



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais

REAÇÕES DE HECK EM MEIO AQUOSO CONTENDO

2-HIDROXIPROPIL- α E β -CICLODEXTRINAS

Jaqueline Dias Senra

Orientadores: Prof. Dr. Octavio Augusto Ceva Antunes

Profa. Dra. Lúcia Cruz de Sequeira Aguiar

Rio de Janeiro

Abril de 2008

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.



UFRJ

REAÇÕES DE HECK EM MEIO AQUOSO CONTENDO

2-HIDROXIPROPIL- α E β -CICLODEXTRINAS

Jaqueline Dias Senra

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química de Produtos Naturais do Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientadores: Prof. Dr. Octavio Augusto Ceva Antunes
Prof. Dra. Lúcia Cruz de Sequeira Aguiar

Rio de Janeiro
Abril de 2008



NÚCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS

Bloco H, CCS, 21941-590, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ

Tel./Fax (021) 2562-6791 / 2562-6512 e-mail: posgrad@nppn.ufrj.br



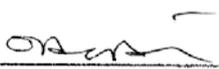
**“Reações de Heck em Meio Aquoso Contendo
2-Hidroxiopropil- α e β -Ciclodextrinas”**

JAQUELINE DIAS SENRA
(Autora)

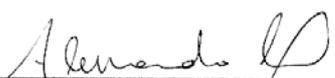
Octavio Augusto Ceva Antunes e Lúcia Cruz de Sequeira Aguiar
(Orientadores)

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Química de Produtos Naturais, do Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências.

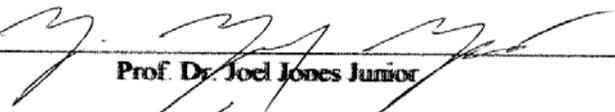
Aprovada por:



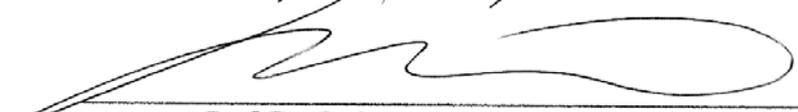
Presidente, Prof. Dr. Octavio Augusto Ceva Antunes



Prof. Dr. Alessandro Bolis Costa Simas



Prof. Dr. Joel Jones Junior



Prof. Dr. Carlos Magno Rocha Ribeiro

Rio de Janeiro
Abril/2008

Ficha Catalográfica

Senra, Jaqueline Dias.

Reações de Heck em meio aquoso contendo 2-hidroxiopropil- α e β -ciclodextrinas/ Jaqueline Dias Senra.- Rio de Janeiro: UFRJ/NPPN, 2008.
xvi, 148f. il.; 31 cm.

Orientadores : Octavio Augusto Ceva Antunes e Lúcia Cruz de Sequeira Aguiar.

Dissertação (mestrado) – UFRJ/ NPPN/ Programa de Pós-graduação em Química de Produtos Naturais, 2008.

Referências Bibliográficas: f. 129-143.

1. Reações de Heck. 2. Ciclodextrinas. I. Antunes, Octavio Augusto Ceva. II. Aguiar, Lucia Cruz de Sequeira. III. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Programa de Pós-graduação em Química de Produtos Naturais. IV. Título.

**“A sabedoria sem a Ciência é apenas a sombra de uma perfeição que não atingiremos”
(Immanuel Kant)**

Agradecimentos

A Deus.

Aos meus pais, Dagmar e Francisco, por toda a dedicação, amor e incentivo ao longo desses anos.

Ao meu irmão André Vinícius, pelo companheirismo, bom humor e pela sua visão sempre muito crítica em relação a várias questões da vida.

Ao meu querido Luiz Fernando, por tantas coisas boas que eu não saberia expressar em palavras.

Aos meus orientadores Octavio e Lúcia. Ao Octavio, agradeço por muitas razões. Especialmente, pela confiança, ensinamentos, grandes idéias e pelo privilégio de ser sua aluna desde a iniciação científica. À Lúcia, não só pelas boas sugestões ao trabalho, mas pelo carinho, boa vontade e por ter a certeza de que tenho bem mais que uma orientadora.

À todos os colegas com quem convivi no laboratório 641 (inclusive os colegas do passado) que, direta ou indiretamente, contribuíram para este trabalho. Especialmente, agradeço à pós-doc Andréa pela participação sempre presente neste trabalho e pelo carinho e amizade. E, também, aos queridos, Aline Viana, Tatiana, Aires, Gisele Silva, Ana Cláudia, Luiz Cláudio, Nakédia, Paulo, Gabriel, Zé, Gizelda, Heiddy e Ricardo Valdés. Aos colegas do lab. H1-029, Gil, Marcela e Bruno.

Aos meus professores. Todos eles foram importantes para a minha formação e trajetória, mas não posso deixar de mencionar os professores Warner Bruce Kover, que contribuiu para o meu interesse pela Química Orgânica, e Rosa Cristina Peres, minha primeira orientadora acadêmica.

Aos amigos, Cíntia Nery, Alessandra Maciel, Willians Couto, Elizabeth Guimarães e Elisabeth Teixeira.

Aos colegas de pós, Daniel Vieira, Talita, Fábio, Luíza, Shaft, Osman e Tarcísio pelos momentos de descontração e sufoco.

Ao Prof. Pierre Esteves, pelo uso do CGAR-EM

Ao Prof. Paulo Bisch e à MSc. Letícia Lery, pela análise de MALDI-TOF-MS.

À Profa Verônica Calado, pelas análises de TGA.

À secretária do NPPN, Marinéa, pela dedicação e boa vontade.

À CAPES, pelo auxílio financeiro.

SUMÁRIO

Lista de Siglas e Abreviaturas	v
Índice de Esquemas	vi
Índice de Figuras	vii
Índice de Tabelas	xii
Resumo	xiii
Abstract	xv
Capítulo 1 – Introdução	1
1.1 – Reações de acoplamento carbono-carbono.....	4
1.2 – A Reação de Heck.....	6
1.2.1 – Abordagem mecanística.....	7
1.2.2 – Metodologias sintéticas usuais: avanços e limitações.....	14
1.2.3 – Estratégias metodológicas em meio aquoso.....	19
1.3 – Ciclodextrinas.....	24
1.3.1 – Catálise supramolecular: uma breve inserção.....	27
1.3.2 – Aplicações de sistemas a base de CDs em catálise organometálica em fase aquosa.....	29
Capítulo 2 – Objetivo	32
Capítulo 3 – Resultados e Discussão	35
3.1 – Desenvolvimento de metodologias para reações de Heck em meio aquoso contendo ciclodextrinas hidroxipropiladas.....	35

3.1.1 – Breve análise univariada – Síntese do (<i>E</i>)-Cinamato de metila (17) como reação modelo.....	35
3.1.1.1 – Estudo do sistema solvente.....	36
3.1.1.2 – Estudo da razão α -HPCD/substrato.....	39
3.1.1.3 – Efeito da fonte de paládio.....	40
3.1.1.4 – Reciclo do meio aquoso.....	46
3.1.2 – Conclusões parciais acerca do estudo com o sistema modelo.....	47
3.1.3 – Síntese e caracterização do novo catalisador Pd ^{II} - α -HPCD.....	48
3.1.3.1 – Análise por MALDI-TOF-MS.....	50
3.1.3.2 – Análises por FT-IR.....	51
3.1.3.3 – Análises por TGA.....	53
3.1.4 – Testes preliminares com o novo complexo Pd ^{II} - α -HPCD.....	54
3.2 – Reações de Heck em meio aquoso usando sistemas a base de α -HPCD.....	57
3.2.1 – Reações com acrilato de metila (16).....	57
3.2.1.1- Caracterização estrutural dos ésteres cinâmicos (17 , 29 , 31 , 36).....	62
3.2.2 – Reações com estireno (26).....	66
3.2.2.1 – Caracterização estrutural dos estilbenos (27 , 38 e 39).....	71
3.2.3 – Reações com acrilonitrila (41).....	76
3.2.3.1 – Caracterização estrutural das cinamonitrilas e hidrocinamonitrilas (42 , 43 e 45).....	82
Capítulo 4 – Considerações Finais.....	85
Capítulo 5 – Parte Experimental.....	87
5.1 – Materiais e métodos.....	87

5.2 – Síntese do novo catalisador Pd ^{II} - α -HPCD.....	89
5.3 – Procedimento geral para as reações de Heck em meio aquoso.....	90
5.3.1 – Síntese do (<i>E</i>)-Cinamato de metila (17) – Reação modelo.....	91
5.3.1.1 – Reações em H ₂ O/DMF.....	91
5.3.1.2 – Reações em H ₂ O/EtOH.....	93
5.3.2 – Síntese do (<i>E</i>)-Estilbeno (27).....	96
5.3.2.1 – Reações em H ₂ O/DMF.....	96
5.3.2.2 – Reações em H ₂ O/EtOH.....	97
5.3.3 – Síntese da Cinamonitrila (42).....	100
5.3.3.1 – Reações em H ₂ O/DMF.....	100
5.3.3.2 – Reações em H ₂ O/EtOH.....	101
5.3.4 – Síntese do (<i>E</i>)- <i>p</i> -nitrocinamato de metila (31).....	106
5.3.4.1 – Reações em H ₂ O/DMF.....	106
5.3.4.2 – Reações em H ₂ O/EtOH.....	106
5.3.5 – Síntese do (<i>E</i>)- <i>p</i> -metóxicinamato de metila (29).....	110
5.3.5.1 – Reações em H ₂ O/DMF.....	110
5.3.5.2 – Reações em H ₂ O/EtOH.....	110
5.3.6 – Síntese do (<i>E</i>)- <i>p</i> -acetilcinamato de metila (36).....	114
5.3.6.1 – Reações em H ₂ O/DMF.....	114
5.3.6.2 – Reações em H ₂ O/EtOH.....	115
5.3.7 – Síntese do (<i>E</i>)-1-metóxi-4-estirilbenzeno (38).....	117
5.3.7.1 – Reações em H ₂ O/DMF.....	117
5.3.7.2 – Reações em H ₂ O/EtOH.....	118

5.3.8 – Síntese do 1-nitro-4-estirilbenzeno (39).....	121
5.3.8.1 – Reações em H ₂ O/DMF.....	121
5.3.8.2 – Reações em H ₂ O/EtOH.....	122
5.3.9 – Síntese da <i>p</i> -metóxicinamonitrila (44).....	124
5.3.9.1 – Reações em H ₂ O/DMF.....	124
5.3.9.2 – Reações em H ₂ O/EtOH.....	124
5.4 – Reciclo do meio aquoso.....	128
Capítulo 6 – Referências.....	129
Capítulo 7 – Anexos.....	144

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CDs - Ciclodextrinas

CGAR-EM – Cromatografia Gasosa de Alta Resolução acoplada à Espectrometria de Massas

DMF – *N,N*-dimetilformamida

EDG – *Electron-donating groups*

Eq – Equivalente

EWG – *Electron-withdrawing groups*

ESI-MS – *Electrospray ionization mass spectrometry*

FT-IR – *Fourier Transform Infrared Spectroscopy*

HPCD – Hidroxipropil ciclodextrina

MALDI-TOF-MS – *Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight-mass spectrometry*

NMP – *N*-metilpirrolidona

PAMAM - *Polyamidoamine*

TGA – *Termogravimetric analysis*

TON – *Turnover number*

μW – Radiação microondas

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Principais reações de acoplamento C-C.....	4
Esquema 2 – Ciclo catalítico geral para as reações catalisadas por paládio.....	5
Esquema 3 – A reação de Heck tradicional.....	7
Esquema 4 – Ciclo catalítico geral da reação de Heck.....	8
Esquema 5 – Pré-ativação do Pd(OAc) ₂ na presença de PPh ₃	9
Esquema 6 – Mecanismo aceito para a adição oxidativa de iodetos de arila à espécies de Pd(0).....	10
Esquema 7 – Possíveis rotas geradas após a dissociação de ligantes na esfera de coordenação do paládio.....	11
Esquema 8 – Mecanismo concertado para a inserção migratória da olefina na ligação aril-Pd.....	11
Esquema 9 – Eliminação <i>syn</i> de PdHX.....	13
Esquema 10 – Formação dos isômeros <i>E/Z</i> a partir da eliminação <i>syn</i> de XPdH.....	13
Esquema 11 – Mono e diarilação do acrilato de terc-butila em H ₂ O usando um paladaciclo a base de oxima.....	23
Esquema 12 : Representação da proposta do presente estudo.....	34
Esquema 13 – Princípio de processos aquosos bifásicos promovidos por CDs.....	38
Esquema 14 – Equilíbrio existente em sistemas catalíticos livres de ligantes.....	45
Esquema 15 – Principais fragmentações dos ésteres cinâmicos sintetizados.....	65
Esquema 16 – Algumas fragmentações dos estilbenos sintetizados.....	76
Esquema 17 – Algumas fragmentações das cinamonitrilas e hidrocinamonitrilas sintetizadas.....	84

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Aplicação da reação de Heck na síntese total da (-)-morfina (1) e da (-)-codeína (2).....	14
Figura 2 - Exemplo de um fosfaladaciclo.....	15
Figura 3 – Síntese do Prosulfuron (8) (Novartis).....	16
Figura 4 – Reação de Heck com o uso de nanopartículas de paládio estabilizadas por dendrímero (PAMAM).....	17
Figura 5 – Reação de Heck em um sistema livre de ligantes usando baixas concentrações de Pd(OAc) ₂	18
Figura 6 – Reação de Heck em H ₂ O superaquecida.....	21
Figura 7 – Reação de Heck em meio aquoso com o uso de uma fosfina solúvel.....	22
Figura 8 – Classificação das ciclodextrinas.....	24
Figura 9 – Arranjo tridimensional das ciclodextrinas.....	25
Figura 10 – Síntese da 6-O-[(±)-2-hidroxiopropil]-α-ciclodextrina.....	26
Figura 11 – Ancoramento seletivo de complexos de Pd-fosfina em dendrímeros estrategicamente funcionalizados.....	28
Figura 12 – Hidrogenação seletiva a partir de complexos supramoleculares a base de Rh-CD.....	29
Figura 13 – Representação idealizada de nanopartículas de Pd ancoradas com CDs.....	30
Figura 14 – Efeito de diferentes sistemas aquosos no rendimento do produto 17 (% , CGAR-EM) na presença de HPCDs.....	37
Figura 15 – Efeito da razão α-HPCD/(15) no rendimento do produto 17 (% , CGAR-EM) após 4h.....	40

Figura 16 – Possíveis processos que ocorrem na presença de catalisadores de Pd suportados.....	42
Figura 17 – Efeito da fonte de Pd na síntese de 17 na presença da α -HPCD.....	43
Figura 18 – Reciclo da fase aquosa na síntese de 17 . Condições: 1,0 mmol de 15 , 1,3 mmol de 16 , 2 mmol K_2CO_3 , 120°C, 4h.....	46
Figura 19 – Mudanças observadas na região do UV-Vis após a mistura de soluções aquosas equimolares de $PdCl_2$ e α -HPCD.....	49
Figura 20 – Espectro de MALDI-TOF-MS do complexo Pd^{II} - α -HPCD.....	51
Figura 21 – Espectro no infravermelho da α -HPCD (linha cheia) e do complexo Pd^{II} - α -HPCD (linha tracejada).....	52
Figura 22 – Medidas termogravimétricas da α -HPCD (linha cheia) e do complexo Pd^{II} - α -HPCD (linha tracejada).....	53
Figura 23 – Cromatograma da reação entre iodobenzeno (15 , $M^{\ddagger}= 204$) e acrilato de metila (16) com o uso do sistema $Pd/CaCO_3$ - α -HPCD após 4h de reação.....	57
Figura 24 – Cromatograma da reação entre 4-iodoanisol (28) e acrilato de metila (16) com o uso do sistema $Pd/CaCO_3$ - α -HPCD após 5h de reação.....	58
Figura 25 – Cromatograma da reação entre 4-nitroiodobenzeno (30) e acrilato de metila (16) com o uso do sistema $Pd/CaCO_3$ - α -HPCD após 5h de reação.....	58
Figura 26 – Cromatograma da reação entre bromobenzeno (32) e acrilato de metila (16) com o uso do sistema $Pd/CaCO_3$ - α -HPCD após 7h de reação.....	59
Figura 27 – Cromatograma da reação entre 4-bromoacetofenona (33) e acrilato de metila (16) com o uso do sistema $Pd/CaCO_3$ - α -HPCD após 7h de reação.....	59

Figura 28 – Cromatograma da reação entre iodobenzeno (15) e estireno (26) com o uso do sistema Pd/CaCO ₃ - α -HPCD.....	66
Figura 29 – Cromatograma da reação entre iodobenzeno (15) e estireno (26) com o uso de Pd/CaCO ₃ / TBAB.....	67
Figura 30 – Cromatograma da reação entre 4-iodoanisol (28) e estireno (26) com o uso do sistema Pd/CaCO ₃ - α -HPCD.....	68
Figura 31 – Cromatograma da reação entre 4-nitroiodobenzeno (30) e estireno (26) na ausência de α -HPCD.....	68
Figura 32 - Cromatograma da reação entre 4-nitroiodobenzeno (30) e estireno (26) catalisada pelo complexo Pd ^{II} - α -HPCD.....	70
Figura 33 – Espectro de RMN ¹ H do 1-metóxi-4-estirilbenzeno (38) : expansão da região entre 7,60 e 7,20 ppm.....	74
Figura 34 – Cromatograma da reação entre iodobenzeno (15) e acrilonitrila (41) com o sistema Pd/CaCO ₃ / α -HPCD.....	77
Figura 35 – Cromatograma da reação entre 4-iodoanisol (28) e acrilonitrila (41) com o sistema Pd/CaCO ₃ / α -HPCD.....	77
Figura 36 – Cromatograma da reação entre iodobenzeno (15) e acrilonitrila (41) na ausência da α -HPCD.....	78
Figura 37 – Cromatograma da reação entre 4-iodoanisol (28) e acrilonitrila (41) na ausência da α -HPCD.....	78
Figura 38 – Cromatograma da reação entre 4-nitroiodobenzeno (30) e acrilonitrila (41) na presença da α -HPCD.....	79

Figura 39a : Espectro de massas do (<i>E</i>)-Cinamato de metila (17).....	94
Figura 39b : Espectro de RMN ¹ H do (<i>E</i>)-Cinamato de metila (17).....	94
Figura 39c : Espectro de RMN ¹³ C do (<i>E</i>)-Cinamato de metila (17).....	95
Figura 40a : Espectro de massas do (<i>E</i>)-Estilbeno (27).....	98
Figura 40b : Espectro de RMN ¹ H do (<i>E</i>)-Estilbeno (27).....	98
Figura 40c : Espectro de RMN ¹³ C do (<i>E</i>)-Estilbeno (27).....	99
Figura 41a : Espectro de massas da Cinamonitrila (42).....	103
Figura 41b : Espectro de RMN ¹ H da Cinamonitrila (42).....	103
Figura 42a : Espectro de massas da 3-fenilpropionitrila (43).....	104
Figura 42b : Espectro de RMN ¹ H da 3-fenilpropionitrila (43).....	104
Figura 42c : Espectro de RMN ¹³ C da 3-fenilpropionitrila (43).....	105
Figura 43a : Espectro de massas do (<i>E</i>)- <i>p</i> -nitrocinamato de metila (31).....	108
Figura 43b : Espectro de RMN ¹ H do (<i>E</i>)- <i>p</i> -nitrocinamato de metila (31).....	108
Figura 43c : Espectro de RMN ¹³ C do (<i>E</i>)- <i>p</i> -nitrocinamato de metila (31).....	109
Figura 44a : Espectro de massas do (<i>E</i>)- <i>p</i> -metóxicinamato de metila (29).....	112
Figura 44b : Espectro de RMN ¹ H do (<i>E</i>)- <i>p</i> -metóxicinamato de metila (29).....	112
Figura 44c : Espectro de RMN ¹³ C do (<i>E</i>)- <i>p</i> -metóxicinamato de metila (29).....	113
Figura 45a : Espectro de massas do (<i>E</i>)- <i>p</i> -acetilcinamato de metila (36).....	116
Figura 45b : Espectro de RMN ¹ H do (<i>E</i>)- <i>p</i> -acetilcinamato de metila (36).....	116
Figura 46a : Espectro de massas do (<i>E</i>)-1-metóxi-4-estirilbenzeno (38).....	119
Figura 46b : Espectro de RMN ¹ H do (<i>E</i>)-1-metóxi-4-estirilbenzeno (38).....	119
Figura 46c : Espectro de RMN ¹³ C do (<i>E</i>)-1-metóxi-4-estirilbenzeno (38).....	120
Figura 47a : Espectro de massas do 1-nitro-4-estirilbenzeno (39).....	123
Figura 47b : Espectro de RMN ¹ H do 1-nitro-4-estirilbenzeno (39).....	123

Figura 48a : Espectro de massas da <i>p</i> -metóxi-3-fenilpropionitrila (45).....	126
Figura 48b : Espectro de RMN ¹ H da <i>p</i> -metóxi-3-fenilpropionitrila (45).....	126
Figura 48c : Espectro de RMN ¹³ C da <i>p</i> -metóxi-3-fenilpropionitrila (45).....	127

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Principais resultados obtidos por Jeffery na arilação do acrilato de metila (16) em meio aquoso contendo sais de tetraalquilamônio.....	20
Tabela 2 – Síntese do (<i>E</i>)-cinamato de metila (17) em água na presença de α e β -HPCDs.....	36
Tabela 3 – Síntese do produto 17 em H ₂ O:EtOH (6:4).....	44
Tabela 4 – Síntese do (<i>E</i>)-estilbeno (27) em H ₂ O:EtOH (6:4) usando o novo complexo Pd ^{II} - α -HPCD.....	55
Tabela 5 – Experimentos de reciclo com o novo complexo Pd ^{II} - α -HPCD.....	56
Tabela 6 – Reações de Heck entre haletos de arila e acrilato de metila (17).....	60
Tabela 7 – Constantes de acoplamento vicinais (³ <i>J</i>) e valores em δ (ppm) para H ₂ e H ₃	64
Tabela 8 – Reações de Heck entre haletos de arila e estireno (26).....	69
Tabela 9 – Reações de Heck entre iodetos de arila e acrilonitrila (41).....	80
Tabela 10 – Síntese do produto 17 - Experimentos em H ₂ O/DMF.....	92
Tabela 11 – Síntese do produto 17 - Experimentos em H ₂ O/EtOH.....	93
Tabela 12 – Síntese do Produto 27 - Experimentos em H ₂ O/DMF.....	96
Tabela 13 – Síntese do Produto 27 - Experimentos em H ₂ O/EtOH.....	97
Tabela 14 – Síntese do Produto 42 - Experimentos em H ₂ O/DMF.....	100
Tabela 15 – Síntese do Produto 42 - Experimentos em H ₂ O/EtOH.....	101
Tabela 16 – Síntese do Produto 36 - Experimentos em H ₂ O/DMF.....	114
Tabela 17 – Síntese do Produto 38 - Experimentos em H ₂ O/DMF.....	117
Tabela 18 – Síntese do produto 39 - Experimentos em H ₂ O/DMF.....	121
Tabela 19 – Síntese do produto 39 - Experimentos em H ₂ O/EtOH.....	122

RESUMO

REAÇÕES DE HECK EM MEIO AQUOSO CONTENDO 2-HIDROXIPROPIL- α E β -CICLODEXTRINAS.

Jaqueline Dias Senra

Orientadores: Prof. Dr. Octavio Augusto Ceva Antunes e Prof^ª Dr^ª Lúcia Cruz de Sequeira Aguiar.

Resumo da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Química de Produtos Naturais, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Demonstrou-se, pela primeira vez, que ciclodextrinas hidroxipropiladas (HPCDs) têm um efeito benéfico em reações de Heck em meio aquoso livre de ligantes. Em geral, boas regio e estereosseletividades foram obtidas para os produtos de Heck, embora vias alternativas, tais como hidrodessalogenação e hidroarilação parecem ser favorecidas em casos particulares.

Nossa abordagem inicial consistiu na análise da reação entre iodobenzeno e acrilato de metila, definida como sistema modelo. Neste caso, o sistema Pd/CaCO₃ / α -HPCD levou a melhores resultados em uma mistura de DMF/H₂O (1/2), se comparado à β -HPCD, indicando a importância de processos de reconhecimento molecular. Adicionalmente, é possível que o aumento na atividade possa estar relacionado a efeitos de estabilização de clusters de Pd(0), bem como à uma melhor dispersão do catalisador suportado em meio aquoso.

Tendo em vista o potencial de sistemas a base de α -HPCD e a crescente atenção dedicada à catálise supramolecular via metais de transição, nós dirigimos nossos esforços para o

desenvolvimento de um novo catalisador de Pd^{II}, a base de α -HPCD, e a avaliação de sua atividade em reações de Heck aquosas. De fato, este sistema catalítico demonstrou uma melhor eficiência e os produtos de Heck foram obtidos em bons a excelentes rendimentos. Satisfatoriamente, este sistema pôde ser facilmente reciclado sem nenhuma perda de atividade, promovendo vantagens sob ambos os pontos de vista ambiental e econômico.

Palavras-chave: catálise organometálica, reações de Heck, meio aquoso, ciclodextrinas.

Rio de Janeiro

Abril de 2008.

ABSTRACTHECK REACTIONS IN AQUEOUS MEDIUM CONTAINING 2-HYDROXYPROPYL- α AND
 β -CYCLODEXTRINS

Jaqueline Dias Senra

Orientadores: Prof. Dr. Octavio Augusto Ceva Antunes e Prof^ª Dr^ª Lúcia Cruz de Sequeira Aguiar.

Abstract da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Química de Produtos Naturais, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências.

It has been shown, for the first time, that hydroxypropylated cyclodextrins (HPCDs) have a beneficial effect in ligand-free aqueous Heck reactions. In general, good regio and stereoselectivities were obtained towards the Heck products, although alternative pathways such as hydrodehalogenation and hydroarylation seem to be favored in particular cases.

Our initial approach consisted of the evaluation of the reaction between phenyl iodide and methyl acrylate, as a model system. In this case, Pd/CaCO₃ / α -HPCD system gave better results in DMF/H₂O mixture (1/2), when compared with β -HPCD, pointing to the importance of molecular recognition processes. Indeed, it is possible that the improvement in activity could be related to some Pd(0) clusters stabilization effects along with a better dispersion of the supported catalyst in aqueous medium.

Having in mind the potential of α -HPCD systems and the increasing attention to supramolecular transition metal catalysis, we turned our efforts to the development of a new Pd^{II}

catalyst based on α -HPCD and its use in aqueous Heck reactions. In fact, this catalytic system demonstrated a better performance and Heck products were obtained in good to excellent yields. Pleasantly, this system could also be easily recycled and reused without any loss of activity, providing advantages from both economical and environmental points of view.

Key-words: organometallic catalysis, Heck reactions, aqueous medium, cyclodextrins.

Rio de Janeiro
Abril de 2008.

CAPÍTULO 1 – Introdução

CATÁLISE ORGANOMETÁLICA – UM BREVE HISTÓRICO

Reações de acoplamento carbono-carbono catalisadas por metais de transição representam uma das mais poderosas ferramentas sintéticas da química orgânica, fornecendo o arcabouço necessário rumo à complexidade molecular (DIEDERICH & STANG, 1998).

De fato, muitos processos envolvendo o uso de organometálicos têm sido considerados elegantes e eficientes, o que contribuiu para a grande difusão destes protocolos e, nesta perspectiva, consolida a química organometálica como um campo verdadeiramente interdisciplinar.

O estudo de organometálicos iniciou-se na França, durante o século XVIII, onde Cadet descobriu o primeiro complexo organometálico, $[(\text{CH}_3)_2\text{As}]_2\text{O}$. Estudos posteriores levaram a novas descobertas e, em 1827, Zeise sintetizou o primeiro complexo organometálico contendo um elemento do bloco d, $\text{Na}[\text{PtCl}_3\text{C}_2\text{H}_4]$, o qual foi corretamente formulado sem a ajuda de nenhuma técnica espectroscópica (ELSCHENBROICH & SALZER, 1992). No entanto, a explicação correta para a coordenação de sistemas π a centros metálicos surgiu somente na primeira metade do século XX, formulada por Dewar (ELSCHENBROICH & SALZER, 1992).

No final do século XIX, ocorreu o grande avanço da química de coordenação com a proposição, por Werner, de geometrias octaédrica, tetraédrica e quadrática plana para complexos (KAUFFMAN, 1973). Nas três primeiras décadas do século XX, houve um intenso desenvolvimento de complexos organometálicos, destacando-se o primeiro complexo contendo

uma ligação alquil-metal, [PtMe₃I], os alquil lítios e a descoberta do processo Fischer-Tropsch, o qual representa um importante modo de produção de combustíveis sintéticos a partir do gás de síntese (ELSCHENBROICH & SALZER, 1992).

A primeira metade do século XX foi marcada pelo advento de processos industriais que empregavam complexos organometálicos como catalisadores: a hidroformilação (Processo Oxo) e a carbonilação de acetilenos (Processo Reppe). Uma das maiores revoluções ocorreu, contudo, com a racionalização da estrutura do ferroceno, sintetizado por Pauson e Miller no início da década de 50 (KEALY & PAUSON, 1951). Essa descoberta ocorreu na mesma época em que Dewar propôs a teoria da ligação π metal-olefina e, juntamente com o advento das modernas técnicas de análise (especialmente a espectroscopia de ressonância magnética nuclear e difração de raios-X), Wilkinson e Fischer propuseram a estrutura correta, com ligações deslocalizadas metal-ligante. O complexo foi denominado ferroceno (por sugestão de Woodward, em analogia ao benzeno) e representou um marco para a química organometálica (ELSCHENBROICH & SALZER, 1992).

É interessante ressaltar que neste período também ocorreram a descoberta da reação Ziegler-Natta (CORRADINI *et al*, 2004), eficiente processo a base de um complexo de metal de transição associado a compostos alquil alumínio capazes de polimerizar α -olefinas a baixas pressões e temperaturas, e o emprego da teoria do Orbital Molecular na explicação de ligações π metal-olefina.

Em 1963, Ziegler e Natta ganharam o Prêmio Nobel de Química pela contribuição a qual deu origem à era do plástico. Neste mesmo ano, surgiu o primeiro periódico da área, o *Journal of Organometallic Chemistry*, simbolizando um momento de importância e acelerado crescimento da química organometálica (ELSCHENBROICH & SALZER, 1992).

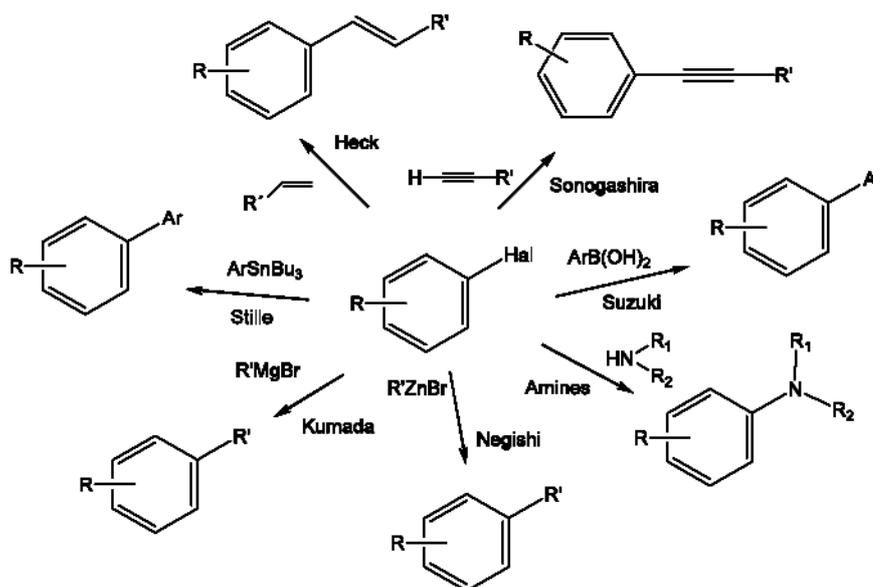
No início das décadas de 70 e 80, novos processos foram desenvolvidos como a hidrogenação e a epoxidação catalíticas assimétricas, os quais permitiram um grande impulso na área farmacêutica, consolidando industrialmente a catálise assimétrica organometálica (DUPONT, 2000).

No entanto, uma das mais importantes contribuições para a síntese orgânica surgiu com o emprego de complexos de paládio na formação de ligações carbono-carbono. A descoberta de Heck de que sais de paládio(II), na presença de olefinas e compostos arilmercúrio, levava à formação de produtos de acoplamento entre os substratos (HECK, 1968) foi decisiva para o surgimento de novos processos e para a evolução das modernas reações de acoplamento C-C .

De um ponto de vista geral, uma das aplicações mais nobres da química para os próximos anos está intimamente ligada ao desenvolvimento de processos sintéticos ecologicamente corretos (DUPONT, 2000). Neste sentido, sistemas catalíticos a base de organometálicos vêm se mostrando cada vez mais adequados dentro desta tendência, visto que viabilizam diversas transformações químicas de modo seletivo e eficiente. Considerando o acelerado grau de desenvolvimento da química organometálica, é possível que estes atributos sejam de impacto suficiente para superar as barreiras econômicas e ambientais, o que permitiria uma intensa aplicação em larga escala nos próximos anos.

1.1 – Reações de acoplamento carbono-carbono

As reações de acoplamento formam um dos principais pilares da catálise organometálica contemporânea. Desde as primeiras descobertas no final da década de 60, uma grande variedade de protocolos tem sido prontamente desenvolvida (Esquema 1), incluindo acoplamentos carbono-nitrogênio e carbono-oxigênio, os quais são importantes exemplos do potencial sintético destas reações (HARTWIG, 1998; SCHNYDER *et al*, 2002). Uma das principais vantagens destas metodologias, e que certamente contribui para a difusão das mesmas, está relacionada à alta compatibilidade com diversos grupos funcionais, além de uma pequena tendência na formação de sub-produtos (JONES, 2002).



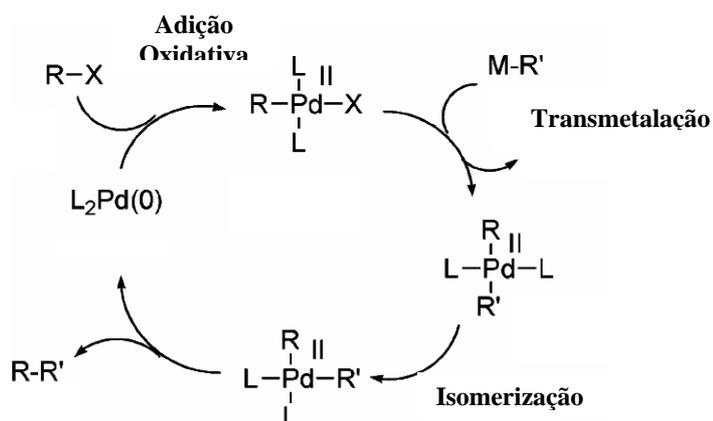
Esquema 1 – Principais reações de acoplamento C-C e C-N.

Especificamente no caso da formação de ligações carbono-carbono, diversas e eficientes reações de acoplamento têm surgido nos últimos anos. Tradicionalmente, estas envolvem a conexão entre centros sp^2 ou centros sp^2 - sp com o uso de haletos de arila/vinila como um dos pares de acoplamento.

Em particular, as reações envolvendo a arilação/vinilação de olefinas (Reação de Heck-Mizoroki, BELETSKAYA & CHEPRAKOV, 2000), arilação/vinilação de acetilenos (Reação de Sonogashira, SONOGASHIRA & TAKAHASHI, 1993) e procedimentos correlatos via derivados organoestanho (Reação de Stille, FARINA, 1996), organozinco (Reação de Negishi, NEGISHI *et al*, 2005) e organoborônicos (Reação de Suzuki-Miyaura, KOTHA *et al*, 2002) são de especial interesse sintético, como pode ser evidenciado pelo grande número de trabalhos dedicados ao estudo das mesmas.

Diversos metais de transição dos grupos 8-11, tais como Pd, Ni, Rh, Ru, Au e Pt, são capazes de viabilizar estas reações, embora catalisadores de paládio sejam, sem dúvida, os mais eficientes e usuais, onde três estados de oxidação podem facilmente coexistir: Pd(0), Pd(II) e Pd(IV). Grande parte das evidências, contudo, aponta para o envolvimento do par Pd(0)/Pd(II) durante a ação catalítica (SUNDERMANN, 2001).

A maioria das reações de acoplamento catalisadas por paládio apresenta um mecanismo similar (MALLERON *et al*, 1997), de acordo com o ciclo catalítico mostrado no esquema abaixo.



Esquema 2 – Ciclo catalítico geral para as reações catalisadas por paládio.

Dentro da proposta aceita, assume-se que a etapa inicial consiste na adição oxidativa de um haleto de arila/vinila à espécie ativa Pd(0), levando à formação de um intermediário organometálico de Pd(II). A etapa seguinte (transmetalização), a qual ocorre na presença de reagentes organometálicos, envolve uma metátese de ligações σ com a troca de ligantes na esfera de coordenação do paládio¹. O intermediário formado sofre, então, uma eliminação redutiva para regenerar a espécie Pd(0), a qual pode iniciar um novo ciclo catalítico. Em alguns casos, reações de homoacoplamento (produtos de Ullmann), na qual os haletos reagem entre si, podem ocorrer.

Em relação ao escopo sintético, diversas contribuições relevantes têm sido, atualmente, observadas na síntese de produtos naturais complexos (CUZZUPE *et al*, 2000), na área de química de materiais (PROMARAK *et al*, 2006) e em nanotecnologia molecular (SHIRAI *et al*, 2006).

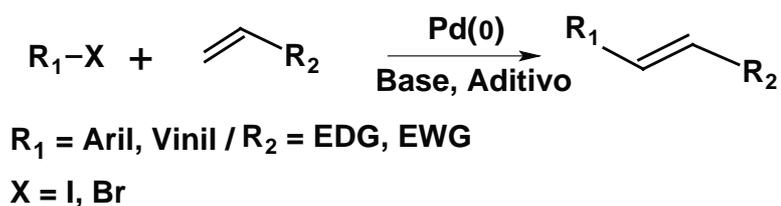
1.2 – A Reação de Heck

As reações entre haletos de arila/alquenila com alquenos, catalisadas por paládio (Esquema 3), foram descobertas quase simultaneamente por grupos de pesquisa liderados pelo japonês Tsutomu Mizoroki e pelo americano Richard Heck no início da década de 70. Em investigações preliminares, Heck já havia demonstrado o potencial de sais de Pd(II) em reações envolvendo compostos aril mercúrio e olefinas (HECK, 1968, 1969). No entanto, a contribuição de Mizoroki ocorreu com a aplicação de haletos de arila, em combinação ao uso de condições

¹ No caso da reação de Heck, algumas diferenças ocorrem devido ao não envolvimento de substratos organometálicos, como será visto adiante.

básicas e menores quantidades de paládio no meio reacional, o que tornou o processo mais vantajoso (MIZOROKI *et al*, 1971).

O uso desta metodologia, porém, não foi imediato e a popularização da reação ocorreu somente há pouco mais de 15 anos.



Esquema 3 – A reação de Heck tradicional.

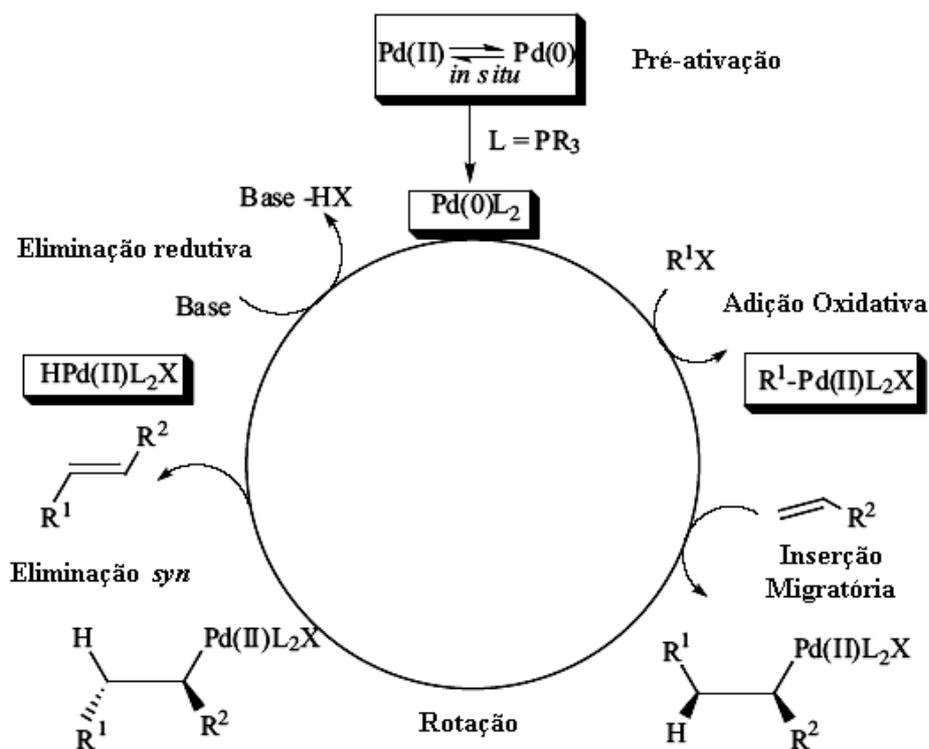
1.2.1 – Aspectos Mecanísticos

O mecanismo da reação de Heck têm sido intensamente estudado e revisitado, especialmente ao longo dos últimos dez anos (CABRI & CANDIANI, 1995; CRISP, 1998; AMATORE & JUTAND, 1999; KNOWLES & WHITING, 2007).

Com algumas similaridades ao ciclo catalítico geral apresentado no Esquema 2, quatro etapas principais são, geralmente, consideradas para a formação do produto: adição oxidativa, inserção migratória, eliminação *syn* e eliminação redutiva (Esquema 4).

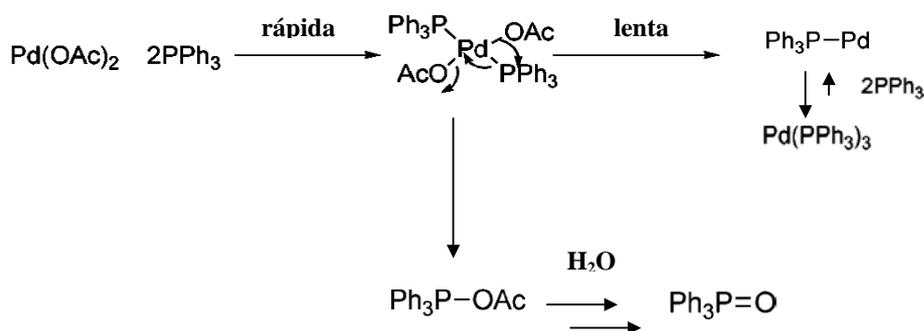
O início do ciclo catalítico ocorre quando as espécies ativas de Pd(0) estão presentes no meio reacional. A introdução de sais de Pd(II) requer, portanto, que ocorra uma redução *in situ* a Pd(0), a qual pode ser mediada por aminas, pela olefina ou, mais comumente, por fosfinas.

Independente da natureza do precursor, a espécie ativa deve ser coordenativamente insaturada, de modo a conter sítios vacantes que permitam o acesso à etapa da adição oxidativa.



Esquema 4 – Ciclo catalítico geral da reação de Heck.

Amatore e Juttand têm estudado, extensivamente, a formação das espécies ativas a partir de Pd(OAc)_2 , em processos assistidos por fosfinas (AMATORE & JUTTAND, 1999, 2000). Nestas condições, a presença de 2 equivalentes de trifenilfosfina origina um intermediário inicial, o qual pode eliminar a espécie monocoordenada trifenilfosfinilpaládio(0), $\text{Ph}_3\text{P-Pd}$. Embora esta espécie seja considerada ativa para a próxima etapa, a mesma ocorre em equilíbrio desfavorável na presença de outras moléculas de fosfina. Desse modo, o excesso de ligante pode inibir totalmente o processo catalítico (Esquema 5).

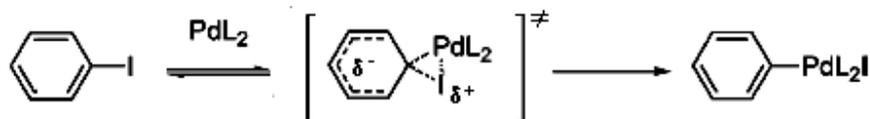


Esquema 5 – Pré-ativação do Pd(OAc)₂ na presença de PPh₃.

Nos casos onde os precursores são fontes de Pd(0), tais como alguns catalisadores suportados (BIFFIS *et al*, 2001), complexos específicos e sistemas nanoparticulados (ASTRUC *et al*, 2005), assume-se, com frequência, que as espécies cataliticamente ativas resultam de uma degradação parcial do ligante ou são formadas através da lixiviação do suporte, os quais podem funcionar como um “reservatório catalítico” destas espécies (CASSOL *et al*, 2005; OLIVEIRA & ANTUNES, 2007; KÖHLER *et al*, 2007).

A etapa seguinte à pré-formação das espécies ativas, denominada de adição oxidativa, constitui um dos processos fundamentais da química organometálica. Em se tratando de iodetos de arila, considera-se que esta ocorre via um mecanismo concertado, onde o eletrófilo orgânico (haleto) se adiciona, oxidativamente, à espécie ativa rica em elétrons Pd(0)L₂ (onde L = ligante), levando ao desenvolvimento de uma carga negativa no anel aromático (Esquema 6). Assim, um estado de transição de 3 centros, com uma carga parcial positiva no átomo de iodo, é proposto. De fato, este mecanismo é corroborado por parâmetros de Hammett, cujos valores positivos apontam para uma aceleração da via na presença de grupos retiradores de elétrons (EWG) (FAUVARQUE *et al*, 1981). A partir do estado de transição proposto, o complexo com geometria *cis* deve ser formado inicialmente (produto cinético). Porém, o isômero *trans*,

termodinamicamente mais estável, é geralmente obtido nos casos de isolamento do intermediário (BELLER & RIERMEIER, 1998).

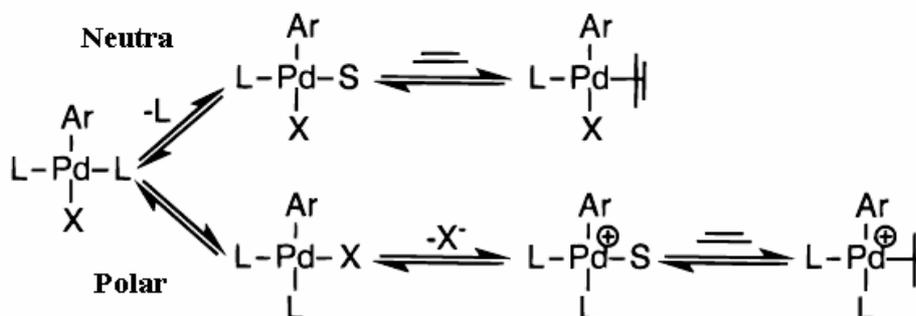


Esquema 6 – Mecanismo aceito para a adição oxidativa de iodetos de arila à espécies de Pd(0).

A reatividade de outros haletos de arila, no sentido da adição oxidativa, tem sido correlacionada à magnitude do parâmetro de Hammett. Experimentalmente, verifica-se que a ordem de reatividade $\text{PhI} \gg \text{PhBr} > \text{PhCl}$ é inversamente proporcional à magnitude dos parâmetros, o que sugere que o processo é mais sensível à natureza do nucleófilo e à força das ligações C-X e M-X (FAUVARQUE *et al*, 1981; PORTNOY & MILSTEIN, 1993; JUTAND & MOSLEH, 1995).

A etapa da inserção migratória, a qual é posterior à adição oxidativa, leva à formação de uma nova ligação carbono-carbono e é, geralmente, considerada determinante da velocidade da reação. Adicionalmente, a regioselectividade do produto é definida de acordo com os fatores que afetam esta etapa.

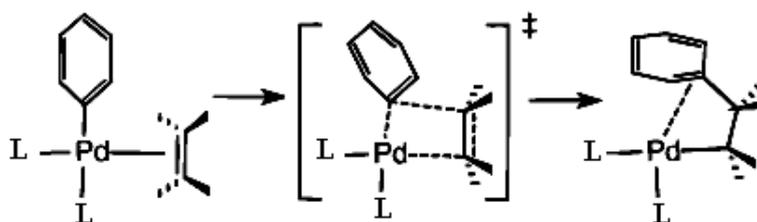
Sugere-se que o processo de inserção migratória envolve a dissociação de um ligante (o qual pode ser uma molécula do solvente ou ligantes como fosfinas) na esfera de coordenação do paládio, de modo a gerar um sítio vacante capaz de acomodar e ativar a olefina. Este processo pode ocorrer através da dissociação de ligantes neutros (fosfinas, em muitos casos) ou ligantes aniônicos, os quais dão origem às rotas neutra e polar, respectivamente (Esquema 7).



Esquema 7 – Possíveis rotas geradas após a dissociação de ligantes na esfera de coordenação do paládio.

A natureza do intermediário gerado a partir desta via (se neutro ou polar, quanto à carga formal no paládio), tem uma grande influência no decorrer do ciclo catalítico. Considera-se que as reações de inserção de olefinas ocorrem mais rapidamente para intermediários polares (BRUMBAUGH *et al*, 1990).

Considera-se que a inserção *syn* da olefina na ligação aril-Pd ocorre através de um processo concertado (Esquema 8), o qual pode adaptar-se a fatores estéricos e eletrônicos (DOHERTY & BERCAW, 1985). Investigações dos parâmetros de Hammett quanto à influência de substituintes na olefina apresentam resultados divergentes, o que sugere que os efeitos eletrônicos desta etapa sejam complexos (KNOWLES & WHITING, 2007).

