



Universidade Estadual de Campinas
Instituto de Química
Departamento de Química Orgânica

Dissertação de Mestrado

**Perspectivas mecanísticas de reações orgânicas catalisadas por
paládio: Heck, oxa-Heck e acoplamento de Buchwald-Hartwig por
ESI-MS/MS**

Boniek Gontijo Vaz

Orientador: Prof. Dr. Marcos Nogueira Eberlin

Campinas, 27 de fevereiro de 2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE
QUÍMICA DA UNICAMP

V477p	Vaz, Boniek Gontijo Perspectivas mecanísticas de reações orgânicas catalisadas por paládio: Heck, Oxa-Heck e acoplamento de Buchwald-Hartwig por ESI-MS/MS / Boniek Gontijo Vaz . -- Campinas, SP: [s.n], 2009. Orientador: Marcos Nogueira Eberlin. Dissertação - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química. 1. Mecanismos de reações catalisadas. 2. Paládio. 3. ESI-MS. I. Eberlin, Marcos Nogueira. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.
-------	--

Título em inglês: Mechanistic insights of organic reactions catalyzed by palladium: Heck, Oxa-Heck and Buchwald-Hartwig coupling by ESI-MS/MS

Palavras-chaves em inglês: Mechanisms of catalysed reactions, Palladium, ESI-MS

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Mestre em Química na área de Química Orgânica

Banca examinadora: Marcos Nogueira Eberlin (orientador), Fábio Gozzo (IQ-UNICAMP), Humberto Santos Milagre (IB-UNESP-Rio Claro)

Data de defesa: 27/02/2009

Aos meus pais pelo imenso esforço
para me proporcionar uma boa
educação, pelo amor, incentivo e
carinho.

Agradecimentos

- Primeiramente à Deus pelo Dom da vida
- Ao Prof. Dr. Marcos Nogueira Eberlin pela orientação, incentivo, amizade e confiança
- Ao Prof. Dr. Humberto M. Santos Milagre pela ajuda para realização deste trabalho, pelos conselhos e amizade.
- Aos colegas do Laboratório Thomson.
- Ao Prof. Dr. Paulo R. R. Costa pela colaboração.
- À minha família pelo apoio durante o período do mestrado.
- À Edna pela companhia, amor e carinho.
- À CNPq e FAPESP pela bolsa concedida
- Aos meus grandes amigos da turma QUB04!

Curriculum Vitae

Formação Acadêmica/Titulação

- 2007-2009** Mestrado em Química.
Universidade Estadual de Campinas, UNICAMP, Campinas, Brasil
- 2004 - 2007** Graduação em Química.
Universidade Federal de São Carlos, UFSCar, São Carlos, Brasil

Formação Complementar

- 2005-2007 Iniciação Científica**
Universidade Federal de São Carlos, UFSCar, São Carlos, Brasil
Bolsista CNPq

Artigos publicados em periódicos

1. Buarque, C. D.; Pinho, V. D.; Vaz, B. G.; da Silva, A. J. M.; Eberlin, M. N.; Costa, P. R. R. **Palladium Catalysed Oxy-Arilation of Olefins. Insights of its Mechanism by Electrospray Ionization Mass Spectrometry.** *Organic Letters* - Manuscript ID: ol-2008-015447
2. Amarante, G. W.; Milagre, H. M. S.; Vaz, B. G.; Ferreira, B. R. V.; Eberlin, M. N. Coelho, F. S. **The dualistic nature of the mechanism of the Morita-Baylis-Hillman reaction probed by electrospray ionization mass spectrometry.** *Journal of Organic Chemistry* - Manuscript ID: jo-2008-02578t
3. Vaz, B. G.; Eberlin, M. N.; Milagre, H. M. S.; **Probing the Mechanism of Hydrogen Transfer by Shvo's Catalyst in Chemoenzymatic Dynamic Kinetic Resolution via Electrospray Ionization Mass Spectrometry.** *Journal of American Chemical Society* -Manuscript ID: ja-2008-03760m

Apresentações orais em congressos

1. Vaz, B. G., Corrêa, A. G., Alvim Junior, J.
Síntese de Cumarinas com Potencial Aplicação no Tratamento de Doenças Tropicais. (XV Congresso de Iniciação Científica da UFSCar, 2007, São Carlos, Brasil)
2. Vaz, B. G., Alvim Junior, J., Corrêa, A. G.
Síntese de Cumarinas com Potencial Aplicação no tratamento de Doenças Tropicais. (XIV Congresso de Iniciação Científica da UFSCar, 2006, São Carlos, Brasil)

Trabalhos apresentados em Congressos

1. Vaz, B. G., Corilo, Y. E., Garcia, J. S., Ferreira, C. R., Saraiva, A. S., Pereira, R. C. L., Eberlin, M. N.

Petroleômica: Análise de petróleo sobre a nova óptica de FT-MS de altíssima resolução e exatidão., 2008. (Encontro Nacional de Química Forense, 2008, Ribeirão Preto, Brasil)

2. Milagre, H. M.S; Vaz, B. G., Eberlin, M. N.

Ruthenium and Enzyme Catalyzed Dynamic Kinetic Resolution of Secondary Alcohols. An ESI-MS/MS Mechanistic Study, 2008. (56th ASMS Conference on Mass Spectrometry, Denver, USA)

3. Vaz, B. G., Alvim Junior, J., Corrêa, A. G.

Synthesis of Coumarin Derivates using Suzuki Coupling Reaction, 2007. (12th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, Ipanema, Brasil)

4. Vaz, B. G., Corilo, Y. E., Eberlin, M. N.

The Fingerprint Reaction: Rapid Derivatization of beer carbonyl compounds and detection by ESI-MS, 2007. (2^o Congresso Brasileiro de Espectrometria de Massas, Campinas, Brasil)

5. Vaz, B. G., Alvim Junior, J., Corrêa, A. G., Fernandes, J. B., Bueno, O. C., Pagnocca, F. C., Almeida, R. N. A.

Síntese de derivados cumarínicos e inibição do fungo simbiote da formiga cortadeira Atta sexdens, 2006. (29^a Reunião da Sociedade Brasileira de Química, 2006, Águas de Lindóia, Brasil)

Resumo

A espectrometria de Massas por eletronspray (ESI-MS) tornou-se um método prático para o estudo de mecanismos reacionais em solução. Neste trabalho importantes reações catalisadas por paládio: reação de Heck-Mizoroki, *oxa*-Heck e o acoplamento de Buchwald-Hartwig foram monitoradas por ESI-MS visando interceptar espécies que comprovam as atuais propostas mecanísticas ou que abram caminho para novas propostas para estas reações. O monitoramento das reações foi realizado no modo off-line, acompanhamento da reação em intervalos pré-definidos de tempo, no qual alíquotas das soluções reacionais foram retiradas e diluídas em solventes apropriados e injetados por infusão direta no Q-TOF. Importantes intermediários reacionais destas reações foram interceptados por ESI-MS e caracterizados por ESI-MS/MS, o que possibilitou confirmar as espécies catalíticas responsáveis pela formação da ligação carbono-carbono na reação de Heck-Mizoroki, os principais intermediários para proposta mecanística desta reação e as atuais propostas da reação *oxa*-Heck e do acoplamento de Buchwald-Hartwig. No caso da reação *oxa*-Heck, os paladaciclos interceptados são os primeiros indícios experimentais para atual proposta mecanística desta interessante transformação.

Abstract

Electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS) has become a practical tool to study reaction mechanisms in solution. In this work important reactions catalyzed by palladium: Heck-Mizoroki reaction, *oxa*-Heck reaction and Buchwald-Hartwig coupling were monitored by ESI-MS to intercept transient intermediates that show the current mechanistic proposals or to open the way for new proposals for these reactions. These reaction was monitored in offline mode, whereas aliquots of the reaction solutions were withdrawn and diluted in appropriate solvents and injected by direct infusion at the Q-TOF in pre-defined intervals of time. Important intermediates from these reactions were intercepted by ESI-MS and characterized by its tandem version ESI-MS/MS, which allowed confirming the catalytic species responsible for the formation of carbon-carbon bond in the Heck-Mizoroki reaction, the main intermediaries mechanistic proposal from this reaction and the current proposals of *oxa*-Heck reaction and the Buchwald-Hartwig coupling. In *oxa*-Heck reaction, the intercepted palladacycles are the first experimental evidence for this current mechanistic proposal for this interesting transformation.

Índice

Lista de Abreviaturas.....	xii
Índice de Figuras.....	xiii
Índices de Esquemas.....	xvi
1. Introdução	1
1.1 Monitoramento de reações por espectrometria de massas.....	2
1.1.1 Monitoramento off-line.....	2
1.1.2 Monitoramento on-line.....	2
1.1.2.1 Micro reator on-line.....	3
1.2 Espectrometria de massas com ionização por electrospray – ESI-MS	4
1.3 Reações catalisadas por metais de transição.....	5
1.3.1 Reações catalisadas por paládio	6
1.3.2 Reações fundamentais dos reagentes e espécies de paládio.....	7
2. Objetivo	11
Capítulo 1 “<i>Perspectivas mecanísticas da reação Heck-Mizoroki por ESI-MS/MS</i>”	12
1.1 Introdução.....	13
1.1.1 Reação Heck-Mizoroki	13
1.2 Objetivos	15
1.3 Resultados e Discussão	16
1.3.1 Metodologia A.....	16
1.3.1.1 Monitoramento da reação Heck-Mizoroki utilizando a metodologia A por ESI-MS/MS.....	19
1.3.2 Metodologia B.....	26
1.3.2.1 Monitoramento da adição oxidativa da reação Heck-Mizoroki utilizando a metodologia B na presença de PPh ₃ por ESI-MS/MS	26
1.3.2.2 Monitoramento da reação Heck-Mizoroki utilizando a metodologia B na ausência de PPh ₃ por ESI-MS/MS.....	32
1.4 Conclusão	43

Capítulo 2 “*Perspectivas mecanísticas da reação oxa-Heck por ESI -MS/MS*”⁴⁵

2.1 Introdução	46
2.1.2 Reação oxa-Heck	46
2.2 Objetivos	48
2.3 Resultados e Discussão	48
2.3.1 Monitoramento da reação oxa-Heck na ausência de PPh ₃ por ESI(+)-MS/MS	49
2.3.2 Monitoramento da reação oxa-Heck na presença de PPh ₃ por ESI(+)-MS/MS	54
2.4 Conclusão	61

Capítulo 3 “*Perspectivas mecanísticas do acoplamento de Buchwald-Hartwig por ESI-MS/MS*”

62

3.1 Introdução	63
3.1.1 Acoplamento de Buchwald-Hartwig	63
3.2 Objetivos	65
3.3 Resultados e Discussão	65
3.3.1 Acoplamento de Buchwald-Hartwig	65
3.4 Conclusão	72
3. Conclusões Gerais	72

4. Parte Experimental	74
4.1 Equipamento	74
4.2 Solventes	74
4.3 Procedimento experimental	74
4.3.1 Procedimento experimental da reação Heck-Mizoroki	74
4.3.2 Procedimento experimental da reação oxa-Heck	75
4.3.3 Procedimento experiemeantal do acoplamento de Buchwald-Hartwig	76
4.4 Procedimento para os experimentos de ESI-MS	76

5. Anexos	77
------------------------	----

Lista de Abreviaturas

API – Ionização a pressão atmosférica
APCI – Ionização química a pressão atmosférica
APPI – Fotoionização a pressão atmosférica
BINAP – 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binafitil
CID – Dissociação induzida por colisão
DMA – Dimetilacetamida
DMF – Dimetilformamida
DPPF – 1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno
ESI-MS – espectrometria de massas por ionização de eletronspray
EXAFS – Extended X-ray Absorption Fine Structure
HOMO – *Highest Occupied Molecular Orbital*
HPLC – cromatografia líquida de alta eficiência
LUMO – *Lowest Unoccupied Molecular Orbital*
RMN ³¹P – ressonância magnética nuclear de fósforo 31
TOF – *turnover frequency*
TON – *turnover number*

Índice de Figuras

Figura 1. O micro reator para o monitoramento on-line de reações por ESI-MS	3
Figura 2. Ilustração esquemática de uma fonte de ionização por "Electrospray".	4
Figura 3. Estruturas dos paladaciclos formados quando tri- <i>orto</i> -toluilsfosfina é utilizada como ligante em algumas condições da reação de Heck-Mizoroki	18
Figura 4. Espectro ESI(-)-MS da solução reacional contendo 1a , estireno, Pd(OAc) ₂ , (<i>o</i> -tol) ₃ P e base, após a diluição em MeCN	20
Figura 5. Espectro ESI(+)-MS da solução reacional contendo 1a , estireno, Pd(OAc) ₂ , (<i>o</i> -tol) ₃ P e base, após a diluição em MeCN.	21
Figura 6. Espectros de ESI-MS/MS dos intermediários 6 , 8a e 8b interceptado da solução reacional contendo 1a , estireno, Pd(OAc) ₂ , (<i>o</i> -tol) ₃ P e base, após diluição em MeCN	22
Figura 7. Perfil isotópico dos intermediários 6 , 8a e 8b em comparação aos respectivos espectros simulados pelo software MassLynx	23
Figura 8. Espectro ESI-MS da solução reacional após a adição de 1a na solução contendo Pd(OAc) ₂ , Ag ₂ CO ₃ e PPh ₃ em acetona, após a diluição em MeCN.	27
Figura 9. Espectro de ESI-MS/MS do intermediário 15 interceptado da solução reacional contendo 1a , Pd(OAc) ₂ , Ag ₂ CO ₃ e PPh ₃ em acetona, após diluição em MeCN.	28
Figura 10. Perfil isotópico dos intermediários 12 , 13 , 14a , 14b e 15 em comparação aos respectivos espectros simulados pelo software MassLynx	29
Figura 11. Espectros de ESI(+)-MS da solução reacional – após 120 min de reação - contendo 1a , Pd(OAc) ₂ , Ag ₂ CO ₃ e uma das respectivas olefinas 11 (a), 22 (b) e 25 (c) em acetona, ambos após a diluição em MeCN.	36
Figura 12. Espectros de ESI(+)-MS/MS do complexo 19b (a), 22b (b) e 26b (c) interceptados da solução reacional contendo 1a , Pd(OAc) ₂ , Ag ₂ CO ₃ e as olefinas 11 , 22 e 25 , ambos após diluição em MeCN..	38
Figura 13. Comparação entre os espectros de ESI-MS dos intermediários interceptados da solução reacional contendo 1a , Pd(OAc) ₂ , Ag ₂ CO ₃ e as olefinas 11 , 22 e 25 com os espectros simulados pelo software MassLynx	39
Figura 14. Espectro de ESI(+)-MS da solução reacional de 28 com 35 na presença de Pd(OAc) ₂ e Ag ₂ CO ₃ em acetona, após diluição em MeCN.....	50
Figura 15. Espectro de ESI(+)-MS/MS do íon 37a interceptado da solução reacional de 28 com 35 na presença de Pd(OAc) ₂ e Ag ₂ CO ₃ em acetona, após diluição em MeCN.	51

Figura 16. Espectro de ESI(+)-MS da solução reacional de 35 com 42 na presença de Pd(OAc) ₂ e Ag ₂ CO ₃ em acetona, após diluição em MeCN.	52
Figura 17. Espectro de ESI(+)-MS/MS do íon 43a interceptado da solução reacional de 35 com 42 na presença de Pd(OAc) ₂ e Ag ₂ CO ₃ em acetona, após diluição em MeCN.	53
Figura 18. Espectro de ESI(+)-MS da solução reacional contendo: a) 35 , Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ e Ag ₂ CO ₃ em acetona, na ausência da olefina, b) após adição da olefina 28 ; ambos após diluição em MeCN.	56
Figura 19. Espectro de ESI(+)-MS/MS do íon 39 interceptado da solução reacional contendo: 35 , 28 , Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ e Ag ₂ CO ₃ em acetona, após diluição em MeCN.	58
Figura 20. Espectro de ESI(+)-MS/MS do íon 40 interceptado da solução reacional contendo: 35 , 28 , Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ e Ag ₂ CO ₃ em acetona, após diluição em MeCN.	59
Figura 21. Comparação entre os espectros de ESI-MS dos intermediários interceptados da solução reacional contendo 35 , Pd(OAc) ₂ , Ag ₂ CO ₃ , PPh ₃ , e as olefinas 28 e 42 com os espectros simulados pelo software MassLynx	60
Figura 22. Espectro de ESI-MS da solução reacional contendo Pd(OAc) ₂ / BINAP em tolueno, após diluição em MeCN	66
Figura 23. Espectro de ESI-MS da solução reacional - após 120 min de reação - contendo Pd(OAc) ₂ / BINAP, bromo benzeno, butilamina e KO- <i>t</i> -Bu em tolueno, após diluição em MeCN ...	67
Figura 24. Espectro de ESI(+)-MS/MS dos intermediários 50 , 53 e 54a da solução reacional – após 120 min de reação - contendo Pd(OAc) ₂ / BINAP, bromo benzeno, butilamina e KO- <i>t</i> -Bu em tolueno, após diluição em MeCN	69
Figura 25. Comparação entre os espectros de ESI-MS dos intermediários interceptados da solução reacional contendo 1b , Pd(OAc) ₂ , BINAP, KO- <i>t</i> -Bu e a amina 48 com os espectros simulados pelo software MassLynx.	70
Figura A1. Espectros de ESI(-)-MS/MS do íon <i>m/z</i> 351 (a), 487 (b), 663 (c) interceptados da solução reacional contendo 1a , estireno, Pd(OAc) ₂ , (<i>o</i> -tol) ₃ P e base, após diluição em MeCN	77
Figura A2. Espectro de ESI(+)-MS/MS do intermediário 12 interceptado da solução reacional contendo 1a , Pd(OAc) ₂ , Ag ₂ CO ₃ e PPh ₃ em acetona, após diluição em MeCN.	78
Figura A3. Espectro ESI(+)-MS/MS do intermediário 13 interceptado da solução reacional contendo 1a , Pd(OAc) ₂ , Ag ₂ CO ₃ e PPh ₃ em acetona, após diluição em MeCN.	78
Figura A4. Espectro de ESI(+)-MS/MS da espécie 14b interceptado da solução reacional contendo 1a , Pd(OAc) ₂ , Ag ₂ CO ₃ e PPh ₃ em acetona, após diluição em MeCN.	79
Figura A5. Espectro de ESI(+)-MS da solução reacional contendo 1a , Pd(OAc) ₂ , Ag ₂ CO ₃ e PPh ₃ em acetona, após diluição em MeCN.	79

Figura A6. Espectros de ESI(+)-MS da solução reacional contendo 1a , Pd(OAc) ₂ , Ag ₂ CO ₃ e a olefina 25 , após diluição em MeCN.	80
Figura A7. Espectros de ESI(+)-MS/MS do 18c interceptado das soluções reacionais de 1a , Pd(OAc) ₂ , Ag ₂ CO ₃ e a olefina 22 , após a diluição em MeCN.	80
Figura A8. Espectros de ESI(+)-MS/MS dos isotopólogos dos complexo 19b interceptado da solução reacional contendo 1a , Pd(OAc) ₂ , Ag ₂ CO ₃ e a olefina 11 , após a diluição em MeCN.	81
Figura A9. Espectros de ESI(+)-MS/MS dos isotopólogos dos complexo 23b interceptados da solução reacional contendo 1a , Pd(OAc) ₂ , Ag ₂ CO ₃ e a olefina 22 , após diluição em MeCN.	82
Figura A10. Espectros de ESI(+)-MS/MS dos isotopólogos dos complexo 26b interceptados da solução reacional contendo 1a , Pd(OAc) ₂ , Ag ₂ CO ₃ e a olefina 25 , após diluição em MeCN.	83
Figura A11. Espectro de ESI(+)-MS/MS do íon 38c interceptado da solução reacional contendo: 37 , Pd(OAc) ₂ e Ag ₂ CO ₃ e as olefinas 1 e 44 em acetona, após diluição em MeCN..	84
Figura A12. Espectro de ESI(+)-MS/MS do íon 15b interceptado da solução reacional contendo: 37 , Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ e Ag ₂ CO ₃ e as olefinas 1 e 44 em acetona, após diluição em MeCN..	84
Figura A13. Espectro de ESI(+)-MS/MS dos intermediários 52b , 51 e 54b da solução reacional contendo – após 120 min de reação - contendo Pd(OAc) ₂ / BINAP, bromo benzeno, butilamina e KO- <i>t</i> -Bu em tolueno, após diluição em MeCN.	85

Índice de Esquemas

Esquema 1. Mecanismo da reação de inserção de olefinas em complexos alquilpaládio.	9
Esquema 2. Mecanismo da eliminação redutiva em complexos alquilpaládio.	10
Esquema 3. Mecanismo da reação de β -eliminação de H.....	10
Esquema 4. Ciclo catalítico da reação Heck-Mizoroki.	15
Esquema 5. Metodologia A para o monitoramento de intermediários da reação Heck-Mizoroki	16
Esquema 6. Mecanismo da adição oxidativa de Pd^0L_2 em iodetos de arila.	17
Esquema 7. Mecanismo de fragmentação do íon de m/z 496.....	23
Esquema 8. Mecanismo proposto para a reação de Heck de 1a com estireno 2 catalisado por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ com os intermediários interceptados e caracterizados por ESI-MS/MS..	25
Esquema 9. Metodologia B para o monitoramento dos intermediários da reação Heck-Mizoroki ..	26
Esquema 10. Mecanismo de redução do $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ na presença trifenilfosfina proposto por Amatore.	30
Esquema 11. Mecanismo proposto por Amatore para dissociação do $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	30
Esquema 12. Formação do óxido de trifenilfosfina a partir de D2	31
Esquema 13. Mecanismo da quartenização da trifenilfosfina proposto por Heck	32
Esquema 14. Reação de Heck-Mizoroki entre 1a e as olefinas 11 , 22 e 25	33
Esquema 15. Proposta de De Vries para estabilização das espécies de Pd^0 em condições da reação Heck-Mizoroki que não utilizam ligantes	41
Esquema 16. Mecanismo proposto para reação de Heck-Mizoroki pela metodologia dados de ESI-MS/MS.	43
Esquema 17. Oxi-Arilação Intermolecular de Heck.....	46
Esquema 18. Oxi-Arilação Intramolecular de Heck.....	46
Esquema 19. Ciclo catalítico proposto para reação Oxa-Heck	47
Esquema 20. Reações Oxa-Heck avaliadas por ESI-MS	49
Esquema 21. Ciclo catalítico proposto para reação de oxiarilação de 28 com 35 catalisado por paládio a partir dos intermediários interceptados e caracterizados por ESI(+)-MS/MS.	54
Esquema 22. Mecanismo da reação de troca arílica.	57
Esquema 23. Ciclo catalítico proposto para acoplamento de Buchwald-Hartwig.....	63
Esquema 24. Mecanismo de redução do $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ no acoplamento de Buchwald-Hartwig proposto por Buchwald.....	65

Esquema 25. Acoplamento do bromobenzeno 1b com amina 48	65
Esquema 26. Ciclo do acoplamento de Buchwald-Hartwig proposto a partir dos dados obtidos de ESI(+)-MS/MS	71

1.Introdução

A espectrometria de massas têm se desenvolvido em uma velocidade fantástica, novas técnicas de ionização surgem e se popularizam muito rápido. Esse desenvolvimento é atribuído as técnicas de ionização a pressão atmosférica (API) como ionização por electrospray (ESI),¹ ionização química a pressão atmosférica (APCI)² e fotoionização a pressão atmosférica (APPI),³ que são capazes de investigar soluções líquidas viabilizando a investigação direta de reações químicas em solução.

Essas técnicas utilizadas para identificar espécies iônicas em solução abriram caminho para investigação de mecanismos de reações químicas por espectrometria de massas, tornando possível a detecção não somente de substratos e produtos da reação, como também de intermediários reacionais com tempo de vida curto em solução. Várias reações clássicas em química orgânica foram estudadas utilizando estas técnicas e incluem reações de substituição nucleofílica,⁴ acilação de Friedel-Crafts,⁵ cicloadição de Diels-Alder,⁶ reação de Wittig,⁷ reação de Stille,⁸ reação de Baylis-Hillman⁹ e reação de Heck-Matsuda.¹⁰

Neste trabalho, utilizando a habilidade da técnica de ESI-MS descrita anteriormente e baseando nos estudos de investigação de mecanismos reacionais já realizados pela mesma, importantes reações catalisadas por paládio foram monitoradas por esta técnica com a finalidade de interceptar e caracterizar intermediários destas reações, que possam comprovar os atuais ciclos catalíticos propostos para as mesmas.

¹ a) Whitehouse, C. M., Dreyer, R. N., Yamashita, M., Fenn, J. B. *Anal. Chem.* **1985**, 57, 675; b) Fenn, J. B., Mann, M., Meng, C.K., Wong, S. F., Whitehouse, C. K., *Science* **1989**, 246, 64.

² Horning, E. C., Carroll, D. I., Dzidic, I., Haegeler, K. D., Hornning, M.G., Stillwell, R. N. *J. Chromatogr. Sci.* **1974**, 12, 725.

³ Robb, D. B., Covey, T. R., Bruins, A. P. *Anal. Chem.* **2000**, 72, 3653; b) Kauppila, T. J.; Kuuranne, T.; Meurer, E.C., Eberlin, M.N., Kotiaho, T., Kostianen, R. *Anal. Chem.* **2002**, 74, 5470.

⁴ a) Bowie, J. H. *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 76. b) Riveros, J. M.; Jose, S. M.; Takashima, K. *Adv. Gas Phase Ion Chem.* **1985**, 21, 197. c) DePuy, C. H.; Gronert, S.; Mullin, A.; Bierbaum, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8650. d) Gozzo, F. C.; Ifa, D. R.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 3920. e) Davico, G. E.; Bierbaum, V. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1740. f) Girolardo, T.; Xavier, L. A.; Riveros, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 3588.

⁵ Speranza, M.; Sparapani, C. *Radiochim. Acta* **1981**, 28, 87.

⁶ a) Eberlin, M. N.; Cooks, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9226. b) Eberlin, M. N. *Int. J. Mass Spectrom.* **2004**, 235, 263. c) Castle, L. W.; Gross, M. L. *Org. Mass Spectrom.* **1989**, 24, 637. d) Bouchoux, G.; Nguyen, M. T.; Salpin, J.-Y. *J. Phys. Chem. A* **2000**, 104, 5778.

⁷ a) Juhlman, C. L.; James, C. F.; Wilkins, C. L.; Morton, T. H. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 2628. b) Lum, R. C.; Grabowski, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7823.

⁸ Santos, L. S.; Rosso, G. B.; Pilli, R. A.; Eberlin, M. N. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5809.

⁹ Santos, L. S.; Pavam, C. H.; Almeida, V. P.; Coelho, F. A. S.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 4330

¹⁰ Sabino, A. A.; Machado, H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 2514.

O motivo por estudar as referidas reações por ESI-MS está na dificuldade de efetuar os mesmos estudos por outras técnicas: métodos eletroquímicos¹¹, cinéticos¹², as quais não conseguem isolar e caracterizar as espécies transientes que é a prova fundamental para o mapeamento de um mecanismo reacional.

1.1 Monitoramento de reações por espectrometria de massas

Há duas possibilidades para estudar reações utilizando métodos API, monitoramento on-line e off-line. A primeira investigação por espectrometria de massas realizada on-line foi relatada em 1986, em reações eletroquímicas utilizando ionização por thermospray.¹³

1.1.1 Monitoramento on-line

Esse método possibilita a caracterização de produtos estáveis e intermediários reativos com tempo de vida de milissegundos. O reator acoplado on-line ao espectrômetro de massas é a própria seringa. Isso permite o *screening* da reação em tempo real, e o trapeamento das espécies transientes. Este sistema é ideal para o mapeamento de intermediários para reações rápidas.

1.1.1.1 Micro reator on-line¹⁴

O micro reator (Alltech, PEEK, mixint tee, Figura 1), disponível comercialmente, pode ser conectado diretamente ao capilar de ESI, permitindo cobrir tempos reacionais de 0.7 a 28 segundos em fluxo contínuo. Tempos reacionais mais longos podem ser obtidos pela introdução de um capilar de

¹¹ Acton, A.W., Allen, A.D., Antunes, L.M., Fedorov, A.V., Najafian, K., Tidwell, T.T. and Wagner, B.D. *Journal of the American Chemical Society*, **2002**, 124, 13790.

¹² Crooks, J.E. Kinetics of reactions in solution: Part II. Fast reactions. *Annual Reports in the Progress of Chemistry. Section C: Physical Chemistry*. Royal Society of Chemistry, UK, **1982**, vol 69 Cap. 3, p. 41.

¹³ Hambitzer, G.; Heitbaum, J. *Anal. Chem.* **1986**, 58, 1067.

¹⁴ a) Meyer, S.; Metzger, J. O.; *Ana. Bioanal. Chem.* **2003**, 377, 1108. b) Meyer, S.; Koch, R.; Metzger, J. O.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4700.

transferência de sílica fundida de tamanho variável entre o micro reator e o capilar de ESI. A reação química ocorre pela mistura de dois fluídos líquidos, contendo o substrato e o reagente, muito próximo da fonte de ionização. No momento da mistura das duas soluções a reação é iniciada e o espectro de massas da reação sob condições estacionárias pode ser adquirido.¹²

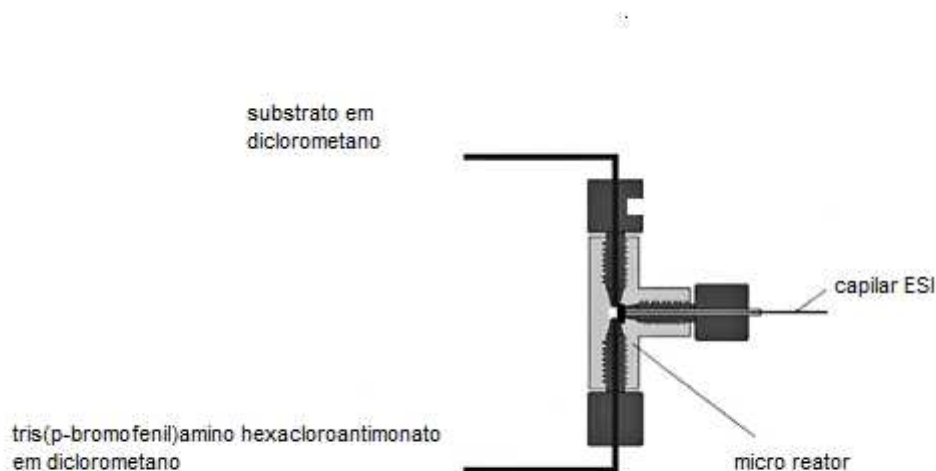


Figura 1. O micro reator para o monitoramento on-line de reações por ESI-MS

1.1.2 Monitoramento off-line

Consistem no acompanhamento da reação em intervalos pré-definidos de tempo. Este acompanhamento pode dar-se-á pela adição gradual dos reagentes, visando interceptar os intermediários formados em cada etapa, ou pelo monitoramento da formação dos produtos durante o progresso da reação. Alíquotas do meio reacional são retiradas e diluídas em um solvente apropriado para serem injetadas no espectrômetro de massas. Sua detecção depende da concentração dos intermediários no meio reacional e do tempo de vida destes.

1.2 Espectrometria de massas com ionização por electrospray-ESI-MS

Em ESI moléculas de baixa ou alta massa molecular, alta polaridade e complexidade estrutural são facilmente ionizadas e analisadas por espectrometria de massas.¹⁵ Nesta técnica as espécies do analito são ionizadas em solução e transferidas para fase gasosa como espécies isoladas, geralmente na forma de moléculas protonadas ou cátions (modo positivo), ou ainda moléculas desprotonadas ou ânions (modo negativo).¹⁶

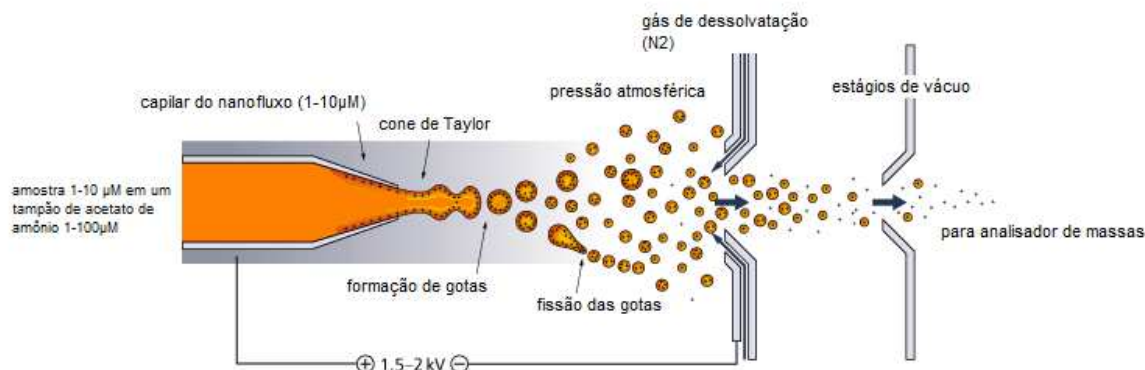


Figura 2: Ilustração esquemática de uma fonte de ionização por "Electrospray".

