



Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química
Departamento de Química Orgânica

***Estudo da Reação de Heck de Anidridos
Maleicos com Sais de Arenodiazônio e suas
Aplicações Sintéticas.***

Tese de Doutorado

Aluna: Karen Fabiane Canto Miranda
Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

Campinas, 20 de Agosto de 2010.

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE
QUÍMICA DA UNICAMP**

M673e Miranda, Karen Fabiane Canto.
Estudo da reação de Heck de anidridos maleicos com
sais de arenodiazônio e suas aplicações sintéticas /
Karen Fabiane Canto Miranda. -- Campinas, SP: [s.n],
2010.

Orientador: Carlos Roque Duarte Correa.

Tese - Universidade Estadual de Campinas, Instituto
de Química.

1. Reação de Heck. 2. Anidrido maleico. 3. Sais de
arenodiazônio. I. Correa, Carlos Roque Duarte.
II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de
Química. III. Título.

Título em inglês: Study of the Heck reaction of maleic anhydrides with arenediazonium salts and their synthetic applications

Palavras-chaves em inglês: Heck reaction, Maleic anhydride, Arenediazonium salts

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora: Carlos Roque Duarte Correa (orientador), Aloir Antonio Merlo (IQ-UFRGS), Arlene Gonçalves Corrêa (DQ-UFSCar), Lúcia Helena Brito Baptistella (IQ-UNICAMP), Wanda Pereira Almeida (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 20/08/2010

Por aí

Lembra do quanto amanhecemos
Com a luz acesa
Nos papos mais estranhos
Sonhando de verdade
Salvar a humanidade
Ao redor da mesa

Sábias teses e ilusões sem fim
Ying, Jung, I Ching e outras cabalas
Procurando Deus entre as folhagens do jardim

Que tolos fomos nós, que bom que foi assim
Que achamos um lugar pra ter razão
Distantes de quem pensa que o melhor da vida
É uma estrada estreita e feita de cobiça
Que nunca vai passar por aqui

...

Seremos sempre assim, sempre que precisar
Seremos sempre quem teve coragem
De errar pelo caminho e de encontrar saída
No céu do labirinto que é pensar a vida
E que sempre vai passar
Sempre vai passar por aí

Nei Lisboa

*Dedico esta Tese ao meu esposo Carlos e a nossa pequena e maravilhosa família (O & T).
Obrigada pelo amor, carinho e compreensão que encontro em vocês e por serem meu refúgio.
"Ainda que eu falasse a língua dos homens, e falasse a língua dos anjos, sem amor, eu nada
seria".*

Aos meus Pais,
Waldemar, *in memoriam*, e
Ivone por todo amor e incentivo.

Agradecimentos

Ao Professor Carlos Roque Duarte Correia pela oportunidade de realizar meu doutorado em seu grupo de pesquisas. Obrigada por sua excelente orientação, pela infinita paciência e pelo exemplo de pessoa e profissional que é.

Aos meus colegas de laboratório, aos de ontem e aos de hoje, obrigada pela colaboração.

Aos colegas do Lasso que me acolheram na minha chegada a esta cidade: Ângelo Machado, Marcio, Ricardo, Marcelo, Julio, Marcos Carpes, Kézia, Jú, Tonhão, Paulão, Ariel; obrigada pela acolhida, colaboração, conversas, almoços na salinha e pela diversão na hora do café.

Aos meus amigos:

Leila e Odair; Ângelo, Andréa, Marco e Bia; Márcio e Lú; Bruno, Rodrigo, Kristerson, Marcelo Fabiano, Nilton, Fer Bombom, Fer Siqueira, Paty Rezende, Paty Prediger, Pablo, Chiquito, Gagagago, Marla, Ilton, Dimas, Kézia, Soninha, Tiago, obrigada pela amizade, carinho, incentivo, conversas fiadas, cafés, diversão e etc, etc, etc.

Em especial aos meus amigos tão queridos Leiloca e Brunowsky, obrigada pela amizade, carinho, respeito, confiança, acolhidas, gargalhadas, palhaçadas, cafés, almoços, enfim, obrigada por todos os momentos maravilhosos ao longo desses anos. A amizade de vocês é e sempre será indispensável pra mim.

Aos Professores Fernando Coelho e Wanda pela amizade, incentivo, apoio e, sobretudo, por nossos cafés da manhã.

Ao Instituto de Química pela excelente infra-estrutura.

Aos Professores do Instituto de Química que tanto contribuíram para minha formação.

Aos Técnicos e funcionários do IQ: Rinaldo (meu coração lindo), D. Gilda, Edson, Sônia, Tiago, Paula, Anderson, Rita, Bel e Isabel, obrigada pela colaboração, pelas análises e pela paciência.

Aos Professores Lúcia Helena Brito Baptistella e Paulo Imamura pelas valiosas contribuições no meu exame de qualificação de área.

Aos ex-colegas Antônio Carlos Bender Burtoloso (Tonhão) e Ariel Lázaro Llanes Garcia por sua valiosa colaboração no início deste projeto.

As queridas colegas de maldade, Cris, Fabí, Nádia e Roseli, obrigada pelo carinho de sempre e também pelo incentivo.

Aos meus ex-orientadores, Professores Valentim Costa e Dennis Russowsky por tudo o que me ensinaram e por terem me iniciado em síntese.

Ao CNPq pela bolsa e auxílio financeiro.

A minha maravilhosa família gaúcha: mãe, irmãos, cunhados, sobrinhos queridos, obrigada por todo apoio e incentivo, e também por entenderem minha ausência. Mãe, Sérgio, Lúcia, Naninani, Isinha e Igoranão obrigada por existirem e me fazerem tão bem.

Ao Carlos, à Linda, à Vanessa e ao Juan que mesmo a distância, sempre me apóiam e incentivam.

Ao *O & T*, o que seria de mim sem vocês?!? Amo!!

E finalmente ao meu amor, amigo, companheiro, querido Carlos. Teu amor e amizade foram indispensáveis à elaboração desse trabalho e são imprescindíveis à minha vida. Obrigada pelo amor, carinho, dedicação e paciência. Obrigada por construir comigo o que há de mais importante pra mim: nossa pequena e maravilhosa família.

Súmula Curricular

Formação Acadêmica

2004 – 2010 Doutorado em Química

Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, SP, Brasil.

Título: Estudo da Reação de Heck de Anidridos Maleicos com Sais de Arenodiazônio e suas Aplicações Sintéticas.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia.

Bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil.

2001 – 2004 Mestrado em Química

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, RS, Brasil.

Título: Estudo da Adição de Nucleófilos de Carbono Sililados a Íons N-Acilpiridínios.

Orientador: Prof. Dr. Dennis Russowsky.

Bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil.

1995 – 1999 Graduação em Química

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, RS, Brasil.

Título: Estudo da Adição de Nucleófilos de Carbono Sililados a Íons N-Acilpiridínios.

Orientador: Prof. Dr. Dennis Russowsky.

Bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil.

Artigos Completos Publicados em Periódicos Indexados e Patente

2006 Burtoloso, A. C. B.; Garcia, A. L. L.; Miranda, K. F. C.; Correia, C. R. D. Heck Arylation of Maleic Anhydrides Using Arenediazonium Tetrafluoroborates: Synthesis of Mono- and Diarylated Maleic Anhydrides and of Marine Alkaloids Prepolycitrin A and Polycitrin A, *Synlett*, **2006**, 18, 3145.

2006 Patente de Invenção N° PI 018060068565 de 30.06.06.

2004 Russowsky, D.; Lopes, F. A.; Silva, V. S. S.; Canto, K. F. S.; D'Oca, M. G. M.; Godoi, M. N. Multicomponent Biginelli's Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-ones Promoted by SnCl₂.2H₂O, *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, 15, 165.

2002 D'Oca, M. G. M.; Russowsky, D.; Canto, K. F. C. Gressler, T.; Gonçalves, R. Electrochemical Oxidation of *N-p*-Toluenesulfinamides, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1763.

Experiência Profissional

- 2008 - 2010** INSTITUTO MANCHESTER PAULISTA DE ENSINO SUPERIOR
Professora do curso de Bacharelado em Química
Disciplina: Análise Orgânica I
- 2001 – 2003** UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
Professora substituta do Departamento de Química Orgânica – Instituto de Química/UFRGS
Carga Horária: 20 horas (2002/01, 2002/02). 40 horas (2003/01, 2003/02)
Regime de Contrato por tempo determinado.
- 2000 – 2001** SECRETARIA DE EDUCAÇÃO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL
Professora de Química para Ensino Médio (2º Ano) E. E. Florinda Tubino Sampaio
Carga Horária: 36 horas semanais
Regime de Contrato por tempo determinado.

Estudo da Reação de Heck de Anidridos Maleicos com Sais de Arenodiazônio e suas Aplicações Sintéticas.

Resumo

O primeiro capítulo deste trabalho concentra-se no estudo metodológico da reação de Heck com anidrido maleico empregando diversos sais de arenodiazônio. A reação foi investigada em diversas condições e, num primeiro momento, foi possível, utilizando acetato de paládio como catalisador, preparar uma série de anidridos maleicos mono e diarilados através da reação com sais de diazônio contendo grupos doadores de elétrons. Também investigou-se a reação empregando sais de diazônio contendo grupos retiradores de elétrons, entretanto, com o sistema catalítico utilizado inicialmente, não foi possível obter os correspondentes anidridos maleicos substituídos. A utilização do catalisador POPd solucionou o problema do emprego de sais de diazônio contendo grupos retiradores de elétrons. Desse modo foi possível preparar uma série de anidridos maleicos mono e diarilados, com diferentes demandas eletrônicas e padrões de substituição, em rendimentos satisfatórios. Além disso, foi possível preparar também anidridos maleicos dissustituídos simétricos e não simétricos. Vários dos anidridos maleicos preparados apresentaram fluorescência.

O segundo capítulo mostra a aplicabilidade da metodologia desenvolvida. É apresentada a síntese do alcalóide de origem marinha Policitrina A através de uma rota sintética curta, que tem como etapas chaves duas reações de Heck consecutivas com anidrido maleico empregando sal de diazônio. Neste capítulo também são mostrados os esforços visando à síntese total do alcalóide Policitrina B e a síntese formal do mesmo.

Study of the Heck Reaction of Maleic Anhydrides with Arenediazoniumsalts and their Synthetic Applications

Abstract

Chapter one of this work deals with methodological studies of the Heck reaction with maleic anhydride using several arenediazonium salts. Several reaction conditions were investigated and at first, it was possible by the use of palladium acetate as catalyst, to prepare a series of mono and diarylated maleic anhydrides through reaction with diazonium salts bearing electron donating groups. The reactions using diazonium salts bearing electron withdrawing groups were also investigated although, with the previous catalytic system used, the correspondent substituted maleic anhydrides weren't obtained. The use of POPd catalyst solved the problematic use of diazonium salts bearing electron withdrawing groups. In this way, it was possible to prepare a series of mono and diarylated maleic anhydrides, with different electron demanding conditions and substitution patterns, with satisfactory yields. Besides this, it was possible to prepare symmetric and non-symmetric bi-substituted maleic anhydrides too. Several of this maleic anhydrides prepared displayed fluorescence.

Chapter two presents applications of the methodology developed in chapter one. The synthesis of marine alkaloid Polycitrin A is presented through a short synthetic route which has as key steps two consecutive Heck reactions with maleic anhydride using diazonium salt. Efforts towards total synthesis of alkaloid Polycitrin B as well as its formal synthesis are also shown in this chapter.

ÍNDICE

Lista de Abreviaturas	xxi
Introdução Geral	1
A Reação de Arilação de Heck.....	3
A Reação de Arilação de Heck Empregando Sais de Arenodiazônio.....	8
Objetivos Gerais	17
Capítulo I: Reação de Heck com Anidrido Maleico Empregando Sais de Arenodiazônio	19
1.1. Introdução	21
1.1.1 Anidridos Maleicos Substituídos	21
1.1.2 Principais Métodos de Obtenção dos Anidridos Maleicos Mono e Diarilados	23
1.2 Objetivos.....	30
1.3 Resultados e Discussão	31
1.3.1 Preparação dos Sais Tetrafluoroborato Arenodiazônio.....	31
1.3.2 Estudo Preliminar da Reação de Heck com anidrido Maleico e Sais de Arenodiazônio.....	33
1.3.3 Reação de Heck com Anidrido Maleico empregando diferentes Sais de Arenodiazônio.....	41
1.3.4 Investigando Outros Catalisadores a base de Paládio.....	51
1.3.5 Reação de Heck com POPd empregando Sais de Diazônio com diferentes demandas eletrônicas:	62
1.3.6 Reação de Heck com POPd empregando Sais de Diazônio com diferentes padrões de Substituição:	66
1.3.7 Síntese de Anidridos Maleicos Diarilados Simétricos e Não simétricos:	71
1.3.8 Avaliando Alguns Ligantes para o Paládio:	75
1.3.9 Reação de Heck Tradicional nas condições de Jeffery.....	79
1.3.10 Sal de Diazônio versus Ácido Borônico.....	81
1.3.11 Reação de Heck com sal de Diazônio Trifluoroacetato	82
1.4. Conclusões	87
Capítulo II: Síntese Total da Policitrina A e Síntese Formal da Policitrina B	89
2.1 Introdução.....	91
2.1. Alcalóides de origem marinha Policitrina A e Policitrina B.....	91
2.2 Objetivos.....	97
2.3. Resultados e Discussão	98
2.3.1 Síntese da Policitrina A.....	98
2.3.2 Estudos Visando a Síntese Total da Policitrina B	101
2.4 Conclusões.....	115
Capítulo III: Parte Experimental	117
Apêndice: Espectros Seleccionados	157

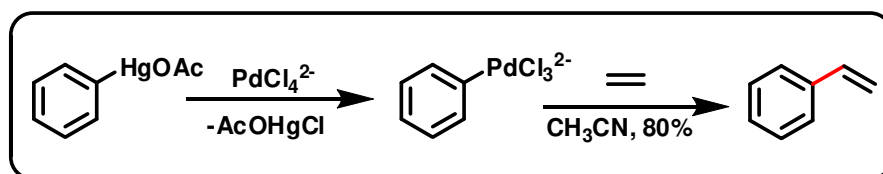
Lista de Abreviaturas

BINAP	2,2'- bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CG	Cromatografia Gasosa
dba	Dibenzilidenoacetona
DHF	Diidrofurano
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMA	<i>N,N</i> -Dimetilacetamida
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
IC ₅₀	Concentração necessária para reduzir em 50% o crescimento populacional de organismos.
IV	Infravermelho
MEMCI	Cloreto de Metoxietoximetila
PEPPSI	Pyridine-Enhanced Precatalist Preparation Stabilization Initiation
PGE ₂	Prostaglandina E ₂
POPd	Diidrogênio diclorobis (di- <i>tert</i> -butilfosfinito- <i>kP</i>) paladato (2-)
POPd ₁	Diidrogênio di- μ -clorotetrakis (di- <i>tert</i> -butilfosfinito- <i>kP</i>)paladato(2-)
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetraidrofurano
TBABr	Brometo de tetrabutilamônio

Introdução Geral

A Reação de Arilação de Heck

A reação de arilação de Heck é uma das ferramentas mais poderosas existentes em síntese orgânica para a formação de novas ligações carbono-carbono. Richard Heck descreveu em 1968 o primeiro exemplo de formação de uma nova ligação carbono-carbono mediada por paládio através da arilação do etileno com acetato de fenilmercúrio em acetonitrila (Esquema 1)¹.



Esquema 1

Apesar de extremamente importante do ponto de vista sintético, pois se tratavam de condições tolerantes aos principais grupos funcionais², o protocolo inicial desenvolvido por Heck apresentava duas desvantagens: a utilização de sais de mercúrio, extremamente tóxicos; e a utilização de quantidade estequiométricas de paládio, o que ainda hoje é economicamente proibitivo.

No início da década de 70, Mizoroki³ e Heck⁴ descobriram de forma independente, que a reação poderia ser realizada com iodetos, ao invés de sais de arilmercúrio, e usando quantidades catalíticas de paládio. A arilação ou vinilação de olefinas por iodetos de arila em presença de uma base e catalisada

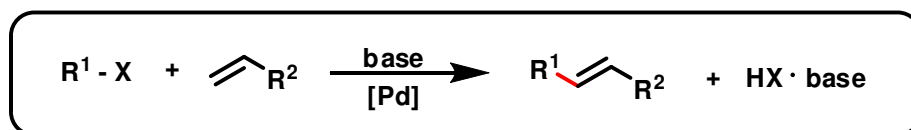
¹ (a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518. (b) Heck, R. F. *Synlett* **2006**, 18, 2855.

² Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 6707.

³ Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581.

⁴ Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, 14, 2320.

por paládio foi o primeiro exemplo da reação atualmente conhecida como reação de Heck (Esquema 2).⁵



Esquema 2

Nas décadas seguintes, a investigação sistemática da reação levou a avanços significativos e possibilitou acoplamentos com haletos menos reativos como brometos⁶ e cloretos⁷, e também com triflatos⁸ e tosilatos⁹, entre outros.

Entre os vários tipos de acoplamentos cruzados catalisados por paládio¹⁰, a arilação de Heck se distingue por empregar condições reacionais brandas e por sua imensa versatilidade. Enquanto alguns acoplamentos exigem sítios pré-funcionalizados (tais como estananas, boranas, haletos de arila ou triflatos) em cada um de seus componentes, a reação de arilação de Heck pode ser realizada com vários tipos de olefinas, muitas disponíveis comercialmente, e com uma ampla gama de agentes arilantes $\text{R}^1 - \text{X}$, onde $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{OTf}, \text{OTs}$ e N_2 .¹¹

⁵ (a) Crisp, G. T. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, 27, 427. (b) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 309. (c) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, 61, 11771.

⁶ Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1133.

⁷ Ben-David, Y.; Portnoy, M.; Gozin, M.; Milstein, D. *Organometallics* **1992**, 11, 1995.

⁸ Jutand, A.; Mosleh, A. *Organometallics* **1995**, 14, 1810.

⁹ Fu, X.; Zhang, S.; Yin, J.; McAllister, T. L.; Jiang, S. A.; Tann, C.-H.; Thiruvengadam, T. K.; Zhang, F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 573.

¹⁰ Para revisão sobre acoplamentos cruzados catalisados por paládio ver: Nicolau, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 4442.

¹¹ Karimi, B.; Behzadnia, H.; Elhamifar, D.; Akhavan, P. F.; Esfahani, F. K.; Zamani, A. *Synthesis* **2010**, 9, 1399.

Ao longo dos anos, desde a sua descoberta, muito se investigou acerca de aspectos distintos da reação de Heck. A possibilidade de utilizar haletos vinílicos¹² ampliou o escopo da reação e o uso de ligantes quirais no paládio permitiu a formação de centros assimétricos com alto grau de estereocontrole para certos substratos¹³. Além disso, surgiram inúmeros exemplos de sua aplicação sintética¹⁴ e também alguns estudos acerca dos aspectos mecanísticos¹⁵ da reação.

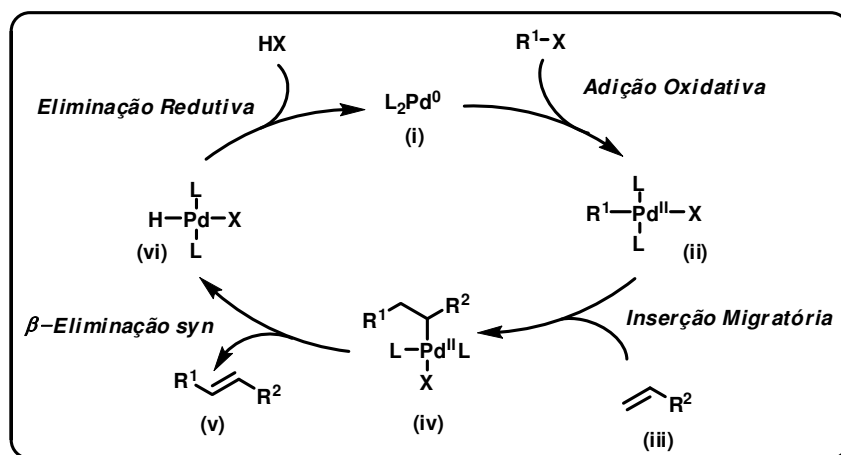
O mecanismo atualmente aceito para a reação de arilação de Heck pode ser representado de forma simplificada através das quatro etapas mais relevantes do ciclo catalítico (esquema 3). A primeira e mais importante é a etapa da adição oxidativa da espécie catalítica de Pd⁰ (**i**) ao componente R-X, nesse momento ocorre a formação da espécie de Pd^{II} (**ii**). A segunda etapa, conhecida como inserção migratória ou carbopaladação, ocorre justamente quando o componente olefínico (**iii**) se insere na ligação Pd-R da espécie de paládio^{II} (**ii**), originando a nova ligação carbono-carbono no complexo alquil paládio^{II} (**iv**). A rotação dessa nova ligação formada é imprescindível à terceira etapa, a β -eliminação *syn*, que fornece o aduto de Heck (**v**) e a espécie hidro-paládio^{II} (**vi**). Finalmente, a assistência da base promove a quarta e última etapa do ciclo catalítico, a eliminação redutiva da espécie hidro-paládio^{II} em (**vi**), gerando H-X e regenerando a espécie catalítica de Pd⁰ (**i**) para o ciclo.

¹² Jeffery, T. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1287.

¹³ (a) Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738. (b) Carpenter, N. E.; Kucera, D. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846. (c) Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Chem. Lett.* **1990**, 1953.

¹⁴ Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945.

¹⁵ (a) Grips, G. T. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 427. (b) Amatori, C.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 254. (c) Casey, M.; Lowless, J.; Shirran, C. *Polyhedron* **2000**, *19*, 517. (d) Knowles, J. P.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 31.



Esquema 3

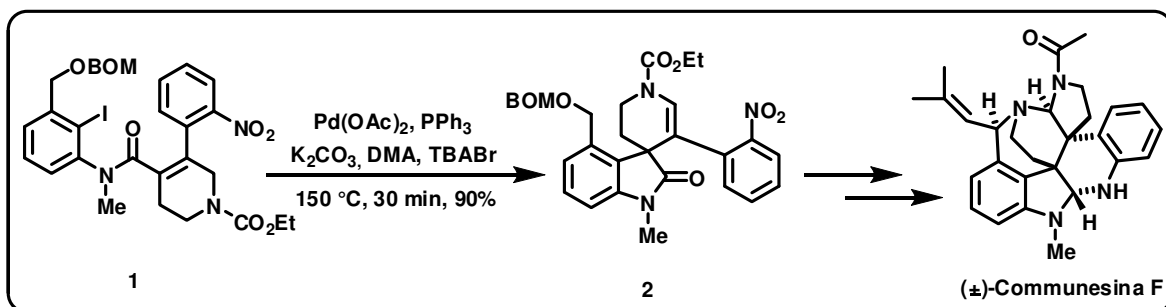
Com relação à aplicabilidade sintética da arilação de Heck, muitos exemplos na literatura corroboram para que a reação seja considerada uma excelente estratégia na síntese de produtos naturais¹⁶ e de outras moléculas de interesse biológico¹⁷.

Um exemplo recente do emprego da reação de Heck como etapa chave na síntese de produtos naturais é a síntese do alcalóide heptacíclico de origem marinha ($\pm$)-Communesina F.¹⁸ A ciclização do alceno tetrassubstituído **1** por meio de reação de Heck intramolecular forneceu a enamida tetracíclica **2** contendo um dos centros quaternários necessários para a síntese do alcalóide (Esquema 4).

¹⁶ (a) Sirasani, G.; Paul, T.; Dougherty, W.; Kassel, S.; Andrade, R. B. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3529. (b) Li, P.; Li, J.; Arikian, F.; Ahlbrecht, W.; Dieckmann, M.; Menche, D. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2429.

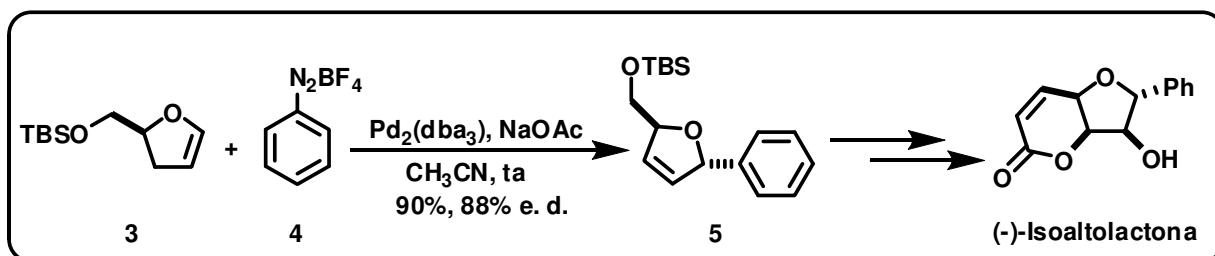
¹⁷ (a) Kim, K. H.; Lee, H. S.; Kim, S. H.; Kim, S. H.; Kim, J. N. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 2375.

¹⁸ Seo, J. H.; Liu, P.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2667.



Esquema 4

Outro exemplo interessante da aplicação da reação de Heck é a síntese enantiosseletiva da (-)-Isoaltolactona, realizado por Meira¹⁹ *et al* em nosso grupo de pesquisas. Neste caso, a reação de Heck estereosseletiva do diidrofurano **3** empregando o sal tetrafluoroborato arenodiazônio **4** foi a etapa chave para a síntese. O fenildiidrofurano **5** foi preparado em 90% de rendimento, numa mistura diastereoisomérica de 96:4 e após algumas etapas a (-)-Isoaltolactona foi obtida em 25% de rendimento global (Esquema 5).



Esquema 5

¹⁹ Meira, P. R. R.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D. *Synthesis* **2007**, 15, 2279.

A Reação de Arilação de Heck Empregando Sais de Arenodiazônio

A reatividade dos agentes arilantes é de extrema importância para a arilação de Heck já que está intimamente relacionada à velocidade da etapa de adição oxidativa. Dos vários agentes arilantes disponíveis para a reação, os haletos de arila estão entre os mais utilizados. Dentre eles, os cloretos de arila chamam atenção por seu baixo custo e disponibilidade comercial, no entanto, são menos reativos em comparação aos iodetos e brometos que, em contrapartida, apresentam um custo elevado. Os triflatos, também muito utilizados por sua reatividade, apresentam um custo ainda mais elevado se comparados aos iodetos.

Sob estes aspectos, os sais de arenodiazônio se mostram uma alternativa cada vez mais promissora²⁰: são mais reativos que os haletos correspondentes frente à etapa de adição oxidativa e podem ser facilmente preparados pela reação da anilina com uma fonte de nitrosônio. As anilinas são disponíveis comercialmente, com variados padrões de substituição e com um custo muito atrativo em comparação a outros agentes de arilação (Tabela I)²¹.

Tabela I: Valores em reais de alguns compostos aromáticos

Composto Aromático	Valor em R\$
Anilina – 1L	106,00
Clorobenzeno – 1L	304,00
Bromobenzeno – 100 mL	75,00
Iodobenzeno – 50 mL	198,00
Trifluorometassulfonilbenzeno – 5 mL	426,00

²⁰ Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 4622.

²¹ SIGMA-ALDRICH. Chemistry Products. Disponível em: www.sigmaaldrich.com/brazil.html, acessado em 23/07/2010.

Outras vantagens importantes da utilização de sais de arenodiazônio na reação de arilação de Heck são: as reações, em geral, são rápidas e podem ser conduzidas sob condições brandas; o uso de sais de arenodiazônio dispensa a utilização de fosfinas, o que torna o procedimento experimental mais simples; os sais de arenodiazônio com contra-íons pouco nucleofílicos como tetrafluoroboratos, trifluoroacetatos, hexafluorofosfatos, entre outros, são estáveis, de fácil manipulação e podem ser estocados por muito tempo após seu preparo.

Kikukawa e Matsuda²² foram os primeiros a explorar a reatividade dos sais de diazônio frente a metais de transição. Neste trabalho foi investigada a arilação de uma série de olefinas com diferentes padrões de substituição e demandas eletrônicas empregando sais arenodiazônio com paládio⁰ como catalisador. Na época, este método surgia como uma estratégia complementar à reação de Meerwein²³ para a arilação de olefinas desativadas, e representava também um incremento nos estudos iniciais conduzidos por Mizoroki-Heck.

Posteriormente, os mesmos autores estudaram alguns aspectos da reação como meio reacional, sistema catalítico, uso de aditivos e efeitos da natureza eletrônica da olefina no sistema.²⁴ Durante muitos anos, entretanto, a reação de Matsuda-Heck recebeu pouca atenção. Apenas recentemente a arilação de Heck com sais de diazônio passou a ser revisitada com especial interesse em função de seu imenso potencial sintético.

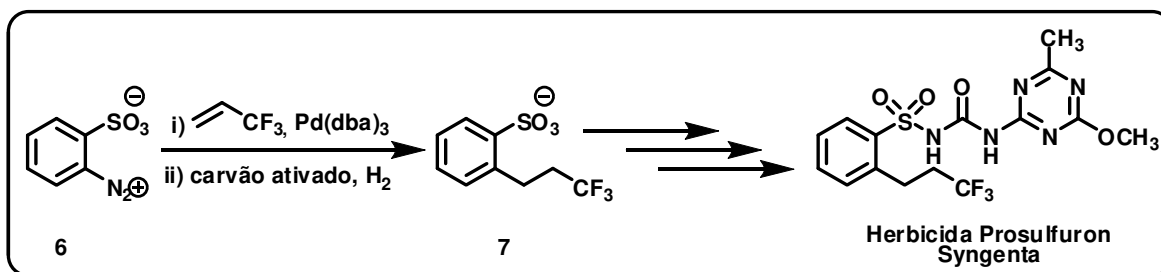
²² Kikukawa, K.; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1977**, 159.

²³ Rondestvedt, C. S., Jr. *Org. React.* **1960**, *11*, 189.

²⁴ (a) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Terao, N.; Wada, F.; Matsuda, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 2609.

(b) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 31. (c) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Matsuda, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 2207.

Um exemplo desse potencial é sua utilização industrial empregada na síntese do Prosulfuron, um herbicida da família das sulfoniluréias, realizada pela companhia Syngenta. Através da arilação de Matsuda-Heck do 3,3,3-trifluoropropeno com o sal *o*-sulfonatobenzenodiazônio **6**, o intermediário **7** foi preparado em escala industrial com 93% de rendimento para três etapas de reação, incluindo a diazotação da anilina para a preparação de **6** (Esquema 6).²⁵

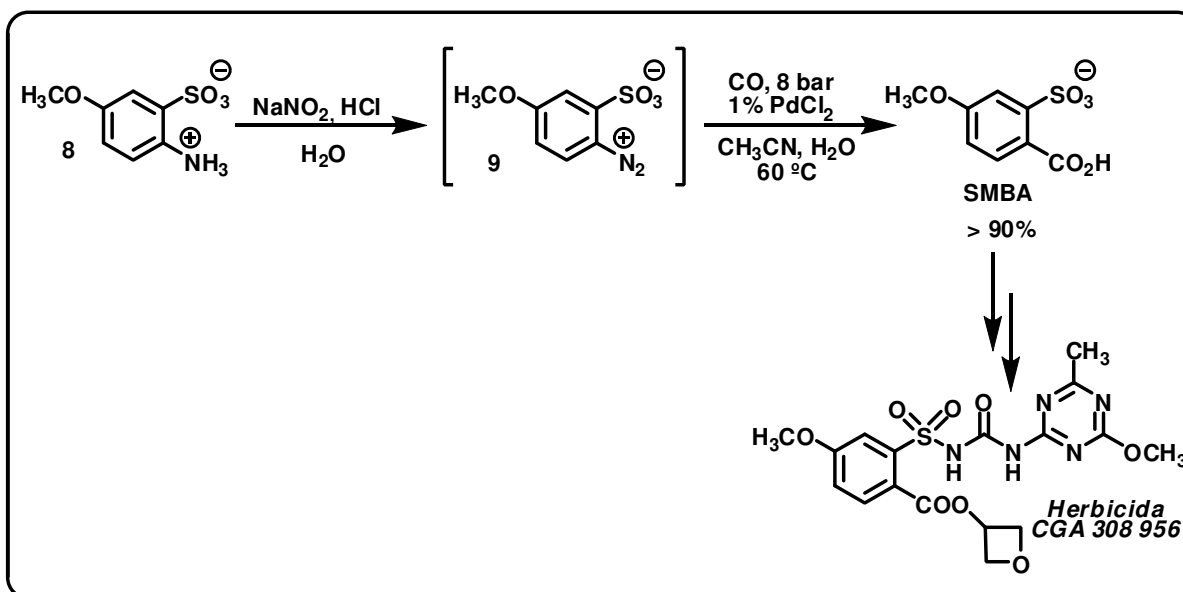


Esquema 6

O potencial sintético dos sais de diazônio não se limita à reação de Heck e foi empregado novamente na síntese de outro herbicida, o CGA 308 956²⁶. Neste caso, a diazotação de **8**, seguida de carbonilação *in situ* do sal de arenodiazônio **9** levou ao intermediário chave SMBA, com rendimentos superiores a 90% para as duas etapas (Esquema 7).

²⁵ Blaser, H.-U.; Indolese, A.; Naud, F.; Schnyder, A. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1583.

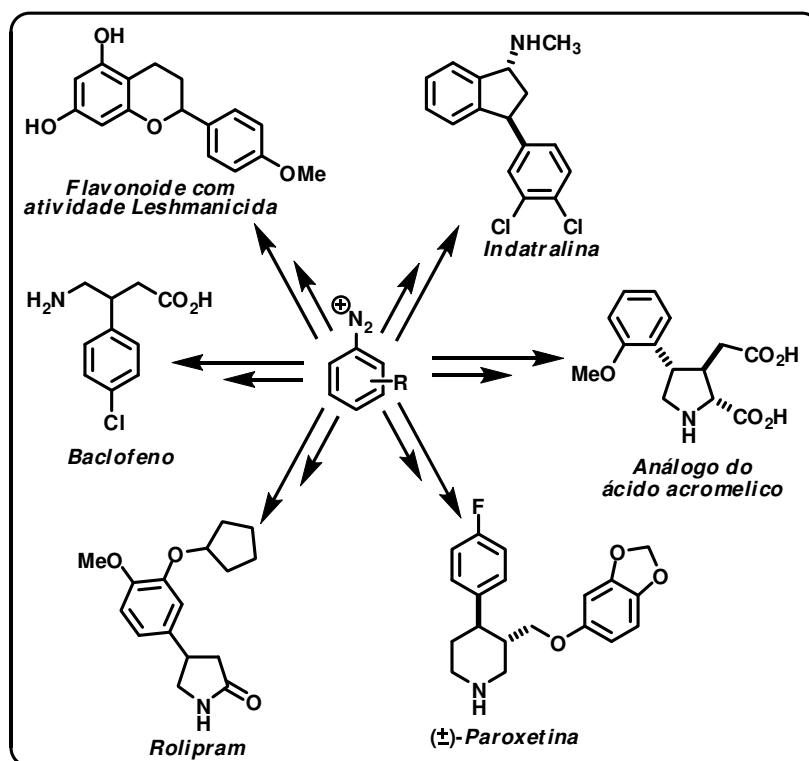
²⁶ Siegrist, U.; Rapold, T.; Blaser, H.-U. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, 7, 429.



Esquema 7

Atualmente, existem na literatura muitos exemplos da aplicação sintética dos sais de diazônio na reação de Heck. O grupo do Professor Carlos Roque, por exemplo, tem investigado com êxito a síntese de diversas substâncias de interesse biológico através do emprego de sais de arenodiazônio na arilação das mais diversas olefinas com diferentes demandas estéricas e eletrônicas (Esquema 8).²⁷

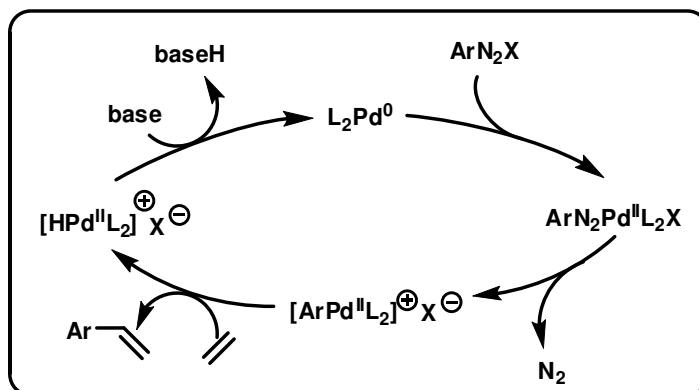
²⁷ (a)Oliveira, D. F.; Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2083. (b)Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3039. (c)Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Synlett* **2000**, 1037. (d)Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 741. (e)Severino, E. A.; Costenaro, E. R.; Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 305. (f)Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1553. (g)Garcia, A. L. L.; Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D.; Montes de Oca, A. C. B.; Santos, M. A. G.; Santana, C. C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1050. (h)Pastre, J. C.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1657. (i)da Silva, K. P.; Godoi, M. N.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2815. (j)Barreto, R. L.; Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D.; Santana, C. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, 18, 435. (k)Barreto, R. L.; Nascimbem, L. B. L. R.; Correia, C. R. D. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 2011. (l)Machado, A. H. L.; Souza, M. A.; Patto, D. S. C.; Azevedo, L. F. S.; Bombonato, F. I.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1222. (m)Pastre, J. C.; Correia, C. R. D. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1217.



Esquema 8

O mecanismo envolvido na arilação de Heck empregando sais de arenodiazônio difere pouco daquele proposto para a reação de Heck tradicional, e é conhecido como mecanismo catiônico.²⁸ A extrusão de nitrogênio após a etapa de adição oxidativa leva à formação de um complexo de paládio catiônico (Esquema 9).

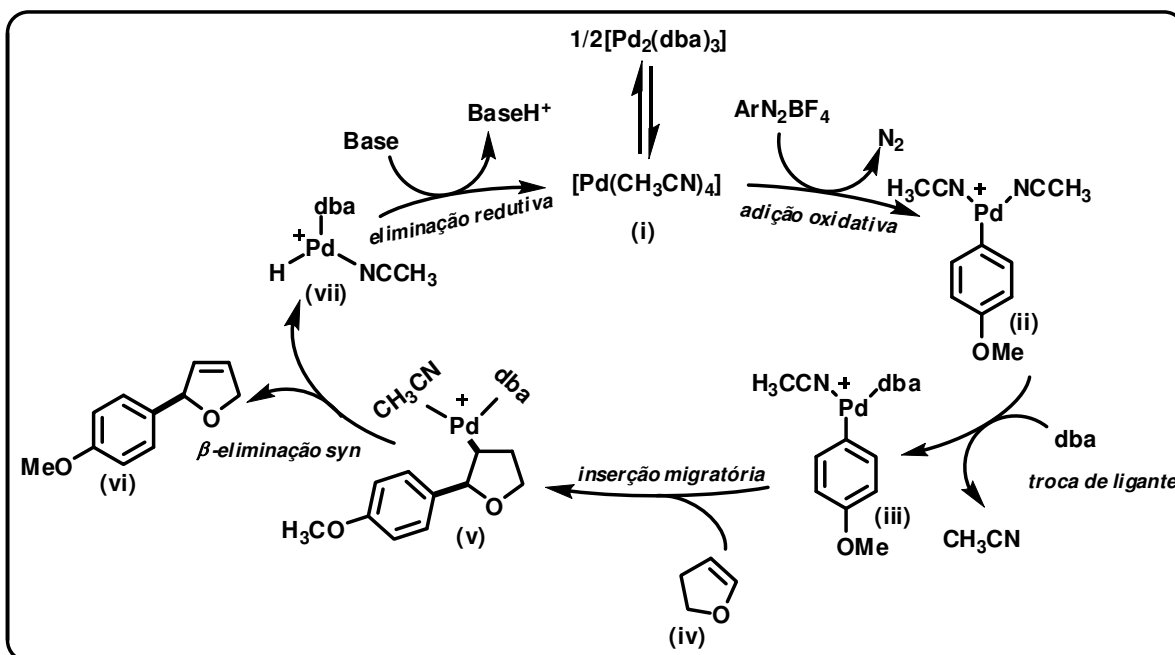
²⁸ (a) Ver referência 22 e 24^(b). (b) Sengupta, S.; Bahattacharyya, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2035.



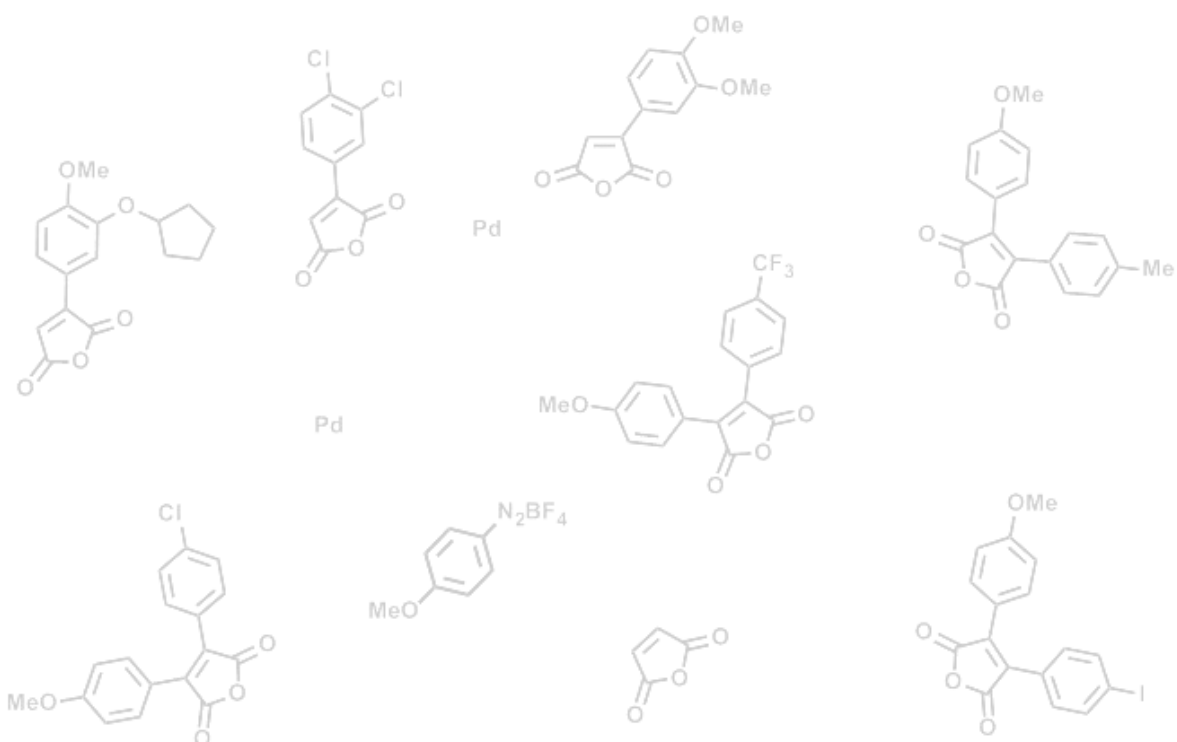
Esquema 9

O grupo do professor Carlos Roque fez também uma contribuição importante no que diz respeito ao aspecto mecanístico da reação de Heck com sais de arenodiazônio, comprovando a proposta de mecanismo catiônico por espectrometria de massas através da técnica de ionização por eletrospray.²⁹ A arilação de Heck do 2,3-diidrofurano com sal de arenodiazônio, utilizando $Pd_2(dba)_3$ como catalisador e acetato de sódio como base foi realizada em acetonitrila. Os estudos, conduzidos à temperatura ambiente, sugerem, além de uma série de trocas de ligantes na esfera de coordenação do paládio, que a perda de nitrogênio após a adição oxidativa do paládio⁰ ao sal de diazônio, fornece o intermediário catiônico (ii) (Esquema 10).

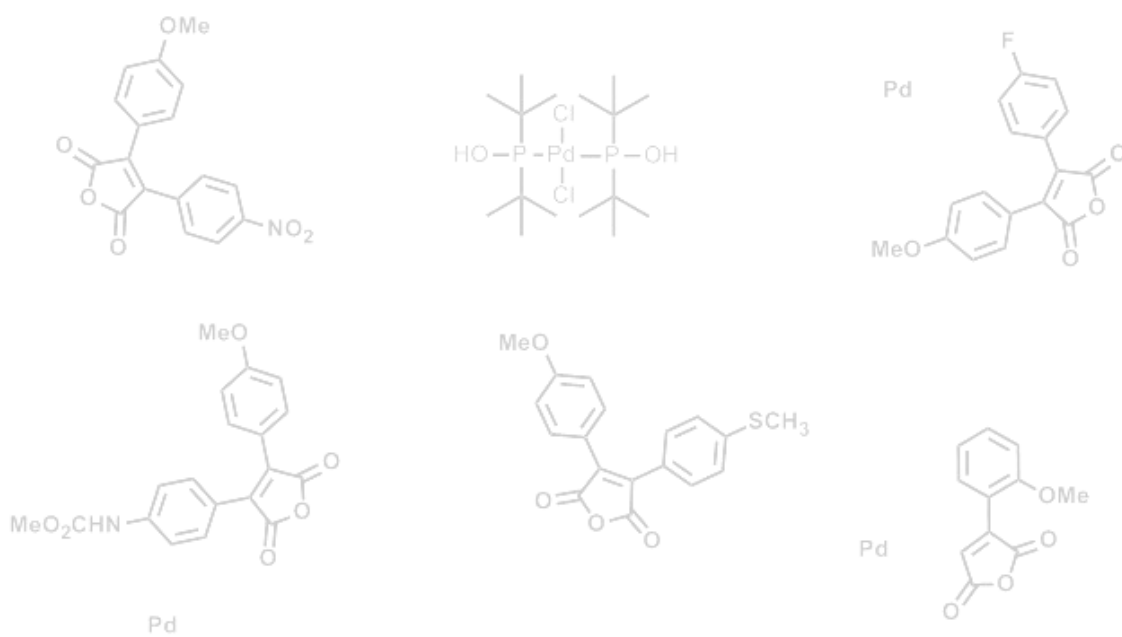
²⁹ (a) Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2514-2518. (b) Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4389.



Esquema 10



Objetivos Gerais

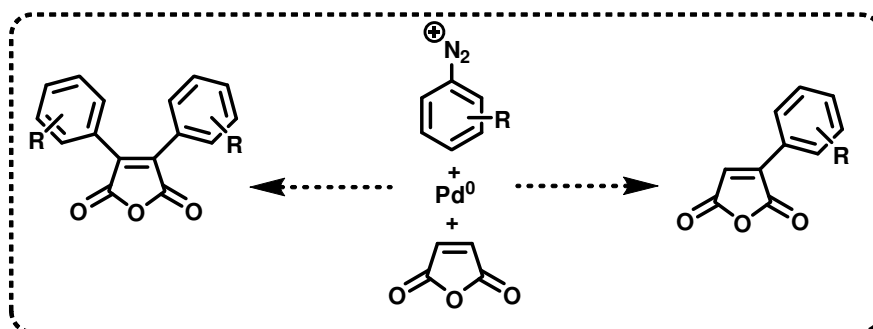


Objetivos Gerais

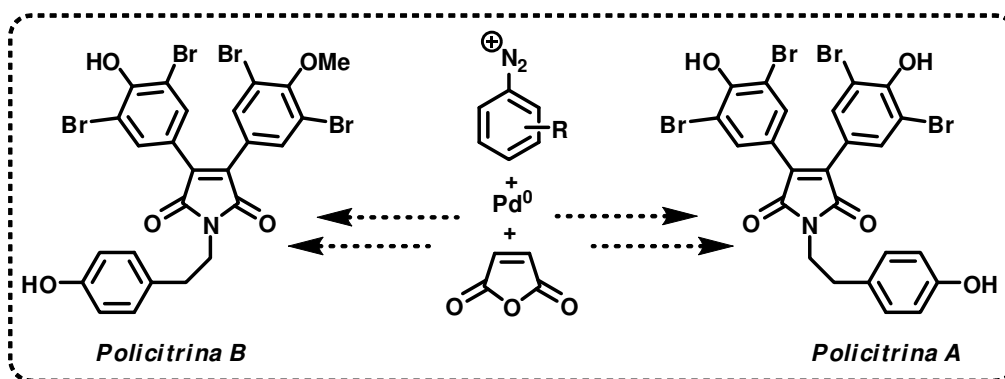
O presente trabalho tem como objetivos principais:

Investigar a reação de arilação de Heck de anidridos maleicos empregando sais de arenodiazônio com diferentes demandas eletrônicas e padrões de substituição em vários sistemas catalíticos.

Desenvolver uma metodologia eficiente para a construção de anidridos maleicos mono e diarilados através da reação de arilação de Heck com sais de arenodiazônio.



Investigar a aplicação da reação de Heck empregando sais de arenodiazônio na síntese dos alcalóides de origem marinha Policitrina A e Policitrina B.





1.1. Introdução

1.1.1 Anidridos Maleicos Substituídos

Anidridos maleicos substituídos representam uma importante e diversificada classe de compostos cujo esqueleto está presente na estrutura de muitas substâncias fluorescentes de interesse e de produtos naturais. Sua fácil conversão a maleimidas, torna evidente a relação entre esses dois tipos de compostos (Figura 1).³⁰

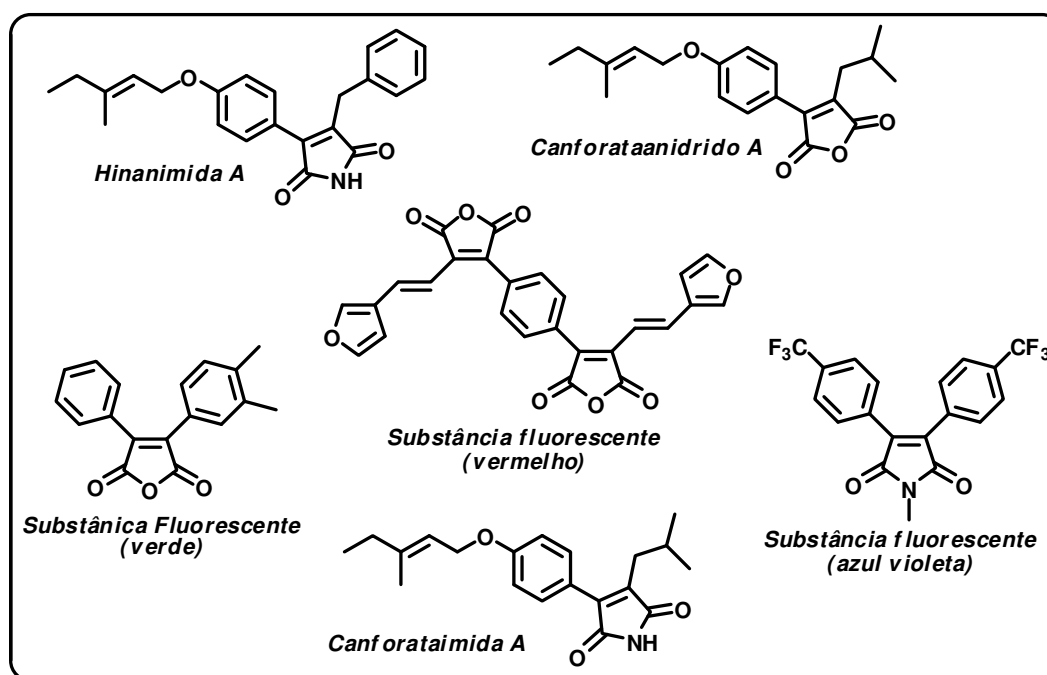


Figura 1: Exemplos representativos da importância dos anidridos maleicos substituídos e sua relação com maleimidas.

³⁰ (a) Cheng, C.-F.; Lai, Z.-C.; Lee, Y.-J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 4347. (b) Yeh, H.-C.; Wu, W.-C.; Chen, C.-T. *Chem. Commun.* **2003**, 404.

Outro aspecto relevante acerca desses compostos é que anidridos maleicos são intermediários muito úteis e podem ser convertidos, por exemplo, em adutos policíclicos,³¹ 3-arilfuran-2(5*H*)-onas,³² e maleimidas,³³ entre outros. Além disso, esses compostos têm imenso potencial para ser utilizados como dienófilos em reações de Diels-Alder³⁴ e como monômeros em reações de polimerização³⁵.

Além da aplicabilidade sintética, é crescente o número de anidridos maleicos e maleimidas substituídas com potencial atividade biológica³⁶.

Recentemente Moon *et al* sintetizaram uma série de anidridos maleicos e maleimidas 3,4-dissubstituídas e investigaram seu potencial antiinflamatório. Entre os compostos investigados, dois deles **10** e **11** demonstraram uma forte atividade inibitória ($IC_{50} = 0,61 \mu M$ e $IC_{50} = 0,84 \mu M$, respectivamente) na produção de PGE_2 (Figura 2).³⁷

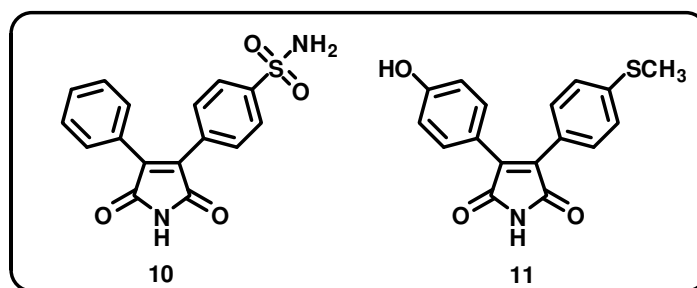


Figura 2: Maleimidas 3,4-dissubstituídas com forte atividade inibitória na produção de PGE_2 .

³¹ (a) Roshchin, A. I.; Kuznetsov, Y. V.; Polunin, E. V. *Russ. Chem. Bull.* **2007**, 56, 509. (b) Muraoka, O.; Tanabe, G.; Higashiura, M.; Minematsu, T.; Momose, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1437. (c) Adams, D. L.; Vaughan, W. R. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 3906.

³² Kar, A.; Narshinha, P. A. *Synthesis* **2005**, 42, 2284.

³³ Augustin, M.; Faust, J.; Köhler, M. *J. Prakt. Chem.* **1983**, 326, 293.

³⁴ Kreiser, W.; Janitschke, L.; Ernest, V. L.; Scheldrick, W.S. *Chem. Ber.* **1979**, 112, 397.

³⁵ (a) Teomim, D.; Nyska, A.; Domd, A. J. *J. Biomed. Mater. Res.* **1999**, 45, 258. (b) Po, R.; Fiocca, L.; Abis, L. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1997**, 35, 3241. (c) Trumbo, D. L. *Polym. Bull.* **1996**, 37, 161.

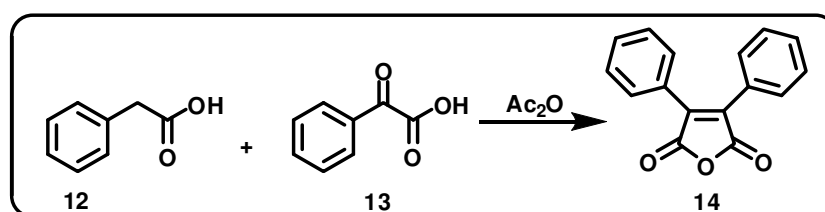
³⁶ (a) Slade, R. M.; Branchaud, B. P. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3544. (b) Ratemi, E. S.; Dolence, J. M.; Poulter, C. D.; Vederas, J. C. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6296.

³⁷ Moon, J. T.; Jeon, J. Y.; Park, H. A.; Noh, Y.-S.; Lee, K.-T.; Kima, J.; Choo, D. J.; Lee, J. Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 734.

1.1.2 Principais Métodos de Obtenção dos Anidridos Maleicos Mono e Diarilados

Existem vários métodos descritos para obtenção de anidridos maleicos mono e/ou diarilados. Nos últimos anos, devido ao especial interesse que esses compostos têm recebido em função de sua versatilidade sintética, metodologias mais modernas, utilizando acoplamentos, por exemplo, vem sendo desenvolvidas com o intuito de suprir a demanda por protocolos mais eficientes.

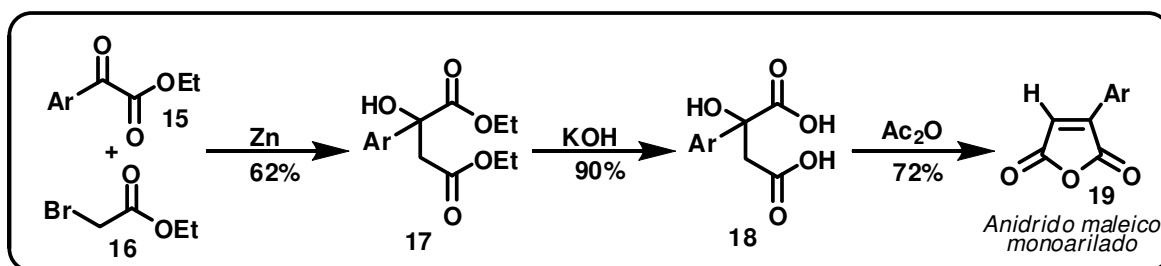
Entre as várias metodologias de preparação de anidridos maleicos arilados, uma das mais antigas é a que foi desenvolvida em 1941 por Koelsch e Wawzonek³⁸ através da condensação do ácido fenilacético **12** com o ácido fenilglioxálico **13** em anidrido acético para obtenção dos anidridos maleicos diarilados **14** (Esquema 11). A desvantagem desse protocolo é que se limita apenas à obtenção de anidridos maleicos diarilados.



Esquema 11

³⁸ Koelsch, C. F.; Wawzonek, S. *J. Org. Chem.* **1941**, 6, 684.

Posteriormente, Rondestvedt e Filbey³⁹ investigaram a reação de aril α -oxoacetatos com bromoacetato de etila, cuja condensação em presença de zinco levou ao diéster **17** que foi a seguir hidrolisado ao diácido **18**. O diácido **18** foi então ciclizado ao anidrido maleico monoarilado em 72% de rendimento (Esquema 12). A reação não pode ser estendida a muitos exemplos ficando bastante limitada sob este aspecto.

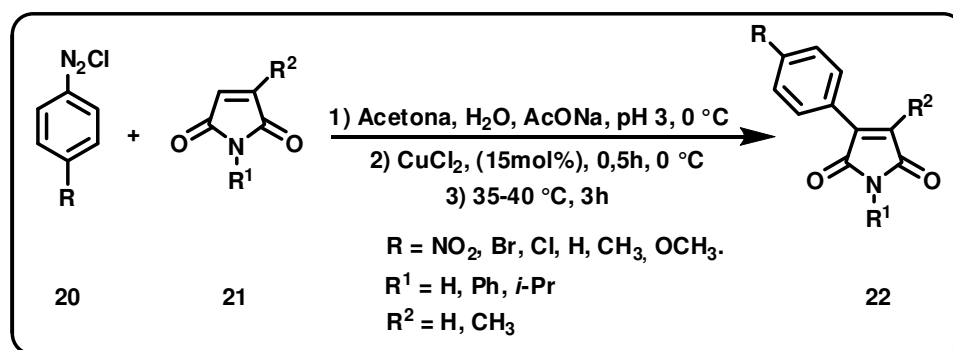


Esquema 12

Rondestvedt e Vogl⁴⁰ investigaram a utilização da reação de Meerwein na síntese de anidridos maleicos e maleimidas ariladas. As reações, utilizando cloretos de arenodiazônio, sais de cobre e maleimidas foram realizadas em acetona e $\text{pH} = 3$ e forneceram os adutos arilados **22** em rendimentos que variaram de 21 a 56% (Esquema 13). Segundo os autores, a utilização de anidridos maleicos como substrato foi inviável devido a sua rápida hidrólise a ácido maleico no meio. Em alguns casos, quando a maleimida não apresentava substituintes na olefina e o cloreto de arenodiazônio apresentava como substituinte $p\text{-OCH}_3$, $p\text{-CH}_3$ ou $p\text{-Br}$, foram obtidas misturas de adutos mono e diarilados.

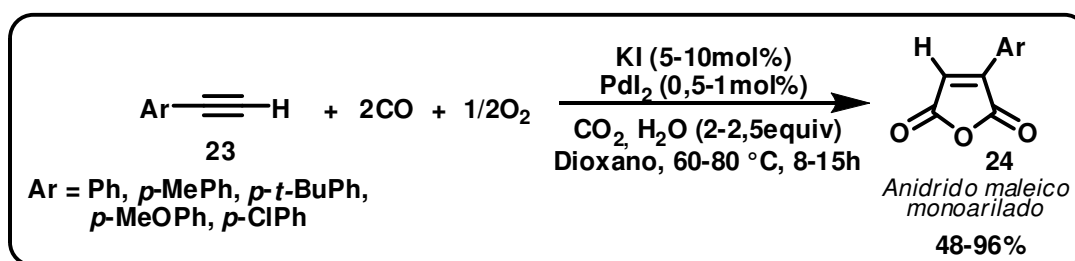
³⁹ Rondestvedt, C. S., Jr.; Filbey, A. H. *J. Org. Chem.* **1954**, 19, 119.

⁴⁰ Rondestvedt, C. S., Jr.; Vogl, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2313.



Esquema 13

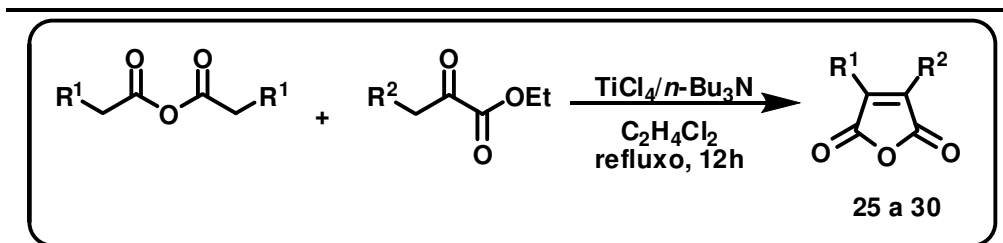
Mais recentemente, Gabriele *et al* relataram a síntese de anidridos maleicos monoarilados através de reações de carbonilação oxidativa de alcinos terminais catalisadas por paládio, na presença de H_2O .⁴¹ Os alcinos foram submetidos à catálise de uma mistura PdI_2/KI , sob atmosfera de monóxido de carbono (56 atm), dióxido de carbono (40 atm) e ar (60 atm). A reação foi realizada em dioxano na presença de água e forneceu os anidridos maleicos arilados em rendimentos que variaram (48-96%) (esquema 14). Este método mostrou-se eficiente na preparação dos anidridos maleicos monoarilados, entretanto, do ponto de vista prático, a reação deixa bastante a desejar já que é realizada sob uma mistura de gases em alta pressão. Outra limitação desse protocolo é que se restringe à síntese de anidridos monoarilados.



Esquema 14

⁴¹ Gabriele, B.; Veltri, L.; Salerno, G.; Costa, M.; Chiusoli, G. P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1722.

Kishorebabu e Periasamy⁴² descreveram em 2006 a síntese de anidridos maleicos monoarilados através da reação de anidridos acíclicos e α -cetoésteres utilizando o sistema de reagentes TiCl_4 e tributilamina (Esquema 15). Esta metodologia permitiu o preparo de anidridos maleicos mono e dissustituídos **25** a **30** em rendimentos que variaram de 62 a 92%.

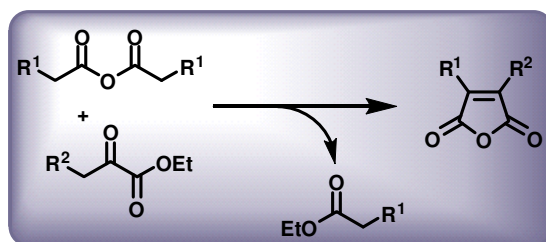


Esquema 15

#	R ¹	R ²	Produto	(%)
1	H	Ph	25	92
2	H	<i>p</i> -MePh	26	84
3	H	<i>p</i> -OMePh	27	64
4	CH ₃	Ph	28	81
5	CH ₃	<i>p</i> -MePh	29	76
6	CH ₃	<i>p</i> -OMePh	30	62

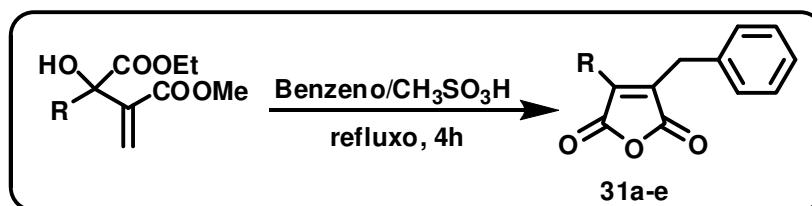
O método parece bastante eficiente em termos de rendimento, porém houve pouca variação nos substituintes utilizados. Além disso, para cada mol de anidrido preparado é obtido também um mol de éster, o que não é eficiente do ponto de vista da economia de átomos (Esquema 16).

⁴² Kishorebabu, N.; Periasamy, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2107.



Esquema 16

Adutos de Baylis-Hillman também foram empregados na preparação de anidridos maleicos 3,4-disubstituídos. O protocolo descrito recentemente por Basavaiah⁴³ *et al* utiliza como substrato adutos de Baylis-Hilman obtidos a partir do acoplamento de benzoilformato de etila com metilacrilato. Os adutos foram refluxados em benzeno na presença de ácido metanossulfônico por quatro horas e forneceram os anidridos maleicos substituídos em rendimentos moderados (Esquema 17).

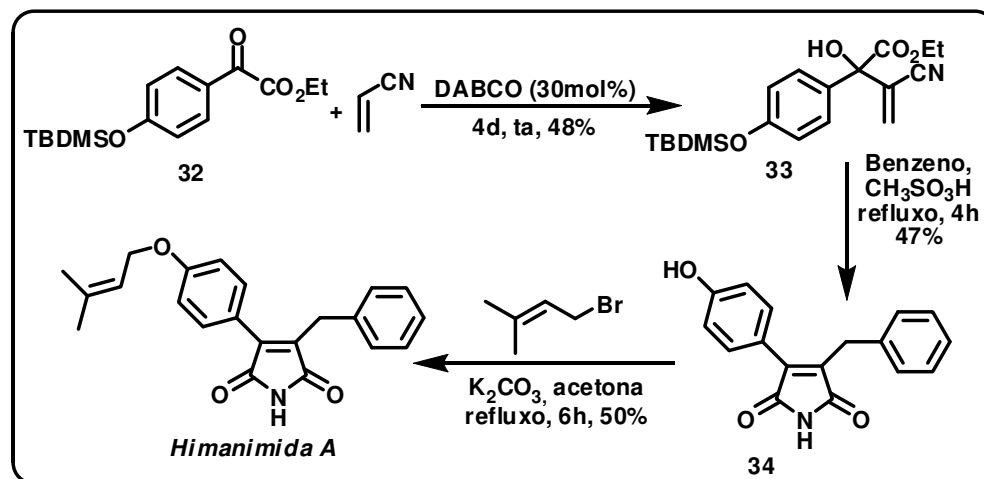


Esquema 17

#	R	Produto	(%)
1	Ph	31a	52
2	<i>p</i> -MePh	31b	45
3	<i>p</i> -OMePh	31c	40
4	<i>p</i> -BrPh	31d	56
5	<i>p</i> -ClPh	31e	49

⁴³ Basavaiah, D.; Devendar, B.; Aravindu, K.; Veerendhar, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2031.

A estratégia foi estendida à preparação de maleimidas e empregada na síntese da Himanimida A, uma importante molécula biologicamente ativa (Esquema 18). A síntese foi realizada em três etapas e com um rendimento global de 11%.⁴⁴

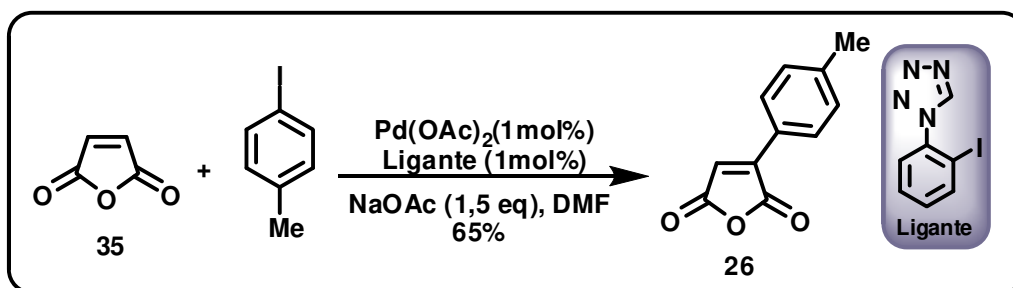


Esquema 18

São poucos os exemplos na literatura envolvendo acoplamentos cruzados na preparação de anidridos maleicos arilados. Gupta⁴⁵ *et al* conduziram a arilação de Heck de vários compostos carbonílicos α,β -insaturados, entre eles o anidrido maleico **35**, com 4-iodotolueno (Esquema 19). A reação, catalisada por acetato de paládio tendo como ligante 1-(2-iodo-fenil)-1H-tetrazol, foi realizada em dimetilformamida utilizando acetato de sódio como base e levou à formação do aduto monoarilado **26** em 65% de rendimento. Os autores não fazem qualquer referência à formação do aduto diarilado.

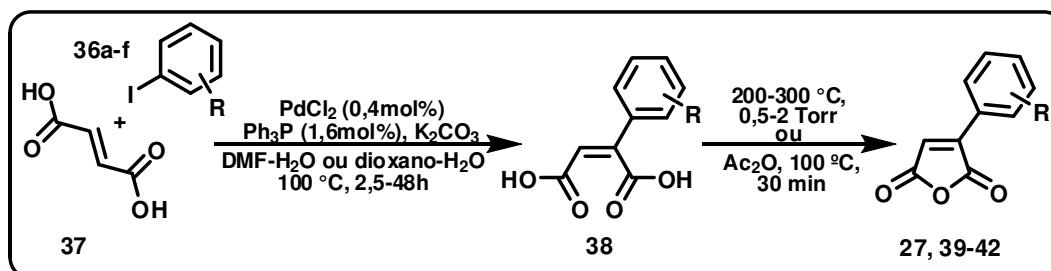
⁴⁴ Ver referência 43.

⁴⁵ Gupta, A. K.; Song, C. H.; Oh, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4113.



Esquema 19

Muito recentemente Roshchin⁴⁶ investigou a reação de arilação de Heck do ácido fumárico com ariliodetos catalisada por cloreto de paládio. As arilações realizadas em presença de trifenilfosfina e carbonato de potássio utilizando dimetilformamida- H_2O ou dioxano- H_2O como solvente foram conduzidos a 100 °C. A subsequente ciclização utilizando alta temperatura e pressão ou anidrido acético a 100°C forneceu os respectivos anidridos maleicos monoarilados em rendimentos que variaram de 51 a 79% (Esquema 20).



Esquema 20

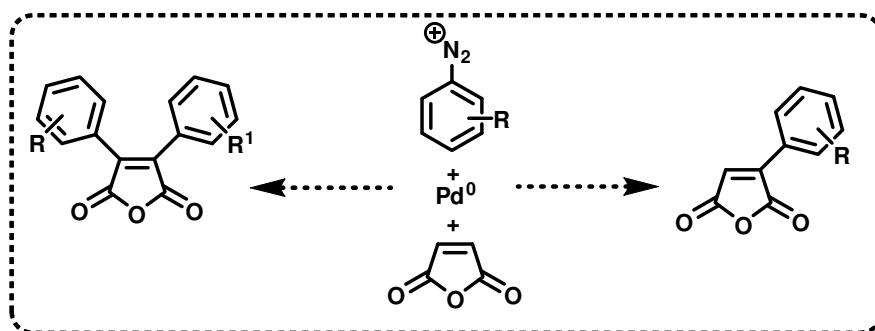
#	R	Produto	(%)
1	<i>p</i> -(- OCH_3)	27	79
2	<i>p</i> -(- NCOCH_3)	39	74
3	<i>p</i> -(-F)	40	76
4	<i>o</i> -(- OCH_3)	41	75
5	Cl	42	51

⁴⁶ Roshchin, A. I. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3633.

1.2 Objetivos

Embora existam vários exemplos descritos na literatura referentes à obtenção de anidridos maleicos arilados, ainda há pouca informação sobre sua preparação através de acoplamentos cruzados, bem como sobre a reação de arilação de Heck com anidridos maleicos.

Este trabalho tem como objetivo investigar o escopo da reação de arilação de Heck com anidridos maleicos empregando sais de arenodiazônio, testando diversas condições e sistemas catalíticos. Também é objetivo deste trabalho a construção de anidridos maleicos mono e diarilados, propondo para isso, uma metodologia versátil para a construção de ambos.



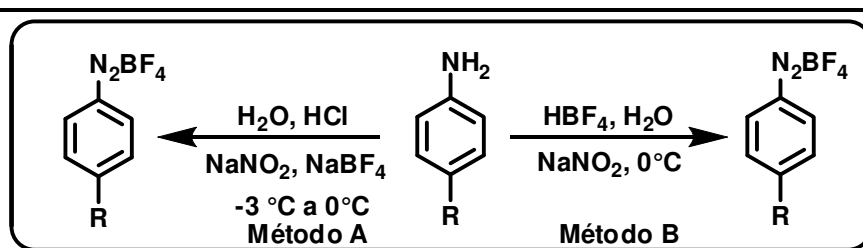
1.3 Resultados e Discussão

1.3.1 Preparação dos Sais Tetrafluoroborato Arenodiazônio

Com a finalidade de testar a viabilidade da reação de arilação de Heck com anidrido maleico empregando sais de diazônio, preparou-se uma série de sais tetrafluoroboratos arenodiazônio contendo substituintes em posição *para*, a partir da correspondente anilina, obtida comercialmente. A síntese dos sais tetrafluoroborato arenodiazônio já está bem estabelecida na literatura e também em nosso grupo de pesquisas sendo possível obter a maioria dos sais com excelentes rendimentos. A preparação dos sais de diazônio de **1** a **14** foi realizada através de dois protocolos: em meio ácido a partir da diazotação da anilina e posterior reação com tetrafluoroborato de sódio (Método A)⁴⁷; ou pelo uso de ácido tetrafluorobórico e nitrito de sódio (Método B)⁴⁸ (Esquema 21). Alguns sais foram obtidos com rendimentos inferiores aos descritos na literatura ou mesmo aos obtidos em nosso grupo de pesquisa, entretanto, foram preparados em grande escala e não houve a preocupação em otimizar esses rendimentos já que a quantidade adquirida era suficiente a nossa necessidade.

⁴⁷ Roe, A. *Org. React.* **1945**, 105, 193.

⁴⁸ Henrich, M. R., Blank, O., Ulreich, D., Kirschstein, M. J. *Org. Chem.* **2007**, 72, 9609.



Esquema 21

#	Tetrafluoroborato Arenodiazônio	Rend. (%)	#	Tetrafluoroborato Arenodiazônio	Rend. (%)
1 ^{a,b}		95	8 ^{a,b}		85
2 ^a		40	9 ^{a,b}		65
3 ^a		65	10 ^a		75
4 ^a		60	11 ^b		60
5 ^{a,b}		70	12 ^b		70
6 ^{a,b}		70	13 ^b		50
7 ^a		55	14 ^b		80

^a Obtido através do Método A. ^b Obtido através do método B.

1.3.2 Estudo Preliminar da Reação de Heck com anidrido Maleico e Sais de Arenodiazônio

Com os sais de diazônio em mãos, optou-se, para os testes preliminares, pela utilização do sal tetrafluoroborato *p*-metoxibenzenodiazônio **43**. A razão dessa escolha foi a estabilidade apresentada por este sal, a facilidade com que pode ser preparado e recristalizado bem como seu bom rendimento, atributos estes que já foram demonstrados em outros sistemas investigados pelo grupo do Prof. Dr. Carlos Roque⁴⁹.

Embora o sal tetrafluoroborato *p*-metoxibenzenodiazônio **43** apresente relativa estabilidade em sua forma pura, decidiu-se avaliar o seu comportamento em solução, principalmente com relação às bases passíveis de utilização na reação de Heck. Essa necessidade surgiu do fato de que há ocorrência na literatura de casos em que o uso de base pode causar a decomposição do sal de diazônio⁵⁰.

Para isso foram realizados testes entre o sal tetrafluoroborato *p*-metoxibenzenodiazônio **43** e algumas bases disponíveis em nosso almoxarifado. Por meio destes testes, meramente observacionais, teve-se o intuito de analisar o comportamento, em solução, do sal de diazônio em questão frente às bases sugeridas.

⁴⁹ Ver referência 27(m).

⁵⁰ Yasui, S.; Fuii, M.; Kawano, C.; Nishimura, Y.; Ohno, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5601.

Os testes consistiram em misturar num tubo de ensaio o referido sal e a base, usando como solvente acetonitrila e observar por alguns minutos variações como liberação de gás, aquecimento no tubo e mudança na coloração da solução que inicialmente mostrava-se amarelo muito claro e transparente. Os resultados obtidos encontram-se na tabela II.

Tabela II: Comportamento do sal *p*-metoxibenzenodiazônio **43** frente a bases.

Entrada	Base	Liberação de N ₂	Aquecimento	Coloração
1	NaOAc	-	-	Amarelo claro
2	Li ₂ CO ₃	-	-	Amarelo claro
3	BaCO ₃	-	-	Amarelo claro
4	KHCO ₃	-	-	Amarelo claro
5	NaHCO ₃	-	-	Amarelo claro
6	K ₂ CO ₃	Pouca	-	Alaranjada
7	Na ₂ CO ₃	-	-	Amarelo intenso
8		-	-	Marrom
9	Cs ₂ CO ₃	Intensa	Sim	Marrom
10	Et ₃ N	Intensa	-	Marrom escuro

Todos os testes foram realizados em Acetonitrila

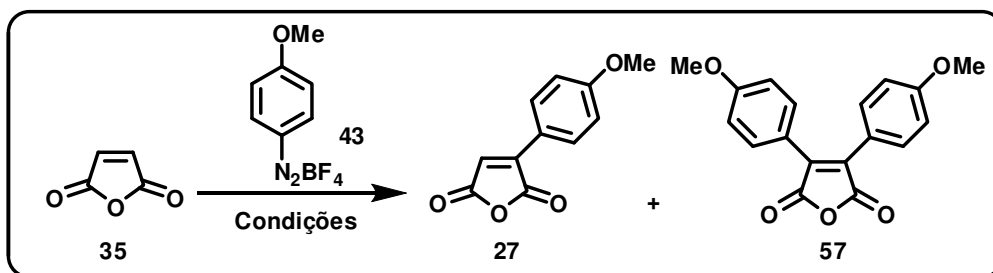
De acordo com a Tabela II as bases que se mostraram compatíveis com o sal (**43**) foram acetato de sódio (entrada 1), carbonato de lítio (entrada 2), carbonato de bário (entrada 3), bicarbonato de potássio (entrada 4) e bicarbonato de sódio (entrada 5). Com essas bases não se observou mudanças de cor e/ou temperatura, tampouco liberação de gás. Com carbonato de potássio (entrada 6) e carbonato de sódio (entrada 7), as soluções apresentaram mudança em sua coloração e no caso do K₂CO₃ pode-se observar liberação de nitrogênio.

Já imidazol (entrada 8), carbonato de cézio (entrada 9) e trietilamina (entrada 10) provocaram grande mudança na coloração sendo que os dois últimos também levaram à intensa liberação de nitrogênio.

As mudanças na coloração da solução e a forte liberação de gás, podem ser atribuídas a reações de decomposição do sal de arenodiazônio. Desse modo, optou-se por realizar os testes preliminares para a reação de arilação de Heck utilizando bases que provocaram menor variação na solução do sal de diazônio **43**.

Definidos o sal de diazônio a ser utilizado e as bases a serem testadas, partiu-se para a avaliação da reação de arilação de Heck empregando anidrido maleico. Testes iniciais revelaram que quantidades equivalentes ou pequeno excesso do sal de diazônio levam a baixa seletividade e baixos rendimentos para a formação do aduto diarilado e também que quantidades menores do anidrido maleico causavam os mesmos problemas na formação do aduto monoarilado, por isso foi necessário realizar um estudo preliminar para tentar estabelecer uma condição reacional eficiente.

No estudo preliminar da reação com anidrido maleico **35** e o sal tetrafluoroborato *p*-metoxibenzenodiazônio **43** (Esquema 22) foram realizados vários experimentos visando encontrar uma condição reacional eficiente. Nestes experimentos, variáveis como solvente, temperatura, fonte de Paládio, base, tempo de reação, uso ou não de aditivos e relação entre as quantidades de olefina e sal de arenodiazônio foram investigadas, os resultados encontram-se na tabela III.



Esquema 22

Tabela III: Variações da Reação de Heck com sal p-metoxibenzenodiazônio.

#	43	Condições Reacionais						($\%$) ^f	Mono: Di ^d
		Pd (mol%)	Base ^e	Solvente	T(°C)	Aditivos	t(h)		
1	4eq	Pd ₂ (dba) ₃ dba(2%)	NaOAc	CH ₃ CN	65	-	1	35	15:85
2 ^b	4eq	Pd ₂ (dba) ₃ dba(2%)	NaOAc	CH ₃ CN	ta	-	2	10	-
3	4eq	Pd ₂ (dba) ₃ dba(2%)	NaOAc	LI ^c	65	-	12	-	-
4	4eq	Pd(OAc) ₂ (2%)	NaOAc	CH ₃ CN	65	-	1	35	-
5	4eq	Pd(OAc) ₂ (2%)	-	CH ₃ CN	65	-	16	-	-
6	4eq	Pd(OAc) ₂ (2%)	-	MeOH/H ₂ O (1:1)	65	-	12	-	-
7	4eq	Pd(OAc) ₂ (2%)	-	CH ₃ CN/H ₂ O (1:1)	65	-	12	-	-
8	4eq	Pd(OAc) ₂ (2%)	NaOAc	MeOH	65	-	4	-	-
9 ^a	4eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	NaOAc	CH ₃ CN	ta	Anisol/DHF	1	12	40:60
10 ^a	4eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	NaOAc	CH ₃ CN	65	Anisol/DHF	1	45	5:95
11 ^{a,b}	4eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	NaOAc	CH ₃ CN	ta	Anisol/DHF	1	10	ni
12 ^a	4eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	NaOAc	CH ₃ CN	refluxo	Anisol/DHF	1	60	5:95
13 ^a	4eq	Pd(OAc) ₂ (8%)	NaOAc	CH ₃ CN	refluxo	Anisol/DHF	1	45	5:95
14	4eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	-	LI ^c	60	-	5	-	-
15	4eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	NaOAc	LI ^c	60	-	12	-	-
16	4eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	NaOAc	CH ₃ CN	refluxo	Benzonitrila/ DHF	1	36	5:95
17 ^a	4eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	NaOAc	CH ₃ CN/DMA (9:1)	refluxo	DHF	1	40	5:95
18	4eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	NaOAc	CH ₃ CN/NMP (9:1)	refluxo	-	1	>10	5:95
19 ^a	4eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	NaOAc	CH ₃ CN/DMSO (9:1)	refluxo	DHF	1	32	5:95
20 ^a	4eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	NaOAc	Benzonitrila	70	DHF	1	48	5:95
21 ^a	4eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	NaOAc	DMSO	refluxo	Anisol/DHF	1	>10	ni
22 ^a	4eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	Li ₂ CO ₃	CH ₃ CN	refluxo	Anisol/DHF	1	16	5:95
23 ^a	4eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	BaCO ₃	CH ₃ CN	refluxo	Anisol/DHF	1	-	-
24 ^a	4eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	Li ₂ CO ₃	CH ₃ CN	refluxo	Anisol/DHF	24	20	5:95
25 ^a	4eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	NaOAc	CH ₃ CN	refluxo	Anisol/DHF	12	40	1:99
26 ^a	4eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	NaOAc	Tolueno	60	Anisol/DHF	1	11	5:95
27 ^a	4eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	NaOAc	DMF	ta	Anisol/DHF	1	52	5:95
28 ^a	4eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	NaOAc	DMF	60	Anisol/DHF	1	46	5:95
29 ^a	4eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	NaOAc	DMF	60	Anisol/DHF	15	45	5:95
30 ^a	4eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	NaOAc	i-PrOH	90	Anisol/DHF	1	19	5:95
31 ^a	0,05eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	NaOAc	CH ₃ CN	refluxo	Anisol/DHF	1	72	95:5

^a Quantidades utilizadas de Anisol e/ou DHF foram respectivamente 8 mol % e 4 mol %. ^b Reação realizada sob ultrassom. ^c LI = Hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazólio. ^d Proporção determinada por CG da amostra bruto. ^e Em todos os casos foram utilizados 1,5 eq de base. ^f Rendimentos obtidos após purificação em coluna.

Esse estudo preliminar permitiu conhecer aspectos importantes da reação de arilação de Heck com anidrido maleico. Um dos aspectos mais relevantes da reação, descoberto com esses experimentos, diz respeito à relação existente entre a quantidade de anidrido maleico utilizada e o produto formado majoritariamente na reação. Conforme pode se verificar na entrada 12 o excesso do sal de diazônio, leva à formação do aduto de Heck diarilado **57**, no entanto, utilizando-se excesso do anidrido maleico (entrada 31) o produto formado majoritariamente é o aduto de Heck monoarilado **27**. Isso indica que a metodologia empregada pode levar ao aduto mono ou diarilado, de acordo com a necessidade e com um simples ajuste nas quantidades dos reagentes.

Os testes iniciais revelaram também que a utilização do catalisador paládio dibenzilidenoacetona $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{dba}]$ (entradas 1 a 3) com o sal *p*-metoxibenzenodiazônio, não foi uma boa opção. Além de baixos rendimentos, essas reações indicaram vários subprodutos (observados por cromatografia em camada delgada, CCD) provavelmente oriundos do ligante dibenzilidenoacetona - dba. Assim optou-se pela utilização de acetato de paládio $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ como catalisador para os demais testes.

