



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

*Sobre a Formação de Ligações Carbono-
Carbono Utilizando Paladaciclos como
Precursores Catalíticos*

Tese de Doutorado

Crestina S. Consorti

Porto Alegre, 2004

O trabalho descrito na presente tese foi realizado entre março de 2002 e setembro de 2004, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob a orientação do professor Doutor Jairton Dupont, inteiramente pelo autor, salvo eventuais agradecimentos que aparecerão no texto e julgado adequado para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:

Prof. Dr. Jairton Dupont (Orientador)	UFRGS
Prof. Dr. Faruk J. Nome Aguilera	UFSC
Prof. Dr. Carlos Roque D. Correia	UNICAMP
Prof. Dr. Aloir A. Merlo	UFRGS
Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro	UFRGS

Crestina S. Consorti

Artigos publicados no período referentes ao trabalho de Doutorado

CONSORTI, C. S.; EBELING, G.; FLORES, F. R.; ROMINGER, F.; DUPONT, J. On the use of non-symmetrical mixed PCN and SCN pincer palladacycles as catalyst precursors for the Heck reaction. *Advanced Synthesis and Catalysis*, **2004**, 346, 617-624.

CONSORTI, C. S.; EBELING, G.; RODEMBUSCH, F.; STEFANI, V.; LIVOTTO, P. R.; ROMINGER, F.; QUINA, F. H.; YIHWANG, C.; DUPONT, J. A New Totally Flat $N(sp^2)C(sp^2)N(sp^2)$ Pincer Palladacycle: Synthesis and Photo-luminescent Properties. *Inorganic Chemistry*, **2004**, 43, 530-536.

CONSORTI, C. S.; ZANINI, M. L.; LEAL, S.; EBELING, G.; DUPONT, J. Chloropalladated propargyl amine: a highly efficient phosphine-free catalyst precursor for the Heck reaction. *Organic Letters* **2003**, 5, 983-986.

Artigos publicados no período sem referência ao trabalho de doutorado.

CONSORTI, C. S.; UMPIERRE, A. P.; de SOUZA, R. F.; DUPONT, J.; SUAREZ, P. A. Z. Selective Hydrogenation of 1,3-Butadiene by Transition Metal Compounds Immobilized in 1-Butyl-3-methyl Imidazolium Room Temperature Ionic Liquids. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2003**, 14, 401-405.

CONSORTI, C. S.; EBELING, G.; DUPONT, J. Carbonylation of alkynols catalyzed by Pd(II)/2-PyPPh₂ dissolved in organic solvents and in ionic liquids: a facile entry to α -methylene γ - and δ -lactones. *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43, 753-755.

DUPONT, J.; SUAREZ, P. A. Z.; CONSORTI, C. S.; de SOUZA, R. F.; GONÇALVES, R. S. Electrochemical Behavior of Vitreous Glass Carbon and Platinum Electrodes in the Ionic Liquid 1-*n*-Butyl-3-Methylimidazolium Trifluoroacetate. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2002**, 13, 106-109.

DUPONT, J.; CONSORTI, C. S.; SUAREZ, P. A. Z.; SOUZA, R. F. de; FULMER, S. L.; RICHARDSON, D. P.; SMITH, T. E.; WOLFF, S. Preparation of 1-*n*-butyl-3-methylimidazolium based room temperature ionic liquids. *Organic Synthesis*, **2002**, 79, 236-243.

Trabalhos publicados em congressos:

CONSORTI, C. S.; ZANINI, M. L.; EBELING, G.; DUPONT, J. Paladacilos N-estabilizados aplicados em reações de Heck: Um novo sistema catalítico altamente ativo em baixas temperaturas Em: 12° Congresso Brasileiro de Catálise, 2003, Angra dos Reis. **Anais do 12° Congresso Brasileiro de Catálise**, 2003, v.2, p.753 – 757.

CONSORTI, C. S.; EBELING, G.; FLORES, F. R.; G; ROMINGER, F.; DUPONT, J. A new totally flat NCN palladacycle: Synthesis and catalytic activity in the Heck coupling reaction Em: 10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2003, Águas de São Pedro. **Abstract Book of 10th Brazilian Meeting on Organic Synthesis**, 2003, v.1, p.101-101.

DUPONT, J.; CONSORTI, C. S. On the Heck mechanism catalyzed by N-containing palladacycles Em: 14th International Symposium on Homogeneous Catalysis, 2004, Munique. **Abstract Book of the 14th International Symposium on Homogeneous Catalysis**, 2004, p.188-188.

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente ao Prof. Jairton Dupont, pela orientação neste trabalho, mas acima de tudo por ter sido responsável por minha formação científica.

Ao Prof. Günter Ebeling por toda sua colaboração na execução e elaboração deste trabalho e também pelas empreitadas sintéticas.

Ao Prof. Adriano Lisboa Monteiro e Prof. Roberto Fernando de Souza por suas presenças constantes e solícitas dando valiosas sugestões e colaborações na elaboração deste trabalho.

Aos professores membros da banca examinadora desta tese: Prof. Faruk J. Nome Aguilera; Prof. Carlos Roque D. Correia; Prof. Aloir A. Merlo e Prof. Adriano Lisboa Monteiro, por gentilmente aceitarem nosso convite.

A Giovana por todo o tempo dispensado na busca do paládio perdido nas análises de MET.

Ao Prof. Frank Rominger, pelas determinações de estruturas cristalinas.

Aos meus colegas do Lab. K102, e também aos ex-colegas com quem convivi nos 11 anos de K102. Um agradecimento especial à Adri, Mara, Paulo, Silvana, Mário e Glédison.

Ao Fabrício pela ajuda na bancada.

Ao Alexandre pelo tempo dispensado a nossas discussões.

Ao Daniel e Elga pela disponibilidade e atenção sempre dispensadas.

Ao CNPq pelo apoio financeiro concedido.

ÍNDICE GERAL

LISTA DE ABREVIATURAS.....	xiv
RESUMO.....	xvii
ABSTRACT.....	xviii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 ORIGEM E OBJETIVO DO TRABALHO	4
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	6
2.1 PALADACICLOS.....	7
2.1.1 <i>Ciclopaladação</i>	8
2.1.1.1 Cloropaladação de Alcinos Hetero-substituídos	8
2.2 REAÇÃO DE HECK.....	10
2.2.1 <i>O ciclo catalítico</i>	10
2.2.1.1 Formação da espécie ativa	11
2.2.1.2 Adição Oxidativa	13
2.2.1.3 Migração da Olefina	16
2.2.1.4 Eliminação- β e Eliminação Redutiva	18
2.2.1.5 Desativações.....	20
2.2.2 <i>O Sistema Catalítico</i>	22
2.2.2.1 Olefinas	22
2.2.2.2 Grupos de saída	22
2.2.2.3 Solvente.....	23
2.2.2.4 Bases e aditivos	24
2.2.2.5 O Precursor Catalítico	26
2.3 REAÇÃO DE SONOGASHIRA.....	42
2.3.1 <i>Reação de acoplamento de Sonogashira promovida pelo sistema Pd/Cu</i>	43
2.3.2 <i>Reação de acoplamento de Sonogashira promovida por complexos de paládio</i>	46
2.3.3 <i>Sistemas variados</i>	49
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	51
3.1 SÍNTESE DOS LIGANTES.....	52
3.2 SÍNTESE DOS PALADACICLOS	54
3.2.1 <i>Síntese dos paladaciclos pela reação de cloropaladação de acetilenos</i>	54
3.2.2 <i>Síntese dos paladaciclos monoméricos P6 e P7</i>	59
3.3 ESTUDO DA REATIVIDADE DO COMPLEXO DIMÉRICO P1 NA REAÇÃO DE HECK	63
3.4 ESTUDO DA REATIVIDADE DOS COMPLEXOS PINÇA NA REAÇÃO DE HECK.....	69
3.4.1 <i>Estudo da atividade catalítica do complexo pinça P3 na reação de Heck</i>	71
3.4.2 <i>Estudo da atividade catalítica do complexo pinça P6 na reação de Heck</i>	78
3.5 REAÇÃO DE SONOGASHIRA.....	84
3.6 ESTUDOS CINÉTICOS DA REAÇÃO DE HECK.....	91
3.6.1 <i>Estudo da influência dos substituintes na velocidade de reação</i>	108

3.6.2	<i>Parâmetros de ativação</i>	119
3.7	CATÁLISE HOMOGÊNEA OU HETEROGÊNEA?	122
3.7.1	<i>Estudo da etapa de pré-ativação</i>	122
3.7.2	<i>Testes de inibição</i>	127
3.7.2.1	Teste de mercúrio	128
3.7.2.2	Teste de Collman.....	130
3.7.2.3	Teste de Crabtree (dibenzo[a,e]ciclooctatetraeno)	132
4	PARTE EXPERIMENTAL	136
4.1	METODOLOGIA	137
4.2	SÍNTESE DA 8-ETINIL-QUINOLINA	137
4.3	SÍNTESE DO 8-QUINOLIL-2-PIRIDIL-ACETILENO L6	138
4.4	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS PALADACICLOS P1-P6	138
4.4.1	$[Pd(C(Ph)=C(Cl)CH_2NMe_2-\kappa C, \kappa N)-(\mu-Cl)]_2$ (P1).....	139
4.4.2	$[(Me_2NCH_2(Cl)C=CCH_2CH_2NMe_2-\kappa N, \kappa C, \kappa N)PdCl]$ (P2)	139
4.4.3	$[(Me_2NCH_2(Cl)C=CCH_2CH_2PPh_2-\kappa N, \kappa C, \kappa P)PdCl]$ (P3)	139
4.4.4	$[(Me_2NCH_2(Cl)C=CCH_2CH_2OPPh_2-\kappa N, \kappa C, \kappa P)PdCl]$ (P4).....	140
4.4.5	$[(t-BuSCH_2CH_2C=C(Cl)(2-NC_5H_4)-\kappa S, \kappa C, \kappa N)PdCl]$ (P5).....	140
4.4.6	$[(2-(C_3H_4N)-C=C(Cl)-(8-C_9H_6)\kappa N, \kappa C, \kappa N)PdCl]$ (P6)	140
4.5	PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS CICLOPALADATOS P7 E P8.....	141
4.5.1	<i>Síntese do paladaciclo P7</i>	141
4.5.2	<i>Síntese do paladaciclo P7</i>	141
4.6	EXPERIMENTO TÍPICO PARA A REAÇÃO DE HECK UTILIZANDO O PALADACICLO P1.....	142
4.7	EXPERIMENTO TÍPICO PARA A REAÇÃO DE SONOGASHIRA UTILIZANDO O PALADACICLO P1 ..	145
4.8	IV IN SITU	146
4.9	UV IN SITU	146
4.10	EXPERIMENTO COMPETITIVO (HAMMETT)	146
4.11	TESTES DE INIBIÇÃO.....	147
4.11.1	<i>Teste de mercúrio</i>	147
4.11.2	<i>Dibenzobibiciclo[2.2.2]octatrieno (dibenzobarreleno)</i>	147
4.11.3	<i>Dibenzobibiciclo[a,e]ciclooctatetraeno (DCT)</i>	148
4.11.4	<i>Acoplamento do ácido 4-iodobenzóico na resina de wang</i>	148
4.11.5	<i>Acoplamento do ácido 4-bromobenzóico na resina de wang</i>	149
4.11.6	<i>Procedimento típico para reação de Heck em fase sólida entre acrilato de n-butila e iodobenzeno acoplado a resina de Wang</i>	149
4.11.7	<i>Procedimento típico para teste de inibição com DCT</i>	150
4.12	DADOS DAS DETERMINAÇÕES DE ESTRUTURAS CRISTALOGRÁFICAS	151
4.13	COMANDOS UTILIZADOS PARA O AJUSTE DAS CONSTANTES DE VELOCIDADE COM O SIMULADOR DYNAFIT.	164
5	CONCLUSÕES	166
6	REFERÊNCIAS	170

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Exemplos de reações de acoplamento cruzado promovidas por precursores catalíticos de paládio.....	2
Figura 2. A reação de Heck.....	3
Figura 3. Reações de acoplamento entre haletos de arila ou vinila com acetilenos.....	4
Figura 4. Reação de retro-cloropaladação.....	4
Figura 5. Estrutura geral de um ciclopaladato.....	7
Figura 6. Exemplos de paladaciclo dimérico e pinça.....	8
Figura 7. Mecanismo da reação de cloropaladação.....	8
Figura 8. Exemplos de complexos do tipo pinça.....	9
Figura 9. A reação de Heck.....	10
Figura 10. O ciclo catalítico da reação de Heck.....	11
Figura 11. Redução do Pd(II) promovida por fosfinas.....	12
Figura 12. Redução de Pd(II) promovida por aminas.....	12
Figura 13. Redução de paladaciclo via reação de Heck.....	12
Figura 14. decomposição de sais de amônio quaternários.....	13
Figura 15. Mecanismo da adição oxidativa de halo-arenos sobre o complexo de paládio ($H_2P(CH_2)_2PH_2$)Pd(0).	14
Figura 16. Mecanismo da adição oxidativa com substituintes no anel aromático.....	14
Figura 17. Mecanismo da inserção da olefina na ligação Pd-Ar.....	16
Figura 18. Regioquímica da reação de inserção.....	17
Figura 19. Interação dos orbitais HOMO do paládio e orbitais LUMO da olefina no estado de transição da etapa de inserção da olefina e seletividades normalmente obtidas no mecanismo neutro.....	18
Figura 20. Origem da estereoquímica dos produtos de Heck.....	19
Figura 21. Isomerização dos produtos da reação de Heck.....	19
Figura 22. Formação de haletos de paládio durante a reação de heck. A) formação produtos de acoplamento reduutivo; B) formação de produto de hidrogenólise do halo-areno.....	21
Figura 23. Formação de haletos de paládio durante a reação de Heck.....	21
Figura 24. Representação dos processos de desativação e regeneração envolvidos do ciclo da reação de Heck.....	22
Figura 25. Formação da espécie ativa utilizando sais de fosfônio.....	25
Figura 26. Equilíbrio dissociativo em sistemas contendo fosfinas.....	27
Figura 27. Quantidade de paládio dissolvido em função do tempo: Reação do bromobenzeno com estireno em presença de NaOAc e 1 mol % de Pd/C a 140 °C.....	31
Figura 28. Complexos de paládio tendo como ligantes quelantes di-carbenos.....	32
Figura 29. Complexos de paládio com ligantes carbeno e ligante quelante di-carbenos.....	33
Figura 30. Complexos de paládio (II) com ligantes quelantes de fósforo-nitrogênio.....	33
Figura 31. Complexo desenvolvido por Crabtree.....	34
Figura 32. Complexo híbrido PS.....	34
Figura 33. Paladaciclo de Herrmann e suas variações.....	35
Figura 34. Paladaciclos utilizados em reações de arilação de Heck.....	38

Figura 35. A reação de Sonogashira.....	42
Figura 36. Mecanismo provável da reação de Sonogashira catalisada pelo sistema Pd/CuX.	44
Figura 37. Reação de Sonogashira promovida pelo sistema Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	46
Figura 38. Mecanismo proposto para a reação de acoplamento de Sonogashira livre de cobre.	48
Figura 39. Paladaciclo 25	49
Figura 40. Síntese dos acetilenos hetero-substituídos pela reação de Sonogashira.	52
Figura 41 Síntese dos acetilenos pela reação de Mannich. (i) HCHO/HNMe ₂ , CuI, dioxano, (ii) TsCl, CH ₂ Cl ₂ , NEt ₃ , 0 °C, (iii) HNMe ₂ /CH ₂ Cl ₂ ou NaPPh ₂ /CH ₂ Cl ₂ , (iv) ClPPh ₂ , NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂	53
Figura 42. Paladaciclos obtidos via reação de cloropaladação de acetilenos hetero-substituídos.	55
Figura 43. Possíveis intermediários na reação de cloropaladação do acetileno L2	56
Figura 44. Estrutura molecular do complexo P6	57
Figura 45 Estrutura molecular do complexo P3 mostrando uma das estruturas cristalográficas independentes. Os átomos de hidrogênio foram omitidos por questão de clareza.	58
Figura 46. Estrutura molecular do complexo P5 . Os átomos de hidrogênio foram omitidos por questão de clareza.	59
Figura 47. Síntese dos paladaciclos P7 e P8	59
Figura 48. Estereoisômeros do ciclopaladato P1 em solução caracterizados por seu espectro de ¹ H RMN em CDCl ₃	60
Figura 49. Espectro de ¹ H RMN do paladaciclo P7 em CDCl ₃	61
Figura 50. Estrutura molecular do paladaciclo P7 . Exceto H1, os átomos de hidrogênio foram omitidos por questão de clareza.	62
Figura 51. Espectro de ¹ H RMN do paladaciclo P8 em CDCl ₃	62
Figura 52. Paladaciclo 15 desenvolvido por Milstein.	73
Figura 53. Paladaciclos utilizados como precursores catalíticos na reação de acoplamento de Sonogashira.	84
Figura 54. Formação do produto de homoacoplamento do acetileno na reação de Sonogashira.	86
Figura 55. Curva de calibração obtida a 50 °C para a banda de estiramento Ph-I a 735 cm ⁻¹ . $Y = -0,1 + 257,7X$ (R = 0,99).	91
Figura 56. Perfil das bandas de estiramento C-I (735 cm ⁻¹) e de deformação do <i>trans</i> -cinamato de <i>n</i> -butila (772 cm ⁻¹) em função do tempo durante a reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de <i>n</i> -butila promovida pelo paladaciclo P1 . Condições reacionais: DMA (25 mL), NaOAc (0,250 mol L ⁻¹), acrilato de <i>n</i> -butila (0,213 mol L ⁻¹) PhI (0,179 mol L ⁻¹), NBu ₄ Br (0,035 mol L ⁻¹), P1 (0,179 mmol L ⁻¹), 80 °C.	92
Figura 57. Perfil da reação de Heck entre iodo-benzeno e acrilato de <i>n</i> -butila. Condições reacionais: DMA (25 mL), NaOAc (0,250 mol L ⁻¹), acrilato de <i>n</i> -butila (0,213 mol L ⁻¹) PhI (0,179 mol L ⁻¹), NBu ₄ Br (0,035 mol L ⁻¹), P1 (0,179 mmol L ⁻¹), 80 °C. (□) Reação sem pré-tratamento, (●) reação com pré-tratamento do complexo.	93
Figura 58. Dependência do logaritmo das velocidades iniciais com os logaritmos das concentrações iniciais do paladaciclo P1 na reação de Heck entre iodo-benzeno e acrilato de <i>n</i> -butila a 80 °C. $Y = (8,6 \pm 0,67) +$ $(0,98 \pm 0,072)X$ (R = 0,99).	95
Figura 59. Dependência do logaritmo das velocidades iniciais com os logaritmos das concentrações iniciais de NBu ₄ Br (A) e NaOAc (B) na reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de <i>n</i> -butila a 80 °C. (A) $Y = (-$ $0,057 \pm 0,12) + (-0,022 \pm 0,041)X$. (B) $Y = (-0,0014 \pm 0,21) + (-0,044 \pm 0,099)X$	96

- Figura 60. (A) Dependência da velocidade inicial com a concentração de acrilato de *n*-butila e (B) Dependência do logaritmo das velocidades iniciais com os logaritmos das concentrações iniciais de acrilato de *n*-butila na reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila a 80 °C. (B). $Y = (2,1 \pm 0,26) + (1,1 \pm 0,10)X$ 97
- Figura 61. (A) Dependência da velocidade inicial com a concentração de iodobenzeno e (B) Dependência do logaritmo das velocidades iniciais com os logaritmos das concentrações iniciais de iodobenzeno na reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila a 80 °C. 98
- Figura 62. Gráfico de Lineweaver-Burk mostrando a dependência do inverso da velocidade inicial *versus* o inverso da concentração inicial de acrilato de *n*-butila a 80 °C. $Y = (0,050 \pm 0,082) + (0,15 \pm 0,0078)X$. ($R = 0,99$)..... 99
- Figura 63. Mecanismo proposto para a reação de Heck. 100
- Figura 64. Ajuste das constantes de velocidade nos dados experimentais da reação de Heck entre acrilato de *n*-butila e iodobenzeno utilizando o mecanismo proposto. 103
- Figura 65. Simulação da distribuição das espécies de paládio no ciclo catalítico da reação de Heck utilizando diferentes relações $[PhI]/[Acr]$ 105
- Figura 66. Ajuste do modelo cinético proposto a reação de Heck efetuada sem pré-tratamento entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila. DMA (25 mL), NaOAc (0,250 mol L⁻¹), acrilato de *n*-butila (0,213 mol L⁻¹) PhI (0,179 mol L⁻¹), NBu₄Br (0,035 mol L⁻¹), **P1** (0,179 mmol L⁻¹), 80 °C..... 106
- Figura 67. Perfil da reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila em função da variação da concentração inicial do paladaciclo **P1**. DMA (25 mL), NaOAc (0,250 mol L⁻¹), acrilato de *n*-butila (0,213 mol L⁻¹) PhI (0,179 mol L⁻¹), NBu₄Br (0,035 mol L⁻¹), **P1** (0,018; 0,036; 0,090 e 0,179 mmol L⁻¹), 80 °C. 107
- Figura 68. Perfil da reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila em função da variação da concentração inicial de NBu₄Br. DMA (25 mL), NaOAc (0,250 mol L⁻¹), acrilato de *n*-butila (0,213 mol L⁻¹), PhI (0,179 mol L⁻¹), **P1** (0,179 mmol L⁻¹), NBu₄Br (0; 0,017; 0,070 e 0,13 mol L⁻¹), 80 °C. 108
- Figura 69. Correlação de Hammett para a reação competitiva entre brometos de arila substituídos e acrilato de *n*-butila a 150 °C em DMA promovida por paladaciclos, utilizando constantes σ_0 111
- Figura 70. Correlação de Hammett para a reação de Heck competitiva entre iodetos de arila substituídos e acrilato de *n*-butila a 80 °C em DMA promovida por diferentes paladaciclos utilizando as constantes σ_0 112
- Figura 71. Correlação de Hammett para a reação de Sonogashira competitiva entre iodetos de arila substituídos e fenilacetileno a 80 °C em DMA promovida pelo paladaciclo **P1**, utilizando constantes σ_0 . (■) DABCO. (○) NBu₄OAc. 113
- Figura 72. Mecanismo proposto da reação de Heck competitiva entre dois diferentes halo-arenos. 114
- Figura 73. Simulação da mudança de velocidades iniciais com mudanças nas constantes de velocidade da etapa de adição oxidativa para reações competitivas. Inclinações: (■) 0,98 ($[Acr]/[PhX] = 1,0 \times 10^2$); (□) 1,02 ($[PhX]/[Acr] = 1,0 \times 10^2$) 118
- Figura 74. Gráfico de Eyring para a reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila promovida pelo paladaciclo **P1**. $Y = (18,5 \pm 1,0) + (-8287 \pm 370)X$. ($R = 0,99$)..... 120

- Figura 75. Evolução da banda de absorção do paladaciclo **P1** com o tempo de pré-tratamento. Condições reacionais: **P1** ($3,17 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$), acrilato de *n*-butila ($9,5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), acetato de sódio ($1,2 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$) e NBu_4Br ($1,6 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), temperatura ambiente..... 123
- Figura 76. Evolução do espectro de UV-vis durante a reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila após o pré-tratamento. Condições reacionais do pré-tratamento: **P1** ($3,17 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$), acrilato de *n*-butila ($9,5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), acetato de sódio ($1,2 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$) e NBu_4Br ($1,6 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), temperatura ambiente, 30 min. PhI ($1,2 \times 10^{-1} \text{ mol L}^{-1}$) adicionado após pré-tratamento..... 124
- Figura 77. Perfil final das reações de Heck entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila promovidas pelo precursor catalítico **P1** comparadas ao espectro de absorção do Na_2PdCl_4 . (a) Espectro de UV-Vis do Na_2PdCl_4 . (b) Reação efetuada sem pré-tratamento. (c) Reação efetuada com pré-tratamento do precursor catalítico com acrilato de *n*-butila e $\text{NaOAc/NBu}_4\text{Br}$ 125
- Figura 78. Micrografia de MET mostrando os clusters de $\text{Pd}(0)$ presentes na mistura de pré-tratamento do paladaciclo **P1**. Condições reacionais: **P1** ($3,17 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$), acrilato de *n*-butila ($9,5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), acetato de sódio ($1,2 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$) e NBu_4Br ($1,6 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), temperatura ambiente..... 126
- Figura 79. Análise de EDS dos colóides de paládio..... 126
- Figura 80. Curva conversão x tempo para Heck entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila (condições reacionais: DMA (5 mL), NaOAc (1,4 mmol), olefina (1,2 mmol) PhI (1 mmol), 1 ($1,0 \times 10^{-3} \text{ mmol}$) e NBu_4Br (0,2 mmol) a 80°C). (●) Experimento de controle (○) Experimento com adição de $\text{Hg}(0)$ (300:1 $\text{Hg}:\text{Pd}$). ... 129
- Figura 81. Teste das três fases..... 131
- Figura 82. dibenzo[a,e]ciclooctatetraeno..... 133
- Figura 83. Alguns paladaciclos testados neste trabalho. 167
- Figura 84. Mecanismo proposto para a reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila. 168

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Valores de K_{eq} para a reação de adição oxidativa de cloro-arenos:	15
Tabela 2. Comparação da atividade de diferentes fosfinas na reação entre cloro-arenos com acrilato de <i>n</i> -butila (2,5 mol % Pd ₂ (dba) ₃ , NaOAc, DMF).	28
Tabela 3. Reações de Heck ^a promovidas por paládio suportado.....	30
Tabela 4. Paladaciclos fosforados que promovem a reação de arilação de Heck.	39
Tabela 5. Paladaciclos não fosforados que promovem a reação de Heck.....	40
Tabela 6. Reação de Sonogashira promovida por complexos de paládio/CuI.....	45
Tabela 7. Acoplamentos de Sonogashira promovidos pelo paladaciclo 9	48
Tabela 8. Acoplamentos de Sonogashira promovidos pelo paladaciclo 25	49
Tabela 9. Distâncias (Å) e ângulos de ligação (°) selecionados para os complexos P3 , P5 e P6	56
Tabela 10. Reações de Heck entre olefinas e haletos de arila catalisadas pelo paladaciclo P1	64
Tabela 11. Efeito base e aditivo na reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de <i>n</i> -butila efetuada a 30 °C promovida pelo paladaciclo P1	65
Tabela 12. Reações de acoplamento de Heck com bromo-arenos empregando o paladaciclo P1	67
Tabela 13. Reações de acoplamento de Heck com cloro-arenos empregando o paladaciclo P1	68
Tabela 14. Reação de Heck entre brometos de arila e acrilato de <i>n</i> -butila catalisada pelos complexos pinça P3 , P4 e P5 e P6	70
Tabela 15. Efeito da base nas reações de Heck entre bromo-arenos e acrilato de <i>n</i> -butila utilizando o paladaciclo P3 como precursor catalítico.	72
Tabela 16. Efeito do solvente na reação de Heck entre 4-bromotolueno e acrilato de <i>n</i> -butila promovida pelo complexo pinça P3	72
Tabela 17. Reações de acoplamento de Heck com bromo-arenos utilizando o complexo pinça P3	74
Tabela 18. Reações de acoplamento de Heck com iodo-arenos utilizando o complexo pinça P3	75
Tabela 19. Reações de acoplamento de Heck com cloro-arenos utilizando o complexo pinça P3	76
Tabela 20. Variação das olefinas para a reação de acoplamento de Heck empregando o complexo pinça P3	77
Tabela 21. Efeito da base na reação entre 4-bromotolueno e acrilato de <i>n</i> -butila promovida pelo complexo pinça P6	79
Tabela 22. Reações de Heck entre bromo-arenos e acrilato de <i>n</i> -butila promovidas pelo precursor catalítico P6	80
Tabela 23. Reações de Heck entre cloro-arenos e acrilato de <i>n</i> -butila promovidas pelo precursor catalítico P6	81
Tabela 24. Variação das olefinas para a reação de acoplamento de Heck empregando o complexo pinça P6	82
Tabela 25. Reação de Sonogashira entre iodobenzeno e fenilacetileno promovidas por paladaciclos.	85
Tabela 26. Reatividade de iodobenzenos na reação de Sonogashira promovida por paladaciclos.	87
Tabela 27. Reatividade de bromo-arenos na reação de Sonogashira promovida por paladaciclos.	88
Tabela 28. Reação de Sonogashira com diferentes acetilenos promovidas pelos paladaciclos P1 e P8	90
Tabela 29. Concentrações iniciais de reagentes empregadas e respectivas velocidades iniciais da reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de <i>n</i> -butila promovida pelo precursor P1 a 80 °C.	94
Tabela 30. Constantes de velocidade obtidas com o ajuste do mecanismo proposto	103

Tabela 31. Comparação dos valores de ρ obtidos para reações de heck ou adição oxidativa de haletos de arila utilizando vários complexos de paládio.	110
Tabela 32. Velocidades iniciais medidas a diferentes temperaturas para a reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de <i>n</i> -butila promovida por P1 . NaOAc (0,250 mol L ⁻¹), NBu ₄ Br (0,035 mol L ⁻¹), acrilato de <i>n</i> -butila (0,213 mol L ⁻¹), PhI (0,178 mol L ⁻¹), P1 (0,178 mmol L ⁻¹).	120
Tabela 33. Testes de inibição efetuados com mercúrio metálico.	128
Tabela 34. Reatividade de substratos suportados nas reações de acoplamento promovidas pelo paladaciclo P1	132
Tabela 35. Testes de inibição efetuados com DCT.	134
Tabela 36. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o paladaciclo P3	151
Tabela 37. Coordenadas atômicas e parâmetros de deslocamento isotrópico equivalente (Å ²) para P3 . U _{eq} corresponde a um terço do traço do tensor de ortogonalização U _{ij}	151
Tabela 38. Coordenadas dos hidrogênios e parâmetros de deslocamento isotrópico (Å ²) para P3	152
Tabela 39. Parâmetros de deslocamento anisotrópico para P3 . (Expoente determinado de: $-2 \pi^2 (h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12})$).	152
Tabela 40. Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligação para P3	153
Tabela 41. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o paladaciclo P5	153
Tabela 42. Coordenadas atômicas e parâmetros de deslocamento isotrópico equivalente (Å ²) para P5 . U _{eq} corresponde a um terço do traço do tensor de ortogonalização U _{ij}	154
Tabela 43. Coordenadas dos hidrogênios e parâmetros de deslocamento isotrópico (Å ²) para P5	154
Tabela 44. Parâmetros de deslocamento anisotrópico para P5 . Expoente determinado de: $-2 \pi^2 (h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12})$	155
Tabela 45. Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligação para P5	156
Tabela 46. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o paladaciclo P6	157
Tabela 47. Coordenadas atômicas e parâmetros de deslocamento isotrópico equivalente (Å ²) para P6 . U _{eq} corresponde a um terço do traço do tensor de ortogonalização U _{ij}	157
Tabela 48. Coordenadas dos hidrogênios e parâmetros de deslocamento isotrópico (Å ²) para P6	158
Tabela 49. Parâmetros de deslocamento anisotrópico para P6 . (Expoente determinado de: $-2 \pi^2 (h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12})$).	158
Tabela 50. Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligação para P6	158
Tabela 51. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o paladaciclo P7	159
Tabela 52. Coordenadas atômicas e parâmetros de deslocamento isotrópico equivalente (Å ²) para P7 . U _{eq} corresponde a um terço do traço do tensor de ortogonalização U _{ij}	160
Tabela 53. Coordenadas dos hidrogênios e parâmetros de deslocamento isotrópico (Å ²) para P7	160
Tabela 54. Parâmetros de deslocamento anisotrópico para P7 . (Expoente determinado de: $-2 \pi^2 (h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12})$).	162
Tabela 55. Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligação para P7	162

LISTA DE ABREVIATURAS

- Ac - grupo acetila
acac - ligante acetilacetato (2,4-pentanediona)
Ar - grupo arila
ATR - refletância total atenuada
BINAP - 2,2'-bis(difenil-fosfina)-1,1'-binaftil
Bu - grupo butila
CG - cromatografia gasosa
CG-MS - cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
CHN - análise elementar
Cy - grupo ciclo-hexila
DABCO - diaza-biciclooctano
DCT - dibenzo[a,e]ciclooctatetraeno
dipp - difenilfosfina propano
DMA - N,N-dimetilacetamida
DMF - N,N-dimetilformamida
DMSO - dimetilsulfóxido
dppf - difenil-ferrocenil-fosfina
EDS - espectroscopia dispersiva de energia
ES-MS - espectrometria de massas em tandem com ionização por electrospray
Fc - ferroceno
FR - frequência de rotação
GC/MS - cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas
HOMO - orbital molecular ocupado de maior energia
IV - espectrofotometria na região do infravermelho
LUMO - orbital molecular desocupado de menor energia
Me - grupo metila
MeCN - acetonitrila
NMP - N-metil-pirrolidinona
NR - número de rotação
Ph - grupo fenila
RMN - ressonância magnética nuclear
TEM - microscopia de transmissão eletrônica

TGA-MS - Análise termogravimétrica em tandem com espectrometria de massas.

THF – tetra-hidrofurano

Tol - grupo toliil

TPPMS - trifenilfosfina mono-sulfonada

TPPTS - trifenilfosfina tri-sulfonada

Ts - grupo *p*-toluenosulfonato

UV-Vis - espectrofotometria de ultravioleta na região do espectro visível

XPS - espectroscopia fotoeletrônica de raios-X

SOFTWARE UTILIZADOS NA ELABORAÇÃO DESTE TRABALHO

ChemWindow 6.0 (Bio-Rad), 1999.

Diamond 2.1c (Crystal impact GbR), 1999.

MestRe-C2.3a (Departamento de Química Orgánica-Universidade de Santiago de Compostela), 2000.

Origin 7.0 (OriginLab Corporation), 2002.

Dynafit 3.28.024 2004.

RESUMO

Este trabalho descreve a síntese e caracterização de novos paladaciclos baseados na cloropaladação de acetilenos di-substituídos e a investigação de suas atividades catalíticas em reações de acoplamento cruzado.

A reação dos acetilenos $\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2\text{NMe}_2$, $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2$, $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{OPPh}_2$, $t\text{-BuSCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(2\text{-NC}_5\text{H}_4)$ ou $2\text{-(C}_5\text{H}_4\text{N)-C}\equiv\text{C-(8-C}_9\text{H}_6)$ com Na_2PdCl_4 em metanol conduz ao paladaciclo dimérico $[\text{Pd}(\text{C}(\text{Ph})=\text{C}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{NMe}_2\text{-}\kappa\text{C},\kappa\text{N})\text{-(}\mu\text{-Cl)}]_2$ e aos complexos pinça $[(\text{Me}_2\text{NCH}_2(\text{Cl})\text{C}=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2\text{-}\kappa\text{N},\kappa\text{C},\kappa\text{P})\text{PdCl}]$, $[(\text{Me}_2\text{NCH}_2(\text{Cl})\text{C}=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{OPPh}_2\text{-}\kappa\text{N},\kappa\text{C},\kappa\text{P})\text{PdCl}]$, $[(t\text{-BuSCH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}(\text{Cl})(2\text{-NC}_5\text{H}_4)\text{-}\kappa\text{S},\kappa\text{C},\kappa\text{N})\text{PdCl}]$ e $[(2\text{-(C}_5\text{H}_4\text{N)-C}=\text{C}(\text{Cl})\text{-(8-C}_9\text{H}_6)\kappa\text{N},\kappa\text{C},\kappa\text{N})\text{PdCl}]$ com rendimentos superiores a 60 %.

Estes paladaciclos demonstraram ser excelentes precursores catalíticos para as reações de acoplamento de Heck e Sonogashira. Excetuando-se cloretos de arila neutros e desativados por grupos doadores de elétrons, os acoplamentos podem ser conduzidos a rendimentos quase quantitativos, dependendo das condições reacionais empregadas. O acoplamento de Heck e Sonogashira pode ser realizado a temperatura ambiente para os iodobenzenos e bromobenzenos ativados por grupos atratores de elétrons quando promovidos pelo paladaciclo dimérico $[\text{Pd}(\text{C}(\text{Ph})=\text{C}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{NMe}_2\text{-}\kappa\text{C},\kappa\text{N})\text{-(}\mu\text{-Cl)}]_2$, sem a necessidade de uso de ligantes auxiliares ou co-catalizadores.

Os estudos cinéticos conduzidos para a reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila na presença deste paladaciclo mostram uma dependência complexa da velocidade de reação com as concentrações de ambos os substratos.

As técnicas de UV-Vis e MET, quando empregadas para avaliar a natureza das espécies ativas presentes na reação de Heck, indicam que os paladaciclos são reservatórios dos quais são geradas as espécies ativas de Pd(0). Foi demonstrado, no decorrer deste trabalho que colóides de paládio são gerados a partir do precursor catalítico, e estes são transformados em espécies homogêneas de Pd(II) por intermédio da reação de adição oxidativa. A evidência de que os colóides atuam como "reservatórios" de Pd(II) molecular, gerado a partir da desorção do produto da adição oxidativa, caracteriza este sistema catalítico como homogêneo.

ABSTRACT

This work describes the synthesis and characterization of new palladacycles and palladium pincer complexes based on the chloropalladation of heterosubstituted acetylenes and investigates their catalytic activities in Heck and Sonogashira cross-coupling reactions.

The dimeric palladacycle $[\text{Pd}(\text{C}(\text{Ph})=\text{C}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{NMe}_2-\kappa\text{C},\kappa\text{N})-(\mu\text{-Cl})]_2$ and the palladium pincer complexes $[(\text{Me}_2\text{NCH}_2(\text{Cl})\text{C}=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2-\kappa\text{N},\kappa\text{C},\kappa\text{P})\text{PdCl}]$, $[(\text{Me}_2\text{NCH}_2(\text{Cl})\text{C}=\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{OPPh}_2-\kappa\text{N},\kappa\text{C},\kappa\text{P})\text{PdCl}]$, $[(t\text{-BuSCH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C}(\text{Cl})(2\text{-NC}_5\text{H}_4)-\kappa\text{S},\kappa\text{C},\kappa\text{N})\text{PdCl}]$ and $[(2\text{-(C}_5\text{H}_4\text{N)-C}=\text{C}(\text{Cl})\text{-(8-C}_9\text{H}_6)\kappa\text{N},\kappa\text{C},\kappa\text{N})\text{PdCl}]$ are easily obtained, in yields higher than 60 %, by chloropalladation of the heterosubstituted alkynes $\text{PhC}\equiv\text{CCH}_2\text{NMe}_2$, $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2$, $\text{Me}_2\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{OPPh}_2$, $t\text{-BuSCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(2\text{-NC}_5\text{H}_4)$ and $2\text{-(C}_5\text{H}_4\text{N)-C}\equiv\text{C-(8-C}_9\text{H}_6)$ with a methanolic solution of Na_2PdCl_4 .

These palladacycles are highly active catalytic precursors for the Heck and Sonogashira cross-coupling reactions. Although these catalytic systems exhibit unprecedented activities for the Heck reaction and almost quantitative yields of coupling products were obtained, the reaction completely fails with non-activated and deactivated chloroarenes. The Heck and Sonogashira reactions of iodoarenes and activated bromoarenes promoted by the dimeric palladacycle $[\text{Pd}(\text{C}(\text{Ph})=\text{C}(\text{Cl})\text{CH}_2\text{NMe}_2-\kappa\text{C},\kappa\text{N})-(\mu\text{-Cl})]_2$ occur at room temperature, and do not require auxiliary ligands or co-catalyst.

Kinetic studies of the Heck reaction between iodobenzene and *n*-butyl acrylate promoted by the former palladacycle reveal a complex dependence of the reaction rate with the concentrations of both substrates.

The nature of the active species involved in Heck reaction was investigated by UV-Vis and TEM and the results indicate that the palladacycles are merely reservoirs from which the active species of Pd(0) are generated. It was demonstrated in this work that palladium colloids are generated starting from the catalytic precursor, and that they are the catalytic active species of Heck reaction. The evidence found that palladium colloids act as "reservoirs" of Pd(II) homogeneous species, generated by surface desorption of the oxidative addition product, characterizes this catalytic system as homogeneous.

1 INTRODUÇÃO

As reações de acoplamento catalisadas por metais de transição são, atualmente, ferramentas indispensáveis na Química Orgânica Sintética e têm sido intensivamente estudadas por representarem métodos versáteis de formação de ligações carbono-carbono ou carbono-heteroátomo.¹ Um grande número destas reações de acoplamento cruzado são mediados por precursores catalíticos de paládio (Figura 1).^{1,2,3}

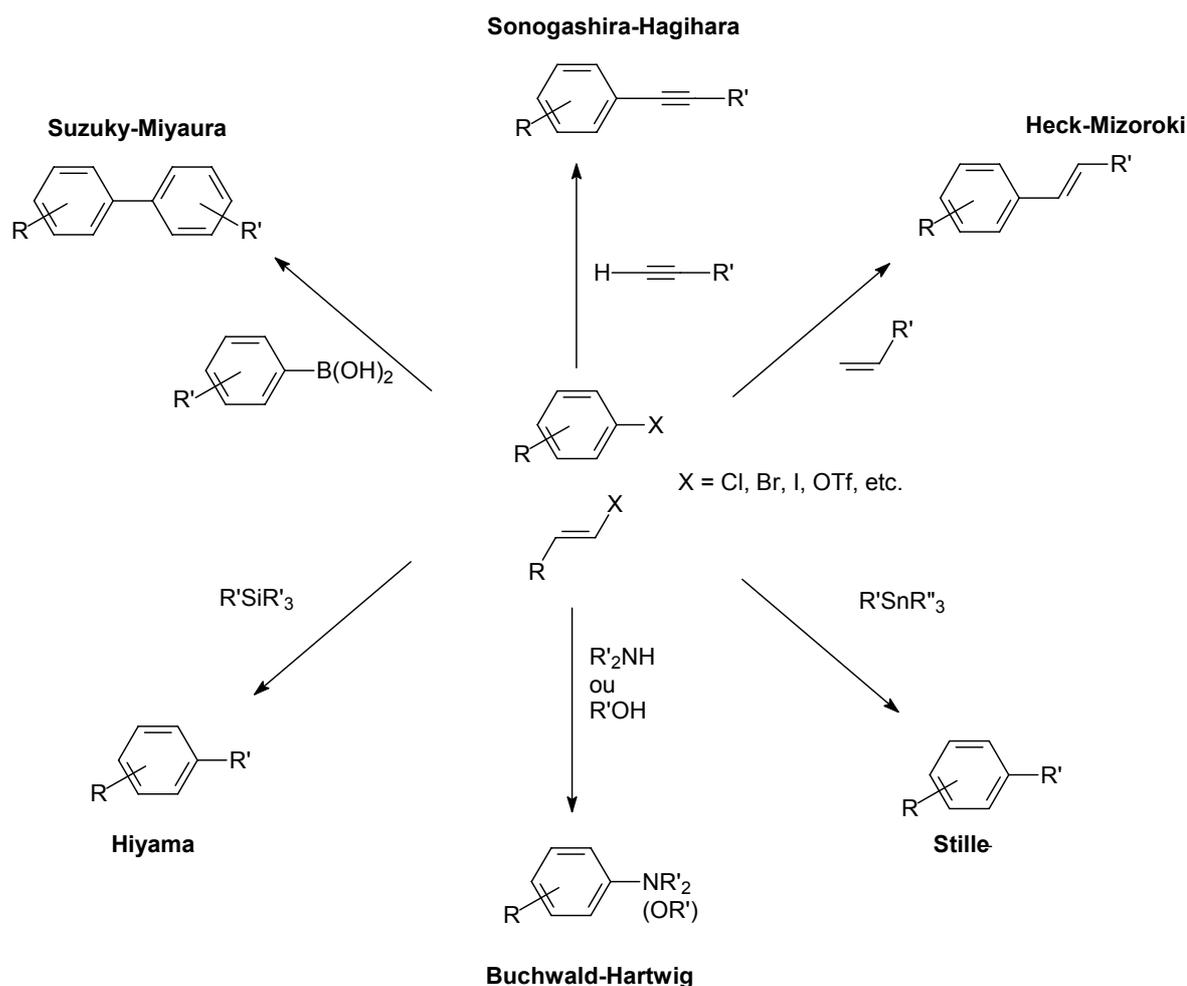


Figura 1. Exemplos de reações de acoplamento cruzado promovidas por precursores catalíticos de paládio.

A reação de acoplamento conhecida como reação de Heck encontra um lugar de destaque entre estas reações, sendo, juntamente com a reação de acoplamento de Suzuki as reações mais estudadas desta classe. A reação de Heck permite a obtenção de olefinas aril (Figura 2) ou vinil funcionalizadas.^{2,4,5} e é aplicada, entre os exemplos mais citados, na

preparação de fármacos, na síntese de produtos naturais, na química supramolecular e na obtenção de materiais especiais como polímeros condutores e materiais com propriedades fotoquímicas especiais.

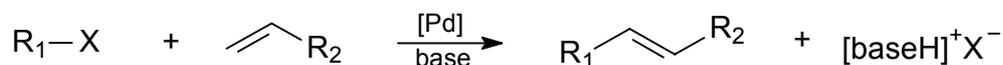


Figura 2. A reação de Heck.

Esta reação ainda encontra severas limitações quanto a sua aplicação em escala industrial devido à necessidade de utilização de grandes concentrações de paládio (1-5 %). Esta restrição não encontraria problemas caso existissem métodos eficientes de recuperação e reciclagem do paládio utilizado. Estes problemas podem ser superados pelo uso de catalisadores com maior atividade e pela ativação de substratos mais baratos como brometos e cloretos de arila.¹

As reações de Heck podem ser catalisadas por uma variedade de compostos de Pd(0) e Pd(II), mas os paladaciclos contendo fósforo^{1,6,7}, nitrogênio⁸ ou enxofre⁹ estão entre os precursores catalíticos mais ativos descritos até esta data. O emprego de baixas concentrações destes precursores (da ordem de ppm, no caso de reações com iodetos de arila e brometos de arila ativados) resulta em conversões satisfatórias.^{1,6,7,8}. Dentro deste contexto, a busca de paladaciclos ativos para a reação de Heck é um processo aleatório, e é necessário que mais conhecimento seja acumulado sobre os fatores que diferenciam as atividades catalíticas destes precursores catalíticos na reação de Heck e os tornam tão singulares.

Também de fundamental interesse é a reação de acoplamento de Sonogashira. Compostos acetilênicos conjugados são intermediários chave na síntese orgânica de produtos naturais, farmacêuticos e materiais orgânicos como fios moleculares. Esta classe de compostos é frequentemente obtida pela utilização de reações de acoplamento cruzado entre C_{sp^2} e C_{sp} . Dois tipos de reações de acoplamento mediadas por metais de transição podem ser empregadas para a obtenção destes materiais acetilênicos: o acoplamento cruzado entre haletos orgânicos insaturados com acetilenos terminais (acoplamento de Sonogashira-Hagihama) ou com substratos do tipo alquinil-metal (acoplamentos da Stille para metal = Sn, acoplamento de Suzuki para M = B e acoplamento de Neguishi para M = ZnX) (Figura 3).¹⁰

A reação de acoplamento entre haletos orgânicos insaturados e acetilenos terminais catalisadas por paládio foi publicada independentemente por três grupos em 1975,^{11,12,13} e desde então protocolos experimentais mais eficientes e mais limpos são procurados de

maneira a tornar esta ferramenta sintética viável sintética e economicamente. Os produtos desta reação são dificilmente purificados e descontaminados, o que é reflexo da alta quantidade de complexos de paládio (tipicamente 1-10 mol %) e sais de cobre (tipicamente 10 mol %) empregados como catalisadores.

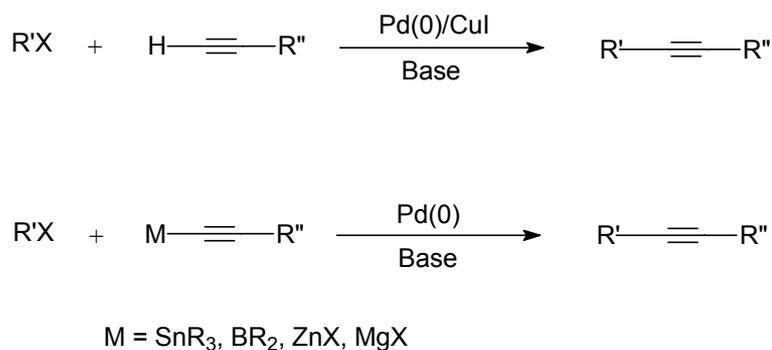


Figura 3. Reações de acoplamento entre haletos de arila ou vinila com acetilenos.

1.1 ORIGEM E OBJETIVO DO TRABALHO

Paladaciclos obtidos recentemente através da cloropaladação de fenil-propargilaminas, mostraram que, em solução, podem regenerar o ligante e liberar espécies solúveis de Pd(II) gradativamente (Figura 4). Estes complexos são potencialmente bons candidatos para a geração de espécies cataliticamente ativas de Pd(0) para as reações de acoplamento de Heck e Sonogashira.¹⁴

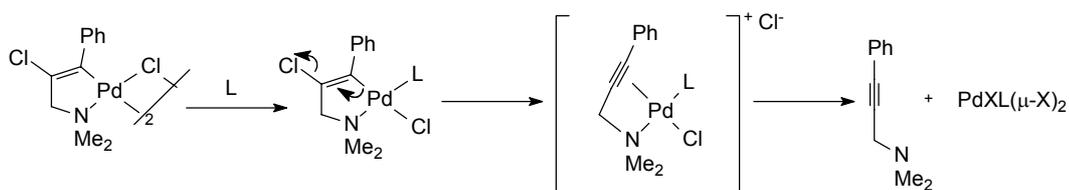


Figura 4. Reação de retro-cloropaladação.

O interesse deste trabalho está centrado no estudo da atividade desta classe de paladaciclos derivados da reação de cloropaladação de acetilenos hetero-substituídos em reações de acoplamento de Heck e Sonogashira com o objetivo de desenvolver sistemas catalíticos simples e eficientes.

Apesar da extensa literatura existente sobre reações de acoplamento cruzado, especialmente sobre a reação de Heck, sente-se a ausência de estudos aprofundados que reúnam as informações obtidas sobre o mecanismo e a cinética desta reação. O conhecimento básico sobre a cinética de reação e os processos de ativação e desativação envolvidos nesta reação são de fundamental importância para o planejamento sistemas catalíticos mais eficientes. Nosso objetivo, dentro deste tema, é de aprofundar o conhecimento do mecanismo e da cinética da reação de Heck, tentando obter uma visão global sobre o processo. Para este fim, foram planejados estudos sobre a natureza da espécie ativa na reação de Heck promovida por paladaciclos bem como experimentos que permitam obter uma modelagem cinética para esta reação.

O capítulo de revisão bibliográfica envolve uma revisão sobre paladaciclos bem como alguns aspectos sobre as reações de Heck e Sonogashira como as condições reacionais, os sistemas catalíticos mais utilizados, com ênfase em paladaciclos, e as propostas mecanísticas mais atuais.

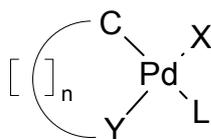
Os resultados apresentados neste trabalho mostram a síntese de novos paladaciclos derivados da reação de cloropaladação de acetilenos hetero-substituídos bem como resultados do estudo da reatividade destes complexos nas reações de acoplamento de Heck e Sonogashira.

No capítulo resultados e discussão são apresentados novos aspectos sobre a cinética reacional deste sistema catalítico na reação de Heck bem como são introduzidas algumas considerações sobre o mecanismo da reação de Heck.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 PALADACICLOS

Paladaciclos ou ciclopaladatos consistem em compostos cíclicos formados a partir de reações de um ligante orgânico com sais de paládio, formando um anel quelante com no mínimo uma ligação *sigma* entre o átomo metálico e o átomo de carbono estabilizada intramolecularmente por elétrons de no mínimo um heteroátomo doador através de uma ligação Pd-heteroátomo (Figura 5).¹⁵



Y = N, P, As, O, S

X = L = Cl, Br, I, OAc, OTf, etc.

n = 0 a 7 membros

Figura 5. Estrutura geral de um ciclopaladato

A facilidade da síntese de um ciclometalato e a capacidade de modular as propriedades eletrônicas e estéricas pela simples alteração: (i) do tamanho do anel do metalaciclo (3-10 membros), (ii) da natureza do carbono metalado (alifático, aromático, vinílico), (iii) do tipo de grupo doador (contendo átomos de N, P, S, O) e de seus substituintes (alquila, arila, etc.) e (iv) da natureza do ligante X (haletos, triflato, solventes, por exemplo, THF e H₂O), conferem a estes complexos grande destaque devido às suas potenciais aplicações.

Ciclopaladatos contendo nitrogênio, enxofre e fósforo como heteroátomos são normalmente de fácil obtenção, estáveis ao ar, umidade e calor. Na sua grande maioria, os paladaciclos possuem ligantes aniônicos, doadores de 4 (bidentados) ou 6 (tridentados) elétrons, e são conhecidos desde a década de 1960 com o trabalho de Cope.¹⁶ No caso particular de paladaciclos contendo ligantes aniônicos tridentados, estes são conhecidos como “*pinças*”. Na Figura 6 são apresentados exemplos destes complexos contendo diferentes estruturas de ligantes.^{17,18}

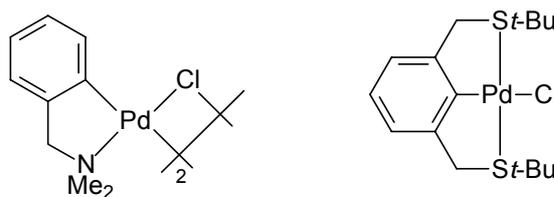


Figura 6. Exemplos de paladaciclo dimérico e pinça.

2.1.1 Ciclopaladação

Os ciclopaladatos podem ser formados a partir de vários métodos, como a transmetalção, troca de ligante, adição oxidativa,¹⁷ ativação da ligação C-H¹⁹ e cloropaladação de alcinos propargílicos,²⁰ sendo o último método descrito a seguir.

2.1.1.1 Cloropaladação de Alcinos Hetero-substituídos

A reação de cloropaladação de alcinos como o 3-(dimetilamino)-1-fenil-1-propino compreende a coordenação do heteroátomo nitrogênio ao paládio seguido da interação da tripla ligação com o centro metálico. O ataque nucleofílico intermolecular do íon cloreto à ligação C≡C coordenada ao átomo de paládio resulta no paladaciclo termodinamicamente favorável de cinco membros (Figura 7).¹⁴ Como consequência das interações paládio-alcino tem-se a formação de uma vasta gama de ciclopaladatos derivados de aminas e tioéteres propargílicos diferentemente funcionalizados.²⁰

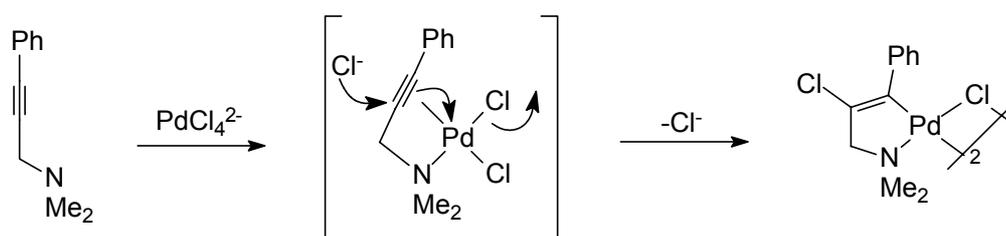


Figura 7. Mecanismo da reação de cloropaladação.

Recentemente, esta mesma metodologia foi aplicada para a obtenção de complexos do tipo pinça não simétricos.²¹ A metodologia aplicada mostrou-se tolerante a diversos grupos funcionais no acetileno (aminas, tioéteres, fosfinas e fosfinitos), levando a pinças com diferentes tamanhos de ciclometalatos. Neste caso, investigações do mecanismo de

cloropalação mostraram que somente um dos heteroátomos coordena ao centro metálico seguido da tripla ligação. A adição nucleofílica intermolecular do cloreto leva ao paladaciclo. Finalmente, a coordenação do segundo heteroátomo leva ao complexo pinça.

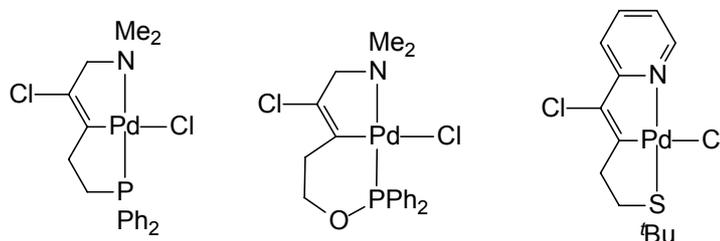


Figura 8. Exemplos de complexos do tipo pinça.

Os paladaciclos têm recebido atenção devido à possibilidade de sua aplicação em diversas áreas.²² Como exemplos podem ser citados: na síntese orgânica,^{17,23} no desenvolvimento de materiais como metalomesogênicos para a obtenção de cristais líquidos,²⁴ na química bio-organometálica como agentes quimioterápicos antitumorais,²⁵ na fotoquímica em reações de transferência de elétrons²⁶ e na catálise como precursores catalíticos em uma vasta gama de reações como reações de hidrogenação,²⁷ reações de acoplamento de Suzuki,^{28,29,30,31,32,33} Stille,^{34,35} Ullmann,³⁵ aaminação de haletos de arila para gerar anilinas substituídas,³⁶ versões assimétricas em reações aldólicas,^{37,38} telomerização,^{39,40,41} ciclopropanação,^{42,43} e em substituições e rearranjos alílicos.^{44,45} A aplicação de paladaciclos em reações de Heck e Sonogashira será mais detalhada durante esta revisão bibliográfica.

2.2 REAÇÃO DE HECK

As reações conhecidas como Heck (Figura 9), onde ocorre o acoplamento cruzado de haletos (ou triflatos) de arila (ou vinila, benzila) com olefinas, na presença de base são catalisadas, de forma muito eficiente, por uma variedade de precursores catalíticos de paládio.^{2,3,4} Esta reação também chamada de arilação e vinilação de olefinas foi descoberta em 1971, por trabalhos independentes desenvolvidos por Mizoroki⁴⁶ e Heck.⁴⁷

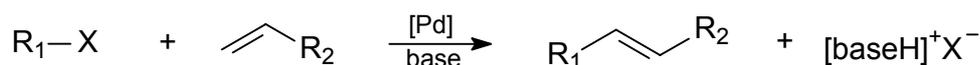


Figura 9. A reação de Heck.

A reação de Heck também pode ser catalisada por outros metais como cobre,⁴⁸ níquel,^{49,50,51} platina,⁵² ródio, irídio, cobalto⁵³ e rutênio⁵⁴ mas nenhum destes sistemas rivaliza com o paládio em versatilidade, atividade e economia. Em um caso recentemente descrito, também mostrou-se que halo-arenos podem reagir com estireno sem a presença de metais de transição em H₂O supercrítica; entretanto, a seletividade da reação em produto de Heck é baixa.⁵⁵

2.2.1 O ciclo catalítico

Neste item o ciclo principal da reação de Heck será baseado na existência dos intermediários Pd(II)-Pd(0). Embora alguns autores tenham proposto um ciclo alternativo de Heck baseado em intermediários Pd(IV)-Pd(II),⁵⁶ os dados experimentais até hoje obtidos podem ser racionalizados em termos de Pd(II)-Pd(0) e a discussão da existência de mecanismo alternativo será evitada. Um exemplo onde a existência de um mecanismo via Pd(IV)-Pd(II)-Pd(0) pode ocorrer é na formação de benzofuranos pela arilação de brometos de vinila com *o*-metóxi-arenos.⁵⁷

A Figura 10 descreve, de forma simplificada as principais etapas envolvidas no ciclo catalítico da reações de Heck.

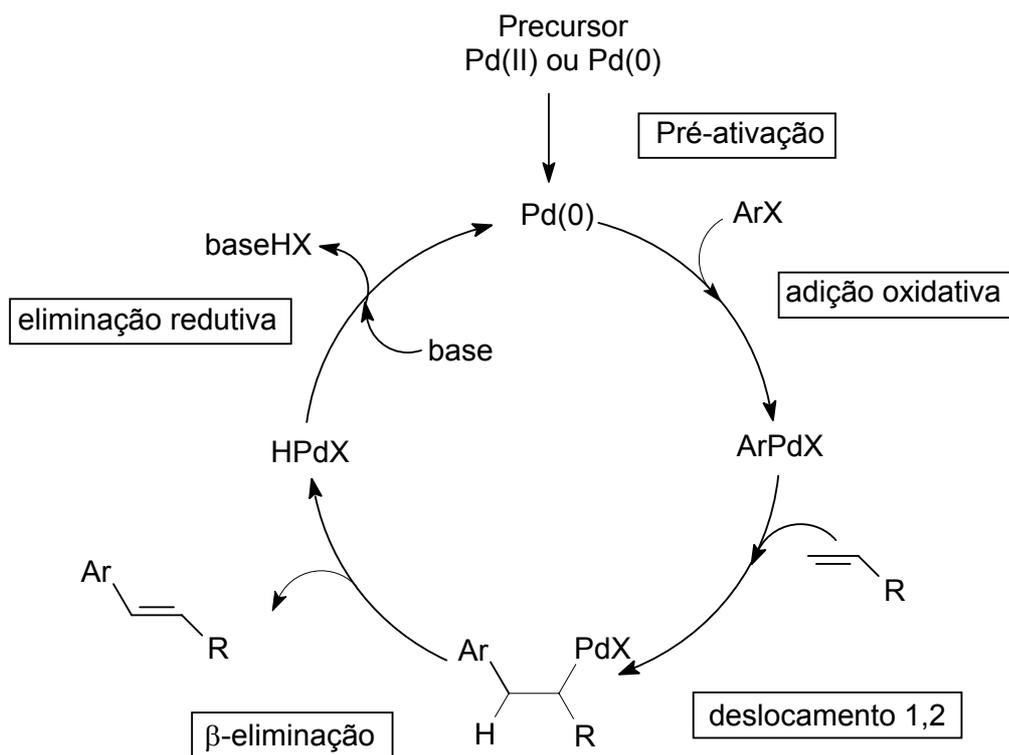


Figura 10. O ciclo catalítico da reação de Heck.

2.2.1.1 Formação da espécie ativa

A formação da espécie cataliticamente ativa consiste na redução de complexos de Pd(II) a Pd(0) ou simplesmente equilíbrios de troca de ligantes quando o precursor é um complexo de Pd(0) saturado.

A pré-ativação de sistemas formados por Pd(OAc)₂ e trifenilfosfina foi intensivamente estudada por Amatore e Jutand.^{58,59} A redução do Pd(II) a Pd(0) é provocada pela fosfina e auxiliada por nucleófilos como hidróxidos,^{60,61} alcóxidos,⁶² água ou íons acetato.⁶³ Os resultados experimentais mostraram que, num primeiro momento, forma-se o complexo Pd(OAc)₂(PPh₃)₂, seguindo-se uma etapa lenta de redução intramolecular, onde o ânion acetato ataca uma das fosfinas coordenadas e é formado o complexo [Pd(PPh₃)(OAc)]⁻, ao qual rapidamente se coordena outra fosfina, gerando o intermediário tricoordenado aniônico [Pd(PPh₃)₂(OAc)]⁻ (Figura 11).

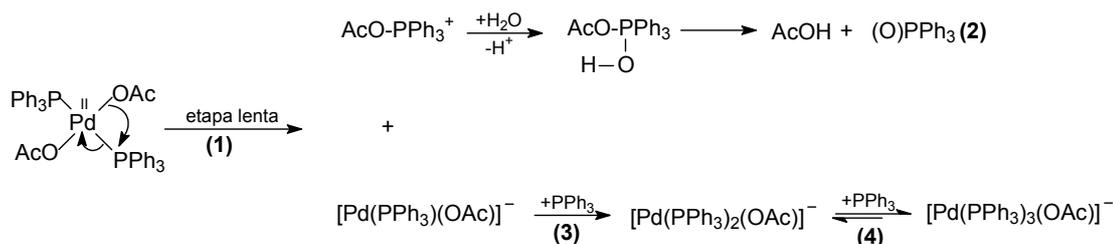


Figura 11. Redução do Pd(II) promovida por fosfinas.

