmo procedimento descrito em 4.7.3 , partindo-se do metoxialeno (0,14g, 2,00mmols) e do ciclopaldato 4 (0,40g, 0,67mmols). Adicionou-se KPF₆ (0,54g, 3,0mmol). O produto formado foi um precipitado de cor bege. Rendimento: 0,086g, 34,5%. RMN de ¹H (acetona-d₆): δ 9,36 (d, ³J_{HH} = 5,1Hz, 1H, Harom), 9,22 (d, ³J_{HH} = 8,5Hz, 1H, Harom), 8,35-7,96 (m, 10H, Harom), 6,62 (s, 1H, C=CH), 6,60 (s, 1H, C=CH), 5,74-5,43 (m, 4H, 2CH₂), 4,46 (q, ³J_{HH} = 7,0Hz, 1H, CH), 3,68 (s, 3H, OCH₃), 3,58 (s, 3H, OCH₃), 1,74 (d, ³J_{HH} = 6,8Hz, 3H, CH₃), 1,52 (d, ³J_{HH} = 7,1Hz, 3H, CH₃). RMN de ¹³C (acetona-d₆): δ 148,8, 148,8, 148,7, 148,7, 148,2, 136,1, 134,5, 131,7, 130,3 e 130,0 (Cquat), 123,5 (C=CH), 123,2 (C=CH), 117,7 e 108,1 (Cquat), 61,4 (CH), 56,7 (CH₂), 32,5 (C=COCH₃). Anál.

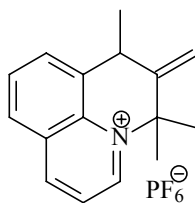
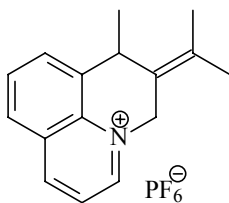
Calc. para $C_{15}H_{16}NOPF_6$ C 48,52; H 4,34; N 3,77%. Encontrado C 48,60; H 4,30, N 3,68 %.

4.7.13 Síntese do heterociclo 4d e 4d':



Realizou-se o mesmo procedimento descrito em 4.7.3, a partir do butileno (0,11g, 1,21mmols) e do ciclopaldato 4 (0,24g, 0,40mmols). Foi usado KPF_6 (0,54g, 3 mmol). Após isolado, o produto apresentou-se na forma de um precipitado de cor branca. Rendimento: 0,10g, 31%. RMN de 1H (acetona- d_6): δ 9,44 (d, $^3J_{HH} = 5,2\text{Hz}$, 1H, Harom), 9,29 (d, $^3J_{HH} = 8,4\text{Hz}$, 1H, Harom), 8,40-8,04 (m, 4H, Harom), 6,20-5,81 (m, 2H, C=CH), 5,62 (s, 2H, CH_2), 4,59 (q, $^3J_{HH} = 7,6\text{Hz}$, 1H, CH CH_3), 2,34-2,27 (m, 2H, CH_2), 1,65 (d, $^3J_{HH} = 7,2\text{Hz}$, 3H, CH_3), 1,39-1,35 (m, 4H, $(CH_2)_2$), 0,88 (t, $^3J_{HH} = 6,9\text{Hz}$, 3H, $(CH_2)_2CH_3$). RMN de ^{13}C (APT) ($CDCl_3$): δ 138,1, 129,5, 129,0 e 115,4 (Cquat), 134,6, 132,4, 131,6, 131,2 e 131,2 (CH), 123,0 (C=CH), 59,8, 32,1, 27,7 e 22,9 (CH_2), 41,1 (CH CH_3), 34,5 e 24,0 (CH_3), Anál. Calc. para $C_{18}H_{22}NPF_6$ C 54,41; H 5,28; N 3,52%. Encontrado C 54,90; H 4,99; N 3,50 %.

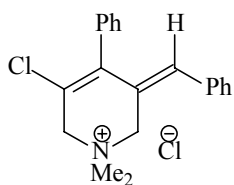
4.7.14 Síntese do heterociclo 4e e 4e':



Realizou-se o mesmo procedimento descrito em 4.7.3, partindo-se de 0,07g (1,01mmol) do dimetileno e de 0,20g (0,33mmols) do ciclopaldato 4. Foi utilizado 1,0mmol (0,18g) de KPF_6 . A mistura de produtos apresentou-se sob a forma de um precipitado bege. Como houve a formação de mistura de isômeros, a reação foi repetida permanecendo em agitação durante 7 dias, sendo observada novamente a mistura de isômeros. Rendimento: 0,21g, 87% (mistura de isômeros). RMN de 1H (acetona- d_6): δ 9,39 (d, $^3J_{HH} = 4,9\text{Hz}$, 1H, Harom), 9,18 (m, 3H, Harom), 8,13 (m, 8H, Harom), 5,84 e 5,43 (2d,

