

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA

FLÁVIA CLEMENTE DIAS

**SÍNTESE DE NOVOS LIGANTES BIDENTADOS N, N-IMINA E N, N-XANTENO-
PIRAZOL E APLICAÇÃO NA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO CRUZADO SUZUKI**

PORTO ALEGRE

2016

FLÁVIA CLEMENTE DIAS

SÍNTESE DE NOVOS LIGANTES BIDENTADOS N, N-IMINA E N, N-XANTENO-PIRAZOL E APLICAÇÃO NA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO CRUZADO SUZUKI

Trabalho de conclusão de curso do curso de Química Bacharelado como requisito parcial para a obtenção do grau de Químico Bacharel.
Prof. Dr. Adriano Monteiro
Orientador

PORTO ALEGRE

2016

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela existência e por sempre estar comigo nas horas de dificuldade.

Agradeço a meus pais, João e Neide, e também ao meu irmão, Caio Dias, por todo amor, por toda paciência, e por acreditarem no meu potencial, sustentando meu sonho, foram os verdadeiros alicerces para que minha jornada como estudante universitária pudesse ser concluída.

Agradeço, especialmente, ao Professor Dr. Adriano Monteiro pela confiança em mim depositada para o desenvolvimento desse trabalho, pela orientação, pela amizade e pelos ensinamentos passados.

Agradeço ao professor Dr. Rafael Stieler pela contribuição ao enviar meu monocristal para caracterização por difração de raio X em UFSM.

Agradeço, especialmente, Dr. Cristiane Schwalm, por todos os ensinamentos passados, pois seu apoio foi essencial desde no primeiro ano da minha iniciação no grupo LAMOCA 104.

Agradeço aos demais colegas e ex-colegas do LAMOCA 104 Zahid, Raoní, André, Thiago, Camila, Fernando e Matheus por terem contribuído cada um de uma maneira com o auxílio nos experimentos.

Agradeço aos colegas e ex-colegas da Química na Universidade, Júlia Couto, Leonildo Ferreira, Adriana Pinheiro, Alessandra Caovilla, Balaji Selukar, Lucielle Dresch por toda a ajuda prestada em muitos momentos que necessitei de orientação.

Agradeço aos meus amigos, Keitiele Marques, Aline Dressler, Jéssica, Márcio Camargo, Carolina Clemente, Henrique, Pedro, Ana, Duda, Mayara Clemente e Melissa Monteiro obrigada por todos bons momentos que passamos juntos e que me ajudaram a aliviar a tensão.

Agradeço aos professores e professoras do Instituto de Química da UFRGS pela dedicação e ensinamentos passados.

Agradeço aos técnicos, em especial ao Régis e Jorge, e técnicas do Instituto Química pelos esforços que dedicam para manter o bom funcionamento das disciplinas.

Agradeço ao CNPq e a FAPERGS pelas bolsas de Iniciação Científica concedida durante a graduação.

“Ninguém pode construir em teu lugar as pontes que precisarás passar, para atravessar rio da vida – ninguém, exceto tu, só tu. Existem, por certo, atalhos sem números, e pontes, e semideuses que se oferecerão para levar-te além do rio; mas isso te custaria a tua própria pessoa; tu te hipotecarias e te perderias. Existe no mundo um único caminho por onde só tu podes passar. Onde leva? Não perguntes, segue-o!”

(Friedrich Nietzsche)

RESUMO

Título: Síntese de novos ligantes bidentados N, N-imina e N, N-xanteno-pirazol e aplicação na reação de acoplamento Suzuki.

Autor: Flávia Clemente Dias

Orientador: Adriano Lisboa Monteiro

A proposta do trabalho compreende, inicialmente, a síntese de 3 ligantes nitrogenados, que ainda não estão descritos na literatura. Os ligantes foram caracterizados por ressonância magnética nuclear (RMN ^1H , ^{13}C) e infravermelho (IV) e cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (GC-MS). Um deles a estrutura cristalina foi obtida por difração de raios X de monocristal (DRX). Após sintetizar e caracterizar esses compostos, a sequência do trabalho foi avaliar o efeito desses compostos como ligantes em conjunto com complexos de paládio na reação de acoplamento Suzuki. Para fins de comparação, um quarto ligante nitrogenado sintetizado no nosso grupo (Laboratório de Catálise Molecular) também foi avaliado na reação de acoplamento. O sistema catalítico à base destes ligantes na presença de paládio, foi capaz de promover a formação de bifenilas à temperatura de 50°C e tempo reacional 1h, empregando KOH como base. Este sistema mostrou mais eficiência com o ligante **2** (1,1'-(2,7-di-tert-butil-9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(1H-pirazol), que apresentou rendimento médio de 74%. Nas mesmas condições, mas sem ligante auxiliar, paládio metálico é formado e a reação não se mostrou reprodutível, quando a conversão é alta, o produto de redução é o produto principal, evidenciando o papel de estabilização do complexo para o ligante **2**.

Palavras - chaves: Ligante imina. Ligante xanteno-pirazol. Acoplamento Suzuki.

ABSTRACT

Title: Synthesis of new ligands, bidentate N, N-imine and N, N-xanthene-pyrazole as palladium precursors by applying the Suzuki coupling reaction.

Author: Flávia Clemente Dias

Advisor: Adriano Lisboa Monteiro, Ph.D.

In this work, four ligands that are not described in the literature were synthesized by methodology developed in our group. These compounds were characterized by infrared spectroscopy (IV), nuclear magnetic resonance of hydrogen (NMR ^1H) and gas chromatography–mass spectrometry (GC-MS). The crystalline structure of one these ligands was obtained by single crystal x-ray diffraction (SCXRD). After having synthesized and characterized these compounds, they were evaluated as ligands for the palladium-catalyzed Suzuki cross-coupling reaction. The best results were obtained using $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ and **2** (1,1'-(2,7-di-tert-butyl-9,9-dimethyl-9H-xanthene-4,5-diyl) bis (1H-pyrazol) as ligand and KOH as base. In the presence of this ligand the coupling product was obtained in 74% average yield in milder condition (50°C, 1h reaction time). In absence of ligand and under the same conditions, black palladium was observed formed and the reaction was not reproducible. When the conversions were high, the reduction product was the main product, showing the role of the ligand **2** for the stabilization of the catalytic species.

Keywords: Imine ligand. Xanthene-pyrazol ligand. Suzuki coupling.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Reações estudadas a partir da década de 70.....	13
Figura 2 – Fosfina utilizada por Guram para realizar acoplamento C-C entre cloroarenos e ácidos arilborônicos.....	19
Figura 3 – Estrutura geral das iminofosfinas (P [^] N)	23
Figura 4 – Estrutura de alguns ligantes xantphos sintetizados por Van Leeuwen.	25
Figura 5 – Ligantes iminas N,N,O-tridentados sintetizados por Hong.	27
Figura 6 – Exemplos de aplicações industriais para reações de acoplamento Suzuki.	30
Figura 7 – Gráfico para obtenção do valor de resposta para o 4-bromo-tolueno.	35
Figura 8 – Espectro de RMN ¹ H da amina majoritária 2-(5-mesitil-1-pirazol)1-etano-amina..	44
Figura 9 – Representação da estrutura cristalina do ligante 1 determinada por difração de raio X.	45
Figura 10 – Espectro na região do infravermelho do ligante (E)-N-benzilideno-2-(5-mesitil-1-pirazol)etanoamina (L1).	46
Figura 11 – Espectro de RMN ¹ H do ligante L2	48
Figura 12 – Espectro de RMN ¹ H do ligante L3	49
Figura 13 – Mistura com ligante e sem ligante.	52
Figura 14 – Ligante na forma monodentada.....	52

LISTA DE TABELAS

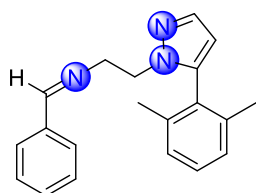
Tabela 1 – Resultados obtidos no acoplamento de Suzuki segundo Badone.	16
Tabela 2 – Rendimento isolado obtido para acoplamento de Suzuki de substratos orto-subsbtituídos.	17
Tabela 3 – Acoplamento de Suzuki de clorets de arila ativados segundo Sheng.	18
Tabela 4 – Acoplamento de Suzuki de cloretos de arila utilizando butidiadamantilfosfina como ligante segundo Beller.	19
Tabela 5 – Acoplamento de Suzuki de cloretos de arila e ácidos fenilborônicos segundo Guram.	20
Tabela 6 – Acoplamento de Suzuki de haletos de arila e ácidos fenilborônicos segundo Fu. .	21
Tabela 7 – Ligantes utilizados por Buchwald no acoplamento de Suzuki	22
Tabela 8 – Resultados obtidos por Buchwald no acoplamento de Suzuki de haletos de arila. .	22
Tabela 9 – Acoplamento entre haletos de arila e ácido arilborônicos catalisador pelo catalisador do esquema 7.	24
Tabela 10 – Resultados de acoplamento Suzuki do 4-tert-butilfenilborônico com 1-cloro-4-metilbenzeno.	26
Tabela 11 – Resultados obtidos por Nolan utilizando o ligante DAB-Cy no acoplamento Suzuki.	28
Tabela 12 – Dados cristalográficos de refinamento da estrutura para o ligante L1	39
Tabela 13 – Resultados obtidos a partir da avaliação sem ligante.	50
Tabela 14 – Resultados obtidos a partir da avaliação com ligante 2	50
Tabela 15 – Resultados obtidos a partir da avaliação com ligante 3	51
Tabela 16 – Resultados obtidos a partir da avaliação com ligante 4	52
Tabela 17 – Resultados obtidos a partir da avaliação com 1 mol% do ligante 2	53
Tabela 18 – Resultados obtidos para avaliação do 4-bromo-tolueno e ácido fenilborônico com ligante 2	54

LISTA DE ESQUEMAS

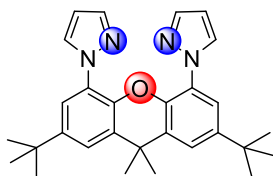
Esquema 1 – Exemplos de acoplamento C-C.....	12
Esquema 2 – Exemplo de reação acoplamento Suzuki.	13
Esquema 3 – Sistema catalítico de Suzuki sem ligantes auxiliares desenvolvido por Zim.....	15
Esquema 4 – Sistema de Acoplamento C-C proposto por Akira Suzuki e Norio Miyaura.....	17
Esquema 5 – Acoplamento de Suzuki de cloroarenos proposto por Fu.	20
Esquema 6 – Acoplamento assimétrico segundo Buchwald.	23
Esquema 7 – Acoplamento Suzuki entre arilborônicos e haletos de arila segundo Scrivanti. .	24
Esquema 8 – Reação de acoplamento Suzuki de cloreto de arila com ácido fenilborônico na presença de Pd(OAc) ₂ /NiXantphos.	25
Esquema 9 – Reação de acoplamento Suzuki do 4-tert-butilfenilborônico com 1-cloro-4-metil-benzeno.	26
Esquema 10 – Reação de acoplamento Suzuki do 4-bromo-benzaldeído com ácido fenilborônico na presença de Pd(OAc) ₂	27
Esquema 11 – Mecanismo Genérico de Acoplamento Cruzado tipo Suzuki-Miyaura.	29
Esquema 12 – Preparação do composto 3 mesitil-1-pirazol.....	36
Esquema 13 – Preparação do composto 2-(5-mesitil-1-pirazol)-1-etano-amina.....	37
Esquema 14 – Síntese do ligante N- (2-(5 -mesitil -4,5 -di-hidro-1H -pirazol)etil) -1 – feniletanoimina.....	38
Esquema 15 – Síntese do ligante 1,1’-(2,7-di-tert-butil-9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(1H-pirazol)).....	40
Esquema 16 – 1,1-(oxibis(5-metil-2,1-fenileno))bis(1H-pirazol).	41
Esquema 17 – Síntese do ligante imina-pirazol (L1).	44
Esquema 18 – Representação da reação de Ullmann.	46
Esquema 19 – Rota sintética para obtenção dos ligantes xanteno-pirazol.	47
Esquema 20 – Reação modelo de acoplamento escolhida para iniciar todos os testes catalíticos.....	49

LISTA DE ABREVIATURAS

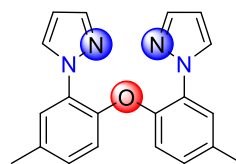
1,10-phen	1,10-fenantrolina.
AcOEt	Acetato de etila.
CG-MS	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas.
Cu ₂ O	Óxido de cobre (I)
Dibrometo	4,5-dibromo-2,7-di-terc-butil-9,9-dimetil-xanteno;4,4-oxibis(3-bromo-1-metilbenzeno)
DMF	N,N-dimetilformamida
IV	Espectroscopia Infravermelho.
L1	N- (2-(5 -mesitil -4,5 -di-hidro-1H -pirazol)etil) -1 – feniletanoimina.



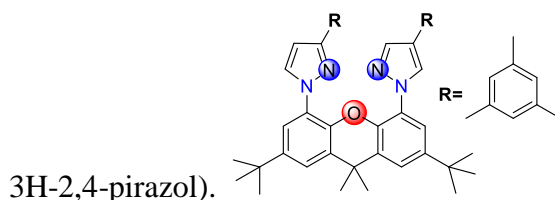
L2	1,1'-(2,7-di-terc-butil-9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(1H-pirazol).
----	--



L3	1,1-(oxibis(5-metil-2,1-fenileno))bis(1H-pirazol).
----	--



L4	2,2'-(2,7-di-terc-butil-9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil) bis (5-mesitil-
----	--



LAMOCA 104	Laboratório de Catálise Molecular, <i>laboratório 104</i> .
------------	---

MeOH	Metanol.
------	----------

Mes-pirazol	3-mesitil-pirazol
-------------	-------------------

NEt ₃	Trietilamina.
------------------	---------------

Pd(OAc) ₂	Acetato de paládio
----------------------	--------------------

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	15
2.1 REAÇÕES DE ACOPLAMENTO SUZUKI.....	15
2.1.1 Paládio sem ligantes auxiliares	15
2.1.2 Paládio e ligantes fosfinas	16
2.1.3 Paládio e ligante imina	27
2.1.4 Ciclo catalítico de acoplamento suzuki.....	29
2.1.5 Acoplamento cruzado na indústria química e farmacêutica	29
3 OBJETIVO.....	31
4 METODOLOGIA.....	32
4.1 MATERIAIS	32
4.2 CARACTERIZAÇÃO E MÉTODOS	33
4.2.1 Avaliação da conversão e rendimento por cromatografia gasosa	33
4.3 SÍNTESE DO 3-MESITIL-1 PIRAZOL	36
4.4 SÍNTESE 2-(5-MESITIL-1-PIRAZOL)-1-ETANO-AMINA	37
4.5 SÍNTESE DO LIGANTE IMINA-PIRAZOL (L1).....	38
4.6 SÍNTESE DOS LIGANTES XANTENO-PIRAZOL	39
4.6.1 Síntese do ligante xanteno-pirazol (L2)	40
4.6.2 Síntese do ligante ditolúileter-dipirazol (L3).....	41
4.6.3 Síntese da 4-metilbifenila a partir do 4-bromo-tolueno catalisado por paládio	41
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	43
5.1 SÍNTESE DOS LIGANTES.....	43
5.2 RESULTADOS DOS TESTES CATALÍTICOS DE ACOPLAMENTO SUZUKI.....	49
6 CONCLUSÃO.....	55
7 PERSPECTIVAS.....	56
REFERÊNCIAS.....	57
ANEXOS A – Dados cristalográficos de refinamento da estrutura para o ligante L1	60
ANEXO B – Dados cristalográficos de refinamento da estrutura para o ligante L1	61
ANEXO C – Cromatograma para reação 4 da tabela L3, avaliação sem ligante.....	62
ANEXO D – Cromatograma para reação L3 da tabela L4, avaliação com L2.	63
ANEXO E – Síntese do ligante xanteno-di(mesitil-pirazol)(L4)	64

ANEXO F – Espectro de RMN ¹H do ligante L4.....	65
ANEXO G – Cromatograma da 4-metilbifenila acoplado com espectro de massas	66

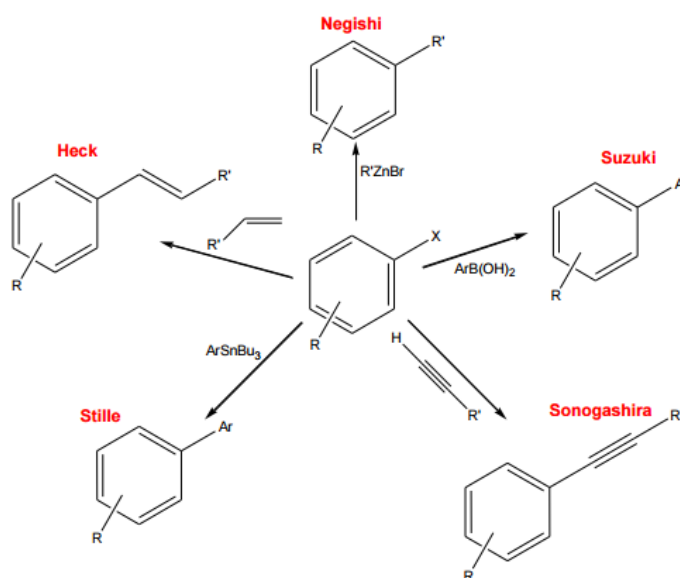
1 INTRODUÇÃO

A ciência busca melhorias significativas na qualidade de vida dos seres humanos e a busca para cura de diversas doenças; novos medicamentos precisam ser formulados para suprir essa demanda. A indústria agrícola procura substâncias que possam proteger as lavouras das pragas; a indústria eletrônica busca substâncias que em determinadas condições, possam emitir luz. Portanto, a construção de ligações carbono-carbono colocou a Química num patamar criativo diferenciado, permitindo construir moléculas orgânicas tão complexas capaz de superar essas limitações.

Até os anos 70, não havia meio simples, diretos, e gerais para formação de ligações carbono-carbono entre precursores apresentando grupos insaturados contendo carbono Sp^2 e Sp .¹

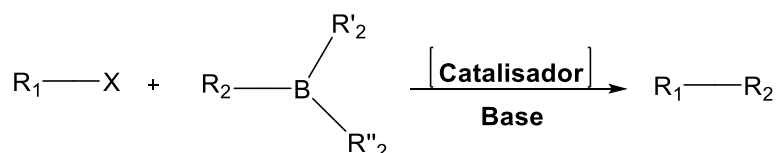
Nos últimos 30 anos um número importante de metodologias de acoplamento cruzado foi desenvolvido (DIEDERICH; STANG, 1998), e o aperfeiçoamento de processos catalisados por metais de transição, principalmente, paládio (TSUJI, 1995), geralmente chamados de acoplamento cruzado “*cross-coupling*” intensificou o desenvolvimento de meios para síntese destas ligações. As reações de acoplamento cruzado C-C mais utilizadas acabaram consagrando o nome do pesquisador envolvido no seu desenvolvimento, exemplos mais citados são mostrados no (esquema 1).

Esquema 1 – Exemplos de acoplamento C-C.



Como é possível observar, a partir do esquema 1, o acoplamento cruzado C-C, de uma maneira geral, ocorre entre um composto organometálico ou alquenos e alquinos terminais com características nucleofílicas e um haleto orgânico. Se o composto organometálico em questão for um organoboro a reação é chamada de acoplamento Suzuki (esquema 2). (DIEDERICH; STANG, 1998).