Em sistemas catalíticos que não se utilizam fosfinas, a redução do Pd(II) pode ser efetuada por aminas,⁶⁴ pela olefina⁶⁵ ou por bases como acetatos e carbonatos alcalinos.

A etapa de pré ativação em sistemas catalíticos que operam em presença de aminas ocorre pelo processo mostrado na Figura 12.⁶⁴ A amina coordena-se ao centro metálico deslocando um ânion haleto. A reação de eliminação-β gera o intermediário paládio-hidreto que sofre reação de eliminação redutiva gerando a espécie Pd(0).

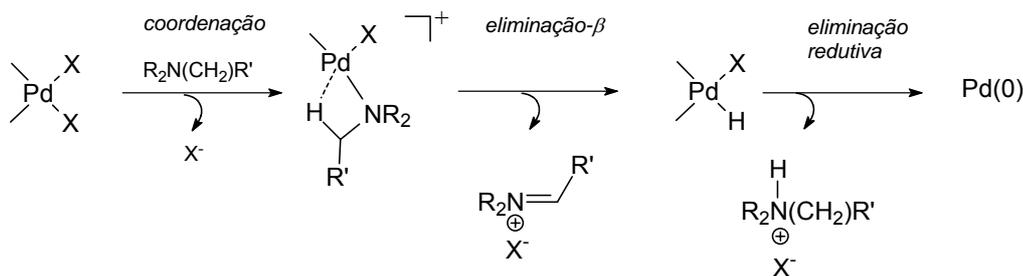


Figura 12. Redução de Pd(II) promovida por aminas.

Quando em presença de olefinas, o precursor de Pd(II) pode ser reduzido similarmente ao processo Wacker, onde a olefina coordenada ao centro metálico sofre ataque nucleofílico de íons hidróxido.⁶⁵ Outra alternativa descrita por Beletskaya em reações de Heck onde o precursor catalítico é um paladaciclo é que este sofra um ciclo de Heck com a participação da olefina e da base, gerando o catalisador de Pd(0) (Figura 13).⁴

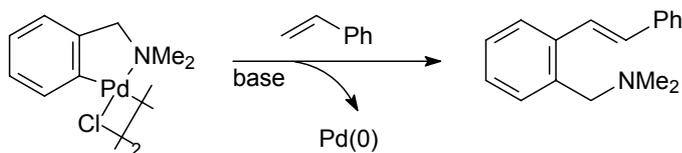


Figura 13. Redução de paladaciclo via reação de Heck.

Os sais de tetralquilamônio e tetralquilfosfônio, muito utilizados como aceleradores da reação de Heck, são conhecidos por diminuir os característicos períodos de indução no início da reação onde praticamente não existe atividade catalítica. Estudos cinéticos realizados por Herrmann apontam que a adição de brometo de tetrabutilamônio elimina o período de indução na reação onde complexos paládio-carbeno são os precursores.⁶⁶ O autor sugere que a redução do complexo pode acontecer pela adição oxidativa nas ligações C-N ou C-P dos sais.

Entretanto, nos trabalhos de Herrmann,⁶⁷ a reação de Heck só prossegue se o sal de tetralquilamônio for previamente seco sob vácuo a temperaturas superiores a sua fusão. É bem conhecido que estes sais sofrem eliminação de Hofmann em presença de bases⁶⁸ ou mesmo a simples decomposição térmica,⁶⁹ levando a animas terciárias, que comprovadamente reduzem complexos de Pd(II).

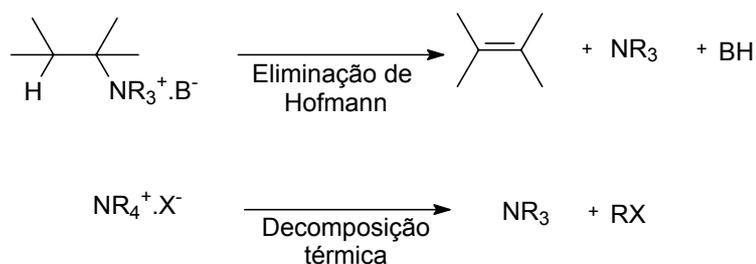


Figura 14. decomposição de sais de amônio quaternários.

Carbonatos e acetatos de metais alcalinos podem reduzir compostos de Pd(II) somente a altas temperaturas. Por exemplo, o íon acetato é capaz de reduzir acetato de paládio a Pd(0) em temperaturas de 130 °C formando metano, etano e CO₂ como produtos secundários.⁷⁰ Outras formas de ativação menos usuais utilizam reduções eletroquímicas,⁷¹ redutores químicos,⁷² ou mesmo microondas.⁷³

2.2.1.2 Adição Oxidativa

A adição oxidativa uma ligação C_{sp²}-X sobre complexos de Pd(0) ocorre como um processo concertado com a ruptura da ligação C_{sp²}-X e a concomitante formação das ligações Pd-C e Pd-X. A natureza do estado de transição para esta etapa está baseada em cálculos teóricos^{74,75} que mostram que o estado de transição para esta etapa possui uma separação de carga de grupo de -0,78 da qual -0,48 está localizada no haleto e -0,30 no anel aromático. A

carga calculada para o anel aromático no estado de transição é a mesma para o halobenzeno coordenado ao Pd(0); já o haleto tem um aumento de carga de -0,15 no halobenzeno coordenado para -0,48 no estado de transição. Os cálculos teóricos também mostram que a formação da ligação Pd-C ocorre ligeiramente antes da ligação Pd-X. (Figura 15)

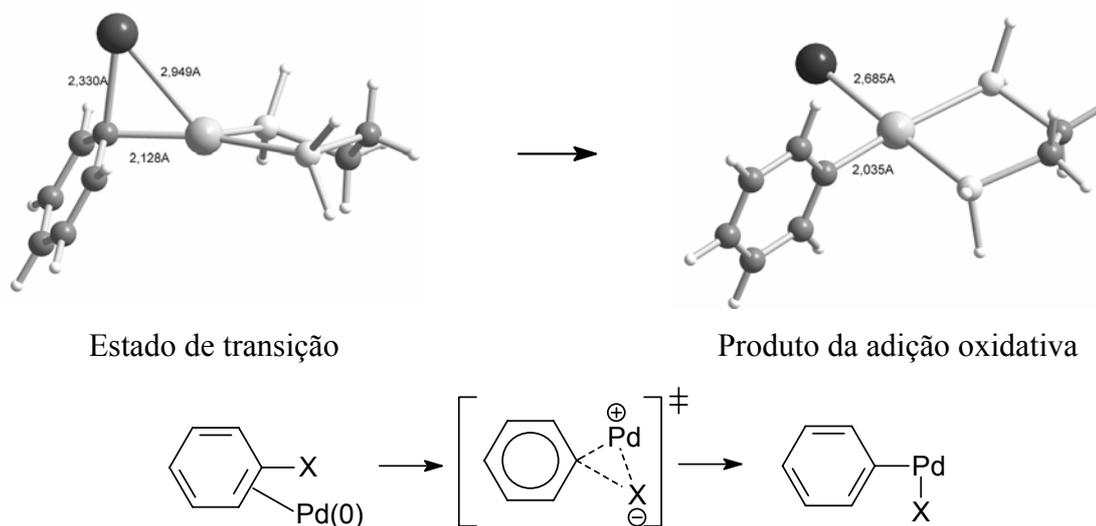


Figura 15. Mecanismo da adição oxidativa de halo-arenos sobre o complexo de paládio ($\text{H}_2\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PH}_2$)Pd(0).

Em casos limites onde o anel aromático possui substituintes atratores de elétrons, o anel aromático pode concentrar alguma densidade de carga (Figura 16).

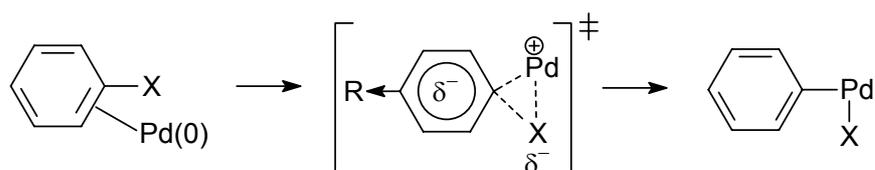


Figura 16. Mecanismo da adição oxidativa com substituintes no anel aromático.

Os complexos resultantes da adição oxidativa possuem geometria *cis* e, em alguns casos, foram isolados e caracterizados por difração de raios-X.⁷⁶ Outros autores reportam casos onde complexos com geometria *trans* são obtidos por isomerização.⁷⁷ A isomerização *cis-trans* foi estudada em detalhes para o complexo formado pela adição oxidativa do substrato $\text{C}_6\text{Cl}_2\text{F}_3\text{I}$ sobre o complexo de paládio Pd(PPh_3)₄.⁷⁷ Esta isomerização ocorre por uma rota principal que envolve a substituição de um ligante PPh_3 por um ligante iodo de

outro complexo, levando a um intermediário com ponte de iodo *cis*-[Pd(C₆Cl₂F₃)I(PPh₃)(μ-I)], o qual sofre um rearranjo, levando ao *trans*-[Pd(C₆Cl₂F₃)I(PPh₃)(μ-I)]. A isomerização também é causada, em menor escala por processos associativos envolvendo a *pseudo*-rotação de intermediários pentacoordenados. É bem conhecido que complexos contendo ligantes fosfino e um grupo R em posição *trans* (produto da adição oxidativa) são instáveis devido ao efeito de desestabilização mútua associado a forte influência *trans* destes ligantes (transfobia⁷⁸). Muito freqüentemente estes complexos sofrem isomerização para formar o isômero *cis* (produto termodinâmico).

As velocidades observadas para a adição oxidativa seguem a ordem I > OTf > Br >> Cl para o grupo X, o que é normalmente atribuído à força da ligação C_{sp²}-X.⁷⁹

Num trabalho recentemente publicado, Hartwig e colaboradores obtiveram dados termodinâmicos e cinéticos sobre este processo e observaram que a adição oxidativa de haletos de arila sobre complexos de Pd(0) coordenados a fosfinas com efeito estérico muito grande é um processo reversível.⁸⁰ Os valores das constantes de equilíbrio para o processo são apresentados na Tabela 1. A eliminação redutiva para o complexo contendo cloro é 3000 vezes mais favorável que o bromado, que por sua vez é 20 vezes mais favorável que o iodado. Esta tendência segue a força de ligação Ar-X e indica que a reação é controlada termodinamicamente pela força da ligação C-X. Entretanto, dados de velocidade de reação mostram que a velocidade de eliminação redutiva é maior para os complexos contendo bromo do que os com cloro indicando que a energia do estado de transição (mais relacionada com a nucleofilicidade ou dureza do grupo X) é muito importante no controle da velocidade de reação e não a força de ligação C-X. A barreira energética tanto para a adição oxidativa ou eliminação redutiva é maior para Ar-Cl.

Tabela 1. Valores de K_{eq} para a reação de adição oxidativa de cloro-arenos:

$$(\text{t-Bu})_3\text{P}-\overset{\text{Ar}}{\underset{|}{\text{Pd}}}-\text{X} + \text{P}(\text{t-Bu})_3 \rightleftharpoons \text{Pd}[\text{P}(\text{t-Bu})_3]_2 + \text{ArX}$$

	X	K _{eq}
Cl	Ar = <i>o</i> -Tolil	10,9 x 10 ²
Br	Ar = <i>o</i> -Tolil	32,7 x 10 ⁻¹
I	Ar = <i>o</i> -Tolil	1,79 x 10 ⁻¹
Br	Ar = Ph	13,4 x 10 ⁻¹
I	Ar = Ph	0,51 x 10 ⁻¹

2.2.1.3 Migração da Olefina

É na etapa de inserção-migração da olefina ou carbometalação que a nova ligação C-C é formada bem como a regioselectividade dos produtos é definida. O mecanismo mais aceito para esta etapa descreve que os intermediários provenientes da adição oxidativa $RPdX$ ou RPd^+ (tendo um sítio livre para a coordenação da olefina) coordenam a olefina, esta sofre uma rotação para se posicionar no plano da ligação Pd-Ar e então ocorre um processo concertado a quatro centros onde a ligação Pd-C é quebrada e a ligação C-C é formada. (Figura 17).⁴

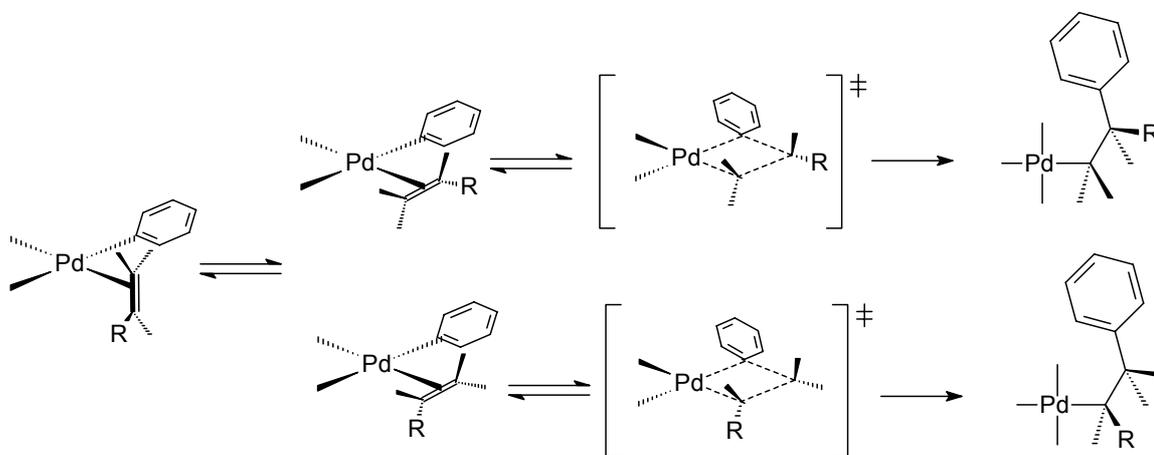


Figura 17. Mecanismo da inserção da olefina na ligação Pd-Ar.

A regioquímica da reação de inserção na ligação metal-carbono é controlada por um conjunto complexo de fatores, e, com os dados conhecidos até hoje, não existe uma regra capaz de prever a distribuição dos produtos de inserção. Dentre estes fatores destacam-se os estéreos, deslocalização de carga na olefina, controle orbital e densidade eletrônica no centro metálico. O tipo de regioquímica obtida quando o centro metálico liga-se ao carbono interno (adição 1,2) ou terminal (adição 2,1) da olefina estão representados na Figura 18.⁸¹

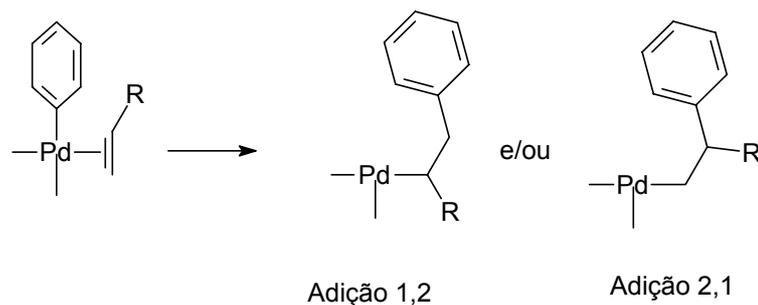


Figura 18. Regioquímica da reação de inserção.

Neste mecanismo concertado para a carbopalação os fragmentos metálicos ArPdX ou ArPd^+ não podem ser vistos como simples eletrófilos atacando o carbono olefínico com maior carga negativa. De maneira geral o mecanismo catiônico (partindo da espécie ArPd^+) é mais sensível a densidade eletrônica sobre os carbonos da olefina, ou seja, o paládio liga-se preferencialmente ao carbono com maior densidade de carga. Esta tendência é facilmente superada por efeitos estéreos que passam a ter um papel decisivo na regioquímica.

Outros estudos mostram que substituintes em posição *para* no anel aromático presente no complexo ArPdX pode influenciar muito a regioseletividade do produto da carbopalação. Shmidt mostrou que quanto maior o poder eletrodoador do substituinte, maior é a regioseletividade no produto de inserção 1,2 na reação de Heck com estireno. O aumento da carga negativa sobre o paládio favorece o ataque ao carbono terminal do estireno que tem menor densidade de carga.⁸²

Para o mecanismo neutro, os dados experimentais existentes indicam que a reação de inserção-migração de grande parte das olefinas normalmente empregadas está mais sujeita a controles orbitais.⁸² As seletividades observadas para os produtos de inserção 1,2 ou 2,1 se correlacionam muito bem com as diferenças das energias dos orbitais LUMO dos carbonos olefínicos. Este controle de seletividade em função de simetria e energia orbital da olefina e do átomo de paládio é um argumento convincente em favor da estrutura cíclica do estado de transição desta etapa e seu caráter concertado (Figura 19). Também neste caso, a presença de grupos volumosos na olefina pode direcionar a regioquímica em função de controle estéreo.

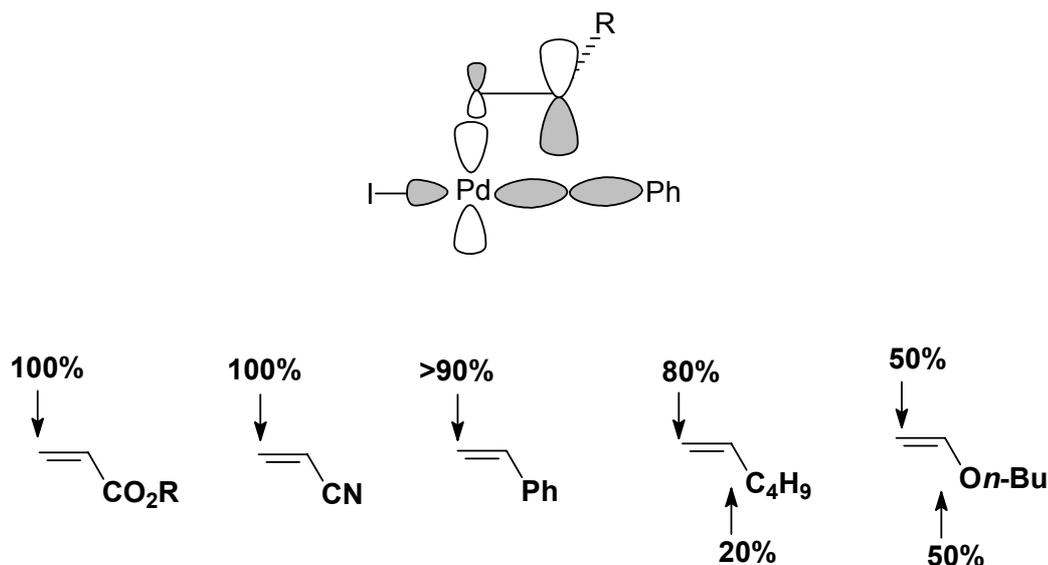


Figura 19. Interação dos orbitais HOMO do paládio e orbitais LUMO da olefina no estado de transição da etapa de inserção da olefina e seletividades normalmente obtidas no mecanismo neutro.

2.2.1.4 Eliminação- β e Eliminação Redutiva

A reação de eliminação- β só pode ocorrer se um sítio livre de coordenação *cis*-adjacente à ligação M-C for facilmente acessível. Além disto, como o mecanismo é concertado e o estado de transição a quatro centros é planar, o ângulo diedro M-C-C-H deve ser próximo de 0°. Cálculos teóricos mostram que esta eliminação ocorre através de uma interação agóstica muito forte entre o centro metálico e o hidrogênio seguindo através de um processo *syn* concertado sem o envolvimento de outros componentes.^{83,84} (Figura 20)

Esta etapa de eliminação- β define a estereoquímica dos produtos de Heck. Normalmente a razão *E/Z* obtida segue o princípio de Curtin-Hammett e depende somente da energia relativa entre os estados de transição.⁸⁵ O isômero *E* é normalmente predominante tornando a reação altamente estéreo-específica. Somente em alguns casos onde o grupo R é pequeno tem-se uma distribuição maior entre os isômeros *E* e *Z*.

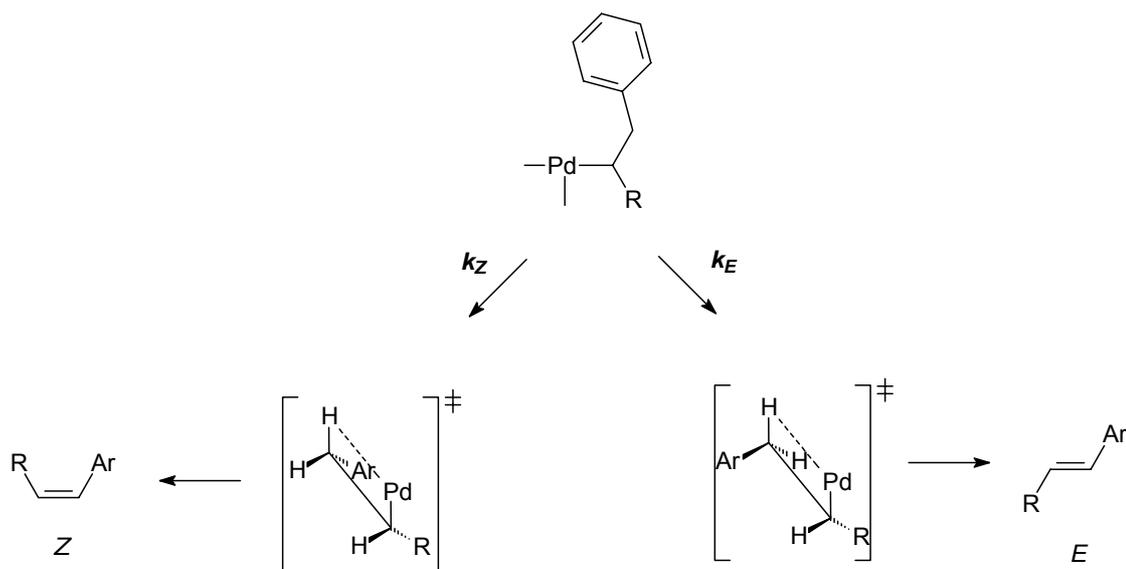


Figura 20. Origem da estereoquímica dos produtos de Heck.

Após sofrer a eliminação- β o fragmento XPdH permanece coordenado a nova olefina formada. Se o paládio não sofrer rapidamente a eliminação redutiva regenerando o Pd(0) este pode sofrer nova inserção da olefina dando um novo intermediário Pd-alkil e assim sucessivamente levando à isomerização do produto.(Figura 21)

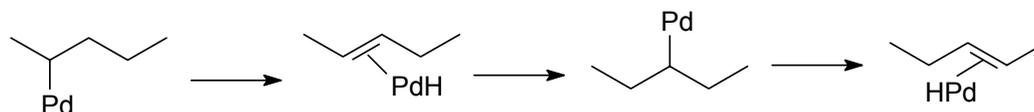


Figura 21. Isomerização dos produtos da reação de Heck.

Experimentos utilizando relações estequiométricas de complexos aril-paládio com olefinas nunca foram sucedidos em isolar intermediários paládio-hidreto,^{86,87,88,89} mostrando que o tempo de vida destes intermediários na reação de Heck é muito pequeno.

Existem algumas tentativas na literatura de relacionar a natureza da base presente no meio com a estereoquímica desta etapa.⁹⁰ Entretanto, este efeito pode ser simplesmente devido a velocidade com que as diferentes bases promovem a eliminação redutiva do paládio-hidreto, dando assim origem a possibilidade de isomerizações como mostrado na Figura 21.

A última etapa do ciclo da reação de Heck envolve a regeneração do Pd(0) que participará de outro ciclo. Esta eliminação redutiva ocorre auxiliada pela base de maneira semelhante aos processos de redução mostrados anteriormente.

2.2.1.5 Desativações

Na reação de Heck o catalisador pode sofrer dois tipos de desativação conhecidos:

O primeiro tipo é a agregação do paládio na forma de sedimentos de paládio metálico ou nanoparticulado, processo este que é observado por muitos pesquisadores.^{91,92,93} O mecanismo desta desativação é complexo, autocatalítico e tem normalmente ordens de reação entre 2 e 3 em relação ao Pd(0). Se o sistema apresentar ligantes ou estabilizantes que possam fazer um controle cinético sobre a nucleação, a recuperação do paládio ocorre pela adição oxidativa do halo-areno que regenera o Pd(II) em solução.

Esta regeneração é dependente da concentração de haletos presente no meio. Observa-se que a velocidade de nucleação de paládio metálico aumenta com a diminuição da concentração do halo-areno.⁹⁴

Reetz e colaboradores mostraram que nanopartículas de paládio (1,3 – 1,6 nm de diâmetro médio) são obtidas *in situ* utilizando-se acetato de paládio na presença de brometo de tetrabutilamônio e acetato de sódio (protocolo clássico de Jeffery).⁷⁰ Estas partículas catalisam a reação entre bromo-acetofenona e acrilato de *n*-butila em DMA. Muitos outros grupos caracterizaram nanopartículas formadas em reações de Heck onde se utilizam precursores solúveis de Pd em líquidos iônicos, solventes perfluorados e sistemas parecidos com o de Reetz.⁹⁵

O segundo tipo de desativação consiste na formação de espécies de Pd(II) que não são produtos **primários** da adição oxidativa do halo-areno. Espécies como PdX₂, PdX₃⁻, PdX₄⁻² e Pd₂X₆⁻² foram detectadas por diversos autores durante diferentes reações de Heck.^{92,94,96} O mecanismo da formação destes compostos não está esclarecido mas as hipóteses existentes concordam que estes são formados a partir do produto da adição oxidativa:

(i) Shmidt⁹⁴ credita o aparecimento destas espécies como produto das reações de hidrogenólise e acoplamento redutivo do halo-areno num processo bimolecular (Figura 22). Muitos autores não dão muita atenção ao aparecimento destes subprodutos (bifenilas e benzenos), mas normalmente eles estão presentes em quantidade superior à quantidade de paládio no meio, o que significa que sem a devida recuperação o ciclo catalítico não poderia prosseguir. Como normalmente se usam quantidades muito pequenas de paládio para promover a reação de Heck estes produtos podem não ser detectados por cromatografia gasosa. A regeneração destes haletos de paládio se dá pela redução promovida pela base.

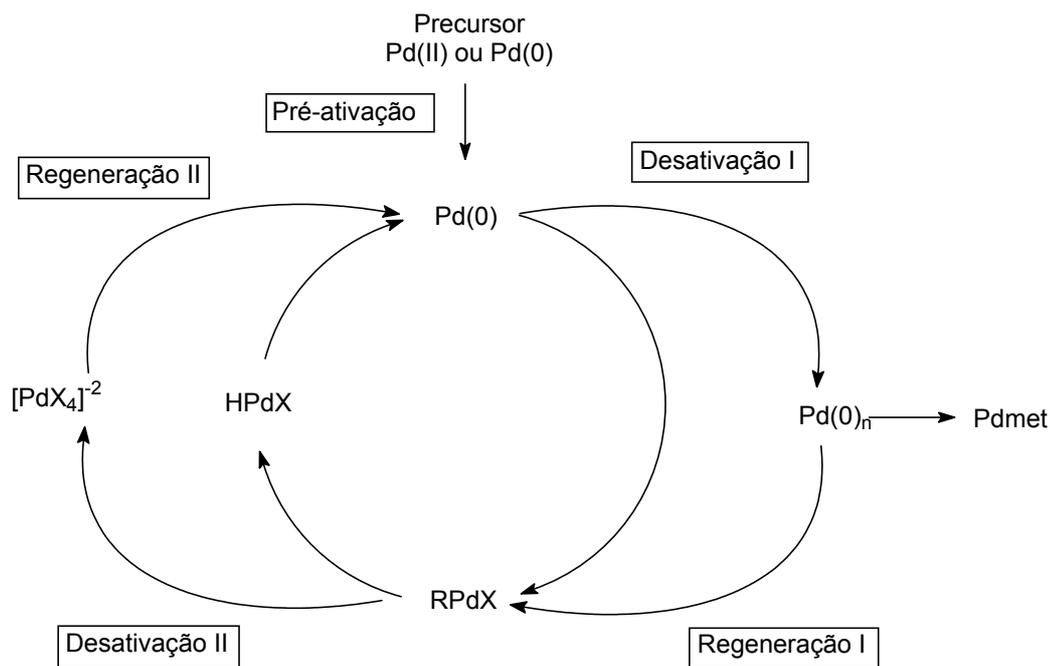


Figura 24. Representação dos processos de desativação e regeneração envolvidos do ciclo da reação de Heck.

2.2.2 O Sistema Catalítico

2.2.2.1 Olefinas

Usualmente, olefinas mono- ou 1,1-di-substituídas são usadas nas reações de Heck devido a sua maior reatividade.³ Entretanto, em decorrência de grande avanço esta reação não está limitada a olefinas ativadas; o substrato pode ser uma olefina simples como eteno ou conter uma variedade de grupos funcionais tais como: éter, éster, ácido, fenol ou nitrila.⁹⁸ Grupos saturados em posição α a compostos carbonílicos também podem sofrer arilação.⁹⁹ Na literatura as olefinas mais utilizadas para avaliação da atividade de um sistema catalítico são o acrilato de metila, o acrilato de *n*-butila e o estireno.

2.2.2.2 Grupos de saída

A reação de Heck é normalmente efetuada com haletos de arila e suporta uma grande variedade de grupos funcionais como substituintes do anel aromático. Como mencionado anteriormente a reatividade possui a seguinte ordem: iodetos de arila reagem mais rápido do

que brometos de arila, seguidos pelos cloretos de arila, os quais, notoriamente, são pouco reativos na ausência de catalisadores especiais ou ligantes que aumentem a sua reatividade.

A reação de Heck pode ser realizada com sais de diazônio, N-nitroso-N-arilacetamidas, cloretos de ácido, anidridos e compostos de iodo hipervalentes. Reações bem sucedidas com alquenil triflatos têm revelado a importância deste grupo de saída, apesar de serem menos reativos do que os correspondentes iodetos de arila.³

A reação de Heck também pode funcionalizar haletos de vinila e outros grupos C_{sp^2} -X bem como C_{sp} -X como clorofenilacetileno.¹⁰⁰ A funcionalização de C_{sp^3} -X é muito rara para sistemas catalíticos com paládio pois após a adição oxidativa a maior velocidade da eliminação- β conduz aos produtos de eliminação preferencialmente ao produto de acoplamento. Haletos de benzila são ativados pelo paládio fornecendo mistura de produtos de acoplamento e de isomerização.¹⁰¹

2.2.2.3 Solvente

Para sistemas catalíticos em fase homogênea usualmente são empregados solventes polares apróticos tais como: N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidinona (NMP), N,N-dimetilacetamida (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO) e acetonitrila (MeCN).

Misturas de água e solventes orgânicos também podem ser empregados para a reação de Heck em presença de bases como K_2CO_3 , Na_2CO_3 , $NaHCO_3$, ou KOH.¹⁰² A presença de água nestes sistemas tem um efeito muito positivo nos rendimentos de reação, por exemplo a reação entre bromobenzeno e ácido acrílico catalisada por $Pd(OAc)_2$ na presença de $P(o-Tol)_3$ e K_2CO_3 tem um rendimento de 12 % do ácido cinâmico em DMF enquanto que com a adição de água (10 % v/v) o rendimento é quase quantitativo. Este aumento de atividade provocado pela adição de água não está esclarecido embora alguns autores sugerem um aumento da velocidade de inserção da olefina na ligação Pd-C aumentando a eletrofilicidade do paládio,⁴ mas, por outro lado, a presença de água pode simplesmente promover a maior solubilização da base no meio reacional e aumentar assim a atividade das etapas que dependem da concentração de base.

O uso de água como solvente, tem sido objeto de estudo por apresentar a vantagem de um processo “limpo” por evitar a utilização de solventes orgânicos no meio reacional. Entretanto, quando utiliza-se somente água como solvente de reação, fosfinas hidrofílicas como TPPMS ($Ph_2PC_6H_4-m-SO_3Na$) ou TPPTS ($P(C_6H_4-m-SO_3Na)_3$) e substratos com solubilidade em água precisam ser utilizados para obter-se boas atividades.^{103,104,105}

O emprego de CO₂ supercrítico como solvente, tem sido investigado nas reações de Heck, devido às vantagens associadas a não inflamabilidade, não toxicidade, diminuição na produção de resíduos além das possíveis simplificações no trabalho experimental. Os resultados têm mostrado que para obter maiores conversões, há necessidade do emprego de fosfinas perfluoradas ou sais de fosfinas sulfonadas na presença de um co-solvente como água ou etilenoglicol, para que o catalisador seja dissolvido no CO₂ supercrítico.^{106,107}

Outros solventes empregados em menor escala são os perfluorados. Neste caso também os precursores precisam ser imobilizados neste meio com o auxílio de ligantes perfluorados.⁹³ Como este meio é imiscível na maioria dos solventes orgânicos, sistemas bifásicos que permitem a reutilização da fase perfluorada foram desenvolvidos.⁹¹

2.2.2.4 Bases e aditivos

Diversas bases orgânicas e inorgânicas são empregadas nas reações de Heck como acetatos, carbonatos, hidrogenocarbonatos e fosfatos alcalinos, podendo-se destacar como as mais usadas NEt₃ e NaOAc.

Muitos sais são utilizados como aditivos em reações de Heck, como por exemplo: NaCl, KCl, Ag₂CO₃, AgNO₃, NBu₄Br, PPh₄Br, entre outros. Os sais de tetralquilamônio destacam-se pela ampla faixa de aplicação e por sua atuação no aumento da velocidade e da seletividade das reações de Heck.¹⁰⁸

O efeito positivo da adição de sais quaternários de amônio nas reações de Heck foi descoberto por Jeffery,^{109,110} e desde então as condições experimentais empregando sais de tetralquilamônio são conhecidas como protocolo de Jeffery.

A função destes aditivos no meio ainda não está bem esclarecida. Segundo Jeffery este sal auxilia na regeneração do catalisador de Pd(0),¹¹¹ enquanto Herrmann sugere que além de atuar como agente de redução do Pd(0), também elimina o período de indução nas reações catalisadas por paládio-carbenos.⁶⁶

A atuação destes sais no aumento da atividade na reação de Heck não está definitivamente esclarecida e provavelmente é uma conjunção de diversos fatores:

(i) O sal de amônio pode atuar como um agente de transferência de fase sólido-líquido nas reações contendo base sólidas como acetatos carbonatos, hidrogenocarbonatos e fosfatos alcalinos;

(ii) Pode servir como agente de transferência de fase líquido-líquido em reações efetuadas em meio aquoso em que um dos substratos não é solúvel;

(iii) ânions como haletos e acetatos podem aumentar as velocidades de algumas etapas do ciclo catalítico como por exemplo a adição oxidativa (podem aumentar a densidade eletrônica no centro metálico formando espécies aniônicas de Pd(0)).⁵⁸ Neste sentido, muitos outros aditivos contendo haletos solúveis (LiCl) podem aumentar a atividade na reação de Heck;¹¹²

(iv) pode agir como um agente estabilizante de espécies pouco coordenadas de Pd(0) e assim aumentar o tempo de vida destes fragmentos. Este efeito pode ser exercido por cloretos e brometos que entram na esfera de coordenação do centro metálico formando complexos aniônicos mais estáveis e impedindo o processo de desativação por formação de paládio metálico. Sabe-se que a presença destes sais estabiliza nanopartículas de paládio;

(v) pode atuar como agente redutor em sistemas onde é utilizado em altas temperaturas ou previamente recebe tratamento térmico (pode liberar aminas terciárias). Na maioria dos casos estudados o efeito dos sais de amônio quaternários pode ser visto como uma mistura complexa das influências citadas anteriormente.

Outro aditivo conhecido por acelerar a reação de Heck foi introduzido por Reetz e colaboradores.¹¹³ Sais de fosfônio quaternários permitem inclusive a reação de clorobenzeno com estireno com altas conversões (até 96 %). Os sais de fosfônio liberam fosfinas via adição oxidativa sobre a ligação P-C. Este processo foi comprovado quando aqueceu-se Pd(OAc)₂ com Ph₄PCl em presença de etanol como agente redutor (Figura 25) resultando em um complexo dimérico.

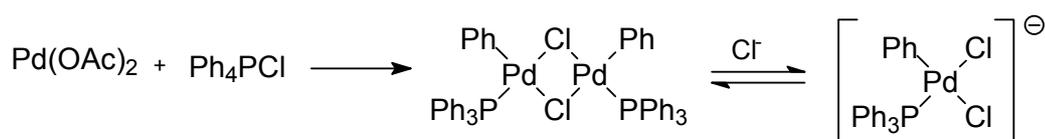


Figura 25. Formação da espécie ativa utilizando sais de fosfônio.

Este complexo é ativo na reação de clorobenzeno com estireno em até 15 % de conversão e com a adição de 6 equivalentes do sal Ph₄PCl a conversão é quase quantitativa, o que indica que o sal de fosfônio serve como uma fonte renovável do complexo ativo da reação.¹¹⁴ Entretanto os rendimentos em produtos podem ser muito baixos devido a troca de grupos arila (os grupos arila provenientes do aditivo formam os produtos de Heck com a olefina)

Sais de amônio quaternários podem ser utilizados como solventes de reação, quando passam a ser chamados de líquidos iônicos.¹¹⁵ Como discutido anteriormente, estes meios muito polares podem estabilizar espécies intermediárias de Pd(0) formando complexos aniônicos. Os líquidos iônicos mais utilizados são: NBu₄Br, Ph₃MePCL, Ph₃MePBr, *n*-Bu₃-*n*-C₁₆H₃₃NBr e sais derivados do cátion 1,3-dialquilimidazólio. Os melhores resultados indubitavelmente são obtidos com o NBu₄Br.¹¹⁶ O conhecido paladaciclo de Herrmann promove a reação entre clorobenzeno e estireno (NaOAc, 130 °C, 14-24 h) em *n*-Bu₄NBr fundido dando 44 % de rendimento em estilbeno e 82 % de conversão do clorobenzeno. Com a adição do aditivo AsPh₄Cl, rendimentos de até 96 % podem ser obtidos. Além disso cloreto de paládio também pode catalisar a formação de estilbenos com clorobenzeno e estireno neste meio reacional dando 50 % de rendimento. Infelizmente os mesmos aditivos não foram testados para cloreto de paládio.⁶⁷ De fato este último resultado é o mais importante do trabalho comprovando que mesmo cloreto de paládio pode ativar clorobenzeno sem a necessidade de ligantes ou aditivos. Neste trabalho, Herrmann também mostrou que o líquido iônico pode ser reutilizado por oito ciclos onde 3 g do líquido iônico podem no total converter 3 g do clorobenzeno com um NR total de 1520.

2.2.2.5 O Precursor Catalítico

Para um tratamento mais detalhado, os sistemas catalíticos a base de paládio serão subdivididos em: (i) sistema com fosfinas, (ii) nanopartículas, (iii) carbenos, (iv) sistemas variados e (v) paladaciclos.

2.2.2.5.1 Sistemas com fosfinas

O catalisador clássico de Heck é gerado *in situ* a partir de Pd(OAc)₂ e fosfinas terciárias (PPh₃ ou P(*o*-tolil)₃); comumente é necessário usar entre 1-5 % de Pd e os valores de NR atingem um máximo de 100. Neste sistema a espécie considerada cataliticamente ativa é um complexo insaturado de Pd(0), coordenado aos ligantes fosfina. Estudos estabeleceram que para estes complexos, como o Pd(PPh₃)_n (n = 2-4), o equilíbrio dissociativo determinava o desempenho do catalisador, sendo observado que um excesso de fosfina retarda a reação, e que uma quantidade seis vezes maior de fosfina em relação ao paládio envenena o sistema catalítico (Figura 26).

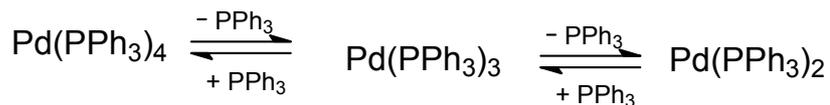


Figura 26. Equilíbrio dissociativo em sistemas contendo fosfinas.

A função principal das fosfinas coordenantes é proteger os centros metálicos de baixo número de oxidação (efeito de estabilização) e também modular as propriedades eletrônicas do paládio.⁶⁶

Os estudos cinéticos realizados por Herrmann²⁹ demonstraram que o sistema catalítico padrão (1 mol % de Pd(OAc)₂ e 2-6 % mol de trifenilfosfina) é rapidamente desativado, em consequência da clivagem da ligação C-P no intermediário ArPdX(PPh₃). Isto causa a deposição de paládio, pois a constante clivagem C-P esvazia o sistema da fosfina (estabilizante do catalisador), portanto, este é o fato que impede a aplicação deste sistema com os substratos de interesse técnico, como cloretos de arila e brometos de arila desativados.

Alterações de ligantes, complexos de paládio, meio reacional entre outros, têm expandido as possibilidades de realização das reações de Heck, assim como melhorado os resultados em termos de NR, FR e seletividade.

Fu fez o estudo do catalisador gerado *in situ* pela reação entre Pd₂(dba)₃ e diferentes fosfinas, e obteve ótimos resultados com P(*t*-Bu)₃, para o acoplamento entre clorobenzeno e estireno (83 % de rendimento isolado) em temperatura de 120 °C, durante 21 horas e usando Cs₂CO₃ como base. Entretanto, o sistema requer grande quantidade de paládio (3 mol %) e excesso de fosfina (7,2 mol %).¹¹⁷ Um significativo avanço neste protocolo foi obtido quando a base foi substituída por Cy₂NMe.¹¹⁸ Neste caso a reação de Heck ocorre com cloretos de arila com grupos atratores de elétrons a temperatura ambiente. Além disso, a reação é tolerante a olefinas di-substituídas e conduz a ótimas estereosseletividades. Cloro-arenos contendo grupos doadores de elétrons ou grupos em posição *orto* sofrem reação de Heck com temperaturas um pouco mais altas (100-120 °C) com NR de até 300.

Em condições um pouco mais severas de temperatura (150 °C), o acoplamento entre cloretos de arila e estireno, usando o catalisador formado pela fosfina bidentada dippb e Pd(OAc)₂, forneceu bons valores de conversões e regiosseletividades (com clorobenzeno obteve 84 % de conversão em 24 horas de reação e 80 % de regiosseletividade no isômero *trans*).¹¹⁹ Entretanto estes métodos levam a muitos subprodutos de acoplamento reativo como bifenila e benzeno.

Outras fosfinas como PPh₃, P(*o*-Tol)₃, BINAP, dppf, P(*n*-Bu)₃, PCy₃, Cy₂PCH₂CH₂PCy₂, e tris(2,4,6-trimetoxifenil)fosfina não catalisam a reação de Heck com cloro-arenos desativados, o que revela que não podem ser feitas previsões de reatividade baseadas em propriedades eletrônicas ou ângulo de cone das fosfinas. Embora todas estas fosfinas levam a adição oxidativa do centro metálico sobre a ligação C-Cl, o ciclo catalítico não se completa. Fosfinas muito doadoras de elétrons podem impedir a eliminação reductiva e assim a regeneração de Pd(0)^{86,120} e fosfinas muito volumosas e coordenantes podem impedir a coordenação da olefina. É aceito atualmente que um ciclo catalítico eficiente precisa ter um sincronismo entre as várias etapas do ciclo catalítico para prevenir desativações e envenenamentos. Amatore afirma que as constantes de velocidade individuais das várias etapas devem ser comparáveis pois se existirem constantes muito grandes em relação às outras pode ocorrer um efeito negativo sobre todo o ciclo.⁵⁸ Como definitivamente ainda não é possível prever as velocidades das etapas individuais em função do ligante escolhido, a química combinatória é uma solução para a busca de fosfinas eficientes.¹²¹ Alguns resultados destes testes estão representados na Tabela 2.

Tabela 2. Comparação da atividade de diferentes fosfinas na reação entre cloro-arenos com acrilato de *n*-butila (2,5 mol % Pd₂(dba)₃, NaOAc, DMF).¹²¹

Substrato	condições	Ligante			
		P(<i>o</i> -Tol) ₃	<i>t</i> -Bu ₂ PFc	<i>t</i> -Bu ₂ PPh	<i>t</i> -Bu ₃ P
4-ClPhCO ₂ Me	4 h, 110 °C	0	97 %	77 %	96 %
4-ClPhMe	22 h, 110 °C	09	67 %	16 %	51 %

Neste tipo de sistema catalítico contendo fosfinas, é necessária uma alta quantidade de paládio, (tipicamente 1 a 10 %) para obter bons rendimentos, além destes ligantes requererem estrito controle da atmosfera da reação. O resultado é que a ativação de substratos muito mais baratos e disponíveis como os cloro-arenos em substituição aos bromo e iodo-arenos se torna mais dispendiosa por causa de ligantes caros, irrecuperáveis e poluidores e altas quantidades de metal empregadas.

2.2.2.5.2 Nanopartículas

Muitos artigos recentes descrevem a atividade de nanopartículas de paládio obtidas por diferentes métodos na reação de Heck. Na maioria destes métodos sais de Pd(II) são reduzidos em presença de surfactantes ou polímeros que formam barreiras protetoras em torno das partículas evitando assim o crescimento e cristalização do metal. A reação de Heck pode ser eficientemente catalisada por paládio metálico disperso em carvão, sílica, óxido de magnésio, zeólitas e polímeros como polivinilpirrolidona.¹²²

A questão mais importante neste tipo de sistema é saber onde a reação ocorre. Existem claramente duas escolas divergentes sobre o assunto: Blackmond e Choudary afirmam que a reação ocorre sobre a superfície metálica em defeitos e arestas da rede cristalina do paládio. Por outro lado Arai, Biffis e Köhler têm evidências experimentais muito fortes de que a reatividade está diretamente relacionada ao paládio que é lançado em solução e que a reação procede em meio homogêneo, sendo o suporte simplesmente um reservatório de espécies ativas solúveis.

Paládio metálico suportado em alumina e em uma resina trocadora de íons foi utilizado na reação de Heck entre 4-cloro-acetofenona e 4-bromo-acetofenona com acrilato de *n*-butila e constatou-se que grande parte do paládio foi lançado em solução após 24 horas (Tabela 3).¹²² Foi constatado que a dissolução do metal em solução ocorre somente se a combinação haleto de arila/base estiverem presentes, e que a solução obtida com o tratamento dos suportes com o haleto de arila/base tem a mesma atividade que o suporte inicial levando o autor a várias conclusões importantes: (i) Como a dissolução do paládio metálico ocorre em presença do haleto de arila esta deve ser consequência direta da adição oxidativa sobre o paládio que é lançado em solução no estado de oxidação (II); (ii) a Presença de base é essencial para ocorrer a dissolução do metal e (iii) a espécie que sofreu dissolução é a espécie ativa para a reação de Heck.

Outros trabalhos também têm conclusões semelhantes: na reação entre iodobenzeno e acrilato de etila catalisada por Pd(0) suportado em sílica praticamente todo o paládio está dissolvido no meio reacional no final da reação em forma molecular.¹²³

Tabela 3. Reações de Heck^a promovidas por paládio suportado.¹²²

Precursor	haleta de arila	Rendimento (%)	Pd dissolvido (%)
Pd/Al ₂ O ₃	4-Br-acetofenona	97	79
Pd/resina	4-Br-acetofenona	82	100
Pd/Al ₂ O ₃	4-Cl-acetofenona	5	22
Pd/resina	4-Cl-acetofenona	6	92

^a Condições reacionais: 10 mmol do haleta de arila, 10 mmol de NaOAc, 17 mmol de acrilato de *n*-butila, 0,1 g de Pd/suporte (0,1 % mol), 120 °C, 3 h.

Um trabalho muito esclarecedor publicado por Köhler testa uma variedade de precursores de paládio sob carvão com diferentes dispersões na reação de bromobenzeno com estireno em presença de acetato de sódio.¹²⁴ Uma dependência da atividade do sistema com a dispersão do paládio suportado foi encontrada como pode se esperar em uma reação heterogênea. Entretanto a maior área superficial também pode aumentar drasticamente a dissolução do paládio no meio reacional pela adição oxidativa do haleta de arila em presença de base como mencionado anteriormente e, portanto, este aumento de atividade também é esperado para reações que se processam em meio homogêneo. Para tentar resolver esta questão, a quantidade de paládio dissolvida no meio reacional foi monitorada durante todo o período da reação, mostrando que no início da reação grandes quantidades de paládio estão presentes em solução enquanto que somente 2 ppm de paládio são encontrados no final da reação (Figura 27). Existem grandes indícios que a reação se processa num mecanismo bastante complexo em meio *quasi*-homogêneo: o paládio é lançado ao meio reacional pela adição oxidativa do bromobenzeno onde o ciclo catalítico se processa, mas ao mesmo tempo, o Pd(0) é continuamente redepositado e arrancado do suporte. Ao final da reação, quando não existe mais bromobenzeno, todo o paládio está redepositado no suporte. Outra evidência muito grande deste processo é que a análise do suporte antes e depois do processo catalítico mostra uma completa redistribuição do paládio no suporte (a media de tamanho das partículas mudou de 2,4 nm antes da reação para 23 nm após a reação).

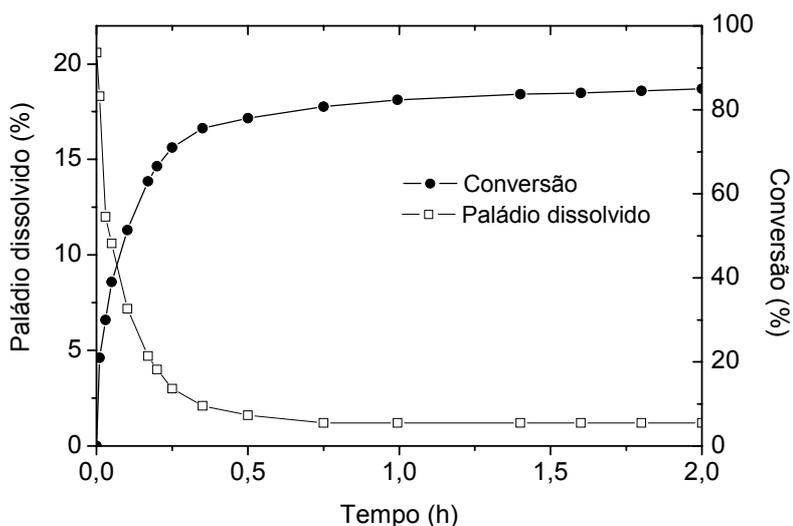


Figura 27. Quantidade de paládio dissolvido em função do tempo: Reação do bromobenzeno com estireno em presença de NaOAc e 1 mol % de Pd/C a 140 °C.¹²⁴

Nanopartículas de paládio depositadas sobre óxido de magnésio e alumínio foram preparadas e utilizadas na reação de cloro-anisol com estireno em NBu_4Br fundido.¹²⁵ O autor não encontrou quantidades significativas de paládio dissolvido no meio reacional e concluiu que o mecanismo opera de modo totalmente heterogêneo sobre a superfície das nanopartículas. Entretanto, a quantidade de paládio em solução não foi determinada para os estágios bem iniciais da reação, onde deveria ocorrer a maior dissolução como mostrado por Köhler.¹²⁴ Além disso, o uso do substrato cloro-anisol leva a velocidades de adição oxidativa bem menores que os bromo-arenos levando a uma dissolução mais lenta do paládio, que, pelo fato de estar permanentemente sendo dissolvido-adsorvido, pode dar a falsa impressão de que este não “passou” pela fase homogênea.

Muito recentemente, o mesmo autor foi bem sucedido em isolar e caracterizar diferentes intermediários de reações de acoplamento, entre elas da reação de Heck, sobre a superfície do paládio suportado em óxido de magnésio e alumínio.¹²⁶ Reações equimolares de clorobenzeno ou cloro-anisol com as nanopartículas de paládio fornece o intermediário ArPdCl ligado à superfície metálica que com um equivalente de olefina fornece o intermediário produto da inserção da olefina. Os intermediários foram caracterizados por XPS e TGA-MS. Em nenhum momento base esteve presente no meio, como numa reação catalítica de Heck podendo explicar porque o paládio não foi dissolvido em nenhum

momento (a presença de base já foi descrita anteriormente como fundamental para a dissolução de paládio em solução).

A determinação da fase onde ocorre à reação de Heck utilizando precursores heterogêneos é motivo de controvérsias e ainda vai render muitas discussões.

2.2.2.5.3 Sistemas variados

Uma nova família de precursores catalíticos para a reação de Heck foi introduzida pelo grupo de Herrmann.⁶⁶ Complexos estáveis contendo ligantes carbeno derivados do imidazol e 1,2,4-triazol mostraram-se bastante eficientes para promover o acoplamento de Heck. Estes ligantes são σ -doadores muito fortes e podem aceitar retrodoação do centro metálico se assemelhando muito as propriedades de fosfinas.¹²⁷

O uso de complexos de paládio com ligantes quelantes N-heterociclo di-carbenos (Figura 28) levam a bons resultados para reações de Heck em meio homogêneo, como por exemplo, a reação entre 4-bromo-anisol e acrilato de *n*-butila, com NaOAc como base e temperatura de 160 °C e DMA como solvente, (**1**: conversão 96 %, NR de $4,8 \times 10^3$, FR de 80 h^{-1}). A mesma reação, com o complexo **2** imobilizado em poliestireno, apresentou NR de $2,2 \times 10^3$ e FR de 187 h^{-1} e 45 % de conversão.¹²⁸

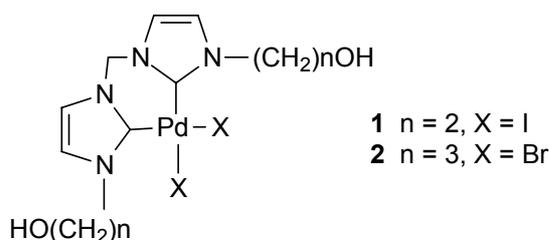


Figura 28. Complexos de paládio tendo como ligantes quelantes di-carbenos

Nas reações catalíticas de Heck entre estireno e brometos de arila, os complexos **1** e **2** fornecem bons resultados tanto para bromobenzeno quanto para brometos desativados, seja em meio homogêneo ou com o catalisador suportado, entretanto temperaturas altas são necessárias (150 °C e 160 °C), além de maiores tempos de reação (até 60 horas).¹²⁸

O complexo **2**, quando usado em meio homogêneo, mostrou-se ativo para o acoplamento de cloretos de arila ativados e estireno, na presença do sal NBu_4Br e a uma temperatura de 150 °C (NR menor do que 100).¹²⁸

Os complexos **3** e **4** (Figura 29) também catalisam o acoplamento entre acrilato de *n*-butila e brometos de arila desativados. Entretanto, os melhores resultados foram observados com o complexo **3** formado *in situ* pela adição de Pd(dba)₂ e o carbeno livre. Com o complexo gerado *in situ*, ao contrário dos complexos isolados previamente, não ocorre período de indução. O complexo **3**, também apresentou atividade para a reação de acoplamento entre acrilato de *n*-butila e cloretos de arila ativados (4-cloronitrobenzeno e 4-clorobenzaldeído), usado NBu₄Br como aditivo.⁶⁶

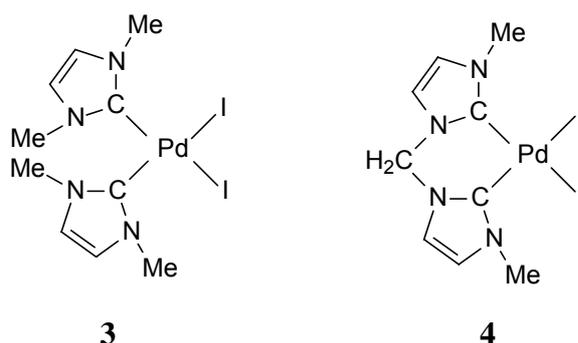


Figura 29. Complexos de paládio com ligantes carbeno e ligante quelante di-carbenos

Complexos de Pd(II) com ligantes quelantes bidentados fósforo-nitrogênio (Figura 30),¹²⁹ quando usados na reação de Heck entre acrilato de metila e iodobenzeno, levaram a valores de NR de até 10⁶ (FR 6,8 x 10³ h⁻¹), obtendo conversões completas na formação do cinamato de metila a diferentes temperaturas (100-130 °C), e mesmo após longos períodos de reação, não foi detectada deposição de Pd(0), o que atesta a estabilidade destes complexos. Um comportamento diferente é observado quando a espécie catalítica é gerada *in situ* pela adição de Pd(dba)₂ e os ligantes; além da diminuição nas conversões, ocorre precipitação de paládio metálico durante a reação.

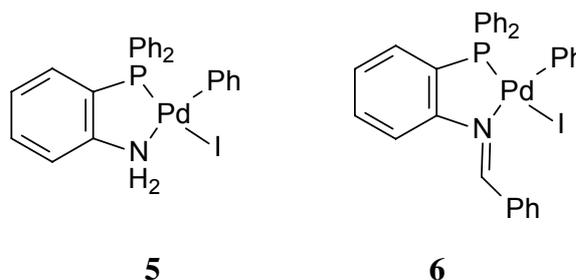


Figura 30. Complexos de paládio (II) com ligantes quelantes de fósforo-nitrogênio

Quanto ao acoplamento de brometos de arila e acrilato de metila, somente observou-se reação com 4-bromo-acetofenona, e na presença do NaI como aditivo, apesar de um aumento significativo na atividade, houve perda na seletividade devido à formação do produto de hidrólise 3-(4-acetil-fenil)acrilato de sódio. Todavia, a reação entre de 4-bromo-acetofenona e estireno apresentou um bom resultado, apesar do tempo de reação elevado (140 °C, 97 horas, rendimento de 100 %, NR de $2,8 \times 10^3$).¹²⁹

Um complexo formado por um ligante tridentado foi descrito por Crabtree, tendo uma grande estabilidade térmica, podendo operar a temperaturas de 165 °C (Figura 31).¹³⁰ O complexo promove o acoplamento de cloro-acetofenoma dando 98 % de rendimento com um NR de $4,9 \times 10^2$. Notavelmente a reação com clorobenzaldeído e estireno fornece um NR de $4,7 \times 10^3$ com 95 % de rendimento. Entretanto, esta alta estabilidade do complexo resulta em resultados pouco satisfatórios com substratos mais reativos como bromo e iodo-arenos.

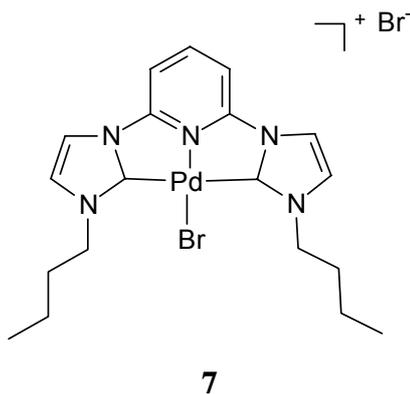


Figura 31. Complexo desenvolvido por Crabtree.

Um notável exemplo de um complexo formado por um ligante híbrido de fósforo e enxofre promove o acoplamento de bromo-arenos desativados com NRs maiores que 10^6 (4-BrPhOMe, estireno, Na₂CO₃, DMF, 120 °C, 72 h) (Figura 32), sendo o mais ativo complexo para ativar bromo-arenos conhecido.¹³¹

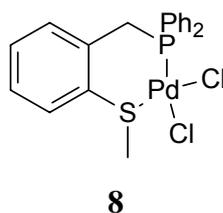
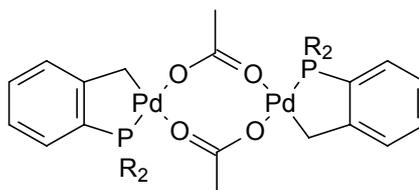


Figura 32. Complexo híbrido PS.

Algumas tentativas têm sido feitas no sentido de heterogeneizar catalisadores em forma molecular. Desta forma, ligantes contendo fosfinas e ligantes nitrogenados ligados a suportes poliméricos tem sido testados com atividades similares aos análogos complexos não ligados ao suporte. Normalmente os autores descrevem a formação de nanopartículas durante a reação indicando que o paládio foi totalmente lançado em solução.^{132,133}

2.2.2.5.4 Paladaciclos

Uma nova classe de precursores catalíticos para reações de formação de ligações carbono-carbono, foi introduzido por Herrmann, Beller e colaboradores em 1994, com o emprego do paladaciclo de fósforo $[\text{Pd}(2\text{-CH}_2)\text{-C}_6\text{H}_4\text{-P}(2\text{-Me-C}_6\text{H}_4)_2\text{-}\kappa\text{C},\kappa\text{P}(\mu\text{-OAc})]_2$ (Figura 33).²⁹ Este paladaciclo e também compostos análogos derivados da tris(mesitil)fosfina e ligantes com estrutura geral *o*-TolPR₂ são obtidos com procedimentos simples e são estáveis ao ar, água e apresentam alta estabilidade térmica (normalmente ≥ 250 °C).



R = *o*-Tol (paladaciclo de Herrmann), Mes, *t*-Bu, Cy

Figura 33. Paladaciclo de Herrmann e suas variações.

A reação de Heck utilizando o paladaciclo de Herrmann como precursor é, sem dúvida o sistema catalítico mais estudado na literatura. O precursor é muito ativo para a reação de Heck com brometos de arila (condições: NaOAc, DMF, 100-140 °C), particularmente com os brometos de arila contendo grupos atratores de elétrons (CN, CHO, COMe) para os quais NRs de até 10⁶ foram observados. O precursor de Herrmann e outros sais de paládio somente ativam cloro-arenos na reação de Heck quando efetuadas em sais de tetralquilamônio fundidos e com a presença de sais de tetralquifosfônio (como visto no item 2.2.2.4). Este paladaciclo é pouco reativo frente iodo-arenos (foi primeiramente isolado e caracterizado por Heck em 1984 e rejeitado por esta razão¹³⁴). É conhecido que o paladaciclo de Herrmann serve como uma fonte de Pd(0) para a reação de Heck pois suas reações têm

períodos de indução característicos que podem ser eliminados com a adição de agentes redutores, mas o mecanismo de pré-ativação não é conhecido, tanto a hipótese do semi-processo Wacker ou redução por amina não tem evidência experimental.^{1,135} O paladaciclo é quase totalmente recuperado no final da reação sendo que somente uma pequena fração é transformada no catalisador da reação de Heck.

A cinética e o mecanismo da reação de Heck catalisada pelo precursor de Herrmann foi intensivamente estudada por vários autores na tentativa de reconhecer a espécie ativa.^{90,136,137,138} Foram sugeridos diversas estruturas da espécie ativa, todas com o fragmento fosfina fortemente ligado ao paládio, como equilíbrios complexos entre o complexo paládio-arila e formação de complexos aniônicos, porém, nenhuma destas tentativas conseguiu explicar coerentemente a cinética da reação. Recentemente de Vries mostrou, num intrigante trabalho, que a atividade do paladaciclo de Herrmann é muitíssimo similar à apresentada por acetato de paládio nas mesmas condições reacionais e surpreendentemente estudos de ES-MS mostraram que além do paladaciclo, a única espécie que está presente no meio reacional, e em quantidade muito grande, é PdBr_3^- .⁹² Esta espécie é meramente um reservatório que fornece gradativamente o Pd(0) para o ciclo catalítico, confirmando que o paladaciclo de Herrmann é uma fonte de Pd(0) semelhante a qualquer outro processo que não opere com fosfinas.

Nos últimos anos, inúmeras publicações têm relatado o emprego de outros paladaciclos fosforados na catálise de reações de Heck. Na Figura 34 (compostos **9** a **15**), tem-se alguns dos paladaciclos presentes na literatura, que apresentaram os melhores resultados para reações de arilação de Heck (Tabela 4).