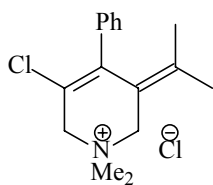
$^2J_{\text{HH}} = 15,4\text{Hz}$, 2H, CH₂), 5,70 (s, 1H, C=CH), 5,59 (s, 1H, C=CH), 4,61 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7,1\text{Hz}$, 1H, CH), 4,42 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6,8\text{Hz}$, 1H, CH), 2,29 (s, 6 H, C(CH₃)₂), 1,88 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6,6\text{Hz}$, 3H, CH₃), 1,65 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7,1\text{Hz}$, 3H, CH₃). RMN de ¹³C (APT) (acetona-d₆): δ 146,4, 135,5, 133,0, 130,9, 130,5 e 121,5 (Cquat), 147,8, 147,2, 134,7, 132,3, 130,5, 130,4, 129,0, 128,4, 122,3 e 121,8 (CHarom), 112,3 (=CH₂), 54,3 (CH₂), 35,1 e 34,5 (CH), 30,4, 27,3, 22,7, 20,0, 19,8 e 17,4 (CH₃). Anál. Calc. para C₁₆H₁₈NPF₆ C 52,04; H 4,91; N 3,79%. Encontrado: C 52,18; H 4,25; N 3,21%.

4.7.15 Síntese do heterociclo 13a:



Uma solução do fenilaleno (0,14g, 1,24mmols) em diclorometano (3mL) foi adicionada a uma solução do ciclopaladato **13** (0,18g, 0,31mmols) em diclorometano (15mL). Após 5 minutos de reação, ocorreu o escurecimento total da reação. O sistema permaneceu em reação sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 24 horas. A mistura foi filtrada em Schlenk sobre celite, e o solvente evaporado a pressão reduzida. Adicionou-se 10mL de água e observou-se a formação de um precipitado branco, que foi isolado em um funil sinterizado, lavado com éter dietílico e seco sob vácuo. Rendimento: 0,21g, 92%. RMN de ¹H (acetona-d₆): δ 7,59-7,24 (m, 10H, Harom), 6,62 (s, 1H, C=CH), 4,92 (s, 2H, NCH₂), 4,79 (s, 2H, NCH₂), 3,61 (s, 6H, N(CH₃)₂). RMN de ¹³C (APT) (acetona-d₆): δ 134,9, 134,8, 127,2 e 122,0 (Cquat), 137,1, 130,9, 130,0, 129,4, 129,1, 128,9 e 129,0 (CHarom), 129,0 (C=CH), 64,8 e 60,7 (NCH₂), 52,3 (N(CH₃)₂). Anál. calc para C₂₀H₂₁NCl₂ C 69,37; H 6,11; N 4,04%. Encontrado: C 69,49; H 6,05; N 4,01%.

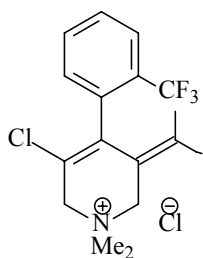
4.7.16 Síntese do heterociclo 13e:



Realizou-se o mesmo procedimento descrito em 4.7.15, partindo-se do dimetilaleno (0,24g, 3,56mmols) e do ciclopaladato **13** (0,59g, 0,88mmols). Rendimento: 0,24g, 34,28%. RMN de ¹H (D₂O): δ

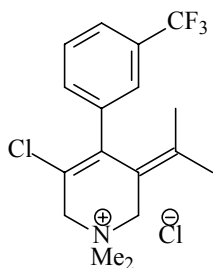
7,67-7,35 (m, 5H, Harom), 4,33 (s, 2H, CH₂), 4,28 (s, 2H, CH₂), 3,25 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1,91 (s, 3H, CH₃), 1,23 (s, 3H, CH₃). RMN de ¹³C (DMSO-d₆): δ 129,0, 128,4 e 127,8 (CH_{arom}), 143,5, 137,7, 135,1, 121,4 e 118,8 (C quat), 63,8 (NCH₂), 61,3 (NCH₂), 51,2 (N(CH₃)₂), 23,4 (C=CCH₃), 23,2 (C=CCH₃). Anál. Calc. para C₁₆H₂₁NCl₂ C 64,43; H 7,10; N 4,70%. Encontrado C 64,46; H 7,36; N 4,68 %.

4.7.17 Síntese do heterociclo 14e:



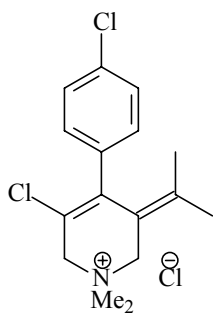
Sobre uma suspensão do ciclopaladato **14** (0,42g, 0,50mmol) em 10mL de CH₂Cl₂ adicionou-se gota a gota uma solução do dimetilaleno (0,14g, 2,0mmol) em 5mL de CH₂Cl₂. À medida que a solução do dimetilaleno é adicionada, a reação escurece lentamente. A reação foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por 6 dias. Como durante a filtração sobre celite, não observou-se a retenção de Pd(0), será então adicionado PPh₃ para favorecer a depaladação. Assim, após a agitação, o CH₂Cl₂ foi evaporado, e o material que permaneceu no Schlenk foi dissolvido em 10mL de CH₃OH, formando uma solução marrom. Sobre esta solução foi adicionada PPh₃ (1,0g, 3,8mmol), sendo observada a formação de um precipitado amarelo do sal de paládio. Após manter a agitação por 1 hora, realizou-se uma filtração e o solvente do filtrado evaporado sob vácuo. Permaneceu no Schlenk um produto marrom amarelado, o qual foi dissolvido em CH₂Cl₂ e precipitado com Et₂O. O produto apresentou-se na forma de um precipitado bege, que foi isolado por filtração, lavado com Et₂O e seco sob vácuo. Rendimento: 0,28g, 75%. RMN de ¹H (acetona-d₆): δ 7,80-7,40 (m, 4H, Harom.), 4,59 (s, 2H, CH₂), 4,46 e 4,28 (2d, ²J_{HH} = 13,1Hz, CH₂), 3,30 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1,86 (s, 3H, CH₃), 1,04 (s, 3H, CH₃). RMN de ¹³C (APT) (acetona-d₆): δ 142,0, 136,3, 132,9, 123,4, 121,2 e 118,2 (Cquat), 133,1, 131,8 e 129,3 (CH_{arom}), 63,3 e 61,0 (CH₂), 51,0 e 50,7 (N(CH₃)₂), 23,9 (C=CCH₃), 22,3 (C=CCH₃). Anál. Calc. para C₁₇H₂₀NCl₂F₃ C 55,75; H 5,50; N 3,82%. Encontrado C 55,60; H 5,60; N 3,80 %.