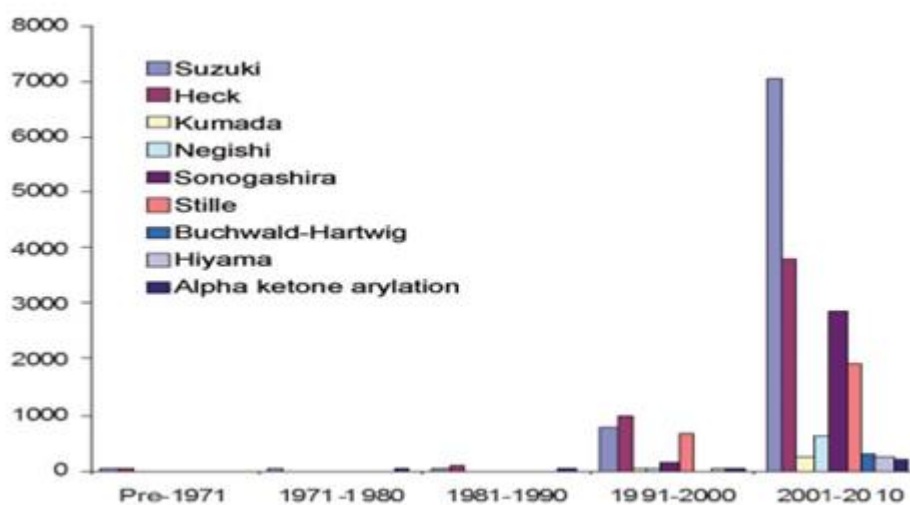
Esquema 2 – Exemplo de reação acoplamento Suzuki.



Fonte: DIEDERICH; STANG, 1998.

A partir da figura 1 é possível verificar que as reações Suzuki, Heck, e Sonogashira tem sido os tipo de acoplamento mais estudados nos últimos tempos. O Nobel da Química em 2010 veio corroborar isto, laureando Heck, Suzuki e Negishi pela contribuição por seus papéis na descoberta e desenvolvimento em acoplamentos C-C em síntese orgânica, e a partir disso, as estratégias para sínteses de compostos foi alterada tanto no ramo acadêmico como no industrial.

Figura 1 – Reações estudadas a partir da década de 70.



Fonte: COLACOT et al., 2012.

A reação de Suzuki em especial vem sendo cada vez mais estudada devido às vantagens em relação aos demais acoplamentos, tais como: condições brandas de reação, facilidade na obtenção de compostos de boro a serem sintetizados, disponibilidade comercial,

estabilidade ao ar e umidade dos organoboros, principalmente a não toxicidade, além do fato de tolerarem uma grande variedade de grupos funcionais como reagente de partida.

A maioria dos sistemas até hoje propostos são baseados na utilização de um composto de paládio associado a um ligante de fósforo ou nitrogênio. O sistema mais eficiente pode ser considerado aquele que obtiver o melhor rendimento nas condições mais brandas de reação para uma grande gama de substratos.

A escolha de um substrato é etapa fundamental na avaliação de um sistema catalítico. Por isso, devem-se levar em conta as observações que seguem:

1. A reatividade diminui com o aumento da energia de ligação carbono-haleto e segue a ordem de reatividade para a adição oxidativa: $\text{Ar-I} > \text{Ar-OTf} > \text{Ar-Br} > \text{Ar-Cl}$. Qualquer sistema catalítico que se mostrar eficiente no acoplamento de cloroarenos será eficiente também frente aos demais substratos.
2. Cloretos de arila são os substratos mais adequados para a utilização em larga escala devido ao seu baixo custo e à sua fácil obtenção. Porém, os cloretos de arila são substratos menos reativos frente à reação de acoplamento Suzuki. Já a utilização de brometos e iodetos de arila é dificultada devido ao seu alto custo. Por fim, a utilização dos triflatos de arila é dificultada devido à sua estabilidade frente ao ar e seu custo ainda maior.

Com bases nestas informações, podemos estudar a breve revisão bibliográfica sobre acoplamento Suzuki que esse trabalho apresentará. Num primeiro momento serão mostrados: Tipos de sistemas envolvendo a utilização de paládio sem ligante e com ligante, e alguns dos principais sistemas catalíticos para obtenção de biarilas. A principal aplicação da reação Suzuki é o acoplamento de C-C entre anéis aromáticos. Todos os trabalhos que propõem um novo sistema catalítico para essa reação usam a formação de uma molécula do tipo bifenila como reação modelo.

No trabalho proposto foi utilizado o sistema de acoplamento Suzuki em meio homogêneo, e os resultados foram discutidos em duas etapas: A síntese dos ligantes **1**, **2**, e **3**, ainda não publicados na literatura, e os resultados dos testes catalíticos de acoplamento envolvendo os ligantes **2**, **3** e **4**. O trabalho trará as análises dos sistemas à base de paládio escolhidos para realizar acoplamento cruzado apresentando justificativas dos resultados para o determinado sistema.

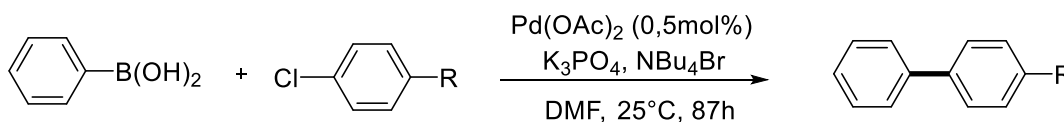
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 REAÇÕES DE ACOPLAMENTO SUZUKI

2.1.1 Paládio sem ligantes auxiliares

Zim, Dupont e Monteiro (2000) desenvolveram um sistema catalítico à base de $\text{PdCl}_2(\text{SET}_2)_2$ e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ capaz de promover o acoplamento Suzuki de brometos e cloretos de arila com ácidos fenilborônicos em temperatura ambiente. Empregando cloretos de arila ativados como substratos, Zim encontrou tempos longos e teve sucesso somente com $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (Esquema 3).

Esquema 3 – Sistema catalítico de Suzuki sem ligantes auxiliares desenvolvido por Zim.



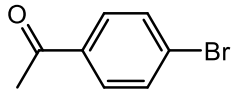
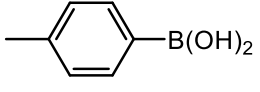
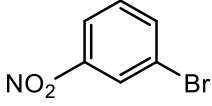
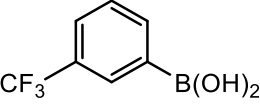
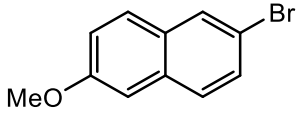
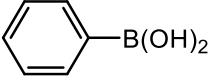
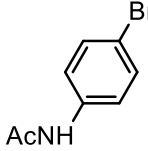
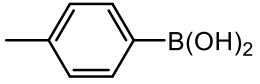
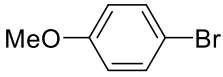
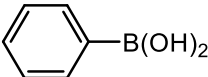
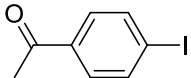
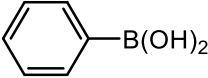
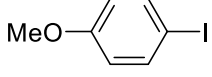
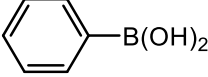
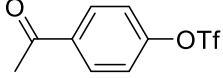
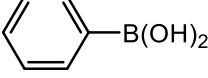
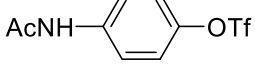
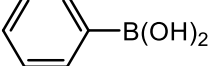
R = CN (rendimento 94%)

R = NO_2 (rendimento 100%)

Fonte: ZIM; DUPONT; MONTEIRO, 2000.

Há estudos que mostram o acoplamento de iodoarenos e bromoarenos, que não utilizam ligantes auxiliares, dentre eles, o de Badone et al. (1997), que otimizaram o sistema catalítico, utilizando água e apenas 0,2mol% de paládio.

Tabela 1 – Resultados obtidos no acoplamento de Suzuki segundo Badone.

Ar-X	Ar'-B(OH) ₂	Tempo (h)	Rend. (a)
		0,3	96
		0,5	93
		3	99
		2	98
		1	95
		1	60(b)
		2	75 (b)
		2	69
		4	30

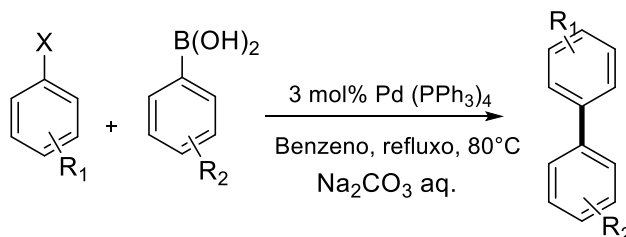
Condições de reação: Pd(OAc)₂ (0,2mol%); Ar-X (1mmol), Ar-B(OH)₂ (1,1mmol), K₂CO₃(base, 3-2,5mmol), TBAB (1mmol), H₂O (solvente, 1,1mL), 70°C. (a) rendimento isolado. (b) conversão.

Fonte: BADONE et. al., 1997.

2.1.2 Paládio e ligantes fosfinas

A reação de Suzuki (ou de Suzuki-Miyaura) ocorre entre um haleto de arilo e foi descrita em 1981. Suzuki empregou neste tipo de reação brometos (ou iodetos) de arilo e ácidos aril borônicos, usando catalisador Pd(PPh₃)₄ (3mol%) como catalisador (Esquema 4), levando à formação de compostos do tipo bifenila com rendimentos entre 85 e 98% (MIYAURA; YANAGI; SUZUKI, 1981).

Esquema 4 – Sistema de Acoplamento C-C proposto por Akira Suzuki e Norio Miyaura.



Fonte: MIYAURA; YANAGI; SUZUKI, 1981.

Essa reação, nesse primeiro estudo, apresentava rendimentos baixos como resultado quando haletos de arila com substituintes eletroretiradores e substratos orto-substituídos eram empregados. Então, em 1992, foi aprimorado o sistema para produzir bifenilas poli-orto substituídas (Tabela 2). (WATANABE; MIYAURA; SUZUKI, 1992).

Tabela 2 – Rendimento isolado obtido para acoplamento de Suzuki de substratos orto-substituídos.

Ar-B(OH) ₂	Ar'-X	Método	Produto	Rend. (%)
		A		80 (Y= OMe) 94 (Y=Cl) 56 (Y=Br)
		A		70 (X=I) 86 (X=Br)
		B		73

Método A: Pd(PPh₃)₄ (2mol%), Ba(OH)₂ (1,5eq), DME/H₂O (6mL), 80°C, 13-20h.

Método B: Pd(PPh₃)₄ (2mol%), K₃PO₄ (1,5eq), DME/H₂O (6mL), 100°C, 4-6h.

Fonte: WATANABE; MIYAURA; SUZUKI, 1992.

A combinação de Pd(PPh₃)₄ ou PdCl₂(PPh₃)₂ e Na₂CO₃ em DME foi muito satisfatória em muitos casos (GRONOWITZ; BOBOSIK; LAWITZ, 1984). A combinação com outras bases Et₃N (MULLER et al., 1992), NaHCO₃ (KATZ, 1987), CS₂CO₃ (HOSHINO; MIYAURA; SUZUKI, 1988), K₃PO₄ (ISHIKURA; KAMADA; TERASHIMA, 1984) também fora utilizado. A reação de Suzuki-Miyaura é bem sucedida com trifalatos, iodetos e brometos de arila. Para aprimorar o escopo de reações, Sheng, em 1998, propôs um sistema

para reações entre cloretos de arila e ácido fenil borônico. Esse sistema é limitado, porque exige que exista grupos eletroretiradores ligados ao cloreto de arila e utiliza grandes concentrações de paládio (5 mol%, tabela 3). (SHENG, 1997).

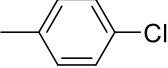
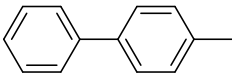
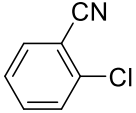
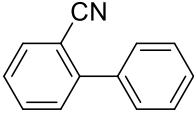
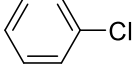
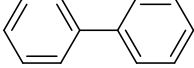
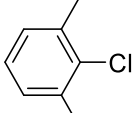
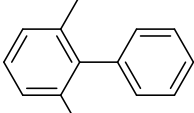
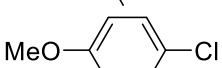
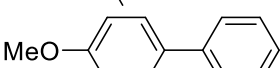
Tabela 3 – Acoplamento de Suzuki de *clorets* de arila ativados segundo Sheng.

Ar-X	Ar'-B(OH) ₂	Catalisador	Rend. (a)
		<u>Pd(OAc)₂/dppp</u>	61
		<u>Pd(OAc)₂/dppp</u>	92
		<u>Pd(OAc)₂/dppp</u>	82
		<u>Pd(OAc)₂/dppp</u>	59
		<u>Pd(OAc)₂/dppp</u>	85
		<u>Pd(OAc)₂/dppp</u>	75
		<u>Pd(PPh₃)₂Cl₂</u>	77

Fonte: SHENG, 1997.

Outros estudos, foram desenvolvidos por Beller e colaboradores, traz algumas inovações, apesar de utilizar uma baixa proporção de paládio (0,005mol%) em relação ao substrato, que, no caso, é um cloroareno. (Tabela 4) (ZAPF; BELLER, 2000), na literatura já existiam pelo menos três sistemas capazes de realizar acoplamento C-C estudados por Guram (BEI et al., 1999), Fu (LITTKE; FU, 1998) e Buchwald (LITTKE; DAÍ; FU, 2000), utilizando cloroarenos e ácidos arilborônicos.

Tabela 4 – Acoplamento de Suzuki de cloretos de arila utilizando butidiamantilfosfina como ligante segundo Beller.

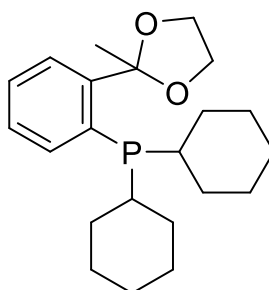
Ar-Cl	Produto	Rend. (a)
		87
		100
		80
		68
		64

Condições de reação: Pd(OAc)₂ (0,005mol%), Pd(Ad)₂n-Bu (0,01mol%), Ar-Cl(3mmol), Ph-B(OH)₂ (4,5mmol), K₃PO₄(base, 6mmol), tolueno (6ml), 100°C, 20h. (a) Rendimento isolado.

Fonte: ZAP; BELLER, 2000).

O estudo feito por Guram, evidencia-se um sistema catalítico eficiente para acoplamento Suzuki de cloretos de arila com ácidos arilborônicos utilizando uma fosfina volumosa.

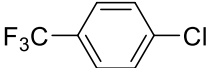
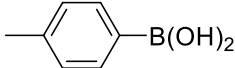
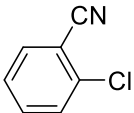
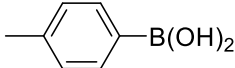
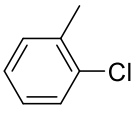
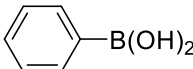
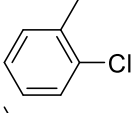
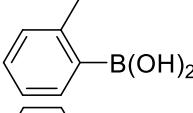
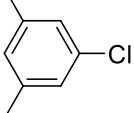
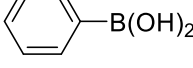
Figura 2 – Fosfina utilizada por Guram para realizar acoplamento C-C entre cloroarenos e ácidos arilborônicos.



Fonte: BEI et. al., 1999.

Tabela 5 – Acoplamento de Suzuki de cloretos de arila e ácidos fenilborônicos segundo

Guram.

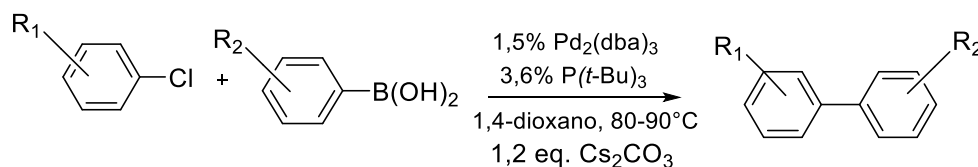
Ar-X	Ar'-B(OH) ₂	Rendimento (a)
		92
		91
		95(b)
		91 (b)
		96 (X=I) 88 (X=Br) 96 (X=Cl)

Condições de reação: Pd(dba)₂ (0,5-1mol%), ligante (1,5-3mol%), Ar-X(1mmol), Ar-B(OH)₂(1,5mmol) CsF(base, 3mmol), tolueno ou 1,4 dioxano (solvente, 4mL) 100-110°C, 5-20h (não otimizado). (a) Rendimento isolado. (b) Pd(dba)₂(2mol%).

Fonte: BEI et al., 1999.

O uso de derivados clorados, em geral muito mais baratos, era muito raro por causa da baixa reatividade dos cloretos de arila em reações catalisadas por paládio, em geral, atribuída à dificuldade de serem adicionados oxidativamente ao Pd(0). Fu, em 1998, entretanto, publicou resultados de acoplamento Suzuki de cloroarenos com substituintes eletrodoadores mostrando o uso de fosfinas ricas em elétrons, como a tri-*t*-butilfosfina. (Esquema 5). (LITTKE; FU, 1998).

Esquema 5 – Acoplamento de Suzuki de cloroarenos proposto por Fu.



R1 = COMe, Me, OMe, NH₂

R2 = CF₃, H, Me, OMe

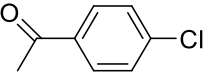
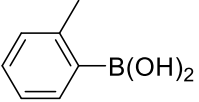
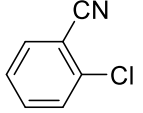
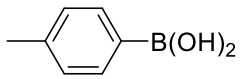
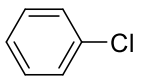
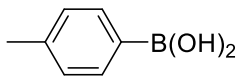
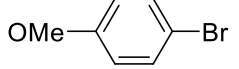
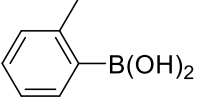
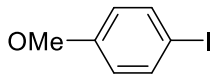
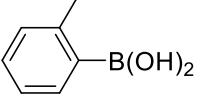
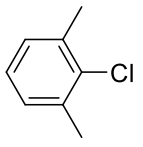
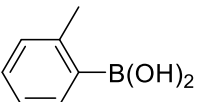
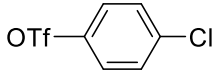
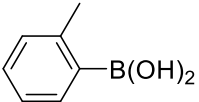
Rend.: 82-92%

Fonte: LITTKE; FU, 1998.

Posteriormente, Fu, publica um sistema que viabiliza o uso de fosfinas básicas volumosas (Tabela 6) (LITTKE; DAI; FU, 1998), promovendo então, reação de acoplamento

Suzuki de iodetos, brometos e, inclusive, cloretos desativados e impedidos com ácidos arilborônicos e quantidades baixas de paládio.

Tabela 6 – Acoplamento de Suzuki de haletos de arila e ácidos fenilborônicos segundo Fu.