Os complexos pinça **14** e **15** são excelentes precursores catalíticos para a arilação de acrilato de metila e estireno com iodo e bromobenzenos mostrando uma boa estabilidade térmica e ao oxigênio.¹³⁹

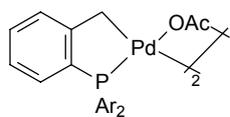
Fosfinitos também foram utilizados como ligantes para formação de paladaciclos PC e pinças PCP (compostos **10**, **12** e **13**) possuindo atividades muito grandes na reação de Heck. O complexo **10** obtido com o tris(2,4-di-*tert*-butil-fenil)-fosfite catalisa a arilação de estireno ou acrilato de *n*-butila com quantidades muito pequenas de paládio. Por exemplo, a reação entre 4-bromo-acetofenona com acrilato de *n*-butila fornece NRs de até $5,7 \times 10^6$ e FRs de até $8,3 \times 10^4 \text{ h}^{-1}$ (NaOAc ou K_2CO_3 , DMA, 160 °C, 69 h).¹⁴⁰

O complexo pinça **12** desenvolvida por Shibasaki,⁶ apresenta valores de NR e FR notáveis para iodo-arenos (Tabela 4, Exp. 11). É interessante notar que este paladaciclo somente promove a reação de Heck entre iodetos de arila e ésteres acrílicos. Entretanto,

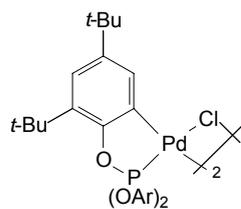
deve-se salientar que praticamente qualquer derivado Pd(II) ou Pd(0), associado ou não com ligantes, promove a reação de Heck envolvendo iodetos de arila e brometos de arila ativados (com grupos substituintes atratores de elétrons). Em oposição, somente poucos paladaciclos são precursores catalíticos ativos para brometos de arila desativados, e um menor número ainda é ativo para cloretos de arila ativados, tais como os complexos **9** e **13** (Tabela 4, Exps. 4-5 e 12-14).

Paladaciclos derivados de ligantes contendo nitrogênio, oxigênio e enxofre têm demonstrado ser excelentes precursores para a reação de Heck. Os paladaciclos mais representativos desta classe são mostrados na Figura 34 e sua reatividade frente a reações de Heck na Tabela 5.

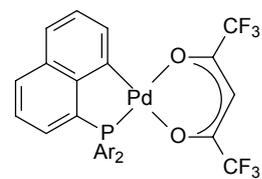
Complexos pinça derivados de ligantes sulfurados (**16** e **17**) mostram atividade razoável frente a iodobenzenos. A reação é insensível ao oxigênio e pode ser efetuada com reagentes não purificados. Os análogos paladaciclos, por sua vez, mostraram-se muito mais ativos para promover o acoplamento e NRs de até $1,8 \times 10^6$ foram obtidos (complexo **18**, Exps. 3-4 Tabela 5).



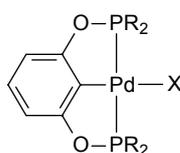
9 Ar = *o*-tol



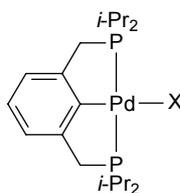
10 Ar = 2,4-*t*-BuPh



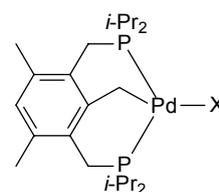
11 Ar = 1-naftil



12 R = 4-MeOPh, X = I

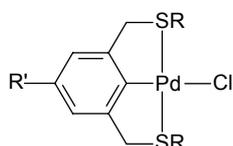


14 X = OCOCF₃

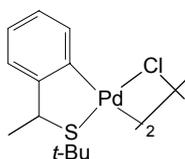


15

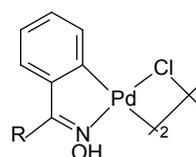
13 R = *i*-Pr, X = Cl



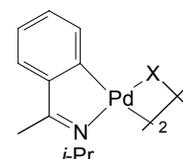
16 R = *t*-Bu, R' = H



18



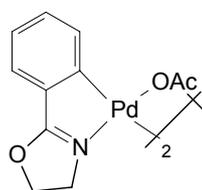
19 R = Ph



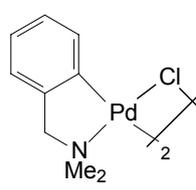
21 X = OCOCF₃

17 R = Ph, R' = NHAc

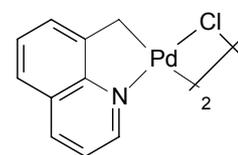
20 R = H



22



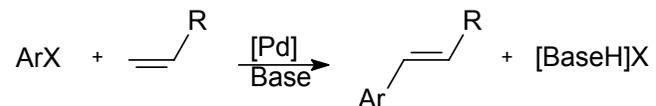
23



24

Figura 34. Paladacielos utilizados em reações de arilação de Heck.

Tabela 4. Paladaciclos fosforados que promovem a reação de arilação de Heck.



Exp.	Pd	ArX/R	Condições	Conv	NR (FR, h ⁻¹)	ref
1	9	4-BrPhCHO/CO ₂ Bu	NaOAc, DMA, 135 °C, 12 h	100	1,0 x 10 ³ (8,3 x 10 ³)	1
2	9	4-BrPhAc/CO ₂ Bu	NaOAc, Bu ₄ NBr, DMA, 130 °C, 24 h	100	1,0 x 10 ⁶ (4,2 x 10 ⁴)	1
3	9	4-BrPhOMe/CO ₂ Bu	NaOAc, Bu ₄ NBr, DMA, 130 °C, 48 h	99	1,0 x 10 ² (2,0)	1
4	9	4-ClPhAc/CO ₂ Me	NaOAc, Bu ₄ NBr, DMA, 130 °C, 72 h	40	4,0 x 10 ⁴ (5,5 x 10 ²)	1
5	9	4-ClPhCHO/CO ₂ Me	NaOAc, Bu ₄ NBr, DMA, 130 °C, 24 h	81	4,0 x 10 ² (17)	1
6	10	PhBr/CO ₂ Bu	NaOAc, DMA, 160 °C, 18 h	51	250 (14)	140
7	10	4-BrPhAc/Ph	NaOAc, DMA, 160 °C, 69 h	58	5,7 x 10 ⁶ (8,3 x 10 ⁴)	140
8	11	PhBr/Ph	NBu ₃ , DMF, 115 °C, 30 h	77	7,7 x 10 ² (26)	7
9	11	PhI/Ph	NBu ₃ , DMF, 120 °C, 120 h	65	6,5 x 10 ⁵ (5,4 x 10 ³)	7
10	11	PhI/CO ₂ Me	NBu ₃ , DMF, 95 °C, 312 h	56	1,1 x 10 ⁶ (3,6 x 10 ³)	7
11	12	PhI/CO ₂ Bu	Na ₂ CO ₃ , NMP, 180 °C, 22 h	89	8,9 x 10 ⁶ (4,0 x 10 ⁵)	6
12	13	4-ClPhCHO/Ph	CsOAc, Dioxano, 180 °C, 24 h	81	1,2 x 10 ² (5,1)	141
13	13	PhCl/Ph	CsOAc, Dioxano, 180 °C, 24 h	99	1,4 x 10 ² (6,2)	141
14	13	4-ClPhOMe/Ph	CsOAc, Dioxano, 180 °C, 24 h	86	1,2 x 10 ² (5,4)	141
15	14	PhI/CO ₂ Me	Na ₂ CO ₃ , NMP, 140 °C, 350 h	91	5,2 x 10 ⁵ (1,5 x 10 ³)	139
16	15	PhBr/CO ₂ Me	Na ₂ CO ₃ , NMP, 140 °C, 63 h	93	1,3 x 10 ⁵ (2,1 x 10 ³)	139
17	15	4-BrPhCHO/CO ₂ Me	Na ₂ CO ₃ , NMP, 140 °C, 63 h	79	1,1 x 10 ⁵ (1,8 x 10 ³)	139
18	15	PhI/Ph	Na ₂ CO ₃ , NMP, 140 °C, 60 h	93	1,3 x 10 ⁵ (2,2 x 10 ³)	139

Tabela 5. Paladaciclos não fosforados que promovem a reação de Heck

Exp.	Pd	ArX/R	Condições	Conv.	NR (FR, h ⁻¹)	ref
1	16	PhI/CO ₂ Me	NEt ₃ , DMA 140 °C, 24 h	90	4,5 x 10 ⁴ (1,8 x 10 ³)	9
2	17	PhI/CO ₂ Me	NEt ₃ , DMF, 80 °C, 60 h	-	7,0 x 10 ⁴ (1,1 x 10 ³)	142
3	18	PhI/CO ₂ Me	NEt ₃ , DMA 140 °C, 38 h	37	1,8 x 10 ⁶ (4,8 x 10 ⁴)	9
4	18	PhBr/CO ₂ Me	NEt ₃ , DMA 170 °C, 8 h	75	3,7 x 10 ⁴ (4,6 x 10 ³)	9
5	18	4-NO ₂ PhCl/CO ₂ Bu	NaOAc, DMA 170 °C, 2 h	49	4,9 x 10 ² (245)	9
6	19	PhBr/CO ₂ Et	K ₂ CO ₃ , NMP, 140 °C, 1 h	96	4,8 x 10 ² (4,8 x 10 ²)	143
7	20	PhI/CO ₂ Et	K ₂ CO ₃ , NMP, 140 °C, 7 h	96	1,4 x 10 ⁵ (2,0 x 10 ⁴)	144
8	20	PhI/CO ₂ Et	K ₂ CO ₃ , NMP, 140 °C, 48 h	52	7,2 x 10 ⁴ (2,4 x 10 ²)	144
9	21	PhBr/CO ₂ Me	Na ₂ CO ₃ , NMP, 140 °C, 43 h	93	1,3 x 10 ⁵ (3,1 x 10 ³)	8
10	22	PhBr/CO ₂ Me	Na ₂ CO ₃ , NMP, 140 °C, 130 h	93	1,3 x 10 ⁵ (1,0 x 10 ³)	8
11	23	PhBr/CO ₂ Et	K ₂ CO ₃ , DMA, 130 °C, 34 h	90	9,0 x 10 ⁴ (2,6 x 10 ³)	144
12	24	4-BrPhAc/CO ₂ Et	NBu ₃ , DMA, 140 °C, 24 h	87	4,3 x 10 ⁴ (1,8 x 10 ³)	145

Dentre os complexos contendo ligantes nitrogenados destacam-se os paladaciclos desenvolvidos por Milstein. Estes paladaciclos apresentam reatividade sem precedente para a ativação de bromo-arenos com números de rotação de até $1,3 \times 10^5$ com rendimentos de 93 % (paladaciclos **21** e **22**, Exps. 9 e 10 Tabela 5).

Os paladaciclos derivados de ligantes nitrogenados possuem algumas vantagens sobre os fosforados, dentre elas a facilidade sintética com a qual os ligantes são obtidos, o baixo custo dos ligantes, e principalmente, a reação pode ser efetuada em condições aeróbicas.

É quase consenso que o papel dos paladaciclos no mecanismo da reação de Heck é a liberação de espécies de Pd(0) em uma velocidade adequada ao complexo equilíbrio de etapas de desativação. As diferenças de atividade catalíticas observadas com estes diferentes paladaciclos são provavelmente resultado da velocidade com que estes fornecem Pd(0). O paladacilo pode ser considerado como um “reservatório” de espécies cataliticamente ativas

de Pd de acordo com as condições reacionais. Portanto, o paladaciclo mais eficiente será o que liberar espécies ativas de Pd(0) de uma maneira nem muito rápida (típico de paladaciclos termo-lábeis que preferencialmente resultam na formação de paládio metálico inativo) tampouco muito lenta (típico de paladaciclos muito estáveis termicamente que exigiriam temperaturas elevadas para ativação e para manter a atividade do sistema).

A eficiência do sistema catalítico que utilize paladaciclos como precursores depende da cinética de pré-ativação. Como os fatores que determinam esta propriedade em um paladaciclo são imprevisíveis a busca de paladaciclos que aliem altos NRs (estabilidade e atividade) e FRs (atividade) é quase uma busca aleatória.

2.3 REAÇÃO DE SONOGASHIRA

A reação de Sonogashira consiste no acoplamento cruzado entre haletos de vinila ou arila com acetilenos terminais catalisada por complexos de paládio e co-catalisada por sais de cobre(I). (Figura 3) Esta reação é uma eficiente ferramenta sintética para a construção de ligações C_{sp^2} - C_{sp} resultando em compostos acetilênicos di-substituídos que são intermediários chave na síntese orgânica de produtos naturais, farmacêuticos e materiais orgânicos como fios moleculares.¹⁰

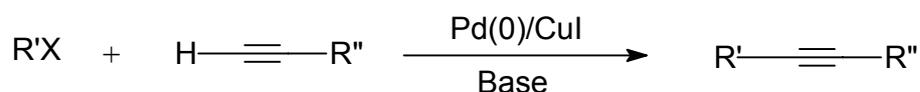


Figura 35. A reação de Sonogashira.

A reação de acoplamento entre haletos orgânicos insaturados e acetilenos terminais catalisadas por paládio foi publicada independentemente por três grupos em 1975. A reação de acoplamento entre haletos de vinila ou arila e acetilenos terminais foi desenvolvida por Dieck/Heck¹¹ e Cassar¹² como uma simples extensão da reação de arilação de olefinas de Heck. Já a metodologia desenvolvida por Sonogashira e Hagihara¹³ consiste na aplicação de complexos de paládio como catalisadores na reação de Stephens-Castro.¹⁴⁶ A reação de acoplamento desenvolvida por Sonogashira (empregando sais de cobre como co-catalisadores) mostrou-se um método muito mais versátil que os anteriores e portanto o método mais empregado para a funcionalização de acetilenos terminais, sendo este tipo de acoplamento conhecido como reação de Sonogashira.

2.3.1 Reação de acoplamento de Sonogashira promovida pelo sistema Pd/Cu

A reação de acoplamento entre haletos de vinila ou haletos de arila com acetilenos terminais promovida por sais ou complexos de paládio e co-catalisada por sais de cobre(I) é o sistema catalítico mais estudado para a obtenção de acetilenos funcionalizados. A grande limitação deste método está na necessidade de utilização de enormes concentrações de paládio (tipicamente 5 mol %) e na utilização de sais de cobre (tipicamente 10 mol %) o que inviabiliza aplicações práticas devido à dificuldade de descontaminação dos produtos reacionais e o custo do catalisador.

Na Figura 36 é apresentado o mecanismo reacional mais aceito para a reação de Sonogashira catalisada pelo sistema catalítico Pd/Cu.¹⁴⁷ A reação segue o processo adição oxidativa-eliminação redutiva comum à maioria dos processos catalíticos de formação de ligações C-C. É importante salientar que o mecanismo reacional é ainda desconhecido, e particularmente o papel do co-catalisador de cobre na nesta reação está baseado em analogias com outras reações promovidas por sais de cobre como a transmetalção de aminas.

O ciclo catalítico pode envolver espécies ativas de Pd(0) como espécies neutras, aniônicas ou catiônicas geradas a partir do precursor catalítico de Pd(II), como consequência de uma reação de acoplamento redutivo com dois equivalentes de acetileno terminal. A espécie ativa sofre a reação de adição oxidativa do halo-areno seguida de reação com o acetileno terminal, possivelmente via intermediários acetiletos de cobre. A reação de eliminação redutiva leva ao produto de acoplamento e regenera a espécie ativa da reação. Não há evidências experimentais de possível aceleração da etapa de eliminação redutiva auxiliada por sais de cobre.

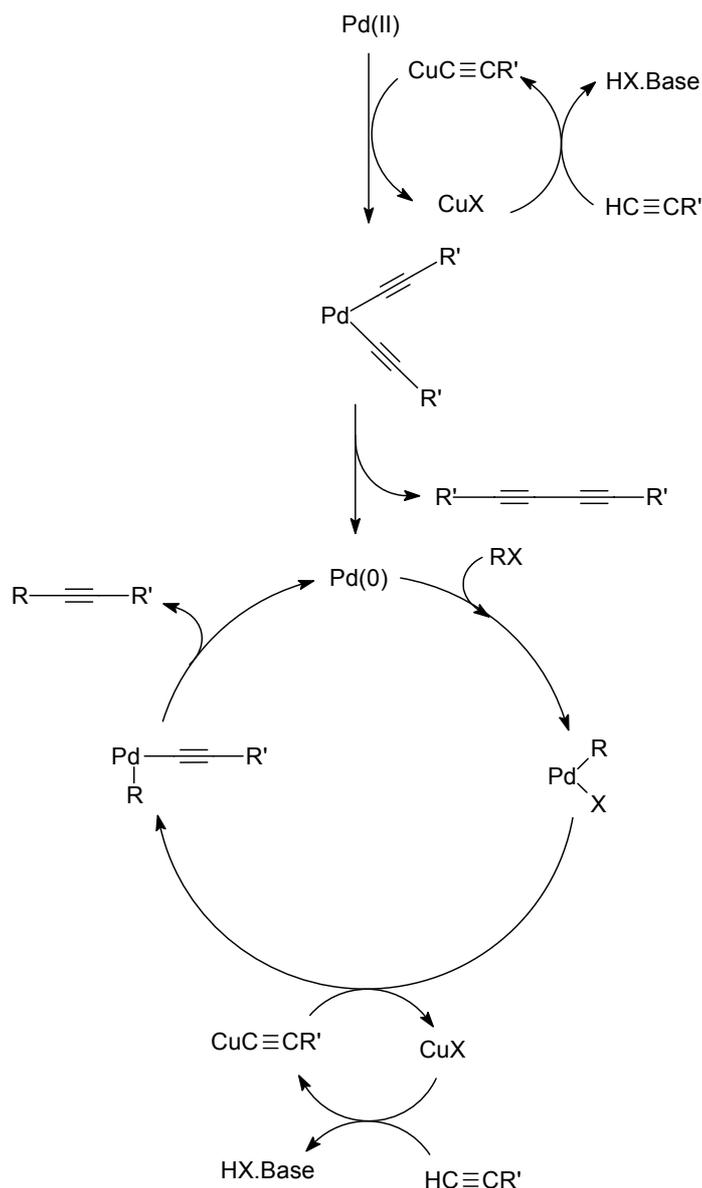


Figura 36. Mecanismo provável da reação de Sonogashira catalisada pelo sistema Pd/CuX.

Como precursor catalítico, comumente utiliza-se o complexo $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2$ e a reação é efetuada em trietilamina como solvente e base. Outros precursores catalíticos bastante utilizados são $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ou $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2$ em combinação com tipicamente 2 equivalentes de uma fosfina terciária. Fontes diretas de Pd(0) como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ou ainda $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ em presença de ligantes fosfina também são muito comuns como precursores catalíticos para a reação de Sonogashira.

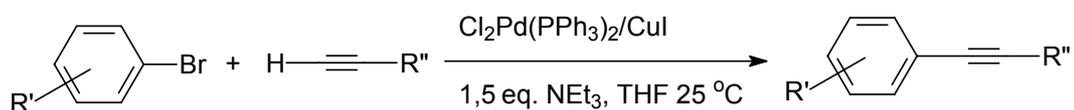
Várias condições reacionais tem sido utilizadas para esta reação dependendo da reatividade do haleto de arila ou vinila, do acetileno e da base empregados. A ordem de

reatividade observada segue a seguinte ordem: triflato de vinila ~ iodeto de vinila > brometo de vinila > cloreto de vinila > iodeto de arila >> brometo de arila >> cloreto de arila.

Haletos de arila contendo grupos atratores de elétrons em posição *orto* ou *para* ao halogênio apresentam maior reatividade como já salientado para a reação de Heck. Os substratos mais comumente utilizados na reação de Sonogashira são os iodo-arenos. A reação de acoplamento normalmente ocorre à temperatura ambiente em presença de sais de cobre como co-catalisadores e não necessita de purificações prévias de reagentes ou solventes.¹⁴⁸

Brometos de arila reagem muito mais lentamente que os análogos iodetos e geralmente a reação é efetuada na temperatura de refluxo do solvente para alcançar bons rendimentos. Além disso, um cuidado com a purificação dos reagentes e secagem dos solventes é necessário para a não desativação do sistema catalítico. Alguns procedimentos foram desenvolvidos para a síntese de arilacetilenos a partir de reações de acoplamento entre bromo-arenos e acetilenos terminais catalisada por sistemas Pd/Cu ativos a temperatura ambiente (Tabela 6).¹⁴⁹ Entretanto, a utilização de altas concentrações de paládio e cobre são necessárias para atingir bons rendimentos .

Tabela 6. Reação de Sonogashira promovida por complexos de paládio/CuI.



R'	R''	Rendimento
2-CO ₂ Me	Me ₃ Si	88
3-CO ₂ Me	Me ₃ Si	87
4-COMe	Bu	91
4-COMe	Ph	87

Condições reacionais: Cl₂Pd(PPh₃)₂ (5 mol %)/PPh₃ (2,5 mol %)/CuI (3 mol %), 16 horas.

Buchwald e Fu descreveram o sistema Pd(PhCN)₂Cl₂/CuI/P(*t*-Bu)₃ como um sistema catalítico bastante versátil para a reação de brometos de arila a temperatura ambiente, obtendo NRs de até 200.¹⁵⁰ Utilizando um excesso do ligante fosfino (6 mol %) e quantidades altas de paládio (3 mol %) o acoplamento pode ser realizado com quantidades equimolares de amina.

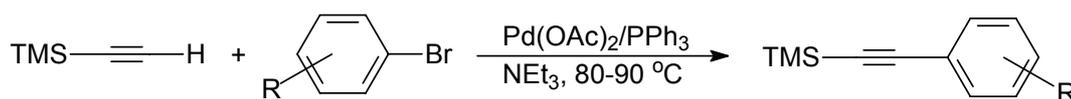
Triflatos de arila ou vinila, que são facilmente preparados a partir de fenóis ou aldeídos/cetonas, respectivamente, são bastante utilizados na reação de acoplamento de Sonogashira. Estes substratos reagem facilmente à temperatura ambiente utilizando o sistema catalítico Pd/CuI.¹⁵¹

Poucos métodos são conhecidos para o acoplamento de cloretos de arila com acetilenos terminais e geralmente somente é observada atividade para substratos contendo grupos atratores de elétrons. Recentemente, o grupo de Plenio introduziu um sistema catalítico bastante eficiente baseado na combinação $\text{Na}_2\text{PdCl}_4/(1\text{-Ad})_2\text{PBn}/\text{CuI}$ com o qual cloretos de arila, mesmo desativados, podem ser acoplados com acetilenos terminais.¹⁵²

2.3.2 Reação de acoplamento de Sonogashira promovida por complexos de paládio

A reação de acoplamento de acetilenos terminais com haletos de arila ou vinila catalisada por complexos de paládio foi desenvolvida por Heck e Cassar, como mencionado anteriormente como uma simples extensão da reação de Heck.

Como esta reação requer condições reacionais mais drásticas que a reação de Heck, este procedimento somente pode ser utilizado no caso de haletos de vinila, iodetos de arila e brometos de arila ativados por grupos atratores de elétrons, utilizando trietilamina como solvente da reação como mostrado na Figura 37.¹⁵³



R	Rendimento(%)
3-CHO	84
4-CHO	100
2-CHO	80
3-CO ₂ Me	71
4-CO ₂ Me	73

Figura 37. Reação de Sonogashira promovida pelo sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$.

Este protocolo foi revisitado recentemente, chegando-se a uma otimização que permite a redução da quantidade de amina empregada para níveis quase equimolares.¹⁵⁴ Entretanto o método ainda requer a utilização de temperaturas acima de 70 °C e altas

quantidades de paládio (2 a 4 mol %) para obter-se bons rendimentos partindo-se de iodetos de arila e alguns brometos de arila ativados por grupos atratores de elétrons.

Recentemente, esta metodologia livre de sais de cobre ganhou novo interesse devido ao grande potencial de utilização da reação de acoplamento de Sonogashira. A simplificação do protocolo reacional, levando a uma facilidade maior de purificação dos produtos de reação, bem como a necessidade de evitar a formação de subprodutos indesejados provenientes da utilização de sais de cobre levaram a um renascimento do estudo da reação de Sonogashira. Inúmeros estudos recentes têm levado a grandes avanços nesta área.

Alguns exemplos de sistemas catalíticos contendo ligantes fosfina auxiliares têm sido empregados em protocolos reacionais que não utilizam sais de cobre. Herrmann desenvolveu um sistema baseado no catalisador de Fu (gerado *in situ* a partir de Pd₂dba₃ e P(*t*-Bu)₃) utilizando trietilamina como solvente que em alguns casos opera a temperatura ambiente para bromo-arenos contendo grupos atratores de elétrons.¹⁵⁵ Outros protocolos baseados em ligantes fosfina também são eficientes para promover o acoplamento de Sonogashira de bromo-arenos ativados utilizando-se quantidades equimolares de base, requerendo, no entanto a utilização de temperaturas elevadas.^{156,157}

Com uma modificação do sistema desenvolvido por Herrmann, pesquisadores do grupo Meck criaram um sistema bastante eficiente e geral para o acoplamento de halo-arenos.¹⁵⁸ Com a simples substituição do complexo Pd₂dba₃ pelo [Pd(η^3 -alil)- μ -Cl]₂, foi possível obter um sistema geral para iodo e bromo-arenos com uma grande variedade de acetilenos terminais operando a temperatura ambiente e fornecendo rendimentos quase quantitativos. Em alguns casos cloro-arenos ativados sofrem a reação de acoplamento a temperaturas mais elevadas. Novamente, este sistema tem a grande desvantagem de necessitar de grandes quantidades de paládio e ligante auxiliar (5 mol % de Pd e 10 mol % de ligante fosfina). Os mesmos autores também introduzem estudos mecanísticos e cinéticos sobre este protocolo livre de sais de cobre, uma vez que o mecanismo de reação não é conhecido. O mecanismo proposto para esta reação é apresentado na Figura 38 e inicia com a geração da espécie ativa de Pd(0) através de um caminho desconhecido. As etapas seguintes, adição oxidativa do halo-areno, complexação com o acetileno seguido de desprotonação auxiliada pela base e a eliminação redutiva que regenera a espécie ativa e liberando o produto de acoplamento foram propostas em analogia ao mecanismo co-catalisado por sais de cobre.

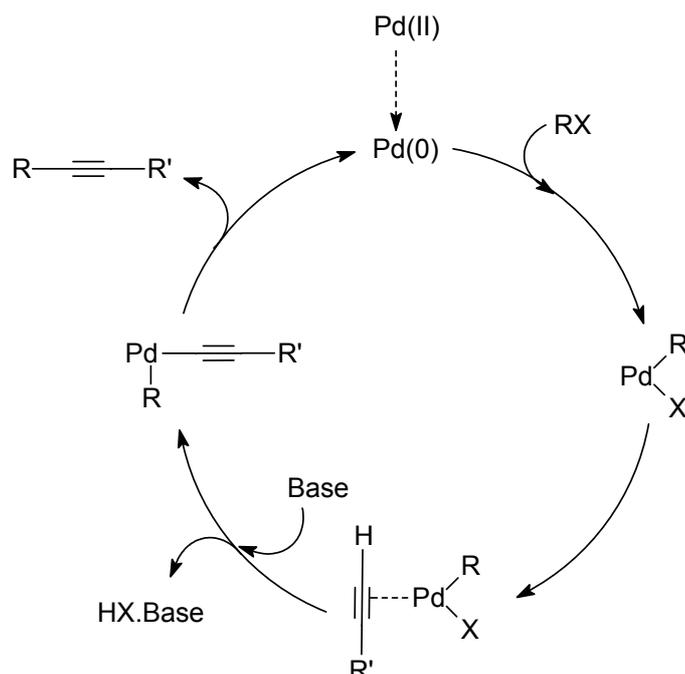
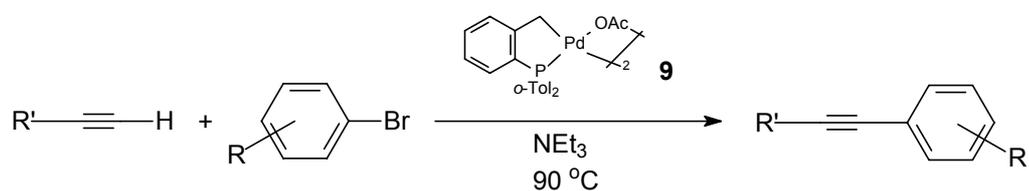


Figura 38. Mecanismo proposto para a reação de acoplamento de Sonogashira livre de cobre.

Tabela 7. Acoplamentos de Sonogashira promovidos pelo paladaciclo **9**.



R	R'	[ArBr]/[Pd]	Rend. (%)	NR (mol prod/mol Pd)
4-COMe	Ph	1,0 x 10 ³	99	9,9 x 10 ⁻²
4-COMe	Ph	1,0 x 10 ⁴	80	8,0 x 10 ³
4-Cl	Ph	1,0 x 10 ³	90	9,0 x 10 ²
4-Bu	Ph	1,0 x 10 ³	80	8,0 x 10 ²
4-COMe	TMS	1,0 x 10 ³	0	0
4-COMe	Bu	1,0 x 10 ³	0	0

Um grande avanço foi efetuado com a utilização de paladaciclos como precursores para a reação de acoplamento de Sonogashira para a ativação de substratos menos reativos como bromo-arenos.¹ A utilização do paladaciclo **9** em trietilamina como solvente de reação

fornece números de rotação de até $8,0 \times 10^3$ para a 4-bromobenzofenona sem a necessidade de adicionar-se o co-catalisador CuI. Como no caso da reação de Heck, acredita-se que o paladaciclo constitui um reservatório a partir do qual a espécie ativa é gerada.

No que diz respeito à ativação de cloretos de arila, o paladaciclo **13** foi empregado por Eberhard e colaboradores em um sistema livre de sais de cobre, empregando $ZnCl_2$ como co-catalisador. Por este procedimento tanto cloretos de arila ativados ou desativados reagem com fenilacetileno gerando os produtos de acoplamento de Sonogashira.¹⁵⁹

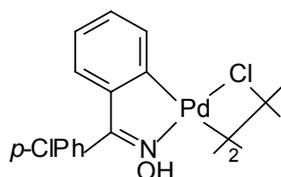


Figura 39. Paladaciclo **25**.

Tabela 8. Acoplamentos de Sonogashira promovidos pelo paladaciclo **25**.

haleta de arila	acetileno	Pd (mol %)	T (h)	rendimento
	H—C≡C—Ph	0,1	1	99
	H—C≡C— <i>n</i> -Hex	0,5	1	99
	H—C≡C—Si(<i>i</i> -Pr) ₃	0,5	1	100
	H—C≡C—C(CH ₂) ₂ OH	0,1	5	85
	H—C≡C—Ph	0,1	7	66
	H—C≡C—Si(<i>i</i> -Pr) ₃	0,25	4	81

O paladaciclo **25** derivado de um ligante oxima é um precursor catalítico eficiente para promover o acoplamento de iodo e bromo-arenos com uma grande variedade de acetilenos terminais (Tabela 8).¹⁶⁰ Através da otimização da base utilizada, é possível

conduzir a reação sem a necessidade da utilização de CuI, ligantes fosfina ou amins terciárias como solventes reacionais. O sistema opera tipicamente com uma razão $[ArX]/[Pd]$ de 1000/1 e necessita ser aquecido a 110 °C para bons rendimentos serem alcançados.

2.3.3 *Sistemas variados*

Recentemente foram reportadas metodologias baseadas na aplicação de microondas com o intuito de aumentar a atividade da reação de acoplamento de Sonogashira.^{161,162,163} Em alguns casos foi observado que sob condições apropriadas a reação pode ser conduzida sem a presença de catalisador.^{162,163} Estas metodologias utilizam água como solvente em condições de transferência de fase, utilizando por exemplo, sais de amônio quaternários ou polietilenoglicol. Bons rendimentos no produto de acoplamento podem ser alcançados com iodo-arenos enquanto que bromo-arenos fornecem rendimentos baixos a muito baixos com grande formação de sub-produtos. Por exemplo o substrato 4-iodobenzofenona reage com fenilacetileno com a exposição a microondas fornecendo um rendimento de 91 % do produto de acoplamento. Espantosamente, um rendimento de 37 % foi obtido para o mesmo sistema reacional utilizando-se aquecimento convencional. A contaminação do sistema com metais de transição não pode ser descartada visto que o limite de 1 ppm foi utilizado para descartar a participação destes na reação. Entretanto, vários metais de transição foram detectados abaixo do limite de 1 ppm incluindo todos os metais do grupo da platina.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 SÍNTESE DOS LIGANTES

Os acetilenos hetero-substituídos precursores dos paladaciclos foram preparados com bons rendimentos usando diferentes rotas. A primeira das rotas sintéticas envolve a reação de acoplamento de Sonogashira promovida por diferentes precursores catalíticos de paládio e iodeto de cobre. Por este método foram sintetizados os acetilenos **L1**, **L2** e **L3** de acordo com os métodos descritos na literatura (Figura 40).

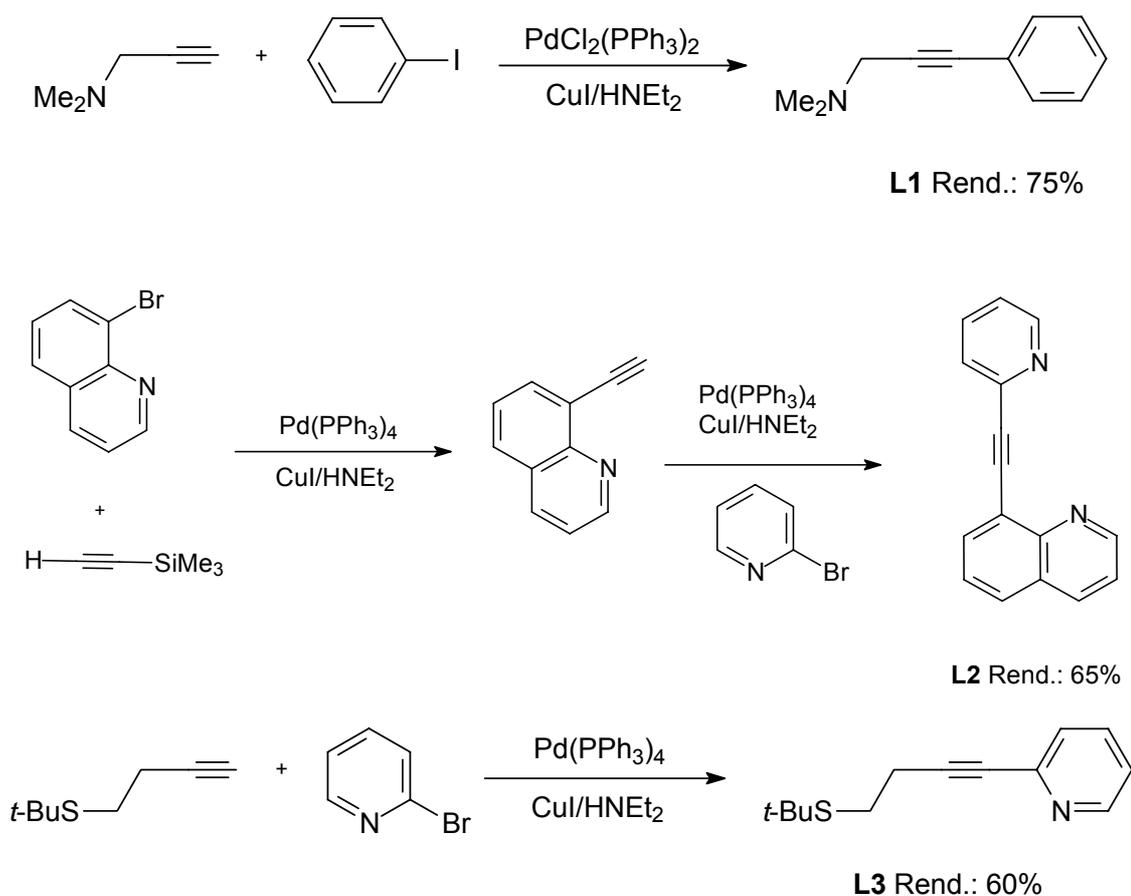


Figura 40. Síntese dos acetilenos hetero-substituídos pela reação de Sonogashira.

Os acetilenos **L4**, **L5** e **L6**, foram sintetizados por reações de Mannich com o álcool homopropargílico, seguido da funcionalização com dimetilamina, clorodifenilfosfina ou NaPPh_2 de acordo com métodos descritos na literatura. Os acetilenos foram obtidos com rendimentos de 57 a 85 %.

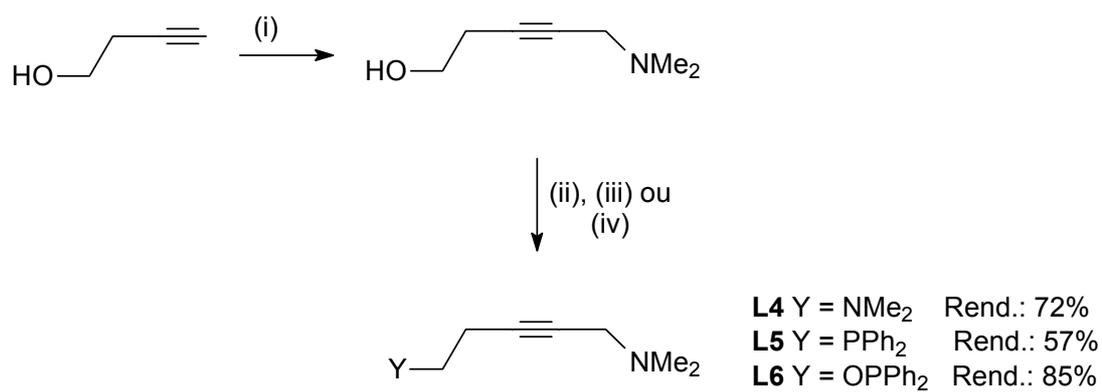


Figura 41 Síntese dos acetilenos pela reação de Mannich. (i) HCHO/HNMe₂, CuI, dioxano, (ii) TsCl, CH₂Cl₂, NEt₃, 0 °C, (iii) HNMe₂/CH₂Cl₂ ou NaPPh₂/CH₂Cl₂, (iv) ClPPh₂, NEt₃, CH₂Cl₂.

3.2 SÍNTESE DOS PALADACICLOS

3.2.1 Síntese dos paladaciclos pela reação de cloropalação de acetilenos

Todos os complexos de paládio (**P1-P6**, Figura 42) foram preparados com altos rendimentos pela simples adição dos ligantes correspondentes a uma solução de Li_2PdCl_4 em metanol. Excluindo-se o complexo **P6**, todos os outros complexos já são conhecidos na literatura.^{20,21}

Todos os complexos sintetizados são estáveis ao ar e a umidade e apresentam alta estabilidade térmica, passando a se decompor somente em temperaturas superiores a 140 °C no estado sólido. O complexo **P1** é estável ao ar e a umidade tanto no estado sólido como em solução (CH_2Cl_2 , acetona, DMSO) a temperatura ambiente, começando a decomposição a 172-175 °C no estado sólido e aproximadamente a 80 °C em solução de DMSO. Os paladaciclos foram caracterizados por meio de CHN, ^1H , e ^{13}C RMN. As análises de CHN indicam que somente um fragmento PdCl_2 por ligante está presente. O espectro de ^{13}C RMN mostra o carbono vinílico ligado ao átomo de cloro com um deslocamento químico entre 140 e 150 ppm e o carbono vinílico ligado ao paládio com um deslocamento químico variando entre 100 e 125 ppm. Os sinais de ^1H RMN relativos aos grupos NMe_2 e St-Bu dos complexos **P1 P2** e **P5** aparecem com um deslocamento para frequências mais altas de cerca de 0,6 a 1 ppm relativo ao acetileno livre.

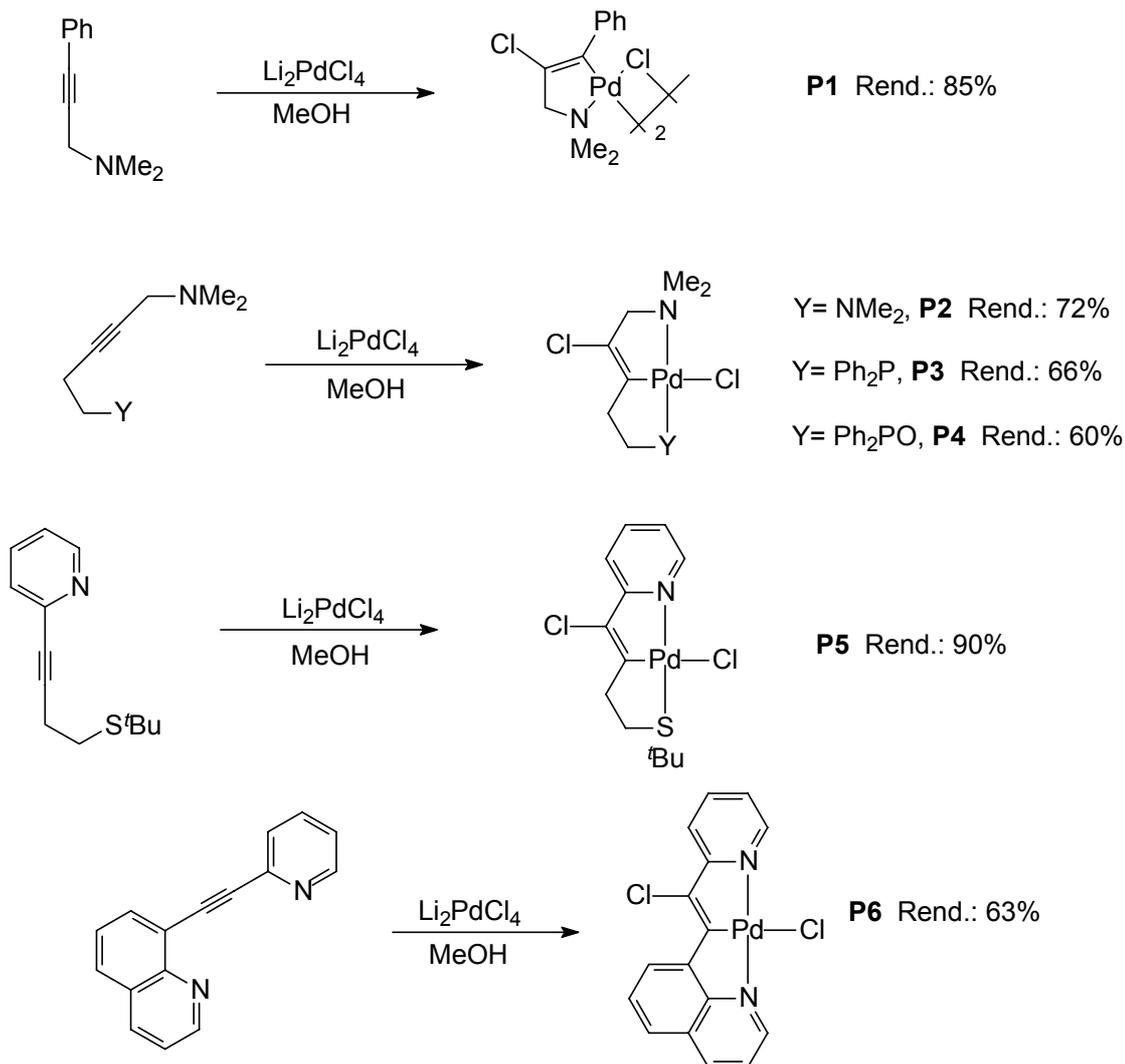


Figura 42. Paladaciclos obtidos via reação de cloropalação de acetilenos hetero-substituídos.

A formação dos complexos do tipo pinça provavelmente ocorre através da coordenação de um dos heteroátomos do acetileno seguido da coordenação da tripla ligação dando os intermediários mostrados na Figura 43, utilizando-se como exemplo o paladaciclo **P6**. O ataque nucleofílico intermolecular do cloreto sobre a $\text{C}\equiv\text{C}$ resulta no complexo termodinamicamente mais estável contendo um anel de cinco membros. A coordenação do segundo heteroátomo resulta no complexo pinça **P6**.

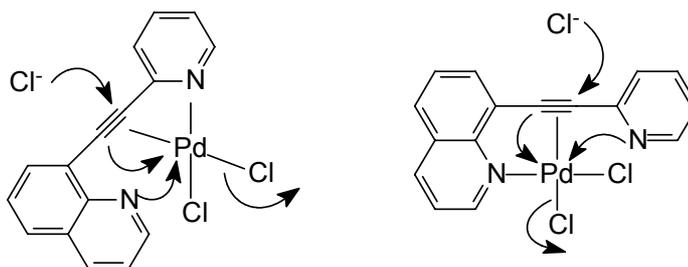


Figura 43. Possíveis intermediários na reação de cloropaladação do acetileno **L2**.

As estruturas dos complexos **P3**, **P5** e **P6** foram resolvidas por meio de análise de difração raios-X e estão representadas nas Figura 44 a Figura 46. Os dados cristalográficos, detalhes da determinação da estrutura, tabelas de parâmetros anisotrópicos e coordenadas atômicas para cada complexo são fornecidos na parte experimental. Algumas distâncias e ângulos de ligação são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Distâncias (Å) e ângulos de ligação (°) selecionados para os complexos **P3**, **P5** e **P6**.

P6		P3		P5	
Distâncias de ligação (Å)					
Pd1-C1	1,955(5)	Pd1-C1	1,995(2)	Pd1-C11	1,971(4)
Pd1-N17	2,035(4)	Pd1-N1	2,1576(17)	Pd1-N41	2,071(4)
Pd1-N8	2,040(4)	Pd1-P1	2,2091(5)	Pd1-S11	2,2899(11)
Pd1-Cl2	2,407 (14)	Pd1-Cl1	2,3951(6)	Pd1-Cl11	2,3858(12)
Ângulos de ligação (°)					
C1-Pd1-N17	82,7(2)	C1-Pd1-N1	83,34(8)	C1-Pd1-N4	81,57(17)
C1-Pd1-N8	82,13(19)	C1-Pd1-P1	83,65(6)	C1-Pd1-S1	84,50(13)
N17-Pd1-N8	164,85(17)	N1-Pd1-P1	166,63(6)	N4-Pd1-S1	166,04(11)
C1-Pd1-Cl2	178,64(15)	C1-Pd1-Cl1	176,62(6)	C1-Pd1-Cl1	175,58(13)
N17-Pd1-Cl2	96,93(13)	N1-Pd1-Cl1	95,21(6)	N4-Pd1-Cl1	94,42(11)
C7-N8-Pd1	127,5(4)	P1-Pd1-Cl1	97,95(2)	S1-Pd1-Cl1	99,48(4)
C3-N8-Pd1	112,6(3)	C31-P1-Pd1	118,72(7)	C6-S1-Pd1	98,95(15)
C16-N17-Pd1	127,4(4)	C21-P1-Pd1	114,95(6)	C2-C1-Pd1	113,60(16)
C18-N17-Pd1	112,5(3).	C7-P1-Pd1	103,67(6)	C5-C1-Pd1	113,0(3)
		C2-C1-Pd1	112,73(16)	C15-N4-Pd1	119,4(3)

A estrutura do complexo **P6** é mostrada na Figura 44 e distâncias e ângulos de ligação selecionados na Tabela 9. O centro metálico possui uma geometria quadrática plana levemente distorcida formada pelos nitrogênios dos grupos piridina e quinolina, o carbono vinílico e um átomo de cloro. O ângulo C(vinílico)-Pd-Cl é de 179° e os dois nitrogênios estão em posição *trans* com um ângulo de ligação de 165° , com um desvio de 15° da geometria de coordenação *trans* ideal. Esta distorção da geometria quadrática plana é

resultado dos ângulos de mordedura menores que 90° dos dois ciclos de cinco membros (respectivamente 83° e 82° para C(1)-Pd(1)-N(17) e C(1)-Pd(1)-N(8)). A ligação σ Pd-C(vinílico) tem uma distância de 1,95 Å.

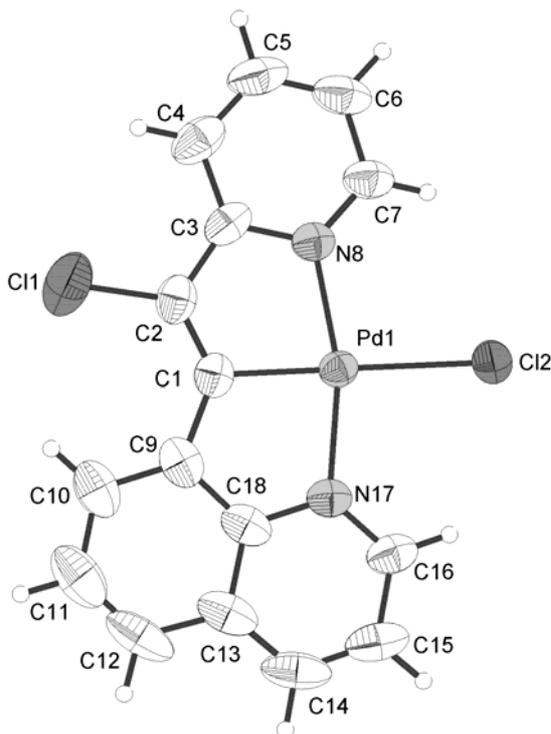


Figura 44. Estrutura molecular do complexo **P6**.

Nos complexos **P3** e **P5** o centro metálico possui uma geometria quadrática plana distorcida muito semelhante ao complexo **P6**. Para o paladacilo **P3** duas estruturas cristalograficamente independentes foram localizadas com pequenas variações entre ângulos e distâncias de ligação. As estruturas moleculares dos complexos são mostradas na Figura 45 e Figura 46. No composto **P3** o ângulo de ligação C(vinílico)-Pd-Cl é de $176,6^\circ$ e os heteroátomos P e N estão em posição *trans* com um ângulo de ligação P-Pd-N de $166,6^\circ$. No complexo **P5** o ângulo de ligação C(vinílico)-Pd-Cl é de $175,6^\circ$ e o ângulo entre os grupos S e N em posição *trans* é de $166,0^\circ$. A distorção da geometria quadrática plana está relacionada ao pequeno ângulo de mordedura dos anéis de cinco membros como mostrado anteriormente. Para o complexo **P3** os ângulos N-Pd-C(vinílico) e P-Pd-C(vinílico) são respectivamente $83,3^\circ$ e $83,6^\circ$; para o complexo **P5** os ângulos N-Pd-C(vinílico) e S-Pd-

C(vinílico) têm $81,6^\circ$ e $84,5^\circ$. As ligações σ Pd-C(vinílico) nestes complexos são bastante similares ($1,995 \text{ \AA}$ para **P3** e $1,971 \text{ \AA}$ para **P5**) as distâncias observadas em complexos análogos, onde estas distâncias estão distribuídas entre $1,991$ e $2,011 \text{ \AA}$.¹⁶⁴

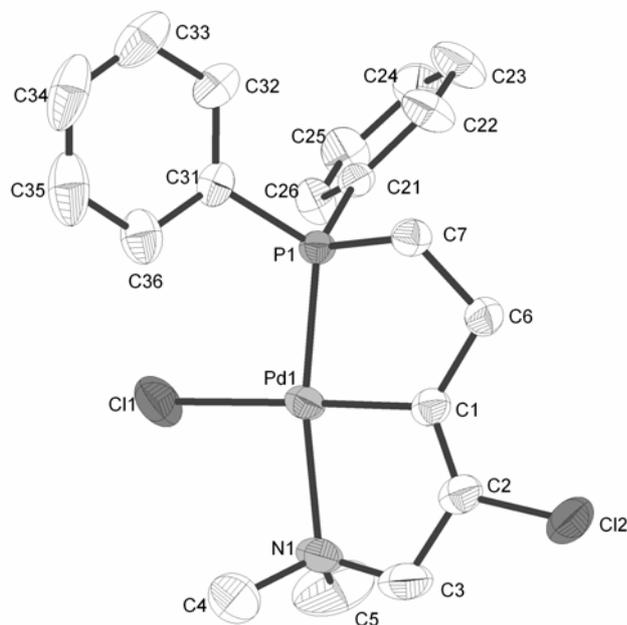


Figura 45 Estrutura molecular do complexo **P3** mostrando uma das estruturas cristalográficas independentes. Os átomos de hidrogênio foram omitidos por questão de clareza.

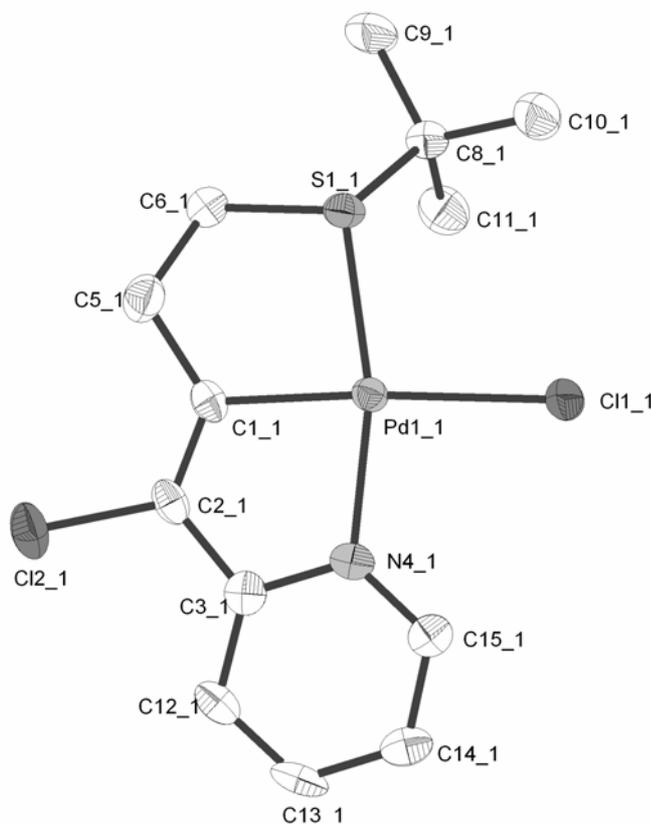


Figura 46. Estrutura molecular do complexo **P5**. Os átomos de hidrogênio foram omitidos por questão de clareza.

3.2.2 Síntese dos paladaciclos monoméricos **P7** e **P8**

A clivagem da ponte halogenada em metalaciclos diméricos de Pd(II) e Pt(II) por vários ligantes doadores é uma reação amplamente usada para a síntese dos respectivos monômeros.

A reação do paladacilo dimérico **P1** com as fosfinas $\text{HP}(t\text{-Bu})_2$ e $\text{P}(\text{Ph}\text{-CF}_3)_3$ leva à formação dos ciclopaladatos monoméricos **P7** e **P8** (Figura 47).

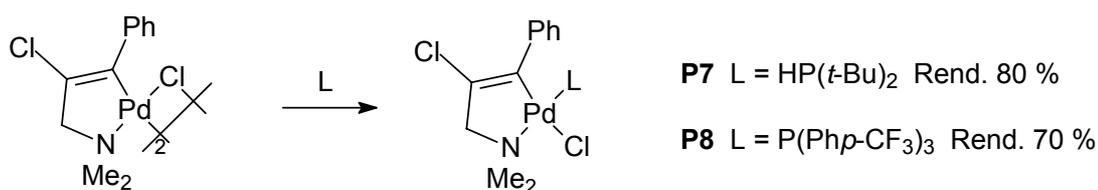


Figura 47. Síntese dos paladaciclos **P7** e **P8**.

Para o paladacilo **P1**, os dados de ^1H RMN e ^{13}C RMN já conhecidos mostram a formação de dois isômeros em solução, na proporção de 1:1, atribuídos aos isômeros *cisóide* e *transóide*. Em cada isômero, os hidrogênios metilênicos e as metilas do grupo amino são equivalentes, aparecendo como singletos no espectro de ^1H RMN. Observa-se a formação de dois isômeros em solução, pois há dois singletos para as metilas do grupo $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, em 2,69 ppm e 2,80 ppm e dois singletos para o grupo CH_2N em 3,58 ppm e 3,61 ppm. (Figura 48)

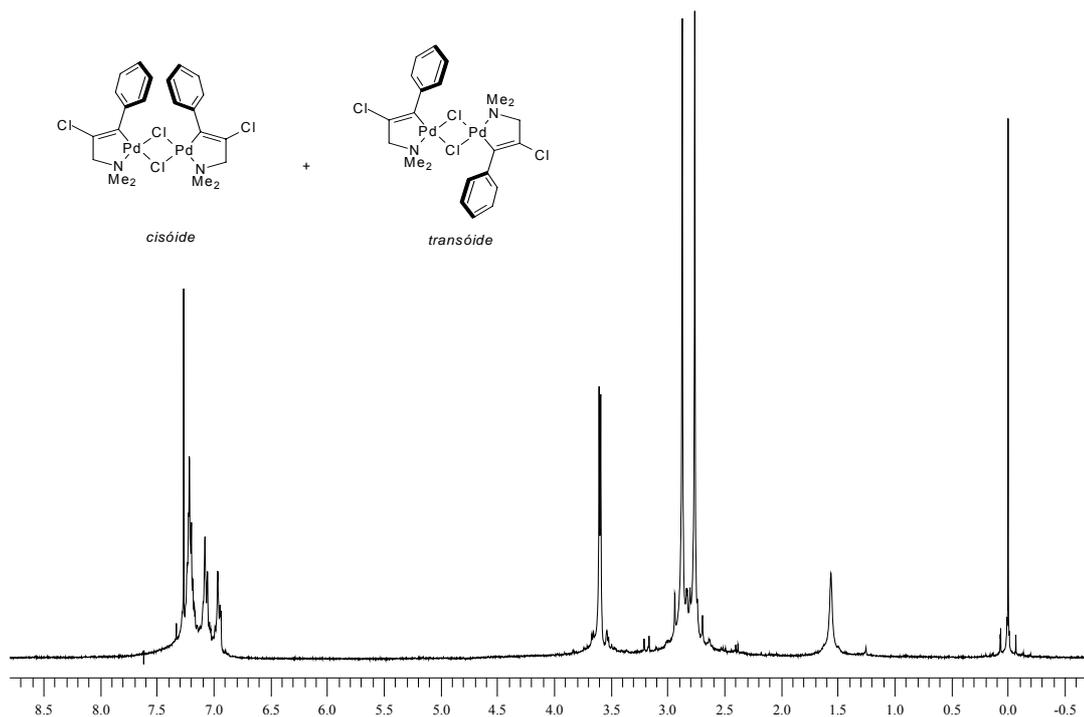


Figura 48. Estereoisômeros do ciclopaladato **P1** em solução caracterizados por seu espectro de ^1H RMN em CDCl_3 .

O ciclopaladato **P7** foi sintetizado com um rendimento de 80 % a partir do paladacilo **P1** e caracterizado por ^1H RMN e ^{13}C RMN bem como sua estrutura molecular foi determinada por difração de raios-X. O espectro de ^1H RMN do paladacilo **P7** é mostrado na Figura 49. Pode-se notar que a abertura da ponte halogenada pela fosfina resulta em um único isômero em solução com constantes de acoplamento típicas para o ligante fosfina em posição *trans* ao grupo $\text{N}(\text{Me})_2$. Observa-se agora um dubleto relativo as metilas do grupo $\text{N}(\text{Me})_2$ ($^4J_{\text{PH}} = 2,4$ Hz) e um dubleto para o grupo CH_2N ($^4J_{\text{PH}} = 1,4$ Hz). O dubleto centrado em 2,75 ppm corresponde ao hidrogênio ligado ao fósforo, com uma constante de acoplamento $^1J_{\text{PH}} = 359,3$ Hz, típica para fosfinas secundárias. O acoplamento com o átomo

de fósforo é também percebido no espectro de ^{13}C RMN onde o sinal relativo as metilas do grupo $\text{N}(\text{Me})_2$ aparecem como um dubleto centrado em 49,9 ppm com constante de acoplamento $^3J_{\text{PC}} = 2,2$ Hz.

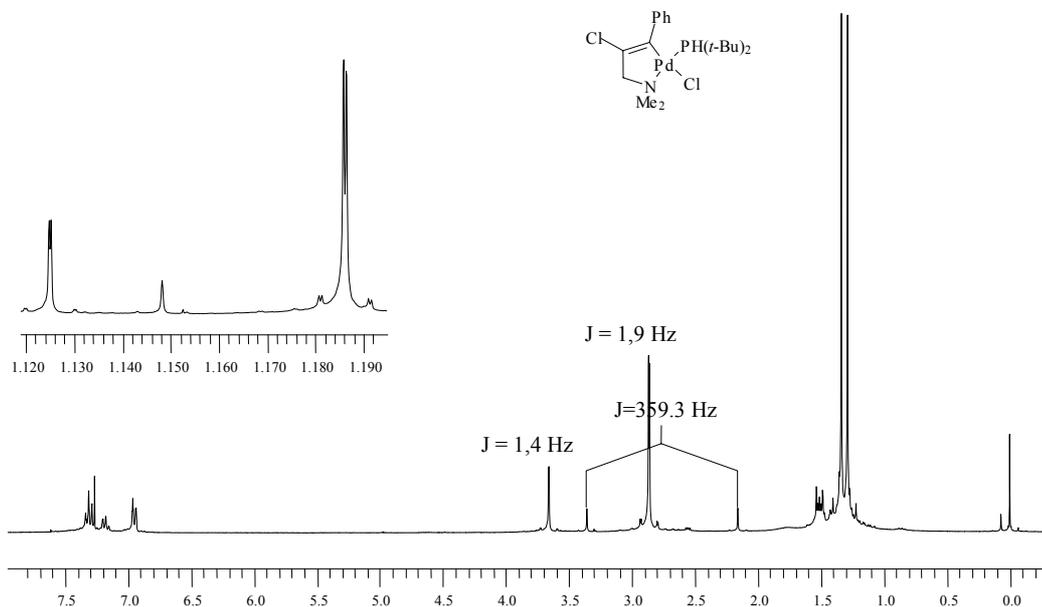


Figura 49. Espectro de ^1H RMN do paladacilo **P7** em CDCl_3 .

A localização do ligante fosfina *trans* à ligação Pd-N foi confirmada pela obtenção da estrutura molecular do paladacilo **P7** por difração de raios-X (Figura 50). De acordo com os dados estruturais, observa-se que a forma monomérica **P7** é formada por um anel de cinco membros, cuja esfera de coordenação dos átomos de paládio é essencialmente quadrática plana, com uma distância de ligação Pd-P 2,26 Å e Pd-N de 2,18 Å. É importante salientar que a distancia de ligação Pd-N que era de 2,064 Å no paladacilo dimérico **P1**, passa a 2,18 Å no paladacilo monomérico **P7**, mostrando a maior influência *trans* do ligante fosfina em comparação ao cloro.

De maneira análoga, o paladacilo **P8** foi sintetizado a partir do paladacilo **P1** e da fosfina $\text{P}(\text{Ph}p\text{-CF}_3)_3$ com um rendimento de 70 % e caracterizado por ^1H RMN e ^{13}C RMN. O paladacilo apresenta constantes de acoplamento P-H e P-C bastante similares ao paladacilo **P6** compatíveis com o ligante fosfina em posição *trans* ao grupo $\text{N}(\text{Me})_2$. O espectro de ^1H RMN do paladacilo **P8** apresenta um dubleto relativo as metilas do grupo $\text{N}(\text{Me})_2$ ($^4J_{\text{PH}} = 2,9$ Hz) e um dubleto para o grupo CH_2N ($^4J_{\text{PH}} = 1,9$ Hz).