4.7.18 Síntese do heterociclo 15e:



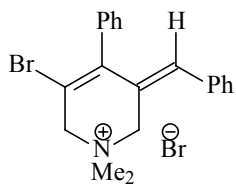
Procedimento igual ao descrito em 4.7.17 , partindo-se do ciclopaladato **15** (0,40g, 0,50mmol) e do dimetilaleno (0,14g, 2,0mmol). Adicionou-se PPh₃ (0,9g, 3,5mmol). O produto apresentou-se na forma de um precipitado branco perolizado. Rendimento: 0,14g, 40%. RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 7,78-7,58 (m, 4H, Harom), 4,49 (s, 2H, CH₂), 4,35 (s, 2H, CH₂), 3,25 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1,91 (C=CCH₃), 1,12 (C=CCH₃). RMN de ¹³C (acetona-d₆) (APT): δ 143,3, 138,8, 133,8, 129,6, 122,6 e 118,6 (Cquat), 133,2, 129,7, 125,7 e 124,6 (CHarom), 63,8 (CH₂), 61,3 (CH₂), 51,3 (N(CH₃)₂), 23,6 (C=CCH₃), 23,2 (C=CCH₃). Anál. Calc. para C₁₇H₂₀NCl₂F₃ C 55,75; H 5,50; N 3,82%. Encontrado C 55,80; H 5,48; N 3,79%.

4.7.19 Síntese do heterociclo 16e:



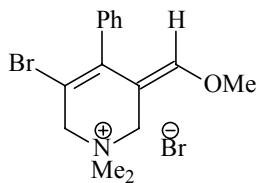
Sobre uma solução do ciclopaladato **16** (0,35g, 0,47mmol) em 5mL de clorobenzeno adicionou-se, gota a gota, uma solução do dimetilaleno (0,096g, 1,41mmol) em clorobenzeno. Após 15 minutos, colocou-se trifenilfosfina (1,04g, 4,00mmol) e a reação foi mantida em agitação por 24 horas, à temperatura ambiente. Posteriormente, a adição de 15mL de hexano forneceu um precipitado amarelo que contém o produto e Pd(PPh₃)₄. O precipitado foi filtrado e o produto extraído com água (2x5mL). Evaporou-se a água do filtrado, e isolou-se o produto na forma de um precipitado bege claro. Rendimento: 0,10g, 65%. RMN de ¹H (DMSO-d₆) δ 7.51 e 7.30 (AB, ³J_{HH}=8.39Hz), 4.50 (s, 2H, CH₂), 4.35 (s, 2H, CH₂), 3.26 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1.91 (s, 3H, C=CCH₃), 1.18 (s, 3H, C=CCH₃). RMN de ¹³C (DMSO-d₆) δ 144.2, 137.4, 134.8, 133.3 (C quat), 131.7, 129.3 (CH arom), 122.8 (C=C), 119.5(C=C), 52.0 (N(CH₃)₂), 24.4 (C=CCH₃), 24.0(C=CCH₃). Anál. Calc. para C₁₆H₂₀NCl₃ C,57,76; H,6,06; N,4,21%. Encontrado C,57,60; H,5,99; N,4,00 %.

4.7.20 Síntese do heterociclo 20a:



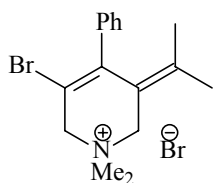
Idem ao procedimento 4.7.17 , a partir do ciclopaladato **20** (0,42g, 0,50mmol) e do fenilaleno (0,23g, 2,0mmol). Adicionou-se PPh₃ (0,9g, 3,5mmol). O produto isolado foi um precipitado amarelo. Rendimento: 0,05g, 12%. RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 7,47-7,11 (m, 10H, Harom.), 6,27 (s, 1H, C=CH), 4,70 e 4,64 (2s, 4H, (CH₂)₂), 3,30 (s, 6H, N(CH₃)₂). RMN de ¹³C (APT) (DMSO-d₆): δ 138,7, 136,6, 134,0, 127,4 e 113,9 (Cquat), 131,6-128,5 (CH), 55,1 (CH₂), 59,1 (CH₂), 51,2 (N(CH₃)₂). Anál. Calc. para C₂₀H₂₁NBr₂ C 55,20; H 4,86; N 3,22%. Encontrado C 55,30; H 4,80; N 3,19 %.

