



Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Instituto de Química
Programa de Pós-Graduação em Química



**SÍNTESE DE DIARILMETANOS A PARTIR
DE CLORETOS DE BENZILA VIA REAÇÕES
DE ACOPLAMENTO STILLE**

Dissertação de Mestrado

TATIANA ZARICHTA NICHELE

Porto Alegre, janeiro de 2007.

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

“A ignorância afirma ou nega veementemente; a ciência duvida.”

(Voltaire, filósofo francês; 1694-1778)

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Adriano Monteiro Lisboa, pela oportunidade, serenidade e paciência que demonstrou no decorrer deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Aloir Antônio Merlo, ao Prof. Dr. André Arigony Souto e ao Prof. Dr. Ricardo Gomes da Rosa pela participação na banca desta dissertação.

A CAPES, pela bolsa de estudos.

Ao Instituto de Química da UFRGS, pela realização deste trabalho.

Aos colegas dos laboratórios K-102 e K-121, pelo carinho, companheirismo e agradável convivência.

Aos amigos da AEQ, principalmente ao Prof. Dr. José Claudio Del Pino, Prof. Dr. Marcelo Leandro Eichler e Profa. Dra. Rochele Loguercio, pela amizade e valorosas conversas.

Aos amigos de todas as horas, principalmente Aline, Fabi, Shi, Naná, Cíntia, Jana e Ricardo, pela paciência, amizade e carinho, em todos os momentos, que muito contribuíram para que estes anos de vida acadêmica passassem de uma maneira bem mais agradável e divertida.

Aos meus pais, Sergio e Leonilda, pelo amor, carinho e credibilidade.

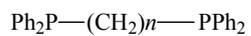
A minha irmã, Rê, pelo amor, amizade e, agora também, ao meu sobrinho.

Ao meu noivo, Fernando, pelo amor, carinho, amizade, muita paciência e conversas sobre química.

ÍNDICE GERAL

REPRESENTAÇÃO ESTRUTURAL DE ALGUNS LIGANTES CITADOS NO TEXTO	V
ÍNDICE DE TABELAS	VI
ÍNDICE DE FIGURAS	VII
GLOSSÁRIO	VIII
RESUMO	X
ABSTRACT	XI
1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	15
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
3.1 Considerações Gerais	16
3.2 Sistemas Catalíticos para o Acoplamento Stille	19
3.3 Mecanismo	28
3.4 Aplicações da Reação de Stille	35
3.5 Principais Sistemas Catalíticos para Formação de Diarilmetanos	45
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
4.1 Estudo de Otimização do Sistema Catalítico para a Reação de Acoplamento Stille	53
4.2 Sistema catalítico para reação de acoplamento Stille utilizando PPh ₃ como ligante	63
5. CONCLUSÕES	70
6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL E MÉTODOS DE ANÁLISE E CARACTERIZAÇÃO	71
6.1 Procedimento geral	71
6.2 Materiais e reagentes	74
6.3 Síntese de reagentes	76
6.4 Caracterização dos reagentes de estanho	77
6.5 Caracterização de diarilmetanos	79
7. REFERÊNCIAS	83

REPRESENTAÇÃO ESTRUTURAL DE ALGUNS LIGANTES CITADOS NO TEXTO



dppm, $n = 1$

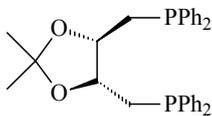
dppe, $n = 2$

dppp, $n = 3$

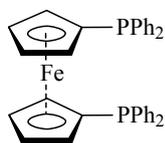
dppb, $n = 4$

dpp-pent, $n = 5$

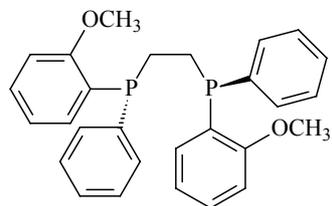
dpp-hex, $n = 6$



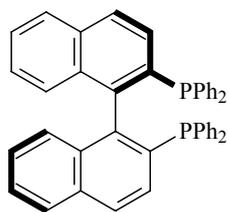
R,R-DIOP



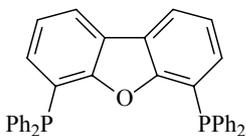
dppf



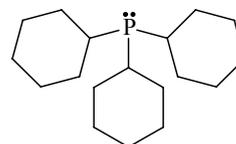
R,R-DIPAMP



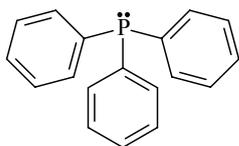
Binap



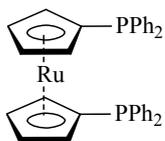
DBFfos



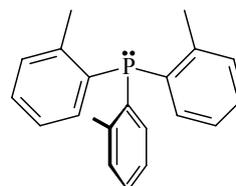
PCy₃



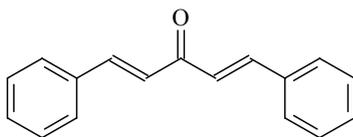
PPh₃



dppr



P(*o*-tol)₃



dba

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Efeito de ligantes em reações de acoplamento Stille visando síntese de biarilas muito impedidas.	21
Tabela 2. Reações de acoplamento Stille entre cloreto de benzila e feniltributilestanho variando o tipo de base, o tempo reacional, a quantidade de reagente de estanho e a quantidade de catalisador.....	54
Tabela 3. Reações de acoplamento Stille entre cloreto de benzila e feniltributilestanho variando a quantidade de trifenilfosfina no sistema.	56
Tabela 4. Efeito do ligante fosfina na reação de acoplamento Stille entre cloreto de benzila e feniltributilestanho.	58
Tabela 5. Reações de acoplamento Stille em sistema homogêneo entre cloreto de benzila e feniltributilestanho utilizando dppf como ligante.	59
Tabela 6. Derivados de diarilmetanos obtidos via reação de acoplamento Stille utilizando dppf como ligante e KF como base.	61
Tabela 7. Reações de acoplamento Stille entre cloreto de benzila e derivados de feniltributilestanho utilizando PPh ₃ como ligante sem adição de base.	64
Tabela 8. Reações de acoplamento Stille em entre cloreto de benzila e derivados de feniltributilestanho utilizando 1 mol % de Pd(OAc) ₂ e PPh ₃ como ligante sem adição de base.	66
Tabela 9. Derivados de diarilmetanos obtidos a partir de reações de acoplamento Stille utilizando PPh ₃ como ligante sem adição de base.	68

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismo proposto para reações de Stille utilizando ligante monodentado.	29
Figura 2. Mecanismo proposto para reações de Stille utilizando ligante bidentado.	30
Figura 3. Possíveis etapas de reação para a transmetalração.	31
Figura 4. Representação do mecanismo S_E2 (cíclico) para a etapa da transmetalração. .	33
Figura 5. Representação estrutural do retinol, retinal, ácido retinóico, 9-cis-retinóico e 11-cis-retinal.	36
Figura 6. Esquema simplificado para a síntese do ácido retinóico.	36
Figura 7. O acoplamento Stille na síntese do (-)-gambierol.	42
Figura 8. Reação de competição entre brometo de p-nitrobenzila e brometo de p-nitrobenzeno.	50
Figura 9. Reações de competição entre brometo de benzila e bromobenzeno empregando diferentes catalisadores.	50
Figura 10. Sistema otimizado para obtenção de diarilmetanos e derivados a partir de reação de acoplamento Stille utilizando dppf como ligante e KF como base.	60
Figura 11. Sistema otimizado para obtenção de diarilmetanos e derivados a partir de reação de acoplamento Stille utilizando PPh_3 como ligante sem adição de base.	67
Figura 12. Reação competitiva entre brometo de benzila e bromobenzeno e feniltributilestanho.	68

GLOSSÁRIO

AcO - acetato

Ar - arila

AsPh₃ - trifenilarsina

BINAP - 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil

BMIM.BF₄ - 1-butil-3-metilmidazolium-tetraflúrborato

Bn - benzila

Bu - butila

DAB-Cy - 1,4-diciclohexil-diazabutadieno

dba - dibenzilidenoacetona

DibalH - hidreto de diisobutilalumínio

DIOP - 4,5-bis[(difenilfosfino)metil]-2,2'-dimetil-1,3-dioxalano

DMA - dimetóxiámina

DMF - *N,N*-dimetilformamida

DMSO - dimetilsulfóxido

dppb - 1,4-bis(difenilfosfino)butano

dppe - 1,2-bis(difenilfosfino)etano

dppf - 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

dppp - 1,3-bis(difenilfosfino)propano

DPPent - 1,5-bis(difenilfosfino)pentano

dppr - 1,1'-bis(difenilfosfino)rutenoceno

Et - etila

HMPA - hexametilfosforúria

Me - metila

MeO - metóxi

NMP - *N*-metilpirrolidinona

N-succ - *N*-succinimida

P(*o*-tol)₃ - tri-*o*-toluilsfosfina

PCy₃ - triciclohexilsfosfina

Pd(OAc)₂ - acetato de paládio

Ph - fenila

PPh₃ - trifenilsfosfina

TBAA - acetato de tetrabutilamônio

TBSO - óxido de *terc*-butildimetilsilano

TFP - trisfurilfosfina

THeptAB - brometo de tetraheptilamônio

THF - tetrahidrofurano

tol-BINAP - 2,2'-bis(di-4-toluilfosfino)-1,1'-binaftil

xantphos - 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno)

RESUMO

A reação de acoplamento Stille catalisada por paládio representa um das transformações mais importantes na construção de ligação carbono-carbono. Embora os diarilmetanos sejam estruturas importantes em vários compostos orgânicos, as reações de Stille, particularmente catalisadas por paládio, utilizando haletos de benzila têm sido bem menos estudadas que as reações de acoplamento com haletos de arila.

Neste trabalho, foram desenvolvidos dois sistemas para a formação de diarilmetanos via reação de acoplamento Stille catalisado por paládio entre derivados de cloretos de benzila e derivados de feniltributilestanho. O primeiro sistema otimizado é composto por 4 mol % de Pd(OAc)₂, 8 mol % de dppf (dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno), 1 mmol de KF, 80°C, 3h e 1,4-dioxano como solvente; e o segundo sistema utiliza 2-4 mol % de Pd(OAc)₂, 4-8 mol % de PPh₃, sem adição de base ou aditivo, 80°C, 20h e 1,4-dioxano como solvente. Os correspondentes derivados de diarilmetanos foram obtidos com bons a excelentes rendimentos (66-100%).

ABSTRACT

The palladium-catalyzed Stille cross-coupling reaction represents one of the most important transformations in constructing the carbon-carbon bonds. Although diarylmethanes are important building blocks in organic synthesis, the Stille cross-coupling reaction, Pd-catalyzed particularly, using benzylic halides have been less exploited than the corresponding reaction with aryl halides.

In this work, two systems were developed for the formation of diarylmethanes through Stille cross-coupling reaction Pd-catalyzed between benzylic chlorides derivatives and phenyltributyltin derivatives. The first optimized system is composed by 4 mol % of Pd(OAc)₂, 8 mol % of dppf (dppf = 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene), 1 mmol of KF, 80°C, 3h and 1,4-dioxano as solvent; and the second system uses 2-4 mol % of Pd(OAc)₂, 4-8 mol % of PPh₃, without addition of base or additive, 80°C, 20h and 1,4-dioxano as solvent. The diarylmethanes derivatives correspondents were obtained with good to excellent yields (66-100%).

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, houve um grande progresso no desenvolvimento de novos métodos de formação de ligações de carbono-carbono ou carbono-heteroátomo. As reações de acoplamento estão entre as mais importantes transformações em síntese orgânica, tornando possível a construção de estruturas complexas a partir de componentes prontamente disponíveis e de diversos modos.

Como resultado do desenvolvimento, nas últimas três décadas, um grande número de reações de acoplamento catalisadas por metais de transição (Pd, Ni, Pt...) com inúmeras combinações contendo C-X (X = Cl, Br, I, OTf, OMs, N₂⁺, etc.; Tf = trifluormetilsulfonato, Ms = metanosulfonato) representam agora métodos eficientes para a formação direta de ligações entre átomos de carbono com hibridização sp³, sp² e sp. Atualmente estas reações (processos particularmente catalisados por paládio) são de fundamental importância na síntese de produtos farmacêuticos¹, polímeros especiais², produtos naturais^{3,4}, etc. Por esse motivo, pesquisadores têm se dedicado ao estudo destas reações devido à grande versatilidade na formação destas ligações.

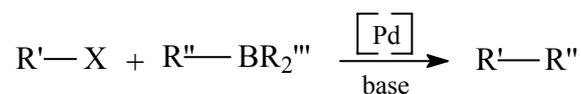
Até sua descoberta, na década de 70, as metodologias utilizadas para a formação de ligações C-C e C-X envolviam condições reacionais drásticas, necessidade de reações com várias etapas e baixas seletividades^{5,6}, no entanto as reações de acoplamento catalisadas por metais de transição emergiram com força para contornar este problema.

Porém, as reações de acoplamento foram severamente limitadas até metade dos anos 60 apesar da simplicidade e grande significância devido, sobretudo, pela:

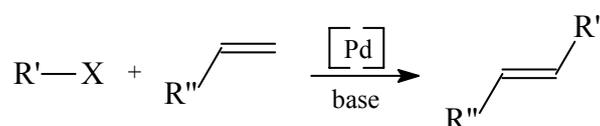
- i.* inabilidade dos reagentes de Grignard e organolítios em sofrer substituição direta com haletos de arila, alquenila e alquila,
- ii.* falta de quimiosseletividade associada a estes organometálicos convencionais,
- iii.* eliminações competitivas.

Dentre as principais reações de acoplamento C-C as principais e de maior importância na atualidade são:

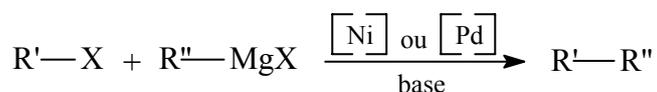
Reação de Acoplamento Suzuki⁷: reação de acoplamento entre haletos orgânicos e compostos de boro.



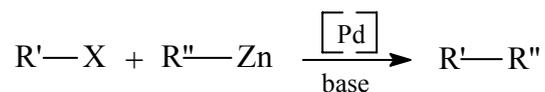
Reação de Acoplamento Heck⁸: reação de acoplamento entre haletos orgânicos e olefinas.



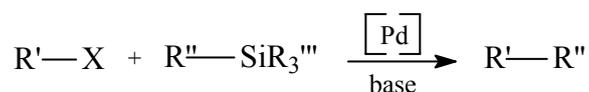
Reação de Acoplamento Kumada⁹: reação de acoplamento entre haletos orgânicos e compostos de magnésio.



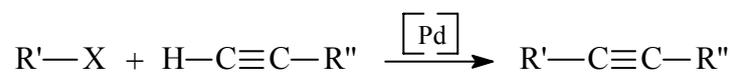
Reação de Acoplamento Negishi¹⁰: reação de acoplamento entre haletos orgânicos e compostos de zinco.



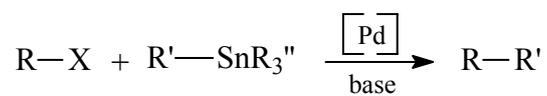
Reação de Acoplamento Hiyama¹¹: reação de acoplamento entre haletos orgânicos e compostos de silício.



Reação de Acoplamento Sonogashira: reação de acoplamento entre haletos orgânicos e alquinilas.



Reação de Acoplamento Stille¹²: reação de acoplamento entre haletos orgânicos e compostos de estanho.



2. OBJETIVOS

Desenvolver um sistema catalítico simples, composto por Pd(OAc)₂ e ligante fosfina, em reações de acoplamento Stille para produção de diarilmetanos e seus derivados a partir de cloretos de benzila, que são substratos de menor valor agregado em comparação aos brometos e iodetos, e derivados de ariltributilestanho.

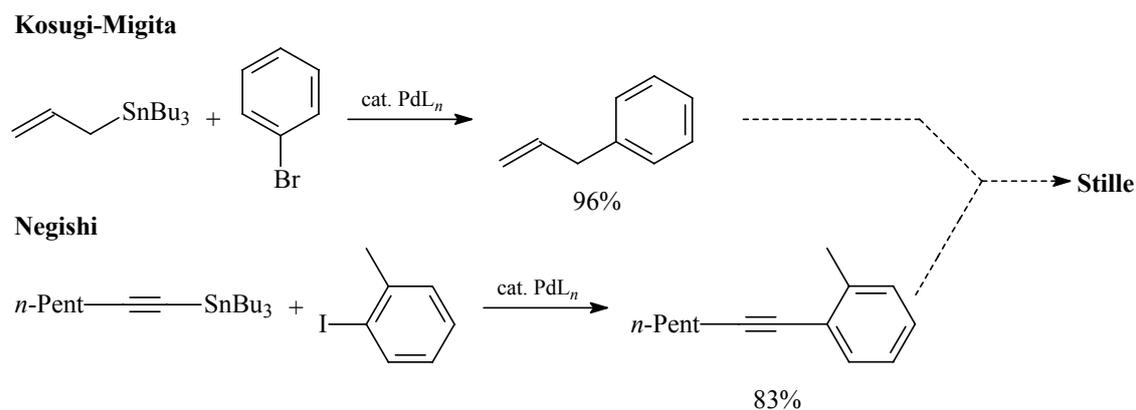
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 - Considerações Gerais

A reação de acoplamento Stille ou reação de acoplamento Migita-Kosugi-Stille¹³ representa uma das mais importantes reações de formação de ligações C-C ocupando um lugar de destaque entre estas reações juntamente com as reações de acoplamento de Suzuki. As reações de Stille e Suzuki se classificam hoje entre as reações mais comuns na síntese orgânica.

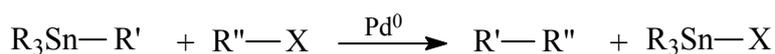
Na síntese de moléculas complexas, as reações de acoplamento Stille são normalmente superiores, exibindo alta seletividade e rendimento.

Sua tolerância com a maioria dos grupos funcionais faz a reação de acoplamento Stille ser particularmente efetiva em moléculas altamente funcionalizadas. Na realidade esta reação foi aplicada na construção de uma variedade de ligações que suportam grupos funcionais sensíveis.



A primeira reação de acoplamento carbono-carbono catalisada por paládio utilizando reagente de estanho com eletrófilos orgânicos foi reportada por Kosugi¹⁴ e colaboradores em 1977, mas os estudos sintéticos e mecanísticos foram realizados por Stille¹⁵ e colaboradores em 1978.

Compostos de aril-, alquenil- e alquilestanínicos são usados nas reações de acoplamento com haletos de arila e alquenila, pseudo-haletos e sais arenodiazônios. O grupo de saída X é geralmente um haleto ou um triflato.



R' = alquila, vinila, arila, alila

R'' = vinila, acila, arila, alila

R = alquila, arila

X = Cl, Br, I, OTf ...

Geralmente são preferidos brometos de arila a iodetos em reações de alilação catalisadas por paládio com aliltributilestanho. Reações que envolvem um triflato de vinila e vários compostos organoestânicos foram estudadas em detalhes por Scott e Stille¹⁶. Estes pesquisadores notaram que as reações requeriam freqüentemente adição de um sal inorgânico, normalmente cloreto de lítio, porém seu propósito não foi estudado completamente.¹⁷

Um das razões que a reação de Stille vem sendo cada vez mais estudada é devido às vantagens a ela associada como:

- i.* tolerância com a maioria dos grupos funcionais ou grupos de proteção (quimiosseletividade),
- ii.* facilidade na obtenção dos compostos de estanho disponíveis comercialmente ou a serem sintetizados,
- iii.* facilidade de manuseio,
- iv.* estabilidade dos mesmos ao ar,
- v.* estabilidade térmica (regio- e estereoespecificidade),
- vi.* obtenção de produtos com alta seletividade e bons rendimentos,¹⁸
- vii.* efetividade em moléculas altamente funcionalizadas,¹⁹
- viii.* aplicabilidade na construção de uma variedade de ligações que suportam grupos funcionais sensíveis.²⁰

Estas propriedades estão principalmente relacionadas devido à baixa polaridade da ligação Sn-C. A este respeito, a reação de Stille difere de outras reações de acoplamento com reagentes organometálicos mais polares (reações de Kumada e de Negishi) e é mais semelhante para esses derivados na qual se faz uso do boro (reações de Suzuki) ou silício (reações de Hiyama). Admite-se que a polaridade do nucleófilo organometálico é importante na etapa da transmetalização do ciclo catalítico e algumas semelhanças são esperadas para o processo envolvendo nucleófilos com ligação M-C de polaridade moderada.

Porém, existem características que podem limitar a utilidade da metodologia de Stille:

i. as condições relativamente drásticas que às vezes devem ser usadas para induzir o acoplamento. Temperaturas tais como 100°C não são incomuns, e isto pode reduzir os rendimentos devido à instabilidade térmica de substratos, produtos ou do próprio catalisador,

ii. a toxicidade do reagente de estanho que limita o uso destes compostos em escala industrial,

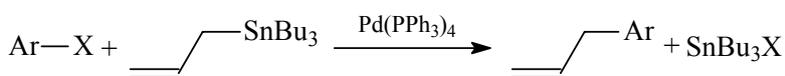
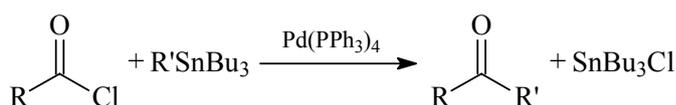
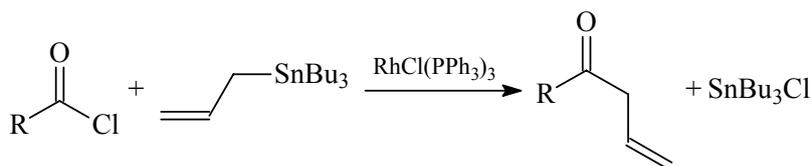
iii. dificuldade de remoção do reagente de estanho do produto final.

iv. formação de haleto de triorganoestanho (R_3SnX) em quantidade estequiométrica. Este composto é um subproduto tóxico e sua separação do produto desejado pode ser bastante difícil.

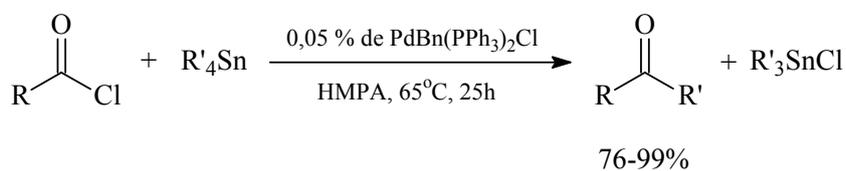
A reação de acoplamento Stille representa hoje uma das mais importantes transformações na construção de ligações carbono-carbono na síntese orgânica. Por esta razão, um número considerável de sistemas catalisados por paládio vem sendo desenvolvido para a reação de acoplamento Stille, por exemplo, pode-se mencionar sua aplicação na formação seletiva de ligações carbono-carbono entre haletos arílicos e feniltrioorganoestanho na síntese de biarilas, oligopiridiliminas e oligopiridinas.

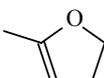
3.2 - Sistemas Catalíticos para o Acoplamento de Stille

A reação de acoplamento de Stille de reagentes tetraorganoestânicos, R_4Sn , com eletrófilos orgânicos é um dos métodos mais eficientes para a formação seletiva de ligações carbono-carbono, particularmente $C_{sp^2}-C_{sp^2}$. Em 1977²¹, foram publicados três trabalhos que foram reconhecidos como os primeiros relatos de reação de formação de ligação carbono-carbono catalisada por metal utilizando compostos de estanho.



O trabalho inicial de Stille utilizando compostos de estanho foi publicado em 1978 procedendo com uma síntese de cetona. Foi utilizado $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{BnCl}$ como catalisador e HMPA como solvente sob condições brandas de reação.