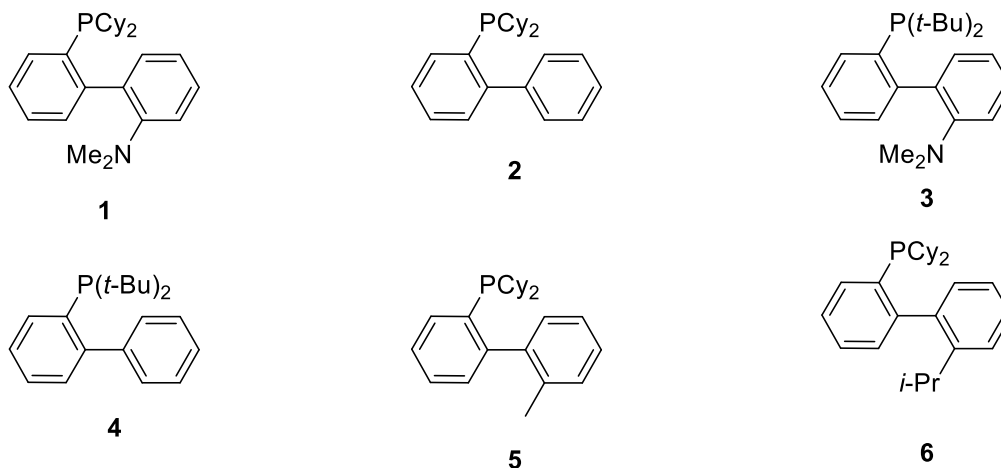
Ar-X	Ar'-B(OH) ₂	Condições	Rend. (a)
		Pd ₂ (dba) ₃ 0,5% P(t-Bu) ₃ 1% T amb.	99
		Pd ₂ (dba) ₃ 0,05% P(t-Bu) ₃ 0,01% 90°C, 25h	97
		Pd ₂ (dba) ₃ 0,05% P(t-Bu) ₃ 0,12% 100°C, 43h	92
		Pd ₂ (dba) ₃ 0,5% P(t-Bu) ₃ 1,2% T amb.	95
		Pd ₂ (dba) ₃ 0,5% P(t-Bu) ₃ 1,2% T amb.	97
		Pd ₂ (dba) ₃ 1,5% PCy ₃ 4,2 % 60°C	89
		Pd ₂ (dba) ₃ 1,5% P(t-Bu) ₃ 3,0% T amb.	95

Condições de reação: Ar-X (1mmol), Ar-B(OH)₂ (1-1, 1mmol), KF(base, 3-3, 3mmol), THF (solvente, 4mL).
(a) rendimento isolado.

Fonte: LITTKKE; DAI; FU, 2000.

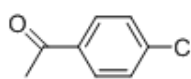
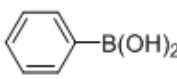
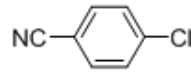
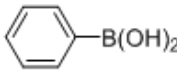
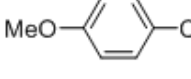
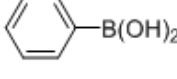
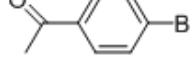
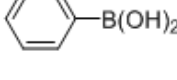
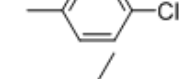
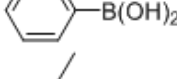
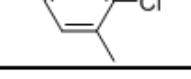
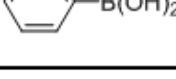
Buchwald *et al.* desenvolveram um sistema que promove a reação de acoplamento entre haletos de arila e ácidos fenilborônicos em temperatura ambiente utilizando ligantes bifenilaquilfosfina (Tabela 7). O acetato de paládio associado as fosfinas **2** e **4** compõe um sistema eficiente para brometos e cloretos de arila. A fosfina **4** se mostrou mais eficiente em condições de reação à temperatura ambiente e concentração de catalisador entre 0,02-1,5mol%. O ligante **2** é mais eficiente para substratos com impedimento estérico e menor quantidade de paládio. (Tabela 8). (WOLFE; BUCHWALD, 1999).

Tabela 7 – Ligantes utilizados por Buchwald no acoplamento de Suzuki



Fonte: WOLFE; BUCHWALD, 1999.

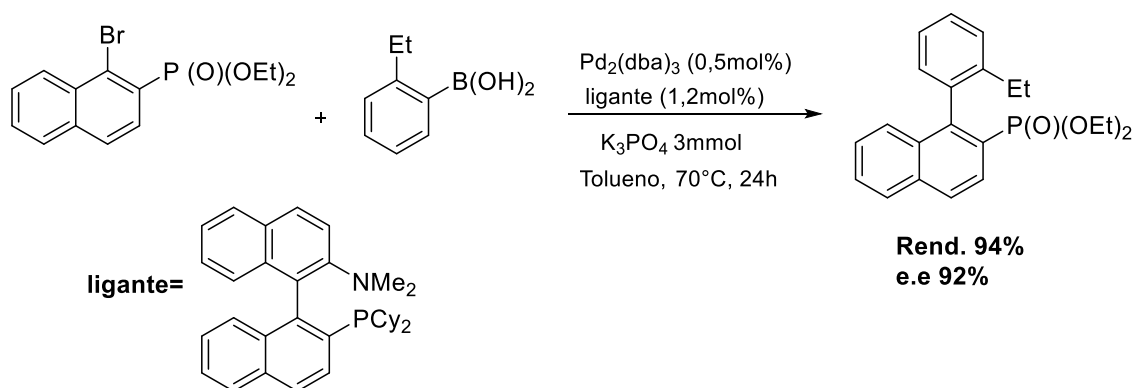
Tabela 8 – Resultados obtidos por Buchwald no acoplamento de Suzuki de haletos de arila.

Ar-X	Ar'-B(OH) ₂	Condições	Rend. (%)
		Pd(OAc) ₂ 0,02% Ligante 4, 0,08% 100°C, 23h	92
		Pd(OAc) ₂ 1% Ligante 4, 2% T. amb., 2h	88
		Pd(OAc) ₂ 1,5% Ligante 4, 6% 100°C, 21h	92
		Pd(OAc) ₂ 10-6% Ligante 4, 2.10-6% 100°C, 24h	91
		Pd(OAc) ₂ 1% Ligante 4, 4% T. amb., 6h	95
		Pd(OAc) ₂ 1% Ligante 6, 4% 100°C, 3h	92

Fonte: WOLFE; BUCHWALD, 1999.

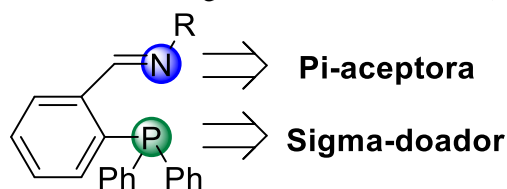
Também foi reportada a preparação de biarilas assimétricas *tetra-orto*-substituídas com ácidos arilborônicos (YIN; BUCHWALD, 2002). Esse foi o primeiro exemplo de acoplamento Suzuki assimétrico produzindo biarilas (Esquema 6).

Esquema 6 – Acoplamento assimétrico segundo Buchwald.



Fonte: YIN; BUCHWALD, 2000.

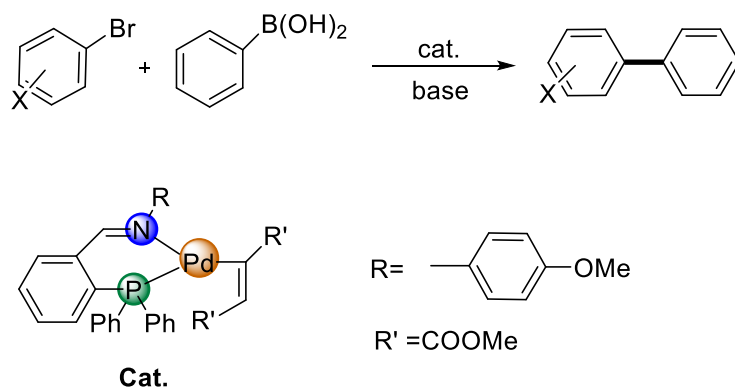
Scrivanti et al. (2004), estudaram os compostos do tipo iminofosfina (Figura 3) em reações de acoplamento Suzuki. Esta classe de ligantes apresentam versatilidade por possuir características π -aceptora e σ -doadora.

Figura 3 – Estrutura geral das iminofosfinas (P[^]N)

Fonte: SCRIVANTI et al., 2004.

Scrivanti et al. (2004), reportou o acoplamento Suzuki utilizando o complexo (Esquema 7) entre alguns haletos de arila, inclusive, cloretos de arila e ácido arilborônico catalisados por paládio a 110°C por 2h (Tabela 9). O sistema se mostrou eficiente até para brometos de arila desativados, mas mostrou baixa atividade catalítica para cloretos de arila, com apenas 6% de formação de produto em 24h por 110°C.

Esquema 7 – Acoplamento Suzuki entre arilborônicos e haletos de arila segundo Scrivanti.



Fonte: SCRIVANTI et al., 2004.

Tabela 9 – Acoplamento entre haletos de arila e ácido arilborônicos catalisador pelo catalisador do esquema 7.

Ar-X	ArB(OH) ₂	ArBr/[cat]	Tempo (h)	Rend (%)
4-CH ₃ COC ₆ H ₄ Br	4-ClC ₆ H ₅ B(OH) ₂	40.000	4	100
4-CH ₃ COC ₆ H ₄ Br	C ₆ H ₅ B(OH) ₂	80.000	2	100
C ₆ H ₅ Br	C ₆ H ₅ B(OH) ₂	80.000	2	100
4-CH ₃ COC ₆ H ₄ Cl	C ₆ H ₅ B(OH) ₂	5000	24	6

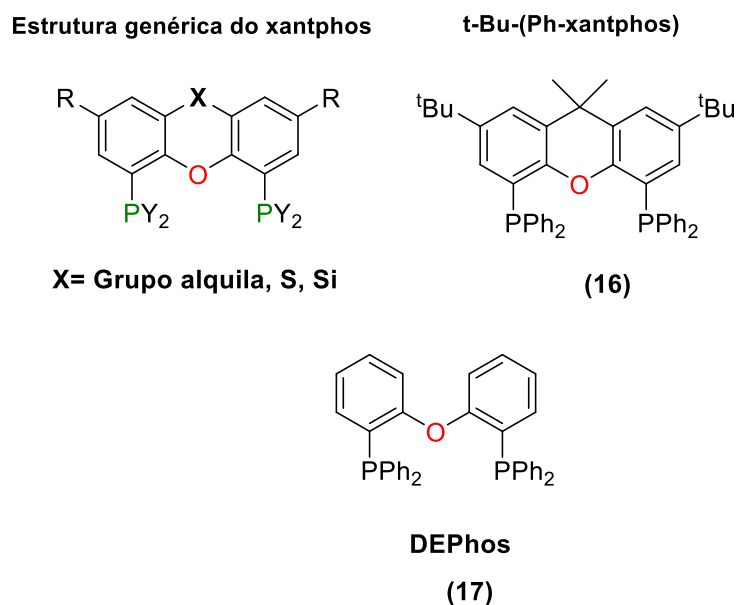
Condições: (a) Solvente: tolueno (12 mL); Ar-Br: 4.0 mmol; base: K₂CO₃; base/ArBr: 2.0 (mol/mol); Acido fenilborônico (6.0 mmol); Temperatura 110 °C, t: 2 h.

Fonte: SCRIVANTI et al., 2004.

Scrivanti et al. (2005), foi reportado que as reações entre brometos e ácido arilborônicos catalisador pelo complexo (esquema 7), a 110°C são eficientes com solvente com pouco polares como tolueno e xileno, e bases fortes como K₂CO₃ e Na₂CO₃. Bases orgânicas como piridinas mostraram baixa reatividade. Os autores observaram também que a utilização do sistema Pd(OAc)₂ ou Pd(dba)₂ com 1 equiv. de iminofosfina mostrou menor reatividade do que a utilização do complexo com a olefina (Esquema 7), segundo os autores, a justificava está baseada na estabilização do complexo pela olefina, facilitando a adição oxidativa.

Em 1995, foi relatado pela primeira vez por Dierker e Leeuwen (1999), os *xantphos*, classe de ligantes difosfinas. A estrutura genérica e a seleção de alguns derivados do *xantphos* são apresentados na figura 4.

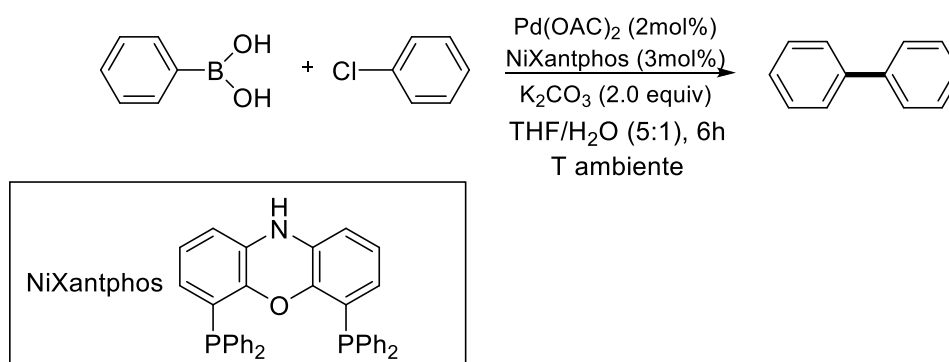
Figura 4 – Estrutura de alguns ligantes xantphos sintetizados por Van Leeuwen.



Fonte: DIERKES; LEEUWEN, 2002.

Recentemente, Wang et al. (2015), relatou o uso do sistema Xantphos/Pd(OAc)₂ no acoplamento Suzuki de haletos de arila na temperatura ambiente (Esquema 8). A aplicação dos ligantes *Xantphos* na formação da ligação Sp²-Sp² ainda não havia sido estudada, segundo os pesquisadores.

Esquema 8 – Reacção de acoplamento Suzuki de cloreto de arila com ácido fenilborônico na presença de Pd(OAc)₂ /NiXantphos.



Fonte: WANG et. al., 2015.

No estudo proposto por Wang et al (2015), foi realizada uma triagem com as bases (KF, Cs₂CO₃, K₂HPO₃, KHCO₃, KH₂PO₃), adotando o sistema catalítico H₂O/THF (1:5) como solvente. Os resultados mostram que com K₂CO₃ como base, utilizando o ácido 4-tert-butilfenilborônico e o 1-cloro-4metil-benzeno é obtido a 4-tert-butil-4'-metilbifenila com 88% rendimento, conforme (Tabela 10, esquema 9).

Esquema 9 – Reação de acoplamento Suzuki do 4-tert-butilfenilborônico com 1-cloro-4-metil-benzeno.

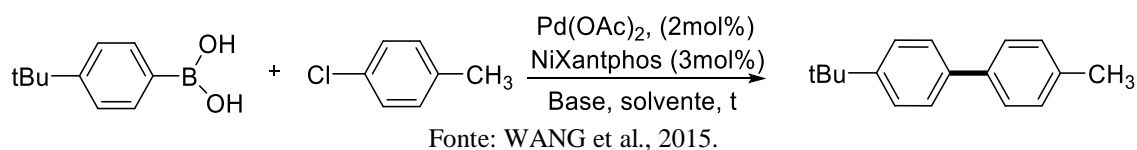


Tabela 10 – Resultados de acoplamento Suzuki do 4-tert-butilfenilborônico com 1-cloro-4-metilbenzeno.

Entrada	Base	Solvente	Tempo	Rendimento(%) ^{a,b}
1	KF	H ₂ O/THF (1:5)	3h	58
2	CsCO ₃	H ₂ O/THF (1:5)	3h	55
3	K ₂ CO ₃	H ₂ O/THF (1:5)	3h	88
4	KF	H ₂ O/THF (1:5)	6h	60
5	CsCO ₃	H ₂ O/THF (1:5)	6h	80
6	K ₂ HPO ₃	H ₂ O/THF (1:5)	6h	85
7	KHCO ₃	H ₂ O/THF (1:5)	6h	90
8	KH ₂ PO ₃	H ₂ O/THF (1:5)	6h	90
9	K ₂ CO ₃	H ₂ O/THF (1:5)	6h	95
10	K ₂ CO ₃	H ₂ O/PhH (1:5)	6h	75
11	K ₂ CO ₃	H ₂ O/DME (1:5)	6h	92
12	K ₂ CO ₃	H ₂ O/Dioxano	6h	90

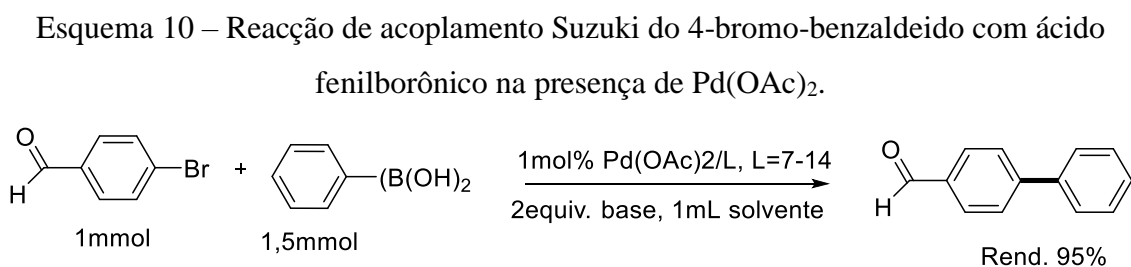
Condições: Ar-B(OH)₂ (1,2 equiv.), base (0,2mmol), Ar-X (1 equiv.), temperatura ambiente. (b) Rendimento isolado.

Fonte: WANG et al., 2015.

A tabela 10, mostra que quando o tempo de reação foi prolongado passando de 3h (entrada 3), para 6h (entrada 9) o rendimento reacional aumentou em 95%. Outros substratos de cloreto de arila com grupos eletrófilos (F, NO₂, CF₃, CN, etc) também foi investigado por Wang et al. (2015), utilizando as mesmas condições do esquema 8, e obtendo produtos de acoplamento com rendimentos > 90%.

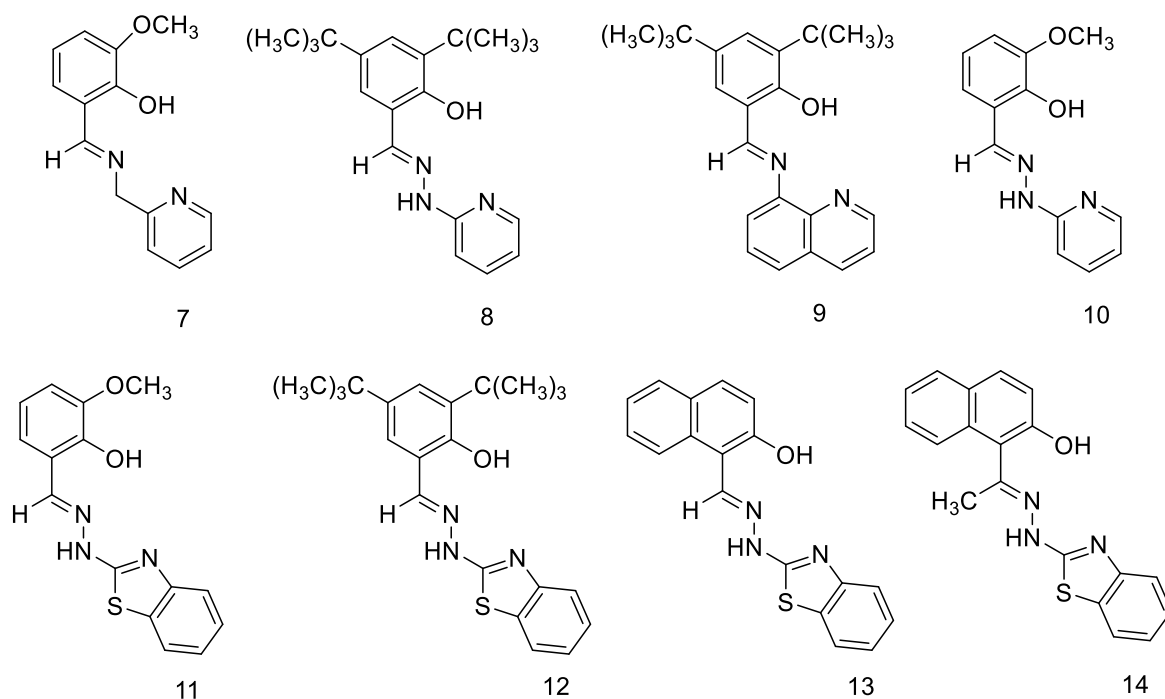
2.1.3 Paládio e ligante imina

Patil et al (2009) apresentou a síntese de diversos ligantes tridentados-N, N, O do tipo imina, que apresentaram características bem interessantes como estabilidade térmica, insensibilidade a umidade e oxigênio, além de baixo custo, o que levou ao estudo desses ligantes junto a precursores de paládio em reações Suzuki. Os ligantes **7** e **12** (Figura 5), apresentaram melhor desempenho catalítico proposto (Esquema 10).