ESI é produzido aplicando um campo elétrico forte, sob pressão atmosférica, ao líquido que passa pelo capilar em um fluxo baixo ($1-10 \mu\text{Lmin}^{-1}$) (Figura 2). O campo elétrico é obtido pela diferença de potencial aplicada ($1-6 \text{ Kv}$) entre o capilar e o contra-eletrodo separado por $0,3 - 2 \text{ cm}$, produzindo um campo elétrico na ordem de 10^6 Vm^{-1} . Este campo induz o acúmulo de cargas na superfície do líquido ao final do capilar, onde formará gotas altamente carregadas. Um gás injetado coaxialmente permite a dispersão das mesmas, formação do *spray*, em um espaço limitado. Essas gotas atravessam uma corrente de gás

¹⁵ Yamashita, M.; Fenn, J.B., *Phys. Chem.*, **1988**, 88, 4451.

¹⁶ Yamashita, M.; Fenn, J.B., *Phys. Chem.*, **1988**, 88, 4671. (b) Loo, J.A., Udseth, H.R.; Smith, R.D., *Anal. Biochem.*, **1989**, 179, 404.

quente (gás de dessolvatação), o mais comum é o nitrogênio, ou passam por um capilar aquecido para remover as últimas moléculas de solvente.

O solvente evapora e o volume das gotas é reduzido, o que provoca um aumento na repulsão entre os íons de mesma carga, formam-se gotas contendo apenas um íon (modelo CRM – *Charged Residue Model*)¹⁷ ou os íons evaporam (são “ejetados”) das gotas para fase gasosa (modelo IEM – *Ion Evaporation Model*).¹⁸

As cargas dos íons gerados por ESI não reflete o estado de cargas dos compostos em solução, mas é o resultado do acúmulo de cargas nas gotas e a modificação de cargas pelo processo eletroquímico que ocorre no capilar. Isto foi claramente demonstrado por experimentos reportados por Fenselau *et. al.*¹⁹ Eles demonstraram que os íons negativos da mioglobina poderiam ser observados em pH 3, enquanto que os cálculos apontavam que somente 1 molécula por 3500 poderia possuir uma carga negativa na solução original neste pH. Este resultados demonstram o processo de acúmulo de cargas nas gotas sob influência do campo elétrico. Entretanto, a extração das cargas negativas é possível se, no mesmo tempo, o número de cargas positivas estiver eletroquimicamente neutras no capilar.

1.3 Reações catalisadas por metais de transição

O uso de compostos ou complexos de metais de transição como reagentes ou catalisadores em síntese orgânica possuem grande importância, devido ao emprego destes em síntese de moléculas complexas desde a escala preparativa à industrial. A aplicação desses compostos ou complexos em reações orgânicas está na preparação de novas moléculas naturais de grande atividade biológica, cuja síntese por métodos convencionais é onerosa.²⁰

¹⁷ Watkins, P. F. E.; Jardine, I.; Zhou, J. X. G., *Biochem. Soc. Trans.* **1991**, 19, 957

¹⁸ Covey, T. R.; Huang, E. C.; Henion, J. D., *Anal. Chem.* **1991**, 63, 1193

¹⁹ Kelly, M.A.; Vestling, M.M.; Fenselau, C.; Smith, P.B., *Org. Mass Spectrom.*, **1992** 27, 1143.

²⁰ Mats Larhed; Anders Hallberg in *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; 1st ed. Negishi, E.; Meijere, A. D., Eds.; Wiley-Interscience, **2002**; Volume1, 1142.

A química dos compostos ou complexos de metais de transição difere mecanisticamente da tradicional química orgânica,²¹ visto que há um conjunto de processos para resultar na formação de uma ligação. Desse modo, é fundamental realizar estudos mecanísticos de reações catalisadas por estes metais para o entendimento desses processos.

1.3.1 Reações catalisadas por paládio

O paládio é o mais útil e versátil dentre os vários metais de transição utilizados em síntese orgânica.²² Os catalisadores de paládio oferecem uma variedade de possibilidades para formação de ligações carbono-carbono que nenhum outro metal de transição pode oferecer.²³ A segunda característica destes reagentes e catalisadores de paládio é a grande tolerância a muitos grupos funcionais: carbonilas, carboxilas, ésteres, hidroxilas e aminas;²⁴ reações que envolvam o uso deste reagentes com substratos contendo estes grupos apresentam bons rendimentos sem a necessidade de protegê-los. Contudo deve-se ter cuidado ao realizá-las, visto que alguns catalisadores e reagentes de paládio são sensíveis ao oxigênio e ácidos.

O tamanho do átomo de paládio é um fator importante que descreve as inúmeras propriedades químicas deste elemento como a estabilidade moderada dos compostos organopaládio e a seletividades das reações catalisadas por ele.¹⁵ Sendo um elemento do grupo 10, o Pd forma complexos d^{10} e d^8 de estado de oxidação baixo. Os estados de oxidação 0 e 2 são comuns, contudo há outros, como 1, 3 e 4. Como ultimo metal de transição do bloco *d* ele provê rapidamente um orbital vazio, o qual é utilizado por espécies nucleofílicas. Uma das consequências disto é a alta afinidade do paládio por compostos contendo ligações π , como alcinos, alcenos e arenos, além da imediata formação de ligações a partir dos elétrons não ligantes de aminas, iminas, nitrilas, fosfinas, fosfitos e vários outros doadores: N, P, S e O. Os compostos de paládio com

²¹ McQuillin, F. J.; Parker, D. G.; Stephenson, G. R.; *Transition metal organometallics for organic synthesis*, Cambridge University Press, 1991, 1.

²² Livingstone, S. E., *Comp. Inorg. Chem.*, **1973**, 3, 1163, 1274.

²³ Lipshutz, B. H. in *Organometallics in Synthesis*, M. Schlosser, Ed., Wiley, New York, **1994**, 283.

²⁴ (a) Gardner, S.; Wright, D., *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 163 (b) Makabe, H.; Negishi, E., *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 969.

maior aplicação em catálise são os sais de Pd(II) e complexos de Pd(0).²⁵ Os compostos de Pd(II) são usados como agentes oxidantes, ou como precursores para complexos de Pd(0). Já os complexos de Pd(0) são sempre usados como agentes catalíticos. Enquanto os compostos de Pd(II) como PdCl₂ e Pd(OAc)₂ são estáveis em condições ambientes, os complexos de Pd(0) necessitam de atmosfera inerte, visto que são reativos.

1.3.2 Reações Fundamentais dos reagentes e espécies de paládio

Na química do paládio há algumas reações fundamentais que fazem parte da catálise, as quais ocorrem em qualquer processo onde este elemento atue como catalisador. São elas: adição oxidativa, inserção, eliminação redutiva e β -eliminação de hidreto.

(1) Adição Oxidativa

O termo adição oxidativa²⁶ na química de organometálicos é a designação para adição de uma molécula X-Y ao Pd⁰ com clivagem da ligação covalente, formando duas novas ligações. Dois elétrons do paládio estão envolvidos na ligação, assim o estado de oxidação do paládio aumenta em duas unidades.

Segundo a regra dos 18-elétrons,²⁷ a qual enuncia que um complexo estável de Pd(0) é obtido quando a soma de todos os elétrons *d* do paládio com os elétrons dos ligantes for igual a dezoito. Complexos que obedecem a essa regra são ditos saturados.

A adição oxidativa ocorre em complexos insaturados. Por exemplo, em uma reação em que o complexo saturado Pd(PPh₃)₄ é utilizado, primeiro ocorre uma dissociação reversível *in situ* em solução formando a espécie insaturada de 14-elétrons, Pd(PPh₃)₂, a qual é capaz de proceder a adição oxidativa¹⁵. Em muitos

²⁵ J. P. Collman, L. S. Hegedus, J. R. Norton, and R. G. Finke, *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, 2nd ed., University Science Books, Mill Valley, CA, **1987**, 989 pp.

²⁶ (a) Amatore, C.; Pfluger, F., *Organometallics*, 1990, **9**, 2276. (b) Portnoy, M.; Milstein, D., *Organometallics*, **1993**, 12, 1665. (c) Roy, A. H., Hartwig, J. F., *Organometallics*, **2004**, 23, 1533.

²⁷ Huheey, J.E.; Keiter, E.A.; Keiter, R.L., "Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity", Harper Collins, New York, **1993**

casos, a dissociação para formar sítios de coordenação livres é a primeira etapa das reações catalisadas. Esta valência incompleta provê ao complexo de paládio sítios eletrofílicos ou ácidos, servindo como orbital molecular desocupado de menor energia LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) que poderá ser ligado por orbitais não ligantes de uma base de Lewis ou de um nucleófilo, os quais atuam como orbital molecular ocupado de maior energia HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*). A grande maioria das reações catalisadas por Pd são processos concertados onde a simetria orbitalar e o alinhamento destes são importantes.

A adição oxidativa é facilitada por alta densidade eletrônica no paládio,²⁸ ligantes σ -doadores como R_3P ligados ao paládio facilita esta etapa. Na adição oxidativa envolvendo haletos orgânicos, por exemplo, Pd é oxidado por dois elétrons, enquanto os haletos orgânicos são reduzidos por dois elétrons. Assim, espera-se que haletos orgânicos contendo grupos eletrodeficientes acelere a etapa de adição oxidativa. A mesma razão também prediz o efeito de grupos eletrodoadores nos ligantes do Pd que favorece uma etapa oxidativa mais rápida.

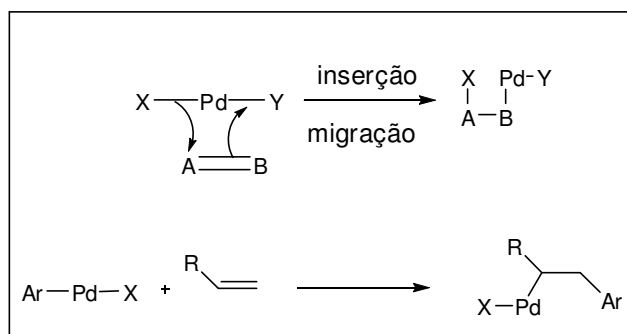
(2) Inserção

A reação de um reagente de Grignard²⁹ com compostos carbonílicos podem ser entendidas como uma inserção de uma ligação insaturada C=O, na ligação Mg-carbono, para formar o alcóxido de magnésio. Similarmente, vários ligantes insaturados como alcenos, alcinos e CO, formalmente inserem em ligações Pd-ligantes em complexos de paládio formando um complexo alquilpaládio. A reação de inserção³⁰ poderia ser entendida como a migração de um ligante adjacente do Pd à ligação Pd-ligante insaturado (Esquema 1).

²⁸ Qadir, M.; Mochel, T.; Hii, K.K. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 7975.

²⁹ Grignard, V.; *Compt. Rend.*, **1900**, 130, 1322.

³⁰ Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V., *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009.



Esquema 1. Mecanismo da reação de inserção de olefinas em complexos alquilpaládio.

A inserção é um processo reversível, onde dois tipos são conhecidos: α,β (ou 1,2) e α,α (ou 1,1). O tipo mais observado é a α,β ; como a inserção de ligações insaturadas, alcenos e alcinos, em complexos de metais de transição.

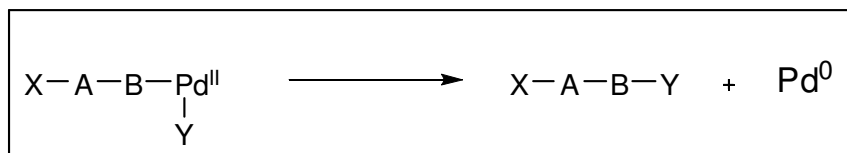
A velocidade da reação de inserção é controlada por diversos fatores, principalmente por efeitos eletrônicos e estéricos. Quando complexos catiônicos são usados a inserção de um alceno ocorre mais rápido.³¹ Para migração, uma coordenação *cis* é necessária, ligantes bidentados, como BINAP, aceleram esta etapa.

(3) *Eliminação Redutiva*

A eliminação redutiva³² (Esquema 2) na química de organometálicos é um processo de decomposição unimolecular e reversível à adição oxidativa. Envolve a perda de dois ligantes em configuração *cis* do complexo alquilpaládio e a combinação dos mesmos fornece o produto. Em outras palavras, o acoplamento de dois ligantes *cis* libera o produto na ultima etapa do ciclo catalítico. Na redução tanto o número de coordenação como o estado de oxidação são diminuídos em duas unidades.

³¹ Brumbaugh, J. S.; Whittle, R. R.; Parvez, M.; Sen, A., *Organometallics*, **1990**, 9, 1735–1747.

³² Beller, M.; Riermeier, T. H., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1998**, 29–35.

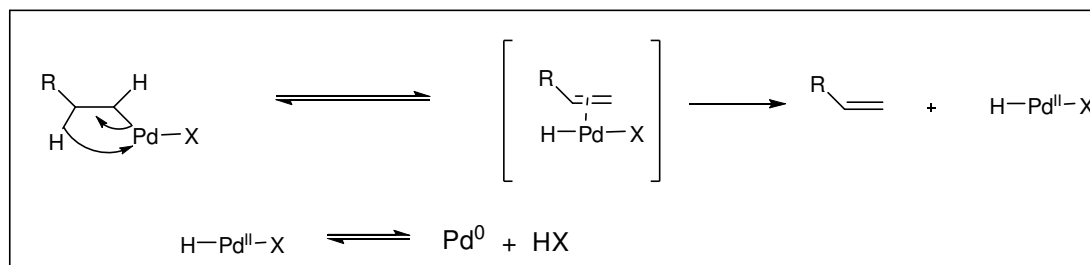


Esquema 2. Mecanismo da eliminação redutiva em complexos alquilpaládio.

(4) β -Eliminação de hidreto

Outra etapa final do ciclo catalítico é a eliminação³³ *syn* de hidreto pelo carbono na posição β ao paládio em um complexo alquilpaládio (Esquema 3), levando a formação de um hidreto (H-Pd-X) e um alceno. Trata-se de uma anti-eliminação, reação contrária a reações E1 e E2.

A inserção de um alceno ao Pd(II) para formar o complexo alquilpaládio e a β -eliminação de hidreto do mesmo complexo, além de processos reversíveis, são processos competitivos, enquanto a eliminação redutiva é favorecida pela configuração *cis* a β -eliminação de hidreto é favorecida pela configuração *trans* do complexo dialquilpaládio.



Esquema 3: Mecanismo da reação de β -eliminação de hidreto.

³³ (a) S. Brase and A. de Meijere, in *Metal-catalysed Cross-Coupling Reactions*, ed. F. Diederich and P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**; (b) J. T. Link and L. E. Overman, in *Metal-catalysed Cross-Coupling Reactions*, ed. F. Diederich and P. J. Stang, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**;

2. Objetivo Geral

O presente trabalho teve como objetivo monitorar os mecanismos das reações catalisadas por paládio: Heck-Mizoroki, oxa-Heck, acoplamento Buchwald-Hartwig por espectrometria de massas de ionização por eletronspray (ESI-MS, visando interceptar espécies que possam comprovar os atuais mecanismos ou abrir caminho para novas propostas mecanísticas.

Capítulo 1

Perspectivas mecanísticas da reação Heck-Mizoroki por ESI-MS/MS

1.1 Introdução

1.1.1 Reação de Heck-Mizoroki

Na década de 1970, T. Mizoroki e R.F Heck descobriram independentemente que haletos arílicos, benzílicos e estirílicos reagem com olefinas em temperaturas elevadas na presença de aminas, como base, sob quantidades catalíticas de Pd(0) para formar olefinas arílicas, benzílicas e estirílicas.³⁴ Atualmente estas reações são referidas como *reação de Heck-Mizoroki*.

A reação de Heck-Mizoroki originalmente envolvia a arilação de olefinas com sais de mercúrio.³⁵ Quando Heck³⁶ e Mizoroki^{31b} descobriram que iodetos de arila poderiam ser usados como substitutos para os sais de mercúrio e que esta modificação mantêm o estado de oxidação do paládio utilizado permitiu-se o uso de quantidades catalíticas de paládio na ausência de re-oxidantes. Graças a esta adaptação, houve um grande avanço no desenvolvimento desta reação transformando-a em uma das mais importantes em síntese orgânica.³⁷

A reação Heck-Mizoroki é apropriada para a preparação de olefinas dissubstituídas a partir de monosubstituídas. A natureza eletrônica dos substituintes infere apenas no rendimento reacional, sendo que grupos eletrodoadores e retiradores podem ser usados, contudo grupos eletrodeficientes apresentam rendimentos maiores. As condições reacionais toleram uma gama de grupos funcionais: ésteres, éteres, ácidos carboxílicos, nitrilas, fenóis, dienos, etc. A reação é fortemente influenciada pela substituição das olefinas, sendo que olefinas mais substituídas à reação processa lentamente. A natureza do grupo X, (Esquema 4, página 15) grupo de saída, do componente arílico ou vinílico é muito importante na velocidade de troca, apresentando a seguinte ordem: I>Br~OTf>>Cl.

O paládio usado na reação Heck-Mizoroki é proveniente de complexos de Pd(0) como Pd(PPh₃)₄, Pd(dba)₂ e Pd₂(dba)₃, ou sais de paládio(II) como

³⁴ a) Heck, R.F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 5518-5526, b) Mizoroki, T., Mori, K., Ozaki, A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 581.

³⁵ Heck, R. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 6896

³⁶ Heck, R. F.; Nolley, J. P.; *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320

³⁷ Burello, E.; Rothenberg, G., *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 1334

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$.³⁸ Os solventes mais freqüentes são DMF (dimetilformamida), DMA (dimetilacetamida) e tolueno, entretanto para condições que toleram temperaturas menores, acetona e acetonitrila são utilizadas. A adição de ligantes, trifenilfosfina (PPh_3) e tri(*o*-toluil)fosfina, têm a finalidade de aumentar a seletividade, estabilidade e reatividade das espécies catalíticas em solução³⁹.

Na maioria dos casos, o catalisador é gerado através da redução *in situ* do precursor paládio(II) à espécies de paládio (0) que são cataliticamente ativas. Há uma variedade de métodos para redução dos sais de paládio (II) à paládio (0), incluindo tratamento com boridreto de sódio,⁴⁰ hidrazina,⁴¹ fenil e metil lítio⁴² e métodos eletroquímicos.⁴³ Contudo o método mais utilizado é o uso de trifenilfosfina como agente redutor^{44,41} e o mecanismo desta redução já foi estudado por métodos eletroquímicos por Amatore.⁴⁵ A tri-*orto*-toluilfosfina também é utilizada como agente redutor, entretanto o mecanismo proposto de redução é mais complexo e difere do mecanismo apresentado para a redução com o uso de trifenilfosfina. A proposta é baseada na formação de paladaciclos que favorece a formação lenta de espécies de paládio (0) via processos de decomposição.

Devido ao imenso leque de condições reacionais, o mecanismo da reação Heck-Mizoroki não é totalmente compreendido, visto que o caminho exato depende das condições reacionais. O Esquema 4 apresenta de maneira simplificada um mecanismo geral, que inicia com a geração de $\text{Pd}(0)$ e uma adição destas espécies ao haleto formando o complexo arilpaládio, o qual por uma inserção da olefina forma o complexo alquilpaládio que por uma β -eliminação de hidreto forma a olefina substituída e o hidreto de paládio, que na presença da base regenera a espécies de paládio (0). A etapa determinante do ciclo é a adição oxidativa de Pd^0 na ligação C-X, (X = Br e Cl) e a inserção da olefina no caso de iodetos de arila. Graças às várias observações experimentais, ciclos catalíticos

³⁸ Knowles, J. P.; Whiting, A.; *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 31

³⁹ Dieck, H. A.; Heck, R. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 1133

⁴⁰ Malatesta, L.; Angoletta, M.; *J. Chem. Soc.* **1957**, 1186

⁴¹ Coulson, C. R.; *Inorg. Synth.* **1970**, 13, 121

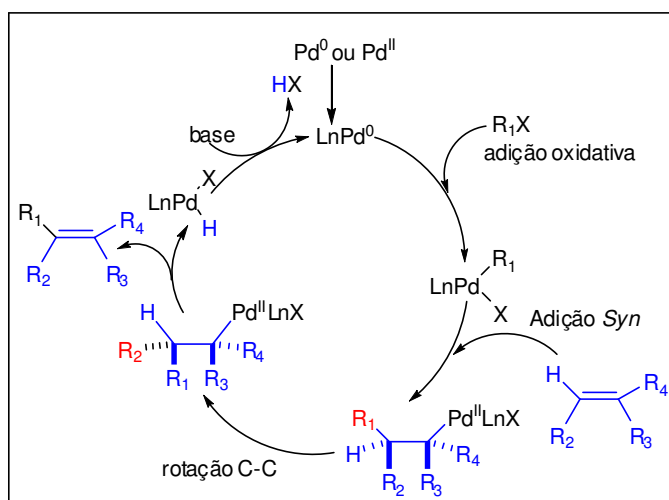
⁴² Negish, E.; Takahashi, T.; Akiyoshi, K.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1338

⁴³ Amatore, C.; Azzabi, M.; Jutand, A., *J. Organomet. Chem.*, **1989**, 363, C41

⁴⁴ Amatore, C.; Jutand, A.; M. A. M'Barki, *Organometallics*, **1992**, 3009.

⁴⁵ Amatore, C.; Carre, E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A., *Organometallics*, **1995**, 14, 1818.

detalhados que mostram espécies aniônicas, catiônicas ou neutras foram propostos.⁴⁶



Esquema 4. Ciclo catalítico da reação de Heck-Mizoroki

1.2 Objetivos

O estudo mecanístico por ESI-MS/MS da reação de Heck-Mizoroki teve por objetivo avaliar duas metodologias distintas desta reação, designadas neste trabalho por metodologia A e B, com finalidade de interceptar intermediários que comprovem os dois ciclos catalíticos propostos para esta reação, um ciclo neutro ou aniônico e outro catiônico, bem como o monitoramento da redução do $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ na presença de trifenilfosfina e tri-*orto*-toluilsfosfina.

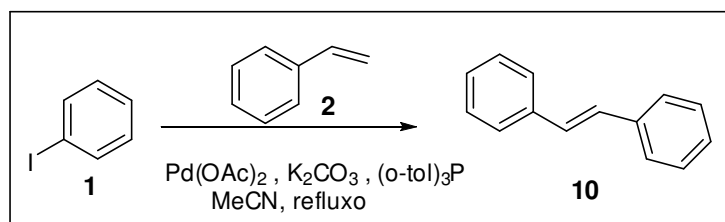
⁴⁶ a) Amatore, C., Jutand, A., *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 314-321; b) Whitecombe, N. J., Hii, K. K., Gibson, S.E, *Tetrahedron* **2001**, 57, 7449-7476.

1.3 Resultados e Discussão

1.3.1 Metodologia A

A metodologia A,⁴⁷ apresentada no Esquema 5, envolve o uso de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como sal de paládio (II), precursor de espécies de $\text{Pd}(0)$, tri-*orto*-toluilsfosfina como agente redutor e ligante, carbonato de potássio como base e acetonitrila como solvente para o acoplamento do haleto **1a** com o estireno **2**. Presume-se que nesta condição o mecanismo processe por um modo neutro ou aniônico.

O uso da tri-*orto*-toluilsfosfina em detrimento a trifenilfosfina teve por finalidade favorecer a etapa de adição oxidativa,⁴⁸ cuja cinética é favorecida por ligantes eletrodoadores e por bons grupos de saída como iodeto; evitar a formação de paládio preto cuja formação é comum em reações que utilizam trifenilfosfina como ligantes e estudar o mecanismo de redução do paládio (II) à paládio (0) utilizando esta fosfina como agente redutor, cujo mecanismo difere da redução com o uso da trifenilfosfina.



Esquema 5. Metodologia A para o monitoramento de intermediários da reação Heck-Mizoroki.

O efeito da tri-*orto*-toluilsfosfina na etapa de adição oxidativa, a segunda etapa após a formação das espécies de paládio (0), foi perfeitamente explicado por Fauvarque⁴⁹ após a realização de estudos cinéticos, os quais demonstraram o estado de transição e efeitos eletrônicos atuantes nesta etapa. Este estudo concluiu que substituintes eletrodeficientes ligados ao anel aromático do haleto

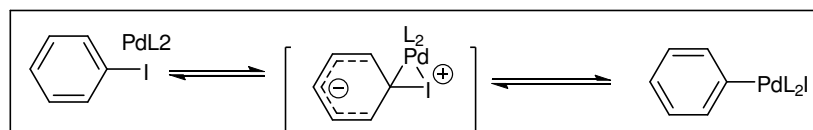
⁴⁷ Burello, E.; Rothenberg, G., *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 1334-1340

⁴⁸ Amatore, C.; Carre, E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A., *Organometallics*, **1995**, 35, 2359

⁴⁹ Fauvarque, J.F.; Pfluger, F.; Troupel, M., *J. Organomet. Chem.*, **1981**, 208, 419.

aceleram a reação bem como o aumento de densidade eletrônica no paládio, especialmente por fosfinas com grupos doadores.

O estudo também demonstrou que o estado de transição (Esquema 6) é formado por uma inicial coordenação η^2 do anel arílico ao paládio,⁵⁰ explicando a reatividade relativa de iodetos, brometos e cloretos arílicos, sugerindo que o iodo eletropositivo é o melhor ligante para o paládio nestas condições.



Esquema 6. Mecanismo da adição oxidativa de Pd^0L_2 em iodetos de arila

A tri-*orto*-toluulfosfina é resistente a condições oxidantes, ou seja, na presença do ar atmosférico não é oxidada com tanta facilidade como a trifenilfosfina, por consequência, a formação *in situ* de espécies de paládio(0) é mais lenta em comparação ao uso da trifenilfosfina, visto que a força termodinâmica que dirige a redução do Pd(II) à Pd(0) com auxílio de fosfinas é a formação da ligação fósforo-oxigênio,⁵¹ que na tri-*orto*-toluulfosfina é desfavorecida por efeitos eletrônicos e estéricos. Estudos feitos por Amatore⁴³ comprovaram que a redução é mais rápida para fosfinas eletrodeficientes, visto que parâmetros positivos da constante de Hammet foram obtidos quando triarilfosfinas *para*-substituídas foram utilizadas nestas reações.

É relatado que o uso da tri-*orto*-toluulfosfina como agente redutor e ligante, utilizando com substratos iodetos de arila, formam-se os paladaciclos **4** e **5**⁵² (Figura 3), os quais já foram considerados como os responsáveis pela catálise da reação, visto a possibilidade do ciclo catalítico processar por um caminho que favoreça a transformação Pd(II) a Pd(IV).⁵³ Entretanto esta proposição apesar de

⁵⁰ Ahlquist, M.; Fristrup, P.; Tanner, D.; Norrby, P.-O., *Organometallics*, **2006**, 25, 2066.

⁵¹ Brown, J. M.; Hii, K. K., *Angew. Chem. Int Ed.* **1996**, 35, 657.

⁵² (a) Beller, M.; Riermeier, T. H., *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 29. (b) Beller, M.; Riermeier, T. H., *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6535.

⁵³ (a) Shaw, B. L.; Perera, S. D.; Staley, E. A. *Chem. Commun.*, **1998**, 1361. (b) Ohff, M. A.; van der Boom, M. E.; Milstein, D.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 1168.

ser relatada, nunca foi comprovada experimentalmente, apenas cálculos teóricos foram feitos para mapear energeticamente o caminho deste ciclo, revelando a existência de altas barreiras energéticas para que o ciclo funcione. Desse modo, a proposta aceita e plausível é a decomposição dos paladaciclos e a redução dos mesmos levando a formação de espécies de paládio(0) em solução⁵⁴ que iniciam o ciclo catalítico Pd(0/II). Esta decomposição foi relatada por Blackmond,⁵⁵ o qual realizou estudos por EXAFS (*Extended X-ray Absorption Fine Structure*) de reações entre haletos arílicos e olefinas catalisadas por diferentes paladaciclos, demonstrando que os mesmos são reduzidos *in situ* formando espécies de paládio (0), cujo processo apresenta uma cinética lenta. Esta cinética explica o motivo por não observar a formação de paládio preto na reação, visto que a quantidade de espécies de paládio (0) formadas é suficiente para catálise da reação e são estabilizadas na presença de tri-*orto*-toluulfosfina, visto a formação de complexos insaturados: Pd(P(*o*-tol)₃)₂ que são as responsáveis pela catálise da reação.

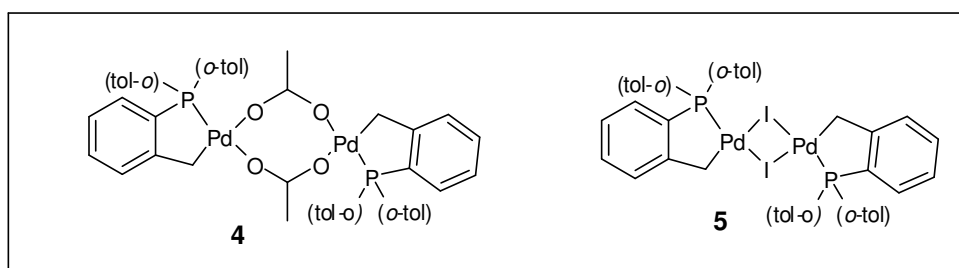


Figura 3. Estruturas dos paladaciclos formados quando tri-*orto*-toluulfosfina é utilizada como ligante em algumas condições da reação de Heck-Mizoroki.

⁵⁴ Farina, V., *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1553

⁵⁵ Rosner, T.; Le Bars, J.; Pfaltz, A.; Blackmond, J., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 1848

1.3.1.1 Monitoramento da reação Heck-Mizoroki utilizando a metodologia A por ESI-MS/MS

Com finalidade de interceptar espécies que retratam a formação dos paladaciclos citados anteriormente, alíquotas da mistura reacional foram analisadas por ESI(-)-MS. Após uma hora de reação, três espécies foram interceptadas: m/z 663, 486 e 351 (Figura 4), referentes, respectivamente, ao monômero do paladaciclo **5**, ao $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{I}_3]^-$ e ao $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{I}(\text{OAc})_2]^-$. A formação do complexo $[\text{Pd}^{\text{II}}\text{I}_3]^-$ explica a estabilização das espécies de paládio em solução, visto que a formação destas dificultam a agregação e, conseqüentemente, formação de paládio preto, prejudicial ao ciclo catalítico.

Todos intermediários foram caracterizados por dissociação induzida por colisão (CID), cujos espectros estão demonstrados na Figura A1(ANEXOS). O íon de m/z 663 apresenta apenas uma fragmentação, perda de HI formando o m/z 535, um paladaciclo bidentado de alta estabilidade, cuja formação impediu a ocorrência de outras fragmentações na energia de colisão utilizada, a qual foi de 40 eV. Já a dissociação do m/z 486 é caracterizada pelas perdas de iodeto formando m/z 359 e pela perda de PdI levando ao íon de m/z 127. A dissociação do m/z 351 apresenta uma única perda de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ formando o m/z 127 referente ao iodeto.