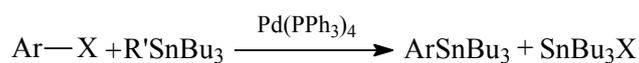


R = Me, Ph, 4-CH₃O-Ph, 4-CN-Ph, 4-Cl-Ph
 4-NO₂-Ph, 2-NO₂-Ph, 4-CHO-Ph, 2-CH₃COO-Ph
 PhCH₂CH₂-, CH₂=CH-, (CH₃)₃C-, *trans*-PhCH=CH-, 

R' = Me, Ph, PhCH₂, *n*-Bu

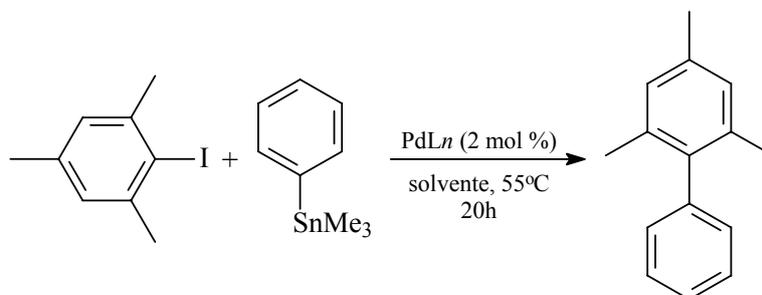
Dos pontos de vista da substituição aromática, Eaborn²² e colaboradores foram pioneiros em um trabalho que foi feito sob condições controladas para a síntese de ariltributilestanhos os quais podem suportar um grupo funcional reativo.

Os reagentes organoestânicos eram difíceis de serem sintetizados através de métodos de Grignard convencionais e então um outro procedimento surgiu para síntese de compostos organoestânicos.²³



A reação, por exemplo, foi aplicada à síntese de nucleosídeos funcionalizados.²⁴ Diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paládio foi utilizado como um catalisador pela primeira vez neste sistema. Triflatos de vinila em vez de haletos foram introduzidos por Stille e colaboradores.²⁵ Em 1986, foi publicada a famosa revisão de Stille²⁶ onde, desde então, foi reconhecido que compostos organoestânicos são úteis para síntese orgânica. Um trabalho bastante expressivo foi publicado em 1988 através de Farina e colaboradores que desenvolveu novos ligantes de paládio como tri(2-furil)fosfina ou trifenilarsina.²⁷ Uso destes ligantes faz a reação possível em condições mais moderadas para a síntese de produtos naturais instáveis.

Roberts²⁸ e colaboradores utilizaram reações de acoplamento Stille entre iodomesitilenos e feniltrimetilestanho para produzir biarilas estericamente impedidas.

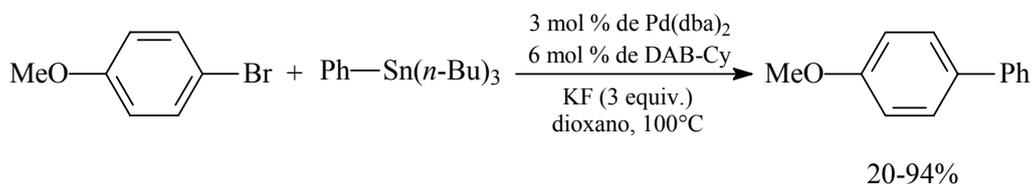
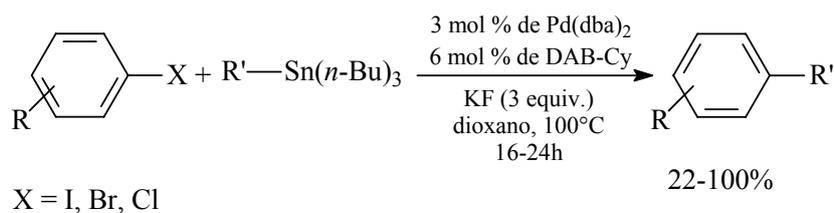


Apesar das tentativas dos autores em produzir biarilas estericamente impedidas, este processo não foi significativamente importante apesar de terem sido utilizados iodetos de arila como substratos reacionais e ligantes arsinas como promotores do acoplamento, entretanto a vantagem deste sistema está na baixa temperatura reacional e na utilização de pouca quantidade de catalisador.

Tabela 1. Efeito de ligantes em reações de acoplamento Stille visando síntese de biarilas muito impedidas.

Ligante	Solvente	Rendimento (%)	
		<i>n</i> = 2	<i>n</i> = 4
PPh ₃	DMF	21	0
tri-2-furilfosfina	DMF	27	31
AsPh ₃	DMF	25	24
PPh ₃	NMP	23	0
tri-2-furilfosfina	NMP	27	31
AsPh ₃	NMP	21	29
tri-2-furilfosfina	THF	10	0
AsPPh ₃	THF	0	0
PPh ₃	DMA	15	-
tri-2-furilfosfina	DMA	23	-
AsPh ₃	DMA	25	-
tri-2-furilfosfina	DMF	-	19
tri-2-furilfosfina	DMF	-	40

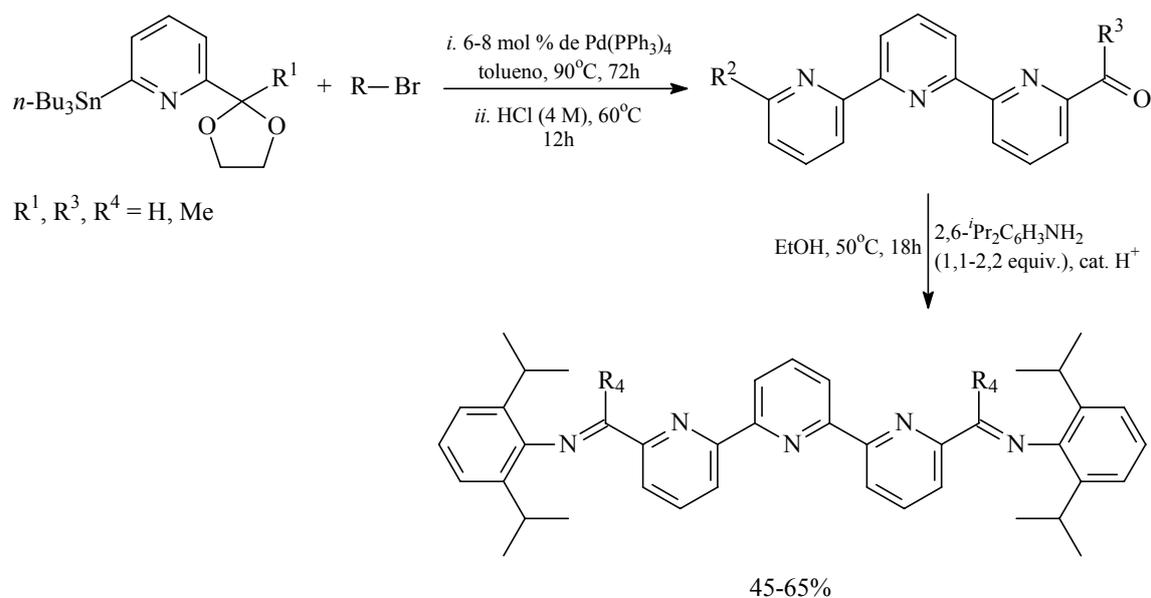
Ye-Xiang Xi²⁹ e colaboradores desenvolveram um sistema que utiliza haletos de arila (brometos e iodetos) e compostos organoestânicos catalisados por Pd(dba)₂DAB-Cy (1,4-diciclohexil-diazabutadieno) para produzir seus correspondentes produtos de acoplamento com bons e ótimos rendimentos, apesar de se fazer uso de temperatura um tanto elevada e necessidade de base para promover a formação dos produtos.



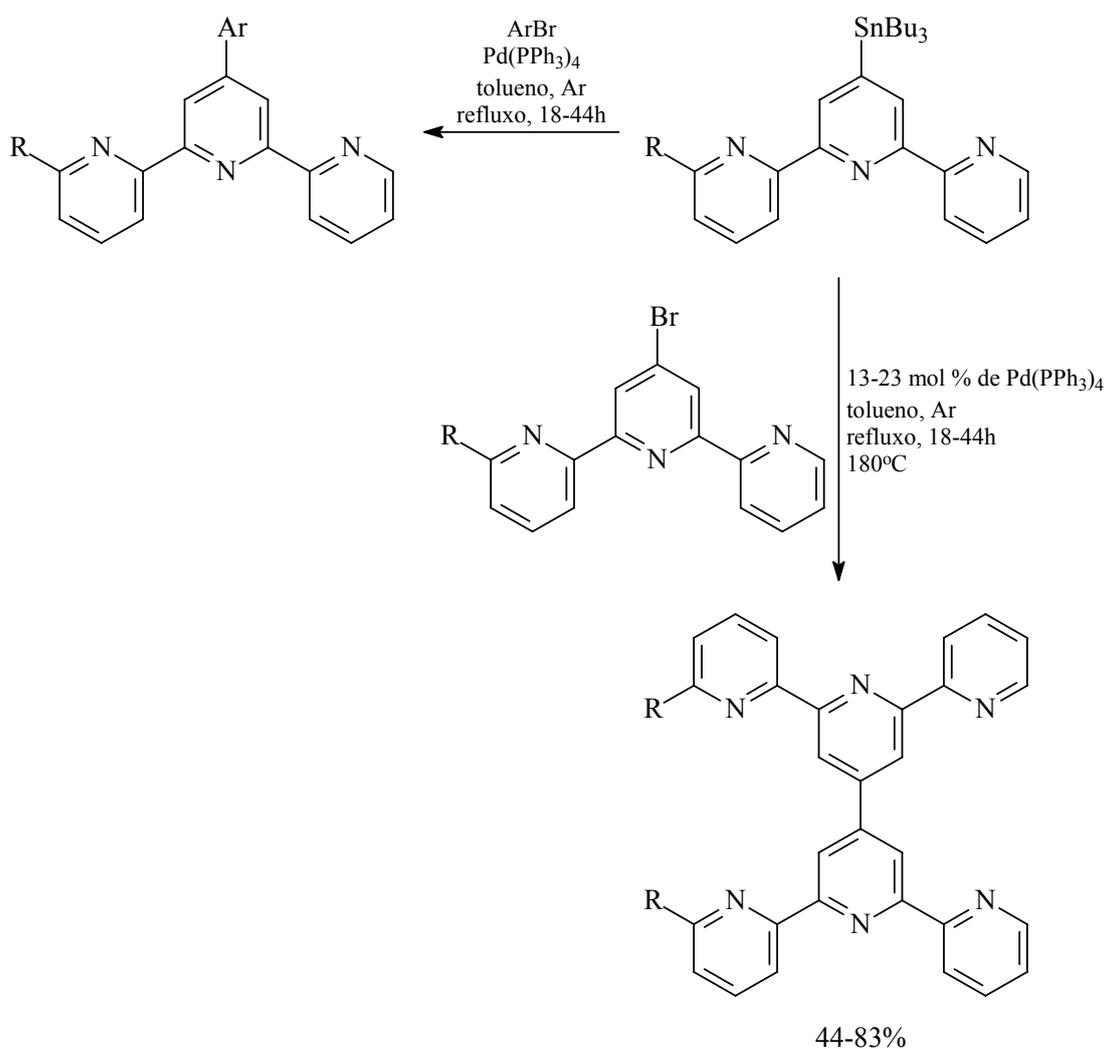
DAB-Cy = 1,4-diciclohexildiazabutadieno

Solan³⁰ e colaboradores utilizaram novos reagentes de estanho, 2-(*n*-Bu₃Sn)-6-C(R)OCH₂CH₂O-C₅H₃N (R = H, Me), no emprego de reações de acoplamento Stille com uma variedade de brometos de oligopiridilas para obter uma série de formil- e acetil-oligopiridilas funcionalizadas.

Este trabalho representa uma rota sintética rápida e direta, do ponto de vista dos autores, para a preparação de oligopiridilimas.

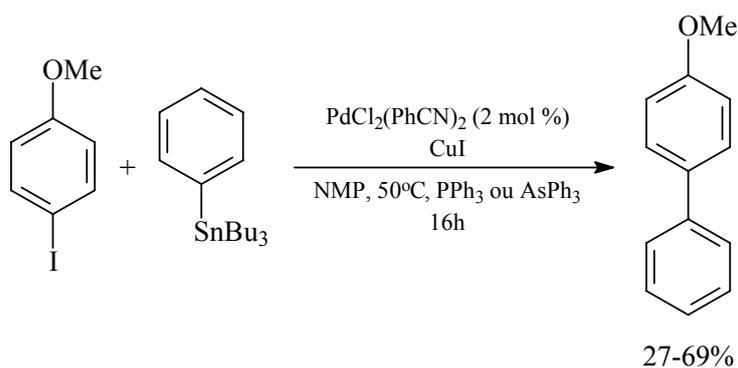


Pabst e Sauer³¹ utilizaram a reação de Stille para obter oligopiridinas com cadeias podendo ter de 8 a 14 piridinas unidas. No entanto, há duas desvantagens a serem observadas. Uma é a utilização de grande quantidade de catalisador e a outra é a alta temperatura reacional para obter estes compostos.



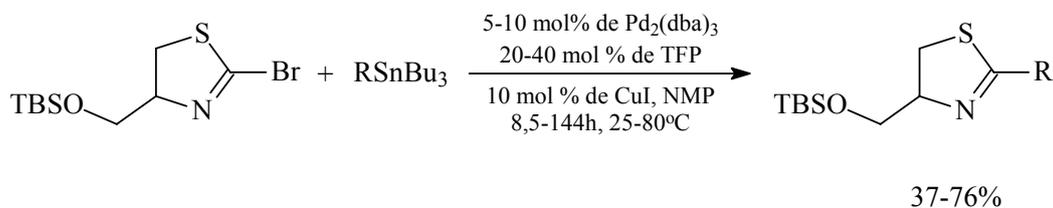
Este sistema produz interessantes compostos, oligopiridiliminas, no entanto o uso de uma quantidade relativamente elevada de catalisador e o tempo reacional pode vir a se tornar uma desvantagem.

Liebeskind³² e colaboradores utilizaram a reação de acoplamento entre iodoarenos e feniltributilestanho catalisada por paládio para produzir biarilas via reações de acoplamento Stille.



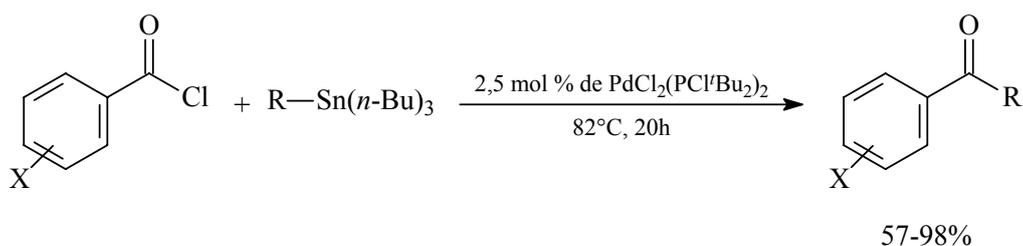
Mesmo que tenham sido utilizados meios que facilitam a obtenção do produto de acoplamento, como o uso de iodoanizol, ligante auxiliar arsina e aditivo (CuI), o sistema proposto para síntese de biarilas não produziu bons rendimentos.

Schmitz e Romo³³ utilizaram a reação de Stille entre 2-bromo- Δ^2 -tiazolinas e feniltributilestanho para obter Δ^2 -tiazolinas substituídas. O sistema apresentado faz uso de uma quantidade de catalisador relativamente alta, o tempo reacional é muito elevado e o baixo rendimento do produto de acoplamento pode tornar este sistema pouco atrativo.

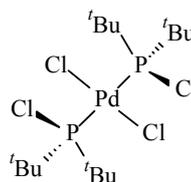


TFP = trisfurilfosfina
 NMP = *N*-metilpirrolidinona

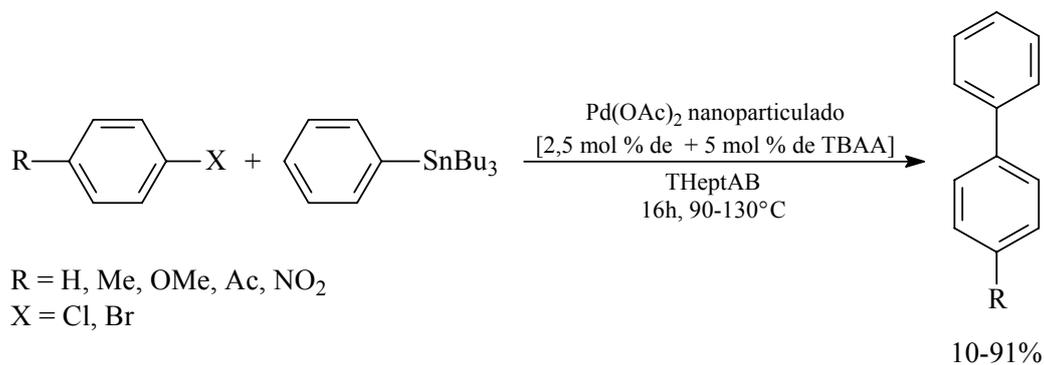
Wolf³⁴ e colaboradores estudaram a reação quimiosseletiva entre cloretos de acila alifáticos e aromáticos com compostos aril-, heteroaril- e alquinilestanínicos obtendo rendimentos de até 98% dos produtos de acoplamento utilizando 2,5 mol % de dicloreto de bis(di-*tert*butilclorofosfina)paládio (II) como precursor catalítico. Este sistema se mostrou interessante devido aos bons rendimentos dos produtos obtidos fazendo uso de temperatura reacional amena e quantidade baixa de catalisador.



X = Cl, Br, CN, Me, OMe, OCH₂O-
 R = alquil, Ph, 2-furano, 2-tiofeno



Montingelli³⁵ e colaboradores utilizaram o acoplamento de Stille de brometos e cloretos de arila catalisado por paládio com reciclagem de catalisador para produzir biarilas em condições amenas de temperatura.

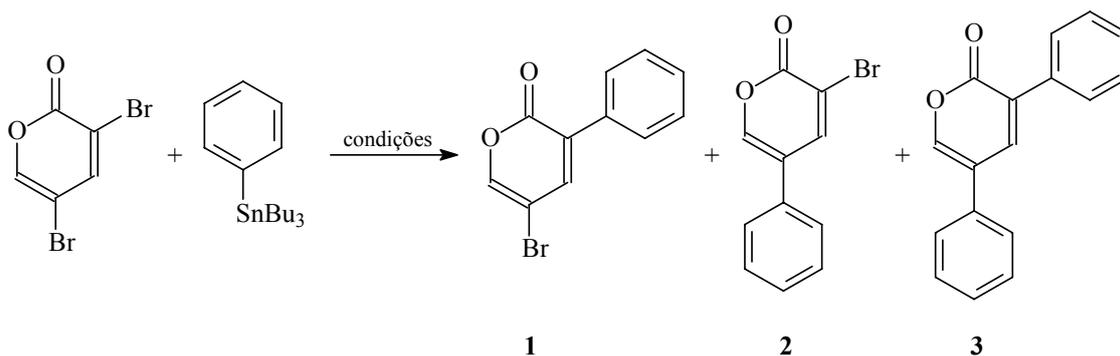


R = H, Me, OMe, Ac, NO₂
 X = Cl, Br

TBAA = acetato de tetrabutilamônio
 THepTAB = brometo de tetraheptilamônio

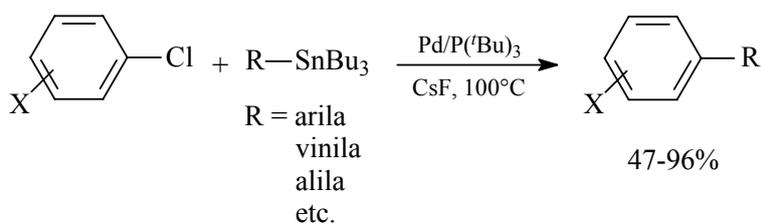
O sistema catalítico acima descrito apresenta a vantagem de poder utilizar o catalisador várias vezes (reciclagem do catalisador), entretanto a temperatura utilizada não é muito baixa.

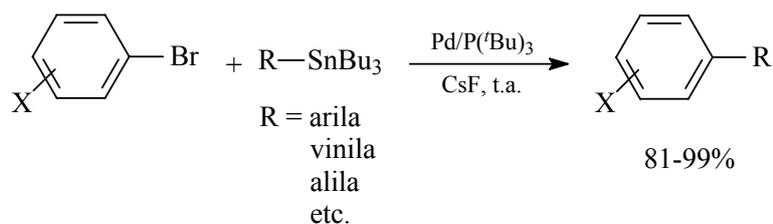
Cho³⁶ e colaboradores empregaram a reação de Stille regioseletiva entre 3,5-dibromo-2-pirona e reagentes aril-, heteroaril- e vinilestanínicos. Houve a necessidade de adição de uma quantidade catalítica de CuI que aumentou grandemente a seletividade e o rendimento do produto desejado 3-aril-5-bromo-2-pirona.



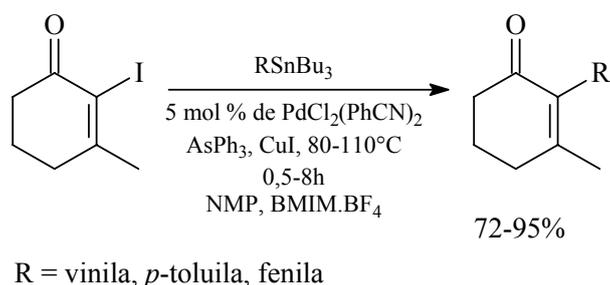
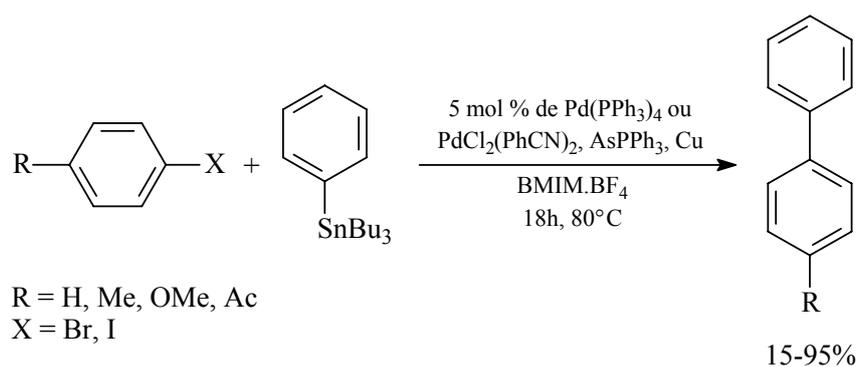
Teste	Condições	Tempo (h)	1 (%)	2 (%)	3 (%)
A	Pd(PPh ₃) ₄ /tolueno/100°C	0,5	81	traços	16
B	Pd(PPh ₃) ₄ /CuI (0,1 equiv.)/tolueno/100°C	0,5	94	traços	traços
C	Pd(PPh ₃) ₄ /tolueno/CuI (1,0 equiv.)/100°C	2	71	6	4
D	Pd(PPh ₃) ₄ /DMF/50°C/CuI (0,1 equiv.)	5	34	20	traços
E	Pd(PPh ₃) ₄ /DMF/50°C/CuI (1,0 equiv.)	2	traços	75	traços
F	Pd(PPh ₃) ₄ /DMF/50°C	96	41	2	1
G	Pd(PPh ₃) ₄ /DMF/50°C/LiCl (1,0 equiv.)	24	50	traços	9
H	CuI (1,0 equiv.)/DMF/50°C	72	traços	3	traços

Fu³⁷ e colaboradores utilizaram o acoplamento de Stille entre cloretos e brometos de arila com de reagentes organoestânicos, inclusive SnBu₄ para produzir biarilas muito impedidas (por exemplo, tetra-*orto* substituídas) na presença de Pd(P(^tBu)₃)₂. As reações de Stille com brometos de arila, em que se utiliza o sistema Pd/P(^tBu)₃, podem ser realizadas a temperatura ambiente, pois o sistema é ativo.





O acoplamento de Stille de brometos e iodetos de arila estudado por Handy e Zhang³⁸ foi executado em líquido iônico BMIM.BF₄ (1-butil-3-metilimidazolium tetrafluorborato), em temperatura ambiente, com intuito de obter um sistema onde o solvente e o catalisador possam ser reciclados podendo ser usados cinco vezes, pelo menos, havendo pouca perda na atividade.