Fonte: PATIL et al., 2009.

Figura 5 – Ligantes iminas N,N,O-tridentados sintetizados por Hong.



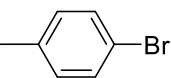
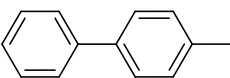
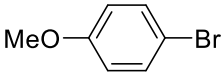
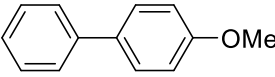
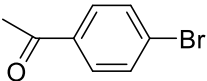
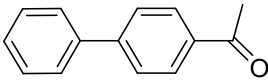
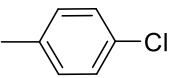
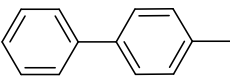
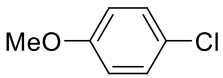
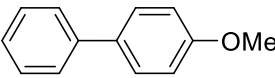
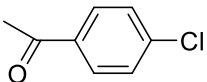
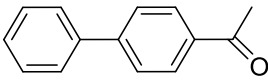
Fonte: PATIL et al., 2009.

O sistema foi utilizado para o acoplamento entre o ácido fenilborônico e diversos brometos de arila com diferentes substituintes. Os Resultados obtidos foram satisfatórios para substratos com grupos eletroretiradores (rendimentos superiores 90%). Entretanto, rendimentos inferiores foram observados para substratos com substituintes eletrodoadores

(rendimentos inferiores 30%), fato esse que consiste com que é observado em protocolos para reações Suzuki catalisadas por paládio.

No estudo proposto por Zhang et al. (1999) foi testada a eficiência do ligante nitrogenado do tipo diimina (CyN=CHCH=NCy); (DAB-Cy), nos sistema catalítico junto a Pd(OAc)₂ como precursor de paládio (Tabela 11).

Tabela 11 – Resultados obtidos por Nolan utilizando o ligante DAB-Cy no acoplamento Suzuki.

Reação	Ar-X	Produto	Tempo (h)	Rend. (%)
1			3	99
2			5	95
3			1	98
4			4,5	20
5			24	35
6			4	98 (b)

Condições Reacionais: Pd(OAc)₂ (3mol%), DAB-Cy- (3mol%), Ar-X (1mmol), Ar-B(OH)₂ (1,5mmol), Cs₂CO₃ (2mmol), dioxano (3ml), 80°C. (a) Rendimento isolado. (b) Rendimento CG.

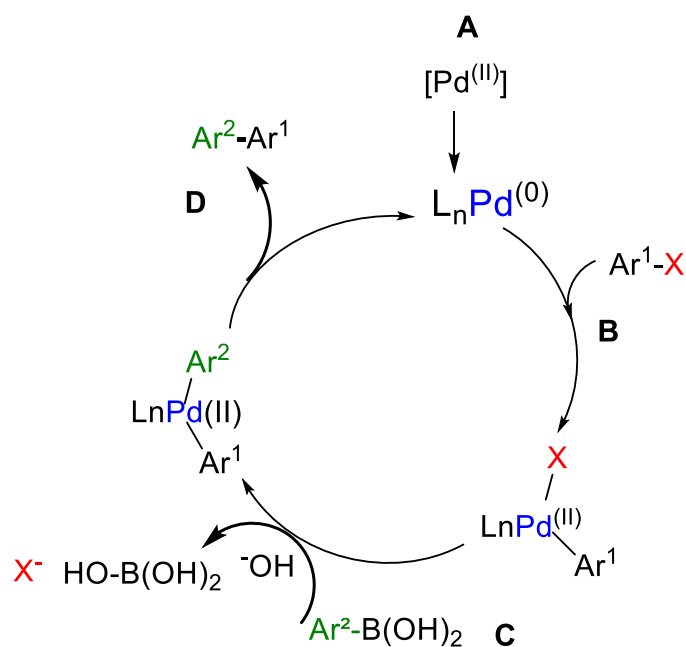
Fonte: ZHANG et. al., 1999.

Este sistema proposto por Nolan (ZHANG et al., 1999) utiliza uma base tóxica e de alto custo (CS₂CO₃), porém é ativo para brometos de arila ativados e desativados e cloretos de arila ativados, mas nota-se que para cloretos de arila desativados, o sistema não mostrou-se eficiente mesmo a temperaturas elevadas.

2.1.4 Ciclo catalítico de acoplamento Suzuki

O esquema 11 apresenta o ciclo catalítico genérico para essas reações de acoplamento, que envolvem quatro etapas: Adição oxidativa, transmetalção, isomerização trans-cis, e eliminação reductiva do produto (LENNOX; JONES, 2014). Na etapa A, o paládio zero forma um complexo reativo in situ. Na etapa B, adição oxidativa, o substrato interage com o paládio zero possibilitando assim a retirada do grupo de saída. Na etapa C, a transmetalção, acontece a partir de um organoborano; os grupos orgânicos são transferidos do boro para o paládio, e é comum a necessidade de adição de uma base pois grupos orgânicos ligados ao boro apresenta baixa nucleoficilidade. Na etapa D, há a eliminação reductiva, produzindo a bifenila (produto de acoplamento) e regenerando o metal zero valente, que volta ao ciclo catalítico.

Esquema 11 – Mecanismo Genérico de Acoplamento Cruzado tipo Suzuki-Miyaura.



Fonte: LENNOX; JONES, 2014.

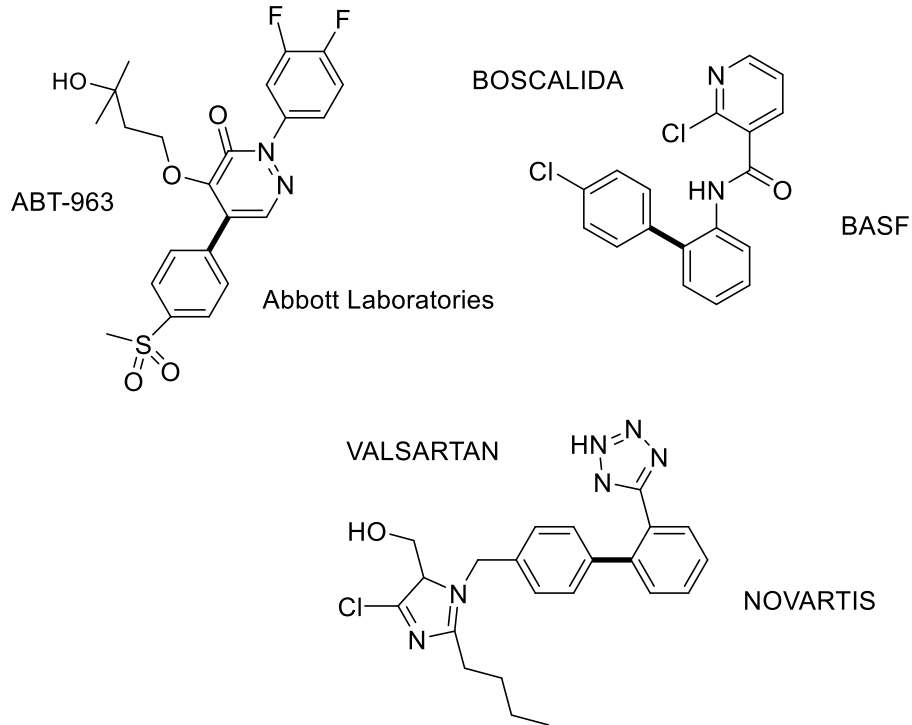
2.1.5 Acoplamento cruzado na indústria química e farmacêutica

A área da química fina está em crescimento, e é essencial para os produtos farmacêuticos, agroquímicos e cosméticos que as metodologias sejam aperfeiçoadas para síntese de produtos com maior valor agregado.

As biarilas são subestruturas comuns em produtos naturais e compostos bioativos. Os exemplos (Figura 7) comerciais incluem o Valsartan (LARSEN et al., 1994), droga anti-

hipertensiva, da Novartis; o Boscalida (GLASNOV; KAPPE, 2010) fungicida, da BASF, produzido na planta industrial de Guaratinguetá, São Paulo; o ABT-963 (KERDESKY et al., 2006), um potente e seletivo inibidor da COX-2 (anti-inflamatório), reportado pela Abbott Laboratories.

Figura 6 – Exemplos de aplicações industriais para reações de acoplamento Suzuki.



Fonte: LENNOX; JONES, 2014.

3 OBJETIVO

Uma das características atraentes das iminas, que tanto suas propriedades estéricas como eletrônicas podem ser ajustadas de forma sintética direto na variação do aldeído/cetona correspondente. E apesar dos ligantes fosfinas serem popularmente empregados nas reações de acoplamento, geralmente, necessitam ser manipulados ao ar. Portanto, o objetivo é mostrar que os novos ligantes bidentados do tipo N, N- imina e do tipo N, N-xanteno-pirazol sintetizados neste trabalho apresentam características interessantes, apresentando um potencial para serem insensíveis ao oxigênio, além de possuírem estabilidade térmica. E em um segundo momento, deste trabalho é também avaliar a performance dos complexos *in situ* nas reações de acoplamento cruzado com Pd(OAc)₂.

4 METODOLOGIA

Os experimentos e as análises foram realizadas no Laboratório de Catálise Molecular, localizado no Campus do Vale, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

4.1 MATERIAIS

Quadro 1 – Lista de materiais utilizados para desenvolver a parte experimental.

Reagente	Marca	Grau de pureza
2,4,5-trimetilacetofenona	Merck	
2-Cloroetilamina	Sigma Aldrich	99%
3,5-dimetil-pirazol	Sigma Aldrich	99%
4,5-dibromo-2,7-ditercbutil- 9,9-dimetil-xanteno	Sigma Aldrich	97%
4-bromotolueno	Acros Organics	99%
Acetato de amônio	Dinâmica Química Contemporânea	98%
Acetato de etila	Tedia	95%
Acetato de paládio	Sigma Aldrich	99%
Acetonitrila		PA
Ácido fenilborônico	Fluka Analytical	99%
Argônio	Air Liquid	99,999 %
Benzaldeído	Aldrich	
Carbonato de céσιο	Acros Organics	99,5%
Carbonato de potássio	Nuclear	PA
Cloridrato de hidrazina	Sigma Aldrich	99%
Diclorometano	Tedia	PA
DMF	Tedia	PA
Ditoluéter	Sigma Aldrich	
Etanol	Tedia	PA
Fenantrolina	Sigma Aldrich	99%
Fenil éter	Acros Organics	99%
Formato de etila		

Hexano	Tedia	PA
Hidróxido de sódio	Acros	97%
Metanol	Tedia	
N-bromosuccinimida	Sigma Aldrich	99%
Óxido de cobre	Sigma Aldrich	
Sílica flash para cromatografia	Sigma-Aldrich, 60 Å	
Sódio metálico	Vetec	
Sulfato de magnésio anidro	Vetec	
Tetraidrofurano	Tedia	95%
Tolueno	Tedia	95%
Trietilamina	Vetec	PA

4.2 CARACTERIZAÇÃO E MÉTODOS

As análises cromatográficas foram realizadas em um cromatógrafo a gás Shimadzu GC-2014 com detector de ionização (FID) equipado com uma coluna Rtx-5 (30mx 0,25mm x 0,25 μ) com dimetilpolisiloxano como fase estacionária e com gás de arraste o N₂ (3,0ml/min) nas seguintes condições de análise: 100°C (1min), seguido de 15°C/min até 250°C (9 min), com pressão de H₂ 94,3KPa e Split 100.

A Difração de raio X em monocristal foi utilizada para elucidação da estrutura do Ligante **1**, onde os dados de difração foram coletados a temperatura ambiente, através do difratômetro Bruker X8 Kappa Apex II, pertencente a Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). A análise de IV foi analisada em um Varian 640IR. As análises de RMN ¹H e ¹³C foram obtidos por um espectrofotômetro Varian Inova 300 e 400 a 25°C. Os deslocamentos químicos são mostrados em ppm vs. SiMe₄, e foram determinados por referência para os picos de solvente residual.

4.2.1 Avaliação da conversão e rendimento por cromatografia gasosa

Para análises quantitativas em detectores do tipo ionização de chama como o equipamento utilizado, a massa de um produto é proporcional a área do pico observado no cromatograma. Baseando-se nesta proporcionalidade, a utilização do método do padrão interno permite a aplicação da seguinte equação (1):

$$M_i = k \times \left(\frac{A_i}{A_{\text{padr\~{a}o interno}}} \right) \times m_{\text{padr\~{a}o interno}} \quad (1)$$

Onde, M_i é a massa de um produto que se deseja conhecer, pois assim poderemos quantificar o produto formado e a partir desta dado, calcular conversão e rendimento.

A_i é a área obtida, no cromatograma, correspondente ao produto desejado.

$A_{\text{padr\~{a}o interno}}$ é a área obtida, no cromatograma, correspondente ao padrão interno.

$m_{\text{padr\~{a}o interno}}$ é a massa de padrão que é adicionada a amostra do produto, deve ser devidamente quantificada através da pesagem.

O valor de k está relacionado com o coeficiente de resposta do substrato ou produto em relação ao padrão interno e pode ser calculado de maneira teórica (Equação 2) ou determinado experimentalmente através da curva de calibração.

$$K = \frac{n^\circ \text{ carbonos efetivos no padr\~{a}o} / M_{\text{padr\~{a}o}}}{n^\circ \text{ carbonos efetivos do produto} / M_{\text{produto}}} \quad (2)$$

O número de carbonos efetivos de uma determinada molécula é a soma do número de seus átomos, sendo cada tipo de átomo multiplicado pelo seu valor correspondente tabelado. Alguns valores tabelados são: carbono alifático e aromático, contribuição igual a 1,0; carbono olefínico, contribuição igual a 0,95; oxigênio de éter, contribuição igual a -1,0; oxigênio de álcool primário, contribuição igual a -0,6.

Exemplo para o *4-metilbifenila*:

- ◆ Número de carbonos efetivos da 4-metilbifenila = $(13 \times 1,0) = 13$
- ◆ Massa molar 4-metilbifenila = 168g/mol
- ◆ Número efetivo do difenil éter = $(12 \times 1,0)$
- ◆ Massa molécula do difenil éter = 170,2g/mol
- ◆ $K_{4\text{-metil-bifenila}} = 0,91$

Exemplo para o *4-bromo-tolueno*:

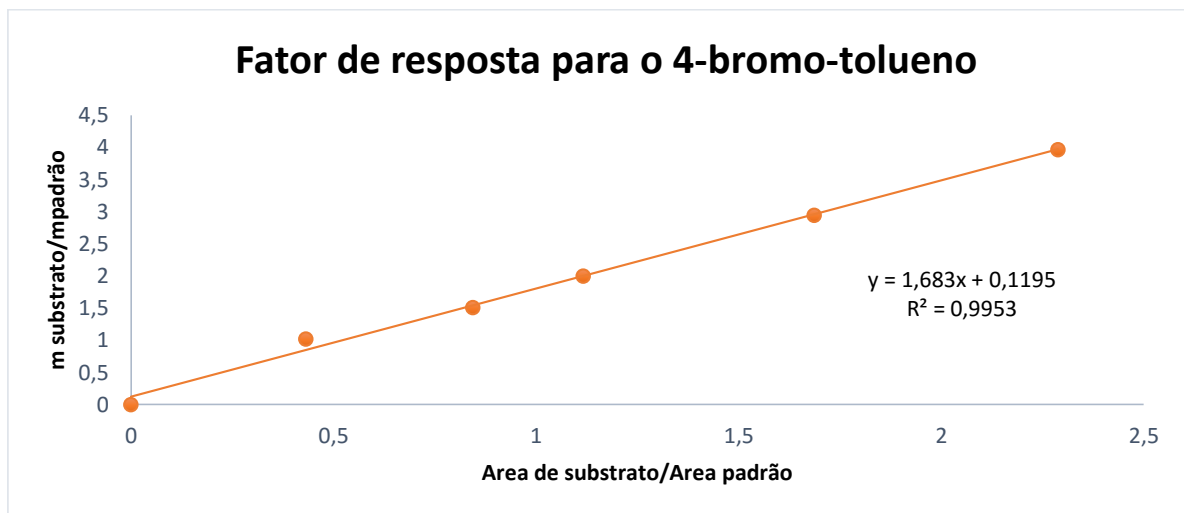
- ◆ Número de carbonos efetivos da 4-bromo-tolueno = $(7 \times 1,0) = 7$
- ◆ Massa molar 4-bromo-tolueno = 171,03g/mol
- ◆ Número efetivo do difenil éter = $(12 \times 1,0)$
- ◆ Massa molécula do difenil éter = 170,2g/mol
- ◆ $K_{4\text{-bromo-tolueno}} = 1,72$

Determinação experimental do fator de resposta (k):

Foram preparadas 5 amostras com concentrações diferentes e massas conhecidas do 4-bromo-tolueno (m_{partida}) e do difeniléter ($m_{\text{padr\~{a}o}}$). Através da análise cromatográfica, foi

possível conhecer o valor das áreas do produto ($A_{\text{substrato}}$) e do difeniléter ($A_{\text{padrão}}$). Com os valores das áreas do material de partida e do padrão interno, traçou-se um gráfico relacionando a grandeza ($m_{\text{substrato}}/m_{\text{padrão}}$) e do difeniléter ($A_{\text{padrão}}$). Com os valores das áreas do produto e do padrão interno, traçou-se um gráfico relacionando a grandeza ($m_{\text{substrato}}/m_{\text{padrão}}$) na ordenada vs. a grandeza ($A_{\text{substrato}}/A_{\text{padrão}}$) na abcissa, afim de determinar o coeficiente angular da reta, que é o fator experimental:

Figura 7 – Gráfico para obtenção do valor de resposta para o 4-bromo-tolueno.



Uma vez obtidos os fatores de resposta de interesse, quantificou-se os substratos e produtos através da equação 1.

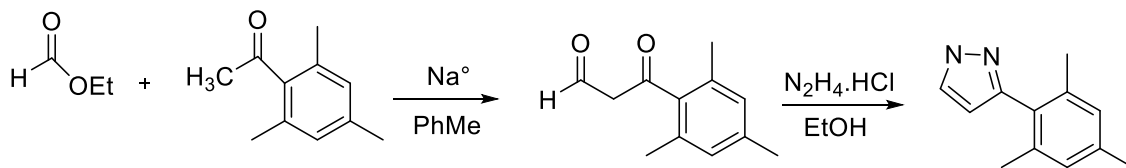
Finalmente, a conversão do substrato e os rendimentos dos produtos pode ser calculados:

$$\text{Conversão (\%)} = \frac{\text{mg de subst.inicial} - \text{mg de subs.final}}{\text{mg de subs.inicial}} \times 100 \quad (3)$$

$$\text{Rendimento (\%)} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de mols formados de produtos}}{\text{n}^\circ \text{ de mols consumo total de substrato}} \times 100 \quad (4)$$

4.3 SÍNTESE DO 3-MESITIL-1 PIRAZOL

Esquema 12 – Preparação do composto 3 mesitil-1-pirazol.