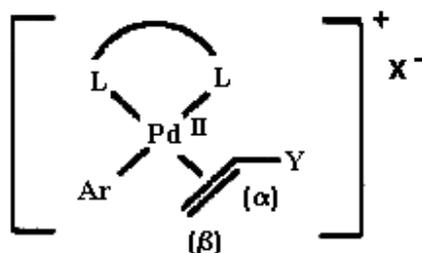


Esquema 8 – Mecanismo concertado para a inserção migratória da olefina na ligação aril-Pd.

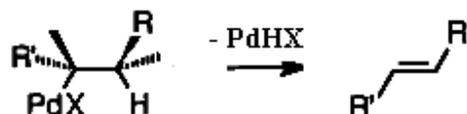
Estudos teóricos e experimentais têm avaliado a influência de alguns fatores que afetam a regioselectividade da reação de Heck. Dois principais aspectos costumam ser considerados determinantes: a natureza do intermediário (neutro ou polar) e a natureza de ligantes como fosfinas. No primeiro caso, observa-se que a via da inserção com intermediários neutros apresenta maior impacto frente aos efeitos estéricos, o que propicia uma maior tendência à β -substituição. Por outro lado, na presença de intermediários polares, efeitos eletrônicos costumam prevalecer sobre os efeitos estéricos (CABRI *et al*, 1992). Em geral, olefinas ricas em elétrons favorecem a formação de produtos α -substituídos enquanto uma tendência oposta (β -substituição) é, freqüentemente, observada em olefinas eletrodeficientes.

Deeth e colaboradores estudaram a regioselectividade das reações de Heck, com uma grande variedade de olefinas, através de cálculos DFT (DEETH *et al*, 2004). Neste estudo, as observações experimentais foram corroboradas pelas análises de um índice de seletividade, o qual engloba componentes eletrostáticos nos átomos de carbono da olefina, além de contribuições orbitales.

O efeito da natureza das fosfinas na regioselectividade das reações também têm sido estudado (CABRI, 1992, 1995). Observa-se, nestes casos, que algumas fosfinas bidentadas atuam com uma seletividade inversa à tendência acima. Isto se deve a predominantes fatores estéricos, onde o tamanho do anel quelato pode comprometer o alinhamento esperado para uma determinada olefina na esfera de coordenação do metal.

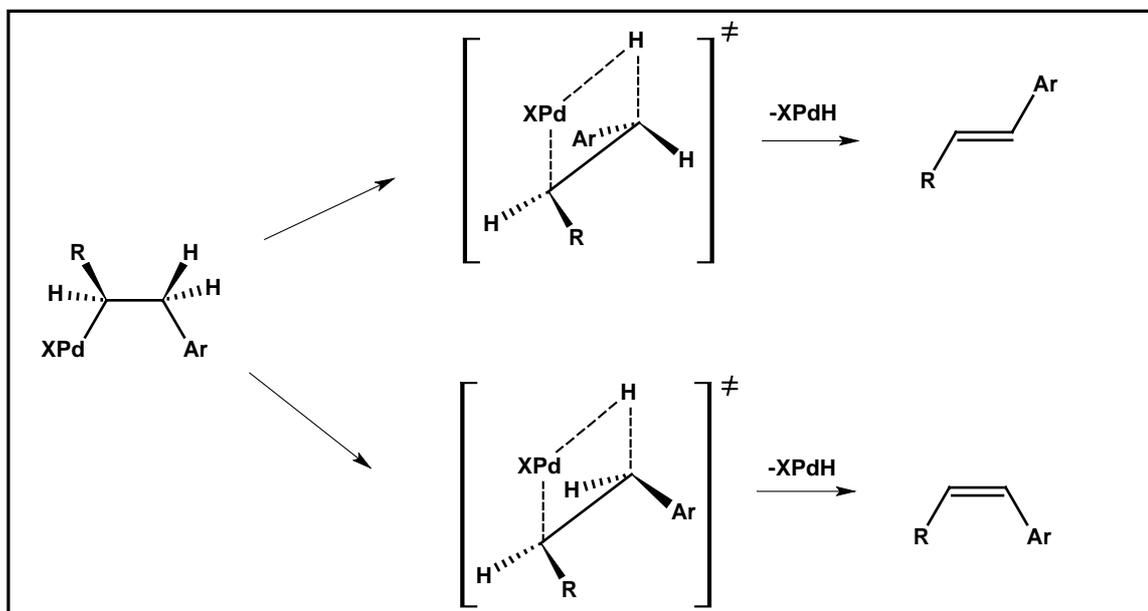


O prosseguimento do ciclo catalítico ocorre com a etapa da eliminação *syn*, onde uma espécie de XPdH é, geralmente, eliminada a partir do intermediário da inserção migratória.



Esquema 9 – Eliminação *syn* de XPdH.

É sugerido que o mecanismo da eliminação *syn* também ocorre via um processo concertado (DEETH *et al*, 1998), onde uma ruptura desfavorável da ligação C-H é acompanhada por uma interação Pd-H, comumente sem a assistência de base. A estereosseletividade do produto (razão *E/Z*) é, freqüentemente, função da energia relativa entre os estados de transição (BELETSKAYA & CHEPRAKOV, 2000).



Esquema 10 – Formação dos isômeros *E/Z* a partir da eliminação *syn* de XPdH.

A base, a qual deve estar presente para que ocorra a regeneração da espécie ativa Pd(0), assiste a eliminação redutiva de HX a partir de XPdH e permite, então, o início de um novo ciclo.

Em alguns casos, contudo, a proposta de uma eliminação *syn* de XPdH não explica a formação de determinados produtos. Desse modo, rotas alternativas, tais como substituições nucleofílicas no sítio C-Pd ou deslocamentos paladatrópicos, onde sugere-se a formação de enolatos de paládio em sistemas carbonílicos α,β -insaturados (KAWATSURA & HARTWIG, 1999), são freqüentemente encontradas na literatura.

1.2.2 – Metodologias sintéticas usuais : avanços e limitações

Atualmente, um número expressivo de publicações tem contribuído para a consolidação da reação de Heck como um método indispensável em síntese orgânica. O desenvolvimento de reações intramoleculares, bem como de versões enantiosseletivas, nos casos onde a β -eliminação pode dar origem a um centro estereogênico vizinho, vêm expandindo, de modo relevante, os domínios da química de Heck (NEGISHI *et al*, 1996).

A Figura 1 mostra uma aplicação interessante da versão intramolecular/enantiosseletiva em uma das etapas da síntese total dos alcalóides do ópio (-)-morfina e (-)-codeína (TROST & TANG, 2002).

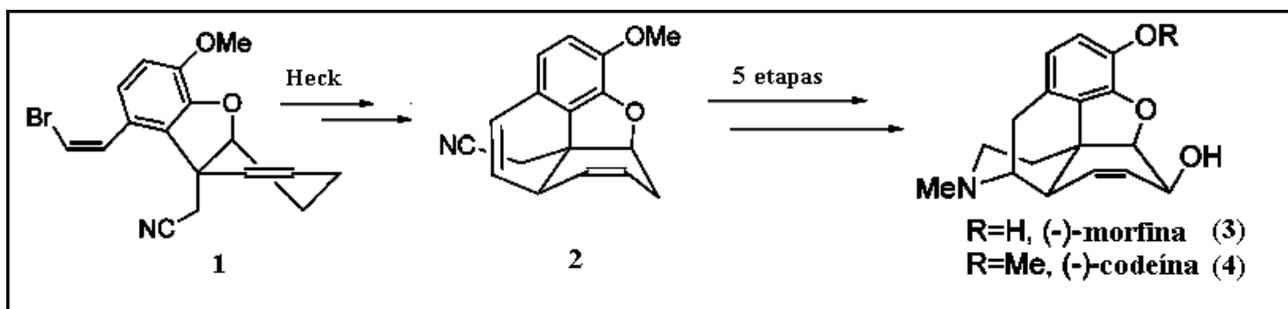


Figura 1 – Aplicação da reação de Heck na síntese total da (-)-morfina e da (-)-codeína.

Contribuições importantes também vêm sendo realizadas no desenvolvimento de metodologias que permitam o uso de agentes de arilação mais convenientes, como cloretos e brometos de arila. Neste caso, condições reacionais que inibem a formação de sedimentos de paládio inativos (*black*) são de fundamental importância, visto que este processo é favorecido devido à etapa da adição oxidativa ser mais lenta (principalmente quanto aos cloretos). Desse modo, o uso de fosfinas e ligantes a base de imidazol (geradores de carbenos), os quais formam complexos estáveis com Pd(0), têm demonstrado boa eficiência nestas reações (WHITCOMBE *et al*, 2001).

Adicionalmente, complexos de Pd^{II} carbometalados, tais como paladaciclos a base de fosfinas (fosfapaladaciclos), têm sido considerados como eficientes precursores catalíticos (HERRMANN *et al*, 1999). Diversas vantagens, tais como alta estabilidade térmica das espécies ativas em solução além de bons números de *turnover* (TON)², para reações com cloretos e brometos de arila, são atribuídas a estes sistemas. De fato, grande parte da atividade destes compostos é considerada ser devido à geração de complexos ativos, coordenativamente insaturados, através de uma decomposição parcial do precursor paladaciclo.

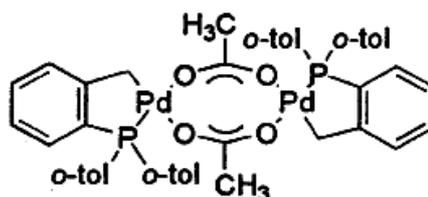


Figura 2 – Exemplo de um fosfapaladaciclo.

Agentes de arilação alternativos como sais de diazônio, aril triflatos e cloretos de aroila, por outro lado, vêm emergindo como substratos mais interessantes frente aos comumente usados

² TON = número de mols do produto/ número de mols do catalisador. Expressa a eficiência global do processo.

haletos de arila (SUGIHARA *et al*, 2005; ROGLANS *et al*, 2006). Neste sentido, o uso industrial desta idéia tem sido explorado pela Novartis, com a aplicação de sais de diazônio em uma das etapas da síntese do herbicida Prosulfuron (Figura 3).

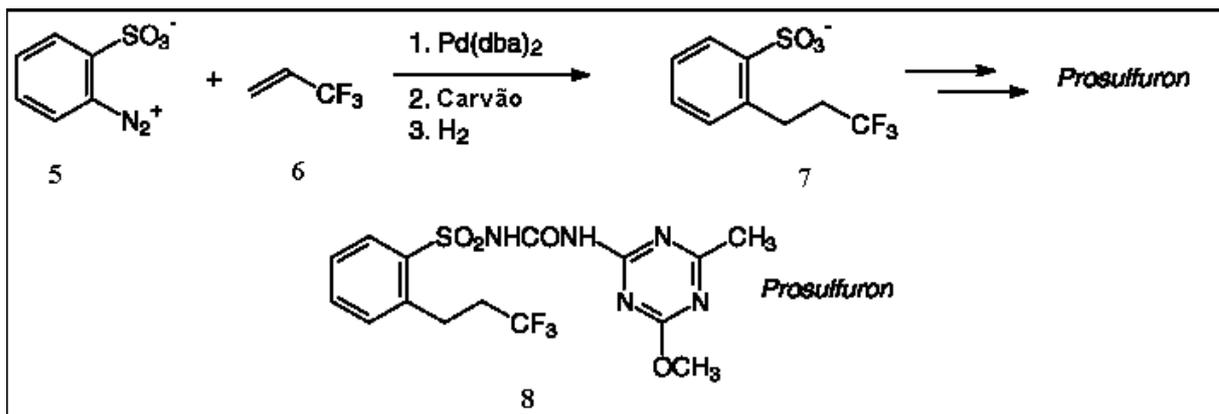


Figura 3 – Síntese do Prosulfuron (Novartis).

Outros avanços metodológicos consistem no uso de sistemas catalíticos nanoparticulados, cujo aumento na área superficial, combinado a uma adequada dispersão, é responsável pela melhor performance. Devido à grande reatividade destes clusters, diversos agentes estabilizantes têm sido empregados para esta finalidade (ASTRUC *et al*, 2005). Um exemplo interessante consiste no uso de dendrímeros de 4^a geração, do tipo PAMAM, no encapsulamento de nanopartículas de paládio. Como observado na Figura 4, um rendimento de 92%, combinado a um impressionante TON da ordem de 1×10^4 pôde ser obtido na arilação do ácido acrílico com um iodeto de arila (RAHIM *et al*, 2001).

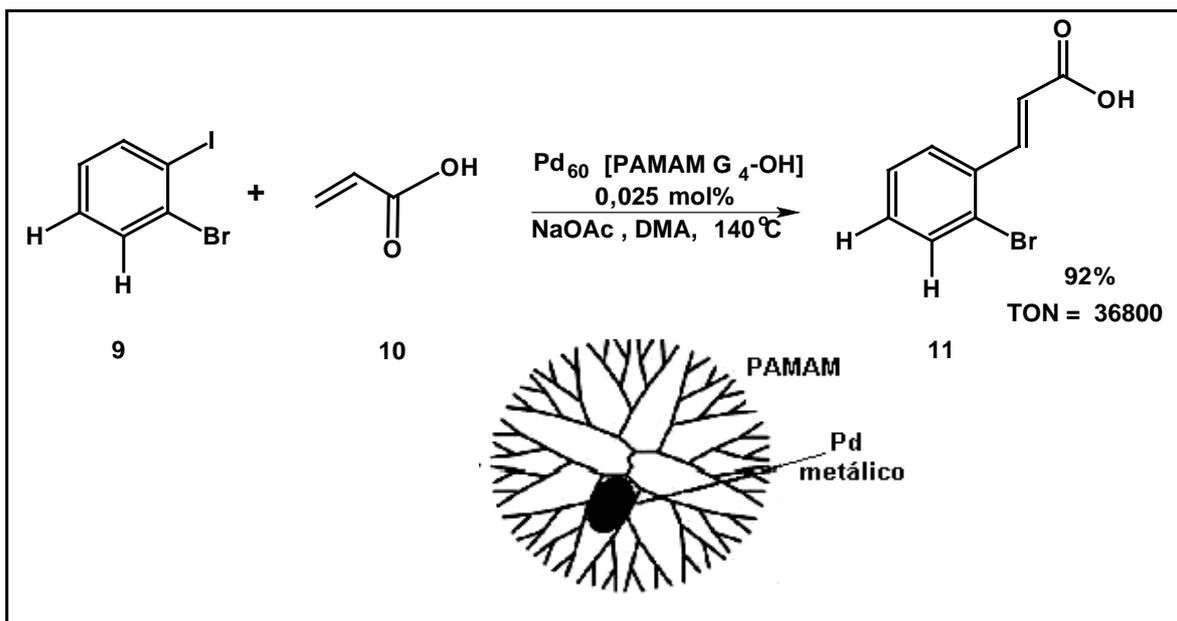


Figura 4 – Reação de Heck com o uso de nanopartículas de paládio estabilizadas por dendrímero (PAMAM).

Embora a geração de sistemas nanoparticulados seja mais comumente realizada na presença de agentes estabilizantes, sistemas catalíticos livres da presença de aditivos também são possíveis em certas condições. Nestes casos, porém, a tendência à nucleação (das partículas pré-formadas *in situ*) pode ser evitada com o uso de baixas concentrações de catalisador, onde o equilíbrio envolvendo as espécies de maior ordem pode ser deslocado para o sentido das espécies de menor ordem (diméricas/monoméricas). Esta estratégia foi explorada de modo mais apurado por Reetz e de Vries (A. DE VRIES *et al*, 2003; REETZ & J. DE VRIES, 2004), os quais viabilizaram a arilação de diversas olefinas ativadas com brometos de arila em NMP, utilizando concentrações de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ na faixa de 0,02-0,08 mol% (Figura 5).

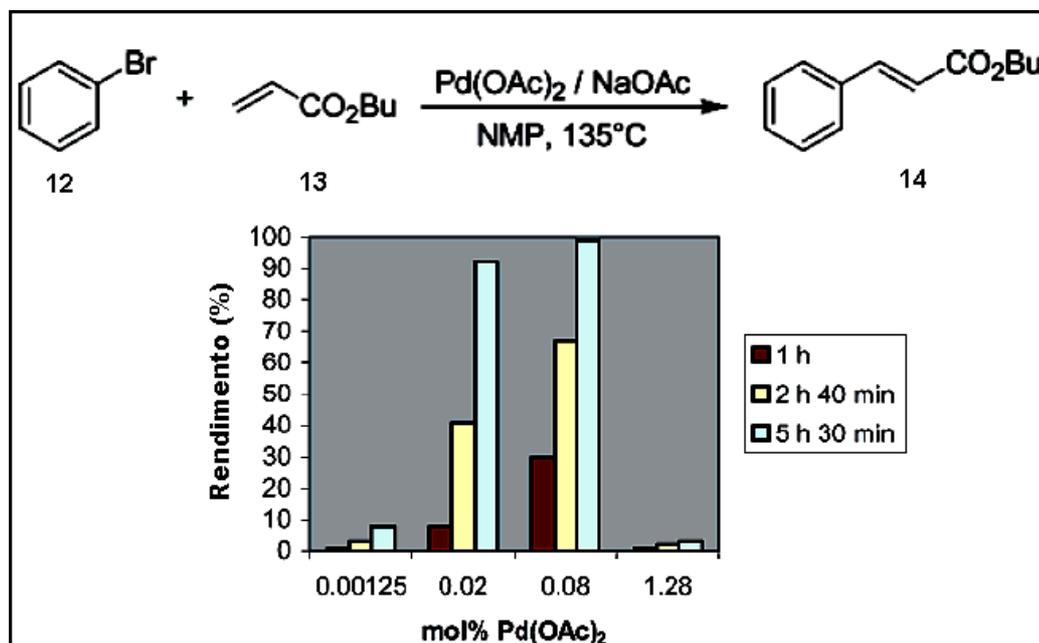


Figura 5 – Reação de Heck em um sistema livre de ligantes usando baixas concentrações de Pd(OAc)₂.

Apesar da intensa profusão de novos ligantes, catalisadores e condições reacionais otimizadas, a reação de Heck ainda sofre diversas limitações que impedem a sua maior aplicabilidade, inclusive em termos de maior escala.

Embora fosfinas sejam, freqüentemente, consideradas os melhores ligantes para a ativação de sistemas catalíticos com paládio, os altos custos destes compostos, associados à toxidez e não-reciclabilidade, comprometem tentativas de aplicações economicamente viáveis.

Adicionalmente, os processos catalíticos tradicionais envolvem, em sua maioria, o uso de solventes orgânicos os quais são indesejáveis sob os pontos de vista econômico e ambiental. Recentemente, a importância de sínteses ambientalmente benignas tem sido reconhecida e os princípios da Química Verde cada vez mais considerados como uma força motriz para a busca de processos sustentáveis (ANASTAS & KIRCHHOFF, 2002; JONES JR *et al*, 2005).

A partir de uma visão geral, pode-se prever que grande parte das futuras aplicações da reação de Heck em química fina serão motivadas por três principais fatores: i) o uso de catalisadores altamente eficientes ($\text{TON} > 1 \times 10^4$); ii) o emprego de materiais de partida mais baratos; iii) aplicação de meios reacionais recicláveis, utilizando solventes benignos e baratos. Este último ponto é, particularmente, crucial para o desenvolvimento de processos ecologicamente corretos.

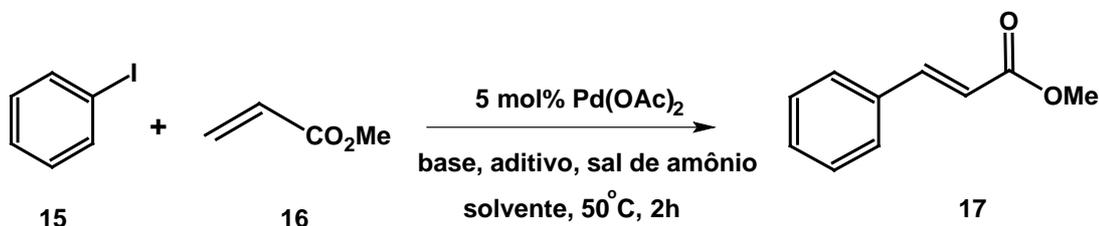
Dentro desta idéia, o uso de meios reacionais aquosos ou predominantemente aquosos representa um significativo avanço devido às vantagens como: baixo custo, alta disponibilidade, biocompatibilidade e versatilidade sob os pontos de vista de pequena e grande escala.

1.2.3 – Estratégias metodológicas em meio aquoso

Considerando que uma das principais características da água é a sua alta constante dielétrica, é provável que este fator contribua para uma aceleração da via polar nas reações de Heck livres de fosfinas. Entretanto, não há evidências comprovadas quanto à influência da água nas diversas etapas do ciclo catalítico.

Uma das primeiras estratégias para viabilizar as reações de Heck em meio aquoso foi através dos estudos de Jeffery com o uso de sais de amônio quaternários como agentes surfactantes (JEFFERY, 1994, 1996). Nestes dois principais trabalhos, Jeffery avaliou o efeito de diversos sais de tetraalquilamônio na arilação do acrilato de metila, em ambos os meios anidro e aquoso. De modo geral, altos rendimentos foram obtidos usando misturas de água/solvente orgânico na presença de trifetilfosfina, como observado na Tabela 1.

Tabela 1 – Principais resultados obtidos por Jeffery na arilação do acrilato de metila em meio aquoso contendo sais de tetraalquilamônio.



Entrada	Solvente	Base/ Aditivo	Sal de amônio	Rendimento (%)
1	H ₂ O/DMF (1:10)	K ₂ CO ₃ (2,5 eq)/ PPh ₃ (10 mol%)	n-Bu ₄ NCl (1 eq)	99
2	H ₂ O/DMF (1:10)	K ₂ CO ₃ (2,5 eq)/ PPh ₃ (10 mol%)	n-Bu ₄ NBr (1 eq)	99
3	H ₂ O/MeCN (1:10)	K ₂ CO ₃ (2,5 eq)/ PPh ₃ (10 mol%)	n-Bu ₄ NCl (1 eq)	96
4	H ₂ O/MeCN (1:10)	K ₂ CO ₃ (2,5 eq)/ PPh ₃ (10 mol%)	n-Bu ₄ NBr (1 eq)	96
5	H ₂ O	K ₂ CO ₃ (2,5 eq)/ PPh ₃ (10 mol%)	-	5
6	H ₂ O	K ₂ CO ₃ (2,5 eq)/ PPh ₃ (10 mol%)	n-Bu ₄ NCl (1 eq)	98
7	H ₂ O	K ₂ CO ₃ (2,5 eq)/ PPh ₃ (10 mol%)	n-Bu ₄ NBr (1 eq)	95
8	H ₂ O/DMF (1:10)	K ₂ CO ₃ (2,5 eq)	-	0
9	H ₂ O/DMF (1:10)	K ₂ CO ₃ (2,5 eq)	n-Bu ₄ NCl (1 eq)	98
10	H ₂ O/DMF (1:10)	K ₂ CO ₃ (2,5 eq)	n-Bu ₄ NBr (1 eq)	98

Os resultados de Jeffery mostram que as reações de Heck são favorecidas em meio aquoso contendo agentes de transferência de fase, mesmo na ausência de fosfinas. Além dos possíveis benefícios relacionados ao fenômeno de transferência de fase, este efeito sugere que os

surfactantes estudados possam estar envolvidos na estabilização de espécies de Pd(0) geradas no meio reacional.

Outro modo de ativação em sistemas aquosos envolve o uso de condições supercríticas. Próximo ao ponto supercrítico (373°C, 221 bar), a água torna-se um líquido quase apolar com uma constante dielétrica próxima de 6. Nestes casos, a solubilidade de compostos orgânicos aumenta vertiginosamente, mesmo em condições de pressão e temperatura relativamente abaixo do ponto supercrítico. Diminnie e colaboradores demonstraram a arilação de “precursores” do estireno, tais como 2-fenil-etanol, em água superaquecida (DIMINNIE *et al*, 1995). Contudo, baixas conversões associadas a uma alta taxa de formação de sub-produtos / produtos de degradação foram observadas (Figura 6), o que torna a metodologia pouco aplicável.

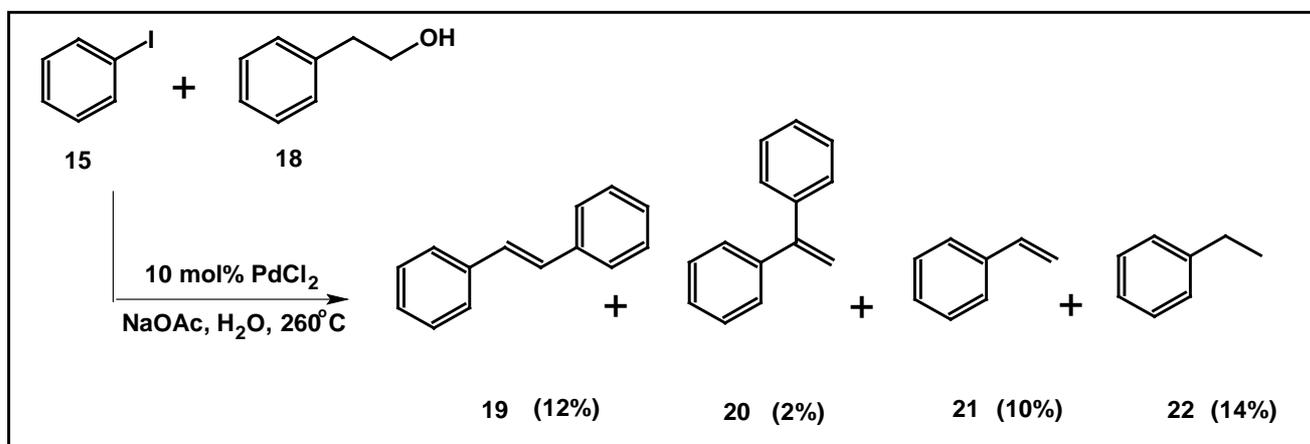
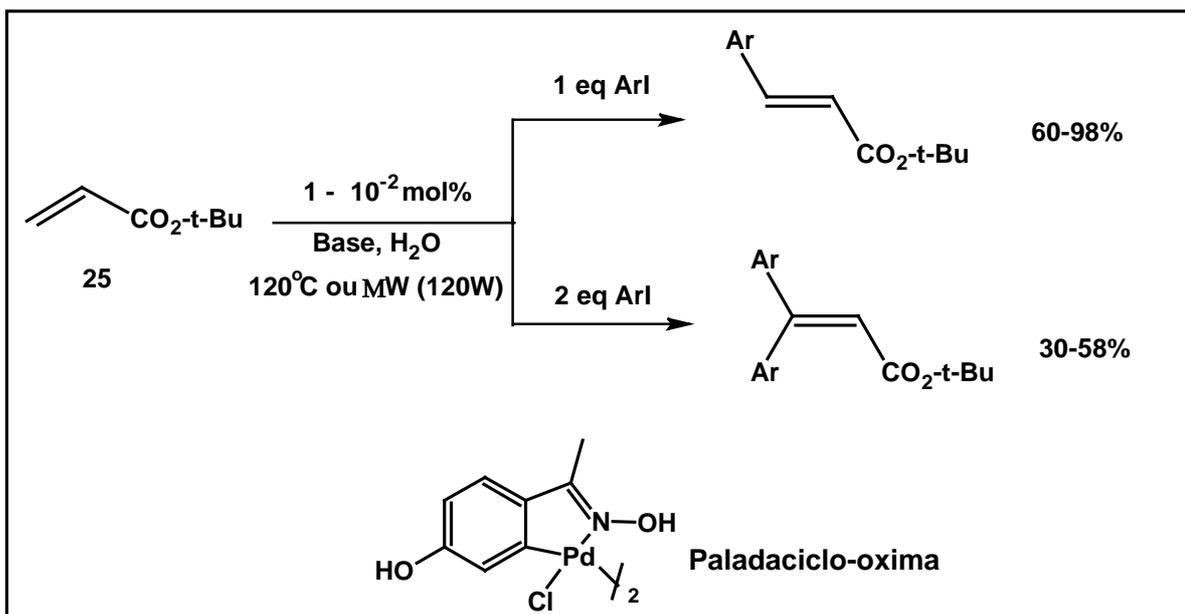


Figura 6 – Reação de Heck em H₂O superaquecida.

Uma outra abordagem consiste no uso de fosfinas solúveis. Fosfinas podem ser convertidas em derivados solúveis em água através da introdução de grupos polares, tais como carboxilato, sulfonato e amônio. Sistemas a base de fosfinas trissulfonadas apresentaram alta



Esquema 11 – Mono e diarilação do acrilato de terc-butila em H₂O usando um paladaciclo a base de oxima.

Nos últimos anos, porém, uma abordagem mais elegante tem sido o emprego de receptores moleculares solúveis na funcionalização de nanopartículas de paládio, bem como de outros metais de transição.

Dentro desta classe, o uso de ciclodextrinas (oligosacarídeos cíclicos compostos de resíduos de D-glicopiranosose, ver detalhes no item 1.3) parece ser bastante promissor, visto que propriedades de reconhecimento molecular, combinado a efeitos de estabilidade de nanopartículas, podem contribuir para melhores eficiências catalíticas.

1.3 – Ciclodextrinas

Nos últimos anos, ciclodextrinas têm ocupado uma posição bastante especial em diversas áreas da química, especialmente em virtude da maior atenção dedicada aos diferentes aspectos da química supramolecular (SZEJTLI & OSA, 1996).

Ciclodextrinas (CDs) compreendem uma família de oligossacarídeos cíclicos, obtidos da hidrólise do amido via ação enzimática. Estruturalmente, são compostas de resíduos de D-glicopirranose unidos por ligações do tipo α -1,4, cuja classificação ocorre de acordo com o número de unidades presentes na estrutura. Desse modo, ciclodextrinas que contêm seis, sete e oito unidades de D-glicopirranose são denominadas de alfa (α), beta (β) ou gama (γ), respectivamente (Figura 8).

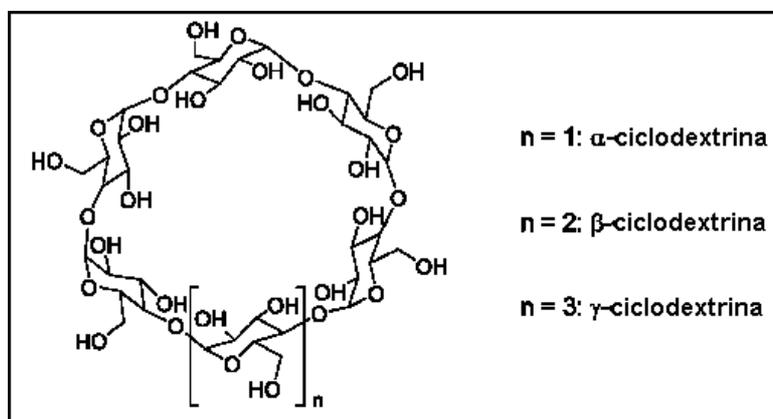


Figura 8 – Classificação das ciclodextrinas.

Devido à conformação 4C_1 do anel piranose, todas as hidroxilas secundárias estão situadas em uma das aberturas do cone enquanto as hidroxilas primárias estão situadas na abertura oposta, de menor diâmetro (Figura 9). A existência de uma menor abertura em um dos

lados do cone³ é devido à presença de grupos com maior liberdade conformacional, cuja livre rotação contribui para uma redução no diâmetro efetivo da face primária. O diâmetro da cavidade na face secundária varia de 5,7-9,5 Å, de acordo com o número de unidades de glicose.

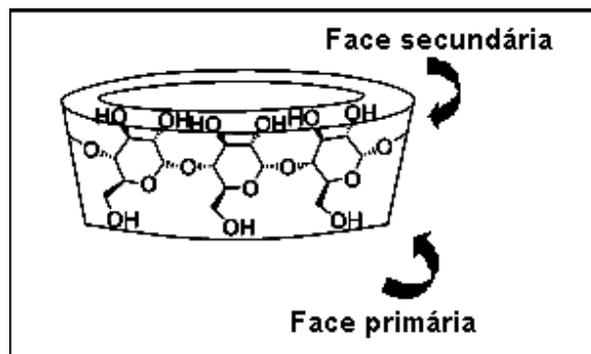


Figura 9 – Arranjo tridimensional das ciclodextrinas

Uma das características mais atrativas das ciclodextrinas está relacionada às propriedades de sua cavidade, a qual apresenta um caráter hidrofóbico devido à duas ligações C-H axiais de cada unidade estarem apontadas para dentro. Além disso, os pares de elétrons não-ligantes dos oxigênios glicosídicos também encontram-se dirigidos para dentro da cavidade, produzindo um ambiente com uma alta densidade eletrônica e, desse modo, suficientemente básico para complexar íons metálicos e espécies eletrodeficientes (SZEJTLI, 1998). Contudo, o exterior altamente hidrofílico permite que estas macromoléculas sejam bastante solúveis em água.

Principalmente devido ao caráter hidrofóbico da cavidade das ciclodextrinas, uma grande classe de compostos orgânicos pode formar complexos de inclusão do tipo hospedeiro-convidado em meio aquoso, onde a solubilidade da molécula convidada tende a aumentar significativamente. As forças dirigentes para a inclusão são atribuídas a diversos fatores, tais

³ Ciclodextrinas com até 8 unidades de D-glicopiranosose apresentam um arranjo espacial na forma de toróide.

como forças de van der Waals, efeitos eletrônicos e estéricos. Nenhuma ligação covalente é quebrada ou formada durante o processo de inclusão, portanto.

O fenômeno da inclusão de compostos orgânicos pela cavidade das CDs não envolve um processo permanente, mas um equilíbrio dinâmico. A influência do fator estérico no equilíbrio de inclusão é dependente das dimensões relativas entre a CD e o convidado, de modo que o processo será mais favorável quando as interações de van der Waals com a cavidade forem maximizadas através de ajustes conformacionais. Quanto ao fator energético, a formação de compostos de inclusão parece depender de fatores entálpicos e entrópicos relacionados ao deslocamento de moléculas de água da cavidade/moléculas orgânicas do ambiente aquoso (SZEJTLI, 1998).

O potencial de inclusão das CDs também pode ser expandido via modificações covalentes em sua estrutura. CDs podem ser quimicamente modificadas através de funcionalização das faces primária e/ou secundária. Um exemplo consiste na modificação da α -CD nativa pelo grupo 2-hidroxipropil, o qual promove um aumento de solubilidade significativo (Figura 10). Neste caso, uma modificação regioseletiva das hidroxilas primárias, dirigida por basicidade, pode ser feita em bons rendimentos (KHAN *et al*, 1998).

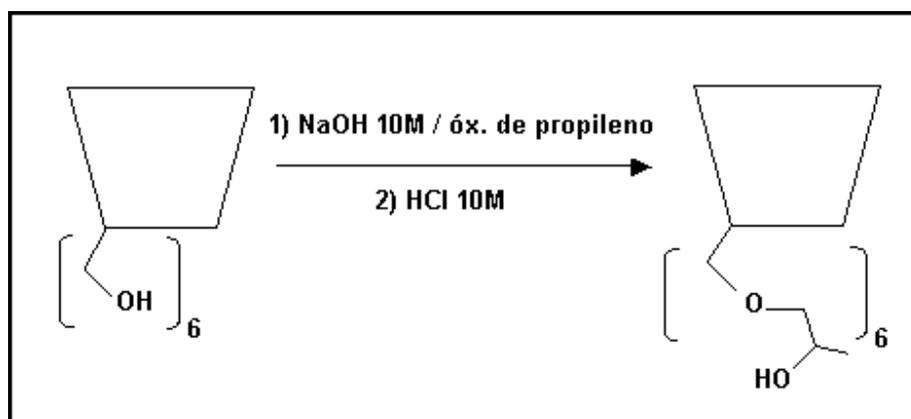


Figura 10 – Síntese da 6-O-[(±)-2-hidroxipropil]- α -ciclodextrina.

1.3.1 – Catálise Supramolecular : Uma Breve Inserção

A química supramolecular vêm emergindo como um campo de pesquisa de destaque nos últimos 30 anos e, neste sentido, numerosos trabalhos na interface com outras áreas, tais como a física e a biologia, demonstram o seu potencial em um nível interdisciplinar. A concepção central da química supramolecular envolve conceitos de reconhecimento molecular baseado em interações do tipo van der Waals, ligações de hidrogênio, interações π - π , etc. Dentro desta idéia, a obtenção de receptores (hospedeiros) os quais interagem, seletivamente, com determinados substratos (convidado) tem sido um foco de constante desenvolvimento nas últimas duas décadas (REETZ, 1997). Em particular, moléculas hospedeiras com propriedades funcionais específicas podem agregar características bastante singulares a um determinado sistema. Dos vários diferentes tipos de propriedades funcionais, aquelas associadas com catálise estão, certamente, suscitando interesse em pesquisa básica/aplicada. Neste contexto, o conceito de catálise supramolecular definido como “a catálise envolvendo supermoléculas e/ou agregados supramoleculares capazes de apresentar múltiplas propriedades” (REETZ, 1997) tem sido bem estabelecido nos últimos dez anos e, desse modo, considerado potencialmente promissor (REETZ, 1997).

Um interessante exemplo de catálise supramolecular envolve o ancoramento não-covalente de complexos organometálicos em suportes dendríticos, usando sítios de interação bem definidos (Figura 11). Neste caso, dendrímeros funcionalizados com unidades de uréia permitiram o ancoramento direcionado de complexos Pd-fosfina via ligações de hidrogênio (WILKINSON *et al*, 2005). O catalisador supramolecular apresentou alta atividade e estabilidade

em reações de aminação alílica catalisadas por paládio, demonstrando que o ancoramento não afetou a seletividade/atividade do complexo de Pd, permitindo, além disso, o reciclo do sistema.

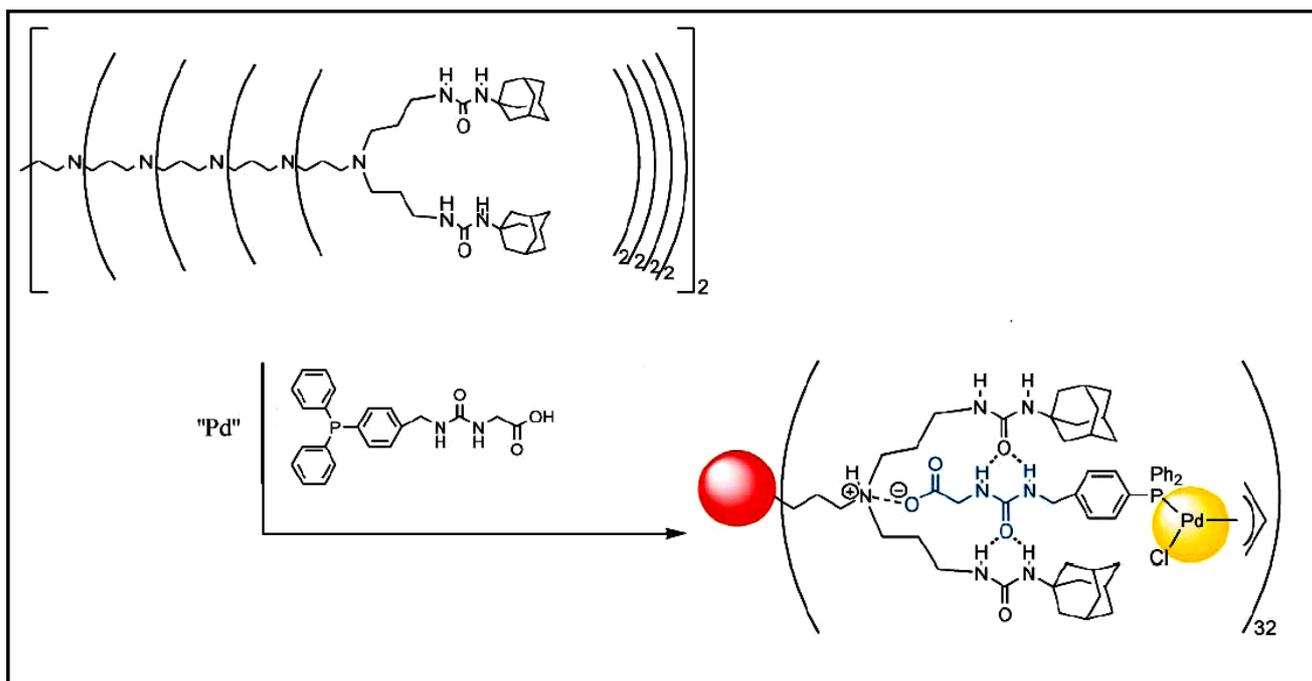


Figura 11 – Ancoramento seletivo de complexos de Pd-fosfina em dendrímeros estrategicamente funcionalizados.

Uma abordagem notável também envolve o uso de ciclodextrinas modificadas com grupos complexantes, as quais podem ser empregadas em catálise mediada por metais de transição. Neste caso, o emprego de um catalisador supramolecular a base de Rh-CD, em sistemas aquosos bifásicos, apresentou uma atividade significativa na hidrogenação de olefinas aromáticas (REETZ, 1997). A velocidade da reação com substratos aromáticos foi aumentada por um fator de 6, frente ao sistema livre de CD, o que torna explícito o conceito envolvendo a combinação de processos de reconhecimento molecular, transferência de fase e catálise via

metais de transição. Como esperado, a etapa crucial precede a hidrogenação, onde o processo de reconhecimento entre a cavidade e o substrato pode ocorrer (Figura 12).

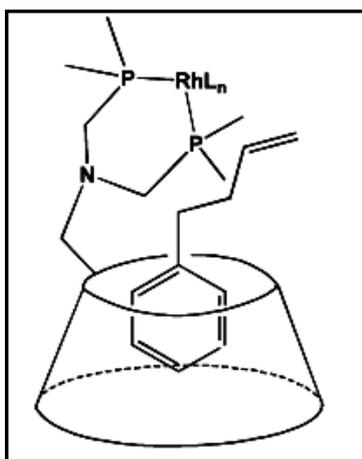


Figura 12 – Hidrogenação seletiva a partir de complexos supramoleculares a base de Rh-CD.

1.3.2 – Aplicações de sistemas a base de CDs em catálise organometálica em fase aquosa.

Embora o desenvolvimento da química organometálica e da catálise via metais de transição tenha alcançado um alto grau de elegância, com novos conceitos e paradigmas, relativamente poucas idéias têm sido exploradas na interface com a química supramolecular.

O grupo de Kaifer tem relatado o emprego de ciclodextrinas per-tioladas na funcionalização de nanopartículas de Pd e Au em reações de Suzuki e em processos de hidrogenação, como um modo de melhorar as propriedades de estabilidade e seletividade do sistema (LIU *et al*, 1999; ALVAREZ *et al*, 2000, 2001; STRIMBU *et al*, 2003). No caso da aplicação do sistema em reações de Suzuki, excelentes resultados foram observados em misturas

aquosas com acetonitrila, onde o catalisador apresentou boa solubilidade e pôde ser reciclado algumas vezes sem perda significativa de atividade. A Figura 13 representa uma ilustração idealizada de nanopartículas de Pd ancoradas com CDs derivatizadas.

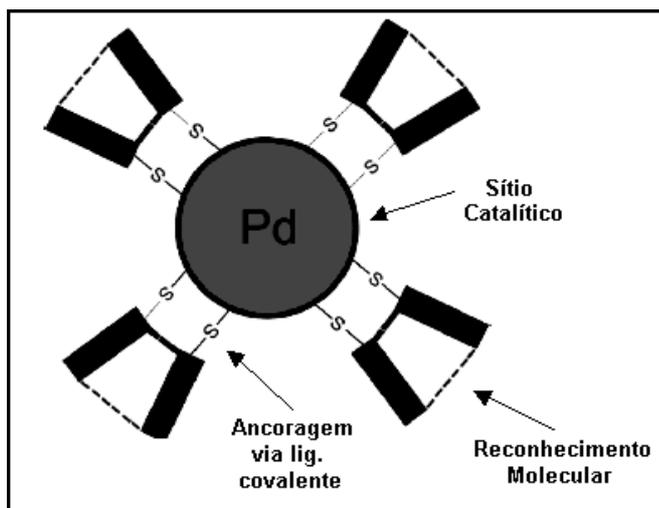


Figura 13 – Representação idealizada de nanopartículas de Pd ancoradas com CDs.

Atualmente, ciclodextrinas também vêm sendo usadas como promotores em processos catalíticos bifásicos. Monflier e colaboradores têm dedicado grande atenção à aplicação de ciclodextrinas modificadas em reações de oxidação (Wacker), hidrogenação e hidroformilação (TILLOY *et al*, 1999). Em todos os casos, os autores verificaram eficiências e seletividades superiores na presença das ciclodextrinas, onde alguns aspectos da química supramolecular puderam ser explorados.

Em um recente trabalho, os mesmos autores estudaram a aplicação eficiente de ciclodextrinas metiladas em reações de Suzuki-Miyaura bifásicas, utilizando Pd/C como precursor catalítico (CASSEZ *et al*, 2006). Em alguns casos, as atividades catalíticas foram aumentadas por um fator de 10^2 e mantidas mesmo após 3 ciclos de reação. O efeito benéfico das

CDs foi atribuído a fatores relacionados com a adsorção da CD na superfície do catalisador, bem como à formação de complexos de inclusão CD-substrato.

Com base no potencial catalítico de sistemas a base de ciclodextrinas, é notório que este campo da catálise tende a ser bastante promissor nos próximos anos, principalmente devido às maiores vantagens frente aos sistemas tradicionais. Em adição a isto, é possível que a profusão de aplicações e idéias contribua para o entendimento mais fundamental destes sistemas.

CAPÍTULO 2 – Objetivo

O presente trabalho teve por objetivo:

- Estudar reações de Heck em sistemas aquosos, livres de ligantes, contendo ciclodextrinas hidroxipropiladas (HPCDs);

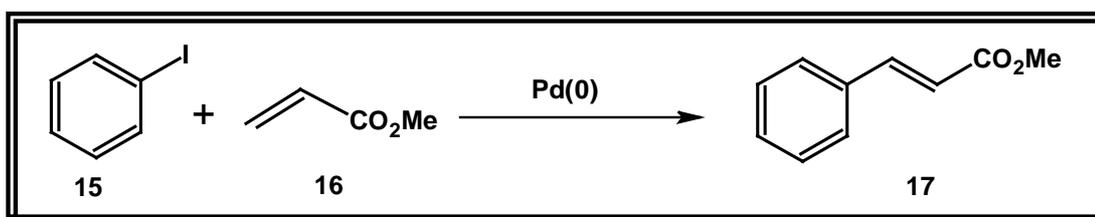
Nossa motivação por este tema teve como base os seguintes fatores:

- ✓ Ausência de dados na literatura sobre o emprego de ciclodextrinas/metalociclodextrinas em reações de Heck;
- ✓ Vantagens quanto ao uso de meio aquoso ou predominantemente aquoso;
- ✓ Disponibilidade de ciclodextrinas hidroxipropiladas, as quais são mais solúveis e baratas;
- ✓ Possibilidade de explorar aspectos da catálise supramolecular;

Estratégia

Nossa estratégia consistiu em estabelecer, inicialmente, um sistema modelo, suficientemente reativo, de modo a evidenciar os possíveis efeitos relacionados aos fenômenos de transferência de fase / estabilização das espécies ativas na presença das ciclodextrinas.

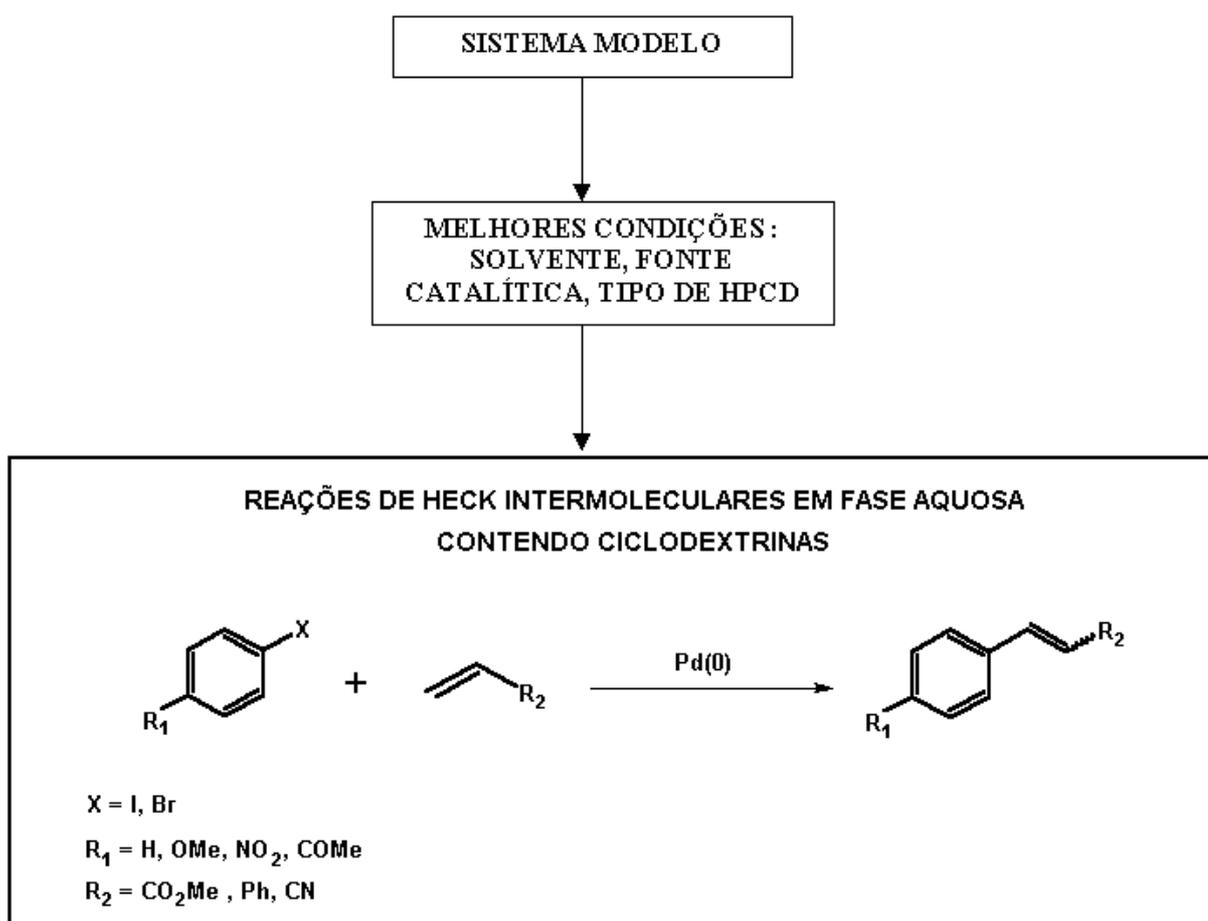
Desse modo, a reação modelo escolhida foi a síntese do (*E*)-cinamato de metila (**17**), a partir de iodobenzeno (**15**) e acrilato de metila (**16**):



A partir disto, quatro principais variáveis foram consideradas importantes e, portanto, avaliadas:

- O sistema solvente;
- A influência do tamanho da cavidade da CD (α ou β -HPCDs);
- A razão CD/substrato;
- A fonte de paládio (Pd(II)/suportado).

