



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE QUÍMICA

HENRIQUE ESTEVES

ESTUDO DOS MECANISMOS DA ADIÇÃO OXIDATIVA DE PALÁDIO(0) EM
CÁTIONS ARILDIAZÔNIO E DA OXIRREDUÇÃO TRANSMITIDA NAS REAÇÕES
DE HECK-MATSUDA EM ÉTERES INSATURADOS

CAMPINAS

2021

HENRIQUE ESTEVES

**ESTUDO DOS MECANISMOS DA ADIÇÃO OXIDATIVA DE PALÁDIO(0) EM
CÁTIONS ARILDIAZÔNIO E DA OXIRREDUÇÃO TRANSMITIDA NAS REAÇÕES
DE HECK-MATSUDA EM ÉTERES INSATURADOS**

Tese de Doutorado apresentada ao Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia

O arquivo digital corresponde à versão final da Tese defendida pelo aluno Henrique Esteves e orientada pelo Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia.

CAMPINAS

2021

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca do Instituto de Química
Simone Luiz Alves - CRB 8/9094

Es85e Esteves, Henrique, 1992-
Estudo dos mecanismos da adição oxidativa de paládio(0) em cátions arildiazônio e da oxirredução transmitida nas reações de Heck-Matsuda em éteres insaturados / Henrique Esteves. – Campinas, SP : [s.n.], 2021.

Orientador: Carlos Roque Duarte Correia.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química.

1. Heck-Matsuda, reação de. 2. Adição oxidativa. 3. Oxirredução. I. Correia, Carlos Roque Duarte, 1953-. II. Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Química. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Mechanistic studies on the oxidative addition of palladium(0) to aryldiazonium cations and on the redox-relay in the Heck-Matsuda reactions of unsaturated ethers

Palavras-chave em inglês:

Heck-Matsuda reaction

Oxidative addition

Oxidation-reduction

Área de concentração: Química Orgânica

Titulação: Doutor em Ciências

Banca examinadora:

Carlos Roque Duarte Correia [Orientador]

Ronaldo Aloise Pilli

Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda

Ataulpa Albert Carmo Braga

Giovanni Wilson Amarante

Data de defesa: 28-06-2021

Programa de Pós-Graduação: Química

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-2247-8334>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/9737780056885805>

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia (Orientador)

Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli (IQ/UNICAMP)

Prof. Dr. Paulo Cesar Muniz de Lacerda Miranda (IQ/UNICAMP)

Prof. Dr. Ataulpa Albert Carmo Braga (IQ/USP)

Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante (DQ/UFJF)

A Ata da defesa assinada pelos membros da Comissão Examinadora, consta no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

Este exemplar corresponde à redação final da Tese de Doutorado defendida pelo aluno **HENRIQUE ESTEVES**, aprovada pela comissão julgadora em 28 de junho de 2021.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus, Rita, Gilberto e Hernani; às minhas pessoas, Letícia Marques e Bruno Henrique; aos meus amigos; e à Dra. Alexandra Battaglia; por me manterem emocionalmente saudável neste período.

Agradeço ao meu orientador, Prof. Dr. Carlos Roque Correia, pela amizade, por me guiar neste objetivo e, notavelmente, pela paciência com os devaneios experimentais inerentes à minha personalidade curiosa. Agradeço aos Dr. Ricardo Angnes e Dr. Vitor Paschoal pelas longas discussões sobre estrutura e reatividade, ao Dr. Plínio Dester pelas úteis discussões em Química Matemática, e ao Dr. Vitor Menezes pela tutoria, auxílio e colaboração na prática computacional. Por extensão, agradeço a todos os colegas e amigos de laboratório pelo companheirismo diário nas mais diversas aventuras científicas.

Agradeço à equipe do IQ/UNICAMP, em conjunto com a CPG, pelo apoio institucional. Em específico, aos técnicos Caio Nakavaki (Laboratório), Anderson Pedrosa (RMN), Gustavo Shimamoto (RMN), Priscila Andrade (HRMS) e Deborah Simoni (DRXM) pelo suporte nas técnicas de análise utilizadas neste trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES), Código de Financiamento 001.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, Processos #2016/18061-4 e #2014/25770-6. As opiniões, hipóteses e conclusões expressas neste material são de responsabilidade do autor e não necessariamente refletem a visão da FAPESP.