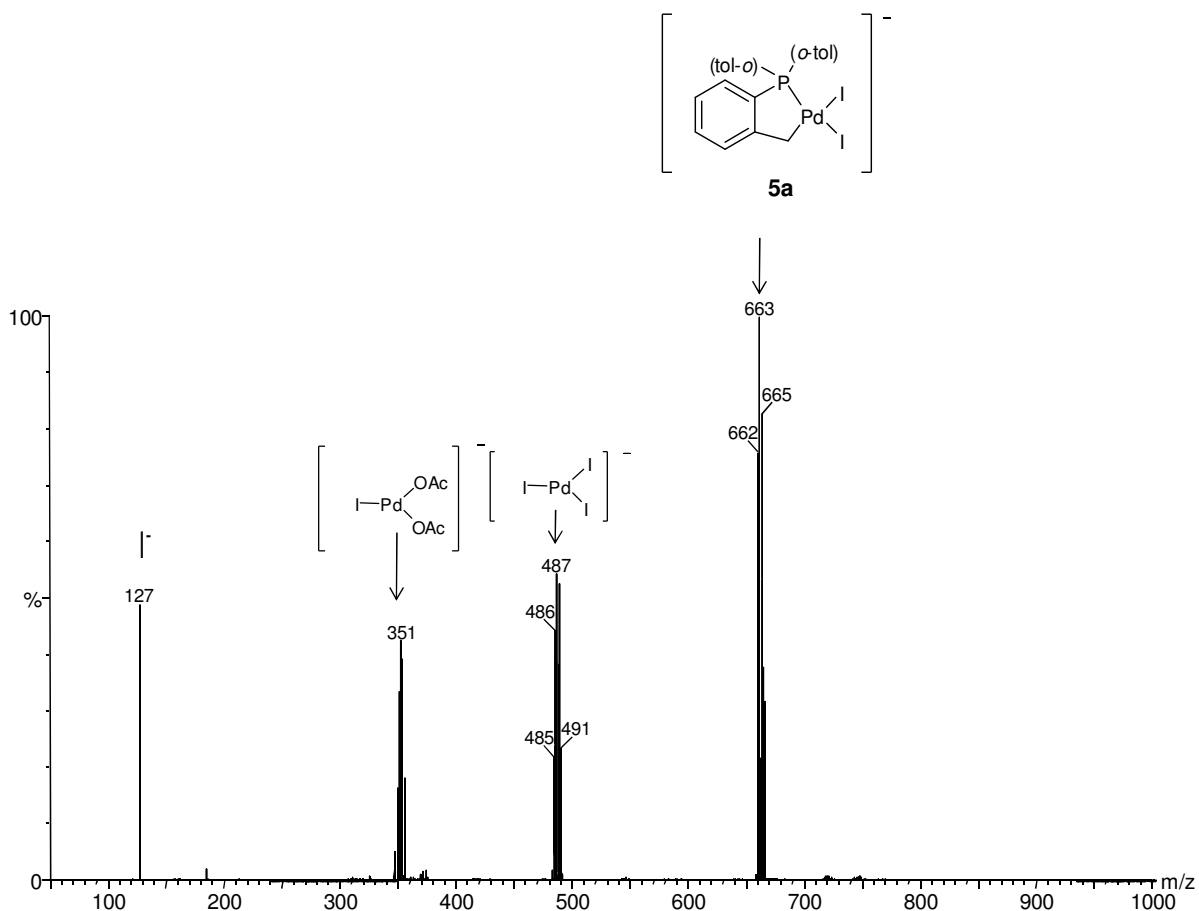


Figura 4. Espectro ESI(-)-MS da solução reacional contendo **1**, estireno, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $(o\text{-tol})_3\text{P}$ e base em MeCN, após a diluição em MeCN.

Em seguida, a reação foi monitorada em intervalos de 30 minutos, nas duas primeiras horas da reação, interceptaram-se apenas os intermediários já relatados no modo negativo. Já no modo positivo, os primeiros intermediários foram interceptados com três horas de reação. O tempo necessário para observação destes intermediários no modo positivo deve-se ao processo lento de redução do $\text{Pd}(\text{II})$ à $\text{Pd}(0)$, visto que o caminho da redução passa pela formação de paladaciclos do tipo **4** e **5** (Figura 3). Na terceira hora de reação os intermediários **6**, **8a** e **8b** (Figura 5) foram interceptados, os quais foram caracterizados por CID (Figura 6) e pelo perfil isotópico (Figura 7).

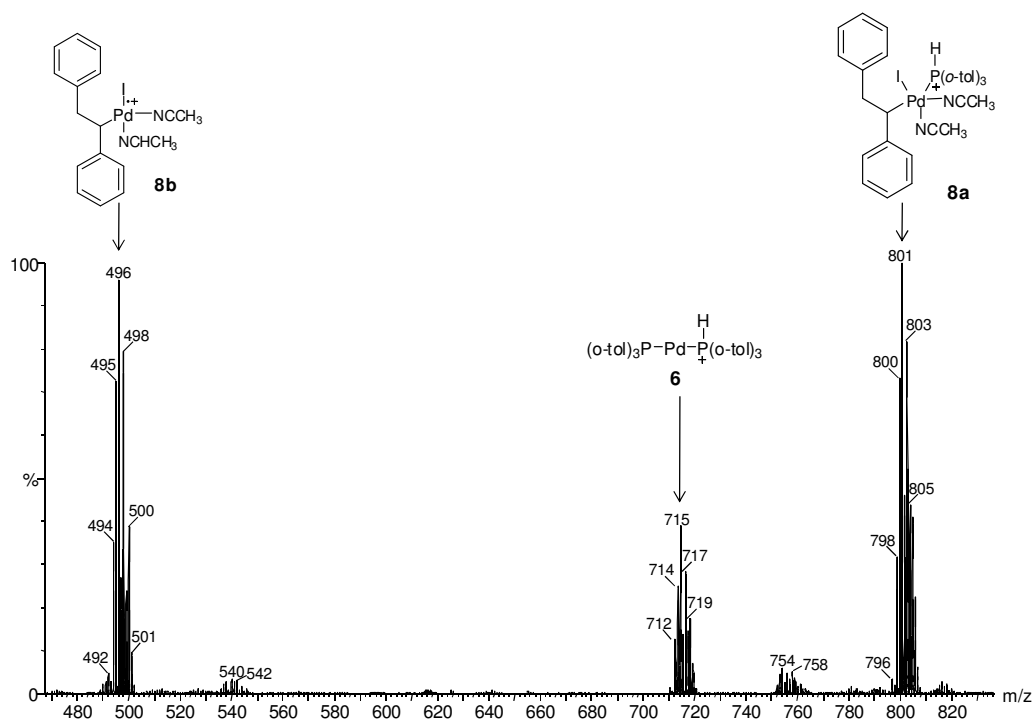


Figura 5. Espectro ESI(+)-MS da solução reacional contendo **1**, estireno, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $(o\text{-tol})_3\text{P}$ e base em MeCN, após a diluição em MeCN.

Pelos espectros de ESI(+)-MS/MS confirmaram-se as estruturas propostas para os respectivos intermediários pelas fragmentações observadas. No espectro **a** da Figura 6, o intermediário **6**, referente à espécie catalítica da reação, é caracterizado pelas perdas sucessivas de $\text{P}(o\text{-tol})_3$ e paládio elementar levando a formação do íon de m/z 305. No espectro **b**, a dissociação do **8a** é caracterizada pelas seguintes fragmentações: perda de acetonitrila, eliminação de HI e da olefina **10** formando os íons de m/z 759, 672 e 620, respectivamente. Já a dissociação do intermediário **8b**, ocorre por uma perda inicial de acetonitrila seguida de uma eliminação de HI e da olefina **10** formando o íon de m/z 188. Verifica-se com a eliminação de HI a formação do produto da reação, visto que a acidez do hidrogênio α contribui para isto.

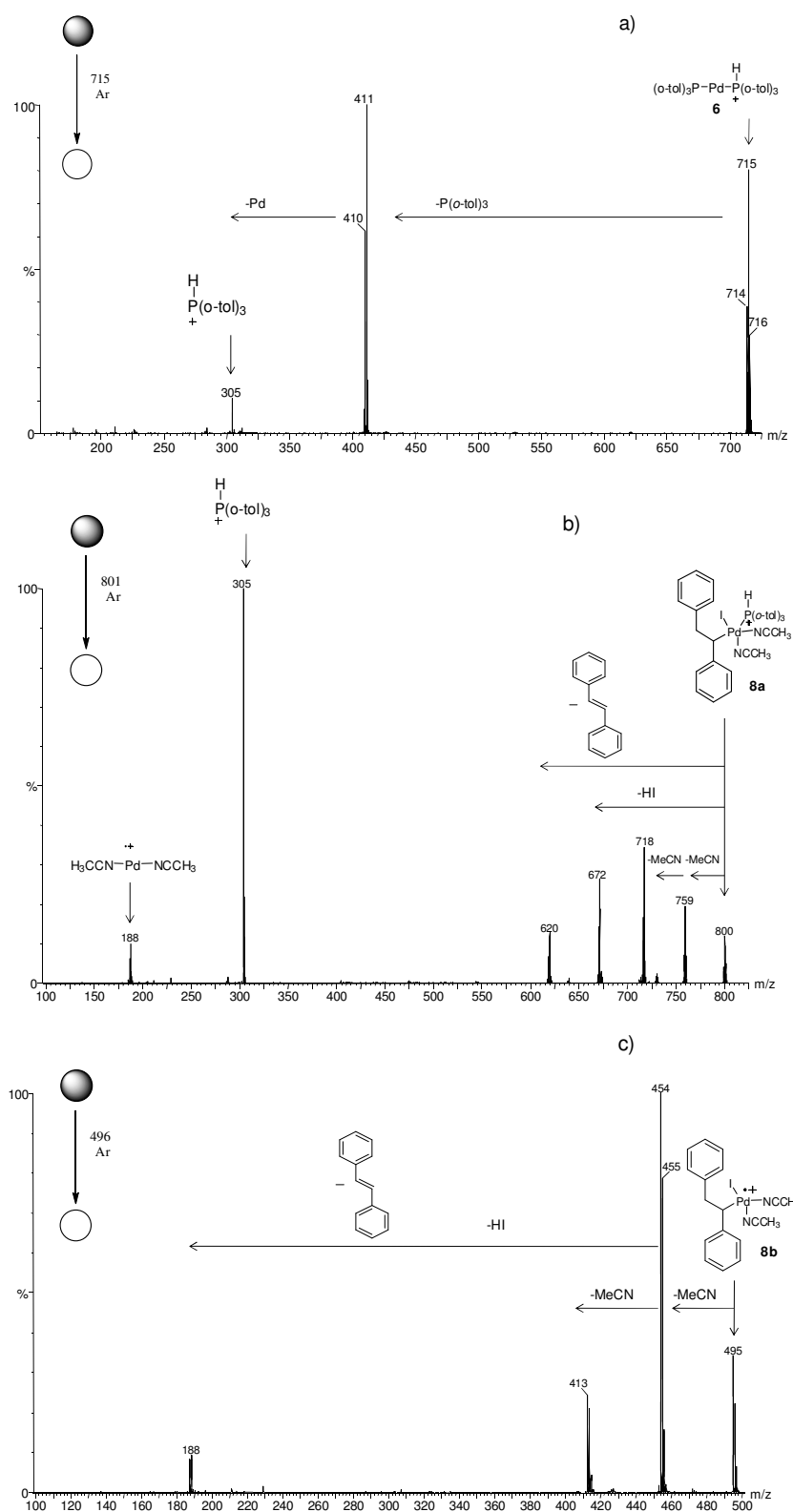
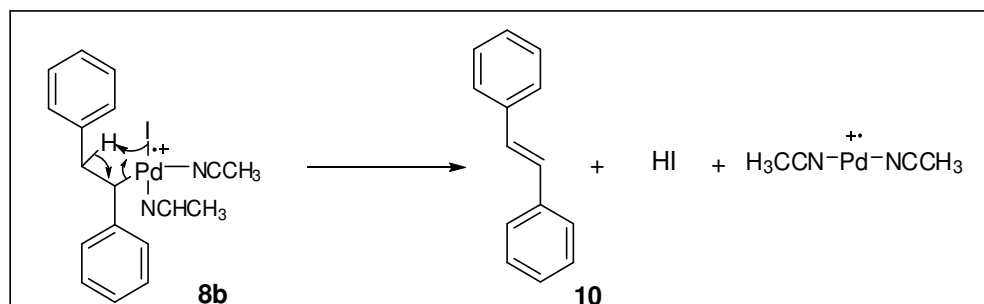


Figura 6. Espectros de ESI-MS/MS dos intermediários **6**, **8a** e **8b** interceptado da solução reacional contendo **1**, estireno, Pd(OAc)₂, (o-tol)₃P e base, após diluição em MeCN.



Esquema 7. Mecanismo de fragmentação do íon de m/z 496.

Os intermediários assinalados foram confirmados também por comparação entre os espectros simulados pelo software MassLynx (Figura 7) e os espectros obtidos experimentalmente. Nota-se por comparação que os espectros das estruturas propostas apresentam mesma similaridade, o que contribui para certificação das respectivas proposições.

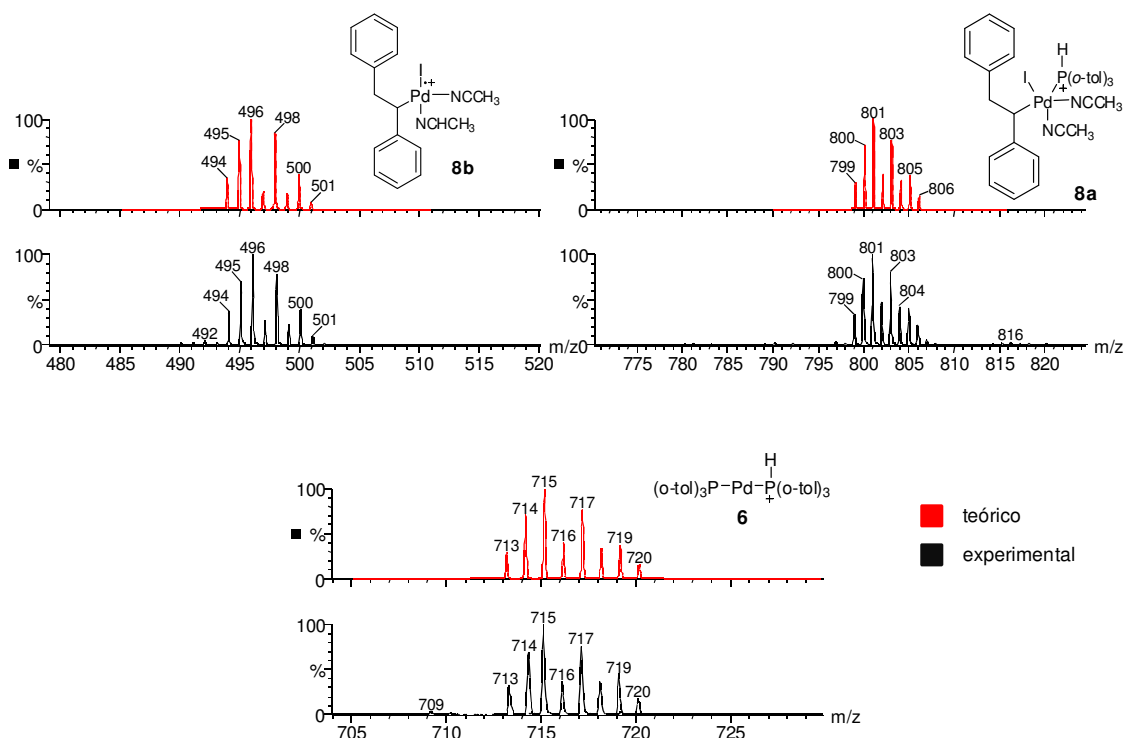


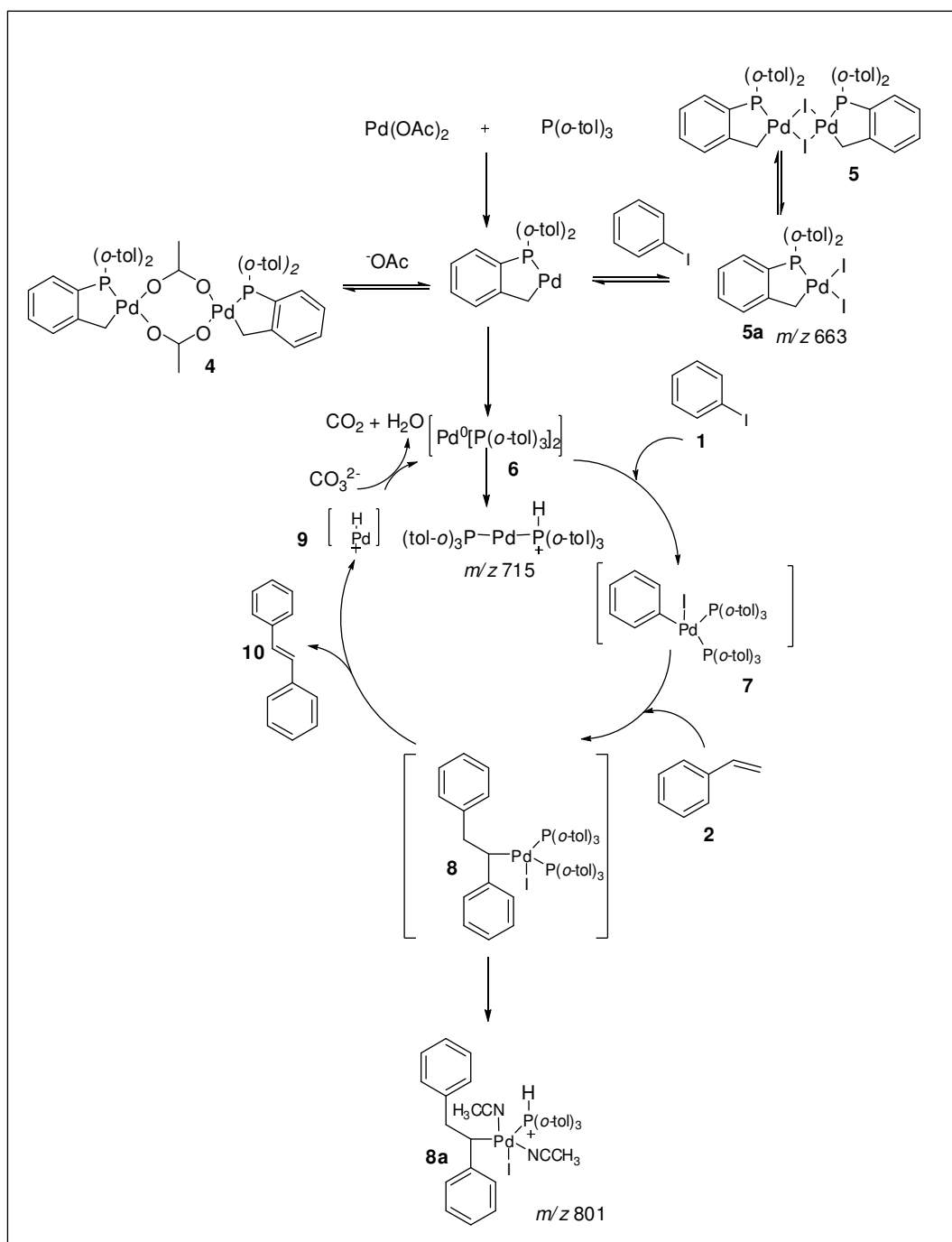
Figura 7. Perfil isotópico dos intermediários **6**, **8a** e **8b** em comparação aos respectivos espectros simulados pelo software MassLynx.

O monitoramento da reação por ESI(-)-MS forneceu importantes dados experimentais sobre o processo de redução do $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ na presença de tri-*orto*-toluilsfosfina. Os íons de m/z 663 e 486 indicam a formação inicial do paladaciclo tipo **5**, apesar de ser relatado na literatura que nestas condições sempre forma o paladaciclo **4**, o qual não foi interceptado pelos experimentos de ESI(-)-MS, visto que são neutros. Como este processo é lento, a formação de espécies de paládio (0) é lenta, favorecendo, assim, a etapa de adição oxidativa, pois os processos de aglomeração das espécies de $\text{Pd}(0)$ nestas condições é desfavorecido, inibindo a formação de paládio preto, cuja formação é prejudicial ao ciclo catalítico.

Os intermediários da adição oxidativa **7** e da β -eliminação **9** não foram interceptados, uma vez que o intermediário **7** não apresenta carga e sua protonação não é facilitada nas condições do ESI-MS, já o intermediário **9** é reativo nestas condições, visto a presença de base no meio reacional, o qual na presença desta elimina hidrogênio e regenera o paládio (0).

Nota-se que os intermediários foram interceptados em suas formas neutras protonadas e aniônicas, desse modo o mecanismo desta condição processa via um modo neutro e aniônico. O acetato de paládio é reduzido *in situ* via formação dos paladaciclos **4** e **5**, dado o íon m/z 663, interceptado no modo negativo. Salienta-se que ambos complexos estão em equilíbrio como demonstrado por estudos anteriores⁵¹, os quais são decompostos ou reduzidos formando espécies de $\text{Pd}(0)$ que na presença de fosfina livre no meio reacional forma o intermediário **6**, um complexo insaturado de 14 elétrons, que rapidamente na presença do iodeto (**1**) é inserido oxidativamente na ligação C-I formando um complexo arilpaládio, o qual não foi interceptado nestas condições. Na presença de olefina há uma inserção da mesma neste formando **8a**, o qual por uma β -eliminação de hidreto forma o produto **10**. Como a acetonitrila foi utilizada para as diluições e devido a sua afinidade pelo Pd, observou-se uma troca de uma das fosfinas do complexo **8a** pela acetonitrila ao formar o complexo **8b**, cujo processo é favorecido por efeitos estéreis deste ligante. O intermediário **8b** foi interceptado na sua forma positiva radicalar sendo o produto da dissociação da fosfina do complexo **8a**.

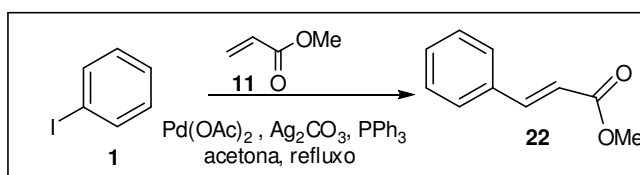
Estudos anteriores de monitoramento de intermediários da reação de Stille por ESI-MS demonstram a interceptação de intermediários de paládio na forma positivo radicalar.⁸



Esquema 8. Mecanismo proposto para a reação de Heck de **1** com estireno **2** catalisado por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ com os intermediários interceptados e caracterizados por ESI-MS/MS.

1.3.2 Metodologia B

A metodologia B,⁵⁶ apresentada no Esquema 9, envolve o uso de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como sal de $\text{Pd}(\text{II})$ e precursor de espécies de $\text{Pd}(0)$, trifenilfosfina como agente redutor e ligante, carbonato de prata como base e acetona como solvente para o acoplamento do haleto **1** com o acrilato de metila **11**. O emprego de carbonato de prata nesta condição favorece um mecanismo catiônico.



Esquema 9. Metodologia B para o monitoramento dos intermediários da reação Heck-Mizoroki.

Para a reação Heck-Matsuda, na qual sais de diazônio são usados como substratos no lugar de iodetos de arila, experimentos de ESI-MS e ESI-MS/MS detectaram e caracterizaram a maioria dos intermediários catiônicos.¹⁰ Como nenhum estudo mecanístico foi feito para uma condição catiônica em reações de Heck-Mizoroki, essa metodologia foi monitorada por experimentos de ESI-MS e ESI-MS/MS visando interceptar e caracterizar os intermediários dessa reação.

A metodologia B foi avaliada na presença e ausência da trifenilfosfina.

1.3.2.1 Monitoramento da adição oxidativa da reação Heck-Mizoroki utilizando a metodologia B na presença de PPh_3 por ESI-MS/MS.

Monitorou-se a adição oxidativa entre o haleto **1**, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, carbonato de prata, trifenilfosfina em acetona por ESI(+)-MS. Pelo espectro de ESI(+)-MS

⁵⁶ (a) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, 61, 11771. (b) Fernandes, T. de A.; Vaz, G. B.; Frota, L. C. R. M.; da Silva, A. J. M.; Eberlin, M.N.; Costa, P. R.R., dados não publicados.

(Figura 8) de uma alíquota desta mistura reacional, retirada assim que a mistura entrou em refluxo, foram identificados cinco íons com o perfil isotópico do paládio.

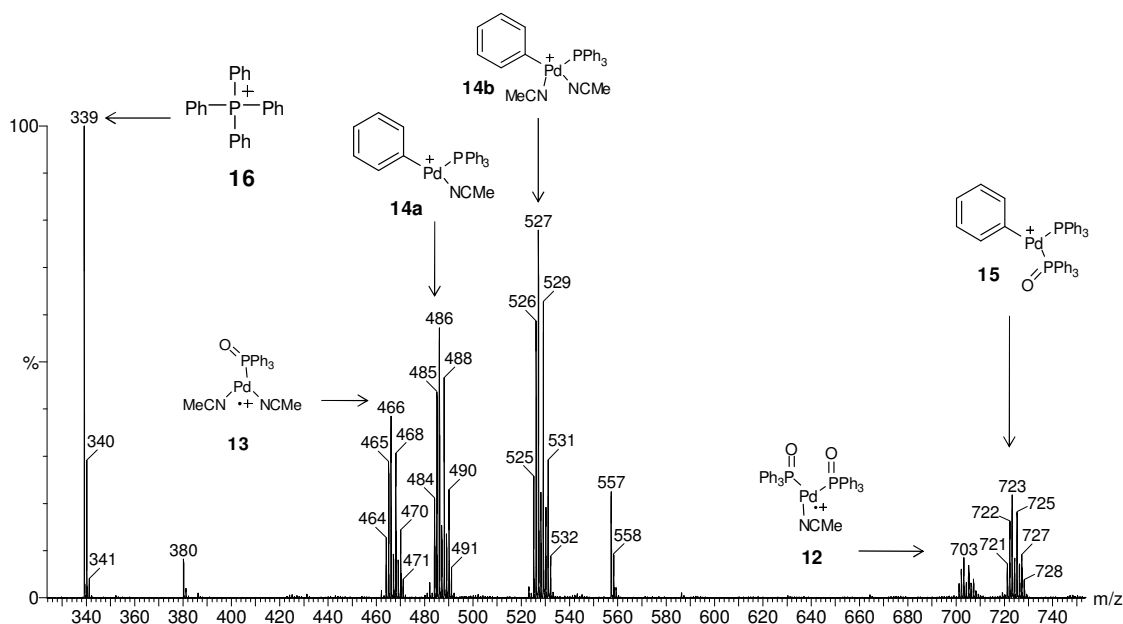


Figura 8. Espectro ESI-MS da solução reacional após a adição de **1** na solução contendo $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Ag_2CO_3 e PPh_3 em acetona, após diluição em MeCN.

O intermediário **15** de m/z 723, corresponde ao complexo de adição oxidativa, foi caracterizado por CID. No espectro de ESI(+)-MS/MS (Figura 9) percebe-se uma perda inicial do óxido de trifenilfosfina gerando o ion m/z 445 que em seguida perde paládio elementar por um rearranjo molecular levando ao intermediário **16** de m/z 339.

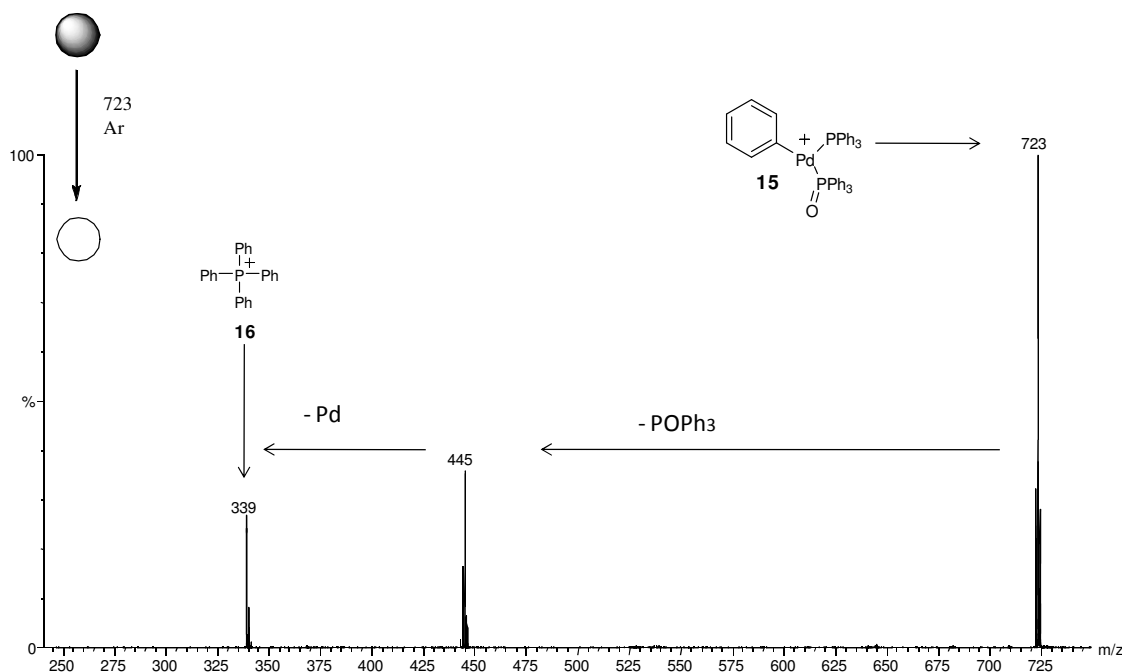


Figura 9. Espectro de ESI-MS/MS do intermediário **15** interceptado da solução reacional contendo **1a**, Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃ e PPh₃ em acetona, após diluição em MeCN.

O intermediário **12** trata-se de um aduto de acetonitrila do Pd(OPPh₃)₂ e é análogo a espécie Pd(0)(PPh₃)₂. A formação de **12** é devido à rápida oxidação da trifenilfosfina nas condições do preparo da amostra. A dissociação deste composto, representada na Figura A2 (ANEXOS), é caracterizada pela perda do monóxido de trifenilfosfina formando o íon de *m/z* 425 que conseqüentemente perde acetonitrila formando o íon de *m/z* 383.

A espécie **13** é um aduto de acetonitrila do complexo de paládio (0) com uma molécula de trifenilfosfina. Pelo espectro de ESI(+)MS/MS da espécie **13**, apresentado na Figura A3 (ANEXOS), inicialmente, ocorre duas perdas sucessivas de acetonitrila gerando o *m/z* 425 e o 382 que subsequentemente perde paládio elementar levando ao *m/z* 278.

A espécie catiônica **14b** é um aduto de acetonitrila da espécie **14a**, o que é percebido pelo espectro de ESI(+)-MS/MS, apresentado na Figura A4 (ANEXOS). Há uma perda de acetonitrila gerando *m/z* 486 (**14a**) que após outra perda de acetonitrila gera o *m/z* 445 o qual por um rearranjo originando a espécie **16** *m/z* 339 por eliminação de paládio elementar.

Os espectros dos intermediários relatados foram simulados com auxílio do software MassLynx (Figura 10) e comparados com os espectros obtidos experimentalmente, observando que os mesmos apresentam similaridades entre si.

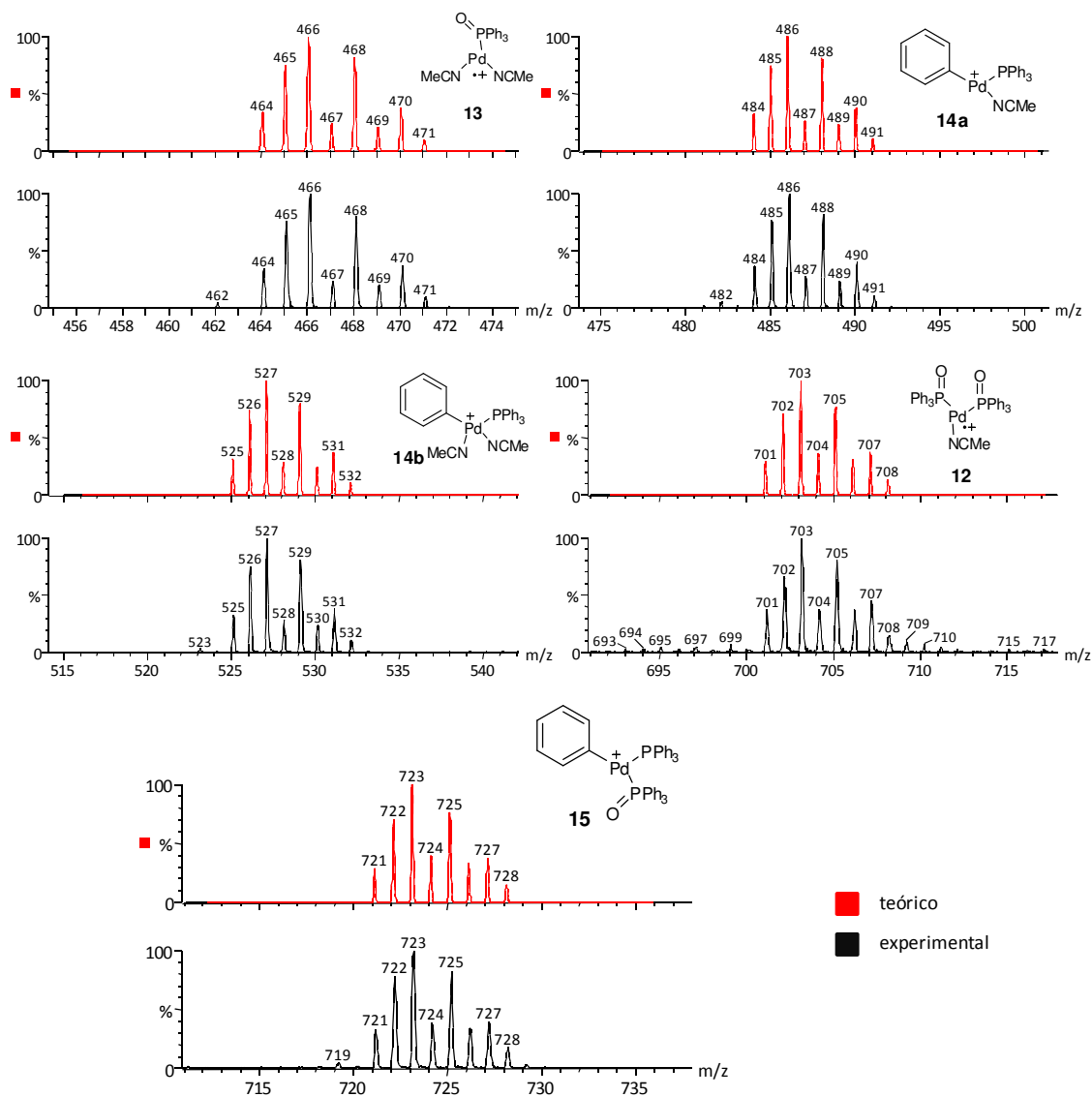
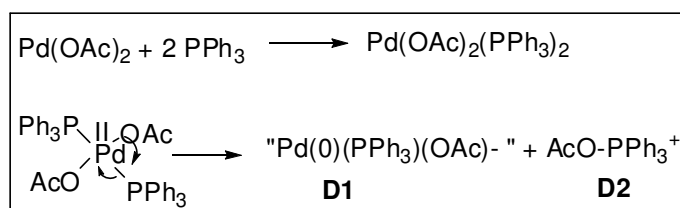


Figura 10. Perfil isotópico dos intermediários **12**, **13**, **14a**, **14b** e **15** em comparação aos respectivos espectros simulados pelo software MassLynx.