Tendo as condições acima definidas, o interesse posterior foi avaliar a eficácia/ seletividade do sistema catalítico em estudo frente a outros haletos de arila e olefinas ativadas (Esquema 12). Paralelamente, uma outra abordagem envolvendo o emprego de uma metalociclodextrina de paládio(II) foi planejada e aplicada nestas reações, cuja atividade pôde ser comparada ao sistema catalítico inicial.



Esquema 12 : Representação da proposta do presente estudo.

CAPÍTULO 3 – Resultados e Discussão

3.1 – Desenvolvimento de Metodologias para Reações de Heck em Meio Aquoso contendo Ciclodextrinas Hidroxipropiladas

3.1.1 – Breve Análise Univariada - Síntese do (*E*)-Cinamato de Metila (17) como reação modelo

Como um modo de avaliação inicial, a eficiência do sistema modelo em estudo foi investigada com base no método univariado, onde o comportamento de cada variável é observado individualmente sem a análise de correlações entre as mesmas (BRUNS, 1995).

3.1.1.1 – Estudo do sistema solvente

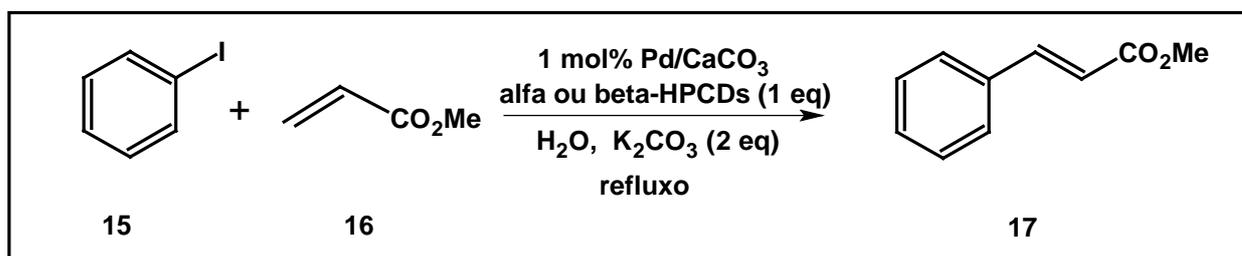
O uso de condições de transferência de fase em reações de Heck aquosas tem sido razoavelmente explorado, principalmente em protocolos envolvendo sais de amônio quaternários, como já mencionado.

Nossa investigação inicial começou com a avaliação do potencial das ciclodextrinas atuarem como agentes de transferência de fase em meio puramente aquoso. Neste caso, α e β -HPCDs foram testadas em quantidades estequiométricas em relação ao iodobenzeno. Adicionalmente, carbonato de potássio, uma base solúvel e eficiente em reações aquosas (JEFFERY, 1996) e Pd/CaCO₃ (1 mol%), um catalisador comercial já utilizado com sucesso

por nosso grupo (OLIVEIRA & ANTUNES, 2007; COELHO *et al*, 2007), foram escolhidos preliminarmente nestas reações.

Como pode ser verificado na Tabela 2, somente moderados a baixos rendimentos foram observados até 24h de reação.

Tabela 2 – Síntese do (*E*)-cinamato de metila (**17**) em H₂O na presença de α e β -HPCDs.



Entrada	CD	Tempo (h)	Rend. de 17 (% , CGAR-EM)
1	α -HPCD	24	41
2	β -HPCD	24	35
3	-	24	5

Aparentemente, os resultados apontam para uma baixa capacidade das ciclodextrinas atuarem como bons agentes de transferência de fase (entradas 1 e 2). Contudo, comparando a mesma reação na ausência de CDs (entrada 3), observa-se que a presença das mesmas contribuiu para algum aumento na solubilidade dos reagentes. Em sistemas envolvendo ciclodextrinas e potenciais moléculas convidadas, processos de reconhecimento molecular devem ser sempre considerados. De fato, observando a partir da perspectiva de interações hospedeiro-convidado, é possível que o delicado equilíbrio, envolvendo a formação de complexos de inclusão, tenha sido mais deslocado no sentido de complexos CD-iodobenzeno

em um meio predominantemente aquoso, o que, por outro lado, pode ter afetado a reatividade do haleto, levando a rendimentos inferiores ao esperado.

Diante disto, optamos pelo uso de um sistema aquoso-orgânico nas tentativas posteriores. Em sistemas convencionais, o uso de solventes orgânicos polares apróticos é, geralmente, preferido devido à habilidade na estabilização de espécies de Pd(0) via uma coordenação fraca. Dentre estes, a *N,N*-dimetilformamida (DMF) tem sido eficientemente utilizada em sistemas aquosos (HIROSHIGE *et al*, 1995) e foi, portanto, escolhida para o nosso estudo.

Duas principais misturas aquosas a base de DMF (9:1 e 2:1, H₂O:DMF) foram, desse modo, testadas nas mesmas condições da Tabela 2. Conforme observado na Figura 14, a presença de DMF contribuiu, de modo geral, para uma maior eficiência catalítica nos sistemas contendo CDs. Significativas conversões, porém, ocorreram com uma razão H₂O/DMF de 2, onde um rendimento de 74% do produto **17** foi observado na presença da α -HPCD após 4h de reação (120°C).

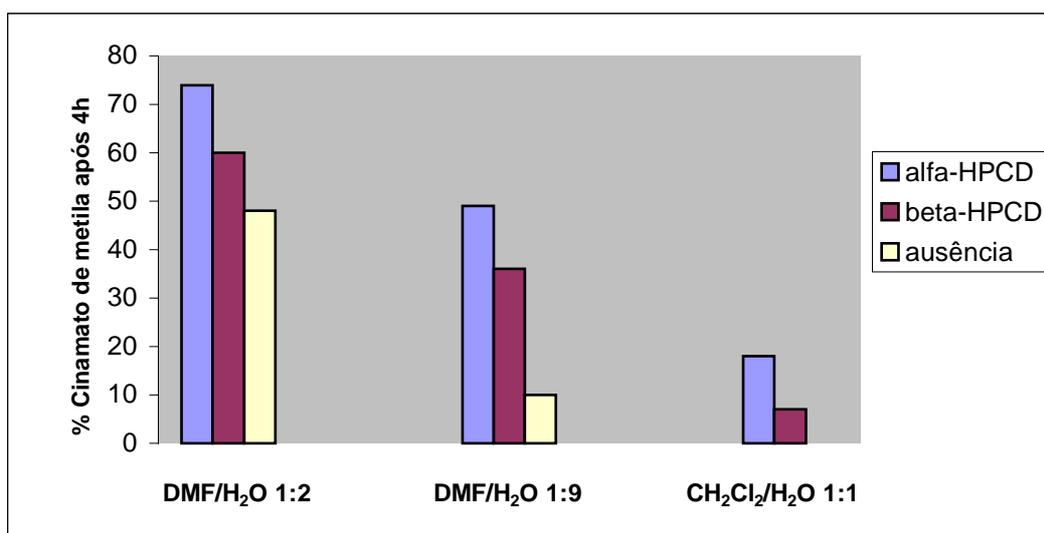
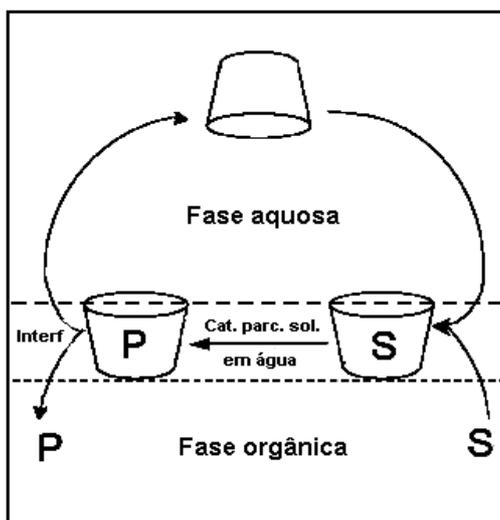


Figura 14 – Efeito de diferentes sistemas aquosos no rendimento do produto **17** (%), CGAR-EM) na presença de HPCDs. Condições: 1,0 mmol de **15**, 1,3 mmol de **16**, 2 mmol de K₂CO₃, 1 mol% Pd/CaCO₃, α ou β -HPCD (1 eq), refluxo, 4h.

Tem sido proposto que as ciclodextrinas formam, na interface líquido-líquido, complexos do tipo hospedeiro-convidado com um substrato (S), o qual pode reagir na camada interfacial com um catalisador parcialmente solúvel (Esquema 13). Após a reação, o produto (P) é liberado na fase orgânica e o ciclo de transferência subsequente pode ocorrer (HAPIOT *et al*, 2004).



Esquema 13 – Princípio de processos aquosos bifásicos promovidos por CDs.

Desse modo, um sistema catalítico bifásico com CDs ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$) foi também testado, nas mesmas condições, com o intuito de avaliar a eficiência nos processos de transferência de massa. Contudo, os rendimentos não foram satisfatórios (Figura 14).

De fato, em um estudo recente, Leclercq e colaboradores (LECLERCQ *et al*, 2007) estudaram reações de Tsuji-Trost e hidroformilação na presença de diversas CDs modificadas e observaram uma reduzida capacidade de adsorção de HPCDs na interface líquido-líquido de sistemas catalíticos bifásicos, quando comparada a CDs metiladas. Conseqüentemente, o efeito na velocidade das reações foi inferior, o que poderia explicar os resultados observados em nosso sistema. Uma outra explicação possível pode estar relacionada à menor temperatura

reacional alcançada com este sistema, o que, adicionalmente, não contribuiu para a ativação da reação nestas condições.

O efeito do tamanho da cavidade também demonstrou ser decisivo, de acordo com a Figura 14. Como discutido no Capítulo 1, a habilidade das ciclodextrinas formarem complexos de inclusão com uma molécula convidada está relacionada a dois fatores principais: estérico e energético. Considerando a influência do primeiro fator, é possível que a molécula convidada, no caso o iodobenzeno (**15**), sofra somente uma inclusão parcial com a α -HPCD, se comparado à β -HPCD, cuja constante de formação com **15** é em torno de 716 M^{-1} (CASSEZ *et al*, 2006). Desse modo, nas reações com a α -HPCD, uma combinação envolvendo uma maior disponibilidade do sítio reativo, além do aumento na solubilidade, poderia levar ao efeito líquido observado. Apesar disso, os processos de reconhecimento molecular não devem constituir a principal explicação para os resultados acima.

3.1.1.2 – Estudo da razão α -HPCD/substrato

Uma vez que a definição quanto ao sistema solvente e ao tipo de HPCD foi obtida, o efeito da concentração da α -HPCD no meio reacional foi também avaliado. Este fato foi levado em consideração devido à dúvida quanto ao efeito real dos processos de inclusão na eficiência do sistema em estudo.

Desse modo, mantendo-se as mesmas condições anteriores (1 mol% Pd/CaCO₃, H₂O:DMF (2:1), K₂CO₃) a razão α -HPCD/iodobenzeno (**15**) foi variada de 1 a 10^{-2} e as reações deixadas sob refluxo por 4h.

Interessantemente, quando a razão α -HPCD/(**15**) foi diminuída os rendimentos do produto **17** aumentaram gradativamente, alcançando um máximo de 92%, em uma razão de 10^{-2} , nas mesmas condições (Figura 15).

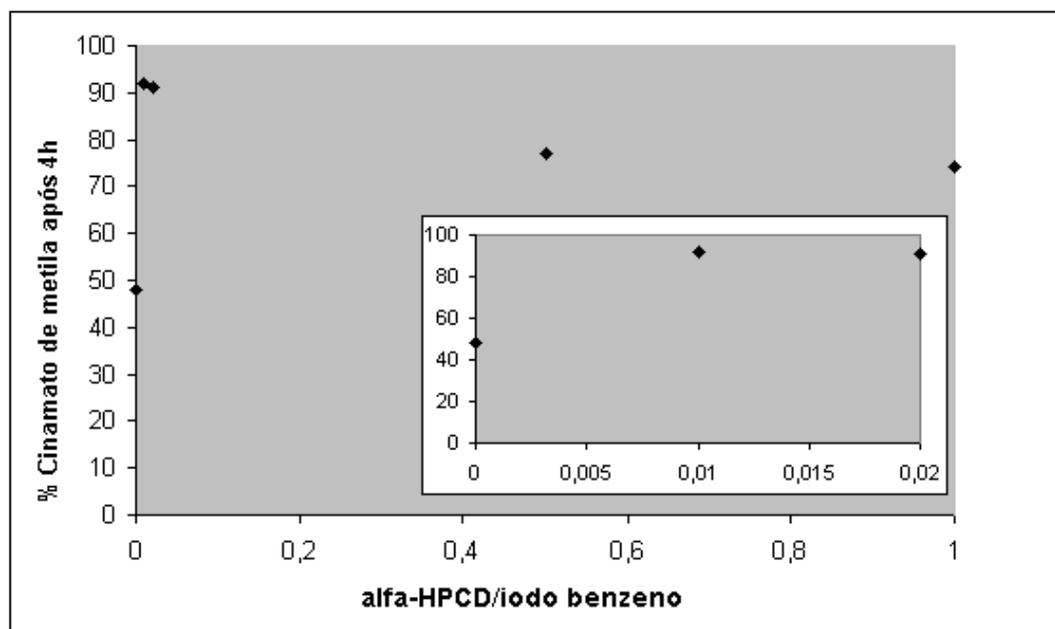


Figura 15 – Efeito da razão α -HPCD/(**15**) no rendimento do produto **17** (% , CGAR-EM) após 4h. No detalhe, está a região de 0 - $2 \cdot 10^{-2}$ referente à mesma razão. Condições: 1,0 mmol de **15**, 1,3 mmol de **16**, 2 mmol de K_2CO_3 , 1 mol% Pd/ $CaCO_3$, α -HPCD (1,0 mmol – 0,01 mmol), $H_2O:DMF$ (2:1), $120^\circ C$, 4h.

Esse fato indica, claramente, que existe um ponto ótimo onde a concentração da α -HPCD, e conseqüentemente a taxa de formação de complexos de inclusão, não compromete a eficiência do processo. Adicionalmente, é possível que o vertiginoso aumento no rendimento de **17** esteja relacionado a um processo menos dependente da difusão e mobilidade das espécies, efeitos freqüentemente atuantes em maiores concentrações de surfactantes.

3.1.1.3 – Efeito da fonte de paládio

A natureza da fonte de paládio é um fator crucial na obtenção de sistemas catalíticos eficientes. Em sistemas livres de ligantes, é comumente aceito que a catálise ocorra via clusters de Pd (REETZ, 2000) gerados *in situ* a partir de sais de Pd(II) ou oriundos de

complexos de Pd(0)/catalisadores suportados. Porém, devido à pronunciada reatividade, intrínseca a partículas com grande área superficial específica, a presença de agentes estabilizantes como polímeros, dendrímeros ou surfactantes, é necessária para prevenir a agregação e formação de sedimentos inativos (frequentemente denominados *black*).

Em princípio, a catálise heterogênea apresenta vantagens frente a estes problemas como, por exemplo, a possibilidade de reciclagem do catalisador e o fato das partículas de Pd estarem dispersas em um suporte sólido, evitando uma eventual precipitação (BIFFIS, 2001). Perdas parciais de metal, a partir do suporte para a solução (*leaching*), ocorrem, contudo, na maioria dos casos e estas espécies podem ser responsáveis pela ação catalítica. Desse modo, o mecanismo pelo qual a reação procede (se homogêneo ou heterogêneo) é, ainda, um dilema (KÖHLER, 2006). Apesar disso, grande parte dos trabalhos atuais envolvendo o uso de catalisadores de paládio suportados sugere que as espécies solúveis, oriundas do *leaching*, constituem os catalisadores “reais” da reação. Nesta perspectiva, a reação procederia via catálise homogênea e o suporte funcionaria simplesmente como um reservatório das espécies ativas (OLIVEIRA & ANTUNES, 2007; COELHO *et al*, 2007; KÖHLER, 2007).

A Figura 16 ilustra o ciclo catalítico da reação Heck com o uso de catalisadores de Pd suportados. Como observado, um considerável número de processos envolvendo diferentes espécies de Pd metálico (partículas, colóides ou clusters) bem como espécies de Pd(II) em solução, ou mesmo presentes no suporte, pode contribuir para a ativação da etapa inicial (adição oxidativa). Dependendo das condições reacionais, espécies de Pd molecular oriundas do ciclo podem precipitar no suporte e, posteriormente, redissolverem-se no meio reacional ou se aglomerarem, formando sedimentos inativos. Neste caso, a natureza do haleto de arila, contudo, é menos determinante para a desativação do sistema catalítico já que as reações com a fração de espécies solúveis ocorrem, comumente, a velocidades suficientemente altas para

evitar a aglomeração das espécies. Esta última consideração é, especialmente, válida para iodetos e brometos de arila.

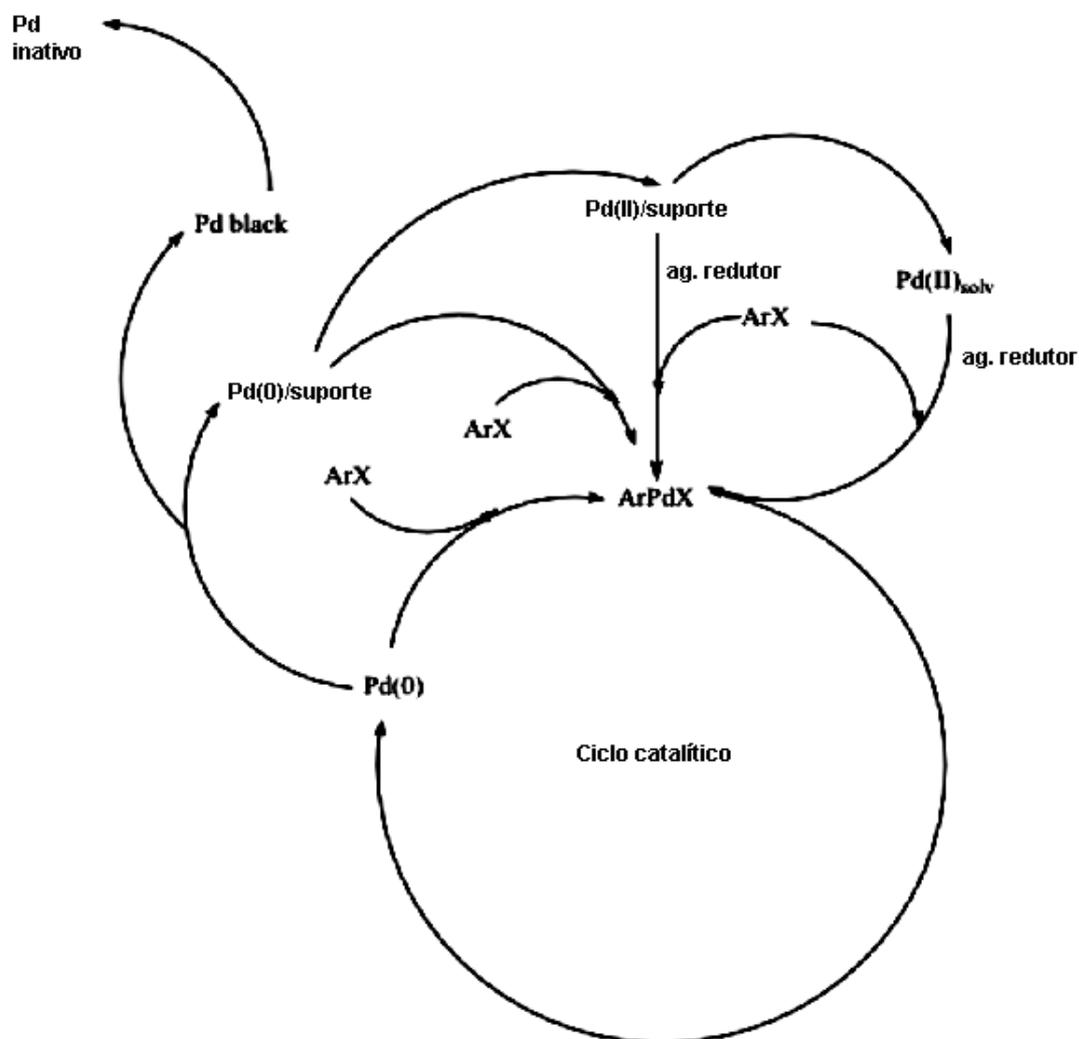


Figura 16 – Processos possíveis de ocorrerem na presença de catalisadores de Pd suportados.

Em nosso modelo de investigação, optamos pelo uso inicial do catalisador suportado Pd/CaCO₃, baseado em um recente estudo de Oliveira e Antunes (OLIVEIRA & ANTUNES, 2007), onde altas atividades e boa reciclabilidade do meio foram observadas em reações de Suzuki-Miyaura. De fato, este catalisador comercial também demonstrou excelente atividade em nosso sistema, como observado anteriormente.

Com o intuito de avaliar a influência de diferentes fontes de Pd na eficiência do sistema, dois outros catalisadores foram testados nas mesmas condições: Pd/C, um dos catalisadores suportados mais baratos e usados, e Pd(OAc)₂, uma fonte de Pd(II) usual.

Comparando-se a mesma reação com os catalisadores heterogêneos, verifica-se uma clara influência do suporte (Figura 17). De fato, o precursor Pd/CaCO₃ apresentou uma melhor dispersão no meio reacional, frente ao Pd/C, o que pode estar relacionado a uma adsorção mais efetiva da α -HPCD neste suporte poroso, contribuindo para uma melhor atividade devido ao aumento de seu caráter hidrofílico. Resultados similares foram também observados por Cassez e colaboradores, onde um sistema a base de ciclodextrinas metiladas e Pd/C contribuiu para uma alta eficiência catalítica em reações de Suzuki (CASSEZ *et al*, 2006).

Curiosamente, o uso de uma fonte tradicional de Pd(II), Pd(OAc)₂, apresentou uma eficiência muito baixa, atingindo somente um rendimento de 11% após 4h de reação. Desde que nenhuma mudança no perfil da reação foi observada após 24h, é possível que este resultado esteja relacionado a uma baixa concentração de espécies ativas, possivelmente devido ao fraco poder redutor do meio reacional.

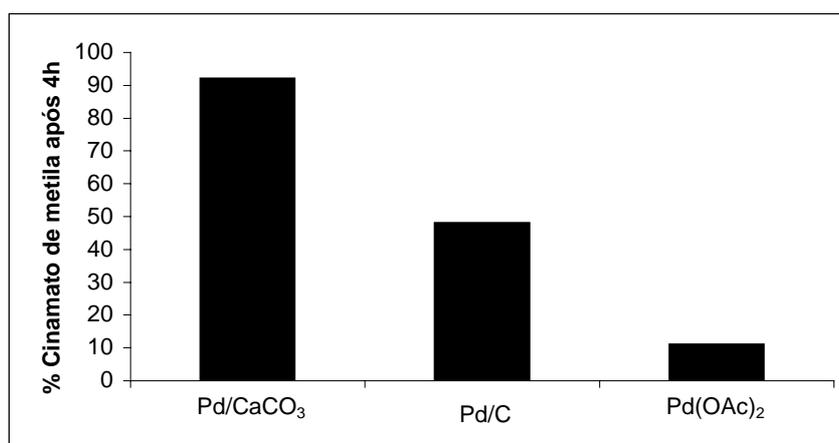


Figura 17 – Efeito da fonte de Pd na síntese de **17** na presença da α -HPCD. Condições: 1,0 mmol de **15**, 1,3 mmol de **16**, 2 mmol de K₂CO₃, 1 mol% fonte de Pd, 1 mol% α -HPCD, H₂O:DMF (2:1), 120°C, 4h.

Tendo em vista que alguns álcoois, como etanol, apresentam boa capacidade redutora frente a íons metálicos, e com base no trabalho de Teranishi (TERANISHI, 1998), que otimizou a razão H₂O/EtOH visando a formação de nanopartículas de Pd, nós investigamos a mesma reação com Pd(OAc)₂ em misturas 6:4 de H₂O/EtOH. Os rendimentos estão sumarizados na Tabela 3 e apresentam consistência com a suposição prévia.

Tabela 3 – Síntese do produto **17** em H₂O:EtOH (6:4).

Entrada	% Pd(OAc) ₂	% α-HPCD	Tempo (h)	Rendimento (% , CGAR-EM)
1	1 mol%	1 mol%	4	52
2	1 mol%	-	4	-
3	0,1 mol%	0,1 mol%	10	70
4	0,1 mol%	-	10	traços

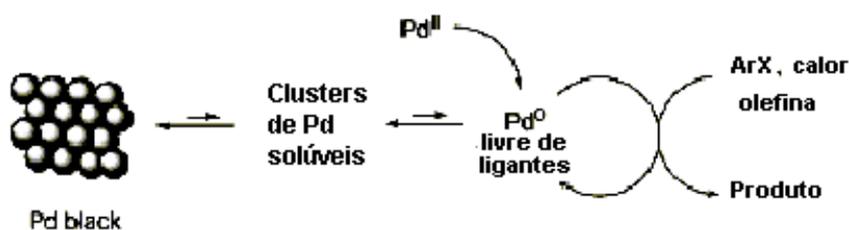
Condições: 1,0 mmol de **15**, 1,3 mmol de **16**, 2 mmol de K₂CO₃, 1 ou 0,1 mol% Pd(OAc)₂, 1 ou 0,1 mol% α-HPCD, H₂O:EtOH (6:4), 70-80°C.

Como já mencionado, em sistemas homogêneos livres de ligantes/ agentes estabilizantes, o principal inconveniente é a fácil desativação do sistema catalítico via formação de aglomerados com menor área superficial. Este fato pode ser observado nas entradas 2 e 4 onde nenhum rendimento apreciável, associado à formação de Pd *black*, foi detectado. A formação do produto só ocorreu na presença da α-HPCD, sugerindo um possível efeito relacionado à estabilização dos clusters de Pd(0) formados a partir da oxidação do etanol.

Alguns grupos de pesquisa já haviam relatado o efeito benéfico de ciclodextrinas na estabilização de clusters de metais nobres (WILLNER & MANDLER, 1989; LIU *et al*, 2003; STRIMBU *et al*, 2003; XUE *et al*, 2007). Liu e colaboradores postularam que a redução do

tamanho de nanopartículas de Au, na presença de ciclodextrinas, poderia estar relacionada a interações hidrofóbicas entre a cavidade e as nanopartículas, o que evitaria a aglomeração das mesmas e promoveria a diminuição de seu diâmetro médio.

Todavia, o moderado rendimento observado na entrada 1 pode estar relacionado a uma pequena participação das espécies ativas no ciclo catalítico. Uma alternativa para aprimorar o rendimento consistiu no uso de menores concentrações de Pd(II). De fato, um rendimento de 70% foi observado após 10h de reação (entrada 3). Isto pode ser explicado pelo equilíbrio existente entre as partículas de Pd presentes nos clusters pré-formados e as partículas solúveis participantes do ciclo catalítico. Em menores concentrações de catalisador, este equilíbrio é deslocado no sentido das espécies ativas (monoméricas/diméricas), contribuindo para um aumento na percentagem destas (Esquema 14). De Vries e colaboradores têm explorado este conceito mais profundamente, em sistemas livres de ligantes, com brometos de arila, como mostrado na Figura 5 (DE VRIES *et al*, 2003; REETZ & DE VRIES, 2004).



Esquema 14 – Equilíbrio existente em sistemas catalíticos livres de ligantes.

Um aspecto importante, e intrínseco, também se refere ao aumento no número de *turnover* (TON), ou seja, o número de ciclos catalíticos realizados pelas espécies ativas no meio. Assim, em nosso sistema, a mesma reação em H₂O/EtOH e com 0,1 mol% de Pd(OAc)₂ (Tabela 3, entrada 3) apresentou uma maior eficiência, expressa por um TON aproximado de 700. Já em H₂O/DMF, com 1 mol% Pd/CaCO₃, o TON aproximado foi de apenas 92⁵.

⁵ Porém, a concentração das espécies solúveis de Pd(0)/Pd(II) não foi determinada.

3.1.1.4 – Reciclo do meio aquoso

Experimentos de reciclo da fase aquosa, usando o sistema heterogêneo com Pd/CaCO₃, foram também estudados na presença da α -HPCD. Neste caso, o objetivo principal foi assegurar que espécies solúveis oriundas do suporte seriam os reais catalisadores da reação, em detrimento de um processo tipicamente heterogêneo.

Dois ciclos foram conduzidos com a fase aquosa recuperada da reação de obtenção de **17** que apresentou o melhor rendimento (92%). Assim, após centrifugação (para remoção do catalisador sólido), coleta e extração do sobrenadante, apenas os substratos e a base foram adicionados à fase aquosa em questão. As reações foram mantidas sob as mesmas condições do primeiro ciclo.

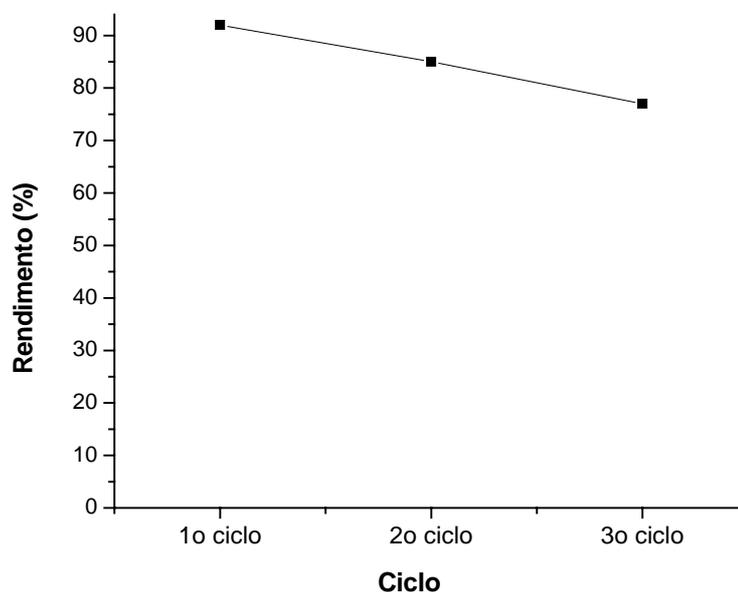


Figura 18 – Reciclo da fase aquosa na síntese de **17**. Condições: 1,0 mmol de **15**, 1,3 mmol de **16**, 2 mmol K₂CO₃, fase aquosa recuperada, 120°C, 4h.

Como pode ser observado no gráfico da Figura 18, somente pequenos decréscimos na atividade do sistema ocorreram após o segundo (85%) e terceiro (77%) ciclos, indicando que o meio reacional retém grande parte da atividade, mesmo após a extração e remoção do catalisador. Este fato sugere que a α -HPCD possa contribuir para a estabilização das espécies catalíticas remanescentes no meio reacional, além de representar uma boa evidência de que o precursor Pd/CaCO₃ atua como um reservatório catalítico das espécies ativas Pd(0)/Pd(II), como já sugerido por Oliveira e Antunes.

3.1.2 – Conclusões parciais acerca do estudo com o sistema modelo

O estudo realizado com o sistema modelo permite algumas suposições quanto ao papel da 2-hidroxiopropil- α -ciclodextrina no meio reacional:

- 1) Aumento da solubilidade do(s) substrato(s) via interações do tipo hospedeiro-convidado;
- 2) Possível contribuição na estabilização de clusters/ prevenção da agregação de partículas de Pd(0) geradas *in situ*;
- 3) Aumento da dispersão do catalisador Pd/CaCO₃ no meio aquoso, contribuindo para uma maior atividade catalítica;

Atualmente, um grande número de estratégias no campo da catálise organometálica vem emergindo com o uso de sistemas catalíticos a base de ciclodextrinas (SCHLATTER, 2004; HAPIOT, 2006; MACHUT, 2007). Grande parte do interesse dedicado ao desenvolvimento de novas metodologias com CDs se deve às suas características estruturais únicas, as quais podem conferir propriedades multifuncionais em um mesmo sistema.

Tendo essas idéias em mente e considerando o potencial catalítico de sistemas a base de CDs, nosso estímulo principal consistiu na tentativa de aprimorar a eficiência e otimizar o custo do sistema em estudo. Desse modo, o uso de um sistema catalítico contendo H₂O/EtOH, o qual é mais vantajoso sob os pontos de vista econômico e ambiental, em combinação com o uso de menores quantidades de catalisador, o que contribuiu para o aumento da eficácia, expressa pela TON, provou ser bastante desejável.

Em conexão a isto, e motivados pela possibilidade da α -HPCD viabilizar a recuperação do sistema catalítico, nós resolvemos explorar a capacidade das CDs coordenarem íons metálicos (dado o caráter básico da cavidade) como uma nova abordagem para a combinação das propriedades de reconhecimento molecular, transferência de fase e catálise via metal de transição em um único catalisador. Como já mencionado, este conceito multifuncional constitui um dos princípios fundamentais da catálise supramolecular.

Embora a aplicação de metalociclodextrinas seja bastante relevante em processos fotoinduzidos (FAIZ, 2006), seu uso em sistemas catalíticos tem sido pouco explorado.

3.1.3 – Síntese e caracterização do novo catalisador Pd^{II}- α -HPCD

A síntese de metalociclodextrinas de Pd(II) é pouco descrita na literatura. Em todos os casos, porém, somente ciclodextrinas modificadas com ligantes adicionais foram empregadas (MILOVIĆ, 2004; ARMSPACH, 2001).

Nossa tentativa de síntese consistiu na mistura de soluções aquosas equimolares de PdCl₂ e α -HPCD à temperatura ambiente. O processo foi acompanhado na região do ultravioleta-visível (UV-Vis) com a leitura de alíquotas na etapa inicial e 24h depois. Durante este período, observou-se uma gradativa mudança de amarelo-pálido para marrom-escuro, em

relação à cor da solução. Mantendo-se a mistura sob repouso e à temperatura ambiente, um precipitado preto foi obtido após uma semana. Análises por MALDI-TOF, FT-IR E TGA foram, também, realizadas como um modo de pré-caracterização do novo composto.

A Figura 19 apresenta os espectros no UV-Vis para as soluções de PdCl_2 , e da mistura com α -HPCD em dois intervalos de tempo diferentes.

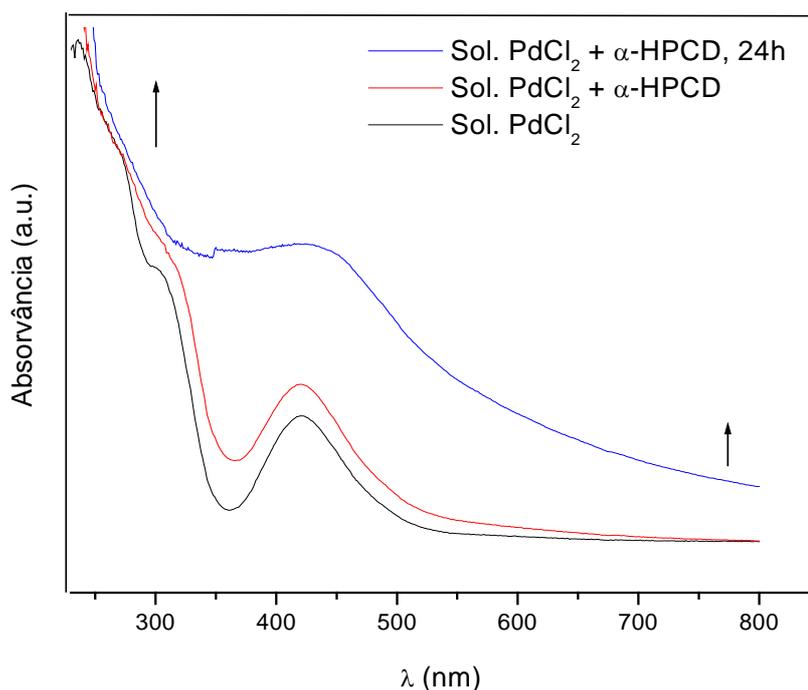


Figura 19 – Mudanças espectrais na região do UV-Vis após a mistura de soluções aquosas equimolares de PdCl_2 e α -HPCD.

Conforme observado, a presença da α -HPCD induziu a marcantes mudanças no espectro. Especialmente após 24h, um aumento de absorvância na região do visível torna-se claro, o qual é acompanhado de uma perda na estrutura da banda. Este fenômeno pode estar relacionado a mudanças na esfera de coordenação do Pd(II), sugerindo que o campo quadrático plano inicialmente formado pelos ligantes aquo/cloro foi substituído por um ambiente menos simétrico. Visto que as ciclodextrinas possuem um esqueleto relativamente

distorcido (LIPKOWITZ, 1991), é possível que a coordenação de íons de Pd(II) pelos oxigênios glicosídicos da cavidade contribua para o relaxamento das regras de seleção referentes às transições $d \rightarrow d$ e, conseqüentemente, para um aumento na intensidade da banda.

3.1.3.1 – Análise por MALDI-TOF-MS

A técnica de MALDI-TOF-MS representa um poderoso método de ionização branda, capaz de detectar biomoléculas intactas, bem como agregados supramoleculares e compostos fracamente coordenados (HOFFMANN & STROOBANT, 2004). Isto ocorre devido a presença de uma matriz, freqüentemente um ácido orgânico, a qual é irradiada por um laser e promove a ionização branda do analito. Adicionalmente, a combinação com um analisador de massas por tempo de voo (TOF) torna-a, particularmente, eficaz.

A Figura 20 apresenta o espectro de MALDI-TOF-MS do possível complexo formado entre Pd(II)/ α -HPCD. Como ressaltado no espectro, um pico de relativa intensidade aparece em m/z 586,8, o qual pode ser atribuído a uma espécie duplamente carregada (Pd^{2+}) contendo uma molécula de α -HPCD e associada a duas moléculas de H_2O .

De fato, a nossa suposição (calc m/z 586,6) está em bom acordo com o valor experimental observado, o que valida, em parte, a composição proposta.

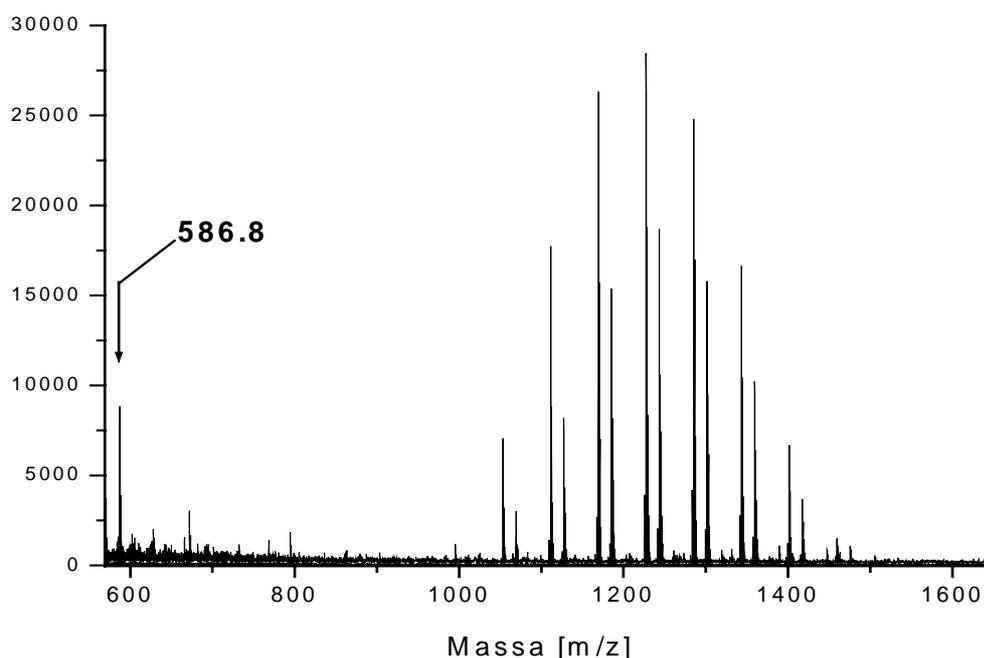


Figura 20 – Espectro de MALDI-TOF-MS do complexo Pd^{II}- α -HPCD.

Vale, também, ressaltar que a presença da α -HPCD é confirmada na região acima de 1000 Da, onde um padrão simétrico de distribuição de íons pseudo-moleculares, referentes a 7 graus de substituição e associados a K⁺ e Na⁺, é observado.

3.1.3.2 – Análises por FT-IR

Os espectros da α -HPCD e do complexo foram, também, estudados na região do infravermelho. Tendo em vista que a complexação através da cavidade poderia induzir a alguma alteração nos modos vibracionais do esqueleto piranose, uma comparação direta entre os espectros foi feita como uma tentativa de comprovar a interação entre os íons de Pd(II) e a estrutura macrocíclica primária da α -HPCD. Desse modo, a região de baixa frequência

correspondente às vibrações de deformação axial simétrica e assimétrica do grupo C-O-C (1200-950 cm^{-1}) foi, então, analisada.

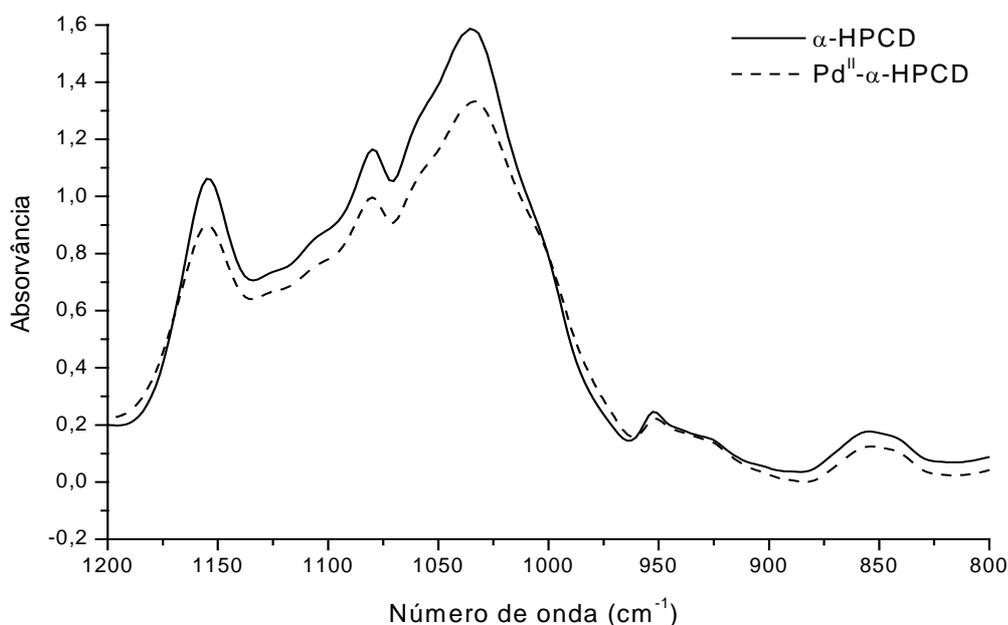


Figura 21 – Espectro no infravermelho (pastilha de KBr a 1%) da α -HPCD (linha cheia) e do complexo Pd^{II}- α -HPCD (linha tracejada).

De acordo com a Figura 21, nenhum modo vibracional novo foi formado após a complexação. Contudo, uma ligeira diminuição na intensidade das bandas referentes ao macrociclo pode ser observada no espectro do complexo, sugerindo que o processo levou a mudanças na conformação inicial da α -HPCD. Este fato, também, sugere que os íons de Pd(II) podem estar complexados pela cavidade, o que está de acordo com Kabashin e colaboradores, que observaram um efeito similar nos modos vibracionais de baixa frequência da β -CD devido a interação de nanopartículas de Au com a cavidade (KABASHIN, 2003).

3.1.3.2 – Análises por TGA

As análises por TGA foram realizadas com o intuito de obter uma melhor composição do sólido obtido, especialmente quanto ao conteúdo de paládio. A Figura 22 apresenta os termogramas da α -HPCD e do complexo Pd^{II} - α -HPCD na faixa de 25°-700°C.

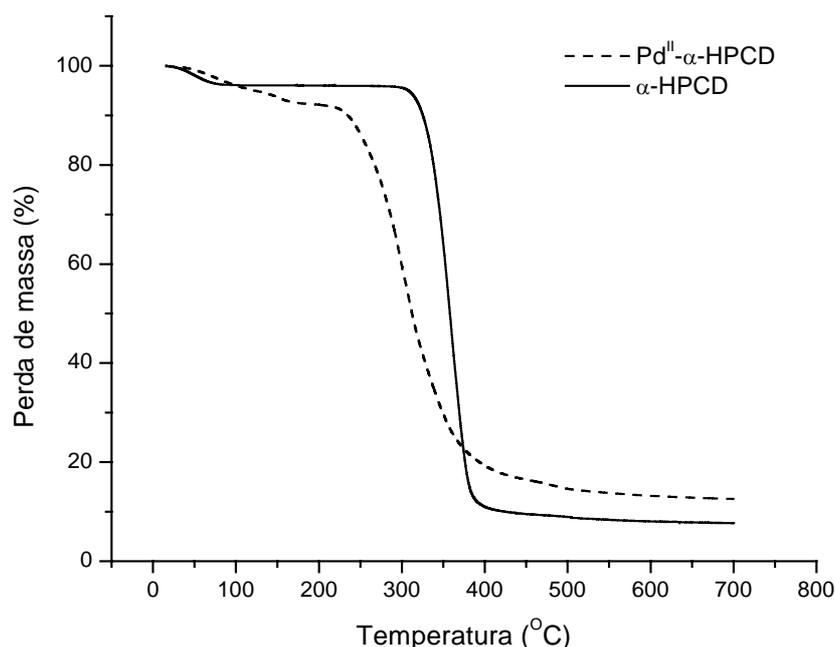


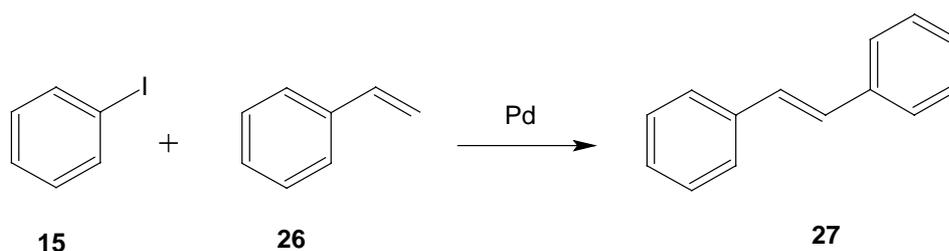
Figura 22 – Medidas termogravimétricas da α -HPCD (linha cheia) e do complexo Pd^{II} - α -HPCD (linha tracejada).

Como observado, os dois compostos apresentam duas principais perdas de massa em faixas de temperatura distintas. A primeira perda, em ambos os casos, refere-se à evolução de H_2O , enquanto que a segunda está ligada à decomposição do macrociclo da ciclodextrina. No caso do complexo Pd^{II} - α -HPCD, um notável deslocamento para menores temperaturas é observado em relação a este último evento. Adicionalmente, diferentes massas residuais foram obtidas, como já esperado. Quanto ao complexo, uma massa residual de 8,5% foi

observada, a qual pode ser atribuída a PdCl₂. Desse modo, considerando as massas inicial e final, obteve-se um conteúdo médio de 0,48 mmol Pd/g complexo.

3.1.4 – Testes preliminares com o novo complexo Pd^{II}- α -HPCD

A atividade catalítica do novo complexo Pd^{II}- α -HPCD foi testada, de modo preliminar, em condições livres de aditivos/ligantes e em um meio aquoso composto de H₂O:EtOH (6:4). Como já esperado, o complexo apresentou uma alta solubilidade no meio reacional. Neste caso, a síntese do (*E*)-estilbeno (**27**), a partir de **15** e **26**, foi avaliada como modelo.



Experimentos-controle foram também realizados, onde reações com PdCl₂, na presença e na ausência da α -HPCD, foram conduzidas de modo comparativo.

Tabela 4 – Síntese do (*E*)-estilbeno (**27**) em H₂O:EtOH (6:4) catalisada pelo novo complexo Pd^{II}- α -HPCD.