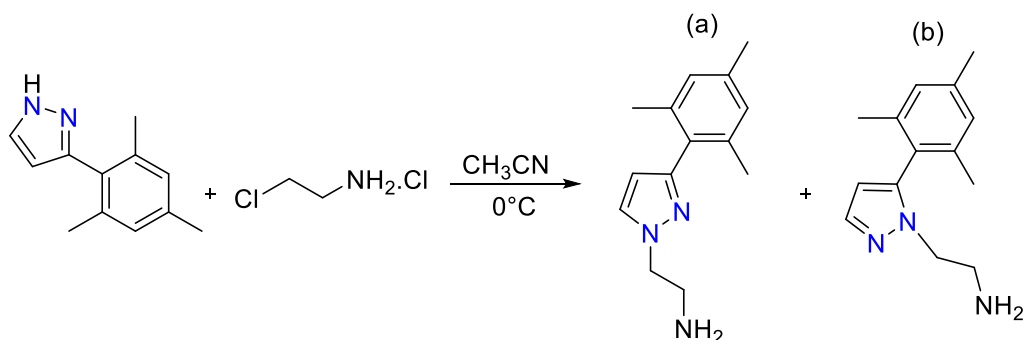
Os procedimentos realizados estão descritos na literatura, conforme descrito no esquema (12). Em um balão de 500mL foram adicionados 135mL de tolueno (sem prévia secagem) foram adicionados (108,20mmol; 2,49g) de sódio metálico limpo e cortado. O sistema ficou sob agitação aproximadamente 1 hora para efetuar uma pré-secagem do solvente. Resfriou-se esta suspensão em banho de gelo e adicionou-se 15mL de acetofenona (90,15mmol; 14,63g), mantendo agitação à 0°C por mais 30 minutos. Adicionou-se então, o formato de etila (306,50 mmol; 22,70g) gota à gota, observando-se uma solução de cor marrom alaranjada. Esse sistema ficou a temperatura ambiente overnight. Ao balão foi adicionado 200mL de água destilada e deixado por 1 hora sob agitação. Após foi realizada a separação da fase aquosa da fase orgânica. A fase aquosa separada foi tratada com porções de hexano. Novamente, a fase extraída é acidificada com HCl 10%. O pH se encontra numa faixa entre 7 e 8, antes da acidificação. O pH deve estar em torno de 4, para evitar problemas na extração do composto na fase aquosa. Após a acidificação a fase aquosa foi tratada com três porções (100ml) de diclorometano. As fases orgânicas são combinadas, e então adicionado sulfato de magnésio como agente secante. A solução é filtrada, e o solvente removido no rota-evaporador. O composto dicarbonílico obtido foi com rendimento de 66% (59,56mmol;11,30g).

O composto dicarbonílico (59,56mmol; 11,30g) foi dissolvido em 300mL de etanol, em seguida, foi adicionado cloridrato de hidrazina (89,34mmol, 6,12g), e a mistura resultante foi submetida à temperatura de refluxo durante 2 horas. Ao término do refluxo, a mistura do balão foi concentrada 100mL, e então, transferida para um funil de separação, ao qual foram adicionados 100mL de solução 2M de NaOH. A mistura resultante foi adicionada à 150mL de acetato de etila. A fase orgânica foi separada da fase aquosa, e a fase orgânica foi armazenada. A fase aquosa é tratada três vezes com acetato de etila, e as fases orgânicas são combinadas com aquela primeira fase orgânica da primeira extração.

As fases orgânicas combinadas são lavadas com solução de cloreto de sódio saturada, depois, a fase orgânica é seca com sulfato de sódio, e o solvente é removido no rotavaporador. Após, a eliminação do solvente, é obtido um líquido pastoso escuro, então, é adicionado 50ml de tolueno a quente. O resfriamento dessa solução levou a precipitação de um sólido branco. O sólido branco é lavado com porções de tolueno no Kitassato sob vácuo, e posteriormente, procedeu-se a recristalização desse sólido em 50ml tolueno a quente. O composto 3-metil-1-pirazol foi obtido com rendimento de 65% (38,78 mmol; 5,74g). **3-mesitil-1-pirazol**: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 10.77 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.19 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.06 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 143.93, 138.01, 137.71, 135.75, 128.04, 105.61, 21.07, 20.23.

4.4 SÍNTESE 2-(5-MESITIL-1-PIRAZOL)-1-ETANO-AMINA

Esquema 13 – Preparação do composto 2-(5-mesitil-1-pirazol)-1-etano-amina.

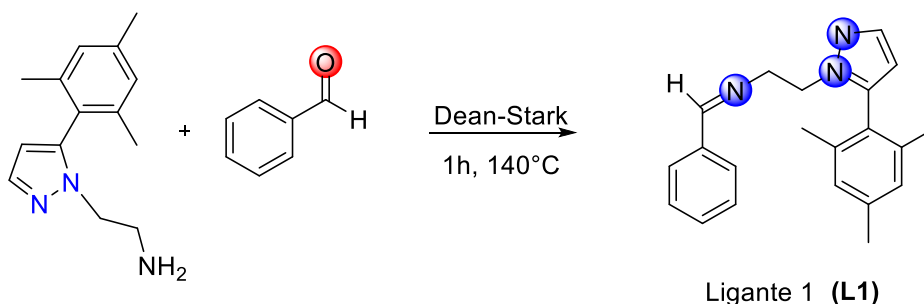


Em um balão de 250ml foi adicionado 2-cloroetilamina (16,78mmol; 1,95g) em 24mL de acetonitrila, o sistema ficou resfriado em banho de gelo, e a este sistema foram adicionados 2,3mL de trietilamina. Ao término da adição manteve-se o sistema sob agitação em banho de gelo durante 1 hora. A mistura reacional foi então filtrada para remoção do cloreto de amônio formado, lavando-se quatro vezes, com 10ml de acetonitrila. O filtrado foi reservado para utilização posteriormente. Ao composto 3-metil-1-pirazol (13,42mmol; 2,50g) foi adicionado em 21ml de acetonitrila e NaOH (40,26mmol; 1,61 g). Esta mistura reacional foi submetida à aquecimento em 75°C durante 15 minutos. Após este período, o filtrado reservado, foi adicionado à 75°C lentamente pelas paredes do balão. Ao término da adição a mistura foi submetida sob agitação por mais 1h e 30 minutos à temperatura de 75°C. A mistura reacional foi então resfriada à temperatura ambiente, filtrada e concentrada. O resíduo obtido foi submetido à purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando uma mistura 1:9

MeOH:AcOEt dopada com 1% de NEt_3 como eluente. Desta forma foram obtidos 57% (12 mmol; 2,78g) do regioisômero majoritário, seguidos de 42% (9 mmol; 2,10g) do regioisômero minoritário. (a) **2-(3-mesitil-1pirazol)1-etano-amina(minoritário)** $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 0.4$ Hz, 2H), 6.16 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.24 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 150.97, 137.38, 137.27, 130.95, 130.11, 128.01, 106.32, 54.79, 42.39, 21.03, 20.47. (b) **2-(5-mesitil-1pirazol)1-etano-amina(majoritário)**: $^1\text{HNMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.10 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.99 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.73 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 141.37, 139.05, 138.78, 137.81, 128.27, 126.90, 106.03, 51.05, 41.79, 21.06, 20.01. **GC-MS** (IE, 70Ev) $m/z(\%)$: 185 (100); 200(50); 58(40); 229(20); 144(20); 115 (20); 91 (10); 77(5); 45(3).

4.5 SÍNTESE DO LIGANTE IMINA-PIRAZOL (L1)

Esquema 14 – Síntese do ligante N-(2-(5-mesitil-4,5-di-hidro-1H-pirazol)etil)-1-feniletanoimina.



Os procedimentos foram realizados conforme descrito no esquema (14) utilizando sistema dean-stark. A amina 2-(5-mesitil-1pirazol)1-etano-amina sintetizada no tópico 4.4 (b) (1,2mmol; 275 mg) foi adicionada em um balão de 50mL com 0,2 M de benzaldeído (1mmol; 106 mg) em tolueno.

Posteriormente, a purificação do produto foi realizada em um forno de bolas para remoção de aldeído residual, na sequência, o líquido amarelo obtido foi cristalizado em pentano para obtenção de cristais. O ligante **L1** foi obtido com rendimento de 62 % (237mg). **GC-MS** (IE, 70Ev) $m/z(\%)$: M^+ 317 (10); 199(100); 186 (80); 91(60); 214(30); 104 (21); 172(20); 118 (17); 131 (17); 45(11); 77 (7); 65(5); 240 (3).

Tabela 12 – Dados cristalográficos de refinamento da estrutura para o ligante L1.

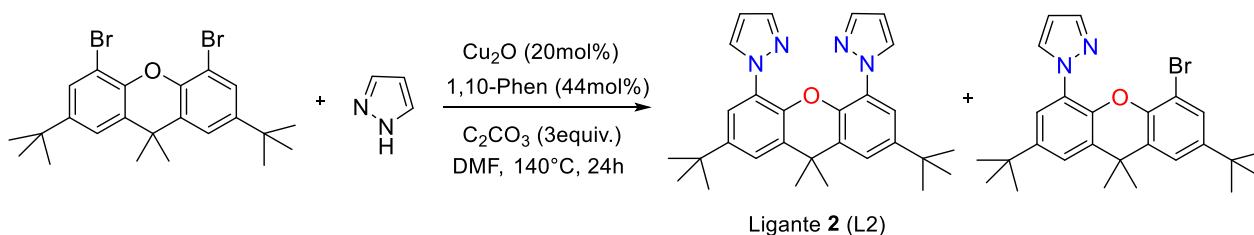
Empirical formula	C₂₁H₂₃N₃
Formula weight	317.42
Temperature	290(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 8.2933(2) Å, α = 106.4680(10)° b = 11.6894(3) Å, β = 106.3170(10)°. c = 12.0161(4) Å, γ = 109.8740(10)°
Volume (Å³)	954.20(5)
Z	2
Calculated density	1.105 g/cm ³
Absorption coefficient (mm⁻¹)	0.066
F(000)	340
Crystal size	0.52 x 0.51 x 0.33 mm
θ range (deg) deg.	1.95 - 26.48
Limiting indices	-10 ≤ h ≤ 10 -14 ≤ k ≤ 14 -14 ≤ l ≤ 15
Reflections collected / unique	26195 / 3934 [R(int) = 0.0337]
Completeness to θ = 26.48	99.5 %
Absorption correction	Numerical
Max. and min. transmission	0.9786 and 0.9665
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3934 / 0 / 218
Goodness-of-fit on F²	1.046
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0573, wR2 = 0.1812
R indices (all data)	R1 = 0.0944, wR2 = 0.2149
Extinction coefficient	0.014(7)
Largest diff. peak and hole (e.Å⁻³)	0.196 and -0.163

4.6 SÍNTESE DOS LIGANTES XANTENO-PIRAZOL

Os ligantes **L2** e **L3** foram obtidos a partir do acoplamento do tipo Ullmann catalisado por Cobre. O acoplamento é realizado com pirazol, com as condições reacionais indicadas no esquema 15 e 16. Na sequência, o produto de acoplamento foi isolado e caracterizado. O ligante **L4** foi sintetizado pelo grupo, no *LAMOCA 104*, e cedido para realização dos testes catalíticos neste trabalho. As informações do ligante L4 estão descritas no anexo 3 e 4.

4.6.1 Síntese do ligante xanteno-pirazol (L2)

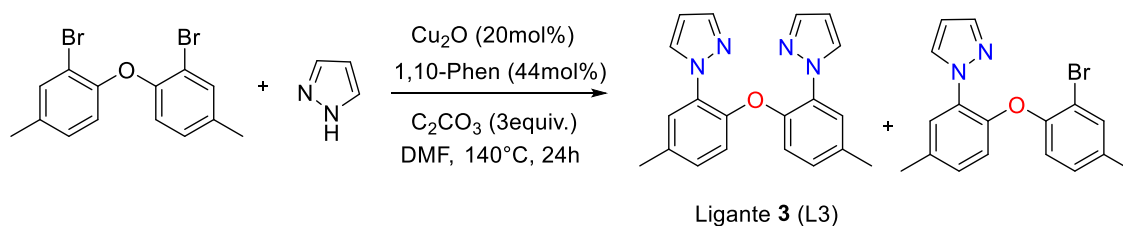
Esquema 15 – Síntese do ligante 1,1'-(2,7-di-tert-butil-9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(1H-pirazol).



Em tubo Schlenk foi adicionado o 4,5-dibromo-2,7-ditercbutil-9,9-dimetil-xanteno (0,75mmol; 360,23mg), pirazol (2,4mmol; 163,5mg), óxido de cobre (I) (0,15mmol; 21,5mg), carbonato de céσιο (2,25mmol;733mg), fenantrolina (0,33mmol;59,5mg) e essa mistura foi colocada sob atmosfera inerte realizando três ciclos vácuo/argônio. O solvente da reação DMF desaerado (3mL) foi adicionado sob atmosfera inerte. O sistema foi aquecido à temperatura de 140°C por 24 horas. Ao final da reação, o bruto reacional foi filtrado em filtro com sílica, lavando-se com AcOEt. O filtrado foi transferido para um funil de separação e lavado com água destilada para remoção do DMF. A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi submetido à purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando uma mistura 1:9 AcOEt:Hexano como eluente. O composto diarilado, **L2**, foi obtido com 30% de rendimento (75 mg;). **1,1'-(2,7-di-tert-butil-9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(1H-pirazol):** ¹H NMR: (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.35 (s, 9H), 1.68 (s, 3H), 7.43 (d, ³J_{HH} = 2.29 Hz, 1H), 7.49 (d, ³J_{HH} = 2.08 Hz, 1H), 7.54 (d, ³J_{HH} = 2.27 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 31.39, 32.05, 34.71, 35.16, 76.69, 77.00, 77.32, 106.60, 121.40, 121.66, 128.10, 130.98, 131.95, 140.17, 140.5, 146.54. **GC-MS** (IE, 70Ev) m/z(%): 373 (100); 388 (15); 179(15); 151(10); 343(5); 55 (3).

4.6.2 Síntese do ligante ditoluiléter-dipirazol (L3)

Esquema 16 – 1,1-(oxibis(5-metil-2,1-fenileno))bis(1H-pirazol).



Em tubo Schlenk foi adicionado 4,4-oxibis(3-bromo-1-metilbenzeno) o (0,75mmol; 267mg), pirazol (2,4mmol; 163 mg), óxido de cobre (I) (0,15mmol; 21,50mg), carbonato de céσιο (2,25mmol; 733mg), fenantrolina (0,33mmol; 59 mg) e essa mistura foi colocada sob atmosfera inerte realizando três ciclos vácuo/argônio. O solvente da reação DMF desaerado (3mL) foi adicionado sob atmosfera inerte. O sistema foi aquecido à temperatura de 140°C por 24 horas. Ao final da reação, o bruto reacional foi filtrado em filtro com sílica, lavando-se com AcOEt. O filtrado foi transferido para um funil de separação e lavado com água destilada para remoção do DMF. A fase orgânica foi seca sob Na₂SO₄, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi submetido à purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel utilizando uma mistura 1:9 AcOEt:Hexano como eluente. O composto diarilado, **L3**, foi obtido com 32% de rendimento (80 mg:). **1,1-(oxibis(5-metil-2,1-fenileno))bis(1H-pirazol)**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.03 (ddd, J = 8.4, 1.5, 0.6 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 2.4, 1.9 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 145.53, 140.47, 134.47, 131.01, 128.64, 125.96, 119.15, 106.82, 20.6. **GC-MS** (IE, 70Ev) m/z(%): M+ 330(100); 145 (48); 184 (40); 82(40); 197(35); 77(20); 157(10); 170(10); 289(5); 263 (5); 235(5); 118 (5); 65(5); 91(5); 313 (3); 245 (3); 219 (3); 103(3).

4.6.3 Síntese da 4-metilbifenila a partir do 4-bromo-tolueno catalisado por paládio

A síntese de molécula do tipo bifenila foi realizada utilizando vidrarias tipo Schlenk com selo teflon sob atmosfera de argônio. Ao Schlenk, foram adicionados primeiramente os reagentes sólidos. Ácido arilborônico (0,75mmol); KOH(1mmol); haleto de arila 4 bromo-tolueno (0,5mmol); 1 mol% Pd(OAc)₂; Ligante **1** mol%. Em seguida, foi adicionado o solvente MeOH (4mL), através de uma seringa. Deixou-se reagir a 50 °C, sob agitação, e ao final de 1 hora foi possível calcular o rendimento, isolando-se o produto desejado.

O produto da reação foi isolado com o seguinte procedimento: O conteúdo do tubo de Schlenk foi transferido para um funil de separação de 50ml, extraído 3 vezes com 15 ml de éter etílico. Lavou-se 2 vezes com 5ml de solução aquosa de NaOH 10%, 2 vezes com 5ml de solução saturada de NaCl e 2 vezes com 5ml de água. A fase etérea foi seca com CaCl₂ anidro e o éter foi evaporado sob vácuo, resultando no produto desejado. Caracterização feita por CG-MS (Anexo 5).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para facilitar a discussão dos resultados obtidos elas serão separadas em duas partes: Síntese de ligantes e resultados dos testes catalíticos de acoplamento cruzado Suzuki utilizando os ligantes L2, L3 e L4. A discussão dos resultados abrange a síntese, caracterização e aplicação dos ligantes.