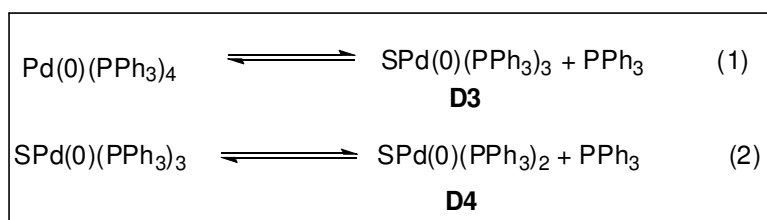
As espécies **12** e **13** são oriundas de espécies de Pd(0) de 12 elétrons em solução (**D1**) (Esquema 10). Estas espécies são altamente eletrofílicas com sítios de coordenação livres que rapidamente, ao diluir uma alíquota da solução reacional com acetonitrila são ocupados por moléculas deste solvente.

Estudos realizados por Amatore⁵⁷ demonstraram que a redução do Pd(OAc)₂ na presença de trifenilfosfina é espontânea, sendo que dois equivalentes de ácido acético são formados neste processo e como as reações de Heck-Mizoroki utilizam quantidades estequiométricas de base, têm-se como resultante a formação de íons acetatos.



Esquema 10. Mecanismo de redução do Pd(OAc)₂ na presença de PPh₃ proposto por Amatore³⁹

Esta proposta foi racionalizada a partir dos experimentos de voltametria cíclica e com experimentos de RMN ³¹P. Os sinais de redução e os de RMN ³¹P das espécies geradas da redução do Pd(OAc)₂ na presença de PPh₃ foram comparados com os sinais de uma solução contendo Pd(PPh₃)₄. Estes sinais apresentaram uma pequena diferença sugerindo que os íons acetatos interferem no equilíbrio⁵⁸ **2** para formar espécies aniônicas **D1**.

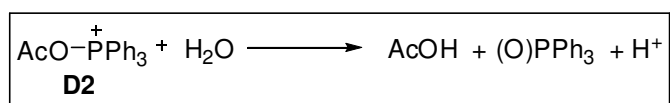


Esquema 11. Mecanismo proposto por Amatore⁴³ para dissociação do Pd(PPh₃)₄

⁵⁷ Amatore, C.; Jutand, A.; *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 254

⁵⁸ Mann, B. E., Musco, A. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1975**, 1673

Baseado nestes resultados esperava-se obter no espectro da Figura A5 (ANEXOS) um sinal intenso de m/z 321 referente ao AcO-PPh_3^+ , entretanto não observou-se esse íon. O fato deste íon não ser interceptado não remete a sua existência na solução reacional e sim ao fato de diluir a alíquota da solução reacional em acetonitrila. Devido à presença de água na acetonitrila, a água reagiu rapidamente com a espécie **D2** levando a formação do óxido de trifenilfosfina, evidenciado na sua forma protonada no espectro da Figura A5 (ANEXOS) m/z 279. A reação que descreve este processo é descrita no Esquema 12.



Esquema 12. Formação do óxido de trifenilfosfina a partir de **D2**.

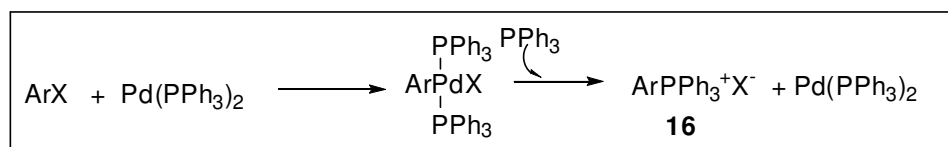
Como o complexo **D1** possui carga negativa realizou-se uma varredura no modo negativo. Nenhum íon com o perfil isotópico do paládio foi identificado. Este fato não sugere que a espécie **D1** não esteja presente em solução, o que ocorreu foi uma rápida interconvenção entre o acetato e o solvente utilizado nas diluições, no caso acetonitrila, gerando a espécie **13**, na sua forma não oxidada.

O complexo insaturado **12** é proveniente da espécie **D1**. A formação da espécie **12** é uma etapa posterior por adição de uma molécula de trifenilfosfina, ao complexo insaturado **13**, como **D1** é gerado rapidamente e em grande quantidade, na presença de um haleto, no caso **1**, a adição oxidativa ocorre primordialmente com esta espécie.

Após uma hora de reação observou-se a formação de paládio preto em solução. Resultados anteriores de Heck⁵⁹ demonstraram que a formação de paládio preto está relacionada ao processo de quartenização da trifenilfosfina (Esquema 13). Amatore⁴³ também relatou que as espécies de paládio (0) formadas não são estáveis quando gerado *in situ* da mistura $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + 2 \text{PPh}_3$, devido a redução instantânea do $\text{Pd}(\text{II})$ a $\text{Pd}(0)$, provocando um acúmulo de

⁵⁹ Ziegler, C. B.; Heck, R. F.; *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2941

espécies de Pd(0) em solução que formam aglomerados favorecendo a precipitação, formação de paládio preto.



Esquema 13. Mecanismo da quartenização da trifenilfosfina proposto por Heck.

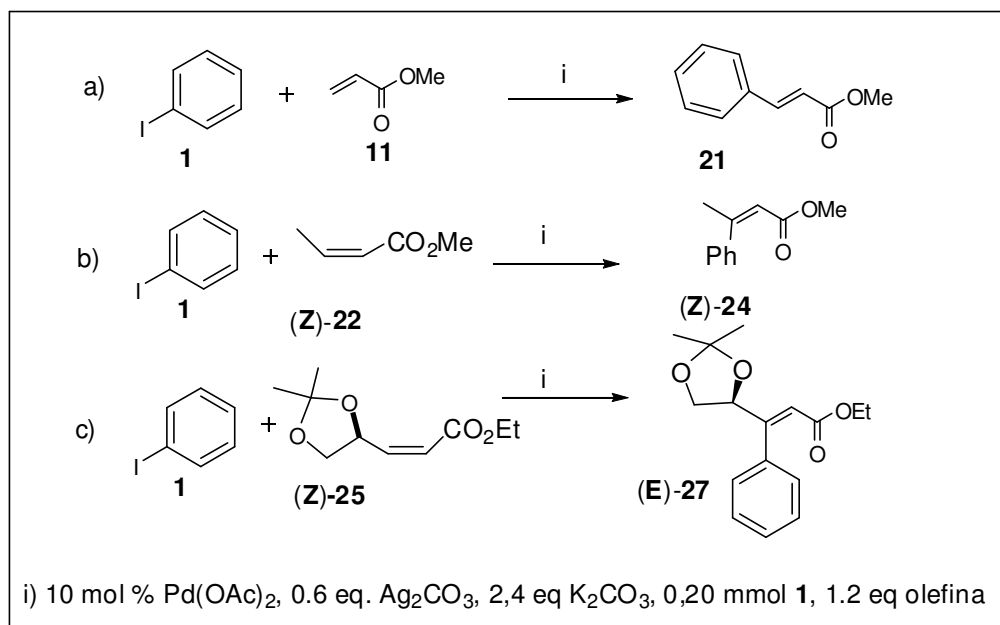
No espectro da Figura 8 nota-se em grande intensidade o m/z 339 resultantes da quartenização da trifenilfosfina como proposto por Heck. O mecanismo da reação de quartenização envolve adição oxidativa do aril haleto no complexo paládio(0)-fosfina, seguida da eliminação redutiva de um íon fosfônio e a perda de um íon haleto do metal.

No caso da reação estudada, a quartenização pode ser explicada pela adição oxidativa do haleto **1** a uma espécie similar a **12**, que na presença de fosfina livre no meio reacional pode levar a espécie catiônica **16**.

A partir desses resultados pode-se certificar que a trifenilfosfina reduz Pd(II) a Pd(0) rapidamente formando complexos insaturados de paládio (0) de valência de 12 à 14 elétrons com dois ou mais sítios de coordenação livres. São estas espécies que inserem oxidativamente na ligação C-X (X = haleto) formando os complexos da adição oxidativa, primeira etapa na reação de Heck.

1.3.2.2 Monitoramento da reação Heck-Mizoroki utilizando a metodologia B na ausência de PPh₃ por ESI-MS/MS

Visando interceptar e caracterizar intermediários da inserção da olefina por ESI(+)-MS que comprovem o mecanismo catiônico sugerido para Heck-Mizoroki, avaliou-se a metodologia B na ausência de fosfina, visto que a PPh₃ favorece reações secundárias prejudicando a análise dos intermediários desejados, representada pela reação de **1** com as olefinas **11**, **22** e **25** na presença de carbonato de prata/carbonato de potássio em acetona (Esquema 14)



Esquema 14. Reação de Heck-Mizoroki entre **1** e as olefinas **11**, **22**, **25**.

A condição experimental da metodologia B que não envolve o uso de fosfinas para reduzir sais de paládio(II) e estabilizar as espécies de paládio(0) é conhecida há duas décadas. Esta condição foi proposta por Beletskaya para reações de acoplamento⁶⁰ e por Jeffery⁶¹ para reações de Heck e envolve o uso paládio “nu” que consiste em átomos de paládio sem ligantes fortes e doadores, como fosfinas, os quais são conhecidos por apresentarem altos índices de TOFs (*turnover frequency*) e curto tempo de vida, devido à ausência de ligantes estabilizantes.

Há poucos relatos mecanísticos nesta área,⁶² mas há evidências de que os colóides de paládio são formados por efeitos estabilizadores de alguns sais e solventes como os haletos de tetra-alkilamônio e a acetona.

Em muitos casos, pequenos trabalhos sistemáticos foram feitos com o propósito de elucidar e entender os TONs (*turnover number*) destes sistemas. Esta é sem dúvida, a condição de catálise mais atrativa, por que não são empregados ligantes caros e o custo de separação do paládio preto formado ao

⁶⁰ Beletskaya, I. P., *J. Organomet. Chem.* **1983**, 250, 551.

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

⁶² Yao, Q.; Kinney, E. P.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7528

final da reação é baixo, basta decantar a solução reacional.⁶³ Outro fator importante desta condição é que sistemas envolvendo espécies catiônicas de paládio são usados com grande êxito em reações assimétricas de Heck.⁶⁴ Nestes sistemas, a reação é acelerada por grupos doadores no anel arílico. Altos índices de excesso enantiomérico são obtidos, dado a capacidade da olefina de coordenar ao paládio sem dissociação prévia da fosfina bidentada, assim o mecanismo processa via intermediários pentacoordenados.⁶⁵

O monitoramento por ESI(+)-MS desta condição iniciou com a reação entre o haleto **1** e a olefina **25** (Esquema 9) na ausência de trifenilfosfina. Entretanto devido à formação do iodeto de prata resultante da reação de precipitação entre o iodeto do haleto **1a** e o íon Ag^+ , oriundo da base adicionada na reação, que apesar de possuir $K_{ps} = 3 \times 10^{-17}$, encontra-se em um equilíbrio com os íons Ag^+ e I^- . Ao diluir as alíquotas da solução reacional em acetonitrila esse equilíbrio é deslocado no sentido de formar íons Ag^+ visto que os mesmos formam um complexo estável e solúvel com a acetonitrila. Como há uma grande afinidade destes íons pelo nitrogênio, observou-se em todos os espectros o íon de m/z 188 de grande intensidade, resultante da coordenação de duas moléculas de acetonitrila com um íon Ag^+ . O espectro referente a esta descrição encontra-se na Figura A6 (ANEXOS).

Com finalidade de minimizar esse efeito, formação do íon m/z 188, diminuiu-se a quantidade de carbonato de prata utilizado na reação de 3 eq. para 0.6 eq., e adicionou-se 2.4 eq. de carbonato de potássio, visto que nesta condição é fundamental ter 3 eq. de base na mistura reacional, com a finalidade de favorecer a regeneração de espécies de paládio(0) em solução.

Desse modo, monitorou-se por ESI(+)-MS todas as reações com esta nova condição (Esquema 14). Como resultado obteve-se uma intensidade relativa menor para o íon m/z 188, o que favoreceu uma relação sinal/ruído maior para os intermediários detectados.

⁶³ (a) Reetz, M. T.; Westermann, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 165. (b) Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Sultana, S. S.; Reddey, N. R. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4399

⁶⁴ Shibasaki, M.; Vogl, E. M.; Ohshima, T., *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1533

⁶⁵ Hayashi, T.; Kubo, A.; Ozawa, F., *Pure Appl. Chem.* **1992**, 64, 421

Em todos os exemplos estudados (Esquema 14) interceptou-se o complexo de arilpaládio (**18**), na forma de um aduto com acetonitrila (**18c**) de m/z 306 (Figura 11), o qual é resultante da adição oxidativa do iodo benzeno (**1a**) à espécie de Pd(0). A dissociação do complexo **18c** é demonstrada na Figura A7 (ANEXOS), na qual se percebe perdas sucessivas de acetonitrila para formar o íon de m/z 183 (**18**). As espécies de Pd(0) são geradas *in situ* a partir da redução do Pd(OAc)₂ pela olefina ou pelo próprio acetato, como demonstrado por Reetz⁶⁶. Além desses intermediários foram interceptados os complexos (**19**, **23**, **26**) resultantes da inserção das olefinas **11**, **22** e **25** ao complexo arilpaládio (**18**), na forma de adutos de acetonitrila (**19b**, **23b**, **26b**) (Figura 8). A inserção de olefinas em complexos catiônicos de paládio é muito rápida⁶⁷, visto que basta uma dissociação de moléculas de solventes ou contra-íons para fornecer centros de coordenação livres para inserção da olefina⁶⁸.

⁶⁶ Reetz, M. T.; Lönher, G. *Chem. Commun.*, **1996**, 1921.

⁶⁷ Brumbaugh, J. S.; Whittle, R. R.; Parvez, M.; Sen, A., *Organometallics*, **1990**, 9, 1735.

⁶⁸ Cabri, W.; Candiani, I.; Bedeschi, A.; Penco S.; Santi, R., *J. Org.Chem.*, **1992**, 57, 1481.

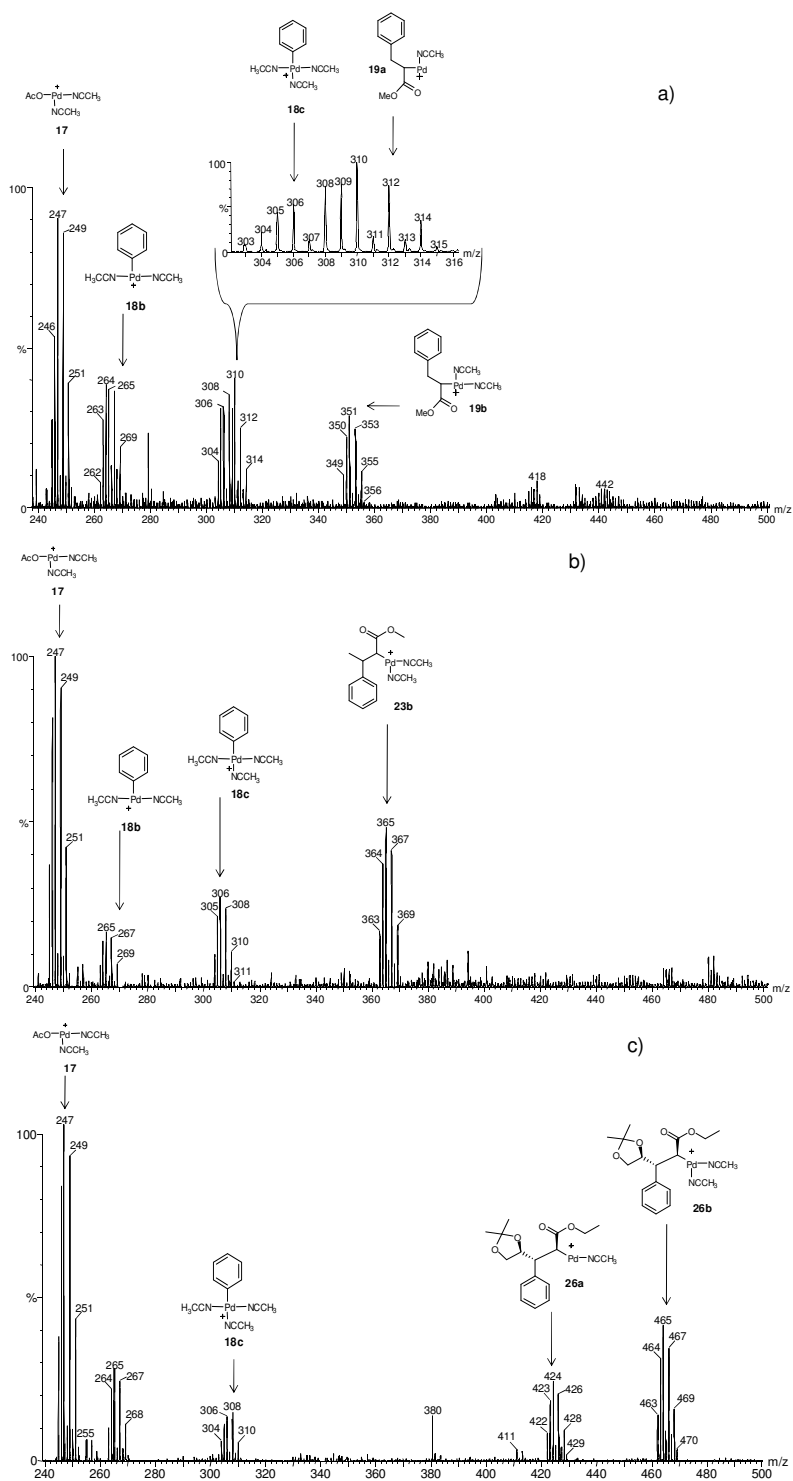


Figura 11. Espectros de ESI(+)-MS da solução reacional – após 120 min de reação - contendo **1**, Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃ e uma das respectivas olefinas **11** (a), **22** (b) e **25** (c) em acetona, ambos após a diluição em MeCN.

Esses complexos interceptados foram todos caracterizados por CID. Na dissociação do complexo **19b** (Figura 12a), observam-se duas perdas sucessivas de acetonitrila gerando o **19a** de m/z 310 e o **19** de m/z 269. Já o fragmento m/z 189 é resultante de uma perda neutra da olefina **21**, a qual é ocasionada por uma β -eliminação de hidreto. Os outros complexos de inserção **23b** e **26b** apresentam o mesmo padrão de fragmentação. Com a finalidade de confirmar as estruturas propostas, realizou-se experimentos de CID dos isotopólogos de maior intensidade correspondente ao ^{106}Pd , ^{105}Pd e ^{108}Pd de todos os intermediários **2b**, **32b** e **35b** observando o mesmo perfil de fragmentação, o que pode ser visualizado na Figura A8, A9 e A10 (ANEXOS).

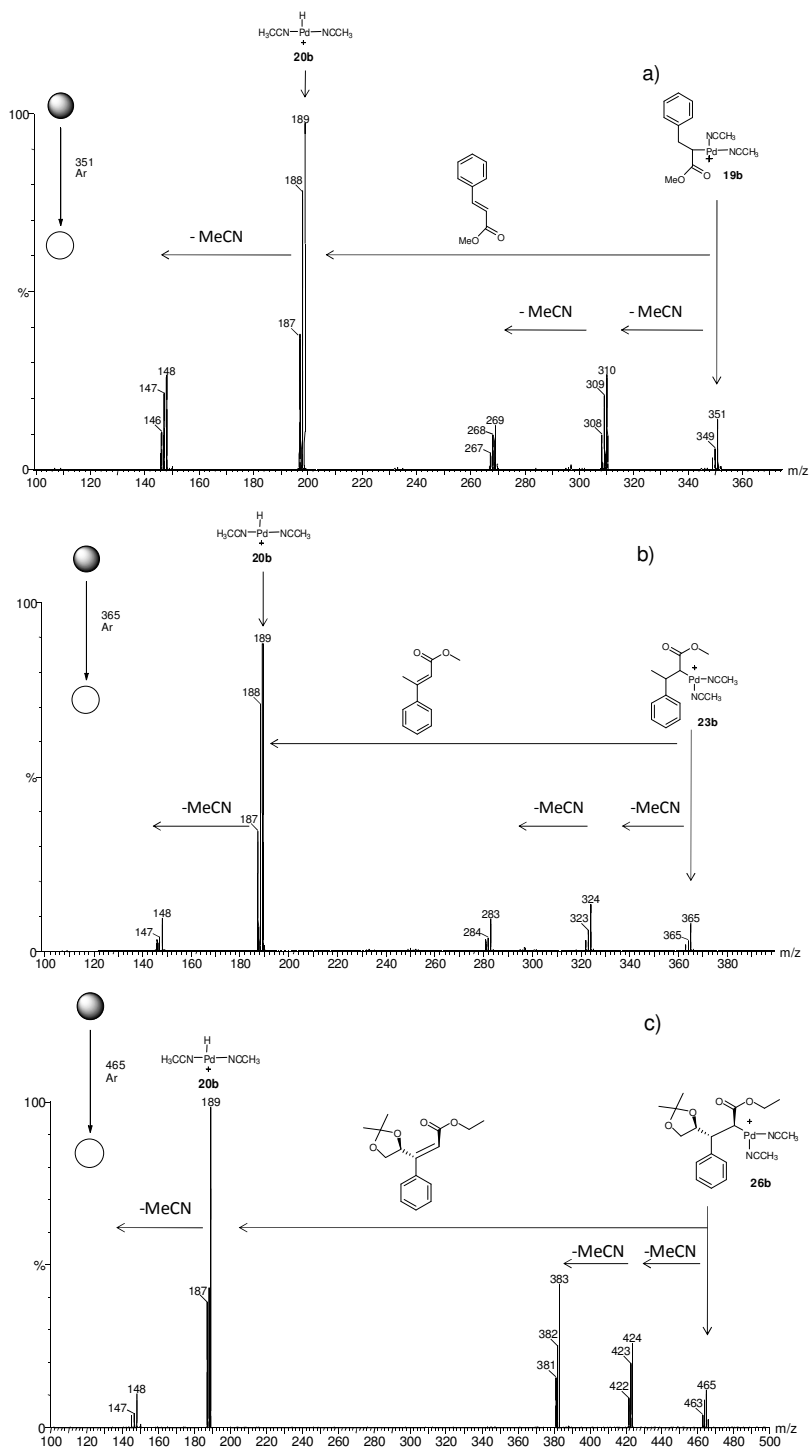


Figura 12. Espectros de ESI(+)-MS/MS do complexo **19b** (a), **22b** (b) e **26b** (c) interceptados da solução reacional contendo **1a**, Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃ e as olefinas **11**, **22** e **25**, ambos após diluição em MeCN.

Os espectros dos intermediários interceptados da solução reacional contendo **1**, Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃ e as olefinas **11**, **22** e **25** foram simulados com auxílio do software MassLynx (Figura 13), confirmando pela similaridade dos espectros obtidos experimentalmente com os calculados as estruturas assinaladas para os referidos íons.

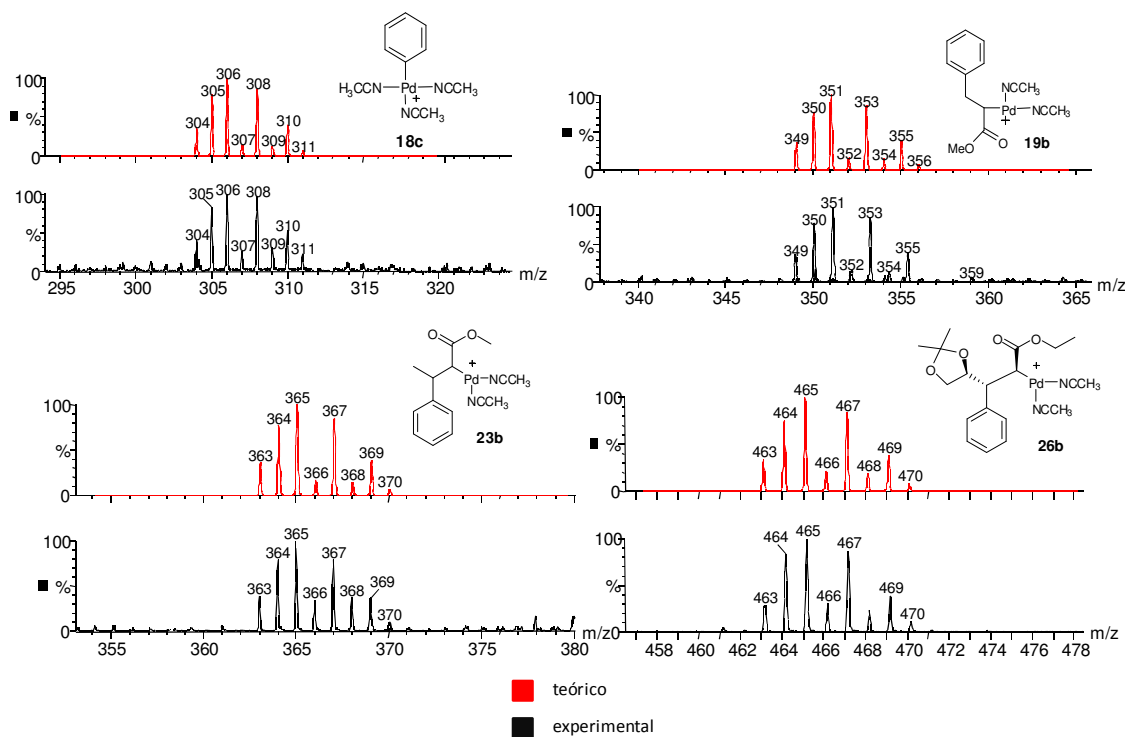


Figura 13. Comparação entre os espectros de ESI-MS dos intermediários interceptados da solução reacional contendo **1**, Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃ e as olefinas **11**, **22** e **25** com os espectros simulados pelo software MassLynx

Percebe-se que em nenhum destes intermediários há sobreposição com possíveis adutos de prata, isóbaros aos mesmos, visto que caso houvesse formação destes, os sinais referentes ao ¹⁰⁷Pd e ¹⁰⁹Pd teriam suas intensidades relativas aumentadas, visto que a prata apresenta dois isotopólogos de massa igual aos isotopólogos do paládio: ¹⁰⁷Ag e ¹⁰⁹Ag.

Esta possível interação entre o íon Ag⁺ e o solvente utilizado é resultante é a alta afinidade deste íon por compostos nitrogenados formando complexos

estáveis. Já a interação do paládio por olefinas é explicado pela interação mole-mole. A ligação π é sugerida como possível contribuinte das interações mole-mole. A interação da ligação π ocorre mais prontamente com os metais que tem estados de oxidação baixos e grande número de elétrons d .⁶⁹ Salienta-se que os substituintes das olefinas podem alterar e inverter esse efeito, grupos eletrodeficientes aumentam o *gap* entre HOMO-LUMO, aumentando a dureza da mesma. Desse modo como as olefinas utilizadas apresentam grupos eletrodeficientes à tendência das mesmas é coordenar ao paládio, menor número de elétrons d e maior carga, dureza maior que o Ag^+ , como observado nas reações de inserção das mesmas ao complexo **28**. Na solução reacional, devido ao baixo Kps do iodeto de prata, há portanto baixa concentração de íons Ag^+ em solução, o que contribui para inibição deste processo competitivo, coordenação das olefinas no íon Ag^+ . Contudo ao diluir a alíquota da solução reacional em acetonitrila, ocorre um deslocamento da reação inversa de formação do AgI, favorecendo a formação de Ag^+ , o qual devido a grande afinidade pelo nitrogênio forma o complexo $\text{Ag}^+(\text{NCCH}_3)_2$ de m/z 188.

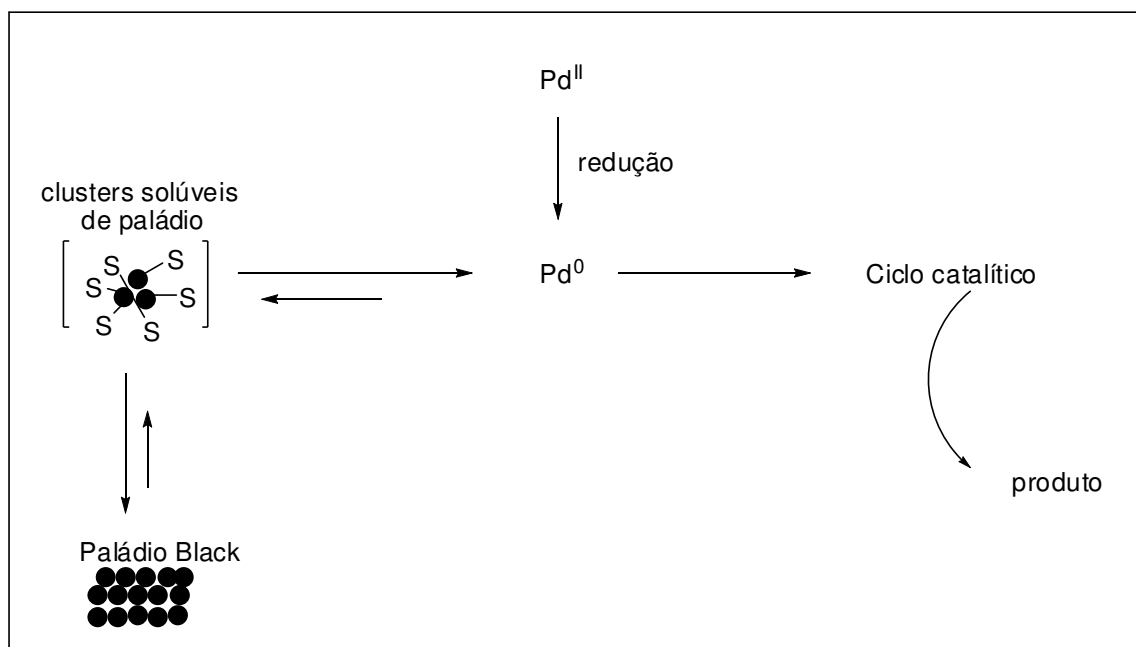
De Vries⁷⁰ relatou que em reações de Heck utilizando como fonte de Pd, o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, na ausência de ligantes, ocorre a formação de nanopartículas solúveis de paládio, as quais podem ser estabilizadas por solventes da reação, como acetona⁷¹ e também por substratos que favoreçam uma adição oxidativa rápida como o PhI. Evans⁷² *et al.* utilizando dados espectroscópicos obtidos por EXAFS provaram a formação destas espécies, as quais estão em equilíbrio com formas diméricas e monoméricas, sendo as últimas responsáveis pela catálise, como demonstrado em estudos anteriores por De Vries.⁶⁸

⁶⁹ (a) Pearson, R. G., *Acc. Chem. Res.*, **1993**, 26, 250. (b) Parr, R. G.; Zhou, Z. *Acc. Chem. Res.*, 1993, **26**, 256. (c) Pearson, R. G., *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 1423. (c) Parr, R. G.; Gazquez, J. L.; *J. Phys. Chem.*, **1993**, 3939

⁷⁰ De Vries, J. G. *Dalton Trans.* **2006**, 421

⁷¹ Klabunde, K. J.; Gardenas-Trivino, G.; in *Active Metals: Preparation, Characterization, Applications*, ed. A. Fürstner, VCH, Weinheim, 1996, p. 337

⁷² Evans, J.; O'Neill, L.; Kambhampati, V. L.; Rayner, G.; Turin, S.; Genge, A.; Dent, A. J.; Neisus, T. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **2002**, 2207



Esquema 15. Proposta de De Vries para estabilização das espécies de Pd^0 em condições da reação Heck-Mizoroki que não utilizam ligantes.

