

Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química
Departamento de Química Orgânica



**Estudos mecanísticos e metodológicos da reação de Heck
entre sais de arenodiazônio e enoléteres, enamidas e
enecarbamatos acíclicos. Estudo metodológico da reação de
íons *N*-acilimínio e fenil-[1,3,2]-dioxaborolano**

Tese de Doutorado

Angelo Henrique de Lira Machado

Orientador: Carlos Roque Duarte Correia

Campinas, 22 de Fevereiro de 2008

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

M18e Machado, Angelo Henrique de Lira.
Estudos mecanísticos e metodológicos da reação de Heck entre sais de arenodiazônio e enoléteres, enamidas e enecarbamatos acíclicos. Estudo metodológico da reação de íons N-acilimínio e fenil-[1,3,2] dioxaborolano / Angelo Henrique de Lira Machado. -- Campinas, SP: [s.n.], 2008.

Orientador: Carlos Roque Duarte Correia.

Tese - Universidade Estadual de Campinas,
Instituto de Química.

1. Heck. 2. Sais de arenodiazônio. 3. Boronatos de arila. 4. N-acilimínio. I. Correia, Carlos Roque Duarte. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Título em inglês: Methodological and mechanistic studies of the reaction Heck between arenediazonium salts and acyclic enolethers, enamides and enecarbamates. Methodological study of the reaction between N-acyliminium ions and phenyl-[1,3,2]-dioxaborolane

Palavras-chaves em inglês: Heck, Arenediazonium salts, N-acyliminium, Arylboronates

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia (orientador), Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro (UFRGS), Prof. Dr. Luis Fernando da Silva Junior (IQ-USP), Profa. Dra. Lucia Helena Brito Baptistella (IQ-UNICAMP), Prof. Dr. Fabio César Gozzo (IQ-UNICAMP), Profa. Dra. Anita Jocelyne Marsaioli (IQ-UNICAMP)

Data de defesa: 22/02/2008

À minha amada Andréa
e aos meus amados filhos
Ana Beatriz e Marco Antonio

Aos meus amados pais,
Carlos e Ivonete,
e irmãos Zazá e Gutão

Agradecimentos

À Deus, pelo dom da vida e por ter colocado pessoas tão especiais em meu caminho, fonte de inspiração e refúgio nos momentos difíceis;

Ao Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia, pela amizade, pela orientação sempre presente, a liberdade e confiança para trilhar meus próprios caminhos, sempre sob a luz de seus conselhos que foram fundamentais na minha formação profissional;

À minha amada Andréa pelos momentos maravilhosos de convivência, pelo incentivo constante e pelos lindos filhos, razão de nossa existência. TE AMO!!!;

Aos meus amados filhos, Ana Beatriz e Marco Antonio, pelos sorrisos e travessuras que sempre me motivaram a concluir este trabalho.

Aos meus amados pais e irmãos por todo o incentivo e amor.

À minha sogra Dona Jaça por todo o apoio e carinho.

Aos amigos e colegas do andar, pela colaboração, apoio e pelos momentos de descontração e alegria;

Aos amigos João Ambrósio; Martha; Mola, Cleci e Felipe; Robertão; Charles, Carlinha, Carol e Felipe; Mateus, Alessandra e João Vitor; Ariel, Scheila e Luiza Pelungue; Ítalo; Adão, Gi e Pedro Sabino; Tonhão e Lili; Marcelo Valle; Fabrício; Ivan; Ângelo e Luzia; Leila e Odair; Mayra e Valdinho; Gustavinho e Gabriela; Niltão e Patrícia; Fernando e Gi; Lápis e Mirele; Betinho; Luis e Laura; Ilton; Amadeu; Fabio e Carla; Bugiu, Simone e Gabriela; Marcio, Lu e Gabriela; Sergio; Carlos e Karen; Daniela Patto; Rinaldo, Denise e Bia; Kezia e Stevie; Marcus Kordian; Ucla, Maribel e Toninho; Julio; Ligia; Rafael; Fausto; Silvânia; Luzia; Thais; Priscila; Aline; Marcão; Glaciele; Patrícia;

Maria; Luci; Isis; Camila Stadella; Alessandro; Patrick; Lerys; Lidiane; Clayton; Rodrigo; Daniel; Xande; Magda; Cláudio, Fernanda; Maria Alice; Thalita; Joel; Kesley; Maria; Simone; Gisele e todos aqueles que eu certamente esqueci, e aproveito para pedir desculpas, pelo valorosa amizade;

Aos professores Fernando Antônio Santos Coelho e Ronaldo Aloise Pilli pelos exemplos de conduta e empréstimos, muitas vezes indispensáveis para continuidade do trabalho;

Aos professores Marcos Nogueira Eberlin e Anita Jocelyne Marsaioli pelo apoio na condução dos trabalhos de espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear, respectivamente.

Aos recém professores Adão Aparecido Sabino e Sergio Antonio Fernandes por toda paciência e amizade na condução dos trabalhos de espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear, respectivamente.

Ao Dr. Humberto Márcio Santos Milagre e a Livia Schiavinato Eberlin pelo apoio e paciência na condução dos trabalhos de espectrometria de massas.

Aos técnicos e funcionários do Instituto de Química;

Aos demais colegas e funcionários desse Instituto que, direta ou indiretamente contribuíram para realização deste trabalho;

À Universidade Estadual de Campinas em particular ao Instituto de Química, pela oportunidade e infraestrutura;

À Fapesp, pela bolsa e auxílio financeiro.

Súmula Curricular

Angelo Henrique de Lira Machado

1- Formação Acadêmica:

- 1.1- Jun/2001 a Fev/2008 **Doutorado em Química**-Unicamp-Campinas/SP
- 1.2- Mar/1999 a Jun/2001 **Mestrado em Química**-UnB-Brasília/DF
- 1.3- Mar/1994 a Out/1998 **Bacharelado em Química**-UnB-Brasília/DF
- 1.4- Mar/1991 a Dez/1993 **Nível Secundário**-Centro Educacional Setor Oeste-Brasília/DF

2- Publicações em Periódicos Nacionais e Internacionais:

2.1- Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. Probing the Mechanism of the Heck Reaction with Arenediazonium Salts by Electrospray Mass and Tandem Mass Spectrometry *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2514. e errata: Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4389.

3- Publicações em Anais de Congressos Internacionais:

3.1- Machado, A. H. L.; da Silva, K. P.; Correia, C. R. D. Theoretical Studies on the Regioselectivity of the Heck Arylation of 2-Carbomethoxy-3-Pyrroline with Aryldiazonium Salts. 11th Brazilian meeting on organic synthesis, **2005**, Canela, RS, Brasil.

3.2- Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D. Heck Arylation of Electron Rich Olefins with Aryldiazonium Salts : Scope of the reaction, Limitations and Mechanistic Insights. 10th Brazilian meeting on organic synthesis, **2003**, São Pedro, SP, Brasil.

3.3- Machado, A. H. L. ; Ambrósio, J. C. L. ; Scanlan, T. Synthesis of N(-(N-Bodipy)-2-ethylamine)-3-hydroxytyramine: a fluorescent probe used to determine the role of vesicular transport proteins in Parkinson's disease. 8th Brazilian meeting on organic synthesis, **1998**, São Pedro, SP, Brasil.

4- Publicações em Anais de Congressos Nacionais:

4.1- Machado, A. H. L. ; Correia, C. R. D. ; Eberlin, M. N. ; Sabino, A. A. . Investigando o mecanismo da reação de Heck com sais de arildiazônio por ESI-MS/MS. 27^a RASBQ e XXVI CLAQ, **2004**, Salvador - BA.

4.2- Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D. Reatividade de enoléteres, enamidas e enecarbamatos acíclicos frente às condições de arilação de Heck empregando sais de diazônio. 25^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2002**, Poços de Caldas, SP.

4.3- Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D. . O efeito pi-stacking e a diastereosseletividade facial na reação de cicloadição [2+2] entre enecarbamatos endocíclicos e dicloroceteno. 24a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2001**, Poços de Caldas, SP.

4.4- MACHADO, A. H. L. ; CORREIA, C. R. D. . Enecarbamatos endocíclicos contendo auxiliares quirais e sua utilização em reação e Heck e cicloadição [2+2] frente cetenos. In: 23a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, **2000**, Poços de Caldas, SP.

5- Experiência Profissional:

5.1- Local: Fersol Indústria e Comercio S.A.
Função: Químico de Pesquisa e Desenvolvimento Pleno.
Período: Maio de 2005 a Junho de 2006.

5.1- Local: Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
Função: Pesquisador Químico Pleno.
Período: Julho de 2006 até então.

“Estudos mecanísticos e metodológicos da reação de Heck entre sais de arenodiazônio e enoléteres, enamidas e enecarbamatos acíclicos. Estudo metodológico da reação de íons *N*-acilimínio e 2-fenil-[1,3,2]-dioxaborolano”

Autor: Angelo Henrique de Lira Machado

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas

C.P. 6154-13084-971 Campinas, SP-BRASIL

Palavras-chave: heck; sais de arenodiazônio; paládio; íon *N*-acilimínio; boronatos de arila

Resumo

A reação entre *n*-butilviniléter e vários sais de arenodiazônio mediada por paládio (0) foi metodologicamente investigada neste trabalho. O sistema catalítico empregado baseou-se naquele descrito por T. Matsuda e colaboradores onde a fonte de paládio é o complexo Pd₂dba₃.dba, acetonitrila é o solvente e acetato de sódio atua como base. As reações se deram à temperatura ambiente e os rendimentos variaram em função da natureza eletrônica do sal de arenodiazônio sendo que aqueles com grupos doadores de elétrons ligados no anel aromático levaram a rendimentos de até 90% e aqueles com substituintes retiradores de elétrons ligados ao anel aromático não conduziram aos produtos de arilação desejados. A seletividade para o produto de arilação na posição α do butilviniléter também se mostrou dependente da natureza eletrônica do substituinte ligado ao anel aromático do sal de diazônio. Estes procedimentos não conduziram aos produtos de arilação de enamidas e enecarbamatos acíclicos. Tentativas de uso de carbenos *N*-heterocíclicos como ligantes para reação destas olefinas também se mostraram frustradas. As espécies envolvidas no ciclo catalítico dos procedimentos otimizados para o butilviniléter foram detectadas e identificadas por técnicas de espectrometria de massas (ESI-MS e ESI-MS/MS) e ressonância magnética nuclear (RMN¹H, RMN¹³C, NOESY e PFGSE).

A reação entre um íon *N*-acilimínio com carboníla endocíclica e 2-fenil-[1,3,2]-dioxaborolano foi investigada e o procedimento levou majoritariamente à formação do produto de transesterificação do ácido borônico com álcool de partida. Apesar das alterações realizadas nas condições experimentais, o produto desejado, *cis*-2-fenil-3-hidróxi-*N*-benzilpirrolidona, foi apenas detectado como componente minoritário de uma mistura de dióis provenientes da hidrólise do precursor do íon *N*-acilimínio (2% CG).

“Methodological and mechanistic studies of the Heck reaction between arenediazonium salts and acyclic enoethers, enamides and enecarbamates. Methodological studies of the reaction between *N*-acyliminium ions and 2-phenyl-[1,3,2]-dioxaborolane”

Author: Angelo Henrique de Lira Machado

Supervisor: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas

C.P. 6154-13084-971 Campinas, SP-BRAZIL

Keywords: heck; arenediazonium salts; palladium; *N*-acyliminium salts; arylboronate.

Abstract

The reaction between *n*-butylvinylether and arenediazonium tetrafluoroborates mediated by palladium (0) was methodologically investigated in this work. The catalytic system described by T. Matsuda and co-workers (Pd₂dba₃.dba, NaOAc and acetonitrile at room temperature) were optimized after screening of the solvent, base, palladium and base concentration, temperature and reaction time. Arenediazonium salt with EDG yields the best results. EWG causes the suppression of the catalytic activity. The regioselectivity (C α vs C β arylation) was also evaluated and shows the same dependence with respect to the electronic nature of the arenediazonium salts. The best results (C α /C β > 99:1) were obtained to EDG containing arenediazonium salts. The optimized reaction conditions to enoether arylation don't yield the desired products to acyclic enamides and enecarbamates. Attempts to use of *N*-heterocyclic carbenes as ligands to yield the desired acyclic enamides e enecarbamates arylation failed. The species involved in the catalytic cycle of optimized catalytic system for the butylvinylether were detected and identified by mass spectrometry (ESI-MS and ESI-MS/MS) and nuclear magnetic resonance (RMN¹H, RMN¹³C, NOESY and PFGSE). The role of dba and acetate anion was also understudied.

The reaction between an endocyclic carbonyl *N*-acyliminium ion and 2-phenyl-[1,3,2]-dioxaborolane was investigated. Instead the desired *cis*-2-phenyl-3-hydroxy-*N*-benzylpyrrolidone, only detected by gas chromatography, the reaction yields a chiral 2-phenyl-[1,3,2]-dioxaborolane formed by the transesterification reaction between the starting materials. Attempts to improve the formation of the desired product by change the reaction conditions failed.

Sumário

Abreviações e Símbolos	xix
Capítulo 1 Avaliação metodológica da reação de Heck de enoléteres, enamidas e enecarbamatos acíclicos com tetrafluoroboratos de arenodiazônio.	01
1.1 Introdução.	01
1.2 Objetivos.	17
1.3 Resultados e Discussão.	18
1.3.1 Preparação dos tetrafluoroboratos de arenodiazônio.	18
1.3.2 Reação de arilação de Heck do Butilviniléter (BVE) com ArN_2BF_4 .	19
1.3.3 Reação de arilação de Heck do etilpropeniléter (53) com (38).	25
1.3.4 Reação de arilação de Heck da N-vinilpirrolidona (28) com (38)	26
1.3.5 Síntese do enecarbamato (<i>E</i>)-(59) e das enamidas (<i>E</i>)-(57), (<i>Z</i>)-(57), (<i>E</i>)-(36), (<i>Z</i>)-(36) e sua aplicação nas condições de arilação de Heck estabelecidas para BVE.	27
1.3.6 Tentativas de emprego de Carbenos N-Heterocíclicos (CNH) como ligantes para o paládio na arilação de Heck com sais de arenodiazônio.	42
1.4 Conclusões	48
Capítulo 2 Emprego de Espectrometria de Massas (ESI-MS) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) na caracterização de espécies de paládio envolvidas no ciclo catalítico da reação de Matsuda-Heck entre olefinas ricas em elétrons e sais de arenodiazônio	50
2.1 Introdução.	50
2.2 Objetivos.	59
2.3 Resultados e Discussão.	59

2.3.1	Reação entre cátion arenodiazônio e átomo de paládio.	59
2.3.2	Inserção de olefina na ligação Pd-Ar, β -eliminação e decomposição básica do hidreto de Pd.	77
2.4	Conclusões.	88
Capítulo 3	Estudos da reação entre íon N-acilimínio com boronatos de arila (Boronic Mannich Reaction - BMR) como metodologia alternativa na síntese de compostos 2-aril-N-heterocíclicos.	89
3.1	Introdução.	89
3.2	Objetivos.	99
3.3	Resultados e Discussão.	100
3.4	Conclusões.	112
	Procedimento Experimental.	113
	A. Materiais e métodos.	113
	B. Procedimentos.	116

Abreviações e Símbolos

TFAA: anidrido trifluoroacético

δ : deslocamento químico

Anti: descritor de estereoquímica relativa

Bn: benzila

Boc: *tert*-butoxicarbonila

Cbz: benziloxicarbonila

CCD: cromatografia em camada delgada

CG: cromatografia gasosa

COSY *Correlation Spectroscopy* (1H, 1H 3J)

Cp: ciclopentadienila

D: duplete

Dd: duplo duplete

Ddd: duplo duplo duplete

dba: dibenzilidenoacetona

DIBAL-H: hidreto de di-*iso*-butilalumínio

DIPA: diisopropilamina

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

DOSY: *diffusion ordered spectroscopy*

dppf: difenilfosfinoferroceno

dppp: 1,3-bis(difenilfosfino)propano

Dt: duplo tripleto

E: *entgegen* – descritor de estereoquímica para alcenos

EMAR: Espectrometria de massas de alta resolução

ESI: *Electrospray Ionization* – ionização por electrospray.

Equiv.: equivalentes

HSQC: *Heteronuclear single quantum coherence* (correlação heteronuclear de 1H, 13C a uma ligação)

Hz: Hertz

IE: ionização por elétrons

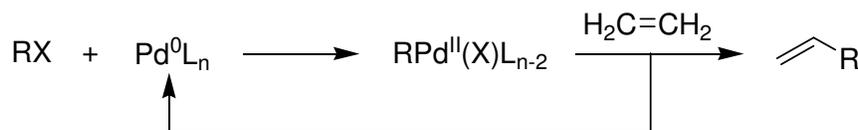
IV: infravermelho
LDA: di-*iso*-propilamidato de lítio
J: constante de acoplamento
M: multiplete
Me: metila
MHz: megahertz
NBS: *N*-bromosuccinimida
NOE: Efeito nuclear *Overhouser*
NaHMDS: Hexametildisilazida de sódio
PFGSE: *pulsed field gradient spin-echo*
Ph: fenila
P(*o*Tol)₃: tri-(*orto*-toluil)fosfina
ppm: partes por milhão
PPTS: 4-toluenosulfonato de piridínio
Re: descritor para faces heterotópicas
Rf: fator de retenção
RMN¹³C: ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN¹H: ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s: simpleto
sl: simpleto largo
Si: descritor para faces heterotópicas
Syn: descritor de estereoquímica relativa
t: tripleto
TBDPS: *terc*-butildifenilsilila
Td: triplo dubleto
THF: tetraidrofurano
TMS: tetrametilsilano
p-TSA: ácido *p*-toluenosulfônico
Z: *zusammen* – descritor de estereoquímica para alcenos

Capítulo 1

Avaliação metodológica da reação de Heck de enoléteres, enamidas e enecarbamatos acíclicos com tetrafluoroboratos de arenodiazônio.

1.1 Introdução

O emprego de paládio como catalisador é uma poderosa ferramenta na formação de ligações carbono-carbono¹. Uma das suas aplicações mais difundidas é a reação de Heck². Nesta, uma nova ligação carbono-carbono é formada a partir da reação entre uma espécie organometálica de paládio bivalente e uma olefina (**Esquema 1.1**). Esta espécie de paládio é oriunda de uma reação de adição oxidativa entre um complexo de paládio zerovalente e uma espécie orgânica RX, onde R é a porção carbônica e X é um grupo abandonador (nucleóforo).



Esquema 1.1: Representação simplificada da reação de Heck.

Este potencial tem sido explorado intensamente na síntese de produtos naturais³ bem como na preparação de substâncias economicamente importantes⁴. Esta última, sendo governada também pelo custo das matérias primas, estimula a

¹ (a) Tietze, L. F.; Ila, H.; Bell, H. P. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3453; (b) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442; (c) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644; (d) Beccalli, E. M.; Broggini, G.; Martinelli, M.; Sottocornola, S. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5318; (e) Doucet, H.; Hierso, J. C. *Curr. Opin. Drug. Discovery Dev.* **2007**, *10*, 672. (f) *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E., Ed.; Wiley-Interscience: Hoboken, New York, **2002**. (g) *Cross-Coupling Reactions. A Practical Guide*; Miyaura, N., Ed.; Springer: Berlin, **2002**

² (a) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3066; (b) Whitcombe, N. J.; Hii, K. K.; Gibson, S. E. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7449; (c) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518; (d) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5526; (e) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5531; (f) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320; (g) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581

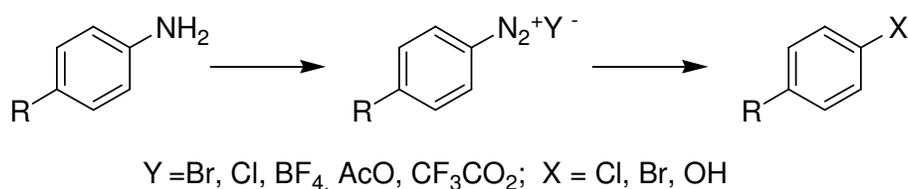
³ De Meijere, A.; Meyer, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2379; (b) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945; (c) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11771.

⁴ (a) De Vries, J. G. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1086; (b) Blaser, H. U.; Indolese, A.; Schnyder, A.; Steiner, H.; Studer, M. *J. Mol. Catal. A Chem.* **2001**, *173*, 3; (c) Beller, M.; Zapf, A.; Mürgerlein, W. *Chem. Eng. Technol.* **2001**, *24*, 575; (d) Zapf, A.; Beller, M. *Top. Catal.* **2002**, *19*, 101; (e) Corbet, J. P.; Mignani, G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651; (f) Arisawa M. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1099.

busca de versões cada vez mais baratas e operacionalmente simplificadas se comparadas aos protocolos tradicionais de Heck.

Dentre as várias espécies R-X empregadas na arilação de Heck, os haletos de arila e vinila tem ocupado lugar especial. Cloretos de arila são de especial interesse em função do seu baixo custo e disponibilidade comercial com uma variedade de padrões de substituição (**Tabela 1.1**). Contudo, estes substratos apresentam reatividade baixa se comparados aos correspondentes brometos e iodetos, uma vez que a energia de dissociação da ligação sp^2 C-Cl é consideravelmente alta se comparada à das ligações sp^2 C-Br e sp^2 C-I (402, 339 e 272 kJ mol^{-1} para PhCl, PhBr e PhI, respectivamente, à 298 K).

Tabela 1.1: Preços da anilina, *p*-toluidina e haletos e triflatos de fenila e *p*-toluila⁵.



R = H	X	R = CH ₃
R\$ 110,50 / 1 L	NH ₂	R\$ 168,54 / 1 kg
R\$ 225,40 / 1 L	Cl	R\$ 205,38 / 1 kg
R\$ 345,88 / 1 L	Br	R\$ 1116,96 / 1 kg
R\$ 586,50 / 1 L	I	R\$ 3603,00 / 1 kg
R\$ 1177,00 / 25 mL	OTf	R\$ 5052,80 / 5 g

Outra classe de substâncias que tem atendido tanto a questão econômica quanto à da reatividade em reações mediadas por Pd é a dos sais de diazônio⁶.

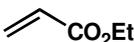
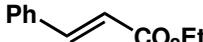
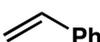
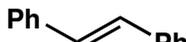
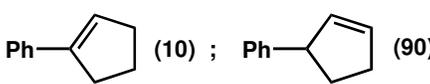
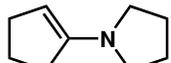
O primeiro relato do emprego de sais de arenodiazônio atuando como RX em uma reação de arilação tipo Heck foi feito em 1977 por T. Matsuda e

⁵ Dados extraídos em 5 de janeiro de 2008 de <http://www.sigma-aldrich.com/>.

⁶ Para revisão recente: Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Manas, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622.

colaboradores⁷. Neste trabalho, os autores verificaram a reatividade de sais de arenodiazônio na arilação, catalisada por paládio livre de fosfinas, de olefinas com diversos padrões de substituição e natureza eletrônica da dupla ligação (**Tabela 1.2**).

Tabela 1.2 : Resultados obtido por T. Matsuda e colaboradores na arilação de olefinas com sais de arenodiazônio.

Olefina	Solvente	Produto (composição isomérica %)	Rendimento (%)
	MeCN		91
	MeCN		94
	Diclorometano		70
	Diclorometano	-	-

Procedimento: PhN_2BF_4 ; olefina (200 mol%); $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$ (2-4 mol%); NaOAc (300 mol%); t.a.; 1,5-2,0 h .

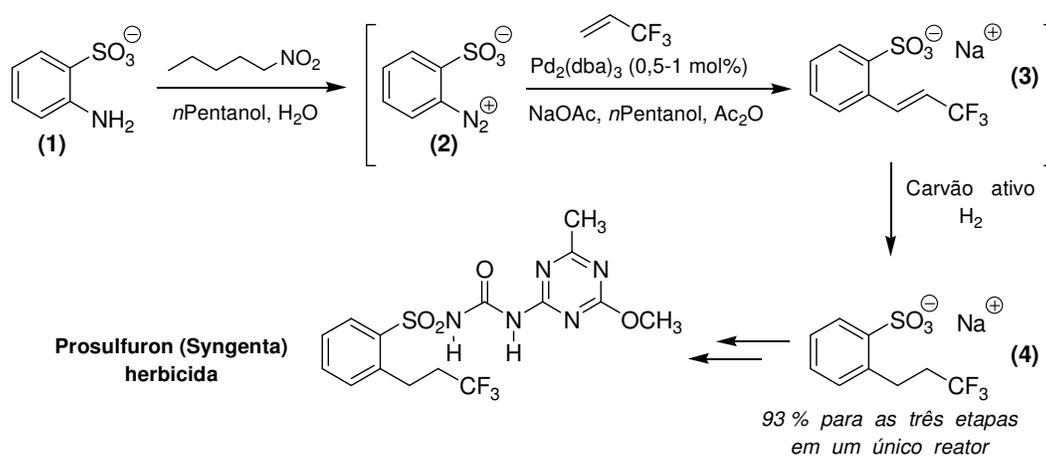
No que tange à viabilidade econômica, os sais de arenodiazônio, além de ter as anilinas por matéria-prima, são também os intermediários convencionais na síntese de haletos de quando se busca a preparação seletiva de um dado isômero de posição. Além disso, sais de arenodiazônio são precursores de fenóis, matéria-prima na síntese de triflatos de arila, classe de substâncias que também é empregada como R-X na reação de Heck.

Três exemplos do potencial econômico do uso dos sais de arenodiazônio em reações mediadas por paládio estão apresentados abaixo.

O processo industrial de preparação do herbicida Prosulfuron realizado pela empresa Syngenta (antiga Novartis Agro S.A.) lança mão de uma seqüência de três transformações químicas (diazotação, arilação de Matsuda-Heck e

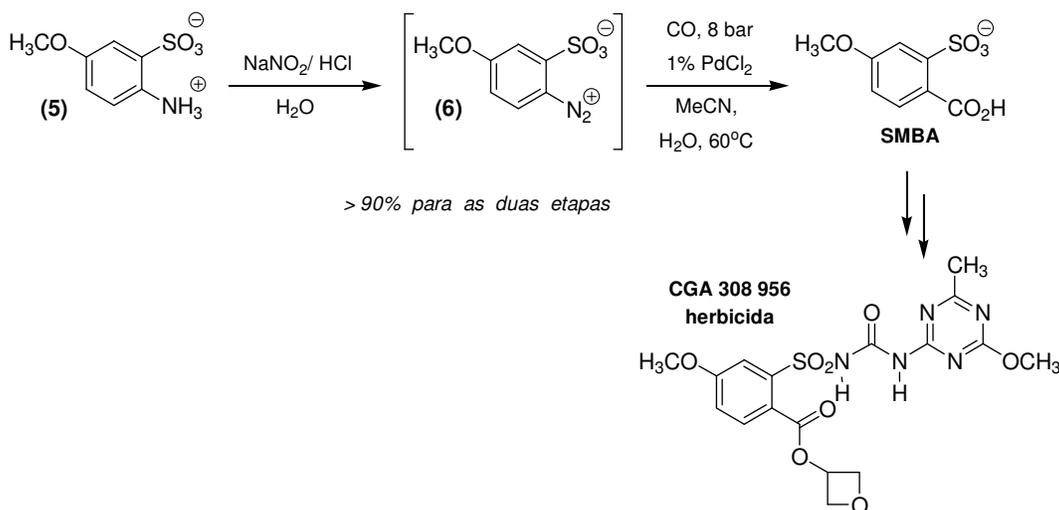
⁷ (a) Kikukawa, K.; Matsuda, T. *Chem. Lett.* **1977**, 159; (b) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Terao, N.; Wada, F.; Matsuda, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 2609; (c) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *Tetrahedron* **1981**, 37, 31.

hidrogenação catalítica) realizadas em um único reator para a preparação de (4) com rendimento de 93% em escala de multitoneladas⁸ (**Esquema 1.2**).



Esquema 1.2: Síntese industrial do Prosulfuron via reação de Heck empregando o sal de arenodiazônio (2).

A preparação do SMBA (ácido 2-sulfo-metoxibenzóico), intermediário para a síntese do também herbicida CGA 308 956, foi realizada em rendimentos superiores a 90 % por meio da diazotação de (5), seguida de carboxilação *in situ* do sal de arenodiazônio (6) mediada por paládio⁹ (**Esquema 1.3**).

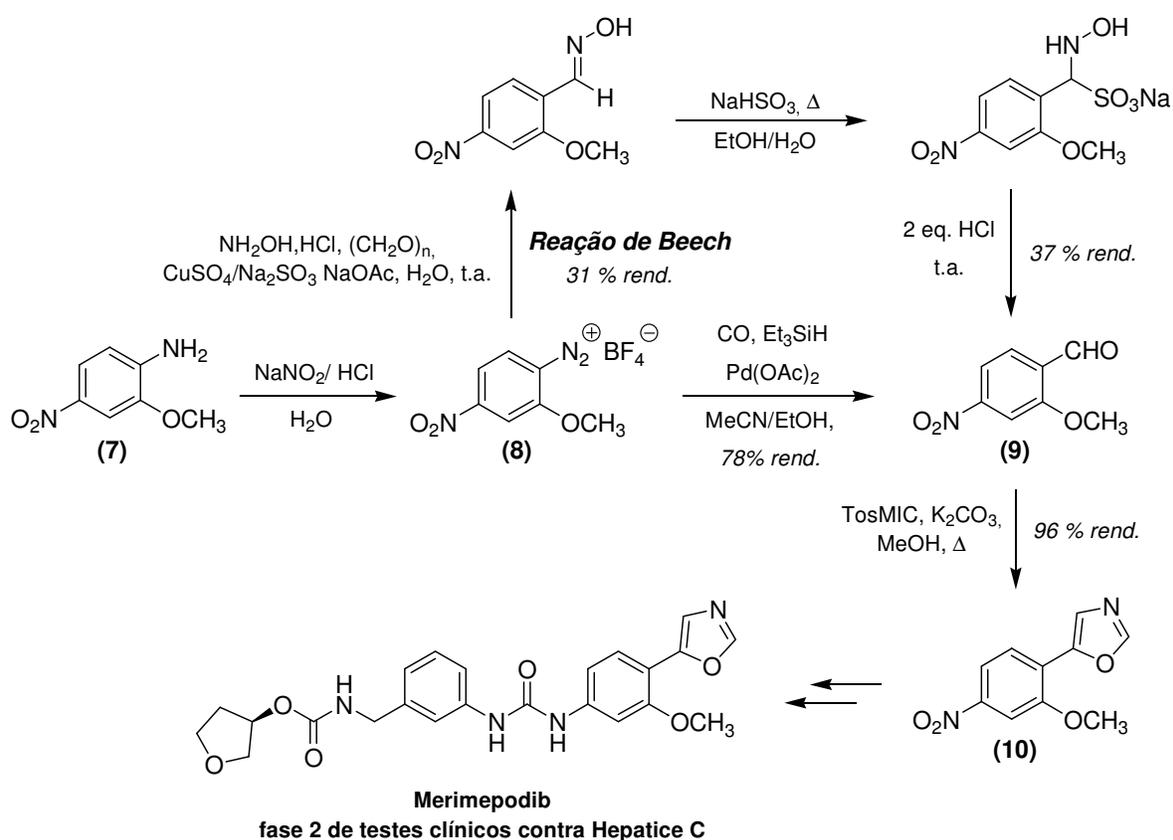


Esquema 1.3: Síntese do SMBA, intermediário na síntese de CGA 308 956.

⁸ Bader, R. R. ; Baumeister, P. ; Blaser, H.-U. *Chimia* **1996**, 50, 99; P. Baumeister, G. Seifert and H. Steiner (Ciba-Geigy AG), EP Patent 584043 (**1992**) (Chem. Abstr. (**1994**) 120, 322 928n).

⁹ Siegrist, U.; Rapold, T.; Blaser, H.-U. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, 7, 429.

O Merimepodib, molécula desenvolvida pela Vertex Pharmaceuticals Incorporated, é uma substância que se encontra em fase 2 de testes clínicos para tratamento da Hepatite C. Para suprir as quantidades necessárias para estes testes, a preparação em escala piloto do oxazol (**10**), intermediário na síntese do Merimepodib, foi alcançada pela carbonilação do sal de arenodiazônio (**8**) seguida da formação do oxazol pela reação de (**9**) com tosilato do isocianato de metila¹⁰. Este processo se mostrou bem mais eficiente que o original onde o aldeído (**9**) foi obtido em apenas 12 % de rendimento a partir de (**8**) por meio da reação de Beech (**Esquema 1.4**).



Esquema 1.4: Síntese do 5-(2-metoxi-4-nitrofenil)oxazol (**10**), intermediário na preparação de Merimepodib, candidata à droga para tratamento da Hepatite C.

Usualmente a reação de Matsuda-Heck tem $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e $\text{Pd}_2\text{dba}_3\cdot\text{dba}$ como fontes de paládio e se dá em solventes alcoólicos e acetonitrila. Ao se usar acetonitrila, as reações ocorrem à temperatura ambiente e no uso de solventes

¹⁰ Herr, R. J.; Fairfax, D. J.; Meckler, H.; Wilson, J. D. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 677.

alcoóicos, estas se dão à pelo menos 50°C. Existem também relatos do uso de THF como solvente ao se empregar Pd(OAc)₂ como fonte de paládio e sais de diidroimidazolium como precursores de ligantes carbeno¹¹. O uso de base se faz necessário, em especial, quando as olefinas utilizadas são sensíveis a espécies ácidas, em virtude do caráter ácido do complexo intermediário de hidreto de paládio gerado durante a reação¹². Há relatos do uso de outras fontes de paládio, como Pd/C¹³, Pd/CaCO₃¹⁴, e os complexos (11)¹⁵, (12), (13) e (14)¹⁶.

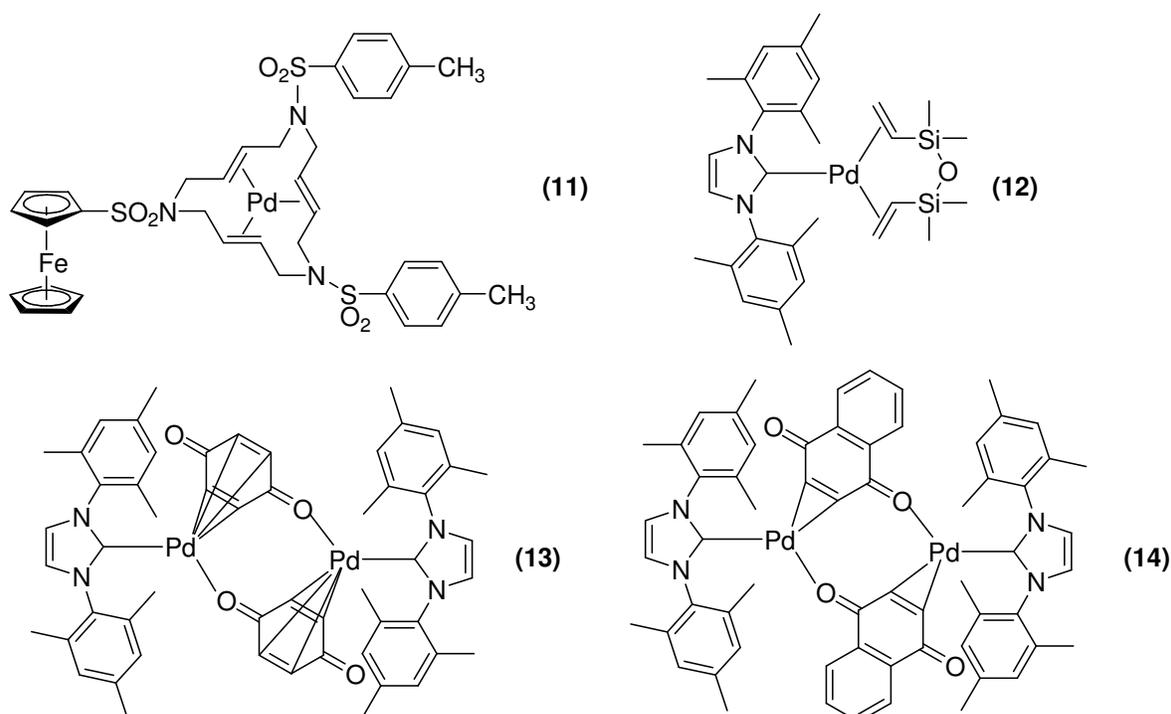


Figura 1.1: Complexos de paládio já empregados na arilação de Matsuda-Heck.

Nos últimos anos, nosso grupo de pesquisas tem lançado mão de sais de arenodiazônio para alcançar a síntese de uma série de substâncias de interesse

¹¹ Andrus, M. B.; Song, C.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2079.

¹² (a) Patto, D. S. C. Tese de doutorado. Unicamp - Fevereiro de 2003; (b) Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1553.

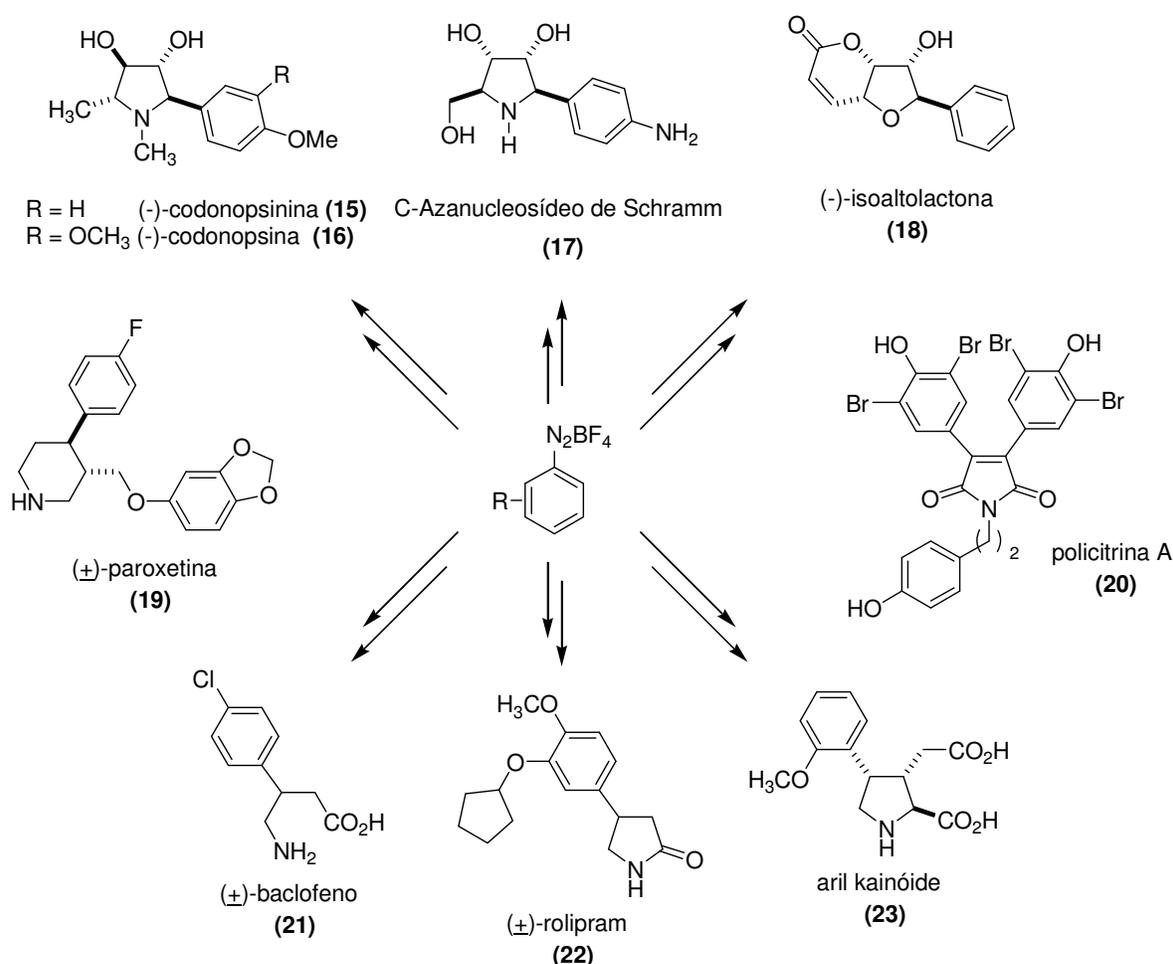
¹³ Beller, M.; Kühlein, K. *Synlett* **1995**, 441.

¹⁴ Brunner, H.; Le Cousturier de Courcy, N.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4815.

¹⁵ Masllorens, J.; Moreno-Mañas, M.; Pla-Quintana, A.; Rognans, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1559.

¹⁶ Selvakumar, K.; Zapf, A.; Spannenberg, A.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 3901.

por meio da reação de Matsuda-Heck em olefinas com os mais variados padrões de substituição e natureza eletrônica e estérea¹⁷ (**Esquema 1.5**).

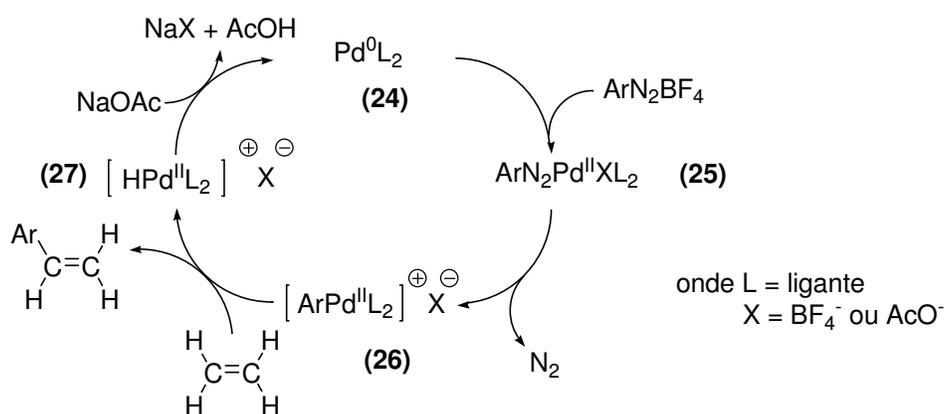


Esquema 1.5: Exemplos de substâncias de interesse sintetizadas em nosso grupo de pesquisas por meio da reação de Matsuda-Heck.

O mecanismo proposto por T. Matsuda e colaboradores para esta versão da reação de Heck difere em poucos aspectos daquele proposto para a versão que emprega haletos de arila (mecanismo neutro) (**Esquema 1.6**). Após a etapa

¹⁷ (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) Severino, E. A.; Costenaro, E. R.; Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 305; (d) Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 741; (e) Garcia, A. L. L.; Carpes, M. J. S.; Montes de Oca, A. C. B.; dos Santos, M. A. G.; Santana, C. C.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1050; (f) Pastre, J. C.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1657; (g) Meira, P. R. R.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D. *Synthesis* **2007**, 2279; (h) da Silva, K. P.; Godoi, M. N.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2815; (i) Burtoloso, A. C. B.; Garcia, A. L. L.; Miranda, K. C.; Correia, C. R. D. *Synlett* **2006**, 3145.

de adição oxidativa entre a espécie de Pd(0) **(24)** e sais de arenodiazônio, existe a formação de um complexo arildiazenato **(25)** (**Esquema 1.6**). Complexos de paládio¹⁸ e platina¹⁹ desta natureza já foram isolados e caracterizados. Esses se mostraram suscetíveis à extrusão de nitrogênio molecular, que leva à formação de um complexo catiônico de paládio(II) **(26)** que se assemelha àquele presente nas reações de Heck que empregam triflato como nucleóforo ou haletos na presença de sais de Tl(I) ou Ag(I), onde estes metais são capazes de seqüestrar haletos da esfera de coordenação do paládio. Este tipo de caminho de reação é conhecido como mecanismo polar ou catiônico e foi primeiramente proposto por W. Cabri²⁰ e T. Hayashi²¹ independentemente.



Esquema 1.6: Mecanismo proposto por T. Matsuda e colaboradores para a reação de Heck com sais de arenodiazônio.

Na etapa de carbopaladação de um caminho de reação catiônico, o átomo de paládio de **(26)**, coordenativamente insaturado e eletronicamente deficiente, se liga ao carbono da olefina com maior densidade de carga negativa. Esta característica mecanística pode ser aproveitada na solução de problemas de regioseletividade na arilação de olefinas polarizadas.

Apesar de vários resultados alcançados em nosso grupo de pesquisas terem sido obtidos pela arilação de enecarbamatos, enamidas e enoléteres^{12 e}

¹⁸ Yamashita, R.; Kikukawa, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *J. Organometallic Chem.* **1980**, *201*, 463.

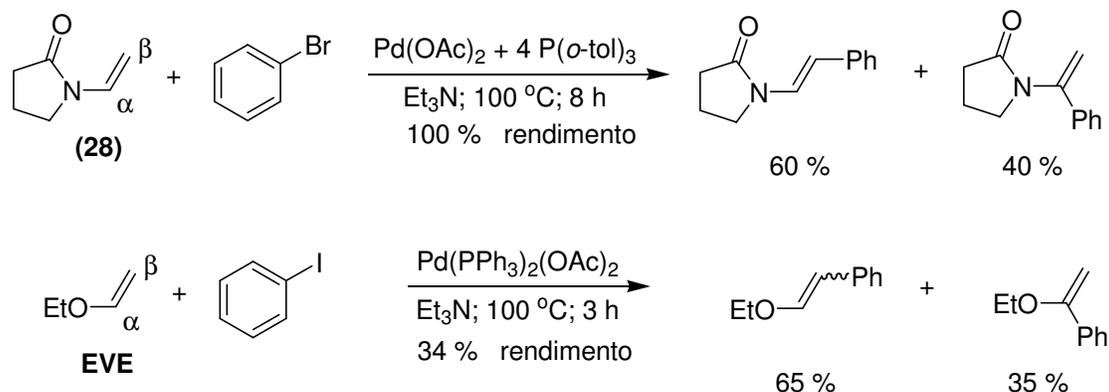
¹⁹ Cenini, S.; Ugo, R.; La Monica, G. *J. Chem. Soc. (A)* **1971**, 3441.

²⁰ Cabri, W.; Candiani, I.; DeBernardinis, S.; Francalanci, F.; Penco, S.; Santi, R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5796.

²¹ Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1417.

^{17a,b,c,g}, T. Matsuda e colaboradores⁷ relataram ausência de reatividade da enamida 1-ciclopentenilpirrolidina frente às condições por eles descritas (**Tabela 1.2**). Os mesmo autores também relataram rendimento de 15 % na arilação do *n*-butilviniléter (BVE), sendo que o produto isolado se apresentou como uma mistura de acetofenona e fenilacetaldeído na razão de 85:15, respectivamente.

A arilação de Heck de enoléteres acíclicos, como o BVE, bem com enamidas acíclicas tem sido objeto de estudo de vários grupos de pesquisas²². Resultados obtidos por R. F. Heck e colaboradores²³ na arilação da *N*-vinilpirrolidona (**28**) apresentaram, apesar do rendimento quantitativo, uma baixa regioseletividade (α/β ; 40/60) (**Esquema 1.7**). Resultado semelhante foi obtido por G. D. Daves, Jr e colaboradores para a arilação do etilviniléter (**EVE**) (α/β ; 35/65)²⁴.



Esquema 1.7: Arilação de Heck de (**28**) e **EVE** com haletos de arila.

Trabalhos posteriores mostraram que um ganho na regioseletividade para arilação do carbono olefínico α está associado com a natureza eletrônica do paládio²². W. Cabri e colaboradores lançaram mão do mecanismo catiônico com o emprego de triflatos de arila e ligantes bidentados de fosfina como o DPPP para

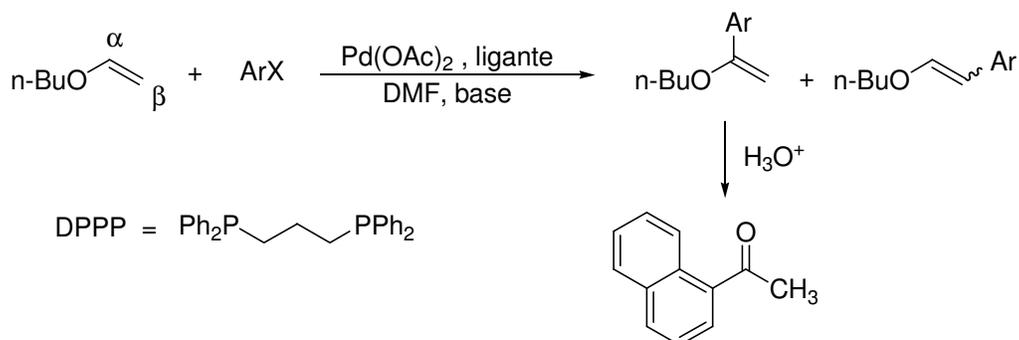
²² Para revisão sobre o tema: (a) Daves, G. D., Jr.; Hallberg, A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1433; (b) Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2; (c) Larhed, M.; Hallberg, A.; Scope, Mechanism, and Other Fundamental Aspects of the Intermolecular Heck Reaction. In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E.-i., Ed.; Wiley & Sons Inc.: New York, **2002**; Vol. 1, pp 1133-1178.

²³ Ziegler, C. B.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2949.

²⁴ Arai, I.; Daves, G. D., Jr. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 21.

assegurar uma alta seletividade da arilação no carbono α do BVE²⁵. Estes mesmos autores verificaram que o emprego de sais de Tl(I) na arilação do BVE com haletos de arila na presença de DPPP também levavam a uma alta regioseletividade para arilação no carbono α (**Tabela 1.3**)²⁶.

Tabela 1.3: Variação da razão de produto de arilação α/β do BVE em função do mecanismo da reação de Heck.



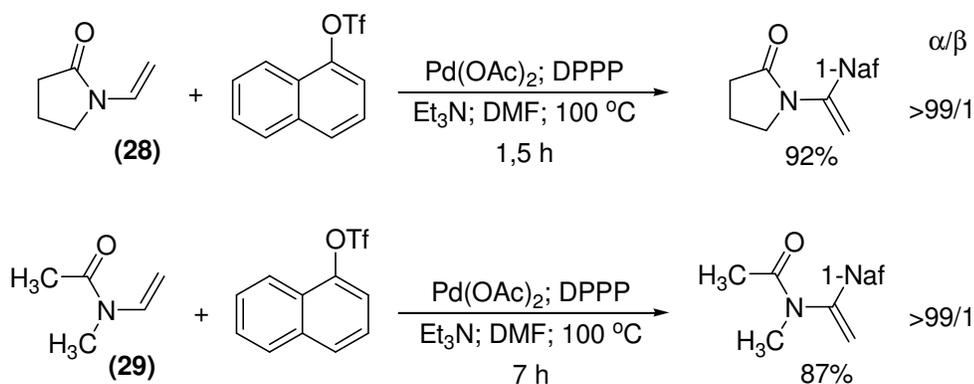
ArX	ligante	base	condições	α/β	cetona / %	mecanismo
Iodeto de 1-Naftila	DPPP	Et_3N	100°C; 18h	67/33	63	Neutro
Iodeto de 1-Naftila	DPPP	TIOAc	80°C; 1h	>99/1	92	Catiônico
Brometo de 1-Naftila	DPPP	Et_3N	100°C; 18h	61/39	54	Neutro
Brometo de 1-Naftila	DPPP	TIOAc	80°C; 0,7h	>99/1	97	Catiônico
Triflato de 1-Naftila	PPh_3	Et_3N	100°C; 1,5h	63/37	55	Neutro
Triflato de 1-Naftila	DPPP	Et_3N	60°C; 0,5h	>99/1	97	Catiônico

O emprego dessas condições experimentais também apresentou alta regioseletividade na arilação de enamidas como **(28)** e **(29)**, demonstrando a versatilidade desta metodologia²⁷ (**Esquema 1.8**).

²⁵ Cabri, W.; Candiani, I.; Bedeschi, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3654.

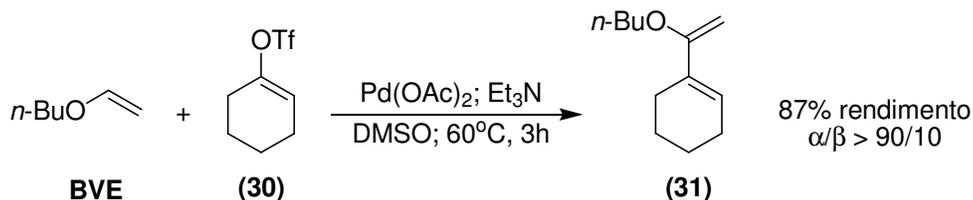
²⁶ (a) Cabri, W.; Candiani, I.; Bedeschi, A.; Santi, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1753; (b) Cabri, W.; Candiani, I.; Bedeschi, A.; Penco, S.; Santi, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1481.

²⁷ Cabri, W.; Candiani, I.; Bedeschi, A.; Santi, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3558.



Esquema 1.8: Arilação de Heck de enamidas com total regioseletividade em C α .

O primeiro exemplo de vinilação de alquilviniléteres regioseletiva em favor do produto α foi descrito por A. Hallberg e colaboradores²⁸ (**Esquema 1.9**). O que surpreende neste trabalho é a elevada seletividade em favor do produto de vinilação no carbono α sem o auxílio de ligantes, fato igualmente atribuído pelos autores à natureza catiônica do complexo de paládio cataliticamente ativo.

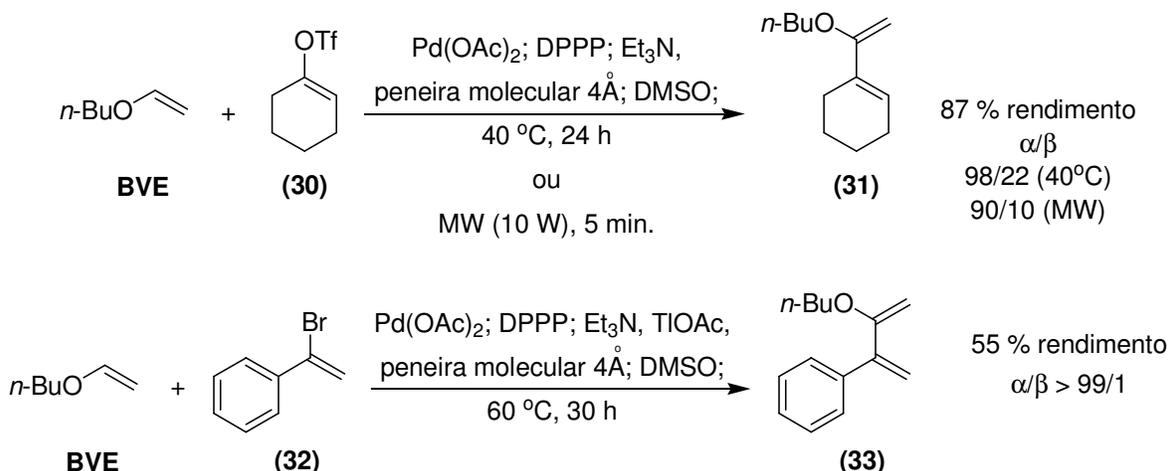


Esquema 1.9: Primeiro relato da vinilação de Heck do BVE.

Os mesmos autores aperfeiçoaram este trabalho ao empregar não apenas os triflatos mas também os brometos de vinila, fato este igualmente alcançado pelo uso de acetato de tálio como agente capturador de brometo no meio reacional²⁹ (**Esquema 1.10**). Seletividades, na sua grande maioria, superiores a 99:1 em favor do produto de vinilação no carbono α e curtos períodos de reação ao lançar mão de irradiação do meio reacional com microondas são os pontos favoráveis da metodologia, apesar da necessidade de se empregar DPPP como ligante para o paládio.

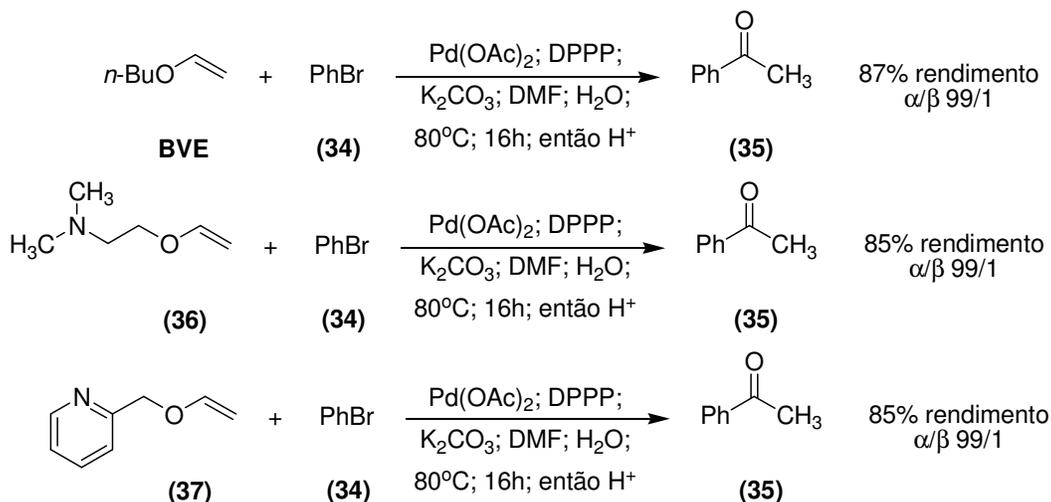
²⁸ Andersson, C. -M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1502.

²⁹ Vallin, K. S. A.; Larhed, M.; Johansson, K.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4537.



Esquema 1.10: Aperfeiçoamento da vinilação de Heck do BVE.

Outra contribuição dada por A. Hallberg e colaboradores diz respeito à reação de Heck entre brometos de arila e vinila com o BVE livre de sais de tálio e prata³⁰ (**Esquema 1.11**). Este procedimento se baseou em um sistema de solvente composto por DMF aquosa, tendo como base o K_2CO_3 . Apesar das temperatura elevadas e longos tempos de reação, os produtos de α -arilação foram obtidos em rendimento entre 45% e 96%, com exceção dos brometos de vinila cujos rendimentos não ultrapassaram 23%.

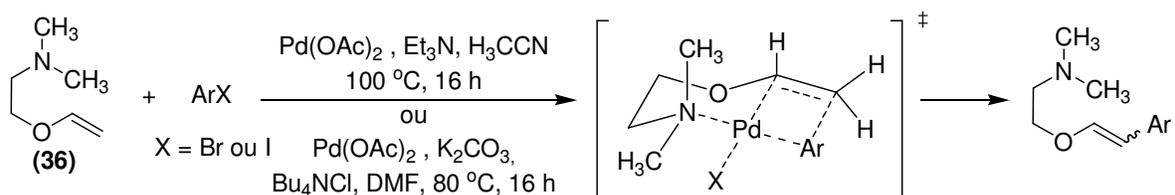


Esquema 1.11: Elevada seletividade na reação Heck de viniléteres com brometos de arila sem emprego de sal de tálio.

³⁰ Vallin, K. S. A.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4340.

As seletividades foram superiores a 98:2 com exceção de pouquíssimos exemplos. Os autores atribuíram a excelente regioseletividade ao elevado caráter polar do meio reacional, responsável por garantir a completa formação do intermediário catiônico de paládio.

Outro ponto que chamou atenção neste trabalho foi a elevada seletividade em favor do produto de arilação no carbono α para as olefinas **(36)** e **(37)**³¹. Estas olefinas, quando submetidas às condições de arilação de Heck, fornecem de maneira seletiva o produto de arilação no carbono β , fato este atribuído pelos autores à estabilização do estado de transição que leva ao produto de arilação no carbono β . Esta estabilização seria conferida pela coordenação do átomo de nitrogênio com o átomo de paládio, condição esta não alcançada no estado de transição que leva à formação do produto de arilação no carbono α (**Esquema 1.12**).



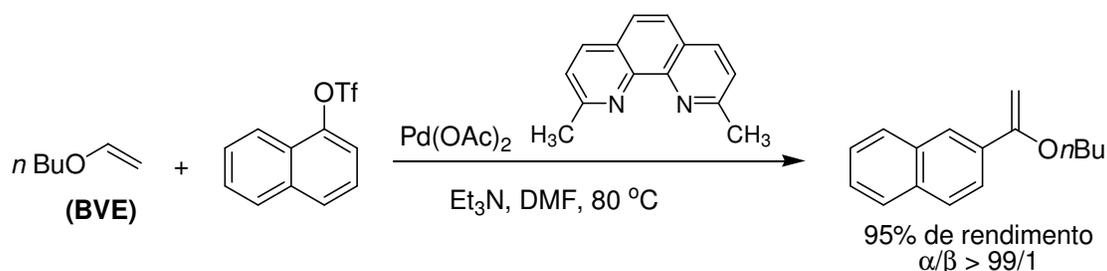
Esquema 1.12: Elevada seletividade para o produto de arilação no carbono β na reação Heck de viniléteres com haleto de arila por meio da assistência do nitrogênio na estabilização do estado de transição.

Esta versatilidade no controle da regioseletividade na reação de Heck de **(36)** possibilitou a síntese seletiva de 2,2-diarilacetofenonas, 2-arilacetofenonas e diarilacetaldeídos simplesmente pelo arranjo correto das condições experimentais empregadas para a arilação de Heck³² (**Esquema 1.13**).

³¹ Andersson, C. -M.; Larsson, J.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5757.

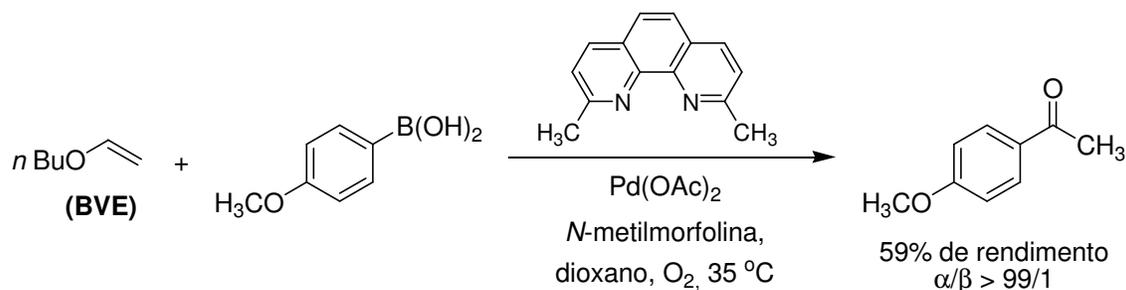
³² Nilsson, P.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8217.

Além de fosfinas bidentadas, o uso de 1,10-fenantrolinas conduziu a elevadas seletividades em favor do produto de arilação no carbono α do BVE e enamidas acíclicas com triflatos de arila³⁴. Um fato que chama a atenção neste trabalho é que o rendimento e a regioseletividade são dependentes da natureza eletrônica da porção aromática do triflato de arila empregado. Anéis aromáticos com grupos doadores de elétrons conduziram a baixas conversões e razões $\alpha/\beta > 99/1$, aqueles que tem grupos retiradores apresentam conversões $> 99\%$ e razões α/β de até 84/16 (**Esquema 1.15**).



Esquema 1.15: Uso de 1,10-fenantrolinas como ligantes na arilação de BVE .

Resultado semelhante foi obtido no uso de ácidos borônicos na arilação do BVE e enamidas acíclicas mediada por paládio(II)³⁵ (**Esquema 1.16**).



Esquema 1.16: Uso de 1,10-fenantrolinas como ligantes na arilação de BVE com ácidos borônicos mediada por paládio(II).

Além dos trabalhos anteriormente citados, há outros relatos de arilação de enoléteres e enamidas acíclicas com elevada regioseletividade em favor do produto de arilação no carbono α . Todavia, estes não serão comentados neste

³⁴ Cabri, W.; Candiani, I.; Bedeschi, A.; Santi, R. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 7421.

³⁵ Andappan, M. M. S.; Nilsson, P.; von Schenck, H.; Larhed M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5212.

trabalho devido ao fato de que, apesar da contribuição ao tema, são variações dos trabalhos já citados onde a inovação reside:

- a) no uso de irradiação com microondas juntamente com o uso de um ligante tipo DPPP com os anéis aromáticos perfluorados³⁶;
- b) no uso de dioxano como solvente em sistemas catalíticos com ligantes bidentados de fosfinas e Pd₂dba₃ como fonte de paládio³⁷;
- c) ou o uso de um novo ligante bidentado de fosfina baseado no DPPP, que promove o uso de brometos de arila sem o emprego de sais de tálio ou prata³⁸.

³⁶ Vallin, K. S. A.; Zhang, Q.; Larhed, M.; Curran, D. P.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6639.

³⁷ (a) Hansen, A. L.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5997; (b) Hansen, A. L.; Skrydstrup, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5585.

³⁸ Liu, S.; Berry, N.; Thomson, N.; Pettman, A.; Hyder, Z.; Mo, J.; Xiao, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7467.

1.2 Objetivos

Apesar da contribuição trazida por esses resultados para arilação de Heck de olefinas eletronicamente ricas, esses experimentais apresentam algumas exigências tais como:

- o emprego de fosfinas como ligantes;
- solventes anidros e desgaseificados;
- temperaturas superiores a 80°C;
- atmosfera inerte;
- emprego de excesso de olefina (> 200 mol%);
- tempos de reação geralmente longos.

Estas restrições podem ser limitantes na sua aplicação acadêmica ou industrial.

Como pode ser observado, o emprego de um sistema catalítico que promova um ciclo catalítico do tipo catiônico favorece a obtenção regioseletiva do produto de arilação no carbono α . Associado a esta característica, a reação de Matsuda-Heck também apresenta condições experimentais livre de fosfinas, temperatura ambiente, condições aeróbicas e curtos períodos de reação.

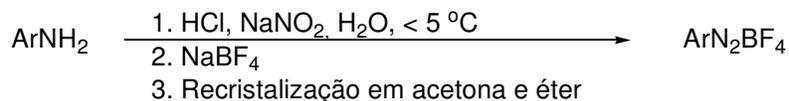
Em função da ausência de informações sobre a aplicação da reação de Matsuda-Heck na arilação de enoléteres, enamidas e enecarbamatos acíclicos, tomou-se por objetivo deste trabalho a investigação metodológica do uso de sais de arenodiazônio na arilação de olefinas eletronicamente ricas mediada por paládio(0).

1.3 Resultados e discussão.

1.3.1. Preparação dos tetrafluoroboratos de arenodiazônio.

Os tetrafluoroboratos de arenodiazônio foram preparados de acordo com o procedimento já descrito na literatura³⁹.

Tabela 1.4: Preparação dos sais de arenodiazônio.



	Ar	Rendimento / %	Ponto de fusão / °C (dado lit./ °C)
(38)	4-MeOPh	45	135-137 (139)
(39)	2-MeOPh	63	108-109 (110-113)
(40)	4-MePh	72	106-108 (110)
(41)	β-naftil	76	109-111 (108 e 116)
(42)	Ph	60	120-122 (121)
(43)	4-FPh	63	150-153 (154)
(44)	4-ClPh	44	136-138 (n.d.) ^a
(45)	4-BrPh	57	130-132 (133)
(46)	3,4-ClPh	58	143-146 (n.d.) ^a
(47)	4-NO ₂ Ph	65	139-140 (142)
(48)	3-NO ₂ Ph	63	168-169 (170 e 178)

a. não descrito na literatura

Apesar da literatura relatar rendimentos superiores a 80 % para a síntese desses, nenhum dos experimentos alcançou tal êxito. Este fato foi atribuído à pureza das aminas empregadas. Em todos os casos, com exceção da anilina que foi previamente destilada, as matérias primas foram utilizadas sem purificação prévia, mesmo que na sua maioria elas se apresentavam como sólidos com coloração entre marrom e preto. Mesmo com os baixos rendimentos, todos os sais

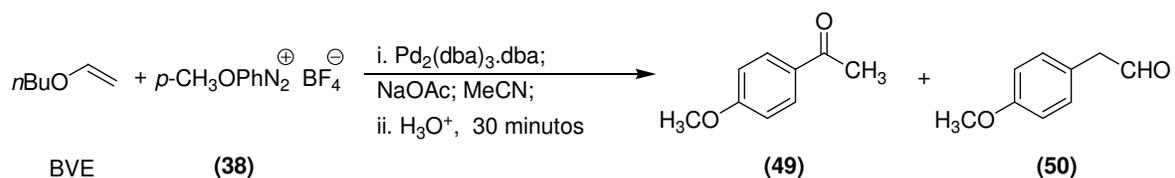
³⁹ Roe, A. *Org. Reactions* **1948**, 5, 193.

obtidos apresentaram faixa de temperatura de fusão estreita e coerente com o ponto de fusão descrito para tais substâncias na literatura.

1.3.2. Reação de arilação de Heck do Butilviniléter (BVE) com ArN_2BF_4

O butilviniléter (**BVE**) e o tetrafluoroborato de 4-metóxfenildiazônio (**38**) foram escolhidos como substâncias modelo em uma avaliação sistemática das variáveis de reação, objetivando encontrar as melhores condições para a arilação desejada. Para agilizar este trabalho, o rendimento do produto esperado (**49**) foi obtido por meio de uma curva de calibração para CG baseada no método do padrão interno. Por meio desta curva, onde o pentadecano atuou como padrão interno, foi possível verificar que as melhores condições experimentais se referem ao experimento 5 da **Tabela 1.5**.

Tabela 1.5: Condições experimentais testadas para a arilação do BVE com (**38**)



Exp	BVE/(38)	Temp / °C	$Pd_2(dba)_3.dba$ / mol %	NaOAc / mol %	Rend. (49) / %
1	3/1	20	2	400	78
2	3/1	30	2	400	80
3	3/1	40	2	400	69
4	3/1	50	2	400	65
5	1/1	30	2	400	88
6	5/1	30	2	400	72
7	3/1	30	1	400	12
8	3/1	30	4	400	76
9	3/1	30	2	200	57
10	3/1	30	2	600	77
11	1/1	30	1	200	72

O rendimento da reação se mostrou dependente da temperatura em que a reação foi conduzida (experimentos 1, 2, 3 e 4). Sendo que temperaturas reacionais próximas à 30 °C conduzem a melhores resultados. Este fato será discutido com maior profundidade no Capítulo 2 referente ao estudo do mecanismo do ciclo catalítico da arilação de Matsuda-Heck.

O emprego independente de quantidades inferiores a 2 mol% da fonte de paládio (experimento 7), com relação à quantidade de **(38)** empregada, conduziu à queda no rendimento da reação quando comparado com o resultado dos experimentos 2 e 5. O mesmo efeito foi observado no uso de quantidades inferiores a 400 mol% de NaOAc (experimento 9). Todavia a redução conjunta da quantidade de Pd₂dba₃.dba e do NaOAc (experimento 11) conduziu a um resultado bem diferente daquele obtido no experimento 7.

Uma tentativa de racionalização para estes eventos se baseia na proposta de que a arilação de Matsuda-Heck tenha por espécies cataliticamente ativas complexos catiônicos de paládio em equilíbrio com espécies neutras contendo AcO⁻ na esfera de coordenação do paládio⁷. A redução na concentração de Pd₂dba₃.dba, condição do experimento 7, conseqüentemente acarreta na presença de excesso de AcO⁻ com relação às espécies catiônicas supostamente envolvidas na etapa de carbopaladação do BVE. Este excesso de AcO⁻ desloca o equilíbrio entre as espécies catiônicas e neutras em favor das últimas. Isso reduz, no meio reacional, a concentração das espécies cataliticamente ativas e conseqüentemente a eficiência da reação. A baixa solubilidade do NaOAc em acetonitrila limita a quantidade de AcO⁻ presente no meio reacional de forma a permitir o funcionamento do ciclo catalítico da reação em estudo mesmo com o uso de quantidades de NaOAc superiores a 400 mol%, situação vivenciada no experimento 10. Ao se reduzir de forma conjunta as quantidades da fonte de paládio e base o desequilíbrio entre os equilíbrios propostos é minimizado, fato que conduz à manutenção do resultado da reação nas condições descritas para o experimento 10.

A troca do NaOAc por NaHCO₃, K₂CO₃, 2,6-di-*tert*butil-4-metilpiridina, esponja de prótons (Proton Sponge[®]), Et₃N e DIPEA no procedimento adotado na reação em estudo conduziu à formação do produto esperado em rendimentos inferiores a 5 % por CG. No caso da esponja de prótons, ocorreu evolução de gases, provavelmente nitrogênio molecular, que levou à total decomposição dos materiais de partida. Este resultado reforça a hipótese apresentada no parágrafo anterior sobre o papel do ânion acetato no ciclo catalítico da reação em estudo. Este fato vai de encontro à racionalização apresentada por C. Amatore e colaboradores⁴⁰ no estudo da reação de Heck promovida por complexo de paládio contendo fosfinas. Neste trabalho os autores propõem que tanto o complexo neutro contendo acetato na esfera de coordenação do paládio, PhPd(OAc)(PPh₃)₂, quanto a espécie catiônica PhPd(PPh₃)₂⁺ são cataliticamente competentes. Contudo, esta última apresenta menor reatividade frente ao estireno na etapa de carbopaladação que conduz ao produto. Essas diferenças entre as interpretações dadas para a reação de Matsuda-Heck e aquela estudada por C. Amatore e colaboradores serão mais profundamente discutidas no Capítulo 2 referente ao estudo do mecanismo do ciclo catalítico da arilação de Matsuda-Heck.

O uso independente de quantidades superiores a 100 mol% de BVE (experimentos 1 a 4 e 6), 2 mol% de Pd₂dba₃.dba, e 400 mol% de NaOAc, com relação à quantidade de **(38)** empregada, não conduziram a uma melhora no resultado da reação.

Outros solventes como diclorometano, benzonitrila e cicloexano foram testados porém, em nenhum dos casos foi observado rendimento superior a 5% CG.

O 2-arilacetaldeído **(50)**, produto de arilação em C β , foi detectado por análise com CG/EM do bruto de reação em percentuais inferiores a 1% com relação à **(49)** (**Figura 1.2**).

⁴⁰ (a) Amatore, C.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 254; (b) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 314

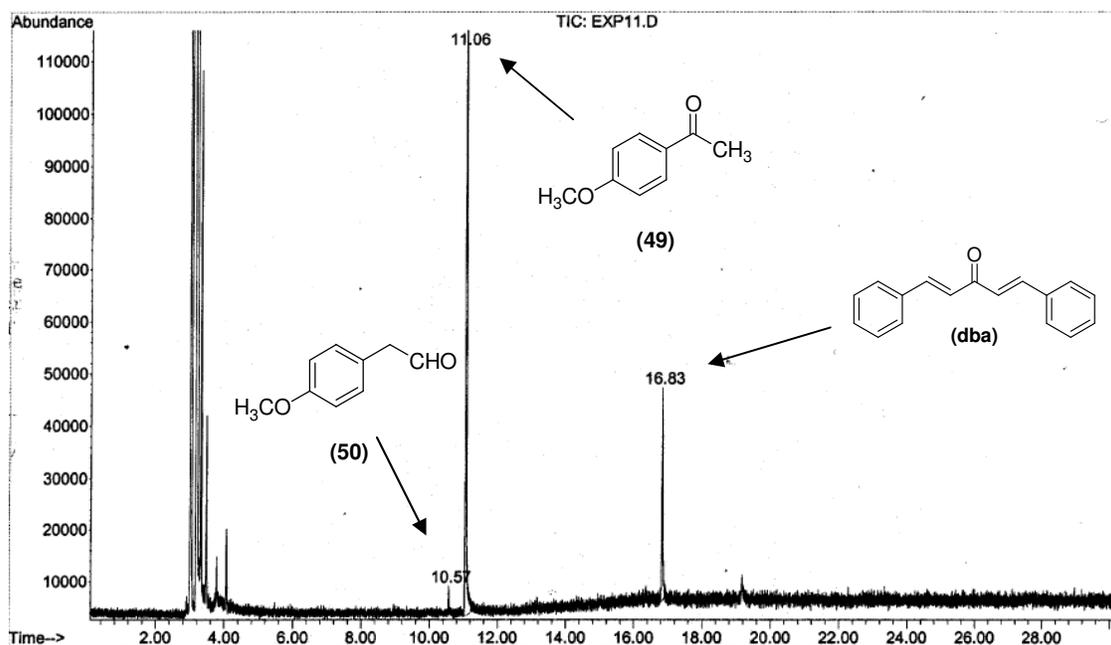
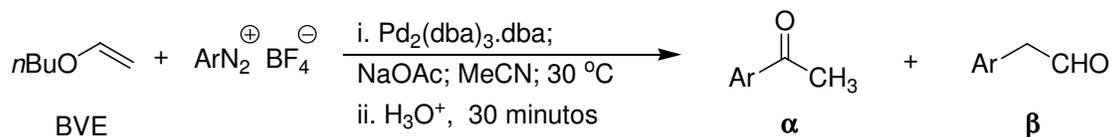


Figura 1.2: Cromatograma do bruto de reação para a arilação do BVE com (38)

De posse dessas condições experimentais iniciou-se a verificação do escopo desta reação ao se isolar os produtos de reação entre BVE e os sais de arenodiazônio (38) a (48) (Tabela 1.6).

O emprego das condições experimentais referentes ao experimento 5 da Tabela 1.5 levou à obtenção dos produtos desejados com rendimentos que variaram em função da natureza eletrônica do anel aromático do sal de arenodiazônio. A presença de grupos retiradores de elétrons na porção arílica desses sais não permitiram a arilação do BVE.

Tabela 1.6: Arilação do **BVE** com os sais de arenodiazônio (**38**) a (**48**) promovida por Pd(0)^a.

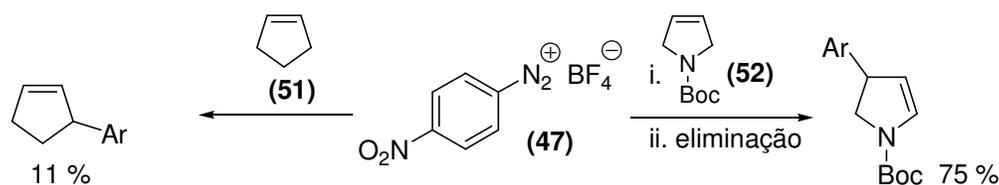


experimento	Sal de Arenodiazônio	Rendimento α / % ^b	α/β
1	4-MeOPh (38)	80	> 99:1
2	2-MeOPh (39)	38	> 99:1
3	4-MePh (40)	64	98:2 ^d
4	β -naftil (41)	73	> 99:1 ^d
5	Ph (42)	60	95:5 ^d
6	4-F (43)	11 ^c	72:28 ^d
7	4-Cl (44)	< 5 ^c	36:64 ^d
8	4-Br (45)	14 ^c	78:22 ^d
9	3,4-Cl (46)	-	d,e
10	4-NO ₂ (47)	-	d,e
11	3-NO ₂ (48)	-	d,e

- Condições experimentais: reação feita em acetonitrila 0,15 mol.L⁻¹ com relação ao **BVE**, 1 mmol de BVE, 100 mol% de **R-(12)**, 400 mol% de NaOAc, 2 mol% de Pd₂(dba)₃.dba;
- Rendimento médio de duas reações do produto isolado por destilação.
- Rendimento estimado por cromatografia gasosa
- Os produtos de dediazotação (Ar-H) e homocoplamento (Ar-Ar) foram detectados em quantidades inferiores a 5 %, com exceção de (4-BrPh)₂ que foi detectado em 12 %.
- O produto de arilação em C ^{β} foi detectado em < 5 % de rendimento estimado por CG

Esta mesma tendência foi observada em trabalhos previamente realizados em nosso grupo de pesquisas com olefinas endocíclicas eletronicamente ricas^{12a} e por Matsuda e Kikukawa na arilação do ciclopenteno (**51**)⁴. Todavia, o emprego de (**47**) na arilação da *N*-Boc-3-pirrolina (**52**), igualmente realizada em nosso grupo

de pesquisas⁴¹, levou à formação do produto de arilação em 78% de rendimento (**Esquema 1.17**)



Esquema 1.17: Resultados do emprego de (47) na arilação de Heck de outras olefinas.

Esses resultados sugerem que os baixos rendimentos observados para o emprego de (43), (44), (45), (46), (47), e (48) tem como causas conjuntas a natureza eletrônica dos sais de arenodiazônio e da olefina a ser arilada.

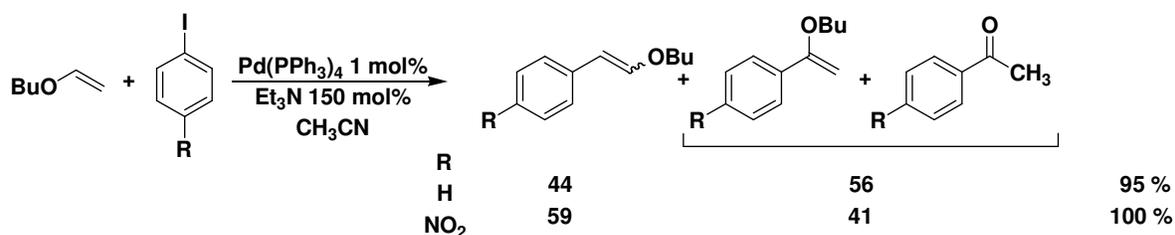
Por se tratarem de substâncias já descritas na literatura, todos os produtos isolados foram caracterizados por RMN¹H e espectrometria de massas.

A análise do bruto de reação dos experimentos apresentados na **Tabela 1.6** revelou uma redução da seletividade em favor do produto de arilação no carbono α à medida que sais de arenodiazônio contendo grupos retiradores de elétrons foram empregados. O extremo desta queda na seletividade para a arilação em C α foi observado no emprego dos sais de arenodiazônio contendo grupo nitro (47) e (48) bem como daquele com dois cloros (46), onde apenas o aldeído foi detectado em < 5% de rendimento estimado por cromatografia gasosa.

Estes resultados se assemelham àqueles obtidos por A. Hallberg e G. D. Daves, Jr⁴² empregando haletos de arila contendo o grupo nitro, bem como daqueles descritos por W. Cabri³⁴ e M. Larhed³⁵ no uso de 1,10-fenantrolinas como ligantes na arilação entre BVE e triflatos de arila e ácidos borônicos, respectivamente (**Esquema 1.18**).

⁴¹ Carpes, M. J. S.; Correia, C. R. D. *Synlett* **2000**, 1037.

⁴² Andersson, C. -M.; Hallberg, A.; Daves, G. D., Jr. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3529.

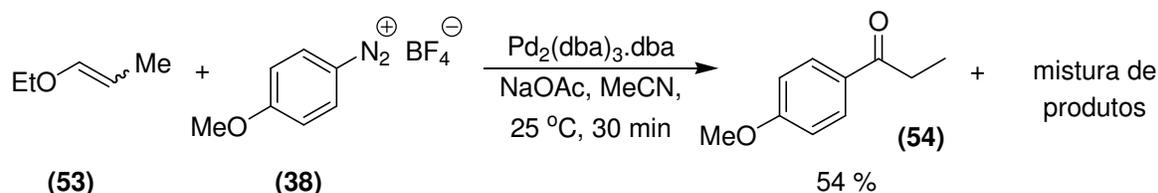


Esquema 1.18: Substituintes nos haletos de arila versus regioquímica da arilação de BVE mediada por paládio⁴².

A formação dos produtos de dediazotização e homoacoplamento foram igualmente detectados e o seu percentual de formação foi dependente da natureza eletrônica do sal de diazônio utilizado.

1.3.3. Reação de arilação de Heck do etilpropeniléter (53) com (38).

Apesar das limitações na reação de Heck entre o BVE e sais de arenodiazônio contendo grupos retiradores de elétrons, esta metodologia foi testada também na arilação do etil-propeniléter (53) com (38) (Esquema 1.19).

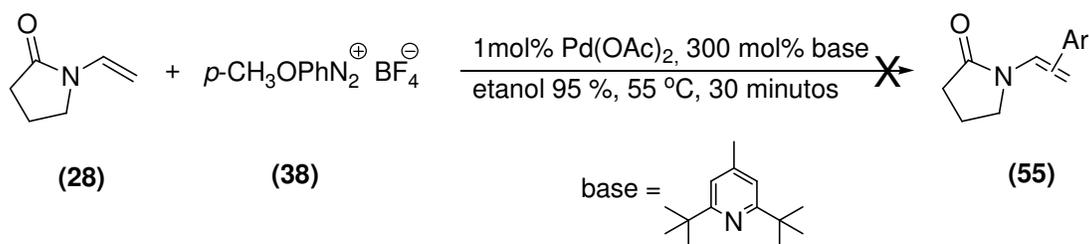


Esquema 1.19: Etilpropeniléter (53) nas condições de arilação de Heck com (38).

Pela análise de CCD, foi verificada a formação de vários produtos. A análise de CG revelou que um deles compunha 84% da mistura. Este foi isolado por cromatografia rápida em coluna de sílica e caracterizado como a cetona (54) em um rendimento de 54 %.

Na escala empregada na reação (1 mmol de (53)), os demais produtos, representavam 10 mg. Contudo, sua análise por RMN ¹H não nos deu subsídios para inferir a composição desta mistura.

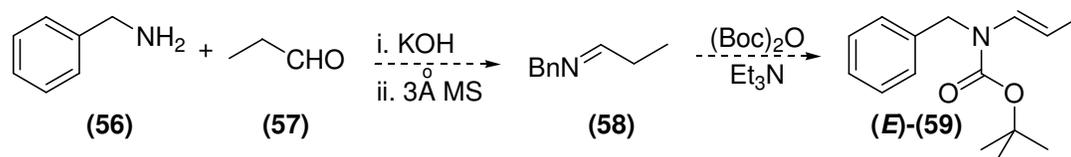
ocorreu recuperação da olefina de partida como nos experimentos anteriormente descritos (**Esquema 1.21**).



Esquema 1.21: Novas tentativas de arilação de **(28)** com **(38)** mediada por Pd(0).

1.3.5. Síntese do enecarbamato (*E*)-**(59)** e das enamidas (*E*)-**(57)**, (*Z*)-**(57)**, (*E*)-**(36)**, (*Z*)-**(36)** e sua aplicação nas condições de arilação de Heck estabelecidas para BVE.

Com o objetivo de verificar se a falta de reatividade da *N*-vinil-2-pirrolidona **(28)** era um fator intrínseco desta enelactama, foi iniciada a síntese do enecarbamato (*E*)-**(59)**. Esta se daria por meio da preparação da imina **(58)** a partir de **(56)** e **(57)** com posterior equilibração da ligação dupla promovida por Et₃N e (Boc)₂O⁴⁴.



Esquema 1.22: Tentativa de preparação de (*E*)-**(59)** via acilação da imina **(53)**.

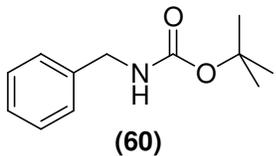
Apesar dos esforços em implementar esta metodologia na síntese de (*E*)-**(59)**, o produto desejado não foi obtido. O único produto isolado do meio reacional foi caracterizado como sendo o carbamato **(60)**.

Este apresentou uma banda larga com máximo de absorvância em 3348 cm⁻¹ característica de estiramento N-H e outra banda com elevada absorvância em 1693 cm⁻¹ característica de estiramento C=O de carbamato não conjugado

⁴⁴ Otto, M, -C.; Westwood, K. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1984**, 1173.

com olefinas no carbono ligado ao átomo de nitrogênio. O espectro de RMN¹H não apresentou sinal com deslocamento químico entre 6-7 ppm, característico do hidrogênio ligado ao carbono sp² α nitrogênio de enecarbamatos. Os dados de RMN¹H e ¹³C que confirmam a estrutura de **(60)** estão na **Tabela 1.7**.

Tabela 1.7: Dados de RMN¹H e RMN¹³C para **(60)**.

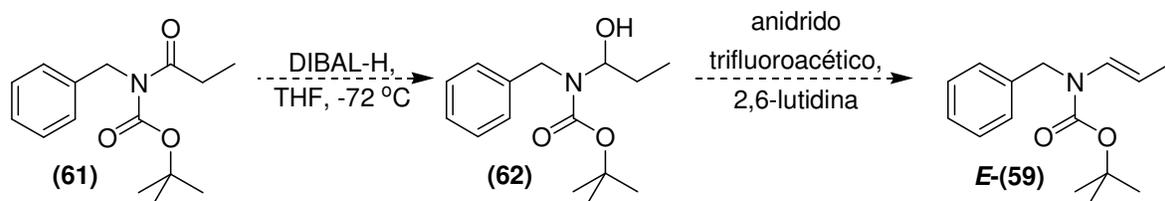
 (60)	¹ H/ δ (multiplicidade, J)	¹³ C/ δ
CH ₃ <i>t</i> -butila	1,46 (9H, s)	28,5
C ₀ <i>t</i> -butila	-	79,5
N-H	4,85 (1H, sl)	-
CH ₂ benzílicos	4,30 (2H, sl)	44,8
CH aromáticos	7,20-7,40 (5H, m)	127,2; 127,3; 128,4
C ₀ aromático	-	138,8
C=O	-	155,7

Na tentativa de se encontrar uma explicação para o insucesso desta reação foi levantada a hipótese de que a imina intermediária **(58)** não estaria sendo formada. Todavia, esta caiu por terra tendo em vista que em todas as tentativas frustradas de síntese de **(E)-(59)** ficou evidente a formação de água após o tratamento da solução de **(56)** e **(57)** com KOH. Apesar desta forte evidência, tentativas de caracterizá-la por IV e RMN¹H se mostraram frustradas.

Em face à este resultado, a causa da não formação do produto desejado fica limitada a uma incompatibilidade entre o produto desejado e:

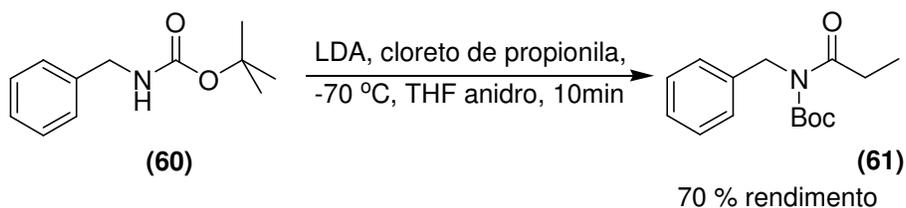
1. o meio reação empregado para a acilação do átomo de nitrogênio seguida de eliminação;
2. e/ou as condições experimentais empregadas na finalização desta reação.

Em vista deste resultado, uma nova rota de síntese para **(E)-(59)** foi visualizada por meio da conversão da *N*-Boc-*N*-benzil-propionamida (**61**), proveniente da acilação de (**60**), no *N*-acil-*N,O*-acetal (**62**), seguida de sua eliminação por meio da metodologia descrita por nosso grupo de pesquisas para a síntese de enecarbamatos endocíclicos⁴⁵ (anidrido trifluoroacético e 2,6-lutidina em tolueno à temperatura baixa) (**Esquema 1.23**).



Esquema 1.23: Nova proposta para síntese de **E-(59)**.

Para isso o carbamato (**60**) foi submetido às condições de acilação com cloreto de propionila na presença de NaH como base. Infelizmente esta base não se mostrou suficientemente forte para promover esta reação. Todavia, o emprego de LDA como base levou à formação do produto desejado (**61**) em 70% de rendimento (**Esquema 1.24**).

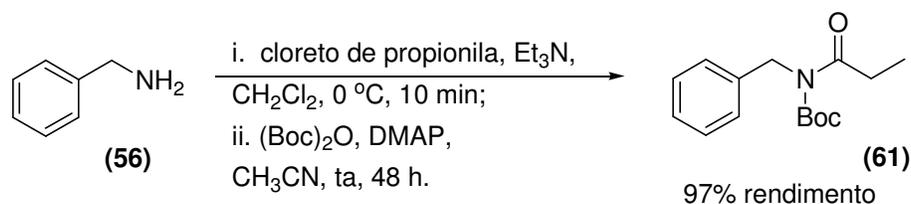


Esquema 1.24: Preparação de (**61**) via acilação de (**60**) mediada por LDA.

Esta mesma substância foi posteriormente preparada pela acilação da benzilamina (**56**) com cloreto de propionila e posterior proteção do nitrogênio com Boc mediada por DMAP em CH₃CN⁴⁶. Esta inversão nas etapas de preparação de (**61**) acarretou em um rendimento de 97 % para as duas etapas com a vantagem de se evitar o uso de bases fortes como LDA (**Esquema 1.25**).

⁴⁵ Oliveira, D. F.; Miranda, P. C. M. L.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6646.

⁴⁶ Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Gollins, D. W.; Schofield, C. J. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 4733.



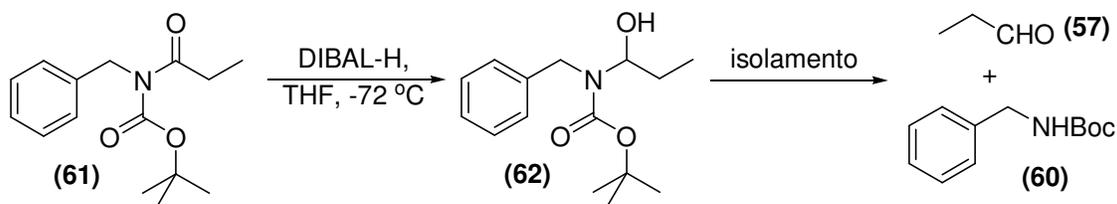
Esquema 1.25: Procedimento alternativo para preparação de **(61)**.

A ausência de sinais na região superior a 3000 cm⁻¹ e a presença de duas bandas de absorção intensas em 1734 cm⁻¹ e 1699 cm⁻¹ são diagnósticos da estrutura proposta para **(61)**. Esses dados associados com os dados de RMN¹H e ¹³C descritos na **Tabela 1.8** confirmam a estrutura de **(61)**.

Tabela 1.8: Dados de RMN¹H e RMN¹³C para **(61)**.

 (61)	¹ H/ δ (multiplicidade, J)	¹³ C/ δ
CH ₃ propionila	1,17 (3H, t, 7Hz)	9,6
CH ₃ <i>t</i> -butila	1,40 (9H, s)	27,9
CH ₂ propionila	2,92 (2H, q, 7Hz)	31,8
C ₀ <i>t</i> -butila	-	83,0
CH ₂ benzílicos	4,89 (2H, sl)	47,3
CH aromáticos	7,20-7,40 (5H, m)	126,9; 127,4; 128,1
C ₀ aromático	-	138,2
C=O Boc	-	152,9
C=O propionila	-	176,7

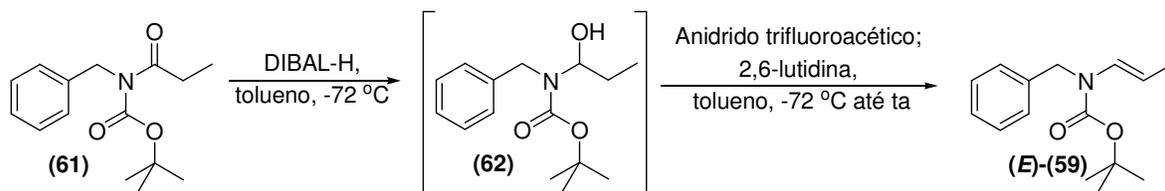
Na seqüência, **(61)** foi submetida às condições de redução com DIBAL-H em THF. Tentativas de isolamento do *N*-Boc-*N,O*-acetal **(62)** se mostraram infrutíferas (**Esquema 1.26**).



Esquema 1.26: Reação de redução de (61) para (62) com DIBAL-H.

A análise da reação por CCD, imediatamente após a adsorção de uma amostra do meio reacional na placa cromatográfica e sua eluição, revelou a existência de duas substâncias. A análise do mesmo meio reacional ao se deixar amostra deste meio adsorvida na sílica por alguns minutos antes de sua eluição conduziu à detecção de outras substâncias diferentes de (61) e do provável (62). Por meio de análise comparativa de CCD, foi possível verificar que uma das substâncias diferentes de (61) e (62) poderia corresponder (60). A confirmação foi obtida por meio de análise de CG e IV da substância isolada ao término da reação de redução.

Este problema foi contornado pela mudança do solvente de THF para tolueno e adição dos reagentes necessários para a reação de eliminação (anidrido trifluoroacético e 2,6-lutidina) logo que a análise de CCD revelasse total consumo de (61) por parte do DIBAL-H. Esta modificação experimental levou à obtenção do enecarbamato (*E*)-(59) desejado em 48 % de rendimento (não otimizado) para as duas reações (**Esquema 1.27**).



Esquema 1.27: Síntese de (*E*)-(59) via redução de (61) e eliminação (62).

A revelação característica desta substância com iodo na análise de CCD, o desaparecimento de uma das absorções característica de estiramento de ligação C=O, o aparecimento de uma banda com elevada absorbância em 1709 cm⁻¹ atribuída ao estiramento C=O e outra em 1666 cm⁻¹ atribuída ao estiramento C=C

evidenciaram a existência da ligação dupla característica de enecarbamatos. A comparação desses dados com os da enamida **(63)**²⁸ (**Figura 1.3**) apoiaram a estrutura proposta para o produto isolado como sendo o enecarbamato **(E)-(59)**.

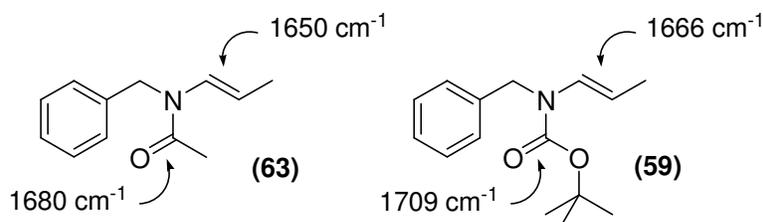


Figura 1.3: Comparação entre dados de IV de **(59)** e **(63)**.

O espectro de RMN¹H da substância isolada apresentou duplicação e alargamento de alguns sinais. Este efeito é característico em espectros de RMN de enecarbamatos e enamidas e é atribuído à um processo dinâmico de interconversão entre isômeros conformacionais (rotâmeros). Esta proposta foi confirmada ao se realizar o experimento de RMN¹H da mesma amostra a uma temperatura de 70 °C (**Figura 1.4**).

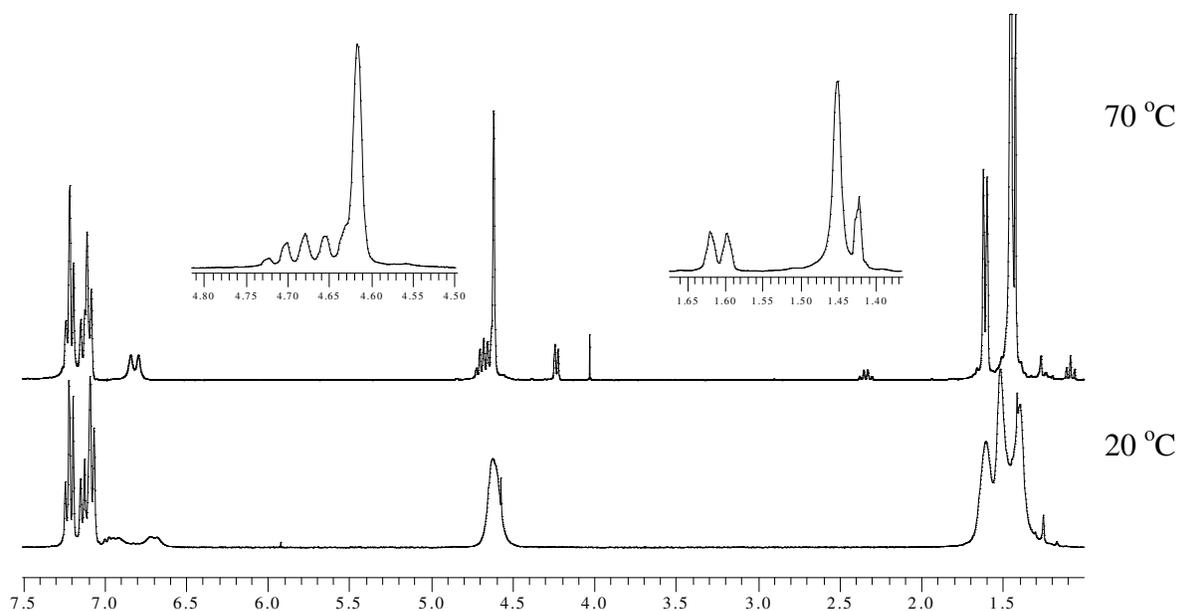


Figura 1.4: Espectro de RMN¹H de **(E)-(59)** a 20 °C e 70 °C em CCl₄.

Como pode ser observado pela comparação dos espectros a 20 °C e 70 °C, ocorreu a coalescência de dois multipletos com deslocamento químico entre 6,60-

7,05 ppm (1H) para um duplete largo em 6,82 ppm (1H; $J=14$ Hz) referente ao hidrogênio olefínico ligado ao carbono α ao nitrogênio. O multiplete em 4,47-4,79 ppm (3H) resolveu-se em um quinteto aparente em 4,68 ppm (1H; 7 Hz), referente ao hidrogênio olefínico ligado ao carbono β ao nitrogênio, e um simpleto em 4,62 ppm (2H) atribuído aos hidrogênio benzílicos. O multiplete de 1,16-1,82 ppm (12H) resolveu-se em um duplete em 1,61 ppm (3H; $J=7$ Hz) atribuído aos hidrogênios da metila ligada à ligação dupla e um simpleto em 1,45 ppm (9H) atribuído aos hidrogênios das metilas do grupo *t*-butila do protetor Boc. Os sinais observados em 4,23 ppm (CH_2 de **(60)**), 2,34 ppm (CH_2 de **(57)**) e 1,09 ppm (CH_3 de **(57)**) no espectro à 70 °C foram atribuídos à decomposição de **(E)-(59)**.

A constante de acoplamento de 14 Hz entre sinais referentes aos hidrogênios olefínicos indicam uma geometria *E* para **(59)**. A comparação desses dados com os referentes à enamida **(63)**⁴⁴ apoiam a estrutura proposta para **(E)-(59)** (**Figura 1.5**).

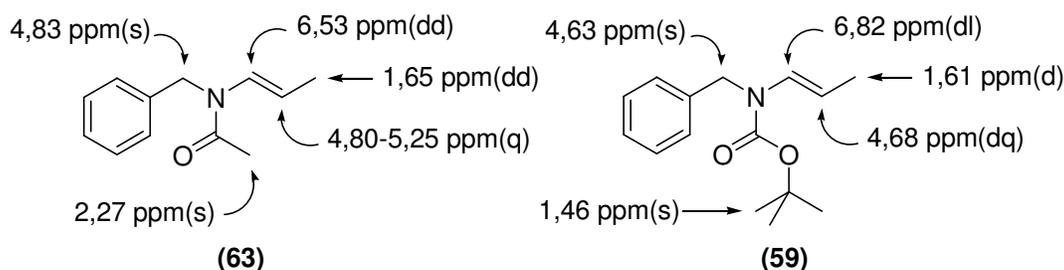
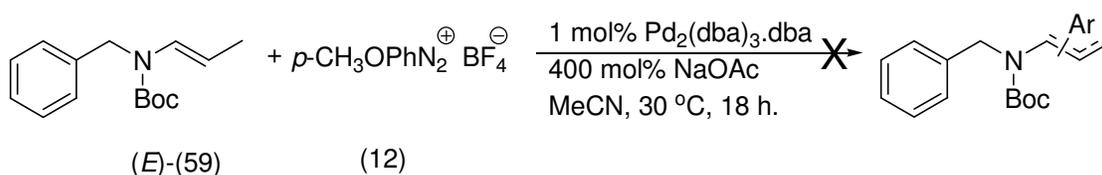


Figura 1.5: Comparação entre os dados de RMN¹H de **(63)** e **(E)-(59)**.

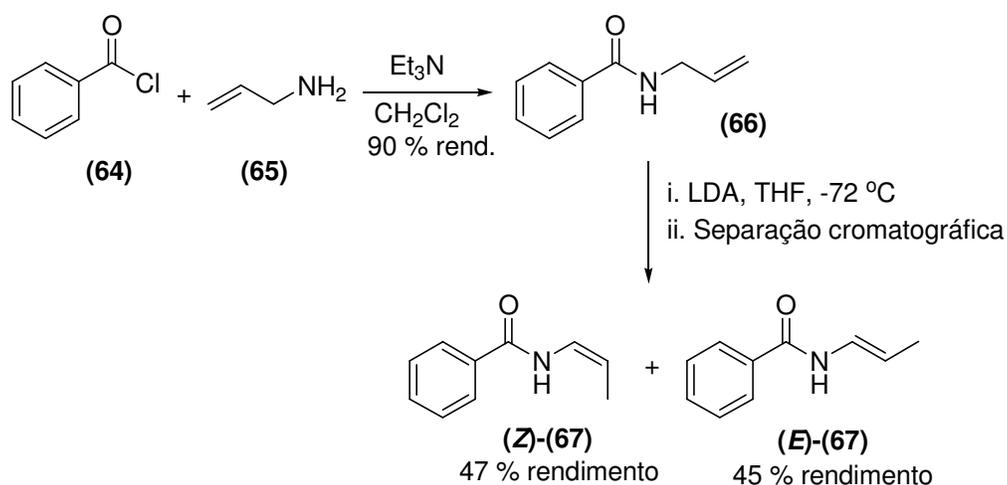
Uma vez sintetizado, **(E)-(59)** foi submetido às condições de arilação de Heck já estabelecidas para BVE (**Esquema 1.28**), contudo, nenhum produto de arilação foi observado mesmo após 18 h de reação, ocorrendo recuperação de 91 % de **(E)-(59)**. Tentativas de arilação à 70 °C e empregando Pd(OAc)₂ como fonte de paládio também não conduziram a formação do produto de Heck.



Esquema 1.28: Tentativa de arilação de Heck de **(E)-(59)**.

Outras enamidas acíclicas foram sintetizadas a fim de se verificar se a geometria da ligação dupla ou mesmo a maior riqueza eletrônica dos enecarbamatos, se comparados às enamidas, poderiam ser causa da ausência de reatividade da *N*-vinil-2-pirrolidona (**28**) e (*E*)-(**59**).

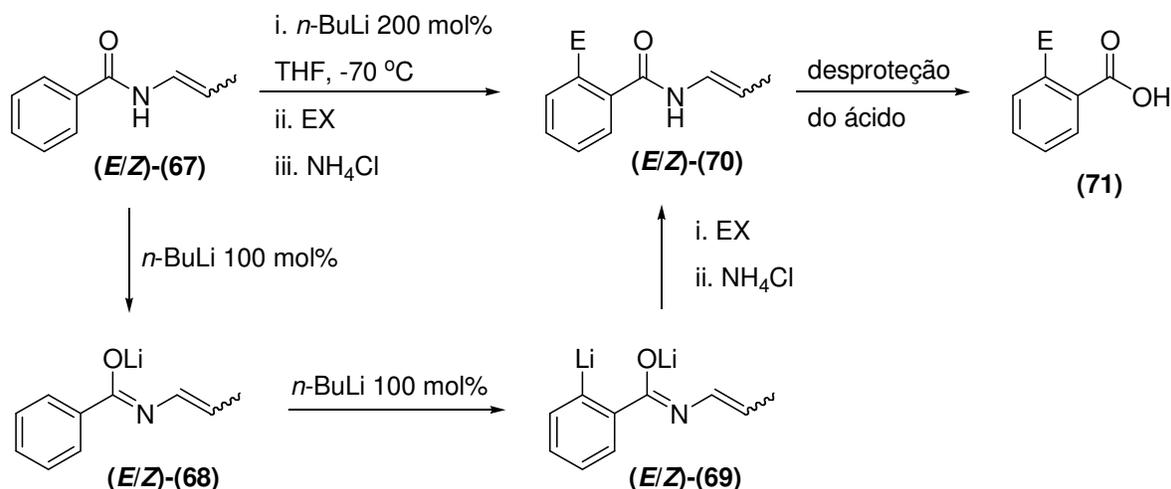
A alilamida (**66**) foi preparada pela acilação de (**65**) com cloreto de benzoíla (**64**) em 90 % de rendimento. Em seguida, (**66**) foi submetida a 200 mol% de LDA em THF anidro à -72 °C seguidas de finalização com solução aquosa saturada de NH₄Cl à temperatura ambiente, rendendo 47 % de (*Z*)-(**67**) e 45 % de (*E*)-(**67**)⁴⁷ com dados espectroscópicos de acordo com os descritos (**Esquema 1.29**).



Esquema 1.29: Preparação das enamidas (*E*)-(**67**) e (*Z*)-(**67**).

Originalmente, (**67**) foi preparada como uma mistura dos isômeros *E* e *Z* que foi empregada como intermediário na síntese de ácidos benzóicos *orto* substituídos (**71**)^{47a}. Essa reação se dá pela formação do diânion (**69**) gerado por 200 mol% de *n*-BuLi (**Esquema 1.30**) e posterior captura do ânion arílico com 100 mol% de um eletrófilo para a formação do intermediário (*E/Z*)-(**70**), que posteriormente é convertido no ácido benzóico *orto* substituído.

⁴⁷(a) Fisher, L. E.; Muchowski J. M.; Clark, R. D. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2700; (b) trabalho posterior relata que a razão de produto *E/Z* pode variar com a base escolhida e a temperatura da reação: Ribéreau, P.; Delamare, M.; Célanire, S.; Quéguiner, G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3571.

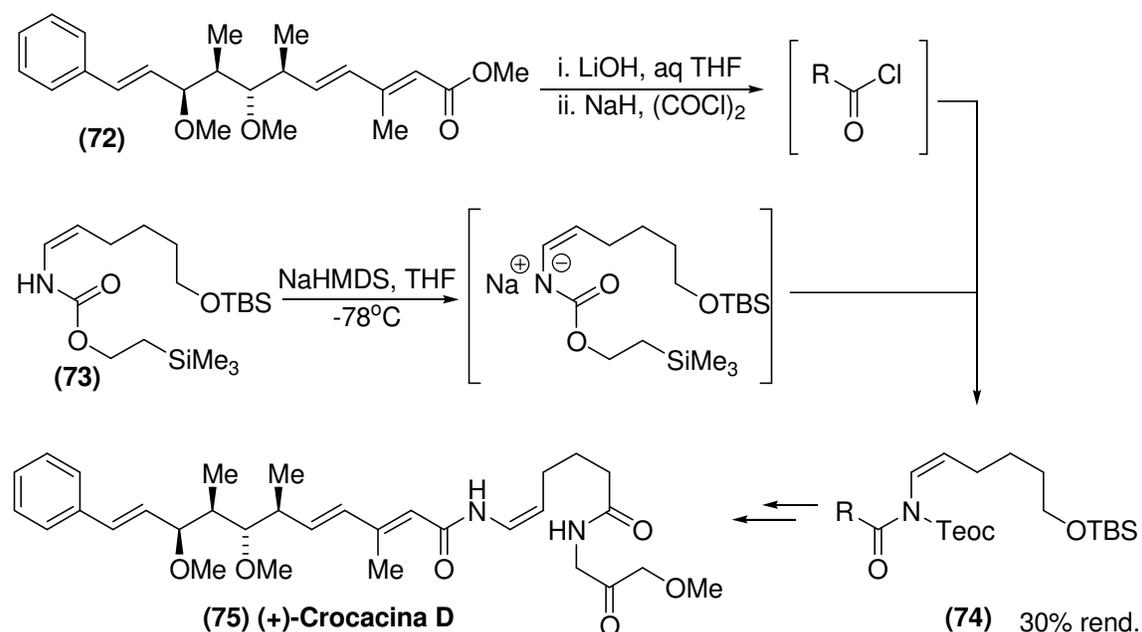


Esquema 1.30: Mecanismo proposto para síntese de (71) a partir de (E/Z)-(67)^{47a}.

Tirando vantagem desta informação mecanística, foi proposta a síntese de *N*-metil-enamidas por meio da utilização de precisos 100 mol% de *n*-BuLi para a geração do ânion (68) e posteriormente captura deste por iodeto de metila. As *N*-metil-enamidas propostas são substâncias ainda mais semelhantes aos enecarbamatos endocíclicos já testados como bons aceptores de Heck em nosso grupo de pesquisa^{12, 17} por não apresentarem um hidrogênio ácido ligado ao átomo de nitrogênio.

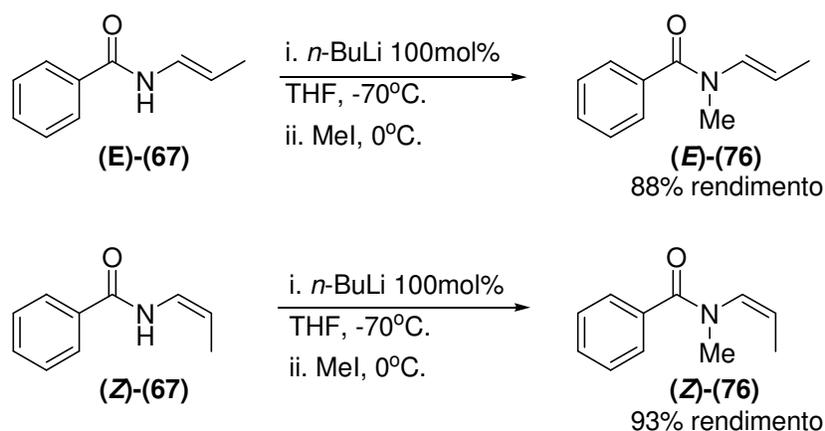
Apesar da consistência da proposta, restava a dúvida sobre a preservação da geometria da ligação dupla. Um precedente para a geração do ânion desejado sem a perda desta informação estereoquímica foi relatado na síntese total da (+)-Crocacina D (75)⁴⁸ descrita por M. A. Rizzacasa. Neste trabalho, a geração do ânion de (73) e posterior captura com o cloreto de ácido gerado a partir de (72) resultou em (74) com um rendimento de 30 % e total retenção da geometria *Z* da ligação dupla (Esquema 1.31).

⁴⁸ Feutrill, J. T.; Lilly, M. J.; Rizzacasa, M. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 525.



Esquema 1.31: Exemplo de retenção da geometria da ligação dupla na formação de ânions em nitrogênios amídicos.

Baseado nessas informações, foi iniciada a síntese das enamidas (**E**)-(76) e (**Z**)-(76). A geração dos respectivos ânions com rigorosos 100 mol% de *n*-BuLi em THF a -78°C e posterior captura destes ânions com MeI à temperatura ambiente levou à formação de (**E**)-(76) e (**Z**)-(76) em 88 % e 93 % de rendimento respectivamente com total retenção da geometria da ligação dupla (**Esquema 1.32**).



Esquema 1.32: *N*-Alquilação de (**E**)-(67) e (**Z**)-(67) com total retenção da geometria da ligação dupla.

Os espectros de IV dessas enamidas não apresentaram bandas significativas acima de 3000 cm^{-1} . O espectro de RMN¹H de **(E)-(76)** apresentou alargamento dos sinais característico de processos dinâmicos de interconversão entre rotâmeros. O mesmo não foi visualizado com tanta intensidade para **(Z)-(76)** provavelmente por um maior impedimento estérico para a rotação ao longo da ligação amídica N-C_{carbonila} (**Figura 1.5**).

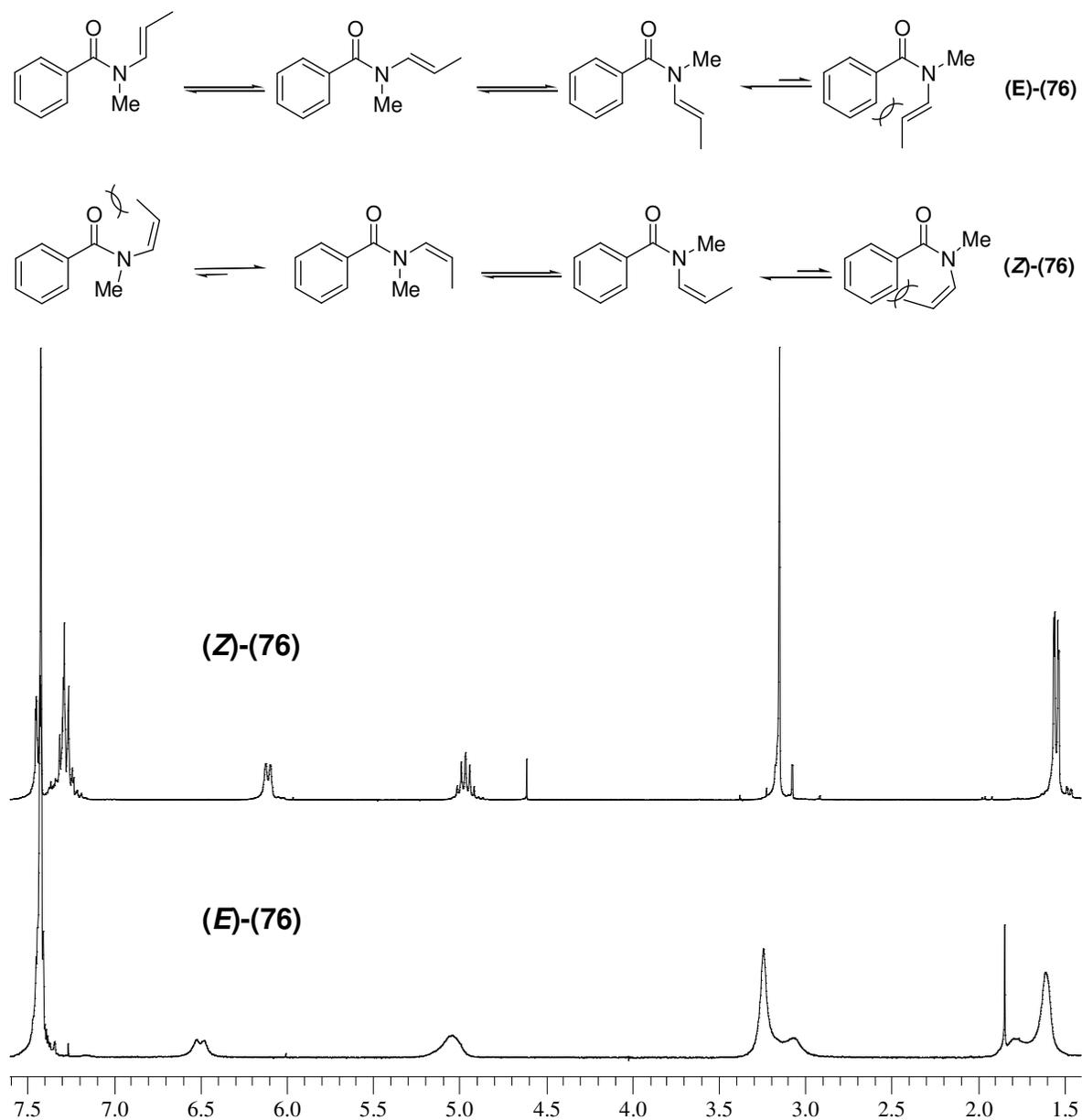
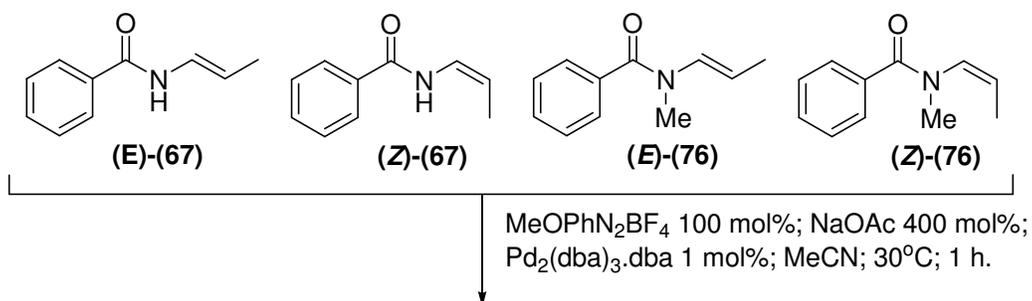


Figura 1.5: Espectros de RMN¹H de **(E)-(76)** e **(Z)-(76)** a 20 °C em CCl₄ e CDCl₃ respectivamente.

As enamidas (**(E)**-**(67)**, (**(Z)**-**(67)**, (**(E)**-**(76)**) e (**(Z)**-**(76)**) foram submetidas às condições de arilação de Heck previamente otimizadas para o BVE. Conforme apresentado na **Tabela 1.9**, nenhum produto de arilação das enamidas testadas foi obtido nas condições experimentais empregadas.

Tabela 1.9: Tentativas de arilação das enamidas (**(E)**-**(67)**, (**(Z)**-**(67)**, (**(E)**-**(76)**) e (**(Z)**-**(76)**) com sais de arenodiazônio mediada por paládio.



enamida	Solvente	Enamida recuperada / %((E) / (Z)) ^a
(E) - (67)	MeCN	90 (100/0)
(E) - (67)	MeCN	89 (100/0) ^b
(Z) - (67)	MeCN	90 (65/35)
(Z) - (67)	MeCN/PhCN 95:5	90 (64/36)
(E) - (76)	MeCN	91 (100/0)
(Z) - (76)	MeCN	90 (4/96)

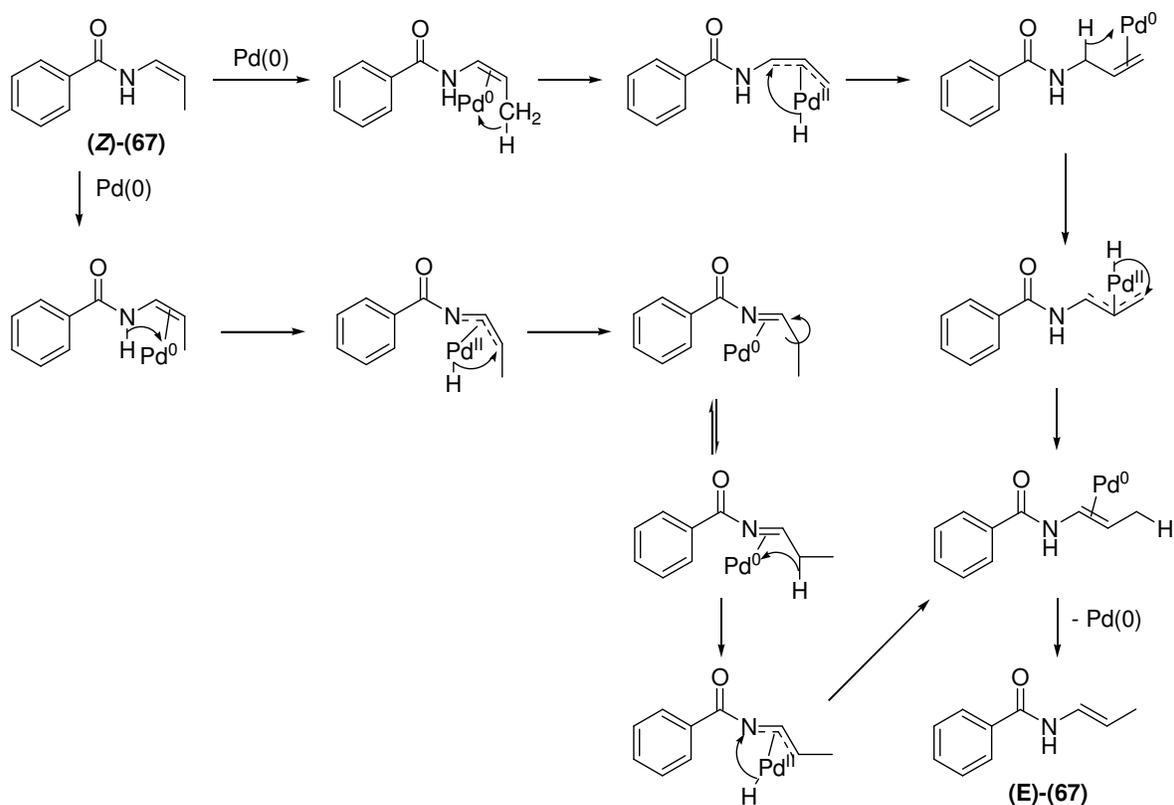
a. Porcentagem de enamida isolada após cromatografia rápida em sílica-gel e *E/Z* determinada por CG;

b. Reação feita à 50°C.

A isomerização das olefinas de geometria *Z* empregadas é um resultado digno de nota. Em face destes resultados, esta isomerização pode ter se dado por duas vias (**Esquema 1.33**):

- formação um intermediário π -alílico pela adição oxidativa entre átomo de paládio e a ligação C-H da metila alílica, para (**(Z)**-**(67)**) e (**(Z)**-**(76)**).

b. Adição oxidativa entre o átomo de paládio e a ligação N-H, para **(Z)**-(67).



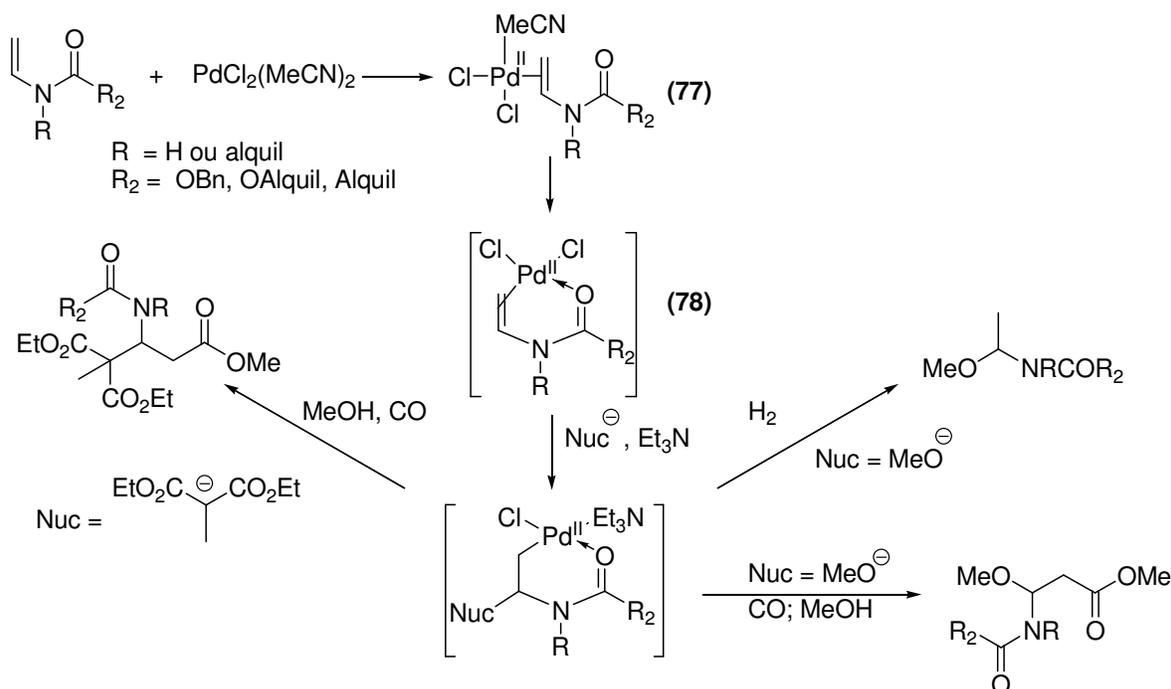
Esquema 1.33: Possível explicação para a isomerização das enamidas Z.

A falta de reatividade da *N*-vinil-2-pirrolidona (**28**), do enecarbamato **(E)**-(59) e das enamidas **(E)**-(67), **(Z)**-(67), **(E)**-(76) e **(Z)**-(76) frente às condições experimentais otimizadas para a arilação de Heck do **BVE** com sais de arenodiazônio seguem em caminho contrário com precedentes já apresentados na introdução que demonstram um paralelismo na reatividade da *N*-vinil-2-pirrolidona (**28**) e **BVE**.

Uma análise mais detalhada do emprego de enamidas e enecarbamatos acíclicos em reações mediadas por paládio nos remete aos trabalhos de L. S. Hegedus⁴⁹ sobre o uso de Pd^{II} estequiométrico livre de ligantes fosfinas na

⁴⁹(a) Hegedus, L. S.; Willians, R. E.; McGuire, M. A.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4973; (b) Hegedus, L. S.; Darlington, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4980; (c) Wieber, G. M.; Hegedus, L. S.; Åkermark, B.; Michalson, E. T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4649; (d) Montgomery, J.; Wieber, G. M.; Hegedus,

ativação de enamidas e enecarbamatos para adição de nucleófilos (Esquema 1.34).



Esquema 1.34: Adição de nucleófilos à ligação dupla de enamidas e enecarbamatos ativados por Pd(II).

Neste trabalho, os autores postulam a formação do complexo (77) pela coordenação de uma espécie de paládio(II) com o sistema π da ligação dupla das enamidas e enecarbamatos utilizados e posterior complexação do átomo de paládio com o oxigênio carbonílico, levando à formação do intermediário (78).

Este arranjo espacial do intermediário (78) só é possível em função da:

- 1) ausência de ligantes fortes para o paládio, por exemplo as fosfinas, e;
- 2) livre rotação em torno das ligações N-C_{carbonílico} e N-C_{olefínico} de (77),

sendo que esta última condição é facilmente alcançada em enecarbamatos e enamidas acíclicas, ao contrário das enamidas e enecarbamatos endocíclicos onde a rotação em torno da ligação N-C_{olefínico} se encontra restringida.

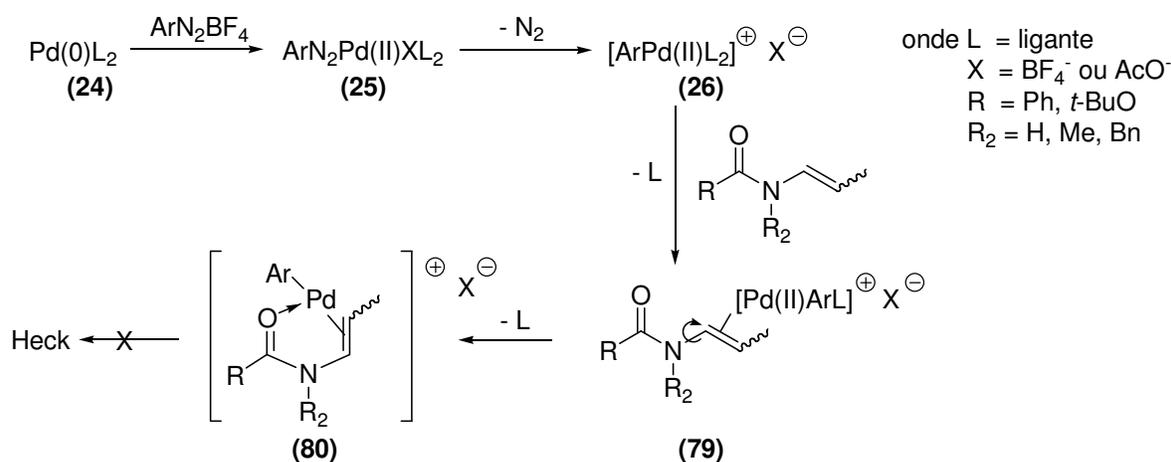
L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6255; (e) Masters, J. J.; Hegedus, L. S.; Tamariz, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5666; (f) Masters, J. J.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4547.

O complexo intermediário (**78**) parece apresentar considerável estabilidade, uma vez que hidrogenação catalítica ou carbonilação seguida de solvólise são condições requeridas para a formação dos produtos de interesse.

Desta forma, parece razoável propor que a falta de reatividade da *N*-vinil-2-pirrolidona (**28**), do enecarbamato (**E**)-(**59**) e das enamidas (**E**)-(**67**), (**Z**)-(**67**), (**E**)-(**76**) e (**Z**)-(**76**) frente às condições experimentais é função da:

1. ausência de ligantes fortes na esfera de coordenação do átomo de paládio;
2. e da livre rotação em torno das ligações N-C_{carbonílico} e N-C_{olefínico} das olefinas testadas.

Estas condições proporcionariam a formação de um complexo intermediário (**80**) por meio da complexação das olefinas testadas com o complexo de paládio(II) (**26**), proveniente da adição oxidativa de uma espécie de paládio(0) (**24**) com sais de arenodiazônio seguida de extrusão de N₂ do complexo (**25**) (**Esquema 1.35**).



Esquema 1.35: Proposta mecanística para a ausência de reatividade de (**28**), (**E**)-(**59**), (**E**)-(**67**), (**Z**)-(**67**), (**E**)-(**76**) e (**Z**)-(**76**) frente às condições de arilação de Heck com sais de arenodiazônio.

Em função da similaridade estrutural, é de se esperar que o complexo (**80**), apresente estabilidade comparável à do intermediário (**78**) proposto por L. S. Hegedus. Como as condições experimentais testadas não apresentam bons

nucleófilos como os empregados nos trabalhos do autor citado, o complexo **(80)** se mantém estável no meio reacional, inibindo o ciclo catalítico da reação de Heck esperada.

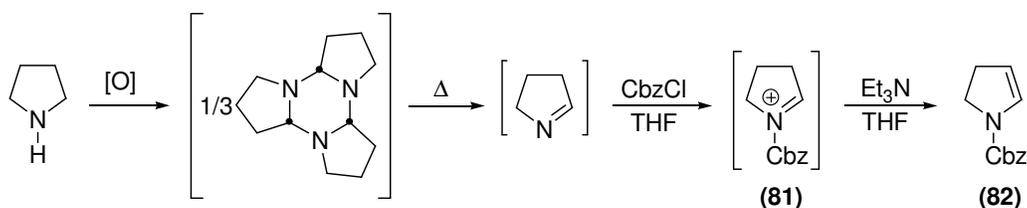
1.3.6. Tentativas de emprego de Carbenos N-Heterocíclicos (CNH) como ligantes para o paládio na arilação de Heck com sais de arenodiazônio.

Como o objetivo deste trabalho é promover a arilação de enecarbamatos e enamidas acíclicas com sais de arenodiazônio e não é possível evitar a livre rotação em torno das ligações N-C_{carbonílico} e N-C_{olefínico}, parece razoável que o uso de ligantes é o ponto de ajuste a ser considerado na tentativa de se obter os produtos de arilação desejados.

Para se evitar um resultado falso-negativo ao se usar as olefinas já testadas, o uso de condições experimentais com ligantes para o paládio foram inicialmente testadas no enecarbamato endocíclico **(82)**. Esta olefina foi escolhida por ter comprovada reatividade quando submetida ao protocolo de arilação de Heck com sais de arenodiazônio^{12a} que emprega Pd₂(dba)₃.dba e NaOAc em acetonitrila. A reatividade desta olefina em condições livre de ligantes fortes para o paládio certamente reside na ausência da livre rotação em torno da ligação N-C_{olefínico}, postulada como causa da inibição do ciclo catalítico da arilação de Heck desejada.

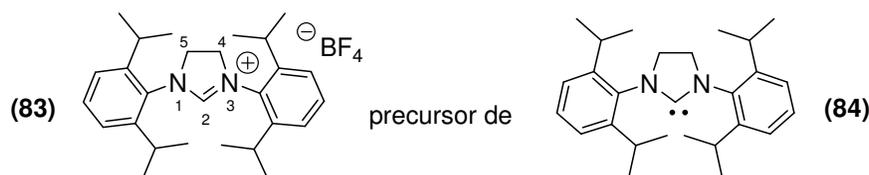
O enecarbamato endocíclico **(82)** foi preparado pelo protocolo de Kraus⁵⁰. Este consiste na eliminação promovida por Et₃N no íon N-acilimínio intermediário **(81)** formado pela reação do CbzCl com a 1-pirrolina, espécie intermediária gerada *in situ* pela decomposição térmica do seu trímero previamente preparado pela oxidação da pirrolidina (**Esquema 1.36**).

⁵⁰ Kraus, G. A.; Neuenschwander, K. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4791.

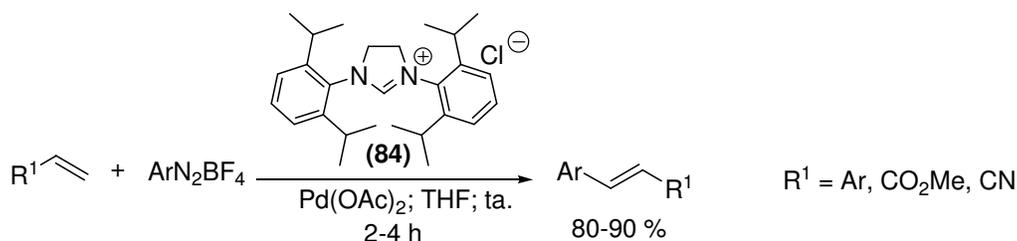


Esquema 1.36: Síntese do enecarbamato (**82**) pelo protocolo de Kraus.

A primeira substância testada na arilação de (**82**) foi o sal (**83**), precursor do carbeno *N*-heterocíclico (**84**)⁵¹.



A escolha dos carbeno *N*-heterocíclicos (**CNH**) se deu em função de sua crescente utilização como ligantes para metais de transição e a aplicação desses novos complexos como catalisadores em química orgânica⁵². Um exemplo de sua aplicação em arilação de Heck com sais de arenodiazônio é o trabalho apresentado por M. B. Andrus⁵³ para a arilação de Heck de estirenos e acrilatos (**Esquema 1.37**).



Esquema 1.37: Utilização de carbenos *N*-heterocíclicos na arilação de Heck de acrilatos e estirenos com sais de arenodiazônio.

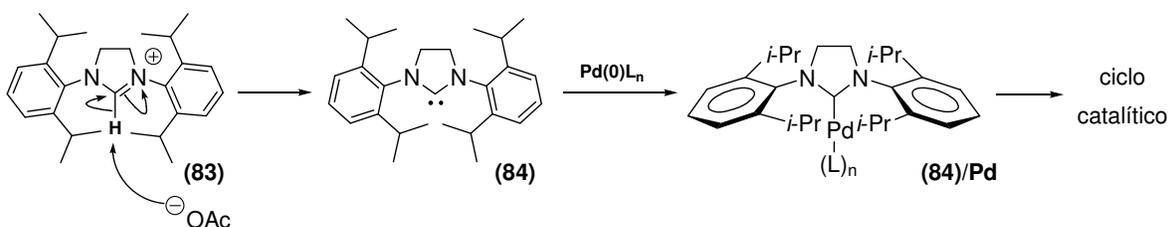
Neste protocolo, um sistema (**78**)/Pd(OAc)₂ foi utilizado. Os autores postularam a participação do AcO⁻ como base para formação do **CNH** (**79**) *in situ*.

⁵¹ Arduengo, A. J.; III; Krafczyk, R.; Schmutzler, R.; Craig, H. A.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J.; Unverzagt, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523.

⁵² (a) Herrmann, W. A.; Köcher, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2162; (b) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbaï, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39; (c) Herrmann, W. A.; Weskamp, T.; Böhm, V. P. W. *Adv. Organomet. Chem.* **2002**, *48*, 1; (d) Perry, K.; Burgess, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 951.

⁵³ Andrus, M. B.; Song, C.; Zhang, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2079.

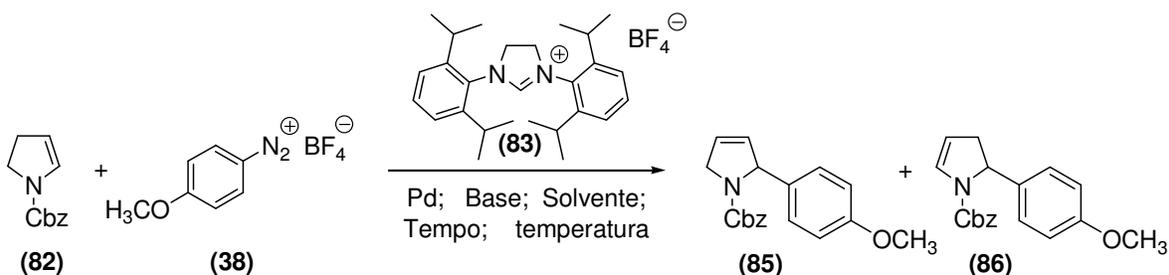
Esta espécie, por sua vez, se coordena ao paládio(0), também gerado no meio. Isto confere novas características ao ciclo catalítico, além de uma maior estabilidade ao paládio zerovalente (**Esquema 1.38**).



Esquema 1.38: Proposta para a formação do catalisador efetivo do sistema **(84)/Pd(OAc)₂**.

Baseados nesse precedente, foram realizados os experimentos apresentados na **Tabela 1.10**.

Tabela 1.10: Tentativas de utilização de ligantes CNH na arilação de Heck de **(82)** com sais de arenodiazônio.



Exp	(82)/(38)	Base ^a	Solvente ^b	Pd ^c (mol%)	CNH (mol%)	T (h)	T (°C)	(85) (%)	(86) (%)
1	1:1	NaOAc	MeCN	A (20)	20	0,5	25	67	0
2	1:1	NaOAc	MeCN	B (20)	20	0,7	30-35	88	0
3	1:1,25	NaOAc	THF	A (20)	0,4	2	30	- ^e	- ^e
4	1:1,25	NaOAc	THF	B (20)	0,4	2	30	- ^e	- ^e
5	1,25:1	-	THF	A (20)	0,2	72 ^d	30	- ^f	- ^f

a. 400 mol% com relação a **(82)**; **b.** concentração com relação a **(82)**: MeCN = 0,15 mol.L⁻¹ e THF = 0,005 mol.L⁻¹; **c.** A = Pd(OAc)₂ e B = Pd₂(dba)₃.dba; **d.** tempo precedido de período 1,5 h de tentativa de pré-formação do complexo CNH/Pd; **e.** reação acompanhada por CG não evidenciou formação de produtos com respectivos tempos de retenção comparáveis aos das amostras autênticas; **f.** reação acompanhada por CG evidenciou formação de traços de produtos (não detectado por CCD) com respectivos tempos de retenção comparáveis aos das amostras autênticas numa razão 1:1 dos regioisômeros.

O uso de MeCN como solvente foi mantido com o objetivo de termos um menor número de variáveis modificadas, proporcionando um melhor quadro para comparações.

Os experimentos 1 e 2 da **Tabela 1.10** revelaram um aparente bom resultado para o protocolo modificado. Contudo, uma comparação mais cuidadosa destes resultados com aqueles obtidos previamente em nosso grupo de pesquisas na ausência de CNH indica que o emprego do precursor do ligante CNH não influenciou no andamento da reação de arilação. O tempo de reação, variável que, em tese, deveria apresentar modificações significativas, se mostrou equivalente. A esperada modificação no tempo de reação se deve à comparação entre os tempos de reação relatados por T. Matsuda e K. Kikukawa⁷ na arilação de acrilatos e estirenos sem o emprego de ligantes e os tempos relatados por M. B. Andrus⁵³ no emprego do ligante CNH na arilação dos mesmos substratos. Esta variação está baseada em uma maior estabilização promovida pelo ligante às espécies de paládio envolvidas na adição oxidativa do catalisador efetivo de paládio com o sal de arenodiazônio e na inserção da olefina na ligação Pd(II)-Ar do complexo oriundo da adição oxidativa, etapa lenta do ciclo catalítico de Heck.

Experimentos de RMN ¹H e ¹³C foram realizados com misturas do precursor do CNH (**83**), duas fontes de paládio Pd(OAc)₂ e Pd₂(dba)₃.dba, NaOAc em CD₃CN a fim de se evidenciar a formação do complexo esperado entre paládio e (**84**). O precursor (**83**) apresentou deslocamento químico δ 159,8 (CD₃CN) para o C2. Dados de RMN ¹³C relatados na literatura para o carbeno (**84**) apresentam este mesmo C2 com δ 244,0 (C₆D₆)²⁵. Ao se obter um espectro de RMN ¹³C da mistura precursor (**83**) e NaOAc, não foi detectado, mesmo após 1 hora, período correspondente à reação realizada, nenhum sinal com deslocamento próximo a δ 240,0 característico de C2 no carbeno (**84**) (**Figura 1.6**).

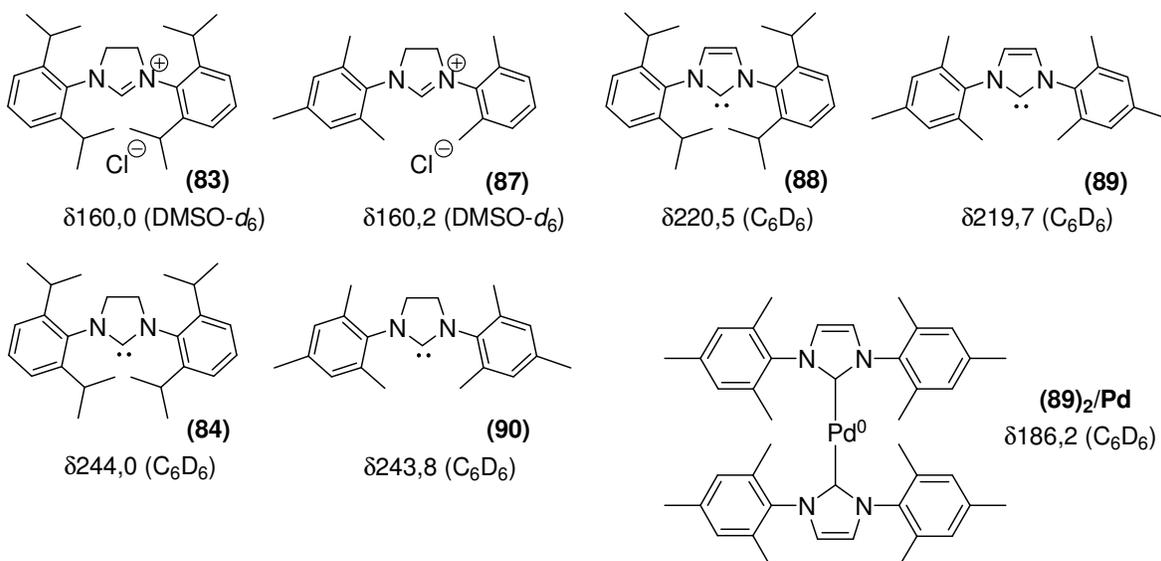


Figura 1.6: Deslocamentos químicos de C2 em espécies relacionadas ao sistema catalítico $(\mathbf{84})/\text{Pd}(\text{OAc})_2$.

Dados de literatura⁵⁴ para espectros de RNM ^{13}C do complexo de paládio com CNH's insaturados $(\mathbf{89})_2/\text{Pd}$ indicam o carbono C2 em $\delta 186,2$ (C_6D_6).

Espectros de RMN ^{13}C adquiridos das misturas:

- precursor $(\mathbf{83})$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e NaOAc ;
- precursor $(\mathbf{83})$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$ e NaOAc .

não apresentaram nenhum sinal com deslocamento químico próximo àquele característico de C2 do complexo $(\mathbf{89})_2/\text{Pd}$ mesmo após 1 hora.

Estas evidências experimentais indicam que a formação do CNH $(\mathbf{84})$, bem como do complexo $(\mathbf{94})/\text{Pd}$ não ocorreu em MeCN a 30°C numa extensão que permitisse sua detecção por RMN ^{13}C .

Esta observação sugere que os experimentos 1 e 2 da **Tabela 1.10** se deram de maneira idêntica às reações realizadas na ausência de $(\mathbf{83})$, ou seja, sem qualquer participação significativa do ligante $(\mathbf{84})$.

⁵⁴ Böhm, V. P. W.; Gstöttmayr, C. W. K.; Weskamp, T.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 595, 186.

M. B. Andrus relata em seus trabalhos sobre o emprego deste sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /**(83)** que foi possível verificar a formação do complexo **(84)/Pd** em experimentos de RMN. Contudo, cabe ressaltar que os experimentos por ele realizados foram feitos em THF como solvente. A fim de verificar se a troca de solvente poderia acarretar na formação do complexo esperado, foram realizados os experimentos 3 – 5 da **Tabela 1.10**.

Não foi possível detectar nas análises por CCD ou CG dos experimentos 3 e 4 a presença dos produtos esperados. O cromatograma do experimento 5 apresentou a formação de duas espécies com tempos retenção condizentes com os apresentados por amostras autênticas dos produtos esperados. Contudo, não foi possível o isolamento desses produtos para sua caracterização em função da baixa conversão de **(82)** evidenciada por CG.

1.4 Conclusões.

A avaliação metodológica da reação de Matsuda-Heck entre enoléteres acíclicos e sais de arenodiazônio tendo o Pd₂dba₃.dba com fonte de paládio, acetonitrila como solvente e acetato de sódio como base revelou a dependência da razão entre a formação dos produtos de arilação em C^α e C^β com relação à natureza eletrônica do sal de arenodiazônio empregado. Esta característica da reação estudada se assemelha à observada previamente para o uso de fosfinas monodentadas e 1,10-fenantrolinas, apesar da reação de Matsuda-Heck se dar por um mecanismo catiônico, condição que favorece a formação dos produtos de arilação em C^α. Isto sugere, assim como para o uso de 1,10-fenantrolinas, que o fato do mecanismo se dar por uma via catiônica não é a única condição que favorece o controle na regioquímica da arilação de enoléteres acíclicos.

Este mesmo sistema catalítico (Pd₂dba₃.dba, H₃CCN, NaOAc) não foi capaz de promover arilação de enamidas e enecarbamatos acíclicos com sais de arenodiazônio. Apesar das condições experimentais e características estruturais das olefinas originalmente testadas terem sido alteradas, não foi detectada a formação dos produtos de arilação desejados. Estes fatos foram interpretados à luz dos resultados relatados para o uso de quantidades estequiométricas de paládio para a ativação de enamidas e enecarbamatos acíclicos para o ataque de nucleófilos no carbono olefínico α nitrogênio. A ausência de ligantes capazes de impedir a coordenação da carbonila da enamida ou enecarbamato com o átomo de paládio no intermediário da etapa de inserção permite a formação de um complexo estável que desativa o ciclo catalítico da reação em estudo.

A tentativa dos carbenos *N*-heterocíclicos não se mostrou efetiva para a arilação de Matsuda-Heck de enecarbamatos endocíclicos, substâncias comprovadamente reativas nas condições originais desta reação (Pd₂dba₃.dba, H₃CCN, NaOAc). Este fato aponta para a necessidade de estudos mais intensos na busca de ligantes para a reação de Matsuda-Heck, uma vez que além de solucionar os problemas de regioseletividade na arilação de enoléteres acíclicos e a ausência de reatividade para enamidas e enecarbamatos acíclicos, abre

caminho para o emprego de ligantes quirais capazes de promover a arilação de olefinas com sais de arenodiazônio de maneira enantiosseletiva, paradigma atual daqueles que estudam a reação de Matsuda-Heck.

Capítulo 2

Emprego de Espectrometria de Massas (ESI-MS) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN) na caracterização de espécies de paládio envolvidas no ciclo catalítico da reação de Matsuda-Heck entre olefinas ricas em elétrons e sais de arenodiazônio.

2.1. Introdução.

Devido à grande aplicação que a reação de Heck tem encontrado em química orgânica, muitos estudos tem sido direcionados para o desenvolvimento de novos sistemas catalíticos capazes de realizar esta reação em altos rendimentos e baixas restrições com relação aos substratos empregados.

As propriedades do catalisador efetivo de um dado sistema catalítico são função dos ligantes presentes na esfera de coordenação do metal utilizado.

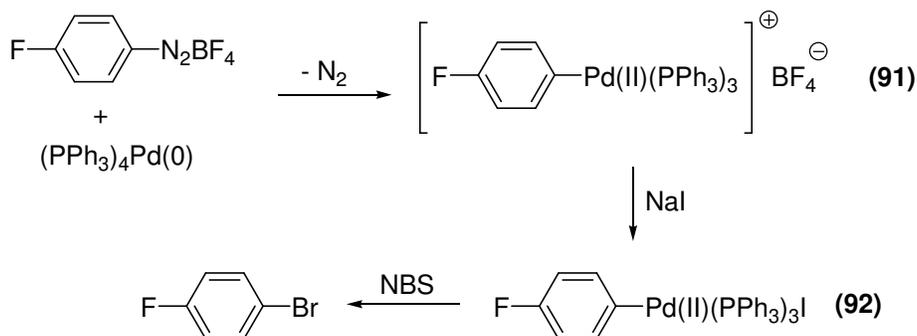
Na busca de informações que assegurem a identidade dos catalisadores efetivos dos vários sistemas catalíticos de Heck relatados na literatura, vários pesquisadores tem lançado mão das mais variadas ferramentas analíticas.

Estudos realizados de maneira pioneira por C. Amatore e colaboradores⁴⁰ sobre as espécies envolvidas desde a etapa de geração do catalisador efetivo (etapa de pré-ativação) até a adição oxidativa para vários sistemas catalíticos de reação de Heck envolvendo fosfinas empregaram técnicas eletroquímicas, RMN e espectroscopia de UV-VIS.

Pouca atenção tem sido dada aos sistemas catalíticos livres de fosfinas como o empregado em nosso grupo de pesquisas. Não existe, até onde este levantamento bibliográfico alcançou, nenhum estudo detalhado sobre as espécies organometálicas envolvidas no ciclo catalítico desta variante da reação de Heck com sais de arenodiazônio (reação de Matsuda-Heck).

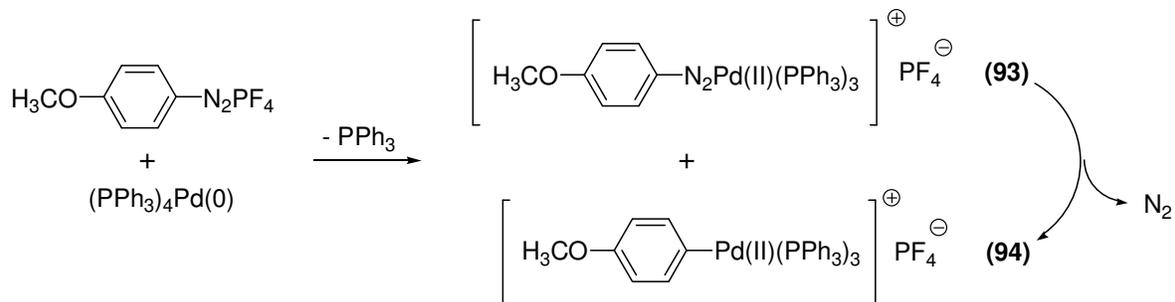
Matsuda e colaboradores relataram que a reação de quantidade estequiométrica de tetrafluoroborato de 4-fluorobenzenodiazônio com $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$.dba promove a evolução de N_2 em quantidade equimolar àquela do sal

de arenodiazônio. Essa informação, aliada à caracterização do iodeto (**92**) (**Esquema 2.1**), bem como sua reação frente à fonte de bromo, *N*-bromosuccinimida (NBS), levam a crer que um complexo catiônico semelhante ao tetrafluoroborato (**91**) seja o intermediário reativo após a adição oxidativa⁵⁵.



Esquema 2.1: Determinação de (**91**) como intermediário reativo do ciclo catalítico.

Em trabalho posterior⁵⁶, esses mesmos autores isolaram o complexo arildiazenato de paládio (**93**)⁵⁷ e comprovaram que esta espécie é a precursora do intermediário reativo (**94**) responsável pelo acoplamento C-C. (**Esquema 2.2**)



Esquema 2.2: Isolamento e caracterização do complexo arildiazenato (**93**).

Também foi observado que a arilação iniciada com uma fonte de Pd⁰ apresenta velocidade maior que aquela iniciada com uma fonte de Pd^{II}. Isso sugere que a espécie arildiazenato cataliticamente ativa na reação observada é oriunda de reação de adição oxidativa entre o sal de arenodiazônio e um

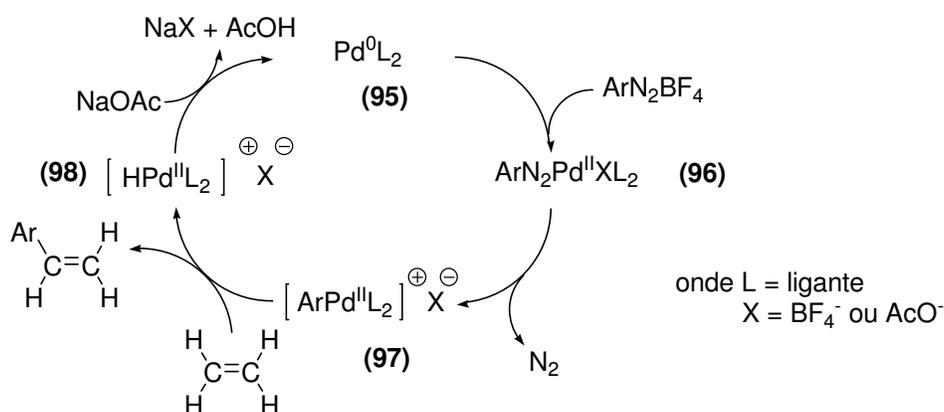
⁵⁵ Yamashita, R.; Kikukawa, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *J. Organomet. Chem.* **1980**, 201, 463.

⁵⁶ Kikukawa, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *Tetrahedron* **1981**, 37, 31.

⁵⁷ Para revisão sobre complexos arildiazenato ou arildiazenido ver: (a) Sulton, D. *Chem. Soc. Rev.* **1975**, 3, 443; (b) Leigh, G. J.; Pickett, C. J. *Adv. Inorg. Chem. Rad.* **1983**, 27, 219.

complexo de paládio (0), fato semelhante ao proposto para a reação de Heck tradicional.

Baseados nestes resultados e na semelhança dos complexos **(91)**, **(93)** e **(94)** com aqueles já propostos por C. Amatore e colaboradores⁴⁰ como sendo as espécies reativas para o ciclo catalítico dos protocolos tradicionais de Heck, é razoável imaginar que o **Esquema 2.3**, originalmente apresentado por Matsuda e colaboradores⁷, representa, em boa medida, a seqüência de reações que compõe o ciclo catalítico para a variante da reação de Heck que lança mão dos sais de arenodiazônio.



Esquema 2.3: Ciclo catalítico simplificado para a reação de Matsuda-Heck.

Apesar das várias informações disponíveis na literatura⁶ e em nosso grupo de pesquisas^{12a} sobre a influência que:

- solvente;
- identidade do sal de arenodiazônio utilizado (substituinte do anel aromático e ânion);
- identidade e quantidade de base empregada;
- e fonte de paládio,

tem no curso deste protocolo de Heck (Pd₂(dba)₃.dba, MeCN, NaOAc), pouco se sabe sobre a estrutura do catalisador efetivo desse sistema catalítico.

Dentre as técnicas analíticas até então empregadas para a identificação e caracterização estrutural de complexos organometálicos, a espectrometria de

massas (MS do inglês *Mass Spectrometry*) e a ressonância magnética nuclear (RMN) tem ocupado posição de destaque na elucidação estrutural de espécies transientes em ciclos catalíticos de reações mediadas por metais de transição.

No que tange à MS, este tipo de estudo só tem sido possível devido ao aperfeiçoamento de novas técnicas de ionização como, por exemplo, as técnicas de ionização por *spray*⁵⁸. Estas tem recebido especial atenção por promover a direta conversão de moléculas solvatadas em íons na fase gasosa e, desta forma, permitir a análise direta de espécies componentes de soluções.

Dentre as técnicas de ionização por *spray* disponíveis, a ionização por *electrospray* (ESI do inglês *electrospray ionization*) tem apresentado uma grande aplicação pelas condições suaves empregadas no processo de ionização (pressão atmosférica e temperatura ambiente).

Um esquema geral do processo é apresentado na **Figura 2.1**.

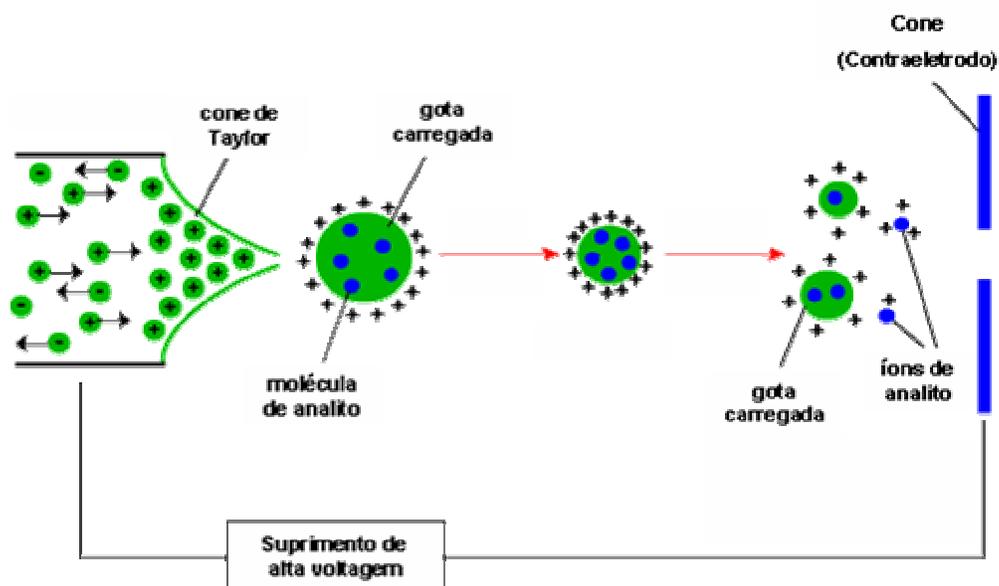


Figura 2.1: Esquema geral do mecanismo da ESI no modo de operação positivo.

Uma solução contendo íons é introduzida em um capilar carregado. Este, por sua vez se encontra conectado a um contra-eletrodo e entre eles existe uma diferença de potencial. Na extremidade de saída deste capilar se forma, em

⁵⁸ Lambert, J. B.; Shurvell, H. F.; Lightner, D. A.; Cooks, R. G. *Organic Structural Spectroscopy* Upper Saddle River: Prentice-Hall, Inc, **1998**, pp. 369-374.

função desta diferença de potencial, um cone de solução carregada conhecido como Cone de Taylor, donde se desprendem gotículas da solução original. As partículas carregadas tendem a se acumular na superfície das gotículas para minimizar a repulsão coulômbica entre as cargas. À medida que o solvente evapora, processo via de regra acelerado por um fluxo de nitrogênio aquecido, a gota vai diminuindo até que ela se torne instável em função do acúmulo de carga e sofra fissão. Este processo ocorre até que a gota seja reduzida a uma situação limite onde o campo elétrico devido à densidade de carga da superfície seja suficiente para assistir a evaporação do íon.

O tipo de íon, cátion ou ânion, pode ser selecionado em função do potencial aplicado, conhecido como modo de operação do aparelho. Isso permite a detecção de $(M+nH)^{+n}$ em soluções ácidas ou partículas catiônicas no modo positivo, bem como a detecção de $(M-nH)^{-n}$ em soluções alcalinas ou partículas aniônicas no modo negativo.

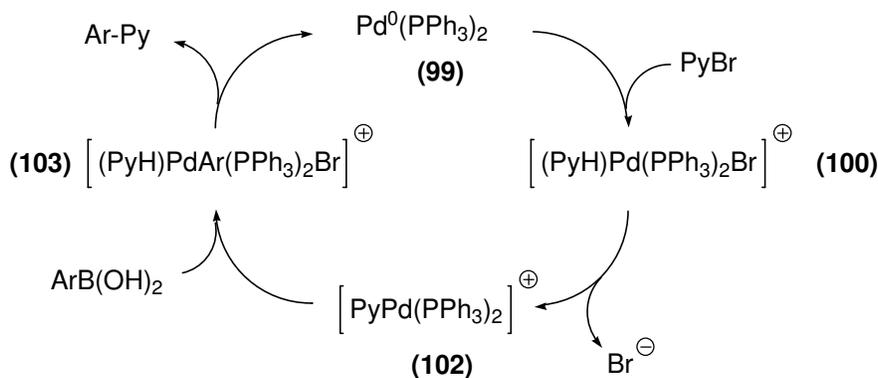
O fato deste tipo de ionização transferir espécies carregadas componentes de soluções para um analisador de massas, a torna uma ferramenta poderosa na caracterização de intermediários de reação.

Um estudo pioneiro no uso de ESI-MS na detecção de espécies transientes em uma reação orgânica foi realizado por S. R. Wilson e colaboradores⁵⁹. Neste trabalho, os autores detectaram espécies intermediárias envolvidas nas reações de Wittig, Mitsunobu e Staudinger, todas envolvendo fosfina.

O primeiro exemplo do uso de ESI-MS na detecção de espécies organometálicas envolvidas em uma reação mediada por metais paládio foi realizado por J. W. Canary e colaboradores⁶⁰ (**Esquema 2.4**). Lançando mão de brometos de piridila e ácidos borônicos, os autores detectaram produto de adição oxidativa (**101**) e (**102**), e o produto de transmetalção (**103**), espécies envolvidas no ciclo catalítico tradicionalmente proposto para a reação de Suzuki.

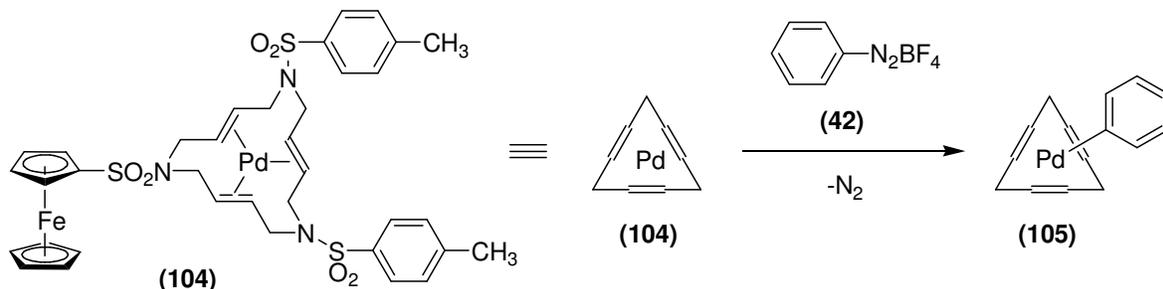
⁵⁹ Wilson, S. R.; Perez, J.; Pasternak, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1994.

⁶⁰ Aliprantis, A. O.; Canary, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985.



Esquema 2.4: Primeiro uso de ESI-MS na detecção de espécies organometálicas de paládio envolvidas no ciclo catalítico de uma reação de acoplamento cruzado.

Outros exemplos do uso de ESI-MS para detecção de espécies organometálicas intermediárias em reações mediadas por paládio foram publicados⁶¹. Dentre estes trabalhos cabe comentário aquele realizado por A. Roglans e colaboradores, onde foi detectada a espécie com m/z 946 atribuída como o produto de adição oxidativa entre o complexo de paládio (**104**) e o tetrafluoroborato de benzenodiazônio (**42**) (**Esquema 2.5**).



Esquema 2.5: Complexo de paládio e sal de arenodiazônio empregados por A. Roglans na detecção por ESI/MS de espécies de adição oxidativa.

Apesar dos vários exemplos do uso de ESI-MS na detecção de espécies organometálicas transientes em reações mediadas por paládio, não havia relato do uso de ESI-MS/MS para, além da detecção, elucidação estrutural dessas

⁶¹ (a) Ripa, L.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7147. (b) Brown, J. M.; Hii, K. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 657. (c) Hii, K. K.; Claridge, T. D. W.; Brown, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 984. (d) Aramendía, M. A.; Lafont, F.; Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Roglans, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3592; (e) Mallorens, J.; Moreno-Mañas, M.; Pla-Quintana, A.; Roglans, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1159

espécies de paládio transientes até o momento da publicação dos resultados preliminares obtidos neste trabalho de doutoramento⁶².

Dentre às técnicas de RMN disponíveis a análise conjunta de dados obtidos em experimentos de diferença de nOe e experimento de PFGSE (pulsed field gradient spin-echo) tem sido aplicado com sucesso na elucidação estrutural de espécies organometálicas em solução.

O PFGSE é uma técnica originalmente empregada na determinação de coeficientes de difusão de moléculas orgânicas⁶³. Seus resultados podem ser apresentados em um diagrama de contorno idêntico aos tradicionais experimentos de correlação heteronuclear, sendo que no eixo x se apresenta o espectro de RMN do núcleo em estudo e no eixo y se apresentam valores de logaritmo decimal do coeficiente de difusão ($\log D / \text{m}^2\text{s}^{-1}$) ou mesmo do próprio coeficiente de difusão ($D / 10^{-10} \text{m}^2\text{s}^{-1}$). Desta forma, os sinais de RMN de uma dada espécie vão apresentar correlação com um valor de $\log D$ e formar uma linha horizontal para cada valor de difusão, dando ao espectro um aspecto semelhante ao de uma placa de cromatografia em camada delgada. Esta forma de apresentação dos resultados deste tipo de experimento é denominada **DOSY** (*diffusion ordered spectroscopy*)⁶⁴. Um exemplo da aplicação desta técnica é a diferenciação dos sinais do fenol e do álcool benzílico por meio da adição de DMSO a uma solução equimolar daquelas substâncias (**Figura 2.2**)⁶⁵. Em virtude de uma maior afinidade entre o DMSO e o fenol, os sinais na região aromática referentes ao complexo DMSO-fenol passam a apresentar diminuição no valor de coeficiente de difusão, possibilitando a distinção entre as espécies.

⁶² Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2514. e errata: Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4389.

⁶³ (a) Stilbs, P. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1987**, *19*, 1; (b) Stilbs, P. *Anal. Chem.* **1981**, *53*, 2135.

⁶⁴ (a) Johnson Jr, C. S. *Prog. NMR Spectrosc.* **1999**, *34*, 203; (b) Morris, K. F.; Johnson Jr, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4291; (c) Morris, K. F.; Johnson Jr, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3139.

⁶⁵ Cabrita, E. J.; Berger, S. *Magn. Reson. Chem.* **2001**, *39*, S142.

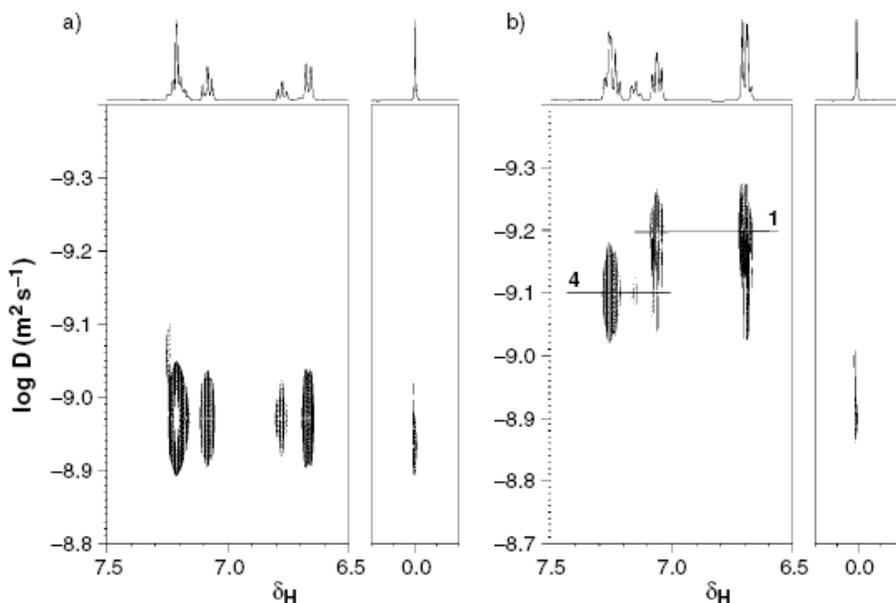


Figura 2.2: Expansão da região aromática e região do TMS do espectro de ^1H -DOSY de **(a)** uma mistura equimolar de fenol **[1]** e álcool benzílico **[4]** em CCl_4 contendo TMS com referência e **(b)** da mesma mistura após a adição de DMSO.

Dada esta semelhança visual deste tipo de apresentação dos resultados dos experimentos de PFSGE com cromatografia em camada delgada, e a virtual possibilidade de separação das espécies componentes da solução em estudo, S. Berger e colaboradores⁶⁶ descreveram a técnica de DOSY como “*NMR chromatography*”.

O reconhecimento do potencial de aplicação desta técnica na identificação de espécies organometálicas foi relatado pela primeira vez por P. S. Pregosini, H. Rüegger e colaboradores⁶⁷. Lançando mão da equação de Stokes-Einstein **(I)** que relaciona coeficiente de difusão (D) e o raio hidrodinâmico (r_h)⁶⁸ de uma dada molécula por meio da constante de Boltzmann (k_B), temperatura (T) e viscosidade (η), os autores obtiveram uma boa correlação linear entre valores calculados de r_h

⁶⁶ Schlörer, N. E.; Cabrita, E. J.; Berger, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 107

⁶⁷ Valentini, M.; Pregosini, P. S.; Rüegger, H. *Organometallics* **2000**, *19*, 2551.

⁶⁸ r_h é definido como a distância radial do centro de uma partícula esférica solvatada por água até sua superfície levando em consideração todas as moléculas de água contidas na sua esfera de hidratação. Desta forma, r_h está intimamente ligado ao tamanho de uma molécula, par iônico ou mesmo um íon em estudo.

e valores experimentais obtidos de dados cristalográficos de 8 complexos metálicos neutros, dos quais 7 eram de paládio incluindo Pd₂(dba)₃.

$$D = k_B \cdot T / (6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r_h) \quad (\text{I})$$

A primeira aplicação do DOSY na caracterização de intermediários reativos em reações organometálicas foi relatado por S. Berger e colaboradores⁶⁶. Os autores compararam os valores de raio hidrodinâmico (r_h) calculados por meio dos valores de difusão obtidos no experimento de DOSY e a equação de Stokes-Einstein (I) com aqueles obtidos por modelagem molecular (PM3) das estruturas propostas para os intermediários de reação de [Cp₂Zr(Cl)H] com CO₂.

Tabela 2.1: Comparação dos valores obtidos experimentalmente e por modelagem molecular para complexos intermediários envolvidos na reação entre [Cp₂Zr(Cl)H] com CO₂.

r_h experimental (Å)	3,0	3,7	4,2	6,3
r_h modelado (Å)	3,1	3,9	3,6	6,1

Desde então, vários trabalhos tem empregado DOSY em conjunto com outras técnicas de RMN na identificação e caracterização de espécies organometálicas reativas⁶⁹.

⁶⁹ Para revisão sobre o uso de DOSY na identificação de espécies organometálicas envolvidas em catálise homogênea e química de coordenação ver: (a) Valentini, M.; Rüeggger, H.; Pregosin, P. S. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 2833; (b) Pregosin, P. S.; Martinez-Viviente, E.; Kumar, P. G. A. *Dalton Trans.* **2003**, 4007; (c) Pregosin, S. P.; Kumar, P. G. A.; Fernández, I. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2977;.

2.2. Objetivos

Em virtude das poucas informações disponíveis na literatura científica sobre as espécies envolvidas no ciclo catalítico da reação de Matsuda-Heck e dos poucos relatos do uso de ESI-MS e nOe/DOSY no estudo das espécies organometálicas envolvidas no ciclo catalítico das diversas variantes da reação de Heck, este trabalho teve por objetivo, detectar e caracterizar as espécies organometálicas envolvidas nas etapas do ciclo catalítico da reação de Mastuda-Heck com olefinas eletronicamente ricas.

2.3. Resultados e discussão

2.3.1. Reação entre cátion arenodiazônio e átomo de paládio.

O Pd₂dba₃.dba é uma substância que apresenta baixa solubilidade em acetonitrila. A fim de se obter um espectro RMN¹H que permitisse a visualização e atribuição dos sinais referentes às espécie de dba complexadas a paládio presentes neste solvente, 7,0 mg (6,0 μmol) de Pd₂dba₃.dba foram suspensos em 1 mL de CD₃CN por 5 minutos e, após separação das fases, a fase líquida analisada.

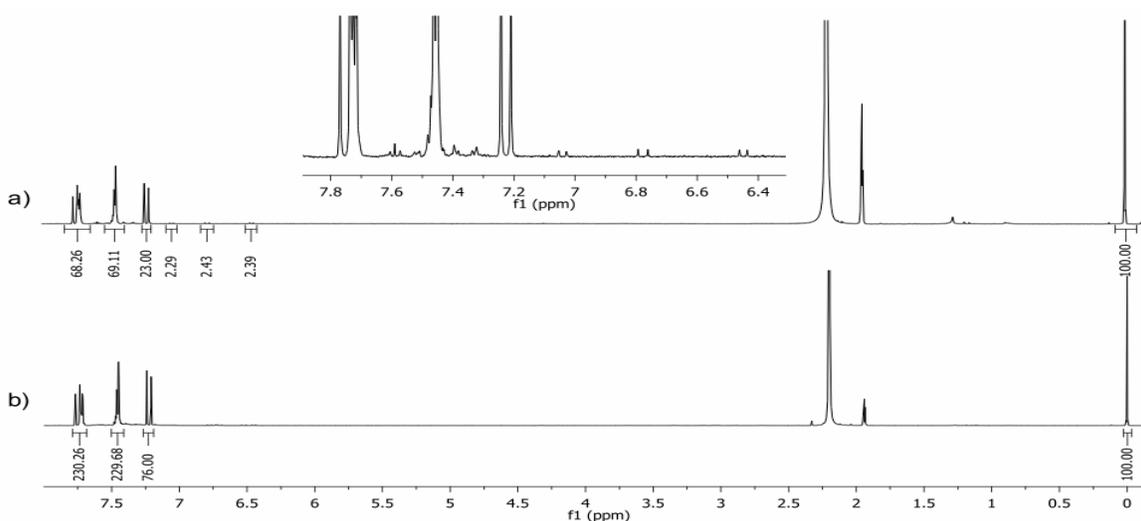
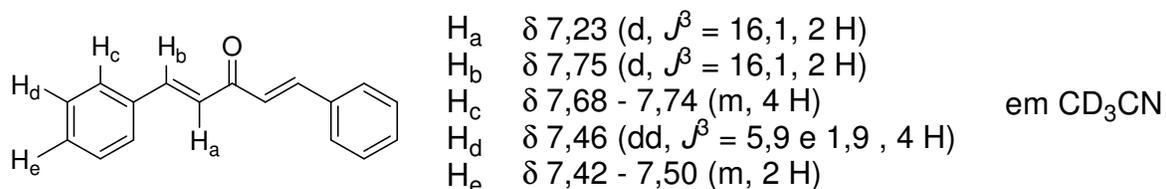


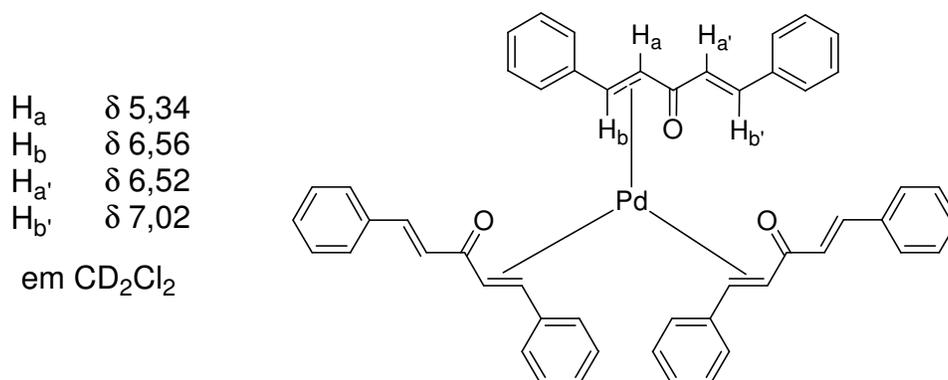
Figura 2.3: Espectro de RMN¹H de: a) solução obtida após suspensão de Pd₂dba₃.dba em CD₃CN e expansão da região entre δ 6,3 e δ 7,9; b) amostra autêntica de dba em CD₃CN à 25°C (500MHz).

Este experimento evidenciou, com exceção dos sinais referentes ao solvente e ao tetrametilsilano, uma série de sinais com deslocamento químico superior a 6 ppm:

a) aqueles com maior intensidade foram atribuídos ao dba livre de complexação com paládio por comparação com análise de amostra autêntica de dba;

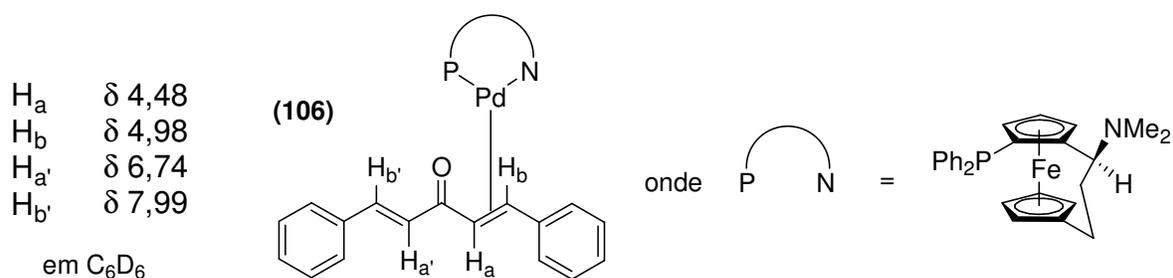


b) e três outros dupletos [δ 6,45 ($J^{\beta}=12,6$ Hz), δ 6,77 ($J^{\beta}=16,2$ Hz) e δ 7,04 ($J^{\beta}=12,6$ Hz)], com intensidade 10 vezes menor que aqueles atribuídos ao dba livre de coordenação, foram atribuídos a uma espécie contendo dba coordenado a paládio. Esta atribuição foi feita com base nos trabalhos de H. Kawazura e colaboradores⁷⁰ onde a análise por RMN¹H de complexos de paládio ou platina com dba apresentaram os sinais de H_a e H_b com ressonância entre δ 5,00 e δ 7,00 ppm quando analisado em CD₂Cl₂.

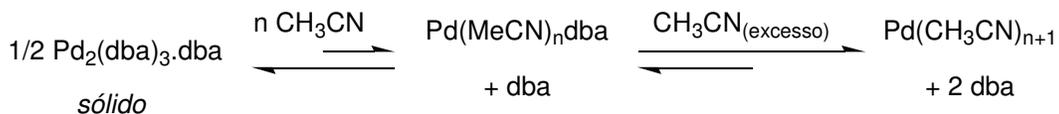


⁷⁰ (a) Kawazura, H.; Tanaka, H.; Yamada, K.; Takahashi, T.; Ishii, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 3466; (b) Tanaka, H.; Kawazura, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 2815; (a) Tanaka, H.; Kawazura, H.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1743;

F. A. Jalón e colaboradores⁷¹ também relataram, para o complexo **(106)** em C₆D₆, sinais com ressonância entre δ 4,50 e δ 8,00 que foram atribuídos ao dba.



Esta relação entre a fração molar de dba livre e de dba complexado sugere um deslocamento no equilíbrio em favor da formação de espécies do tipo Pd(MeCN)_n onde átomos de paládio estão solvatados pela acetonitrila, tendo como espécie intermediária um complexo de paládio contendo apenas um dba na esfera de coordenação do paládio (**Esquema 2.6**).



Esquema 2.6: Equilíbrios químicos provavelmente envolvidos na dissolução de Pd₂dba₃.dba em CH₃CN.

Apesar do grande excesso de acetonitrila, uma vez que ela é o solvente de dissolução, aproximadamente 10% de dba ainda permanecem ligados a paládio. Esta observação está em linha com o trabalho de C. Amatore e A. Jutand⁷² ao estudar o papel do dba na reatividade de complexos de paládio (0) gerados *in situ* a partir de misturas de Pd₂dba₃.dba e fosfinas. Os autores propõem, com base em análises por voltametria cíclica, a existência de duas espécies de paládio coordenado à trifenilfosfina: Pd(PPh₃)₂dba e Pd(PPh₃)₂. A espécie contendo apenas um dba ligado ao paládio só deixou de ser detectada por espectroscopia de UV quando um excesso de 50 equivalentes de PPh₃ foi adicionado ao meio.

⁷¹ Jalón, F. A.; Manzano, B. R.; Gómez-de la Torre, F.; López-Agenjo, A. M.; Rodríguez, A. M.; Weissensteiner, W.; Sturm, T.; Mahía, J.; Maestro, M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 2417.

⁷² Amatore, C.; Jutand, A. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 178-180, 511.

A fim de quantificar o dba livre presente na solução obtida a partir do Pd₂dba₃.dba, a amostra autêntica de dba foi preparada com 5,7 mg dessa substância. Esta massa corresponde a 24 μmol, quantidade equimolar ao dba presente nos 7,0 mg de Pd₂dba₃.dba (MM = 1150,0 g.mol⁻¹) utilizados na suspensão em CD₃CN, tendo em vista que cada mol deste complexo tem 4 mol de dba (MM = 234,3 g.mol⁻¹). Desta forma, ao se integrar o sinal referente a H_b do dba livre com relação ao TMS, foi possível verificar que apenas 33% do dba contido nos 7,0 mg de Pd₂dba₃.dba se apresentavam solubilizados em 1,0 mL CD₃CN, sendo 30 % na forma de dba livre e 3 % em pelo menos uma forma complexada.

Ao se adicionar quantidade estequiométrica de tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio (**38**) a uma suspensão de Pd₂(dba)₃.dba e em acetonitrila, foi evidenciada total solubilização daquele complexo e rápida evolução de nitrogênio. A análise por ESI/MS em modo positivo desta solução após 5 minutos de seu preparo permitiu a detecção de quatro clusters de cátions que apresentaram o padrão isotopológico do paládio (**Figura 2.4.a**).

Estas espécies foram caracterizadas por ESI/MS-MS como as estruturas apresentadas na **Figura 2.4** por meio das perdas características de acetonitrila (*m/z* 41) e dba (*m/z* 234).

O acompanhamento destas espécies por ESI/MS foi feito ao longo de 90 minutos, quando foi possível visualizar o completo desaparecimento das espécies com *m/z* 295 e *m/z* 336 (**Figura 2.4.b**).

Baseados no equilíbrio de dissolução proposto no **Esquema 2.6**, nos relatos de K. Kikukawa e colaboradores sobre isolamento do complexo (**93**)⁵⁶ (**Esquema 2.2**) e nas informações obtidas nos experimentos ESI/MS relatados acima, parece razoável propor que a formação dos produtos de adição oxidativa detectados por ESI/SM se dê pelo mecanismo apresentado no **Esquema 2.7**

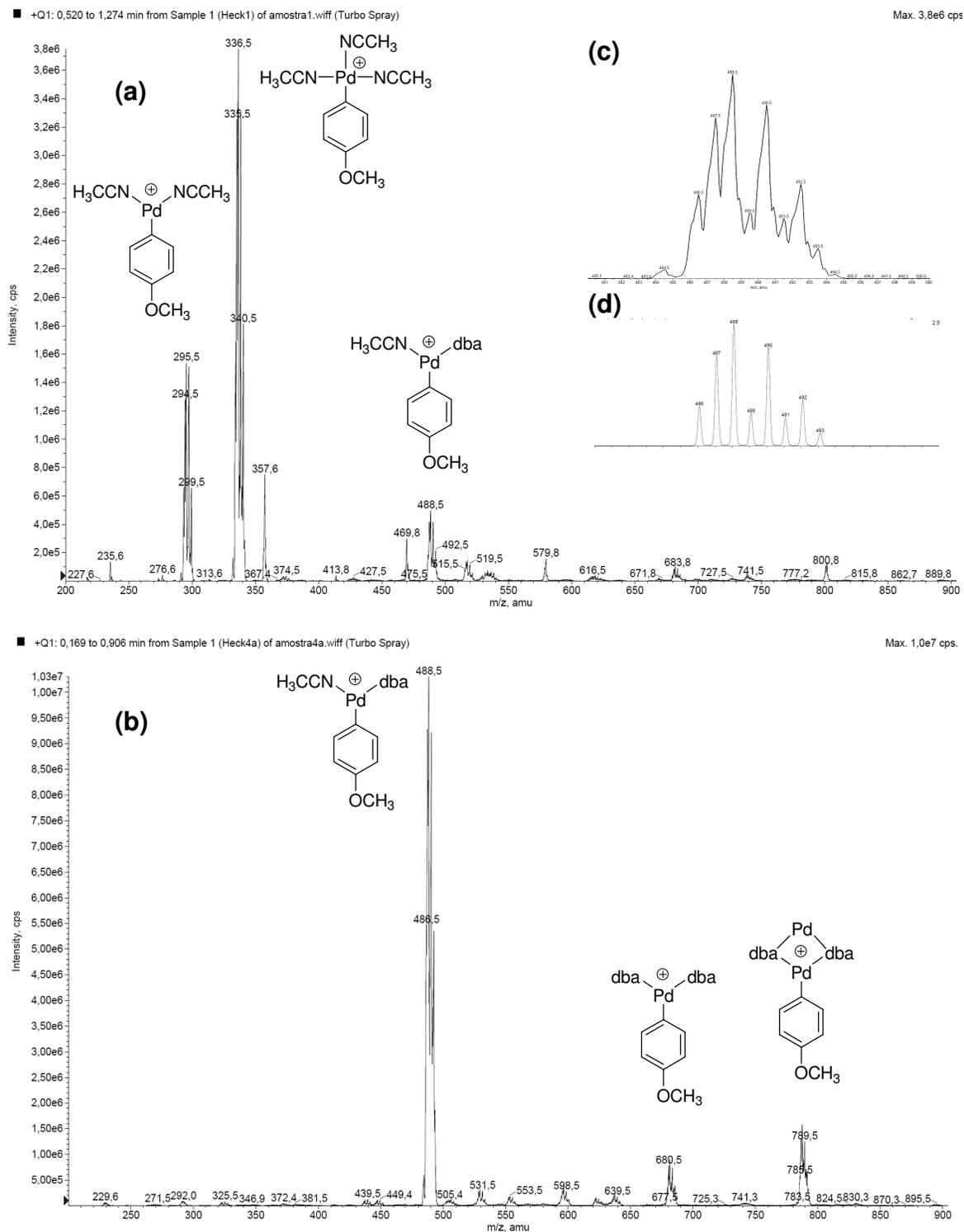
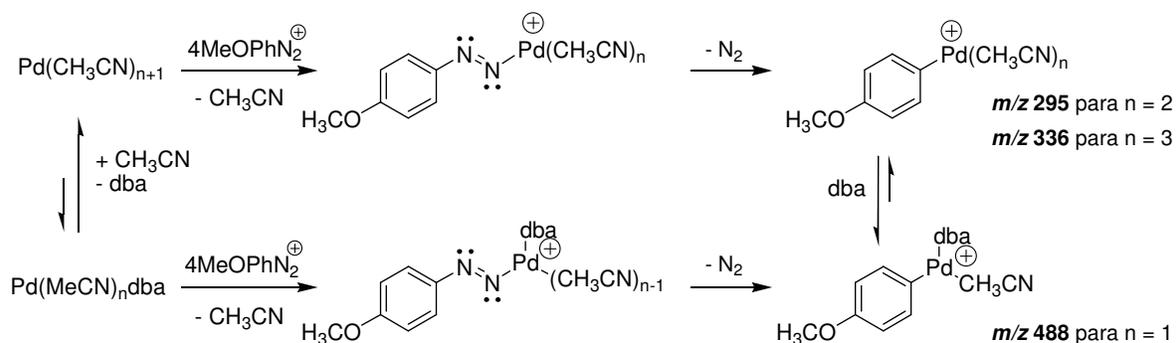


Figura 2.4: ESI/MS de solução $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$ e tetrafluorborato de 4-metoxibenzenodiazônio (**38**) em MeCN (a) nos primeiros 5; (b) após 90 minutos; (c) padrão isotopológico observado para m/z 488; (d) padrão isotopológico previsto para a fórmula molecular $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{Pd}^+$ proposta para m/z 488.



Esquema 2.7: Provável caminho e formação dos produtos de adição oxidativa detectados por ESI/MS.

Tentativas de detecção do intermediário arildiazenato, semelhante ao complexo **(93)** (**Esquema 2.2**) se mostraram infrutíferas, mesmo ao se tentar o uso do sistema descrito na literatura como “a microreator for the effective mixing of reactants and fastest ESI-MS analysis” por J. O. Metzger e colaboradores⁷³. Este sistema trata-se de um *manifold* colocado na entrada da fonte de ESI, por onde é possível introduzir, em um mesmo momento, duas soluções de substâncias diferentes o mais próximo possível da fonte de ESI. Essa informação sugere que o intermediário arildiazenato tem baixíssima estabilidade e rapidamente se converte no intermediário arilpaládio (II), o que está de acordo com as observações de T. Matsuda e colaboradores^{55,56} que só tiveram sucesso no isolamento de um complexo arildiazenato tipo **(93)** ao empregarem uma fonte de paládio estabilizada com fosfina e um sal de arenodiazônio tendo o hexafluorofosfato como contra íon.

Resultados semelhantes foram apresentados por C. Amatore e colaboradores⁷² no estudo da reação de adição oxidativa entre iodetos de fenila e as espécies envolvidas no equilíbrio de dissolução de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$ e PPh_3 . Dois complexos de paládio (0) foram detectados e caracterizados por RMN¹H, RMN³¹P e voltametria cíclica: $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{PPh}_3)_2$ e $\text{SPd}^0(\text{PPh}_3)_2$, onde S é solvente. Dessas espécies, somente aquela que não tem dba apresentou-se capaz de adicionar-se oxidativamente com iodeto de fenila. Em contrapartida, ao se trocar a trifenilfosfina por ligantes bidentados de fosfina com dppf, DIOP e BINAP, a espécie contendo $\text{Pd}^0(\text{dba})(\text{L-L})_2$, onde L-L é o ligante bidentado, adicionou-se oxidativamente a

⁷³ Meyer, S.; Metzger, J. O. *Anal. Bioanal. Chem.* **2003**, 377, 1108.

iodeto de fenila, contudo, com velocidade bem inferior à de $SPd^0(PPh_3)_2$. A mesma tendência foi observada por P. S. Pregosin e colaboradores⁷⁴ no estudo uso do ligante MeO-Biphep e por I. J. S. Fairlamb e colaboradores⁷⁵ no uso de $(t-Bu)_3P$ e BINAP com ligante.

A análise por RMN¹H da solução obtida pela reação entre quantidades estequiométricas do tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio (**38**) e o $Pd_2dba_3.db$ em CD_3CN apresentou o espectro da **Figura 2.5**.

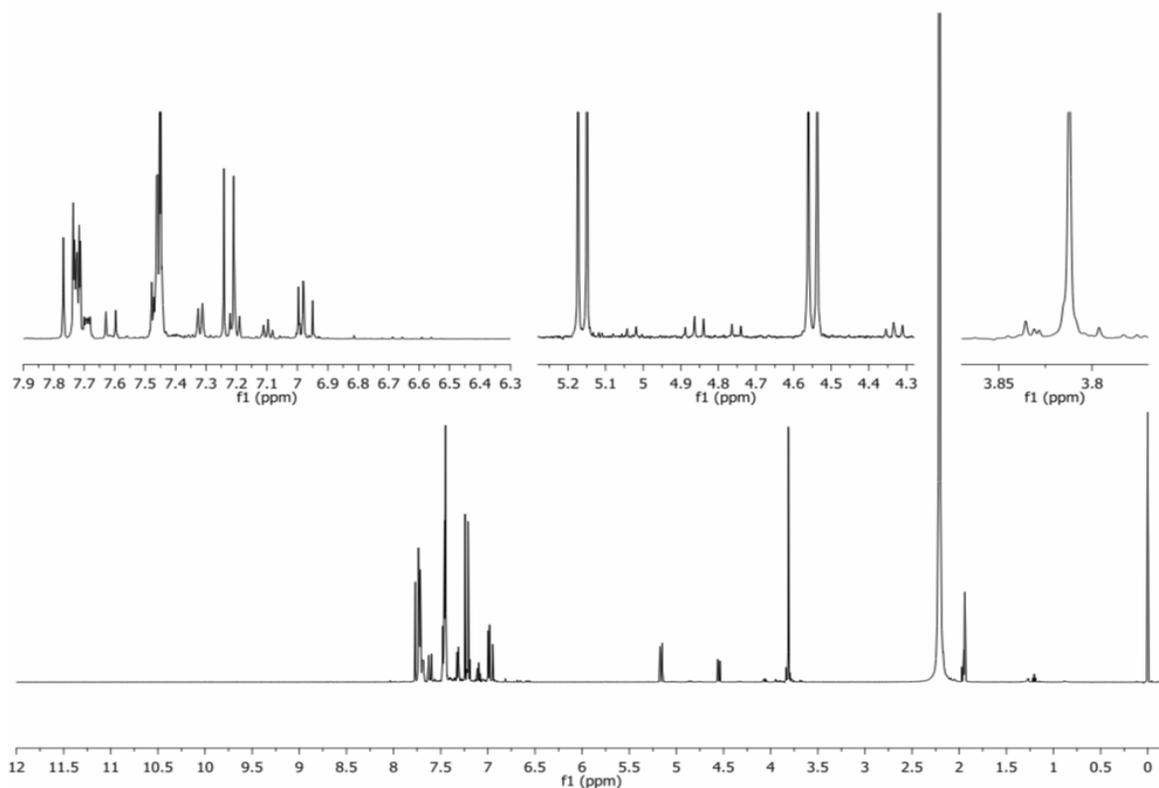


Figura 2.5: Espectro de RMN ¹H em CD_3CN da reação entre $Pd_2(dba)_3.db$ tetrafluoroborato de 4-metóxfenildiazônio (**38**) à 25°C (500MHz).

A comparação entre este espectro com aqueles obtidos para (**38**) e a solução preparada pela suspensão de $Pd_2dba_3.db$ em CD_3CN revelou o total consumo do sal de arenodiazônio, a presença de sinais atribuídos ao dba livre de coordenação e o aparente desaparecimento do sinais com ressonância em δ 6,45

⁷⁴ Tschoerner, M.; Pregosin, P. S.; Albinati, A. *Organometallics* **1999**, *18*, 670.

⁷⁵ Fairlamb, I. J. S.; Kapdi, A. R.; Lee, A. F.; McGlacken, G. P.; Weissburger, F.; de Vries, A. H. M.; van de Vondervoort, L. S. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8750.

($J^{\beta}=12,6\text{Hz}$), $\delta 6,77$ ($J^{\beta}=16,2\text{Hz}$) e $\delta 7,04$ ($J^{\beta}=12,6\text{Hz}$) anteriormente atribuídos a um complexo de paládio com dba (**Figura 2.6**).

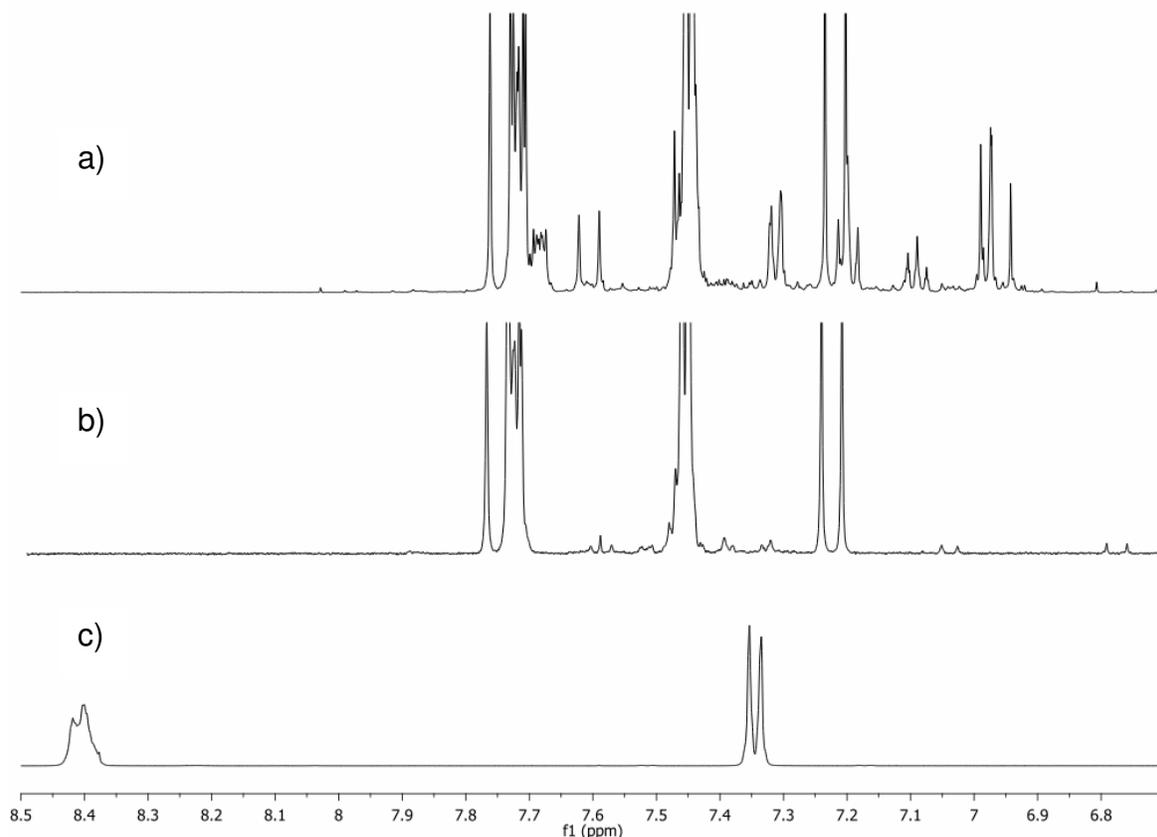


Figura 2.6: Fração do espectro de RMN ^1H em CD_3CN (a) da reação entre $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$ tetrafluoroborato de 4-metóxfenildiazônio (**38**); (b) solução de $\text{Pd}_2\text{dba}_3 \cdot \text{dba}$ e (c) tetrafluoroborato de 4-metóxfenildiazônio (**38**) à 25°C (500MHz).

Além dessas observações, o que mais chamou a atenção, por se tratar de uma região isolada do espectro, foram dois dupletos com $\delta 4,55$ e $\delta 5,16$ acoplando entre si com $J^{\beta}=11,6$ Hz. Nesta mesma região, foram observados outros seis dupletos, todos com menor intensidade que aqueles relatados. Estes apresentam correlação aos pares no espectro de COSY, $\delta 4,34$ e $\delta 4,88$ ($J^{\beta}=11,7$ Hz), $\delta 4,75$ e $\delta 5,03$ ($J^{\beta}=11,8$ Hz) e $\delta 4,58$ e $\delta 5,13$ ($J^{\beta}=11,7$ Hz) (**Figura 2.7**). Os valores de deslocamento químico desses sinais e as constantes de acoplamento com as quais estes acoplam se mostram semelhantes àqueles descritos por H.

Kawazura e colaboradores⁷⁰, dando indícios de que estas espécies se tratam de complexos de paládio coordenado a dba.

Cinco simpletos (δ 3,80, δ 3,81, dois em δ 3,83 e δ 3,84) além dos sinais referentes à acetonitrila complexada δ 2,21 (s) e não complexada δ 1,94 (q, $J=2,5$ Hz) e do TMS, terminam de compor o espectro de RMN¹H das espécies envolvidas na etapa de adição oxidativa da reação em estudo.

Já de antemão, foi possível traçar um paralelo entre os experimentos de ESI-MS e os de RMN¹H. Isso em função da detecção de uma espécie majoritária contendo uma dupla ligação, certamente do dba, coordenada a um átomo de paládio e outras minoritárias apresentando olefinas com mesmo padrão de coordenação e semelhante ambiente químico. Além disso, os cinco simpletos na região entre $3,80 < \delta < 3,84$ atribuídos a hidrogênio de metoxilas condizem com a detecção em ESI/MS das quatro espécies de adição oxidativa.

Na tentativa de atribuir inequivocamente a que espécies os sinais observados no espectro de RMN¹H da etapa de adição oxidativa pertenceriam, foram realizados experimentos de diferença de nOe e PFGSE.

Com base nos valores de δ e J relatados para os complexos de paládio com dba estudados por H. Kawazura e colaboradores⁷⁰, os dupletos em δ 4,55, δ 5,16, δ 6,98 e δ 7,61 foram atribuídos aos hidrogênio H_a, H_b, H_{a'} e H_{b'}, respectivamente. Os experimentos de nOe revelaram que ao se irradiar H_a foi observado incremento de 3,7 % no duplete largo com δ 7,32 ($J^{\beta}=8,5$ Hz) e 2,6 % no duplete δ 7,47 ($J^{\beta}=8,7$ Hz), atribuídos respectivamente como H_c e H_f. A irradiação de H_b levou a incrementos de 3,5 % e 3,2 % para H_c e H_f, respectivamente, e incrementos de 3,1 % para o duplete com δ 6,98 ($J^{\beta}=15,9$ Hz) e 1,6 % para o duplete com δ 7,61 ($J^{\beta}=15,9$ Hz) atribuídos respectivamente como H_{a'} e H_{b'} (**Figura 2.8**).

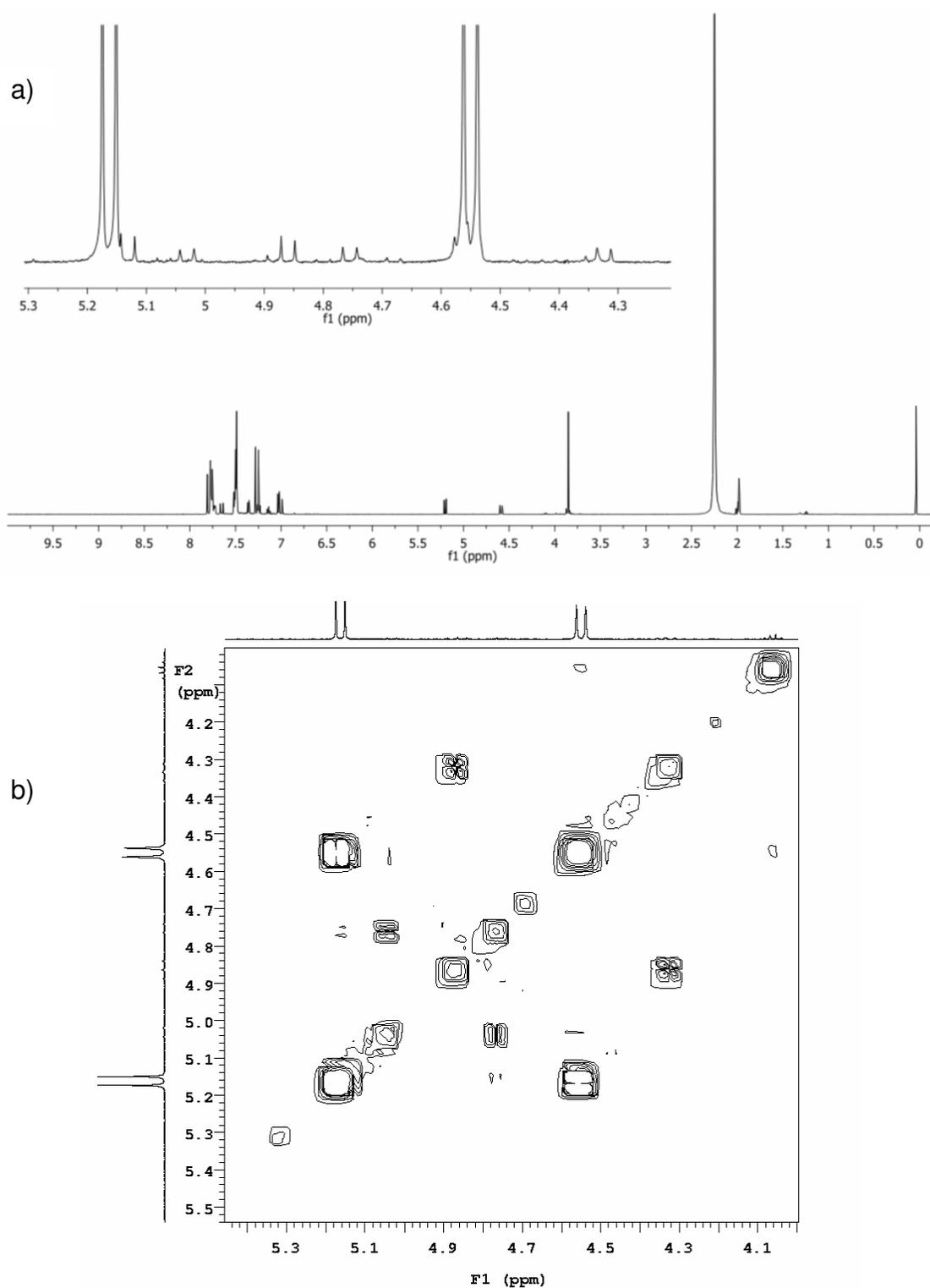


Figura 2.7: Reação entre $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{dba}$ e **(38)** em CD_3CN à 25°C (a) Espectro de RMN ^1H e expansão na região $4,20 < \delta < 5,30$; (b) Expansão na região $4,00 < \delta < 5,45$ do mapa de contorno do experimento de COSY (500MHz).

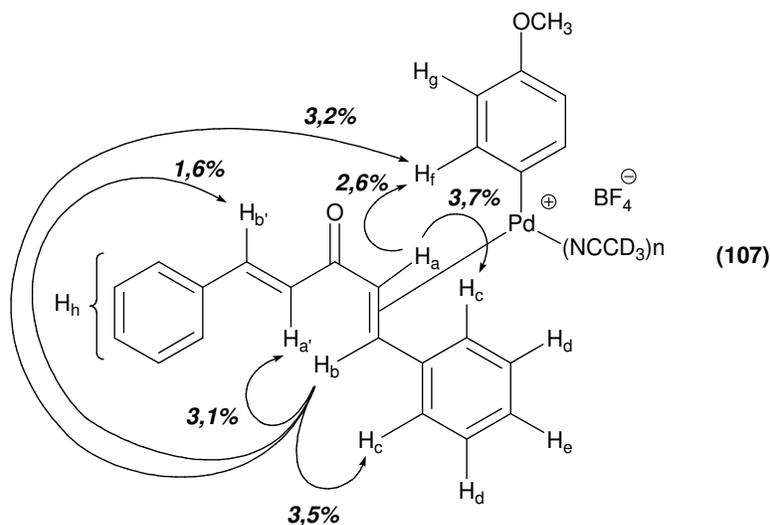
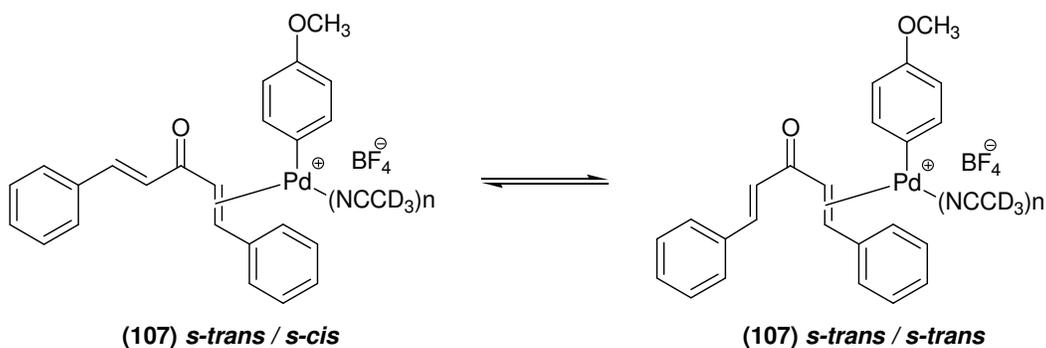


Figura 2.8: Incrementos observados nos experimentos de nOe para irradiação de H_a e H_b de **(107)**.

A ausência de nOe em $H_{a'}$ e $H_{b'}$ ao se irradiar H_a e a observação de nOe nesses mesmos hidrogênios ao se irradiar H_b sugerem que a molécula de dba está em um equilíbrio dinâmico entre as conformações *s-trans* / *s-cis* e *s-trans* / *strans*, onde a dupla ligação coordenada ao paládio se encontra restringida predominantemente na conformação *strans* em função da presença do átomo metálico e seus demais ligantes (4-MeOPh-, CH_3CN e/ou CD_3CN e/ou CHD_2CN). A restrição na rotação em torno da ligação σ entre $C_{\text{carbonila}}$ e CH_a responsável por manter a conformação *s-trans* desta ligação conduz a uma estrutura espacial que explica a ausência de nOe em $H_{a'}$ e $H_{b'}$ ao se irradiar H_a .



Esquema 2.8: Equilíbrio conformacional do complexo **(107)**.

Tentativas de se realizar a mesma análise para os sinais atribuídos a outras espécies de paládio ligado a dba se mostraram frustradas em função da ausência de incrementos de nOe ao se irradiar os dupletos com δ 4,34 e δ 4,88 ($J^\beta=11,7$ Hz), δ 4,75 e δ 5,03 ($J^\beta=11,8$ Hz) e δ 4,58 e δ 5,13 ($J^\beta=11,7$ Hz).

O mapa de contorno de DOSY obtido no experimento de PFGSE da mistura reacional entre $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$ e **(38)** apresentou quatro linhas de difusão. Duas apresentaram-se correlacionadas aos sinais atribuídos aos hidrogênios residuais da acetonitrila e as outras duas, com valores de coeficiente de difusão inferiores a $25 \times 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ aos sinais atribuídos ao dba livre de coordenação e ao complexo **(107)** (**Figura 2.9**). O mapa de contorno permitiu atribuir aos hidrogênios do dba livre de coordenação valores de difusão entre $18 \times 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$ e $23 \times 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$. Esta ampla faixa obtida para a difusão dinâmica do dba se deve ao processo de equilíbrio conformacional permitido pelos graus de liberdade que esta molécula apresenta. O complexo **(107)** apresentou difusão de $17,23 \pm 0,55 \times 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$. O valor da incerteza observada para a medida deste valor de difusão está relacionado também com o equilíbrio conformacional observado pelos experimentos de nOe. Todavia, como o átomo de paládio impõe restrição conformacional à rotação em torno da ligação entre $\text{C}_{\text{carbonila}}$ e CH_a , esta incerteza associada ao valor do coeficiente de difusão de **(107)** apresenta-se menor que aquela observada para o dba livre de coordenação.

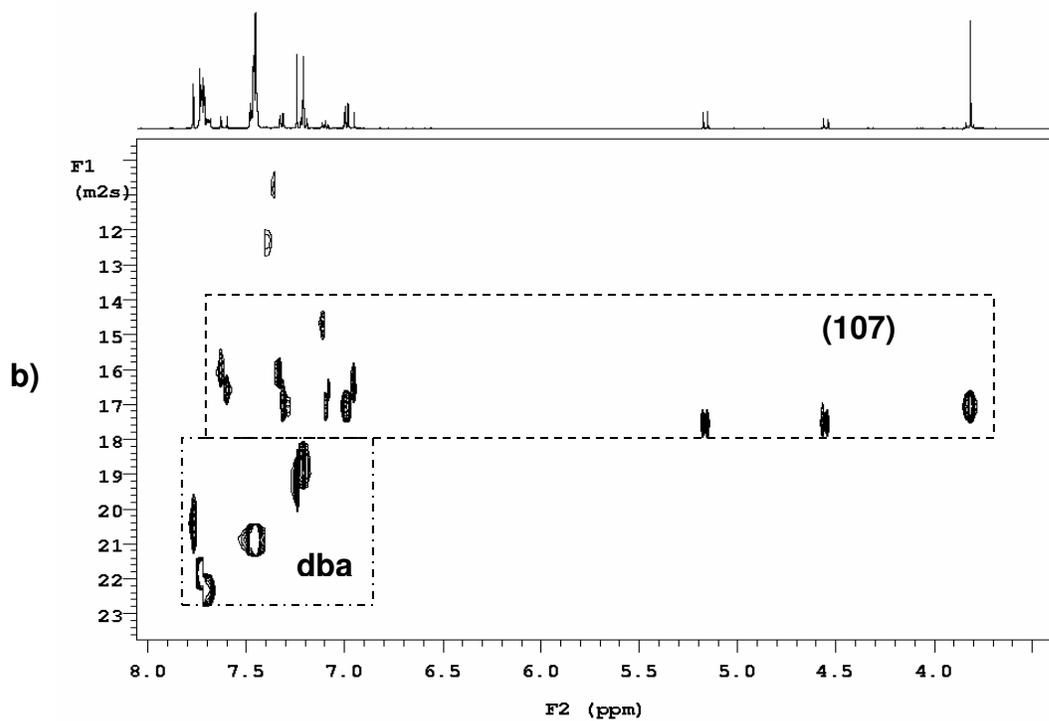
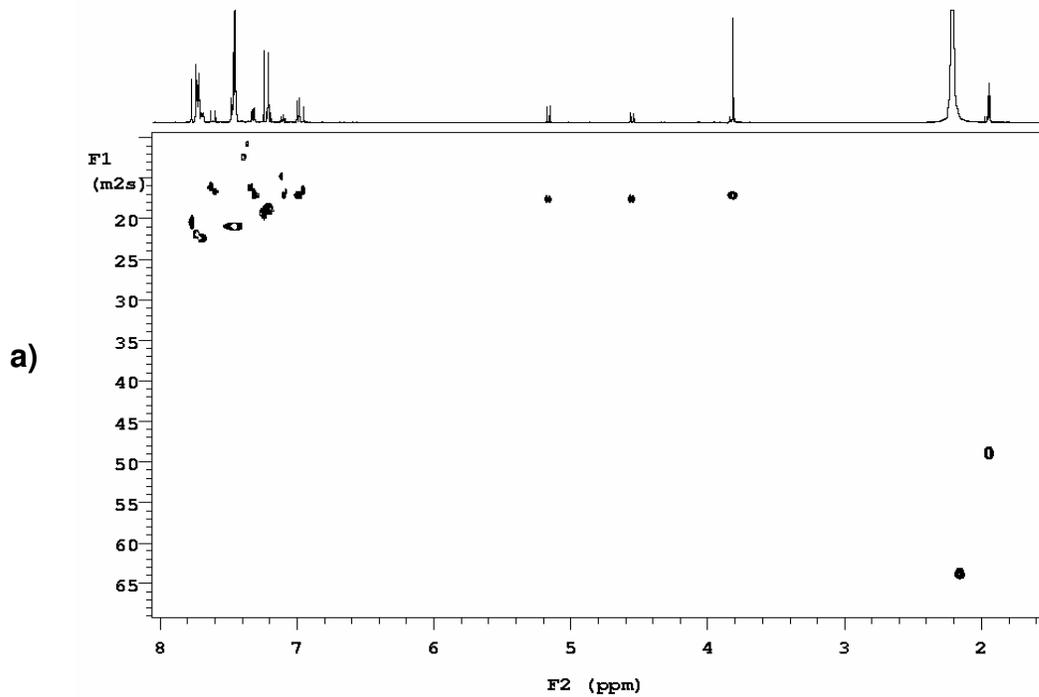


Figura 2.9: (a) Mapa de contorno do experimento de DOSY das espécies envolvidas na etapa de adição oxidativa (b) expansão da região com $D < 24 \times 10^{-10} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ com ênfase nas linhas de difusão para dba e (107).

Os valores de raio hidrodinâmicos calculados por meio da equação de Stokes-Einstein (I) a partir dos coeficientes de difusão observados estão na **Tabela 2.2**.

Tabela 2.2: Raios hidrodinâmicos calculados por meio da equação de Stokes-Einstein (I) a partir dos valores de difusão observados por PFGSE.

		D ($\times 10^{-10} \text{ m}^2\text{s}^{-1}$)	r_h (\AA) ^b
(107)	Média dos valores	$17,2 \pm 0,5$	3,4
	Limite superior ^a	17,7	3,3
	Limite inferior ^a	16,7	3,5
dba	Média dos valores	$20,7 \pm 1,4$	2,9
	Limite superior ^a	21,1	2,8
	Limite inferior ^a	19,3	3,1
H ₃ CCN	-	$44,8 \pm 0,3$	1,2

- a. Os limites inferior e superior dizem respeito aos valores máximo e mínimo dentro da incerteza do valor de coeficiente de difusão
- b. Valores de raio hidrodinâmico (r_h) obtidos por meio da equação de Stokes-Einstein, $D = k_B \cdot T / (6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r_h)$, onde $k_B = 1,38 \times 10^{-23} \text{ J.K}^{-1}$, $T = 298,15 \text{ K}$ e $\eta_{\text{acetoneitrila}} = 0,369 \times 10^{-3} \text{ N.s.m}^{-2}$.

A comparação dos valores obtidos para dba e **(107)** com aquele obtido por difração de raio-X para Pd₂dba₃, $r_h = 6,3 \text{ \AA}$ ⁷⁶ revela uma acentuada diferença. O mesmo foi observado para a comparação entre o valor de r_h calculado a partir do experimento de PFGSE com aquele obtido por modelagem molecular da acetoneitrila, $r_h = 1,6 \text{ \AA}$ ⁷⁷.

⁷⁶ Selvakumar, K.; Valentini, M.; Wörle, M.; Pregosini, P. S.; Rügger, H. *Organometallics* **1999**, *18*, 1207.

⁷⁷ A estrutura da acetoneitrila foi otimizada no nível de cálculo B3LYP/6-31G(d,p) com o Gaussian 98, Revision A.7, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B.

Apesar de desvios no valor calculado de r_h por meio da equação de Stokes-Einstein já serem previstos para moléculas não esféricas e com raios de Van der Waals superiores 5 Å, é também conhecido que moléculas carregadas, como é o caso de **(107)**, apresentem r_h maior do que o esperado por modelagem molecular em função da solvatação para estabilização dessas espécies carregadas⁷⁸.

Ao se observar a equação de Stokes-Einstein, fica claro que, além do valor de coeficiente de difusão, a temperatura de realização do experimento e a viscosidade do meio poderiam também afetar o valor de raio hidrodinâmico calculado por esta equação. Como o valor de coeficiente de difusão foi obtido experimentalmente certamente à 298,15 K, surge como hipótese para esta variação nos valores observados de coeficiente de difusão:

- a) limitação da equação de Stokes-Einstein para descrever o sistema em estudo;
- b) calibração inadequada do equipamento empregado;
- c) alteração na viscosidade do meio devido à presença dos reagentes.

Apesar dos valores de coeficiente de difusão obtidos não corresponderem, por meio da equação (I), a valores coerentes de r_h , o experimento de PFGSE confirmou a atribuição da estrutura de **(107)** feita com base nos experimentos de nOe e gCOSY. Esta também está de acordo com aquela proposta com base nos experimentos de ESI-MS para o íon m/z 488, uma vez que **(107)** também contém uma unidade 4-metóxfenila e uma de dba ligadas a um paládio coordenado a moléculas de acetonitrila.

Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **1998**.

⁷⁸ (a) Y. Cohen and A. Ayalon, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 816; (b) R. E. Hoffman, R. E.; Shabtai E.; Rabinovitz, M.; Iyer, V. S.; Mülen, K.; Rai, A. K.; Bayrd, E.; Scott, L. T. *J. Chem. Soc. Perkin 2*, **1998**, 1659.

A avaliação por RMN do comportamento de **(107)** ao longo de 120 minutos sugeriu a diminuição na sua fração molar, evidenciada por uma redução dos valores de integração dos sinais em δ 4,55 e δ 5,16 (**Figura 2.10**).

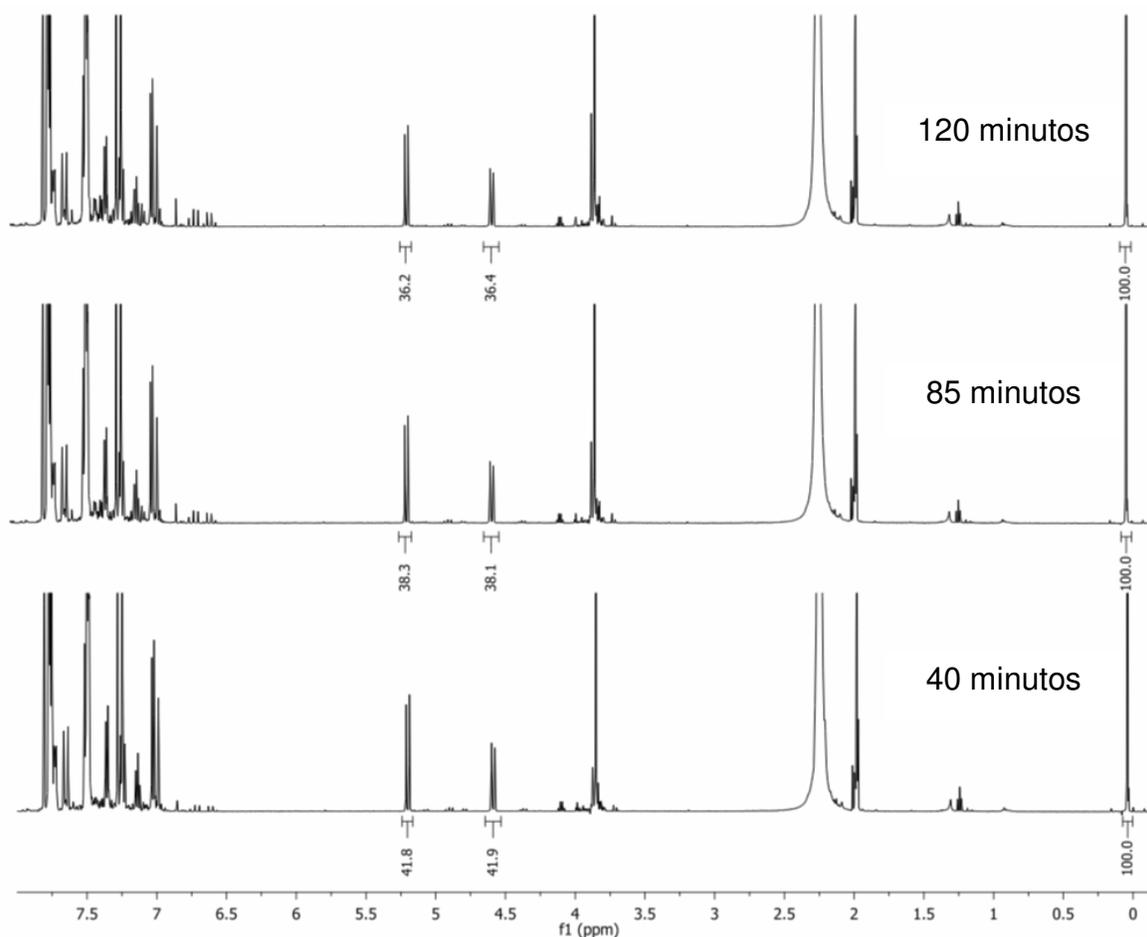


Figura 2.10: Espectros de RMN ¹H da solução de Pd₂(dba)₃.dba + **(38)** em CD₃CN após 40, 85 e 120 minutos de preparação (500MHz).

Com objetivo de verificar se esta diminuição na concentração do complexo **(107)** se tratava de um processo de decomposição desta espécie, uma amostra do meio reacional de adição oxidativa foi submetida análise à 40 °C e 60 °C (**Figura 2.11**). A elevação da temperatura do meio reacional promoveu a redução gradativa dos sinais em δ 4,55 e δ 5,16, culminando no seu total desaparecimento no experimento à 60 °C. A comprovação de que esta observação não se tratou

apenas de um processo dinâmico de interconversão entre isômeros conformacionais associado à elevação da temperatura e sim da decomposição de **(107)** foi obtida ao se comparar o espectro adquirido a 60 °C com o espectro desta mesma amostra após ser resfriada a 25 °C. Em ambas análises houve o total desaparecimento dos sinais atribuídos a H_a e H_b.

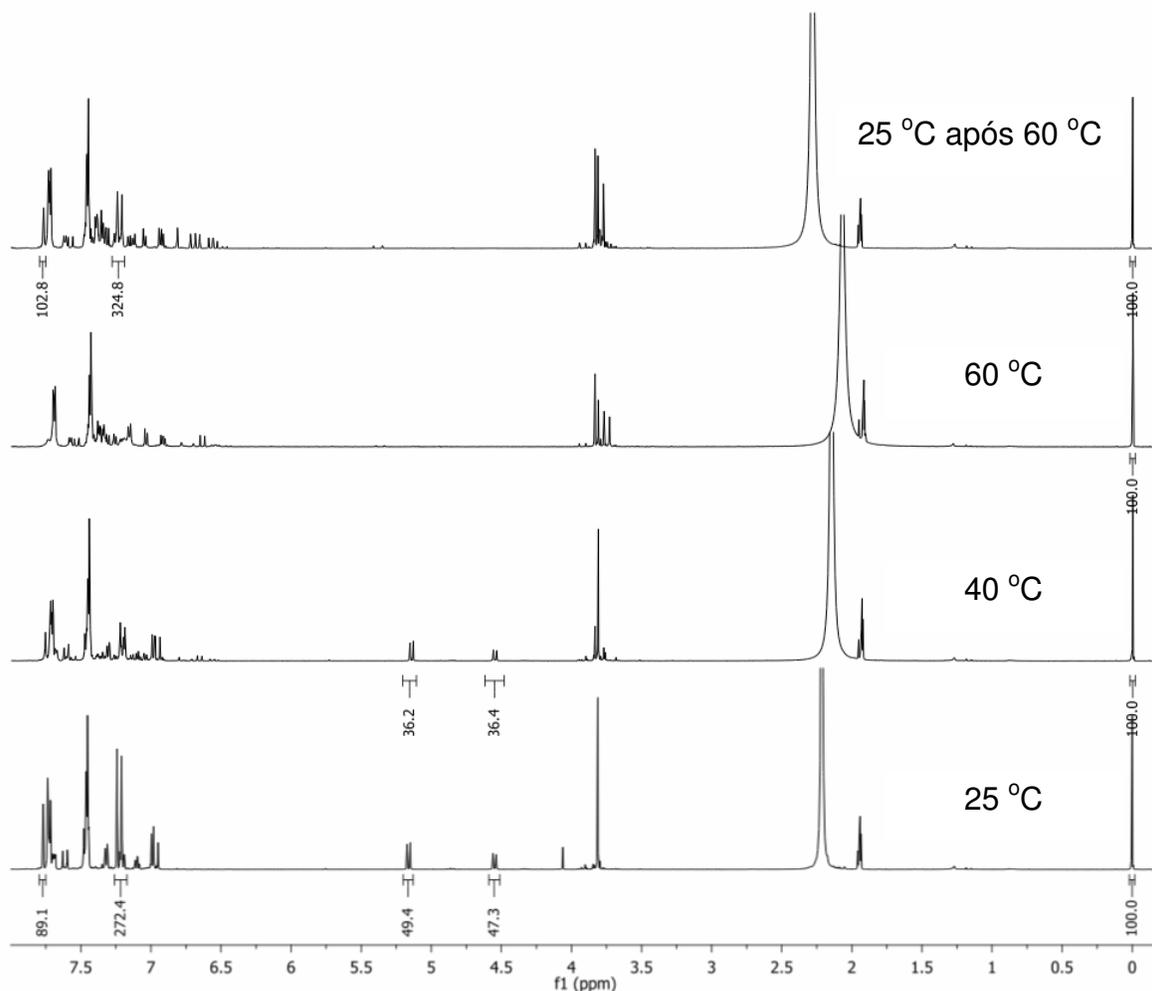


Figura 2.11: Efeito da temperatura na estabilidade do complexo **(96)** gerado *in situ* pela reação de Pd₂(dba)₃.dba com **(38)** em CD₃CN (500MHz).

A expansão da região entre δ 3,72 e δ 3,86 revelou a diminuição do sinal atribuído ao hidrogênios da metoxíla do complexo **(107)** e surgimento de outros 5 simpletos nesta região (**Figura 2.12**).

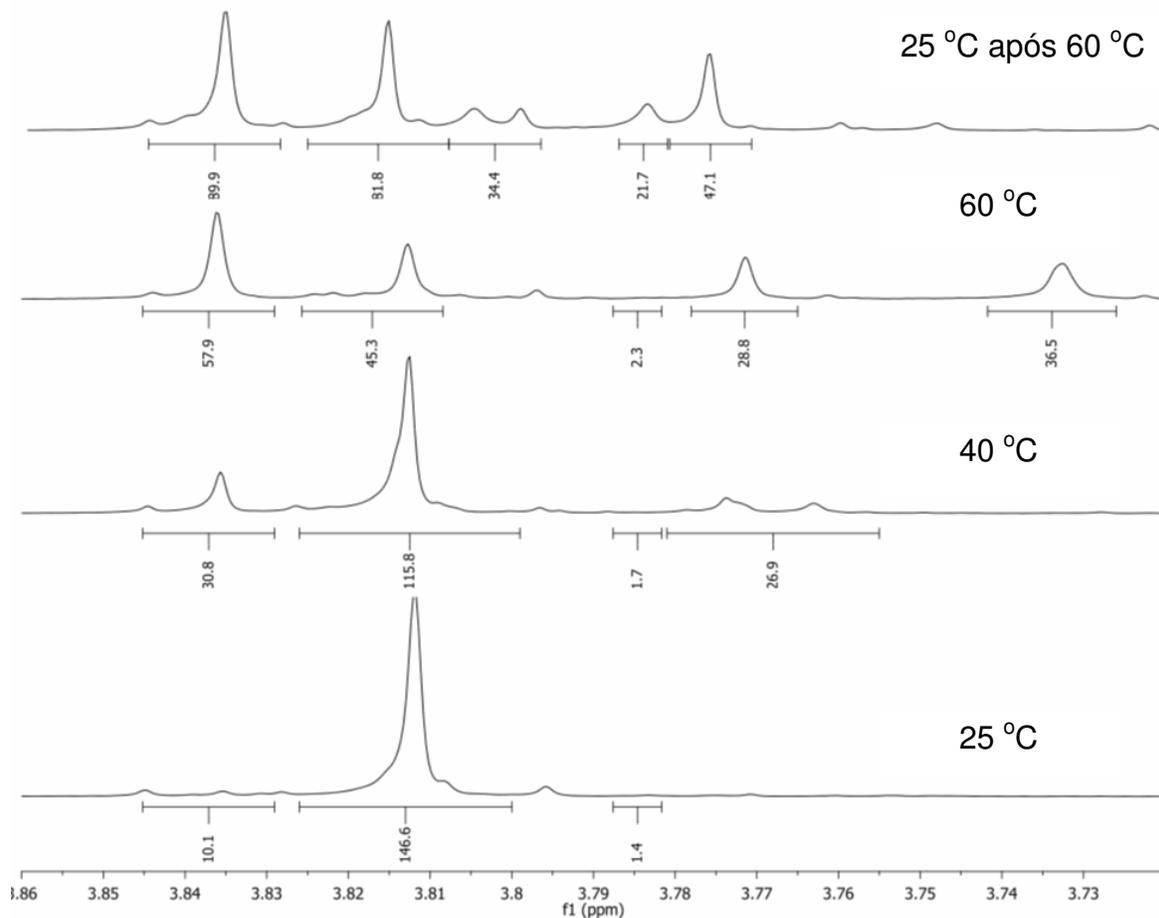


Figura 2.12: Efeito da temperatura na estabilidade do complexo **(107)** gerado *in situ* pela reação de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$ com **(38)** em CD_3CN (500MHz). Expansão da região do espectro entre $3,72 < \delta < 4,86$.

A comparação das expansões da região entre δ 6,30 e δ 7,85 no espectros à 25 °C após 40 e 120 minutos de reação com o espectro adquirido após aquecimento à 60°C revelou, além do surgimento de novos sinais na região entre δ 6,40 e δ 6,85, alterações nos valores de deslocamento químico dos sinais atribuídos ao dba do complexo **(107)** (**Figura 2.13**). Vários sinais observados no espectro obtido à 25 °C da amostra previamente aquecida a 60 °C já puderam ser observados no espectro da amostra adquirada à 25 °C 120 minutos após sua preparação, indicativo de que o processo aqui observado não se trata de apenas de um processo dinâmico de interconversão entre isômeros conformacionais associado à elevação da temperatura e sim da decomposição de **(107)**.

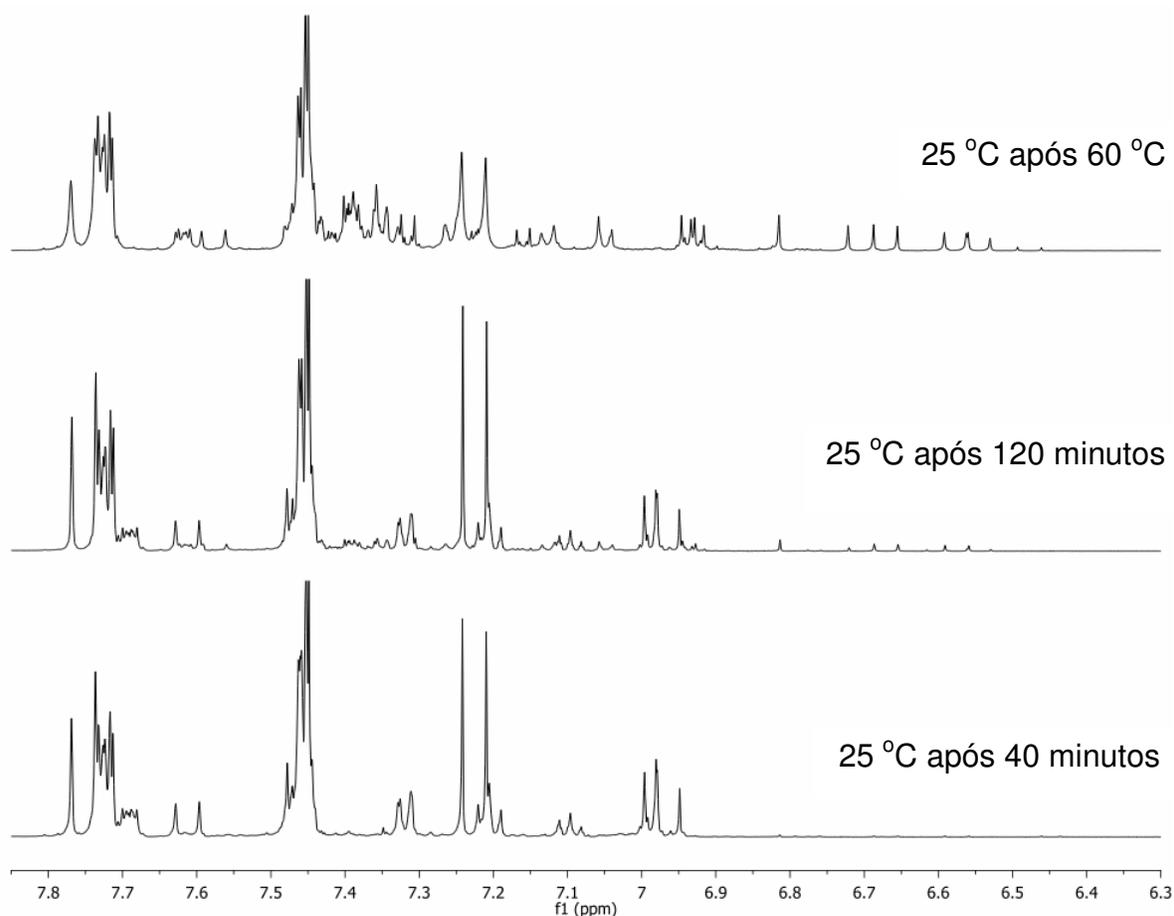


Figura 2.13: Comparação entre efeito da temperatura e do tempo na estabilidade do complexo **(107)** gerado *in situ* pela reação de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3.\text{dba}$ com **(38)** em CD_3CN (500MHz). Expansão da região do espectro entre $6,30 < \delta < 7,85$.

2.3.2. Inserção de olefina na ligação Pd-Ar, β -eliminação e decomposição básica do hidreto de Pd.

A detecção por ESI/MS das espécies com m/z 295, 336, 488, 681 e 789 as apontam como potenciais espécies cataliticamente ativas em ciclos catalíticos que conduzem à formação dos produtos de arilação neste protocolo da reação de Matsuda-Heck

Tomando proveito do fato de que após 90 minutos de reação entre $\text{Pd}_2\text{dba}_3.\text{dba}$ e o sal de arenodizônio **(38)** as espécies que contem dba na esfera

de coordenação do paládio (m/z 488; 681; 789) são detectadas majoritariamente por ESI/MS, foi adicionada quantidade estequiométrica de diidrofurano (**108**) à solução analisada após 90 minutos (**Figura 2.14**)

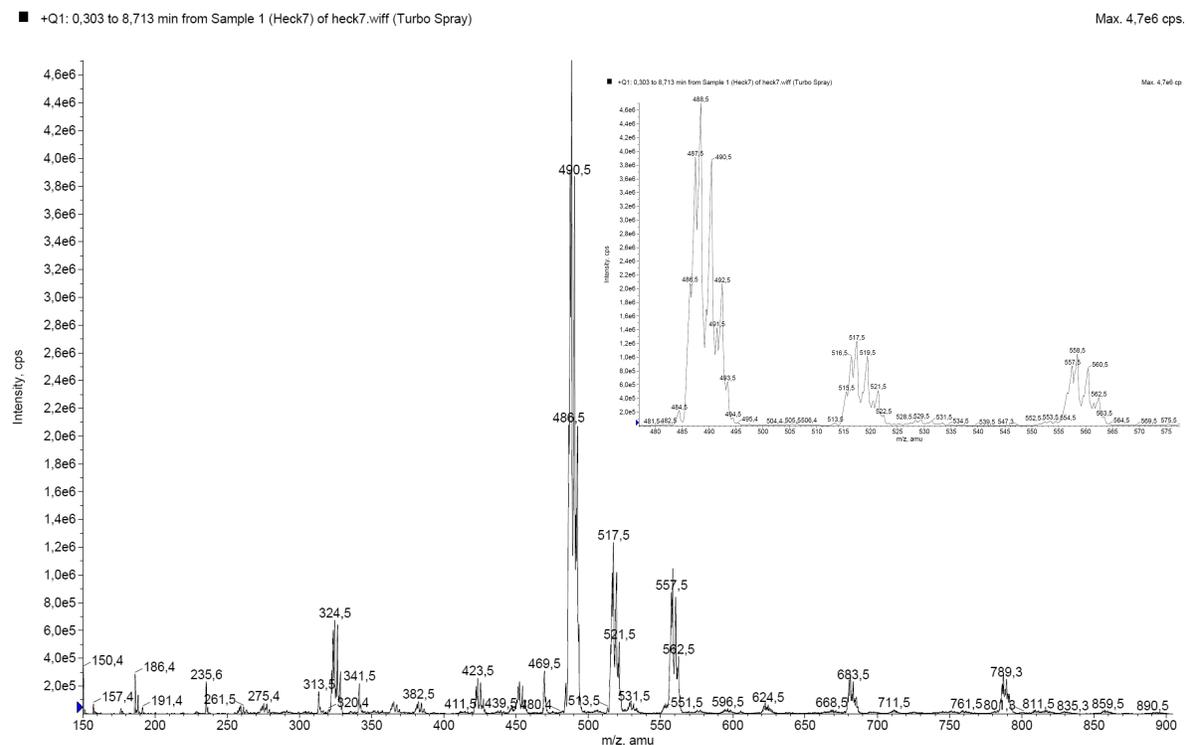


Figura 2.14: ESI/MS de solução $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$ e (**38**) em MeCN após 90 minutos acrescida de diidrofurano (**108**).

O espectro de massas apresentou, além dos produtos de adição oxidativa anteriormente detectados, a formação de três novas espécies de paládio com m/z 324; 517 e 558. Esta última corresponde a uma unidade de m/z 488 acrescida de uma unidade de diidrofurano (**108**) (m/z 488 + 70 = m/z 558). Os outros dois cátions detectados foram interpretados com artefatos do íon m/z 558 obtidos pela perda de uma unidade de acetonitrila (m/z 558 – 41 = m/z 517) ou uma de dba (m/z 558 – 234 = m/z 324) no processo de dessolvatação. Cabe ressaltar que a intensidade do produto formado é a soma das intensidades de m/z 324; 517 e 558, o que demonstra que a formação de m/z 558 é um processo favorável nas condições de reação empregadas.

Apesar de ter sido adicionada quantidade estequiométrica de **(108)** com relação à quantidade de paládio presente no Pd₂dba₃.dba utilizado na reação prévia com **(38)**, os íons *m/z* 488, 681 e 789 ainda foram detectados. Isso é um mais um indicativo da estabilidade dessas espécies.

A fim de confirmar se as espécies de paládio detectadas com *m/z* 324; 517 e 558 não eram apenas fruto de coordenação do íon *m/z* 488 com **(108)**, análises seqüenciais tipo MS/MS foram feitas por meio da seleção do íon *m/z* 558 e sua fragmentação por dissociação induzida por colisão (CID) (**Figura 2.15**).

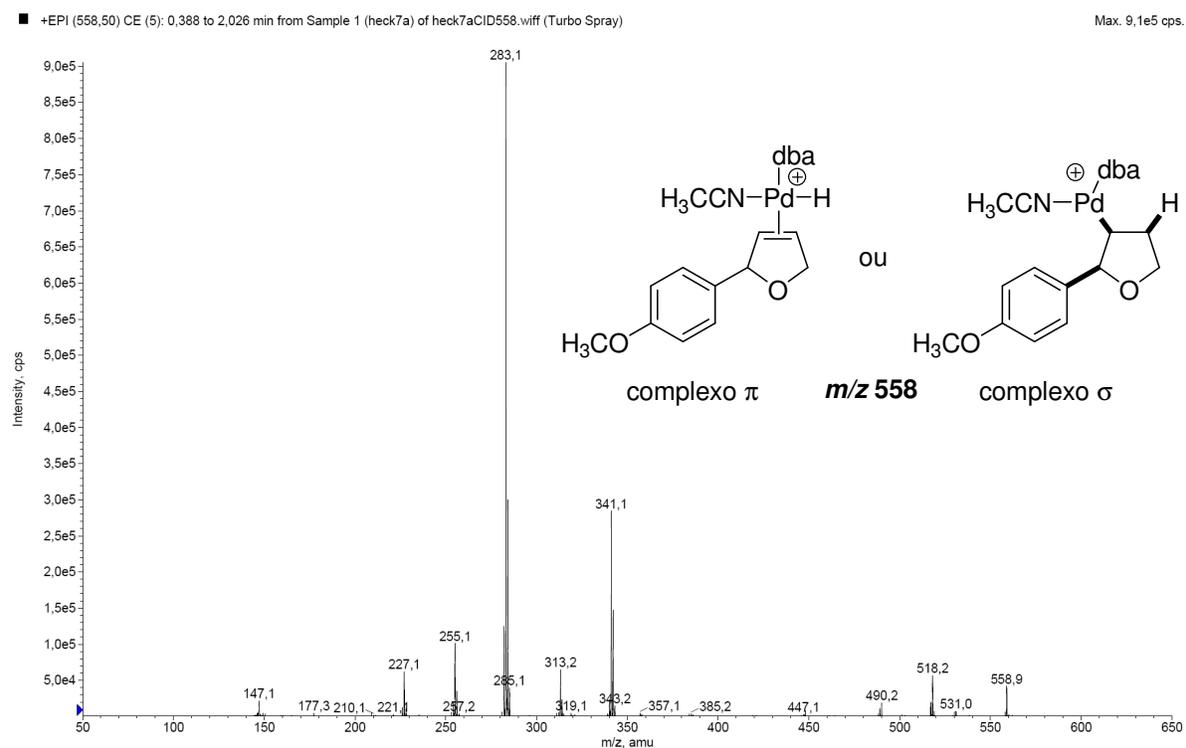


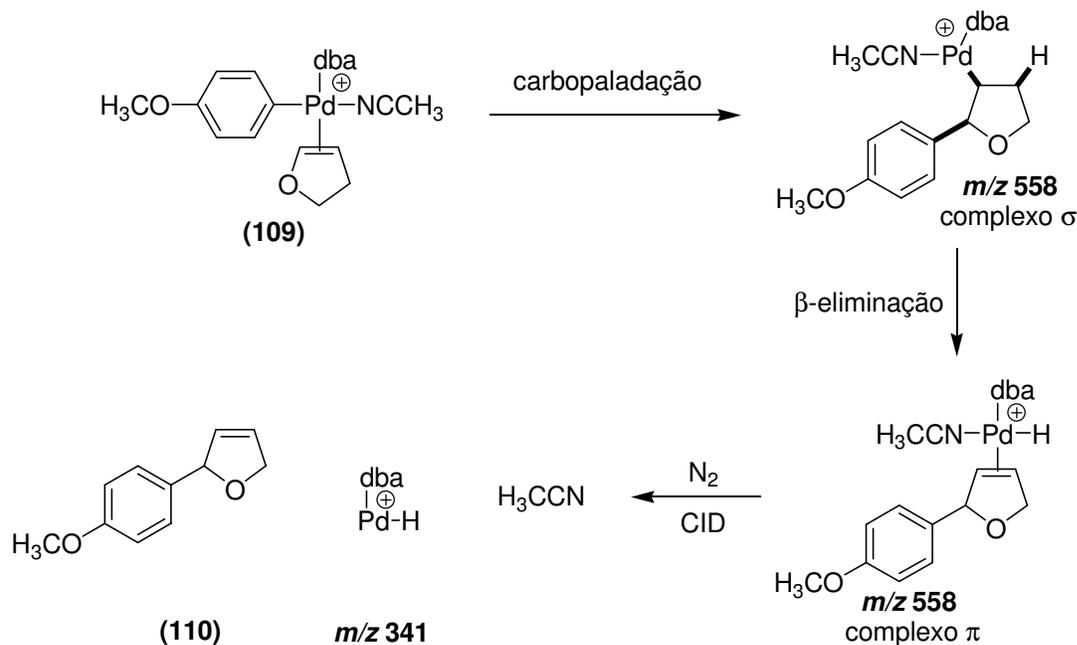
Figura 2.15: MS/MS obtido por meio da seleção do íon *m/z* 558 seguida de dissociação por colisão induzida (CID) com N₂.

A análise deste espectro de massas apresentou os íons *m/z* 517 e 283, interpretados como perda seqüencial de acetonitrila e dba.



O íon *m/z* 341 foi interpretado como hidreto de paládio ligado a uma unidade de dba, produto oriundo de β -eliminação do íon *m/z* 558 com dissociação

do produto de Heck (**110**). O fato desta fragmentação ter ocorrido com o mínimo de energia que o equipamento permite (5 eV) e ausência de fragmentações com perda de 70 u.m.a., correspondente a perda de uma unidade de diidrofurano (**97**), descartam a possibilidade de que o íon m/z 558 seja o íon m/z 488 coordenado ao diidrofurano (**108**) ($MM = 70,06 \text{ g.mol}^{-1}$).



Esquema 2.9: Racionalização do experimento de ESI-MS/MS m/z 558.

Este mesmo padrão de fragmentação foi obtido ao se adicionar, no lugar do diidrofurano (**108**), o 3,4-diidro-2H-pirano (**111**) e o enecarbamato (**112**) à solução preparada de 4-MeOPh N_2BF_4 e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$ em acetonitrila após alcançado o equilíbrio (**Figura 2.16**). Ambos experimentos apresentaram espectros de massas com perfil semelhante ao espectro de massas obtido para o experimento com o 2,3-diidrofurano, sendo que os valores de m/z estavam acrescidos de 14 uma para (**111**) e 133 uma para (**112**). Os íons m/z 572 e m/z 657, obtidos respectivamente nos espectros de massas de (**111**) e (**112**), foram igualmente caracterizados em experimento de ESI-MS/MS por meio de dissociação induzida por colisão (CID) e, assim como a espécie com m/z 558 detectada no experimento com diidrofurano (**108**), apresentaram a formação do íon com m/z 341 referente ao hidreto de paládio com uma molécula de dba em sua esfera de coordenação.

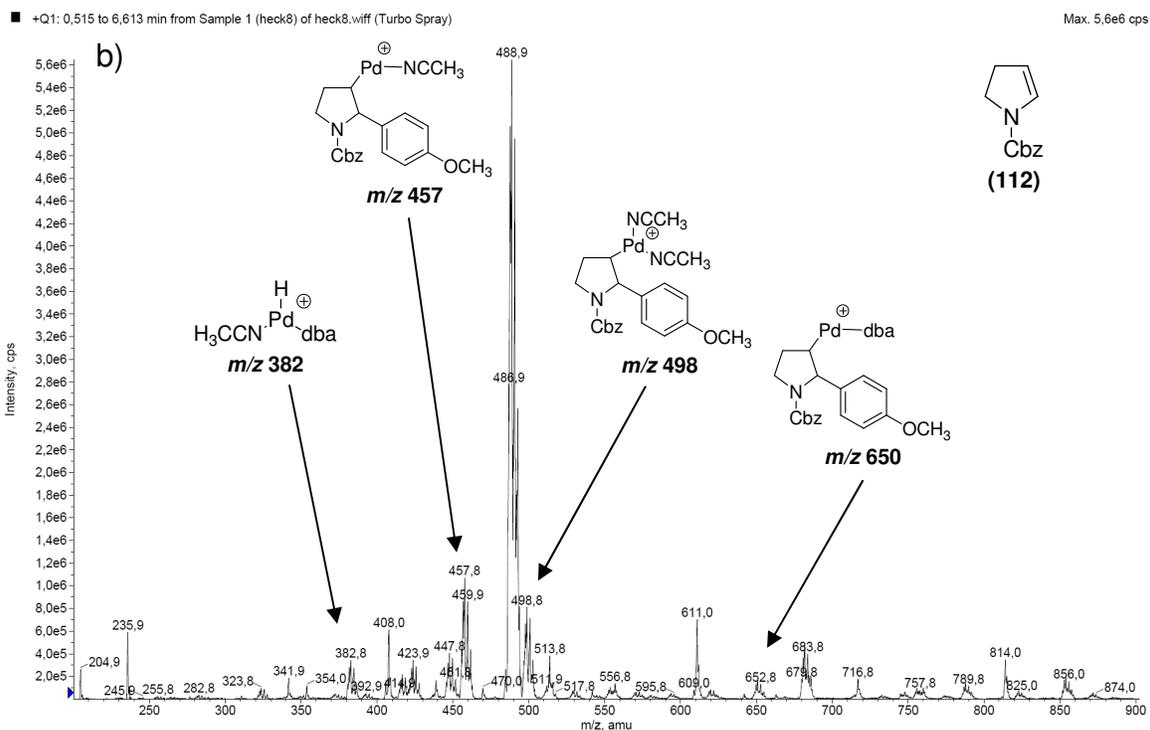
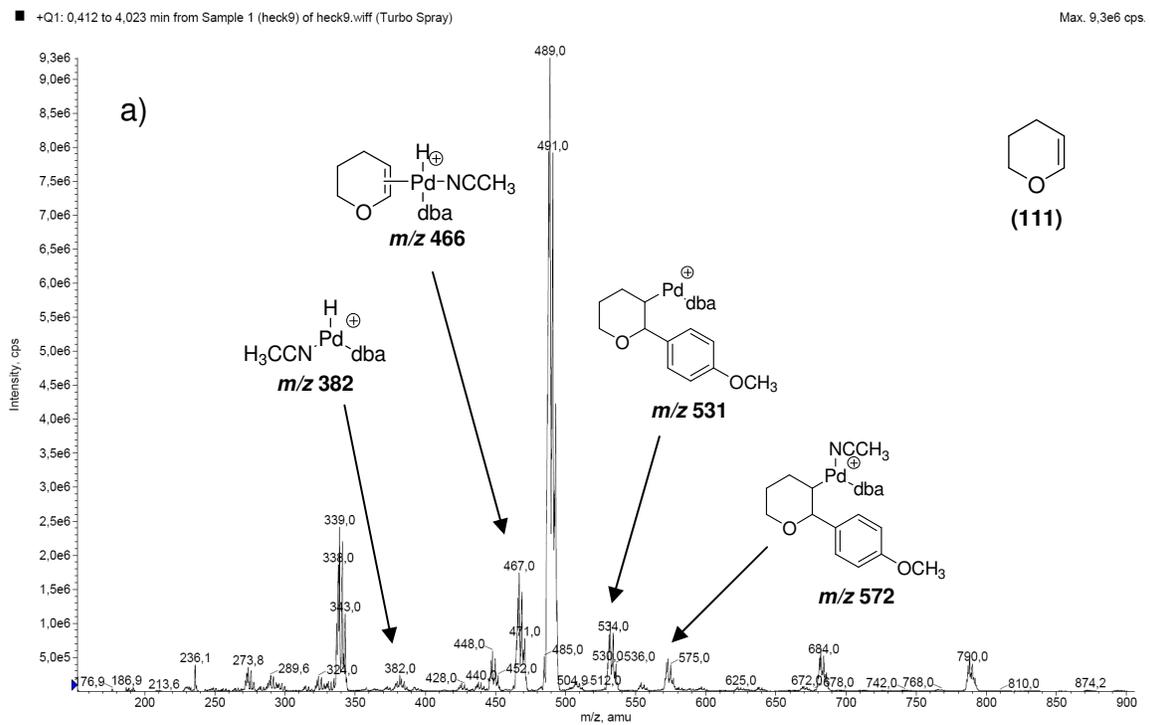


Figura 2.16: ESI-MS após a adição de a) (111) e b) (112) na solução $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{dba}$ e (38) em MeCN com equilíbrio previamente estabelecido.

A espécie de hidreto de paládio foi detectada nos três experimentos. Esta se apresentou com m/z 382 e o experimento de ESI-MS/MS apresentou perdas de uma unidade de acetonitrila e dba.

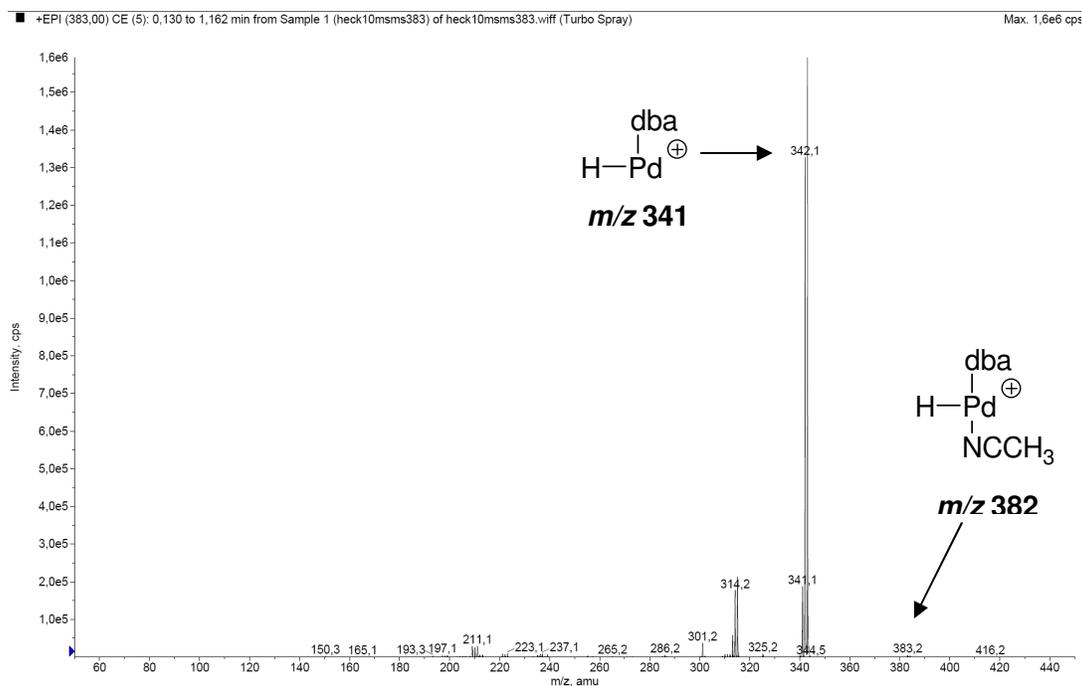


Figura 2.17: Caracterização do íon intermediário m/z 382 por ESI-MS/MS.

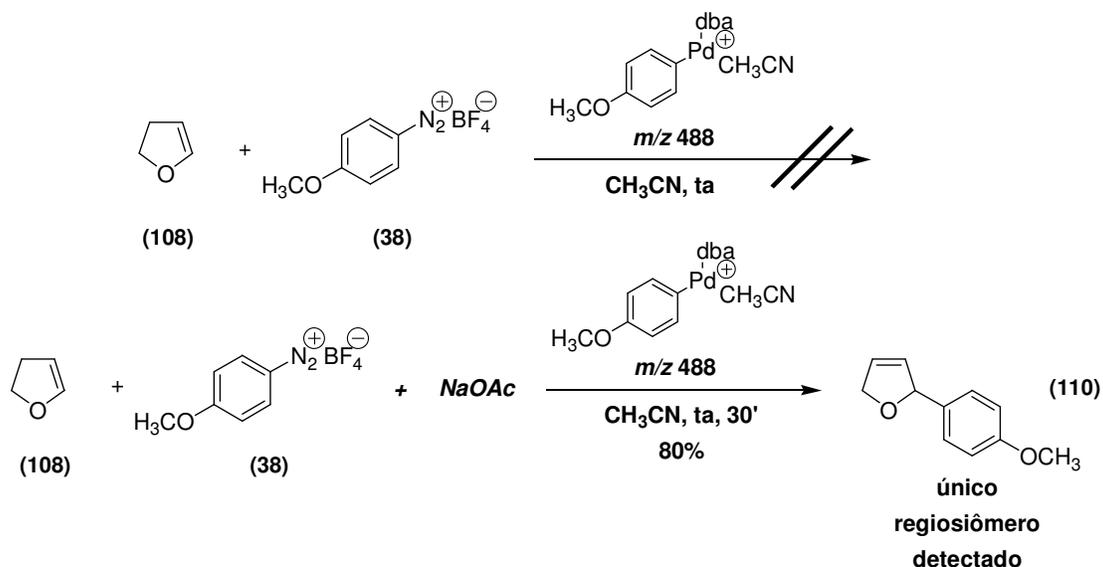
Esta espécie difere daquele observada no experimento de CID por conter uma unidade de acetonitrila além do dba na esfera de coordenação do paládio. Esta diferença se deve às condições empregadas no experimento de CID serem mais vigorosas que aquelas utilizadas no experimento de ESI-MS⁷⁹.

Estes resultados sugerem que as espécies m/z 488, m/z 681 e m/z 789 são capazes de promover a formação do produto de arilação esperado para a reação de Matsuda-Heck. Se esta premissa é verdadeira, ao se adicionar o tetrafluoroborato de 4-metóxfenildiazônio (**38**) e diidrofurano (**108**) à solução obtida pela reação entre o Pd₂dba₃.dba e (**38**) após 90 minutos de seu preparo,

⁷⁹ O processo de dissociação induzida por colisão se dá pela entrada de N₂ na câmara de colisão (q2) e seu choque com os íons previamente selecionados em Q1 e transferidos para q2 (representação esquemática do equipamento se encontra na parte experimental). A energia que esses choques transferem para os íons observados no processo de CID é suficiente para promover o rompimento de interações relativamente fracas como as interações por coordenação. Já no processo de electrospray, a energia transferida para os íons “pescados” da solução no processo de ionização pode ser reduzida a níveis tão baixos que permitem a manutenção de interações coordenativas.

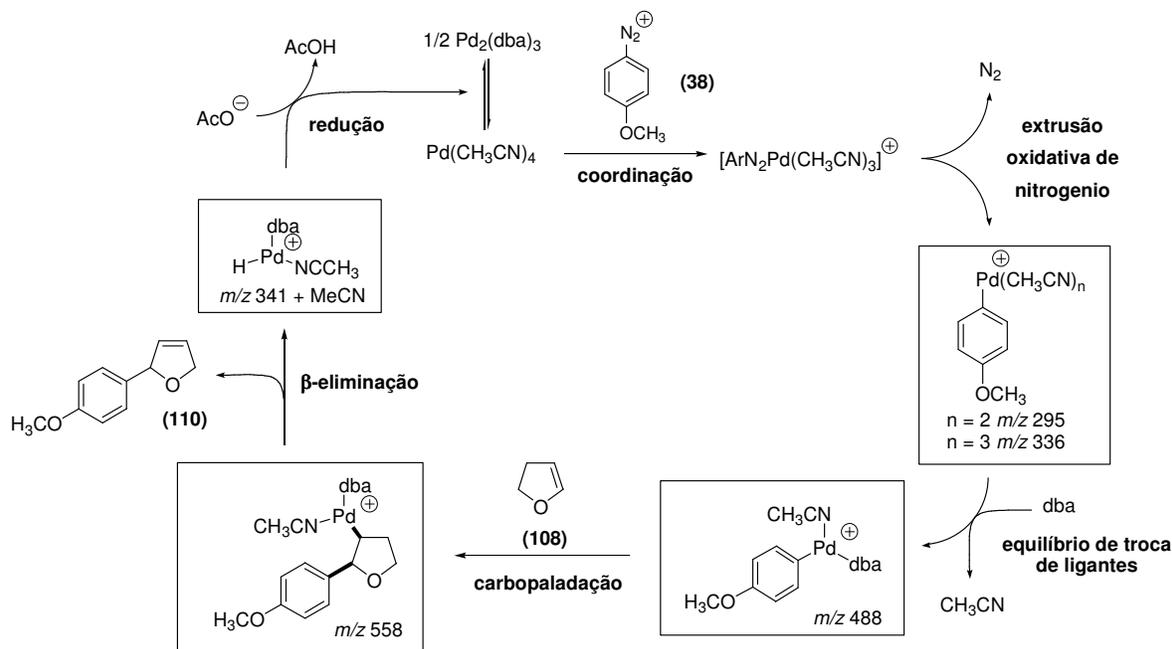
este meio reacional deve conduzir ao mesmo produto de arilação (**110**) em condições e tempos de reação semelhantes aos observados ao se realizar a reação da maneira usual.

Ao se adicionar o 2,3-diidrofurano (**108**) e quantidade equimolar de 4-MeOPhN₂BF₄ (**38**) a uma solução em acetonitrila de (**38**) e Pd₂(dba)₃.dba (ambos em quantidade subestequiométrica com relação à olefina) previamente agitada por 90 minutos e filtrada com filtro de HPLC, não se observou o borbulhamento característico da reação Heck em questão e tão pouco foi evidenciada a formação do produto (**110**) em análise por cromatografia gasosa do meio reacional. Em uma segunda tentativa, o mesmo procedimento foi adotado contudo, 400 mol% de acetato de sódio com relação à quantidade de olefina foram adicionados juntamente com o (**108**) e (**38**) ao meio reacional. Ao contrário da primeira tentativa, foi observado o borbulhamento característico por aproximadamente 30 minutos e o produto de Heck (**110**) foi isolado em 80 % de rendimento com o mesmo posicionamento da dupla ligação observado para a reação promovida pelo protocolo de T. Matsuda e colaboradores utilizado em nosso grupo de pesquisas para a arilação de enecarbamatos, enamidas e enoléteres endocíclicos^{12 e 17}.



Esquema 2.10: Verificação da reatividade da solução contendo majoritariamente complexos de paládio ligados a dba na promoção da reação de Matsuda-Heck.

Uma análise preliminar destes resultados sugere a participação direta dos complexos contendo dba na esfera de coordenação do átomo de paládio no ciclo catalítico da reação de Matsuda-Heck (**Esquema 2.11**).



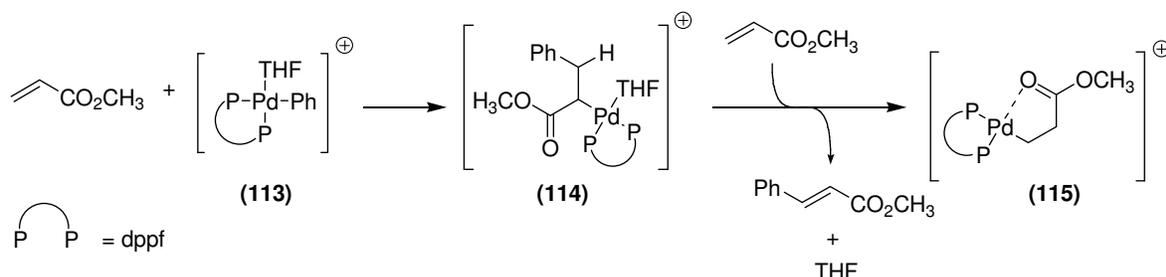
Esquema 2.11: Ciclo catalítico da reação de Heck com sais de arenodiazônio baseado na participação dos complexos contendo dba nas etapas de carbopaladação e β -eliminação .

Apesar de parecer razoável, este ciclo catalítico não explica e tão pouco exclui a participação de espécies livres de dba com aqueles com m/z 295 e m/z 336 detectadas por ESI-MS e caracterizadas por ESI-MS/MS. Da mesma forma, não traz uma racionalização sobre fato de que o emprego de quantidades inferiores a 400 mol% de NaOAc ou mesmo a sua substituição por outras bases resultou na redução da atividade catalítica deste protocolo da reação de Matsuda-Heck, resultados apresentados nas páginas 19, 20 e 21 do Capítulo 1 deste trabalho. Se o papel deste sal fosse apenas de base, a sua substituição por outras bases seria capaz de reestabelecer a atividade catalítica da reação de Matsuda-Heck.

Na ausência do acetato de sódio no meio reacional, a espécie de hidreto de paládio, m/z 382, detectada nos experimentos por ESI-MS após a adição das

olefinas (**108**), (**111**) e (**112**) à solução contendo os produtos de adição oxidativa com dba na esfera de coordenação, não sofre a eliminação reductiva responsável por regenerar as espécies de paládio (0) que reiniciam o ciclo catalítico da reação de Matsuda-Heck. Ao contrário, esta espécie de hidreto de paládio envolve-se em equilíbrios que a mantem coordenada às olefinas presentes no meio reacional, fato confirmado pela detecção dessas espécies por ESI-MS. Esta é uma possível racionalização para a falta de atividade catalítica observada na ausência de NaOAc.

Fato semelhante foi relatado por J. M. Brown e colaboradores⁸⁰ no estudo da reação de carbopalação entre acrilato de metila e o complexo [PhPd(P-P)(THF)]⁺ (**113**), onde P-P é dppf. Na ausência de base, os complexos (**114**) e (**115**), respectivamente oriundos da inserção de acrilato de metila na ligação P-Ph de (**113**) e na ligação Pd-H do hidreto de paládio formado na reação de β-eliminação do complexo (**114**), se mostram estáveis à -78 °C o que permitiu caracterizá-los por RMN.



Esquema 2.12: Detecção das espécies envolvidas na estabilização de hidreto de paládio gerado na reação entre acrilato de metila e o complexo catiônico (**113**) por RMN à -78 °C na ausência de base.

Os mesmos autores⁸¹, de maneira semelhante, detectaram e caracterizaram no meio reacional da arilação de Heck entre [PhPd(P-P)(THF)]⁺ (**113**) e diidrofurano (**108**), onde P-P era (S)-BINAP, dppp e dppf, os complexos (**116**) e (**117**) oriundos da inserção de (**108**) na ligação P-Ph de (**113**) e na ligação

⁸⁰ Brown, J. M.; Hii, K. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 657.

⁸¹ Hii, K. K.; Claridge, T. D. W.; Brown, J. M.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 984.

Pd-H do hidreto de paládio formado na reação de β -eliminação do complexo **(116)**, respectivamente.

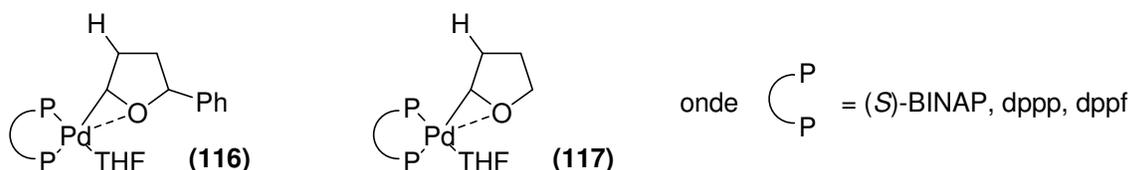
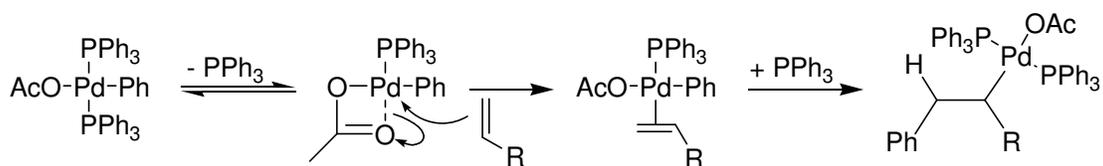


Figura 2.18: Detecção das espécies envolvidas na estabilização de hidreto de paládio gerado na reação entre diidrofurano **(108)** e o complexo catiônico $[\text{PhPd}(\text{P-P})(\text{THF})]^+$ **(113)**, quando P-P são (S)-BINAP, dppp e dppf, por RMN à -78°C na ausência de base.

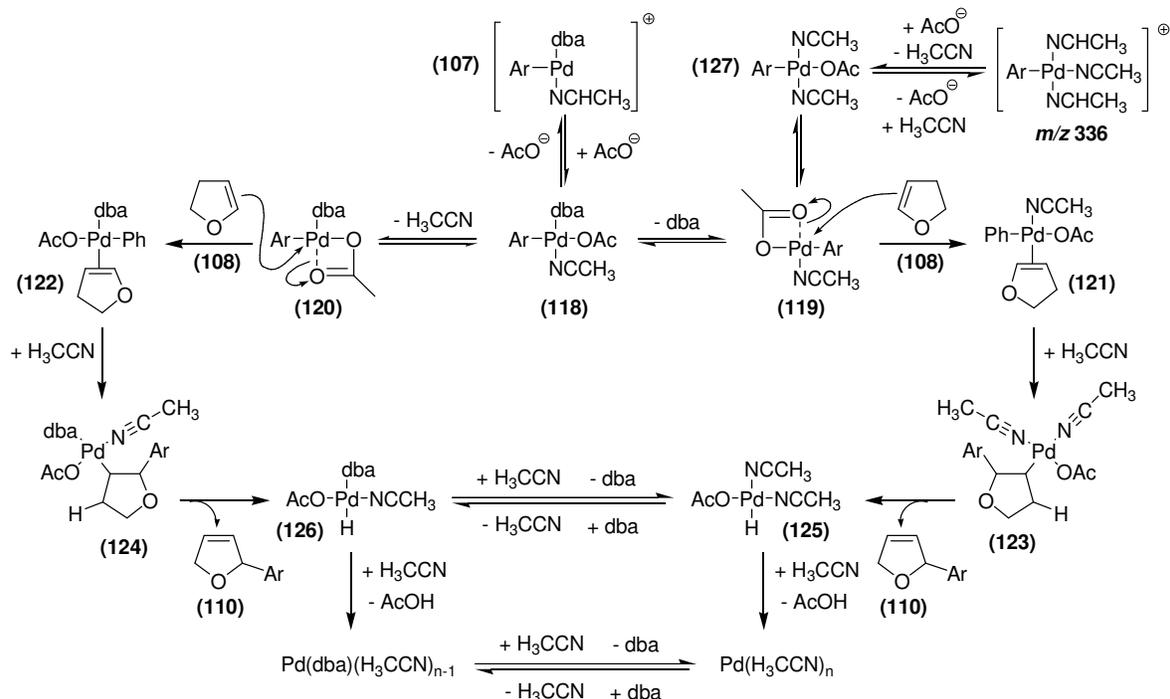
C. Amatore e A. Jutand⁴⁰ estudaram a reação entre estireno e os produtos de adição oxidativa *trans*- $\text{PhPd}(\text{OAc})(\text{PPh}_3)_2$, *trans*- $\text{PhPdI}(\text{PPh}_3)_2$ e *trans*- $[\text{PhPd}(\text{PPh}_3)_2\text{S}]^+$ e verificaram a seguinte reatividade relativa: *trans*- $\text{PhPd}(\text{OAc})(\text{PPh}_3)_2 > \textit{trans}- $[\text{PhPd}(\text{PPh}_3)_2\text{S}]^+ > \textit{trans}$ - $\text{PhPdI}(\text{PPh}_3)_2$. Como explicação para esta observação, os autores propuseram que o ligante acetato assiste a saída de uma das PPh_3 da esfera de coordenação do paládio. Esta ação disponibiliza um sítio de coordenação neste metal que é ocupado pelo estireno e viabiliza a reação de carbopaladação desta olefina.$



Esquema 2.13: Proposta mecanística para justificar a maior reatividade do complexo $\text{PhPd}(\text{OAc})(\text{PPh}_3)_2$ na arilação de estireno se comparado a *trans*- $\text{PhPdI}(\text{PPh}_3)_2$ e *trans*- $[\text{PhPd}(\text{PPh}_3)_2\text{S}]^+$.

De maneira semelhante, é razoável propor que o complexo catiônico **(107)**, detectado por ESI-MS como m/z 488, estaria em equilíbrio com o complexo neutro **(118)**. O ligante acetato presente nesta última espécie seria capaz de assistir a saída tanto de dba, complexo **(119)**, quanto de acetonitrila, complexo **(120)** da esfera de coordenação do metal para a coordenação do diidrofurano **(108)** para a formação das espécies neutras, **(121)** e **(122)**. Após inserção de **(108)** na ligação

Pd-Ar e posterior β -eliminação, estes caminhos de reação conduziriam ao produto de arilação desejado e à espécie de hidreto de paládio (**125**) e (**126**).



Esquema 2.14: Proposta mecanística para assistência de acetato na etapa de carbopaladação da reação de Matsuda-Heck.

Ainda baseado na potencial atuação do acetato como ligante que assiste a etapa de coordenação de (**108**), é razoável supor que o complexo (**119**) poderia ser formado a partir da espécie catiônica com m/z 336, detectada e caracterizada por ESI-MS. A atuação desta espécie que não apresenta dba na esfera de coordenação do paládio tem suporte no fato de que a troca de Pd₂dba₃.dba por Pd(OAc)₂ como fonte de paládio levou a resultados semelhantes na arilação de Matsuda-Heck em tempos e condições experimentais semelhantes na arilação de enecarbamatos^{12a} e enoléteres^{17g} endocíclicos. Este resultado indica que a presença de dba no meio reacional não é imprescindível para a manutenção do ciclo catalítico desta reação.

2.4 Conclusões

O uso conjunto de espectrometria de massas (ESI-MS) e ressonância magnética nuclear (RMN¹H, nOe, gCOSY e DOSY) proporcionaram informações que ajudaram a compor com mais clareza a natureza estrutural dos complexos de paládio envolvidos no ciclo catalítico do procedimento da reação de arilação de Matsuda-Heck que emprega Pd₂(dba)₃.dba com fonte de paládio, acetonitrila como solvente e acetato de sódio, que atua como base e agente estabilizante dos complexos envolvidos neste ciclo catalítico.

A investigação das espécies de adição oxidativa entre o tetrafluoroborato de 4-metóxi-benzenodiazônio (**38**) e Pd₂(dba)₃.dba revelou a presença de espécies catiônicas de arilpaládio contendo ou não dba na esfera de coordenação do metal. Estas se encontram em equilíbrio em favor daquelas que apresentam dba, em especial a espécie com *m/z* 488, detectada e caracterizada por ESI-MS/MS, cuja estrutura foi confirmada por experimentos de RMN¹H, nOe, gCOSY e DOSY como sendo (**107**).

A reatividade das espécies arilpaládio contendo dba na esfera de coordenação do paládio, inclusive (**107**), frente três olefinas ricas em elétrons, diidrofurano (**108**), o diidropirano (**111**) e o enecarbamato endocíclico (**112**), foi avaliada por ESI-MS/MS. Por meio destes experimentos, os intermediários de carbopaladação e de β-eliminação foram detectados e caracterizados.

A associação dessas informações com aquelas obtidas no Capítulo 1 deste trabalho, bem como com aquelas já descritas na literatura, permitiram concluir a importância do ligante dba para a estabilização das espécies de paládio envolvidas no ciclo catalítico em estudo. Também sugeriram o papel do ânion acetato nos equilíbrios responsáveis por ativar a espécie arilpaládio para a etapa de carbopaladação e por regenerar as espécies de paládio (0) que dão início ao ciclo em estudo.

Capítulo 3

Estudos da reação entre íon N-acilimínio com boronatos de arila e vinila (Boronic Mannich Reaction - BMR) como metodologia alternativa na síntese de compostos 2-aril, vinil-N-heterocíclicos.

3.1 Introdução

Dentre os vários compostos organometálicos empregados em síntese orgânica, os compostos de boro tem recebido especial atenção⁸³. Inicialmente, em função das reações de hidroboração e alilação, especialmente por suas versões assimétrica⁸⁴, e, mais recentemente pelas reações de acoplamento-cruzado do tipo Suzuki-Miyaura⁸⁵, adições 1,2 e 1,4 mediadas por ródio⁸⁶ e formação de ligações C-heteroátomo mediada por cobre(II)⁸⁷.

Outra aplicação de compostos de boro que tem despertado interesse na comunidade científica está relacionada ao uso ácidos borônicos e boronatos arílicos e vinílicos em reações com íons imínio e N-acilimínio (Boronic Mannich Reaction - BMR)⁸⁸.

Esta metodologia foi introduzida em 1993 por N. A. Petasis⁸⁹. Este trabalho apresentou uma reação de três componentes entre a amina secundária (**128**), formaldeído (**129**) e o ácido vinilborônico (**130**) que gerou a naftifina (**131**), um

⁸³ (a) Petasis, N. A. *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 795; (b) Stefani, H. A.; Cella, R.; Vieira, A. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3623; (c) Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275; (d) Hall, D. G. *Boronic Acids: Preparation, Applications in Organic Synthesis and Medicine* **2005**, p. 549 (Wiley-VCH:Weinheim); (e) Brown, H. C. *Organic Synthesis via Boranes* **1975** (Wiley:NewYork, NY).

⁸⁴ (a) Crudden, C. M.; Edwards, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4695; (b) Kennedy, J. W. J.; Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4732; (c) Denmark, S. E.; Fu, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2763.

⁸⁵ (a) Suzuki, A. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2005**, *63*, 312; (b) Bellina, F.; Carpita, A.; Rossi, R. *Synthesis* **2004**, 2419.

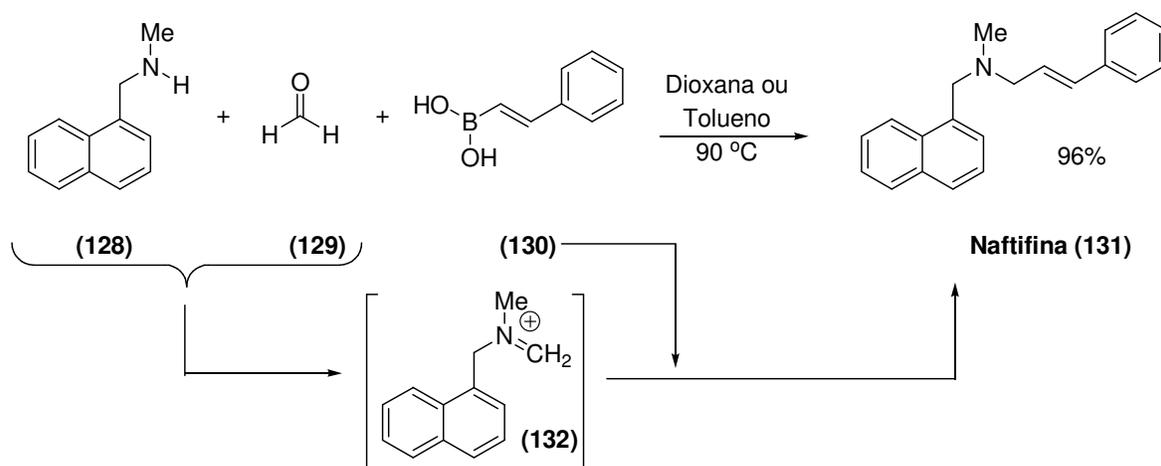
⁸⁶ (a) Christoffers, J.; Koripelly, G.; Rosiak, A.; Rossle, M. *Synthesis* **2007**, 1279; (b) Yamamoto, Y.; Nishikata, T.; Miyaura, J. *Synth. Org. Chem. Jpn.* **2005**, *64*, 1112; (c) Hayashi, T.; Yamasaki, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829; (d) Fagnou, K.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169.

⁸⁷ (a) Frlan, R.; Kikelj, D. *Synthesis* **2006**, 2271; (b) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400.

⁸⁸ (a) Kaiser, P. F.; Churches, Q. I.; Hutton, C. A. *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 799; (b) Ramon, D. J.; Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602.

⁸⁹ Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583.

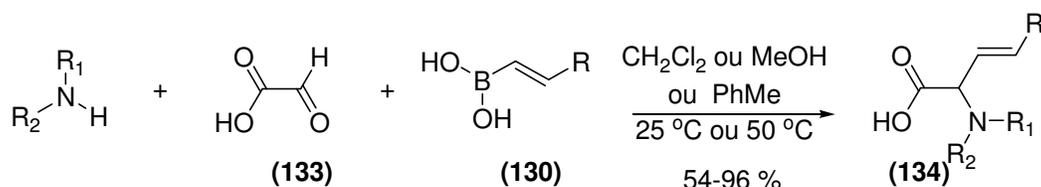
antimicótico de uso tópico muito ativo, bem como outras vinilaminas pela variação na estrutura da amina e ácido borônico empregado.



Esquema 3.1: Reação de três componentes de Petasis - BMR.

O mecanismo proposto pelos autores se baseava na formação *in situ* do íon imínio **(132)** seguida de transferência da porção vinílica do ácido borônico para o carbono do íminio.

Em trabalho posterior⁹⁰, este mesmo autor apresentou a BMR entre o ácido glioxílico **(133)**, aminas secundária e primária e ácidos borônicos vinílicos. Como produto foram obtidos α -aminoácidos **(134)** em bons rendimentos.

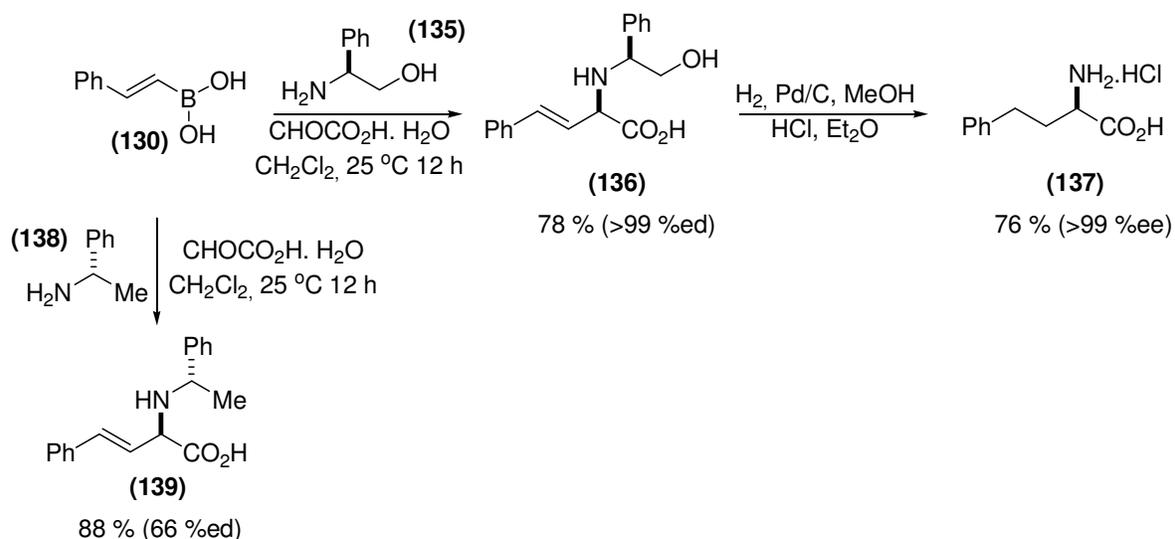


Esquema 3.2: Síntese de α -aminoácidos via BMR.

Uma observação experimental importante foi a redução da temperatura da reação se comparada com o relato anterior. Muito provavelmente, a mudança estrutural do aldeído promoveu a redução da barreira de ativação para o processo de transferência das porções vinílicas e arílicas dos ácidos borônicos.

⁹⁰ Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445.

Duas aminas quirais **(135)** e **(138)** foram empregadas neste trabalho. Ambas promoveram a transferência de quiralidade para os respectivos produtos **(136)** e **(139)**, contudo aquela que apresentava uma função hidroxila em sua estrutura **(135)** promoveu um excelente excesso diastereoisomérico (>99 %ed) do produto **(136)** e igual excesso enantiomérico (>99 %ee) na obtenção do α -aminoácido **(137)** de interesse.



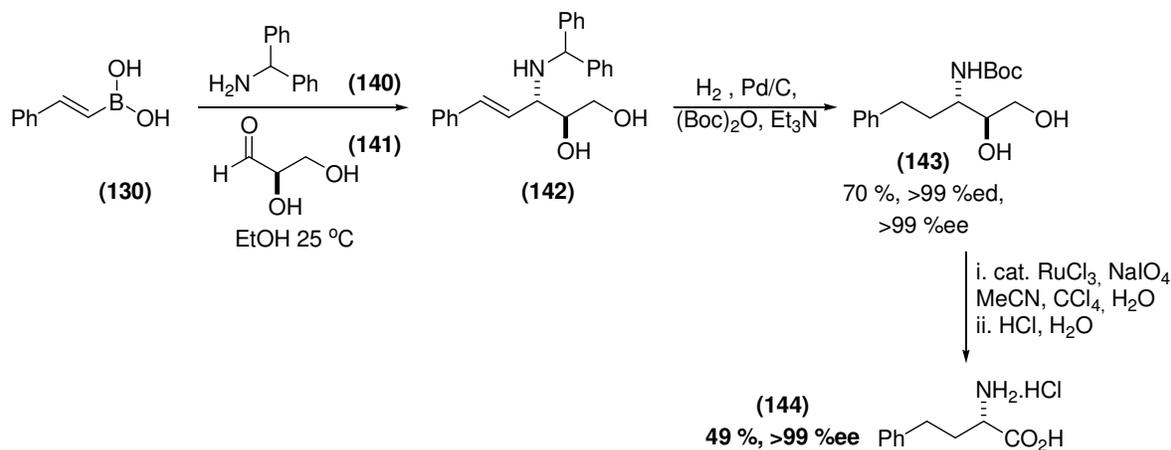
Esquema 3.3: Emprego de aminas quirais na obtenção de α -aminoácidos enantiomericamente enriquecidos via BMR.

Como extensão deste trabalho, ácidos borônicos arílicos foram testados na BMR com ácido glioxílico⁹¹. Esta variação rendeu α -arilglicinas em rendimentos equivalentes aos obtidos na versão vinílica.

No ano seguinte, estes mesmos autores relataram a utilização de α -hidróxialdeídos **(141)** na BMR⁹². Como resultado, foram obtidos, às mesmas temperaturas dos experimentos com **(133)**, 3-amino-1,2-dióis **(142)** em bons rendimentos e elevados excessos diastereoméricos e enantioméricos. Esses ee%'s estão em comum acordo com o excesso enantiomérico dos aldeídos de partida.

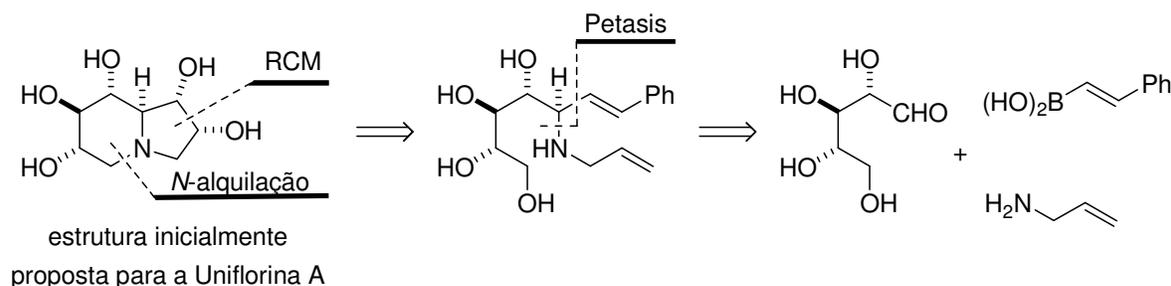
⁹¹ Petasis, N. A.; Goodman, A.; Zavialov, I. A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 16463.

⁹² Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 445.



Esquema 3.4: Emprego de α -hidróxialdeídos quirais na obtenção de α -aminoácidos enantiomericamente enriquecidos via BMR.

Esta metodologia recentemente permitiu concluir que a estrutura inicialmente proposta para o inibidor de glicosidases Uniflorina A estava equivocada (**Esquema 3.5**)⁹³.



Esquema 3.5: Emprego da reação de Petasis com α -hidroxialdeídos quirais na elucidação estrutural do inibidor de glicosidases Uniflorina A.

A redução da temperatura da reação, associada à relação entre o excesso diastereoisomérico dos produtos e o excesso enantiomérico dos reagentes parecem indicar que a presença do oxigênio hidroxílico das funções ácido e álcool respectivamente dos aldócidos e aldóis de partida assiste na transferência dos grupos vinílicos e arílicos dos ácido borônicos empregados. O mesmo pode ser inferido ao se comparar os resultados apresentados no **Esquema 3.3**, onde a introdução de uma hidroxila na amina quiral (**135**) promoveu um aumento

⁹³ Andrew S. Davis, A. S.; Pyne, S. G.; Skelton, B. W.; Allan H. White, A. H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3139.

significativo no excesso diastereoisomérico, bem como inversão na preferência facial para introdução da porção vinílica do ácido borónico no imínio transiente se comparado ao resultado com a amina quiral (**138**).

A primeira evidência do mecanismo pelo qual o grupo hidroxílico assiste na promoção da BMR foi apresentado por T. K. Hansen e colaboradores⁹⁴ por meio de resultados experimentais condizentes com os obtidos previamente por outros autores, como N. A. Petasis, associado com experimentos de RMN de ¹¹B.

O ácido fenilborônico apresenta sinal em δ 33,5 com relação do BF₃.OEt. Ao misturá-lo com ácido glioxílico, o sinal sofre forte blindagem e passa a se apresentar em δ 14,2, consistente com espécies tetracoordenadas de boro.

Ao se trocar o aldeído para salicilaldeído, não foi observada nenhuma mudança no sinal inicialmente observado para o ácido fenilborônico. Contudo, ao se adicionar morfolina, a imediata formação de um complexo de boro tetracoordenado foi caracterizado pelo aparecimento de um sinal em δ 7,4. Cabe ressaltar que a mistura do ácido fenilborônico com morfolina gera um complexo, também tetracoordenado, com δ 23,8 em RMN de ¹¹B.

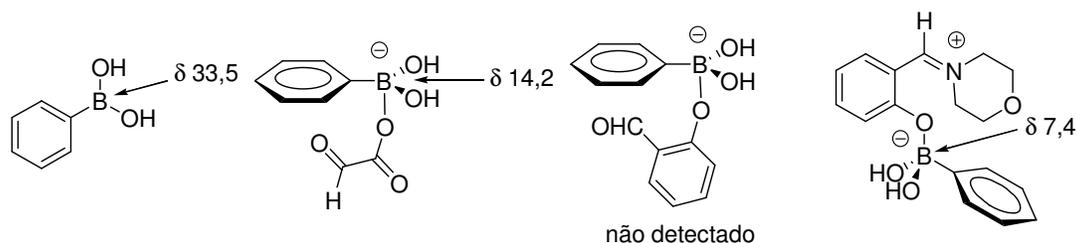
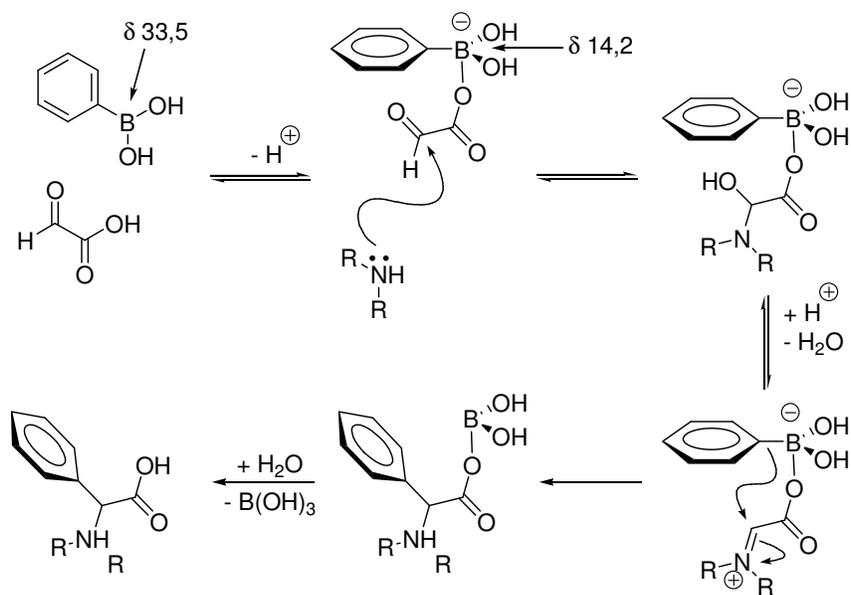


Figura 3.1: Experimentos de RMN de ¹¹B realizados por T. K. Hansen.

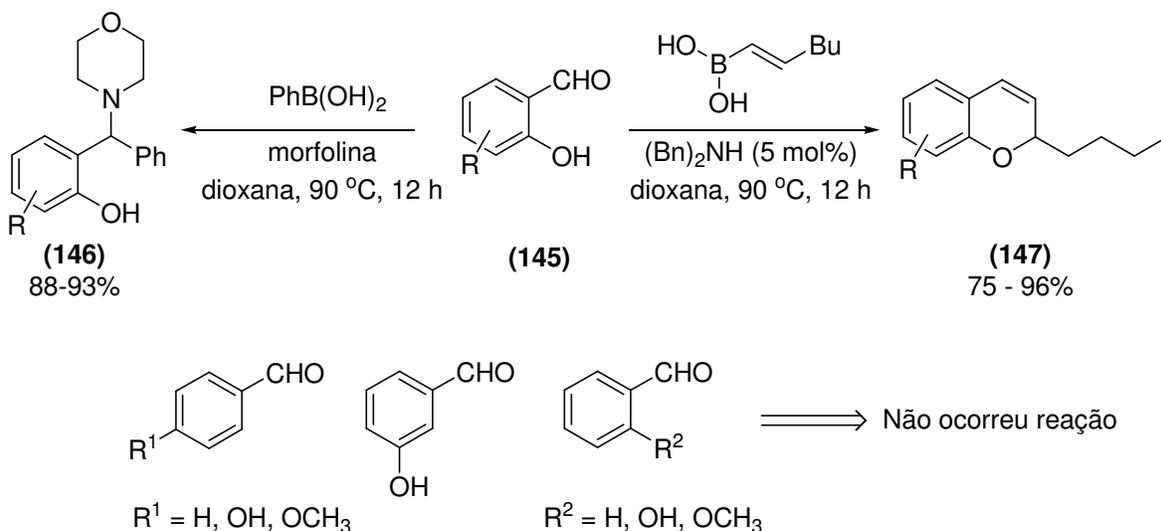
Baseados nesses experimentos, os autores apresentam um mecanismo para a BMR que envolve o ácido glioxílico como aldeído (**Esquema 3.6**). O mesmo não foi apresentado para a BMR que envolve o salicilaldeído em função da ausência de evidências sobre a estrutura do complexo gerado ao se adicionar a morfolina à mistura.

⁹⁴ Schlienger, N.; Bryce, M. R.; Hansen, T. K. *Tetrahedron* **2000**, 56, 10023.



Esquema 3.6: Proposta mecânica de T. K. Hansen para a BMR envolvendo ácido glicólico.

Esta hipótese também foi reforçada pelo trabalho de N. G. Finn e colaboradores na síntese de *2H*-cromenos (**147**) via BMR⁹⁵ (**Esquema 3.7**).



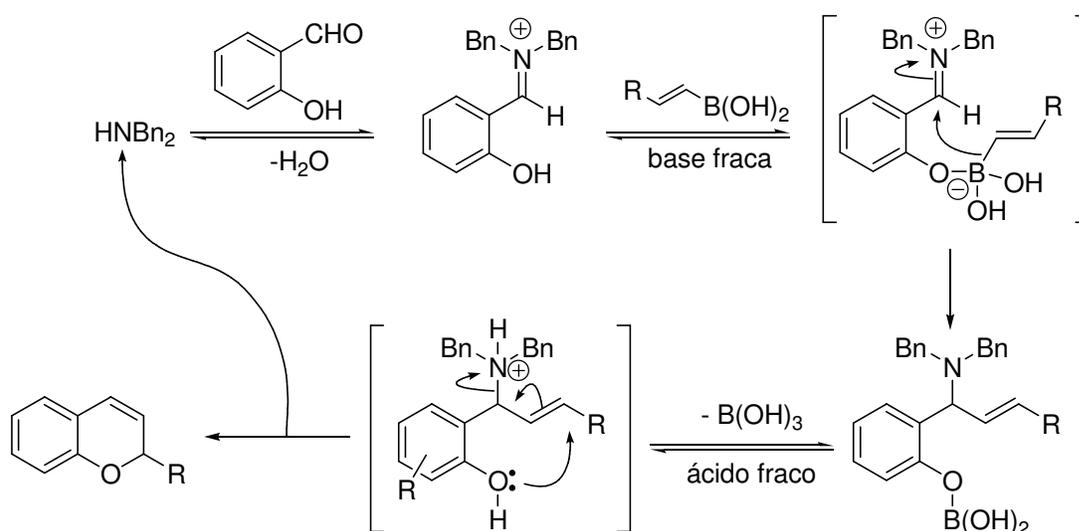
Esquema 3.7: Emprego de salicilaldeído na obtenção de *2H*-cromenos via BMR.

Ao se utilizar salicilaldeído foram obtidos os *2H*-cromenos (**147**) bem como benzilaminofenóis (**146**) em ótimos rendimentos. Ao se empregar benzaldeídos

⁹⁵ Wang, Q.; Finn, M. G. *Org. Lett.* **2000**, 2, 4063.

sem grupo hidroxila na posição *orto* com relação à porção aldeídica não foi observada reação. A metilação da hidroxila em *orto* também teve influência negativa no andamento da reação.

Baseados nessas observações, estes autores propuseram um mecanismo que salienta a assistência anquimérica da hidroxila fenólica na transferência das porções vinílicas ou arílicas para o carbono do íon imínio transiente (**Esquema 3.8**).



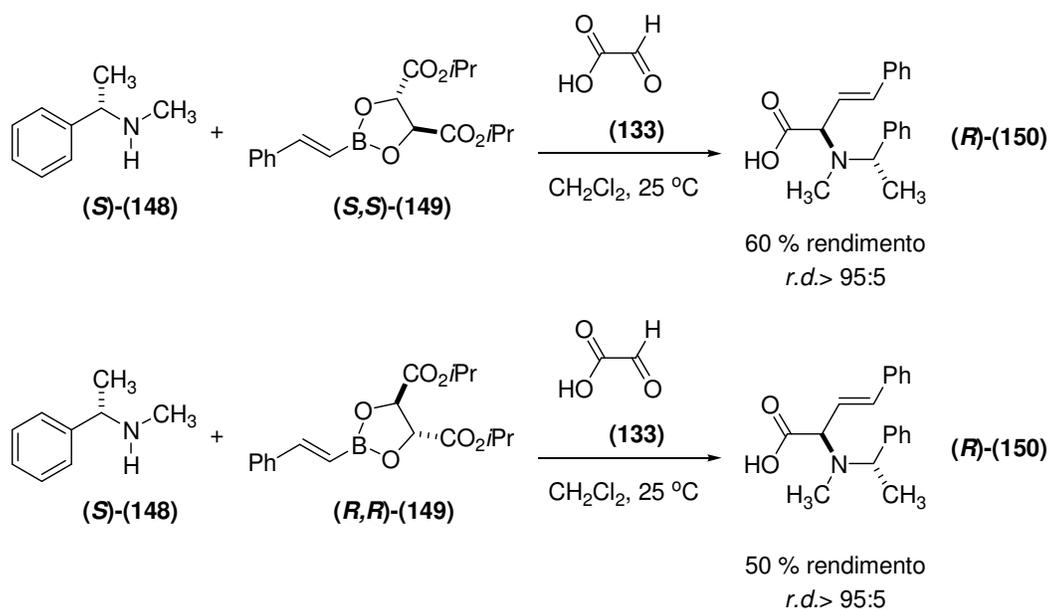
Esquema 3.8: Proposta mecanística para a formação dos 2*H*-cromenos via BMR.

Apesar da controvérsia sobre o momento que a espécie tetracoordenada de boro é formada, parece razoável, à luz dos resultados apresentados, que a presença da hidroxila é fundamental no mecanismo da reação, provavelmente na transferência do grupo vinílico ou arílico ligado ao boro por meio da formação desse complexo *ato* (complexo aniônico de boro tetracoordenado).

O primeiro relato do uso de ésteres borônicos revela que o uso de aminas secundárias conduz a rendimentos superiores se comparado ao emprego de aminas primárias⁹⁶.

⁹⁶ (a) Koolmeister, T.; Södergren, M.; Scobie, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5965; (b) Jourdan, H.; Gouhier, G.; van Hijfte, L.; Angibaud, P.; Piettre, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8027.

O uso de boronatos quirais⁹⁷ conduziram a bons rendimentos e baixos excessos diastereoméricos (*d.e.* < 16 %). Em trabalho posterior, o uso conjunto de aminas secundárias quirais e boronatos quirais conduziram a rendimentos moderados e excelentes razões diastereoméricas. Um fato interessante foi que independente de se realizar a reação com o par (*S*)-amina:(*S, S*)-boronato ou com o par (*S*)-amina:(*R, R*)-boronato as razões diastereoméricas se mantiveram, apesar de uma considerável variação entre os rendimentos. Este fato levou a concluir que o fator estéreo que tem maior contribuição na origem da diastereosseletividade reside na amina secundária e não no éster borônico (**Esquema 3.9**).



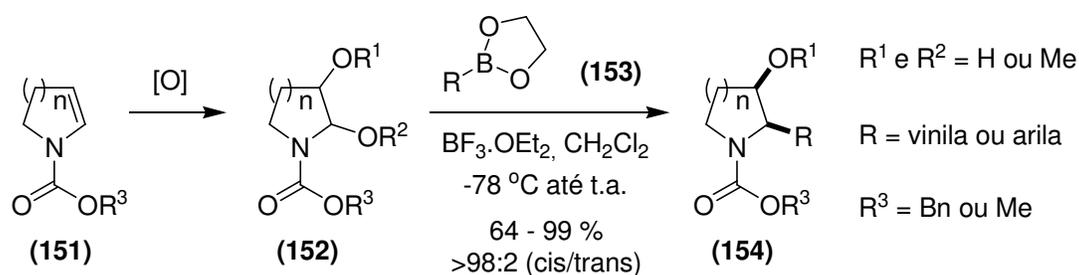
Esquema 3.9: Uso conjunto de ésteres borônicos quirais e aminas secundárias quirais na síntese de α -aminoácidos quirais pela reação de Petasis.

Organotrifluoroboratos de sódio também foram empregados, na presença de uma série de aldeídos e aminas secundárias sob catálise de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, como alternativa aos ácidos borônicos e ésteres borônicos⁹⁸.

⁹⁷ (a) Koolmeister, T.; Södergren, M.; Scobie, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5969; (b) Timothy, J.; Southwood, T. J.; Curry, M. C.; Hutton, C. A. *Tetrahedron* **2006**, 62, 236

⁹⁸ Tremblay-Morin, J. -P.; Raepfel, S.; Gaudette, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3471.

Após o relato feito por nosso grupo de pesquisas sobre o emprego da oxidação diferencial de enecarbamatos endocíclicos na obtenção de 2,3-dihidropirrolidinas e piperidinas⁹⁹ (**152**), inclusive na sua versão catalítica e assimétrica, R. A. Batey e colaboradores empregaram boronatos vinílicos e arílicos (**153**) na reação com íons *N*-acilimínio α -hidroxilados e metoxilados gerados a partir de 2,3-dihidropirrolidinas e piperidinas (**152**)¹⁰⁰. Assim como observado por N. A. Petasis no emprego dos α -hidroxialdeídos (**141**), altos excessos diastereoméricos foram obtidos em favor de *cis*-(**154**), independente da natureza do boronato empregado (**Esquema 3.10**).



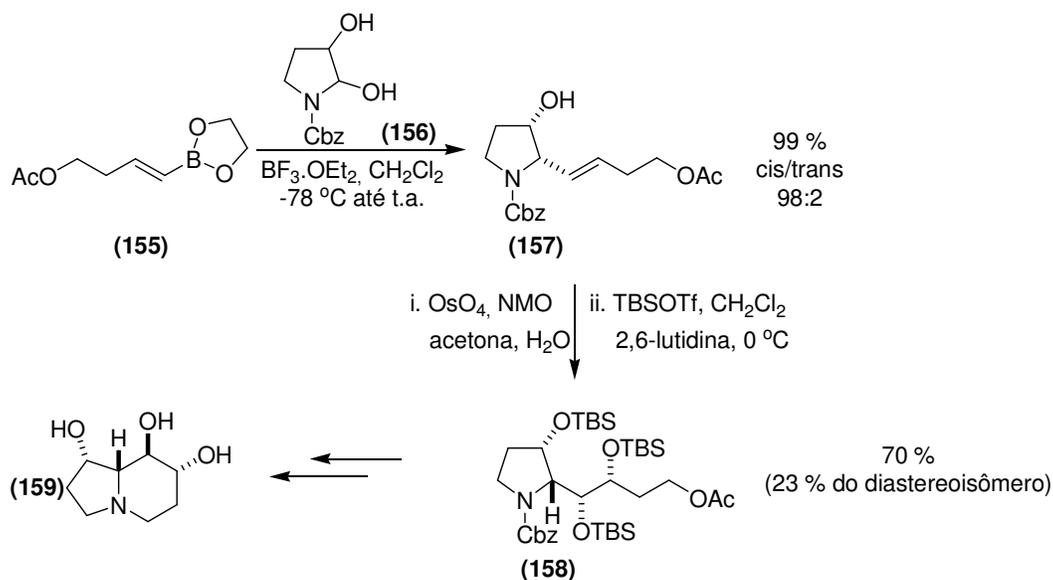
Esquema 3.10: Emprego de íons *N*-acilimínio endocíclicos na BMR.

Esta metodologia serviu de base para a síntese da (\pm)-6-desoxicastanospermina (**159**)¹⁰¹.

⁹⁹ Sugisaki, C. H.; Carrol, P. J.; Correia, C. R. D.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3413.

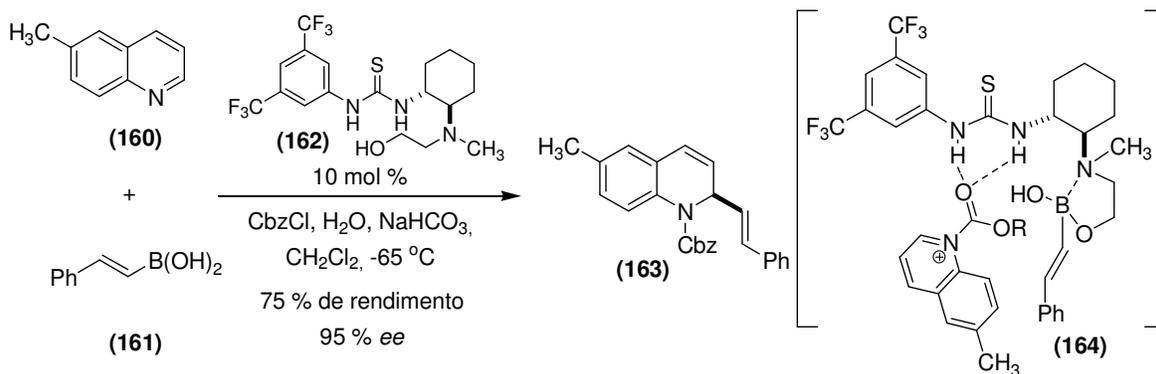
¹⁰⁰ Batey, R. A.; MacKay, D. B.; Santhakumar, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5075.

¹⁰¹ Batey, R. A., MacKay, D. B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9935.



Esquema 3.11: Emprego de íons *N*-acilimínio endocíclicos na BMR.

A primeira versão catalítica e assimétrica de uma reação do tipo Petasis foi obtida por meio da ação do organocatalisador bifuncional (162)¹⁰². Este contém em sua estrutura uma tiouréia, responsável por ativar o íon *N*-acilquinolínio para o ataque do ácido borônico ativado pelo grupo *N*-hidroxietilamino numa aproximação semelhante à representada por (164).



Esquema 3.12: Emprego de catálise orgânica quiral em reação do tipo Petasis.

¹⁰² Yamaoka, Y.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6686.

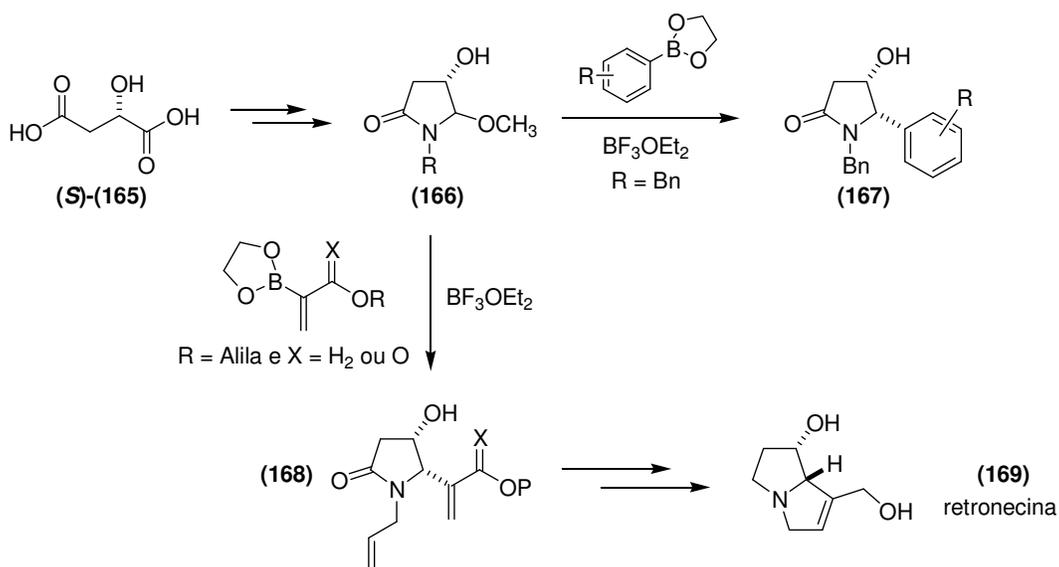
3.2 Objetivos

Apesar do resultado apresentado nos **Esquemas 3.10** e **3.11** serem os melhores já relatados para a obtenção de produtos *cis* em reações de adição de nucleófilos a íons *N*-acilimínio endocíclicos 2-hidróxi substituídos, nenhum outro trabalho tem explorado o potencial sintético desta metodologia.

A possibilidade de obtenção de produtos arilados na posição 2 de heterocíclonitrogenados em excelentes razões diastereoméricas em favor do produto com relação estereoquímica *cis* direcionou a atenção de nosso grupo de pesquisas para a investigação desta metodologia.

Desta forma, tomou-se por objetivo deste trabalho:

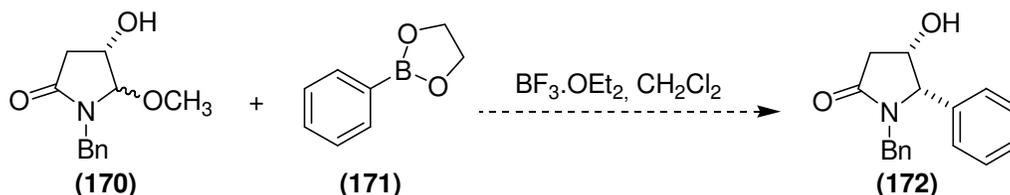
- a) a avaliação metodológica da reação entre boronatos de arila e vinila com íons *N*-acilimínio gerados pela reação entre precursores como **(166)** e $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.
- b) utilização desta metodologia na síntese da base necínica (-)-retronecina. (**Esquema 3.13**).



Esquema 3.13: Emprego de íons *N*-acilimínio endocíclicos na BMR.

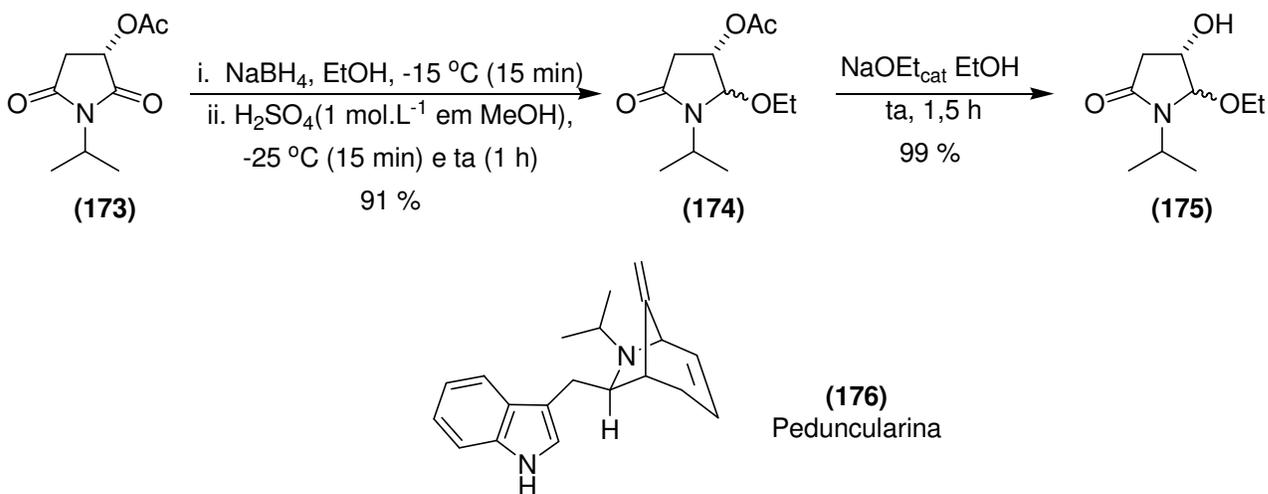
3.3 Resultados e discussão.

O álcool (**170**), precursor de íon *N*-acilimímio, foi escolhido como composto modelo para a avaliação metodológica frente ao 2-fenil-[1,3,2]-dioxaborolano (**171**).



Esquema 3.14: Reação modelo para o estudo metodológico da adição de ésteres borônicos a íons *N*-acilimímio com carbonila endocíclica.

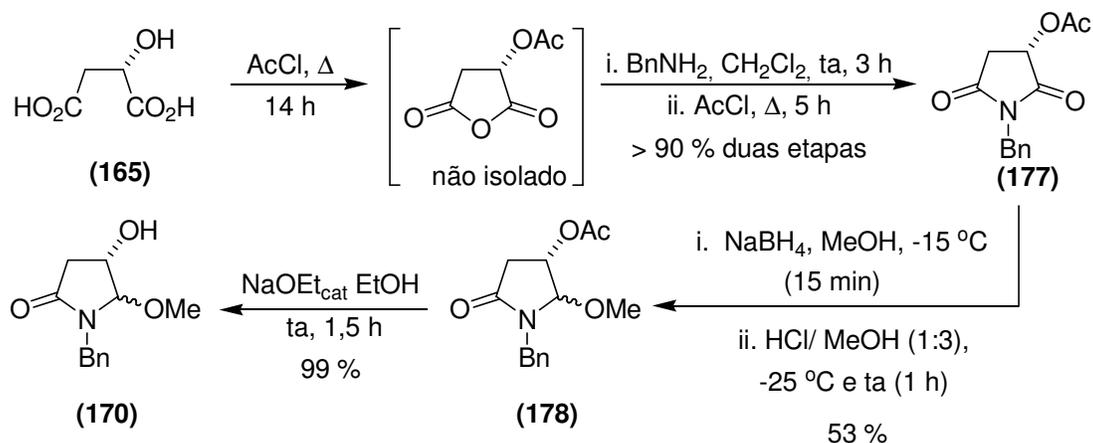
O procedimento inicialmente adotado para a preparação de **(170)** se baseou no trabalho de W. N. Speckamp e colaboradores na síntese do alcalóide peduncularina (**176**)¹⁰³ (**Esquema 3.15**) onde o grupo protetor acetila de **(174)** foi removido quantitativamente pelo emprego de NaOEt catalítico após a etapa de redução da imida (**173**). Neste, a etapa de redução rendeu, após pouco mais de uma hora, o éster **(174)** em 91 %.



Esquema 3.15: Preparação do intermediário **(175)** na síntese total da Peduncularina (**176**).

¹⁰³ Klaver, W. J.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2588.

A preparação de **(170)** foi iniciada pela síntese da imida **(177)** em rendimentos sempre maiores que 90 % seguindo-se procedimento descrito na literatura¹⁰⁴.

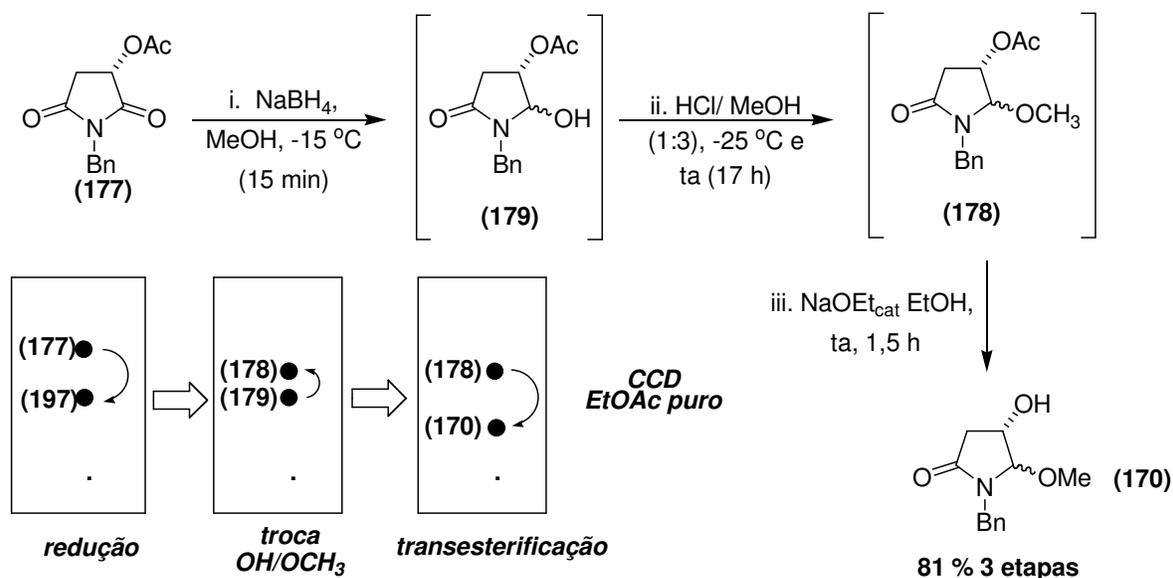


Esquema 3.16: Preparação do precursor de *N*-acilimínio **(170)**.

A redução de **(177)** com isolamento de **(178)** foi alcançada com rendimento de 53% da mistura diastereoisomérica. A hidrólise deste éster foi obtida em 99% de rendimento pela ação de solução etanólica de etóxido de sódio à temperatura ambiente. Apesar de ser uma rota curta e de baixo custo, o rendimento na etapa de redução da imida **(177)** com consecutiva troca do grupo hidroxila pela metoxila não se mostrou satisfatório.

Em função da rapidez da etapa de redução da imida **(177)**, o desenrolar da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD) somente após a adição da solução ácida em metanol/água. Este acompanhamento revelou o total consumo de **(177)** e a formação de dois produtos com R_f menor que o do material de partida (**Esquema 3.17**). Dentre eles, o de maior R_f se tratava do *N,O*-acetal **(178)**, por comparação com uma amostra autêntica do mesmo.

¹⁰⁴ (a) Koot, W.-J., van Ginkel, R., Kranenburg, M., Hiemstra, H., Louwrier, S., Moolenaar, M. J.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 401. (b) Yoda, H., Kitayama, H., Katagiri, T.; Tanabe, K. *Tetrahedron* **1992**, 48, 3313; (c) Naylor, A.; Judd, D. B.; Scopes, D. I. C.; Hayes, A. G.; Birch, P. J. *J. Med. Chem.* **1994**, 37, 2138.

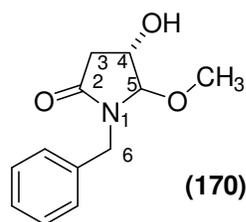


Esquema 3.17: Novo procedimento para a preparação do álcool (170).

Com o passar de cinco horas foi possível verificar o gradativo desaparecimento do produto com menor R_f, indicando que este se tratava do hemiaminal (179), produto de redução da imida. A reação foi então deixada sob agitação por uma noite e além do total consumo de (179), foi possível a detecção de um novo produto (CCD com R_f menor que o de (179), este foi caracterizado como o álcool (170) por comparação com uma amostra autêntica. A reação foi então acompanhada por mais 6 h, contudo, não foi verificado o progresso da suposta reação de hidrólise. Este material, após neutralização, foi isolado e submetido, sem maiores purificações, às condições previamente descritas para a metanólise básica do acetato (178). Este procedimento rendeu o precursor de imínio (170) em 81 % de rendimento para as três etapas, bem superior aos 52 % obtidos anteriormente.

Os espectros de RMN¹H e RMN¹³C de (170) apresentaram uma série de sinais que foram atribuídos conforme apresentado na **Tabela 3.1**.

Tabela 3.1: Dados de RMN¹H e RMN¹³C para **(170)**.

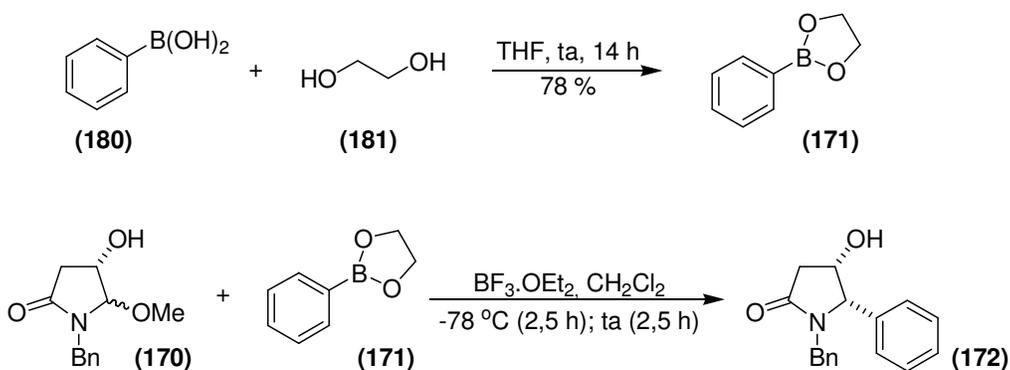


	¹ H/ δ (multiplicidade, <i>J</i>)	¹³ C/ δ
C(O)CH ₂ CHOH	2,30 (dd, <i>J</i> = 17,6Hz e 1, 5; 1 H) 2,82 (dd; <i>J</i> = 17,6 Hz e 6,3; 1 H)	39,12
OCH ₃	3,29 (s; 3H)	55,14
OH	3,29 (s; 1H)	31,8
CH ₂ Ph	4,06 (d; <i>J</i> =15,0 Hz; 1 H); 4,90 (d; <i>J</i> =15,0 Hz; 1 H)	44,0
CHOH	4,21 (dl; <i>J</i> =5,9 Hz; 1 H);	68,13
NCHOCH ₃	4,43 (s; 1 H)	96,15
Ph	7,11 – 7,53 (m, 5 H)-	127,42 (<i>para</i>)
	-	127,94 (<i>orto</i>)
	-	128,51 (<i>meta</i>)
	-	135,34 (<i>ipso</i>)
C=O	-	173,34

No espectro de IV, uma banda de absorção intensa e larga com máximo em 3400 cm⁻¹, e outra banda de absorção intensa com máximo em 1693 cm⁻¹ foram atribuídas respectivamente ao estiramento das ligações O-H e C=O, ambas esperadas para um experimento de espectroscopia na região de infravermelho do álcool **(170)**.

O espectro de ESI/MS apresentou o M+H⁺ com 222 *m/z*, coerente com a massa molar de **(170)** que é 221,252 g.mol⁻¹, e M(100%) em 91 *m/z* que foi atribuído ao íon tropílio proveniente do rompimento da ligação N-Bn.

O composto **(170)** foi então submetido às condições de BMR descritas por R. A. Batey¹⁰⁰ para arilação com boronato **(171)** gerado a partir do ácido fenilborônico **(180)** e etilenoglicol **(181)**.



Esquema 3.18: Emprego de **(170)** na BMR com o boronato **(171)**.

A análise por TLC do meio reacional apresentou duas manchas. A menos polar correspondia ao boronato **(171)** e a mais polar tinha R_f diferente do álcool **(170)**. Este mesmo resultado foi obtido na análise do meio reacional por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas CG/EM (**Figura 3.2**). O sinal em 5,10 minutos apresentou um sinal em 148 *m/z* na análise por espectrometria de massas, condizente com o íon molecular do boronato **(171)** empregado em excesso na reação. Esta informação foi confirmada pela injeção do boronato em questão e coincidência dos tempos de retenção no CG. O espectro de massas do sinal em 17,70 minutos não apresentou o íon molecular esperado *m/z* 267 esperado para o produto desejado (**Figura 3.3**). Todavia, este apresentou um sinal com *m/z* 294 que poderia corresponder ao íon molecular acrescido de um átomo de boro e um de oxigênio.

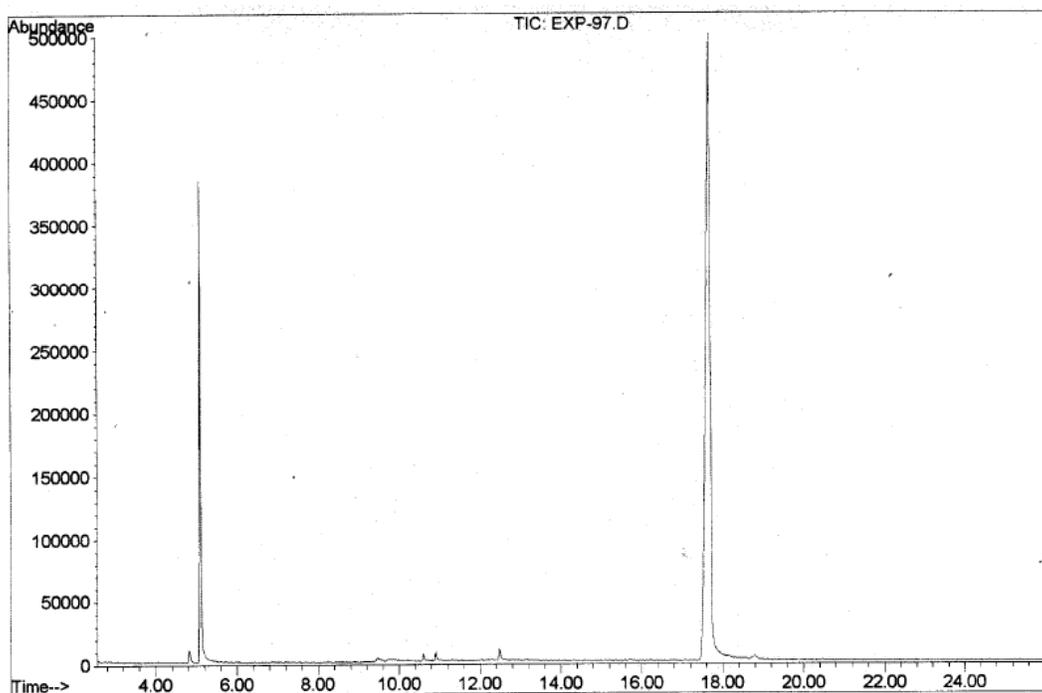


Figura 3.2: Cromatograma (CG) do bruto reacional da BMR entre (85) e (86).

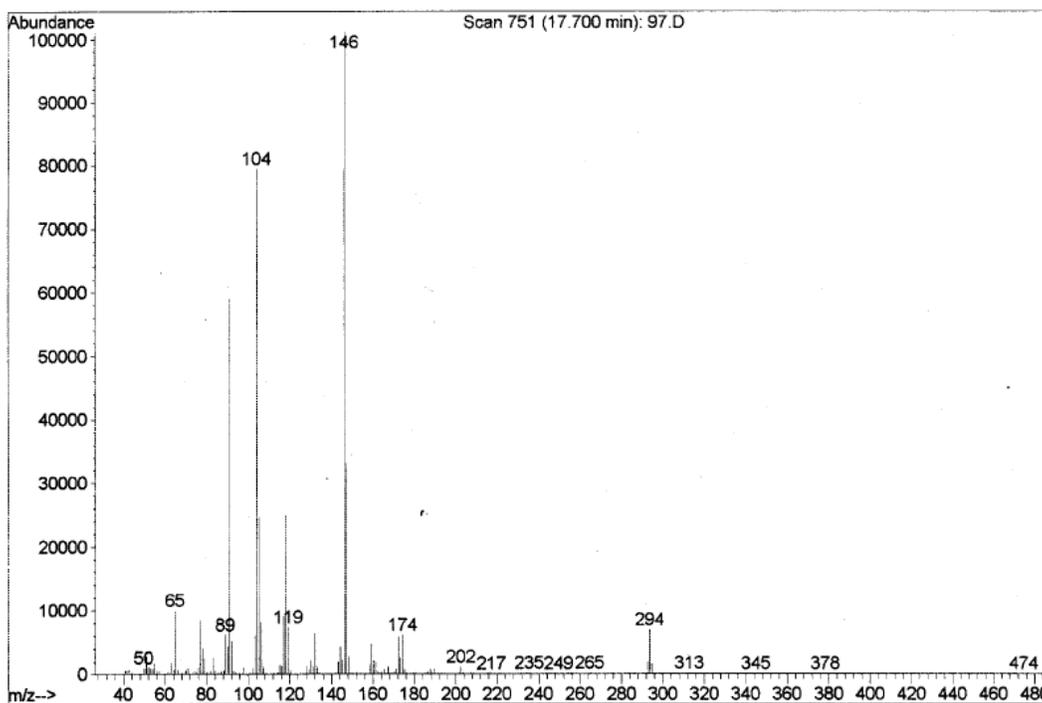
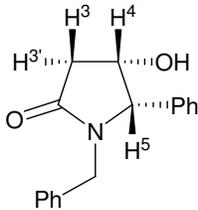


Figura 3.3: Espectro de EM do sinal com tempo de retenção 17,70 minutos na análise de CG do bruto reacional da BMR entre (170) e (171).

Após o *work-up* da reação com solução aquosa saturada com bicarbonato de sódio, uma nova substância foi detectada ao TLC. Esta apresentava R_f menor que o observado para o produto da reação detectado na análise do bruto da reação.

Essas substâncias foram isoladas por cromatografia rápida em coluna de sílica-gel. O produto de reação inicialmente detectado no meio reacional foi analisado por RMN¹H, COSY e HSQC e apresentou os dados descritos abaixo.

Tabela 3.2: Comparação entre os dados de RMN¹H do produto de reação isolado e dos dados descritos em literatura¹⁰⁵.

	Dados obtidos ¹H/ δ (multiplicidade, J)	Dados de literatura ¹H/ δ (multiplicidade, J)
H ³	2,88 (dd; J = 18,5 e 7,2 Hz)	2,78 (dd; J = 17,2 e 6,9 Hz)
H ^{3'}	2,76 (ddd; J = 18,5; 2,1 e 0,9 Hz)	2,58 (dd; J = 17,2 e 4,5 Hz)
H ⁴	5,03 (ddd; J = 7,2; 6,0 e 2,1 Hz)	4,40 (ddd; J = 6,9; 6,2 e 4,5 Hz)
H ⁵	5,68 (d; J = 6,0 Hz)	4,54 (d; J = 6,2 Hz)
CH ₂ ^{benzílico}	4,19 (dd; J = 14,5 e 0,9 Hz) 5,02 (d; J = 14,5 Hz)	3,57 (d; J = 14,5) 5,23 (d; J = 14,5)
OH	1,66 (s)	1,60 (s)
H ^{aromáticos}	7,25 – 7,55 (8H, m) 7,78 (2H, dd, J=8,1 e 1,4)	7,05 (m, 2H) 7,20 - 7,30 (m, 5 H) 7,40 - 7,50 (m, 3 H)

Apesar do espectro apresentar o número de hidrogênios esperado para a estrutura do produto desejado, estes diferiam dos dados descritos na literatura

¹⁰⁵ Liu, L. -X.; Huang, P. -Q. *Synth. Comm.* **2006**, *36*, 1131.

para este composto. O que mais chamou a atenção foram os valores de deslocamento químico dos sinais atribuídos aos hidrogênios H⁴ e H⁵, δ 5,03 e δ 5,68 acoplando com $J^{\beta} = 6,0$ Hz. Os valores descritos na literatura para estes núcleos estavam respectivamente 0,63 ppm e 1,14 ppm mais protegidos que os obtidos para a substância isolada.

O valor de deslocamento químico de H⁵ se apresentou intermediário àqueles observados para *O*-alquil-hidroxiainais como o álcool de partida **(170)**, δ 4,43, e *O*-acil-hidroxiainais como o diacetato **(182)**¹⁰⁶, δ 6,28. Este fato sugere que o produto isolado não apresenta a ligação C⁵-Ph esperada e sim uma ligação C⁵-O onde o átomo de oxigênio está ligado a um grupo eletronegativo não tão forte quanto uma acetila. A presença deste grupo é responsável por retirar densidade eletrônica do átomo de oxigênio e, conseqüentemente, desproteger H⁵.

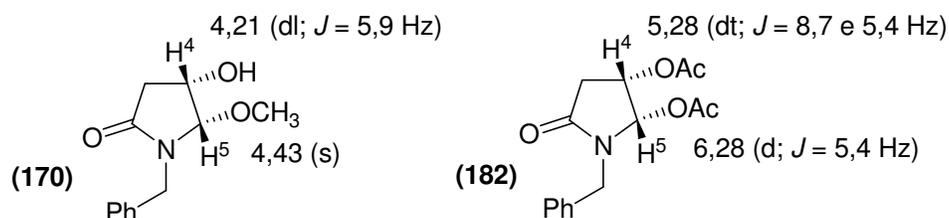


Figura 3.4: Valores de deslocamento químicos de H⁴ e H⁵ para o álcool de partida **(170)** e o diacetato **(182)**

O mesmo raciocínio pode ser empregado na tentativa de entender o valor de deslocamento químico observado para o sinal atribuído a H⁴. Este se encontra intermediário ao valor observado para H⁴ do álcool de partida **(170)**, δ 4,21, e o diacetato **(182)**, δ 5,28. Esta comparação também sugere que o átomo de oxigênio ligado a C⁴ esteja ligado a um grupo eletronegativo não tão forte quanto uma acetila e a presença deste grupo seria responsável por retirar densidade eletrônica do átomo de oxigênio e, conseqüentemente, desproteger H⁴.

O fato da análise por CG/EM do sinal com tempo de retenção 17,70 minutos ter apresentado um sinal com m/z 294, que inicialmente foi atribuída como o íon molecular esperado, m/z 267, acrescido de um átomo de boro e um de

¹⁰⁶ Pilli, R. A.; Russowsky, D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3187.

oxigênio, aliado à discussão prévia sobre os valores de deslocamento químico observados para os supostos H⁴ e H⁵ sugerem que o composto isolado seja a 2-fenil-1,3,2-dioxaborolana (**183**). Esta hipótese também está fundamentada pelo efeito de desproteção observado nos hidrogênios alifáticos do etilenoglicol (**181**) após sua transformação no boronato de fenila (**171**). A introdução da ligação B-O faz com que os valores observados para o deslocamento químico desses hidrogênios aumente 0,61 ppm, valor semelhante à desproteção observada ao se comparar o valor de deslocamento químico de H⁴ do álcool de partida (**170**) e aquela observado para a 2-fenil-1,3,2-dioxaborolana (**183**) obtida na reação.

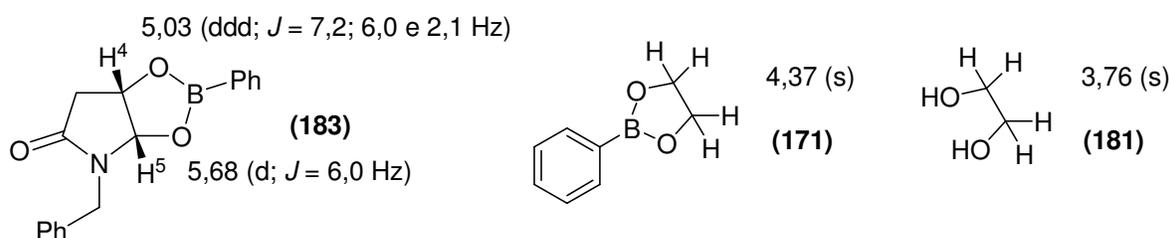


Figura 3.5: Valores de deslocamento químicos de H⁴ e H⁵ (**183**), e hidrogênios olefínicos da 2-fenil-1,3,2-dioxaborolana (**171**) e etilenoglicol (**181**).

Os íons mais intensos observados no espectro de massas do produto isolado contribuem para reforçar esta hipótese (Figura 3.6).

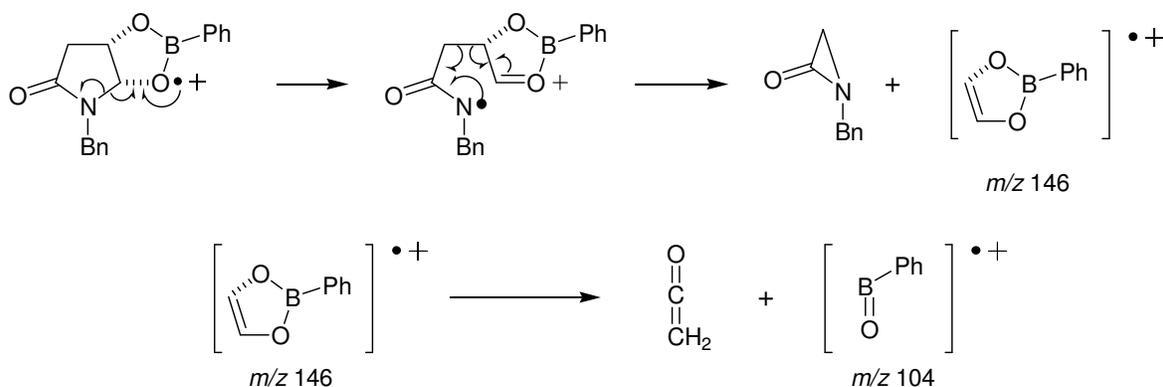


Figura 3.6: Racionalização para a observação dos cátions radicais com m/z 104 e m/z 146 por espectrometria de massas de (**183**).

A estrutura proposta, por apresentar estereoquímica relativa *cis*, apresenta valor de constante de acoplamento entre H⁴ e H⁵ semelhante ao descrito na

literatura para o produto esperado (**172**). O experimento de NOESY1D feito pela irradiação do hidrogênio H⁵ (δ 5,68) levou a incrementos nos hidrogênios H⁴ (2,0 %), H³ (0,2 %) e um dos hidrogênios do metileno benzílico (0,3 %) condizentes com uma relação estereoquímica *cis* entre H⁴ e H⁵. A ausência de incremento em H^{3'} e presença de incremento em H³, hidrogênio que apresenta constante de acoplamento de 7,1 Hz com H⁴, bem como o valor do incremento em H⁴ (2,0 %), são bons indicativos de uma relação estereoquímica *cis* entre H³, H⁴ e H⁵.

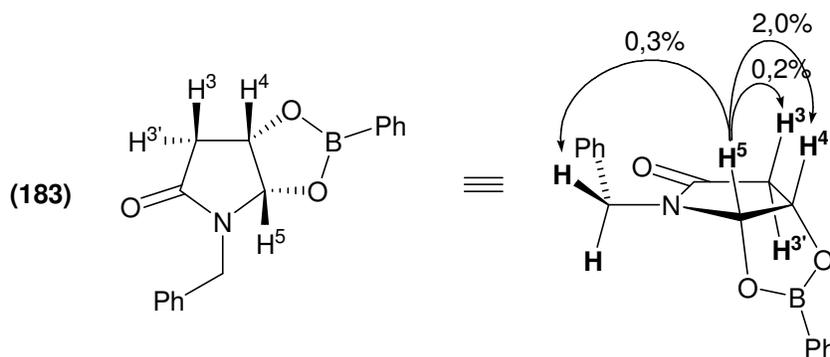


Figura 3.7: Valores de nOe obtidos para irradiação de H⁵ de (**183**)

A análise por CG/EM do produto formado durante o *work-up* da reação demonstrou que se tratava de uma mistura de isômeros do diol (**184**) com tempos de retenção 14,15 minutos e 14,35 minutos, com uma pequena fração de um sinal, 2,6 %, com tempo de retenção 16,80 minutos que apresentou o íon molecular *m/z* 267 do produto desejado (**172**) na **Figura 3.8**.

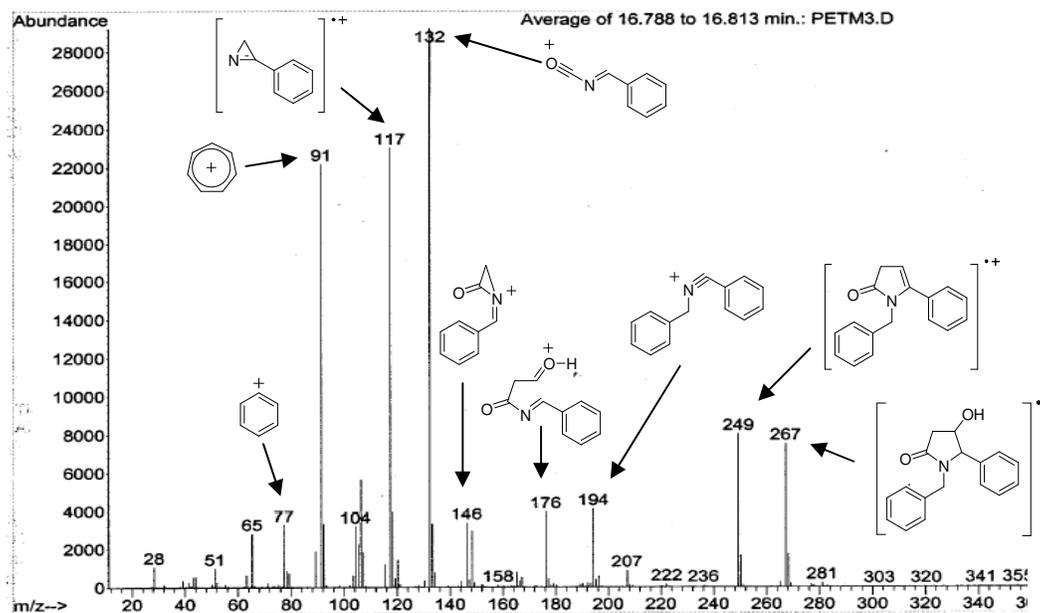
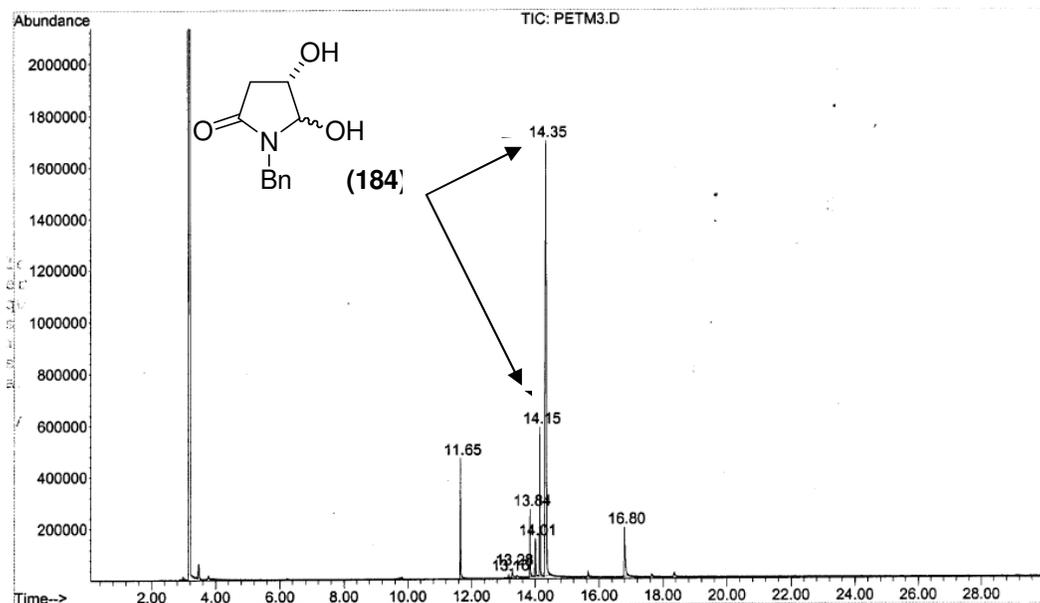


Figura 3.8: Cromatograma da mistura diastereoisomérica do diol **(184)** contendo 2,6 % de um produto com tempo de retenção 16,80 minutos e espectro de massas da substância com tempo de retenção 16,80 minutos.

Além das fragmentações observadas no espectro de massas de baixa resolução para este componente da mistura estarem de acordo com o esperado para a estrutura **(172)**, o espectro de massa de alta resolução dessa mistura apresentou o $M+H^{+1}$ do íon molecular esperado para uma substância com fórmula molecular $C_{17}H_{17}NO_2$, como o produto desejado **(172)**, com apenas 25 ppm de

diferença do valor obtido por simulação para uma espécie com a mesma fórmula molecular.

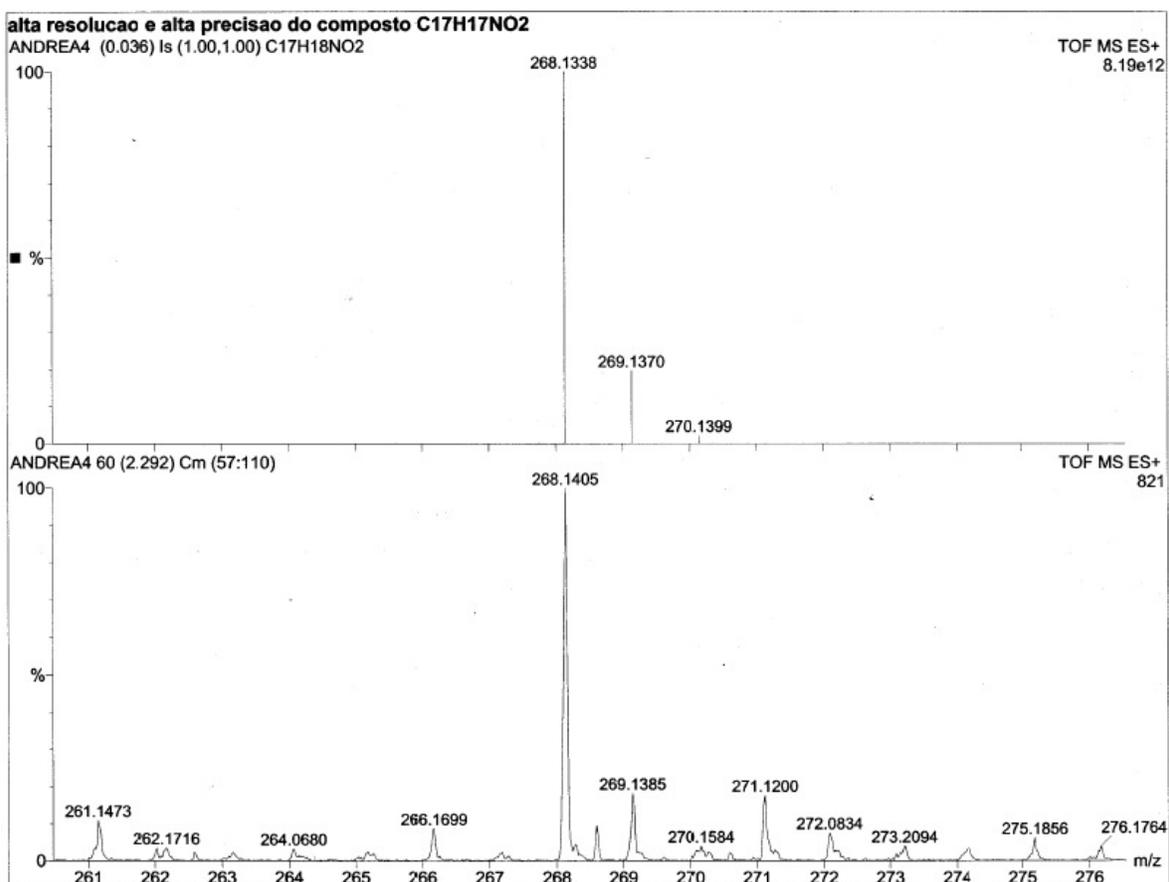


Figura 3.7: Espectro de massas simulado para uma substância com fórmula molecular $C_{17}H_{17}NO_2$ e fração do espectro de massas de alta resolução que contém o $M+1$ esperado para **(172)**

Na tentativa de maximizar a formação do produto, foram feitas algumas alterações no procedimento reacional como:

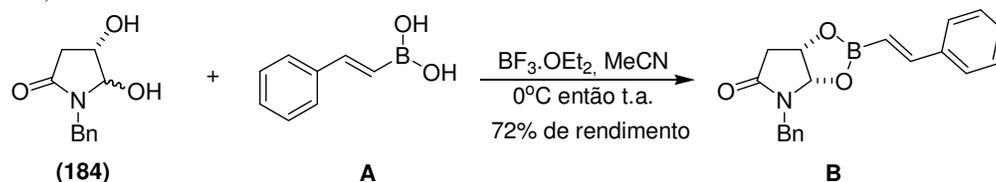
- 1) aumento do tempo de reação;
- 2) elevação da temperatura;
- 3) redução do volume do solvente de reação e;
- 4) alteração da ordem de adição dos reagentes.

Contudo, em todos os experimentos realizados contemplando tais alterações propostas, os produtos de reação observados foram a 2-fenil-1,3,2-dioxaborolana (**183**), mistura de dióis (**184**) e, em alguns casos, quantidade semelhante do produto desejado (**172**) apenas detectado por CG/EM.

3.4 Conclusões

Após otimização do procedimento experimental, a preparação do álcool (**170**), precursor de íon *N*-acilimínio, foi alcançada em 55 % de rendimento global partindo do ácido málico. Sua reação com 2-fenil-1,3,2-boroxolana (**171**) em diclorometano seco na presença de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ levou à formação da 2-fenil-1,3,2-boroxolana quiral (**183**) em 91% que foi caracterizado por ressonância magnética nuclear, infravermelho e espectrometria de massas. O produto de *cis*-arilação (**172**) esperado para a reação entre (**170**) e (**171**) foi apenas detectado por experimentos de CG/EM e EMAR. O aumento da concentração dos reagentes no meio reacional, inversão na ordem de adição dos reagentes e incremento no tempo de reação foram modificações experimentais testadas no intuito de maximizar a formação do produto de *cis*-arilação (**172**) desejado, todavia não alcançaram este objetivo. Como o resultado principal obtido nesta reação foi a transesterificação do éster borônico, cabem ainda experimentos no sentido de aproveitar a presença desta espécie no meio reacional e encontrar condições experimentais que promovam a reação entre esta espécie e o íon *N*-acilimínio gerado *in situ* pela ação do ácido de Lewis em quantidade excedente de (**170**).¹⁰⁷

¹⁰⁷ Na ocasião da defesa deste trabalho, a professora Lucia H. B. Baptistella gentilmente nos colocou em contato com o trabalho de S. G. Pyne e colaboradores (Morgan, I. R.; Yazici, A.; Pyne, S. G. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1409) onde a reação de petasis entre o precursor de íon *N*-acilimínio (**184**) foi alcançada entre 0°C e t.a. com ácidos borônicos eletronicamente ricos e seus boronatos, sendo MeCN e MeNO_2 os solventes de reação. Tentativas de empregar o ácido fenil borônico não conduziram à formação do produto de (**172**). Na reação entre ácido (*E*)-2-estirilborônico **A** e o precursor (**184**) foi isolado o boronato cíclico **B** em 72% de rendimento, de maneira similar à descrita nesta Tese de Doutorado.



Procedimento experimental

A. Materiais e métodos

As reações sensíveis à umidade foram realizadas com vidraria seca em estufa a 140-160°C por um período de 1 hora antes do uso.

As análises por cromatografia de camada delgada foram realizadas em cromatofolha Merck 60F₂₅₄ com sílica gel suportada. As placas foram reveladas com vapores e iodo, solução etanólica de fosfomolibdato de amônio 7% seguida de aquecimento ou lâmpada de UV $\lambda = 254$ nm. Para a cromatografia rápida em coluna foi utilizada sílica-gel (230-400 mesh, 60Å).

As análises por cromatografia em fase gasosa com análise por FID foram realizadas em aparelho HP-6890, com coluna capilar HP-5 e registradas em integrador HP-3395. As condições de corrida foram $T_{\text{injetor}} = 250$ °C; $T_{\text{detector}} = 280$ °C; $T_{\text{coluna}} = 100$ °C (1min); primeira velocidade de aquecimento = 10°C/min; $T_{\text{intermediária}} = 150$ °C; primeira velocidade de aquecimento = 20 °C/min; $T_{\text{final}} = 250$ °C (10 min). Gás de arraste: nitrogênio ultra-puro, detector FID. As análises de CG-EM foram realizadas em cromatógrafo HP 5890 acoplado a um espectrômetro de massas HP 5970 MSD nas mesmas condições de corrida.

Medidas de rotação óptica foram efetuadas em um polarímetro Perkin-Elmer 241.

Os experimentos de infravermelho foram realizados em:

- a) aparelho Nicolet Impact 410 (FTIR), quando relatados o uso de pastilha de KBr e filme em janela de NaCl e
- b) aparelho *Thermo Nicolet* IR200 quando relatada aplicação direta sobre o cristal de Ge.

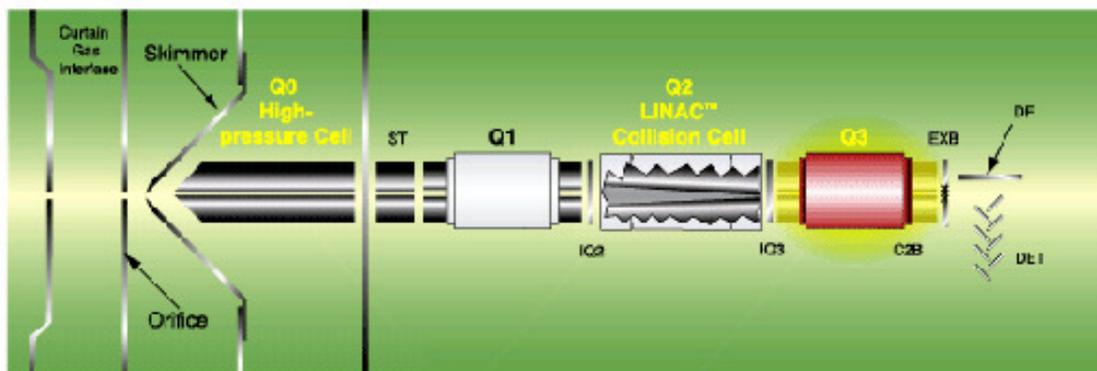
Os experimentos de ressonância magnética nuclear foram realizados nos seguintes aparelhos: Bruker AC300/P ou Varian Gemini 2000 (300 MHz para ¹H e 75 MHz para ¹³C) e Varian Inova (500 MHz para ¹H e 125 MHz para ¹³C). Os

deslocamentos químicos (δ) foram registrados em ppm e foram referenciados de acordo com a **Tabela XII**.

Tabela XII : Referência interna vs solvente nos experimentos de RMN ^1H e ^{13}C .

Solvente	Referência para RMN ^1H	Referência para RMN ^{13}C
CDCl_3	TMS ($\delta = 0,00$ ppm)	CDCl_3 ($\delta = 77,0$ ppm)
CCl_4	TMS ($\delta = 0,00$ ppm)	CCl_4 ($\delta = 96,0$ ppm)
CD_5NO_2	TMS ($\delta = 0,00$ ppm)	TMS ($\delta = 0,00$ ppm)
CD_3CN	TMS ($\delta = 0,00$ ppm)	TMS ($\delta = 0,00$ ppm)

Os experimentos de ESI-MS e ESI-MS/MS foram realizados no equipamento AP Q-Trap[®] da Applied BioSystem, que está esquematicamente representado abaixo.



Os experimentos de ESI-MS/MS foram realizadas com introdução de N_2 gasoso na câmara de colisão q2 e analisados no *quadrupole ion trap*, câmara Q3,.

As análises de Espectrometria de Massas em alta resolução foram realizadas em um aparelho Autospec-Micromass-EBE e um Micromass-Q-ToF (ESI/APCI modo positivo).

Os pontos de fusão foram obtidos, sem correção, em aparelho Unimelt-Capilar da Thomas Hoover.

Os reagentes e solventes foram tratados da seguinte forma:

Acetonitrila (CH_3CN) – destilada sob hidreto de cálcio em atmosfera inerte e destilada momentos antes da reação;

Alilamina – destilada sob hidreto de cálcio em atmosfera inerte e guardada sob peneira molecular de 4Å;

Anidrido trifluoroacético – destilado sob atmosfera inerte;

$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ – Destilado sob atmosfera inerte e armazenado em freezer dentro de dessecador.

Benzilamina – destilada sob hidreto de cálcio em atmosfera inerte e guardada sob peneira molecular de 4Å;

n-Butilviniléter – Lavado com solução 1mol.l^{-1} NaOH, seco em sulfato de sódio, destilado sob sódio metálico e guardado em geladeira;

Cloreto de benzoíla – Destilado sob SOCl_2 e guardado na bancada (t.a.);

Diclorometano (CH_2Cl_2) - destilado sob hidreto de cálcio em atmosfera inerte imediatamente antes da reação;

Diisopropiletilamina (DIPA) – Destilada sob sódio metálico e guardado sob peneira molecular de 4Å em geladeira.

2,6-lutidina – destilada sob hidreto de cálcio em atmosfera inerte e guardada sob peneira molecular de 4Å em geladeira;

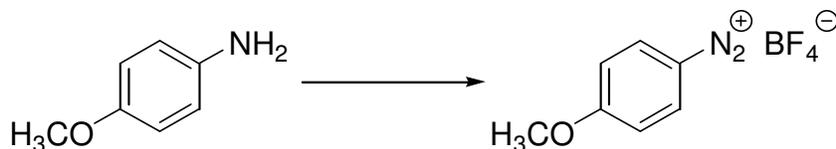
Solução de *n*-BuLi – titulada em THF com *i*-propanol tendo *o*-fenantrolina como indicador;

Tetraidrofurano (THF) – pré secagem sob hidreto de cálcio em atmosfera inerte e destilado de sódio e benzofenona sob atmosfera inerte momentos antes da reação;

Tolueno – destilado sob sódio metálico em atmosfera inerte momentos antes da reação;

B. Procedimentos

- Preparação do tetrafluoroborato de 4-metóxfenildiazônio (**38**).



Em um béquer de 250 mL contendo barra de agitação magnética e um termômetro para temperaturas baixas (limite inferior mínimo de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) foi preparada uma solução de *p*-anisidina (15 g; 0,12 mol) em 60 mL de solução de HCl $6\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$. O bequer foi imerso em uma mistura de gelo com NaCl. Após a solução ter alcançado temperatura menor ou igual a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, foram adicionados 16,8 mL de uma solução aquosa de NaNO_2 (8,3 g; 0,12 mol) a uma velocidade que mantivesse a solução a uma temperatura inferior a $5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Terminada a adição, o conteúdo do bequer foi agitado magneticamente por 15 minutos a 0°C . Após este período, adicionou-se NaBF_4 (19,8 g; 0,18 mol) sob agitação magnética e a temperatura de $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mantidas por 30 minutos. O precipitado formado foi filtrado à vácuo em funil de büchner e lavado com éter gelado. Este foi dissolvido no mínimo de acetona e precipitado pela adição de éter gelado. O precipitado foi filtrado à vácuo em funil de büchner, lavado com éter gelado e seco em dessecador sob vácuo por uma noite. O sólido branco (12 g; 0,05 mol; 45% de rendimento) foi caracterizado como o tetrafluoroborato de 4-metóxfenildiazônio (**38**).

Caracterização de tetrafluoroborato de 4-metóxfenildiazônio (**38**)³⁹

PF: $135\text{-}137\text{ }^{\circ}\text{C}$

RMN de ^1H (300 MHz, CD_3CN ; $25\text{ }^{\circ}\text{C}$) δ (ppm), J (Hz): . 4,05 (3 H, s); 7,34 (2H, d, 9 Hz); 8,40 (2H, d, 9 Hz)

Caracterização de tetrafluoroborato de 2-metóxfenildiazônio (**39**)^{*}

PF: $108\text{-}109\text{ }^{\circ}\text{C}$

Caracterização de tetrafluoroborato de 4-metildiazônio (**40**)

PF: $106\text{-}108\text{ }^{\circ}\text{C}$

^{*} Os demais sais de arenodiazônio foram preparados de acordo com o experimental de (**38**).

Caracterização de tetrafluoroborato de β -naftildiazônio (41)

PF: 109-111 °C

Caracterização de tetrafluoroborato de fenildiazônio (42)

PF: 120-122 °C

Caracterização de tetrafluoroborato de 4-fluordiazônio (43)

PF: °C

Caracterização de tetrafluoroborato de 4-clorodiazônio (44)

PF: 136-138 °C

Caracterização de tetrafluoroborato de 4-bromodiazônio (45)

PF: 130-132 °C

Caracterização de tetrafluoroborato de 3,4-diclorodiazônio (46)

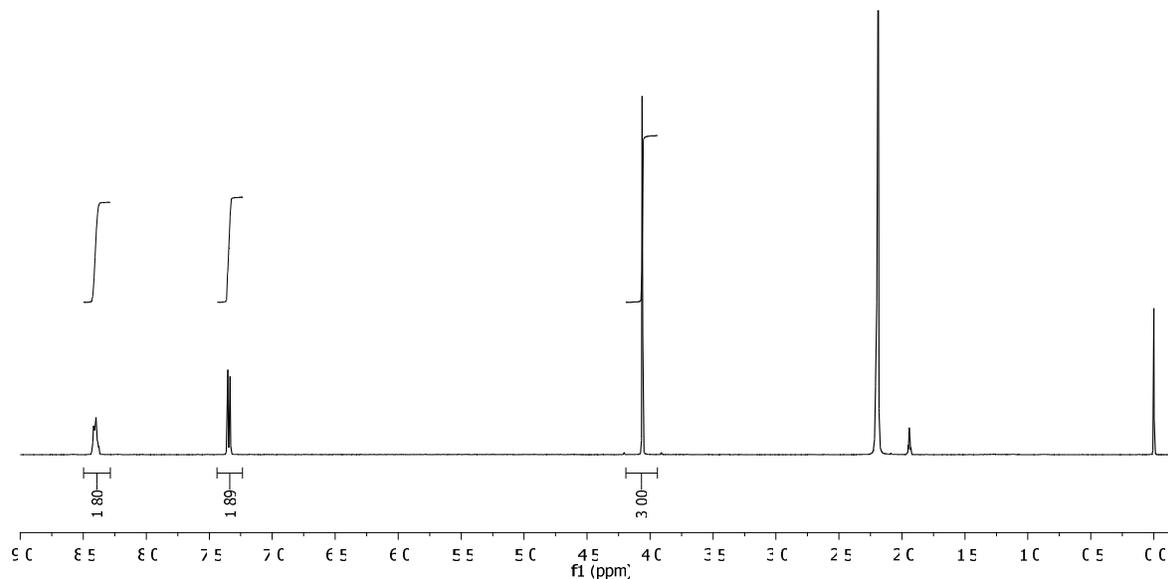
PF: °C

Caracterização de tetrafluoroborato de 4-nitrodiazônio (47)

PF: 139-140 °C

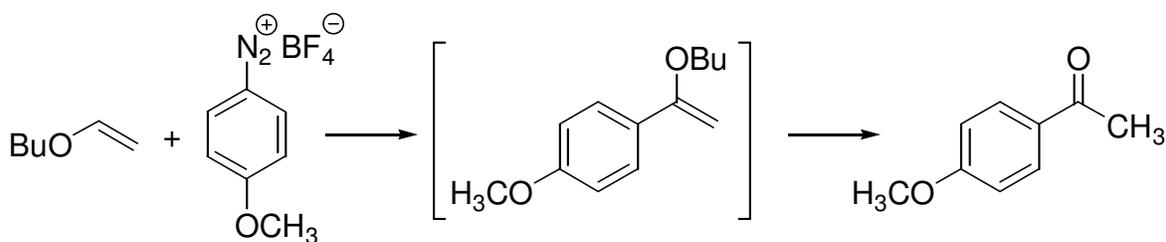
Caracterização de tetrafluoroborato de 3-nitrodiazônio (48)

PF: 168-169 °C

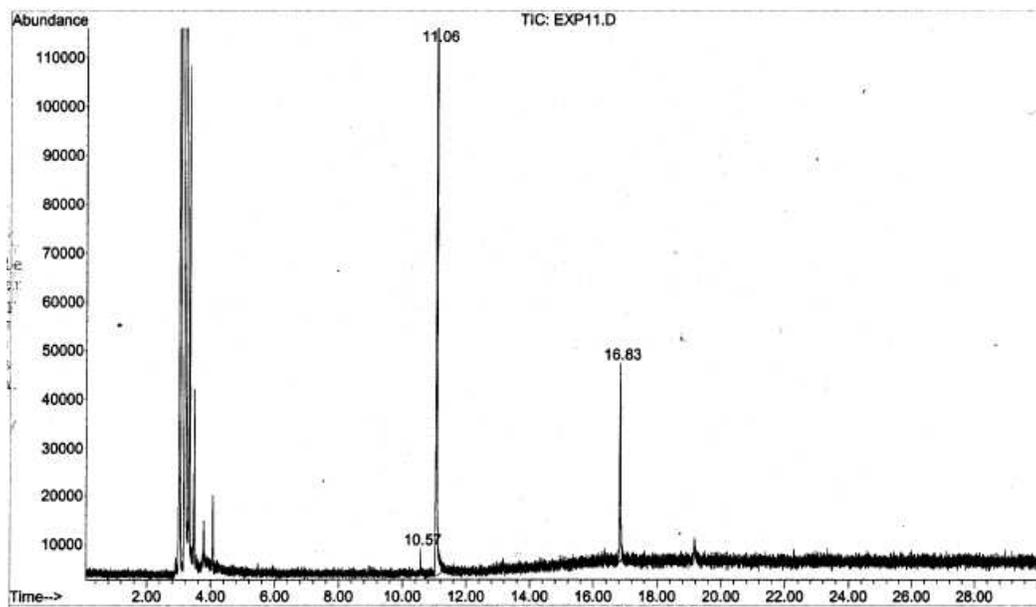


Espectro de RMN¹H (300 MHz; CD₃CN, 25 °C) do tetrafluoroborato de 4-metóxfenildiazônio (38).

- Procedimento geral para reação de Heck com sais de diazônio utilizando $\text{Pd}_2(\text{dba})_3.\text{dba}$ como fonte de paládio (preparação da 4'-metoxiacetofenona (**49**)).

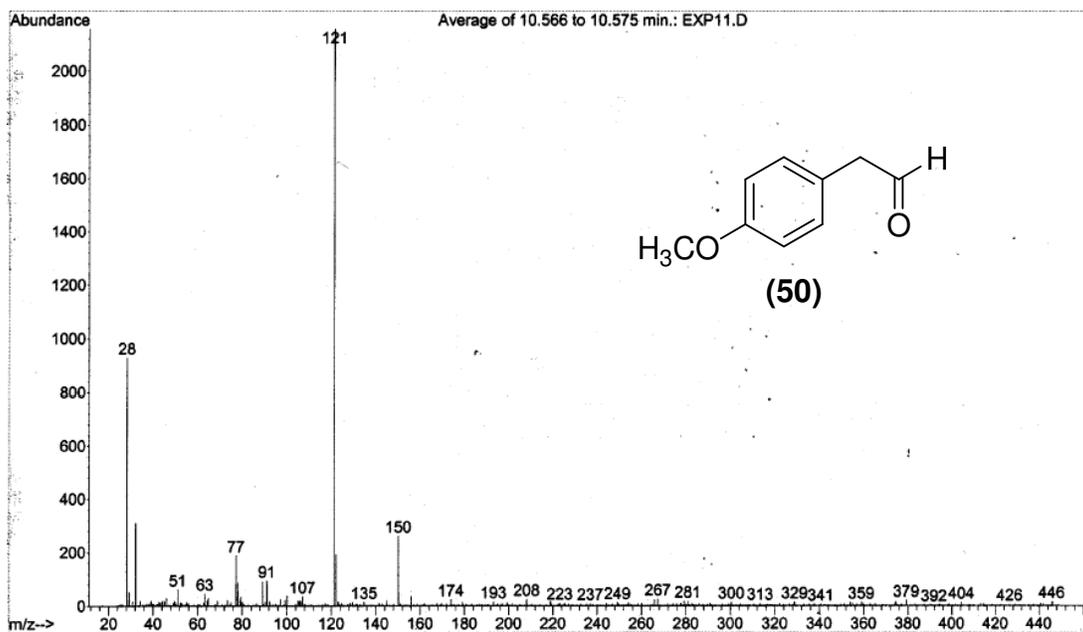


Em balão de uma boca (10mL) equipado com barra de agitação magnética, foi preparada uma solução de butilviniléter (129 μ l; 1,0mmol) em 6,6mL de acetonitrila anidra. O balão foi imerso em um banho de água a 30°C. Ao seu conteúdo, sob agitação magnética, foi adicionada uma mistura de tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio (222mg; 1mmol), NaOAc (328mg; 4mmol) e $\text{Pd}_2(\text{dba})_3.\text{dba}$ (12mg; 0,01mmol). O balão foi fechado com um septo de borracha equipado com um verificador de fluxo de gás. A reação foi acompanhada pela liberação de N_2 e CCD. Terminada a liberação de N_2 , foram adicionadas quatro gotas de solução aquosa concentrada de HCl. O meio reacional foi agitado magneticamente por 30 minutos. Em seguida foram adicionados ao meio reacional 3mL de EtOAc e 3mL de solução aquosa saturada de NaHCO_3 . As fases foram separadas, a fase orgânica foi lavada com 3mL de água, 3mL de solução aquosa saturada de NaCl e seca sob Na_2SO_4 . Os voláteis foram removidos em evaporador rotatório e o resíduo purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica-gel (hexano/EtOAc 85:15) rendendo um sólido alaranjado (120mg; 0,80mmol; 80% de rendimento) caracterizado como o 4'-metoxiacetofenona (**49**) com 97% de pureza ao CG.

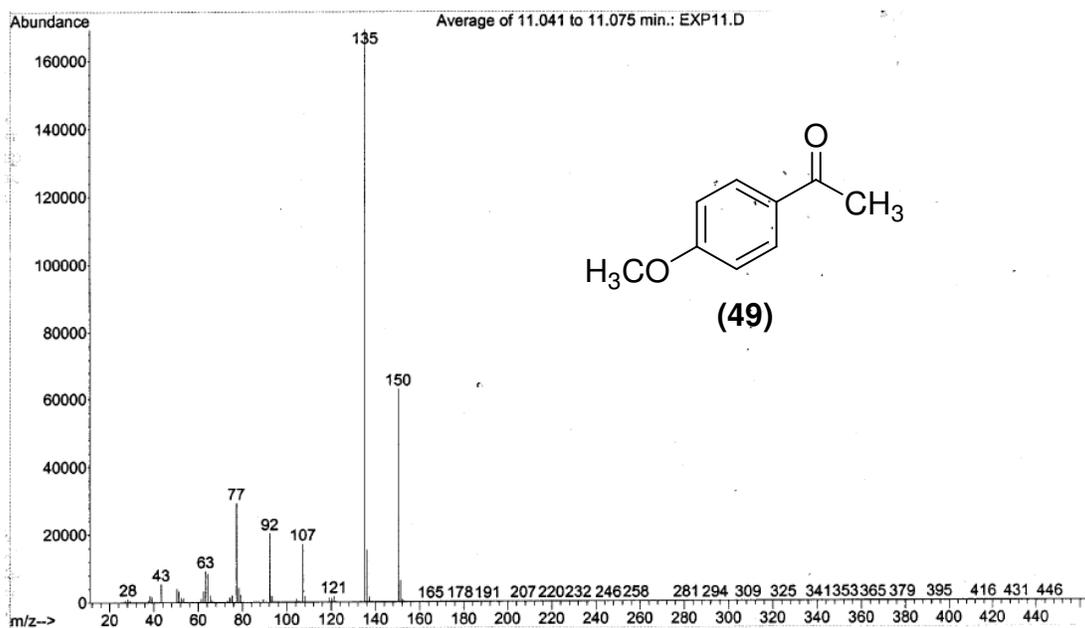


peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	10.569	7065	7081	7099	M7	5495	62637	0.69%	0.625%
2	11.059	7384	7412	7541	M2	695117	9111709	100.00%	90.847%
3	16.829	11286	11312	11371	M8	41104	855358	9.39%	8.528%

Cromatograma do meio reacional da reação entre butilviniléter (BVE) e tetrafluorborato de 4'-metóxfenildiazônio (38).



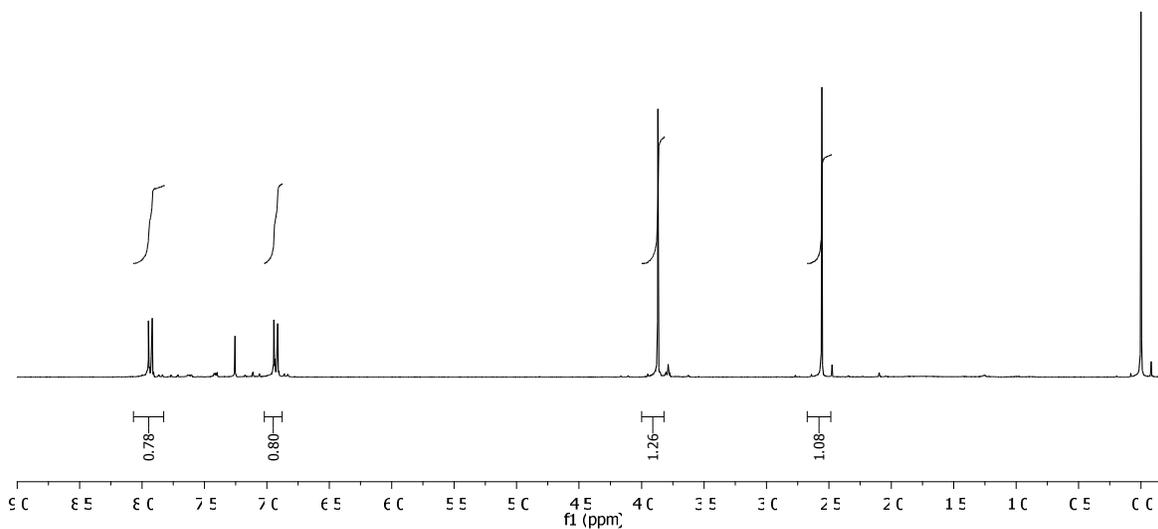
Espectro de massas (IE) do associado ao sinal observado por CG com tempo de retenção 10,57 minutos – 2-(4'-metóxfenil)acetaldeído (50).



Espectro de massas (IE) do associado ao sinal observado por CG com tempo de retenção 11,06 minutos - 4'-metóxiacetofenona (38).

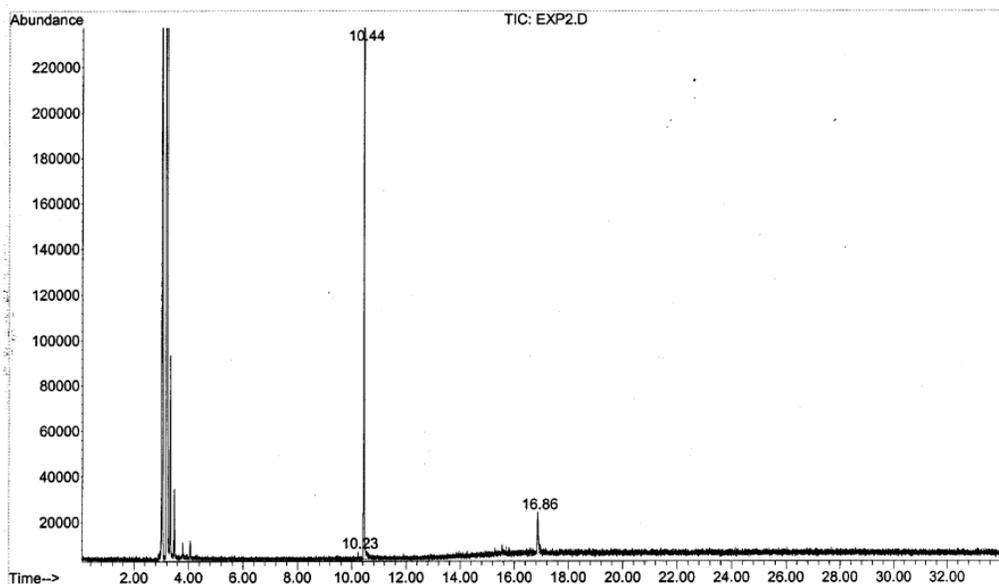
Caracterização de (49)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm), *J* (Hz): 2,56(3H, s); 3,87(3H, s); 6,93(2H, d, 9Hz); 7,93(2H, d, 9Hz).



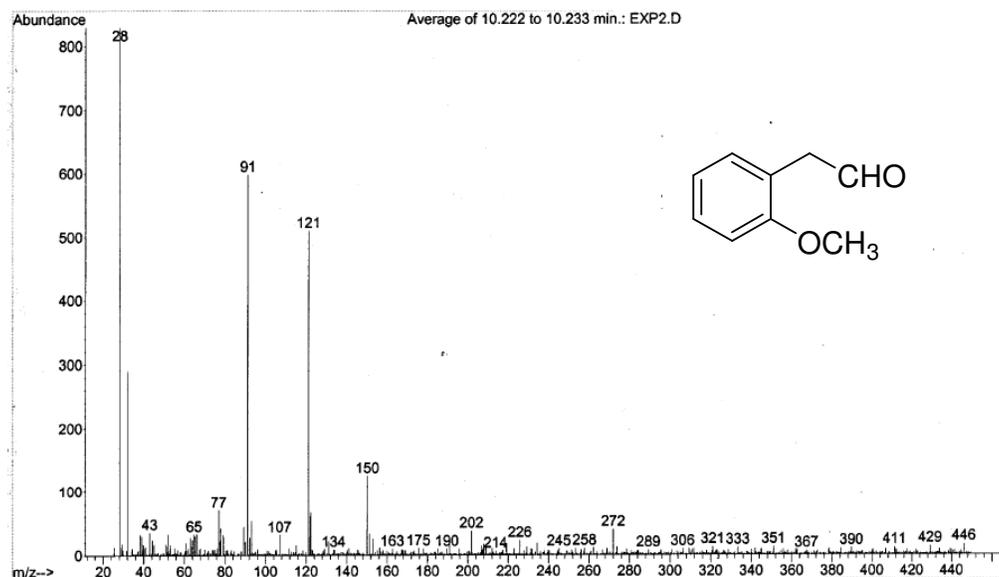
Espectro de RMN¹H (300 MHz; CD₃Cl, 25 °C) do 4'-metóxiacetofenona (38).

Reação entre BVE e tetrafluoroborato de 2'-metóxfenildiazônio (39)

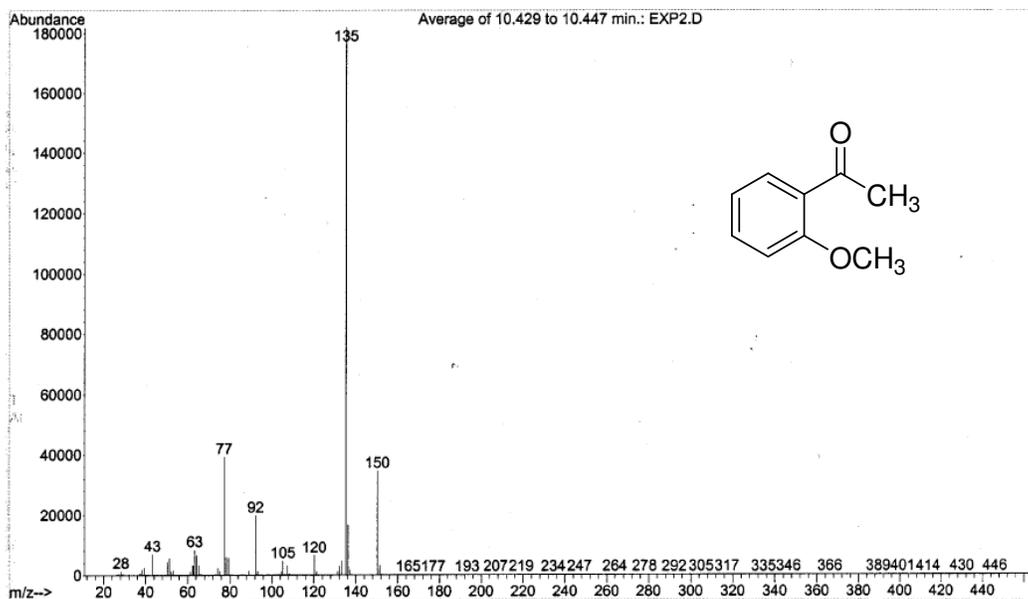


peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	10.225	6842	6849	6860	M	3257	34187	0.52%	0.486%
2	10.437	6963	6992	7145	M2	484510	6579291	100.00%	93.454%
3	16.862	11310	11335	11380	M10	18107	426654	6.48%	6.060%

Cromatograma do meio reacional da reação entre butilviniléter (BVE) e tetrafluoroborato de 2'-metóxfenildiazônio (39).



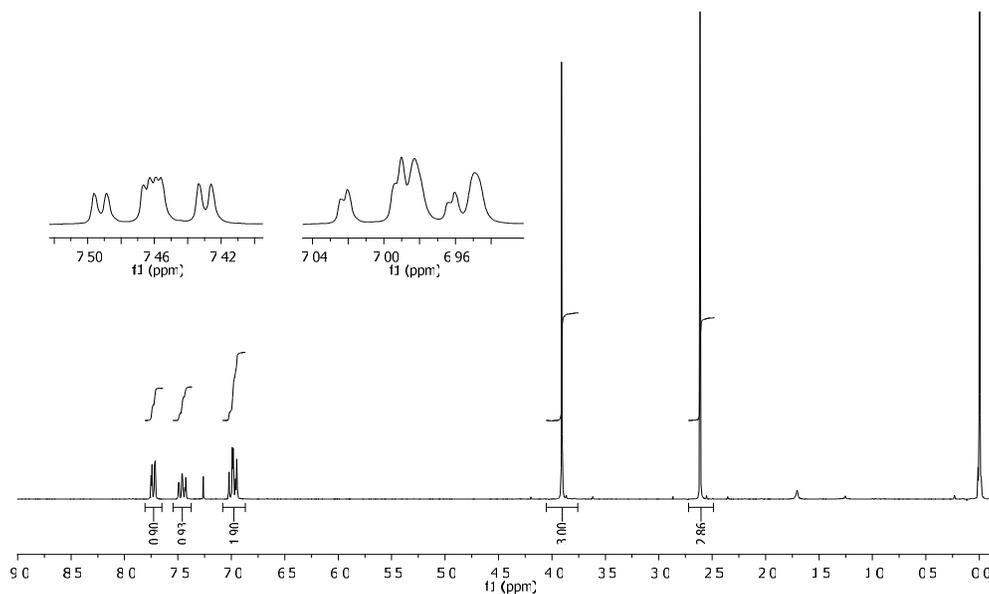
Espectro de massas (IE) do associado ao sinal observado por CG com tempo de retenção 10,23 minutos – 2-(2'-metóxfenil)acetaldeído.



Espectro de massas (IE) do associado ao sinal observado por CG com tempo de retenção 10,44 minutos - 2'-metóxiacetofenona.

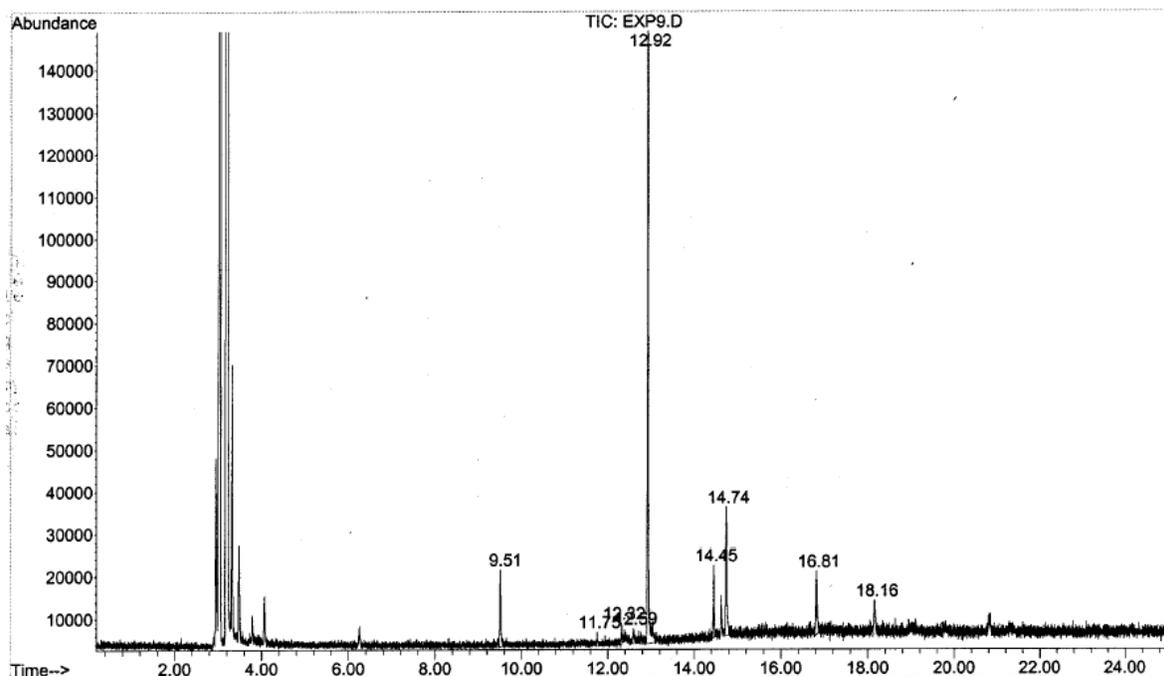
Caracterização da 2'-metóxiacetofenona

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 2,61 (3H, s); 3,91 (3H, s); 6,97 (1H, dl, 8,4Hz); 6,99 (1H, td, 7,5Hz e 0,8); 7,46 (1H, ddd, 8,4 Hz; 7,5Hz e 1,8); 6,99 (1H, dd, 7,5Hz e 1,8)



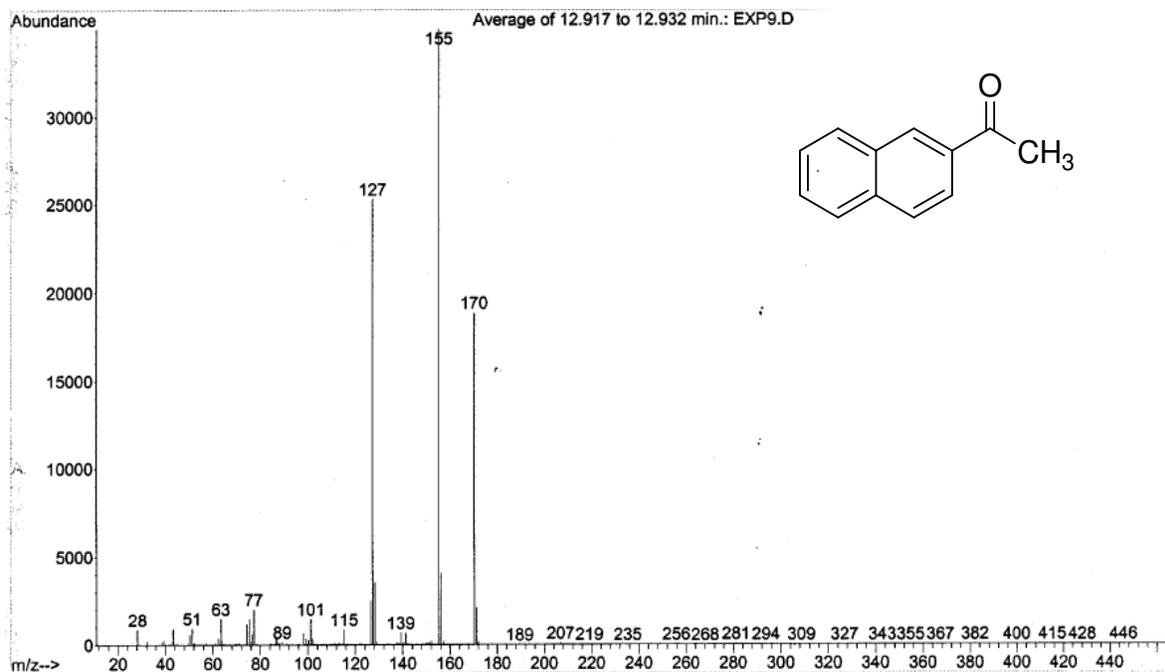
Espectro de RMN ^1H (300 MHz; CD_3Cl , 25 °C) do 2'-metóxiacetofenona.

Reação entre BVE e tetrafluoroborato de β -naftildiazônio (41)

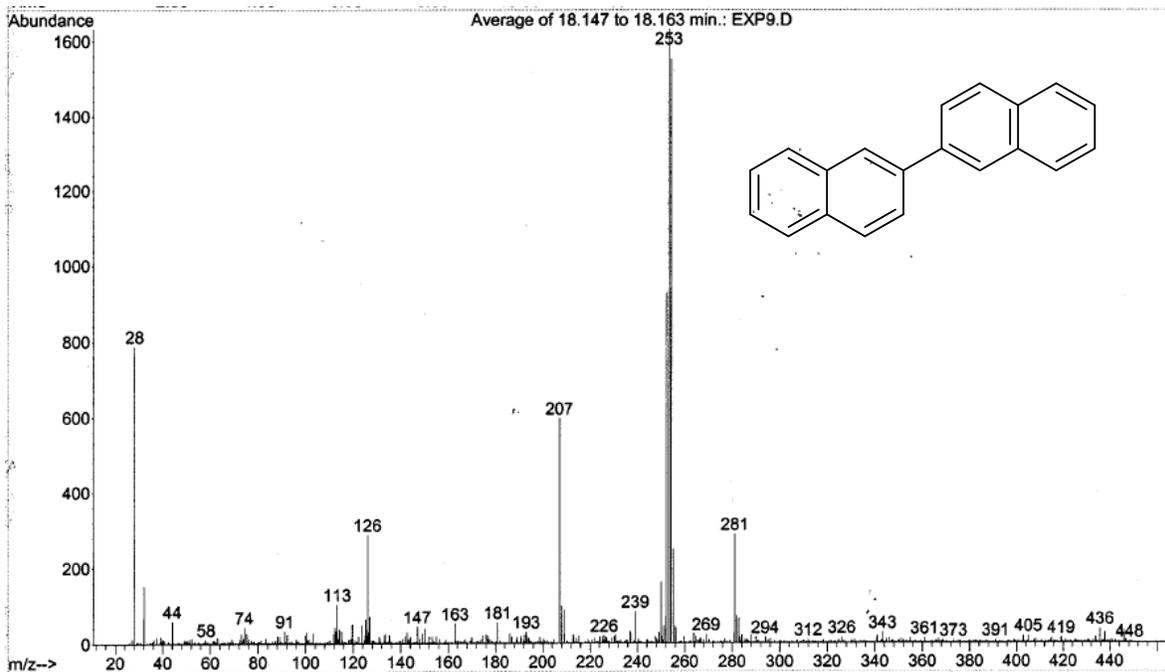


peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	9.513	6350	6368	6425	M	18030	270114	11.49%	6.693%
2	11.754	7873	7883	7911	M	3180	43566	1.85%	1.079%
3	12.321	8249	8266	8282	M	5032	63093	2.68%	1.563%
4	12.593	8433	8450	8494	M	3536	84603	3.60%	2.096%
5	12.918	8635	8670	8851	M3	171083	2350160	100.00%	58.230%
6	14.451	9683	9706	9740	M6	17145	225200	9.58%	5.580%
7	14.737	9871	9899	9965	M3	30595	526629	22.41%	13.048%
8	16.814	11279	11303	11348	M7	14991	299921	12.76%	7.431%
9	18.160	12185	12213	12247	M7	8136	172721	7.35%	4.279%

Cromatograma do meio reacional da reação entre butilviniléter (BVE) e tetrafluoroborato de β -naftildiazônio (41).

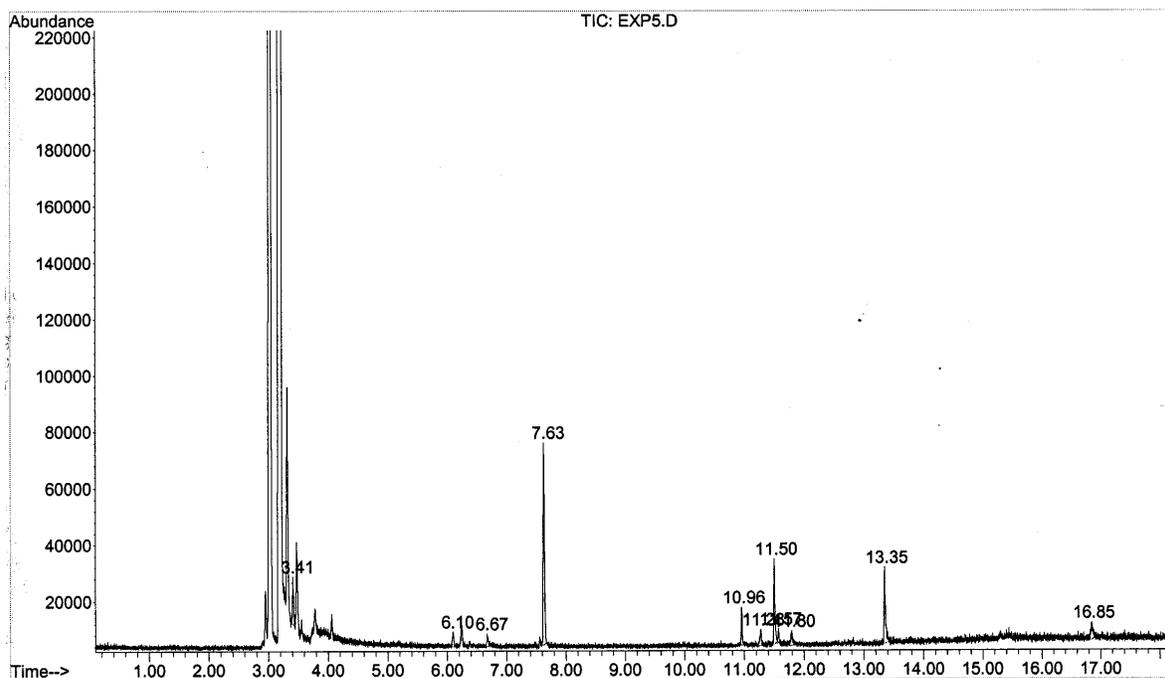


Espectro de massas (IE) do associado ao sinal observado por CG com tempo de retenção 12,92 minutos – β -naftofenonafenona.



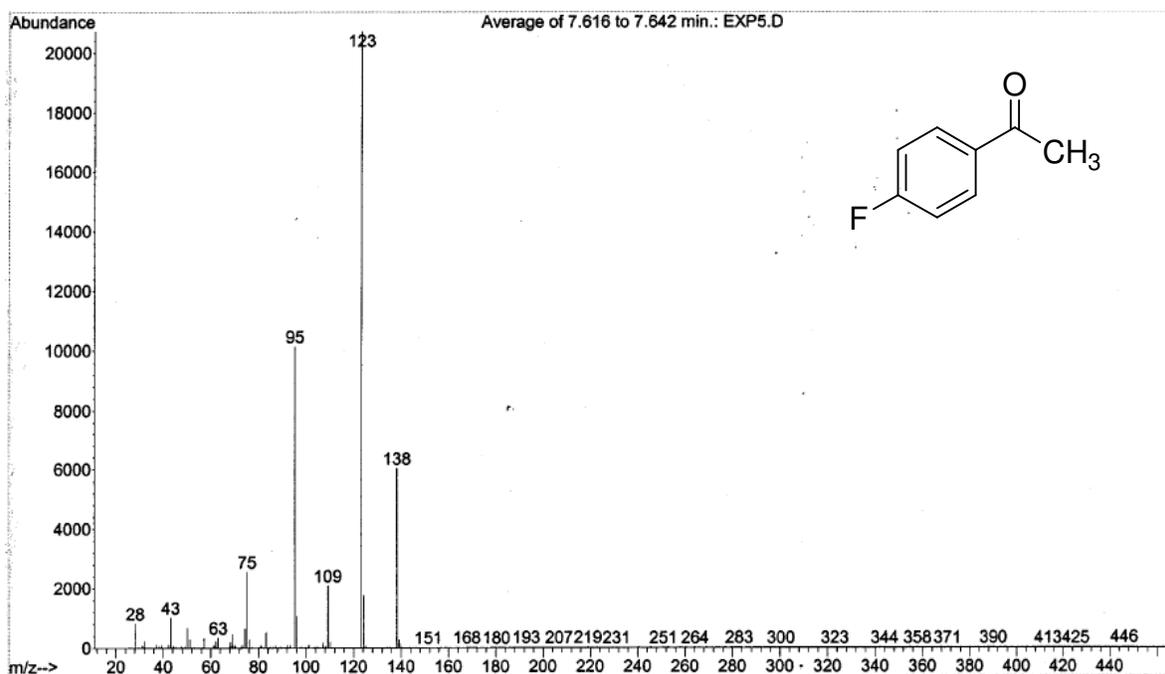
Espectro de massas (IE) do associado ao sinal observado por CG com tempo de retenção 18,16 minutos – bis- β -naftila.

Reação entre BVE e tetrafluoroborato de 4-fluorbenzenodiazônio (43)



peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	3.410	2223	2242	2262	M2	16886	204912	19.57%	7.357%
2	6.095	4047	4057	4082	M10	5317	78986	7.54%	2.836%
3	6.674	4437	4448	4478	M10	4429	58169	5.55%	2.088%
4	7.627	5074	5092	5120	M5	72260	1047240	100.00%	37.598%
5	10.956	7328	7342	7377	M4	13469	146496	13.99%	5.260%
6	11.278	7531	7560	7582	M10	5643	94120	8.99%	3.379%
7	11.501	7689	7711	7744	M2	30181	426541	40.73%	15.314%
8	11.572	7744	7759	7783	M2	4984	57334	5.47%	2.058%
9	11.796	7891	7910	7945	M2	5348	88870	8.49%	3.191%
10	13.349	8943	8960	9024	M2	27135	441555	42.16%	15.853%
11	16.845	11301	11323	11356	M2	6109	141101	13.47%	5.066%

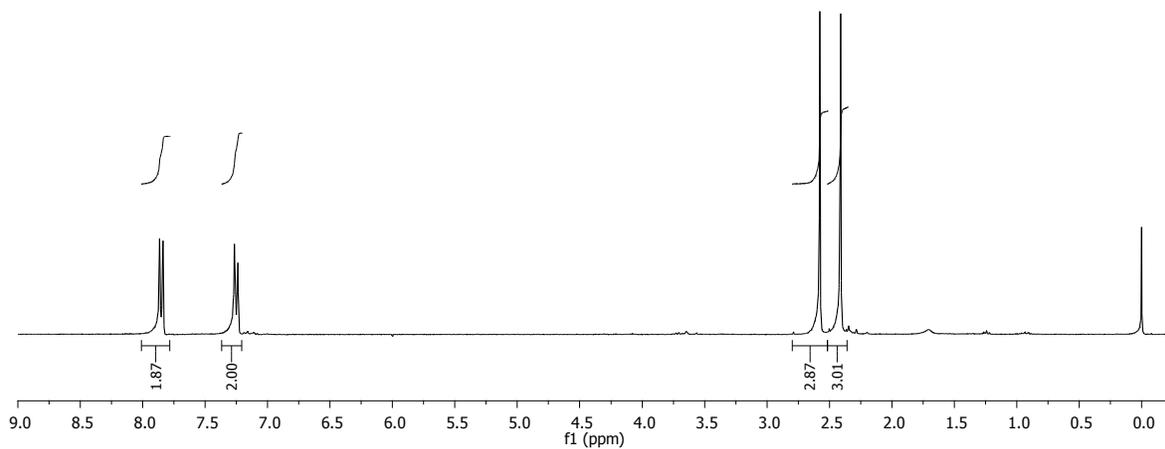
Cromatograma do meio reacional da reação entre butilviniléter (BVE) e tetrafluoroborato de 4-fluorbenzenodiazônio (43).



Espectro de massas (IE) do associado ao sinal observado por CG com tempo de retenção 7,63 minutos – 4'-fluoracetofenona.

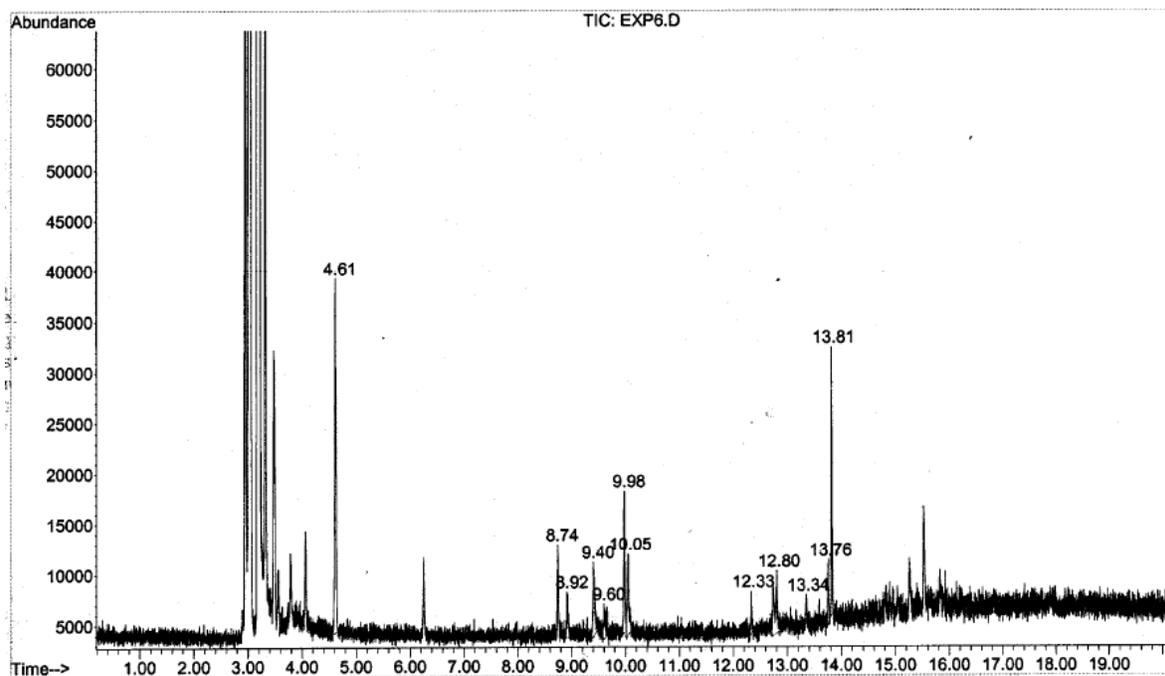
Caracterização da 4'-metilacetofenona (40).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 2,41 (3H, s); 2,58 (3H, s); 7,25 (2H, d, 8,1 Hz); 7,85 (2H, d, 8,1Hz)



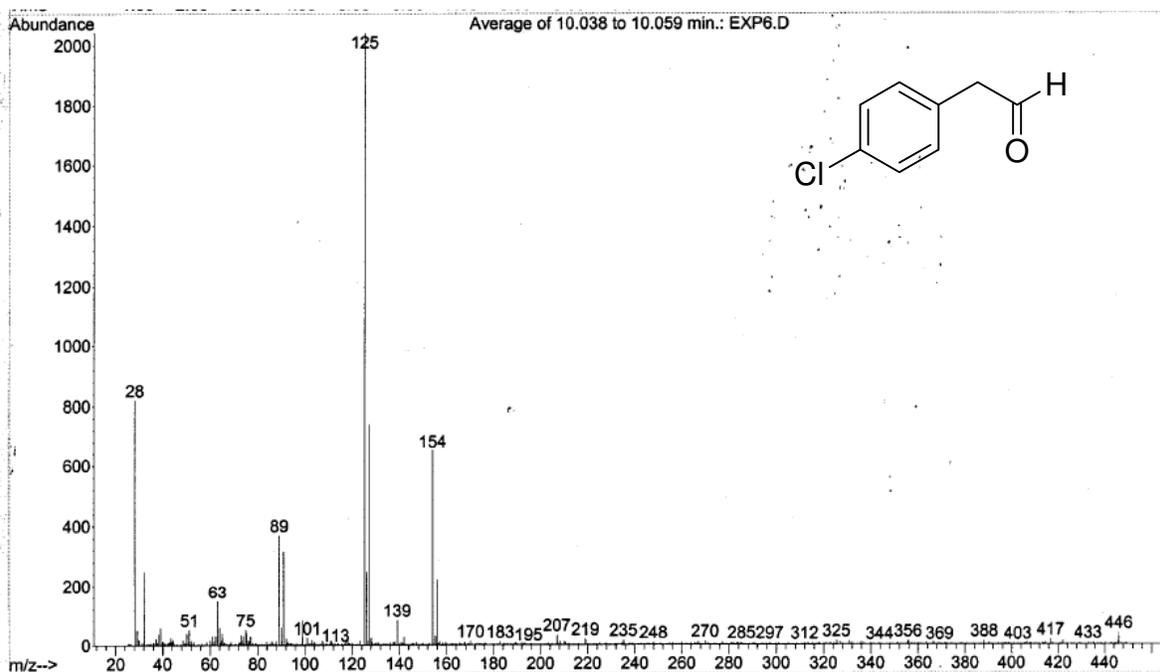
Espectro de RMN ^1H (300 MHz; CD_3Cl , 25 °C) do 4'-metilacetofenona.

Reação entre BVE e tetrafluoroborato de 4-clorobenzenodiazônio (44)

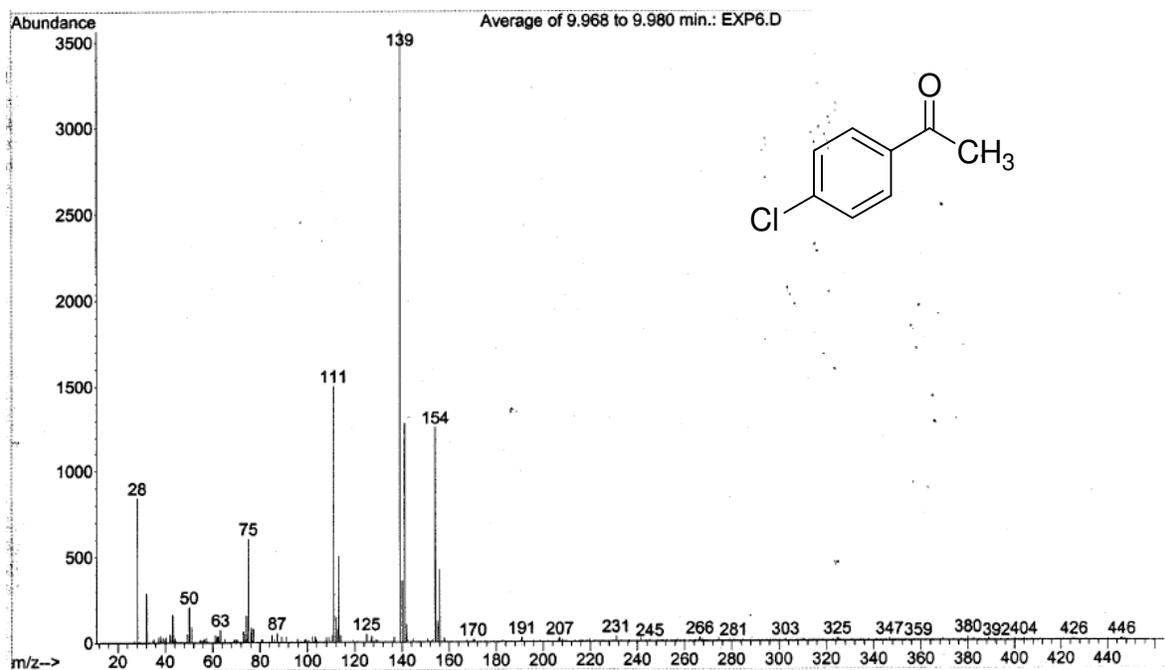


peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	4.614	3029	3055	3083	M4	35088	574682	100.00%	28.713%
2	8.739	5826	5843	5865	M7	9198	119748	20.84%	5.983%
3	8.915	5949	5962	5988	M8	4478	66553	11.58%	3.325%
4	9.402	6268	6291	6342	M8	7434	163488	28.45%	8.169%
5	9.598	6413	6424	6471	M8	3554	74828	13.02%	3.739%
6	9.977	6658	6680	6706	M6	14129	195223	33.97%	9.754%
7	10.048	6708	6728	6772	M6	8179	159060	27.68%	7.947%
8	12.330	8260	8270	8291	M6	4294	48387	8.42%	2.418%
9	12.805	8528	8591	8622	M6	6164	210185	36.57%	10.502%
10	13.345	8947	8956	8971	M6	2772	32617	5.68%	1.630%
11	13.756	9222	9234	9249	M7	6395	72556	12.63%	3.625%
12	13.815	9259	9274	9289	M4	26598	284111	49.44%	14.195%

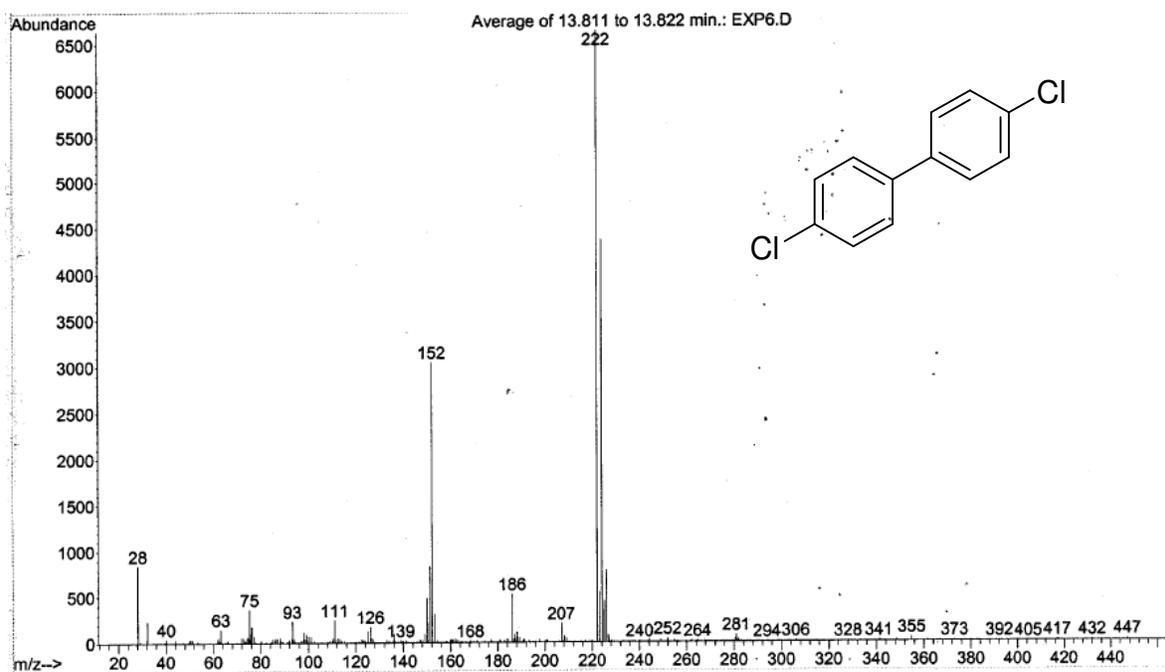
Cromatograma do meio reacional da reação entre butilviniléter (BVE) e tetrafluoroborato de 4-clorobenzenodiazônio (44).



Espectro de massas (IE) do associado ao sinal observado por CG com tempo de retenção 10,05 minutos – 2-(4'-clorofenil)acetaldeído.

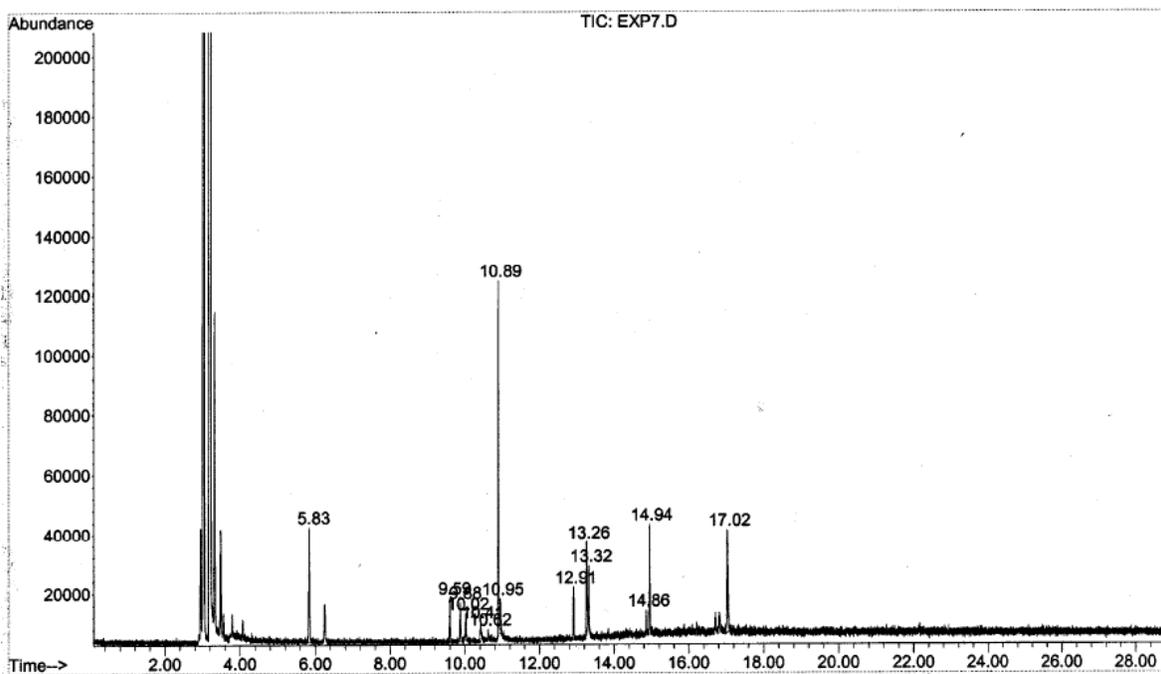


Espectro de massas (IE) do associado ao sinal observado por CG com tempo de retenção 9,98 minutos – 4'-cloroacetofenona.



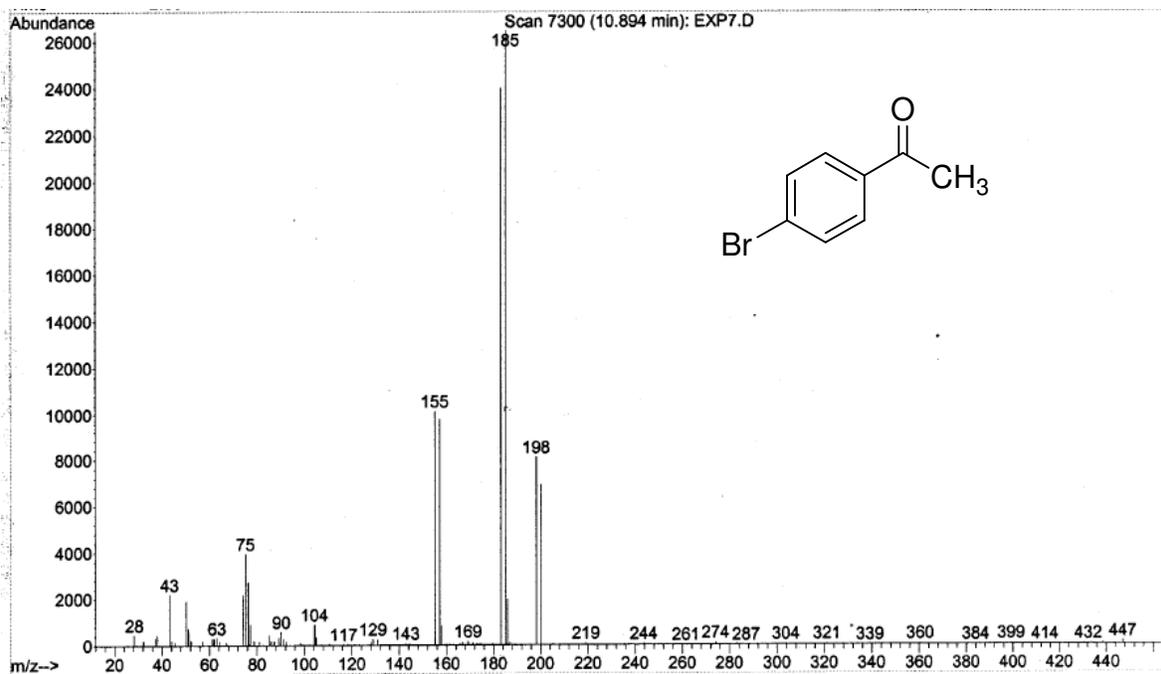
Espectro de massas (IE) do associado ao sinal observado por CG com tempo de retenção 13,82 minutos – bis-4-clorofenila.

Reação entre BVE e tetrafluoroborato de 4-bromobenzenodiazônio (45)

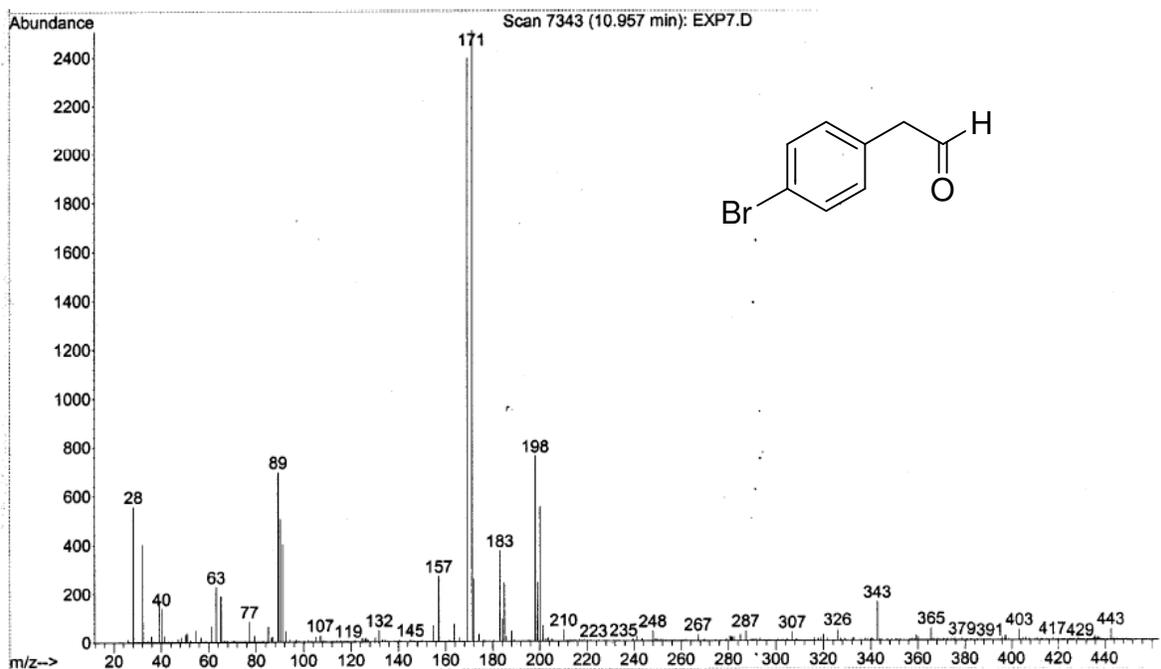


peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	5.832	3857	3879	3916	M5	38814	654511	45.40%	12.857%
2	9.593	6404	6421	6443	M7	14595	184928	12.83%	3.633%
3	9.876	6590	6612	6651	M9	13070	191389	13.27%	3.760%
4	10.016	6692	6707	6733	M4	8714	95644	6.63%	1.879%
5	10.411	6962	6974	7012	M4	6447	137608	9.54%	2.703%
6	10.620	7100	7115	7161	M4	3762	55055	3.82%	1.082%
7	10.892	7274	7299	7325	M4	119284	1441759	100.00%	28.322%
8	10.951	7326	7339	7412	M10	11661	195146	13.54%	3.833%
9	12.913	8632	8665	8711	M8	17628	199164	13.81%	3.912%
10	13.258	8881	8898	8921	M3	30935	404092	28.03%	7.938%
11	13.320	8927	8940	8956	M7	21424	209779	14.55%	4.121%
12	14.859	9949	9980	10002	M7	8197	107151	7.43%	2.105%
13	14.940	10012	10035	10092	M3	37698	521122	36.14%	10.237%
14	17.025	11417	11444	11496	M3	34948	693232	48.08%	13.618%

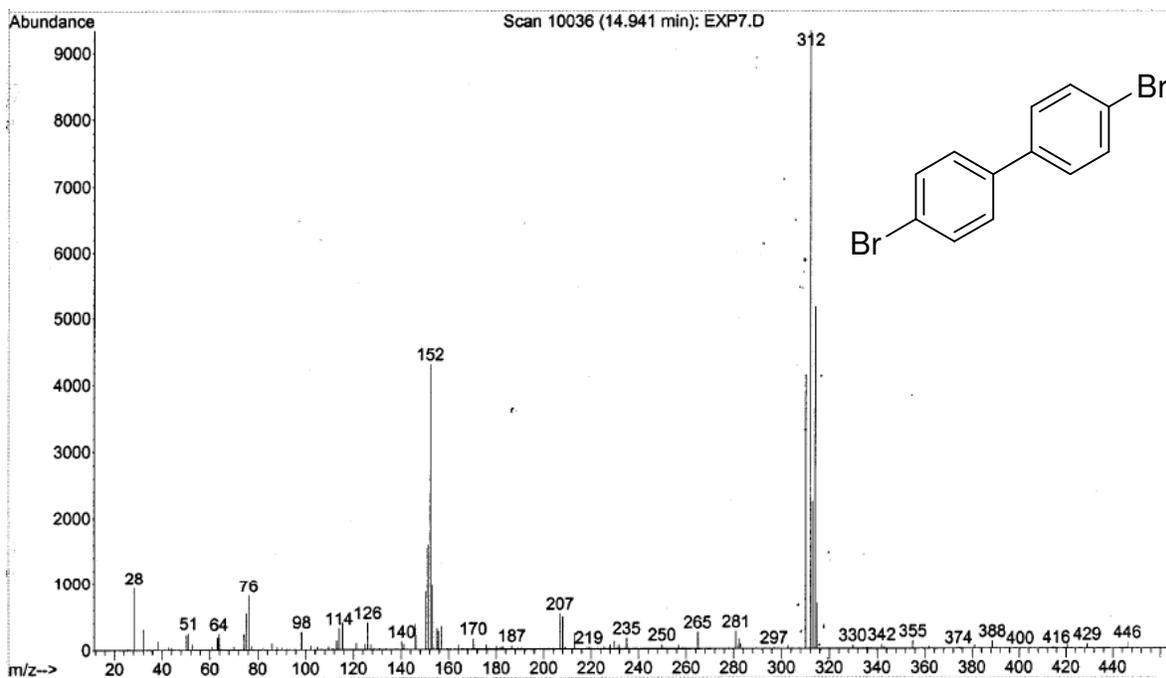
Cromatograma do meio reacional da reação entre butilviniléter (BVE) e tetrafluoroborato de 4-bromobenzenodiazônio (45).



Espectro de massas (IE) do associado ao sinal observado por CG com tempo de retenção 10,89 minutos – 4'-bromoacetofenona.

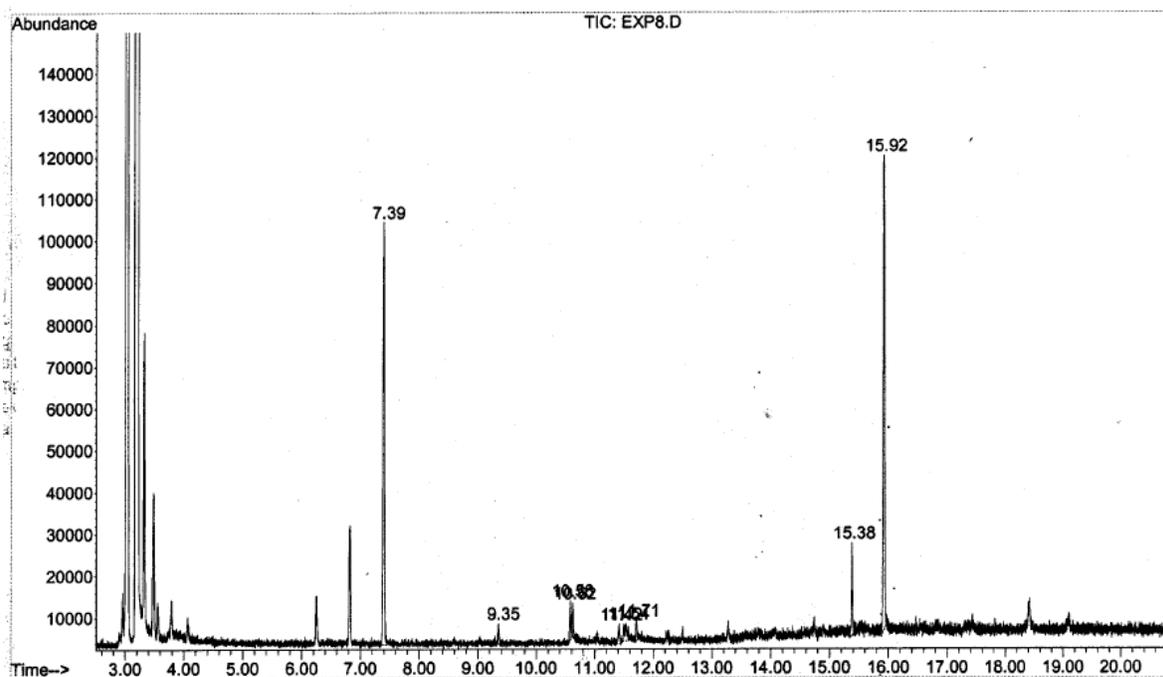


Espectro de massas (IE) do associado ao sinal observado por CG com tempo de retenção 10,95 minutos – 2-(4'-bromofenil)acetaldeído.



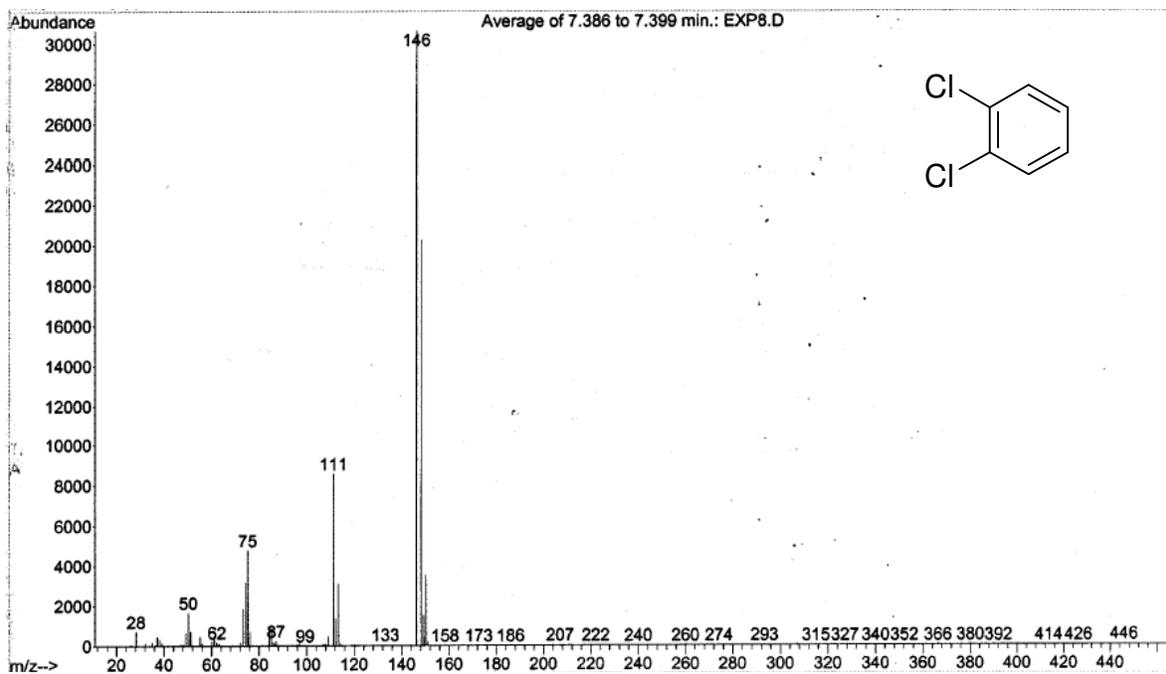
Espectro de massas (IE) do associado ao sinal observado por CG com tempo de retenção 14,94 minutos – bis-4-bromofenila.

Reação entre BVE e tetrafluoroborato de 3,4-diclorobenzenodiazônio (46)

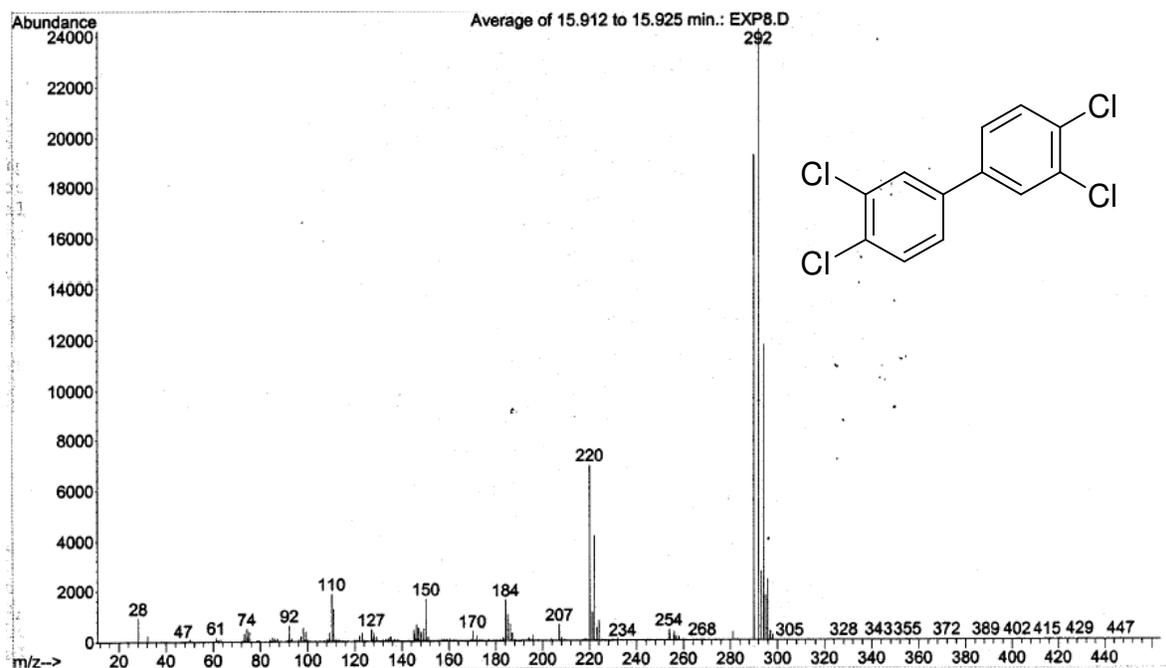


peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	7.395	4909	4934	4975	M3	100788	1548710	90.80%	37.667%
2	9.355	6247	6259	6275	M8	4784	54438	3.19%	1.324%
3	10.581	7068	7088	7101	M6	9350	106036	6.22%	2.579%
4	10.623	7102	7116	7141	M10	8077	98472	5.77%	2.395%
5	11.416	7631	7652	7670	M10	4828	73362	4.30%	1.784%
6	11.536	7692	7733	7778	M10	4089	140908	8.26%	3.427%
7	11.715	7835	7854	7877	M10	4644	75863	4.45%	1.845%
8	15.378	10311	10330	10366	M6	22232	308225	18.07%	7.497%
9	15.922	10668	10698	10747	M5	113450	1705553	100.00%	41.482%

Cromatograma do meio reacional da reação entre butilviniléter (BVE) e tetrafluoroborato de 3,4-diclorobenzenodiazônio (46).

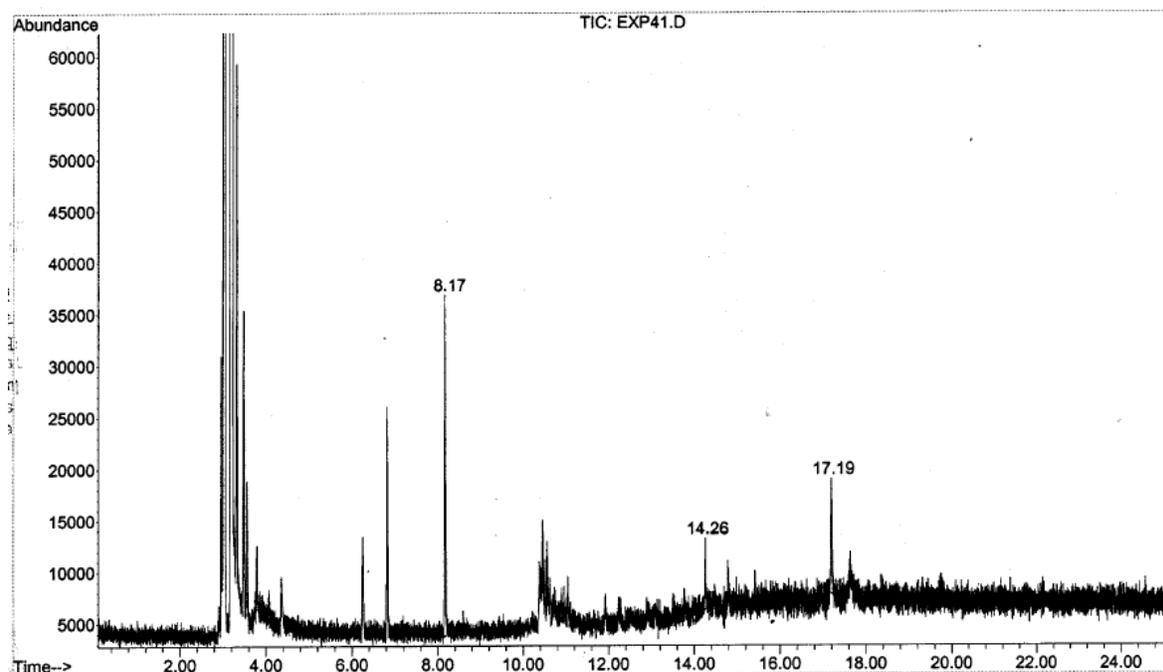


Espectro de massas (IE) do associado ao sinal observado por CG com tempo de retenção 14,94 minutos – 1,2ciclorobenzeno.



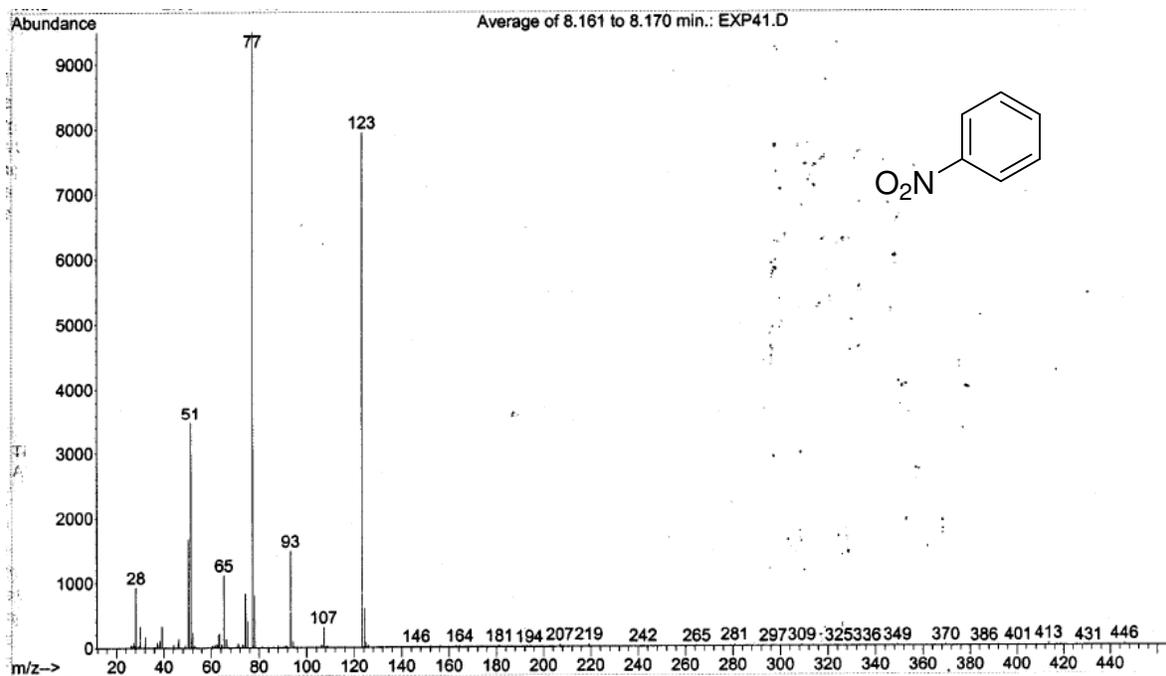
Espectro de massas (IE) do associado ao sinal observado por CG com tempo de retenção 15,92 minutos – bis-3,4-diclorofenila.

Reação entre BVE e tetrafluoroborato de 4-nitrobenzenodiazônio (47)

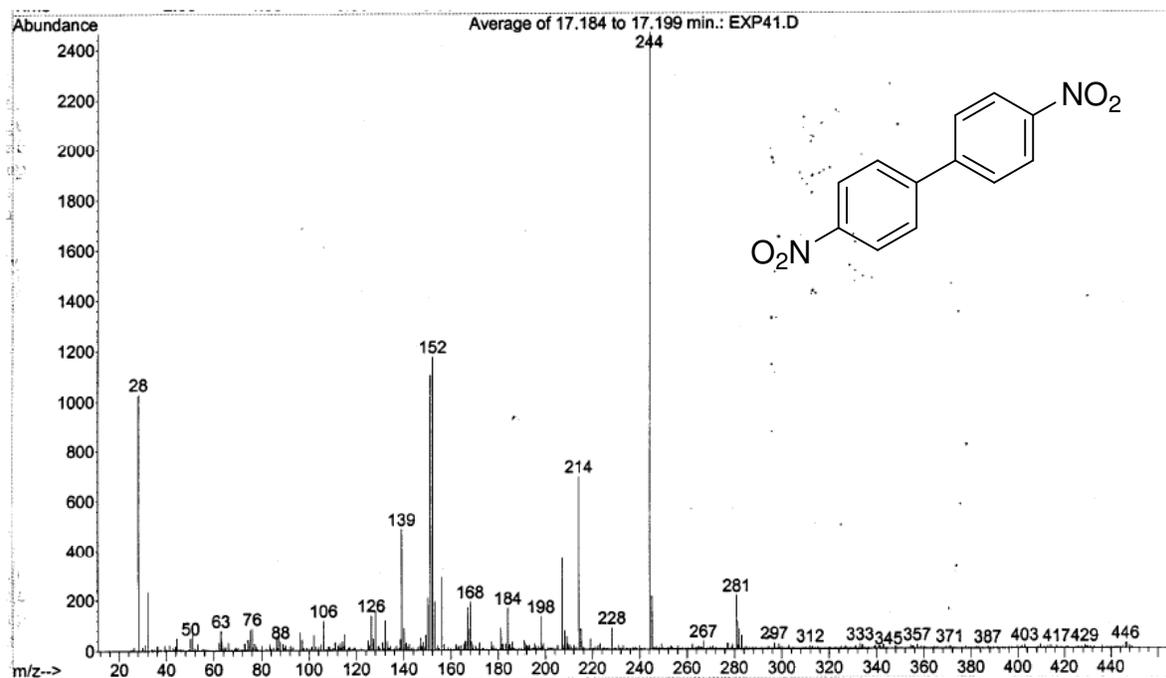


peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	8.168	5436	5459	5484	M3	33176	532718	100.00%	63.645%
2	14.257	9559	9574	9599	M3	7004	85327	16.02%	10.194%
3	17.187	11537	11555	11583	M3	11221	218969	41.10%	26.161%

Cromatograma do meio reacional da reação entre butilviniléter (BVE) e tetrafluoroborato de 4-nitrobenzenodiazônio (47).

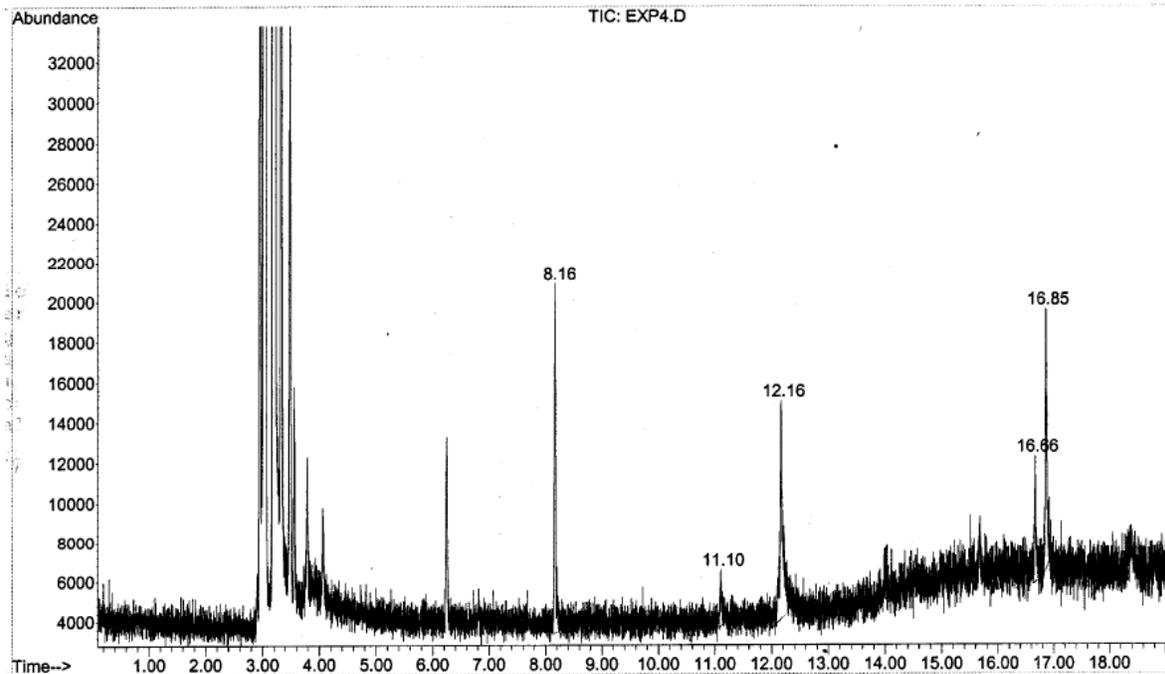


Espectro de massas (IE) do associado ao sinal observado por CG com tempo de retenção 8,17 minutos – nitrobenzeno.



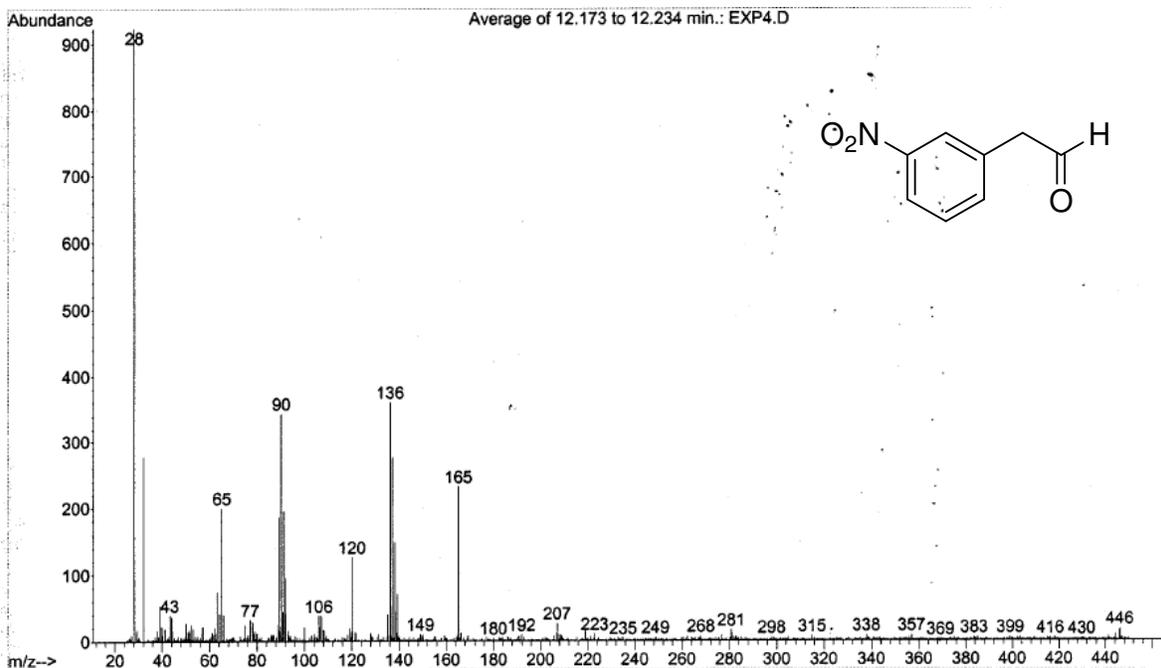
Espectro de massas (IE) do associado ao sinal observado por CG com tempo de retenção 17,19 minutos – bis-4-nitrobenzeno.

Reação entre BVE e tetrafluoroborato de 2-nitrobenzenodiazônio (8)

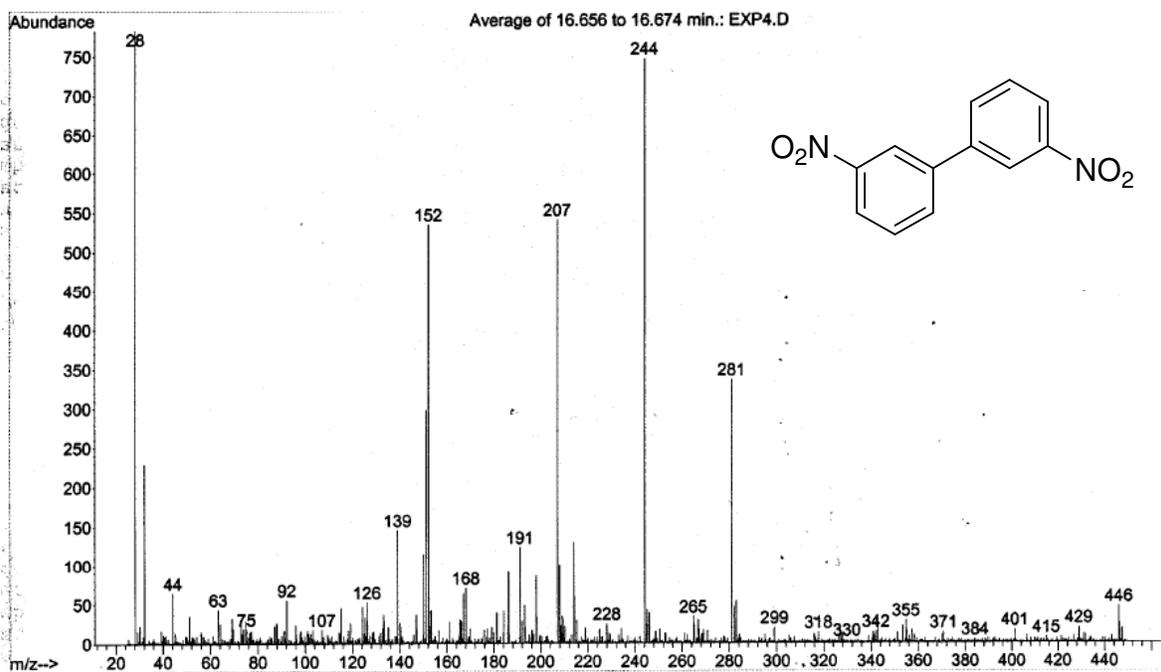


peak #	R.T. min	first scan	max scan	last scan	PK TY	peak height	corr. area	corr. % max.	% of total
1	8.161	5430	5454	5502	M5	17476	310607	78.92%	27.927%
2	11.102	7424	7442	7476	M5	2880	60485	15.37%	5.438%
3	12.163	8105	8159	8240	M5	10965	393585	100.00%	35.388%
4	16.664	11177	11201	11223	M5	6365	103227	26.23%	9.281%
5	16.854	11309	11330	11368	M5	13039	244307	62.07%	21.966%

Cromatograma do meio reacional da reação entre butilviniléter (BVE) e tetrafluoroborato de 2-nitrobenzenodiazônio (48).

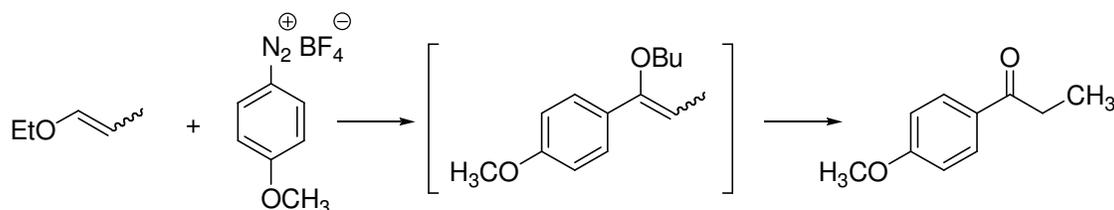


Espectro de massas (IE) do associado ao sinal observado por CG com tempo de retenção 12,16 minutos – 2-(3'-nitrofenil)acetaldeído.



Espectro de massas (IE) do associado ao sinal observado por CG com tempo de retenção 16,66 minutos – bis-3-nitrobenzeno.

- Reação de Heck entre etilpropeniléter (**53**) e (**38**) – Preparação da 4'-metoxipropiofenona (**54**).



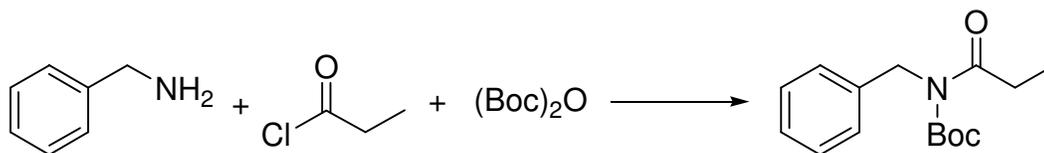
Em balão de uma boca (10mL) equipado com barra de agitação magnética, foi preparada uma solução de etilpropeniléter (**53**) (114 μ l; 1,0 mmol) em 6,6 mL de acetonitrila anidra. O balão foi imerso em um banho de água a 30°C. Ao seu conteúdo, sob agitação magnética, foi adicionada uma mistura de tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio (**38**) (222 mg; 1 mmol), NaOAc (328 mg; 4 mmol) e Pd₂(dba)₃.dba (12 mg; 0,01 mmol). O balão foi fechado com um septo de borracha equipado com um verificador de fluxo de gás. A reação foi acompanhada pela liberação de N₂ e CCD. Terminada a liberação de N₂, foram adicionadas quatro gotas de solução aquosa concentrada de HCl. O meio reacional foi agitado magneticamente por 30 minutos. Em seguida foram adicionados ao meio reacional 3 mL de EtOAc e 3 mL de solução aquosa saturada de NaHCO₃. As fases foram separadas, a fase orgânica foi lavada com 3 mL de água, 3 mL de solução aquosa saturada de NaCl e seca sob Na₂SO₄. Os voláteis foram removidos em evaporador rotatório e o resíduo purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica-gel (hexano/EtOAc 85:15) rendendo um sólido alaranjado (89 mg; 0,54 mmol; 54% de rendimento) caracterizado como o 4'-metoxipropiofenona (**54**).

Caracterização de (**54**)

IV (janela de NaCl, cm⁻¹): 3059(f), 2976(m), 2937(m), 2906(f), 2839(f), 1678(F), 1601(F), 1510(m), 1257(F), 1231(F), 1171(F), 1030(F), 953(m), 845(m), 800(m)

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm), *J* (Hz): 1,21 (3H, t, *J*=7,3); 2,95 (2H, q, *J*=7,3); 3,86 (3H, s); 6,92 (2H, d, *J*=9,0) 7,94 (2H, d, *J*=9,0).

- Preparação da *N*-(1-propionil)benzilamino carbonato de *t*-butila (**61**).



Em balão de duas bocas (25mL) contendo barra de agitação magnética e equipado na boca central com termômetro e na boca lateral com funil de adição de líquidos, foi feita solução de cloreto de propionila (0,9mL; 10mmol) em 15mL de CH₂Cl₂ sob atmosfera inerte. O balão foi imerso em mistura de gelo e NaCl. Após a solução alcançar temperatura de 0°C, foi adicionada por meio do funil de adição de líquidos uma mistura de Et₃N (1,5mL; 11mmol) e benzilamina (1,2mL; 11mmol) a uma velocidade que mantivesse a solução contida no bequer a uma temperatura inferior a 5°C. O balão foi retirado do banho refrigerante após o termino da adição e, ao conteúdo do balão, foram adicionados 11mL de solução de HCl 1mol.l⁻¹. As fases foram separadas e a fase orgânica seca sob Na₂SO₄. Após filtração gravimétrica para um balão de uma boca (50mL), os voláteis foram removidos em evaporador rotatório e o resíduo foi seco em alto-vácuo por 1h. Ao conteúdo do balão foi adicionada uma barra de agitação magnética e DMAP (122mg; 1mmol). Em seguida, foi adicionado ao conteúdo do balão, sob agitação magnética e atmosfera inerte, 20mL de acetonitrila anidra. Após formada a solução, foi adicionado o (Boc)₂O (4,6mL; 20mmol) sob agitação mecânica. A reação foi deixada sob agitação magnética por 48h. Terminado este período, os voláteis foram removidos em evaporador rotatório e o resíduo purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica-gel (hexano/EtOAc 95:5) rendendo um óleo incolor (2,57g; 9,7mmol; 97% de rendimento) caracterizado como o *N*-(1-propionil)benzilamino carbonato de *t*-butila (**61**).

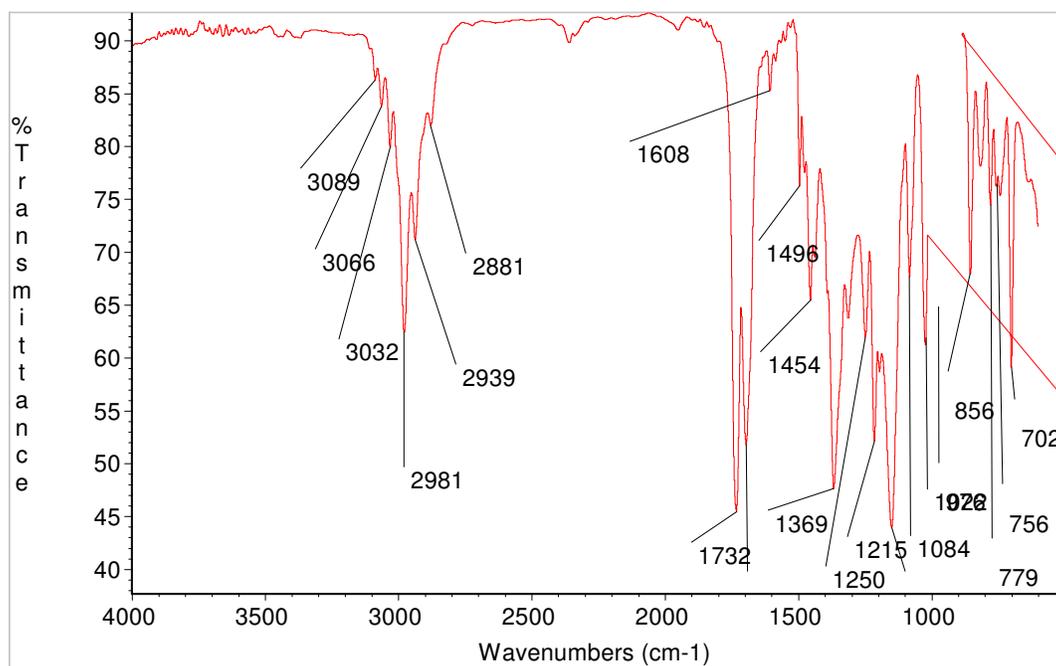
Caracterização de (**61**)

R_f : 0,36 (hexano/EtOAc 95:5)

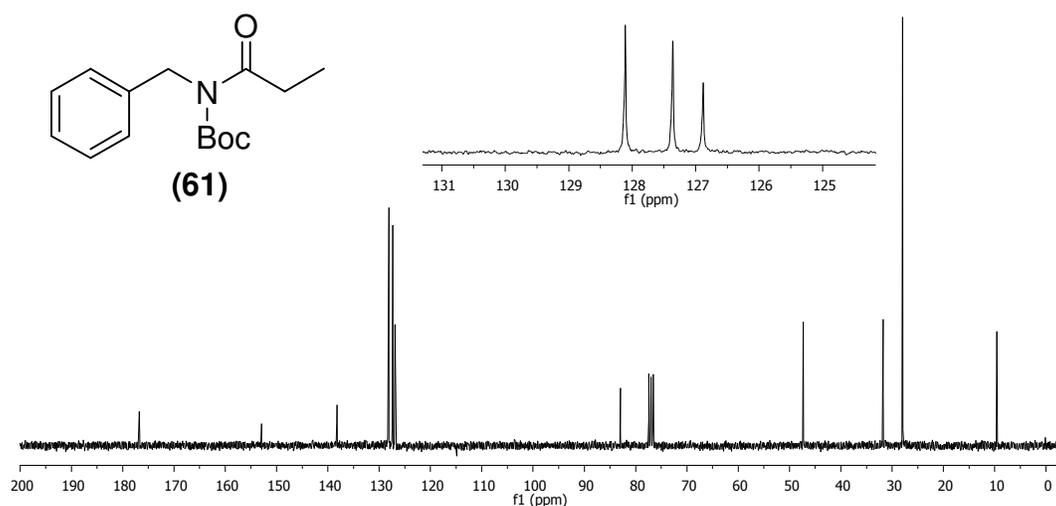
IV ν_{\max} cm⁻¹ (filme): 3089(f); 3066(f); 3032(f); 2981(m); 2939(m); 2881(f); 1732(F); 1699(F); 1454(m); 1369(F); 1215(F); 1149(F); 1084(m); 1022(m); 977(m); 856(m); 779(m); 702(F).

RMN de ^1H (300 MHz, CCl_4) δ (ppm), J (Hz): 1,17(3H, t, 7Hz) ; 1,40(9H, s); 2,92(2H, q, 7Hz); 4,89(2H, sl); 7,21-7,31(5H, m).

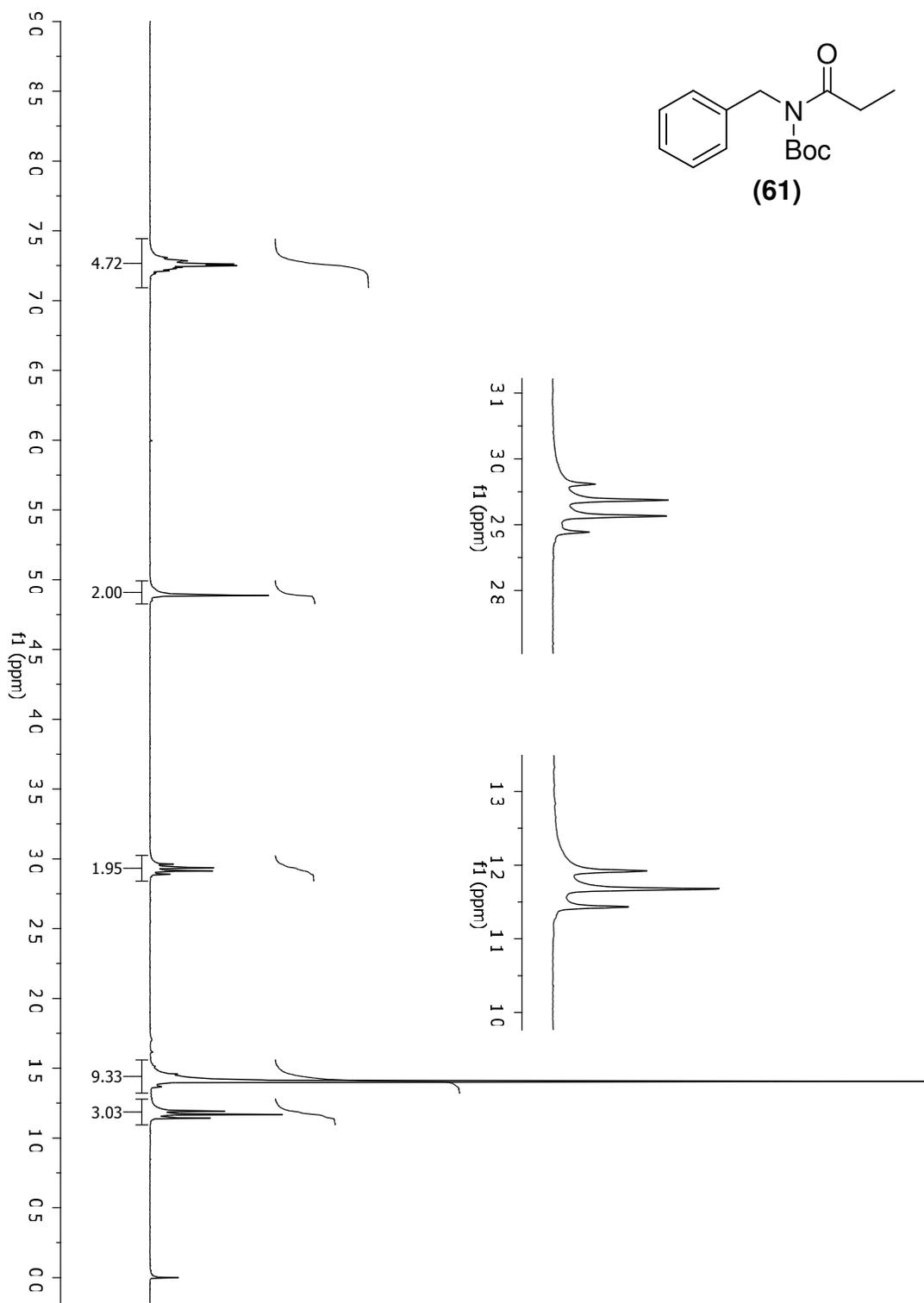
RMN de ^{13}C (75 MHz, CCl_4) δ (ppm): 9,6(CH_3); 27,9(CH_3); 31,8(CH_2 propionila); 47,3(CH_2 benzílico); 83,0(C_0); 126,9(CH); 127,4(CH); 128,1(CH); 138,2(C_0); 152,9($\text{C}=\text{O}_{\text{Boc}}$); 176,7($\text{C}=\text{O}_{\text{propionila}}$).



Espectro de Infravermelho de (61)

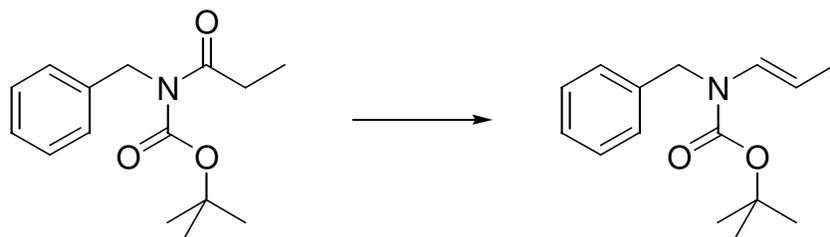


Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$) de (61)



Espectro de RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3 , 25 °C) da *N*-(1-propionil)benzilamino carbonato de *t*-butila (61)

- Preparação da *N*-[(*E*)-1-propenil]benzilaminocarbonato de *t*-butila (**E**)-(59).



Em balão de duas bocas (100mL) equipado com condensador de Liebig na boca central, septo de borracha na boca lateral e barra de agitação magnética, foi feita, sob atmosfera inerte, uma solução de *N*-(1-propionil)benzilamino carbonato de *t*-butila (**61**) (1,3g; 5,0mmol) em 36mL de tolueno anidro. O balão foi imerso em um banho refrigerante de acetona e CO₂(s) a -72°C. Após 5 minutos, foi adicionado ao conteúdo do balão 5,0mL de uma solução de DIBAL-H 1,2mol.l⁻¹ em tolueno (1,1mmol). O consumo do material de partida foi acompanhado por CCD[†]. Após o desaparecimento do material de partida (~ 1,5h), foi adicionada, sob agitação magnética, ao conteúdo do balão 2,6-lutidina (2,9mL; 25mmol) e, na seqüência, 5mL de solução de anidrido trifluoroacético 1,1mol.l⁻¹ em tolueno (5,5mmol) LENTAMENTE. O banho refrigerante foi retirado 30 minutos após o término da adição da solução de anidrido e o meio reacional foi deixado sob agitação magnética por 4h. Terminado este período, foram adicionados ao conteúdo do balão 20mL de solução aquosa saturada de Na₂CO₃. As fases foram separadas e a fase aquosa extraída com tolueno (2x20mL). As fases orgânicas foram reunidas, secas sob Na₂SO₄, filtrada para um erlenmeyer contendo NaHCO₃(s) e deixada por 30 minutos e, após este período, filtrada gravimetricamente. Os voláteis foram removidos em evaporador rotatório e o resíduo purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica-gel (hexano/EtOAc 95:5) rendendo um óleo incolor (108mg; 0,44mmol; 44% de rendimento) caracterizado como o *N*-[(*E*)-1-propenil]benzilaminocarbonato de *t*-butila (**E**)-(59).

[†] A CCD apresentou indícios de decomposição do *N,O*-acetal gerado. Tentativas de isolamento e purificação dessa substância por cromatografia rápida em coluna de sílica-gel resultaram em sua total decomposição para o benzilaminocarbonato de *t*-butila. Essas observações nos levaram a concluir que o *N,O*-acetal de interesse apresentava elevada instabilidade na presença de meio levemente ácido, por exemplo sílica-gel.

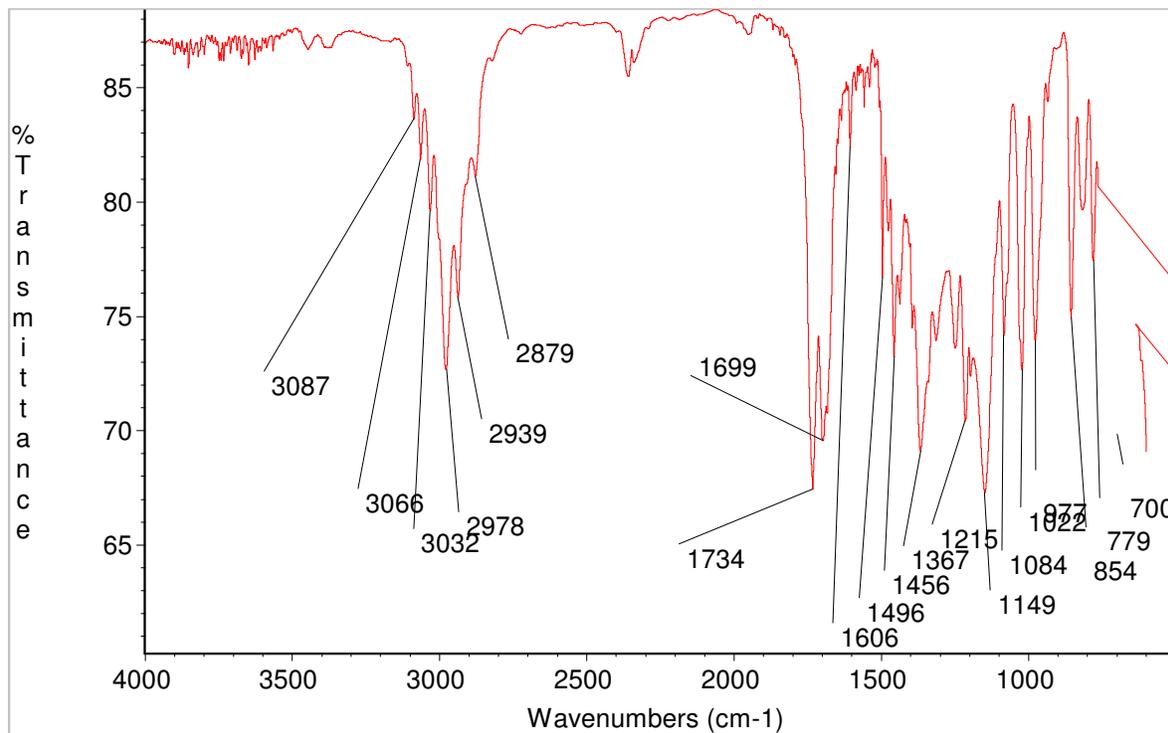
Caracterização de (E)-(59)

Rf: 0,52 (hexano/EtOAc 9:1)

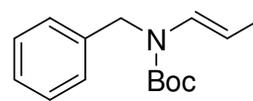
IV ν_{\max} cm^{-1} (filme): 3087(f); 3066(f); 3032(f); 2978(m); 2939(m); 2879(f); 1734(F); 1699(F); 1606(f); 1456(m); 1367(F); 1215(F); 1149(F); 1022(m); 977(m); 854(m); 779(m); 700(m).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 1,16-1,82 (12H, m); 4,47-4,79 (3H, m); 6,61-7,02 (1H, m); 7,04-7,30 (5H, m).

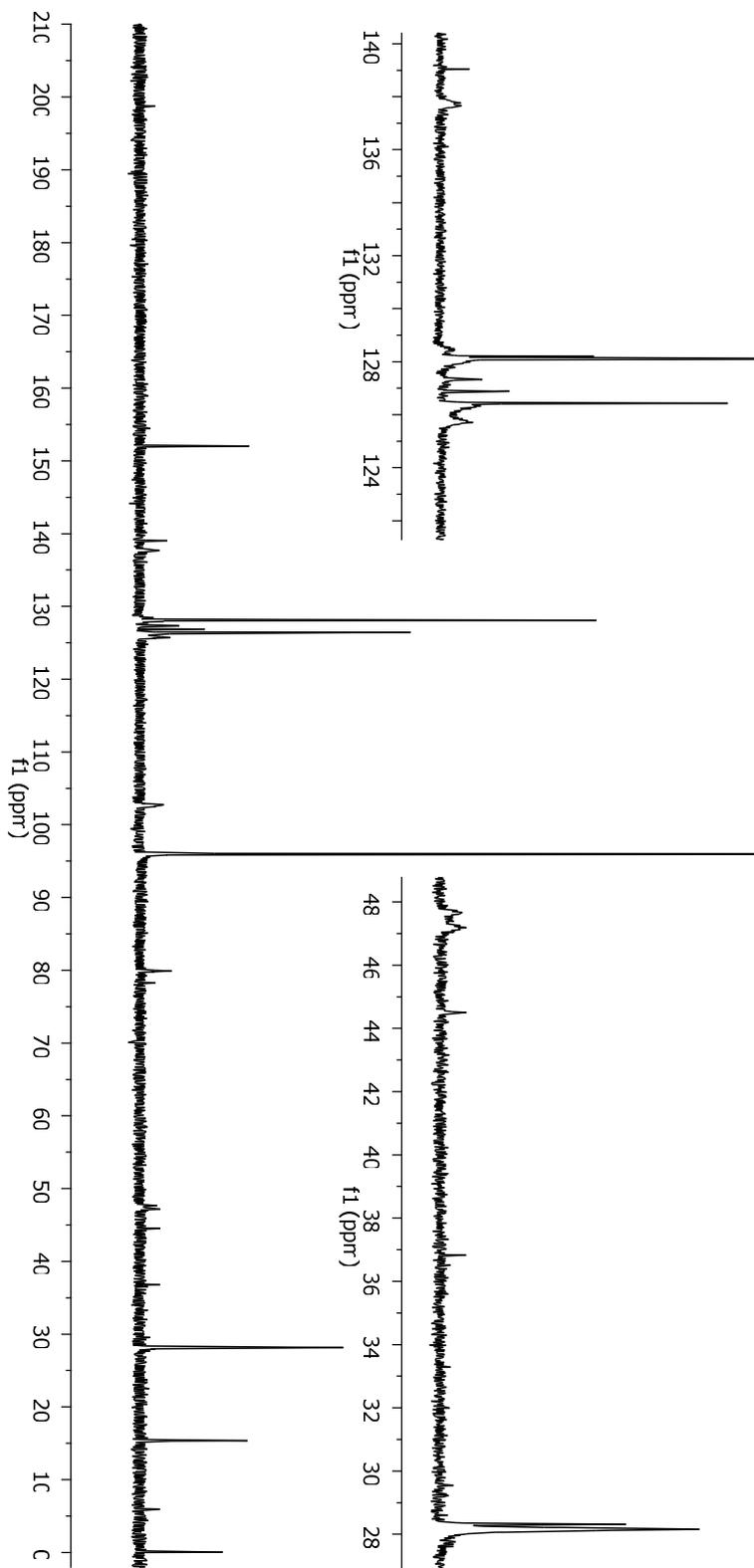
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 15,4(CH_3); 28,1+28,3(CH_3); 47,1+47,7(CH_2); 79,9(C_0); 102,8(CH-N); 126,4(CH-N); 126,9(CH); 127,3(CH); 128,1(CH); 137,7+139,0(C_0); 152,0(C=O).



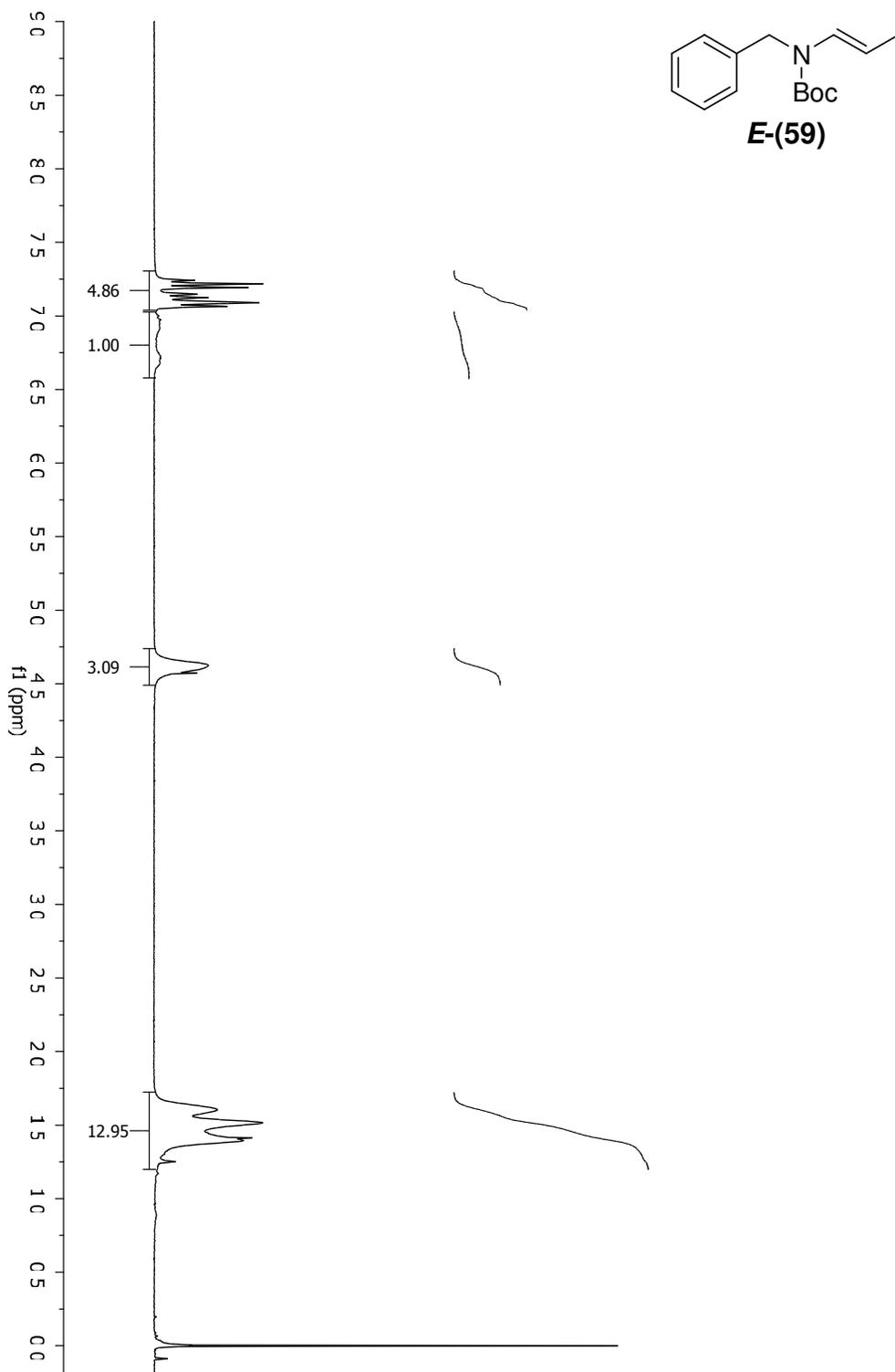
**Espectro de Infravermelho da
N-[*(E)*-1-propenil]benzilaminocarbonato de *t*-butila (*E*)-(59)**



***E*-(59)**

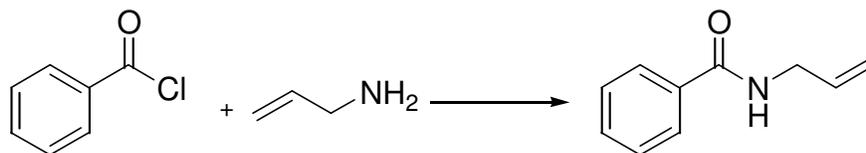


Espectro de RMN ^{13}C (300 MHz; $\text{CCl}_4 + \text{D}_2\text{O}$, 25 °C) da *N*-[(*E*)-1-propenil]benzilaminocarbonato de *t*-butila (*E*)-(59)



Espectro de RMN¹H (300 MHz; CCl₄ + D₂O, 25 °C) da *N*-[(*E*)-1-propenil]benzilaminocarbonato de *t*-butila (*E*)-(59)

- Preparação da *N*-alil-benzoilamida (**66**).

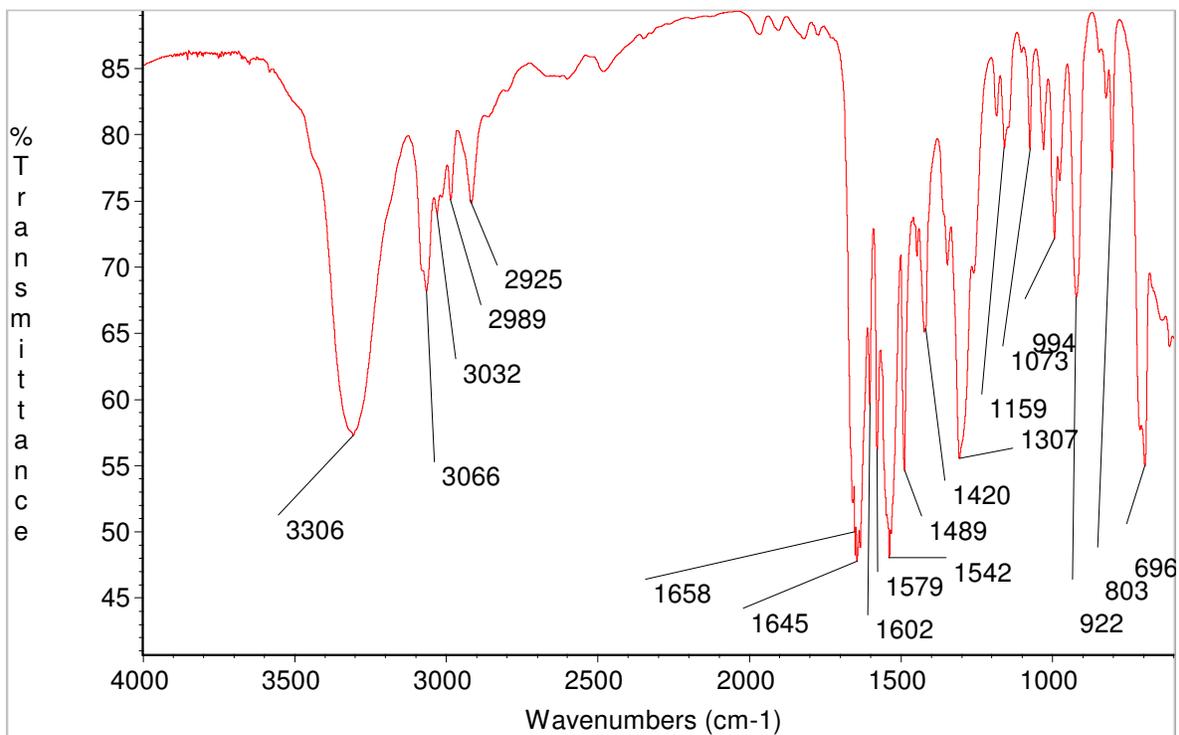


Em balão de duas bocas (25 mL) contendo barra de agitação magnética e equipado na boca central com termômetro e na boca lateral com funil de adição de líquidos, foi preparada uma solução de cloreto de benzoíla (1,28 mL; 10 mmol) em 15 mL de CH₂Cl₂ sob atmosfera inerte. O balão foi imerso em mistura de gelo e NaCl. Após a solução alcançar temperatura de 0 °C, foi adicionada, por meio do funil de adição de líquidos, uma mistura de Et₃N (1,53 mL; 11 mmol) e alilamina (0,83 mL; 11 mmol) a uma velocidade que mantivesse a solução a uma temperatura inferior a 5 °C. O balão foi retirado do banho refrigerante e após o término da adição foram adicionados 11 mL de solução de HCl 1 mol.l⁻¹. As fases foram separadas e a fase orgânica seca sob Na₂SO₄. Após filtração, os voláteis foram removidos em evaporador rotatório e o resíduo purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica-gel (hexano/EtOAc 3:2) rendendo um óleo incolor (1,44 g; 9,9 mmol; 90 % de rendimento) caracterizado como *N*-alil-benzoilamida (**66**).

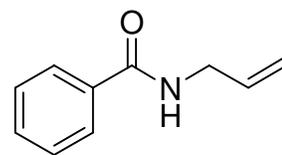
Caracterização de (**66**)

IV ν_{\max} cm⁻¹ (filme): 3306(F); 3066(f); 3032(f); 2989(m); 2925(m); 1658(F); 1645(F); 1602(m); 1579(m); 1542(F); 1489(F); 1420(m); 1307(m); 944(f); 922(f); 696(m).

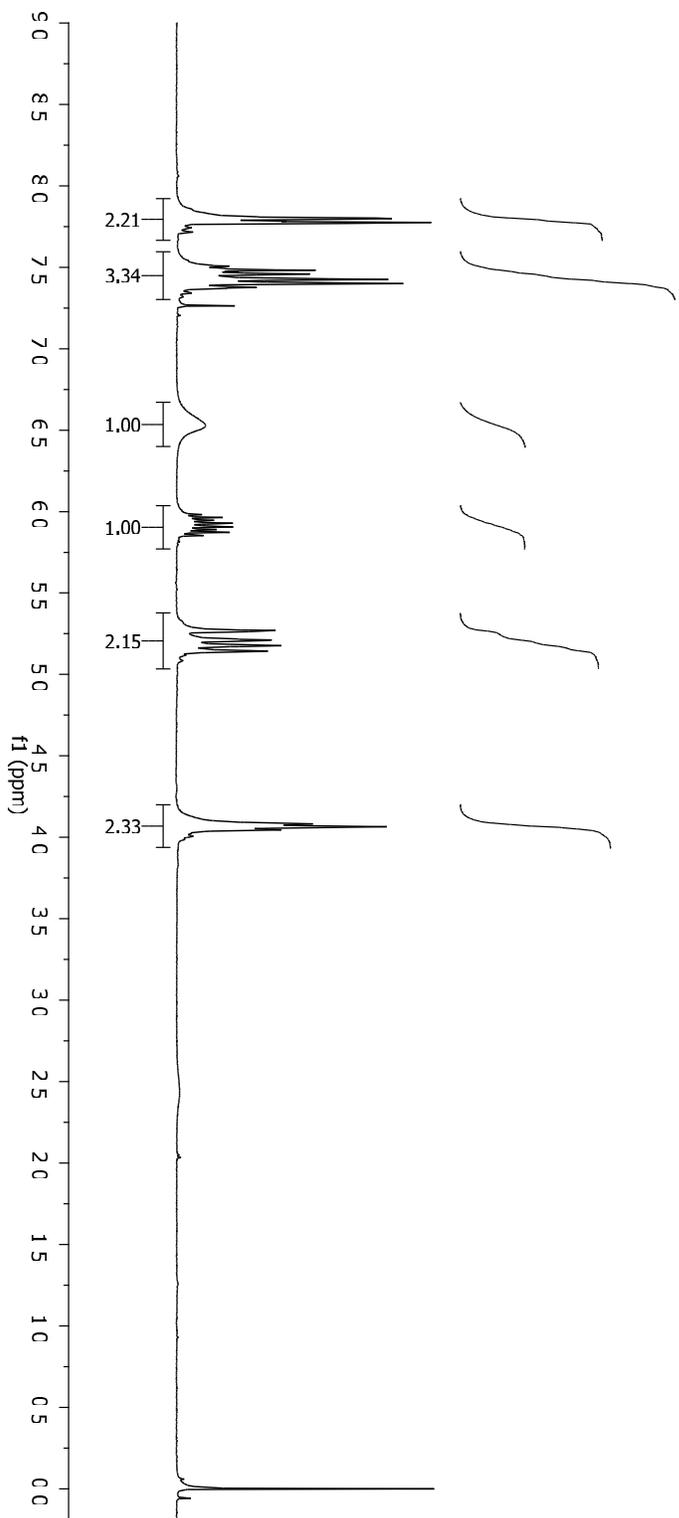
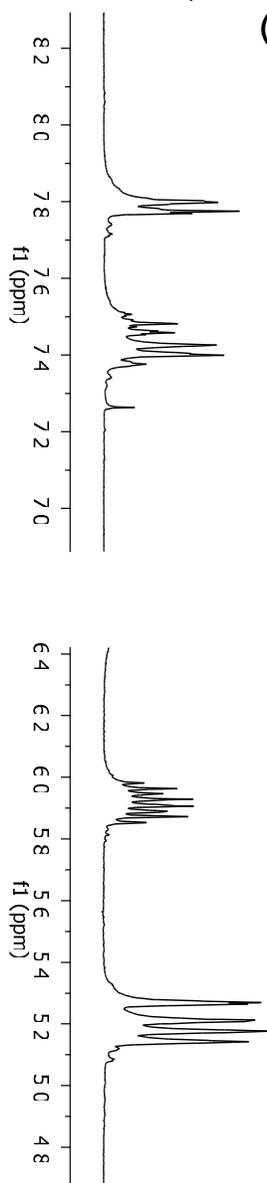
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃; 25 °C) δ (ppm), *J* (Hz): 4,06 (2H, t, 6 Hz); 5,16 (1H, dd, 10 Hz e 2 Hz); 5,24 (1H, dd, 17 Hz e 2Hz); 5,92 (1H, ddt, 17H, 10 Hz e 6 Hz); 6,53 (1H, sl); 7,36-7,56 (3H, m); 7,79 (2H, dt, 7 Hz e 2 Hz).



Espectro de Infravermelho da *N*-alil-benzoilamida (66)

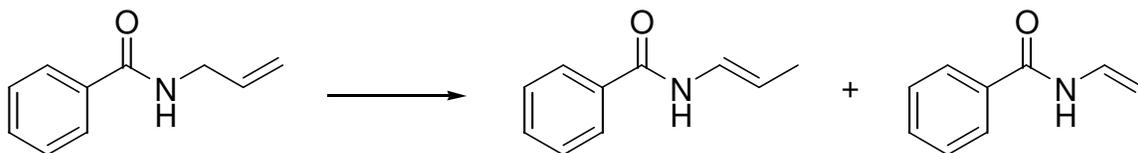


(66)



Espectro de RMN¹H (300 MHz; CDCl₃, 25 °C) da *N*-alil-benzoilamida (66)

- Preparação da (*Z*) e (*E*)-*N*-(1-propenil)benzoilamida (**Z**)-(67) e (**E**)-(67).



Em balão de uma boca (25 mL) contendo barra de agitação magnética foi preparada, sob atmosfera inerte, uma solução de DIPA (0,41 mL; 2,9 mmol) e 5,4 mL de THF anidro. O balão foi imerso em banho refrigerante de acetona e CO₂(s) à -20°C. Após 5 minutos, foram adicionados 2mL de solução de n-BuLi 1,5 mol.l⁻¹ em hexanos (2,9 mmol) com agitação. Após a adição, a temperatura do banho refrigerante foi reduzida para -70 °C pela adição de CO₂(s). O conteúdo do balão foi agitado magneticamente por 10 minutos. Terminado este período, foi adicionado LENTAMENTE ao conteúdo do balão uma solução de *N*-alilbenzoilamida (**66**) (209 mg, 1,3 mmol) em 1,7 mL de THF anidro. O meio reacional, com coloração vinho, foi agitado por 1h sob banho refrigerante a -70 °C e, em seguida, o banho foi trocado por gelo. A elevação da temperatura promoveu a mudança da cor do meio reacional de vinho para incolor. Ao conteúdo do balão foram adicionados 5 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl e 5 mL de éter etílico. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com 5 mL de água e 5 mL de solução aquosa saturada de NaCl. A fase etérea foi seca sob Na₂SO₄. Os voláteis foram removidos em evaporador rotatório e o resíduo purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica-gel (hexano/EtOAc 4:1) rendendo um óleo incolor menos polar na CCD (99 mg; 0,61 mmol; 47% de rendimento) caracterizado como (*Z*)-*N*-(1-propenil)benzoilamida (**Z**)-(67) e um óleo incolor mais polar na CCD (95 mg; 0,58 mmol; 45% de rendimento) caracterizado como (*E*)-*N*-(1-propenil)benzoilamida (**E**)-(67).

Caracterização de (E)-(67)

R_f : 0,20 (hexano/EtOAc 4:1).

IV ν_{\max} cm⁻¹ (filme): 3297(m); 3209(f); 3067(f); 2964(f); 2920(f); 2857(f); 1678(f); 1638(F); 1603(f); 1582(f); 1532(F); 1490(m); 1319(m); 1261(f); 1194(f); 955(f); 693(m).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃; 25 °C) δ (ppm), *J* (Hz): 1,71 (3H, d, 7 Hz); 5,33 (1H, dq, 14 Hz e 7 Hz); 6,94 (1H, ddq, 14 Hz, 11 Hz e 2 Hz); 7,36-7,52 (3H, m); 7,78 (2H, dd, 7 Hz e 2 Hz); 7,97 (1H, sl).

RMN de ¹³C (75 MHz, CD₅NO₂; 25 °C) δ (ppm): 15,39 (CH₃); 108,75 (HC=CH-CH₃); 124,61 (HC=CH-CH₃); 127,70 (C_{para}) ; 128,91 (C_{meta}) ; 131,98 (C_{orto}); 148,20 (C_{ipso}) ; 164,21 (C=O).

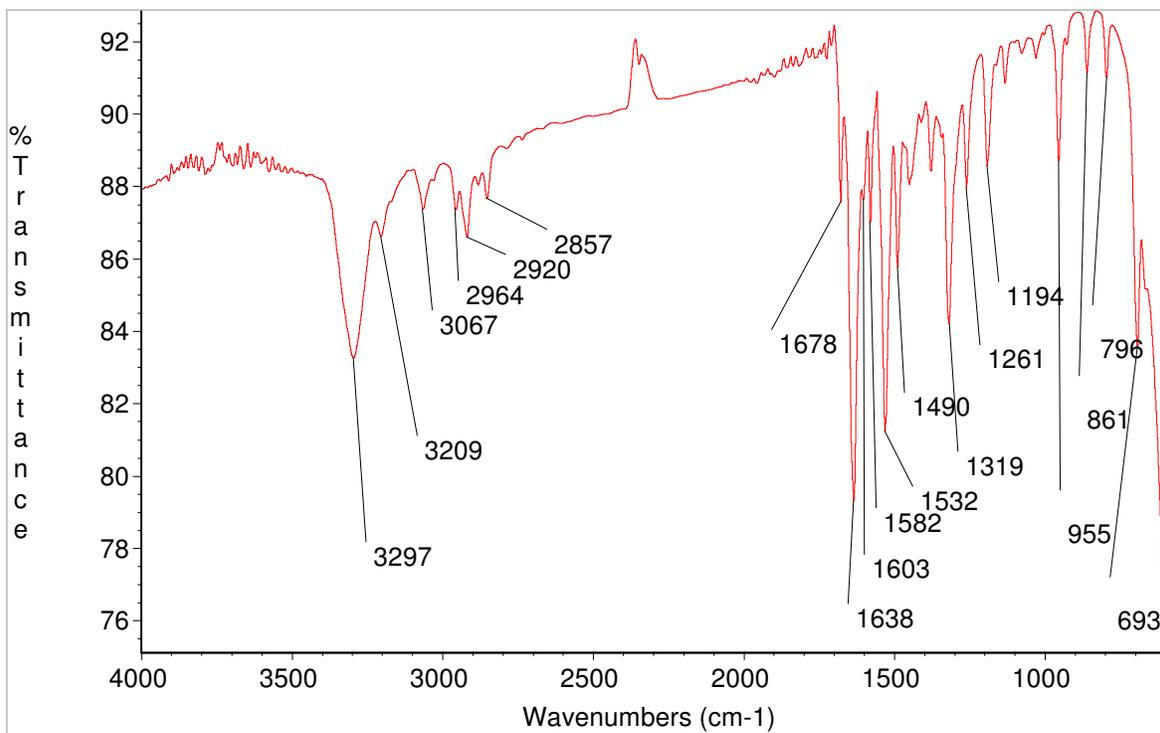
Caracterização de (Z)-(67)

R_f : 0,23 (hexano/EtOAc 4:1).

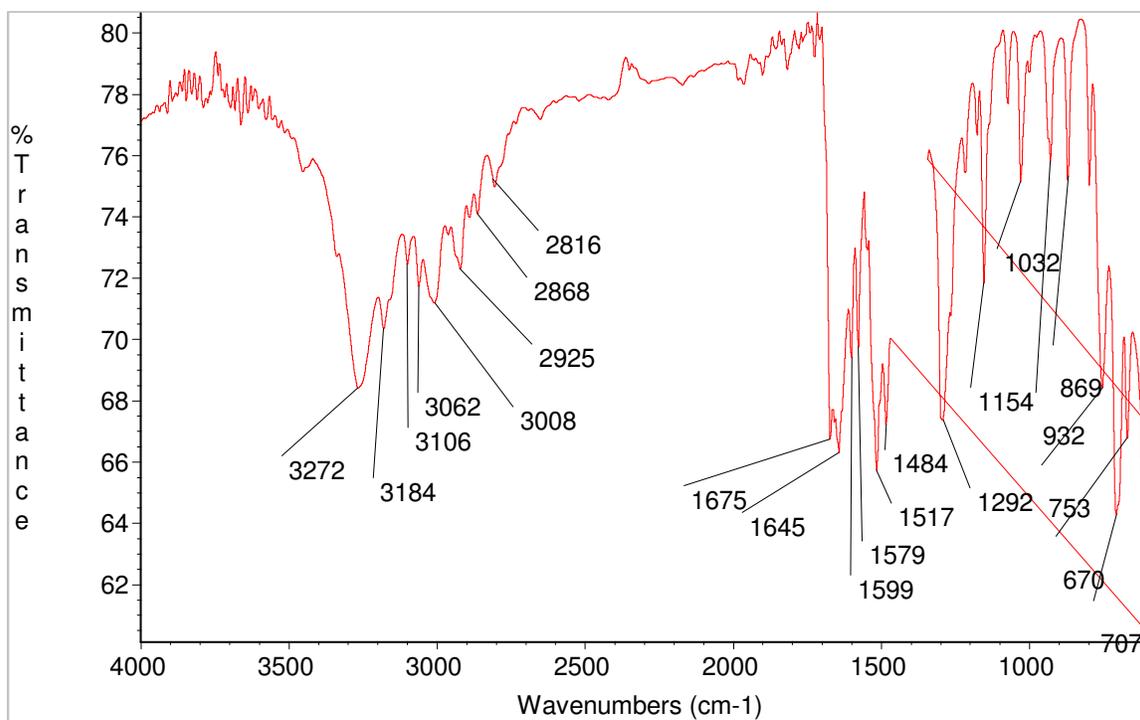
IV ν_{\max} cm⁻¹ (filme): 3272(F); 3184(m); 3062(m); 3008(m); 3008(m); 2925(m); 2868(m); 2816(m); 1675(F); 1645(F); 1599(m); 1579(m); 1517(F); 1484(F); 1292(F); 1154(m); 1032(f); 932(f); 869(f); 932(F); 787(F); 753(F); 670(F).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃; 25 °C) δ (ppm), *J* (Hz): 1,71 (3H, dd, 7 Hz e 2 Hz); 4,94 (1H, dq, 9 Hz e 7 Hz); 6,93 (1H, ddq, 11Hz, 9 Hz e 2 Hz); 7,40-7,58 (3H, m); 7,63 (1H, sl); 7,80 (2H, dd, 9 Hz e 1 Hz).

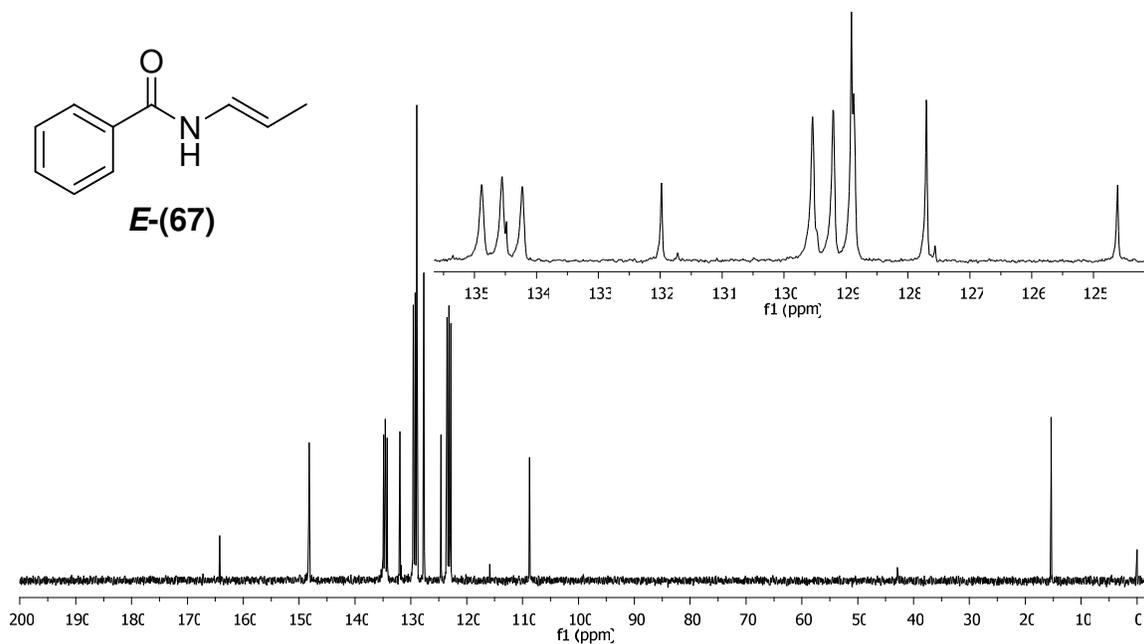
RMN de ¹³C (75 MHz, CD₅NO₂; 25 °C) δ (ppm): 11,16 (CH₃); 106,54 (HC=CH-CH₃); 123,00 (HC=CH-CH₃); 127,64 (C_{para}) ; 128,94 (C_{meta}) ; 132,08 (C_{orto}); 148,20 (C_{ipso}) ; 164,41 (C=O).



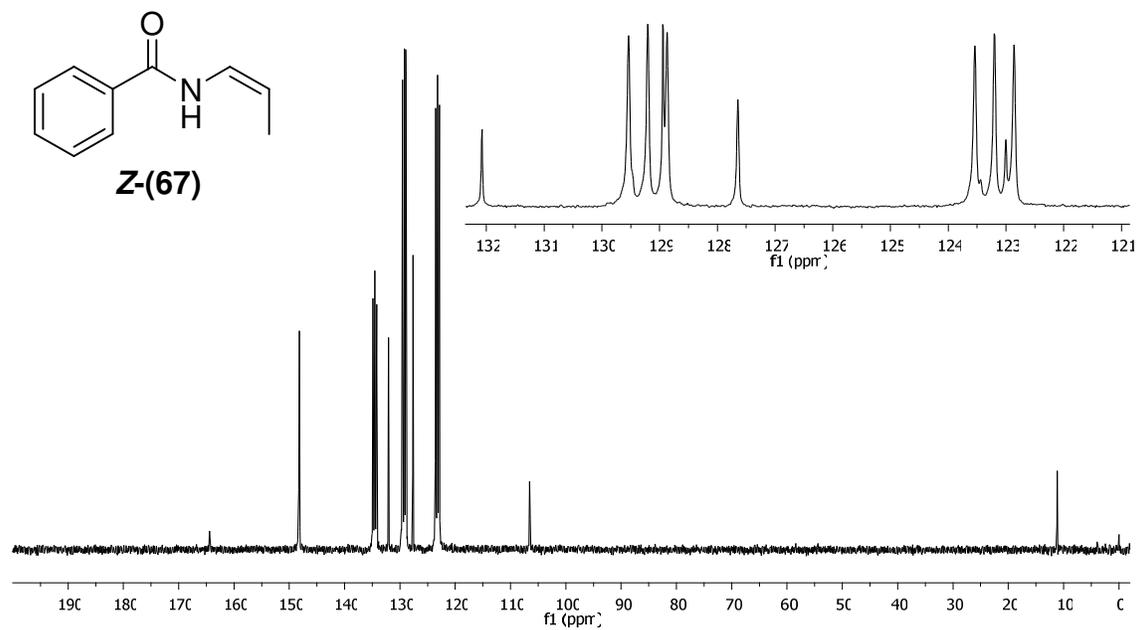
Espectro de infravermelho da (E)-N-(1-propenil)benzoilamida (E)-(67)



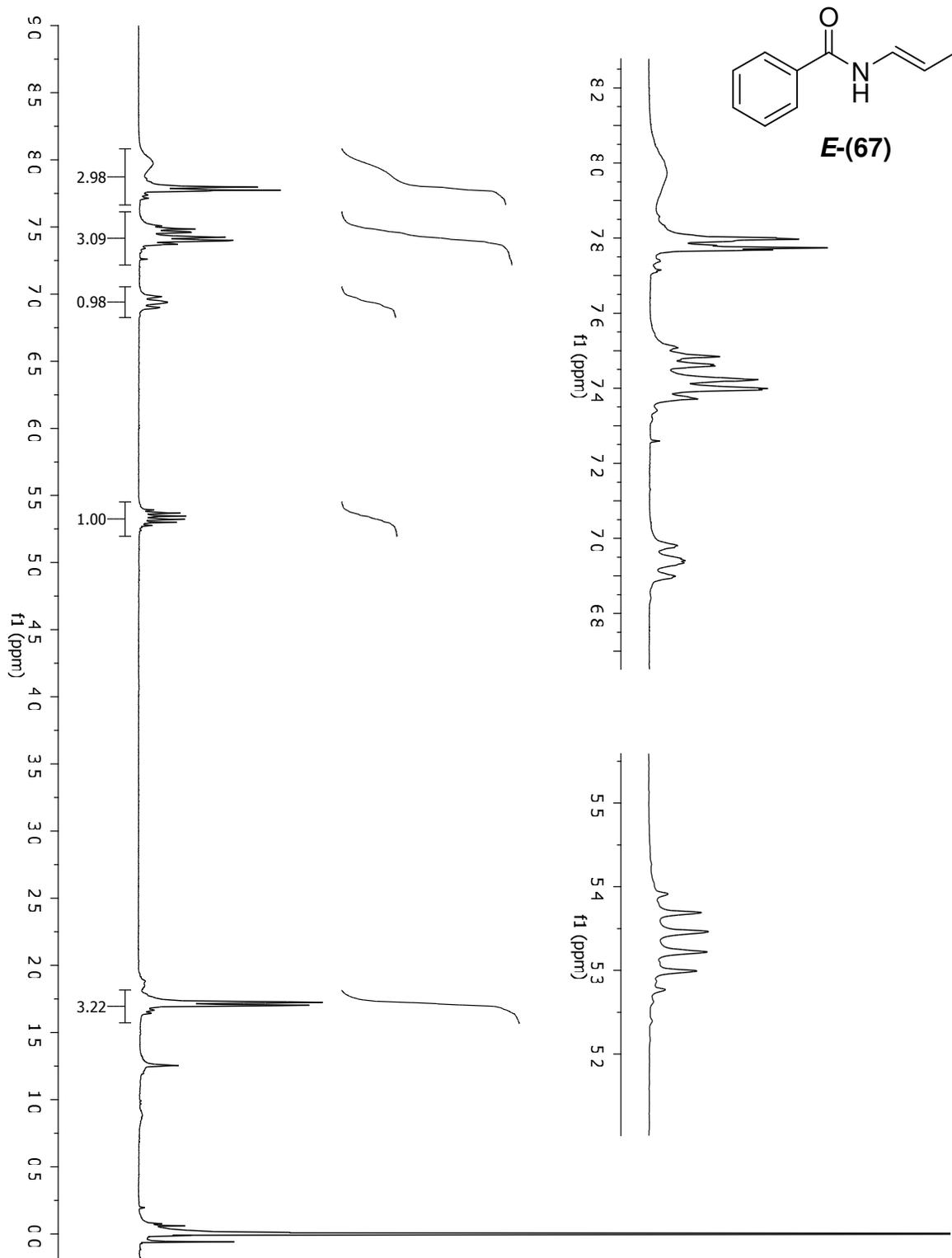
Espectro de infravermelho da (E)-N-(1-propenil)benzoilamida (E)-(67)



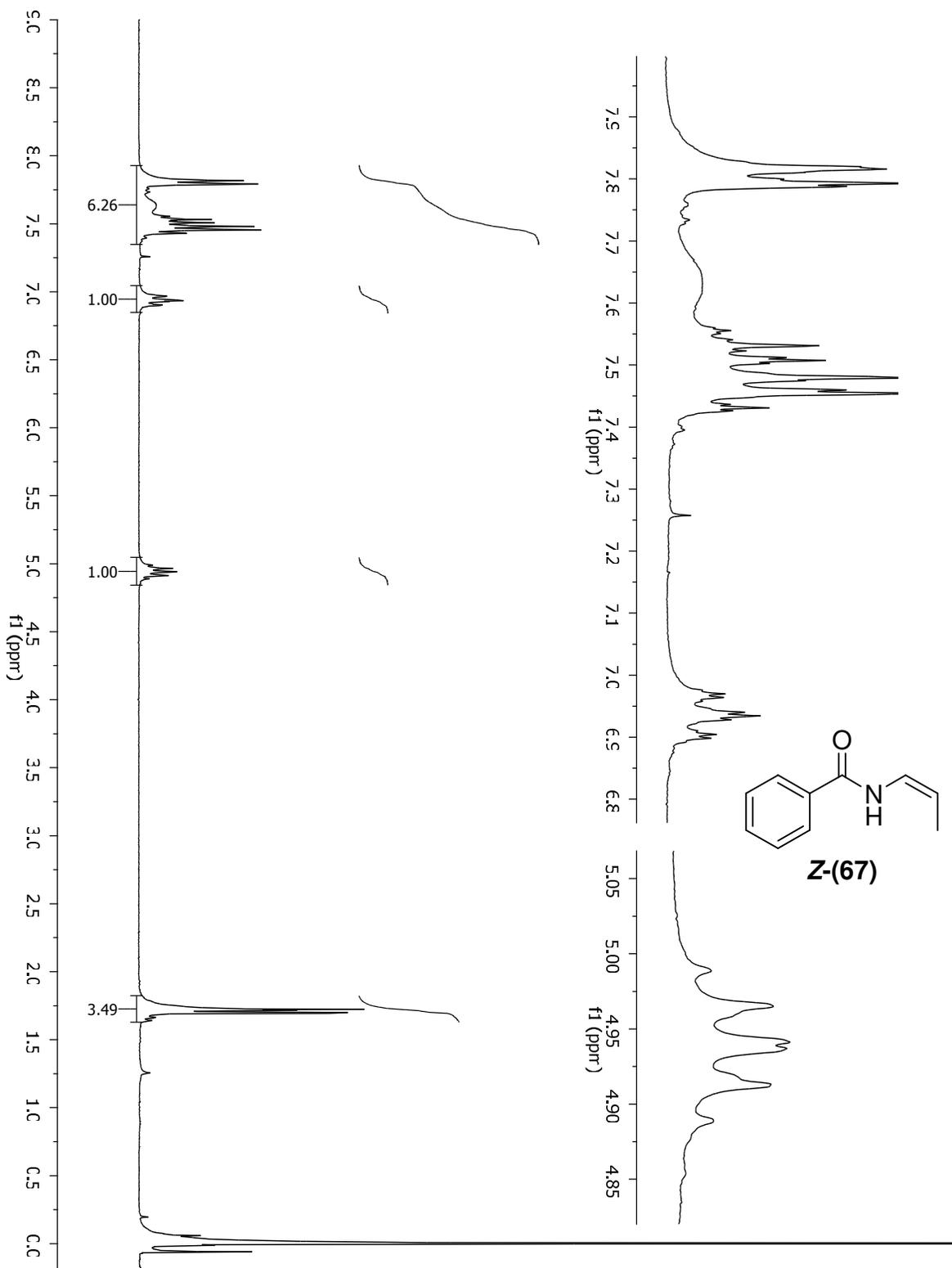
**Espectro de RMN¹³C (75 MHz; CD₅NO₂, 25 °C) da
(E)-*N*-(1-propenil)benzoilamida (*E*)-(67)**



**Espectro de RMN¹³C (75 MHz; CD₅NO₂, 25 °C) da
(Z)-*N*-(1-propenil)benzoilamida (*Z*)-(67)**

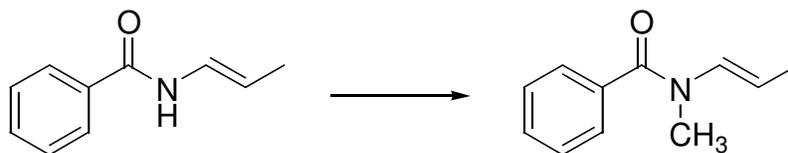


Espectro de RMN¹H (300 MHz; CDCl₃, 25 °C) da
(E)-N-(1-propenil)benzoilamida (E)-(67)



Espectro de RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3 , 25 °C) da
(Z)-N-(1-propenil)benzoilamida (Z)-(67)

- Preparação da (*E*)-*N*-(1-propenil)-*N*-metilbenzoilamida (**(E)**-(76)).



Em balão de uma boca (25 mL) contendo barra de agitação magnética foi feita, sob atmosfera inerte, uma solução de (*E*)-*N*-(1-propenil)benzoilamida (**(E)**-(67) (81 mg; 0,50 mmol) em 2,8 mL de THF anidro. O balão foi imerso em banho refrigerante de acetona e CO₂(s) a -78 °C. Após 5 minutos foram adicionados gota a gota sob agitação magnética 370 µL de solução de *n*-BuLi 1,37 mol.L⁻¹ em hexanos (0,507 mmol)[‡] com microseringa de 500 µL. O meio reacional foi agitado magneticamente por 15 minutos em banho refrigerante a -78 °C e por 90 minutos em banho refrigerante a 0 °C. Terminado este período, foi adicionado o MeI (37 µL; 0,59 mmol) ainda sob agitação magnética. O meio reacional foi deixado sob agitação magnética por 24 h. Ao conteúdo do balão foi adicionada 2 mL de solução aquosa saturada de NH₄Cl e 2 mL de éter etílico. As fases foram separadas e a fase orgânica foi lavada com 2 mL de água e 2 mL de solução aquosa saturada de NaCl. A fase etérea foi seca sob Na₂SO₄. Os voláteis foram removidos em evaporador rotatório rendendo um óleo amarelado composto por 98% (CG) de um de seus componentes. Este foi purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica-gel (hexano/EtOAc 4:1) rendendo um óleo incolor (75 mg; 0,44 mmol; 88% de rendimento) caracterizado como (*E*)-*N*-(1-propenil)-*N*-metilbenzoilamida (**(E)**-(76)).

[‡] A quantidade de *n*-BuLi adicionada não deve exceder a 100mol% com relação à enamida para se evitar a litição da posição *orto* da porção aromática. O excesso de *n*-BuLi pode ser evidenciado pela mudança de coloração da reação de amarelo claro para vinho escuro.

Caracterização de (E)-(76)

Rf : 0,27 (hexano/AcOEt 4:1)

EMAR (IE): m/z encontrado = 175,08911; m/z calculado para $C_{11}H_{13}NO$ = 175,09971, erro:60 ppm

IV ν_{\max} cm^{-1} (filme): 3090(f); 3070(f); 3029(m); 2964(m); 2919(f); 2894(f); 2864(f); 1645(F); 1633(F); 1600(m); 1579(m); 1392(F); 1371(F); 1317(m); 1279(m); 1068(F); 1026(m); 943(m); 789(m); 700(m); 661(m).

RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$; 25 °C) δ (ppm), J (Hz): 1,45-1,94 (3H, m); 2,95-3,43 (3H, m); 5,05 (1H, sl); 6,50 (1H, dl, 13Hz); 7,37-7,52 (5H, m).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$; 25 °C) δ (ppm): 15,4(CH_3); 30,4+35,1(CH_3-N); 105,6+107,1($CH-CH_3$); 127,7($CH-N$); 128,2(C_{orto}); 129,8(C_{meta}); 130,7(C_{para}); 135,5(C_0); 169,8($C=O$).

Caracterização de (Z)-(76)

Descrição visual: óleo incolor (80mg; 0,46mmol; 93% de rendimento).

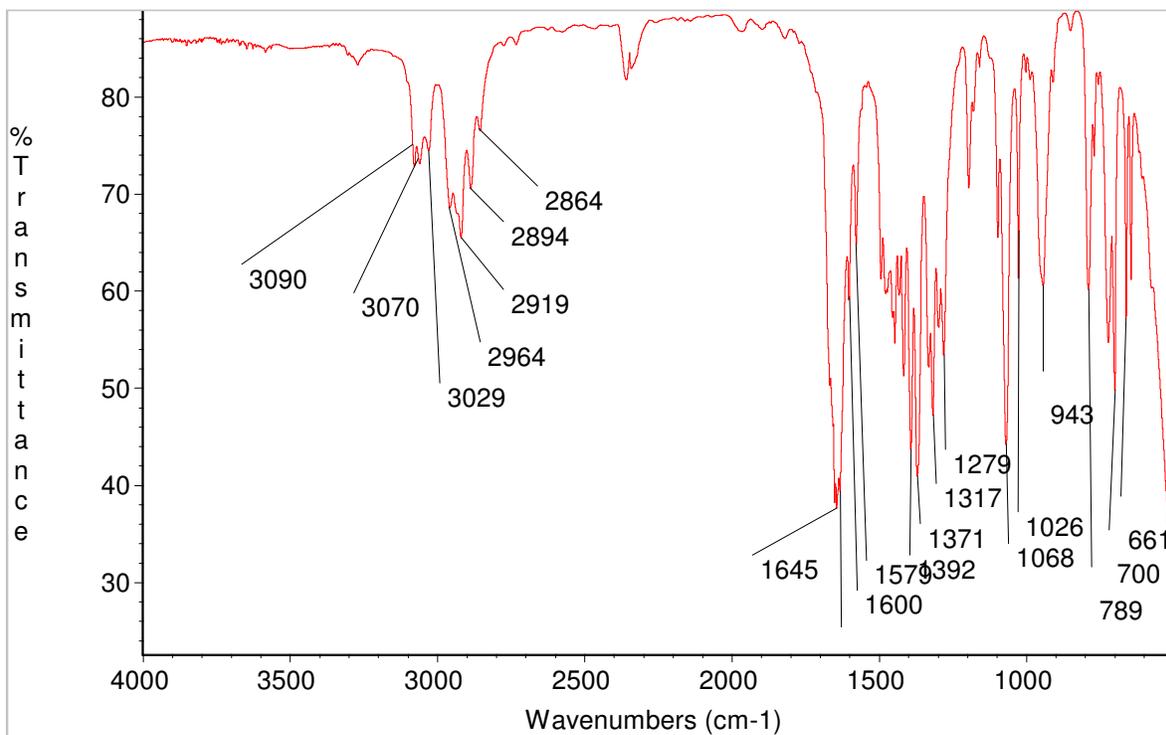
Rf : 0,17 (hexano/EtOAc 4:1).

IV ν_{\max} cm^{-1} (filme): 3059(m); 3030(m); 2950(m); 2916(m); 1644(F); 1633(F); 1601(m); 1582(m); 1381(F); 1360(F); 1284(m); 1055(m); 1026(m); 719(m); 698(m).

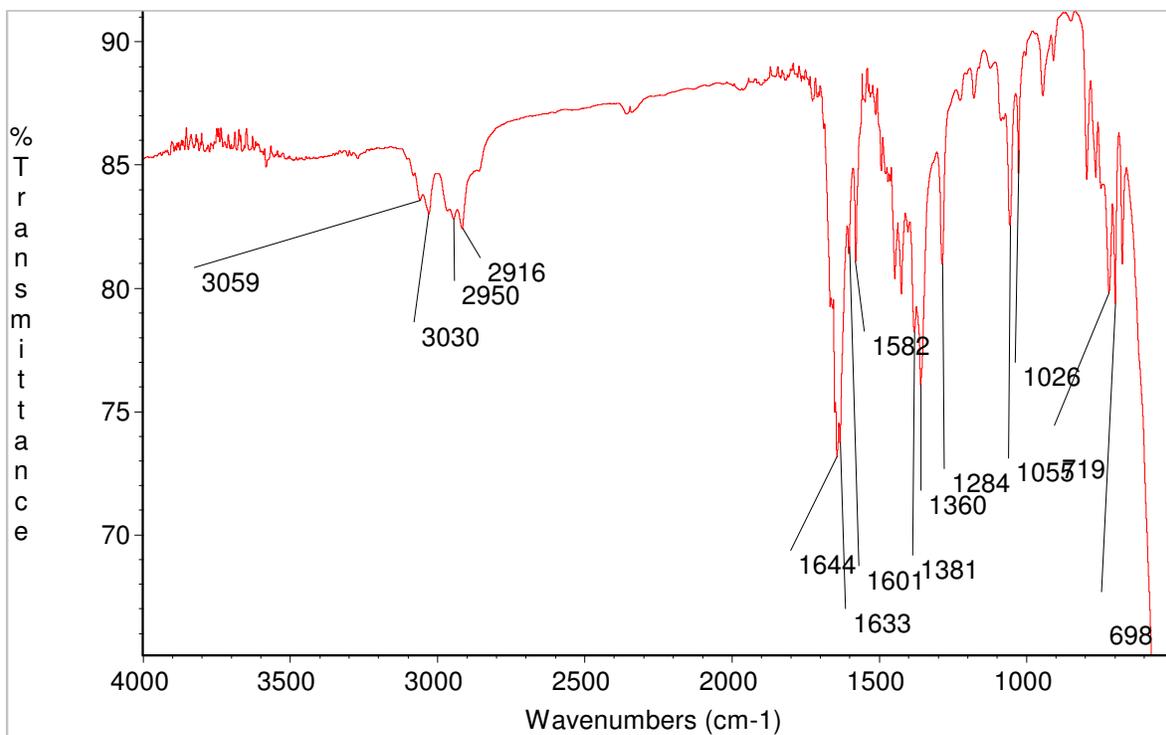
RMN de 1H (300 MHz, $CCl_4 + D_2O$; 25 °C) δ (ppm), J (Hz): 1,55 (3H, dd, 7Hz e 2Hz); 3,15 (3H,s); 4,96 (1H, qui, 7Hz); 6,10 (1H, dl, 8Hz); 7,20-7,40 (3H, m); 7,44 (2H, dd, 6Hz e 2Hz).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$; 25 °C) δ (ppm): 12,4(CH_3); 35,2(CH_3-N); 117,3($CH-CH_3$); 127,2($CH-N$); 128,4(CH); 129,4(CH); 132,2(CH); 136,1(C_0); 169,0($C=O$).

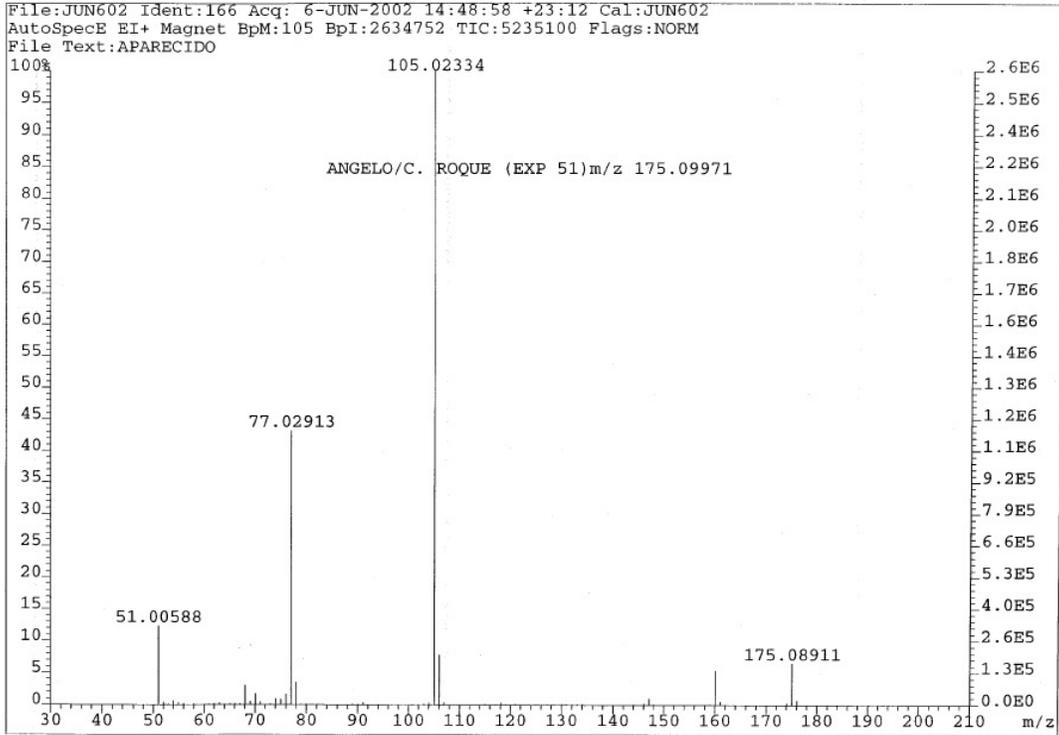
EMAR (IE): m/z encontrado = 175,09208; m/z calculado para $C_{11}H_{13}NO$ = 175,09971, erro:44 ppm.



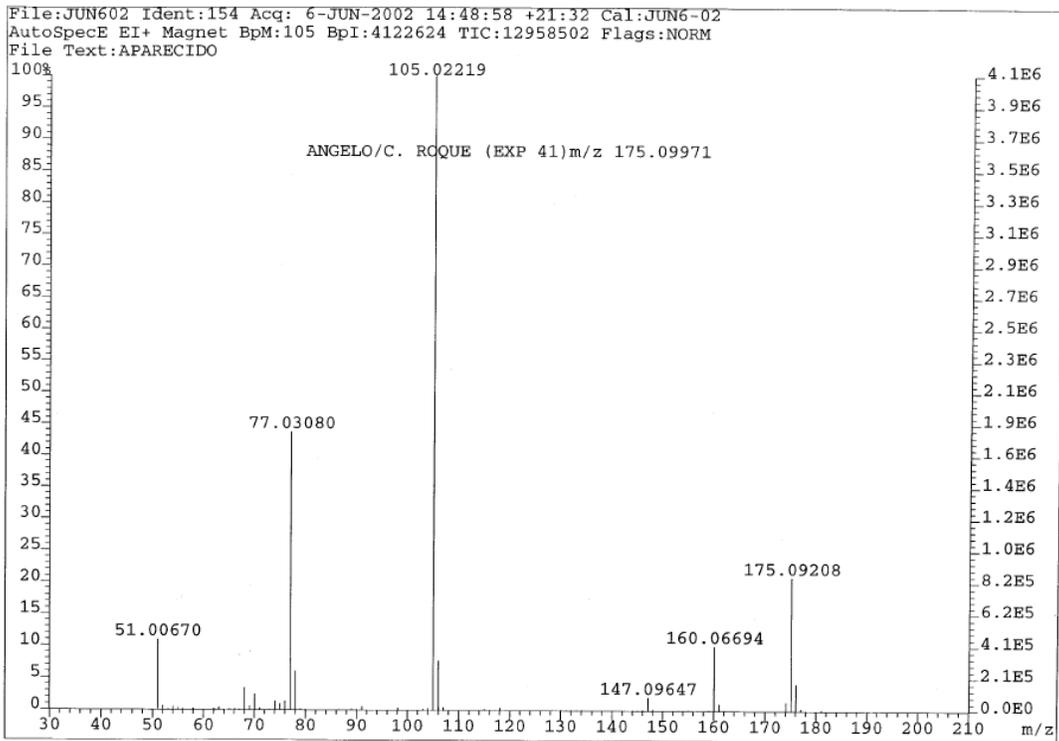
Espectro de Infravermelho da (*E*)-*N*-(1-propenil)-*N*-metilbenzoilamida (*Z*)-(76)



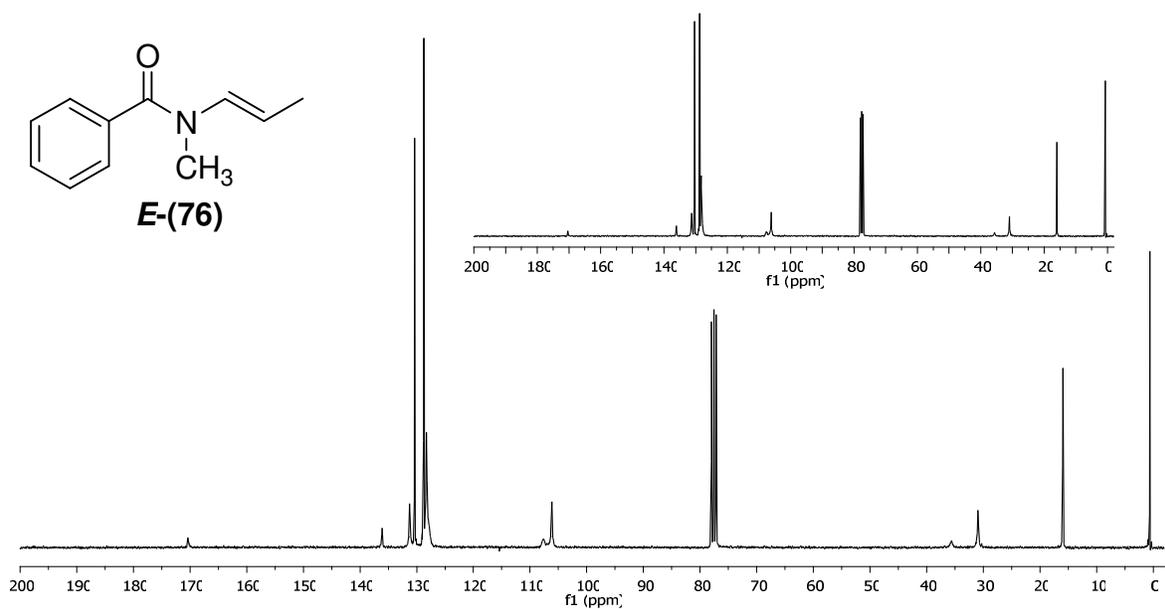
Espectro de Infravermelho da (*Z*)-*N*-(1-propenil)-*N*-metilbenzoilamida (*Z*)-(76)



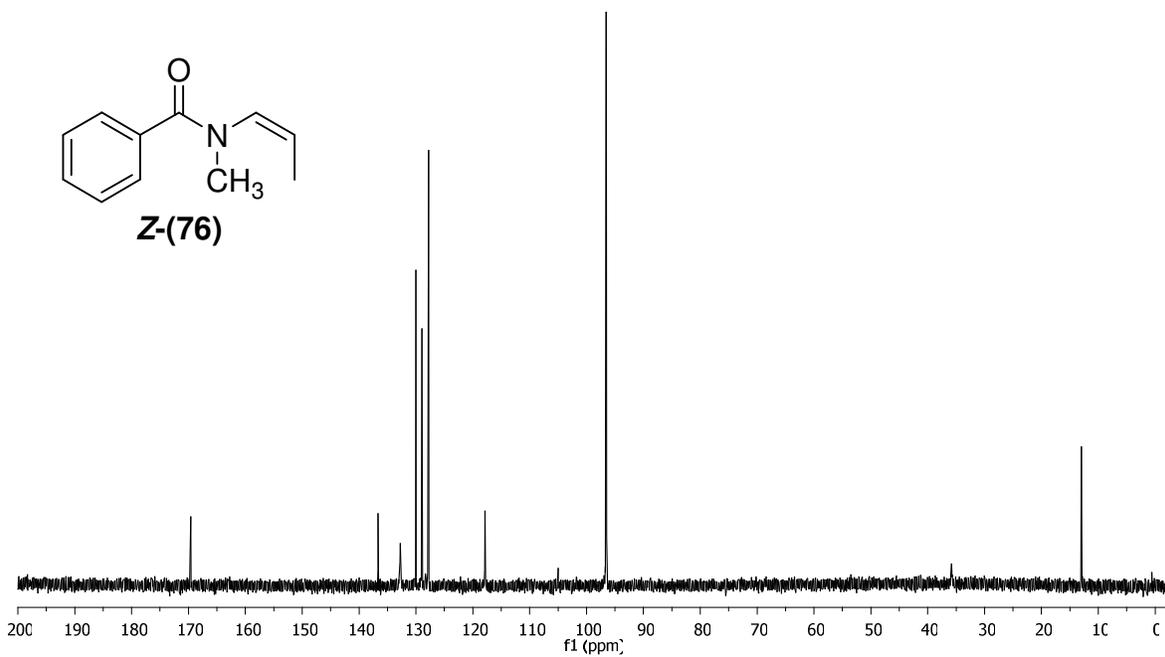
EMAR (IE) da (Z)-N-(1-propenil)-N-metilbenzoilamida (E)-(76)



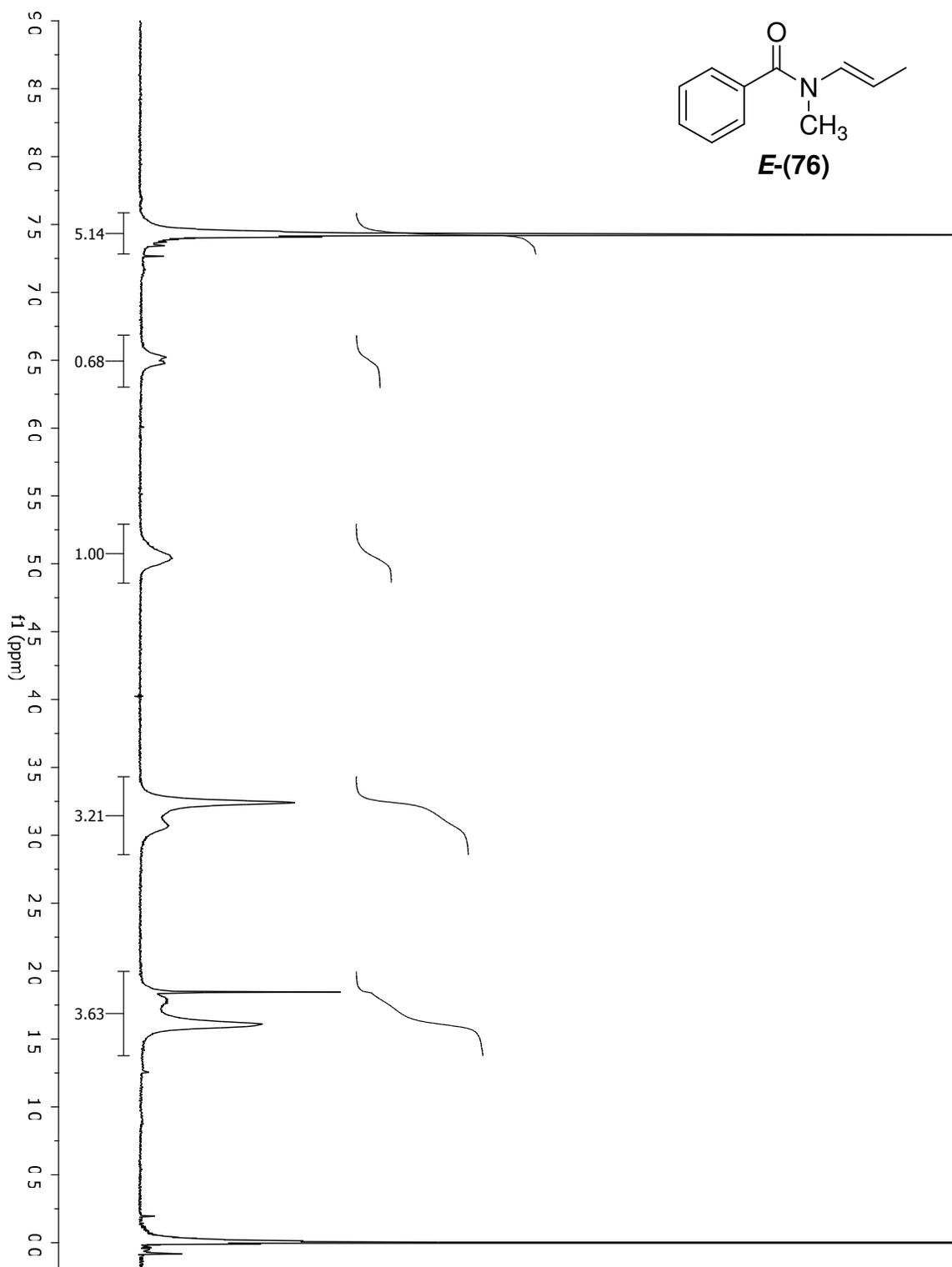
EMAR (IE) da (Z)-N-(1-propenil)-N-metilbenzoilamida (Z)-(76)



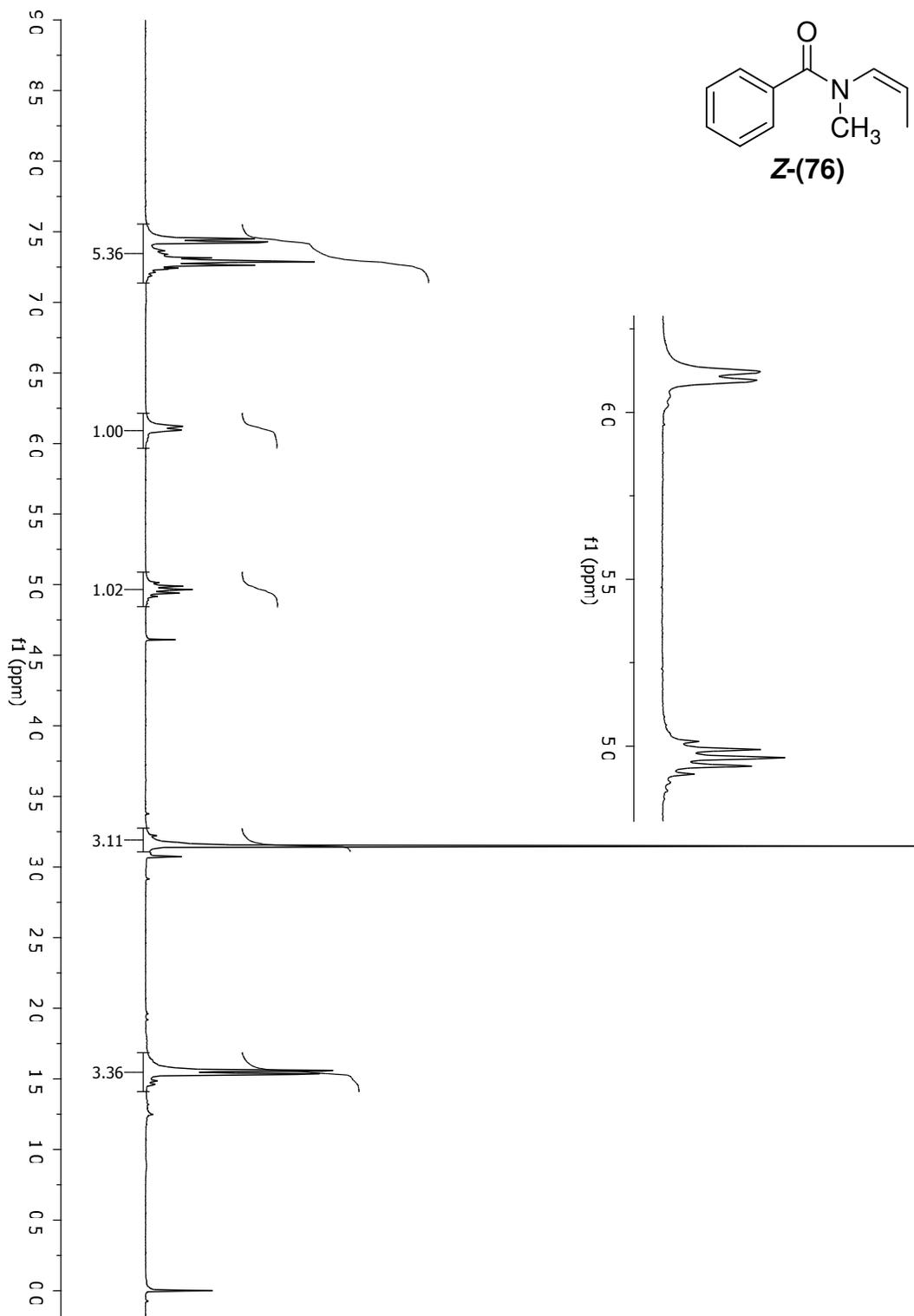
**Espectro de RMN¹³C (125 MHz; CDCl₃, 25 °C) da
(*E*)-*N*-(1-propenil)-*N*-metilbenzoilamida (*E*)-(76)**



**Espectro de RMN¹³C (125 MHz; CCl₄ + D₂O, 25 °C) da
(*Z*)-*N*-(1-propenil)-*N*-metilbenzoilamida (*Z*)-(76)**

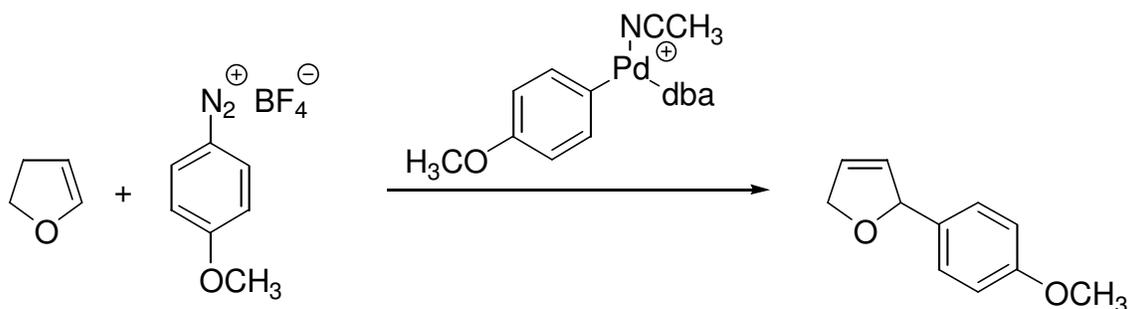


**Espectro de RMN¹H (300 MHz; CDCl₃, 25 °C) da
(*E*)-*N*-(1-propenil)-*N*-metilbenzoilamida (*E*)-(76)**



**Espectro de RMN¹H (300 MHz; CCl₄ + D₂O, 25 °C) da
(Z)-N-(1-propenil)-N-metilbenzoilamida (Z)-(76)**

- Procedimento geral para reação de Heck com sais de diazônio catalisada pela solução preparada de 4-MeOPhN₂BF₄ e Pd₂(dba)₃.dba em acetonitrila após alcançado o estado estacionário de equilíbrio – Síntese do 2-(4-metoxifenil)-2,5-diidrofurano (**110**)



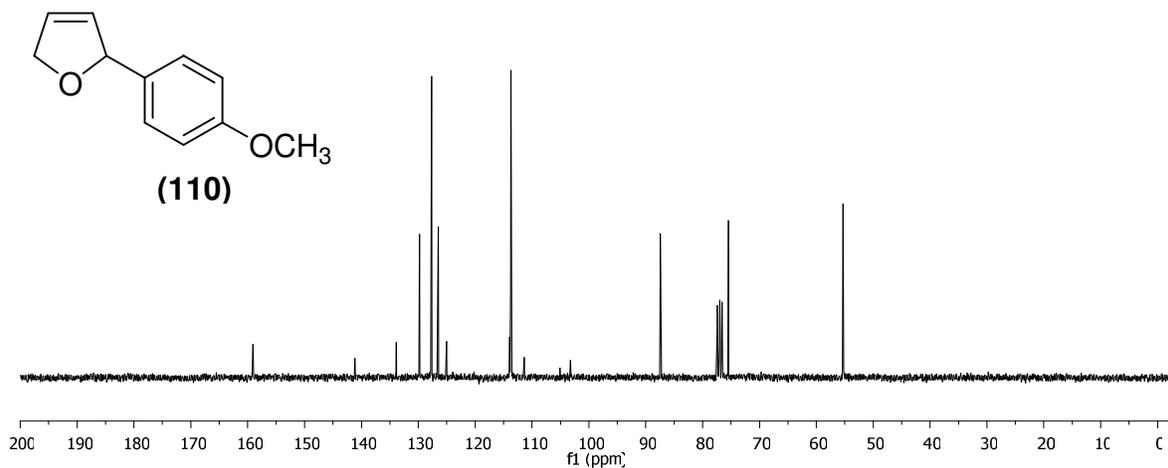
Em um balão de uma boca (10 mL) contendo acetonitrila (3.0 mL) à temperatura ambiente foram adicionados Pd₂(dba)₃.dba (7.2 mg, 0.0063 mmol) e tetrafluorborato de 4-metoxifenildiazônio (2.8 mg, 0.013 mmol). Esta foi agitada por 90 minutos. A suspensão foi filtrada com um filtro para HPLC para uma balão de uma boca (10 mL) e à esta solução foram adicionados NaOAc (78 mg, 0.96 mmol), 2,3-diidrofurano (36 µL, 0.48 mmol) e tetrafluorborato de 4-metoxifenildiazônio (106 mg, 0.48 mmol). Solução aquosa saturada de NaHCO₃ (3.0 mL) e EtOAc (3.0 ml) foram adicionados à mistura reacional quando a evolução de N₂ cessou (~ após 30 min de agitação vigorosa). A fase organica foi lavada com água (3.0 mL) e solução aquosa saturada de NaCl (3.0 mL), seca com Na₂SO₄ e, após evaporação dos voláteis no evaporador rotatório, purificada por cromatografia rápida em coluna de sílica-gel (hexanos/EtOAc 80:20) para dar 68 mg (0.38 mmol, 80% de rendimento) de um líquido incolor caracterizado como 2-(4-metoxifenil)-2,5-diidrofurano (**110**)[§]

[§] Dados espectroscópicos de acordo com os descritos por: Schmidt, B.; Wildemann, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3145.

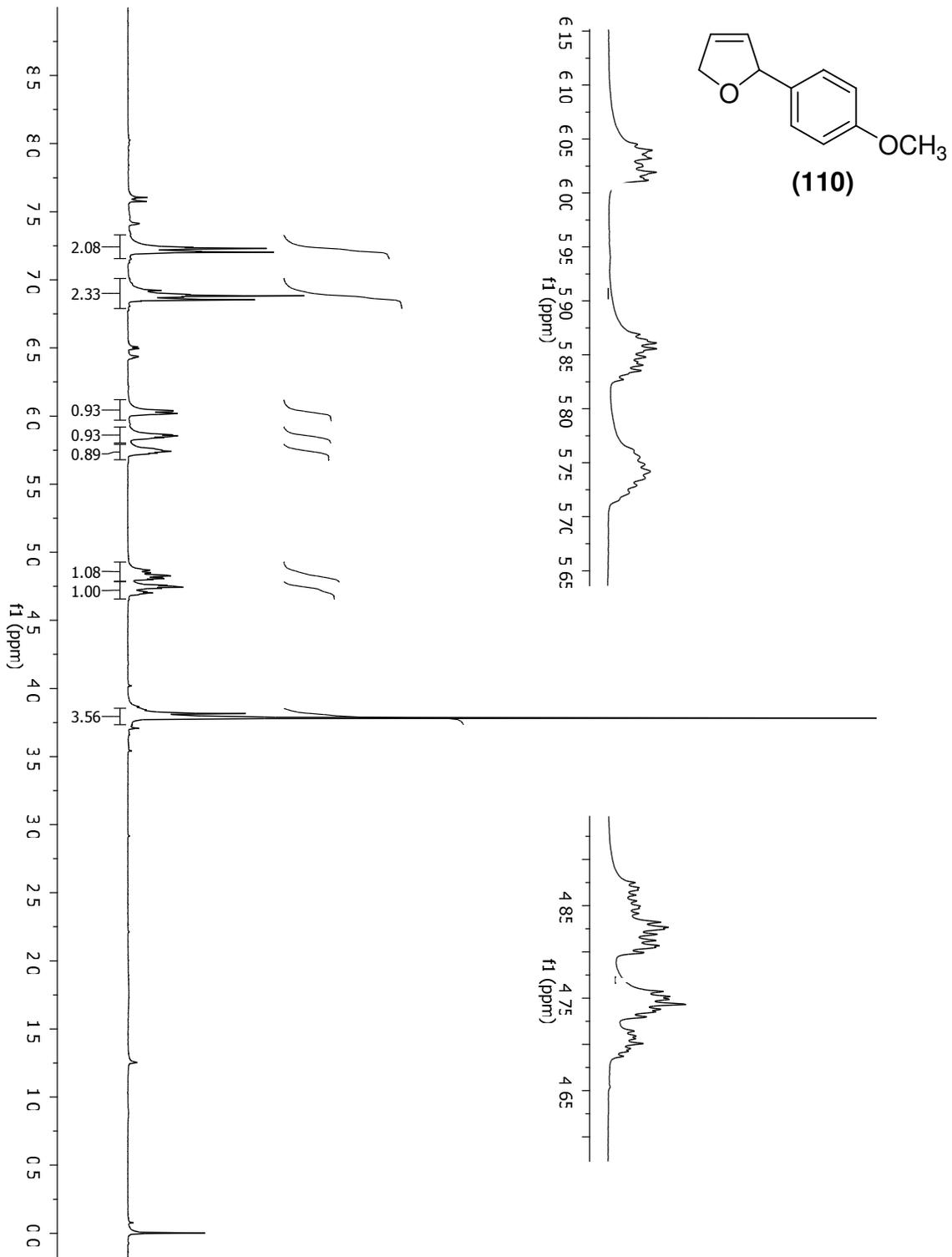
Caracterização de (110)

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 3,78 (3H, s); 4,72 (1H, dddd, 12,8; 4,1; 2,6 e 1,6); 4,84 (1H, dddd, 12,8; 6,0; 2,4 e 1,6); 5,74 (1H, octeto aparente, 2); 5,85 (1H, ddt, 6,2; 1,5 e 2,4); 6,03 (1H, ddt, 6,2; 2,3 e 1,6); 6,87 (2H, d, 8,8); 7,22 (2H, d, 8,8).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 55,2 (O-**CH₃**); 75,5 (O-**CH₂**CH=CH); 87,4 (O-**CH**(4-CH₃OPh)CH=CH); 113,7 (**CH_{meta}**); 126,5 (O-CH(4-CH₃OPh)**CH=CH**); 127,7 (**CH_{orto}**); 129,8 (O-CH₂**CH=CH**); 133,9 (**CH_{ipso}**); 159,1 (**CH_{para}**).

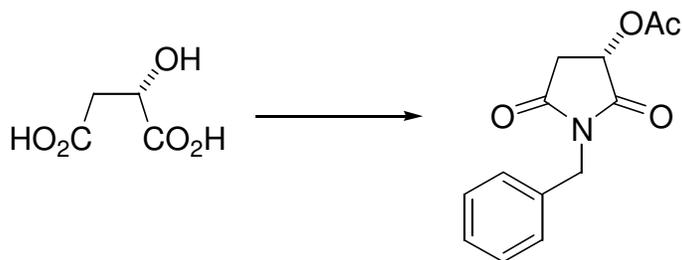


**Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz; CDCl_3 , 25 °C) da
2-(4-metoxifenil)-2,5-diidrofurano (110)**



Espectro de RMN¹H (300 MHz; CDCl₃, 25 °C) da
2-(4-metoxifenil)-2,5-diidrofurano (110)

Preparação do acetato de (3*S*)-1-benzil-2,5-dioxoazolan-3-ila (**177**).



Em balão de uma boca (100 mL) equipado com condensador de Liebig, tubo secante com CaCl₂ e barra de agitação magnética, foi feita solução do ácido (*S*)-málico (1,8 g; 13 mmol) em 18 mL de cloreto de acetila previamente destilado. O balão foi imerso em banho de silicone aquecido a temperatura suficiente para promover refluxo (P_{E_{AcCl}} = 52°C) e seu conteúdo permaneceu sob agitação magnética e refluxo por 14 h. Terminado este período, os voláteis foram removidos em evaporador rotatório sob aquecimento para garantir que todo o cloreto de acetila restante fosse removido do sólido resultante. O conteúdo do balão foi retomado em 40 mL de CH₂Cl₂ e a ele foi adicionada a benzilamina (1,6 mL; 15 mmol). O meio reacional foi agitado magneticamente por 3 h. Terminado o período, os voláteis foram removidos em evaporador rotatório sob aquecimento para garantir que todo o CH₂Cl₂ e benzilamina restantes fossem removidas do óleo resultante. Este foi retomado em 10 mL de cloreto de acetila e, ao balão foi conectado um condensador de Liebig equipado com tubo secante de CaCl₂. O balão foi imerso em banho de silicone aquecido a temperatura suficiente para promover refluxo (P_{E_{AcCl}} = 52°C) e seu conteúdo permaneceu sob agitação magnética e refluxo por 5 h. Terminado este período, os voláteis foram removidos em evaporador rotatório sob aquecimento para garantir que todo o cloreto de acetila restante fosse removido do óleo resultante. Este foi purificado em coluna cromatográfica rápida em sílica gel (hexano/EtOAc 7:3) rendendo 3,0 g (12 mmol; 93% de rendimento) de um sólido branco caracterizado como acetato de (3*S*)-1-benzil-2,5-dioxoazolan-3-ila (**177**).

Caracterização de (177)

R_f = 0,75 (acetato de etila).

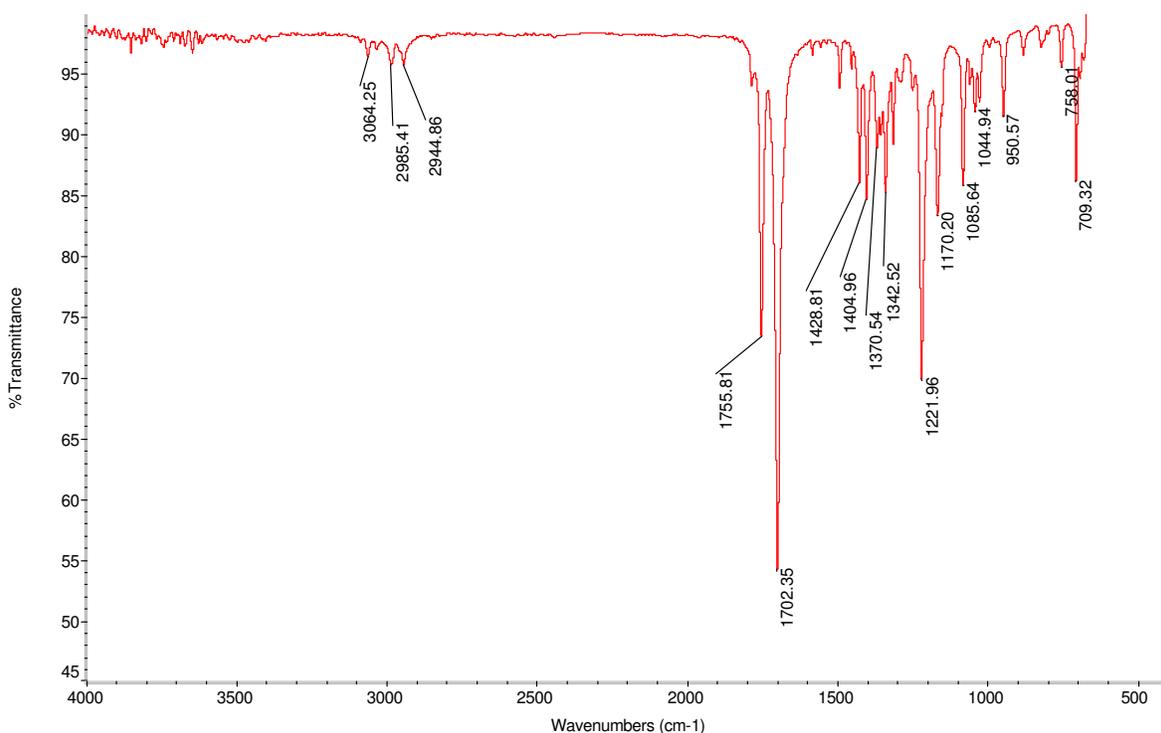
Ponto de fusão: 57-59 °C (literatura = 58- 60 °C)

Rotação óptica: $[\alpha]_D^{20} = -38,9^\circ$ (c 1,15; MeOH) {literatura $[\alpha]_D^{20} = -42^\circ$ (c 1,18; MeOH)}

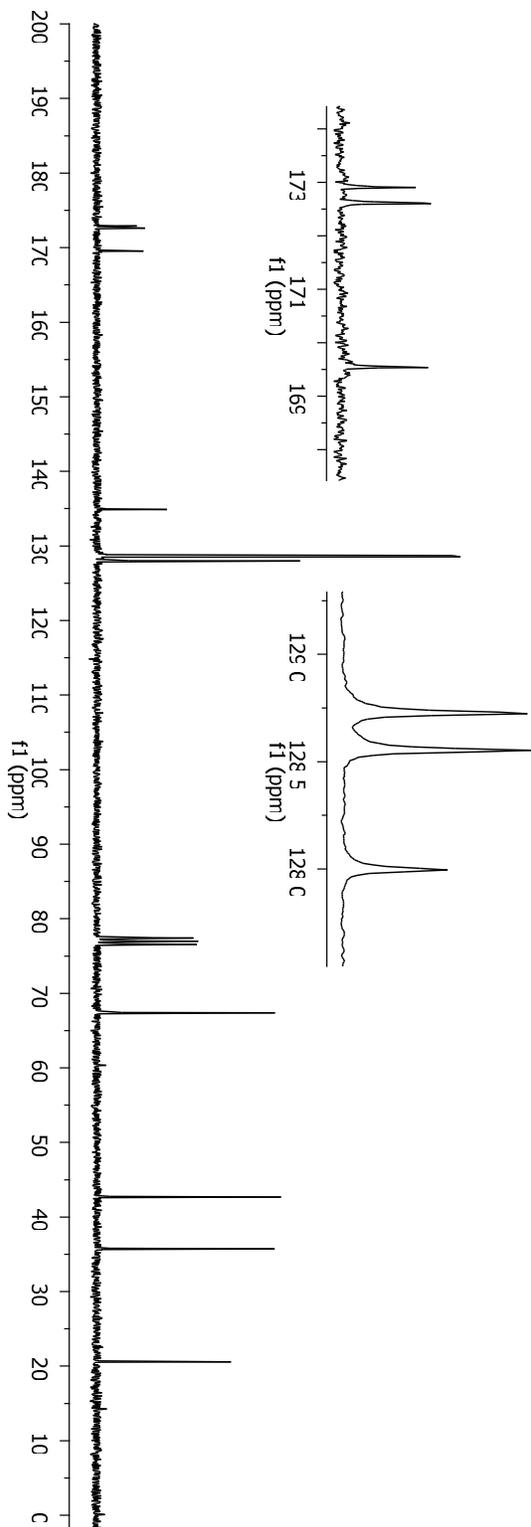
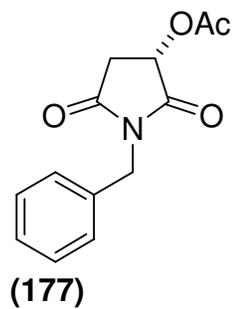
IV (janela de NaCl, cm⁻¹): 3064(f), 2985(f), 2945(f), 1755(m), 1702(F), 1429(f), 1404(f), 1370(f); 1342(f), 1221(m), 1170(f), 1085(f), 1045(f), 951(f), 709(f).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm), J (Hz): 2,14 (3H, s); 2,65 (1H, dd, J=18,3 e 4,8 Hz); 3,14 (1H, dd, J=18,3 e 8,6 Hz); 4,68 (2H, d, J=2,2 Hz); 5,43 (1H, dd, J=8,6 e 4,8 Hz); 7,24-7,50 (5H, m).

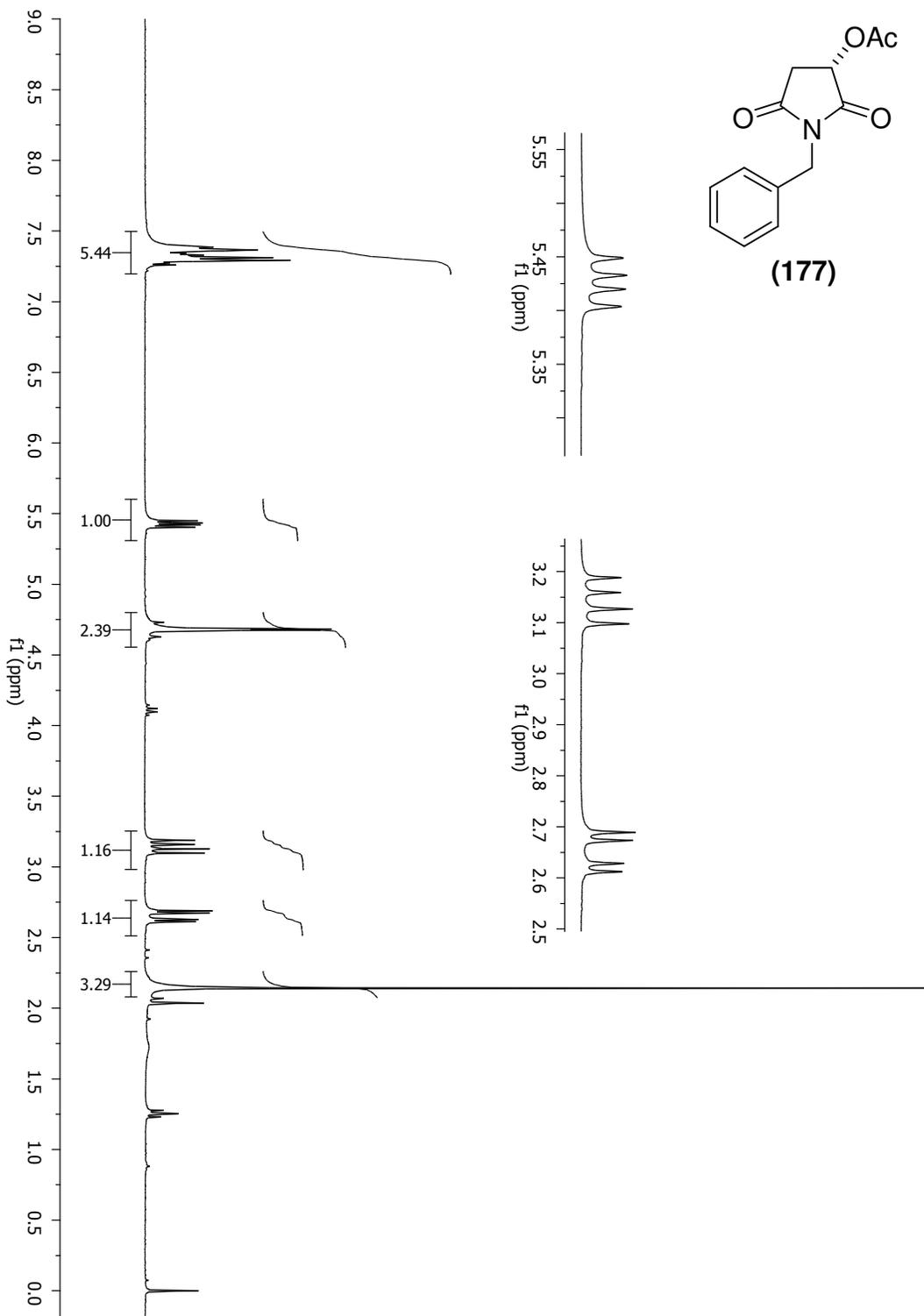
RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 20,5(O=CCH₃); 35,7 (O=CCH₂CHOH); 42,7 (NCH₂Ph); 67,4 (CHOH); 128,0 (C_{para}); 128,6 (C_{orto}); 128,7 (C_{meta}); 134,9 (C_{ipso}); 169,6 (O=CCHOH); 172,6 (O=CCH₂CHOH); 172,9 (O=CCH₃)



Espectro de Infravermelho da (3S)-1-benzil-2,5-dioxazolan-3-ila (177)

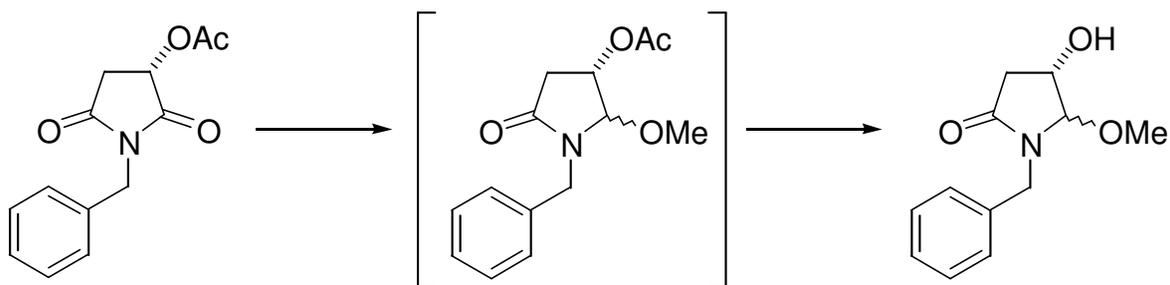


**Espectro de RMN¹³C (75 MHz; CDCl₃, 25 °C) da
(3S)-1-benzil-2,5-dioxozolan-3-ila (177)**



**Espectro de RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3 , 25°C) da
(3S)-1-benzil-2,5-dioxozolan-3-ila (177)**

- Preparação do (4S)-1-benzil-4-hidroxi-5-metoxiazolan-2-ona (**170**).



Em balão de uma boca (100 mL) contendo barra de agitação magnética, foi feita solução do acetato (**177**) (704 mg; 2,85 mmol) em 29 mL de metanol. O balão foi imerso em banho de EtOH/CO₂ à -15°C e agitado magneticamente por 5 minutos. Ao seu conteúdo, foi adicionado, sob forte agitação magnética, NaBH₄ (524 mg; 13,8 mmol) de uma só vez. O balão foi tampado com septo de borracha conectado a um borbulhador. O meio reacional foi agitado magneticamente por 15 minutos nesta temperatura. A temperatura do banho foi reduzida para -50°C, o septo de borracha foi retirado e um termômetro foi introduzido no meio reacional. Foram adicionados, gota a gota, 15 mL de solução de HCl em MeOH 2 mol.L⁻¹ (a velocidade de adição foi mantida de tal forma que a temperatura do meio reacional não excedesse -25°C). O banho refrigerante foi removido e conteúdo do balão foi agitado magneticamente por 12 horas. O meio reacional foi neutralizado com solução aquosa 6 mol.L⁻¹ NaOH. O metanol foi removido em evaporador rotatório e à mistura resultante, foram adicionados 15 mL de água destilada. Esta mistura foi extraída 4 X 30 mL de CH₂Cl₂. As fases orgânicas foram reunidas, lavadas com 10 mL de solução aquosa saturada de NaCl, secas em Na₂SO₄ e o filtrado foi transferido aos poucos para uma balão de uma boca (25mL) e teve os voláteis removidos em evaporador rotatório. O óleo resultante foi seco em bomba de alto-vácuo (~ 1 hora). Ao balão foi adicionado uma barra magnética para agitação e foi fechado com um septo. Sua atmosfera foi feita seca pela passagem de argônio anidro. Ao seu conteúdo foram adicionados 0,8 mL de etanol anidro. O balão foi imerso em banho de gelo e, ao seu conteúdo, foram adicionados 1,9 mL de solução 0,09 mol.L⁻¹ de NaOEt em etanol anidro. O banho foi removido e o meio reacional foi agitado magneticamente por 1,5 horas.

Terminado este período, foram adicionados ao meio reacional 7 mL de solução aquosa saturada de NH_4Cl e esta mistura foi extraída 3 x 2 mL de CH_2Cl_2 . As fases orgânicas foram reunidas e secas com Na_2SO_4 . Os voláteis foram removidos em evaporador rotatório e o óleo resultante foi purificado por cromatografia rápida em coluna de sílica gel (acetato de etila puro) rendendo 512 mg (2,3 mmol; 81%) de um óleo incolor caracterizado como (4S)-1-benzil-4-hidroxi-5-metoxiazolan-2-ona (**170**)

Caracterização de (170)

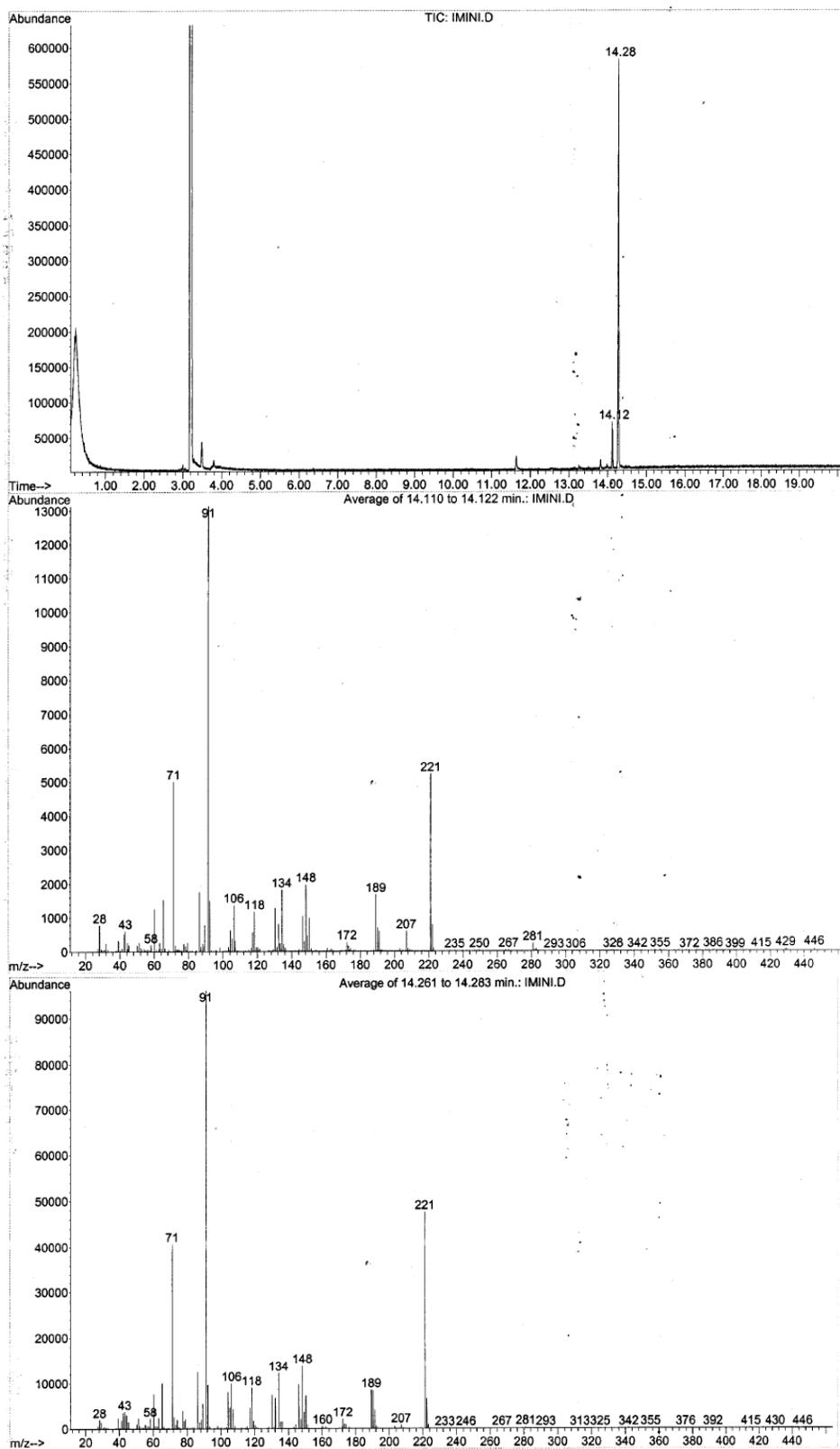
R_f = 0,25 (acetato de etila).

IV (número de onda, cm^{-1}): 3411(m), 3027(f), 2942(f), 2827(f), 1675(F), 1496(m), 1446(m), 1355(m), 1250(m), 1174(F), 988(m), 747(m); 698(m).

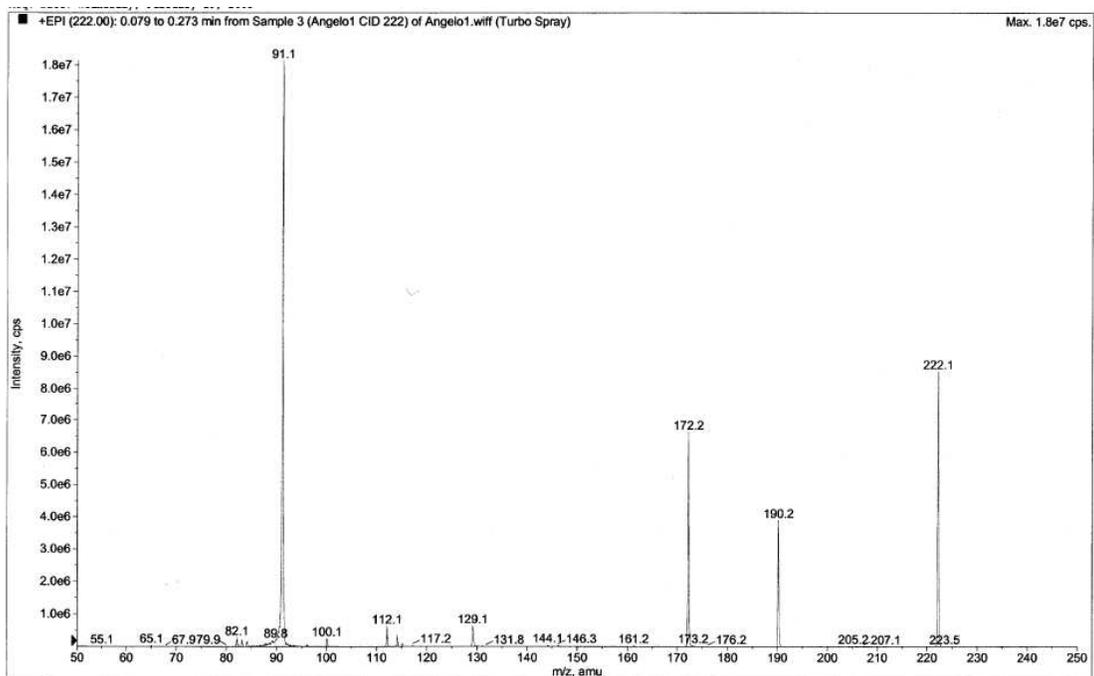
RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), *J* (Hz): 2,30 (dd; *J* = 17,6 Hz e 1,5 Hz; $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CHOH}$); 2,82 (dd; *J* = 17,6 Hz e 6,3 Hz; $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CHOH}$); 3,29 (s; $\text{OCH}_3 + \text{OH}$); 4,06 (d; *J*=15,0 Hz; CH_2Ph); 4,21 (dl; *J*=5,9 Hz; CHOH); 4,43 (s; NCHOCH_3); 4,90 (d; *J*=15,0 Hz; CH_2Ph); 7,11 – 7,53 (m, 5H aromáticos).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 39,12 ($\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CHOH}$); 44,00 (CH_2Ph); 55,14 (OCH_3); 68,13 (CHOH); 96,15 (NCHOCH_3); 127,42 (Ar_{para}); 127,94 (Ar_{orto}); 128,51 (Ar_{meta}); 135,74 (Ar_{ipso}); 173,34 ($\text{C}=\text{O}$);

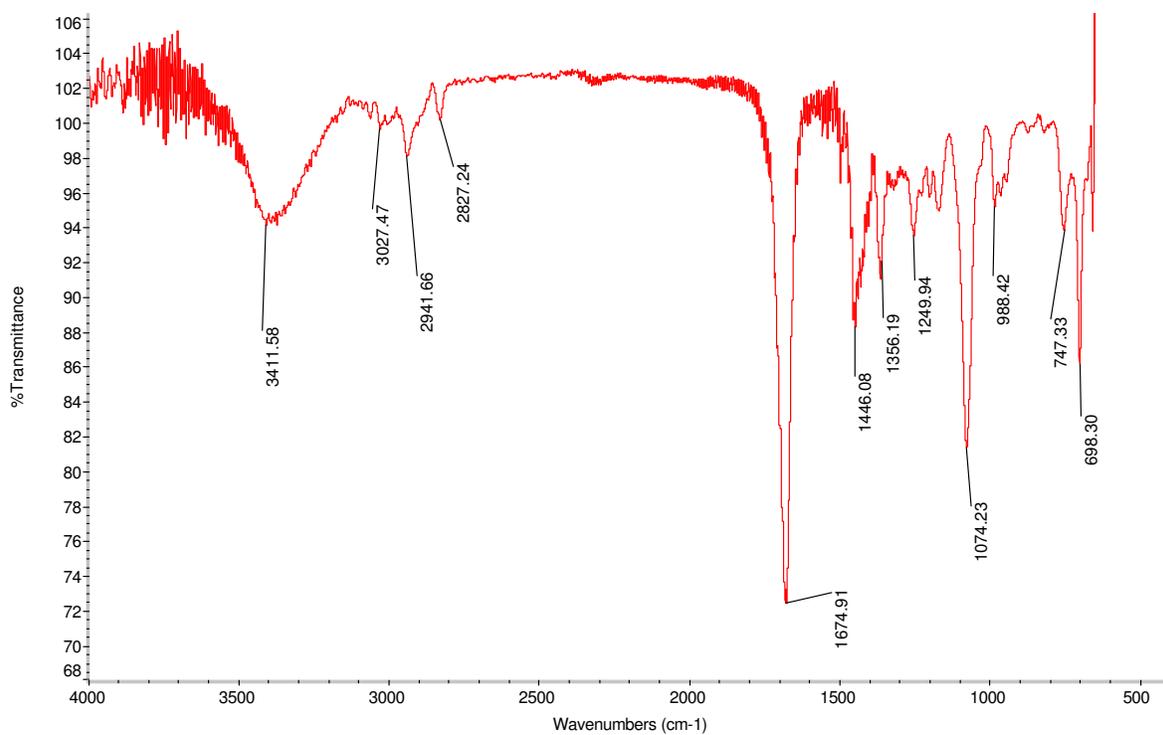
EM (ESI) : m/z 222 ($\text{M}+1$);. 91 ($\text{M}100\%$).



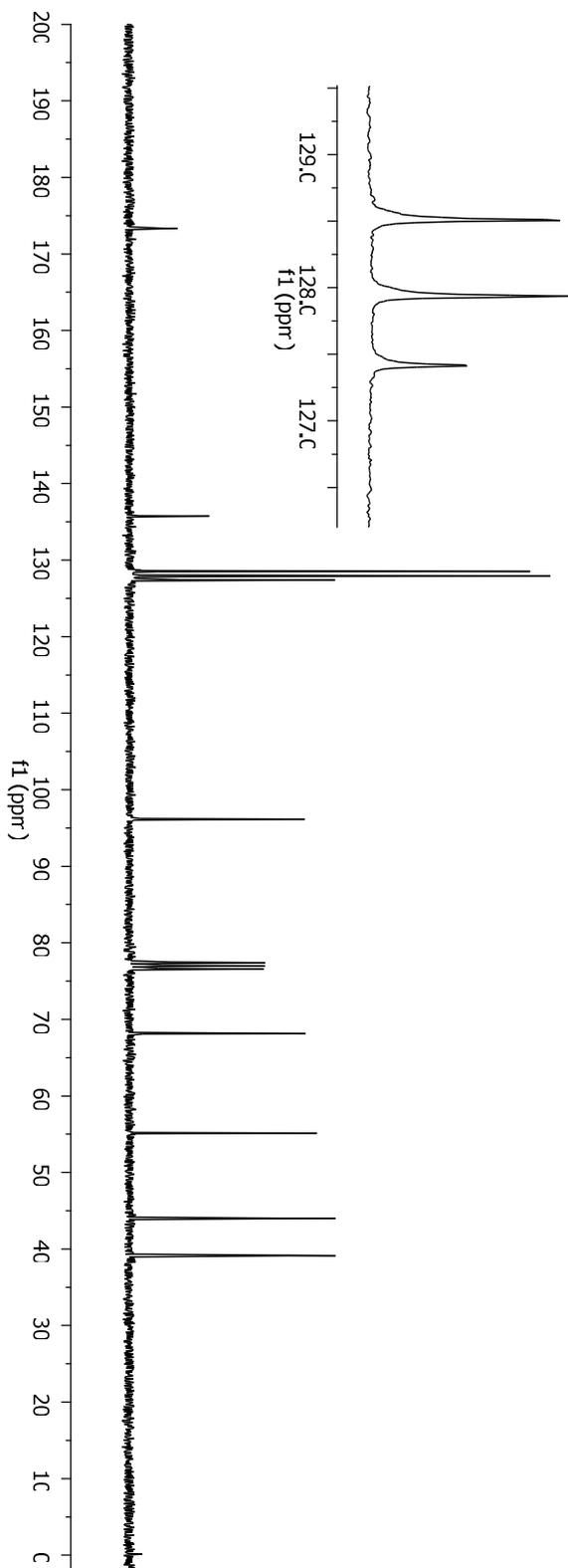
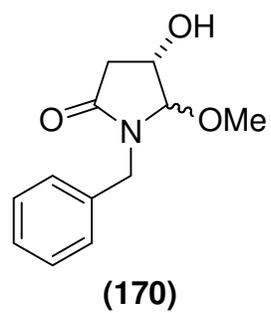
Cromatograma CG/EM do (4S)-1-benzil-4-hidroxi-5-metoxiazolan-2-ona (170).



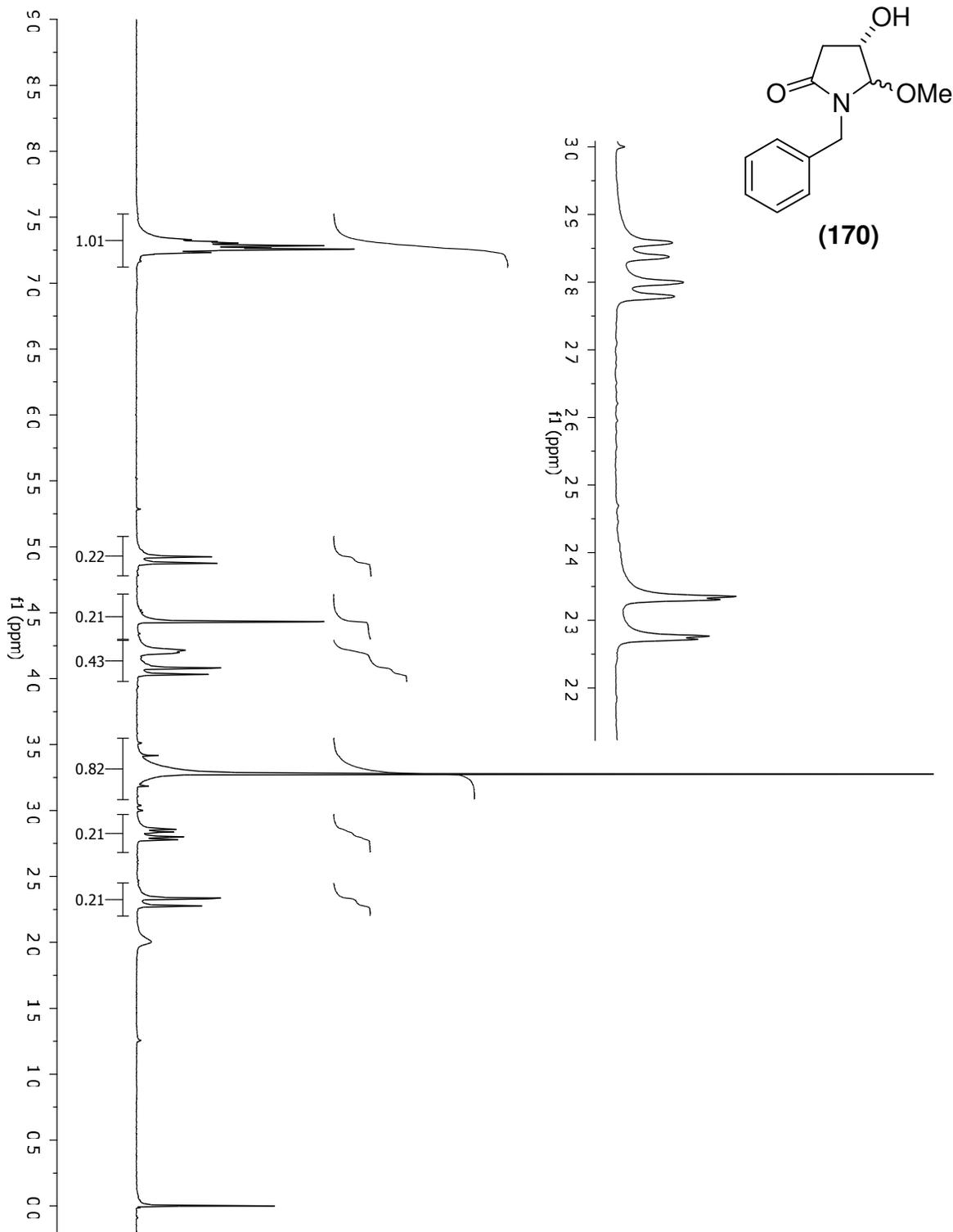
EM (ESI) da (4S)-1-benzil-4-hidroxi-5-metoxiazolan-2-ona (170)



**Espectro de infravermelho da
(4S)-1-benzil-4-hidroxi-5-metoxiazolan-2-ona (170)**

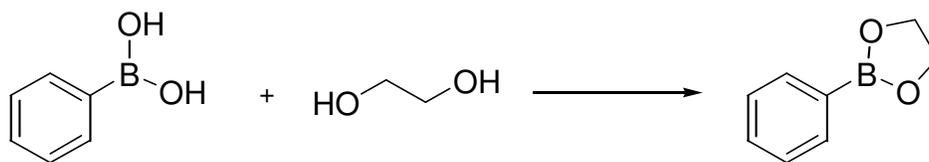


Espectro de RMN¹³C (75 MHz; CDCl₃, 25 °C) da
(4S)-1-benzil-4-hidroxi-5-metoxiazolan-2-ona (170)



**Espectro de RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3 , 25 $^\circ\text{C}$) da
(4S)-1-benzil-4-hidroxi-5-metoxiazolan-2-ona (170)**

- Preparação do 2-fenil-1,3,2-dioxaborolana (**171**).



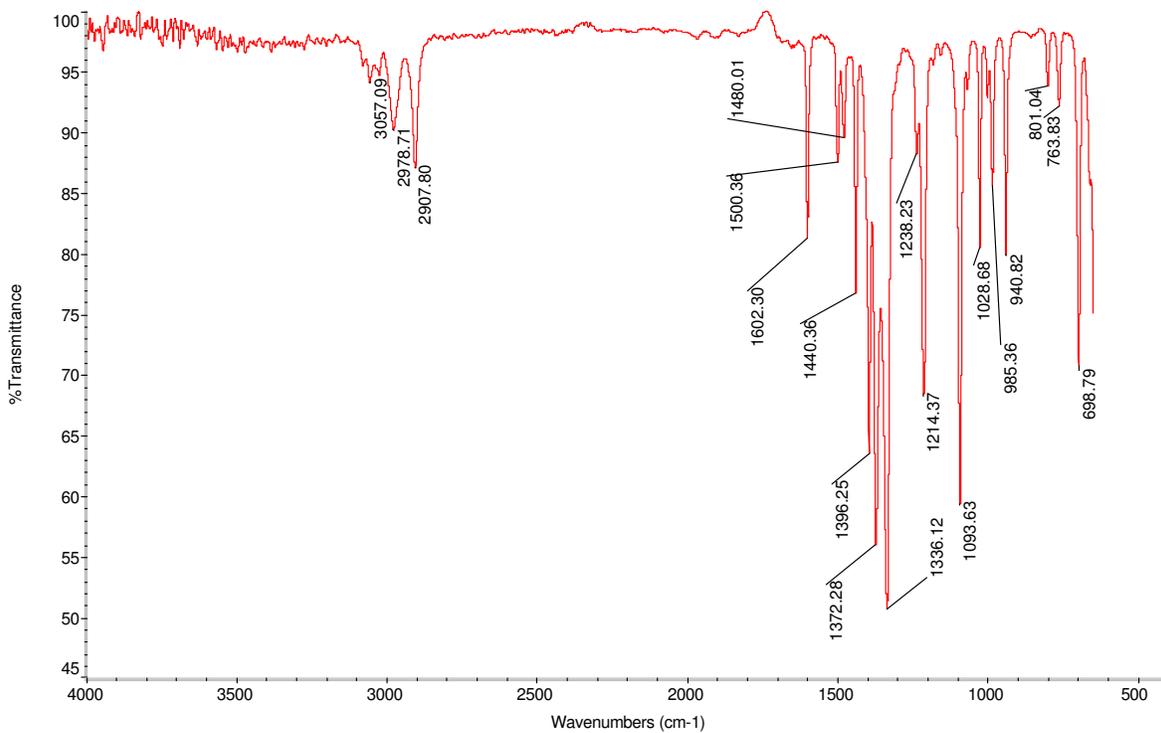
Em balão de uma boca (10 mL) contendo barra de agitação magnética, ambos previamente secos em estufa anidra por 2 horas, fechado com septo de borracha conectado a borbulhador e com passagem de fluxo argônio seco, foi feita solução do ácido fenilborônico (121 mg; 0,992 mmol) em 3 mL de THF anidro. Ao meio reacional foi adicionado por meio de seringa e sob agitação magnética o etilenoglicol anidro (0,06 mL; 1,1 mmol). O sistema foi mantido sob agitação por 16 horas. Terminado este período, os voláteis foram removidos em evaporador rotatório e o resíduo resultante retomado em 5 mL de hexanos. As fases foram separadas e, à fase de hexanos, foi adicionado MgSO_4 . Após filtração, os voláteis foram removidos no evaporador rotatório. O óleo resultante foi destilado sob vácuo rendendo 114 mg (0,774 mmol; 78%) de um óleo incolor caracterizado como 2-fenil-1,3,2-dioxaborolana (**171**).

Caracterização de (**171**)

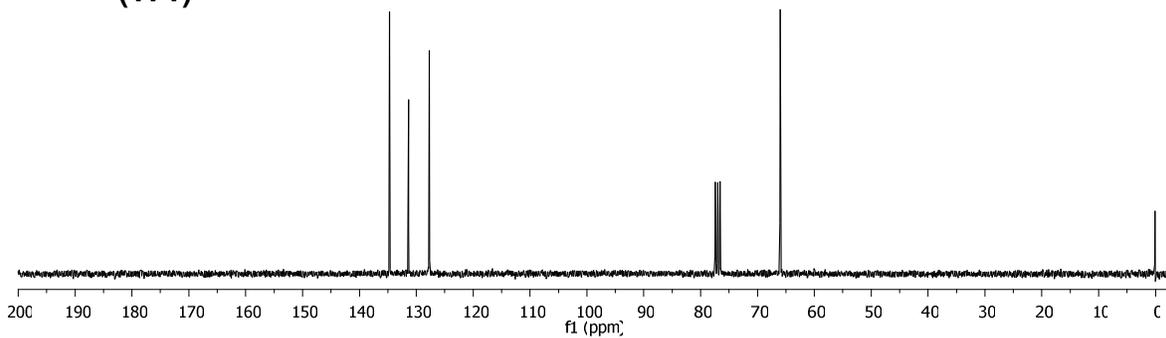
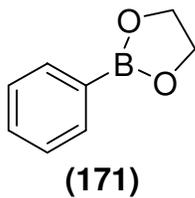
IV (número de onda, cm^{-1}): 3057(f), 2979(f), 2908(f), 1602(m), 1500(f), 1480(f); 1396(F), 1372(F), 1336(F), 1214(F), 1094(F), 1029(m), 985(m), 941(m), 764(f), 699(m).

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 4,37 (4H, s); 7,34 – 7,54 (3H, m); $J= 7,81$ (2H, dd, $J=7,9$ e 1,3).

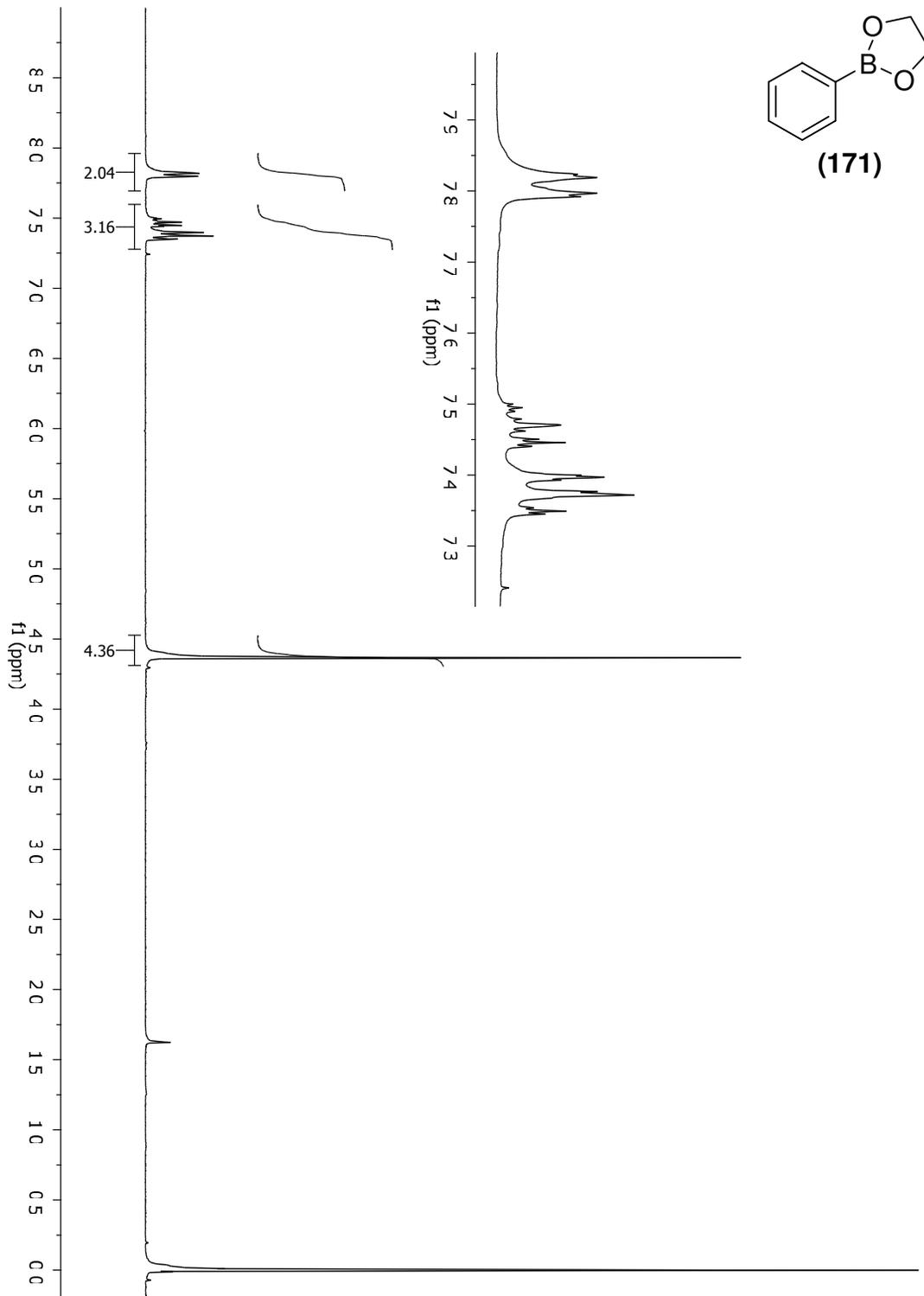
RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 66,0 (O-**CH₂-CH₂-O**); 127,7; 131,4; 134,7.



Espectro de infravermelho da 2-fenil-1,3,2-dioxaborolana (171)

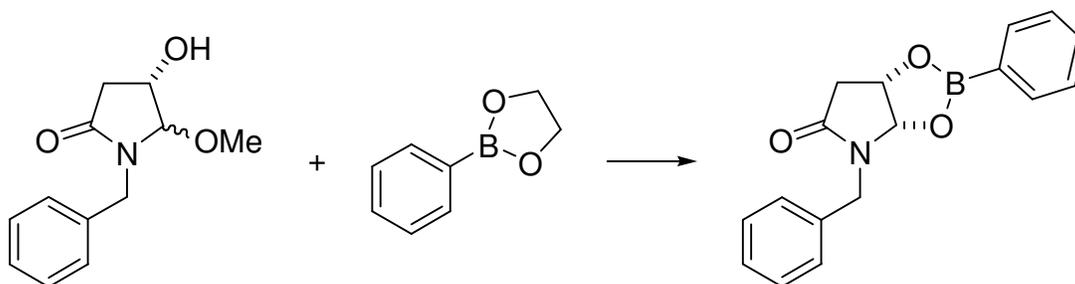


Espectro de RMN¹³C (75 MHz; CDCl₃, 25 °C) da 2-fenil-1,3,2-dioxaborolana (171).



**Espectro de RMN ^1H (300 MHz; CDCl_3 , 25 °C) da
2-fenil-1,3,2-dioxaborolana (171).**

- Preparação do (3aS,6aS)-4-benzil-2-fenil-tetraidro-[1,3,2]dioxaborolo[4,5-b]pirrol-5-ona (**183**).



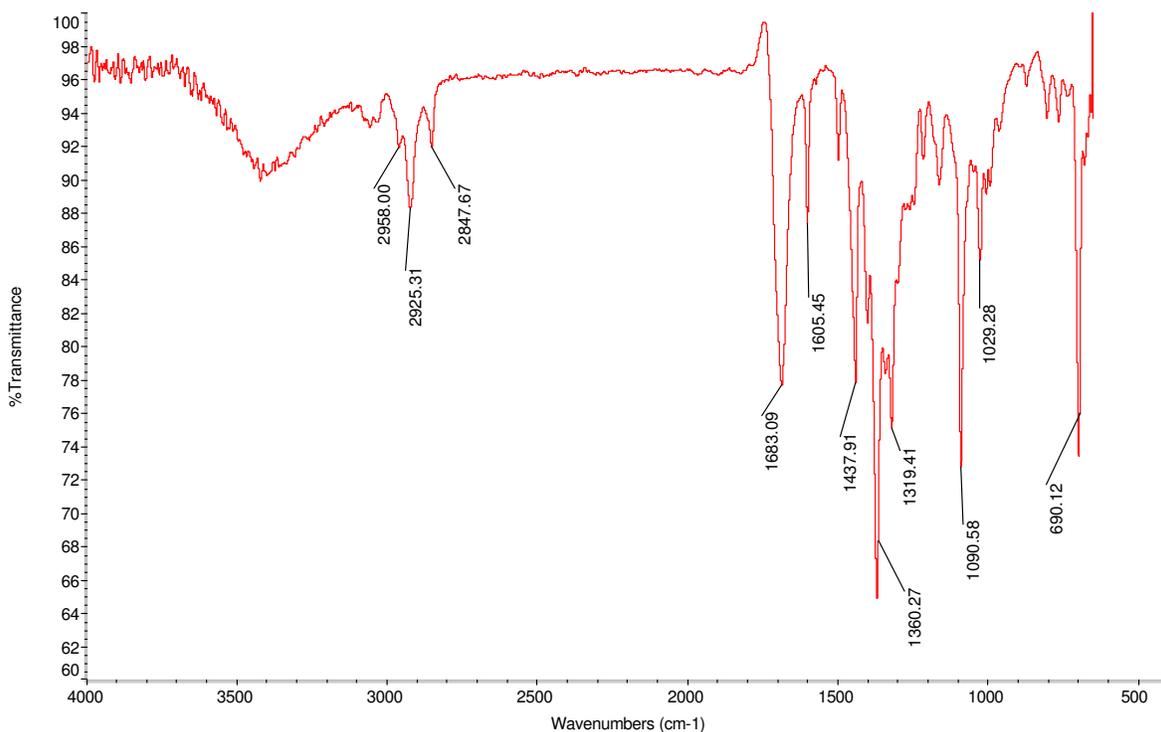
Em balão de uma boca (50 mL) contendo barra de agitação magnética, ambos previamente secos em estufa anidra por 2 horas, fechado com septo de borracha conectado a borbulhador e com passagem de fluxo argônio seco foi feita solução da lactama (**170**) (110 mg; 0,497 mmol) e boronato (**171**) (117 mg; 0,791 mmol) em 5,4 mL de CH₂Cl₂ anidoro. O balão foi imerso em banho refrigerante à -78°C (acetona/CO₂) e seu conteúdo agitado magneticamente por 5 minutos. Foi então adicionado o BF₃.OEt (0,28 mL; 2,2 mmol) gota a gota ao conteúdo do balão e o meio reacional foi agitado magneticamente por adicionais 2,5 horas à -78°C e 18 horas à temperatura ambiente. Terminado o período, foram adicionados ao meio reacional 20 mL de CH₂Cl₂ e 12 mL de solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio e essa mistura foi agitada por 1,5 horas. Terminado este período, as fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída 3 x 20 mL de CH₂Cl₂. As fases orgânicas foram reunidas, secas sob Na₂SO₄ e os voláteis foram removidos no evaporador rotatório. O óleo resultante foi purificado por cromatografia em camada delgada em escala preparativa (Hexanos/ EtOAc 2:8) rendendo 133 mg (0,452 mmol; 91 % de rendimento) de um óleo incolor caracterizado como (3aS,6aS)-4-benzil-2-fenil-tetraidro-[1,3,2]dioxaborolo[4,5-b]pirrol-5-ona (**183**) e 7 mg (0,03 mmol; 7 % de rendimento) de um óleo amarelo caracterizado como uma mistura contendo majoritariamente (S)-1-benzil-4,5-diidroxipirrolidin-2-ona (**184**).

Caracterização de (**183**)

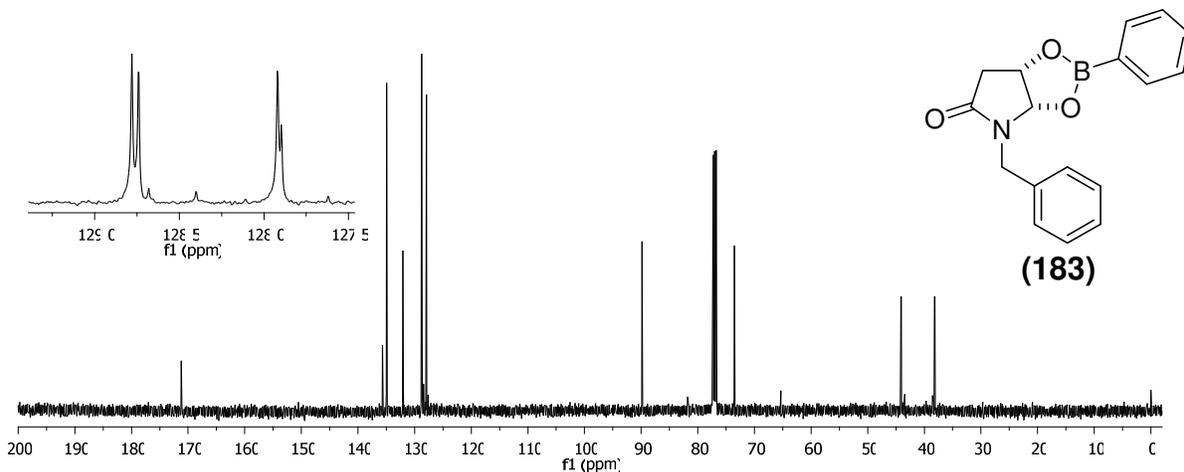
IV (número de onda, cm^{-1}): 3399, 3080, 3062, 3033, 2964, 2925, 2857, 1703, 1606, 1498, 1444, 1373, 1093.

RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm), J (Hz): 4,37 (1H, s); 1,66 (1H, dd, $J=18,5$ e 2,1); 2,88 (1H, dd, $J=18,5$ e 7,1); 4,19 (1H, d, $J=14,5$); 5,02 (1H, d, $J=14,5$); 5,03 (1H, ddd, $J=7,2$; 6,0 e 2,1); 5,68 (1H, d, $J=6,0$); 7,25 – 7,55 (8H, m); 7,78 (2H, dd, $J=8,1$ e 1,4).

RMN de ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 38,1 ($\text{O}=\text{C}\underline{\text{CH}_2}\text{CHOH}$); 44,1 ($\text{N}\underline{\text{CH}_2}\text{Ph}$); 73,5 ($\text{N}\underline{\text{CH}}(\text{Ph})\text{CHOH}$); 89,8 (CHOH); 127,90; 127,92; 128,7; 128,8; 132,1; 134,9; 135,7; 171,2($\text{C}=\text{O}$).

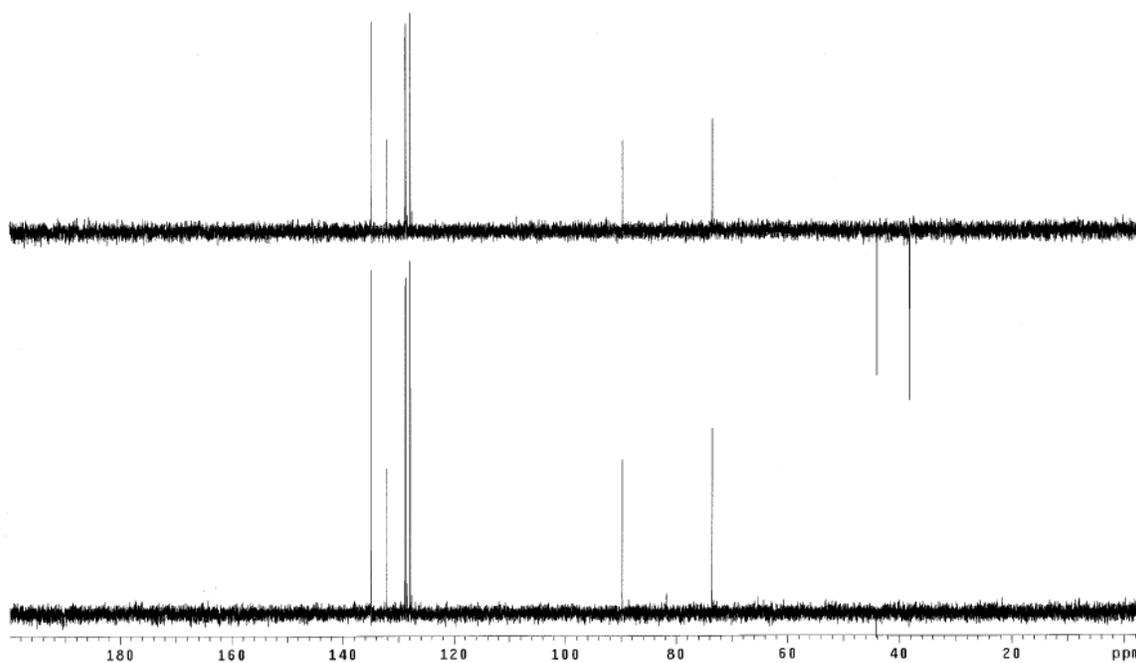


**Espectro de Infravermelho da
(3aS,6aS)-4-benzil-2-fenil-tetraidro-[1,3,2]dioxaborolo[4,5-b]pirrol-5-ona (183).**

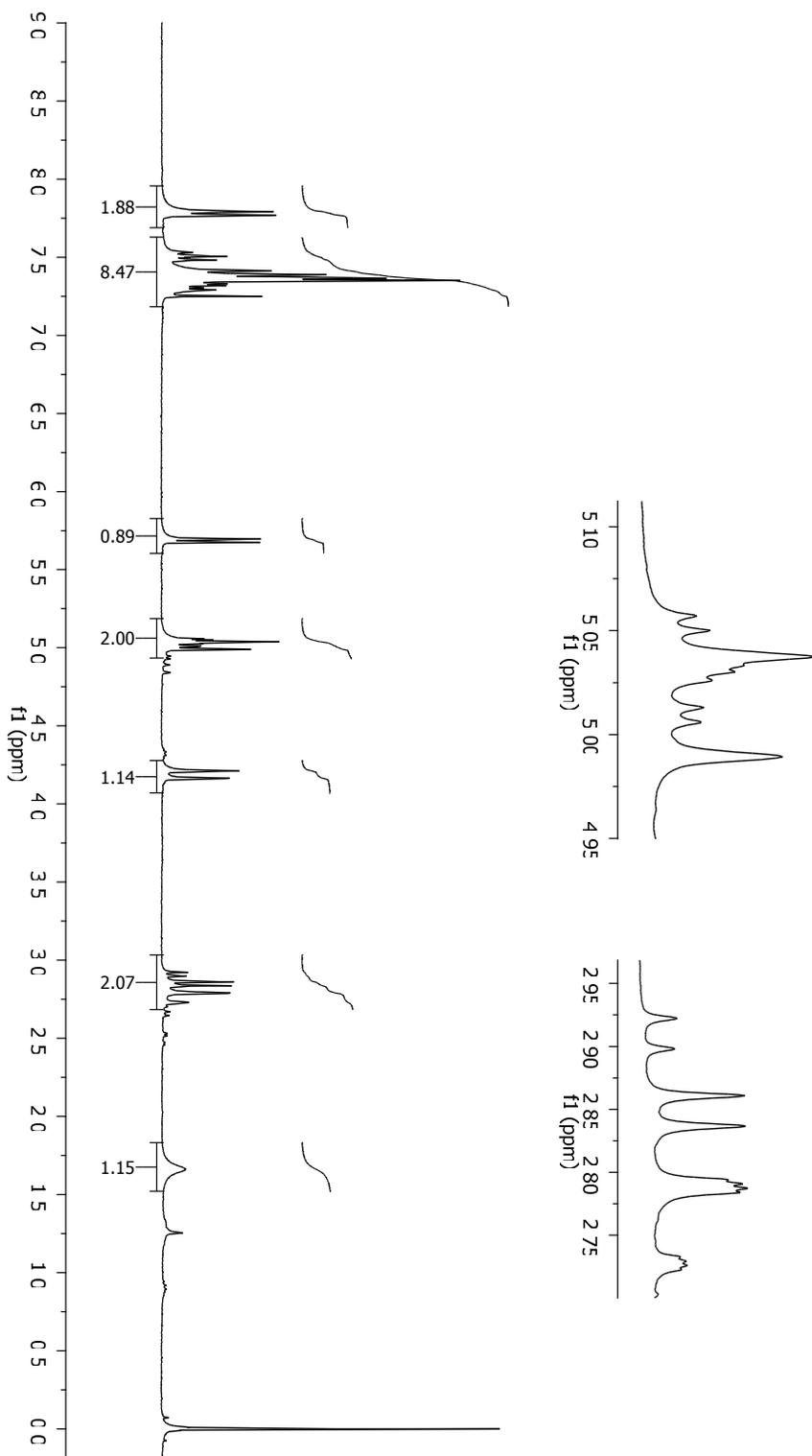
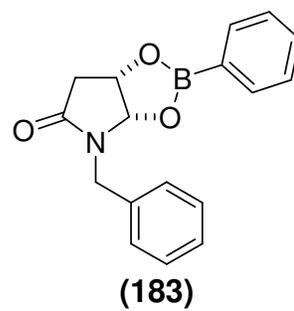


**Espectro de RMN¹³C (125 MHz; CDCl₃, 25 °C) da
(3aS,6aS)-4-benzil-2-fenil-tetraidro-[1,3,2]dioxaborolo[4,5-b]pirrol-5-ona (183).**

Angelo EXP100-2 cdcl3/tri_res mar19ahmD
Pulse Sequence: dept

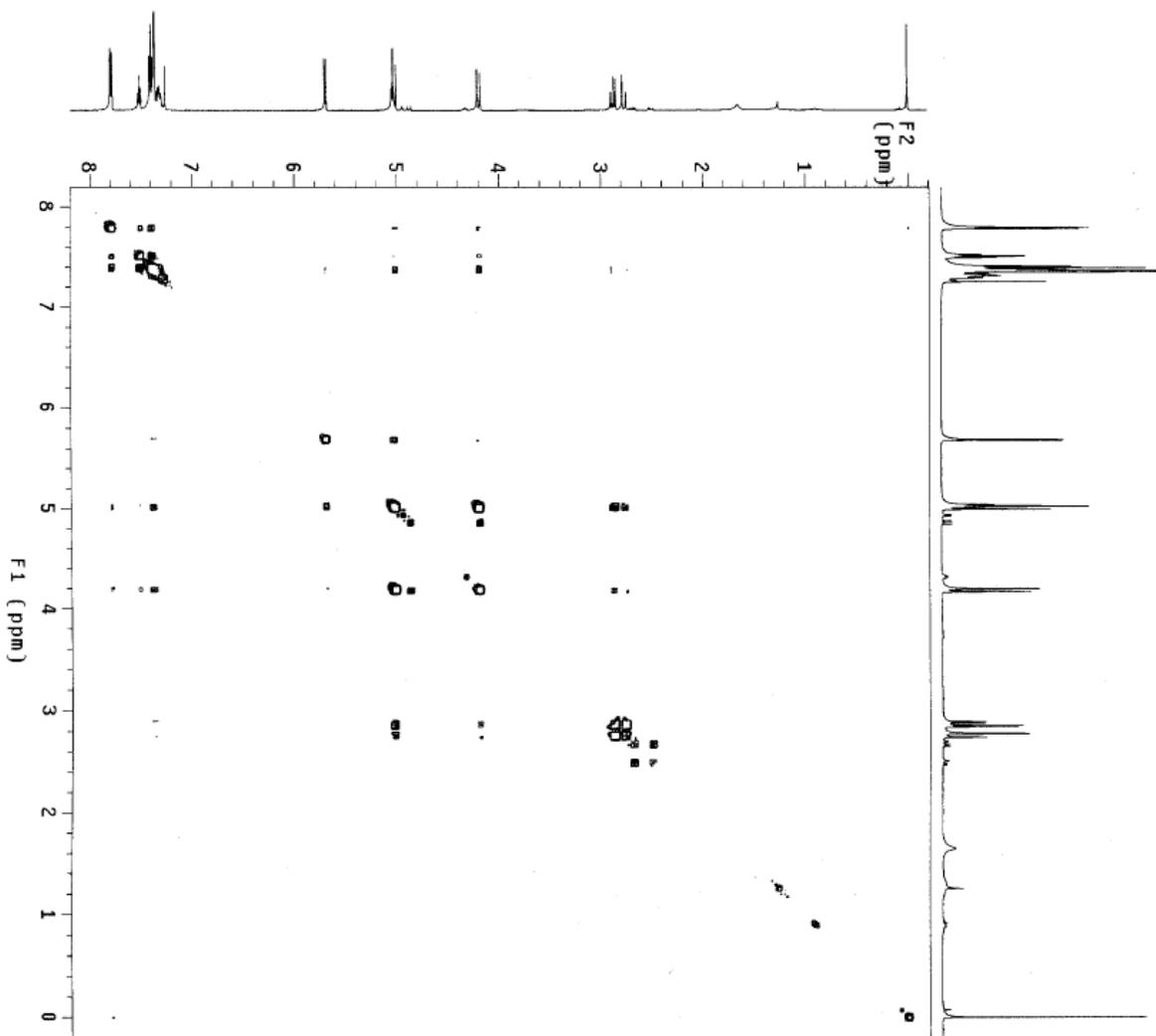


**Espectro de DEPT (125 MHz; CDCl₃, 25 °C) da
(3aS,6aS)-4-benzil-2-fenil-tetraidro-[1,3,2]dioxaborolo[4,5-b]pirrol-5-ona (183).**



**Espectro de RMN¹H (300 MHz; CDCl₃, 25 °C) da
(3aS,6aS)-4-benzil-2-fenil-tetraidro-[1,3,2]dioxaborolo[4,5-b]pirrol-5-ona (183).**

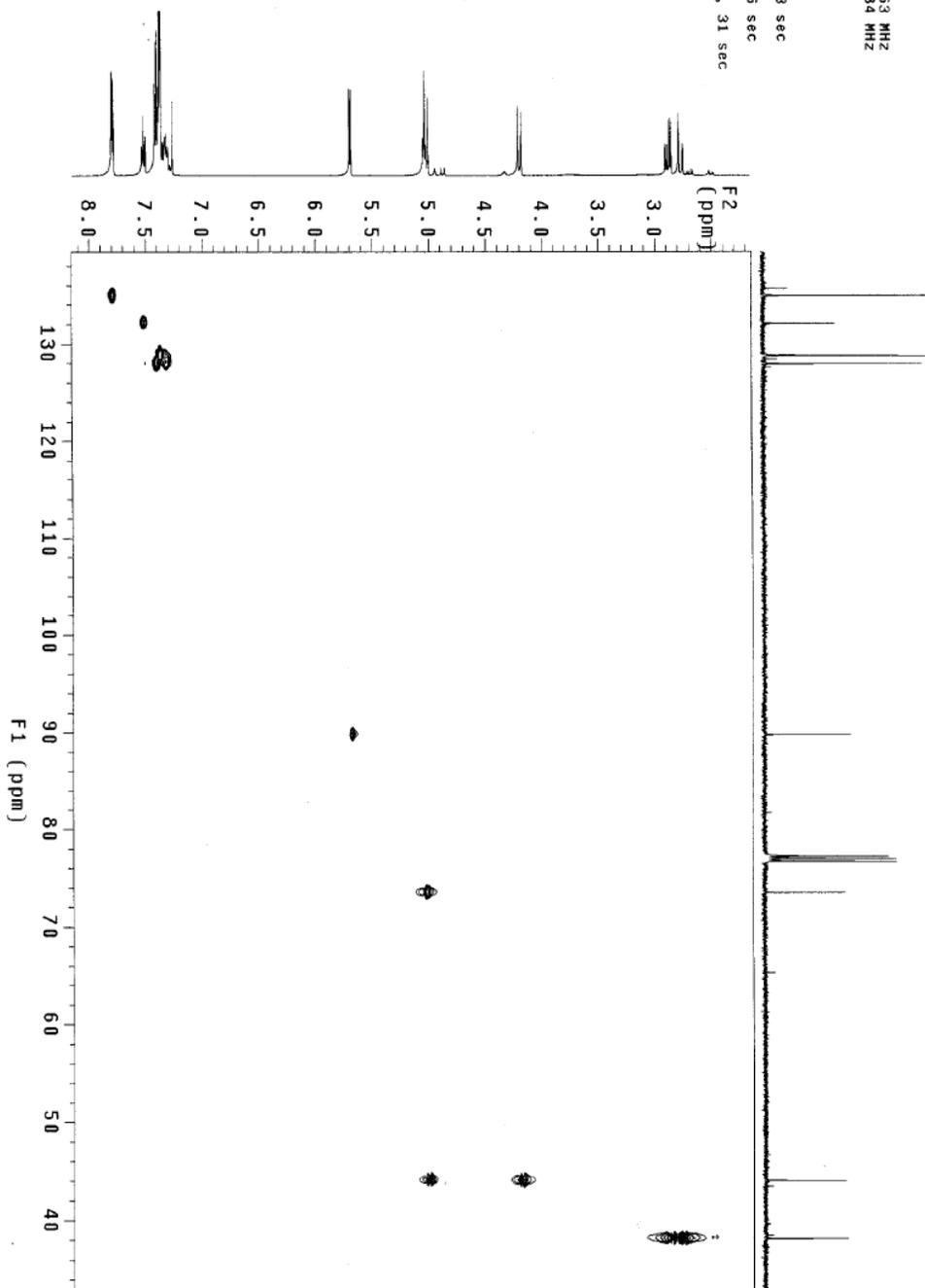
Angelo EXP100-2 cdcl3/tr1_res mar19ahmgCOSY
 Pulse Sequence: gCOSY
 Solvent: CDCl3
 Temp: 25.0 C / 298.1 K
 File: mar19ahmgCOSY
 INOVA-500 "hmr5um"
 Relax. delay 1.200 sec
 Acq. time 0.203 sec
 Width 5041.8 Hz
 2D Width 5041.8 Hz
 108 F2 F1 scans
 OBSERVE H1 489.8827679 MHz
 DATA PROCESSING
 Sg. sine bell 0.102 sec
 F1 DATA PROCESSING
 Sg. sine bell 0.025 sec
 F1 size 2048 x 2048
 Total time 12 min, 34 sec



Espectro de gCOSY (300 MHz; CDCl₃, 25 °C) da
 (3aS,6aS)-4-benzil-2-fenil-tetraido-[1,3,2]dioxaborolo[4,5-b]pirrol-5-ona (183).

AngeIo EXP100-2 cdc13/tr1_res mar20ahmHSQC
Pulse Sequence: HSQC
Solvent: CDCl3
Applicant: temperature
User: 1-14-87
File: mar20ahmHSQC
INOVA-500 "nmr.sun"

Relax. delay 1.000 sec
Acq. time 06.22 sec
Width 40.22 Hz
2D Width 29215.3 Hz
48 repetitions
2 x 128 increments
OBSERVE H1, 499.8827663 MHz
DECUPLE C13, 125.7086784 MHz
Power 50 dB
on during acquisition
off during delay
GARP-1 modulated
DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.103 sec
F1 DATA PROCESSING
Gauss apodization 0.006 sec
F1 size 2048 x 2048
Total time 4 hr, 21 min, 31 sec



**Espectro de HSQC (300 MHz; CDCl₃, 25 °C) da
(3aS,6aS)-4-benzil-2-fenil-tetraidro-[1,3,2]dioxaborolo[4,5-b]pirrol-5-ona (183).**

- Procedimento para investigação do mecanismo da reação de Matsuda-Heck por espectrometria de massas (ESI-MS e ESI-MS/MS).

1. Preparação da amostra.

Em um frasco tipo empendorff foi preparada solução de 7,2 mg de Pd₂dba₃.dba (6,2 nmol), 2,8 mg de tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio (**38**) em 3 mL de acetonitrila. O meio foi agitado em *shaker* e centrifugado. A amostra foi introduzida na fonte de ESI com auxílio de uma microseringa conectada a *sering pump* num fluxo de 30 µL.minuto⁻¹. O gás de dessolvatação utilizado foi N₂ num fluxo de 20 mL.min⁻¹. A *ion spray voltage* foi 5000 eV. O *declustering potencial* foi 1 eV e o *entrance potencial* foi 5 eV. Para os experimentos de CID a *collision cell exit potencial* foi 18 eV e a faixa de energia de colisão utilizada foi de 5 a 45 eV.

Nos experimentos em que as olefinas (**108**), (**111**) e (**112**) foram empregadas, estas só foram adicionadas à solução de Pd₂dba₃.dba e tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio (**38**) em acetonitrila, somente após 90 minutos de sua preparação. As condições de análise dessas amostras foram idênticas às aquelas descritas no parágrafo anterior.

- Procedimento para investigação do mecanismo da reação de Matsuda-Heck RMN.

1. Preparação da amostra.

Em um balão de fundo redondo contendo barra magnética para agitação foi preparada solução de 7,2 mg de Pd₂dba₃.dba (6,2 nmol), 2,8 mg de tetrafluoroborato de 4-metoxifenildiazônio (**38**) em 3 mL de acetonitrila. O meio foi agitado magneticamente por 5 minutos, filtrado por filtro Millipore para HPLC direto para um tubo de ressonância.