4.7.21 Síntese do heterociclo 20c:



Idem ao procedimento 4.7.3 , a partir do metoxialeno (0,08g, 1,24mmols) e do ciclopaladato **20** (0,27g, 0,31mmols). Foi adicionado KPF₆ (0,54g, 3 mmol). O produto formado apresentou-se sob a forma de um precipitado bege. Rendimento: 0,035g, 24,3%. RMN de ¹H (acetona-d₆): δ 7,39-7,37 (m, 3H, Harom), 7,22-7,17 (m, 2H, Harom), 6,16 (s, 1H, C=CH), 4,60 (s, 2H, CH₂), 4,49 (s, 2H, CH₂), 3,64 (s, 3H, OCH₃), 3,48 (s, 6H, N(CH₃)₂). RMN de ¹³C (APT) (acetona-d₆): δ 138,4, 137,5, 108,5 e 106,5 (Cquat), 130,8, 130,7, 130,7, 130,1 e 130,0 (CHarom), 130,0 (C=CH), 67,9 (CH₂), 62,5 (OCH₃), 59,3 (CH₂), 53,3 (N(CH₃)₂). Anál. Calc. para C₁₅H₁₉NOBr₂ C 46,30; H 4,92; N 3,60%. Encontrado C 46,25, H 4,82; N 3,57 %.

4.7.22 Síntese do heterociclo 20e:

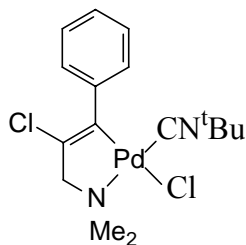


Idem ao procedimento 4.7.17 utilizando-se uma suspensão do ciclopaldato **20** (0,42g, 0,50mmol) em 10mL de CH₂Cl₂ e uma solução do dimetilaleno (0,10g, 1,5mmol) em 5mL de CH₂Cl₂. É adicionado PPh₃ (0,9g, 3,5mmol) formando um precipitado amarelo claro, que foi isolado por filtração, lavado com Et₂O e seco sob vácuo. Rendimento: 0,05g, 13%. RMN de ¹H (acetona-d₆): δ 7,45-7,36 (m, 4H, Harom), 7,25 (d, ³J_{HH} = 8,3Hz, 1H, Harom), 4,51 (s, 3H, CH₂), 4,31 (s, 3H, CH₂), 3,19 (s, 6H, N(CH₃)₂), 1,87 (s, 3H, C=CCH₃), 1,12 (s, 3H, C=CCH₃). RMN de ¹³C (APT) (acetona-d₆): δ 143,5, 139,8, 137,8, 119,5 e 113,8 (Cquat), 129,1, 128,5 e 128,0 (CHarom), 66,0, 61,4 (CH₂), 51,2 (N(CH₃)₂), 23,6 (C=CCH₃), 23,2 (C=CCH₃). Anál. Calc. para C₁₆H₂₁NBr₂ C 49,64; H 5,47; N 3,62%. Encontrado C 49,70; H 5,40; N 3,59 %.

4.8 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS CICLOPALADATOS 21, 13g, 13h, 24f-24h e 25f-25h.

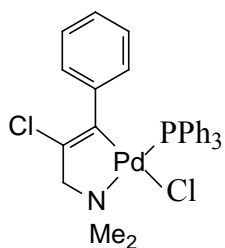
Os ciclopaladatos diméricos **13**, **24** e **25** (0,05mmol) foram dissolvidos no próprio tubo de RMN em CDCl_3 (1,1mL) e o respectivo ligante Py, $^t\text{BuNC}$ ou PPh_3 (0,05mmol) dissolvido em CDCl_3 (1mL) foi adicionado, e o espectro de RMN de ^1H obtido imediatamente.

4.8.1 Ciclopaladato 13g



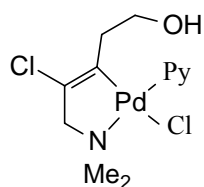
RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,45-7,10 (m, 5H, Harom), 3,70 (s, 2H, CH_2N), 2,92 (s, 6H, NMe_2), 1,07 (s, 9H, ^tBu). RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 146,5, 145,9, 120,2 (C arom quat e $\text{C}=\text{C}$), 127,9, 127,2, 125,7 (CH arom), 74,4 (CH_2N), 51,4 (NMe_2), 29,4 (Me_3C), C quat da ^tBu e carbono da isonitrila não são observados.

4.8.2 Ciclopaladato 13h



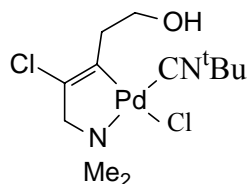
RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,80-7,20 (m, 15H, Harom), 6,80 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}}=7,5\text{Hz}$, Harom), 6,61 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}=7,5\text{Hz}$, Harom), 6,48 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}=7,5\text{Hz}$, H arom), 3,87 (d, 2H, $^4J_{\text{PH}}=1,8\text{Hz}$, CH_2N), 2,97 (d, 6H, $^4J_{\text{PH}}=2,7\text{Hz}$, NMe_2). RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 143,4 (d, $^3J_{\text{PC}}=5,0\text{Hz}$, $\text{C}=\text{C}$), 120,6 (d, $^2J_{\text{PC}}=4,0\text{Hz}$, $\text{C}=\text{C}$), 135,4, 135,3, 135,2, 135,1, 134,9, 134,5, 134,4, 132,1, 131,1, 130,8, 130,4, 130,3, 130,1, 128,7, 128,6, 128,4, 128,3, 128,2, 126,9, 124,9 (CH arom), 74,8 (d, $^3J_{\text{PC}}=3,0\text{Hz}$, CH_2N), 50,4 (d, $^3J_{\text{PC}}=2,5\text{Hz}$, NMe_2). RMN de ^{31}P (CDCl_3) δ 35,1.