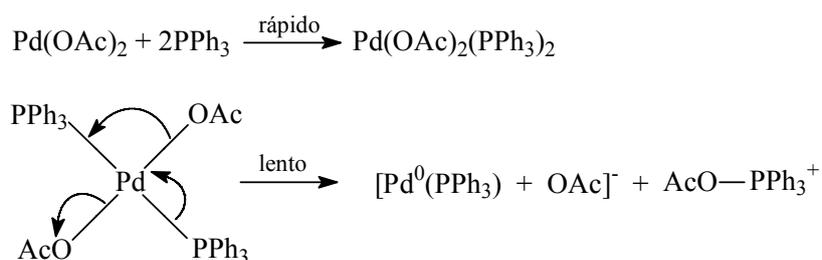


A partir do sistema apresentado anteriormente é possível obter os produtos de acoplamento com bons rendimentos, mas para tanto é utilizado ligante arsina com auxílio de sal de cobre para facilitar a reação.

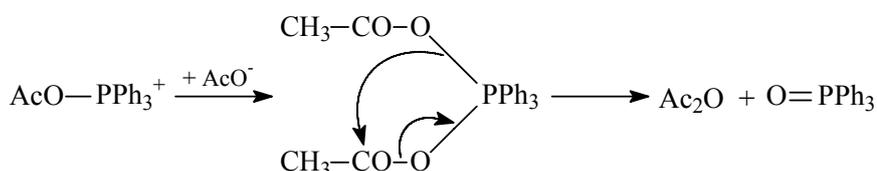
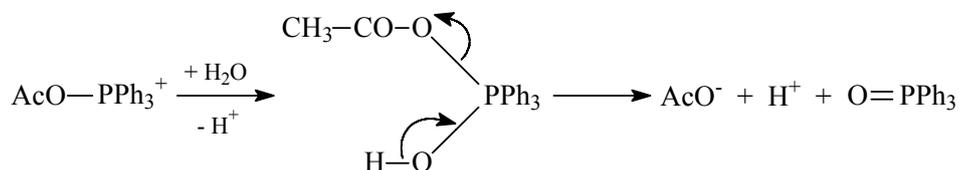
3.3 - Mecanismo

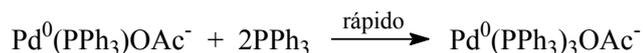
O mecanismo do acoplamento Stille entre haletos orgânicos e compostos organoestânicos catalisado por paládio foi intensamente investigado.³⁹ A proposta de um mecanismo para reações de Stille inclui, basicamente, quatro etapas: adição oxidativa, transmetalção, isomerização *trans-cis* e eliminação reductiva.

O mecanismo simplificado normalmente postulado para as reações de Stille está ilustrado na Figura 1. Misturas de Pd(OAc)₂ e PPh₃ transformam-se rapidamente em [Pd(OAc)₂(PPh₃)₂] que sofre lenta redução intramolecular para formar um complexo de Pd⁰. Esta redução é facilitada por substituintes eletro-retiradores em posição *para* em grupos arílicos do fosfano. Complexos aniônicos de Pd⁰ são formados com acetato como um ligante até mesmo na presença de excesso de PPh₃.⁴⁰



Nesta última reação, um tipo de eliminação reductiva, pode ser seguida por etapas rápidas que conduzem ao óxido de trifenilfosfina como por exemplo:





No mecanismo generalizado, a espécie cataliticamente ativa é assumida como sendo um complexo $[\text{PdL}_2]$ ($\text{L}=\text{PPh}_3$), o qual reage com o eletrófilo orgânico R-X originando o complexo 1 (Figura 1 e Figura 2). Acredita-se que a etapa da transmetalção conduza ao complexo 2. Uma isomerização *cis-trans*, para dar o complexo 3 (Figura 1), seria um processo muito rápido requerido para ocorrer a eliminação reductiva e, assim, liberar o produto orgânico $\text{R-R}'$.

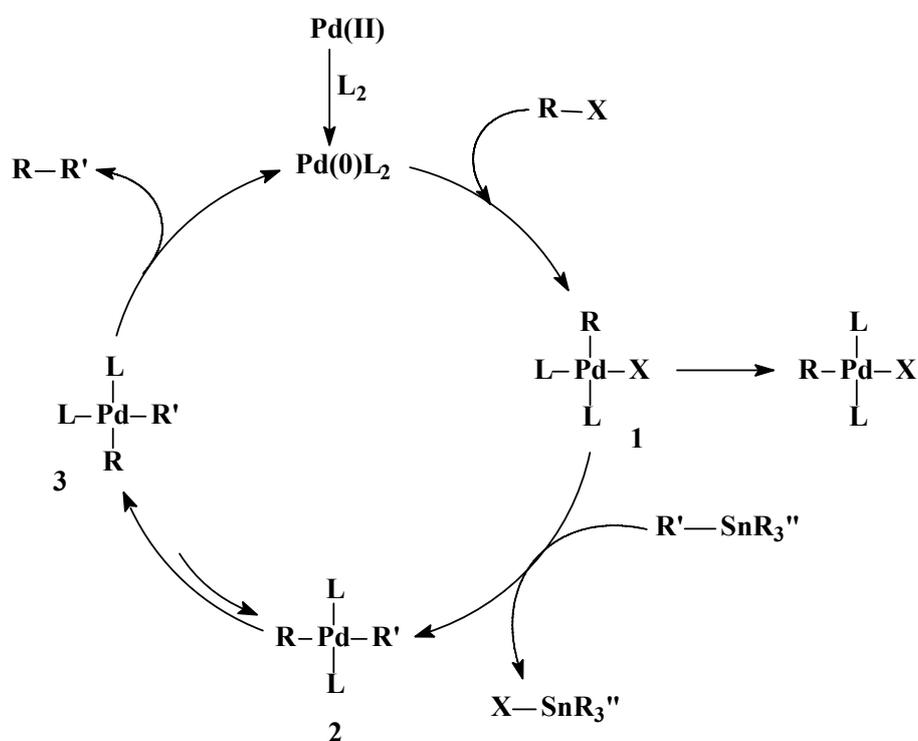


Figura 1. Mecanismo proposto para reações de Stille utilizando ligante monodentado.

A reação de Pd(OAc)_2 com difosfanos pode ser mais complexa. Assim, com dppe o complexo $[\text{Pd(dppe)}_2(\text{OAc})_2]$ é formado como produto cinético que lentamente sofre conversão favorecida termodinamicamente em monoquelato $[\text{Pd(OAc)}_2(\text{dppe})]$.

A etapa da adição oxidativa de $C_{sp^3}X$ em complexos de Pd^0 [PdL_4] é normalmente comparada a um processo associativo bimolecular (reação de S_N2). O grupo de saída se insere ao centro metálico levando ao produto. A inversão esperada em centros estereogênicos foi confirmada por estudos feitos por Stille na adição oxidativa de derivados benzílicos quirais com ligantes fosfinas coordenadas ao Pd^0 . Complexos *trans*-[$PdRXL_2$] no ciclo catalítico da reação de Stille são observados como intermediários por possuírem configuração mais estável.

A adição oxidativa de compostos polares leva a formação de complexos de paládio *trans*. Para ocorrer eliminação reductiva os fragmentos devem, no entanto, estar em *cis*. Por esse motivo foi levado a crer que estes complexos são produtos primários da adição oxidativa.

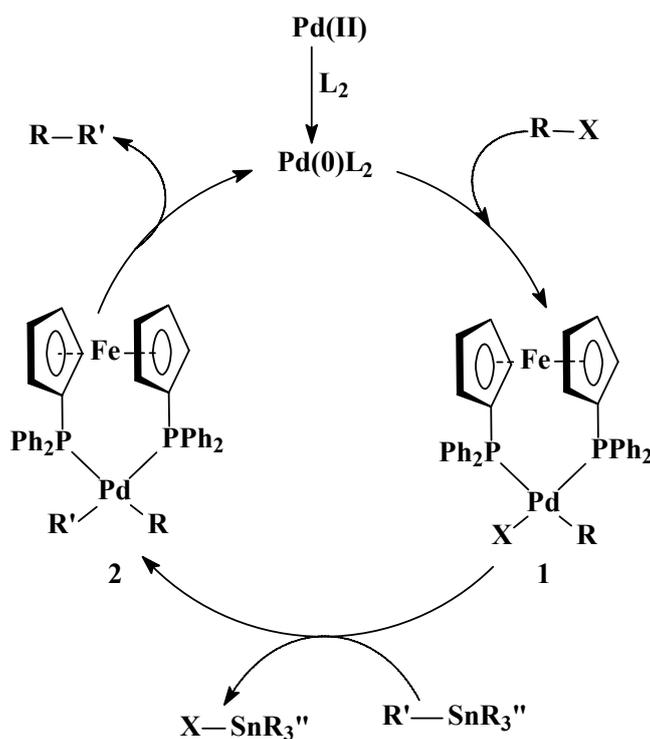


Figura 2. Mecanismo proposto para reações de Stille utilizando ligante bidentado.

Porém, esta etapa (pelo menos para eletrófilos mais comuns $C_{sp^2}X$) procede com uma interação concertada da espécie reativa [PdL_2] ou [$Pd(L-L)$] ($L-L$ = difosfano) (Figura 2) com RX em um estado de transição de três centros. Este processo deveria

conduzir a complexos *cis*-[PdRXL₂]. No caso de complexos com ligantes fosfanos monodentados, como a trifenilfosfina, o complexo inicialmente formado *cis*-[PdRXL₂] isomeriza para formar o complexo *trans*-[PdRXL₂] mais estável. Entretanto, considerando ligantes bidentados, como a dppf, o complexo [PdRXL₂] formado deve ser *cis* pela impossibilidade de formação de um complexo *trans* devido ao efeito quelante do ligante (Figura 2).

Em estudo sistemático comparativo feito por Amatore da adição oxidativa em complexos de Pd⁰ com fosfinas bidentadas como DIOP (98°), dppf (96°), e BINAP (85°), aquele que apresentou ângulo de mordedura menor, no caso o BINAP, sucedeu com a adição oxidativa mais lenta.

Considera-se que a adição oxidativa e a eliminação redutiva estão compreendidas, entretanto a transmetalção ainda está sendo estudada.⁴¹ Stille propôs o mecanismo ilustrado na Figura 1 e Figura 2 como sendo um modelo de trabalho, pois alguns detalhes são muito simplificados.

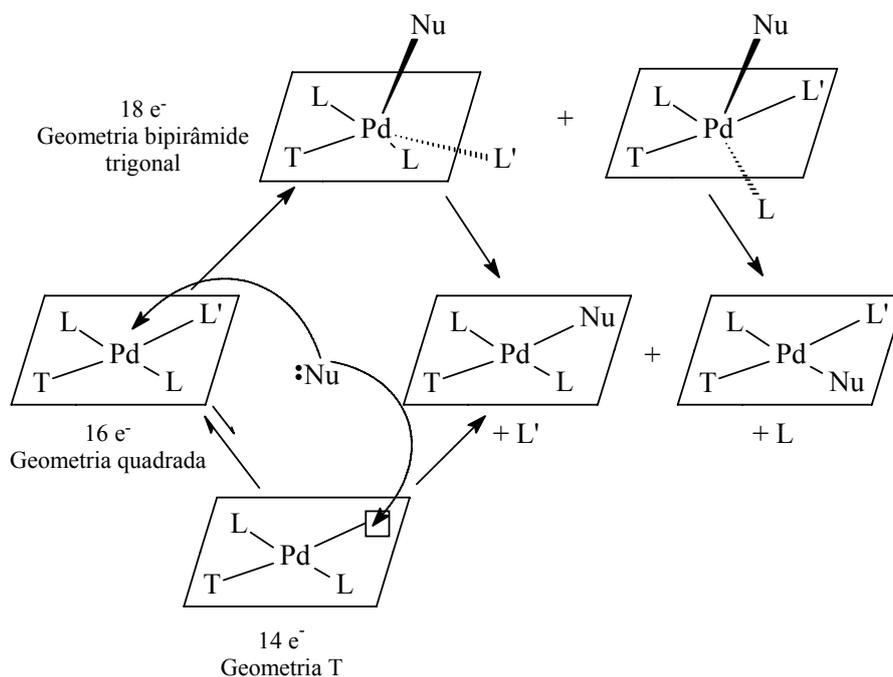


Figura 3. Possíveis etapas de reação para a transmetalção.

Muita atenção foi despendida na transmetalção, facilmente identificada como a etapa determinante da velocidade quando se observou o complexo 2 (Figura 1 e Figura 2). Os mecanismos propostos para a transmetalção podem explicar as observações experimentais satisfatoriamente. Os melhoramentos na habilidade de detectar intermediários e em estudos cinéticos conduziram a um aumento crescente no entendimento do mecanismo.

É interessante perceber desde o princípio que a mesma natureza da transmetalção está na substituição de um ligante no complexo de Pd^{II}.

Geralmente os complexos de paládio possuem geometria quadrada com 16 elétrons e podem sofrer processo de substituição de ligantes de duas maneiras: dissociativo e associativo. O processo dissociativo envolve um intermediário com 14 elétrons com geometria T e a posição em que a substituição ocorre é determinada pelo ligante com grande influência *trans* que debilita a ligação *trans* a ele e determina o equilíbrio dissociativo. Normalmente participam de processos dissociativos ligantes arsinas (AsPh₃).⁴² O processo associativo passa por um complexo de 18 elétrons com geometria pirâmide quadrada como um intermediário ou estado de transição e a posição onde a substituição ocorre é determinada pelo ligante com alto efeito *trans* que determina a baixa energia no estado de transição. Em ambos processos o ligante substituído é liberado.

No entanto, já foi mostrado na literatura⁴³ que mesmo complexos de paládio IV com geometria octaédrica seguem mecanismo associativo.

Cada variável na reação (eletrófilo, nucleófilo, ligantes auxiliares, solvente e presença de aditivos) pode produzir mudanças dramáticas no processo.

Entretanto, pouco se conhece sobre a transmetalção que utiliza ligantes bidentados. Há grande evidência que a transmetalção em complexos que possuem em sua estrutura ligantes monodentados proceda através de dissociação do ligante. Ligantes que têm ângulos de mordedura grandes provavelmente dissociam mais facilmente, assim, aumentando a velocidade nesta etapa.⁴⁴ Até recentemente na literatura eram considerados apenas mecanismos abertos na etapa da transmetalção, entretanto em estudo feito por de Lera⁴⁵ e colaboradores o acoplamento Stille entre brometo de vinila e trimetilvinilestanho catalisado pelo sistema Pd(PCH₃)₂/PCH₃ envolve um mecanismo de substituição associativa do ligante gerando um estado de transição cíclico de quatro centros com retenção de configuração na etapa da transmetalção.

Especificamente, o mecanismo minucioso estudado por Espinet⁴⁶ e colaboradores estabeleceu a importância primária de um mecanismo S_E2 (cíclico) para a etapa da transmetalização para haletos (X) sendo este sedimentado em um estudo recente de TDF (Teoria de Densidade Fluxional) proveu apoio por tal mecanismo S_E2 (cíclico) (Figura 4). Presumivelmente, os ligantes quelantes, como o dppf, favorecem a transmetalização cíclica.

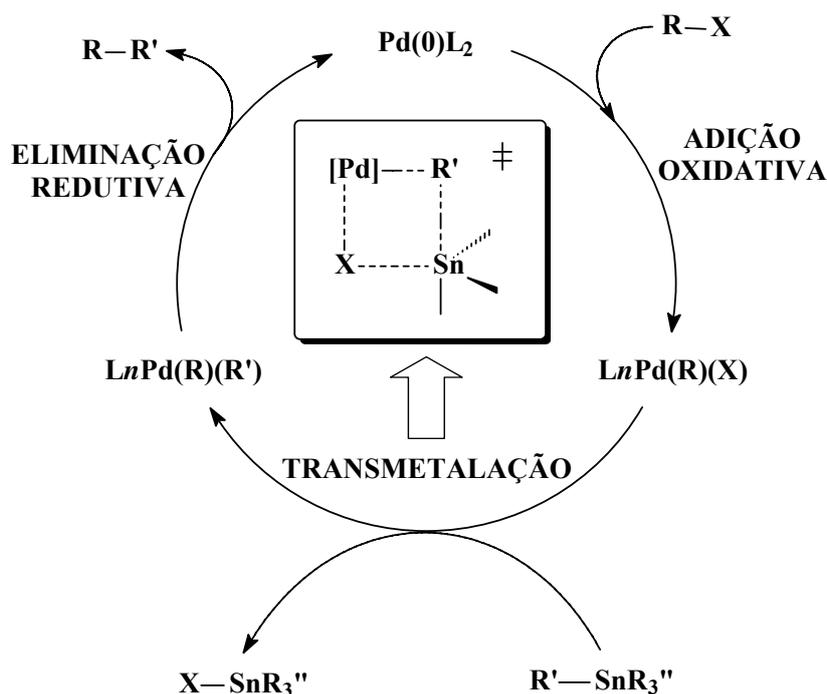


Figura 4. Representação do mecanismo S_E2 (cíclico) para a etapa da transmetalização.

Geralmente, apenas um dos quatro grupos organoestânicos entra na reação de acoplamento. Um único grupo alquila tem menor velocidade de transferência, assim, reagentes organoestânicos assimétricos com quatro ligantes que contêm três grupos alquila simples (metila, butila, etc.) são escolhidos, e o quarto grupo (alquinila, alquenila, arila, alila, etc) é o preferido a ser transferido. A velocidade de transferência dos grupos orgânicos do estanho para o paládio é RC≡C > RCH=CH > Ar > RCH=CHCH₂ ≈ ArCH₂ >> C_nH_{2n+1}, tornando-se possível utilizar trimetil ou tributilestanho que contém o grupo orgânico a ser transferido, e transferindo apenas um grupo produzindo R₃SnX que não é reativo no processo.⁴⁷

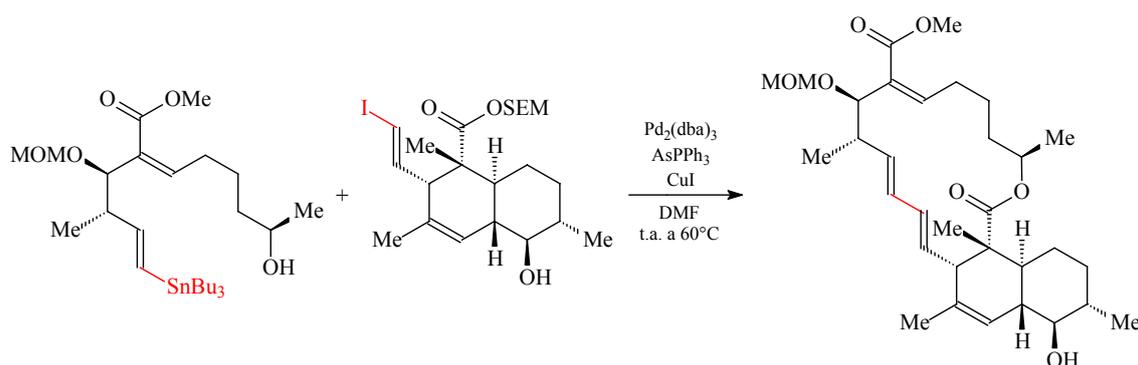
Considerando que eliminação redutiva é na realidade o oposto da reação de adição oxidativa, efeitos de ligantes serão freqüentemente contrários para esta reação. Uma das primeiras indicações pelas quais a eliminação redutiva ocorre mais rapidamente é a presença de complexos com estrutura $[PdMe_2(L-L)]$ com $L-L = dppp$, $dppf$, e $dppr$ (1,1'-bis(difenilfosfino)rutenoceno) que possuem ligantes com ângulo de mordedura grandes. Este efeito na eliminação redutiva também foi encontrado por Hayashi e van Leeuwen em reações de acoplamento catalisadas por paládio entre reagente de Grignard e haletos de arila.

Gillie e Stille⁴⁸ fizeram um estudo onde mostraram que ligantes com ângulos de mordedura muito grandes (maiores que 100° ou 110°) tendem a formar complexos *trans* os quais eram relutantes em sofrer eliminação redutiva, pois esta etapa requer uma geometria *cis*. Não sendo aplicável esta afirmação no caso do $dppf$ (96°).

3.4. Aplicações da Reação de Stille

A reação de Stille vem sendo extensivamente utilizada na síntese de moléculas complexas⁴⁹ como, por exemplo:

a) Síntese da (+)-*tubelactomicin A*⁵⁰. A *tubelactomicin A* é um antibiótico pertencente à família dos macrolídeos de 16 membros.



(+)-TUBELACTOMICIN A

b) Síntese do ácido retinóico. Lera⁵¹ e colaboradores utilizaram intensamente o acoplamento de Stille na síntese, entre outros compostos, do ácido retinóico. O termo *retinóico* é recorrente a um grupo natural e sintético análogo ao *retinol* (vitamina A, **1**) o qual possui papel biológico importante durante o desenvolvimento do embrião e também na vida pós-natal. Estas atividades biológicas são estruturalmente dependentes da natureza do grupo final e da geometria da cadeia lateral do polieno. A vitamina A (**1**) é responsável pelo desenvolvimento normal de muitos tipos de célula.⁵² Mais recentemente, o ácido *trans*-retinóico (**4**) e o ácido *9-cis*-retinóico (**5**) foram identificados como ligantes naturais da subfamília dos ácidos retinóicos receptores nucleares e estes compostos têm a função de fatores de transcrição.⁵³ Estas proteínas, sob forma de ligantes, são capazes de influenciar a proliferação celular e atuar no processo de diferenciação celular sob controle dos genes responsivos.

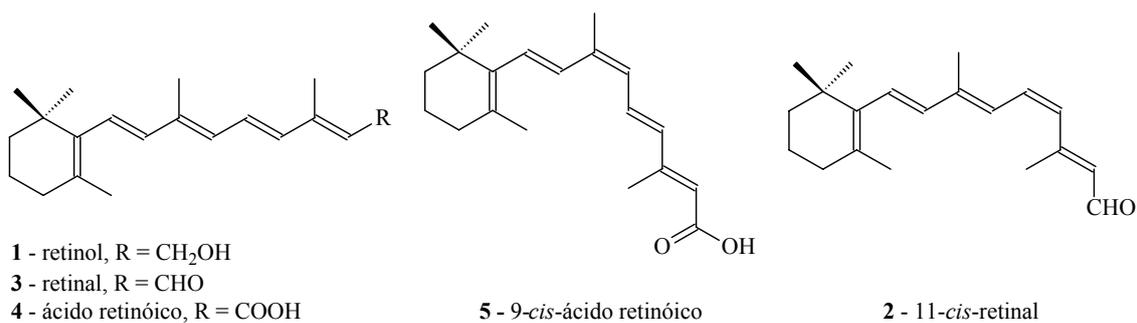


Figura 5. Representação estrutural do retinol, retinal, ácido retinóico, 9-*cis*-retinóico e 11-*cis*-retinal.