Entrada	Fonte de Pd ^{II} / mol % / aditivo	Rendimento de 27 CGAR-EM (%)	Tempo (h)
1	PdCl ₂ / 1.0	5	24
2	PdCl ₂ / 1.0 / α -HPCD	20	24
3	Pd ^{II} - α -HPCD / 1.0	54	24
4	PdCl ₂ / 0.1	67	3
5	PdCl ₂ / 0.1 / α -HPCD	78	3
6	Pd ^{II} - α -HPCD / 0.1	100	3

Condições: 1 mmol **15**, 1,3 mmol de **26**, K₂CO₃ (2 eq), 1 ou 0,1 mol% fonte de Pd^{II},
H₂O:EtOH (6:4), 70-80°C.

De acordo com a Tabela 4, o uso do novo complexo, em baixas concentrações de Pd (0,1 mol%) e em 3h de reação, permitiu uma conversão quantitativa dos materiais de partida (entrada 6). Além disso, totais regio- e estereosseletividades foram observadas, de acordo com as análises por CGAR-EM, RMN ¹H e ¹³C.

Comparando-se a reação com o uso da α -HPCD como um aditivo, um rendimento inferior ao do novo complexo foi também observado, porém, superior àquele obtido em sua ausência, o que aponta para um efeito relacionado à estabilização das partículas metálicas em solução, como já sugerido.

Quando as reações foram conduzidas em maiores concentrações de Pd (1 mol%), rendimentos inferiores foram observados em consequência da maior tendência à aglomeração

das espécies reduzidas *in situ*, um efeito já observado. Contudo, o novo complexo parece apresentar um efeito benéfico adicional, já que seu uso levou a melhores rendimentos.

Experimentos de reciclo do meio aquoso contendo o complexo Pd^{II}- α -HPCD também foram testados nestas condições (Tabela 5). Neste caso, o meio reacional referente à entrada 6 - Tabela 4, foi extraído com CHCl₃ e a fase aquosa armazenada para o reciclo. Como observado na tabela abaixo, nenhuma queda significativa no rendimento de **27** foi observada, mesmo após o quarto reciclo, o que indica que as espécies ativas Pd(II)/Pd(0) permaneceram no meio após sucessivas extrações.

Este resultado aponta para o excelente potencial deste novo sistema catalítico.

Tabela 5 – Experimentos de reciclo com o complexo Pd^{II}- α -HPCD.

Ciclo	Tempo (h)	Rendimento de 27 (% CGAR-EM)
1	3	100
2	3	100
3	3	98
4	3	97

Condições: 1 mmol **15**, 1,3 mmol de **26**, K₂CO₃ (2 eq), fase aquosa recuperada, 70-80°C, 3h.

3.2 – Reações de Heck em meio aquoso usando sistemas a base de α -HPCD

A eficiência das reações de Heck em meio aquoso, frente a outros haletos/olefinas, foi avaliada a partir da aplicação das duas metodologias desenvolvidas com a α -HPCD.

Dois principais pontos foram de especial interesse:

- ✓ A eficácia do novo complexo Pd^{II}- α -HPCD frente ao sistema Pd/CaCO₃- α -HPCD;
- ✓ A seletividade de ambos os sistemas catalíticos nas reações de Heck em meio aquoso;

3.2.1 – Reações com acrilato de metila (16)

De acordo com nosso modelo de investigação inicial, o sistema Pd/CaCO₃ / α -HPCD apresentou uma boa atividade catalítica em um meio aquoso de H₂O:DMF (2:1), onde um rendimento de 92% do cinamato **17** (M⁺ = 162) foi observado após 4h de reação (Figura 23).

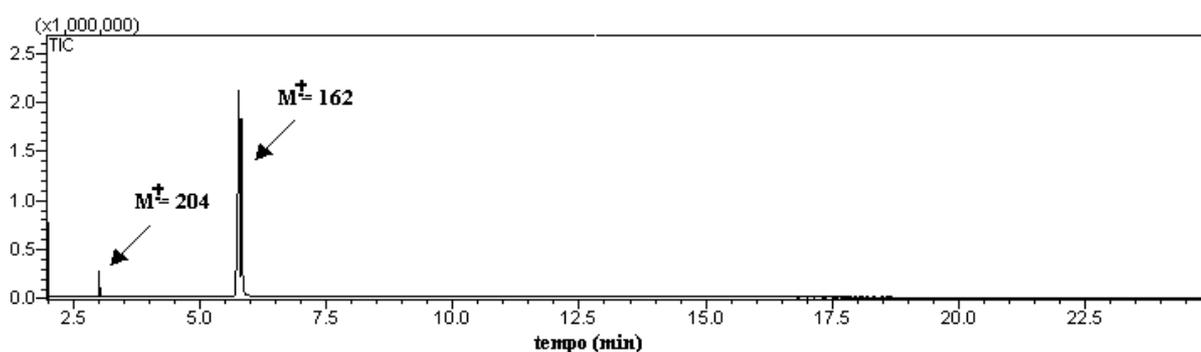


Figura 23 – Cromatograma da reação entre iodobenzeno (**15**, M⁺ = 204) e acrilato de metila (**16**) com o uso do sistema Pd/CaCO₃- α -HPCD após 4h de reação.

Embora a base K₂CO₃ tenha sido escolhida sem uma avaliação prévia, trietilamina (Et₃N) foi também testada na melhor condição do sistema Pd/CaCO₃ / α -HPCD. Contudo, o

uso desta base levou a conversões inferiores junto com o produto de hidrólise da função éster, o que, provavelmente, está associado à sua menor solubilidade em meio aquoso.

Iodetos de arila substituídos com grupos EDG e EWG também foram testados nas mesmas condições. Embora a presença de grupos EWG promova uma adição oxidativa mais rápida, se comparado aos grupos EDG, rendimentos semelhantes de (*E*)-*p*-metóxicinamato de metila (**29**, $M^{\ddagger} = 192$) e (*E*)-*p*-nitrocinamato de metila (**31**, $M^{\ddagger} = 207$) foram observados após 5h de reação (Tabela 6, entradas 1 e 2, respectivamente). Os cromatogramas das reações são mostrados abaixo.

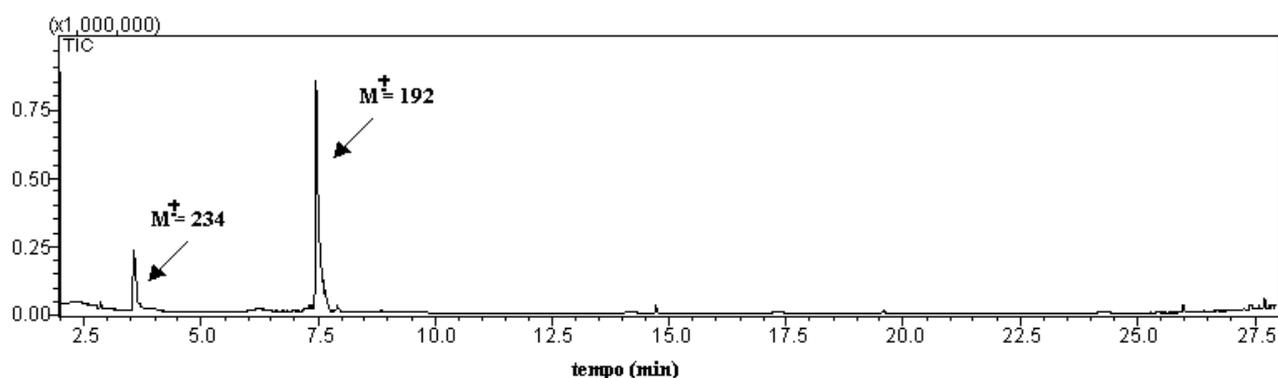


Figura 24 – Cromatograma da reação entre 4-iodoanisol (**28**, $M^{\ddagger} = 234$) e acrilato de metila (**16**) com o uso do sistema Pd/CaCO₃- α -HPCD após 5h de reação.

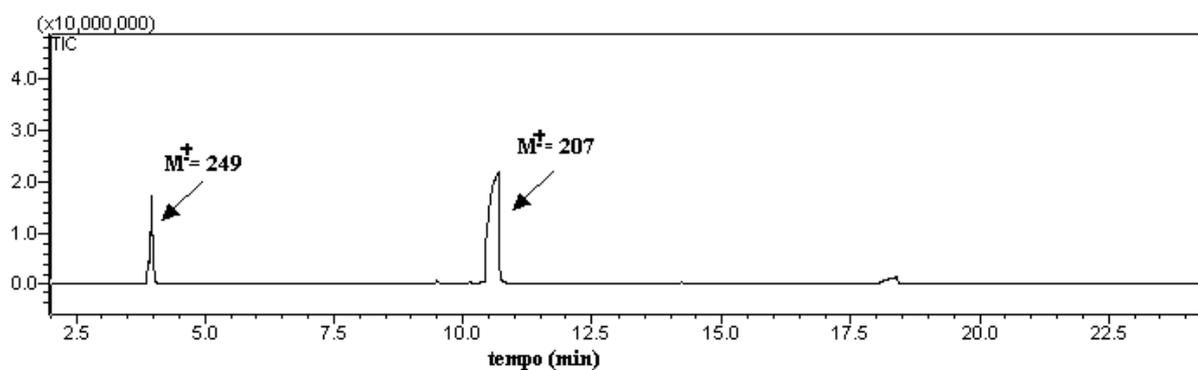


Figura 25 – Cromatograma da reação entre 4-nitroiodobenzeno (**30**, $M^{\ddagger} = 249$) e acrilato de metila (**16**) com o uso do sistema Pd/CaCO₃- α -HPCD após 5h de reação.

O uso dos menos reativos brometos de arila também foi investigado nestas condições, porém diferentes resultados foram obtidos. Como observado na entrada 3 da Tabela 6, a presença da α -HPCD levou a um moderado rendimento de **17** quando bromobenzeno (**32**, $M^{\ddagger} = 156$) foi usado como eletrófilo (Figura 26). Nas mesmas condições, apenas 22% de rendimento do produto **17** foi observado na sua ausência (Tabela 6, entrada 4). Contudo, o uso da 4-bromoacetofenona (**33**), (Tabela 6, entrada 5), um brometo mais ativado, rendeu somente sub-produtos oriundos da desalogenação do haleto (acetofenona (**34**), $M^{\ddagger} = 120$) e do homoacoplamento (4,4'-diacetil-1,1'-bifenila (**35**), $M^{\ddagger} = 238$) como indicado no cromatograma da Figura 27.

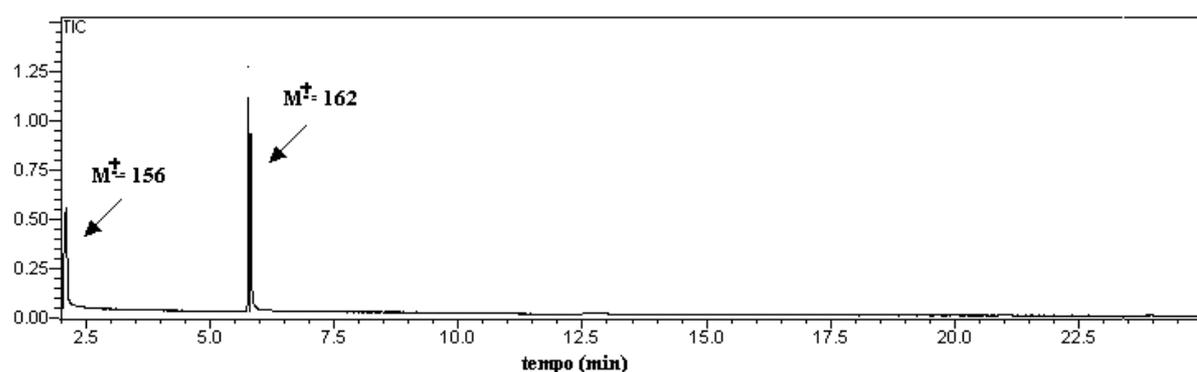


Figura 26 – Cromatograma da reação entre bromobenzeno (**32**, $M^{\ddagger} = 156$) e acrilato de metila (**16**) com o uso do sistema Pd/CaCO₃- α -HPCD após 7h de reação.

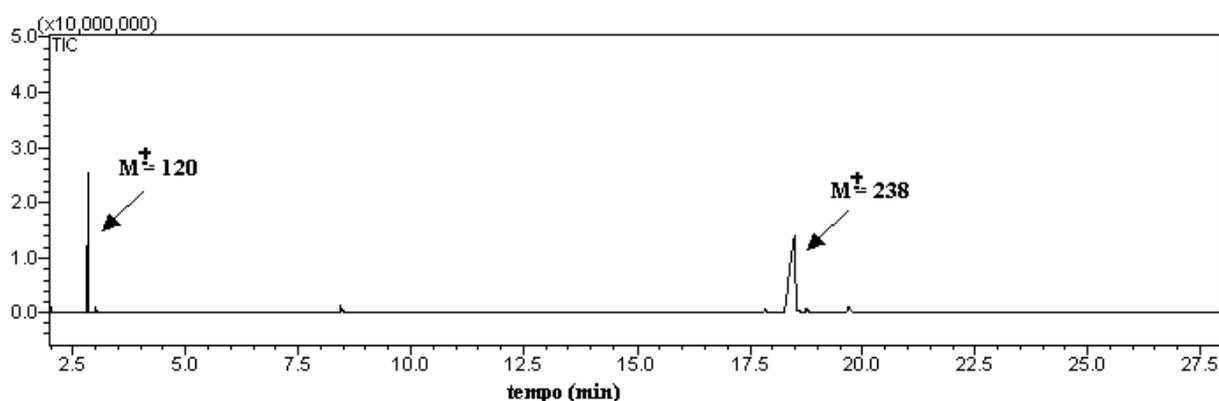
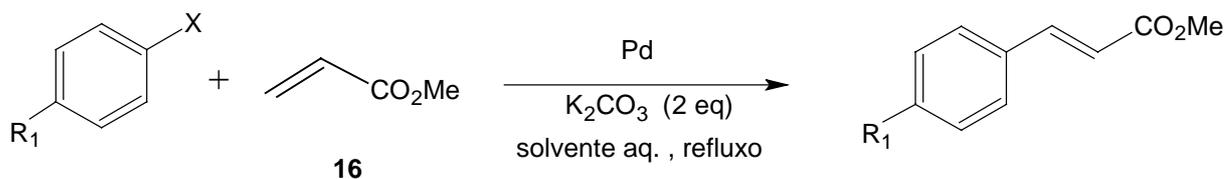


Figura 27 – Cromatograma da reação entre 4-bromoacetofenona (**33**) e acrilato de metila (**16**) com o uso do sistema Pd/CaCO₃- α -HPCD após 7h de reação.

Tabela 6 – Reações de Heck entre haletos de arila e acrilato de metila (16).



Entrada	R ₁	X	Sistema aquoso	Fonte de Pd / mol % / aditivo	Tempo (h)	Rendimento (% , CGAR-EM)
1	OMe	I	H ₂ O:DMF (2:1)	Pd/CaCO ₃ / 1 / α-HPCD	5	71
2	NO ₂	I	H ₂ O:DMF (2:1)	Pd/CaCO ₃ / 1 / α-HPCD	5	75
3	H	Br	H ₂ O:DMF (2:1)	Pd/CaCO ₃ / 1 / α-HPCD	7	60
4	H	Br	H ₂ O:DMF (2:1)	Pd/CaCO ₃ / 1	7	22
5	COMe	Br	H ₂ O:DMF (2:1)	Pd/CaCO ₃ / 1 / α-HPCD	24	- ^b
6	H	I	H ₂ O:EtOH (6:4)	Pd ^{II} -α-HPCD / 0,1 ^a	24	100
7	OMe	I	H ₂ O:EtOH (6:4)	Pd ^{II} -α-HPCD / 0,1 ^a	24	100
8	NO ₂	I	H ₂ O:EtOH (6:4)	Pd ^{II} -α-HPCD / 0,1 ^a	24	80
9	H	Br	H ₂ O:EtOH (6:4)	Pd ^{II} -α-HPCD / 0,5	24	75
10	COMe	Br	H ₂ O:EtOH (6:4)	Pd ^{II} -α-HPCD / 0,5	24	69

^a 16.6% DMF. ^b acetofenona (**34**, 17%) e 4,4'-diacetil-1,1'-bifenila (**35**, 82%) foram os produtos da reação.

A exata natureza dos fatores que favorecem a via competitiva de Ullmann (homoacoplamento) não é bem conhecida. Entretanto, o processo parece ser influenciado por

fatores cinéticos, bem como por um efeito das condições reacionais (JUTAND & MOSLEH, 1997).

A preferência por esta via tem sido observada em outros trabalhos (PEROSA *et al*, 2004; MUKHOPADHYAY *et al*, 2001). No nosso sistema, é possível que a etapa da adição oxidativa esteja correlacionada a múltiplos equilíbrios onde a relativa estabilidade do intermediário Ar-Pd-Br pode ter facilitado a via do homoacoplamento, em detrimento da etapa mais lenta de inserção migratória. Adicionalmente, a observação de uma pequena fração do produto de hidrodesalogenação parece corroborar a existência de equilíbrios múltiplos correlacionados à adição oxidativa, visto que o intermediário resultante também tem sido considerado ser o ponto em comum para esta última via alternativa (NAVARRO *et al*, 2006). Contudo, isto não explica a ausência destes subprodutos na reação com 4-nitroiodobenzeno (**30**), sugerindo a existência de um outro fator.

Tendo em vista que alguns grupamentos da α -HPCD poderiam estar ionizados nas condições reacionais e, conseqüentemente, influenciarem na preferência por estas vias, o experimento em branco desta mesma reação foi realizado. No entanto, observou-se um perfil praticamente idêntico ao da reação com a α -HPCD, refutando a hipótese considerada.

As reações com o novo complexo Pd^{II}- α -HPCD, por outro lado, apresentaram maior eficiência e seletividade (Tabela 6, entradas 6-10). Embora as mesmas tenham sido mantidas por 24h sem o monitoramento de sua evolução, rendimentos bons a excelentes foram observados em H₂O/EtOH com o uso de menores quantidades de Pd. Quando as reações foram conduzidas com 4-iodoanisol (**28**) ou 4-nitroiodobenzeno (**30**), contudo, uma pequena quantidade de DMF foi necessária para melhorar a homogeneidade do meio.

As reações com os brometos de arila **32** e **33** também procederam de modo satisfatório e, em contraste com o sistema a base de Pd/CaCO₃, a reação com **33** levou à formação

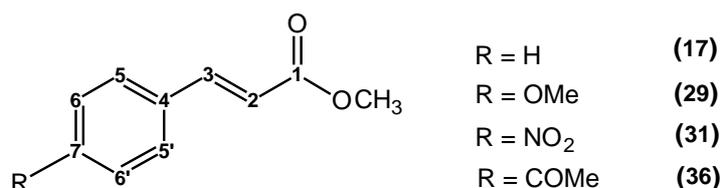
seletiva do produto *p*-acetilcinamato de metila (**36**) em bom rendimento (Tabela 6, entrada 10).

Este resultado pode ser indicativo de que os dois sistemas estudados promovem a reação via diferentes modos de ativação.

3.2.1.1 – Caracterização estrutural dos ésteres cinâmicos (**17**, **29**, **31** e **36**)

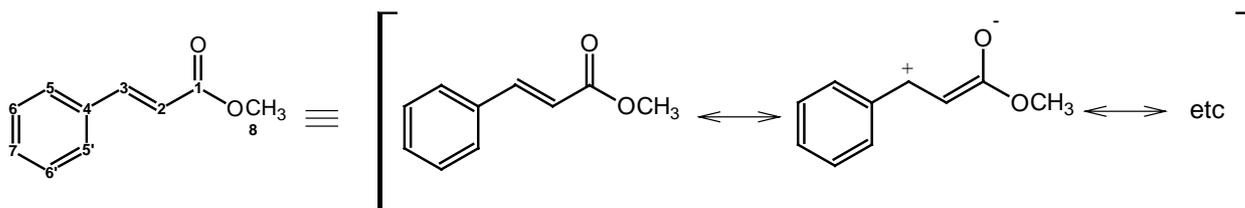
As reações com o acrilato de metila (**16**) apresentaram uma boa seletividade na formação do produto de Heck, onde apenas um regio/estereoisômero foi detectado a partir das análises por CGAR-EM, RMN ^1H e RMN ^{13}C . O cinamato de metila (**17**) e seus derivados foram obtidos, de modo geral, em bons a excelentes rendimentos isolados, em alguns casos sem purificação prévia.

Os núcleos mais importantes a serem analisados no esqueleto cinâmico são os sítios 2 e 3, além dos núcleos aromáticos, os quais dependem dos substituintes.



Em relação ao espectro de RMN ^1H do cinamato de metila (**17**), Figura 39b (Parte Experimental), a observação da região entre 6,5 e 7,6 ppm, a qual corresponde aos prótons aromáticos e olefínicos, mostra dois dubletos bem definidos e separados por, aproximadamente, 1,16 ppm. Dois principais fatores contribuem para isto: os efeitos mesoméricos exercidos pela carbonila e pelo anel aromático. De acordo com as possíveis formas canônicas que representam esta estrutura, aquela que contém uma carga negativa

situada no átomo de oxigênio deve apresentar uma maior contribuição, o que confere uma razoável deficiência em elétrons no sítio 3. Além disso, a presença do anel aromático na posição geminal ao H₃ contribui para um efeito de desblindagem adicional devido à anisotropia. Deste modo, os sinais dos hidrogênios olefinicos H₂ e H₃ aparecem em 6,53 e 7,69, respectivamente.



A configuração do produto foi determinada através da constante de acoplamento vicinal homonuclear a 3 ligações ($^3J_{H_2,H_3}$). O valor obtido no espectro do cinamato de metila foi de $^3J = 17,4$ Hz, o que confirma que os prótons H₂ e H₃ acoplam entre si de modo *trans*, apontando para a presença do diastereoisômero *E*. Adicionalmente, a ausência de sinais em campo mais alto, com *J* na faixa de 0-3 Hz (referente a um acoplamento geminal), confirma a existência de um único regioisômero (**17**).

Na região dos prótons aromáticos, o padrão de acoplamento não é nítido. Porém, os dois conjuntos de multipletos observados em 7,62-7,57 ppm e 7,41-7,38 ppm correspondem a integrações de 2 e 3 átomos de H e, desse modo, podem ser atribuídos aos prótons 5, mais desblindados devido aos efeitos indutivo e mesomérico, e aos prótons das posições 6 e 7, respectivamente.

O espectro de RMN ¹³C do produto **17**, Figura 39c (Parte Experimental), apresenta os carbonos aromáticos e olefinicos compreendendo a região de 135,2 ppm a 114,7 ppm. Como previsto pelo efeito de desproteção por mesomeria, exercido pela carbonila, o deslocamento observado em 135,2 ppm pode ser atribuído ao C₃, enquanto que o C₂ aparece em campo mais alto (114,7 ppm). Este efeito também contribui para uma maior desblindagem do carbono da

posição 7 (128,5), de modo que os sinais de C₆ e C₅ ocorrem em campo mais alto (126,0 ppm e 124,6 ppm, respectivamente). Estes dados estão em acordo com os valores descritos na literatura.

Os efeitos gerados pela presença de substituintes no anel aromático também podem ser observados nos deslocamentos químicos de H₂ e H₃. Como esperado, nos espectros de RMN ¹H do *p*-nitrocinamato de metila (**31**) e *p*-acetilcinamato de metila (**36**), Parte Experimental - Figuras 43b e 45b, o efeito retirador de elétrons de ambos os substituintes EWG promove uma desblindagem adicional em H₃, porém pouco em H₂. No entanto, o forte efeito mesomérico doador de densidade eletrônica do grupo metóxi em **29**, Parte Experimental - Figura 44b, leva a uma blindagem de ambos os hidrogênios, se comparado aos deslocamentos na ausência do substituinte. A Tabela 7 indica os valores de ³*J* e os deslocamentos de H₂ e H₃ sob a influência dos substituintes.

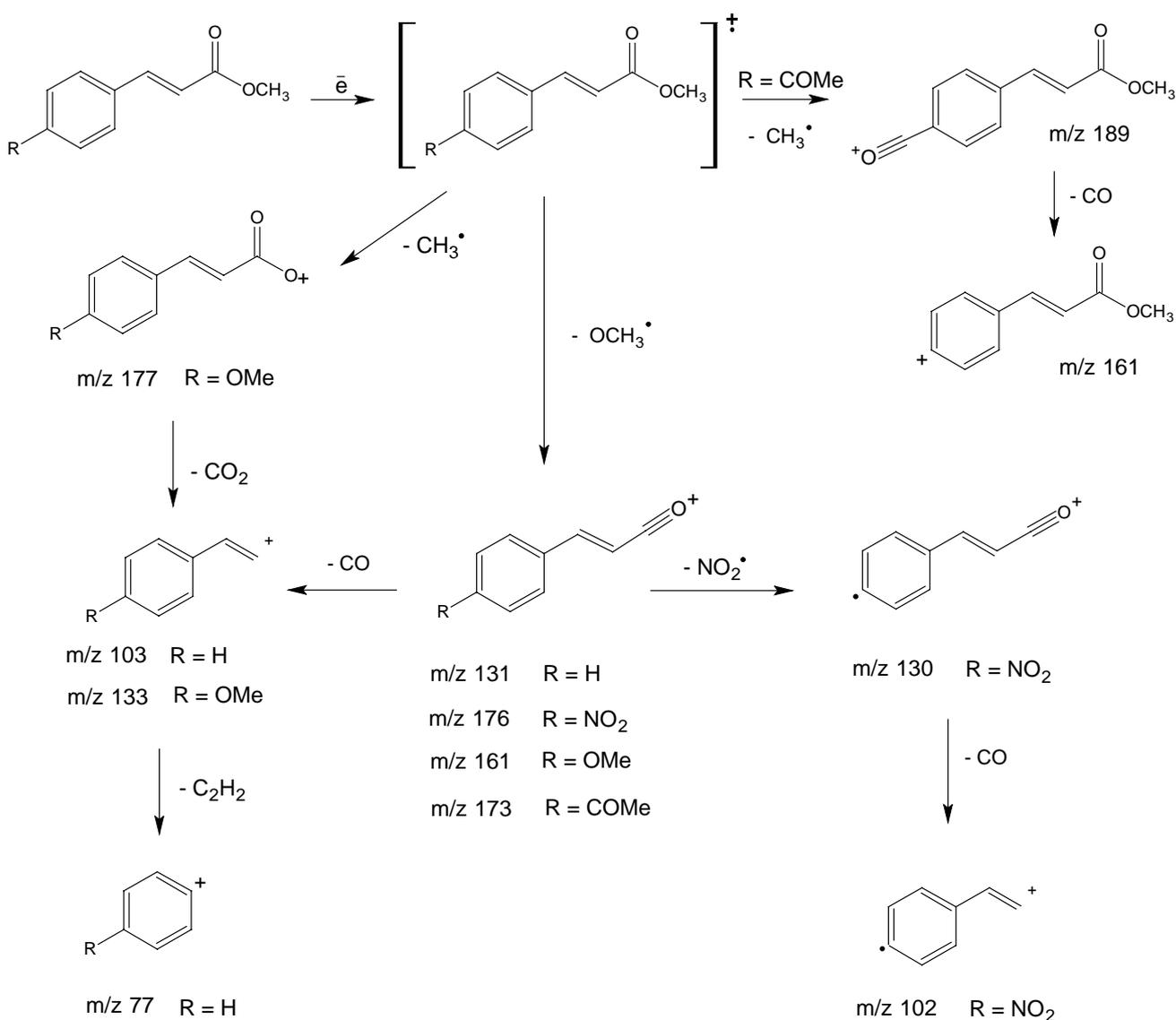
Tabela 7 – Constantes de acoplamento vicinais (³*J*) e valores em δ (ppm) para H₂ e H₃.

R	H ₂ (ppm)	H ₃ (ppm)	³ <i>J</i> H ₂ ,H ₃ (Hz)
NO ₂	6,55	7,70	17,5
COMe	6,53	7,72	17,5
OMe	6,30	7,65	17,1

Os valores observados para as constantes de acoplamento vicinais homonucleares (³*J*) entre H₂ e H₃, nos espectros de RMN ¹H de todos os derivados, confirmam a presença do estereoisômero *E*. A ligeira alteração nos valores de ³*J*, contudo, provavelmente reflete a influência dos efeitos discutidos acima.

Como esperado, os deslocamentos dos dubletos referentes aos prótons aromáticos em padrão *para* apresentaram significativas diferenças. Sob a influência dos substituintes EWG, os prótons 6 aparecem em campo mais baixo, enquanto um comportamento oposto é observado sob a influência da metoxila, o que pode ser justificado por uma combinação dos efeitos indutivo e de ressonância. Um perfil similar pode ser verificado nos espectros de ^{13}C .

Os espectros de massas dos ésteres cinâmicos sintetizados também apresentaram um perfil característico de fragmentação, como observado no esquema 15.



Esquema 15 – Principais fragmentações dos ésteres cinâmicos sintetizados.

3.2.2 – Reações com estireno (26)

As reações entre iodobenzeno (**15**) e estireno (**26**) com o uso do sistema catalítico Pd/CaCO₃ também procederam com totais regio e estereosseletividades. Em todos os casos, as reações foram mantidas sob refluxo por 24h.

Com o uso de 1 mol% da α -HPCD (Tabela 8, entrada 1), um rendimento de 79% de (*E*)-estilbeno (**27**, $M^{\ddagger} = 180$) foi observado após este tempo (Figura 28), a partir da reação com **15**. A reação com bromobenzeno (**32**), por outro lado, levou a um rendimento moderado do mesmo produto **27** (Tabela 8, entrada 2). Em analogia à α -HPCD, a eficiência do brometo de tetrabutil amônio (TBAB), um agente de transferência de fase usual, também foi testada neste sistema. Porém, sob as mesmas condições (1 mol% TBAB), um rendimento de somente 41% de **27** foi observado (Tabela 8, entrada 3). Além disso, um outro isômero foi detectado (9%), acompanhado de 20% do produto de Ullmann (bifenila, **37**, $M^{\ddagger} = 154$), o que demonstra uma menor seletividade deste agente (Figura 29). Devido a algumas diferenças no perfil de fragmentação por massas, quando comparado ao **27**, é possível que o pico em 7,25 min seja do regioisômero 1,1-difenil-etileno. Contudo, a sua confirmação não foi RMN.

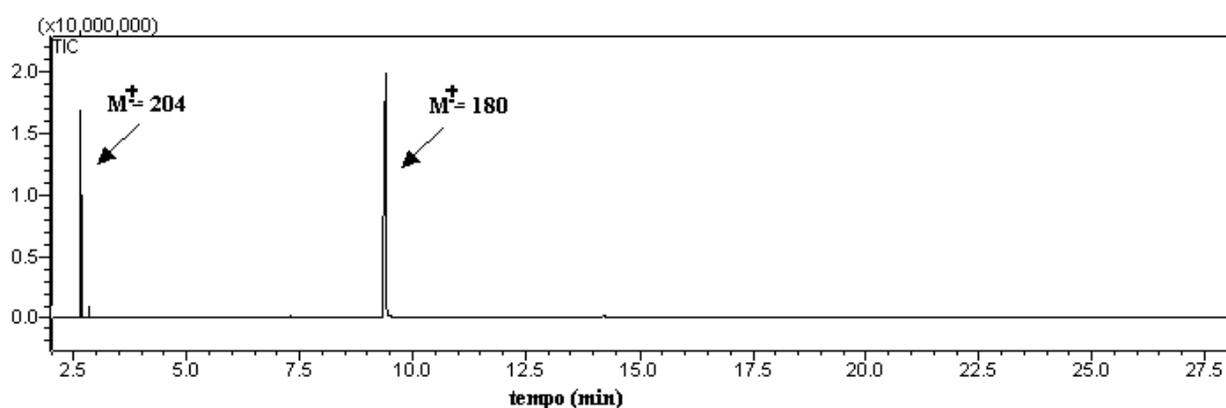


Figura 28 – Cromatograma da reação entre iodobenzeno (**15**) e estireno (**26**) com o uso do sistema Pd/CaCO₃- α -HPCD.

Tendo em vista este resultado, é importante ressaltar a nítida função superior da α -HPCD, visto que fenômenos de transferência de fase parecem não ser o único fator para a maior seletividade e eficácia do nosso sistema.

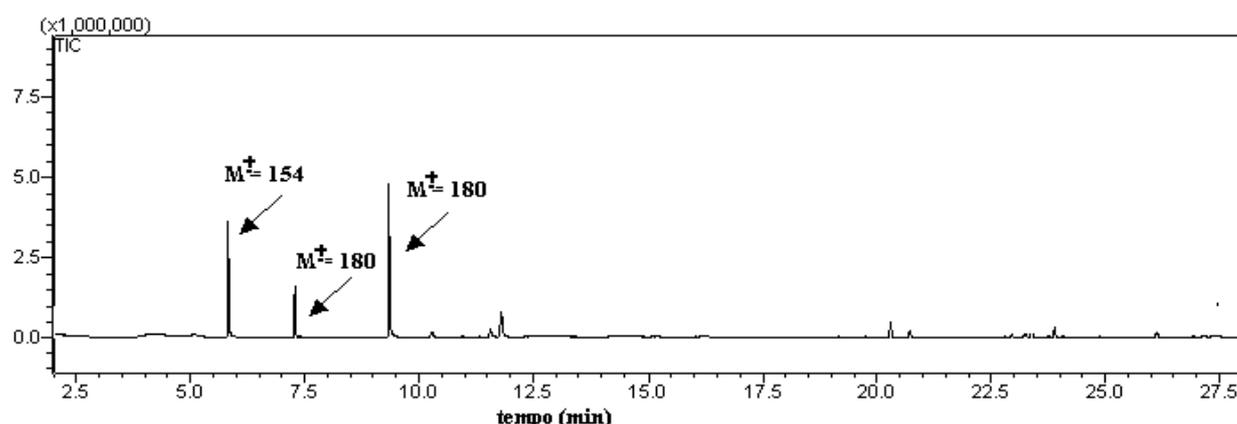


Figura 29 – Cromatograma da reação entre iodobenzeno (**15**) e estireno (**26**) com o uso de Pd/CaCO₃ / TBAB.

Quando a reação foi conduzida na ausência da α -HPCD, observou-se, novamente, um menor rendimento (Tabela 8, entrada 1 *versus* 4). É provável que o maior efeito benéfico da α -HPCD, neste caso, esteja relacionado ao fato de que ambos os substratos são aromáticos e, portanto, sujeitos aos efeitos de inclusão pela cavidade.

O uso de iodetos de arila substituídos, porém, levou a diferentes perfis de reação com o sistema Pd/CaCO₃ / α -HPCD. Em particular, as reações com 4-iodoanisol (**28**) forneceram 1-metóxi-4-estirilbenzeno (**38**), na presença e na ausência da α -HPCD, em altos rendimentos e com totais regio/estereosseletividades (Tabela 8, entradas 5 e 6). O cromatograma abaixo mostra a formação de **38** ($M^+ = 210$) a partir da reação na presença da α -HPCD.

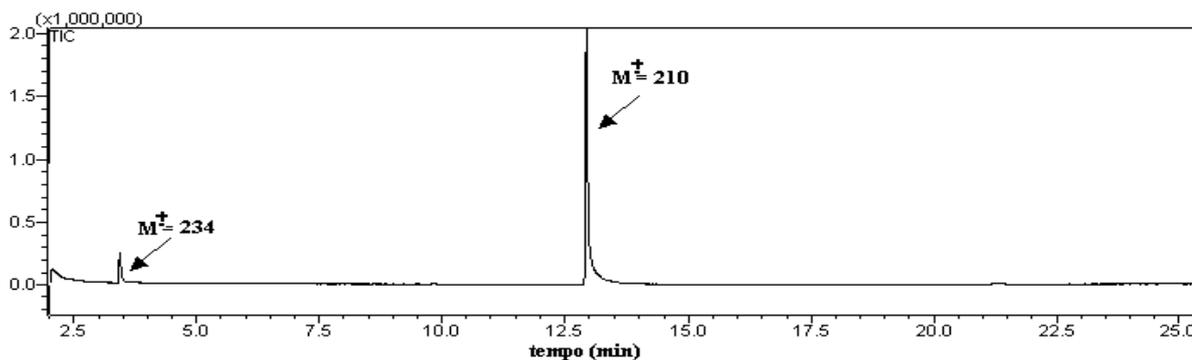


Figura 30 – Cromatograma da reação entre 4-iodoanisol (**28**) e estireno (**26**) com o uso do sistema Pd/CaCO₃- α -HPCD.

No entanto, quando a reação foi conduzida com 4-nitroiodobenzeno (**30**), o produto 1-nitro-4-estirilbenzeno (**39**, $M^{\dagger} = 225$) foi formado apenas na ausência da α -HPCD (Tabela 8, entrada 7), embora acompanhado de uma fração do produto de hidrodessalogenação (nitrobenzeno (**40**), $M^{\dagger} = 123$). Além disto, observou-se uma menor diastereosseletividade, com a formação de 8% do isômero *Z* (cujo t_R foi posteriormente confirmado). Desse modo, a partir da relação entre as áreas dos picos, uma razão *E/Z* aproximadamente igual a 7 foi obtida do cromatograma abaixo.

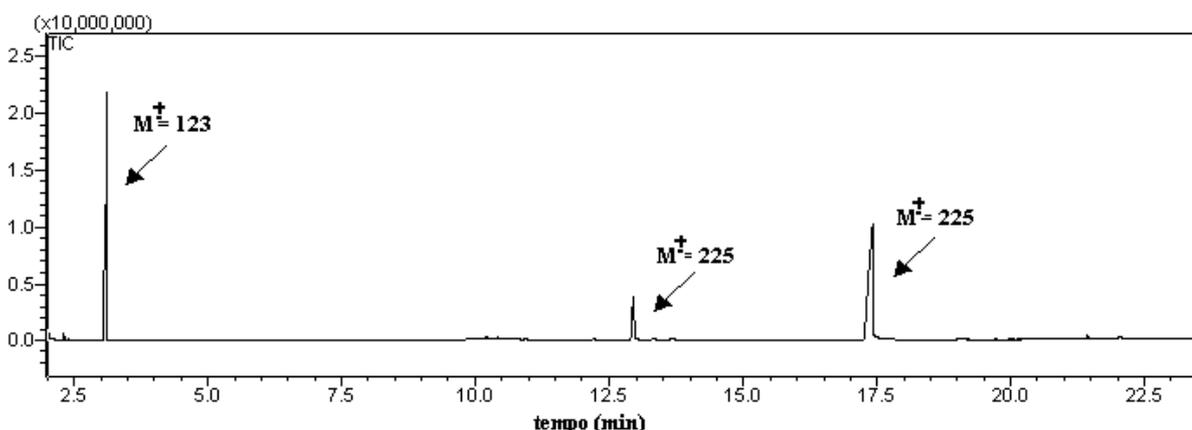
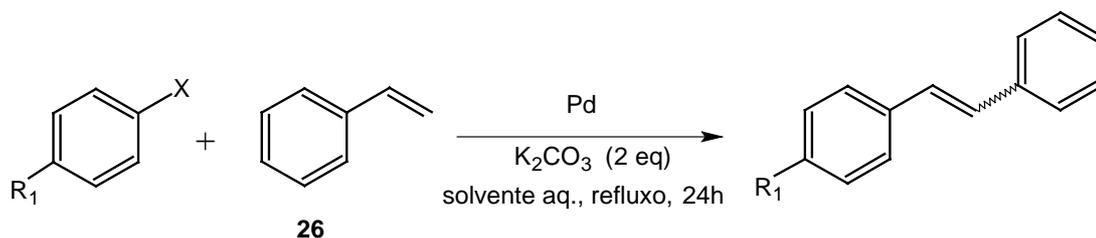


Figura 31 – Cromatograma da reação entre 4-nitroiodobenzeno (**30**) e estireno (**26**) na ausência de α -HPCD.

Tabela 8 – Reações de Heck entre haletos de arila e estireno (26).



Entrada	R_1	X	Sistema aquoso	Fonte de Pd / mol % / aditivo	Rendimento (% , CGAR-EM)
1	H	I	H ₂ O:DMF (2:1)	Pd/CaCO ₃ / 1 / α -HPCD	79
2	H	Br	H ₂ O:DMF (2:1)	Pd/CaCO ₃ / 1 / α -HPCD	66
3	H	I	H ₂ O:DMF (2:1)	Pd/CaCO ₃ / 1 / TBAB	41
4	H	I	H ₂ O:DMF (2:1)	Pd/CaCO ₃ / 1	45
5	OMe	I	H ₂ O:DMF (2:1)	Pd/CaCO ₃ / 1 / α -HPCD	97
6	OMe	I	H ₂ O:DMF (2:1)	Pd/CaCO ₃ / 1	91
7	NO ₂	I	H ₂ O:DMF (2:1)	Pd/CaCO ₃ / 1	54 (45), $E/Z = 7$ ^b
8	NO ₂	I	H ₂ O:DMF (2:1)	Pd/CaCO ₃ / 1 / α -HPCD	(34)
9	H	Br	H ₂ O:EtOH (6:4)	Pd ^{II} - α -HPCD / 0,5	65
10	OMe	I	H ₂ O:EtOH (6:4) ^a	Pd ^{II} - α -HPCD / 0,1	100
11	NO ₂	I	H ₂ O:EtOH (6:4) ^a	PdCl ₂ / 0,1	24 (19), $E/Z = 7$ ^b
12	NO ₂	I	H ₂ O:EtOH (6:4) ^a	Pd ^{II} - α -HPCD / 0,1	56 (44), $E/Z = 13$ ^b

Entre parênteses: rendimentos (% , CGAR-EM) observados para o nitrobenzeno (40). ^a 16,6% DMF. ^b Razão determinada por CG-EM.

As reações catalisadas pelo novo complexo Pd^{II}- α -HPCD (Tabela 8 - entradas 9, 10 e 12), mais uma vez, ocorreram em bons rendimentos, com o uso de quantidades menores de catalisador. O uso do novo complexo também apresentou melhor seletividade quanto à formação do 1-nitro-4-estirilbenzeno (**39**, M⁺ = 225; entrada 8 *versus* 12), embora o produto de hidrodessalogenação também tenha sido detectado (**40**, 44%). Novamente, porém, observou-se uma mistura de diastereoisômeros, ainda que com uma maior razão *E/Z* de 13 (Figura 32).

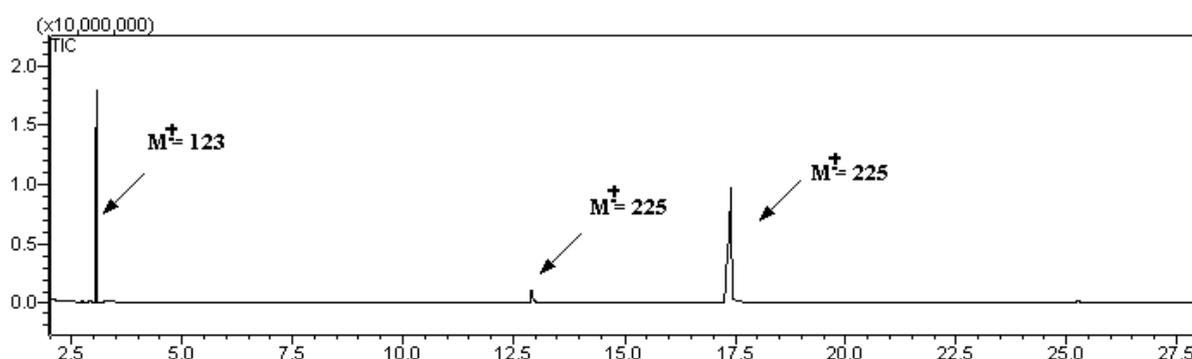


Figura 32 - Cromatograma da reação entre 4-nitroiodobenzeno (**30**) e estireno (**26**) catalisada pelo complexo Pd^{II}- α -HPCD.

Interessantemente, em ambos os sistemas catalíticos, maiores rendimentos foram obtidos nas reações com 4-iodoanisol (**28**). Este fato contraria o efeito, geralmente, observado com haletos de arila substituídos com grupos EDG frente àqueles substituídos com grupos EWG, ou seja, os últimos são, quase sempre, mais reativos e fornecem altos rendimentos reacionais. Contudo, esta tendência não usual pode estar relacionada a dois aspectos: i) as maiores constantes de formação do anisol e derivados halogenados com o α -CD (GUO *et al*, 1998); ii) a presença de fontes de hidreto no meio.

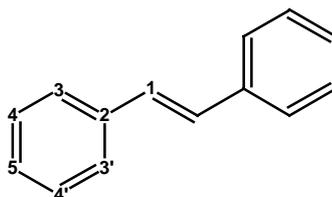
Em relação à formação do produto de hidrodesalogenação, o qual já havia sido observado com o substrato 4-acetilbromobenzeno (**33**, sub-item 3.2.1), é nítido que grupos EWG contribuem para uma possível aceleração desta via alternativa, provavelmente devido a facilidade destes grupos atuarem como “antenas redox” para a eliminação redutiva do areno.

Contudo, estas observações necessitariam de um estudo mais cauteloso, porém, a hipótese deste processo ocorrer via um mecanismo radicalar (PEROSA *et al*, 2004) é pouco provável.

3.2.2.1 – Caracterização estrutural dos estilbenos (**27**, **38** e **39**)

As reações com estireno apresentaram, de modo geral, altas regio/estereosseletividades, embora misturas de isômeros *E/Z* tenham sido observadas nas reações com 4-nitroiodobenzeno (**30**). Excelentes rendimentos isolados foram obtidos para o estilbeno (**27**) e 1-metóxi-4-estirilbenzeno (**38**), porém somente 11% de 1-nitro-4-estirilbenzeno (**39**) foi obtido após purificação prévia.

A confirmação da presença de um único diastereoisômero do produto **27** pode ser feita através da análise da região olefinica no espectro de RMN ¹H (Parte Experimental, Figura 40b). Neste caso, o singlete referente aos 2 hidrogênios equivalentes da dupla ligação aparece em campo mais baixo (7,18 ppm), o que é esperado na presença de um grupo fenil em posição geminal e vicinal (*cis*) ao H₁ devido ao efeito anisotrópico. Deste modo, a ausência de um singlete em campo mais alto ($\delta = 6,6$ ppm, CELLA & STEFANI, 2006), o que seria um dos indicativos para o isômero *Z*, confirma a identidade do isômero *E*. A formação do possível regioisômero 1,1-difeniletieno também pode ser desconsiderada, já que os hidrogênios geminais da ligação dupla absorveriam como um singlete em campo mais alto.



Na análise da região aromática, os padrões de acoplamento característicos dos prótons de anéis monossustituídos também podem ser verificados. O duplo dubleto que aparece em campo mais baixo (7,61 ppm) pode ser atribuído aos hidrogênios quimicamente equivalentes das posições 3 dos dois anéis, os quais apresentam acoplamentos vicinais homonucleares iguais a 9,0 Hz e 1,4 Hz, referentes aos acoplamentos *orto* e *meta*, respectivamente. Já o aparente multipletto observado na região de 7,5-7,3 ppm pode ser facilmente caracterizado como dois duplos dubletos, centrados em 7,46 ppm e 7,39 ppm, e referentes aos prótons quimicamente equivalentes das posições 4 (dos dois anéis) e àqueles da posição 5, respectivamente. No primeiro caso, a aparência de tripleto, contudo, deve-se aos valores próximos de ${}^3J_{H_3,H_4}$ (9,0 Hz) e ${}^3J_{H_4,H_5}$ (7,2 Hz).

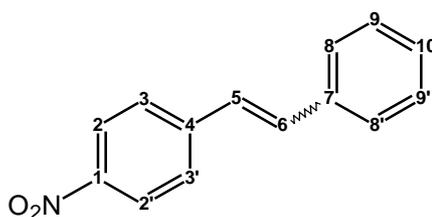
Já no espectro de ${}^{13}\text{C}$ do composto **27** (Parte Experimental, Figura 40c), a equivalência de deslocamentos químicos entre os carbonos 1 e 4 permite a observação de somente quatro dos cinco sinais esperados para esta estrutura (CELLA & STEFANI, 2006).

Quanto à caracterização dos estilbenos substituídos, diferentes efeitos no deslocamento químico dos prótons também podem ser evidenciados.

No espectro de RMN ${}^1\text{H}$ do 1-nitro-4-estirilbenzeno (**39**) (Parte Experimental, Figura 47b), obtido a partir da reação com o complexo $\text{Pd}^{\text{II}}\text{-}\alpha\text{-HPCD}$, misturas de sinais dos diastereoisômeros *E* e *Z* podem ser observadas, como já indicado na análise por CGAR-EM. A presença do isômero *E* pode ser comprovada através dos dubletos centrados em 7,53 ppm e 7,02 ppm os quais apresentam ${}^3J = 16,5$ Hz e, portanto, podem ser atribuídos aos prótons H_6 e H_5 , respectivamente, em uma relação *trans*. Já os sinais dos prótons olefínicos do isômero *Z*

não são observados nitidamente no espectro, porém, através dos valores de integração, é possível verificar que um dos dubletos aparece em torno de 7,43 ppm e o outro ocorre junto com o multiplete na região de 7,32-7,22 ppm. Neste caso, apenas o padrão de acoplamento dos prótons *para* (de ambos os isômeros) pôde ser identificado.

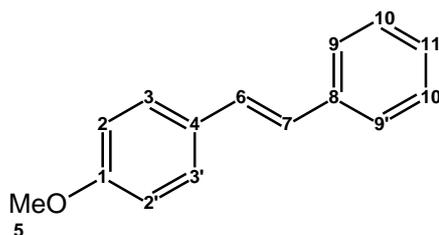
Entretanto, isto permitiu calcular o excesso diastereoisomérico (81% e.d.) da reação com o catalisador Pd^{II}- α -HPCD.