4.8.3 Ciclopaladato 24f



RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,77 (d, 2H, $^3J_{\text{HH}}=5,4\text{Hz}$, HPy), 7,79 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}}=7,6\text{Hz}$, HPy), 7,36 (m, 2H, H Py), 3,60 (s, 2H, CH_2N), 3,38 (t, $^3J_{\text{HH}}=6,6\text{Hz}$, 2H, CH_2O), 2,91 (s, 6H, NMe_2), 1,77 (t, $^3J_{\text{HH}}=6,6\text{Hz}$, 2H, $\text{H}_2\text{C}-\text{C}=\text{C}$).

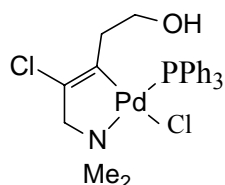
4.8.4 Ciclopaladato 24g



RMN de ^1H (CDCl_3) δ 3,75 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}=6,9\text{Hz}$, CH_2O), 3,56 (s, 2H, CH_2N), 2,83 (s, 6H, NMe_2), 2,48 (t, 2H, $^3J_{\text{HH}}=6,9\text{Hz}$, $\text{H}_2\text{C}-\text{C}=\text{C}$), 1,54 (s, 9H, ^tBu). RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 143,9, 121,7 ($\text{C}=\text{C}$), 73,8 (CH_2N), 61,5 (CH_2O), 58,5 ($\text{Cquat } ^t\text{Bu}$), 51,2 (NMe_2), 29,8 (CH_3C),

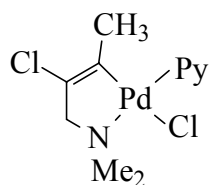
carbono da isonitrila não é observado.

4.8.5 Ciclopaladato 24h



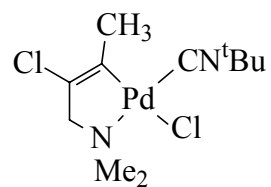
RMN de ^1H (C_6D_6) δ 8,10-7,90 (m, 6H, H arom), 7,15-6,95 (m, 9H, Harom), 3,58 (s, 2H, CH_2O), 3,44 (s, 2H, CH_2N), 2,48 (s, 6H, NMe_2), 2,33 (s, 2H, $\text{H}_2\text{C}-\text{C}=\text{C}$). Os singletos saíram alargados.

4.8.6 Ciclopaladato 25f



RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,77 (dd, $^3J_{\text{HH}}=6,3\text{Hz}$, $^4J_{\text{HH}}=1,5\text{Hz}$, 2H, H Py), 7,79 (tt, 1H, $^3J_{\text{HH}}=7,5\text{Hz}$, $^4J_{\text{HH}}=1,5\text{Hz}$, H Py), 7,36 (ddd, 2H, $^3J_{\text{HH}}=6,3\text{Hz}$ e $7,5\text{Hz}$, $^4J_{\text{HH}}=1,5\text{Hz}$, H Py), 3,53 (q, 2H, $^5J_{\text{HH}}=2,0\text{Hz}$, CH_2N), 2,93 (s, 6H, NMe_2), 1,18 (t, 3H, $^5J_{\text{HH}}=2,0\text{Hz}$, CH_3).

4.8.7 Ciclopaladato 25g



RMN de ^1H (CDCl_3) δ 3,55 (q, $^5J_{\text{HH}}=2,0\text{Hz}$, 2H, CH_2N), 2,83 (s, 6H, NMe_2), 1,96 (t, $^5J_{\text{HH}}=2,0\text{Hz}$, 3H. CH_3), 1,55 (s, 9H, ^tBu),

RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 143,2, 119,1 ($\text{C}=\text{C}$), 74,0 (CH_2N), 58,5 ($\text{C}_{\text{quat.}} \text{ } ^t\text{Bu}$), 51,5 (NMe_2), 30,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26,0 (CH_3),

carbono da isonitrila não é observado.

Tabela 1: Dados da determinação da estrutura cristalina/molecular do composto **13**.

