

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE – FURG  
ESCOLA DE QUÍMICA E ALIMENTOS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
TECNOLÓGICA E AMBIENTAL – PPGQTA  
Laboratório de Catálise e Síntese Inorgânica - LCSi**

**SÍNTESE DE LIGANTES BIS-AMIDAS E  
APLICAÇÃO EM REAÇÕES DE ACOPLAMENTO  
SUZUKI.**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Aluno: Daniel Pereira da Costa**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sabrina Madruga Nobre**

**Rio Grande, 01 de Outubro de 2012.**

# **SÍNTESE DE LIGANTES BIS-AMIDAS E APLICAÇÃO EM REAÇÕES DE ACOPLAMENTO SUZUKI.**

**Por:**

**Daniel Pereira da Costa**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental, da Universidade Federal do Rio Grande, como requisito parcial para obtenção de grau de **Mestre em Química Tecnológica e Ambiental.**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sabrina Madruga Nobre**

Rio Grande, Rio Grande do Sul  
2012.

## AGRADECIMENTOS

Agradecer a todos que ajudaram a construir esta dissertação não é tarefa fácil. O maior perigo que se coloca para o agradecimento seletivo não é decidir quem incluir, mas decidir quem não mencionar.

Se devo ser seletivo, então é melhor começar pelo início. Meu maior agradecimento é dirigido a minha família, pelo apoio e incentivo neste período.

Minha seleção, no âmbito acadêmico, deve também começar do início. Agradeço a Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sabrina Madruga Nobre por sua orientação, dedicação, compreensão e confiança em mim depositada.

Ao Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro, ao Prof. Dr. Juliano Rosa de Menezes Vicenti e a Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Carla Weber Scheeren por aceitar compor a banca de defesa desta dissertação.

Ao Prof. Dr. Leandro Bresolin, a Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Carla Weber Scheeren e a Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosilene Maria Clementin por aceitarem compor a banca de exame de qualificação.

Agradeço aos professores e amigos Prof. Dr. Juliano Rosa de Menezes Vicenti Prof. Dr. Marcos Alexandre Gelesky, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Vanessa Carratu Gervini e Prof. Dr. Leandro Bresolin pelo apoio, ajuda e importantes sugestões que permearam meu trabalho.

Também são dignos de todo meu agradecimento os colegas e amigos do Laboratório de Catálise e Síntese Inorgânica-(LCSI) pelo companheirismo, auxílio e pelas valorosas discussões.

A todos os professores e funcionários da EQA-FURG (Escola de Química e Alimentos) e PPGQTA-FURG (Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental), e demais pessoas, que de uma forma ou de outra, contribuíram para a realização deste trabalho, gostaria de expressar minha profunda gratidão.

Ao CNPQ pelo apoio financeiro.

A todos o meu sincero obrigado!

## Resumo

**Título: Síntese de ligantes bis-amida e aplicação em reações de acoplamento Suzuki**

Autor: Daniel Pereira da Costa

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Sabrina Madruga Nobre

As amidas constituem uma classe de moléculas com amplo perfil farmacológico e que despertam atenção também pela capacidade de coordenar metais de transição. Esta proposta de trabalho compreende, inicialmente, a síntese de 3 ligantes bis-amidas simétricas tendo como reagentes de partida etilenodiamina, *orto*-fenilenodiamina, salicilato de metila e cloreto de benzoíla.

Esses compostos foram caracterizados por espectroscopia no infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN <sup>1</sup>H) e difração de raios X em monocristal (DRX). Após sintetizar e caracterizar esses compostos, a outra etapa do trabalho foi a utilização dessas bis-amidas como ligante na reação catalítica de acoplamento Suzuki.

O sistema catalítico otimizado à base destes ligantes na presença de paládio, foi capaz de promover a formação de bifenilas com rendimentos superiores a 90% à temperatura de 50 °C e tempo reacional de 1 h. Este sistema se mostrou eficiente para reagentes com diversos grupos substituintes (eletroretiradores e eletrodoadores) nos anéis aromáticos dos haletos de arila e ácidos arilborônicos.

Palavras chave: ligante bis-amida; acoplamento Suzuki.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA TECNOLÓGICA E  
AMBIENTAL

Dissertação de Mestrado em Química Tecnológica e Ambiental, Rio Grande,  
Outubro de 2012.

## Abstract

Title: **Synthesis of bis-amide ligands and their application to Suzuki coupling reactions**

Author: Daniel Pereira da Costa

Advisor: Sabrina Madruga Nobre, Ph. D.

Amides, a class of molecules with a broad pharmacological profile, have also drawn attention due to their ability to coordinate transition metals. Firstly, this study aimed at synthesizing three symmetrical bis-amide ligands; its starting materials were ethylenediamine, ortho-phenylenediamine, methyl salicylate and benzoyl chloride.

These compounds were characterized by infrared spectroscopy (IV), nuclear magnetic resonance of hydrogen (NMR  $^1\text{H}$ ) and single crystal X-ray diffraction (SCXRD). After synthesizing and characterizing these compounds, the next step of this study was to use those bis-amides as ligands in a catalytic Suzuki coupling reaction.

The optimized catalyst system which was based on these ligands, in the presence of palladium, was able to promote the formation of biphenyls in yields above 90% at 50 °C and 1 h reaction time. This system proved to be efficient in the case of reagents with different substituent groups (electronreceivers and electrondonors) on the aromatic rings of the aryl halides and arylboronic acids.

Keywords: bis-amide ligand; Suzuki coupling.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA TECNOLÓGICA E  
AMBIENTAL

Master's thesis in Technological and Environmental Chemistry, Rio Grande,  
October 2012.

## Lista de Figuras

Figura 1 – Reações de acoplamento mais estudadas a partir da década de 70	16
Figura 2 - Diariltiofeno, com propriedades luminescentes, sintetizado através da reação de Suzuki.....	21
Figura 3 - Exemplos de aplicações industriais para a reação de Suzuki.....	22
Figura 4 – Ciclo Catalítico para a reação de acoplamento Suzuki .....	23
Figura 5- Ligantes utilizados por Buchwald no sistema catalítico para a reação de Suzuki.....	27
Figura 6 - Organometálico metal-carbeno proposto por Herman .....	28
Figura 7 - Organometálicos de paládio testados por Cavell na reação de Suzuki entre ácido fenilborônico e 4-bromoacetofenona.....	29
Figura 8 - Ciclopaladato testado por Beller na reação de acoplamento Suzuki .	30
Figura 9 - Estrutura do complexo de paládio sintetizado por Gulcernal. ....	31
Figura 10 - Estrutura do complexo proposto por Morales .....	32
Figura 11 - Estrutura do ligante bis(2-piridilmetil)amina. ....	33
Figura 12 - Estrutura dos ligantes N,N,O-doadores sintetizados por F. Hong....	34
Figura 13 - Ligante nitrogenado estudado por Nolan .....	35
Figura 14 - Ligante amida sintetizado por Chen e colaboradores .....	37
Figura 15 - Gráfico para obtenção do fator de resposta para o 4-metilbifenila...	43
Figura 16 - Estrutura dos ligantes testados no sistema catalítico.....	50
Figura 17 - Estrutura geral de ressonância .....	51
Figura 18 - Projeção molecular mostrando a unidade assimétrica representada em cores escuras. Códigos de simetria: (i)-x,-y,-z. ....	53
Figura 19 – Diagrama de empacotamento vista na direção cristalográfica [001] que mostra a rede formada pelas interações ligação de hidrogênio. Os grupos fenila são representadas por linhas cinza e alguns átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza.Código de simetria: (ii)-x + 1 / 2, y-1/2, z. ....	54
Figura 20 - Projeção para visualização das camadas ao longo do eixo cristalográfico c. ....	55

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Resultados obtidos por Namli e colaboradores.....	26
Tabela 2 - Resultados obtidos por Buchwald no acoplamento Suzuki de haletos de arila.....	27
Tabela 3 - Resultados obtidos para o acoplamento entre o ácido fenilborônico e 4-bromoacetofenona utilizando os organometálicos Pd-carbenos propostos por Cavell.....	29
Tabela 4 - Resultados obtidos por Beller no acoplamento Suzuki entre haletos de arila e ácido fenilborônico utilizando o ciclopaladato sintetizado como catalisador.....	30
Tabela 5 - Resultados obtidos por Gulcemal para o acoplamento de brometos de arila.....	31
Tabela 6 - Resultados obtidos por Morales para o acoplamento Suzuki de brometos de arila.....	32
Tabela 7 – Resultados obtidos por Limin e colaboradores para o acoplamento entre haletos de arila com o ácido fenilborônico.....	33
Tabela 8 - Resultados obtidos por Nolan para o acoplamento Suzuki de haletos de arila.....	36
Tabela 9 - Resultados obtidos por Chen e colaboradores para o acoplamento Suzuki de haletos de arila.....	37
Tabela 10 - Reagentes e solventes utilizados.....	40
Tabela 11 - Dados da coleta de intensidade e o do refinamento da estrutura cristalina/molecular do ligante 1,2-bis(benzamida)etano.....	56
Tabela 12 – Resultados obtidos a partir da avaliação dos ligantes sintetizados e bases.....	58
Tabela 13 – Resultados obtidos para a variação do solvente e ligantes 1 e 2...	59
Tabela 14 - Resultados obtidos para avaliação do precursor catalítico nos solventes metanol e tolueno.....	60
Tabela 15 - Avaliação da etilenodiamina como ligante no sistema catalítico. ....	60
Tabela 16 - Resultados obtidos para avaliação dos solventes metanol e tolueno à temperatura de 80 °C.....	61
Tabela 17 - Resultados obtidos para avaliação dos solventes metanol e tolueno à temperatura de 25 °C.....	61
Tabela 18 - Resultados obtidos para a avaliação da temperatura do sistema para o tempo reacional de 6h.....	62
Tabela 19 - Resultados obtidos para a avaliação da temperatura e tempo do sistema reacional.....	63
Tabela 20 - Resultados obtidos para a avaliação da quantidade de PdCl <sub>2</sub> no sistema catalítico.....	63
Tabela 21 – Resultados obtidos para comparação do sistema catalítico, frente a outra classe de ligante.....	65

Tabela 22 - Resultados obtidos para avaliação de diversos substituintes em brometos de arila e ácidos arilborônicos. ....	66
Tabela 23 – Resultados obtidos para reação entre 4-cloroacetofenona e o ácido fenilborônico. ....	67



## Lista de Esquemas

Esquema 1 - Exemplos de reações de acoplamento C-C.....	15
Esquema 2 - Exemplo da reação acoplamento Suzuki.....	15
Esquema 3 - Primeiro sistema catalítico publicado por Suzuki-Miyaura .....	19
Esquema 4 – Derivado da 4-aminoquinolina sintetizado por Melnyk via acoplamento Suzuki.....	21
Esquema 5 - Esquema de síntese do panomifeno utilizado como medicamento antiestrogênico.....	22
Esquema 6 - Esquema proposto por Namli e colaboradores.....	26
Esquema 7 - Reação de Suzuki catalisada por paládio e carbenos N- heterocíclicos segundo Herman.....	29
Esquema 8 - Reação utilizada para avaliação do complexo de paládio proposto por Gulcemal.....	31
Esquema 9 - Reação utilizada por Morales para avaliar o sistema catalítico proposto .....	32
Esquema 10 – Esquema de reação de Suzuki entre haletos de arila com ácido fenilborônico .....	33
Esquema 11 - Reação testada por F. Hong.....	35
Esquema 12 – Reação catalítica proposta por Chen e colaboradores.....	37
Esquema 13 - Esquema de reação utilizado na síntese do ligante 1,2-bis(2- hidroxibenzamida)etano.....	45
Esquema 14 -Esquema de reação utilizado na síntese do ligante 1,2- bis(benzamida)etano.....	46
Esquema 15 - Esquema de reação utilizado na síntese do ligante 1,2- bis(benzamida)benzeno.....	46
Esquema 16 - Síntese de Ácidos Arilborônicos.....	47
Esquema 17 – Modelo utilizado para otimizar a reação de acoplamento Suzuki.....	48
Esquema 18 - Etapas do mecanismo geral da reação de substituição nucleofílica no grupo acila.....	50
Esquema 19 - Reação de Suzuki escolhida para iniciar o teste dos ligantes bis-amida.....	58
Esquema 20 - Sistema catalítico otimizado para o acoplamento Suzuki.....	64
Esquema 21 – Sistema catalítico otimizado para o acoplamento Suzuki.....	65

## Lista de Siglas, Abreviaturas e Fórmulas

Me = metila

OMe = metóxi

$\text{PdCl}_2$  = Cloreto de paládio

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$  = acetato de paládio

En = etilenodiamina

$\text{K}_3\text{PO}_4$  = fosfato de potássio

$\text{K}_2\text{CO}_3$  = carbonato de potássio

$\text{Cs}_2\text{CO}_3$  = carbonato de cézio

MeOH = metanol

$\text{Na}_2\text{CO}_3$  = carbonato de sódio

THF = tetra-hidrofurano

DMA = dimetilacetamida

DMF = N,N-dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

Cy = cicloexil

*t*-Bu = *terc*-butil

*i*-Pr = *iso*-propil

R = alquila

Ar = Aromático

Bu = Butil

X = haleto

Ph = fenila

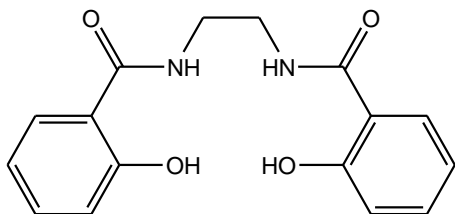
Tol = toluíl

OTf = triflato

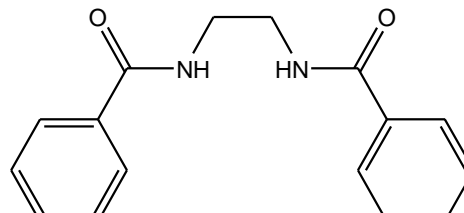
$\text{PPh}_3$  = trifenilfosfina

MSDS = **Material Safety Data Sheet** - Ficha de Dados de Segurança de Material

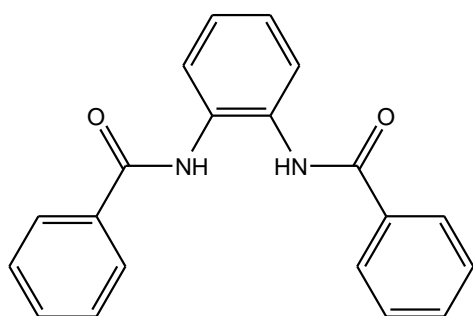
## Lista de Estruturas



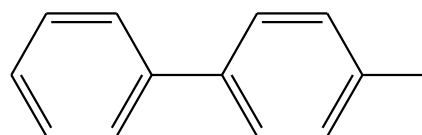
Ligante 1 - 1,2-bis(2-hidroxibenzamida)etano



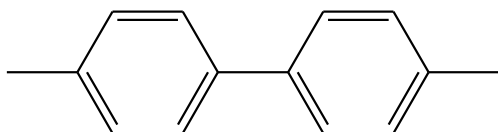
Ligante 2 - 1,2-bis(benzamida)etano



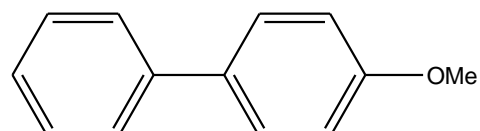
Ligante 3 - 1,2-bis(benzamida)benzeno



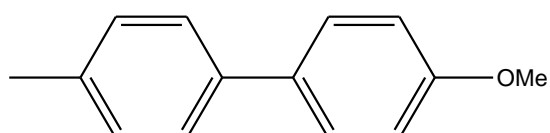
4-Metilbifenila



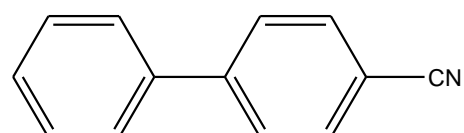
4,4'-Dimetilbifenila



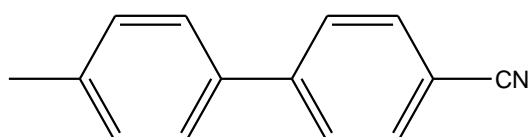
4-Metóxi-bifenila



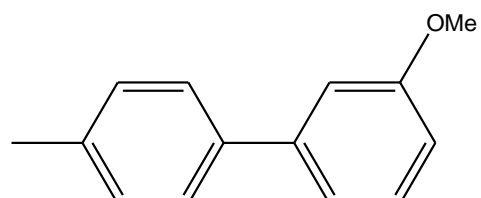
4-Metóxi-4'-metilbifenila



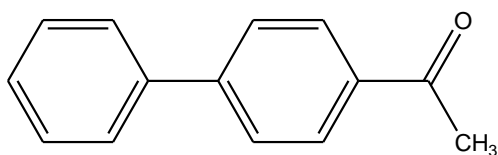
4-Cianobifenila



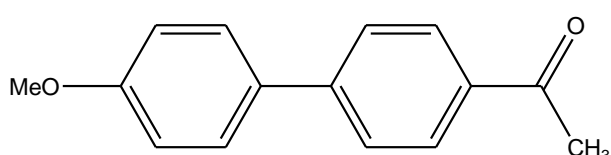
4-Ciano-4'-metilbifenila



3-Metóxi-4'-metilbifenila



4-Acetilbifenila



4-Acetil-4'-metóxi-bifenila

## Sumário

1	Introdução.....	14
2	Justificativa .....	17
3	Objetivos.....	18
3.1	Objetivo Geral .....	18
3.2	Objetivos Específicos.....	18
4	Revisão Bibliográfica .....	19
4.1	Reações de acoplamento Suzuki.....	19
4.2	Aplicações e usos das reações de acoplamento Suzuki.....	21
4.3	Mecanismo da reação de acoplamento Suzuki.....	23
4.4	Sistemas catalíticos para acoplamento Suzuki à base de paládio .....	25
4.4.1	Paládio e ligantes fosfinas .....	26
4.4.2	Paládio e ligantes carbenos.....	28
4.4.3	Ciclopaladatos .....	30
4.4.4	Paládio e ligantes Amina .....	31
4.4.5	Paládio e ligantes Imina.....	34
4.4.6	Paládio e ligantes Amida .....	36
5	Materiais e Métodos.....	39
5.1	Equipamentos .....	39
5.2	Reagentes e Solventes .....	40
5.3	Métodos de Caracterização .....	41
5.3.1	Ponto de Fusão .....	41
5.3.2	Cromatografia Gasosa.....	41
5.3.3	Cromatografia Gasosa acoplada a detector de Massas – GC-MS.....	43
5.3.4	Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear .....	44
5.3.5	Espectroscopia no Infravermelho .....	44
5.3.6	Difração de raios-X em monocristal.....	44
5.4	Síntese dos ligantes bis-amidas.....	45
5.4.1	Síntese do ligante 1,2-bis (2-hidroxibenzamida)etano.....	45
5.4.2	Síntese do ligante 1,2-bis (benzamida)etano .....	46

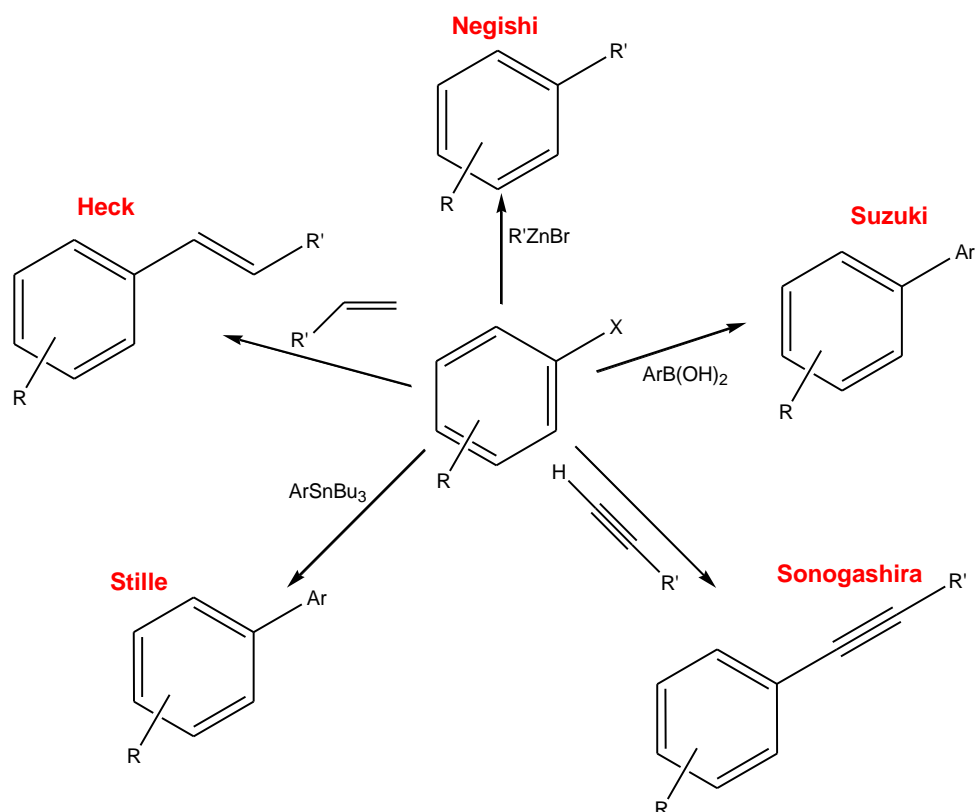
5.4.3	Síntese do ligante 1,2-bis(benzamida)benzeno.....	46
5.5	Síntese dos Ácidos Arilborônicos.....	47
5.6	Estudos da reação catalítica de Suzuki.....	48
5.6.1	Otimização da reação de Suzuki utilizando precursores de paládio junto à ligantes bis-amida.....	48
5.6.2	Síntese de bifenilas a partir de haletos de arila catalisada por paládio .....	49
6	Resultados e Discussão .....	50
6.1	Caracterização dos ligantes bis-amida.....	52
6.2	Estudo do sistema catalítico.....	58
6.3	Caracterização dos ácidos arilborônicos sintetizados.....	68
6.4	Caracterização das bifenilas .....	68
7	Conclusão.....	72
8	Perspectivas futuras .....	73
9	Bibliografia.....	74
	Anexos	

## 1 Introdução

Diversos compostos orgânicos contendo oxigênio, enxofre e nitrogênio apresentam uma grande importância no âmbito da química, pois muitos destes compostos podem atuar como ligantes monodentados e quelantes na síntese de compostos organometálicos. Além de apresentarem potencial atividade biológica,<sup>1</sup> estes compostos também podem exercer atividade catalítica em reações de acoplamento C-C, como por exemplo, a reação de Suzuki (reação entre um haleto de arila e compostos de boro), que trata-se de uma rota sintética eficiente para síntese de bifenilas, as quais apresentam ampla aplicação como precursores de fármacos,<sup>2</sup> cristais líquidos,<sup>3</sup> fungicidas,<sup>4</sup> etc.

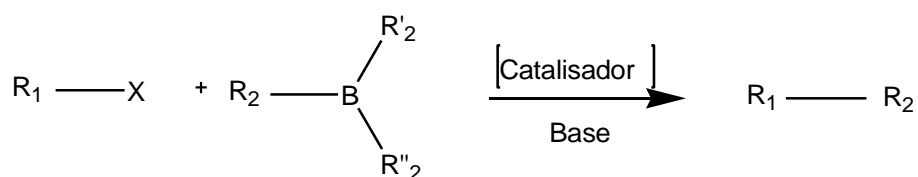
Reações de acoplamento C-C, é sem dúvida um dos processos mais importantes na química da atualidade, uma vez que a construção de moléculas mais complexas depende desta etapa. Até a descoberta, nos anos 70, da aptidão de compostos a base de metais de transição catalisar reações de acoplamento C-C e C-N, as metodologias utilizadas para formar estas ligações envolviam condições drásticas, com a necessidade de várias etapas e apresentando baixas seletividades, restringindo assim sua aplicação.<sup>5</sup>

Algumas das reações de acoplamento C-C mais utilizadas acabaram por consagrar o nome do pesquisador envolvido no seu desenvolvimento. Alguns dos exemplos mais citados são mostrados no Esquema 1.



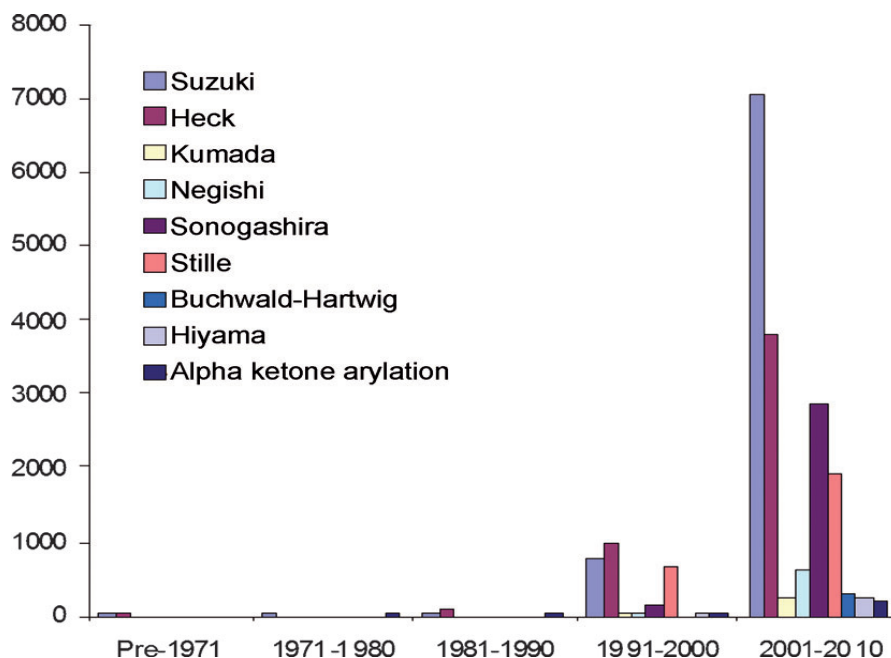
**Esquema 1** - Exemplos de reações de acoplamento C-C.

Como é possível observar a partir dos exemplos citados, o acoplamento C-C, de uma maneira geral, ocorre entre um composto organometálico ou alquenos e alquinos terminais com características nucleofílicas e um haleto orgânico. Se o composto organometálico em questão for um organoboro a reação é chamada de acoplamento Suzuki (Esquema 2).<sup>5</sup>



**Esquema 2** - Exemplo da reação acoplamento Suzuki.

A partir da Figura 1<sup>6</sup> é possível verificar que as reações de Suzuki, Heck e Sonogashira tem sido os tipos de acoplamento mais estudados nos últimos tempos.



**Figura 1** – Reações de acoplamento mais estudadas a partir da década de 70.<sup>6</sup>

Devido a importância destas reações, Richard Heck, Ei-ichi Negishi e Akira Suzuki foram laureados pelo prêmio Nobel de química 2010, por seus papéis na descoberta e desenvolvimento destas metodologias para realizar o acoplamento C-C, que a partir de sua descoberta, as estratégias e métodos de síntese orgânica foi alterada tanto no âmbito acadêmico quanto na indústria.<sup>6</sup>

Em relação às outras reações de acoplamento C-C, a reação de Suzuki apresenta algumas vantagens. A primeira delas é a tolerância frente a uma grande variedade de grupos funcionais.<sup>7,8,9</sup> Outra vantagem refere-se aos compostos organoboro, utilizando na grande maioria dos casos ácidos arilborônicos que apresentam estabilidade térmica, disponibilidade comercial e não são tóxicos.<sup>10</sup>



## 2 Justificativa

A ciência busca melhorias significativas na qualidade de vida do ser humano. Dessa forma, surgem novos fármacos, polímeros com novas propriedades, etc. À medida que a ciência foi evoluindo, junto com ela evoluíram também as indústrias químicas e farmacêuticas.

A partir da década de 1970, um dos grandes avanços da química organometálica foi baseado em reações de acoplamento C-C, que se transformou numa das principais ferramentas sintéticas em química, sendo extensivamente empregada em diferentes áreas, como a síntese orgânica.<sup>11</sup>

Assim a síntese de novos ligantes nitrogenados do tipo bis-amidas, e o estudo catalítico destes compostos sintetizados em reações de acoplamento C-C, constituem uma contribuição relevante para o desenvolvimento tecnológico, tendo em vista o número reduzido de trabalhos que tratam deste assunto.

Desta forma, visa-se ampliar o conhecimento referente ao comportamento químico destas moléculas, e de posse disto, pretende-se propor novas rotas sintéticas de obtenção dos compostos utilizados. Também se pretende utilizar estas moléculas em estudos para o desenvolvimento de um sistema catalítico eficiente para reações de acoplamento Suzuki, devido a sua importância e o interesse crescente da indústria em aplicá-las na síntese de polímeros precursores de fármacos,<sup>2</sup> cristais líquidos,<sup>3</sup> etc, utilizando sistemas simples que exijam condições brandas de reação.

### **3 Objetivos**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Desenvolver um sistema catalítico homogêneo para aplicação em reações de acoplamento C-C do tipo Suzuki utilizando ligantes bis-amida.

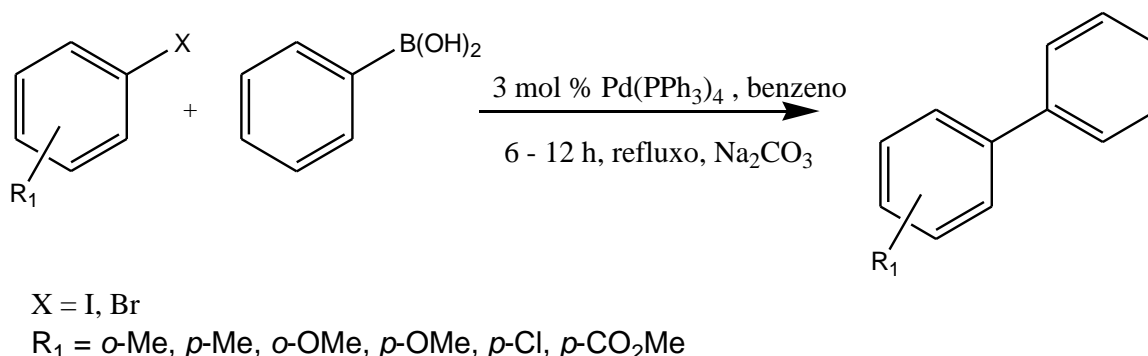
#### **3.2 Objetivos Específicos**

- I. Sintetizar e caracterizar ligantes bis-amidas simétricas.
- II. Realizar estudos de otimização do sistema catalítico para a reação de Suzuki utilizando as bis-amidas obtidas como ligante.
- III. Aplicar o sistema catalítico otimizado para obtenção de diferentes bifenilas, com grupos doadores e retiradores de elétrons.

## 4 Revisão Bibliográfica

### 4.1 Reações de acoplamento Suzuki

O primeiro estudo do sistema catalítico para a reação entre um haleto de arila e o ácido arilborônico foi publicado em 1981 por Suzuki e Miyaura (Esquema 3).<sup>12</sup>



**Esquema 3** - Primeiro sistema catalítico publicado por Suzuki-Miyaura.<sup>12</sup>

Inicialmente, essa reação apresentava alguns inconvenientes, pois não conduzia a resultados satisfatórios para brometos de arila com substituintes eletrodoadores, além da inatividade de cloretos de arila. Os primeiros sistemas de acoplamento Suzuki apresentavam também como limitação a dificuldade de obtenção de biarilas impedidas estericamente e a necessidade da utilização de aditivos tóxicos como o TIOH, em reações a temperatura ambiente.<sup>13</sup> Devido à importância desta reação, nos últimos anos foi enfatizada a pesquisa para desenvolver novos sistemas catalíticos (ligantes, precursores catalíticos) para contornar algumas limitações apresentadas por estas reações.

Existem exemplos da utilização de acoplamento Suzuki na formação de moléculas do tipo alquila,<sup>14</sup> vinila<sup>15</sup> e arila, mas o acoplamento C-C entre anéis aromáticos é, sem dúvida, a principal aplicação da reação de acoplamento Suzuki de forma que a maioria os trabalhos que propõem um novo sistema catalítico para esta reação usam a formação de moléculas do tipo bifenila como na reação modelo.

Desta forma, a comparação entre os diferentes sistemas catalíticos estudados pode-se fazer em função das condições reacionais utilizadas e dos

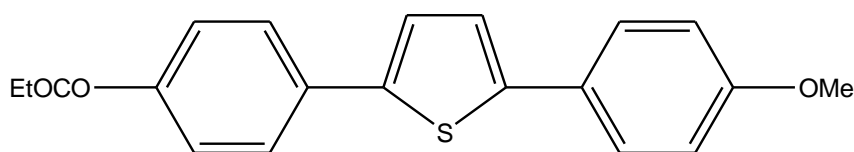
resultados obtidos na formação de bifenilas. O sistema mais eficiente pode ser considerado aquele que obtiver o melhor rendimento nas condições mais brandas de reação para uma grande gama de substratos.

A reação de acoplamento Suzuki ocorre mais facilmente com iodetos de arila em relação aos outros substratos aril-haletos, já que a reatividade é inversamente proporcional a energia de ligação carbono-haleto.<sup>16</sup> Assim sistemas catalíticos reativos apenas frente a iodetos de arila podem ser ineficientes frente a outros haletos de arila. Sistemas capazes de realizar o acoplamento Suzuki de cloroarenos podem ser considerados bastante ativos, uma vez que de maneira geral, qualquer sistema que seja ativo para cloroarenos será também ativo frente aos demais substratos. Cloretos de arila são os substratos mais adequados para utilização em larga escala, uma vez que são baratos, de fácil obtenção e possuem alta disponibilidade comercial, quando comparados a utilização de brometos e iodetos de arila.<sup>17</sup>

Outro aspecto importante é a presença de substituintes nos reagentes (haleto de arila e ácido arilborônico), já que a presença destes tem influencia na reatividade. Substituintes eletroretiradores, em especial em posição *orto* ou *para* em relação ao haleto, tornam o substrato mais ativo na reação de acoplamento Suzuki enquanto que substituintes eletrodoadores diminuem esta atividade,<sup>17</sup> e isto é explicado pelos efeitos eletrônicos causados por estes substituintes. A partir daí, será possível comparar e avaliar os diferentes sistemas catalíticos propostos para a reação de Suzuki.

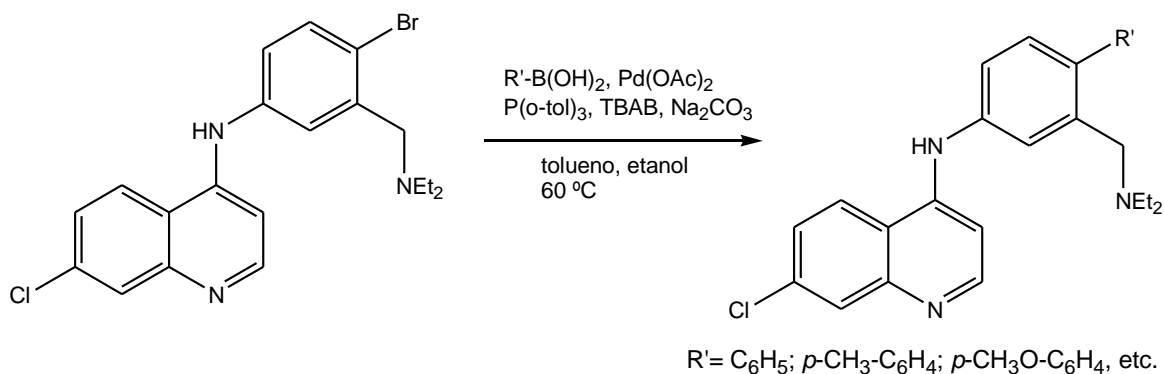
## 4.2 Aplicações e usos das reações de acoplamento Suzuki

Com relação às aplicações das reações acoplamento Suzuki, existem exemplos da utilização desta reação de acoplamento na síntese de diversos materiais como cristais líquidos,<sup>3</sup> polifenilenos<sup>18</sup> e na síntese de moléculas luminescentes<sup>19</sup> (Figura 2). Serão apresentados alguns exemplos para ilustrar as aplicações desta reação.



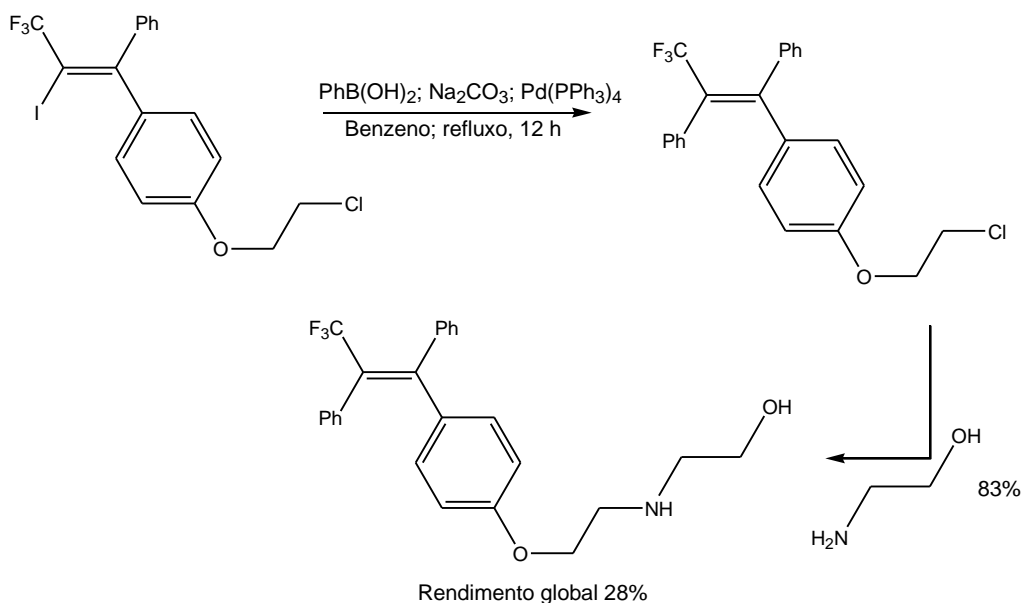
**Figura 2** - Diariltiofeno, com propriedades luminescentes, sintetizado através da reação de Suzuki.<sup>19</sup>

Uma das mais importantes aplicações da reação de acoplamento Suzuki é, sem dúvida, na síntese de fármacos. Novas drogas com potencial aplicação no combate à malária foram sintetizadas via reação de Suzuki a partir da 4-aminoquinolina por Melnyk e colaboradores<sup>2</sup> (Esquema 4).