*Um pesquisador trabalha.
Um cientista se diverte.
H*

No one expects that the PhD thesis will produce earth shattering results, because that is not what its purpose is. Many people mistakenly think that PhD training is "all about the thesis." This is absolutely wrong. The PhD thesis is the culmination stage of PhD training for people who aspire to become professional researchers in a given field. It is a demonstration project.

PhD training consists of three major goals:

1. Making sure that PhD trainees know their chosen field thoroughly, and know their specialty field completely, down to the very most recent research.
2. Training people in professionalization in their chosen field. This consists of knowing what disciplinary standards are, what constitutes researchable problems (that have not been solved), what constitutes acceptable research methodology, what constitutes definitive proof, what discourse is seen as professionally valid, what oral, written and electronic communication is acceptable to the discipline. Also, grantsmanship—learning to write research proposals and research prospectuses.
3. Finally, the PhD thesis is a demonstration project to show that the PhD student:
 - a. can formulate a researchable problem that is new and unique;
 - b. can formulate a research methodology to investigate the problem;
 - c. can receive financial support to carry out the research;
 - d. can actually do the research and collect analyzable data;
 - e. can analyze the data;
 - f. can draw plausible conclusions from the analysis;
 - g. can communicate the results of the research in a manner that is professionally acceptable in the discipline.

PhD students are well advised to understand that the thesis is not their life's work. Their life's work begins after they have been certified with their PhD degree. Thus it is wise to make the PhD thesis as limited as possible in order to complete as soon as possible. If the student is clever or lucky enough to formulate a problem that is really earth shattering for the discipline, and can follow through with the research and complete the thesis, then the thesis will also be "earth shattering," but no one expects this.

William Orman Beeman
*Professor & Chair of the Department of Anthropology
University of Minnesota*

RESUMO

A etapa de adição oxidativa de paládio(0) sobre cátions arildiazônio nas reações de Heck-Matsuda é muito rápida tornando seu estudo um desafio experimental. Assim, o entendimento do seu mecanismo continua incipiente. No presente estudo computacional foram obtidos parâmetros estruturais, eletrônicos, vibracionais e energéticos de vários intermediários e estados de transição para esta transformação. Os dados permitiram propor que a adição oxidativa ocorre em duas etapas: i. Coordenação oxidativa, fornecendo um produto diazenido de paládio(II); e ii. Inserção intramolecular, fornecendo o complexo arildinitrogênioopaládio(II). A oxidação do paládio na primeira etapa é respaldada por cálculos de variação de cargas naturais e de frequências. O mecanismo para a etapa de oxirredução, observada nas mesmas reações de Heck-Matsuda, com éteres de silício e carbono insaturados, também foi explorado. A migração integral (>99%) do hidrogênio carbinólico (ou equivalente, em éteres) para a posição α em relação à carbonila no produto, observada via estudos de marcação isotópica, confirmou que uma espécie de paládio(II) carbinólico é alcançada, independente do substrato. Esta espécie é equivalente àquela proposta para a oxidação de alquenos nas reações de Wacker. Para éteres de carbono, a formação da cetona correspondente indica que um oxônio é formado, seguido de cetalização e hidrólise, configurando uma oxidação tipo-Wacker.

ABSTRACT

The oxidative addition of palladium(0) to aryldiazonium cations in Heck-Matsuda reactions is a very fast step, making its study an experimental challenge. Therefore, the understanding of this mechanism remains incipient. In the present computational study, structural, electronic, vibrational and energetic parameters of various intermediates and transition states for this transformation were obtained. The data allows to propose that the oxidative addition takes place in two steps: i. Oxidative coordination, providing a palladium(II) diazenide product; and ii. Intramolecular insertion, providing an aryldinitrogen palladium(II) complex. The oxidation of palladium in the first step is supported by natural charge and frequency calculations. The mechanism for the redox step, observed in this very same Heck-Matsuda reactions, with unsaturated silicon and carbon ethers, was also explored. Integral migration (>99%) of the carbinolic hydrogen (or equivalent in ethers) to the α position relative to the carbonyl in the product, observed via isotopic labelling studies, confirmed that a species of carbinolic palladium(II) is achieved, regardless of the substrate. This species is equivalent to those proposed for the oxidation of alkenes in Wacker reactions. For carbon ethers, the formation of the corresponding ketone indicates that an oxonium is formed, followed by ketalisation and hydrolysis, configuring a Wacker-like oxidation.