Fórmula Empírica	C ₂₂ H ₂₆ Cl ₄ N ₂ Pd ₂
Fórmula Molecular	673,05 g.mol ⁻¹
Temperatura	200(2) K
Radiação Empregada	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
Z	2
Dimensões da célula unitária	a = 13.0324(3) Å α = 90 deg.
	b = 8.2305(2) Å β = 108,702(1) deg.
	c = 11.9947(3) Å γ = 90 deg.
Volume	1218,66(5) Å ³
Densidade Calculada	1,83 g.cm ⁻³
Coefficiente de absorção	1,93 mm ⁻¹
Forma do cristal	Poliedro
Tamanho do cristal	0,50 X 0,30 X 0,04 mm ³
Faixa Theta para coleta de dados	3,0 a 27,5 deg.
Região de varredura	-16 ≤ h ≤ 16, -10 ≤ k ≤ 10, -15 ≤ l ≤ 15
Número de Reflexões Coletadas	12064
Número de Reflexões Independentes	2794 (R(int) = 0,0285)
Reflexões Observadas	2506 (I > 2σ(I))
Correção de absorção	Semi-empírico de equivalentes
Max. e min. de transmissão	0,94 e 0,73
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F ²
Dados/Parâmetros refinados	2794 / 0 / 138
Goodness-of-fit on F ²	1,10
Índice de discordância Final (I > 2σ(I))	R1 = 0,019, wR2 = 0,048
Largest diff. Peak and Hole	0,47 e -0,34 eÅ ⁻³

Tabela 2: Dados da determinação da estrutura cristalina/molecular do composto **14**.

Fórmula Empírica	C ₂₄ H ₂₄ Cl ₄ F ₆ N ₂ Pd ₂
Fórmula Molecular	809,05 g.mol ⁻¹
Temperatura	200(2) K
Radiação Empregada	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	C2/c
Z	8
Dimensões da célula unitária	a = 23,0218(5) Å α = 90 deg.
	b = 11,1004(3) Å β = 116,523(1) deg.
	c = 25,7210(4) Å γ = 90 deg.
Volume	5881,3(2) Å ³
Densidade Calculada	1,83 g.cm ⁻³
Coefficiente de absorção	1,64 mm ⁻¹
Forma do cristal	Poliedro
Tamanho do cristal	0,22 X 0,18 X 0,05 mm ³
Faixa Theta para coleta de dados	1,8 a 27,5 deg.
Região de varredura	-29 ≤ h ≤ 29, -10 ≤ k ≤ 13, -33 ≤ l ≤ 29
Número de Reflexões Coletadas	9172
Número de Reflexões Independentes	5833 (R(int) = 0,0393)
Reflexões Observadas	3952 (I > 2σ(I))
Correção de absorção	Nenhuma
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F ²
Dados/Parâmetros refinados	5833 / 0 / 347
Goodness-of-fit on F ²	0,95
Índice de discordância Final (I > 2σ(I))	R1 = 0,036, wR2 = 0,066
Largest diff. Peak and Hole	0,49 e -0,78 e Å ⁻³

Tabela 3: Dados da determinação da estrutura cristalina/molecular do composto **17**.

Fórmula Empírica	C ₂₄ H ₃₀ Cl ₄ N ₂ O ₂ Pd ₂
Fórmula Molecular	733,10 g.mol ⁻¹
Temperatura	200(2) K
Radiação Empregada	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	C2/c
Z	8
Dimensões da célula unitária	a = 20,2663(2) Å α = 90 deg.
	b = 13,0459(2) Å β = 113,980(1) deg.
	c = 23,5953(1) Å γ = 90 deg.
Volume	5699,96(11) Å ³
Densidade Calculada	1,71 g.cm ⁻³
Coefficiente de absorção	1,66 mm ⁻¹
Forma do cristal	Poliedro
Tamanho do cristal	0,36 X 0,20 X 0,06 mm ³
Faixa Theta para coleta de dados	1,9 a 27,5 deg.
Região de varredura	-26 ≤ h ≤ 23, -16 ≤ k ≤ 16, -25 ≤ l ≤ 30
Número de Reflexões Coletadas	20226
Número de Reflexões Independentes	6477 (R(int) = 0,0404)
Reflexões Observadas	4558 (I > 2σ(I))
Correção de absorção	Semi-empírico de equivalentes
Max. e min. de transmissão	0,92 e 0,69
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F ²
Dados/Parâmetros refinados	6477 / 0 / 313
Goodness-of-fit on F ²	1,00
Índice de discordância Final (I > 2σ(I))	R1 = 0,039, wR2 = 0,088
Largest diff. Peak and Hole	0,89 e -0,73 eÅ ⁻³

Tabela 4: Dados da determinação da estrutura cristalina/molecular do composto **22**

Fórmula Empírica	$C_{18}H_{19}Cl_2F_3N_2Pd$
Fórmula Molecular	$497,65 \text{ g.mol}^{-1}$
Temperatura	200(2) K
Radiação Empregada	0.71073 Å
Sistema cristalino	Ortorômbico
Grupo espacial	$Pna2_1$
Z	4
Dimensões da célula unitária	$a = 18,0239(2) \text{ Å}$ $\alpha = 90 \text{ deg.}$
	$b = 8,1098(2) \text{ Å}$ $\beta = 90 \text{ deg.}$
	$c = 13,6206(3) \text{ Å}$ $\gamma = 90 \text{ deg.}$
Volume	$1990,93(7) \text{ Å}^3$
Densidade Calculada	$1,66 \text{ g.cm}^{-3}$
Coefficiente de absorção	$1,23 \text{ mm}^{-1}$
Forma do cristal	Poliedro
Tamanho do cristal	$0,37 \times 0,33 \times 0,24 \text{ mm}^3$
Faixa Theta para coleta de dados	2,3 a 27,5 deg.
Região de varredura	$-23 \leq h \leq 23, -8 \leq k \leq 10, -14 \leq l \leq 17$
Número de Reflexões Coletadas	5720
Número de Reflexões Independentes	3617 (R(int) = 0,0172)
Reflexões Observadas	3337 ($l > 2\sigma(l)$)
Correção de absorção	Semi-empírico de equivalentes
Max. e min. de transmissão	0,84 e 0,71
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F^2
Dados/Parâmetros refinados	3617 / 1 / 236
Goodness-of-fit on F^2	1,06
Índice de discordância Final ($l > 2\sigma(l)$)	$R1 = 0,019, wR2 = 0,047$
Largest diff. Peak and Hole	$0,50 \text{ e } -0,32 \text{ eÅ}^{-3}$
Parâmetros de estrutura absoluta	-0,03(2)