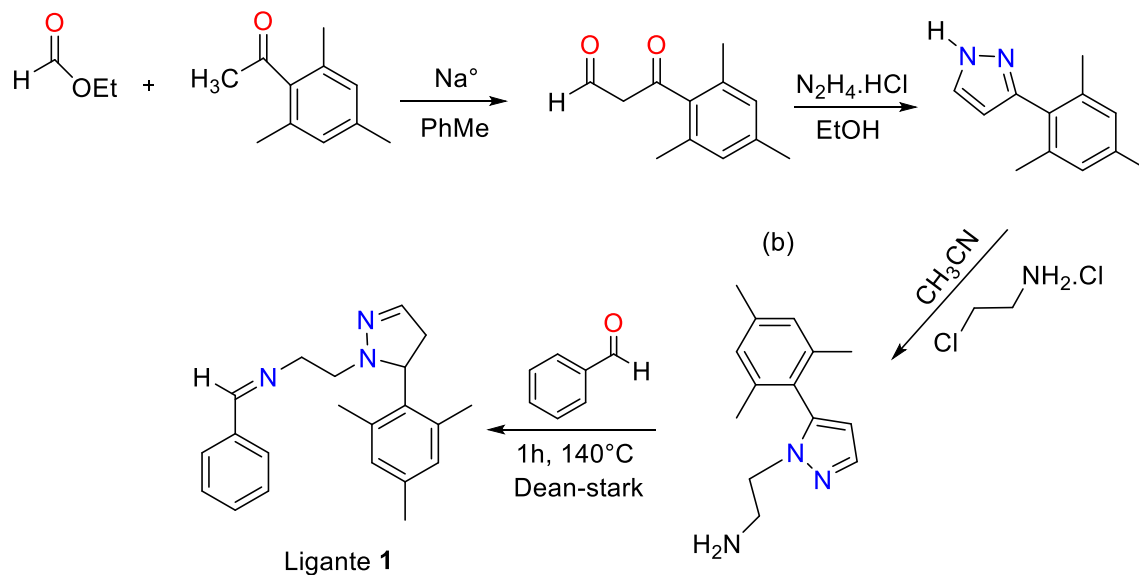
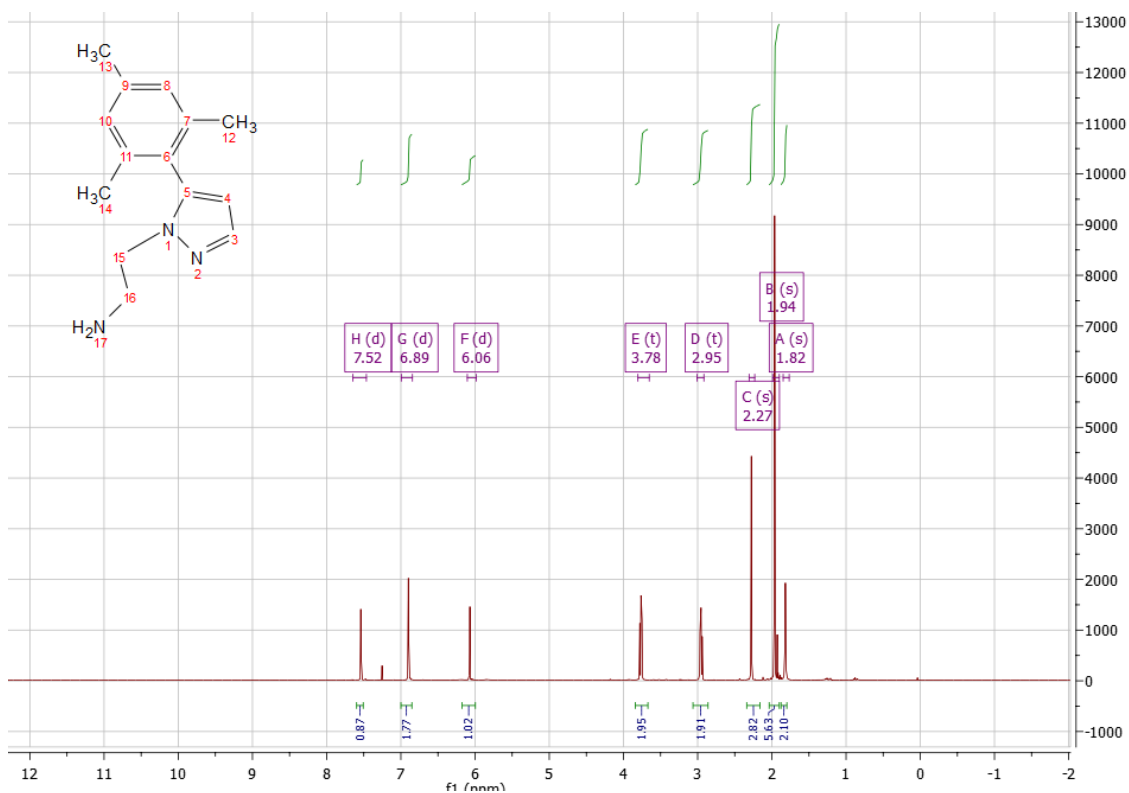
5.1 SÍNTESE DOS LIGANTES

Baseada na possibilidade dos compostos contendo nitrogênio e oxigênio, do tipo xanteno-pirazol e imina, serem potenciais ligantes em sistemas catalíticos utilizados nas reações de acoplamento entre ácidos arilborônicos e haletos de arila foi realizada a síntese desses ligantes. A síntese dos ligantes foi efetuada a partir de trabalhos na literatura que serviram de suporte para pesquisa.

Conforme mostra o esquema 17, para sintetizar o ligante **1** foi preciso sintetizar inicialmente o mesitilpirazol. Partindo-se, das misturas dos reagentes acetofenona e formato de etila, ao adicionar sódio metálico, ocorre a retirada do próton do átomo de carbono α da acetofenona para produzir um enolato e dar origem ao composto dicarbonílico. (LIU et al., 2009) O composto dicarbonílico obtido reage com o cloreto de hidrazina para formar o 3-mesitil-pirazol (REINGHOLD; WHITE; TROFINENKO, 1993).

O mesitilpirazol, vai reagir com a cloroetanoamina e formará amina correspondente 2-(3-mesitil-1pirazol)1-etano-amina e (5-mesitil-1pirazol)1-etano-amina, respectivamente, minoritária e majoritária, que serão isoladas por coluna de sílica. O RMN ^1H (figura 8), realizado em CDCl_3 , corresponde ao espectro da amina majoritária (**b**) obtida em 57 % em rendimento. O singlete em δ 1,82 é referente ao hidrogênio da NH_2 . O singlete em δ 1,94 corresponde aos hidrogênios dos carbonos em **12** e **14**. O singlete em δ 2,27 corresponde aos hidrogênios do carbono em **13**. Os tripletes em δ 2,95 e 3,78 refere-se aos hidrogênios do carbono em **15** e **18**. Os dubletos em δ 6.06, 6.89, e 7,52 refere-se aos hidrogênios ligados ao carbono **4**, **10** e **8**, e **3**. A (5-mesitil-1pirazol)1-etano-amina caracterizada, em seguida foi reagida, com o benzaldeído para formar o ligante **1**, que foi obtido em rendimento de 62%, sendo obtida uma massa final 237mg.

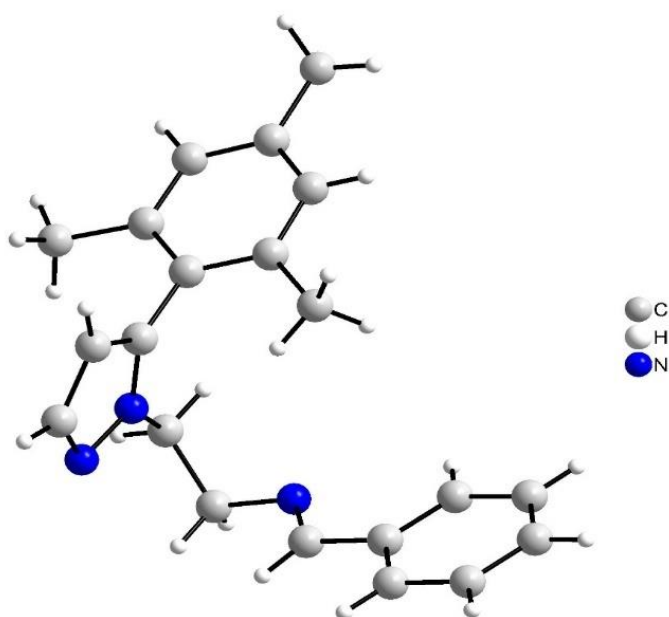
Esquema 17 – Síntese do ligante imina-pirazol (L1).

Figura 8 – Espectro de RMN ^1H da amina majoritária 2-(5-metil-1pirazol)1-etano-amina.

O ligante **1** foi determinado por análise de difração dos raios X, e sua estrutura é representada na figura 10 com seus principais dados cristalográficos na tabela 12.

Figura 9 – Representação da estrutura cristalina do ligante **1** determinada por difração de raio

X.

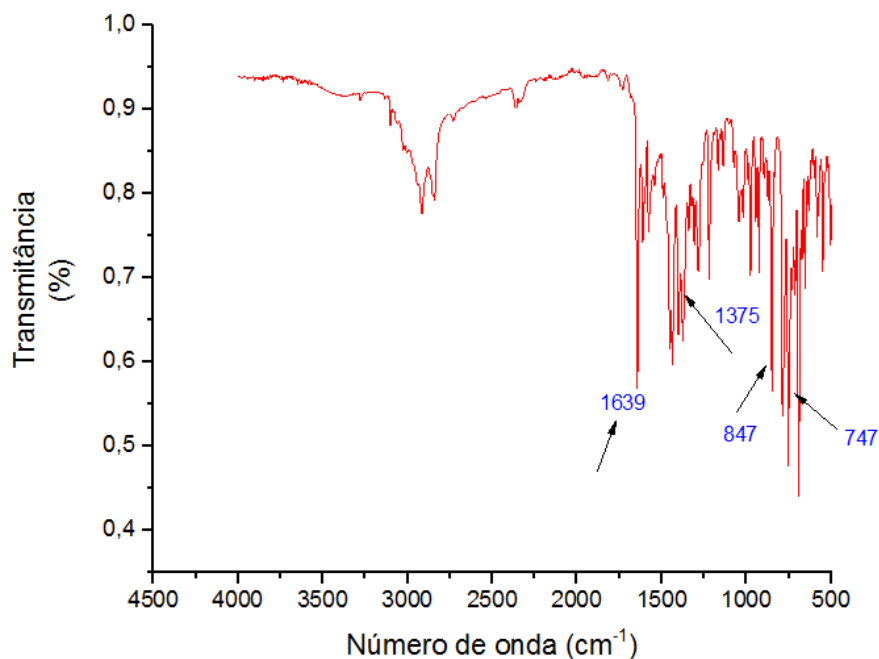


Foram obtidos monocristais do ligante **1** em um ensaio de cristalização constituído do solvente pentano, num período de 30 dias. O cristal analisado apresentou dimensões 0.52 x 0.51 x 0.33 mm conforme descrito no tópico 4.5. O ligante $C_{21}H_{23}N_3$ cristaliza em uma célula unitária triclinica de grupo espacial P(1). O comprimento destes eixos que definem a cela unitária do sistema triclinico são respectivamente $a = 8.2933(2) \text{ \AA}$, $b = 11.6894(3) \text{ \AA}$ e $c = 12.0161(4) \text{ \AA}$ perpendiculares entre si, tendo assim 2 unidades assimétricas na célula unitária ($Z=2$).

Um total de 26195 reflexões foram coletadas no intervalo de $1.95 \leq 2\theta \leq 26.48$, das quais 3934 eram independentes. Para maior detalhamento da estrutura cristalina do ligante L1, em anexo, se apresenta os ângulos, e os comprimentos das ligações presentes na estrutura.

A análise de IV do ligante **1** (Figura 11) apresentou um estiramento em 1639 cm^{-1} relativo a ligação C=N da imina, que aparece numa região de frequência entre 1690-1640. O espectro apresenta também uma banda com o estiramento na região 1375 cm^{-1} referente as vibrações C-H hibridizado sp^3 dos grupos metila. O estiramento em 847 e 747 cm^{-1} é referente aos padrões de substituições para-dissubstituídos e orto-dissubstituídos, que aparecem nas regiões em 750 e 850 cm^{-1} consecutivamente.

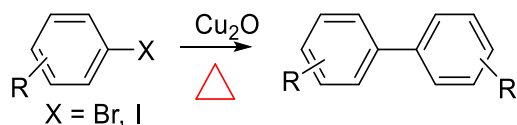
Figura 10 – Espectro na região do infravermelho do ligante (E)-N-benzilideno-2-(5-mesitil-1-pirazol)etanoamina (L1).



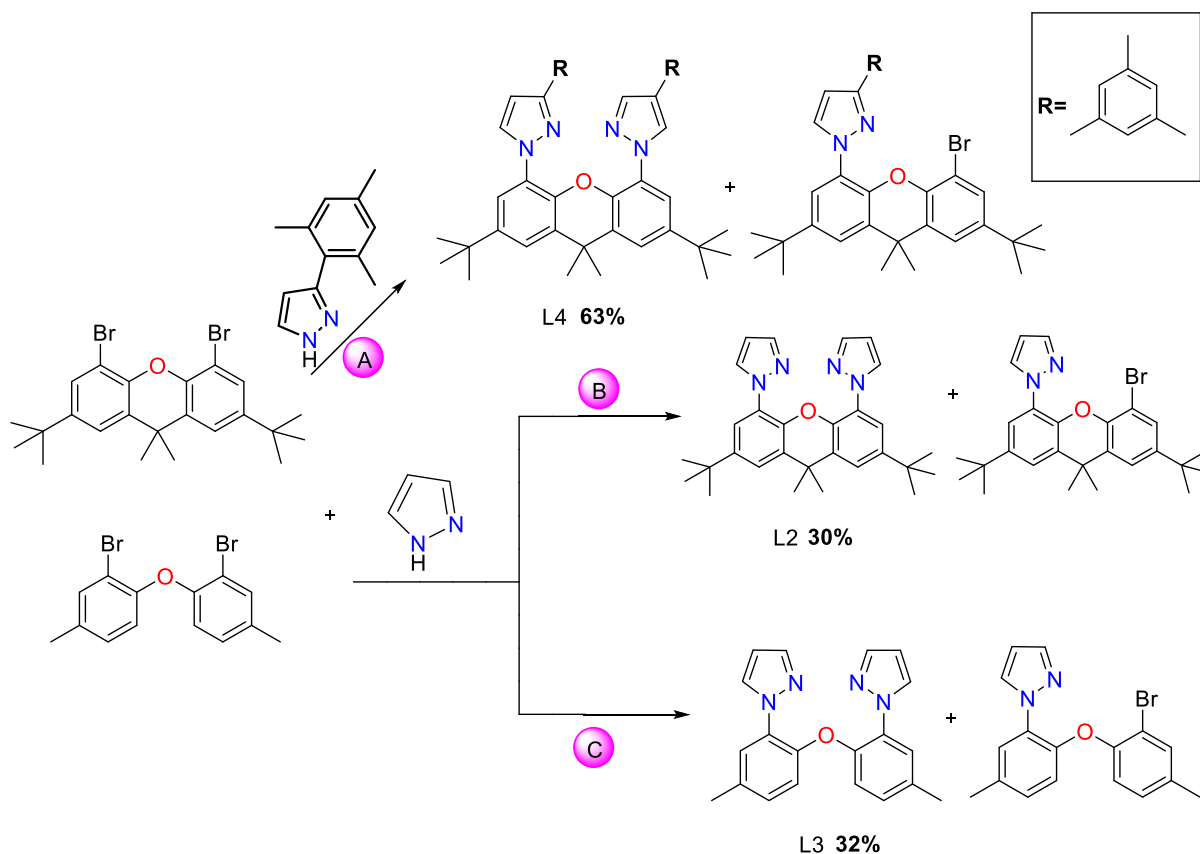
O sólido obtido por cristalização foi destinado para análise de difração de raio X, seguido das análises de IV e CG-MS. A amina 2-(5-mesitil-1-pirazol)1-etano-amina do tópico 4.4 só foi determinada como majoritária a partir do resultado da análise de difração de raio X.

A metodologia de síntese dos ligantes **L2**, **L3** e **L4** (esquema 19) foi realizada pelo método de reação de Ullmann, o acoplamento de derivados halogenados aromáticos por tratamento com cobre à alta temperatura. Essas reações ocorrem com haletos de arila, onde R (esquema 18), representa o grupo que contém carbono (Arila, vinila, aquila), X é um átomo de halogênio ou heteroátomo relacionado como grupo de saída e cobre como metal.

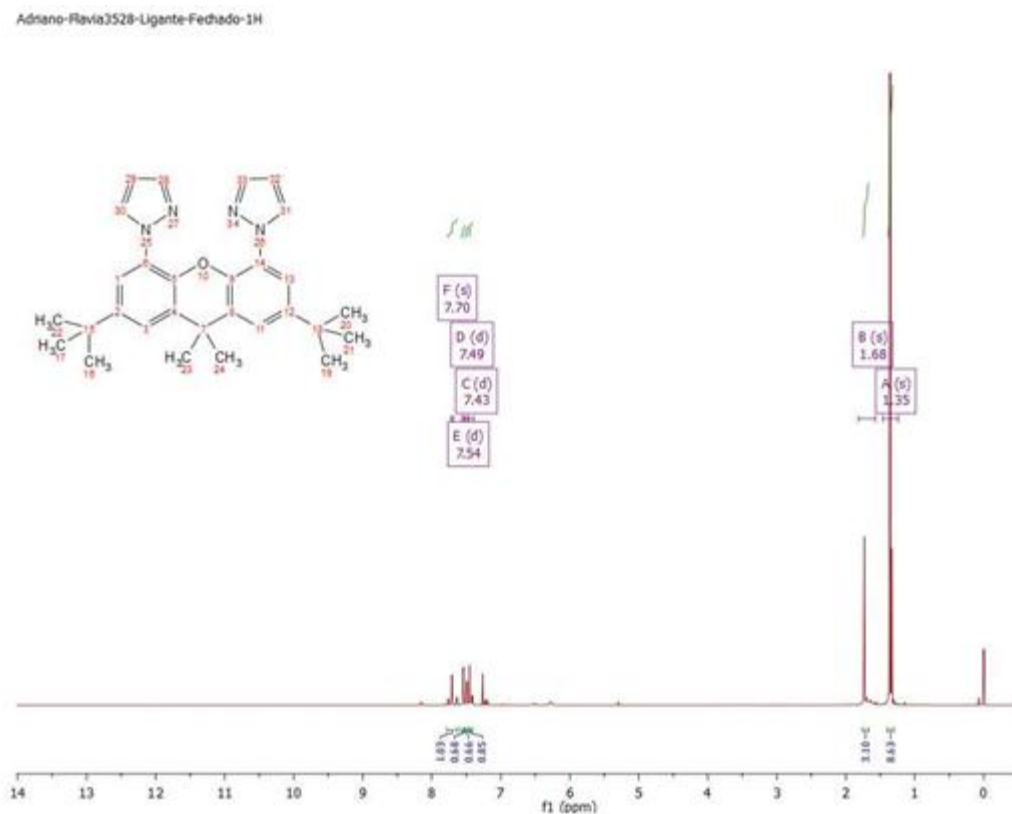
Esquema 18 – Representação da reação de Ullmann.



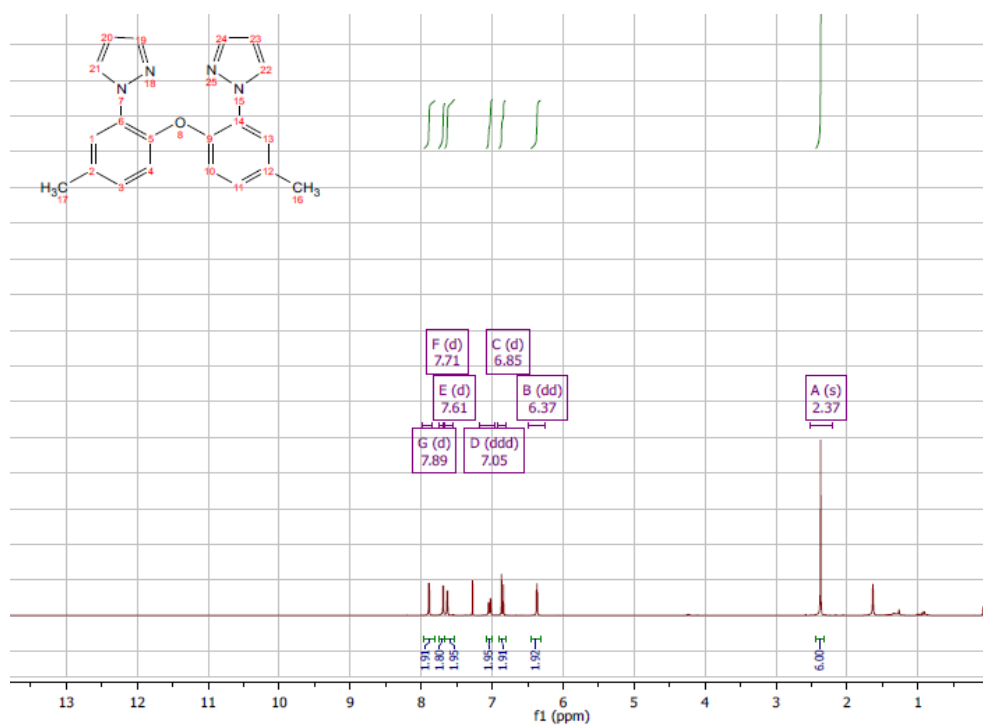
Esquema 19 – Rota sintética para obtenção dos ligantes xanteno-pirazol.



Assim, o ligante **2** foi obtido, em 30 % de rendimento, a partir do 4,5-dibromo-2,7-di-*tert*-butil-9,9-dimetil-xanteno, conforme descrito no tópico 4.6.1, sendo obtida uma massa final de 75 mg. A análise de RMN ^1H (Figura 11) do ligante **2**, foi realizada em CDCl_3 . Os hidrogênios relativos as metilas estão ligados aos carbonos **16**, **17**, **19**, **20**, **21** e **22** sob a forma de singlete em δ 1,35. Os hidrogênios relativos as metilas estão ligados aos carbonos **23** e **24** sob a forma de singlete em δ 1,68. Os dubletos em δ 7,43, 7,49, e 7,54 são referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos **28**, **29**, **30**, **31**, **32** e **33**. E o singlete em δ 7,70 é referente aos hidrogênios ligados aos carbonos **13** e **1**.