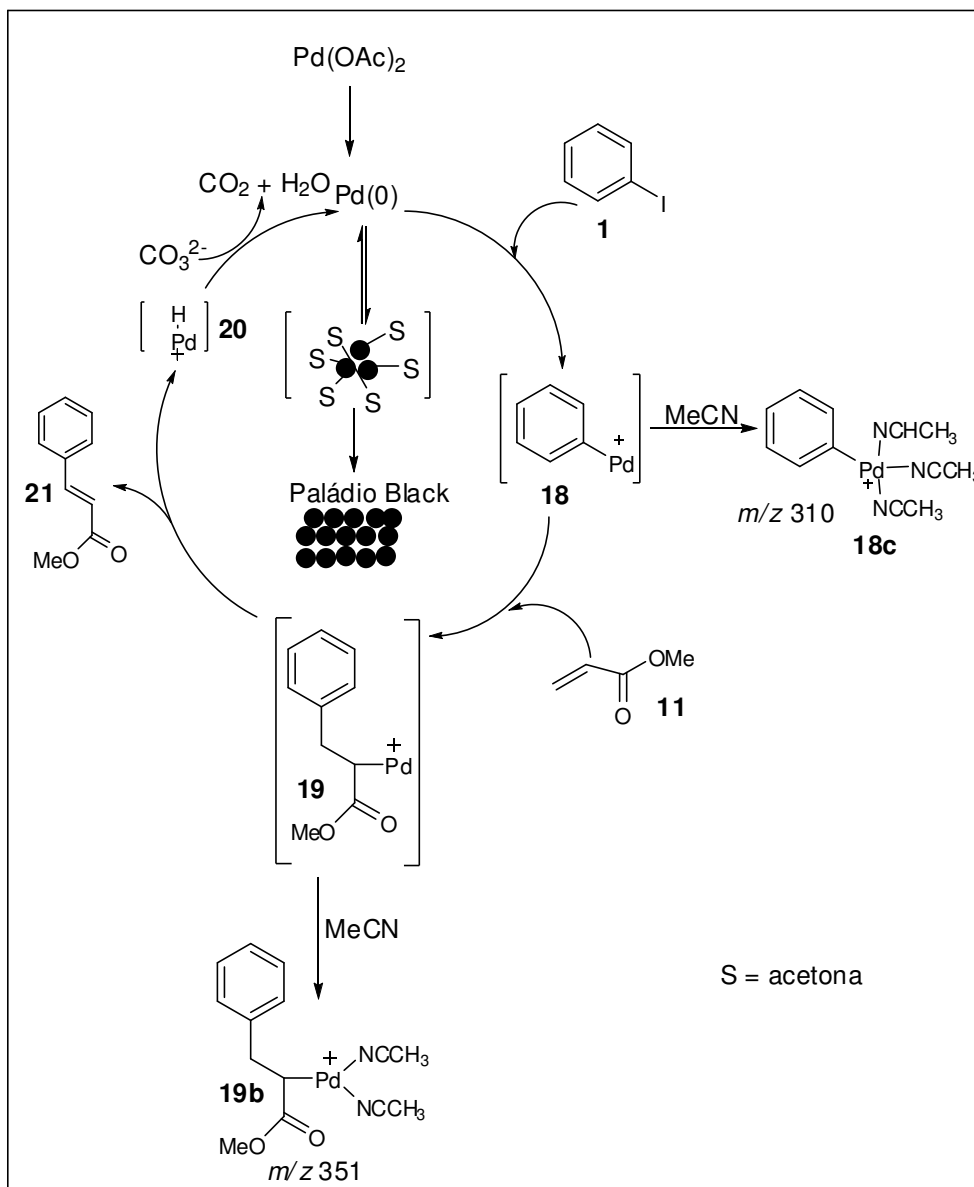
As espécies monoméricas de $\text{Pd}(0)$ estão em equilíbrio dinâmico com os clusters solúveis, os quais eventualmente se agregaram para formar paládio preto. Neste mesmo sistema, as espécies monoméricas podem reagir com o haleto **1a** e entrar no ciclo catalítico. Como a concentração de $\text{Pd}(0)$ é baixa, a adição oxidativa é favorecida em relação à agregação de paládio prolongando a vida do catalisador. Contudo empregando altas quantidades de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ formam-se $\text{Pd}(0)$ em alta concentrações este caminho é desativado inibindo a reação.

A etapa de adição oxidativa é favorecida em relação à formação de paládio preto pela *Lei da Ação das Massas*,⁷³ a qual enuncia que a velocidade de uma reação é diretamente proporcional ao produto das concentrações molares dos reagentes, elevadas a potências determinadas experimentalmente. Para reações que ocorrem em apenas uma etapa, as potências normalmente coincidem com os coeficientes dos reagentes, para reações que ocorrem em mais de uma etapa, a velocidade da reação é dada pela etapa mais lenta. Reagente sólido não participa

⁷³ Atkins P. W., *Físico-Química*, Vol 1. LTC Editora, Rio de Janeiro (1999).

da expressão de velocidade, pois a velocidade de uma reação de um sólido depende exclusivamente da superfície de contato. Desse modo, como o paládio preto não entra na constante de velocidade e como esses processos são competitivos, a velocidade da reação de adição oxidativa será maior, uma vez que esta depende da concentração de Pd(0), o qual está solúvel, e do iodeto de arila.

Baseado nestes resultados um ciclo catalítico pôde ser proposto para esta condição da reação de Heck, para tal foi utilizado como modelo a transformação **11** $\longrightarrow$ **21** (Esquema 16). Inicialmente ocorre a redução do Pd(OAc)₂ à uma espécie de Pd(0). A etapa de adição oxidativa do PhI à estas espécies é rápida, o que desfavorece o crescimento dos clusters de solúveis de paládio e conseqüente formação de paládio preto, prejudicial ao ciclo reacional. Em seguida ocorre a inserção da olefina **11** no aduto **18** levando ao complexo **19** que por uma eliminação forma o hidreto **20**, o qual não foi trapeado devido sua reatividade, que na presença de base gera novamente a espécie de Pd(0) reiniciando o ciclo.



Esquema 16: Mecanismo proposto para a reação de Heck de **1** com acrilato de metila catalisado por Pd(OAc)₂ com os intermediários interceptados e caracterizados por ESI-MS/MS.

1.4 Conclusão

O monitoramento da reação de Heck-Mizoroki utilizando a metodologia A por ESI-MS e a caracterização destes por ESI-MS/MS demonstrou que o mecanismo de redução do acetato de paládio, quando a tri-*orto*-toluulfosfina é

utilizada como agente redutor e ligante, processa via formação de paladaciclos, (Figura 4) os quais segundo dados da literatura⁵² decompõem pra formar espécies de paládio(0) em solução. Estas espécies na presença de ligantes fosfínicos formam complexos insaturados de paládio (0), dado o íon de m/z 715, (Figura 5) cujo complexo é referido como a espécie catalítica desta reação na condição experimental utilizada (Esquema 5). Com a formação desta espécie têm-se o início do ciclo catalítico, o qual é demonstrado no Esquema 8, pela etapa de adição oxidativa que posteriormente pela inserção da olefina forma-se um complexo alquilpaládio, o qual por uma β -eliminação de hidreto forma o produto e o hidreto de paládio, que na presença de base regenera o paládio (0). Estas etapas foram confirmadas pela existência do complexo alquilpaládio **8a** m/z 801 (Figura 5), intermediário chave desta seqüência de processos, confirmando, desse modo, o caminho neutro e aniônico, devido as espécies interceptadas no modo negativo (Figura 4), sugerido pela literatura⁴³ para essa condição da reação de Heck-Mizoroki.

Já o monitoramento da mesma reação, agora pela metodologia B, demonstrou que o mecanismo de redução do acetato de paládio na presença de trifenilfosfina é via formação do monóxido de trifenilfosfina, visto a intensidade do íon m/z 279 obtido no espectro ESI(+)-MS do monitoramento desta reação (Figura A5, ANEXOS). Contudo ao utilizar esta fosfina nesta condição induziu reações secundárias, como a reação de quartenização (Esquema 13), o que desfavorece o início do ciclo catalítico impossibilitando o estudo deste. Desse modo apenas os intermediários da condição que não utiliza fosfinas foram interceptados (Esquema 14 e Figura 11), certificando o mecanismo catiônico (Esquema 16) para tal condição.

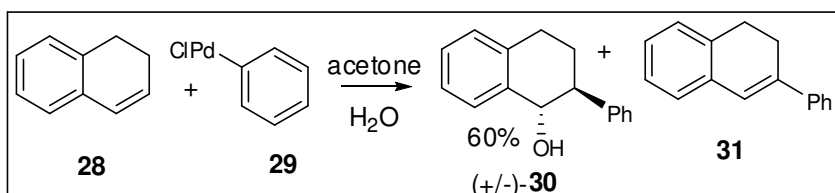
Capítulo 2

Perspectivas mecanísticas da reação *oxa*-Heck por ESI-MS/MS

2.1 Introdução

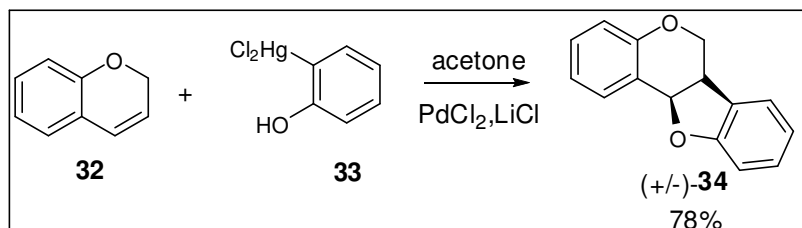
2.1.1 Reação oxa-Heck

A reação oxa-Heck é uma designação para oxi-arilação inter ou intramolecular de olefinas cíclicas com haletos ou pseudo-haletos arílicos. O primeiro exemplo foi reportado por Horino,⁷⁴ o qual envolvia uma oxi-arilação intermolecular entre **28** com o cloreto de arilpaládio **29** levando estereosseletivamente ao *trans*-**30** em 60% de rendimento com traços do produto Heck **31** (Esquema 17).



Esquema 17. Oxi-Arilação Intermolecular de Heck.

Posteriormente, Horino⁷⁵ descreveu uma versão intramolecular para oxiarilação, que em contraste a sua proposta anterior, apresentou estereosseletividade *cis*, como mostrado na reação de **32** com **33** levando ao produto **34** com rendimento de 78% (Esquema 18).

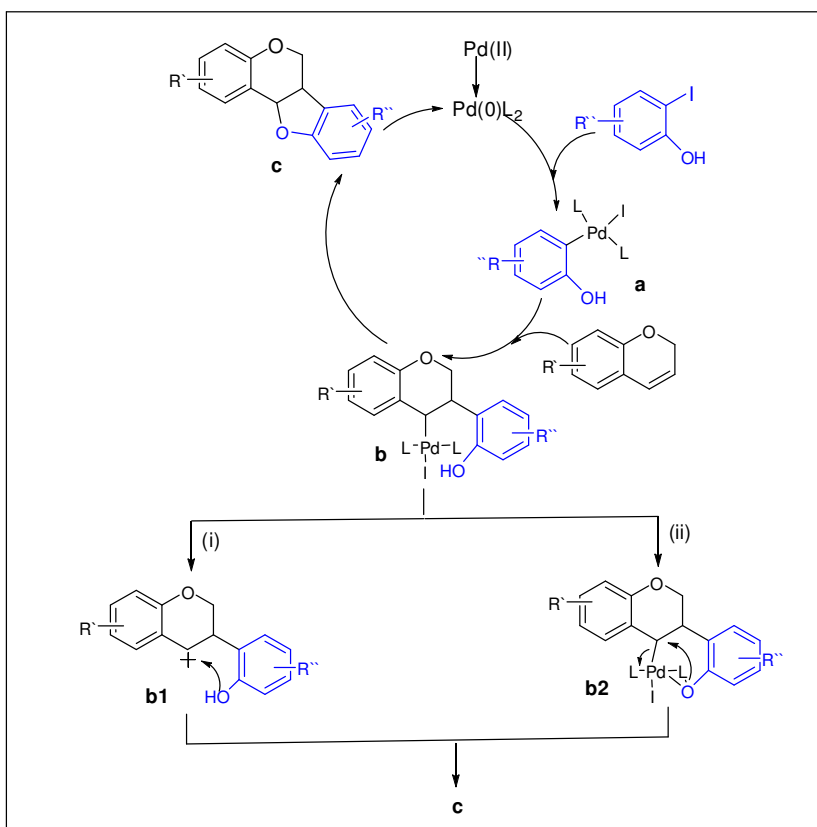


Esquema 18. Oxi-Arilação Intramolecular de Heck.

⁷⁴ (a) Horino, H.; Inoue, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, 44, 3210. (b) Horino, H.; Arai, M.; Inoue, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, 47, 1683.

⁷⁵ Horino, H.; Inoue, N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 500.

O mecanismo desta reação de Heck e suas variantes têm sido extensamente investigados,⁷⁶ entretanto, a reação *oxa*-Heck tem recebido pouca atenção, sendo poucos os protocolos descritos para esta interessante transformação. Presume-se para esta versão da reação de Heck inicial formação de Pd(0), adição oxidativa do *orto*-iodo fenol ao Pd(0) seguida de adição *syn* da olefina em **a** e substituição nucleofílica do paládio pelo oxigênio fenólico cujos detalhes não são conhecidos.⁷⁷ Com base em dados publicados na literatura⁷⁸ a etapa de troca pode ocorrer via modo (i) catiônico (ii) neutro ou um intermediário cíclico (**b2**), o qual explica a estereosseletividade *cis* da reação descrita por Horino.



Esquema 19. Ciclo catalítico proposto para reação *Oxa*-Heck.

⁷⁶ Knowles, J. P.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 31.

⁷⁵ Kiss, L.; Kurtan, T.; Antus, S.; Brunner, H. *Arkivoc* **2003**, 69.

⁷⁸ Larock, R. C.; *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 111

2.2 Objetivos

O objetivo deste capítulo é o estudo mecanístico por ESI(+)-MS da reação de oxa-Heck utilizando para tal a metodologia desenvolvida por Costa *et. al*, na ausência e presença de fosfinas, com a finalidade de elucidar a etapa de substituição nucleofílica do ciclo catalítico proposto.

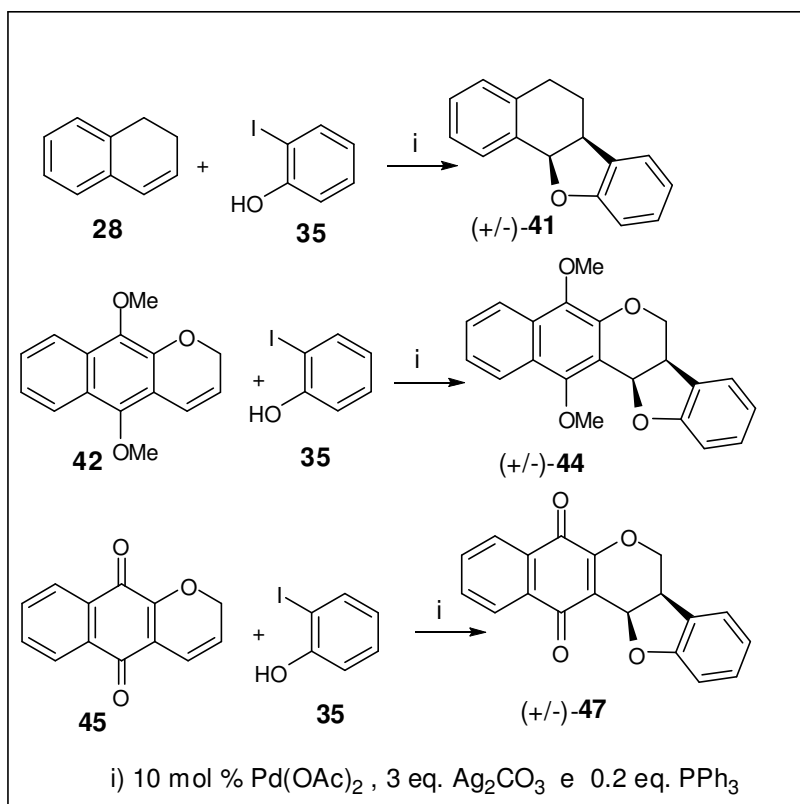
2.3 Resultados e Discussão

Larock⁷⁹ reportou oxiarilação da olefina **28** por **29** na presença de Pd(OAc)₂, Et₃N em DMF fornecendo **30** em 11% de rendimento. Recentemente Costa *et.al*⁸⁰ relataram uma condição para mesma reação, que envolve o uso de Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃ em acetona, fornecendo o mesmo produto em 45% de rendimento, contudo quando quantidades estequiométricas de PPh₃ são adicionadas na reação rendimentos maiores são obtidos.

As reações das olefinas **28**, **42** e **45** com o *orto*-iodo fenol **35**, utilizando a condição experimental relatada por Costa *et.al* (Esquema 20) na ausência e na presença de fosfina foram monitoradas por ESI(+)-MS/MS.

⁷⁹ Emrich, D. E.; Larock, R. C.; *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 3756

⁸⁰ Buarque, C. D.; Pinho, V. D.; Vaz, B. G.; da Silva, A. J. M.; Eberlin, M. N.; Costa, P. R. R. *Organic Letters*, **2009**, 0,00



Esquema 20: Reações Oxa-Heck avaliadas por ESI(+)-MS

2.3.1 Monitoramento da reação oxa-Heck na ausência de PPh₃ por ESI(+)-MS/MS

Na ausência de trifenilfosfina, interceptou-se a espécie catiônica de paládio de m/z 370 (**37a**) (Figura 14) formada pela carbopaladação regioseletiva da dupla ligação de **28** pelo complexo de arilpaládio do *orto*-iodo fenol (**36**), o qual foi interceptado como um aduto de acetonitrila (**36c**) de m/z 322, e caracterizado por CID cujo espectro de ESI(+)-MS/MS deste íon encontra-se na Figura A11(ANEXOS).

A coordenação intramolecular dos intermediários de paládio por O e N parece ser uma importante regra no controle do caminho reacional.^{81,17} A estrutura cíclica para o **37a** é a versão catiônica da proposta de Larock⁷⁷ para mediar à via da oxiarilação por um mecanismo neutro. A estrutura cíclica de **37a** é importante para explicar a estereosseletividade *cis* no aduto **41**, desde que a substituição

⁸¹ Jeffery, T., *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 2121.

nucleofílica do paládio pelo OH do fenol, como observado na versão intermolecular, poderia levar ao aduto com estereosseletividade *trans*.

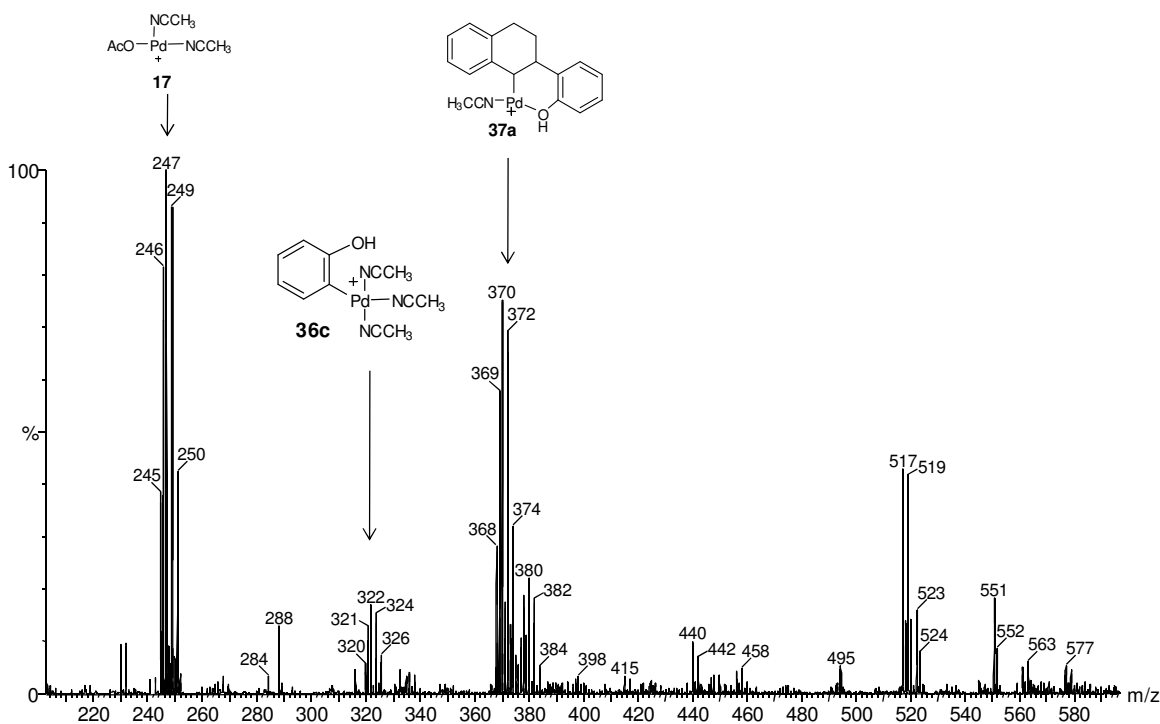


Figura 14. Espectro de ESI(+)-MS da solução reacional de **28** com **35** na presença de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e Ag_2CO_3 em acetona, após diluição em MeCN.

O paladaciclo **37a** foi caracterizado por CID. No espectro de ESI-MS/MS (Figura 15) inicialmente visualiza-se perda de acetonitrila formando **37** de m/z 329 e em seguida uma perda de fenol levando ao íon de m/z 235.

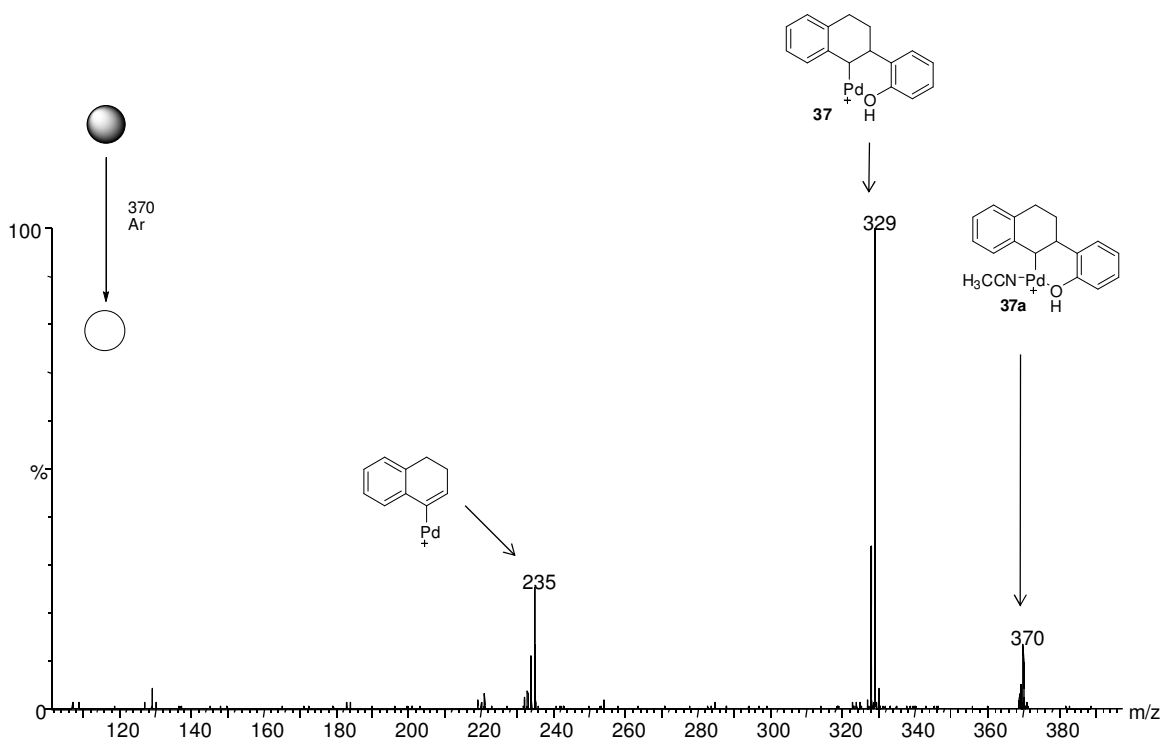


Figura 15. Espectro de ESI(+)-MS/MS do íon **37a** interceptado da solução reacional de **28** com **35** na presença de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e Ag_2CO_3 em acetona, após diluição em MeCN.

Quando a reação de **42** foi monitorada por ESI(+)-MS na ausência de trifenílfosfina (Figura 16), outro intermediário catiônico de paládio (**43**) foi interceptado na forma de um aduto com acetonitrila de m/z 480 (**43a**).

Em contraste não interceptou nenhum intermediário catiônico de Pd para carbopaladação da olefina **45** por ESI(+)-MS, talvez pela alta reatividade e o curto tempo de vida destes intermediários na reação que utiliza esta olefina.

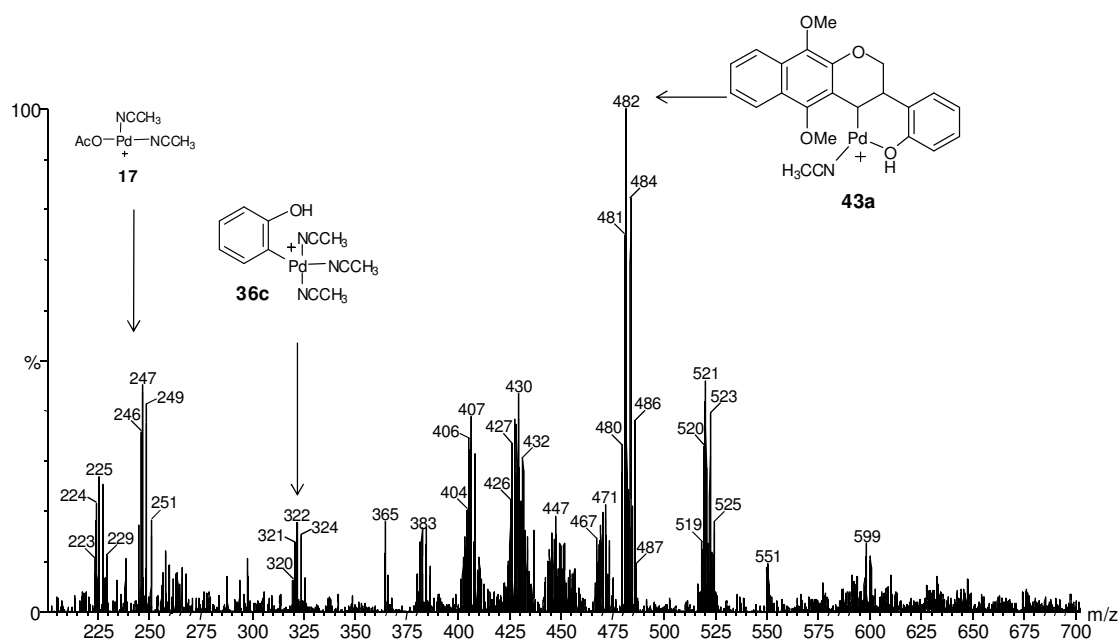


Figura 16: Espectro de ESI(+)-MS da solução reacional de **35** com **42** na presença de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e Ag_2CO_3 em acetona, após diluição em MeCN.

O paladaciclo **43a** foi caracterizado por CID cujo espectro de ESI(+)-MS/MS é demonstrado na Figura 17. Pela análise deste espectro percebe-se a perda de acetonitrila formando **43** de m/z 440 e em seguida uma perda de fenol levando ao íon de m/z 346.

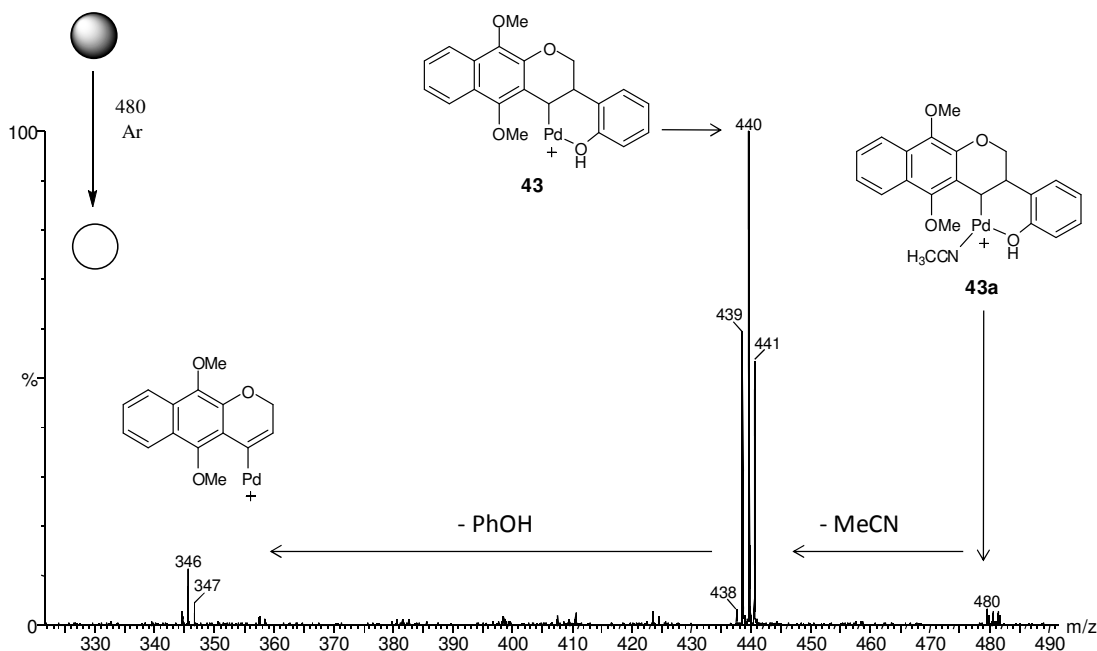
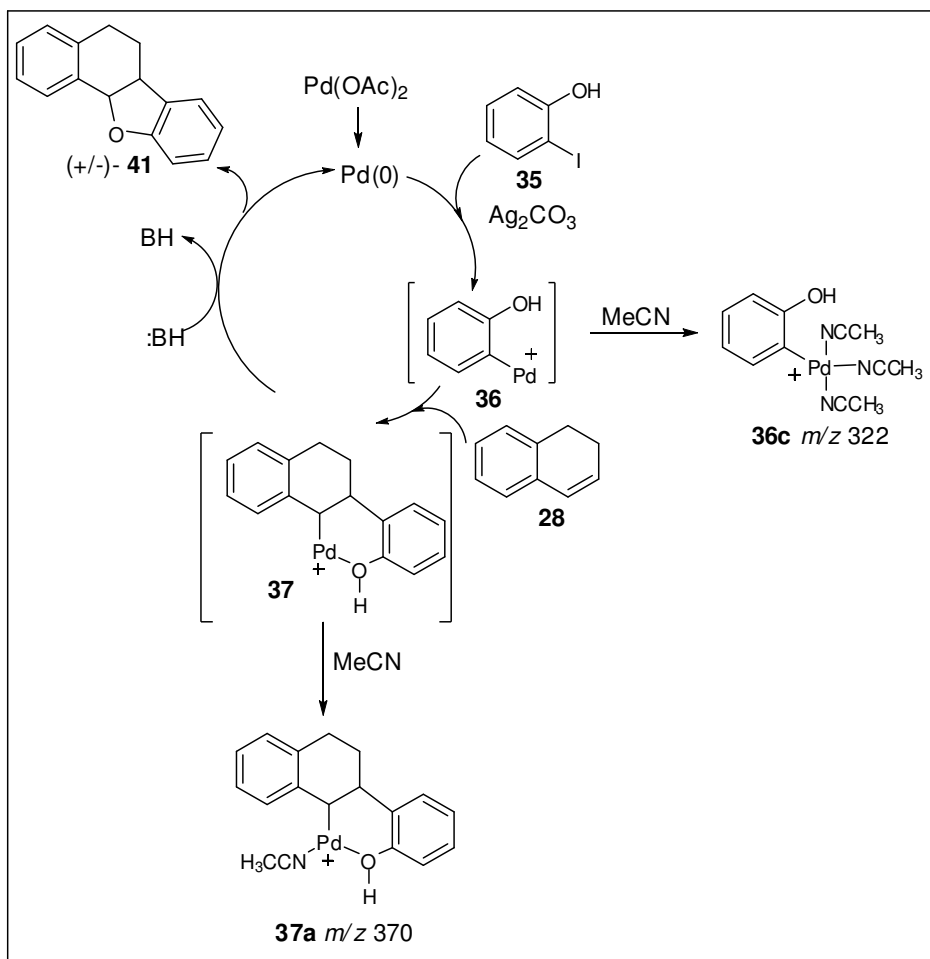


Figura 17. Espectro de ESI(+)-MS/MS do íon **43a** interceptado da solução reacional de **35** com **42** na presença de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e Ag_2CO_3 em acetona, após diluição em MeCN

Utilizando os dados de ESI(+)-MS/MS e a transformação **28** $\longrightarrow$ **41** como exemplo, um ciclo catalítico pôde ser proposto para oxiarilação catalisada por paládio na ausência de trifenilfosfina (Esquema 21). A primeira etapa, após redução do $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, é a inserção do $\text{Pd}(0)$ ao *orto*-iodo fenol (**35**) levando a espécie arilpaládio (**36**), interceptado por ESI-MS na forma de aduto de acetonitrila (**36c**). Este intermediário sofre uma carbopaladação regioseletiva com a olefina **28** levando ao intermediário cíclico de paládio (**37**), interceptado como um aduto de acetonitrila (**37a**) de m/z 370. Como para estirenos, a etapa estereosseletiva parece ser controlada por efeitos estéricos. A eliminação β do PdH é desfavorecido em **37**, contudo permite a eliminação do Pd e consequente formação da ligação etérea, formando o aduto da oxi-arilação e regenerando o catalisador de Pd.



Esquema 21. Ciclo catalítico proposto para reação de oxiarilação de **28** com **35** catalisado por paládio a partir dos intermediários interceptados e caracterizados por ESI(+)-MS/MS.

2.3.2 Monitoramento da reação oxa-Heck na presença de PPh_3 por ESI(+)-MS/MS

Tomando como modelo a reação **35** com **28**, avaliou-se o efeito da adição de trifenilfosfina no mecanismo desta reação. Inicialmente, monitorou-se por ESI(+)-MS a adição oxidativa do $\text{Pd}(0)$ ao *orto*-iodo fenol **35**, interceptando uma espécie similar ao $\text{Pd}(0)(\text{PPh}_3)_2$ na forma de uma aduto com acetonitrila e com uma das fosfinas na sua forma oxidada de m/z 686, **38** (Figura 18a). A partir dos resultados obtidos infere-se, que devido à alta reatividade desta espécie e pelo

contato com o ar atmosférico da solução contendo a mesma durante preparação da amostra, a formação do óxido de trifenilfosfina, contudo na solução reacional, as espécies existentes estão na forma $\text{Pd(0)(PPh}_3)_2$, a qual é inserida oxidativamente na ligação C-I do *orto*-iodofenol **35** levando a formação do complexo **39** de m/z 723 (Figura 18a). Outros complexos de paládio com óxido de trifenilfosfina foram interceptados, tais complexos são resultantes da oxidação da fosfina na presença do ar atmosférico. Com a adição da olefina **28**, interceptou-se o paladaciclo **40** que é resultante da carbopaladação da olefina **28** com **39** (Figura 18b). Salienta-se que devido à presença de íons Ag^+ no meio reacional, os mesmos coordenam-se facilmente com a trifenilfosfina formando os íons m/z 410 e 631. (Figura 18a).

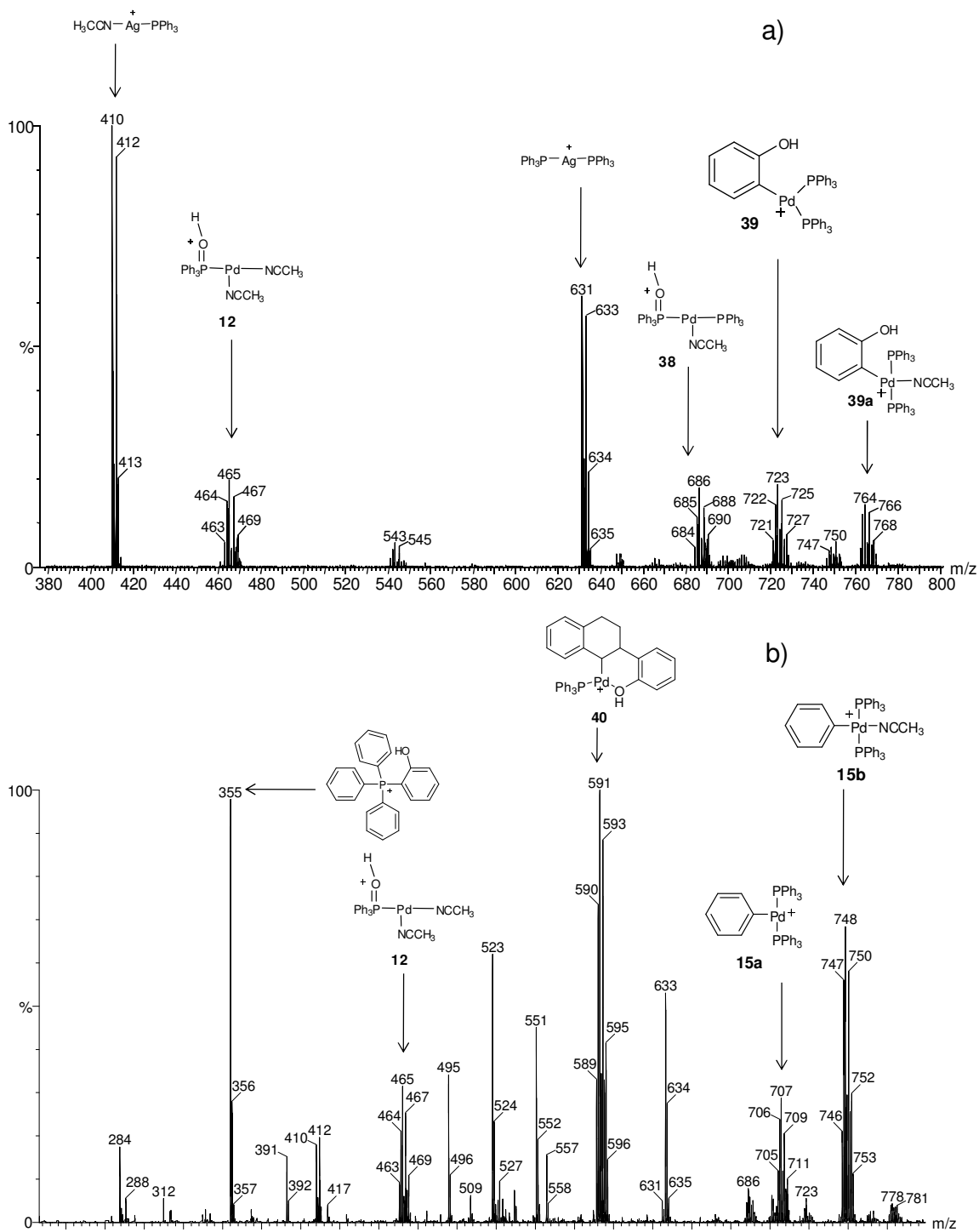
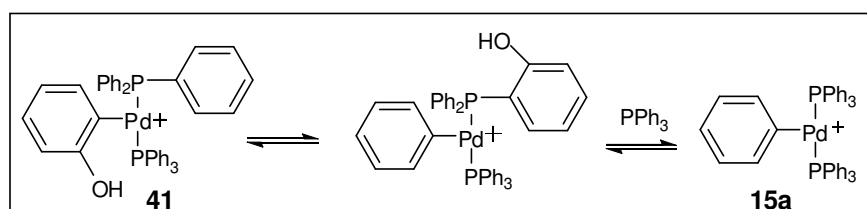


Figura 18. Espectro de ESI(+)-MS da solução reacional contendo: a) **35**, Pd(OAc)₂, PPh₃ e Ag₂CO₃ em acetona, na ausência da olefina; b) após adição da olefina **28**, ambos após diluição em MeCN.

Observou-se com a formação dos íons **15a** e **15b**, um processo bem característico em reações de Heck, que utiliza a trifenilfosfina como ligante,⁸² a troca arílica, processo característico quando os substratos são haletos com grupos doadores. Essa reação é demonstrada em detalhes no Esquema 22. Estes intermediários foram dissociados por CID, cujo espectro de ESI(+)-MS/MS encontra-se na Figura A12 (ANEXOS). Observa-se neste espectro uma perda de acetonitrila do **15b** formando o **15a** que por um rearranjo elimina PdPPh₃ formando o cátion ⁺PPh₄.



Esquema 22: Mecanismo da reação de troca arílica.

Já o CID do intermediário **39** é ilustrado na Figura 19, no qual se percebe uma perda de óxido de trifenilfosfina via um rearranjo molecular que em seguida fornece o cátion ⁺PPh₄ de *m/z* 339.

⁸²(a) K.-C. Kong and C.-H. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 6313. (b) W. A. Herrmann, C. Brossmer, K. Öfele, M. Beller, and H. Fischer, *J. Mol. Catal.*, **1995**, *133*. (c) M. Sakamoto, I. Shimizu, and A. Yamamoto, *Chem. Lett.*, **1995**, 1101. (d) D. K. Morita, J. K. Stille, and J. R. Norton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 8576. (e) F. E. Goodson, T. I. Wallow, and B. M. Novak, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 12441.

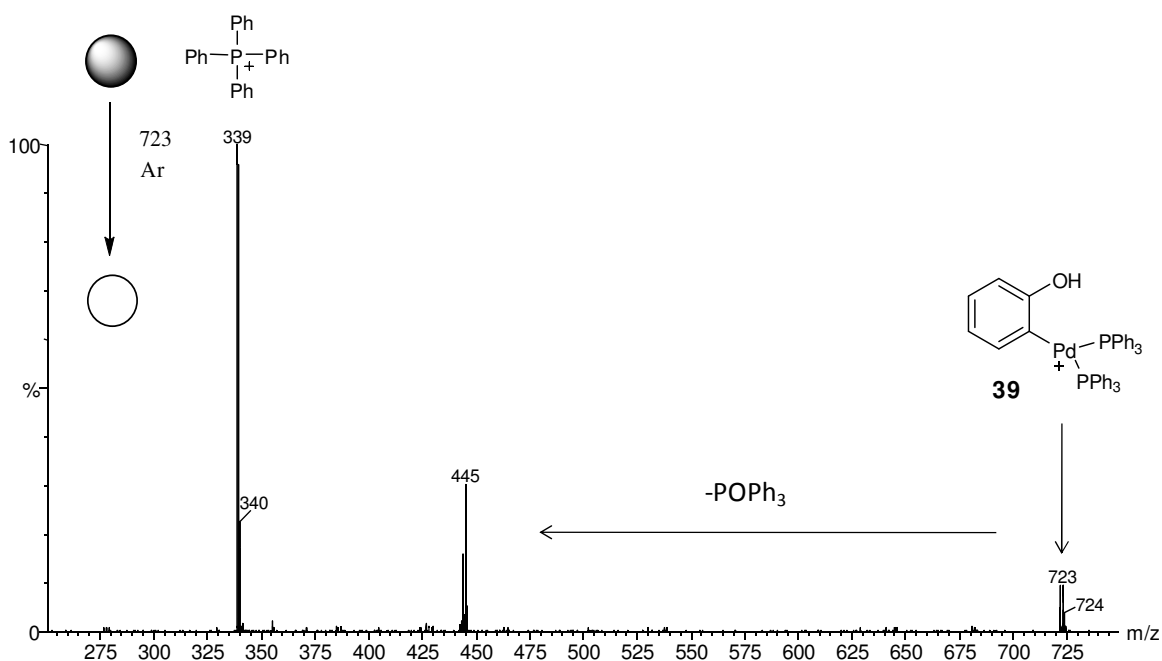


Figura 19. Espectro de ESI(+)-MS/MS do íon **39** interceptado da solução reacional contendo: **35**, **28**, Pd(OAc)₂, PPh₃ e Ag₂CO₃ em acetona, após diluição em MeCN.

O paladaciclo **40** foi caracterizado por CID (Figura 20), inicialmente há uma perda da olefina **28** levando ao íon m/z 461 que, por consequência, perde um grupo fenil formando o íon de m/z 383. Observa-se a perda do produto **41** evidenciado pela formação do íon de m/z 369 que em seguida perde paládio elementar formando o íon m/z 263. Há também um rearranjo molecular que leva a formação do íon m/z 355 por uma perda de paládio e a olefina **28**.

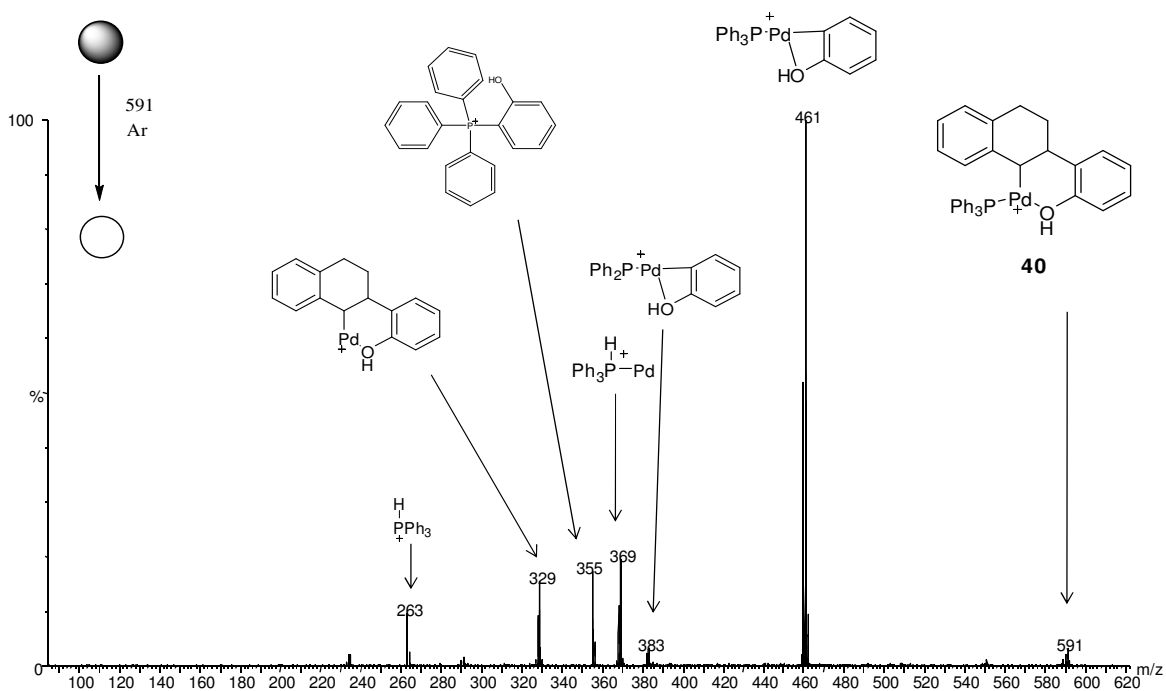


Figura 20. Espectro de ESI(+)-MS/MS do íon **40** interceptado da solução reacional contendo: **35**, **28**, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 e Ag_2CO_3 em acetona, após diluição em MeCN.

Os espectros dos intermediários interceptados da solução reacional contendo **35**, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Ag_2CO_3 e as olefinas **28**, **42** e **45** foram simulados com auxílio do software MassLynx (Figura 21), confirmando pelo perfil isotópico, as estruturas assinaladas para os referidos íons.

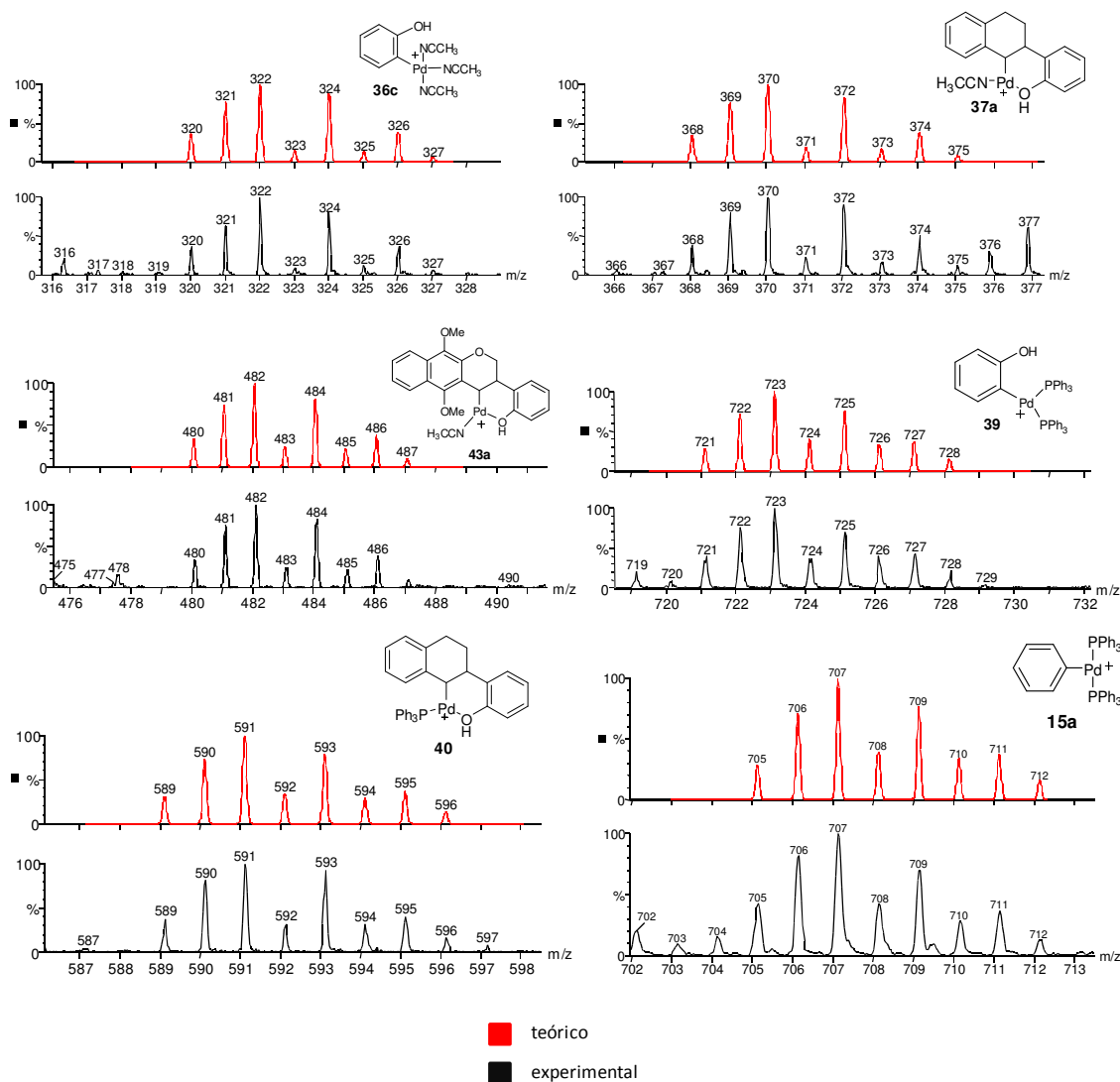


Figura 21. Comparação entre os espectros de ESI(+)-MS dos intermediários interceptados da solução reacional contendo **35**, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Ag_2CO_3 , PPh_3 , e as olefinas **28** e **42** com os espectros simulados pelo software MassLynx

Os resultados obtidos demonstraram que o ciclo catalítico nesta condição é similar ao apresentado no Esquema 21, contudo os intermediários foram interceptados na forma de adutos de trifenilfosfina, ligante utilizado. Já na condição livre de fosfinas os intermediários foram interceptados como adutos de acetonitrila.

2.4 Conclusão

Os dados obtidos do monitoramento por ESI(+)-MS (Figuras 14, 16 e 18) de exemplos da reação *oxa*-Heck (Esquema 20) é o primeiro indício experimental do mecanismo desta importante transformação. Esses dados revelaram que a etapa desconhecida do ciclo catalítico proposto (Esquema 19), a etapa de substituição nucleofílica, ocorre via coordenação do paládio ao oxigênio.

Os paladaciclos interceptados dos exemplos estudados, os quais podem ser visualizados nas Figuras 14, 16 e 18, contribuíram para explicar a estereosseletividade *cis* observada nesta condição. Na condição em que trifenilfosfina é empregada, observou-se os mesmos paladaciclos, contudo na forma de adutos com esta fosfina. Baseando nestes dados, um ciclo catalítico, envolvendo os intermediários interceptados por ESI-MS e caracterizados por ESI-MS/MS foi proposto (Esquema 21).

Capítulo 3

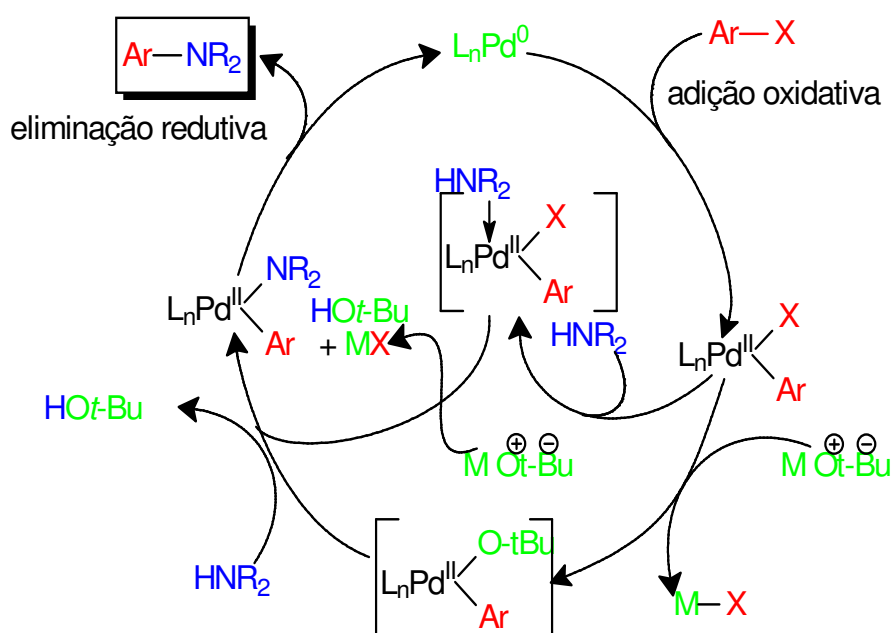
Perspectivas mecanísticas do acoplamento de Buchwald-Hartwig por ESI-MS/MS

3.1 Introdução

3.1.1 Acoplamento de Buchwald-Hartwig

A aminação catalítica de haletos de arila representa uma promissora alternativa aos métodos clássicos de formação da ligação C-N.⁸³ A formação direta de ligações C-N entre haletos de arila ou trifluorometanosulfonatos e aminas (primárias, secundárias ou aromáticas; imidas, amidas, sulfonamidas, sulfoximinas) na presença de quantidades catalíticas de base é conhecida como Acoplamento Buchwald-Hartwig.

O atual ciclo catalítico⁸⁴ proposto envolve em uma primeira etapa a oxidação de Pd⁰ em haletos de arila (Esquema 23). Na segunda etapa o complexo Pd^{II} –aril amina pode ser formado devido a uma direta remoção do haleto pela amina via um intermediário Pd^{II}- alcóxido. A eliminação redutiva é a etapa final, na qual forma-se a ligação C-N e o Pd⁰ é regenerado.



Esquema 23. Ciclo catalítico proposto para Acoplamento de Buchwald-Hartwig

⁸³ (a) Muci, A. R.; Buchwald, S. L.; "Practical Palladium Catalysts for C–N and C–O Bond Formation" in *Topics in Current Chemistry* (Ed.: N. Miyaura), Springer, Berlin, **2002**, vol. 219, p. 133, (b) Tsuji, J., *Palladium Reagents and catalysts*, Wiley, Chichester, **2004**, p. 373;

⁸⁴ a) Paul, F., Patt, J., Hartwig, J.F., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7901-7902. .

Este tipo de acoplamento de brometos de arila com aminas tem sido amplamente estudado nos últimos anos.⁸⁵ As condições originais envolviam o catalisador de Pd usando $P(o\text{-Tol})_3$ como ligante. Contudo este protocolo desenvolvido por Buchwald e Hartwig apresentou uma gama de problemas, visto que brometos com grupos eletro-doadores levavam a produtos de β -eliminação, triflatos não poderiam ser utilizados e aminas acíclicas levavam a baixos rendimentos. Solucionaram-se estes problemas com o uso de ligantes fosfínicos bidentados.⁸⁶

Os principais agentes quelantes utilizados nesse processo catalítico são o BINAP e DPPF. Contudo o sistema catalisado pelos complexos de Pd/BINAP é o mais eficiente descrito na literatura para o acoplamento de brometos de arila e aminas primárias⁸⁷. O sistema catalítico tolera o uso de bases fortes: KO-*t*-Bu e NaO-*t*-Bu, como também o uso de bases mais fracas: Cs_2CO_3 .⁸⁸ O tempo reacional é dependente da natureza eletrônica dos substratos. Brometos de arila eletrodeficientes e neutros possuem tempos reacionais inferiores a vinte e quatro horas, enquanto brometos contendo grupos eletrodoares necessitam de tempos reacionais maiores e altas temperaturas.^{85a} Aminas primárias são ariladas rapidamente, recentemente Nolan *et al*⁸⁹ descreveram o uso deste sistema catalíticos em arilação destas aminas em tempos reacionais de quarenta e cinco minutos.

O $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ é a principal fonte de Pd(0) empregada nessas reações, embora resultados similares são obtidos quando o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ é empregado. Misturando o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ com BINAP em tolueno antes da adição dos outros reagentes, reações mais rápidas são obtidas. O mecanismo de redução do Pd^{II} a Pd⁰ é desconhecido. Segundo estudos mecanísticos relatados por Buchwald⁸⁷ as espécies responsáveis pela redução inicial do $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ é a amina e a base empregada (Esquema 24).

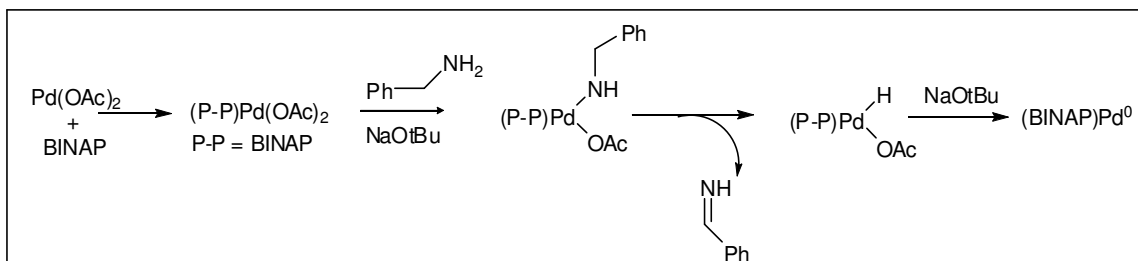
⁸⁵ Prim, D.; Campagne, J.-M.; Joseph, D.; Andrioletti, B., *Tetrahedron* **2002**, 58, 2041.

⁸⁶ a) Guran, A. S.; Rennel, R. A.; Buchwald, S. L., *Angew. Chem. Int. Ed. England* **1995**, 34, 1348. b) Driver, M. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 4708-4709.

⁸⁷ Wolfe, J. P.; Wagaw, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7215

⁸⁸ Wofe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 1144

⁸⁹ Navarro, O.; Marion, N.; Mei, J.; Nolan, S. P.; *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5142



Esquema 24: Mecanismo de redução do $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ no acoplamento de Buchwald-Hartwig proposto por Buchwald⁸⁷

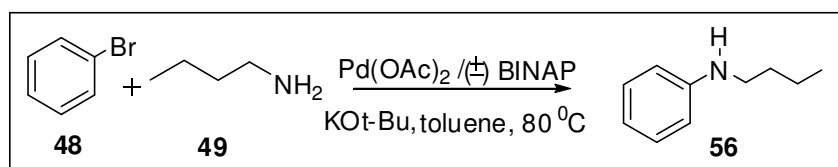
3.2 Objetivos

O objetivo deste capítulo é monitorar os intermediários do acoplamento de Buchwald-Hartwig por ESI-MS/MS com finalidade de confirmar o atual ciclo catalítico proposto para esta reação.

3.3 Resultados e Discussão

3.3.1 Acoplamento de Buchwald-Hartwig

Na metodologia desenvolvida por Buchwald,⁸⁷ misturas de $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{BINAP}$ catalisam o acoplamento entre aminas e brometos de arila em rendimentos altos. Reações mais rápidas são obtidas quando o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ é misturado com o BINAP em tolueno antes da adição dos outros reagentes. É plausível que o ciclo catalítico processa por complexos de bis(fosfina)paládio, que são menos propensos a sofrer reações secundárias indesejadas, levando a rendimentos baixos. Com finalidade de interceptar estas espécies avaliou-se a reação do Esquema 25.



Esquema 25. Acoplamento do bromobenzeno **48** com amina **49**.

Pelo espectro de ESI(+)-MS (Figura 22) da mistura de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e BINAP em tolueno diluída em acetonitrila, seis íons puderam ser identificados: o m/z 729 (**51**), descrito por Buchwald como a espécie catalítica responsável pela formação da ligação C-N, e seus respectivos adutos com água (**51a**) e com água e acetonitrila (**51b**); o m/z 1351 (**52**) correspondente a complexo de paládio contendo 2 ligantes BINAP; o m/z 1367 (**52a**) correspondente ao complexo de paládio com um BINAP e um monóxido de fosfina; o m/z 869 (**50**) correspondente ao complexo de acetato de paládio com BINAP sodiado.

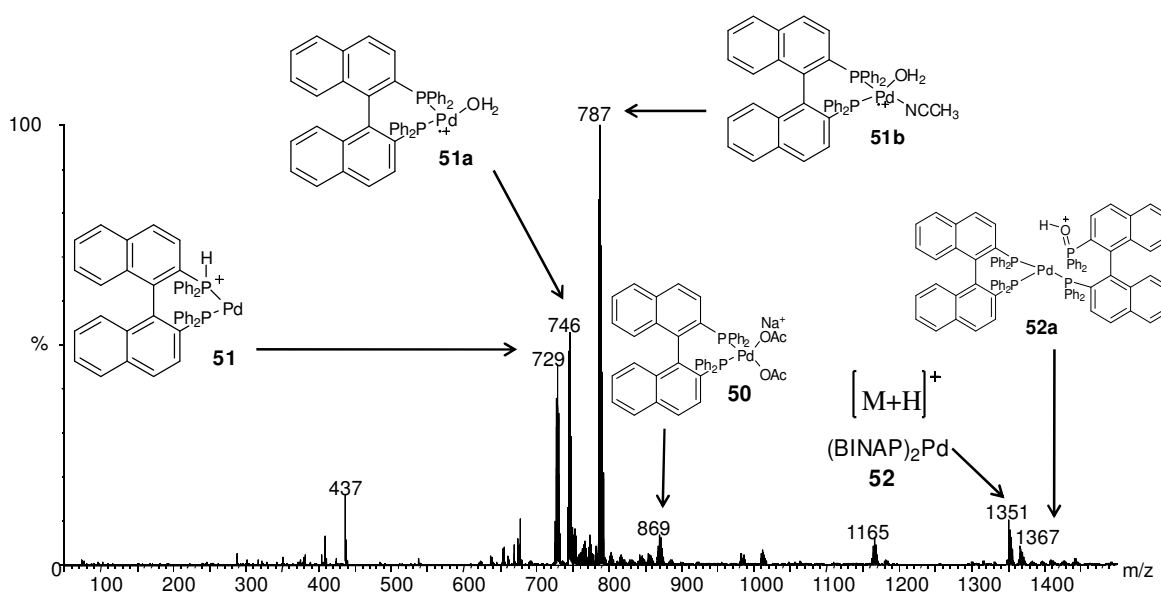


Figura 22: Espectro de ESI-MS da solução reacional contendo $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ / BINAP em tolueno, após diluição em MeCN.

Os dados do espectro de ESI(+)-MS da Figura 22 comprovam a existência de espécies de $\text{Pd}(0)$ anterior a adição da amina e da base. A presença destas espécies é justificada pela redução do acetato de paládio pela fosfina utilizada, no caso descrito a mistura racêmica de BINAP. Este processo é relatado por Amatore em Reações de Heck,⁴³ quando o sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ é utilizado, sendo que neste caso a trifenilfosfina é responsável pela redução do acetato de paládio a $\text{Pd}(0)$.

Interceptadas as espécies de interesse, o $(\text{BINAP})\text{Pd}$ e $\text{Pd}(\text{BINAP})_2$ adicionou-se outros reagentes: **48**, butilamina e o $\text{KO}-t\text{-Bu}$ e novos espectros de ESI(+)-MS foram registrados.

Após 30 min da adição destes reagentes, interceptou-se o complexo **53**, referente a adição oxidativa do brometo de arila (**48**) ao (BINAP)Pd (**51**). O m/z 805 (**53a**) é referente ao complexo de adição oxidativa, contudo houve uma perda de um bromo, ocasionada pela base no meio reacional. Já o m/z 928 (**53b**) é um aduto de acetonitrila do complexo **53**. Somente após 120 min da adição dos reagentes os intermediários **54** e o **55a** (Figura 23) foram interceptados. O **53** de m/z 958 é referente à coordenação da amina ao complexo de adição oxidativa **53**, este complexo é o intermediário chave para o ciclo catalítico proposto por Buchwald, uma desprotonação feita pela base deste leva ao amido complexo **55**, interceptado na forma de um aduto com acetonitrila (**55a**), que sofrerá uma eliminação redutiva gerando a arilamina e regerando o complexo de paládio (0) (**51**).

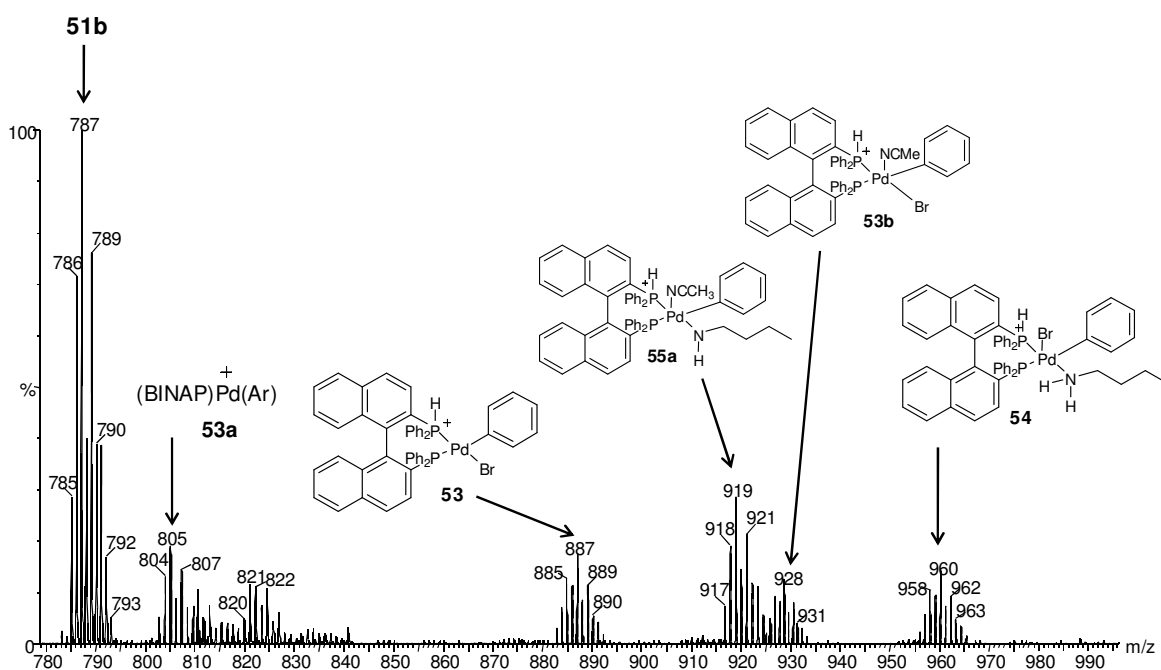


Figura 23. Espectro de ESI(+)-MS da solução reacional - após 120 min de reação - contendo Pd(OAc)₂ / BINAP, bromo benzeno, butilamina e KO-*t*-Bu em tolueno, após diluição em MeCN.

Todos os intermediários foram caracterizados por CID. A dissociação do íon m/z 729 (**51**) (Figura 24a) é caracterizada por um rearranjo molecular formando o íon m/z 437, cuja carga é altamente delocalizada favorecendo a estabilização do mesmo. Já na dissociação do íon de m/z 958 (**54**) (Figura 24b) observa-se uma perda inicial do produto da reação **56** ocasionado por uma eliminação redutiva. Em seguida há eliminação de HBr formando o íon de m/z 729 que por um rearranjo leva a formação do íon de m/z 437. O íon de m/z 919 (**55a**) (Figura 24c) é caracterizado pelas perdas de acetonitrila, eliminação do produto **56** que forma o íon de m/z 729 o qual sofre um rearranjo molecular para formar o íon de m/z 437. Os espectros de ESI(+)MS/MS dos outros intermediários encontra-se na figura A13(ANEXOS).

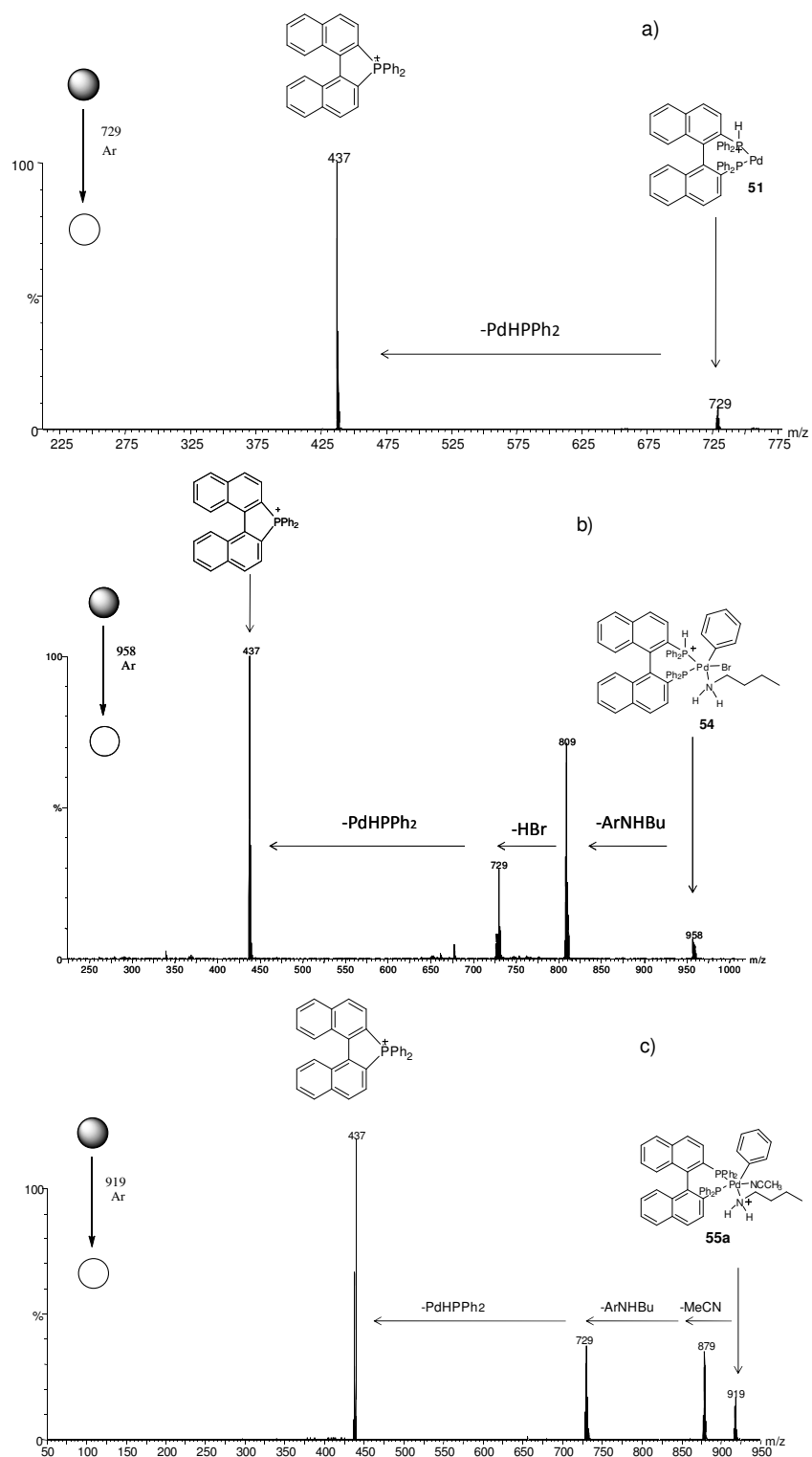


Figura 24. Espectro de ESI(+)-MS/MS dos intermediários **51**, **54** e **55a** da solução reacional – após 120 min de reação - contendo $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ / BINAP, bromo benzeno, butilamina e KO-*t*-Bu em tolueno, após a diluição em MeCN.

Os intermediários assinalados foram confirmados também por comparação entre o perfil isotópico dos mesmos com o perfil teórico simulado pelo software MassLynx (Figura 25). Nota-se pelas comparações que as estruturas propostas apresentam mesma similaridade, o que contribuiu para certificação das respectivas proposições.

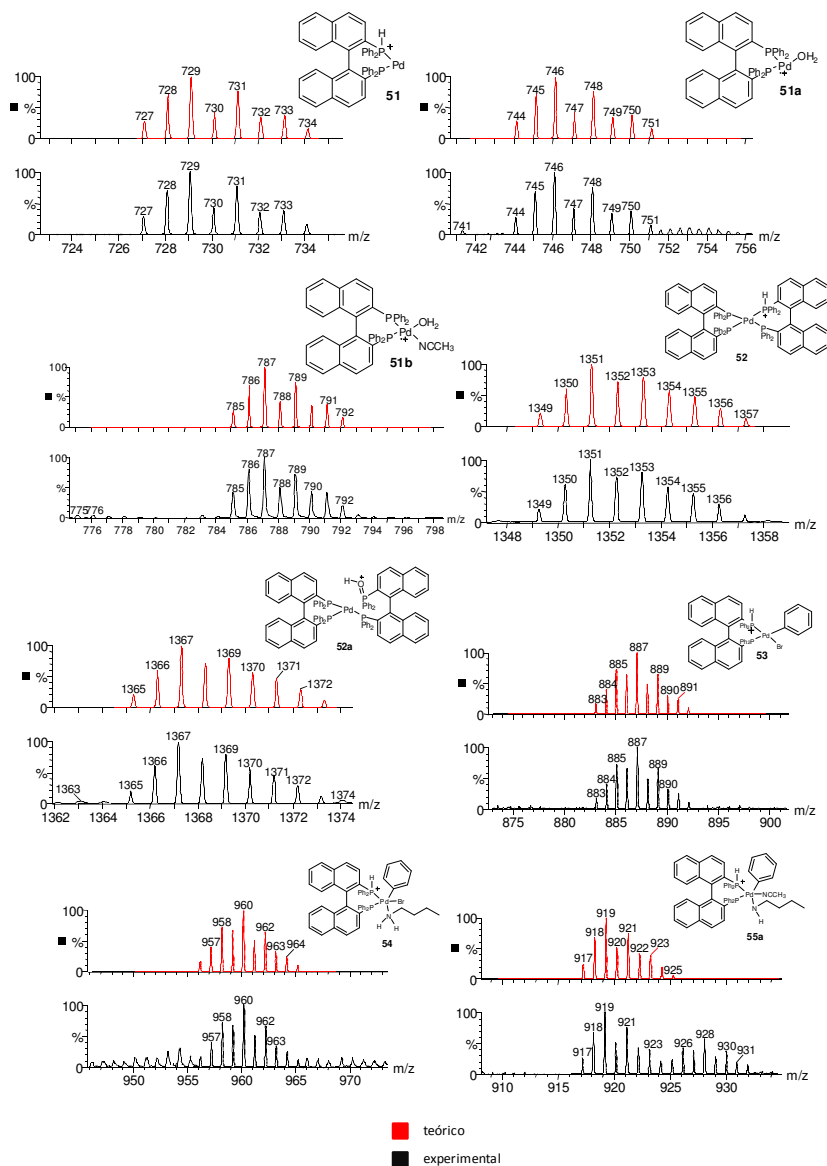
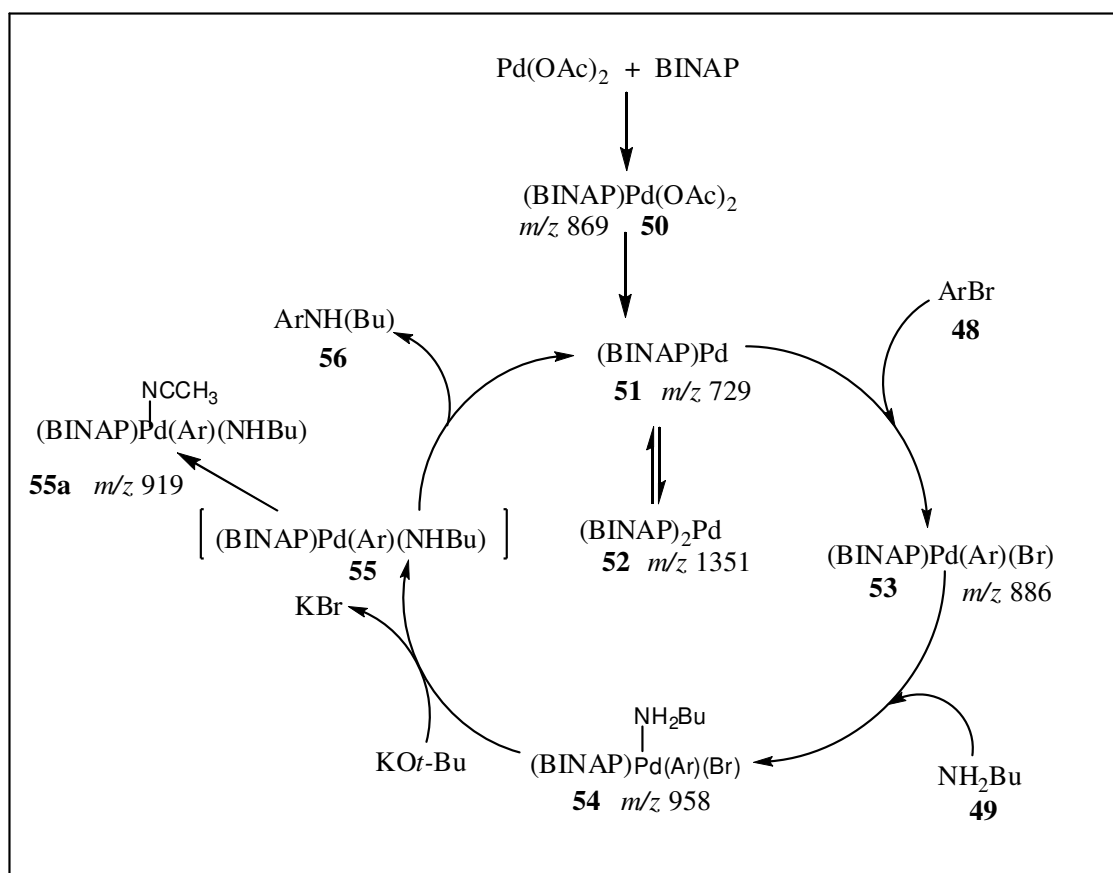


Figura 25. Comparação entre os espectros de ESI(+)-MS dos intermediários interceptados da solução reacional contendo **1b**, Pd(OAc)₂, BINAP, KO^tBu e a amina **48** com os espectros simulados pelo software MassLynx.

Da análise dos dados obtidos dos espectros de ESI(+)-MS pode-se confirmar o mecanismo proposto por Buchwald, visto que nenhuma espécie referente ao complexo com *t*-butóxido proposto por Hartwig foi interceptado. Inicialmente o Pd(OAc)₂ é reduzido à espécies de paládio (0) pelo BINAP, gerando a espécie **51** a qual está em equilíbrio com o **52** pelo excesso do BINAP utilizado. Em seguida uma adição oxidativa do bromo benzeno (**48**) ao complexo **51** gera o **53** que sofre uma coordenação da amina e seguida de uma desprotonação gera o amido complexo **55** este por uma eliminação redutiva regenera a espécie catalítica (**51**) e o produto (**56**) (Esquema 26).



Esquema 26: Ciclo do Acoplamento de Buchwald-Hartwig baseado nos dados de ESI(+)-MS/MS

3.4 Conclusão

Com os intermediários interceptados pelo monitoramento do acoplamento de Buchwald-Hartwig por ESI(+)-MS (Figura 22 e 23) um ciclo catalítico foi proposto (Esquema 26) para essa importante reação: formação da ligação carbono (sp^2)-nitrogênio via uma condição branda e versátil.

Com esse estudo, um novo indício foi concebido para o mecanismo de redução do acetato de paládio na presença de BINAP, devido o interceptamento de uma espécie de paládio(0) anterior a adição da amina e da base (KO-*t*-Bu), as quais são supostamente, responsáveis pela redução, como descrito na literatura⁸⁶.

3. Conclusões Gerais

Os resultados apresentados neste trabalho contribuíram para o mapeamento dos intermediários das reações: Heck, oxa-Heck e o acoplamento de Buchwald-Hartwig. A espectrometria de massas de ionização por eletrospray ESI-MS mostrou-se eficiente para a interceptação e caracterização destes intermediários, visto a facilidade desta de transferir espécies da fase condensada para fase gasosa, preservando ligações e interações químicas fracas.

O paladaciclo **5a** (Figura 4) interceptado da solução reacional da metodologia A (Esquema 5) para reação de Heck-Mizorok por ESI(-)-MS contribuiu para entendimento do mecanismo de redução do Pd(OAc)₂, quando a tri-*orto*-toluilsfosfina é utilizada como agente redutor. A existência desta espécie em solução é um indício de que há formação inicial dos paladaciclos **4** e **5** (Figura 3), os quais por decomposição térmica ou por uma redução favorece a formação de espécies de paládio (0) em solução, as quais formam o complexo **6** (Figura 5), responsável pela catálise da reação. Desse modo para esta condição pode-se certificar, pelos intermediários interceptados e caracterizados, um mecanismo que processa via um modo aniônico e catiônico.

O uso de carbonato de prata como base, na reação de Heck-Mizoroki (Esquema 14) e oxa-Heck (Esquema 20), favoreceu a formação de espécies

catiônicas o que facilitou a detecção destas por ESI(+)-MS. Importantes intermediários foram interceptados (Figuras 14, 16 e 18), o que contribuiu para confirmação das propostas mecanísticas para estas transformações,^{44,77} o caminho catiônico. Ciclos catalíticos foram propostos baseando-se nos intermediários interceptados, o da reação Heck-Mizoroki está representado no Esquema 8, já o da *oxa*-Heck é representado no Esquema 16. No caso da reação *oxa*-Heck os intermediários interceptados comprovam a estereosseletividade *syn* da reação. Os dados de ESI(+)-MS/MS desta reação são os primeiros indícios experimentais sobre o mecanismo desta reação.

No acoplamento de Buchwald-Hartwig confirmou-se o ciclo catalítico proposto por Buchwald⁸⁷ (Esquema 23) para catálise de Pd(OAc)₂/BINAP na formação da ligação carbono-nitrogênio, visto que todos os intermediários foram interceptados caracterizados e teve-se um indício que o BINAP é o responsável pela redução do Pd(OAc)₂, visto a existência de espécies de paládio (0) na solução reacional anterior a adição da amina e da base a formação do monóxido do BINAP.

Vale salientar que a determinação de um mecanismo reacional é um estudo minucioso e complexo. O isolamento e a caracterização de um intermediário reacional é uma excelente prova para confirmar uma determinada proposta mecanística. Entretanto para uma confirmação total, estudos cinéticos, cálculos teóricos e estudo dos fatores que afetam o rendimento reacional devem ser realizados. Neste trabalho foi apresentado apenas o monitoramento por ESI-MS/MS das reações citadas, o que resultou no “isolamento” em fase gasosa e a caracterização de alguns intermediários das referidas reações. Assim os dados obtidos deste estudo são um forte indício de que os mecanismos das reações estudadas processam pelos ciclos catalíticos propostos, discutidos na parte 4 de cada capítulo. Contudo estudos complementares, discutidos anteriormente, devem ser realizado com a finalidade de descrever completamente o mecanismo destas reações.

4. Parte Experimental

4.1 Equipamento

Os espectros de ESI-MS e ESI-MS/MS no modo positivo e negativo foram obtidos em um espectrômetro de massa Q-TOF (Micromass, Manchester, U.K.). As condições de ESI-MS foram as seguintes:

Temperatura da fonte: 100 °C,
Temperatura de Dessolvatação: 100 °C,
Voltagem do capilar: ± 3 kV,
Voltagem do cone: 30 V.

Nos experimentos de ESI-MS/MS variou-se a energia de colisão entre 4 - 40 V, até completa fragmentação do íon selecionado.

4.2 Solventes

Todos os solventes utilizados são de grau HPLC obtidos da Merck (Rio de Janeiro, Brasil). Os solventes anidros foram obtidos por tratamento convencional⁹⁰. Os demais reagentes foram obtidos comercialmente (Aldrich Co).

4.3 Procedimentos experimentais

4.3.1 Procedimento experimental da reação Heck-Mizoroki

Metodologia A:

Em um balão de fundo redondo (10 mL) sob atmosfera inerte de nitrogênio adicionou-se o iodeto de arila (**1**) (30 mg, 0,2 mmol), acetonitrila (MeCN) (5 mL) o catalisador: Pd(OAc)₂ (0,75 mg 0,004 mmol) e (*o*-tol)₃P (12 mg, 0.04mmol)(Esquema 5) . Agitou-se esta solução por 20 minutos e adicionou-se: K₂CO₃ (75

⁹⁰ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press, 3rd edition, 1988,

mg 0,24 mmol) e o estireno **2** (20 mg 0,24 mmol). A solução resultante foi agitada por 5 horas sob refluxo.

Metodologia B:

Adição oxidativa - Em um balão de fundo redondo (10 mL) adicionou-se o iodeto de arila (**1**) (30 mg, 0,14 mmol), acetona (5 mL), Pd(OAc)₂ (0,014 mmol, 3.1 mg) Ag₂CO₃ (0.084 mmol, 23 mg) e PPh₃ (0,27 mmol, 7.3 mg) (Esquema 9). A solução resultante foi agitada por 30 minutos.

As reações com as olefinas (Esquema 14) **11** (0,14 mmol, 12,2 mg), **22** (0,14 mmol, 24,6 mg) e **25** (0.14 mmol , 38,7 mg) foram realizadas na ausência de fosfina, adicionando primeiro : iodeto de arila (**1a**) (30 mg, 0,14 mmol), acetona (5 mL), Pd(OAc)₂ (0,014 mmol, 3.1 mg) Ag₂CO₃ (0.084 mmol, 23 mg) K₂CO₃ (0,34 mmol, 47 mg) e logo após cada uma das respectivas olefinas em recipientes diferentes.

4.3.2 Procedimento experimental da reação oxa-Heck

Procedimento Geral:

Em um balão de fundo redondo (25 mL) contendo *orto*-iodo fenol **35** (0,5 mmol, 110 mg) em acetona (10 mL) adicionou-se o catalisador: Pd(OAc)₂ (0.05 mmol, 11,2 mg), Ag₂CO₃ (1,5 mmol, 413 mg) . Em seguida uma das respectivas olefinas **28**, **42** e **45** (0.5 mmol) foi adicionada. Para a reação com a olefina **28** houve a adição de PPh₃ (26.2 mg 0.1mmol). Agitou-se esta solução em refluxo.

4.3.3 Procedimento experimental para o acoplamento de Buchwald-Hartwig

Em um balão de fundo redondo (25 mL) purgado com nitrogênio adicionou-se ($\pm$)BINAP (9.3 mg, 0.0075 mmol). O balão foi fechado com auxílio de um septo e novamente purgado com nitrogênio sendo adicionado 2 mL de tolueno. A mistura foi aquecida a 80 °C até total dissolução do BINAP. A solução foi resfriada a temperatura ambiente, o septo foi removido e adicionou-se Pd(OAc)₂ (0.01 mmol, 1 mol %). Agitou-se a mistura por aproximadamente 1 min a temperatura ambiente e adicionou-se o haleto de arila **48** (1.0 mmol), a amina **49** (1,2 mmol) e o KO^t-Bu (336 mg, 3.5 mmol). A mistura foi agitada à 80 °C.

4.4 Procedimento para os experimentos de ESI-MS

As amostras das soluções reacionais (10 μ L) foram transferidas a um eppendorf® e diluídos a 1 mL de volume total com MeCN, agitou-se e retirou 10 μ L desta e dilui-se novamente a 1 mL de volume total com MeCN contendo 0.1 % de ácido fórmico. No monitoramento das reações Heck-Mizoroki e oxa-Heck não adicionou-se ácido fórmico. No monitoramento em modo negativo apenas diluiu as soluções em acetonitrila. As soluções resultantes foram diretamente injetadas no Q-TOF por uma Bomba (Havard Apparatus) com o fluxo de 10 μ L/min.

5. Anexos

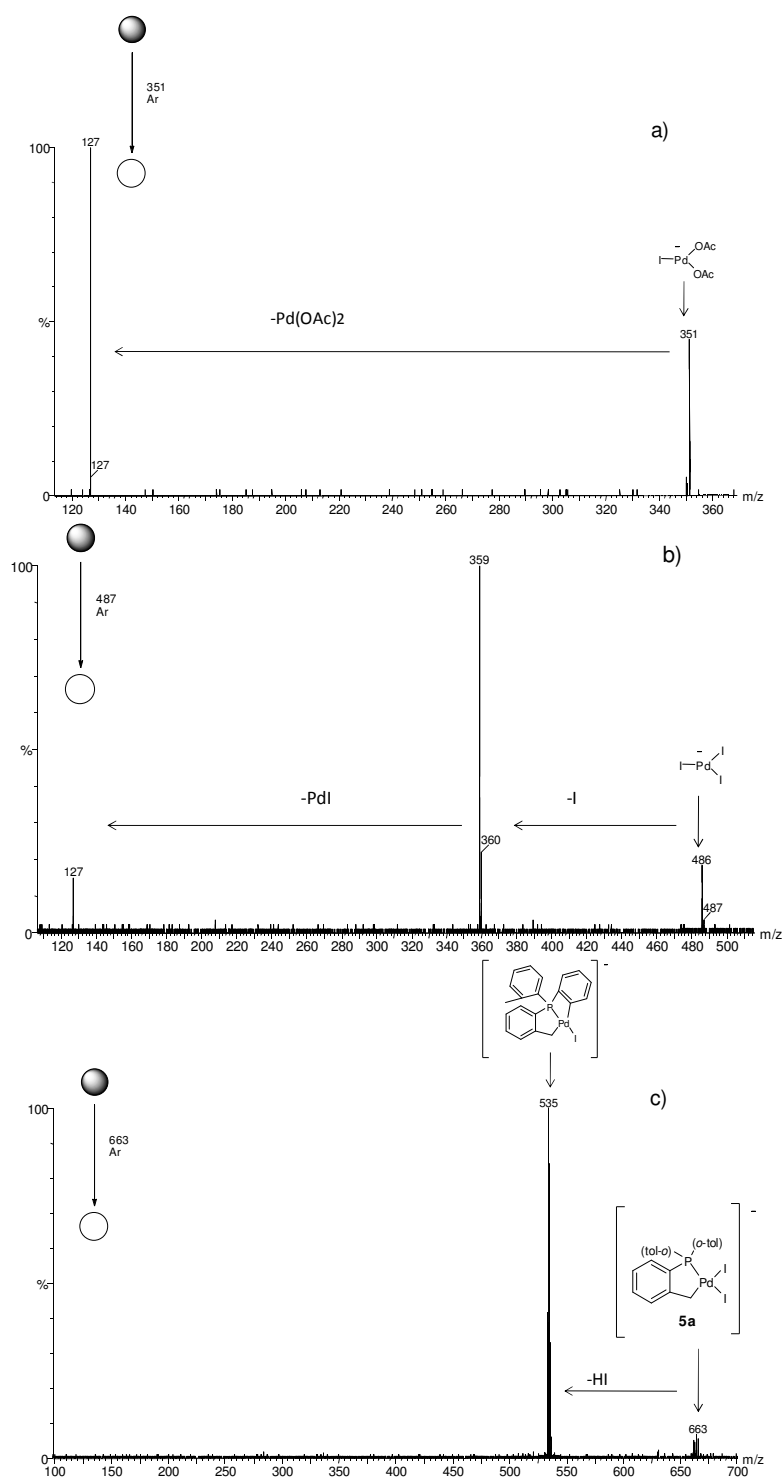


Figura A1. Espectros de ESI(-)-MS/MS do íon m/z 351 (a), 487 (b), 663 (c) interceptados da solução reacional contendo **1**, estireno, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $(o\text{-tol})_3\text{P}$ e base, após diluição em MeCN

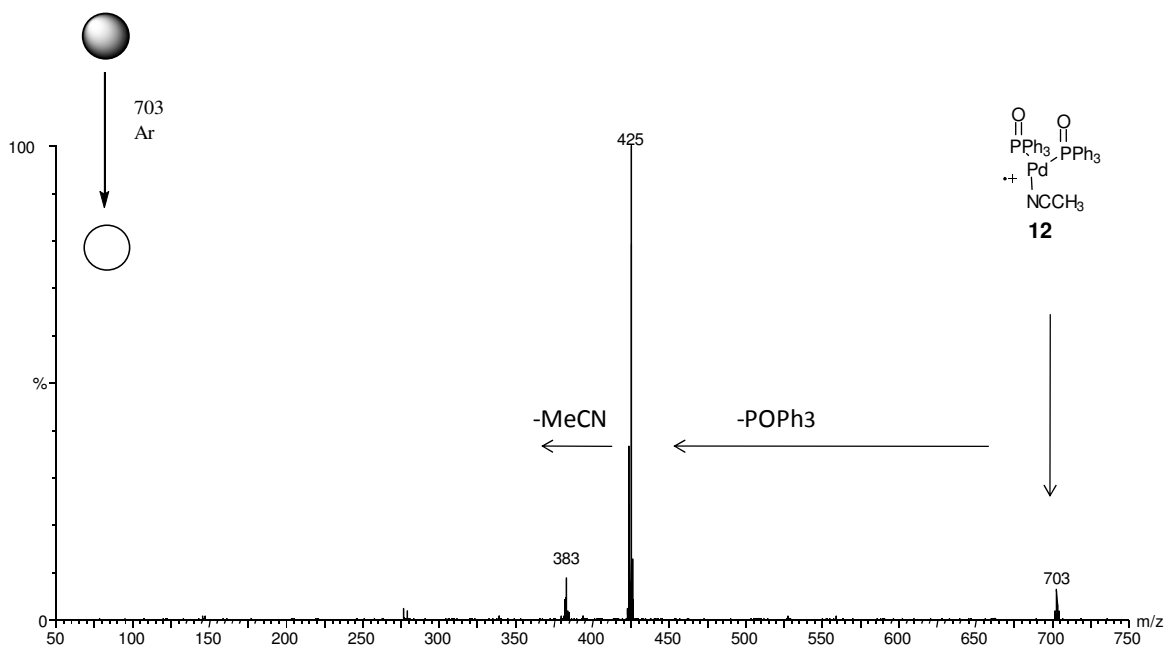


Figura A2. Espectro de ESI(+)-MS/MS do intermediário **12** interceptado da solução reacional contendo **1**, $Pd(OAc)_2$, Ag_2CO_3 e PPh_3 em acetona, após diluição em MeCN.