Prótons	Área	Excesso diastereoisomérico (e.d)
H _{2E}	4,3176	81%
H _{2Z}	0,4612	

Em relação ao espectro de RMN ¹H do produto **38** (Parte Experimental, Figura 46b), a região compreendendo os prótons aromáticos e olefínicos aparece como um conjunto de sinais agregados sem um padrão esperado e os sinais que caracterizam o isômero *E* não é, aparentemente, evidente.

Os dois dubletos semelhantes que aparecem em campo mais baixo (7,06 ppm e 6,96 ppm) poderiam ser, inicialmente, atribuídos aos prótons das posições 2 e 3. Porém, o fato dos sinais apresentarem integrações de 1 e 2, além de constantes de acoplamento vicinais ³*J* de 7,5 Hz e 8,8 Hz, exclui a possibilidade de pertencerem ao mesmo sistema de spins. Neste caso, o dubleto (aparente) em 7,06 ppm pode ser atribuído ao H₁₁ devido ao acoplamento *orto* de maior magnitude.



Quanto à região acima de 7,27 ppm, na qual aparecem os hidrogênios restantes da estrutura, a expansão da Figura 33 permite uma melhor visualização.

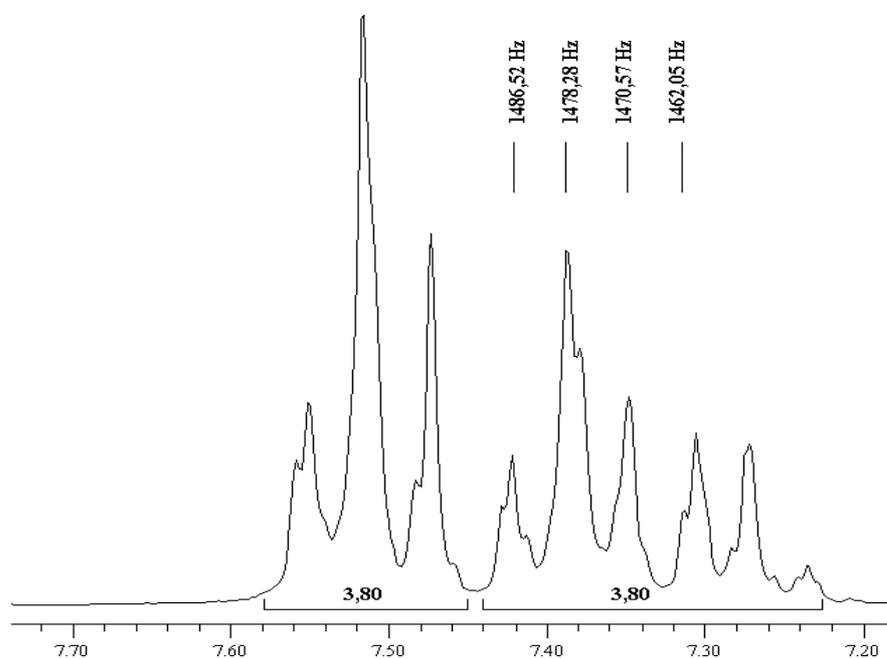


Figura 33 – Espectro de RMN ^1H do 1-metóxi-4-estirilbenzeno (**38**) : expansão da região entre 7,60 e 7,20 ppm.

Como observado, o aparente tripleto em campo mais baixo ($\sim 7,5$ ppm) apresenta integração de 4H e constantes de acoplamento 3J de 7,2 Hz e 8,5 Hz, o que sugere que o sinal seja constituído por 2 dubletos com deslocamentos bem próximos. De acordo com a magnitude das constantes mencionadas, o dubleto com $^3J = 8,5$ Hz pode ser atribuído aos

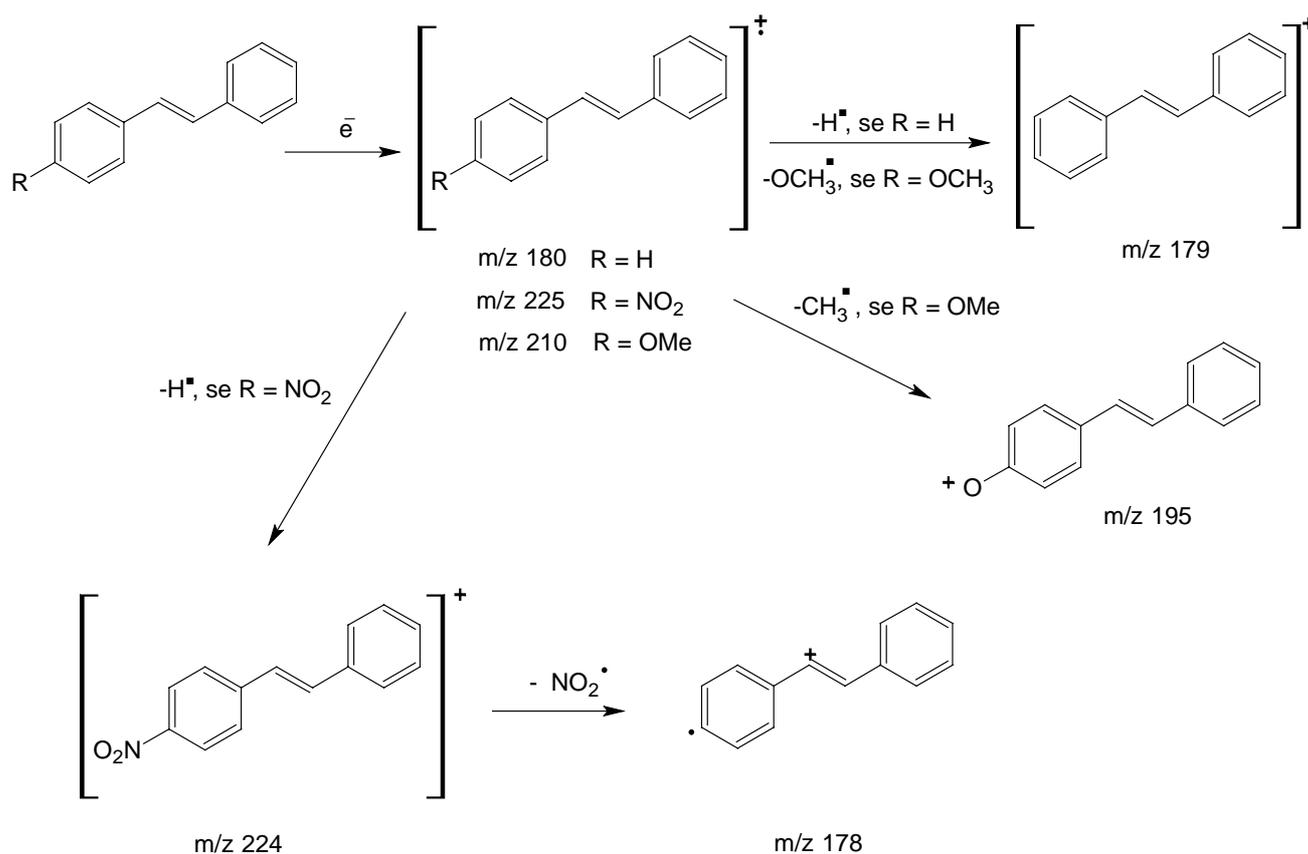
hidrogênios H₃ (os quais acoplam com os hidrogênios mais blindados H₂), enquanto o dubleto com $^3J=7,2$ Hz se refere ao acoplamento *orto* dos hidrogênios da posição 9.

Na região de 7,4-7,2 ppm, a qual apresenta os sinais dos prótons olefínicos e aqueles referentes às posições 10 e 11 do anel, os perfis característicos não são claros, provavelmente devido à sobreposição dos sinais. Contudo, os sinais marcados na Figura 33 podem ser referentes aos dois dubletos esperados para os prótons olefínicos H₆ (centrado em 7,4 ppm) e H₇ (centrado em 7,3 ppm, em campo mais baixo que o esperado) do isômero *E*. De fato, os valores calculados para as constantes de acoplamento homonucleares 3J (16,0 Hz e 16,3 Hz) são consistentes com a presença deste estereoisômero.

Contudo, dois pequenos dubletos com constantes de acoplamento de 1,3 Hz aparecem em torno de 5,5 ppm. Ainda que os sinais sejam desprezíveis, dado o pequeno valor de sua integração, é possível que estes sejam referentes aos prótons olefínicos geminais do regioisômero 1,1-disubstituído (α -anisol-estireno), cujas constantes de acoplamento 2J ocorrem, geralmente, na faixa de 0-3 Hz.

Na análise do espectro de ^{13}C do 1-metóxi-4-estirilbenzeno (**38**), os dez sinais esperados para os carbonos aromáticos/olefínicos da estrutura são observados na região acima de 110 ppm (Parte Experimental, Figura 46c).

Quanto à caracterização dos estilbenóides por espectrometria de massas, apenas um pequeno grau de fragmentação é observado nos espectros, o que é esperado para compostos aromáticos desta natureza (Figuras 40a, 46a e 47a - Parte Experimental). Contudo, as perdas características de radicais $\cdot\text{OMe}$ e $\cdot\text{NO}_2$ podem ser verificadas em fragmentos mais intensos (Esquema 16).



Esquema 16 – Algumas fragmentações dos estilbenos sintetizados.

3.2.3 – Reações com acrilonitrila (41)

As reações com a acrilonitrila (**41**) ocorreram com menores seletividades quanto à formação das cinamonitrilas. De um modo geral, misturas de isômeros *E* e *Z* foram também observados, o que é esperado para olefinas pouco volumosas.

Em particular, nenhum produto foi obtido quando as reações em H₂O/DMF foram conduzidas em um meio predominantemente aquoso, em contraste aos resultados de Bumagin e colaboradores (BUMAGIN *et al*, 1989). Contudo, o uso de uma maior quantidade de DMF levou à formação de somente 17% de *E*-cinamonitrila (**42**, M⁺ = 129) com o sistema Pd/CaCO₃ / α-HPCD (Tabela 9, entrada 1). O fato interessante é que o produto majoritário

desta reação (72%) foi uma hidrocinaamonitrila (**43**, $M^{\ddagger} = 131$), como confirmado pelas análises de RMN ^1H e massas (ver sub-item 3.2.3.1). O cromatograma da reação pode ser visualizado abaixo.

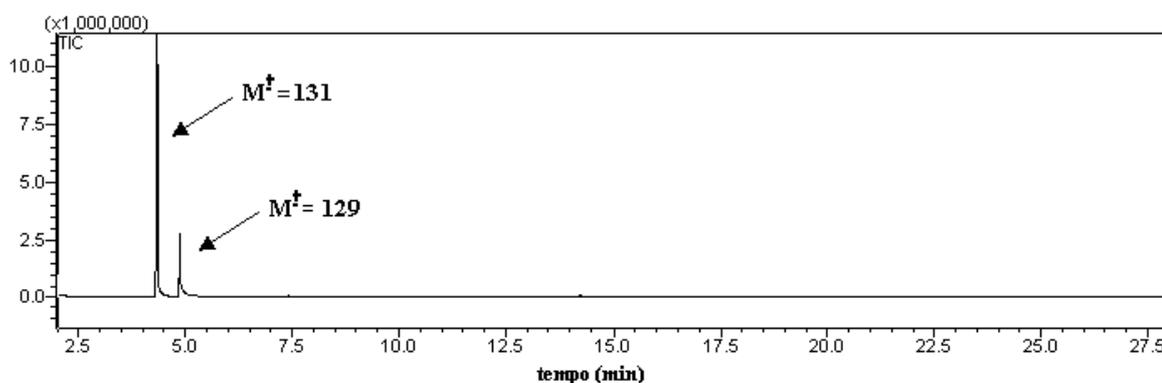


Figura 34 – Cromatograma da reação entre iodobenzeno (**15**) e acrilonitrila (**41**) com o sistema Pd/CaCO₃ / α -HPCD.

O uso de 4-iodoanisol (**28**, $M^{\ddagger} = 234$) como eletrófilo (Tabela 9, entrada 2) levou a uma distribuição de produtos similar ao da entrada 1. Também, neste caso, a fenilpropionitrila (**45**, $M^{\ddagger} = 161$) foi formada em maior rendimento, quando comparado ao produto de Heck (**44**, $M^{\ddagger} = 159$). Além disso, dois isômeros do produto de Heck podem ser observados, juntamente com uma conversão incompleta do haleto (Figura 35).

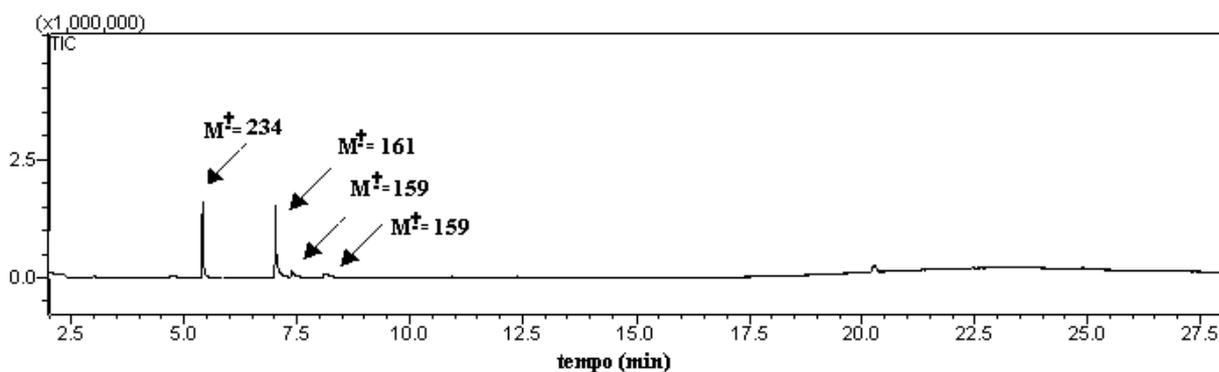


Figura 35 – Cromatograma da reação entre 4-iodoanisol (**28**) e acrilonitrila (**41**) com o sistema Pd/CaCO₃ / α -HPCD.

Todavia, quando ambas as reações foram realizadas na ausência da α -HPCD, somente os subprodutos oriundos da via do homoacoplamento (bifenila (**37**), $M^{\ddagger} = 154$ e 4,4'-dimetóxi-1,1'-bifenila (**46**), $M^{\ddagger} = 214$) foram detectados (Tabela 9, entradas 3 e 4). Os respectivos cromatogramas são mostrados nas Figuras 36 e 37.

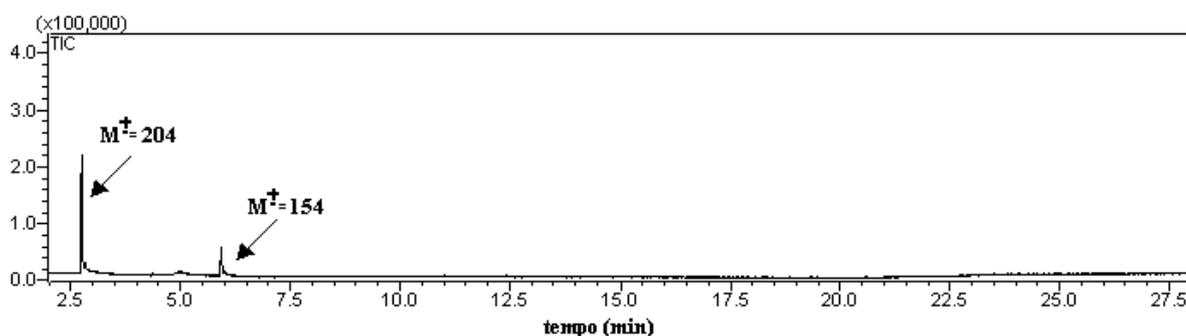


Figura 36 – Cromatograma da reação entre iodobenzeno (**15**) e acrilonitrila (**41**) na ausência da α -HPCD.

Por outro lado, as reações com 4-nitroiodobenzeno (**30**) apresentaram a mesma tendência já observada nos sistemas anteriores, ou seja, o produto de hidrodessalogenação (nitrobenzeno (**40**), $M^{\ddagger} = 123$) foi predominante para ambas as reações conduzidas na presença e na ausência de α -HPCD (Tabela 9, entradas 5 e 6). O cromatograma da reação na presença com α -HPCD encontra-se na Figura 38.

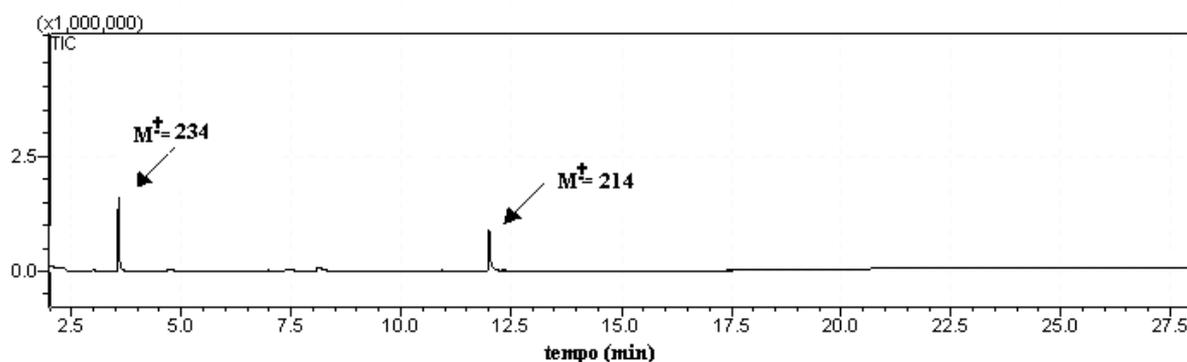


Figura 37 – Cromatograma da reação entre 4-iodoanisól (**28**) e acrilonitrila (**41**) na ausência da α -HPCD.

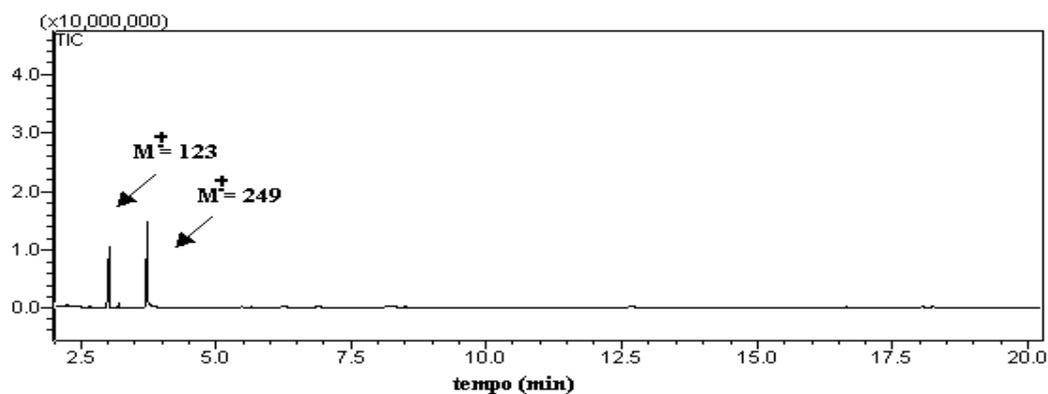
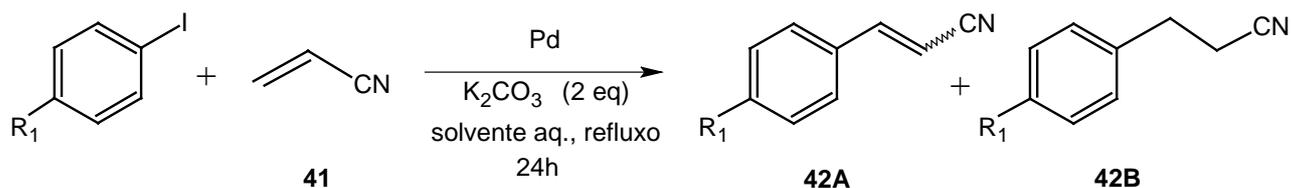


Figura 38 – Cromatograma da reação entre 4-nitroiodobenzeno (**30**) e acrilonitrila (**41**) na presença da α -HPCD.

As reações em H₂O/EtOH apresentaram um perfil de distribuição de produtos similar ao sistema anterior. Com o uso do complexo Pd^{II}- α -HPCD, hidrocinaonitrilas foram também observadas nas reações com **15** e **28** (Tabela 9, entradas 7 e 10). Contudo, maiores rendimentos destes produtos foram obtidos, se comparado ao sistema anterior.

Quando o 4-nitroiodobenzeno (**30**) foi usado como substrato, novamente o subproduto **40** foi favorecido (Tabela 9, entradas 11 e 12).

Tabela 9 – Reações de Heck entre iodetos de arila e acrilonitrila (41).



Entrada	R ₁	Sistema aquoso	Fonte de Pd / mol % / aditivo	Rendimentos (% ,CGAR-EM)	
				42A	42B
1	H	H ₂ O:DMF (1:2)	Pd/CaCO ₃ / 1 / α-HPCD	17 (<i>E</i>)	72
2	OMe	H ₂ O:DMF (1:2)	Pd/CaCO ₃ / 1 / α-HPCD	17 (<i>E/Z</i> =1,2) ^b	47
3	H	H ₂ O:DMF (1:2)	Pd/CaCO ₃ / 1	(10) ^c	
4	OMe	H ₂ O:DMF (2:1)	Pd/CaCO ₃ / 1	(15) ^d	
5	NO ₂	H ₂ O:DMF (2:1)	Pd/CaCO ₃ / 1	(20) ^e	
6	NO ₂	H ₂ O:DMF (2:1)	Pd/CaCO ₃ / 1 / α-HPCD	(36) ^e	
7	H	H ₂ O:EtOH (6:4)	Pd ^{II} -α-HPCD / 0,1	8 (<i>E</i>)	87
8	H	H ₂ O:EtOH (6:4)	PdCl ₂ / 0,1	(29) ^c	
9	H	H ₂ O:EtOH (6:4)	PdCl ₂ / 0,1 / α-HPCD	21 (<i>E/Z</i> =1,1) ^{b, f}	-
10	OMe	H ₂ O:EtOH (6:4) ^a	Pd ^{II} -α-HPCD / 0,1	27 (<i>E/Z</i> =1,4) ^b	73
11	NO ₂	H ₂ O:EtOH (6:4) ^a	Pd ^{II} -α-HPCD / 0,1	(35) ^e	
12	NO ₂	H ₂ O:EtOH (6:4) ^a	PdCl ₂ / 0,1	(28) ^e	

^a 16.6% DMF. ^b Razão determinada por CGAR-EM. ^c Rendimento (%) observado para bifenila (37). ^d Rendimento (%) observado para 4,4'-dimetóxi-1,1'-bifenila (46). ^e Rendimento (%) observado para nitrobenzeno (40). ^f O produto principal foi a cinamamida (47).

As reações com acrilonitrila apresentaram como característica principal a formação das pouco usuais hidrocinaonitrilas, as quais são sinteticamente semelhantes aos produtos obtidos da adição conjugada em aceptores de Michael. Em sistemas envolvendo espécies σ -alquil-paládio, porém, a reação é conhecida como hidroarilação e diversos trabalhos têm sido dedicados a investigações mecanísticas e aplicações sintéticas (CACHI, 1990; DRAGO, 2002; ZHONG *et al*, 2006).

De um modo geral, a reação é controlada pela natureza do solvente e do sistema olefínico/acetilênico. Em relação às olefinas, particularmente aquelas com alta rigidez ou severas restrições conformacionais contribuem para o favorecimento desta via, já que ocorre uma maior limitação para o alcance da conformação sinperiplanar, a qual é necessária para a eliminação de PdH (CACHI, 1990).

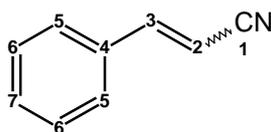
No nosso sistema, contudo, não existem fatores relacionados a restrições de conformação, o que indica que o favorecimento da via está ligado à natureza eletrônica desta olefina. De fato, a acrilonitrila difere-se das outras olefinas por apresentar um bom sítio coordenante ($C\equiv N$), o qual pode ser capaz de afetar o equilíbrio envolvendo a eliminação β -H e a hidrólise do intermediário organopaládio(II). A expressiva seletividade desta via na presença dos sistemas com α -HPCD é, todavia, obscura. Sob as mesmas condições, a formação dos produtos de Heck e da hidroarilação foi observada somente quando a CD foi usada como aditivo ou através das reações com o complexo Pd^{II} - α -HPCD, o que sugere que a mesma esteja envolvida em alguma(s) etapa(s) determinante(s) do ciclo catalítico.

Embora o produto de hidroarilação não tenha sido observado com 4-nitroiodobenzeno (**30**), efeitos eletrônicos dos substituintes parecem ser negligíveis neste caso.

3.2.3.1 – Caracterização estrutural das cinamonitrilas e hidrocinamonitrilas (42, 43 e 45)

A cinamonitrila **42**, isolada a partir da reação nas condições indicadas na entrada 9 (Tabela 9), foi obtida em um baixo rendimento (12%) após prévia purificação. Desse modo, sua caracterização foi feita apenas por RMN ^1H e espectrometria de massas.

A análise de seu espectro de RMN ^1H (Figura 41b, Parte Experimental) evidencia a presença dos diastereoisômeros *E* e *Z*, como pode ser observado pelos dubletos que aparecem na região entre 5,5 e 7,5 ppm. Os dubletos centrados em 5,89 ppm e 5,44 ppm, os quais apresentam constantes de acoplamento vicinais $^3J = 16,0$ Hz e 12,2 Hz, respectivamente, podem ser atribuídos aos hidrogênios da posição 2 (de ambos os isômeros) devido ao menor efeito de desblindagem promovido pelo grupo $\text{C}\equiv\text{N}$ em posição geminal. Os outros dois dubletos, referentes aos prótons das posições 3, aparecem em 7,31 ppm e 7,16 ppm para os isômeros *E* e *Z*, respectivamente.



O cálculo do excesso diastereoisomérico da reação (e.d.) foi realizado através dos valores de integração observados para os sinais olefínicos dos isômeros. Como pode ser observado, um excesso de apenas 39% foi obtido para o isômero *E*.

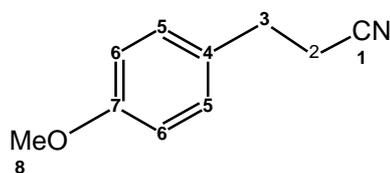
Prótons	Área	Excesso diastereoisomérico (e.d)
H_{2E}	1,5991	39%
H_{2Z}	0,6992	

Quanto aos sinais referentes aos prótons aromáticos, observou-se um multipletto na região de 7,47-7,42 ppm.

Em relação à hidrocinaomonitrila **43**, esta foi isolada a partir da reação indicada na entrada 7 (Tabela 9) com um rendimento de 65%. A sua formação pode ser facilmente verificada por RMN ^1H (espectro bruto; Figura 42b - Parte Experimental). Neste caso, dois tripletos em 2,88 ppm e 2,48 ppm com $^3J = 4,5$ Hz aparecem na região alifática, juntamente com o desaparecimento de sinais na região olefínica. Contudo, um pequeno sinal em 5,9 ppm ainda observado, neste espectro, foi atribuído à presença do produto minoritário de Heck. Os hidrogênios do anel aromático, novamente, aparecem como um multipletto complexo na região de 7,27-7,12 ppm. No espectro de RMN ^{13}C , os sinais correspondentes aos carbonos alifáticos podem ser observados em 33,84 ppm e 19,37 ppm. Adicionalmente, o pequeno sinal para o carbono da nitrila pode ser verificado em 119,0 ppm, além dos demais carbonos do anel aromático.

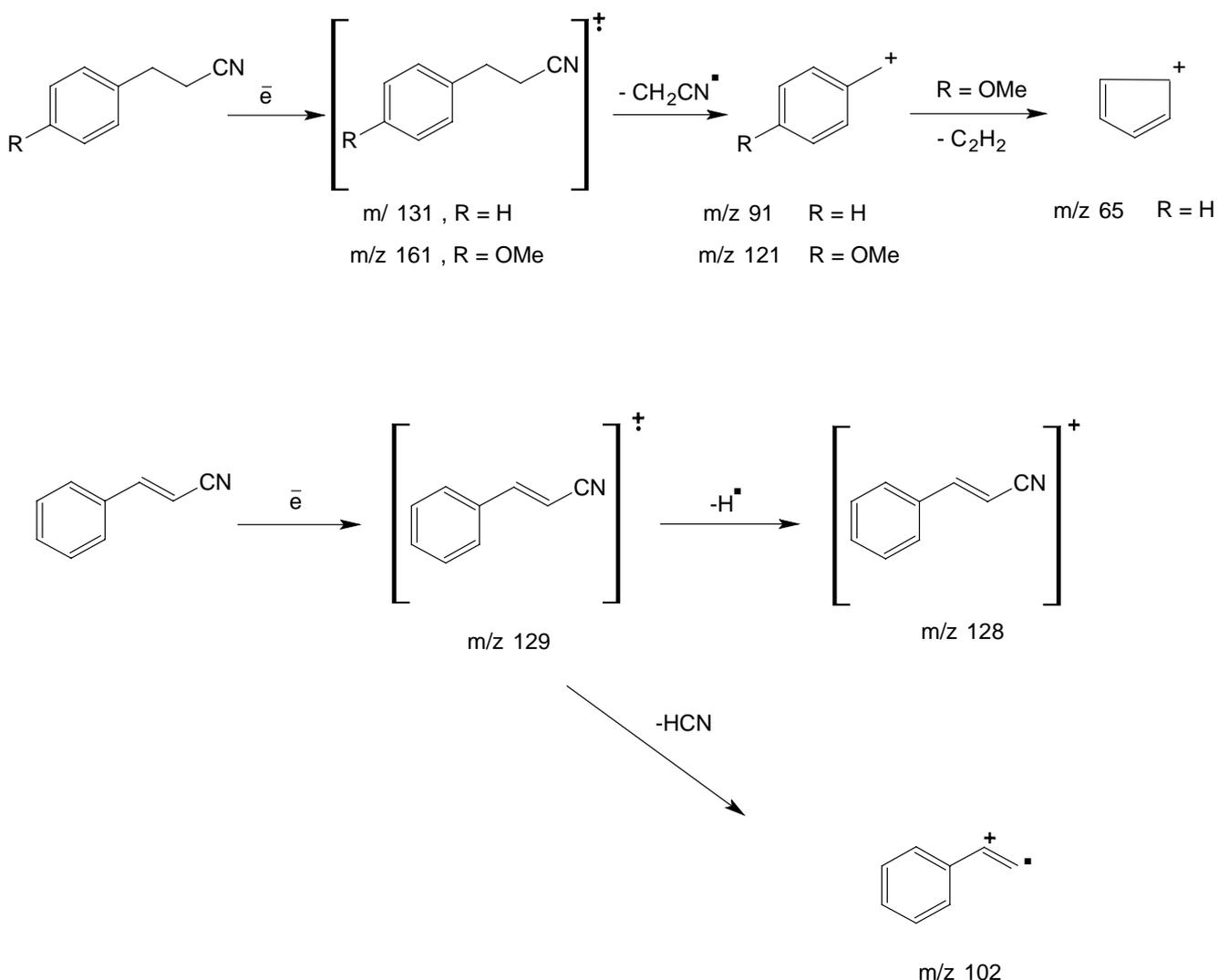
Já a *p*-metoxi-3-fenilpropionitrila (**45**) foi obtida com um rendimento de 60%, a partir da reação indicada na entrada 10. Similarmente ao produto **43**, o espectro de RMN ^1H (Figura 48b, Parte Experimental) de **45** apresenta tripletos referentes aos prótons alifáticos em 2,77 ppm e 2,50 ppm. Neste caso, H_3 aparece em campo ligeiramente mais alto, como esperado pelo efeito mesomérico da metoxila. Adicionalmente, os dois dubletos referentes aos hidrogênios aromáticos H_6 e H_5 aparecem em 6,70 ppm e 7,18 ppm, respectivamente.

Vale ressaltar a observação de dois pequenos dubletos que aparecem entre 6,5 e 7,0 ppm, os quais podem ser atribuídos aos prótons olefínicos da *p*-metoxicinamonitrila (**44**) formada na reação, embora em pequena proporção.



No espectro de RMN ^{13}C da fenilpropionitrila **45** (Figura 48c, Parte Experimental), os sinais dos carbonos 2 e 3 também podem ser observados em campo ligeiramente mais alto, em adição a C_6 , o qual aparece em 119,68 ppm. O sinal da nitrila ocorre em 114,52 ppm.

Quanto à caracterização por espectrometria de massas, os espectros da cinamonitrila e hidrocinamonitrilas apresentaram poucas fragmentações. Contudo, perdas pouco comuns do radical $\cdot\text{CH}_2\text{CN}$ levam à formação predominante de íons tórpilio para as hidrocinamonitrilas (Esquema 17).



Esquema 17 – Algumas fragmentações da cinamonitrila e hidrocinamonitrilas sintetizadas.

CAPÍTULO 4 – Considerações Finais

O estudo de reações de Heck em meio aquoso livre de ligantes demonstrou que a atividade catalítica do sistema é significativamente aumentada na presença de ciclodextrinas hidroxipropiladas (HPCDs).

Moderados a excelentes rendimentos foram obtidos nas reações entre haletos de arila e olefinas ativadas na presença de sistemas contendo α -HPCD, onde os produtos de Heck foram observados com as regio- e estereosseletividades esperadas, de modo geral. Experimentos de reciclo da fase aquosa também permitiram demonstrar que as espécies Pd(0)/Pd(II) permaneceram na fase aquosa, mesmo após o *work-up*.

Interessantemente, as reações com os menos reativos brometos de arila apresentaram bons rendimentos, o que parece indicar que sistemas catalíticos a base de CDs (α -HPCD) contribuem para a formação/estabilização de espécies de Pd(0) suficientemente ativas.

Assim, é possível que fatores como:

- i) aumento da solubilidade dos substratos via formação de complexos de inclusão;
- ii) estabilização de clusters de Pd(0);

possam estar relacionados aos bons resultados obtidos.

Contudo, o uso de dois principais sistemas catalíticos a base de α -HPCD levou a resultados razoavelmente distintos quanto à eficiência nas reações de Heck. Especialmente em relação ao novo complexo sintetizado (Pd^{II}- α -HPCD), os resultados superiores, frente ao sistema Pd/CaCO₃/ α -HPCD, sugerem uma natureza distinta das espécies participantes do ciclo catalítico. Embora nenhuma evidência tenha sido comprovada, parece que existe um efeito sinérgico

atuante a partir das reações com este novo complexo. Neste sentido, a integração entre as propriedades de reconhecimento molecular e catálise via metal de transição, em único catalisador com caráter hidrofílico, representa uma interessante abordagem dentro da catálise supramolecular organometálica e, além disso, reforça as, já mencionadas, vantagens envolvendo sistemas multifuncionais.

Como perspectivas futuras, pretende-se investigar a real função da α -HPCD nos dois sistemas catalíticos desenvolvidos. Para tal propósito, dois pontos deverão ser avaliados:

- ✓ A formação de possíveis nanopartículas, via análises por Microscopia Eletrônica de Transmissão;
- ✓ O estudo da natureza dos intermediários formados durante o ciclo catalítico, através de análises por ESI-MS ou ESI-MS/MS;

Adicionalmente, nossa proposta de continuidade também envolve a aplicação da metodologia desenvolvida em outras reações de acoplamento C-C, de modo a validar as observações quanto ao efeito benéfico de ciclodextrinas em sistemas catalisados por Pd(0).

CAPÍTULO 5 – Parte Experimental

5.1 – Materiais e Métodos

As análises por Cromatografia Gasosa de Alta Resolução acoplada à Espectrometria de Massas (CGAR-EM) foram realizadas em um cromatógrafo Shimadzu GCMS-26542 utilizando-se uma coluna capilar de sílica fundida (DB-5, 5% fenilmetilpolisiloxano) com dimensões de 30,0 m x 0,25 mm x 0,25 μm e He como gás carreador. Condições cromatográficas: $T_{\text{injeção}} = 220^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{forno}} = 100^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{final}} = 270^{\circ}\text{C}$, taxa de aquecimento = $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$. Os valores de áreas dos produtos foram obtidos sem a correção pelos fatores de resposta.

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos em um espectrofotômetro Nicolet 550 FTIR usando pastilhas comprimidas de KBr anidro e os valores para as absorções foram referidos em números de onda, utilizando-se o centímetro recíproco (cm^{-1}) como unidade.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) foram obtidos a 200 MHz em um aparelho Bruker DPX-200 (4,7 Tesla). Os valores de deslocamento químico foram referidos em unidades adimensionais δ , representando partes por milhão da frequência aplicada (ppm). A referência utilizada foi o CDCl_3 . As áreas relativas dos sinais foram obtidas por integração eletrônica e suas multiplicidades descritas do seguinte modo: s = simpleto d = duplete t = tripleto q = quarteto m = multiplete dd = duplo duplete

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono 13 (RMN ^{13}C) foram obtidos a 50 MHz em um aparelho Bruker DPX-200 (4,7 Tesla). Os valores de deslocamento químico

foram referidos em unidades adimensionais δ , representando partes por milhão da frequência aplicada (ppm). A referência utilizada foi o CDCl_3 .

Os espectros de MALDI-TOF MS foram obtidos em um espectrômetro Voyager DE Pro (Workstation Applied Biosystem) em matriz composta pelo ácido 4-hidróxi- α -ciano cinâmico e com alta resolução na faixa de 100-4000 Da. O comprimento de onda do laser foi de 337 nm.

Os espectros no ultravioleta-visível (UV-Vis) foram obtidos em um espectrofotômetro Varian, modelo Cary 1E com duplo feixe. Cubetas de quartzo foram usadas para as medidas.

Análises termogravimétricas (TGA) foram feitas em um equipamento Perkin-Elmer Pyris 1 TGA sob fluxo de N_2 . A taxa de aquecimento foi de $10^\circ\text{C}/\text{min}$.

As reações térmicas foram realizadas sob agitação magnética através de agitador magnético recoberto com teflon e placas de aquecimento.

A eliminação dos solventes foi feita sob pressão reduzida através de evaporador rotatório seguido do uso de bombas de alto vácuo.

Em alguns casos, as reações foram acompanhadas por cromatografia em camada fina (CCF) ou CGAR-EM e os produtos, após isolamento, purificados por cromatografia “flash” sob pressão de nitrogênio, utilizando-se sílica gel Merck, grau 60, de 230-400 mesh de tamanho de partícula.

Nos procedimentos de CCF foram utilizadas cromatoplasmas de sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck ou Aldrich) com espessura de 0,2 mm e a visualização dos compostos foi realizada sob luz ultravioleta (254 nm). A composição das misturas eluentes refere-se à percentagem, em volume, do solvente mais polar.

Iodobenzeno, 4-iodoanisol, 4-nitroiodobenzeno, bromobenzeno, 4-acetilbromobenzeno, acrilato de metila, estireno, acrilonitrila, Pd/C (10% p/p), Pd/CaCO₃ (5% p/p) e PdCl₂ foram

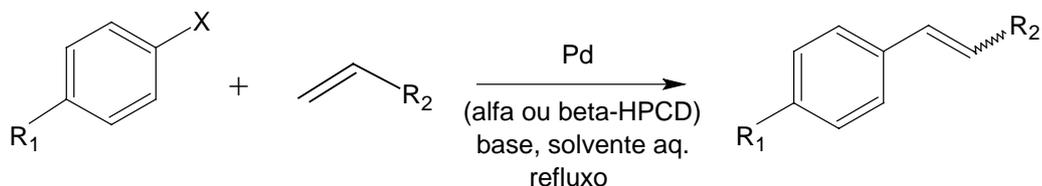
obtidos, comercialmente, da Sigma-Aldrich. 2-hidroxiopropil- α e β -ciclodextrinas (HPCDs) foram obtidas da Fluka. Álcool etílico P.A. 95% (Vetec) e *N,N*-dimetilformamida P.A. (Tedia Brasil) foram utilizados sem purificação prévia. Todas as reações foram realizadas com água previamente destilada.

5.2 – Síntese do novo catalisador Pd^{II}- α -HPCD

Em um becher de 25mL, foram adicionados 10mL de uma solução estoque aquosa 11,2 mmol.L⁻¹ de PdCl₂ e 0,112 mmol (0,1327g) de α -HPCD (grau de substituição = 0,6) a 25°C. Alguns minutos após a adição da α -HPCD, a solução começou a apresentar coloração amarelo-escuro a qual tornou-se marrom 24h depois. O processo foi acompanhado no ultravioleta-visível. A mistura foi deixada sob lenta evaporação, a temperatura ambiente, por aproximadamente 1 semana. O precipitado formado (~ 200 mg, amorfo) foi filtrado, seco e pré-caracterizado por MALDI-TOF MS, TGA e FT-IR. O rendimento aproximado, considerando uma massa molar média de 1243 g/mol, foi de 71%. Adicionalmente, a partir das análises por TGA, obteve-se um conteúdo médio de 0,48 mmol Pd/g catalisador.

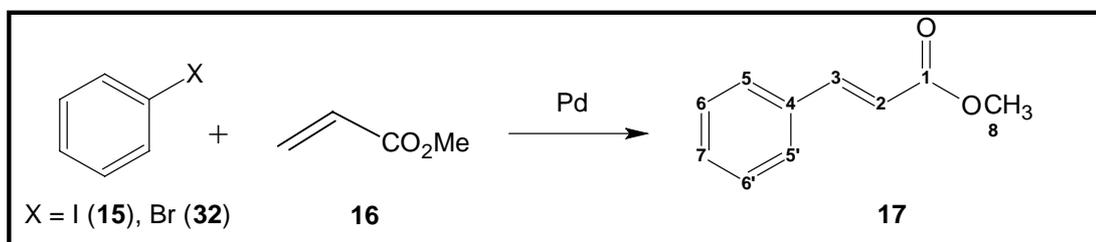
A presença de Pd(II) foi confirmada via teste qualitativo com dimetilglioxima: sobre um papel de filtro, foram adicionadas duas gotas da solução aquosa do complexo. Acidificou-se o meio com solução 2M de HCl e, em seguida, adicionaram-se duas gotas de dimetilglioxima. Após ligeiro aquecimento do papel de filtro com pistola *heat gun*, observou-se a formação de um precipitado amarelo, o qual é teste positivo para Pd(II).

5.3 – Procedimento geral para as reações de Heck em meio aquoso



Em um balão de 50 mL adaptado a um condensador de refluxo, K₂CO₃ (2,0 mmols) e a ciclodextrina (α ou β -HPCD; 1,0, 0,5, $1 \cdot 10^{-2}$ ou $1 \cdot 10^{-3}$ mmol), quando necessária, foram inicialmente adicionadas à mistura aquosa (15 mL). Em seguida, adicionou-se o haleto de arila (1,0 mmol), a olefina (1,2 mmols) e o catalisador de Pd ($1 \cdot 10^{-2}$, $5 \cdot 10^{-3}$ ou $1 \cdot 10^{-3}$ mmol). O meio reacional foi deixado sob refluxo e em agitação magnética pelo tempo determinado ou por 24h. Após resfriamento, o meio foi filtrado sob celite, quando necessário, e extraído com clorofórmio (3 x 10 mL). A fase orgânica foi, então, seca sob Na₂SO₄ anidro, filtrada e analisada por CGAR-EM. Após evaporação do solvente sob pressão reduzida, o produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna sob pressão de nitrogênio.

Em alguns casos, a fase aquosa foi armazenada para reutilização (ver item 5.4).

5.3.1 – Síntese do (*E*)-Cinamato de Metila (17) – Reação modelo**5.3.1.1 – Reações em H₂O/DMF**

A síntese do (*E*)-cinamato de metila (17) foi realizada de acordo com o procedimento geral descrito no item 5.3. Neste caso, acrilato de metila, **16**, (0,12 mL; 1,3 mmol) e iodobenzeno (**15**) ou bromobenzeno (**32**) foram usados como substratos (Tabela 10). O sistema solvente consistiu de soluções aquosas de DMF a 33,3% ou 10% resultando em misturas 2:1 ou 9:1, respectivamente. α ou β -HPCDs foram utilizadas em proporções de 1,0, 0,5, $2 \cdot 10^{-2}$ ou $1 \cdot 10^{-2}$ mmol. Os catalisadores utilizados nestes experimentos foram Pd/C, Pd/CaCO₃ ou Pd(OAc)₂ em proporções de 1 mol% (em relação a **15** ou **32**). Ensaios em branco foram realizados em condições idênticas, exceto pela ausência de α ou β -HPCD. As reações foram acompanhadas por CGAR-EM a cada hora e foram mantidas sob refluxo (120°C) por 4h.

Tabela 10 – Síntese do produto 17 - Experimentos em H₂O/DMF

Haletos		Catalisador	CD	Solvente	Rend. de 17 (CGAR-EM, %)
1	(15) (0,11 mL; 1,0 mmol)	Pd/CaCO ₃ (21,3 mg, 1 mol%)	α-HPCD (1,18 g; 1,0 mmol)	H ₂ O:DMF (9:1)	50
2	(15) (0,11 mL; 1,0 mmol)	Pd/CaCO ₃ (21,3 mg, 1 mol%)	β-HPCD (1,38 g; 1,0 mmol)	H ₂ O:DMF (9:1)	35
3	(15) (0,11 mL; 1,0 mmol)	Pd/CaCO ₃ (21,3 mg, 1 mol%)	-	H ₂ O:DMF (9:1)	9
4	(15) (0,11 mL; 1,0 mmol)	Pd/CaCO ₃ (21,3 mg, 1 mol%)	α-HPCD (1,18 g; 1,0 mmol)	H ₂ O:DMF (2:1)	74
5	(15) (0,11 mL; 1,0 mmol)	Pd/CaCO ₃ (21,3 mg, 1 mol%)	β-HPCD (1,38 g; 1,0 mmol)	H ₂ O:DMF (2:1)	60
6	(15) (0,11 mL; 1,0 mmol)	Pd/CaCO ₃ (21,3 mg, 1 mol%)	-	H ₂ O:DMF (2:1)	47
7	(15) (0,11 mL; 1,0 mmol)	Pd/CaCO ₃ (21,3 mg, 1 mol%)	α-HPCD (0,59 g; 0,5 mmol)	H ₂ O:DMF (2:1)	78
8	(15) (0,11 mL; 1,0 mmol)	Pd/CaCO ₃ (21,3 mg, 1 mol%)	α-HPCD (23,6 mg; 2 mol%)	H ₂ O:DMF (2:1)	91
9	(15) (0,11 mL; 1,0 mmol)	Pd/CaCO ₃ (21,3 mg, 1 mol%)	α-HPCD (11,8 mg; 1 mol%)	H ₂ O:DMF (2:1)	92
10	(15) (0,11 mL; 1,0 mmol)	Pd/C (10,6 mg, 1 mol%)	α-HPCD (11,8 mg; 1 mol%)	H ₂ O:DMF (2:1)	48
11	(15) (0,11 mL; 1,0 mmol)	Pd/C (10,6 mg, 1 mol%)	-	H ₂ O:DMF (2:1)	-
12	(15) (0,11 mL; 1,0 mmol)	Pd(OAc) ₂ (2,24 mg, 1 mol%)	α-HPCD (11,8 mg; 1 mol%)	H ₂ O:DMF (2:1)	5
13	(15) (0,11 mL; 1,0 mmol)	Pd(OAc) ₂ (2,24 mg, 1 mol%)	-	H ₂ O:DMF (2:1)	11
14	(32) (0,10 mL; 1,0 mmol)	Pd/CaCO ₃ (21,3 mg, 1 mol%)	α-HPCD (11,8 mg; 1 mol%)	H ₂ O:DMF (2:1)	60
15	(32) (0,10 mL; 1,0 mmol)	Pd/CaCO ₃ (21,3 mg, 1 mol%)	-	H ₂ O:DMF (2:1)	22

5.3.1.2 – Reações em H₂O/EtOH

A síntese do (*E*)-cinamato de metila (**17**) ocorreu como descrito no procedimento geral do item 5.3. O sistema aquoso utilizado consistiu de uma solução aquosa de etanol a 40%. Nestes experimentos, os catalisadores Pd^{II}- α -HPCD ou PdCl₂ foram usados em proporções de 0,5 ou 0,1 mol% (em relação **15** ou **32**). α -HPCD foi adicionada em proporções de 0,1 mol% nas reações com PdCl₂. Ensaios em branco foram realizados em condições idênticas, exceto pela ausência de α -HPCD. As reações foram mantidas sob refluxo por 4h.

Tabela 11 – Síntese do produto 17 - Experimentos em H₂O/EtOH

Haleto		Catalisador	CD	Rendimento de 17 (CGAR-EM, %)
1	(15) (0,11 mL; 1,0 mmol)	PdCl ₂ (0,18 mg, 0,1 mol%)	α -HPCD (1,18 mg; 0,1 mol%)	70
2	(15) (0,11 mL; 1,0 mmol)	PdCl ₂ (0,18 mg, 0,1 mol%)	-	traços
3	(15) (0,11 mL; 1,0 mmol)	Pd ^{II} - α -HPCD (1,4 mg, 0,1 mol%)	-	100
4	(32) (0,10 mL; 1,0 mmol)	Pd ^{II} - α -HPCD (7,0 mg, 0,5 mol%)	-	75

- **Rendimento isolado do produto 17 (a partir da entrada 3, Tabela 11):** sólido incolor, 155 mg (96%)
- **P.F. :** 37-38°C.
- **MS m/z (int. rel.):** 162 (M⁺, 45), 131 (100), 103 (70), 77 (45), 51 (30).
- **RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ):** 7.69 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H₃), 7.62-7.57 (m, 2H, H_{5,5'}), 7.41-7.38 (m, 3H, H_{6,6'}, H₇), 6.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, H₂), 3.78 (s, 3H, H₈).
- **RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ):** 167.1 (C₁), 135.2 (C₃), 130.2 (C₄), 128.5 (C₇), 126.0 (C_{6,6'}), 124.6 (C_{5,5'}), 114.7 (C₂), 51.5 (C₈).