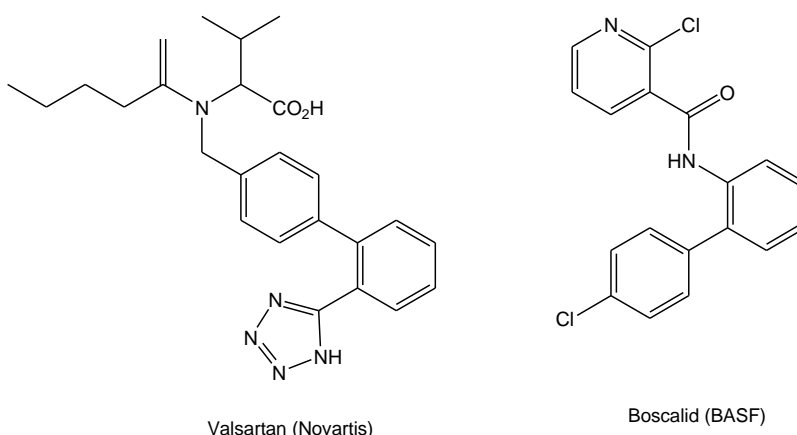
**Esquema 4** – Derivado da 4-aminoquinolina sintetizado por Melnyk via acoplamento Suzuki.<sup>2</sup>

A reação de acoplamento Suzuki é utilizada também como uma etapa na obtenção da molécula de panomifeno (Esquema 5), que possui atuação no tratamento de tumores de mama.<sup>20</sup>



**Esquema 5** - Esquema de síntese do panomifeno utilizado como medicamento antiestrogênico.<sup>20</sup>

Em escala industrial, tem-se como exemplos da aplicação da reação de Suzuki a obtenção do anti-hipertensivo Valsartan,<sup>21</sup> pela empresa Novartis, e do fungicida Boscalid<sup>22</sup> pela BASF na planta industrial de Guaratinguetá, São Paulo (Figura 3).



**Figura 3** - Exemplos de aplicações industriais para a reação de Suzuki.<sup>21,22</sup>

Encontram-se outras aplicações para a reação de acoplamento Suzuki, principalmente em escala laboratorial, como o fechamento de ciclos<sup>23</sup> e síntese de moléculas do tipo bifenilas.<sup>24</sup> Este último modelo de reação serve como teste para o desenvolvimento de novos sistemas catalíticos.

### 4.3 Mecanismo da reação de acoplamento Suzuki

O ciclo catalítico aceito para a reação de Suzuki é baseado numa espécie cataliticamente ativa no estado de oxidação zerovalente. O ciclo catalítico inicia com uma adição oxidativa do haleto ou pseudo-haleto de arila ao metal zerovalente, o qual tem seu estado de oxidação elevado em duas unidades, formando um intermediário divalente ( $\text{ArPd(II)X}$ ). Segue uma etapa de substituição, conhecida como transmetalção, na qual um nucleófilo transfere um fragmento carbônico para o complexo metálico e captura o haleto, formando o intermediário  $\text{ArPdAr}'$ . O ácido de Lewis formado da união do haleto com o nucleófilo é neutralizado por uma base presente no meio, enquanto que, o complexo organometálico segue o ciclo. A última etapa é uma eliminação redutiva na qual se forma a ligação C-C (produto de acoplamento) (Figura 4). Nesta etapa o metal de transição volta ao estado de oxidação original (zerovalente) e pode sofrer nova adição oxidativa que dará início a um novo ciclo.<sup>25</sup>

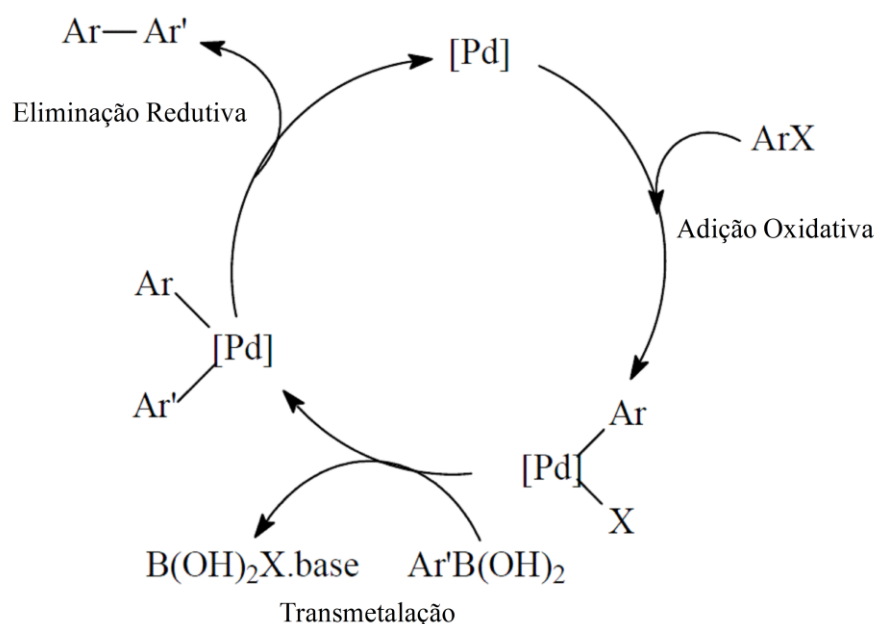


Figura 4 – Ciclo Catalítico para a reação de acoplamento Suzuki.<sup>25</sup>

Este ciclo catalítico é aplicado para as reações de acoplamento C-C de um haleto de arila e um nucleófilo organometálico. De acordo com o ciclo catalítico, só ocorre adição oxidativa se a espécie catalítica ativa estiver no estado de oxidação zero ( $\text{Pd}(0)$ ). Por questão de praticidade normalmente se

usam precursores catalíticos de paládio divalentes que são reduzidos e estabilizados no meio reacional por ligantes fosfinas, carbenos, nitrogenados, etc.<sup>26,27</sup>

Após a formação da espécie catalítica ocorre a primeira etapa do ciclo catalítico, onde Pd(0) passa a Pd(II) devido a adição do haleto de arila ao complexo metálico. Em geral, esta é a etapa determinante no ciclo, sendo que a ordem de reatividade dos haletos de arila frente a etapa de adição oxidativa do paládio é I>OTf>Br>>Cl. Essa ordem pode ser explicada em função da energia necessária para quebrar a ligação carbono-halogênio.<sup>28</sup> A reatividade dos haletos de arila também é influenciada pelos substituintes no anel, onde grupos eletroretiradores aumentam a reatividade do substrato.<sup>29</sup>

A etapa de adição oxidativa ocorre mais facilmente com o aumento da densidade eletrônica do centro metálico, favorecido pela presença de ligantes que tem a função de estabilizar as espécies de paládio zerovalente.<sup>29</sup>

A etapa de transmetalção é a etapa menos elucidada do ciclo catalítico,<sup>30</sup> no entanto a escolha da base apropriada exerce um papel fundamental nesta etapa catalítica.<sup>10</sup>

A última etapa do ciclo é a eliminação redutiva, na qual os grupos de saída (coordenados ao Pd) devem estar em posição *cis* para a formação de uma nova ligação C-C e regeneração do paládio zerovalente, dando início a um novo ciclo catalítico.<sup>31,32</sup> Se a adição oxidativa ocorrer em *trans*, o intermediário deve sofrer isomerização para poder ocorrer a eliminação, uma vez que a forma *cis* resulta em uma sobreposição mais eficiente dos orbitais  $sp^2$  dos átomos de carbono ligados ao metal, favorecendo a formação da nova ligação C-C. É importante notar que nesta etapa ligantes volumosos facilitam a reação de eliminação.<sup>29</sup>

A determinação da velocidade global do processo vai depender, da interação que existir entre o precursor catalítico, os ligantes, e do modo como os substratos vão interagir com a espécie ativa nas condições da reação.<sup>17</sup>



#### 4.4 Sistemas catalíticos para acoplamento Suzuki à base de paládio

A maioria dos sistemas até hoje propostos são baseados na utilização de um composto de paládio, associado a um ligante de fósforo ou nitrogênio, pelo fato destes ligantes coordenarem-se ao composto organometálico estabilizando e/ou reduzindo o metal.<sup>33</sup>

As fosfinas tem sido amplamente utilizadas como ligantes no sistema catalítico para reações de Suzuki, embora muitas apresentem alta toxicidade e muitas sejam instáveis ao ar e a umidade, fazendo com que a busca por sistemas catalíticos alternativos seja constante. Desta forma os ligantes do tipo fosfina podem ser substituídos por outras classes de ligantes, por exemplo ligantes nitrogenados. Uma classe de ligantes nitrogenados aplicada em reações de acoplamento C-C são carbenos N-heterocíclicos que formam complexos com metais de transição de forma semelhante as fosfinas.<sup>34</sup>

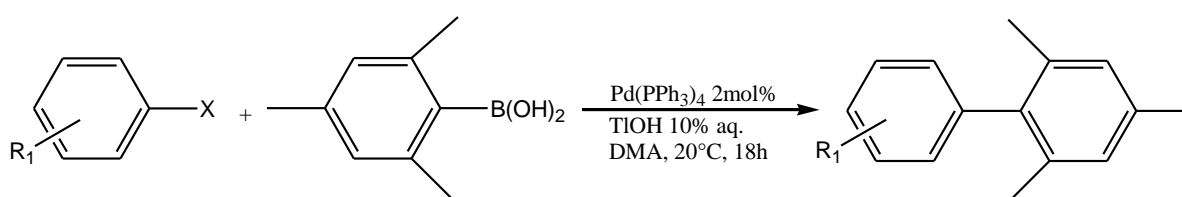
Ligantes nitrogenados do tipo imina, amina e amida vem despertando grande interesse, devido ao fato de a maioria destes ligantes possuir estabilidade térmica, não são sensíveis a umidade, e não são tóxicos. Além do mais, dentre os trabalhos realizados de acoplamento Suzuki utilizando ligantes nitrogenados, podem-se verificar muitas semelhanças com os sistemas que utilizam paládio-fosfina.<sup>35</sup>

Com isso existem diversos tipos de sistemas catalíticos com diferentes tipos de ligantes e complexos organometálicos, porém nesta oportunidade serão apenas abordados alguns sistemas catalíticos relacionados ao trabalho desenvolvido nesta dissertação.

#### 4.4.1 Paládio e ligantes fosfinas

A partir da descoberta das reações de acoplamento C-C, as fosfinas tem sido amplamente utilizadas como ligantes no sistema catalítico para reações de Suzuki. Com o intuito de contornar as limitações apresentadas pelo sistema catalítico desenvolvido inicialmente por Akira Suzuki e Norio Miyaura, ao longo dos anos diversos autores desenvolveram novos sistemas catalíticos com o objetivo de melhorar o escopo geral da reação de Suzuki.<sup>17, 29</sup>

Namli e colaboradores<sup>36</sup> desenvolveram um sistema eficiente para a reação de acoplamento Suzuki de brometos e iodetos de arila ativados com ácido arilborônico trissubstituído (Esquema 6). O sistema catalítico funciona, porém, ainda utiliza como base o TIOH que é altamente tóxico. De qualquer forma era uma evidencia de que se poderiam tornar as condições reacionais brandas utilizando ácido arilborônico trissubstituído (Tabela 1).



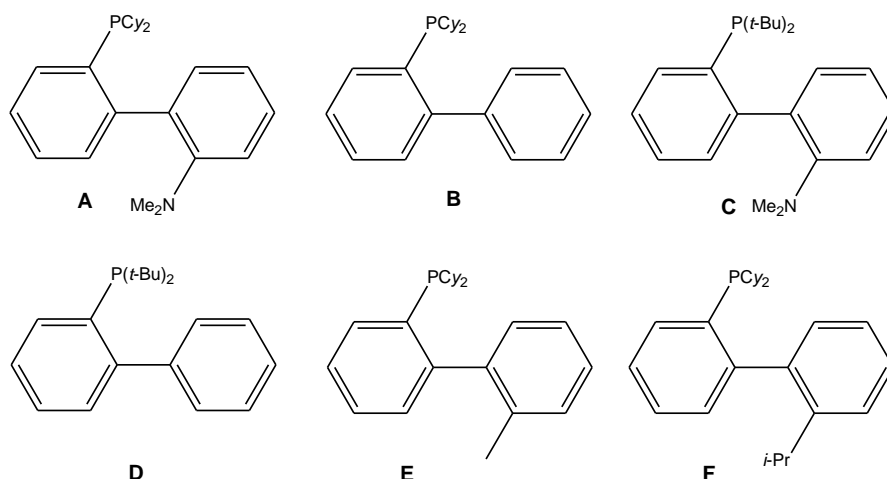
**Esquema 6** - Esquema proposto por Namli e colaboradores.<sup>36</sup>

**Tabela 1** - Resultados obtidos por Namli e colaboradores.<sup>36</sup>

X	R <sub>1</sub>	Rendimento(%)
I	2-NO <sub>2</sub>	78
I	2-OMe	49
Br	2-NO <sub>2</sub>	77
Br	2-OMe	10

Condições Reacionais: haleto de arila (1,0 mmol); ácido arilborônico (1,5 mmol); Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2 mol%); TIOH (10% aq.); DMA; 20 °C, 18h.

Os trabalhos mais importantes foram realizados por Buchwald e colaboradores<sup>37</sup> que desenvolveram um sistema versátil de acoplamento Suzuki capaz de promover a reação entre cloretos de arila desativados e ácidos arilborônicos em temperatura ambiente a partir da utilização de ligantes bifenilalquilfosfina (Figura 5).



**Figura 5-** Ligantes utilizados por Buchwald no sistema catalítico para a reação de Suzuki.<sup>37</sup>

A Tabela 2 apresenta alguns resultados obtidos por Buchwald, verificando a eficiência do sistema catalítico para o acoplamento de substratos *orto* substituídos e eletronicamente desativados com baixas quantidades de precursor catalítico.<sup>37</sup>

**Tabela 2 -** Resultados obtidos por Buchwald no acoplamento Suzuki de haletos de arila.<sup>37</sup>

Ar-X	Ar-B(OH) <sub>2</sub>	Condições	Rendimento (%)
		Pd(OAc) <sub>2</sub> 1% Ligante D 4% T amb., 6h	95
		Pd(OAc) <sub>2</sub> 1,5% Ligante D 6% T amb., 21h	92
		Pd(OAc) <sub>2</sub> 10 <sup>-6</sup> % Ligante D 2x10 <sup>-6</sup> % 100°C, 24h	91
		Pd(OAc) <sub>2</sub> 1,% Ligante F 4% 100°C., 3h	92

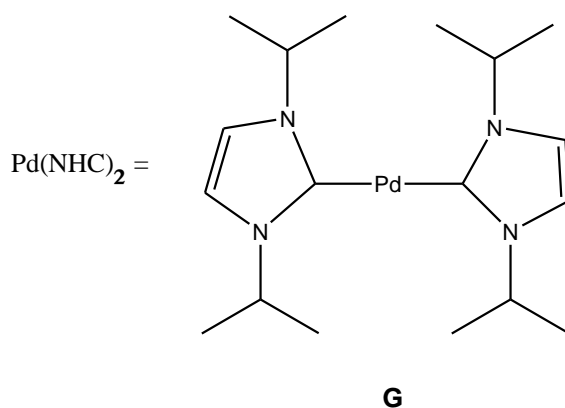
Condições reacionais: haleto de arila (1 mmol), ácido borônico (1,5 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2-3 mmol), THF ou tolueno(1-3 mL).

O sistema desenvolvido por Buchwald e colaboradores apresentou-se eficiente para cloretos de arila que são espécies menor custo e menos reativas quando comparadas aos brometos de arila. O sistema foi testado também para brometos de arila apresentando bons rendimentos (91%) conforme apresentado na Tabela 2.

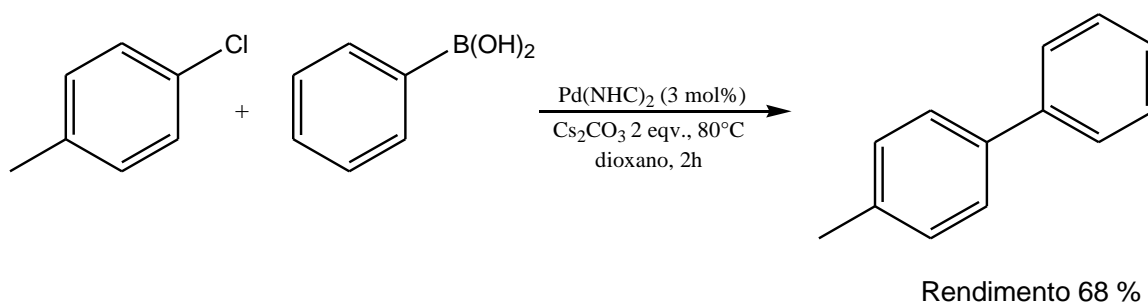
#### 4.4.2 Paládio e ligantes carbenos

Carbenos N-heterocíclicos, às vezes, são chamados de “phosphinemimics” devido ao modo como interagem com os metais de transição, quando formam complexos com estes. Sendo assim, uma série de reações tipicamente catalisadas por complexos metal-fosfina foram testadas na presença de organometálicos metal-carbenos N-heterocíclicos com sucesso. No que se refere às reações de Suzuki, também existem exemplos conforme apresentado por Nolan,<sup>38</sup> Herrmam<sup>39</sup> e Cavell.<sup>40</sup>

Herrmam publicou alguns trabalhos a respeito da atividade de organometálicos de paládio nos quais estão associados ligantes carbenos N-heterocíclicos. A Figura 6 ilustra a estrutura do organometálico metal-carbeno utilizado na reação de acoplamento C-C entre ácido fenilborônico e 4-clorotolueno (Esquema 7).<sup>39</sup>

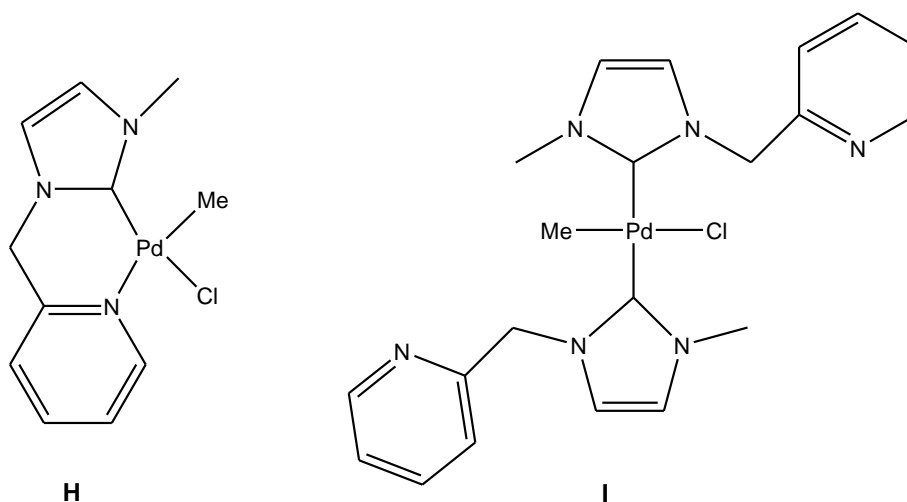


**Figura 6** - Organometálico metal-carbeno proposto por Herman.<sup>39</sup>



**Esquema 7** - Reação de Suzuki catalisada por paládio e carbenos N-heterocíclicos segundo Herman.<sup>39</sup>

Cavell<sup>40</sup> também propôs alguns organometálicos Pd-carbeno como catalisador da reação de Suzuki. Neste caso, apenas 4-bromoacetofenona foi testada como substrato (Figura 7).



**Figura 7** - Organometálicos de paládio testados por Cavell na reação de Suzuki entre ácido fenilborônico e 4-bromoacetofenona.<sup>40</sup>

**Tabela 3** - Resultados obtidos para o acoplamento entre o ácido fenilborônico e 4-bromoacetofenona utilizando os organometálicos Pd-carbenos propostos por Cavell.<sup>40</sup>

Reação	Pd-Carbeno (mol%)	Tempo (h)	Conversão (%) <sup>a</sup>
1	H ( $9,1 \times 10^{-4}$ )	24	100
2	I ( $4,0 \times 10^{-4}$ )	48	51

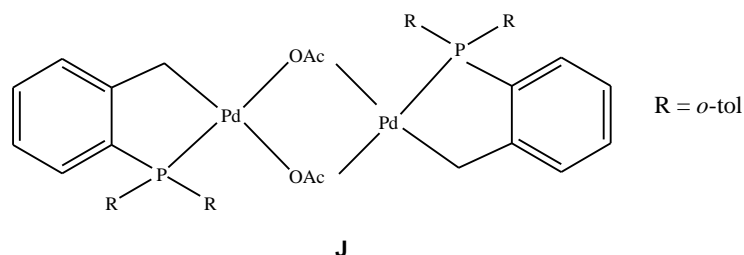
Condições reacionais: 4-bromoacetofenona (10 mmol); ácido fenilborônico (11 mmol);  $K_2CO_3$  (10 mmol); tolueno (20 mL).

Os organometálicos Pd-carbenos foram utilizados no acoplamento entre o ácido fenilborônico e o 4-bromoacetofenona, onde os resultados são apresentados na Tabela 3. Observa-se que a partir da utilização do Pd-carbeno (**H**) é necessário um tempo de 24 horas para que se tenha conversão total do substrato (Reação 1). Já o sistema constituído pelo Pd-carbeno (**I**) não forneceu altas conversões do substrato (51% - Reação 2) mesmo utilizando elevados tempos reacionais (48 h).

### 4.4.3 Ciclopaladatos

Os ciclopaladatos são compostos cíclicos obtidos a partir de um ligante orgânico com sais de paládio. São uma classe de compostos que está sendo muito estudada devido a alta atividade frente a reações de acoplamento C-C. Sua vantagem é não necessitar que ligantes sejam adicionados para que a reação de acoplamento Suzuki ocorra.<sup>41,42</sup>

Um trabalho que utiliza ciclopaladato como catalisador da reação de Suzuki foi produzido por Beller e colaboradores (Figura 8).<sup>43</sup>



**Figura 8** - Ciclopaladato testado por Beller na reação de acoplamento Suzuki.<sup>43</sup>

**Tabela 4** - Resultados obtidos por Beller no acoplamento Suzuki entre haletos de arila e ácido fenilborônico utilizando o ciclopaladato sintetizado como catalisador.<sup>43</sup>

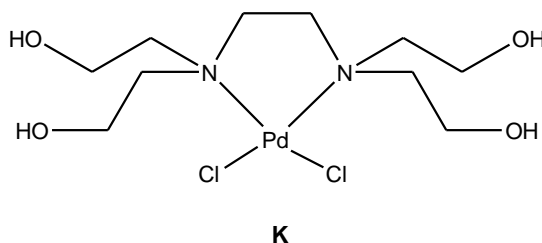
Ar-X	Produto	Pd(mol%)	Rendimento(%)
		0,05	92
		0,01	76
		0,02	83
		0,1	82

Condições de reação: ciclopaladato, Ar-X (10 mmol), Ph-B(OH)<sub>2</sub> (15 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mmol), *o*-xileno (30 ml), 130°C, 16h.

O ciclopaladato de Beller (Figura 8) é ativo como catalisador para o acoplamento entre ácido fenilborônico e brometos de arila ou cloretos de arila ativados. Este foi um importante estudo, que emprega um ciclopaladato catalisando o acoplamento Suzuki de cloroarenos (Tabela 4), utilizando baixa concentração de precursor catalítico.

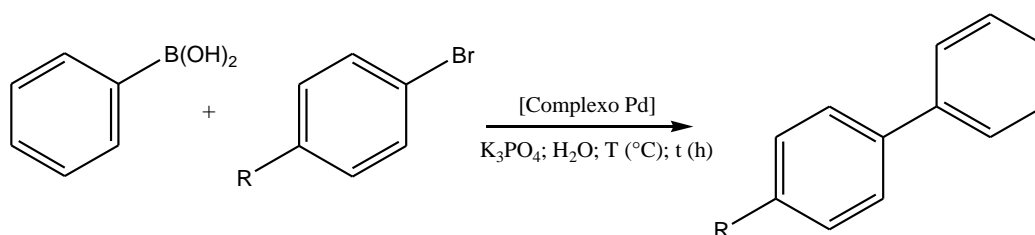
#### 4.4.4 Paládio e ligantes Amina

Em seu trabalho publicado em 2010, Gülcemal S. e colaboradores<sup>44</sup> apresentam um novo complexo de paládio utilizando um ligante nitrogenado bidentado, solúvel em água, sendo obtido com bons rendimentos. O complexo foi obtido a partir do N, N, N', N'-tetraquis(2-hidroxietil) etilenodiamina (edteH<sub>4</sub>) e cloreto de paládio, resultando na estrutura apresentada (Figura 9).



**Figura 9** - Estrutura do complexo de paládio sintetizado por Gulcemal.<sup>44</sup>

Este complexo foi utilizado como catalisador para reações de acoplamento cruzado de diversos brometos de arila com o ácido fenilborônico em água (Esquema 8). Com isso foram avaliados substratos com substituintes eletrodoadores e eletroretirados, cujos resultados podem ser avaliados a seguir (Tabela 5).



**Esquema 8** - Reação utilizada para avaliação do complexo de paládio proposto por Gulcemal.<sup>44</sup>

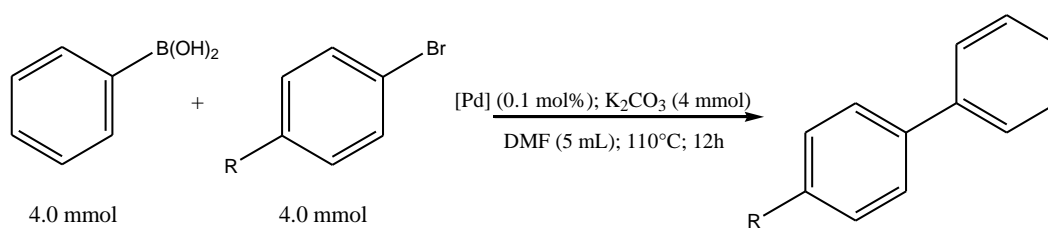
**Tabela 5** - Resultados obtidos por Gulcemal para o acoplamento de brometos de arila.<sup>44</sup>

Reação	R	Complexo Pd (mol%)	T(°C)	T (h)	Rendimento(%)
1	MeC(O)	0,01	80	1	100
2	MeC(O)	0,001	100	1	100
3	HC(O)	0,001	100	1	99
4	MeO	0,1	100	4	89
5	MeO	0,001	100	12	84
6	Me	0,1	100	4	88
7	Me	0,001	100	12	71

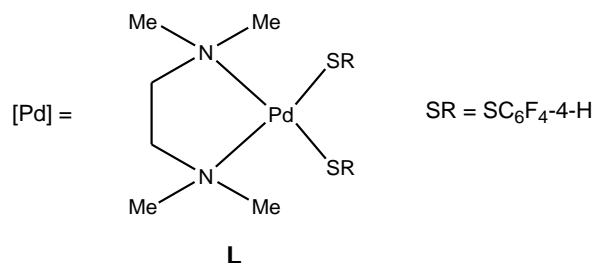
Condições Reacionais: brometo de arila (1.0 mmol), ácido fenilborônico (1.5 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 mmol), H<sub>2</sub>O (3 mL).

De acordo com os resultados apresentados (Tabela 5), evidencia-se que o sistema otimizado por Gülcemal e colaboradores é bem sucedido para brometos de arila eletronicamente ativados como 4-bromoacetofenona e 4-bromobenzaldeído (reações 2 e 3). No entanto para substratos desativados como 4-bromoanisol e 4-bromotolueno (reações 4 e 6), foi necessária uma quantidade maior de catalisador (0,1 mol %) e maiores tempos reacionais para que fossem alcançados bons rendimentos (89% e 88%).

No trabalho publicado por Morales e colaboradores em 2010, é evidenciado um sistema capaz de efetuar a reação de acoplamento Suzuki entre brometos de arila e ácido fenilborônico. Este sistema que utiliza o complexo de paládio (Figura 10), sob condições reacionais de 110 °C durante 12h. Com isso, diversos brometos de arila *p*-substituídos foram utilizados para avaliar a eficiência do sistema catalítico proposto (Esquema 9).<sup>45</sup>



**Esquema 9** - Reação utilizada por Morales para avaliar o sistema catalítico proposto.<sup>45</sup>



**Figura 10** - Estrutura do complexo proposto por Morales.<sup>45</sup>

**Tabela 6** - Resultados obtidos por Morales para o acoplamento Suzuki de brometos de arila.<sup>45</sup>

Reação	Brometo de Arila	Conversão (%) <sup>a</sup>
1	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	88
2	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CN	88,5
3	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COMe	75
4	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	59
5	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	43
6	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me	27,5

<sup>a</sup> Os rendimentos obtidos por CG são baseados no brometo de arila e são a média de dois ensaios.



De acordo com os resultados da Tabela 6, nota-se que os brometos de arila contendo substituintes eletroretiradores (mais ativados) apresentam rendimentos mais elevados, ao passo que a reação 6 apresentou baixo valor de rendimento (27,5%) utilizando brometo de arila contendo substituinte eletrodoador (menos ativado).

Limin e colaboradores desenvolveram um sistema catalítico eficiente para o acoplamento Suzuki entre diversos haletos de arila com o ácido fenilborônico, utilizando como solvente a água. O sistema catalítico é constituído de um ligante bis-(2-piridilmetil) amina, com três grupos carboxila para melhorar a sua afinidade por água (Figura 11, Esquema 10).<sup>46</sup>

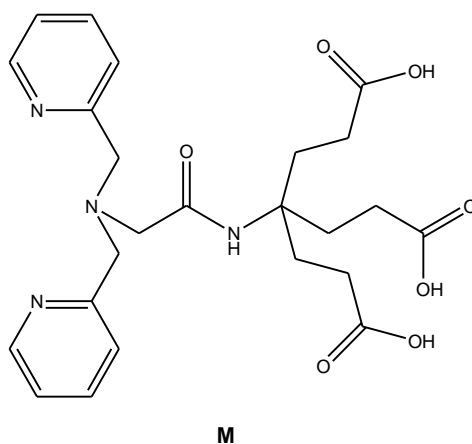
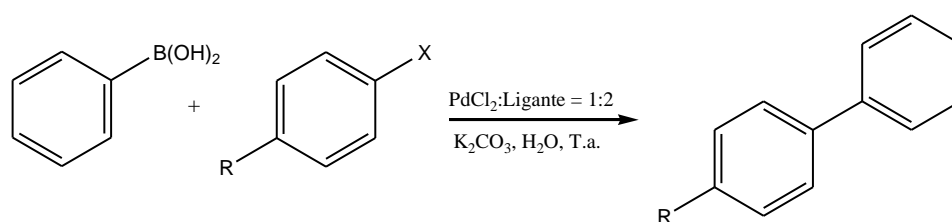


Figura 11 - Estrutura do ligante bis(2-piridilmetil)amina.<sup>46</sup>



Esquema 10 – Esquema de reação de Suzuki entre haletos de arila com ácido fenilborônico.<sup>46</sup>

Tabela 7 – Resultados obtidos por Limin e colaboradores para o acoplamento entre haletos de arila com o ácido fenilborônico.<sup>46</sup>

Reação	R	X	PdCl <sub>2</sub> (mol %)	T(°C)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	4-MeCO	Br	0,01	T.a.	1,5	99
2	4-CN	Br	0,01	T.a.	1,5	99
3	4-NO <sub>2</sub>	Br	0,01	T.a.	1,5	99
4	4-Me	Br	0,01	T.a.	1,5	97
5	4-MeCO	Cl	0,1	80	3	96
6	4-NO <sub>2</sub>	Cl	0,1	80	3	98
7	4-Me	Cl	0,1	80	4	83

Condições reacionais: haleto de arila (1 mmol), ácido fenilborônico (1,5 mmol), H<sub>2</sub>O (3 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 mmol), PdCl<sub>2</sub>:Ligante = 1:2.

O sistema foi avaliado frente a reação de acoplamento entre o ácido fenilborônico e diversos haletos de arila com propriedades eletrônicas diferentes, conforme apresentado na Tabela 7. Os resultados obtidos evidenciam que para brometos de arila, são obtidos rendimentos isolados acima de 97% com uma quantidade de 0,01 mol% de PdCl<sub>2</sub>, utilizando temperatura ambiente num tempo reacional de 1,5 horas. No entanto para cloretos de arila (Reação 7) é necessário 0,1 mol% de PdCl<sub>2</sub> para se obter rendimento de 83% do produto de interesse.

#### 4.4.5 Paládio e ligantes Imina

Em 2009, Hong apresentou em seu trabalho a síntese de diversos ligantes tridentados-N,N,O do tipo imina, que apresentaram características bastante atraentes como estabilidade térmica, insensibilidade a umidade e oxigênio, além de baixo custo, o que levou a estudar sua eficiência catalítica como ligantes junto a precursores de paládio em reações de Suzuki.<sup>47</sup> Os ligantes tridentados-N,N,O-doadores mostrados na Figura 12, apresentam bom desempenho para o sistema catalítico proposto (Esquema 11).

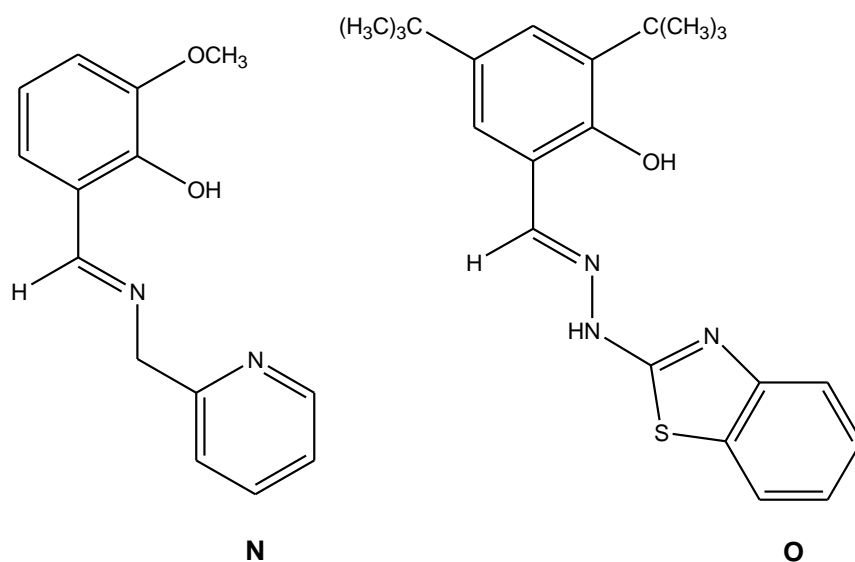
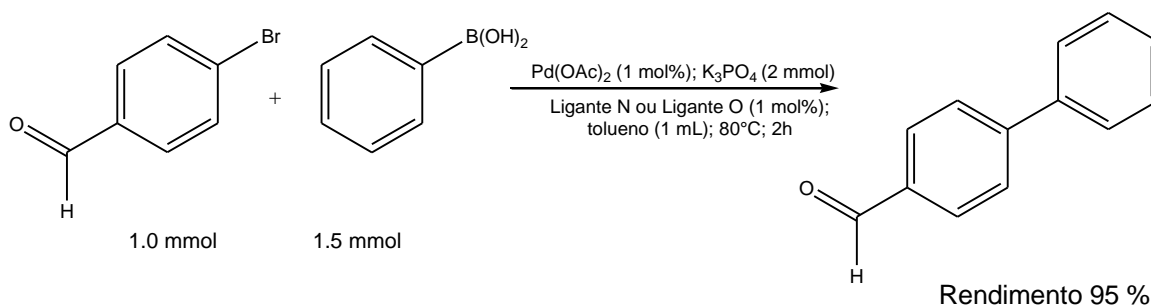


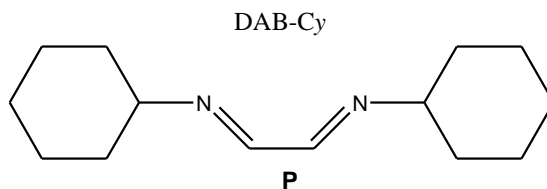
Figura 12 - Estrutura dos ligantes N,N,O-doadores sintetizados por F. Hong.<sup>47</sup>



**Esquema 11** - Reação testada por F. Hong.<sup>47</sup>

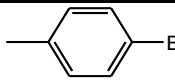
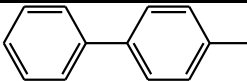
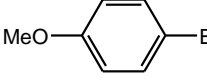
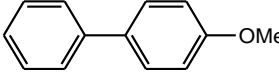
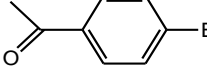
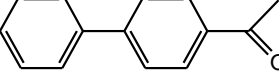
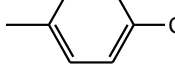
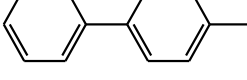
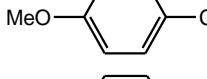
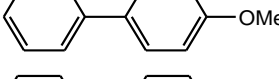
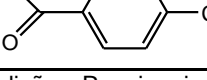
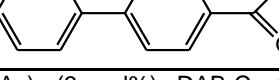
O sistema foi utilizado também para o acoplamento entre o ácido fenilborônico e diversos brometos de arila com diferentes substituintes. Os resultados obtidos foram satisfatórios para substratos com grupos eletroretiradores (rendimentos superiores a 90%). No entanto rendimentos inferiores foram observados para substratos com substituintes eletrodoadores (rendimentos inferiores a 30 %), fato este consistente com o comportamento observado em protocolos para reações de acoplamento Suzuki catalisadas por paládio.<sup>47</sup>

No estudo proposto por Nolan, foi testada a eficiência do ligante nitrogenado do tipo imina diazobuteno-cicloexila (DAB-Cy) (Figura 13) no sistema catalítico junto a  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  como precursor de paládio.<sup>48</sup>



**Figura 13** - Ligante nitrogenado estudado por Nolan.<sup>48</sup>

**Tabela 8** - Resultados obtidos por Nolan para o acoplamento Suzuki de haletos de arila.<sup>48</sup>

Reação	Ar-X	Produto	Tempo (h)	Rendimento (%) <sup>(a)</sup>
1			3	99
2			5	95
3			1	98
4			4,5	20
5			24	35
6			4	98 <sup>(b)</sup>

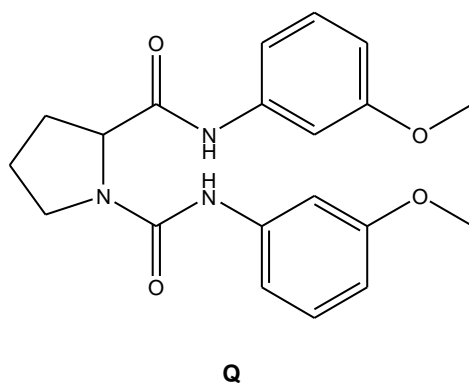
Condições Reacionais: Pd(OAc)<sub>2</sub> (3 mol%), DAB-Cy (3 mol%), Ar-X (1 mmol), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (1,5 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 mmol), dioxano(3 ml), 80 °C.(a) Rendimento isolado.(b) Rendimento CG.