Com relação aos solventes, verificou-se que entre os utilizados, a acetonitrila mostrou-se o mais eficiente (entradas 12 e 31). Em condições semelhantes, DMSO e tolueno, por exemplo, (entradas 21 e 26 respectivamente), forneceram rendimentos bem mais baixos. Os melhores resultados com acetonitrila podem ser explicados devido ao fato de ser um solvente polar que estabiliza as espécies catiônicas de paládio formadas e também por uma possível estabilização do paládio em sua esfera de coordenação.

Com esse estudo foi possível verificar também que houve incremento no rendimento da reação quando a temperatura utilizada foi a de refluxo de acetonitrila (entrada 12), em comparação à temperatura ambiente ou de 60 °C (entradas 9 e 10).

Entre as bases utilizadas, a que mostrou melhor resultado foi acetato de sódio (entradas 12 e 31). Embora carbonato de lítio (entradas 22 e 24) não tenha causado a decomposição aparente do sal de diazônio, essas reações não forneceram rendimentos satisfatórios.

Outra verificação importante foi a de que na ausência de base a reação de arilação de Heck nesse sistema não ocorre (entradas 5, 6, 7 e 14).

Por meio desses experimentos também foi possível observar que a conversão do anidrido maleico e o rendimento da reação não aumentam de forma significativa com o passar do tempo, o que fica claro ao compararmos as entradas 12 e 25.

A utilização de aditivos como anisol e 2,3-diidrofurano que foram inicialmente investigados pelo aluno de pós-doutorado Paulo Meira, mostraram-se cruciais para o aumento no rendimento da reação. O 2,3-diidrofurano é o agente responsável pela redução do Pd^{II} à espécie catalítica de Pd^0 . Nesses casos, durante os procedimentos experimentais foi possível visualizar uma fina suspensão escura após a adição da solução de 2,3-diidrofurano na solução de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ em acetonitrila. É provável que o anisol contribua para estabilizar a espécie de $\text{Pd}(0)$ formada no meio reacional.

De acordo com a tabela III, estabeleceu-se que, entre as condições testadas inicialmente, a que se mostrou mais eficiente para a reação de Heck com anidrido maleico empregando o sal tetrafluoroborato *p*-metoxibenzenodiazônio foi a que utilizou $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4 mol%) como catalisador, acetato de sódio como base e os aditivos anisol (8 mol%) e DHF (4 mol%) em refluxo de acetonitrila.

Utilizando esta condição e excesso de sal de diazônio (4 equivalentes) obteve-se majoritariamente o aduto de Heck diarilado **57** em 60 % de rendimento, numa proporção de 95:5 favorecendo o aduto diarilado (entrada 12).

Com condição semelhante, porém usando excesso do anidrido maleico (vinte equivalentes) foi obtido majoritariamente o aduto de Heck monoarilado **27** em 72% de rendimento e numa proporção 95:5 (entrada 31). O grande excesso de anidrido maleico foi necessário para se obter maior seletividade na reação.

A figura 3 mostra uma seção do espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H do aduto de Heck monoarilado **27** na qual é possível verificar os dupletos em 7.99 e 7,00 ppm relativos aos hidrogênios aromáticos Hb e Ha respectivamente, bem como o simpleto em 6,83 ppm relativo ao hidrogênio olefínico.

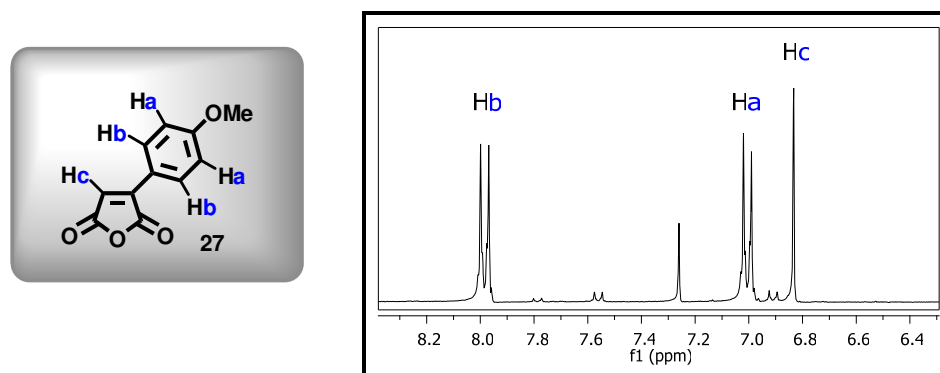


Figura 3: Expansão do Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck monoarilado **27**.

Interessante salientar que os adutos de Heck monoarilado e diarilados derivados do sal tetrafluoroborato *p*-metoxibenzenodiazônio são materiais fluorescentes quando em solução. O aduto monoarilado **27** apresenta fluorescência azul e o aduto diarilado **57** apresenta fluorescência verde (Figura 4).

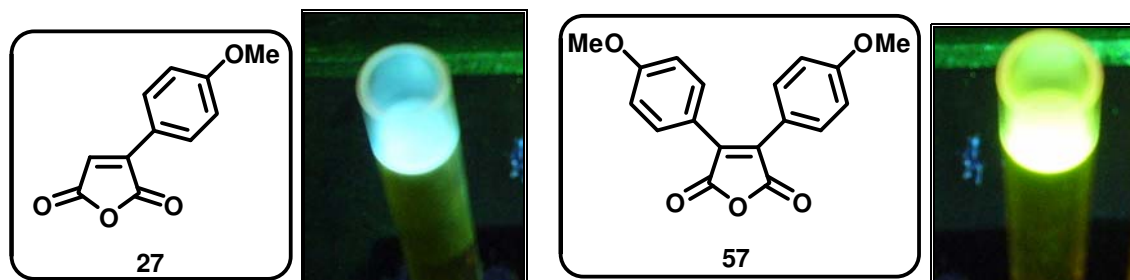
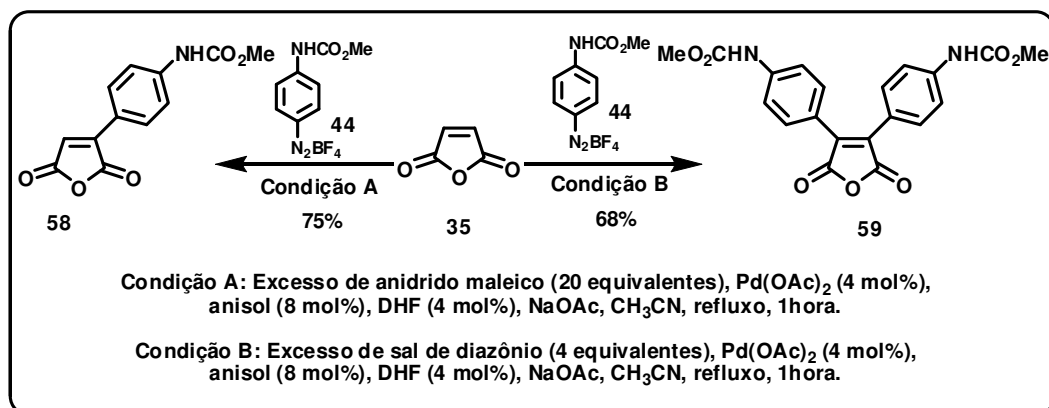


Figura 4: Fluorescência dos adutos de Heck **27** e **57**.

1.3.3 Reação de Heck com Anidrido Maleico empregando diferentes Sais de Arenodiazônio

Após os testes iniciais da reação de arilação de Heck usando anidrido maleico, investigou-se a reação empregando outros sais tetrafluoroborato arenodiazônio. O sal tetrafluoroborato 4-(*N*-carboximetil)-benzenodiazônio **44** foi usado para investigar a formação do aduto de Heck monoarilado, utilizando-se para tanto excesso de anidrido maleico, e também para investigar a formação do aduto de Heck diarilado, usando-se excesso do sal, conforme esquema 23.



Esquema 23

O aduto de Heck monoarilado **58**, preparado através da condição **A** com 20 equivalentes de anidrido maleico, usando acetato de paládio como catalisador, acetato de sódio como base, anisol e 2,3-diidrofurano como aditivos em refluxo de acetonitrila foi obtido em 75% de rendimento, numa proporção de 99:1 em relação ao aduto diarilado.

Já o aduto diarilado **59**, preparado por meio da condição **B** que emprega excesso do sal de diazônio, usando acetato de paládio como catalisador, acetato de sódio como base, anisol e 2,3-diidrofurano como aditivos em refluxo de acetonitrila foi obtido com rendimento de 68% de rendimento numa proporção de 99:1 em relação ao aduto de Heck monoarilado.

Na figura 5, uma seção do espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H do aduto diarilado **59** mostra os dupletos em 7,51 e 7,41 ppm relativos aos hidrogênios aromáticos Hb e Ha respectivamente. Nesta expansão também é possível observar o simpleto em 7,09 referente aos hidrogênios – NH.

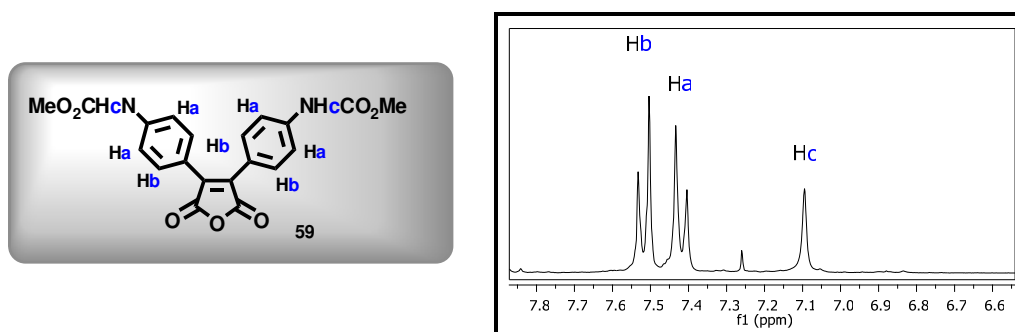
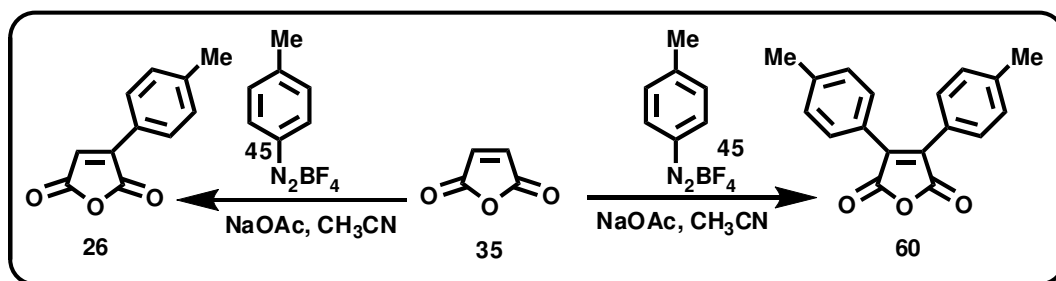


Figura 5: Expansão do Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CD₃CN) do aduto de Heck diarilado **59**.

Estes novos adutos de Heck também apresentaram fluorescência, sendo que o aduto monoarilado apresentou fluorescência azul e o aduto diarilado apresentou fluorescência amarela.

A seguir investigou-se a reação de Heck com anidrido maleico empregando o sal *p*-metilbenzenodiazônio **45** (Esquema 24) nas condições descritas anteriormente usando-se acetato de paládio como catalisador, acetato de sódio como base, anisol e 2,3-diidrofurano como aditivos em refluxo de acetonitrila. Infelizmente com esse sistema, a reação para a formação do aduto de Heck monoarilado **26** se processou com apenas 15% de rendimento. Já a reação para formação do aduto de Heck diarilado não levou à formação do produto. Sendo assim, fez-se necessário testar outras condições para realizar a reação (Tabela IV).



Esquema 24

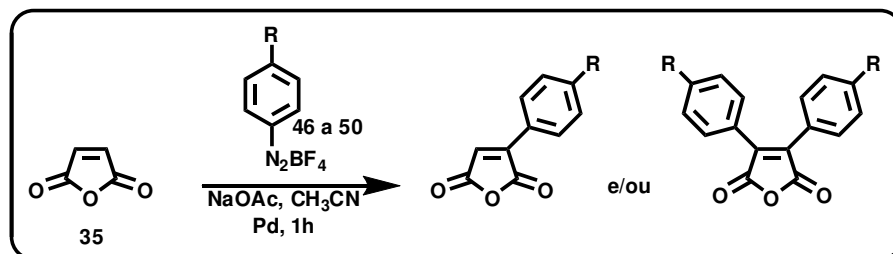
Tabela IV: Reações de Heck com o sal *p*-metilbenzenodiazônio **45**.

#	45	Condições Reacionais				(%)	Mono:Di ^a
		Pd (mol%)	T (°C)	Aditivos	t		
1	4eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	refluxo	Anisol/DHF	1h	-	-
2	0,05eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	refluxo	Anisol/DHF	1h	15	90:10
3	4eq	Pd ₂ (dba) ₃ dba (2%)	65	-	1h	>10	10:90
4 ^b	4eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	ta	Anisol/DHF	1h	>20	10:90
5 ^b	4eq	Pd ₂ (dba) ₃ dba (2%)	50	-	1h	31	10:90
6 ^b	4eq	Pd ₂ (dba) ₃ dba (2%)	ta	-	2h	30	10:90
7 ^b	0,05eq	Pd ₂ (dba) ₃ dba(2%)	50	-	1h	60	95:5

^a Proporção medida por CG. ^b Reações realizadas em ultrassom.

De acordo com a tabela IV pode se verificar que a partir do sal tetrafluoroborato *p*-metilbenzenodiazônio **45**, só foi possível preparar os adutos de Heck com rendimentos razoáveis quando a reação foi realizada em ultrassom (entradas 4, 5, 6 e 7). Entre as condições testadas, a que se mostrou mais eficiente foi a utilização de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{dba}$ (2 mol %), acetato de sódio como base e acetonitrila como solvente. Desse modo foi possível preparar o aduto monoarilado **26** em 60% de rendimento numa proporção de 95:5 em relação ao aduto diarilado. Também foi possível preparar o aduto diarilado **60** em 31% de rendimento numa proporção de 9:1 com relação ao monoarilado.

A melhor condição reacional encontrada nos testes preliminares para a preparação dos adutos de Heck di- e monoarilados derivados do sal tetrafluoroborato *p*-metoxibenzenodiazônio **43** (utilizando acetato de paládio como catalisador, acetato de sódio como base, anisol e 2,3-diidrofurano como aditivos em refluxo de acetonitrila) também foi utilizada para investigar a reação de arilação com sais tetrafluoroboratos arenodiazônio contendo grupos retiradores de elétrons (Esquema 25, tabela V). Essa condição, no entanto, não levou à formação dos adutos de Heck tanto nas reações para preparação dos adutos monoarilados (entradas 1, 7, 13, 19 e 25) como nas reações de preparação dos adutos diarilados (entradas 3, 9, 15, 21 e 27).



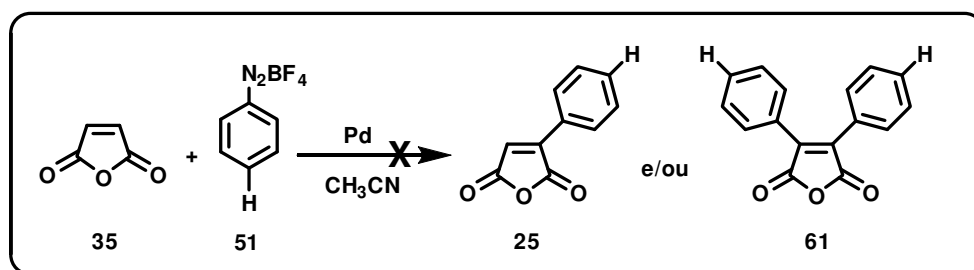
Esquema 25

Tabela V: Reação de Heck com sais de diazônio com grupos retiradores de elétrons

#	R	46 a 50	Condições Reacionais			(%)
			Pd (mol%)	T (°C)	Aditivos	
1	Cl (46)	0,05 eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	refluxo	Anisol/DHF	-
2	Cl (4)	0,05 eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	60	Anisol/DHF	-
3	Cl (46)	4 eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	refluxo	Anisol/DHF	-
4	Cl (46)	4 eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	60	Anisol/DHF	-
5	Cl (46)	0,05 eq	Pd ₂ (dba) ₃ dba	refluxo	-	-
6	Cl (46)	4 eq	Pd ₂ (dba) ₃ dba	refluxo	-	-
7	Br (47)	0,05 eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	refluxo	Anisol/DHF	-
8	Br (47)	0,05 eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	60	Anisol/DHF	-
9	Br (47)	4 eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	refluxo	Anisol/DHF	-
10	Br (47)	4 eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	60	Anisol/DHF	-
11	Br (47)	0,05 eq	Pd ₂ (dba) ₃ dba	refluxo	-	-
12	Br (47)	4 eq	Pd ₂ (dba) ₃ dba	refluxo	-	-
13	I (48)	0,05 eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	refluxo	Anisol/DHF	-
14	I (48)	0,05 eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	60	Anisol/DHF	-
15	I (48)	4 eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	refluxo	Anisol/DHF	-
16	I (48)	4 eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	60	Anisol/DHF	-
17	I (48)	0,05 eq	Pd ₂ (dba) ₃ dba	refluxo	-	-
18	I (48)	4 eq	Pd ₂ (dba) ₃ dba	refluxo	-	-
19	F (49)	0,05 eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	refluxo	Anisol/DHF	-
20	F (49)	0,05 eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	60	Anisol/DHF	-
21	F (49)	4 eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	refluxo	Anisol/DHF	-
22	F (49)	4 eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	60	Anisol/DHF	-
23	F (49)	0,05 eq	Pd ₂ (dba) ₃ dba	refluxo	-	-
24	F (49)	4 eq	Pd ₂ (dba) ₃ dba	refluxo	-	-
25	NO ₂ (50)	0,05 eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	refluxo	Anisol/DHF	-
26	NO ₂ (50)	0,05 eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	60	Anisol/DHF	-
27	NO ₂ (50)	4 eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	refluxo	Anisol/DHF	-
28	NO ₂ (50)	4 eq	Pd(OAc) ₂ (4%)	60	Anisol/DHF	-
29	NO ₂ (50)	0,05 eq	Pd ₂ (dba) ₃ dba	refluxo	-	-
30	NO ₂ (50)	4 eq	Pd ₂ (dba) ₃ dba	refluxo	-	-

Como mostra a tabela V, outros experimentos foram realizados na tentativa de preparar os adutos de Heck com os sais de diazônio contendo grupos retiradores. As reações foram realizadas a 60 °C utilizando acetato de paládio, e também em refluxo, usando $\text{Pd}_2(\text{dba})_3(\text{dba})$. No entanto não houve indicação de formação do produto. Em alguns casos, por exemplo, com sais tetrafluoroborato *p*-bromobenzenodiazônio **47**, *p*-fluorobenzenodiazônio **49** e *p*-nitrobenzenodiazônio **50** foi possível observar apenas a formação de produtos de homoacoplamento em baixos rendimentos, como por exemplo o 4,4-dinitrobifenila.

Após testar a reação de Heck com sais de diazônio contendo grupos retiradores e doadores de elétrons, decidimos avaliar também a reação frente ao sal de diazônio sem substituintes, tetrafluoroborato benzenodiazônio **51** (esquema 26). A condição utilizando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, anisol e 2,3-diidrofurano, com acetato de sódio como base em refluxo de acetonitrila não levou à formação dos adutos de Heck mono ou diarilados.



Esquema 26

Vários testes foram realizados variando temperatura, fonte de paládio, tempo reacional, porém em nenhum teste houve formação dos produtos desejados. Entretanto observou-se que em todos os testes houve formação de um produto relativamente polar facilmente observado por CCD. Posterior caracterização mostrou tratar-se da fenilacetamida **62** (Figura 6).

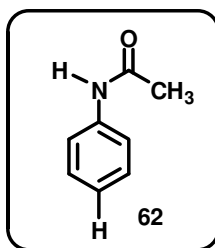
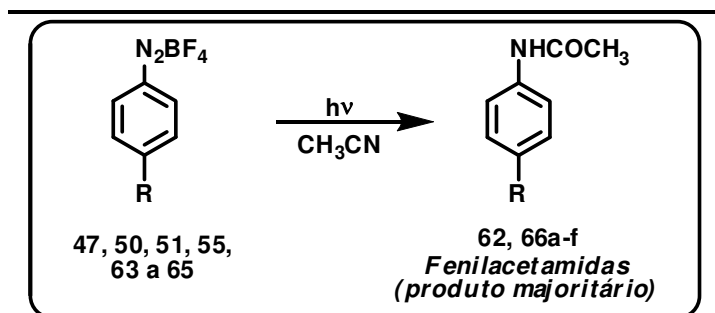


Figura 6: Fenilacetamida **62**.

A fenilacetamida **62** foi obtida com rendimentos superiores a 70% em todos os testes realizados com o sal benzenodiazônio **51**.

Uma busca na literatura levou a um recente trabalho de Albini *et al*⁵¹ no qual foi avaliada a fotodecomposição de sete sais tetrafluoroboratos arenodiazônio *p*-substituídos com grupos doadores, retiradores e também com o sal tetrafluoroborato benzenodiazônio **51**. O solvente escolhido para o estudo foi acetonitrila com 0,1% de água em função da boa solubilidade dos sais nesse meio, e a irradiação foi realizada através de lâmpadas com máximos de emissão de 310 ou 360 nm (Esquema 27). A formação das fenilacetamidas ocorreu em rendimentos que variaram de 37 a 86%.

⁵¹ Milanesi, S.; Fagnoni, M.; Albini, A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 603.

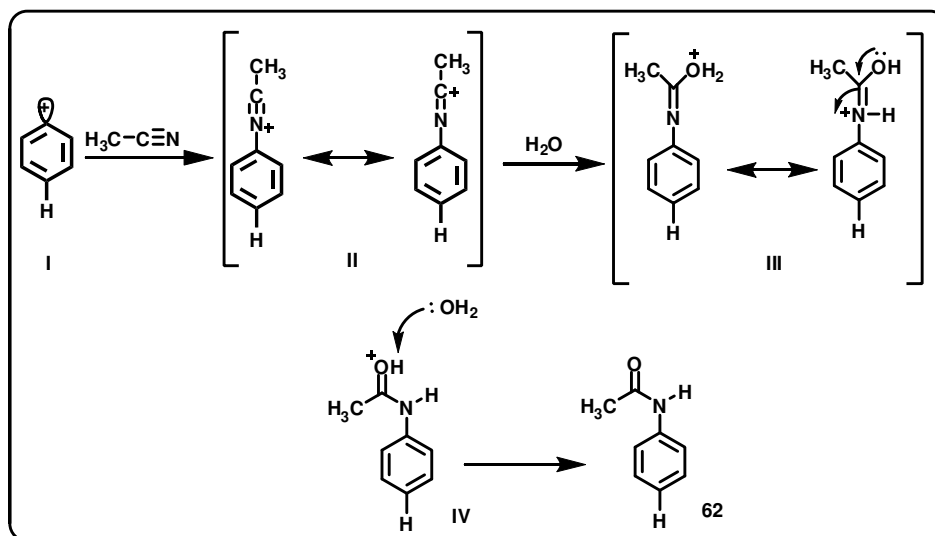


Esquema 27

#	Sal	R	Produto	(%) ^a
1	47	Br	66a	41
2 ^b	50	NO ₂	66b	-
3	51	H	62	76
4	55	CN	66c	69
5	63	CH ₃ CO	66d	37
6	64	<i>t</i> -Bu	66e	86
7	65	NMe ₂	66f	68

^a Rendimentos determinados por CG. ^b Com o sal tetrafluoroborato *p*-nitrobenzenodiazônio observou-se como produto o nitrobenzeno.

Segundo os autores, a fenilacetamida é formada pela reação do cátion arila (gerado fotoliticamente) com o solvente, gerando o íon nitrílio que a seguir sofre adição de água. De acordo com o mecanismo sugerido (Esquema 28), o cátion arila sofre a adição de acetonitrila levando a formação do cátion nitrílio II. A seguir, o par de elétrons do oxigênio da água ataca o carbono do íon nitrílio, que após transferência de próton leva ao intermediário IV, cuja desprotonação fornece a fenilacetanilida **62**.



Esquema 28: Mecanismo de formação da fenilacetamida **62**.

Com a finalidade de avaliar se o que estava ocorrendo em nosso sistema tratava-se do mesmo tipo de reação, realizou-se um teste com o balão reacional envolto em papel de alumínio para impedir que a radiação ultravioleta incidisse no meio reacional. Nessa situação a fenilacetamida **62** foi formada com 10% de rendimento apenas, indicando assim que a radiação ultravioleta desempenha papel fundamental na reação.

Para descartar uma possível participação do paládio na formação da fenilacetamida **62**, realizamos um teste na ausência do catalisador e verificamos que a mesma formou-se após 1 hora de reação, em 77% de rendimento.

A formação da fenilacetamida fica evidente no espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H (Figura 7), no qual se pode observar o sinal em 8,01 ppm relativo ao hidrogênio ligado ao nitrogênio da amida e os sinais entre 7,51 e 7,05 ppm referentes aos hidrogênios aromáticos. Além disso, também é possível observar o simpleto em 2,14 ppm relativo aos hidrogênios da metila.

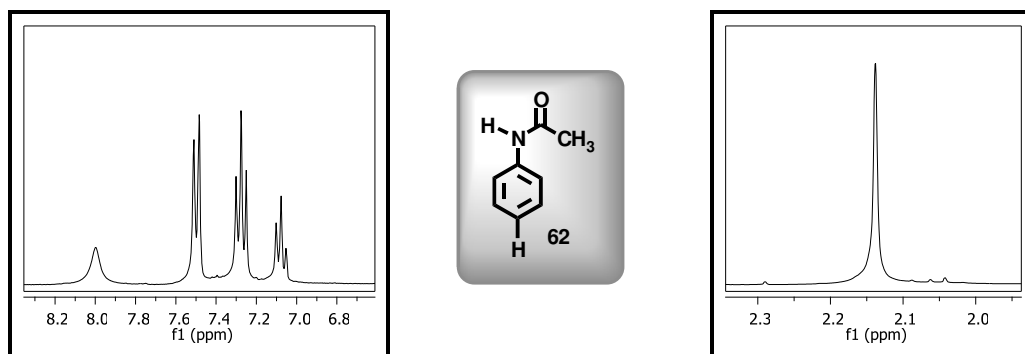


Figura 7: Expansões do Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) da fenilacetamida **62**.

A reação entre o sal de diazônio e o solvente promovida pela radiação ultravioleta natural foi observada também com o sal *p*-metilbenzenodiazônio **45**, fornecendo a acetamida **67** cujo rendimento foi de 72%, e com o sal *p*-carboximetilbenzenodiazônio **52**, nesse caso levando a acetamida **68** com 45% de rendimento (Figura 8).

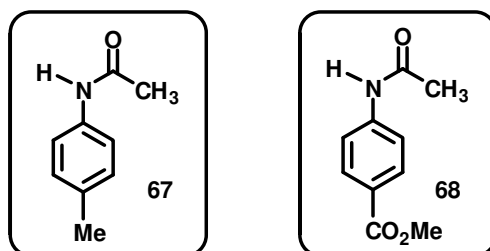


Figura 8: Acetamidas **67** e **68**.

O comportamento do sal benzenodiazônio **51** foi avaliado também frente à utilização de metanol como solvente. Nesse caso, o acompanhamento reacional por cromatografia gasosa – CG mostrou a formação de anisol como único produto da reação. Cabe ainda ressaltar que Albini *et al*⁵² obtiveram as fenilacetamidas por meio de radiação artificial, e em nosso caso, as mesmas foram obtidas com radiação natural.

⁵² Ver referência 51.

1.3.4 Investigando Outros Catalisadores a base de Paládio

O estudo preliminar da reação de Heck com anidridos maleicos mostrou que acetato de paládio combinado com os aditivos 2,3-diidrofurano e anisol fornece bons resultados para a arilação de Heck com os sais tetrafluoroborato *p*-metoxibenzenodiazônio **43** e tetrafluoroborato 4-(*N*-carboximetil)benzenodiazônio **44** contendo grupos doadores de elétrons. Entretanto, além dos rendimentos terem sido apenas razoáveis, essa condição reacional não se mostrou eficiente para a reação de arilação de Heck com sais de diazônio contendo grupos retiradores de elétrons. Desse modo, foi necessário investigar outros catalisadores na tentativa de obter melhores rendimentos para os adutos mono e diarilados já preparados, bem como tornar viável a utilização de sais de diazônio contendo grupos retiradores de elétrons.

Para investigar o comportamento de outros catalisadores na reação de arilação do anidrido maleico, optou-se por utilizar a reação de preparação do aduto monoarilado com o sal tetrafluoroborato *p*-metoxibenzenodiazônio **43**. Essa escolha se deu em virtude dos adutos de Heck monoarilados apresentarem rendimentos superiores àqueles apresentados pelos adutos diarilados, por sua preparação envolver a utilização de menor quantidade de sal de diazônio (o que por sua vez diminui a possibilidade de subprodutos) e também pelas vantagens oferecidas por este sal e já mencionadas anteriormente.

Os novos catalisadores testados foram PEPPSI™ (sigla em inglês para **P**yridine-**E**nhanced **P**recatalyst **P**reparation **S**tabilization and **I**nitiation) e os catalisadores de paládio que possuem ácidos fosfinosos como ligantes, POPd e POPd₁ (Figura 9).

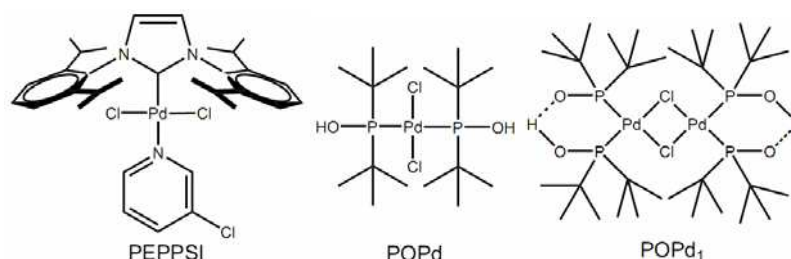


Figura 9: Novos Catalisadores Investigados na Reação de Arilação de Heck.

A escolha por esses catalisadores foi motivada pelo desempenho demonstrado em reações de acoplamentos cruzados. O catalisador conhecido como PEPPSI-IPr foi desenvolvido por Mike Organ⁵³ e tem apresentado resultados excelentes em acoplamentos de Negishi⁵⁴, Suzuki⁵⁵ e Kumada⁵⁶. O catalisador POPd, desenvolvido por George Li⁵⁷ apresenta excelentes resultados na reação de arilação de Heck de olefinas desativadas⁵⁸. Além disso, esses catalisadores podem ser obtidos pela síntese em laboratório e por importação e também apresentam estabilidade e fácil manipulação.

⁵³ Organ, M. G. Rational catalyst design and its application in sp^3 - sp^3 couplings. Apresentado na 230th National Meeting of the American Chemical Society, Washington, DC, **2005**; Abstract 308.

⁵⁴ Organ, M. G.; Avola, S.; Dubovyk, I. *Chem. Eur. J.* **2006**, *18*, 4749.

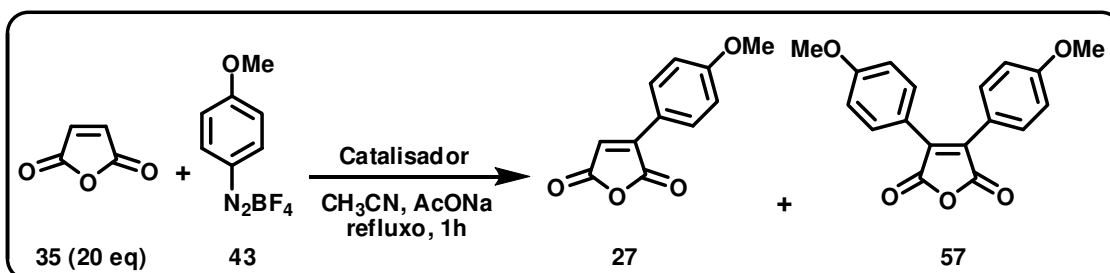
⁵⁵ O'Brien, C. J.; Kantchev, E. A. B.; Valente, C.; Hadei, N.; Chass, G. A.; Lough, A.; Hopkinson, A. C.; Organ, M. G. *Chem. Eur. J.* **2006**, *18*, 4743.

⁵⁶ Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.

⁵⁷ Li, G. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1513.

⁵⁸ Wolf, C.; Lerebours, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7551.

Os catalisadores foram testados na reação de arilação de Heck com anidrido maleico utilizando acetonitrila como solvente e acetato de sódio como base (Esquema 29, tabela VI)



Esquema 29

Tabela VI: Reação de Heck com diferentes catalisadores

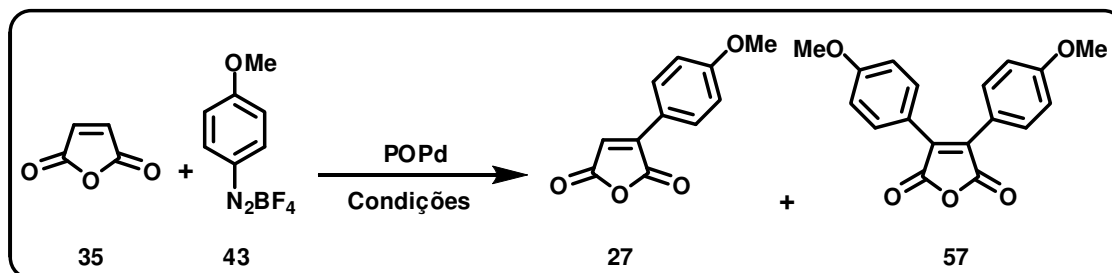
#	Catalisador	Rend. (%) ^a	Mono/Di ^b
1	PEPPSI-IPr TM (2 mol%)	90	90:10
2	POPd (2 mol%)	95	95:5
3	POPd1 (2 mol%)	73	90:10

^a Rendimentos calculados após purificação cromatográfica. ^b Proporção determinada por CG.

Os três catalisadores testados se mostraram eficientes, sendo que o catalisador PEPPSI-IPrTM e o catalisador POPd apresentaram os melhores rendimentos. Utilizando o catalisador POPd₁ foi possível obter o aduto de Heck monoarilado **27** em 73% de rendimento e numa proporção de 90:10 em relação ao aduto diarilado. Quando o catalisador PEPPSI foi utilizado, o aduto de Heck monoarilado foi obtido com 90% de rendimento e na razão de 90:10. O catalisador que demonstrou melhor desempenho foi POPd cuja reação forneceu o aduto de Heck **27** em 95% de rendimento e proporção de 95:5 em relação ao aduto diarilado **57** (Tabela VI, Entrada 2).

Embora ambos catalisadores tenham apresentado um desempenho satisfatório, decidiu-se por prosseguir o estudo da reação com o catalisador POPd que se mostrou mais eficiente. Essa eficiência observada com o catalisador POPd mesmo na ausência de aditivos pode ser explicada pela presença de ligantes do tipo ácido fosfinoso que permitem uma estabilização do paládio semelhante àquela observada em sistemas em que há utilização de fosfinas.

A reação de arilação de Heck com anidrido maleico e o sal *p*-metoxibenzenodiazônio **43** utilizando o catalisador POPd foi explorada em vários aspectos a fim de avaliar o comportamento desse sistema em diferentes condições reacionais (Esquema 30, Tabela VII).



Esquema 30

Tabela VII: Reação de Heck com anidrido maleico e sal *p*-metoxibenzenodiazônio utilizando POPd.

35		Condições						Rend. (%)	Mono:Di ^a
		POPd	Base	Solvente	T(°C)	Aditivos	t(h)		
1	20 eq	2mol%	NaOAc	DMF	ta	-	1	64	90:10
2 ^b	20 eq	2mol%	NaOAc	DMF	50	-	1	10	90:10
3	20 eq	2mol%	NaOAc	DMF	70	-	1	-	-
4	20 eq	2mol%	NaOAc	Tolueno	refluxo	-	1	58	90:10
5	20 eq	2mol%	NaOAc	THF	refluxo	-	1	47	90:10
6	20 eq	2mol%	NaOAc	1,4-dioxano	80	-	1	65	90:10
7	20 eq	2mol%	NaOAc	1,4-dioxano	80	-	3	50	90:10
8	20 eq	2mol%	NaOAc	1,4-dioxano	100	-	1	60	90:10
9	20 eq	2mol%	NaOAc	PEG 400	100	-	1	36	90:10
10	20 eq	2mol%	NaOAc	CH ₃ CN	ta	-	1	45	90:10
11	20 eq	2mol%	NaOAc	CH ₃ CN	70	-	1	80	90:10
12 ^d	20 eq	2mol%	NaOAc	CH ₃ CN	refluxo	-	1	95	95:5
13	20 eq	2mol%	NaOAc	CH ₃ CN	refluxo	-	15	45	95:5
14	20 eq	1mol%	NaOAc	CH ₃ CN	refluxo	-	1	85	95:5
15 ^b	20 eq	0,5mol%	NaOAc	CH ₃ CN	refluxo	-	1	82	95:5
16 ^b	20 eq	0,1mol%	NaOAc	CH ₃ CN	refluxo	-	1	80	95:5
17	20 eq	2mol%	Sal de Rochele	CH ₃ CN	refluxo	-	1	70	90:10
18 ^c	20 eq	1mol%	NaOAc	CH ₃ CN	ta	CO	1	86	90:10
19	20 eq	2mol%	NaOAc	H ₂ O	refluxo	<i>n</i> -Bu ₄ NBr	1	-	-
20	20 eq	2mol%	NaOAc	CH ₃ NO ₂	100	-	18	85	92:8
21	20 eq	2mol%	NaOAc	CH ₃ NO ₂	60	-	18	44	92:8
22	20 eq	2mol%	NaOAc	DMSO	100	-	18	60	90:10
23 ^e	20 eq	2mol%	NaOAc	CH ₃ CN/PPG	90	-	1	71	95:5
24 ^f	20 eq	2mol%	NaOAc	CH ₃ CN	refluxo	-	1	79	95:5
25 ^g	20 eq	2mol%	NaOAc	CH ₃ CN	refluxo	-	1	94	95:5
26 ^h	20 eq	2mol%	NaOAc	CH ₃ CN	refluxo	-	1	92	95:5
27	50 eq	2mol%	NaOAc	CH ₃ CN	refluxo	-	1	95	95:5

^a Proporção determinada por CG. ^b A quantidade de catalisador necessária foi utilizada como uma solução de concentração 0,1 M em acetonitrila. ^c Reação realizada sob atmosfera de CO. ^d Reação realizada com 1,5 equivalente de NaOAc. ^e PPG = polipropilenoglicol utilizado na proporção de 1:1 em relação à acetonitrila. ^f Reação realizada com 0,5 equivalentes de NaOAc. ^g Reação realizada com 1,0 eq de NaOAc. ^h Reação realizada com 2,0 equivalentes de NaOAc.

Como mostra a tabela VII, nenhuma das condições reacionais testadas superou em rendimento àquela encontrada anteriormente para realizar a preparação do anidrido maleico monoarilado através do sal *p*-metoxibenzenodiazônio **43** com POPd, utilizando acetato de sódio como base em refluxo de acetonitrila. No entanto, esse estudo permitiu constatar aspectos importantes da reação de arilação de Heck. Foi possível verificar, por exemplo, que a reação se processa em vários solventes. A maioria dos solventes testados levou à formação do produto com rendimentos razoáveis. A exceção foi H₂O que, quando utilizada como solvente, não forneceu o aduto de Heck monoarilado mesmo com o uso de um catalisador de transferência de fase, no caso, brometo de tetrabutylamônio (entrada 19).

Com acetonitrila, a reação se mostrou dependente da temperatura, apresentando um rendimento de apenas 45% quando realizada a temperatura ambiente (entrada 10). Entretanto, realizando a reação a temperatura ambiente sob atmosfera de monóxido de carbono (CO), o aduto de Heck monoarilado foi produzido em 86% (entrada 18).

Com nitrometano (entradas 20 e 21), o mesmo comportamento de dependência da temperatura foi observado. Realizando a reação a 100 °C, o rendimento foi de 85%. Diminuindo a temperatura para 60 °C a obtenção do aduto de Heck monoarilado caiu para 44%. Além disso, se observou que a reação foi muito mais lenta do que comparada à reação com acetonitrila.

Utilizando *N,N*-dimetilformamida (DMF), outro solvente polar aprótico, observamos um comportamento contrário ao apresentado com acetonitrila, a reação realizada a temperatura ambiente forneceu o aduto de Heck em 64% de rendimento (entrada 1), aumentando a temperatura para 50 °C, o rendimento caiu para 10% (entrada 2) e a 70 °C a reação não se processou (entrada 3).

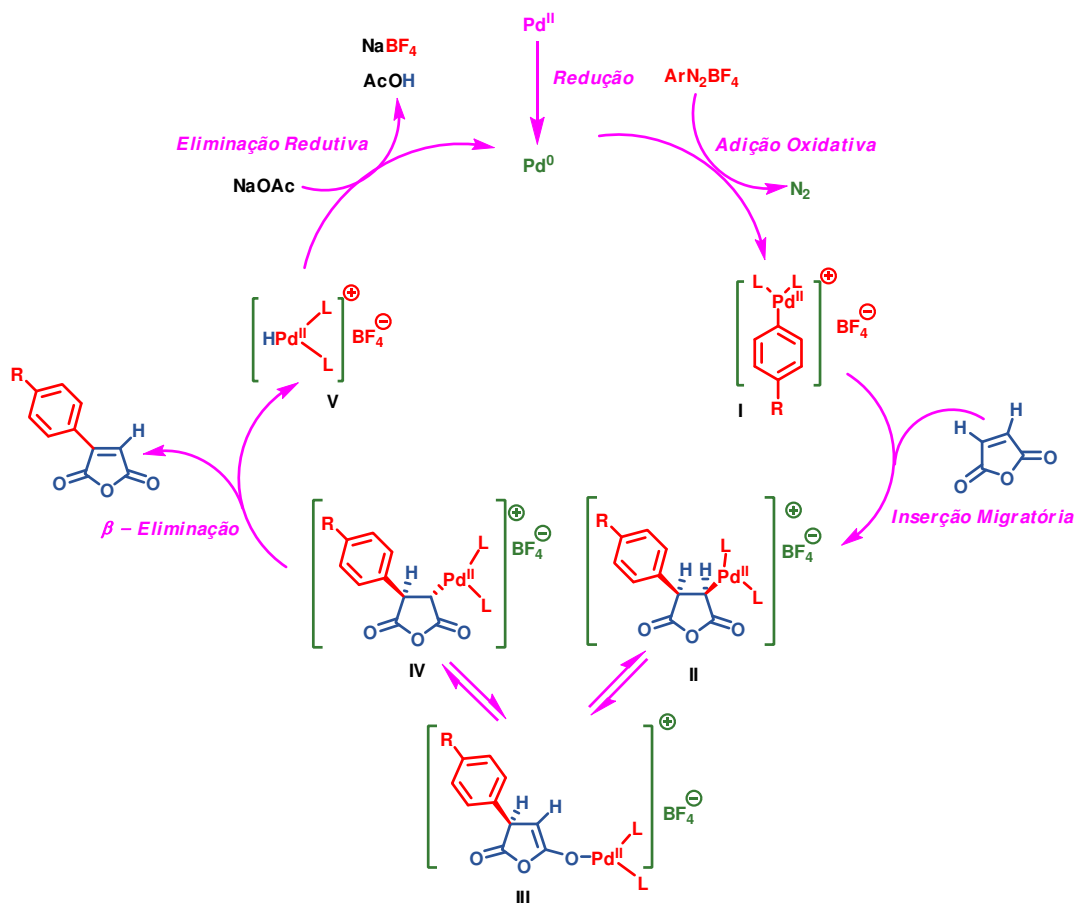
A quantidade de acetato de sódio utilizada foi também avaliada. Utilizando 1,0, 1,5 ou 2,0 equivalentes de acetato de sódio em relação ao sal de diazônio não se observou variação relevante no rendimento da reação (entradas 12, 25 e 26). Todavia, utilizando 0,5 equivalentes de acetato de sódio em relação ao sal de diazônio, o rendimento caiu para 79%.

Uma observação interessante é que mesmo uma diminuição considerável na quantidade do catalisador POPd não causa uma redução significativa no rendimento da reação. A reação foi realizada utilizando-se 1 mol % do catalisador e nessa condição forneceu o produto em 85% de rendimento (entrada 14). Utilizando 0,5 mol % do catalisador o rendimento obtido foi de 82% (entrada 15). Diminuindo ainda mais a quantidade de catalisador para 0,1 mol %, ou seja, vinte vezes menos do que a condição inicial, a reação levou a formação do aduto de Heck em 80% de rendimento (entrada 16).

Em todas as condições testadas nas quais houve formação do aduto de Heck monoarilado, foi possível observar também a formação do aduto de Heck diarilado em pequenas proporções. A fim de tentar minimizar a formação desse aduto, foi realizado um teste utilizando 50 equivalentes de anidrido maleico (entrada 27).

Esperava-se que aumentando a quantidade de olefina, a mesma reagisse rapidamente com todo o sal de diazônio disponível de modo que não fosse possível a formação do composto diarilado. Curiosamente, mesmo nessa situação o aduto de Heck diarilado foi formado em pequena quantidade indicando que o aduto de Heck monoarilado é mais reativo frente à reação de arilação de Heck do que o próprio anidrido maleico.

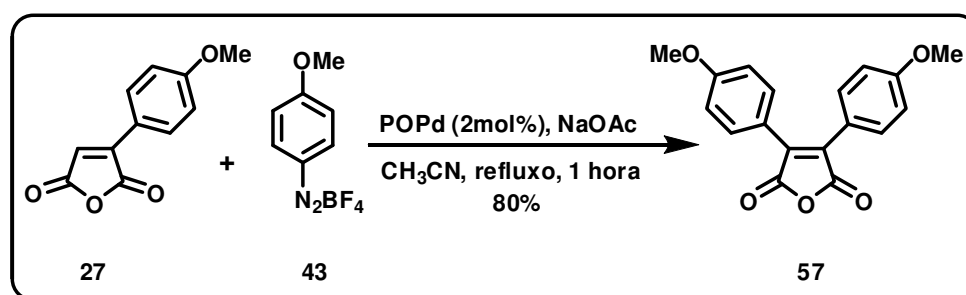
No mecanismo sugerido, o ciclo catalítico envolve inicialmente a redução do Pd^{II} a Pd^0 (Esquema 31). A seguir, tem-se a adição oxidativa do paládio ao sal de arenodiazônio com eliminação de nitrogênio levando ao intermediário I que, por sua vez, sofre inserção migratória da dupla ligação do anidrido maleico levando ao intermediário II. No intermediário II não é possível ocorrer a β -eliminação visto que o hidrogênio em β e o paládio estão orientados em *trans*. Desse modo sugere-se que o intermediário II esteja em equilíbrio com uma espécie de “enolato de paládio”, intermediário III, este por sua vez está em equilíbrio com o intermediário IV, passível de sofrer a etapa de β -eliminação, visto que agora tem o hidrogênio β e o paládio em *cis*. A etapa de β -eliminação fornece o aduto monoarilado e o hidreto de paládio V que sofre eliminação redutiva com auxílio do acetato de sódio, restaurando o Pd^0 para o ciclo catalítico.



Esquema 31: Ciclo catalítico proposto para a formação do aduto de Heck monoarilado através da Reação de Heck.

Por meio da reação de Heck utilizando POPd também realizou-se a preparação do aduto monoarilado **27** numa escala bem maior que a usual (0,5 mmol do sal de diazônio) utilizando 5 mmol do sal de diazônio, cerca de 1,1 g. Em função da grande quantidade de catalisador necessária, decidiu-se realizar a reação utilizando 1 mol% de POPd. A reação em refluxo de acetonitrila, com acetato de sódio como base, se processou em 1 hora e forneceu o aduto de Heck monoarilado em 92% de rendimento, comprovando a manutenção do rendimento mesmo a uma escala maior e com diminuição da quantidade de catalisador.

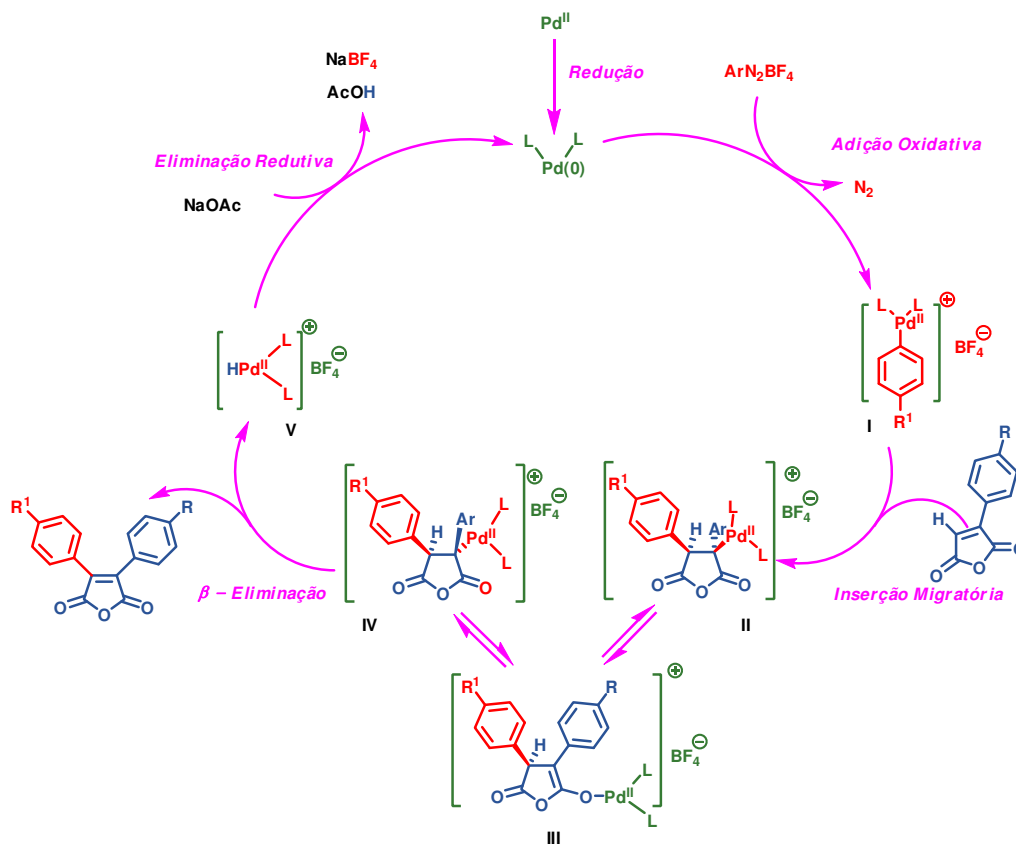
Como mencionado anteriormente, a formação do aduto de Heck diarilado, mesmo em pequenas proporções, foi uma constante nas reações visando à formação do aduto de Heck monoarilado, o que chama atenção para sua reatividade. Mesmo na presença de largo excesso de anidrido maleico, o aduto de Heck monoarilado reage com o sal de diazônio para formar o composto diarilado. Sendo assim decidiu-se realizar a reação de Heck com o aduto monoarilado e o sal *p*-metoxibenzenodiazônio **43** para a formação do aduto de Heck diarilado nas condições preestabelecidas (Esquema 32).



Esquema 32

A obtenção do aduto de Heck diarilado **57** através da reação de Heck empregando o aduto monoarilado **27** e o sal *p*-metoxibenzenodiazônio **43** foi realizada em duas etapas consecutivas com rendimento total de 80% para as duas etapas. Esse rendimento é superior ao obtido na preparação direta do aduto de Heck diarilado usando as melhores condições encontradas no estudo preliminar (Tabela III, entrada 12) que foi de 60%, corroborando assim com o indício de maior reatividade do aduto de Heck monoarilado em relação ao anidrido maleico.

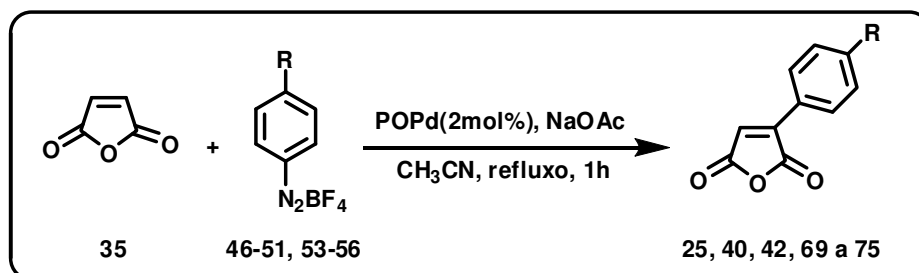
O ciclo catalítico envolvido na formação do aduto de Heck diarilado **57** (Esquema 33) é semelhante ao envolvido na formação do aduto monoarilado, passando inicialmente pela redução do Pd^{II} a Pd^0 . A seguir, o sal de diazônio promove a adição oxidativa com eliminação de nitrogênio, levando ao intermediário I. O intermediário I por sua vez sofre a inserção migratória da olefina do aduto monoarilado levando ao intermediário II que após uma sucessão de equilíbrios leva ao intermediário IV. O intermediário IV sofre a β -eliminação fornecendo o aduto de Heck diarilado e o hidreto de paládio V. A base promove a eliminação redutiva do hidreto de paládio V devolvendo assim o Pd^0 para o ciclo catalítico.



Esquema 33: Ciclo catalítico proposto para a formação do aduto de Heck diarilado através da Reação de Heck.

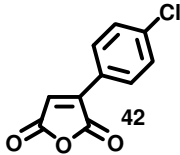
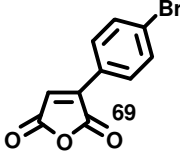
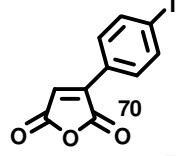
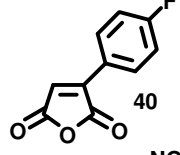
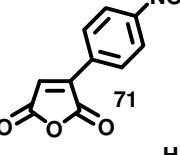
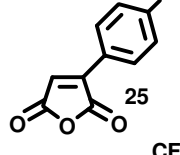
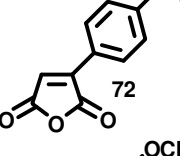
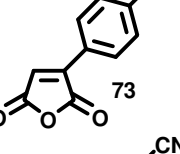
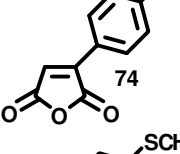
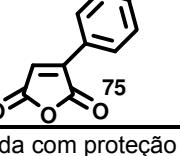
1.3.5 Reação de Heck com POPd empregando Sais de Diazônio com diferentes demandas eletrônicas:

Os bons resultados obtidos com o catalisador POPd instigou uma avaliação da reação de Heck com diferentes sais de arenodiazônio e mesmo uma reavaliação daqueles sais contendo grupos retiradores de elétrons, testados anteriormente sem sucesso. Desse modo, realizamos a reação de Heck com anidrido maleico, utilizando POPd (2mol%), acetato de sódio como base em refluxo de acetonitrila (Esquema 34). Os resultados de formação dos adutos monoarilados (Figura 9) encontram-se na tabela VIII.



Esquema 34

Tabela VIII: Reação de Heck com sais de diazônio *p*-substituídos e POPd.

Entrada	Sal de Diazônio	Rend. (%)	Produto	Mono:Di ^a
1	p-Cl (46)	59		99:01
2	p-Br (47)	52		99:01
3	p-I (48)	50		99:01
4	p-F (49)	78		99:01
5	p-NO ₂ (50)	71		85:15
6 ^b	p-H (51)	20		99:01
7	p-CF ₃ (53)	15		nd
8	p-OCF ₃ (54)	92		90:10
9	p-CN(55)	70		92:08
10	p-SCH ₃ (56)	55		90:10

^a Proporção determinada por ¹H-RMN. ^b Reação realizada com proteção contra irradiação uv.

Na tabela VIII pode se observar que os rendimentos para a reação de Heck com anidrido maleico empregando sais de diazônio diversos variaram de 15 a 92%. Com os sais tetrafluoroboratos halobenzenodiazônio **46-49** os rendimentos foram moderados (entradas 1 a 4), sendo que o que apresentou melhor resultado, 78%, foi o sal *p*-fluorobenzenodiazônio **49** (entrada 4). O sal tetrafluoroborato *p*-nitrobenzenodiazônio, cuja reação anteriormente não levava à formação do aduto de Heck monoarilado, apresentou um rendimento de 71% para o aduto **71** (entrada 5). O resultado obtido com o sal tetrafluoroborato benzenodiazônio **51** foi de apenas 20% (entrada 6), sendo que nessa reação não foi observada a formação da acetamida **62**, cabe salientar que a reação foi conduzida de modo a impedir a incidência de radiação ultravioleta. O pior resultado obtido foi com a utilização do sal trifluorometanobenzenodiazônio **53** cuja reação levou à obtenção do aduto de Heck monoarilado **72** em 15% de rendimento (entrada 7). Em contrapartida, o melhor rendimento obtido foi com o uso do sal trifluorometoxibenzenodiazônio **54** que forneceu o aduto monoarilado **73** em 92% (entrada 8). O sal de diazônio **55** contendo um grupo nitrila na posição *para* levou à formação do respectivo aduto de Heck monoarilado **74** num rendimento de 70% (entrada 9) e com o sal *p*-tiometanobenzenodiazônio **56**, o rendimento obtido para o aduto **75** foi de 55%.

De modo geral os sais de diazônio contendo grupos doadores de elétrons apresentaram rendimentos melhores, no entanto, alguns sais com grupos retiradores como o *p*-nitro, apresentaram também um bom rendimento. Isso sugere que reação de arilação de Heck é eficiente tanto para sais de arenodiazônio contendo grupos doadores de elétrons quanto para sais contendo

grupos retiradores, de modo geral, a demanda eletrônica dos sais de diazônio não parece ser fator predominante para a eficiência da reação. A limitação da reação de Heck com sais de diazônio parece estar justamente na estabilidade térmica deste sais. Os melhores rendimentos para a reação de monoarilação foram obtidos com os sais de arenodiazônio que aparentemente mostraram maior estabilidade em sua preparação, manipulação e estocagem.

Com exceção do aduto de Heck **25**, derivado do sal benzenodiazônio, todos os adutos de Heck monoarilados apresentaram fluorescência azul.

Em alguns casos, como por exemplo, na reação de arilação com o sal de *p*-trifluorometoxibenzenodiazônio **54** para a formação do aduto monoarilado **73**, observou-se a formação do aduto de Heck diarilado. Nesse caso, não foi possível fazer a separação por cromatografia em gel de sílica, mesmo após diversas tentativas. A figura 10 apresenta uma expansão do espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H da mistura. Na região expandida, é possível observar os sinais característicos do aduto monoarilado que correspondem aos dois dupletos em 8,05 e 7,35 ppm relativos aos 4 hidrogênios aromáticos e ao simpleto em 7,03 ppm, atribuído ao hidrogênio olefínico, no entanto, é possível observar também nessa expansão um dos dois dupletos referentes ao aduto diarilado. Esse duplete em 7,61 ppm é referente a 4 hidrogênios do aduto diarilado. O outro duplete encontra-se parcialmente encoberto pelo sinal do clorofórmio (7,26 ppm).

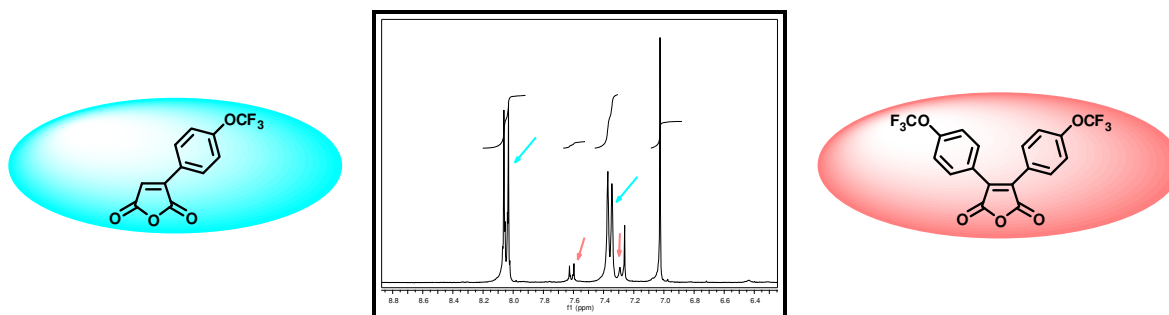
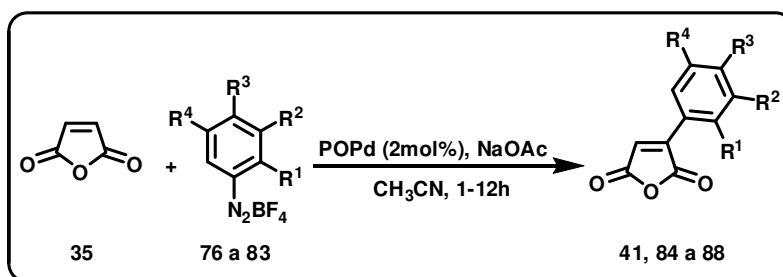


Figura 10: Expansão do Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) da mistura de adutos mono- e diarilados derivados do sal de diazônio 54 .

1.3.6 Reação de Heck com POPd empregando Sais de Diazônio com diferentes padrões de Substituição:

Após comprovar a eficiência da metodologia para uma série de sais de diazônio contendo grupos doadores ou retiradores de elétrons *para* substituídos, decidiu-se explorar o comportamento da reação frente a sais de diazônio com diferentes padrões de substituição ou mesmo com mais de um substituinte. Para isso foi preparada uma nova série de sais de diazônio com substituintes em diferentes posições para serem testados frente à reação de arilação de Heck na preparação do aduto monoarilado.

Os sais de arenodiazônio sintetizados foram testados na reação de arilação de Heck utilizando POPd como catalisador, acetato de sódio como base em refluxo de acetonitrila (esquema 35). Os resultados são apresentados na tabela IX.

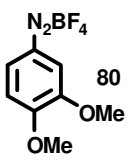
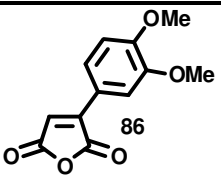
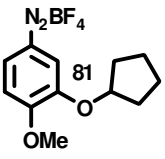
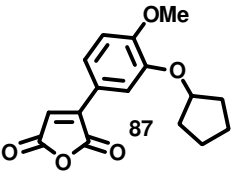
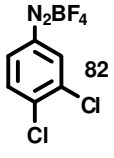
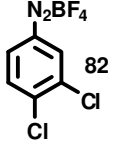
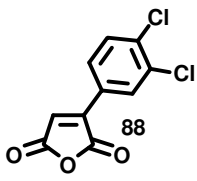
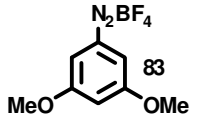


Esquema 35

Tabela IX: Reações de Heck com Sais de Diazônio com Diferentes Padrões de Substituição.

Entrada	Sal de Diazônio	Temperatura	Produto	Rend. (%)
1		60 °C	-	-
2		refluxo	-	-
3		60 °C	-	-
4		refluxo		25
5		60 °C	-	-
6		refluxo		15
7		60 °C	-	-
8		refluxo		20

Continuação da Tabela IX:

Entrada	Sal de Diazônio	Temperatura	Produto	Rend. (%)
9	 80	refluxo	 86	30
10	 81	refluxo	 87	35
11	 82	60 °C	-	-
12	 82	refluxo	 88	10
13	 83	refluxo	-	-

Como se pode verificar na tabela IX, foi possível realizar a reação de Heck com anidrido maleico empregando sais de diazônio com diferentes padrões de substituição através do uso de POPd como catalisador, acetato de sódio como base em acetonitrila. Entre os sais de arenodiazônio testados, apenas os sais tetrafluoroborato *m*-nitrobenzenodiazônio **76** e tetrafluoroborato 3,5-dimetoxibenzenodiazônio **83** não levaram à formação do produto desejado. No caso do sal de diazônio **83** ficou claro que o problema foi a instabilidade do mesmo, pois sequer foi possível caracterizar devido à rápida decomposição.

Cabe citar que alguns desses sais tetrafluoroboratos como *m*-nitro, *o*-fluoro e *m*-fluorobenzenodiazônio já haviam sido testados sem sucesso com a primeira condição reacional estabelecida (utilizando acetato de paládio e aditivos).

Para o sal tetrafluoroborato *o*-fluorobenzenodiazônio **77**, inicialmente a reação foi testada na temperatura de 60 °C, porém, nessa condição, não houve formação de produto. A seguir, realizando a reação a temperatura de refluxo de acetonitrila foi possível preparar o aduto de Heck correspondente **84**, em 25% de rendimento (Entrada 4).

Empregando o sal *m*-fluorobenzenodiazônio **78** foi possível preparar o aduto de Heck **85**, novamente apenas sob refluxo de acetonitrila, porém o rendimento obtido foi de apenas 15% (entrada 6). A reação com o sal tetrafluoroborato *o*-metoxibenzenodiazônio **79** levou à formação do aduto de Heck **41** num rendimento de 20% apenas quando a reação foi realizada em refluxo de acetonitrila (entrada 8).

Para nossa surpresa, as reações utilizando os sais de diazônio **80** e **81** forneceram os adutos monoarilados mesmo apresentando substituintes mais volumosos. A reação com o sal tetrafluoroborato 3,4-dimetoxibenzenodiazônio **80** levou à formação do aduto de Heck monoarilado **86** em 30% de rendimento (entrada 9). Já a utilização do sal tetrafluoroborato 3-ciclopentoxi-4-metoxibenzenodiazônio **81** na reação de Heck, levou ao aduto correspondente **87** com um rendimento de 35% (entrada 10).

O menor rendimento observado foi com o uso do sal tetrafluoroborato 3,4-diclorobenzenodiazônio **82**, cuja reação levou à formação do aduto de Heck **88** em apenas 10% de rendimento (entrada 12), novamente a reação não ocorreu a 60 °C, apenas em refluxo de acetonitrila.

Embora todos os rendimentos tenham sido inferiores aos rendimentos apresentados quando da utilização de sais de diazônio com substituintes em posição *para*, foi possível constatar que a reação de Heck com anidrido maleico também pode ser realizada com sais de diazônio com diferentes padrões de substituição e mesmo com aqueles contendo mais de um substituinte e/ou substituintes volumosos.

Novamente os adutos de Heck monoarilados formados apresentaram fluorescência em tons de azul.

Na figura 11 tem-se uma expansão do espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H do aduto de Heck **87** na qual se podem verificar os sinais relativos aos hidrogênios aromáticos: o duplo-duplete em 7,64 ppm é atribuído ao hidrogênio **Ha** com constantes de acoplamento $J^3 = 8,52$ Hz e $J^4 = 2,13$ Hz; o duplete em 7,51 com constante J^4 igual a 2,11 Hz é relativo ao hidrogênio **Hb**; e o duplete em 6,94 ppm com constante de acoplamento J^3 igual a 8,56 refere-se ao hidrogênio **Hc**. Também é possível verificar o simpleto em 6,81 relativo ao hidrogênio olefínico e o multiplete em 4,83 atribuído ao hidrogênio - CH - do anel pentílico.

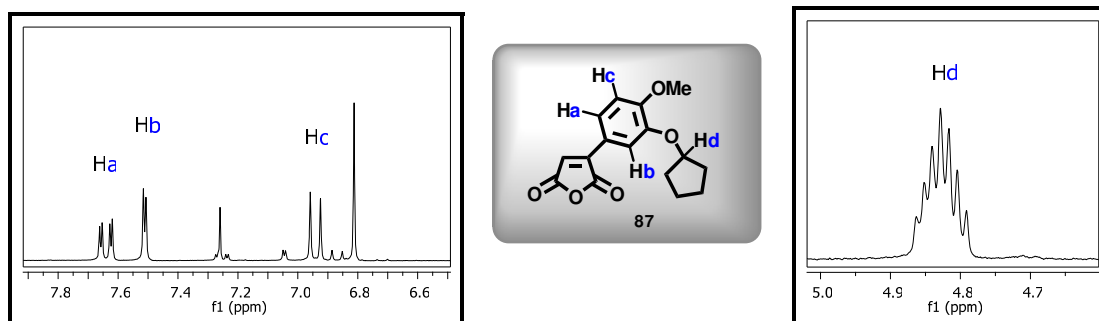


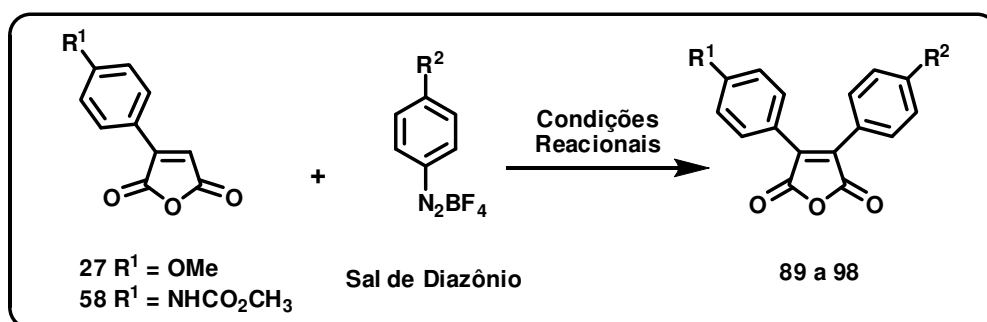
Figura 11: Expansões do Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **87**.

1.3.7 Síntese de Anidridos Maleicos Diarilados Simétricos e Não simétricos:

De modo geral a preparação dos adutos diarilados diretamente da reação de Heck com anidrido maleico apresentou maior dificuldade. Partindo do anidrido maleico, é necessário utilizar excesso de sal de diazônio (4 equivalentes), o que representa um problema em potencial já que a decomposição do mesmo pode levar à formação de subprodutos.

Como verificado anteriormente, é possível preparar anidridos maleicos diarilados a partir do aduto de Heck monoarilado através de uma segunda reação de arilação. No caso da reação com o sal tetrafluoroborato *p*-metoxibenzenodiazônio (Esquema 11), a realização de duas reações de Heck consecutivas mostrou melhor resultado (80% de rendimento para as duas etapas), do que a reação direta nas condições de diarilação a partir do anidrido maleico (60%).

Dessa forma decidiu-se investigar a preparação de adutos de Heck diarilados simétricos e não simétricos a partir de adutos de Heck monoarilados (esquema 36). Para isso utilizamos inicialmente os adutos monoarilados **27** e **58**, derivados dos sais tetrafluoroboratos *p*-metoxibenzenodiazônio e *p*-(*N*-carboximetil)-benzenodiazônio, respectivamente. Os resultados encontram-se na tabela X.

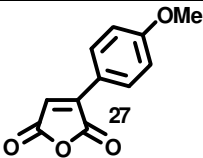
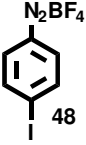
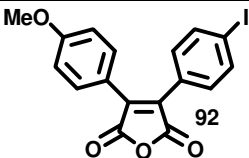
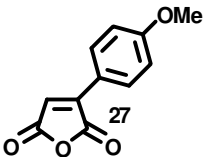
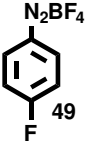
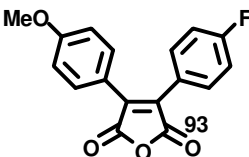
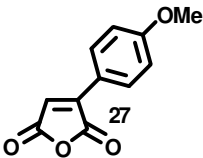
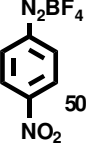
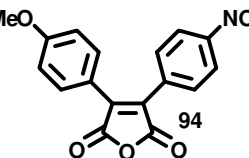
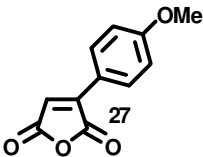
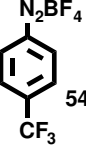
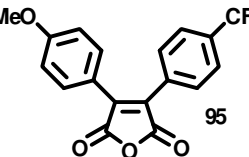
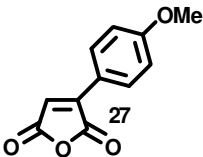
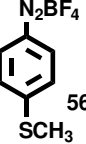
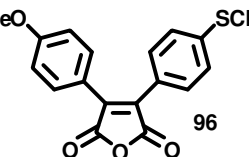
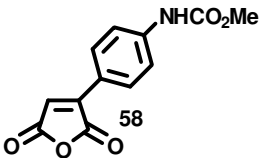
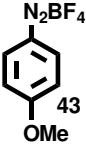
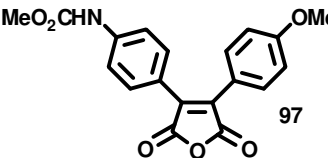
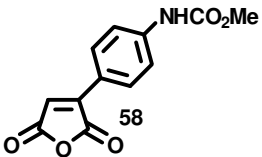
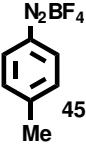
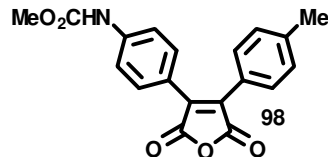


Esquema 36

Tabela X: Reação de Heck com sais de diazônio *p*-substituídos e POPd.

#	Aduto Monoarilado	Sal	Condições	Aduto Diarilado	Rend. (%)
1 ^a			$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4mol%), NaOAc, CH_3CN , Refluxo, 1 hora		49
2			POPd (2mol%), NaOAc, CH_3CN , refluxo, 1 hora		65
3			POPd (2mol%), NaOAc, CH_3CN , refluxo, 1 hora		-

Continuação da Tabela X

#	Aduto Monoarilado	Sal	Condições	Aduto Diarilado	Rend. (%)
4			POPd (2mol%), NaOAc, CH ₃ CN, refluxo, 1 hora		17
5			POPd (2mol%), NaOAc, CH ₃ CN, refluxo, 1 hora		30
6			POPd (2mol%), NaOAc, CH ₃ CN, refluxo, 1 hora		-
7			POPd (2mol%), NaOAc, CH ₃ CN, refluxo, 1 hora		40
8			POPd (2mol%), NaOAc, CH ₃ CN, refluxo, 1 hora		52
9 ^a			Pd(OAc) ₂ (4mol%), NaOAc, CH ₃ CN, Refluxo, 1 hora		65
10 ^a			Pd(OAc) ₂ (4mol%), NaOAc, CH ₃ CN, Refluxo, 1 hora		50

^a Uso de aditivos: anisol (8 mol %) e DHF (4 mol %)

Através da tabela X é possível constatar que a arilação de Heck com anidridos maleicos monoarilados empregando sais tetrafluoroborato arenodiazônio permite preparar anidridos maleicos diarilados com diferentes substituintes nos anéis aromáticos, levando a formação de uma variedade de adutos diarilados não simétricos. Os rendimentos para a segunda arilação de Heck variaram de 17% a 65%.

O melhor rendimento obtido com o uso do aduto monoarilado **27** foi na reação com o sal tetrafluoroborato *p*-clorobenzenodiazônio **46** (entrada 2) que forneceu o anidrido maleico diarilado **90** em 65% de rendimento. O pior rendimento obtido com o mesmo aduto de Heck monoarilado **27** foi com a utilização do sal com substituinte *p*-iodo **48** (entrada 4) que forneceu o aduto de Heck diarilado não simétrico **92** em 17% de rendimento.

Utilizando o aduto de Heck monoarilado **58** foi possível preparar os adutos de Heck diarilados não simétricos **97** e **98** com rendimentos moderados de 65 e 50% respectivamente. Nesse caso, o protocolo utilizado foi aquele que emprega acetato de paládio e os aditivos anisol e 2,3-diidrofurano, com acetato de sódio como base em refluxo de acetonitrila (entradas 9 e 10).

Dessa forma foi possível preparar anidridos maleicos dissustituídos contendo um grupo doador e outro retirador de elétrons. De um modo geral os melhores rendimentos foram obtidos quando a segunda arilação foi realizada com um sal de arenodiazônio contendo um grupo doador de elétrons. Os adutos de Heck diarilados não simétricos também apresentam fluorescência em diferentes tons de amarelo e laranja.

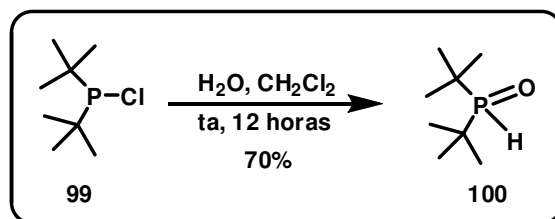
1.3.8 Avaliando Alguns Ligantes para o Paládio:

O emprego de POPd como catalisador nos possibilitou ampliar a metodologia da reação de Heck com anidridos maleicos utilizando sais de diazônio, fornecendo adutos de Heck mono e diarilados e no caso dos adutos diarilados foi possível preparar compostos simétricos e não simétricos. No entanto, o preço desse catalisador ainda representa um obstáculo a ser superado já que 1g de material custa aproximadamente R\$ 2500,00. Este fato nos levou a avaliar outras possibilidades de catalisador para a reação.

Durante toda experimentação que envolveu a parte inicial desse projeto, foi possível constatar que o meio reacional em torno do paládio é de primordial importância para a reação e que se faz necessário ajustar todas as variáveis como base, solvente e temperatura a fim de criar o melhor “ambiente” reacional possível para o paládio. Pensando nisso resolvemos investigar a utilização de diferentes ligantes para o paládio em nossa reação.

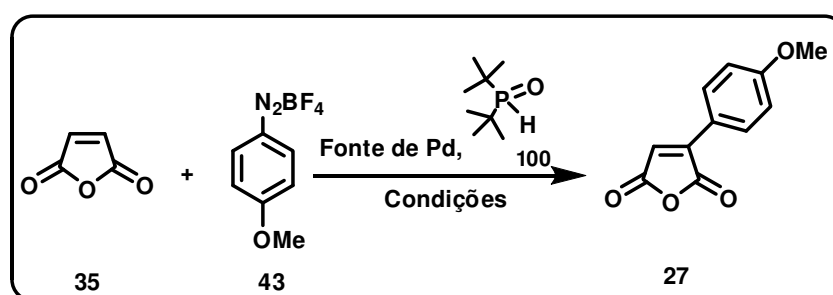
Inicialmente, decidimos avaliar a formação *in situ* de um catalisador de Pd(0) com ligantes ácido fosfinoso conforme descrito na literatura⁵⁹. Para isso, preparamos o ácido fosfinoso (também conhecido como óxido de fosfina secundário) por meio da reação de cloreto de di-*t*-butilfosfina **99** na mistura de solventes água/diclorometano (esquema 37). O ácido fosfinoso **100**, um sólido branco, foi obtido em 70% de rendimento.

⁵⁹ Li, G. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1513.



Esquema 37

A seguir passamos a investigar a reação de Heck utilizando o ácido fosfinoso para a preparação *in situ* do catalisador de Pd⁰ (Esquema 38, Tabela XI).



Esquema 38

Tabela XI: Reações com o catalisador Pd⁰ preparado *in situ*.

#	Fonte de Paládio	Condições ^a	Rend. 27 (%)
1	Pd ₂ (dba) ₃ dba (2 mol %)	NaOAc, CH ₃ CN, ta – refluxo, 1h	30
2 ^b	Pd ₂ (dba) ₃ dba (2 mol %)	NaOAc, CH ₃ CN, ta – refluxo, 1h	60
3 ^b	Pd(OAc)₂ (4 mol %)	NaOAc, CH₃CN, ta – refluxo, 1h	86
4	Pd(OAc) ₂ (4 mol %)	NaOAc, CH ₃ CN, ta – refluxo, 1h	58
5	Pd(OAc) ₂ (4 mol %)	NaOAc, CH ₃ CN, ta – refluxo, 1h	50
6 ^b	Pd(OAc) ₂ (2 mol %)	NaOAc, CH ₃ CN, ta – refluxo, 1h	81

^a Em todas as reações utilizou-se 4 equivalentes do ácido fosfinoso em relação ao Paládio.

^b Reações realizadas sob atmosfera de CO.

De acordo com a Tabela XI, a utilização do ácido fosfinoso como ligante para o paládio apresentou bons resultados. Quando $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{dba}$ foi usado como fonte de paládio sem atmosfera de CO, a reação apresentou a formação do aduto monoarilado 27 em 30% de rendimentos juntamente com a formação de subprodutos que não puderam ser identificados. Realizando a reação sob atmosfera de CO, houve um aumento no rendimento, porém a reação continuou apresentando vários subprodutos.

Utilizando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como fonte de paládio obteve-se melhores resultados. Realizando a reação sob atmosfera de CO em refluxo de acetonitrila, obteve-se o aduto de Heck monoarilado em 86% de rendimento (entrada 3). Quando a reação foi realizada sem atmosfera de CO, o rendimento caiu para 58%. A utilização de acetonitrila seca causou uma diminuição do rendimento para 50%. Já o uso de menor quantidade de catalisador não alterou o rendimento significativamente, ficando em 81%.

Outro ligante testado na reação de Heck foi o (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil **101** (BINAP, Figura 12). Os bons resultados apresentados utilizando o ácido fosfinoso como ligante e a conhecida incompatibilidade de fosfinas e sais de arenodiazônio⁶⁰ levaram ao estudo desse ligante bidentado que pode representar uma alternativa para o uso de fosfinas em outros sistemas sob investigação em nosso grupo de pesquisa.

⁶⁰ Yasui, S.; Fujii, M.; Kawano, C.; Nishimura, Y.; Shioji, K.; Ohno, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 177.

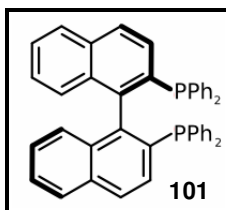
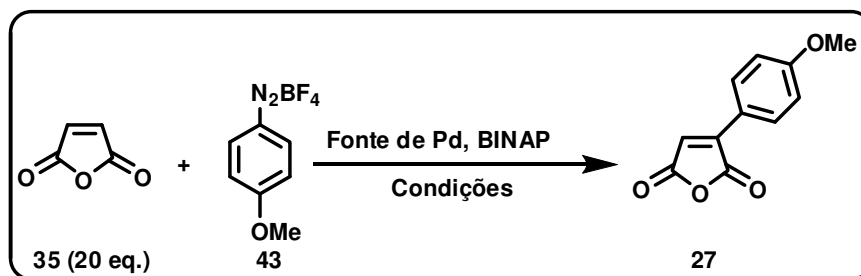


Figura 12: (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil

Inicialmente testamos uma pequena quantidade de BINAP frente a uma solução do sal *p*-metoxibenzenodiazônio em acetonitrila. Aparentemente não houve decomposição do sal de diazônio, assim realizamos alguns testes utilizando o BINAP em nosso sistema variando a fonte de paládio e a temperatura (esquema 39, tabela XII). Todas as reações foram realizadas com 20 equivalentes de anidrido maleico.



Esquema 39

Tabela XII: Reações usando BINAP 101 como ligante.

#	Fonte de Paládio	BINAP	Condições ^a	Rend. 27 (%)
1 ^{b,c}	Pd(OAc) ₂ (4 mol %)	-	NaOAc, CH ₃ CN, ta – refluxo, 1h	76
2	Pd ₂ (dba) ₃ dba (2 mol %)	(2 mol %)	NaOAc, CH ₃ CN, ta – refluxo, 1h	25
3 ^c	Pd(OAc) ₂ (4 mol %)	(4 mol %)	NaOAc, CH ₃ CN, ta, 24h	< 10
4 ^c	Pd(OAc) ₂ (2 mol %)	(2 mol %)	NaOAc, CH ₃ CN, ta – refluxo, 1h	38
5 ^c	Pd(OAc) ₂ (4 mol %)	(4 mol %)	NaOAc, CH ₃ CN, ta – refluxo, 1h	51

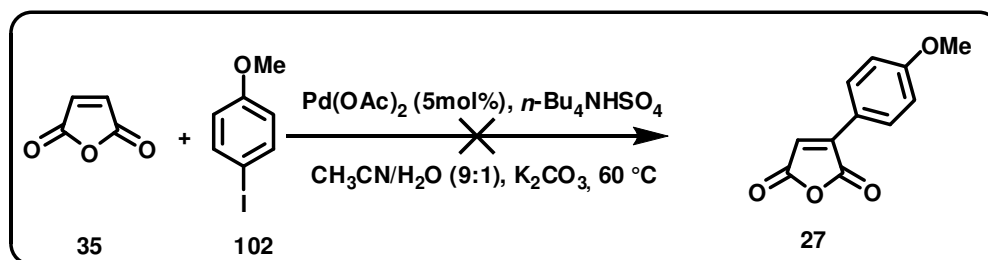
^a Em todas as reações utilizou-se 4 equivalentes de BINAP em relação ao Paládio.

^b Reação controle sem BINAP. ^c Reações realizadas sob atmosfera de CO.

Conforme Tabela XII foi possível utilizar BINAP como ligante nas reações de Heck usando anidrido maleico com sais de diazônio. Embora os rendimentos tenham sido menores com o uso de BINAP, foi possível constatar que este ligante é compatível com alguns sais de diazônio. A melhor condição obtida com BINAP foi a utilização de 4 mol % de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, com acetato de sódio em refluxo de acetonitrila e sob atmosfera de CO, nessa condição foi possível isolar o aduto de Heck monoarilado em 51% de rendimento.