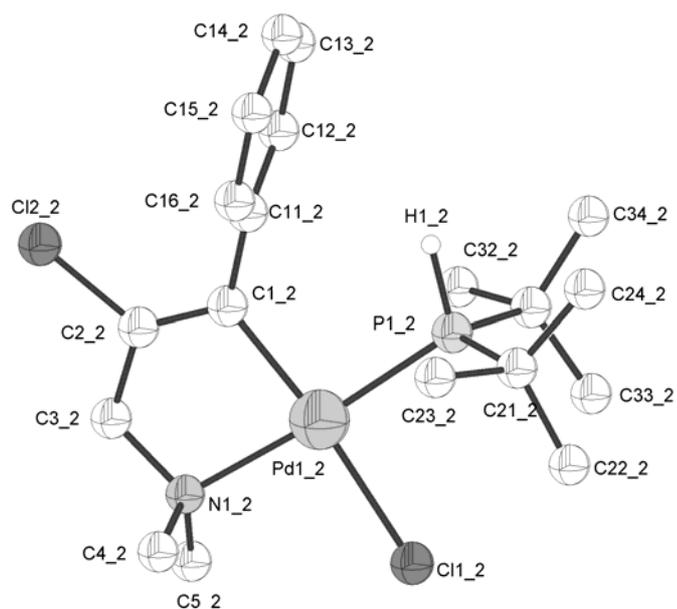


Figura 50. Estrutura molecular do paladacilo **P7**. Exceto H1, os átomos de hidrogênio foram omitidos por questão de clareza.

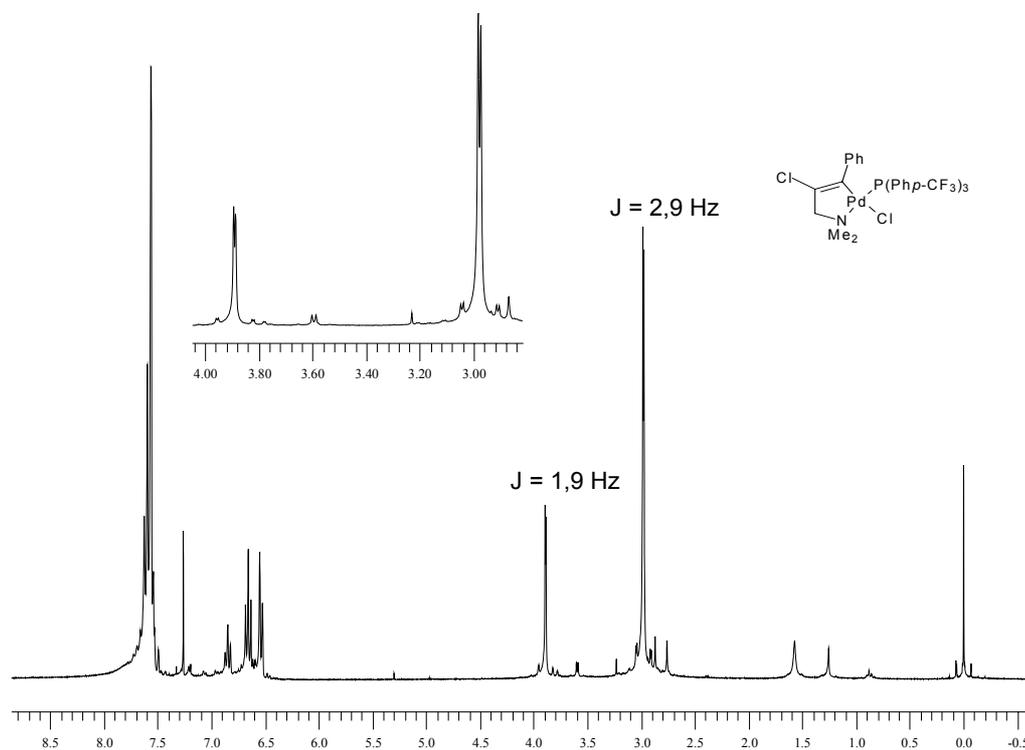


Figura 51. Espectro de ^1H RMN do paladacilo **P8** em CDCl_3 .

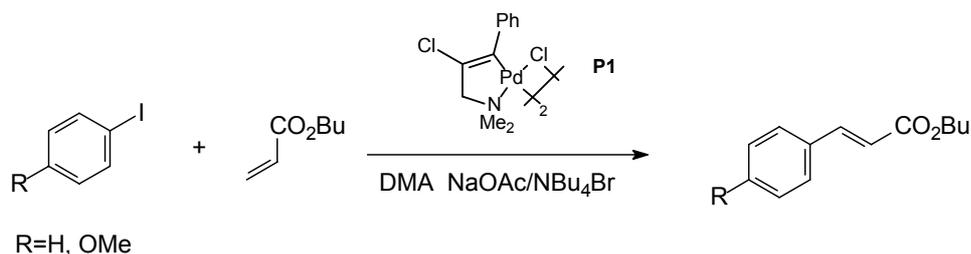
3.3 ESTUDO DA REATIVIDADE DO COMPLEXO DIMÉRICO P1 NA REAÇÃO DE HECK

A atividade catalítica do paladaciclo **P1** foi primeiramente avaliada na reação de Heck entre iodetos de arila e acrilato de *n*-butila na presença de NBu₄Br, NaOAc como base e DMA como solvente. Estas condições reacionais foram escolhidas de acordo com resultados prévios de trabalhos que utilizaram paladaciclos como precursores catalíticos da reação de Heck.⁹ Foram realizados testes catalíticos sob diferentes condições reacionais e os resultados obtidos são apresentados na Tabela 10.

O acoplamento entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila, na presença de NBu₄Br pode ser efetuado com rendimento quantitativo utilizando uma relação $[ArI]/[Pd] = 1,0 \times 10^6$ a 150 °C (Exp. 1, Tabela 10). Este resultado não é excepcional visto que estes valores podem ser alcançados por quase qualquer precursor catalítico de paládio.⁴ Porém, o acoplamento de iodo-arenos pode ser executado a temperatura ambiente se a quantidade de paládio utilizada for de 1 mol % (Exps. 5 e 7, Tabela 10). Este é um resultado excepcional visto que precursores catalíticos de Pd que são ativos a temperatura ambiente para a reação de Heck são muito raros, necessitando de ligantes auxiliares fosfina.¹¹⁸ Em nosso conhecimento, o paladaciclo **P1** é o único paladaciclo conhecido capaz de realizar acoplamento de Heck de iodo-arenos a temperatura ambiente.

A utilização de temperaturas moderadas (80 °C, Exps. 2 e 9, $[ArI]/[Pd] = 1,0 \times 10^4$) permite a diminuição da quantidade de paládio para apenas 0,01 mol % e ainda assim rendimentos quantitativos nos *trans*-cinamatos de *n*-butila correspondentes são obtidos.

Os valores de conversão e rendimento observados quando o substrato 4-iodo-anisol é utilizado mostram que a atividade catalítica diminui em relação às reações que utilizam iodobenzeno. Este é um comportamento geral para a reação de Heck, onde substratos contendo grupos doadores de elétrons são menos reativos que os contendo grupos atratores de elétrons.

Tabela 10. Reações de Heck entre olefinas e haletos de arila catalisadas pelo paladaciclo **P1**.^a

Exp.	ArI	[ArI]/[Pd]	T (°C)	t (h) ^b	Conv. (%) ^c	Rend (%) ^c
1	PhI	1,0 x 10 ⁶	150	24	100	100 (92)
2	PhI	1,0 x 10 ⁴	80	24	100	100
3	PhI	1,0 x 10 ³	50	24	100	100 (95)
4	PhI	1,0 x 10 ³	30	120	51	50
5	PhI	1,0 x 10 ²	30	24	100	100
6	4-MeOPhI	1,0 x 10 ⁶	150	24	92	90
7	4-MeOPhI	1,0 x 10 ²	30	72	92	93
8	4-MeOPhI	1,0 x 10 ³	30	160	41	40
9	4-MeOPhI	1,0 x 10 ⁴	80	24	97	95 (90)

^a Condições reacionais: DMA (5 mL), NaOAc (1,4 mmol), acrilato de *n*-butila (1,2 mmol) ArI (1 mmol) e NBu₄Br (0,2 mmol). ^b Tempo no qual a reação foi analisada. ^c Rendimento e conversão determinados por CG (usando benzoato de metila como padrão interno), rendimento isolado entre parênteses.

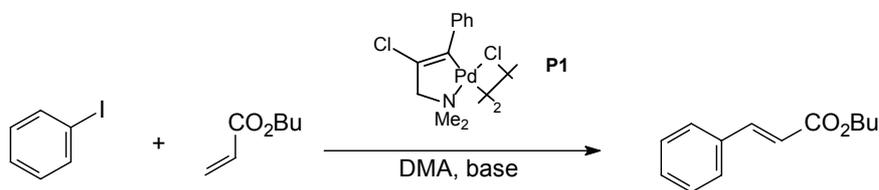
O efeito de diferentes bases bem como da utilização do NBu₄Br como aditivo foram estudados para a reação entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila utilizando 1 mol % do paladaciclo **P1** como precursor catalítico a 30 °C.

A reação de acoplamento entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila a temperatura ambiente pode ser realizada na ausência de NBu₄Br usando K₃PO₄ como base com pequena redução de atividade (Exp. 3, Tabela 11). Entretanto, a utilização de Na₂CO₃ como base está restrita a temperaturas mais elevadas, dando um rendimento de 32 % a 50 °C, enquanto que o acoplamento a temperatura ambiente não ocorre (Exps. 5 e 6, Tabela 11).

Um resultado interessante foi obtido quando da substituição do aditivo NBu₄Br pela mesma quantidade de tributilamina. Em ambos os casos são observados rendimentos quantitativos dos produtos de acoplamento em 24 horas (Exps. 1 e 2, Tabela 11). No sistema catalítico que opera em presença de 0,2 equivalentes de amina terciária, observa-se a completa deposição de paládio metálico ao final da reação, ao contrário do NBu₄Br. Além do efeito estabilizante que evita a deposição de paládio metálico, não se pode descartar que o

aditivo NBu_4Br seja uma fonte de amina terciária que permite a redução de sais de Pd(II) formados no ciclo secundário da reação e assim não permitindo a completa desativação do sistema catalítico. Nosso protocolo experimental está baseado na literatura⁶⁷ e envolve a retirada de excesso de umidade do NBu_4Br pela sua exposição ao vácuo na temperatura de fusão. A hipótese de que o NBu_4Br serve como fonte de amina terciária teve maior embasamento quando o sal foi utilizado sem secagem prévia: apenas 6 % de rendimento foi obtido em 24 horas de reação.

Tabela 11. Efeito base e aditivo na reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila efetuada a 30 °C promovida pelo paladaciclo **P1**.^a



Exp.	Base	aditivo	<i>T</i> (°C)	Conv. (%) ^b	Rend (%) ^b
1	NaOAc	NBu_4Br	30	100	100
2	NaOAc	NBt_3	30	100	100
3	K_3PO_4		30	65	61
4	NaOAc		30	10	10
5	Na_2CO_3		30	0	0
6	Na_2CO_3		50	32	32

^a Condições reacionais: $[\text{PhI}]/[\text{Pd}] = 1,0 \times 10^2$, 24 horas, DMA (5 mL), base (1,4 mmol), acrilato de *n*-butila (1,2 mmol) PhI (1 mmol) e aditivo (0,2 mmol). ^b Rendimento e conversão determinados por cromatografia gasosa (usando benzoato de metila como padrão interno).

O efeito sinérgico entre combinações de bases como NaOAc e NBu_3 na reação de acoplamento de Heck já foi descrito na literatura e foi racionalizado como resultado de um perfeito equilíbrio entre as etapas de desativação e regeneração de espécies cataliticamente ativas.⁶⁴ A utilização de NaOAc a baixas temperaturas promove a completa desativação do sistema pois os haletos de paládio formados durante o ciclo não podem ser reduzidos por NaOAc a temperaturas inferiores a 130 °C. Por outro lado, a alta velocidade com que aminas terciárias reduzem espécies de Pd(II) fazem com que sistemas que utilizem somente aminas terciárias como base sofram de desativação por formação de paládio metálico. Por estas diferentes características, existem relações específicas de concentrações de NaOAc/ NBu_3

que podem resultar em um melhor equilíbrio das taxas de desativação e regeneração de espécies ativas, resultando em atividades catalíticas superiores.

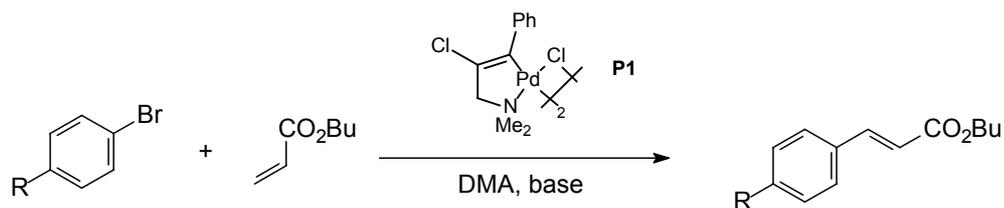
A atividade do paladaciclo **P1** na reação entre bromo-arenos e acrilato de *n*-butila em diferentes condições reacionais é mostrada na Tabela 12.

A reação dos bromo-arenos contendo grupos atratores de elétrons ocorre à temperatura ambiente (Exps. 3, 4, 11 e 12, Tabela 12) embora tenham sido obtidas conversões melhores a temperaturas moderadas (50-80 °C, Exps. 2, 8-10). Este resultado também é surpreendente visto que outros sistemas livres de fosfinas que promovam a ativação de bromo-arenos em condições tão suaves não são de nosso conhecimento. Para a 4-bromo-acetofenona um rendimento de 85 % pode ser alcançado utilizando-se uma relação $[ArBr]/[Pd] = 1,0 \times 10^5$ a 150 °C, o que coloca este precursor catalítico em igualdade de atividade com outros complexos derivados de ligantes fosfina.

No caso de bromo-arenos não ativados e desativados, temperaturas superiores a 120 °C são necessárias para alcançar bons rendimentos reacionais. Nota-se aqui que diferentes bases resultam em maiores atividades dependendo dos grupos funcionais presentes no bromo-areno. A base Na_2CO_3 mostra ser a base de escolha para o substrato bromo-anisol, onde um rendimento de 95 % é obtido com a utilização de uma relação $[ArBr]/[Pd] = 1,0 \times 10^5$ a 150 °C em comparação com 4 % de rendimento utilizando o sistema $NaOAc/NBu_4Br$. (Exps. 20 e 24, Tabela 12). Para os outros substratos estudados, a presença de Na_2CO_3 é sempre acompanhada de uma alta quantidade de produtos de decomposição.

Para o bromotolueno, um rendimento de até 85 % é alcançado com a utilização de K_3PO_4 como base utilizando uma relação $[ArBr]/[Pd] = 1,0 \times 10^5$ a 150 °C (Exp. 18).

A atividade catalítica observada para bromo-arenos contendo grupos doadores de elétrons está entre as melhores observadas com paladaciclos nitrogenados.

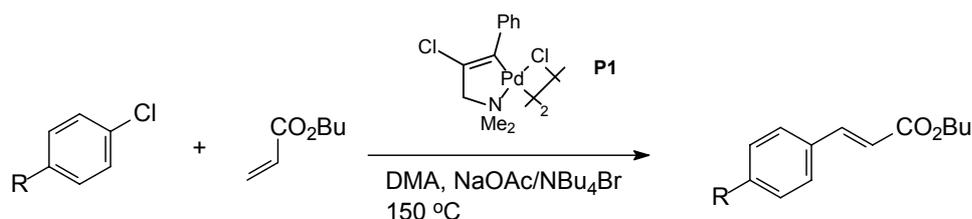
Tabela 12. Reações de acoplamento de Heck com bromo-arenos empregando o paladaciclo **P1**.^a

Exp.	ArBr	base/aditivo	[ArBr]/[Pd]	T (°C)	t (h) ^b	Conv. (%) ^c	Rend (%) ^c
1	4-NO ₂ PhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ⁵	150	24	100	100 (99)
2	4-NO ₂ PhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ²	50	24	100	100 (99)
3	4-NO ₂ PhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ²	30	48	81	80
4	4-NO ₂ PhBr	K ₃ PO ₄	1,0 x 10 ²	30	48	86	86
5	4-CNPhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ⁵	150	24	100	100 (93)
6	4-CNPhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ⁶	150	24	34	32
7	4-CNPhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ⁴	120	24	100	100
8	4-CNPhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ³	80	24	100	100
9	4-CNPhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ²	50	24	100	100
10	4-CNPhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ³	50	24	26	26
11	4-CNPhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ²	30	48	51	50
12	4-CNPhBr	K ₃ PO ₄	1,0 x 10 ²	30	24	25	28
13	4-CNPhBr	Na ₂ CO ₃	1,0 x 10 ⁵	150	24	100	70
14	4-MeCOPhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ⁵	150	24	100	100 (97)
15	4-MeCOPhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ⁶	150	24	80	80
16	4-MeCOPhBr	Na ₂ CO ₃	1,0 x 10 ⁶	150	24	44	-
17	4-MePhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ⁵	150	24	82	80
18	4-MePhBr	K ₃ PO ₄	1,0 x 10 ⁵	150	24	87	85
19	4-MePhBr	Na ₂ CO ₃	1,0 x 10 ⁵	150	24	20	18
20	4-MeOPhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ⁵	150	24	4	4
21	4-MeOPhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ⁴	150	24	74	72
22	4-MeOPhBr	K ₃ PO ₄	1,0 x 10 ⁴	150	24	81	80
23	4-MeOPhBr	Na ₂ CO ₃	1,0 x 10 ⁴	150	24	97	95
24	4-MeOPhBr	Na ₂ CO ₃	1,0 x 10 ⁵	150	24	93	95

^a Condições reacionais: DMA (5 mL), base (1,4 mmol), acrilato de *n*-butila (1,2 mmol) ArBr (1 mmol) e NBu₄Br (0,2 mmol). ^b Tempo no qual a reação foi analisada. ^c Rendimento e conversão determinados por CG (usando benzoato de metila como padrão interno), rendimento isolado entre parênteses.

Para cloro-arenos com grupos atratores de elétrons, rendimentos de acoplamento razoáveis foram obtidos a 150 °C (Tabela 13). Somente para o substrato 4-cloronitrobenzeno rendimentos quantitativos puderam ser obtidos. Cloro-arenos não ativados e desativados não apresentam reatividade frente a acrilato de *n*-butila sob as condições reacionais empregadas.

Tabela 13. Reações de acoplamento de Heck com cloro-arenos empregando o paladaciclo **P1**.^a



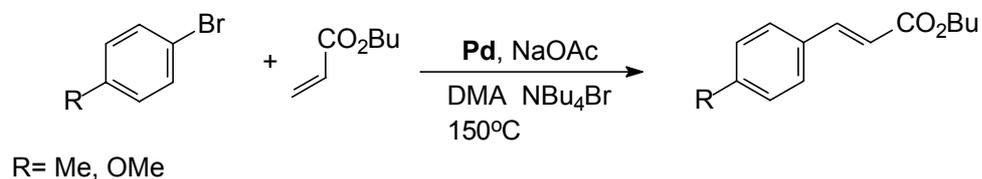
Exp.	ArCl	base/aditivo	[ArCl]/[Pd]	Conv. (%) ^b	Rend (%) ^b
1	4-NO ₂ PhCl	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ³	100	100 (91)
2	4-CNPhCl	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ²	100	30
3	4-CNPhCl	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ³	63	60
4	4-MeCOPhCl	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ³	36	33
5	4-MeCOPhCl	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ²	26	25
6	4-MePhCl	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ²	0	traços

^a Condições reacionais: 24 horas, 150 °C, DMA (5 mL), NaOAc (1,4 mmol), acrilato de *n*-butila (1,2 mmol) ArCl (1 mmol) e NBu₄Br (0,2 mmol). ^b Rendimento e conversão determinados por cromatografia gasosa (usando benzoato de metila como padrão interno), rendimento isolado entre parênteses.

3.4 ESTUDO DA REATIVIDADE DOS COMPLEXOS PINÇA NA REAÇÃO DE HECK.

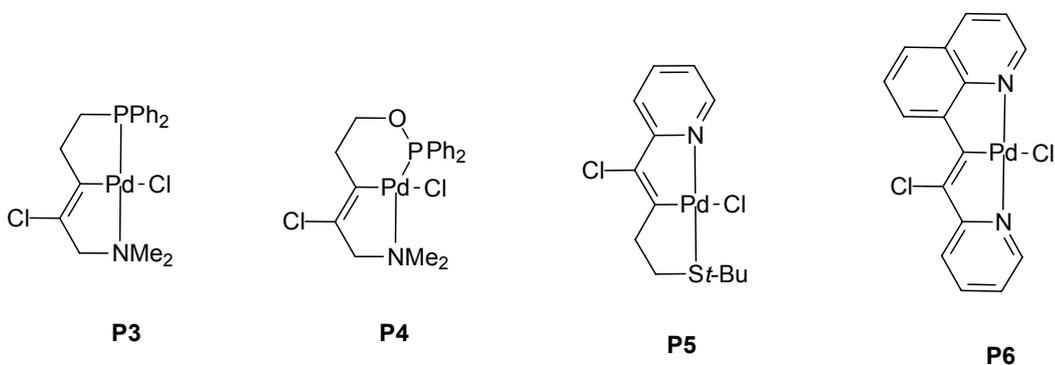
A atividade catalítica das pinças **P3**, **P4**, **P5** e **P6** foi testada no acoplamento de Heck entre 4-bromo-anisol e 4-bromotolueno com acrilato de *n*-butila utilizando as condições reacionais otimizadas determinadas em estudos prévios que utilizaram paladaciclos (150 °C, DMA como solvente, NaOAc como base em presença de NBu₄Br como aditivo). Os resultados dos testes catalíticos preliminares são apresentados na Tabela 14.

É evidente, pelos resultados mostrados na Tabela 14, que os complexos pinça **P3** e **P6** possuem atividade superior aos complexos contendo ligante com enxofre ou ligante fosfinito nas mesmas condições reacionais. Por exemplo, o acoplamento entre 4-bromotolueno e acrilato de *n*-butila (Exps. 1-4, Tabela 14) com uma relação $[ArX]/[Pd]$ de $1,0 \times 10^4$ o complexo **P3** fornece um rendimento de 85 % no *trans*-cinamato de *n*-butila, claramente superior aos outros complexos pinça. Na reação entre 4-bromo-anisol e acrilato de *n*-butila utilizando uma relação $[ArX]/[Pd] = 1,0 \times 10^3$ (Exps. 9-12, Tabela 14) os complexos pinça **P3** e **P6** fornecem 60 % de rendimento no produto de Heck, em contraste com os baixos rendimentos obtidos com os complexos **P4** e **P5**. Por sua atividade catalítica destacada, os complexos **P3** e **P6** foram submetidos a um estudo mais detalhado a fim de otimizar as condições reacionais, conforme mostrado nas próximas seções.

Tabela 14. Reação de Heck entre brometos de arila e acrilato de *n*-butila catalisada pelos complexos pinça **P3**, **P4** e **P5** e **P6**.^a

Exp.	paladaciclo	ArBr	[ArBr]/[Pd]	Conv. ^b	Rend. ^b
1	P3	4-MePhBr	$1,0 \times 10^4$	85	85
2	P4	4-MePhBr	$1,0 \times 10^4$	51	50
3	P5	4-MePhBr	$1,0 \times 10^4$	25	20
4	P6	4-MePhBr	$1,0 \times 10^4$	75	72
5	P3	4-MePhBr	$1,0 \times 10^3$	97	95
6	P4	4-MePhBr	$1,0 \times 10^3$	85	84
7	P5	4-MePhBr	$1,0 \times 10^3$	71	70
8	P6	4-MePhBr	$1,0 \times 10^3$	90	90
9	P3	4-MeOPhBr	$1,0 \times 10^4$	65	61
10	P4	4-MeOPhBr	$1,0 \times 10^4$	43	42
11	P5	4-MeOPhBr	$1,0 \times 10^4$	17	18
12	P6	4-MeOPhBr	$1,0 \times 10^4$	61	60

^a Condições reacionais: DMA (5 mL), NaOAc (1,4 mmol), acrilato de *n*-butila (1,2 mmol) ArBr (1 mmol) e NBu₄Br (0,2 mmol), 24 h. ^b Conversão e rendimentos determinados por CG (usando benzoato de metila como padrão interno).



3.4.1 Estudo da atividade catalítica do complexo pinça **P3** na reação de Heck

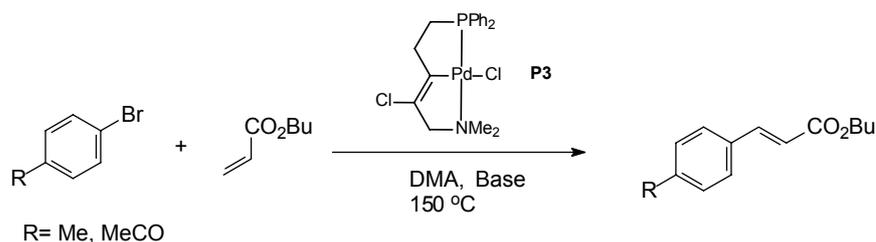
Para o complexo **P3**, foram investigadas a influência da base, da temperatura de reação e da quantidade de paladaciclo na atividade da reação de Heck entre vários halogenetos de arila e acrilato de *n*-butila.

O efeito da variação da base na atividade do complexo **P3** pode ser visto na Tabela 15. Para a reação de Heck entre 4-bromotolueno com acrilato de *n*-butila, o sistema catalítico que utiliza Na_2CO_3 é claramente superior quando comparados às bases NaOAc , K_3PO_4 e NEt_3 . No caso da utilização de NaOAc como base a adição de 0,2 equivalentes do aditivo NBu_4Br causa um aumento da atividade catalítica (compare Exps. 2 e 4, Tabela 15). A adição do aditivo NBu_4Br no sistema que utiliza carbonato de sódio como base não causa aumento de atividade como poderia ser esperado; ao contrário, a atividade do sistema diminui consideravelmente como pode ser comprovado nos experimentos 5 e 6.

Embora o carbonato de sódio tenha se mostrado a base de escolha para o substrato 4-bromotolueno, esta não se mostrou tolerante a grupos funcionais como COMe e NO_2 . Nestes casos são observados produtos de decomposição do substrato quando da utilização de Na_2CO_3 ou K_3PO_4 (Exps. 7, 9 e 10, Tabela 15). Para estes grupos funcionais, a combinação $\text{NaOAc}/\text{NBu}_4\text{Br}$ se mostrou mais eficiente para promover a reação de acoplamento de Heck, sendo possível a obtenção dos produtos de acoplamento em rendimento quantitativo.

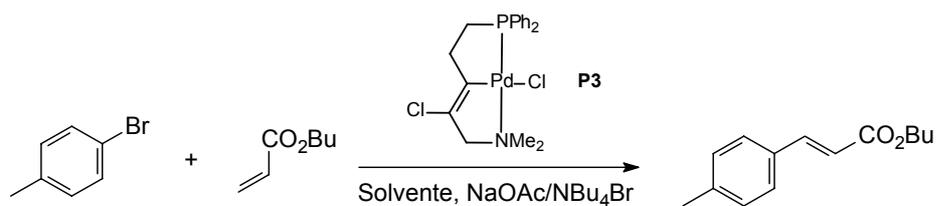
Para a reação de acoplamento entre 4-bromotolueno e acrilato de *n*-butila, foram testados os solventes DMA, DMF, NMP, dioxano e acetonitrila, comumente utilizados para a reação de Heck. Claramente, a atividade catalítica obtida utilizando-se DMA mostrou-se muito superior quando comparado aos outros solventes (Tabela 16).

Uma vez estabelecido qual as condições nas quais melhores atividades são obtidas para diferentes substratos, a reação de Heck promovida pelo complexo **P3** foi aplicada a uma série de brometos de arila substituídos. A reação se mostrou tolerante a diversos substratos dependendo da escolha da base adequada para cada caso. As menores concentrações de paládio necessárias para promover satisfatoriamente os acoplamentos também foi estudada.. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 17.

Tabela 15. Efeito da base nas reações de Heck entre bromo-arenos e acrilato de *n*-butila utilizando o paladaciclo **P3** como precursor catalítico.^a

Exp.	ArBr	Base/Aditivo	Conv.(%) ^b	Rend. (%) ^b
1	4-MePhBr	NEt ₃	0	0
2	4-MePhBr	NaOAc	9	8
3	4-MePhBr	K ₃ PO ₄	42	19
4	4-MePhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	68	67
5	4-MePhBr	Na ₂ CO ₃	100	100 (97)
6	4-MePhBr	Na ₂ CO ₃ /NBu ₄ Br	65	64
7	4-MeCOPhBr	K ₃ PO ₄	61	0
8	4-MeCOPhBr	NaOAc/ NBu ₄ Br	100	98
9	4-MeCOPhBr	Na ₂ CO ₃	88	68
10	4-NCPhBr	Na ₂ CO ₃	100	75

^a Condições reacionais: $[ArX]/[Pd] = 1,0 \times 10^5$, 150 °C. 24 h, DMA (5 mL), base (1,4 mmol), acrilato de *n*-butila (1,2 mmol) ArX (1 mmol) e NBu₄Br (0,2 mmol). ^b Conversão e rendimento obtidos por CG (usando benzoato de metila como padrão interno). Rendimento isolado entre parênteses.

Tabela 16. Efeito do solvente na reação de Heck entre 4-bromotolueno e acrilato de *n*-butila promovida pelo complexo pinça **P3**.^a

Exp.	Solvente	T (°C)	Conv.(%) ^b	Rend. (%) ^b
1	DMA	150	68	67
2	DMF	150	0	0
3	NMP	150	20	0
4	Dioxano	110	6	0
5	MeCN	110	0	0

^a Condições reacionais: $[ArX]/[Pd] = 1,0 \times 10^5$, 150 °C. 24 h, Solvente (5 mL), NaOAc (1,4 mmol), acrilato de *n*-butila (1,2 mmol) 4-bromotolueno (1 mmol) e NBu₄Br (0,2 mmol). ^b Conversão e rendimentos determinados por CG (usando benzoato de metila como padrão interno).

A presença de grupos atratores de elétrons nos bromo-arenos resulta em aumento de atividade quando comparados a substratos substituídos com grupos doadores de elétrons. Esta mesma tendência foi observada para o paladaciclo dimérico **P1**.

Como já mencionado anteriormente, para os brometos de arila desativados, o sistema catalítico mais eficiente é o que opera em presença de Na_2CO_3 , o que permite utilizar uma menor quantidade de paládio para rendimentos melhores. O substrato 4-bromotolueno fornece o produto de acoplamento de Heck utilizando-se uma relação $[\text{ArBr}]/[\text{Pd}] = 1,0 \times 10^5$ a uma temperatura de $150\text{ }^\circ\text{C}$ (Na_2CO_3 , 24 h) com rendimento quantitativo, enquanto que o substrato mais resistente ao acoplamento 4-bromo-anisol necessita de uma relação $[\text{ArBr}]/[\text{Pd}] = 1,0 \times 10^4$ para um rendimento de 97 % (Exps. 2 e 9, Tabela 17), colocando este precursor catalítico entre os mais ativos sistemas descritos utilizando paladaciclos com ligantes fosforados. O paladaciclo **15**, desenvolvido por Milstein, apresenta atividade similar para condições reacionais semelhantes às empregadas neste trabalho para o substrato bromobenzeno. Entretanto, utilizando a mesma quantidade de paládio relativa, rendimentos quantitativos não são alcançados mesmo após 63 horas de reação com paladaciclo **15**.¹³⁹

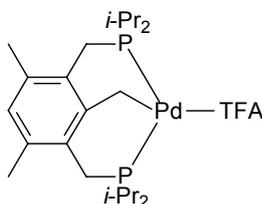
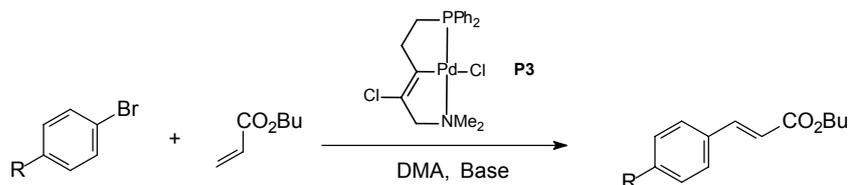


Figura 52. Paladaciclo **15** desenvolvido por Milstein.

Para os brometos de arila ativados 4-bromonitrobenzeno, 4-bromobenzonitrila e 4-bromo-acetofenona, rendimentos quantitativos são obtidos quando utilizada uma relação $[\text{ArBr}]/[\text{Pd}] = 1,0 \times 10^5$ utilizando-se NaOAc como base e NBu_4Br como aditivo. (Exps. 11, 12 e 15, Tabela 17). A reação dos bromo-arenos contendo grupos atratores de elétrons ainda ocorre com rendimentos satisfatórios quando a quantidade de paládio presente é 10^6 vezes menor que a de substrato, resultando em NR de $6,3 \times 10^5 \text{ mol}_{\text{prod.}}/\text{mol}_{\text{Pd}}$ para o substrato 4-bromobenzonitrila. (Exp. 13, Tabela 17).

A menor temperatura testada para a qual foi observada atividade catalítica satisfatória para os brometos de arila contendo grupos atratores de elétrons foi de $120\text{ }^\circ\text{C}$. A $90\text{ }^\circ\text{C}$ a atividade catalítica cai drasticamente, sendo observado um rendimento de apenas 2 % em produto de acoplamento (Exps. 16 e 17, Tabela 17).

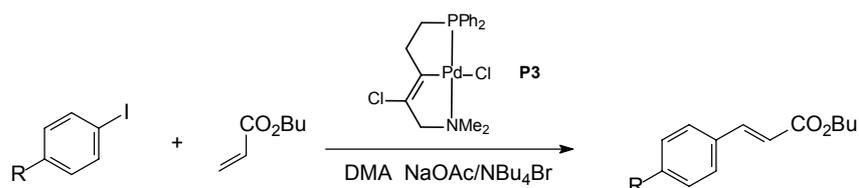
Tabela 17. Reações de acoplamento de Heck com bromo-arenos utilizando o complexo pinça **P3**.^a

Exp.	ArBr	Base/Aditivo	[ArBr]/[Pd]	T (°C)	Conv.(%) ^b	Rend. (%) ^b
1	4-MePhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ⁵	150	68	67
2	4-MePhBr	Na ₂ CO ₃	1,0 x 10 ⁵	150	100	100 (97)
3	4-MePhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ⁶	180	63	59
4	4-MePhBr	Na ₂ CO ₃	1,0 x 10 ⁶	180	30	25
5	4-MeOPhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ⁴	150	65	61
6	4-MeOPhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ⁵	150	50	50
7	4-MeOPhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ³	150	88	87
8	4-MeOPhBr	Na ₂ CO ₃	1,0 x 10 ⁵	150	77	74
9	4-MeOPhBr	Na ₂ CO ₃	1,0 x 10 ⁴	150	97	97
10	4-NO ₂ PhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ⁶	150	35	37
11	4-NO ₂ PhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ⁵	150	100	100 (93)
12	4-NCPPhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ⁵	150	99	98
13	4-NCPPhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ⁶	150	63	63
14	4-MeCOPhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ⁶	150	49	50
15	4-MeCOPhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ⁵	150	100	100 (89)
16	4-MeCOPhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ⁵	120	96	95
17	4-MeCOPhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ⁵	90	2	2

^a Condições reacionais: 24 horas, solvente (5 mL), base (1,4 mmol), acrilato de *n*-butila (1,2 mmol) ArBr (1 mmol) e NBu₄Br (0,2 mmol). ^b Conversão e rendimentos determinados por CG (usando benzoato de metila como padrão interno). Rendimentos isolados entre parênteses.

Nenhuma atividade é observada para este paladaciclo com iodo-arenos a temperatura ambiente, e a 50 °C somente uma pequena conversão é observada (Tabela 18). Este comportamento é bastante diferente do observado para o paladaciclo **P1**, que promove o acoplamento de iodo-arenos e bromo-arenos ativados com acrilato de *n*-butila a temperatura ambiente. As diferenças de atividade observadas para estes complexos pode estar relacionada com a velocidade com que estes são transformados na espécie ativa de Pd(0). O complexo pinça **P3** apresenta uma estabilidade térmica muito maior que **P1** (a decomposição inicia em temperaturas superiores a 140 °C) e, portanto, temperaturas maiores são necessárias para iniciar a reação e manter a atividade do sistema. Este foi um comportamento geral para todos os complexos pinça estudados neste trabalho, que não mostraram atividade satisfatória para iodo-arenos a temperaturas inferiores a 150 °C.

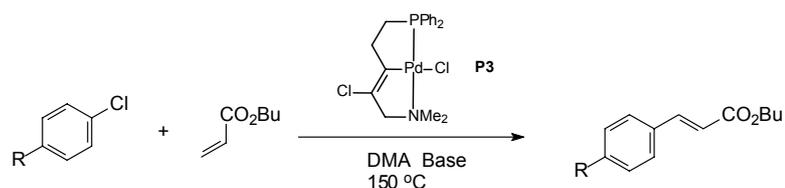
Tabela 18. Reações de acoplamento de Heck com iodo-arenos utilizando o complexo pinça **P3**.^a



Exp.	ArI	[ArI]/[Pd]	T (°C)	Conv.(%) ^b	Rend. (%) ^b
1	PhI	1,0 x 10 ³	50	5	6
2	PhI	1,0 x 10 ³	80	100	100 (98)
3	4-MeOPhI	1,0 x 10 ⁶	150	95	95
4	PhI	1,0 x 10 ⁶	150	100	100

^a Condições reacionais: 24 horas, DMA (5 mL), NaOAc (1,4 mmol), acrilato de *n*-butila (1,2 mmol) ArI (1 mmol) e NBu₄Br (0,2 mmol). ^b Conversão e rendimentos determinados por CG (usando benzoato de metila como padrão interno). Rendimento isolado entre parênteses.

Cloro-arenos contendo grupos ativadores resultam em rendimentos modestos dos respectivos cinamatos enquanto que cloro-arenos desativados não reagem nas condições reacionais empregadas (Tabela 19).

Tabela 19. Reações de acoplamento de Heck com cloro-arenos utilizando o complexo pinça **P3**.^a

Exp.	ArCl	Base	Aditivo	[ArCl]/[Pd]	Conv.(%) ^b	Rend. (%) ^b
1	4-MeCOPhCl	NaOAc	NBu ₄ Br	1,0 x 10 ²	40	40
2	4-MeCOPhCl	Na ₂ CO ₃		1,0 x 10 ²	47	45
3	4-NCPPhCl	NaOAc	NBu ₄ Br	1,0 x 10 ³	22	20
4	4-NCPPhCl	Na ₂ CO ₃		1,0 x 10 ³	25	25

^a Condições reacionais: 24 horas, 150 °C, DMA (5 mL), base (1,4 mmol), acrilato de *n*-butila (1,2 mmol) ArCl (1 mmol) e NBu₄Br (0,2 mmol). ^b Conversão e rendimentos obtidos por CG (usando benzoato de metila como padrão interno).

O paladacilo **P3** foi empregado para o acoplamento de diferentes olefinas com haletos de arila como mostrado na Tabela 20. Para fins de comparação, foi empregada a combinação NaOAc/NBu₄Br como base e aditivo.

O substrato 4-bromo-anisol sofre reação de acoplamento com estireno com um rendimento de 85 % no *trans*-estilbeno correspondente. Esta atividade é bastante similar a obtida com acrilato de *n*-butila nas mesmas condições reacionais.

Tabela 20. Variação das olefinas para a reação de acoplamento de Heck empregando o complexo pinça **P3**.^a

$\text{ArX} + \text{Olefina} \xrightarrow[\text{150 } ^\circ\text{C}]{\text{DMA, NaOAc/NBu}_4\text{Br, P3}} \text{Produto}$

Exp.	ArX	Olefina	[ArX]/[Pd]	Produto Rendimento(%) ^b	
1		estireno	$1,0 \times 10^3$	 85	 3
2		butil-vinil-éter	$1,0 \times 10^3$	 23	 9
				 10	
3		butil-vinil-éter	$1,0 \times 10^4$	 31	 13
				 11	
4		butil-vinil-éter	$1,0 \times 10^5$	 37	 23
				 20	

^a Condições reacionais: 24 horas, 150 °C, DMA (5 mL), NaOAc (1,4 mmol), olefina (1,2 mmol) ArX (1 mmol) e NBu₄Br (0,2 mmol). ^b Conversão e rendimentos obtidos por CG (usando benzoato de metila como padrão interno).

Para a olefina mais rica em elétrons butil-vinil-éter observou-se uma diminuição da atividade catalítica quando comparada ao acrilato de *n*-butila ou estireno. Ainda assim, a atividade catalítica observada para esta olefina segue a ordem de reatividade dos halo-arenos empregados.

Nas melhores condições estudadas, o rendimento obtido para a reação de Heck entre butil-vinil-éter e 4-bromo-anisol foi de 42 %, 4-iodo-anisol 55 % e iodobenzeno 80 % (Exps. 2-4, Tabela 20). A distribuição dos produtos de acoplamento é essencialmente invariável para os diferentes substratos empregados sendo observada uma distribuição de produtos migração de olefina 1,2/2,1 de aproximadamente 1:1 bem como uma distribuição *cis/trans* de aproximadamente 1:1. O produto primário da migração 2,1 não foi observado nestes experimentos; os produtos da hidrólise deste (4-metóxi-acetofenona ou acetofenona) foram observados nestes experimentos como produtos secundários e utilizados para a quantificação do rendimento. A hidrólise do produto 1,1-dissubstituído ocorre por causa da presença de água no meio reacional, uma vez que os sistemas catalíticos utilizados neste trabalho operam em presença de reagentes não secos e/ou purificados.

3.4.2 *Estudo da atividade catalítica do complexo pinça P6 na reação de Heck*

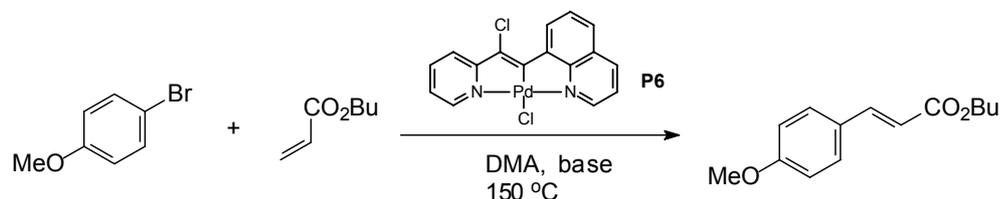
As reações de Heck promovidas pelo complexo pinça **P6** foram realizadas entre brometos e cloretos de arila com diferentes olefinas avaliando-se o efeito da base utilizada, temperatura reacional bem como concentração de precursor catalítico. Reações com iodo-arenos não foram estudadas, pois como visto anteriormente, esta família de complexos pinça não tem atividade satisfatória para iodo-arenos a temperaturas inferiores a 150 °C.

A reação entre 4-bromo-anisol e acrilato de *n*-butila utilizando uma razão $[4\text{-MeOPhBr}]/[\text{Pd}] = 1,0 \times 10^4$ foi escolhida para avaliar o efeito de diferentes bases sobre a atividade reacional como mostrado na Tabela 21. Na reação de Heck promovida pelo complexo pinça **P6**, a base Na_2CO_3 teve o melhor resultado de atividade quando comparada as demais bases utilizadas. Um rendimento de 98 % no produto de acoplamento foi obtido com Na_2CO_3 enquanto que com o sistema $\text{NaOAc}/\text{NBu}_4\text{Br}$ somente 60 % de rendimento foi alcançado (Exps. 5 e 6, Tabela 21). Pode-se observar que a adição de NBu_4Br no sistema em presença de Na_2CO_3 causa uma drástica diminuição da atividade catalítica. (Exp. 7, Tabela 21)

Além disso, nas reações de Heck catalisadas pelo complexo **P6** o Na_2CO_3 mostrou ser a base de escolha para todos os substratos empregados, sendo tolerante a todos os grupos funcionais utilizados. A única exceção observada foi para o halo-arenos substituídos com o grupo nitro, que não pode ser utilizado em presença do precursor catalítico **P6** em nenhuma condição reacional, fornecendo somente produtos de decomposição.

A avaliação da atividade catalítica do complexo **P6** frente a diversos bromo-arenos substituídos é apresentada na Tabela 22.

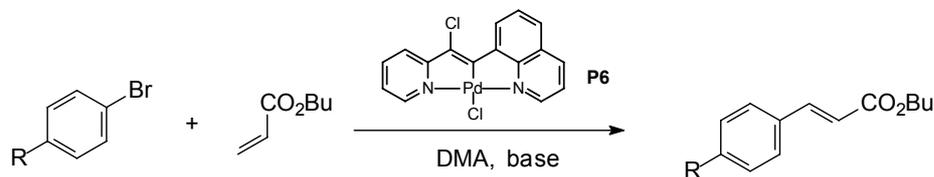
Tabela 21. Efeito da base na reação entre 4-bromotolueno e acrilato de *n*-butila promovida pelo complexo pinça **P6**.^a



Exp.	Base	Aditivo	Conv.(%) ^b	Rend. (%) ^b
1	NEt ₃	-	18	23
2	NaHCO ₃	-	28	24
3	NaOAc	-	45	44
4	K ₃ PO ₄	-	46	32
5	NaOAc	NBu ₄ Br	61	60
6	Na ₂ CO ₃	-	96	98
7	Na ₂ CO ₃	NBu ₄ Br	31	29

^a Condições reacionais: 24 horas, 150 °C, $[4\text{-MeOPhBr}]/[\text{Pd}] = 1,0 \times 10^4$, DMA (5 mL), base (1,4 mmol), acrilato de *n*-butila (1,2 mmol) 4-BrPhOMe (1 mmol) e NBu₄Br (0,2 mmol). ^b Rendimento e conversão obtidos por CG (usando benzoato de metila como padrão interno).

A reatividade do complexo pinça **P6** é bastante similar ao análogo **P3**. Brometos de arila ativados por grupos atratores de elétrons podem ser acoplados com rendimento quase quantitativo utilizando-se uma razão $[\text{ArBr}]/[\text{Pd}] = 1,0 \times 10^5$ a 150 °C (Exps. 3 e 5, Tabela 22). Para os brometos de arila contendo grupos doadores de elétrons, rendimentos quantitativos dos produtos de acoplamento são obtidos com quantidades de paládio um pouco maiores (Exps. 9 e 12, Tabela 22). É importante salientar que este complexo também figura entre os mais ativos paladaciclos derivados de ligantes nitrogenados já estudados, tendo a grande vantagem sobre os demais de conduzir a reação até rendimentos quantitativos dos substratos 4-bromotolueno e 4-bromo-anisol. Provavelmente este resultado se deve a grande estabilidade térmica do complexo **P6** em relação aos demais estudados neste trabalho, o resulta em uma formação gradual de espécies cataliticamente ativas e portanto uma sobrevida maior do ciclo catalítico. Em nenhuma das reações efetuadas com o complexo pinça **P6** em presença de bromo-arenos observou-se qualquer deposição de paládio metálico, mesmo utilizando altas quantidades de precursor catalítico.

Tabela 22. Reações de Heck entre bromo-arenos e acrilato de *n*-butila promovidas pelo precursor catalítico **P6**.^a

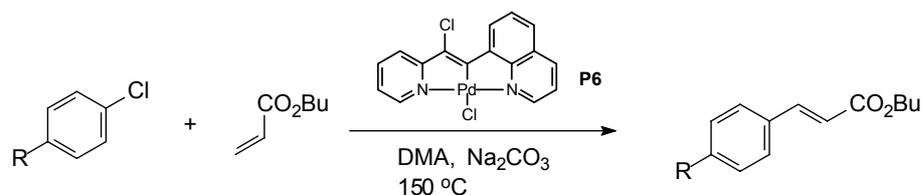
Exp.	ArBr	base/aditivo	[ArBr]/[Pd]	T (°C)	Conv.(%) ^b	Rend. (%) ^b
1	4-NO ₂ PhBr	NaOAc/NBu ₄ Br	1,0 x 10 ⁵	120	13	0
2	4-NO ₂ PhBr	Na ₂ CO ₃	1,0 x 10 ⁵	150	80	0
3	4-NCPHBr	Na ₂ CO ₃	1,0 x 10 ⁵	150	98	100 (95)
4	4-NCPHBr	Na ₂ CO ₃	1,0 x 10 ⁶	150	6	5
5	4-MeCOPhBr	Na ₂ CO ₃	1,0 x 10 ⁵	150	95	96
6	4-MeCOPhBr	Na ₂ CO ₃	1,0 x 10 ⁶	150	38	0
7	4-MeCOPhBr	Na ₂ CO ₃	1,0 x 10 ⁴	120	100	100
8	4-MeOPhBr	Na ₂ CO ₃	1,0 x 10 ³	120	68	68
9	4-MeOPhBr	Na ₂ CO ₃	1,0 x 10 ⁴	150	99	98 (87)
10	4-MeOPhBr	Na ₂ CO ₃	1,0 x 10 ⁵	150	35	32
11	4-MeOPhBr	Na ₂ CO ₃	1,0 x 10 ²	90	0	0
12	4-MePhBr	Na ₂ CO ₃	1,0 x 10 ⁴	150	100	100 (90)
13	4-MePhBr	Na ₂ CO ₃	1,0 x 10 ⁵	150	72	70
14	2-MePhBr	Na ₂ CO ₃	1,0 x 10 ⁴	150	35	34

^a Condições reacionais: 24 horas, DMA (5 mL), NaOAc (1,4 mmol), acrilato de *n*-butila (1,2 mmol) ArBr (1 mmol) e NBu₄Br (0,2 mmol). ^b Rendimento e conversões obtidos por CG (usando benzoato de metila como padrão interno), rendimento isolado entre parênteses.

A reatividade do complexo pinça **P6** foi testada no acoplamento de cloro-arenos com acrilato de *n*-butila nas condições reacionais otimizadas para bromo-arenos (Tabela 23). O paladaciclo não apresentou atividade frente a cloro-arenos ricos em elétrons nestas condições reacionais. Entretanto, rendimentos quantitativos podem ser obtidos com 4-clorobenzonitrila e de 95 % para o substrato 4-cloro-acetofenona. Estes resultados novamente indicam a alta estabilidade do complexo **P6** nestas condições reacionais. No meu conhecimento, não existe paladaciclo derivado de ligantes nitrogenados capaz de levar a rendimentos quantitativos

destes substratos. Os melhores sistemas descritos levam apenas a conversões parciais acompanhadas de decomposição do precursor em sedimentos inativos de paládio metálico (ver Tabela 5).

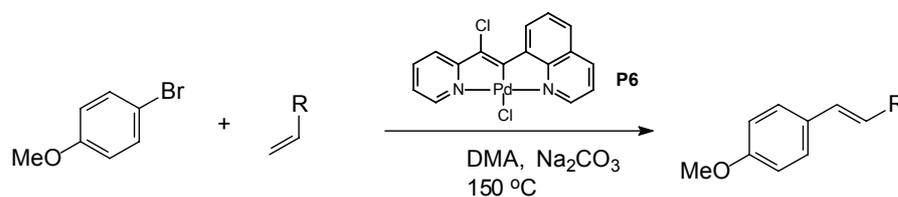
Tabela 23. Reações de Heck entre cloro-arenos e acrilato de *n*-butila promovidas pelo precursor catalítico **P6**.^a



Exp.	ArCl	[ArCl]/[Pd]	Conv. (%) ^b	Rend. (%) ^b
3	4-MeCOPhCl	$1,0 \times 10^2$	95	95 (90)
4	4-MeCOPhCl	$1,0 \times 10^3$	30	25
7	4-NCPhCl	$1,0 \times 10^2$	100	100 (97)
8	4-NCPhCl	$1,0 \times 10^3$	40	40
9	4-MePhCl	$1,0 \times 10^2$	0	0

^a Condições reacionais: 24 horas, 150 °C, 24 horas, DMA (5 mL), Na₂CO₃ (1,4 mmol), acrilato de *n*-butila (1,2 mmol) ArCl (1 mmol). ^b Rendimento e conversões obtidos por CG (usando benzoato de metila como padrão interno), rendimento isolado entre parênteses.

O complexo pinça **P6** mostrou ótimas atividades também para olefinas menos reativas na reação de Heck como estireno, ciclo-hexeno e 1-deceno (Tabela 24). Nas melhores condições estudadas a reação entre 4-bromo-anisol e estireno ou ciclo-hexeno pode ser efetuada com uma relação $[MeOPhBr]/[Pd] = 1,0 \times 10^4$, para a obtenção de excelentes rendimentos nos produtos de acoplamento. A reação com ciclo-hexeno é acompanhada de produtos de isomerização da dupla ligação sendo o 4-(4-metóxi-fenil)-1-ciclo-hexeno o isômero majoritário.

Tabela 24. Variação das olefinas para a reação de acoplamento de Heck empregando o complexo pinça **P6**.^a

Exp.	Olefina	[MeOPhBr]/[Pd]	Produto	Rendimento(%) ^b	Rend. isolado
1		1,0 x 10 ⁴		96	(90)
				4	
2		1,0 x 10 ⁴		17	(91)
				5	
3		1,0 x 10 ³		55 + 45 (mistura de isômeros)	(90)
4		1,0 x 10 ³		25	(85)
				21	
				23	
				24	

^a Condições reacionais: 24 horas, 150 °C, DMA (5 mL), Na₂CO₃ (1,4 mmol), olefina (1,2 mmol) e 4-bromoanisol (1 mmol). ^b Rendimento calculado por CG (usando benzoato de metila como padrão interno).

A reação do 4-bromo-anisol com 1-deceno resulta em rendimento quantitativo com a utilização de uma razão [MeOPhBr]/[Pd] = 1,0 x 10⁴ (Exp. 3, Tabela 24). Neste caso foi obtida uma seletividade de 55 % no produto primário de Heck e foi observada uma extensa

isomerização da dupla ligação em toda a extensão da cadeia alquílica totalizando 45 % dos produtos reacionais.

Ótimos rendimentos também foram obtidos com a olefina mais rica em elétrons butil-vinil-éter. O rendimento obtido para os produtos de acoplamento entre 4-bromo-anisol e butil-vinil-éter foi de 95 %, distribuídos entre os produtos de migração da olefina 2,1 (produto primário e produto hidrolisado) e 1,2 (*cis* e *trans*). A relação entre os isômeros foi a mesma obtida para o complexo **P3** consistindo em uma mistura de aproximadamente 1:1 dos produtos de migração da olefina bem como uma distribuição *cis/trans* de aproximadamente 1:1 (Exp. 4, Tabela 24).

3.5 REAÇÃO DE SONOGASHIRA

O estudo da reação de alquilação de haletos de arila foi realizado com os complexos **P1** e **P6** em função de suas grandes atividades na reação de acoplamento de Heck. Os paladaciclos **P7** e **P8** também foram utilizados neste estudo com o objetivo de avaliar se ligantes com propriedades eletrônicas distintas têm influência sobre a atividade reacional.

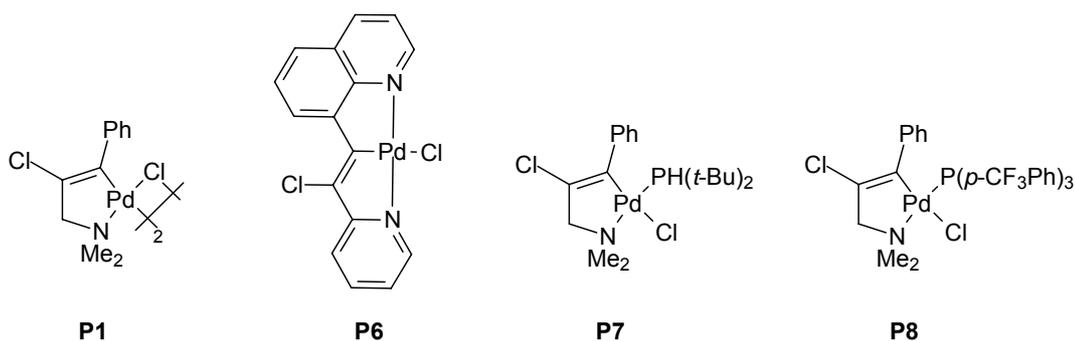


Figura 53. Paladaciclos utilizados como precursores catalíticos na reação de acoplamento de Sonogashira.

Com o objetivo de determinar as melhores condições reacionais, a reação modelo escolhida foi o acoplamento entre iodobenzeno e fenilacetileno utilizando o paladaciclo **P1** como precursor catalítico sem a utilização de sais de cobre como aditivo. As reações foram efetuadas a 30 °C utilizando 1 mol % do precursor catalítico.

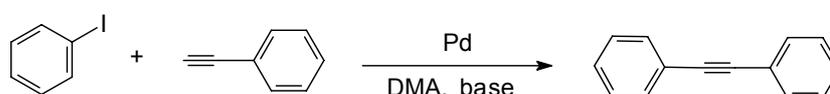
A utilização de bases como NaOAc, Na₂CO₃ ou trietilamina leva a rendimentos muito baixos da reação de acoplamento nestas condições reacionais. Mesmo em temperaturas superiores a 80 °C rendimentos muito baixos são obtidos com estas bases acompanhado de uma extensa formação de subprodutos não identificados (Exps. 1-5, Tabela 25).

A utilização de DABCO como base leva a rendimentos aceitáveis neste tempo reacional. Entretanto a base NBu₄OAc levou aos melhores rendimentos reacionais apresentando atividade catalítica mesmo quando a quantidade de paládio foi reduzida para 0,1 mol % a 30 °C (Exps. 6 e 7, Tabela 25).

O paladaciclo **P8** apresentou atividade catalítica semelhante a **P1** na melhor condição testada. Já o paladaciclo **P7** derivado de um ligante fosfina básico e possuindo alto estereoimpedimento teve um desempenho bastante inferior nas mesmas condições reacionais.

A aplicação de paladaciclos como precursores catalíticos para a reação de Sonogashira não é um modelo muito utilizado na literatura. Entretanto, entre os sistemas estudados, os paladaciclos derivados da cloropaladação da fenil-propargilamina **P1** e **P8** são os únicos capazes de promover este acoplamento a temperatura ambiente. No melhor dos sistemas publicados, operando em condições reacionais semelhantes, a reação de Sonogashira partindo de iodo-arenos só pode ser efetuada em temperaturas superiores a 80 °C.¹⁶⁰

Tabela 25. Reação de Sonogashira entre iodobenzeno e fenilacetileno promovidas por paladaciclos.^a



Exp.	Pd	[PhI]/[Pd]	base	Conv. (%) ^b	Rend. (%) ^b
1	P1	1,0 x 10 ²	NaOAc/NBu ₄ Br	0	0
2	P1	1,0 x 10 ²	Na ₂ CO ₃	0	0
3	P1	1,0 x 10 ²	pirrolidina	0	0
4	P1	1,0 x 10 ²	HMTA	0	0
5	P1	1,0 x 10 ²	NEt ₃ (solvente)	0	0
6	P1	1,0 x 10 ²	DABCO	89	88
7	P1	1,0 x 10 ²	NBu ₄ OAc	100	97
8	P1 ^c	1,0 x 10 ²	NBu ₄ OAc	70	69
9	P1	1,0 x 10 ³	NBu ₄ OAc	32	22
10	P7	1,0 x 10 ²	NBu ₄ OAc	52	43
11	P8	1,0 x 10 ²	NBu ₄ OAc	100	97

^a Condições reacionais: 30 °C, 4 horas, DMA (3 mL), NBu₄OAc (0,7 mmol), fenilacetileno (0,54 mmol), PhI (0,5 mmol).^b Rendimento e conversão determinados por CG (usando benzoato de metila como padrão interno).

^c reação efetuada sem solvente.

Em todos os testes catalíticos efetuados neste estudo foi observada a formação de 1 a 4 mol % de produto de homoacoplamento do acetileno terminal (Figura 54). A quantidade deste subproduto se mostrou proporcional à quantidade de precursor catalítico empregado quando a base NBu₄OAc foi empregada. Com a utilização de DABCO como base, a formação do produto de homoacoplamento do acetileno terminal não ultrapassa 1 mol % dificultando qualquer correlação com a quantidade inicial de precursor catalítico.

Mesmo nos testes catalíticos onde uma relação $[ArX]/[Pd] = 5,0 \times 10^5$ foi empregada, cerca de 2 mol % do produto de homoacoplamento foi constatado por CG indicando que sua formação é catalítica. Para confirmar que sua formação é mediada pelo paládio e não por possível desprotonação promovida pela base NBu_4OAc , um experimento efetuado a $120^\circ C$ entre iodobenzeno, fenilacetileno e NBu_4OAc , sem a presença do paladaciclo **P1** foi efetuado e como esperado, não foram observados produtos de Sonogashira ou homoacoplamento do acetileno terminal. Da mesma maneira, o produto de homoacoplamento não foi observado quando o acetileno foi reagido com o paladaciclo **P1** em presença da base indicando que este é um produto secundário do ciclo da reação de Sonogashira.

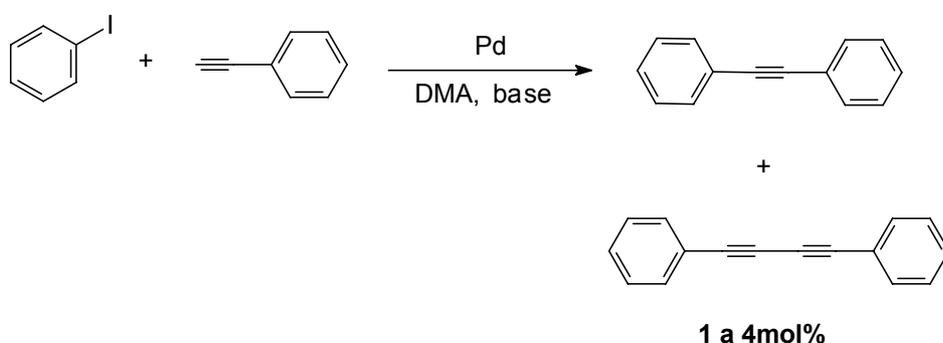
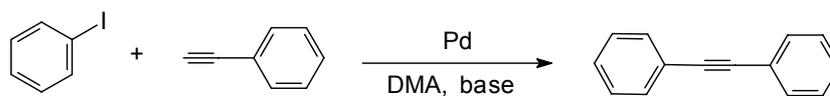


Figura 54. Formação do produto de homoacoplamento do acetileno na reação de Sonogashira.

Os paladaciclos **P1**, **P8**, que apresentaram o melhor desempenho nas reações realizadas a temperatura ambiente, e o paladaciclo mais robusto termicamente **P6** foram utilizados para avaliar a atividade da reação de Sonogashira em baixas concentrações de precursor catalítico (Tabela 26). A reação entre iodobenzeno e fenilacetileno foi efetuada a $130^\circ C$ utilizando as razões $[PhI]/[Pd]$ de $5,0 \times 10^4$ e $5,0 \times 10^5$ com um tempo de reação de 24 h. Todos os paladaciclos mostraram uma ótima atividade para esta reação, tendo sido obtidos rendimentos de 95 a 97 % utilizando uma razão $[PhI]/[Pd] = 5,0 \times 10^4$. Com diminuição da quantidade de paládio para apenas $5,0 \times 10^{-5}$ mol % (Exps. 2, 5 e 7, Tabela 26), rendimentos satisfatórios são obtidos. Em particular, a utilização do paladaciclo **P1** resulta em um rendimento de 80 % o que corresponde a um $NR = 4,0 \times 10^5 \text{ mol}_{\text{prod}}/\text{mol}_{\text{Pd}}$. Estas atividades não têm precedente na literatura, fazendo desta classe de precursores a mais ativa já descrita até esta data, superando em muito a atividade catalítica do paladaciclo derivado de um ligante oxima **25**, que em condições reacionais semelhantes fornece um NR máximo de $7,2 \times 10^4 \text{ mol}_{\text{prod}}/\text{mol}_{\text{Pd}}$.¹⁶⁰

Tabela 26. Reatividade de iodobenzenos na reação de Sonogashira promovida por paladaciclos.^a

Exp.	Pd	[PhI]/[Pd]	base	Conv.(%) ^b	Rend. (%) ^b
1	P1	5,0 x 10 ⁴	NBu ₄ OAc	98	95 (80)
2	P1	5,0 x 10 ⁵	NBu ₄ OAc	82	80
3	P1	5,0 x 10 ⁴	DABCO	60	52
4	P8	5,0 x 10 ⁴	NBu ₄ OAc	100	97 (90)
5	P8	5,0 x 10 ⁵	NBu ₄ OAc	62	62
6	P6	5,0 x 10 ⁴	NBu ₄ OAc	100	97
7	P6	5,0 x 10 ⁵	NBu ₄ OAc	58	55

^a Condições reacionais: 130 °C, 24 horas, DMA (3 mL), NBu₄OAc (0,7 mmol), fenilacetileno (0,54 mmol), PhI (0,5 mmol). ^b Rendimento e conversão determinados por CG (usando benzoato de metila como padrão interno). Rendimento isolado entre parênteses.