Este sistema proposto por Nolan utiliza uma base tóxica e de alto custo (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), porém é ativo para brometos de arila ativados e desativados e cloretos de arila ativados, mas nota-se que para cloretos de arila desativados, o sistema não mostrou-se eficiente mesmo a temperaturas elevadas (Tabela 8).

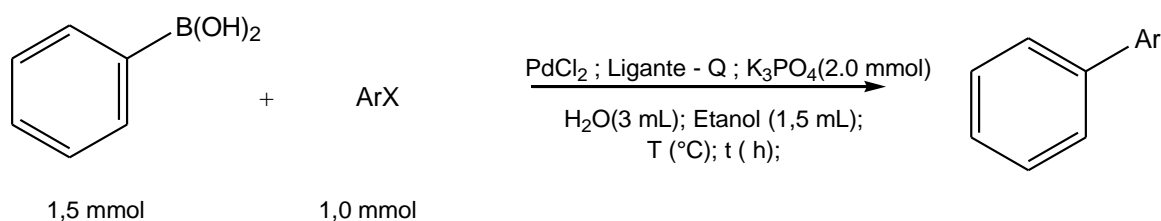
#### 4.4.6 Paládio e ligantes Amida

As amidas fazem parte de uma importante classe de compostos orgânicos que são utilizados em muitas sínteses de laboratório e como intermediários industriais na preparação de medicamentos e outros derivados. Assim apresentam grande aplicação na área biológica,<sup>51</sup> na constituição do nylon que é uma poliamida muito importante dentre os polímeros.<sup>49</sup> Recentemente estes compostos tem sido utilizados em sistema catalítico, onde estas amidas e bis amidas são utilizadas como ligantes junto ao paládio.<sup>35</sup>

Chen e colaboradores (2011) propõem um sistema catalítico baseado em um ligante do tipo amida derivado da prolina, de baixo custo e estável ao ar e a umidade. O sistema é constituído por PdCl<sub>2</sub> como fonte de paládio, ligante do tipo amida (Figura 14), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> sendo a base utilizada em um sistema reacional mantido a 80 °C durante 1 hora em H<sub>2</sub>O/Etanol (1:2 v/v), sob condições aeróbias, conforme o Esquema 12.<sup>35</sup>



**Figura 14** - Ligante amida sintetizado por Chen e colaboradores.<sup>35</sup>



**Esquema 12** – Reação catalítica proposta por Chen e colaboradores.<sup>35</sup>

**Tabela 9** - Resultados obtidos por Chen e colaboradores para o acoplamento Suzuki de haletos de arila.<sup>35</sup>

Reação	ArX	PdCl <sub>2</sub> (mol%)	T(°C)	t(h)	Rendimento(%)
1	BrC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	0,01	80	1	98
2	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe	0,01	80	1	97
3	3-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OMe	0,01	80	1	97
4	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me	0,01	80	1	98
5	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Me	0,01	80	1	94
6	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CF <sub>3</sub>	0,01	80	1	98
7	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	0,01	80	1	98
8	2-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	0,01	80	1	92
9	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COMe	0,01	80	1	97
10	4-BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CHO	0,01	80	1	96
11	2-Bromo-m-xileno	0,01	90	1	89
12	3-Bromopiridina	0,01	90	6	81
13	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	0,5	90	20	52
14	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CF <sub>3</sub>	0,5	90	20	39

Condições Reacionais: Ligante: PdCl<sub>2</sub> (2:1); haleto de arila (1,0 mmol); ácido fenilborônico(1,5 mmol); K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>(2,0 mmol); H<sub>2</sub>O(3 mL); etanol(1,5 mL).

Como pode ser visto a partir da Tabela 9 (reações 1-11), diversos brometos de arila com grupo rico ou deficiente de elétrons foram convertidos de forma eficiente para os produtos de interesse em 1 h de reação. Apesar do maior impedimento apresentado nos substratos 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me, 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub> e 2-bromo-m-xileno (reações 5, 8, 11), o rendimento para os produtos desejados foram obtidos na faixa de 89% a 94%. O acoplamento de ácido fenilborônico com brometo de heteroarila, como 3-bromopiridina (reação 12) também foi investigado. O produto alvo foi também obtido com bom rendimento (81%) quando a temperatura da reação foi elevada a 90°C e o tempo foi prolongado a 6 h. As reações com cloreto de arila ativado, como 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub> e 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CF<sub>3</sub> (reações 13 e 14) foram realizadas com 0,5 mol% de catalisador, mas o rendimento foi de apenas 52% e 39% mesmo com uma quantidade superior de paládio e condições reacionais mais drásticas.

Em suma, com esta revisão da literatura tornou-se possível conhecer algumas das principais etapas dos sistemas catalíticos existentes para o acoplamento Suzuki e também alguns problemas apresentados por estes sistemas. Assim, procura-se o desenvolvimento de sistemas catalíticos que operem em condições brandas e que sejam capazes de fornecer altos rendimentos, mesmo com haletos de arila desativados.

Como alguns sistemas catalíticos constituídos de ligantes nitrogenados mostraram-se eficientes para o acoplamento C-C, é importante que continue a busca por sistemas constituídos por estes ligantes. Com isso, os ligantes nitrogenados destacam-se pela sua estabilidade térmica, geralmente são insensíveis a umidade e não tóxicos, propriedades importantes para aplicações na área de catálise.<sup>35</sup>

Uma classe de ligantes nitrogenados que desperta interesse para tal aplicação são ligantes do tipo bis-amida, uma vez que são raros os trabalhos publicados que utilizam esta classe constituindo sistemas catalíticos em reações de acoplamento Suzuki.

## 5 Materiais e Métodos

### 5.1 Equipamentos

A instrumentação para o desenvolvimento do trabalho foi:

Espectrofotômetro de infravermelho com Transformada de Fourier *Shimadzu* modelo IRPrestige-21.

Espectrofotômetro UV-Visível *Shimadzu*, modelo UV-2550.

Espectrofotômetro de Ressonância Magnética Nuclear Eft-60 *Anasazi Instruments, Inc.*

Espectrofotômetro de Ressonância Magnética nuclear Varian XL 300, pertencente à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Cromatógrafo à Gás *Shimadzu*, modelo GC-2014.

Estereomicroscópio *Bel Photonics*, modelo EL 224.

Difratômetro *Bruker X8 Kappa Apex II*, pertencente à Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

## 5.2 Reagentes e Solventes

Neste tópico estão descritos todos os reagentes e solventes comerciais utilizados na execução deste trabalho, bem como a origem e o grau de pureza.

**Tabela 10 - Reagentes e solventes utilizados.**

<b>Reagente</b>	<b>Origem</b>	<b>Grau de Pureza</b>
3-Bromoanisol	Sigma-Aldrich	>98%
4-Bromoanisol	Sigma-Aldrich	99%
4-Bromobenzonitrila	Sigma-Aldrich	99%
4-Bromotolueno	Sigma-Aldrich	98%
4-Clorotolueno	Sigma-Aldrich	98%
Acetato de Etila	Synth	99,5%
Acetato de Paládio(II)	Sigma-Aldrich	99%
Ácido Sulfúrico	Synth	95-98%
Brometo de Potássio	Vetec	99%
Bromobenzeno	Vetec	98%
Cloreto de Benzoíla	Vetec	98%
Cloreto de Cálcio	Vetec	96%
Cloreto de Metileno	Synth	99,5%
Cloreto de Paládio	Vetec	Puríssimo
Éter Etílico	FMaia	98%
Etilenodiamina	Vetec	98%
Hexano	Synth	98,5%
Hidróxido de Potássio	Vetec	85%
Magnésio Metálico	Vetec	99,5%
Orto-fenilenodiamina	Merk	99,5%
Salicilato de Metila	Vetec	99%
Sódio Metálico	Vetec	99
Tolueno	Vetec	99,5%
Trietilamina	Vetec	99%
Trimetilborato	Fluka	99%
Undecano	Vetec	99%
Carbonato de potássio	Nuclear	PA
Fosfato de potássio	Stren Chemical	97%
Dioxano	Synth	98%
Tolueno	Synth	98%
Tetra-hidrofurano	Synth	98%
Hidróxido de potássio	Acros	97%
Etanol	Merk	Anidro
Éter etílico	Nuclear	99%
Metanol	Synth	98%
Trietilamina	Merk	PS



## 5.3 Métodos de Caracterização

### 5.3.1 Ponto de Fusão

A determinação dos valores de ponto de fusão para os compostos sintetizados e descritos neste trabalho foram obtidos em um aparelho Fisaton modelo 430 D. (Temperatura máxima do aparelho – 300 °C)

### 5.3.2 Cromatografia Gasosa

As análises cromatográficas foram realizadas em um cromatógrafo a gás Shimadzu GC-2014 com detector de ionização de chama (FID) equipado com uma coluna Rtx-5 (30m x 0,25mm x 0,25µm) com dimetilpolisiloxano como fase estacionária e como gás de arraste o N<sub>2</sub> (2,2 ml/min) nas seguintes condições de análise: 100 °C (1 min), seguido de aquecimento 15 °C/min até 250 °C (9 min), com pressão de H<sub>2</sub> de 100 KPa.

Para análises quantitativas em detectores do tipo ionização de chama como o equipamento utilizado, a massa de um produto é proporcional a área do pico observado no cromatograma. Baseando-se nesta proporcionalidade, a utilização do método do padrão interno permite a aplicação da seguinte equação:

$$M_i = k \times \left( \frac{A_i}{A_{\text{Padrão Interno}}} \right) \times m_{\text{Padrão Interno}} \quad (1)$$

Onde,

$M_i$  é a massa de um produto que se deseja conhecer, pois assim poderemos quantificar o produto formado e a partir deste dado, calcular conversão e rendimento.

$A_i$  é a área obtida, no cromatograma, correspondente ao produto desejado.

$A_{\text{Padrão interno}}$  é a área obtida, no cromatograma, correspondente ao padrão interno.

$m_{\text{Padrão Interno}}$  é a massa de padrão que é adicionada a amostra do produto, deve ser devidamente quantificada através de pesagem.

O valor de  $k$  está relacionado com o coeficiente de resposta do substrato ou do produto em relação ao padrão interno e pode ser calculado de maneira

teórica<sup>50</sup> (Equação 2) ou determinado experimentalmente através de curva de calibração.

$$k = \frac{\frac{n^{\circ} \text{ Carbonos efetivos no Padrão}}{M_{\text{Padrão}}}}{\frac{n^{\circ} \text{ Carbonos efetivos do Produto}}{M_{\text{Produto}}}} \quad (2)$$

O número de carbonos efetivos de uma determinada molécula é a soma do número de seus átomos, sendo cada tipo de átomo multiplicado pelo seu valor correspondente tabelado. Alguns valores tabelados são: carbono alifático e aromático, contribuição igual a 1,0; carbono olefínico, contribuição igual a 0,95; oxigênio de éter, contribuição igual a -1,0; oxigênio de álcool primário, contribuição igual a -0,6.

Exemplo para o 4-metilbifenila:

Número de carbonos efetivos do 4-metilbifenila = (13 x 1,0) = 13

Massa Molar 4-metilbifenila = 168 g/mol

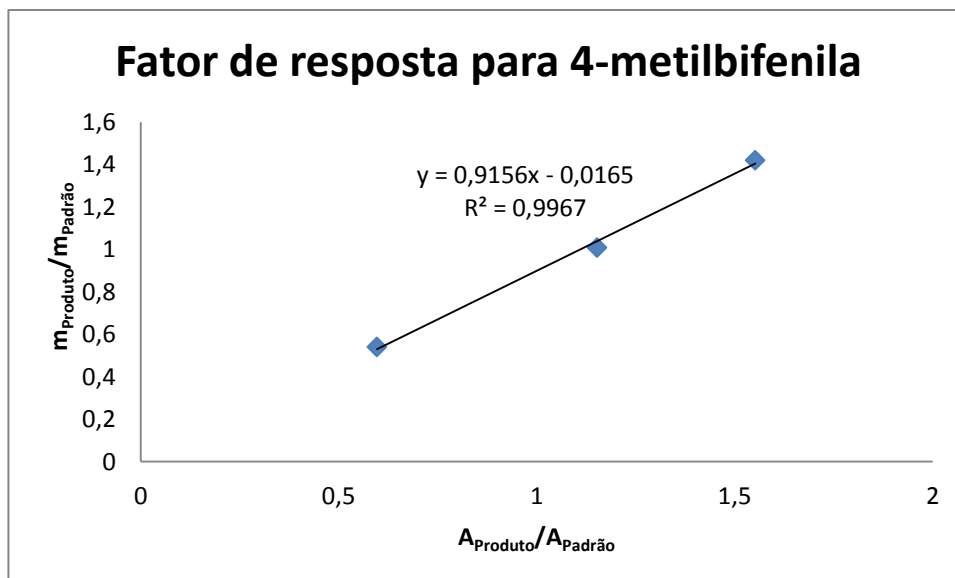
Número de carbonos efetivos do undecano = (11 x 1,0) = 11

Massa molar undecano = 156 g/mol

$k_{4\text{-metilbifenila}} = 0,91$

Determinação experimental do fator de resposta (k):

Foram preparadas três amostras com concentrações diferentes e massas conhecidas do 4-metilbifenila ( $m_{\text{Produto}}$ ) e do undecano ( $m_{\text{Padrão}}$ ). Através da análise cromatográfica, foi possível conhecer o valor das áreas do produto ( $A_{\text{Produto}}$ ) e do undecano ( $A_{\text{Padrão}}$ ). Com os valores das áreas do produto e do padrão interno, traçou-se um gráfico relacionando a grandeza ( $m_{\text{Produto}}/m_{\text{Padrão}}$ ) na ordenada vs. A grandeza ( $A_{\text{Produto}}/A_{\text{Padrão}}$ ) na abcissa, afim de determinar o coeficiente angular da reta, que é o fator de resposta experimental:



**Figura 15** - Gráfico para obtenção do fator de resposta para o 4-metilbifenila.

Então para o 4-metilbifenila:  $k = 0,91$

Uma vez obtidos os fatores de resposta de interesse, quantifica-se os substratos e produtos através da equação 1.

Finalmente, a conversão do substrato e os rendimentos dos produtos podem ser calculados:

$$\text{Conversão (\%)} = \frac{(\text{n}^\circ \text{ de mols do subst. iniciais} - \text{n}^\circ \text{ de mols de subst. no final da reação})}{\text{n}^\circ \text{ de mols iniciais de substrato}} \times 100 \quad (3)$$

$$\text{Rendimento (\%)} = \frac{\text{n}^\circ \text{ de mols formados de produto}}{\text{n}^\circ \text{ de mols formados de produto correspondente ao consumo total de substrato}} \times 100 \quad (4)$$

### 5.3.3 Cromatografia Gasosa acoplada a detector de Massas – GC-MS

A técnica de cromatografia gasosa acoplada a detector de massas tem como principal característica a combinação de técnicas de separação (cromatografia) e de caracterização (espectrometria).

A técnica acoplada de cromatografia gasosa e espectrometria de massas foi utilizada para caracterização de diversas bifenilas sintetizadas no presente trabalho.

As análises foram realizadas em um sistema cromatográfico GCMS-QP2010Plus - Shimadzu, equipado com injetor split/splitless acoplado com

detector de massas. Temperaturas de operação do detector: interface, 280 °C e fonte a 250 °C. Detecção no modo *full scan* com varredura  $m/z$  30 até  $m/z$  250, em um tempo de varredura de 0,2 segundos. O modo de ionização utilizado é o impacto de elétrons a 70 eV. As condições de operação do cromatógrafo foram: injetor, 250 °C; coluna, 100 °C (temperatura inicial, 1 min) seguido de gradiente de 15 °C/min até 250 °C, permanecendo por 4 min; pressão de 96,5 kPa; velocidade linear média, 42 cm/s; volume de injeção de 1 µL com razão de split de 1:50. A coluna utilizada foi Rtx-5 Crossbond 5% difenil 95% dimetil polisiloxano (30 m x 0,25 mm x 0,25 µm, Restek).

#### **5.3.4 Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear**

A espectrometria de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foram realizadas nos espectrômetros Eft-60 *Anasazi Instruments, Inc.* e Varian XL300. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) tendo como referência o tetrametilsilano ( $\text{H}^1$ ,  $\delta=0$ ). Foram utilizados  $\text{CDCl}_3$  e DMSO- $d_6$  como solventes deuterados. Os espectros foram editados utilizando o software MestreC 4.9.9.6.

#### **5.3.5 Espectroscopia no Infravermelho**

A espectroscopia no infravermelho (IV) foi realizada no equipamento Shimadzu IRPrestige-21, utilizando pastilhas de KBr, no intervalo de 4000-650  $\text{cm}^{-1}$ .

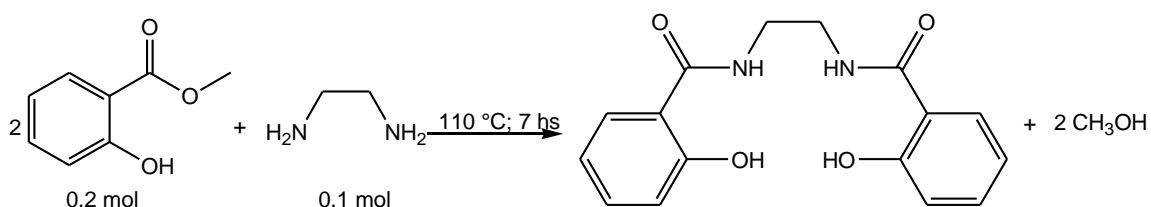
#### **5.3.6 Difração de raios-X em monocristal**

Para elucidação da estrutura do ligante **2** foi utilizado o método de difração de raios-X em monocristal, onde os dados de difração foram coletados à temperatura ambiente, através do Difratorômetro Bruker X8 Kappa Apex II, pertencente a Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

## 5.4 Síntese dos ligantes bis-amidas

Os ligantes bis-amidas simétricos, foram obtidos a partir dos ésteres e cloretos de ácidos e derivados da etilenodiamina e *orto*-fenilenodiamina.

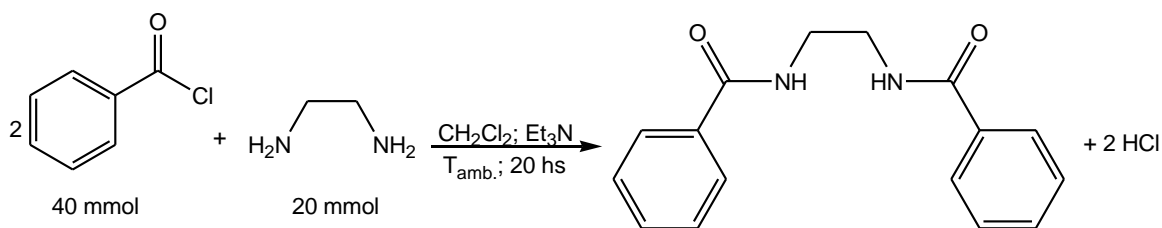
### 5.4.1 Síntese do ligante 1,2-bis(2-hidroxibenzamida)etano<sup>51</sup>



**Esquema 13** - Esquema de reação utilizado na síntese do ligante 1,2-bis(2-hidroxibenzamida)etano.

Para a síntese deste composto foi utilizado salicilato de metila (0,2 mol, 25,7 mL) juntamente com etilenodiamina (0,1 mol, 6,6 mL), sob agitação magnética constante, mantidos a 110 °C em sistema com refluxo por 7 horas (Esquema 13). Foi feita extração orgânica do composto utilizando acetato de etila (3 x de 30 mL). A fase orgânica foi seca com CaCl<sub>2</sub> anidro, e após filtração, o produto foi seco a vácuo. A purificação foi realizada por cristalização utilizando hexano. Ao final foi obtido um precipitado de cor amarelo claro que foi caracterizado por ponto de fusão, espectroscopia no infravermelho (IV), e ressonância magnética nuclear de hidrogênio.

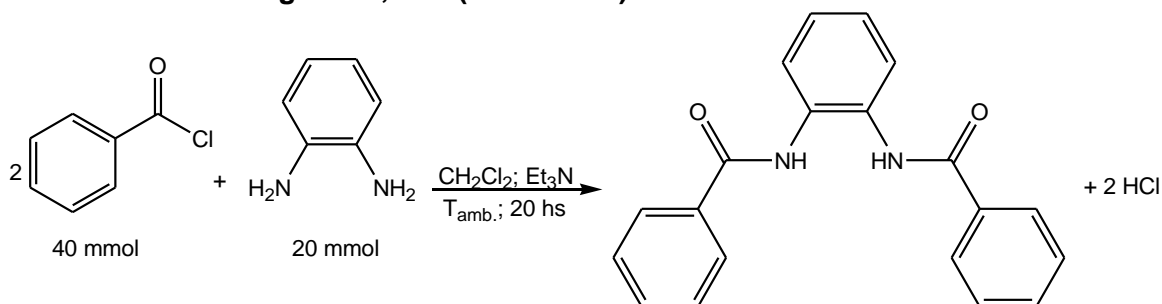
#### 5.4.2 Síntese do ligante 1,2-bis (benzamida)etano<sup>52</sup>



**Esquema 14** -Esquema de reação utilizado na síntese do ligante 1,2-bis(benzamida)etano.

Para a síntese deste composto foi utilizado cloreto de benzoíla (40 mmol, 4,6 mL) e trietilamina (50 mmol, 7 mL) juntamente com etilenodiamina (20 mmol, 1,3 mL) e cloreto de metileno (60 mL) como solvente, sob agitação magnética constante, mantidos a temperatura ambiente por 20 horas (Esquema 14). Foi feita uma filtração, seguida de lavagem com éter etílico (2 x 40 mL) e o produto foi seco a vácuo. Ao final foi obtido um precipitado de cor branca que foi caracterizado por ponto de fusão, espectroscopia no infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de hidrogênio e difração de raios-X em monocristal.

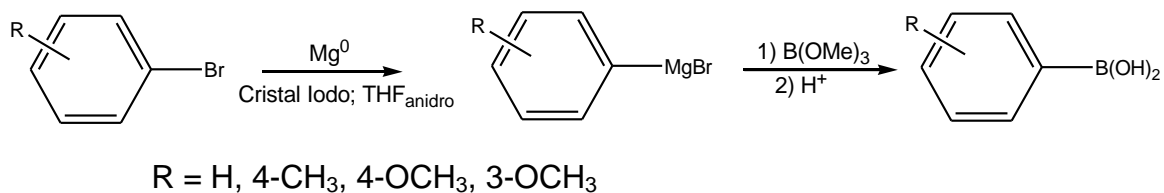
#### 5.4.3 Síntese do ligante 1,2-bis(benzamida)benzeno<sup>52</sup>



**Esquema 15** - Esquema de reação utilizado na síntese do ligante 1,2-bis(benzamida)benzeno.

Para a síntese deste composto foi utilizado cloreto de benzoíla (40 mmol, 4,6 mL) e trietilamina (50 mmol, 7 mL) juntamente com *orto*-fenilenodiamina (20 mmol, 2,16 g) e cloreto de metileno (60 mL) como solvente, sob agitação magnética constante, mantidos a temperatura ambiente por 20 horas (Esquema 15). Foi feita uma filtração, seguida de lavagem com éter etílico (2 x 40 mL) e o produto foi seco a vácuo. Ao final foi obtido um precipitado de cor branca que será caracterizado por ponto de fusão, espectroscopia no infravermelho (IV).

## 5.5 Síntese dos Ácidos Arilborônicos<sup>53</sup>



**Esquema 16** - Síntese de Ácidos Arilborônicos.

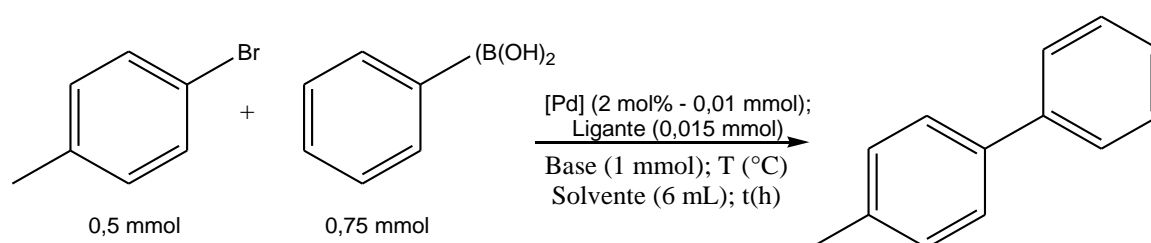
Em um balão de 500 mL foi adicionado o haleto de arila desejado (100 mmol), magnésio em raspas (110 mmol, 2,64 g), um pequeno cristal de iodo e 100 ml de THF anidro. Ao balão foi acoplado um condensador, e o sistema foi mantido sob argônio. Deixou-se reagir até que não houvesse mais consumo de magnésio. Esta solução de reagente de Grignard foi adicionada gota a gota ao trimetilborato (110 mmol, 17 mL) dissolvido em 100 ml de THF anidro, previamente resfriado e sob atmosfera de argônio. Após a adição, deixou-se a mistura atingir lentamente a temperatura ambiente, permanecendo sob agitação magnética constante por 16 horas. Após esse tempo, adicionou-se uma solução de ácido sulfúrico a 10% até a mistura atingir pH entre 1 e 3, e então foi realizado um tratamento desta reação a fim de purificar o ácido arilborônico.

*Tratamento da reação:* O THF foi removido em rotaevaporador. A seguir foi adicionada uma solução de KOH 10% até que o pH ficasse entre 12 e 13 e precipitasse o  $\text{Mg(OH)}_2$ . O metanol formado foi retirado em rotaevaporador seguido de filtração. Em seguida, o filtrado foi acidificado usando uma solução de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  10% até alcançar pH igual a 2 ou 3 e o sistema foi aquecido até reduzir o volume em aproximadamente 200 mL. Após resfriamento, ocorreu a cristalização do ácido arilborônico que foi filtrado e seco. A fim de aumentar o grau de pureza o sólido foi dissolvido em éter etílico e realizada uma extração com água para retirar o sal. Os produtos foram analisados por ponto de fusão.

## 5.6 Estudos da reação catalítica de Suzuki

As reações de estudo do sistema catalítico foram executadas utilizando a linha de vácuo-argônio com o objetivo de excluir o oxigênio e a umidade do sistema reacional. Os solventes foram desaerados ou secos, e foram mantidos sob argônio até a utilização. No entanto, foram avaliadas reações com solventes sem tratamento prévio e ausência de atmosfera inerte, e evidenciaram que não há necessidade de se manter estas condições reacionais.

### 5.6.1 Otimização da reação de Suzuki utilizando precursores de paládio junto à ligantes bis-amida



**Esquema 17** – Modelo utilizado para otimizar a reação de acoplamento Suzuki.

Os testes com os diferentes ligantes bis-amida e precursores de paládio foram realizados em vidraria do tipo Schlenk com selo de teflon, sob atmosfera de argônio. A reação escolhida para os testes de otimização foi o acoplamento entre o ácido fenilborônico e o 4-bromotolueno (Esquema 17). Ao Schlenk com atmosfera de argônio, foram adicionados primeiramente os reagentes sólidos [ácido fenilborônico (0,75 mmol); 4-bromotolueno (0,5 mmol); base (1 mmol); precursor catalítico (2 mol% - 0,01 mmol); ligante bis-amida (0,015 mmol)]. Em seguida, foram adicionados os líquidos [solvente (tolueno, THF, Dioxano, Acetonitrila, Etanol, DMF, MeOH) (6 mL) e undecano (10  $\mu$ L)], sendo o undecano o padrão interno utilizado para a quantificação através de cromatografia gasosa. Deixou-se reagir à temperatura desejada, sob agitação, e ao final da reação foi possível calcular a conversão e o rendimento por cromatografia gasosa.



### 5.6.2 Síntese de bifenilas a partir de haletos de arila catalisada por paládio

A síntese de moléculas do tipo bifenila foi realizada utilizando vidrarias tipo Schlenk com selo de teflon, porém sob condições de atmosfera ambiente. Ao reator, foram adicionados primeiramente, os reagentes sólidos. Ácido arilborônico (1,5 mmol);  $K_2CO_3$  (2 mmol); haleto de arila (1 mmol);  $PdCl_2$  (2 mol% - 0,02 mmol); ligante bis-amida **1** (0,03 mmol). Em seguida, foi adicionado o solvente MeOH (6 mL) através de uma seringa. Deixou-se reagir a 50 °C, sob agitação, e ao final de 1 hora foi possível calcular o rendimento, isolando-se o produto desejado.

Os produtos da reação foram isolados com o seguinte procedimento: O conteúdo do tubo de Schlenk foi transferido para um funil de separação de 50 mL, extraído 3 vezes com 15 mL de éter etílico. Lavou-se 2 vezes com 5 mL de solução aquosa de NaOH 10%, 2 vezes com 5 mL de solução saturada de NaCl e 2 vezes com 5 mL de água. A fase etérea foi seca com  $CaCl_2$  anidro e o éter foi evaporado sob vácuo, resultando no produto desejado com elevada pureza. As caracterizações foram feitas por RMN de  $^1H$ ,  $^{13}C$  e CG-MS.

## 6 Resultados e Discussão

Basedo na possibilidade dos compostos nitrogenados do tipo bis-amida serem potenciais ligantes em sistemas catalíticos utilizados nas reações de acoplamento entre ácidos fenilborônicos e haletos de arila, testou-se estes 3 ligantes bis-amida neste trabalho (Figura 16).

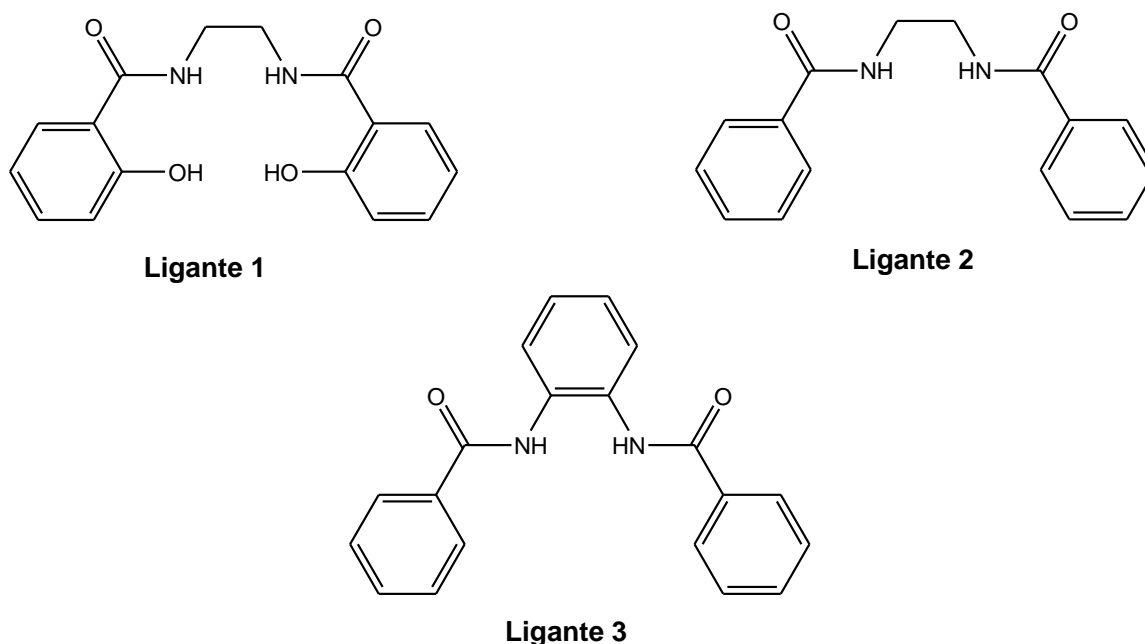
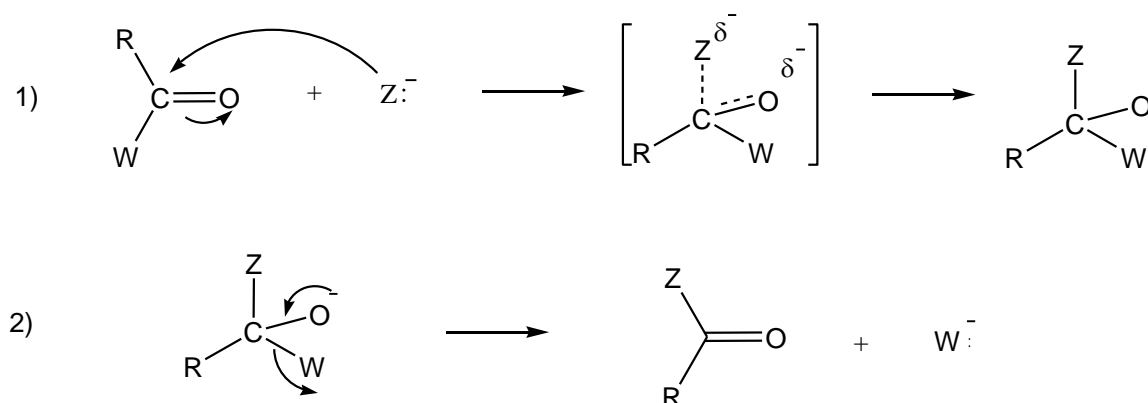


Figura 16 - Estrutura dos ligantes testados no sistema catalítico.

A reação para síntese dos ligantes é uma reação de substituição nucleofílica no grupo acila característica dos derivados de ácidos carboxílicos. Essas reações ocorrem no carbono deficiente em elétrons da carbonila e a reação se processa em duas etapas (Esquema 18)<sup>54</sup>.

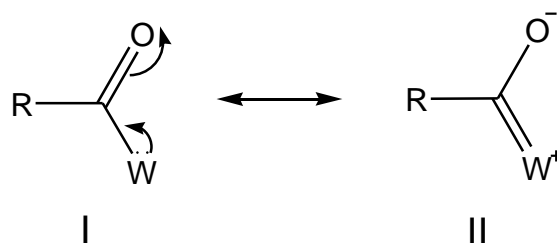


Esquema 18 - Etapas do mecanismo geral da reação de substituição nucleofílica no grupo acila.

A velocidade da reação é normalmente uma função da basicidade do grupo de saída e de efeitos eletrônicos. O aumento da basicidade do grupo de saída corresponde a um decréscimo de reatividade de derivado de ácido carboxílico. Como o íon cloreto é a base mais fraca, os cloretos de ácidos são os derivados mais reativos. Em geral, a ordem de reatividade dos derivados de ácido carboxílico é a seguinte:

Cloreto de ácido > tioésteres > anidridos de ácidos > ésteres > amidas

Os efeitos de ressonância também são importantes, uma vez que todos os derivados de ácido carboxílico possuem um átomo com par de elétrons livres adjacente à carbonila. Assim, as seguintes formas de ressonância são importantes, conforme mostrado na Figura 17.



**Figura 17** - Estrutura geral de ressonância

A reatividade do substrato será tanto maior quanto menor for a contribuição da estrutura II.

Cloretos de ácidos sofrem menor influência deste tipo de ressonância porque o entrosamento entre orbitais de tamanhos diferentes (orbital 2p do carbono com o orbital 3p do cloro) não é tão efetivo. Desta forma, cloretos de ácido são menos estabilizados, e portanto, mais reativos.