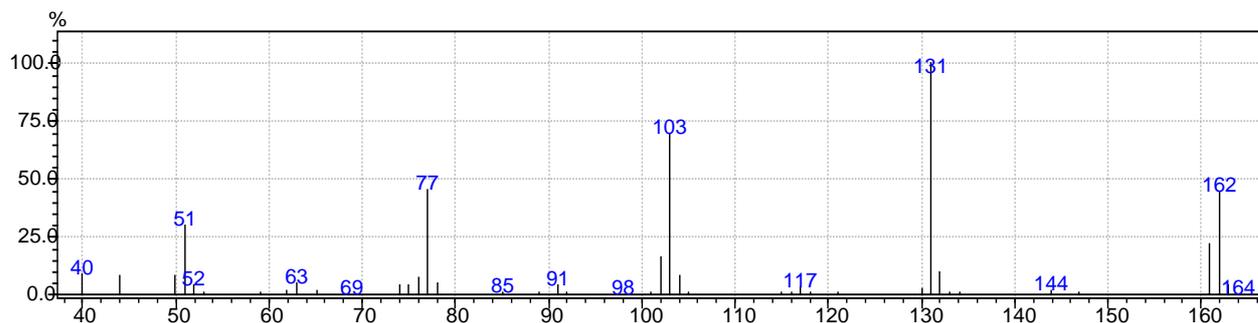


Figura 39a : Espectro de massas do (*E*)-Cinamato de metila (17).

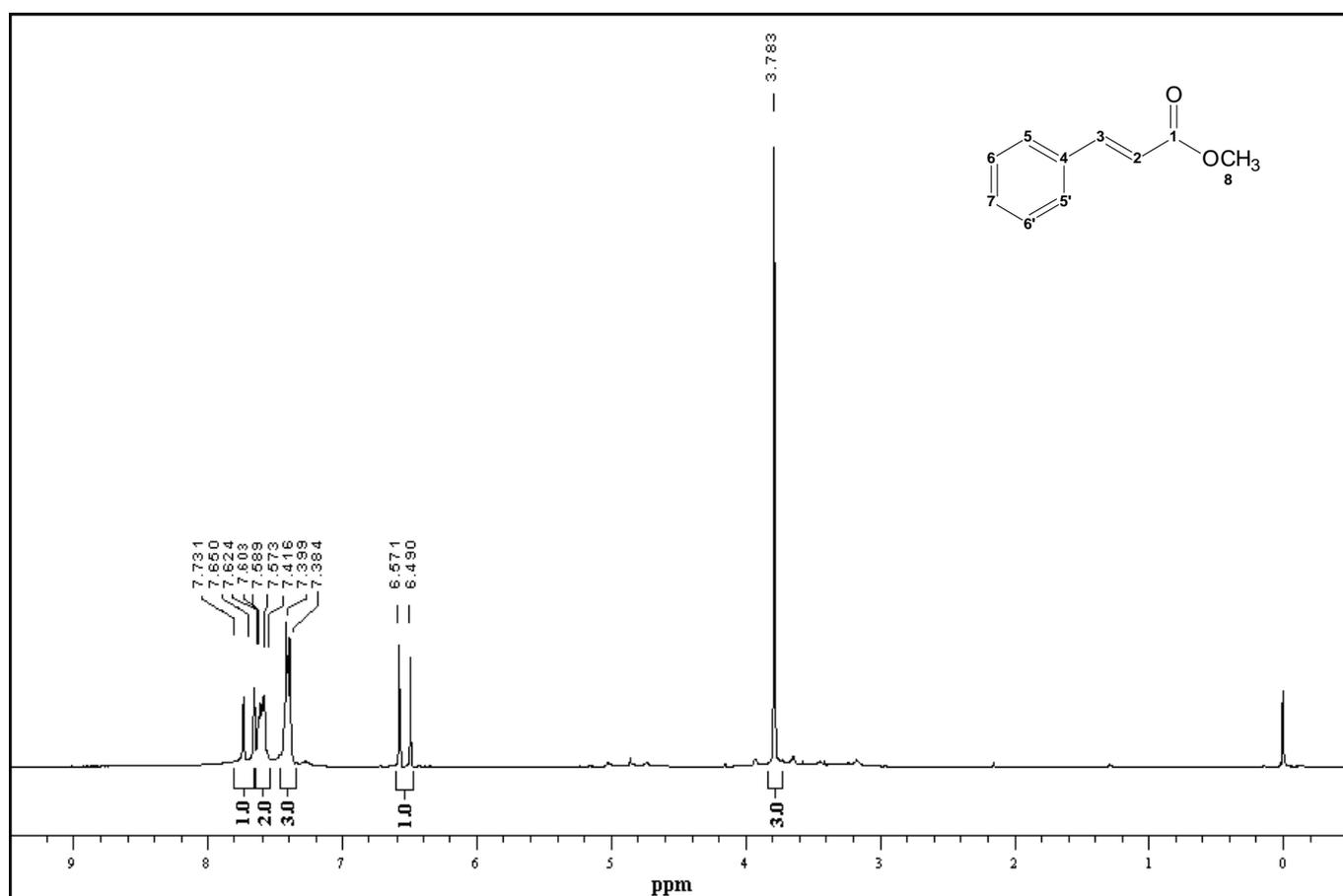


Figura 39b : Espectro de RMN ^1H do (*E*)-Cinamato de metila (17).

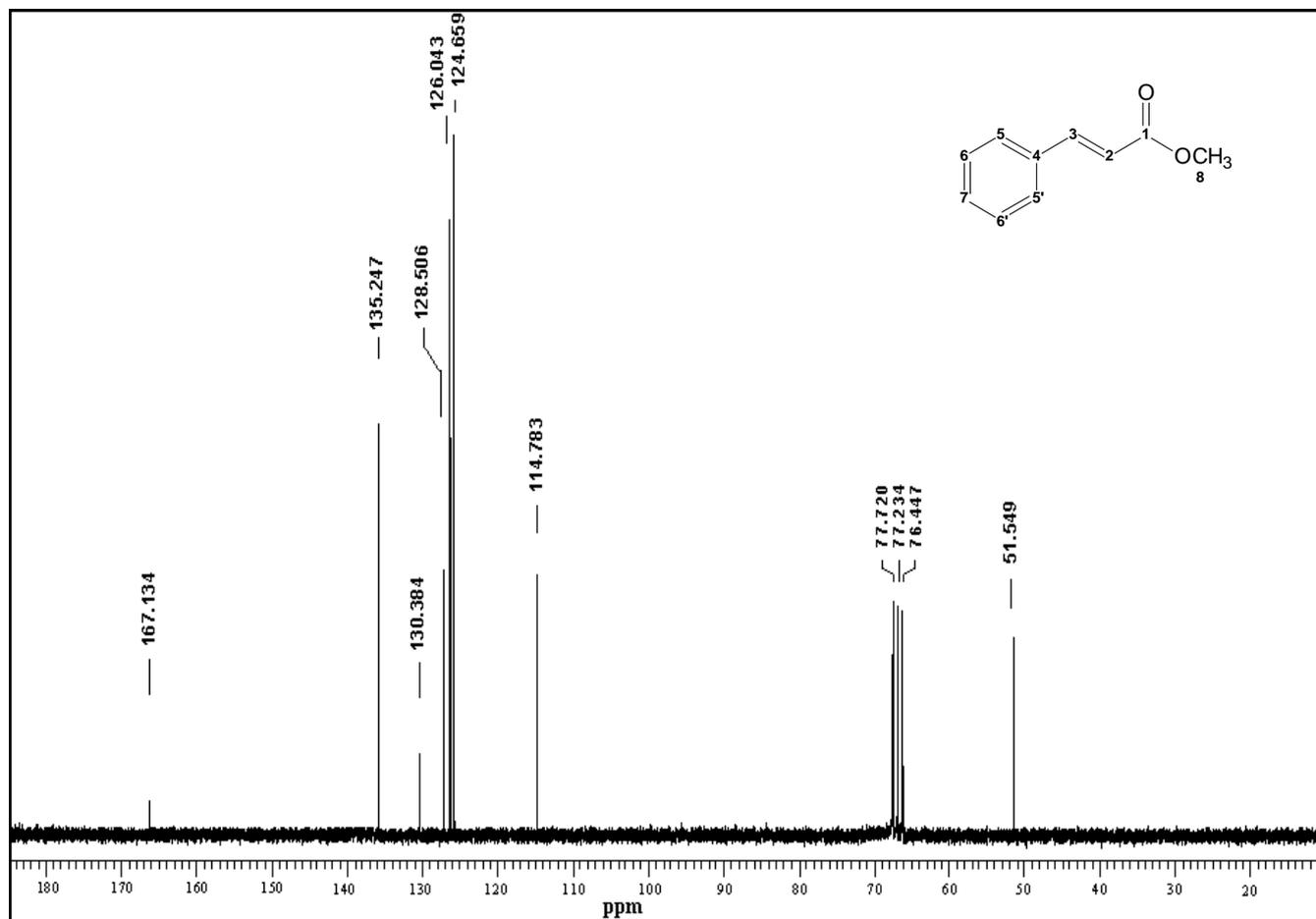
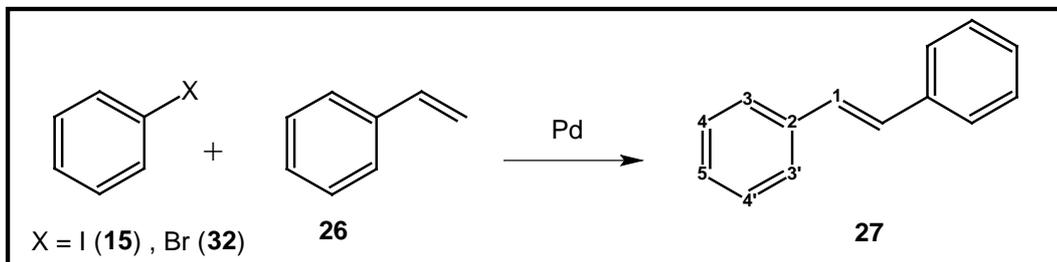


Figura 39c : Espectro de RMN ^{13}C do (*E*)-Cinamato de metila (17).

5.3.2 – Síntese do (*E*)-Estilbeno (**27**)5.3.2.1 – Reações em H₂O/DMF

A síntese de **27** foi realizada de acordo com o procedimento geral descrito no item 5.3. Estireno (**26**, 0,14 mL, 1,3 mmol) e iodobenzeno (**15**) ou bromobenzeno (**32**) foram usados como substratos (Tabela 12) em uma solução aquosa de DMF a 33,3% (2:1). α -HPCD e Pd/CaCO₃ foram utilizados na proporção de $1 \cdot 10^{-2}$ mmol (1 mol% em relação a **15** ou a **32**). Ensaios em branco foram realizados em condições idênticas, exceto pela ausência de α -HPCD. As reações foram mantidas sob refluxo por 3h. Brometo de tetrabutilamônio (TBAB) foi usado, de modo comparativo, na proporção de 1 mol% (3,2 mg).

Tabela 12 – Síntese do Produto **27** - Experimentos em H₂O/DMF

	Haleto	Catalisador	CD	Rendimento de 27 (CGAR-EM, %)
1	15 (0,11 mL; 1,0 mmol)	Pd/CaCO ₃ (21,3 mg, 1 mol%)	α -HPCD (11,8 mg; 1 mol%)	79
2	15 (0,11 mL; 1,0 mmol)	Pd/CaCO ₃ (21,3 mg, 1 mol%)	-	45
3	32 (0,10 mL; 1,0 mmol)	Pd/CaCO ₃ (21,3 mg, 1 mol%)	α -HPCD (11,8 mg; 1 mol%)	66

5.3.2.2 – Reações em H₂O/EtOH

A síntese do composto **27** procedeu como descrito no protocolo geral do item 5.3. O sistema aquoso utilizado consistiu de uma solução aquosa de etanol a 40%. Nestes experimentos, foram utilizados os catalisadores Pd^{II}- α -HPCD ou PdCl₂ em proporções de 0,5 ou 0,1 mol% (em relação a **15** ou a **32**). α -HPCD foi adicionada em proporções de 0,1 mol% nas reações com PdCl₂. Ensaio em branco foram realizados em condições idênticas, exceto pela ausência de α -HPCD. O acompanhamento foi feito por CGAR-EM a cada hora.

Tabela 13 – Síntese do Produto **27** - Experimentos em H₂O/EtOH

Haleto		Catalisador	CD	Rendimento de 27 (CGAR-EM, %)
1	15 (0,11 mL; 1,0 mmol)	PdCl ₂ (0,18 mg, 0,1 mol%)	α -HPCD (11,8 mg; 1 mol%)	78
2	15 (0,11 mL; 1,0 mmol)	PdCl ₂ (0,18 mg, 0,1 mol%)	-	67
3	15 (0,11 mL; 1,0 mmol)	Pd ^{II} - α -HPCD (1,4 mg, 0,1 mol%)	-	100
4	32 (0,10 mL; 1,0 mmol)	Pd ^{II} - α -HPCD (7,0 mg, 0,5 mol%)	-	65

- **Rendimento isolado do produto **27** (a partir da entrada **3**, Tabela 13) :** sólido branco, 176 mg (98%)
- **P.F.:** 126-127°C.
- **MS m/z (int. rel.):** 180 (M⁺, 100), 179 (90), 178 (65), 165 (50), 89 (30).
- **RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ):** 7.61 (dd, *J* = 9.0 Hz, 1.4 Hz, 4H, H_{3,3'}), 7.46 (dd, *J* = 7.2 Hz, 9.0 Hz, 4H, H_{4,4'}), 7.39 (dd, *J* = 7.2 Hz, 1.4 Hz, 2H, H₅), 7.18 (s, 2H, H₁).
- **RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ):** 137.38 (C₂), 128.73 (C₁, C_{4,4'}), 127.66 (C₅), 126.57 (C_{3,3'}).

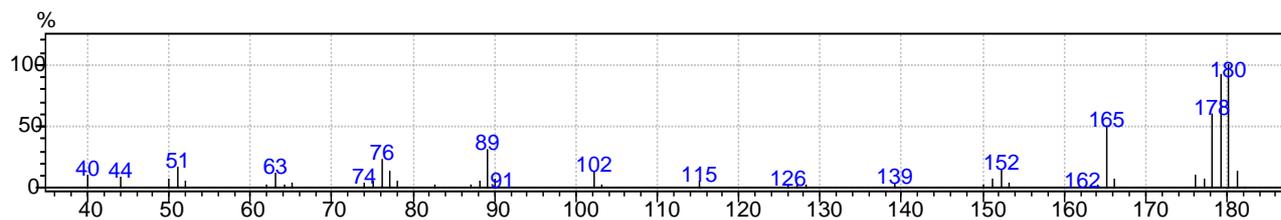


Figura 40a : Espectro de massas do (*E*)-Estilbeno (27).

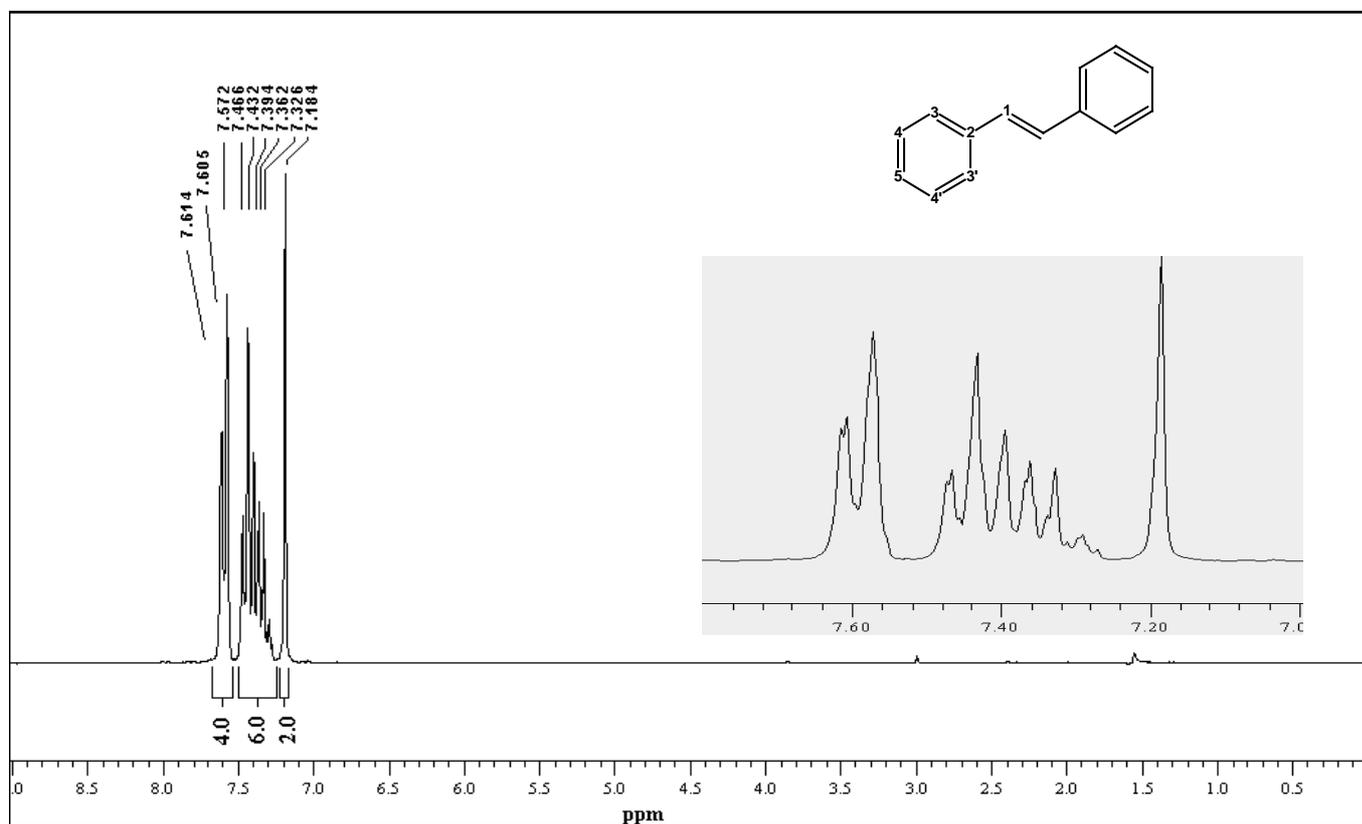


Figura 40b : Espectro de RMN ^1H do (*E*)-Estilbeno (27).

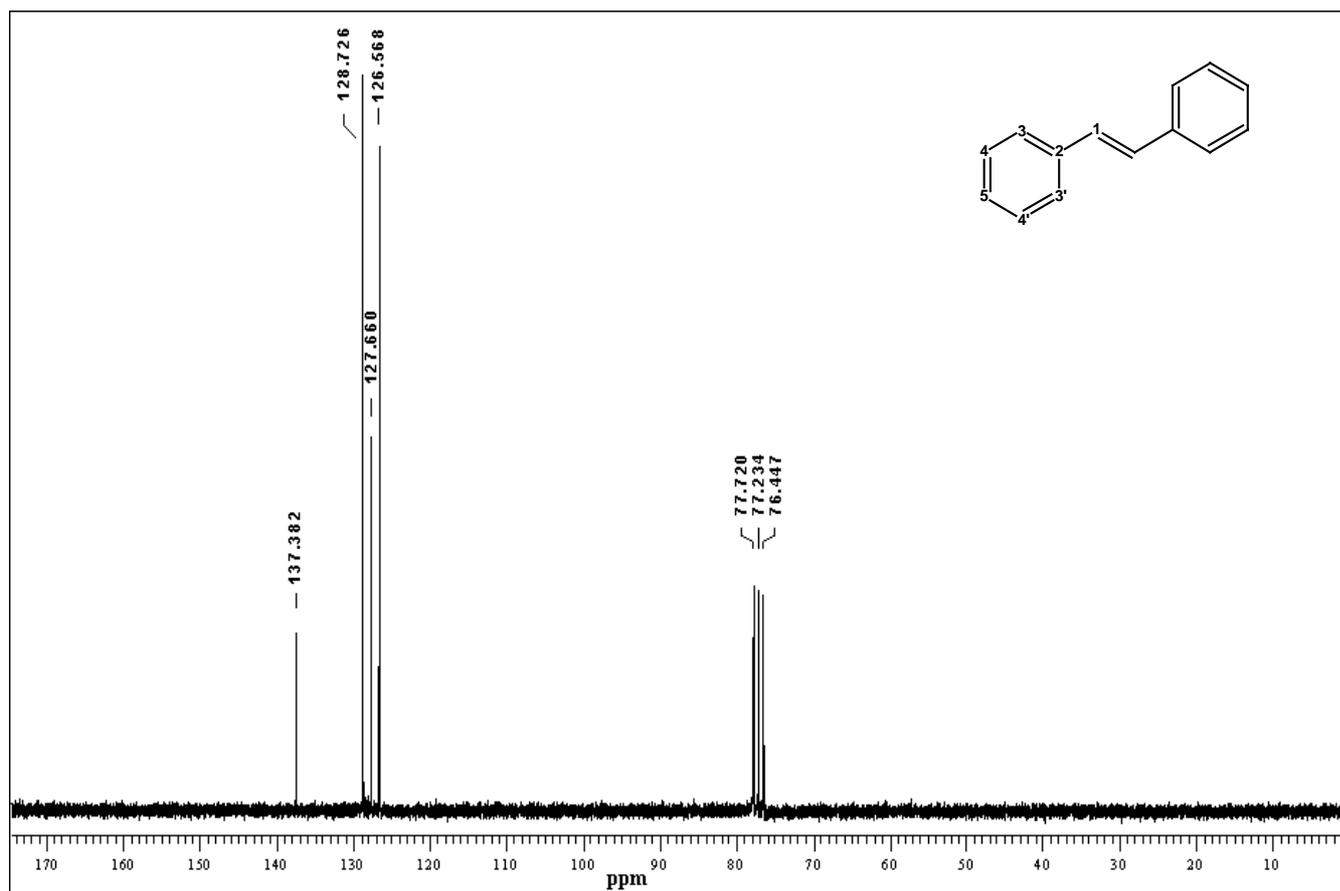
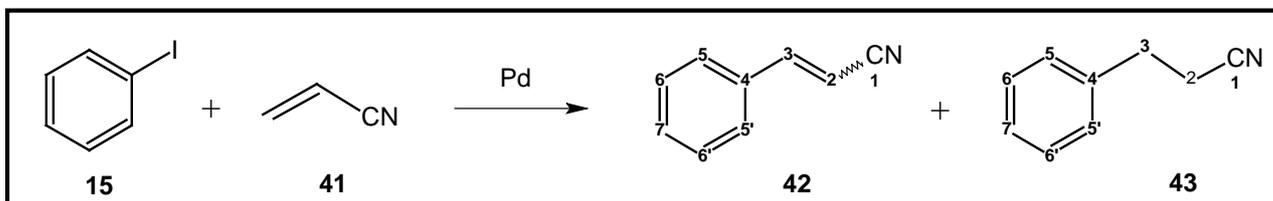


Figura 40c : Espectro de RMN ^{13}C do (*E*)-Estilbeno (27).

5.3.3 – Síntese da Cinamonitrila (42)

5.3.3.1 – Reações em H₂O/DMF

A síntese da cinamonitrila (42) foi realizada de acordo com o procedimento geral descrito no item 5.3. Desse modo, acrilonitrila (41, 0,1 mL; 1,4 mmol) e iodobenzeno (15) foram usados como substratos (Tabela 14) em uma solução aquosa de DMF a 66,6%. α -HPCD e Pd/CaCO₃ foram adicionados na proporção de $1 \cdot 10^{-2}$ mmol (1 mol% em relação a 15). Ensaios em branco foram realizados em condições idênticas, exceto pela ausência de α -HPCD. As reações foram mantidas sob refluxo por 24h.

Tabela 14 – Síntese do Produto 42 - Experimentos em H₂O/DMF

Haleto		Catalisador	CD	Rendimento (CGAR-EM, %)
1	15 (0,11 mL; 1,0 mmol)	Pd/CaCO ₃ (21,3 mg, 1 mol%)	α -HPCD (11,8 mg; 1 mol%)	17 (isômero <i>E</i> , 42) + 72 (3-fenilpropionitrila, 43)
2	15 (0,11 mL; 1,0 mmol)	Pd/CaCO ₃ (21,3 mg, 1 mol%)	-	10 (Bifenila, 37)

5.3.3.2 – Reações em H₂O/EtOH

A síntese do composto **42** procedeu como descrito no item 5.3. O sistema aquoso utilizado consistiu de uma solução aquosa de etanol a 40%. Nestes experimentos, foram utilizados os catalisadores Pd^{II}- α -HPCD ou PdCl₂ em proporções de 0,1 mol% (em relação a **15**). α -HPCD foi adicionada em proporções de 0,1 mol% nas reações com PdCl₂. Ensaios em branco foram realizados em condições idênticas, exceto pela ausência de α -HPCD. As reações foram mantidas sob refluxo por 24h.

Tabela 15 – Síntese do Produto **42** - Experimentos em H₂O/EtOH

Haleto		Catalisador	CD	Rendimento (CGAR-EM, %)	Purificação
1	15 (0,11 mL; 1,0 mmol)	PdCl ₂ (0,18 mg, 0,1 mol%)	α -HPCD (11,8 mg; 1 mol%)	21 (<i>E:Z</i> , 3:1*, 42) + 76 (<i>E</i> -Cinamamida, 47)	Coluna Hex : Ac – 35%
2	15 (0,11 mL; 1,0 mmol)	PdCl ₂ (0,18 mg, 0,1 mol%)	-	29 (Bifenila, 37)	-
3	15 (0,11 mL; 1,0 mmol)	Pd ^{II} - α -HPCD (1,4 mg, 0,1 mol%)	-	8 (isômero <i>E</i> , 42) + 87 (3-fenilpropionitrila, 43)	-

* Determinado por RMN ¹H.

- **Rendimento isolado do composto 42 (a partir da entrada 1, Tabela 15):** sólido incolor, 15 mg (12%).
- **P.F.:** 26-27°C.
- **MS m/z (int. rel.):** 129 (M^+ , 100), 128 (25), 102 (40), 51 (15), 44 (10).
- **RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, δ):** 7.47-7.42 (m, 5H, $H_{5,5'}-H_7$) 7.31 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H_{3E}), 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{3Z}), 5.89 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H_{2E}), 5.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{2Z}).
- **Rendimento isolado do composto 43 (a partir da entrada 3, Tabela 15):** óleo amarelado, 85 mg (65%).
- **MS m/z (int. rel.):** 131 (M^+ , 30), 91 (100), 77 (5), 65 (15), 51 (10).
- **RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, δ):** 7.27-7.12 (m, 5H, $H_{5,5'}-H_7$), 2.88 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H, H_3), 2.48 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H, H_2).
- **RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, δ):** 137.58 (C_4), 128.89 ($C_{6,6'}$), 128.26 ($C_{5,5'}$), 127.39 (C_7), 119.09 (C_1), 33.84 (C_3), 19.37 (C_2).

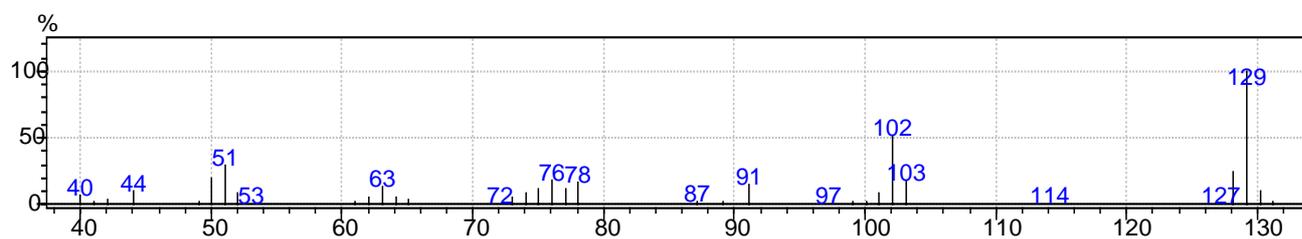


Figura 41a : Espectro de massas da Cinamonitrila (42).

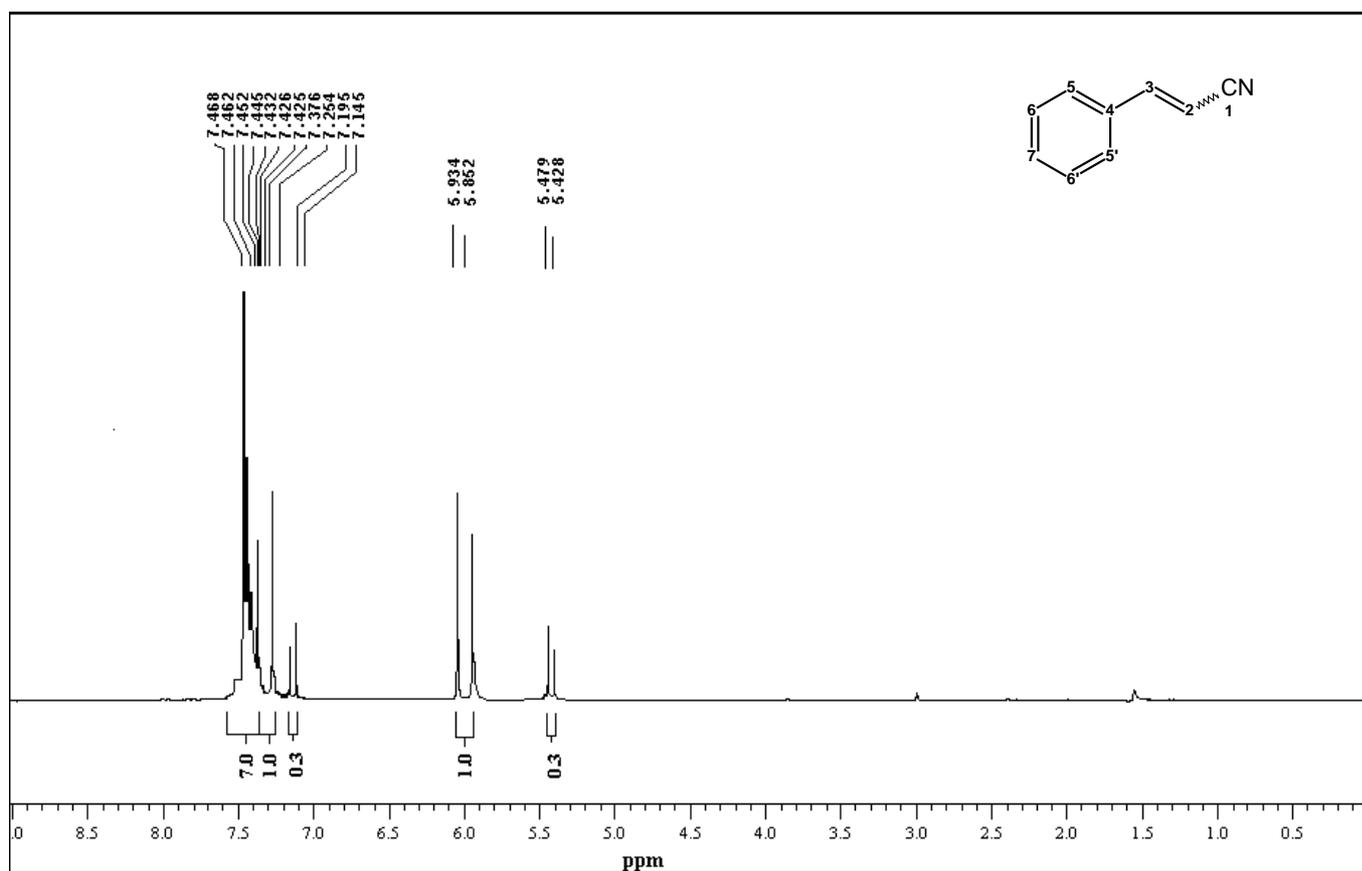


Figura 41b : Espectro de RMN ^1H da Cinamonitrila (42).

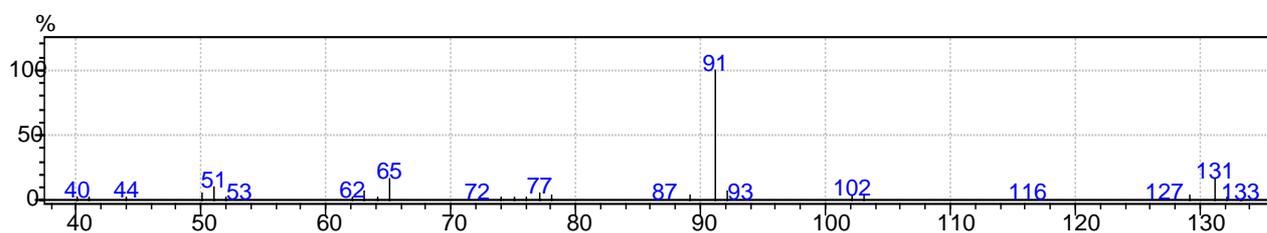


Figura 42a : Espectro de massas da 3-fenilpropionitrila (43).

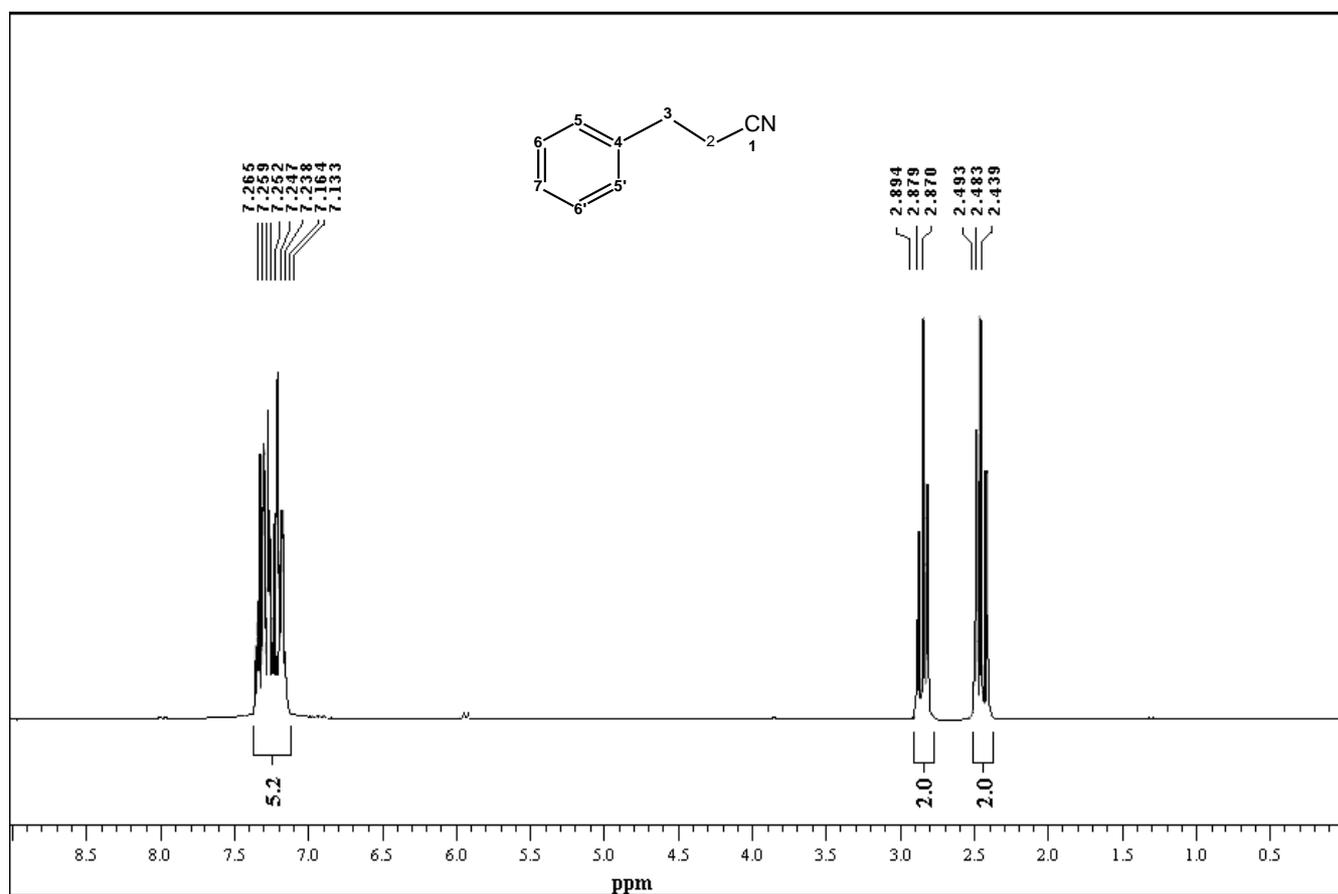


Figura 42b : Espectro de RMN ^1H da 3-fenilpropionitrila (43).

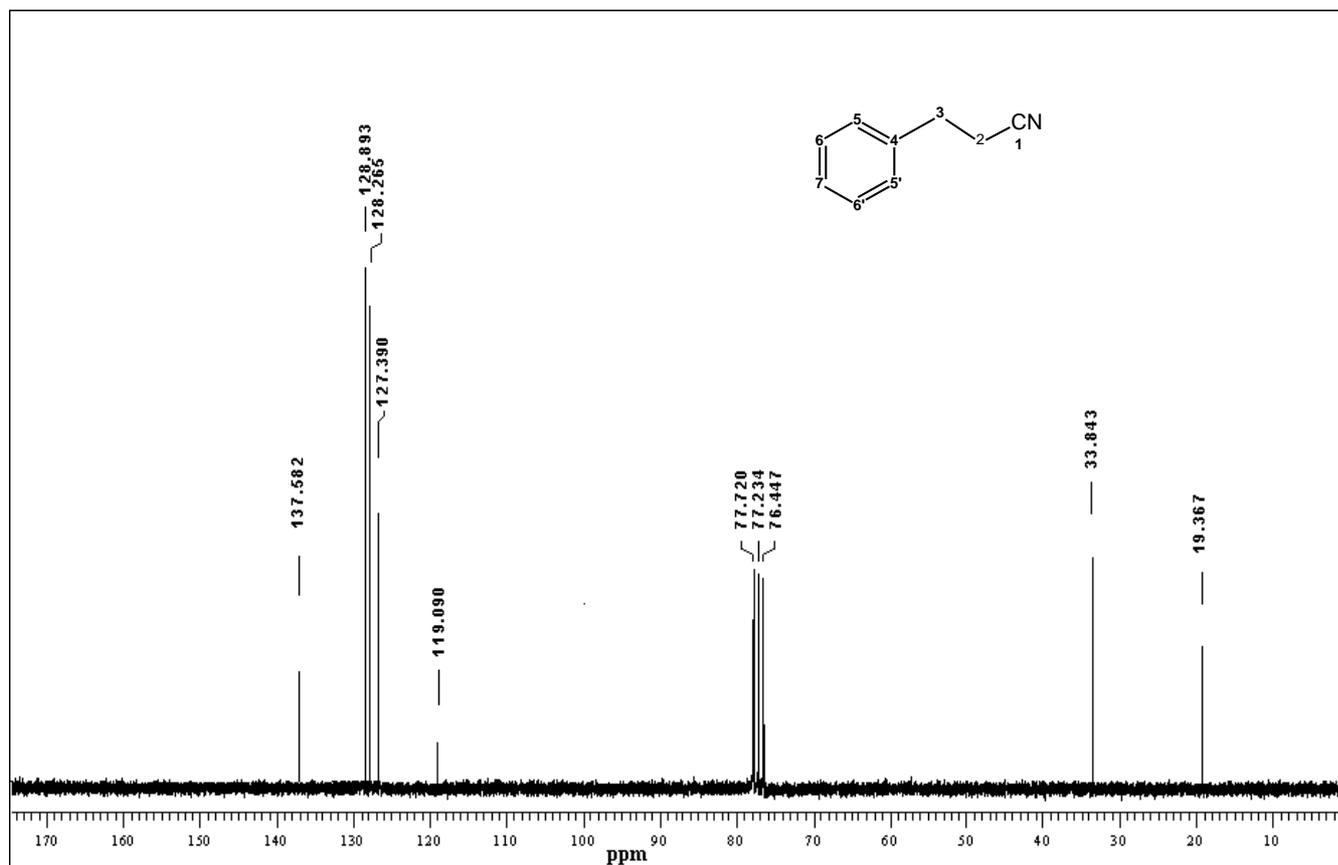
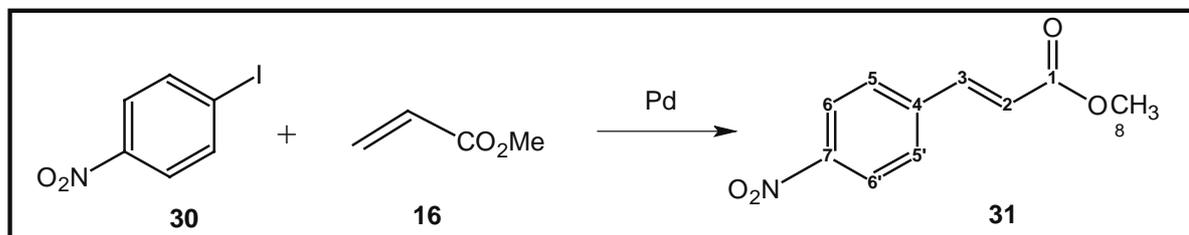


Figura 42c : Espectro de RMN ^{13}C da 3-fenilpropionitrila (43).

5.3.4 – Síntese do (*E*)-*p*-nitrocinamato de metila (**31**)



5.3.4.1 – Reações em H₂O/DMF

A síntese do (*E*)-*p*-nitrocinamato de metila (**31**) foi realizada de acordo com o procedimento geral descrito no item 5.3. Assim, 4-nitroiodobenzeno (**30**, 249 mg; 1 mmol) e acrilato de metila (**16**, 0,12 mL; 1,3 mmol) foram usados como substratos em uma solução aquosa de DMF a 33,3%. α -HPCD e Pd/CaCO₃ foram utilizados na proporção de $1 \cdot 10^{-2}$ mmol (1 mol% em relação a **30**). Neste caso, a reação foi acompanhada por CGAR-EM a cada hora, sendo mantida sob refluxo por 4h. Ensaios em branco não foram realizados.

- **Rendimento do produto 31 (CGAR-EM) : 75%**

5.3.4.2 – Reações em H₂O/EtOH

A síntese do composto **31** procedeu como descrito no item 5.3. O sistema aquoso utilizado consistiu de uma solução aquosa de etanol a 33,3% e DMF a 16,6%. Neste experimento, utilizou-se Pd^{II}- α -HPCD em proporção de 0,1 mol% (em relação a **30**). A reação foi mantida sob refluxo por 24h. Ensaios em branco não foram realizados.

- **Rendimento do produto 31 (CGAR-EM) : 80%**
- **Purificação : coluna (Hex : Ac – 20%)**

- **Rendimento isolado do produto 31 (a partir da reação do sub-item 5.3.4.2):** sólido amarelado, 149 mg (72%).
- **P.F.:** 159-160°C.
- **MS m/z (*int. rel.*):** 207 (M^+ , 50), 176 (100), 130 (40), 102 (35), 76 (25).
- **RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, δ):** 8.23 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, $H_{6,6'}$), 7.70 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, H_3), 7.67 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, $H_{5,5'}$), 6.55 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, H_2), 3.84 (s, 3H, H_8).
- **RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, δ):** 166.50 (C_1), 148.57 (C_7), 141.94 (C_3), 140.53 (C_4), 128.70 ($C_{6,6'}$), 124.43 ($C_{5,5'}$), 122.14 (C_2), 52.12 (C_8).

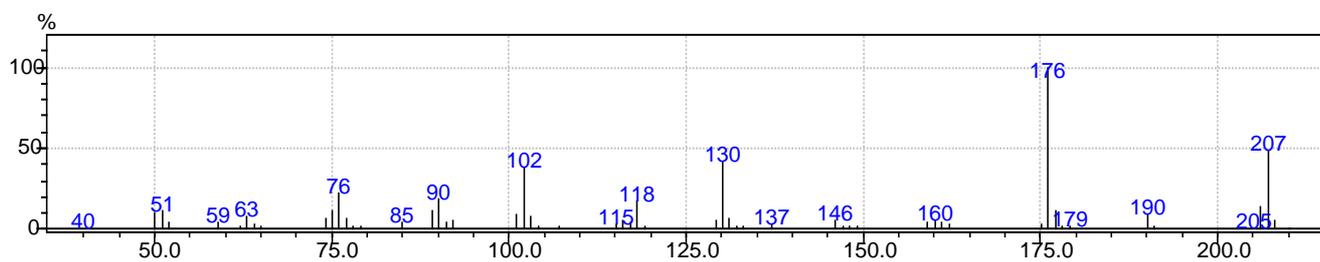


Figura 43a : Espectro de massas do (*E*)-*p*-nitrocinamato de metila (**31**).

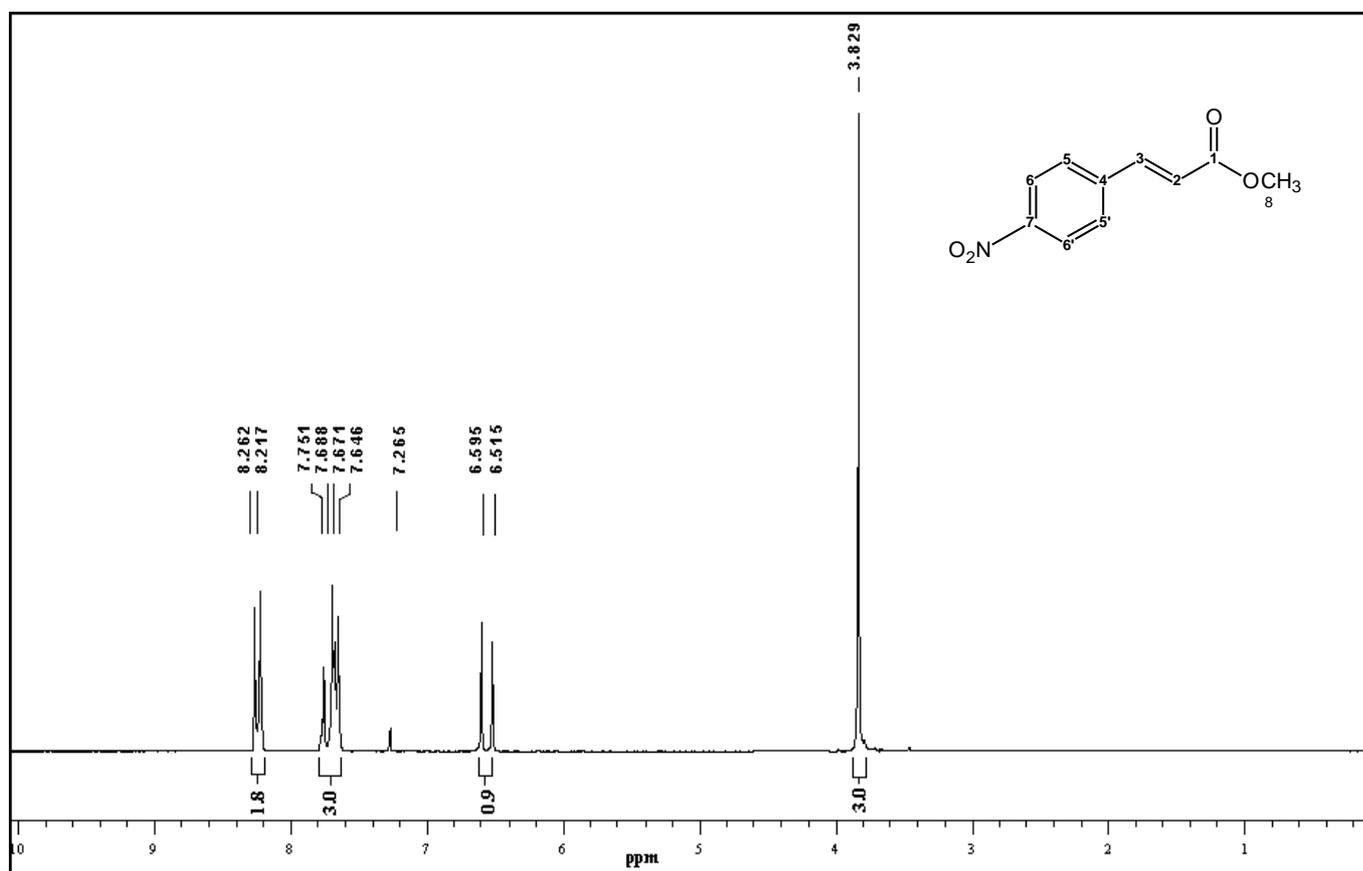


Figura 43b : Espectro de RMN ^1H do (*E*)-*p*-nitrocinamato de metila (**31**).