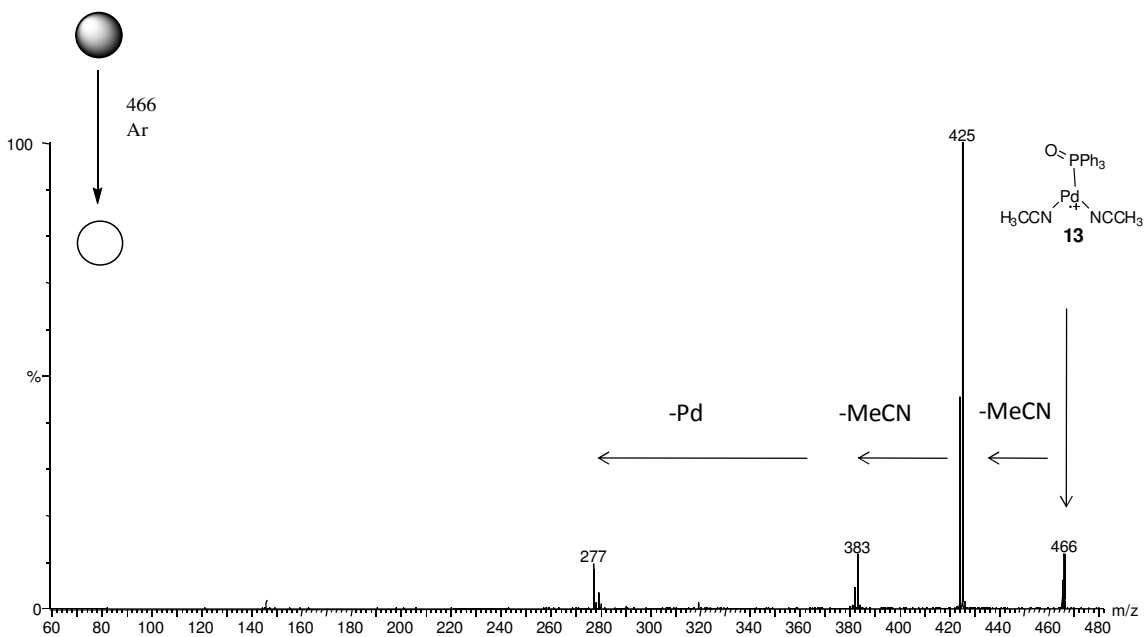


Figura A3. Espectro ESI(+)-MS/MS do intermediário **13** interceptado da solução reacional contendo **1**, $Pd(OAc)_2$, Ag_2CO_3 e PPh_3 em acetona, após diluição em MeCN.

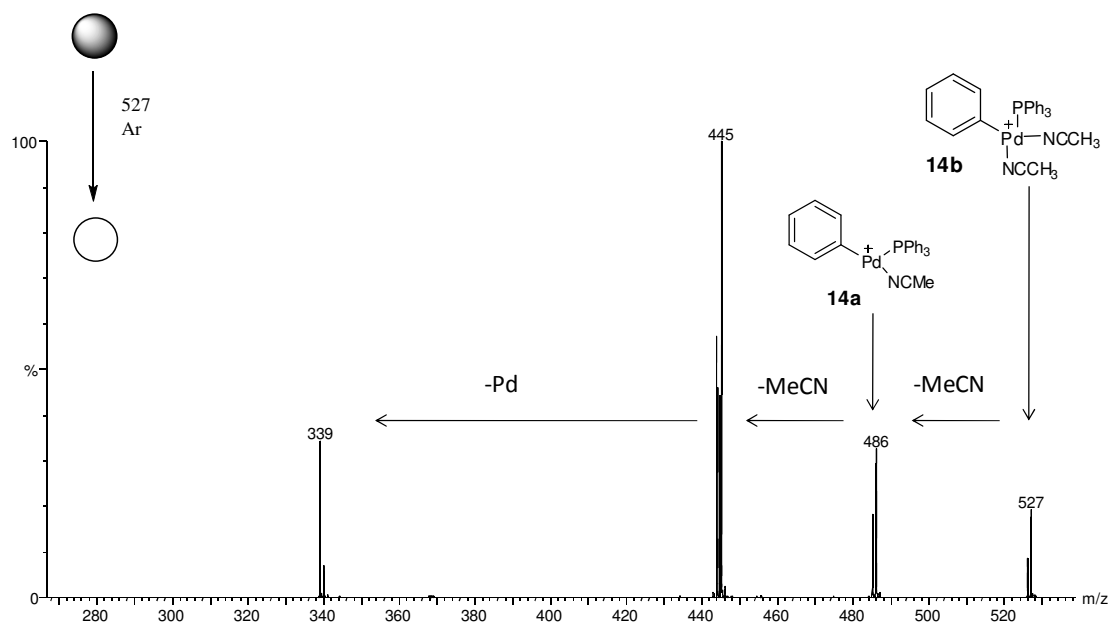


Figura A4. Espectro de ESI(+)-MS/MS da espécie **14b** interceptado da solução reacional contendo **1**, Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃ e PPh₃ em acetona, após diluição em MeCN.

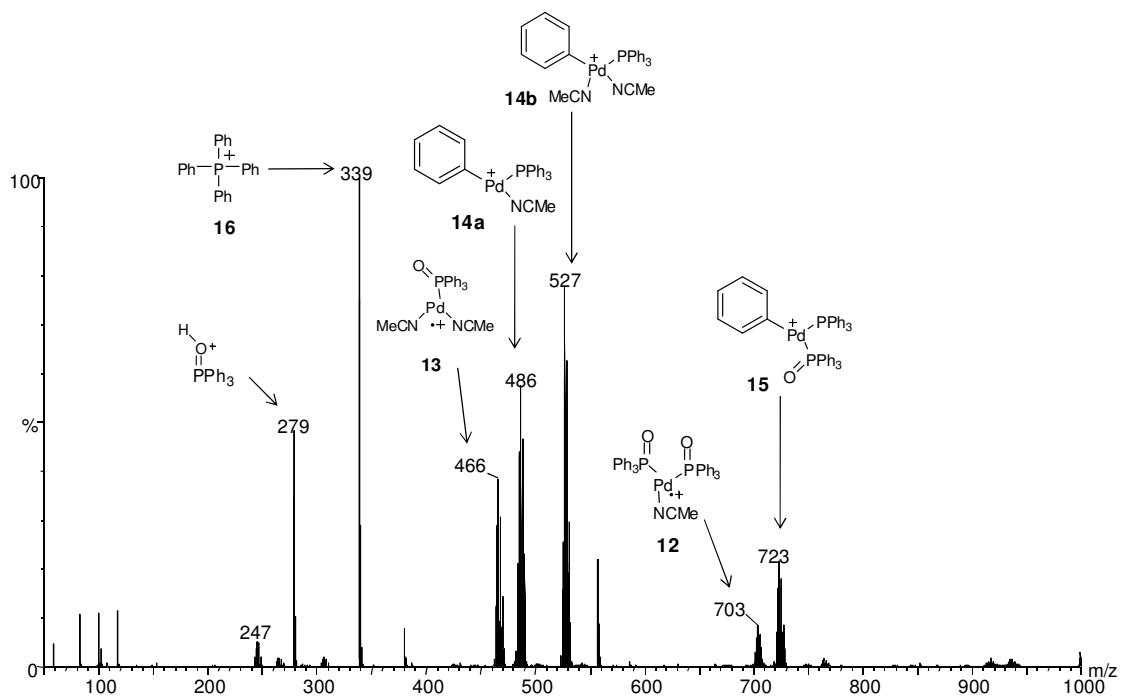


Figura A5. Espectro de ESI(+)-MS da solução reacional contendo **1**, Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃ e PPh₃ em acetona, após diluição em MeCN.

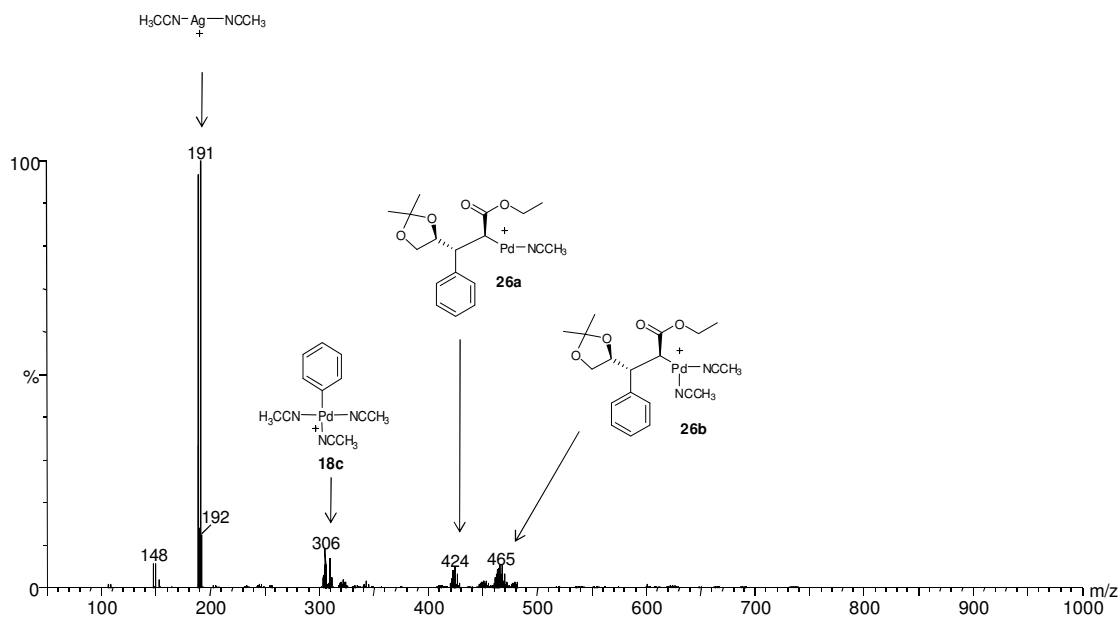


Figura A6. Espectros de ESI(+)-MS da solução reacional contendo **1**, Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃ e a olefina **25**, após diluição em MeCN.

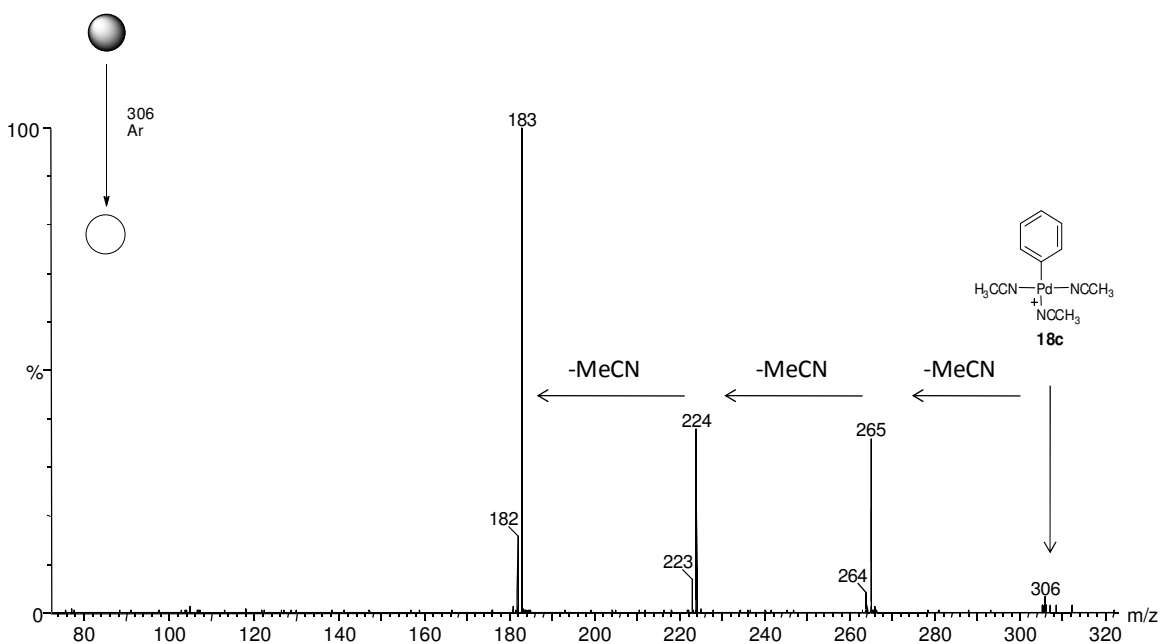


Figura A7. Espectros de ESI(+)-MS/MS do **18c** interceptado das soluções reacionais de **1**, Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃ e a olefina **22**, após a diluição em MeCN.

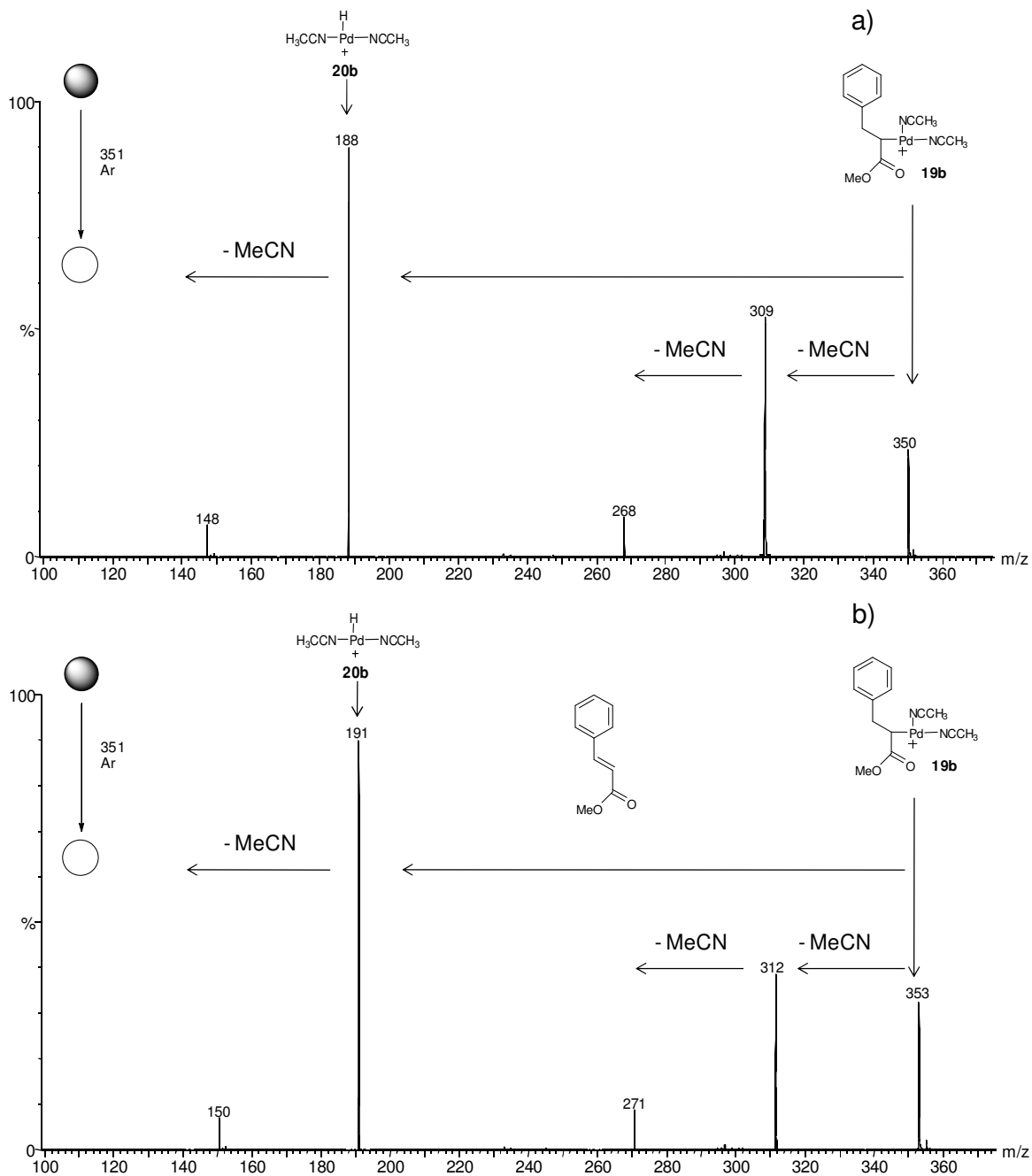


Figura A8. Espectros de ESI(+)-MS/MS dos isotopólogos do complexo **19b** interceptados da solução reacional contendo **1**, Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃ e a olefinas **11**, após diluição em MeCN.

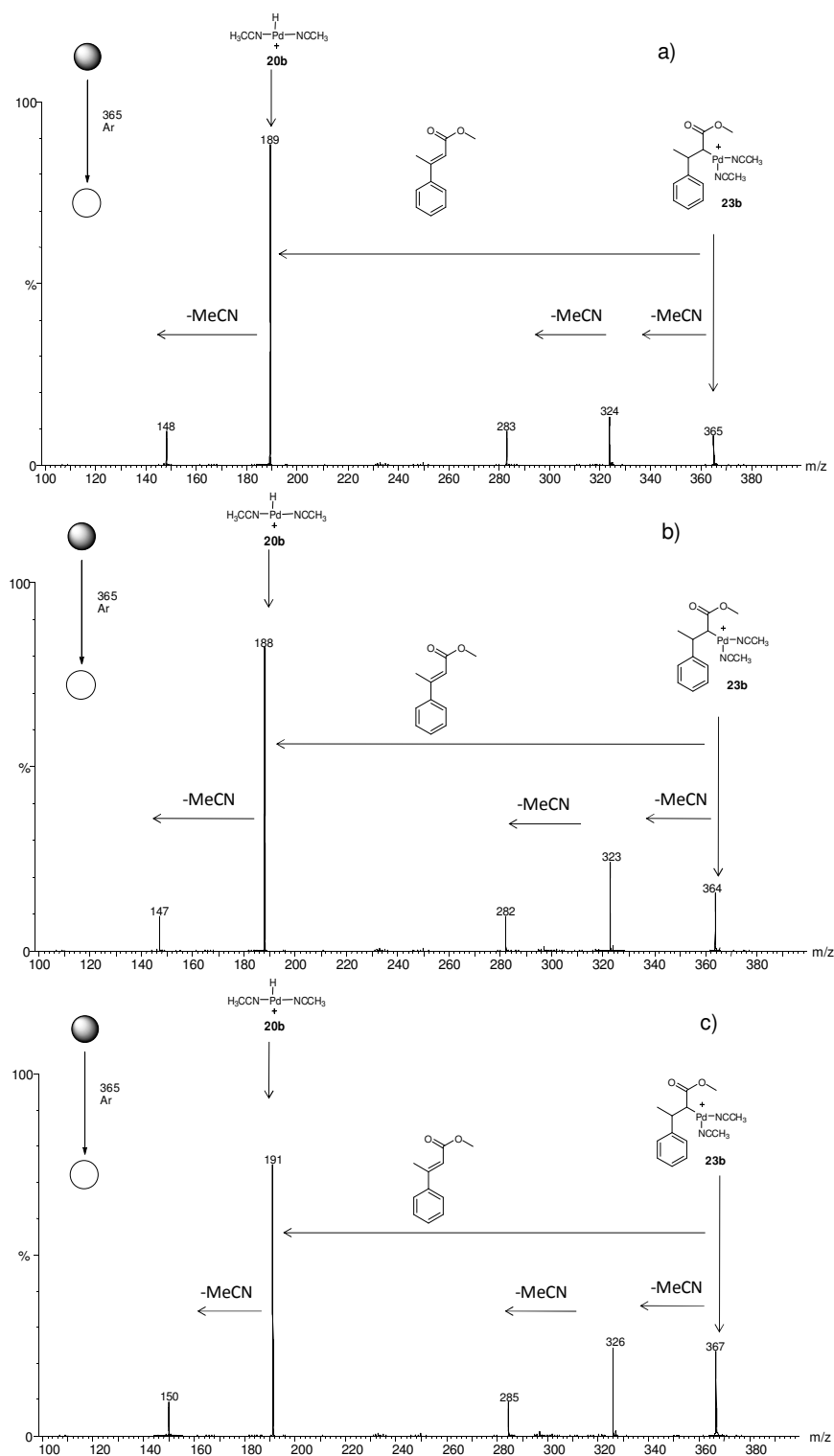


Figura A9. Espectros de ESI(+)-MS/MS dos isotopólogos dos complexo **23b** interceptados da solução reacional contendo **1**, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Ag_2CO_3 e a olefina **22**, após diluição em MeCN.

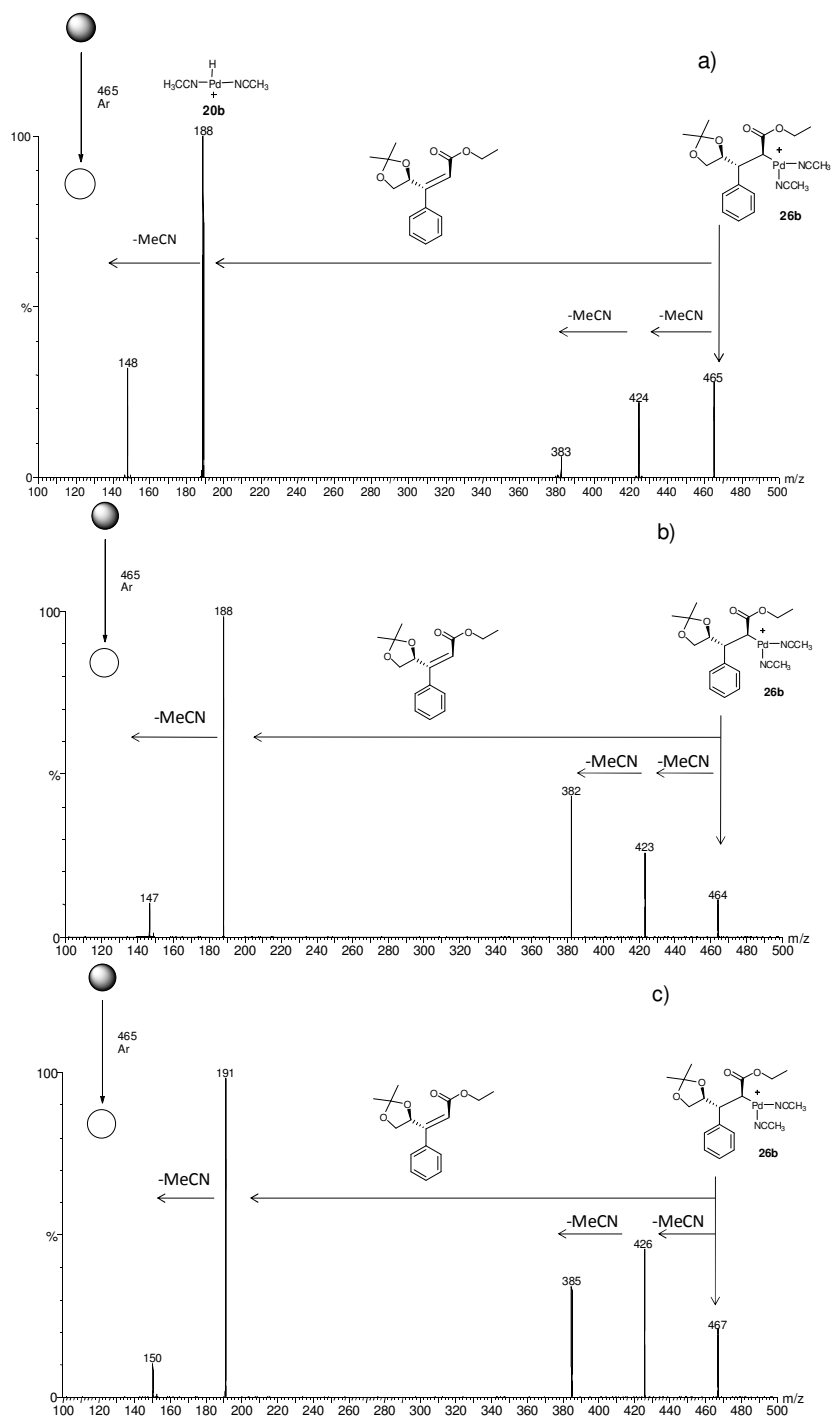


Figura A10. Espectros de ESI(+)-MS/MS dos isotopólogos dos complexo **26b** interceptados da solução reacional contendo **1**, Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃ e a olefina **25**, após diluição em MeCN.

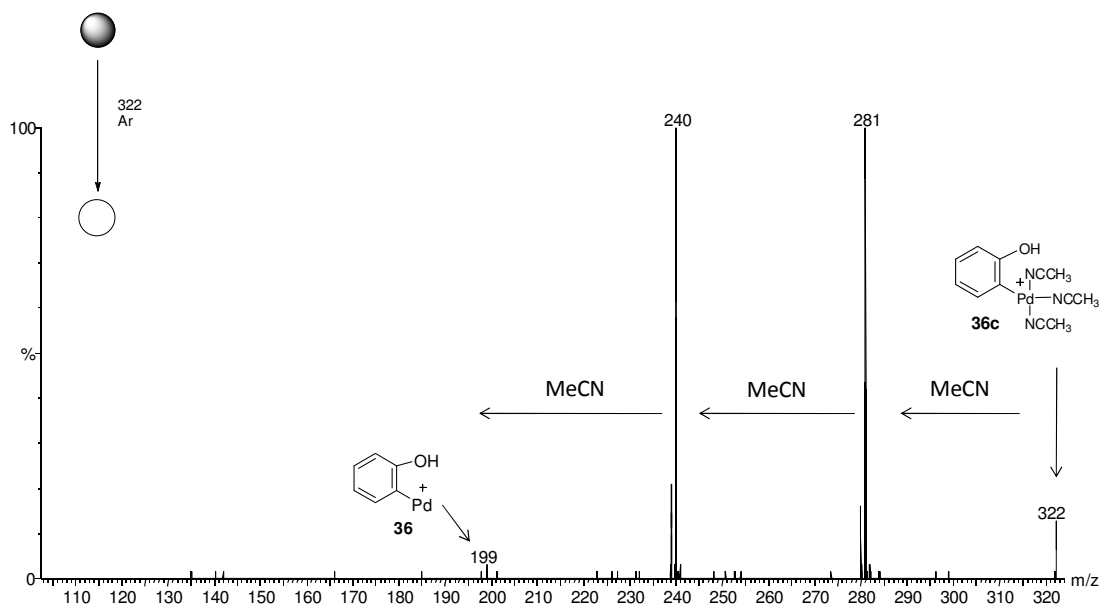


Figura A11. Espectro de ESI(+)-MS/MS do íon **36c** interceptado da solução reacional contendo: **35**, Pd(OAc)₂ e Ag₂CO₃ e as olefinas **28** e **42** em acetona, após diluição em MeCN.

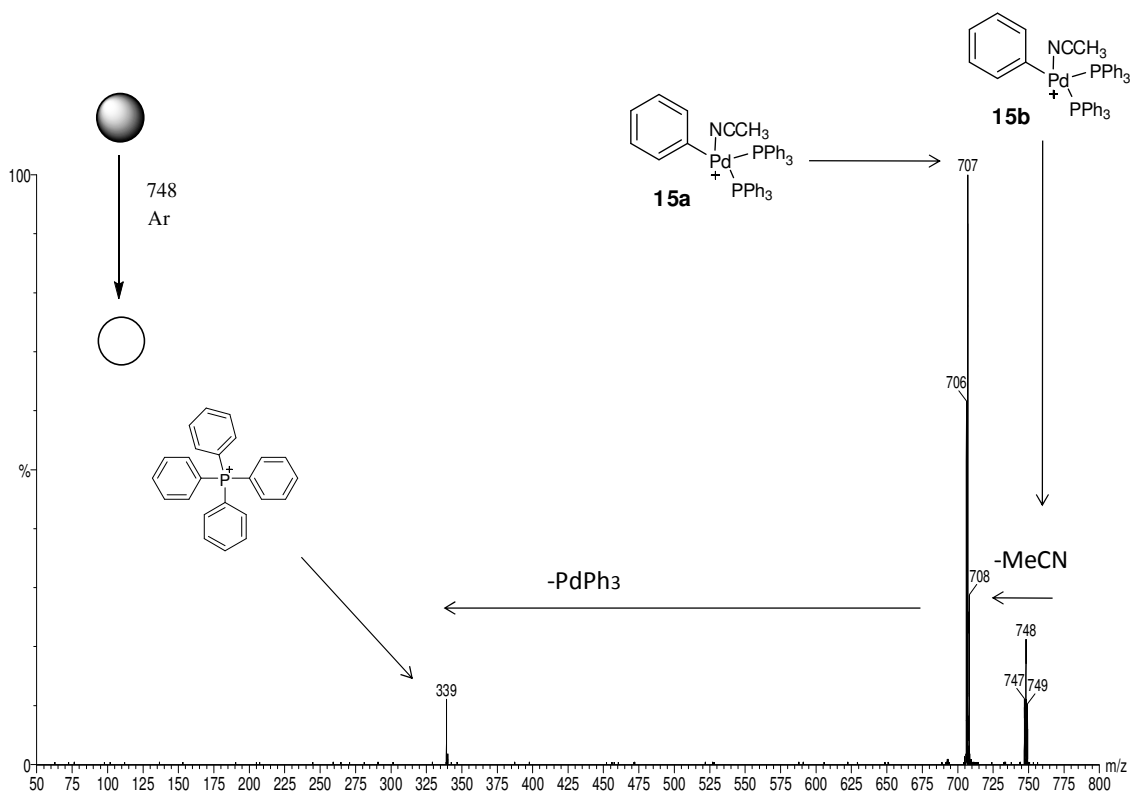


Figura A12. Espectro de ESI(+)-MS/MS do íon **15b** interceptado da solução reacional contendo: **35**, Pd(OAc)₂, PPh₃ e Ag₂CO₃ e as olefinas **28** em acetona, após diluição em MeCN.

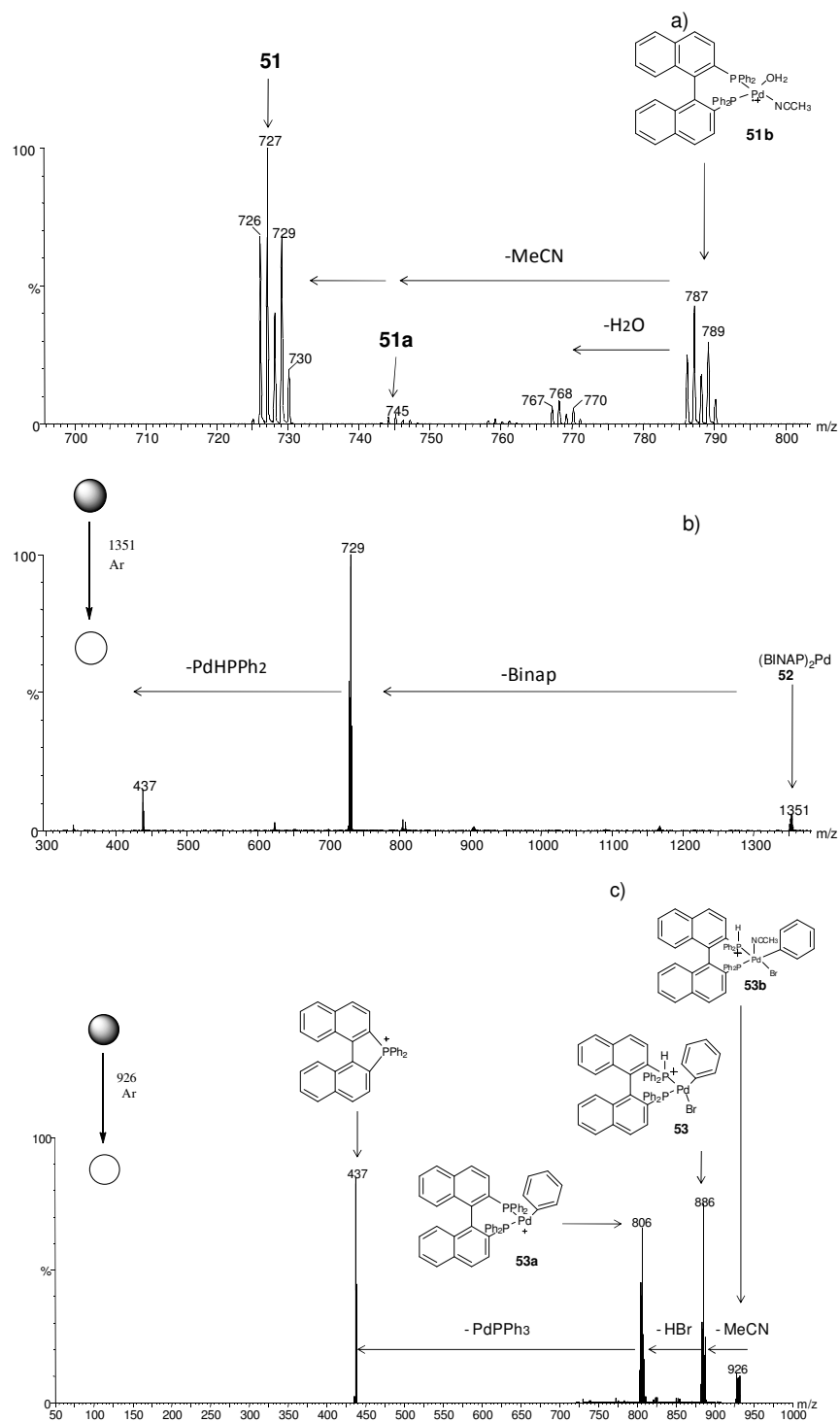


Figura A13. Espectro de ESI(+)-MS/MS dos intermediários **51b**, **52** e **53b** da solução reacional contendo – após 120 min de reação - contendo Pd(OAc)₂ / BINAP, bromo benzeno, butilamina e KO-*t*-Bu em tolueno, após diluição em MeCN.