5. REFERÊNCIAS

- ¹ Dupont, J.; Gruber, A. S.; Fonseca, G. S.; Monteiro, A. L.; Ebeling, G.; Burrow, R. A. *Organometallics* **2001**, *20*, 171.
- ² Ha, J. D.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10012-10020.
- ³ Saito, S.; Ohmori, O.; Yamamoto, Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 24, 3853-3855.
- ⁴ Huang, Q.; Hunter, J. A.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 19, 2973-2976.
- ⁵ Li, G. Y.; Zheng, G.; Noonam, A. F. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8677-8681.
- ⁶ Caires, A. C. F. *Química Nova*, **1999**, *22*, 3, 329-334.
- ⁷ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, **2001**.
- ⁸ Cope, A. C.; Friedrich, E. C. *J. Amer. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 909
- ⁹ Spencer, J.; Pfeffer, M.; De Cian, A.; Fischer, J. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 1005.
- ¹⁰ Maassarani, F.; Pfeffer, M.; Le Borgne, G. *Organometallics*, **1997**, *6*, 2043-2053.
- ¹¹ Vicente, J.; Saura-Llamas, I.; Grünwald, C.; Alcaraz, C.; Jones, P. G.; Bautista, D. *Organometallics*, **2002**, *17*, 3587-3595.
- ¹² Ryabov, A. D. *Synthesis* **1985**, 233
- ¹³ Spencer, J., Pfeffer, M. *Advances in Metal-Organic Chemistry*, JAI Press Inc., V6, 103-144.
- ¹⁴ Dupont, J., Basso, N.; Meneghetti, M.; Konrath, R. A. *Organometallics*, **1997**, *16*, 2386.
- ¹⁵ Dunina, V. V.; Zalevskaya, O. A.; Potapov, V. M. *Russ. Chem. Rev.*, **1988**, *57*, 3, 250-269.
- ¹⁶ Constable, E. C. *Polyhedron* **1984**, *3*, 9/10, 1037-1057.
- ¹⁷ Omae, I. *Coord. Chem. Rev.* **1980**, *32*, 285.
- ¹⁸ Hegedus, L. S. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 13, 2415-2434.
- ¹⁹ Dehand, J.; Mauro, A.; Ossor, H.; Pfeffer, M.; Santos, R. H. de A.; Lechat, J. R. *J. Organometal. Chem.* **1983**, *250*, 537-550.

-
- ²⁰ Hartwell, G. E.; Lawrence, R. V.; Smass, M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1970**, 912.
- ²¹ Sokolov, V. I.; Sokorina, T. A.; Troitskaya, L. *J. Organometal. Chem.* **1972**, *36*, 38.
- ²² Diederer, J. J. H. Tese de Doutorado, Universidade de Amsterdã, 2001.
- ²³ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *50*, 4467-4470.
- ²⁴ Newkome, G. R.; Puckett, W. E.; Gupta, V. R.; Kiefer, G. E. *Chem. Rev.* **1986**, 451-489.
- ²⁵ Spessard, G. O.; Miessler, G. L.; *Organometallic Chemistry*, Prentice-Hall.
- ²⁶ Pearson, R. G. *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 3, 712-713.
- ²⁷ Zoltewicz, J. A.; Maier, N. M.; Fabian, W. M. F. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 26, 8703-8706.
- ²⁸ Dougherty, D. A. *Science* **1996**, *271*, 163.
- ²⁹ Rebek, J. Jr. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 255.
- ³⁰ Bushweller, C. H.; Brown, J. H.; DiMeglio, C. M.; Gribble, G. W.; Eaton, J. T.; LeHoullier, C. S.; Olson, E. R.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 268.
- ³¹ Zoltewicz, J. A.; Maier, N. M.; Fabian, W. M. F. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7018-7021.
- ³² Zoltewicz, J. A.; Maier, N. M.; Fabian, W. M. F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2763-2766.
- ³³ Zoltewicz, J. A.; Maier, N. M.; Fabian, W. M. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4985-4990.
- ³⁴ Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525-5534.
- ³⁵ Magistrato, A.; Merlin, M.; Pregosin, P. S.; Rothlisberger, U.; Albinati, A. *Organometallics*, **2000**, *19*, 3591-3596.
- ³⁶ Ebeling, G.; Meneghetti, M. R.; Rominger, F.; Dupont, J. *Organometallics* **2002**, *21*, 3221-3227.
- ³⁷ Larock, R. C.; Tu, C.; Pace, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6859-6866.
- ³⁸ Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1173-1192.