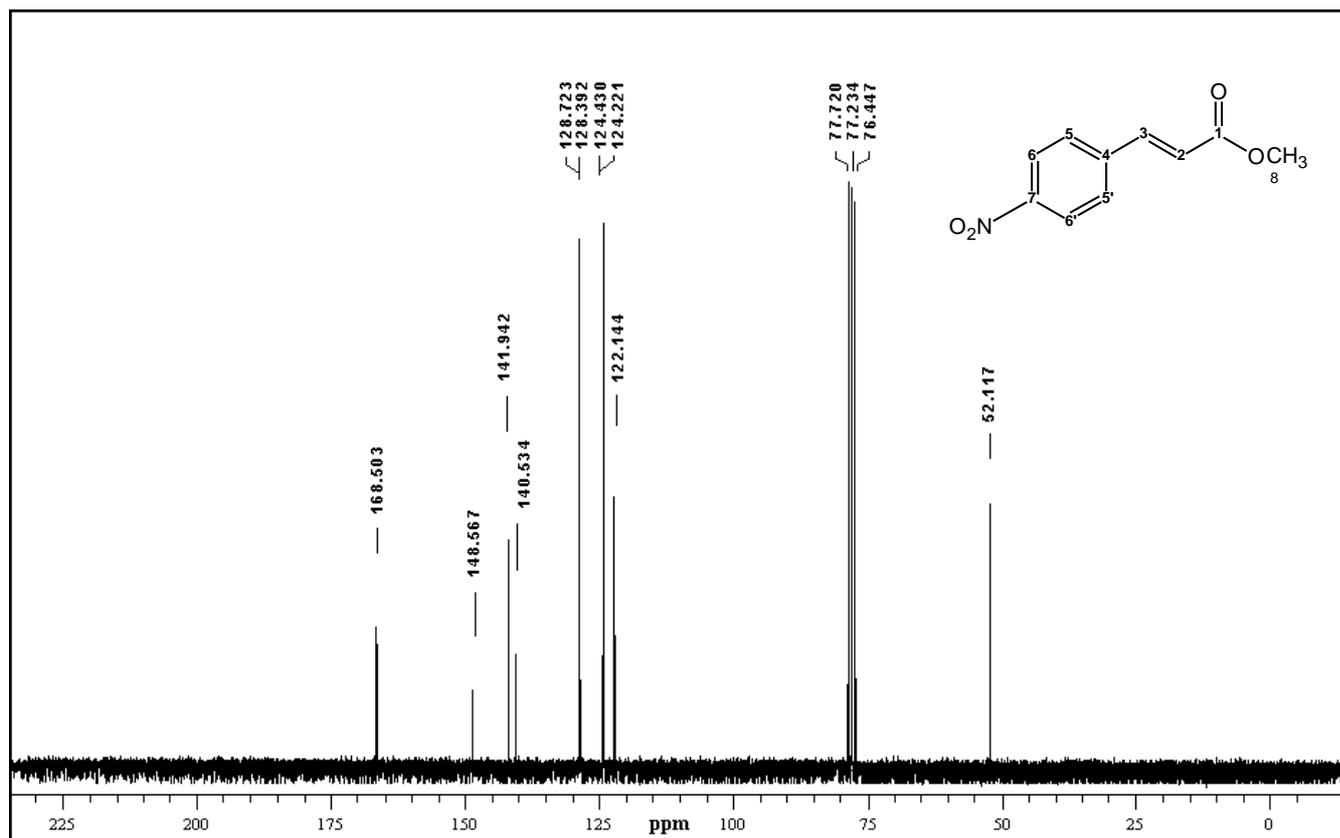
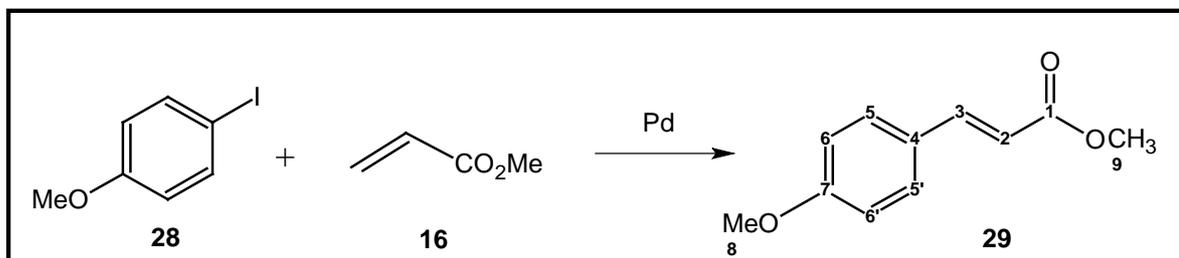


Figura 43c : Espectro de RMN ^{13}C do *(E)*-*p*-nitrocinnamato de metila (31).

5.3.5 – Síntese do (*E*)-*p*-metóxicinamato de metila (**29**)



5.3.5.1 – Reações em H₂O/DMF

A síntese do (*E*)-*p*-metóxicinamato de metila (**29**) foi realizada de acordo com o procedimento geral descrito no item 5.3. 4-iodo anisol (**28**, 234 mg; 1 mmol) e acrilato de metila (**16**, 0,12 mL; 1,3 mmol) foram usados como substratos em uma solução aquosa de DMF a 33,3%. α -HPCD e Pd/CaCO₃ foram utilizados na proporção de $1 \cdot 10^{-2}$ mmol (1 mol% em relação a **28**). Neste caso, a reação foi acompanhada por CGAR-EM a cada hora, sendo mantida sob refluxo por 5h. Ensaios em branco não foram realizados.

- **Rendimento do produto 29 (CGAR-EM) : 71%**

5.3.5.2 – Reações em H₂O/EtOH

A síntese do composto **29** procedeu como descrito no item 5.3. O sistema aquoso utilizado consistiu de uma solução aquosa de etanol a 33,3% e DMF a 16,6%. Neste experimento, utilizou-se Pd^{II}- α -HPCD em proporção de 0,1 mol% (em relação a **28**). A reação foi mantida sob refluxo por 24h. Ensaios em branco não foram realizados.

- **Rendimento do produto 29 (CGAR-EM) : 100%**

- **Rendimento isolado do composto 29 (a partir da reação do sub-item 5.3.5.2):** sólido branco, 188 mg (98%).
- **P.F.:** 94-95°C.
- **MS m/z (*int. rel.*):** 192 (M^+ , 70), 161 (100), 133 (50), 89 (40), 45 (50).
- **RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, δ):** 7.65 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, H_3), 7.46 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, $H_{5,5'}$), 6.89 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, $H_{6,6'}$), 6.30 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H, H_2), 3.83 (s, 3H, H_8), 3.79 (s, 3H, H_9).
- **RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, δ):** 167.79 (C_1), 161.45 (C_7), 144.56 (C_3), 129.76 ($C_{5,5'}$), 127.17 (C_4), 115.32 (C_2), 114.37 ($C_{6,6'}$), 55.39 (C_8), 51.59 (C_9).

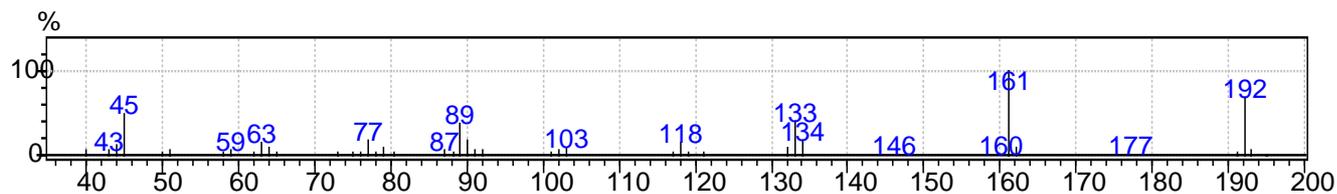


Figura 44a : Espectro de massas do (*E*)-*p*-metóxicinamato de metila (**29**).

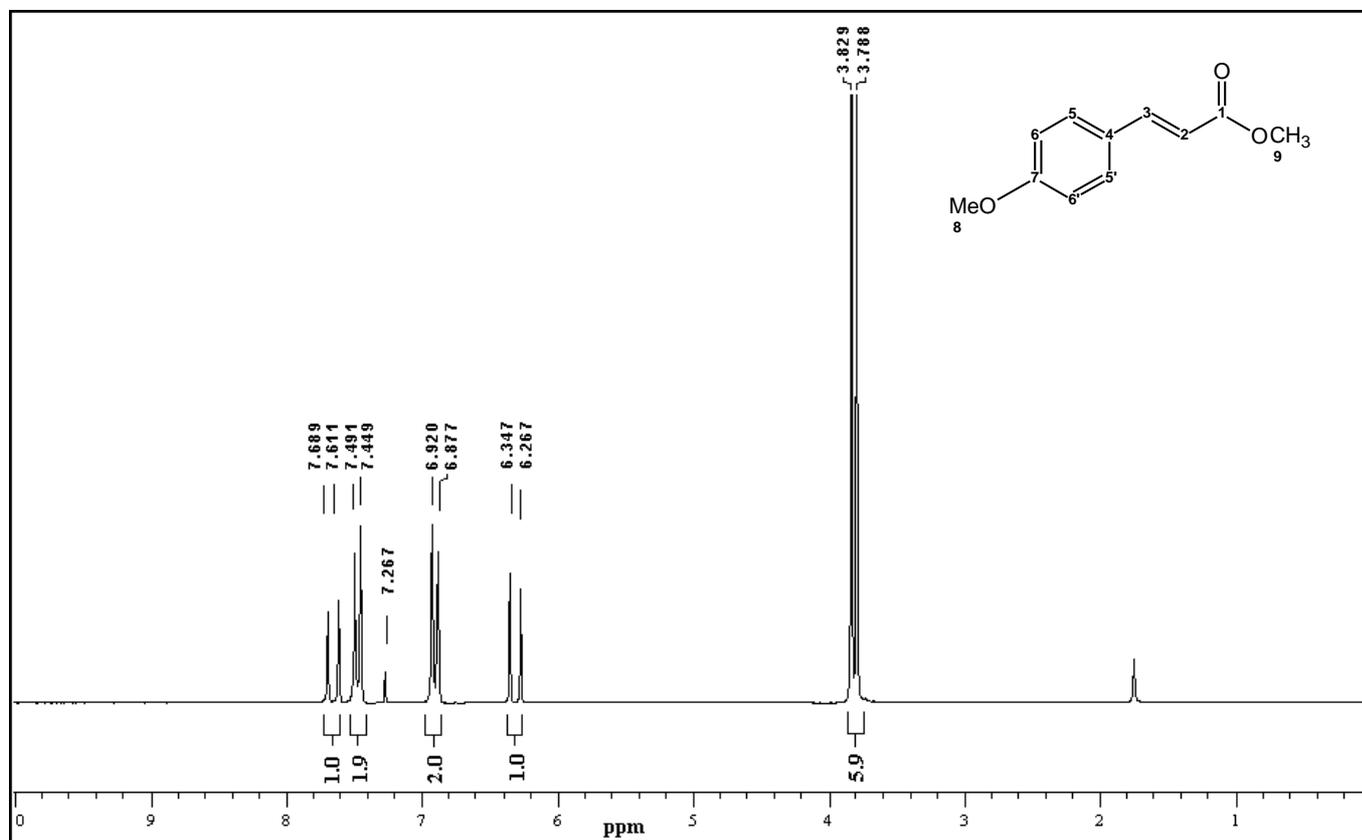


Figura 44b : Espectro de RMN ¹H do (*E*)-*p*-metóxicinamato de metila (**29**).

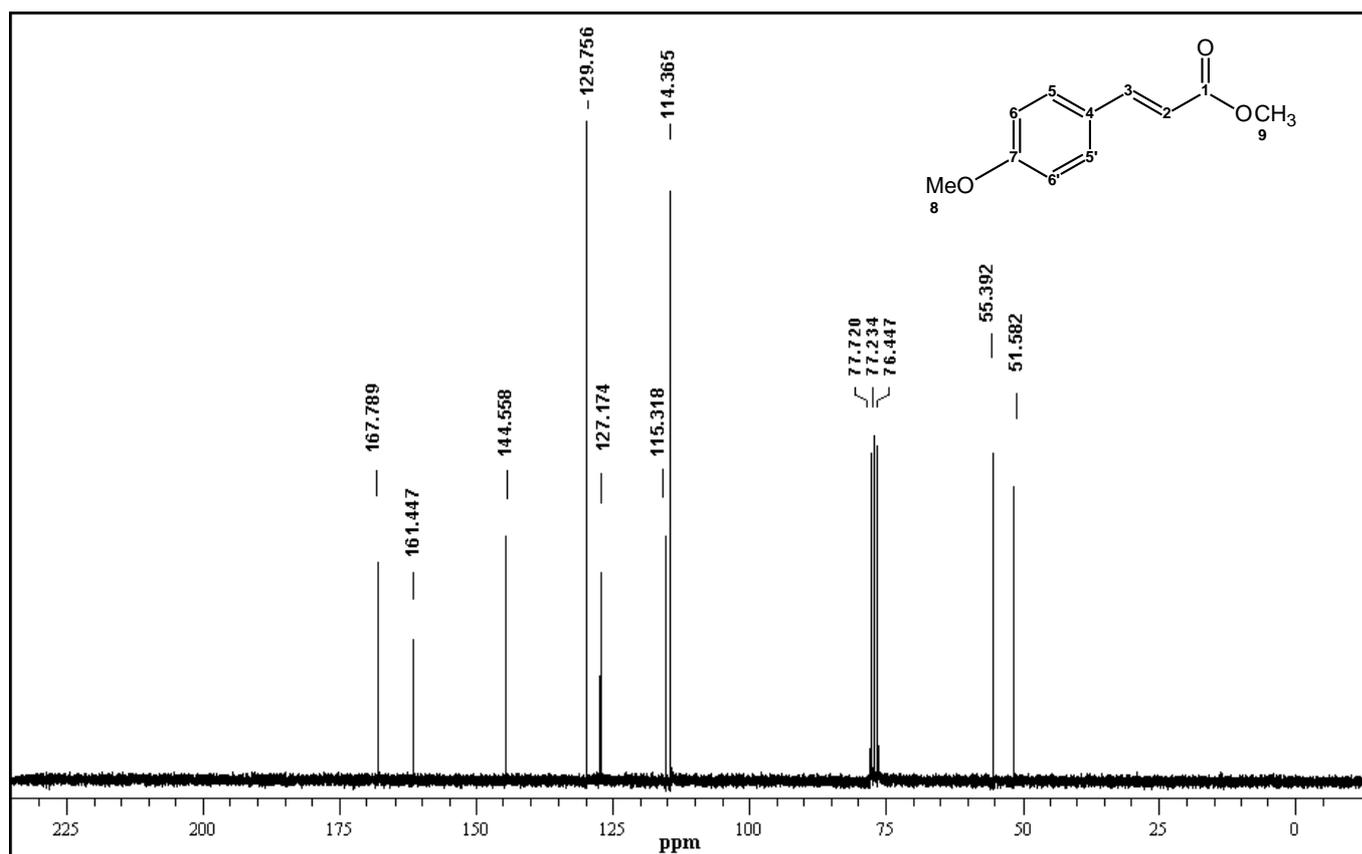
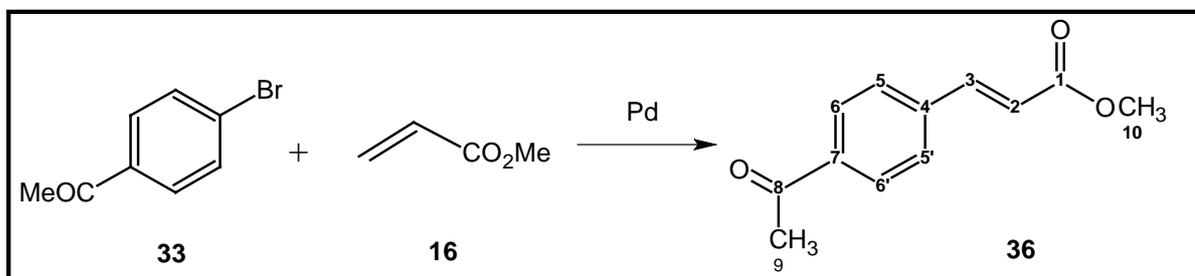


Figura 44c : Espectro de RMN ^{13}C do (*E*)-*p*-metóxicinamato de metila (29).

5.3.6 – Síntese do (*E*)-*p*-acetilcinamato de metila (**36**)5.3.6.1 – Reações em H₂O/DMF

A tentativa de síntese do (*E*)-*p*-acetilcinamato de metila (**36**) foi realizada de acordo com o procedimento geral descrito no item 5.3, porém somente sub-produtos foram obtidos (Tabela 16). 4-acetilbromobenzeno (**33**) e acrilato de metila (**16**, 0,12 mL; 1,3 mmol) foram usados como substratos em uma solução aquosa de DMF a 33,3% (Tabela 16). α -HPCD e Pd/CaCO₃ foram utilizados na proporção de $1 \cdot 10^{-2}$ mmol (1 mol% em relação a **33**). As reações foram mantidas sob refluxo por 24h. Ensaios em branco foram realizados em condições idênticas, exceto pela ausência de α -HPCD.

Tabela 16 – Síntese do Produto 36 - Experimentos em H₂O/DMF

	Haleto	Catalisador	CD	Rendimento (CGAR-EM, %)
1	33 (199 mg; 1,0 mmol)	Pd/CaCO ₃ (21,3 mg, 1 mol%)	α -HPCD (11,8 mg; 1 mol%)	82 (4,4'-diacetil-1,1'-bifenila, 35) + 17 (Acetofenona, 34)
2	33 (199 mg; 1,0 mmol)	Pd/CaCO ₃ (21,3 mg, 1 mol%)	-	82 (4,4'-diacetil-1,1'-bifenila, 35) + 13 (Acetofenona, 34)

5.3.6.2 – Reações em H₂O/EtOH

A síntese do composto **36** procedeu como descrito no item 5.3. O sistema aquoso utilizado consistiu de uma solução aquosa de etanol a 40%. Neste experimento, utilizou-se Pd^{II}- α -HPCD em proporção de 0,5 mol% (em relação a **33**). A reação foi mantida sob refluxo por 24h. Ensaio em branco não foram realizados.

- **Rendimento do produto 36 (CGAR-EM) : 69%**
 - **Purificação : coluna (Hex : Ac – 20%)**
-
- **Rendimento isolado do produto 36:** sólido marrom, 20 mg (10%).
 - **P.F.:** 105-106°C.
 - **MS m/z (int. rel.):** 204 (M⁺, 40), 189 (100), 161 (10), 102 (15).
 - **RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ):** 7.98 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_{6,6'}), 7.72 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, H₃), 7.61 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_{5,5'}), 6.53 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, H₂), 3.83 (s, 3H, H₁₀), 2.62 (s, 3H, H₉).

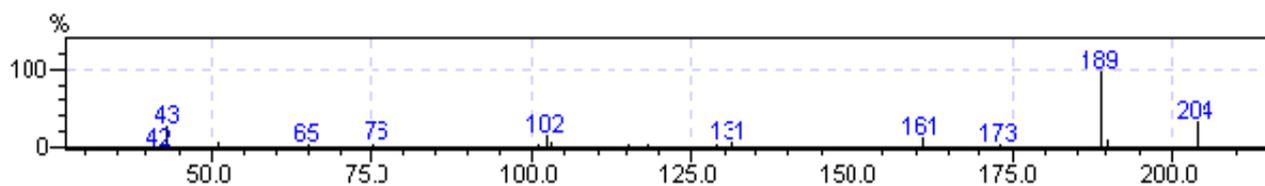


Figura 45a : Espectro de massas do (*E*)-*p*-acetilcinamato de metila (**36**).

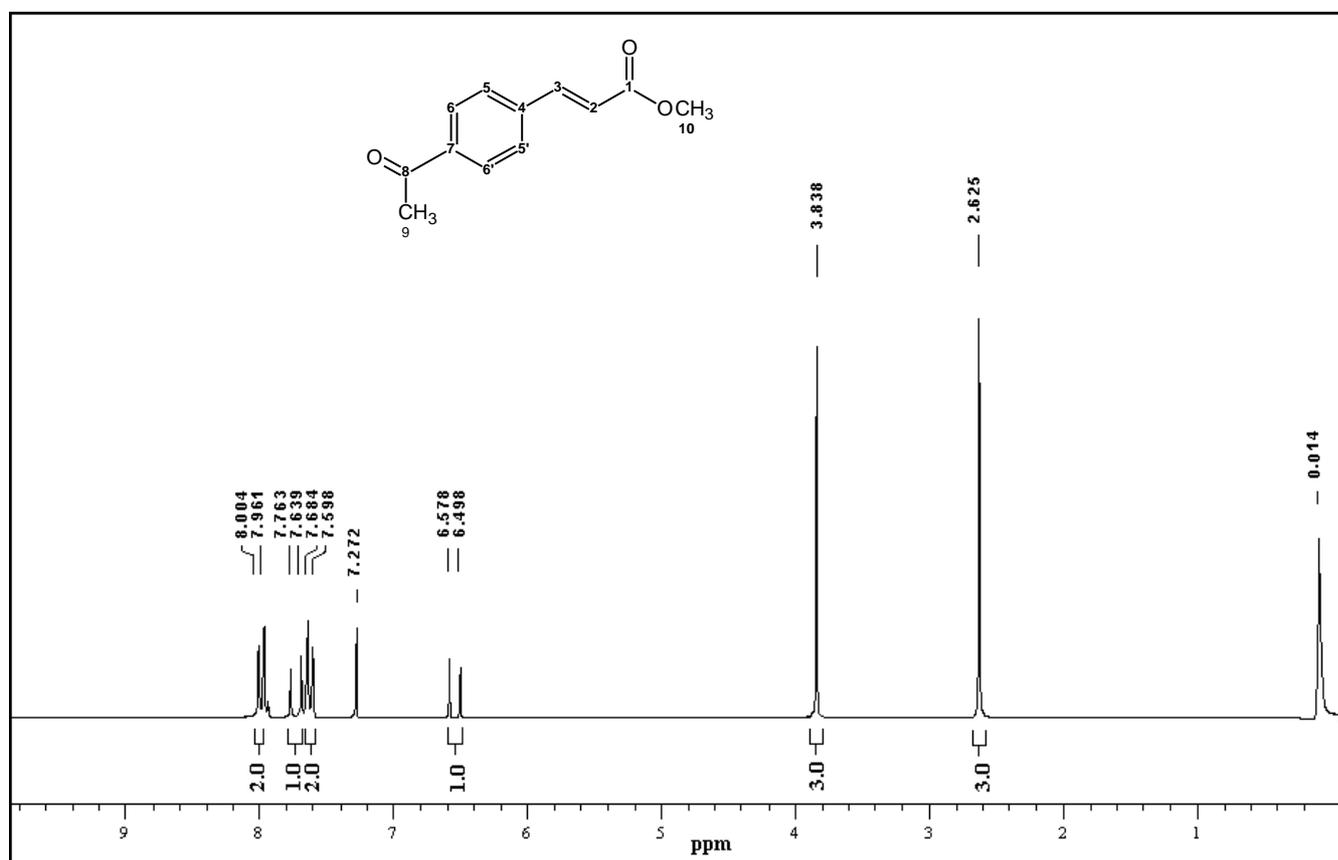
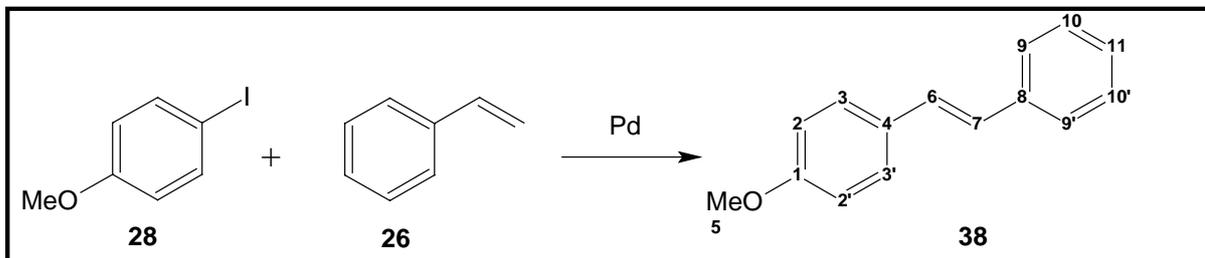


Figura 45b : Espectro de RMN ¹H do (*E*)-*p*-acetilcinamato de metila (**36**).

5.3.7 – Síntese do (*E*)-1-metóxi-4-estirilbenzeno (**38**)5.3.7.1 – Reações em H₂O/DMF

A síntese do (*E*)-1-metóxi-4-estirilbenzeno (**38**) foi realizada de acordo com o procedimento geral descrito no item 5.3. 4-iodoanisol (**28**) e estireno (**26**, 0,14 mL; 1,3 mmol) foram usados como substratos (Tabela 17) em uma solução aquosa de DMF a 33,3%. α -HPCD e Pd/CaCO₃ foram utilizados na proporção de $1 \cdot 10^{-2}$ mmol (1 mol% em relação a **28**). As reações foram mantidas sob refluxo por 24h. Ensaios em branco foram realizados em condições idênticas, exceto pela ausência de α -HPCD.

Tabela 17 – Síntese do Produto **38** - Experimentos em H₂O/DMF

Haleta		Catalisador	CD	Rendimento de 38 (CGAR-EM, %)
1	28 (234 mg; 1 mmol)	Pd/CaCO ₃ (21,3 mg, 1 mol%)	α -HPCD (11,8 mg; 1 mol%)	97
2	28 (234 mg; 1 mmol)	Pd/CaCO ₃ (21,3 mg, 1 mol%)	-	91

5.3.7.2 – Reações em H₂O/EtOH

A síntese do composto **38** procedeu como descrito no sub-item anterior. O sistema aquoso utilizado consistiu de uma solução aquosa de etanol a 33,3% e DMF a 16,6%. Neste experimento, utilizou-se Pd^{II}- α -HPCD em proporção de 0,1 mol% (em relação a **28**). A reação foi mantida sob refluxo por 24h. Ensaio em branco não foram realizados.

- **Rendimento do produto 38 (CGAR-EM) : 100%**

- **Rendimento isolado do composto 38 (a partir da reação do sub-item 5.3.7.2):** sólido branco, 201 mg (96%).
- **P.F.:** 137-138°C.
- **MS m/z (int. rel.):** 210 (M⁺, 100), 195 (30), 179 (15), 165 (50), 152 (45).
- **RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ):** 7,57-7.46 (dd, $J = 8.5$ Hz, 7.2 Hz, 4H, H_{3,3'}, H_{9,9'}), 7.44-7.26 (m, $J = 16.0$ Hz, 4H, H₆, H₇, H_{10,10'}), 7.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H₁₁), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_{2,2'}), 3.86 (s, 3H, H₅).
- **RMN ¹³C (CDCl₃, 50 MHz, δ):** 159.40 (C₁), 137.74 (C₈), 130.24 (C₄), 128.69 (C_{9,9'}), 128.37 (C₆), 127.78 (C_{10,10'}), 127.26 (C₇), 126.71 (C₁₁), 126.32 (C_{3,3'}), 114.22 (C_{2,2'}), 55.36 (C₅).

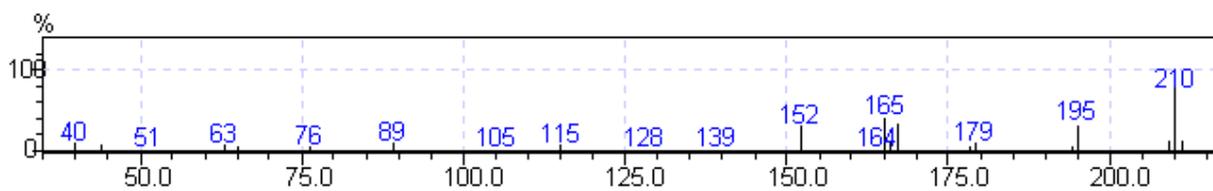


Figura 46a : Espectro de massas do (*E*)-1-metóxi-4-estirilbenzeno (38).

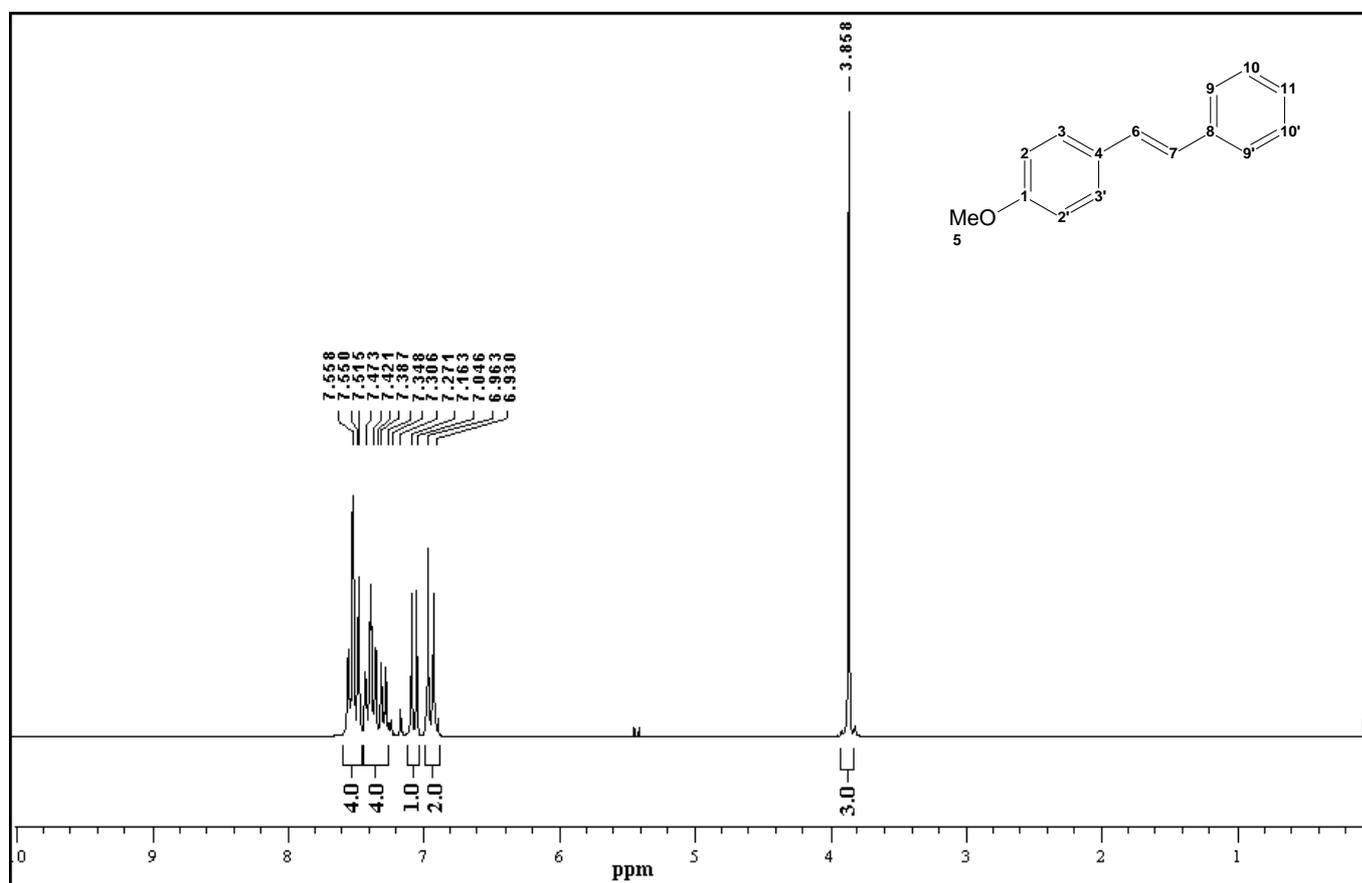


Figura 46b : Espectro de RMN ^1H do (*E*)-1-metóxi-4-estirilbenzeno (38).

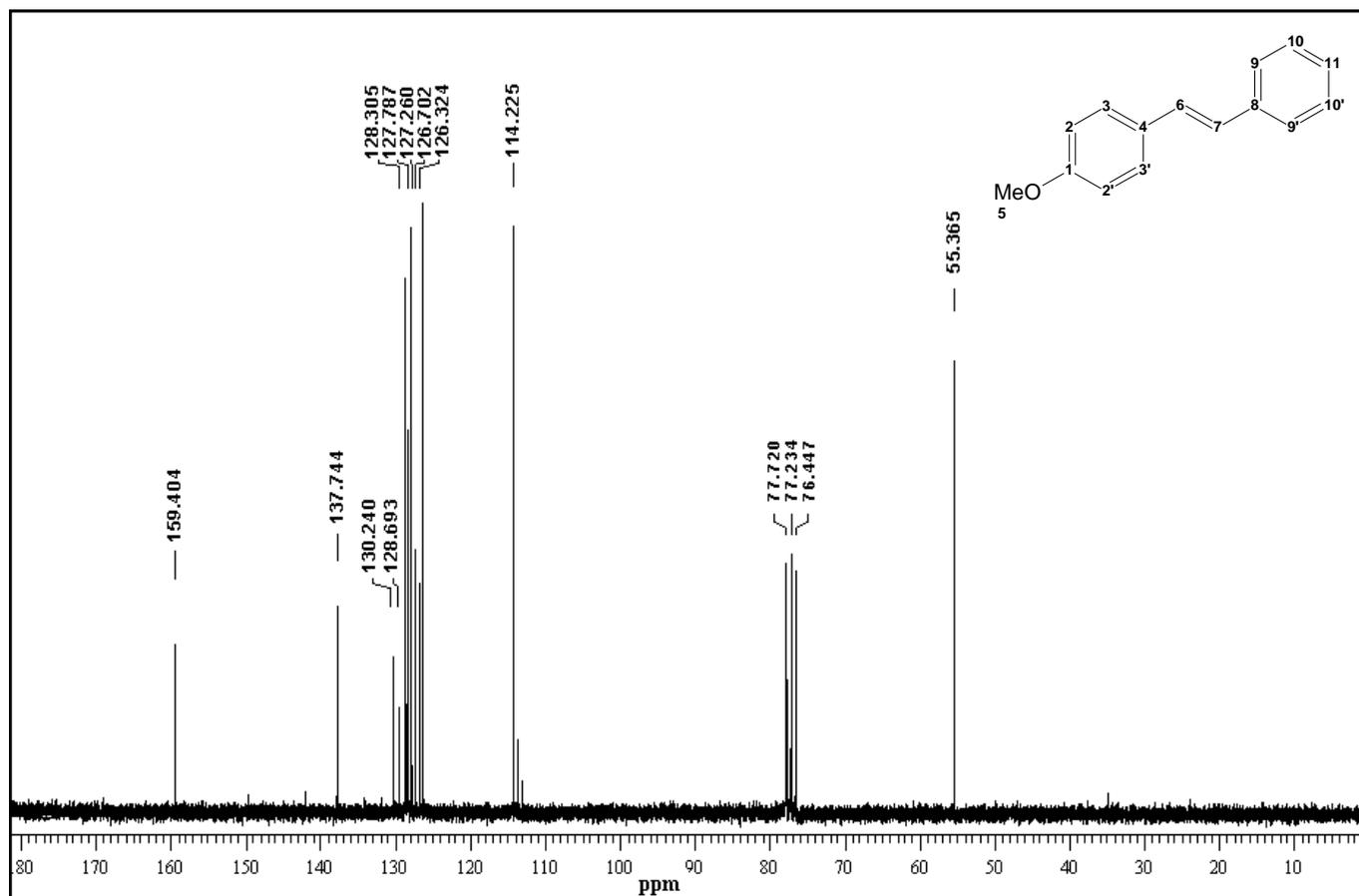
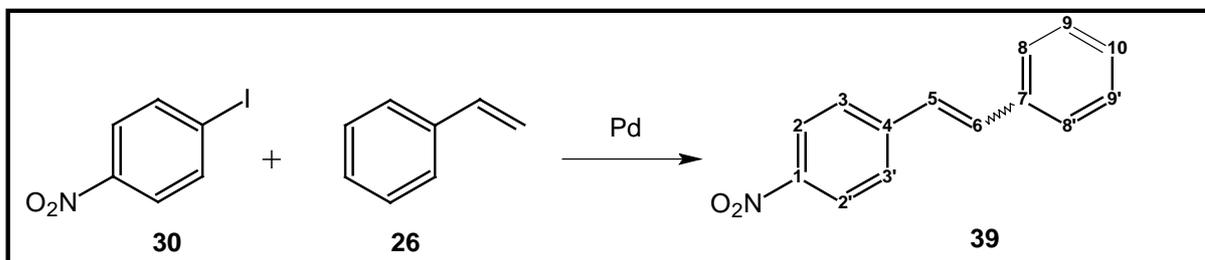


Figura 46c : Espectro de RMN ^{13}C do *(E)*-1-metóxi-4-estirilbenzeno (38).

5.3.8 – Síntese do 1-nitro-4-estirilbenzeno (39)

5.3.8.1 – Reações em H₂O/DMF

A síntese do 1-nitro-4-estirilbenzeno (39) foi realizada de acordo com o procedimento geral descrito no item 5.3. 4-nitroiodobenzeno (30) e estireno (26, 0,14 mL; 1,3 mmol) foram usados como substratos (Tabela 18) em uma solução aquosa de DMF a 33,3%. α -HPCD e Pd/CaCO₃ foram utilizados na proporção de $1 \cdot 10^{-2}$ mmol (1 mol% em relação a 30). As reações foram mantidas sob refluxo por 24h. Ensaios em branco foram realizados em condições idênticas, exceto pela ausência de α -HPCD.

Tabela 18 – Síntese do produto 39 - Experimentos em H₂O/DMF

	Haleto	Catalisador	CD	Rendimento (CGAR-EM, %)
1	30 (249 mg; 1 mmol)	Pd/CaCO ₃ (21,3 mg, 1 mol%)	α -HPCD (11,8 mg; 1 mol%)	34 (nitrobenzeno, 40)
2	30 (249 mg; 1 mmol)	Pd/CaCO ₃ (21,3 mg, 1 mol%)	-	54 (39) + 45 (nitrobenzeno, 40)

5.3.7.2 – Reações em H₂O/EtOH

A síntese do composto **39** procedeu como descrito no item 5.3. O sistema aquoso utilizado consistiu de uma solução aquosa de etanol a 33,3% e DMF a 16,6%. Neste experimento, utilizou-se Pd^{II}- α -HPCD em proporção de 0,1 mol% (em relação a **30**). As reações foram mantidas sob refluxo por 24h. Ensaio em branco foram realizados em condições idênticas, exceto pela ausência da α -HPCD.

Tabela 19 – Síntese do produto **39** - Experimentos em H₂O/EtOH

Haleto		Catalisador	CD	Rendimento (CGAR-EM, %)	Purificação
1	30 (249 mg; 1 mmol)	PdCl ₂ (0,18 mg, 0,1 mol%)	-	24 (39) + 19 (nitrobenzeno, 40)	-
2	30 (249 mg; 1 mmol)	Pd ^{II} - α -HPCD (1,4 mg, 0,1 mol%)	-	56 (<i>E:Z</i> , 12:1*, 39) + 44 (nitrobenzeno, 40)	coluna Hex : Ac – 5%

* Determinado por RMN ¹H.

- **Rendimento isolado do composto 39 (a partir da entrada 2, Tabela 19):** sólido marrom-
vinho, 23 mg (11%).
- **MS m/z (int. rel.):** 225 (M⁺, 85), 178 (100), 152 (40), 89 (20), 76 (20).
- **P.F.:** 161-162°C.
- **RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz, δ):** 8.18 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H_{2Z,2'Z}), 8.05 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_{2E,2'E}), 7.66 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H_{3Z,3'Z}), 7.53 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_{6E}), 7.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 3H, H_{3E,3'E}, H_{5Z}), 7.32-7.22 (m, 11H, H_{8E,8Z}-H_{10E,10Z}, H_{6Z}), 7.02 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H, H_{5E}).

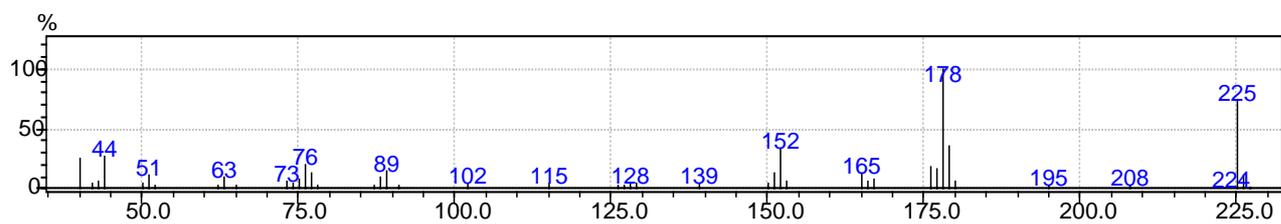


Figura 47a : Espectro de massas do 1-nitro-4-estirilbenzeno (39).

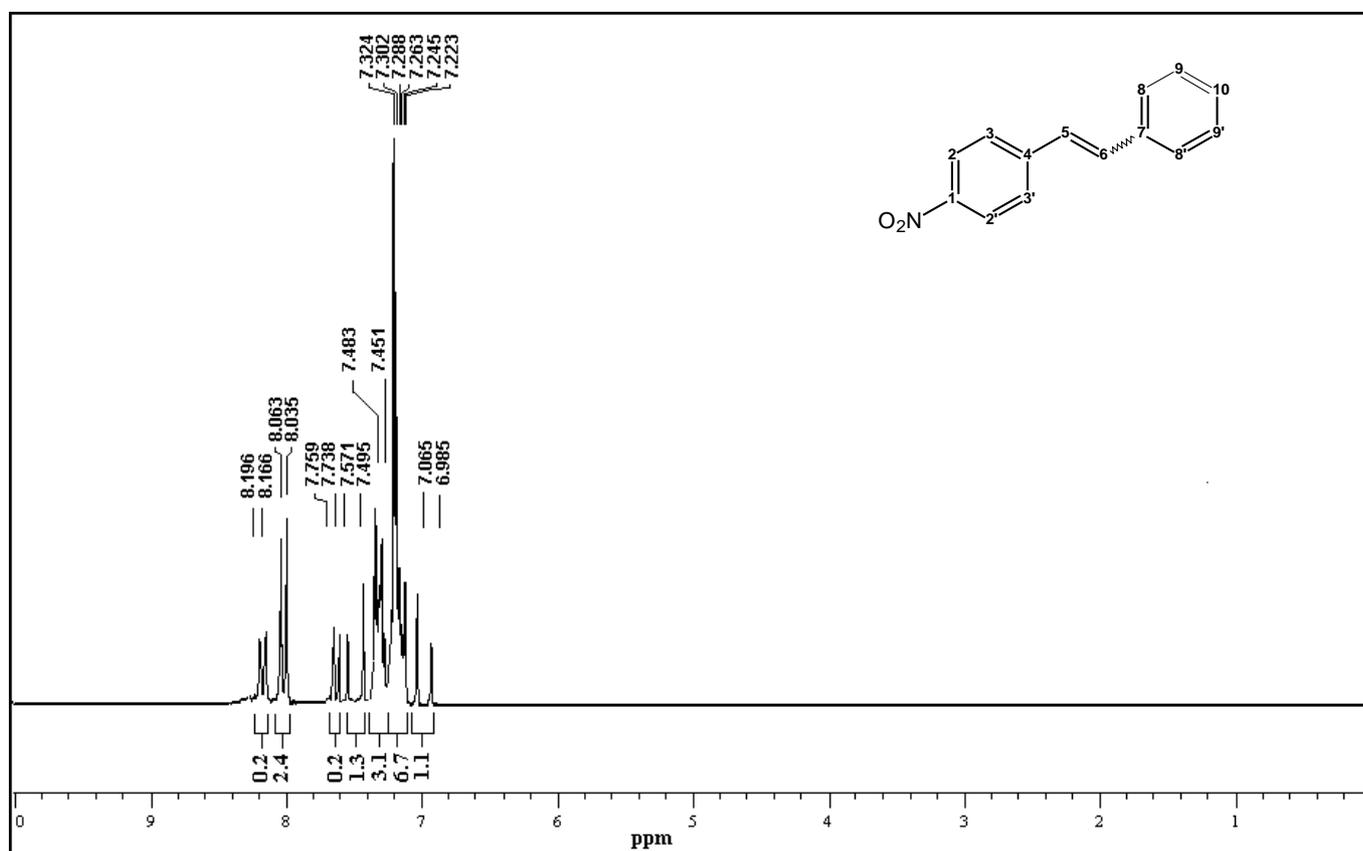
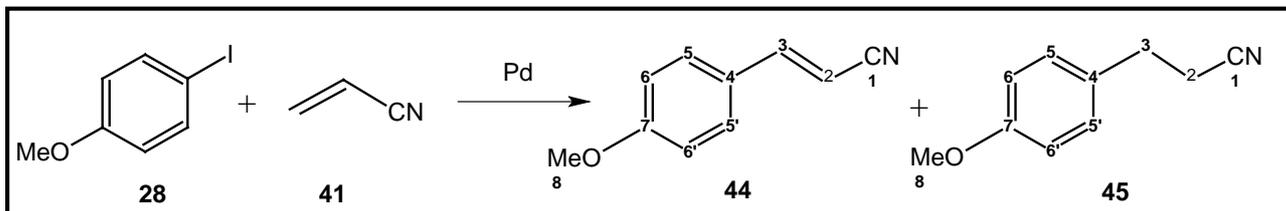


Figura 47b : Espectro de RMN ^1H do 1-nitro-4-estirilbenzeno (39).

5.3.9 – Síntese da *p*-metoxicinamonitrila (**44**)



5.3.9.1 – Reações em H₂O/DMF

A síntese da *p*-metoxicinamonitrila (**44**) foi realizada de acordo com o procedimento geral descrito no item 5.3. 4-iodoanisol (**28**, 234 mg; 1 mmol) e acrilonitrila (**41**, 0,14 mL; 1,3 mmol) foram usados como substratos em uma solução aquosa de DMF a 66,6%. α -HPCD e Pd/CaCO₃ foram utilizados na proporção de $1 \cdot 10^{-2}$ mmol (1 mol% em relação a **28**). As reações foram mantidas sob refluxo por 24h. Ensaios em branco não foram realizados.

- **Rendimento (CGAR-EM)** : 17% (*p*-metoxicinamonitrila, **44**) + 47% (*p*-metoxi-3-fenilpropionitrila, **45**)

5.3.9.2 – Reações em H₂O/EtOH

A síntese do composto **44** procedeu como descrito no item 5.3. O sistema aquoso utilizado consistiu de uma solução aquosa de etanol a 33,3% e DMF a 16,6%. Neste experimento, utilizou-se Pd^{II}- α -HPCD em proporção de 0,1 mol% (em relação a **28**). A reação foi mantida sob refluxo por 24h. Ensaios em branco não foram realizados.

- **Rendimento (CGAR-EM)** : 27% (*p*-metoxicinamonitrila, **44**) + 73% (*p*-metoxi-3-fenilpropionitrila, **45**).

- **Rendimento isolado do composto 45 (a partir da reação do sub-item 5.3.9.2):** óleo incolor, 97 mg (60%)
- **MS m/z (*int. rel.*):** 161 (M^+ , 30), 121 (100), 91 (20), 77 (15).
- **RMN 1H ($CDCl_3$, 200 MHz, δ):** 7.18 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, $H_{5,5'}$), 6.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, $H_{6,6'}$), 3.83 (s, 3H, H_8), 2.77 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H, H_3), 2.50 (t, $J = 4.6$ Hz, 2H, H_2).
- **RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, δ):** 159.12 (C_7), 131.51 (C_4) , 123.97 ($C_{5,5'}$), 119.68 ($C_{6,6'}$), 114.52 (C_1), 54.26 (C_8) , 29.82 (C_3), 15.17 (C_2).

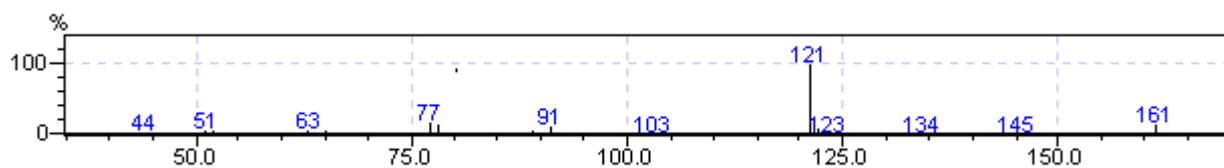


Figura 48a : Espectro de massas da *p*-metóxi-3-fenilpropionitrila (45).