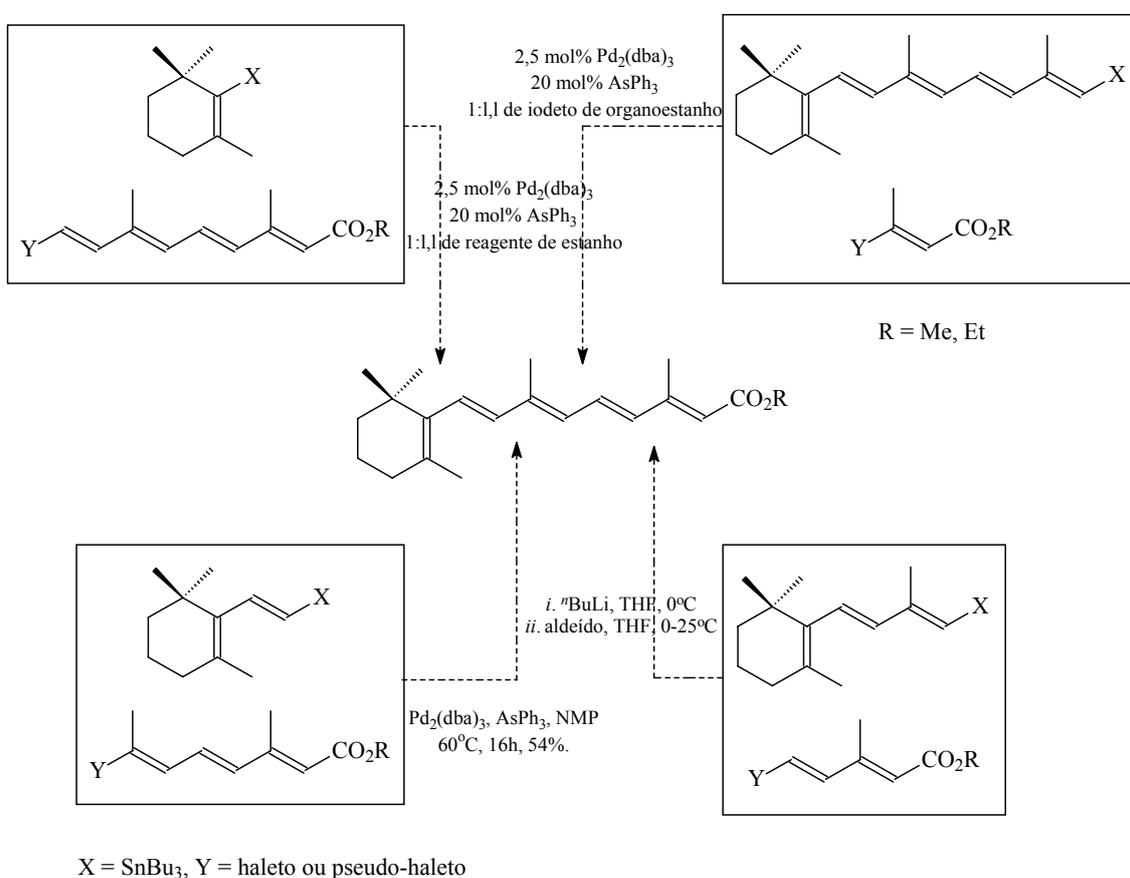
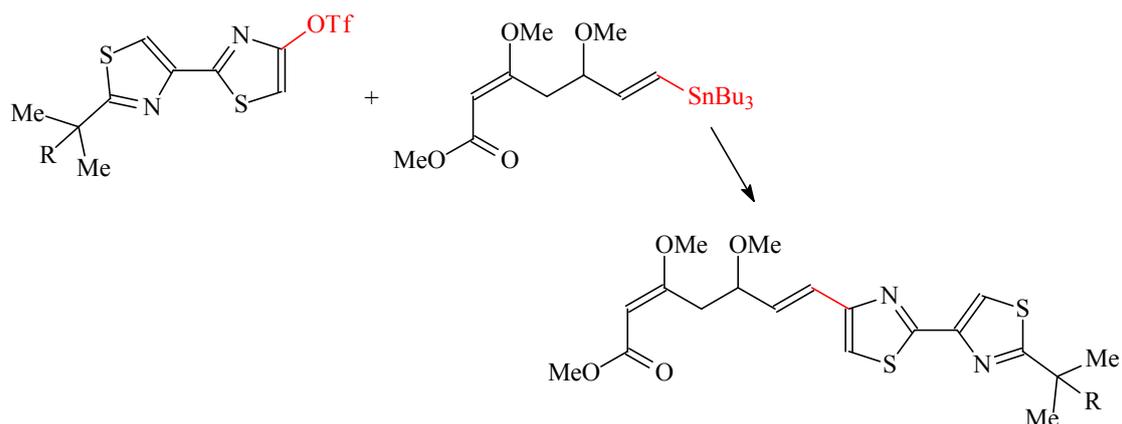


Figura 6. Esquema simplificado para a síntese do ácido retinóico.

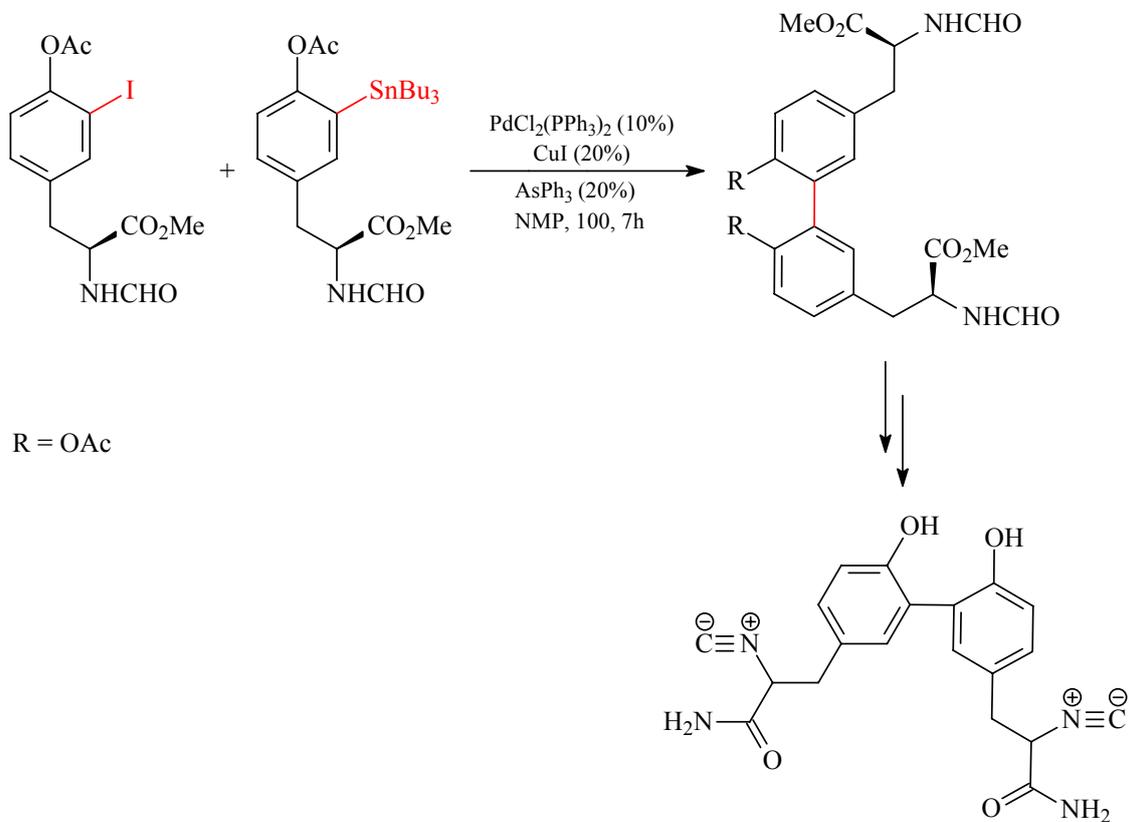
c) Síntese das *cistotiazolas*⁵⁴ A e B. As *cistotiazolas* A e B têm atividade antifúngica potente comprovada contra uma gama de fungos. Porém, estes agentes mostram pequeno ou nenhum efeito em inibição de crescimento bacteriano. Entretanto, a *cistotiazola* é mais ativa contra fungos e menos citotóxica.



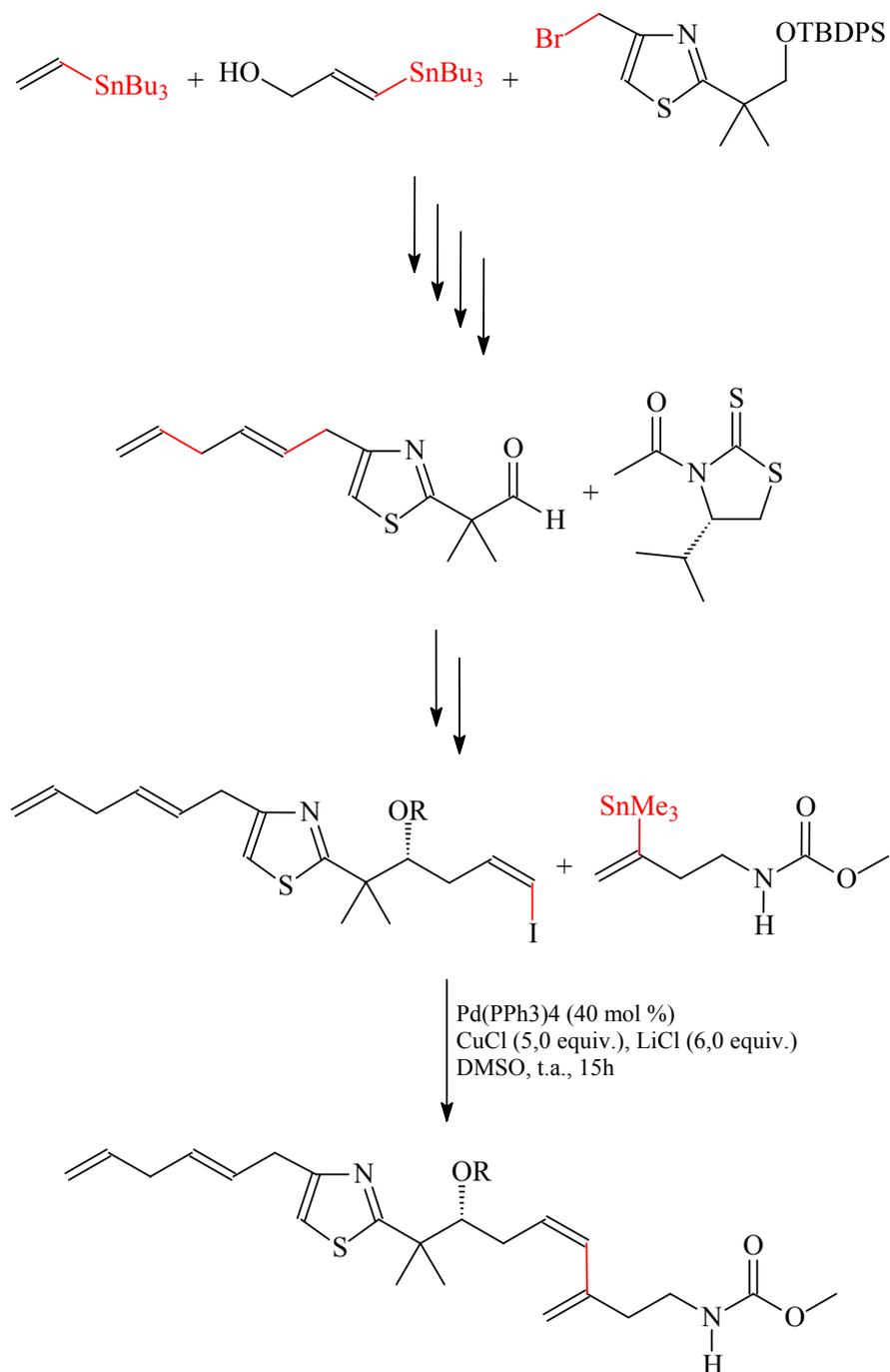
CISTOTIAZOLA A: R = H

CISTOTIAZOLA B: R = OH

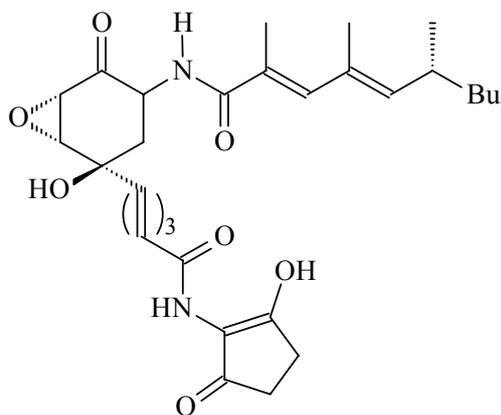
d) Síntese de moléculas como a *hazimicin*⁵⁵. A *hazimicin* é um antibiótico acíclico da família das ditirozinas as quais inspiraram significativo interesse devido à diversa e potente atividade biológica.



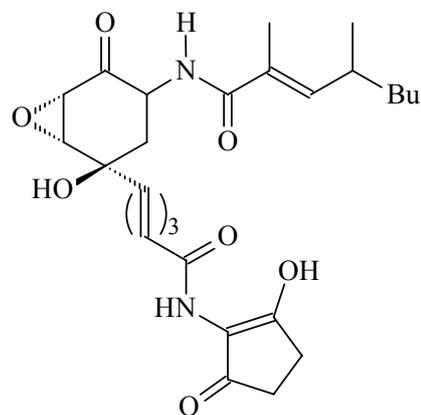
e) Síntese da *micotiazola*⁵⁶. A *micotiazola* foi isolada da *Spongia mycofijiensis* exibindo atividade antelmíntica. Sua estrutura é caracterizada por um anel tiazola que está entre duas cadeias acíclicas de policetídeo.



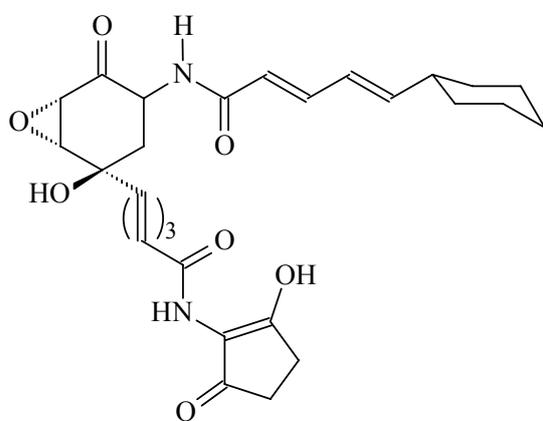
f) Síntese da *manimicin*⁵⁷. Em termos estruturais, a *manumicin A* representou um tipo novo de antibiótico, entretanto, estruturas análogas como *asukamicin*, *manumicin B 2*, *manumicin C 3* e a *alisamicin* já haviam sido descobertas anteriormente.



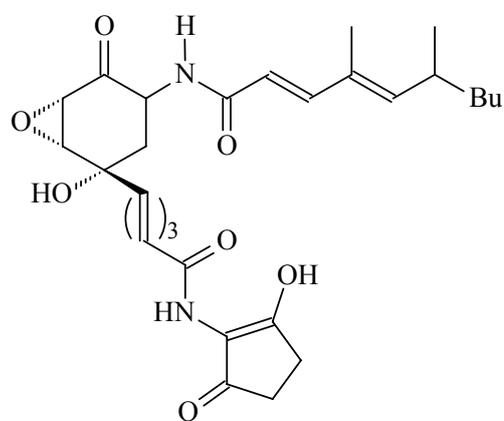
**MANUMICIN A 1
(ESTRUTURA ORIGINAL)**



**MANUMICIN B 2
(ESTRUTURA ORIGINAL)**

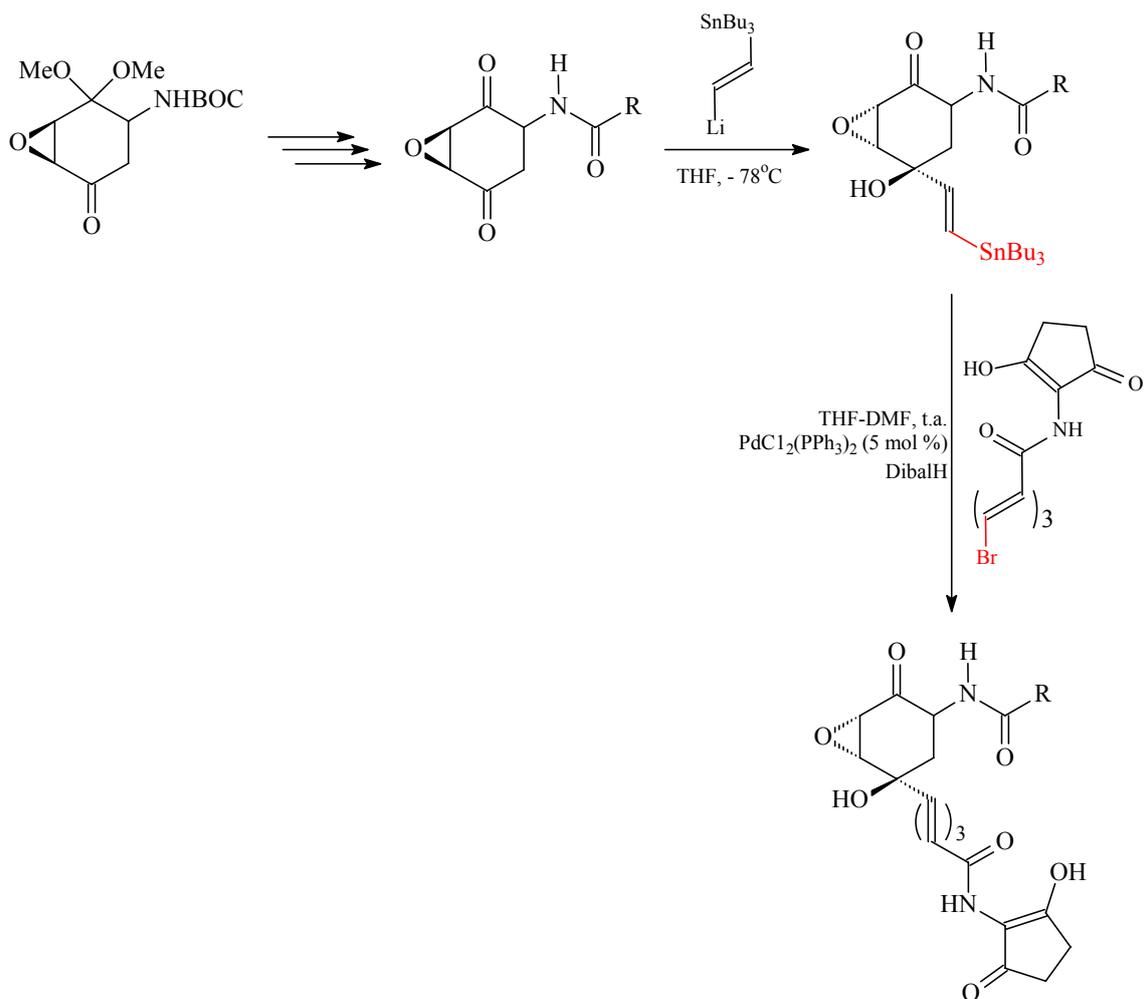


MANUMICIN C 3

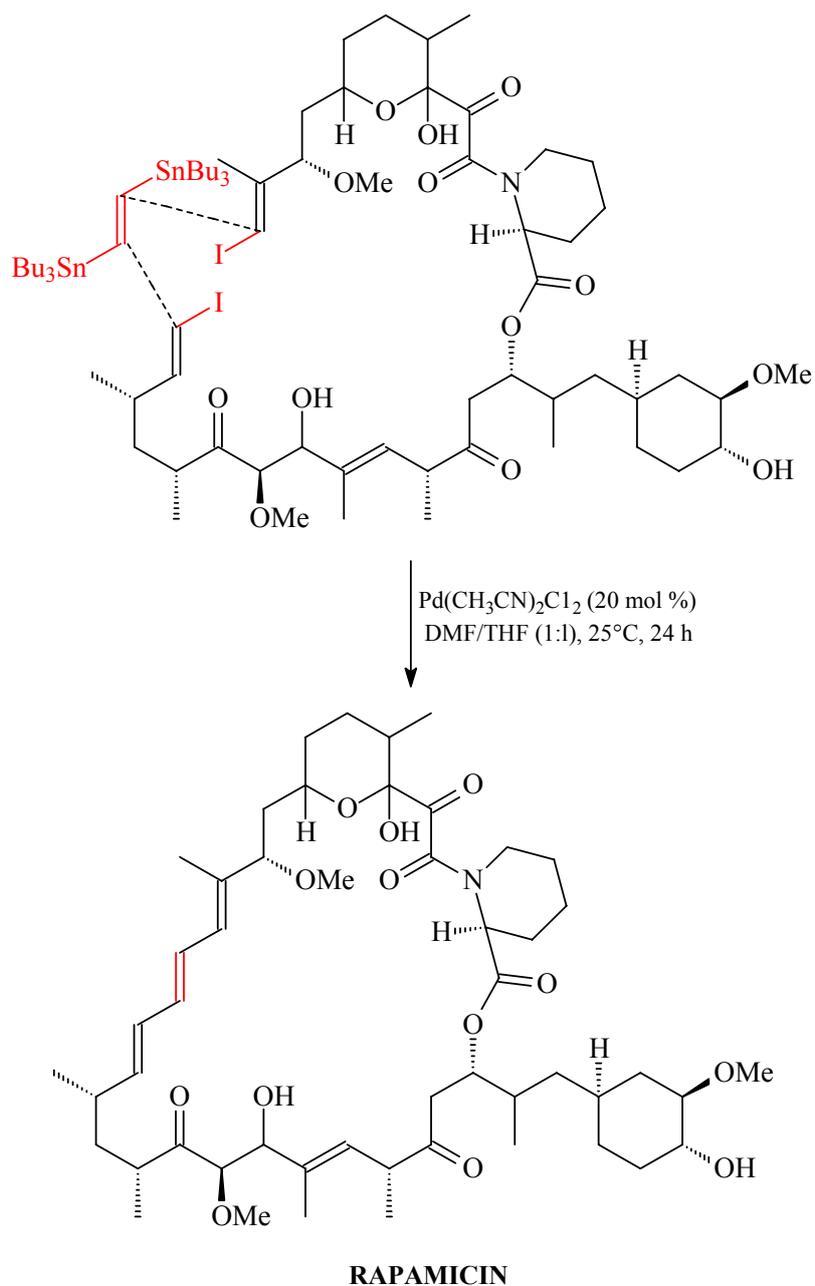


ALISAMICIN

A família da *manumicin* é interessante não só por causa da estrutura única e diversificada, mas também por causa de suas potentes propriedades biológicas. Além da atividade bactericida, a *manumicin* possui atividade inseticida, anti-fúngica, anti-coccídica e citotóxica.



g) Síntese da *rapamicin*⁵⁸. A *rapamicin*, isolada a partir da *Streptomyces hygrosopicus* encontrada em uma amostra de solo na Ilha da Páscoa, é um novo antibiótico potente com atividade imunossupressiva e citotóxica. Esta molécula sinteticamente desafiadora está atualmente sob intensa investigação como uma rival para os agentes iminossupressivos FK506 e ciclosporin. A *rapamicin* com seu anel de 31 membros, dotada de centros assimétricos e geométricos, e funcionalidade sensível apresenta para os químicos sintéticos um grande desafio.



h) Síntese do *gambierol*. A recente síntese do *gambierol*, por grupos de pesquisa de Sasaki⁵⁹ e Yamamoto⁶⁰, ilustra o avanço na utilização do acoplamento Stille na síntese orgânica. O acoplamento se dá para construir o *Z,Z*-1,3-dieno funcionalizado na última etapa, sem necessidade de proteger os grupos hidroxila presentes na molécula.

Estes acoplamentos seletivos (Figura 6) foram alcançados sob condições bastante diferentes, mas em ambos os casos a adição de um sal de cobre (CuI) foi exigido para facilitar a transmetalção.

O *gambierol* é uma potente neurotoxina e foi isolada das células cultivadas da *Gambierdiscus toxicus*, possui oito (8) éteres cíclicos e dezoito (18) centros estereogênicos em sua estrutura. O composto apresenta toxicidade em ratos (LD₅₀ 50µg/kg).