-
- ³⁹ Larock, R. C.; Tian, Q.; Pletnev, A. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3238-3239.
- ⁴⁰ Frost, C. G.; Howarth, J.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 1089.
- ⁴¹ Larock, R. C.; Hightower, T. R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5298-5300.
- ⁴² van der Schaaf, P. A.; Sutter, J-P.; Grellier, M.; van Mier, G. P. M.; Spek, A. L.; van Koten, G.; Pfeffer, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5134-5144.
- ⁴³ Roesch, K. R.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5306-5307.
- ⁴⁴ Kadnikov, D. V.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3643-3646.
- ⁴⁵ Yoshikawa, E.; Radhakrishnan, K. V.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7280-7286.
- ⁴⁶ Takeda, A.; Kamijo, S.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5662-5663.
- ⁴⁷ Kang, S-K.; Baik, T. G.; Kulak, A.N.; Ha, Y-H.; Lim, Y.; Park, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11529-11530.
- ⁴⁸ Ohno, H.; Anzai, M.; Toda, A.; Ohishi, S.; Fujii, N.; Tanaka, T.; Takemoto, Y.; Ibuka, T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4904-4914.
- ⁴⁹ Ma, S.; Zhao, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5578-5579.
- ⁵⁰ Kang, S-K.; Ko, B-S.; Ha, Y-H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3630-3633.
- ⁵¹ Besson, L.; Goré, J.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3857.
- ⁵² Al-Masum, M.; Meguro, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6071.
- ⁵³ Al-Masum, M.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3809-3810.
- ⁵⁴ Kamijo, S.; Al-Masum, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 691-694.
- ⁵⁵ Temple, J. S.; Riediker, M.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1310-1315.
- ⁵⁶ Echavarren, A. M.; Tueting, D. R.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4039-4041.
- ⁵⁷ Kwetkat, K.; Riches, K.; Kennard, C. L. L.; Young, D. J.; Schneider, U.; Mitchell, T. N.; Kitching, W. *Chem. Commun.* **1996**, 773.
- ⁵⁸ Yamamoto, Y.; Al-Masum, M.; Fujiwara, N.; Asao, N. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2811-2814.

-
- ⁵⁹ Yamamoto, Y.; Al-Masum, M.; Asao, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6019-6020.
- ⁶⁰ Benthem van, R. A. T. M.; Hiemstra, H.; Michels, J. J.; Speckamp, W. N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 357.
- ⁶¹ Shengming, M.; Shi, Z. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6387-6389.
- ⁶² Kang, S-K.; Kim, K-J. *Org. Lett.* **2001**, *4*, 511-514.
- ⁶³ Meguro, M.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 694-695.
- ⁶⁴ Chengebroyen, J.; Pfeffer, M.; Sirlin, C. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 40, 7263-7266.
- ⁶⁵ Diederer, J. J. H.; Frühauf, H-W.; Hiemstra, H.; Vrieze, K.; Pfeffer, M. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39*, 4111-4114.
- ⁶⁶ Namchuk, M. N.; McCarter, J. D.; Becalski, A.; Andrews, T.; Withers, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1270-1277.
- ⁶⁷ Croucher, P. D.; Furneaux, R. H.; Lynch, G. P. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 46, 13299-13312.
- ⁶⁸ Ichikava, Y.; Igarashi, Y.; Ichikava, M.; Suhara, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 3007-3018.
- ⁶⁹ Kajimoto, T.; Liu, K. K.-C.; Pederson, R. L.; Zhong, Z.; Ichikava, Y.; Porco, Jr., J. A.; Wong, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6187-6196.
- ⁷⁰ Williams, S. J.; Notemboom, V.; Wicki, J.; Rose, D. R.; Withers, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4229-4230.
- ⁷¹ Bülow, A.; Plesner, I. W.; Bols, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8567-8568.
- ⁷² Liu, H.; Liang, X.; Sphoel, H.; Bülow, A.; Bols, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5116-5117.
- ⁷³ Williams, S. J.; Hoos, R.; Withers, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2223-2235.
- ⁷⁴ Ghavami, A.; Johnston, B. D.; Jensen, M. T.; Svensson, B. Pinto, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6268-6271.
- ⁷⁵ Bols, Mikael. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 1-8.
- ⁷⁶ Elbein, A. D. *Ann. Rev. Biochem.* 1987, *56*, 497-534.

⁷⁷ Larock, L. C.; He, Y.; Leong, W. W.; Han, X.; Refvik, M. D.; Zenner, J. M.; *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2154-2160.

⁷⁸ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A. Jr.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millan, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. Gaussian 98, Revision A.5; Gaussian, Inc.: Pittsburgh PA (1998).

⁷⁹ Austin, W. B.; Bilow, N.; Kellegan, W. J.; Lau, K.S.Y. *J.Org.Chem.* **1981**, *46*, 2280-2286.

⁸⁰ Crandal, J. K.; Keyton, D. J.; Kohne, J. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3655.

⁸¹ Brandsma, L. *Synthesis of Acetylenes, Allenes and Cumulenes: a Laboratory Manual*, Elsevier Scientific Publishing Co., New York, **1981**.

⁸² Lang, R. W.; Hansen, H., *Helvetica Chimica Acta*, **1980**, *63*, 438.