1.3.9 Reação de Heck Tradicional nas condições de Jeffery

Com o intuito de compararmos nossa metodologia com reações de Heck tradicionais empregando haleto ou triflato, realizamos alguns experimentos utilizando as condições de Jeffery⁶¹ em que são usados iodetos arílicos numa mistura acetonitrila/água na proporção de 9:1 na presença de sais de amônio quaternário (Esquema 40).



Esquema 40

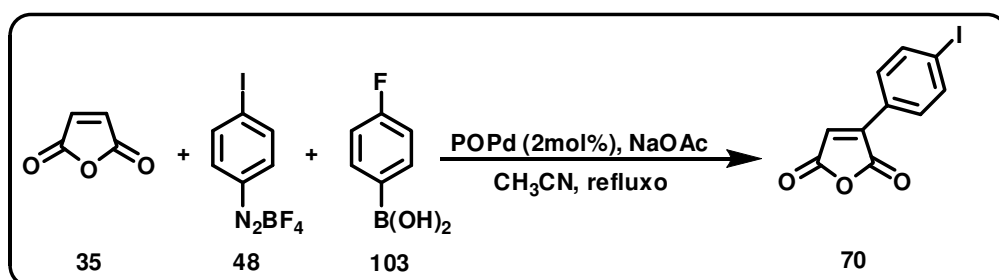
⁶¹ Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10113.

A primeira tentativa de realizar a reação de Heck com iodetos nas condições de Jeffery não foi bem sucedida. Entretanto como nesse caso não conhecemos a eficiência do agente redutor para o paládio, decidimos realizar algumas modificações na condição de reação original visando à redução do paládio. Assim foi feito um teste utilizando como agente redutor o diidrofurano e outro teste utilizando o monóxido de carbono, aditivos que foram empregados nas reações com acetato de paládio. Mesmo utilizando os agentes de redução para o paládio, não foi possível detectar os produtos de acoplamento de Heck por CCD e CG.

Realizou-se também um teste no qual substituímos o sal de *p*-metoxibenzenodiazônio **43** pelo iodeto **102** e a base acetato de sódio por carbonato de potássio, utilizando como catalisador acetato de paládio. Novamente não houve formação dos adutos de Heck. Utilizamos essa mesma condição sob atmosfera de monóxido de carbono, porém o acoplamento esperado não aconteceu.

1.3.10 Sal de Diazônio *versus* Ácido Borônico.

O catalisador POPd vem sendo bastante utilizado em acoplamentos de Suzuki⁶², desse modo decidiu-se realizar uma reação em que houvesse a presença concomitante de sal de diazônio e ácido borônico a fim de avaliar qual das reações ocorreria preferencialmente. Nesse experimento não foi possível utilizar uma base mais forte como *t*-BuOK em função de sua incompatibilidade frente ao sal de diazônio, no entanto Wolf e colaboradores apresentam exemplos de reações de Suzuki empregando POPd em que utilizam acetato de sódio como base. Realizamos a reação com anidrido maleico em excesso e o sal *p*-iodobenzenodiazônio **48** em presença do ácido borônico *p*-fluorobenzeno **103** em quantidades equimolares (Esquema 41).



Esquema 41

No primeiro teste, verificou-se que a reação de arilação de Heck foi bastante rápida, o que era esperado para este sal de diazônio, de acordo com as observações feitas durante a preparação do aduto de Heck monoarilado **70**, derivado do sal de diazônio **48**. Após 1 hora de reação isolamos apenas o aduto de Heck **70** em 11% de rendimento e não houve indício de formação do produto do acoplamento do ácido borônico.

⁶² Wolf, C.; Ekoue-Kovi, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1917.

A seguir realizamos a reação com um tempo maior, 24 horas. Novamente observamos apenas a formação do aduto de Heck **70** por CG e CCD. Isso mostra que a reação foi quimiosseletiva, indicando superior reatividade do sal de diazônio frente ao ácido borônico nas condições testadas.

A seguir realizamos um teste para verificar a formação de anidridos maleicos monoarilados através do acoplamento de Suzuki entre o ácido borônico **103** e o 3-bromoanidrido maleico em presença de *t*-BuOK. Novamente não foi possível isolar o produto de acoplamento de Suzuki.

1.3.11 Reação de Heck com sal de Trifluoroacetato Arenodiazônio

Embora o grupo de pesquisa do Professor Carlos Roque venha utilizando com grande eficiência os sais tetrafluoroboratos arenodiazônio, alguns desses sais se mostram instáveis e de difícil preparação, como é o caso do sal tetrafluoroborato *p*-hidroxibenzenodiazônio **104** (Figura 13).

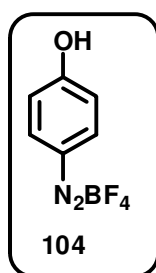
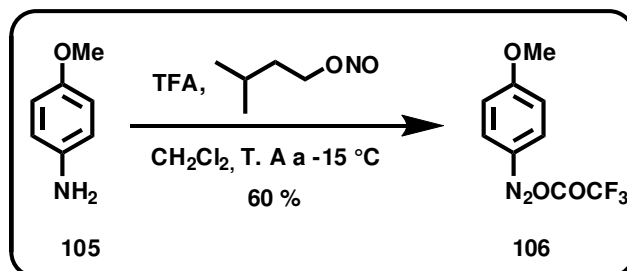


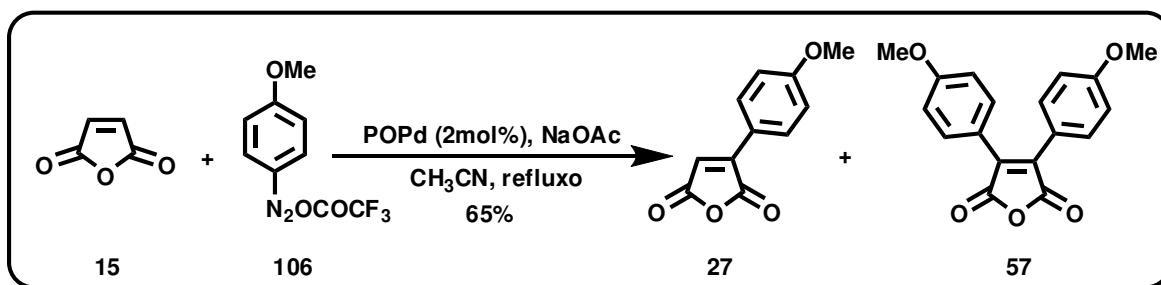
Figura 13: Sal Tetrafluoroborato *p*-hidroxibenzenodiazônio.

Os sais trifluoroacetato diazônio são uma alternativa que vem sendo empregada em função de sua maior estabilidade. Assim resolvemos investigar o comportamento dos sais trifluoroacetatos benzenodiazônio frente à reação de arilação de Heck com anidrido maleico. Para isso preparamos, a partir da *p*-metoxianilina **105**, o sal trifluoroacetato *p*-metoxibenzenodiazônio **106**, conforme protocolo descrito por Goeldner⁶³ utilizando ácido trifluoroacético (TFA) e nitrito de isoamila (Esquema 42). O sal trifluoroacetato *p*-metoxibenzenodiazônio **106** foi obtido em 60% de rendimento. A escolha do substituinte *p*-metoxi no sal de diazônio baseou-se na possibilidade de comparação com os resultados já obtidos para o mesmo substituinte no sal tetrafluoroborato de arenodiazônio.



Esquema 42

Com o sal trifluoroacetato *p*-metoxibenzenodiazônio **106** em mãos, investigamos a reação de arilação de Heck com anidrido maleico em excesso (20 equivalentes) para formação do aduto monoarilado (Esquema 43).

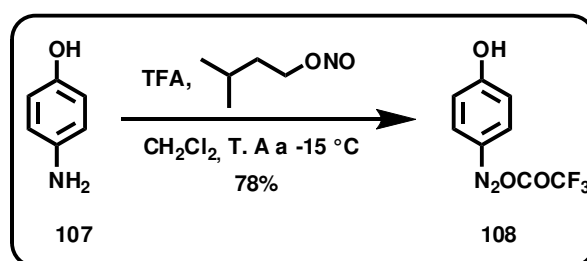


Esquema 43

⁶³ Goeldner, M.; Colas, C. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1357.

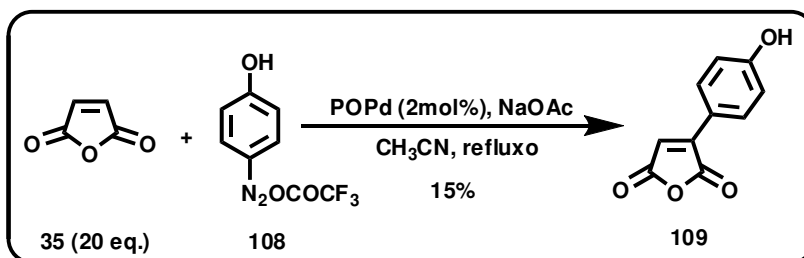
A reação realizada em refluxo de acetonitrila, com POPd como catalisador e acetato de sódio como base, levou à formação dos adutos de Heck em 65% de rendimento numa proporção de 95:5 favorecendo o aduto monoarilado. A reação também foi realizada a 60 °C, nesse caso, apresentou rendimento de 60%, comparável, portanto, ao anterior. O aumento do tempo reacional para 16 horas não levou a um incremento no rendimento da reação, ficando este em 62%. As proporções entre os anidridos mono e diarilados ficaram em torno de 95:5 para as três reações.

Após inúmeras tentativas de preparação do sal tetrafluoroborato *p*-hidroxibenzenodiazônio por meio de condições ácidas ou neutras, investigamos a preparação do correspondente sal trifluoroacetato. Para isso, realizou-se a reação entre a *p*-hidroxianilina **107** com ácido trifluoroacético e nitrito de isoamila em diclorometano (Esquema 44). O sal trifluoroacetato *p*-hidroxibenzenodiazônio **108** foi obtido em 78% de rendimento.



Esquema 44

A seguir investigamos a reação de arilação de Heck utilizando o sal trifluoroacetato *p*-hidroxibenzenodiazônio **108**. A preparação do aduto de Heck monoarilado **109** foi realizada utilizando POPd como catalisador, acetato de sódio como base em refluxo de acetonitrila e utilizando um excesso de 20 equivalentes da olefina (esquema 45).



Esquema 45

Com essas condições, obteve-se o aduto de Heck com 15% de rendimento. Novamente, a fim de verificar se uma diminuição da temperatura reacional poderia aumentar o rendimento de obtenção do aduto de Heck monoarilado, foi realizada uma reação a 60 °C, no entanto não houve variação no rendimento. Na tentativa de evitar eventual decomposição do sal de diazônio, foi realizada uma reação com proteção contra radiação ultravioleta, porém, também não foi observada variação no rendimento. Além disso, investigou-se a reação em temperatura ambiente, nesse caso, não houve formação do produto monoarilado. Em nenhuma dessas reações observou-se a formação do aduto de Heck diarilado.

O sal trifluoroacetato *m*-nitrobenzenodiazônio também foi preparado, visto que com o correspondente sal tetrafluoroborato não foi possível preparar o aduto de Heck monoarilado correspondente. Após a preparação do sal com ácido trifluoroacético e nitrito de isoamila investigou-se novamente a reação de Heck com anidrido maleico, porém, após diversas tentativas, não foi constatada a formação do produto.

1.4. Conclusões

O estudo metodológico da reação de arilação de Heck com anidrido maleico empregando sais de arenodiazônio permitiu o desenvolvimento uma metodologia eficiente para a preparação de anidridos maleicos arilados.

A versatilidade da metodologia desenvolvida possibilita a preparação de anidridos maleicos mono ou diarilados através de ajustes na relação olefina/sal de arenodiazônio. O excesso do sal de arenodiazônio leva ao aduto diarilado e o excesso de olefina leva ao aduto monoarilado. A utilização de largo excesso de olefina não é um problema para a reação já que o anidrido maleico é extremamente barato.

A generalidade da reação permitiu a utilização de sais de arenodiazônio com diferentes padrões de substituição e demandas eletrônicas e possibilitou a preparação de anidridos maleicos diarilados simétricos e não simétricos.

Comprovou-se que a reação de Heck com anidrido maleico empregando sais de arenodiazônio é mais eficiente que a reação de Heck tradicional nas condições de Jeffery.

A metodologia desenvolvida pode ser utilizada para a preparação de adutos de Heck monoarilados em escalas maiores.

Embora o catalisador POPd possua um preço elevado, é possível tornar a metodologia mais viável economicamente através da utilização de ligantes do tipo ácido fosfinoso.

Observamos a compatibilidade entre sais de arenodiazônio e o ligante (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftil(BINAP).

2.1 Introdução

2.1. Alcalóides de origem marinha Policitrina A e Policitrina B

O ambiente marinho vem sendo continuamente investigado nos últimos anos em função de sua grande diversidade e por representar uma fonte rica de produtos naturais biologicamente ativos e estruturalmente inéditos.⁶⁴ Segundo levantamento realizado pelo Instituto Nacional do Câncer, dentre as fontes naturais de substâncias antitumorais, os organismos marinhos são os que forneceram o maior número de extratos orgânicos com altas porcentagens de atividade antitumoral.⁶⁵

Os alcalóides Policitrina A e Policitrina B, metabólitos secundários de organismos marinhos, foram descritos pela primeira vez, juntamente com a Policitona A, em 1994, quando foram isoladas por Rudy *et al*, de uma acídia marinha da espécie *Policytor* (Figura 14). Os mesmos autores também elucidaram as estruturas desses compostos.⁶⁶

⁶⁴ Cragg, G. M.; Newman, D. J.; Snader, K. M.; *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 52.

⁶⁵ Simonsson, T. L.; Adrianosolo, E.; McPhail, K.; Flatt, P.; Gerwick, W. H. *Mol. Cancer Ther.* **2005**, 4, 333.

⁶⁶ Rudi, A.; Goldberg, I.; Stein, Z.; Frolow, F.; Benayahu, Y.; Schleyer, M.; Kashman, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 999.

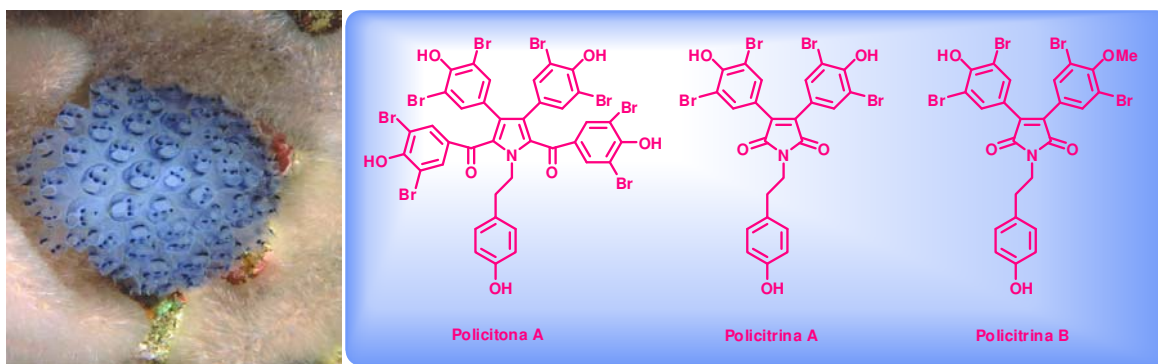


Figura 14: Polycitor *sp* e seus metabólitos secundários: Policitona A, Policitrina A e Policitrina B .

Os alcalóides Policitona A, Policitrina A e alguns de seus derivados foram avaliados com respeito a sua capacidade inibitória de RNA e DNA polimerases e alguns deles mostraram potente atividade.⁶⁷

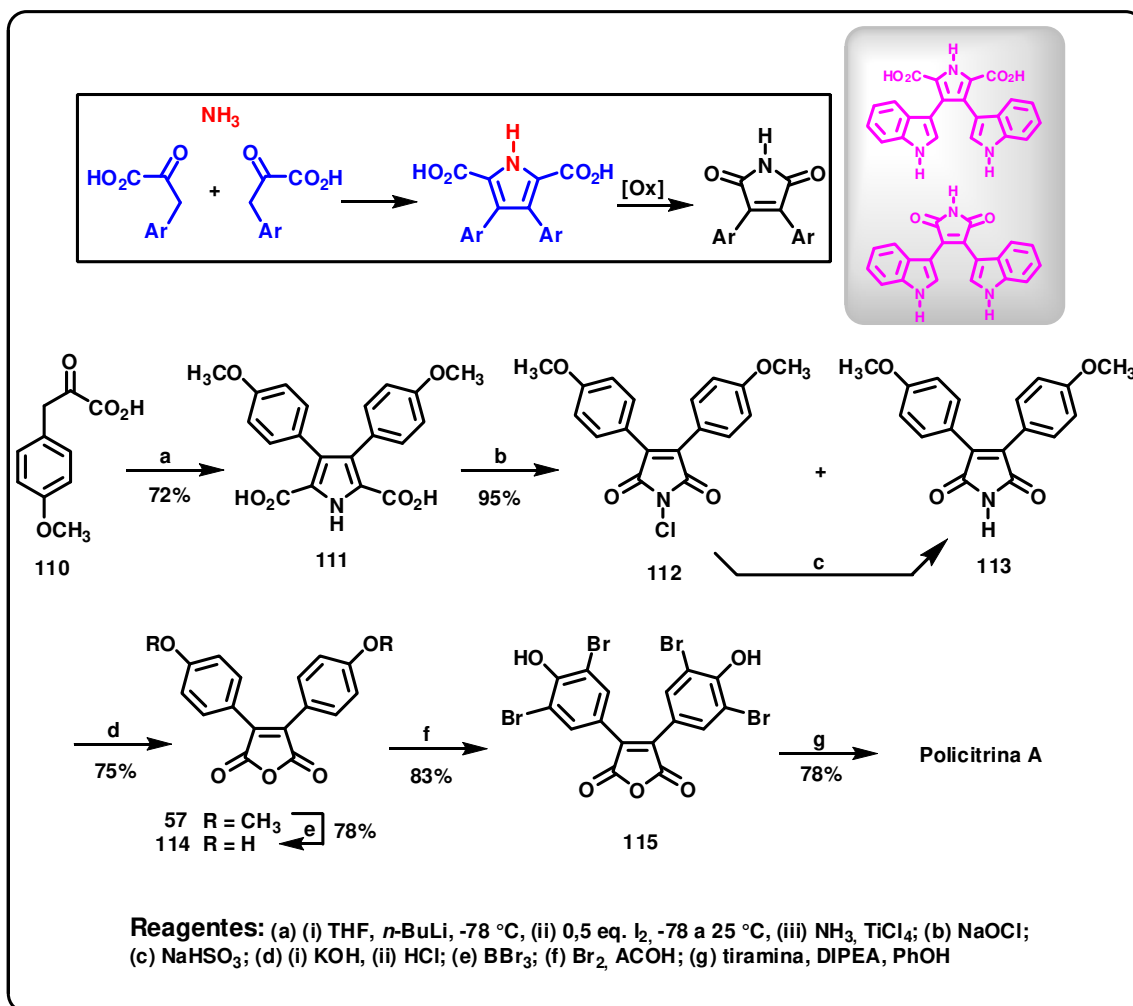
As policitrinas A e B são estruturas muito semelhantes, ambas contêm uma unidade maleimida com porções aromáticas nas posições 3 e 4 e o nitrogênio é substituído com uma porção (4-hidroxifenil)etila.

A primeira síntese da Policitrina A trata-se de uma síntese biomimética e foi descrita por Steglich *et al*⁶⁸ em 1995. Ácidos 3,4-bis-aril-pirrol-2,5-dicarboxílicos podem ser formados através da dimerização oxidativa de ácidos 3-arilpirúvico e posterior fechamento do anel pirrolidínico com amônia. A idéia foi fundamentada na ocorrência de arcyriarubina com ácido licogálico no mofo viscoso *Lycogala epidendrum*⁶⁹ (Esquema 46).

⁶⁷ Loya, S.; Rudi, A.; Kashman, Y.; Hizi, A. *Biochem. J.* **1999**, 344, 85.

⁶⁸ Terpin, A.; Polborn, K.; Steglich, W. *Tetrahedron* **1995**, 36, 9941.

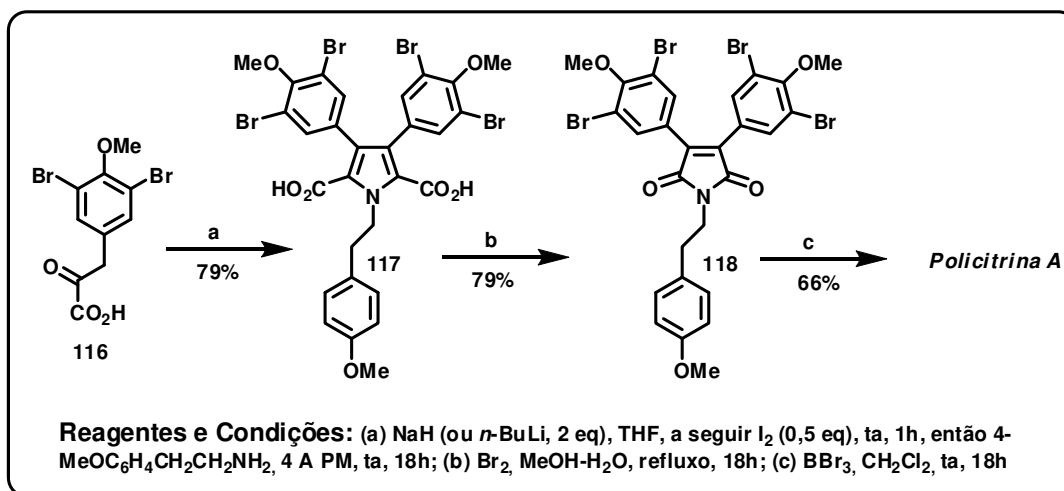
⁶⁹ (a) Fröde, R.; Hinze, C.; Josten, I.; Schmidt, B.; Steffan, B.; Steglich, W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1689.
(b) Hashimoto, T.; Yasuda, A.; Akazawa, K.; Takaoka, S.; Tori, M.; Asakawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2559.



Esquema 46: Primeira Síntese Total da Policitrina A.

O 3,4-bisarilpirrol-2,5-dicarboxílico **111** foi preparado através da dimerização do ácido pirúvico e posterior fechamento do anel com amônia. O 3,4-bisarilpirrol-2,5-dicarboxílico foi convertido na maleimida **113** pela oxidação com solução aquosa de hipoclorito de sódio. A seguir, a hidrólise da maleimida **113** forneceu o anidrido diarilado **57** que após conversão ao fenol livre **114** foi transformado no intermediário tetrabromado **115**. Subsequente aquecimento de **115** com tiramina e DIPEA forneceu a Policitrina A em 26% de rendimento total.

Steglich *et al*⁷⁰ realizaram em 2006 uma síntese consideravelmente mais curta para a Policitrina A, também baseada em dimerização oxidativa, dessa vez do ácido arilpirúvico **116** já com os átomos de bromo incorporados (esquema 47).

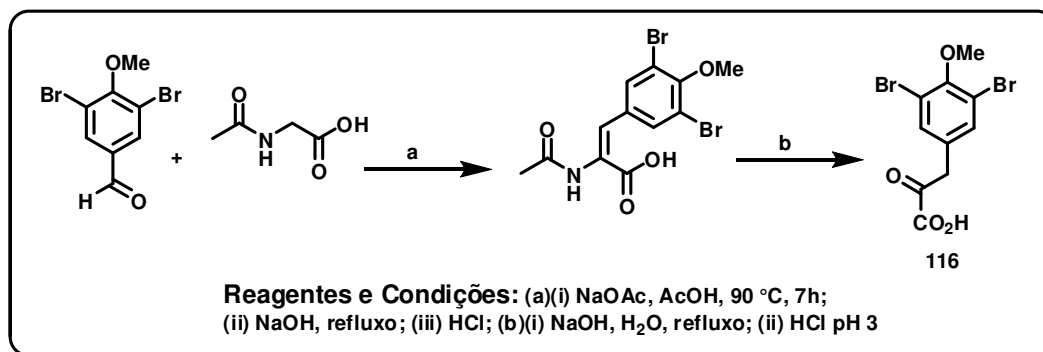


Esquema 47: Síntese Total da Policitrina A.

A dimerização oxidativa do enolato de sódio do ácido pirúvico **116** com 0,5 equivalente de iodo e subsequente formação “one-pot” do anel pirrolidínico com 2-(4-metoxifenil)etilamina forneceu o ácido dicarboxílico **117** em 79% de rendimento. Posterior refluxo com bromo em metanol aquoso levou à maleimida **118** que a seguir sofreu a remoção dos grupos *O*-metila com BBr₃. A Policitrina A foi obtida com rendimento total de 43%, segundo os autores, no entanto foram necessárias duas etapas para a formação do ácido **116** que foi preparado a partir do 3,4-dibromo-4-metoxibenzaldeído conforme condições padrões⁷¹ (Esquema 48).

⁷⁰ Winkholfer, C.; Terpin, A.; Peschko, C.; Steglich, W. *Synthesis* **2006**, 18, 3043-3047.

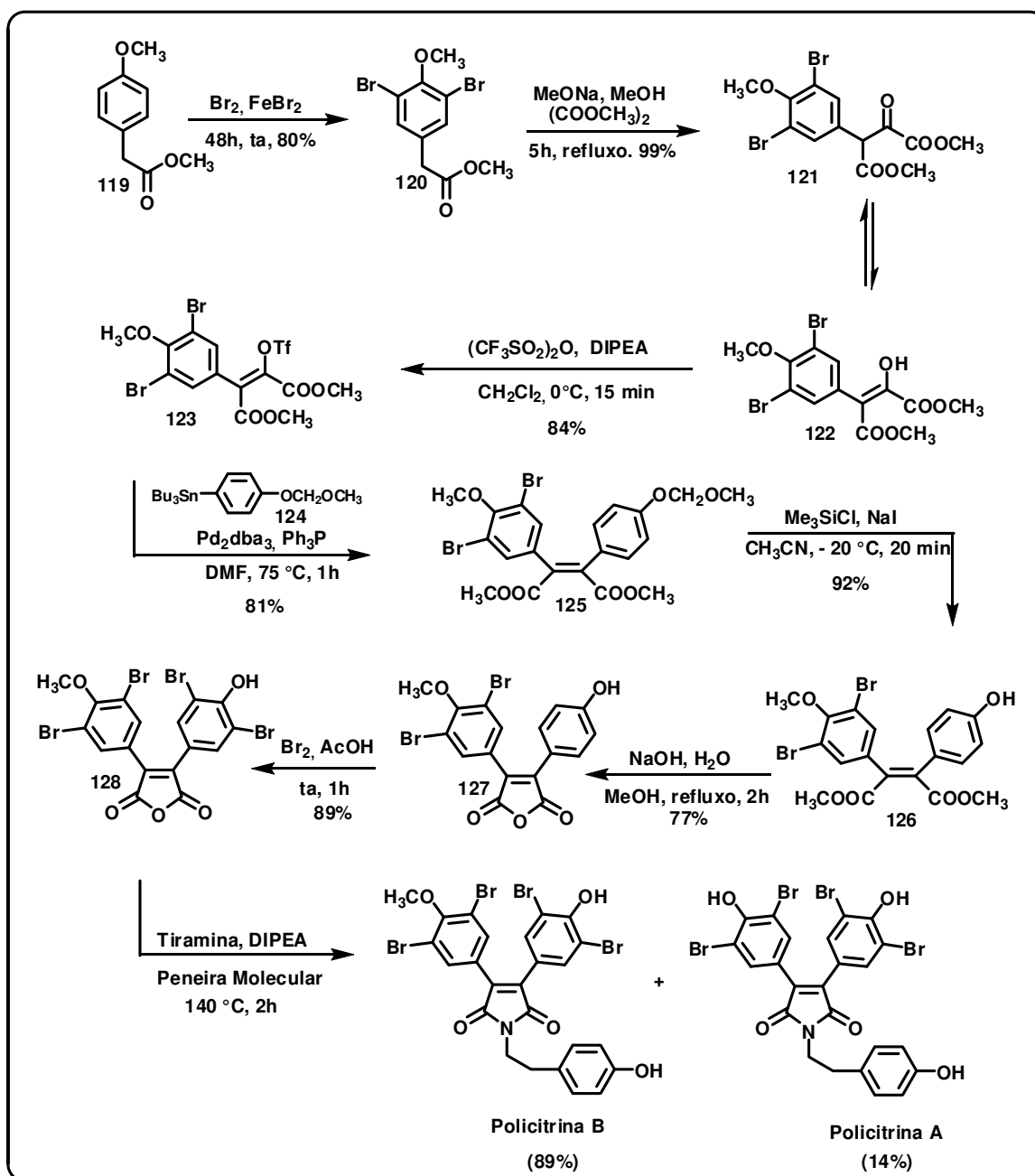
⁷¹ ^a Carter, H. *Org. React.* **1946**, 3, 198. ^b Steglich, W. *Fortschr. Chem. Forsch.* **1969**, 12, 77.



Esquema 48: Preparação do Ácido Arilpirúvico **116**.

Com relação à Policitrina B, a única síntese existente na literatura até o momento, foi realizada por Becalli *et al* em 2000.⁷² A síntese foi realizada em oito etapas partindo do éster **119** e teve como etapa chave um acoplamento do tipo Stille do triflato **123** com a tributilestanana **124** (esquema 49). A posterior desproteção do diester diarilado **125** seguida de ciclização do fenol **126** leva ao intermediário avançado anidrido maleico diarilado **127**. O anidrido maleico diarilado dibromado é a seguir bromado ao aduto tetrabromado **128** que finalmente é colocado sob condições de acoplamento com a tiramina em diisopropiletilamina, a 140 °C na presença de peneira molecular. A Policitrina B foi obtida em 89% juntamente com pequena quantidade da Policitrina A, resultado da demetoxilação da porção anisol. A síntese total da Policitrina B teve um rendimento global de 30% e é a única até o momento.

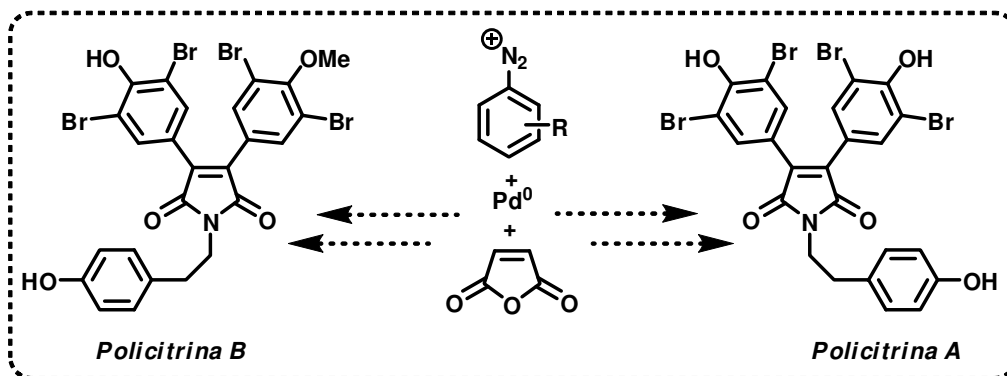
⁷² Becalli, E. M.; Clerici, F.; Marchesini, A. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2699- 2702.



Esquema 49

2.2 Objetivos

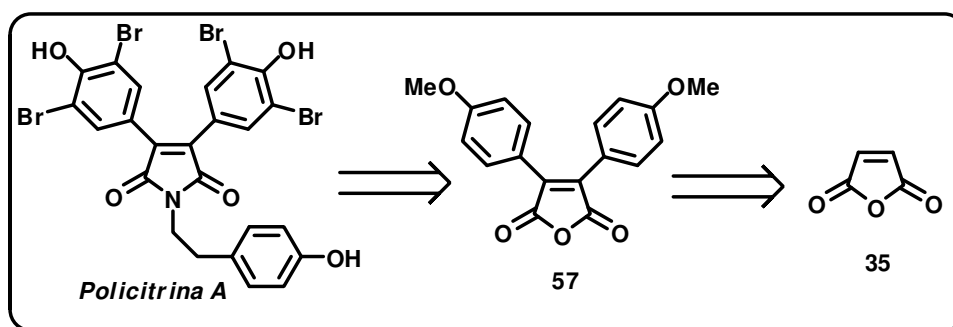
O objetivo deste trabalho é aplicar a metodologia desenvolvida para arilação de Heck com sais de arenodiazônio na síntese dos alcalóides de origem marinha Policitrina A e Policitrina B, utilizando a reação de Heck como etapa chave.



2.3. Resultados e Discussão

2.3.1 Síntese da Policitrina A

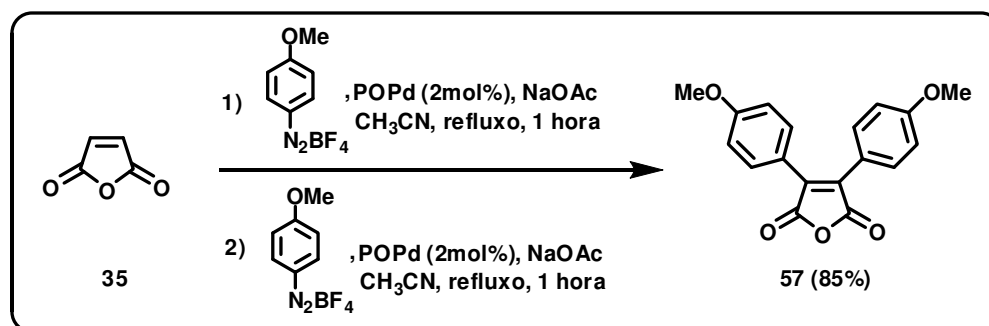
A proposta sintética para a preparação da Policitrina A tem como intermediário chave o anidrido maleico diarilado **57** (Esquema 50) que pode ser obtido através da reação de arilação de Heck entre anidrido maleico e sal de diazônio.



Esquema 50

A síntese da Policitrina A foi investigada inicialmente pelo então aluno Antonio Carlos Bender Burtoloso durante seu doutoramento em nosso grupo de pesquisa. Na ocasião o anidrido diarilado **57** era obtido em uma única etapa a partir do anidrido maleico através da reação de Heck utilizando $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{dba}$ em 35% de rendimento.

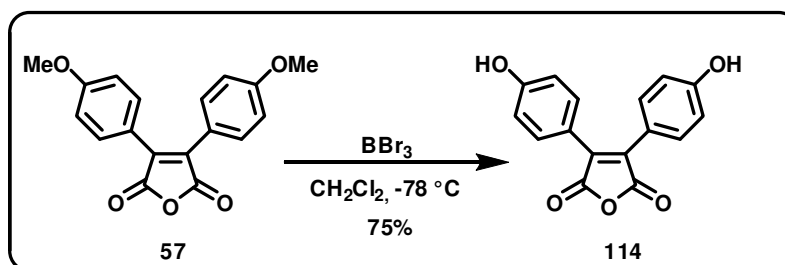
Fazendo uso da metodologia desenvolvida durante esse projeto, decidiu-se preparar o aduto de Heck **57** utilizando um dos protocolos descritos no Capítulo I onde o catalisador usado é o POPd. Desse modo, preparou-se o intermediário chave **57** através de reações de Heck consecutivas com 85% de rendimento para as duas etapas (Esquema 51).



Esquema 51

Cabe salientar que o intermediário **57** é aquele obtido por Steglich em quatro etapas a partir do ácido-3-(4-metoxifenil)pirúvico em sua rota sintética para a preparação da Policitrina A, desse modo a preparação do intermediário **57** caracteriza a síntese formal da Policitrina A.

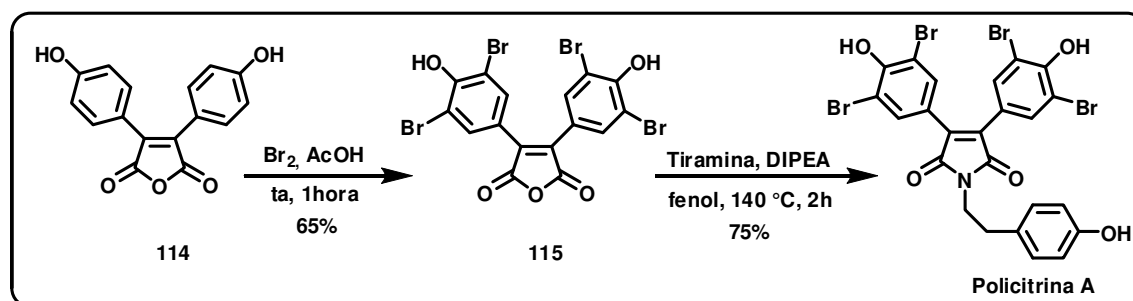
A fim de totalizar a síntese, procedeu-se com a retirada das metilas através da reação com tribrometo de boro para obtenção do fenol **114** em 75% de rendimento (Esquema 52).



Esquema 52

A seguir o intermediário fenólico **114** foi bromado com bromo em ácido acético, fornecendo o intermediário tetrabromado **115** em 65% de rendimento. O anidrido diarilado tetrabromado **115** mostrou-se extremamente instável e de difícil purificação e mesmo após várias tentativas não foi possível obter o mesmo rendimento, de 83%, relatado por Steglich para essa reação. O composto tetrabromado foi colocado nas condições de condensação com a tiramina em

presença de fenol e diisopropiletilamina, levando a Policitrina A em 75% de rendimento (Esquema 53).



Esquema 53

A Policitrina A foi obtida em quatro etapas a partir do anidrido maleico com um rendimento global de 29% o que demonstra um acentuado incremento com relação à primeira rota sintética proposta por Steglich com seis etapas e um rendimento global de 26% (que não inclui a preparação do ácido **110**).

Na figura 15 temos duas expansões do espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H da Policitrina A. Numa delas é possível verificar o simpleto em 7,59 ppm relativo aos quatro hidrogênios aromáticos da porção maleimida e também os dois dupletos em 7,15 e 6,77 ppm respectivamente, referentes aos quatro hidrogênios aromáticos da porção proveniente da tiramina. Na outra expansão, em menor frequência, têm-se os dois tripletos em 3,80 e 2,95 ppm atribuídos aos dois grupos $-\text{CH}_2-$ também da porção proveniente da tiramina.

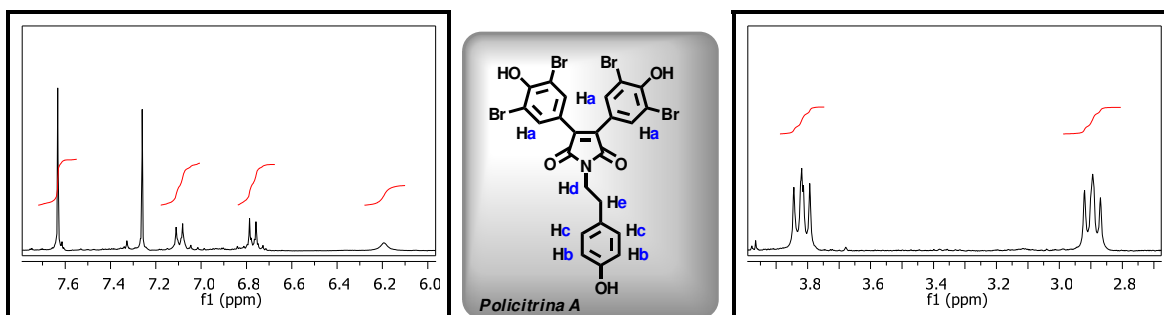
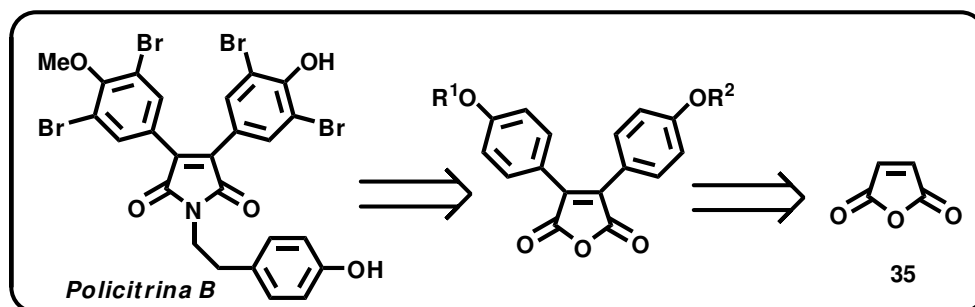


Figura 15: Expansões do Espectro de RMN ^1H da Policitrina A

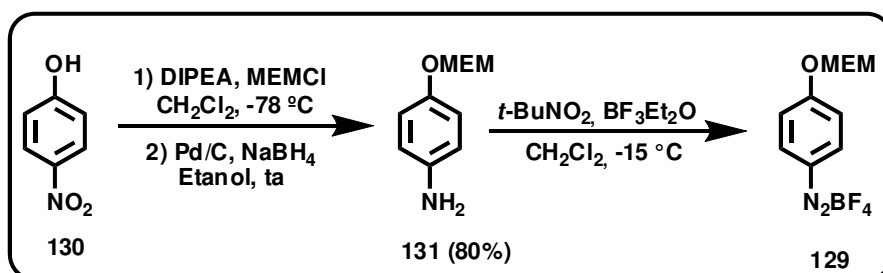
2.3.2 Estudos Visando a Síntese Total da Policitrina B

A estratégia sintética para a preparação da Policitrina B é diferente da estratégia de preparação da Policitrina A já que se trata de uma maleimida apresentando dois anéis aromáticos com diferentes substituintes na posição *para*. Um dos anéis aromáticos contem um grupo hidroxila livre e o outro contem um grupo metoxila. Inicialmente racionalizamos a síntese através da preparação de dois sais de diazônio distintos que levassem a um aduto diarilado passível de desproteção seletiva (Esquema 54).



Esquema 54

Para isso realizamos a síntese do sal tetrafluoroborato *p*-metoxietoximetilbenzenodiazônio **129**. O sal de diazônio foi preparado a partir da proteção do *p*-nitrofenol **130** com cloreto de metoxietoximetila e posterior redução com boroidreto de sódio na presença de paládio sobre carbono levando à anilina **131** em 80% de rendimento para as duas etapas⁷³. A amina foi a seguir colocada sob condições de diazotação com nitrito de *t*-butila em presença de $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ levando ao sal de diazônio **129** (esquema 55)⁷⁴.



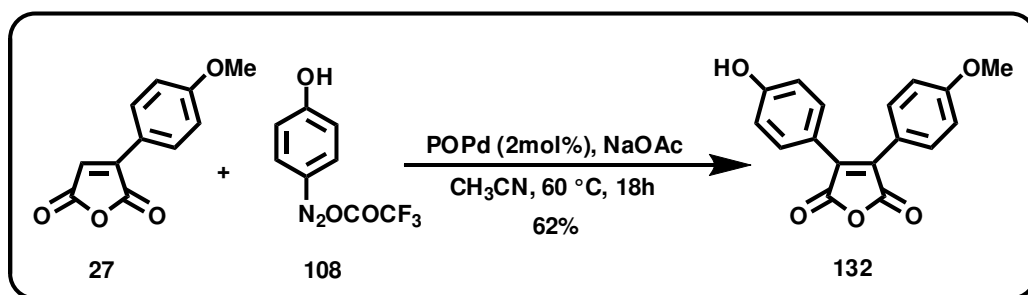
Esquema 55

Infelizmente as tentativas de realizar a reação de acoplamento entre o sal de diazônio **129** e o anidrido maleico não levaram à formação do produto de arilação de Heck, o que inviabilizou esta rota sintética.

⁷³ Lin, J.; Liao, S.; Hruby, V. J. *J. Pept. Res.* **2005**, 105.

⁷⁴ Doyle, M. P.; Bryker, W. J. *Org. Chem.* **1979**, 44, 1572.

Como alternativa optou-se por preparar um aduto de Heck diarilado contendo um grupo hidroxila livre num dos anéis aromáticos e o grupo metoxila no outro anel. Para isso decidiu-se realizar duas reações de Heck consecutivas: a primeira utilizando o sal tetrafluoroborato *p*-metoxibenzenodiazônio **43** para formação do aduto monoarilado **27**, e a segunda, utilizando o sal trifluoroacetato *p*-hidroxibenzenodiazônio **108**, para a formação de um novo aduto de Heck diarilado não simétrico. A reação foi inicialmente realizada utilizando POPd como catalisador, acetato de sódio como base e acetonitrila como solvente (Esquema 56).



Esquema 56

Nessa condição, o aduto de Heck diarilado não simétrico **132** foi obtido com rendimentos em torno de 50% nos primeiros experimentos. Algumas variações na temperatura foram realizadas, porém não causaram aumento significativo no rendimento. Entretanto, aumentando a quantidade de sal de diazônio de dois para quatro equivalentes verificou-se uma pequena melhora no rendimento (56%). Uma outra variante foi aumentar o tempo reacional para 18 horas e adicionar os quatro equivalentes de sal de diazônio em intervalos de 4-5 horas. Com esse procedimento foi possível isolar o produto em 62% de rendimento.

Na figura 16 tem-se as expansões do espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H do aduto **132**. Na expansão da região entre 7,8 e 6,6 ppm é possível observar os quatro dupletos relativos aos prótons aromáticos. Já na expansão da região entre 4,1 e 3,6 é possível se observar o simpleto em 3,84 ppm referente aos hidrogênios da metoxila.

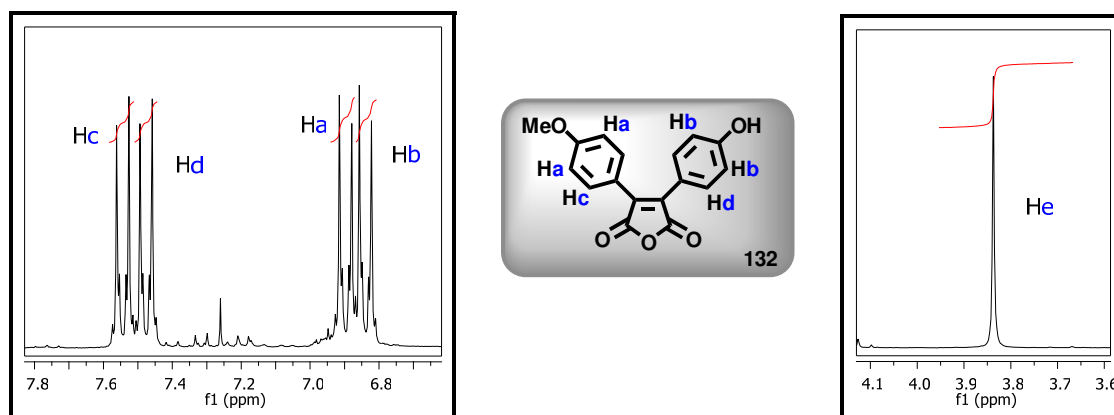
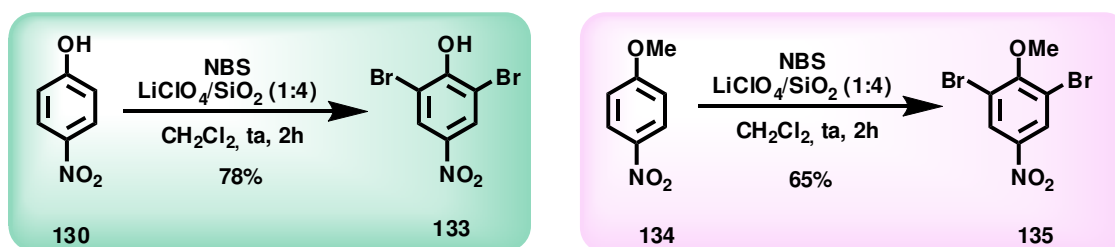


Figura 16: Expansões do RMN ^1H do aduto de Heck diarilado **132**.

Para o nosso entendimento, naquele momento, o aduto de Heck não simétrico **132** representava um avanço na síntese da Policitrina B, já que apresenta os substituintes necessários nas posições *para*- dos anéis aromáticos. A utilização do aduto diarilado não simétrico *para*-OH/*para*-OMe como intermediário poderia levar ao produto natural por meio de uma rota sintética relativamente curta na qual seria necessário apenas realizar a reação de bromação das posições *orto*- desse intermediário e a seguir a reação de acoplamento com a tiramina.

Com o aduto diarilado **132** em mãos, os esforços foram concentrados no aduto tetrabromado, em cuja preparação já se esperava encontrar certa dificuldade visto que, comparativamente ao grupo hidroxila, o grupo metoxila na posição *para* do anel aromático diminui sua reatividade frente à reação de substituição eletrofílica aromática. Desse modo, o foco foram os métodos que se mostrassem eficientes para bromação de fenol e anisol.

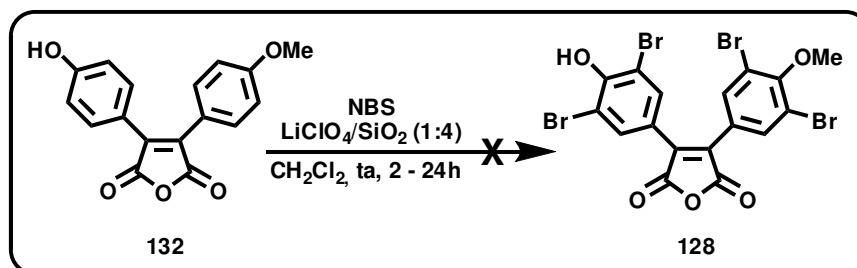
Inicialmente empregou-se um método que utiliza *N*-bromossuccinimida (NBS) em presença de quantidade catalítica de perclorato de lítio e sílica, esse método é utilizado tanto para a bromação de *p*-nitroanisol, como também de *p*-nitrofenol⁷⁵. Antes de realizarmos a reação com o aduto de Heck **132**, realizamos testes usando como substrato o 4-nitrofenol (**130**) e o 4-nitroanisol (**134**). Os produtos dibromados 2,6-dibromo-4-nitrofenol (**133**) e 2,6-dibromo-4-nitroanisol (**135**) foram obtidos em rendimentos de 78% e 65% respectivamente (Esquema 57).



Esquema 57: Formação dos compostos tetrabromados **133** e **135**.

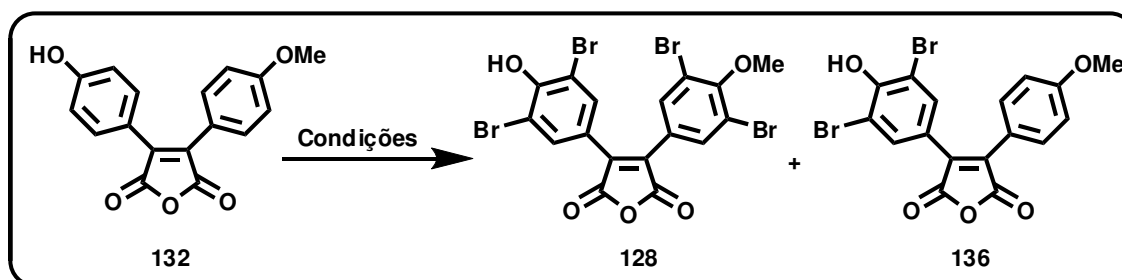
⁷⁵ Bagheri, M.; Azizi, N.; Saisi, M. R. *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 146.

Em consequência dos resultados razoáveis obtidos com as reações anteriores, a reação de bromação do aduto **132** foi investigada nas mesmas condições (Esquema 58), no entanto não houve consumo do material de partida. Uma nova tentativa foi realizada deixando a mistura sob agitação por mais tempo, no entanto mesmo após 24 horas, não houve consumo do aduto diarilado **132**. Para nossa surpresa nem mesmo a porção fenólica foi bromada.



Esquema 58

Decidiu-se então investigar outras formas de realizar a reação em diferentes condições e utilizando diferentes agentes de bromação (Esquema 59). Os dados relativos a esse estudo encontram-se na tabela XIII.



Esquema 59

Tabela XIII: Tentativas de Bromação do Aduto diarilado 132.

Entrada	Condições	Razão 128:136 ^a
1	Br ₂ (10eq), FeBr ₂ (1 eq), CHCl ₃ , ta, 96h	-
2	Br ₂ (15eq), FeBr ₂ (0,4 eq), CHCl ₃ , ta, 96h ^b	-
3	Br ₂ (15eq), FeBr ₂ (0,5 eq), CHCl ₃ , ta, 96h ^b	-
4	Br ₂ (8 eq), AcOH, ta, 24h	1:9
5	Br ₂ (20 eq), AcOH, ta, 24h	3:7
6 ⁷⁶	Br ₂ (20 eq), FeCl ₃ (0,2 eq), CHCl ₃ , ta, 96h	1:4
7 ⁷⁷	Br ₂ (10eq), FeBr ₂ (0,2 eq), CHCl ₃ , ta, 96h	1:4
8	Tribrometo de Piridínio, H ₂ O/AcOH (2:3), 60°C, 96h	-
9	TBCO, CH ₂ Cl ₂ , ta – refluxo, 24h	-

^aA razão determinada por RMN ¹H da mistura. ^b Reações realizadas em ampola de vidro fechada.

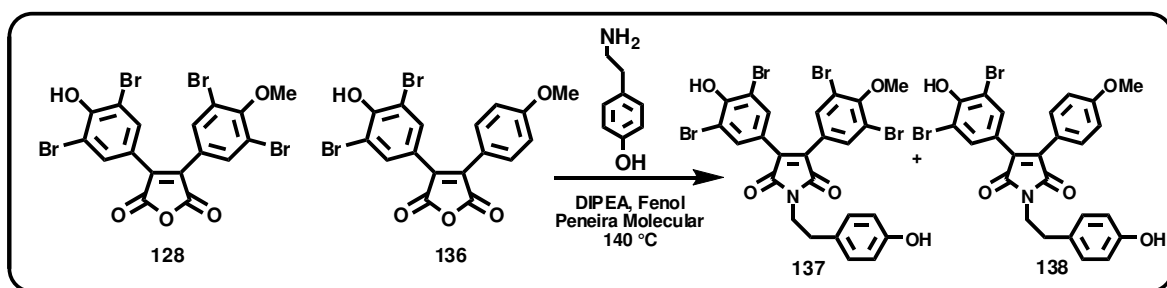
Dentre as condições testadas, nenhuma levou à formação majoritária do aduto tetrabromado **128**. Em alguns casos não houve consumo do material de partida, como no caso da reação com TBCO (2,4,4,6-tetrabromociclohex-2,5-dienona) (entrada 9), porém na maioria das vezes ocorreu perda total do aduto de Heck. Como mostra a tabela XIII, as reações com bromo e ácido acético (entradas 4 e 5), bromo e cloreto de ferro (entrada 6) e bromo e brometo de ferro (entrada 7) levaram a uma mistura dos adutos tetrabromado **128** e dibromado **136** de difícil separação.

A mistura dos anidridos tetrabromado **128** e dibromado **136** foi colocada novamente em condições de bromação, porém não levou à formação majoritária do anidrido tetrabromado **128**.

⁷⁶ Srinivasan, S. P.; Gnanapragasam, N. S. *J. Indian Chem. Soc.* **1983**, 9, 1104.

⁷⁷ Weller, D. D.; Stirchak, E. P.; Yokoyama, A. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2061.

As várias tentativas de separação dos anidridos maleicos diarilados di- e tetrabromado por cromatografia em coluna e por recristalização falharam, por isso optou-se por realizar a etapa de acoplamento com a tiramina utilizando uma mistura desses produtos, a fim de tentar a separação das maleimidas resultantes. Desse modo, colocamos a mistura dos produtos di- e tetrabromados sob as condições de reação para o acoplamento com a tiramina, como mostra o esquema 60.

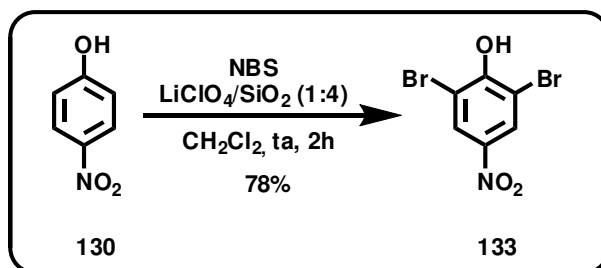


Esquema 60

A maleimida **137** foi obtida juntamente com a maleimida **138** como uma mistura de produtos de difícil separação, que mesmo após várias tentativas não pôde ser purificada.

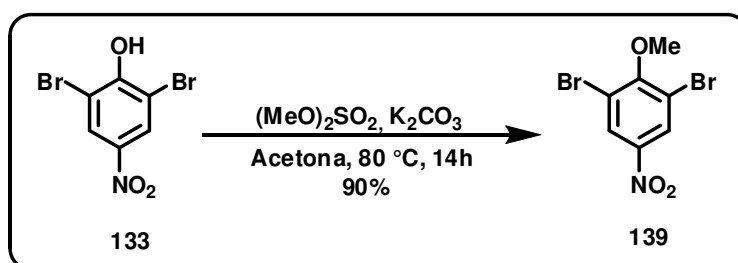
O fracasso dessa rota sintética nos levou a pensar numa alternativa para a síntese da Policitrina B. A alternativa encontrada foi investigar a preparação do sal *p*-metoxiarenodiazônio dibromado para posteriormente realizar a reação de arilação de Heck.

A preparação do referido sal começou justamente com a reação de bromação do *p*-nitrofenol que havia sido utilizada como modelo de estudo anteriormente. A reação foi realizada utilizando-se *N*-bromosuccinimida com uma mistura de perclorato de lítio e sílica-gel em diclorometano e levou ao *p*-nitrofenol dibromado **133** em 78% de rendimento (Esquema 61).



Esquema 61

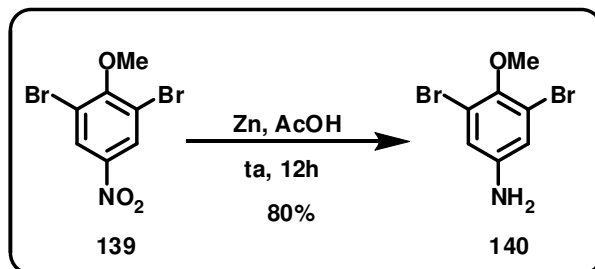
Com o *p*-nitrofenol dibromado **133** em mãos, realizamos a reação de metilação usando sulfato de metila na presença de carbonato de potássio em acetona o que levou ao *p*-nitroanisol dibromado **139** em 90% de rendimento. (Esquema 62).



Esquema 62

Para converter o *p*-nitroanisol dibromado na respectiva anilina, foram necessários alguns testes até ajustar a condição ideal de reação. Inicialmente foi utilizado um protocolo de redução com paládio sobre carvão e boroidreto de sódio⁶, no entanto o produto formou-se em rendimento muito baixo. A seguir utilizamos niidrina e zinco metálico⁷, porém houve baixa conversão e grande

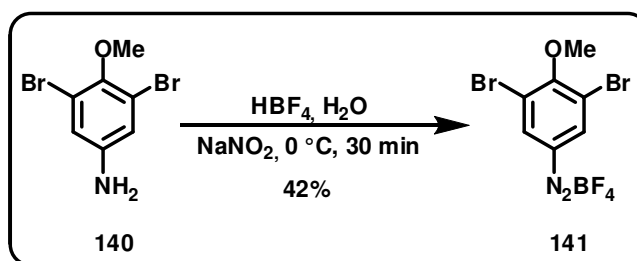
dificuldade de purificação do produto. A próxima tentativa de redução foi realizada com zinco e ácido acético⁸ (Esquema 63).



Esquema 63

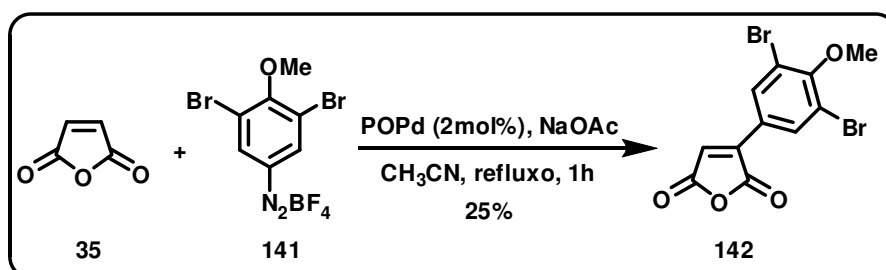
Por meio desse protocolo foi possível obter a anilina desejada **140** em 80% de rendimento, no entanto, só foi possível obter bons rendimentos quando a reação era realizada em pequena escala, utilizando no máximo 1,5 mmol do *p*-nitroanisol dibromado. Tentativas de realizar a reação em escala maior fracassaram por isso as reações utilizando esse protocolo eram realizadas em triplicata.

A preparação do sal de diazônio foi realizada utilizando meio ácido com ácido tetrafluorobórico em presença de nitrito de sódio (Esquema 64). Os rendimentos variaram entre 30 e 42%. Outras metodologias de preparação para sais de diazônio foram testadas visando aumentar o rendimento de formação do sal, entretanto, o protocolo em meio neutro com tetrafluoroborato de nitrosônio não levou à formação do sal. Em meio de ácido clorídrico, os rendimentos ficaram em torno de 30%, desse modo optou-se por preparar o sal com ácido tetrafluorobórico que apresentou um rendimento um pouco maior, 42% para **141**.



Esquema 64

De posse do sal de diazônio **141**, partimos para investigação da reação de arilação de Heck. A primeira tentativa consistiu na utilização do protocolo desenvolvido anteriormente usando POPd como catalisador na presença de acetato de sódio em refluxo de acetonitrila (Esquema 65). Tomou-se o cuidado de realizar a reação de modo que não houvesse incidência de luz, a fim de reduzir possíveis riscos de decomposição do sal de diazônio.



Esquema 65

No primeiro teste realizado, a análise por CCD indicou a formação de dois produtos fluorescentes, um com fluorescência azul e outro com fluorescência verde, o que poderia indicar a formação dos adutos monoarilado e diarilado. Por cromatografia gasosa também foram detectados dois picos predominantes. No entanto ao se tentar realizar a purificação por cromatografia líquida em coluna em gel de sílica, o acompanhamento da técnica por CCD sugeriu a decomposição dos produtos.

Realizamos novamente a reação e novamente análise por CCD indicou dois compostos fluorescentes. Dessa vez foi realizada análise por ressonância magnética nuclear de hidrogênio do bruto da reação, em cujo espectro (Figura 17) se pode verificar o sinal em 8,13 ppm relativo aos hidrogênios aromáticos Ha, bem como o sinal em 7,00 ppm referente ao hidrogênio olefínico Hb. Também é possível observar o sinal em 3,94 ppm atribuído aos hidrogênios da metoxila.

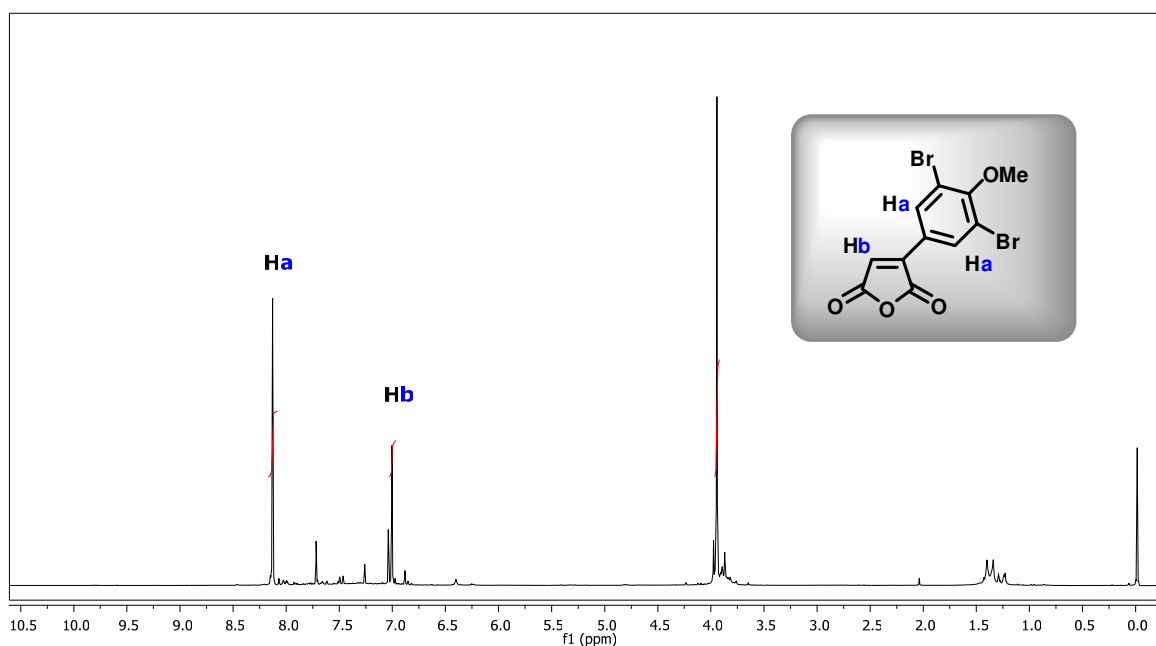
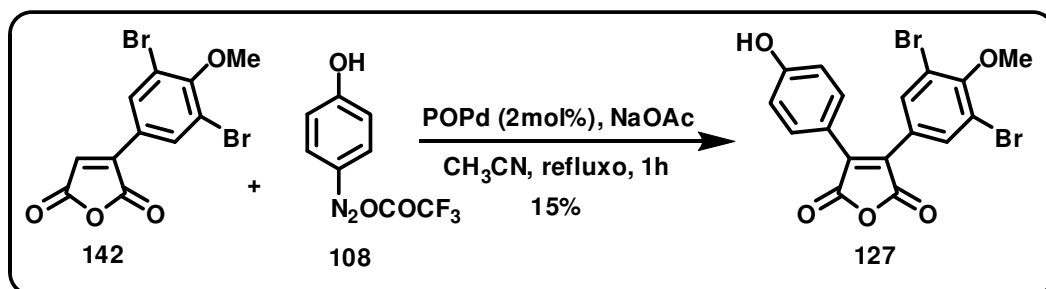


Figura 17: RMN ^1H do bruto da Reação de Arilação de Heck para formação do aduto monoarilado **142**.

Em função da decomposição durante o processo de purificação por cromatografia líquida em coluna em gel de sílica, optou-se por realizar a cromatografia utilizando alumina, no entanto novamente observamos a decomposição do aduto de Heck.

Assim decidimos tentar realizar a segunda arilação de Heck com o aduto monoarilado **142** não purificado e o sal trifluoroacetato arenodiazônio com a hidroxila livre **108**. Para isso, realizou-se a primeira reação de arilação de Heck para formação de **142** e após a elaboração foi realizada a segunda reação de arilação de Heck com o sal de diazônio **108** (esquema 66).



Esquema 66

A segunda arilação de Heck utilizando o sal de diazônio **108** foi realizada na mesma condição da primeira reação, utilizando POPd como catalisador, acetato de sódio como base em refluxo de acetonitrila e com proteção contra a radiação luminosa. O aduto de Heck diarilado foi formado em 15% de rendimento. É importante salientar que este intermediário, obtido em apenas duas etapas, é um intermediário avançado na síntese da Policitrina B e caracteriza sua síntese formal.

A figura 18 mostra uma expansão do espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio do intermediário **127** em que é possível observar o simpleto em 7,71 ppm relativo aos dois hidrogênios *orto* no anel dibromado. Também é possível observar os dupletos em 7,54 e em 6,99 ppm atribuídos aos hidrogênios da porção fenólica. Na expansão observa-se também o simpleto em 3,95 ppm atribuído aos hidrogênios do grupo metoxila.

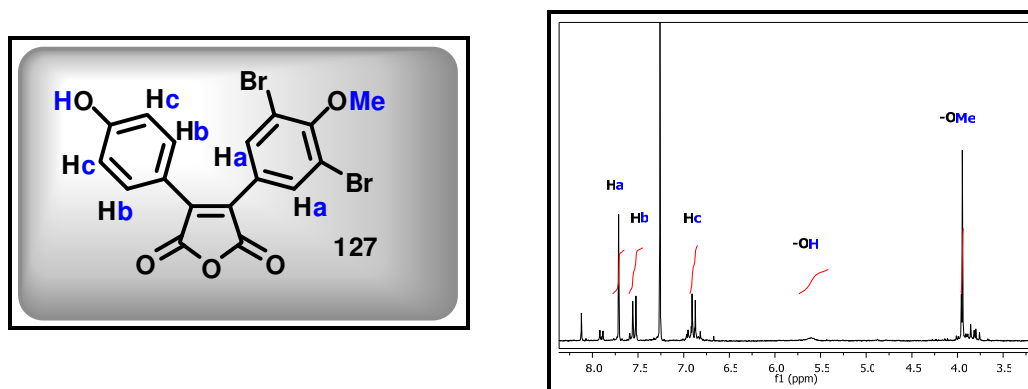
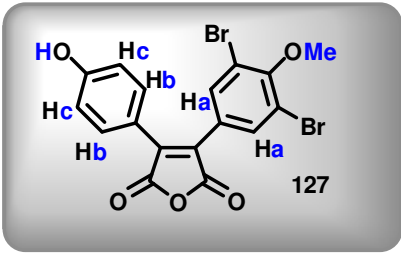


Figura 18: Expansão do espectro de RMN ^1H do intermediário formal **127** da Síntese da Policitrina B.

Os dados do espectro de ressonância magnética nuclear de ^1H foram comparados com os dados descritos na literatura e estão em conformidade com os valores obtidos por Marchesini *et al*⁷⁸, conforme tabela XIV.

Tabela XIV: Dados do Espectro de RMN ^1H do intermediário **127** e comparação com os dados da literatura.

	Hidrogênio	Dados Obtidos	Dados da Literatura
		δ em ppm	δ em ppm
	Ha	7,71	7,71
	Hb	7,54 $J = 8,8$ Hz	7,53 $J = 9,0$ Hz
	Hb	6,89 $J = 8,8$ Hz	6,90 $J = 9,0$ Hz
	-OH	5,62	5,25
	-OMe	3,95	3,95

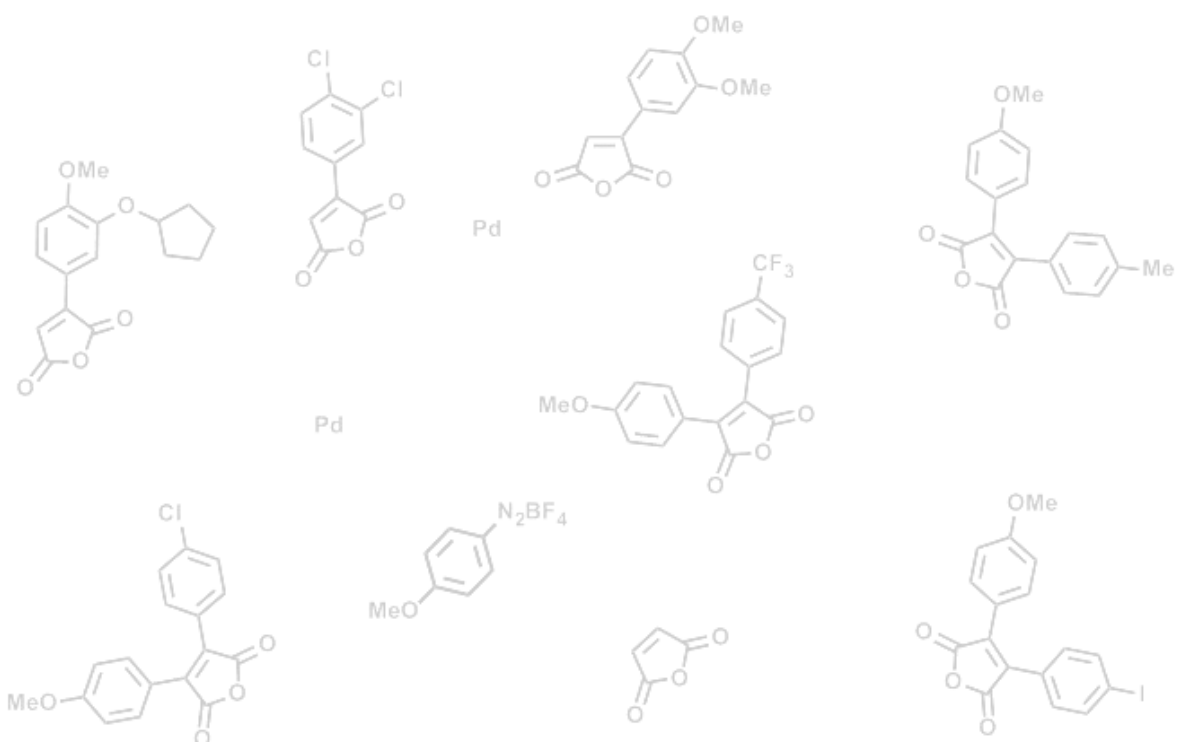
⁷⁸ Ver referência 72.

2.4 Conclusões

A metodologia desenvolvida no primeiro capítulo do presente trabalho foi aplicada de forma eficiente na síntese da Policitrina A. O alcalóide de origem marinha foi sintetizado em quatro etapas com um rendimento global de 29% o que torna esta rota bastante competitiva.

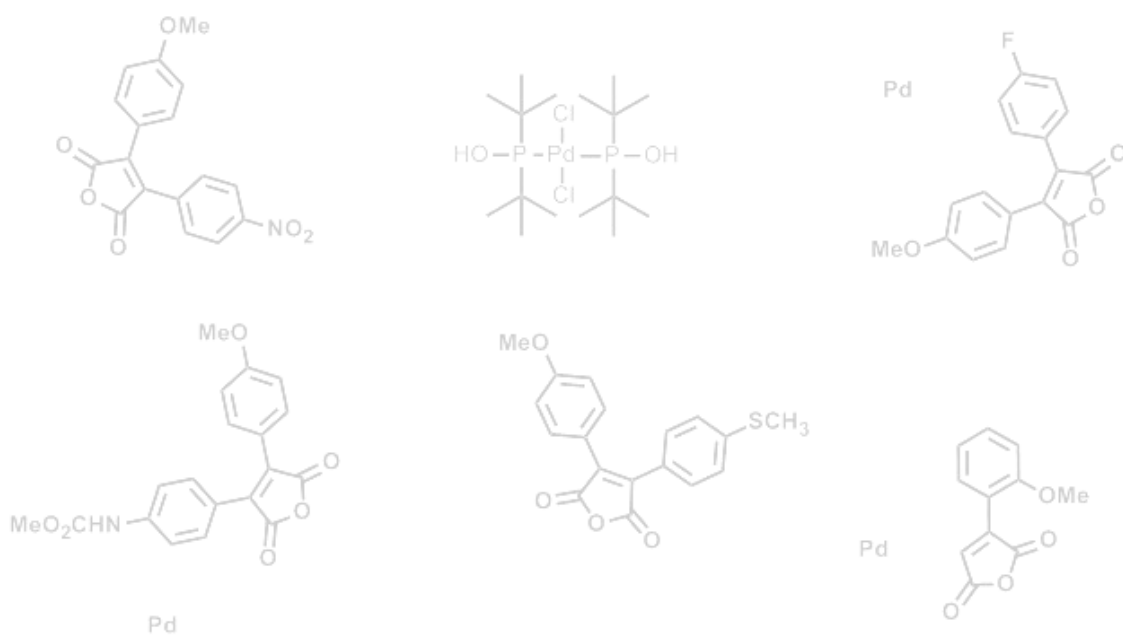
Com relação à síntese da Policitrina B, não foi possível realizar a reação de bromação do aduto diarilado não simétrico **132** de forma eficiente. As diversas tentativas levaram ou a perda do aduto de Heck ou a formação de mistura dos adutos di e tetrabromados. Em nenhum caso foi possível chegar ao intermediário avançado **128**.

Como alternativa, preparou-se o sal de diazônio **141**. Foi possível então, através de duas reações de arilação de Heck consecutivas, preparar o intermediário avançado **127**, caracterizando a síntese formal da Policitrina B.



Capítulo III

Parte Experimental



3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Considerações Gerais

Os reagentes e solventes obtidos comercialmente foram utilizados sem purificação prévia, exceto quando as condições reacionais exigiam purificação prévia. Nos experimentos que requeriam condições anidras, a umidade dos solventes foi removida conforme descrito na literatura para cada caso e a reação realizada sob atmosfera de argônio em balão previamente flambado.

A purificação dos compostos foi realizada por cromatografia de adsorção em coluna empregando-se a técnica denominada cromatografia flash (sílica gel 230-400 mesh, Aldrich). O acompanhamento reacional foi realizado através de cromatografia em camada delgada (CCD), utilizando cromatoplasas com sílica gel 60 F254 (Merck) suportada em folhas de alumínio (com revelador para UV e espessura de 0,2 mm). A visualização dos compostos foi realizada por meio dos seguintes reveladores: vapor de iodo adsorvido em sílica, ácido fosfomolibdico 7% em etanol, lâmpada de UV (254 nm) ou com solução aquosa de permanganato de potássio em meio básico.

Análises por cromatografia gasosa foram realizadas em um aparelho HP-6890, com coluna capilar HP-5 e registradas por um integrador HP-3395, nas seguintes condições: temperatura inicial do forno, 100 °C, 1 minuto; taxa de elevação da temperatura, 10 °C por minuto até 150 °C, 20 °C por minuto até 250 °C; tempo final de 10 minutos; detector FID.

Espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C foram adquiridos nos espectrômetros Bruker AC-300P (300MHz, 7.0 Tesla), Varian Gemini 300 (300 MHz, 7.0 Tesla) e Varian Inova 500 (500MHz, 11.7 Tesla). Foi utilizado CDCl_3 como solvente e TMS como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) expressos em parte por milhão (δ ppm) e as multiplicidades definidas de modo usual (s, simpleto; d, duplete; t, triplete...). As constantes de acoplamento (J) foram expressas em Hertz.

Espectros de infravermelho foram obtidos em um aparelho Thermo Nicolet IR200 com uma resolução de 4 cm^{-1} e as amostras foram aplicadas diretamente sobre o cristal de Ge.

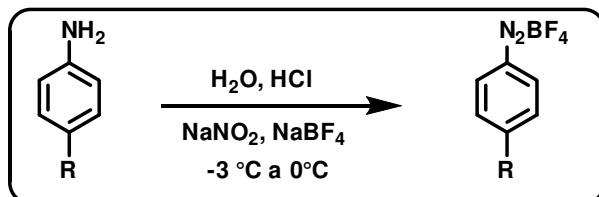
Espectros de massa de alta resolução foram obtidos em um aparelho Autoespec VG-autospec através de injeção direta.

Espectros de massa de baixa resolução de ionização por “spray” de elétrons foram obtidos em um aparelho AP QTrap-LC/MS.

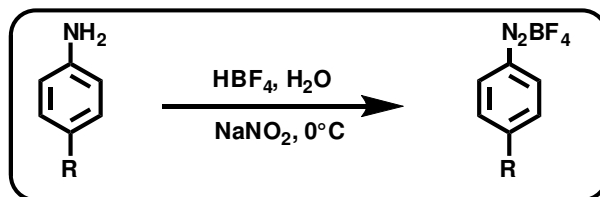
Pontos de fusão foram lidos em um aparelho Unimelt-Capilar da Thomas Hoover e não foram corrigidos.

3.2 PREPARAÇÃO DOS SAIS DE DIAZÔNIO

Método A:



Num erlenmeyer misturou-se a anilina desejada (50 mmol), água (12,6 mL) e ácido clorídrico (12,6 mL). A mistura reacional foi deixada sob agitação por 20 minutos e então resfriada a $-5\text{ }^\circ\text{C}$, nessa temperatura adicionou-se gota a gota uma solução de nitrito de sódio (65 mmol) em 9 mL de água. A mistura permaneceu sob agitação a $-5\text{ }^\circ\text{C}$ por 20 minutos e então se adicionou de uma só vez uma solução de 69 mmol de tetrafluoroborato de sódio em 20 mL de água, causando a precipitação do sal de arenodiazônio. O sólido formado foi filtrado, lavado com éter etílico e recristalizado em acetona/éter etílico, fornecendo os sais de diazônio em rendimentos que variaram de 40 a 70%. Os sais de diazônio foram caracterizados por espectroscopia de IV e ponto de fusão.

Método B:

A anilina apropriada (20 mmol) foi dissolvida numa solução de ácido tetrafluorobórico 50% e água destilada. A mistura foi resfriada a 0°C e a seguir adicionou-se uma solução aquosa de nitrito de sódio (20 mmol, 1,38g) em pequenas porções. A mistura foi agitada por 30 minutos e o precipitado foi filtrado e dissolvido em acetona e recristalizados com éter etílico gelado. Os sais de diazônio foram obtidos com rendimentos que variaram entre 20 e 70% dependendo da anilina utilizada. Os sais de diazônio foram caracterizados por espectroscopia de IV e ponto de fusão.

Tabela 1: Rendimentos e Pontos de Fusão dos Sais de Diazônio

Sal	Rend. (%)	P. F. ($^\circ\text{C}$)	Sal	Rend. (%)	P. F. ($^\circ\text{C}$)
^{a,b} R = OMe 43	95	137-138	^{a,b} R = NO ₂ 50	85	142-144
^a R = NHCO ₂ Me 44	40	139-140	^b R = CF ₃ 53	65	139-140
^a R = Me 45	65	125-126	^b R = SCH ₃ 56	80	nd
^a R = Cl 46	60	133-133,5	^b R = H 51	65	128-129
^{a,b} R = Br 47	70	132-133	^b R = OCF ₃ 54	70	nd
^{a,b} R = I 48	70	134,5-133,5	^b R = CN 55	50	nd
^a R = F 49	55	146-147	^a R = CO ₂ Me 52	75	140(*)

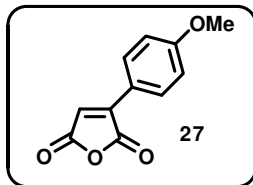
^a Obtido pelo Método A; ^b Obtido pelo método B. (*) Decomposição a 140°C .

3.3 PREPARAÇÃO DOS ADUTOS DE HECK

3.3.1 Procedimento Geral para Preparação dos Anidridos Maleicos Monoarilados 16 e 18 Utilizando $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e Aditivos:

Numa solução de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9mg, 4 mol%) em acetonitrila (6 mL), adicionou-se 1,6 mL de uma solução 0,1 M de anisol em acetonitrila (16 mol %) (e 0,4 mL de uma solução 0,1 M de 2,3-diidrofurano em acetonitrila (4 mol %). Após 5 minutos, adicionou-se o anidrido maleico (0,98g, 10 mmol), o acetato de sódio (0,246g, 3 mmol, 3 eq) e o sal de diazônio correspondente (0,5 mmol). A mistura reacional foi colocada sob refluxo por 1 hora e, transcorrido este tempo, foi diluída em 30 mL de AcOEt e filtrada em celite. O solvente foi removido em evaporador rotatório e o bruto purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica-flash usando como eluente proporções de Hex/AcOEt que variaram de 20 a 60% dependendo do composto.

3-(4-metoxifenil)furan-2,5-diona (27): purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica flash utilizando como eluente Hex/AcOEt 20%. O aduto foi isolado na forma de cristais alaranjados, 73 mg (72% de rendimento).



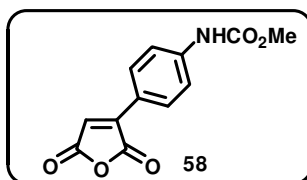
P.F.: 141-143 °C.

IV cm⁻¹ (cristal de Ge): ν = 1841, 1765, 1233, 1180.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) J (Hz): 7,99 (2H, d, 3J = 8,92 Hz, 2CH aromático), 7,00 (2H, d, 3J = 8,92 Hz, 2CH aromático), 6,83 (1H, s, 1CH olefínico), 3,90 (3H, s, 1CH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165,2, 164,2, 163,4, 146,4, 131,2, 121,1, 115,0, 55,7.

3-[4-(N-carboximetil)fenil]furan-2,5-diona (58): purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica flash utilizando como eluente Hex/AcOEt 40%. O aduto foi isolado na forma de cristais amarelos, 91mg (75% de rendimento).



P.F.: 130-131 °C

IV cm⁻¹ (cristal de Ge): ν = 3317, 2925, 1748, 1719.

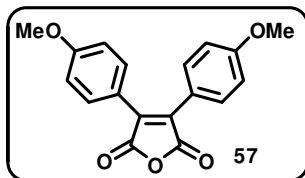
¹H-RMN (300 MHz, CD₃CN) δ (ppm) J (Hz): 7,97 (2H, d, 3J = 8,94, 2CH aromático), 7,62 (2H, d, 3J = 8,91 Hz, 2CH aromático), 7,10 (1H, s, 1CH olefínico), 6,34 (1H, s, 1NH), 3,73 (3H, s, 1CH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165,2, 153,7, 140,7, 136,1, 133,5, 131,0, 129,6, 127,8, 127,4, 124,2, 122,2, 118,5, 52,8.

3.3.2 Procedimento Geral para Preparação dos Anidridos Maleicos Diarilados 57 e 59 Utilizando Pd(OAc)₂ e Aditivos:

Numa solução de Pd(OAc)₂ (9mg, 4 mol%) em acetonitrila (6 mL), adicionou-se 1,6 mL de uma solução 0,1 M de anisol em acetonitrila (16 mol %) e 0,4 mL de uma solução 0,1 M de 2,3-diidrofurano em acetonitrila (4 mol %). Após 5 minutos, adicionou-se o anidrido maleico (0,049g, 0,5 mmol), o acetato de sódio (0,123g, 1,5 mmol) e o sal de diazônio correspondente (2,0 mmol). A mistura reacional foi colocada sob refluxo por 1 hora e, transcorrido este tempo, foi diluída em 15 mL de AcOEt e filtrada em celite. O solvente foi removido em evaporador rotatório e o bruto purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica-flash usando como eluente proporções de Hex/AcOEt que variaram de 20% a 60% dependendo do composto.

3,4-bis-(4-metoxifenil)furan-2,5-diona (57): purificado por cromatografia em coluna usando sílica flash utilizando Hex/AcOEt 40%. O aduto foi isolado na forma de cristais amarelos, 92mg (60% de rendimento).



P.F.: 151 °C

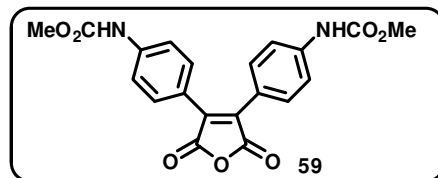
IV cm⁻¹ (cristal de Ge): ν = 1826, 1752, 1249, 1176.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) J (Hz): 7,56 (4H, d, ³J = 8,93, 4CH aromático), 6,91 (4H, d, ³J = 8,95, 4CH aromático), 3,85 (6H, s, 2CH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165,2, 163,3, 159,2, 146,4, 131,1, 128,6 121,0, 114,9, 55,8.

3,4-bis-[4-(*N*-carbometoxi)fenil]furan-2,5-diona (59): purificado por cromatografia em coluna usando sílica flash utilizando Hex/AcOEt 40%.

O aduto foi isolado na forma de cristais amarelos, 134 mg (68% de rendimento).



P.F.: 161-162 °C

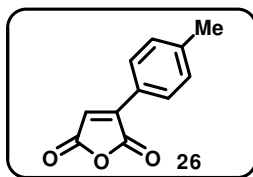
IV cm⁻¹ (cristal de Ge): ν = 3320, 1860, 1758, 1701, 1225.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) J (Hz): 7,51 (4H, d, ³ J = 8,70, 4CH aromático), 7,41 (4H, d, ³ J = 8,74, 4CH aromático), 7,09 (1H, s, 1NH), 3,77 (6H, s, 2CH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165,2, 153,7, 140,7, 136,1, 131,0, 127,8, 122,2, 118,45, 52,8.

3.3.3 Preparação do 3-(4-metilfenil)furan-2,5-diona (26) utilizando Pd₂(dba)₃dba em ultrassom:

Numa solução de Pd₂(dba)₃dba (24 mg, 2 mol%) em acetonitrila (6 mL), adicionou-se anidrido maleico (0,98g, 10 mmol), o acetato de sódio (0,246g, 3 mmol) e o sal de diazônio *p*-metilbenzenodiazônio (0,103g, 0,5 mmol). A mistura reacional foi sonicada por 1 hora a uma temperatura média de 50 °C, transcorrido este tempo, foi diluída em 30 mL de AcOEt e lavada com solução saturada de NaHCO₃ (3 vezes de 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e os solventes removidos no evaporador rotatório. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna em gel de sílica-flash usando como eluente Hex/AcOEt 15%. O produto puro foi isolado como um sólido de coloração amarelo-claro, 56 mg (60% de rendimento).



P.F.: 105-106 °C.

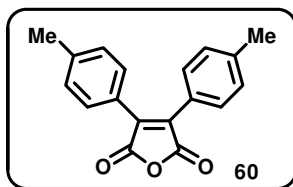
IV cm⁻¹ (cristal de Ge): ν = 1758.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) J (Hz): 7,45 (2H, d, 3J = 8,92 Hz, 2CH aromático), 7,00 (2H, d, 3J = 8,92 Hz, 2CH aromático), 6,89 (1H, s, 1CH olefínico), 2,41 (3H, s, 1CH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164,6, 163,8, 146,6, 143,8 130,1, 129,0, 124,2, 123,1, 21,6.

3.3.4 Preparação do 3,4-Bis-(4-metilfenil)furan-2,5-diona (60) utilizando Pd₂(dba)₃dba em ultrassom:

Numa solução de Pd₂(dba)₃dba (24mg, 2 mol%) em acetonitrila (6 mL), adicionou-se anidrido maleico (0,049g, 0,5 mmol), o acetato de sódio (0,246g, 3 mmol) e o sal de diazônio *p*-metilbenzenodiazônio (0,412g, 2,0 mmol). A mistura reacional foi sonicada por 1 hora a uma temperatura média de 50 °C, transcorrido este tempo, foi diluída em 30 mL de AcOEt e lavada com solução saturada de NaHCO₃ (3 vezes de 20 mL). A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, filtrada e os solventes removidos no evaporador rotatório. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna em gel de sílica-flash usando como eluente Hex/AcOEt 15%. O produto puro foi isolado como um sólido de coloração amarelo-claro, 43 mg (30% de rendimento).



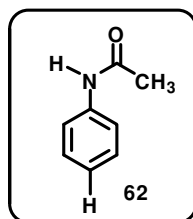
P.F.: 112-112,5°C.

IV cm⁻¹ (cristal de Ge): ν = 1758.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) J (Hz): 7,32 (4H, d, ³ J = 7,90, 4CH aromático), 7,14 (4H, d, ³ J = 8,00, 4CH aromático), 2,38 (6H, s, 2CH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164,9; 141,5; 137,2; 129,46; 129,43; 124,4; 21,7.

Caracterização da *N*-fenilacetamida (62): A fenilacetamida **62** foi purificada por cromatografia em coluna em gel de sílica usando como eluente Hex/AcOEt 60%. O produto puro foi isolado como um sólido branco, 52 mg (77% de rendimento).

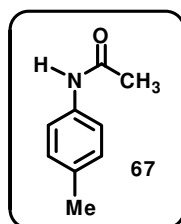


IV cm⁻¹ (cristal de Ge): ν = 1778.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) J (Hz): 8,00 (1H, s, 1NH), 7,51-7,05 (5H, m, 5CH aromáticos), 2,14 (3H, s, 1CH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168,8; 137,9; 128,8; 124,2; 120,1; 24,5.

Caracterização de *N*-(4-metilfenil)acetamida (67): A acetamida foi purificada por cromatografia em coluna em gel de sílica usando como eluente Hex/AcOEt 60%. O produto puro foi isolado como um sólido branco, 54 mg (72% de rendimento).



P.F.: 158-158,5 °C.

IV cm⁻¹ (cristal de Ge): ν = 2961, 1772.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) J(Hz): 7,93 (1H, s, 1NH), 7,37 (2H, d, ³J = 8,37, 2CH aromáticos), 7,08 (2H, d, ³J = 8,21, 2CH aromáticos), 2,30 (3H, s, 1CH₃), 2,13 (3H, s, 1CH₃).

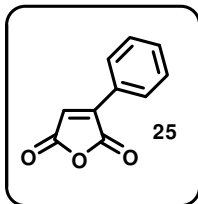
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168,5, 135,3, 133,9, 129,4, 120,2, 24,5, 21,0.

3.3.5 Procedimento Geral para a Preparação dos Anidridos Maleicos Monoarilados Através da Reação de Heck Utilizando POPd:

Num tubo reacional a temperatura ambiente preparou-se uma solução de POPd (5mg, 2 %) em acetonitrila (4 mL). A seguir adicionou-se o anidrido maleico (0,98g, 10 mmol) e o acetato de sódio (0,123g, 1,5 mmol) seguidos do sal de diazônio correspondente ao aduto de Heck almejado (0,5 mmol). O Tubo reacional foi então submerso num banho pré-aquecido a 95 °C para refluxo da acetonitrila. A mistura reacional permaneceu sob refluxo por 1 hora. Transcorrido este tempo, a mistura foi diluída em 20 mL de AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 15 mL) e seca com sulfato de sódio. Os solventes foram removidos em evaporador rotatório. O aduto monoarilado foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica flash utilizando proporções de Hex/AcOEt que variaram de 20 a 60% dependendo do composto. Os rendimentos variaram de 15 a 95%. Os produtos obtidos foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C e por espectroscopia de infravermelho.

3-(4-metoxifenil)furan-2,5-diona (27): purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica flash utilizando como eluente Hex/AcOEt 20%. O aduto foi isolado na forma de cristais alaranjados, 96mg (95% de rendimento).

3-fenilfuran-2,5-diona 25: purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica flash utilizando como eluente Hex/AcOEt 15%. O aduto foi isolado na forma de cristais brancos, 13mg (15% de rendimento).



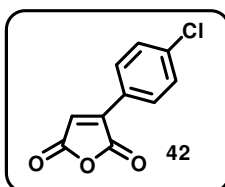
P.F.: 117-118 °C.

IV cm⁻¹ (cristal de Ge): ν = 2928, 1845, 1761, 1225.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) J (Hz): 7,98 (5H, m, 5CH aromáticos), 7,00 (1H, s, 1CH olefínico).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164,5, 163,6, 146,9, 132,8, 129,4, 129,0, 126,9, 124,5.

3-(4-clorofenil)furan-2,5-diona (42): purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica flash utilizando como eluente Hex/AcOEt 20%. O aduto foi isolado na forma de cristais amarelo-claros, 61mg (59% de rendimento).



P.F.: 160-162 °C

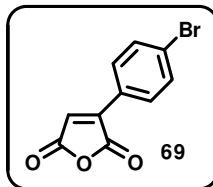
IV cm⁻¹ (cristal de Ge): ν = 3112, 1852, 1754, 1222.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) J (Hz): 7,93 (2H, d, ³ J = 8,62, 2CH aromáticos), 7,49 (2H, d, ³ J = 8,60, 2CH aromáticos), 7,01 (1H, s, 1CH olefínico).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164,2, 163,2, 145,6, 139,2, 130,2, 129,7, 125,1, 124,6.

EMAR calculado para C₁₀H₅ClO₃: 207,9927; encontrado: 207,9927.

3-(4-bromofenil)furan-2,5-diona (69): purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica flash utilizando como eluente Hex/AcOEt 20%. O aduto foi isolado na forma de cristais amarelos, 65mg (52% de rendimento).

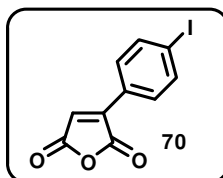


IV cm^{-1} (cristal de Ge): ν = 2958, 1822, 1757, 1275.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$: 7,85 (2H, d, 3J = 8,73, 2CH aromáticos), 7,66 (2H, d, 3J = 8,76, 2CH aromáticos), 7,02 (1H, s, 1CH olefínico).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 164,4; 163,4; 145,9; 132,8; 130,4; 128,0; 125,7; 124,8.

3-(4-iodofenil)furan-2,5-diona (70): purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica flash utilizando como eluente Hex/AcOEt 20%. O aduto de Heck foi isolado na forma de cristais amarelos, 75mg (50% de rendimento).

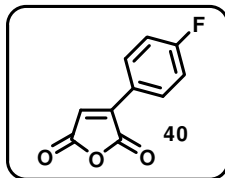


IV cm^{-1} (cristal de Ge): ν = 3116, 1838, 1765, 1750, 1237.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$: 7,87 (2H, d, 3J = 8,53, 2CH aromáticos), 7,68 (2H, d, 3J = 8,56, 2CH aromáticos), 7,04 (1H, s, 1CH olefínico).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 164,4, 163,4, 146,0, 138,8, 130,3, 126,2, 124,9, 100,6.

3-(4-fluorofenil)furan-2,5-diona (40): purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica flash utilizando como eluente Hex/AcOEt 20%. O aduto foi isolado na forma de cristais amarelos, 73mg (78% de rendimento).



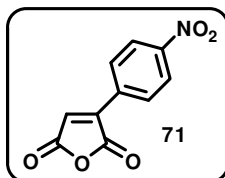
IV cm^{-1} (cristal de Ge): $\nu = 3116, 1765, 1750$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$: 8,04-8,00 (2H, m, 2CH aromáticos), 7,24-7,18 (2H, m, 2CH aromáticos), 6,97 (1H, s, 1CH olefínico).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 166,9, 164,5, 163,57, 163,3, 145,7, 131,6, 131,4, 124,0, 123,2, 117,0, 116,7.

EMAR calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{FO}_3$: 192,0223; encontrado: 192,0223.

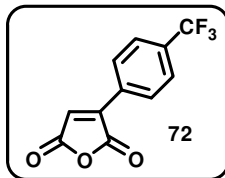
3-(4-nitrofenil)furan-2,5-diona (71): purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica flash utilizando como eluente Hex/AcOEt 20%. O aduto foi isolado na forma de cristais amarelos, 77mg (71% de rendimento).



IV cm^{-1} (cristal de Ge): $\nu = 2958, 1773, 1712$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$: 8,37 (2H, d, $^3J = 8,92$, 2CH aromáticos), 8,17 (2H, d, $^3J = 8,93$, 2CH aromáticos), 7,22 (1H, s, 1CH olefínico).

3-(4-trifluorometilfenil)-furan-2,5-diona (72): purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica flash utilizando como eluente Hex/AcOEt 20%. O aduto de Heck foi isolado na forma de cristais marfim, 18 mg (15% de rendimento).

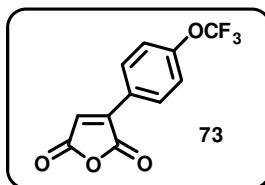


IV cm^{-1} (cristal de Ge): ν = 1837, 1776, 1324.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$: 8,09 (2H, d, 3J = 8,74, 2CH aromáticos), 7,77 (2H, d, 3J = 8,75, 2CH aromáticos), 7,15 (1H, s, 1CH olefínico).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 164,2, 163,1, 145,5, 130,3, 130,1, 129,5, 127,0, 126,4, 126,3, 121,7.

3-(4-trifluorometoxifenil)-furan-2,5-diona (73): purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica flash utilizando como eluente Hex/AcOEt 20%. O aduto de Heck monoarilado foi isolado na forma de cristais alaranjados, 118 mg (92% de rendimento).

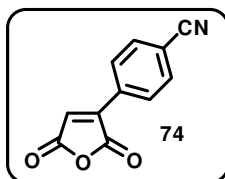


IV cm^{-1} (cristal de Ge): ν = 3111, 1856, 1773, 1212.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$: 8,05 (2H, d, 3J = 8,90, 2CH aromáticos), 7,36 (2H, d, 3J = 8,88, 2CH aromáticos), 7,03 (1H, s, 1CH olefínico).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 164,4, 163,3, 152,3, 145,5, 131,7, 131,0, 125,5, 125,1, 121,3.

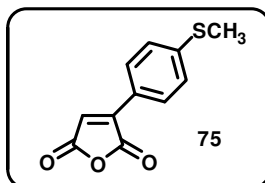
3-(4-cianofenil)-furan-2,5-diona (74): purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica flash utilizando como eluente Hex/AcOEt 20%. O aduto de Heck monoarilado foi isolado na forma de cristais brancos, 70 mg (70% de rendimento).



IV cm^{-1} (cristal de Ge): $\nu = 2958, 1773, 1712$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$: 8,09 (2H, d, $^3J = 8,76$, 2CH aromáticos), 7,82 (2H, d, $^3J = 8,78$, 2CH aromáticos), 7,15 (1H, s, 1CH olefínico).

3-(4-metiltiofenil)-furan-2,5-diona (75): purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica flash utilizando como eluente Hex/AcOEt 20%. O aduto de Heck monoarilado foi isolado na forma de cristais amarelos, 59mg (55% de rendimento).



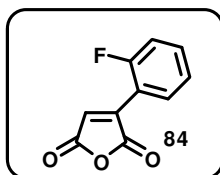
IV cm^{-1} (cristal de Ge): $\nu = 1818, 1761, 1218$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$: 7,90 (2H, d, $^3J = 8,59$, 2CH aromáticos), 7,30 (2H, d, $^3J = 8,57$, 2CH aromáticos), 6,91 (1H, s, 1CH olefínico), 2,54 (3H, s, 1CH₃).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 164,4, 163,4, 146,0, 132,9, 130,5, 128,1, 125,7, 124,9, 29,6.

EMAR calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$: 220,0194; encontrado: 220,0207.

3-(2-fluorfenil)-furan-2,5-diona (84): purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica flash utilizando como eluente Hex/AcOEt 20%. O aduto monoarilado foi isolado na forma de cristais alaranjados, 23 mg (25% de rendimento).

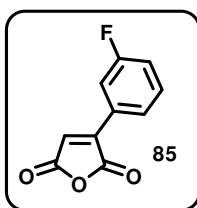


IV cm⁻¹ (cristal de Ge): ν = 2958, 1773, 1712.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) J (Hz): 8,39 a 8,31 (1H, m, 1-CH- aromático), 7,60 a 7,51 (1H, m, 1-CH- aromático), 7,37 a 7,30 (1H, m, 1-CH- aromático), 7,29 a 7,21 (2H, m, 1-CH- aromático 1CH olefínico).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164,7, 164,0, 163,5, 161,4, 140,4, 134,4, 134,3, 128,9, 128,7, 125,2, 116,7, 116,5, 115,7, 115,6, 29,8.

3-(3-fluorfenil)-furan-2,5-diona (85): purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica flash utilizando como eluente Hex/AcOEt 20%. O aduto monoarilado foi isolado na forma de cristais alaranjados, 14 mg (15% de rendimento).

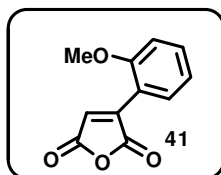


IV cm⁻¹ (cristal de Ge): ν = 2958, 1773, 1712.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) J (Hz): 7,77 a 7,70 (2H, m, 2-CH- aromáticos), 7,53 a 7,49 (1H, m, 1-CH- aromático), 7,29 a 7,23 (1H, m, 1-CH- aromático), 7,05 (1H, s, 1CH olefínico).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164,2, 163,9, 163,3, 161,9, 145,71, 131,2, 131,1, 128,7, 128,6, 125,8, 125,6, 125,6, 124,9, 119,9, 119,7, 118,8, 118,6, 116,9, 116,7, 116,1, 115,9.

3-(2-metoxifenil)-furan-2,5-diona (41): purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica flash utilizando como eluente Hex/AcOEt 20%. O aduto monoarilado foi isolado na forma de cristais alaranjados, 20 mg (95% de rendimento).

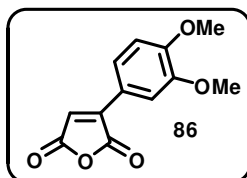


IV cm^{-1} (cristal de Ge): $\nu = 1831, 1758, 1231$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$: 8,34 (1H, dd, $^3J = 7,93$, $^4J = 1,69$, 1CH aromático), 7,51 (1H, dt, $^3J = 7,47$, $^4J = 1,71$, 1CH aromático), 7,38 (1H, s, 1CH olefínico), 7,17-6,97 (2H, m, 2CH aromáticos), 3,97 (3H, s, 1CH₃).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 165,7, 165,2, 160,1, 142,0, 133,9, 131,7, 127,0, 121,2, 116,4, 111,3, 55,9.

3-(3,4-dimetoxifenil)-furan-2,5-diona (86): purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica flash utilizando como eluente Hex/AcOEt 20%. O aduto monoarilado foi isolado na forma de cristais alaranjados, 35mg (95% de rendimento).



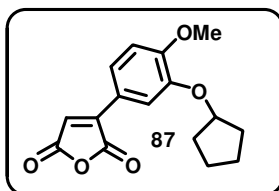
IV cm^{-1} (cristal de Ge): $\nu = 2927, 1833, 1769, 1261$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$: 7,70 (1H, dd, $^3J = 8,51$, $^4J = 2,10$, 1CH aromático), 7,48 (1H, d, $^4J = 2,10$, 1CH aromático), 6,96 (1H, d, $^3J = 8,55$, 1CH aromático), 6,85 (1H, s, 1CH olefínico), 3,96 (3H, s, 1CH₃), 3,95 (3H, s, 1CH₃).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 165,2, 164,1, 153,3, 149,6, 146,3, 123,9, 121,3, 119,9, 111,5, 111,2, 56,2.

EMAR calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_5$: 234,0528; encontrado: 234,0557.

3-(3-ciclopentoxi-4-metoxifenil)-furan-2,5-diona (87): purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica flash utilizando como eluente Hex/AcOEt 20%. O aduto monoarilado foi isolado na forma de cristais amarelos, 50 mg (35% de rendimento).

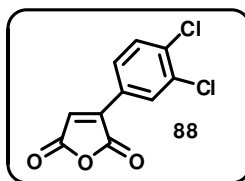


IV cm⁻¹ (cristal de Ge): ν = 2965, 1828, 1756, 1254.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) J (Hz): 7,64 (1H, dd, 3J = 8,52, 4J = 2,13, 1CH aromático), 7,51 (1H, d, 4J = 2,11, 1CH aromático), 6,94 (1H, d, 3J = 8,56, 1CH aromático), 6,81 (1H, s, 1CH olefínico), 4,90-4,75 (1H, m, 1CH alquílico), 3,92 (3H, s, 1CH₃), 2,06-1,19 (8H, m, 4CH₂ alquílicos).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165,2, 164,1, 154,2, 148,2, 146,5, 123,5, 121,0, 119,7, 114,6, 111,9, 81,0, 56,2, 32,9, 24,3.

3-(3,4-diclorofenil)-furan-2,5-diona (88): purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica flash utilizando como eluente Hex/AcOEt 20%. O aduto monoarilado foi isolado na forma de cristais amarelos, 11 mg (10% de rendimento).



IV cm⁻¹ (cristal de Ge): ν = 1776, 1742, 1214.

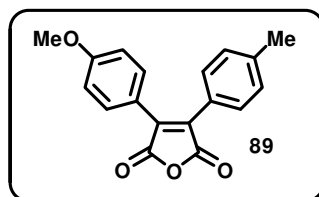
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) J (Hz): 8,10 (1H, d, 4J = 2,09, 1CH aromático), 7,83 (1H, dd, 3J = 8,45, 4J = 2,10, 1CH aromático), 7,61 (1H, d, 3J = 8,45, 1CH aromático), 7,05 (1H, s, 1CH olefínico).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 164,0, 162,8, 144,6, 137,5, 134,1, 131,5, 130,7, 128,0, 126,5, 125,7.

EMAR calculado para $C_{10}H_4Cl_2O_3$: 241,9538; encontrado: 241,9563.

3.3.6 Procedimento para a Preparação do Anidrido Maleico Diarilado Não Simétrico 3-(4-metoxifenil)-4-(4-metilfenil)-furan-2,5-diona (89):

Numa solução de $Pd(OAc)_2$ (9mg, 4 mol%) em acetonitrila (6 mL), adicionou-se 1,6 mL de uma solução 0,1 M de anisol em acetonitrila (16 mol %) e 0,4 mL de uma solução 0,1 M de 2,3-diidrofurano em acetonitrila (4 mol %). Após 5 minutos, adicionou-se o aduto de Heck monoarilado **16** (0,040g, 0,2 mmol), o acetato de sódio (0,049g, 3 mmol) e o sal *p*-metilbenzenodiazônio (0,082g, 0,4 mmol). A mistura reacional foi colocada sob refluxo por 1 hora e, transcorrido este tempo, foi diluída em 10 mL de AcOEt e filtrada em celite. O solvente foi removido em evaporador rotatório e o bruto purificado por cromatografia líquida em coluna em gel de sílica-flash usando como eluente 20% de Hex/AcOEt. O aduto de Heck diarilado foi isolado na forma de cristais alaranjados, 28 mg (49% de rendimento).



P.F. (°C): 143

IV cm^{-1} (cristal de Ge): ν = 2924, 2844, 1860, 1761, 1256.

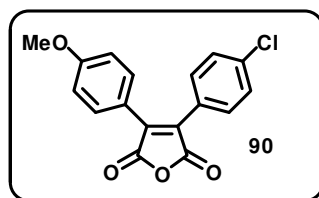
1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) J (Hz): 7,57 (2H, d, 3J = 8,97, 2CH aromáticos), 7,45 (2H, d, 3J = 8,21, 2CH aromáticos), 7,21 (2H, d, 3J = 8,01, 2CH aromáticos), 6,90 (2H, d, 3J = 8,96, 2CH aromáticos), 3,85 (3H, s, 1-OCH₃), 2,40 (3H, s, 1-CH₃).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 165,2, 163,3, 159,2, 146,4, 131,1, 128,6 121,0, 114,9, 55,8.

3.3.7 Procedimento Geral para a Preparação dos Anidridos Maleicos Diarilados Não Simétricos a partir do aduto monoarilado **16** utilizando POPd:

Num tubo reacional a temperatura ambiente preparou-se uma solução de POPd (2 mg, 2 mol %) em acetonitrila (3 mL). A seguir adicionou-se o aduto de Heck monoarilado **16** (0,2 mmol) e o acetato de sódio (0,49g, 0,6 mmol) seguidos do sal de diazônio correspondente ao aduto de Heck diarilado almejado (0,4 mmol). O tubo reacional foi então submerso num banho pré-aquecido a 95 °C para refluxo da acetonitrila. A mistura reacional permaneceu sob refluxo por 1 hora. Transcorrido este tempo, a mistura foi diluída em 10 mL de AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 7 mL) e seca com sulfato de sódio. Os solventes foram removidos em evaporador rotatório. Os adutos diarilados resultantes foram purificados por cromatografia em coluna em gel de sílica flash utilizando proporções de Hex/AcOEt que variaram de 20 a 60% dependendo do composto. Os rendimentos variaram de 17 a 65% e os produtos obtidos foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C e por espectroscopia de infravermelho.

3-(4-metoxifenil)-4-(4-clorofenil)-furan-2,5-diona (90): purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica flash utilizando como eluente Hex/AcOEt 20%. O aduto de Heck diarilado foi isolado na forma de cristais alaranjados, 40 mg (65% de rendimento).



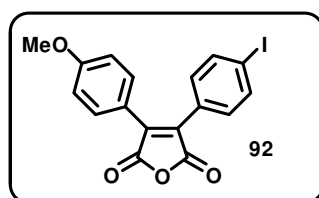
IV cm^{-1} (cristal de Ge): $\nu = 2928, 1833, 1765, 1263$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$: 7,54 (2H, d, $^3J = 8,90$, 2CH aromáticos), 7,50 (2H, d, $^3J = 8,62$, 2CH aromáticos), 7,38 (2H, d, $^3J = 8,55$, 2CH aromáticos), 6,90 (2H, d, $^3J = 8,87$, 2CH aromáticos), 3,85 (3H, s, 1- OCH_3).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 165,1, 165,0, 162,3, 138,2, 137,2, 134,5, 131,8, 131,0, 129,5, 126,2, 119,3, 114,7, 55,6.

EMAR calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClO}_4$: 314,0346; encontrado: 314,0398.

3-(4-metoxifenil)-4-(4-iodofenil)-furan-2,5-diona (92): purificado por cromatografia em coluna usando sílica flash utilizando Hex/AcOEt 20%. O aduto de Heck diarilado foi isolado na forma de cristais alaranjados, 14mg (17% de rendimento).



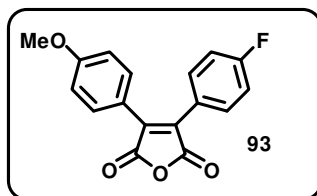
IV cm^{-1} (cristal de Ge): $\nu = 2924, 1826, 1753, 1256$.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$: 7,77 (2H, d, $^3J = 8,60$, 2CH aromáticos), 7,56 (2H, d, $^3J = 9,02$, 2CH aromáticos), 7,29 (2H, d, $^3J = 8,59$, 2CH aromáticos), 6,91 (2H, d, $^3J = 9,02$, 2CH aromáticos), 3,86 (3H, s, 1- OCH_3).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 165,0, 164,8, 162,3, 138,4, 138,3, 134,6, 131,8, 131,1, 127,3, 119,3, 114,7, 97,8, 55,6.

EMAR calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{IO}_4$: 405,9702; encontrado: 405,9723.

3-(4-metoxifenil)-4-(4-fluorfenil)-furan-2,5-diona (93): purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica flash utilizando como eluente Hex/AcOEt 15%. O aduto de Heck diarilado foi isolado na forma de cristais amarelos, 11mg (30% de rendimento).



IV cm^{-1} (cristal de Ge): ν = 2928, 1826, 1761, 1263.

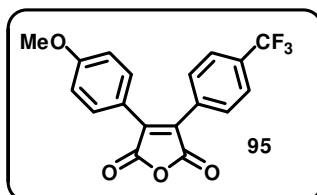
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$: 7,60-7,54 (4H, m, 4CH aromáticos), 7,11 (2H, t, 3J = 8,69, 3J = 8,69, 2CH aromáticos), 6,91 (2H, d, 3J = 9,01, 2CH aromáticos), 3,86 (3H, s, 1- OCH_3).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 165,6, 165,0, 162,3, 162,1, 137,7, 134,6, 131,9, 131,8, 131,7, 123,8, 119,3, 116,5, 116,2, 114,6 55,6.

EMAR calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{FO}_4$: 298,0641; encontrado: 298,0586.

3-(4-metoxifenil)-4-(4-trifluorometilfenil)-furan-2,5-diona (95):

purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica flash utilizando como eluente Hex/AcOEt 15%. O aduto de Heck diarilado foi isolado na forma de cristais alaranjados, 29 mg (40% de rendimento).



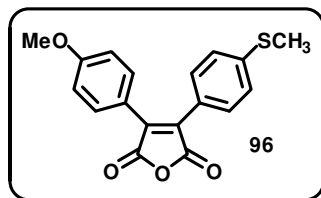
IV cm^{-1} (cristal de Ge): ν = 2923, 1832, 1767, 1166.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$: 7,68 (4H, s, 4-CH- aromáticos), 7,56 (2H, t, 3J = 8,99, 2CH aromáticos), 6,92 (2H, d, 3J = 8,98, 2-CH- aromáticos), 3,86 (3H, s, 1- OCH_3).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 164,8, 164,7, 162,6, 139,6, 133,9, 132,4, 132,0, 131,4, 131,4, 130,0, 126,1, 126,0, 119,0, 114,8, 55,6.

EMAR calculado para $C_{18}H_{11}F_3O_4$: 348,0609; encontrado: 348,0647.

3-(4-metoxifenil)-4-(4-metiltiofenil) -furan-2,5-diona (96): purificado por cromatografia em coluna usando sílica flash utilizando Hex/AcOEt 20%. O aduto de Heck diarilado foi isolado na forma de cristais alaranjados, 96mg (95% de rendimento).



IV cm^{-1} (cristal de Ge): ν = 2958, 1773, 1712.

1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) J (Hz): 7,57 (4H, d, 3J = 8,76, 4CH aromáticos), 7,46 (2H, d, 3J = 8,18, 2CH aromáticos), 7,22 (2H, d, 3J = 8,43, 2CH aromáticos), 6,90 (2H, d, 3J = 8,83, 2CH aromáticos), 3,85 (3H, s, 1- OCH_3), 2,40 (3H, s, 1- SCH_3).

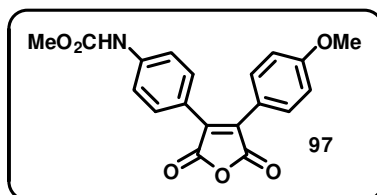
^{13}C -RMN (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 165,4, 165,3, 162,0, 143,4, 136,7, 135,3, 131,6, 130,0, 125,7, 123,9, 119,8, 114,6, 55,5, 14,9.

EMAR calculado para $C_{18}H_{14}O_4S$: 326,0613; encontrado: 326,0635.

3.3.8 Procedimento Geral para a Preparação dos Anidridos Maleicos Diarilados Não Simétricos **97** e **98**:

Numa solução de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (9mg, 4 mol%) em acetonitrila (6 mL), adicionou-se 1,6 mL de uma solução 0,1 M de anisol em acetonitrila (16 mol %) e 0,4 mL de uma solução 0,1 M de 2,3-diidrofurano em acetonitrila (4 mol %). Após 5 minutos, adicionou-se aduto de Heck monoarilado **18** (0,049g, 0,2 mmol), o acetato de sódio (0,123g, 1,5 mmol) e o sal de diazônio correspondente (1,0 mmol) (0,221g do sal de diazônio **1** para a preparação de **58** ou 0,205g do sal de diazônio **3** para a preparação de **59**). A mistura reacional foi colocada sob refluxo por 1 hora e, transcorrido este tempo, foi diluída em 15 mL de AcOEt e filtrada em celite. O solvente foi removido em evaporador rotatório e o bruto purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica-flash usando como eluente proporções de Hex/AcOEt.

3-(4-metoxifenil)- 4-(4-carbometoxifenil)-furan-2,5-diona (97): purificado por cromatografia em coluna usando sílica flash utilizando Hex/AcOEt 50%. O aduto de Heck diarilado foi isolado na forma de cristais amarelos, 45mg (65% de rendimento).



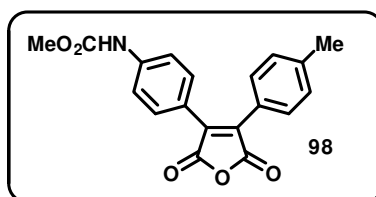
P.F.: 145°C.

IV cm⁻¹ (cristal de Ge): ν = 3331, 2950, 1761, 1750.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) J (Hz): 7,57 (2H, d, 3J = 8,95, 2-CH- aromáticos), 7,55 (2H, 3J = 8,74, 2-CH- aromáticos) 7,43 (2H, d, 3J = 8,81, 2-CH- aromáticos), 6,90 (2H, d, 3J = 8,95, 2-CH- aromáticos), 6,90 (2H, d, 3J = 8,83, 2-CH- aromáticos), 6,82 (1H, s, 1-NH-), 3,85 (3H, s, 1-OCH₃), 3,80 (3H, s, 1-CH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165,4, 165,3, 162,0, 153,7, 140,4, 136,6, 135,3, 131,6, 130,9, 122,5, 119,8, 118,4, 114,6, 55,5, 52,8.

3-(4-carbometoxifenil)-4- (4-metilfenil)-furan-2,5-diona (98): purificado por cromatografia em coluna usando sílica flash utilizando Hex/AcOEt 40%. O aduto de Heck diarilado foi isolado na forma de cristais alaranjados, 34 mg (50% de rendimento).



IV cm⁻¹ (cristal de Ge): ν = 3329, 2917, 1760, 1221.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) J (Hz): 7,57 a 7,00 (8H, m, 8-CH- aromáticos), 6,80 (1H, s, 1-NH-), 3,80 (3H, s, 1-OCH₃), 2,40 (3H, s, 1-CH₃).

¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165,1, 153,5, 141,7, 140,5, 136,8, 136,6, 131,0, 129,8, 129,5, 124,6, 122,2, 120,1, 118,3, 52,8, 21,8.

3.3.8 Procedimento para a Preparação de 3,4-bis-(4-metoxifenil)furan-2,5-diona (57) por meio de duas reações consecutivas:

Num tubo reacional a temperatura ambiente preparou-se uma solução de POPd (5mg, 2 %) em acetonitrila (4 mL). A seguir adicionou-se o anidrido maleico

(0,98g, 10 mmol) e o acetato de sódio (0,123g, 1,5 mmol) seguidos do sal tetrafluoroborato *p*-metoxibenzenodiazônio (0,110g, 0,5 mmol). O Tubo reacional foi então submerso num banho pré-aquecido a 95 °C para refluxo da acetonitrila. A mistura reacional permaneceu sob refluxo por 1 hora. Transcorrido este tempo, o solvente foi removido por evaporação rotatória e a seguir adicionou-se 4 mL de acetonitrila e POPd (5mg, 2 %). A mistura foi agitada por alguns instantes e a seguir adicionou-se acetato de sódio (0,123g, 1,5 mmol) e o sal tetrafluoroborato *p*-metoxibenzenodiazônio (0,443g, 2 mmol). A mistura foi novamente mergulhada num banho pré-aquecido a 95 °C para refluxo da acetonitrila. Após 1 hora, a mistura foi diluída em 20 mL de AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 15 mL) e seca com sulfato de sódio. Os solventes foram removidos em evaporador rotatório. O bruto reacional foi purificado por cromatografia em coluna usando sílica flash utilizando uma proporção de Hex/AcOEt 20% e forneceu o aduto diarilado em 85% de rendimento.

3.3.9 Procedimento para a Preparação do Ácido Fosfinoso 100:

Numa solução de cloreto de di-*t*-butilfosfina (3 g, 16,6 mmol) em diclorometano (20 mL) foi adicionado água (0,5 g, 0,5 mL, 27,8 mmol) gota-a-gota por um período de 5 minutos. A mistura resultante foi agitada a temperatura ambiente por 16 horas. Transcorrido este período o solvente foi removido em evaporador rotatório e o excesso de água removido em bomba de alto vácuo. O produto foi obtido como cristais brancos em 90% rendimento e foi utilizado sem purificação prévia.

3.3.10 Procedimento para a Reação de Heck com Pd/Ácido Fosfinoso:

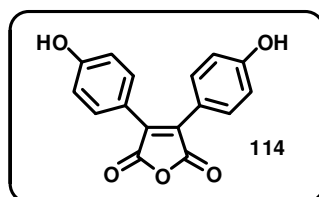
Numa solução de Pd(OAc)₂ (0,0050 g, 4 mol%) em acetonitrila (4 mL) e sob atmosfera de monóxido de carbono, adicionou-se uma solução 0,1M de ácido fosfinoso em acetonitrila (0,4 mL, 0,04 mmol). A mistura imediatamente adquiriu e ficou sob agitação por 5 minutos. A seguir foi adicionado o anidrido maleico (0,980 g, 10 mmol), o acetato de sódio (0,123 g, 1,5 mmol) e o sal tetrafluoroborato *p*-metoxibenzenodiazônio **1** (0,110 g, 0,5 mmol). A mistura foi mergulhada num banho previamente aquecido para refluxo da acetonitrila e ficou sob agitação por 1 hora. Transcorrido este tempo, a mistura foi diluída em 20 mL de AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 15 mL), seca com sulfato de sódio e filtrada. Os solventes foram removidos em evaporador rotatório e o aduto monoarilado **16** foi purificado por cromatografia em coluna em gel de sílica flash utilizando como eluente Hex/AcOEt 20. O produto foi obtido como cristais alaranjados em 86% de rendimento, 88 mg.

3.4 SÍNTESE DA POLICITRINA A

3.4.1 Preparação do 3,4-Bis-(4-hidroxifenil)-2,5-diidrofuran-2,5-diona (**114**):

Num balão sob atmosfera de argônio preparou-se uma solução do aduto de Heck diarilado **57** (0,08g, 2,6 mmol) em diclorometano seco (10mL) a -78 °C. A seguir adicionou-se gota a gota uma solução 1,0 M de tribrometo de boro em diclorometano (1,55 mL, 1,55 mmol). A solução que durante a adição adquiriu

uma coloração vermelha intensa ficou sob agitação até atingir a temperatura ambiente e a seguir, permaneceu por mais 36 horas nessa temperatura. Transcorrido este tempo foi adicionado 0,2 mL de solução 2,0 N de hidróxido de sódio. A remoção dos solventes orgânicos resultou num sólido que foi suspenso em 2,0 mL de solução 2,0 N de hidróxido de sódio e acidificado com HCl. A mistura resultante foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica foi combinada, lavada com solução saturada de cloreto de sódio e seca com sulfato de sódio anidro. A remoção do solvente forneceu um óleo alaranjado que foi purificado por cromatografia líquida em coluna em gel de sílica-flash utilizando como eluente uma mistura de clorofórmio/metanol 10:1. O produto foi obtido como um óleo amarelo em 75% de rendimento (50 mg) e caracterizado por espectroscopia de RMN ^1H .



IV cm^{-1} (cristal de Ge): $\nu = 3415, 1822, 1752, 1604$.

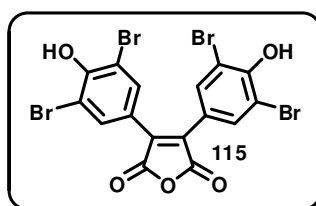
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$: 9,05 (1H, s, OH), 7,47 (4H, d, $^3J = 8,89$, 4-CH- aromáticos), 6,90 (4H, $^3J = 8,87$, 4-CH- aromáticos).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 166,6, 160,5, 136,8, 132,5, 120,3, 116,6.

3.4.2 Preparação do 3,4-Bis-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)-2,5-diidrofuran-2,5-diona (115):

Numa solução do anidrido diarilado **114** (0,05g, 0,18 mmol) em 5 mL de ácido acético glacial a 0 °C foi adicionada gota a gota uma solução de bromo

(0,172g, 0,055 mL, 1,08 mmol) em ácido acético (1 mL). Após 1 hora de agitação a solução foi vertida em 10 mL de solução de hidróxido de sódio 10%, resultando num precipitado vermelho. A mistura foi extraída com éter etílico (3 x 7 mL) e a fase orgânica combinada foi seca com sulfato de magnésio anidro. O produto, purificado por cromatografia líquida em coluna em gel de sílica-flash com AcOEt/AcOH 9:1, foi obtido como um sólido vermelho em 65% de rendimento (45 mg) e foi caracterizado por ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C e por infravermelho.^{79,80}



^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$: 7,80 (2H, s, 2-CH- aromáticos).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 166,3, 158,7, 134,2, 131,7, 118,3, 113,6.

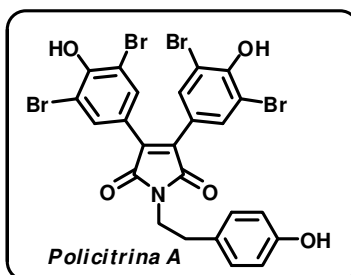
3.4.3 Policitrina A:

Uma mistura do anidrido maleico diarilado tetrabromado **73** (0,061 g, 0,10 mmol), fenol (0,250 g), diisopropiletilamina (0,125 mL) e tiramina (0,027 g, 0,20 mmol) foi aquecida a 140 °C sob forte agitação e sob atmosfera de argônio por 2 horas. A mistura resultante, de coloração vermelha escuro foi resfriada e tratada com

⁷⁹ Um procedimento rigorosamente igual ao de Steglich também foi realizado. Neste, após verter a mistura na solução de hidróxido de sódio 10%, ao invés de realizar a extração, foi feita filtração do precipitado, no entanto a massa obtida foi muito baixa e não correspondeu às quantidades utilizadas. Ao final do procedimento o rendimento foi inferior a 10%.

⁸⁰ Foram realizadas duas tentativas de purificação por recristalização conforme referência original, porém ambas falharam.

solução 2,0 M de ácido clorídrico. A solução aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 6 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio e filtrada. Após remoção dos solvente o bruto da reação foi purificado por cromatografia líquida em coluna em gel de sílica flash utilizando-se como eluente clorofórmio metanol 9:1. A Policitrina A foi obtida em 75 % de rendimento (52mg) e foi caracterizada por ponto de fusão, espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C e infravermelho, cujos dados estão de acordo com os relatados na literatura.



IV cm^{-1} (cristal de Ge): ν = 3410, 1860, 1706, 1625.

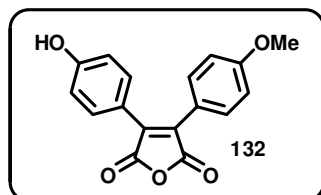
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$: 7,63 (4H, s, 4CH aromáticos), 7,10 (2H, d, 3J = 8,51, 4CH aromáticos), 6,77 (2H, d, 3J = 8,54, 2CH aromáticos), 6,19 (1H, s), 3,82 (2H, t, 3J = 7,45, 1 CH_2 alifático), 2,89 (2H, t, 3J = 7,30, 1 CH_2 alifático).

3.5 SÍNTESE FORMAL DA POLICITRINA B

3.3.8 Preparação do Anidrido Maleico Diarilado Não Simétrico 3-(4-metoxifenil)-4-(4-hidroxifenil)-furan,2,5-diona (132):

Num tubo reacional a temperatura ambiente preparou-se uma solução de POPd (2 mg, 2 mol %) em acetonitrila (3 mL). A seguir adicionou-se o aduto de Heck monoarilado **16** (0,102 g, 0,5 mmol) e o acetato de sódio (0,123 g, 1,5

mmol). O tubo reacional foi então submerso num banho pré-aquecido a 60 °C e o sal trifluoroacetatobenzenodiazônio **69** (0,280 g, 1,2 mmol) foi adicionado em pequenas porções durante um intervalo de 4 horas. Ao final da adição a mistura reacional permaneceu sob agitação a 60 °C por 14 horas. Transcorrido este tempo, a mistura foi diluída em 20 mL de AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 15 mL) e seca com sulfato de sódio. Os solventes foram removidos em evaporador rotatório. O aduto diarilado foi purificado por cromatografia líquida em coluna usando gel de sílica flash utilizando como eluente Hex/AcOEt 60%. O aduto diarilado **78** foi obtido como um sólido amarelo em 60% de rendimento (90mg) e foi caracterizado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C e infravermelho.



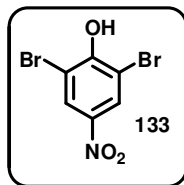
IV cm⁻¹ (cristal de Ge): ν = 3447, 1823, 1758, 1263.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$: 7,54 (2H, d, 3J = 9,03, 2-CH-aromáticos), 7,48 (2H, 3J = 8,89, 2-CH-aromáticos) 6,90 (2H, d, 3J = 9,03, 2-CH-aromáticos), 6,84 (2H, d, 3J = 8,90, 2-CH-aromáticos), 3,84 (3H, s, 1-OCH₃).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 165,6, 165,6, 161,8, 158,2, 135,9, 131,5, 120,1, 119,9, 116,1, 114,6, 55,5.

3.5.2 Preparação do *p*-nitrofenol dibromado 133:

Numa solução de *p*-nitrofenol (10 mmol, 1,39 g) em diclorometano (50 mL) foram adicionados 2g de uma mistura de sílica gel e perclorato de lítio (4:1). A seguir *N*-bromosuccinimida (20 mmol, 3,56 g) foi adicionada em pequenas porções. Depois de completada a adição, a mistura permaneceu sob agitação a temperatura ambiente por 3 horas. A mistura reacional foi filtrada e o sólido foi lavado com duas porções de 20 mL de diclorometano. As fases orgânicas foram combinadas, lavadas com água e secas com sulfato de sódio anidro. O produto obtido como um sólido amarelo foi purificado por cromatografia líquida em coluna em gel de sílica-flash como eluente uma proporção de Hex/AcOEt 9:1, fornecendo 2,57 g (78%). O produto obtido foi caracterizado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C .



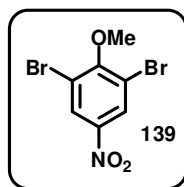
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$: 8,41 (2H, s, 2-CH- aromáticos).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 157,6, 141,7, 128,7, 110,9.

3.5.2 Preparação do *p*-nitroanisol dibromado (139):

Numa solução de *p*-nitrofenol dibromado (8,2 mmol, 2,43 g) em acetona (85 mL) foi adicionado carbonato de potássio (41 mmol, 5,66 g) em pequenas porções. A seguir foi adicionado sulfato de metila (41 mmol, 5,17 g, 3,9 mL) e a mistura reacional colocada num banho de óleo previamente aquecido a 80 °C. A mistura permaneceu sob agitação a 80 °C por 14 horas. Ao final deste período, os sólidos

foram separados por filtração e ao filtrado foi adicionado 50 mL de água. A extração foi realizada com éter etílico. As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução saturada de cloreto de sódio e a seguir secas com sulfato de sódio anidro. A remoção dos solventes forneceu 2,27 g do sólido amarelo claro (90%) que foi utilizado sem purificação prévia. O produto foi caracterizado por RMN ^1H e ^{13}C .



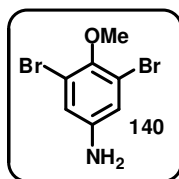
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$: 8,40 (2H, s, 2-CH- aromáticos), 3,97 (3H, s, 1- OCH_3).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 159,9, 144,3, 128,2, 118,7, 61,2.

3.5.3 Preparação da 3,5-dibromo-4-metoxianilina (140):

Numa solução de *p*-nitroanisol dibromado **82** (1,5 mmol, 0,46 g) em ácido acético (2 mL) foi adicionado zinco em pó (9 mmol, 0,58 g) em pequenas porções. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 12 horas. Transcorrido esse período, uma solução saturada de NaHCO_3 foi adicionada. A

mistura foi extraída com éter etílico, as fases orgânicas combinadas foram lavadas com solução saturada de cloreto de sódio e a seguir seca com sulfato de sódio anidro. Após remoção dos solventes, o produto foi purificado por cromatografia líquida em coluna em gel de sílica-flash utilizando como eluente uma proporção de 30% Hex/AcOEt, resultando num do sólido amarelo 0,35 g (85%). O produto foi caracterizado por RMN ^1H e ^{13}C .

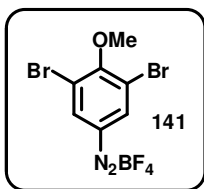


^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$: 6,81 (2H, s, 2-CH- aromáticos), 3,79 (3H, s, 1- OCH_3).

^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$: 146,3, 144,4, 130,2, 126,9, 118,7, 60,9.

3.5.4 Preparação do Sal 3,5-dibromo-4-metoxibenzenodiazônio tetrafluorborato (141):

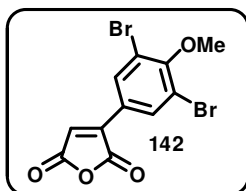
A 3,5-dibromo-4-metoxianilina (0,92 mmol, 0,260g) foi dissolvida numa solução de ácido tetrafluorobórico 50% e água destilada. A mistura foi resfriada a 0 °C e a seguir adicionou-se uma solução de nitrito de sódio (0,92 mmol, 0,60g) em água em pequenas porções. A mistura foi agitada por 30 minutos e o precipitado foi filtrado e dissolvido em acetona. O sal de diazônio foi então recristalizado com éter etílico gelado. O sólido branco foi obtido em 30% de rendimento (0,112g) e caracterizado por RMN ^1H .



^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) J (Hz): 9,19 (2H, s, 2-CH- aromáticos), 4,22 (3H, s, 1- OCH_3).

3.5.5 Preparação do Aduto de Heck 3-(3,5-dibromo-4-metoxifenil)furan-2,5-diona 142:

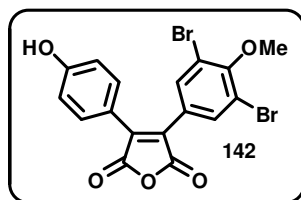
Num tubo reacional a temperatura ambiente e envolto em papel alumínio preparou-se uma solução de POPd (5mg, 2 %) em acetonitrila (4 mL). A seguir adicionou-se o anidrido maleico (0,98g, 10 mmol) e o acetato de sódio (0,123g, 1,5 mmol) seguidos do sal de diazônio **87** (0,5 mmol). O Tubo reacional foi então submerso num banho pré-aquecido a 95 °C para refluxo da acetonitrila. A mistura reacional permaneceu sob refluxo por 1 hora. Transcorrido este tempo, a mistura foi diluída em 20 mL de AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 15 mL) e seca com sulfato de sódio. Os solventes foram removidos em evaporador rotatório. O aduto foi utilizado sem purificação prévia em função de sua aparente decomposição frente aos adsorventes utilizados (sílica- flash e alumina neutra). O aduto de Heck obtido como um óleo amarelo foi caracterizado por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C e por espectroscopia de infravermelho.



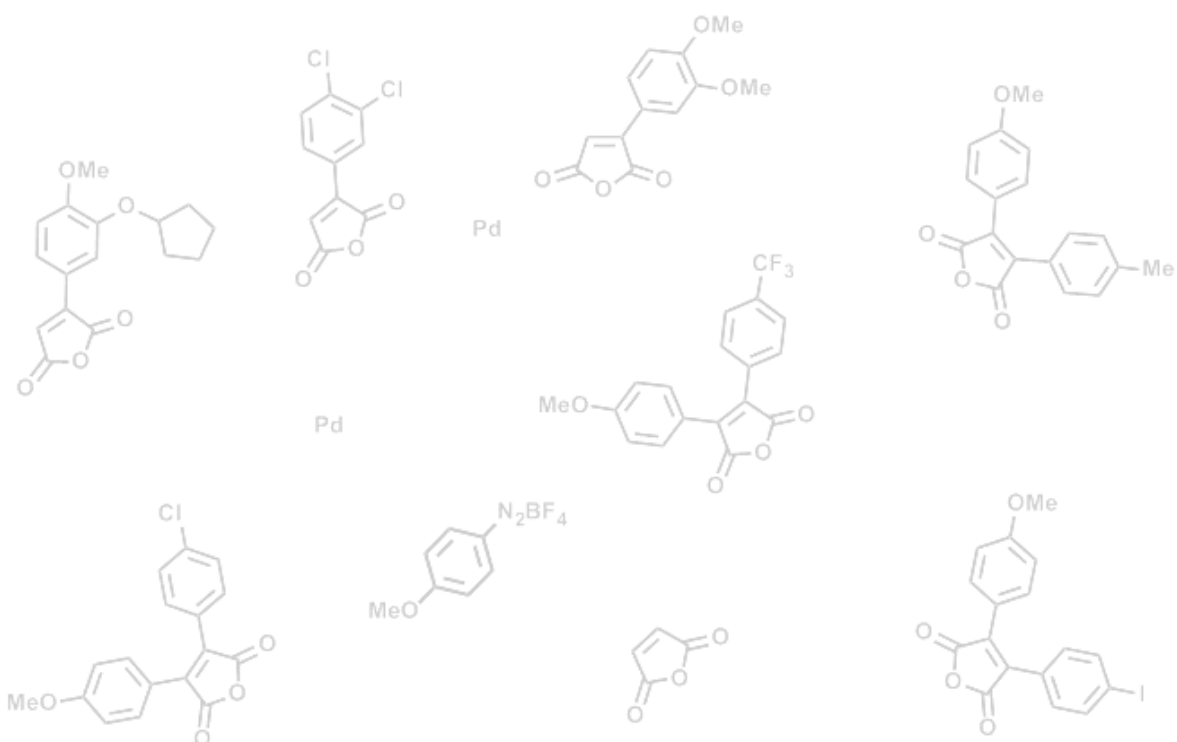
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$: 8,13 (2H, s, 2-CH- aromáticos), 7,00 (1H, s, 1-CH- olefínico) 3,94 (3H, s, 1- OCH_3).

3.5.6 Preparação do Aduto de Heck 3-(3,5-dibromo-4-metoxifenil)-4-(4-hidroxifenil)furan-2,5-diona 142:

Numa solução do aduto de Heck 88 (0,108g, 0,3 mmol) em acetonitrila (2mL) adicionou-se POPd (3mg, 2mol%) e acetato de sódio (0,037g , 0,45 mmol). O balão de reação foi então submerso num banho previamente aquecido a 95 °C para refluxo da acetonitrila. A mistura reacional permaneceu sob refluxo por 1 hora. Transcorrido este tempo, a mistura foi diluída em 20 mL de AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 15 mL), seca com sulfato de sódio e os solventes foram removidos em evaporador rotatório. O produto foi purificado por cromatografia líquida em coluna em gel de sílica-flash utilizando como eluente Hex/AcOEt (40%). O aduto de Heck diarilado **89** foi obtido como um óleo amarelo em 15% de rendimento (20mg) e foi caracterizado por RMN ^1H cujos dados estão de acordo com os já descritos na literatura.

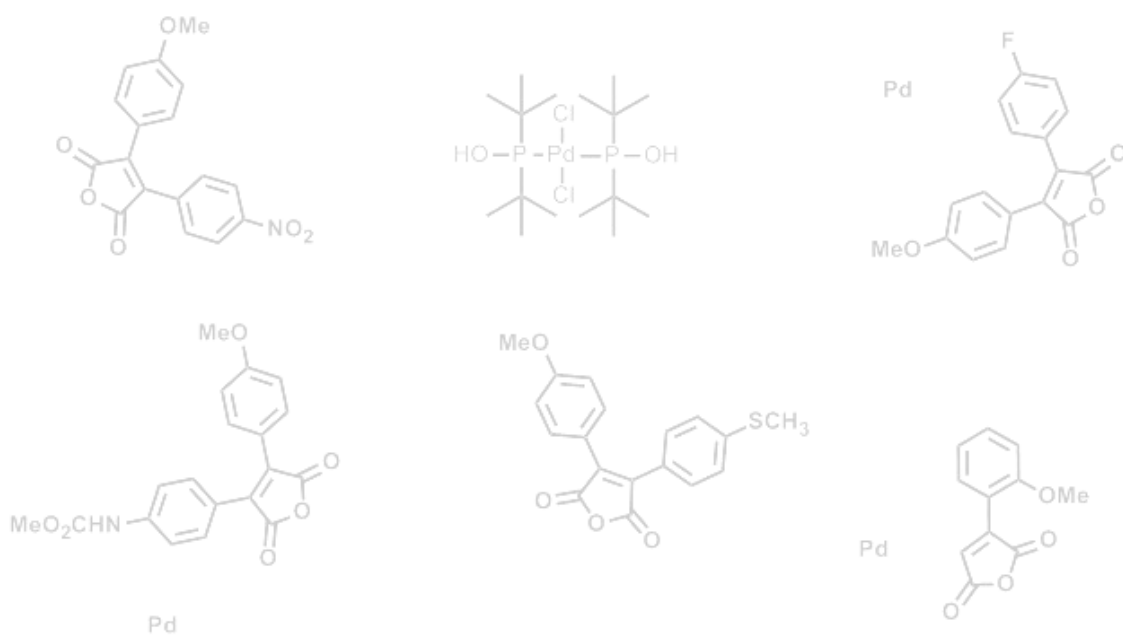


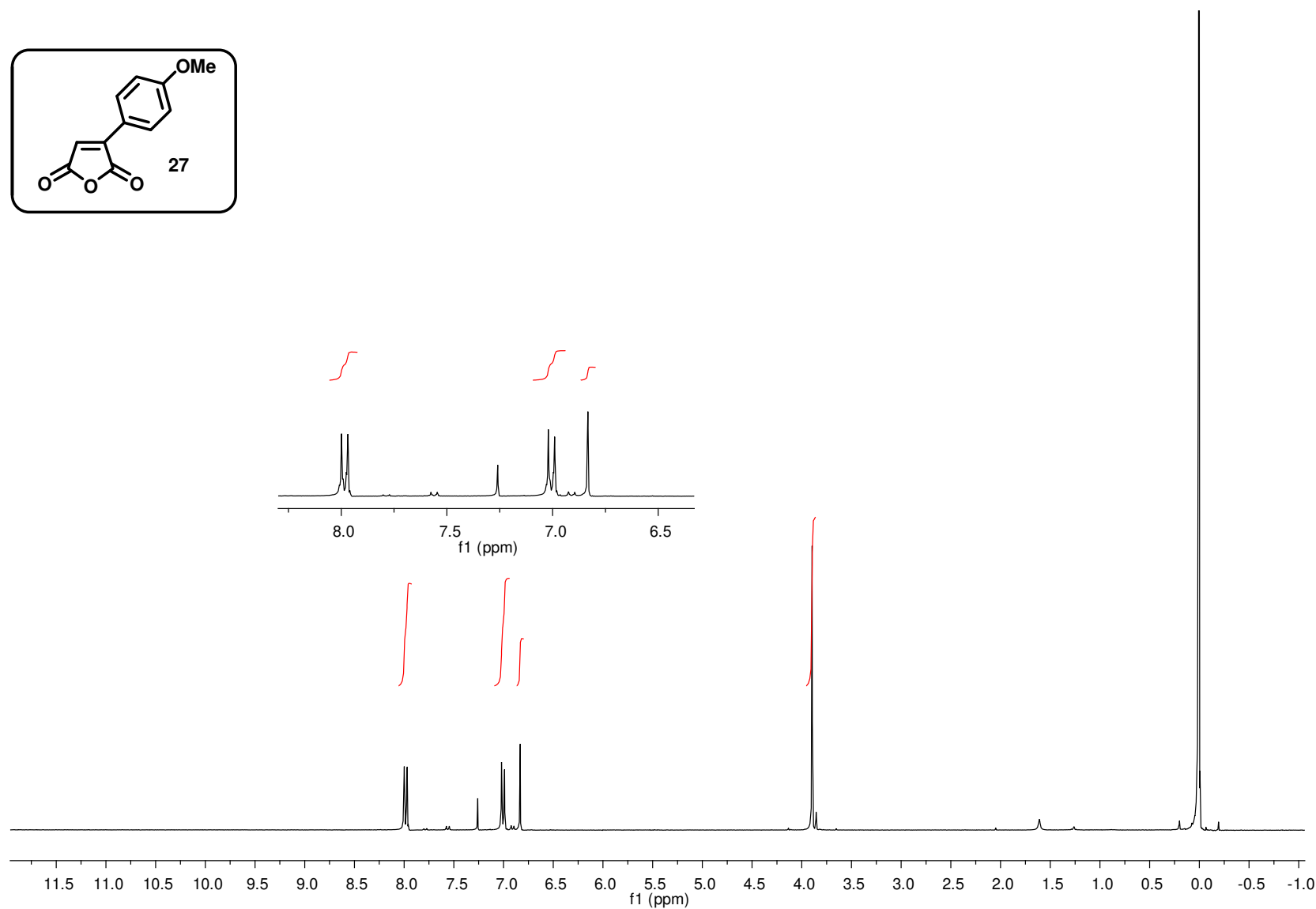
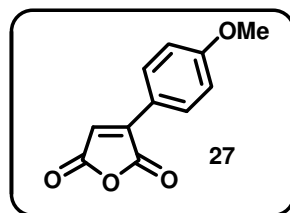
^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) $\delta(\text{ppm})$ $J(\text{Hz})$: 7,71 (2H, s, 2-CH- aromáticos), 7,54 (2H, d, $^3J = 8,78$, 2-CH- aromáticos), 6,89 (2H, d, $^3J = 8,79$, 2-CH- aromáticos), 3,95 (3H, s, 1- OCH_3).



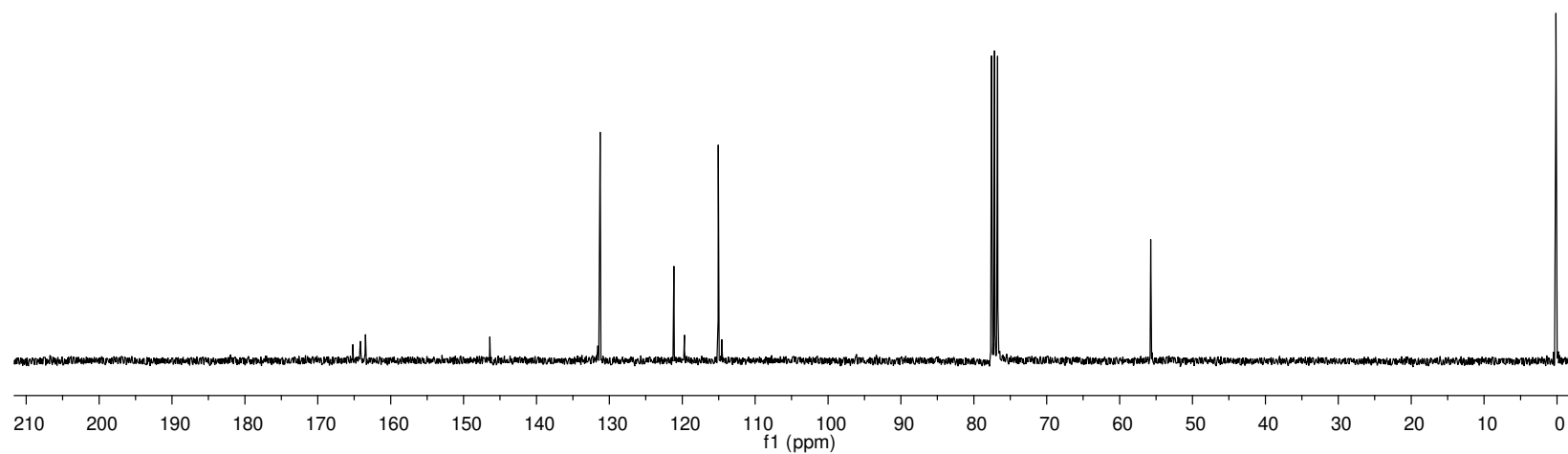
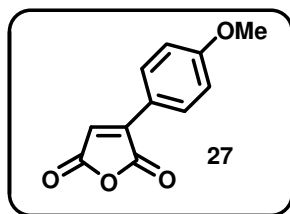
Apêndice

Espectros Selecionados

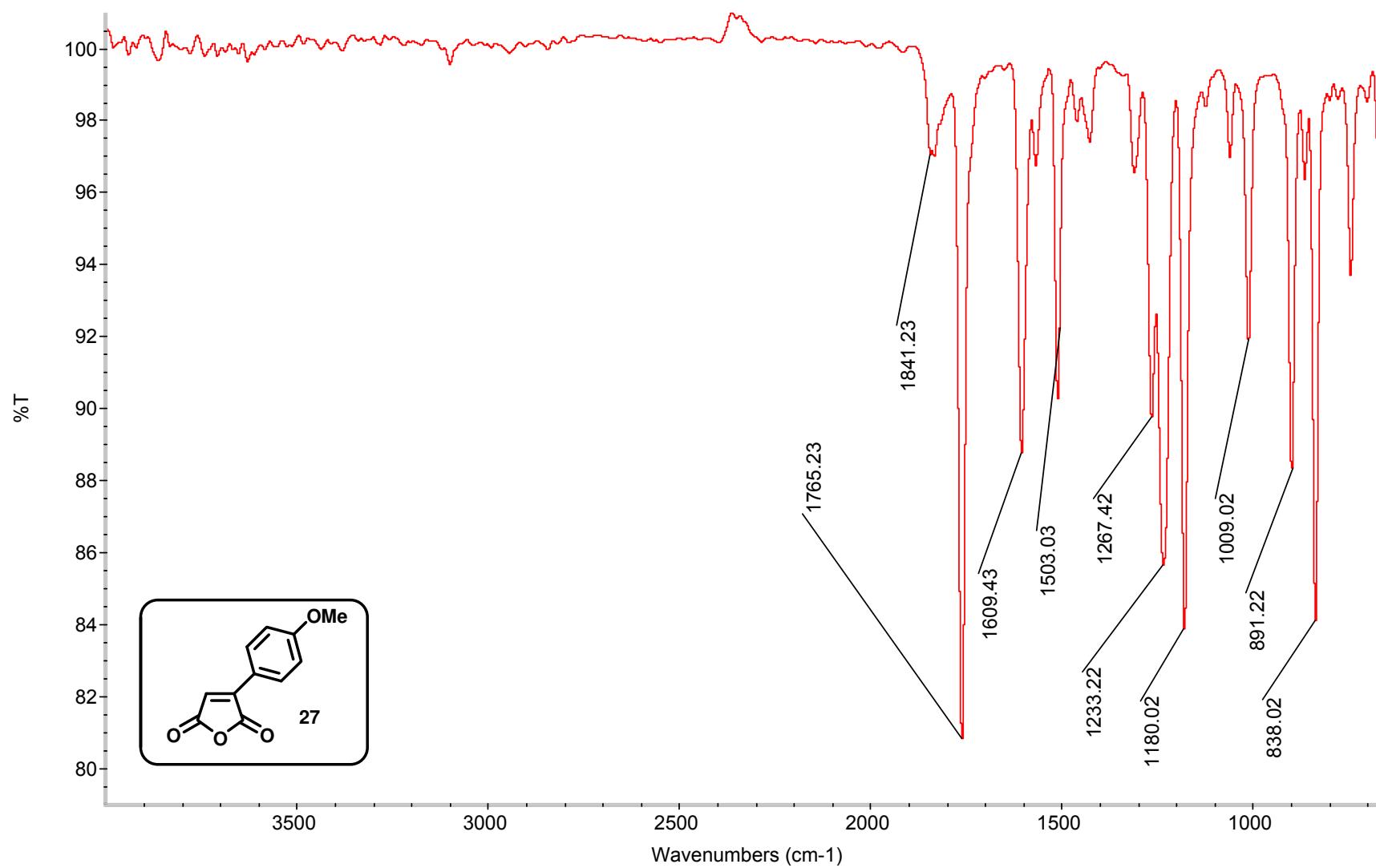


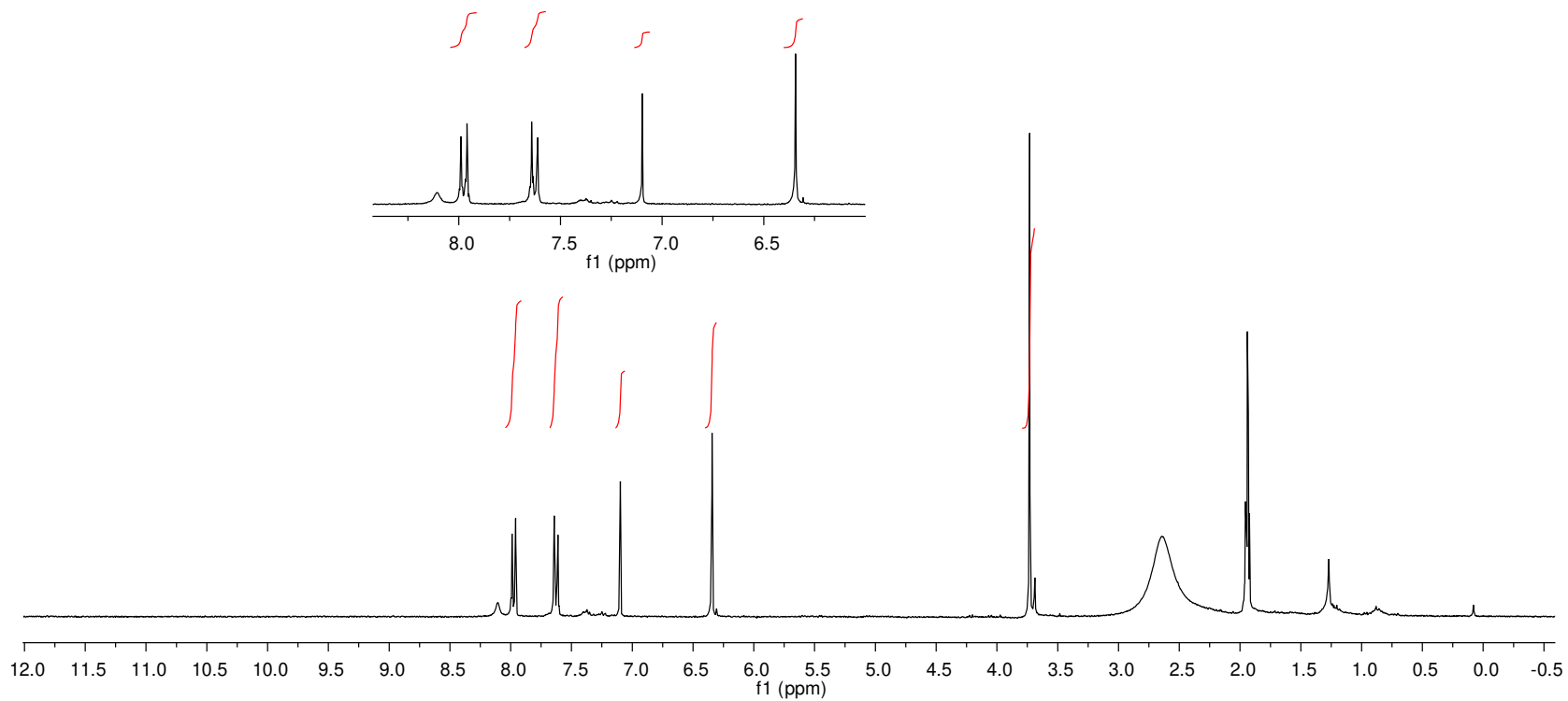
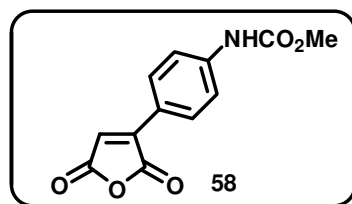


Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **27**.

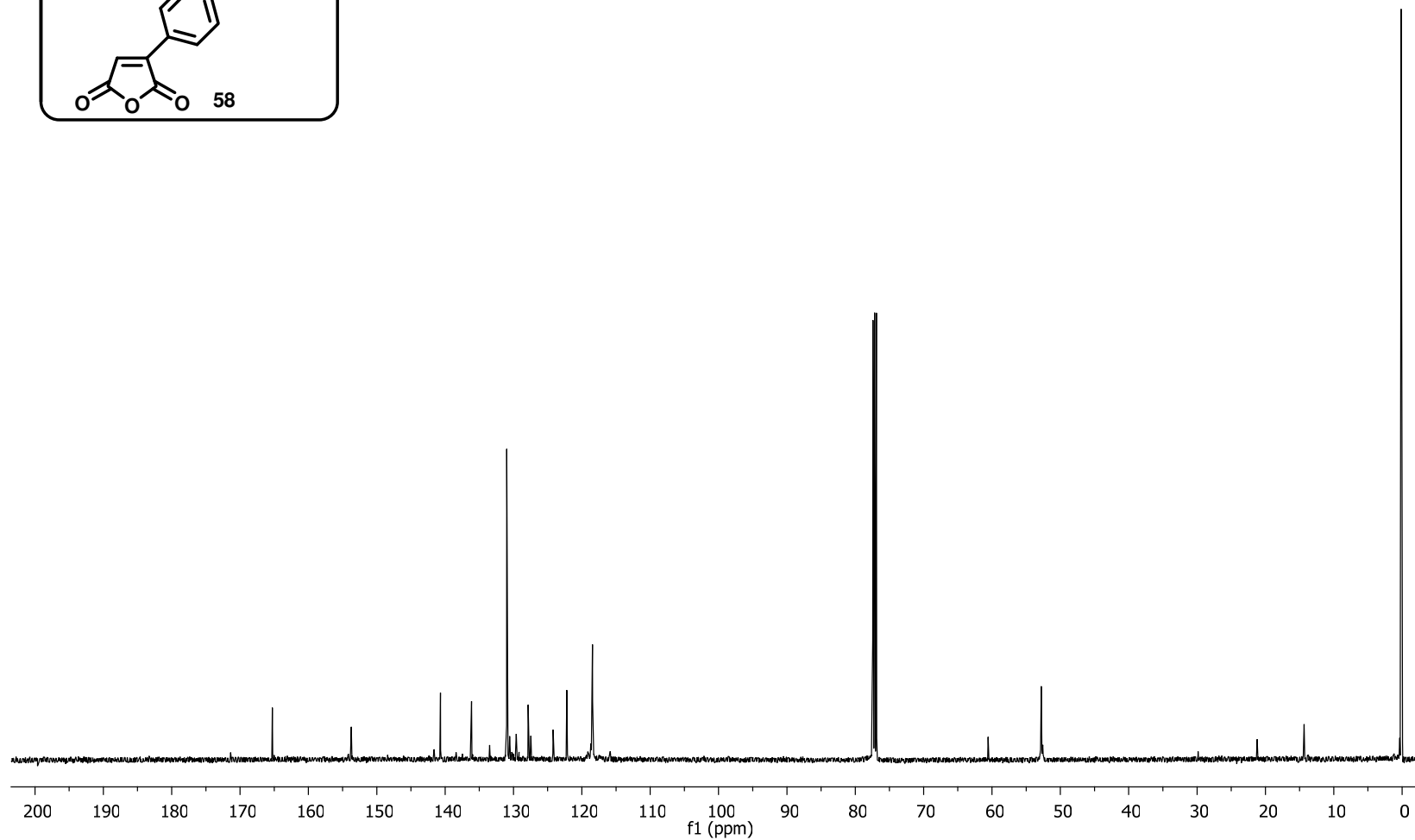
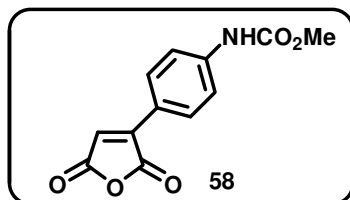


Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **27**.

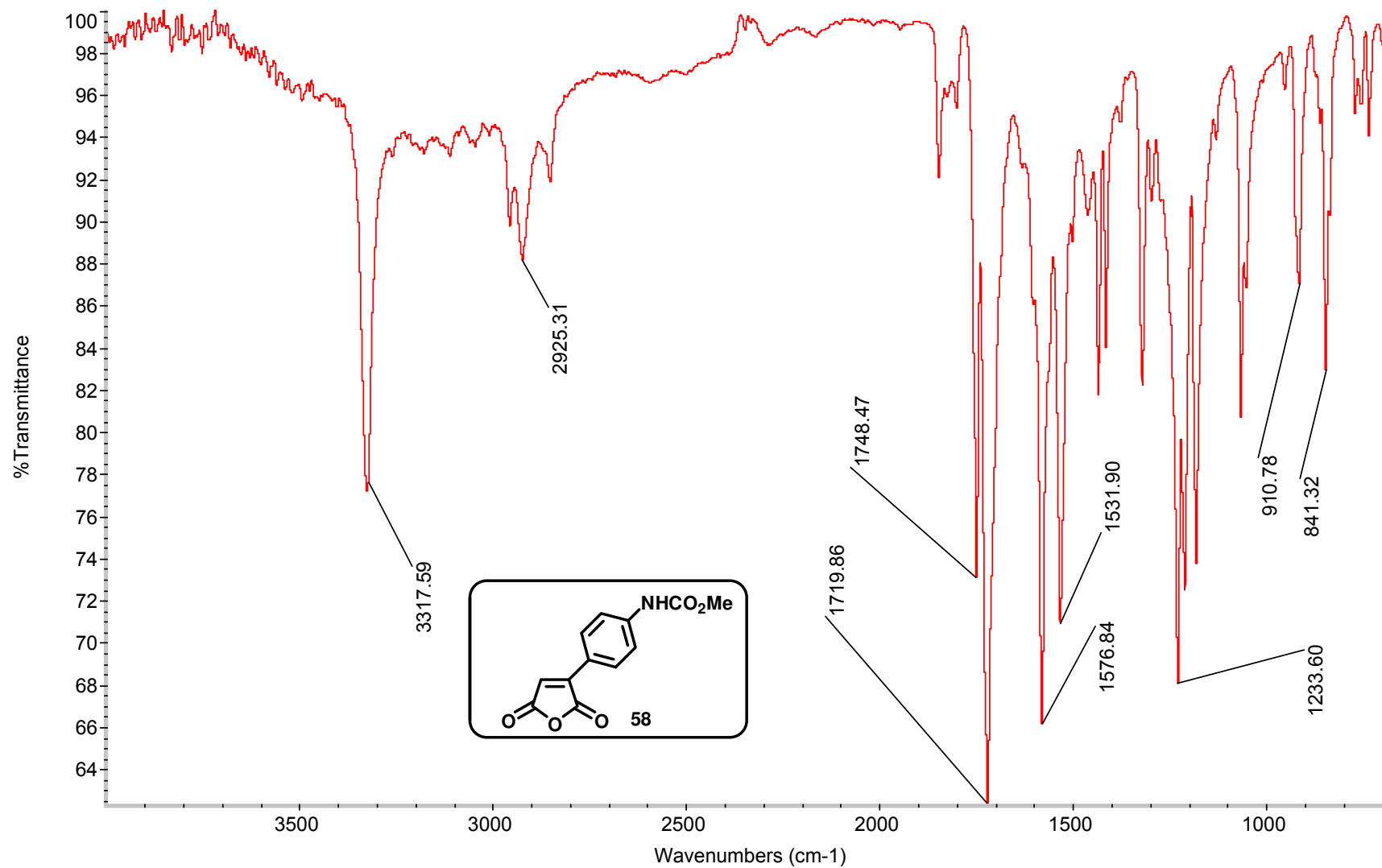
Espectro de **IV** do aduto de Heck **27**.



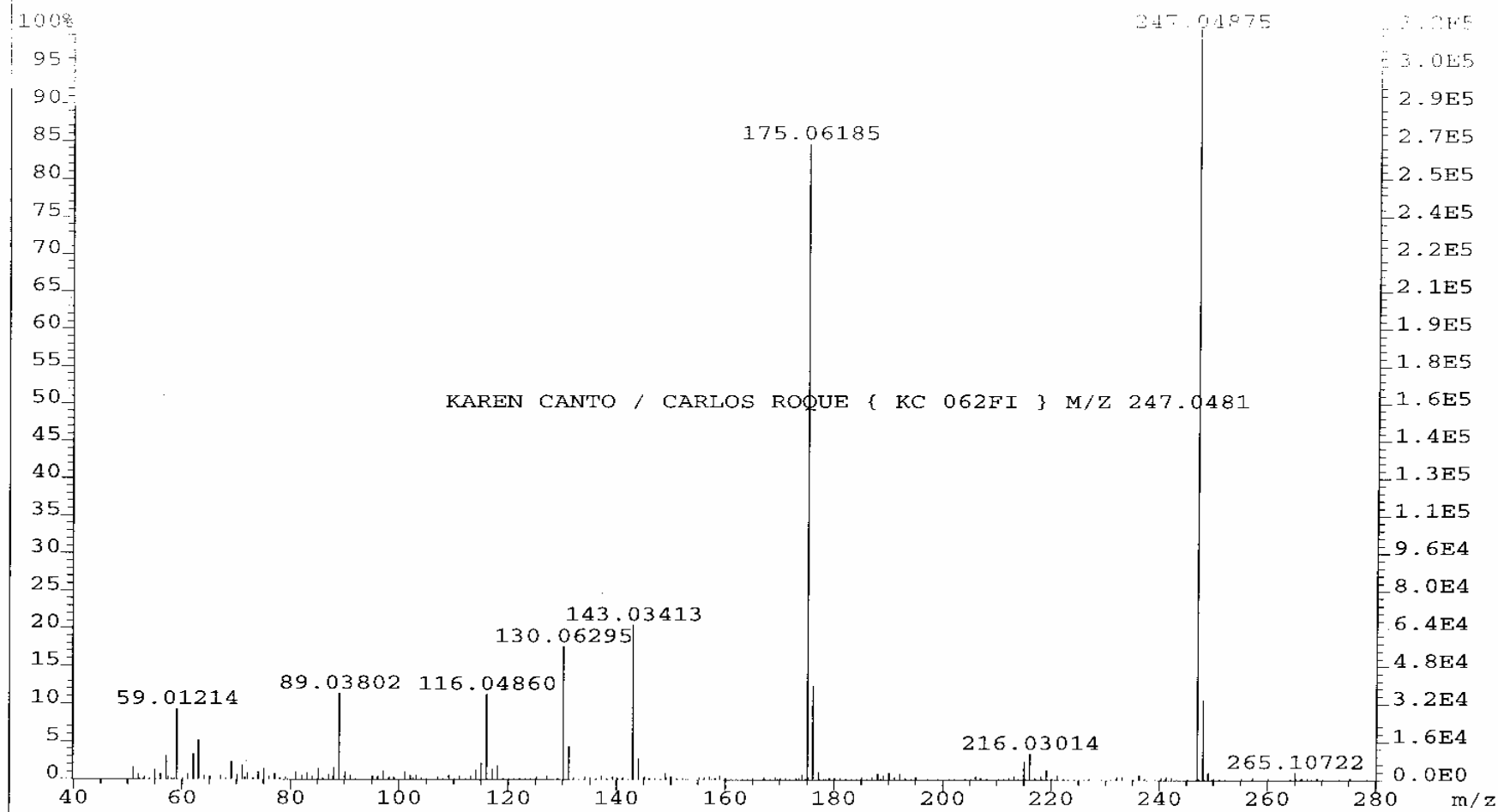
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CD₃CN) do aduto de Heck **58**.



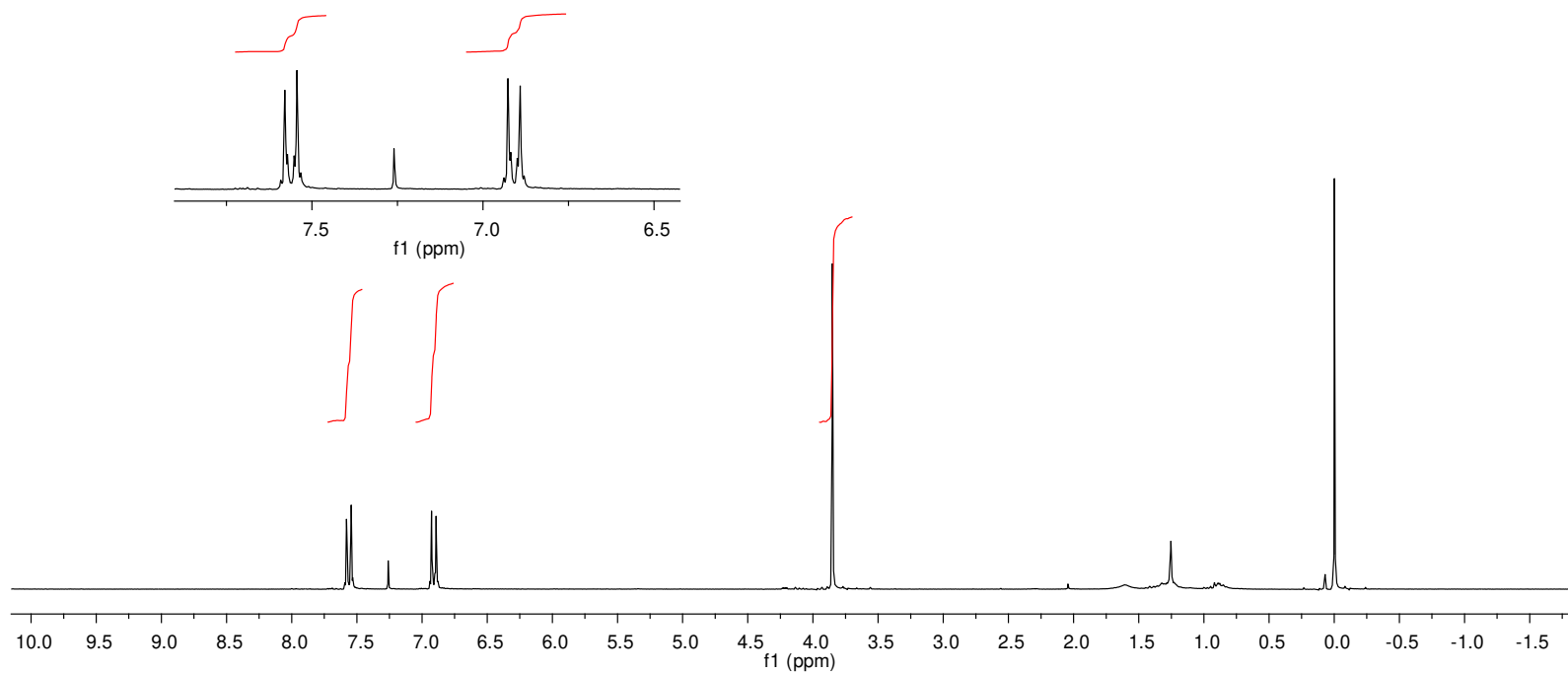
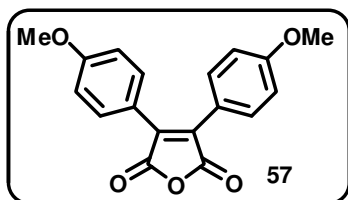
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **58**.

Espectro de **IV** do aduto de Heck **58**.

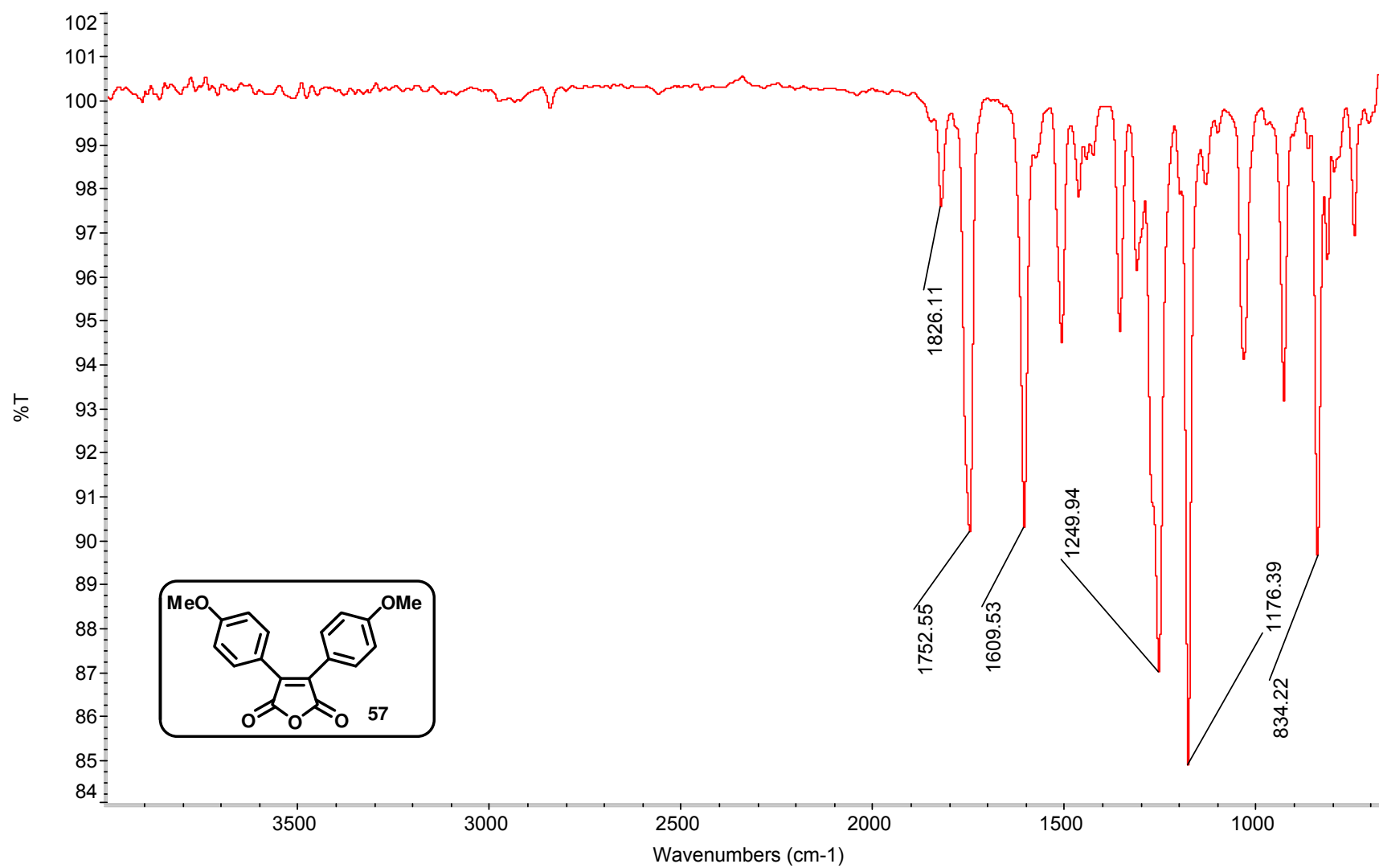
File:MA1306 Ident:82 Acq:03-MA1 2006 11:01:49 FL1:01 Cal:MA10306
AutoSp:W FI+ Magnet FWH:40 Q1:218126 Q10:1359710 Rings:NOFH

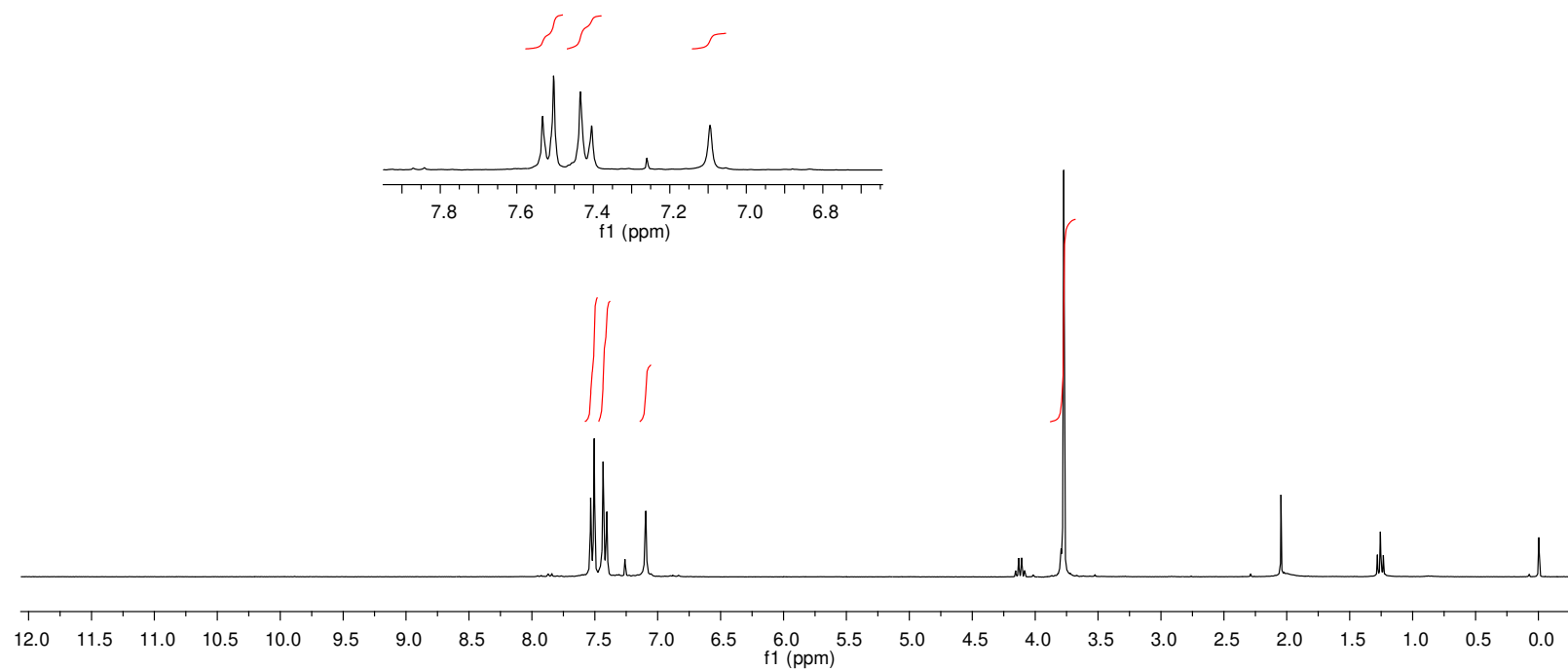
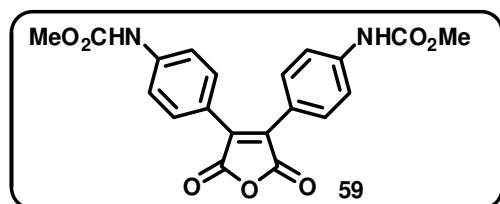


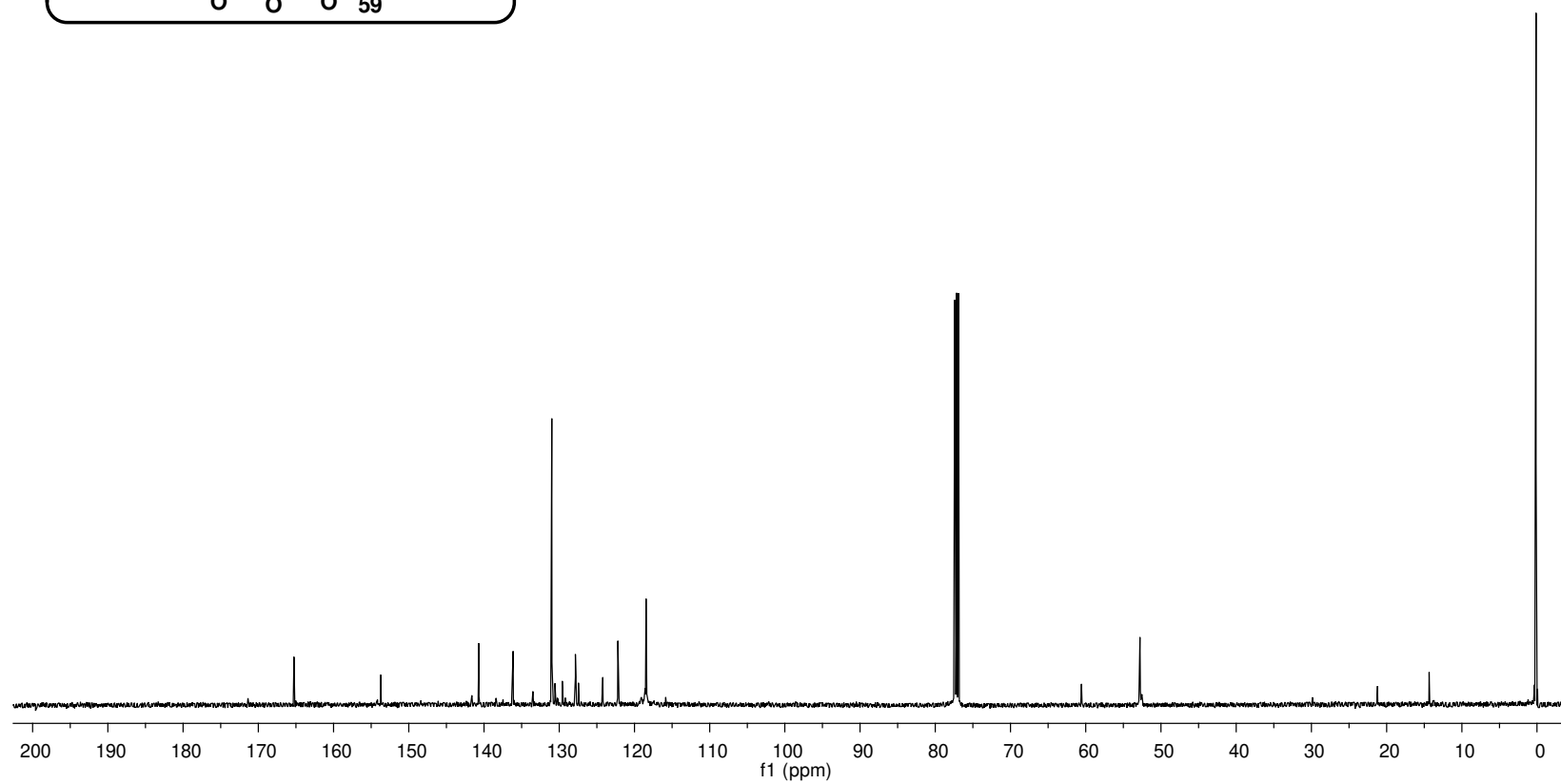
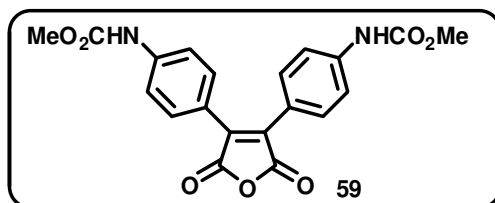
Espectro de Massa de Alta Resolução (EMAR) do aduto de Heck 58.



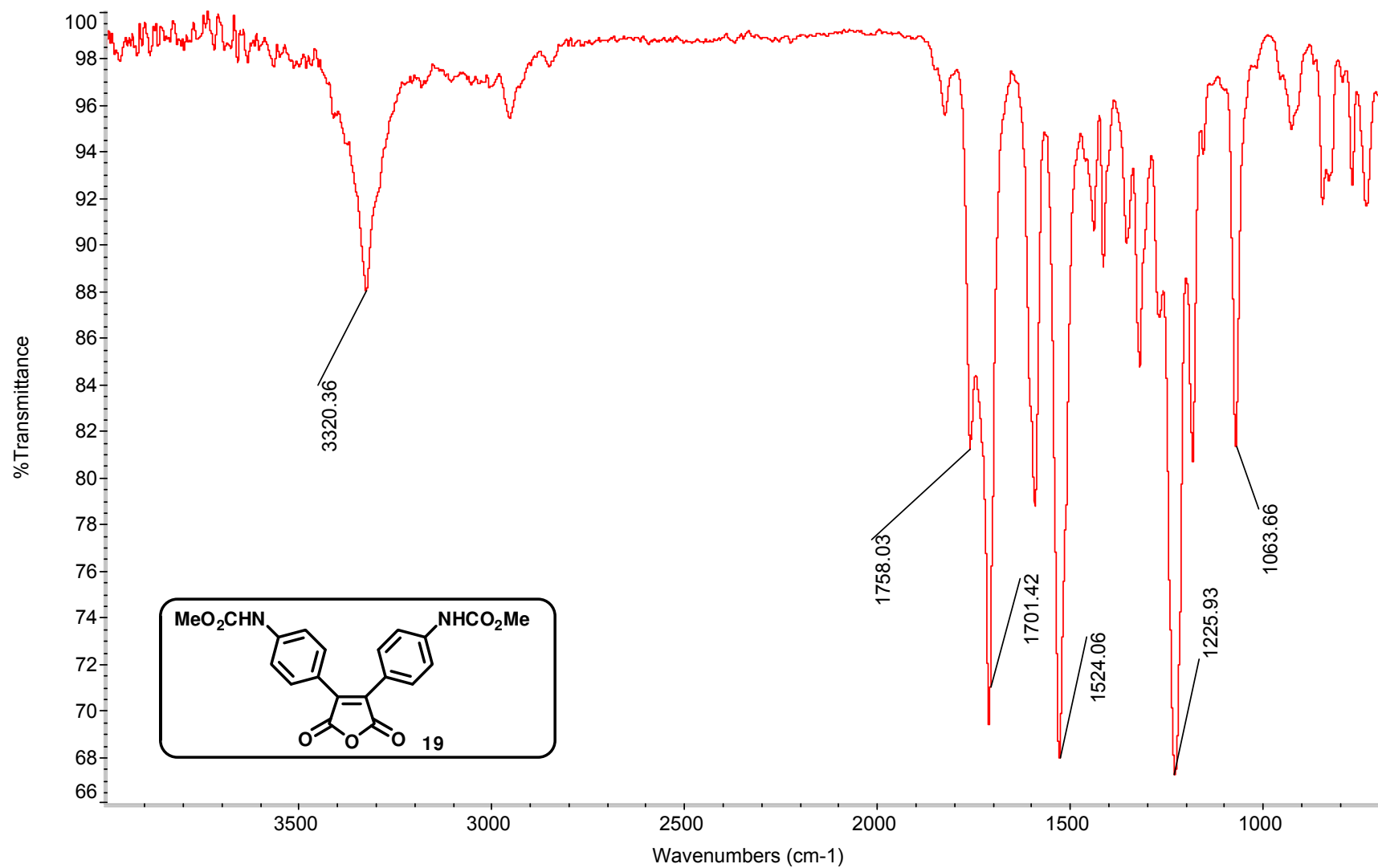
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **57**.

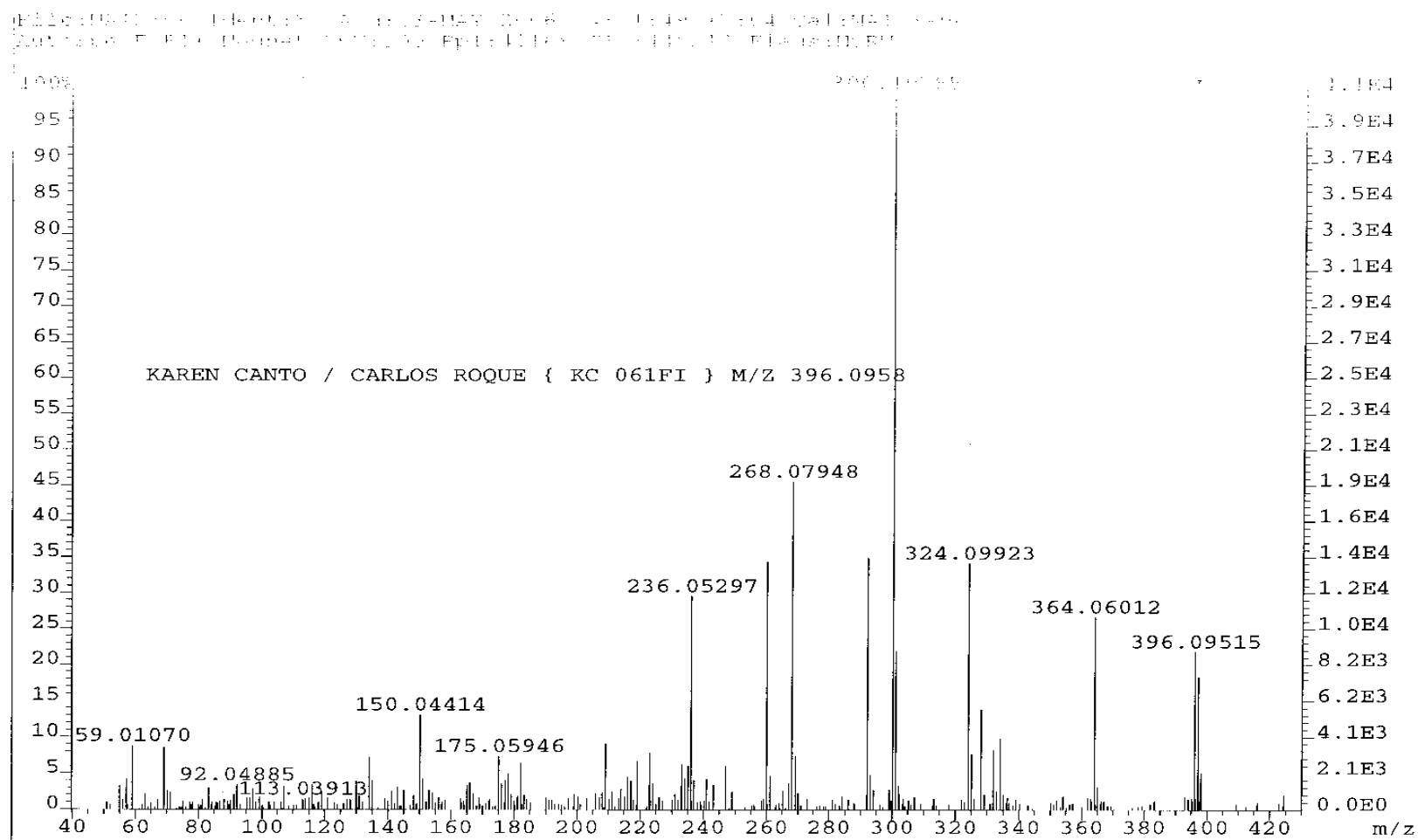
Espectro de **IV** do aduto de Heck **57**.

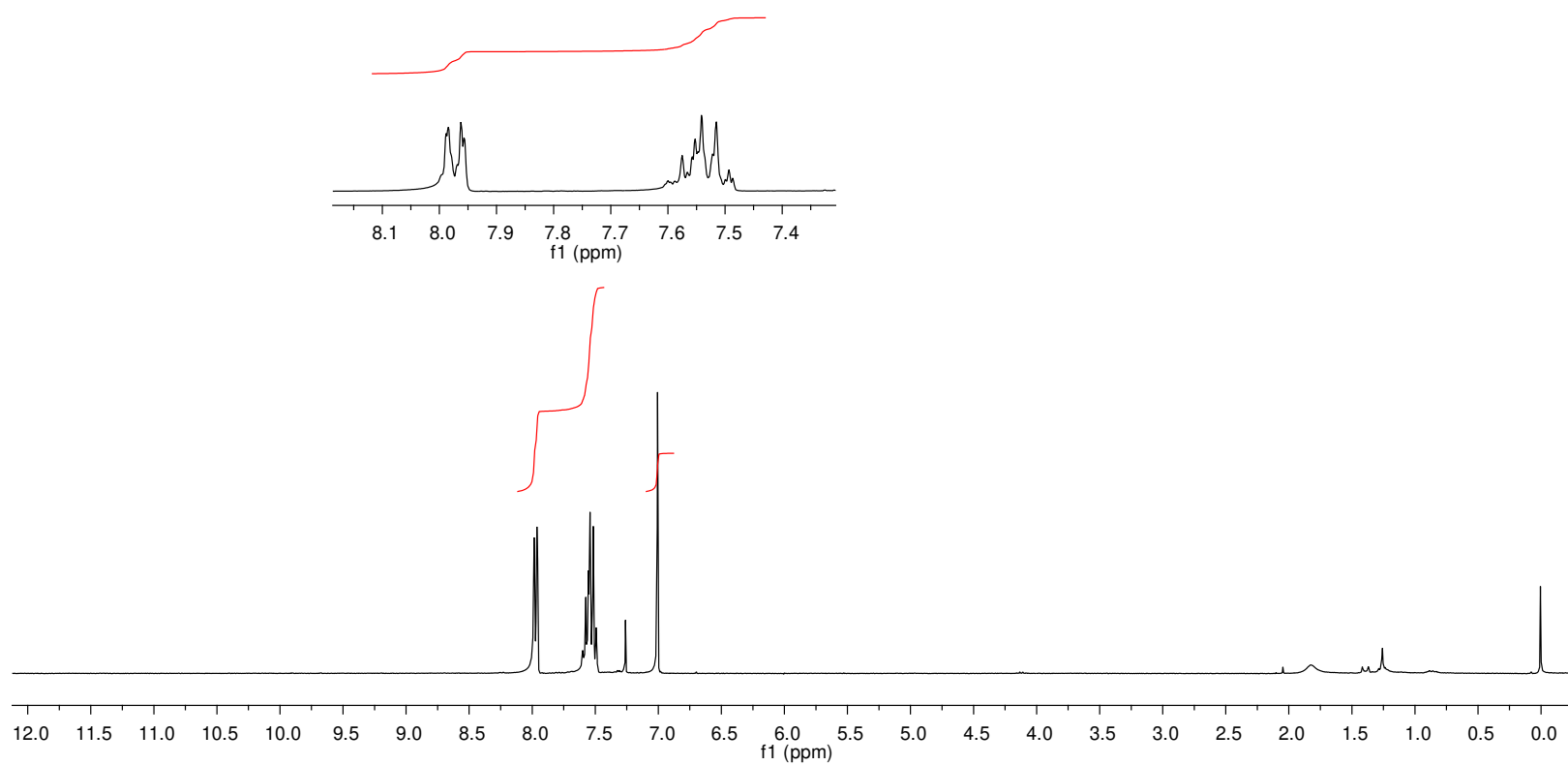
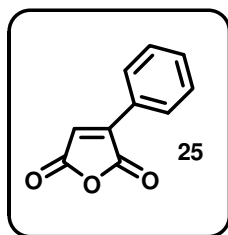
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) do aduto de Heck **59**.



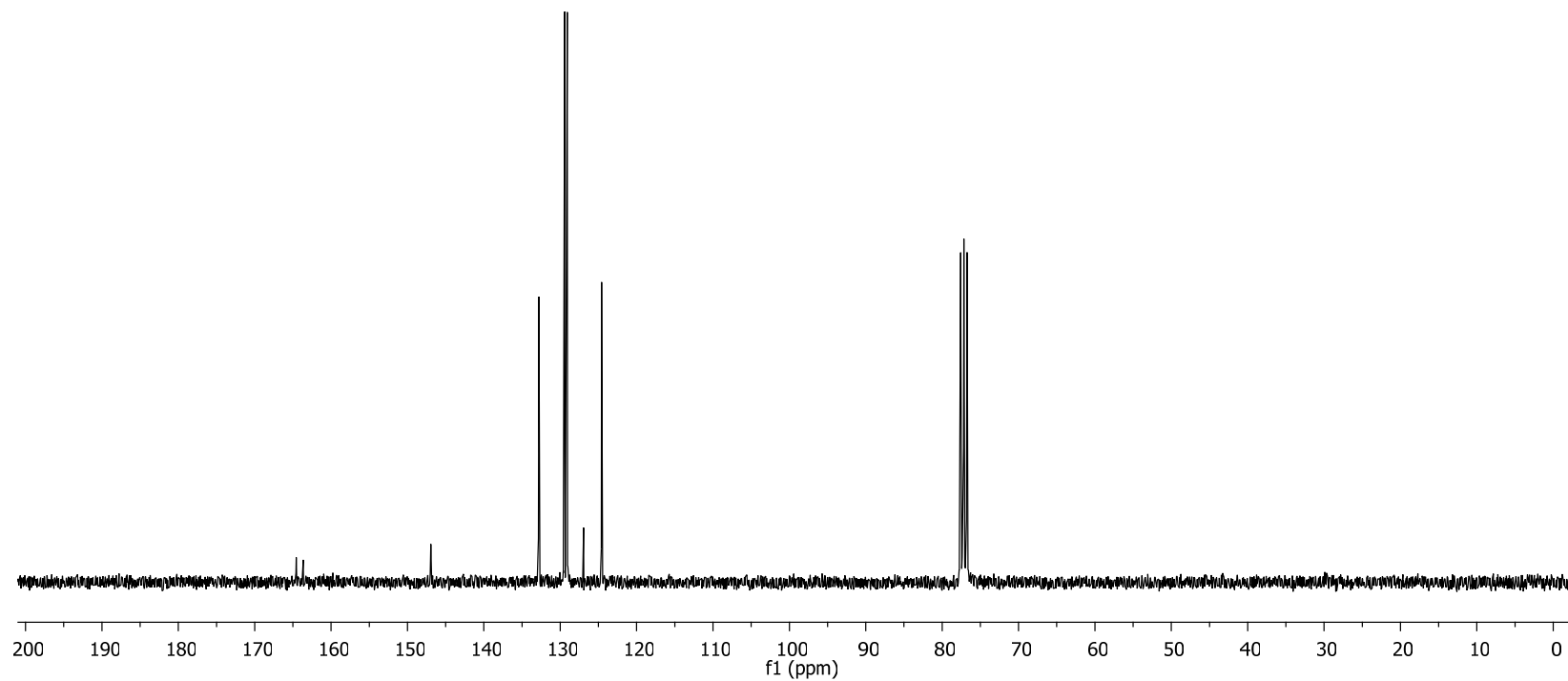
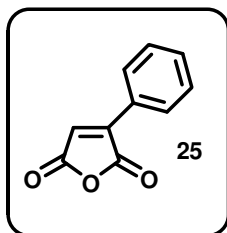
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **59**.

Espectro de **IV** do aduto de Heck **59**.

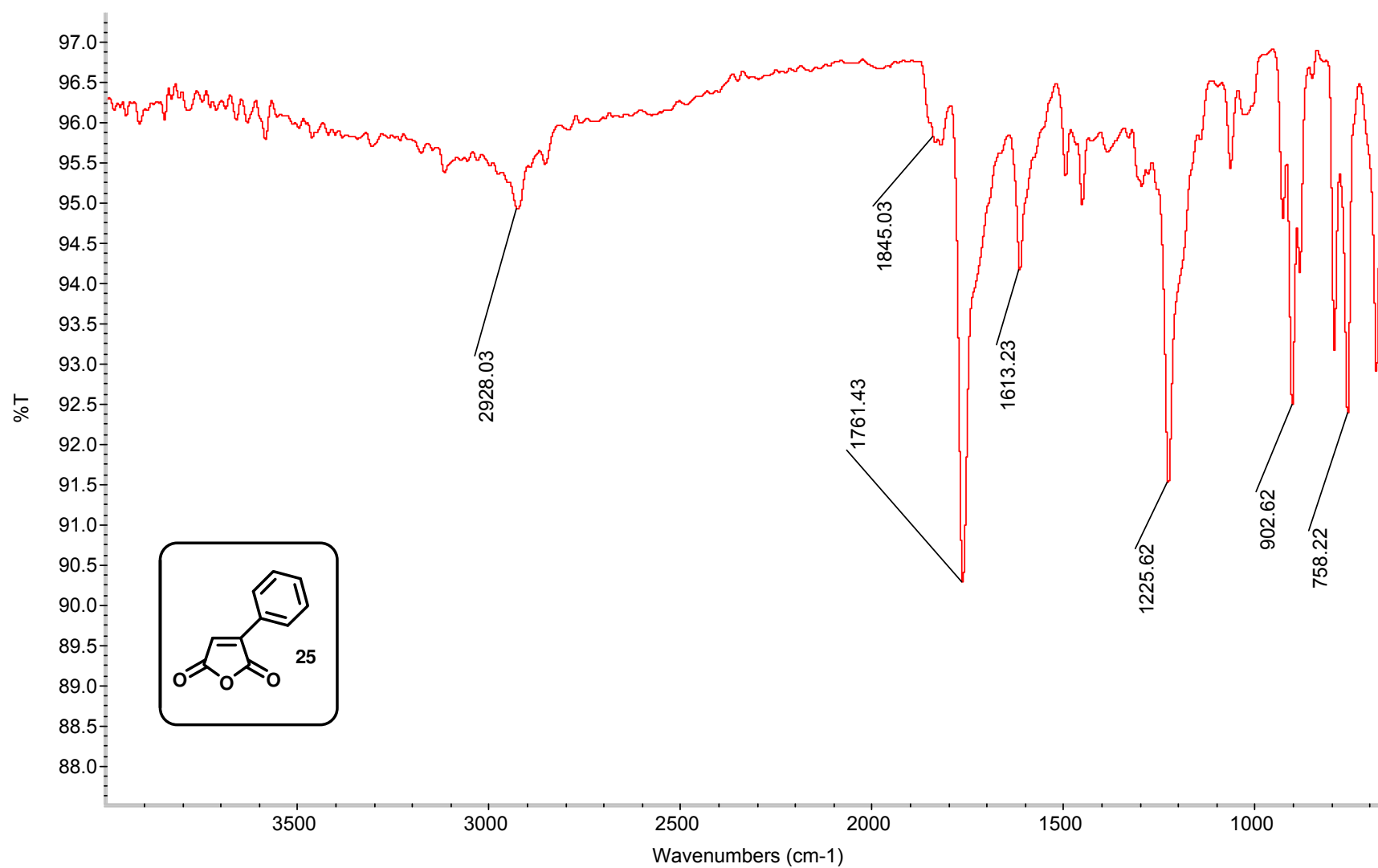
Espectro de Massa de Alta Resolução (EMAR) do aduto de Heck **59**.

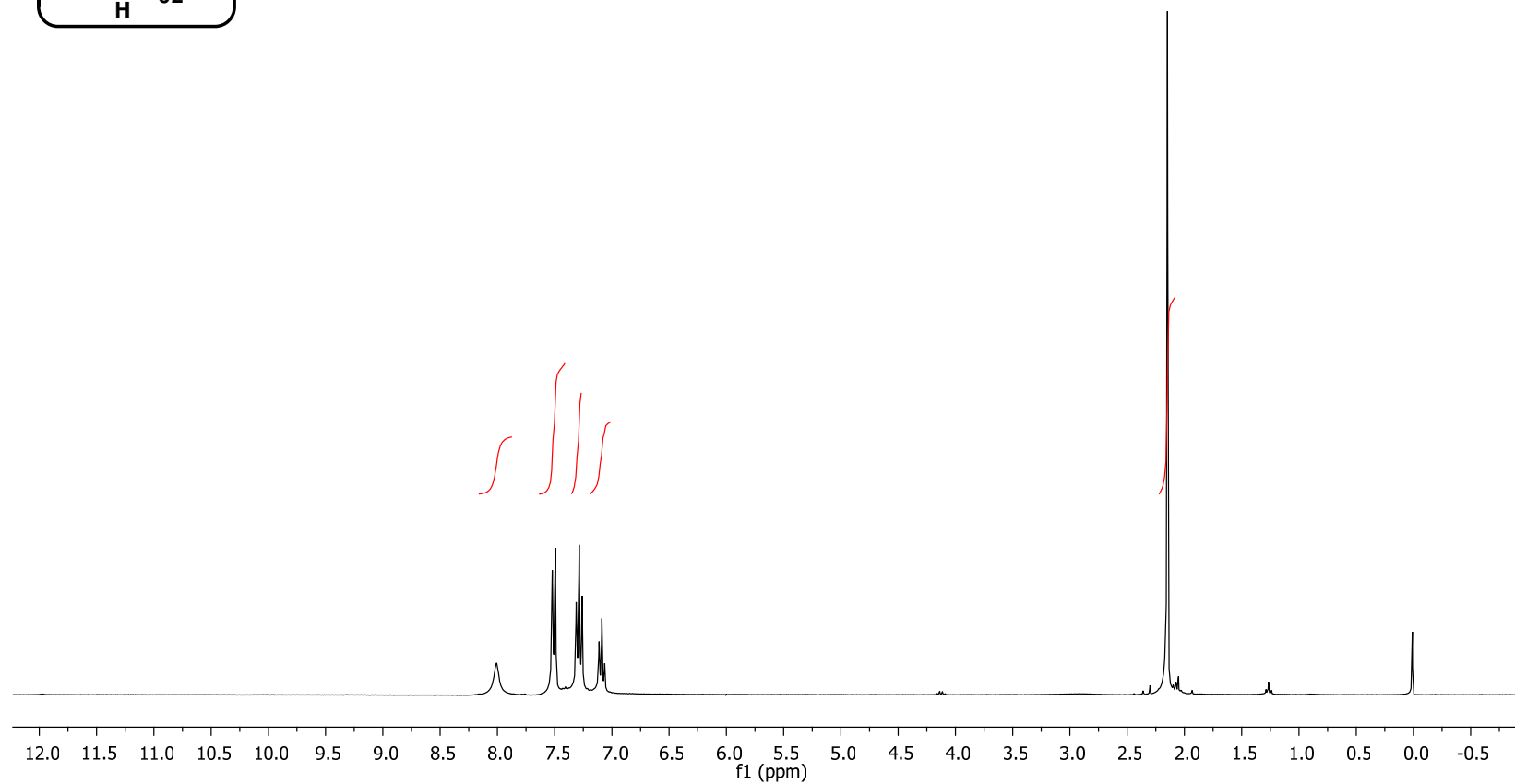
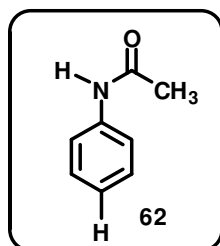


Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **25**.

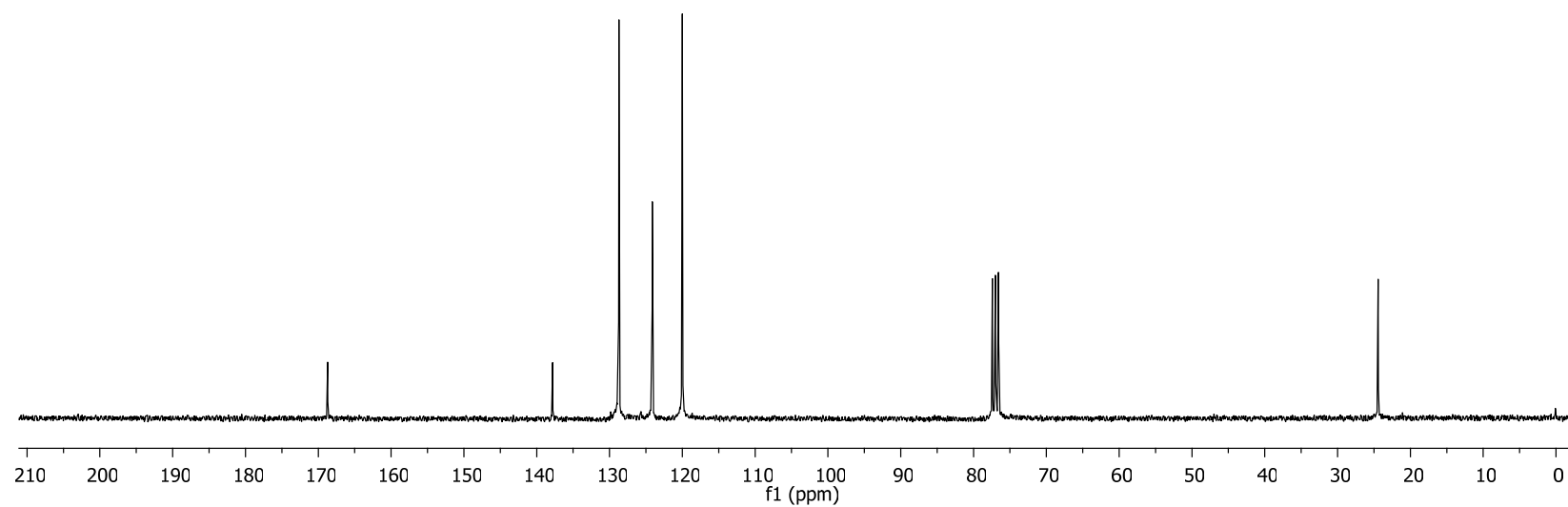
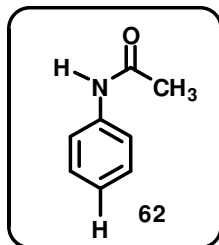


Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **25**.

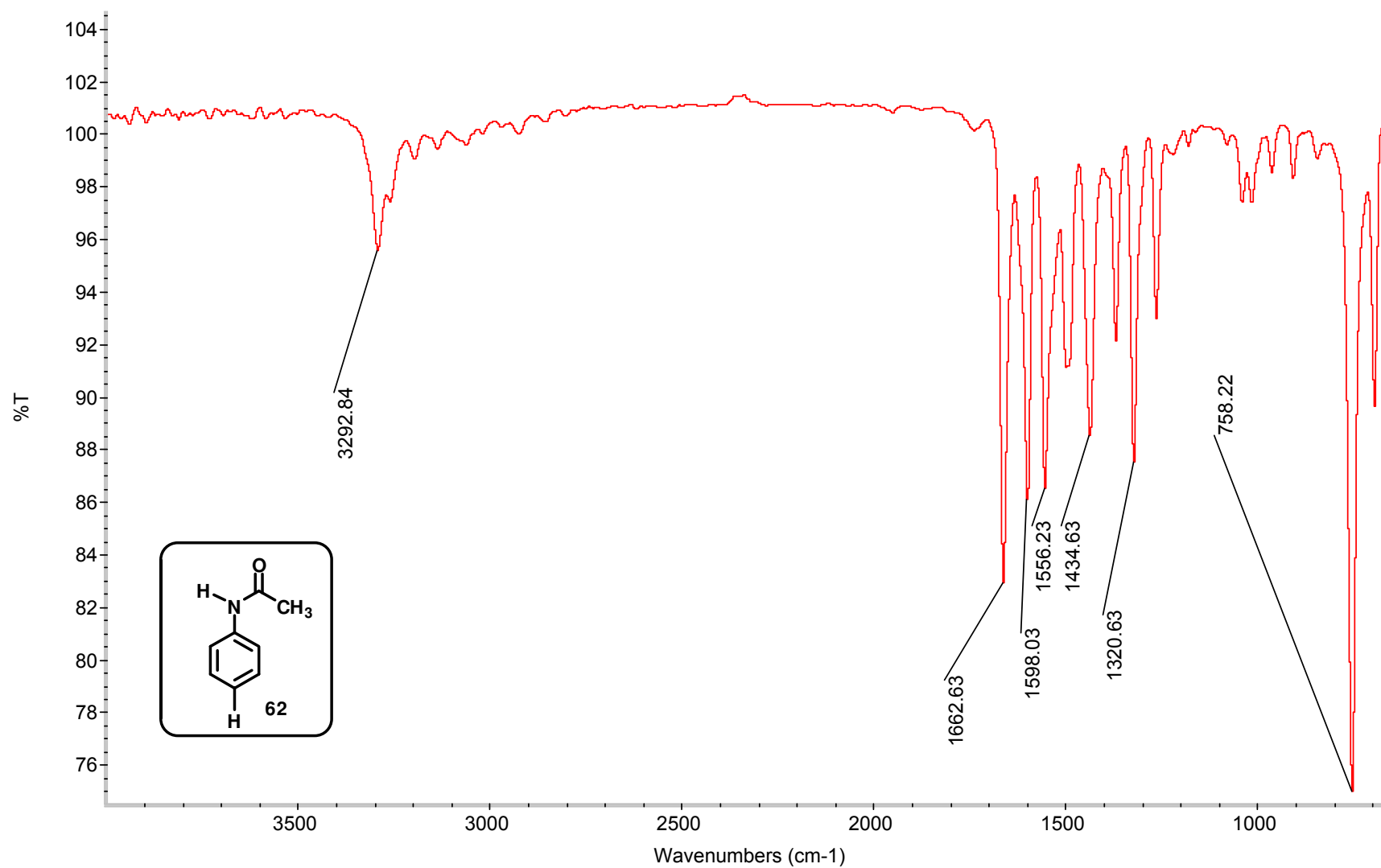
Espectro de **IV** do aduto de Heck **25**.



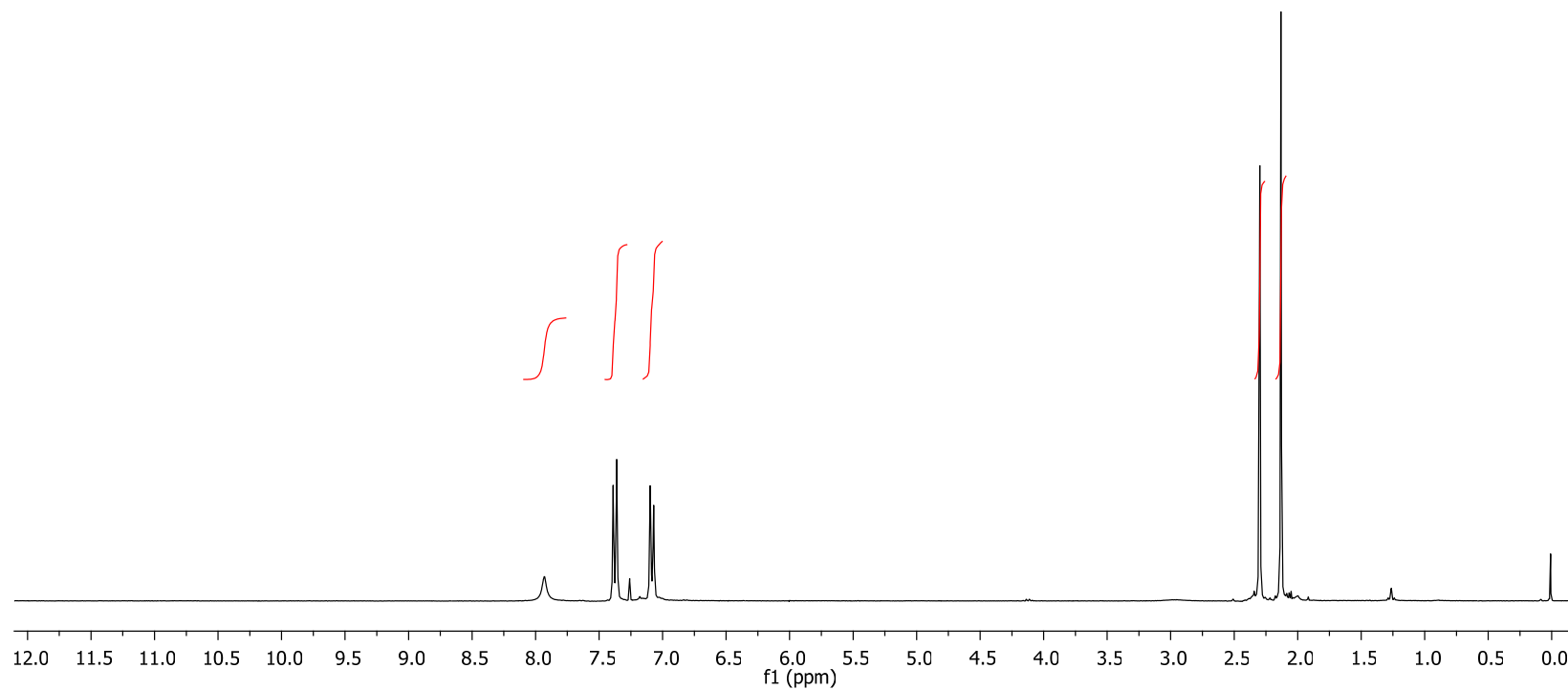
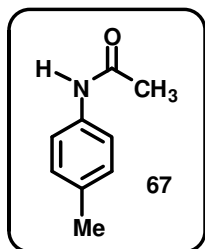
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) da *N*-fenilacetamida 62.



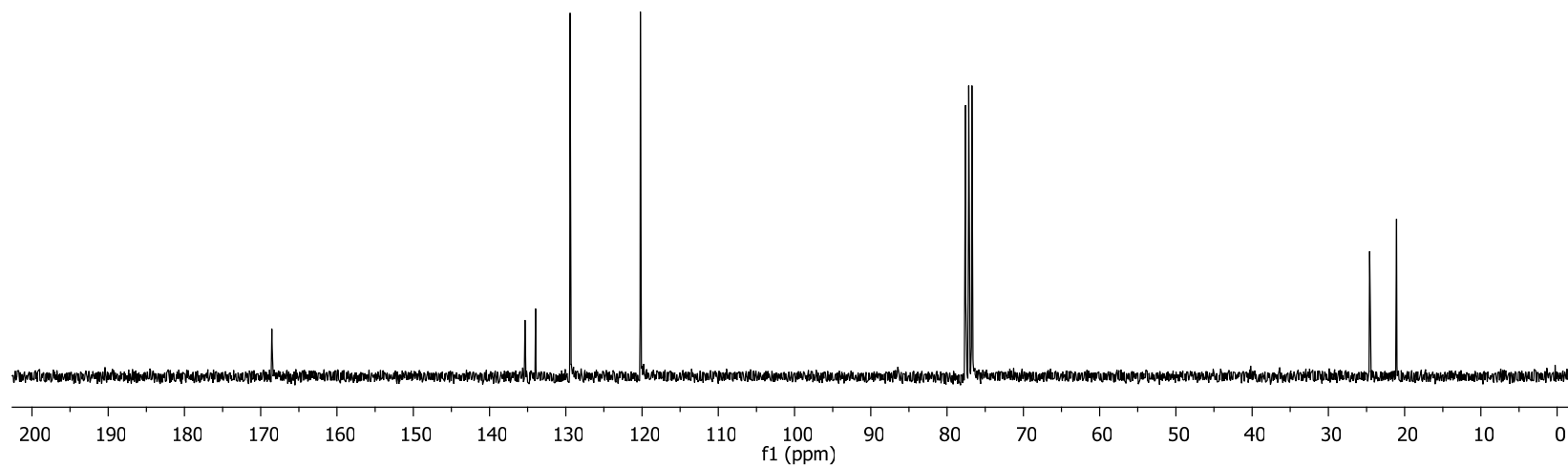
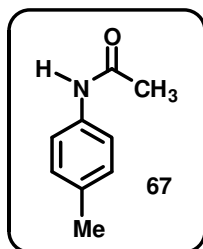
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) da *N*-fenilacetamida **62**.



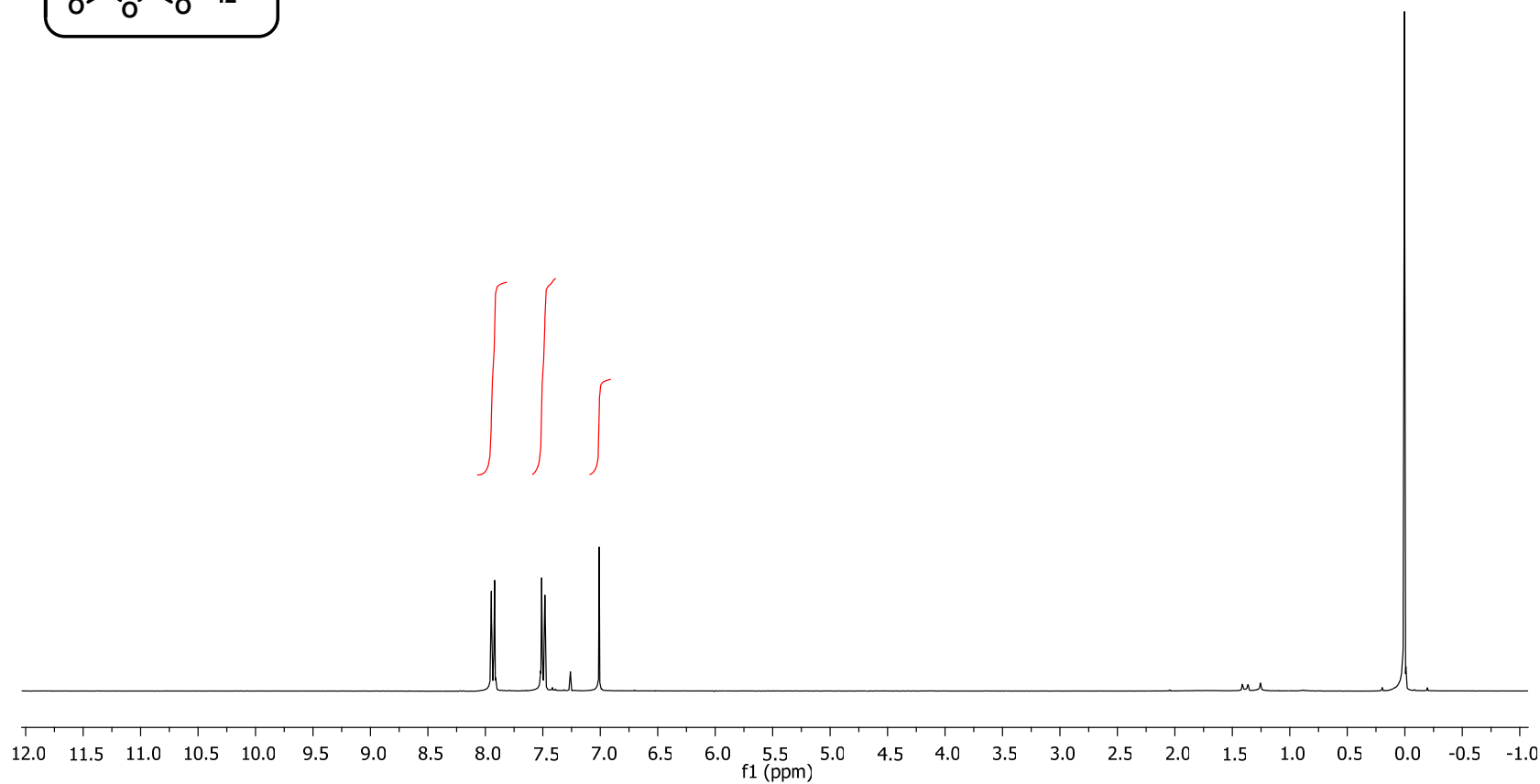
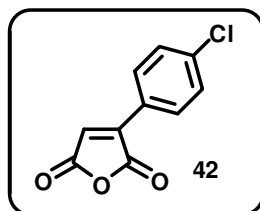
Espectro de **IV** do aduto da *N*-fenilacetamida **62**.



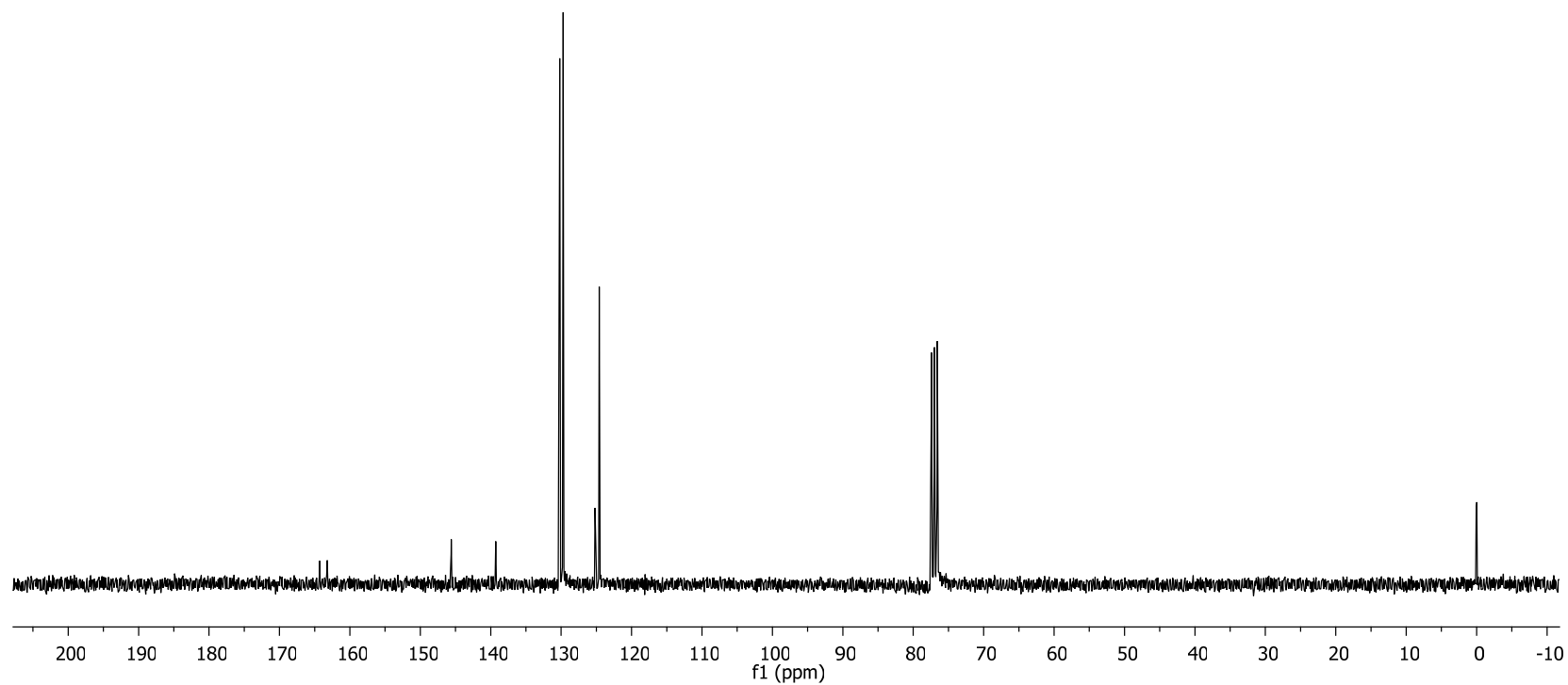
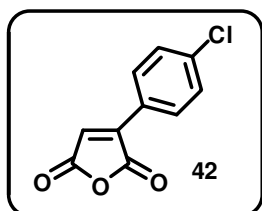
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) da *N*-(4-metilfenil)-acetamida **67**.



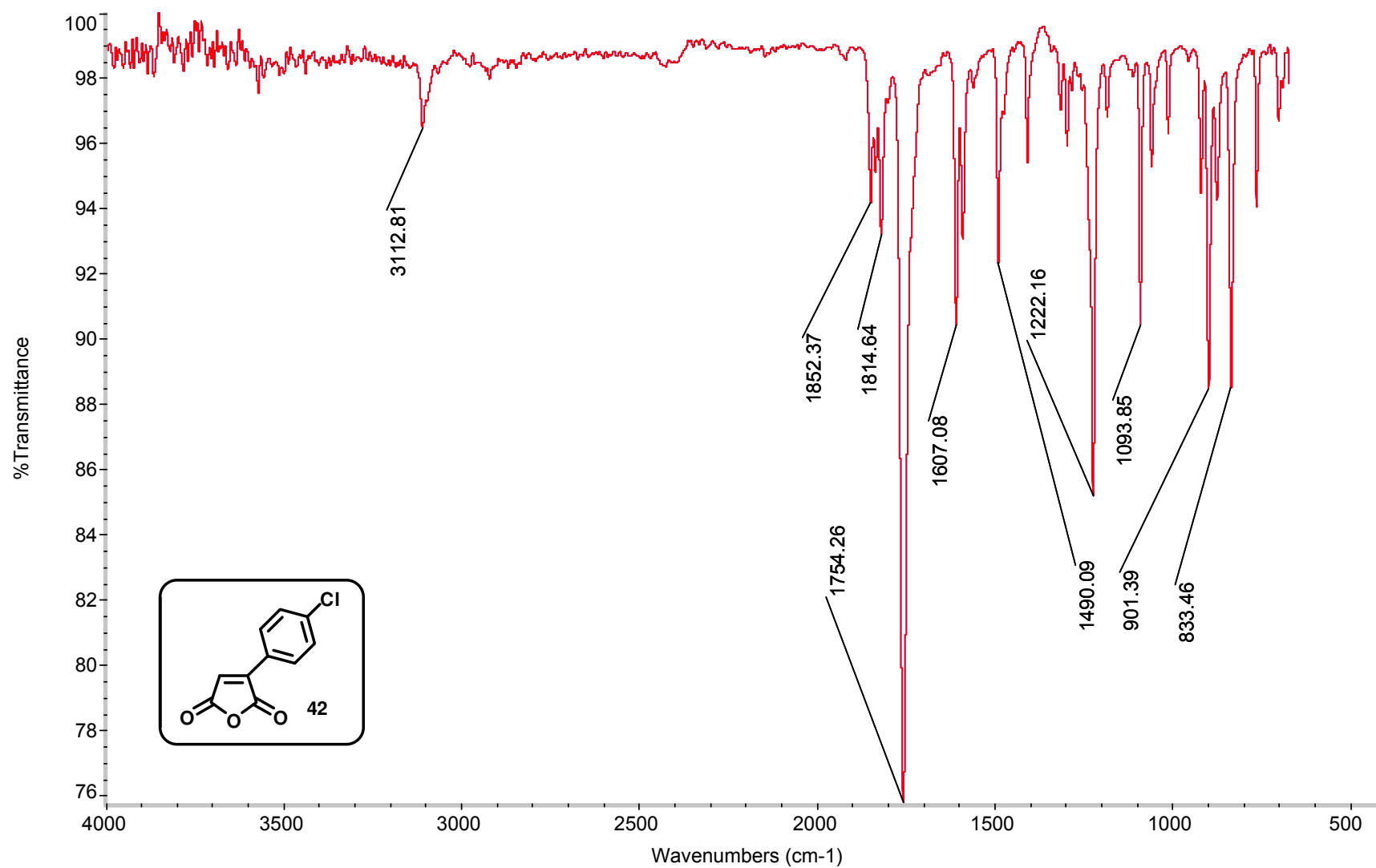
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) da *N*-(4-metilfenil)-acetamida **67**.

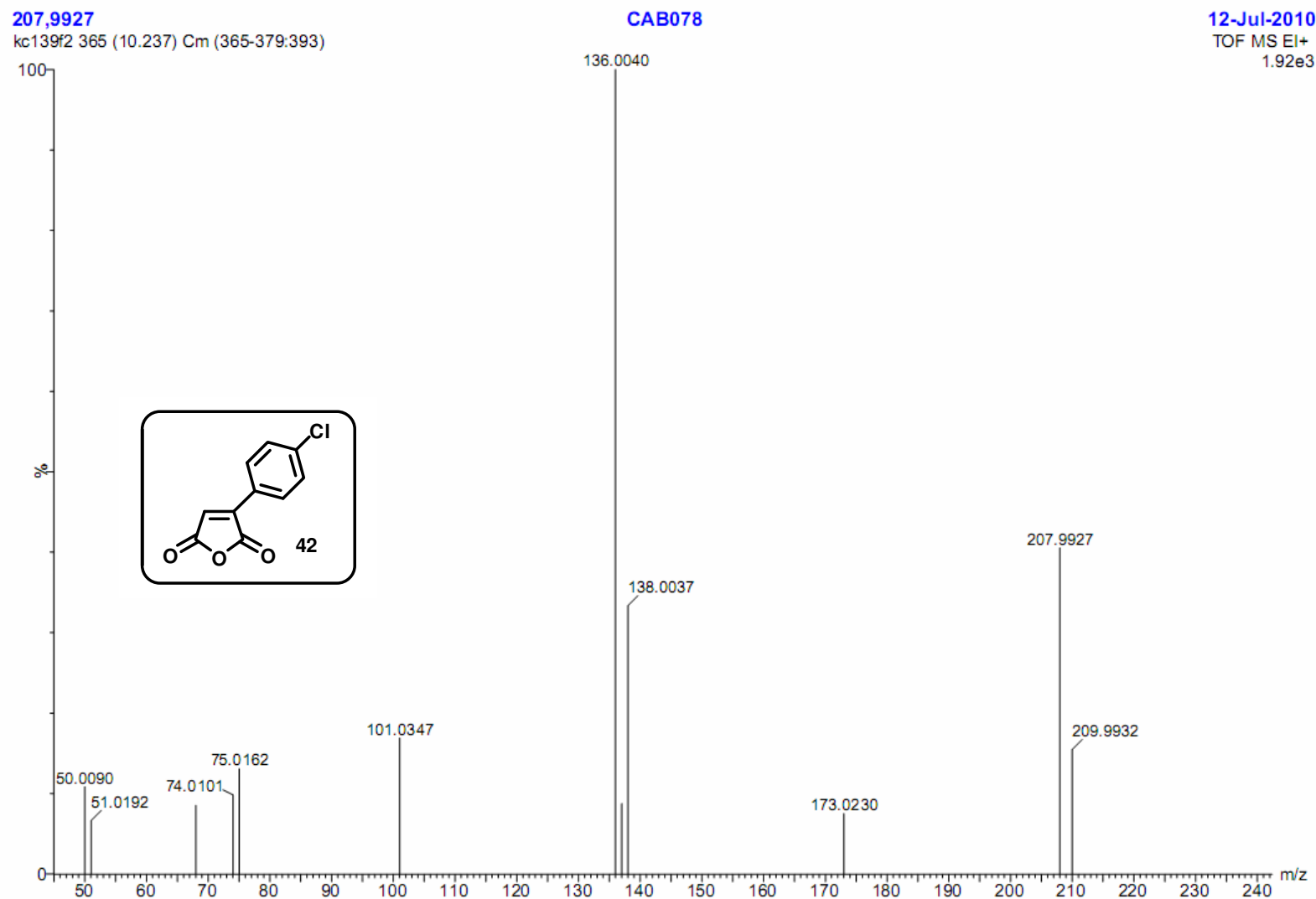


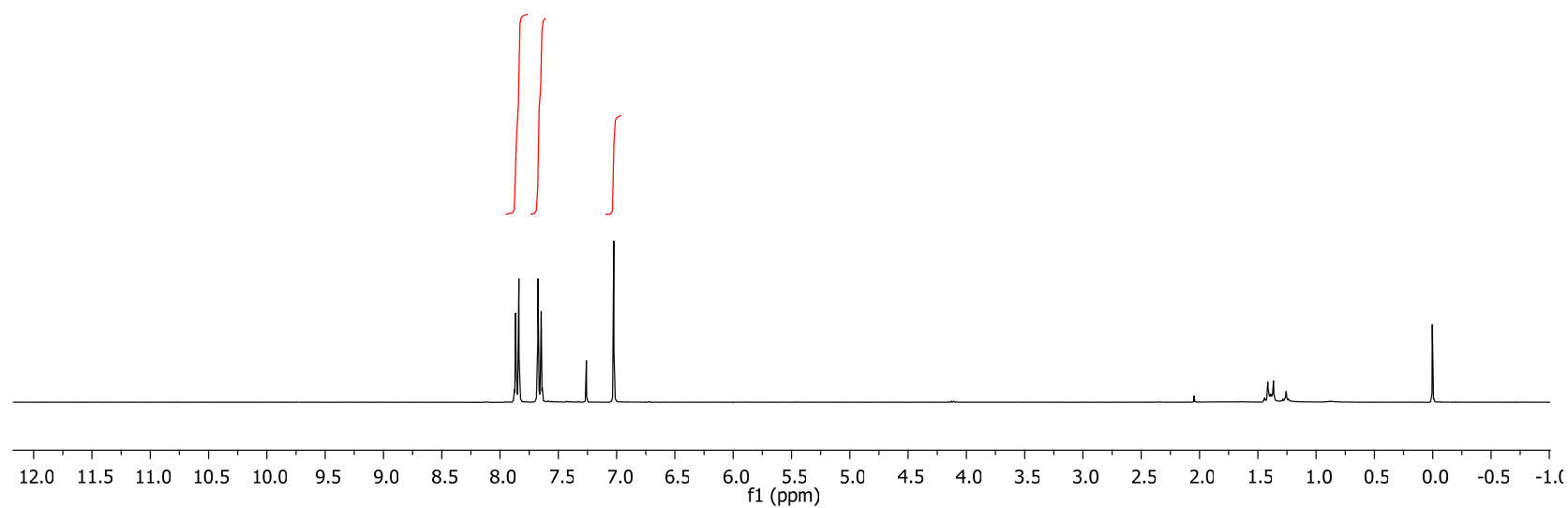
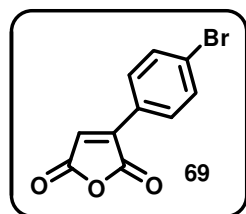
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **42**.



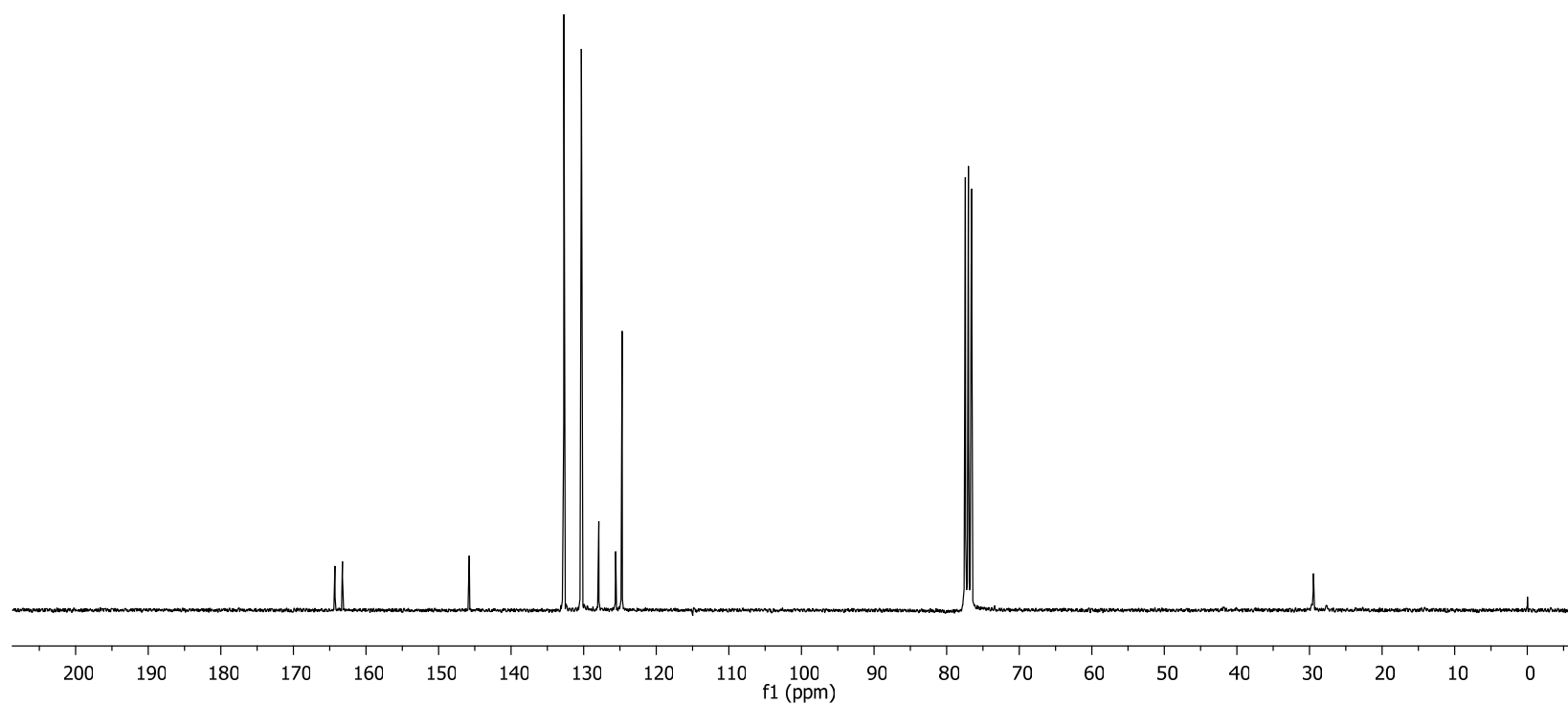
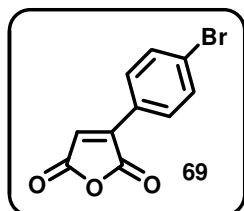
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **42**.

Espectro de **IV** do aduto de Heck **42**.

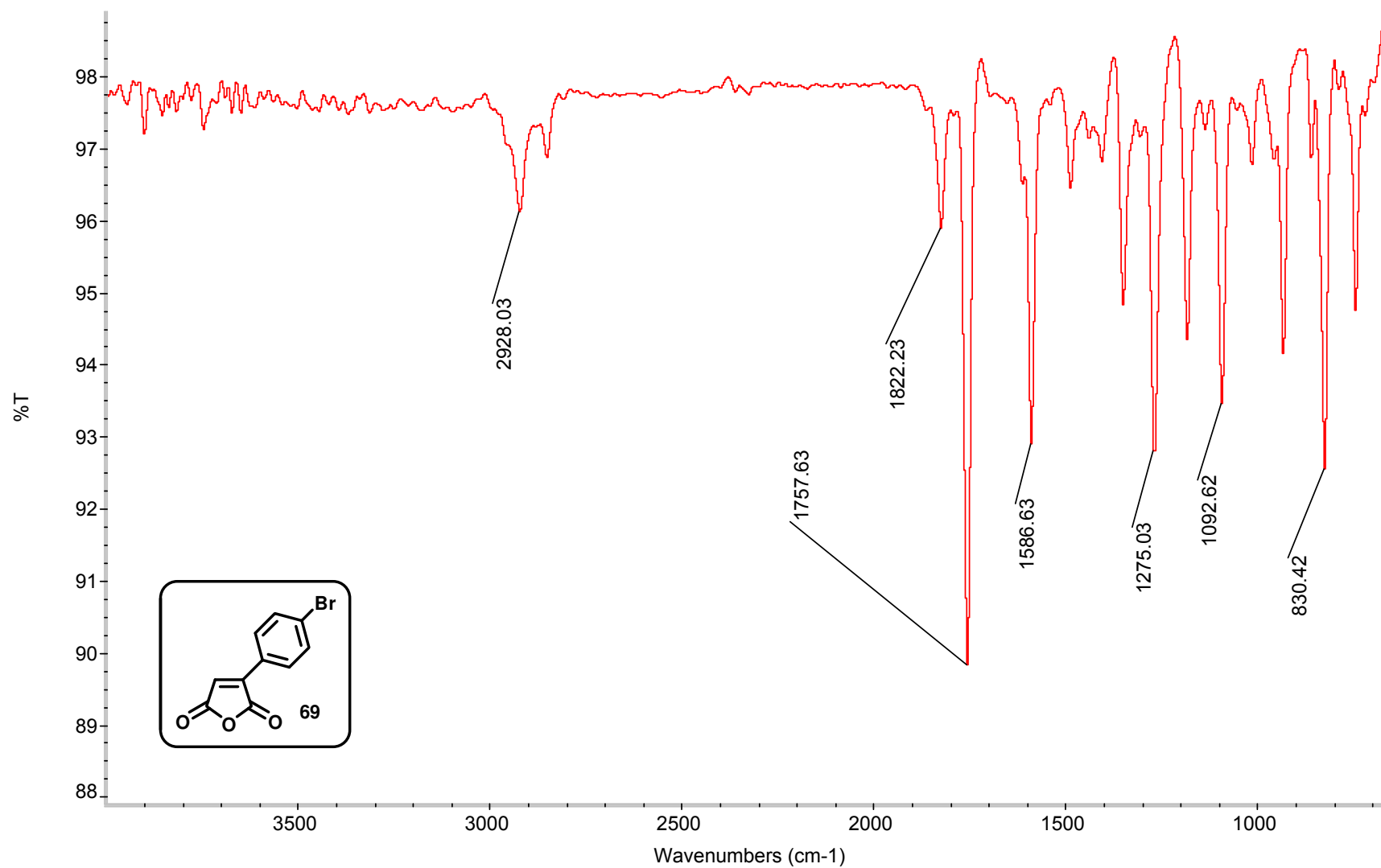


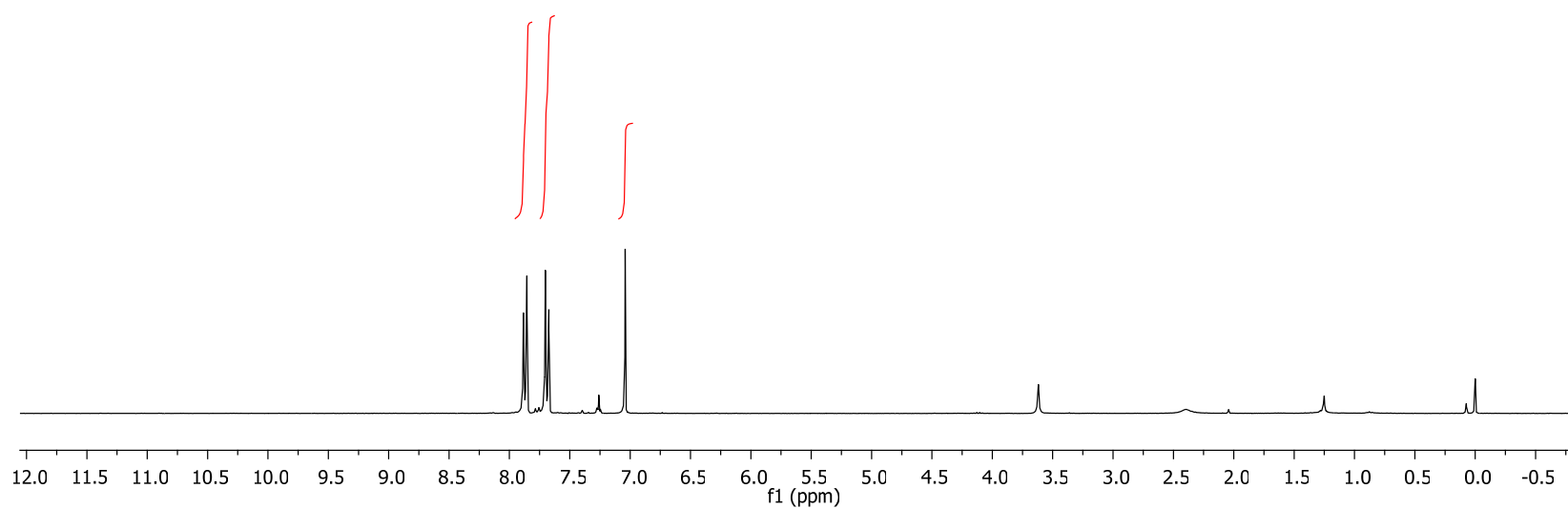
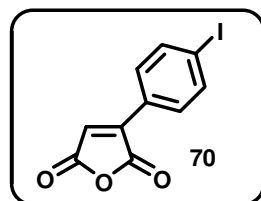


Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **69**.

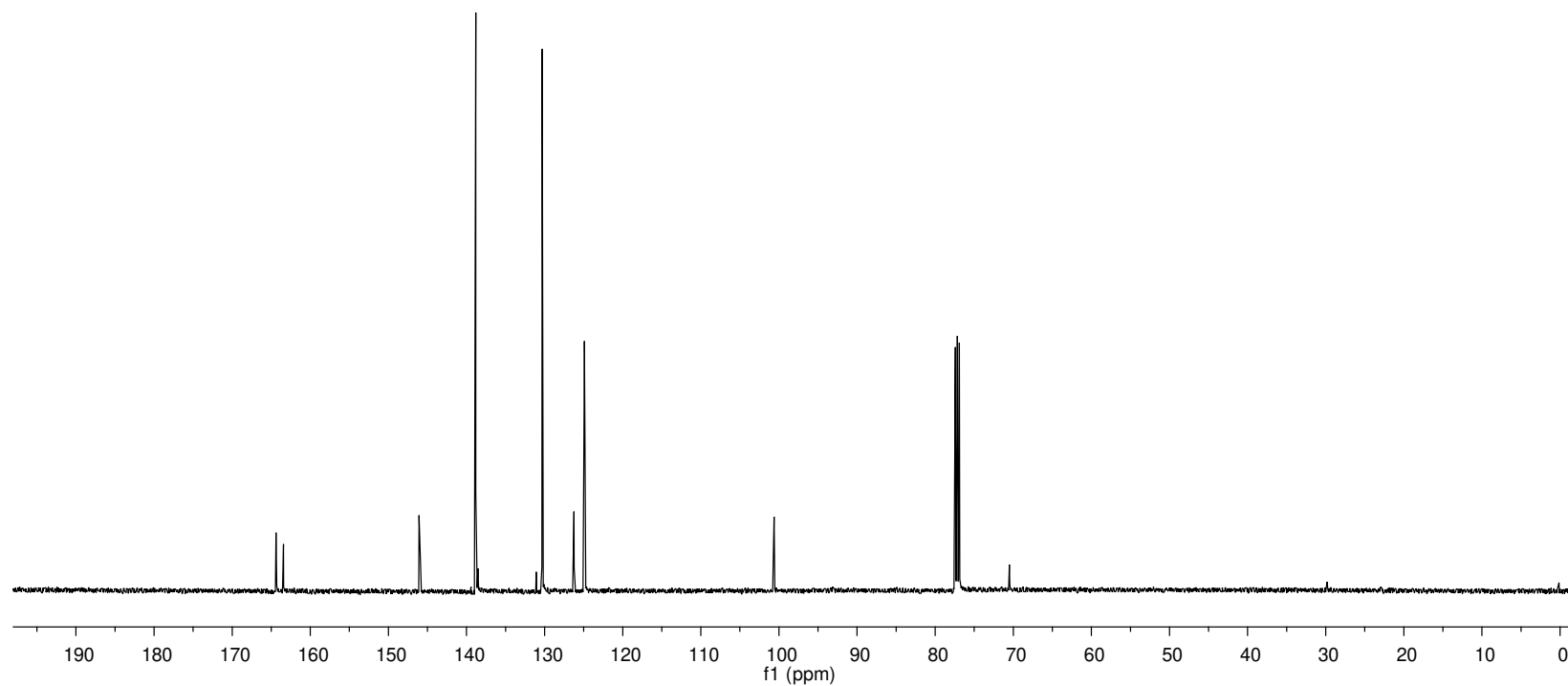
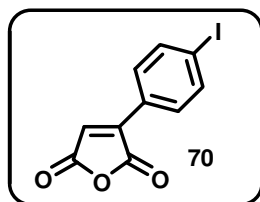


Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **69**.

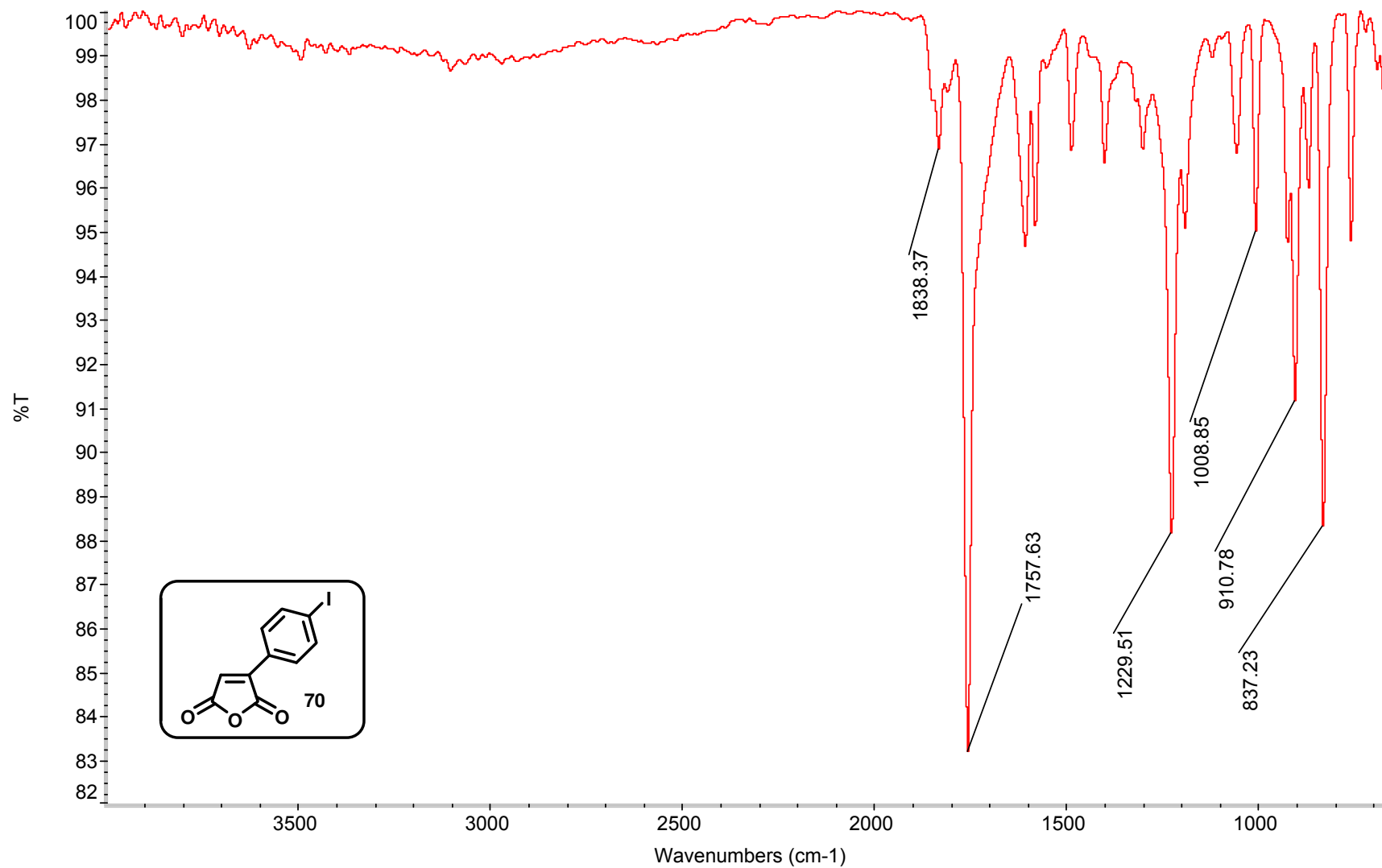
Espectro de **IV** do aduto de Heck **69**.

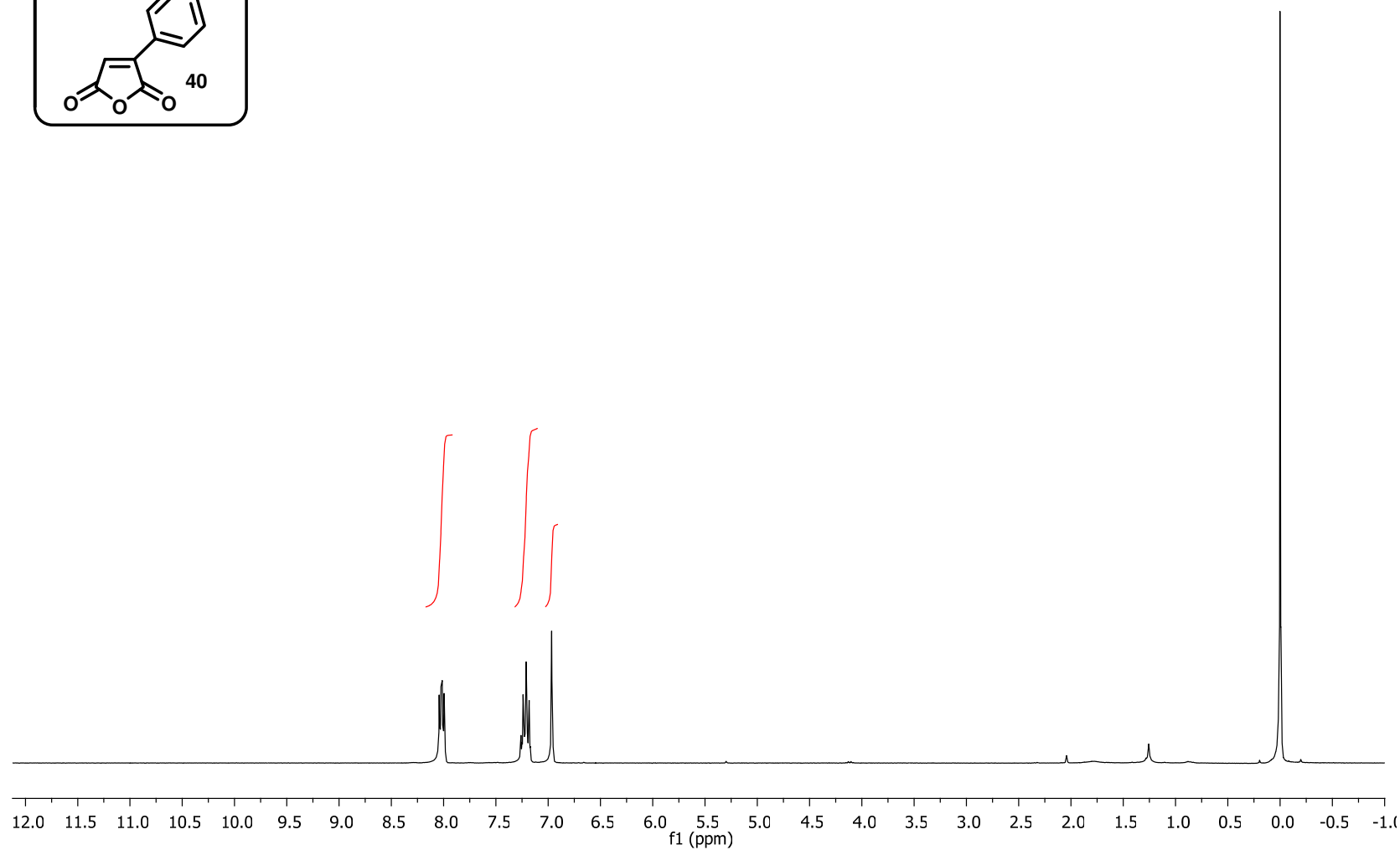
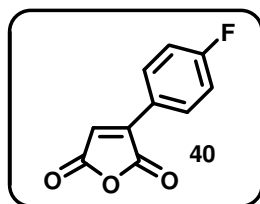


Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **70**.

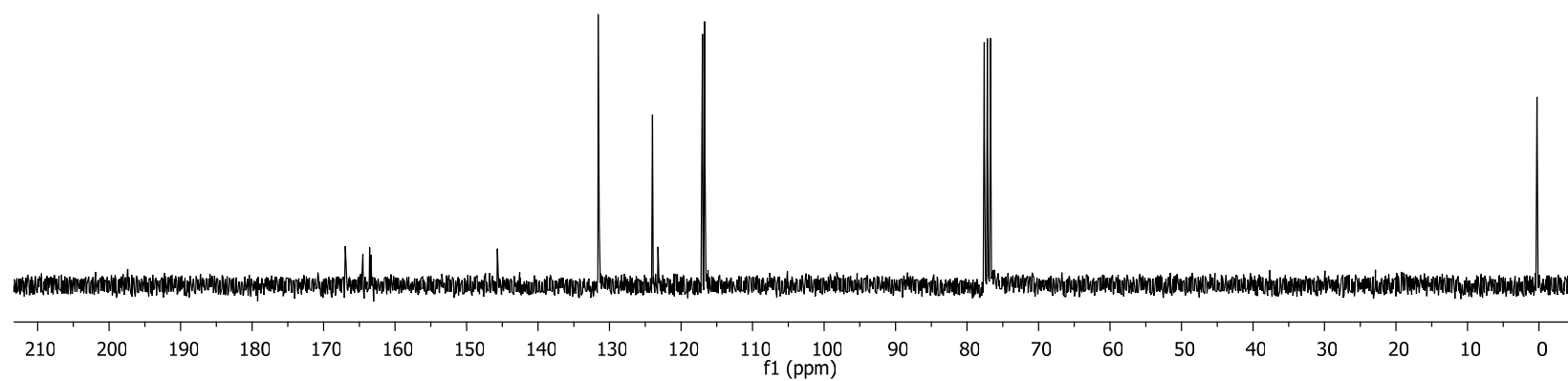
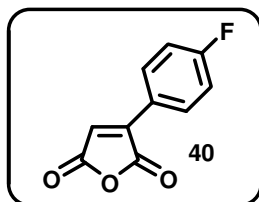


Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **70**.

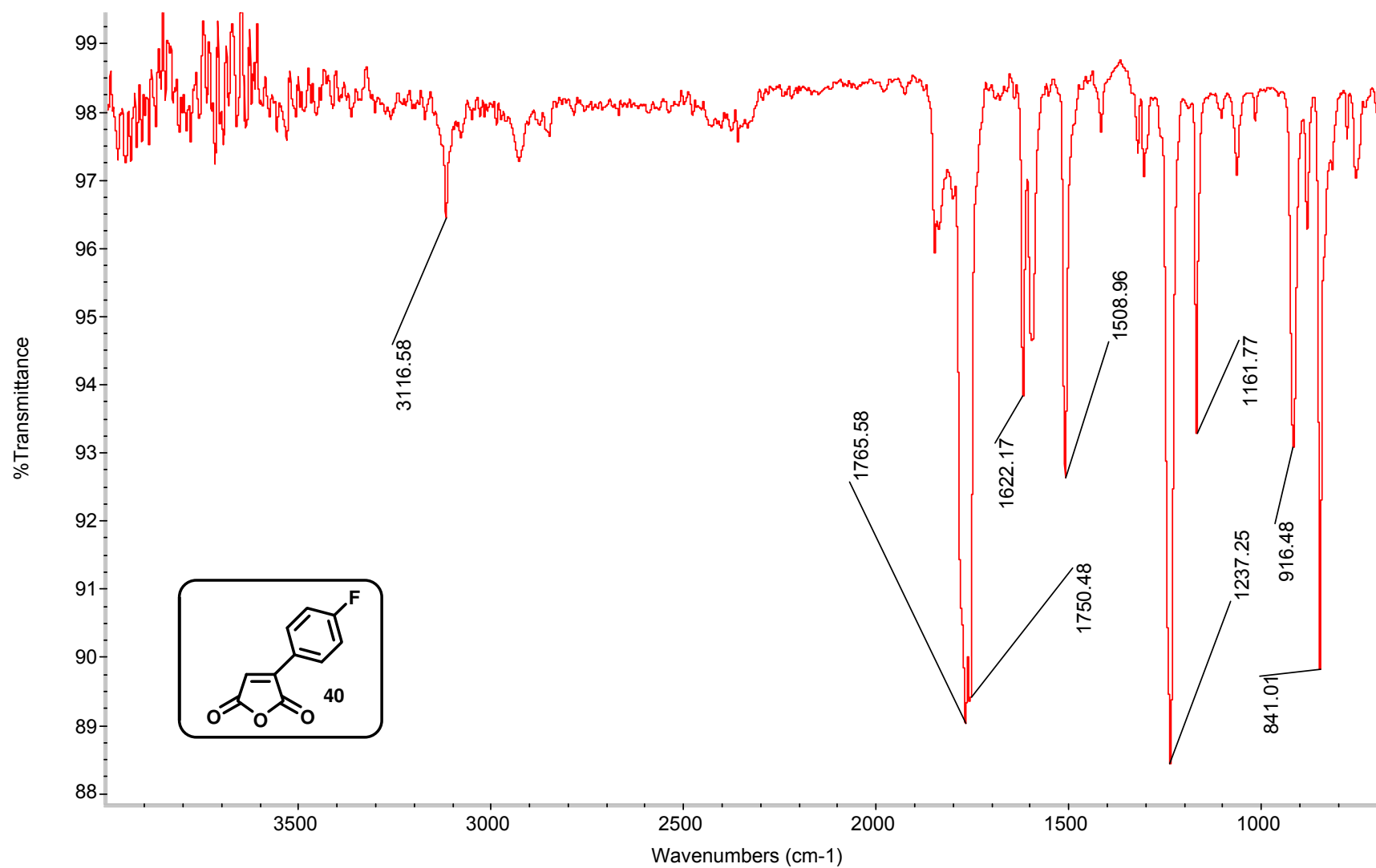
Espectro de **IV** do aduto de Heck **29**.

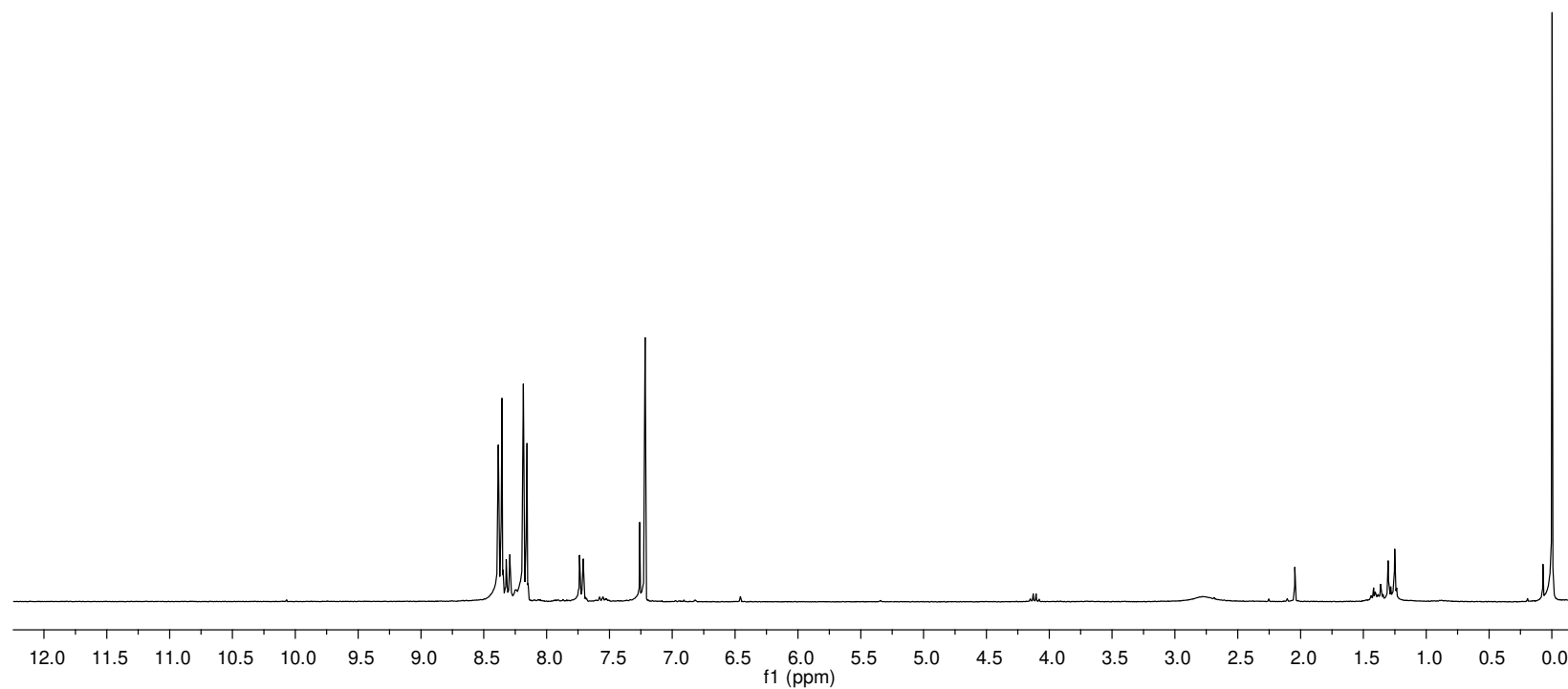
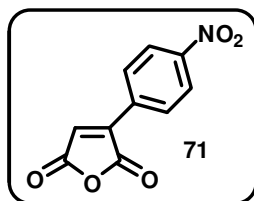


Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **40**.

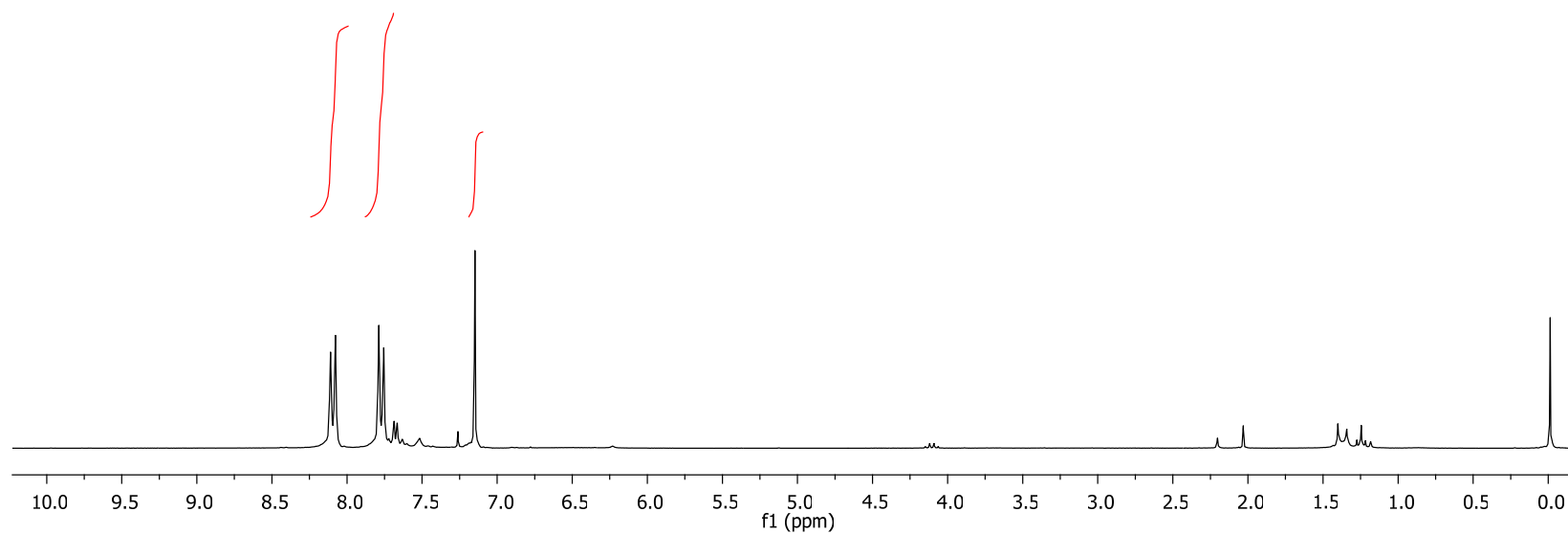
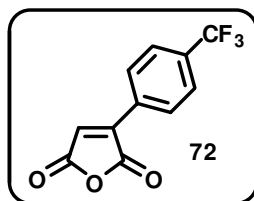


Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **40**.

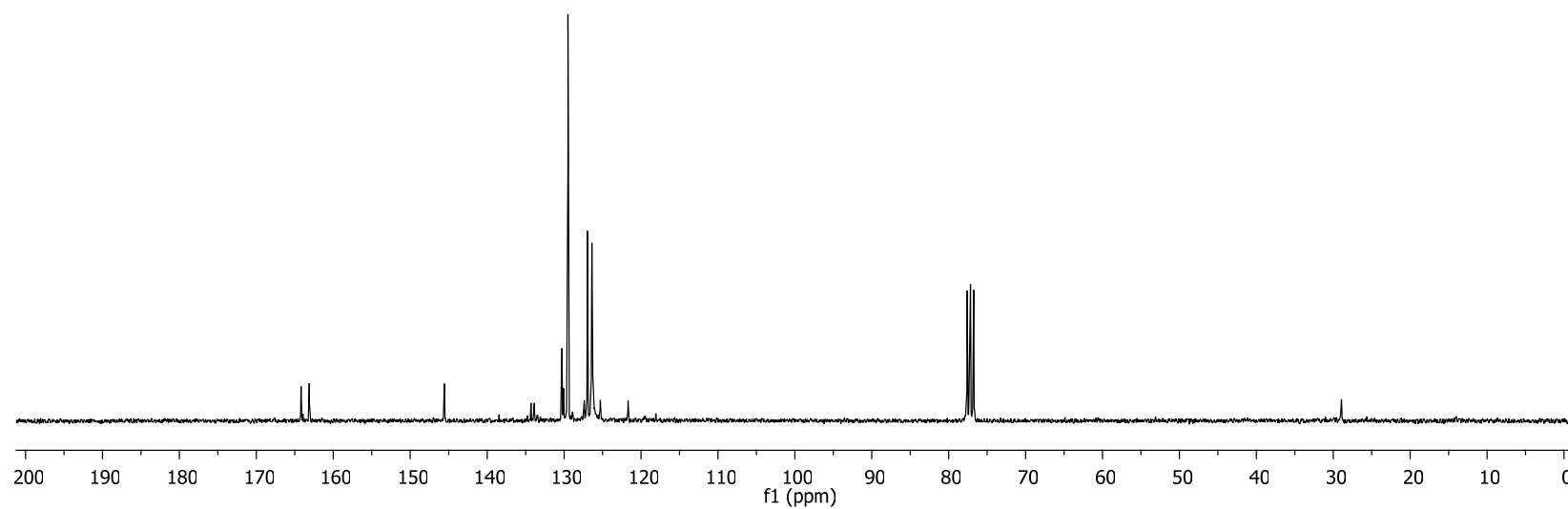
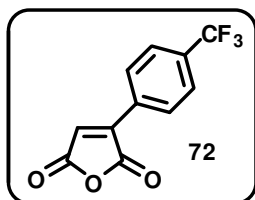
Espectro de **IV** do aduto de Heck **40**.



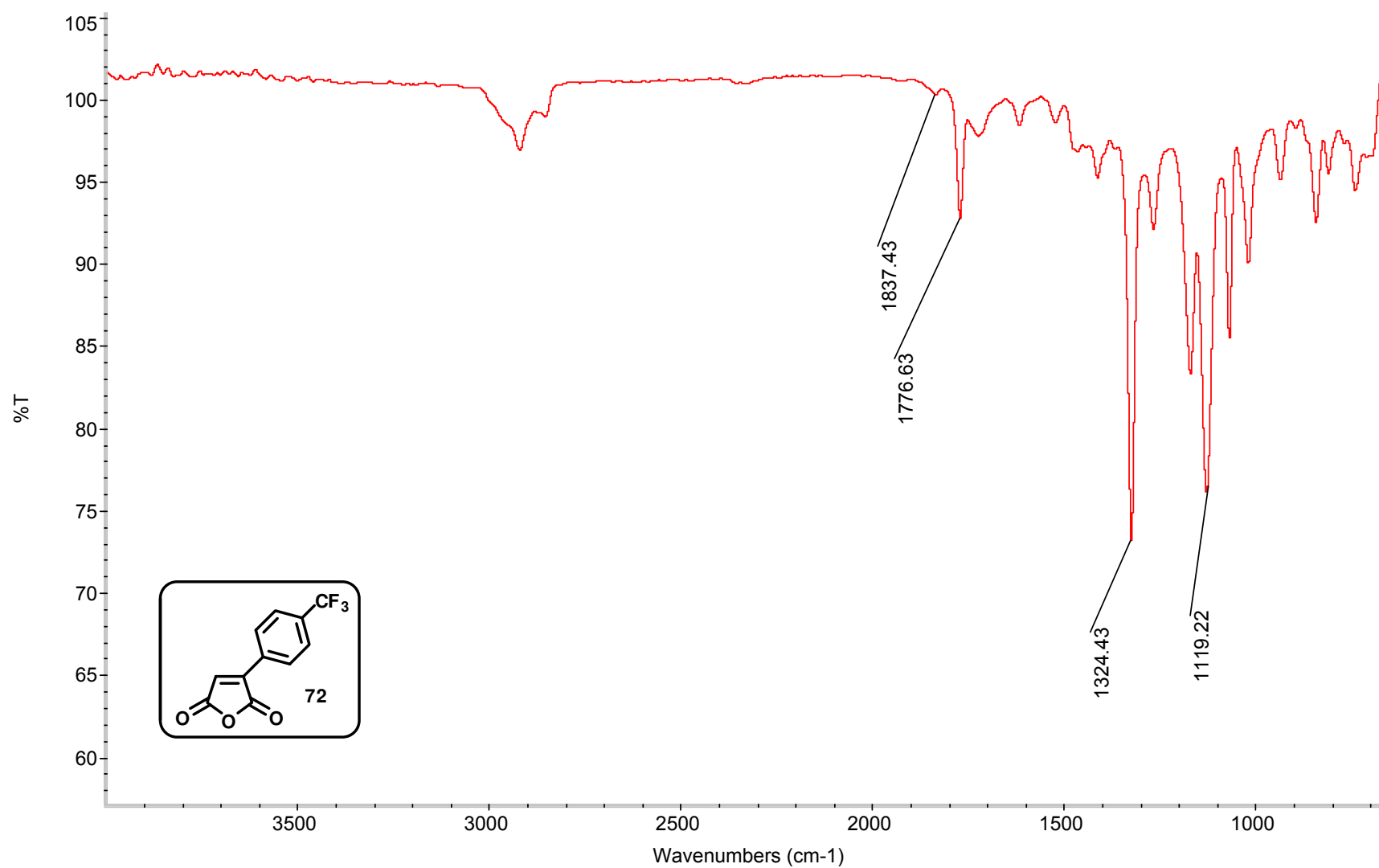
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **71**.

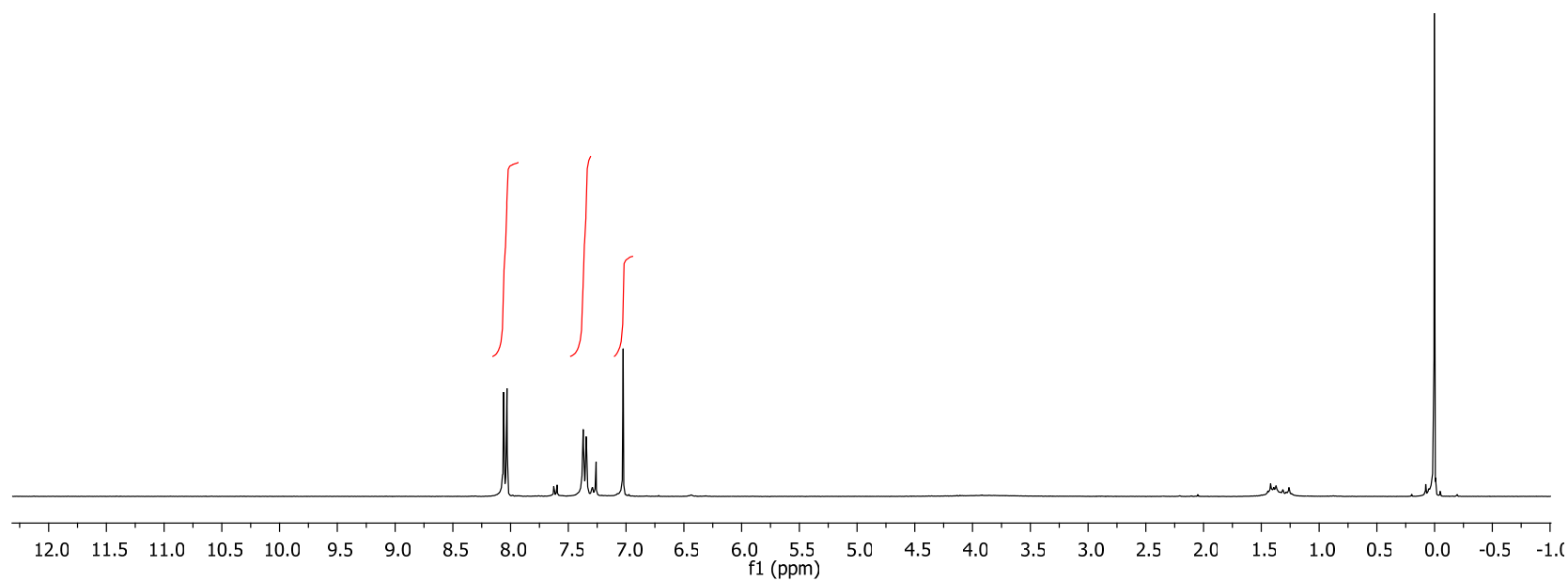
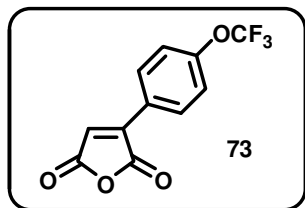


Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **72**.

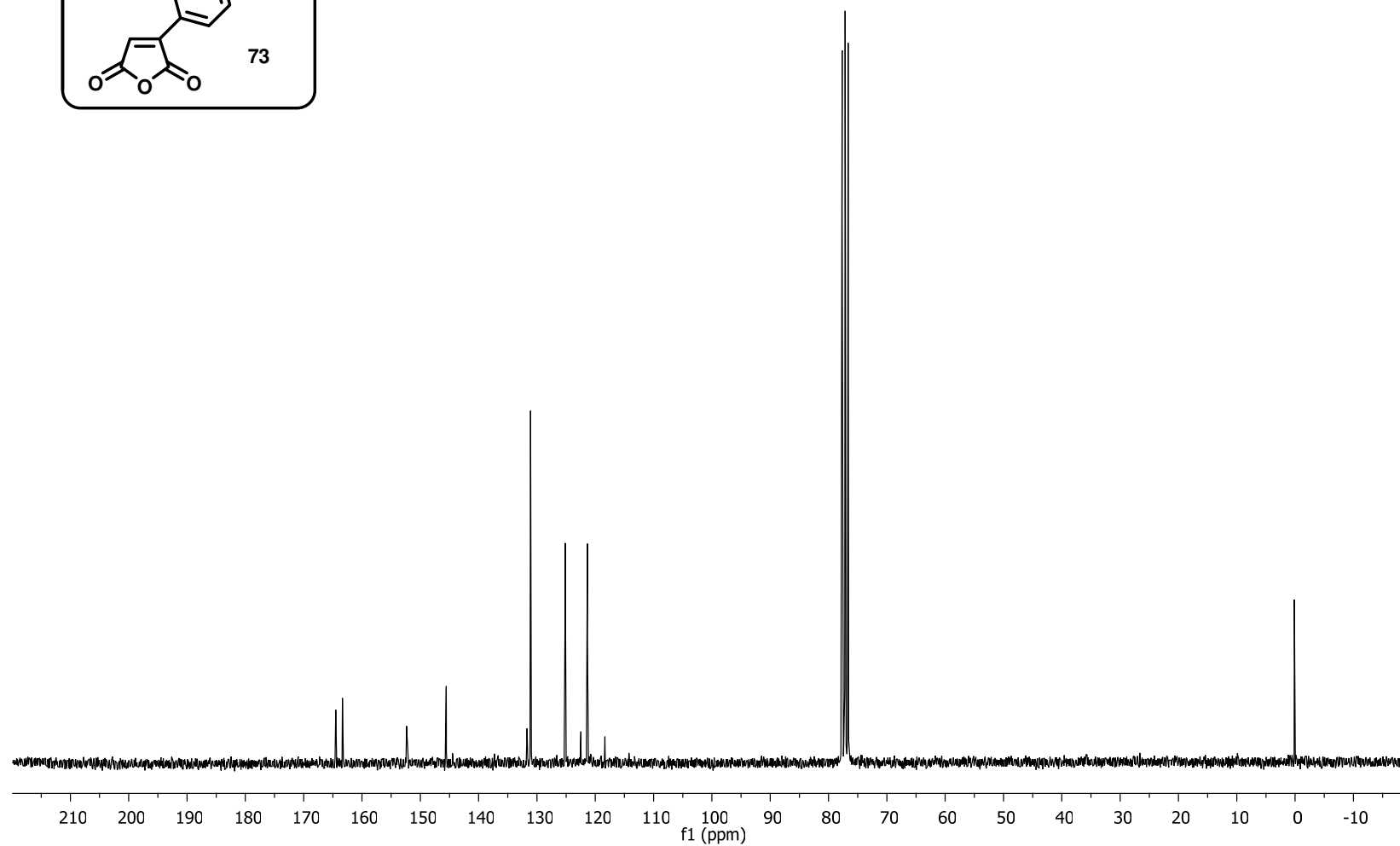
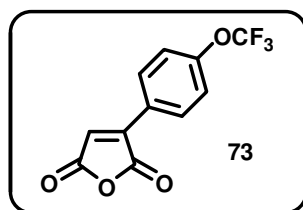


Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **72**.

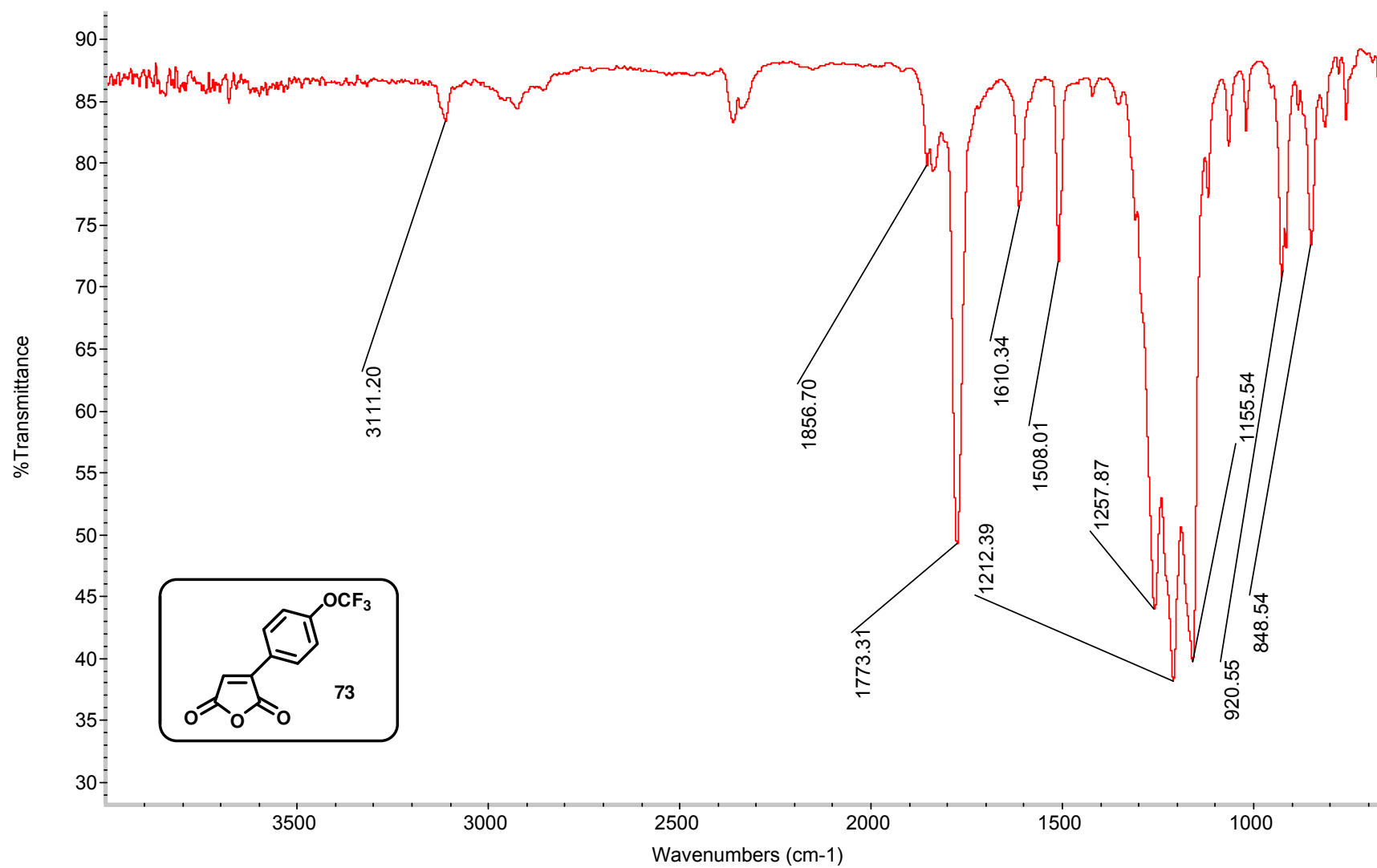
Espectro de **IV** do aduto de Heck **31**.

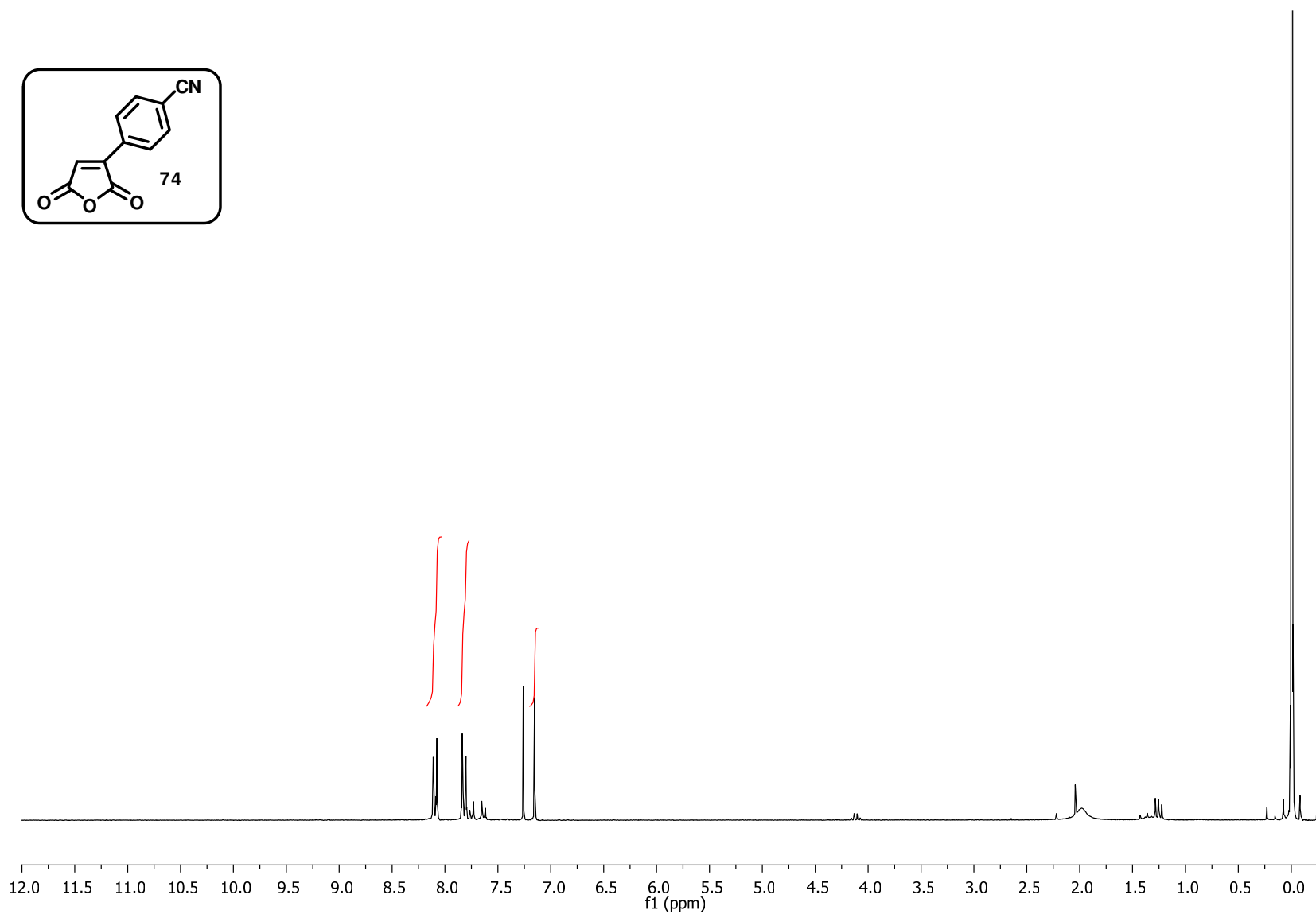
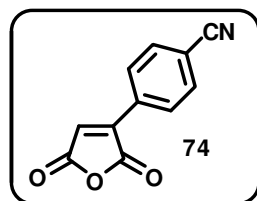


Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **73**.

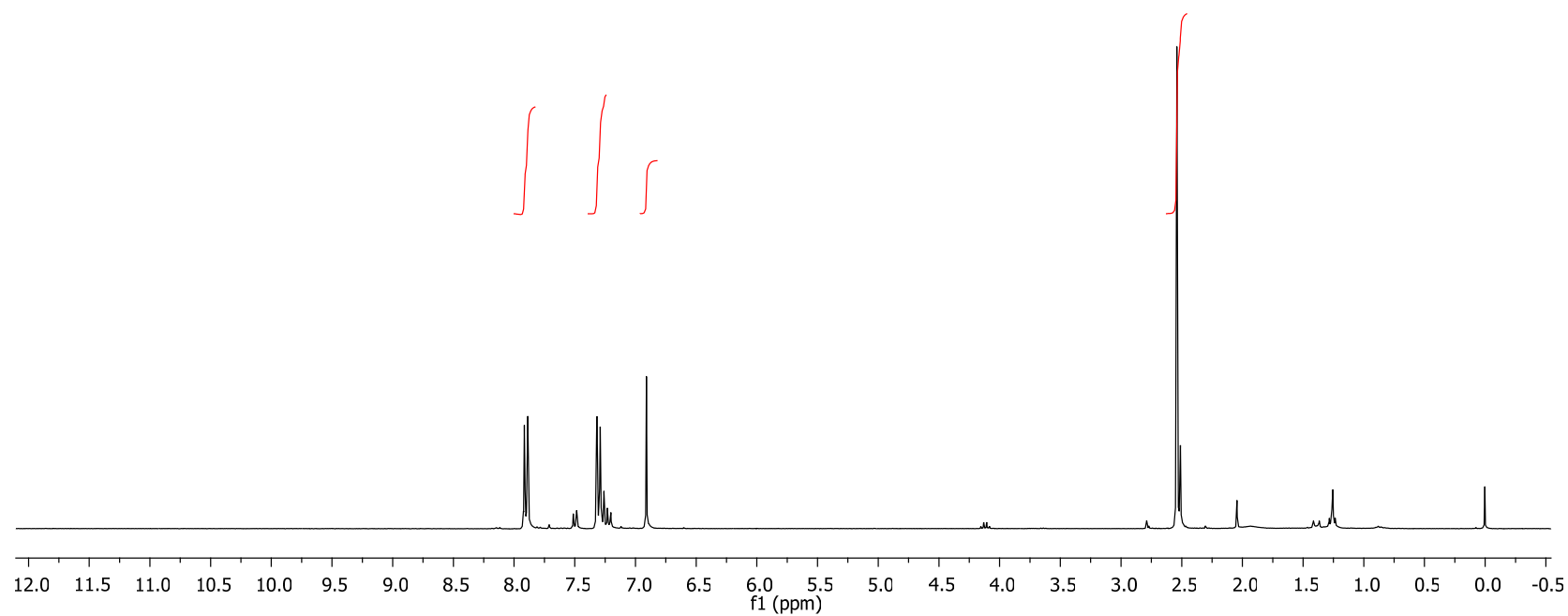
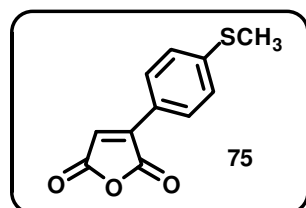


Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **73**.

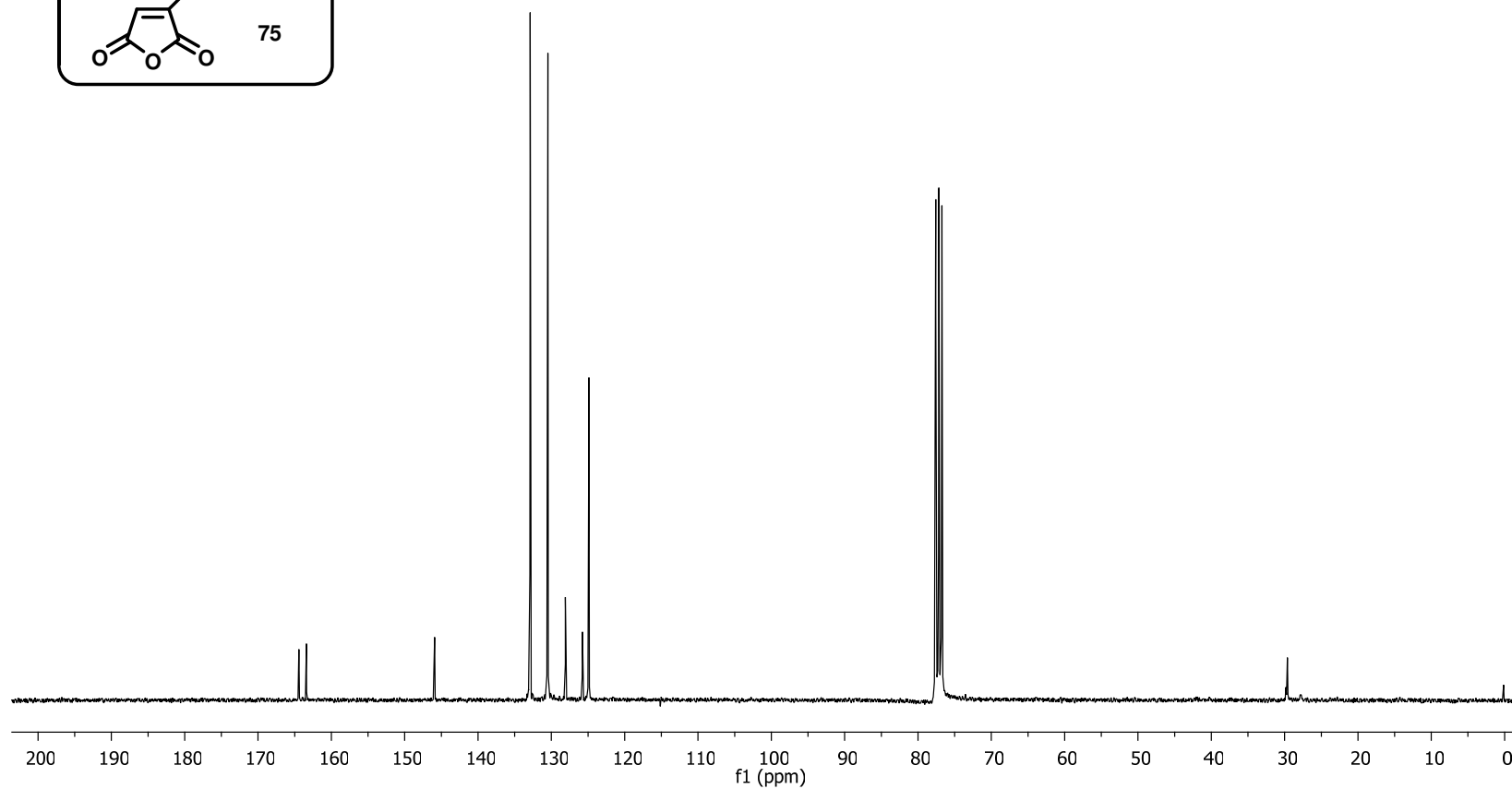
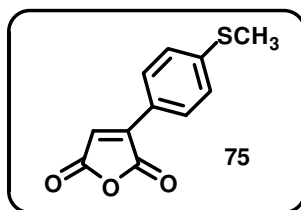
Espectro de **IV** do aduto de Heck **73**.



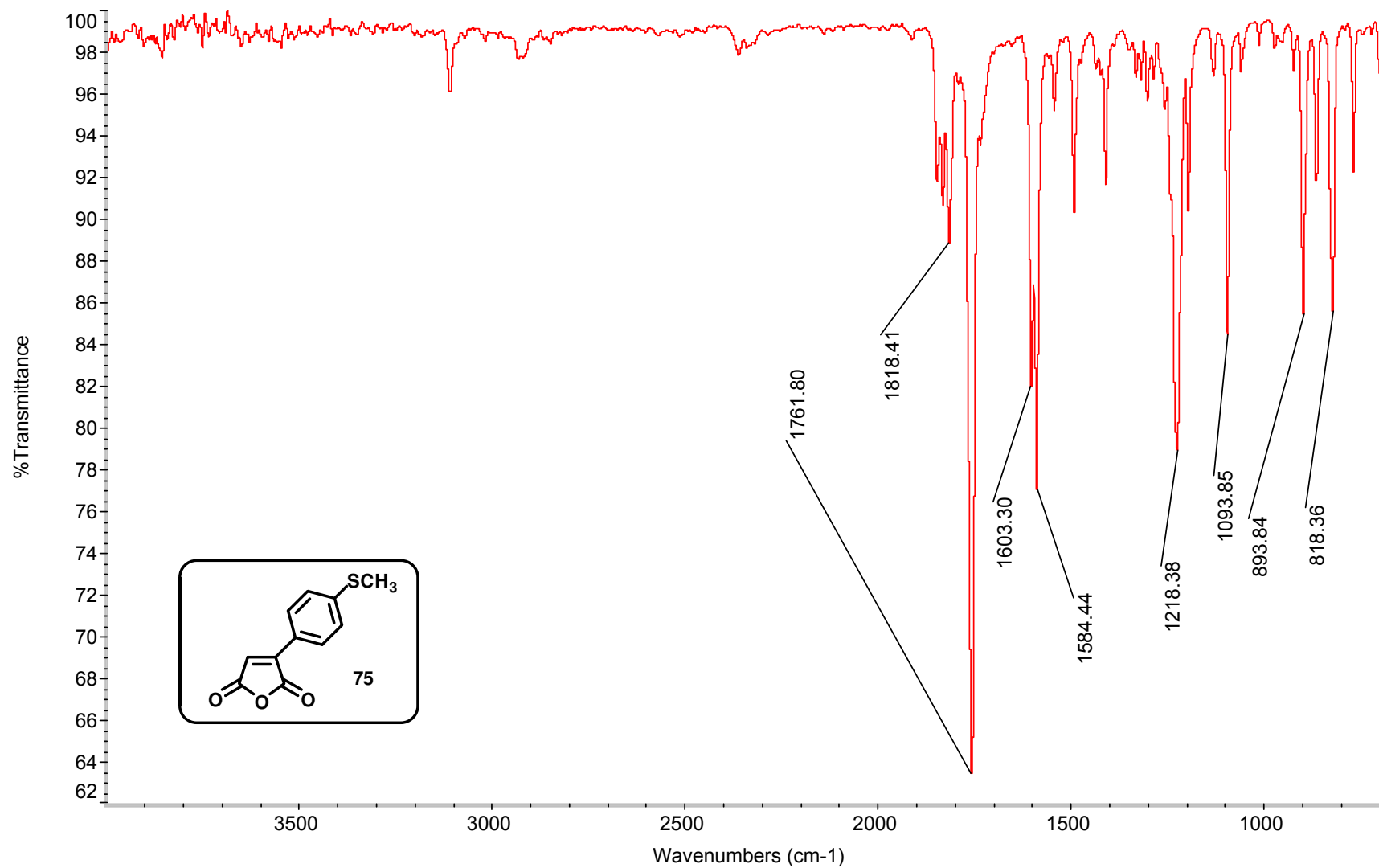
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **74**.

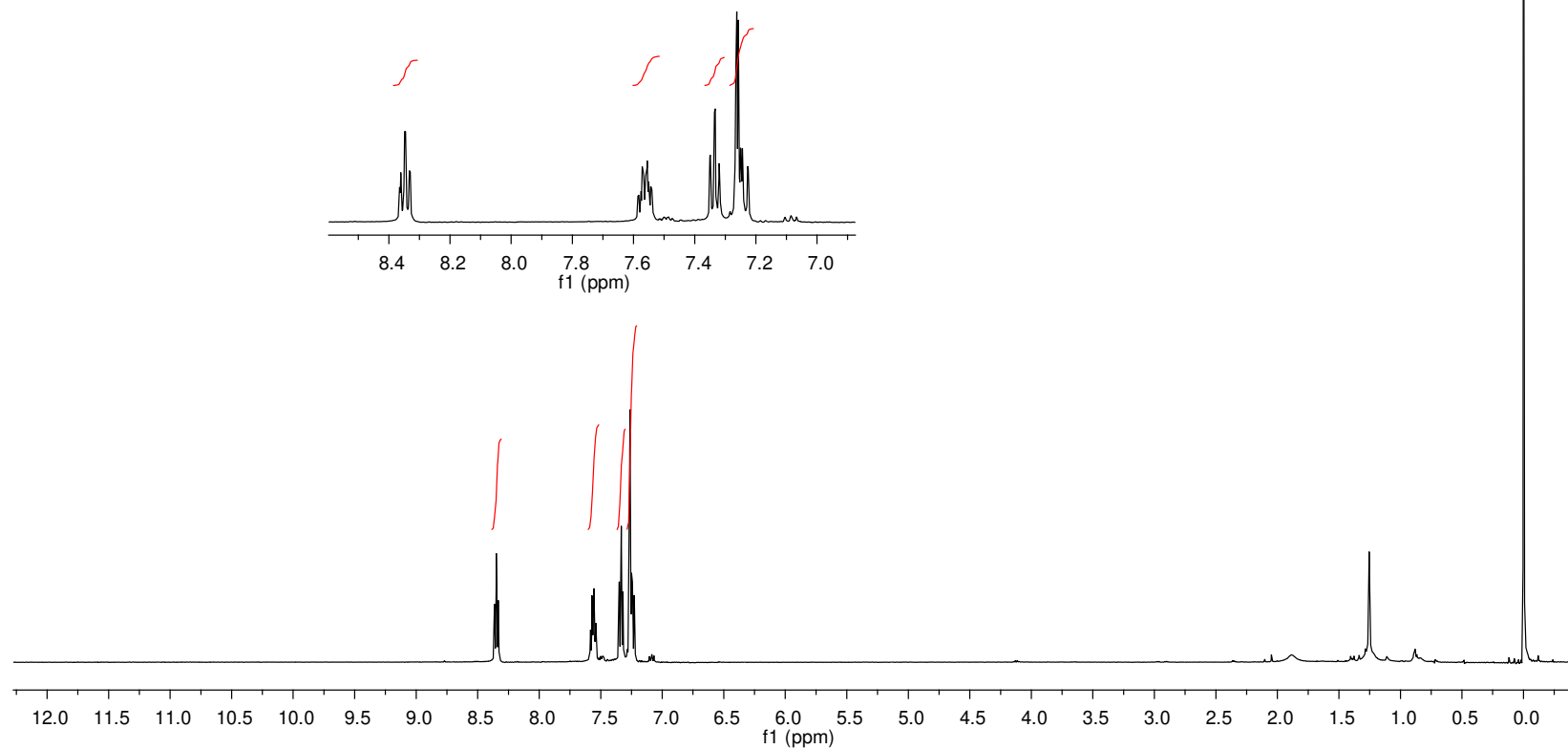
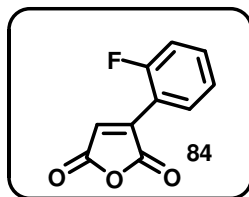


Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **75**.

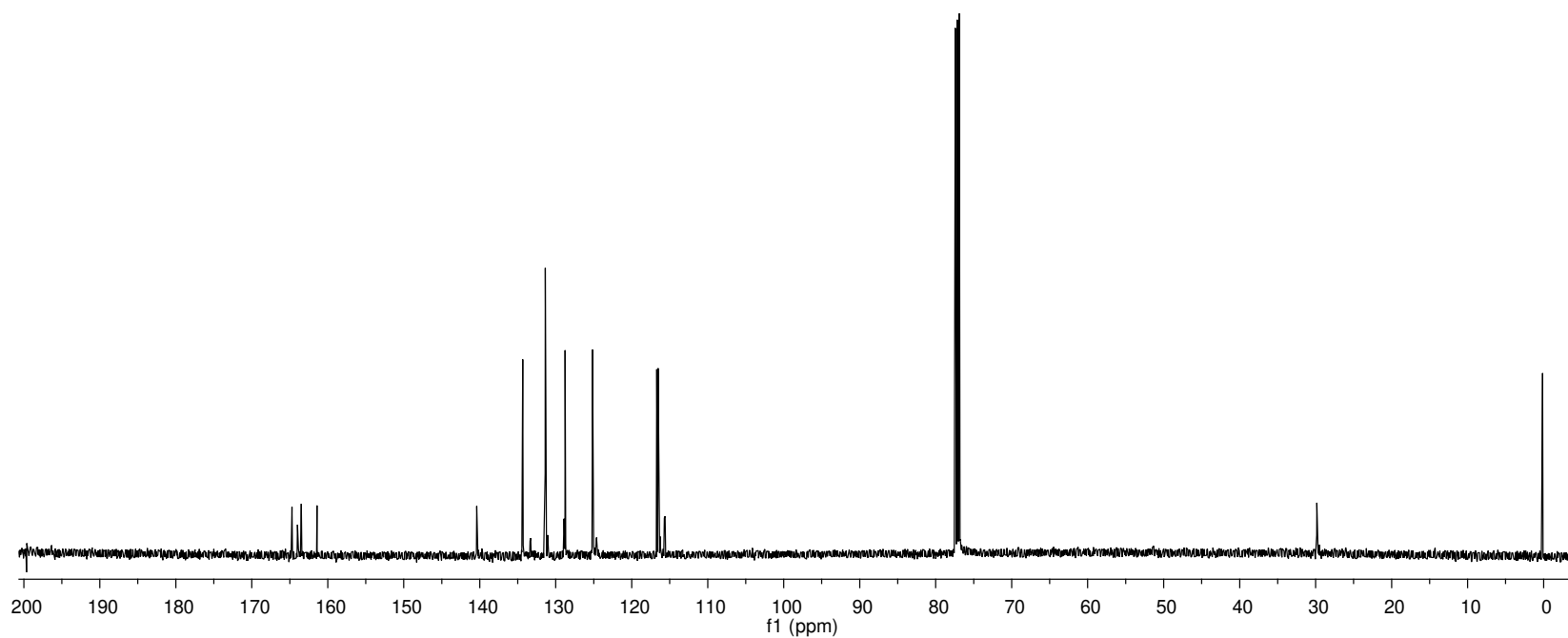
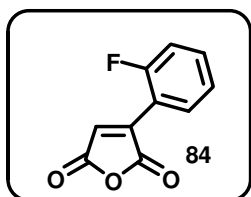


Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **75**.

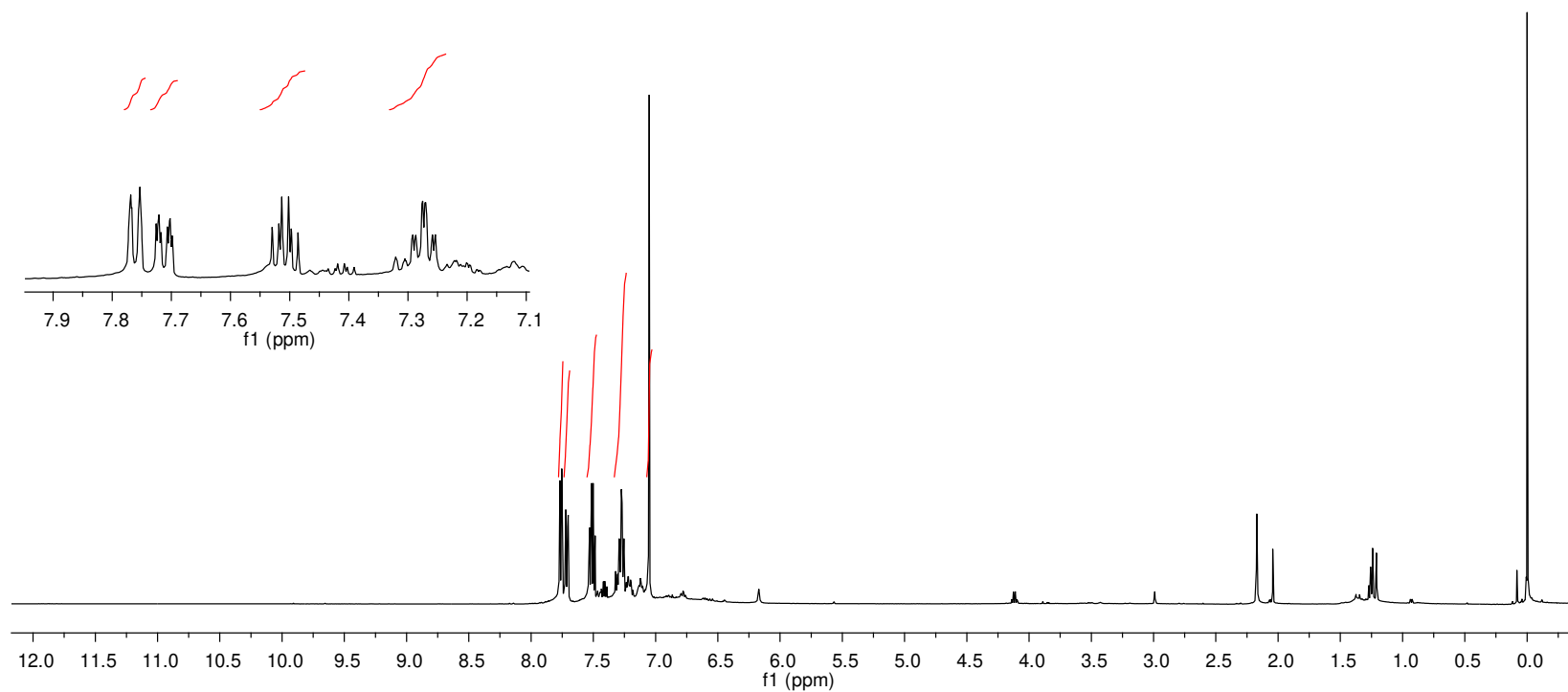
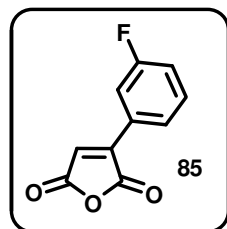
Espectro de **IV** do aduto de Heck **75**.



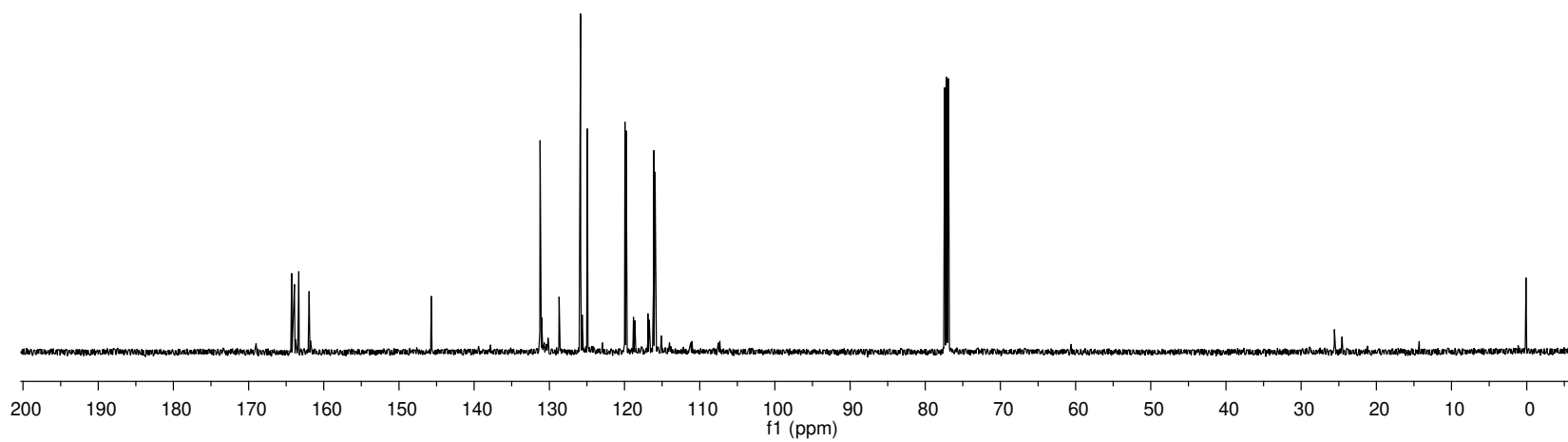
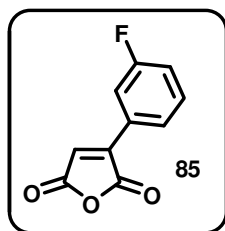
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **84**.



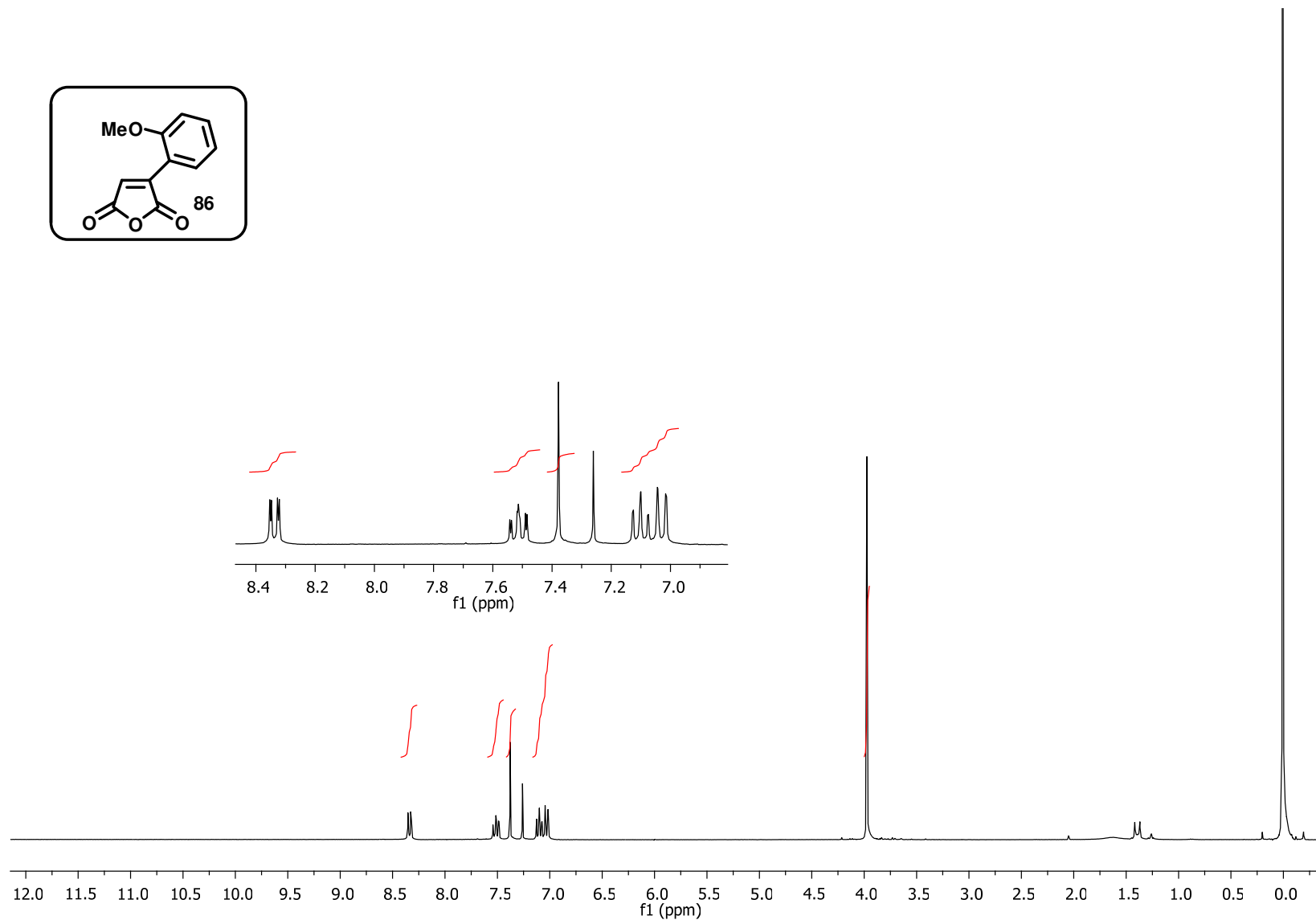
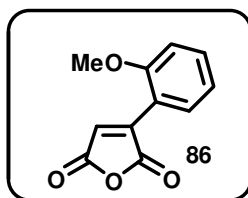
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **84**.



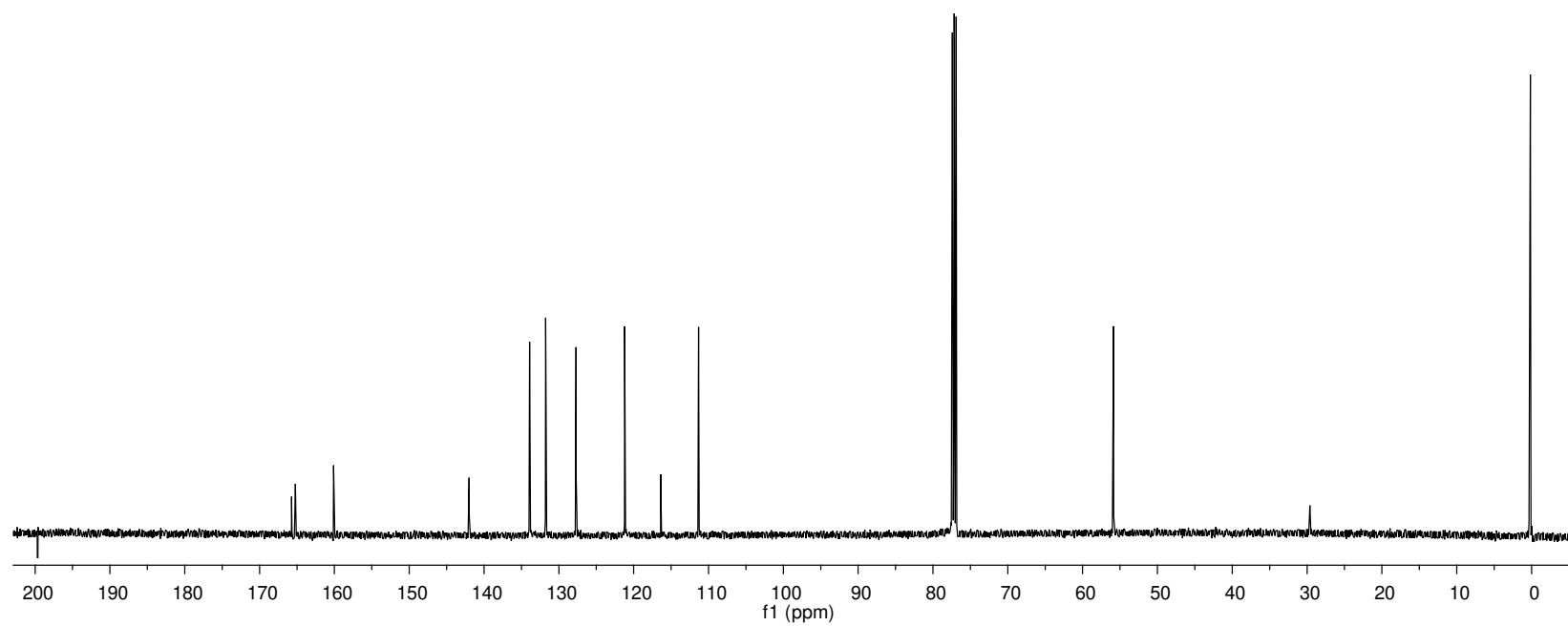
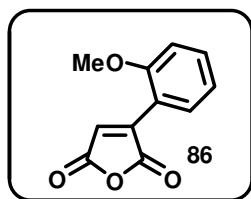
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **85**.



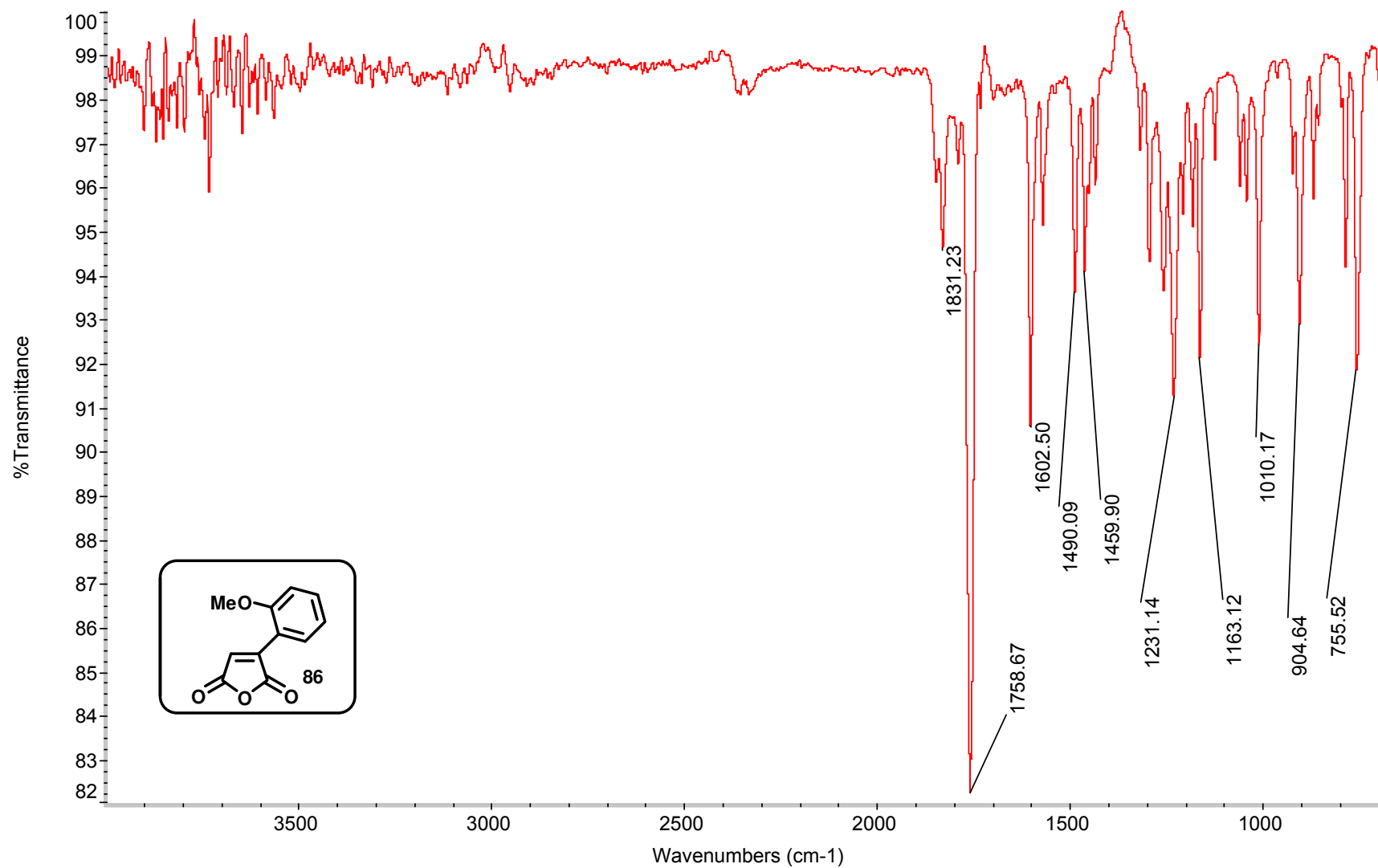
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **85**.

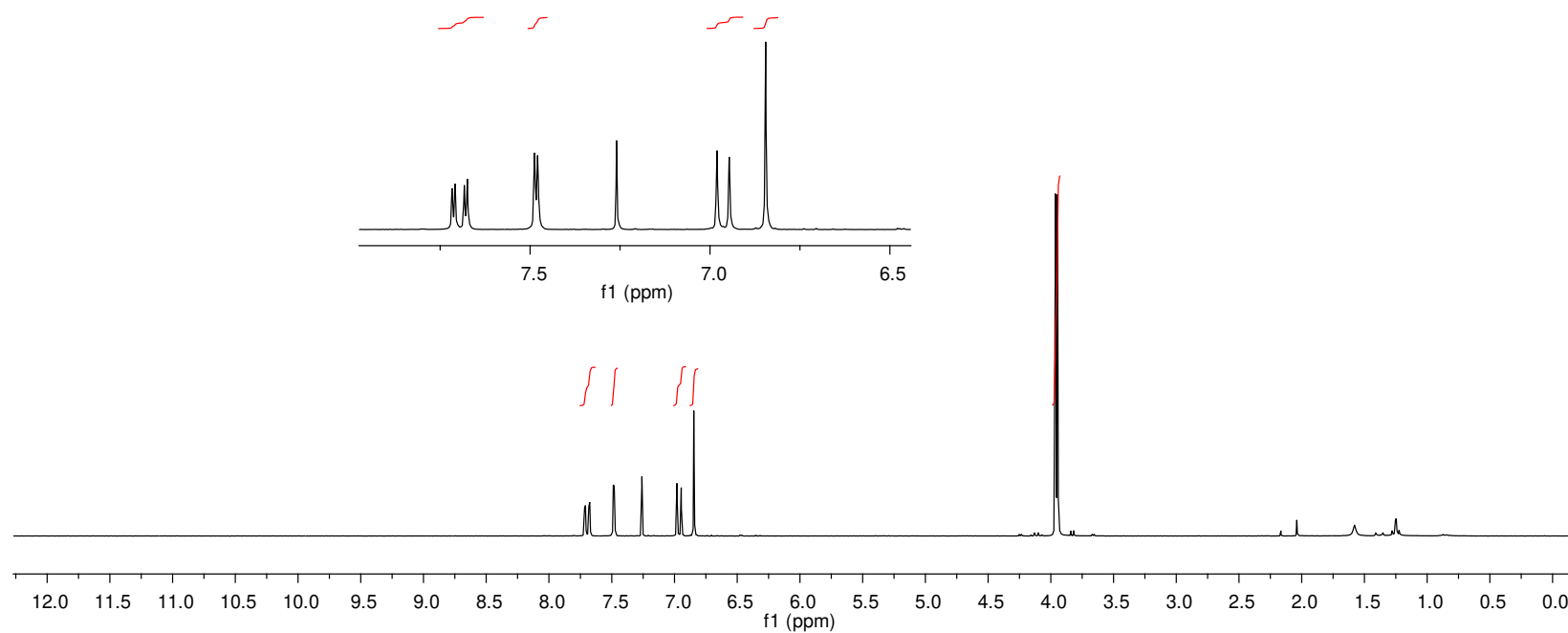
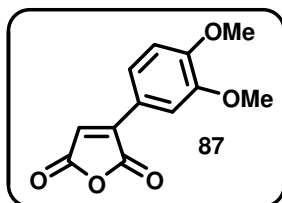


Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **86**.

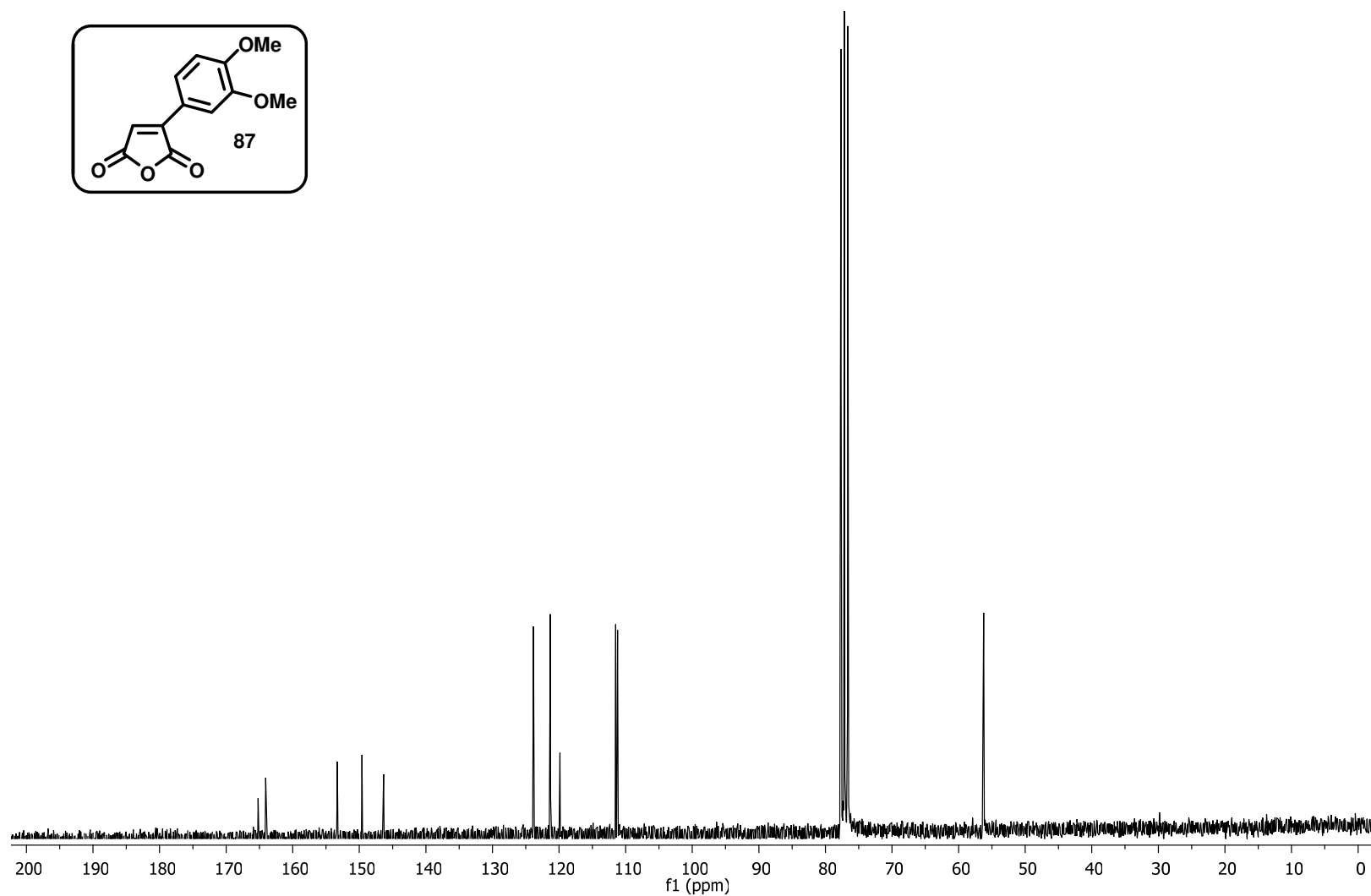
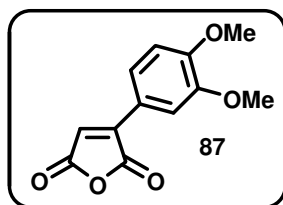


Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **86**.

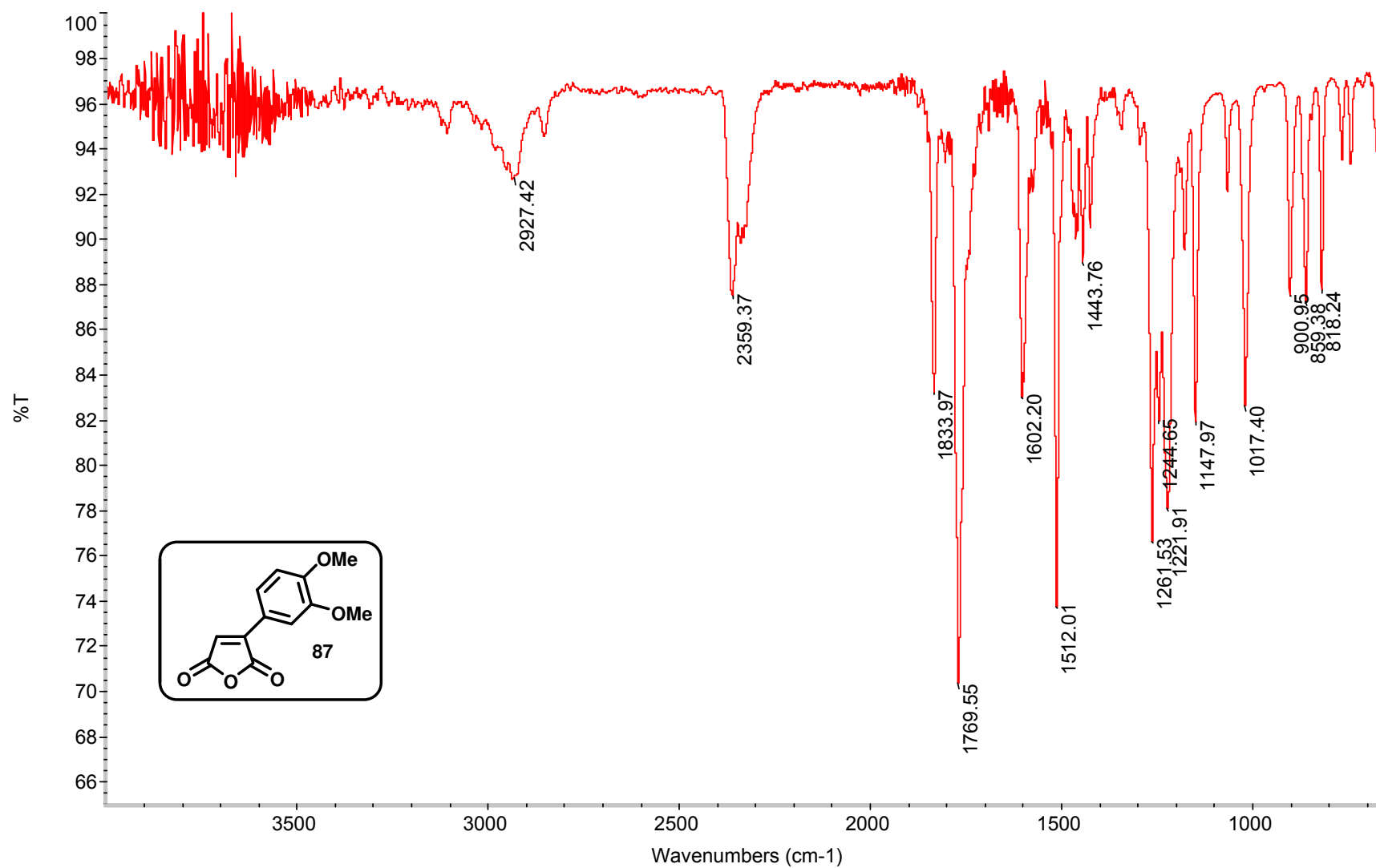
Espectro de **IV** do aduto de Heck **86**.

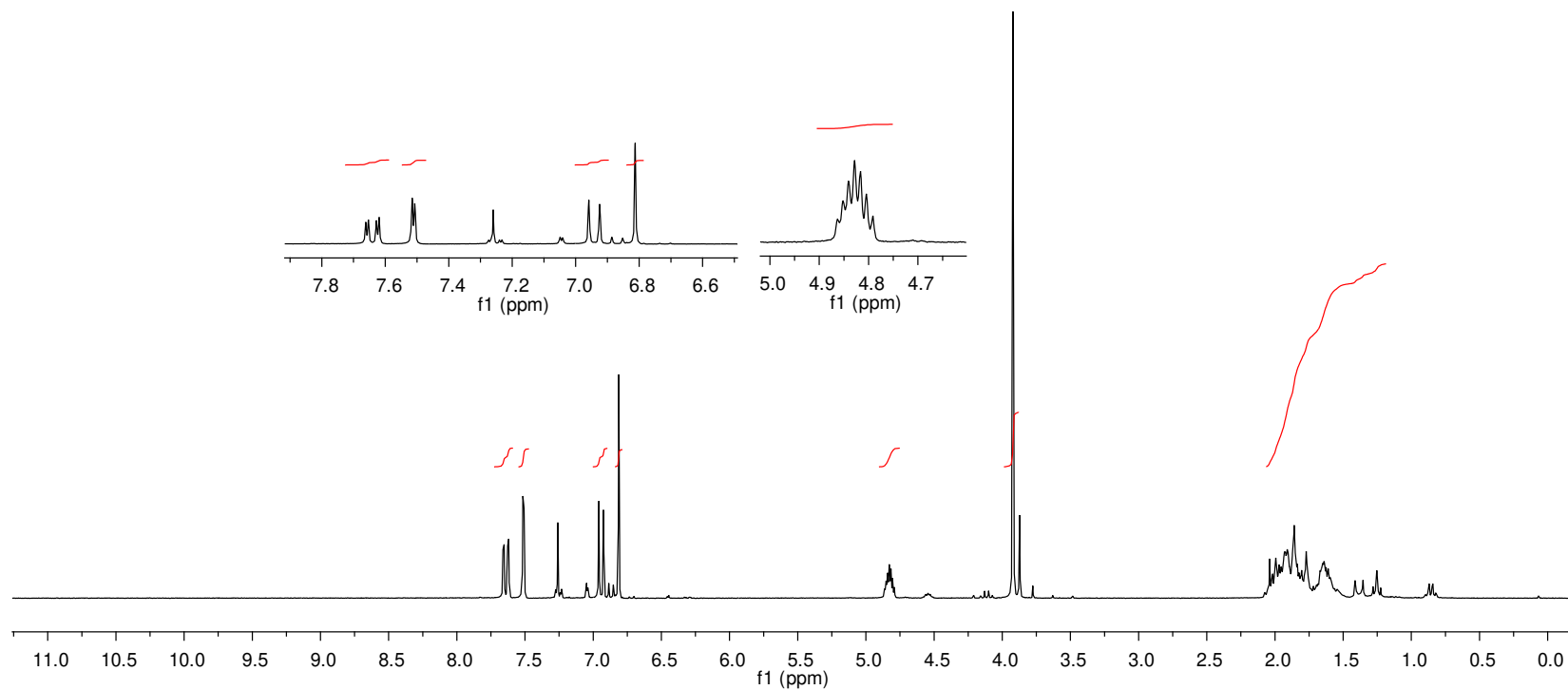
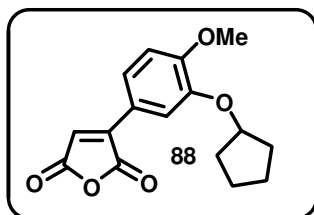


Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **87**.

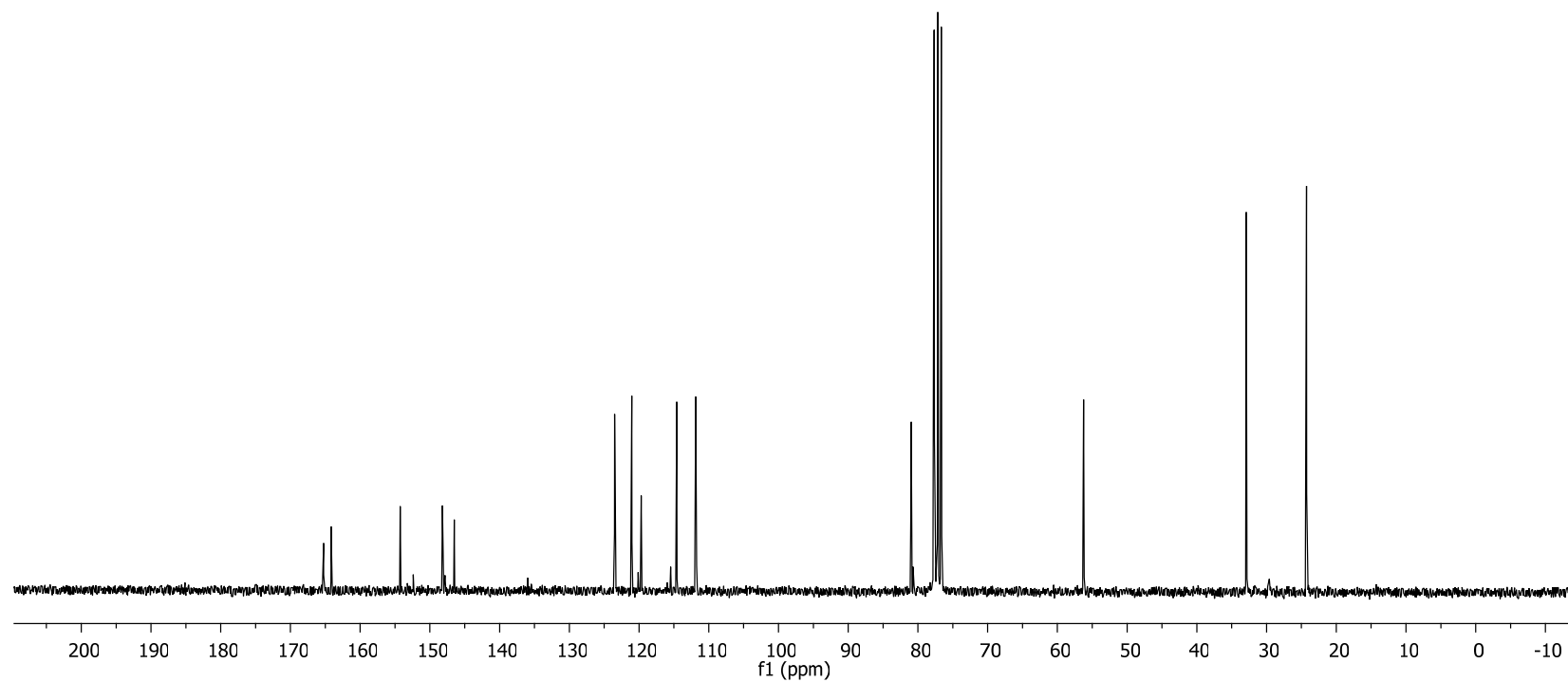
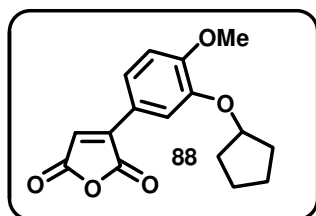


Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **87**.

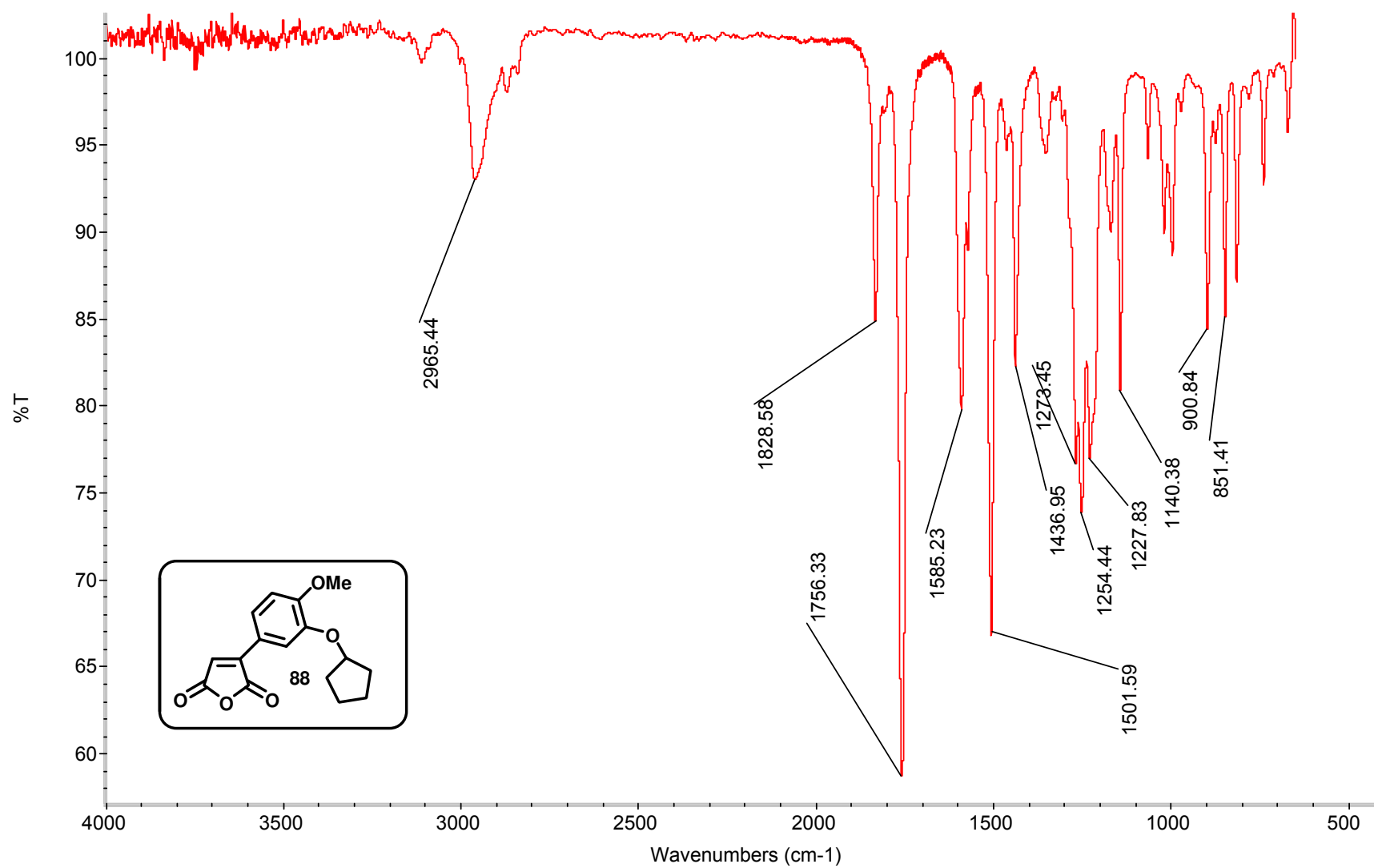
Espectro de **IV** do aduto de Heck **87**.

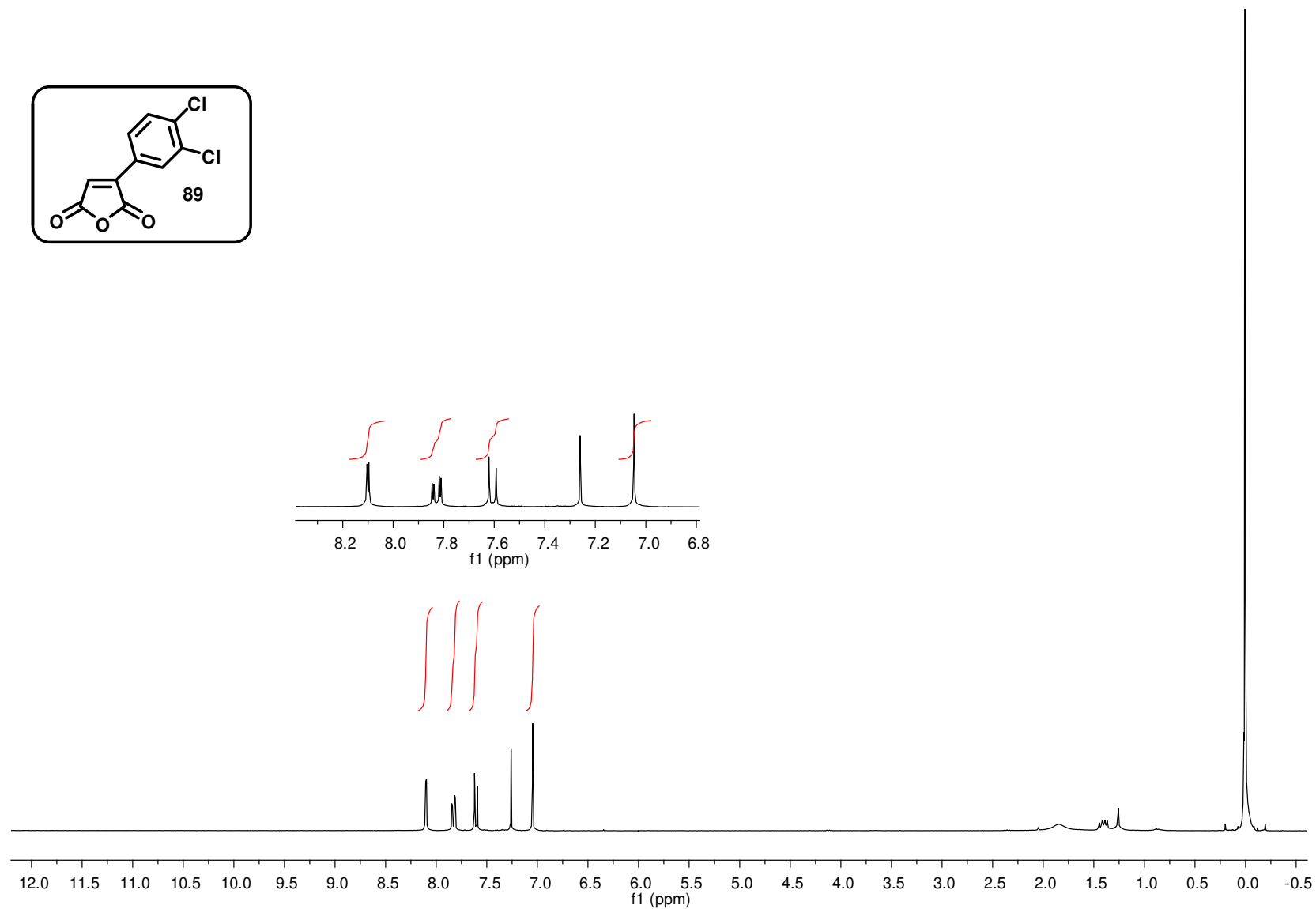
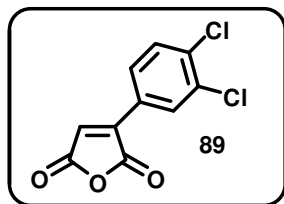


Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **88**.

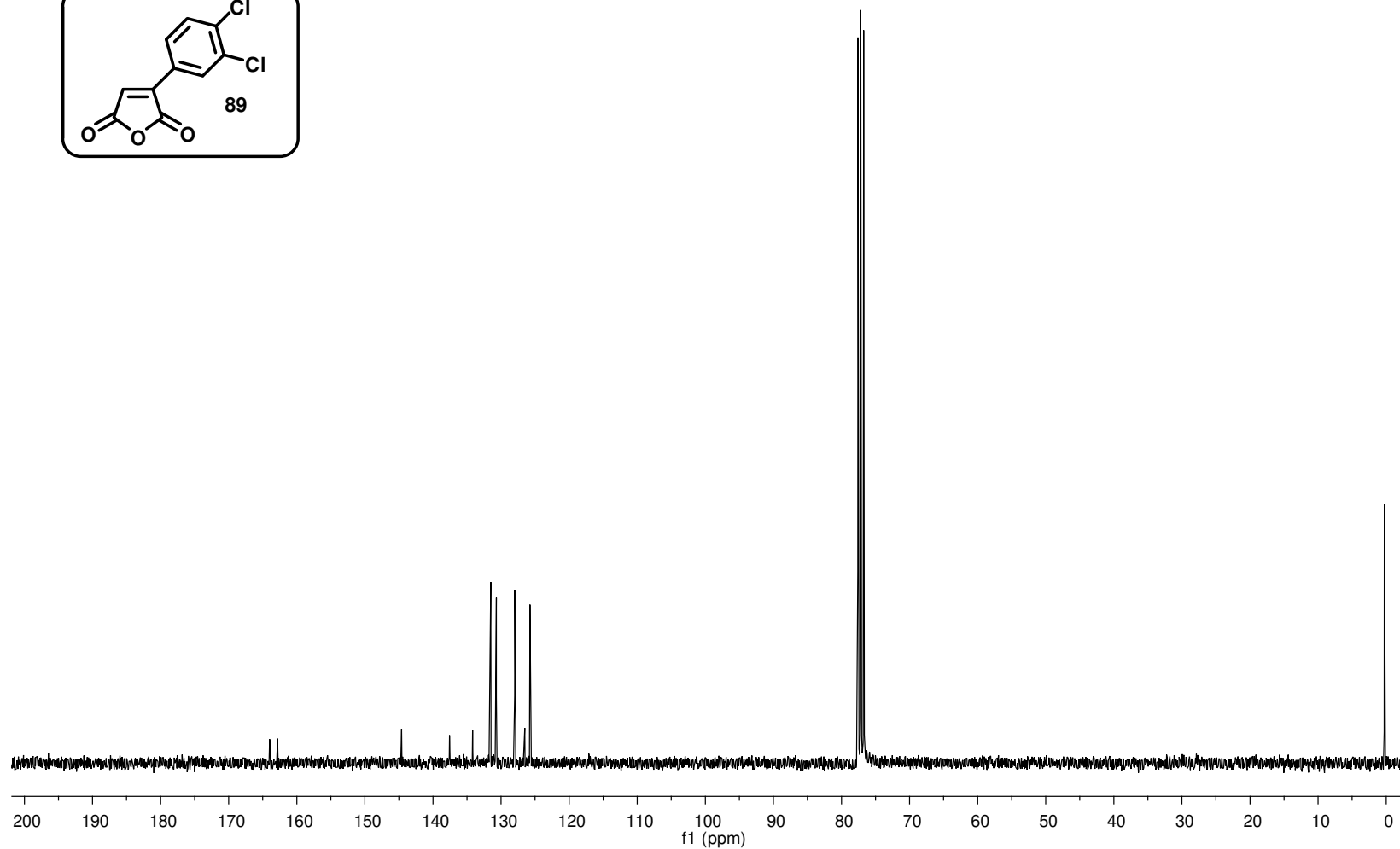
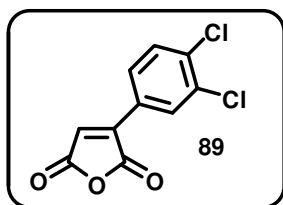


Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **88**.

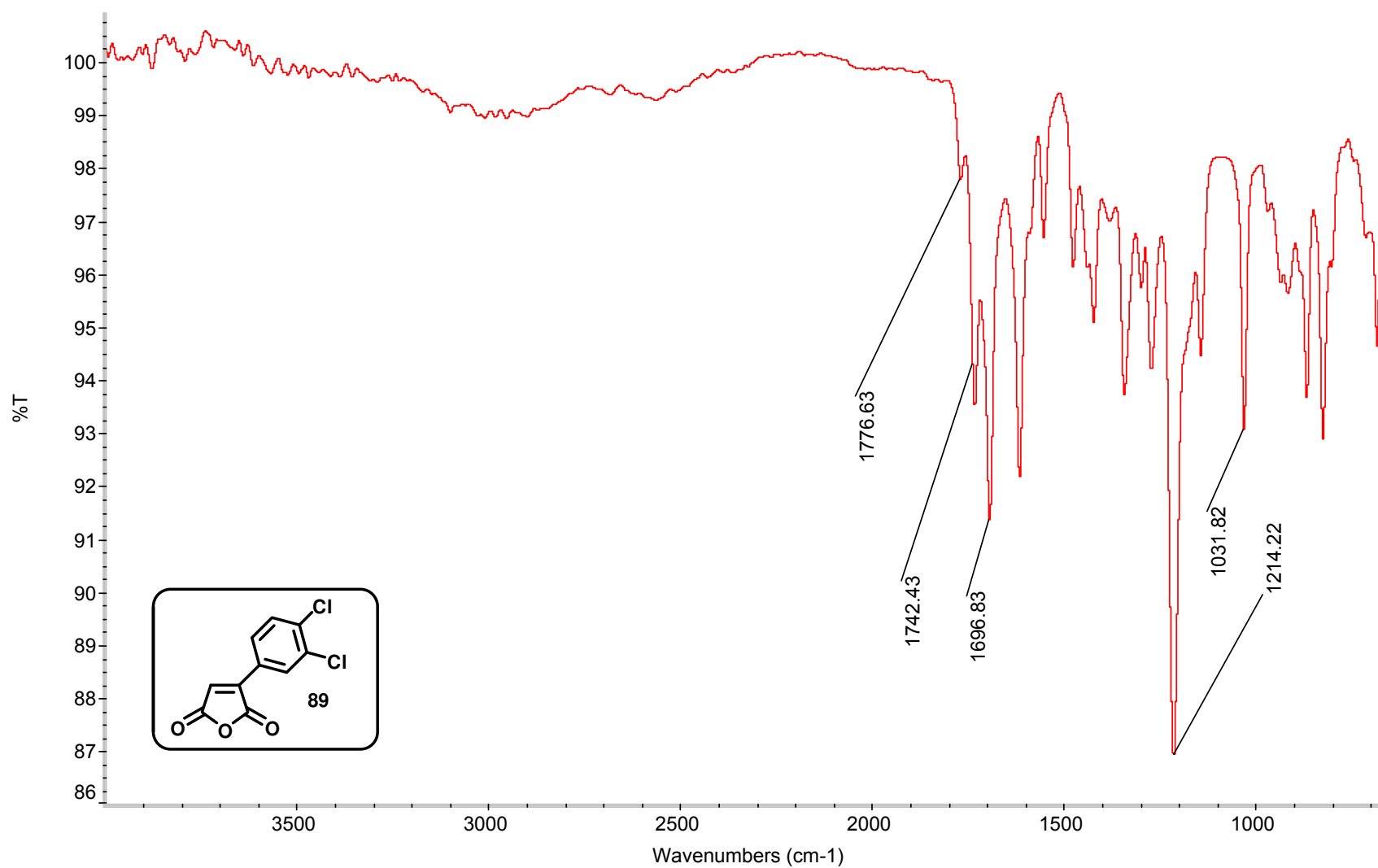
Espectro de **IV** do aduto de Heck **88**.

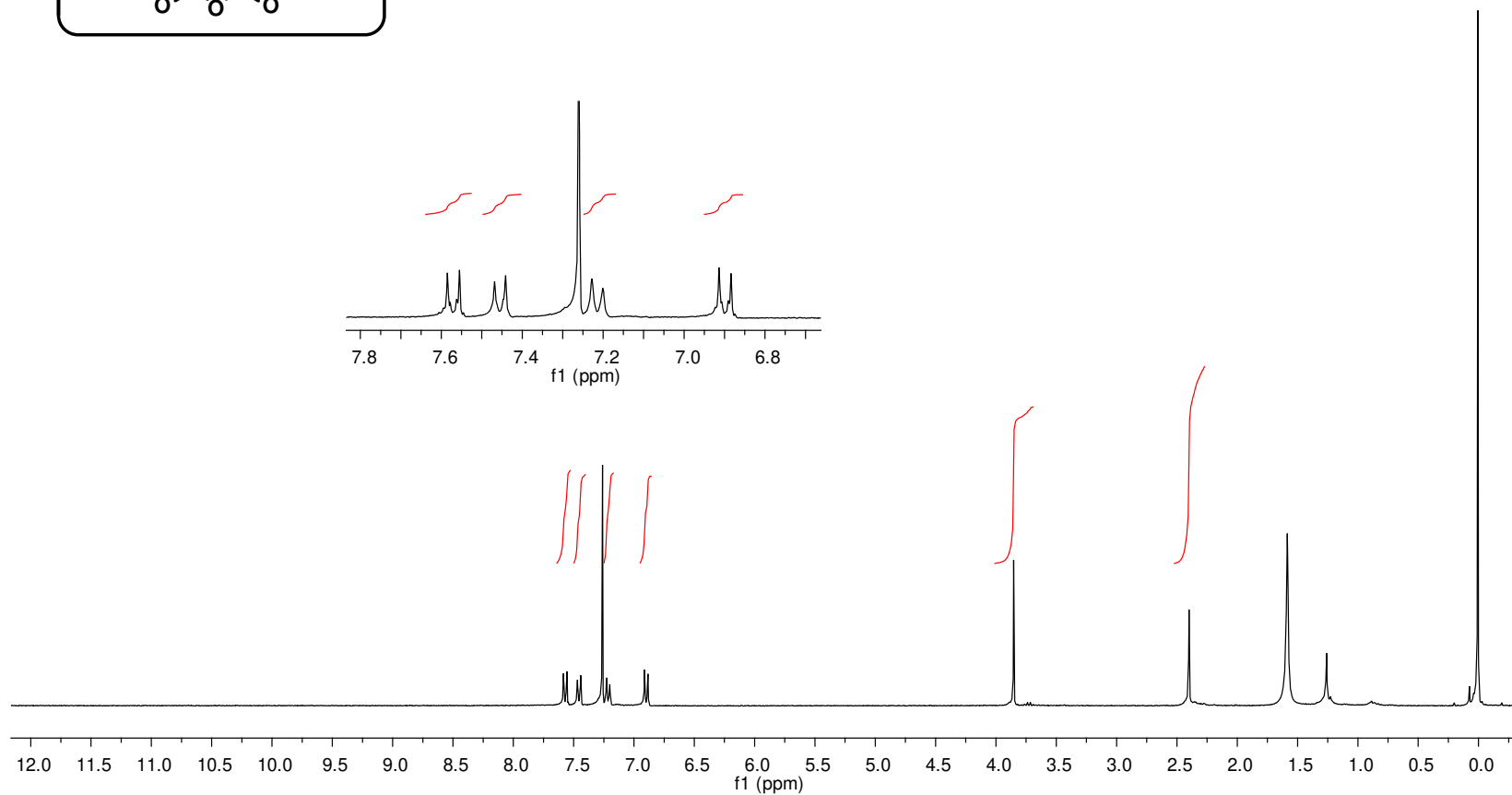
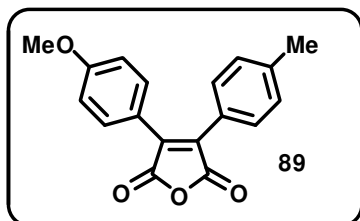


Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **89**.

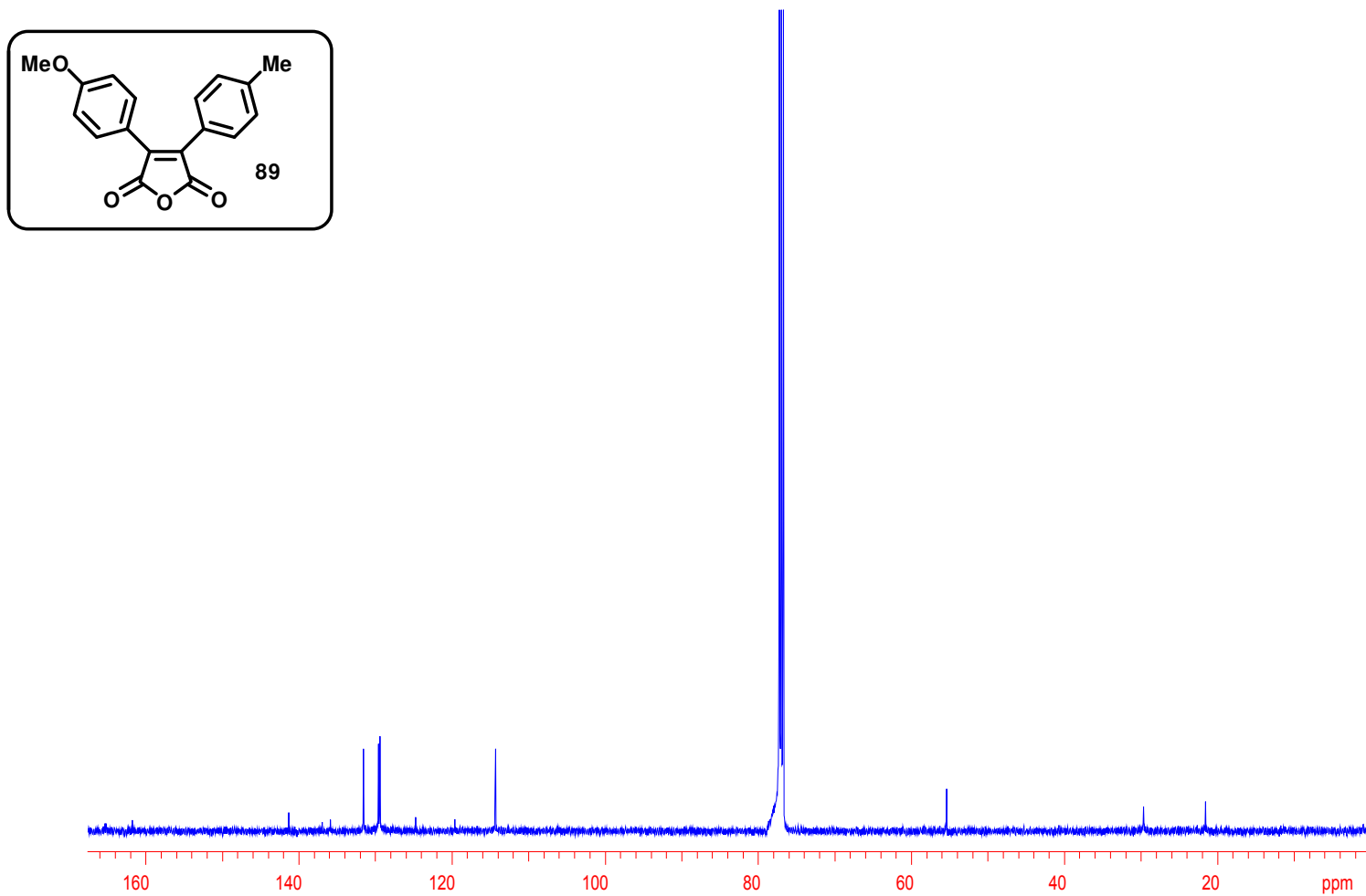


Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **89**.

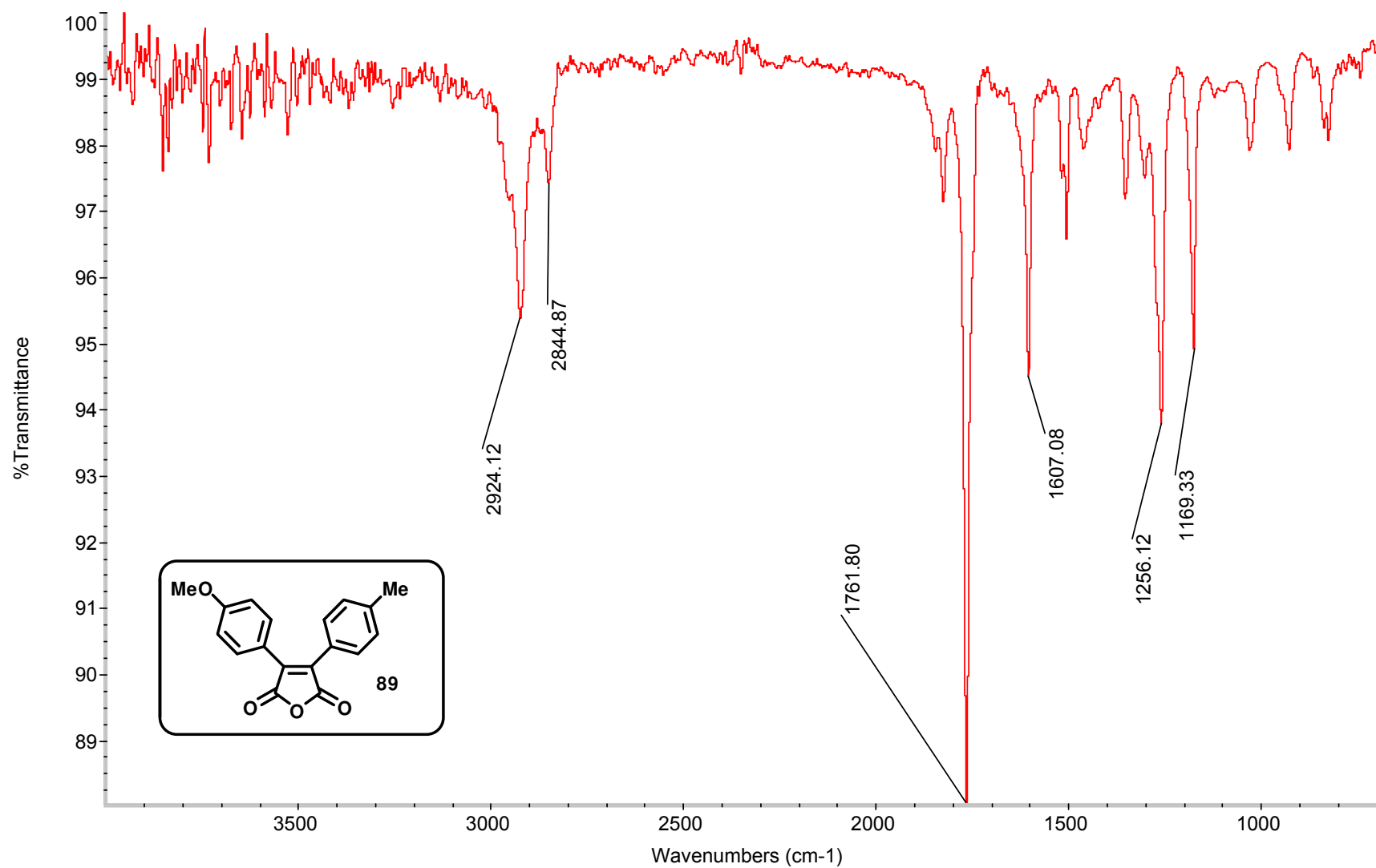
Espectro de **IV** do aduto de Heck **89**.

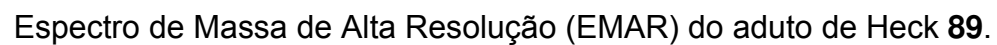


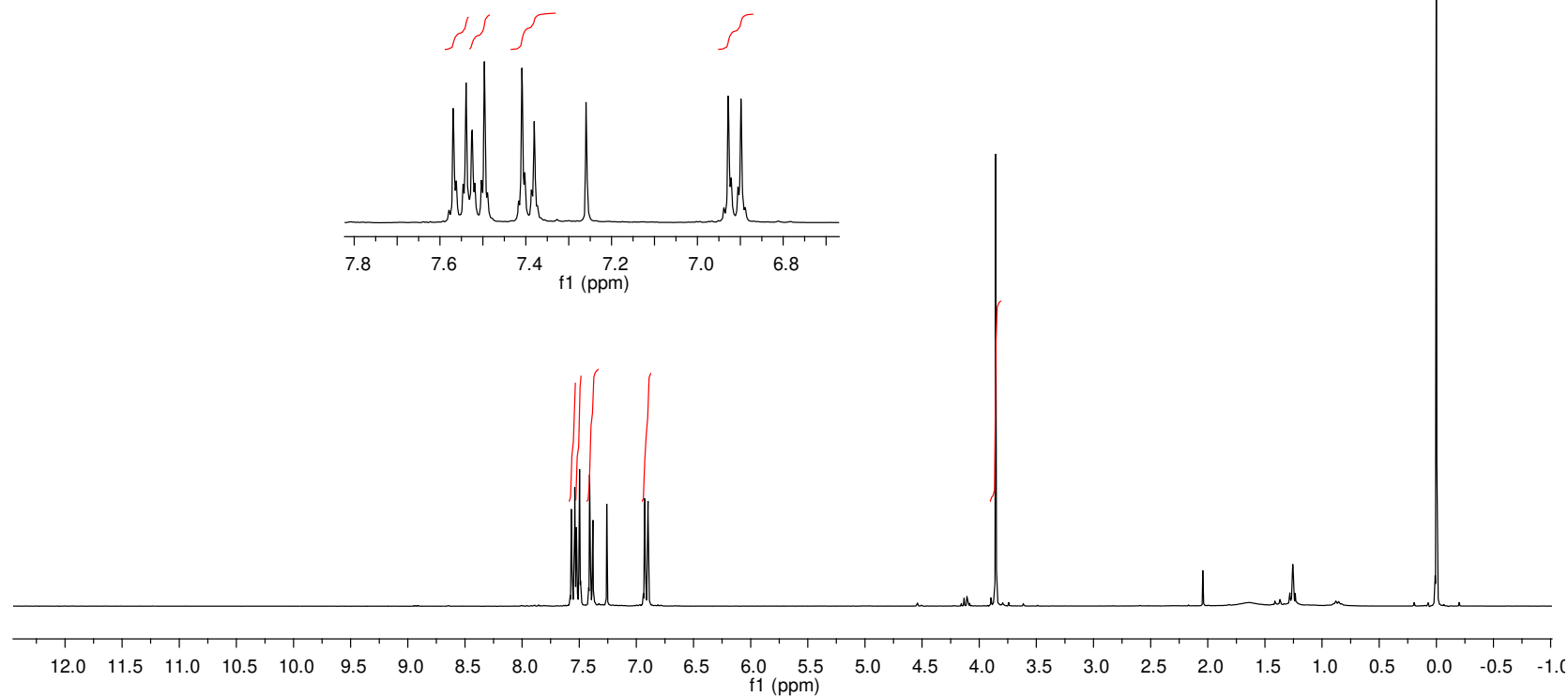
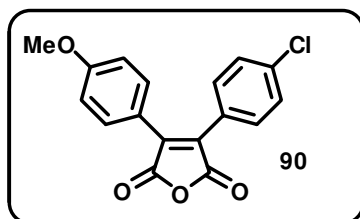
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **89**.



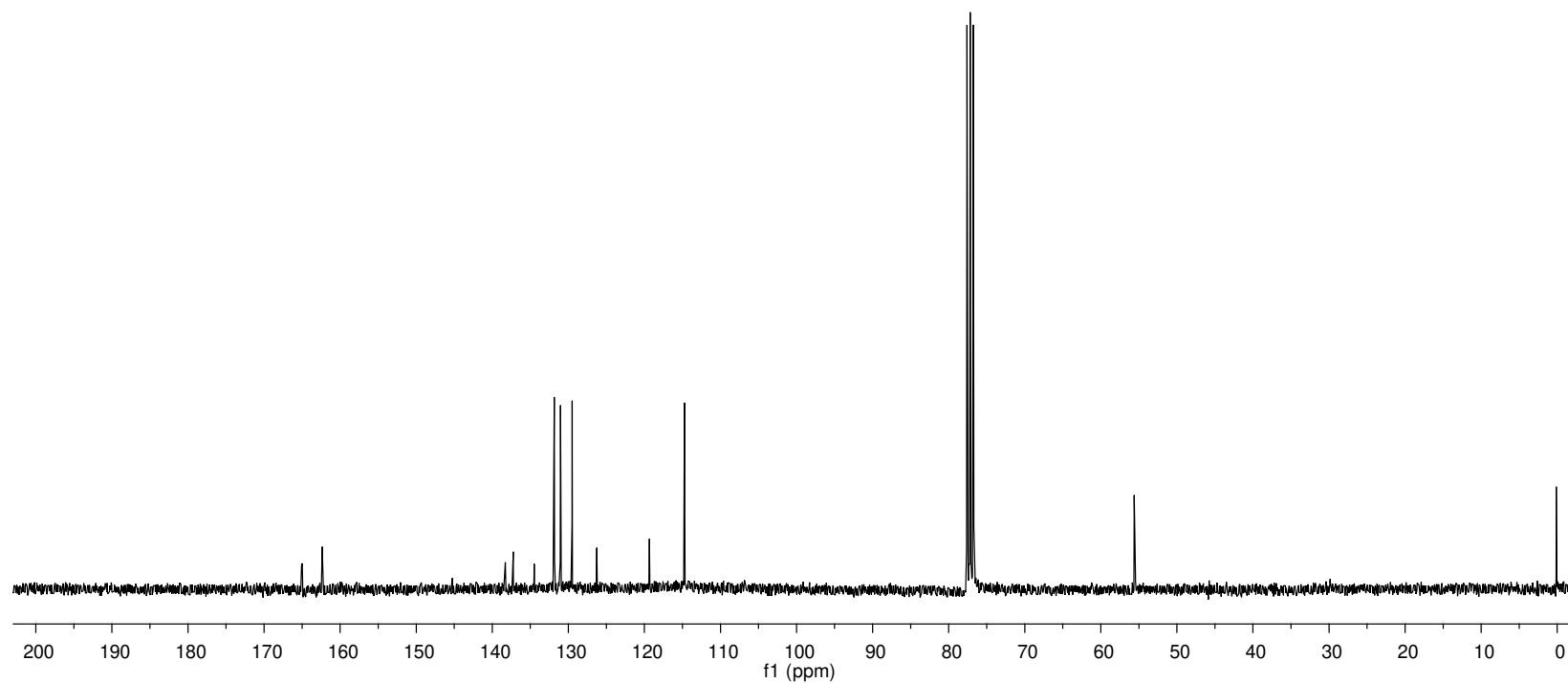
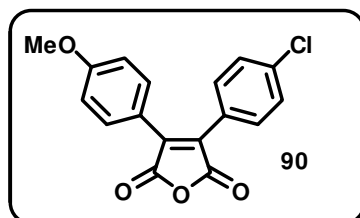
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **89**.

Espectro de **IV** do aduto de Heck **89**.

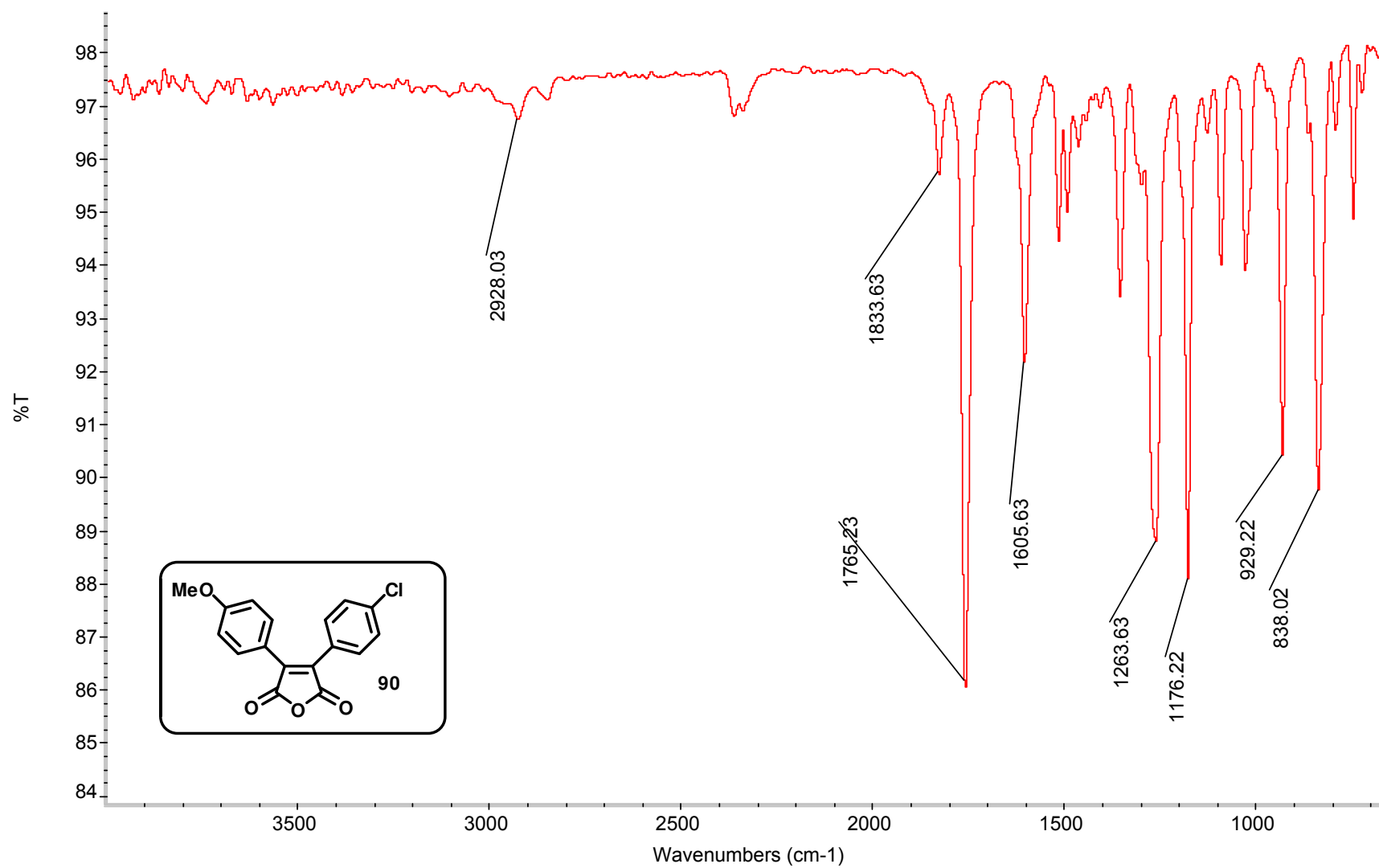


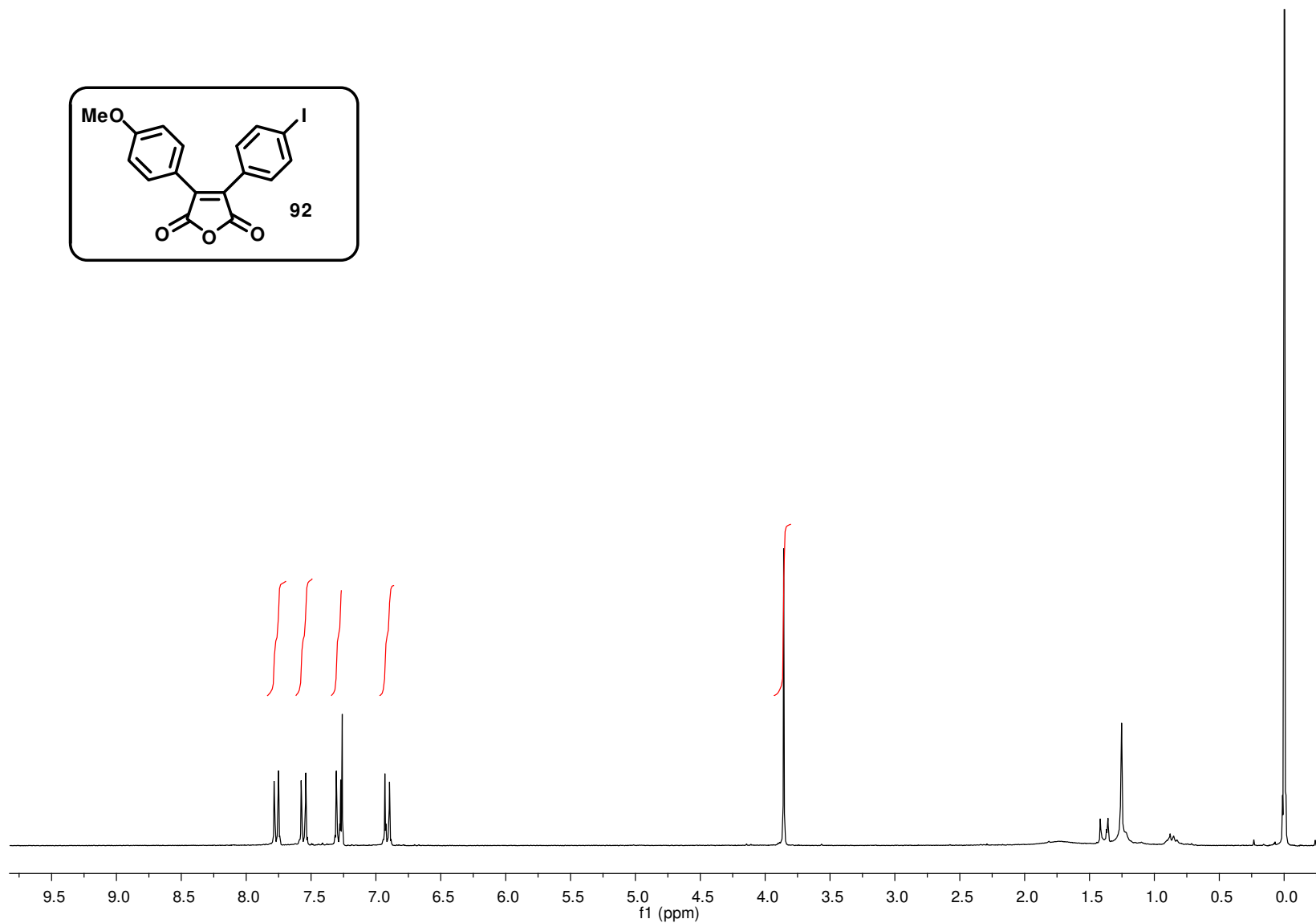
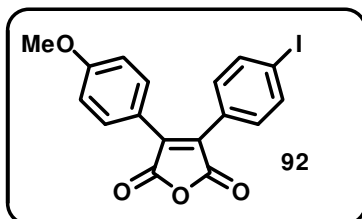


Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **90**.

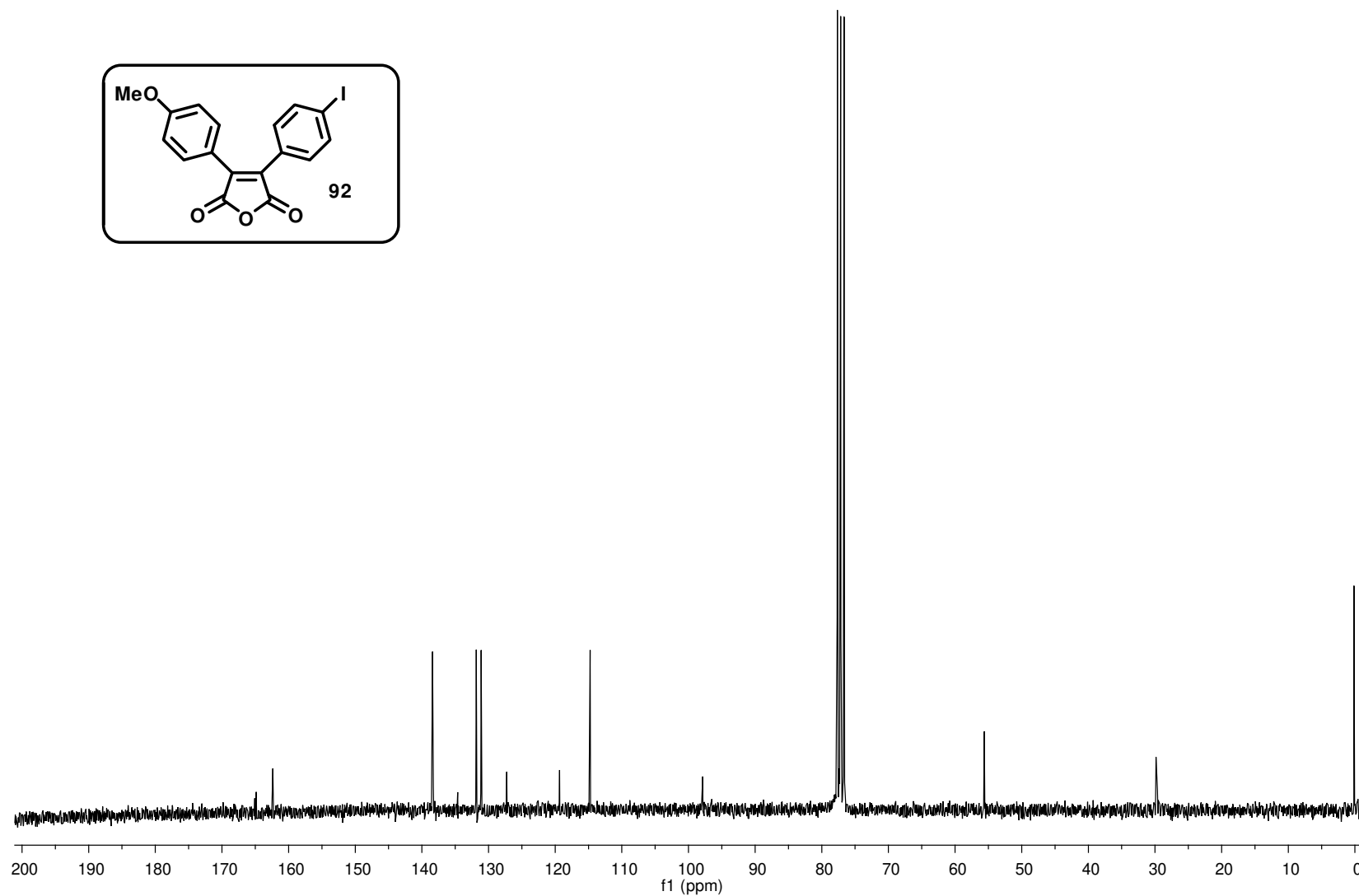
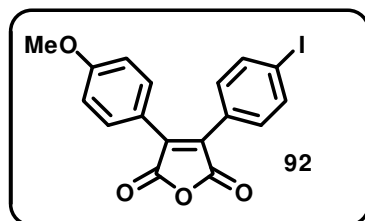


Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) do aduto de Heck **90**.

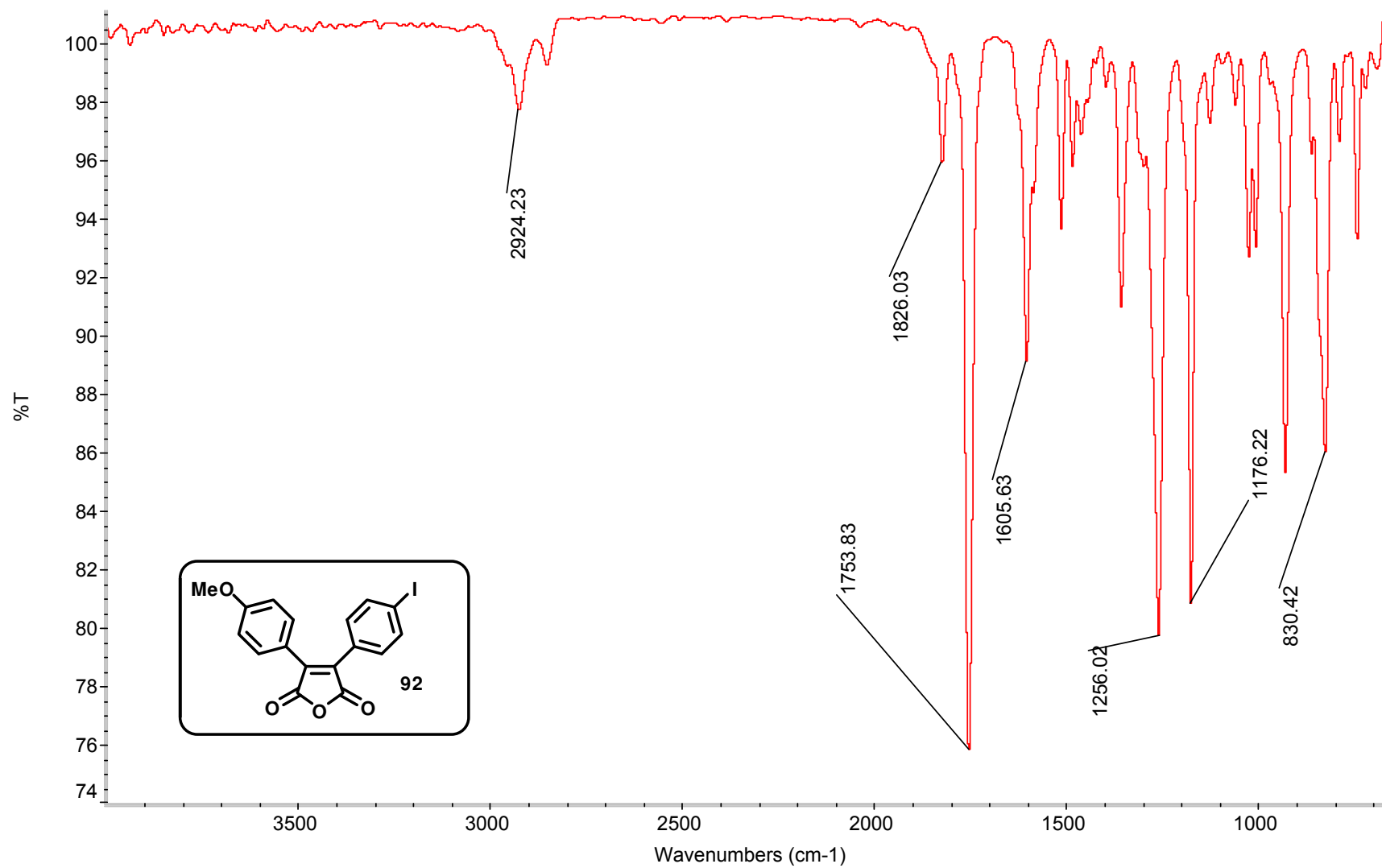
Espectro de **IV** do aduto de Heck **90**.

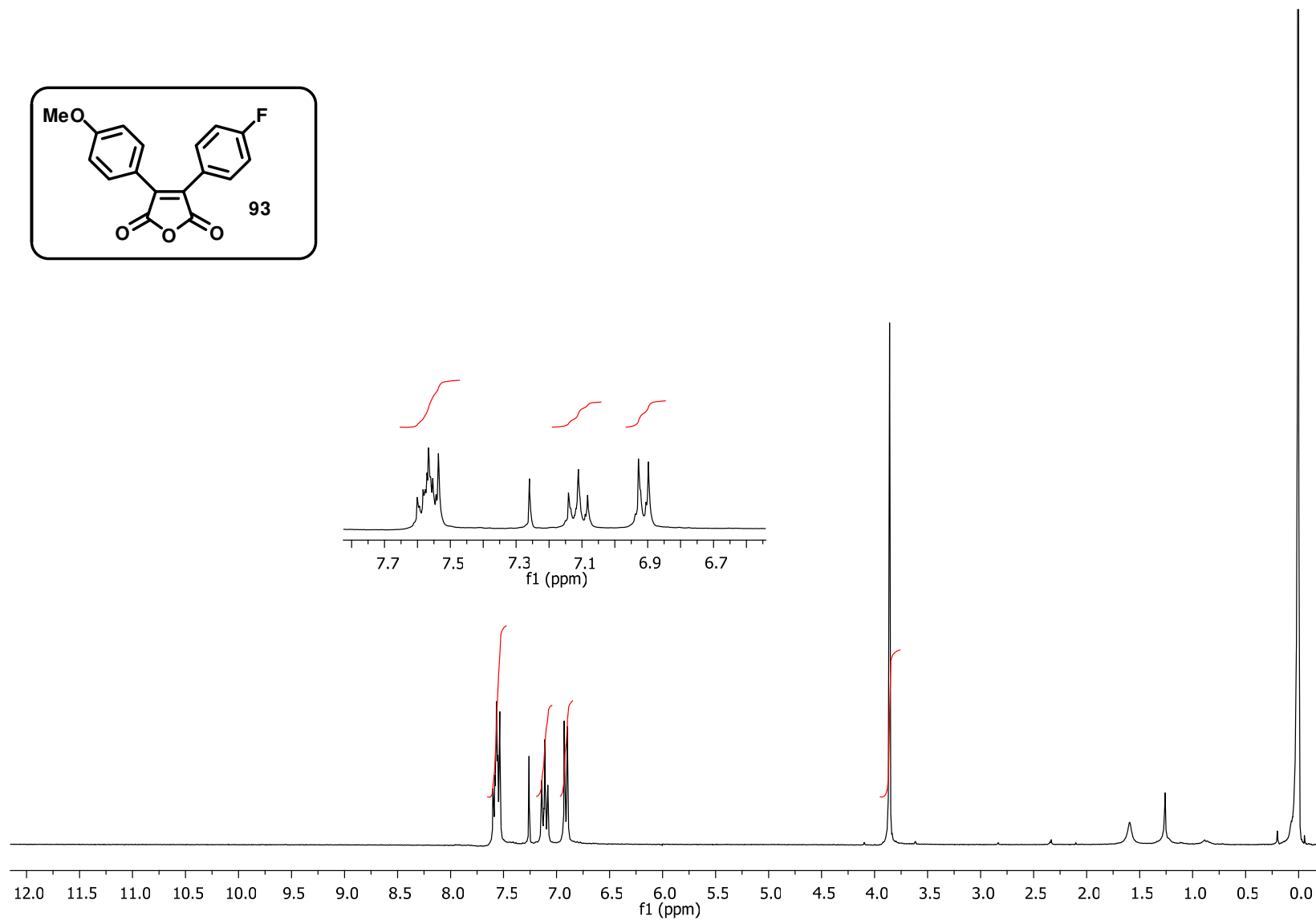
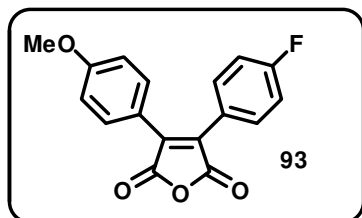


Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **92**.

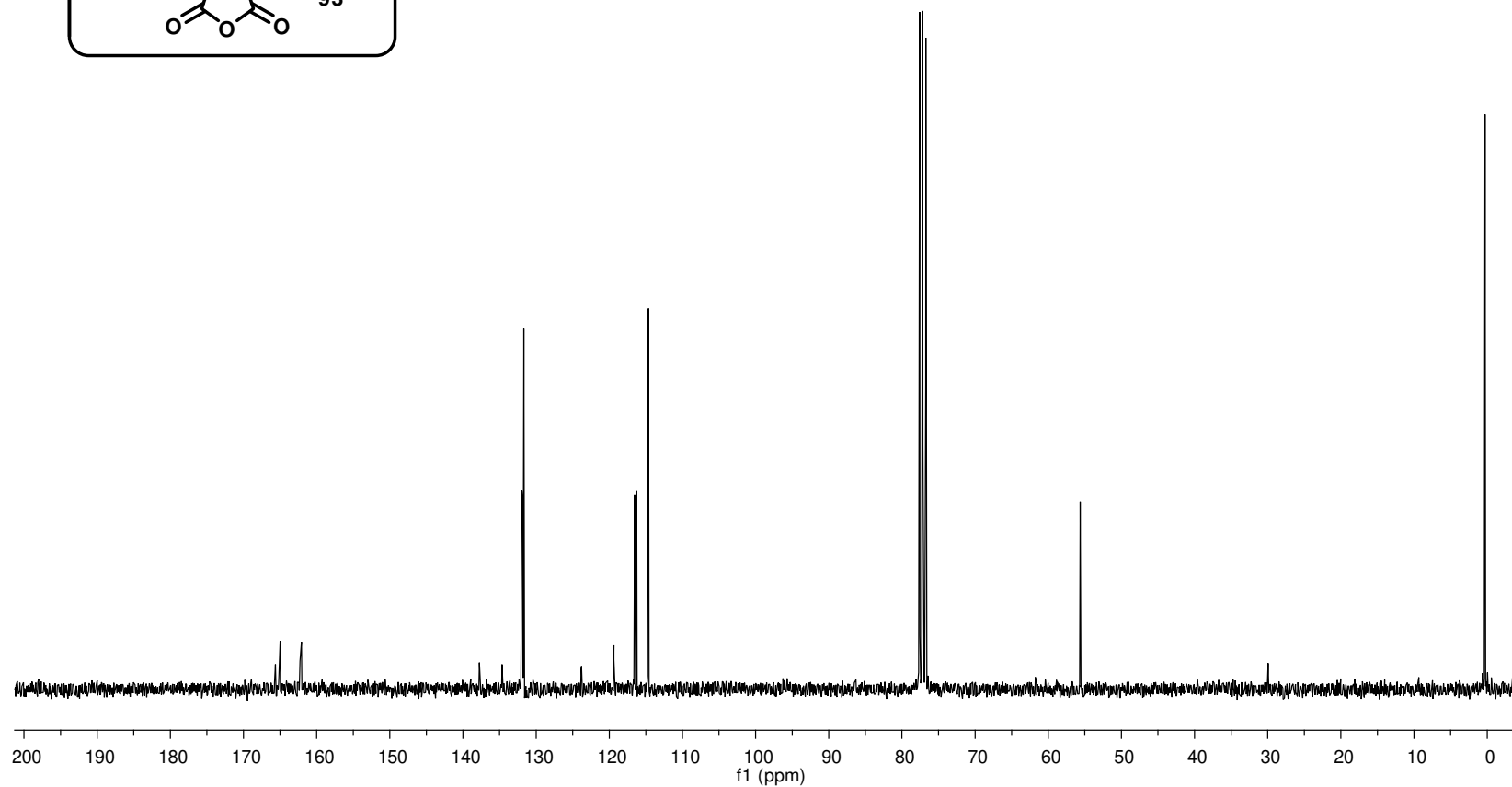
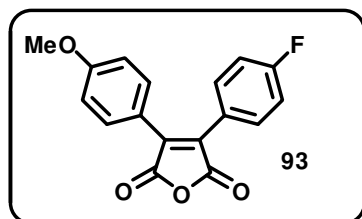


Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) do aduto de Heck **92**.

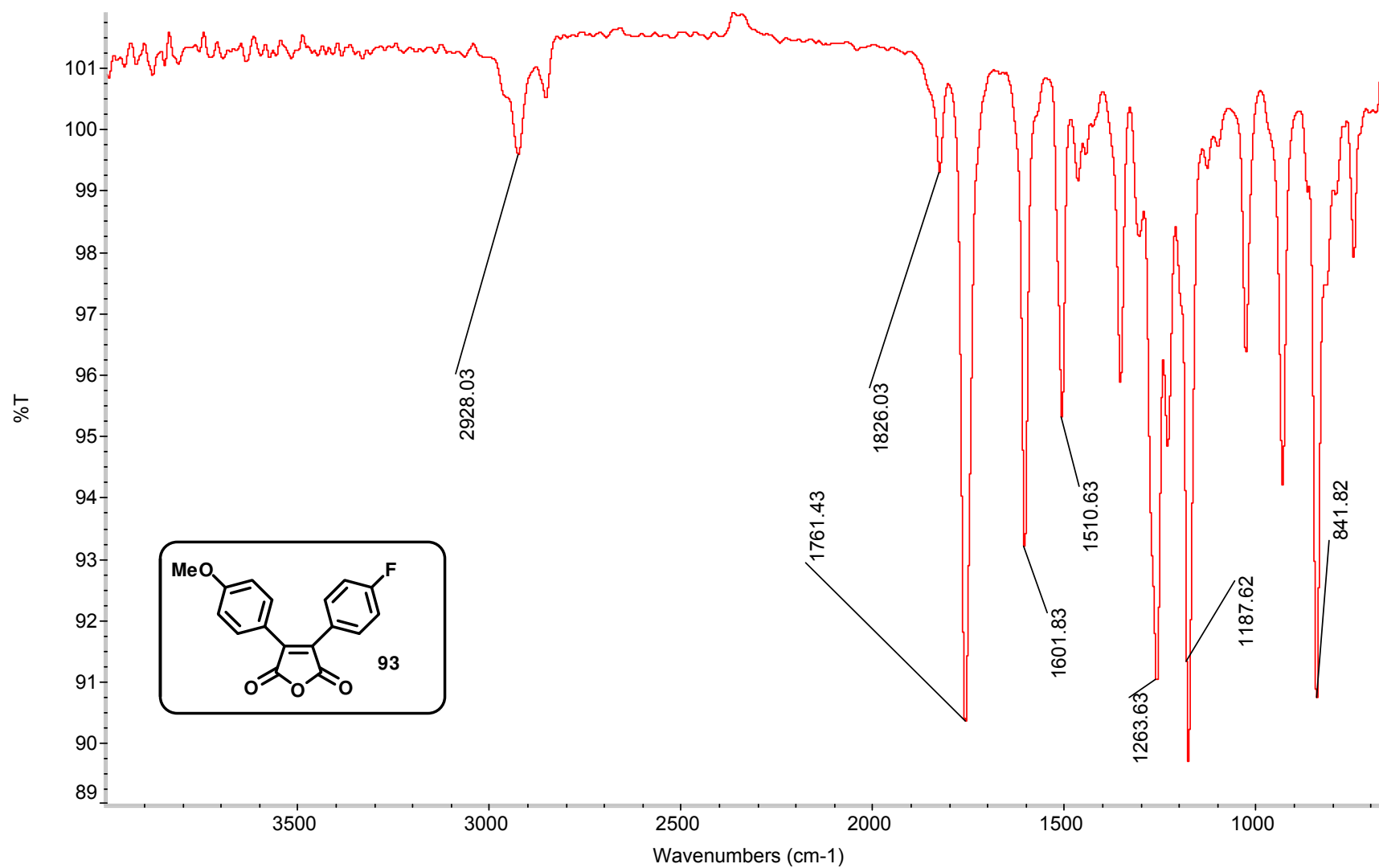
Espectro de **IV** do aduto de Heck **92**.

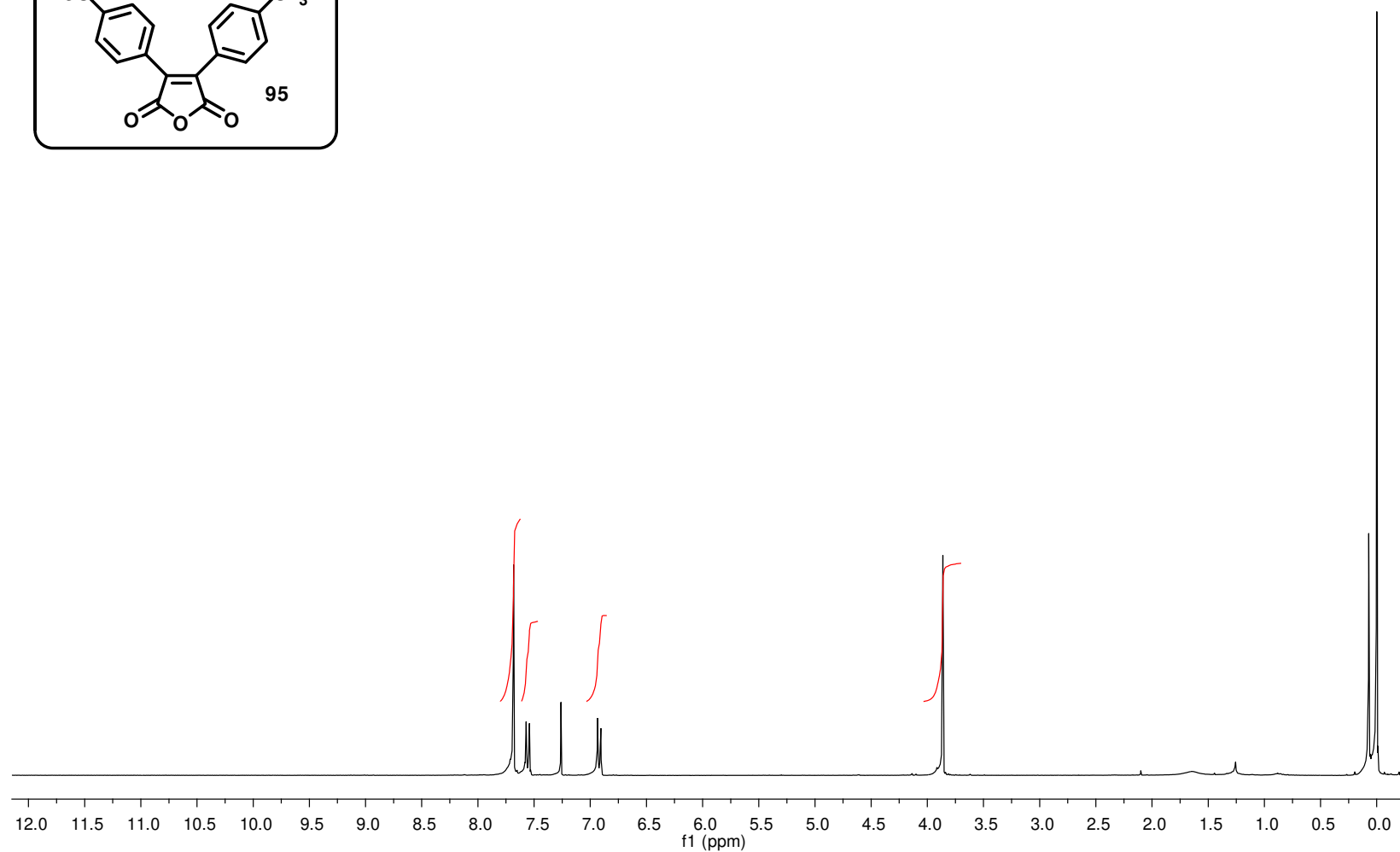
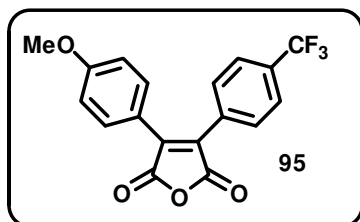


Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) do aduto de Heck **93**.

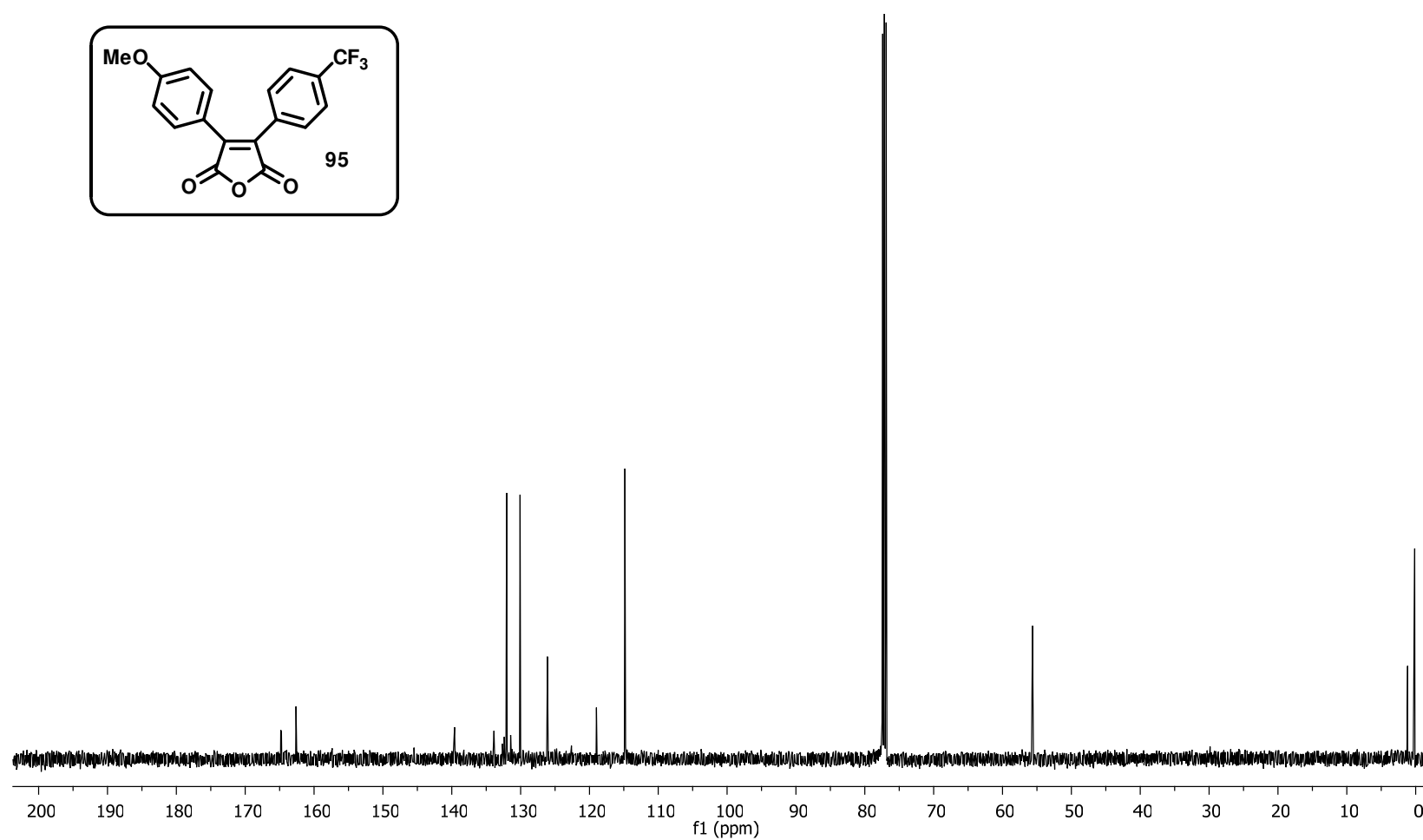


Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) do aduto de Heck **93**.

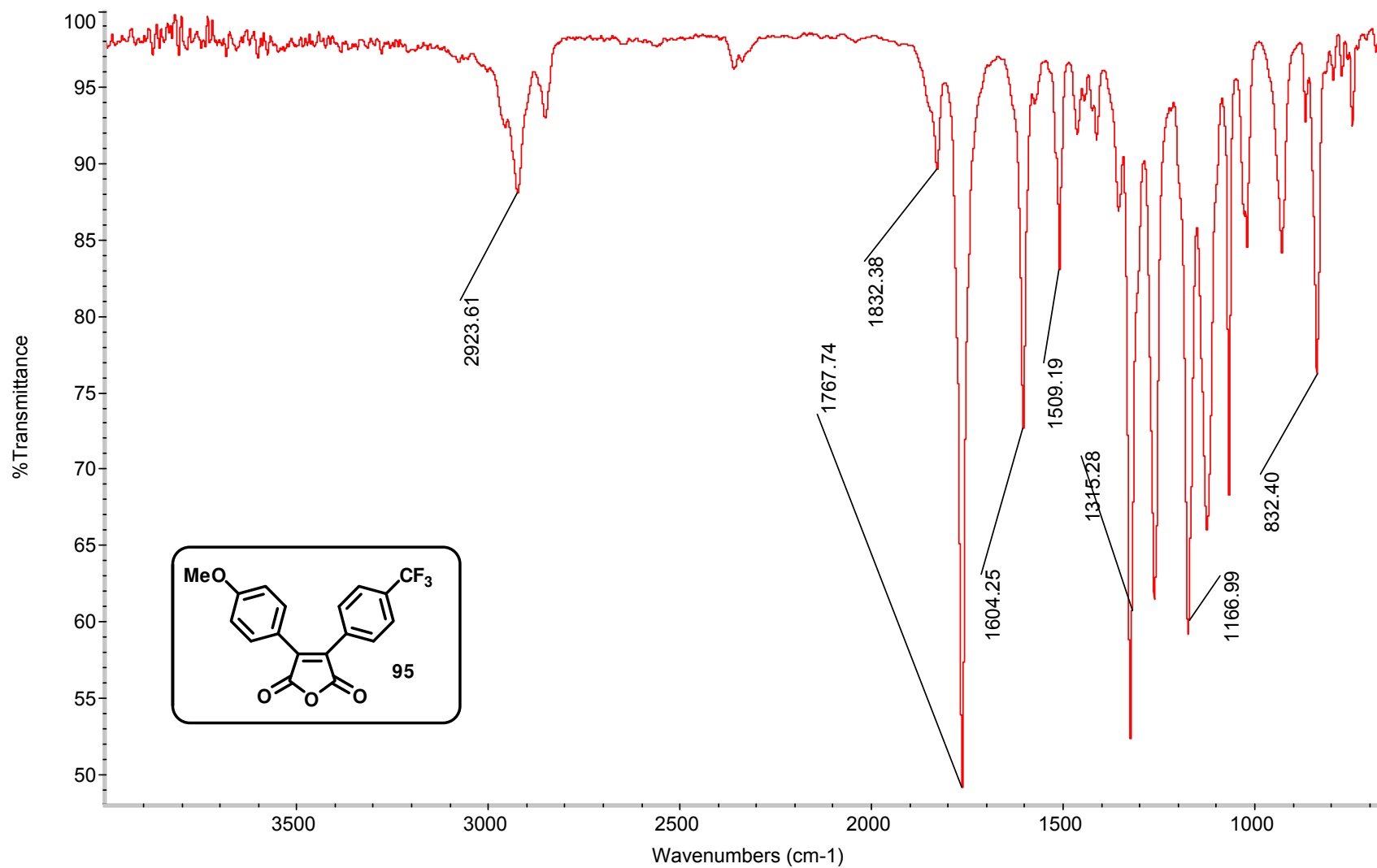
Espectro de **IV** do aduto de Heck **93**.

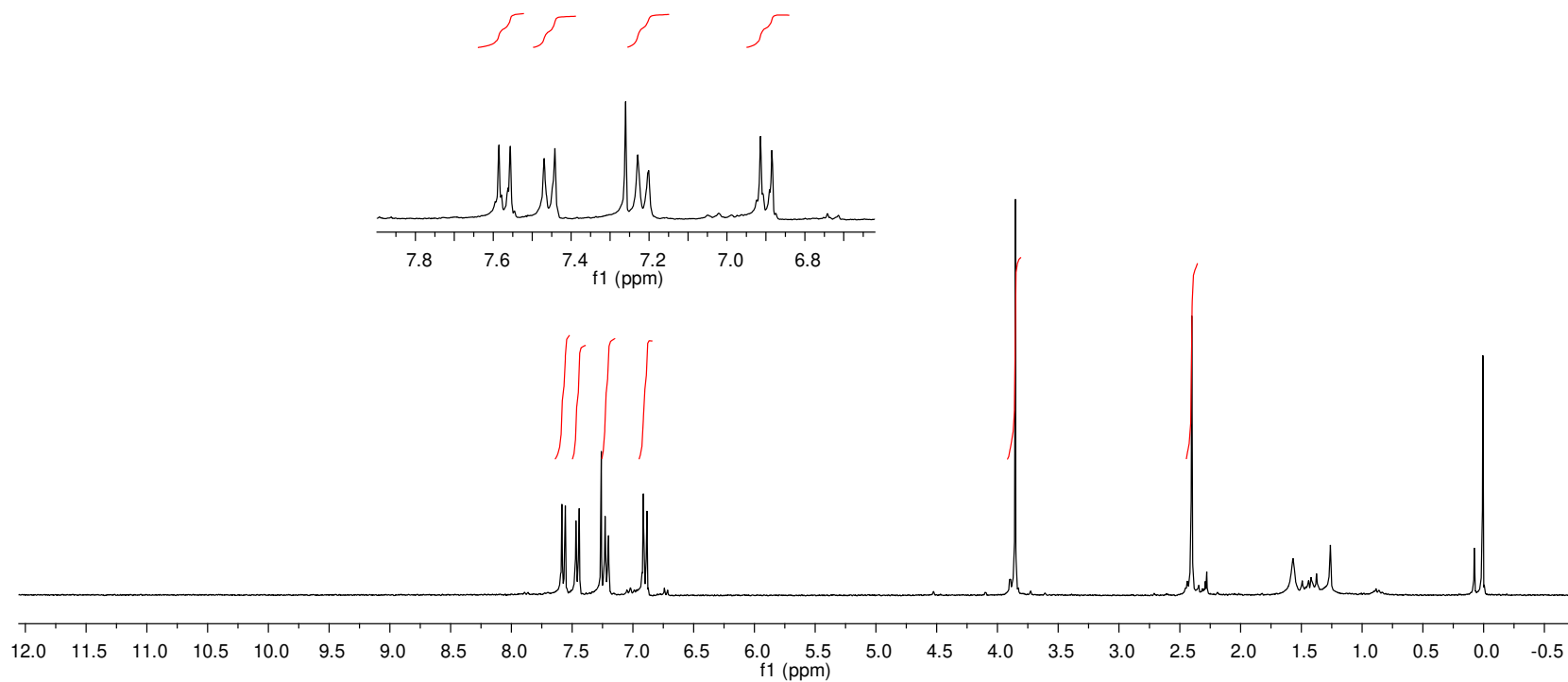
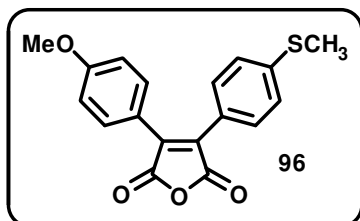


Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) do aduto de Heck **95**.

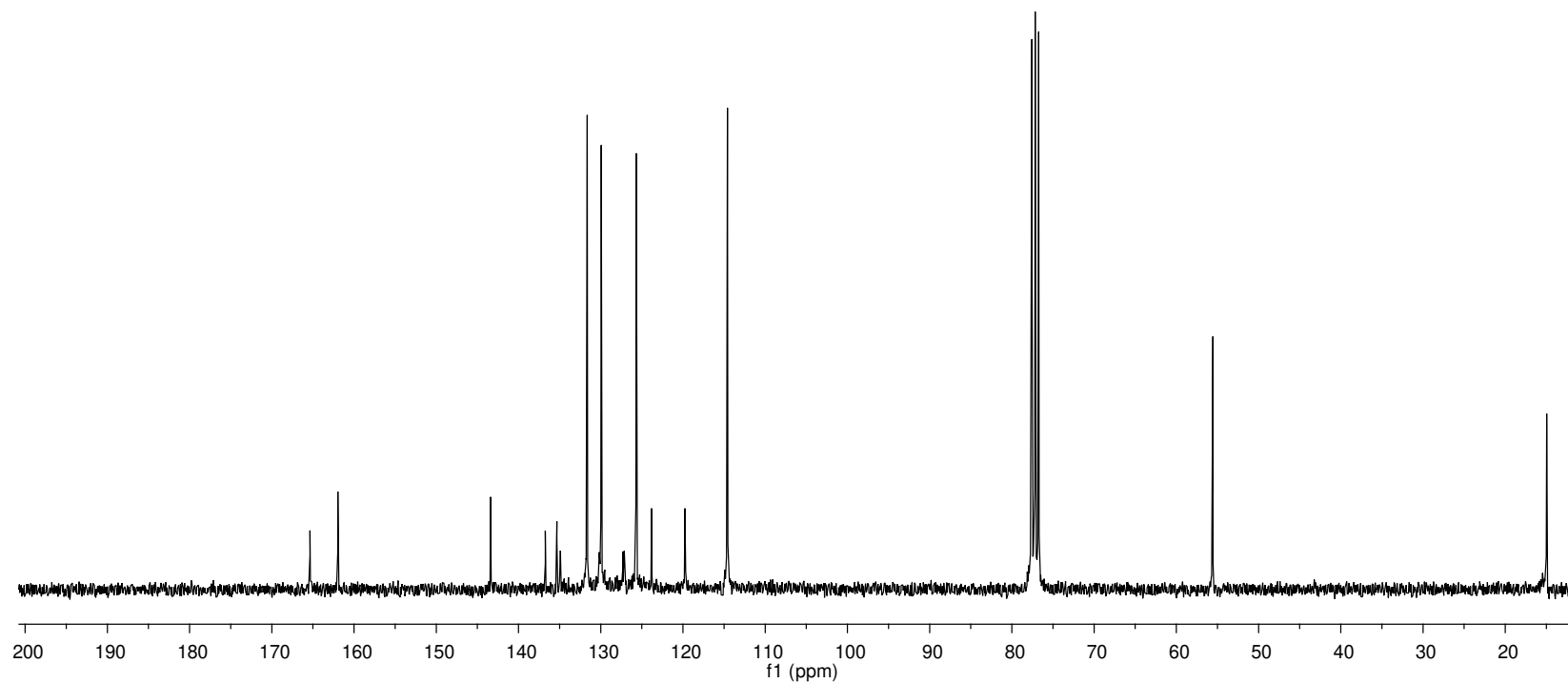
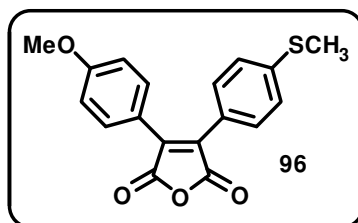


Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **95**.

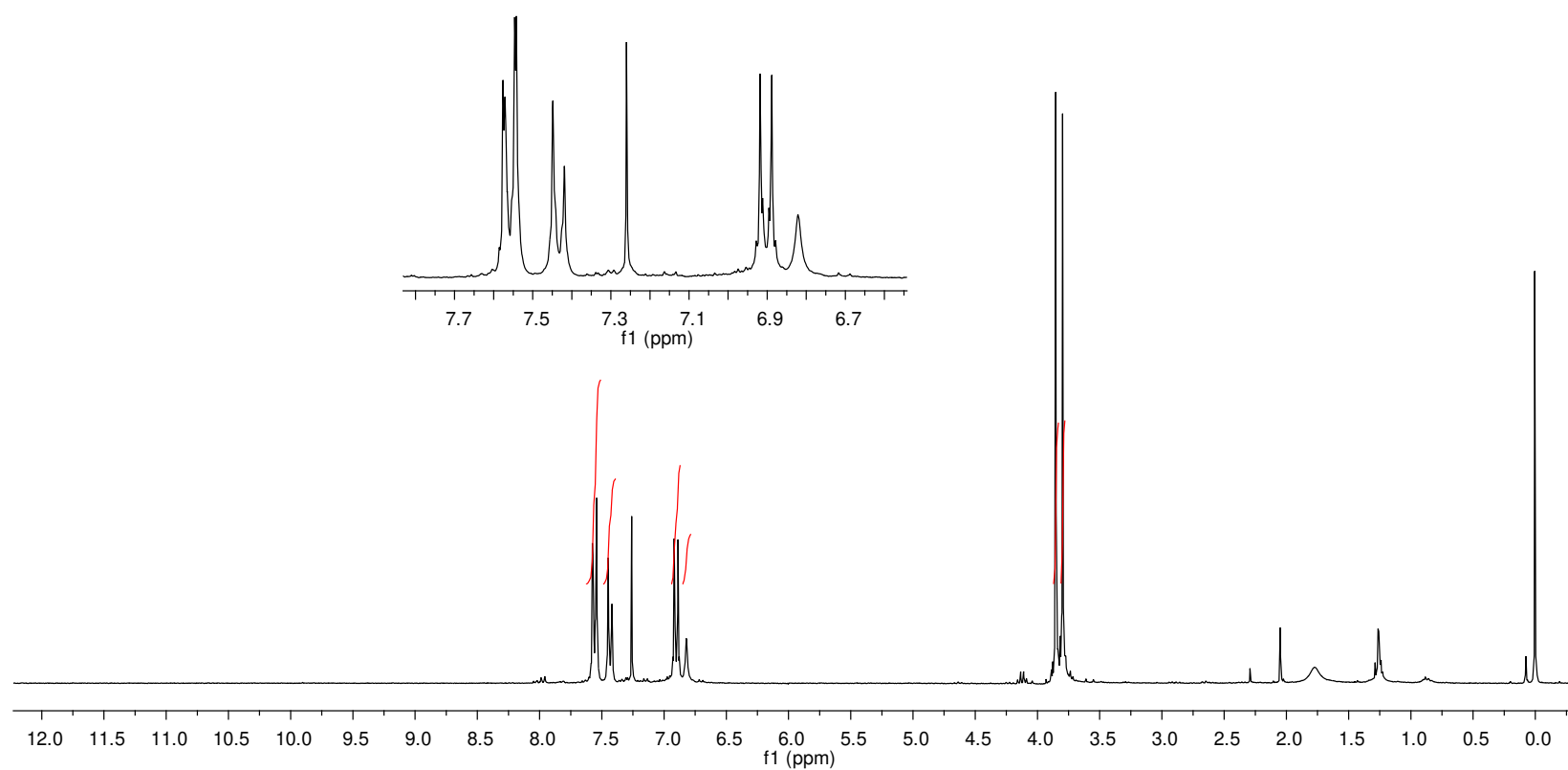
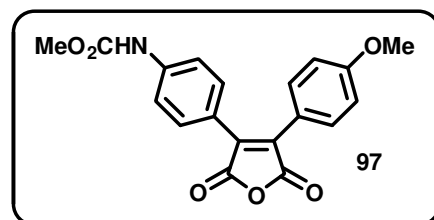
Espectro de **IV** do aduto de Heck **95**.



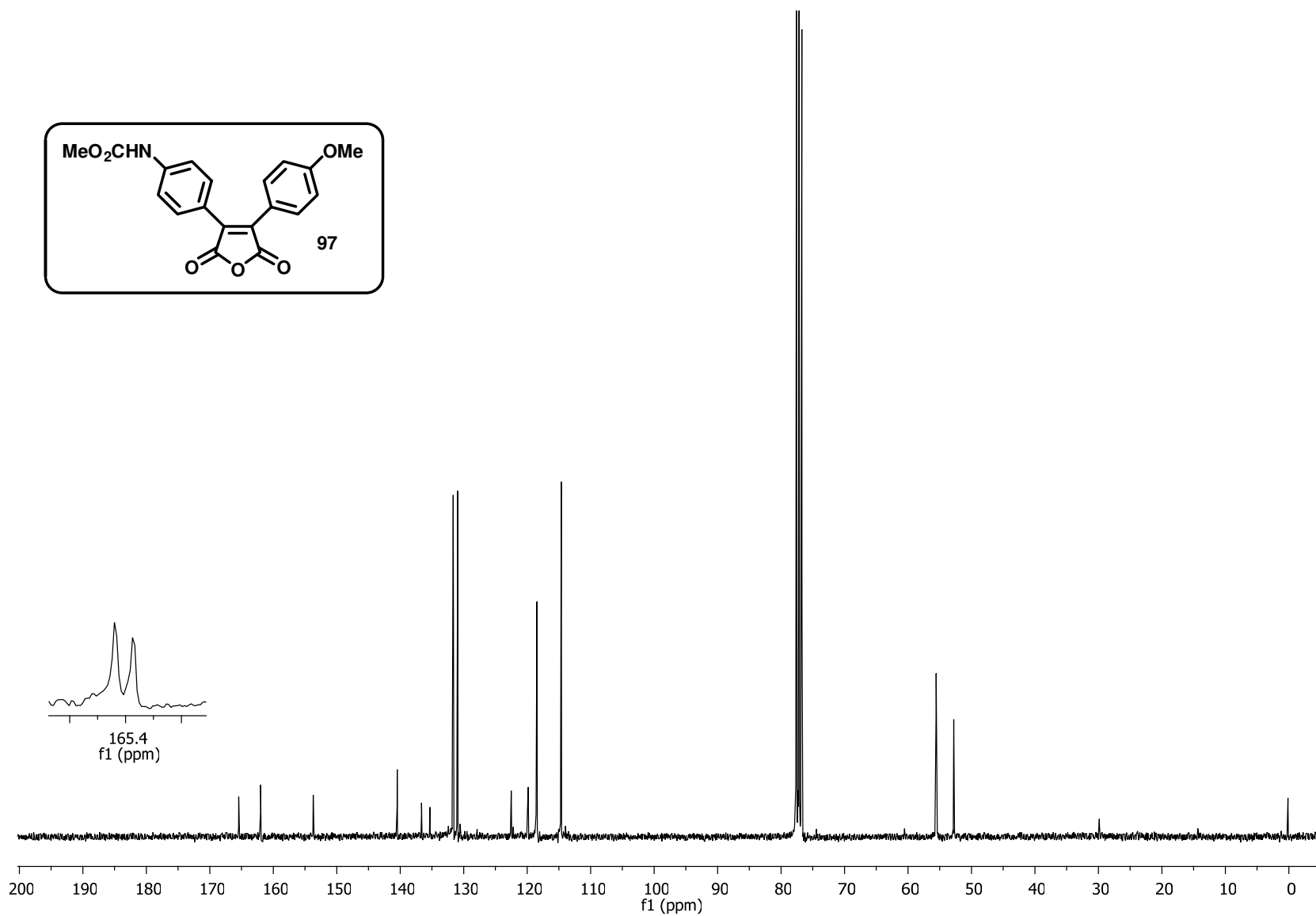
Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) do aduto de Heck **96**.

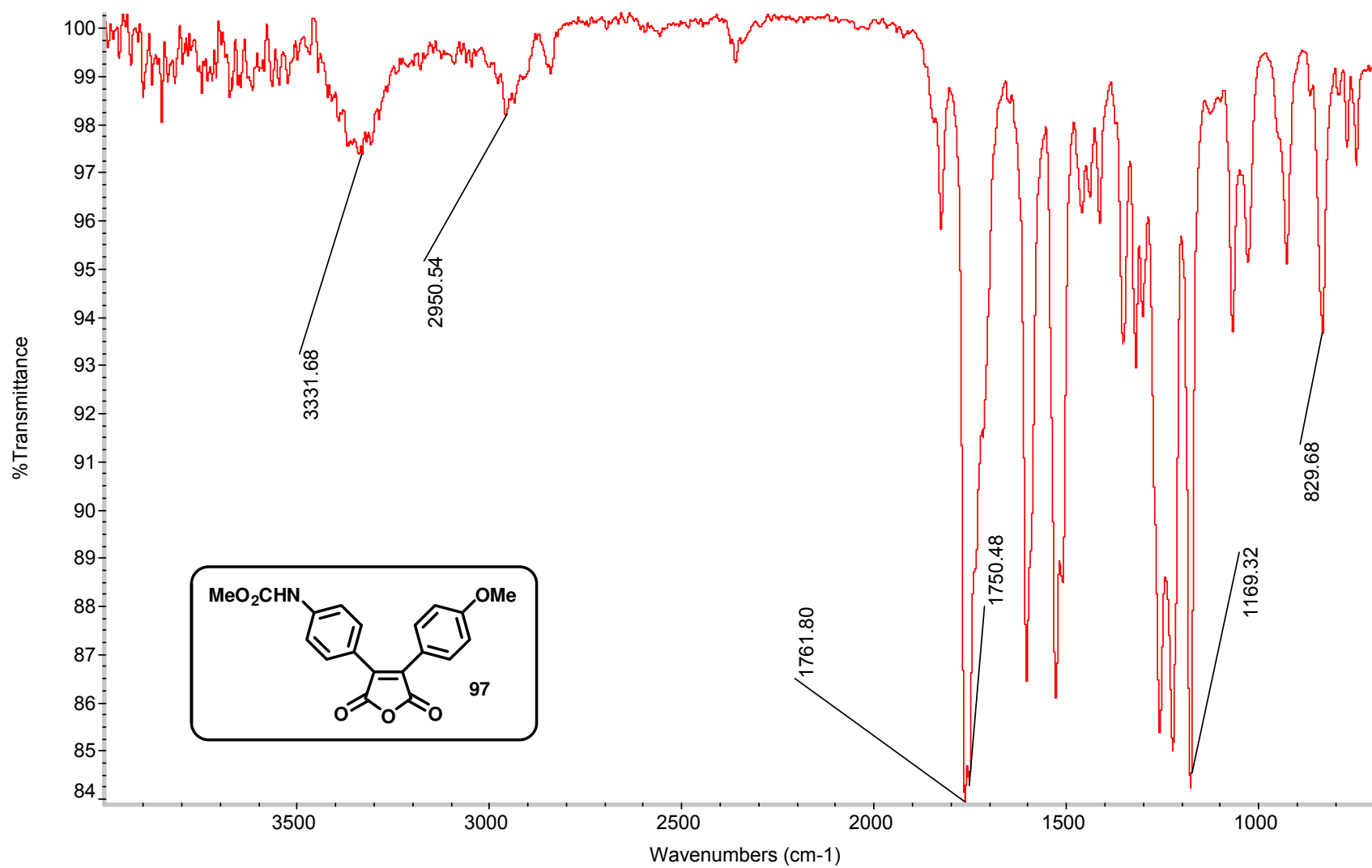


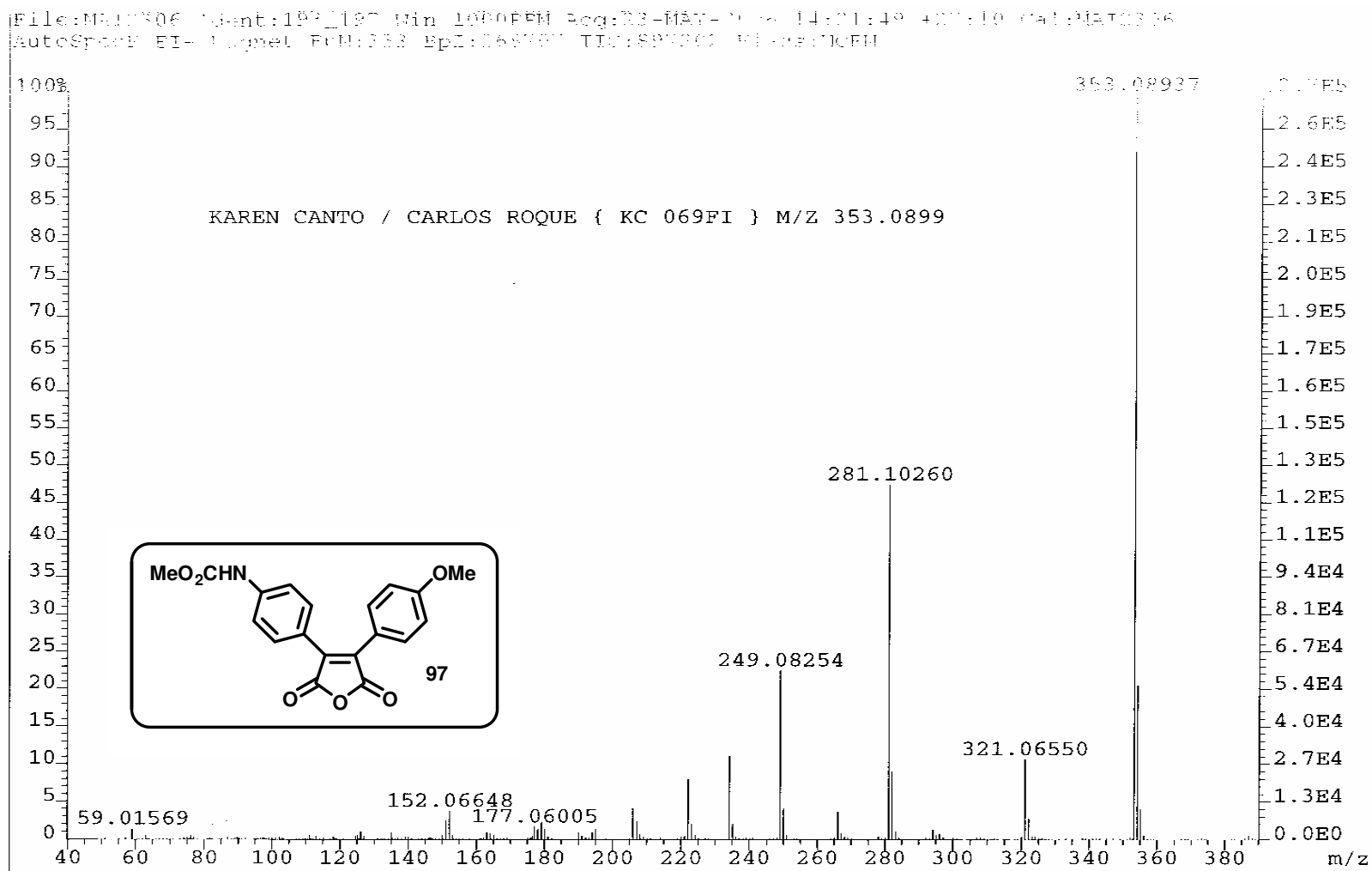
Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) do aduto de Heck **96**.

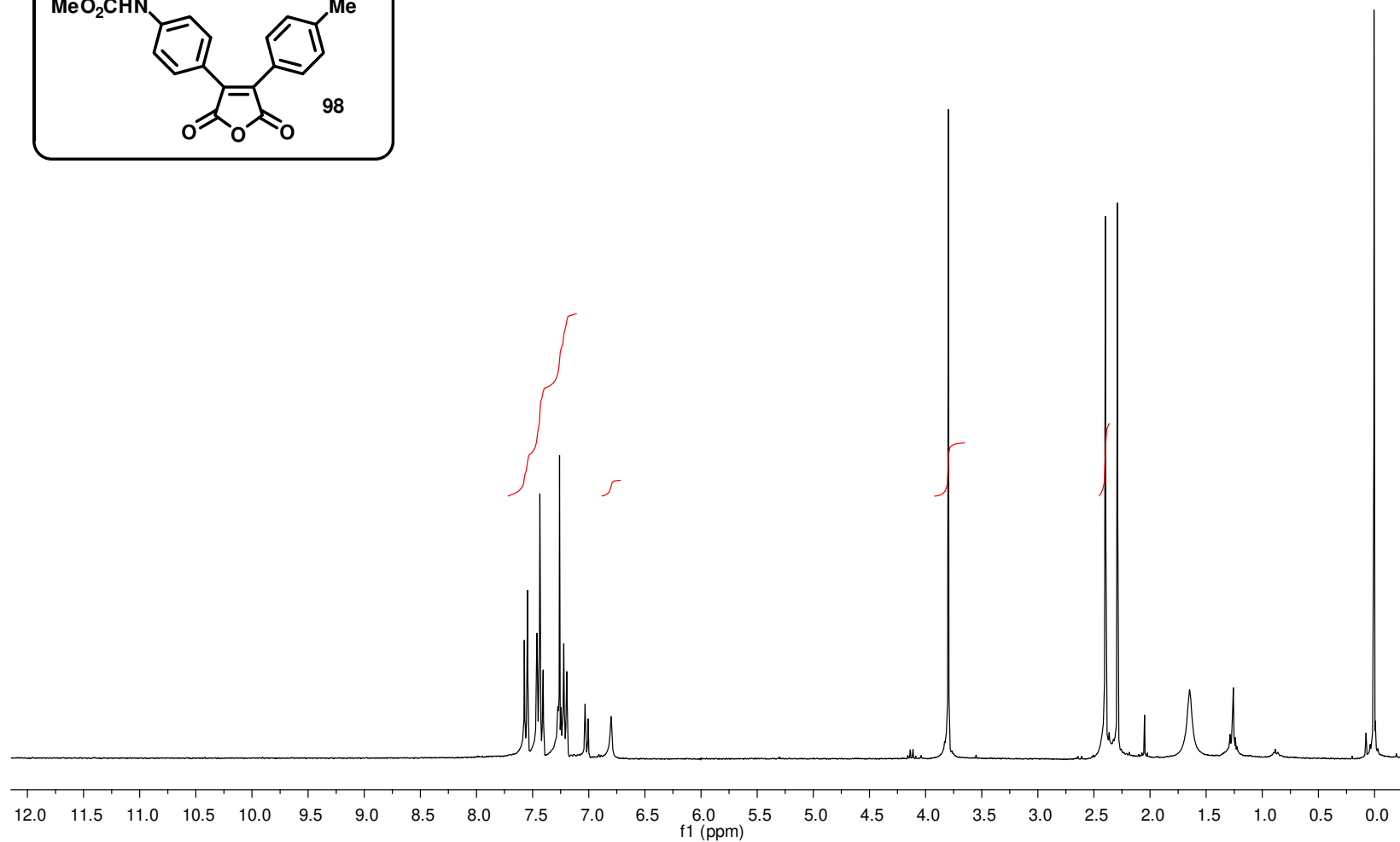
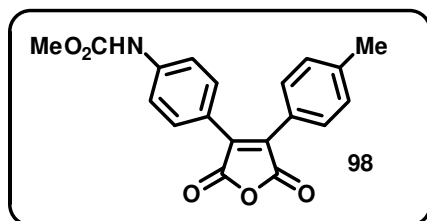


Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **97**.

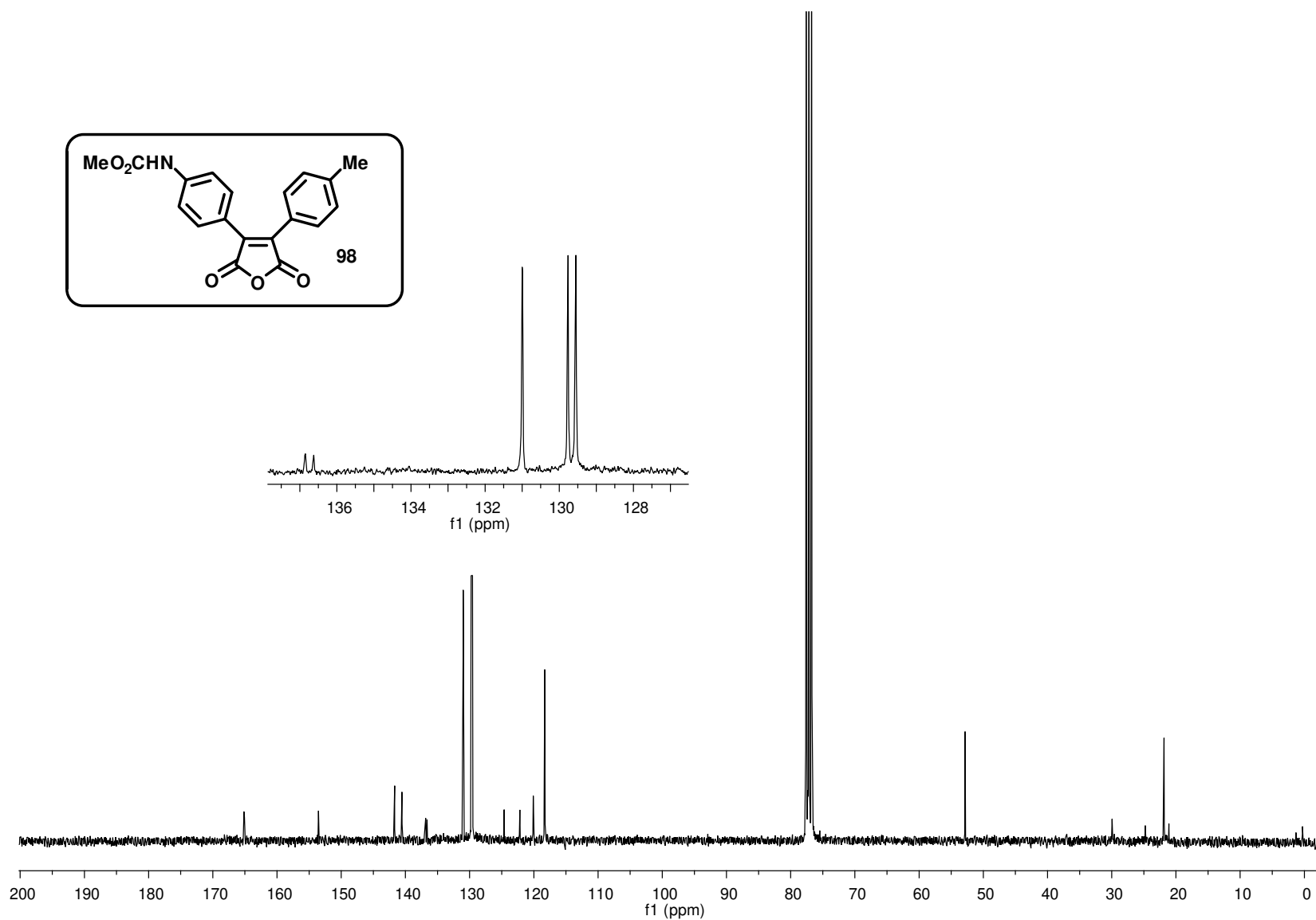
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **97**.

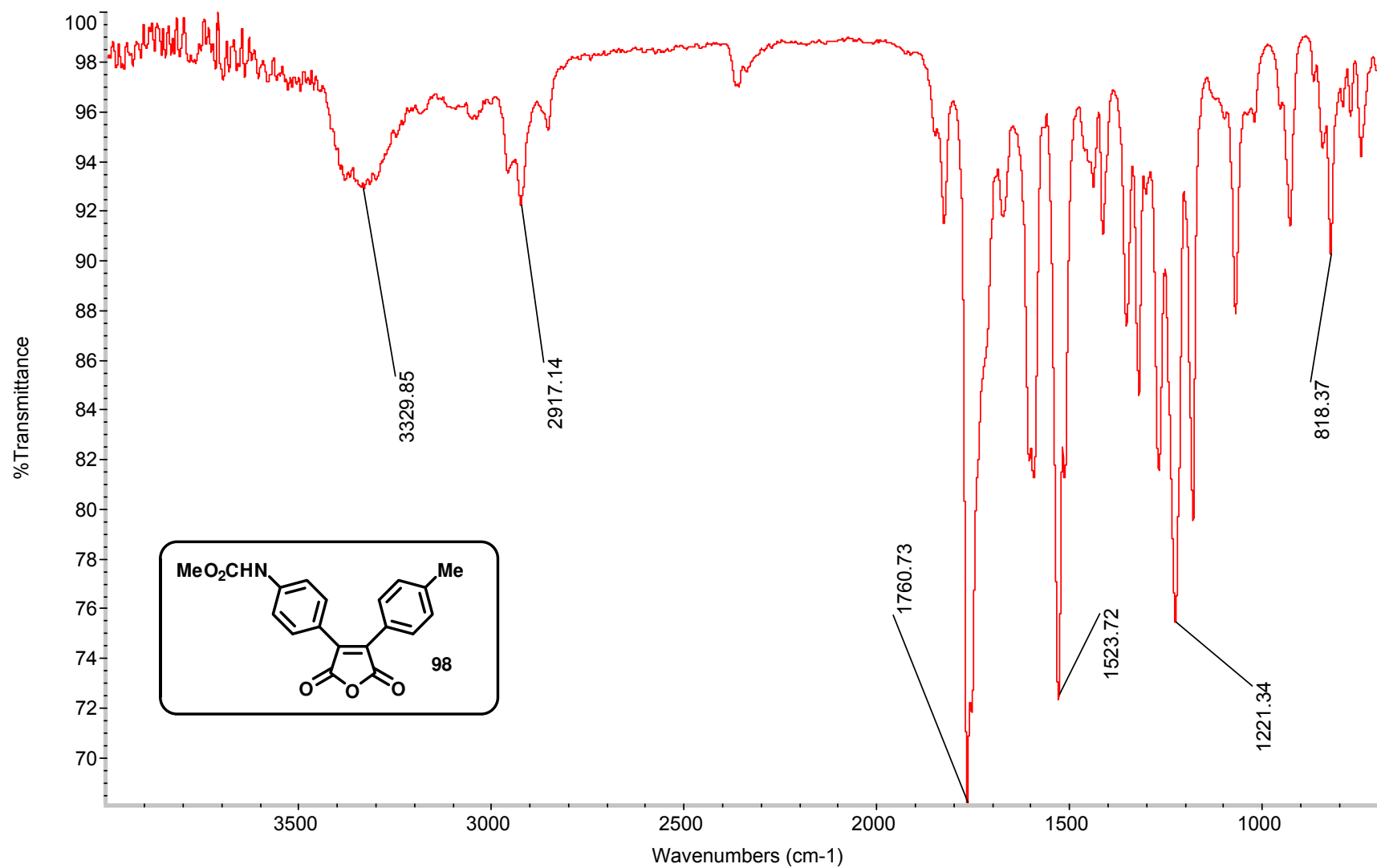
Espectro de **IV** do aduto de Heck **97**.

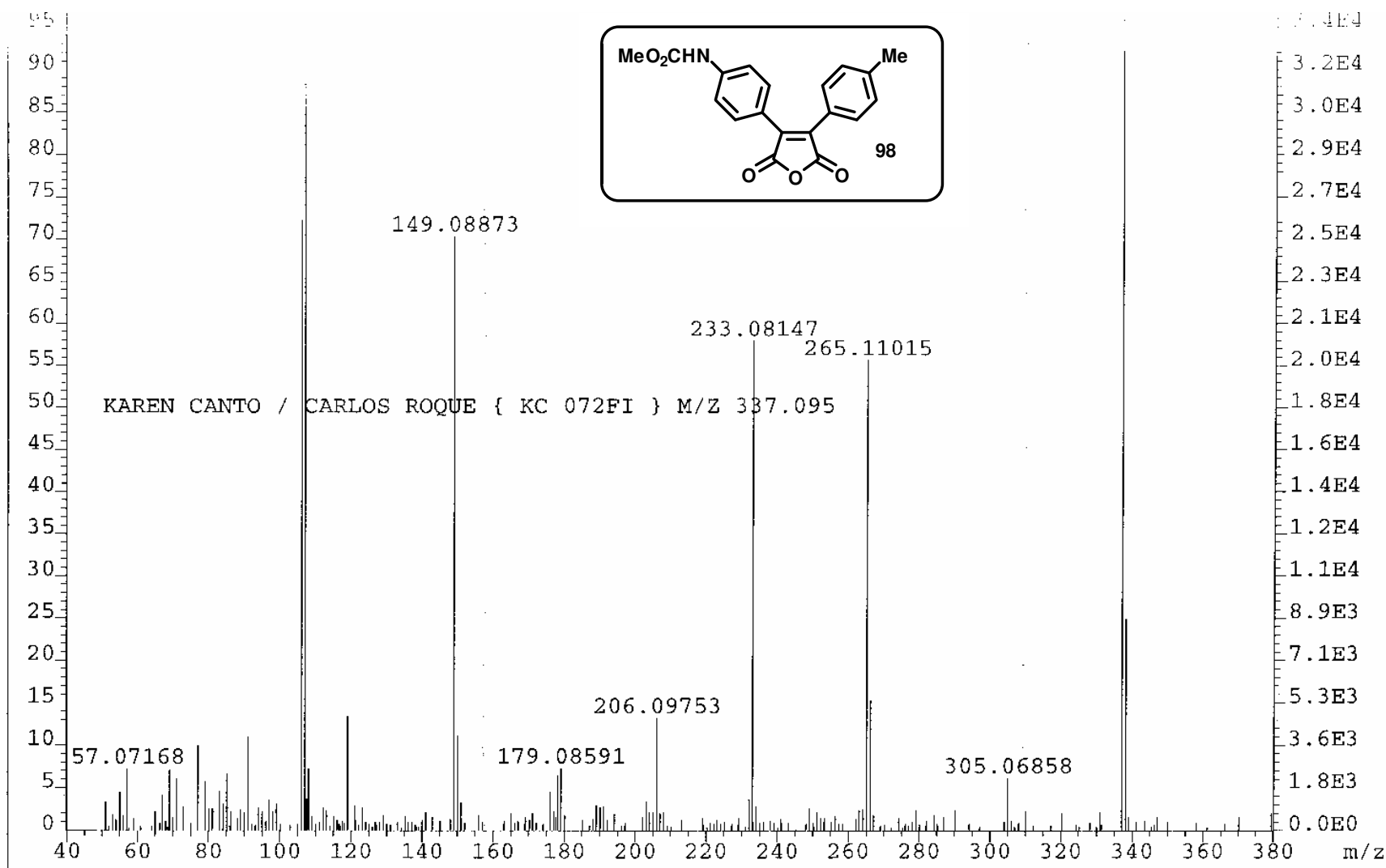
Espectro de Massa de Alta Resolução (EMAR) do aduto de Heck **97**.

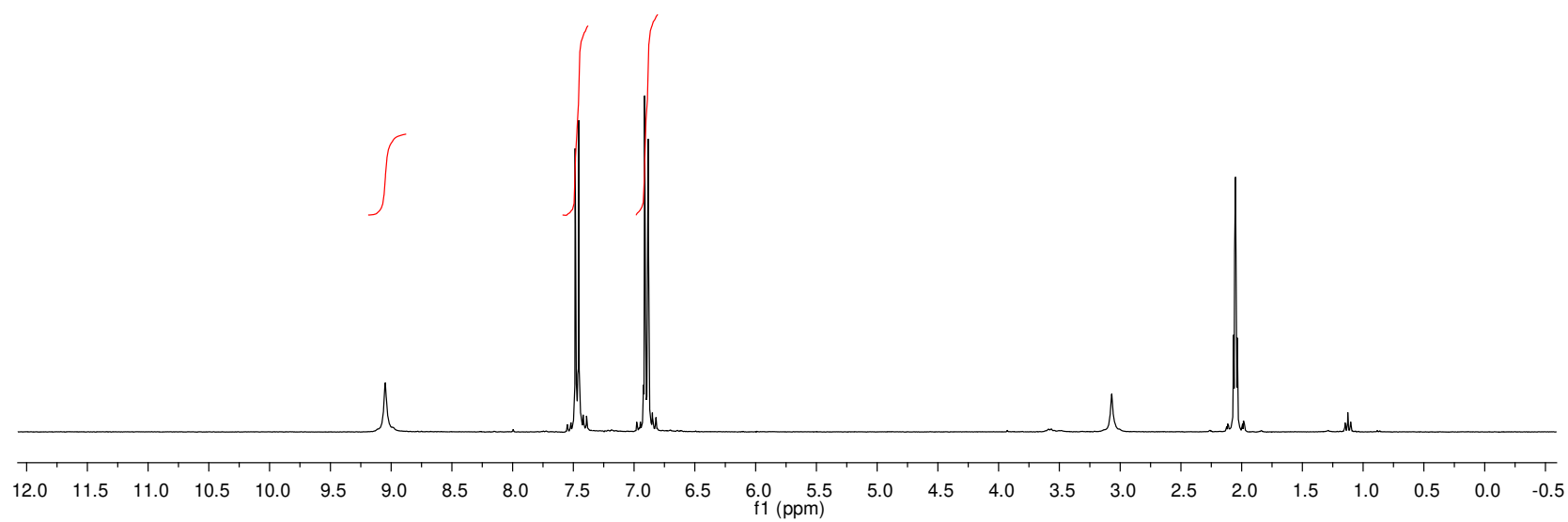
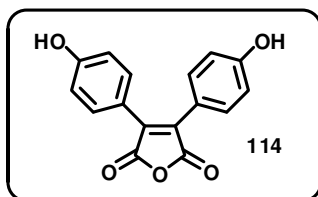


Espectro de ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) do aduto de Heck **98**.

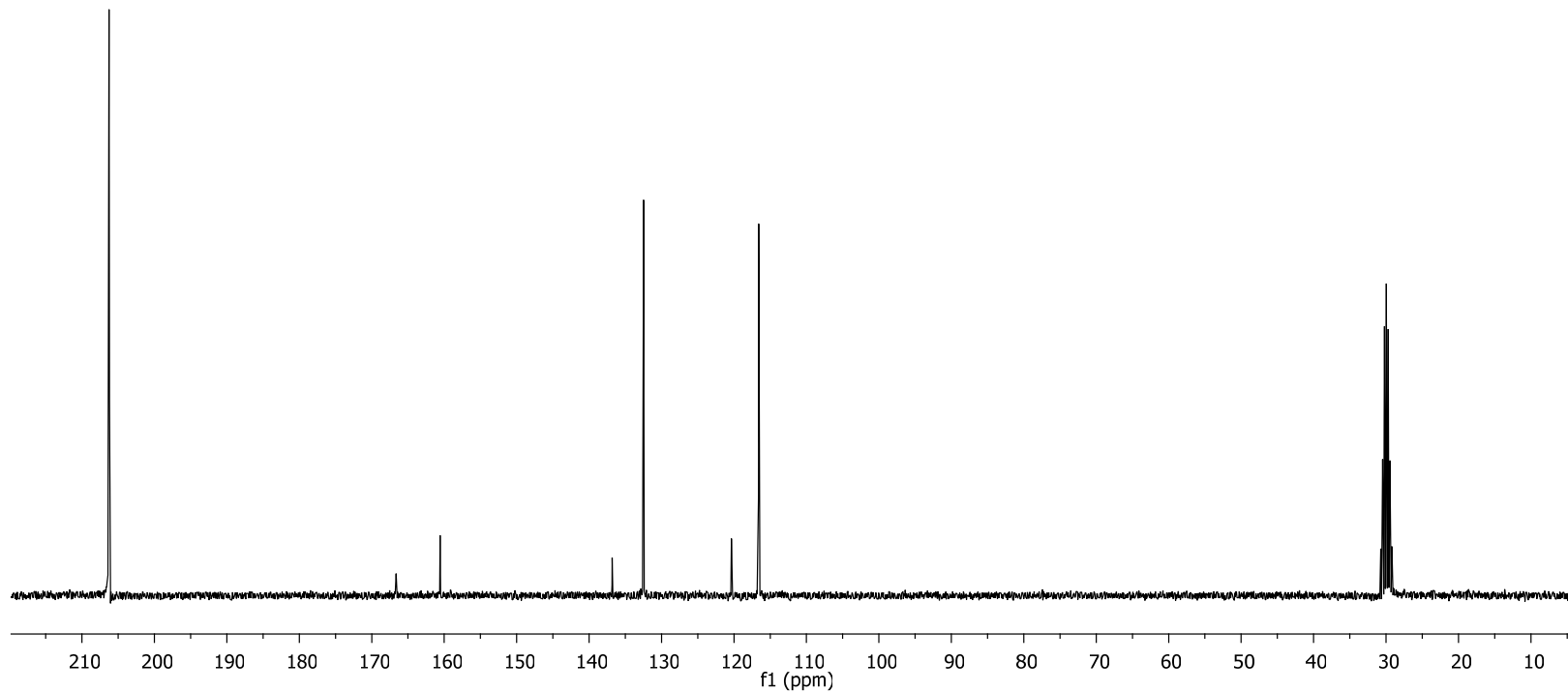
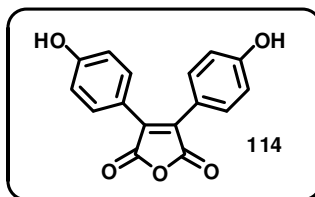
Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) do aduto de Heck **98**.

Espectro de **IV** do aduto de Heck **98**.

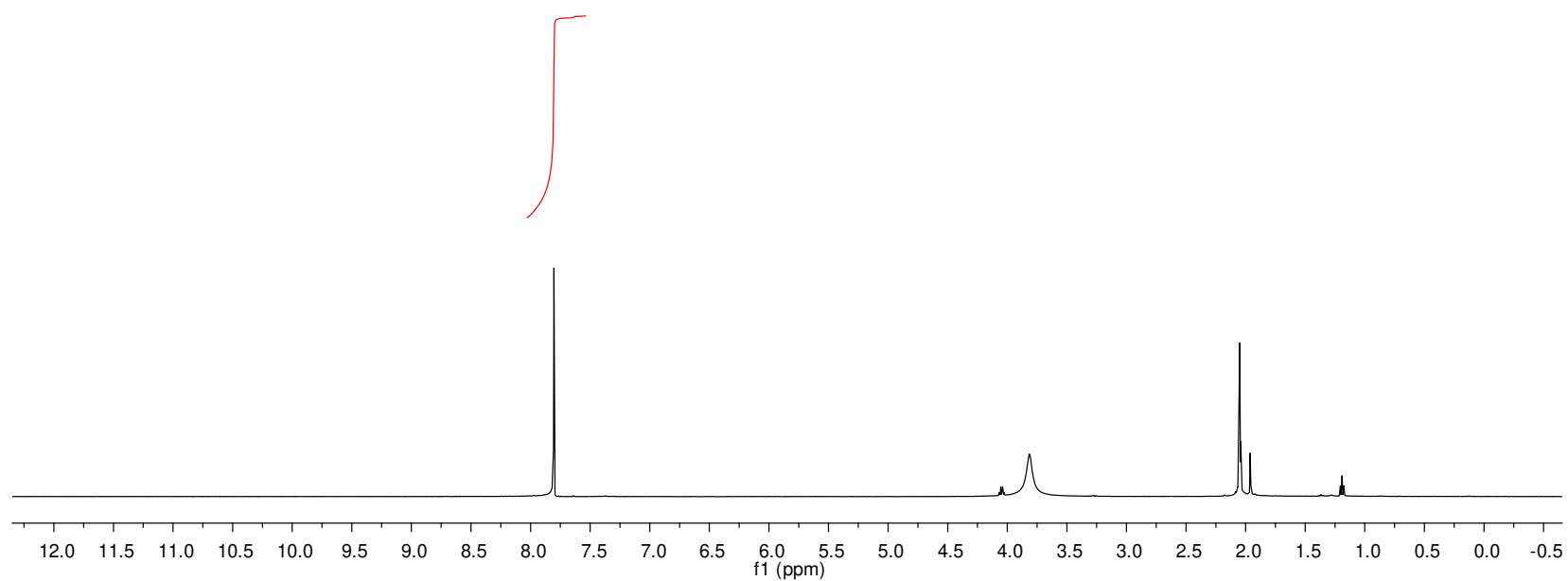
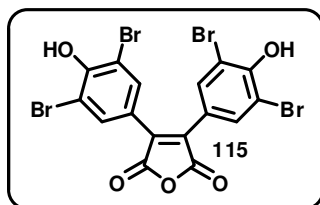
Espectro de Massa de Alta Resolução (EMAR) do aduto de Heck **98**.



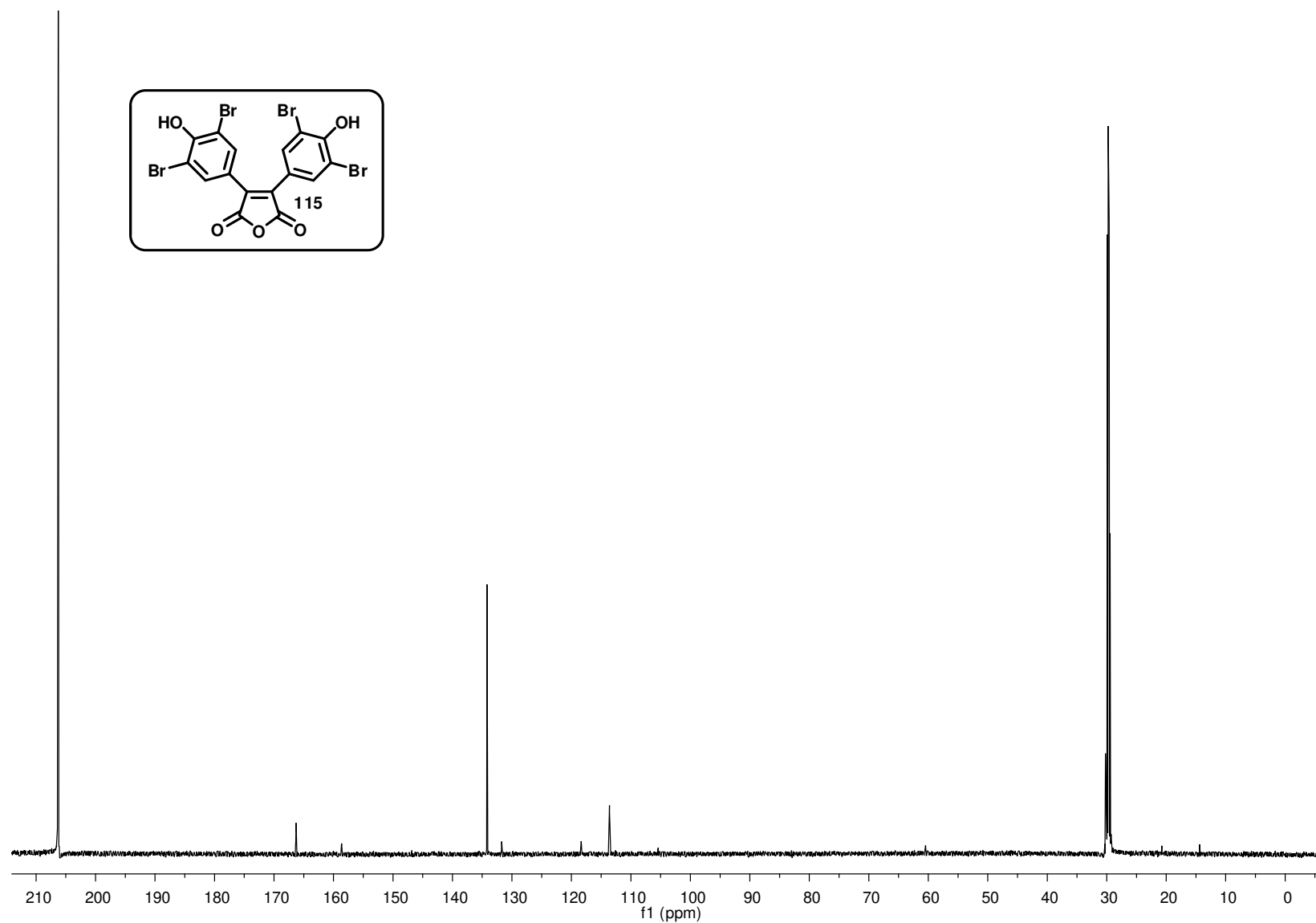
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, Acetona- d_6) do aduto de Heck **114**.



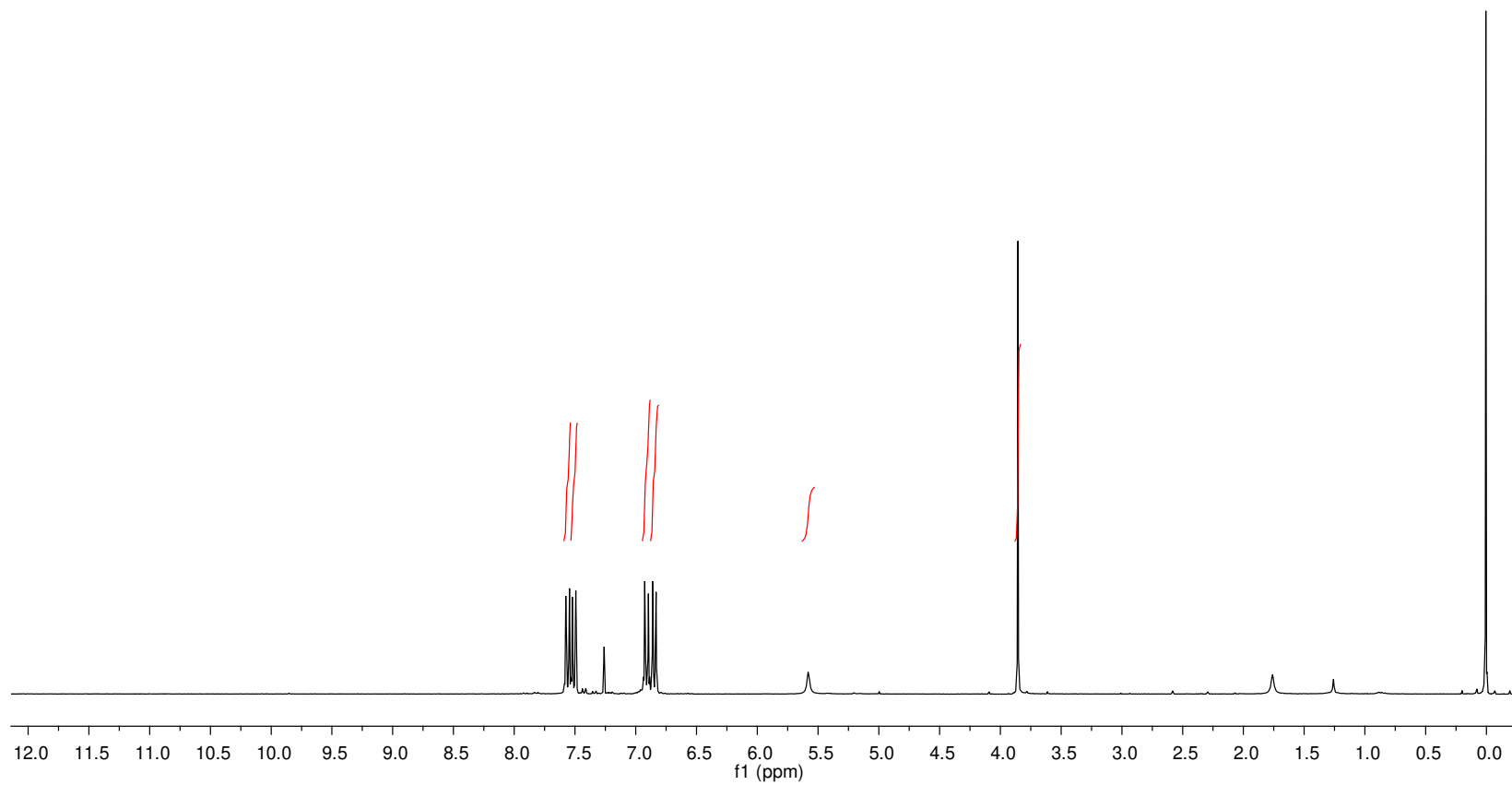
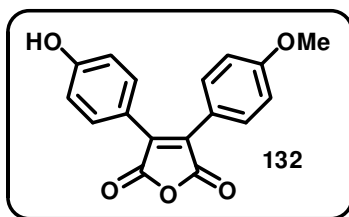
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, Acetona- d_6) do aduto de Heck **114**.



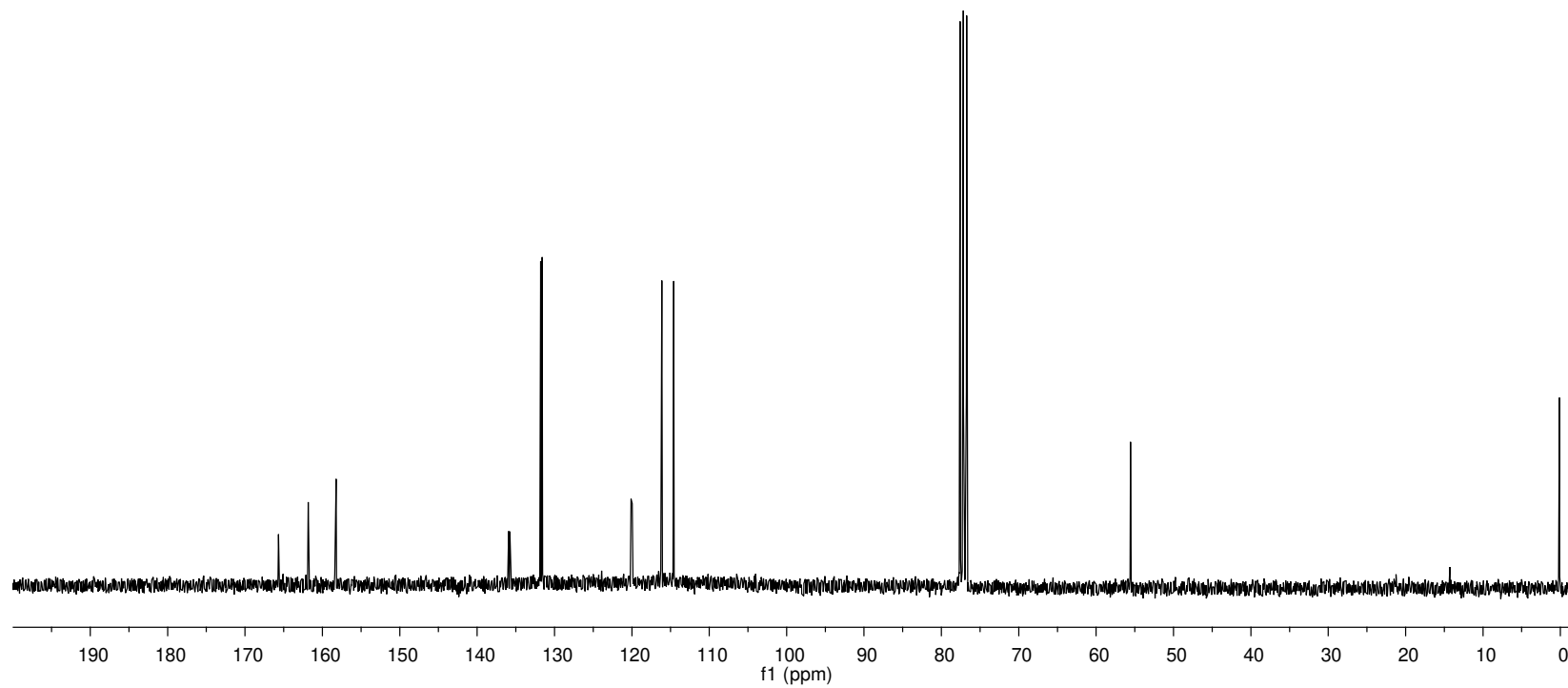
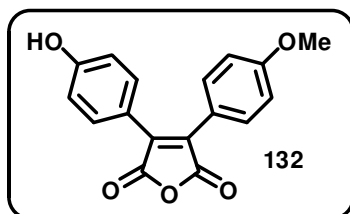
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, Acetona- d_6) do aduto de Heck 115.



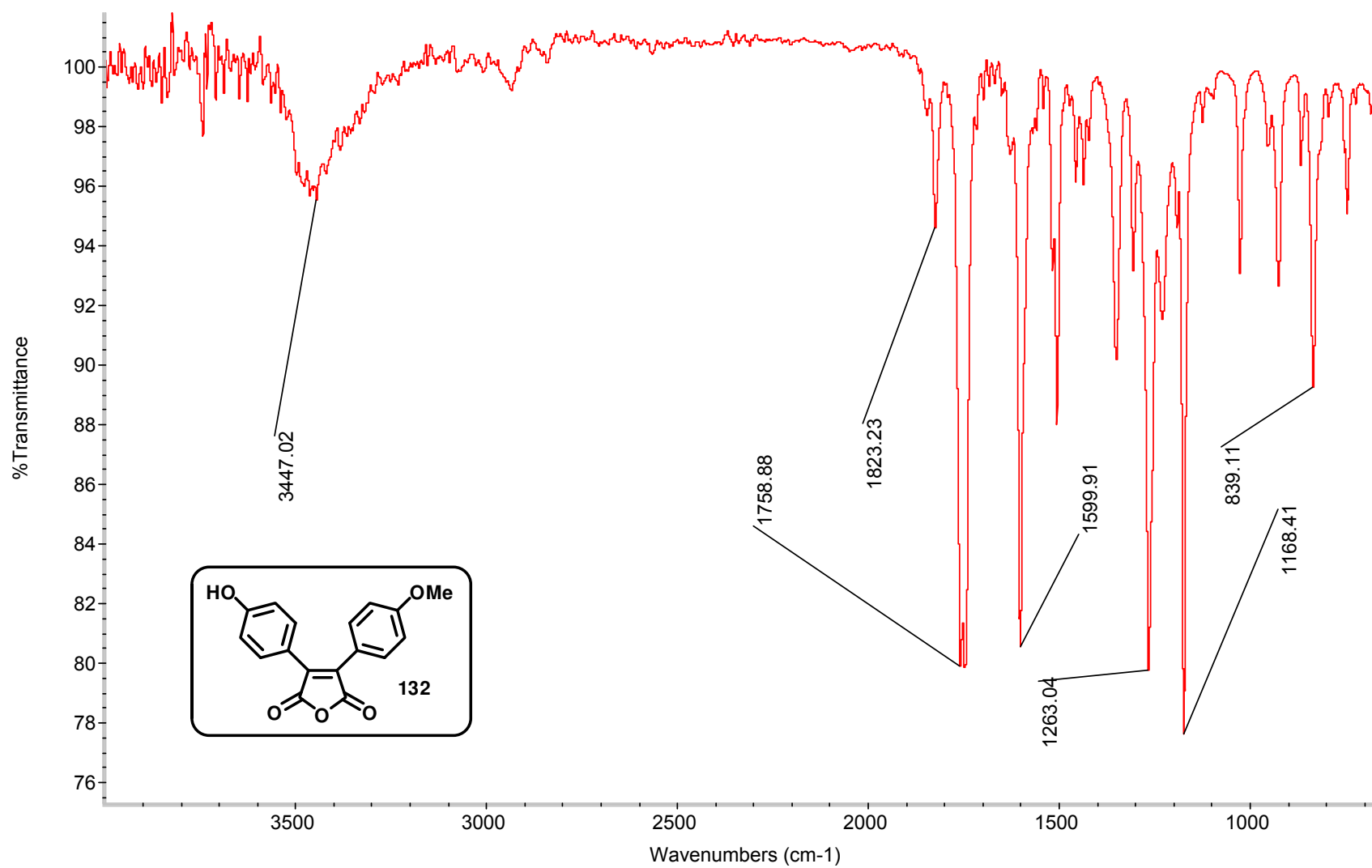
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, Acetona- d_6) do aduto de Heck **115**.

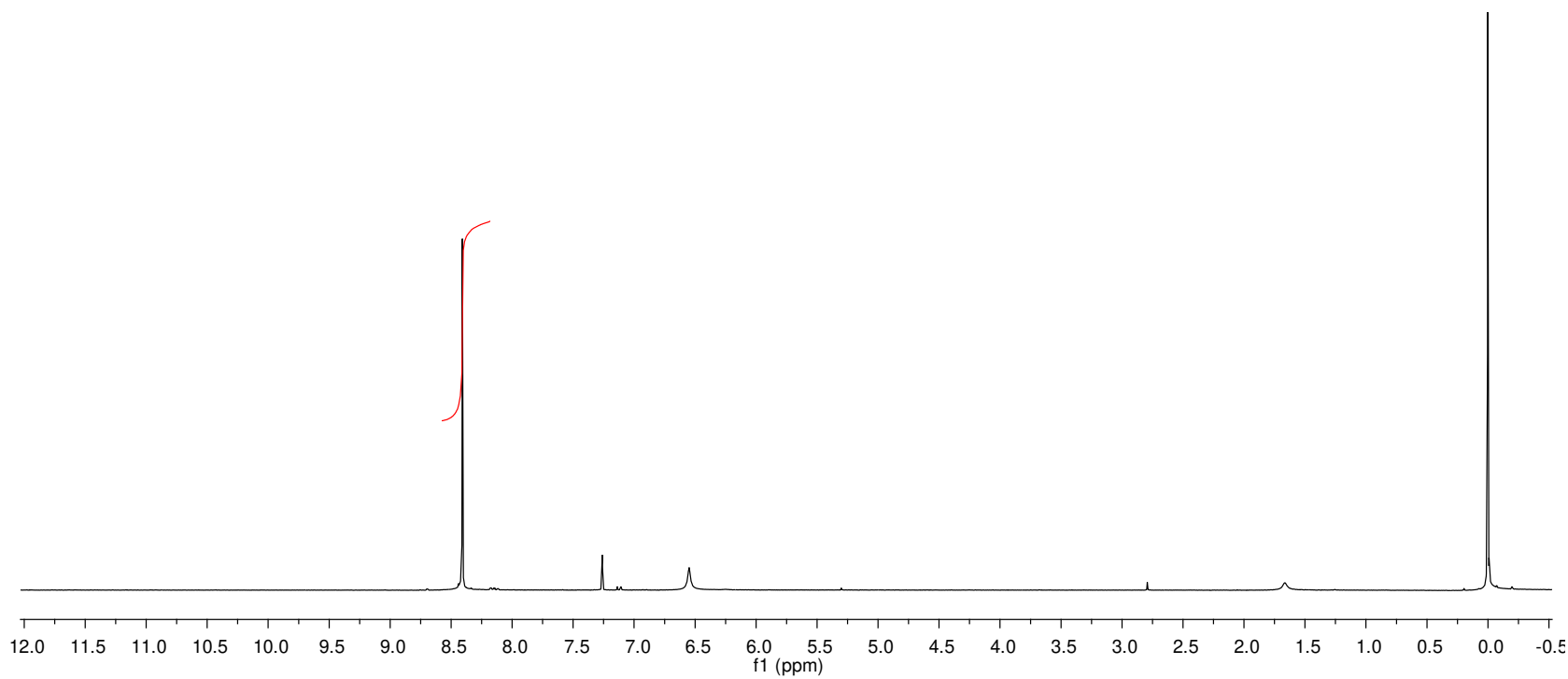
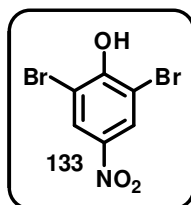


Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **132**.

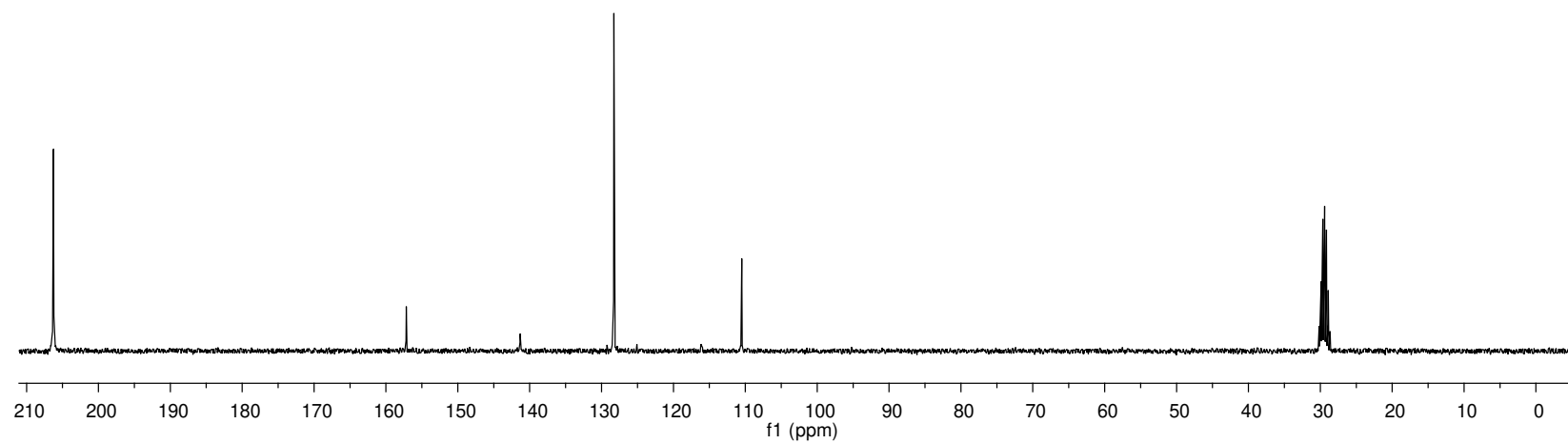
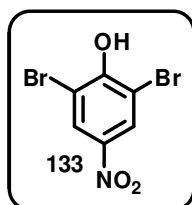


Espectro de ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) do aduto de Heck **132**.

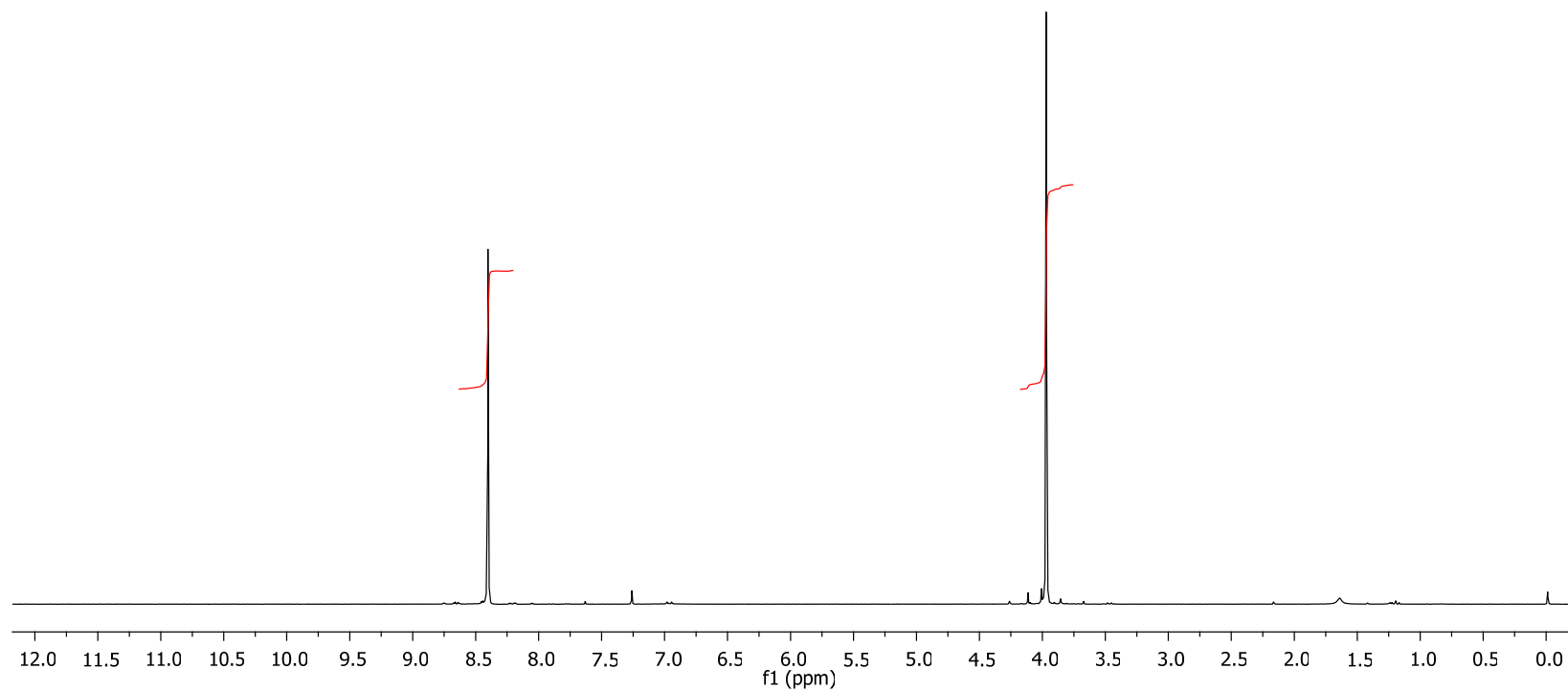
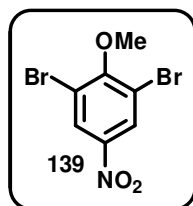
Espectro de **IV** do aduto de Heck **132**.



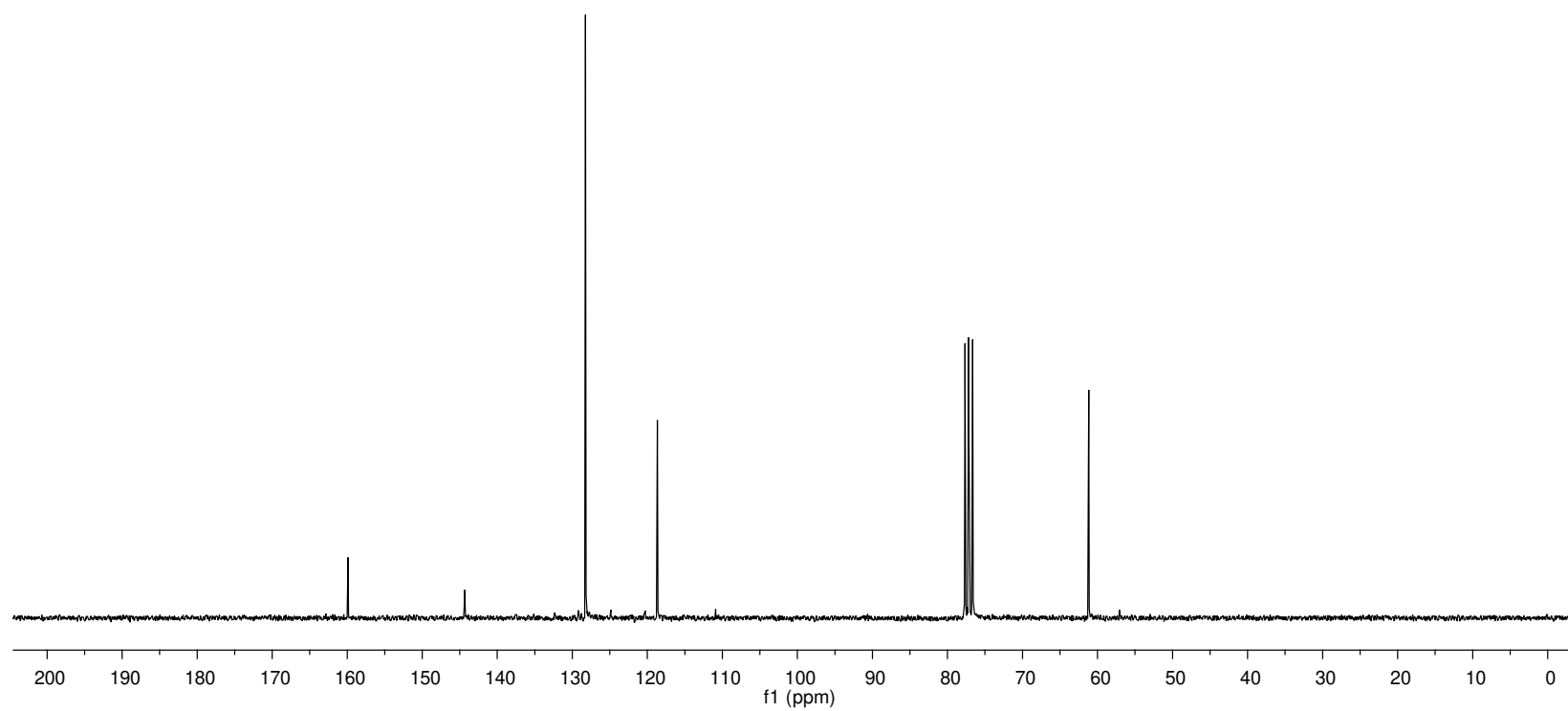
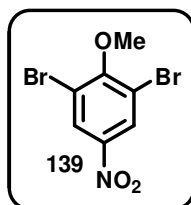
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **133**.



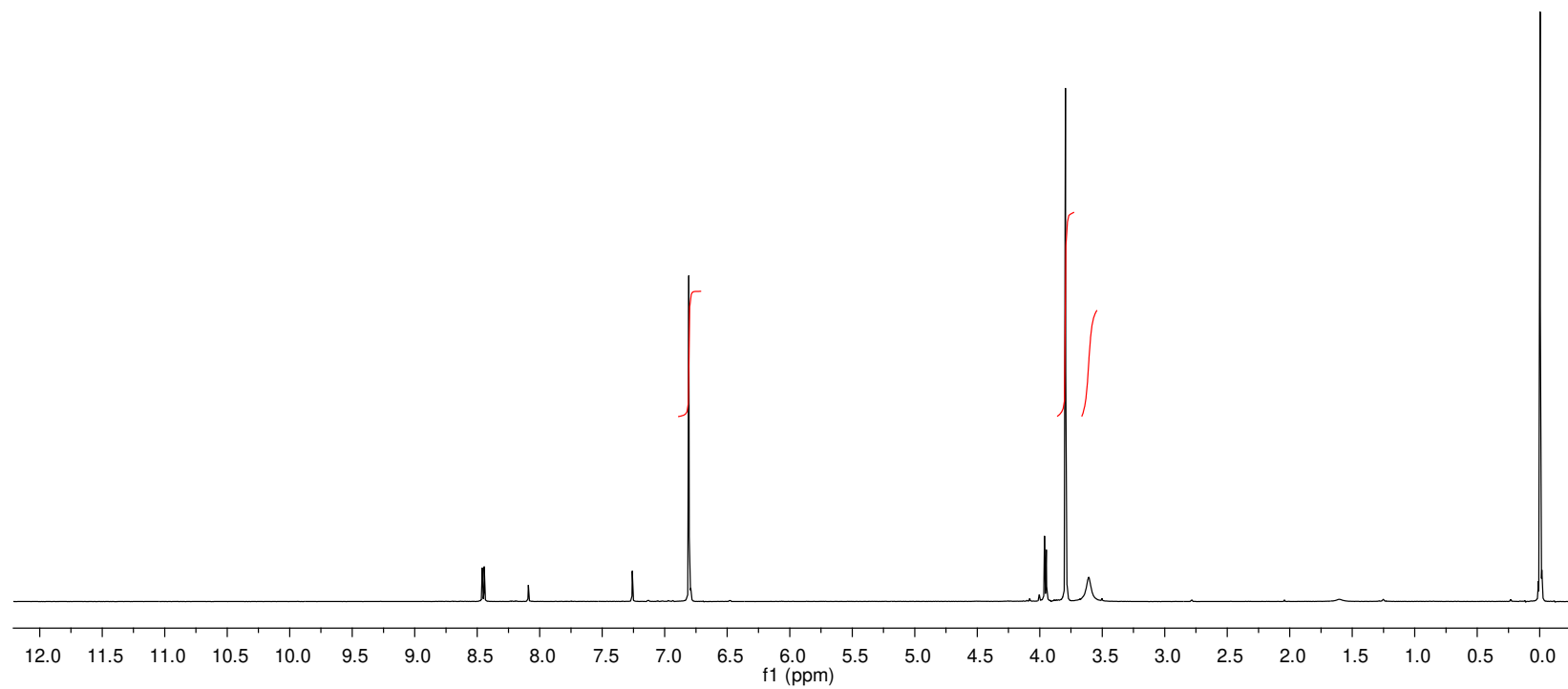
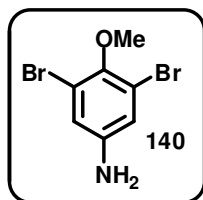
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **133**.



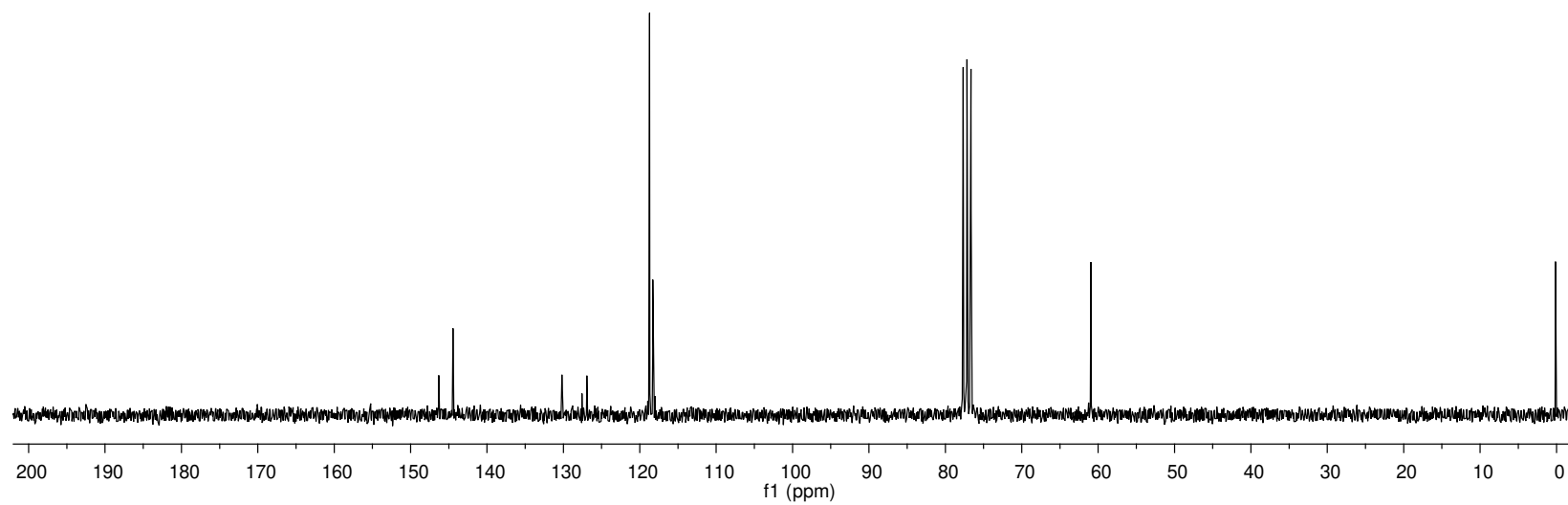
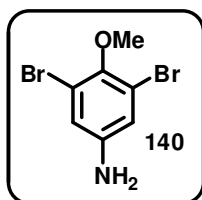
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **139**.



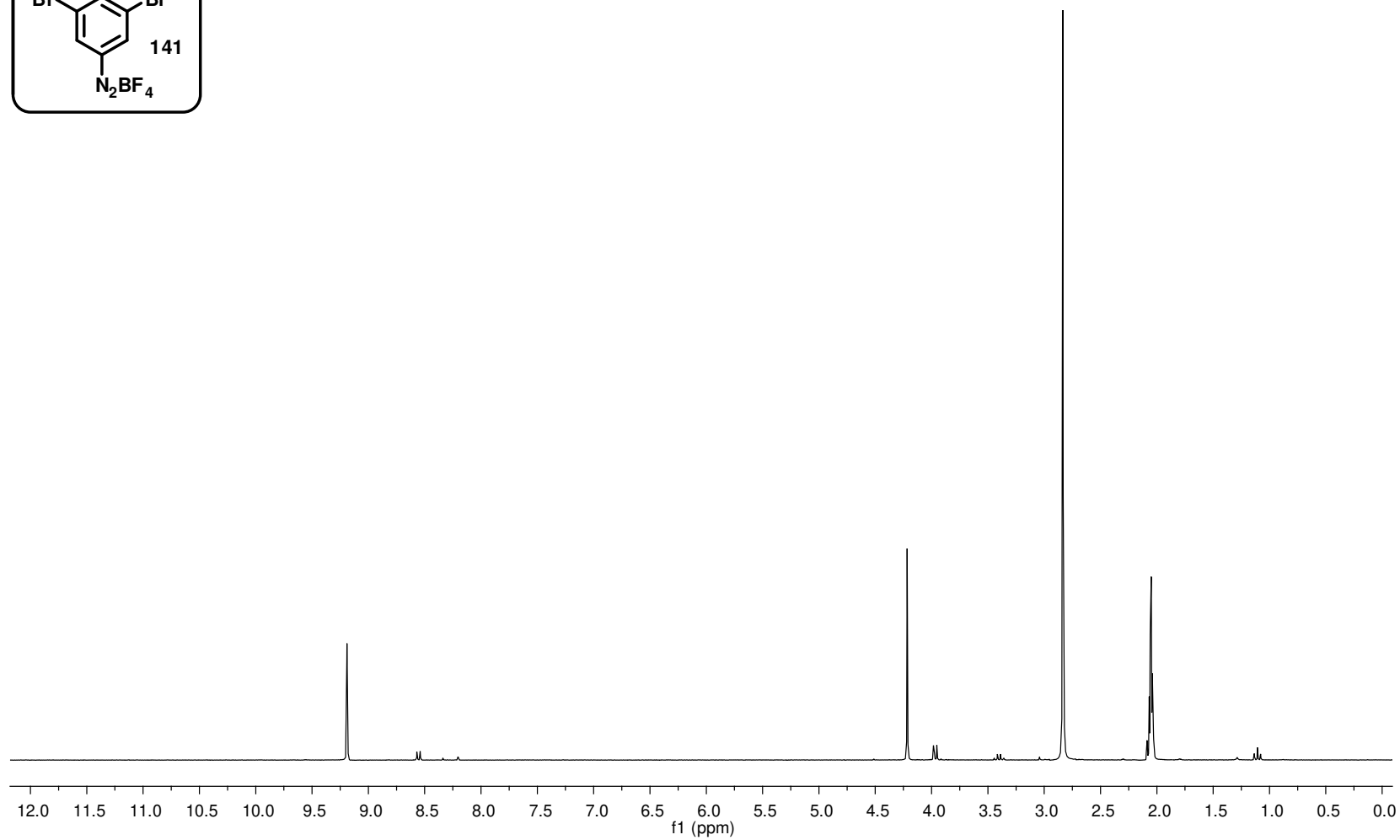
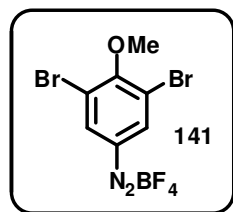
Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **139**.



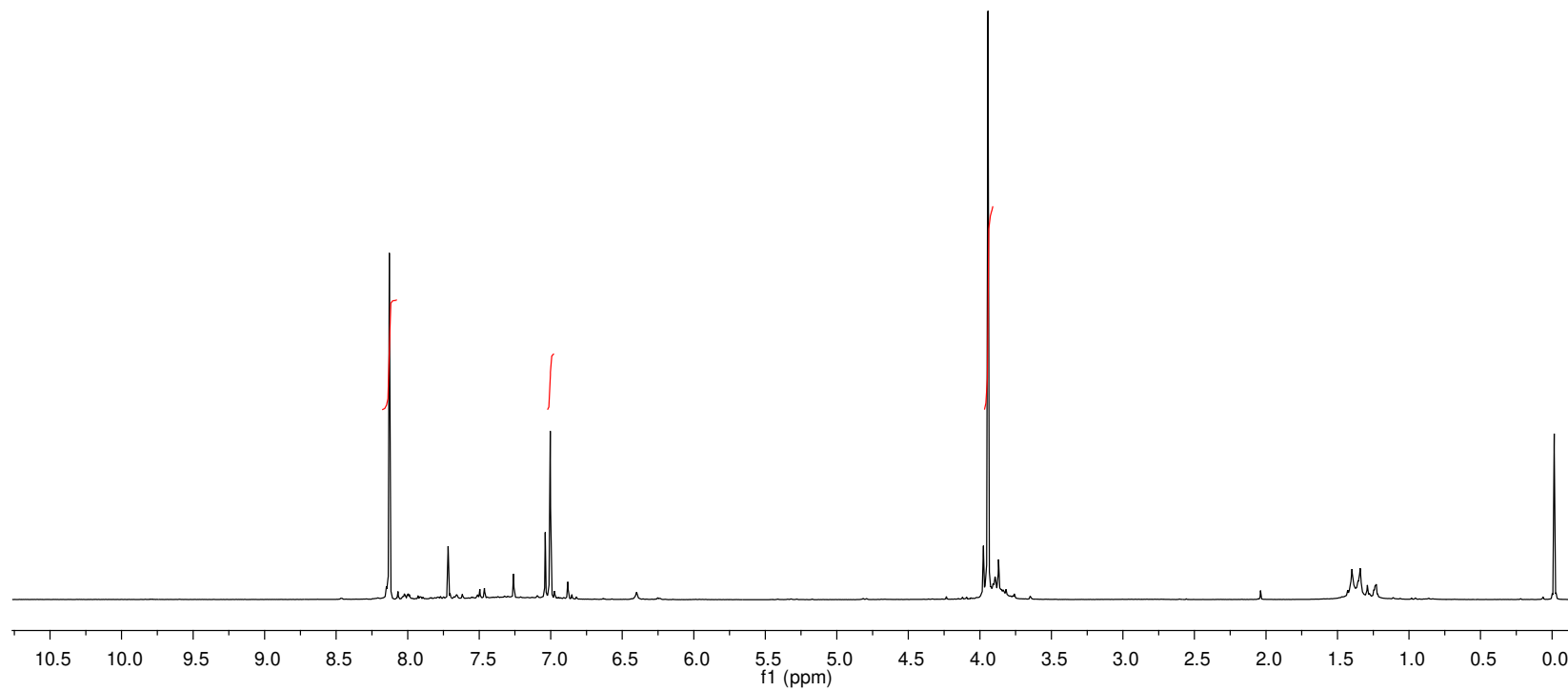
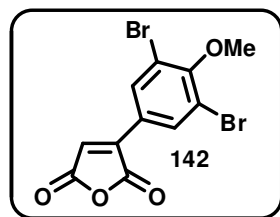
Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **140**.



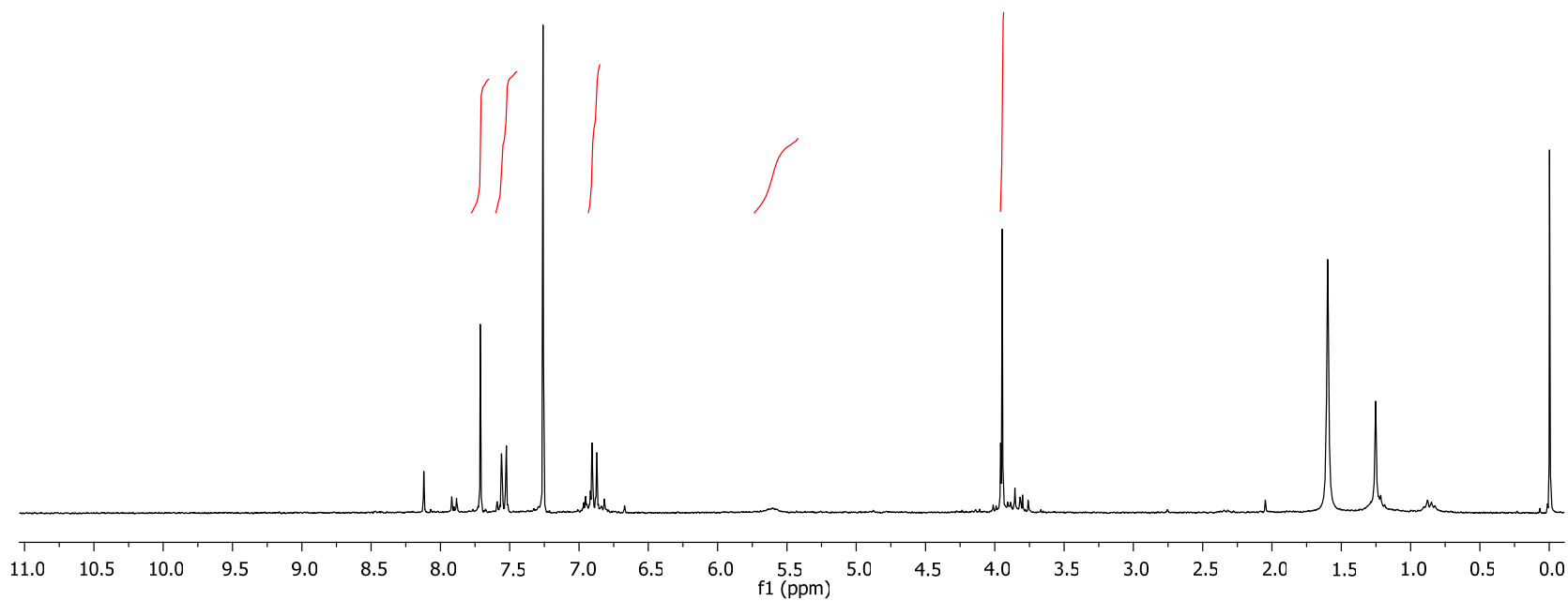
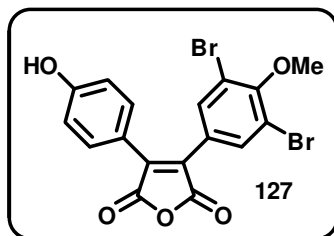
Espectro de ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **140**.



Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, Acetona- d_6) do aduto de Heck **141**.



Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **142**.

Espectro de ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) do aduto de Heck **127**