## 6.1 Caracterização dos ligantes bis-amida

O ligante **1** apresentado na Figura 16 é derivado da etilenodiamina e do salicilato de metila, conforme descrito no tópico 5.4.1, sendo obtida uma massa final de 23,1 gramas (rendimento de 77%).

O sólido amarelado obtido após purificação apresentou ponto de fusão no intervalo de 180 °C a 182 °C (184 °C).<sup>55</sup>

A análise de RMN<sup>1</sup>H do ligante **1** foi realizada em DMSO-d<sub>6</sub> e apresentou os 4 H relativo ao grupo etano na forma de singlete em 3,5 ppm, De acordo com o espectro a integral do multiplete fornece uma área proporcional a 5 H, no entanto, este fato é justificado pela presença de H relativo ao DMSO ser identificado neste mesmo valor de deslocamento químico.

O espectro apresenta também um sinal em 2,5 ppm que pode ser atribuído a água contida no solvente utilizado. Os hidrogênios aromáticos apresentam-se como multipletes na região entre 6,83 – 7,91 ppm (Anexo 3). Os hidrogênios relativos a NH apresentam-se na forma de singlete em 8,95 ppm, e os hidrogênios relativos a OH apresentam-se em 12,5 ppm como singlete. Desta forma os dados obtidos para a análise de RMN <sup>1</sup>H do ligante **1** estão de acordo com a literatura.<sup>52</sup>

A análise de IV do ligante **1** foi realizada em pastilhas de KBr e apresentou uma banda em 3392,79 cm<sup>-1</sup> relativo a ligação NH, e uma banda em 1641,42 cm<sup>-1</sup> atribuído a ligação C=O. Estas bandas estão de acordo com os valores relatados pela literatura.<sup>52</sup> O espectro apresenta também uma banda em 3061,03 cm<sup>-1</sup> atribuída a ligação C<sub>aromat.</sub>-H, e uma banda em 2954,95 cm<sup>-1</sup> relativa a ligação C<sub>alifát.</sub>-H. Foram atribuídas também as seguintes bandas:  $\nu_{axial(C=C)}$  – 1589,34; 1492,90;  $\nu_{ang.(N-H)}$  – 1546,91;  $\nu_{axial(C-N)}$  – 1296;  $\nu_{ang.(O-H)}$  – 1251,80.

O ligante **2** é obtido a partir da etilenodiamina e cloreto de benzoíla, de acordo com o procedimento descrito no tópico 5.4.2, sendo obtida uma massa de 3,9 gramas. (rendimento de 73%)

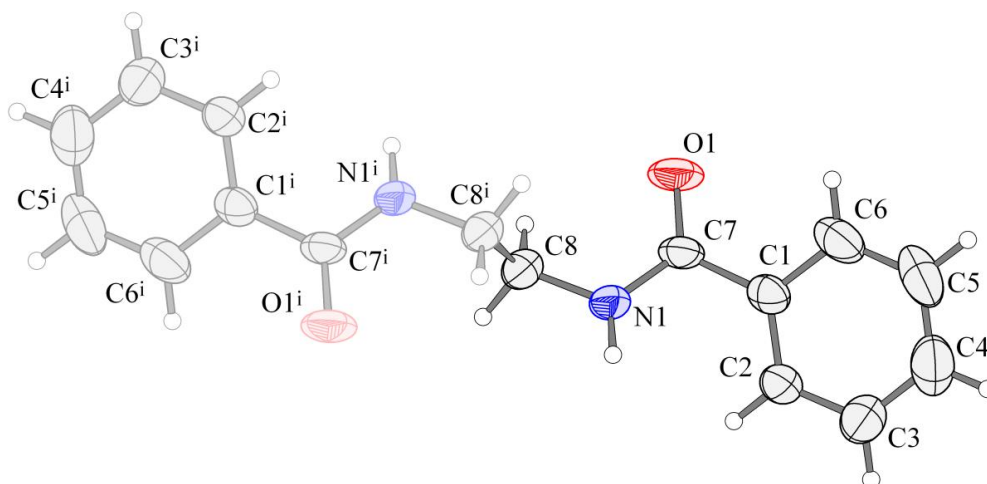
O sólido branco obtido após purificação tem ponto de fusão no intervalo de 259 a 261 °C (251 – 252 °C)<sup>56</sup>.

A análise de RMN  $^1\text{H}$  do ligante **2** foi realizada em  $\text{DMSO-d}_6$  e apresentou os 4 H relativo ao grupo etano na forma de singlete em 3,4 ppm. De acordo com o espectro, a integral do multiplete fornece uma área proporcional a 7,66 hidrogênios no intervalo de 3,40 – 3,57 ppm, e isto pode ser explicado pela presença de H do DMSO que apresentam-se nesta faixa de deslocamento químico.

A análise de RMN de hidrogênio mostra que tanto para o ligante **1**, quanto para o ligante **2** há a presença de água no solvente deuterado, onde seus hidrogênios apresentam-se em torno de 2,5 ppm. Os hidrogênios aromáticos apresentam-se como multipletes na região entre 7,49 – 8,01 ppm e os hidrogênios relativos a NH apresentam-se em 8,64 ppm. Desta forma os dados obtidos para a análise de RMN  $^1\text{H}$  do ligante **2** estão de acordo com a literatura.<sup>57a</sup>

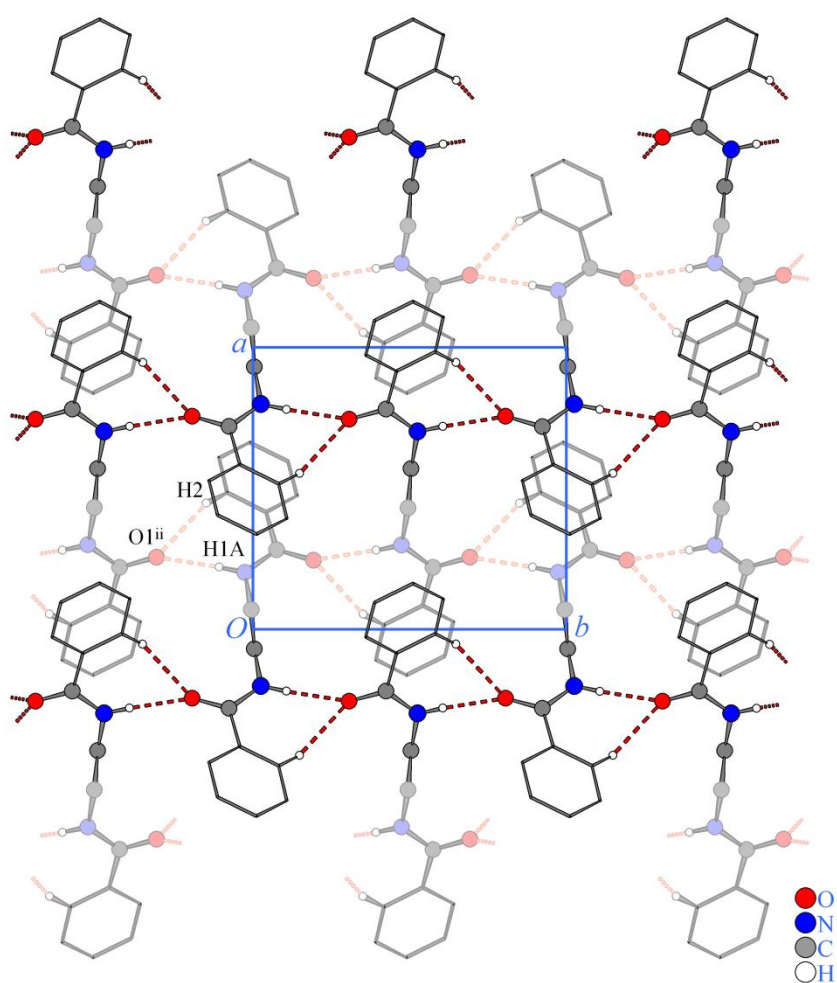
A análise de IV do ligante **2** foi realizada em pastilhas de KBr e apresentou um estiramento em  $3296,35\text{ cm}^{-1}$  relativo a ligação NH, e uma banda em  $1632\text{ cm}^{-1}$  atribuído a ligação C=O. Estas bandas estão de acordo com os valores relatados pela literatura.<sup>57</sup> O espectro apresenta também uma banda em  $3062,96\text{ cm}^{-1}$  atribuída a ligação  $\text{C}_{\text{aromat.}}\text{-H}$ , e uma banda em  $2960\text{ cm}^{-1}$  relativa a ligação  $\text{C}_{\text{alif.}}\text{-H}$ . Foram atribuídas também as seguintes bandas:  $\nu_{\text{axial(C=C)}} - 1602,85$ ;  $1560$ ;  $\nu_{\text{ang.(N-H)}} - 1556,55$ ;  $\nu_{\text{axial(C-N)}} - 1294,24$ .

A estrutura do ligante **2** foi resolvida por análise de difração de raios-X, e sua estrutura é apresentada na Figura 18.



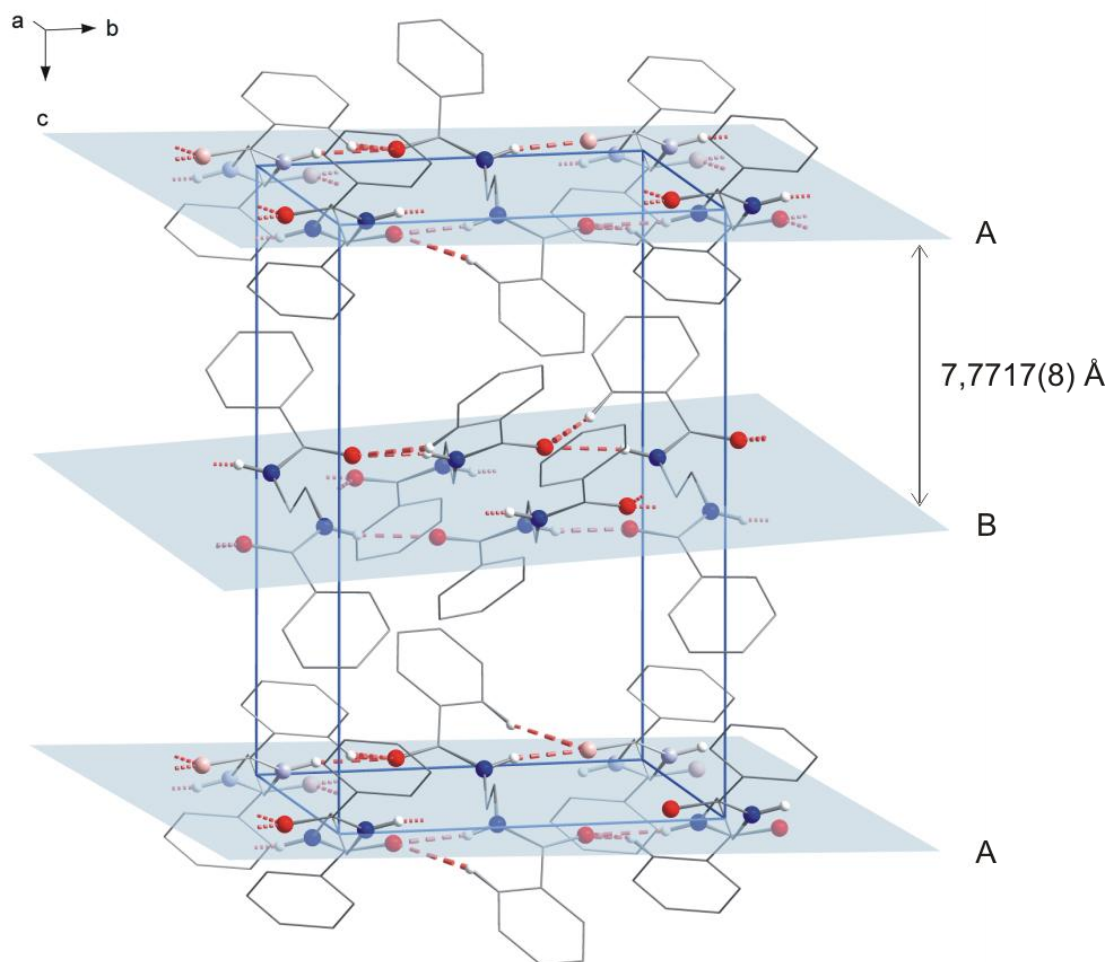
**Figura 18** - Projeção molecular mostrando a unidade assimétrica representada em cores escuras. Códigos de simetria: (i)-x,-y,-z.

A unidade assimétrica na estrutura do cristal é composto de meia molécula, que é completada por meio de centro de inversão localizado no ponto médio da ligação C-C do grupo etano. A Figura 19 ilustra as interações de hidrogênio clássicas e não-clássicas observadas na direção [010] com distâncias de 2,367 Å ( $O1^{ii} \cdots H2-C2$ ) e 2,019 Å ( $O1^{ii} \cdots H1A-N1$ ). Como mostrado na Figura, estas interações são bifurcadas formando anéis de sete membros, o que pode contribuir para a estabilidade do estado sólido.



**Figura 19** – Diagrama de empacotamento vista na direção cristalográfica [001] que mostra a rede formada pelas interações ligação de hidrogênio. Os grupos fenila são representadas por linhas cinza e alguns átomos de hidrogênio foram omitidos para maior clareza. Código de simetria:  $(^{ii})-x + 1/2, y-1/2, z$ .

As camadas 2D são empilhadas paralelamente à direção [001] exibindo um espaço entre as camadas de cerca de 7,77 Å, o que representa metade do comprimento do eixo cristalográfico  $c$  (15,5434 Å) (Figura 20).



**Figura 20** - Projeção para visualização das camadas ao longo do eixo cristalográfico  $c$ .

Seus dados cristalográficos são apresentados na Tabela 11.

**Tabela 11** - Dados da coleta de intensidade e o do refinamento da estrutura cristalina/molecular do ligante 1,2-bis(benzamida)etano.

Nome	1,2-bis(benzamida)etano	
Fórmula Empírica	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	
Massa Molecular(g/mol)	268,31	
Temperatura	293 K	
Comprimento de onda	Mo K $\alpha$ (0,71073 Å)	
Sistema cristalino	Ortorrômbico	
Grupo espacial	Pbca	
Parâmetros de cela	$a = 8,9640 (9) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 9,9677 (9) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
	$c = 15,5434 (15) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volume	1388,8 (2) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Densidade (calculada)	1,283 Mg/m <sup>3</sup>	
Coefficiente de absorção	0,086 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	568	
Dimensões do cristal	0,73 x 0,16 x 0,14 mm <sup>3</sup>	
Cor do cristal	Marrom-avermelhado	
Intervalos de $\theta$ para a coleta de dados	$2,6^\circ \leq 2\theta \leq 28,4^\circ$	
Limites de índices de Miller	$-11 \leq h \leq 11$	
	$-13 \leq k \leq 13$	
	$-20 \leq l \leq 2$	
Reflexões coletadas	26942	
Reflexões independentes	1708 [R <sub>int</sub> =0,0346]	
Reflexões observadas $I > 2\sigma(I)$	1160	
Métodos de refinamento	Matriz completa, pelo método dos mínimos quadrados na F <sup>2</sup>	
S	1,15	
Índices R para os dados $I > 2\sigma(I)$	R <sub>1</sub> =0,0751 e wR <sub>2</sub> =0,2403	
Índice R para todos os dados	R <sub>1</sub> =0,1078 e wR <sub>2</sub> =0,3000	
Densidade eletrônica Residual Máxima e Mínima	0,323 e - 0,335 Å <sup>-3</sup>	

Foram obtidos diversos monocristais na forma de agulha do ligante 1,2-bis(benzamida)etano em um ensaio de cristalização constituído de mistura de acetato de etila:DMF, na proporção volumétrica de 1:1, após aproximadamente 40 dias da realização do ensaio. O cristal analisado apresentou as seguintes



dimensões (0,73mm x 0,16mm x 0,14 mm). A coleta de dados foi realizada a temperatura de 20 °C, e a estrutura apresenta sistema cristalino ortorrômbico (caracteriza-se por três eixos cristalográficos mutuamente perpendiculares, mas cada um com um comprimento). O comprimento destes eixos que definem a cela unitária do sistema ortorrômbico são respectivamente  $a = 8,9640$  (9) Å,  $b = 9,9677$  (9) Å e  $c = 15,5434$  (15) Å perpendiculares entre si, tendo assim 4 unidades assimétricas na cela unitária ( $Z = 4$ ).

Um total de 26942 reflexões foram coletadas no intervalo de  $2,6^\circ \leq 2\theta \leq 28,4^\circ$ , das quais 1708 eram independentes, e 1160 foram observadas com ( $I > 2\sigma(I)$ ). Para maior detalhamento da estrutura cristalina do ligante 1,2-bis(benzamida)etano, o anexo 1 apresenta os ângulos e comprimentos das ligações presentes na estrutura.

O ligante **3** proposto é sintetizado utilizando-se *orto*-fenilenodiamina e cloreto de benzoíla de acordo com o procedimento descrito no tópico 5.4.3, obtendo-se uma massa de 4,23 gramas (rendimento de 67%).

O sólido branco obtido após purificação tem ponto de fusão superior a 300 °C. (308 – 310 °C)<sup>58</sup>.

A análise de IV do ligante **3** foi realizada em pastilhas de KBr e apresentou um estiramento em  $3271\text{ cm}^{-1}$  relativo a ligação NH, e uma banda em  $1656\text{ cm}^{-1}$  atribuído a ligação C=O. O espectro apresenta também uma banda em  $3055\text{ cm}^{-1}$  atribuída a ligação  $C_{\text{aromat.}}\text{-H}$ , e uma banda em  $3007\text{ cm}^{-1}$  relativa a ligação  $C_{\text{alif.}}\text{-H}$ .

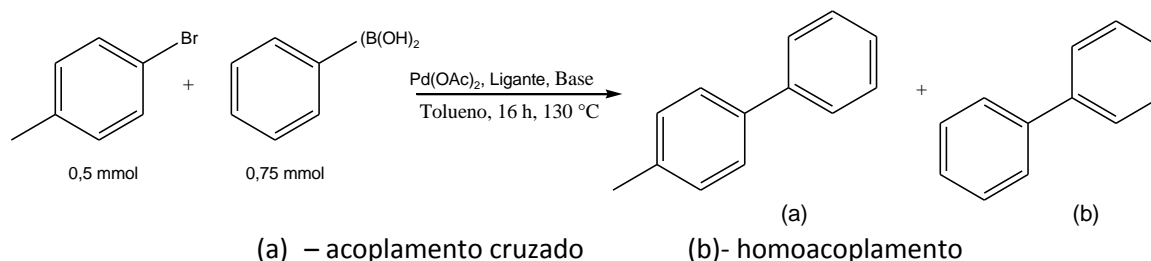
Foram atribuídas também as seguintes bandas:  $\nu_{\text{axial(C=C)}} - 1599, 1496$ ;  $\nu_{\text{ang.(N-H)}} - 1527$ ;  $\nu_{\text{axial(C-N)}} - 1311$ .

Não foi possível caracterizar o ligante **3** por ressonância magnética nuclear de hidrogênio por problemas de solubilidade, uma vez que o composto não é solúvel em nenhum dos solventes deuterados disponíveis no laboratório ( $\text{CDCl}_3$ , DMSO- $d_6$ ,  $\text{D}_2\text{O}$ ).

Desta forma, estes 3 ligantes bis-amida foram testados nas reações de acoplamento Suzuki, sendo utilizados como ligantes junto a precursores de paládio.

## 6.2 Estudo do sistema catalítico

Inicialmente, nos estudos de otimização foram testados os 3 ligantes bis-amida junto ao  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  como precursor catalítico, para o acoplamento entre o 4-bromotolueno e ácido fenilborônico (Esquema 19), usando como base  $\text{K}_3\text{PO}_4$  e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e como solvente tolueno de acordo com o procedimento descrito no tópico 5.6.1. A escolha deste modelo reacional foi efetuada a partir de trabalhos que serviram de suporte para a pesquisa inicial.<sup>59,60,61,62</sup>



**Esquema 19** - Reação de Suzuki escolhida para iniciar o teste dos ligantes bis-amida.

**Tabela 12** – Resultados obtidos a partir da avaliação dos ligantes sintetizados e bases.

Reação	Ligante	Base	Conv. Cromat. (%)	Rend. Cromat. (%)
1	Ligante 1	$\text{K}_2\text{CO}_3$	89	86
2	Ligante 2	$\text{K}_2\text{CO}_3$	93	89
3	Ligante 3	$\text{K}_2\text{CO}_3$	69	67
4	Ligante 1	$\text{K}_3\text{PO}_4$	75	60
5	Ligante 2	$\text{K}_3\text{PO}_4$	72	62
6	Ligante 3	$\text{K}_3\text{PO}_4$	60	51
7	-	$\text{K}_2\text{CO}_3$	28	20

Condições reacionais:  $T(^{\circ}\text{C}) = 130$ ;  $t(\text{h}) = 16$ ; tolueno (6 mL); ácido fenilborônico (0,75 mmol) 4-bromotolueno (0,5 mmol); base (1 mmol);  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,01 mmol); Ligante (0,015 mmol.)

De acordo com a Tabela 12 observou-se que os ligantes **1** e **2** apresentaram maior eficiência para o acoplamento Suzuki entre o ácido fenilborônico e o 4-bromotolueno utilizando como base  $\text{K}_2\text{CO}_3$  e tolueno como solvente. Foi observado também que as reações realizadas com o ligante **3**, e na ausência de ligante levaram a baixos rendimentos. Devido aos melhores resultados iniciais, optou-se por continuar o estudo de otimização com os ligantes **1** e **2**. A Tabela 12 também mostra melhores resultados quando se utiliza o carbonato de potássio como sal inorgânico de caráter básico (reações 1, 2 e 3).

Portanto a próxima etapa foi a escolha do solvente mais adequado para a reação proposta. Os solventes estudados foram tolueno, THF, dioxano, acetonitrila, etanol, DMF e metanol, podendo ser obtidos os seguintes resultados (Tabela 13).

**Tabela 13** – Resultados obtidos para a variação do solvente e ligantes 1 e 2.

Reação	Ligante	Solvente	Conv. Cromat. (%)	Rend. Cromat. (%)
8	Ligante 1	Tolueno	89	86
9	Ligante 2	Tolueno	93	89
10	Ligante 1	THF	85	83
11	Ligante 2	THF	47	24
12	Ligante 1	Dioxano	64	25
13	Ligante 2	Dioxano	42	15
14	Ligante 1	Acetonitrila	78	68
15	Ligante 2	Acetonitrila	58	52
16	Ligante 1	Etanol	75	61
17	Ligante 2	Etanol	70	60
18	Ligante 1	DMF	56	20
19	Ligante 2	DMF	65	62
20	Ligante 1	MeOH	98	92
21	Ligante 2	MeOH	89	81
22 <sup>a</sup>	Ligante 1	Etanol/H <sub>2</sub> O	56	51
23 <sup>a</sup>	Ligante 2	Etanol/H <sub>2</sub> O	50	43

Condições reacionais: T(°C) = 130; t(h) = 16; solvente (6 mL); ácido fenilborônico (0,75 mmol); 4-bromotolueno (0,5 mmol); K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1 mmol); Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,01 mmol); Ligante (0,015 mmol) (a) – Etanol : H<sub>2</sub>O (1:1)

De acordo com as reações 8, 9, 20 e 21 da Tabela 13, verifica-se que os melhores resultados foram obtidos utilizando metanol ou tolueno como solvente, para um sistema catalítico constituído de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub> e ligantes **1** e **2**. Na literatura, encontram-se alguns sistemas catalíticos utilizando K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base e Pd(OAc)<sub>2</sub> como precursor metálico<sup>63, 64</sup>. Nos testes 22 e 23 foi testada a mistura 1:1 de EtOH e H<sub>2</sub>O, pois na literatura encontra-se um trabalho que utiliza um composto do tipo bis amida como ligante e esta mistura como solvente<sup>35</sup>. Observou-se que para o sistema proposto neste trabalho não se mostrou um bom solvente, com rendimentos inferiores a 50%.

A partir disto, foi avaliada a alteração do precursor catalítico, realizando-se as reações com cloreto de paládio (PdCl<sub>2</sub>), tendo como solvente tolueno e MeOH de acordo com a Tabela 14.

**Tabela 14** - Resultados obtidos para avaliação do precursor catalítico nos solventes metanol e tolueno.

Reação	Ligante	Precursor Catalítico	Solvente	Conv. Cromat. (%)	Rend. Cromat. (%)
24	Ligante 1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Tolueno	89	86
25	Ligante 2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	Tolueno	93	89
26	Ligante 1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	MeOH	98	92
27	Ligante 2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	MeOH	89	81
28	Ligante 1	PdCl <sub>2</sub>	Tolueno	96	89
29	Ligante 2	PdCl <sub>2</sub>	Tolueno	91	86
30	Ligante 1	PdCl <sub>2</sub>	MeOH	99	98
31	Ligante 2	PdCl <sub>2</sub>	MeOH	99	97

Condições reacionais: T(°C) = 130; t(h) = 16; solvente (6 mL); ácido fenilborônico (0,75 mmol); 4-bromotolueno (0,5 mmol); K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 mmol); Precursor Catalítico (0,01 mmol); Ligante (0,015 mmol)

A Tabela 14 avalia os precursores catalíticos Pd(OAc)<sub>2</sub> e PdCl<sub>2</sub> e a partir da análise dos resultados, observou-se que a utilização de PdCl<sub>2</sub> no sistema catalítico forneceu melhores rendimentos para o acoplamento entre o ácido fenilborônico e o 4-bromotolueno nas condições reacionais estudadas. Um fator que pode ser levado em consideração para justificar o cloreto de paládio como melhor precursor catalítico é baseado na hipótese dos grupos cloreto serem menos volumosos em relação ao grupo acetato, tornando assim o átomo de paládio com menor impedimento estérico, e facilitando a coordenação do ligante, para formar a espécie cataliticamente ativa.

A Tabela 15 apresenta as reações 32 e 33 utilizando etilenodiamina (en) como ligante no sistema catalítico. Estas reações com en foram realizadas com o objetivo de comparar a atividade do sistema catalítico constituído por etilenodiamina frente ao sistema com ligantes bis-amida propostos, uma vez que a etilenodiamina é o precursor para a síntese dos ligantes **1** e **2**.

**Tabela 15** - Avaliação da etilenodiamina como ligante no sistema catalítico.

Reação	Ligante	Solvente	Conv. Cromat. (%)	Rend. Cromat. (%)
32	En	MeOH	90	85
33	En	Tolueno	89	86

Condições reacionais: T(°C) = 130; t(h) = 16; solvente (6 mL); ácido fenilborônico (0,75 mmol); 4-bromotolueno (0,5 mmol); K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 mmol); PdCl<sub>2</sub> (0,01 mmol); Ligante (0,015 mmol)

Com isso verificou-se através das reações 32 e 33 que a temperatura de 130 °C a etilenodiamina é um eficiente ligante no sistema catalítico avaliado até o momento.

Até o momento, todo o trabalho de investigação foi em função dessas reações, com o intuito de definir o solvente e otimizar tempo e temperatura reacional e a quantidade de precursor catalítico PdCl<sub>2</sub>.

**Tabela 16** - Resultados obtidos para avaliação dos solventes metanol e tolueno à temperatura de 80 °C.

Reação	Ligante	Solvente	Conv. Cromat. (%)	Rend. Cromat. (%)
34	En	MeOH	57	39
35	Ligante 1	MeOH	100	97
36	Ligante 2	MeOH	99	96
37	En	Tolueno	45	34
38	Ligante 1	Tolueno	95	90
39	Ligante 2	Tolueno	94	86

Condições reacionais: T(°C) = 80; t(h) = 16; solvente (6 mL); ácido fenilborônico (0,75 mmol); 4-bromotolueno (0,5 mmol); K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 mmol); PdCl<sub>2</sub> (0,01 mmol); Ligante (0,015 mmol)

Foi constatado a partir da análise das reações (35, 36, 38, 39) apresentados na Tabela 16 que em ambos os solventes foram obtidos altos rendimentos mesmo realizando-se as reações à temperatura de 80 °C. Porém as reações (34 e 37) utilizando etilenodiamina como substituinte dos ligantes bis-amida sintetizados apresentaram rendimentos inferiores aos constatados na Tabela 15 (Reações 32 e 33), cuja condição de temperatura foi de 130 °C. No entanto, a partir daí nota-se que a utilização da etilenodiamina no sistema catalítico não apresentou a mesma eficiência quando comparada aos ligantes 1 e 2. Com isto, estes ligantes propostos podem ser promissores para sua utilização na forma livre, constituindo um sistema catalítico para reações de acoplamento Suzuki.

A Tabela 17 apresenta os resultados obtidos para reações de acoplamento Suzuki realizadas a temperatura ambiente em metanol, onde pode se notar que a utilização dos ligantes propostos mostrou-se eficiente para tais condições reacionais.

**Tabela 17** - Resultados obtidos para avaliação dos solventes metanol e tolueno à temperatura de 25 °C.

Reação	Ligante	Solvente	Conv. Cromat. (%)	Rend. Cromat. (%)
40	Ligante 1	MeOH	98	98
41	Ligante 2	MeOH	98	97
42	En	MeOH	38	16
43	Ligante 1	Tolueno	42	17
44	Ligante 2	Tolueno	50	25
45	En	Tolueno	36	16

Condições reacionais: T(°C) = 25; t(h) = 16; solvente (6 mL); ácido fenilborônico (0,75 mmol); 4-bromotolueno (0,5 mmol); K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 mmol); PdCl<sub>2</sub> (0,01 mmol); Ligante (0,015 mmol).

Porém as reações 42 e 45 evidenciam a ineficiência da etilenodiamina utilizada como ligante livre no sistema catalítico proposto para a reação de Suzuki em estudo. Nota-se ainda que a utilização de metanol como solvente, (Reação 40 e 41) apresentou elevados rendimentos do produto de interesse, mesmo sem utilizar aquecimento.

A partir deste panorama, a busca pelo desenvolvimento de um sistema catalítico que opere em condições brandas e capazes de fornecer altos rendimentos justifica a escolha do metanol como o apropriado entre os solventes estudados. Com isso, todo o trabalho de investigação a seguir foi realizado em função desta reação em metanol, com o intuito de otimizar o tempo reacional a temperatura e a quantidade de precursor catalítico no sistema catalítico.

A Tabela 18 ilustra as reações de Suzuki realizadas em 6 horas, para o sistema catalítico paládio/ligantes bis-amida propostos ou etilenodiamina, variando-se a temperatura reacional.

**Tabela 18** - Resultados obtidos para a avaliação da temperatura do sistema para o tempo reacional de 6h.

Reação	Ligante	Temperatura (°C)	Conv. Cromat. (%)	Rend. Cromat. (%)
46	Ligante 1	130	100	98
47	Ligante 2	130	99	97
48	En	130	56	47
49	Ligante 1	80	99	96
50	Ligante 2	80	98	95
51	En	80	45	38
52	Ligante 1	25	97	96
53	Ligante 2	25	97	97
54	En	25	34	13

Condições reacionais: t(h) = 6; MeOH (6 mL); ácido fenilborônico (0,75 mmol); 4- bromotolueno (0,5 mmol); K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 mmol); PdCl<sub>2</sub> (0,01 mmol); Ligante (0,015 mmol)

Observou-se que a diminuição de temperatura não promoveu alterações significativas no rendimento das reações, mostrando assim um promissor desempenho para o uso dos ligantes bis amida propostos nas reações de Suzuki catalisadas por cloreto de paládio. Por outro lado, reitera-se a análise feita quanto à substituição dos ligantes bis-amida pelo seu precursor etilenodiamina, (Reações 48, 51 e 54) uma vez que em condições reacionais brandas verificou-se uma significativa diminuição na quantidade de produto formado.

Estes parâmetros (temperatura e tempo) continuaram sendo avaliados com o intuito de encontrar as melhores condições reacionais (menor tempo e temperatura que forneça rendimentos elevados). Desta forma a Tabela 19 apresenta as reações 55 a 72, onde são avaliados os resultados de rendimentos obtidos para a alteração destas variáveis reacionais.

**Tabela 19** - Resultados obtidos para a avaliação da temperatura e tempo do sistema reacional.

Reação	Ligante	Temperatura (°C)	t(h)	Conv. Cromat. (%)	Rend Cromat. (%)
55	Ligante 1	80	2	99	95
56	Ligante 2	80	2	98	94
57	En	80	2	39	30
58	Ligante 1	50	4	100	98
59	Ligante 2	50	4	98	97
60	En	50	4	30	18
61	Ligante 1	50	2	100	98
62	Ligante 2	50	2	99	97
63	En	50	2	28	12
64	Ligante 1	50	1	100	98
65	Ligante 2	50	1	99	97
66	En	50	1	24	9
67	Ligante 1	50	0,5	90	85
68	Ligante 2	50	0,5	86	82
69	En	50	0,5	22	8
70	Ligante 1	25	2	97	95
71	Ligante 2	25	2	97	94
72	En	25	2	23	10

Condições reacionais; MeOH (6 mL); ácido fenilborônico (0,75 mmol); 4 -bromotolueno (0,5 mmol); K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 mmol); PdCl<sub>2</sub> (0,01 mmol); Ligante (0,015 mmol).

Analisando os resultados apresentados na Tabela 19 nota-se que os resultados são promissores mesmo quando se trata da utilização do sistema catalítico proposto sob condições reacionais brandas.

O próximo passo foi avaliar a quantidade de precursor catalítico (PdCl<sub>2</sub>) para o melhor sistema catalítico até o momento encontrado (50 °C – 1 h).

**Tabela 20** - Resultados obtidos para a avaliação da quantidade de PdCl<sub>2</sub> no sistema catalítico.

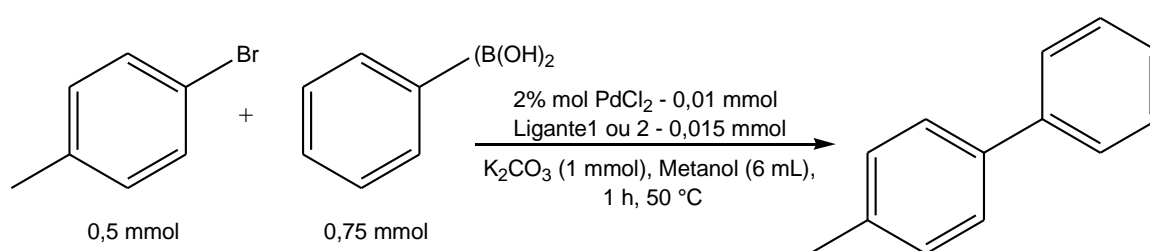
Reação	Ligante	Quantidade de PdCl <sub>2</sub> (mmol)	Conv. Cromat. (%)	Rend. Cromat. (%)
73	Ligante 1	0,01	100	98
74	Ligante 2	0,01	99	97
75	En	0,01	24	9
76	Ligante 1	0,005	90	84
77	Ligante 2	0,005	86	81
78	En	0,005	23	10

Condições reacionais: T(°C) = 50; t(h) = 1; MeOH (6 mL); ácido fenilborônico (0,75 mmol – 91,5 mg); 4-bromotolueno (0,5 mmol – 85,5 mg); K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 mmol – 138 mg); PdCl<sub>2</sub>:Ligante = 1:1,5

Os resultados obtidos na Tabela 20 evidenciaram que ao se diminuir a quantidade do precursor catalítico para 1 mol% (0,005 mmol - PdCl<sub>2</sub>) em relação ao haleto orgânico tem-se uma redução no rendimento dos produtos reacionais. A partir disso, define-se como sendo 2 mol% PdCl<sub>2</sub> em relação ao substrato o teor do precursor de paládio utilizado no sistema catalítico proposto. Portanto, o sistema otimizado foi proposto a partir da análise dos resultados obtidos na Tabela 20, que apresentam as ultimas reações estudadas para avaliar as melhores condições reacionais para o acoplamento entre o ácido fenilborônico e o 4-bromotolueno, utilizando um sistema catalítico constituído de ligantes bis-amida sintetizados.

A quantidade de ligante **1** e **2** também foi avaliada em diversas reações de acoplamento, sendo que quantidades acima da relação Pd:Ligante 1:1,5 não promovem um aumento no rendimento cromatográfico. Por outro lado, quantidades abaixo desta proporção promovem queda no rendimento reacional.

Assim após os testes de otimização apresentados, foram determinadas as melhores condições reacionais sendo 2 mol% PdCl<sub>2</sub> em relação ao haleto orgânico, a quantidade de ligante bis-amida **1** ou **2** é estabelecida pela relação Pd:Ligante 1:1,5, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base e metanol como solvente, temperatura de 50 °C e tempo 1 h, de acordo com o Esquema 20 apresentado abaixo:



**Esquema 20** - Sistema catalítico otimizado para o acoplamento Suzuki.

A escolha do sistema otimizado foram as condições reacionais citadas acima, mesmo tendo-se rendimentos elevados para as reações 58 e 59, que foram realizadas a 25 °C e tempo reacional de 2 h. O fator que justificou a escolha foi à facilidade para estabilização da temperatura reacional em 50 °C devido as condições disponíveis para desenvolver o trabalho.