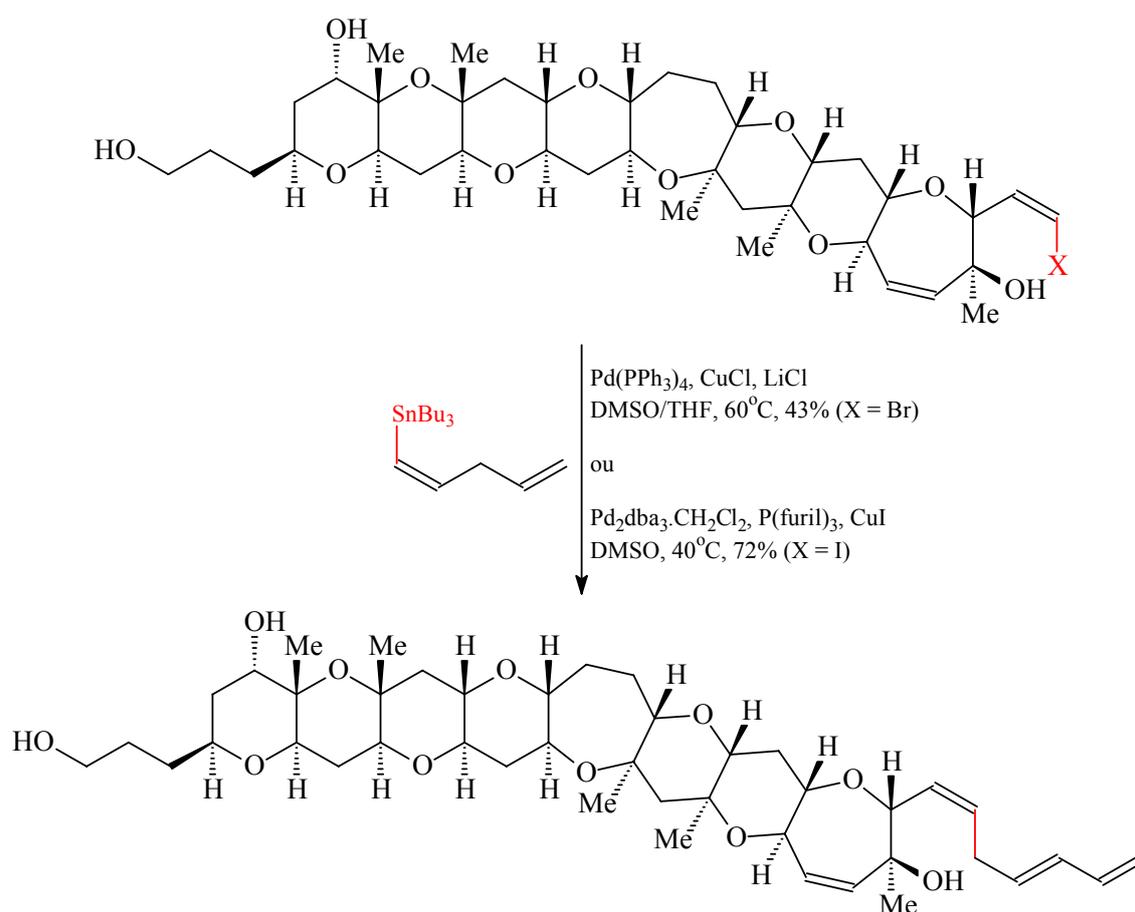
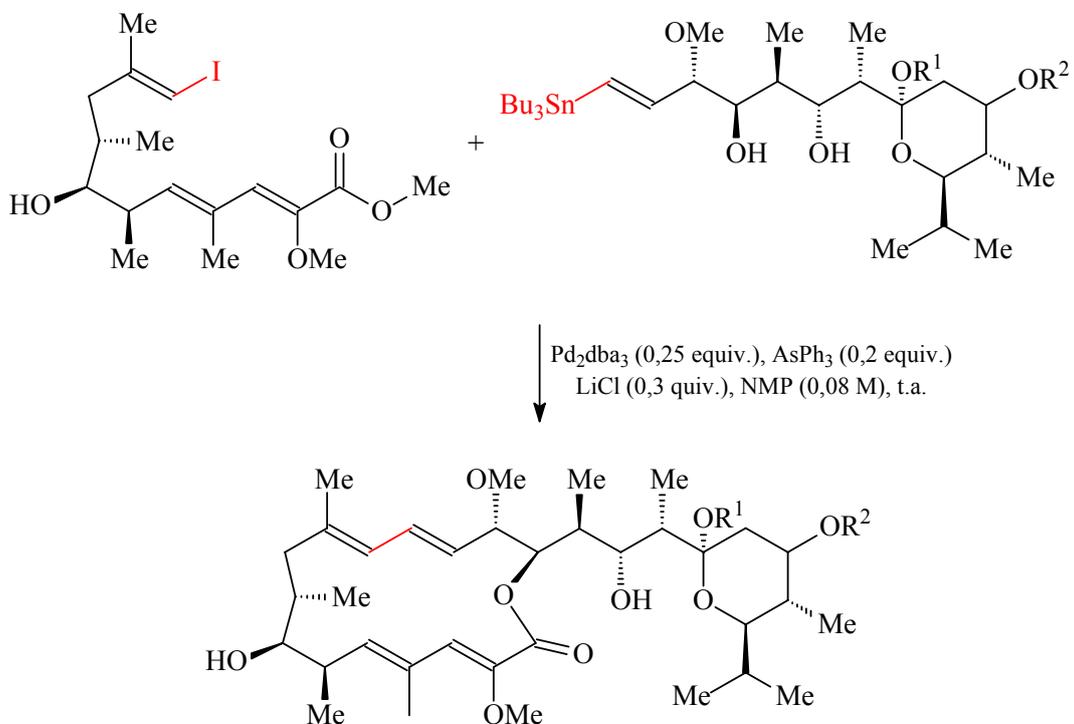


Figura 7. O acoplamento Sittle na síntese do (-)-gambierol.

i) Síntese da *bafilomicin A1*⁶¹. A *bafilomicin A1*, uma macrolactama isolada por Werner, em 1984, a partir da fermentação do *Streptomyces griseus*, é um membro de uma família dos macrolídeos da qual fazem parte as *bafilomicins*, as *concanamicins* e as *higrolidins*.

As características estruturais da *bafilomicin* incluem um macrolídeo de 16 membros, um tetraeno, um α -metóxi *Z,E* dienoato, 12 estéreocentros e um β -hidróxi-

hemiacetal. Sua síntese envolve a formação de macrolactona de 16 membros via reação de Stille intramolecular.



Bafilomicin A₁: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$

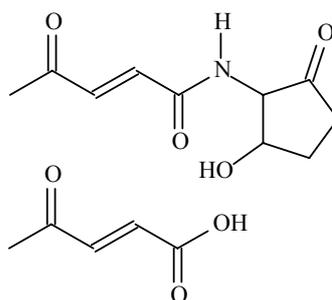
Bafilomicin A₂: $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}$

Bafilomicin B₁: $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 =$

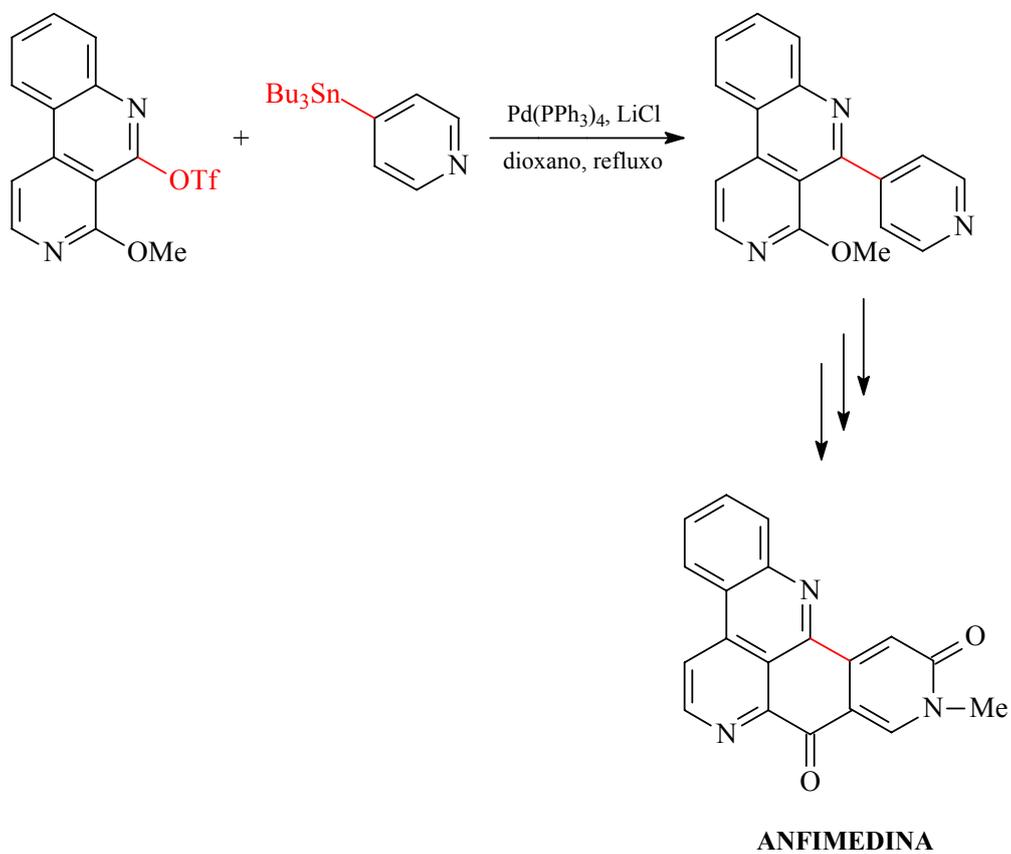
Bafilomicin B₂: $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 =$

Bafilomicin C₁: $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 =$

Bafilomicin C₂: $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 =$

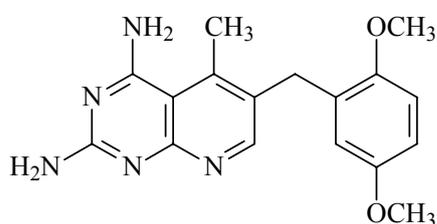


j) Síntese da *anfimedina*⁶², um alcalóide utilizado como substância anti-tumor de origem marinha.

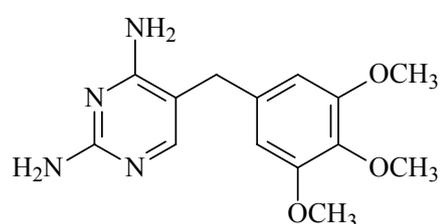


3.5 - Principais Sistemas Catalíticos para Formação de Diarilmetanos

Como pode ser visto nos sistemas catalíticos anteriormente relatados, muito pouco há na literatura sobre reações de Stille na síntese de diarilmetanos. Estes compostos são componentes estruturais presentes em muitas moléculas farmacologicamente importantes⁶³ fisiologicamente ativas⁶⁴ por apresentarem propriedades biológicas⁶⁵ e medicinais^{66,67} como o *piritrexim*⁶⁸, um potente inibidor utilizado no tratamento do câncer, e o *trimetoprim*⁶⁸.



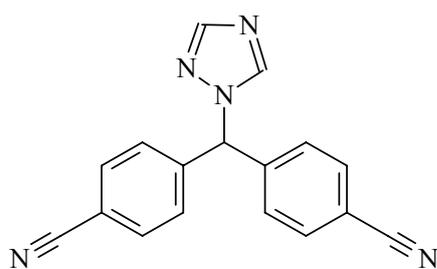
PIRITREXIM



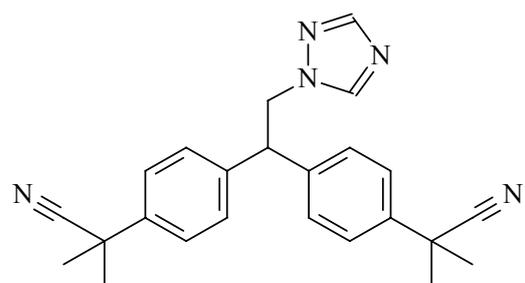
TRIMETOPRIM

Estas substâncias são antibióticos sintéticos que são utilizados hoje no tratamento e profilaxia das PCPs (*Pneumocystis carinii* pneumonia), uma doença séria com alta incidência e constitui a causa principal de morte em pacientes com SIDA (síndrome da imunodeficiência adquirida).

Os diarilmetanos são precursor na síntese da *letrozola* (Femara) e *anastrozola*⁶⁹ (Arimidex) que são agentes não esteroidais utilizados no tratamento do câncer de mama.



LETROZOLA

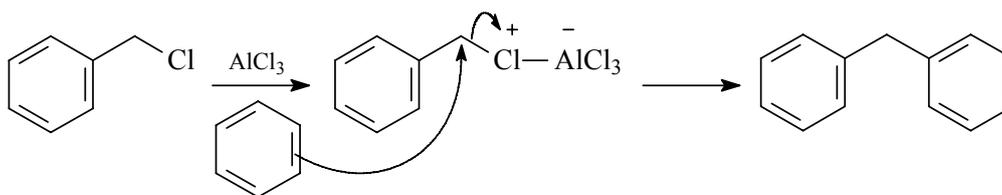


ANASTOZOLA

Dentre os pacientes com câncer de mama, 75% utilizam o *tamoxifen* como terapia antiestrogênica sendo efetiva na maioria dos casos. Porém, em processos avançados, ou metastáticos da doença, o aparecimento de resistência ao tratamento com *tamoxifen* é comum.

Os diarilmetanos são frequentemente usados como subunidades (moléculas mais simples) na química supramolecular como macrociclos, catenanos e rotaxanos⁷⁰ e seus derivados são utilizados como intermediários reacionais na síntese orgânica e síntese de polímeros como oligômeros e polímeros eléto e fotoativos⁷¹.

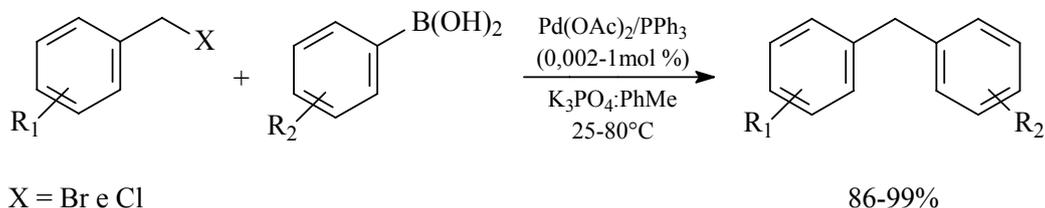
Originalmente, diarilmetanos foram sintetizados via alquilação de Friedel-Crafts⁷² de benzeno e cloreto de benzila na fase líquida utilizando ácido de Lewis (AlCl_3 , FeCl_3 , and H_2SO_4 .) como catalisador ou por reação do tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ entre metal-arila e haletos benzílicos.



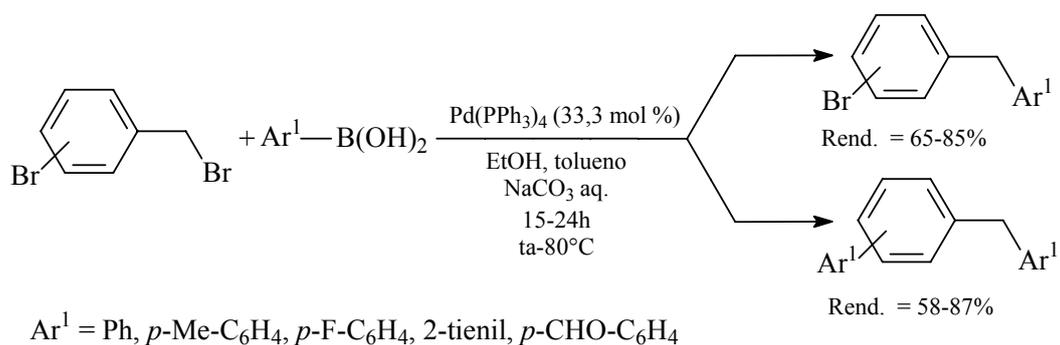
No entanto, há vários problemas na aplicação destes catalisadores, como alta toxicidade, corrosão, dificuldades na separação ou recuperação, problemas devido ao grande número de efluentes ácidos, etc. Alternativamente, reações de acoplamento entre metal-arila e haletos benzílicos ou metal-benzila e haletos arílicos (normalmente preparado com haletos benzílicos) catalisadas por metais foram usados como estratégia sintética viável. Nos últimos anos, o desenvolvimento de um sistema catalítico viável e altamente eficiente para a síntese de diarilmetanos é de grande importância comercial e interesse acadêmico. Reações de acoplamento do tipo Suzuki⁷³ e Negishi⁷⁴ têm sido empregadas para a síntese de diarilmetanos, entretanto este tipo de acoplamento é bem menos explorado em comparação a outros eletrófilos.

Estes compostos são normalmente obtidos via reações de Suzuki catalisadas por paládio. Recentemente, em um trabalho de Nobre e Monteiro⁷⁵ vários diarilmetanos e derivados foram sintetizados a partir de reações de acoplamento Suzuki entre brometos

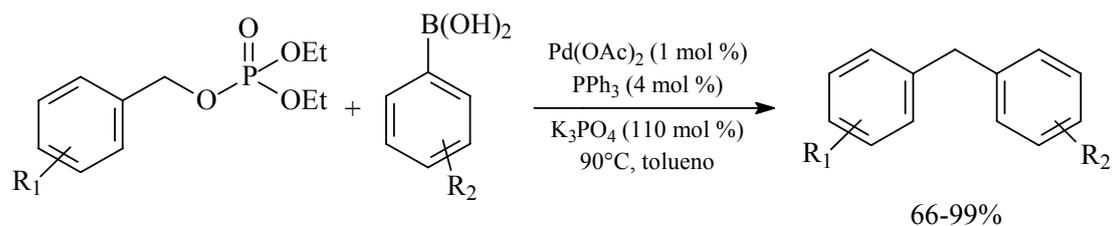
e cloretos de benzila com ácidos fenilborônicos originando produtos de acoplamento com rendimento isolado de 86 a 99%.



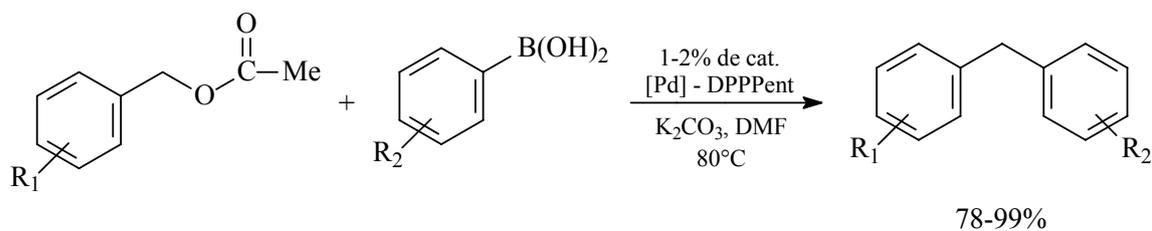
Duchêne⁷⁶ e colaboradores utilizaram uma reação de acoplamento Suzuki duplo entre *orto* ou *para*-bromobenzila para obter diarilmetanos e diheteroarilmetanos a partir de tetra-kis(trienilfosfina)paládio como catalisador com rendimentos entre 58 e 87%.



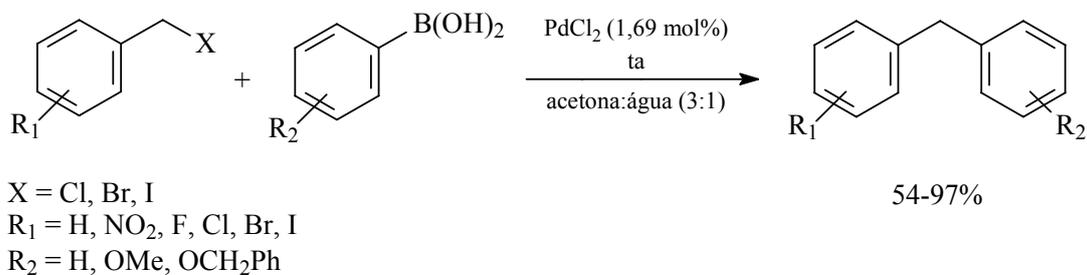
Estes compostos também foram obtidos por McLaughlin⁷⁷ onde este utilizou reações de acoplamento entre fosfatos benzílicos e ácidos fenilborônicos com rendimentos de 67 a 99%. O sistema catalítico é constituído de Pd(OAc)₂, PPh₃ e K₃PO₄ ou K₂CO₃ como base.



Kuwano e Yokogi⁷⁸ utilizaram reações de acoplamento a partir de carbonatos benzílicos e ácidos arilborônicos para obtenção de diarilmetanos com rendimentos entre 78 e 99% utilizando catalisador de paládio gerado *in situ* $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ e 1,5-bis(difenilfosfino)pentano (DPPent).

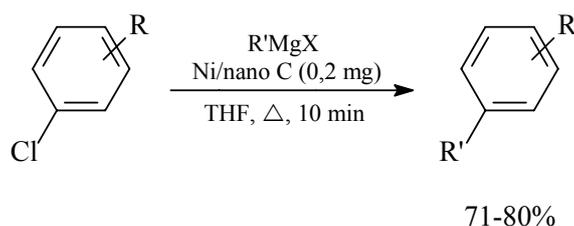


Phopase⁷⁹ e colaboradores desenvolveram um sistema para a reação de acoplamento Suzuki entre haletos benzila e ácidos arilborônicos composto por cloreto de paládio como precursor catalítico em acetona e água como solvente (3:1). Obtiveram diarilmetanos e derivados com rendimentos entre 54 e 97% com tempos reacionais variando entre 0,5 e 24h.

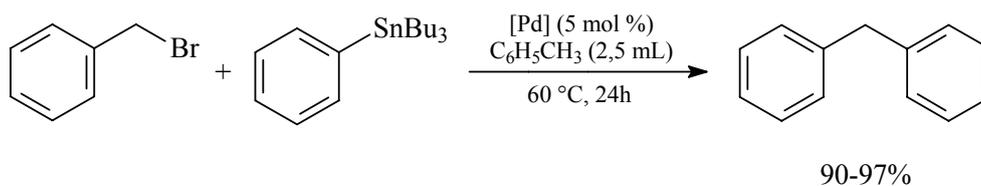


Até o momento, foi mostrado que a reação de acoplamento Suzuki-Miyaura catalisada por paládio foi estendida para obtenção de diarilmetanos. Porém, esta metodologia está limitada pela disponibilidade dos derivados de ácidos arilborônicos.

Entretanto, Lee⁸⁰ e colaboradores sintetizaram diarilmetanos utilizando reações de acoplamento Kumada catalisada por íons de níquel^{II} em nanoporos de carbono com rendimentos entre 71 e 80% em tempos reacionais de 10 min.



Crawforth e colaboradores⁸¹ obtiveram diarilmetanos a partir de reação de acoplamento Stille entre brometos de benzila e feniltributilestanho. Utilizaram diferentes precursores catalíticos e todos apresentaram rendimentos entre 90 e 97% em 24h de reação.



[Pd] = Pd(PPh₃)₄, Pd(PPh₃)₂BnBr, Pd(PPh₃)₂BnCl, Pd(PPh₃)₂(*N*-succ)Br

Uma reação de competição entre brometo de *p*-nitrobenzila e *p*-nitrobenzeno é realizada para comparar a seletividade entre estes dois substratos. Os autores relatam a falta de seletividade indicando que não há diferença significativa na reatividade dos substratos perante a reação de acoplamento.

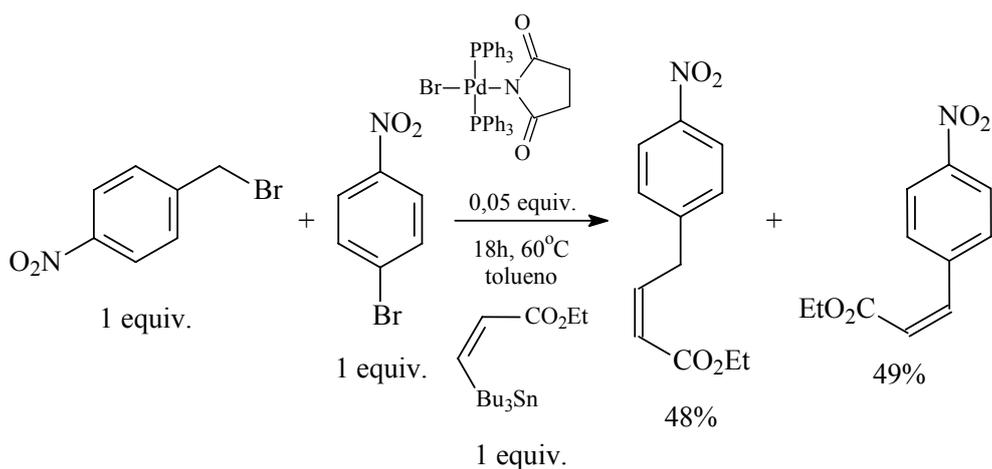


Figura 8. Reação de competição entre brometo de *p*-nitrobenzila e brometo de *p*-nitrobenzeno.