Figura 11 – Espectro de RMN ^1H do ligante **L2**.

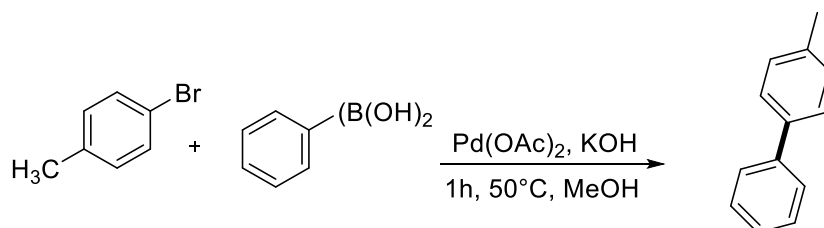
O ligante **3**, foi obtido em rendimento de 32%, a partir do *4,4-oxibis(3-bromo-1-metilbenzeno)* e o pirazol, conforme descrito no tópico 4.6.2, sendo obtida uma massa final com 80 mg. A análise de RMN ^1H (Figura 12) do ligante **3**, foi realizada em CDCl_3 . Os hidrogênios relativos as metilas estão ligados aos carbonos **16** e **17** sob a forma de singlete em δ 2,37. Os hidrogênios referentes ao anel pirazol estão em δ 6,37, 7,61, 7,89, respectivamente, ligados aos carbonos em **23** e **20**, **24** e **19**, **22** e **21**.

Figura 12 – Espectro de RMN ¹H do ligante L3.

5.2 RESULTADOS DOS TESTES CATALÍTICOS DE ACOPLAMENTO SUZUKI

Inicialmente, todos os testes de acoplamento seguiram o modelo do esquema 20, tanto para o sistema sem ligante como para o sistema com ligante (**2**, **3** e **4**) junto com Pd(OAc)₂. A reação de acoplamento é entre 4-bromo-tolueno e o ácido fenilborônico, utilizando como base KOH e como solvente metanol, a temperatura de 50°C, em um tempo de 1h. A escolha deste modelo reacional foi efetuada a partir de trabalhos que serviram de suporte para pesquisa inicial (MATOS et al., 2009).

Esquema 20 – Reação modelo de acoplamento escolhida para iniciar todos os testes catalíticos.



Condições: 4 bromo-tolueno (0,5mmol); ácido fenilborônico(0,75mmol); KOH (1mmol); 1 mol% Pd(OAc)₂; Solvente MeOH (4mL), t(h) = 1h, T(°C)= 50.

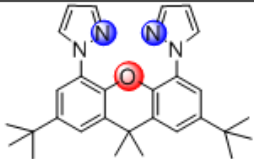
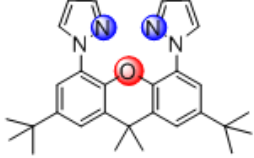
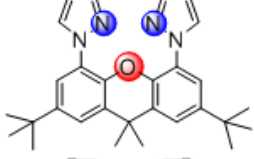
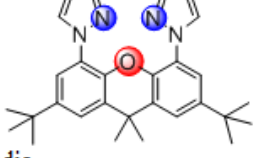
Tabela 13 – Resultados obtidos a partir da avaliação sem ligante.

Reação	Ligante	Conversão (%) ^b	Rendimento (%) ^b
1	-	97	15
2	-	39	17
3	-	71	65
4	-	99	10
	Média	77±28	27±26

(a) Condições: 4 bromo-tolueno (0,5mmol); ácidofenilborônico(0,75mmol); KOH (1mmol) 1 mol% Pd(OAc)₂; Solvente MeOH (4mL), t(h) = 1h, T(°C)= 50. (b) Conversão e rendimento cromatográfico.

De acordo com a tabela 13 os resultados para a reação de acoplamento para o sistema sem ligante não apresentam reprodutibilidade, apresentando variações tanto nas conversões e rendimentos. A partir disso, observou-se que pode ocorrer a formação de paládio precipitado, para as reações **sem ligante** com acetato de paládio Pd(OAc)₂ como precursor catalítico, pois o ligante tem a função de estabilizar o metal, sem ele, o paládio metálico se forma, levando a um sistema heterogêneo que é menos ativo para a reação de acoplamento e mais ativo para a redução do haleto de arila.





Tabela 14 – Resultados obtidos a partir da avaliação com ligante 2.

Reação	Ligante	Conversão (%) ^b	Rendimento (%) ^b
5		91	79
6		86	74
7		87	62
8		94	80
	Média	90±3	74±7

Condições: 4 bromo-tolueno (0,5mmol); Ácidofenilborônico(0,75mmol); KOH (1mmol) 1 mol% Pd(OAc)₂; Ligante 2mol%; Solvente MeOH (4mL), t(h) = 1h, T(°C)= 50. (b) Conversão e rendimento cromatográfico.

De acordo com a tabela 14, o ligante **2** com o precursor catalítico Pd(OAc)₂, apresentou resultados com boa reprodutibilidade, mostrando bom desempenho catalítico, considerando as condições investigadas (tempo, temperatura, solvente, etc). Analisando os resultados de conversão e rendimento, observa-se que em média 90% do substrato é convertido em 74% de produto de acoplamento.

Tabela 15 – Resultados obtidos a partir da avaliação com ligante **3**.

Reação	Ligante	Conversão (%) ^b	Rendimento (%) ^b
9		81	60
10		54	27
11		96	35
12		63	41
	Média	74±16	40±12

Condições: 4 bromo-tolueno (0,5mmol); Ácidofenilborônico(0,75mmol); KOH (1mmol) 1 mol% Pd(OAc)₂; 2 mol% ligante; Solvente MeOH (4mL), t(h) = 1h, T(°C)= 50. (b) Conversão e rendimento cromatográfico.

De acordo com a tabela 15, o ligante **3** apresentou variação tanto na conversão quanto no rendimento, não mostrando reprodutibilidade nos resultados. Isso pode ser atribuído ao fato do ligante **3** ser mais flexível, que pode levar a uma mistura de espécies de paládio com e sem ligante (conforme figura 13), ou com ligante na forma monodentada (conforme figura 14). Nessas reações, não foi identificada a redução de haletos de arila em seus respectivos hidrocarbonetos aromático. Fazendo uma avaliação dessas observações, dependendo do modo que o metal estiver coordenado ao complexo in situ, a adição oxidativa pode ser facilitada ou dificultada, conforme a força de ligação. E na etapa de transmetalização o grupo de saída (X= Br-, I-, Cl-, trifalatos, etc) deve sair da esfera de coordenação para que os ligantes do boro possam ser transferidos, ou ainda sim na etapa de eliminação reductiva pode estar ocorrendo um problema para eliminar o produto de acoplamento.

Figura 13 – Mistura com ligante e sem ligante.

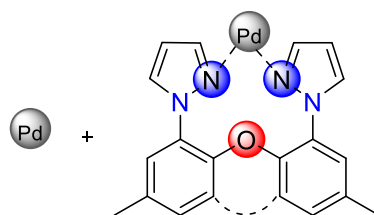


Figura 14 – Ligante na forma monodentada.

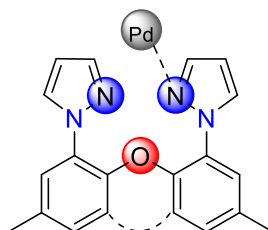


Tabela 16 – Resultados obtidos a partir da avaliação com ligante 4.

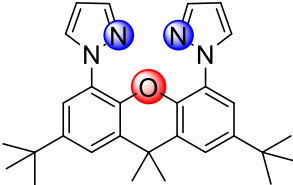
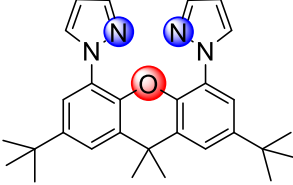
Reação	Ligante	Conversão (%) ^b	Rendimento (%) ^b
13		73	65
14		82	42
15		65	38
16		73	60
	Média	73±6	51±11

Condições: 4 bromo-tolueno (0,5mmol); Ácidofenilborônico(0,75mmol); KOH (1mmol) 1 mol% Pd(OAc)₂; Ligante 2mol%; Solvente MeOH (4mL), t(h) = 1h, T(°C)= 50. (b) Conversão e rendimento cromatográfico.

A tabela 16, mostra os resultados com ligante 4. A reprodutibilidade nos resultados com ligante 4 pode ser justificada pelo substituinte **R**. O substituinte pode estar causando impedimento estérico dificultando aproximação do metal na esfera de coordenação, isto é, pode atrapalhar a formação da espécie catalítica ativa, de modo que isso pode causar variação

nos resultados de conversão e rendimento. Novamente entendemos que a variação nos resultados deve estar associada a uma coordenação menos efetiva do ligante e formação de espécies heterogêneas inativas ou pouco ativas para a reação de acoplamento.

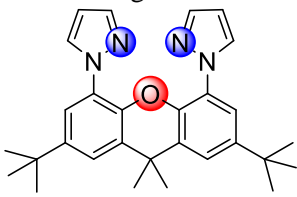
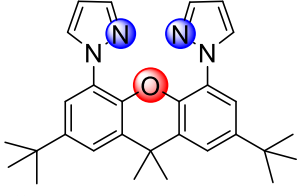
Tabela 17 – Resultados obtidos a partir da avaliação com 1 mol% do ligante **2**.

Reação	Ligante	Conv. (%)	Rend. (%)
17		71	38
18		73	55
	Média	72±1	47±8

Condições: 4 bromo-tolueno (0,5mmol); Ácidofenilborônico(0,75mmol); KOH (1mmol) 1 mol% Pd(OAc)₂; Ligante 1 mol%; Solvente MeOH (4mL), t(h) = 1h, T(°C)= 50. (b) Conversão e rendimento cromatográfico.

Tendo o sistema com ligante **1** apresentado o melhor desempenho catalítico, foi realizado o estudo para avaliar a versatilidade do ligante na proporção Pd:Ligante 1:1. A tabela 17, mostra as reações **17** e **18**, realizadas com o ligante 1, de modo para avaliar o sistema catalítico com 1mol%. Observa-se a diminuição da conversão e rendimento em relação ao sistema catalítico com 2 mol% utilizando o ligante 1. Com essa avaliação foi possível verificar que com a redução na proporção Pd:Ligante não garante que todo paládio esteja complexado ao ligante **1**.

Tabela 18 – Resultados obtidos para avaliação do 4-bromo-tolueno e ácido fenilborônico com ligante **2**.

Reação	Ligante	Tempo (h)	Rend. Isolado (%)
19		6	65
20		6	60
Média			63±2,5

Condições: 4 bromo-tolueno (0,5mmol); Ácidofenilborônico(0,75mmol); KOH (1mmol); 1 mol% Pd(OAc)₂; Ligante 2 mol%; Solvente MeOH (4mL), T(°C)= 50.

A tabela 18, mostra que o produto de acoplamento, 4-metilbifenila, foi obtida com rendimento médio isolado de 63%. Estes resultados indicam uma boa aproximação do que foi obtido por avaliação cromatográfica, porém o que pode ter contribuído para não obtenção de um rendimento igual ou superior pode ser associado ao procedimento de isolar o produto da fase orgânica, isto é, a extração da 4-metilbifenila do meio reacional não foi total. (Anexo 7)

6 CONCLUSÃO

Na primeira etapa deste trabalho, foram sintetizados e caracterizados 3 ligantes dos tipos N,N-bidentados.

Na segunda etapa deste trabalho, três ligantes foram testados, (**2**, **3** e **4**) juntos a Pd(OAc)₂ nas reações de acoplamento Suzuki. O ligante **1** foi sintetizado e caracterizado, e parte do material obtido na cristalização foi destinada as análises de difração de raio X, IV, CG-MS. Por falta de obtenção de uma fração pura para os testes catalíticos não foi avaliado o desempenho do ligante **1**.

Ao longo desse trabalho foi observada a performance dos complexos xanteno-pirazol *in situ*, avaliando nas condições: Base (1mmol); haleto de arila (0,5mmol); ácido fenilborônico (0,75mmol); 1mol% Pd(OAc)₂; 2 mol% de ligante; metanol (4mL); tempo de reação (1 hora) e temperatura 50°C. O ligante **2** mostrou melhor desempenho catalítico em relação aos ligantes **3** e **4**, apresentando uma conversão média de 90% e rendimento médio de 74%, com resultados com boa reprodutibilidade. Diante desse resultado, tentando avaliar melhores condições para o acoplamento, realizou-se reação com uma proporção de Pd: Ligante 1:1, e observou-se que houve diminuição na conversão e rendimento. Este trabalho mostra uma importante aplicação para os compostos xanteno-pirazol, visto que são raros os trabalhos na literatura que utilizam estes compostos em sistemas catalíticos para reações de acoplamento Suzuki, além do mais são compostos que possuem a características de não precisarem ser manipulados ao ar e possuem estabilidade térmica.

7 PERSPECTIVAS

Como o trabalho desenvolvido mostrou um resultado promissor para a reação de acoplamento Suzuki, é importante dar a continuidade ao estudo dos ligantes do tipo N, N-bidentado para otimizar as condições de reações. Com isso pretende-se:

- ✓ Utilizar os ligantes **1**, **2**, **3** e **4** na síntese de novos complexos com paládio e elucidar as estruturas moleculares dos complexos utilizando os métodos de difração de raio X.
- ✓ Realizar os testes com o ligante **1** do tipo N,N-bidentado imina sintetizado neste trabalho, afim de estudar o desempenho catalítico nas reações de acoplamento Suzuki, já que na literatura já existe trabalhos que mostram boa performance dos ligantes imina no acoplamento entre haletos de arila e ácido fenilborônico.
- ✓ Realizar reações de acoplamento Suzuki mudando parâmetros: substratos (haletos de arila), base, solvente, temperatura, etc.

REFERÊNCIAS

- BADONE, D. et al. Highly Efficient Palladium-Catalyzed Boronic Acid Coupling Reactions in Water: Scope and Limitations. *J.Org.Chem*, v. 62, p. 7170, 1997.
- BEI, X. et al. A convenient palladium/ligand catalyst for Suzuki cross-coupling reactions of arylboronic acids and aryl chlorides. *Tetrahedron Lett.*, v. 40, p. 3855, 1999.
- COLACOT, T. J. et al. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angew. Chem. Int.Ed.*, v. 51, p. 5062, 2012.
- DIEDERICH, F.; STANG, P. J., (editores). *Metal Catalyzed Cross-Coupling Reactions*. Wiley-VCH: Weinheim, 1998.
- DIERKES, P.; LEEUWEN, P. Van. The bite angle makes the difference: a practical ligand parameter for diphosphine ligands. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1999. p. 1519-1529.
- GLASNOV, T. N.; KAPPE, C. O. Toward a Continuous-Flow Synthesis of Boscalid. *Adv. Synth. Catal.*, v. 352, p. 3089-3309, 2010.
- GRASA, G. A.; HILLIER, A. C; NOLAN, S. P. *Org.Lett.*, v. 3, p. 1077, 2011.
- GRONOWITZ, S; BOBOSIK, V.; LAWITZ, K. Palladium Catalyzed Synthesis of Unsymmetrical Bithienyls from Thiopheneboronic acids and Halothiophenes. *Chem.Scr.*, v. 23, p. 120, 1984.
- HOSHINO, Y.; MIYAURA, N.; SUZUKI, A. Novel Synthesis of Isoflavones by the Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of 3-Bromochromones with Arylboronic Acids or Its Esters. *Bull.Chem.Soc.Jpn*, v. 61, p. 3008, 1988.
- ISHIKURA, M.; KAMADA, M.; TERASHIMA, M. An alternative synthesis of dialkylpyridylboranes. *Synthesis*, p. 936, 1984.
- KATZ, H. E. Synthesis and stereochemistry of novel triarylmesitylenes. Bases for rigid tridentate ligands. *J.Org.Chem*, v. 52, p. 3932, 1987.
- KERDESKY, F. A. J. et al. An efficient multikilogram synthesis of ABT-963: A selective COX-2 inhibitor. *Org. Process Res. Dev.*, v. 10, p. 512-517, 2006.
- LARSEN, R. D. et al. Efficient synthesis of losartan, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist. *J. Org. Chem.*, v. 59, p. 6391-6394, 1994.
- LEEUWEN, P. W. N. M. Van. et al. Wide bite angle amine, arsine and phosphine ligands in rhodium- and platinum/tin-catalysed hydroformylation. *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, p. 2105-2112, 2000.
- LENNOX, Alastair, J.; JONES, Guy C. Lloyd. Selection of boron reagents for Suzuki–Miyaura coupling. *J. Chem. Soc. Rev.*, v. 43, p. 412-443, 2014.

- LITTKKE, A. F.; DAI, C.; FU, G. Versatile catalysts for the Suzuki cross-coupling of arylboronic acids with aryl and vinyl halides and triflates under mild conditions. *C.J.Am.Chem.Soc.*, v. 122, p. 4020, 2000.
- LITTKKE, A. F.; FU, G. C. A convenient and general method for Pd-catalyzed Suzuki cross-couplings of aryl chlorides and arylboronic acids. *Angew.Chem.int.Ed.*, v. 37, p. 3387, 1998.
- LIU, J. et al. Synthesis and antibacterial evaluation of novel 4-alkyl substituted phenyl β -aldehyde ketone derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, v. 44, p. 1737, 2009.
- MATOS, K; et al. Palladium complexes based on tridentate pyrazolyl-ligands: Synthesis, structures and use in Suzuki cross-coupling reactions. *Inorganica Chimica Acta*, p. 4362-4402, 2009.
- MIYAURA, N.; YANAGI, T.; SUZUKI, A. The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenylboronic Acid with Haloarenes in the Presence of Bases. *Synthetic Communications*, v. 11, p. 513, 1981.
- MULLER, W. et al. Synthesis and N-Methyl-D-aspartate (NMDA) Antagonist Properties of the Enantiomers of α -Amino-5-(phosphonomethyl) [1,1'-biphenyl]-3-propanoic Acid. Use of a New Chiral Glycine Derivative. *Helv. Chem. Acta*, v. 75, p. 855, 1992.
- PATIL, S. A. et al. Convenient and efficient Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions catalyzed by palladium complexes containing N,N,O-tridentate ligands. *Tetrahedron*, v. 65, p. 2889, 2009.
- QUIMICA NOVA. O Prêmio Nobel de Química em 2010: União Direta de Carbonos sp² e sp v. 32, n. 4, nov. 2010.
- REINGHOLD, A. L.; WHITE, C. B.; TROFINENKO, S. Hydrotris (3-mesitylpyrazol-1-yl) borate and hydrobis (3-mesitylpyrazol-1-yl)(5-mesitylpyrazol-1-yl) borate: symmetric and asymmetric ligands with rotationally. *Inorg. Chem.*, v. 32, p. 3471, 1993.
- SHENG, W. Palladium catalyzed coupling of aryl chlorides with arylboronic acids. *Tetrahedron Lett.*, v. 38, p. 5575, 1997.
- SRIVANTI, A. et al. Iminophosphine–palladium(0) complexes as highly active catalysts in the Suzuki reaction. Synthesis of undecaaryl substituted corroles. *Tetrahedron Lett.*, v. 45, p. 5861, 2004.
- SRIVANTI, A. et al. The asymmetric hydrogenation of 2-phenethylacrylic acid as the key step for the enantioselective synthesis of Citralis Nitrile. *Tetrahedron Lett.*, v. 61, p. 9752, 2005.
- TSUJI, J. *Palladium Reagents and Catalyst: Innovations Inorganic Synthesis* John Wiley & Sons: Chichester, 1995.
- VEEN, L. A. Van der. et al. Origin of the Bite Angle Effect on Rhodium Diphosphine Catalyzed Hydroformylation. *Organometallics*, v. 19, p. 872-883, 2000.