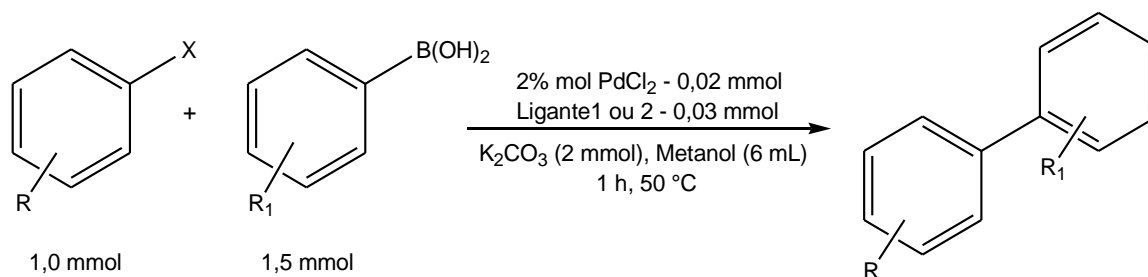
**Tabela 21** – Resultados obtidos para comparação do sistema catalítico, frente a outra classe de ligante.

Reação	Ligante	Conv. Cromat. (%)	Rend. Cromat. (%)
<b>79</b>	Ligante 1	100	98
<b>80</b>	Ligante 2	99	97
<b>81</b>	En	24	9
<b>82</b>	-	0	0

Condições reacionais: t(h) = 1; MeOH (6 mL); ácido fenilborônico (0,75 mmol); 4- bromotolueno (0,5 mmol); K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 mmol); PdCl<sub>2</sub> (0,01 mmol); Ligante (0,015 mmol)

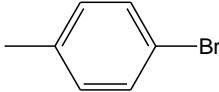
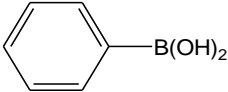
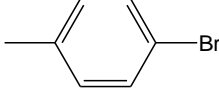
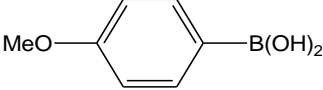
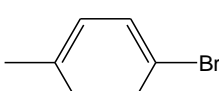
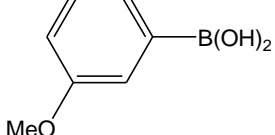
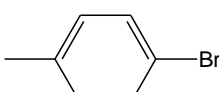
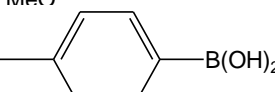
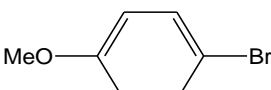
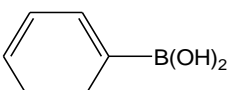
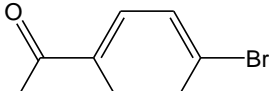
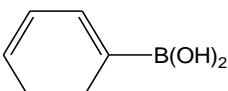
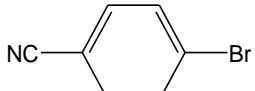
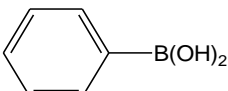
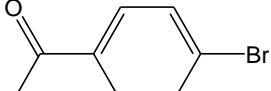
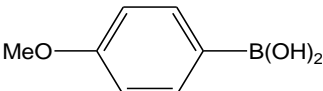

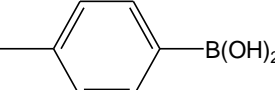
Na Tabela 21 pode ser estabelecida uma comparação entre o sistema catalítico proposto a base de ligantes **1** e **2**, com a reação na ausência destes ligantes, nas mesmas condições reacionais. A comparação é válida, uma vez que reitera a necessidade da utilização destes ligantes para obtenção de elevadores rendimentos para as condições reacionais descritas.

Tendo o sistema catalítico otimizado, foi realizado o estudo para avaliar a versatilidade deste sistema, testando diferentes haletos de arila e ácidos arilborônicos (Esquema 21).



**Esquema 21** – Sistema catalítico otimizado para o acoplamento Suzuki.

**Tabela 22** - Resultados obtidos para avaliação de diversos substituintes em brometos de arila e ácidos arilborônicos.

Reação	Haleta de Arila	Acido Arilborônico	Rendimento isolado (%)
83			85
84			89
85			81
86			80
87			90
88			92
89			94
90			95
91			90

Condições reacionais: MeOH (6 mL); ácido arilborônico (1,5 mmol); brometo de arila (1,0 mmol); K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 mmol); PdCl<sub>2</sub> (0,02 mmol); Ligante 1 (0,03 mmol.); 1h; 50 °C. \* Conversão cromatográfica de 100% para todas as reações.

A Tabela 22 mostra que os produtos de acoplamento foram obtidos com elevados rendimentos isolados para os diversos brometos de arila avaliados junto a diferentes ácidos arilborônicos. Com isso evidencia-se que o sistema proposto é simples e eficiente, além da utilização de reagentes e/ou compostos facilmente sintetizados ou encontrados comercialmente. A tabela indica também que os efeitos eletrônicos no ácido arilborônico afetam o rendimento reacional, podendo assim atribuir este efeito a uma influência na etapa de transmetalização. Isto pode ser justificado analisando os resultados obtidos nas reações 84 e 85, sugerindo desta forma que o ácido 3-metoxifenilborônico ofereceu uma menor reatividade na etapa de transmetalização, ocasionando assim em uma pequena

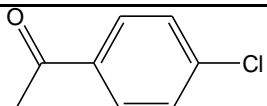
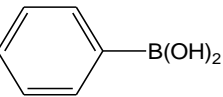
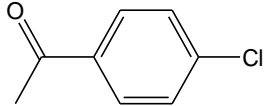
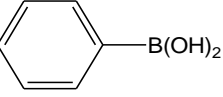
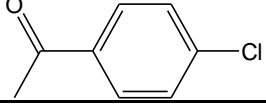
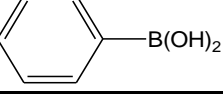
queda no rendimento da reação de acoplamento, quando comparada a reação com o ácido 4-metoxifenilborônico.

Em todas as reações realizadas no processo de avaliação do sistema catalítico para o acoplamento Suzuki, o homoacoplamento de ácido arilborônicos não ultrapassou o teor de 5%. Nestas reações, não foi identificada a redução de haletos de arila a seus respectivos hidrocarbonetos aromáticos. É importante salientar que as reações apresentadas na Tabela 22 foram realizadas sob atmosfera ambiente, e o solvente sem tratamento prévio.

Nota-se também que os rendimentos isolados foram acima de 90% para todas as reações que utilizam brometos de arila com substituintes eletroretiradores (Reações 88 –91), o que torna estes substratos mais reativos frente à etapa de adição oxidativa.

Sabendo que o sistema desenvolvido para o acoplamento Suzuki de brometos de arila e ácidos arilborônicos levou a bons rendimentos para diversos grupos funcionais, tentou-se avaliar a reação de acoplamento a partir da utilização de cloretos de arila como substrato.

**Tabela 23** – Resultados obtidos para reação entre 4-cloroacetofenona e o ácido fenilborônico.

Reação	Haletos de Arila	Ac. Arilborônico	Temperatura (°C)	Conv. Cromat. (%)	Rend. Cromat. (%)
92			50	21	10
93			80	25	16
94			130	30	26

Condições reacionais: MeOH (6 mL); ácido fenilborônico (1,5 mmol); 4-cloroacetofenona (1,0 mmol); K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 mmol); PdCl<sub>2</sub> (0,02 mmol); Ligante 1 (0,03 mmol.); 1h.

A partir da análise da reação 92 (Tabela 23), pode ser constatado que o sistema otimizado para os brometos não apresentou a mesma eficiência para cloretos de arila ativados como substrato para o acoplamento Suzuki. Mesmo com a utilização de temperaturas mais elevadas (reações 93 e 94), o sistema não apresentou bons rendimentos para o acoplamento do ácido fenilborônico

com a 4-cloroacetofenona, indicando que para estes haletos seria necessário um novo estudo de otimização do sistema catalítico.

### 6.3 Caracterização dos ácidos arilborônicos sintetizados

Os ácidos arilborônicos foram sintetizados de acordo com o procedimento experimental apresentado no tópico 5.5, e foram confirmados por ponto de fusão.

Os resultados obtidos foram comparados com as informações encontradas na MSDS (*Material Safety Data Sheet* - Ficha de Dados de Segurança de Material) dos respectivos ácidos arilborônicos. Todos os produtos são sólidos na cor branca.

<b>Ácido Fenilborônico</b>	Rendimento: 70%
pf = 219 °C – 221 °C	(216 °C – 219 °C) <sup>MSDS</sup>
<b>Ácido 4-Metilfenilborônico</b>	Rendimento: 65%
pf = 258 °C – 260 °C	(256 °C – 263 °C) <sup>MSDS</sup>
<b>Ácido 4-Metoxifenilborônico</b>	Rendimento: 55%
pf = 204 °C – 205 °C	(204 °C – 206 °C) <sup>MSDS</sup>
<b>Ácido 3-Metoxifenilborônico</b>	Rendimento: 51%
pf = 160 °C – 162 °C	(160 °C – 163 °C) <sup>MSDS</sup>

### 6.4 Caracterização das bifenilas

As bifenilas sintetizadas via acoplamento Suzuki foram caracterizadas por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e por cromatografia gasosa acoplada a detector de massas. As análises de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C das bifenilas obtidas foram realizadas em CDCl<sub>3</sub>, em um equipamento Varian XL300. Os resultados obtidos foram comparados com a respectiva literatura, estão de acordo com os valores esperados.

Os resultados obtidos são apresentados a seguir, e os respectivos espectros encontram-se em anexo.

**4-Metilbifenila.** Sólido branco pf = 47 – 50 °C (48 – 49 °C)<sup>65</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm)): δ 2,4 (s, 3H, Me); δ 7,2 – 7,25 (m, 2H, aromáticos); δ 7,29 – 7,33 (m, 1H, aromáticos); δ 7,39 – 7,43 (m, 2H, aromáticos); δ 7,48 – 7,5 (d, 2H, aromáticos); δ 7,56 – 7,58 (d, 2H, aromáticos).

GC-MS (IE, 70 eV) m/z (%): M<sup>+</sup> 168 (100); 167 (70); 152 (27); 115 (11); 83 (10); 91 (8); 63 (7); 51 (5); 39 (5); 139 (5); 102 (3).

**4,4'-Dimetilbifenila** Sólido branco pf = 124 – 126 °C (122 – 124 °C)<sup>66</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm)): δ 2,38 (s, 6H, Me); δ 7,22 – 7,24 (d, 4H, aromáticos); δ 7,46 – 7,48 (d, 4H, aromáticos).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm)): 21,05; 126,75; 129,38; 136,63; 138,21.

GC-MS (IE, 70 eV) m/z (%): M<sup>+</sup> 182 (100); 167 (58); 165 (38); 181 (28); 152 (15); 89 (14); 115 (9); 76 (8); 63 (6); 128 (5); 51 (4); 39 (4) 83 (4). 102 (2).

**4-Metóxi-bifenila** Sólido branco. pf= 89 – 91 °C. (89 – 90 °C)<sup>67</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm)): δ 3,88 (s, 3H, OMe); δ 7,0 – 7,02 (d, 2H, aromáticos); δ 7,28 – 7,33 (m, 1H, aromáticos); δ 7,43 – 7,46 (m, 2H, aromáticos); δ 7,55 – 7,59 (m, 4H, aromáticos);

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm)): 55,32; 114,17; 126,71; 128,13; 128,70; 133,74; 140,80; 159,11.

GC-MS (IE, 70 eV) m/z (%): M<sup>+</sup> 184 (100); 141 (74); 169 (61); 115 (57); 139 (15); 63 (11); 89 (8); 76 (8); 39 (6); 51 (5); 102 (3).

**4-Metóxi-4'-metilbifenila** Sólido. pf= 111 – 113 °C (111 – 112 °C)<sup>65</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm)): δ 2,41 (s, 3H, Me); δ 3,87 (s, 3H, OMe); δ 6,98 – 7,00 (d, 2H, aromáticos); δ 7,24 – 7,28 (m, 2H, aromáticos); δ 7,47 – 7,49 (d, 2H, aromáticos); δ 7,53 – 7,55 (d, 2H, aromáticos).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ ): 21,08; 55,34; 114,15; 126,59; 127,96; 129,45; 133,36; 137,95; 158,92.

GC-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 198 ( $\text{M}^+$ 100); 183 (65); 155 (49); 128 (17); 152 (15); 115 (12); 99 (7); 77 (7); 63 (6); 51 (5); 39 (4). 89 (3); 168 (2).

**3-Metóxi-4'-metilbifenila.**<sup>68</sup> Óleo amarelo

$^1\text{H}$  RMN (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ ):  $\delta$  7,5 – 6,7 (m, 8H, aromáticos);  $\delta$  3,7 (s, 3H, OMe).  $\delta$  2,3 (s, 3H, Me).

GC-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%):  $\text{M}^+$  198 (100); 167 (22); 155 (20); 153 (18); 152 (17); 199 (15); 197 (13); 115 (10); 128 (10); 165 (10); 169 (9); 139 (7); 183 (6); 99 (6); 77 (4); 63 (4); 91 (2); 51 (2); 39 (2).

**4-Cianobifenila** Sólido branco. pf=85– 87 °C (85 – 87 °C)<sup>69</sup>

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ ):  $\delta$  7,33 – 7,42 (m, 3H, aromáticos);  $\delta$  7,50 – 7,53 (m, 2H, aromáticos);  $\delta$  7,59 – 7,66 (m, 4H, aromáticos).

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ ): 55,32; 114,17; 126,71; 128,13; 128,70; 133,74; 140,80; 159,11.

GC-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%):  $\text{M}^+$  179 (100); 151 (20); 76 (15); 63 (8); 51 (7); 89 (6); 126 (4); 39 (4); 113 (3); 100 (2); 164 (2).

**4-Ciano-4'-metilbifenila.** Sólido branco pf= 108 – 110°C. (110 – 111 °C)<sup>65</sup>

$^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ ):  $\delta$  2,33 (s, 3H, Me);  $\delta$  7,14 – 7,22 (m, 2H, aromáticos);  $\delta$  7,38 – 7,42 (m, 2H, aromáticos);  $\delta$  7,57 – 7,64 (m, 4H, aromáticos);

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ ): 21,23; 110,55; 119,08; 127,08; 127,48; 129,88; 132,59; 136,27; 138,79; 145,61.

GC-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%):  $\text{M}^+$  193 (100); 192 (46); 165 (29); 190 (16); 194 (15); 96 (12); 178 (11); 166 (11); 91 (10); 82 (9); 63 (8); 39 (8); 140 (6); 89 (5); 51 (5); 152 (4); 139 (4).

**4-Acetilbifenila** Sólido branco pf=123 – 125 °C (123 – 124 °C)<sup>70</sup>

<sup>1</sup>H RMN (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm)): δ 2,64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); δ 7,36 – 7,73 (m, 7H, aromáticos); 7,96 – 8,10 (d, 2H, aromáticos).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm)): 26,66; 127,21; 127,26; 128,22; 128,22; 128,90; 128,94; 135,84; 139,86; 145,76.

GC-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 181 (100); 152 (68); M<sup>+</sup> 196 (49); 76 (20); 182 (15); 43 (12); 90 (6); 63 (6).

**4-Acetil-4'-metóxibifenila** Sólido branco pf= 157– 59 °C (156 – 158 °C)<sup>71</sup>

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm)): δ 2,54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); δ 3,77 (s, 3H, OMe); δ 6,90 – 6,93 (d, 2H, aromáticos); δ 7,48 – 7,50 (d, 2H, aromáticos); δ 7,55 – 7,57 (d, 2H, aromáticos); δ 7,91 – 7,93 (d, 2H, aromáticos).

<sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ(ppm)): 26,67; 55,40; 114,44; 126,62; 128,38; 128,97; 132,26; 135,31; 145,38; 159,95; 197,72.

GC-MS (IE, 70 eV) m/z (%): M<sup>+</sup> 211 (100); M<sup>+</sup> 226 (65); 139 (38); 140 (25); 168 (24); 183 (19); 152 (18); 43 (11); 105 (9); 154 (8); 63 (7); 76 (6); 114 (4); 89 (4).

## 7 Conclusão

Na primeira etapa deste trabalho foram sintetizados e caracterizados 3 ligantes nitrogenados do tipo bis-amida. Estes compostos foram obtidos com rendimentos superiores a 67%. Estes 3 compostos foram utilizados no sistema catalítico da reação de acoplamento Suzuki na forma de ligantes junto a precursores de paládio.

Ao longo do desenvolvimento deste trabalho, foi realizado o estudo de otimização do sistema catalítico com o intuito de encontrar as melhores condições reacionais para o acoplamento Suzuki. Com isso foi avaliada a combinação de diversos solventes, bases, precursores de paládio e ligantes bis-amida sintetizados, frente a diferentes temperaturas e tempos reacionais. Como resultado desta etapa de otimização, foi obtido o seguinte sistema catalítico para o acoplamento Suzuki para brometos de arila: PdCl<sub>2</sub> (2 mol%); Ligante bis-amida **1** ou **2** (0,015 mmol); K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 mmol); metanol (6 mL); 50 °C; 1 h.

Foi proposto um sistema catalítico eficiente para realizar o acoplamento Suzuki de diversos substratos com excelentes rendimentos sob condições reacionais brandas, sendo tolerante a diversos substituintes tanto em brometos de arila como nos ácidos arilborônicos, além disso o sistema não necessita a utilização de atmosfera inerte e solvente previamente tratado. Este trabalho mostra uma importante aplicação para os compostos bis-amida como ligantes, visto que são raros os trabalhos na literatura que utilizam estes compostos em sistemas catalíticos para reações de acoplamentos.



## 8 Perspectivas futuras

Como o trabalho desenvolvido mostrou um resultado promissor para a reação de acoplamento Suzuki, é importante dar continuidade ao estudo destes ligantes bis-amida. Com isso pretende-se:

- Elucidar as estruturas moleculares dos ligantes **1** e **3**, utilizando o método de difração de raios-X em monocristais.
- Utilizar os ligantes bis-amida **1**, **2** e **3** na síntese de novos complexos com diferentes íons metálicos [Cu(I), Cu(II), Pd(II), Ni(II)].
- Utilizar os ligantes bis-amidas em outras reações catalíticas acoplamento C-C e C-N.

## 9 Bibliografia

---

- 1 - Kashanian S.; Shahabadi, N.; Roshanferk H.; Shalmashi, K. Omidfar, K. *Biochemistry (Moscow)*. **2008**, 73, 929.
- 2 - Paunescu, E.; Matuszak, N.; Melnyk, P. *Tetrahedron* **2007**, 63, 12791.
- 3 - Imrie, C.; Loubser, C.; Engelbrecht, P.; McClelland, C. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1999**, 1, 2513.
- 4 - L. J. Gooben, N. Rodríguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 12, 4824.
- 5 - Diederich, F.; Stang, P.J. Ed. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley – VCH: Weinheim **1999**.
- 6 - Colacot, T.J., Snieckus, V., Johansson Seechurn, C. C. C., Kitching, M. O., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5062.
- 7 - Oh-e, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett* **1990**, 221.
- 8 - Lapisnki, D.J.; Bermeier, S.C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8583.
- 9 - Charette, A.B.; De Freitas-Gil, R.P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2809.
- 10 - Suzuki A.; Miyaura, N. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.
- 11 - Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalyst: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons:Chichester, **1995**.
- 12 - Suzuki A.; Miyaura N.; Yanagi T. *Synth Commun.* **1981**, 11, 513.
- 13 (a) Littke A.F; Fu G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4176. (b) Littke A.F.; Dai C.; Fu G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020. (c) Littke A. F.; Fu, G.C. *Angew Chem. Int.* **1998**, 37, 3387 (d) Kotha S.; Lahiri K.; Kashinath D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9633.
- 14 - Johnson, C.; Johns, C. *Synlett* **1997**, 1406.
- 15 - Dieck, H.; Heck, F. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1083.
- 16 - Diederich F.; Stang P.J. Ed. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH: Weinheim **1999**. (b) Amatore C.; Jutand, A. *Coord. Chem Rev.* **1998**, 511, 178.
- 17 - Rosa, G. R. Tese: Ciclopaladato do tipo pinça Nitrogênio-Carbono-Fósforo (NCP): Aplicação nas reações de acoplamento de Suzuki e Heck **2008**.
- 18 - Galda, P.; Rehahn, M. *Synthesis* **1996**, 614.

- 
- 19 - Masui, K.; Mori, A.; Okamo, K.; Takamura, K.; Kinoshita, M.; Ikeda, T. *Organic Letters* **2001**, 6, 2011.
- 20 - Konno, T.; Daitoh, T.; Noiri, A.; Chae, J.; Ishihara, T.; Yamanaka, H. *Org. Lett.* **2004**, 6, 933.
- 21 - (a) Markham, A.; Goa, K. L. *Drugs* **1997**, 54, 299. (b) Croom, K. F.; Keating, G. M. *Am. J. CardioVasc. Drugs* **2004**, 4, 395.
- 22 - Matheron, M. E.; Porchas, M. *Plant Dis.* **2004**, 88, 665.
- 23 - Kojima, A.; Honzawa, S.; Bodem, C. D. J.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3455.
- 24 - Stanforth, S. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 263.
- 25 - Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Ver.* **1995**, 95, 2457.
- 26 - (a) Amarote, C.; Jutand, A. *Acc Chem. Res.* **2000**, 33, 314. (b) Amarote, C.; Juntand, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 254.
- 27 - Herrmann, W. A.; Bohm, W. P. W. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4191.
- 28 - Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457.
- 29 Nobre, S. M. Reações de acoplamento C-C: Desenvolvimento de sistemas catalíticos, estudo do mecanismo e aplicação na síntese do trans-resveratrol, 2008, 107p (Tese de doutorado em química) Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, **2008**.
- 30 - Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Organometallics* **2004**, 23, 4317.
- 31 - Kotha S.; Lahiri K.; Kashinath D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 9633.
- 32 (a) Hartwig, J.F.; Vicario J.V.; Yamashita M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 126, 16347. (b) Poli, G.; Heumann, A.; Giambastini, G. *Tetrahedron* **2000**, 56, 5959.
- 33 - Mignani G.; Corbet J.P. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2651.
- 34 - Magill, A. M.; McGuinness, D. S.; Cavell, K. J.; Britovsek, G. J. P.; Gibson, V. C.; White, A. J. P.; Williams, D. J.; White, A. H.; Skelton, B. W. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 617-618.
- 35 - Liu, H. Y.; Wang, K.; Fu, H. Y.; Yuan, M. L.; Chen, H. Li, R. X. *Chinese Chemical Letters* **2011**, 22, 738 – 740.
- 36 - (a) Anderson, J. C.; Namli, H. *Synlett*, **1995**, 765. (b) Anderson, J.C.; Namli, H.; Roberts, C.A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 15123.

- 
- 37 - Wolfe, J. P.; Buchwald, S.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2413.
- 38 - Navarro O.; Kelly H. R.; Nolan S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 16194.
- 39 - Bohm, V.P.W.; Gstottmayr, C.W.K.; Weskamp, T.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, 595, 186.
- 40 - McGuinness, D.S; Cavell, K. *J. Organometallics* **2000**, 19, 741.
- 41 - Dupont, J.; Pfeffer, M.; Spencer, J. *Europ. Inorg. Chem.* **2001**, 4, 1917.
- 42 - Consorti, C. S.; Ebeling G.; Flores, F.R. *Advanced synthesis & catalysis* **2004**, 346, 617.
- 43 - Beller, M.; Fischer, H.; Herrmann, W.A.; Ofele, K.; Brossmer, C. *Angew. Chem. Int.* **1995**, 34, 1848.
- 44 - Gulcemal, S.; Kani, I.; Yilmaz, F.; Cetinkaya, B. *Tetrahedron.* **2010**, 66, 5602.
- 45 - Molina, M. B.; Ortega, S. H.; Toscano, R. A.; Martinez, J. V.; Morales, D. M. *Inorganica Chimica Acta* **2010**, 363, 1222.
- 46 - Limin W.; Jianjung, Y.; Mingtao, L.; Jun, Q.; Qiang, S.; Lei, F.; Jun, T. *Chin. J. Chem.* **2012**, 30, 1114.
- 47 - Patil, S. A.; Weng, C. M.; Huang, P. C.; Hong, F. E. *Tetrahedron.* **2009**, 65, 2889.
- 48 - (a) Zhang, C.; Huang, J., Trudell, M.L.; Nolan, S.P. *J. Org. Chem.* **1999**, 64 3804. (b) Grasa, G.A.; Hillier, A.C.; Nolan, S.P. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1077.
- 49 - Atkins E. D. T.; Hill, M. J.; Jones, N. A.; Sikorski P. *Journal of materials science*, **2000**, 35, 5179.
- 50 - Tranchant, J. *Manuel Pratique de Chromatographie em Phase Gazeuse*; 3<sup>a</sup> Ed.; MASSON: Paris, **1982**.
- 51 - Cheng, K.; Zheng, Q.Z.; Qian, Y.; Shi, L.; Zhao, J.; Zhu, H.L. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2009**, 17, 7861.
- 52 - Cappillino, P. J.; Tarves, P. C.; Rowe, G. T.; Lewis, A. J.; Harvey, M.; Rogge, C.; Stassinopoulos, A.; Lo, W.; Armstrong, W. H.; Caradonna, J. P. *Inorganica Chimica Acta*, **2009**, 362, 2136.
- 53 - Bean, F. R.; Johnson, J.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54, 4415.
- 54 - Allinger, T. A., *Química Orgânica*, 2<sup>a</sup> ed., Rio de Janeiro, LTC Editora, **1976**.

---

55 - Dash, S. C.; Brahma, G. S.; Das, R.; Das, N. N.; Mohanty, P. *Indian Journal of Chemistry, Section A: Inorganic, Bio-inorganic, Physical, Theoretical & Analytical Chemistry*. **2006**, *45*, 2406.

56 - Chen, Yi; Xie, Hong; Xu, Shangsheng; Zhou, Xiuzhong, *Huaxue Tongbao*. **1988**, *6*, 40.

57 - (a) – Predicted NMR data calculate using Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs) Software V11.01 (© 1994 – 2012 ACD/Labs).  
(b) – Integrated Spectral Database System of Organic Compound. (Data were obtained from the National Institute of Advanced Industrial Science and Technology (Japan)).

58 - Jois, Yajnanarayana H. R.; Gibson, Harry W. *Journal of Organic Chemistry* **1991**, *56*, 865.

59 - Zim, D.; Gruver, A.S.; Ebeling, G.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2881.

60 - Lai, Yi-C.; Chen, H.-Y.; Hung, W.-C.; Lin, C.-C.; Hong, F.-E. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 9484.

61 - Wang, J.; Liu, Y.; *Appl. Organometal. Chem.* **2009**, *23*, 476.

62 - Wurthwein, E.U.; Eberhardt, J. K.; Frohlich, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6690.

63 - Li, J. H.; Liu W. J. *Organic Letters* **2004**, *6*, 2809.

64 - McDaniel, S. W.; Keyar, i C. M.; Rider, K. C.; Natale, N. R.; Diaz, P. *Tetrahedron Letters*, **2011**, *52*, 5656.

65 Wang, Li; Wang, Zhong-Xia *Organic Letters*, **2007**, *9*, 4335.

66 - Mu, T. Li, Z. Fu, Y. Wu, *Catal. Commun.* **2009**, *10*, 1497.

67 - Kiss, A.; Hell, Z.; Balint, M. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 331.

68 - Chow, W. K.; So, C. M.; Lau, C. P.; Kwong, F. Y. *Journal of Organic Chemistry*, **2012**, *75*, 5109.

69 - Stevens, Philip D.; *Organic Letters* **2005**, *7*, 2085-2088. (b) - Molander G. A.; Iannazzo, I. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9182.

70 - Schweizer, S.; Becht, J.-M.; Le Drian, C. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 765.

71 - Mutule, I.; Suna, E. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 11168.

## **Anexos**

**Anexo 1:** Dados cristalográficos referentes ao ligante 1,2-bis(benzamida)etano.

**Tabela 1 - Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros equivalentes de deslocamento isotrópico ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para pbca. U(eq) é definido como um terço do traço do tensor de ortogonalização  $U_{ij}$ .**

	x	y	z	U(eq)
O(1)	2448(2)	1932(2)	442(2)	68(1)
N(1)	2014(2)	-259(2)	252(2)	48(1)
C(1)	4155(3)	420(2)	1102(2)	42(1)
C(2)	4841(3)	-822(2)	1072(2)	48(1)
C(7)	2809(3)	755(2)	575(2)	44(1)
C(8)	696(3)	-50(3)	-272(2)	50(1)
C(6)	4728(4)	1402(3)	1639(2)	62(1)
C(3)	6078(3)	-1080(3)	1575(2)	63(1)
C(4)	6627(4)	-109(4)	2114(2)	73(1)
C(5)	5952(4)	1125(4)	2148(2)	77(1)

**Tabela 2 - Parâmetros Geométricos ( $\text{Å}$ ,  $^\circ$ )**

O1—C7	1,234 (3)	C8—H8B	0,95 (3)
N1—C7	1,334 (3)	C8—H8A	0,99 (3)
N1—C8	1,450 (3)	C6—C5	1,380 (5)
N1—H1A	0,86 (5)	C6—H6	0,9300
C1—C2	1,383 (4)	C3—C4	1,371 (5)
C1—C6	1,385 (4)	C3—H3	0,9300
C1—C7	1,497 (4)	C4—C5	1,372 (6)
C2—C3	1,382 (4)	C4—H4	0,9300
C2—H2	0,9300	C5—H5	0,9300
C8—C8 <sup>i</sup>	1,511 (6)		
C7—N1—C8	122,5 (2)	N1—C8—H8A	110,3 (17)
C7—N1—H1A	121 (3)	C8 <sup>i</sup> —C8—H8A	105,8 (17)
C8—N1—H1A	116 (3)	H8B—C8—H8A	111 (3)
C2—C1—C6	119,2 (3)	C5—C6—C1	119,9 (3)
C2—C1—C7	122,6 (2)	C5—C6—H6	120,0
C6—C1—C7	118,2 (2)	C1—C6—H6	120,0
C3—C2—C1	120,3 (3)	C4—C3—C2	120,2 (3)
C3—C2—H2	119,9	C4—C3—H3	119,9
C1—C2—H2	119,9	C2—C3—H3	119,9
O1—C7—N1	121,1 (3)	C3—C4—C5	119,9 (3)
O1—C7—C1	121,0 (2)	C3—C4—H4	120,1
N1—C7—C1	117,9 (2)	C5—C4—H4	120,1
N1—C8—C8 <sup>i</sup>	111,6 (3)	C4—C5—C6	120,6 (3)
N1—C8—H8B	109 (2)	C4—C5—H5	119,7
C8 <sup>i</sup> —C8—H8B	109 (2)	C6—C5—H5	119,7
C6—C1—C2—C3	0,3 (4)	C7—N1—C8—C8 <sup>i</sup>	-88,8 (4)
C7—C1—C2—C3	-179,8 (3)	C2—C1—C6—C5	-1,2 (4)
C8—N1—C7—O1	0,3 (5)	C7—C1—C6—C5	178,8 (3)
C8—N1—C7—C1	-179,6 (2)	C1—C2—C3—C4	0,6 (5)
C2—C1—C7—O1	-161,4 (3)	C2—C3—C4—C5	-0,6 (6)
C6—C1—C7—O1	18,6 (4)	C3—C4—C5—C6	-0,4 (6)
C2—C1—C7—N1	18,6 (4)	C1—C6—C5—C4	1,3 (5)
C6—C1—C7—N1	-161,5 (3)		

Código de Simetria: (i)  $-x, -y, -z$ .

**Tabela 3 - Parâmetros de deslocamento anisotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para pbca.**

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	62(1)	23(1)	120(2)	2(1)	1(1)	5(1)
N(1)	38(1)	26(1)	78(2)	3(1)	-9(1)	2(1)
C(1)	37(1)	33(1)	54(1)	-1(1)	8(1)	-7(1)
C(2)	43(1)	36(1)	66(2)	-4(1)	-2(1)	-3(1)
C(7)	40(1)	24(1)	68(2)	0(1)	7(1)	0(1)
C(8)	38(2)	41(1)	71(2)	2(1)	-7(1)	4(1)
C(6)	61(2)	43(2)	80(2)	-14(1)	8(2)	-14(1)
C(3)	51(2)	57(2)	82(2)	6(2)	-11(2)	2(1)
C(4)	58(2)	83(2)	79(2)	0(2)	-16(2)	-14(2)
C(5)	69(2)	81(2)	80(2)	-24(2)	-7(2)	-28(2)

**Tabela 4 - Coordenadas dos hidrogênios ( $\times 10^4$ ) e parâmetros de deslocamento isotrópico ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) para pbca.**

	x	y	z	U(eq)
H(2)	4467	-1487	712	58
H(6)	4289	2247	1657	74
H(3)	6541	-1914	1549	76
H(4)	7455	-286	2456	88
H(5)	6322	1780	2516	92
H(8B)	810(40)	760(30)	-590(20)	58(9)
H(8A)	540(30)	-820(30)	-658(19)	43(7)
H(1A)	2200(60)	-1080(50)	390(30)	99(15)

**Tabela 5 - Ângulos de torção [ $^\circ$ ] para pbca.**

C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	0,3(4)
C(7)-C(1)-C(2)-C(3)	-179,8(3)
C(8)-N(1)-C(7)-O(1)	0,3(5)
C(8)-N(1)-C(7)-C(1)	-179,6(2)
C(2)-C(1)-C(7)-O(1)	-161,4(3)
C(6)-C(1)-C(7)-O(1)	18,6(4)
C(2)-C(1)-C(7)-N(1)	18,6(4)
C(6)-C(1)-C(7)-N(1)	-161,5(3)
C(7)-N(1)-C(8)-C(8)#1	-88,8(4)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-1,2(4)
C(7)-C(1)-C(6)-C(5)	178,8(3)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0,6(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0,6(6)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0,4(6)
C(1)-C(6)-C(5)-C(4)	1,3(5)

Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes: #1 -x,-y,-z



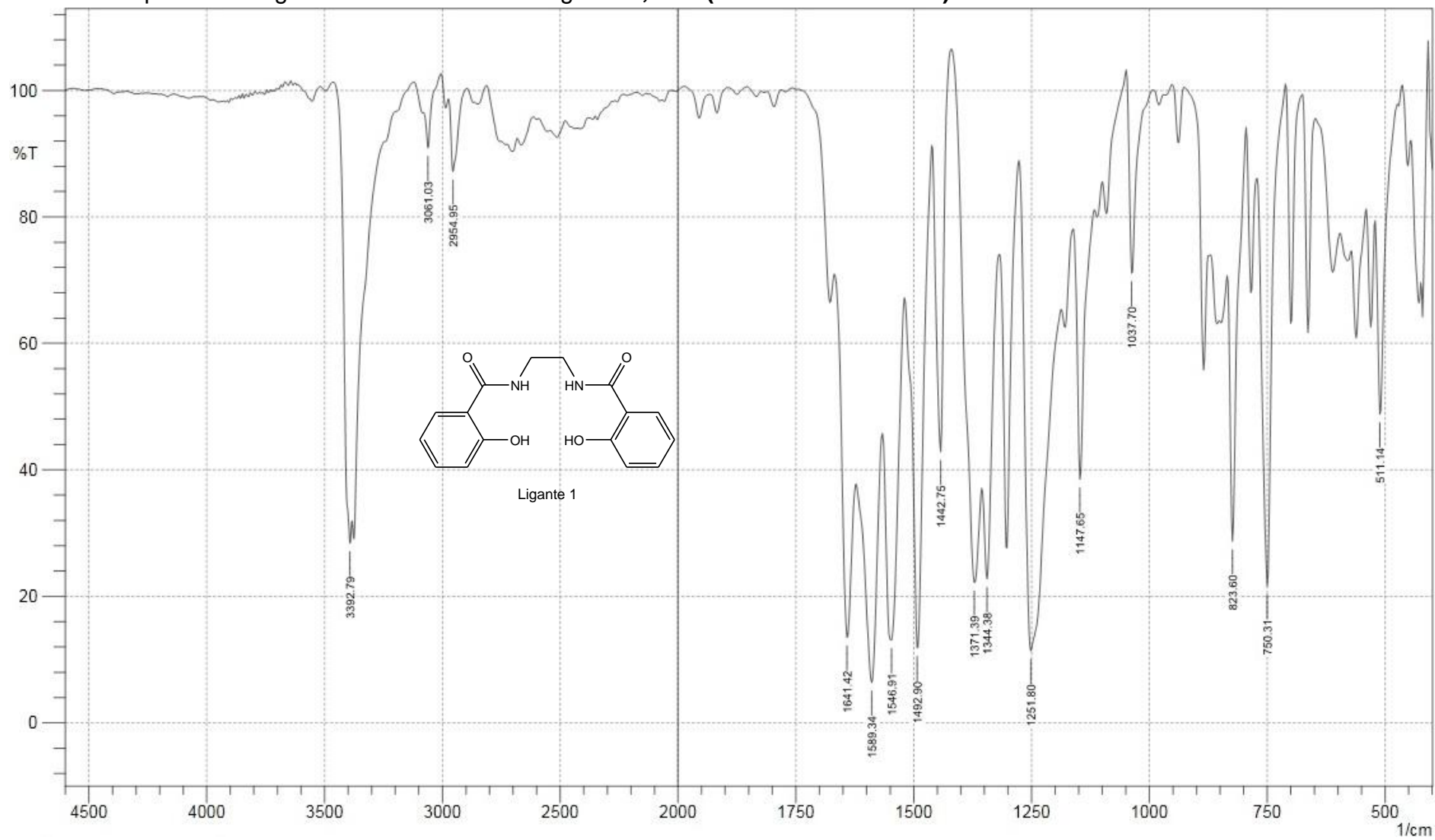
**Tabela 6 - Ligações de Hidrogênio para pbca [Å e °].**

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(1A)...O(1)#2	0,86(5)	2,01(5)	2,857(3)	168(4)
C2—H2...O1#2	0,93	2,37	3,191 (3)	147