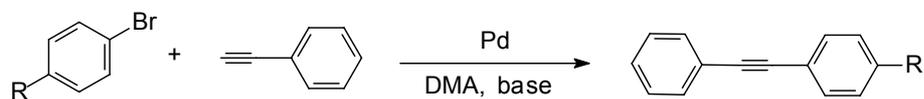
Uma vez estabelecido qual as condições nas quais melhores atividades são obtidas para diferentes substratos, a reação de Sonogashira promovida pelos complexos **P1** e **P8** foi aplicada a uma série de brometos de arila substituídos. Os paladaciclos **P1** e **P8** apresentaram atividade semelhante para bromo-arenos contendo grupos atratores de elétrons. O acoplamento da 4-bromobenzonitrila e 4-bromo-acetofenona pode ser realizado a temperatura ambiente utilizando-se 1 mol % de precursor catalítico (Exps. 2, 7, 12 e 17, Tabela 27). Entretanto, maiores atividades são obtidas com o aumento da temperatura para 120 °C. Nesta condição, a quantidade de precursor catalítico pode ser diminuída para uma razão $[ArBr]/[Pd] = 1,0 \times 10^4$ e mesmo assim ótimos rendimentos dos produtos de Sonogashira são obtidos (Exps. 4, 9, 15 e 18, Tabela 27).

A utilização de DABCO como base também foi testada para o acoplamento de bromo-arenos ativados (Exps. 6 e 11, Tabela 27). Na melhor condição reacional testada (80 °C, $[ArBr]/[Pd] = 1,0 \times 10^3$), somente o substrato 4-bromobenzonitrila mostrou atividade satisfatória.

O paladacilo **P1** não mostrou atividade para brometos de arila contendo grupos doadores de elétrons. Em contraste, o paladacilo **P8** mostrou atividade frente a estes substratos. O substrato 4-bromotolueno fornece o produto de acoplamento de Sonogashira com 80 % de rendimento utilizando-se 1 mol % do precursor **P8** a 150 °C, enquanto que o

substrato mais resistente ao acoplamento 4-bromo-anisol pode ser acoplado com um rendimento máximo de 78 % nas condições reacionais testadas (Exps. 19 e 20, Tabela 27).

Tabela 27. Reatividade de bromo-arenos na reação de Sonogashira promovida por paladaciclos.^a



Exp.	Pd	ArBr	[ArBr]/[Pd]	T (°C)	Conv.(%) ^b	Rend. (%) ^b
1	P1	2-BrPy	1,0 x 10 ²	80	92	74
2	P1	NCPhBr	1,0 x 10 ²	30	95	95
3	P1	NCPhBr	1,0 x 10 ³	50	100	97 (90)
4	P1	NCPhBr	1,0 x 10 ⁴	120	87	82
5	P1	NCPhBr	1,0 x 10 ⁵	150	35	40
6 ^d	P1	NCPhBr	1,0 x 10 ³	80	100	97
7 ^c	P1	MeCOPhBr	1,0 x 10 ²	30	77	75
8	P1	MeCOPhBr	1,0 x 10 ²	80	99	95 (87)
9	P1	MeCOPhBr	1,0 x 10 ⁴	120	94	91
10	P1	MeCOPhBr	1,0 x 10 ⁵	150	42	40
11 ^d	P1	MeCOPhBr	1,0 x 10 ³	80	47	50
12	P8	CNPhBr	1,0 x 10 ²	30	89	89
13	P8	CNPhBr	1,0 x 10 ³	50	100	98 (92)
14	P8	CNPhBr	1,0 x 10 ⁴	80	13	12
15	P8	CNPhBr	1,0 x 10 ⁴	120	89	89
16	P8	CNPhBr	1,0 x 10 ⁵	150	38	39
17	P8	MeCOPhBr	1,0 x 10 ²	30	68	65
18	P8	MeCOPhBr	1,0 x 10 ⁴	120	100	98
19	P8	MeOPhBr	1,0 x 10 ²	130	89	78 (60)
20	P8	MePhBr	1,0 x 10 ²	130	94	90 (80)

^a Condições reacionais: 4 horas, DMA (3 mL), NBu₄OAc (0,7 mmol), fenilacetileno (0,54 mmol), ArBr (0,5 mmol).^b Rendimento e conversão obtidos por CG (usando benzoato de metila como padrão interno), rendimento isolado entre parênteses. ^c Reação efetuada em 24 horas. ^d DABCO (0,7 mmol) utilizado como base em lugar do NBu₄OAc.

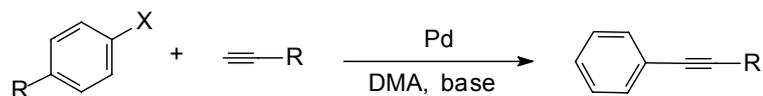
Diante dos resultados obtidos, foi testada uma série de acetilenos terminais para verificar o escopo desta reação. Na Tabela 28 são apresentados os resultados obtidos na reação de Sonogashira utilizando diferentes acetilenos terminais. O substrato heptino sofre reação de Sonogashira com atividade semelhante ao fenilacetileno. O acoplamento do heptino com iodobenzeno pode ser realizado a temperatura ambiente com o paladacilo **P1**. (Exp. 1, Tabela 28) Também foram testados os substratos equivalentes do acetileno 1,1-dimetil-2-butin-1-ol e trimetil-sililacetileno, que são muito utilizados nas reações Sonogashira como precursores para acetilenos diarílicos. Estes substratos permitem a obtenção do produto de Sonogashira que após clivagem dos grupos protetores podem ser submetidos a nova reação de Sonogashira.

O substrato trimetil-sililacetileno não se mostrou tolerante as condições reacionais empregadas, apesar da boa atividade apresentada com este substrato. A presença da base NBu_4OAc provoca a desproteção do acetileno no meio reacional e como consequência o produto difenilacetileno é observado com 70 % de rendimento frente a somente 6 % do produto primário de Sonogashira (Exp. 10, Tabela 28).

Bons rendimentos puderam ser obtidos com o acetileno 1,1-dimetil-2-butin-1-ol frente a iodobenzeno utilizando-se 1 mol % de precursor catalítico a 120 °C. Os produtos de acoplamento foram obtidos com 85 % e 97 % de rendimento utilizando-se os paladacilo **P1** e **P8** respectivamente (Exp. 6 e 9, Tabela 28).

Nenhuma atividade foi observada para acetilenos deficientes em elétrons como o propionato de etila ou para cloro-arenos na reação de Sonogashira promovida pelos paladacilos testados.

A eficiência dos paladacilos **P1** e **P8** como precursores catalíticos para a reação de Sonogashira livre de sais de cobre é claramente superior quando comparada ao paladacilo **25** derivado de ligante oxima ou ao paladacilo de Herrmann **9** que só é ativo para fenilacetileno.

Tabela 28. Reação de Sonogashira com diferentes acetilenos promovidas pelos paladaciclos **P1** e **P8**.^a

Exp.	Pd	ArX	acetileno	[ArX]/[Pd]	T (°C)	Conv.(%) ^b	Rend. (%) ^b
1	P1	PhI	Heptino	1,0 x 10 ²	30	100	98(90)
2	P1	PhI	Heptino	1,0 x 10 ³	120	98	97
3	P1	MeCOPhBr	Heptino	1,0 x 10 ²	120	100	93(85)
4	P8	PhI	Heptino	1,0 x 10 ³	120	100	98
5	P1	PhI	HC≡CC(CH ₃) ₂ OH	1,0 x 10 ²	80	75	70
6	P1	PhI	HC≡CC(CH ₃) ₂ OH	1,0 x 10 ²	120	93	85
7	P1	MeCOPhBr	HC≡CC(CH ₃) ₂ OH	1,0 x 10 ²	120	92	45
8	P8	PhI	HC≡CC(CH ₃) ₂ OH	1,0 x 10 ²	80	72	68
9	P8	PhI	HC≡CC(CH ₃) ₂ OH	1,0 x 10 ²	120	100	97(90)
10	P1	PhI	HC≡CSiMe ₃	1,0 x 10 ²	30	90	70/6
11	P1	PhI	HC≡CCO ₂ Et	1,0 x 10 ²	30	0	0

^a Condições reacionais: 4 horas, DMA (3 mL), NBu₄OAc (0,7 mmol), acetileno (0,54 mmol), ArX (0,5 mmol).^b

Rendimento e conversão obtidos por CG (usando benzoato de metila como padrão interno), rendimento isolado entre parênteses.

3.6 ESTUDOS CINÉTICOS DA REAÇÃO DE HECK

As condições suaves com que o complexo **P1** promove o acoplamento de Heck permitiram o desenvolvimento de uma metodologia para avaliar a cinética de reação via espectroscopia de IV. Utilizando uma sonda de ATR na reação do iodobenzeno com acrilato de *n*-butila foi possível monitorar, *in situ*, o aparecimento do *trans*-cinamato de *n*-butila e o desaparecimento do iodobenzeno em função do tempo. A concentração do iodobenzeno em função do tempo foi obtida a partir da área da banda de estiramento C-I em 735 cm^{-1} e a concentração do produto de Heck *trans*-cinamato de *n*-butila em função do tempo foi obtida pela banda de deformação fora do plano dos hidrogênios vinílicos em 772 cm^{-1} (Figura 56). A obtenção das concentrações a partir das áreas das bandas de IV foi feita multiplicando-se as áreas por um fator de resposta determinado experimentalmente por curvas de calibração relacionando área em função das concentrações dos componentes, em todas as temperaturas empregadas; uma curva de calibração típica é mostrada na Figura 55. Ao final de todos experimentos o substrato e o produto foram quantificados por cromatografia gasosa mostrando uma boa concordância entre os dados obtidos por cromatografia e aqueles obtidos por IV. Os rendimentos calculados pelas duas técnicas não diferem mais que 2 %.

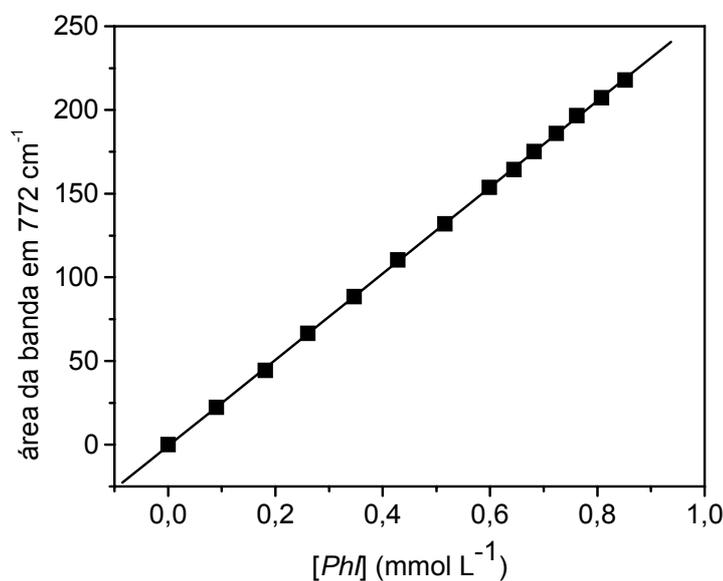


Figura 55. Curva de calibração obtida a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ para a banda de estiramento Ph-I a 735 cm^{-1} . $Y = -0,1 + 257,7X$ ($R = 0,99$).

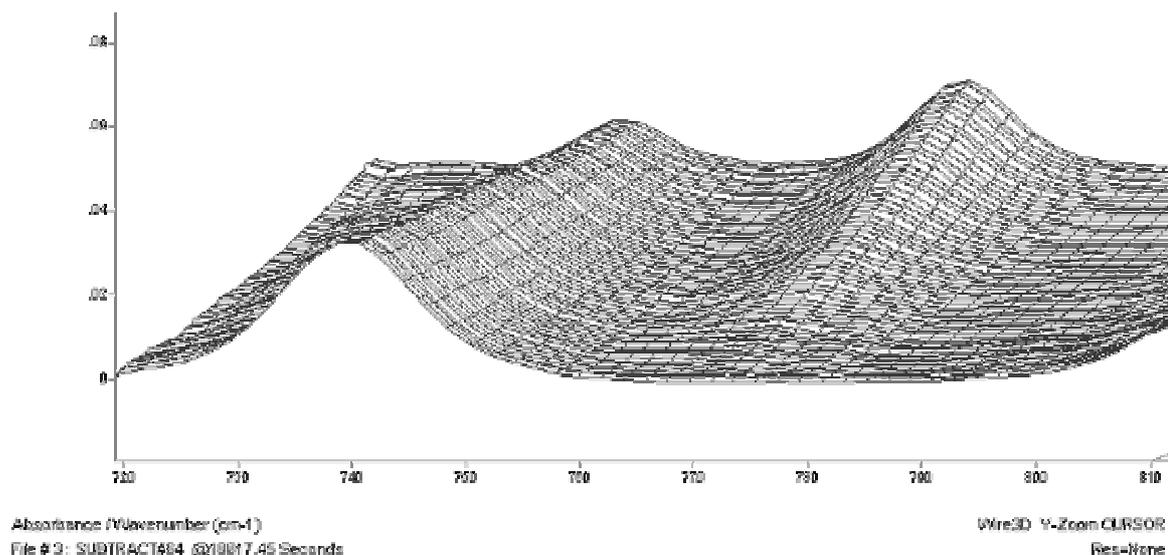


Figura 56. Perfil das bandas de estiramento C-I (735 cm^{-1}) e de deformação do *trans*-cinamato de *n*-butila (772 cm^{-1}) em função do tempo durante a reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila promovida pelo paladacilo **P1**. Condições reacionais: DMA (25 mL), NaOAc ($0,250\text{ mol L}^{-1}$), acrilato de *n*-butila ($0,213\text{ mol L}^{-1}$) PhI ($0,179\text{ mol L}^{-1}$), NBu_4Br ($0,035\text{ mol L}^{-1}$), **P1** ($0,179\text{ mmol L}^{-1}$), $80\text{ }^\circ\text{C}$.

Alguns resultados preliminares do estudo cinético são mostrados na Figura 57. Quando o último componente adicionado à solução reacional é o paladacilo, observa-se um perfil sigmoidal de conversão do iodobenzeno. Quando o paladacilo foi tratado com todos os componentes da reação excetuando-se o iodobenzeno durante dez minutos, e em seguida adicionado o iodobenzeno, o perfil da reação mudou significativamente, tendo-se agora um decaimento exponencial para o iodobenzeno, o que sugere que o precursor catalítico transformou-se na espécie ativa durante a etapa de pré-tratamento.

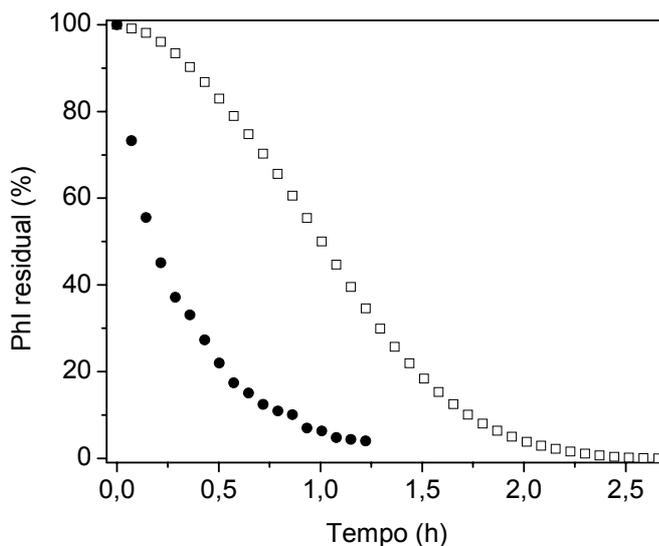


Figura 57. Perfil da reação de Heck entre iodo-benzeno e acrilato de *n*-butila. Condições reacionais: DMA (25 mL), NaOAc (0,250 mol L⁻¹), acrilato de *n*-butila (0,213 mol L⁻¹) PhI (0,179 mol L⁻¹), NBu₄Br (0,035 mol L⁻¹), **P1** (0,179 mmol L⁻¹), 80 °C. (□) Reação sem pré-tratamento, (●) reação com pré-tratamento do complexo.

A influência das mudanças na concentração dos componentes sobre a velocidade de reação foi avaliada para as reações com pré-tratamento e sem pré-tratamento do precursor catalítico. Primeiramente optou-se por determinar as ordens de reação para a reação efetuada com o pré-tratamento do precursor catalítico com NaOAc, NBu₄Br e acrilato de *n*-butila através da avaliação da velocidade inicial da reação em função das mudanças de concentração dos reagentes na temperatura de 80 °C. Na Tabela 29 encontra-se listada a média das velocidades iniciais determinadas em duplicata para cada conjunto de concentrações utilizadas.

Tabela 29. Concentrações iniciais de reagentes empregadas e respectivas velocidades iniciais da reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila promovida pelo precursor **P1** a 80 °C.

NaOAc (mol L ⁻¹)	NBu ₄ Br (mol L ⁻¹)	Acrilato (mol L ⁻¹)	PhI (mol L ⁻¹)	(1) (mmol L ⁻¹)	$-d[PhI]/dt$ (mol L ⁻¹ h ⁻¹)
0,256	0,036	0,217	0,182	0,018	0,12 ± 0,02
0,255	0,036	0,217	0,182	0,036	0,26 ± 0,04
0,253	0,035	0,215	0,180	0,090	0,49 ± 0,06
0,250	0,035	0,213	0,178	0,178	1,08 ± 0,09
0,073	0,036	0,216	0,181	0,181	1,12 ± 0,10
0,109	0,035	0,215	0,180	0,181	1,13 ± 0,05
0,145	0,035	0,215	0,180	0,180	1,09 ± 0,08
0,252	0,017	0,214	0,179	0,179	1,01 ± 0,10
0,248	0,070	0,211	0,176	0,178	0,95 ± 0,08
0,242	0,137	0,206	0,173	0,173	0,99 ± 0,05
0,257	0,036	0,036	0,183	0,183	0,23 ± 0,04
0,256	0,036	0,054	0,183	0,183	0,35 ± 0,03
0,256	0,036	0,072	0,182	0,182	0,48 ± 0,05
0,253	0,035	0,143	0,180	0,180	1,01 ± 0,08
0,254	0,036	0,216	0,036	0,182	0,60 ± 0,09
0,254	0,036	0,216	0,054	0,181	0,91 ± 0,09
0,253	0,035	0,216	0,072	0,181	0,96 ± 0,05
0,252	0,035	0,215	0,090	0,180	0,98 ± 0,07
0,251	0,035	0,214	0,143	0,179	1,02 ± 0,08
0,250	0,035	0,213	0,178	0,178	1,08 ± 0,09

A Figura 58 resume os resultados obtidos quando a concentração inicial do paladacilo **P1** foi variada mantendo-se todos os outros componentes constantes.^a Observa-se uma correlação linear entre os logaritmos da velocidade inicial e da concentração do paladacilo com uma inclinação de $0,98 \pm 0,071$ indicando claramente que a reação segue primeira ordem em relação à concentração de paládio. Neste estudo foi considerado que a totalidade do paladacilo **P1** foi convertido na espécie ativa após o pré-tratamento.

^a A propagação do erro experimental da medida da velocidade inicial (x) nas grandezas indiretas (F) foi obtida

pela relação: $\sigma_F = \sqrt{\left(\frac{\partial F}{\partial X}\right)^2_x \sigma_x^2}$. (Neto, B. B.; Scarminio, I. S.; Bruns, R. E. *Como Fazer Experimentos*, Editora Unicamp, São Paulo, 2003)

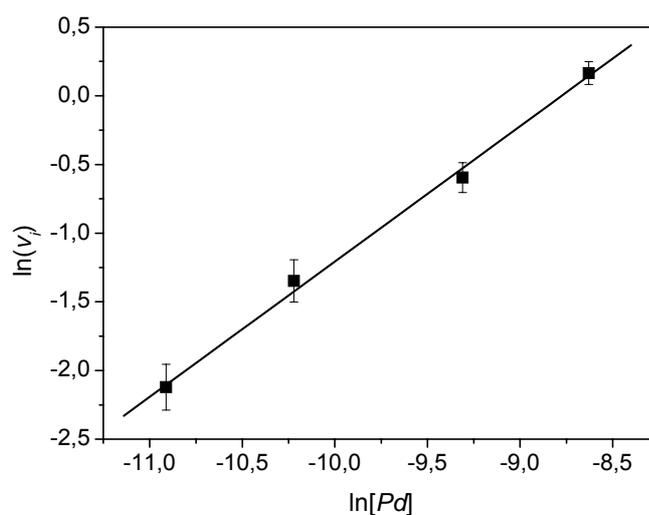
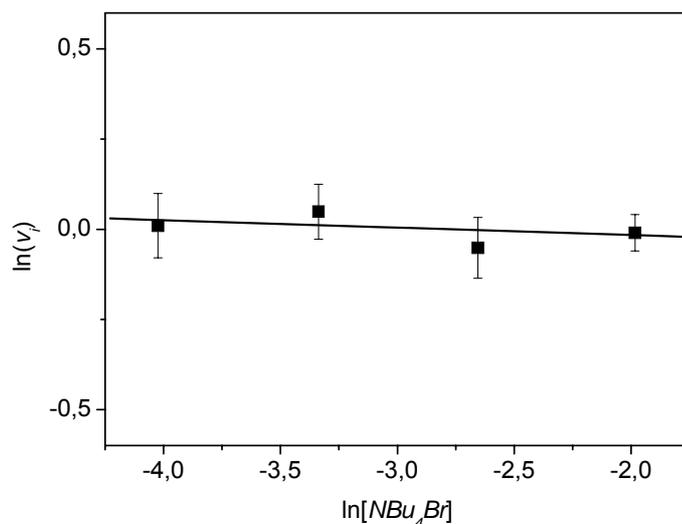
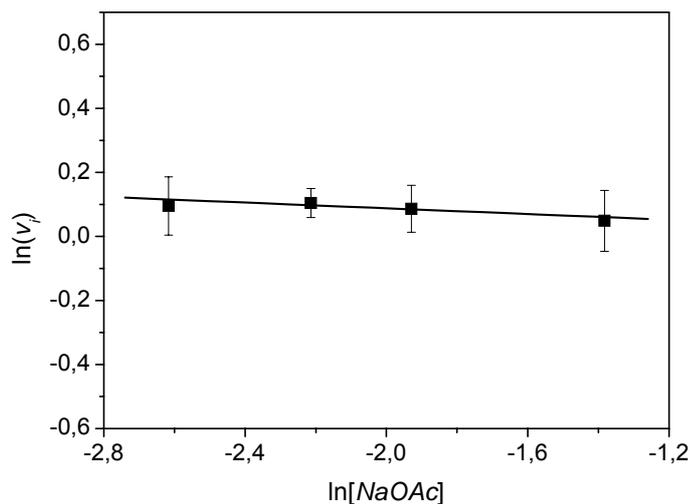


Figura 58. Dependência do logaritmo das velocidades iniciais com os logaritmos das concentrações iniciais do paladaciclo **PI** na reação de Heck entre iodo-benzeno e acrilato de *n-n*-butila a 80 °C. $Y = (8,6 \pm 0,67) + (0,98 \pm 0,072)X$ ($R = 0,99$).

Para a determinação da influência das concentrações de NaOAC e NBu_4Br o mesmo procedimento foi adotado. Diferentes concentrações iniciais de cada reagente foram utilizadas e as velocidades iniciais foram determinadas. As concentrações iniciais dos dois componentes não tem influência significativa sobre a velocidade inicial da reação de Heck como mostrado na Figura 59. As inclinações de $-0,022 \pm 0,041$ e $-0,044 \pm 0,099$ obtidas confirmam a ordem zero observada para estes reagentes.



(A)

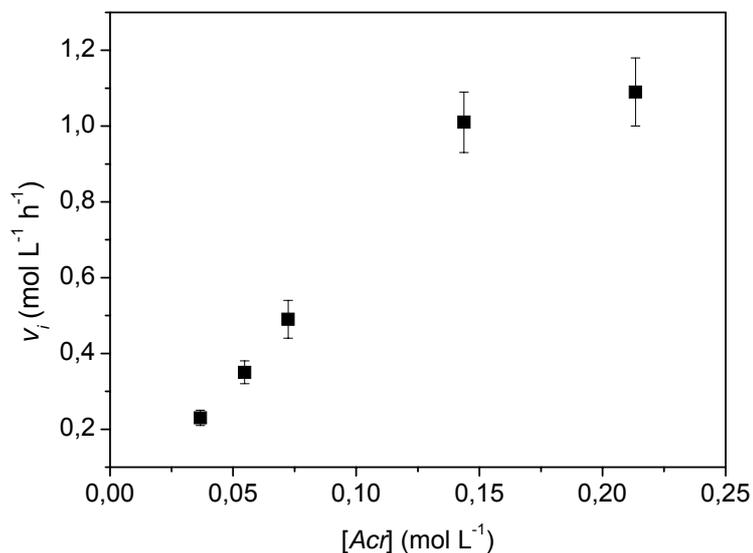


(B)

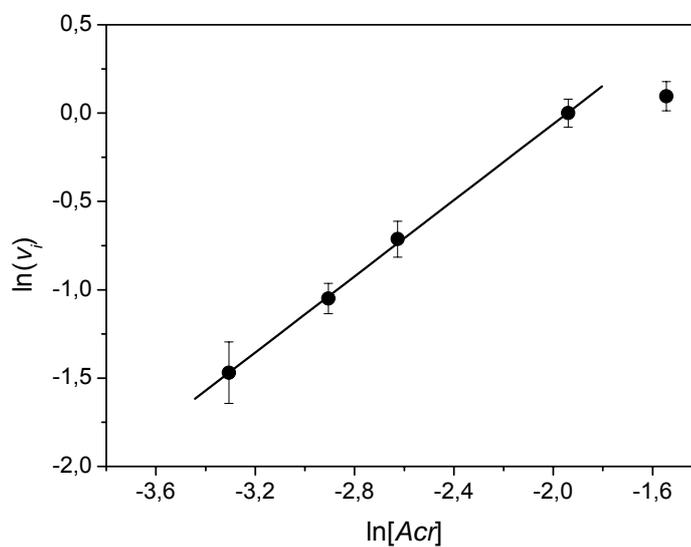
Figura 59. Dependência do logaritmo das velocidades iniciais com os logaritmos das concentrações iniciais de NBu_4Br (A) e $NaOAc$ (B) na reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila a 80 °C. (A) $Y = (-0,057 \pm 0,12) + (-0,022 \pm 0,041)X$. (B) $Y = (-0,0014 \pm 0,21) + (-0,044 \pm 0,099)X$.

Um comportamento mais complexo foi obtido para a dependência da velocidade inicial da reação com a concentração de PhI ou acrilato de *n*-butila (Figura 60 e Figura 61). A velocidade de reação varia linearmente com a concentração dos substratos a baixas concentrações (cinética de primeira ordem) e torna-se independente da concentração de substrato a altas concentrações (ordem zero) caracterizando a cinética de saturação em

ambos os substratos. Entretanto, a primeira ordem em relação ao acrilato se mantém em quase todo o intervalo de concentrações estudado enquanto que a ordem zero em relação ao iodobenzeno predomina.

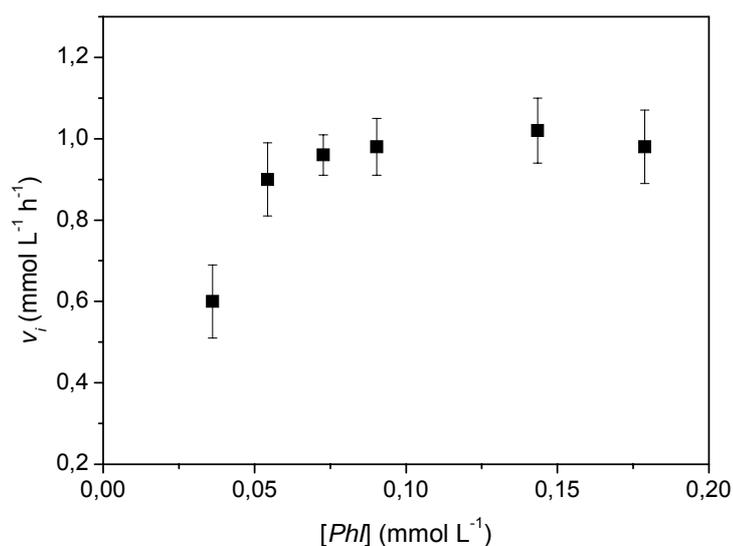


(A)

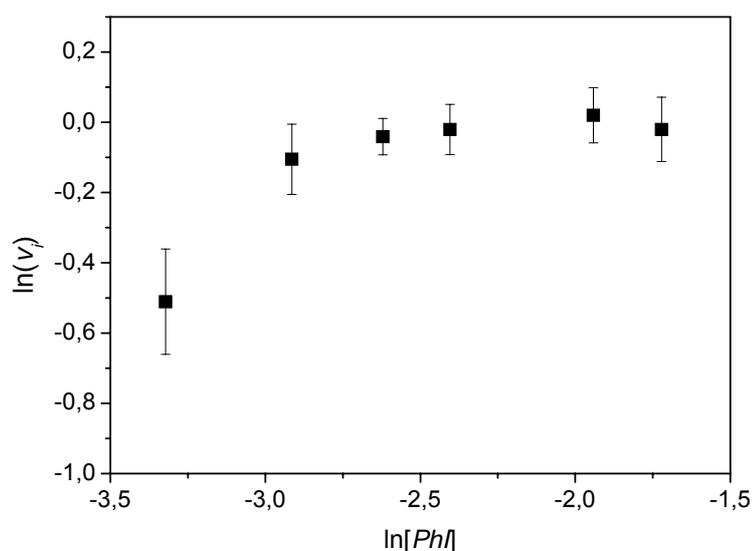


(B)

Figura 60. (A) Dependência da velocidade inicial com a concentração de acrilato de *n*-butila e (B) Dependência do logaritmo das velocidades iniciais com os logaritmos das concentrações iniciais de acrilato de *n*-butila na reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila a 80 °C. (B). $Y = (2,1 \pm 0,26) + (1,1 \pm 0,10)X$.



(A)



(B)

Figura 61. (A) Dependência da velocidade inicial com a concentração de iodobenzeno e (B) Dependência do logaritmo das velocidades iniciais com os logaritmos das concentrações iniciais de iodobenzeno na reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila a 80 °C.

Na Figura 62 é apresentado um diagrama de Lineweaver/Burk mostrando a dependência do inverso da velocidade inicial *versus* o inverso da concentração inicial de acrilato de *n*-butila. Observa-se uma reta com um coeficiente de correlação de 0,99. Este fato mostra que o acrilato de *n*-butila participa de uma das etapas chave do ciclo catalítico e que

este participa em uma reação reversível em analogia ao mecanismo de Michaelis-Menten. Este comportamento já foi observado por outros autores que descrevem que a cinética de Michaelis-Menten se aplica à reação de Heck entre acrilato de *n*-butila e 4-bromobenzaldeído.¹³⁶

Para o iodobenzeno esta mesma transformação não resulta em uma boa linearidade pois as pequenas variações de velocidade inicial observadas em função da mudança de concentração não são apropriadamente obtidas pela técnica escolhida. Este mesmo problema pode ser visto na Figura 61, onde ocorrem oscilações dos valores de velocidade inicial. Este erro na determinação da velocidade inicial para variações de iodobenzeno também está relacionado ao fato que nos experimentos realizados a baixas concentrações de PhI, uma grande quantidade de paládio metálico é formado, causando desativação do sistema.

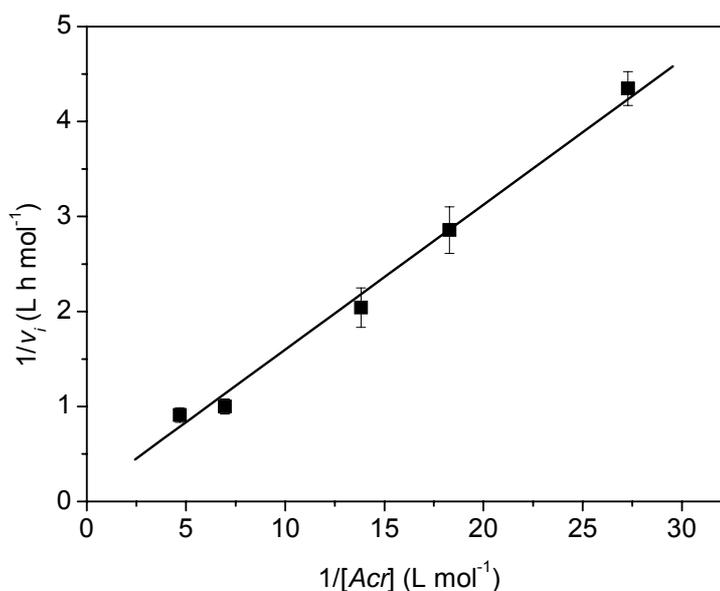


Figura 62. Gráfico de Lineweaver-Burk mostrando a dependência do inverso da velocidade inicial *versus* o inverso da concentração inicial de acrilato de *n*-butila a 80 °C. $Y = (0,050 \pm 0,082) + (0,15 \pm 0,0078)X$. ($R = 0,99$)

Com os dados de ordem de reação obtidas com os experimentos de velocidade inicial, e também baseados em estudos da literatura que propõe que uma das etapas mais importantes da reação de Heck é a coordenação reversível da olefina ao produto de adição oxidativa,^{136,138} o mecanismo descrito na Figura 63 é proposto.

O ciclo catalítico começa com a etapa bimolecular de adição oxidativa do iodobenzeno sobre a espécie de Pd(0) [1]. A espécie [1] é formada através do pré-tratamento do precursor catalítico com NaOAc, NBu₄Br e acrilato de *n*-butila e pode consistir em paládio coloidal ou mesmo espécies moleculares aniônicas de Pd(0) contendo ânions acetato ou cloreto e ligantes neutros como moléculas de solvente e olefina. O ciclo catalítico segue com uma etapa reversível de coordenação de olefina que deve ser muito desfavorável, pois a olefina deve estar sendo continuamente deslocada da esfera de coordenação do metal pelo solvente coordenante DMA. As etapas seguintes do ciclo catalítico consistem em etapas unimoleculares (inserção/migração, rotação, eliminação, eliminação redutiva e descoordenação do produto) e desta maneira, foram reunidas em uma única etapa caracterizada pela constante de velocidade k_3 .

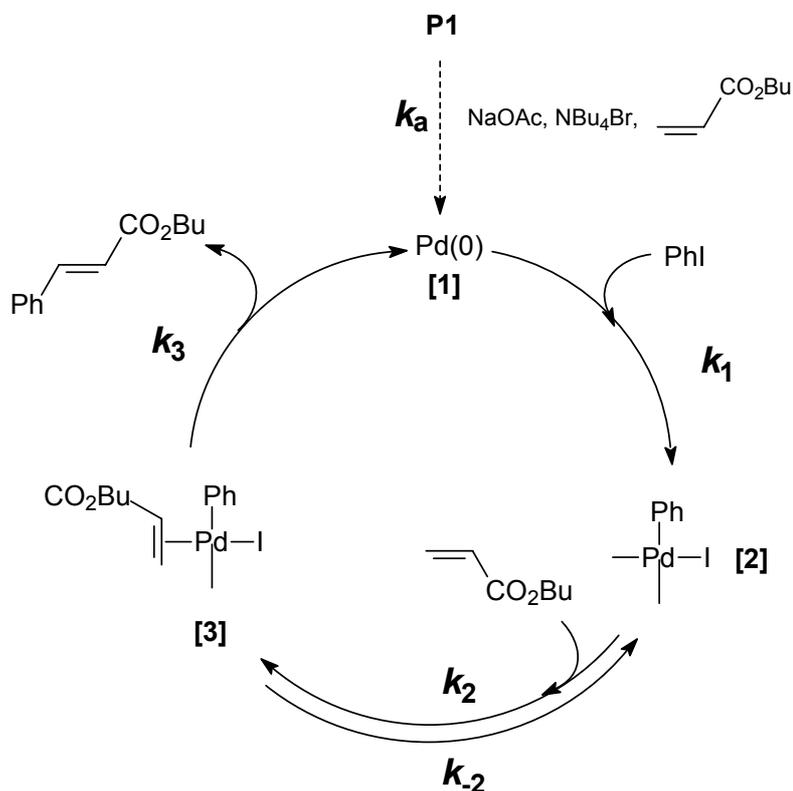


Figura 63. Mecanismo proposto para a reação de Heck.

Considerando-se que as espécies [1], [2] e [3] do ciclo catalítico estão em estado estacionário, as seguintes diferenciais podem ser escritas:

$$\frac{d[1]}{dt} = k_3[3] - k_1[1][PhI] = 0 \quad (1)$$

$$\frac{d[3]}{dt} = -k_3[3] + k_2[2][Acr] - k_{-2}[3] = 0 \quad (2)$$

$$\frac{d[2]}{dt} = k_1[1][PhI] - k_2[2][Acr] + k_{-2}[3] = 0 \quad (3)$$

Como a concentração de paládio total distribuída no ciclo catalítico é dada por $[Pd] = [1] + [2] + [3]$, utilizando-se as relações acima, chega-se à expressão mostrada abaixo:

$$[Pd] = [3] \left(\frac{k_3}{k_1[PhI]} + \frac{k_3 + k_{-2}}{k_2[Acr]} + 1 \right) \quad (4)$$

Rearranjando:

$$k_1 k_2 [PhI] [Acr] [Pd] = [3] (k_2 k_3 [Acr] + k_1 k_3 [PhI] + k_1 k_{-2} [PhI] + k_1 k_2 [PhI] [Acr]) \quad (5)$$

A velocidade de formação do produto, neste caso, é igual à velocidade de desaparecimento do iodobenzeno e é dada por:

$$\frac{d[P]}{dt} = -\frac{d[PhI]}{dt} = k_3[3] \quad (6)$$

Portanto, substituindo-se o termo $[3]$ da equação (6) pela expressão encontrada na equação (5), tem-se a lei de velocidade para o consumo de iodobenzeno:

$$-d[PhI]/dt = \frac{k_1 k_2 k_3 [PhI] [Acr] [Pd]}{k_2 k_3 [Acr] + k_1 k_2 [PhI] [Acr] + k_1 k_3 [PhI] + k_1 k_{-2} [PhI]} \quad (7)$$

A aproximação desta equação para casos extremos onde $[Acr] \gg \gg [PhI]$ ou $[PhI] \gg \gg [Acr]$ leva às seguintes situações limites, que caracterizam cinética de saturação para os dois substratos:

$$-d[PhI]/dt = \frac{k_1 k_3 [PhI][Pd]}{k_3 + k_1 [PhI]} \quad \text{se } [Acr] \gg \gg [PhI] \quad (8)$$

$$-d[PhI]/dt = \frac{k_2 k_3 [Acr][Pd]}{k_2 [Acr] + k_3 + k_{-2}} \quad \text{se } [PhI] \gg \gg [Acr] \quad (9)$$

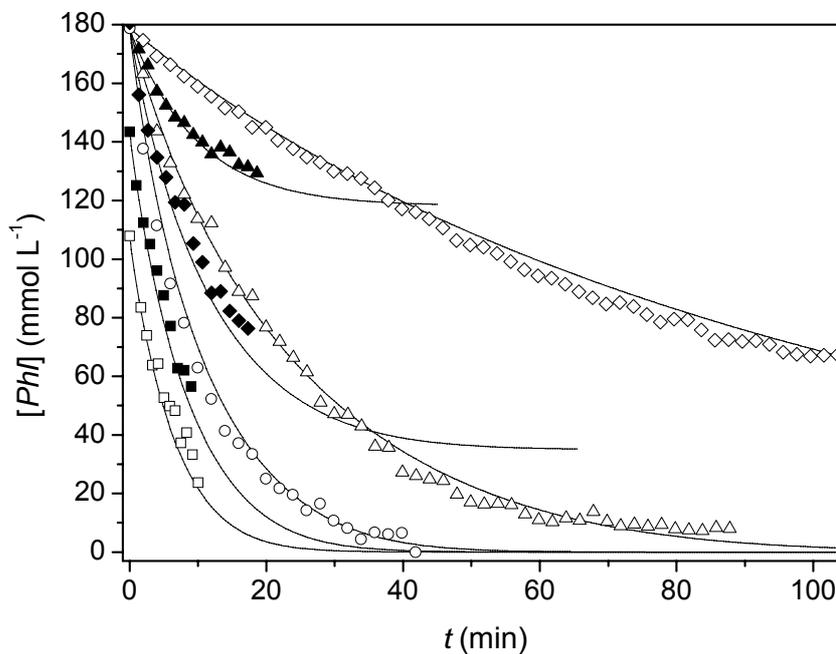
Uma vez que só foi possível obter o diagrama de Lineweaver-Burk para o acrilato de *n*-butila, a obtenção das constantes de velocidade para este modelo não é possível pela aproximação das velocidades iniciais. O único parâmetro possível de ser estimado isoladamente é k_3 a partir do coeficiente linear da Figura 62, como mostrado pela equação (10) (inverso da equação (9)). Porém, o erro associado ao coeficiente linear é maior que a própria medida, sendo impossível a determinação de k_3 por este método, pois o erro associado a este parâmetro seria infinito.

$$\frac{1}{-d[PhI]/dt} = \frac{1}{k_3 [Pd]} + \frac{k_3 + k_{-2}}{k_2 k_3 [Acr][Pd]} \quad (10)$$

Optou-se então por ajustar a equação global (7) aos dados experimentais obtidos para todo o percurso reacional utilizando o programa de simulação cinética Dynafit.^{b,165} A simulação do modelo proposto na Figura 63 foi feita simultaneamente para reações que representem três diferentes concentrações iniciais de acrilato de *n*-butila, iodobenzeno e paládio. Neste caso, nenhuma concentração inicial de acrilato de *n*-butila ou iodobenzeno muito baixa foi utilizada, pois como já comentado, estas condições reacionais podem resultar em desativação do sistema catalítico. Considerou-se também que as concentrações iniciais da espécie ativa [1] são iguais às concentrações iniciais do paladaciclo P1. O resultado do ajuste

^b O programa DYNAFIT ajusta velocidades iniciais ou o progresso de reações a um mecanismo arbitrário representado simbolicamente como um conjunto de equações químicas. Sete testes numéricos e cinco testes gráficos são utilizados para determinar a qualidade do ajuste (g.o.f.). A regressão não linear utiliza o algoritmo Levenberg-Marquardt (Seber, G. A. F.; Wild C. J. *Nonlinear Regression*, Wiley, Nova Yorke, 1989, 624). O progresso das reações é computado pela integração numérica das equações diferenciais utilizando o "Livermore Solver of ODe Systems" (LSODE, Hindmarsh, A. C. ODEPACK: A Systematized Collection of ODE Solvers; in *Scientific Computing*, ed. R. S. Stepleman et al., North Holland, Amsterdam, 1983, 55).

deste mecanismo dos dados experimentais é mostrado na Figura 64 e as constantes de velocidade obtidas na Tabela 30.



Concentrações mmol L ⁻¹	[Acr]	[PhI]	[Pd]
◇	213	179	0,018
▲	60	179	0,178
△	213	179	0,08
◆	143	179	0,178
○	213	179	0,178
■	213	143	0,178
□	213	107	0,178

Figura 64. Ajuste das constantes de velocidade nos dados experimentais da reação de Heck entre acrilato de *n*-butila e iodobenzeno utilizando o mecanismo proposto.

Tabela 30. Constantes de velocidade obtidas com o ajuste do mecanismo proposto .

constante	ajuste	erro
k_1	22,3 L mol ⁻¹ s ⁻¹	0,3 L mol ⁻¹ s ⁻¹
k_2	33 L mol ⁻¹ s ⁻¹	2 L mol ⁻¹ s ⁻¹
k_{-2}	556 s ⁻¹	10 s ⁻¹
k_3	295 s ⁻¹	53 s ⁻¹

As constantes de velocidade obtidas para o ajuste da lei de velocidade (7) não indicam diretamente a existência de uma etapa que comande a velocidade de reação no mecanismo proposto, uma vez que, excetuando-se o termo bimolecular (que pode ser desprezado), os termos do denominador da equação (7) assumem valores semelhantes:

$$-d[PhI]/dt = \frac{k_1 k_2 k_3 [PhI][Acr][Pd]}{k_2 k_3 [Acr] + k_1 k_2 [PhI][Acr] + k_1 k_3 [PhI] + k_1 k_{-2} [PhI]} \quad (7)$$

$$k_2 k_3 = 9375 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-2}$$

$$k_1 k_2 = 736 \text{ L}^2 \text{ mol}^{-2} \text{ s}^{-2}$$

$$k_1 k_3 = 6578 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-2}$$

$$k_1 k_{-2} = 12400 \text{ L mol}^{-1} \text{ s}^{-2}$$

Estas constantes indicam que a concentração relativa dos dois substratos (iodobenzeno e acrilato de *n*-butila) é que definirá a ordem de reação para os dois substratos. Este comportamento é claramente demonstrado na Figura 65, onde as concentrações dos intermediários do ciclo catalítico da reação de Heck foram simuladas, utilizando-se o conjunto de constantes de velocidade ajustadas, partindo-se de diferentes proporções dos dois substratos.

Quando a reação é efetuada com um ligeiro excesso de iodobenzeno ($[PhI]/[Acr] = 1,2$) o intermediário que se acumula durante a reação é o produto da adição oxidativa [2]. Em contraste, quando se inicia a reação com um excesso de acrilato de *n*-butila ($[Acr]/[PhI] = 1,2$), o intermediário que se acumula durante a reação é o Pd(0) [1]. Estes resultados prevêm que reações efetuadas com concentrações extremamente altas de um substrato em relação ao outro podem induzir a rotas de decomposição dos intermediários, o que explica os resultados experimentais obtidos. Por exemplo, concentrações iniciais extremamente baixas de iodobenzeno levam a um rápido acúmulo de Pd(0) durante a reação e à deposição de paládio metálico. Por outro lado, a utilização de um grande excesso de olefina e o conseqüente acúmulo do produto de adição oxidativa pode levar á desativação do sistema pela formação de produtos de acoplamento redutivo.

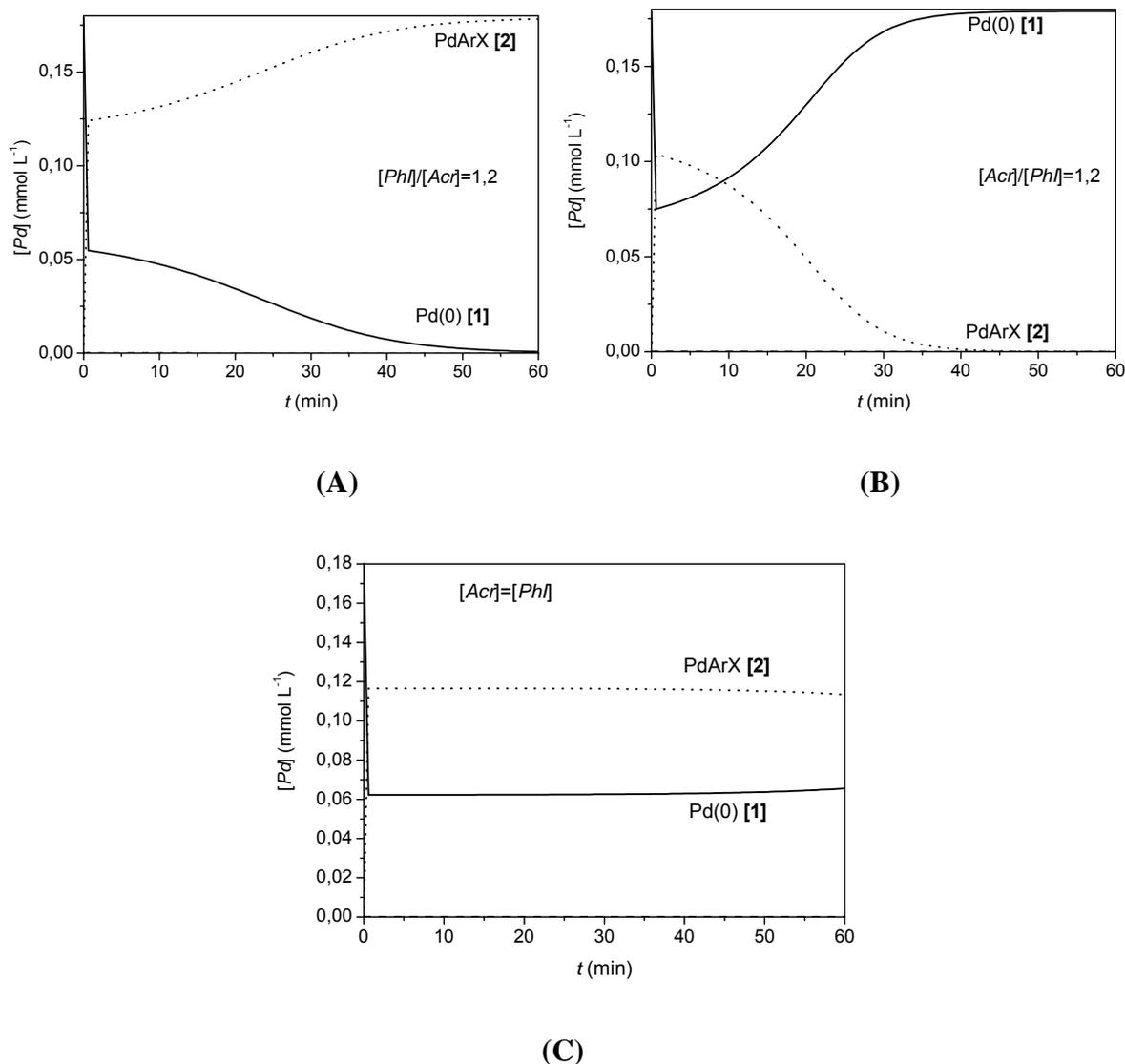


Figura 65. Simulação da distribuição das espécies de paládio no ciclo catalítico da reação de Heck utilizando diferentes relações $[PhI]/[Acr]$.

O alcance do modelo cinético utilizado para as reações de Heck com pré-tratamento foi testado para as reações sem pré-tratamento do precursor catalítico. A simples adição de uma etapa de redução do paladaciclo com participação do NBu_4Br resulta em um ajuste muito bom nos dados experimentais como pode ser visto na Figura 66 resultando em uma constante de ativação do precursor $k_a = 3,5 \times 10^{-4} \text{ L mmol}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

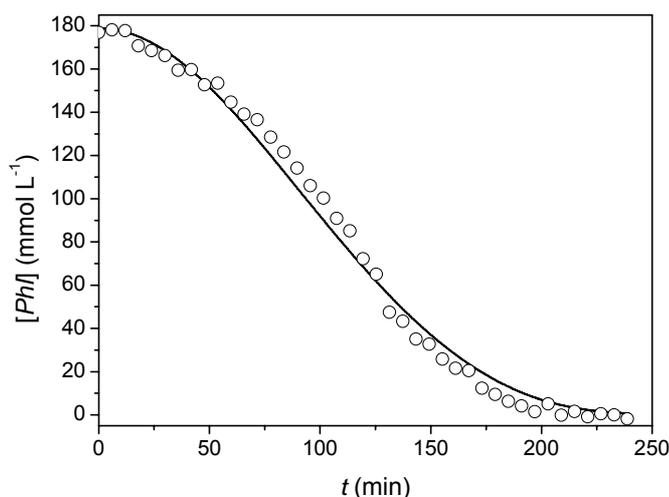


Figura 66. Ajuste do modelo cinético proposto a reação de Heck efetuada sem pré-tratamento entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila. DMA (25 mL), NaOAc (0,250 mol L⁻¹), acrilato de *n*-butila (0,213 mol L⁻¹) PhI (0,179 mol L⁻¹), NBu₄Br (0,035 mol L⁻¹), **P1** (0,179 mmol L⁻¹), 80 °C.

Para estas reações, onde um extenso período de indução é observado no início da reação, nenhuma dependência pode ser estimada para diferentes concentrações iniciais de NaOAc, acrilato de *n*-butila e iodobenzeno. O progresso da reação nestes casos fica comprometido por oscilações no período de indução que encobre possíveis mudanças de velocidade. Já para mudanças na concentração inicial do paladaciclo **P1** e do aditivo NBu₄Br, grandes mudanças de comportamento são observadas.

Mudanças na concentração inicial do paladaciclo **P1** provocam visíveis mudanças na velocidade de reação (Figura 67). Após uma hora de reação, qualquer medida de velocidades relativas fornece uma cinética de primeira ordem em relação à concentração inicial de paladaciclo.

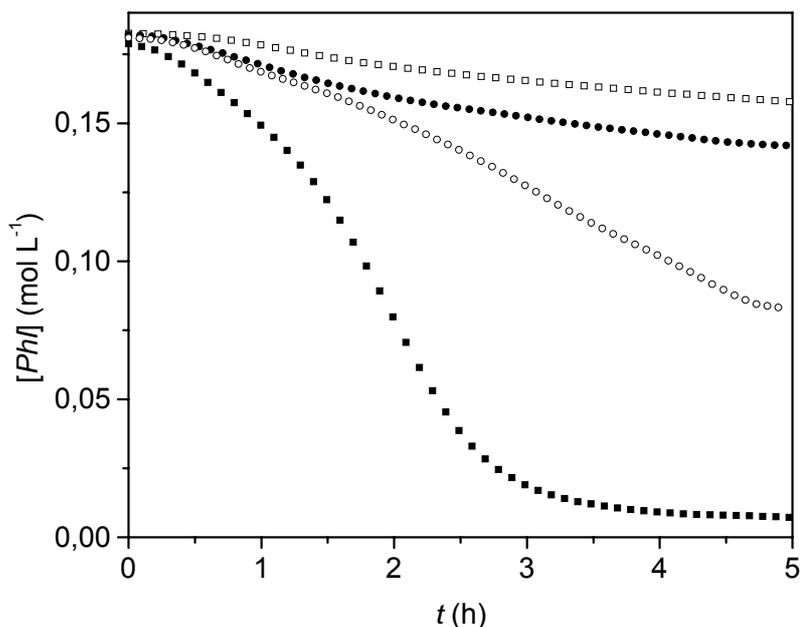


Figura 67. Perfil da reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila em função da variação da concentração inicial do paladaciclo **P1**. DMA (25 mL), NaOAc ($0,250 \text{ mol L}^{-1}$), acrilato de *n*-butila ($0,213 \text{ mol L}^{-1}$) PhI ($0,179 \text{ mol L}^{-1}$), NBu_4Br ($0,035 \text{ mol L}^{-1}$), **P1** ($0,018$; $0,036$; $0,090$ e $0,179 \text{ mmol L}^{-1}$), 80°C .

Observou-se um grande aumento de atividade catalítica com incrementos de concentração de NBu_4Br , em contraste com as reações efetuadas com o pré-tratamento do precursor, onde a concentração deste aditivo não teve nenhum efeito sobre a velocidade de reação. Nas reações efetuadas sem o pré-tratamento (Figura 68) pode-se observar este efeito. A reação efetuada sem a presença de NBu_4Br transcorre muito lentamente e acompanhada de grande sedimentação de paládio metálico. O aumento da concentração de NBu_4Br provoca uma acentuada diminuição no período de indução inicial. Este efeito está provavelmente ligado a dois papéis do aditivo: às propriedades redutoras destes compostos frente a sais de paládio e seu efeito estabilizante sobre colóides de paládio, como já mencionado anteriormente.

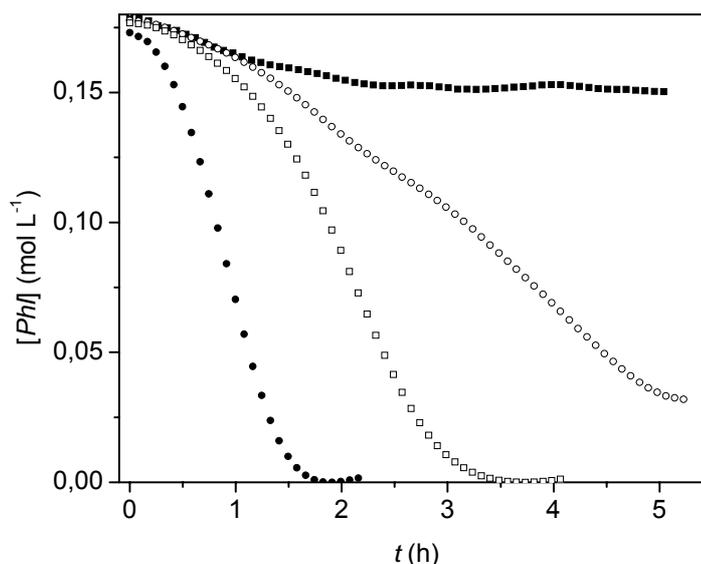


Figura 68. Perfil da reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila em função da variação da concentração inicial de NBu_4Br . DMA (25 mL), NaOAc ($0,250 \text{ mol L}^{-1}$), acrilato de *n*-butila ($0,213 \text{ mol L}^{-1}$), PhI ($0,179 \text{ mol L}^{-1}$), **P1** ($0,179 \text{ mmol L}^{-1}$), NBu_4Br (0; 0,017; 0,070 e $0,13 \text{ mol L}^{-1}$), 80°C .

3.6.1 Estudo da influência dos substituintes na velocidade de reação

A constante de velocidade de uma reação e sua energia livre de ativação estão relacionadas pela seguinte relação

$$-RT \ln k = \Delta G^\ddagger - RT \ln \left(\frac{k_b T}{h} \right) \quad (11)$$

onde k_b é a constante de Boltzmann e h é a constante de Plank. Portanto, mantendo-se a temperatura constante, a constante de proporcionalidade relacionando o logaritmo da constante de velocidade a energia livre de ativação é sempre constante, podendo a equação (11) ser escrita como:

$$\Delta G_B^\ddagger = \Delta G_A^\ddagger + C \quad (12)$$

mostrando uma dependência linear de energia livre para os processos A e B. Quando um processo é escolhido como padrão de reatividade e sua energia livre é subtraída da equação acima, tem-se o caso especial abaixo:

$$\log \frac{k_B}{k_B^0} = \rho \log \frac{k_A}{k_A^0} \quad (13)$$

A equação de Hammett deriva desta relação e é escrita como:

$$\log \frac{k'}{k} = \rho \sigma \quad (14)$$

O valor de k' se refere a constante de velocidade de uma reação que utiliza um anel aromático substituído nas posições *para* ou *meta* e k se refere a constante de velocidade do composto não substituído. As chamadas constantes de Hammett σ têm um valor definido para cada substituinte e são definidas como $\sigma = \log(K_a/K_a^0)$ onde K_a é a constante de dissociação de ácidos benzóicos substituídos e K_a^0 é a constante de dissociação do ácido benzóico. O parâmetro de Hammett ρ representa a sensibilidade relativa das constantes de velocidade em função do substituinte presente no anel aromático.¹⁶⁶

Esta relação é muito utilizada em reações de acoplamento catalisadas por metais de transição. Os valores de ρ compilados da literatura para várias reações envolvendo haletos de arila e complexos de paládio estão resumidos na Tabela 31.

Para todos os paladacilos empregados como precursores catalíticos na reação de Heck (Exps. 4-9) são obtidos valores positivos de ρ , mostrando que substituintes atratores de elétrons aceleram a reação de Heck. O efeito eletrônico dos substituintes é mais pronunciado para cloro-arenos, seguido de bromo-arenos e iodo-arenos, mostrando que o estado de transição é mais perturbado por este efeito no caso dos cloro-arenos. De maneira geral os valores de ρ encontrados para cada grupo de saída tem valores semelhantes em todos os exemplos utilizando-se paladacilos, excetuando-se os casos onde foram usadas constantes σ^- para obter a correlação.

Tabela 31. Comparação dos valores de ρ obtidos para reações de heck ou adição oxidativa de haletos de arila utilizando vários complexos de paládio.

Exp.	X	Pd	Reação	T (°C)	Par.	R	ρ	Ref.
1	Cl	Pd(dipp) ₂	Ad. Oxid.	60	σ^-	0,99	5,2 (2,25) ^a	167
2	Cl	Pd(dipp) ₂	Ad. Oxid.	60	σ	0,74	9,2 (3,99) ^a	167
3	Br	Pd[P(o-tol) ₃] ₂	Heck	130	σ^-	---	1,01 ± 0,03	137
4	Br	5	Heck	130	σ^-	---	1,58 ± 0,06	137
5	Br	P1	Heck	150	σ_0	0,99	2,5	Este trabalho
6	Br	P3	Heck	150	σ_0	0,99	2,5	Este trabalho
7	I	10	Heck	140	σ	---	1,39	139
8	I	P1	Heck	80	σ_0	0,98	1,8	Este trabalho
9	I	P3	Heck	80	σ_0	0,98	1,8	Este trabalho
10	I	Pd(PPh ₃) ₄	Ad. Oxid.	25	σ	---	2,3 ± 0,2	168
11	I	Pd(PPh ₃) ₄	Ad. Oxid.	25	σ	0,98	2,0	169

^a O valor de ρ foi obtido utilizando-se $\ln(k/k')$; o valor entre parênteses foi recalculado utilizando-se $\log(k/k')$ para fins de comparação com os outros resultados presentes na tabela.

A influência das propriedades eletrônicas dos substituintes dos halogenetos de arila na velocidade das reações de acoplamento utilizando vários paladaciclos foi avaliada pela determinação do parâmetro de Hammett ρ . Os experimentos competitivos foram efetuados com vários bromo e iodo-arenos 3- e 4-substituídos com acrilato de *n*-butila, utilizando bromobenzeno ou iodobenzeno como padrões de reatividade. A reação foi interrompida a baixas conversões e as constantes de velocidade relativas ao substrato não substituído foram obtidas diretamente a partir dos rendimentos cromatográficos relativos. O parâmetro de Hammett ρ foi obtido pela inclinação da reta que passa pelos substituintes na posição *meta* e então a constante σ que melhor ajuste os substituintes em posição *para* nesta reta foi escolhida.

Tanto os experimentos competitivos efetuados com um grupo de substratos de reatividade semelhante mais bromobenzeno ou cada substrato com bromobenzeno forneceram os mesmos valores de reatividade relativa. Da mesma forma, as reações competitivas efetuadas com excesso de halo-areno em relação a olefina (*pseudo*-primeira ordem em relação ao olefina) ou excesso de olefina em relação ao halo-areno (*pseudo*-primeira ordem em relação ao halo-areno) levaram aos mesmos valores de reatividade relativa.