LISTA DE OBJETOS

0	Esquema	Proposta de ciclo catalítico para a reação de Heck-Matsuda.....	16
1	Equação	Definição de adição oxidativa.....	19
2	Esquema	Mecanismos comuns para a AO de Pd(0) em substratos C–X.....	20
3	Esquema	Modelos computacionais para o mecanismo da AO de Pd(0) em cátions arildiazônio.....	22
4	Esquema	Observações experimentais para a etapa de AO envolvendo cátions arildiazônio e complexos de Pd(0).....	24
5	Esquema	Aspectos do modelo teórico.....	26
6	Esquema	Sequências reacionais propostas.....	30
7	Esquema	Perfil de energia livre.....	31
8	Figura	Geometrias calculadas para os intermediários e estados de transição considerados.....	32
9	Gráfico	Variação de cargas naturais para o átomo de Pd para os três mecanismos iônicos considerados.....	34
10	Gráfico	Variação de frequências harmônicas calculadas para o estiramento NN.....	35
11	Figura	Variações de densidade de carga mais significativas.....	36
12	Tabela	Experimentos controle para liberação de N ₂	39
13	Gráfico	Perfil de energia livre em função da eletrônica do cátion arildiazônio.....	41
14	Gráfico	Variação de cargas naturais para o átomo de Pd em função da eletrônica do cátion arildiazônio.....	42
15	Gráfico	Variação de frequências calculadas para o estiramento NN em função da eletrônica do cátion arildiazônio.....	43
16	Gráfico	Perfil de energia livre em função do solvente e da eletrônica do cátion arildiazônio.....	44

17 Gráfico	Variação de cargas naturais para o átomo de Pd em função do solvente e da eletrônica do cátion arildiazônio.....	46
18 Gráfico	Variação de frequências calculadas para o estiramento NN em função do solvente e da eletrônica do cátion arildiazônio.....	47
19 Gráfico	Perfil exergônico e variação de cargas naturais para o átomo de Pd para ligantes selecionados.....	48
20 Esquema	Exemplos de funcionalização distal utilizando o fenômeno de transmissão.....	53
21 Esquema	Exemplo de reações de Heck com produtos de oxirredução transmitida.....	55
22 Esquema	Estudos mecanísticos prévios para a etapa de oxirredução transmitida.....	56
23 Esquema	Reações de Heck em éteres insaturados com produtos de oxirredução transmitida.....	57
24 Tabela	Experimentos controle para a reação de Heck-Matsuda em éteres insaturados.....	61
25 Esquema	Possível equilíbrio dinitrogênio-substrato.....	62
26 Figura	Subprodutos da arilação de 1d	63
27 Gráfico	Monitoramento <i>in situ</i> da arilação de 1d , por de RMN de ¹ H.....	64
28 Figura	Estrutura ORTEP para o subproduto 5	65
29 Tabela	Avaliação da oxirredução transmitida em outros substratos.....	67
30 Gráfico	Monitoramento <i>in situ</i> da arilação de 1i , por de RMN de ¹ H.....	68
31 Esquema	Reação de Heck-Matsuda para os éteres insaturados 11-o , marcados isotopicamente.....	69
32 Figura	Infusão direta da reação de arilação de 1j em (+)-ESI-HRMS.....	71
33 Esquema	Proposta mecanística para a etapa de oxirredução transmitida em éteres de silício e carbono insaturados.....	72

34	Esquema	Intermediário 0b como tangente entre os ciclos de Heck e Wacker.....	73
35	Esquema	Impactos deste trabalho em novas metodologias sintéticas.....	74