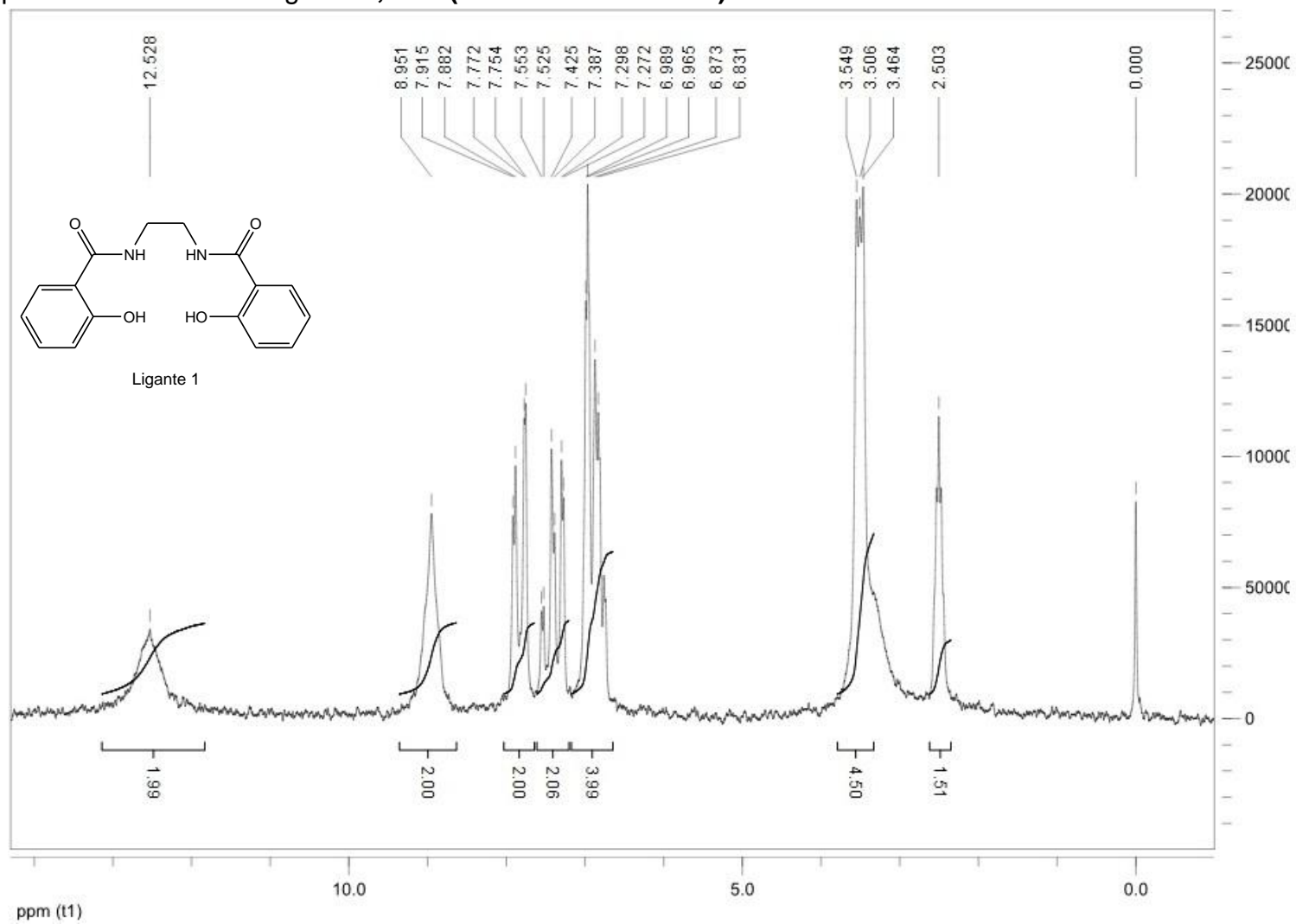
Transformações de simetria usadas para gerar átomos equivalentes:

#1 -x,-y,-z #2 -x+1/2,y-1/2,z

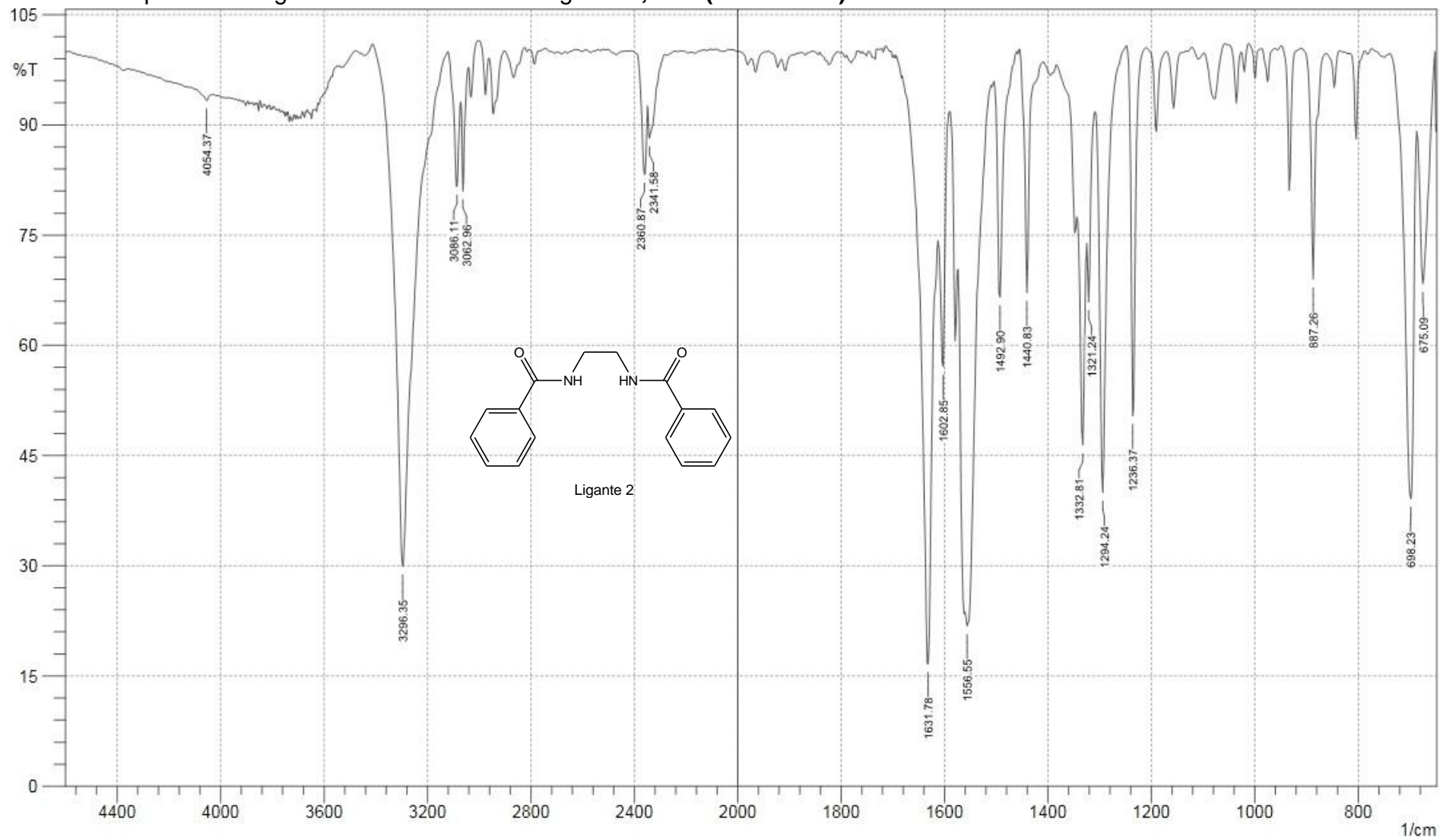
## Anexo 2: Espectro na região do infravermelho do ligante 1,2-bis(2-hidroxibenzamida)etano



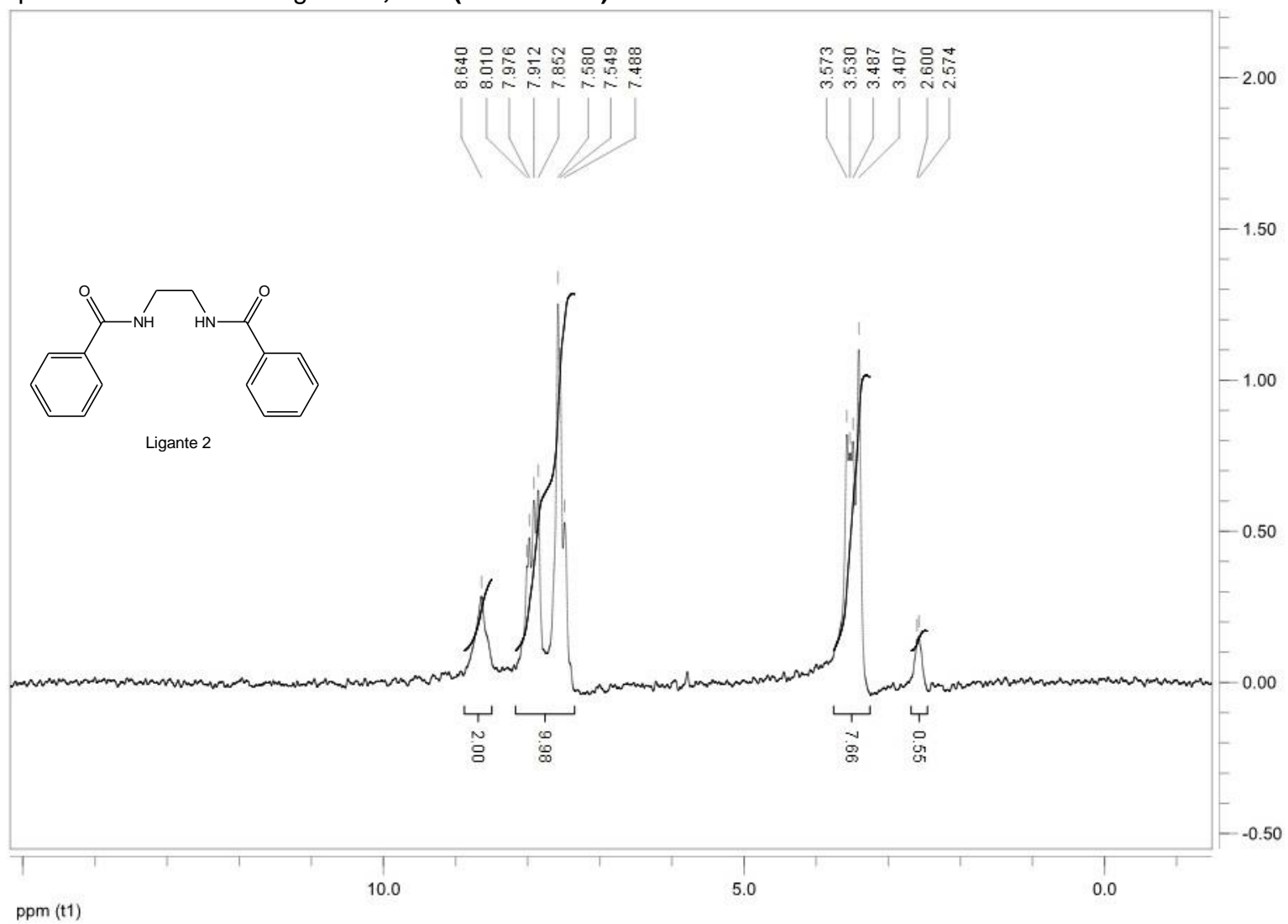
Anexo 3: Espectro de RMN <sup>1</sup>H do ligante 1,2-bis(2-hidroxibenzamida)etano.



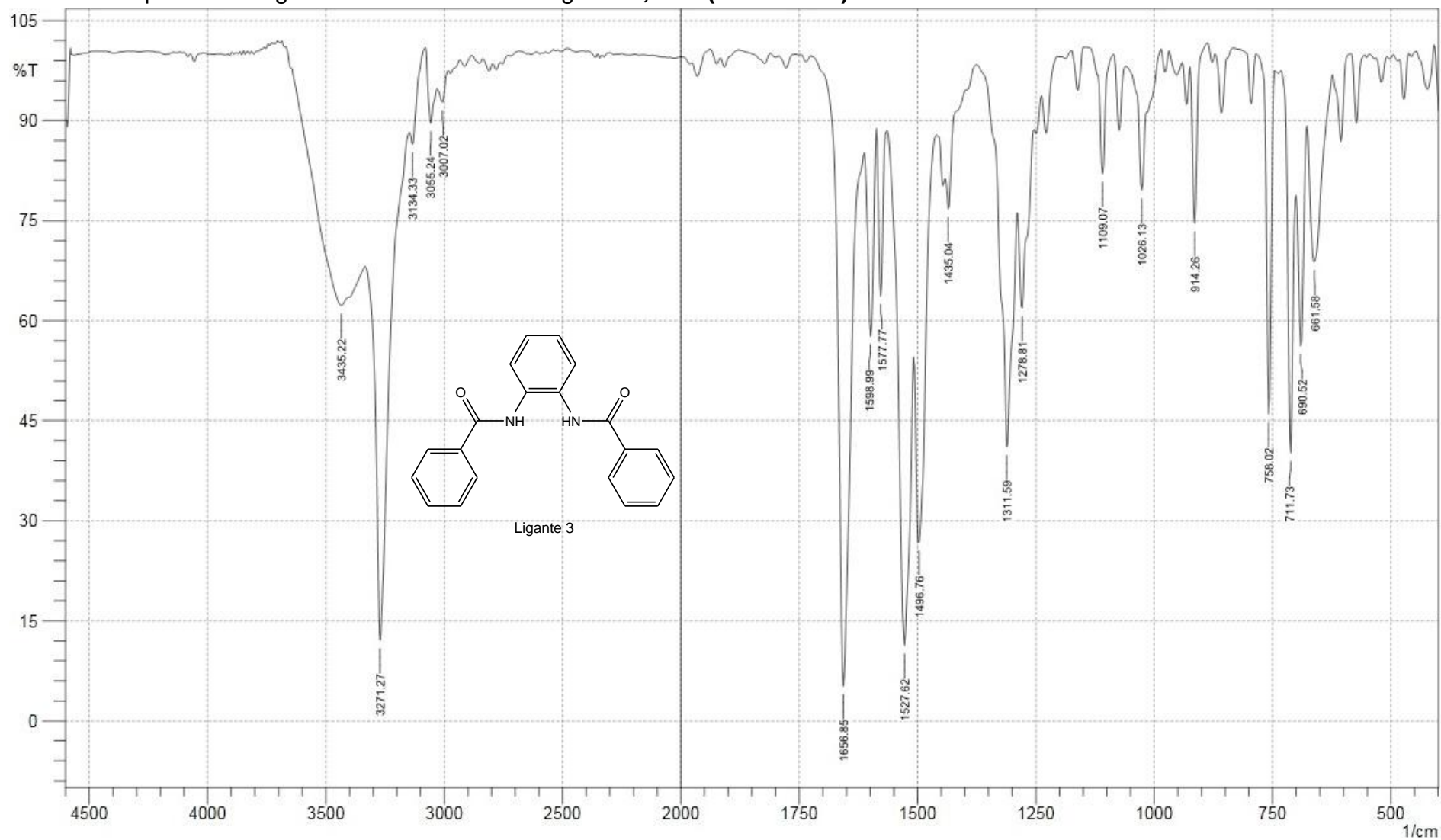
**Anexo 4: Espectro na região do infravermelho do ligante 1,2-bis(benzamida)etano.**



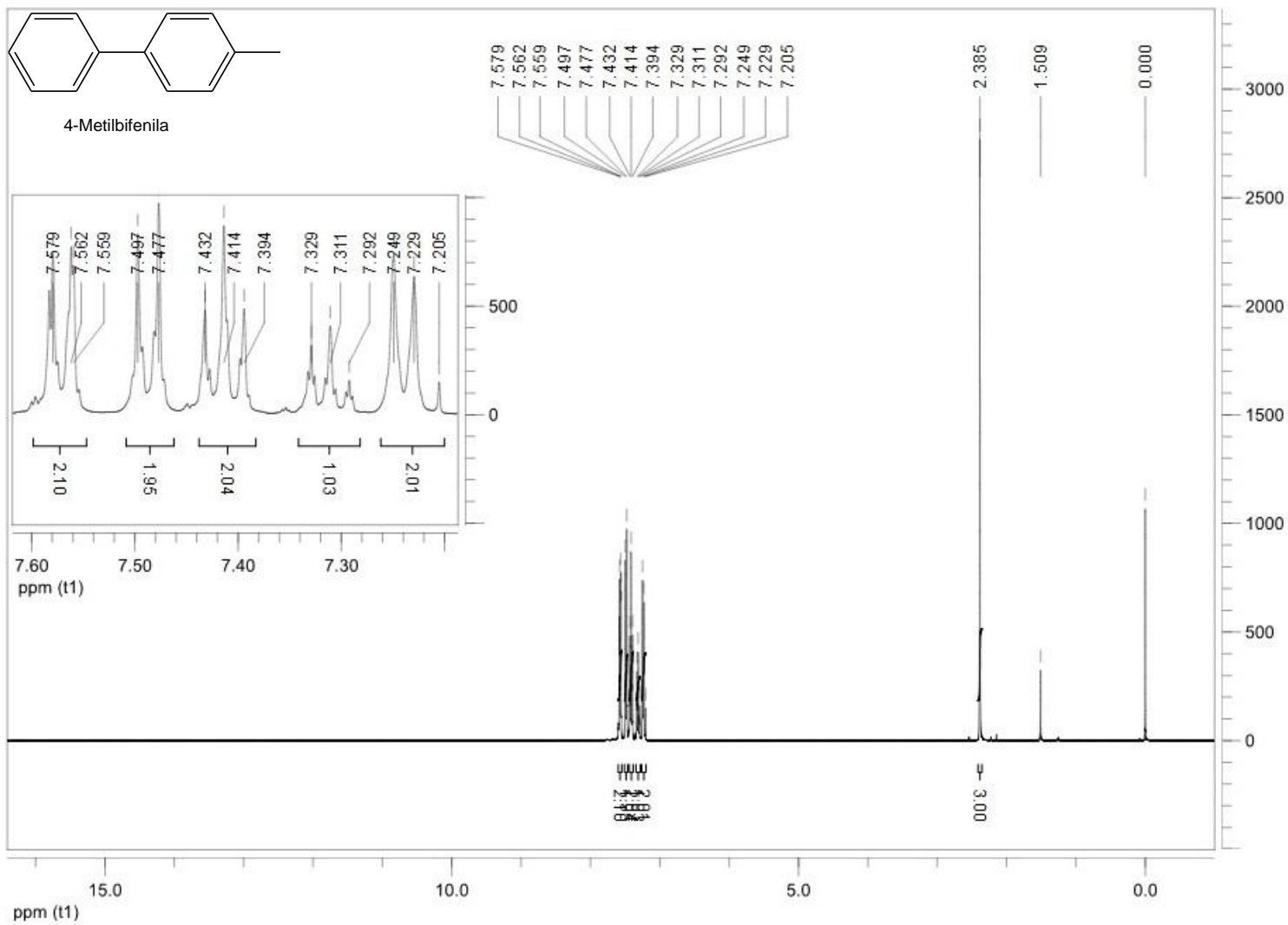
Anexo 5: Espectro de RMN <sup>1</sup>H do ligante 1,2-bis(benzamida)etano.



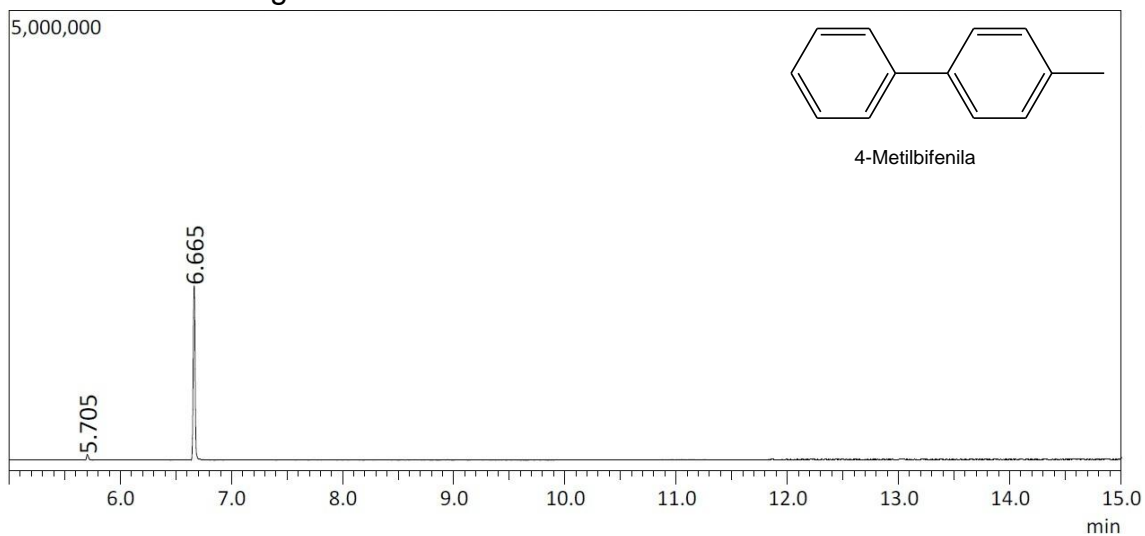
**Anexo 6: Espectro na região do infravermelho do ligante 1,2-bis(benzamida)benzeno.**



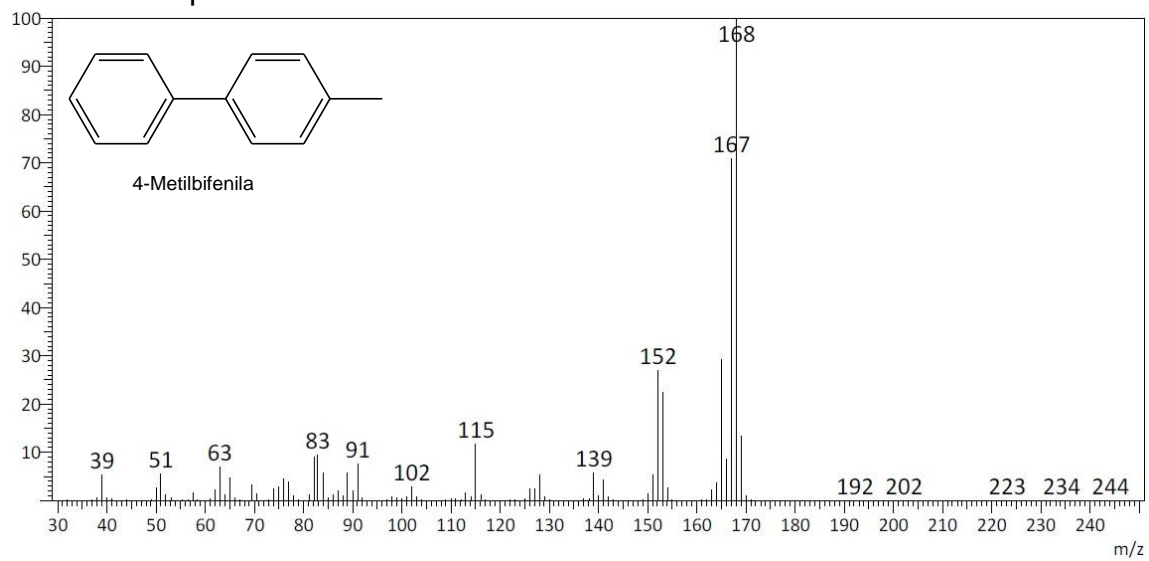
# Anexo 7: Espectro de RMN <sup>1</sup>H do 4-metilbifenila



### Anexo 8: Cromatograma do 4-metilbifenila

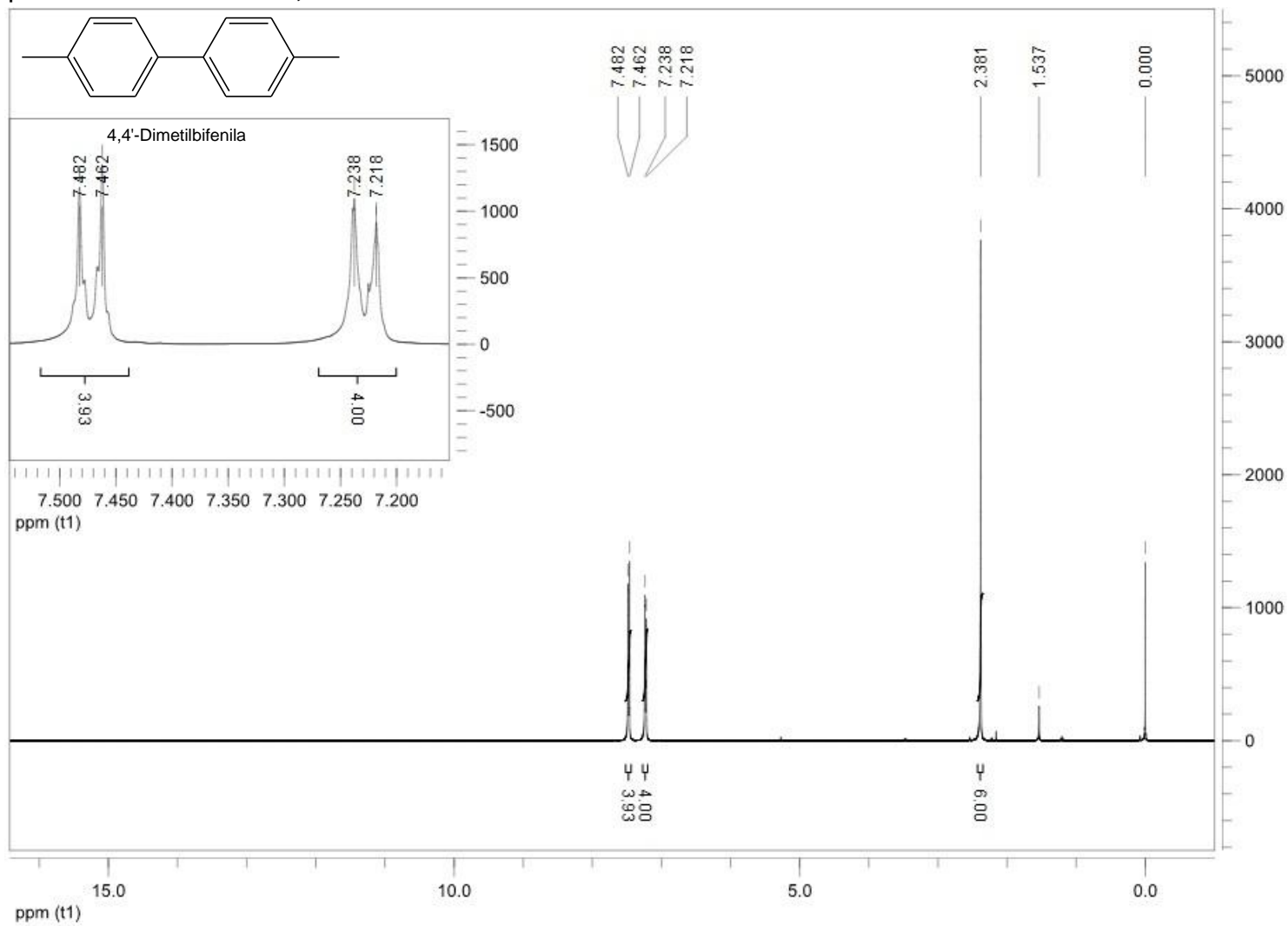


### Anexo 9: Espectro de massas do 4-metilbifenila

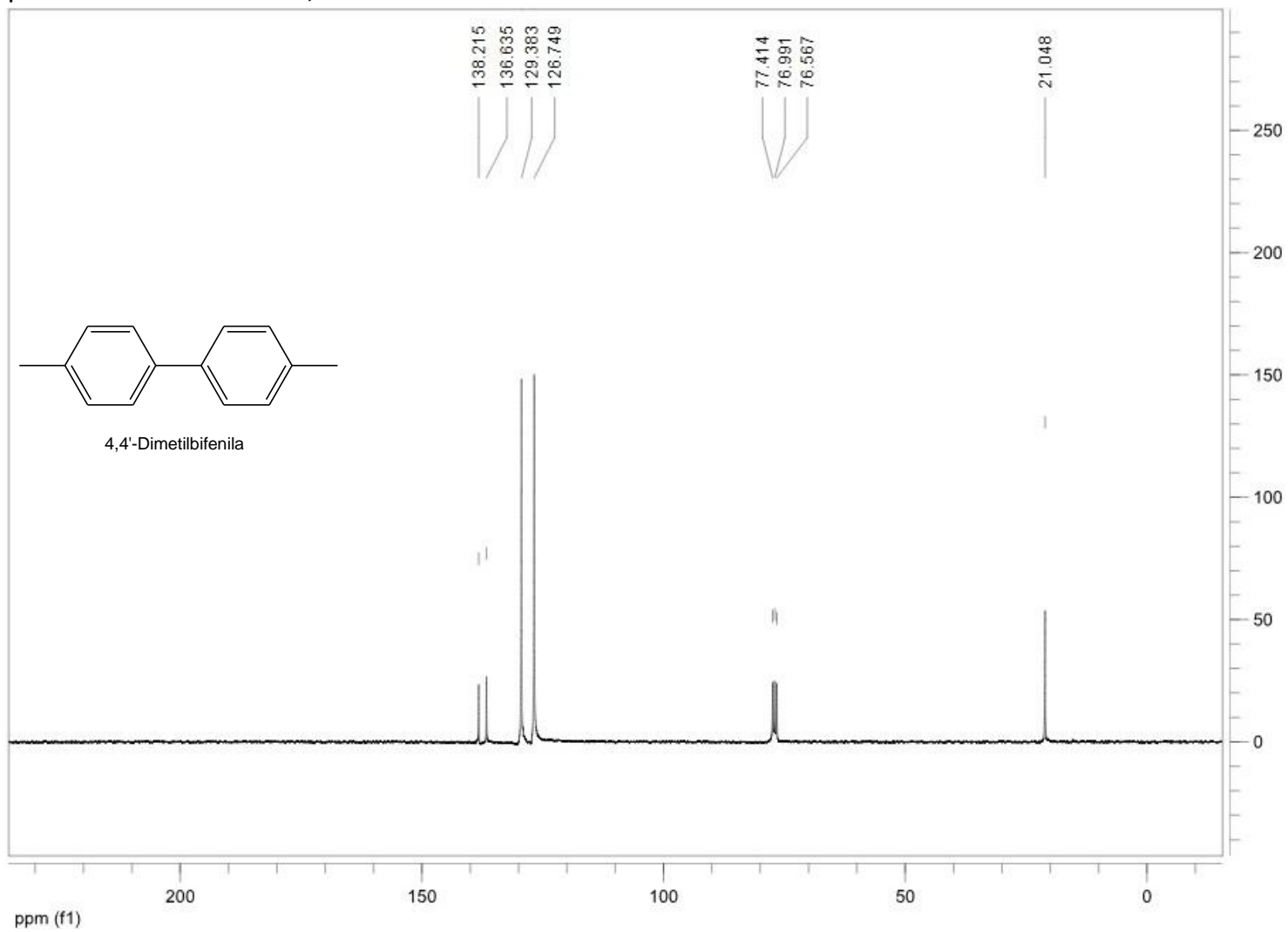




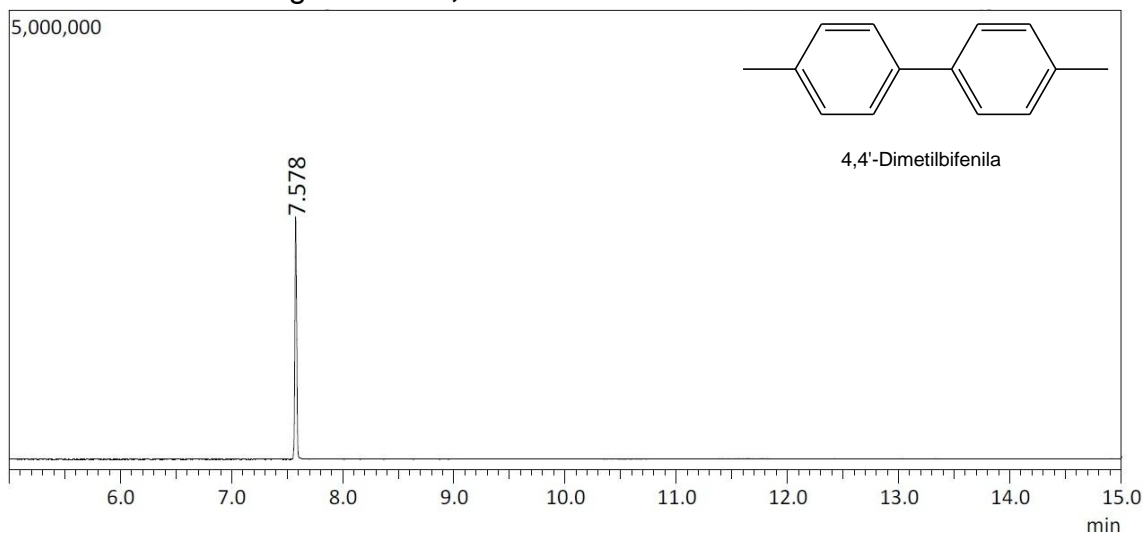
# Anexo 10: Espectro de RMN <sup>1</sup>H do 4,4'-dimetilbifenila



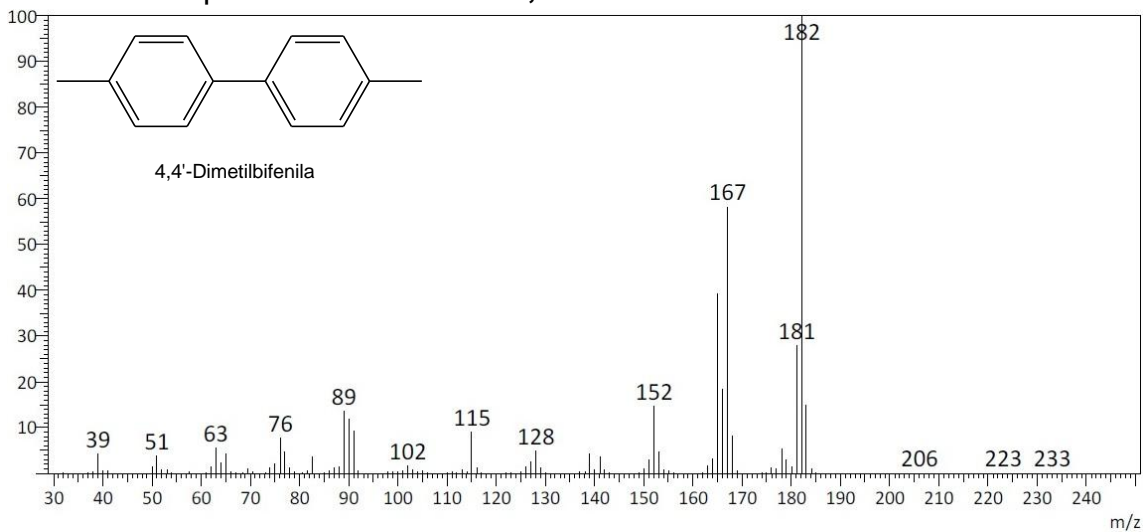
Anexo 11: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 4,4'-dimetilbifenila



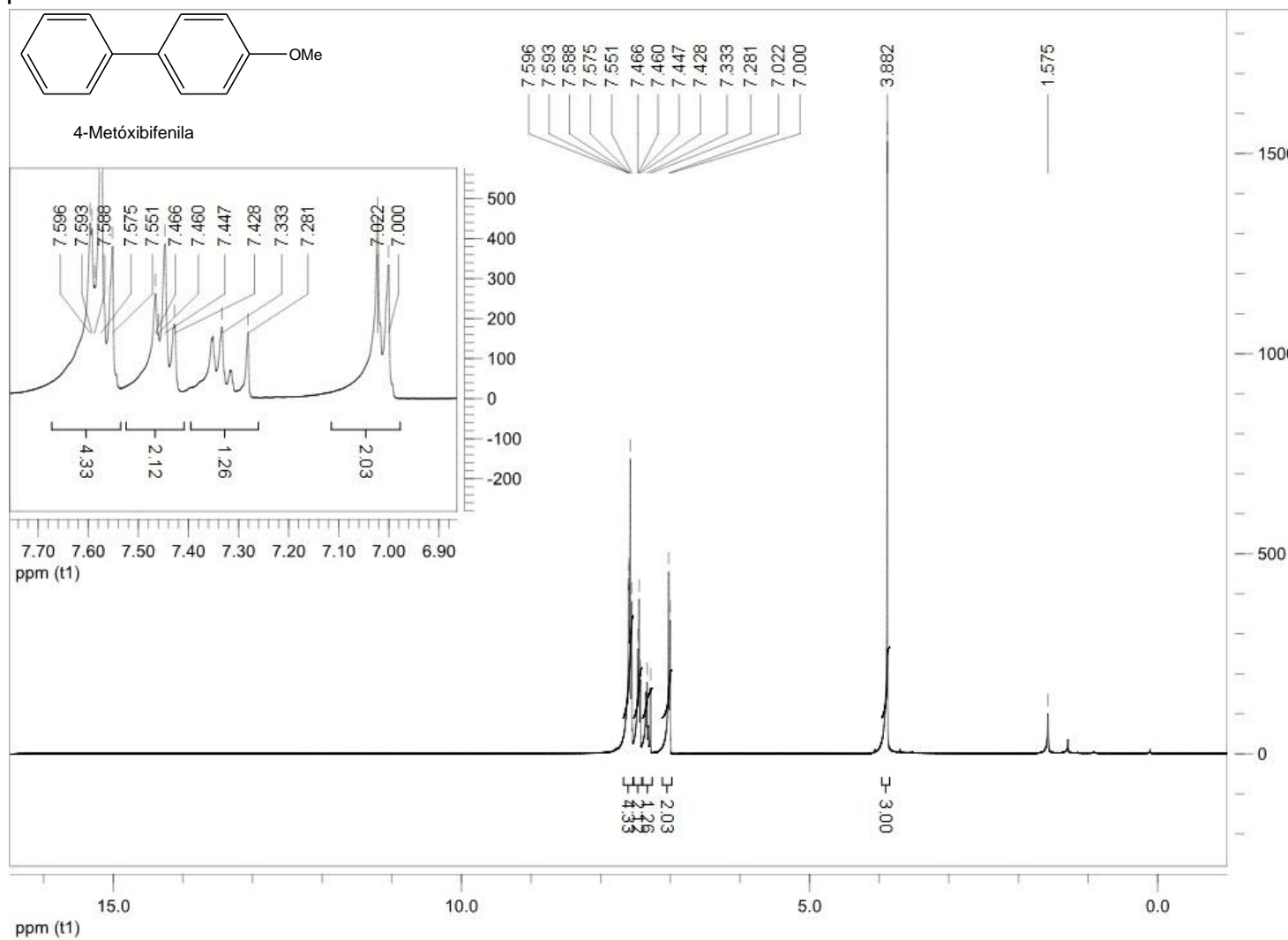
## Anexo 12: Cromatograma do 4,4'-dimetilbifenila