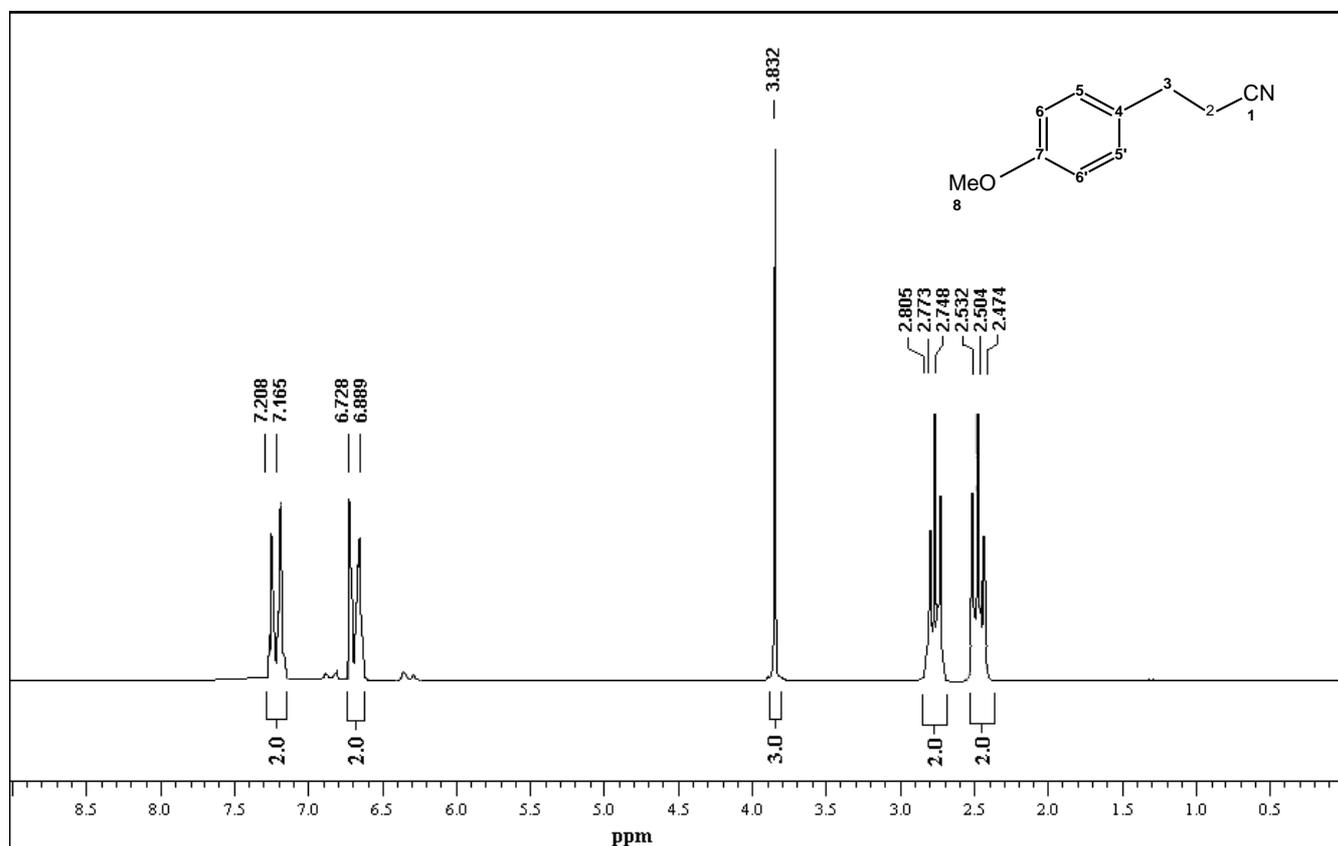


Figura 48b : Espectro de RMN ^1H da *p*-metóxi-3-fenilpropionitrila (45).

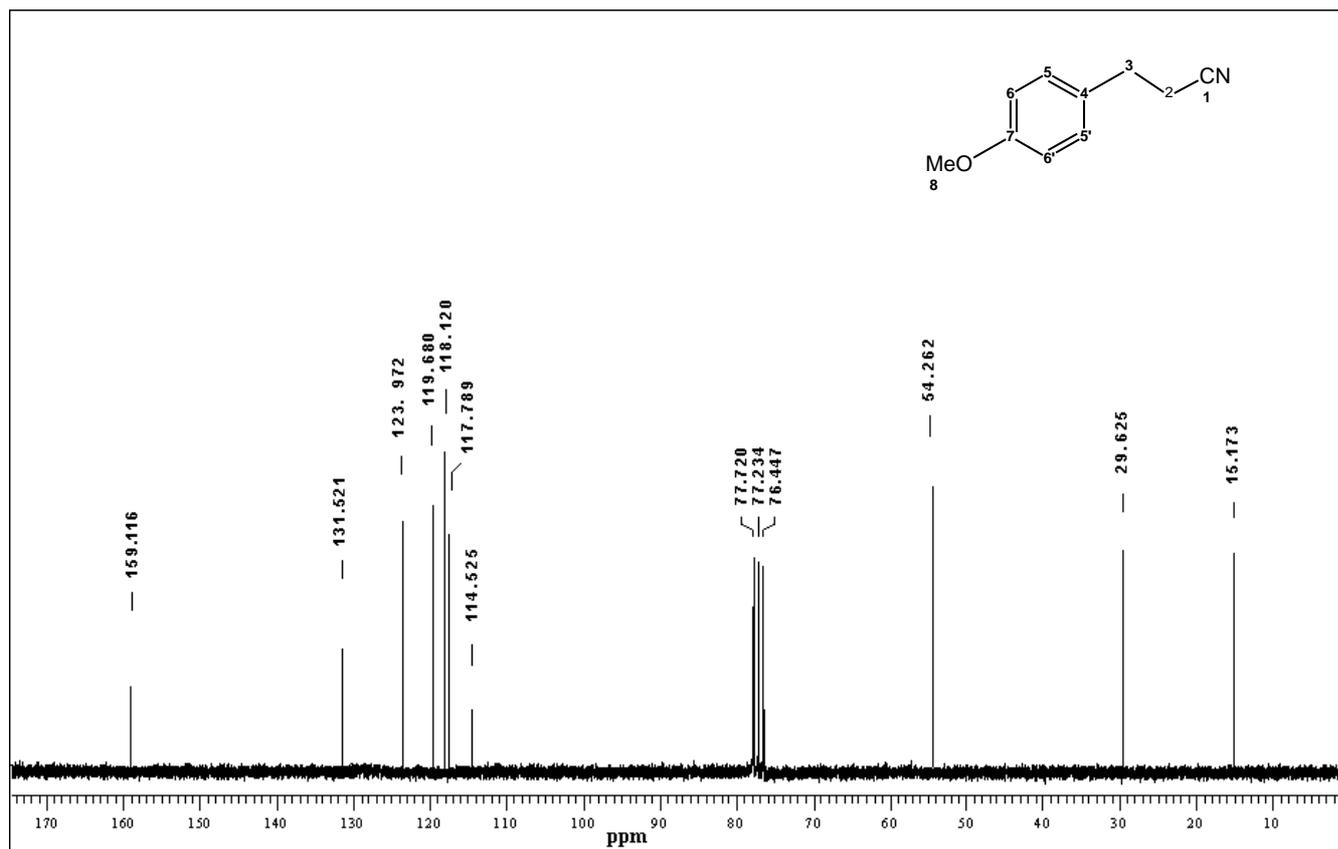


Figura 48c : Espectro de RMN ^{13}C da *p*-metóxi-3-fenilpropionitrila (45).

5.4 – Reciclo do meio aquoso

Nas reações com Pd/CaCO₃ em H₂O:DMF (2:1), a síntese do (*E*)-cinamato de metila (**17**), a partir de iodobenzeno (**15**) e acrilato de metila (**16**), foi escolhida como modelo. Neste caso, após o término da reação e resfriamento à temperatura ambiente, o meio reacional foi centrifugado a 5000 rpm durante 10 min e o sobrenadante extraído com CHCl₃ (3x). À fase aquosa recuperada, foram adicionados os respectivos reagentes (1 mmol de ambos), K₂CO₃ (2 eq) e 5mL de DMF. A mistura resultante foi mantida sob agitação e aquecimento por 4h. Foram realizados 3 reciclos.

Nos experimentos com Pd^{II}- α -HPCD em H₂O:EtOH, a síntese do (*E*)-estilbeno (**27**), a partir de iodobenzeno (**15**) e estireno (**26**), foi escolhida como modelo. Diferentemente do caso anterior, o meio reacional foi diretamente extraído com CHCl₃ (3x), após o término da reação, seguido da adição dos reagentes (1 mmol de ambos) e K₂CO₃ (2 eq) à fase aquosa recuperada. A mistura resultante foi mantida sob agitação e aquecimento por 3h. Foram realizados 4 reciclos.

CAPÍTULO 6 – Referências

ABE, I.; FUKUHARA, T.; KAWASAKI, N.; HITOMI, M.; KERA, Y.; **Characteristics of Cyclodextrin Adsorption onto Activated Carbons.** *J. Colloid Interface Sci.*, v. 229, p. 615-619, 2000.

AMATORE, C.; JUTTAND, A.; **Mechanistic and kinetic studies of palladium catalytic systems.** *J. Organomet. Chem.*, v. 576, p. 254-278, 1999.

AMATORE, C.; JUTTAND, A.; **Anionic Pd(0) and Pd(II) Intermediates in Palladium-Catalyzed Heck and Cross-Coupling Reactions.** *Acc. Chem. Res.*, v. 33, p. 314-321, 2000.

ANASTAS, P.T., KIRCHHOFF, M.M.; **Origins, Current Status, and Future Challenges of Green Chemistry.** *Acc. Chem. Res.*, v. 35, p. 686-694, 2002..

ARMSPACH, D.; MATT, D.; KYRITSAKAS, N.; **Anchoring a helical handle across a cavity: the first 2,2-bipyridyl-capped α -cyclodextrin capable of encapsulating transition metals.** *Polyhedron*, v. 20, p. 663–668, 2001.

ASTRUC, D.; LU, F.; ARANZAES, J. R.; **Nanoparticles as Recyclable Catalysts: The Frontier between Homogeneous and Heterogeneous Catalysis.** *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 54, p. 7852-7872, 2005.

BELETSKAYA, I. P.; CHEPRAKOV, A. V.; **The Heck reaction as a sharpening stone of palladium catalysis.** *Chem. Rev.*, v. 100, p. 3009-3066, 2000.

BELLER, M.; RIERMEIER, T. H.; **Palladium-Catalyzed Reactions for Fine Chemical Synthesis, 4. Phosphapalladacycle-Catalyzed Heck Reactions for Efficient Synthesis of Trisubstituted Olefins: Evidence for Palladium(0) Intermediates.** *Eur. J. Inorg. Chem.*, p. 29-35, 1998.

BIFFIS, A.; ZECCA, M.; BASATO, M.; **Palladium metal catalysts in Heck C–C coupling reactions.** *J. Mol. Catal. A: Chem.*, v. 173, p. 249-274, 2001.

BOTELLA, L.; NÁJERA, C.; **Controlled mono and double Heck reactions in water catalyzed by an oxime-derived palladacycle.** *Tetrahedron Lett*, v. 45, p. 1833-1836, 2004.

BRUMBAUGH, J. S.; WHITTLE, R. R.; PARVEZ, M.; SEN, A.; **Insertion of olefins into palladium(II)-acyl bonds. Mechanistic and structural studies.** *Organometallics*, v. 9, p. 1735-1747, 1990.

BRUNS, R. E. ; BARROS NETO, B. ; SCARMINIO, I. S.; **Planejamento e Otimização de Experimentos.** 1ª ed, Campinas: Editora da Unicamp, v.1, 300 p, 1995.

BUMAGIN, N. A.; MORE, P. G.; BELETSKAYA, I. P.; **Synthesis of substituted cinnamic acids and cinnamonitriles via palladium catalyzed coupling reactions of aryl halides with**

acrylic acid and acrylonitrile in aqueous media. *J. Organomet. Chem.*, v. 371, p. 397-401, 1989.

CABRI, W.; CANDIANI, I.; BEDESCHI, A.; SANTI, R.; **Palladium-Catalyzed Arylation of Unsymmetrical Olefins. Bidentate Phosphine Ligand Controlled Regioselectivity.** *J. Org. Chem.*, v. 57, p. 3558-3563, 1992.

CABRI, W.; CANDIANI, I.; **Recent Developments and New Perspectives in the Heck Reaction.** *Acc. Chem. Res.*, v. 28, p. 2-7, 1995.

CACHI, S.; **The palladium-catalyzed hydroarylation and hydrovinylation of carbon carbon multiple bonds: new perspectives in organic synthesis.** *Pure & Appl. Chem*, v. 62, n. 4, p. 713-722, 1990.

CASSEZ, A.; PONCHEL, A.; HAPIOT, F.; MONFLIER, E.; **Unexpected Multifunctional Effects of Methylated Cyclodextrins in a Palladium Charcoal-Catalyzed Suzuki- Miyaura Reaction.** *Org. Lett.*, v. 8, n. 21, p. 4823-4826, 2006.

CASSOL, C. C.; UMPIERRE, A. P.; MACHADO, G.; WOLKE, S. I.; DUPONT, J.; **The Role of Pd Nanoparticles in Ionic Liquids in the Heck Reaction.** *J. Am. Chem. Soc.*, v. 127, p. 3298-3299, 2005.

CELLA, R.; STEFANI, H. A.; **Ultrasound-assisted synthesis of *Z* and *E* stilbenes by Suzuki cross-coupling reactions of organotellurides with potassium organotrifluoroborate salts.** *Tetrahedron*, v. 62, p. 5656-5662, 2006.

COELHO, A. V.; SOUZA, A. L. F.; LIMA, P. G.; WARDWELL, J. L.; ANTUNES, O. A. C.; **Ligand-free Stille cross-coupling reaction using Pd/CaCO₃ as catalyst reservoir.** *Tetrahedron Lett.*, v. 48, p. 7671-7674, 2007.

CORRADINI, P.; GUERRA, G.; CAVALLO, L.; **Do New Century Catalysts Unravel the Mechanism of Stereocontrol of Old Ziegler-Natta Catalysts.** *Acc. Chem. Res.*, v. 37, n. 4, p. 231-241, 2004.

CRISP, G. T.; **Variations on a theme—recent developments on the mechanism of the Heck reaction and their implications for synthesis.** *Chem. Soc. Rev.*, v. 27, p. 427-436, 1998.

CUZZUPE, A. N.; HUTTON, C. A.; LILLY, M. J.; MANN, R. K.; RIZZACASA, M. A.; ZAMMIT, S. C.; **Total Synthesis of (-)-Reveromycin B.** *Org. Lett.*, v. 2, p. 191-194, 2000.

DE VRIES, A. H. M.; MULDER, J. M. C. A.; MOMMERS, J. H. M.; HENDERICKX, H. J. W.; DE VRIES, J. G.; **Homeopathic Ligand-Free Palladium as a Catalyst in the Heck Reaction. A Comparison with a Palladacycle.** *Org. Lett.*, v. 5, n. 18, p. 3285-3288, 2003.

DEETH, R. J.; SMITH, A.; HIL, K. K.; BROWN, J. M.; **The Heck olefination reaction: A DFT study of the elimination pathway.** *Tetrahedron Lett.*, v. 39, p. 3229-3232, 1998.

DEETH, R. J.; SMITH, A.; BROWN, J. M.; **Electronic Control of the Regiochemistry in Palladium-Phosphine Catalyzed Intermolecular Heck Reactions.** *J. Am. Chem. Soc.*, v.126, p. 7144-7151, 2004.

DIEDERICH, F.; STANG, P. J.; **Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions;** 1^a edição, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 1998.

DIMINNIE, J.; MEETS, S.; PARSONS, E. J.; **In Situ Generation and Heck Coupling of Alkenes in Superheated Water.** *Organometallics*, v. 14, p. 4023-4025, 1995.

DOHERTY, N. M.; BERCAW, J. E.; **Kinetics and mechanism of the insertion of olefins into transition metal-hydride bonds.** *J. Am. Chem. Soc.*, v. 107, p. 2670-2682, 1985.

DRAGO, D. **Palladium-Duphos structural and enantioselective hydroarylation chemistry.** *Organometallics*, v. 21, p. 1208-1215, 2002.

DUPONT, J.; **Economia de átomos, engenharia molecular e catálise organometálica bifásica: conceitos moleculares para tecnologias limpas.** *Quím. Nova*, v. 23, n. 6, p. 825-831, 2000.

ELSCHENBROICH, C.; SALZER, A.; **Organometallics: a Concise Introduction**, 2^a edição, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 1992.

FAIZ, J. A.; WILLIAMS; R. M., SILVA; M. J. J. P.; DE COLA, L.; PIKRAMENOU, Z.; **A unidirectional energy transfer cascade process in a ruthenium junction self-assembled by alpha- and beta-cyclodextrins**. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 128, p. 4520-4521. 2006.

FARINA, V.; **New Perspectives in the Cross-Coupling Reactions of Organostannanes**. *Pure & Appl. Chem.*, v. 68, p. 73-78, 1996.

FAUVARQUE, J.-F.; PÍLUGER, F.; TROUPEL, M.; **Kinetics of oxidative addition of zerovalent palladium to aromatic iodides**. *J. Organomet. Chem.*, v. 208, p. 419-427, 1981.

GENET, J.P.; BLART, E.; SAVIGNAC, M.; **Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in a Homogeneous Aqueous Medium**. *Synlett*, p.715–717, 1992.

GUO, Q.-X.; LUO, S.-H.; LIU, Y.-C.; **Substituent Effects on the Driving Force for Inclusion Complexation of α - and β -Cyclodextrin with Monosubstituted Benzene Derivatives**. *J. Incl. Phenom.*, v. 30, p. 173-182, 1998.

HAHIM, E. H.; KAMOUNAH, F. S.; FREDERIKSEN, J.; CHRISTENSEN, J. B.; **Heck Reactions Catalyzed by PAMAM-Dendrimer Encapsulated Pd(0) Nanoparticles**. *Nano Lett.*, v. 1, n. 9, p. 499-501, 2001.

HAPIOT, F.; LYSKAWA, J.; TILLOY, S.; BRICOUT, H.; MONFLIER, E.; **Cyclodextrins or Calixarenes: What is the Best Mass Transfer Promoter for Suzuki Cross-Coupling Reactions in Water?** *Adv. Synth. Catal.*, v. 346, p. 83-89, 2004.

HAPIOT, F.; TILLOY, S.; MONFLIER, E.; **Cyclodextrins as supramolecular hosts for organometallic complexes.** *Chem. Rev.*, v. 106, n. 3, p. 767-781., 2006.

HARTWIG, J. F.; **Carbon-heteroatom bond-forming reductive eliminations of amines, ethers, and sulfides.** *Acc. Chem Res.*, v. 31, n. 12, p. 852-860, 1998.

HECK, R. F.; **Arylation, Methylation, and Carboxyalkylation of Olefins by Group VIII Metal Derivatives.** *J. Am. Chem. Soc.*, n. 90, v. 20, p. 5518-5526, 1968.

HECK, R. F.; **The Mechanism of Arylation and Carbomethoxylation of Olefins with Organopalladium Compounds.** *J. Am. Chem. Soc.*, v. 91, n. 24, p. 6707-6715, 1969.

HERMANN, W. A.; BÖHM, V. P. W.; REISINGER, C.-P.; **Application of palladacycles in Heck type reactions.** *J. Organomet. Chem.*, v. 576, p. 23-41, 1999.

HIROSHIGE, M.; AUSKE, J. R.; ZHOU, P.; **Formation of C-C bond in solid phase synthesis using the Heck reaction.** *Tetrahedron Lett.*, v. 36, p. 4567-4570, 1995.

HOFFMANN, E.; STROOBANT, V.; **Mass Spectrometry: Principles and Applications.** Chinchester: John Wiley & Sons, 407 p, 2004.

JEFFERY, T.; **Heck-type reactions in water.** *Tetrahedron Lett*, v. 35, n. 19, p. 3051-3054, 1994.

JEFFERY, T. **On the Efficiency of Tetraalkylammonium Salts in Heck Type Reactions.** *Tetrahedron*, v. 52, n. 30, p. 10113-10130, 1996.

JONES JR, J.; SILVA, F. M.; LACERDA, P. S. B.; **Desenvolvimento Sustentável e Química Verde.** *Quim. Nova*, v. 28, n. 1, p. 103-110, 2005.

JONES, W. D.; **The Key to Successful Organic Synthesis is...** *Science*, v. 295, p. 289-290, 2002.

JUTAND, A.; MOSLEH, A.; **Nickel- and Palladium-Catalyzed Homocoupling of Aryl Triflates. Scope, Limitation, and Mechanistic Aspects.** *J. Org. Chem.*, v. 62, p. 261-274, 1997.

JUTTAND, A.; MOSLEH, A.; **Rate and Mechanism of Oxidative Addition of Aryl Triflates to Zerovalent Palladium Complexes. Evidence for the Formation of Cationic (σ -Aryl)palladium Complexes.** *Organometallics*, v. 14, p. 1810-1817, 1995.

KABASHIN, A. V.; MEUNIER, M.; KINGSTON, C.; LUONG, J. H. T.; **Fabrication and characterization of gold nanoparticles by femtosecond laser ablation in an aqueous solution of cyclodextrins.** *J. Phys. Chem. B*, v. 107, p. 4527-4531, 2003.

KAWATSURA, M.; HARTWIG, J. F.; **Simple, Highly Active Palladium Catalysts for Ketone and Malonate Arylation: Dissecting the Importance of Chelation and Steric Hindrance.** *J. Am. Chem. Soc.*, v. 121, p. 1473-1478, 1999.

KEALY, T. J.; PAUSON, P. L.; **A New Type of Organo-Iron Compound.** *Nature*, v. 168, p. 1039-1040, 1951.

KHAN, A. R.; FORGO, P.; STINE, K. J.; D'SOUZA, V. T.; **Methods for Selective Modifications of Cyclodextrins.** *Chem. Rev.*, v. 98, p. 1977-1996, 1998.

KNOWLES, J. P.; WHITING, A.; **The Heck-Mizoroki cross-coupling reaction: a mechanistic perspective.** *Org. Biomol. Chem.*, v. 5, p. 31-44, 2007.

KÖHLER, K.; PRÖCKL, S. S.; KLEIST, W.; **Heterogeneous Catalysis in Organic Synthesis Supported Palladium Catalysts in Heck Coupling Reactions – Problems, Potential and Recent Advances.** *Curr. Org. Chem.*, v. 10, n. 13, p. 1585-1601, 2006.

KÖHLER, K.; KLEIST, W.; PRÖCKL, S. S.; **Genesis of Coordinatively Unsaturated Palladium Complexes Dissolved from Solid Precursors during Heck Coupling Reactions and Their Role as Catalytically Active Species.** *Inorg. Chem.*, v. 46, n. 6, 1876-1883, 2007.

KOLON, I.; KELSEY, D. R.; **Coupling of aryl chlorides by nickel and reducing metals.** *J. Org. Chem.*, v. 51, p. 2627-2657, 1986.

LECLERCQ, L.; BRICOUT, H.; TILLOY, S.; MONFLIER, E.; **Biphasic aqueous organometallic catalysis promoted by cyclodextrins: Can surface tension measurements explain the efficiency of chemically modified cyclodextrins?** *J. Colloid Interf. Sci.*, v. 307, p. 481-487, 2007.

LIPKOWITZ, K. B.; **Symmetry Breaking in Cyclodextrins: A Molecular Mechanics Investigation.** *J. Org. Chem.*, v. 53, p. 6357-6367, 1991.

LIU, Y.; MALE, K. B.; BOUVRETTE, P.; LUONG, J. H. T.; **Control of the Size and Distribution of Gold Nanoparticles by Unmodified Cyclodextrins.** *Chem. Mater.*, v. 15, p. 4172-4180, 2003.

MACHUT, C.; PATRIGEON, J.; TILLOY, S.; BRICOUT, H.; HAPIOT, H.; MONFLIER, E.; **Self-assembled supramolecular bidentate ligands for aqueous organometallic catalysis.** *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 46, n. 17, p. 3040-3042, 2007.

MALLERON, J. -L.; FIAUD, J. -C.; LEGROS, J. -Y.; **Handbook of Palladium Catalyzed Organic Reactions**, Academic Press, San Diego, 1997.

MILOVIĆ, N. M.; BADJIĆ, J. D.; KOSTIĆ, N. M.; **Conjugate of Palladium(II) Complex and β -Cyclodextrin Acts as a Biomimetic Peptidase.** *J. Am. Chem. Soc.*, v. 126, p. 696-697, 2004.

MIZOROKI, T.; MORI, K.; OZAKI, A.; **Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium.** *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, v. 44, p. 581, 1971.

MUKHOPADHYAY, S.; ROTHENBERG, G.; QAFISHEHC, N.; SASSONC, Y.; **Supported phase-transfer catalysts as selective agents in biphenyl synthesis from haloaryls.** *Tetrahedron Lett.*, v. 42, p. 6117-6119, 2001.

NAVARRO, O.; MARION, N.; OONISHI, Y.; KELLY III, R. A.; NOLAN, S.; **Suzuki-Miyaura, α -Ketone Arylation and Dehalogenation Reactions Catalyzed by a Versatile N-Heterocyclic Carbene-Palladacycle Complex.** *J. Org. Chem.*, v. 71, p. 685-692, 2006.

NEGISHI, E.-I.; HU, Q.; HUANG, Z.; WANG, G.; **Palladium-Catalyzed Alkenylation by the Negishi Coupling.** *Aldrichim. Acta*, v. 38, n. 3, p. 71-88, 2005.

NEGISHI, E.-I.; COPÉRET, C.; MA, S.; LIOU, S.-Y.; LIU, F.; **Cyclic Carbopalladation. A Versatile Synthetic Methodology for the Construction of Cyclic Organic Compounds.** *Chem. Rev.*, v. 96, p. 365-393, 1996.

OLIVEIRA, B. L.; ANTUNES, O. A. C.; **Miyaura-Suzuki cross-coupling reactions: the role of Pd/CaCO₃ as catalyst reservoir.** *Lett. Org. Chem.*, v. 4, p. 13-15, 2007.

PEROSA, A.; TUNDO, P.; SELVA, M.; ZINOVYEV, S.; TESTA, A.; **Heck reaction catalyzed by Pd/C, in a triphasic-organic/Aliquat 336/aqueous-solvent system.** *Org. Biomol. Chem.*, v. 2, p. 2249-2252, 2004.

PORTNOY, M.; MILSTEIN, D.; **Mechanism of aryl chloride oxidative addition to chelated palladium(0) complexes.** *Organometallics*, v. 12, p. 1665-1673, 1993.

PROMARAK, V.; ICHIKAWA, M.; MEUNMART, D.; SUDYOADSUK, T.; SAENGSUWAN, S.; KEAWIN, T.; **Synthesis and properties of stable amorphous hole-transporting molecules for electroluminescent devices.** *Tetrahedron Lett.*, v. 47, 8949-8952, 2006.

REETZ, M. T.; **New approaches to supramolecular transition metal catalysis.** *Top. Catal.*, v. 4, p. 187-200, 1997.

REETZ, M. T.; WESTERMANN, E.; **Phosphane-free palladium-catalyzed coupling reactions: The decisive role of Pd nanoparticles.** *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 39, p. 165, 2000.

REETZ, M. T.; DE VRIES, J. G.; **Ligand-free Heck reactions using low Pd-loading.** *Chem. Comm.*, p. 1559-1563, 2004.

ROGLANS, A.; PLA-QUINTANA, A.; MORENO-MANAS, M.; **Diazonium Salts as Substrates in Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions.** *Chem. Rev.*, v. 106, p. 4622-4663, 2006.

SCHLATTER, A.; KUNDU, M. K.; WOGGON, W. D.; **Enantioselective reduction of aromatic and aliphatic ketones catalyzed by ruthenium complexes attached to beta-cyclodextrin.** *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 43, n. 48, p. 6731-6734, 2004.

SCHNYDER, A.; INDOLESE, A. F.; STUDER, M.; BLASER, H. U.; **A new generation of air stable, highly active Pd complexes for C-C and C-N coupling reactions with aryl chlorides.** *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 41, n.19, p. 3668-3671, 2002.

SHIRAI, Y.; OSGOOD, A. J.; ZHAO, Y.; YAO, Y.; SAUDAN, L.; YANG, H.; HUNG, C.-Y.; ALEMANY, L. B.; SASAKI, T.; MORIN, J. -F.; GUERRERO, J. M.; KELLY, K. F.; TOUR, J. M.; **Surface-Rolling Molecules.** *J. Am. Chem. Soc.*, v. 128, p. 4854-4864, 2006.

SONOGASHIRA, K.; TAKAHASHI, S.; **Palladium-Catalyzed Coupling Reactions Between sp and sp² Carbon Centers.** *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, v. 51, n. 11, p. 1053-1063, 1993.

STRIMBU, L.; LIU, J.; KAIFER, A. E.; **Cyclodextrin-Capped Palladium Nanoparticles as Catalysts for the Suzuki Reaction.** *Langmuir* v. 19, p. 483-485, 2003.

SUGIHARA, T.; SATOH, T.; MIURA, M.; **Mizoroki–Heck type arylation of alkenes using aroyl chlorides under base-free conditions.** *Tetrahedron Lett.*, v. 46, p. 8269-8271, 2005.

SUNDERMANN, A.; UZAN, O.; MARTIN, J. M. L.; **Computational study of a new Heck reaction mechanism catalyzed by palladium(II/IV) species.** *Chem.-Eur. J.*, v. 7, p. 1703-1711, 2001.

SZEJTLI, J., OSA, T., **Comprehensive Supramolecular Chemistry**; Pergamon: Oxford, v. 3 , 693 p, 1996.

SZEJTLI, J., **Introduction and General Overview of Cyclodextrin Chemistry.** *Chem. Rev.*, v. 98, p. 1743-1753, 1998.

TERANISHI, T; MIYAKE, M.; **Size Control of Palladium Nanoparticles and Their Crystal Structures.** *Chem. Mater*, v. 10, p. 594-600, 1998.

TILLOY, S.; BERTOUX, F.; MORTREUX, A.; MONFLIER, E.; **Chemically modified β -cyclodextrins in biphasic catalysis: a fruitful contribution of the host–guest chemistry to the transition-metal catalyzed reactions.** *Cat. Today*, v. 48, n. 1-4, p. 245-253, 1999.

TROST, B. M.; TANG, W.; **Enantioselective Synthesis of (-)-Codeine and (-)-Morphine.** *J. Am. Chem. Soc.*, v. 124, p. 14542-14543, 2002.

WHITCOMBE, N. J.; HIL, K. K.; GIBSON, S. E.; **Advances in Heck chemistry of aryl bromides and chlorides.** *Tetrahedron*, v. 57, p. 7449-7476, 2001.

WILKINSON, M. J.; VAN LEEUWEN, P. W. N. M.; REEK, J. N. H.; **New directions in supramolecular transition metal catalysis.** *Org. Biomol. Chem.*, v. 3, p. 2371-2383, 2005.

WILLNER, I.; MANDLER, D.; **Characterization of Pd- β -Cyclodextrin Colloids as Catalysts in the Photosensitized Reduction of Bicarbonate to Formate.** *J. Am. Chem. Soc.*, v. 111, p. 1330-1336, 1989.

XUE, C.; PALANIAPPAN, K.; ARUMUGAN, G.; HACKNEY, S. A.; LIU, J.; LIU, H.; **Sonogashira reactions catalyzed by water-soluble, β -cyclodextrin-capped palladium nanoparticles.** *Catal. Lett.*, v. 116, n. 3-4, p. 94-100, 2007.

ZHONG, J.; XIE, J.-H.; WANG, A.-E.; ZHANG, W.; ZHOU, Q.-L.; **New phosphine-functionalized N-heterocyclic carbene ligands for palladium-catalyzed hydroarylation reaction.** *Synlett*, v. 8, p. 1193-1196, 2006.

Capítulo 7 - Anexos

Phosphine-free Heck reactions in aqueous medium using hydroxypropylated cyclodextrins as supramolecular hosts

Jaqueline D. Senra,^a Luiz Fernando B. Malta,^b Andréa Luzia F. de Souza,^b
Marta E. Medeiros,^b Lúcia C. S. Aguiar^a and O. A. C. Antunes^{a,b,*}

^aNúcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, CCS, Bloco H, Cidade Universitária, Rio de Janeiro RJ 21941-614, Brazil

^bInstituto de Química, Universidade Federal do Rio de Janeiro, av. Athos da Silveira Ramos 149, CT Bloco A, Cidade Universitária, Rio de Janeiro RJ 21941-909, Brazil

Received 15 August 2007; revised 12 September 2007; accepted 14 September 2007

Available online 20 September 2007

Abstract—It was made possible to carry out Heck reactions in aqueous media using hydroxypropylated cyclodextrins. Best yields were obtained with Pd/CaCO₃ as catalyst reservoir. Recycle of the whole system has been made possible up to three times.
© 2007 Elsevier Ltd. All rights reserved.

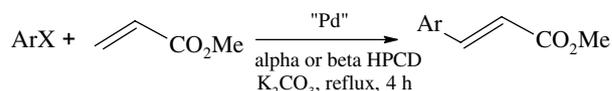
Palladium-catalyzed cross-coupling reactions are of major importance in organic chemistry, providing good protocols to the synthesis of elaborated organic compounds from simpler blocks.¹ From ecological and process development perspectives, efforts to produce cheaper and environmentally safe methods have recently been the focus of attention in the scientific community. In this respect, some processes have appeared to be efficiently performed in aqueous environments,³ including the Heck reaction for certain water-soluble aryl iodides and bromides.⁴ In addition, there has been a great search for phosphine-free approaches along with the use of ligand-free palladium.^{2a–c} Even though the latter case offers advantages, most of these underligated systems have an inherent instability and the precise control of the parameters that govern the efficiency in aqueous catalytic reactions may be a difficult task. On the other hand, the use of innovative additives, such as water-soluble polymers, dendrimers, membranes and specific ligands, have appeared as interesting alternatives to increase the efficiency and selectivity, acting in the stabilization of Pd nanoclusters.⁵

Cyclodextrins (CDs), cyclic oligosaccharides consisting of 6 (in α), 7 (in β) and 8 (in γ) D-glucopyranose units attached by α -1,4-linkages, have attracted substantial attention in contemporary chemistry.^{6a–c} Their hydro-

phobic internal cavity can include lipophilic molecules, causing significant increase of their solubility in polar solvents, for example, water, which allows better accessibility to aqueous reactions. CDs show catalytic activity in several reactions, including Diels–Alder reactions,^{6d} aromatic electrophilic substitution^{6e} and hydrolysis of DNA.^{6f}

In the field of organometallic chemistry, the ability of CDs is also involved in the formation of host–guest adducts with organometallic complexes, which can be used in technological applications.⁷ Indeed, the effect of methylated cyclodextrins in biphasic Suzuki reactions has recently been demonstrated, where their role as mass transfer promoters appeared to be very efficient.⁸

In order to explore the potential of CDs as catalytic promoters in aqueous Heck reactions and from the standpoint of recycling, we report here the palladium-catalyzed cross-coupling of aryl halides with methyl acrylate in the presence of hydrophilic 2-hydroxy-propyl α and β -CDs (α/β -HPCDs, Scheme 1). Our interest in this work has been stimulated by the merging of three



X = I, Br

Scheme 1.

* Corresponding author. Tel.: +55 21 25627818; fax: +55 21 25627559; e-mail: octavio@iq.ufrj.br

main factors: (i) the practical advantages on the use of aqueous medium in Heck reactions,⁹ (ii) our continuous attention in exploring host–guest supramolecular complexes with CDs¹⁰ and (iii) the recently reported ability of CDs to stabilize metal clusters.¹¹

Firstly, the use of three different aqueous mixtures was investigated in order to find the most appropriate condition. According to our successful results with the Pd/CaCO₃ catalyst,^{12b} it was first used as a palladium source. *N,N*-Dimethylformamide (DMF), an usual solvent of choice for conventional Heck reactions, was tested in proportions of DMF/H₂O 1:9 and 1:2, respectively. A biphasic medium was tested with CH₂Cl₂, where the performance of hydroxypropylated CDs as mass transfer agents could be evaluated.

As shown in Figure 1, DMF/H₂O ratio affects the catalytic efficiency, probably because the increase in water content reduces the ability of more hydrophilic CDs to perform as mass transfer promoters. In addition, the use of CH₂Cl₂/α or β-HPCD in a biphasic medium does not appear to be a good condition to promote the Heck reaction. Nevertheless, the presence of α or β-HPCD always led to the highest yields, which means CDs significantly enhanced the activity of the cross-coupling reaction. When comparing the efficiency from the viewpoint of CD cavity sizes, α-HPCD best performed to improve the catalytic activity, as noticed by methyl cinnamate yield after 4 h (74%).

To optimize phenyl iodide conversion, the α-HPCD-to-phenyl iodide ratio was varied and its effect in reaction yield was studied. All other reaction parameters were kept constant (temperature, time and catalyst). As observed in Figure 2, as α-HPCD-to-phenyl iodide ratio was lowered from 1.0 to 0.01, the methyl cinnamate yield increased up to 92%. This can be explained by another ratio, inclusion complex to free substrate, that is, the stability constant of the inclusion compound, which is significant for phenyl iodide with α-CDs (>700 M⁻¹).¹³ Then, the lowering of CD content frees a part of this reactant from inclusion, which makes them available to react. Although an equivalent amount of α-HPCD contributes to the increase in the efficiency, there seems to exist an optimum cyclodextrin

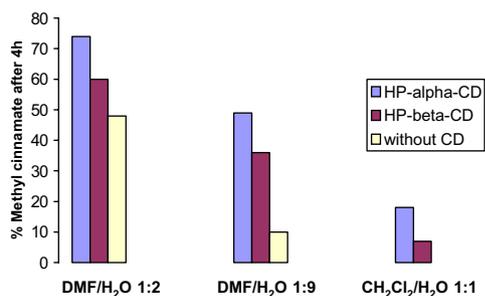


Figure 1. Methyl cinnamate yield (%) after 4 h with α- and β-HPCDs. Reaction conditions: phenyl iodide (1.0 mmol), methyl acrylate (1.3 mmol), K₂CO₃ (2.0 mmol), α- or β-HPCD (1.0 mmol), Pd/CaCO₃ (5% w/w, 1 mol % Pd, 70 ppm), 15 mL, under reflux.

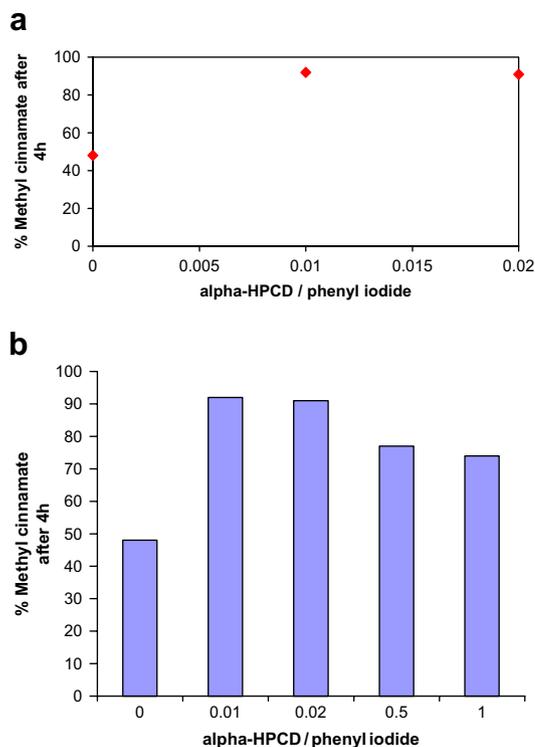


Figure 2. Effect of the α-HPCD/phenyl iodide ratio on the yield of methyl cinnamate after 4 h.

concentration to be used, which does not follow ‘the greater, the better’ tendency.

Control experiments with neat DMF in the presence and in the absence of α-HPCD were also carried out. For the latter, a good yield (80%) in a CD free medium was observed, while very low methyl cinnamate yield was noticed from DMF-α-HPCD solution. These results show that in DMF there is no need of the addition of α-HPCD to obtain a reasonable yield, by the contrary, this addition jeopardizes the desired reaction.

The Heck reaction with CDs also proved to be influenced by the palladium source used. Surprisingly, the use of a homogeneous catalyst, Pd(OAc)₂, resulted in a low yield of the desired product. In addition, the most classic supported catalyst (Pd/C) showed only a moderate yield under the same conditions (Table 1, entries 1 and 2). Actually, a better dispersion in the aqueous medium was noticed with the Pd/CaCO₃ catalyst, which can explain the outstanding increase in activity, compared with Pd/C. This suggests a possible affinity by adsorption of hydrophilic CDs on the surface of the

Table 1. Effect of palladium source on the Heck reaction of phenyl iodide with methyl acrylate in the presence of 1 mol % HPCD

Entry	Source (70 ppm Pd)	Yield ^a (%)
1	Pd(OAc) ₂	11
2	Pd/C	48
3	Pd/CaCO ₃	92

^a Measured by GC–MS.

Pd/CaCO₃ catalyst. A similar phenomenon was also verified by Cassez and co-workers when using Pd/C in the presence of methylated- β -CDs.⁸

In an attempt to extend the application of our system under optimized conditions, the coupling of less reactive halides, such as aryl bromide and chloride, with methyl acrylate was carried out. As shown in Table 2, the reactions with phenyl bromide and electron-deficient or electron-rich aryl iodides resulted in moderate to good yields (Table 2, entries 1, 3 and 4) but no appreciable yield was obtained with the less reactive phenyl chloride (entry 2).

Some research groups have previously demonstrated the beneficial effect of CDs in the presence of noble metals. Recently, Luong and co-workers^{11d} showed that the presence of unmodified α , β and γ -CDs limited the coalescence of Au nanoparticles, allowing the synthesis of very small (2–4 nm) clusters. Similar findings were reported by Mandler and Willner^{14a} and by the Kaifer's group^{14b} involving the use of native or perthiolated β -CDs as suitable Pd nanoparticle stabilizers.

As an attempt to confirm the role of α -HPCD as a stabilizer of possible clusters, the preparation of Pd colloids was carried out by reduction of palladium chloride(II) with sodium borohydride in the presence and in the absence of α -HPCD. After refluxing for 24 h, these solutions were cooled to room temperature. At this point, the reagents were added and the reaction mixtures were refluxed for 4 h again. No appreciable yield of methyl cinnamate was observed in the reaction carried out in the absence of α -HPCD. Indeed, the formation of Pd-black was detected in the end of the reaction, as expected in the absence of stabilizing agents. On the other hand, a moderate yield was obtained in the presence of CD (~50%), suggesting that the effectiveness in the catalytic activity could be a result of CD-stabilized Pd colloids. However, if compared to the results discussed so far, the considerable lower methyl cinnamate yield reveals that the conditions whereby Pd colloids were prepared are not fully appropriate, according to the preparation conditions described by Mandler^{14a} for reduction of bicarbonate to formate mediated by Pd- β -CD colloids.

Finally, to evaluate the possibility to recover our catalytic system quantitatively, its reusability was examined

Table 2. Heck coupling of aryl halides with methyl acrylate using α -HPCD

Entry	Aryl halide	Yield ^c (%)	Reaction time (h)
1	PhBr	60 ^a (22) ^b	7
2	PhCl	Traces	24
3	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ I	71 ^a	4
4	<i>p</i> -O ₂ NC ₆ H ₄ I	75 ^a	5

^a Reaction conditions: 1.0 mmol halide, 1.3 mmol methyl acrylate, 2.0 mmol K₂CO₃, 0.01 mmol HPCD, Pd/CaCO₃ (0.01 mmol), 15 mL H₂O–DMF (2:1) under reflux.

^b Without HPCD.

^c Measured by GC–MS.

by performing three consecutive runs. In this case, we wanted to assure the presence of Pd(0)/Pd(II) soluble species as the true catalysts, according to our previous results.¹² Therefore, after the convenient work-up, the aqueous layer was reloaded and the coupling between phenyl iodide and methyl acrylate was carried out in a Pd/CaCO₃ free solution. In all cases, no significant loss of activity was observed between each run (Table 3). Nevertheless, the small decrease in the methyl cinnamate yield could be a consequence of the metal leaching from the aqueous phase to the organic phase, whereas the recovered organic phase was slightly coloured (entry 3).

In conclusion, the beneficial effect of sub-stoichiometric amounts of α and β -HPCDs in aqueous Heck reactions, using Pd/CaCO₃ as catalyst reservoir, between aryl halides and methyl acrylate was shown. In fact, α -HPCD appeared to be the best supramolecular mediator, contributing to a huge enhancement of activity.

The optimum performance of the system studied seems to be a result of combining the cyclodextrin concentration and the choice of palladium source. As discussed, the cyclodextrin to substrate (phenyl iodide) ratio of 0.01 gave the best yield along with the use of Pd/CaCO₃ catalyst. In this regard, our results suggest a dual role of α -HPCD whereas it increased the dispersion of the Pd/CaCO₃ and seems to stabilize Pd clusters, leached from the support. So far, this is the first example of the use of CDs in Heck reactions. Moreover, the catalytic system can also be recovered and reused with reasonable efficiency, which contributes to its versatility from an industrial viewpoint. Further studies are currently underway in our laboratory in order to better evidence the interaction between α -HPCD and Pd colloids.

General procedure for Heck reactions: In a 100-mL two-necked flask were placed aryl halide (1.0 mmol), methyl acrylate (0.12 mL, 1.3 mmol), α -HPCD (11.8 mg, 0.01 mmol), potassium carbonate (276.4 mg, 2.0 mmol), 5 mL *N,N*-dimethylformamide and 10 mL distilled water. After a complete homogeneity, Pd/CaCO₃ powder (5% w/w, 1 mol % Pd) was added to the flask and the reaction was heated and stirred for 4 h at 120 °C. Samples were then taken at regular time intervals and analyzed by GC–MS. After centrifugation (5000 rpm), the solid catalyst was recovered and the reaction medium was washed three times with chloroform. The organic phases were dried, evaporated and the isolated products were collected and analyzed by GC–MS.¹⁵ The aqueous phase was stored for reusability.

Table 3. Recycling of the catalytic system^a

Entry	Cycle	Yield ^b (%)
1	0	92
2	1	85
3	2	77

^a Reaction conditions: 1.0 mmol phenyl iodide, 1.3 mmol methyl acrylate, 2 mmol K₂CO₃, recovered aqueous phase, 5 mL DMF under reflux.

^b Measured by GC–MS.

Recycling experiments: The first run was carried out as described above. In a 100 mL flask containing the aqueous phase were poured phenyl iodide (0.11 mL, 1.0 mmol), methyl acrylate (0.12 mL, 1.3 mmol), potassium carbonate (276.4 mg, 2.0 mmol) and 5 mL *N,N*-dimethylformamide. The resulting mixture was stirred and heated for 4 h at 120 °C.

(*E*)-Methyl cinnamate. ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz, ppm): δ 7.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.57–7.53 (m, 2H), 7.41–7.39 (m, 3H), 6.49 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz, ppm): δ 167.1, 114.7, 134.2, 130.2, 128.8, 128.0, 117.7, 51.5. GC–MS: 162 *m/z*, 131 *m/z*, 103 *m/z*.

(*E*)-Methyl 4-methoxycinnamate. ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz, ppm): δ 7.7 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.47–7.44 (m, 2H), 6.93–6.89 (m, 2H), 6.32 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz, ppm): δ 167.6, 161.5, 144.5, 129.7, 127.2, 115.3, 114.4, 55.4, 51.5. GC–MS: 192 *m/z*, 161 *m/z*, 133 *m/z*.

(*E*)-Methyl 4-nitrocinnamate. ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz, ppm): δ 8.23 (d, *J* = 8.7, 2H), 7.70 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 16 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H). ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz, ppm): δ 166.73, 149.2, 142.3, 141.3, 129.4, 124.9, 123.3, 51.6. GC–MS: 207 *m/z*, 176 *m/z*, 148 *m/z*.

Acknowledgements

The authors acknowledge CAPES, CNPq and FAPERJ, Brazilian Support Foundations, for financial support.

References and notes

- (a) Bräse, S.; de Meijere, A. In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1998; (b) Beller, M.; Riermeier, T. H.; Stark, G. In *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks and Fine Chemicals*; Beller, M., Bolm, C., Eds.; VCH: Weinheim, Germany, 1998.
- (a) de Vries, A. H. M.; Mulders, J. M. C. A.; Mommers, J. H. M.; Henderickx, H. J. W.; de Vries, J. G. *Org. Lett.* **2003**; (b) Reets, M. T.; de Vries, J. G. *Chem. Commun.* **2004**, 1559; (c) Arvela, R. K.; Leadbeater, N. E. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1786.
- Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113.
- Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.
- Astruc, D.; Lu, F.; Aranzaes, J. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7852.
- (a) Wenz, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 803; (b) Szejtli, J. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743; (c) Szejtli, J. In *Cyclodextrins and Their Inclusion Complexes*; Akademiai Kiado: Budapest, 1982; (d) Schneider, H.-J.; Sangwan, N. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 896; (e) Ye, H.; Rong, D.; D'Souza, V. T. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5231; (f) Takahashi, C. F. K. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2013.
- Hapiot, F.; Tilloy, S.; Monflier, E. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 767.
- Cassez, A.; Ponchel, A.; Hapiot, F.; Monflier, E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4823.
- For reviews see: (a) Sinou, D. *Top. Curr. Chem.* **1999**, *206*, 41; (b) Genet, J. P.; Savignac, M. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 305; For recent reports of Heck couplings in aqueous medium see: (c) Botella, L.; Najera, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1833; (d) Mukhopadhyay, S.; Rothenberg, G.; Joshi, A.; Baidossi, M.; Sasson, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 348; (e) Uozumi, Y.; Kimura, T. *Synlett* **2002**, 2045.
- Malta, L. F. B.; Senra, J. D.; Medeiros, M. E.; Antunes, O. A. C. *Supramol. Chem.* **2006**, *18*, 327.
- (a) Nowicki, A.; Zhang, Y.; Le'ger, B.; Rolland, J.-P.; Bricout, H.; Monflier, E.; Roucoux, A. *Chem. Commun.* **2006**, 296; (b) Palaniappan, K.; Xue, C.; Arumugam, G.; Hackney, S. A.; Liu, J. *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 1275; (c) Giuffrida, S.; Ventimiglia, G.; Petralia, S.; Conoci, S.; Sortino, S. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 508; (d) Liu, Y.; Male, K. B.; Bouvrette, P.; Luong, J. H. T. *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 4172.
- (a) Perez, R.; Veronese, D.; Coelho, F.; Antunes, O. A. C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1325; (b) Oliveira, B. L.; Antunes, O. A. C. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 13.
- Guo, Q.-X.; Luo, S.-H.; Liu, Y.-C. *J. Incl. Phenom.* **1998**, *30*, 173.
- (a) Willner, I.; Mandler, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1330; (b) Strimbu, L.; Liu, J.; Kaifer, A. E. *Langmuir* **2003**, *19*, 483.
- ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker 200 and 50 MHz NMR spectrometer in CDCl₃. The mass spectra were obtained using a Shimadzu instrument GC–MS-26542. The chemicals were obtained from commercial sources and used without previous purification.

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](#)