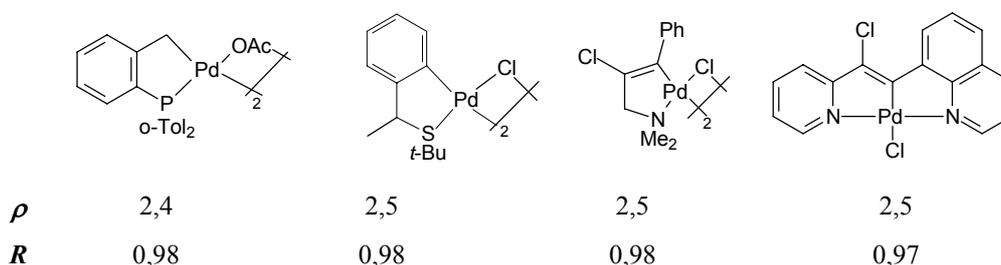
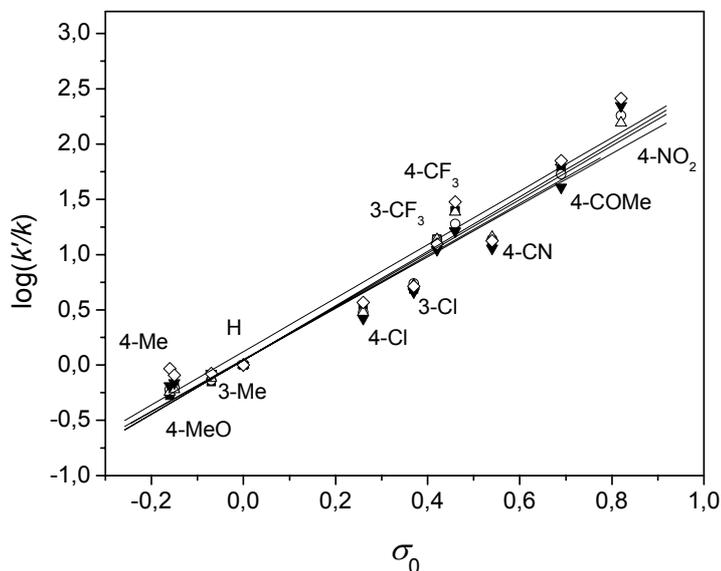
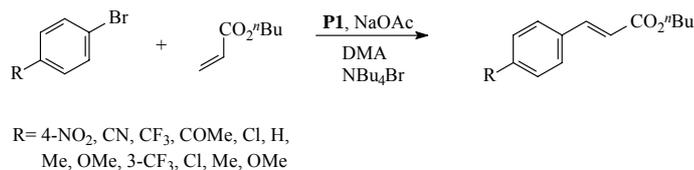


Figura 69. Correlação de Hammett para a reação competitiva entre brometos de arila substituídos e acrilato de *n*-butila a 150 °C em DMA promovida por paladaciclos, utilizando constantes σ_0 .

O uso das constantes de Hammett σ_0 ¹⁶⁶ resulta em uma ótima correlação linear para bromo-arenos ($\bar{\rho} = 2,5$, Figura 69) e iodo-arenos ($\bar{\rho} = 1,8$, Figura 70) na reação de Heck indicando que, em ambos os casos, existe uma influência eletrônica na velocidade de reação. Também foram repetidos experimentos da literatura que utilizaram somente halo-arenos *para*-substituídos ou outro conjunto de constantes de Hammett¹³⁷ para fins de comparação com os sistemas catalíticos introduzidos neste trabalho. Como mostrado na Figura 69, independentemente do paladaciclo utilizado, a influência dos substituintes sobre as constantes de velocidade se manteve constante para todos os paladaciclos estudados.

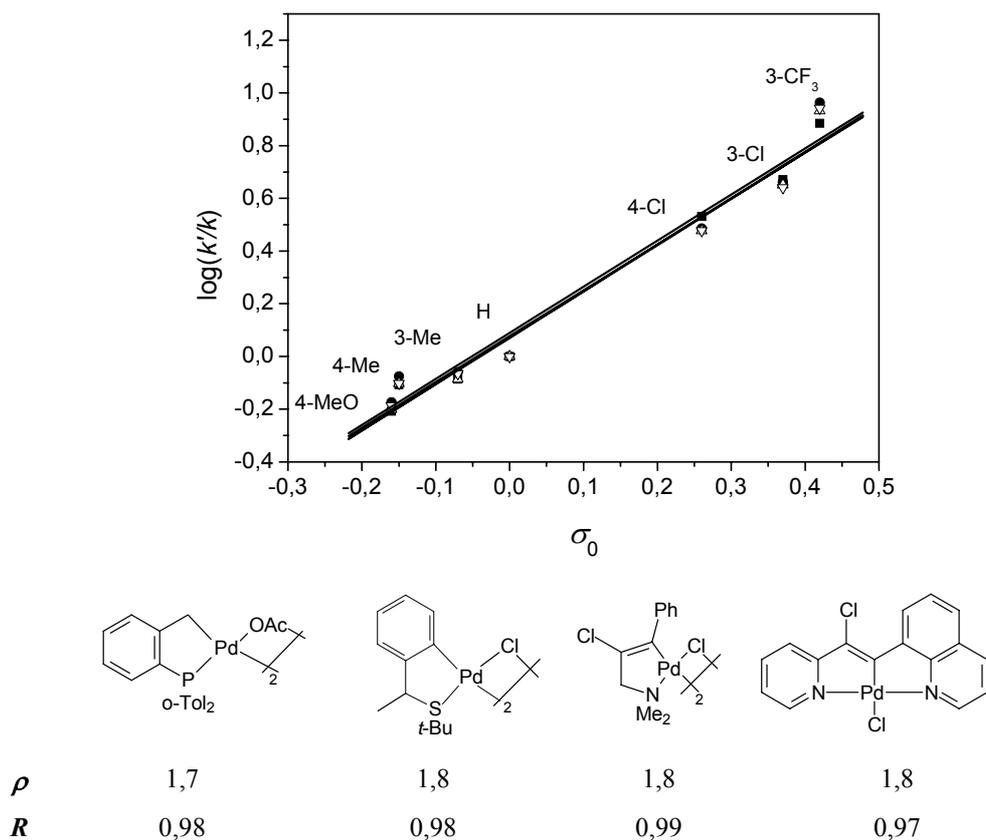
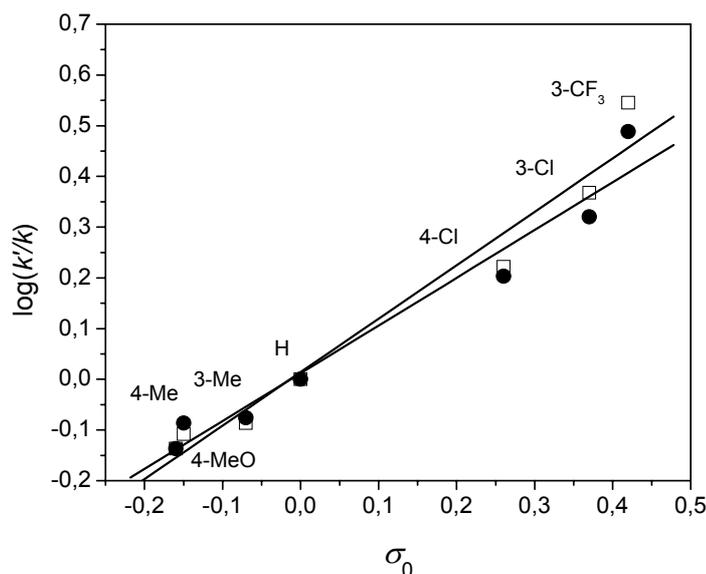


Figura 70. Correlação de Hammett para a reação de Heck competitiva entre iodetos de arila substituídos e acrilato de *n*-butila a 80 °C em DMA promovida por diferentes paladaciclos utilizando as constantes σ_0 .

Para a reação de Sonogashira entre iodo-arenos e fenilacetileno promovida pelo paladaciclo **P1**, o valor da inclinação encontrada no gráfico que relaciona $\log(k'/k)$ e as constantes σ_0 fica em torno de 1, mostrando uma influência muito menor das propriedades eletrônicas do substituinte sobre a velocidade de reação que a reação de Heck efetuada com iodo-arenos (Figura 71). Além disso, mudanças de base não afetam o valor de ρ encontrado.



	DABCO	NBu ₄ OAc
ρ	1,0	0,96
R	0,98	0,98

Figura 71. Correlação de Hammett para a reação de Sonogashira competitiva entre iodetos de arila substituídos e fenilacetileno a 80 °C em DMA promovida pelo paladaciclo **P1**, utilizando constantes σ_0 . (■) DABCO. (○) NBu₄OAc.

Muitas considerações são feitas sobre que tipo de informação é possível extrair da medida dos parâmetros de Hammett para reações de acoplamento competitivas e em que etapas o efeito eletrônico dos substituintes pode influenciar. Por exemplo, muitos autores discorrem sobre o fato de que é muito difícil obter informações a partir destes parâmetros pois em um mecanismo contendo várias etapas, pois mudanças de velocidade em uma das etapas podem alterar todo o processo e dificultar o isolamento da etapa que foi influenciada.¹³⁷ Nos casos descritos neste trabalho, os diferentes halo-arenos participam de todas as etapas do ciclo catalítico excetuando-se a eliminação redutiva.

Para tornar mais claro o tipo de influência que diferentes substratos podem ter na velocidade de uma reação competitiva, o mecanismo da Figura 72 é apresentado. O mecanismo envolve as mesmas etapas do mecanismo usado na modelagem cinética das reações de Heck. Neste caso, a reação inicia com os dois substratos competindo pela espécie ativa **[1]** para a formação dos respectivos produtos de adição oxidativa e o ciclo catalítico de cada substrato prossegue com suas constantes de velocidade características.

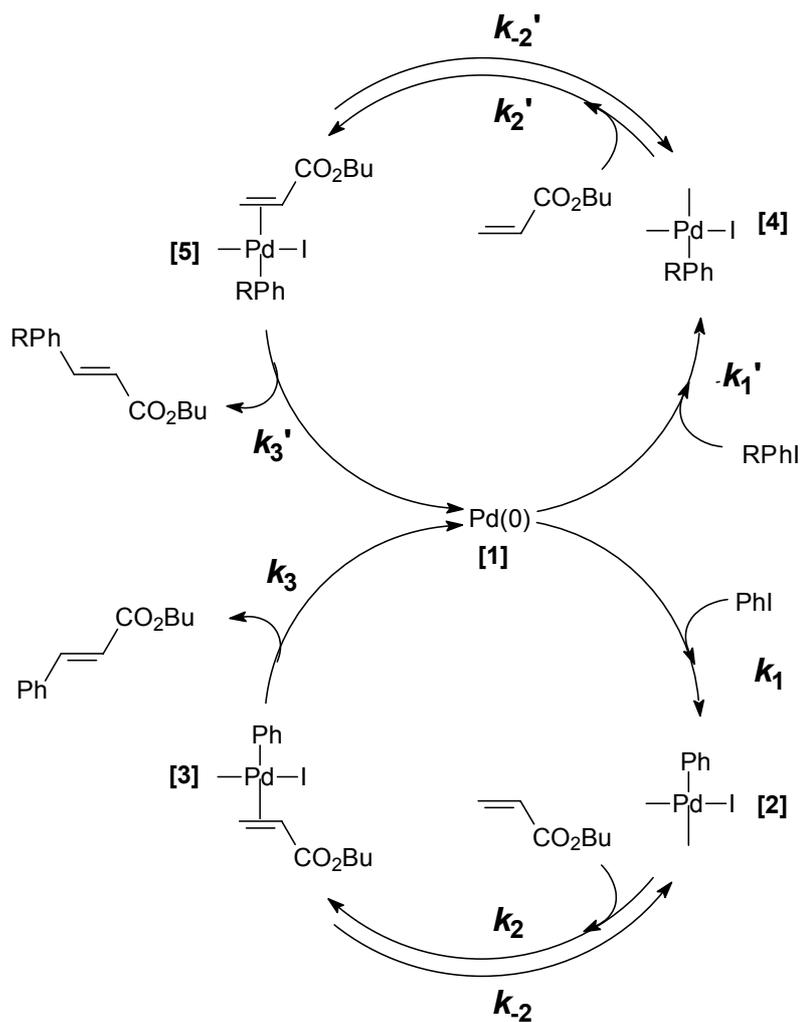


Figura 72. Mecanismo proposto da reação de Heck competitiva entre dois diferentes halo-arenos.

O tratamento deste mecanismo para os intermediários em estado estacionário fornece as seguintes diferenciais:

$$\frac{d[1]}{dt} = k_3[3] + k_3'[5] - k_1[1][PhI] - k_1'[1][RPhI] = 0 \quad (15)$$

$$\frac{d[2]}{dt} = k_1[1][PhI] - k_2[2][Acr] + k_{-2}[3] = 0 \quad (16)$$

$$\frac{d[3]}{dt} = -k_3[3] + k_2[2][Acr] - k_{-2}[3] = 0 \quad (17)$$

$$\frac{d[4]}{dt} = k_1'[1][RPhI] - k_2'[4][Acr] + k_{-2}'[5] = 0 \quad (18)$$

$$\frac{d[5]}{dt} = -k_3'[5] + k_2'[4][Acr] - k_{-2}'[5] = 0 \quad (19)$$

Destas diferenciais, as seguintes relações de concentrações podem ser encontradas:

A partir da diferencial (17):

$$[2] = \frac{(k_3 + k_{-2})}{k_2[Acr]} [3] \quad (20)$$

A partir da diferencial (19):

$$[4] = \frac{(k'_3 + k'_{-2})}{k'_2[Acr]} [5] \quad (21)$$

Combinando a equação (20) e a diferencial (16):

$$k_1[1][PhI] - k_2 \frac{(k_3 + k_{-2})}{k_2[Acr]} [3][Acr] + k_{-2}[3] = 0 \quad \text{ou} \quad [3] = \frac{k_1[PhI][1]}{k_3} \quad (22)$$

Combinando a equação (21) e a diferencial (18):

$$k'_1[1][RPhI] - k'_2 \frac{(k'_3 + k'_{-2})}{k'_2[Acr]} [5][Acr] + k'_{-2}[5] = 0 \quad \text{ou} \quad [5] = \frac{k'_1[RPhI][1]}{k'_3} \quad (23)$$

Combinando as equações (20) e (22):

$$[2] = \frac{(k_3 + k_{-2})}{k_2[Acr]} [3] \quad \text{ou} \quad [2] = \frac{(k_3 + k_{-2})}{k_2[Acr]} \frac{k_1[PhI][1]}{k_3} \quad (24)$$

Combinando as equações (21) e (23):

$$[4] = \frac{(k'_3 + k'_{-2})}{k'_2[Acr]} [5] \quad \text{ou} \quad [4] = \frac{(k'_3 + k'_{-2})}{k'_2[Acr]} \frac{k'_1[RPhI][1]}{k'_3} \quad (25)$$

Como a concentração de paládio distribuída nos ciclos catalíticos é dada por $[Pd] = [1] + [2] + [3] + [4] + [5]$, substituindo-se as relações encontradas acima, tem-se:

$$Pd = [1] \left(1 + \frac{(k_3 + k_{-2}) k_1 [PhI]}{k_2 [Acr] k_3} + \frac{k_1 [PhI]}{k_3} + \frac{(k_3' + k_{-2}') k_1' [RPhI]}{k_2' [Acr] k_3'} + \frac{k_1' [RPhI]}{k_3'} \right) \quad (26)$$

$$k_2 k_2' k_3 k_3' [Acr] Pd = [1] (k_2 k_2' k_3 k_3' [Acr] + k_1 k_2' k_3' (k_3 + k_{-2}) [PhI] + k_1 k_2 k_2' k_3' [Acr] [PhI] + k_1' k_2 k_3 (k_3' + k_{-2}') [RPhI] + k_1' k_2 k_2' k_3' [Acr] [RPhI]) \quad (27)$$

Que pode ser escrita como:

$$k_2 k_2' k_3 k_3' [Acr] Pd = [1] a \quad (28)$$

$$a = k_2 k_3 k_2' k_3' [Acr] + k_1 k_2' k_3' [PhI] (k_{-2} + k_3 + k_2 [Acr]) + k_1' k_2 k_3 [RPhI] (k_{-2}' + k_3' + k_2' [Acr]) \quad (29)$$

Como as velocidades de desaparecimento dos dois substratos em competição são dadas por:

$$\frac{d[PhI]}{dt} = -k_1 [PhI] [1] \quad (30)$$

$$\frac{d[RPhI]}{dt} = -k_1' [RPhI] [1] \quad (31)$$

A substituição da concentração da espécie [1] pela sua relação em [Pd] resulta nas leis de velocidade de consumo dos dois diferentes substratos competindo na reação de Heck (equações (32) e (33)).

$$-d[PhI]/dt = \frac{k_1 k_2 k_3 k_2' k_3' [PhI] [Acr] [Pd]}{a} \quad (32)$$

$$-d[RPhI]/dt = \frac{k_1' k_2' k_3' k_2 k_3 [RPhI] [Acr] [Pd]}{a} \quad (33)$$

$$a = k_2 k_3 k_2' k_3' [Acr] + k_1 k_2' k_3' [PhI] (k_{-2} + k_3 + k_2 [Acr]) + k_1' k_2 k_3 [RPhI] (k_{-2} + k_3' + k_2' [Acr]) \quad (29)$$

A divisão das equações (32) e (33) fornece a equação (34), que expressa a reatividade relativa dos dois substratos, que, por sua vez, é igual à taxa relativa de formação dos dois diferentes produtos.

$$\frac{d[RPhI]/dt}{d[PhI]/dt} = \frac{k_1'[RPhI]}{k_1[PhI]} \quad (34)$$

Neste ponto chegamos a uma importante conclusão: em reações onde dois substratos competem pela mesma espécie ativa a reatividade relativa destes substratos somente é diagnóstico de mudanças de velocidade desta etapa, ou seja, independentemente desta ou qualquer outra etapa ser a etapa limitante, as mudanças de reatividade encontrada com diferentes halo-arenos está estritamente ligada a mudanças das constantes de velocidade da etapa de adição oxidativa. Para fazer uma avaliação da mudança de velocidade global do sistema catalítico, e poder decidir sobre quais etapas tem maior ou menor influência sobre a velocidade global, deve-se determinar cada velocidade inicial com diferentes substratos em reações independentes, o que não foi possível avaliar no decorrer deste trabalho.

Uma das maneiras mais práticas de trabalhar com a equação (34) em reações competitivas consiste na redução da ordem em halo-areno, utilizado um excesso deste reagente, de maneira que os rendimentos relativos dos dois produtos de acoplamento se igualam a relação entre as constantes de velocidade. Outra forma de fazê-lo seria através da medida de rendimentos a conversões muito baixas, onde a ordem de reação em relação ao halo-areno ainda é zero. A equação (34) explica porque os experimentos de Hammett realizados neste trabalho tanto com excesso de halo-areno ou de olefina levam aos mesmos resultados, pois todos os experimentos foram efetuados a baixas conversões.

A Figura 73 mostra uma simulação do logaritmo das velocidades iniciais relativas *versus* o logaritmo das constantes de velocidade relativas para a adição oxidativa de dois diferentes substratos utilizando o mecanismo proposto na Figura 72. As duas retas representam duas reações efetuadas com deficiência de halo-areno e grande excesso de halo-areno em relação ao acrilato de *n*-butila. A pequena diferença entre as inclinações (0,98 e 1,02) comprova que a concentração inicial de halo-areno não é importante para o cálculo

direto das reatividades relativas pelo rendimento de reação caso as velocidades iniciais sejam utilizadas.

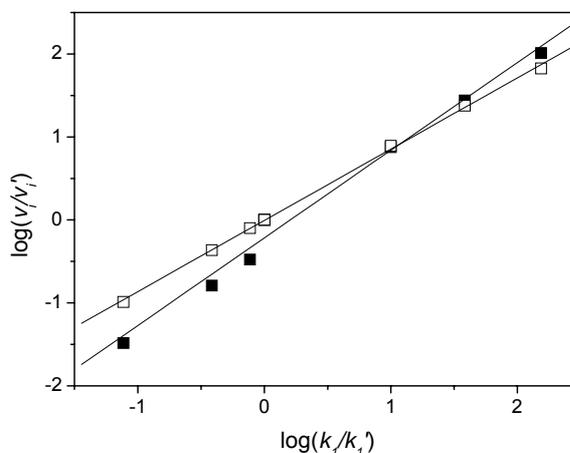


Figura 73. Simulação da mudança de velocidades iniciais com mudanças nas constantes de velocidade da etapa de adição oxidativa para reações competitivas. Inclinações: (■) 0,98 ($[Acr]/[PhX] = 1,0 \times 10^2$); (□) 1,02 ($[PhX]/[Acr] = 1,0 \times 10^2$)

Resumindo as informações reunidas com este estudo, conclui-se que:

(i) As mudanças nas constantes de velocidades obtidas para os diferentes substituintes estão diretamente relacionadas a uma mudança linear da energia livre de ativação para a etapa de adição oxidativa;

(ii) substituintes atratores de elétrons aumentam a velocidade da adição oxidativa pois para este processo espera-se que o estado de transição seja estabilizado por grupos que retirem densidade eletrônica do carbono *ipso* do halo-areno;

(iii) O efeito dos substituintes sobre o anel aromático na velocidade da etapa de adição oxidativa da reação de Heck é mais pronunciado para bromo-arenos que para iodo-arenos;

(iv) A semelhança encontrada para os parâmetros de Hammett utilizando diferentes paladaciclos como precursores catalíticos indica que a mesma espécie ativa está envolvida nestes casos;

(v) A diferença encontrada nos parâmetros de Hammett para a adição oxidativa de iodo-arenos nas reações de Heck e Sonogashira mostra que para a reação de Sonogashira a adição oxidativa é menos suscetível ao efeito eletrônico dos substituintes possivelmente devido a existência de uma espécie ativa de Pd(0) menos nucleofílica que no caso da reação de Heck.

(vi) O ajuste das constantes de velocidade relativas dos substratos *para*-substituídos à reta que passa pelos substratos *meta*-substituídos permitiu a escolha das constantes σ_o , como padrões de reatividade. Este resultado corrobora os estudos teóricos a respeito da adição oxidativa que não mostram desenvolvimento de carga formal sobre anel aromático do haloareno no estado de transição. O desenvolvimento de carga implicaria em um melhor ajuste das constantes de velocidade com as constantes σ^- , as quais prevêm que grupos atratores de elétrons entrem em ressonância com a carga presente no anel aromático.

3.6.2 Parâmetros de ativação

A determinação dos parâmetros de ativação para a reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila promovida pelo paladaciclo **P1** foi efetuada determinando-se as velocidades iniciais medidas a diferentes temperaturas através da equação de Eyring (35).

$$\ln\left(\frac{k}{T}\right) = \ln\left(\frac{k_b}{h}\right) + \left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right) - \left(\frac{\Delta H^\ddagger}{RT}\right) \quad (35)$$

Onde k_b é a constante de Boltzmann e h é a constante de Plank. O parâmetro $\ln(k_b/h)$ assume, portanto, o valor de 23,76.

As reações foram efetuadas com um excesso de acrilato de *n*-butila para garantir a cinética de primeira ordem em relação ao iodobenzeno. As velocidades iniciais a diferentes temperaturas são apresentadas na Tabela 32 e o gráfico de Eyring obtido na Figura 74.

Nas condições reacionais aplicadas a este experimento (excesso de acrilato de *n*-butila) a equação (7) pode ser reduzida à lei de velocidade descrita na equação (36):

$$-d[PhI]/dt = \frac{k_1 k_2 k_3 [PhI][Acr][Pd]}{k_2 k_3 [Acr] + k_1 k_2 [PhI][Acr] + k_1 k_3 [PhI] + k_1 k_{-2} [PhI]} \quad (7)$$

$$v_i = k_1 [PhI]_0 [Pd]_0 \quad (36)$$

Tabela 32. Velocidades iniciais medidas a diferentes temperaturas para a reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila promovida por **P1**. NaOAc (0,250 mol L⁻¹), NBu₄Br (0,035 mol L⁻¹), acrilato de *n*-butila (0,213 mol L⁻¹), PhI (1,78 mol L⁻¹), **P1** (0,178 mmol L⁻¹).

<i>T</i> (K)	$-d[PhI]/dt$ (mol L ⁻¹ h ⁻¹)
325,15	0,11 ± 0,02
332,15	0,16 ± 0,02
345,15	0,41 ± 0,05
355,15	1,09 ± 0,08
374,15	3,13 ± 0,29

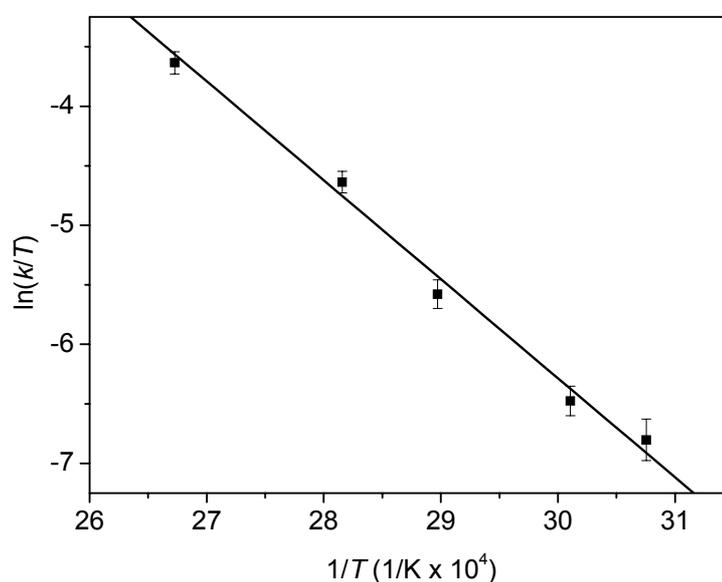


Figura 74. Gráfico de Eyring para a reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila promovida pelo paladaciclo **P1**. $Y = (18,5 \pm 1,0) + (-8287 \pm 370)X$. ($R = 0,99$)

Do gráfico de Eyring, os parâmetros de ativação ΔH^\ddagger e ΔS^\ddagger são facilmente obtidos com os seguintes valores:

$$\begin{aligned} \Delta H^\ddagger &= -R(-8287,2 \pm 370) & \Delta H^\ddagger &= 69 \pm 3 \text{ kJ.mol}^{-1} \\ \Delta S^\ddagger &= R((18,5 \pm 1,05) - 23,76) & \Delta S^\ddagger &= -43 \pm 8 \text{ Jmol}^{-1}\text{K}^{-1} \end{aligned}$$

Como consequência, os parâmetros de ativação obtidos correspondem à etapa de adição oxidativa, como mostrado pela equação (36), se este modelo mecanístico é aplicado.

O valor de encontrado de $\Delta H^\ddagger = 69 \pm 3 \text{ kJ mol}^{-1}$ é idêntico aos reportados para a adição oxidativa de iodobenzeno sobre o complexo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.^{168,169} A entropia de ativação de $-43 \pm 8 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$ encontrada está de acordo com um processo associativo e com desenvolvimento de carga no estado de transição. Estes valores são totalmente compatíveis com o estado de transição para a adição oxidativa.

3.7 CATÁLISE HOMOGÊNEA OU HETEROGÊNEA?

Nesta seção são apresentados os resultados experimentais planejados para o estudo da natureza das espécies ativas envolvidas nas reações de acoplamento de Heck e Sonogashira promovidas por paladaciclos. A denominação de homogêneo/heterogêneo adotado neste trabalho segue o conceito clássico de solubilidade, ou seja, reação heterogênea é aquela na qual o(s) substrato(s) e catalisador se encontram em fases distintas. Outra maneira de abordar este assunto é pela definição de Schwartz¹⁷⁰ que trabalha com o “*ponto de vista do substrato*” e, desta forma, um catalisador heterogêneo é definido como multi-sítio e um catalisador homogêneo como sítio-único.

3.7.1 Estudo da etapa de pré-ativação

Como já mencionado no item 2.2.1.5, muitos trabalhos demonstram que, em reações de Heck efetuadas com paladaciclos como precursores catalíticos, colóides de paládio estão provavelmente participando da reação. Apesar do fato de existirem trabalhos que se ocupem com colóides pré-formados como catalisadores desta reação, ainda não existe um consenso a respeito do papel do colóide. Como já mencionado anteriormente, a hipótese que encontra maior apoio nos dados experimentais é que ocorra a adição oxidativa do halo-areno sobre o colóide, formando desta maneira espécies de paládio homogêneas. Os processos de pré-ativação do precursor catalítico bem como o processo de adição oxidativa podem, a princípio, ser detectados com o auxílio da espectrofotometria de UV-Vis.

Colóides metálicos nanoestruturados absorvem por causa das chamada absorbância plasmônica de ondas eletromagnéticas na faixa do visível. Os colóides de paládio apresentam no espectro de UV-Vis uma banda larga e sem estrutura definida (banda plasmônica), absorvendo em toda faixa do visível.¹⁷¹ Se, quando ocorre a adição oxidativa do iodobenzeno sobre o colóide, espécies de paládio homogêneas são formadas, espera-se o aparecimento de um conjunto de bandas típicas das espécies homogêneas de paládio.

Para verificar este modelo, o paladaciclo **P1** foi submetido ao mesmo pré-tratamento com o qual observou-se o total desaparecimento do período de indução nos estudos cinéticos. A mistura reacional contendo o paladaciclo ($3,17 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$), acrilato de *n*-butila ($9,5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), acetato de sódio ($1,2 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$) e NBu_4Br ($1,6 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$) foi monitorada por UV-Vis a temperatura ambiente.

A Figura 75 mostra como a banda de absorção do paladaciclo **P1** com um máximo de absorção em 360 nm é alterada em um tempo de contato de 30 minutos. A pré-ativação transcorre com a diminuição da banda de absorção do paladaciclo **P1** e o aumento de da linha de base em todo o espectro visível. O aumento da linha de base causada pela redução do paladaciclo **P1** provocada pelos componentes da reação pode estar relacionada com a formação de espécies coloidais de Pd(0).

Outra comprovação experimental que colóides de paládio são formados nesta etapa foi obtida com a realização desta reação com quantidades equimolares do ciclopaladato **P1** (0,5 mmol) em DMA a 80 °C com NaOAc e acrilato de *n*-butila. Observa-se após apenas 20 minutos de aquecimento a completa decomposição do paladaciclo em paládio metálico e a formação de uma solução límpida. Infelizmente, nenhum fragmento orgânico que pudesse explicar o mecanismo de pré-ativação foi encontrado através da análise de CG-MS ou ¹H RMN da fase orgânica.

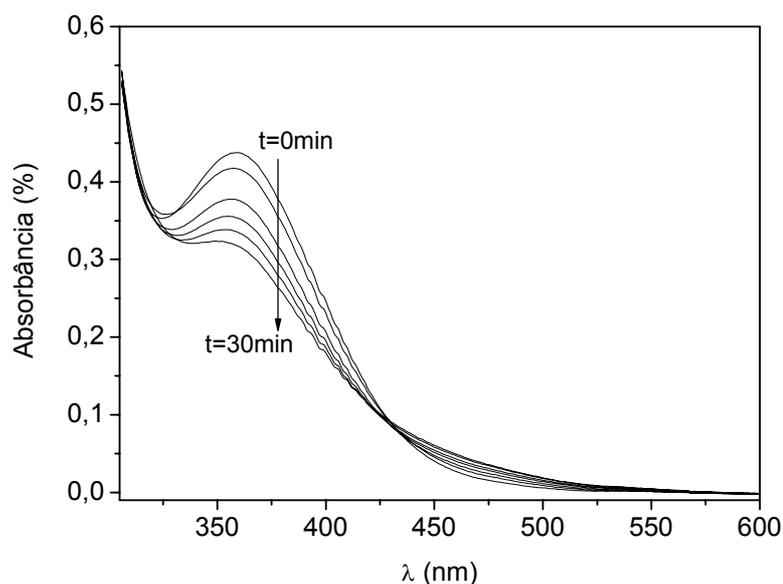


Figura 75. Evolução da banda de absorção do paladaciclo **P1** com o tempo de pré-tratamento. Condições reacionais: **P1** ($3,17 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$), acrilato de *n*-butila ($9,5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), acetato de sódio ($1,2 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$) e NBu₄Br ($1,6 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), temperatura ambiente.

Após o tempo de pré-tratamento de 40 minutos, foi adicionado um excesso de iodobenzeno ($1,2 \times 10^{-1} \text{ mol L}^{-1}$) a mistura reacional. A Figura 76 mostra como as bandas são alteradas durante o percurso da reação. A adição de iodobenzeno provoca uma pequena

mudança no perfil da linha de base como pode ser visto no segundo espectro de UV-vis. Após um tempo de reação total de 3 horas foi formado um conjunto de bandas características de complexos de paládio homogêneos com máximo de absorção em 540 nm e 420 nm e um ombro em 320 nm. A análise cromatográfica desta mistura reacional comprova a formação de cinamato de *n*-butila

O acompanhamento da reação de Heck efetuada sem o pré-tratamento do precursor mostrou o mesmo comportamento das etapas realizadas separadamente. Este sistema é mais difícil de ser interpretado, uma vez que, o desaparecimento da banda de absorção do precursor catalítico e o aparecimento das bandas em 540 nm, 420 nm e 320 nm ocorrem simultaneamente.

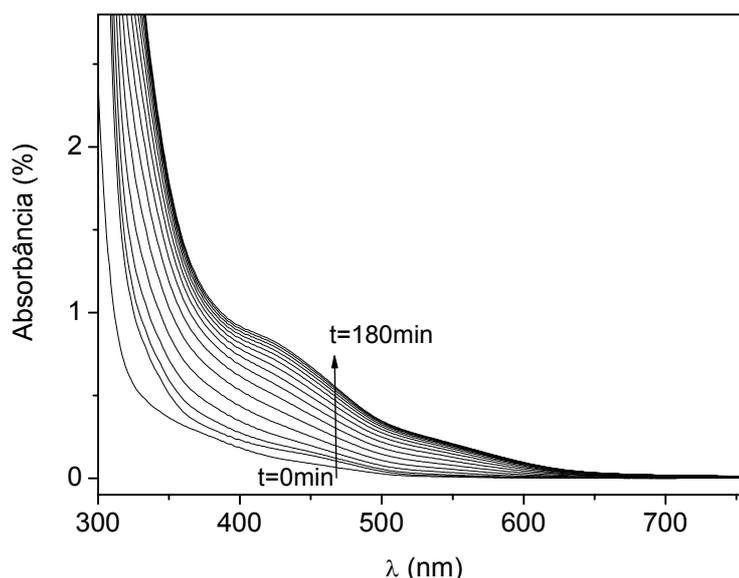


Figura 76. Evolução do espectro de UV-vis durante a reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila após o pré-tratamento. Condições reacionais do pré-tratamento: **P1** ($3,17 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$), acrilato de *n*-butila ($9,5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), acetato de sódio ($1,2 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$) e NBu_4Br ($1,6 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), temperatura ambiente, 30 min. PhI ($1,2 \times 10^{-1} \text{ mol L}^{-1}$) adicionado após pré-tratamento.

A Figura 77 mostra uma comparação do perfil final das reações de Heck com as bandas de absorção do complexo Na_2PdCl_4 . Como esperado, os dois espectros se diferenciam através da posição dos máximos de absorção. Mesmo assim, pode-se perceber uma semelhança entre ambos. Estes experimentos suportam o modelo cinético utilizado, que prevê o acúmulo da espécie proveniente da adição oxidativa, em condições reacionais onde um excesso de iodobenzeno é utilizado. As bandas de absorção presentes no final da reação

não podem ser inequivocamente atribuídas como sendo do intermediário da adição oxidativa mas são uma boa indicação da presença de espécies moleculares de Pd(II).

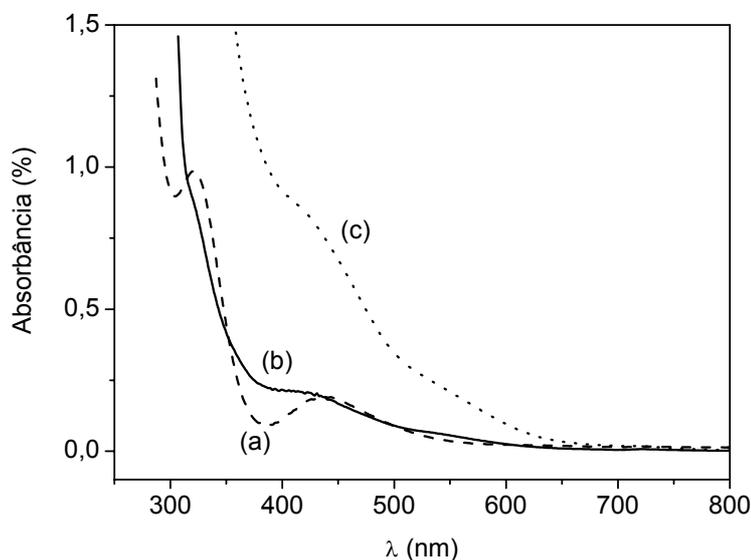


Figura 77. Perfil final das reações de Heck entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila promovidas pelo precursor catalítico **P1** comparadas ao espectro de absorção do Na_2PdCl_4 . (a) Espectro de UV-Vis do Na_2PdCl_4 . (b) Reação efetuada sem pré-tratamento. (c) Reação efetuada com pré-tratamento do precursor catalítico com acrilato de *n*-butila e $\text{NaOAc}/\text{NBu}_4\text{Br}$.

Este modelo também pode ser comprovado através da técnica de microscopia eletrônica de transmissão efetuada de uma amostra da solução de pré-tratamento do paladaciclo **P1** com acrilato de *n*-butila, acetato de sódio e NBu_4Br e de uma amostra da mistura reacional após a adição de iodobenzeno. As análises de MET foram efetuadas depositando-se um filme da mistura reacional sobre uma grade de cobre recoberta com um filme de carbono e podem ser vistas como uma análise *in situ*, visto que nenhum tratamento foi dispensado a mistura reacional. A micrografia de MET obtida para a solução de pré-tratamento mostra claramente a presença de colóides de Pd(0). Estes se apresentam aglomerados em estruturas maiores como mostrado na Figura 78 e, por este motivo, o cálculo de seu diâmetro médio fica prejudicado. Na Figura 79 é apresentada análise de EDS da estrutura coloidal, comprovando a existência de Pd(0) através das linhas características do paládio em 2,83 keV ($L_{\alpha 1}$) e 3,03 keV ($L_{\beta 1}$). Após a adição de iodobenzeno, nenhuma tentativa de identificar a existência de clusters de paládio foi bem sucedida por microscopia, sugerindo que os colóides usados inicialmente se dissolveram no decorrer da reação

formando uma solução homogênea. Para comprovar este comportamento, uma série de testes conhecidos foi aplicada a este sistema catalítico como descrito nos próximos itens.

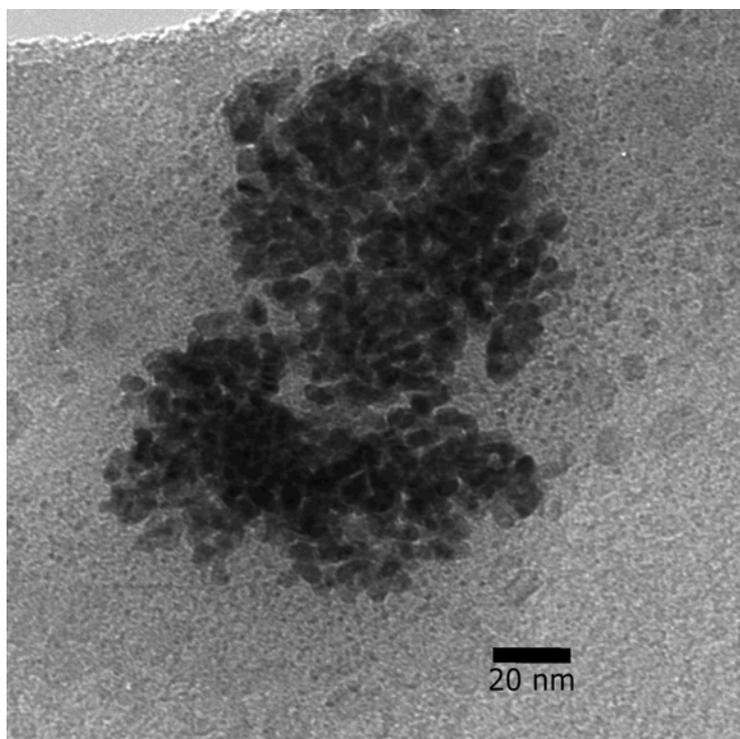


Figura 78. Micrografia de MET mostrando os clusters de Pd(0) presentes na mistura de pré-tratamento do paladaciclo **P1**. Condições reacionais: **P1** ($3,17 \times 10^{-4} \text{ mol L}^{-1}$), acrilato de *n*-butila ($9,5 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), acetato de sódio ($1,2 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$) e NBu_4Br ($1,6 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$), temperatura ambiente.

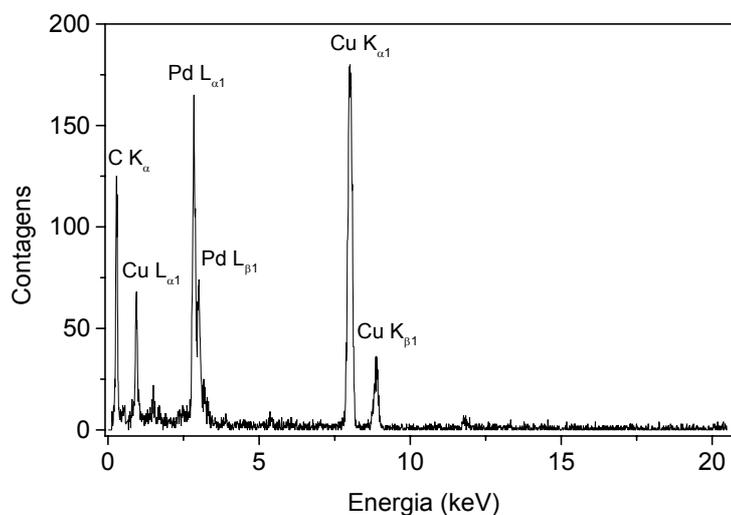


Figura 79. Análise de EDS dos colóides de paládio.

3.7.2 Testes de inibição

O exato mecanismo de participação de colóides de paládio nas reações de acoplamento não é conhecido e é muito difícil de ser estimado. Caso o paládio em forma nanoparticulada seja a espécie ativa, a reação catalítica se processa nas arestas, vértices ou falhas da rede cristalina e deve ser designada como heterogênea. Entretanto, pode ocorrer que o colóide seja apenas um reservatório de paládio molecular, e, portanto precursores de uma reação homogênea. Apesar de existirem alguns critérios que possam ser aplicados para a diferenciação destes dois sistemas, ainda não existe uma metodologia reconhecida e aceita que permita uma diferenciação inequívoca. No contexto deste trabalho já foi apontado varias vezes que a presença de paládio nanoparticulado é uma evidencia de um sistema heterogêneo mas não é por si só uma prova de sua participação como catalisador da reação. Uma possibilidade da diferenciação é o experimento conhecido como teste de Maitlis.¹⁷² Neste teste, a provável reação heterogênea é filtrada para a retenção do catalisador quando uma conversão de aproximadamente 50 % é alcançada e a atividade catalítica do filtrado é testada. Infelizmente, não existem filtros eficientes para efetuar a retenção de paládio coloidal de maneira que este método não pode ser aplicado como teste em sistemas contendo material coloidal ou nanoparticulado. Também são comuns alguns outros testes cujo princípio se baseia no envenenamento seletivo dos possíveis componentes homogêneos ou heterogêneos. Crabtree introduziu a utilização do dibenzo[a,e]ciclooctatetraeno (DCT) em reações de hidrogenação catalíticas a fim de diferenciar os diferentes sistemas reacionais.¹⁷³ O DCT é um ligante que forma ligações extremamente fortes com metais de transição de tal maneira que depois de sua adição, a atividade catalítica é totalmente suprimida (conceito de inibidor suicida). Desde a década de 1910 sabe-se que o mercúrio que inibe qualquer atividade de catalisadores heterogêneos de paládio.¹⁷⁴ Whitesides utilizou esta observação para diferenciar entre catálise homogênea e heterogênea.¹⁷⁵ Foi mostrado que, se na presença de mercúrio não houver inibição da atividade catalítica, um processo heterogêneo pode ser descartado. Mas esta experiência não é sempre inequívoca, pois Sermon mostrou que baixas concentrações de mercúrio podem aumentar a atividade catalítica de catalisadores de hidrogenação.¹⁷⁶

Outro tipo de teste introduzido por Collman se baseia no princípio de que nanopartículas fracamente solvatadas não podem ser difundidas por entre a rede reticulada de um polímero e assim não apresentam atividade catalítica frente a substratos suportados em resinas.^{177,178}

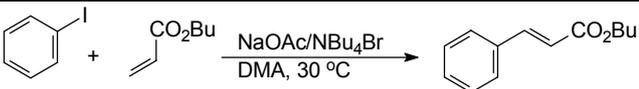
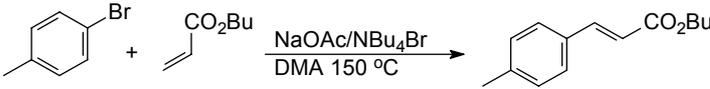
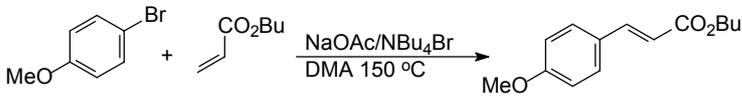
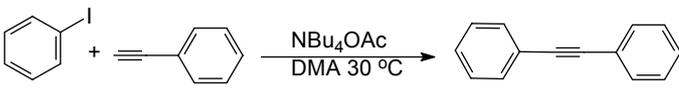
Estes testes foram aplicados aos sistemas catalíticos apresentados neste trabalho com o intuito de melhor esclarecer o tipo de mecanismo em operação.

3.7.2.1 Teste de mercúrio

O teste de mercúrio foi aplicado a vários sistemas catalíticos utilizados neste trabalho com o objetivo de determinar a natureza das espécies ativas atuantes nestes sistemas.

Na Figura 80 é apresentado o resultado obtido através da adição de mercúrio na reação entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila utilizando o paladaciclo **P1** como precursor catalítico. Quando comparado à reação de controle, observa-se uma completa inibição da atividade catalítica com a adição de mercúrio após duas horas do início da reação. De maneira similar, os sistemas catalíticos que operam em presença dos paladaciclos **P3** e **P6** na reação de Heck de 4-bromotolueno ou 4-bromo-anisol e na reação de Sonogashira entre iodobenzeno e fenilacetileno promovida pelo paladaciclo **P1** tem sua atividade catalítica totalmente interrompida com a adição de mercúrio. (Tabela 33)

Tabela 33. Testes de inibição efetuados com mercúrio metálico.^a

Pd	Reação	Atividade após adição de Hg
P1		Não
P3		Não
P6		Não
P1		Não

^a Condições reacionais: DMA (5 mL), NaOAc (1,4 mmol), olefina ou acetileno (1,2 mmol) ArX (1 mmol), $1 (1,0 \times 10^{-3} \text{ mmol})$ e NBu_4Br (0,2 mmol). Adição de Hg(0) (300:1 Hg: Pd) efetuada após 2 horas de reação.

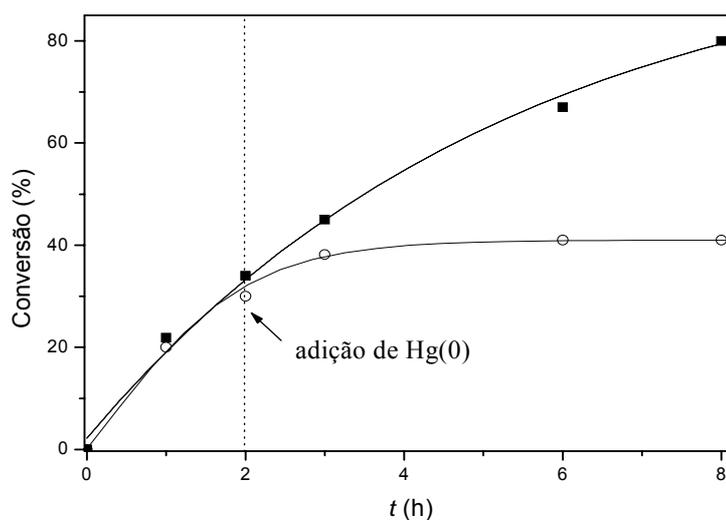


Figura 80. Curva conversão x tempo para Heck entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila (condições reacionais: DMA (5 mL), NaOAc (1,4 mmol), olefina (1,2 mmol) PhI (1 mmol), 1 ($1,0 \times 10^{-3}$ mmol) e NBu_4Br (0,2 mmol) a 80°C). (●) Experimento de controle (○) Experimento com adição de $\text{Hg}(0)$ (300:1 Hg: Pd).

A interpretação deste resultado segundo Whitesides não pode ser utilizada para diferenciar espécies homogêneas e heterogêneas, mas confirma a presença de $\text{Pd}(0)$. A resposta positiva ao teste de mercúrio pode significar que a espécie ativa desta reação consiste em paládio coloidal, o qual é amalgamado em presença de mercúrio. Entretanto, outros estudos indicam que mesmo sistemas contendo espécies de $\text{Pd}(0)$ homogêneas são inibidas pela adição de mercúrio, o que caracteriza este teste como não totalmente apropriado para a comprovação da participação de espécies cataliticamente ativas heterogêneas. Em outras palavras, o teste de Whitesides é utilizado para confirmar a presença de um sistema homogêneo mas não de um heterogêneo.

Para responder esta questão, Finke propõe vários tipos de testes como microscopia eletrônica, análises da cinética de reação e testes de envenenamento de superfícies sejam efetuados para reforçar a presença de colóides ou material nanoparticulado como componente cataliticamente ativo de reações de hidrogenação.¹⁷⁹

3.7.2.2 *Teste de Collman*

O teste de Collman se baseia na habilidade de substratos ligados a polímeros insolúveis em distinguir entre catalisadores homogêneos ou heterogêneos, ou seja, catalisadores moleculares solúveis podem sofrer difusão em polímeros reticulados e assim reagir com grupos funcionais acoplados ao polímero enquanto que catalisadores insolúveis não. O estudo de Collman mostrou que substratos ligados a polímeros reticulados efetivamente fazem distinção entre espécies cataliticamente ativas homogêneas ou heterogêneas. Somente catalisadores solúveis são capazes de induzir transformações sobre o substrato acoplado a polímeros reticulados e este comportamento é independente do tipo de polímero reticulado ou reação modelo escolhida. Além disso, potenciais inibidores de reações heterogêneas como compostos contendo enxofre imobilizados em polímeros reticulados não tem nenhum efeito sobre a atividade catalítica, ao contrário de seus análogos homogêneos. A diferença de atividade observada para catalisadores homogêneos ou heterogêneos é reflexo da completa falta de capacidade das espécies heterogêneas em movimentar-se ou difundir-se através da matriz polimérica. Esta falta de mobilidade pode ser causada pela adsorção do catalisador na superfície polimérica, pela drástica diminuição de difusão dentro da matriz polimérica, ou pela simples incapacidade das partículas em difundir pelos pequenos poros do polímero reticulado.

A perda de atividade simplesmente por exclusão de tamanho de partículas é improvável visto que a estrutura de poliestirenos contendo 1 a 2 % de reticulação pode acomodar em seu interior complexos organometálicos. A adsorção do catalisador na superfície polimérica é provavelmente um fator muito mais importante, visto que muitos destes polímeros são utilizados como suportes e estabilizantes de nanopartículas e colóides metálicos. O papel da difusão do catalisador também tem muito peso nesta falta de atividade catalítica: a mobilidade de partículas e colóides deficientemente solvatados está severamente prejudicada no interior do polímero reticulado. Por estas razões a seletividade deste teste de Collmann parece estar estritamente ligada ao estado físico da espécie ativa e não a seu tamanho, embora o autor tenha efetuado testes somente com nanopartículas com diâmetro médio de 8 nm ou superiores. Apesar desta limitação, o método de Collman apresenta uma grande vantagem sobre outros tipos de testes para distinção de espécies ativas: o teste está baseado numa propriedade comum a todos os catalisadores: seu estado físico.

Mais recentemente, este teste foi aplicado, com algumas modificações, na reação de Heck entre substratos ligados a polietilenoglicol reticulado e acrilato de *n*-butila. Nenhuma atividade catalítica foi observada quando um precursor catalítico heterogêneo (Pd/Alumina)

foi utilizado da reação de Heck entre acrilato de *n*-butila e iodobenzeno ligado a um polímero reticulado. Entretanto, quando em presença de uma pequena quantidade de 4-iodobenzamida ou iodobenzeno, o substrato acoplado a matriz polimérica é quantitativamente transformado no produto de Heck (Figura 81). A interpretação deste resultado indica firmemente o envolvimento de espécies homogêneas cataliticamente ativas durante a reação contendo três fases (substrato livre, substrato acoplado à resina e precursor heterogêneo): A superfície metálica sofre a adição oxidativa do substrato livre, ocorrendo a subsequente dessorção das espécies de Pd(II) para a fase homogênea as quais, após completarem o ciclo da reação de Heck, estarão disponíveis para reagir com o substrato em fase sólida.

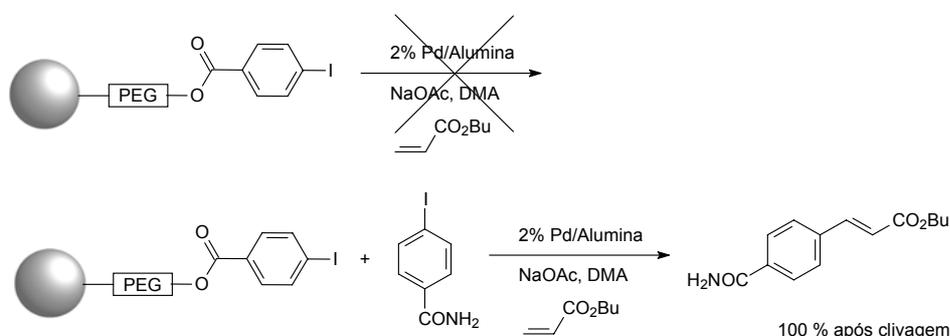


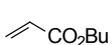
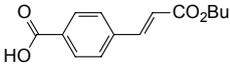
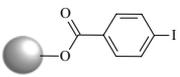
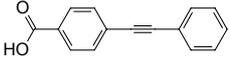
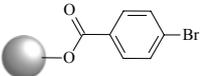
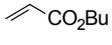
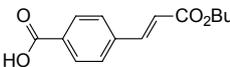
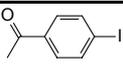
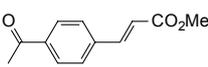
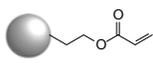
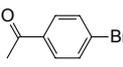
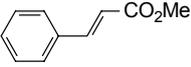
Figura 81. Teste das três fases.

Este teste foi aplicado às reações de Heck e Sonogashira promovidas pelo paladaciclo **P1**. Primeiramente, a resina de Wang foi submetida à reação de esterificação com o ácido 4-halobenzóico adequado, obtendo-se desta maneira os diferentes halo-arenos ligados à matriz polimérica. As reações de Heck e Sonogashira em fase sólida, para nossa surpresa, apresentaram atividade muito semelhante as conduzidas com substrato livre e rendimentos quantitativos dos produtos de acoplamento foram obtidos com a utilização de uma razão $[ArX]/[Pd] = 1,0 \times 10^5$ (Exps. 3 e 6, Tabela 34). Mesmo sem a presença de pequena quantidade de substrato livre o que caracterizaria o teste de três fases, altíssimas atividades foram obtidas.

Estes resultados sugerem a presença de espécies ativas homogêneas operando nos ciclos catalíticos das reações de Heck e Sonogashira. Entretanto uma observação muito importante foi feita com a mudança da base empregada na reação de Heck em fase sólida, a qual pode questionar a amplitude deste teste: a atividade do sistema cai drasticamente sem a utilização do conhecido agente de transferência de fase NBu₄Br (compare Exps. 8, 9 e 10,

Tabela 34). Este comportamento pode estar relacionado à presença de colóides ou clusters de paládio que não conseguem difundir pela matriz polimérica a menos que o agente de transferência de fase NBu_4Br esteja presente.

Tabela 34. Reatividade de substratos suportados nas reações de acoplamento promovidas pelo paladaciclo **P1**.^a

Exp.	Substrato	substrato	$[\text{ArX}]/[\text{Pd}]$	Produto	condições	Rend. ^b
1			$1,0 \times 10^2$		30 °C, NaOAc/ NBu_4Br	85 ^c
2			$1,0 \times 10^3$		80 °C, NaOAc/ NBu_4Br	90 ^c
3			$1,0 \times 10^5$		130 °C, NaOAc/ NBu_4Br	100 ^c
4			$1,0 \times 10^6$		130 °C, NaOAc/ NBu_4Br	75 ^c
5			$1,0 \times 10^2$		30 °C, NBu_4OAc	100 ^c
6			$1,0 \times 10^5$		130 °C, NBu_4OAc	100 ^c
7			$1,0 \times 10^6$		130 °C, NBu_4OAc	58 ^c
8			$1,0 \times 10^3$		120 °C, NaOAc/ NBu_4Br	90 ^c
9			$1,0 \times 10^3$		120 °C, Na_2CO_3	24 ^c
10			$1,0 \times 10^3$		120 °C, NaOAc	30 ^c
11			$1,0 \times 10^4$		130 °C, NaOAc/ NBu_4Br	98 ^d
12			$1,0 \times 10^3$		130 °C, NaOAc/ NBu_4Br	98 ^d
13		PhI	$1,0 \times 10^4$		130 °C, NaOAc/ NBu_4Br	97 ^d

^a Condições reacionais: 24 horas, DMA (3 mL), resina (0,35 mmol), base (0,5 mmol), NBu_4Br (0,1 mmol), acrilato de *n*-butila (0,5 mmol). ^b Rendimento obtido por ¹H RMN (usando 1,3,5-trihidroxibenzeno como padrão interno) após a clivagem da resina com ^c TFA/ CH_2Cl_2 ou ^d LiBH_4 .

3.7.2.3 Teste de Crabtree (dibenzo[a,e]ciclooctatetraeno)

Uma outra forma de distinguir componentes homogêneos cataliticamente ativos foi proposta por Crabtree com a utilização do inibidor seletivo de catalisadores homogêneos dibenzo[a,e]ciclooctatetraeno (DCT). Este teste está baseado no fato que o DCT forma complexos muito estáveis com metais do grupo da platina, e, em contraste com outras olefinas, este não pode ser hidrogenado. A provável ação do DCT como inibidor de catálise

homogênea se dá devido a sua habilidade de formar complexos altamente estáveis e inertes com os metais do grupo da platina. Em contraste, catalisadores heterogêneos são muito menos afetados, pois a interação do DCT com a superfície é altamente desfavorecida por sua conformação rígida. Para fazê-lo, o DCT precisaria adotar uma geometria planar desfavorável. Ligantes como PPh_3 ou $\text{Ph}_3\text{P}(\text{CH}_2)_2\text{PPh}_3$, por outro lado, não são seletivos para superfícies ou complexos metálicos solúveis, inibindo desta forma a atividade catalítica de ambos os sistemas. O protocolo experimental geral consiste em primeiramente gerar a espécie ativa e então deixá-la em contato com o DCT por 2 horas; em seguida o(s) substrato(s) são adicionados e a atividade catalítica monitorada. Entretanto este método é provavelmente dependente do tipo de reação escolhida e assim não totalmente confiável.

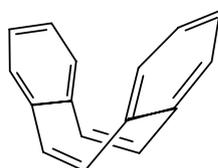


Figura 82. dibenzo[a,e]ciclooctatetraeno.

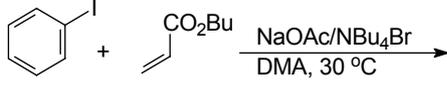
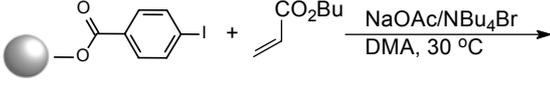
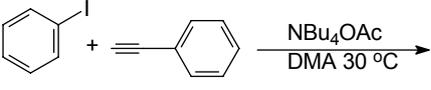
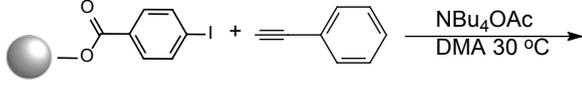
O teste de Crabtree foi aplicado a vários sistemas catalíticos utilizados neste trabalho, seguindo um protocolo experimental adaptado às condições reacionais das reações de Heck e Sonogashira. O período de contato do DCT com a espécie ativa recomendado de 2 horas não pode ser respeitado, visto que, durante este período ocorre a completa desativação do sistema, mesmo sem a presença do inibidor. Desta forma, a interpretação dos resultados com este teste deve ser feita com restrições.

Utilizando o paladacilo **P1** como precursor catalítico, dois experimentos idênticos de Heck ou Sonogashira foram efetuados a temperatura ambiente. Após um tempo de reação de 15 minutos, alíquotas foram retiradas das duas reações para quantificação do rendimento e o DCT (2 equivalentes) foi adicionado a um dos testes. As reações foram interrompidas após 24 horas quando o rendimento final e o rendimento obtido a 30 minutos de reação foram utilizados para calcular a atividade relativa das reações.

Este teste de inibição também foi efetuado com os substratos ligados à resina de Wang, pois, neste caso, espera-se que a atividade das espécies homogêneas seja suprimida pelo DCT e que não exista atividade das espécies heterogêneas sobre o substrato em fase sólida.

Quando comparado à reação de controle, observa-se uma inibição parcial da atividade catalítica da reação de Heck com a adição de DCT após 15 minutos do início da reação. Para a reação de Sonogashira, a adição de DCT não teve nenhum efeito sobre a atividade catalítica (Tabela 35). O fato da reação de Heck ter sido, ao menos em parte, inibida pela presença do DCT, indica segundo Crabtree a presença de componente cataliticamente ativo homogêneo neste sistema. Esta mesma interpretação, quando utilizada para a reação de Sonogashira, indica que espécies heterogêneas de Pd(0) são cataliticamente ativas.

Tabela 35. Testes de inibição efetuados com DCT.^a

Substrato	[DCT]/[Pd]	Atividade relativa(%)
	0	100 ^b
	2	40 ^b
	0	100 ^c
	2	50 ^c
	0	100 ^b
	2	100 ^b
	0	100 ^c
	2	100 ^c

^a Condições reacionais: DMA (5 mL), NaOAc (1,4 mmol), olefina ou acetileno (1,2 mmol) ArX (1 mmol), 1 (1,0 x 10⁻³ mmol) e NBu₄Br (0,2 mmol). Experimento com o substrato acoplado a resina de Wang: DMA (3 mL), resina (0,35 mmol), base (0,5 mmol), NBu₄Br (0,1 mmol), olefina ou acetileno (0,5 mmol). Adição de DCT (2:1 DCT: Pd) efetuada após 15 minutos de reação. As atividades relativas foram calculadas pelos rendimentos obtidos em 15 minutos e 24 horas de reação. ^b Rendimentos obtidos por GC (usando benzoato de metila como padrão interno). ^c Rendimentos obtidos por ¹H RMN (usando 1,3,5-trihidroxibenzeno como padrão interno) após a clivagem da resina com TFA/CH₂Cl₂.

As informações reunidas neste capítulo sobre a natureza das espécies cataliticamente ativas formadas através de paladaciclos indicam uma resposta para este problema, embora as respostas fornecidas pelos testes existentes para este fim devam ser interpretadas com parcimônia, pois o alcance destes testes não é conhecido.

A indicação segura que temos do teste de Hg é que espécies cataliticamente ativas de Pd(0) são formadas pela decomposição dos paladaciclos. O Teste de Collman, apesar de indicar a existência de espécies homogêneas de Pd(0), mostrou que a presença de um agente

de transferência de fase é fundamental para a existência de atividade catalítica; este comportamento pode estar relacionado a existência de clusters de Pd(0) que tem sua difusão pelo retículo polimérico acentuada pelo NBu_4Br , mas nenhuma resposta absoluta pode ser fornecida, afinal, a decomposição dos paladaciclos pode gerar em conjunto com os clusters, também espécies homogêneas de Pd(0), que seriam as responsáveis pela atividade catalítica. O Teste de Crabtree quando aplicado às reações de Heck e Sonogashira fornece respostas ambíguas provavelmente pelo fato de que este inibidor não teve tempo de contato suficiente com a suposta espécie ativa destas reações.

As análises de UV-Vis e MET, neste sentido, fornecem respostas mais seguras da participação dos clusters como espécies ativas da reação. O fato de nenhuma espécie de cluster ter sido encontrada após 2 horas de reação pode indicar que os colóides presentes no início da reação foram totalmente transformados em espécies homogêneas durante o percurso da reação. Acompanhado da evidência experimental obtida por UV-Vis, de que espécies de Pd(II) homogêneas se acumulam durante o percurso da reação, esta hipótese ganha mais embasamento. Estas são evidências diretas de que os colóides atuam como "reservatórios" de paládio molecular, e que o ciclo catalítico da reação de Heck ocorre em fase homogênea, como já havia sido indicado pelo ótimo ajuste obtido na modelagem cinética do mecanismo homogêneo proposto.