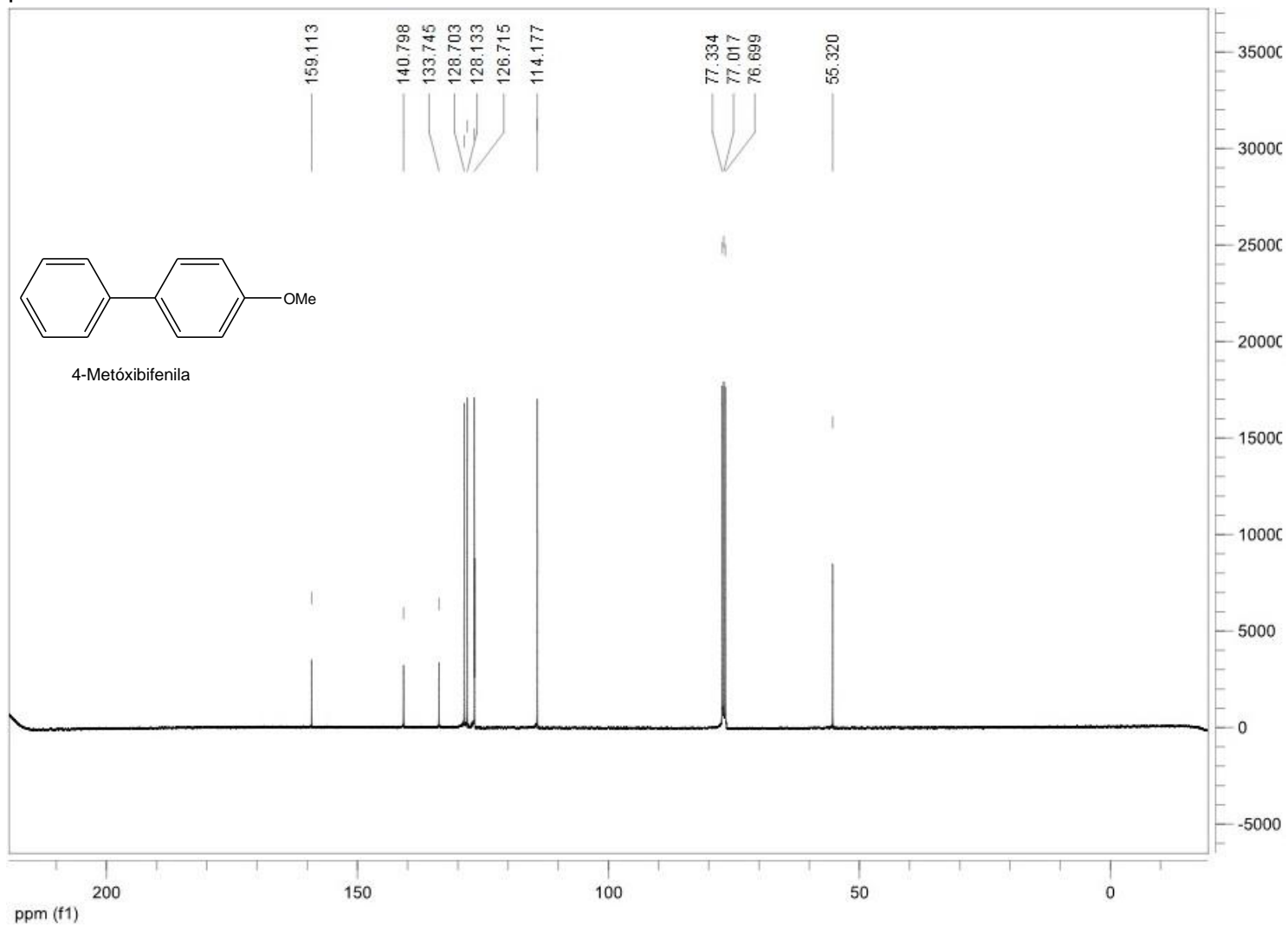
## Anexo 13: Espectro de massas do 4,4-dimetilbifenila



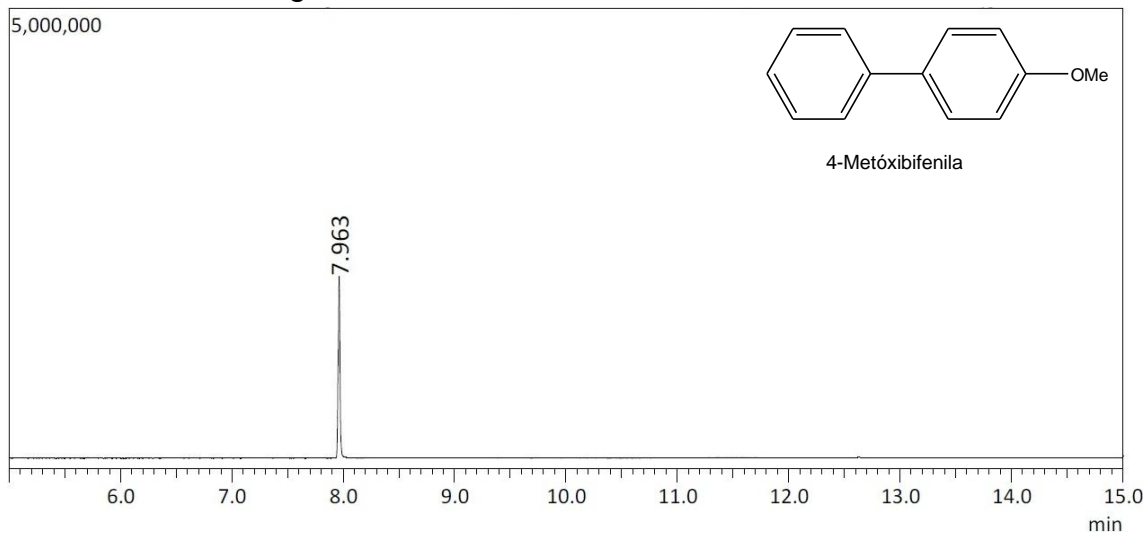
Anexo 14: Espectro de RMN <sup>1</sup>H do 4-metóxibifenila



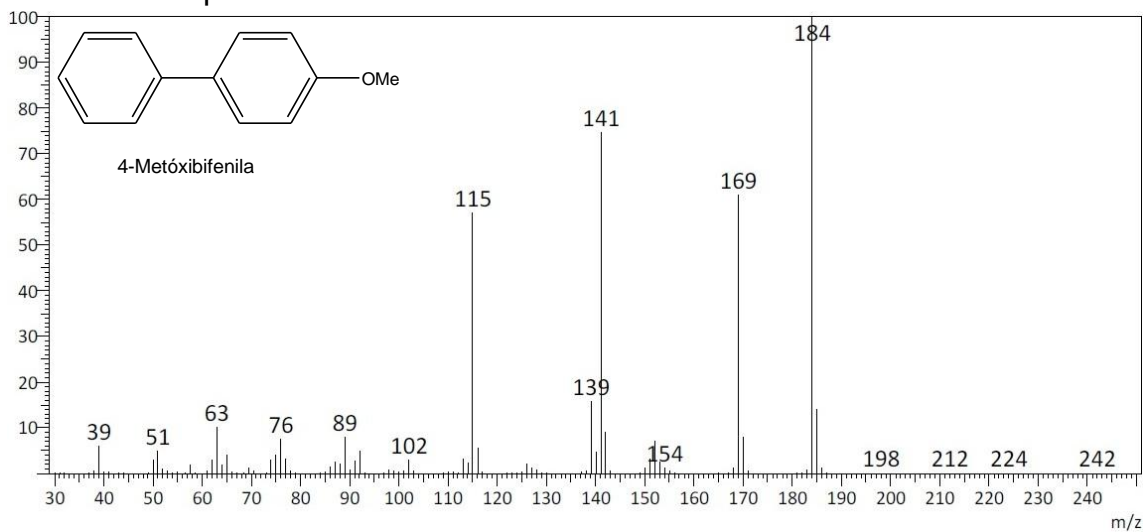
Anexo 15: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 4-metóxi-bifenila



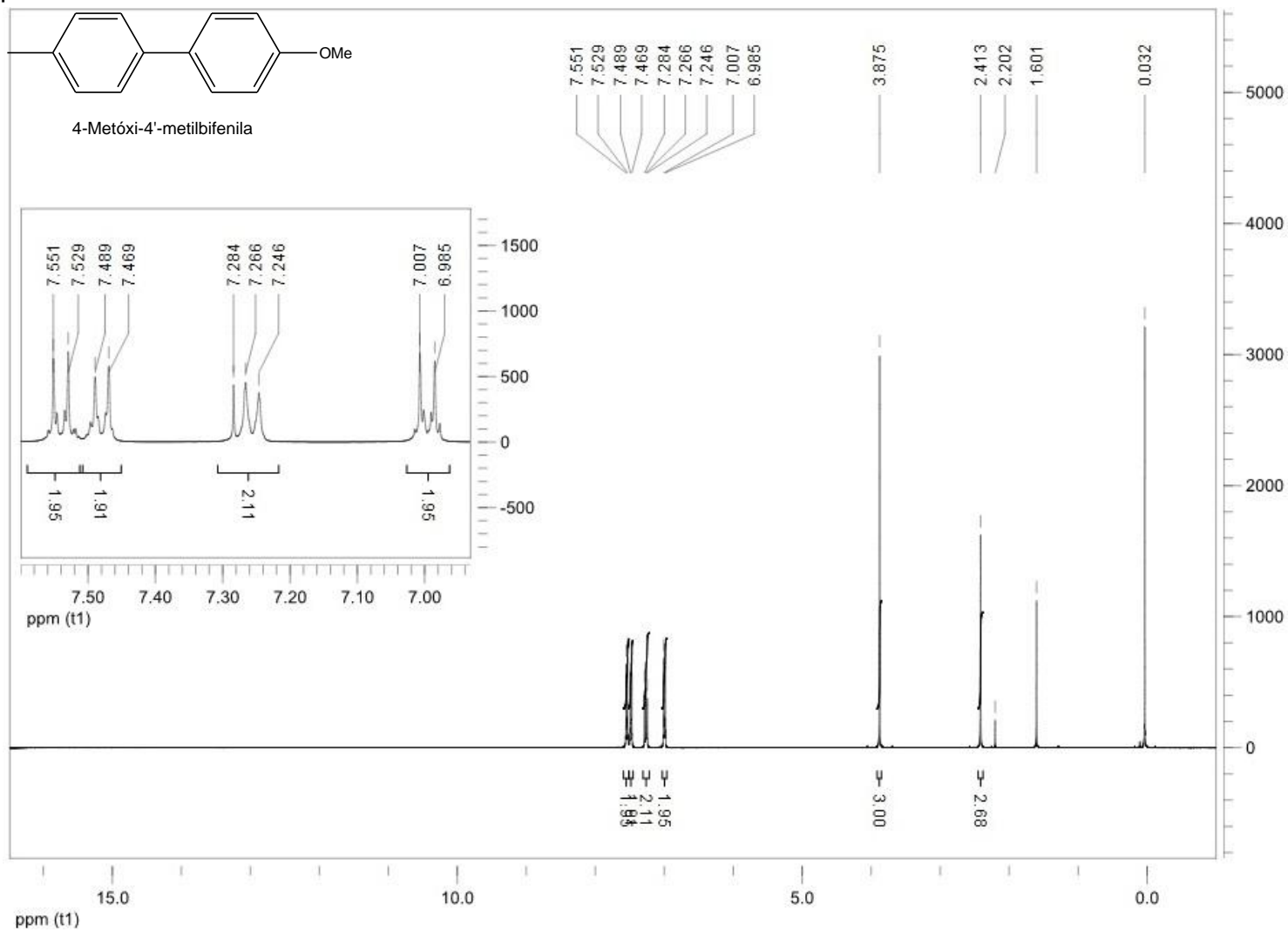
## Anexo 16: Cromatograma do 4-metóximifenila



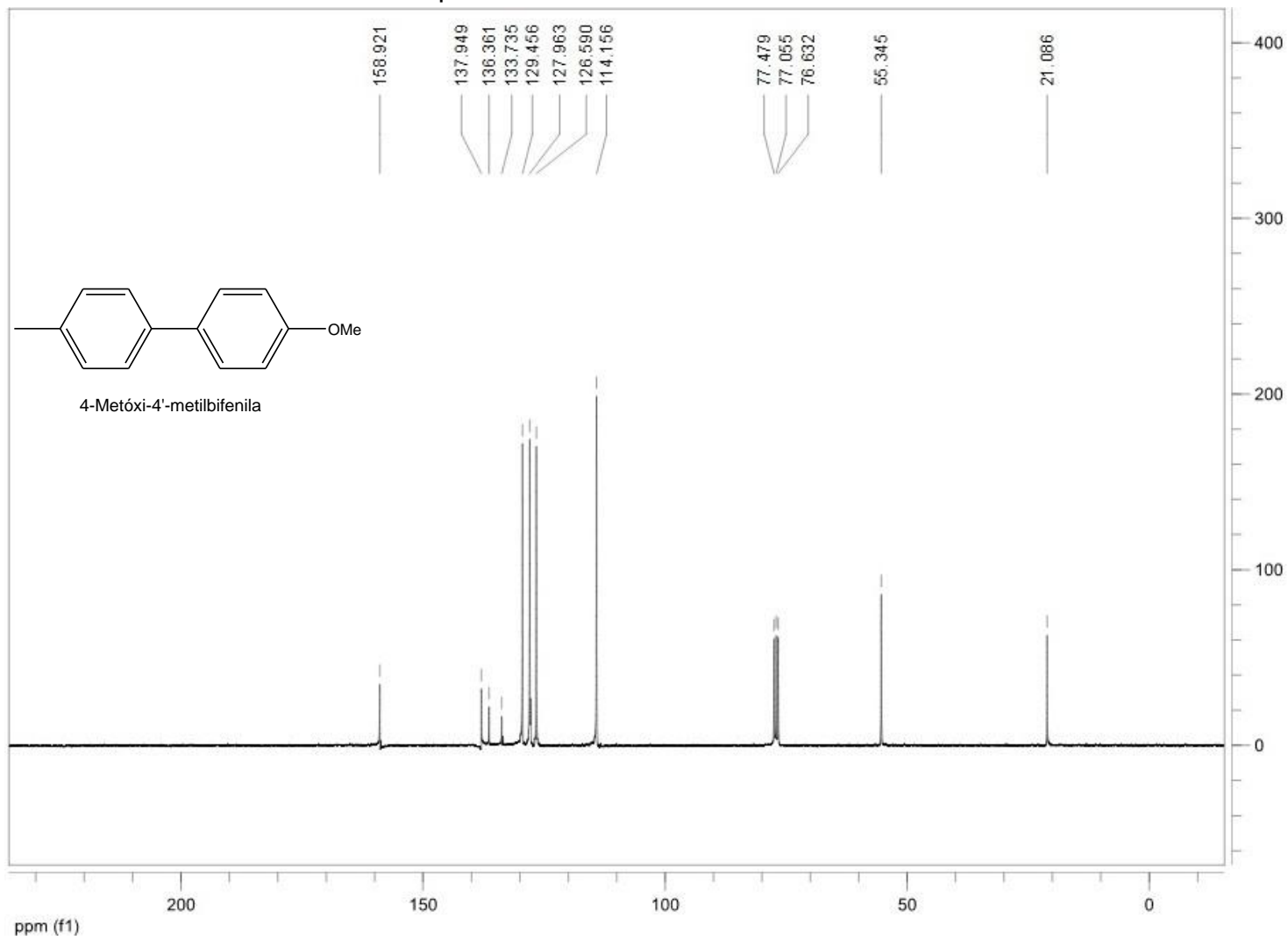
## Anexo 17: Espectro de massas do 4-metóximifenila



Anexo 18: Espectro de RMN <sup>1</sup>H do 4-metóxi-4'-metilbifenila

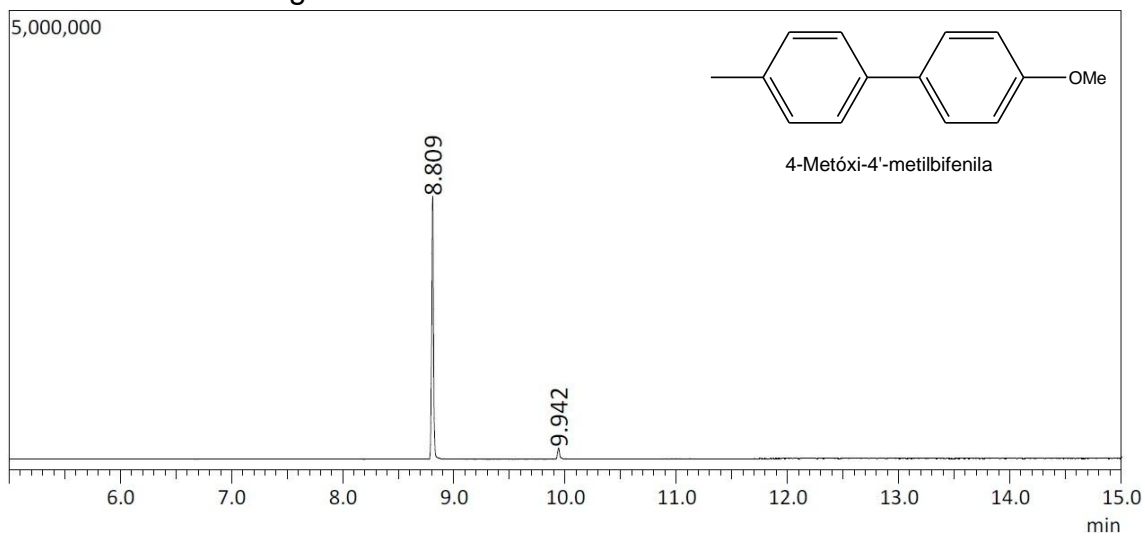


Anexo 19: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 4-metóxi-4'-metilbifenila

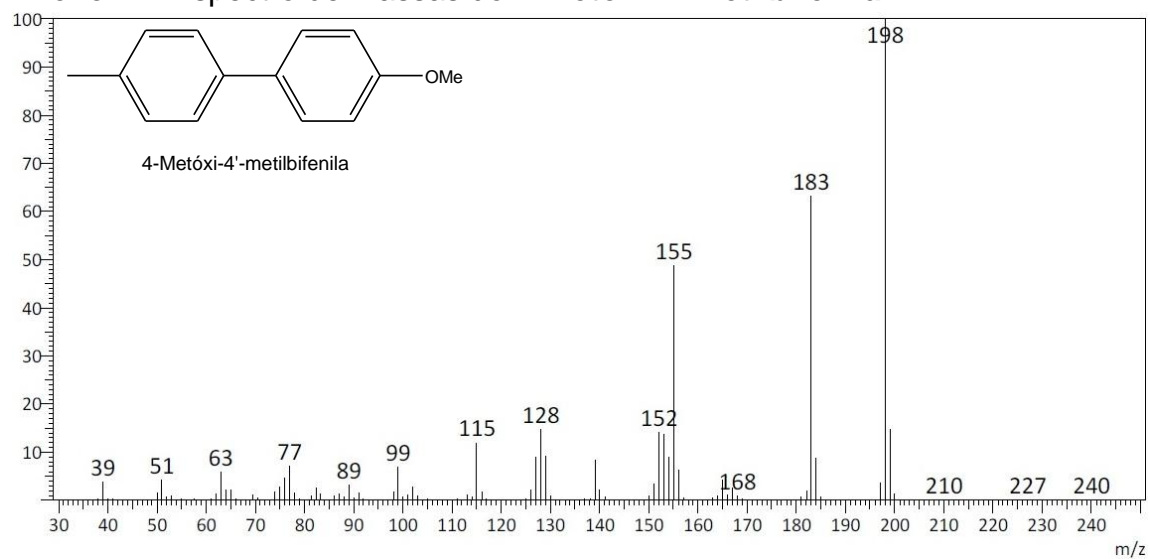




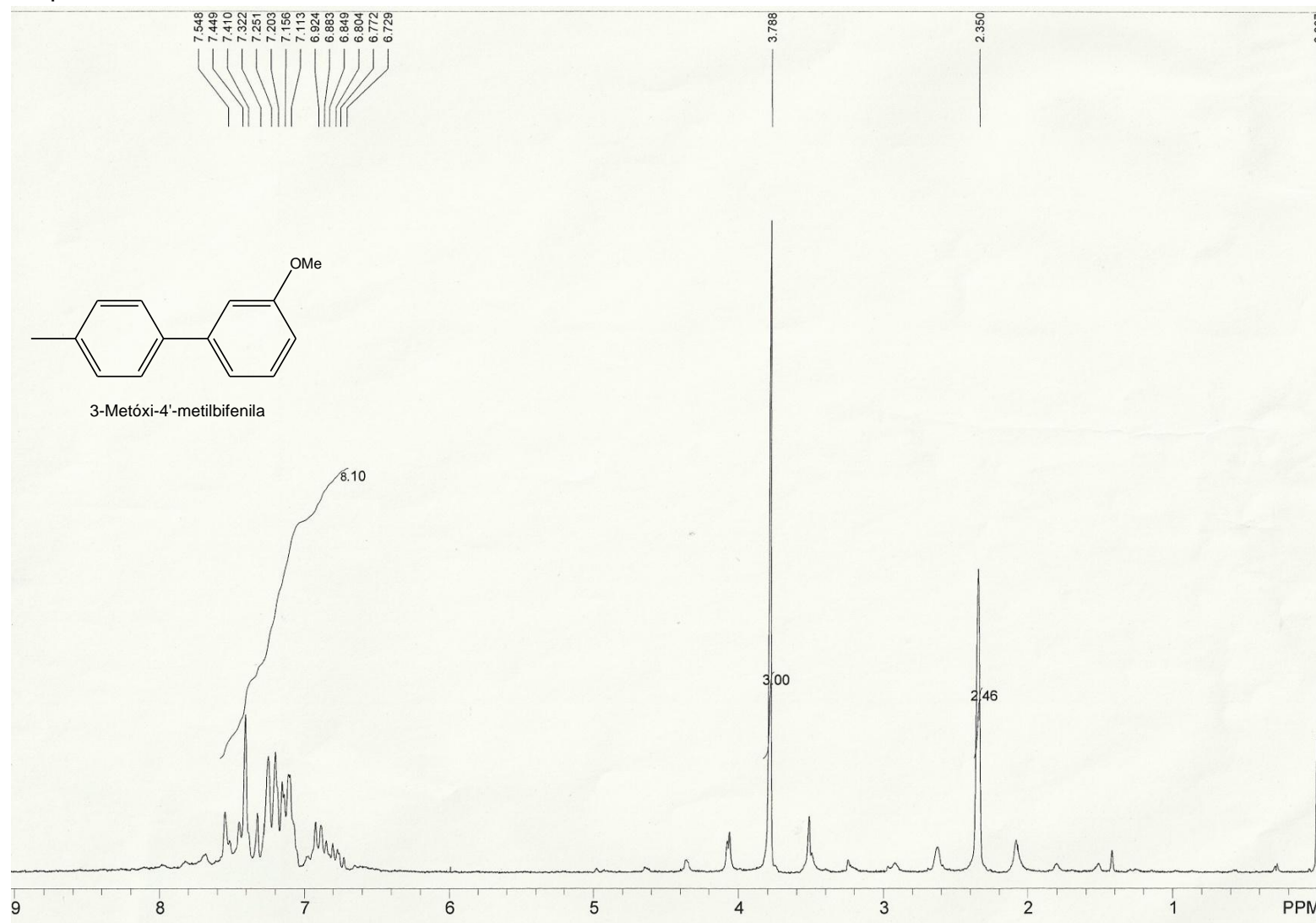
## Anexo 20: Cromatograma do 4-metóxi-4'-metilbifenila



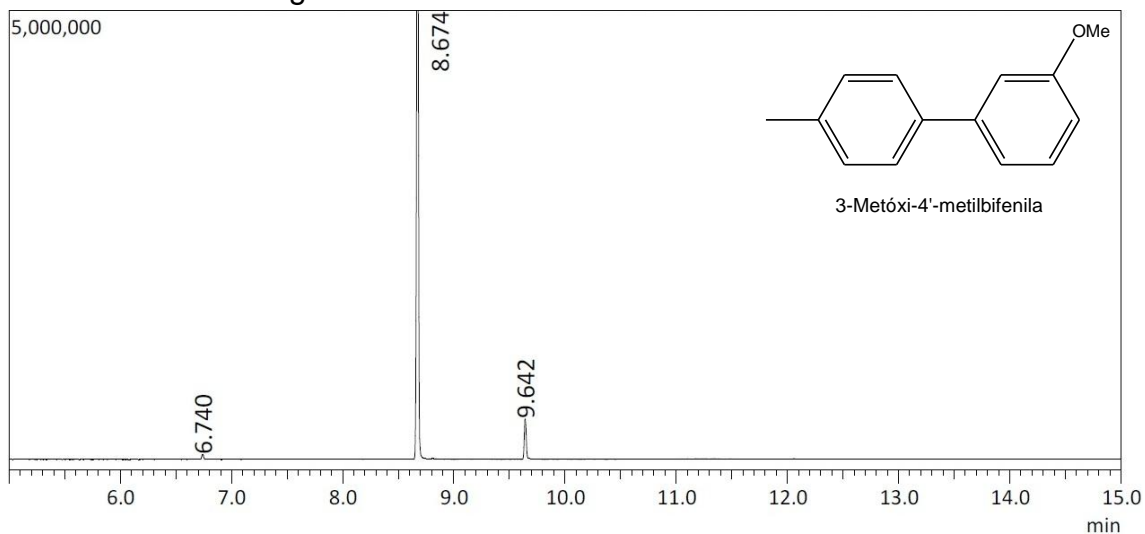
## Anexo 21: Espectro de massas do 4-metóxi-4'-metilbifenila



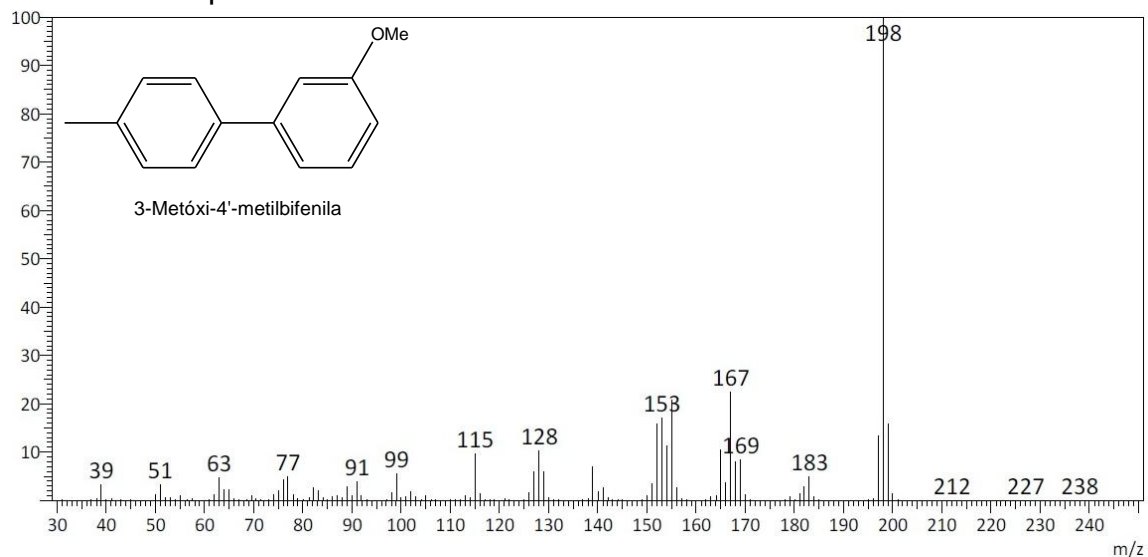
Anexo 22: Espectro de RMN <sup>1</sup>H do 3-metóxi-4'-metilbifenila



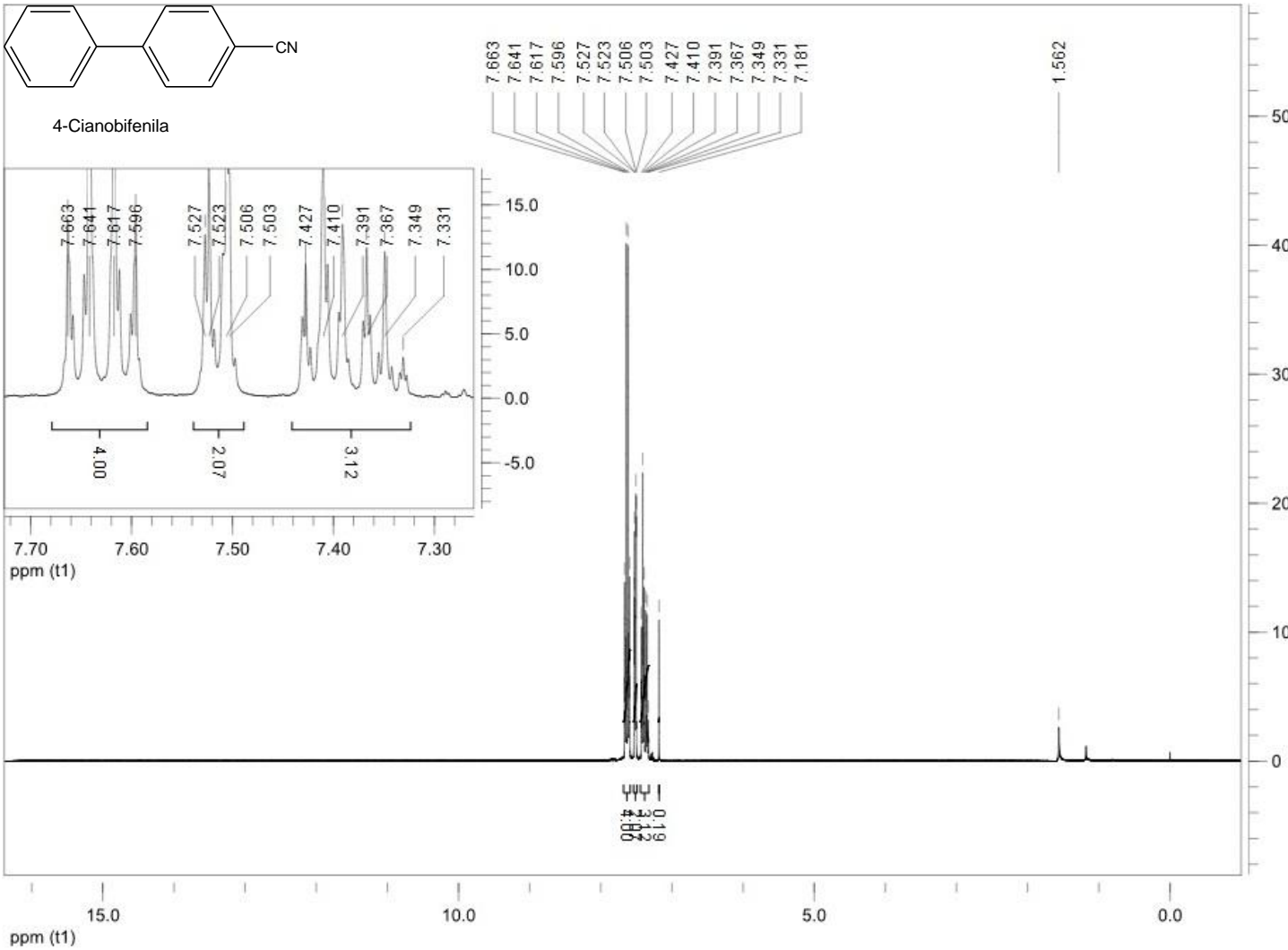
### Anexo 23: Cromatograma do 3-metóxi-4'-metilbifenila



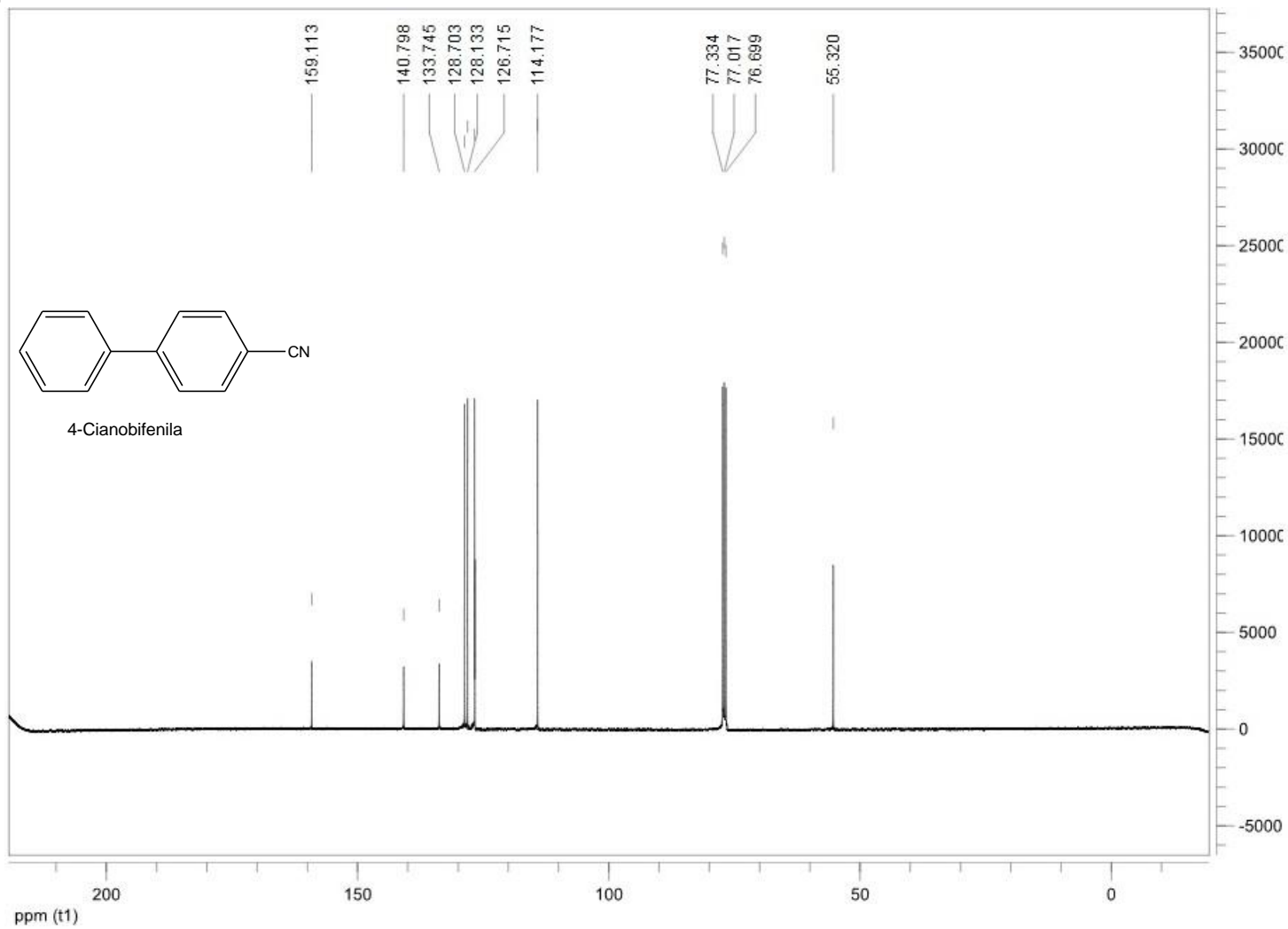
### Anexo 24: Espectro de massas do 3-metóxi-4'-metilbifenila