LISTA DE SÍMBOLOS, TERMOS E ABREVIACÕES

*	Estado excitado (dupleteo, tripleto)
‡	Indicativo de estado de transição
α	Posição adjacente
A0	Adição Oxidativa
B	Base
ca.	<i>Circa</i> , i.e. aproximadamente
CG	Cromatografia gasosa
δ	Em RMN, deslocamento de sinal.
ΔG	Diferença de energia livre de Gibbs
dba	Dibenzilidenoacetona
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
DTBMP	2,5-di-terc-butil-4-metilpiridina
ESI	<i>Electrospray Ionisation</i>
hídron	Hidrogênio em abundância natural (IUPAC, 2013)
HRMS	<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
i	Espécie intermediária
IN1	Mecanismo de Inserção com Pd ligado a N1
IN2	Mecanismo de Inserção com Pd ligado a N2
ípro	Substituição no mesmo carbono
IRC	<i>Intrinsic Reaction Coordinate</i>
J	Em RMN, constante de acoplamento
L	Espécie ligante
LPLC	<i>Low Pressure Liquid Chromatography</i>
M	Metal genérico
m/z	Razão massa/carga
M06L	<i>Minnesota 2006 Local Functional</i>
meso	Substituição benzílica
MOM	Metoximetil
MS	<i>Mass Spectroscopy</i>
v	Frequência vibracional experimental
nd.	Não determinado
no.	Não observado
NPA	<i>Natural Population Analysis</i>

Nu	Nucleófilo
ω	Frequência vibracional calculada
ORTEP	<i>Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot</i>
oxônio	oxidânio (IUPAC, 2013)
π	Orbital molecular com simetria <i>p</i>
P	Grupo protetor
PyOx	Ligante piridina-oxazolina
PyrimOx	Ligante pirimidina-oxazolina
q	Carga
qTOF	Analizador quadrupolar por tempo de voo
R	Grupo orgânico genérico
rd.	Razão diastereoisomérica
re.	Razão enantiomérica
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
rr.	Razão regioisomérica
rel	relativo
σ	Orbital molecular com simetria <i>s</i>
σ_p	Constante <i>para</i> de Hammett
S	Solvente
SC1	Mecanismo de substituição nucleofílica em C1
SCRf	<i>Self-Consistent Reaction Field</i>
SDD	<i>Stuttgart/Dresden Pseudopotential</i>
SET	<i>Single Electron Transfer</i>
SIME	Ligante imidazolina saturado metil-substituído
SMD	<i>Solvation Model Density</i>
sp	Orbital híbrido <i>s+p</i>
sp²	Orbital híbrido <i>s+2p</i>
t	Espécie em estado de transição
T₁	Em RMN, relaxação transversal (spin-rede)
t.a.	Temperatura ambiente
TBDPS	<i>tert</i> -Butildifenilsilano
TBS	<i>tert</i> -Butildimetilsilano
TLC	<i>Thin Layer Chromatography</i>
TMS	Tri- ou tetrametilsilano
X	Haleto ou pseudo-haleto
ZPE	<i>Zero-point Energy</i>

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	15
CAPÍTULO I. ADIÇÃO OXIDATIVA DE COMPLEXOS DE PALÁDIO ZEROVALENTE EM CÁTIONS ARILDIAZÔNIO.....	18
1 INTRODUÇÃO.....	19
1.1 Adição Oxidativa de Pd(0) em Ligações C–X.....	19
1.2 Adição Oxidativa de Pd(0) em Cátions Arildiazônio.....	21
2 OBJETIVOS.....	25
3 MODELO COMPUTACIONAL.....	26
4 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	29
4.1 Perfil Energético.....	29
4.2 Efeito do Substrato.....	40
4.3 Efeito do Solvente.....	44
4.4 Efeito do Ligante no Metal.....	47
5 CONCLUSÕES.....	50
CAPÍTULO II. OXIRREDUÇÃO TRANSMITIDA NAS REAÇÕES DE HECK- MATSUDA EM ÉTERES INSATURADOS.....	52
1 INTRODUÇÃO.....	53
1.1 Oxirredução Transmitida nas Reações de Heck.....	54
1.2 Oxirredução Transmitida em Éteres Insaturados.....	57
2 OBJETIVOS.....	59
3 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	60
3.1 Éteres de Silício Insaturados.....	60
3.2 Éteres de Carbono Insaturados.....	66
3.3 Propostas de Mecanismos e Oxirredução Tipo-Wacker.....	71
3.4 Impacto em Novas Metodologias Sintéticas.....	74
4 CONCLUSÕES.....	75
MÉTODOS.....	77
1.1 Recursos e Métodos Computacionais.....	77
1.2 Métodos Experimentais e Caracterização Estrutural.....	79
REFERÊNCIAS.....	115
ANEXO I.....	123
ANEXO II.....	130

APRESENTAÇÃO

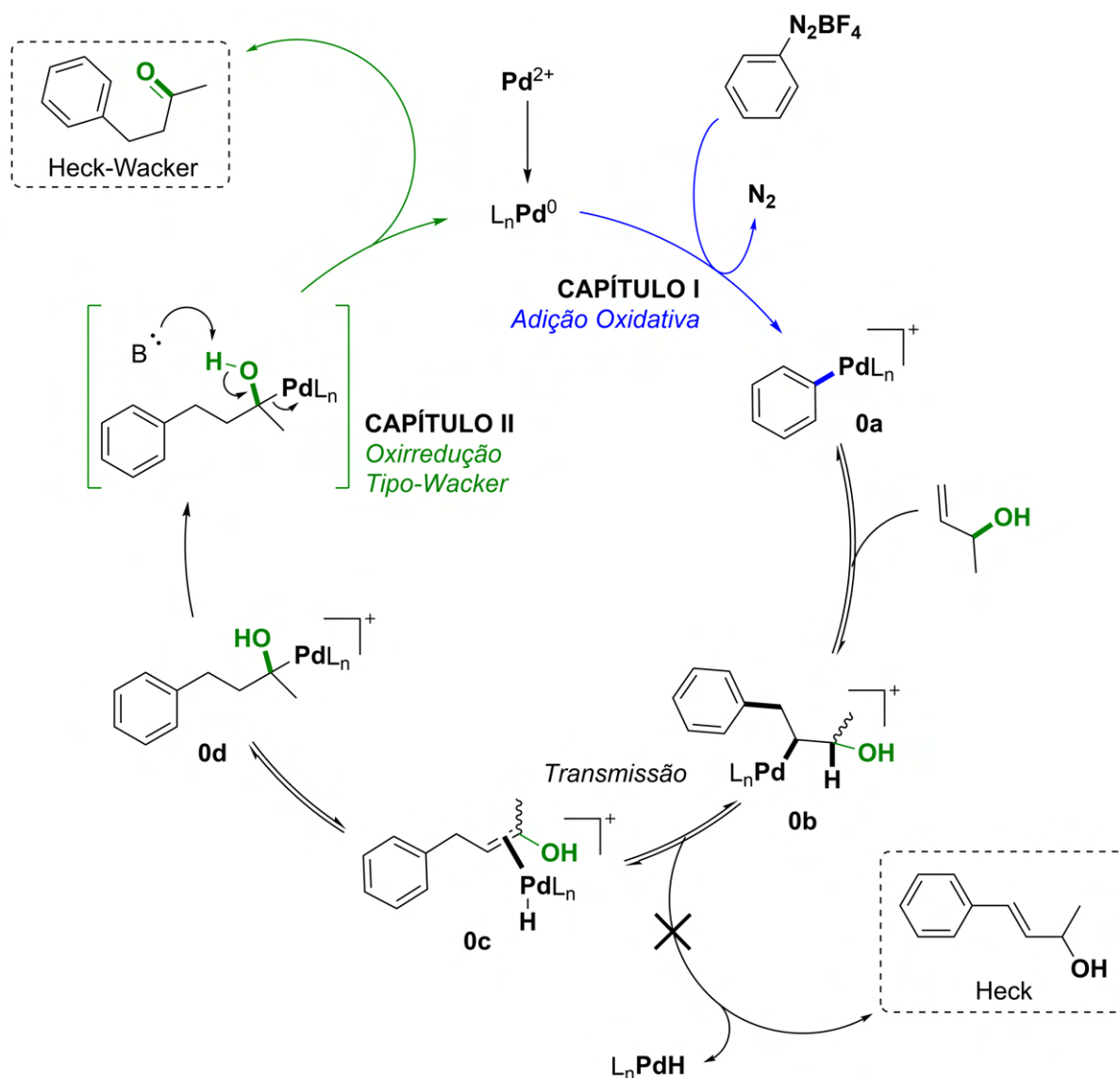
A reação de Heck-Matsuda é uma variação da reação clássica de Heck que utiliza sais de arildiazônio como agentes de arilação, sendo classificada formalmente como uma reação de acoplamento $C(sp^2)-C(sp^2)$ catalisada por paládio.[1,2] Este método tem sido vastamente utilizado pela facilidade de obtenção de sais de arildiazônio a partir de anilinas, e pelas condições sintéticas brandas e diretas.[3]

O ciclo catalítico da reação de Heck-Matsuda, investigado no presente estudo está apresentado no **Esquema 0**. Inicialmente, o cátion arildiazônio sofre adição oxidativa de um complexo de paládio(0) ocasionando eliminação de dinitrogênio gasoso e fornecendo o complexo de arilpaládio(II) catiônico **0a**.

A etapa de adição oxidativa de paládio(0) sobre cátions arildiazônio é muito rápida, tornando seu estudo um desafio experimental. Assim, o entendimento do seu mecanismo continua incipiente. Neste sentido, no **CAPÍTULO I**, são apresentados aspectos mecanísticos desta transformação obtidos a partir de ferramentas da química computacional. Cálculos baseados na Teoria do Funcional de Densidade (do inglês, *Density Functional Theory*, DFT) foram utilizados nesta primeira etapa do trabalho.

Seguindo o ciclo catalítico a partir de **0a**, uma troca de ligantes promove a coordenação de um substrato insaturado. A inserção da insaturação (dupla ligação) no complexo arilpaládio(II) fornece o complexo **0b**. O produto do acoplamento de Heck é obtido após uma β -eliminação de hidrogênio, fornecendo um estireno (produto clássico, ou isômeros) e hidreto de paládio(II) ao meio. Posteriormente, se regenera o paládio(0) com a desidronação do hidridopaládio(II) por uma base, finalizando o ciclo catalítico.

Esquema 0. Proposta de ciclo catalítico para a reação de Heck-Matsuda, incluindo a transmissão de oxirredução.



No entanto, quando álcoois insaturados são utilizados como substratos, observa-se a formação dos produtos carbonílicos correspondentes, em detrimento do produto de Heck convencional.[4,5] Uma racionalização para este resultado é a ocorrência de uma ou mais β -eliminações/reinserções, intermitentes, através de complexos **0c**, as quais transmitem o centro metálico até a espécie **0d**. Por fim, uma etapa de oxirredução fornece o produto carbonílico, restaurando o

complexo de paládio(0). Esse fenômeno é denominado oxirredução transmitida (do inglês, *redox-relay*).[6]

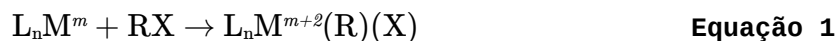
O mecanismo para a etapa de oxirredução, no entanto, é pouco compreendido, mesmo para álcoois insaturados. Além disso, foi observado recentemente no grupo do Prof. Correia que éteres de silício insaturados também sofrem esta mesma transformação. Dessa forma, o **CAPÍTULO II** é dedicado ao entendimento do fenômeno de oxirredução transmitida nestes substratos, sua extensão para éteres de carbono insaturados e como ele pode ser relacionado mecanisticamente com a oxidação de Wacker.

CAPÍTULO I

**ADIÇÃO OXIDATIVA DE COMPLEXOS DE PALÁDIO ZEROVALENTE EM
CÁTIONS ARILDIAZÔNIO**

1 INTRODUÇÃO

A adição oxidativa (AO) é a inserção de um complexo metálico em uma ligação covalente, envolvendo a perda formal de dois elétrons do metal (**Equação 1**).[7]



Na **Equação 1**, M representa o metal que sofre oxidação e X representa, geralmente, um grupo eletronegativo (haleto ou pseudo-haleto). Esta transformação é observada como uma etapa no ciclo catalítico de grande parte das reações de catálise por metais de transição e, presumivelmente, é o mecanismo mais comum para promover a ativação de ligações C–X neste contexto. [8,9] Reações de acoplamento C–C catalisadas por paládio são particularmente úteis em síntese orgânica e, em geral, apresentam uma etapa de adição oxidativa a compor seus ciclos catalíticos.[10]

1.1 Adição Oxidativa de Pd(0) em Ligações C–X

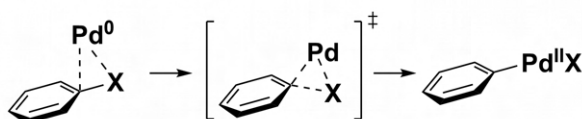
No contexto das reações catalisadas por paládio, a exemplo das reações de Negishi, Suzuki e Heck, a adição oxidativa é a primeira etapa do ciclo catalítico após a geração (ou regeneração) da espécie cataliticamente ativa, geralmente um complexo de paládio(0).[11]

Apesar do produto de adição oxidativa sugerir, baseado em sua definição, um mecanismo elementar de inserção, diversos mecanismos alternativos para esta transformação são relatados, a depender das características estereoeletrônicas do

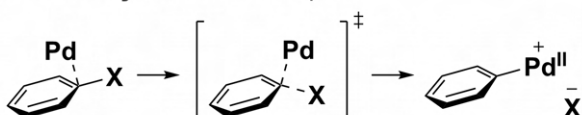
substrato, dos ligantes no metal e das condições reacionais. [12]

Três mecanismos são comumente considerados em estudos de adição oxidativa envolvendo paládio.[13] O mecanismo mais comum ocorre via um processo de inserção concertada, onde o metal se coordena e se insere à ligação C-X, com a formação das ligações C-M/M-X e quebra da ligação C-X, de forma simultânea (**Esquema 2-I**). Alternativamente, um ataque nucleofílico do complexo metálico sobre carbono ligado ao átomo/grupo X incorre na formação da ligação C-M e quebra da ligação C-X, configurando uma substituição nucleofílica *ipso*. A posterior associação dos intermediários $[C-M]^+$ e X^- fornece o produto de adição oxidativa (**Esquema 2-II**). Apesar da baixa tendência de complexos de paládio(0) formarem radicais, mecanismos de transferência de um elétron também têm sido postulados e/ou considerados (**Esquema 2-III**).[14]

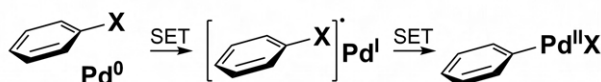
I. Inserção concertada



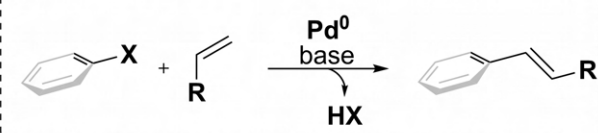
II. Substituição nucleofílica ipso



III. Transferência de elétron



IV. Reação de Heck



Esquema 2. Mecanismos comuns para a AO de Pd(0) em substratos C-X. Neste esquema, C é representado por um grupo arila e X representa um grupo haleto ou pseudo-haleto.

A reação de Heck é um exemplo clássico do acoplamento de haletos/triflatos de arila/vinila e substratos insaturados, em presença de base (**Esquema 2-IV**).[1] A etapa de adição oxidativa nas reações de Heck é vastamente estudada, teoricamente e experimentalmente, e seu entendimento é bem estabelecido para uma infinidade de sistemas, envolvendo diferentes ligantes, substratos e condições.[15-18] Nestas reações, um mecanismo de inserção concertada (**Esquema 2-I**) é aceito na maioria dos casos.[19]

1.2 Adição Oxidativa de Pd(0) em Cátions Arildiazônio

A utilização de sais de arildiazônio como agentes de arilação em reações de Heck foi introduzida por Matsuda e colaboradores na década de 1970, e tem sido bastante explorada recentemente pela facilidade de obtenção de sais de arildiazônio a partir de anilinas, e pelas condições sintéticas brandas e diretas.[3]

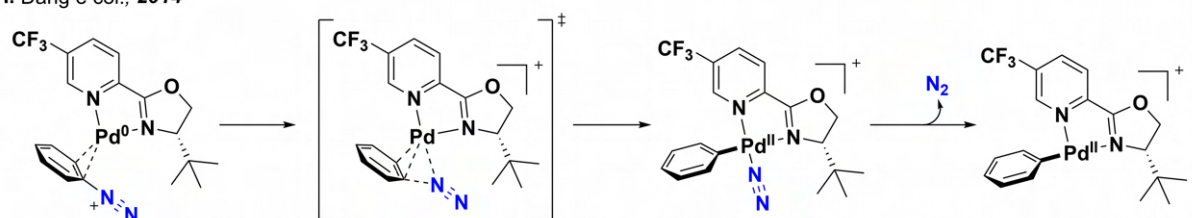
Nestes sistemas, a adição oxidativa ocorre em um cátion arildiazônio, sendo a inserção do complexo de paládio(0) em uma ligação C-N₂⁺. Diferentemente de outros substratos do tipo C-X, a literatura não apresenta estudos específicos do mecanismo para esta transformação e seu entendimento é ainda incipiente. No entanto, algumas investigações pontuais, experimentais e computacionais, são relevantes, e serão particularmente citadas a seguir.

No campo da química computacional, