

Caio Palla Marques

Estudos Cinéticos da Reação de Heck Intramolecular a partir do *o*-iodo-*N*-alilanilina: Estabelecimento de uma Nova Reação Modelo

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Química da
Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de
Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Josiel Barbosa Domingos

Co-orientador: Prof. Dr. Gustavo Amadeu Micke

Florianópolis - SC

2012

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, Josiel Barbosa Domingos, pela orientação e grande apoio durante minha formação.

Agradeço aos meus companheiros de laboratório, pelo apoio ao longo do tempo.

Agradeço ao Luciano Lara pela grande parceria, participação na maioria dos experimentos e contribuições teóricas.

Agradeço a Lidiane Meier pelo grande apoio, contribuições na dissertação e preparação do substrato *o*-Iodo-*N*-alilnilina (*o*-INNA), fundamental na execução do projeto concebido.

Agradeço ao Marcelo Quint pelos experimentos no RMN ³¹P e parceria ao longo dos anos.

Agradeço ao Prof. Gustavo Amadeu Micke pelo apoio, idéias e pela co-orientação.

Agradeço aos amigos, pelo apoio e tudo de bom.

Agradeço a banca examinadora, Profs. Faruk N. Aguilera, José R. Bertolino e José C. Gesser, pelo aceite do convite e pelas contribuições na minha formação e no trabalho.

Agradeço ao Angêlo pelas cinéticas e análises no RMN ¹H.

Agradeço ao Depto. De Química/UFSC e UFSC pela infra-estrutura.

Agradeço ao CNPq e CAPES pelo suporte financeiro.

Agradeço a minha família pelo apoio total sempre.

RESUMO

A reação de Heck, junto com outras reações organometálicas para formação de ligações C-C, é um campo de estudo em crescente desenvolvimento. Até o momento, foram apenas utilizadas reações intermoleculares de Heck como reações modelo para estudos cinéticos e mecanísticos. Este trabalho visa contribuir no estabelecimento de uma nova reação modelo, intramolecular, para que investigações cinéticas e mecanísticas da reação de Heck possam ser feitas com as vantagens que a nova reação modelo intramolecular possa oferecer. As técnicas de Fluorescência, Espectroscopia no Ultravioleta-Visível (UV-Vis) e Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a Espectrometria de Massas foram (LC/MS) usadas para monitoramento cinético e caracterização de espécies envolvidas na ciclização do o-iodo-*N*-alilanilina. Dados cinéticos de Fluorescência e LC/MS indicaram formação de 3-metilindol e 3-metilindolina. O modelo de 1ª ordem mostrou-se adequado no tratamento dos dados cinéticos obtidos por todas as técnicas utilizadas para estudo da reação de Heck intramolecular pesquisada. Diante da complexidade do sistema catalítico e importância de seu conhecimento mecanístico para o avanço racional nas reações de Heck, também foram realizados, utilizando-se Espectroscopia no UV-Vis, estudos cinéticos do sistema catalítico Pd(OAc)₂ + *n* (0 ≤ *n* ≤ 10) equivalentes de trifenilfosfina (PPh₃) e também Pd(OAc)₂ + *n* equivalentes de PPh₃ (*n*=2 ou *n*=5) + *x* equivalentes de iodobenzeno (0 ≤ *x* ≤ 20). Com dados complementares de experimentos utilizando Ressonância Magnética Nuclear de ³¹P (RMN ³¹P) e comparação com literatura, é proposto um conjunto de reações em um mecanismo que suporte os dados obtidos para este sistema nas condições utilizadas.

Palavras-chave: Reação de Heck; Intramolecular; Cinética.

ABSTRACT

The Heck reaction, with others organometallic reaction for C-C Bond formation, is a research field in increase development. Until moment, only intermolecular Heck reaction was used as model reaction for kinetic and mechanistic studies. This work pretend contribute on the establishment of a new model reaction, intramolecular, in a way that kinetic and mechanistic investigations can be done with de advantages that offers the new intramolecular model reaction. The techniques Fluorescence, UV-Vis Spectroscopy and High Performance Liquid Cromatografy coupling to Mass Spectrometry were used for kinetic monitoremnt and characterization of the species involved in the ciclization of *o*-iodo-*N*-alilanilina. Kinetic data indicated the formation of 3-methylindole and 3-methylindoline. The first order model has shown useful for treatment of the kinetic data obtained by all the techniques used for the intramolecular Heck reaction researched. Given the complexity of the catalytic system and knowledge of their importance mechanistic for the rationale advance in Heck reactions, also were carried out, using UV-Vis Spectroscopy, kinetic studies of the catalytic system $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + n$ ($0 \leq n \leq 10$) equivalents of triphenylphosphine (PPh_3) and $\text{Pd}(\text{OAc})_2 \text{PPh}_3 + n$ equivalents ($n = 2$ or $n = 5$) + x equivalents of iodobenzene ($0 \leq x \leq 20$). With additional data from experiments using ^{31}P nuclear magnetic resonance (^{31}P NMR) and comparison with literature, we propose a set of reactions in a mechanism that supports the data obtained for this system in the conditions used.

Keywords: Heck reaction; Intramolecular; Kinetic.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1	REAÇÃO DE HECK	13
2.2	CONSIDERAÇÕES MECANÍSTICAS: REAÇÃO DE HECK.....	22
2.3	REAÇÃO DE HECK INTRAMOLECULAR	29
3	JUSTIFICATIVA.....	42
4	OBJETIVOS	42
4.1	METAS	43
4	PARTE EXPERIMENTAL	44
4.1	<i>Reagentes e Solventes.....</i>	44
4.2	<i>Materiais e equipamentos.....</i>	44
4.3	<i>Calibração de padrões em UV-Vis e Fluorescência.....</i>	45
4.4	<i>Calibrações de padrões em LC/MS.....</i>	45
4.5	<i>Método de separação por LC da mistura o-Iodoanilina/3-metilindol com detecção por Espectrometria de Massa.....</i>	45
4.6	<i>Experimentos Cinéticos da mistura Pd(OAc)₂ + PPh₃ por RMN ³¹P.....</i>	46
4.7	<i>Experimentos Cinéticos da mistura Pd(OAc)₂ + PPh₃ por Espectroscopia no UV-Vis</i>	46
4.8	<i>Experimentos Cinéticos da mistura Pd(OAc)₂ + PPh₃ + Iodobenzeno por Espectroscopia no UV-Vis.....</i>	47
4.9	<i>Experimentos Cinéticos in situ da Reação de Heck Intramolecular por Espectroscopia De Fluorescência e Espectroscopia de UV-Vis.....</i>	48
4.10	<i>Experimentos Cinéticos da Reação de Heck por LC/MS e Fluorescência</i>	49
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	50
5.1	<i>Cinéticas da RHI estudada por Fluorescência in situ</i>	50
5.1.1	<i>Cinéticas da RHI por Espectroscopia no UV-Vis.....</i>	55
5.2	<i>Cinéticas da RHI utilizando LC/MS</i>	56

5.2.1 Cinéticas do Sistema Catalítico Pd(OAc)₂ + n eq.PPh₃ por Espectroscopia no UV-Vis. 61

6 CONCLUSÕES 69

7 REFERÊNCIAS 71

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. PERFIS SIMPLIFICADOS DE ENERGIA LIVRE DE REAÇÃO VERSUS COORDENADA DE REAÇÃO PARA REAÇÃO NÃO-CATALISADA E CATALISADA.....	11
FIGURA 2. TRABALHO DE REETZ E WESTERMANN ²⁴ . A DIREITA CINÉTICA DA REAÇÃO ENTRE BROMOBENZENO E ESTIRENO (ESQ. 9). A ESQUERDA CINÉTICA DA REAÇÃO ENTRE IODOBENZENO E ACRILATO DE ETILA NAS “CONDIÇÕES DE JEFFERY”	21
FIGURA 3. PALADACICLOS SINTETIZADOS POR GRUBER E COL. ⁶ E USADOS NAS REAÇÕES CONFORME ESQ. 10.	22
FIGURA 4. CICLO CATALÍTICO DA REAÇÃO DE HECK PROPOSTO POR ROSNER E COL. ²⁶ UTILIZANDO PALADACICLO DIMÉRICO.....	25
FIGURA 5. TRABALHO DE WU E ANSLYN: ³⁶ PERFIL DE VARIAÇÃO INICIAL DE FLUORESCÊNCIA DEVIDO A RHI ESCOLHIDA PARA AMPLIFICAÇÃO DE FINAL POR FLUORESCÊNCIA (A), CURVA DE CALIBRAÇÃO DE Cu(II) A PARTIR DOS DADOS DO GRÁFICO A ESQUERDA (A).....	34
FIGURA 6. ESTRUTURA QUÍMICA DO LIGANTE TPPTS.....	35
FIGURA 7. TRABALHO DE GONTIJO VAZ E EBERLIN. ⁴⁴ ESTRUTURA QUÍMICA DOS PALADACICLOS PROPOSTOS COMO INTERMEDIÁRIOS NA REAÇÃO CONFORME ESQ. 36.	41
FIGURA 8. PERFIS CINÉTICOS DA RHI (METODOLOGIA 4.9) ESTUDADA POR FLUORESCÊNCIA <i>IN SITU</i> . [o-INNA] = 0,5 mM. [ET ₃ N] = 0,75 mM. [Pd(OAc) ₂] = 0,025 mM. [PPh ₃] = 0,05 mM. SOLVENTE: H ₂ O/ACN 10% v/v. 40 °C A RETA HORIZONTAL (B) É O PERFIL CINÉTICO DO MEIO REACIONAL SEM ADIÇÃO DE Pd E ACIMA (A) MEIO REACIONAL COM Pd(OAc) ₂ ADICIONADO POR ÚLTIMO, A 40 °C.....	51
FIGURA 10. CROMATOGRAMA TÍPICO OBTIDO PARA SEPARAÇÃO E CALIBRAÇÃO SIMULTÂNEA DOS PADRÕES DE o-INNA E 3MI POR LC/MS. OS DIFERENTES CONTORNOS PARA O MESMO SINAL REFEREM-SE A DETECÇÃO DE DIFERENTES FRAGMENTAÇÕES PARA O MESMO COMPOSTO.	57
FIGURA 11. ESPECTROS DE MASSA TÍPICOS OBTIDOS PARA CALIBRAÇÃO DOS PADRÕES o-INNA (A) E 3MI (B).....	57
FIGURA 12. CURVAS DE CALIBRAÇÃO POR ESPECTROMETRIA DE MASSA DOS PADRÕES DE 3MI (A) E o-INNA (B).	58
FIGURA 13. A) PERFIL CINÉTICO DE EMISSÃO DE FLUORESCÊNCIA EM 350 NM PARA A RHI NAS CONDIÇÕES: [o-INNA] ₀ = 30 mM. [ET ₃ N] = 60 mM. [Pd(OAc) ₂] = 1,5 mM. [PPh ₃] = 6,0 mM. H ₂ O/ACN 10% v/v. 40°C. B) ESPECTRO TÍPICO DE EMISSÃO DE FLUORESCÊNCIA OBTIDO NA CINÉTICA EXPOSTA EM A). $k_1 = 0,01149 \text{ MIN}^{-1}$ PARA O APARECIMENTO DO 3MI.	59
FIGURA 14. A) PERFIL CINÉTICO DE DESAPARECIMENTO DO o-INNA CONFORME RHI ESTUDADA POR LC/MS. [INNA] ₀ = 30 mM. [ET ₃ N] = 60 mM. [Pd(OAc) ₂] = 1,5 mM. [PPh ₃] = 6,0 mM. H ₂ O/ACN 10% v/v. 40°C. B)	

CROMATOGRAMA TÍPICO DO MEIO REACIONAL DESCRITO. $k_1 = 0,02761 \text{ MIN}^{-1}$ PARA O DESAPARECIMENTO DO O-INNA.	60
FIGURA 16. MECANISMO PROPOSTO COM BASE NOS RESULTADOS DOS EXPERIMENTOS FEITOS NA AUSÊNCIA DE IODOBENZENO, CONFORME METODOLOGIA 4.7 E LITERATURA. ^{38,40}	64
FIGURA 17. VARIAÇÃO DO Nº DE EQ. DE IODOBENZENO NO SISTEMA $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]=0,5 \text{ mM}$, $[\text{PPH}_3]=1 \text{ mM}$ OU $[\text{PPH}_3]=2,5 \text{ mM}$. $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 10% v/v. 40°C. A) ESPECTROS DA CINÉTICA COM $[\text{PPH}_3]=1 \text{ mM}$ E 0,5 EQ. DE IODOBENZENO. B) ESPECTROS DA CINÉTICA COM $[\text{PPH}_3]=1 \text{ mM}$ E 20 EQ. DE IODOBENZENO C) $[\text{PPH}_3]=1 \text{ mM}$. PERFIS CINÉTICOS PARA VARIAÇÃO DO Nº EQ. DE IODOBENZENO DE 0,5 ATÉ 20. D) $[\text{PPH}_3]=2,5 \text{ mM}$. PERFIS CINÉTICOS PARA VARIAÇÃO DO Nº EQ. DE IODOBENZENO DE 0,5 ATÉ 20.	66
FIGURA 18. PERFIS CINÉTICOS DOS ITENS 1-3 CONFORME TAB 13. $[\text{o-INNA}] = 0,5 \text{ mM}$. $[\text{Et}_3\text{N}] = 0,75 \text{ mM}$. $[\text{Pd}(\text{OAc})_2] = 0,025 \text{ mM}$. $[\text{PPH}_3]$: VER TAB. 8 SOLVENTE: $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 10% v/v. 40 °C.	73
FIGURA 19. PERFIS CINÉTICOS DOS ITENS 4-6 CONFORME TAB 13. $[\text{o-INNA}] = 0,5 \text{ mM}$. $[\text{Et}_3\text{N}] = 0,75 \text{ mM}$. $[\text{Pd}(\text{OAc})_2] = 0,025 \text{ mM}$. $[\text{PPH}_3]$: VER TAB. 8 SOLVENTE: $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 10% v/v. 40 °C.	73
FIGURA 20. LINEARIZAÇÕES DE 1ª ORDEM FEITAS PARA PERFIS CINÉTICOS DOS ITENS 1-3 CONFORME TAB 13. $[\text{o-INNA}] = 0,5 \text{ mM}$. $[\text{Et}_3\text{N}] = 0,75 \text{ mM}$. $[\text{Pd}(\text{OAc})_2] = 0,025 \text{ mM}$. $[\text{PPH}_3]$: VER TAB. 8 SOLVENTE: $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 10% v/v. 40 °C.	74
FIGURA 21. LINEARIZAÇÕES DE 1ª ORDEM FEITAS PARA PERFIS CINÉTICOS DOS ITENS 4-6 CONFORME TAB 13. $[\text{o-INNA}] = 0,5 \text{ mM}$. $[\text{Et}_3\text{N}] = 0,75 \text{ mM}$. $[\text{Pd}(\text{OAc})_2] = 0,025 \text{ mM}$. $[\text{PPH}_3]$: VER TAB. 8 SOLVENTE: $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 10% v/v. 40 °C.	74
FIGURA 22. AJUSTES NÃO-LINEARES DE 1ª ORDEM FEITOS PARA PERFIS CINÉTICOS CORRESPONDENTES A DUPLICATAS INDEPENDENTES DA CONDIÇÃO: $[\text{o-INNA}] = 30 \text{ mM}$. $[\text{Et}_3\text{N}] = 60 \text{ mM}$. $[\text{Pd}(\text{OAc})_2] = 1,5 \text{ mM}$. $[\text{PPH}_3] = 6 \text{ mM}$. SOLVENTE: $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 10% v/v. 40 °C. • $k_1=0,01149 \text{ MIN}^{-1}$. ▪ $k_1=0,00784 \text{ MIN}^{-1}$	75
FIGURA 23. CALIBRAÇÃO DO COMPOSTO 3MI POR FLUORESCÊNCIA, EM $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ 10 % v/v, A 25 °C.	75
FIGURA 24. A) ESPECTROS DA CINÉTICA $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 10 mM + 5 EQ. PPH_3 EM $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 10% v/v A 25° C. A) ANTES DA ADIÇÃO DO $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. B), C), D) E E) APÓS, RESPECTIVAMENTE, 15, 30, 45 E 60 MIN DA ADIÇÃO DE $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. F) PADRÃO DO ÓXIDO DE TRIFENILFOSFINA.	78
FIGURA 25. A) ESPECTROS DO SISTEMA N EQ. PPH_3 EM $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 10% v/v A 25° C (ESPECTROS DAS SOLUÇÕES DE FOSFINA ANTES DA ADIÇÃO DE Pd). B) AJUSTE NÃO-LINEAR DE 1ª ORDEM ($\text{ABS}_{\text{INFINITO}} = 0,26$ E $R^2 = 0,99$) PARA O PERFIL CINÉTICO EM 420 NM DA CINÉTICA $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 0,5 mM EM $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 10% v/v A 25° C E C) ESPECTROS DA CINÉTICA $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 0,5 mM EM $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 10% v/v A 25° C.	79

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. RESULTADOS TRADUZIDOS DE TRABALHO DE JEFFERY. REAÇÃO CATALISADA POR Pd DO PHI COM ACRILATO DE METILA, A 30 °C. ^A	18
Tabela 1. Experimentos Cinéticos por Espectroscopia no UV-Vis da mistura Pd(OAc) ₂ 0,5 mM + PPh ₃ em H ₂ O/ACN 10% v/v, a 25 °C.....	43
Tabela 2. Experimentos Cinéticos por Espectroscopia no UV-Vis da mistura Pd(OAc) ₂ 0,5 mM + PPh ₃ + Iodobenzeno em H ₂ O/ACN 10% v/v, a 40 °C.....	44
Tabela 3. Experimento Cinético da RHI, a 50°C, por Espectroscopia de Fluorescência, conforme metodologia 4.9. [o-INNA] = 0,5 mM. [Et ₃ N] = 0,75 mM.....	45
Tabela 4. Experimento Cinético da RHI por Espectroscopia de Fluorescência, conforme metodologia 4.9. [o-INNA] = 0,5 mM. [Et ₃ N] = 0,75 mM.....	46
Tabela 5. Experimento Cinético da RHI por LC/MS e Fluorescência, conforme metodologia 4.8.2..	46
Tabela 6. Constante de 1ª ordem k_1 obtidas para as cinéticas da RHI estudada. [o-INNA] = 0,5 mM. [Et ₃ N] = 0,75 mM. [Pd(OAc) ₂] = 0,025 mM. Solvente: H ₂ O/ACN 10% v/v. 40 °C.....	49
Tabela 7. Constantes de 1ª ordem k_1 obtidas para as cinéticas da RHI estudada. [o-INNA] = 0,5 mM. [Et ₃ N] = 0,75 mM. [Pd(OAc) ₂] = 0,025 mM. Solvente: H ₂ O/ACN 10% v/v. 40 °C.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

Abs - absorvância

ACN -acetonitrila

Conv - conversão

C-C – carbono-carbono

Esq – esquema

Et₃N - trietilamina

Fig – figura

I – intensidade de emissão de fluorescência

LC – cromatografia Líquida de Alta Eficiência

LC/MS ou LC/MS/MS – cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a Espectrometria de Massas

3MI- 3-metilindol

o-INNA – *o*-iodo-*N*-alilnilina

PAC - poliazaciclama

Pd – paládio

Pd(OAc)₂ – acetato de paládio

PPh₃ - trifenilfosfina

RHI – reação de Heck Intramolecular

RMN ¹H – ressonância magnética nuclear de hidrogênio

RMN ³¹P - ressonância magnética nuclear de fósforo

Tab – tabela

TEM – microscópio eletrônico de transmissão

1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de novos processos químicos com maior economia de energia e matéria-prima contribui para a conquista de uma sociedade sustentável, onde as necessidades das atuais gerações são supridas sem comprometer as futuras gerações. Nesse contexto, o desenvolvimento de novos catalisadores constitui uma peça fundamental para que os objetivos de sustentabilidade sejam alcançados.¹

Um catalisador é uma espécie que se liga ao(s) substrato(s) fornecendo uma rota mecanística alternativa para uma reação química, acelerando-a e sendo regenerado para se ligar a mais substratos presentes em solução, operando comumente em ciclos de conversão do produto, podendo, portanto ser usado em quantidades sub-estequiométricas, e ainda com possibilidade de recuperação através de separação após 100% de reação. Dessa maneira, o uso de catalisador pode resultar em economia de energia e de matéria-prima para um dado processo químico.¹ A **Figura 1** ilustra simplificada este conceito:

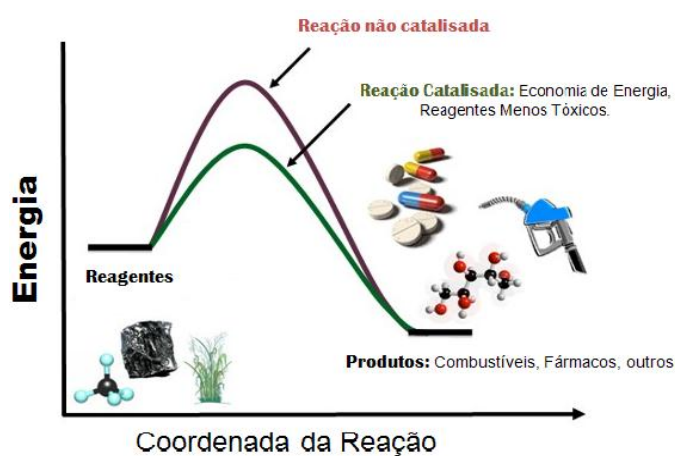


Figura 1. Perfis simplificados de Energia Livre de Reação versus Coordenada de Reação para reação não-catalisada e catalisada.

Dentro da química orgânica, a formação de ligações carbono-carbono (C-C) representa uma etapa sintética importante para a obtenção de novos materiais² e desenvolvimento de novas rotas sintéticas com cada vez mais economia de matéria-prima e energia.¹ Assim, o desenvolvimento de sistemas catalíticos em tais reações constitui um objetivo dentro da pesquisa em química atual. A catálise em uma variedade de reações importantes na formação de ligações C-C é feita usando paládio (Pd) como catalisador.³ O desenvolvimento de novos sistemas catalíticos (precursor de Pd

e condições reacionais) para as reações de Heck e reações organometálicas congêneres tem sido uma área de crescente destaque na pesquisa científica em química nas últimas décadas, tendo sido o prêmio Nobel da química de 2010 entregue a Richard Heck, Akira Suzuki e Negishi, por “acoplamentos cruzados catalisados por Pd em síntese orgânica”.

A reação de Heck possui versatilidade sintética e têm se mostrado aplicável para diferentes classes de substratos em condições reacionais bastante variáveis, sendo utilizada em escala industrial.⁴

Alguns desafios específicos são a ativação de cloroarenos,⁵ uso de quantidades cada vez menores de Pd⁶ e sem ligantes fosfina,⁷ uso de temperatura cada vez mais baixa⁸, uso de água como solvente e reaproveitamento do catalisador sem perda de eficiência.

Tais objetivos podem ser alcançados racionalmente a partir do estudo da ativação/desativação catalítica nesses sistemas e do caminho de reações elementares que passam o catalisador e substratos durante a catálise.

Dentro dessa perspectiva, o estabelecimento de reações modelo de Heck torna-se um campo de pesquisa interessante pois reações modelo permitem o estudo sistemático de sistemas e devem ser monitoráveis por diferentes técnicas, dentre outras vantagens que serão discutidas neste trabalho.

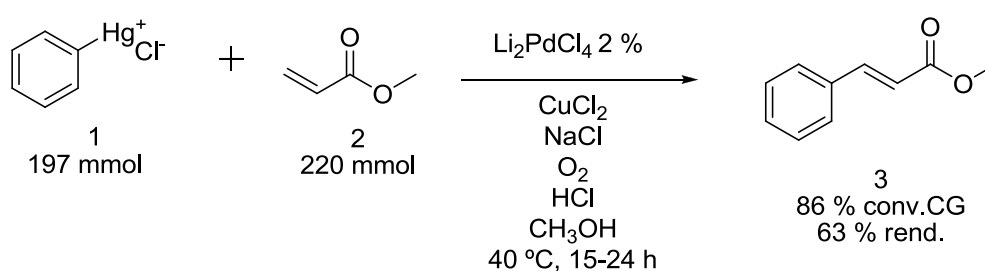
Este trabalho visa contribuir no estabelecimento de uma nova reação modelo de Heck intramolecular e para tal fim foi realizada caracterização de produtos, reagentes e espécies de Pd envolvidas no sistema além de estudos cinéticos da reação modelo de Heck estudada. Monitoramento cinético utilizando Espectroscopia no UV-Vis e RMN de ³¹P foram utilizados para se investigar isoladamente a formação de complexos entre Pd e trifenilfosfina, sistema catalítico utilizado na RHI estudada.

Nota: Neste trabalho, o termo equivalente (eq.) é usado referenciando-se como 1 equivalente a concentração molar (mol/L) inicial de sal de Pd. Quando indicado, poderá ser feito também referência à concentração molar (mol/L) inicial de eletrófilo (substrato) como 1 equivalente. Por exemplo, o sistema Pd(OAc)₂ 0,5 mM + 3 eq. Trifenilfosfina (PPh₃) possui 1,5 mM de PPh₃.

2 REVISÃO DA LITERATURA

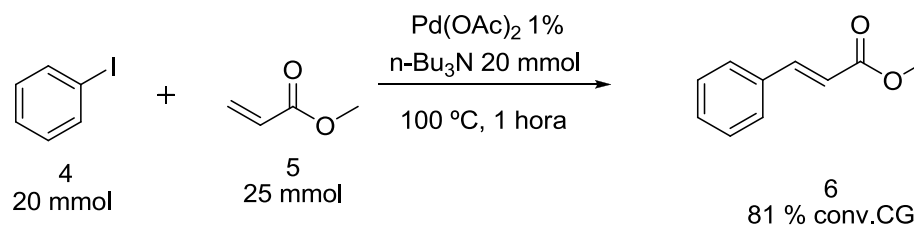
2.1 Reação de Heck

Em 1968, Richard Heck, então pesquisador da empresa Hercules (USA) e depois da Universidade de Delaware (USA), publicou como autor solo uma série de artigos⁹⁻¹² no *Journal of The American Chemical Society* expondo suas pesquisas relacionadas a acoplamentos de organomercúricos com olefinas para a formação de ligações carbono-carbono, usando principalmente catalisadores à base de Pd (Esq. 1).



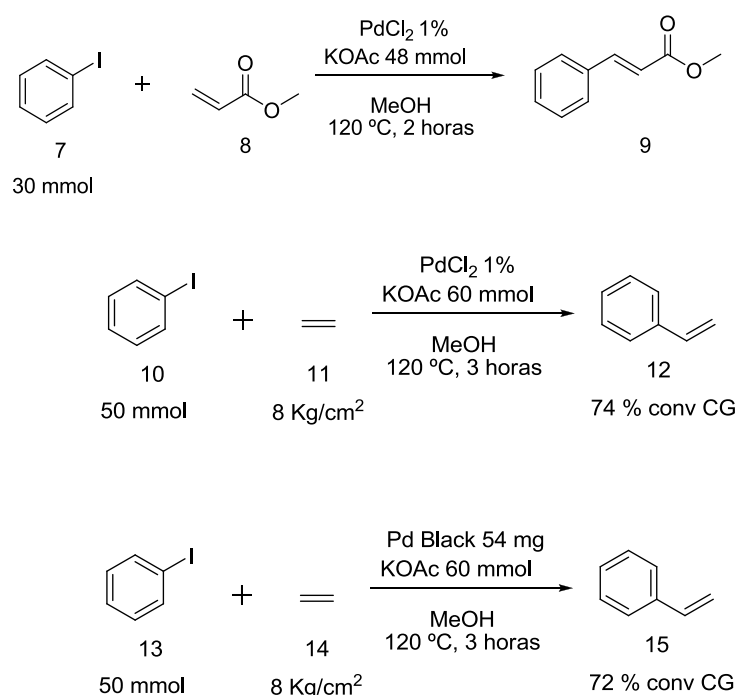
Esquema 1. Acoplamento entre olefina e haleto fenilmercúrico feito por Heck antes do estabelecimento de sua reação.⁹

Já em 1972 Heck inovou ao substituir o agente arilante organomercúrico por haletos de arila, benzila ou estirila, acoplando com olefinas a 100°C ¹³ (Esq. 2), temperatura maior do que quando o agente arilante utilizado era o organomercúrico. Neste trabalho não foi usado solvente, tendo sido usado $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como sal precursor catalítico e uma base orgânica, tri-*n*-butilamina, usada de forma a se permitir o emprego de quantidades catalíticas 1 % (mol sal Pd/mol substrato) de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, proporção, segundo Heck, arbitrada, além de ter reconhecido que porcentagens molares Pd/substrato menores poderiam ser usadas.



Esquema 2. Reação publicada no primeiro trabalho feito por Heck relatando a descoberta da classe de reações que veio a levar seu nome.¹³

O químico japonês Tsutomu Mizoroki publicou, independentemente, em 1971, no *Bulletin Chemical Society of Japan*¹⁴ a descoberta do mesmo tipo de reação publicada por Heck em 1972, onde a inovação é o uso de haletos de arila como agentes arilantes para acoplamento com olefinas. Mizoroki chamou atenção para o fato de que as reações levam rapidamente à precipitação de Pd metálico no meio reacional (Pd black). Foi utilizado, além de Pd(OAc)₂, Pd black como precursor catalítico em metodologias sintéticas publicadas nesse trabalho, mostrando tal material, geralmente suposto inativo,^{2,7,15} possuir sob certas condições atividade catalítica para arilação de olefinas (Esq. 3).



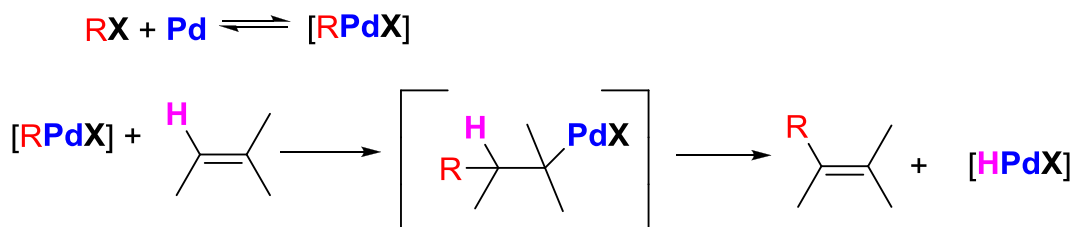
Esquema 3. Reações publicadas no primeiro trabalho feito por Mizoroki relatando a classe de reações que veio a levar o nome Reação de Heck.¹⁴

Atualmente, o acoplamento carbono-carbono tipicamente entre haletos de arila, benzila e vinila com olefinas, é conhecido como reação de Heck ou reação de Heck-Mizoroki. Como será visto na revisão bibliográfica deste trabalho, essa classe de reação pode ser estendida para outras classes de substratos, de forma que se torna difícil definir todo o escopo de aplicação da reação.

Heck e Mizoroki descobriram esta classe de reações independentemente, porém Mizoroki publicou poucos trabalhos após o citado acima e morreu de câncer pancreático em 1980.¹⁶ Já Heck se dedicou ao desenvolvimento da reação e foi o primeiro a propor um mecanismo para a mesma.¹³ Seguindo a tendência na literatura e por simplificação na linguagem, este trabalho irá se referir daqui para frente a tal reação como Reação de Heck, mas deve ser reconhecida a

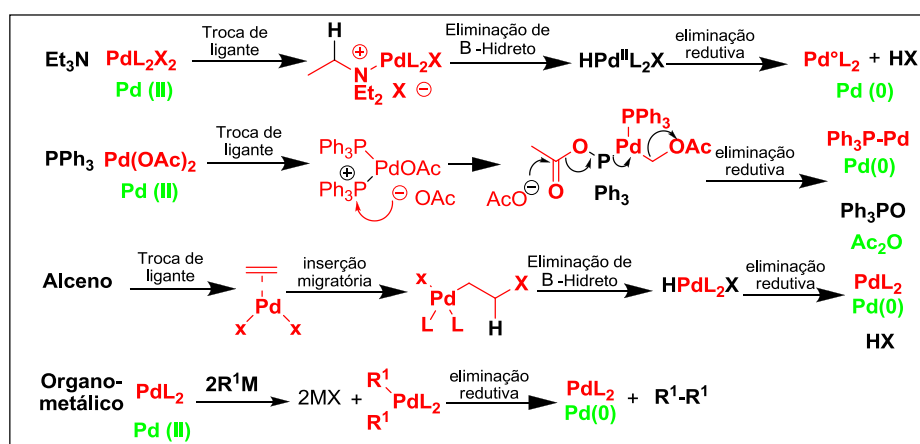
importância do trabalho pioneiro de Mizoroki na criação de uma reação importante em química orgânica nos dias de hoje.

No trabalho publicado por Heck e Nolley, em 1972,¹³ relatando a nova reação, o mecanismo foi apresentado conforme mostrado no Esq. 4:



Esquema 4. Primeiro mecanismo escrito por Heck para a reação que leva seu nome, com detalhe em colorido dos fragmentos que reagem.

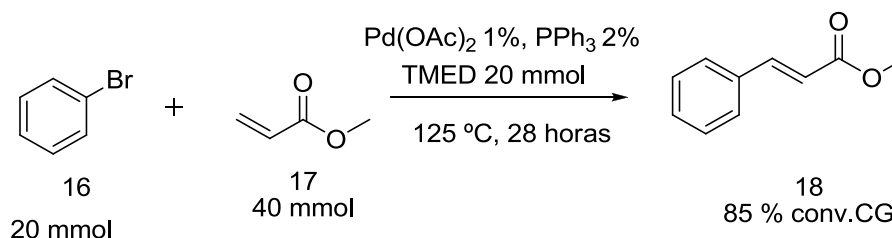
A primeira etapa é a adição oxidativa de uma espécie de Pd(0) ao haleto de arila, formando o complexo haleto de arilPd(II), espécie já isolada na época¹³. A próxima etapa é a inserção, adição *syn* de RPd(II)X à olefina, que forma um complexo alquil-Pd(II), que pode sofrer β-eliminação de hidreto, levando ao produto de acoplamento C-C e ao complexo HPdX(II), que possui próton ácido para ser atacado por uma base em uma etapa de eliminação redutiva para regenerar espécies de Pd(0), espécie ativa ou precursor da espécie ativa capaz de fazer novamente adição oxidativa e recomeçar o ciclo. Nas condições reacionais utilizadas por Heck, a redução do precursor de Pd(II) foi suposta ocorrer *in situ* pela olefina,¹³ já que nesse trabalho foram utilizados no meio reacional apenas o haleto de arila, olefina, base e Pd(OAc)₂, sem presença de solvente. É relatada ainda a possibilidade de aminas, que foram utilizadas por Heck e Nolley, promoverem a redução de Pd(II) para Pd(0),¹⁷ conforme Esq. 5:



Esquema 5. Redução de Pd(II) a Pd(0) promovido por diferentes espécies. Figura retirada do livro *Organic Chemistry*, autoria de Clayden, Greeves, Warren e Wothers.¹⁷

Em 1974, Dieck e Heck¹⁸ introduziram o uso de fosfinas na reação (Esq. 6), aumentando rendimentos quando utilizados brometos de arila e diminuindo perda na estereoquímica, partindo-se de olefinas puras *cis* ou *trans*. O uso do ligante trifenilfosfina aumentou velocidades e rendimentos também nas reações entre iodetos de arila, eletrófilos que já se mostravam reativos antes do uso de fosfinas. Entretanto, cloroarenos desativados, mesmo com sistemas catalíticos utilizando ligantes fosfina continuaram inadequados no trabalho de Dieck e Heck de 1974¹⁸, apesar de que foi relatado, neste mesmo trabalho¹⁸, que o complexo *trans*-clorobistrisfenilfosfinapaládio(0) reage com estireno a 80 °C na presença de aminas para formar o produto olefínico arilado em rendimentos bons¹⁸. Isso pode indicar que a adição oxidativa é uma etapa determinante para a pouca reatividade dos substratos cloro-substituídos relativamente aos análogos bromo e iodo substituídos na reação de Heck. De fato, é relatado que a energia de ligação Cl-C_{ipso} em cloroarenos deve ser um fator limitante para a reatividade destes substratos na reação de Heck.¹⁹

O desenvolvimento de sistemas catalíticos e de metodologias sintéticas viáveis que utilizem substratos cloro-substituídos como agentes arilantes constitui um dos principais desafios dentro dos estudos de aplicações para a reação de Heck,²⁰ já que estes substratos são mais disponíveis e baratos que os análogos bromo e iodo substituídos.

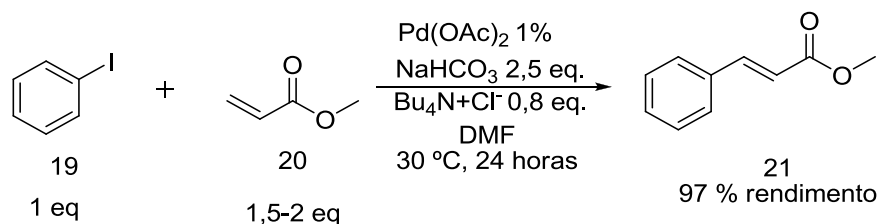


Esquema 6. Primeiro trabalho utilizando ligantes fosfina na reação de Heck.¹⁸

Em 1979, em trabalho de revisão publicado por Heck,²¹ foi apresentada a versatilidade e discutido alguns aspectos de sua reação. Iodetos são mais reativo que brometos de arila, e clorotos desativados não reagem, exceto os de benzila. É importante notar que o haleto (eletrófilo) não deve conter hidrogênios β adequados à β-eliminação de hidreto em sua própria molécula, pois isso torna-se uma reação competitiva com acoplamento desejado com a olefina. Já as olefinas empregadas podem ser mono, di ou trissubstituídas, apesar de que quanto menor a substituição mais veloz é a reação de acoplamento. Além disso, Heck frisou que “a reação é

notavelmente seletiva e quase qualquer grupo funcional pode estar presente no eletrófilo e na olefina".²¹

Em 1984 o químico francês Tuyet Jeffery deu uma importante contribuição²² para aplicação da reação de Heck em temperatura ambiente (TA) e ausência de fosfinas. Jeffery utilizou sal de amônio quaternário como um aditivo de transferência de fase sólido-líquido de Pd, possibilitando obtenção de 97 % de rendimento do *E*-3-fenilpropenoato em 24 h (Esq. 7).



Esquema 7. Reação publicada no trabalho de Jeffery, que demonstrou o uso de sal de amônio quaternário como aditivo nas reações de Heck.²²

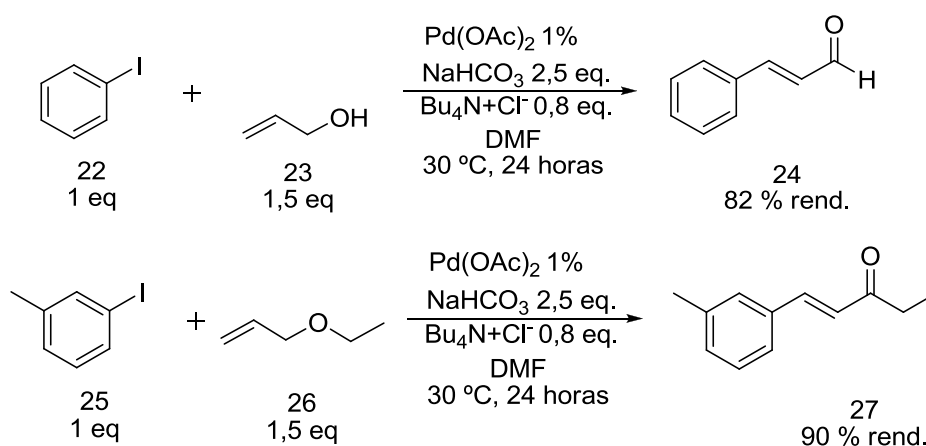
Jeffery mostrou²² que quanto maior a proporção molar sal/substrato (0,8-1 equivalente de sal/substrato proporção ótima (Tab. 1), menores os tempos necessários para obtenção de aproximadamente 100% do *E*-3-fenilpropenoato, tendência também confirmada quando foram usados álcoois alílicos como olefina para preparação régio e estereosseletiva de cetonas e aldeídos β-arílicos (Tab. 1 e Esq. 8).

O uso de sais deve permitir um controle cinético da agregação de Pd, que deve formar nanoclusters de Pd ativos ou reservatórios de espécies ativa,² evitando ou retardando assim a formação de Pd *Black*, que é favorecida quando não se usa ligantes fosfina e na ausência de estabilizantes como os sais de amônio quaternário.

Tabela 1. Resultados traduzidos de trabalho de Jeffery. Reação catalisada por Pd do PhI com acrilato de metila, a 30 °C.^a

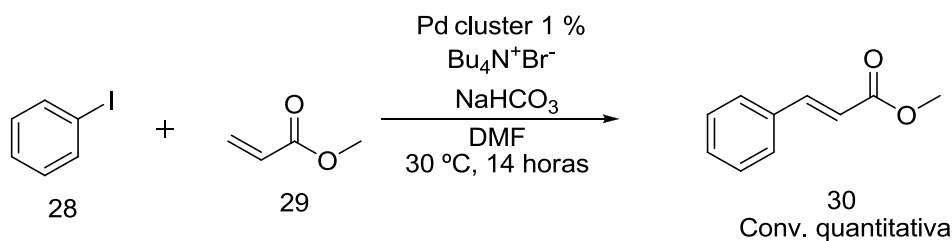
Item	Eq. de <i>n</i> -NBu ₄ Cl	Tempo de Reação/h	% Conv. (% Conv. do E-PhCH=CHCO ₂ Me) ^b
1	0	24	0 (0)
2	0,1	24	20 (20)
3	0,4	24	54 (53)
4	0,4	48	100 (94 ^c)
5	0,8	24	97 (97)

^a Realizada em DMF na presença de Pd(OAc)₂ (0,01 ou 0,02 eq.), NaHCO₃ (2,5 eq.) e *n*-NBu₄Cl (como indicado). ^b Determinado por análise de CG a menos que indicado. ^c Rendimento do produto isolado.



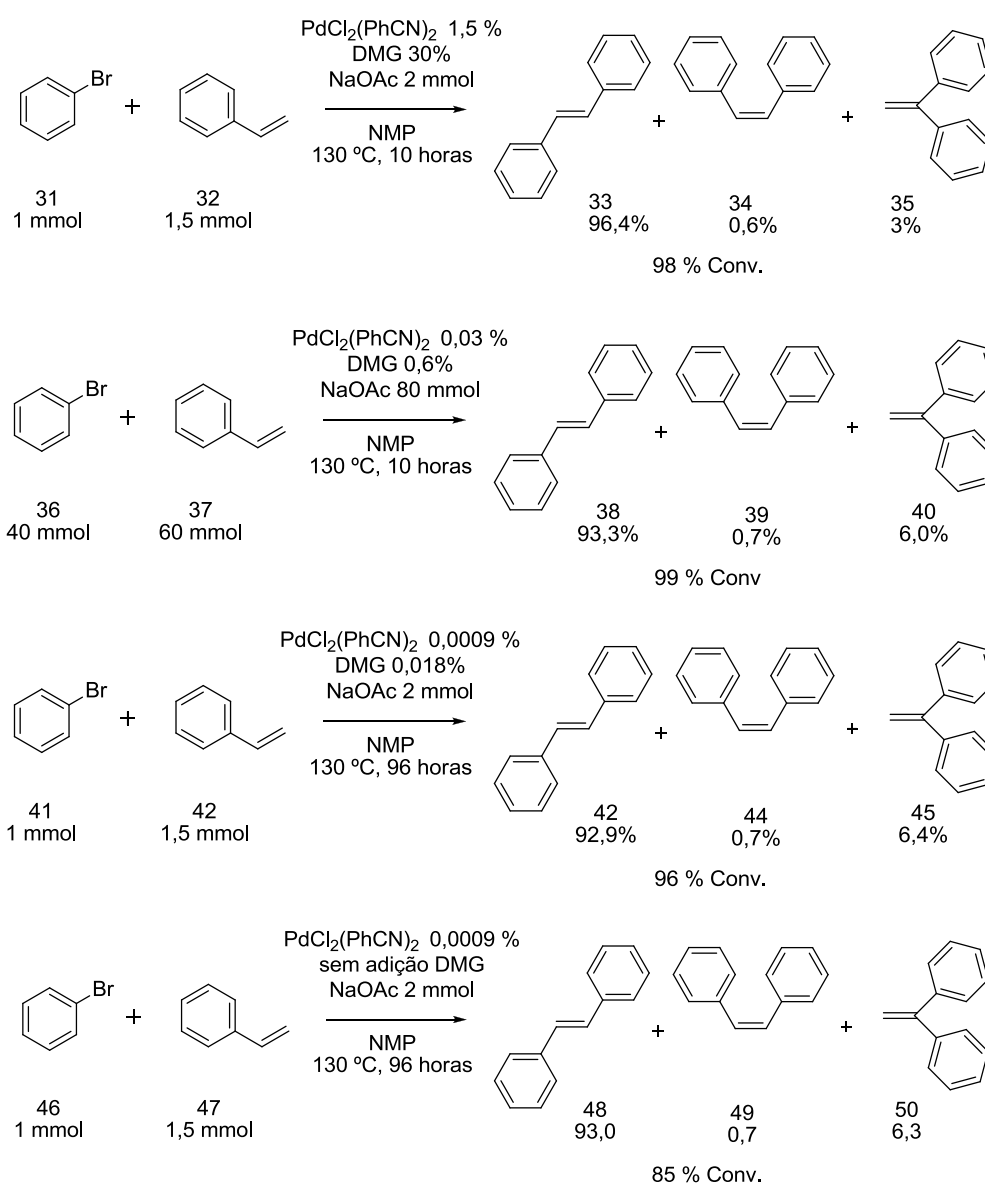
Esquema 8. Trabalho de Jeffery. Preparação de aldeídos e cetonas β-arílicos a partir de alcoóis ou éteres vinílicos e iodobenzenos.²²

Em 1996, Reetz e *col.* utilizaram como pré-catalisador *clusters* (colóides) de Pd e Pd/Ni estabilizados por sal de amônio quaternário.²³ A reação entre iodobenzeno e acrilato de metila pôde ser feita a 30 °C em 14 h (3 nm por TEM²³) levando a rendimentos quantitativos (Esq. 9).



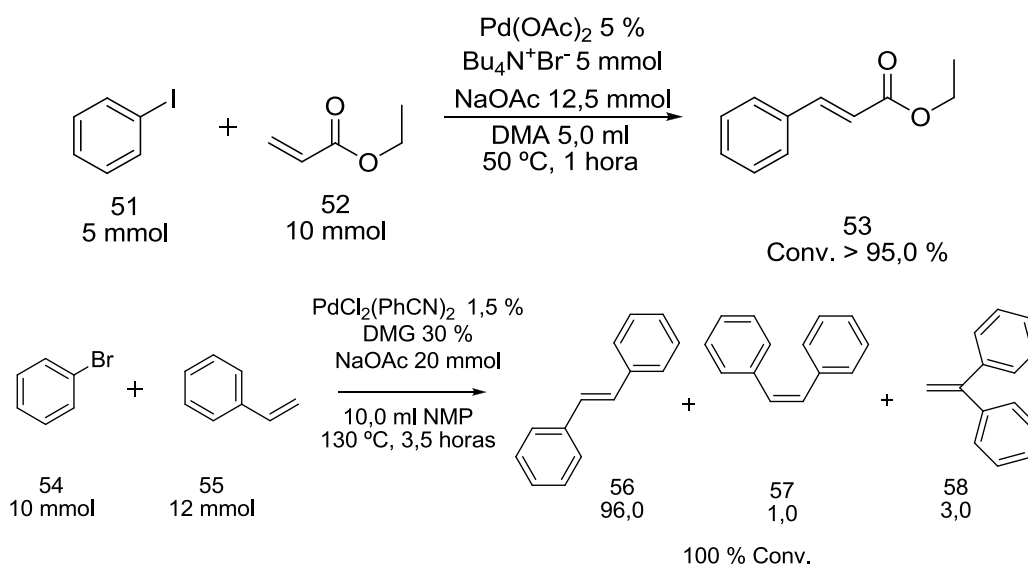
Esquema 9. Trabalho de Reetz e *col.* utilizou *clusters* de Pd (3 nm) previamente preparados.²³

Em 1998 Reetz e *col.* relataram o uso de diferentes quantidades de Pd(OAc)₂ ou Pd(PhCN)₂ + 20 eq. de dimetilglicina (DMG) 30% como catalisador⁵ (Esq. 10), demonstrando a dependência entre o tempo para 100% de reação e a porcentagem molar de Pd em solução.



Esquema 10. Utilização de diferentes % de Pd(PhCN)₂ + 20 eq. de DMG 30 % em trabalho de Reetz e *col.*⁵

Reetz e *col.*, em outro trabalho²⁴, relataram a cinética da reação entre bromobenzeno e estireno utilizando o $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ 1,5% e DMG 30% (Esq. 11). Foi notável o perfil cinético sigmoidal da reação entre bromobenzeno e estireno (Fig. 2, direita), com tempo de indução aprox. 60 minutos. Através de monitoramento simultâneo por TEM foi detectado o aparecimento de colóides (1,8 nm por TEM) apenas após o tempo de indução. Foi proposto a rápida troca de ligantes entre $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ com NaOAc para formar $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, que então deve ser reduzido termolíticamente a 130 °C para formar colóides de Pd(0).



Esquema 11. Trabalho de Reetz e Westermann²⁴ onde foram relatadas cinéticas das reações expostas.

Neste mesmo trabalho,²⁴ Reetz e Westermann relataram o perfil cinético (Fig. 2, esquerda) para a reação entre iodobenzeno e acrilato de etila (Esq. 11), concluindo que não há período de indução para esta reação. Os cinco pontos do perfil cinético foram submetidos a análise de TEM e revelaram a presença de colóides de Pd em todas as amostras, com tamanho médio 1,6 nm. A reação acabou em aprox. 40 minutos com conv. > 95%.

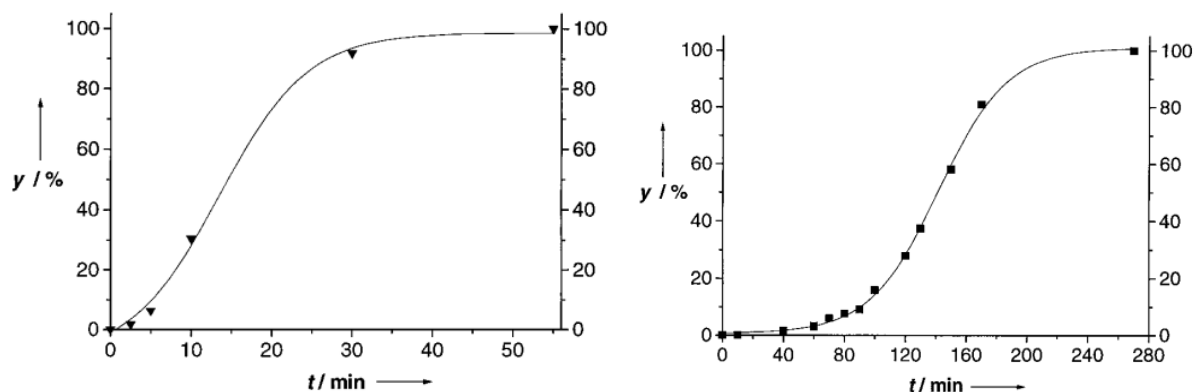
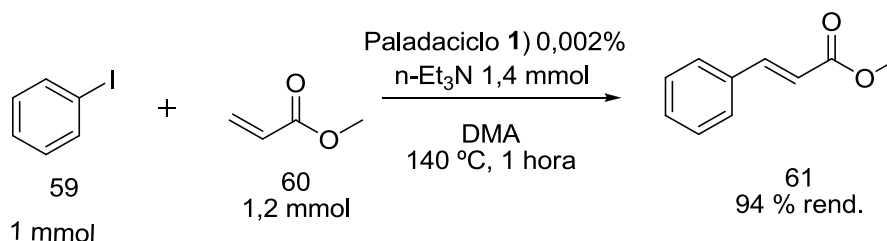


Figura 2. Trabalho de Reetz e Westermann²⁴. A direita cinética da reação entre bromobenzeno e estireno (Eq. 9). A esquerda cinética da reação entre iodobenzeno e acrilato de etila nas “condições de Jeffery”.

Outro sistema catalítico importante nas Reações de Heck são os paladaciclos.² Nesse sistema, as vantagens são a estabilidade térmica do catalisador e o uso de baixas proporções molares Pd/Substrato, sendo relatado que os precursores catalíticos podem ser recuperados inalterados após a catálise.⁶ Um debate corrente é se a catálise envolve ciclos Pd(0)/Pd(II) ou Pd(II)/Pd(IV). Gruber e col. estudaram a atividade de paladaciclos sintetizados contendo enxofre⁶ (Eq. 12), que mostraram atividade moderada a excepcional na arilação e vinilação (iodo, bromo e cloro substituídos) de olefinas. Não houve formação de Pd metálico após a reação e houve estabilidade frente à água e O₂ em algumas condições. Para alguns sistemas investigados nesse trabalho os TOF's estão dentre os maiores da literatura, tendo sido o paladacilo 62 (Fig. 3) o mais ativo. Acrilato de metila deu reações mais rápidas que estireno, independente do haleto usado. Grupos retiradores de elétrons para-substituídos no haleto de arila aceleraram a reação.



Esquema 12. Trabalho de Gruber e col. onde foram utilizados paladaciclos contendo enxofre na Reação de Heck.

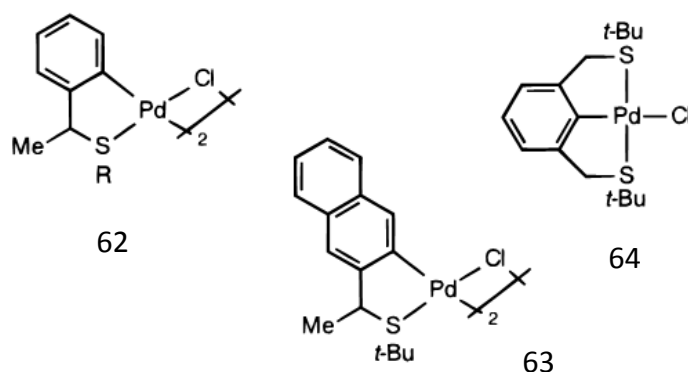
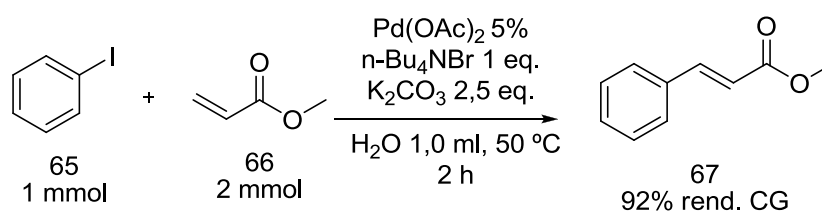
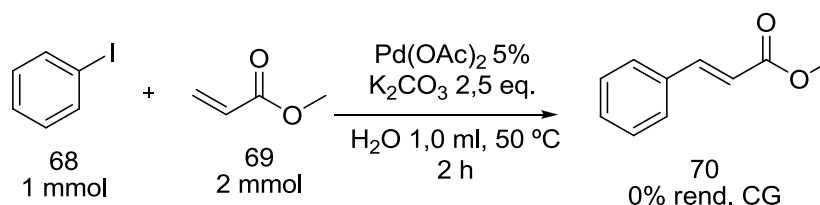


Figura 3. Paladaciclos sintetizados por Gruber e *col.*⁶ e usados nas reações conforme Esq. 10.

2.2 Considerações Mecanísticas: Reação de Heck

Jeffery, em um sistemático e elegante trabalho datado de 1996⁸, publicou seus estudos utilizando a reação entre iodobenzeno e acrilato de etila para estudar o efeito da identidade do sal de amônio quaternário, da base e do solvente. Quando a base usada foi OAc^- ou HCO_3^- , foi necessário meio anidro, com uso benéfico de peneira molecular de 4 Å. Já quando a base utilizada foi CO_3^{2-} , o uso de água misturada com ACN ou DMF foi benéfico, tendo sido 10 % de água a proporção mínima v/v necessária à obtenção de rendimentos quantitativos. Ainda, ótimos resultados foram obtidos utilizando-se somente água como solvente. A discussão mecanística de Jeffery em torno da influência do sal de amônio quaternário possui alguns destaques: i) a maior influência deve ser do cátion, mas o ânion também deve ter seu papel, sendo que o sal deve estar atuando em mais de uma etapa elementar do mecanismo clássico da Reação de Heck; ii) o sal pode estar atuando na regeneração de Pd(0). Além da importância da investigação sistemática desse trabalho e de propostas mecanísticas, Jeffery relatou nesse trabalho o uso bem-sucedido de água como único solvente em certas condições reacionais (Esq. 13).





Esquema 13. Trabalho de Jeffery datado de 1996 onde foram estudados efeitos do sal de amônio quaternário, base e solvente na reação de Heck.

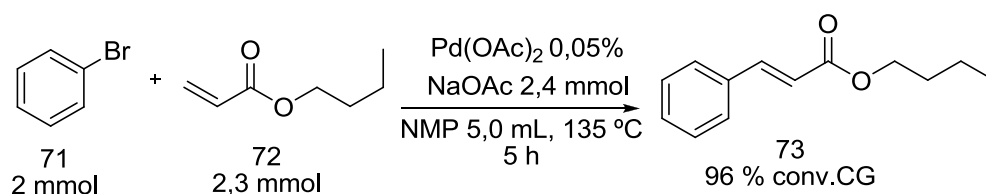
O uso de ligantes fosfina é desvantajoso em larga escala por difícil separação da fosfina e óxido de fosfina do produto. Estratégias “livres de ligante” (*ligand free*) têm sido cada vez mais pesquisadas. Sob tais condições, arenos iodo-substituídos, além de outros grupos, são convertidos mais facilmente que arenos-bromo substituídos.⁷

De Vries e *col.* pesquisaram a reação entre bromobenzeno e acrilato de butila em condições livre de ligante⁷ (Esq. 14) e verificou que dentro da faixa 0,08 a 0,00125 % Pd(OAc)₂, quanto menor era a porcentagem molar de Pd(OAc)₂ maior era o valor de *turnoverfrequency* (TOF) para o sistema catalítico.

Para se analisar a interpretação mecanística de De Vries e *col.* deve-se notar que as etapas de adição oxidativa e inserção da olefina podem ser etapas limitantes da velocidade da série de reações dentro do ciclo catalítico, dependendo da reatividade do haleto orgânico e das propriedades eletrônicas e estéricas da olefina.²⁵ Porém, para se racionalizar os tempos necessários para 100 % da reação e perfis cinéticos da Reação de Heck, devem ser ainda consideradas as etapas, reversíveis ou não, de envenenamento catalítico², onde Pd pode estar se agregando em dímeros, oligômeros, Pd *black* insolúvel e/ou espécies monoméricas e/ou oligoméricas ligadas a grupo de saída haletos ou outras espécies presentes no meio, conforme cada caso. Tal dinâmica de agregações de Pd, reversíveis ou não, e de ligações com ligantes haletos/outras espécies deve depender das velocidades relativas entre as etapas elementares propostas para o ciclo catalítico de formação de produto, já que as velocidades relativas entre as etapas elementares do ciclo catalítico influem na concentração de diferentes espécies de Pd(0) e Pd(II) no meio em cada instante, influenciando na extensão das reações que envenenam catalisador e também na velocidade das reações que regeneram espécie ativa em cada instante. Agregações e ligações de Pd, principalmente com haletos (grupos de saída), podem ter efeito no perfil cinético de cada reação em determinada condição, determinando a velocidade de reação em cada instante, a velocidade para conversão 100 % do substrato (ou 100 % de reação) e determinando rendimentos, devido a envenenamentos irreversíveis, como precipitações. A

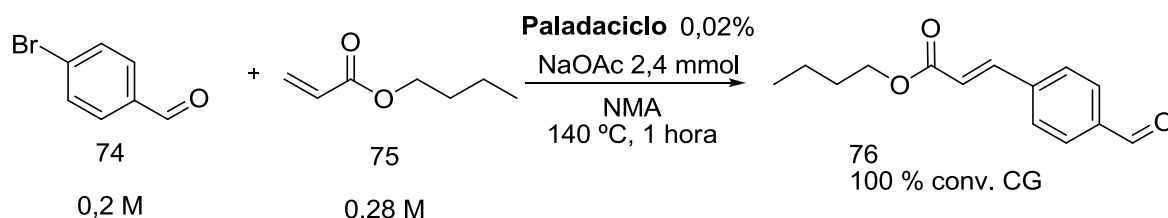
dinâmica de agregações e ligações de espécies de Pd ao longo do progresso da reação também pode influir na seletividade das reações de interesse.

No trabalho de De Vries e *col.* citado,⁷ foi interpretado que o Pd(0) regenerado pela base pode fazer um novo ciclo ou aglomerar em clusters, podendo formar Pd *black*. A adição oxidativa para o bromobenzeno é mais lenta em relação ao iodobenzeno. Assim, há um maior acúmulo de Pd(0) na reação com bromobenzeno do que com iodobenzeno. Levando em conta que a agregação de Pd(0) deve ser de ordem superior a 1 com relação à [Pd(0)] e que a adição oxidativa deve possuir ordem menor ou igual a 1 com relação à Pd(0), o emprego de concentrações molares de Pd menores no meio reacional deve evitar a formação de agregados de Pd *nanoclusters* e Pd *black*, deslocando os equilíbrios propostos na direção de espécies monoméricas ativas de Pd(0). Nesse trabalho, a formação de Pd *black* foi observada quando empregadas [Pd(OAc)₂] próximas de 1,28% na reação semelhante ao Esq. 14. Quando foram empregadas menores [Pd(OAc)₂] não houve formação de Pd *black* e a reação prosseguiu em altos rendimentos. De Vries e *col.* também relataram nesse trabalho a detecção de espécies como PdBr₃⁻ atribuídas por espectrometria de massas ES/MS, sendo considerado que tais espécies são um reservatório de onde são geradas espécies de Pd(0). A não detecção por ES/MS de espécies de Pd com grupos arila suporta que a adição oxidativa deve ser a etapa determinante para a reação estudada por de Vries.⁷



Esquema 14. Trabalho de De Vries e *col.* onde foi utilizado Pd livre de ligantes (ligand free)⁷.

Rosner e *col.*²⁶ estudaram, através de comatografia gasosa e calorimetria, a cinética da reação entre p-bromobenzaldeído e acrilato de butila catalisada por um complexo de Pd dimérico com ligantes quelantes de nitrogênio (Esq. 15 e Fig 4).



Esquema 15. Trabalho de Rosner e *col.*²⁶ onde foi estudado o progresso cinético da reação exposta²⁶.

O modelo cinético mostrou uma dependência ordem 1 em relação à concentração de Pd em baixas concentrações, onde a presença de monômeros de Pd é dominante sobre dímeros. Já em maiores concentrações de Pd, a presença de dímeros deve ser dominante, e a ordem relatada com relação à concentração de Pd foi 0,5. A ordem com relação à olefina foi relatada 1 e ordem 0 com relação ao iodobenzeno, segundo o modelo utilizado, sendo destacado ainda que deve ser utilizado excesso de olefina para evitar um segundo acoplamento com o iodobenzeno. Foi observado, na reação modelo estudada, que a velocidade máxima é atingida em 15 % de conversão do haleto de arila e a velocidade inicial é aumentada pela presença de água.²⁶ O ciclo catalítico proposto por Rosner e *col.* neste trabalho²⁶ está na Fig. 4.

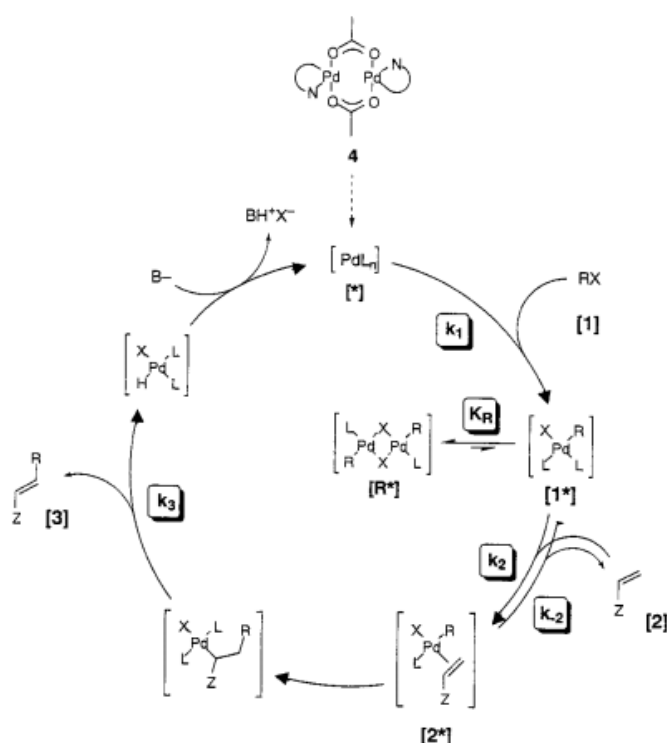
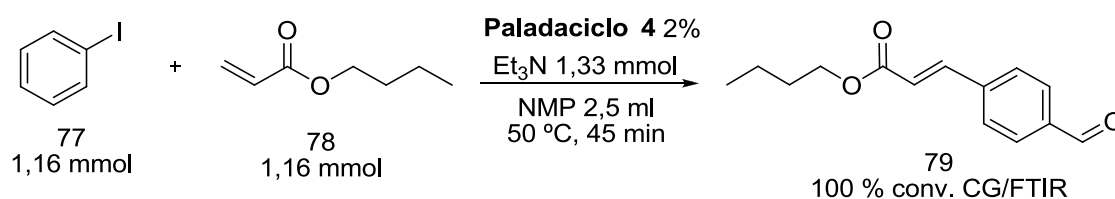


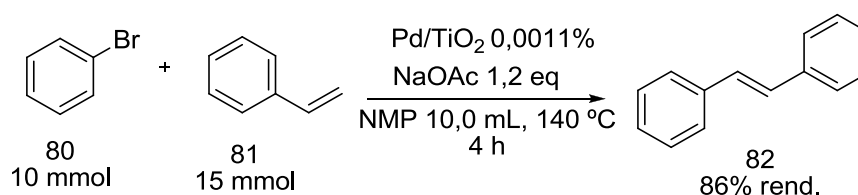
Figura 4. Ciclo catalítico da Reação de Heck proposto por Rosner e *col.*²⁶ utilizando paladaciclo dimérico.

Rothenberg e *col.* estudaram a cinética através de CG e FTIR da reação entre iodobenzeno e acrilato de butila (Esq. 16) catalisada por um complexo dimérico de Pd(II) com ligantes fosforamidita,¹⁵ propondo um modelo cinético que considera o pré-equilíbrio monômero-dímero Pd(0), onde a constante de equilíbrio, obtida do ajuste para os dados experimentais conforme o modelo deduzido, aponta o equilíbrio estar deslocado para o dímero, que deve funcionar como um reservatório de espécies monoméricas ativas. O modelo cinético considera uma constante de velocidade para o ciclo catalítico completo e desativação por Pd *black* durante a reação.¹⁵



Esquema 16. Trabalho de Rothenberg e *col.*¹⁵ onde foi modelada a cinética da reação exposta.

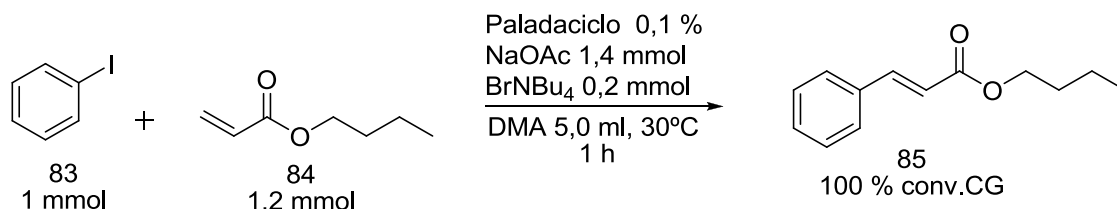
Pröckl e *col.* relataram²⁰ recentemente o uso de catalisadores heterogêneos a base de Pd /NaY obtendo bons resultados para a reação entre clorobenzeno e estireno e também entre bromobenzeno e estireno (Esq. 17). Nesse trabalho foi demonstrado que o início do rápido progresso da reação coincide com a lixiviação de paládio para solução, sendo proposto que a espécie ativa se forma em solução. Porém, não havendo experimentos demonstrando se a lixiviação de Pd é induzida por calor (alta temperatura utilizada) e/ou por uma adição oxidativa do haloareno na superfície do precursor catalítico utilizado, não há como se afirmar se a adição oxidativa de fato ocorre apenas em solução como proposto.



Esquema 17. Trabalho de Pröckl e *col.*²⁰ onde foi utilizado catálise heterogênea e o progresso da reação exposta correlacionado com a fração molar de Pd em solução.

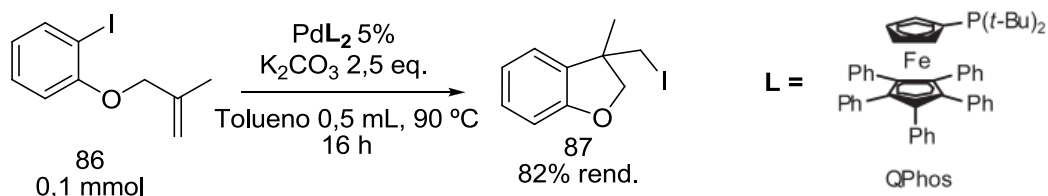
Consorti e *col.*² estudaram a reação entre iodobenzeno e acrilato de butila usando paladaciclos derivados da cloropalação do *N,N*-dimetil-1-fenilpropargilamina como precursor catalítico e com adição de sal de amônio quaternário e a 30 °C, levando a rendimentos

quantitativos em uma hora (Esq. 18). O teste de Colman faz uso dos substrato ligado a uma resina e quando realizado para a mesma reação apontou para espécies ativas homogêneas responsáveis pela catálise, ou seja, a adição oxidativa deve ocorrer em solução. Ainda, Consorti e col. realizaram o teste de Cabtree, usando o Dibenzo[a,e]ciclooctatetraeno que se liga seletivamente a espécies de paládio em solução. A reação foi ~ 50 % inibida e isso aponta para a presença de espécies ativas catalíticas em solução. Ainda, os trabalhos de Consorti e col.² demonstraram a importância de se usar sal de amônio quaternário. Consorti e col. modelaram a cinética da reação entre iodobenzeno e acrilato de butila catalisado por um paladaciclo na presença do sal NBu_4Br , Esq. 18, tendo sido adicionado o iodobenzeno por último no meio reacional, 10 minutos após a adição do paladaciclo 5, o que permitiu a formação de colóides de $\text{Pd}(0)$ e acelerou a reação em comparação à adição do paladaciclo por último no meio reacional.



Esquema 18. Trabalho de Consorti e col.² onde foi investigado o mecanismo da reação exposta.

Apesar da versatilidade e seletividade, a reação de Heck ocorre com eliminação de HX ($\text{X} = \text{Haleto}$ ou $\text{X} = \text{Otf}^-$), o que é um fator negativo do ponto de vista de economia atômica dentro do contexto de química verde e processos sustentáveis. Porém, novas metodologias estão sendo estudadas de forma a adaptar a reação de Heck para superar tal fator negativo. Newman e Lautens relataram²⁷ a reação de carboiodinação (Esq. 19), catalisada por Pd e fosfinas volumosas, como uma alternativa de economia atômica e possibilidade de processos dominó subsequentes.



Esquema 19. Trabalho de Newman e Lautens²⁷ onde foi relatada a reação de carboiodinação como adaptação da Heck intramolecular, proporcionando economia atômica de iodo no produto.

Deve-se notar que o substrato não deve possuir hidrogênio beta ao Pd inserido,²⁷ não podendo ocorrer eliminação β -hidrogênio. Dessa forma, os íons I^- (grupo de saída) podem

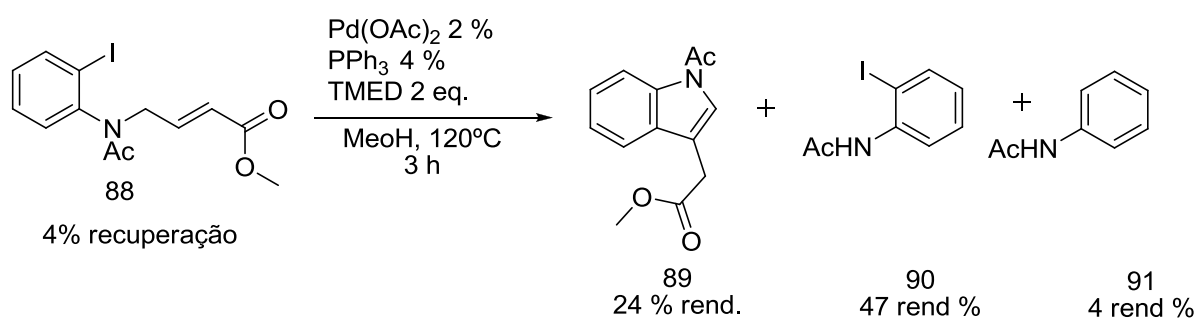
substituir o Pd após a formação da ligação C-C e, assim, o átomo de iodo permanece no produto, podendo ser substituído em reações subseqüentes. Um destaque no trabalho de Newman e Lautens foi o não relato do uso de base, não sendo discutido tal fato no trabalho.²⁷

A reação de Heck é útil ainda na formação de centros assimétricos. Nesse caso, o grupo de saída mais apropriado é o grupo Otf^- ,²⁸ pois tal grupo, ao contrário dos haletos, é não coordenante e portanto não há ocupação de sítios de coordenação do Pd pelo grupo de saída, possibilitando aos ligantes fosfina quirais permanecerem ligados adequadamente ao centro metálico de forma a se ter um catalisador enantiosseletivo.²⁸ Porém foge do escopo desse trabalho tal discussão. Boas revisões estão disponíveis na literatura sobre o tema.^{28,29}

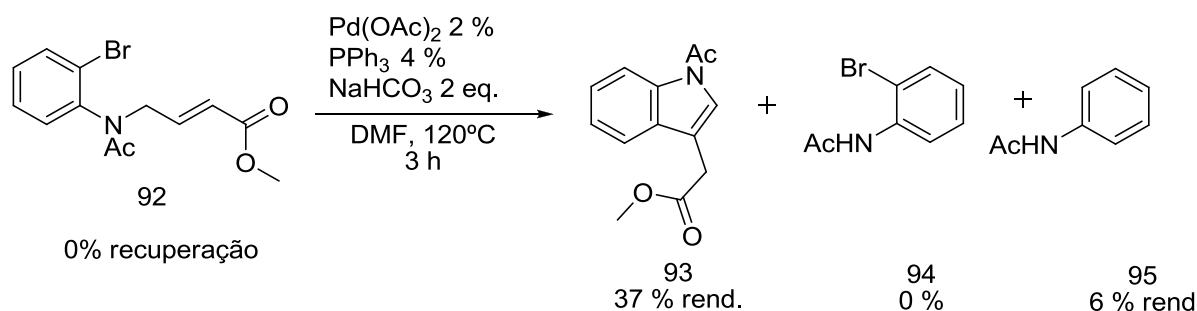
2.3 Reação de Heck Intramolecular

Nota: Neste trabalho, o termo equivalente (eq.) é usado referenciando-se como 1 equivalente a concentração molar (mol/L) inicial de sal de Pd. Quando indicado, poderá ser feito também referência à concentração molar (mol/L) inicial de eletrófilo (substrato) como 1 equivalente. Por exemplo, o sistema Pd(OAc)₂ 0,5 mM + 3 eq. Trifenilfosfina (PPh₃) possui 1,5 mM de PPh₃.

Mori e *col.* fizeram pela primeira vez uma Reação de Heck intramolecular,³⁰ estendendo tal reação à síntese de indóis e isoquinolinas, partindo-se de *o*-iodo ou bromo anilinas *N*-aliladas. No caso dos indóis, foram obtidos por duas metodologias distintas, juntos com outros produtos. Na metodologia do Esq. 20 foram obtidas altas conversões do reagente porém baixa seletividade pelo produto desejado 89 (Esq. 20), oriundo do ciclo catalítico de Heck com posterior rápida isomerização do produto exocíclico para dar origem ao indólico (ver mecanismo no Esq. 23). O produto 90 (Esq. 20) não parece ser originado de algum ciclo semelhante ao ciclo catalítico proposto para a formação do produto indólico (ciclo da Reação de Heck), já que a 1ª etapa de tal ciclo é a adição oxidativa e envolve a saída de iodeto do substrato, não sendo considerado em geral que o iodeto volte a se ligar com o carbono. Já o produto 91 (Esq. 20) parece ter sido originado de uma adição oxidativa de Pd no substrato e ter sofrido a mesma dealilação no nitrogênio que deu origem ao produto 90 (Esq. 20).

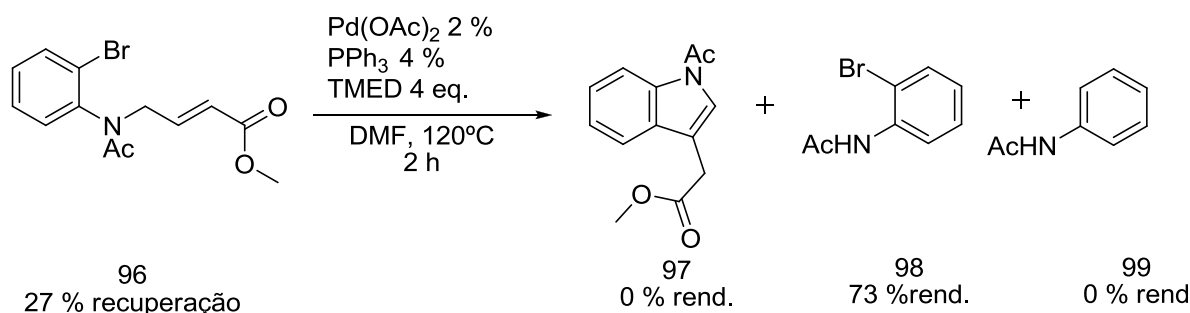


Esquema 20. Trabalho de Mori e *col.*,³⁰ primeira reação de Heck intramolecular.



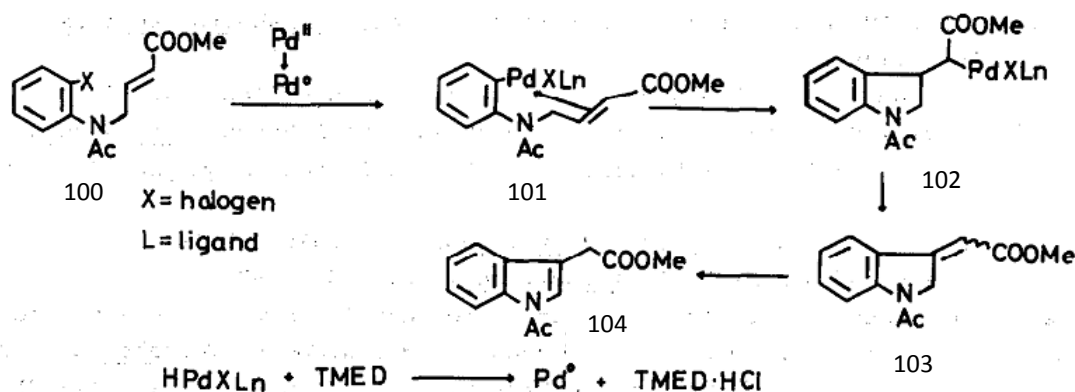
Esquema 21. Trabalho de Mori e *col.*,³⁰ primeira reação de Heck intramolecular, seletividade pelo produto indólico, ciclização endo.

Já em outra metodologia no mesmo trabalho de Mori e *col.*³⁰ (Esq. 21) houve seletividade pelo produto indólico desejado em conversões baixas do reagente. Ambas as metodologias exigem alta temperatura quando considerado o grupo de saída iodo e vantagem entrópica que uma reação intramolecular pode oferecer, tendo sido empregado um tempo maior que a reação entre iodobenzeno e acrilato de metila feita por Heck a 100 °C em 1 hora. Notável também foi que apesar de em todos os 8 casos onde foi usado 2 equivalentes de base (com relação ao substrato) houve reação, enquanto quando usado 4 eq. de base (tetrametiletilenodiamina, TMED) não houve reação de Heck, apenas formação seletiva de produto dealilado sem saída de haleto (Esq. 22).



Esquema 22. Trabalho de Mori e *col.*³⁰ Nesta condição, 4 eq. de base e com formação seletiva do produto dealilado.

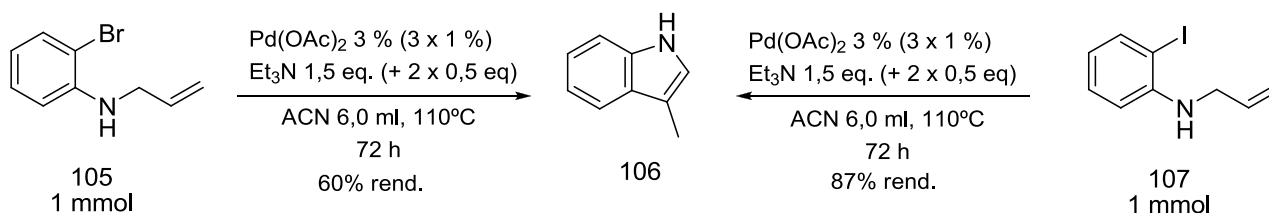
A formação dos produtos indólicos pode ser explicada de acordo com a proposta mecanística relatada por Mori e *col.*³⁰ em 1977 (Esq. 23).



Esquema 23. Proposta mecanística para a formação do produto indólico a partir da reação de Heck intramolecular seguida de isomerização, segundo Mori e *col.*³⁰

O produto exocíclico foi proposto por Mori e *col.* como intermediário, que por isomerização leva ao produto endo mais estável (Esq. 23). A etapa de isomerização é relatada ser promovida por nova adição *syn* de HPdX ao composto *exo*, que por nova β-eliminação de hidreto pode levar ao produto indólico, composto aromático mais estável. O conhecimento mecanístico sobre tal etapa de isomerização pode contribuir para o controle regioseletivo da reação, podendo ser seletiva *exo* ou levada à obtenção de produtos indólicos. O uso de sais de prata como aditivo na reação de Heck Intramolecular é relatado como uma estratégia para controle regioseletivo *exo*, podendo-se imaginar que espécies de prata devem capturar o complexo HPdX(II) de forma a evitar adição de HPdX(II) ao composto *exo* e conseqüentemente isomerização, porém o papel da prata não está claro.

Odle e *col.* relataram, em 1980, a preparação de indóis em bons rendimentos através da RHI (Esq. 24).³¹

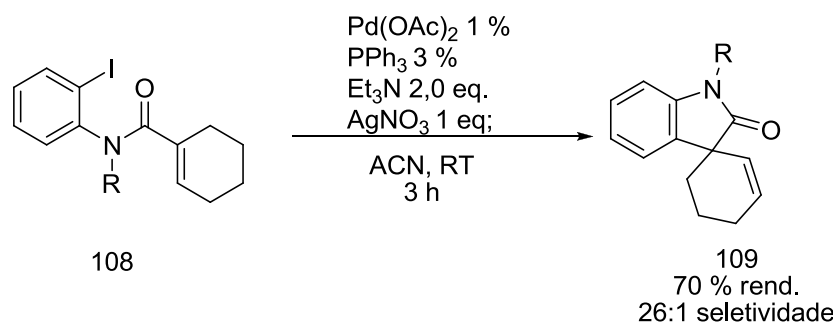


Esquema 24. Preparação do 3-metilindol na ausência fosfinas e adição de Pd e Et₃N em porções.

Apesar dos tempos reacionais longos e das temperaturas altas, a condição reacional empregada por Odle e *col.*³¹ envolve a ausência de fosfina, adição de 3% de Pd(OAc)₂ em três

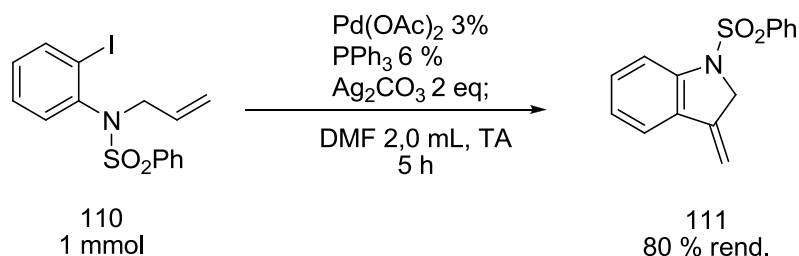
porções separadas, a frio, no início e após 24 e 48 h de reação, juntamente com adição de Et₃N. A adição fracionada dos reagentes foi utilizada para compensar decomposições que o catalisador pode sofrer ao longo da reação.

Em 1987, Abelman e col.³² usaram sais de prata (Ag₂CO₃ ou AgNO₃) para a supressão de isomerização exo/endo na reação de Heck intramolecular para a síntese seletiva de 3-spiro-2-oxiindóis (Esq. 25).



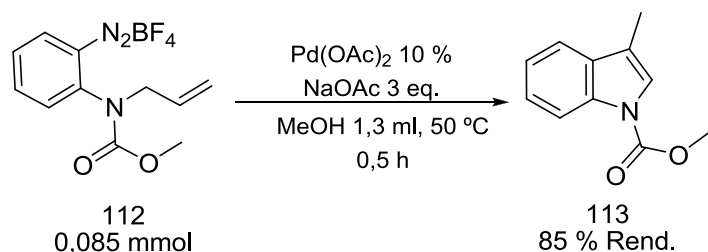
Esquema 25. Trabalho de Abelman e col.:³² emprego de AgNO₃ no controle regioseletivo exo para a preparação de oxiindóis.

A regioseletividade exo/endo na reação de Heck intramolecular também foi obtida no trabalho de Sakamoto e col.,³³ (Esq. 26) onde 3-metilenoindolinas foram obtidas seletivamente com relação ao produto endo indólico. Foi utilizado nesse caso o sal de prata para dupla função: base e aditivo para controle da regioseletividade exo/endo. A utilização de bases como Et₃N ou K₂CO₃ levou a seletividade baixa. Esta reação foi uma etapa decisiva na rota sintética para obtenção do farmacóforo CC-1065/Duocarmycin.³³ No entanto, a rota sintética exposta neste trabalho³³ pode ser simplificada pelo uso de carboiodinação, de acordo com os resultados de Newman e Lautens²⁷ (Esq. 19).



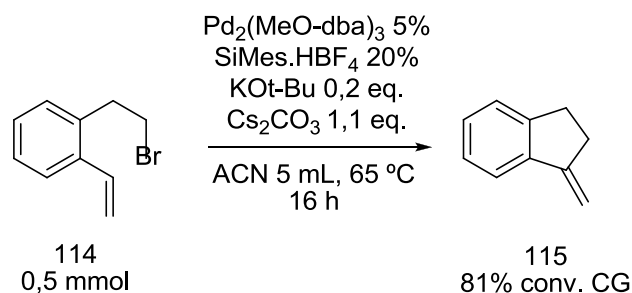
Esquema 26. Trabalho de Sakamoto e col.:³³ emprego de Ag₂CO₃ no controle regioseletivo exo para a preparação de indolinas funcionalizadas.

Siqueira e *col.*³⁴ relataram a primeira reação de Heck-Matsuda intramolecular (Esq. 27), empregando um sal de areno-diazônio como o agente arilante, onde o grupo de saída é N_2 e não haletos ou Otf como na reação de Heck típica. Vantagens deste método são a ausência de fosfinas e tolerância de condições aeróbias.



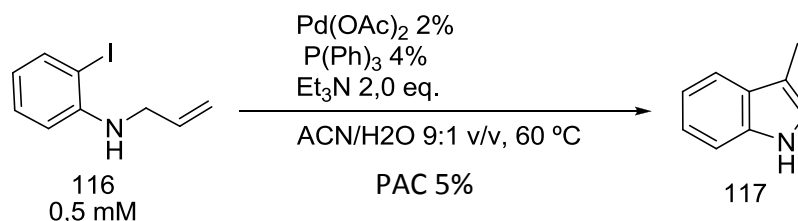
Esquema 27. Trabalho de Siqueira e *col.*:³⁴ Primeira reação de Heck-Matsuda intramolecular.

Firmansjah e Fu demonstraram³⁵ recentemente que a reação de Heck intramolecular pode ser feita utilizando como eletrófilo haletos alquílicos desativados, e não apenas os haletos arílicos, benzílicos ou vinílicos comumente utilizados (Esq. 28).



Esquema 28. Trabalho de Firmansjah e Fu:³⁵ reação de Heck intramolecular utilizando eletrófilo haleto alquílico.

Wu e Anslyn demonstraram,³⁶ a partir do uso da reação de Heck intramolecular (Esq. 29), um novo princípio para determinações analíticas ultrasensíveis de $Cu(II)$ e outros metais. A Fig. 5 mostra os resultados obtidos por Wu e Anslyn para detecção de $Cu(II)$ através de medida por Fluorescência da velocidade inicial da reação de Heck intramolecular para formação do produto fluorescente 3-metilindol (Esq. 29), utilizando concentração fixa do ligante polizaciclama, PAC. O trabalho de Wu e Anslyn sugere velocidade inicial de formação do 3-metilindol com dependência com a concentração de $Pd(OAc)_2$.



Esquema 29. Condições reacionais utilizadas por Wu e Anslyn³⁶ para a detecção de Cu(II)

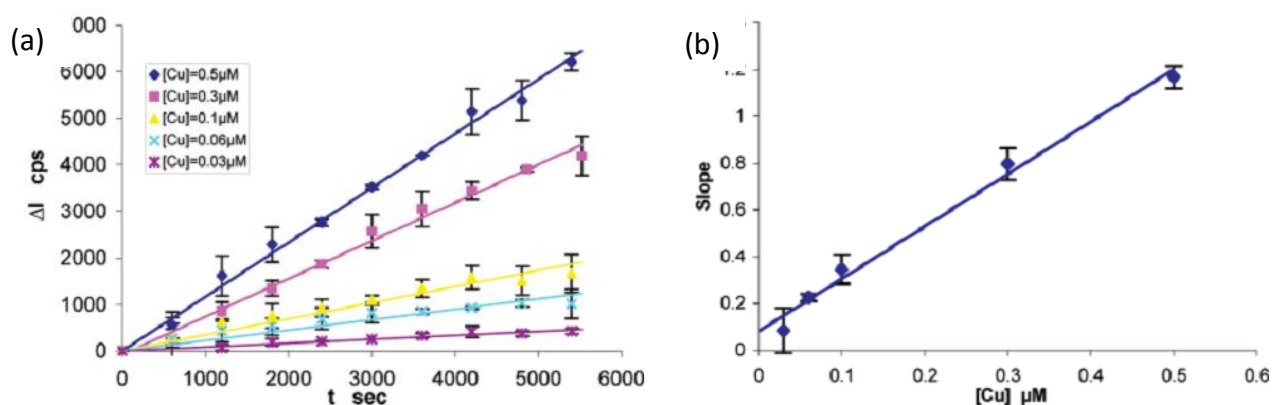
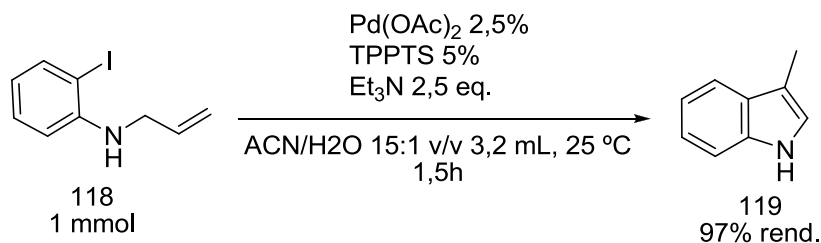


Figura 5. Trabalho de Wu e Anslyn:³⁶ perfil de variação inicial de fluorescência devido a RHI escolhida para amplificação de final por fluorescência (a), curva de calibração de Cu(II) a partir dos dados do gráfico a esquerda (a).

Utilizando o mesmo substrato de Wu e Anslyn,³⁶ Genet e *col.*³⁷ relataram uma condição reacional via RHI em meio homogêneo para conversão seletiva do *o*-iodo-*N*-alilanilina na presença de uma trifenílfosfina sulfonada (TPPTS, Fig. 6), ligante aquo-solúvel para Pd, em ACN/H₂O 15:1 v/v, formando o 3-metilindol em 97% de rendimento, em tempo curto e temperatura ambiente (Esq. 30).



Esquema 30. Preparação de indóis a partir de *o*-iodo-*N*-alilanilinas via RHI na presença de TPPTS.

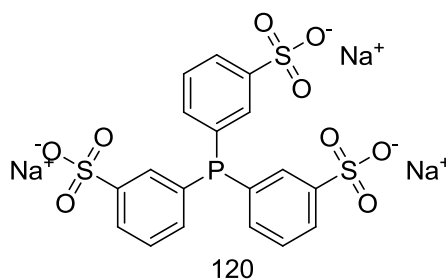


Figura 6. Estrutura química do ligante TPPTS.

Conforme demonstrado, a RHI possui ampla aplicação sintética na preparação de carbo e heterociclos, podendo ser feita de maneira seletiva dependendo das condições reacionais utilizadas. Além disso, tal reação possui simplificação de um substrato por ser uma reação intramolecular, o que é interessante sob o ponto de vista do complexo sistema catalítico.

As condições reacionais da RHI precisam ser ajustadas de acordo com cada sistema de substratos, de forma a se obter cada vez resposta melhores aos principais desafios propostos para a reação em estudo:

- Seletividade adequada a partir do uso de aditivos viáveis e/ou outras mudanças no meio reacional;
- O máximo de conversão do produto desejado em tempos cada vez menores;
- Redução nas quantidades de Pd e temperaturas cada vez mais baixas;
- Recuperação de Pd e do sistema catalítico;
- Reação em condições de tempos, temperaturas e quantidade de Pd viáveis a utilização de cloretos de arila desativados como agentes arilantes.

Diante do demonstrado complexo sistema catalítico envolvido na classe de reações pesquisado, torna-se interessante o estudo de reações de Heck intramolecular, tendo em vista as comparações e simplificações que poderão se feitas com relação às análogas intermoleculares, possibilitando avanços no entendimento mecanístico e, portando, do uso racional nas condições de sistemas catalíticos de forma a se obter os resultados listados acima. Dentro deste contexto, torna-se interessante o estabelecimento de uma reação de heck intramolecular modelo, possibilitando investigação cinética e mecanística por diferentes técnicas.

Para se avançar no conhecimento mecanístico dentre destes sistemas, outra estratégia possível é a investigação do sistema catalítico na ausência de substrato e base, ou seja, apenas sal de paládio e ligante.³⁹ Neste caso, investiga-se, de maneira simplificada e isolada, espécies de

Pd/ligante(s) em solução, o que pode levar à contribuições no entendimento mecanístico do sistema pesquisado.

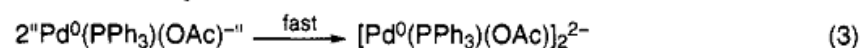
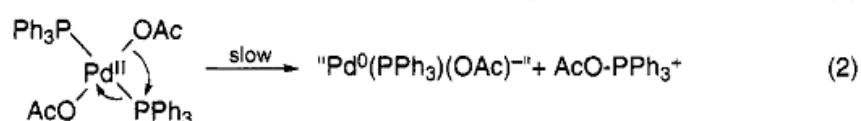
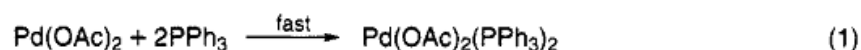
2.4 Estudos Cinéticos e Mecanísticos da Formação de Espécies de Pd em Solução

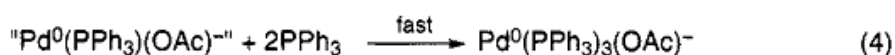
Nota: Neste trabalho, o termo equivalente (eq.) será usado referenciando-se como 1 equivalente a concentração molar (mol/L) inicial de sal de Pd. Quando indicado, poderá ser feito também referência à concentração molar (mol/L) inicial de eletrófilo (substrato) como 1 equivalente. Por exemplo, o sistema Pd(OAc)₂ 0,5 mM + 3 eq. Trifenilfosfina (PPh₃) possui 1,5 mM de PPh₃.

A primeira etapa da reação de Heck é postulada ser a adição oxidativa de Pd(0) em haletos de arila ou vinila, com formação de espécies intermediárias de Pd(II), que podem se adicionar a olefina e realizar a reação de acoplamento com posterior regeneração de Pd(0), promovida por base, conforme proposto por Heck em 1972.¹³

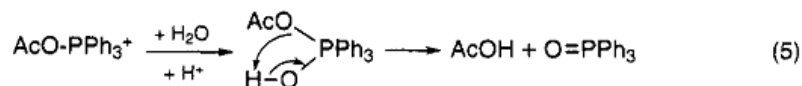
Estudos importantes para demonstração da formação de Pd(0) a partir da mistura Pd(II)(OAc)₂ e PPh₃ foram feitos por Amatore, Jutand e *col.* no começo da década de 1990.^{38,39} Foram feitos estudos cinéticos, através de voltametria cíclica e RMN ³¹P, da mistura Pd(OAc)₂ + n equivalentes (eq) de PPh₃ (n > 2) em DMF e THF a 25 °C, tendo sido identificado o complexo Pd(II)(OAc)₂(PPh₃)₂ como espécie formada imediatamente ao se fazer tal mistura³⁸. O pico de redução atribuído a tal complexo diminuiu com o tempo para formação concomitante de um pico de oxidação atribuído a formação de Pd(0), sinal semelhante ao pico de oxidação do Pd(0)(PPh₃)₄ padrão nas mesmas condições. A diferença entre corrente de oxidação e redução não foi constante ao longo do tempo, sugerindo a formação de um ou mais intermediários, atribuído o Pd(0)(OAc)(PPh₃), antes da formação do suposto produto majoritário, Pd(0)(OAc)(PPh₃)₃ estabilizado por três ligantes PPh₃.^{38,39}

Foi verificado por Amatore, Jutand e *col.* que em tal sistema a formação de Pd(0) não depende da concentração de PPh₃ e é de 1ª ordem com relação à concentração de Pd, suportando o seguinte mecanismo (Esq. 31):³⁹

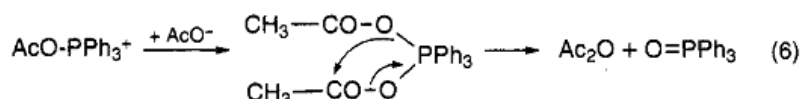


Na presença de excesso de fosfina:

A formação do óxido de trifenilfosfina pôde ser interpretado como a seguir:

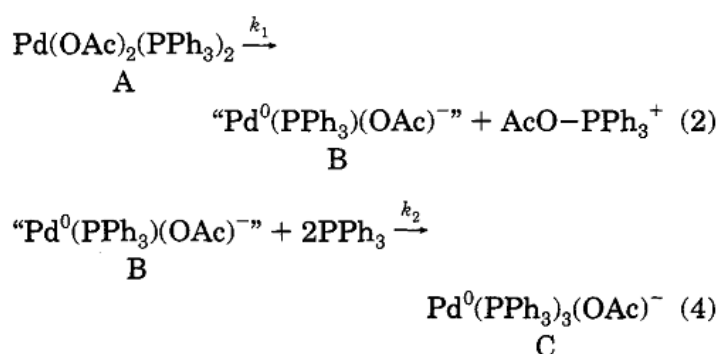


or



Esquema 31. Mecanismo proposto na década de 90 por Amatore, Jutand e *col.*³⁸

Foi proposto por Amatore e Jutand que o excesso de fosfinas deve minimizar a formação de dímeros e, para estudos cinéticos foi utilizado experimentalmente excesso de fosfina (10 eq.), de forma a se modelar o seguinte mecanismo:

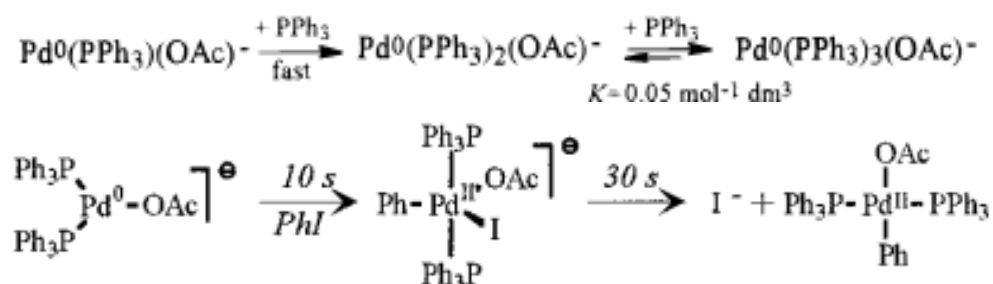


Esquema 32. Trabalho de Amatore, Jutand e *col.*³⁹ Reações consideradas na dedução de modelo capaz de ajustar os dados cinéticos obtidos por voltametria cíclica da mistura $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + \text{PPh}_3$ em DMF a 25 °C.

Na maioria dos livros texto e trabalhos da literatura é postulado a espécie ativa capaz de fazer adição oxidativa nas Reações de Heck ser um complexo bicoordenado de Pd(0) do tipo PdL_2 . Amatore, Jutand e *col.* fizeram experimentos adicionando o sal $n\text{-Bu}_4\text{NOAc}$ à uma solução contendo o complexo comercial $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e detectaram através de RMN ^{31}P sinais semelhantes à misturas $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + n \text{PPh}_3$ ⁴⁰. Assim, foi postulado que os íons OAc^- devem estar ligados aos complexos de Pd(0) formados em tais sistemas e a espécie ativa na reação de Heck deve ser um complexo aniônico de Pd(0) tricoordenado do tipo $[\text{PdL}_2\text{OAc}]^-$ ou $[\text{PdL}_2\text{Cl}]^-$ quando se parte dos sais

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ou PdCl_2 .⁴⁰ Assim, os produtos de adição oxidativa em iodetos de arila (Arl) postulados são complexos de Pd(II) pentacoordenados, $[\text{ArPdIL}_2\text{OAc}]^-$ ou $[\text{ArPdIL}_2\text{Cl}]^-$.⁴⁰ Ainda, a geração de Pd(0) a partir de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e fosfinas para-substituídas é acelerada por grupos doadores de elétrons, e a constante de 1ª ordem para redução de Pd(II) segue uma correlação de Hammett com valor de $\rho = + 2,4$ a 25 °C, o que sugere formação de carga negativa na fosfina no estado de transição da reação de redução (Eq. 40). Isso sugere ser maior, no estado de transição para tal reação, a extensão de transferência OAc-PPh₃ do que a transferência eletrônica PPh₃-Pd (ver etapa 2 no Eq. 31).

Nos trabalhos de Amatore, Jutand e *col.*⁴⁰ foi investigada também a cinética de adição oxidativa em ArI por complexos de Pd em tais sistemas, que foi relatada como independente da $[\text{OAc}]^-$ e desacelerada conforme se aumenta a concentração de PPh₃, sendo proposto tais equilíbrios (Eq. 33):



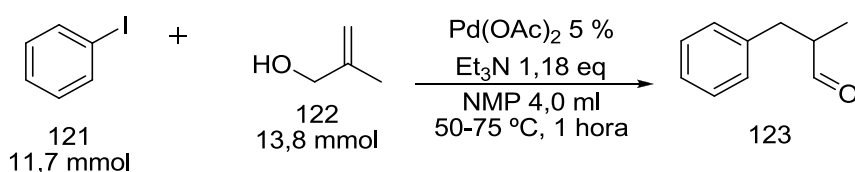
Esquema 33. Trabalho de Amatore, Jutand e *col.*⁴⁰ Acima, equilíbrios de entrada-saída de fosfina em Pd(0) e abaixo adição oxidativa seguida de liberação de iodeto em Pd(II).

Notável durante a revisão datada do ano 2000 no *Acc. Chem. Res.* por Amatore e Jutand⁴⁰ foi a não discussão sobre a formação, em tais sistemas $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + n \text{PPh}_3$, de complexos diméricos de Pd(0) conforme proposto pelos mesmos autores no início da década de 1990. Ainda, apesar de discussões sobre o papel que cada ânion e cátions, inclusive prótons, podem ter na formação e reatividade das diferentes espécies de Pd formadas em tais sistemas, pouca ou nenhuma discussão foi feita sobre a constante presença de excesso de sal de amônio quaternário necessário nos experimentos utilizando a técnica de voltametria cíclica. O uso de sal de amônio quaternário pode ter alguma influência na rota mecanística do sistema, por exemplo estabilização de espécies monoméricas de Pd.² Tal sal deve ser necessário como eletrólito em voltametria cíclica.

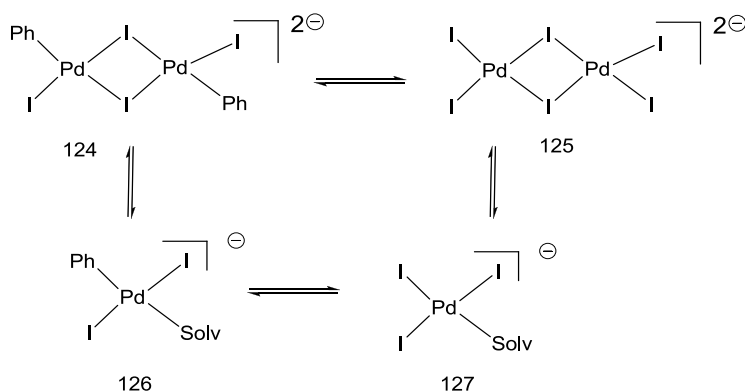
Deve-se notar que a espécie ativa postulada $[\text{PdL}_2\text{OAc}]^-$ pode ser plausível apenas para o início da Reação de Heck, onde o grupo de saída X⁻, comumente iodeto, é coordenante ao Pd. Em meios onde se usa 1 a 5 % de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ deve-se notar ainda que após 50 % de reação deve haver

50 vezes mais íons I^- que Pd em no meio reacional, podendo ser plausível a existência de espécies ativa de Pd(0) com um ou mais ligantes iodeto coordenados ao centro metálico e/ou a formação de espécies ativa depender ainda de pré-equilíbrios de dissociação de I^- .

Evans e *col.*⁴¹ investigaram a esfera de coordenação em solução de espécies de Pd formadas durante a catálise na Reação de Heck, através de estudos de Espectroscopia de Absorção de Estrutura Fina no Raio-X (EXAFS) utilizando a banda K do Pd. Espécies $[Pd_2I_6][NEt_3H]_2$ e $[Pd_2I_6][NBu_3H]_2$ foram isoladas através da vaporização do meio reacional, sendo as estruturas determinadas por raio-X. Nesse estudo, amostras padrão de $Pd(OAc)_2$, $Pd(PPh_3)_4$ e $[Pd_2I_6][NBu_3H]_2$ foram submetidas a análise QEXAFS para comparação com análises *in situ* do meio reacional, esq. 29. Os dados obtidos por EXAFS⁴¹ concordam como postulado por Jutand e *col.*³⁹ onde na presença de apenas solvente, o $Pd(0)(PPh_3)_4$ dissocia ligantes PPh_3 , sendo a espécie majoritária em solução $Pd(0)(PPh_3)_3$. As análises *in situ* do meio reacional através de EDE e QEXAFS apontam para a existência de equilíbrios monômero-dímero dos produtos de adição oxidativa e inserção da olefina, conforme Esqs. 34 e 35. Outros estudos interessantes da reação de Heck através da técnica de EXAFS estão disponíveis na literatura.^{42,43}

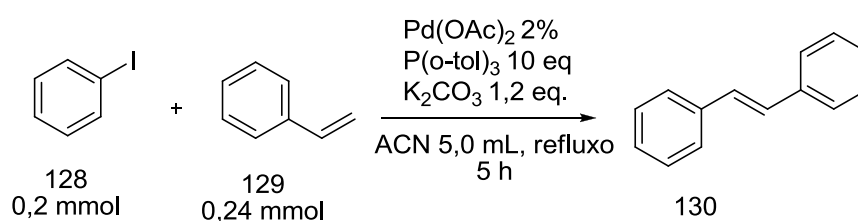


Esquema 34. Trabalho de Evans e *col.*,⁴¹ onde foram estudadas, através de EXAFS, espécies de Pd em solução durante a Reação de Heck.



Esquema 35. Trabalho de Evans e *col.*⁴² onde foram propostos tais equilíbrios na esfera de coordenação do Pd durante a Reação de Heck do Esq. 29.

Gontijo Vaz e Eberlin⁴⁴ estudaram a Reação de Heck entre iodobenzeno e estireno (Esq. 36) e identificaram, através de Espectrometria de Massa Ionização por Eletrospray, os intermediários de Pd(II): monômero do paladaciclo 132 (Fig. 7) ($m/z = 663$) $[\text{PdI}_3]^-$ ($m/z = 486$) e $[\text{PdI}(\text{OAc})_2]^-$ ($m/z = 351$). Nesse trabalho, foi discutido que a formação de espécies do tipo $[\text{PdI}_3]^-$ estabiliza Pd em solução, prevenindo agregação de Pd *black*. Assim, a ligação de Pd a íons I^- conforme o progresso da reação pode possuir dois efeitos opostos: i) envenenamento de Pd devido à saturação de sítios ligantes no Pd em solução, conforme descrito por Consorti e *col.*² e ii) estabilização de Pd em solução pela formação de complexos aniônicos solúveis, prevenindo aglomeração de Pd *black*, conforme descrito por Gontijo Vaz e Eberlin.⁴⁴



Esquema 36. Trabalho de Gontijo Vaz e Eberlin,⁴⁴ onde foram estudadas, através de ESMS, a formação de intermediários na Reação de Heck.

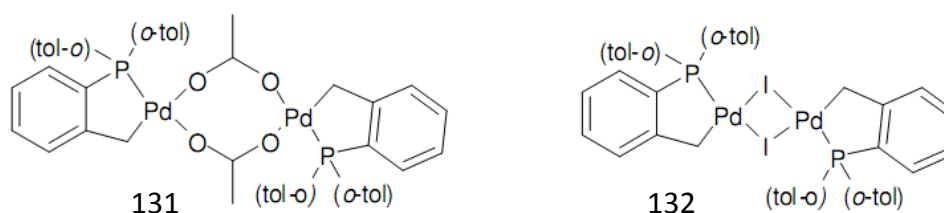


Figura 7. Trabalho de Gontijo Vaz e Eberlin.⁴⁴ Estrutura química dos paladaciclos propostos como intermediários na reação conforme Esq. 36.

3 JUSTIFICATIVA

A Reação de Heck é, junto com outras reações organometálicas congêneres, uma importante classe de reação para formação de ligações carbono-carbono, o que é uma etapa sintética importante em síntese orgânica. Por isso, tais reações organometálicas constituem um ativo campo de pesquisa atualmente. Para que a reação de Heck possa ser explorada de forma cada vez mais racional é útil a utilização de Reações Modelo, sistemas simplificados e representativos da classe de reação que se estuda. Até o momento, na literatura, algumas Reações Modelo de Heck Intermoleculares já foram relatadas, porém, não foram encontrados relatos de Reações Modelo de Heck Intramoleculares para estudos sintéticos sistemáticos ou para monitoramento cinético. Reações Modelo Intramoleculares de Heck possuem algumas vantagens em potencial para o estudo cinético com relação às análogas intermoleculares:

- A olefina está covalentemente ligada ao substrato que sofre adição oxidativa, sendo entropicamente mais favorável que análogas intermoleculares, podendo ser feita então em condições mais brandas.

- A execução experimental é simplificada devido à presença de apenas um substrato no meio reacional e não dois, como nas reações intermoleculares.

- A modelagem cinética do sistema é simplificada devido à natureza unimolecular da reação com relação ao substrato, não havendo olefina como mais uma variável em modelos cinéticos, mecanísticos.

4 OBJETIVOS

Este trabalho visa contribuir no estabelecimento de uma nova Reação Modelo de Heck, cujo progresso cinético seja monitorável por diferentes técnicas: Espectroscopia UV-Vis, Fluorescência e Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a Espectrometria de Massa (LC/MS/MS). A Reação Modelo escolhida para monitoramento cinético é uma Reação Intramolecular de Heck devido às vantagens que uma reação intramolecular modelo possa trazer e ao relato apenas de Reações Intermoleculares de Heck modelo na literatura. A reação escolhida neste trabalho é a ciclização do substrato *o*-iodo-*N*-alilnilina para formação do produto 3-metilindol, dentre outro(s) produto(s).

Para se obter avanços no entendimento do sistema pesquisado, outro objetivo deste trabalho é a investigação, por Espectroscopia no UV-Vis e RMN ^{31}P do sistema catalítico utilizado na RHI, porém na ausência de substrato e base.

4.1 Metas

- Fazer curvas de calibração, utilizando Fluorescência, Espectroscopia no UV-Vis e LC/MS, para as espécies de interesse na análise cinética do sistema estudado.

- Demonstrar que o substrato *o*-INAA e demais espécies presentes no meio reacional não fluorescem nas condições pesquisadas, e que a formação de 3MI, nas condições estudadas nesse trabalho, não ocorre na ausência de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$.

- Desenvolver método para separação e detecção rápida por LC/MS/MS do *o*-INAA e 3MI, com caracterização e quantificação de ambos por Espectrometria de Massa.

- Fazer cinéticas espectrais por Espectroscopia no UV-Vis da mistura $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ em H_2O ACN 10% v/v, variando-se o nº de eq. de PPh_3 de forma a se obter informações espectrais das espécies de Pd(II) e Pd(0) formadas neste sistema. Confirmar a formação de óxido de trifenilfosfina no meio do meio $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$, através de RMN ^{31}P .

- Ajustar os dados cinéticos obtidas por Espectroscopia no UV-Vis para a mistura $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$, de forma se fazer uma análise quantitativa dos dados obtidos, analisando a reação estudada nas condições reacionais empregadas e tentando-se obter informações sobre a natureza das transformações químicas envolvidas entre $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$, sistema catalítico utilizado na RHI pesquisada. Propor mecanismo para explicar os dados obtidos.

- Fazer cinéticas da Reação Modelo de Heck utilizando as técnicas Fluorescência, Espectroscopia no UV-Vis e LC/MS/MS.

- Ajustar os dados cinéticos obtidas para a Reação Modelo de Heck utilizando modelos de 1ª e 2ª ordem, de forma se fazer uma análise quantitativa dos dados obtidos, verificando a utilidade de tais modelos para análise da reação estudada nas condições reacionais empregadas. Correlacionar os dados obtidos com considerações mecanísticas de sistemas semelhantes na literatura, propondo explicação para o comportamento cinético do sistema investigado.

4 PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Reagentes e Solventes

Para o estudo cinético da mistura $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + \text{PPh}_3$ e reação de Heck intramolecular, utilizou-se Acetato de Paládio ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) (Sigma-Aldrich), Trifenilfosfina (PPh_3) (Sigma-Aldrich), Acetonitrila espectroscópica (JT&Baker) deionizada e degaseificada e Água deionizada em Milli-Q resistividade de 18,2 M (ohms) (TKA Smart2Pure, Alemanha) e degaseificada. A degaseificação foi feita previamente por vácuo simultâneo com banho em ultrassom durante 15 minutos e em seguida por borbulhamento de argônio. O composto *o*-INNA foi preparado, isolado puro e caracterizado por RMN ^1H .

Para as calibrações em espectrometria de massas, espectroscopia UV-Vis e Fluorescência, os reagentes e solventes utilizados foram os mesmos conforme descrito acima e também 3-metilindol (Sigma-Aldrich).

Para os experimento cinético por RMN ^{31}P foram utilizados Acetato de Paládio ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) (Sigma-Aldrich), Trifenilfosfina (PPh_3) (Sigma-Aldrich), Acetonitrila deuterada D-3 (Aldrich), Água deuterada D_2O 99,9% (Aldrich) e Óxido de Trifenilfosfina recristalizado como sub-produto de reação, caracterizado por ponto de fusão idêntico ao da literatura.

4.2 Materiais e equipamentos

Experimentos cinéticos e calibrações por UV-Vis foram feitas no espectrofotômetro UV-Visível Varian modelo Cary 50 Bio, em cubetas de quartzo, acoplado a um banho termostatizado na temperatura conforme tópico seguinte.

Experimentos cinéticos e calibrações por Fluorescência foram feitas em um fluorímetro Tecan Infinite M200 e em cubetas de quartzo.

Experimentos cinéticos e calibrações no sistema LC/MS/MS foram feitas em um cromatógrafo Agilent 1200 series com detecção MS/MS 3200 QTrap.

A caracterização por RMN ^1H do substrato *o*-INNA foi feita em um Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear 400 MHz Varian, modelo NMR AS 400 MHz.

O experimentos no RMN ^{31}P da mistura $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + \text{PPh}_3$ e espectro do padrão de óxido de trifenilfosina foram feitos em um Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear 200 MHz Bruker modelo AC 200.

4.3 Calibração de padrões em UV-Vis e Fluorescência

As calibrações, em espectroscopia no UV-Vis e Fluorescência, dos padrões de Acetato de Paládio ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) (Sigma-Aldrich), Trifenilfosina (PPh_3) (Sigma-Aldrich), Óxido de Trifenilfosina (Sigma-Aldrich) e 3-metilindol (Sigma-Aldrich) foram feitas conforme o seguinte método:

Uma solução estoque do padrão foi preparada em ACN ou $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 10% v/v. Em uma cubeta de quartzo foi adicionado um volume inicial do mesmo solvente usado na preparação do padrão. Foi feita a linha-base do solvente na cubeta, em seguida uma alíquota de solução estoque do padrão foi adicionada e uma medida espectral realizada. Seguidas alíquotas do padrão foram adicionadas na cubeta de forma a se fazer seguidas leituras espectrais e gerar uma curva de calibração Propriedade Física Medida *versus* [Padrão na cubeta].

4.4 Calibrações de padrões em LC/MS

As calibrações, em LC/MS, dos padrões 3-metilindol e *o*-INNA foram feitas preparando, em vials, solução estoque contendo a mesma concentração dos dois compostos. A partir do estoque, foram feitas diluições em outros vials, que foram submetidos ao método cromatográfico de separação conforme tópico 4.5 e geraram cromatogramas onde aparecem dois sinais detectados e quantificados por Espectrometria de Massa.

4.5 Método de separação por LC da mistura *o*-Iodoanilina/3-metilindol com detecção por Espectrometria de Massa

O método de separação *o*-iodo-*N*-alilnilina/3-metilindol consistiu na injeção de 5 μl de uma solução dos padrões em ACN (ou do meio reacional conforme **Metodologia 4.10**) em um vial, que foi injetado automaticamente em uma coluna ZORBAX Eclipse XDB-C Agilent 1 x 150 mm/3,5 Micron. Houve pré-condicionamento de 1 minuto entre cada corrida. A fase móvel

(fluxo = 200 ml/min) consistiu de uma mistura entre soluções, sendo a mistura entre 20 % de ácido fórmico 0,1% em H₂O e 80% de ACN/H₂O 95%. A temperatura na coluna foi mantida em 30 °C.

4.6 Experimentos Cinéticos da mistura Pd(OAc)₂ + PPh₃ por RMN ³¹P

Um estoque de trifenilfosfina foi preparado em D₂O/DCN 10. Em um tubo de RMN foi adicionado D₂O//DCN 10%. Em seguida, uma alíquota do do estoque de PPh₃ foi adicionada no tubo de RMN. O Pd(OAc)₂ foi então preparado e em seguida adicionado no tubo de RMN, que foi agitado e inserido no espectrômetro de RMN para uma análise a temperatura constante e próximo a 25 °C.

4.7 Experimentos Cinéticos da mistura Pd(OAc)₂ + PPh₃ por Espectroscopia no UV-Vis

Estoques de PPh₃ 30 mM e 5 mM foram preparados em H₂O/ACN 10% v/v degaseificadas. Em uma cubeta de quartzo foi adicionado um determinado volume de H₂O/ACN 10% e uma leitura espectral do solvente foi feita como branco. Em seguida, alíquotas dos estoque de PPh₃ foram adicionados em cada cubeta, de 1 a 12 (Tab. 2). Um estoque de Pd(OAc)₂ foi então preparado em H₂O/ACN 10% v/v e em seguida adicionado 20 ul em cada cubeta, que foi agitada e inserida no espectrofotômetro de UV-Vis para leituras espectrais do progresso cinético a 25 °C. O volume final em cada cubeta foi 2,5 ml.

Tabela 2. Experimentos Cinéticos por Espectroscopia no UV-Vis da mistura Pd(OAc)₂ 0,5 mM + PPh₃ em H₂O/ACN 10% v/v, a 25 °C.

Item	Eq. PPh ₃
1	0
2	0,5
3	1,0
4	2,0
5	3,0
6	4,0

7	5,0
8	10,0
9	15,0

4.8 Experimentos Cinéticos da mistura Pd(OAc)₂ + PPh₃ + Iodobenzeno por Espectroscopia no UV-Vis

Estoques de PPh₃ 30 mM e 5 mM foram preparados em H₂O/ACN 10% v/v degaseificadas. Um estoque de iodobezeno 20 mM foi preparado em em H₂O/ACN 10% v/v degaseificadas. Em uma cubeta de quartzo foi adicionado H₂O/ACN 10% e uma leitura espectral do solvente foi feita como branco. Em seguida, alíquotas dos estoques de PPh₃ e iodobenzeno foram adicionados em cada cubeta, de 1 a 12 (Tab. 3). Um estoque de Pd(OAc)₂ 6,25 mM foi então preparado em H₂O/ACN 10% v/v e em seguida adicionado 200 ul em cada cubeta, que foi agitada e inserida em um espectrofotômetro de UV-Vis para leituras espectrais do progresso cinético a 40 °C. O volume final em cada cubeta foi 2,5 ml.

Tabela 3. Experimentos Cinéticos por Espectroscopia no UV-Vis da mistura Pd(OAc)₂ 0,5 mM + PPh₃ + Iodobenzeno em H₂O/ACN 10% v/v, a 40 °C.

Item	[Iodobenzeno] mM	[PPh ₃] mM
1	0,25	1,00
2	0,50	1,00
3	1,00	1,00
4	2,50	1,00
5	5,00	1,00
6	10,0	1,00
7	0,25	2,50
8	0,50	2,50
9	1,00	2,50
10	2,50	2,50
11	5,00	2,50

12	10,0	2,50
----	------	------

4.9 Experimentos Cinéticos *in situ* da Reação de Heck Intramolecular por Espectroscopia De Fluorescência e Espectroscopia de UV-Vis.

Estoques apropriados de TEA, PPh₃ e *o*-INNA foram preparado em H₂O/ACN 10% degaseificada conforme descrito em 4.1. Em uma cubeta de quartzo foram adicionados TEA, PPh₃ e H₂O/ACN 10% degaseificada. A cubeta foi termostatizada a 40 °C dentro do sistema de termostatização do fluorímetro durante 15 minutos. O estoque de Pd(OAc)₂ em H₂O/ACN 10% foi então preparado e em seguida adicionado, sob argônio, na cubeta contendo o sistema descrito, que foi imediatamente agitada e inserida no fluorímetro para uma leitura espectral de emissão de 330-400 nm a cada 5 minutos, a 40 °C. Experimento nas mesmas condições foi feito utilizando Espectroscopia no UV-Vis. O experimento controle usando espectroscopia de Fluorescência foi feito da mesma maneira mas sem Pd(OAc)₂.

Tabela 7. Experimento Cinético da RHI, a 50°C, por Espectroscopia de Fluorescência, conforme metodologia 4.9. [*o*-INNA] = 0,5 mM. [Et₃N] = 0,75 mM.

Item	[PPh ₃] mM	[Pd(OAc) ₂] mM
1	0,05	0
2	0,05	0,025
3	0,075	0,025
4	0,075	0,025

Tabela 5. Experimento Cinético da RHI por Espectroscopia de Fluorescência, conforme metodologia 4.9. [o-INNA] = 0,5 mM. [Et₃N] = 0,75 mM.

Item	[PPh ₃] mM	[Pd(OAc) ₂] mM
1	0,05	0,025
2	0,075	0,025
3	0,1	0,025
4	0,1	0,025

4.10 Experimentos Cinéticos da Reação de Heck por LC/MS e Fluorescência

Estoques apropriados de TEA, PPh₃ e o-INNA foram preparados em H₂O/ACN 10% degaseificada conforme descrito em 4.1. Em um balão redondo de 5,0 ml foram adicionados TEA, PPh₃ e H₂O/ACN 10% degaseificada conforme descrito em 4.1. O balão foi termostaticado durante 20 minutos a 40 °C dentro de uma camisa acoplada a um banho termostaticado com temperatura conferida por um termômetro dentro da camisa. O estoque de Pd(OAc)₂ em H₂O/ACN 10% degaseificada foi então preparado e em seguida adicionado e agitado sob argônio no balão redondo descrito, que foi selado com septo auto-selante (Aldrich). Alíquotas de 5 µl do meio reacional foram retiradas através de perfuração do septo com microseringas de 25 µl (Hamilton). Tais alíquotas foram transferidas para vials contendo 995 µl de EDTA/água, que foram imediatamente colocados em banho de gelo. De cada vial, uma alíquota de 400 µl foi retirada com micropipetador e transferida para cubeta de quartzo contendo 3600 µl de acetonitrila. A cubeta foi agitada e inserida no fluorímetro para leitura espectral em 330-400 nm.

Tabela 6. Experimento Cinético da RHI por LC/MS e Fluorescência, conforme metodologia 4.8.2.

Item	[PPh ₃] mM	[Pd(OAc) ₂] mM	[o-INNA] mM	Et ₃ N mM
1	6,0	1,5	30	60

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Cinéticas da RHI estudada por Fluorescência *in situ*

As cinéticas espectrais de emissão de fluorescência *in situ* realizadas em cubetas de quartzo foram feitas com $[\sigma\text{-INNA}]_0 = 0,5 \text{ mM}$. Experimentos cinéticos com detecção *in situ* possuem vantagens como maior robustez, reprodutibilidade e automação da aquisição dos dados cinéticos. Fluorescência é uma técnica sensível e não permite a realização de experimentos *in situ* com concentrações de substrato próximas às aplicadas em escala sintética e na maioria dos experimentos cinéticos relatados para sistemas análogos. Porém, devido a sensibilidade da técnica, pode permitir detecções *in situ* com concentrações em faixas como 0-0,1 mM ou 0-0,5 mM,³⁶ o que torna essa técnica indicada para estudos cinéticos em concentrações baixas de substrato, possuindo a robustez e vantagens de um monitoramento espectroscópico *in situ*. A presença de interferências na detecção da espécie em estudo é um problema comum em cinética, porém tal problema pode ser superado pela técnica de fluorescência por ser seletiva a compostos fluorescentes.

Um experimento contendo o meio reacional típico para a RHI estudada (Metodologia 4.9) foi feito na ausência de Pd (Fig. 8b). Dessa maneira, pôde-se confirmar sobre a não emissão de fluorescência do $\sigma\text{-INNA}$ e outros reagentes do meio, bem como confirmar que a RHI para formação do 3-metilindol (3MI) não ocorre sem adição de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ na condição estudada. O composto 3MI é fluorescente, com emissão máxima em 340 nm em $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 10% v/v a 25°C. Sem adição de Pd não houve aparecimento significativo de banda de emissão de fluorescência na região 330-400 nm (Fig. 8b).

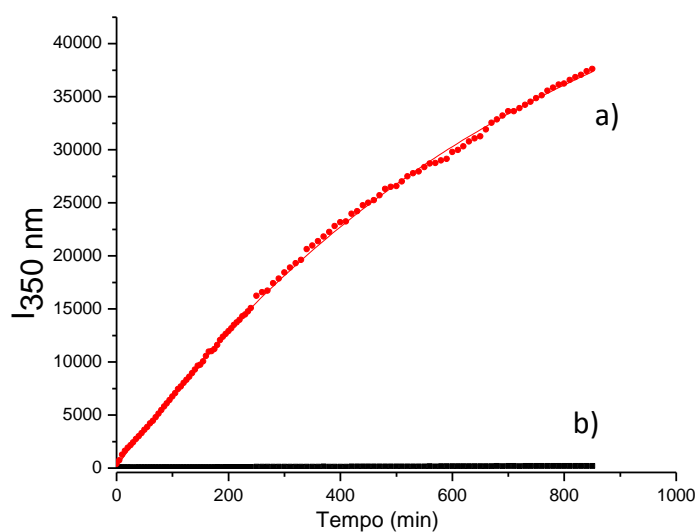


Figura 8. Perfis cinéticos da RHI (Metodologia 4.9) estudada por Fluorescência *in situ*. [o-INNA] = 0,5 mM. [Et₃N] = 0,75 mM. [Pd(OAc)₂] = 0,025 mM. [PPh₃] = 0,05 mM. Solvente: H₂O/ACN 10% v/v. 40 °C A reta horizontal (b) é o perfil cinético do meio reacional sem adição de Pd e acima (a) meio reacional com Pd(OAc)₂ adicionado por último, a 40 °C.

Já quando há adição de Pd(OAc)₂, há o aparecimento da banda de emissão de fluorescência com máximo em 340 nm e com um perfil cinético típico conforme Fig. 8a.

Com os dados experimentais obtidos da RHI estudada pôde ser verificado que o produto 3MI possui um aparecimento com dependência prevista segundo um modelo de 1ª ordem global (Fig. 8a).

Na Tab. 13 estão expostas as constantes de primeira ordem k_1 determinado de experimentos da RHI intramolecular variando-se o nº eq. de PPh₃.

Tabela 7. Constantes de 1ª ordem k_1 obtidas para as cinéticas da RHI estudada. [o-INNA] = 0,5 mM. [Et₃N] = 0,75 mM. [Pd(OAc)₂] = 0,025 mM. Solvente: H₂O/ACN 10% v/v. 40 °C.

Item	[PPh ₃] mM	k_1 (10 ⁻³ min ⁻¹)
1	0,050	1,31
2	0,075	1,70
3	0,075	1,63
4	0,075	2,15
5	0,1	1,89
6	0,1	1,69

Da Tab. 7, os itens 2 e 3 (4,11% de diferença entre o valor da constante k_1) e 6 e 7 (10,58% de diferença entre o valor da constante k_1) são duplicatas partindo-se das mesmas soluções estoques. Já os itens 2 e 4 (20,9% de diferença entre o valor da constante k_1) e 3 e 4 (24,1% de diferença entre o valor da constante k_1) são duplicatas com diferentes estoques, experimentos realizados em dias diferentes. Ainda, deve ser citado que as cinéticas dos itens 1 a 3 da Tab. 7 foram acompanhadas por aproximadamente 1,5 tempos de meia vida (Anexos, Fig. 18 e 19) e dos itens 4 a 6 foram acompanhadas por mais de 6 tempos de meia-vida, todos estimados do valor da constante de primeira ordem obtida e fazendo-se o quociente $\ln 2/k_1$, onde $\ln 2$ é igual a 0,693.

As espécies o-INNA (reagente) e Pd devem determinar o perfil de aparecimento do produto bem ajustado a 1ª ordem conforme dados obtidos. Com os dados obtidos não é possível se demonstrar qual a dependência de o-INNA e Pd na velocidade da reação, porém considerando os dados bem ajustados a 1ª ordem e a discussão abaixo pode-se postular qual a provável dependência da concentração destas espécies na velocidade da reação.

Apesar de espécies de Pd⁰ serem regeneradas conforme conversão do produto, a geração de espécie ativa, etapa anterior à adição oxidativa. Rothenberg e col. propuseram um modelo onde a geração de espécie ativa é um pré-equilíbrio de dissociação do dímero de Pd utilizado, de maneira que a concentração de Pd tem importância no modelo cinético envolve a concentração de Pd e, portanto, a concentração de Pd pode determinar o perfil cinético bem ajustado à 1ª ordem conforme Fig. 8a. Conforme relatado por Wu e Anslyn³⁶ (Ver Fig. 5), a ordem dessa reação com

relação à concentração de Pd, ao menos em seu início, deve ser diferente de zero. De acordo com o modelo para a reação de Heck estudada por Rosner e *col.*,²⁶ foi verificada ordem 1 com relação à concentração de Pd (em baixas concentrações de Pd) e ordem 0 com relação à concentração de *p*-Bromobenzaldeído, um haleto de arila ativado como os iodo-substituídos. Ainda, outras etapas anteriores para formação/regeneração de espécie ativa (anterior a adição oxidativa) podem ser dissociação Pd-iodeto conforme Evans e *col.*⁴¹, dissociação de outros ligantes e reações de óxido-redução Pd(II)/Pd(0).

Amatore, Jutand e *col.*⁴⁰ demonstraram que a adição oxidativa de espécies de Pd⁰ a iodobenzeno é uma reação espontânea na escala de segundos a 25° C nas condições empregadas.

Assim, o perfil bem ajustado para 1ª ordem de aparecimento do produto 3MI (Fig. 8a) pode ocorrer devido à ordem 1 com relação à concentração de Pd nas condições estudadas no presente trabalho (baixas concentrações de todas as espécies, incluindo Pd) e ordem 0 (zero) com relação ao substrato, *o*-INNA, um iodeto de arila, onde a adição oxidativa de Pd(0) deve ser uma reação rápida. O perfil de 1ª ordem obtido é um reflexo de um complexo sistema catalítico, onde não há como se fazer, com base nos dados obtidos, relação entre o perfil cinético e considerações mecanísticas, relacionando por exemplo o perfil cinético 1ª ordem com ordem 1 a alguma das espécies.

Há ainda de ser considerado o fato do mecanismo para a formação do 3MI postular, conforme Mori e *col.*³⁰, a passagem pelo intermediário 3-metilenoindolina, produto de ciclização *exo*, resultando que a concentração de ambas as espécies (Pd e *o*-INNA) podem determinar de maneira mais complexa a velocidade da reação estudada, levando a ordens mais complexas que 1 e 0. Mesmo que a investigação cinética detalhada do sistema estudado neste trabalho leve a conclusão de dependências mais complexas das concentrações de *o*-INNA e Pd com a formação de 3MI, o modelo de 1ª ordem é útil para uma análise cinética quantitativa dos dados, de forma a se obter informações importantes sobre a natureza do sistema como guia para próximos estudos.¹⁵

A utilização de meios reacionais contendo baixas concentrações de Pd possui vantagens de simplificação na modelagem cinética da reação estudada, como: i) não há formação de Pd *black*, etapa de desativação catalítica que adiciona um fator de complexidade na análise cinética conforme estudos de Rothenberg e *col.*¹⁵, ii) deslocamento de equilíbrio de espécies de Pd para monoméricas, o que simplifica a análise cinética conforme Blackmond e *col.*,²⁶ sendo nestes casos prevista ordem 1 com relação à concentração de Pd. Porém, o uso de baixas concentrações

na técnica de Fluorescência possui a desvantagem de tornar difícil a calibração da emissão de fluorescência com a concentração da espécie fluorescente.

A reação de Heck intermolecular envolve no mínimo a participação de três espécies que podem ser determinantes na cinética observada: espécie ativa catalítica de Pd (complexo de Pd com sítios livres para coordenação com substrato), eletrófilo (tipicamente haloareno) e nucleófilo (olefina). A ligação da olefina à complexos de Pd(II) formados após adição oxidativa é uma etapa prevista (Esq. 4) e ordem diferente de zero deve ser prevista para a concentração de olefina, já tendo sido prevista ordem 1 conforme os estudos de Rosner e *col.*²⁶ e cinética de saturação com relação a concentração de olefina conforme mesmo estudo.

Já na reação de Heck intramolecular (RHI) a olefina encontra-se ligada covalentemente ao eletrófilo, de forma que isso simplifica a análise cinética do sistema pois há dependência de uma espécie a menos para formação do produto, já que trata-se de uma RHI. Dessa forma, estudos cinéticos da RHI devem possibilitar simplificações na modelagem e análise cinética. Ainda, por se economizar um substrato (olefina), a utilização da RHI como reação modelo torna-se adequada do ponto de vista da diminuição de erros na execução experimental dos estudos cinéticos.

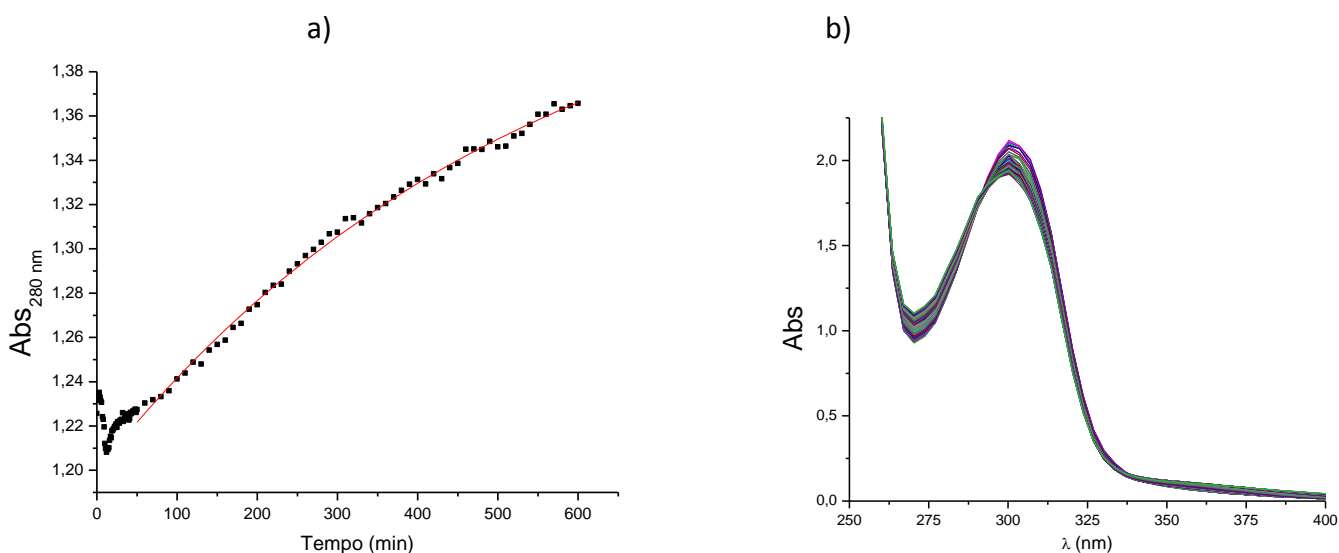
A utilização de fluorescência como técnica de monitoramento cinético para estudos de reações de Heck foi relatada até o momento apenas nos estudos de Wu e Anslyn,³⁶ onde o foco não foi o estudo das reações de Heck. O uso de fluorescência possibilita detecção *in situ* seletiva do produto 3MI e estudo em sistemas bastante diluídos, o que permite as simplificações na previsão de formação de espécies de Pd conforme já discutido. As cinéticas com monitoramento *in situ* por fluorescência devem ser feitas em concentrações baixas de substrato (*o*-INNA), abaixo de 1 mM. Porém, estudos cinéticos em condições mais próximas às empregadas tipicamente em escala sintética – 100 a 1000 mM – devem ser feitas com transferência de alíquotas do meio reacional para cubetas de quartzo e leitura por fluorescência considerando a diluição apropriada.

As constantes de 1ª ordem foram obtidas do ajuste com a propriedade física medida, pressupondo uma relação linear entre a concentração da espécie 3MI e a emissão de fluorescência em 340 nm. Experimentos adicionais de calibração da emissão de fluorescência do 3MI versus sua concentração poderão demonstrar a validade desta hipótese.

Para monitoramento cinético *in situ*, neste trabalho também foi testada outra técnica robusta e disponível, Espectroscopia no UV-Vis.

5.1.1 Cinéticas da RHI por Espectroscopia no UV-Vis

Cinéticas da RHI estudada utilizando Espectroscopia no UV-Vis foram feitas conforme item 1 da Tab. 5. Da Fig. 9c, é possível notar que reagentes e produtos possuem absorção na mesma região. Em 280 nm houve diminuição de absorbância conforme o progredir da reação. O perfil cinético conforme Fig. 9 apresentou valor de $k_1=0,00186 \text{ min}^{-1}$ (calculado em $\lambda = 280 \text{ nm}$, porém há diferença no valor de k_1 quando se calcula em diferentes λ), com 29,5% de diferença em relação ao valor de k_1 determinado por Fluorescência na mesma condição (Tab. 7, item 1). Apesar de exigir melhorias na precisão, os dados indicam que a reação modelo estudada pode ser monitorada nas condições estudadas por ambas as técnicas espectroscópicas utilizadas. O monitoramento cinético da reação de Heck por fluorescência foi relatado por Wu e Anslyn,³⁶ não se encontrando algum outro estudo utilizando esta técnica para cinética de reações de Heck inter ou intramoleculares. Para as intramoleculares não foi inclusive encontrado na literatura algum trabalho com relato de monitoramento cinético. Monitoramento cinético da reação de Heck por Espectroscopia no UV-Vis foi utilizado por Consorti e *col.*,² não tendo sido encontrado algum outro trabalho utilizando tal técnica para estudar progresso cinético da reação de Heck.



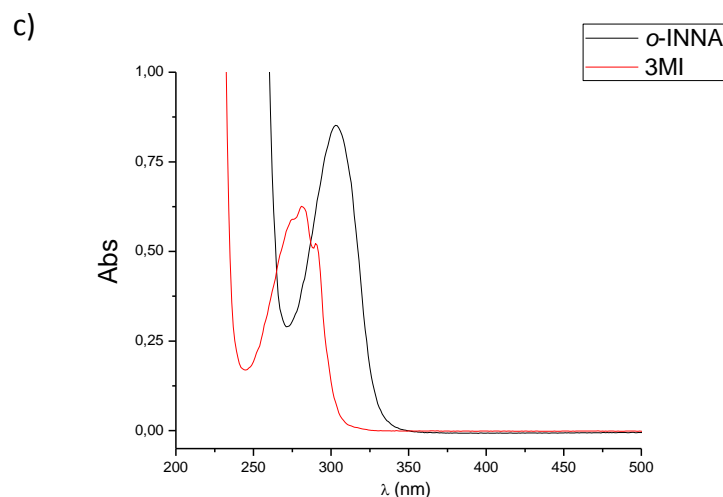


Figura 9. $[o\text{-INNA}] = 0,5 \text{ mM}$. $[\text{Et}_3\text{N}] = 0,75 \text{ mM}$. $[\text{Pd}(\text{OAc})_2] = 0,025 \text{ mM}$. $[\text{PPh}_3] = 0,05 \text{ mM}$
 Solvente: $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 10% v/v. 40 °C. a) Perfil cinético típico da RHI estudada, obtido usando Espectroscopia no UV-Vis, a 40 °C. $k_1 = 0,00186 \text{ min}^{-1}$. b) Espectros de absorção no UV-Vis obtidos nesta cinética. c) Espectros de absorção no UV-Vis dos compostos $o\text{-INNA}$ (máximo em 300 nm) e 3MI. Solvente: Acetonitrila.

Para se contribuir no monitoramento cinético da RHI modelo pesquisada, experimentos foram feitos de forma a se estudar a possibilidade de caracterização e quantificação de espécies presentes no meio estudado, monitorando a RHI pesquisada através da técnica LC/MS.

5.2 Cinéticas da RHI utilizando LC/MS

Os experimentos conforme **Metodologia 4.8.2** foram feitos com o objetivo de caracterizar a formação do 3MI no sistema estudado e verificar a viabilidade da utilização de LC/MS como técnica de monitoramento cinético capaz de detectar reagente e produtos.

Primeiramente, procedeu-se o estabelecimento do método cromatográfico para separação (Fig. 10) e quantificação por Espectrometria de Massa (Fig. 11 e 12) das espécies do 3MI e $o\text{-INNA}$, tendo sido obtido ótima separação e resposta quantitativa linear a partir de algumas fragmentações originadas de cada espécie detectada, tendo sido escolhida a fragmentação mais sensível como sinal para quantificação.

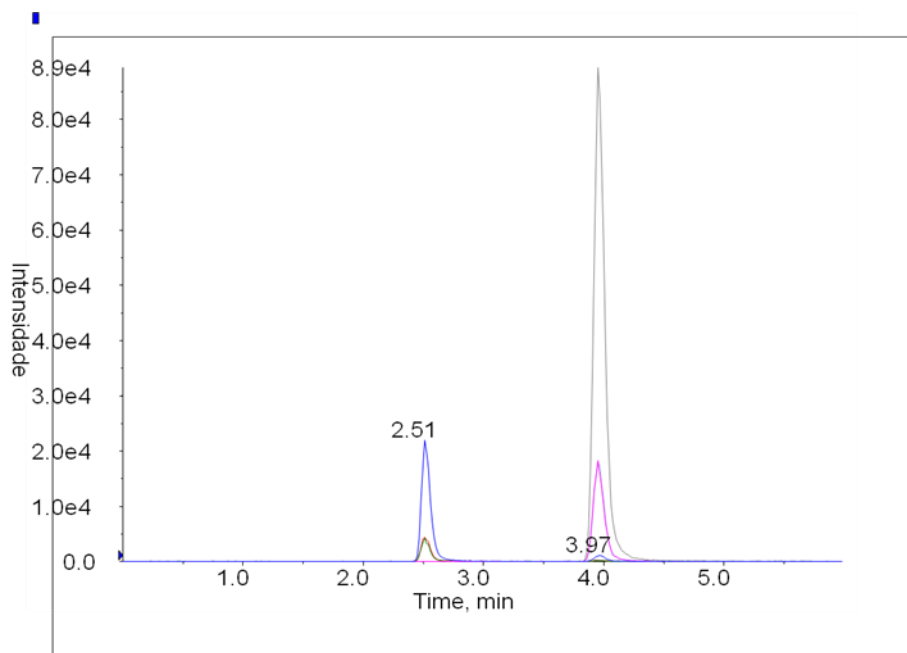


Figura 9. Cromatograma típico obtido para separação e calibração simultânea dos padrões de *o*-INNA e 3MI por LC/MS. Os diferentes contornos para o mesmo sinal referem-se a detecção de diferentes fragmentações para o mesmo composto.

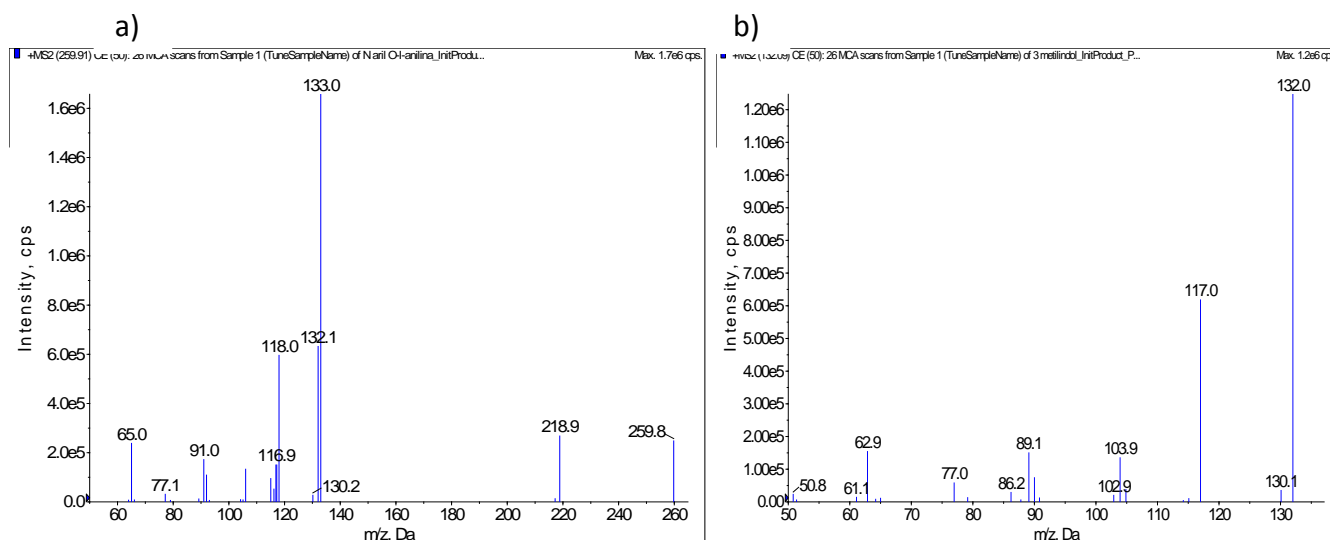


Figura 10. Espectros de massa típicos obtidos para calibração dos padrões *o*-INNA (a) e 3MI (b).

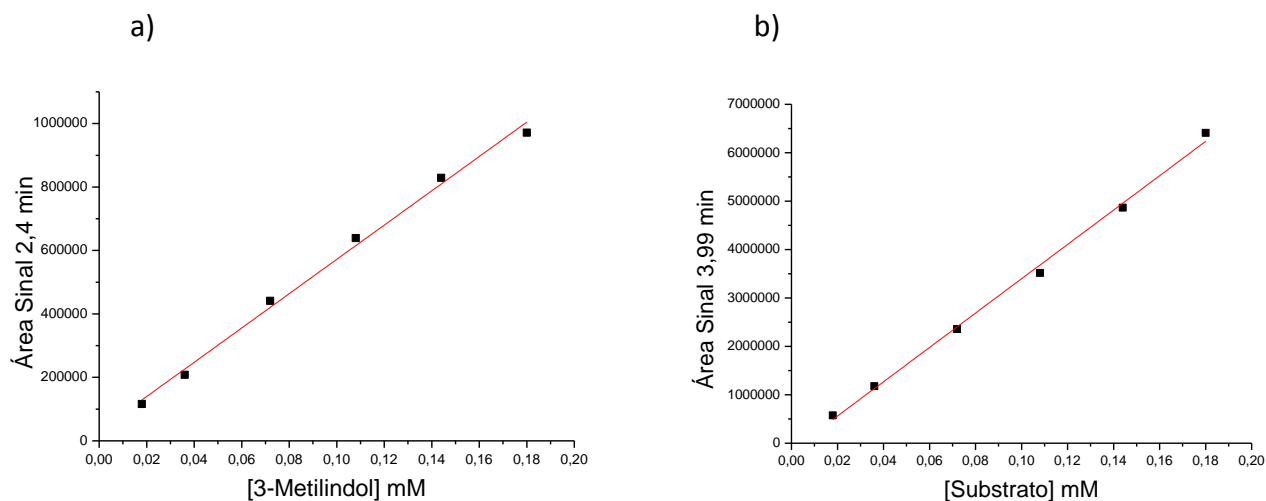


Figura 11. Curvas de calibração por Espectrometria de Massa dos padrões de 3MI (a) e *o*-INNA (b).

Por LC/MS, a RHI foi estudada com concentração do substrato *o*-INNA mais próxima às condições sintéticas, utilizando-se *o*-INNA 30mM e 5 % de Pd(OAc)₂. A decisão de usar 5 % de sal de Pd é devido à maior robustez do sistema e maior velocidade de reação em porcentagens molares altas de Pd, requisitos importantes quando se começa a estudar um sistema complexo. O uso de 2,3 e 4 equivalentes de PPh₃ acelera a reação, que deve ocorrer na ausência de fosfinas, porém com menor velocidade. Assim, o uso de fosfinas torna-se interessante em estudos preliminares como o presente, conferindo maior rapidez na aquisição de dados cinéticos. Os perfis cinéticos da RHI investigada simultaneamente por Fluorescência (Fig. 13) e LC/MS (Fig. 14) estão apresentados abaixo. No experimento cinético realizado por LC/MS, apenas a detecção do substrato *o*-INNA levou a perfil cinético plausível por LC/MS. O produto 3MI pôde ser detectado com perfil cinético coerente em mesmo experimento utilizando a técnica de Fluorescência (Fig. 13). O perfil cinético indica um período e indução de 20 minutos, seguido de um começo lento, que foge da tendência bem ajustada com 1ª ordem. O período de indução pode ter origem no tempo necessário para formar a primeira quantidade significativa de espécie ativa. Comparando com as RHI feitas *in situ* em concentrações 60 vezes menores de Pd(OAc)₂ e demais espécies, na situação diluída não foi observado período de indução, porém também houve um período ligeiramente diferente da tendência geral no começo destas reações. Ainda, deve-se dizer que a primeira medida destas reações (situação diluída) foi em t=5 min, tendo sido feita uma medida a cada 5 minutos. O tempo de indução para aparecimento do 3MI pode ser influenciado ainda devido à sua formação envolver a passagem pelo intermediário 3-metilindolina, que, por

isomerização através de reação de PdH no grupo olefínico, forma o 3MI, estável contra adição PdH.

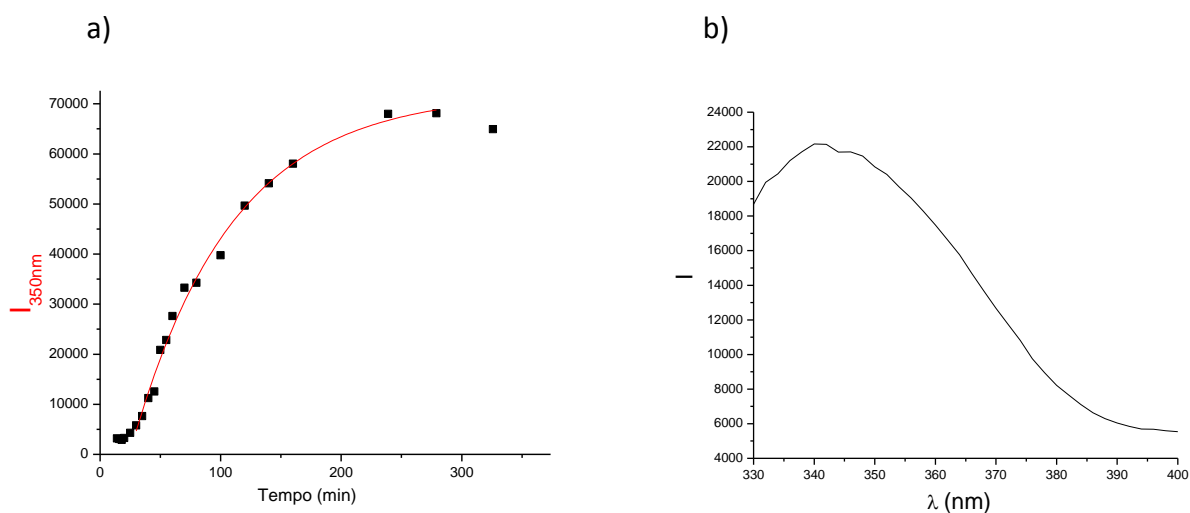


Figura 12. a) Perfil cinético de emissão de fluorescência em 350 nm para a RHI nas condições: $[o\text{-INNA}]_0 = 30$ mM. $[\text{Et}_3\text{N}] = 60$ mM. $[\text{Pd}(\text{OAc})_2] = 1,5$ mM. $[\text{PPh}_3] = 6,0$ mM. $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 10% v/v. 40°C . b) Espectro típico de emissão de fluorescência obtido na cinética exposta em a). $k_1 = 0,01149$ min^{-1} para o aparecimento do 3MI.

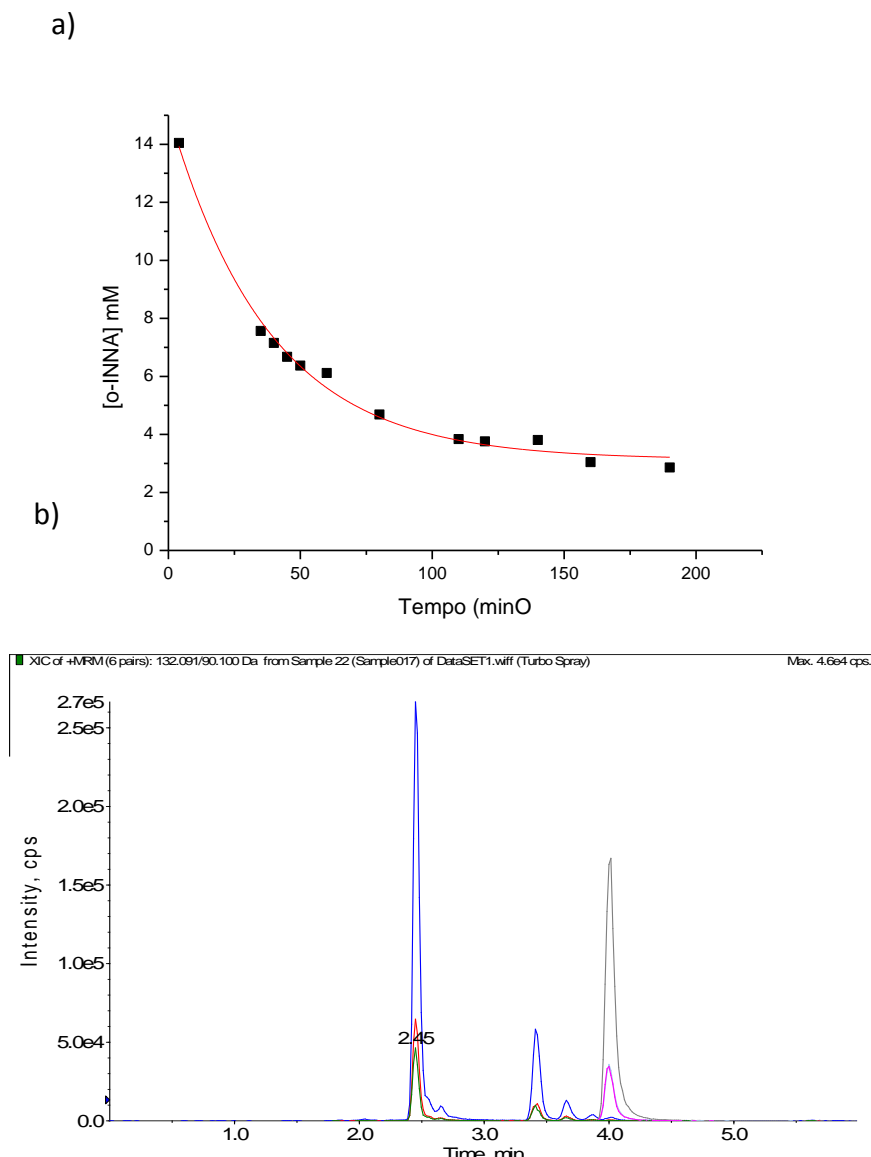


Figura 13. a) Perfil cinético de desaparecimento do o-INNA conforme RHI estudada por LC/MS. $[INNA]_0 = 30$ mM. $[Et_3N] = 60$ mM. $[Pd(OAc)_2] = 1,5$ mM. $[PPh_3] = 6,0$ mM. H_2O/ACN 10% v/v. $40^\circ C$. b) Cromatograma típico do meio reacional descrito. $k_1 = 0,02761$ min^{-1} para o desaparecimento do o-INNA.

Conforme proposto por Mori e *col.*,³⁰ a reação estudada deve ter como intermediário o composto 3-metilenoindolina, produto de ciclização exo, que deve sofrer adição de espécies Pd-H para isomerizar e formar o composto aromático mais estável 3MI. Os dados indicam que o produto 3MI se forma em uma velocidade menor que a decomposição do reagente, pois $k_1 = 0,01149$ min^{-1} para o aparecimento do 3MI (Fig. 13a) e $k_1 = 0,02761$ min^{-1} para o desaparecimento do o-INNA (Fig. 14a). Esses dados indicam que pode haver acumulação de

3-metilenoindolina no meio reacional pesquisado por LC/MS e Fluorescência. A análise dos cromatogramas (Fig. 17b) obtidos mostrou a presença de um sinal (3,5 minutos) bem definido com pico molecular ($m/z=132$ g/mol) e fragmentações em m/z 117, 89 e 90 semelhantes às detectadas para um padrão de 3MI. A atribuição do sinal em 3,5 min ao composto de ciclização exo 3-metilindolina faz concordância a caracterização por espectrometria de massas (isômero do 3MI deve ter espectro de massas semelhante) e também com os valores de k_1 para decomposição de *o*-INNA e formação do 3MI na reação estudada, pois com os dados das constantes é plausível acumulação de 3-metilenoindolina no meio, sendo, portanto, a detecção do sinal atribuído ao exo em 3,5 uma evidência na mesma direção dos dados cinéticos. A conversão do *o*-INNA, calculada pela integração do sinal do *o*-INNA em LC/MS, foi 79 %. A conversão com base no 3MI, dada por fluorescência, foi de 50 % (ver Anexos C e D). Apesar da aparente imprecisão na cinética de desaparecimento do *o*-INNA, o método de monitoramento por LC/MS possui as vantagens já discutidas, o que possui importância na área pesquisada considerando que até o momento não foi encontrado nenhum relato de cinética de uma RHI na literatura.

Outro aspecto interessante do meio reacional utilizado na RHI investigada foi o uso de ligantes fosfina. Os ligantes fosfina devem acelerar a reação estudada, o que é uma vantagem do ponto de vista da metodologia experimental, visto os tempos de meia vida na ordem de 500 minutos para os sistemas investigados por fluorescência *in situ*. Os ligantes fosfina podem ainda servir como sonda na detecção por RMN ^{31}P de espécies de Pd, tendo assim utilidade em estudos na ativação catalítica destes sistemas, de forma que conclusões mecanísticas podem ser extrapolados para sistemas semelhantes com catálise por complexos de Pd análogos sem uso de fosfinas, considerando que o uso destes ligantes não é vantajoso em escala industrial. Estudos cinéticos de espécies do sistema catalítico Pd/Fosfina tem sido pouco explorados com a utilização de Espectroscopia no UV-Vis para monitoramento destes sistemas.

5.2.1 Cinéticas do Sistema Catalítico $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + n \text{ eq. PPh}_3$ por Espectroscopia no UV-Vis

Monitoramentos cinéticos *in situ* por espectroscopia no UV-Vis do sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + n \text{ eq. PPh}_3$ a 25 °C foram feitos com dois objetivos: i) avaliar o efeito de complexos de Pd e PPh_3 na absorção de luz, de forma a se determinar condições adequadas à monitoramentos cinéticos por UV-Vis da RHI investigada. ii) investigar a possibilidade de se estudar mecanismos de ativação catalítica com tal técnica, visto que estes estudos foram até hoje realizados principalmente por

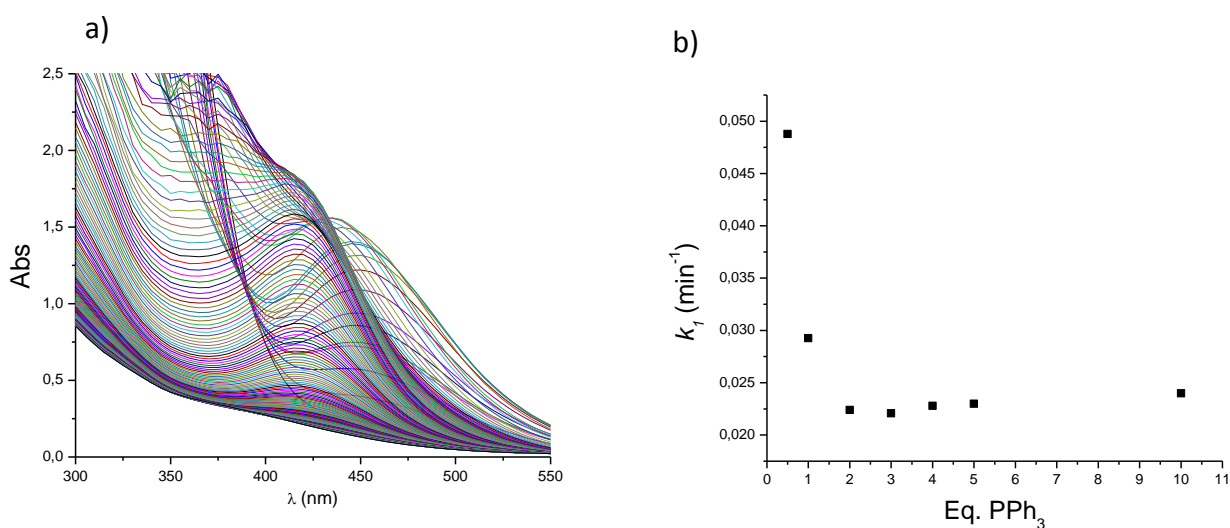
RMN ^{31}P e voltametria cíclica, sendo que o estabelecimento de métodos espectroscópicos como técnica complementar a estes estudos é de relevante interesse.

Primeiramente, os estudos foram feitos mantendo-se fixa a concentração de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e variando-se o nº de eq. de PPh_3 no meio, tendo sido o $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ adicionado após PPh_3 em uma cubeta de quartzo contendo $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 10% v/v, mantida a 25 °C.

O perfil cinético observado em 392 nm (ponto isobéptico) foi semelhante conforme se variou o nº de eq de PPh_3 , mantendo-se a $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ constante em 0,5 mM. Foi observado, neste comprimento de onda, um perfil cinético com três regiões distintas: i) um período de indução, já que trata-se de um ponto isobéptico. ii) crescimento rápido na absorvância iii) decaimento lento de 1ª ordem.

Conforme se aumenta o nº de eq. de PPh_3 no sistema, o perfil cinético em 392 nm indica uma maior duração do período de indução (Fig. 15a). O perfil cinético em 492 nm (Fig. 15) indicou um crescimento complexo na absorvância durante o 1º período (antes do máximo de absorvância), que antecede o decaimento de 1ª ordem.

Porém, a variação no nº eq. de PPh_3 não resultou em mudança significativa do valor para a constante de 1ª ordem obtida a partir de ajuste linear e não-linear para o decaimento final de absorvância observado em todas as condições de eq. de PPh_3 . Isso sugere que, de 2 a 10 eq. de PPh_3 (Fig. 15b), o processo químico que determina o decaimento final de 1ª ordem deve envolver uma etapa independente da concentração de PPh_3 e dependente da concentração de Pd com ordem possivelmente 1.



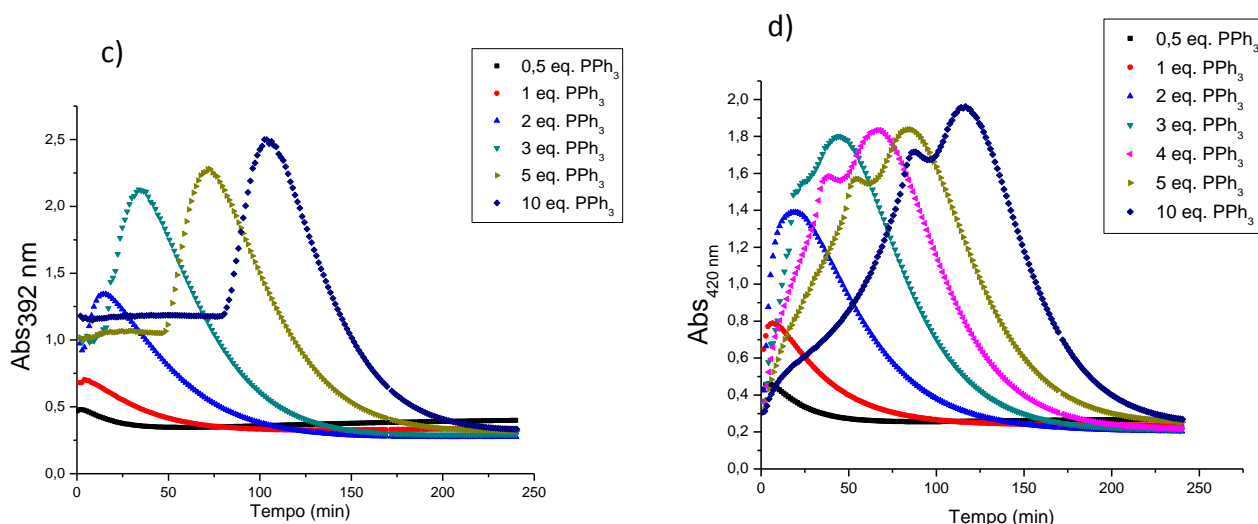


Figura 15. a) Espectros da cinética Pd(OAc)₂ 0,5 mM + 3 eq. PPh₃ em H₂O/ACN 10% v/v a 25° C. b) Valores da constante de 1ª ordem obtida por ajuste não-linear da Abs em 420 nm. c) Perfis cinéticos em 392 nm obtidos em mesmas condições, variando-se o nº eq. PPh₃. d) Perfis cinéticos em 420 nm obtidos em mesmas condições, variando-se o nº eq. PPh₃.

Complexos de Pd(II) como Pd(OAc)₂ e Pd(0) com fosfinas possuem absorção no visível, sendo esperado transferência de carga Pd(0) (um d¹⁰) para orbital desocupado de energia apropriada da PPh₃. Considerando ser essa absorção de complexos de Pd(0)/PPh₃ (transferência de carga ligante-metal) dominante na região de 420 nm no 1º período do perfil cinético (aparecimento de Pd(0), Fig. 15) e considerando-se dados do mesmo sistema utilizando voltametria cíclica e RMN ³¹P (ver 2.4), postulou-se o seguinte mecanismo.

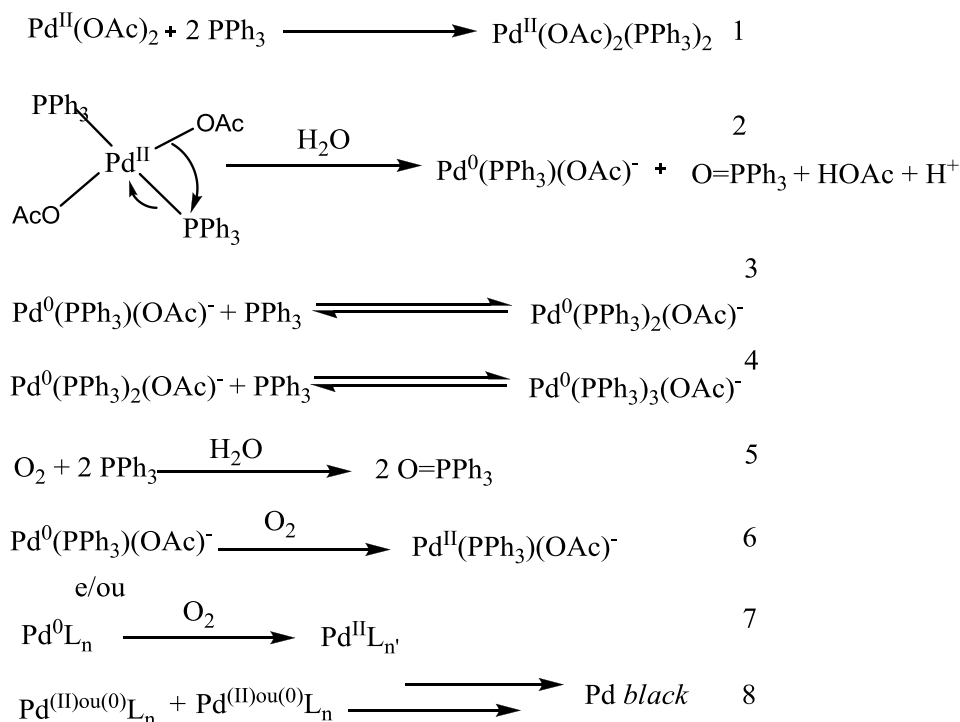


Figura 14. Mecanismo proposto com base nos resultados dos experimentos feitos na ausência de iodobenzeno, conforme Metodologia 4.7 e literatura.^{38,40}

As etapas 1 a 4 (Fig. 16) são previstas conforme estudos dos mesmos sistemas utilizando outras técnicas.³⁸

A primeira etapa para a formação de $\text{Pd}^{\text{II}}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$ deve ser rápida e favorável.

A 2ª etapa é a redução intramolecular lenta ($k_1=4,2 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ a $25 \text{ }^\circ\text{C}$)³⁸ para formação de Pd^0 , levando à formação de óxido de trifenilfosfina, já relatado na literatura como produto nestes sistemas.³⁸

As etapas 3 e 4 representam o equilíbrio de entrada e dissociação de ligantes PPh_3 em complexos de $\text{Pd}(0)$, sendo favorável a entrada de duas e três fosfinas³⁸ nestes complexos e, pela natureza geral da reação de troca de ligantes e pelos dados da literatura para estes sistemas,^{38,40} as reações de entrada e saída de ligantes PPh_3 em $\text{Pd}(0)$ devem ser rápidas.

Na condição estudada no presente trabalho deve haver O_2 dentro do meio reacional pois apenas o solvente foi degaseificado mas não foi feita atmosfera inerte na cubeta ou após a adição de Pd no sistema. Assim, devem ser as reações 5 e 6, consideradas reações paralelas às 1-4 da Fig. 16, consistindo na oxidação espontânea de PPh_3 por O_2 , etapa 5, bem como a oxidação por O_2 espontânea de espécies de $\text{Pd}(0)$ (ligados a uma ou nenhuma PPh_3) para $\text{Pd}(\text{II})$ (etapas 6 e 7), que

devem determinar o decaimento final de 1ª ordem observado por UV-Vis. As reações de Pd(0) com O₂ e reações de PPh₃ com O₂, apesar de espontâneas, devem ser mais lentas que a reação de óxido-redução entre Pd(II) e PPh₃.

Espécies de Pd(0) saturados de ligantes PPh₃ devem estar mais protegidos contra a oxidação por O₂ do que análogos insaturados ou sem ligantes PPh₃. De fato, nos trabalhos de Amatore e Jutand^{38,40} as cinéticas de sistema semelhante são feitas com excesso de PPh₃ (10 eq.) de forma a se estabilizar espécies de Pd(0) em solução, como a espécie Pd(0)(PPh₃)₃(OAc)⁻, já postulada ser estável nas condições estudadas.

A última etapa do mecanismo conforme Fig. 16 consiste na formação de Pd *black* a partir de complexos de Pd(0) e Pd(II) a medida que não se há mais fosfinas estabilizantes em solução e também há diminuição na disponibilidade de acetato devido a protonação prevista, de forma que sucessivas reações entre complexos de Pd(0) e Pd(II) com um ou nenhum ligante PPh₃ e acetato deve levar a formação de Pd *black*.

A coerência entre a origem das bandas de UV-Vis monitoradas e as espécies propostas no mecanismo conforme Fig. 16 foi investigada. Espécies de Pd(0) ligadas à PPh₃ possuem absorção no UV-Vis, sendo que o complexo comercial Pd(0)(PPh₃)₄ possui coloração verde quando puro e coloração mais escura quando não conservado à baixas temperaturas e atmosfera inerte, ou seja, é um composto instável. Porém, os complexos de Pd(II) ligados à uma ou nenhuma PPh₃, produtos da oxidação por O₂ conforme etapa II do mecanismo proposto, devem possuir absorção de luz visível relativamente menor do que complexos de Pd(0) análogos ligados ou não à PPh₃. Para testar tal hipótese, seria interessante a presença de grandes proporções molares de uma espécie no meio capaz de capturar Pd(0) seletivamente, em concentrações tais que capture espécies de Pd(0) (reações 6 e 7, Fig. 16) antes que ocorra entrada de mais ligantes PPh₃ em Pd(0), levando à diminuição ou não aparecimento de espécies de Pd(0) ligados a uma ou mais PPh₃, o que deve resultar em supressão do perfil espectral cinético que é observado na ausência da espécie sequestrante.

Para confirmar a formação do óxido de trifenilfosfina como produto no mecanismo proposto na Fig. 16, foi feita uma cinética do sistema utilizando RMN ³¹P, que, de fato, revelou a presença de tal composto como provável majoritário (fim do monitoramento) das espécies de fósforo presentes no meio no sistema Pd(OAc)₂ 5 mM + 4 eq. PPh₃, em ACN/H₂O 10 % v/v a 25 °C.

Ainda, outro teste mecanístico foi realizado. O iodobenzeno sofre, nas condições investigadas por Amatore e Jutand,⁴⁰ reação de adição oxidativa rápida com Pd(0), levando à

formação de complexo aril-Pd(II). Dessa forma, no presente trabalho foram feitos experimentos variando-se o excesso de iodobenzeno no meio $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + n \text{ eq. PPh}_3$. Conforme se aumentou o nº eq. de iodobenzeno, foi observada crescente atenuação do perfil cinético observado na ausência de iodobenzeno (apenas $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e PPh_3). Com os maiores excessos de iodobenzeno (Fig. 17), houve pouca variação espectral com o tempo após adição de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ no meio com 2 eq. de PPh_3 . Estes resultados (Fig. 17) apóiam o mecanismo proposto de forma a se racionalizar as reações que ocorrem no meio $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + n \text{ eq. PPh}_3$ nas condições reacionais utilizadas no presente trabalho.

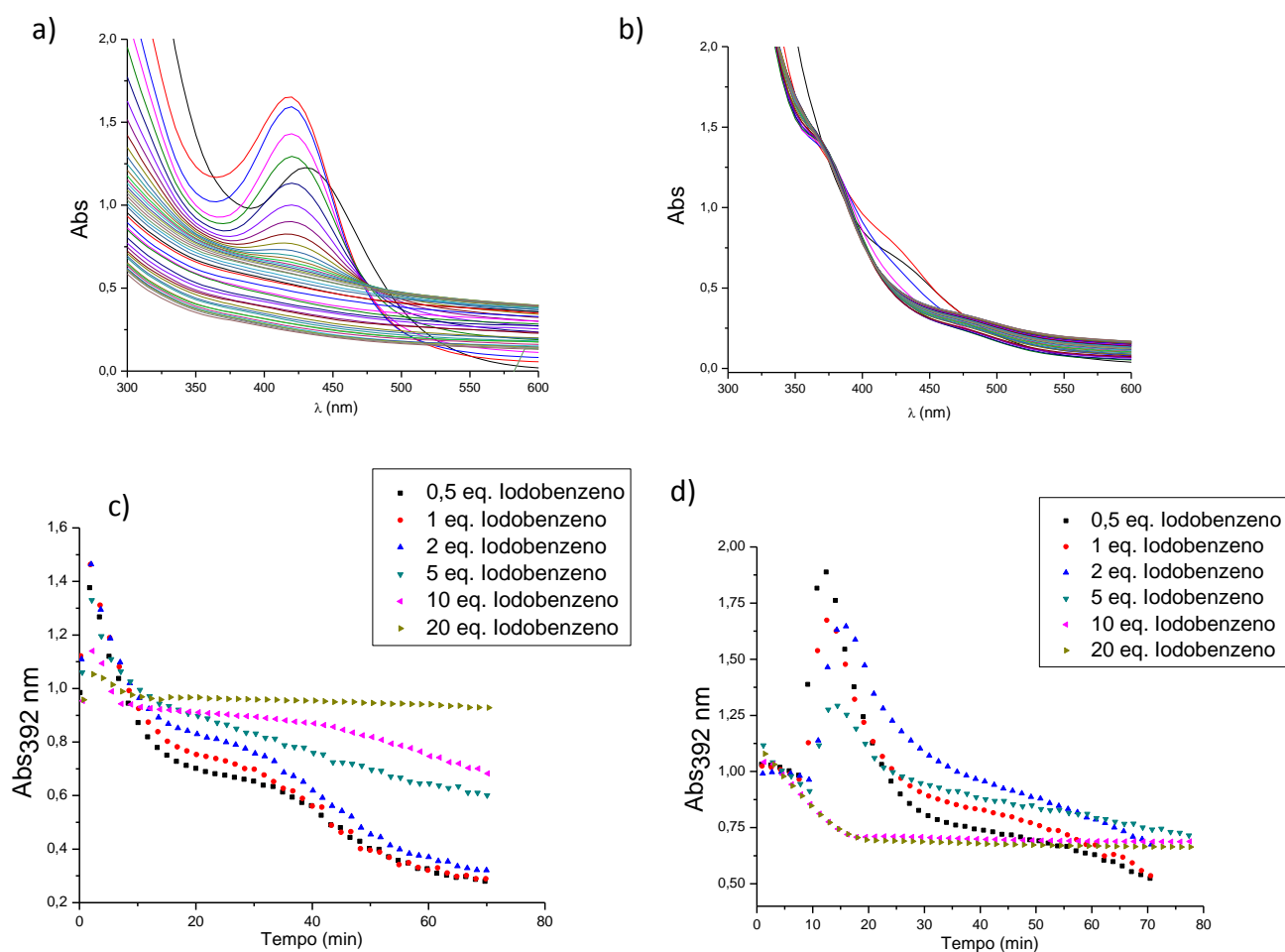
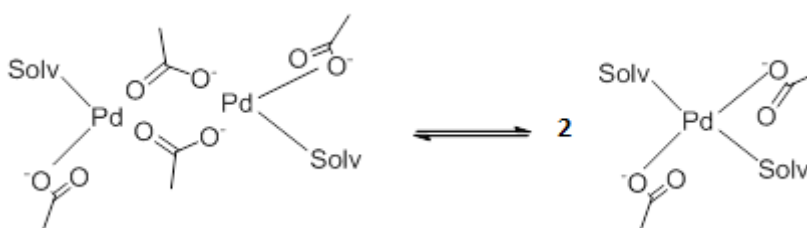


Figura 15. Variação do nº de eq. de iodobenzeno no sistema $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]=0,5 \text{ mM}$, $[\text{PPh}_3]=1 \text{ mM}$ ou $[\text{PPh}_3]=2,5 \text{ mM}$. $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 10% v/v. 40°C . a) Espectros da cinética com $[\text{PPh}_3]=1 \text{ mM}$ e 0,5 eq. de iodobenzeno. b) Espectros da cinética com $[\text{PPh}_3]=1 \text{ mM}$ e 20 eq. de iodobenzeno c) $[\text{PPh}_3]=1 \text{ mM}$. Perfis cinéticos para variação do nº eq. de iodobenzeno de 0,5 até 20. d) $[\text{PPh}_3]=2,5 \text{ mM}$. Perfis cinéticos para variação do nº eq. de iodobenzeno de 0,5 até 20.

Em cinéticas espectrais realizadas in situ por Espectroscopia no UV-Vis do sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + \text{PPh}_3$, houve ainda visível formação de Pd *Black* principalmente quando utilizadas concentrações de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ maiores que 0,5 mM, sendo então prevista a formação de Pd *black* segundo a última etapa do mecanismo conforme Fig. 17. cinética $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 10,0 mM + 5 eq. PPh_3 em $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 10% v/v a 25° C, tendo sido observado três sinais após a adição de Pd: 28,6 ppm, atribuído a fosfina ligada a Pd^0 , e 31,6 ppm, atribuído ao óxido de trifenilfosfina conforme comparação com padrão pré-analisado (ver anexos).

Estudos com $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ acima de 0,5 mM e qualquer proporção de PPh_3 levaram à formação de Pd *black* e/ou precipitado amarelo, provavelmente o $\text{Pd}^{\text{II}}(\text{OAc})_2(\text{PPh}_3)_2$, que pode ser acumulado no meio reacional a partir da etapa 2 (Fig. 17), além de ser um sólido amarelo estável, insolúvel em água e comercialmente disponível.

O ligante acetato pode pontear a formação de dímeros de Pd(II). O equilíbrio monômero-dímero de Pd(II) torna-mais deslocado em favor do dímero a medida que se aumenta a concentração inicial do sal precursor de Pd. Assim como na literatura,³⁹ para o mecanismo apresentado conforme Fig. 16, não foram explicitadas quaisquer espécies diméricas de Pd^{II} . Considerado ou não, tal equilíbrio não deve mudar o efeito cinético observado de modo a se diferenciar das cinéticas propostas, levando a uma outra proposta mecanística. Um experimento cinético a 25°C, dissolvendo $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ em ACN e dissolvendo o estoque dentro de uma cubeta contendo $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ 10 % v/v, revelou um perfil com constante de 1ª ordem $0,00363 \text{ min}^{-1}$. Tal perfil cinético (Anexo E) pode ocorrer como resultado do equilíbrio monômero-dímero que se estabelece quando se dilui o sal $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ na cubeta:



Esquema 37. Equilíbrio monômero-dímero proposto para explicar o aparecimento do perfil cinético observado (Anexo E) para o sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 0,5 mM em $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$, a 25 °C.

O perfil cinético completo obtido para Pd(OAc)₂ em ACN/H₂O a 25 °C não converge para o ajuste não linear de 1ª ordem, parecendo haver uma reação consecutiva, de forma que foi ajustada a parte significativa da curva que convergiu para 1ª ordem ($R^2=0,99$) e com suficiente tempos de meia vida de forma a se fazer uma estimativa quantitativa da escala temporal do processo químico monitorado. Outras reações possíveis neste sistema são isomerizações e oxido-reduções, estas últimas difíceis de serem imaginadas nas condições brandas empregadas na cinética, porém desproporcionamento são plausíveis em metais de transição como Pd devido aos diferentes estados de oxidação comuns e possíveis, como Pd(II), Pd(0) e Pd(IV).

Nota: Neste trabalho, o termo equivalente (eq.) é usado referenciando-se como 1 equivalente a concentração molar (mol/L) inicial de sal de Pd. Quando indicado, poderá ser feito também referência à concentração molar (mol/L) inicial de eletrófilo (substrato) como 1 equivalente. Por exemplo, o sistema Pd(OAc)₂ 0,5 mM + 3 eq. Trifenilfosfina (PPh₃) possui 1,5 mM de PPh₃.

6 CONCLUSÕES

No presente trabalho, o progresso cinético da ciclização do *o*-INNA (RHI) foi estudado por Fluorescência, Espectroscopia no UV-Vis e Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massas (LC/MS).

A técnica de Fluorescência permite a detecção *in situ* seletiva de baixas concentrações (ordem de 0,5 mM) do produto da reação 3MI. O uso de baixas concentrações das espécies, incluindo as de Pd, leva a simplificações na análise do complexo sistema estudado, já discutidas. O uso de baixas concentrações das espécies permite ainda economia de reagentes, o que é importante principalmente devido ao metal Pd e substrato *o*-INNA, além do ligante PPh₃, que é apropriado para estudos de pesquisa em larga escala devido às razões citadas. Mas o uso de ligantes fosfina é algo indesejável em escala industrial. Estudos *in situ* com baixas concentrações das espécies podem levar a resultados que não podem ser sempre extrapolados para concentrações superiores em mesmas condições. Assim, estudos em altas concentrações, escala sintética, devem futuramente ser feitos para correlacionar os dados obtidos em baixas concentrações

Neste trabalho foi investigada a possibilidade de se estudar separadamente o sistema catalítico Pd(OAc)₂ + PPh₃ utilizando a robusta, barata e rápida técnica *in situ*, Espectroscopia no UV-Vis, pouca utilizada para estudos de sistemas análogos ao explorado neste trabalho. Os dados obtidos foram comparados com dados da literatura (estudados por voltametria cíclica e RMN de ³¹P) para o mesmo sistema. A análise cinética e o reconhecimento da condição aeróbia dentro do meio reacional neste trabalho levou à postulação do mecanismo discutido. O teste para o mecanismo utilizando adição de excessos de iodobenzeno, seqüestrador de Pd⁰, foi coerente com o mecanismo proposto.

Nesse trabalho também foi estudada a possibilidade de se usar Espectroscopia no UV-Vis para o monitoramento cinético da RHI pesquisada. O sistema catalítico Pd(OAc)₂ + PPh₃ e seus adutos absorvem consideravelmente na região do UV e visível, sendo necessário o uso de baixas concentrações de Pd(OAc)₂, na ordem de 0,05 mM. O experimento feito utilizando esta técnica pôde ser comparado com experimento semelhante pela técnica de Fluorescência. O perfil cinético de crescimento de absorção em 280 nm apresentou diferença de 29,7 % no valor da constante de 1ª ordem (*k*₁) obtida em experimento independente utilizando Fluorescência.

Estudos em concentrações maiores das espécies do meio reacional da RHI estudada foram conduzidos de forma a se relacionar a técnica espectroscópica Fluorescência e a cromatográfica com detecção por Espectrometria de Massas, LC/MS. Foi caracterizado por ambas as técnicas o produto 3MI. A técnica de separação cromatográfica do meio reacional para quantificação com caracterização por Espectrometria de Massas permitiu separação seletiva do *o*-INNA, 3MI e produto dados cinéticos com caracterização por Espectrometria de Massas levam a atribuir o subproduto 3-metilenoindolina, produto de ciclização exo do *o*-INNA. A atribuição pôde ser feita devido à obtenção de mesmo espectro de massas para o sinal do 3MI e valores de constantes de 1ª ordem obtidas levarem a evidência de formação de intermediário.

Apesar da resposta linear à concentração de 3MI e de *o*-INNA, além da separação cromatográfica seletiva e rápida para reagente e produtos, a metodologia utilizada na detecção por LC/MS deve ter precisão melhorada para se tornar adequada à análise cinética detalhada do sistema investigado. A futura utilização de apenas ACN dentro do vial que dilui a alíquota tirada do meio reacional eliminará H₂O e EDTA para tal fim, podendo ser melhorada a precisão nos dados através de uso de apenas ACN seca no vial, eliminando H₂O e EDTA do sistema.

Os dados cinéticos obtidos para aparecimento do 3MI levaram a bom ajuste linear e não-linear para 1ª ordem, tendo sido descartado 2ª ordem conforme teste em anexo. Devido à relatada velocidade de adição oxidativa de iodetos de arila em Pd(0) em sistemas semelhantes pode-se esperar que o substrato *o*-INNA não determine a velocidade da reação nas condições pesquisadas. Porém, devido às razões já discutidas, é esperada uma dependência da formação de 3MI de 1ª ordem com a [Pd]. Os valores de k_1 obtidos para experimentos *in situ* da RHI por Fluorescência revelaram ótima precisão quando obtidas a partir dos mesmos estoques e regular precisão quando os valores de k_1 foram determinados na mesma condição porém a partir de estoques diferentes.

A reação de Heck intramolecular (RHI) estudada, devido às vantagens discutidas, torna-se promissora para ser utilizada como reação modelo em estudos da reação de Heck, junto com outras reações congêneres, uma importante transformação orgânica para formação de ligações C-C e portanto também um relevante campo de pesquisa dentro da química orgânica nos dias de hoje. Até o momento, este trabalho é o primeiro relato de uma cinética de uma RHI.

7 REFERÊNCIAS

- (1) Rothenberg, G. *Catalysis: concepts and green applications*; Weinheim : Wiley-VCH, 2008.
- (2) Consorti, C. S.; Flores, F. R.; Dupont, J. *J Am Chem Soc* **2005**, *127*, 12054-12065.
- (3) Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Modern physical organic chemistry*; University Science: Sausalito, CA, 2006.
- (4) de Vries, J. G. *Dalton T* **2006**, 421-429.
- (5) Reetz, M. T.; Lohmer, G.; Schwickardi, R. *Angew Chem Int Edit* **1998**, *37*, 481-483.
- (6) Gruber, A. S.; Zim, D.; Ebeling, G.; Monteiro, A. L.; Dupont, J. *Org Lett* **2000**, *2*, 1287-1290.
- (7) de Vries, A. H. M.; Mulders, J. M. C. A.; Mommers, J. H. M.; Henderickx, H. J. W.; de Vries, J. G. *Org Lett* **2003**, *5*, 3285-3288.
- (8) Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 10113-10130.
- (9) Heck, R. F. *J Am Chem Soc* **1968**, *90*, 5518-&.
- (10) Heck, R. F. *J Am Chem Soc* **1968**, *90*, 5531-&.
- (11) Heck, R. F. *J Am Chem Soc* **1968**, *90*, 5538-&.
- (12) Heck, R. F. *J Am Chem Soc* **1968**, *90*, 5546-&.
- (13) Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J Org Chem* **1972**, *37*, 2320-&.
- (14) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *B Chem Soc Jpn* **1971**, *44*, 581-&.
- (15) Rothenberg, G.; Cruz, S. C.; van Strijdonck, G. P. F.; Hoefsloot, H. C. J. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2004**, *346*, 467-473.
- (16) Drahl, C. *Chem Eng News* **2010**, *88*, 31-33.
- (17) Clayden, J. G., N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*; Oxford: New York, 2007.
- (18) Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J Am Chem Soc* **1974**, *96*, 1133-1136.
- (19) Herrmann, W. A.; Brossmer, C.; Ofele, K.; Beller, M.; Fischer, H. *J Mol Catal a-Chem* **1995**, *103*, 133-146.
- (20) Prockl, S. S.; Kleist, W.; Gruber, M. A.; Kohler, K. *Angew Chem Int Edit* **2004**, *43*, 1881-1882.
- (21) Heck, R. F. *Accounts Chem Res* **1979**, *12*, 146-151.
- (22) Jeffery, T. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1984**, 1287.
- (23) Reetz, M. T.; Breinbauer, R.; Wanninger, K. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37*, 4499-4502.
- (24) Reetz, M. T.; Westermann, E. *Angew Chem Int Edit* **2000**, *39*, 165-+.
- (25) Carrow, B. P.; Hartwig, J. F. *J Am Chem Soc* **2010**, *132*, 79-+.
- (26) Rosner, T.; Le Bars, J.; Pfaltz, A.; Blackmond, D. G. *J Am Chem Soc* **2001**, *123*, 1848-1855.
- (27) Newman, S. G.; Lautens, M. *J Am Chem Soc* **2011**, *133*, 1778-1780.
- (28) Overman, L. E. **2004**, *60*.
- (29) Gibson, S. E. M., R. J. *Contemp Org Synth* **1996**, *3*, 447-471.
- (30) Mori, M.; Chiba, K.; Ban, Y. *Tetrahedron Letters* **1977**, 1037-1040.
- (31) Odle, R.; Blevins, B.; Ratcliff, M.; Hegedus, L. S. *J Org Chem* **1980**, *45*, 2709-2710.
- (32) Abelman, M. M.; Oh, T.; Overman, L. E. *J Org Chem* **1987**, *52*, 4130-4133.
- (33) Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Uchiyama, M.; Yamanaka, H. *J Chem Soc Perk T 1* **1993**, 1941-1942.

-
- (34) Siqueira, F. A.; Taylor, J. G.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 2102-2105.
- (35) Firmansjah, L.; Fu, G. C. *J Am Chem Soc* **2007**, *129*, 11340-+.
- (36) Wu, Q. Y.; Anslyn, E. V. *J Am Chem Soc* **2004**, *126*, 14682-14683.
- (37) Genet, J. P.; Blart, E.; Savignac, M. *Synlett* **1992**, 715-717.
- (38) Amatore, C.; Jutand, A.; Mbarki, M. A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009-3013.
- (39) Amatore, C.; Carre, E.; Jutand, A.; Mbarki, M. A.; Meyer, G. *Organometallics* **1995**, *14*, 5605-5614.
- (40) Amatore, C.; Jutand, A. *Accounts Chem Res* **2000**, *33*, 314-321.
- (41) Evans, J.; O'Neill, L.; Kambhampati, V. L.; Rayner, G.; Turin, S.; Genge, A.; Dent, A. J.; Neisius, T. *J Chem Soc Dalton* **2002**, 2207-2212.
- (42) Reimann, S.; Stotzel, J.; Frahm, R.; Kleist, W.; Grunwaldt, J. D.; Baiker, A. *J Am Chem Soc* **2011**, *133*, 3921-3930.
- (43) Fiddy, S. G.; Evans, J.; Newton, M. A.; Neisius, T.; Tooze, R. P.; Oldman, R. *Chem Commun* **2003**, 2682-2683.
- (44) Vaz, B. G., Dissertação de Mestrado. UNICAMP, 2009.

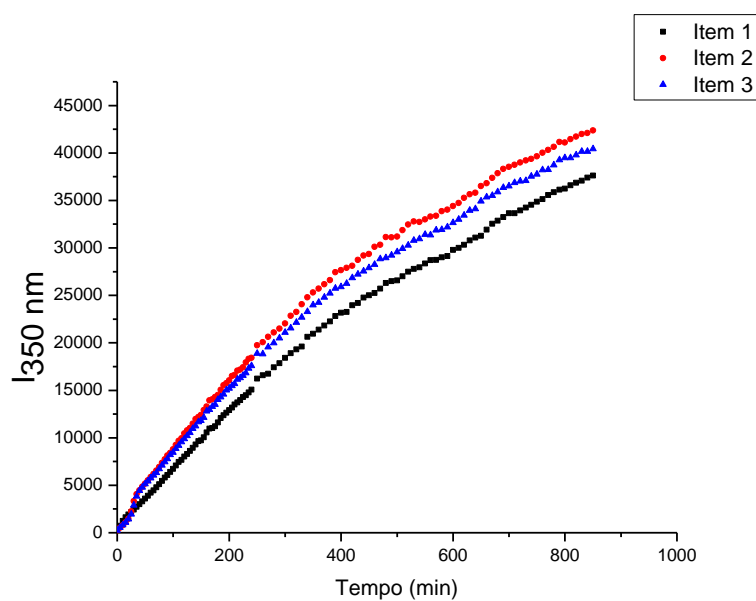
ANEXO A – Cinéticas da Reação de Heck Intramolecular por Fluorescência *in situ*

Figura 16. Perfis cinéticos dos itens 1-3 conforme Tab 13. $[o\text{-INNA}] = 0,5\text{ mM}$. $[\text{Et}_3\text{N}] = 0,75\text{ mM}$. $[\text{Pd}(\text{OAc})_2] = 0,025\text{ mM}$. $[\text{PPh}_3]$: ver Tab. 8 Solvente: $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 10% v/v. $40\text{ }^\circ\text{C}$.

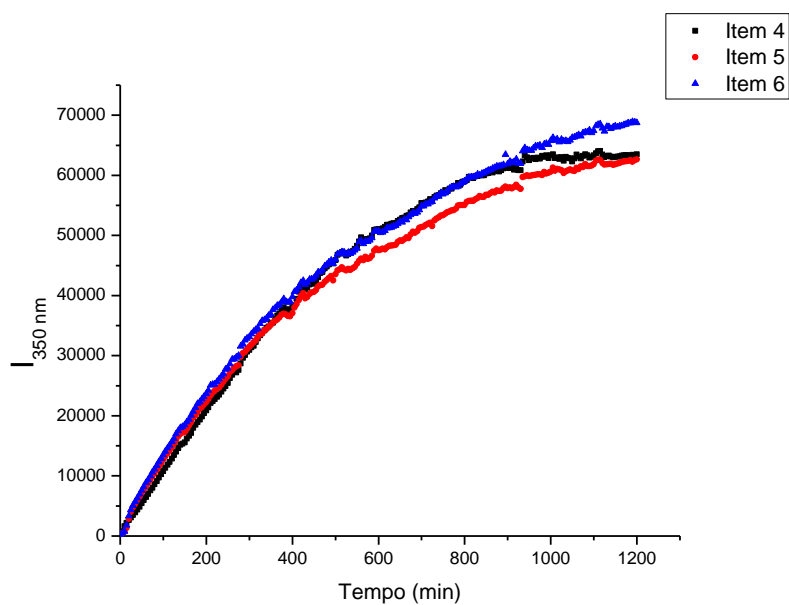


Figura 17. Perfis cinéticos dos itens 4-6 conforme Tab 13. $[o\text{-INNA}] = 0,5\text{ mM}$. $[\text{Et}_3\text{N}] = 0,75\text{ mM}$. $[\text{Pd}(\text{OAc})_2] = 0,025\text{ mM}$. $[\text{PPh}_3]$: ver Tab. 8 Solvente: $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 10% v/v. $40\text{ }^\circ\text{C}$.

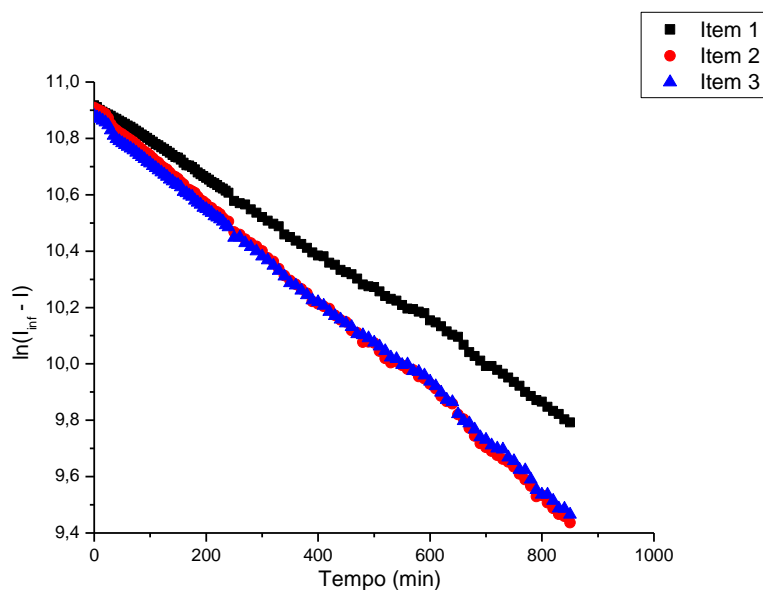


Figura 18. Linearizações de 1ª ordem feitas para perfis cinéticos dos itens 1-3 conforme Tab 13. $[o\text{-INNA}] = 0,5 \text{ mM}$. $[\text{Et}_3\text{N}] = 0,75 \text{ mM}$. $[\text{Pd}(\text{OAc})_2] = 0,025 \text{ mM}$. $[\text{PPh}_3]$: ver Tab. 8 Solvente: $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 10% v/v. 40 °C.

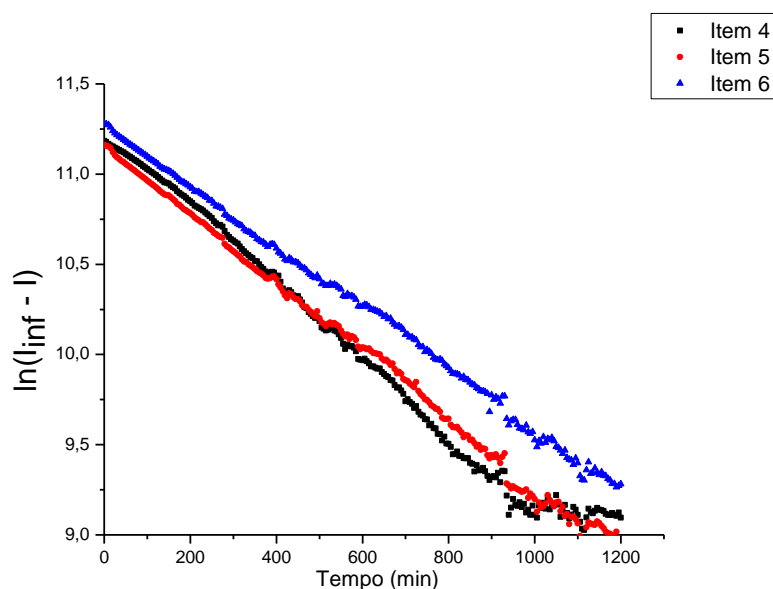


Figura 19. Linearizações de 1ª ordem feitas para perfis cinéticos dos itens 4-6 conforme Tab 13. $[o\text{-INNA}] = 0,5 \text{ mM}$. $[\text{Et}_3\text{N}] = 0,75 \text{ mM}$. $[\text{Pd}(\text{OAc})_2] = 0,025 \text{ mM}$. $[\text{PPh}_3]$: ver Tab. 8 Solvente: $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 10% v/v. 40 °C

ANEXO B – Cinética adicional da RHI pesquisada

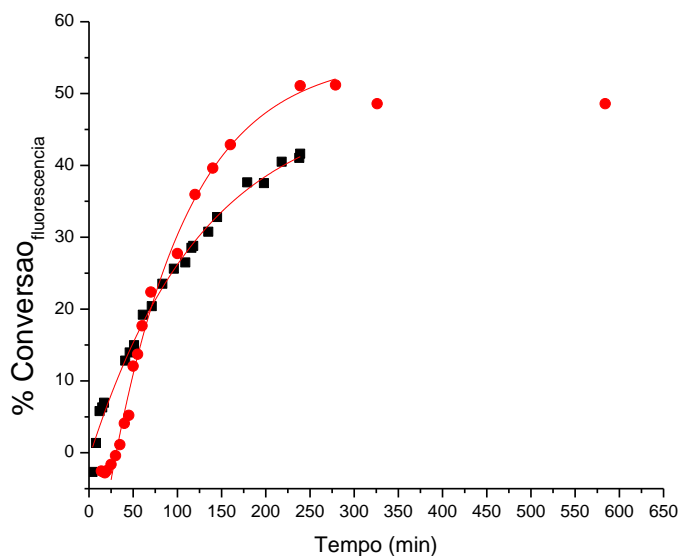


Figura 20. Ajustes não-lineares de 1ª ordem feitos para perfis cinéticos correspondentes a duplicatas independentes da condição: $[\rho\text{-INNA}] = 30 \text{ mM}$. $[\text{Et}_3\text{N}] = 60 \text{ mM}$. $[\text{Pd}(\text{OAc})_2] = 1,5 \text{ mM}$. $[\text{PPh}_3] = 6 \text{ mM}$. Solvente: $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 10% v/v. 40 °C. • $k_1=0,01149 \text{ min}^{-1}$. ▪ $k_1=0,00784 \text{ min}^{-1}$.

ANEXO C – Calibração do 3MI por Fluorescência

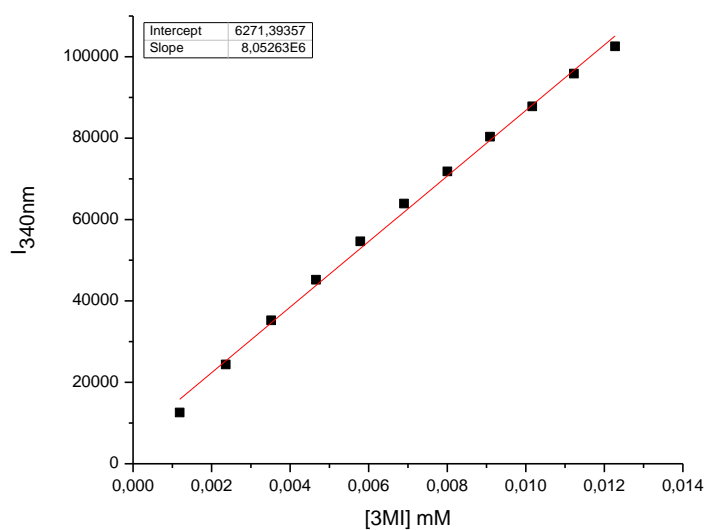
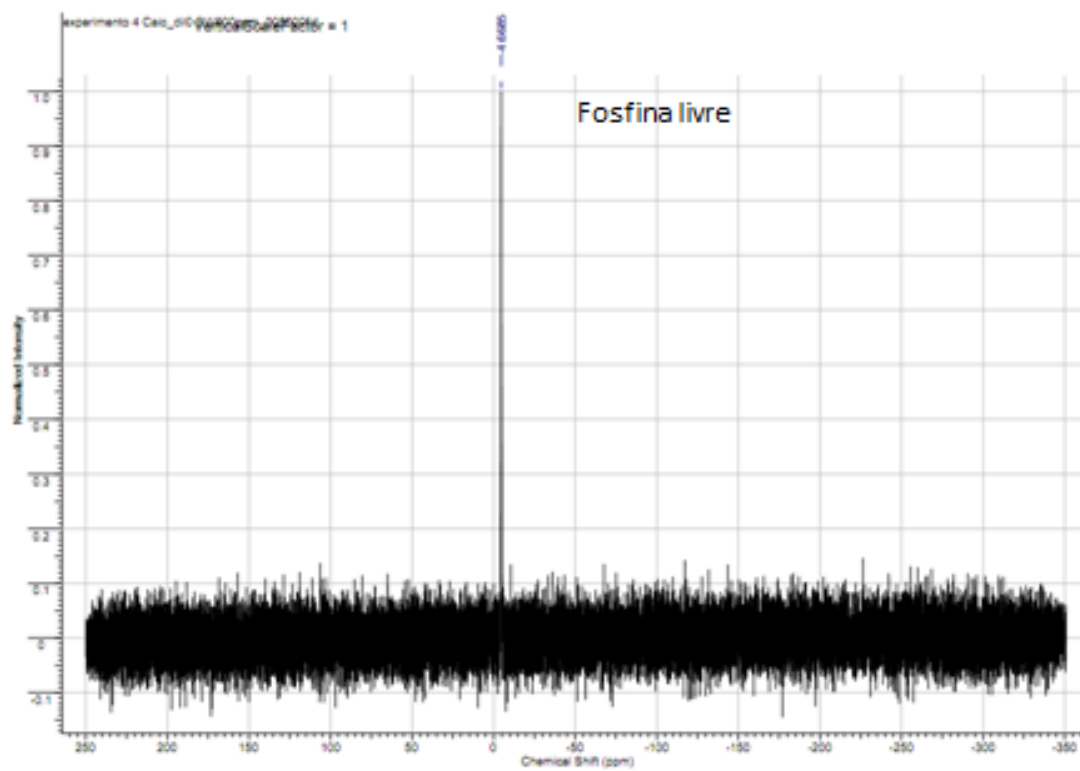


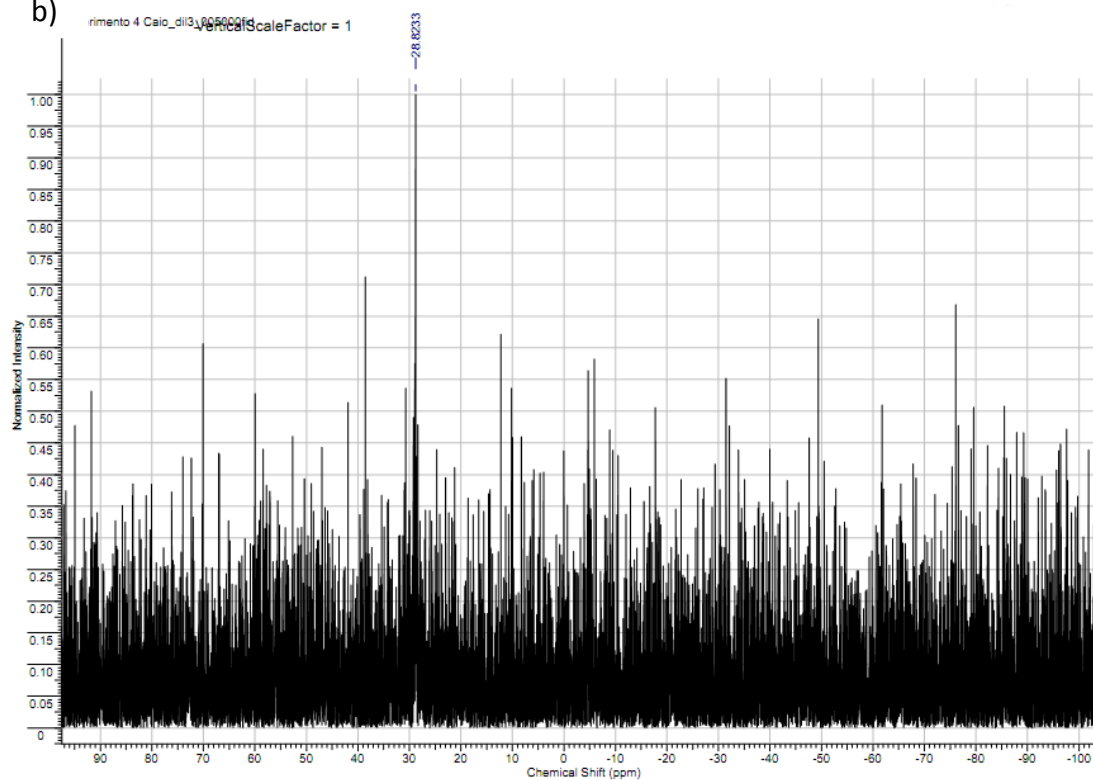
Figura 21. Calibração do composto 3MI por fluorescência, em $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ 10 % v/v, a 25 °C.

ANEXO D – Cinética do sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e PPh_3 por RMN ^{31}P

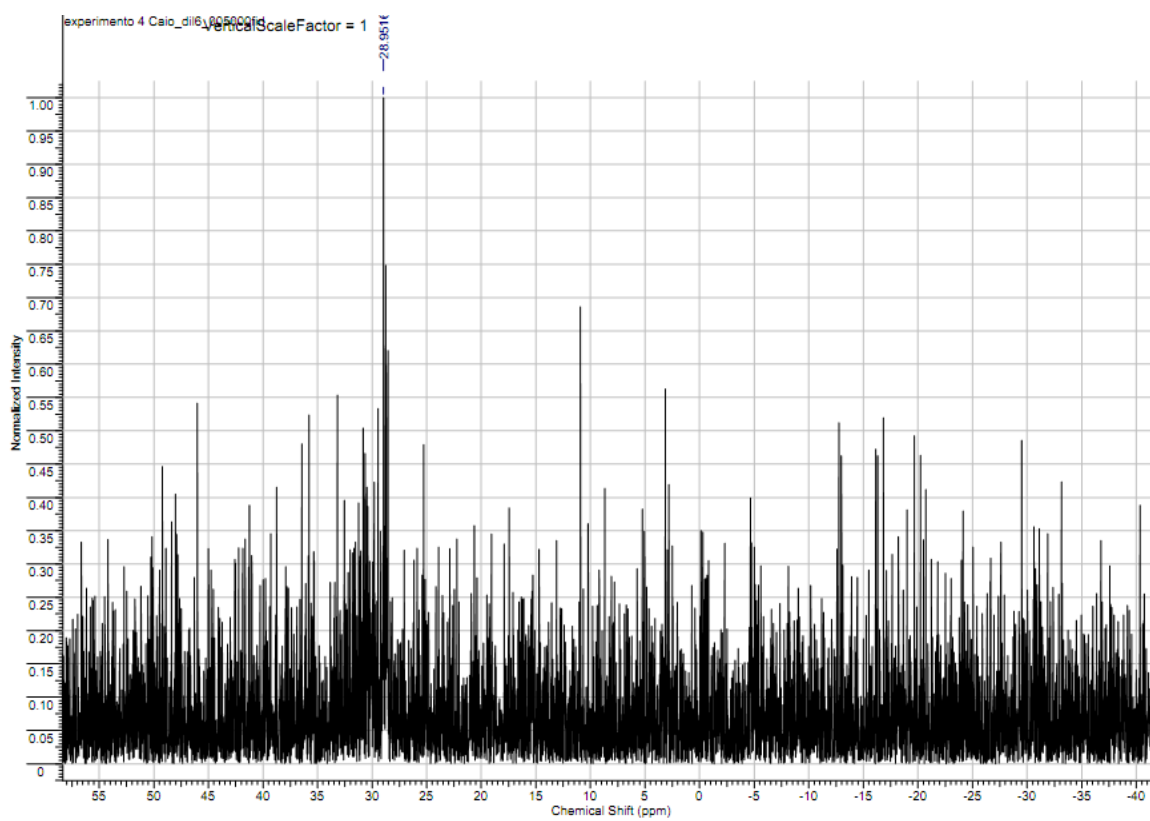
a)



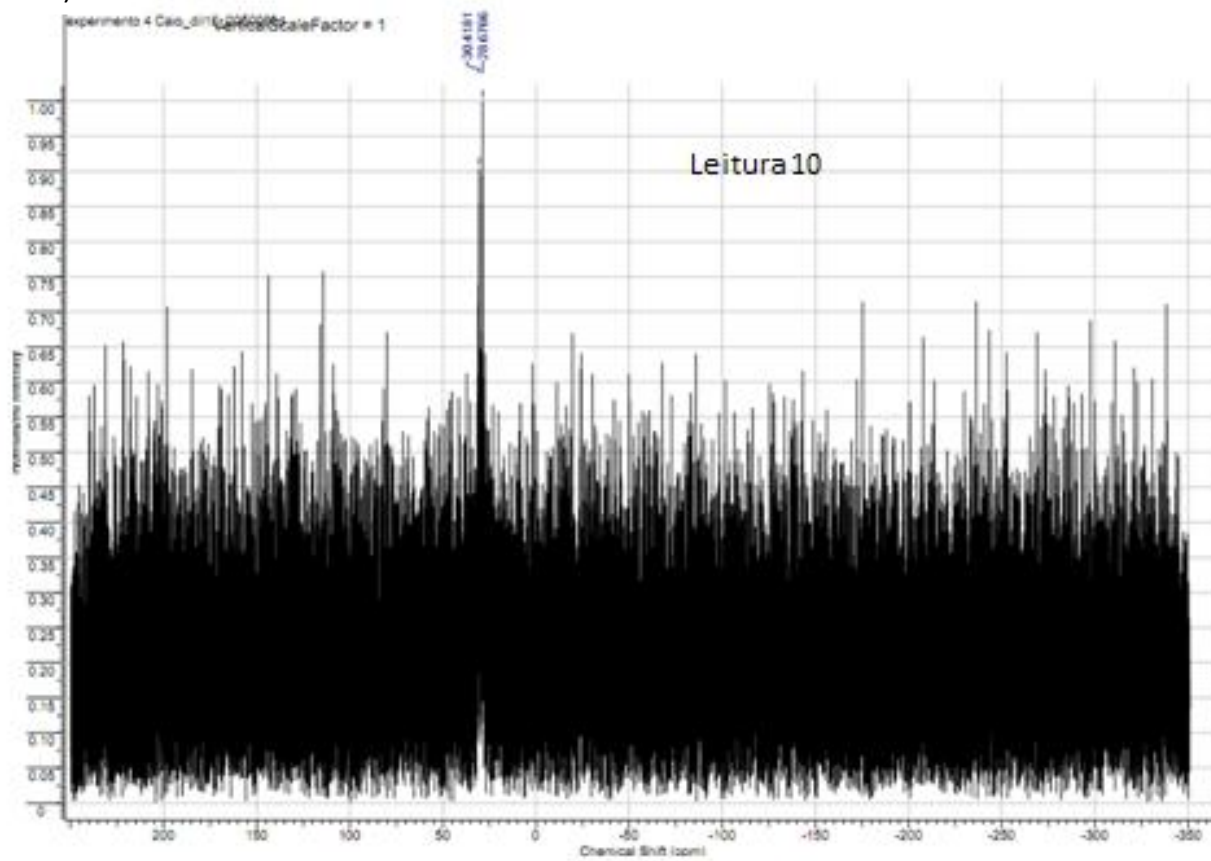
b)



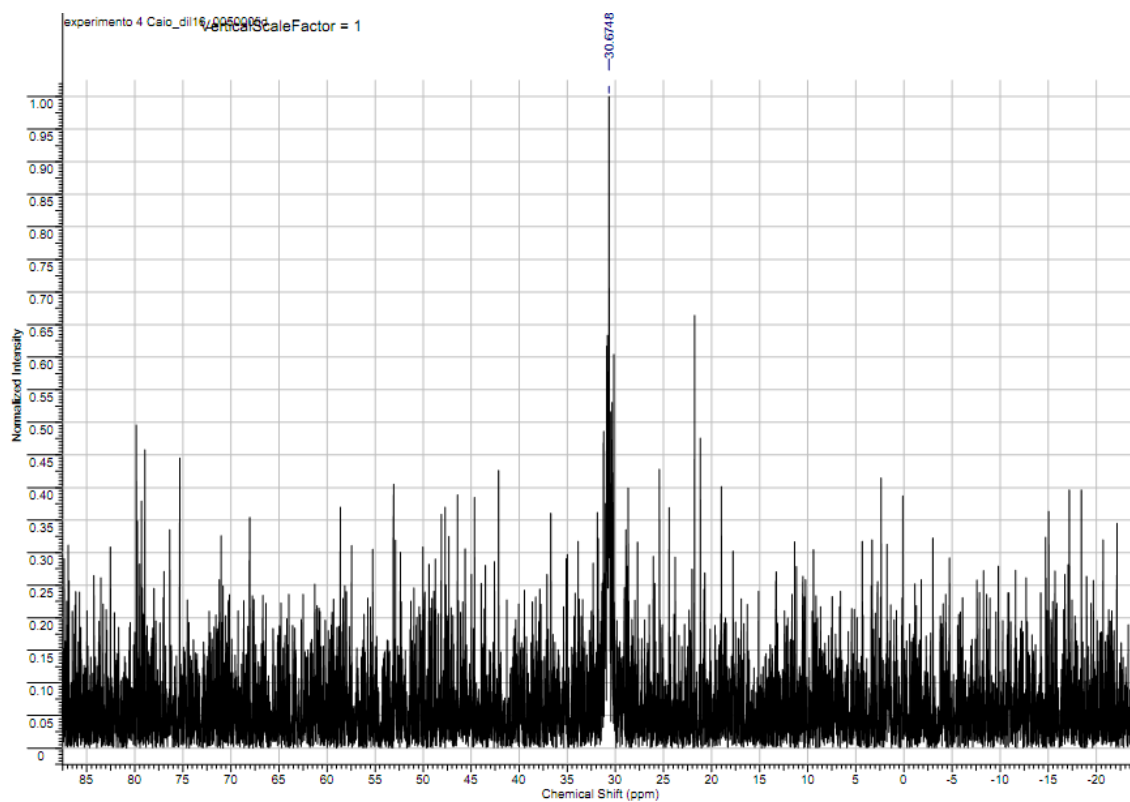
c)



d)



e)



f)

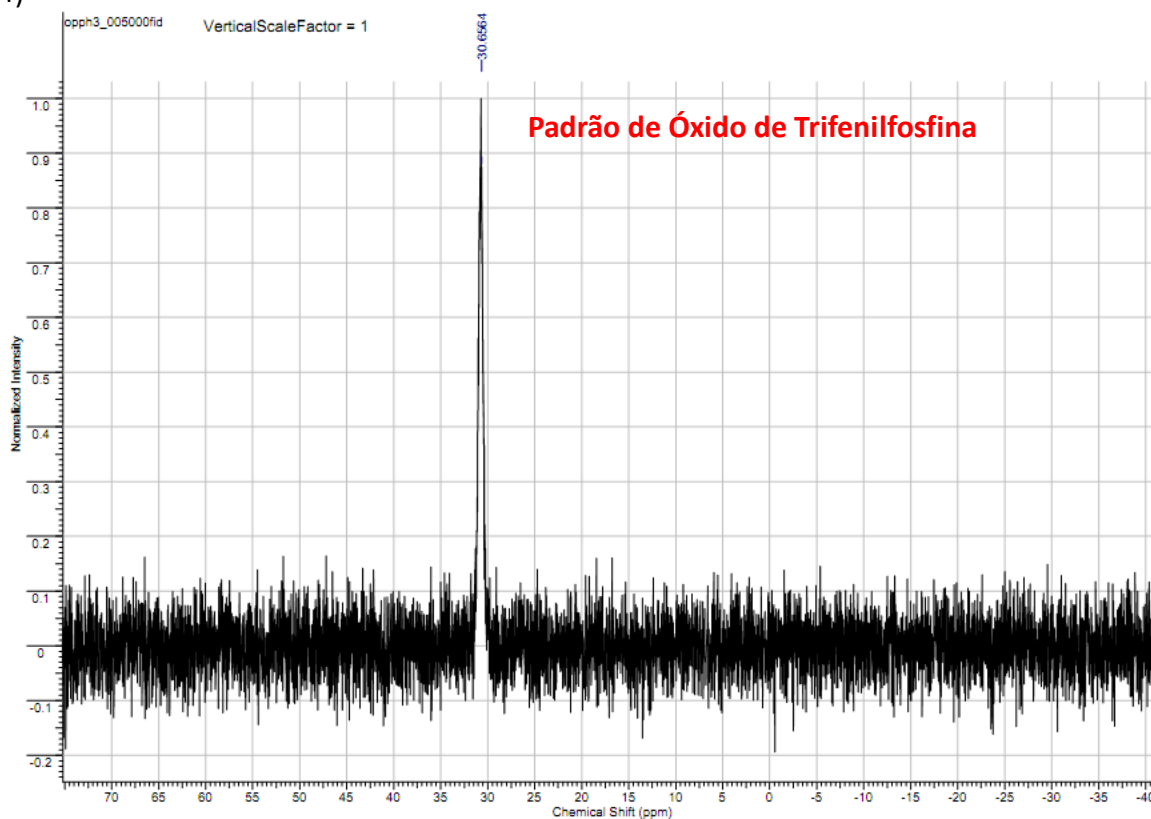


Figura 22. a) Espectros da cinética $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 10 mM + 5 eq. PPh_3 em $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$ 10% v/v a 25° C. a) Antes da adição do $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. b), c), d) e e) após, respectivamente, 15, 30, 45 e 60 min da adição de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. f) padrão do óxido de trifenilfosfina.

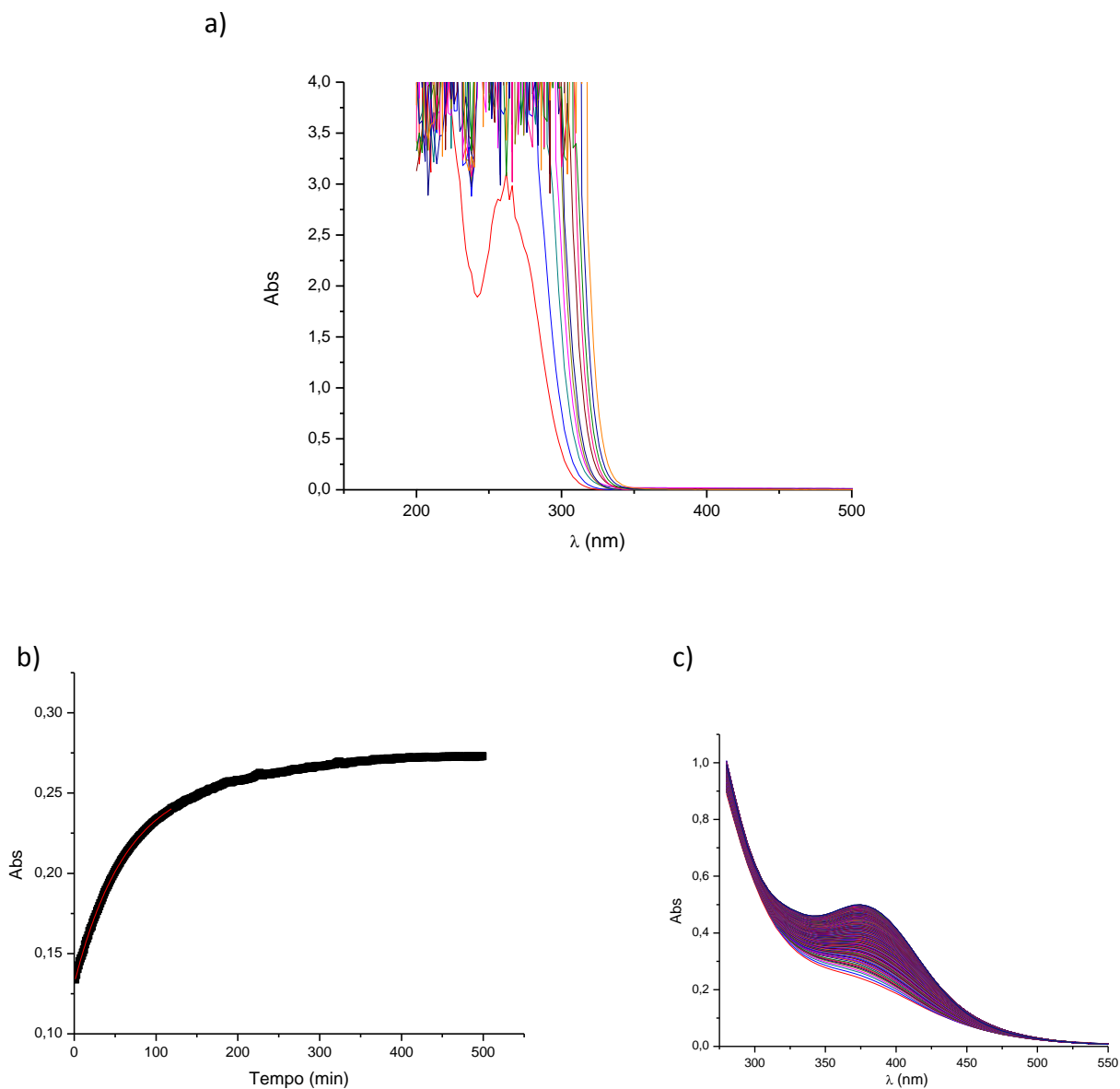
ANEXO E – Espectros e perfil cinético adicional obtidos para o sistema Pd(OAc)₂/PPh₃.

Figura 23. a) Espectros do sistema na eq. PPh₃ em H₂O/ACN 10% v/v a 25° C (espectros das soluções de fosfina antes da adição de Pd). b) Ajuste não-linear de 1ª ordem ($Abs_{\infty} = 0,26$ e $R^2 = 0,99$) para o perfil cinético em 420 nm da cinética Pd(OAc)₂ 0,5 mM em H₂O/ACN 10% v/v a 25° C e c) Espectros da cinética Pd(OAc)₂ 0,5 mM em H₂O/ACN 10% v/v a 25° C.