Estes mesmos pesquisadores realizaram outra reação competitiva entre bromobenzeno e brometo de *p*-bromobenzila com reagente vinilestanínico foram variados diferentes catalisadores de paládio. Os resultados estão mostrados na tabela abaixo.

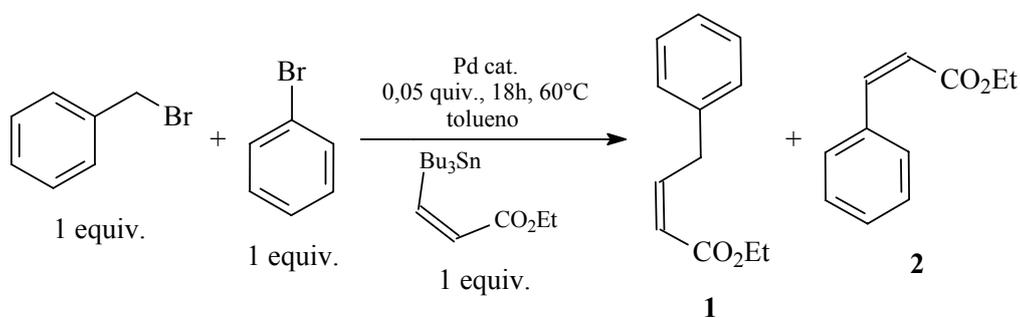


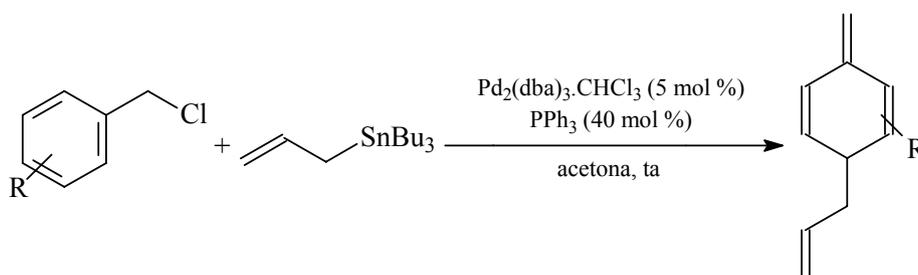
Figura 9. Reações de competição entre brometo de benzila e bromobenzeno empregando diferentes catalisadores.

O uso de Pd(PPh₃)₂BnBr promoveu o acoplamento com o brometo de benzila, mas predominou o produto com o bromobenzeno (Teste C). A seletividade em relação ao produto de acoplamento derivado do substrato benzílico foi pronunciada quando houve emprego do Pd(PPh₃)₂(*N*-succ)Br como catalisador. Não foi observado produto originário do bromobenzeno (Teste D).

Teste	Complexo	Rendimentos (%)	
		Z-1	Z-2 (E-2)
A	Pd(PPh ₃) ₄	0	39 (9)
B	Pd(PPh ₃) ₂ Br ₂	0	21 (15)
C	Pd(PPh ₃) ₂ BnBr	16	36
D	Pd(PPh ₃) ₂ (N-succ)Br	86	0
E	Pd(PPh ₃) ₂ (N-succ)Br + LiBr	45	22

Os autores relatam que a diferença principal entre este sistema catalítico e o sistema composto por Pd(PPh₃)₂Br₂ ou por Pd(PPh₃)₂BnBr é a presença do ligante succinimida que influenciou na seletividade. Mesmo ao adicionar ao sistema um sal de brometo de lítio (Teste E) prevalece o produto de acoplamento derivado do substrato benzílico embora tenha ocorrido mudança na seletividade da reação.

Yamamoto e colaboradores⁸² utilizaram cloretos benzílicos na reação de acoplamento com alitributilestanho na presença de catalisador de paládio em acetona a temperatura ambiente e obtiveram interessantes produtos desaromatizados com rendimentos entre 76 e 82%. Os resultados são bons, mas a quantidade de catalisador é elevada e a relação fosfina/Pd = 9 é mais ainda.



Os autores consideram este um método novo para dearomatização alilativa ao invés do produto de acoplamento com catalisador de paládio. Estes produtos dearomatizados são, em geral, estáveis à temperatura ambiente em período prolongado de tempo.

Considerando a revisão bibliográfica anteriormente descrita nota-se a ausência do estudo de reações de acoplamento Stille catalisadas por paládio utilizando cloretos

de benzila como substratos. Considerando este fato como incentivo foi desenvolvido um sistema catalítico homogêneo para a síntese de diarilmetanos a partir de acoplamento Stille entre derivados de feniltributilestanho e haletos orgânicos catalisado por um complexo de paládio II (estável) e ligante fosfina.

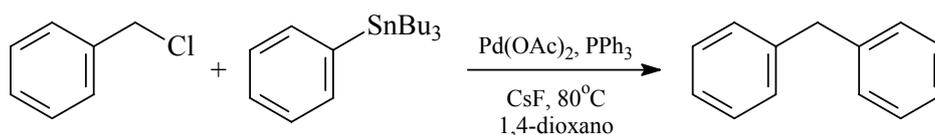
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diante do exposto acima, este trabalho tem como objetivo desenvolver sistemas catalíticos eficientes para a reação de acoplamento Stille envolvendo substratos benzílicos, em especial cloretos benzílicos, e compostos derivados do tributilarilestanho levando a formação de diarilmetanos.

Neste capítulo será enunciado e discutido o desenvolvimento do sistema catalítico homogêneo acima descrito para o acoplamento Stille entre brometos e, principalmente, cloretos benzílicos e compostos organoestânicos.

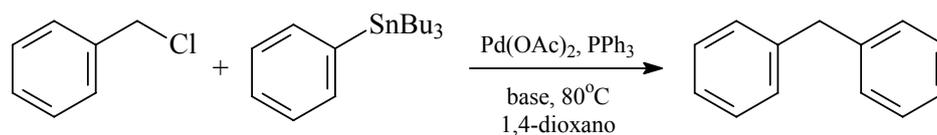
4.1 - Otimização do Sistema Catalítico para a Reação de Acoplamento Stille com Utilização de Base

Com o objetivo de encontrar o melhor sistema para a reação de acoplamento Stille para a síntese de diarilmetanos foram realizados alguns experimentos preliminares onde foram variados parâmetros reacionais como tipo e quantidade de base, ligante fosfina e tempo. Foi adotado como reação padrão o acoplamento entre cloreto de benzila e feniltributilestanho, trifetilfosfina, Pd(OAc)₂, fluoreto de céσιο como base e 1,4-dioxano como solvente.



Foram variados tempo reacional entre 1 e 3h, quantidade de composto de estanho entre 1,1 e 1,5 equivalentes, catalisador entre 2 e 4 mol % e razão PPh₃/Pd = 2.

Nos testes preliminares, apresentados na Tabela 2, percebe-se que quando se utiliza fluoreto de céσιο como base (Testes 1-10) os valores para a seletividade não ultrapassam 64%. Mesmo quando é atingido 100% de conversão (Teste 9) o rendimento é de apenas 53% fazendo com que este resultado reflita o baixo valor para a seletividade. Mesmo aumentando a quantidade de fluoreto de céσιο no sistema de 0,5 mmol para 1 mmol (Teste 10) não produziu resultado significativo no rendimento do produto de acoplamento.



Foram realizados testes posteriores onde o fluoreto de céσιο foi substituído por fluoreto de potássio (Testes 11-15) e os valores obtidos para a conversão mostraram-se semelhantes, porém os valores do rendimento e da seletividade tiveram um aumento com a mudança do tipo de base.

Tabela 2. Reações de acoplamento Stille entre cloreto de benzila e feniltributilestanho variando o tipo de base, o tempo reacional, a quantidade de reagente de estanho e a quantidade de catalisador.

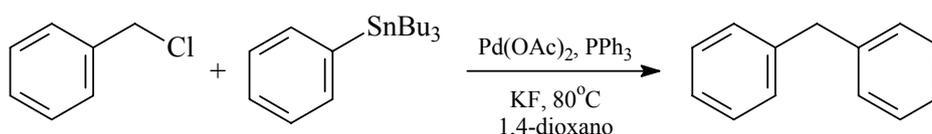
Teste	Pd(OAc) ₂ (mol %)	Base	Tempo (h)	PhBu ₃ Sn (Equiv.)	Conversão (%)	Seletividade (%)	Rendimento (%)
1	2	CsF	1	1,1	64	63	40
2	2	CsF	1	1,5	56	64	36
3	2	-	2	1,5	28	61	17
4	2	CsF	2	1,5	76	50	38
5	4	CsF	1	1,1	72	39	28
6	4	CsF	1	1,5	48	25	12
7	2	CsF	3	1,1	48	44	21
8	4	CsF	3	1,1	88	45	40
9	4	CsF	3	1,5	100	53	53
10 ^a	4	CsF	3	1,5	91	64	58
11	2	KF	1	1,5	44	48	21
12	2	KF	2	1,1	78	51	40
13	4	KF	2	1,5	76	84	64
14 ^a	4	KF	2	1,5	98	69	68
15 ^a	4	KF	3	1,5	98	74	73

Condições reacionais: 0,25 mmol de cloreto de benzila, 0,5 mmol de base, 3mL de 1,4-dioxano, 80°C, razão PPh₃/Pd(OAc)₂ igual a 2. ^a 1 mmol de base. Rendimento determinado por cromatografia gasosa. O padrão interno utilizado foi o undecano.

Nos testes realizados utilizando fluoreto de potássio o rendimento passa do máximo de 58% (Teste 10) para até 64% (Teste 13), comparado com os valores obtidos

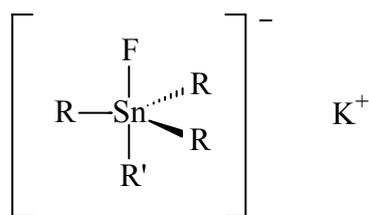
com fluoreto de césio, apesar dos valores para a conversão terem sido inferiores, a seletividade teve um aumento considerável em apenas 2 horas de reação. Foram realizados mais dois testes de reação onde a quantidade de fluoreto de potássio foi dobrada para verificar se haveria mudança nos valores da conversão, rendimento e seletividade e o resultado foi positivo (Teste 14 e 15). Em ambos experimentos o valor da conversão aumentou para 98%, entretanto o teste realizado com tempo reacional de 3 horas (Teste 15) mostrou ser mais eficiente apresentado maior seletividade e, conseqüentemente, maior rendimento, 73%.

Ao contrário do que se encontra na literatura⁸³ para reações de acoplamento Stille, onde a melhor base é o CsF, o KF mostrou-se mais eficiente como fornecedora de íons fluoreto.



Um fornecedor de íon fluoreto é um facilitador das reações de acoplamento Stille por acelerar a etapa determinante da reação, a transmetalização.⁸⁴ O uso de nucleófilos para aumentar a reatividade da espécie organoestânica, via intermediários hipercoordenados, está bem estabelecido como estratégia na química orgânica. Na realidade, a ativação nucleofílica do reagente de estanho foi investigada e demonstrou-se que o reagente organoestânico pode ser ativado por coordenação intramolecular por uma base de Lewis.⁸⁵

Estudos mostram que o ânion fluoreto se coordena ao átomo de estanho produzindo um intermediário pentacoordenado mais nucleofílico aumentando, assim, sua reatividade na transmetalização como foi demonstrado por Fouquet⁸⁶ e colaboradores.



Outra hipótese a ser considerada é a posição do íon fluoreto em relação ao grupo R' representado na figura acima. Influência *trans* termodinamicamente relativa e efeito *trans* cinético são habitualmente invocados para racionalizar os efeitos de certos ligantes nos parâmetros estruturais e/ou labilidade da substituição de outros ligantes *trans* a eles. Neste caso, o íon fluoreto pode estar patrocinando a labilidade da ligação Sn-R' a partir da influência *trans* que este ânion proporciona.

Após ter sido determinado que o fluoreto de potássio é a base que mais favorece a formação do produto de acoplamento procurou-se determinar qual a melhor razão ligante/Pd necessária no sistema. A Tabela 3 apresenta testes reacionais (Testes 16-20) onde foi variada a razão ligante/Pd em 0, 1, 2, 4 e 8.

O teste realizado sem utilização de ligante (Teste 16), neste caso a trifenílfosfina, demonstra que a reação de acoplamento Stille não ocorre na ausência de ligante auxiliar o qual serve para estabilizar o catalisador. Quando se usa acetato de paládio, a presença de ligante é fundamental para estabilizar a espécie ativa.

Tabela 3. Reações de acoplamento Stille entre cloreto de benzila e feniltributilestanho variando a quantidade de trifenílfosfina no sistema.

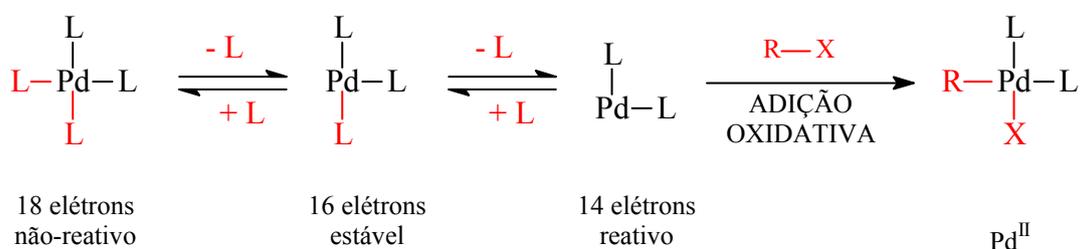
Teste	PPh ₃ /Pd	Conversão (%)	Seletividade (%)	Rendimento (%)
16	0	0	-	0
17	1	39	10	4
18	2	98	74	73
19	4	76	49	37
20	8	52	23	12

Condições reacionais: 0,25 mmol de cloreto de benzila, 1,5 equiv. de feniltributilestanho, 1 mmol de KF, 4 mol % de Pd(OAc)₂, 3 mL de 1,4-dioxano, 80°C, 3h. Rendimento determinado por cromatografia gasosa. O padrão interno utilizado foi o undecano.

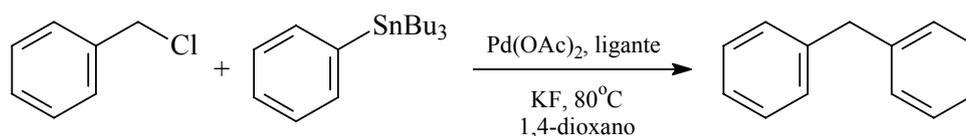
O melhor resultado observado para estas condições é aquele em que se utiliza relação ligante/Pd no sistema igual a 2 (Teste 15, Tabela 2 e Teste 18, Tabela 3) que apresentou uma conversão de 98%, rendimento de 73% e seletividade de 74% do produto de acoplamento.

Estudos mostram que a razão de ligante/Pd = 2 em reações de Stille com iminas⁸⁶, triflatos⁸⁷, arilas⁸⁸ produzem bons rendimentos. Entretanto, esta razão ligante/Pd é comum em reações de acoplamento C-C não só em reações de Stille como também em reações de Suzuki⁸⁹ e Heck⁹⁰.

Para razões maiores de ligante/Pd ocorre competição do ligante fosfina com o substrato pelo sítio de coordenação.



Para outros tipos de ligantes como a 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppe), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (dppp), 1,4-bis(difenilfosfino)butano (dppb), triciclohexilfosfina (PCy₃), tri-*o*-toluilfosfina (*o*-tol₃P), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (xantfos), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (BINAP), 2,2'-bis(di-4-toluilfosfino)-1,1'-binaftil (*tol*-BINAP) e 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf) (Tabela 4), que são comumente utilizados em reações de acoplamento C-C⁹¹.



Os resultados dos testes apresentados na Tabela 4 utilizando PCy₃ (Teste 22), *o*-tol₃P (Teste 23), dppe (Teste 24), dppp (Teste 25), dppb (Teste 26), xantfos (Teste 27), BINAP (Teste 28) e *tol*-BINAP (Teste 29) mostraram-se inferiores aos produzidos pela PPh₃ (Teste 15, 18 ou 21). Entretanto, quando se observa o Teste 30 percebe-se um aumento indiscutível na conversão (100%) e rendimento (100%), comparado com os demais resultados obtidos com os demais ligantes, quando se utiliza dppf como ligante fosfina.

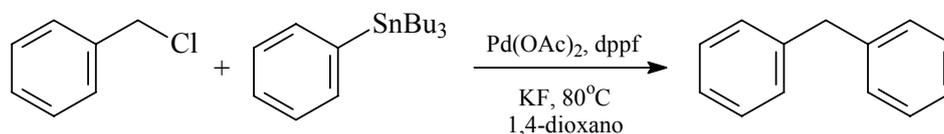
Essa melhora no resultado pode ser relacionada com o aumento da velocidade na etapa da eliminação redutiva quando se faz uso de ligantes que apresentam grandes ângulos de mordedura.⁹³ Esta afirmação pode ser estendida para complexos referentes a ligantes difosfanos bidentados. Um aumento na velocidade da eliminação redutiva para uma série de complexos [PdMe₂(L-L)] com L-L = dppp (91°), dppf (96°) e 1,1'-bis(difenilfosfino)rutenoceno (dppr) (>100°) foi observado no ligante com o ângulo de mordedura maior.⁹²

Tabela 4. Efeito do ligante fosfina na reação de acoplamento Stille entre cloreto de benzila e feniltributilestanho.

Teste	Ligante	Ângulo de mordedura (°) ⁹³	Conversão (%)	Seletividade (%)	Rendimento (%)
21	PPh ₃	-	98	74	73
22	PCy ₃	-	38	11	4
23	P(<i>o</i> -tol) ₃	-	54	39	21
24	dppe	85	48	21	10
25	dppp	91	32	72	23
26	dppb	98	37	38	21
27	xantfos	111	40	35	14
28	BINAP	92	71	61	43
29	<i>tol</i> -BINAP	80	58	52	30
30	dppf	96	100	100	100

Condições reacionais: 0,25 mmol de cloreto de benzila, 1,5 equiv. de feniltributilestanho, 4 mol % de Pd(OAc)₂, 8 mol % de ligante, 1 mmol de KF, 3 mL de 1,4-dioxano, 80°C, 3h. Rendimento determinado por cromatografia gasosa. O padrão interno utilizado foi o undecano.

Entretanto, estudos mostram que ligantes com ângulos de mordedura muito grandes (maiores que 100° ou 110°) tendem a formar complexos *trans* os quais eram relutantes em sofrer eliminação redutiva.⁹⁴



De acordo com a Tabela 4 não é possível afirmar que o ângulo de mordedura dos ligantes bidentados possa influenciar no rendimento reacional. Percebe-se em reações feitas com ligantes que possuem grandes ângulos de mordedura (Testes 26, 27, 30) produzem baixo rendimento do produto de acoplamento.

No entanto para reações feitas com ligantes que possuem ângulos de mordedura menores (Testes 24, 25, 28, 29) o panorama não muda, pois tanto a conversão como o rendimento para estes testes realizados tem valores baixos.

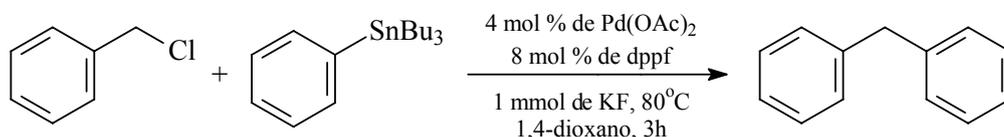
Tabela 5. Reações de acoplamento Stille em sistema homogêneo entre cloreto de benzila e feniltributilestanho utilizando dppf como ligante.

Teste	Pd(OAc) ₂ mol %	dppf mol %	Tempo (h)	Conversão (%)	Seletividade (%)	Rendimento (%)
31	2	4	3	56	93	52
32 ^b	2	4	3	53	87	46
33	4	2	3	45	51	23
34	4	8	1	34	6	2
35	4	4	3	47	55	26
36	4	8	3	100	100	100

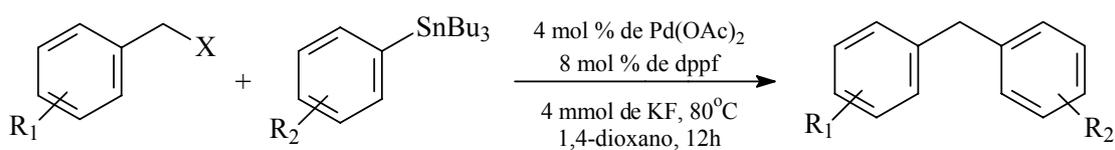
Condições reacionais: 0,25 mmol de cloreto de benzila, 1,5 equiv. de feniltributilestanho, 1 mmol de KF, 3mL de 1,4-dioxano, 80°C. ^b 0,25 mmol de cloreto de benzila, 1,5 equiv. de feniltributilestanho, 0,5 mmol de KF, 3mL de 1,4-dioxano, 80°C. Rendimento determinado por cromatografia gasosa. O padrão interno utilizado foi o undecano.

Foram realizados, ainda, experimentos onde se variou a razão dppf/Pd no sistema (Tabela 5). Apesar de serem obtidos bons valores de seletividade (Testes 31 e 32, com 93 e 87% respectivamente), os valores das conversões e rendimentos para estas reações deixaram a desejar. Estes testes tiveram importância fundamental, pois foi possível vislumbrar a necessidade de utilizar, no sistema em estudo, a quantidade de paládio igual a 4 mol % juntamente com dppf em 8 mol %. Esta razão proporciona ótimos resultados para a obtenção de diarilmetanos.

De acordo com os resultados expostos até aqui, o sistema otimizado constitui-se do acoplamento entre cloreto de benzila e feniltributilestanho catalisador por 4 mol % de Pd(OAc)₂, 8 mol % de dppf, 1 mmol de KF, 80°C, 3h e 1,4-dioxano como solvente.



A partir destes resultados, foi possível obter vários derivados de diarilmetanos onde estes foram isolados e caracterizados através de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-MS), espectrometria de ressonância nuclear magnética de ¹H e ¹³C.



X = Cl, Br

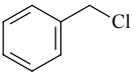
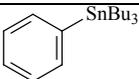
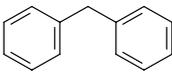
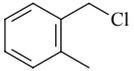
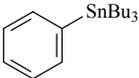
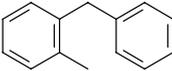
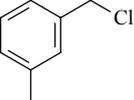
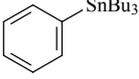
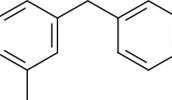
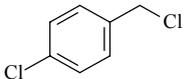
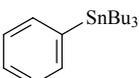
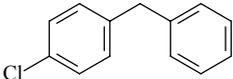
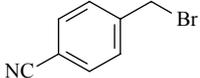
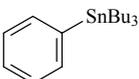
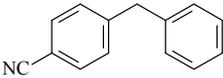
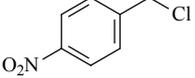
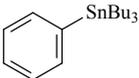
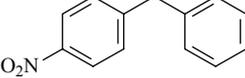
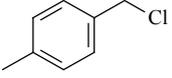
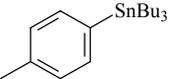
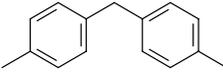
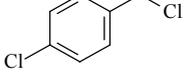
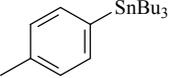
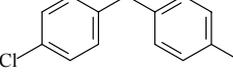
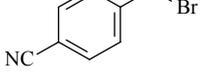
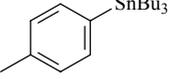
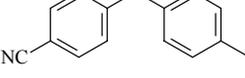
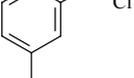
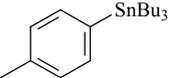
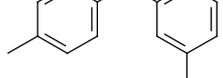
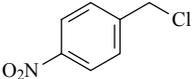
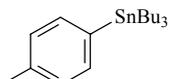
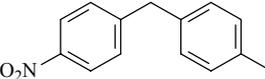
R₁ = H, CH₃, NO₂, CN, Cl

R₂ = H, CH₃

Figura 10. Sistema otimizado para obtenção de diarilmetanos e derivados a partir de reação de acoplamento Stille utilizando dppf como ligante e KF como base.