VEEN, L. A. Van der; KAMER, P. C. J.; LEEUWEN, P. W. N. M. Van. New Phosphacyclic Diphosphines for Rhodium-Catalyzed Hydroformylation. *Organometallics*, v. 18, p. 4765–4777, 1999.

WANG, H. G. Chen Dan et al. Room-temperature palladium-catalysed Suzuki–Miyaura coupling of arylboronic acid with aryl chlorides. *J.Am.Chem.Soc.*, p. 107119-107122, 2015.

WATANABE, T.; MIYAURA, N.; SUZUKI, A. Synthesis of Sterically Hindered Biaryls via the Palladium–Catalyzed Cross–Coupling Reaction of Arylboronic Acids or their Esters with Haloarenes. *Synlett*, p. 207, 1992.

WOLFE, J. P.; BUCHWALD, S. L. A highly active catalyst for the room-temperature amination and Suzuki coupling of aryl chlorides. *Angew. Chem., Int. Ed.*, v. 38, p. 2413, 1999.

YIN, J.; BUCHWALD, S. L. A catalytic asymmetric Suzuki coupling for the synthesis of axially chiral biaryl compounds. *J.Am. Chem. Soc.*, v. 122, p. 12051, 2000.

ZAPF, A.; BELLER, M. A New Highly Efficient Catalyst System for the Coupling of Nonactivated and Deactivated Aryl Chlorides with Arylboronic Acids. *Chem.Eur.J.*, v. 6, p. 1830, 2000.

ZHANG, C. et al. Palladium-imidazol-2-ylidene complexes as catalysts for facile and efficient Suzuki cross-coupling reactions of aryl chlorides with arylboronic acids. *J. Org. Chem.*, v. 64, p. 3804, 1999.

ZIM, D.; DUPONT, J.; MONTEIRO, A. L. Simple and efficient catalyst precursors for the Suzuki cross-coupling reaction. *Tetrahedron Lett.* v. 41, p. 8199, 2000.

ANEXOS A – Dados cristalográficos de refinamento da estrutura para o ligante L1

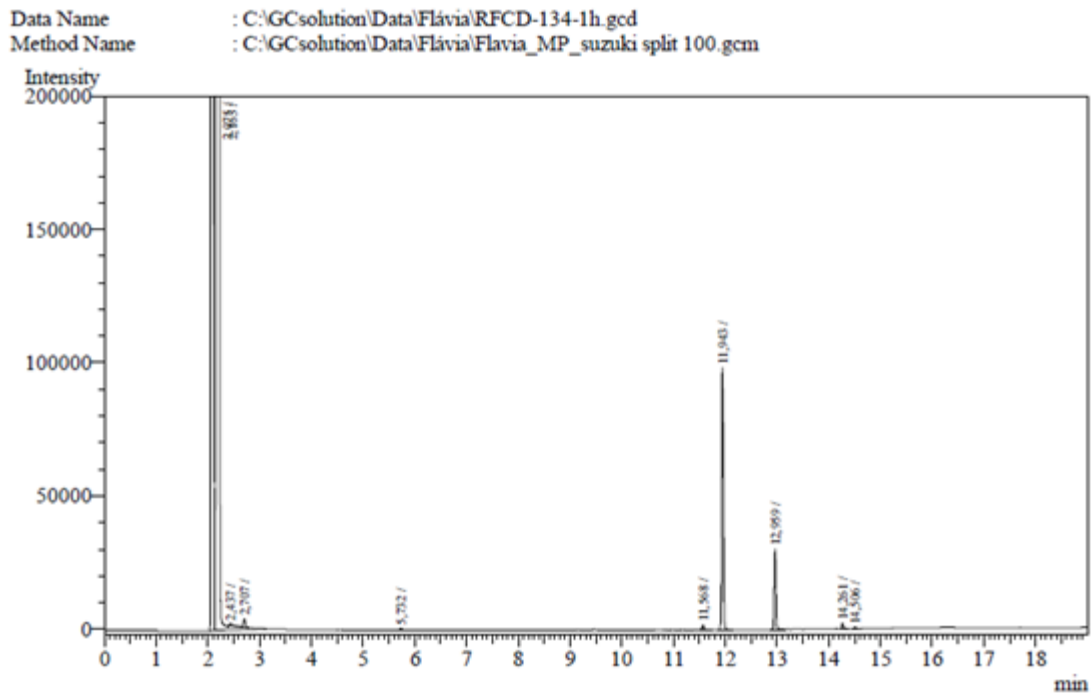
Tabela 1 – Coordenadas atômicas e parâmetros de deslocamento isotrópico (\AA^2) do ligante L1. Ueq corresponde a um terço do traço do tensor de ortogonalização Uij.

Atom	x	Y	z	U (eq)
C (1)	7591(5)	7867(5)	8617(4)	190(2)
C (2)	5825(4)	7719(3)	7649(3)	120(1)
C(3)	4699(4)	8233(3)	8024(3)	120(1)
C (4)	3070(3)	8098(2)	7164(2)	94(1)
C (5)	2548(3)	7418(2)	5859(2)	73(1)
C(6)	772(2)	7218(2)	4929(2)	67(1)
C (7)	2048(3)	9510(2)	4944(2)	81(1)
C (8)	2177(3)	9826(2)	3845(3)	102(1)
C (10)	1914(4)	8298(3)	1984(3)	104(1)
C (11)	2528(4)	7504(2)	1183(2)	99(1)
C(12)	4321(4)	7636(2)	1631(2)	102(1)
C (13)	4909(4)	6911(3)	874(3)	119(1)
C (14)	3700(6)	6034(3)	-340(3)	138(1)
C(15)	1873(4)	8658(3)	7630(3)	128(1)
C (16)	1003(3)	6158(2)	4324(2)	86(1)
C (17)	-2133(3)	6559(2)	3615(2)	83(1)
C(18)	1913(7)	5844(4)	-818(3)	172(2)
C (19)	1279(5)	6575(4)	-67(3)	149(1)
C (20)	3679(3)	6902(2)	5455(2)	79(1)
C(21)	5287(3)	7059(3)	6363(3)	100(1)
C(22)	3132(4)	6177(2)	4057(3)	106(1)
N(1)	604(2)	8168(1)	4549(1)	68(1)
N(2)	-1184(2)	7779(2)	3739(2)	80(1)
N(25)	2907(3)	9060(2)	3146(2)	91(1)

ANEXO B – Dados cristalográficos de refinamento da estrutura para o ligante L1

Distâncias e ângulos de ligação para o ligante L1					
	Comprimentos de ligação (Å)		Ângulos de ligação (°)		
C(1)-C(2)	1.510(4)	C(21)-C(2)- C(3)	117.8(2)	C(6)-N(1)-N(2)	112.67(14)
C(2)-C(21)	1.374(4)	C(21)-C(2)- C(1)	120.8(3)	C(2)-C(21)-C(20)	122.2(2)
C(2)-C(3)	1.378(4)	C(3)-C(2)- C(1)	121.4(3)	C(6)-N(1)-C(7)	128.08(15)
C(3)-C(4)	1.377(3)	C(4)-C(3)- C(2)	122.7(3)	N(2)-N(1)-C(7)	119.19(14)
C(4)-C(5)	1.399(3)	C(3)-C(4)- C(5)	118.5(2)	C(17)-N(2)-N(1)	104.02(14)
C(4)-C(15)	1.508(3)	C(3)-C(4)- C(15)	120.3(2)	C(10)-N(3)-C(8)	119.0(2)
C(5)-C(20)	1.397(3)	C(5)-C(4)- C(15)	121.2(2)	C(14)-C(18)- C(19)	120.4(3)
C(6)-N(1)	1.348(2)	C(20)-C(5)- C(4)	119.97(19)	C(11)-C(19)- C(18)	119.1(3)
C(6)-C(16)	1.371(3)	C(20)-C(5)- C(6)	120.87(18)	C(21)-C(20)-C(5)	118.9(2)
C(7)-N(1)	1.449(2)	C(4)-C(5)- C(6)	119.13(17)	C(21)-C(20)- C(22)	120.85(19)
C(7)-C(8)	1.491(3)	N(1)-C(6)- C(16)	105.37(16)	C(5)-C(20)-C(22)	120.28(19)
C(8)-N(3)	1.449(3)	N(1)-C(6)- C(5)	123.32(15)		
C(10)-N(3)	1.253(3)	C(16)-C(6)- C(5)	131.24(16)		
C(10)-C(11)	1.462(4)	N(1)-C(7)- C(8)	112.91(17)		
C(11)-C(12)	1.369(3)	N(3)-C(8)- C(7)	111.83(15)		
C(11)-C(19)	1.395(4)	N(3)-C(10)- C(11)	123.5(2)		
C(12)-C(13)	1.369(3)	C(12)-C(11)- C(19)	118.0(3)		
C(13)-C(14)	1.348(4)	C(12)-C(11)- C(10)	121.6(2)		
C(14)-C(18)	1.342(5)	C(19)-C(11)- C(10)	120.3(3)		
C(16)-C(17)	1.378(3)	C(11)-C(12)- C(13)	121.7(2)		
C(17)-N(2)	1.313(2)	C(14)-C(13)- C(12)	119.8(3)		
C(18)-C(19)	1.398(5)	C(18)-C(14)- C(13)	121.0(3)		
C(20)-C(21)	1.380(3)	C(6)-C(16)- C(17)	105.71(16)		
C(20)-C(22)	1.499(3)	N(2)-C(17)- C(16)	112.22(17)		

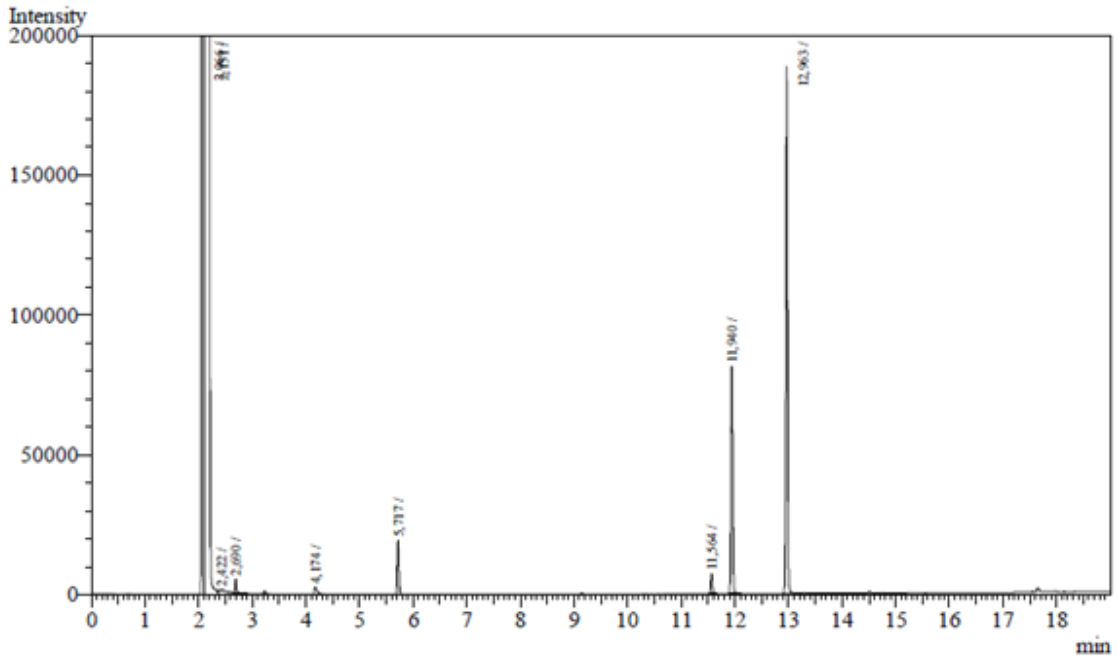
ANEXO C – Cromatograma para reação 4 da tabela 13, avaliação sem ligante



Peak#	Ret.Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	ID#	Cmpd Name
1	2.075	7034677	2822414	0,000				
2	2.163	33005093	12589742	0,000		SV		
3	2.437	7305	992	0,000		T		
4	2.707	8566	3162	0,000		TV		
5	5.732	1791	729	0,000				
6	11.568	4595	1894	0,000				
7	11.943	205804	96849	0,000				
8	12.959	65575	29923	0,000		V		
9	14.261	4793	2206	0,000				
10	14.506	1260	565	0,000				
Total		40339459	15548476					

ANEXO D – Cromatograma para reação 13 da tabela 14, avaliação com L2.

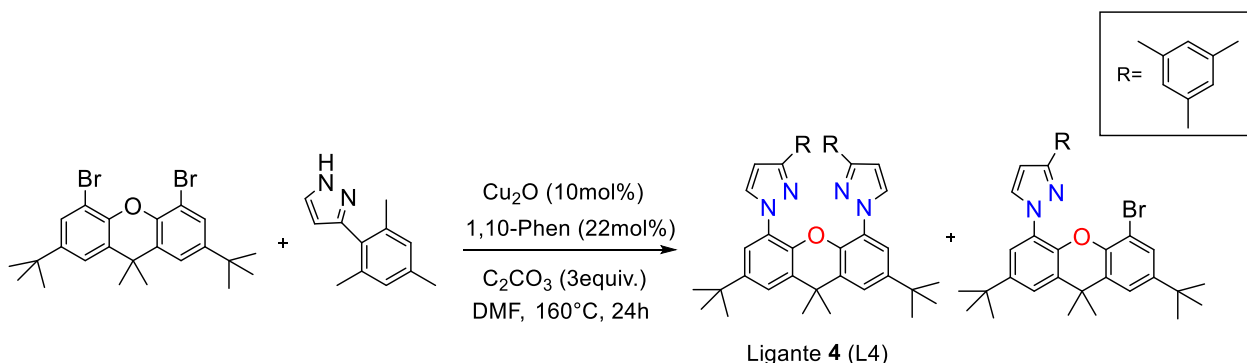
Data Name : C:\GCsolution\Data\Flávia\RFCD-124-1h-L1.gcd
 Method Name : C:\GCsolution\Data\Flávia\Flavia_MP_suzuki split 100.gcm



Peak#	Ret.Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	ID#	Cmpd Name
1	2,066	6502077	3937781	0,000				
2	2,151	39044435	12496628	0,000		V		
3	2,422	19527	1626	0,000		V		
4	2,690	11622	5300	0,000		V		
5	4,174	10224	2575	0,000		S		
6	5,717	41662	19123	0,000				
7	11,564	15203	7065	0,000				
8	11,940	176561	80973	0,000				
9	12,963	401139	187653	0,000				
Total		46222450	16738724					

ANEXO E – Síntese do ligante xanteno-di(mesitil-pirazol)(L4)

Síntese do ligante 2,2'- (2,7-di-terc-butil-9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil) bis (5-mesitil-3H-2,4-pirazol).



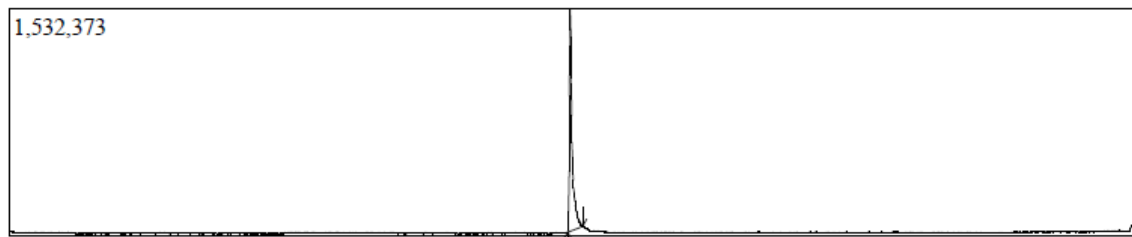
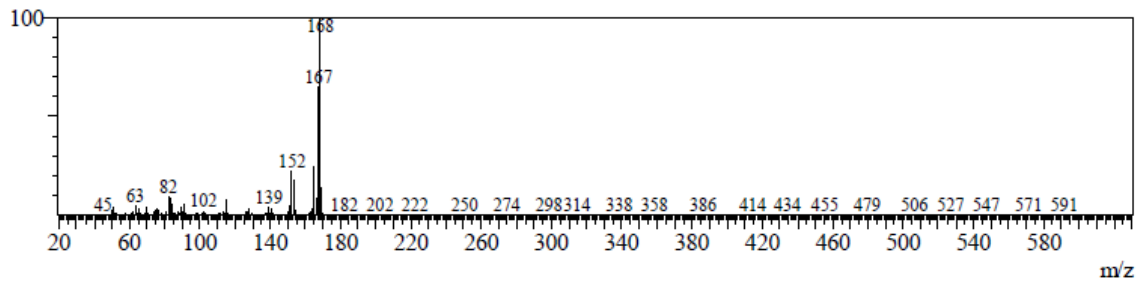
Em tubo Schlenk foi adicionado 4,5-dibromo-2,7-diterc-butil-9,9-dimetil-xanteno (2mmol; 960,6mg), Mes-pirazol (6,4mmol; 1192mg), óxido de cobre (I) (0,2mmol; 28,6mg), carbonato de cério (6mmol; 1955 mg), fenantrolina (0,44mmol; 79,3mg) e essa mistura foi colocada sob atmosfera inerte realizando três ciclos vácuo/argônio. Ainda sob argônio adicionou-se o 8mL DMF desaerado, lavando-se as paredes do schlenk. O sistema foi vedado e submetido à agitação em banho de óleo aquecido à 160°C por 40 horas. Ao final deste período o bruto reacional foi transferido para um funil de separação com o auxílio de CH₂Cl₂, e a este foi adicionado água destilada. As fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂ (2x). As fases orgânicas combinadas foram lavadas com NaCl(sat), secas sob MgSO₄, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo obtido foi submetido à purificação por cromatografia em coluna de sílica-gel (aplicação com pastilha de SiO₂) utilizando-se uma mistura contendo 2,5% de AcOEt em hexanos como eluente, o que forneceu, após duas cromatografias em coluna, 192 mg do produto monoarilado (16,6% de rendimento), e 870 mg do produto diarilado (63% de rendimento), ambos obtidos como sólido branco. 2,2'- (2,7-di-terc-butil-9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil) bis (5-mesitil-3H-2,4-pirazol): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.96 (s, 4H), 6.19 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.24 (s, 12H), 1.77 (s, 9H), 1.37 (s, 18H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 151.43, 146.59, 139.84, 137.49, 137.43, 132.57, 130.81, 130.64, 128.14, 128.04, 121.39, 121.32, 107.98, 35.07, 34.68, 32.35, 31.37, 21.09, 20.65.

ANEXO F – Espectro de RMN ^1H do ligante L4

ANEXO G – Cromatograma da 4-metilbifenila acoplado com espectro de massas

A 4-metil-bifenila isolada via acoplamento Suzuki foi caracterizada por cromatografia gasosa acoplada a detector de massas.

4-metilbifenila. Sólido branco. **GC-MS** (IE, 70Ev) m/z(%): M+ 168(100); 167 (70); 152 (27); 82(10); 139(5); 63(7); 102(3); 63(7); 45(5).



Peak Report TIC								
Peak#	R.Time	I.Time	F.Time	Area	Area%	Height	Height%	A/H
1	11.265	11.235	11.410	3410356	100.00	1499583	100.00	2.27
				3410356	100.00	1499583	100.00	