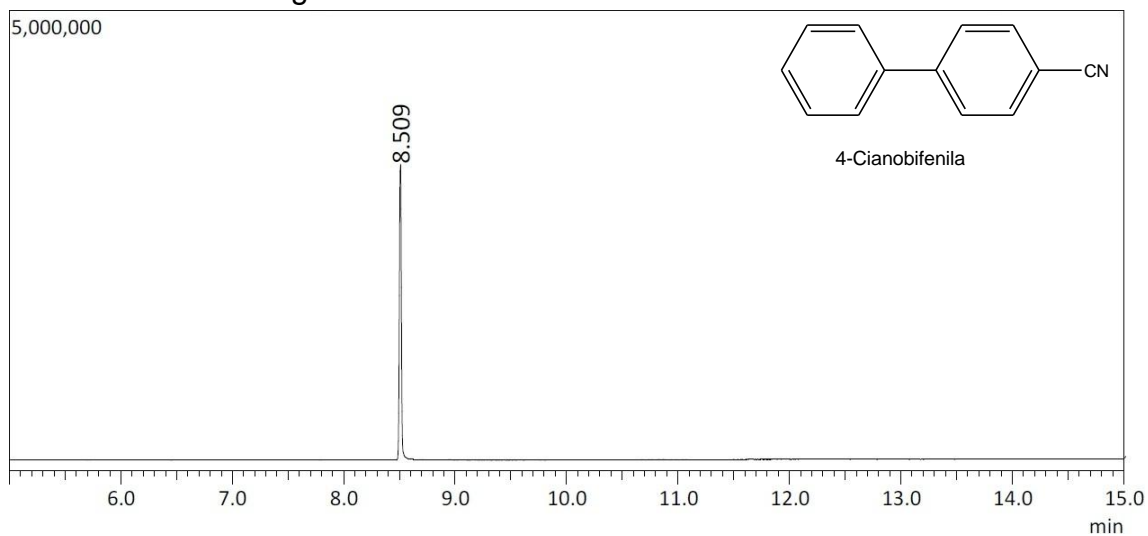
Anexo 25: Espectro de RMN <sup>1</sup>H do 4-cianobifenila



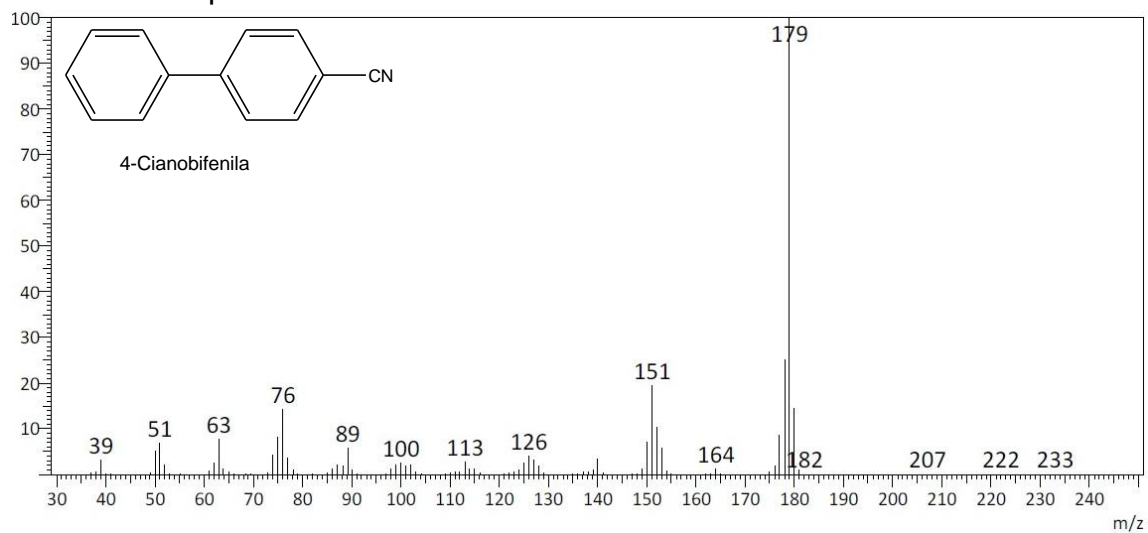
Anexo 26: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 4-cianobifenila



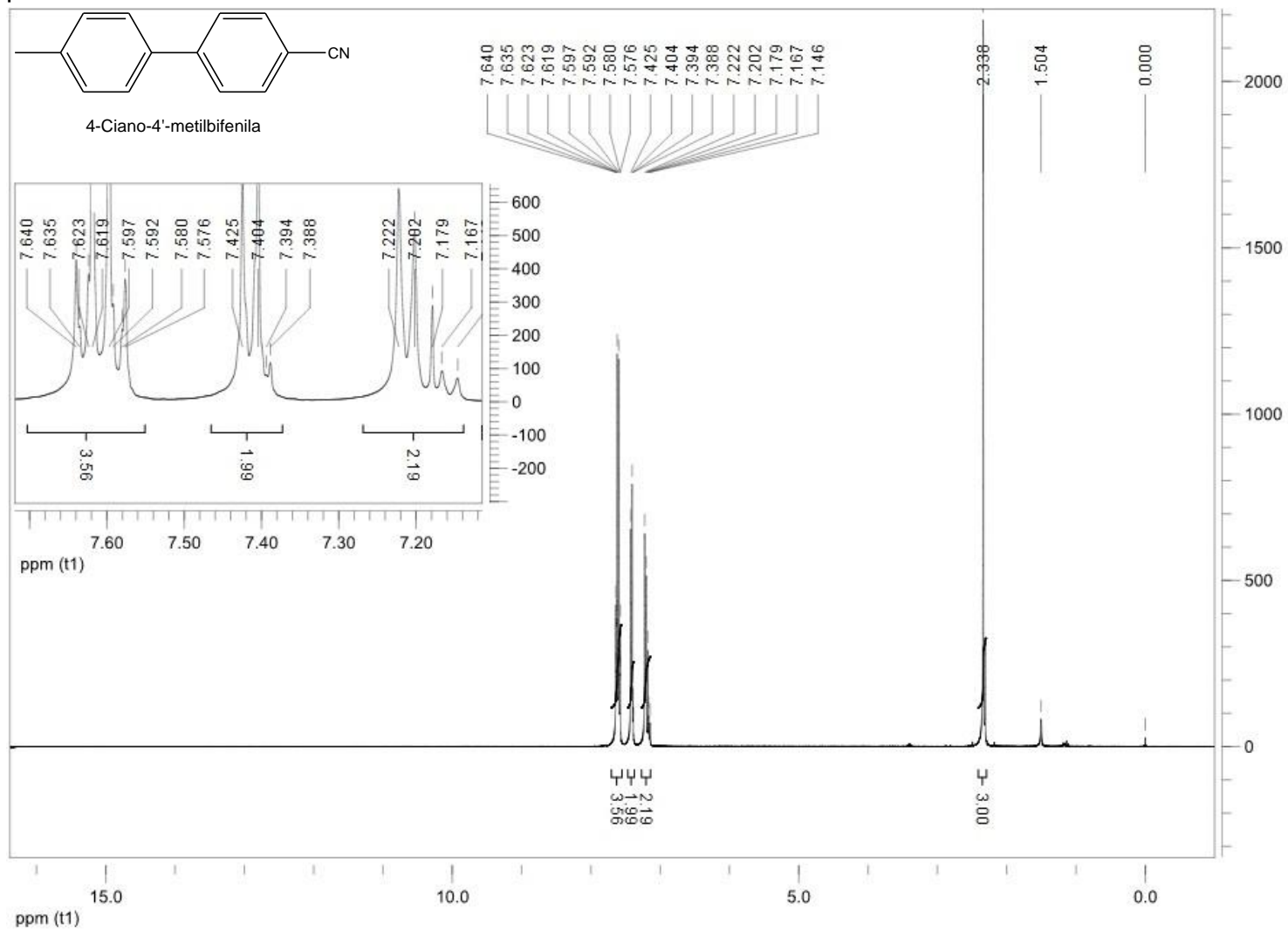
### Anexo 27: Cromatograma do 4-cianobifenila



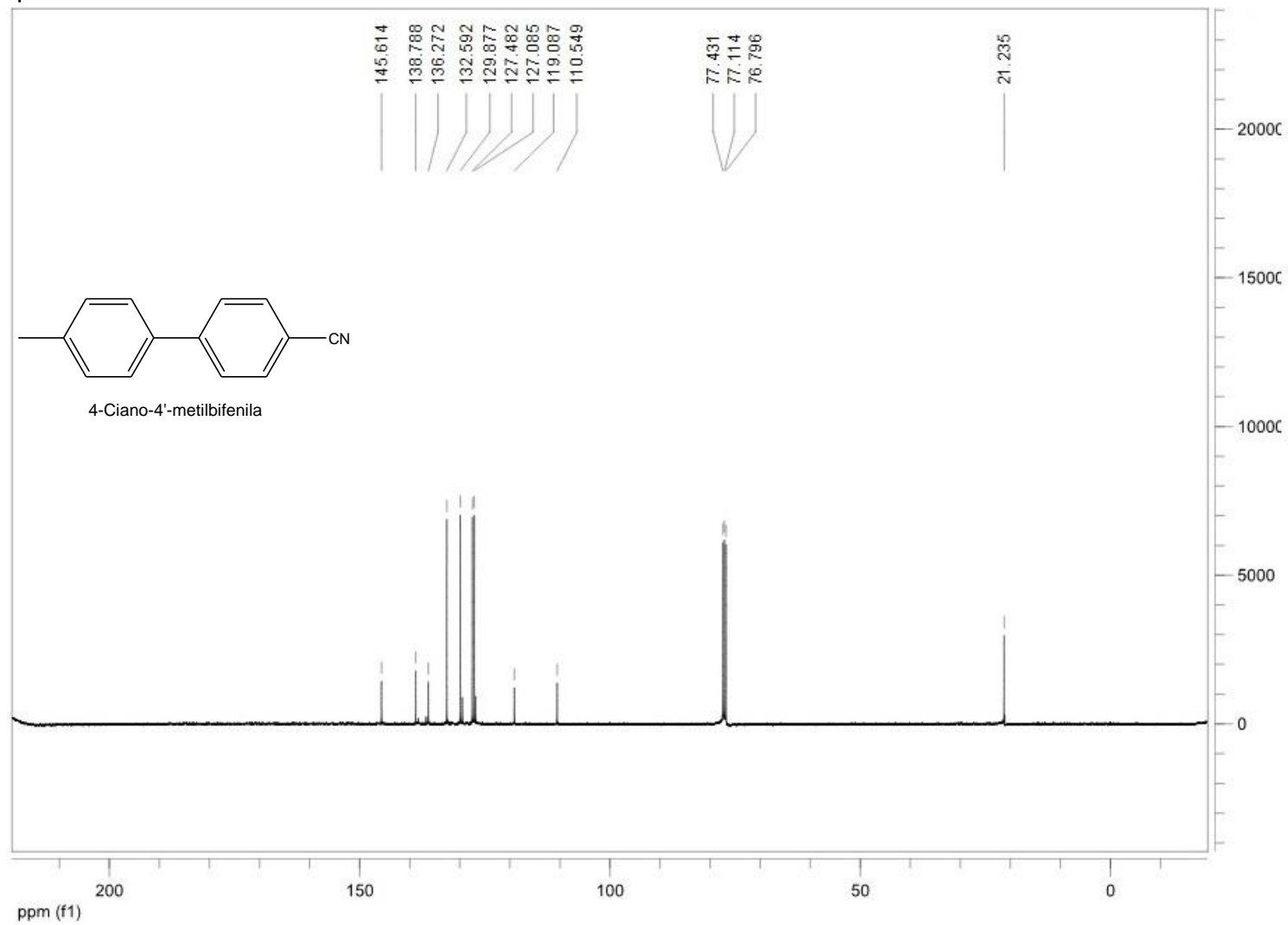
### Anexo 28: Espectro de massas do 4-cianobifenila



Anexo 29: Espectro de RMN <sup>1</sup>H do 4-ciano-4'-metilbifenila

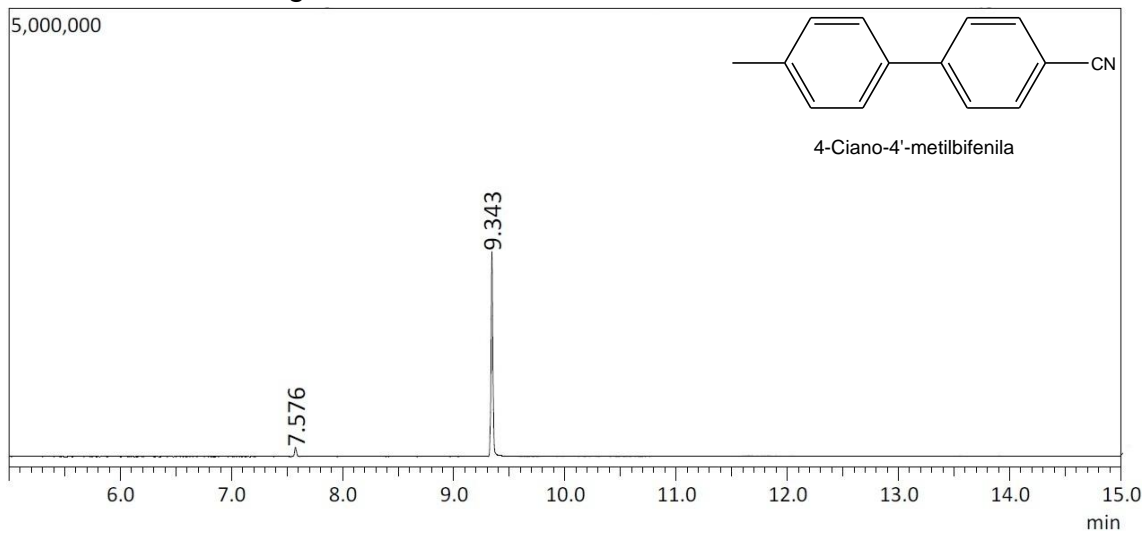


Anexo 30: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 4-ciano-4'-metilbifenila

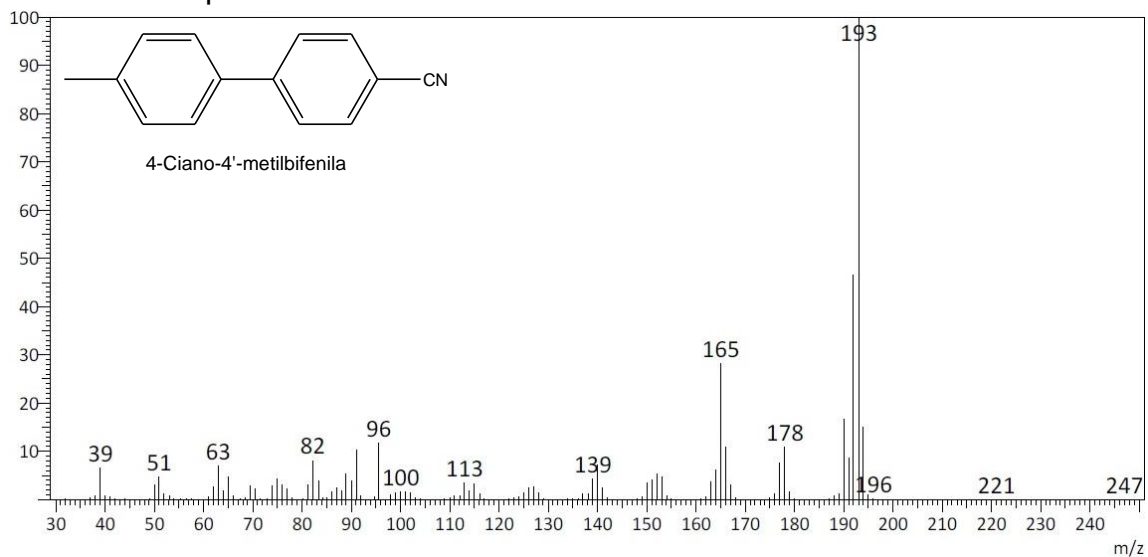




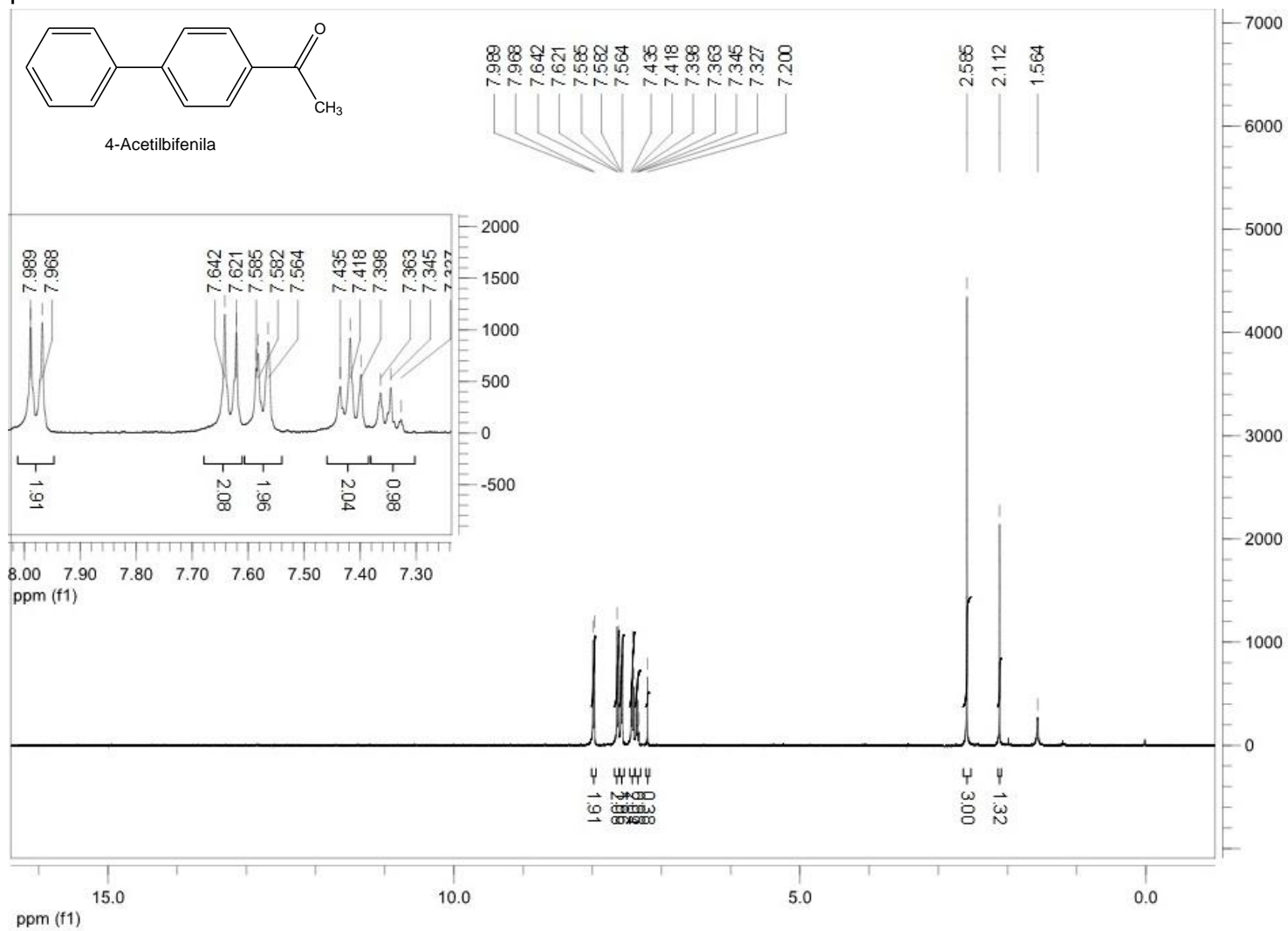
### Anexo 31: Cromatograma do 4-ciano-4'-metilbifenila



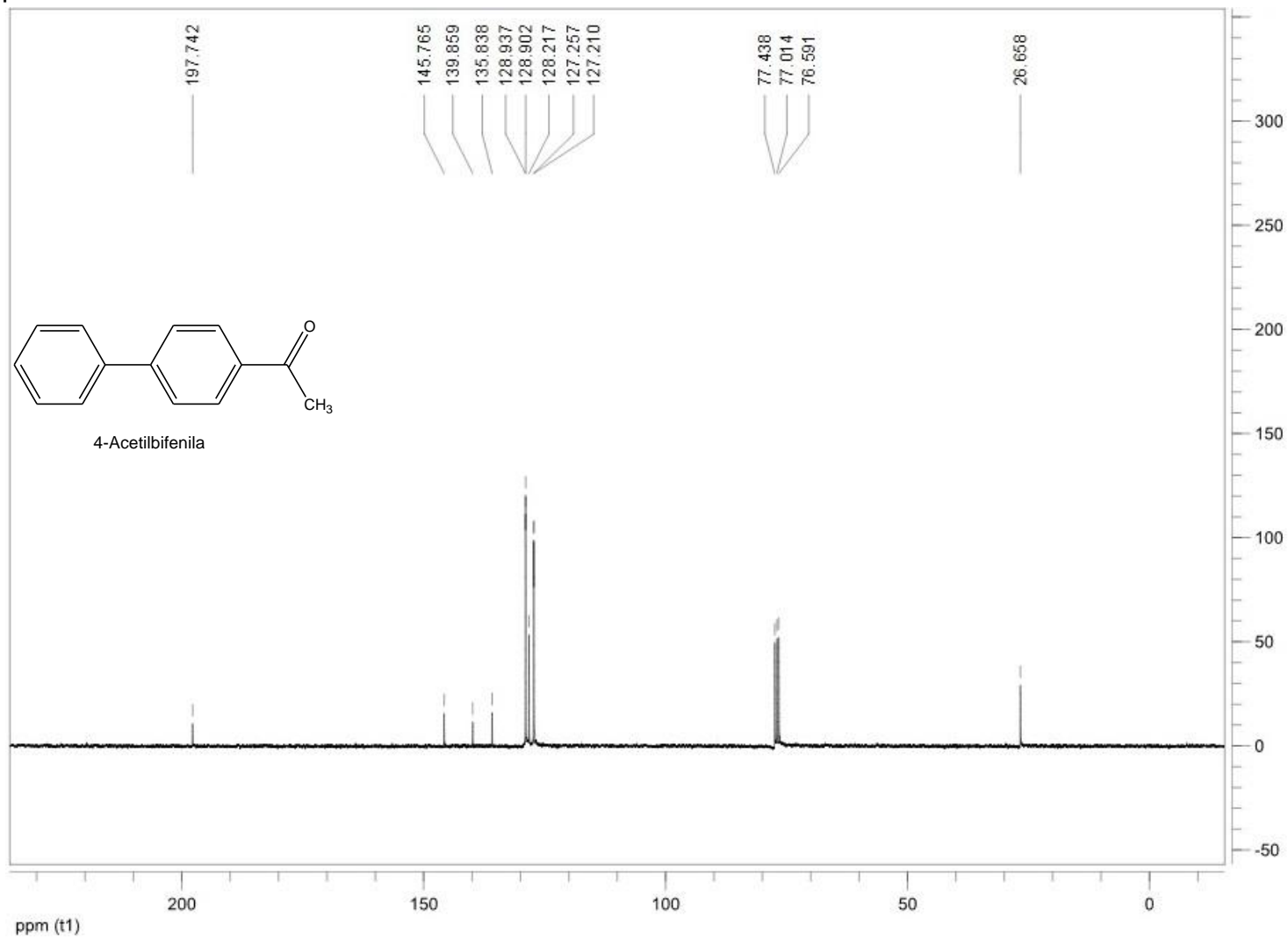
### Anexo 32: Espectro de massas do 4-ciano-4'-metilbifenila



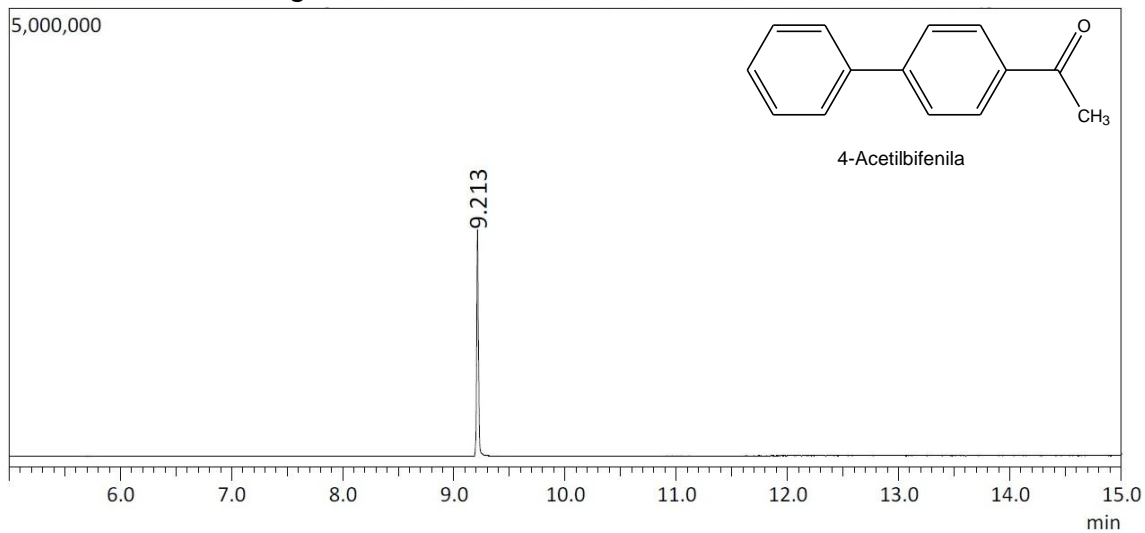
Anexo 33: Espectro de RMN <sup>1</sup>H do 4-acetilbifenila



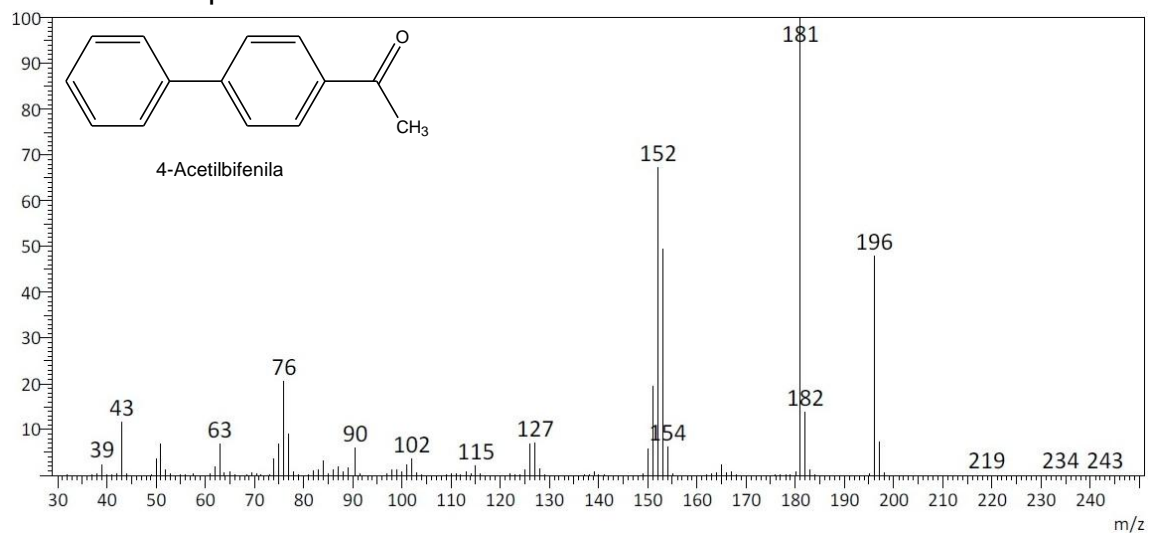
Anexo 34: Espectro de RMN <sup>13</sup>C do 4-acetilbifenila



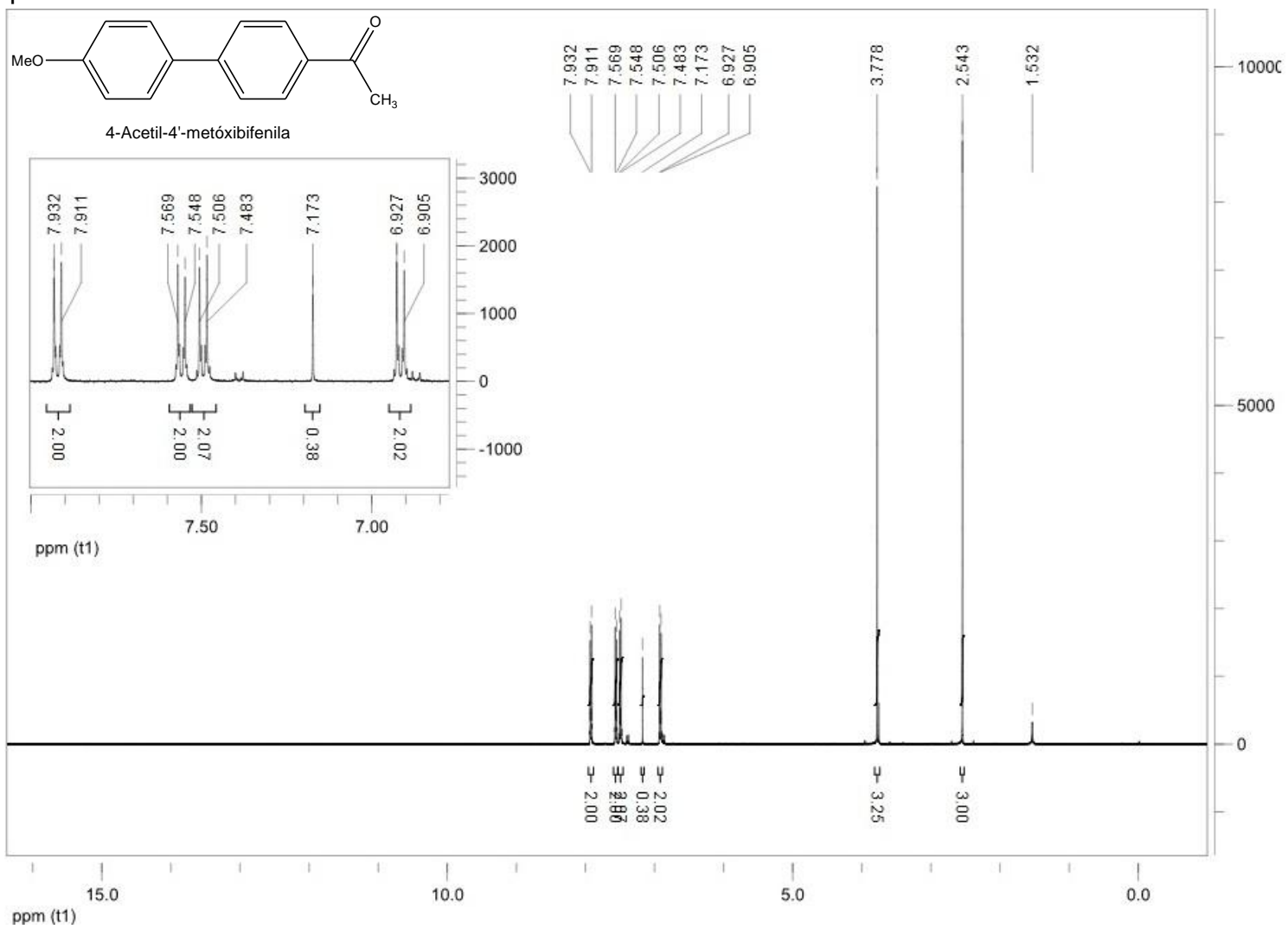
### Anexo 35: Cromatograma do 4-acetilbifenila



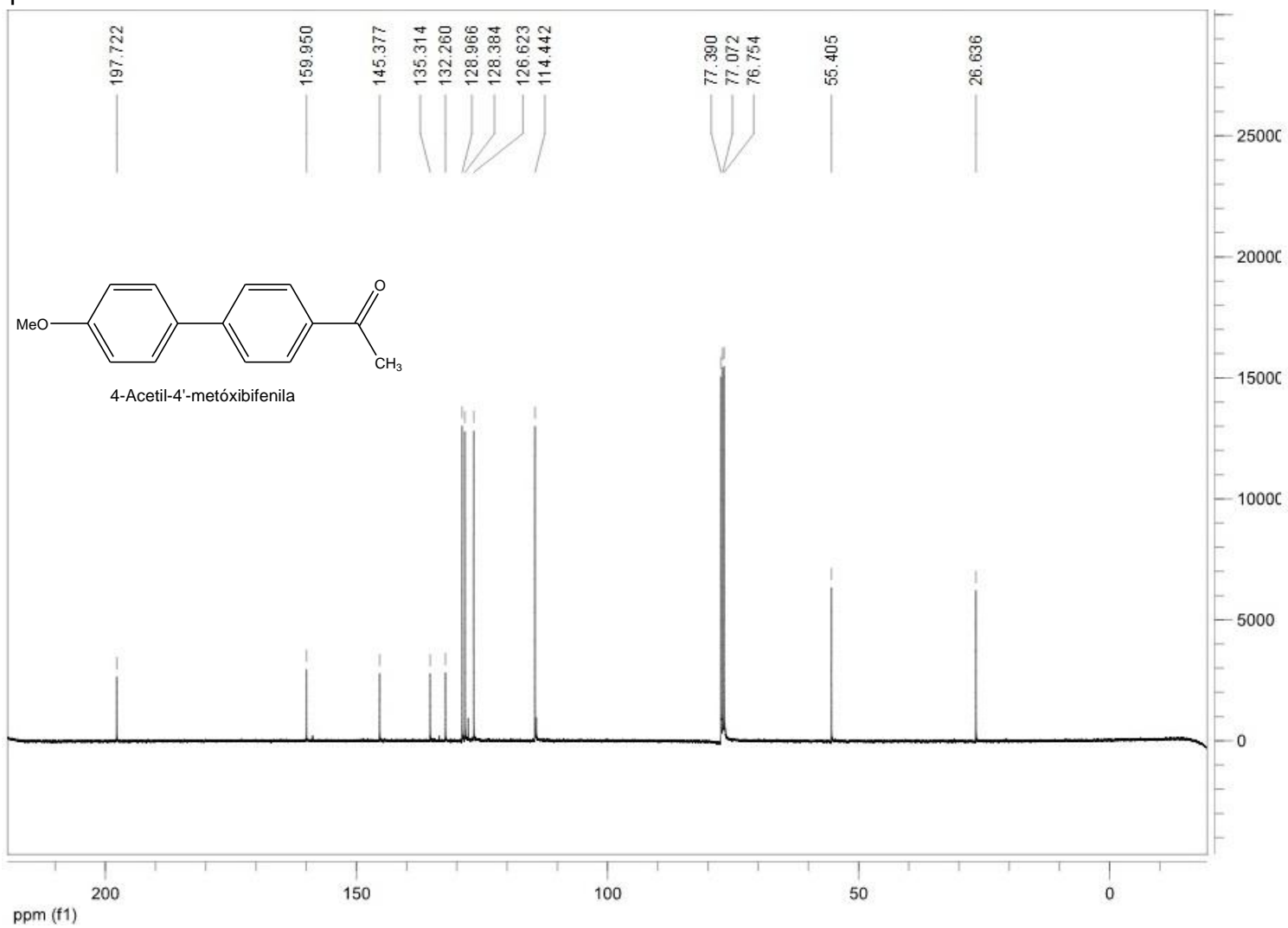
### Anexo 36: Espectro de massas do 4-acetilbifenila



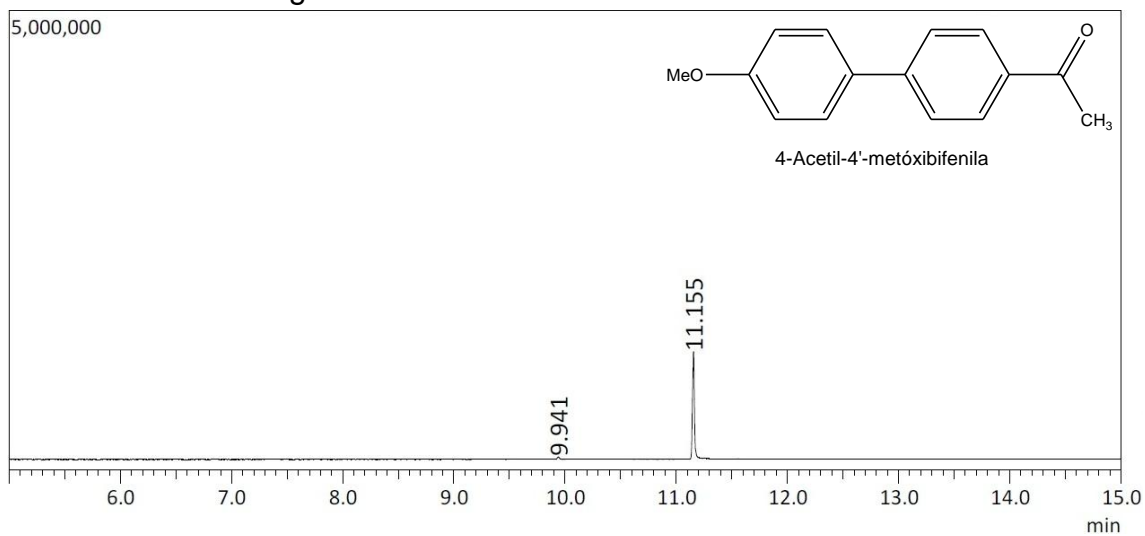
Anexo 37: Espectro de RMN <sup>1</sup>H do 4-acetil-4'-metóxibifenila



Anexo 38: Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do 4-acetil-4'-metóxi-bifenila



### Anexo 39: Cromatograma do 4-acetil-4'-metóxi-bifenila



### Anexo 40: Espectro de massas do 4-acetil-4'-metóxi-bifenila