4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 METODOLOGIA

Todas as reações envolvendo complexos organometálicos foram efetuadas sob atmosfera de argônio utilizando técnicas de tubos Schlenk. Todas as reações catalíticas foram efetuadas sob atmosfera de argônio em tubos Schlenk selados. Todos os substratos (Acros) foram utilizados sem purificação adicional, exceto os notados abaixo. N,N-dimetilacetamida foi dessecada antes do uso. O NBu_4Br foi seco através da exposição do sal fundido ao vácuo por 1 hora. Espectros de RMN foram registrados em um espectrômetro Varian Inova 300 MHz. As análises elementares foram efetuadas pela central analítica do IQ-USP. Espectros de massa foram obtidos em um GC/MS Shimadzu QP-5050 (EI, 70 eV). Os espectros de infravermelho foram adquiridos em um espectrofotômetro Bomem B-102 adaptado com uma sonda de ATR Axiom Dipper 210 com um elemento de refletância de ZnSe. Análises de UV foram obtidas em um espectrofotômetro Varian Cary 50. As análises de cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo Hewlett-Packard-5890 com detector de FID equipado com coluna capilar DB17 de 30 metros ou Optima 5 de 25 metros; os rendimentos e conversões foram obtidos pela técnica de padronização interna com todos os fatores de resposta determinados experimentalmente. As análises de MET e EDS foram obtidas em um microscópio eletrônico Jeol-JEM 2010. As análises foram realizadas em uma tensão de aceleração de 200 kV. Os ligantes **L1-L5** bem como os paladaciclos **P1-P5** foram sintetizados de acordo com métodos descritos na literatura.^{20,21}

4.2 SÍNTESE DA 8-ETINIL-QUINOLINA

Uma mistura de 8-bromoquinolina (3,0 g, 14,4 mmol), trimetil-sililacetileno (1,86 g, 19,0 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (20 mg), CuI (20 mg) e trifetilfosfina (70 mg) foi suspensa em trietilamina (20 mL) e agitada a 90 °C por 1,5 h. A mistura reacional foi colocada sobre uma solução de carbonato de sódio (10 %, 20 mL) e a fase orgânica extraída com éter etílico (2 x 15 mL). A fase orgânica foi evaporada sob pressão reduzida e o óleo resultante foi dissolvido em 20 mL de metanol, tratado com KF (1,74 g, 30 mmol) e agitado por 1,5 h a temperatura ambiente. A evaporação do solvente seguida de purificação por coluna cromatográfica (sílica-gel, hexano / EtOAc = 1/1) leva a um sólido amarelado caracterizado como a 8-etinilquinolina (1,20 g, 54 % rendimento). CG-MS (m/z (%), IE, 70 eV): 153 (100, M^+), 126 (30, $\text{M}^+\text{-HCN}$). ^1H RMN (CDCl_3): δ 9,06 (dd, 1H, CH arom., $^3J_{\text{HH}} = 4,3$ Hz e $^4J_{\text{HH}} = 1,7$ Hz); 8,15 (dd, 1H, CH arom., $^3J_{\text{HH}} = 8,3$ Hz e $^4J_{\text{HH}} = 1,7$ Hz); 7,96 (dd, 1H, CH arom., $^3J_{\text{HH}} = 7,2$

Hz e $^4J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz); 7,81 (dd, 1H, CH arom., $^3J_{\text{HH}} = 8,3$ Hz e $^4J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz); 7,49 (dd, 1H, CH arom., $^3J_{\text{HH}} = 8,3$ Hz e $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz); 7,44 (dd, 1H, CH arom., $^3J_{\text{HH}} = 4,3$ Hz e $^3J_{\text{HH}} = 8,3$ Hz); 3,62 (s, 1H, C \equiv CH). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3): δ 151,2, 136,4, 134,6, 128,9, 125,9 e 121,6 (CH arom.); 148,3, 128,1 e 122,0 (C arom. quat.); 83,0 e 81,2 (C \equiv C).

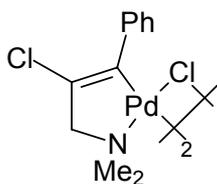
4.3 SÍNTESE DO 8-QUINOLIL-2-PIRIDIL-ACETILENO L6

Em um tubo Schlenk, foram adicionados 8-etinil-quinolina (0,445 g, 2,90 mmol), 2-bromopiridina (0,460 g, 2,90 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 mg), CuI (12 mg), dietilamina (4 mL) e DMF (100 μL). A mistura foi agitada a 50 °C por 2 horas. A mistura reacional foi colocada sobre uma solução aquosa de carbonato de sódio (10 %, 10 mL) e o produto extraído com diclorometano (2 x 10 mL). A purificação foi efetuada através de coluna cromatográfica (sílica-gel, EtOAc), obtendo-se um sólido levemente marrom. (Rendimento 0,570 g, 85 %). Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2$ (230,27): C, 83,46; H, 4,38; N, 12,17. Obtido: C, 83,78; H, 4,55; N, 12,21. ^1H RMN (CDCl_3): δ 9,06 (dd, 1H, CH arom., $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz e $^4J_{\text{HH}} = 1,7$ Hz); 8,67 – 8,64 (m, 1H, CH arom.); 8,17 (dd, 1H, CH arom., $^3J_{\text{HH}} = 8,3$ Hz e $^4J_{\text{HH}} = 1,7$ Hz); 8,07 (dd, 1H, CH arom., $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz e $^4J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz); 7,84 (dd, 1H, CH arom., $^3J_{\text{HH}} = 8,3$ Hz e $^4J_{\text{HH}} = 1,2$ Hz); 7,71 – 7,68 (m, 2H, CH arom.); 7,53 (dd, 1H, CH arom., $^3J_{\text{HH}} = 8,3$ Hz e $^3J_{\text{HH}} = 7,2$ Hz); 7,46 (dd, 1H, CH arom., $^3J_{\text{HH}} = 8,3$ Hz e $^3J_{\text{HH}} = 5,0$ Hz); 7,29 – 7,22 (m, 1H, CH arom.). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3): δ 151,1, 149,9, 136,5, 136,0, 134,6, 129,1, 127,4, 126,0, 122,8 e 121,7 (CH arom.); 148,1, 143,4, 128,2 e 122,2 (C arom. quat.); 94,2 e 87,0 (C \equiv C).

4.4 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS PALADACICLOS P1-P6

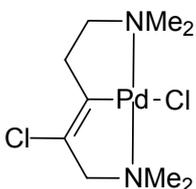
Uma solução de Li_2PdCl_4 foi preparada com PdCl_2 (1 eq.) e LiCl (2,5 eq.) em 15 mL de metanol aquecendo-se a mistura até a completa dissolução dos reagentes. Após filtrar e resfriar a temperatura adequada, 1,1 eq. do respectivo alcino dissolvido em 5 mL de metanol, foi adicionado sob agitação magnética. O precipitado amarelo foi coletado em placa de filtro sinterizado, lavado com metanol frio e seco sob vácuo.

4.4.1 $[Pd(C(Ph)=C(Cl)CH_2NMe_2-\kappa C, \kappa N)-(\mu-Cl)]_2$ (**P1**)



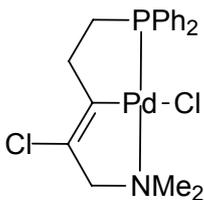
O paladacilo **P1** foi preparado a partir de PdCl₂ (0,285 g, 1,60 mmol), LiCl (0,170 g, 4,00 mmol) e uma solução do ligante **L1** (0,247 g, 1,70 mmol) em metanol (10 mL). Rendimento: 0,45 g, 85 %. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7,26 a 6,93 (m, 10H, H arom.), 3,60 (s, 2H, CH₂), 3,58 (s, 2H, CH₂), 2,87 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2,76 (s, 6H, N(CH₃)₂). ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃): δ 144,7, 140,7, 130,7, 118,1 (C quat), 128,5, 127,6 (CH arom.), 75,1 (CH₂), 52,9 (N(CH₃)₂).

4.4.2 $[(Me_2NCH_2(Cl)C=CCH_2CH_2NMe_2-\kappa N, \kappa C, \kappa N)PdCl]$ (**P2**)



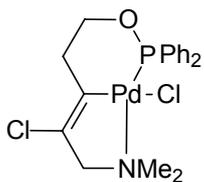
O paladacilo **P2** foi preparado a partir de PdCl₂ (0,285 g, 1,60 mmol), LiCl (0,170 g, 4,00 mmol) e uma solução do ligante **L2** (0,247 g, 1,60 mmol) em metanol (10 mL). Rendimento: 0,382 g, 72 %. ¹H NMR (CDCl₃): δ 3,56 (t, 2H, CH₂N, ⁵J_{HH} = 2,02 Hz), 2,88 e 2,78 (2 s, 12H, 2 NMe₂) 2,74 (t, 2H, CH₂CH₂N, ³J_{HH} = 6,58 Hz), 2,30 (tt, 2H, CH₂CH₂N, ³J_{HH} = 6,58 Hz, ⁵J_{HH} = 2,02 Hz). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃): δ 153,9 (Cl-C=), 112,7 (Pd-C=), 76,6 (=C-CH₂N), 68,6 (CH₂CH₂N), 53,3 e 51,5 (2 NMe₂), 33,1 (CH₂CH₂N).

4.4.3 $[(Me_2NCH_2(Cl)C=CCH_2CH_2PPh_2-\kappa N, \kappa C, \kappa P)PdCl]$ (**P3**)



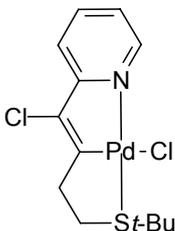
O paladacilo **P3** foi preparado a partir de PdCl₂ (0,285 g, 1,60 mmol), LiCl (0,170 g, 4,00 mmol) e uma solução do ligante **L3** (0,470 g, 1,60 mmol) em metanol (10 mL) a 5 °C. O paladacilo foi recristalizado através da dissolução em diclorometano e adição de hexano. Rendimento: 0,50 g, 66 %. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,05-7,75 (m, 4H, CH arom.); 7,60-7,40 (m, 6H, CH arom.); 3,68 (s, 2H, CH₂N); 2,91 (d, 6H, NMe₂, ⁴J_{PH} = 2,5 Hz); 2,55-2,30 (m, 4H, PCH₂CH₂C=C). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃): δ 159,4 (C=C); 133,2 (d, CH arom., ²J_{PC} = 11,6 Hz); 131,3 (d, CH arom., ⁴J_{PC} = 2,6 Hz); 130,7 (C arom. quat); 129,0 (d, CH arom., ³J_{PC} = 10,6 Hz); 117,6 (d, C=C, ³J_{PC} = 4,7 Hz); 74,4 (d, CH₂N, ³J_{PC} = 2,5 Hz); 50,8 (d, NMe₂, ³J_{PC} = 3,0 Hz); 34,1 (d, CH₂P, ¹J_{PC} = 34,5 Hz); 33,2 (d, CH₂C=C, ²J_{PC} = 10,6 Hz).

4.4.4 [(Me₂NCH₂(Cl)C=CCH₂CH₂OPPh₂-κN,κC,κP)PdCl] (P4)



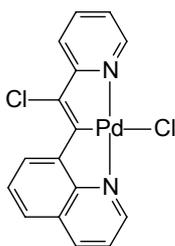
O paladacilo **P4** foi preparado a partir de PdCl₂ (0,355 g, 2,00 mmol), LiCl (0,213 g, 5,00 mmol) e uma solução do ligante **L4** (0,622 g, 2,00 mmol) em metanol (10 mL) a 5 °C. O paladacilo foi recristalizado através da dissolução em diclorometano e adição de hexano. Rendimento: 0,586 g, 60 %. ¹H NMR (CDCl₃): δ 8,05-7,90 (m, 4H, CH_{arom.}); 7,55-7,40 (m, 6H, CH_{arom.}); 3,97 (dt, 2H, CH₂OP, ³J_{PH} = 18,0 Hz e ³J_{HH} = 5,3 Hz); 3,55 (q, 2H, CH₂N, J = 2,1 Hz); 2,87 (d, 6H, NMe₂, ⁴J_{PH} = 2,9 Hz); 2,43 (m, 2H, CH₂C=C). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃): δ 142,9 (C=C); 134,0 (d, C_{arom.} quat., J_{PC} = 61 Hz); 133,4 (d, CH_{arom.}, ²J_{PC} = 19,6 Hz); 131,8 (d, CH_{arom.}, ⁴J_{PC} = 2,5 Hz); 128,5 (d, CH_{arom.}, ³J_{PC} = 11,6 Hz); 121,2 (d, C=C, ²J_{PC} = 5,6 Hz); 72,3 (d, CH₂N, ³J_{PC} = 3,0 Hz); 69,3 (d, CH₂OP, ³J_{PC} = 4,5 Hz); 50,5 (d, NMe₂, ³J_{PC} = 3,0 Hz); 32,1 (d, CH₂C=C, ³J_{PC} = 8,1 Hz).

4.4.5 [(*t*-BuSCH₂CH₂C=C(Cl)(2-NC₅H₄)-κS,κC,κN)PdCl] (P5)



O paladacilo **P5** foi preparado a partir de PdCl₂ (0,337 g, 1,88 mmol), LiCl (0,200 g, 4,70 mmol) e uma solução do ligante **L5** (0,200 g, 4,70 mmol) em metanol (10 mL) a temperatura ambiente. O paladacilo foi recristalizado através da dissolução em diclorometano e adição de hexano. Rendimento: 0,671 g, 90 %. ¹H NMR(CDCl₃): δ 9,16 (d, 1H, py, ³J_{HH} = 5,70 Hz), 7,85 (t, 1H, py, ³J_{HH} = 8,10 Hz), 7,35 (d, 1H, py, ³J_{HH} = 8,10 Hz), 7,21 (t, 1H, py, ³J_{HH} = 6,60 Hz), 3,03 (t, 2H, CH₂S, ³J_{HH} = 6,59 Hz), 2,87(s, 2H, CH₂), 1,69 (s, 9H, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃): δ 179,4, 119,4 (C=C), 163,8, 149,4, 139,7, 121,9, 119,5 (py), 51,5 (C(CH₃)₃), 37,7, 36,7 (CH₂CH₂), 30,6 (CH₃).

4.4.6 [(2-(C₅H₄N)-C=C(Cl)-(8-C₉H₆)-κN,κC,κN)PdCl] (P6)



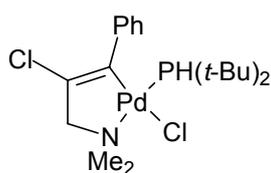
O paladacilo **P6** foi preparado a partir de PdCl₂ (0,186 g, 1,05 mmol), LiCl (0,106 g, 2,50 mmol) e uma solução do ligante **L6** (0,235 g, 1,02 mmol) em metanol (10 mL) a 5 °C. O metanol foi removido sob vácuo, o resíduo dissolvido em diclorometano e a solução foi filtrada em celite. O paladacilo foi precipitado desta solução pela adição de hexano Rendimento: 0,267 g, 63 %. Calc. para C₁₆H₁₀Cl₂N₂Pd.1/3(CH₃)₂CO: C, 47,82; H, 2,83; N, 6,56. Obtido: C, 47,62 H, 2,78 N, 6,18. IV (KBr, cm⁻¹): 1595 (ν_{C=C}). ¹H RMN (CDCl₃): δ

9,35 (dd, 1H, CH arom., $^3J_{\text{HH}} = 4,8$ Hz e $^4J_{\text{HH}} = 1,2$ Hz); 8,98 (ddd, 1H, CH arom., $^3J_{\text{HH}} = 5,4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz e $^5J_{\text{HH}} = 0,6$ Hz); 8,70 (dd, 1H, CH arom., $^3J_{\text{HH}} = 7,8$ Hz e $^4J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz); 8,30 (dd, 1H, CH arom., $^3J_{\text{HH}} = 7,8$ Hz e $^4J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz); 7,76 (dt, 1H, CH arom., $^3J_{\text{HH}} = 7,8$ Hz e $^4J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz); 7,77 (dd, 1H, CH arom., $^3J_{\text{HH}} = 8,1$ Hz e $^4J_{\text{HH}} = 1,2$ Hz); 7,58 (t, 1H, CH arom., $^3J_{\text{HH}} = 7,8$ Hz); 7,45 (dd, 1H, CH arom., $^3J_{\text{HH}} = 8,1$ Hz e $^3J_{\text{HH}} = 4,8$ Hz); 7,45 (ddd, 1H, CH arom., $^3J_{\text{HH}} = 7,8$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz e $^5J_{\text{HH}} = 0,6$ Hz); 7,17 (ddd, 1H, CH arom., $^3J_{\text{HH}} = 7,8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5,4$ Hz e $^4J_{\text{HH}} = 1,5$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3): δ 152,3, 151,5, 139,5, 138,3, 128,9, 128,6, 128,3, 122,6, 122,4 e 120,7 (CH arom.); 165,84, 165,78, 156,0, 139,8, 129,8 e 118,4 (C arom. quat. e C=C).

4.5 PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DOS CICLOPALADATOS P7 E P8

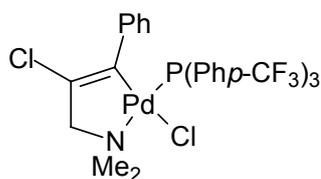
Em tubo Schlenk foi adicionado o ciclopaldato **P1** (0,5 mmol, 168 mg) e 5 mL de CH_2Cl_2 . A respectiva fosfina (1,2 mmol) dissolvida em 1 mL de CH_2Cl_2 foi adicionada sob agitação magnética. Após 2 horas de agitação, o CH_2Cl_2 foi reduzido a um volume de 0,5 mL por evaporação e foram adicionados 10 mL de hexano. A solução resultante foi filtrada e o hexano evaporado, obtendo-se desta forma um sólido amarelado.

4.5.1 Síntese do paladaciclo P7



Rendimento: 193 mg, 80 %. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,33 a 6,93 (m, 5H, H arom.), 3,66 (d, 2H, CH_2N , $^4J_{\text{PH}} = 1,4$ Hz), 2,86 (d, 6H, $\text{N}(\text{Me})_2$, $^4J_{\text{PH}} = 2,4$ Hz), 2,75 (d, 1H, HP, $J_{\text{PH}} = 359,3$ Hz), 1,31 (d, 9H, t-Bu, $^3J_{\text{PH}} = 14,6$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3): δ 146,1 (d, $^3J_{\text{PC}} = 7,3$ Hz, C=C-Pd), 120,3 (d, $^2J_{\text{PC}} = 4,4$ Hz, C=C-Cl), 147,3, 131,7, 127,9, 127,8, 125,3 (C arom.), 73,1 (d, $^3J_{\text{PC}} = 2,6$ Hz CH_2N), 49,9 (d, $^3J_{\text{PC}} = 2,6$ Hz, $\text{N}(\text{Me})_2$), 34,9 (d, $^1J_{\text{PC}} = 20,5$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30,1 (d, $^2J_{\text{PC}} = 4,0$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

4.5.2 Síntese do paladaciclo P7



Rendimento: 280 mg, 70 %. ^1H RMN (CDCl_3) δ : 7,69 a 7,5 (m, 12H, H arom., PPh-p-CF_3), 6,87 a 6,52 (m, 5H, H arom., Ph), 3,88 (d, 2H, CH_2N , $^4J_{\text{PH}} = 1,9$ Hz), 2,98 (d, 6H, $\text{N}(\text{Me})_2$, $^4J_{\text{PH}} = 2,9$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3): δ 142,9 (d, $^3J_{\text{PC}} = 5,1$ Hz, C=C), 134,2 (d, $J_{\text{PC}} = 49,1$ Hz, C-P), 149,3 134,4, 127,9, 126,9, 125,4, 125,1 (C arom.),

121,8 (d, $^2J_{PC} = 3,7$ Hz, C=C), 132,5 (q, $^3J_{FC} = 31,3$ Hz CCF₃), 123,5 (q, $^2J_{FC} = 272,8$ Hz CF₃), 74,8 (d, $^3J_{PC} = 2,9$ Hz CH₂N), 50,4 (d, $^3J_{PC} = 2,9$ Hz, N(Me)₂).

4.6 EXPERIMENTO TÍPICO PARA A REAÇÃO DE HECK UTILIZANDO O PALADACICLO P1

Em um frasco schlenk selável com capacidade para 10 mL foram adicionados, sob argônio, acetato de sódio (1,4 mmol, 112 mg), brometo de tetrabutilamônio (0,2 mmol, 64 mg, dimetilacetamida (5 mL), iodobenzeno (1 mmol, 112 μ L, 204 mg), acrilato de *n*-butila (1,2 mmol, 172 μ L) e benzoato de metila como padrão interno (35 mg). Após a adição do paladaciclo **P1** em dimetilacetamida (42 μ L de uma solução $2,4 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹, 10^{-4} mmol) a mistura reacional foi agitada a 50 °C durante 24 h. A análise cromatografia da mistura reacional indicou 100 % de rendimento em *trans*-cinamato de *n*-butila. A mistura reacional foi colocada sobre uma solução de HCl 10 % em água e o produto extraído com éter etílico (2 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente removido sob vácuo, obtendo-se o *trans*-cinamato de *n*-butila (150 mg, 95 %) >95 % puro por ¹H RMN e CG. ¹H RMN (CDCl₃) δ : 7,68 (d, J = 15,9 Hz, 1H, CH olefínico), 7,60-7,35(m, 5H, CH arom.), 6,44 (d, J = 16 Hz, CH olefínico), 1,46 (m, 2H, CH₂), 1,70 (m, 2H, CH₂), 4,21 (t, 2H, CH₂), 0,96 (t, 3H, Me). ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃): 167,1 (CO), 144,5, 134,4, 130,1, 128,8, 128,0, 118,3 (C arom. e CH olefínico), 64,4 (CH₂), 30,8 (CH₂), 19,2 (CH₂), 13,7 (Me). IR (filme, cm⁻¹) 3061, 3030 (ν CH arom.), 1713 (ν C=O), 1638 (C=C). CG-MS (m/z (%), IE, 70eV): 204 (10, M⁺), 131 (100, M⁺-OBu), 103 (58), 77 (44), 51(54).

Outros produtos de acoplamento:

4-Me-Ph-CH=CH-CO₂Bu

¹H RMN (CDCl₃) δ : 0,97 (t, 3H, Me), 1,44 (m, 2H, CH₂), 1,68 (m, 2H, CH₂), 2,36 (s, 3H, Me), 4,21 (t, 2H, CH₂), 6,44 (d, 1H, $^3J_{HH} = 16,0$ Hz, CH, olefínico), 7,35-7,60 (m, 5H, CH, arom.), 7,68 (d, 1H, CH, olefínico). ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) δ : 13,9 (Me), 19,4 (CH₂), 21,6 (Me), 31,0 (CH₂), 64,5 (CH₂), 117,4 (CH, olefínico), 128,2 (CH, arom.), 129,8 (CH, arom.), 132,0 (C, arom.), 140,8 (C, arom.), 144,7 (CH, olefínico), 167,5 (CO₂). CG-MS (IE, 70eV) m/z (%): 218 (21, M⁺), 162 (100, M⁺-Bu), 145 (89, M⁺-OBu), 117 (60), 115 (95), 91 (41).

4-MeOPh-CH=CH-CO₂Bu

¹H RMN (CDCl₃) δ: 0,97 (t, 3H, Me), 1,44 (m, 2H, CH₂), 1,68 (m, 2H, CH₂), 3,84 (s, 3H, Me), 4,21 (t, 2H, CH₂), 6,32 (d, 1H, ³J_{HH} = 16,0 Hz, CH, olefínico), 6,91 (d, 2H, J_{AB} = 8,3 Hz, CH, arom.), 7,48 (d, 2H, CH, arom.), 7,66 (d, 1H, CH, olefínico). ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) δ: 13,9 (Me), 19,4 (CH₂), 31,0 (CH₂), 55,5 (Me), 64,4 (CH₂), 114,5 (CH, arom.), 116,0 (CH, olefínico), 127,4 (C, arom.), 129,9 (CH, arom.), 144,4 (C, olefínico), 161,5 (C, arom.), 167,5 (CO₂).

4-MeCOPh-CH=CH-CO₂Bu

¹H RMN (CDCl₃) δ: 0,96 (t, 3H, Me), 1,45 (m, 2H, CH₂), 1,69 (m, 2H, CH₂), 2,60 (s, 3H, Me), 4,21 (t, 2H, CH₂), 6,54 (d, ³J_{HH} = 16,1 Hz, 1H, CH, olefínico), 7,60 (d, 2H, J_{AB} = 8,5 Hz, CH, arom.), 7,68 (d, 1H, CH, olefínico), 7,96 (d, 2H, CH, arom.). ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) δ: 13,9 (Me), 26,8 (Me), 30,9 (CH₂), 64,8 (CH₂), 121,0 (CH, olefínico), 128,3 (CH, arom.), 129,0 (CH, arom.), 138,2 (C, arom.), 139,0 (C, arom.), 143,1 (CH, olefínico), 166,7 (CO₂), 197,5 (C, carbonila). CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 246 (21, M⁺), 190 (23, M⁺-Bu), 175 (100, M⁺-OBu), 147 (18), 131 (35), 115 (21), 102 (45).

4-CF₃Ph-CH=CH-CO₂Bu

¹H RMN (CDCl₃) δ: 0,98 (t, 3H, Me), 1,46 (m, 2H, CH₂), 1,71 (m, 2H, CH₂), 4,24 (t, 2H, CH₂), 6,53 (d, 1H, ³J_{HH} = 16,1 Hz, CH, olefínico), 7,64 (s, 4H, CH, arom.), 7,70 (d, 1H, CH, olefínico). ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) δ: 13,9 (Me), 19,4 (CH₂), 30,9 (CH₂), 64,9 (CH₂), 121,1 (CH, olefínico), 124,0 (q, ¹J_{CF} = 272 Hz, C, arom.), 126,0 (q, ³J_{CF} = 3,5 Hz, CH, arom.), 128,3 (CH, arom.), 129,8 (C, arom.), 131,9 (q, ²J_{CF} = 32,7 Hz, C), 138,1 (C, arom.), 142,8 (CH, olefínico), 166,7 (CO₂).

4-NC-C₆H₄-CH=CH-CO₂Bu

¹H RMN (CDCl₃) δ: 0,95 (t, 3H, Me), 1,44 (m, 2H, CH₂), 1,68 (m, 2H, CH₂), 4,21 (t, 2H, CH₂), 6,51 (d, 1H, ³J_{HH} = 16,1 Hz, CH, olefínico), 7,47-7,69 (m, 3H, CH, olefínico e arom.). ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃) δ: 13,9 (Me), 19,4 (CH₂), 30,9 (CH₂), 65,1 (CH₂), 113,5 (C, arom.), 118,6 (C, arom.), 122,1 (CH, olefínico), 128,6 (CH, arom.), 132,8 (CH, arom.), 138,9 (CN), 142,4 (CH, olefínico), 166,5 (CO₂). CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 229 (12, M⁺), 173 (56), 156 (100, M⁺-C₄H₉O), 128 (52), 101 (34, M⁺-C₉H₆N), 56 (71).

Ph-CH=CH-Ph

CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 180 (100, M⁺), 165 (52), 152 (15), 102 (16), 89 (36), 76 (36), 63 (27), 51 (51).

4-MeOPh-CH=CH-Ph

CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 210 (100, M⁺), 195 (21, M⁺-ME), 179 (17, M⁺-OME), 165 (45), 152 (30), 89 (15), 76 (9), 63 (18), 51 (16).

2,3-dihidro-2-(4-metóxi-fenil)-pirano. CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%):190 (M⁺, 15), 134 (100, M⁺-C₄H₇), 119 (26), 91 (20), 65 (10). **4,5-dihidro-2-(4-metóxi-fenil)-pirano:** CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%):190 (M⁺, 37),162 (14, M⁺-C₂H₄) 135 (100, M⁺-C₄H₇), 92 (20), 77 (27). e **3,6-dihidro-2-(4-metóxi-fenil)-pirano:** CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%):190 (M⁺, 22),136 (54, M⁺-C₄H₆) 135 (100, M⁺-C₃H₄O), 92 (24), 77 (35).

4-(4-metóxi-fenil)-1-ciclohexeno. CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%):188 (M⁺, 7),134 (100, M⁺-C₄H₆) 119 (17), 91 (20), 77 (12). **3-(4-metóxi-fenil)-1-ciclohexeno e 2-(4-metóxi-fenil)-1-ciclohexeno.** CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%):188 (M⁺, 37),173 (13, M⁺-Me) 160 (47, M⁺-C₂H₂), 145 (20), 129 (34), 115 (44).

Cis-Ph-CH=CH-OBu e trans-Ph-CH=CH-OBu. CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%):176 (M⁺, 25),120 (95) 91 (100), 77 (12). **Acetofenona.** CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%):120 (M⁺, 38),105 (95) 77 (100), 63 (12).

Cis-4-MeOPh-CH=CH-OBu e trans-4-MeOPh-CH=CH-OBu. CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 206 (M⁺, 28), 150 (M⁺-C₄H₈, 65), 121 (100, 150-CHO), 107 (5), 92 (8), 77 (23). **4-MeOPh(BuO)C=CH₂.** CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 206 (M⁺, 10), 191 (32), 150 (M⁺-C₄H₈, 28), 135 (100), 121 (22), 107 (15), 91 (16), 77 (42). **4-metóxi-acetofenona** CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 150 (M⁺, 35), 135 (M⁺-Me, 100), 107 (25), 92 (38), 77 (52), 43 (95).

4-MeOPh-CH=CH-(CH₂)₇CH₃

CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 246 (M⁺, 10), 147 (M⁺-C₇H₁₅, 100), 134 (25), 121 (28), 115 (20).

4.7 EXPERIMENTO TÍPICO PARA A REAÇÃO DE SONOGASHIRA UTILIZANDO O PALADACICLO P1

Em um frasco schlenk selável com capacidade para 10 mL foram adicionados, sob argônio, acetato de tetrabutilamônio (0,7 mmol, 224 mg), dimetilacetamida (3 mL), iodobenzeno (0,5 mmol, 56 μ L, 102 mg), fenilacetileno (0,6 mmol, 66 μ L) e benzoato de metila como padrão interno (35 mg). Após a adição do paladaciclo **P1** em dimetilacetamida (1,6 mg, 5×10^{-3} mmol) a mistura reacional foi agitada a 30 °C durante 4 h. A análise cromatografia da mistura reacional indicou 98 % de rendimento em difenilacetileno e 2 % do produto de homoacoplamento do acetileno. A mistura reacional foi adicionada sobre uma solução de HCl 10 % em água e o produto extraído com hexano (2 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente removido sob vácuo, obtendo-se o difenilacetileno (84 mg, 95 %) >95 % puro por ¹H RMN e CG. ¹H RMN (CDCl₃) δ : 7,23 (m, 10H, CH arom.). CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 178 (M⁺, 30), 152 (10), 126 (15), 111 (6), 98 (15), 87 (16).

Ph-C \equiv C-C \equiv C-Ph

CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 202 (M⁺, 50), 174 (10), 163 (5), 150 (8), 126 (3), 101 (5).

4-Me-Ph-C \equiv C-Ph

CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 192 (M⁺, 70), 177 (10), 150 (8), 126 (3), 101 (5), 87 (12).

4-MeO-Ph-C \equiv C-Ph

CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 208 (M⁺, 100), 193 (53), 165 (50), 164 (18), 139 (16), 101 (5).

4-CN-Ph-C \equiv C-Ph

CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 203 (M⁺, 49), 177 (12), 151 (13), 111 (10), 98 (24), 87 (26).

4-COMe-Ph-C \equiv C-Ph

CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 220 (M⁺, 3), 205 (23, M⁺-Me), 176 (38), 163 (5), 151 (15), 87 (26).

Ph-C \equiv C-C(CH₃)₂OH

CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 159 (M⁺-1, 6), 145 (21, M⁺-Me), 129 (7), 115 (59), 102 (24), 89 (17).

Ph-C \equiv C-(CH₂)₄CH₃

CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 172 (M⁺, 14), 143 (37), 128 (41), 115 (100, M⁺-Bu), 102 (21), 89 (20).

Ph-C≡C-SiMe₃

CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 174 (M⁺, 18), 159 (100, M⁺-Me), 143 (6), 129 (9), 115 (6), 105 (11).

4.8 IV IN SITU

Em uma cubeta de quartzo (b = 1 cm) foram adicionados 2 mL de uma solução 4,76 x 10⁻⁴ mmol L⁻¹ do paladacilo **P1** em DMA e 1 mL de uma solução contendo acetato de sódio (0,83 mmol/25 mL, 68 mg/25 mL), brometo de tetrabutilamônio (0,12 mmol/25 mL, 38 mg/25 mL) e acrilato de *n*-butila (0,71 mmol/25 mL, 91 mg/25 mL) em DMA. Espectros de UV foram adquiridos em tempos programados.

4.9 UV IN SITU

Em um reator de vidro foram adicionados, sob argônio, acetato de sódio (5,75 mmol, 460 mg) e brometo de tetrabutilamônio (0,8 mmol, 256 mg). O reator foi acoplado à sonda de ATR e dimetilacetamida (quantidade suficiente para completar 25 mL) foi adicionada. A mistura foi colocada na temperatura desejada e o espectro de *background* foi adquirido. Sob argônio, foram adicionados iodobenzeno (4 mmol, 448 µL) e acrilato de *n*-butila (4,8 mmol, 687 µL). Após a adição do paladacilo **P1** em dimetilacetamida (500 µL de uma solução 8 x 10⁻³ mol L⁻¹, 4 x 10⁻³ mmol) espectros de IV foram coletados em tempos programados. O cálculo das concentrações de iodobenzeno e *trans*-cinamato de *n*-butila em função do tempo foram obtidos através da integração das áreas das bandas localizadas em 735 cm⁻¹ e 772 cm⁻¹ com a utilização das absorptividades molares obtidas por padronização experimental. A análise cromatografia da mistura reacional ao final da reação foi utilizada como contraprova dos valores de rendimento obtidos com IV indicando desvios de 1-2 % entre as técnicas.

4.10 EXPERIMENTO COMPETITIVO (HAMMETT)

Um frasco schlenk selável foi carregado com acetato de sódio (1,4 mmol, 112 mg), brometo de tetrabutilamônio (0,2 mmol, 64 mg). O frasco foi evacuado e então adicionados, sob fluxo de argônio dimetilacetamida (5 mL), acrilato de *n*-butila (0,2 mmol, 30 µL), benzoato de metila como padrão interno (35 mg) e 0,2 mmol de cada um dos substratos: PhBr, 4-MeOPhBr, 4-MePhBr, 3-MePhBr e 4-ClPhBr ou PhBr, 4-ClPhBr, 3-ClPhBr, 4-CF₃PhBr, 3-CF₃PhBr ou PhBr, 4-ClPhBr, 4-NCPPhBr, 4-MeCOPhBr, e 4-NO₂PhBr. Após da

adição do paladaciclo **P1** em dimetilacetamida (42 μL de uma solução $2,4 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$) a mistura reacional foi agitada a $150 \text{ }^\circ\text{C}$ por 2 h. As quantidades relativas dos produtos foram utilizadas para a curva de Hammett. Quando o experimento foi efetuado em reações diferentes, cada uma contendo um dos substratos e PhBr como padrão, foram obtidos os mesmos valores de rendimentos relativos.

4.11 TESTES DE INIBIÇÃO

4.11.1 Teste de mercúrio

Dois experimentos de Heck idênticos contendo acrilato de *n*-butila (1,2 mmol, 172 μL), iodobenzeno (1 mmol, 112 μL), 5 mL de dimetilacetamida, acetato de sódio (1,4 mmol, 112 mg), brometo de tetrabutylamônio (0,2 mmol, 64 mg) e uma solução do paladaciclo **P1** em dimetilacetamida (42 μL de uma solução $2,4 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, 10^{-4} mmol) foram agitados a $80 \text{ }^\circ\text{C}$. Depois de duas horas, Hg (0,3 mmol, 60 mg) foi adicionado a uma das reações. O andamento das reações foi monitorado por CG.

4.11.2 Dibenzobicyclo[2.2.2]octatrieno (dibenzobarreleno)¹⁸⁰

HCl concentrado (10 mL) foi adicionado sobre uma solução de ácido 2-amino-benzóico (15 g, 110 mmol) em 150 mL de etanol em um Erlenmeyer. Esta solução foi resfriada a $0 \text{ }^\circ\text{C}$ e então foi adicionado nitrito de *n*-butila (25 mL, 220 mmol). Após 30 min sob agitação, foram adicionados 200 mL de éter etílico para precipitar o sal de diazônio formado o qual foi recolhido em um funil de Büchner e lavado com éter etílico. Este sal foi adicionado sobre uma solução de naftaleno (45 g, 350 mmol) dissolvido em 250 mL de 1,2-dicloroetano em um balão de 1 L. A suspensão formada foi colocada sob agitação e então foi adicionado óxido de propileno (13 mL, 190 mmol). A mistura reacional foi aquecida muito lentamente até o refluxo (*ca.* 40 min) observando-se durante este período uma significativa evolução de gás. A reação foi mantida sob refluxo até a evolução de gás se completar, obtendo-se uma solução marrom escura. O 1,2-dicloroetano foi removido em evaporador rotatório. O resíduo obtido foi tratado com uma solução aquosa de NaOH (10 % em massa) e submetido a um arraste de vapor para a remoção do naftaleno excedente. Ao resíduo obtido foi adicionado etileno glicol e algumas pastilhas de KOH e este foi submetido a outro arraste de vapor. Etileno glicol foi adicionado à mistura sempre que necessário e o destilado foi recolhido sobre água até não se observar turvação da mesma. As frações coletadas foram

extraídas com éter etílico, a fase orgânica foi evaporada e o sólido oleoso obtido foi recristalizado em metanol a quente. Rendimento em dibenzobarreleno (Dibenzobicyclo[2.2.2]octatrieno) 500 mg (2,45 mmol) 2,2 %. ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (m, 10H, CH arom. + olefínico), 5,11 (t, 2H, CH cabeça de ponte). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3): 146,1 (C arom.), 139,4, 124,4, 122,9 (C arom. e CH olefínico), 51,2 (CH cabeça de ponte).

4.11.3 *Dibenzobicyclo[a,e]ciclooctatetraeno (DCT)*¹⁸¹

Uma solução de 200 mg (1 mmol) de dibenzobarreleno em 500 mL de THF (grau espectroscópico) foi colocada em um reator de quartzo e esta solução foi irradiada com lâmpadas de UV (254 nm, 90 W). A conversão do dibenzobarreleno em DCT foi monitorada por CG e a irradiação interrompida a 95 % de conversão (12 horas de irradiação). O THF foi evaporado e o sólido branco resultante caracterizado como DCT. Rendimento 172 mg, 86 %. ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ 7,08 (m, 8H, CH arom.), 6,67 (s, 4H, CH olefínico). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3): 137,0 (C arom.), 133,2, 129,1, 126,8 (C arom. e CH olefínico).

4.11.4 *Acoplamento do ácido 4-iodobenzóico na resina de wang*

A resina de Wang (2 g, carga de OH : 1 mmol g^{-1} , 2 mmol de OH) foi suspensa em uma mistura 9:1 (v/v) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ em um frasco Schlenk. Sobre esta solução adicionou-se 1,5 g (6 mmol) do ácido 4-iodobenzóico previamente dissolvido em 5 mL de DMF, 1,24 g (6 mmol) de dicitclohexil-carbodiimida dissolvida em 0,5 mL de DMF e 25 mg (0,2 mmol) de 4-dimetilaminopiridina. Esta suspensão é mantida sob refluxo por 4 horas com agitação suave. Após este período, a resina foi recolhida em um funil de vidro sinterizado e lavada com alíquotas de 3 mL de solvente na seguinte seqüência: 3 X DMF, 3 X CH_2Cl_2 , 3 X MeOH e seca sob vácuo. Rendimento: 2,3 g. Calculo da incorporação do ácido iodobenzóico na resina de Wang: 353 mg da resina foram suspensos em uma solução de clivagem contendo ácido trifluoroacético: CH_2Cl_2 1:1 (v/v) e agitados por 2 horas. Após este período, a solução de clivagem é recolhida por filtração, os solventes são removidos sob vácuo recuperando-se 60 mg de ácido 4-iodobenzóico. Carga de iodo incorporada: 0,69 mmol g^{-1} .

4.11.5 Acoplamento do ácido 4-bromobenzóico na resina de wang

Foi adotado o mesmo procedimento utilizado para a incorporação do ácido 4-iodobenzóico partindo-se de 2 g (carga de OH : 1 mmol g⁻¹, 2 mmol de OH) da resina de Wang e 1,2 g (6 mmol) de ácido 4-bromobenzóico. Carga de bromobenzeno incorporada após clivagem: 1,75 mmol g⁻¹.

4.11.6 Procedimento típico para reação de Heck em fase sólida entre acrilato de *n*-butila e iodobenzeno acoplado a resina de Wang

Em um frasco schlenk selável com capacidade para 10 mL foram adicionados, sob argônio, acetato de sódio (0,5 mmol, 41 mg), brometo de tetrabutilamônio (0,1 mmol, 32 mg) e a resina de Wang contendo o substrato ácido 4-iodobenzóico acoplado (500 mg, carga de I: 0,68 mmol g⁻¹, 0,35 mmol de I), dimetilacetamida (5 mL) e acrilato de *n*-butila (0,5 mmol, 72 µL). Após a adição do paladacilo **P1** em dimetilacetamida (147 µL de uma solução 2,4 x 10⁻³ mol L⁻¹, 3,5 x 10⁻⁴ mmol) a mistura reacional foi agitada a 30 °C durante 24 h. Após este período, a resina foi recolhida em um funil de vidro sinterizado e lavada com alíquotas de 3 mL de solvente na seguinte seqüência: 3 X DMF, 3 X H₂O, 3 X DMF, 3 X CH₂Cl₂, 3 X MeOH e seca sob vácuo.

Cálculo do rendimento reacional: a resina foi suspensa em 3 mL de uma solução de clivagem contendo ácido trifluoroacético:CH₂Cl₂ 1:1 (v/v) e agitados por 2 horas. Após este período, a solução de clivagem é recolhida por filtração e os solventes são removidos sob vácuo. A este sólido obtido adicionou-se uma quantidade conhecida de 1,3,5-trihidroxibenzeno e 200 µL de DMSO-D₆ e o rendimento no produto de Heck foi calculado pelo espectro de ¹H RMN através da comparação das áreas do padrão adicionado, ácido 4-iodobenzóico e produto de acoplamento.

Calculo do rendimento reacional para as reações efetuadas com a resina acrílica: Após a reação, a resina foi suspensa em 4 mL de metanol seco e 200 mg de LiBH₄ foram adicionados sob argônio observando-se evolução de hidrogênio. Após 24 horas o excesso de LiBH₄ foi destruído pela adição cuidadosa de metanol úmido. A mistura foi filtrada e o solvente removido sob vácuo. A quantificação do produto foi efetuada da mesma maneira descrita acima.

4.11.7 Procedimento típico para teste de inibição com DCT

Dois experimentos de Heck idênticos contendo acrilato de *n*-butila (1,2 mmol, 172 μL), iodobenzeno (1 mmol, 112 μL), 5 mL de dimetilacetamida, acetato de sódio (1,4 mmol, 112 mg), brometo de tetrabutilamônio (0,2 mmol, 64 mg) e uma solução do paladaciclo **P1** em dimetilacetamida (42 μL de uma solução $2,4 \times 10^{-3} \text{ mol L}^{-1}$, 10^{-4} mmol) foram agitados a 30 °C. Após 15 minutos, DCT (2×10^{-2} mmol, 4 mg) foi adicionado a uma das reações. O andamento das reações foi monitorado por CG.

4.12 DADOS DAS DETERMINAÇÕES DE ESTRUTURAS CRISTALOGRÁFICAS

Tabela 36. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o paladaciclo **P3**.

Fórmula	C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ NPPd
Massa molecular	472,65
Temperatura	200(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
Z	4
Dimensões da célula	a = 11,5325(4) Å α = 90 ° b = 9,8034(3) Å β = 101,580(1)° c = 17,8266(5) Å γ = 90 °
Volume	1974,41(11) Å ³
Densidade (calculada)	1,59 g/cm ³
Coefficiente de absorção	1,29 mm ⁻¹
Tamanho do cristal	0,38 x 0,32 x 0,17 mm ³
Intervalo de θ utilizado	1,8 a 27,5 °
Intervalo de coleta dos índices	-14 ≤ h ≤ 14, -12 ≤ k ≤ 12, -23 ≤ l ≤ 23
Reflexões coletadas	19918
Reflexões independentes	4527 (R(int) = 0,0265)
Reflexões observadas	4025 (I > 2σ(I))
Correção de absorção	Semi-empírico
Método de refinamento	Mínimos quadrados da matriz completa sobre F ²
g.o.f. F ²	1,05
R para (I > 2σ(I))	R1 = 0,023, wR2 = 0,060
Δρ _{max} e Δρ _{min}	0,40 e -0,72 eÅ ⁻³

Tabela 37. Coordenadas atômicas e parâmetros de deslocamento isotrópico equivalente (Å²) para **P3**.

U_{eq} corresponde a um terço do traço do tensor de ortogonalização U_{ij}

Átomo	x	y	z	U _{eq}
Pd1	0,2998(1)	0,7154(1)	0,1747(1)	0,0300(1)
Cl1	0,2822(1)	0,4779(1)	0,2019(1)	0,0539(2)
Cl2	0,4492(1)	1,1005(1)	0,0921(1)	0,0516(2)
P1	0,1388(1)	0,7872(1)	0,2121(1)	0,0259(1)
N1	0,4655(2)	0,6954(2)	0,1371(1)	0,0405(4)
C1	0,3136(2)	0,9103(2)	0,1455(1)	0,0306(4)
C2	0,4124(2)	0,9360(2)	0,1216(1)	0,0358(4)
C3	0,5066(2)	0,8336(3)	0,1191(1)	0,0488(6)
C4	0,5551(2)	0,6370(5)	0,1989(2)	0,1010(16)
C5	0,4462(4)	0,6107(4)	0,0681(2)	0,0882(12)
C6	0,2165(2)	1,0122(2)	0,1502(1)	0,0322(4)
C7	0,1559(2)	0,9730(2)	0,2156(1)	0,0306(4)
C21	0,0007(2)	0,7484(2)	0,1467(1)	0,0270(4)
C22	-0,0886(2)	0,8447(2)	0,1250(1)	0,0443(5)
C23	-0,1897(2)	0,8108(3)	0,0717(2)	0,0520(6)
C24	-0,2034(2)	0,6828(3)	0,0406(1)	0,0444(5)
C25	-0,1166(2)	0,5858(2)	0,0623(1)	0,0454(5)
C26	-0,0140(2)	0,6188(2)	0,1145(1)	0,0378(4)
C31	0,1182(2)	0,7424(2)	0,3072(1)	0,0316(4)
C32	0,0128(2)	0,7718(2)	0,3299(1)	0,0389(5)
C33	0,0036(3)	0,7500(3)	0,4058(2)	0,0565(7)
C34	0,1002(4)	0,6996(3)	0,4575(2)	0,0690(10)
C35	0,2035(3)	0,6711(3)	0,4353(1)	0,0640(8)

C36	0,2145(2)	0,6911(2)	0,3598(1)	0,0454(5)
-----	-----------	-----------	-----------	-----------

Tabela 38. Coordenadas dos hidrogênios e parâmetros de deslocamento isotrópico (\AA^2) para **P3**.

Átomo	x	y	z	U_{eq}
H3A	0,5789	0,8582	0,1568	0,059
H3B	0,5263	0,8330	0,0676	0,059
H4A	0,5648	0,6962	0,2441	0,151
H4B	0,6306	0,6296	0,1821	0,151
H4C	0,5296	0,5462	0,2120	0,151
H5A	0,3867	0,6537	0,0281	0,132
H5B	0,4184	0,5203	0,0799	0,132
H5C	0,5207	0,6014	0,0500	0,132
H6A	0,1579	1,0130	0,1013	0,039
H6B	0,2507	1,1049	0,1590	0,039
H7A	0,0776	1,0178	0,2092	0,037
H7B	0,2047	1,0014	0,2653	0,037
H22	-0,0802	0,9336	0,1467	0,053
H23	-0,2499	0,8772	0,0567	0,062
H24	-0,2728	0,6608	0,0040	0,053
H25	-0,1270	0,4964	0,0416	0,054
H26	0,0466	0,5524	0,1283	0,045
H32	-0,0527	0,8065	0,2939	0,047
H33	-0,0682	0,7696	0,4219	0,068
H34	0,0940	0,6849	0,5092	0,083
H35	0,2689	0,6372	0,4717	0,077
H36	0,2866	0,6701	0,3443	0,054

Tabela 39. Parâmetros de deslocamento anisotrópico para **P3**. (Exponente determinado de: $-2 \pi^2 (h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12})$).

Átomo	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Pd1	0,0239(1)	0,0366(1)	0,0289(1)	-0,0011(1)	0,0038(1)	0,0055(1)
Cl1	0,0487(3)	0,0379(3)	0,0727(4)	0,0063(3)	0,0064(3)	0,0111(2)
Cl2	0,0418(3)	0,0693(4)	0,0450(3)	0,0143(3)	0,0118(2)	-0,0115(3)
P1	0,0233(2)	0,0289(2)	0,0255(2)	0,0002(2)	0,0052(2)	0,0003(2)
N1	0,0302(9)	0,0586(12)	0,0334(9)	0,0013(8)	0,0078(7)	0,0144(8)
C1	0,0285(9)	0,0394(10)	0,0236(8)	0,0009(7)	0,0045(7)	-0,0009(8)
C2	0,0287(9)	0,0536(12)	0,0241(9)	0,0018(8)	0,0032(7)	-0,0036(9)
C3	0,0310(11)	0,0726(17)	0,0455(13)	-0,0003(12)	0,0139(9)	0,0030(11)
C4	0,0333(13)	0,164(4)	0,104(3)	0,081(3)	0,0083(15)	0,0275(19)
C5	0,103(3)	0,089(2)	0,089(2)	-0,045(2)	0,059(2)	-0,017(2)
C6	0,0289(9)	0,0340(10)	0,0338(10)	0,0038(8)	0,0065(7)	-0,0013(8)
C7	0,0290(9)	0,0291(9)	0,0340(10)	-0,0023(7)	0,0073(7)	-0,0013(7)
C21	0,0244(8)	0,0320(9)	0,0253(8)	0,0018(7)	0,0068(7)	-0,0010(7)
C22	0,0298(10)	0,0402(11)	0,0589(14)	-0,0103(11)	-0,0005(9)	0,0056(9)
C23	0,0283(11)	0,0475(13)	0,0737(17)	-0,0034(12)	-0,0055(11)	0,0069(9)
C24	0,0295(10)	0,0514(13)	0,0479(12)	0,0002(10)	-0,0026(9)	-0,0085(9)
C25	0,0446(12)	0,0358(11)	0,0506(13)	-0,0055(10)	-0,0029(10)	-0,0065(9)
C26	0,0367(10)	0,0312(10)	0,0418(11)	0,0021(8)	-0,0011(9)	0,0004(8)
C31	0,0409(11)	0,0280(9)	0,0257(9)	-0,0010(7)	0,0065(8)	-0,0056(8)
C32	0,0493(12)	0,0340(10)	0,0370(11)	-0,0072(8)	0,0175(9)	-0,0102(9)
C33	0,091(2)	0,0414(12)	0,0485(14)	-0,0151(11)	0,0409(15)	-0,0206(13)
C34	0,142(3)	0,0400(13)	0,0288(12)	-0,0021(10)	0,0274(16)	-0,0135(16)
C35	0,113(3)	0,0434(13)	0,0282(11)	0,0017(10)	-0,0034(14)	0,0052(15)
C36	0,0580(14)	0,0415(12)	0,0324(11)	0,0016(9)	-0,0009(10)	0,0031(10)

Tabela 40. Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligação para **P3**.

Pd1-C1	1,995(2)	C21-P1-C7	107,74(9)
Pd1-N1	2,1576(17)	C31-P1-Pd1	118,72(7)
Pd1-P1	2,2091(5)	C21-P1-Pd1	114,95(6)
Pd1-Cl1	2,3951(6)	C7-P1-Pd1	103,67(6)
Cl2-C2	1,774(2)	C5-N1-C4	112,1(3)
P1-C31	1,813(2)	C5-N1-C3	109,6(2)
P1-C21	1,8152(19)	C4-N1-C3	108,1(2)
P1-C7	1,8319(19)	C5-N1-Pd1	108,53(18)
N1-C5	1,464(3)	C4-N1-Pd1	109,66(16)
N1-C4	1,467(3)	C3-N1-Pd1	108,86(13)
N1-C3	1,491(3)	C2-C1-C6	126,02(19)
C1-C2	1,319(3)	C2-C1-Pd1	112,73(16)
C1-C6	1,515(3)	C6-C1-Pd1	121,25(13)
C2-C3	1,486(3)	C1-C2-C3	124,4(2)
C6-C7	1,525(3)	C1-C2-Cl2	122,87(18)
C21-C26	1,390(3)	C3-C2-Cl2	112,68(16)
C21-C22	1,394(3)	C2-C3-N1	110,00(18)
C22-C23	1,388(3)	C1-C6-C7	109,42(16)
C23-C24	1,369(3)	C6-C7-P1	106,70(13)
C24-C25	1,378(3)	C26-C21-C22	118,89(18)
C25-C26	1,389(3)	C26-C21-P1	118,36(15)
C31-C32	1,386(3)	C22-C21-P1	122,69(15)
C31-C36	1,395(3)	C23-C22-C21	120,0(2)
C32-C33	1,395(3)	C24-C23-C22	120,7(2)
C33-C34	1,386(5)	C23-C24-C25	120,0(2)
C34-C35	1,357(5)	C24-C25-C26	120,1(2)
C35-C36	1,391(3)	C25-C26-C21	120,39(19)
C1-Pd1-N1	83,34(8)	C32-C31-C36	120,3(2)
C1-Pd1-P1	83,65(6)	C32-C31-P1	120,63(16)
N1-Pd1-P1	166,63(6)	C36-C31-P1	118,69(17)
C1-Pd1-Cl1	176,62(6)	C31-C32-C33	119,5(2)
N1-Pd1-Cl1	95,21(6)	C34-C33-C32	119,5(3)
P1-Pd1-Cl1	97,95(2)	C35-C34-C33	121,0(2)
C31-P1-C21	106,67(9)	C34-C35-C36	120,5(3)
C31-P1-C7	104,02(9)	C35-C36-C31	119,1(3)

Tabela 41. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o paladaciclo **P5**.

Fórmula	C ₁₃ H ₁₇ Cl ₂ NPdS
Massa molecular	396,64
Temperatura	200(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
Z	8
Dimensões da célula	a = 25,0655(5) Å α = 90 ° b = 7,3322(2) Å β = 109,539(1)° c = 16,9053(1) Å γ = 90 °
Volume	2928,03(10) Å ³
Densidade (calculada)	1,80 g/cm ³
Coefficiente de absorção	1,76 mm ⁻¹
Tamanho do cristal	0,36 x 0,34 x 0,30 mm ³
Intervalo de θ utilizado	0,9 a 27,5 °
Intervalo de coleta dos índices	-32 ≤ h ≤ 30, -7 ≤ k ≤ 7, -3 ≤ l ≤ 21
Reflexões coletadas	9999

Reflexões independentes	5973 (R(int) = 0,0223)
Reflexões observadas	5473 (I > 2σ(I))
Método de refinamento	Mínimos quadrados da matriz completa sobre F ²
g.o.f. F ²	1,12
índices R para (I > 2σ(I))	R1 = 0,029, wR2 = 0,076
Δρ _{max} e Δρ _{min}	0,86 e -0,57 eÅ ⁻³

Tabela 42. Coordenadas atômicas e parâmetros de deslocamento isotrópico equivalente (Å²) para **P5**.

U_{eq} corresponde a um terço do traço do tensor de ortogonalização U_{ij}

Átomo	x	y	z	U _{eq}
Pd11	0,1015(1)	0,8259(1)	0,4746(1)	0,0203(1)
Cl11	0,1610(1)	0,7303(2)	0,6103(1)	0,0361(3)
Cl21	-0,0623(1)	0,9677(2)	0,2747(1)	0,0376(3)
S11	0,1693(1)	0,9205(2)	0,4205(1)	0,0247(2)
C11	0,0477(2)	0,9083(7)	0,3662(3)	0,0244(10)
C21	-0,0060(2)	0,8905(7)	0,3614(3)	0,0248(10)
C31	-0,0201(2)	0,8095(6)	0,4301(3)	0,0236(9)
N41	0,0269(2)	0,7656(6)	0,4964(2)	0,0226(8)
C51	0,0698(2)	0,9981(7)	0,3037(3)	0,0336(11)
C61	0,1268(2)	0,9224(7)	0,3098(3)	0,0297(11)
C81	0,2234(2)	0,7450(8)	0,4256(3)	0,0277(10)
C91	0,2494(2)	0,7875(9)	0,3585(3)	0,0412(14)
C101	0,2685(2)	0,7674(9)	0,5118(3)	0,0399(13)
C111	0,1982(2)	0,5548(8)	0,4159(3)	0,0380(12)
C121	-0,0742(2)	0,7747(7)	0,4325(3)	0,0302(11)
C131	-0,0798(2)	0,6927(7)	0,5025(3)	0,0353(12)
C141	-0,0325(2)	0,6480(7)	0,5683(3)	0,0308(11)
C151	0,0209(2)	0,6887(6)	0,5637(3)	0,0263(10)
Pd12	0,3937(1)	0,1844(1)	0,3659(1)	0,0243(1)
Cl12	0,3377(1)	0,2856(2)	0,4473(1)	0,0435(4)
Cl22	0,5527(1)	0,0178(2)	0,3194(1)	0,0526(4)
S12	0,3232(1)	0,1062(2)	0,2453(1)	0,0289(3)
C12	0,4449(2)	0,0923(7)	0,3081(3)	0,0317(11)
C22	0,4992(2)	0,1048(7)	0,3541(3)	0,0323(11)
C32	0,5153(2)	0,1815(7)	0,4372(3)	0,0323(11)
N42	0,4701(2)	0,2295(6)	0,4594(2)	0,0276(9)
C52	0,4200(2)	0,0062(8)	0,2227(3)	0,0399(13)
C62	0,3648(2)	0,0970(8)	0,1747(3)	0,0380(12)
C82	0,2730(2)	0,2946(7)	0,2011(3)	0,0296(11)
C92	0,3029(2)	0,4778(7)	0,2175(3)	0,0368(12)
C102	0,2452(2)	0,2600(10)	0,1077(3)	0,0409(13)
C112	0,2285(2)	0,2812(10)	0,2446(3)	0,0438(15)
C122	0,5706(2)	0,2065(8)	0,4925(4)	0,0418(14)
C132	0,5780(2)	0,2819(9)	0,5686(4)	0,0481(16)
C142	0,5321(2)	0,3319(8)	0,5912(3)	0,0419(14)
C152	0,4782(2)	0,3026(7)	0,5350(3)	0,0351(12)

Tabela 43. Coordenadas dos hidrogênios e parâmetros de deslocamento isotrópico (Å²) para **P5**.

Átomo	x	y	z	U _{eq}
H5A1	0,0730	1,1312	0,3142	0,040
H5B1	0,0428	0,9780	0,2463	0,040
H6A1	0,1448	0,9998	0,2779	0,036
H6B1	0,1228	0,7973	0,2866	0,036
H9A1	0,2814	0,7053	0,3648	0,062
H9B1	0,2628	0,9141	0,3646	0,062

H9C1	0,2209	0,7707	0,3029	0,062
H10A1	0,2513	0,7493	0,5555	0,060
H10B1	0,2846	0,8903	0,5168	0,060
H10C1	0,2985	0,6770	0,5186	0,060
H11A1	0,1682	0,5444	0,3612	0,057
H11B1	0,1822	0,5323	0,4606	0,057
H11C1	0,2278	0,4648	0,4196	0,057
H121	-0,1067	0,8071	0,3865	0,036
H131	-0,1163	0,6673	0,5051	0,042
H141	-0,0359	0,5899	0,6166	0,037
H151	0,0537	0,6605	0,6101	0,032
H5A2	0,4468	0,0189	0,1913	0,048
H5B2	0,4136	-0,1254	0,2289	0,048
H6A2	0,3445	0,0260	0,1237	0,046
H6B2	0,3716	0,2216	0,1576	0,046
H9A2	0,2752	0,5755	0,1958	0,055
H9B2	0,3313	0,4821	0,1893	0,055
H9C2	0,3216	0,4941	0,2781	0,055
H10A2	0,2307	0,1347	0,0989	0,061
H10B2	0,2730	0,2772	0,0793	0,061
H10C2	0,2138	0,3456	0,0848	0,061
H11A2	0,2027	0,3857	0,2284	0,066
H11B2	0,2473	0,2815	0,3056	0,066
H11C2	0,2069	0,1680	0,2277	0,066
H122	0,6022	0,1714	0,4770	0,050
H132	0,6152	0,3005	0,6068	0,058
H142	0,5373	0,3856	0,6444	0,050
H152	0,4463	0,3350	0,5504	0,042

Tabela 44. Parâmetros de deslocamento anisotrópico para **P5**. Expoente determinado de: $-2 \pi^2 (h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12})$

Átomo	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
Pd11	0,0182(2)	0,0231(2)	0,0199(2)	-0,0012(1)	0,0066(1)	0,0003(1)
Cl11	0,0244(5)	0,0585(9)	0,0231(5)	0,0058(5)	0,0048(4)	0,0004(5)
Cl21	0,0333(6)	0,0430(8)	0,0298(6)	0,0005(5)	0,0017(5)	0,0157(5)
S11	0,0214(5)	0,0272(7)	0,0268(5)	-0,0011(5)	0,0098(4)	-0,0029(4)
C11	0,0205(19)	0,023(3)	0,027(2)	0,0002(19)	0,0031(17)	0,0043(17)
C21	0,0205(19)	0,022(3)	0,028(2)	-0,0024(19)	0,0029(16)	0,0076(18)
C31	0,030(2)	0,013(3)	0,028(2)	-0,0036(18)	0,0098(18)	0,0031(17)
N41	0,0230(17)	0,018(2)	0,0293(19)	-0,0056(16)	0,0116(15)	-0,0010(15)
C51	0,038(3)	0,033(3)	0,030(2)	0,007(2)	0,012(2)	0,006(2)
C61	0,028(2)	0,035(3)	0,027(2)	0,004(2)	0,0104(18)	0,000(2)
C81	0,025(2)	0,032(3)	0,028(2)	0,001(2)	0,0111(18)	0,000(2)
C91	0,028(2)	0,058(4)	0,042(3)	0,001(3)	0,018(2)	0,003(2)
C101	0,032(3)	0,054(4)	0,035(3)	0,002(3)	0,012(2)	0,006(3)
C111	0,034(3)	0,036(3)	0,044(3)	-0,002(2)	0,013(2)	0,004(2)
C121	0,019(2)	0,031(3)	0,037(3)	-0,005(2)	0,0057(18)	0,0028(19)
C131	0,017(2)	0,038(3)	0,055(3)	-0,008(2)	0,017(2)	-0,0042(19)
C141	0,036(2)	0,028(3)	0,036(3)	-0,004(2)	0,021(2)	-0,004(2)
C151	0,032(2)	0,022(3)	0,027(2)	-0,0040(19)	0,0130(18)	0,0014(19)
Pd12	0,0225(2)	0,0281(3)	0,0241(2)	0,0025(1)	0,0100(1)	0,0022(1)
Cl12	0,0283(6)	0,0752(11)	0,0291(6)	-0,0057(6)	0,0124(5)	0,0094(6)
Cl22	0,0442(7)	0,0573(10)	0,0705(9)	0,0169(8)	0,0381(7)	0,0213(7)
S12	0,0310(6)	0,0308(8)	0,0261(6)	-0,0004(5)	0,0112(5)	-0,0053(5)
C12	0,040(3)	0,026(3)	0,034(2)	0,005(2)	0,018(2)	0,005(2)
C22	0,026(2)	0,032(3)	0,045(3)	0,011(2)	0,021(2)	0,008(2)
C32	0,030(2)	0,028(3)	0,041(3)	0,012(2)	0,016(2)	0,0014(19)
N42	0,0245(19)	0,025(2)	0,032(2)	0,0080(18)	0,0079(16)	0,0006(16)

C52	0,036(3)	0,051(4)	0,039(3)	-0,002(3)	0,020(2)	0,006(2)
C62	0,044(3)	0,041(4)	0,035(3)	-0,007(2)	0,020(2)	-0,003(2)
C82	0,027(2)	0,039(3)	0,021(2)	0,002(2)	0,0058(18)	-0,003(2)
C92	0,035(2)	0,035(3)	0,038(3)	-0,003(2)	0,009(2)	-0,003(2)
C102	0,036(3)	0,055(4)	0,025(2)	-0,001(2)	0,001(2)	-0,004(3)
C112	0,028(2)	0,069(5)	0,035(3)	0,007(3)	0,011(2)	0,002(3)
C122	0,027(2)	0,043(4)	0,053(3)	0,011(3)	0,010(2)	-0,001(2)
C132	0,027(3)	0,044(4)	0,060(4)	0,016(3)	-0,003(2)	-0,004(2)
C142	0,040(3)	0,040(4)	0,035(3)	0,008(2)	-0,002(2)	-0,005(2)
C152	0,038(3)	0,035(3)	0,030(2)	0,007(2)	0,009(2)	0,002(2)

Tabela 45. Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligação para **P5**.

Pd11-C11	1,971(4)	S12-C62	1,831(5)
Pd11-N41	2,071(4)	S12-C82	1,849(5)
Pd11-S11	2,2899(11)	C12-C22	1,327(7)
Pd11-C111	2,3858(12)	C12-C52	1,507(7)
Cl21-C21	1,754(4)	C22-C32	1,439(7)
S11-C61	1,818(5)	C32-N42	1,355(6)
S11-C81	1,850(5)	C32-C122	1,399(7)
C11-C21	1,328(6)	N42-C152	1,336(6)
C11-C51	1,499(6)	C52-C62	1,505(7)
C21-C31	1,449(6)	C82-C92	1,518(7)
C31-N41	1,365(6)	C82-C102	1,518(6)
C31-C121	1,394(6)	C82-C112	1,532(7)
N41-C151	1,323(6)	C122-C132	1,356(9)
C51-C61	1,503(6)	C132-C142	1,377(8)
C81-C111	1,517(8)	C142-C152	1,385(7)
C81-C91	1,519(7)	C11-Pd11-N41	81,57(17)
C81-C101	1,526(7)	C11-Pd11-S11	84,50(13)
C121-C131	1,376(7)	N41-Pd11-S11	166,04(11)
C131-C141	1,365(7)	C11-Pd11-C111	175,58(13)
C141-C151	1,400(6)	N41-Pd11-C111	94,42(11)
Pd12-C12	1,974(5)	S11-Pd11-C111	99,48(4)
Pd12-N42	2,062(4)	C61-S11-C81	102,8(2)
Pd12-S12	2,2805(12)	C61-S11-Pd11	98,95(15)
Pd12-C112	2,3890(12)	C81-S11-Pd11	113,60(16)
Cl22-C22	1,754(5)	C21-C11-C51	127,2(4)
C82-S12-Pd12	113,12(16)	C21-C11-Pd11	113,0(3)
C22-C12-C52	127,3(5)	C51-C11-Pd11	119,4(3)
C22-C12-Pd12	113,3(4)	C11-C21-C31	120,3(4)
C52-C12-Pd12	119,2(3)	C11-C21-Cl21	122,4(4)
C12-C22-C32	119,8(4)	C31-C21-Cl21	117,3(3)
C12-C22-Cl22	121,9(4)	N41-C31-C121	120,9(4)
C32-C22-Cl22	118,2(4)	N41-C31-C21	112,3(4)
N42-C32-C122	120,9(5)	C121-C31-C21	126,8(4)
N42-C32-C22	112,6(4)	C151-N41-C31	119,5(4)
C122-C32-C22	126,5(5)	C151-N41-Pd11	127,8(3)
C152-N42-C32	119,7(4)	C31-N41-Pd11	112,7(3)
C152-N42-Pd12	127,0(3)	C11-C51-C61	110,8(4)
C32-N42-Pd12	113,2(3)	C51-C61-S11	106,9(3)
C62-C52-C12	110,0(4)	C111-C81-C91	112,0(5)
C52-C62-S12	106,7(4)	C111-C81-C101	110,6(5)
C92-C82-C102	111,5(4)	C91-C81-C101	109,0(4)
C92-C82-C112	111,3(5)	C111-C81-S11	111,3(3)
C102-C82-C112	109,5(4)	C91-C81-S11	108,3(4)
C92-C82-S12	111,1(3)	C101-C81-S11	105,5(4)
C102-C82-S12	108,0(4)	C131-C121-C31	119,0(4)
C112-C82-S12	105,3(4)	C141-C131-C121	119,7(4)

C132-C122-C32	118,6(5)	C131-C141-C151	119,3(5)
C122-C132-C142	120,6(5)	N41-C151-C141	121,6(4)
C132-C142-C152	118,9(5)	C12-Pd12-N42	81,01(19)
N42-C152-C142	121,3(5)	C12-Pd12-S12	84,81(15)
S12-Pd12-C112	99,43(4)	N42-Pd12-S12	165,81(12)
C62-S12-C82	102,9(2)	C12-Pd12-C112	174,83(14)
C62-S12-Pd12	98,69(17)	N42-Pd12-C112	94,72(12)

Tabela 46. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o paladaciclo **P6**.

Fórmula	$C_{16,50}H_{11}Cl_3N_2Pd$
Massa molecular	450,02
Temperatura	200(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	C2/c
Z	8
Dimensões da célula	$a = 17,6947(4)$ Å $\alpha = 90^\circ$ $b = 7,8438(2)$ Å $\beta = 92,881(1)^\circ$ $c = 23,1986(5)$ Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	$3215,75(13)$ Å ³
Densidade (calculada)	1,86 g/cm ³
Coefficiente de absorção	1,65 mm ⁻¹
Tamanho do cristal	0,47 x 0,06 x 0,02 mm ³
Intervalo de θ utilizado	1,8 a 24,1 °
Intervalo de coleta dos índices	$-20 \leq h \leq 20$, $-9 \leq k \leq 9$, $-26 \leq l \leq 26$
Reflexões coletadas	12149
Reflexões independentes	2541 (R(int) = 0,0602)
Reflexões observadas	1894 ($I > 2\sigma(I)$)
Correção de absorção	Semi-empírico
Método de refinamento	Mínimos quadrados da matriz completa sobre F ²
g.o.f. F ²	1,01
índices R para ($I > 2\sigma(I)$)	R1 = 0,037, wR2 = 0,079
$\Delta\rho_{\max}$ e $\Delta\rho_{\min}$	0,70 e -0,56 eÅ ⁻³

Tabela 47. Coordenadas atômicas e parâmetros de deslocamento isotrópico equivalente (Å²) para **P6**.

U_{eq} corresponde a um terço do traço do tensor de ortogonalização U_{ij}

Átomo	x	y	z	U_{eq}
Pd1	0,2105(1)	-0,5937(1)	0,5876(1)	0,0362(2)
Cl1	0,4558(1)	-0,6659(2)	0,5542(1)	0,0890(6)
Cl2	0,0952(1)	-0,5866(2)	0,6383(1)	0,0559(4)
C1	0,3045(3)	-0,5937(6)	0,5467(2)	0,0402(12)
C2	0,3624(3)	-0,6635(7)	0,5767(2)	0,0476(14)
C3	0,3496(3)	-0,7379(6)	0,6327(2)	0,0455(14)
C4	0,4027(3)	-0,8241(7)	0,6685(3)	0,0615(17)
C5	0,3796(4)	-0,8867(8)	0,7205(3)	0,0664(18)
C6	0,3074(4)	-0,8651(7)	0,7356(2)	0,0636(18)
C7	0,2564(3)	-0,7786(7)	0,6985(2)	0,0524(15)
N8	0,2770(2)	-0,7162(5)	0,6488(2)	0,0410(10)
C9	0,2972(3)	-0,5150(7)	0,4895(2)	0,0469(14)
C10	0,3519(4)	-0,4997(8)	0,4488(2)	0,0614(17)
C11	0,3332(5)	-0,4179(9)	0,3959(3)	0,081(2)
C12	0,2647(5)	-0,3540(8)	0,3826(3)	0,076(2)
C13	0,2056(4)	-0,3678(7)	0,4218(2)	0,0559(17)
C14	0,1312(5)	-0,3109(7)	0,4114(3)	0,0665(19)
C15	0,0792(4)	-0,3346(7)	0,4513(3)	0,0643(18)

C16	0,1003(3)	-0,4161(7)	0,5036(2)	0,0506(14)
N17	0,1699(2)	-0,4713(5)	0,5151(2)	0,0403(10)
C18	0,2241(3)	-0,4502(6)	0,4753(2)	0,0447(14)
C30	0,5000	-0,3049(10)	0,7500	0,066(2)
Cl3	0,4193(1)	-0,4269(3)	0,7314(1)	0,1057(7)

Tabela 48. Coordenadas dos hidrogênios e parâmetros de deslocamento isotrópico (\AA^2) para **P6**.

Átomo	x	y	z	U_{eq}
H4	0,4533	-0,8392	0,6574	0,074
H5	0,4146	-0,9453	0,7458	0,080
H6	0,2916	-0,9086	0,7712	0,076
H7	0,2057	-0,7641	0,7092	0,063
H10	0,4014	-0,5439	0,4565	0,074
H11	0,3710	-0,4079	0,3684	0,097
H12	0,2552	-0,2986	0,3466	0,092
H14	0,1173	-0,2554	0,3760	0,080
H15	0,0287	-0,2963	0,4441	0,077
H16	0,0634	-0,4321	0,5315	0,061
H30A	0,4890	-0,2304	0,7830	0,079
H30B	0,5110	-0,2304	0,7170	0,079

Tabela 49. Parâmetros de deslocamento anisotrópico para **P6**. (Expoente determinado de: $-2 \pi^2 (h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12})$).

Átomo	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Pd1	0,0371(2)	0,0357(2)	0,0353(2)	-0,0020(2)	-0,0022(2)	0,0010(2)
Cl1	0,0591(11)	0,0862(13)	0,1231(16)	0,0021(12)	0,0166(11)	0,0133(10)
Cl2	0,0440(8)	0,0794(10)	0,0447(8)	0,0027(8)	0,0054(6)	0,0038(8)
C1	0,043(3)	0,033(3)	0,044(3)	-0,012(3)	0,003(2)	-0,001(3)
C2	0,043(3)	0,044(3)	0,057(4)	-0,013(3)	0,006(3)	0,000(3)
C3	0,043(3)	0,037(3)	0,055(3)	-0,016(3)	-0,013(3)	0,007(3)
C4	0,058(4)	0,053(4)	0,071(4)	-0,022(3)	-0,018(3)	0,018(3)
C5	0,085(5)	0,054(4)	0,058(4)	-0,004(3)	-0,024(4)	0,025(4)
C6	0,104(6)	0,044(4)	0,041(3)	0,001(3)	-0,006(4)	0,017(4)
C7	0,066(4)	0,043(3)	0,047(3)	0,006(3)	-0,005(3)	0,007(3)
N8	0,047(3)	0,037(3)	0,039(2)	-0,004(2)	-0,003(2)	0,002(2)
C9	0,059(4)	0,038(3)	0,045(3)	-0,016(3)	0,009(3)	-0,015(3)
C10	0,076(4)	0,054(4)	0,056(4)	-0,013(3)	0,021(3)	-0,018(3)
C11	0,118(7)	0,073(5)	0,054(5)	-0,017(4)	0,029(5)	-0,021(5)
C12	0,140(7)	0,057(5)	0,032(4)	-0,002(3)	0,004(4)	-0,033(5)
C13	0,097(5)	0,035(3)	0,034(3)	-0,009(3)	-0,007(3)	-0,019(3)
C14	0,108(6)	0,040(4)	0,047(4)	0,004(3)	-0,031(4)	-0,012(4)
C15	0,077(5)	0,048(4)	0,064(4)	0,001(3)	-0,031(4)	0,005(3)
C16	0,057(4)	0,042(3)	0,052(3)	-0,003(3)	-0,012(3)	0,007(3)
N17	0,049(3)	0,033(2)	0,037(2)	-0,0060(19)	-0,006(2)	-0,002(2)
C18	0,068(4)	0,033(3)	0,033(3)	-0,009(2)	-0,003(3)	-0,012(3)
C30	0,093(7)	0,050(5)	0,057(5)	0,000	0,014(5)	0,000
Cl3	0,142(2)	0,0894(14)	0,0860(13)	-0,0188(11)	0,0086(13)	-0,0466(13)

Tabela 50. Distâncias (\AA) e ângulos ($^\circ$) de ligação para **P6**.

Pd1-C1	1,955(5)	C12-C13	1,424(9)
Pd1-N17	2,035(4)	C13-C14	1,399(9)
Pd1-N8	2,040(4)	C13-C18	1,422(7)
Pd1-Cl2	2,4072(14)	C14-C15	1,352(9)

C11-C2	1,759(6)	C15-C16	1,406(7)
C1-C2	1,327(7)	C16-N17	1,321(6)
C1-C9	1,464(7)	N17-C18	1,375(7)
C2-C3	1,451(7)	C30-C13	1,755(5)
C3-N8	1,368(6)	C30-C13#1	1,755(5)
C3-C4	1,397(7)	C1-Pd1-N17	82,7(2)
C4-C5	1,385(8)	C1-Pd1-N8	82,13(19)
C5-C6	1,352(9)	N17-Pd1-N8	164,85(17)
C6-C7	1,392(7)	C1-Pd1-C12	178,64(15)
C7-N8	1,319(6)	N17-Pd1-C12	96,93(13)
C9-C10	1,391(7)	N8-Pd1-C12	98,22(12)
C9-C18	1,413(7)	C2-C1-C9	132,9(5)
C10-C11	1,410(9)	C2-C1-Pd1	113,5(4)
C11-C12	1,333(10)	C9-C1-Pd1	113,6(4)
C18-C9-C1	113,7(5)	C1-C2-C3	119,0(5)
C9-C10-C11	119,3(7)	C1-C2-C11	124,1(4)
C12-C11-C10	122,9(7)	C3-C2-C11	116,9(4)
C11-C12-C13	120,9(6)	N8-C3-C4	120,7(5)
C14-C13-C18	118,1(6)	N8-C3-C2	112,7(4)
C14-C13-C12	125,4(6)	C4-C3-C2	126,6(6)
C18-C13-C12	116,5(6)	C5-C4-C3	118,1(6)
C15-C14-C13	120,3(6)	C6-C5-C4	120,4(6)
C14-C15-C16	119,6(6)	C5-C6-C7	119,5(6)
N17-C16-C15	121,8(6)	N8-C7-C6	121,5(6)
C16-N17-C18	120,0(5)	C7-N8-C3	119,8(5)
C16-N17-Pd1	127,4(4)	C7-N8-Pd1	127,5(4)
C18-N17-Pd1	112,5(3)	C3-N8-Pd1	112,6(3)
N17-C18-C9	117,5(5)	C10-C9-C18	118,0(6)
N17-C18-C13	120,2(5)	C10-C9-C1	128,3(6)
C9-C18-C13	122,4(6)	C13-C30-C13	113,9(5)

Tabela 51. Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o paladaciclo **P7**.

Fórmula	C ₁₉ H ₃₂ Cl ₂ NPPd
Massa molecular	482,73
Temperatura	230(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	$P\bar{1}$
Z	4
Dimensões da célula	a = 11,2665(1) (4) Å α = 87,573(1)° b = 11,6317(1) Å β = 78,682(1)° c = 18,0339(1) Å γ = 87,020(1)°
Volume	2312,98(3) Å ³
Densidade (calculada)	1,386 g/cm ³
Coefficiente de absorção	1,104 mm ⁻¹
Tamanho do cristal	0,27 x 0,25 x 0,25 mm ³
Intervalo de θ utilizado	1,15 a 27,64 °
Intervalo de coleta dos índices	-14 ≤ h ≤ 14, -15 ≤ k ≤ 15, -23 ≤ l ≤ 23
Reflexões coletadas	23933
Reflexões independentes	10495 (R(int) = 0,0312)
Reflexões observadas	7813 (I > 2σ(I))
Correção de absorção	Semi-empírico
Método de refinamento	Mínimos quadrados da matriz completa sobre F ²
g.o.f. F ²	1,02
índices R para (I > 2σ(I))	R1 = 0,037, wR2 = 0,084
$\Delta\rho_{\max}$ e $\Delta\rho_{\min}$	0,98 e -0,66 eÅ ⁻³

Tabela 52. Coordenadas atômicas e parâmetros de deslocamento isotrópico equivalente (\AA^2) para **P7**.

U_{eq} corresponde a um terço do traço do tensor de ortogonalização U_{ij} .

Átomo	x	y	z	U_{eq}
Pd11	0,8741(1)	0,1770(1)	0,4059(1)	0,0342(1)
P11	0,7547(1)	0,3374(1)	0,4389(1)	0,0323(2)
H11	0,649(3)	0,329(2)	0,4286(16)	0,035(8)
Cl11	1,0526(1)	0,2626(1)	0,4284(1)	0,0610(3)
Cl21	0,6741(1)	-0,1255(1)	0,3457(1)	0,0722(3)
C11	0,7350(3)	0,0884(3)	0,3811(2)	0,0377(7)
C21	0,7706(3)	-0,0213(3)	0,3693(2)	0,0460(8)
C31	0,8957(3)	-0,0722(3)	0,3742(2)	0,0522(9)
N11	0,9810(2)	0,0235(2)	0,3625(2)	0,0429(6)
C41	1,0918(3)	-0,0132(4)	0,3931(2)	0,0633(11)
C51	1,0208(4)	0,0519(4)	0,2799(2)	0,0628(11)
C111	0,6125(3)	0,1337(3)	0,3712(2)	0,0369(7)
C121	0,5953(3)	0,1846(3)	0,3019(2)	0,0468(8)
C131	0,4811(3)	0,2282(3)	0,2925(2)	0,0543(9)
C141	0,3827(3)	0,2225(3)	0,3514(3)	0,0597(10)
C151	0,3977(3)	0,1731(4)	0,4196(2)	0,0607(10)
C161	0,5118(3)	0,1292(3)	0,4306(2)	0,0481(8)
C211	0,7190(3)	0,3675(3)	0,5430(2)	0,0472(8)
C221	0,6538(4)	0,4863(4)	0,5603(2)	0,0701(12)
C231	0,6352(4)	0,2719(4)	0,5792(2)	0,0699(12)
C241	0,8354(4)	0,3601(5)	0,5761(2)	0,0773(14)
C311	0,7989(3)	0,4667(3)	0,3742(2)	0,0466(8)
C321	0,8406(4)	0,4169(4)	0,2942(2)	0,0627(11)
C331	0,6880(4)	0,5497(3)	0,3725(3)	0,0692(12)
C341	0,9038(4)	0,5299(4)	0,3949(3)	0,0693(12)
Pd12	0,3019(1)	0,8085(1)	0,1070(1)	0,0377(1)
P12	0,1616(1)	0,7241(1)	0,0561(1)	0,0371(2)
H12	0,167(3)	0,612(3)	0,0648(17)	0,041(9)
Cl12	0,2262(1)	0,9988(1)	0,0791(1)	0,0635(3)
Cl22	0,5700(1)	0,5530(1)	0,1920(1)	0,1043(5)
C12	0,3760(3)	0,6532(3)	0,1388(2)	0,0457(8)
C22	0,4795(4)	0,6692(4)	0,1613(3)	0,0649(11)
C32	0,5365(4)	0,7823(4)	0,1602(3)	0,0855(16)
N12	0,4461(3)	0,8784(3)	0,1548(2)	0,0493(7)
C42	0,3875(4)	0,9134(4)	0,2321(2)	0,0771(13)
C52	0,5052(5)	0,9805(5)	0,1141(3)	0,102(2)
C112	0,3270(3)	0,5360(3)	0,1415(2)	0,0418(8)
C122	0,3544(4)	0,4644(3)	0,0795(2)	0,0561(10)
C132	0,3103(4)	0,3532(4)	0,0834(3)	0,0735(13)
C142	0,2365(4)	0,3129(4)	0,1488(3)	0,0753(13)
C152	0,2083(4)	0,3814(4)	0,2099(3)	0,0707(12)
C162	0,2532(4)	0,4918(3)	0,2068(2)	0,0580(10)
C212	0,0002(3)	0,7438(3)	0,1073(3)	0,0590(11)
C222	-0,0546(4)	0,8664(4)	0,1012(3)	0,0931(17)
C232	0,0057(5)	0,7164(5)	0,1911(3)	0,107(2)
C242	-0,0816(7)	0,6573(6)	0,0842(4)	0,132(2)
C312	0,1891(4)	0,7427(3)	-0,0499(2)	0,0630(12)
C322	0,3294(6)	0,7297(6)	-0,0753(3)	0,112(2)
C332	0,1516(5)	0,8620(4)	-0,0778(3)	0,0883(17)
C342	0,1380(6)	0,6465(6)	-0,0855(4)	0,125(2)

Tabela 53. Coordenadas dos hidrogênios e parâmetros de deslocamento isotrópico (\AA^2) para **P7**.

Atom	x	y	z	U_{eq}
------	---	---	---	-----------------

H11	0,649(3)	0,329(2)	0,4286(16)	0,035(8)
H3A1	0,8944	-0,1102	0,4238	0,063
H3B1	0,9216	-0,1294	0,3352	0,063
H4A1	1,0688	-0,0336	0,4466	0,095
H4B1	1,1467	0,0496	0,3864	0,095
H4C1	1,1318	-0,0794	0,3662	0,095
H5A1	1,0655	-0,0140	0,2552	0,094
H5B1	1,0724	0,1172	0,2735	0,094
H5C1	0,9503	0,0709	0,2577	0,094
H121	0,6615	0,1895	0,2613	0,056
H131	0,4713	0,2617	0,2456	0,065
H141	0,3060	0,2521	0,3448	0,072
H151	0,3306	0,1686	0,4596	0,073
H161	0,5206	0,0968	0,4780	0,058
H22A1	0,5822	0,4930	0,5378	0,105
H22B1	0,7080	0,5467	0,5394	0,105
H22C1	0,6301	0,4937	0,6147	0,105
H23A1	0,6151	0,2804	0,6335	0,105
H23B1	0,6760	0,1973	0,5681	0,105
H23C1	0,5615	0,2775	0,5588	0,105
H24A1	0,8865	0,4226	0,5547	0,116
H24B1	0,8786	0,2870	0,5638	0,116
H24C1	0,8142	0,3662	0,6306	0,116
H32A1	0,7743	0,3782	0,2804	0,094
H32B1	0,9086	0,3623	0,2945	0,094
H32C1	0,8650	0,4790	0,2577	0,094
H33A1	0,6612	0,5826	0,4218	0,104
H33B1	0,6230	0,5078	0,3597	0,104
H33C1	0,7102	0,6108	0,3348	0,104
H34A1	0,9298	0,5892	0,3565	0,104
H34B1	0,9711	0,4754	0,3978	0,104
H34C1	0,8769	0,5651	0,4435	0,104
H12	0,167(3)	0,612(3)	0,0648(17)	0,041(9)
H3A2	0,5687	0,7885	0,2065	0,103
H3B2	0,6040	0,7873	0,1169	0,103
H4A2	0,3507	0,8475	0,2606	0,116
H4B2	0,3257	0,9736	0,2288	0,116
H4C2	0,4480	0,9420	0,2574	0,116
H5A2	0,5647	1,0065	0,1412	0,153
H5B2	0,4445	1,0418	0,1110	0,153
H5C2	0,5451	0,9597	0,0634	0,153
H122	0,4033	0,4913	0,0343	0,067
H132	0,3309	0,3060	0,0413	0,088
H142	0,2061	0,2388	0,1512	0,090
H152	0,1583	0,3543	0,2545	0,085
H162	0,2332	0,5373	0,2497	0,070
H22A2	-0,0643	0,8833	0,0495	0,140
H22B2	-0,0011	0,9208	0,1153	0,140
H22C2	-0,1330	0,8726	0,1349	0,140
H23A2	0,0621	0,7662	0,2068	0,160
H23B2	0,0328	0,6366	0,1970	0,160
H23C2	-0,0741	0,7292	0,2221	0,160
H24A2	-0,1609	0,6633	0,1169	0,198
H24B2	-0,0466	0,5800	0,0889	0,198
H24C2	-0,0894	0,6735	0,0321	0,198
H32A2	0,3507	0,7343	-0,1301	0,168
H32B2	0,3581	0,6558	-0,0571	0,168
H32C2	0,3668	0,7910	-0,0545	0,168
H33A2	0,1837	0,8711	-0,1316	0,133
H33B2	0,1833	0,9201	-0,0510	0,133
H33C2	0,0639	0,8706	-0,0687	0,133

H34A2	0,0503	0,6550	-0,0752	0,187
H34B2	0,1629	0,5731	-0,0645	0,187
H34C2	0,1680	0,6496	-0,1397	0,187

Tabela 54. Parâmetros de deslocamento anisotrópico para **P7**. (Expoente determinado de: $-2 \pi^2 (h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12})$).

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Pd11	0,0264(1)	0,0398(1)	0,0367(1)	-0,0051(1)	-0,0069(1)	0,0019(1)
P11	0,0278(4)	0,0353(4)	0,0350(4)	-0,0048(3)	-0,0085(3)	-0,0017(3)
Cl11	0,0291(4)	0,0771(7)	0,0798(7)	-0,0225(5)	-0,0134(4)	-0,0022(4)
Cl21	0,0751(7)	0,0428(5)	0,1049(9)	-0,0164(5)	-0,0271(6)	-0,0114(5)
C11	0,0388(17)	0,0356(17)	0,0395(18)	-0,0012(13)	-0,0091(14)	-0,0026(13)
C21	0,048(2)	0,0406(19)	0,051(2)	-0,0040(15)	-0,0128(16)	-0,0038(15)
C31	0,057(2)	0,044(2)	0,054(2)	-0,0043(16)	-0,0097(18)	0,0114(17)
N11	0,0402(15)	0,0479(16)	0,0392(15)	-0,0060(12)	-0,0066(12)	0,0101(12)
C41	0,047(2)	0,073(3)	0,068(3)	-0,015(2)	-0,0135(19)	0,027(2)
C51	0,065(3)	0,072(3)	0,044(2)	-0,0072(19)	0,0043(19)	0,012(2)
C111	0,0357(16)	0,0328(16)	0,0444(18)	-0,0015(13)	-0,0114(14)	-0,0096(13)
C121	0,0373(18)	0,061(2)	0,0424(19)	-0,0007(16)	-0,0092(15)	-0,0056(16)
C131	0,049(2)	0,066(2)	0,053(2)	0,0059(18)	-0,0233(18)	-0,0011(18)
C141	0,037(2)	0,064(3)	0,081(3)	0,000(2)	-0,021(2)	0,0030(17)
C151	0,0353(19)	0,069(3)	0,074(3)	-0,002(2)	0,0009(18)	-0,0105(18)
C161	0,0417(19)	0,049(2)	0,052(2)	0,0071(16)	-0,0038(16)	-0,0131(15)
C211	0,0407(19)	0,064(2)	0,0382(18)	-0,0097(16)	-0,0115(15)	0,0041(16)
C221	0,065(3)	0,083(3)	0,059(3)	-0,028(2)	-0,005(2)	0,016(2)
C231	0,078(3)	0,086(3)	0,042(2)	0,007(2)	-0,003(2)	-0,009(2)
C241	0,060(3)	0,126(4)	0,055(3)	-0,032(3)	-0,030(2)	0,014(3)
C311	0,048(2)	0,0399(19)	0,054(2)	0,0027(16)	-0,0129(17)	-0,0092(15)
C321	0,072(3)	0,063(3)	0,049(2)	0,0113(19)	-0,001(2)	-0,016(2)
C331	0,076(3)	0,047(2)	0,083(3)	0,015(2)	-0,019(2)	0,002(2)
C341	0,067(3)	0,057(3)	0,089(3)	0,002(2)	-0,020(2)	-0,029(2)
Pd12	0,0405(2)	0,0348(1)	0,0397(2)	-0,0014(1)	-0,0107(1)	-0,0074(1)
P12	0,0446(5)	0,0253(4)	0,0448(5)	-0,0030(3)	-0,0177(4)	0,0004(3)
Cl12	0,0865(7)	0,0321(4)	0,0789(7)	-0,0004(4)	-0,0327(6)	-0,0064(4)
Cl22	0,0868(9)	0,0895(9)	0,1573(14)	-0,0218(9)	-0,0798(10)	0,0309(7)
C12	0,0441(19)	0,052(2)	0,0428(19)	-0,0044(16)	-0,0141(15)	0,0036(16)
C22	0,057(2)	0,061(3)	0,085(3)	-0,010(2)	-0,034(2)	0,0092(19)
C32	0,055(3)	0,085(3)	0,128(4)	-0,035(3)	-0,038(3)	-0,002(2)
N12	0,0512(18)	0,0524(18)	0,0478(17)	-0,0025(14)	-0,0141(14)	-0,0174(14)
C42	0,080(3)	0,098(4)	0,060(3)	-0,018(2)	-0,025(2)	-0,005(3)
C52	0,092(4)	0,124(5)	0,102(4)	0,040(3)	-0,038(3)	-0,073(4)
C112	0,0402(18)	0,0406(18)	0,0451(19)	0,0033(15)	-0,0127(15)	0,0077(14)
C122	0,059(2)	0,047(2)	0,058(2)	-0,0041(17)	-0,0014(19)	0,0072(18)
C132	0,080(3)	0,050(2)	0,092(4)	-0,020(2)	-0,023(3)	0,013(2)
C142	0,074(3)	0,045(2)	0,108(4)	0,011(3)	-0,024(3)	-0,003(2)
C152	0,066(3)	0,063(3)	0,080(3)	0,030(2)	-0,010(2)	-0,009(2)
C162	0,066(3)	0,060(2)	0,047(2)	0,0010(18)	-0,0114(19)	0,005(2)
C212	0,043(2)	0,0345(19)	0,100(3)	-0,0013(19)	-0,015(2)	-0,0038(15)
C222	0,071(3)	0,058(3)	0,137(5)	0,019(3)	0,002(3)	0,023(2)
C232	0,081(4)	0,114(5)	0,099(4)	0,031(3)	0,031(3)	0,023(3)
C312	0,109(4)	0,038(2)	0,051(2)	-0,0121(17)	-0,038(2)	0,009(2)
C322	0,124(5)	0,146(6)	0,048(3)	0,011(3)	0,012(3)	0,041(4)
C332	0,151(5)	0,061(3)	0,056(3)	0,004(2)	-0,036(3)	0,024(3)

Tabela 55. Distâncias (Å) e ângulos (°) de ligação para **P7**.

Pd11-C11	2,050(3)	C311-C321	1,554(5)
Pd11-N11	2,186(3)	Pd12-C12	2,057(3)
Pd11-P11	2,272(8)	Pd12-N12	2,189(3)
Pd11-C111	2,401(9)	Pd12-P12	2,261(8)
P11-C211	1,884(3)	Pd12-C112	2,400(9)
P11-C311	1,889(3)	P12-C212	1,878(4)
Cl21-C21	1,787(4)	P12-C312	1,880(4)
C11-C21	1,331(5)	Cl22-C22	1,786(4)
C11-C111	1,492(4)	C12-C22	1,332(5)
C21-C31	1,517(5)	C12-C112	1,492(5)
C31-N11	1,489(5)	C22-C32	1,491(6)
N11-C51	1,497(4)	C32-N12	1,486(5)
N11-C41	1,497(4)	N12-C42	1,484(5)
C111-C161	1,400(5)	N12-C52	1,486(5)
C111-C121	1,404(5)	C112-C162	1,398(5)
C121-C131	1,397(5)	C112-C122	1,398(5)
C131-C141	1,379(5)	C122-C132	1,404(6)
C141-C151	1,373(6)	C132-C142	1,383(7)
C151-C161	1,406(5)	C142-C152	1,363(7)
C211-C231	1,537(5)	C152-C162	1,399(6)
C211-C241	1,541(5)	C212-C242	1,522(7)
C211-C221	1,545(5)	C212-C222	1,532(5)
C311-C341	1,538(5)	C212-C232	1,543(7)
C311-C331	1,543(5)	C312-C342	1,506(7)
C312-C322	1,558(7)	C312-C332	1,523(5)
C11-Pd11-N11	82,46(11)	C21-C11-C111	121,5(3)
C11-Pd11-P11	93,55(9)	C21-C11-Pd11	109,9(2)
N11-Pd11-P11	173,61(7)	C111-C11-Pd11	128,5(2)
C11-Pd11-Cl11	173,22(9)	C11-C21-C31	124,5(3)
N11-Pd11-Cl11	90,79(8)	C11-C21-Cl21	122,9(3)
P11-Pd11-Cl11	93,13(3)	C131-C121-C111	120,9(3)
C211-P11-C311	115,05(16)	C141-C131-C121	120,6(3)
C211-P11-Pd11	115,77(11)	C151-C141-C131	119,4(3)
C311-P11-Pd11	113,26(12)	C141-C151-C161	121,2(4)
C31-C21-Cl21	112,6(3)	C111-C161-C151	120,1(3)
N11-C31-C21	108,0(3)	C231-C211-C241	109,7(4)
C31-N11-C51	110,5(3)	C231-C211-C221	109,5(3)
C31-N11-C41	109,5(3)	C241-C211-C221	108,9(3)
C51-N11-C41	107,5(3)	C231-C211-P11	104,9(2)
C31-N11-Pd11	106,13(19)	C241-C211-P11	110,7(2)
C51-N11-Pd11	103,7(2)	C221-C211-P11	113,1(3)
C41-N11-Pd11	119,4(2)	C341-C311-C331	111,0(3)
C161-C111-C121	117,8(3)	C341-C311-C321	109,1(3)
C161-C111-C11	121,6(3)	C331-C311-C321	108,1(3)
C121-C111-C11	120,6(3)	C341-C311-P11	112,8(3)
C12-Pd12-Cl12	173,97(10)	C331-C311-P11	110,6(3)
N12-Pd12-Cl12	91,18(9)	C321-C311-P11	104,9(2)
P12-Pd12-Cl12	92,71(3)	C12-Pd12-N12	83,11(13)
C212-P12-C312	116,4(2)	C12-Pd12-P12	93,06(10)
C212-P12-Pd12	116,10(13)	N12-Pd12-P12	175,76(9)
C312-P12-Pd12	112,50(15)	C162-C112-C122	116,8(3)
C22-C12-C112	120,9(3)	C162-C112-C12	121,4(3)
C22-C12-Pd12	110,1(3)	C122-C112-C12	121,8(3)
C112-C12-Pd12	129,0(2)	C112-C122-C132	121,2(4)
C12-C22-C32	125,1(4)	C142-C132-C122	120,2(4)
C12-C22-Cl22	122,6(3)	C152-C142-C132	119,5(4)
C32-C22-Cl22	112,3(3)	C142-C152-C162	120,6(4)
N12-C32-C22	110,4(3)	C112-C162-C152	121,6(4)
C42-N12-C32	109,3(4)	C242-C212-C222	110,2(4)
C42-N12-C52	107,8(4)	C242-C212-C232	107,2(4)
C32-N12-C52	111,0(4)	C222-C212-C232	108,1(4)

C42-N12-Pd12	105,4(2)	C242-C212-P12	112,2(4)
C32-N12-Pd12	106,8(2)	C222-C212-P12	114,3(3)
C52-N12-Pd12	116,3(3)	C232-C212-P12	104,3(3)
C342-C312-C322	106,3(4)	C342-C312-C332	113,2(4)
C332-C312-C322	106,4(4)	C332-C312-P12	113,9(3)
C342-C312-P12	111,6(4)	C322-C312-P12	104,6(3)

4.13 COMANDOS UTILIZADOS PARA O AJUSTE DAS CONSTANTES DE VELOCIDADE COM O SIMULADOR DYNAFIT.

Fitting the time course of PhI

Heck reaction

[task]

data = progress

task = fit

model = PhI

[mechanism]

$\text{PdPhac} \rightarrow \text{pda} + \text{P} \quad : \quad k_1$

$\text{pda} + \text{PhI} \rightarrow \text{PdPhI} \quad : \quad k_2$

$\text{PdPhI} + \text{acr} \rightleftharpoons \text{PdPhac} \quad : \quad k \quad k_-$

[constants]

$k_2 = 200 ?$, $k = 20 ?$, $k_- = 100 ?$, $k_1 = 200 ?$

[concentrations]

$\text{pda} = 0.178$, $\text{acr} = 213.41$, $\text{PhI} = 178.8$

[progress]

directory `./examples/heck/data`

extension txt
file h100
concentration Phi = 107.8 | response Phi = 1
file h101
concentration Phi = 143.5 | response Phi = 1
file h64
concentration Phi = 178.8 | response Phi = 1
file h76
concentration acr = 140.7 | response Phi = 1
file h63
concentration pda = 0.08 | response Phi = 1
file h61
concentration pda = 0.018 | response Phi = 1
file h75
concentration acr = 60.5 | response Phi = 1
file h79
concentration Phi = 72.7 | response Phi = 1

[output]

directory ./examples/heck/outputcheck

[settings]

<Filter> | SetSigZero = No | TMax = 200
<Simulate> | Interpolate = yes | Increment = 2
<output> | WriteTABtFiles = Yes

[end]

;

5 CONCLUSÕES

Um novo sistema catalítico para a reação de Heck foi desenvolvido, baseado em paladaciclos derivados da cloropaladação de acetilenos hetero-substituídos. (Figura 83)

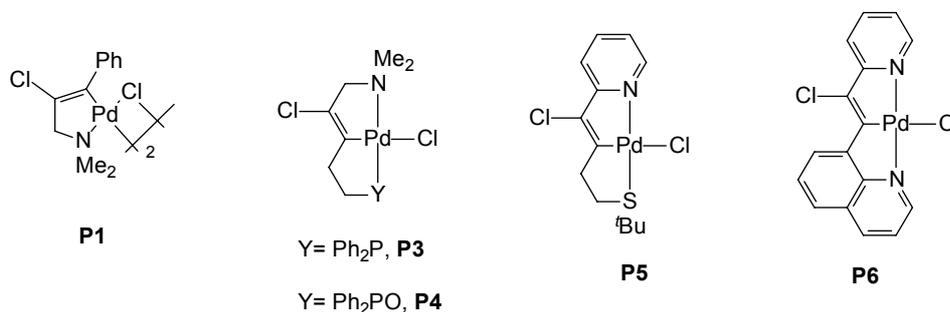


Figura 83. Alguns paladaciclos testados neste trabalho.

Estes paladaciclos mostraram-se excepcionais precursores catalíticos para promover a reação de acoplamento de Heck entre brometos e iodetos de arila. Particularmente o complexo **P1** mostrou-se um dos precursores catalíticos conhecidos mais simples e eficientes para a arilação de olefinas, mantendo atividades semelhantes até mesmo a paladaciclos contendo ligantes PC e PCP. Além disso, o acoplamento de Heck com este precursor pode ser conduzido a temperatura ambiente.

O paladaciclo **P1** também promove a reação de acoplamento de Sonogashira entre iodetos de arila e brometos de arila ativados com acetilenos terminais a temperatura ambiente com uma atividade catalítica sem precedentes entre paladaciclos. Este acoplamento ocorre com altas atividades sem a necessidade de utilização de excesso de ligantes fosfino ou de sais de cobre como aditivos.

Os resultados experimentais sugerem que estes paladaciclos provavelmente atuem como reservatórios de espécies solúveis de Pd(0) cataliticamente ativas e o ciclo catalítico de Heck ocorre pelo mecanismo clássico Pd(0)/Pd(II). As diferentes atividades destes paladaciclos provavelmente são uma função das diferentes velocidades com que estes são transformados na espécie ativa.

De acordo com os dados experimentais obtidos para a reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de *n*-butila monitorada por ATR-IV, foi proposto o mecanismo reacional mostrado na Figura 84. As constantes de velocidade correspondentes a este modelo foram obtidas por ajuste aos dados experimentais e indicam que a relação inicial de concentração dos dois substratos define qual intermediário se acumula durante o ciclo catalítico.

Além disso, a etapa de transformação do paladaciclo **P1** na espécie ativa da reação de Heck parece ser responsável pelo período de indução encontrado no início das reações. Foi

demonstrado que o aditivo NBu_4Br tem um papel fundamental na geração e estabilização da espécie ativa da reação de Heck, porém, sua participação no ciclo catalítico não foi observada.

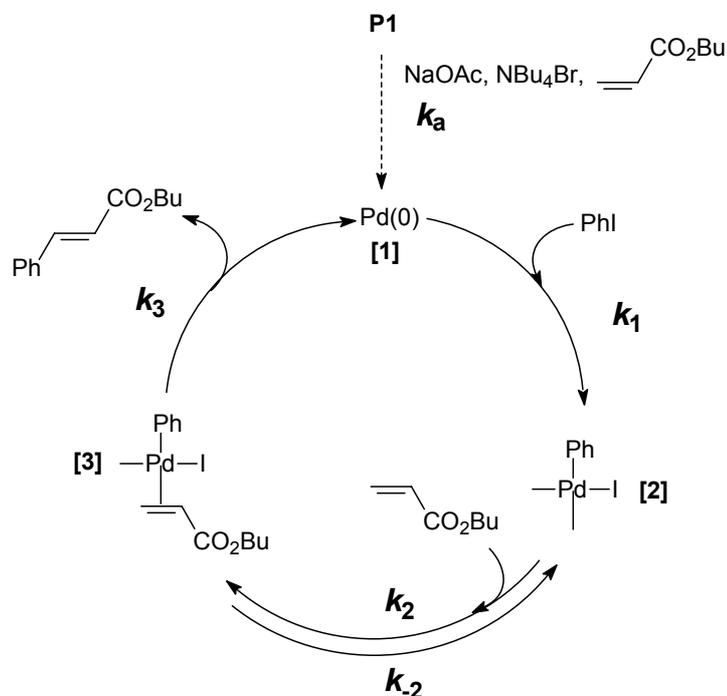


Figura 84. Mecanismo proposto para a reação de Heck entre iodobenzeno e acrilato de n -butila.

Estudos sobre a influência dos substituintes presentes no anel aromático do halo areno sobre a constante de velocidade da reação de Heck permitiram a escolha das constantes σ_0 como padrões de reatividade desta reação. A semelhança encontrada para os parâmetros de Hammett utilizando diferentes paladaciclos como precursores catalíticos evidencia que a mesma espécie ativa está envolvida para todos os paladaciclos empregados.

A modelagem cinética de reações de Heck competitivas, considerando-se o mecanismo proposto mostra que as mudanças de velocidade encontradas com a variação das propriedades eletrônicas do halo-areno se deve exclusivamente a etapa de adição oxidativa.

Através de análises de UV-Vis e MET, foi demonstrado que os paladaciclos dão origem a colóides de paládio e que estes efetivamente participam da reação catalítica de Heck. O acompanhamento da reação por UV-Vis evidenciou que espécies de Pd(II) homogêneas se acumulam durante o percurso da reação. Estes resultados indicam que os colóides de paládio formados a partir de paladaciclos atuam como "reservatórios" de paládio molecular, caracterizando a reação de Heck como um sistema catalítico homogêneo.

Por fim, mostrou-se que alguns dos testes mais comuns empregados para diferenciar a natureza das espécies cataliticamente ativas formadas através de paladaciclos devem ser usados com restrições. A utilização destes testes deve ser vista como informação complementar a outras técnicas como TEM, análise cinética e identificação de intermediários, visto que o alcance destes testes não é conhecido e podem levar a respostas ambíguas.

6 REFERÊNCIAS

-
- ¹ Herrmann, W. A.; Böhm, V. P. W.; Reisinger, C.-P. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 23.
- ² Herrmann, W.A. em: Cornils B. (Ed.) *Applied homogeneous catalysis with organometallic compounds*, VCH, Weinheim, **1996**, v. 2, cap. 3, 712.
- ³ Bräse, S.; de Meijere, A. em: Diederich, F.; Stang, P.J. (Ed.) *Metal-catalysed cross-coupling reactions*, VCH, Weinheim, **1998**, cap. 3, 99.
- ⁴ Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009.
- ⁵ de Vries, J. G *Can. J. Chem* **2001**, 79, 1086.
- ⁶ Miyazaki, F.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7379.
- ⁷ Shaw, B. L.; Perera, S. D.; Staley, E. A. *Chem. Commun.* **1998**, 1361.
- ⁸ Ohff, M.; Ohff, A.; Milstein, D. *Chem. Commun.* **1999**, 357.
- ⁹ Gruber, A. S.; Zim, D.; Ebeling, G.; Monteiro, A. L.; Dupont, J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1287.
- ¹⁰ Sonogashira, K. em: Negishi, E. (Ed.) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley, **2002**, v. 2, 493.
- ¹¹ Dieck, H. A.; Heck, F. R. *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 93, 259.
- ¹² Cassar, L. *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 93, 253.
- ¹³ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4467.
- ¹⁴ Zanini, M. L.; Menegueti, M. R.; Ebeling, G.; Livotto, P. R.; Rominger, F.; Dupont, J. *Polyhedron*, **2003**, 22, 1665.
- ¹⁵ Bruce, M. I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, 16, 73.
- ¹⁶ Cope, A. C.; Friedrich, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 909.
- ¹⁷ Ryabov, A. D. *Synthesis* **1985**, 233.
- ¹⁸ Albrecht, M.; van Koten, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 3750.
- ¹⁹ Spencer, J.; Pfeffer, M. em: Liebeskind, L. S. (Ed.) *Advances in Metal-Organic Chemistry*, JAI Press Inc., Londres, **1998**, v. 6, 103.
- ²⁰ Dupont, J., Basso, N.; Meneghetti, M.; Konrath, R. A. *Organometallics* **1997**, 16, 2386.
- ²¹ Ebeling, G.; Menegueti, M. R.; Rominger F.; Dupont, J. *Organometallics* **2002**, 21, 3221.
- ²² Dupont, J.; Pfeffer, M.; Spencer, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1917.
- ²³ Beydoun, N.; Pfeffer, M. *Synthesis* **1990**, 729.
- ²⁴ Espinet, P.; Lalinde, E.; Marcos, M.; Perez, J.; Serrano, J. L. *Organometallics* **1990**, 9, 555.

- ²⁵ Zamora, F.; Gonzáles, V. M.; Pérez, J. M.; Masaguer, J. R.; Alonso, C.; Ranninger, C. N. *Appl. Organomet. Chem.* **1997**, *11*, 659.
- ²⁶ Maestri, M.; Sandrini, D.; Balzani, V.; von Zelewsky, A.; Jolliet, P. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 134.
- ²⁷ Santra, P. K.; Saha, C. R. *J. Mol. Catal.* **1987**, *39*, 279. Bose, A.; Saha, C. R. *J. Mol. Catal.* **1989**, *49*, 271.
- ²⁸ Suzuki, A. em: Diederich, F.; Stang, P.J. (Ed.) *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, cap. 2, 49.
- ²⁹ Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Öfele, K.; Reisinger, C.-P.; Priermeier, T.; Beller, M.; Fischer, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1844.
- ³⁰ Albisson, D. A., Bedford, R. B.; Lawrence, S. E.; Scully, P. N. *Chem. commun.* **1998**, 2095.
- ³¹ Bedford, R. B.; Draper, S. M.; Scully, P. N.; Welch, S. L. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 745.
- ³² Weissman, H.; Milstein, D. *Chem. Commun.* **1999**, 1901.
- ³³ Zim, D.; Gruber A. S.; Ebeling, G.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2881.
- ³⁴ Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992.
- ³⁵ Alonso, D. A.; Najera, C.; Pacheco, M. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1823.
- ³⁶ Beller, M.; Riermeier, T. H.; Reisinger, C. P.; Herrmann, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2073.
- ³⁷ Stark, M.A.; Jones, G.; Richards, C. J. *Organometallics* **2000**, *19*, 1282.
- ³⁸ Stark, M.A.; Richards, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5881.
- ³⁹ Braunstein, P.; Matt, D.; Nobel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *110*, 3207.
- ⁴⁰ Dani, P.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, *7*, 15.
- ⁴¹ Camargo, M.; Dani, P.; Dupont, J.; de Souza, R. F.; Pfeffer, M.; Tkatchenko, I. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, *109*, 127.
- ⁴² Navarro, R.; Urriolabeitia, E. P.; Cativiela, C.; Diaz-de-Villegas, M. D.; Lopez, M. P.; Alonso, E. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1996**, *105*, 111.
- ⁴³ Denmark, S. E.; Stavenger, R. A.; Faucher, A. -M.; Edwards, J. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3375.
- ⁴⁴ Longmire, J. M.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1725.
- ⁴⁵ Calter, M.; Hollis, T. K.; Overman, L. E.; Ziller, J.; Zipp, G. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1449.

- ⁴⁶ Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
- ⁴⁷ Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *14*, 2320.
- ⁴⁸ Iyer, S.; Ramesh, C.; Sarkar, A.; Wadgaonkar, P. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8113.
- ⁴⁹ Boldrini, G. P.; Savoia, D.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Ronchi, A. U. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *301*, C62.
- ⁵⁰ Lebedev, S. A.; Lopatina, V. S.; Petrov, E. S.; Beletskaya, I. P. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *344*, 253.
- ⁵¹ Iyer, S.; Ramesh, C.; Ramani, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8533.
- ⁵² Kelkar, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8917.
- ⁵³ Iyer, S. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *490*, C27.
- ⁵⁴ Mitsudo, T.-A.; Takagi, M.; Zhang, S.-W.; Watanabe, Y. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *423*, 405.
- ⁵⁵ Zhang, R.; Zhao, F.; Sato, M.; Ikushima, Y. *Chem. Commun.* **2003**, 1548.
- ⁵⁶ Shaw, B. L. *New J. Chem.* **1998**, 77.
- ⁵⁷ Dyker, G. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6426.
- ⁵⁸ Amatore, C.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 254.
- ⁵⁹ Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314.
- ⁶⁰ Ioele, M.; Ortaggi, G.; Scarsella, M.; Sleiter, G. *Polyhedron* **1991**, *10*, 2475.
- ⁶¹ Grushin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5831.
- ⁶² Roffia, P.; Gregorio, G.; Conti, F.; Pregaglia, G. F. *J. Mol. Catal.* **1977**, *2*, 191.
- ⁶³ Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *Chem. Lett.* **1992**, *11*, 2177.
- ⁶⁴ Shmidt, A. F.; Khalaika, A.; Bylkova, V. G. *Kinet. Cat.* **1998**, *39*, 194.
- ⁶⁵ Smidt, J.; Seldmeier, J.; Hafner, W.; Sieber, R.; Sabel, A.; Jira, R. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 93.
- ⁶⁶ Herrmann, W. A.; Elison, M.; Fischer, J.; Koecher, C.; Artus, G. R. *J. Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2371.
- ⁶⁷ Böhm, V. P. W.; Herrmann, W. A. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1017.
- ⁶⁸ Amirnasr, M.; Nazeeruddin, M. K.; Grätzel, M. *Thermochimica Acta* **2000**, *348*, 105.
- ⁶⁹ Prasad, M. R. R.; Krishnamurthy, V. N. *Thermochimica Acta* **1991**, *185*, 1.
- ⁷⁰ Reetz, M. T.; Westermann, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 165.
- ⁷¹ Amatore, C.; Azzabi, M.; Calas, P.; Jutand, A.; Lefrou, C.; Rollin, Y. *J. Electroanal. Chem.* **1990**, *288*, 45.

- ⁷² Negishi, E.-i.; Takahashi, T.; Akiyoshi, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 17, 1338.
- ⁷³ Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9582.
- ⁷⁴ Sundermann, A.; Uzan, O.; Martin, J. M. L. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 1703.
- ⁷⁵ Senn, H. M.; Ziegler, T. *Organometallics* **2004**, 23, 2980.
- ⁷⁶ Stambuli, J. P.; Incarvito, C. D.; Bühl, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1184.
- ⁷⁷ Casado, A. L.; Espinet, P. *Organometallics* **1998**, 17, 954.
- ⁷⁸ Vicente, J.; Arcas, A.; Bautista, D.; Jones, P. G. *Organometallics* **1997**, 16, 2127.
- ⁷⁹ Grushin, V. V.; Alper, H. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 7.
- ⁸⁰ Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13944.
- ⁸¹ Shmidt, A. F.; Khalaika, A.; Nindakova, L. O.; Shmidt, E. Y. *Kinet. Cat.* **1998**, 39, 200.
- ⁸² Shmidt, A. F.; Vladimirova, T. A.; Shmidt, E. Y. *Kinet. Cat.* **1997**, 38, 245.
- ⁸³ Albert, K.; Gisdakis, P.; Roesch, N. *Organometallics* **1998**, 17, 1608.
- ⁸⁴ Deeth, R. J.; Smith, A.; Hii, K. K.; Brown, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3229.
- ⁸⁵ Hammett, L. P. *Physical organic chemistry; reaction rates, equilibria, and mechanisms*, McGraw-Hill: New York, 2^a ed., **1970**.
- ⁸⁶ Portnoy, M.; Ben-David, Y.; Rousso, I.; Milstein, D. *Organometallics* **1994**, 13, 3465.
- ⁸⁷ Kawataka, F.; Shimizu, I.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, 68, 654.
- ⁸⁸ Ludwig, M.; Stromberg, S.; Svensson, M.; Akermark, B. *Organometallics* **1999**, 18, 970.
- ⁸⁹ Hii, K. K.; Claridge, T. D. W.; Brown, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 984.
- ⁹⁰ Beller, M.; Riermeier, T. H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 29.
- ⁹¹ Rocaboy, C.; Gladysz, J. A. *New J. Chem.* **2003**, 27, 39.
- ⁹² de Vries, A. H. M.; Mulders, J. M. C. A.; Mommers, J. H. M.; Henderickx, H. J. W.; de Vries, J. G. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3285.
- ⁹³ Rocaboy, C.; Gladysz, J. A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1993.
- ⁹⁴ Shmidt, A. F.; Khalaika, A. *Kinet. Cat.* **1998**, 39, 803.
- ⁹⁵ Calo, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Laera, S.; Cioffi, N. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2929.
- ⁹⁶ de Vries, A. H. M.; Parlevliet, F. J.; van de Vondervoort, L. S.; Mommers, J. H. M.; Henderickx, H. J. W.; Walet, M. A. M.; de Vries, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 996.
- ⁹⁷ Evans, J.; O'Neill, L.; Kambhampati, V. L.; Rayner, G.; Turin, S.; Genge, A.; Dent, A. J.; Neisius, T. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 2207–2212.

- ⁹⁸ Shibasaki, M.; Vogl, E. M. em: Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H.; Jacobson E. N. (Eds.) *Comprehensive asymmetric catalysis I*, Springer, Heidelberg, **1999**, cap. 14, 458.
- ⁹⁹ Fox, J. M.; Huang, X.; Chieffi, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1360.
- ¹⁰⁰ Weigelt, M.; Becher, D.; Stroehl, D.; Bruhn, C.; Poetsch, E.; Steinborn, D. *Monatsh. Chem.* **1998**, *129*, 1329.
- ¹⁰¹ Wang, L.; Pan, Y.; Jiang, X.; Hu, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 725.
- ¹⁰² Bumagin, N. A.; More, P. G.; Beletskaya, I. P. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *371*, 397.
- ¹⁰³ Casalnuovo, A. L.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4324.
- ¹⁰⁴ Genet, J. P.; Blart, E.; Savignac, M. *Synlett* **1992**, 715.
- ¹⁰⁵ Moore, L. R.; Shaughnessy, K. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 225.
- ¹⁰⁶ Bhanage, B. M.; Ikushima, Y.; Shirai, M.; Arai, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6427.
- ¹⁰⁷ Carroll, M. A.; Holmes, A. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1998**, *13*, 1395.
- ¹⁰⁸ Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1673.
- ¹⁰⁹ Jeffery, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, *19*, 1287.
- ¹¹⁰ Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2667.
- ¹¹¹ Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113.
- ¹¹² Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652.
- ¹¹³ Reetz, M. T.; Lohmer, G.; Schwickardi, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 481.
- ¹¹⁴ Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Oefele, K.; Beller, M.; Fischer, H. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *491*, C1.
- ¹¹⁵ Dupont, J.; Suarez, P. A. Z.; de Souza, R. F. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667.
- ¹¹⁶ Herrmann, W. A.; Boehm, V. P. W. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *572*, 141.
- ¹¹⁷ Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10.
- ¹¹⁸ Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989.
- ¹¹⁹ Ben-David, Y.; Portnoy, M.; Gozin, M.; Milstein, D. *Organometallics* **1992**, *11*, 1995.
- ¹²⁰ Portnoy, M.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Organometallics* **1993**, *12*, 4734.
- ¹²¹ Shaughnessy, K. H.; Kim, P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2123.
- ¹²² Biffis, A.; Zecca, M.; Basato, M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2001**, 1131.
- ¹²³ Okubo, K.; Shirai, M.; Yokoyama, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7115.
- ¹²⁴ Köhler, K.; Heidenreich, R. G.; Krauter, J. G. E.; Pietsch, J. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 622.
- ¹²⁵ Choudary, B. M.; Madhi, S.; Chowdari, N. S.; Kantam, M. L.; Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14127.

- ¹²⁶ Choudary, B. M.; Madhi, S.; Kantam, M. L.; Sreedhar, B.; Iwasawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2292 e 6833.
- ¹²⁷ Froehlich, N.; Pidun, U.; Stahl, M.; Frenking, G. *Organometallics* **1997**, *16*, 442.
- ¹²⁸ Schwarz, J.; Böhn, P. W.; Gardiner, M. G.; Grosche, M.; Herrmann, W. A.; Hieringer, W.; Sieber, G. R. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1773.
- ¹²⁹ Reddy, K. R.; Surekha, K.; Lee, G. H.; Peng, S. M.; Liu, S. T. *Organometallics* **2000**, *19*, 2637.
- ¹³⁰ Loch, J. A.; Albrecht, M.; Peris, E.; Mata, J.; Faller, J. W.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **2002**, *21*, 700.
- ¹³¹ Morales-Morales, D.; Redón, R.; Zheng, Y.; Dilworth, J. R. *Inorg. Chim. Acta.* **2002**, *328*, 39.
- ¹³² Buchmeiser, M. R.; Schareina, T.; Kempe, R.; Wurst, K. *J. Org. Chem.* **2001**, *634*, 39.
- ¹³³ Remmele, H.; Köllhofer, A.; Plenio, H. *Organometallics* **2003**, *22*, 4098.
- ¹³⁴ Mitsudo, T.-A.; Fischetti, W.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1640.
- ¹³⁵ Louie, J.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2531.
- ¹³⁶ Rosner, T.; Pfaltz, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4621.
- ¹³⁷ Böhn, V. P. W.; Herrmann, W. A. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4191.
- ¹³⁸ Rosner, T.; Le Bars, J.; Pfaltz, A.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1848.
- ¹³⁹ Ohff, M.; Ohff, A.; Boom, M. E. V. D.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11687.
- ¹⁴⁰ Albisson, D. A.; Bedford, R. B.; Scully, P. N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9793.
- ¹⁴¹ Morales-Morales, D.; Redón, R.; Yung, C.; Jensen, C. M. *Chem. Commun.* **2000**, 1619.
- ¹⁴² Bergbreiter, D. E.; Osburn, P. L.; Liu, Y.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9531.
- ¹⁴³ Iyer, S.; Kulkarni, M.; Ramesh, C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2163.
- ¹⁴⁴ Iyer, S.; Ramesh, C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8981.
- ¹⁴⁵ Beletskaya, I. P.; Kashin, A. N.; Karlstedt, N. B.; Mitin, A. V.; Cheprakov, A. V.; Kazanokov, G. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *622* (1-2), 89.
- ¹⁴⁶ Castro, C. E.; Stephens, R. D. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 2163.
- ¹⁴⁷ Grosshenny, V.; Romero, F. M.; Ziesel, R. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1491.
- ¹⁴⁸ Singh, R.; Just, G. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4453.
- ¹⁴⁹ Thorand, S.; Krause, N. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8551.
- ¹⁵⁰ Hundertmark, T.; Littke, A. F.; Buchwald, S. L.; Fu, G. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1729.
- ¹⁵¹ Cacchi, S. *Synthesis*, **1986**, 320.

- ¹⁵² Kölhofer, A.; Pullman, T.; Plenio, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1056.
- ¹⁵³ Austin, W. B.; Bilow, N.; Kelleghan, W. J.; Lau, K. S. Y. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2280.
- ¹⁵⁴ Leadbeater, N. E.; Tominack, B. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8653.
- ¹⁵⁵ Böhm, V. P. W.; Herrmann, W. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3679.
- ¹⁵⁶ Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1603.
- ¹⁵⁷ Arques, A.; Auñon, D.; Molina, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4337.
- ¹⁵⁸ Soheili, A.; Albaneze-Walker, J.; Murry, J. A.; Dormer, P. G.; Hughes, D. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4191.
- ¹⁵⁹ Eberhard, M. R.; Wang, Z.; Jensen, C. M. *Chem. Commun.* **2002**, 818.
- ¹⁶⁰ Alonso, D. A.; Nájera, C.; Pacheco, M. C. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1146.
- ¹⁶¹ Xie, X.; Lu, J.; Chen, B.; Han, J.; She, X.; Pan, X. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 809.
- ¹⁶² Leadbeater, N. E.; Marco, M.; Tominack, B. J. *Org. Lett.* **2004**, *44*, 8653.
- ¹⁶³ Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; van der Eycken, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4713.
- ¹⁶⁴ Orpen, A. G.; Brammer, L.; Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Taylor, R. J. *Chem. Soc. Dalton Trans.* **1989**, S1-S83.
- ¹⁶⁵ Kuzmic, P. *Anal. Biochem.* **1996**, *237*, 260.
- ¹⁶⁶ Fuchs, R.; Lewis, E. S. Linear Free-Energy Relations, em: Bernasconi, C. F. (Ed.), *Investigations of Rate and Mechanisms of Reactions*, Wiley-Interscience, Nova Iorque, **1986**, 4^a ed., 777.
- ¹⁶⁷ Portnoy, M.; Milstein, D. *Organometallics* **1993**, *12*, 1655.
- ¹⁶⁸ Amatore, C.; Pfluger, F. *Organometallics* **1990**, *9*, 2276.
- ¹⁶⁹ Fauvarque, J.-F.; Pfluger, F. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *208*, 419.
- ¹⁷⁰ Schwartz, J. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 302.
- ¹⁷¹ Bradley, J. S. Em: G. Schmid (Ed.) *Clusters and Colloids*, VCH, Weinheim, **1994**, 459.
- ¹⁷² Hamlin, J. E.; Hirai, K.; Millan, A.; Maitlis, P. M. *J. Mol. Catal.* **1980**, *7*, 543.
- ¹⁷³ Anton, D. R.; Crabtree, R. H. *Organometallics* **1983**, *2*, 855.
- ¹⁷⁴ Paal, C.; Hartmann, W. *Chem. Ber.* **1918**, *51*, 711.
- ¹⁷⁵ Whitesides, G. M.; Hackett, M.; Brainard, R. L.; Lavalleye, J.-P. P. M.; Sowinski, A. F.; Izumi, A. N.; Moore, S. S.; Brown, D. W.; Staudt, E. M. *Organometallics* **1985**, *4*, 1819.
- ¹⁷⁶ Georgiades, G. C.; Sermon, P. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 975.
- ¹⁷⁷ Collman, J. P.; Kosydar, K. M.; Bressan, M.; Lamanna, W.; Garrett, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2569.

- ¹⁷⁸ Davies, I. W.; Matty, L.; Hughes, D. L.; Reider, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10139.
- ¹⁷⁹ Weddle, K. S.; Aiken III, J. D.; Finke, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5653.
- ¹⁸⁰ Rabideau, P. W. *OPPI Briefs* **1986**, *18*, 113.
- ¹⁸¹ Wong, H. N. C.; Sondheimer, F. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 99.