A Tabela 6 apresenta os diferentes diarilmetanos e seus derivados obtidos com bons e ótimos rendimentos a partir da reação de acoplamento Stille entre diferentes derivados de cloretos e brometos de benzila com feniltributilestanho e *p*-toluiltributilestanho (Testes 37-47).

Tabela 6. Derivados de diarilmetanos obtidos via reação de acoplamento Stille utilizando dppf como ligante e KF como base.

Teste	ArX	R'/SnBu ₃	Diarilmetanos	Rendimento
37				79
38				90
39				71
40				66
41				98
42				93
43				89
44				74
45				96
46				99
47				92

Condições reacionais: 1,0 mmol de cloreto de benzila, 1,5 equiv. de feniltributilestanho, 4 mol % de Pd(OAc)₂, 8 mol % de dppf, 4 mmol de KF, 6mL de 1,4-dioxano, 80°C, 12h.

Os grupos substituintes presentes nos anéis aromáticos nos substratos benzílicos como nos substratos de estanho, principalmente, podem estar influenciando na obtenção do produto de acoplamento.

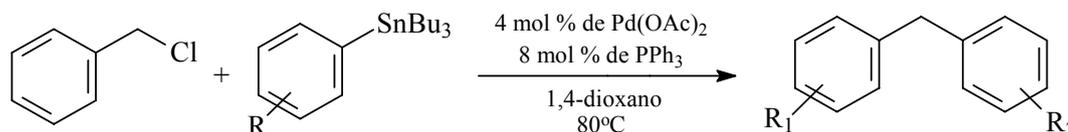
Ao se empregar o *p*-toluiltributilestanho como substrato (Testes 43-47) percebe-se um rendimento maior dos diarilmetanos em relação a estes compostos obtidos a partir do feniltributilestanho (Testes 37-42).

Esta influência pode estar relacionada com a presença de um grupo metila na posição *para* do anel aromático com característica eléto-doadora moderada, contudo para ser verdadeira esta afirmação um estudo de reatividade de grupos substituintes no anel aromático do substrato de estanho como, por exemplo, uma curva de Hammett seria necessária para que fosse esclarecida tal reatividade.

4.2 - Sistema Catalítico para a Reação de Acoplamento Stille sem Utilização de Base

Em contrapartida ao sistema anteriormente otimizado (0,25 mmol de cloreto de benzila, 1,5 equiv. de feniltributilestanho, 4 mol % de Pd(OAc)₂, 8 mol % de dppf, 1 mmol de KF, 3mL de 1,4-dioxano, 80°C, 3h), foi proposto um estudo à parte onde poderão ser obtidos diarilmetanos e seus derivados a partir de reações de acoplamento Stille que não necessitem da utilização de base, para promover o acoplamento entre cloretos de benzila e derivados de feniltributilestanho, e possibilitando que a trifenilfosfina atue como ligante auxiliar.

O objetivo deste novo sistema é ter uma alternativa mais barata de síntese de diarilmetanos onde poderá fazer-se proveito da trifenilfosfina já que esta tem valor comercial é muito mais baixo em relação às demais fosfinas, e a não utilização de base. Testes reacionais foram realizados onde se mantiveram inalteradas algumas condições anteriormente estabelecidas como solvente (1,4-dioxano), temperatura (80°C) e a razão ligante/paládio. O tempo reacional foi aumentado uma vez que a adição de base foi retirada do sistema.



Os resultados apresentados na Tabela 7 (Testes 48-68) mostram que o novo sistema proposto, sem utilização de base, é interessante na medida em que podem ser obtidos bons valores de rendimento e seletividade para os produtos de acoplamento até mesmo quando a quantidade de catalisador utilizada se reduz à metade (2 mol %) da que vinha sendo utilizada anteriormente (Testes 49, 53, 56, 59, 62, 65, 68). O que não é possível observar quando se utiliza dppf sem utilização de base (Teste 51), mesmo utilizando 4 mol % de Pd.

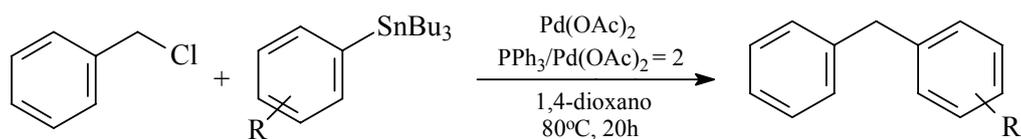


Tabela 7. Reações de acoplamento Stille entre cloreto de benzila e derivados de feniltributilestanho utilizando PPh₃ como ligante sem adição de base.

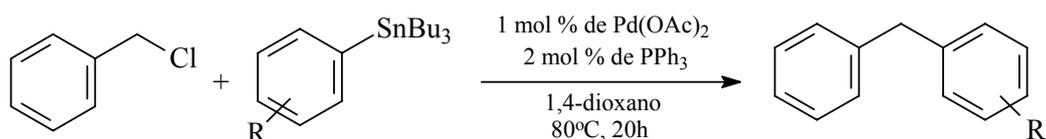
Teste	R	Pd(OAc) ₂ (mol %)	Conversão (%)	Seletividade (%)	Rendimento (%)
48		2	100	100	100
49		4	100	100	100
50 ^c		4	48	50	24
51		2	100	90	90
52		4	100	100	100
53		2	100	95	95
54		4	100	100	100
55		2	100	84	84
56		4	100	100	100
57		2	100	96	96
58		4	100	98	98
59		2	43	91	39
60		4	100	93	93
61		2	52	79	41
62		4	100	86	86

Condições reacionais: 0,25 mmol de cloreto de benzila, 1,5 equiv. de feniltributilestanho, 3mL de 1,4-dioxano, 20h, razão PPh₃/Pd(OAc)₂ igual a 2, 80°C. ^c 0,25 mmol de cloreto de benzila, 1,5 equiv. de feniltributilestanho, 8 mol % de dppf, 80°C, 3mL de 1,4-dioxano, 20h. Rendimento determinado por cromatografia gasosa. O padrão interno utilizado foi o tetradecano.

Nos testes reacionais apresentados na Tabela 7, percebe-se também que em reações onde se utilizam derivados de feniltributilestanho com o substituinte do anel aromático sendo um grupo retirador de densidade eletrônica fraco (-Cl, -F) (Teste 51, 53) ou um grupo doador de densidade eletrônica (-OCH₃, -CH₃) (Teste 55, 57) o rendimento do produto de acoplamento persiste com valores elevados mesmo quando a quantidade de catalisador empregada é reduzida pela metade (2 mol %).

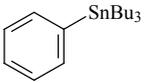
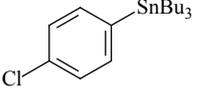
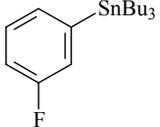
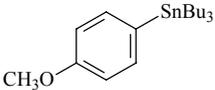
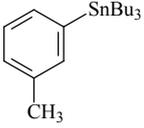
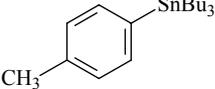
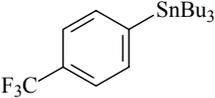
No entanto, quando o substituinte do anel aromático é um grupo retirador de densidade eletrônica forte (-CF₃) o rendimento do produto de acoplamento não resiste à diminuição da quantidade de paládio no sistema (Teste 61).

Entretanto, ao tentar-se realizar testes reacionais diminuindo ainda mais a quantidade de catalisador para 1 mol % de Pd(OAc)₂ (Tabela 8), nota-se que o sistema não responde satisfatoriamente chegando a situações onde o rendimento do produto de acoplamento é nulo (Teste 65, 67, 68). Mesmo que a quantidade de 1 mol % de paládio não seja suficiente para promover o acoplamento, já é de grande valia poder empregar 2 mol % visto que as reações de Stille são sempre realizadas com proporções consideravelmente elevadas de paládio em comparação às demais reações de acoplamento como as reações de Suzuki, por exemplo, que podem ser realizadas com quantidades mínimas de paládio.



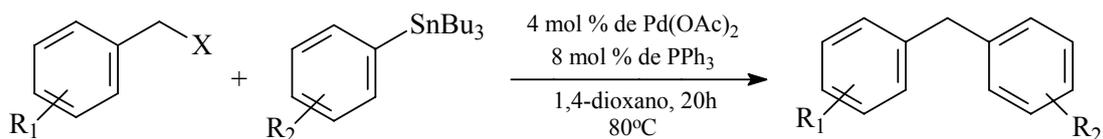
De acordo com os resultados apresentados anteriormente é possível considerar que o sistema proposto para síntese de diarilmetanos utilizando trifenilfosfina em 20h de reação sem utilização de base pode ser considerado como alternativa viável ao sistema composto por dppf e KF como base e em virtude deste propósito, foram sintetizados alguns diarilmetanos a partir destas novas condições reacionais (0,25 mmol de cloreto de benzila, 1,5 equiv. de derivado de feniltributilestanho, 80°C, 3mL de 1,4-dioxano, 20h, razão PPh₃/Pd(OAc)₂ igual a 2).

Tabela 8. Reações de acoplamento Stille em entre cloreto de benzila e derivados de feniltributilestanho utilizando 1 mol % de Pd(OAc)₂ e PPh₃ como ligante sem adição de base.

Teste	R	Conversão (%)	Seletividade (%)	Rendimento (%)
63		31	48	15
64		74	85	63
65		47	0	0
66		29	48	14
67		8	25	2
68		16	0	0
67		10	0	0

Condições reacionais: 0,25 mmol de cloreto de benzila, 1,5 equiv. de feniltributilestanho, 1 mol % de Pd(OAc)₂, 2 mol % de PPh₃, 80°C, 3mL de 1,4-dioxano, 20h. ° 0,25 mmol de cloreto de benzila, 1,5 equiv. de feniltributilestanho, 8 mol % de dppf, 80°C, 3mL de 1,4-dioxano, 20h. Rendimento determinado por cromatografia gasosa. O padrão interno utilizado foi o tetradecano.

Na acima estão ilustrados os diferentes diarilmetanos e derivados obtidos a partir do sistema constituído por derivados de cloretos e brometos de benzila e derivados de feniltributilestanho substituídos com grupos retiradores e doadores de densidade eletrônica do anel aromático. Nos resultados abaixo está ilustrando primeiramente que se pode utilizar um sistema via reação de Stille utilizando a trifenilfosfina como ligante auxiliar e sem adição de base ou aditivo e obter diarilmetanos e derivados com bons rendimentos dos produtos de acoplamento.



X = Cl, Br
 R1 = H, NO₂, CN
 R2 = F, Cl, CF₃, OCH₃

Figura 11. Sistema otimizado para obtenção de diarilmetanos e derivados a partir de reação de acoplamento Stille utilizando PPh₃ como ligante sem adição de base.

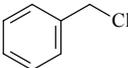
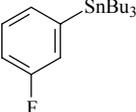
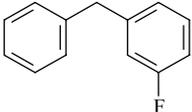
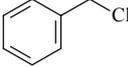
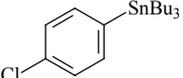
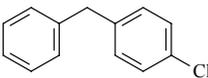
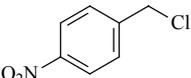
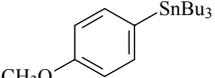
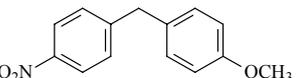
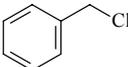
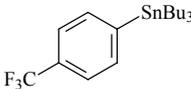
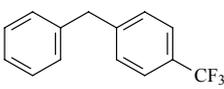
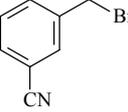
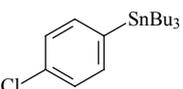
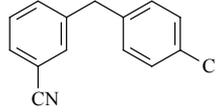
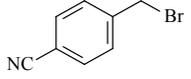
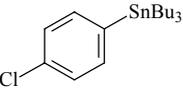
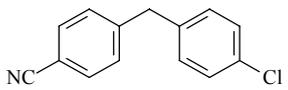
As reações de Stille que ocorreram entre cloretos de benzila e derivados de feniltributilestanho produziram diarilmetanos com rendimentos elevados (68-100%).

É possível notar, entretanto, que o rendimento do produto de acoplamento quando se utiliza o substrato de estanho *p*-trifluórfeniltributilestanho é diminuído em relação aos outros produtos (Teste 73). Uma razão pela qual esse fato ocorre seria pelo alto efeito elétrico-retirador do grupo substituinte do anel aromático do substrato de estanho (-CF₃). Entretanto, esta sugestão é apenas uma especulação na medida em que não foram feitos estudos comparativos de reatividade dos diferentes grupos substituintes do anel aromáticos dos reagentes de estanho.

Além do mais, reações realizadas com brometos de benzila (Testes 74 e 75) apresentam rendimento elevado do produto de acoplamento até mesmo em pouco tempo reacional (Teste 75).

Além disto, a vantagem de se utilizar derivados benzílicos na síntese de diarilmetanos a partir de derivados de feniltributilestanho via reação de Stille está na reatividade destas substâncias frente aos derivados arílicos.

Tabela 9. Derivados de diarilmetanos obtidos a partir de reações de acoplamento Stille utilizando PPh_3 como ligante sem adição de base.

Teste	ArX	RSnBu_3	Diarilmetanos	Rendimento
70				100
71				100
72				94
73				68
74				100
75				100

Condições reacionais: 1,0 mmol de cloreto de benzila, 1,5 equiv. de reagente de estanho, 4 mol % de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 8 mol % de PPh_3 , 6mL de 1,4-dioxano, 80°C, 20h. ° 1,0 mmol de cloreto de benzila, 1,5 equiv. de reagente de estanho, 4 mol % de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 8 mol % de PPh_3 , 6mL de 1,4-dioxano, 80°C, 3h.

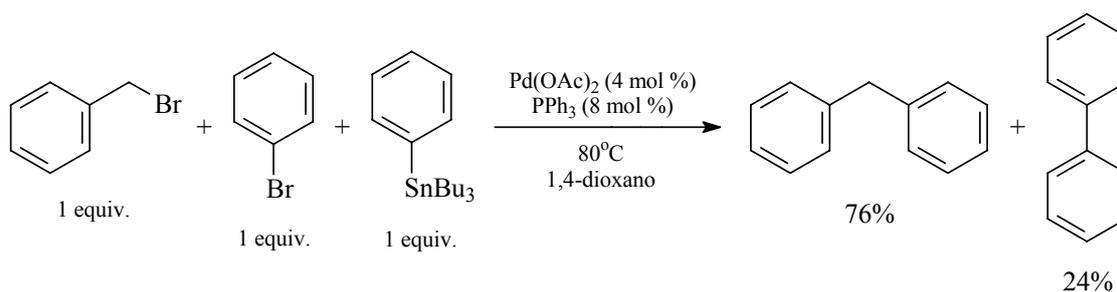


Figura 12. Reação competitiva entre brometo de benzila e bromobenzeno e feniltritbutilestanho.

A reação competitiva entre brometo de benzila e bromobenzeno frente o acoplamento Stille com feniltributilestanho mostra claramente que a reação acontece preferencialmente com substrato benzílico originando o diarilmetano correspondente ao invés da bifenila originária do substrato fenílico.

5. CONCLUSÕES

O acoplamento $C_{sp}^2-C_{sp}^3$ entre cloretos de benzila e derivados de ariltributilestanho, procedente de reações de Stille aqui relatados, é altamente eficiente, geral e seletivo na produção de diarilmetanos.

Estes compostos foram obtidos com bons e ótimos rendimentos (66-100%), além de abrangerem uma grande extensão de derivados de cloretos benzílicos e ariltributilestanho.

Nas reações de Stille foram realizadas sob condições amenas de temperatura (80°C), já que uma temperatura de reação elevada é indesejável do ponto de vista de estabilidade de substratos e compatibilidade grupos funcionais.

Foi possível valer-se da razão de paládio até 2 mol % sem adição de base ou aditivo para promover o acoplamento.

A alta conversão, especialmente seletiva, na síntese de diarilmetanos foi alcançada a partir de um sistema otimizado composto por 2-4 mol % de $Pd(OAc)_2$, 4-8 mol % de ligante fosfina, 4 mmol de KF (nas reações com dppf), 80°C e 1,4-dioxano.

Devido ao sucesso limitado nesta área, acredita-se que este trabalho revele uma nova e significativa dimensão para a reação de Stille.

6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL E MÉTODOS DE ANÁLISE E CARACTERIZAÇÃO

6.1 - Procedimento geral

Todas as reações foram realizadas sob atmosfera de argônio seco, livre de oxigênio e umidade, utilizando técnica de tubo Schlenk. Os solventes utilizados como THF e 1,4-dioxano foram destilados em presença de sódio/benzofenona sob atmosfera de argônio.

As reações de síntese de reagentes de Grignard (brometo de organomagnésio) foram realizadas sob atmosfera de argônio.

As análises cromatográficas foram realizadas em cromatógrafo gasoso HP-5890 com detector de ionização de chama equipado com coluna DB-17 (polifenilmetilsiloxano) (30m x 0,25mm x 0,25 μ m) com H₂ como gás de arraste seguindo as seguintes condições: 100°C durante 1 (um) minuto seguido de rampa de aquecimento de 15°C/min até 250°C permanecendo nesta temperatura durante 9 (nove) minutos com pressão de H₂ de 10 psi.

Os espectros de ¹H e ¹³C foram registrados em espectrômetro Varian XL 200MHz. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em ppm tendo como referência o tetrametilsilano (¹H e ¹³C, $\delta = 0$).

As análises de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas foram obtidas utilizando cromatógrafo Shimadzu CG-17A com coluna DB-17 (polifenilmetilsiloxano) (30m x 0,25mm x 0,25 μ m) utilizando como gás de arraste o He (1,5mL/min) e espectrômetro de massas Shimadzu GCMS-QP5050) operando com impacto eletrônico de 70eV. A temperatura do injetor foi ajustada em 250°C assim como também a temperatura da interface. As condições de análise foram: 100°C durante 1 (um) minuto seguido de rampa de aquecimento de 15°C/min até 250°C permanecendo nesta temperatura durante 9 (nove) minutos com pressão de He de 59 KPa. Os produtos foram qualificados via método de padrão interno.

Método do padrão interno

Para utilizar o método do padrão interno foi necessário a utilização da equação abaixo.

$$n_p = K_p \times (A_p/A_{\text{padrão}}) \times (m_{\text{padrão}}/M_{\text{produto}})$$

n_p : número de mols do produto

K_p : fator de resposta do produto

A_p : área do produto

$A_{\text{padrão}}$: área do padrão

$m_{\text{padrão}}$: massa do padrão

M_{produto} : massa molar do produto

O fator de resposta (K) pode ser calculado teoricamente⁹⁵ através da fórmula:
 $K = (n^\circ \text{ de carbonos efetivos do padrão}/M_{\text{padrão}})/(n^\circ \text{ de carbonos efetivos do produto}/M_p)$.

Determinação Experimental do Fator de Resposta

Foram preparadas três amostras com concentrações diferentes de quantidades conhecidas de produto e padrão interno. Através de análise cromatográfica é possível conhecer o valor das áreas do produto e do padrão. Com os valores das massas e das áreas do produto e do padrão interno traça-se um gráfico relacionando $m_{\text{produto}}/m_{\text{padrão}}$ versus $A_{\text{produto}}/A_{\text{padrão}}$ a fim de determinar o coeficiente angular que é o fator de resposta experimental.

Ao ser obtido o fator de resposta (K) e o número de mols do produto (n), correspondentes aos picos de interesse do cromatograma, é possível, agora, determinar a conversão, o rendimento e a seletividade reacional.

Conversão: quantidade (em mols) do substrato que foi consumido em relação a sua quantidade inicial (em mols).

Rendimento: $\frac{n_s \text{ inicial} - n_s \text{ final}}{n_s \text{ inicial}} \times 100$ quantidade (em mols) do produto obtido em relação à quantidade inicial (em mols) de substrato.

$$\frac{n_{\text{produto}}}{n_s \text{ inicial}} \times 100$$

Seletividade: quantidade de produto obtido em relação à quantidade de substrato consumido (rendimento/conversão).

6.2 - Materiais e Reagentes

Aqui estão listados todos os reagentes e solventes comerciais utilizados para execução deste trabalho.

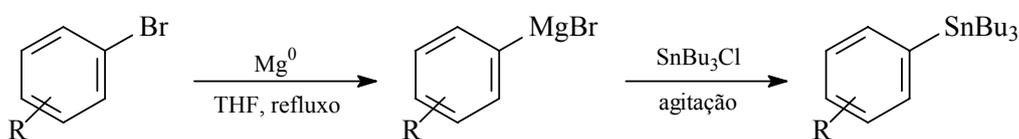
Reagente	Procedência	Grau de Pureza (%)
Acetato de paládio	Aldrich	99
Bicarbonato de sódio	Qell	99
4-bromoanizol	Acros	98
3-bromotolueno	Acros	99
4-bromotolueno	Acros	99
1,2-bis(difenilfosfino)etano	Acros	99
1,3-bis(difenilfosfino)propano	Acros	99
1,4-bis(difenilfosfino)butano	Acros	99
1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno	Alfa-Aezer	99
Bromobenzeno	Acros	99
Brometo de benzila	Acros	98
Brometo de <i>p</i> -bromobenzeno	Acros	98
Brometo de <i>p</i> -clorobenzeno	Acros	99
Brometo de <i>m</i> -flúorbenzeno	Acros	99
Brometo de <i>p</i> -triflúormetilbenzeno	Acros	98
Brometo de <i>m</i> -cianobenzila	Acros	95
Brometo de <i>p</i> -cianobenzila	Acros	98
Cloreto de <i>o</i> -xileno	Acros	99
Cloreto de <i>m</i> -xileno	Acros	96
Cloreto de <i>p</i> -xileno	Acros	+ 99
Cloreto de benzila	Acros	98
Cloreto de <i>p</i> -nitrobenzila	Acros	99
Cloreto de <i>p</i> -clorobenzila	Acros	+ 99
Cloreto de tributilestanho	Acros	95
Fluoreto de céσιο	Acros	99
Fluoreto de potássio	Acros	99
Tetradecano	Acros	99
Triciclohexilfosfina	Merck	99
Trifenilfosfina	Riedel de Haën	98
Tri- <i>o</i> -toluilfosfina	Acros	99
Undecano	Acros	99

Solvente	Procedência	Grau de Pureza (%)
Acetato de etila	Nuclear/Vetec	PA
Clorofórmio deuterado	Acros	99,9
1,4-dioxano	Nuclear/Synth	PA
<i>n</i> -hexano	Nuclear/Quimex	PA
Tetrahidrofurano	Nuclear/Vetec	PA

6.3 - Síntese de reagentes

Procedimento Geral para Preparação dos Compostos Organoestânicos

Compostos ariltriorganoestânicos têm sido extensamente utilizados na síntese orgânica e são preparados normalmente a partir de um haleto arílico, geralmente brometo ou iodeto, apropriado com cloreto de triorganoestanho. São tipicamente preparados a partir da reação de transmetalização do composto metal-arila [metal = Mg (reagente de Grignard), Na, Li] com R_3SnCl ($R = Me, Bu$).



Em um típico procedimento, o cloreto de tributilestanho foi adicionado lentamente em quantidade estequiométrica ao reagente de Grignard (brometo de organomagnésio) a $0^\circ C$ com auxílio de seringa. A reação ficou sob agitação vigorosa em temperatura ambiente durante 12h. Após, a mistura foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (2 x 40mL) e seca com sulfato de magnésio anidro. O solvente foi retirado com pressão reduzida e o produto bruto foi purificado com destilação horizontal a vácuo. O produto final é um líquido incolor.

Os compostos organoestânicos foram caracterizados através de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas (CG-MS), espectrometria de ressonância nuclear magnética de 1H e ^{13}C .

6.4 - Caracterização dos reagentes de estanho

feniltributilestanho: Líquido incolor.

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃): δ 7,1-6,6 (m, 5H); δ 1,2-0,9 (m, 6H); δ 0,9-0,7 (m, 6H); δ 0,7-0,4 (m, 6H); δ 0,4-0,2 (t, 9H).

p-cloro-feniltributilestanho: Líquido incolor.

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃): δ 7,5-7,2 (m, 4H); δ 1,6-1,4 (m, 6H); δ 1,4-1,2 (m, 6H); δ 1,1-1,0 (m, 6H); δ 1,0-0,8 (t, 9H).

m-flúor-feniltributilestanho: Líquido incolor.

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃): δ 7,4-7,1 (m, 3H); δ 7,0-6,9 (m, 1H); δ 1,7-1,5 (m, 6H); δ 1,5-1,2 (m, 6H); δ 1,1-1,0 (m, 6H); δ 1,0-0,8 (t, 9H).

m-toluiltributilestanho: Líquido incolor.

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃): δ 7,4-7,2 (m, 2H); δ 7,1-7,0 (m, 2H); δ 2,3 (s, 3H); δ 1,6-1,4 (m, 6H); δ 1,4-1,2 (m, 6H); δ 1,1-1,0 (m, 6H); δ 1,0-0,8 (t, 9H).

p-toluiltributilestanho: Líquido incolor.

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃): δ 7,3 (d, 2H); 7,1 (d, 2H); δ 2,3 (s, 3H); δ 1,7-1,5 (m, 6H); δ 1,5-1,1 (m, 6H); δ 1,1-1,0 (m, 6H); δ 1,0-0,8 (t, 9H).

p-metóxfeniltributilestanho: Líquido incolor.

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃): δ 7,6 (d, 2H); 7,1 (d, 2H); δ 4,0 (s, 3H); δ 1,8-1,7 (m, 6H); δ 1,6-1,5 (m, 6H); δ 1,4-1,3 (m, 6H); δ 1,2-1,1 (t, 9H).

RMN ¹³C (50,31MHz, CDCl₃): δ 159,7; δ 137,4; δ 113,8; δ 54,8; δ 29,1; δ 27,4; δ 13,7; δ 9,5.

***p*-trifluórmetil-feniltributilestanho:** Líquido incolor.

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃): δ 7,9-7,7 (m, 4H); δ 1,9-1,7 (m, 6H); δ 1,7-1,5 (m, 6H); δ 1,5-1,3 (m, 6H); δ 1,3-1,1 (m, 9H).

RMN ¹³C (50,31MHz, CDCl₃): δ 145,2; δ 139,9; δ 129,2; δ 128,9; δ 128,6; δ 127,6; δ 126,5; δ 125,4; δ 122,5; δ 41,7.

Procedimento Geral para as Reações de Acoplamento Stille

Em um tubo Schlenk foram adicionados 0,25 mmol de substrato benzílico, 1,5 equiv. de reagente de estanho, 1 mmol de fluoreto de potássio seco, 0,01 mmol de acetato de paládio, 0,02 mmol de ligante fosfina (trifenilfosfina ou 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) e 3mL de 1,4-dioxano. A reação foi mantida sob agitação com auxílio de barra magnética e temperatura mantida a 80°C por 3h ou 20h com auxílio de termostato acoplado à chapa de aquecimento com banho de óleo de silicone.

Para isolar produtos, as reações foram realizadas em escala maior: 1,0 mmol de substrato benzílico, 1,5 mmol de substrato de estanho, 4 mmol de fluoreto de potássio (quando necessário), 4 mol % de acetato de paládio, 8 mol % de ligante fosfina (trifenilfosfina ou 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno), 6mL de 1,4-dioxano, 80°C, 12h ou 20h.

Os diarilmetanos obtidos foram isolados a partir de coluna cromatográfica onde o solvente utilizado foi hexano para os diarilmetanos apolares e mistura de hexano e acetato de etila em uma razão de 9 de hexano para 1 de acetato de etila quando esses apresentavam alguma polaridade.

6.5 - Caracterização dos diarilmetanos

difenilmetano: Líquido incolor.

GC-MS (IE, 70eV) m/z (%): 168 (100, M*), 82 (31), 153 (29), 65 (18), 51 (19), 77 (5).

RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3): δ 7,3-7,1 (m, 10H); δ 4,0 (s, 2H).

RMN de ^{13}C (50,31MHz, CDCl_3): δ 141,1; δ 128,9; δ 128,4; δ 126,1; δ 41,9.

o-toluil-fenilmetano: Líquido incolor.

GC-MS (IE, 70eV) m/z (%): 167 (100), 182 (64, M*), 104 (58), 89 (29), 65 (21), 152 (19), 51 (18), 115 (8), 128 (7).

RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3): δ 7,4-7,0 (m, 9H); δ 4,0 (s, 2H); δ 2,2 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (50,31MHz, CDCl_3): δ 140,6; δ 139,0; δ 136,6; δ 130,2; δ 129,9; δ 128,7; δ 128,4; δ 126,4; 126,1; δ 126,0; δ 125,9; δ 39,4; δ 19,7.

m-toluil-fenilmetano: Líquido incolor.

GC-MS (IE, 70eV) m/z (%): 181 (100), 196 (90, M*), 165 (43), 77 (20), 89 (19), 51 (16), 104 (14).

RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3): δ 7,3-6,9 (m, 9H); δ 3,9 (s, 2H); δ 2,3 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (50,31MHz, CDCl_3): δ 141,2; δ 141,0; δ 138,0; δ 129,7; δ 129,2; δ 128,9; δ 128,4; δ 128,3; 126,8; δ 126,0; δ 41,9; δ 21,4.

p-toluil-fenilmetano: Líquido incolor.

GC-MS (IE, 70eV) m/z (%): 167 (100), 182 (62, M*), 165 (38), 89 (14), 51 (12), 77 (11), 104 (8).

RMN de ^{13}C (50,31MHz, CDCl_3): δ 141,4; δ 138,0; δ 135,50; δ 129,1; δ 128,8; δ 128,7; δ 128,4; δ 125,9; δ 41,5; δ 21.

m,p'-ditoluilmetano: Líquido incolor.

GC-MS (IE, 70eV) m/z (%): 181 (100), 196 (58, M*), 165 (42), 104 (40), 77 (33), 89 (24).

RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3): δ 7,2-6,9 (m, 8H); δ 4,1 (s, 2H); δ 2,3 (s, 3H).

***p,p'*-ditoluilmetano:** Líquido incolor.

GC-MS (IE, 70eV) m/z (%): 181 (100, M*), 196 (60), 165 (43), 166 (29), 104 (23), 96 (21), 76 (20).

RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3): δ 7,1 (s, 8H); δ 3,9 (s, 2H); δ 2,3 (s, 6H).

RMN de ^{13}C (50,31MHz, CDCl_3): δ 138,8; δ 135,4; δ 129,1; δ 128,7; δ 41,0; δ 20,9.

***p*-nitrofenil-*p'*-toluilmetano:** Líquido amarelo.

GC-MS (IE, 70eV) m/z (%): 227 (100, M*), 165 (97), 77 (77), 212 (52), 89 (46), 107 (44), 63 (30).

RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3): δ 8,1 (d, 4H); δ 7,4-7,0 (m, 4H); δ 4,0 (s, 2H); δ 2,3 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (50,31MHz, CDCl_3): δ 149,2; δ 146,4; δ 136,3; δ 136,1; δ 129,5; δ 129,4; δ 128,8; δ 123,7; δ 41,3; δ 20,9.

***p*-cianofenil-fenilmetano:** Líquido marrom.

GC-MS (IE, 70eV) m/z (%): 193 (100, M*), 82 (32), 165 (31), 51 (19), 65 (14), 95 (10).

RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3): δ 7,6-7,1 (m, 9H); δ 5,3 (s, 2H); δ 4,0 (s, 2H).

RMN de ^{13}C (50,31MHz, CDCl_3): δ 146,7; δ 139,3; δ 132,3; δ 129,6; δ 128,9; δ 128,7; δ 126,6; δ 118,9; 109,9; δ 41,9.

***p*-clorofenil-fenilmetano:** Líquido incolor.

GC-MS (IE, 70eV) m/z (%): 202 (33, M*), 167 (100), 165 (47), 152 (19), 139 (4), 123 (3), 115 (4), 99 (3), 82 (60), 63 (15).

RMN de ^1H (200MHz, CDCl_3): δ 7,4-7,1 (m, 9H); δ 5,3 (s, 2H); δ 3,9 (s, 2H).

RMN de ^{13}C (50,31MHz, CDCl_3): δ 140,5; δ 139,6; δ 131,8; δ 130,2; δ 128,8; δ 128,5; δ 126,3; δ 41,2.

***m*-flúorfenil-fenilmetano:** Líquido incolor.

GC-MS (IE, 70eV) m/z (%): 186 (100, M*), 165 (67), 91 (27), 51 (26).

RMN de ¹H (200MHz, CDCl₃): δ 7,4-6,8 (m, 9H); δ 4,0 (s, 2H).

RMN de ¹³C (50,31MHz, CDCl₃): δ 164,6; δ 161,3; δ 143,7; δ 143,6; δ 140,3; δ 129,9; δ 129,7; δ 128,9; δ 128,6; δ 126,3; δ 124,5; δ 124,4; δ 115,9; 115,6; δ 113,1; δ 112,8; δ 41,6; δ 41,5.

***p*-triflúormetilfenil-fenilmetano:** Líquido incolor.

GC-MS (IE, 70eV) m/z (%): 167 (100), 236 (69, M*), 91 (30), 152 (23), 51 (20), 65 (11).

RMN de ¹H (200MHz, CDCl₃): δ 7,8-7,1 (m, 9H); δ 4,0 (s, 2H).

RMN de ¹³C (50,31MHz, CDCl₃): δ 145,2; δ 139,9; δ 129,2; δ 128,9; δ 128,6; δ 128,4; δ 128,3; δ 126,5; δ 125,9; δ 125,5; δ 125,4; δ 125,3; δ 125,2; δ 122,5; δ 41,7.

***p*-metóxfenil-*p'*-nitrofenilmetano:** Líquido amarelo.

GC-MS (IE, 70eV) m/z (%): 243 (100, M*), 121 (88), 153 (52), 165 (37), 77 (43), 197 (24), 181 (14).

RMN de ¹H (200MHz, CDCl₃): δ 8,2 (d, 2H); 7,3 (d, 2H); δ 7,1 (d, 2H), δ 6,8 (d, 2H), δ 4,0 (s, 2H), δ 3,8 (d, 3H).

RMN de ¹³C (50,31MHz, CDCl₃): δ 158,4; δ 149,4; δ 146,4; δ 131,2; δ 129,9; δ 123,7; δ 114,2; δ 55,3; δ 40,8.

***m*-cianofenil-*p'*-clorofenilmetano:** sólido branco.

GC-MS (IE, 70eV) m/z (%): 192 (100), 227 (44, M*), 165 (36), 63 (17).

RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃): δ 7,6-7,0 (m, 8H); δ 4,0 (s, 2H).

RMN de ¹³C (50,31MHz, CDCl₃): δ 141,9; δ 137,8; δ 132,5; δ 133,3; δ 132,2; δ 130,2; δ 130,1; δ 129,3; δ 128,8; δ 118,7; δ 112,6; δ 40,6.

***p*-clorofenil-*p*'-toluilmetano:** Líquido incolor.

GC-MS (IE, 70eV) m/z (%): 181 (100), 165 (86), 89 (85), 216 (69, M*), 201 (48), 63 (30), 77 (22), 151 (8).

RMN de ¹H (200MHz, CDCl₃): δ 7,6-7,4 (m, 2H); δ 7,3-7,2 (m, 2H); δ 7,2-7,0 (m, 4H); δ 3,9 (s, 2H); δ 2,3 (s, 3H).

RMN de ¹³C (50,31MHz, CDCl₃): δ 139,9; δ 137,5; δ 135,8; δ 131,7; δ 130,2; δ 129,2; δ 128,7; δ 128,5; δ 40,9; δ 21,0.

***p*-nitrofenil-fenilmetano:** Líquido amarelo.

GC-MS (IE, 70eV) m/z (%): 164 (100), 213 (85, M*), 82 (52), 152 (48), 77 (4), 44 (3), 107 (40), 196 (14).

RMN de ¹H (200MHz, CDCl₃): δ 8,2-8,0 (t, 2H); δ 7,4-7,2 (t, 2H); δ 7,2-7,0 (m, 5H); δ 4,0 (s, 2H).

RMN de ¹³C (50,31MHz, CDCl₃): δ 148,8; δ 145,9; δ 139,1; δ 129,7; δ 129,6; δ 128,9; δ 128,7; δ 126,7; δ 41,6.

***p*-cianofenil-*p*'-toluilmetano:** Líquido marrom.

RMN de ¹H (200MHz, CDCl₃): δ 7,6-7,5 (d, 2H); δ 7,3-7,2 (d, 2H); δ 7,2-7,0 (m, 2H).

RMN de ¹³C (50,31MHz, CDCl₃): δ 147,0; δ 136,2; δ 136,1; δ 132,2; δ 129,5; δ 129,4; δ 128,8; δ 119,0; δ 109,8; δ 41,5; δ 21,0.

7. REFERÊNCIAS

-
1. Tiberghien, A. C.; Hagan, D.; Howard, P. W.; Thurston, D. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5041.
 2. Wolf, C.; Lerebours, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7551.
 3. Smith, Amos B.; Razler, T. M.; Pettit, G. R.; Chapuis, Jean-Charles *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4403.
 4. Vaz, B.; Alvarez, R.; de Lera, A. R. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5040.
 5. Suzuki, A.; Miyaura, N. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
 6. Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263.
 7. Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.
 8. Heck, R. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 142.
 9. a) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.
b) Yamamura, M.; Moritani, I.; Murahashi, S.-I. *J. Org. Chem.* **1975**, *91*, C39.
c) Sekiya, A.; Ishikawa, N. *J. Org. Chem.* **1976**, *118*, 349.
 10. Negishi, E. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340. b) Negishi, E.; Qian, M.; Zeng, F.; Anastasia, L.; Babinsk, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1597.
 11. a) Kosugi, M.; Tanji, T.; Tanaka, Y.; Yoshida, A.; Fugami, K.; Kameyama, M.; Migita, T. *J. Org. Chem.* **1996**, *508*, 255. b) Nakamura, T.; Kinoshita, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3165.
 12. Labadie, J. W.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6129.
 13. Quéron, E.; Lett, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4539.
 14. a) Kosugi, M.; Sasazawa, K.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 301.
b) Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.* **1977**, 1423.
 15. Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636.
 16. Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033.
 17. Piers, E.; Friesen, R. W.; Keay, B. A. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 4555.
 18. Farina V., Krishnan B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585.
 19. Casado, A. L.; Espinet, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8978.
 20. Smith, A. B.; Razler, T. M.; Pettit, G. R.; Chapuis, Jean-Charles *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4403.
 21. Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T. *J. Organomet. Chem.* **1977**, *129*, C36.
 22. Azarian, D.; Dua, S. S.; Eaborn, C.; Walton, D. R. M. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *117*, C55.

-
23. a) Trost, B.M.; Keinan, E. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2591. b) Trost, B.M.; Keinan, E. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2595.
24. Nair, V.; Turner, G. A.; Chamberlain, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7223.
25. a) Crisp, G. T.; Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7500. b) Scott, W. J.; Crisp, G. T.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4630.
26. Stille, J. K. *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504.
27. a) Farina, V.; Baker, S. R.; Benigni, D.; Sapino Jr., C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5739. b) Farina, V.; Baker, S. R.; Sapino Jr., C. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6043. c) Farina, V.; Krishnan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9585. d) Farina, V.; Krishnan, B.; Marshall, D. R.; Roth, G. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5434.
28. Anderson, J. C.; Namli, H.; Roberts, C. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15123.
29. Li, Jin-Heng; Liang, Yun; Xie, Ye-Xiang *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7289.
30. Champouret, Y. D. M.; Chaggar, R. K.; Dadhiwala, I.; Fawcett, J.; Solan, G. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 79.
31. Pabst, G. R. Sauer, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5067.
32. Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L.S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905.
33. Schmitz, W. D.; Romo, D. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 4857
34. Lerebours, R.; Camacho-Soto, A.; Wolf, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8601.
35. Calò, V.; Nacci, A.; Monopoli, A.; Montingelli, F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6040.
36. Kim, Won-Suk; Kim, Hyung-Jin; Cho, Cheon-Gyu *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14288.
37. Littke, A. F.; Schwarz, L.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6343.
38. Handy, S.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 233.
39. Casado, A. L.; Espinet, P. *Organometallics* **1998**, *17*, 954.
40. Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009.
41. Mateo, C.; Fernández-Rivas, C.; Cárdenas, D. J.; Echavarren, A. M. *Organometallics* **1998**, *17*, 3661.
42. Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3962.
43. Espinet, P.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4704.
44. van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N. H.; Dierkes, P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741.
45. Álvarez, R.; Faza, O. N.; López, C. S.; de Lera, Á. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 35.

-
46. Casado, A. L.; Espinet, P.; Gallego, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11771.
47. Hegedus, L. S.; Lipschutz, B. H.; Marshall, J. A.; Nakamura, E.; Negishi, E.; Reetz, M. T.; Schlosser, M.; Semmelharc, M. F.; Smith, K.; Yamamoto, H. *Organometallics in Synthesis A Manual*, 2nd ed., New York: John Wiley, **2002**.
48. Kohara, T.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A. *J. Org. Chem.* **1980**, *192*, 265.
49. a) Tiberghien, A. C.; Hagan, D.; Howard, P. W.; Thurston, D. E. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 5041. b) Nicolaou, K. C.; Chakraborty, T. K.; Piscopio, A. D.; Minowa, N.; Bertinato, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4419.
50. Motozaki, T.; Sawamura, K.; Suzuki, A.; Yoshida, K.; Ueki, T.; Ohara, A.; Munakata, R.; Takao, Ken-ichi; Tadano, Kin-ichi *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2265.
51. Dominguez, B.; Iglesias, B.; de Lera, A. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 15071.
52. Blomhoff, R.; Green, M. H.; Berg, T.; Norum, K. R. *Science* **1990**, *250*, 399.
53. Petkovich, M.; Brand, N. J.; Krust, A.; Chambon, P. *Nature* **1987**, *330*, 444.
b) Giguère, V.; Ong, E. S.; Segui, P.; Evans, R. M. *Nature* **1987**, *330*, 624.
c) Mangelsdorf, D. J.; Ong, E. S.; Dyck, J. A.; Evans, R. M. *Nature* **1990**, *345*, 224.
54. Shao, J.; Panek, J. S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3083.
55. Achab, S.; Velay, L. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2627.
56. Sugiyama, H.; Yokokawa, F.; Shioiri, T. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2149.
57. Alcaraz, L.; Macdonald, G.; Ragot, J.; Lewis, N. J. Taylor, R. J. K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3707.
58. Nicolaou, K. C.; Chakraborty, T. K.; Piscopio, A. D.; Minowa, N.; Bertinato, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4419.
59. Fuwa, H.; Kainuma, N.; Tachibana, K.; Sasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14983.
60. Kadota, I.; Takamura, H.; Sato, K.; Ohno, A.; Matsuda, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 46.
61. Marshall, J. A.; Adams, N. D. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 733.
62. Guillier, F.; Nivoliers, F.; Marasais, F.; Quéguiner, G.; Siddiqui, M. A.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 292.
63. Jones, C. D.; Winter, M. A.; Hirsch, K. S.; Stamm, N.; Taylor, H. M.; Holden, H. E.; Davenport, J. D.; Krumkalns, E. V.; Suhr, R. G. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 416.
64. a) Stanchev, S.; Rakovska, R.; Berova, N.; Snatzke, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 183. b) Ku, Y.-Y.; Patel, R. P.; Sawick, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1949.

-
- c) Prat, L.; Mojovic, L.; Levacher, V.; Dupas, G.; Queguines, G.; Bourguignon, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2509. d) Rische, T.; Eilbracht, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1915.
65. Kainuma, M.; Kasuga, Jun-ichi; Hosoda, S.; Wakabayashi, Ken-ichi; Tanatani, A.; Nagasawa, K.; Miyachi, H.; Makishimac, M.; Hashimoto, Y. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16*, 3213.
66. a) Rische, T.; Eilbracht, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1915. b) Ku, Y.-Y.; Patel, R. P.; Sawick, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1949.
67. de Lang, R.-J.; van Hooijdonk, M. J. C. M.; Brandsma, L.; Kramer, H.; Seinen, W. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2953.
68. Graffner-Nordberg, M.; Kolmodin, K.; Åqvist, J.; Queener, S. F.; Hallberg, A. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2391.
69. Rose, C.; Vtoraya, O.; Pluzanskac, A.; Davidson, N.; Gershanovich, M.; Thomas, R.; Johnson, S.; Caicedo, J. J.; Gervasio, H.; Manikhas, G.; Ayed, F. B.; Burdette-Radoux, S.; Chaudri-Ross, H. A.; Lang, R. *European Journal of Cancer* **2003**, *39*, 2318.
70. Ma, J. C.; Dougherty, D. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303.
71. a) Bruno, J. G.; Chang, M. N.; Choi-Sledeski, Y. M.; Green, D. M.; MaGarry, D. G.; Regan, J. R.; Volz, F. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5174. b) Wilkinson, J. A.; Rossington, S. B.; Leonard, J.; Hussain, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5481.
72. Brown, H. C.; Pearsall, H. W.; Eddy, L. P.; Wallace, W. J.; Grayson, M.; Nelson, K. L. *Industrial and Engineering Chemistry* **1953**, *5*, 1462.
73. Chalen, L.; Doucet, H.; Santelli, M. *Synlett* **2003**, *11*, 1663.
74. Negishi, Ei-ichi; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821.
75. Nobre, S. M.; Monteiro, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8225.
76. Langle, S.; Abarbri, M.; Duchêne, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9255.
77. McLaughlin, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4875.
78. Kuwano, R.; Yokogi, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 945.
79. Bandgar, B. P.; Bettigeri, S. V.; Phopase, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6959.
80. Park, S. Y.; Kang, M.; Yie, J. E.; Kimb, J. M.; Lee, Ik-Mo *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2849.
81. Crawforth, C. M.; Burling, S.; Fairlamb, I. S.; Kapdi, A. R.; Taylor, R. J. K.; Whitwood, A. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9736.
82. Bao, M.; Nakamura, H. Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 759.

-
83. Su, W.; Urgaonkar, S.; Verkade, J. G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1421.
84. Itami, K.; Mineno, M.; Kamei, T.; Yoshida, Jun-ichi *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3635.
85. a) Vedejs, E.; Haight, A. R.; Moss, W. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6556.
b) Farina, V. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 73. c) Fouquet, E.; Pereyre, M.; Rodriguez, A. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5242.
86. a) Herve, A.; Rodriguez, A. L.; Fouquet, E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1953.
b) García-Martínez, A.; Barcina, J. O.; Heras, M. R. C.; Cerezo, À. F. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1377. c) Fouquet, E.; Pereyre, M.; Rodriguez, A. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5242.
87. Mazzola Jr., R. D.; Giese, S.; Benson, C. L., West, F. G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 220.
88. McKean, D. R.; Parrinello, G.; Renaldo, A. F.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 422.
89. Tao, B.; Boykin, D. W. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4330.
90. Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.
91. a) Quayle, P.; Wang, J.; Xu, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 485. b) Limmert, M. E.; Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9364. c) Andersen, N. G.; Keay, B. A. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 997.
92. a) Mann, G.; Baranano, D.; Hartwig, J. F.; Rheingold, A. L.; Guzei, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9205. b) Marcone, J. E.; Moloy, K. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8527.
93. van Haaren, R. J.; Goubitz, K.; Fraanje, J.; van Strijdonck, G. P. F.; Oevering, H.; Coussens, B.; Reek, J. N. H.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 3363.
94. Calhorda, J. S.; Brown, J. M.; Cooley, N. A. *Organometallics* **1991**, *10*, 1431.
95. Tranchat, J. *Manuel Pratique de Chromatographic in Phase Gaseuse*. Masson: Paris, **1982**.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)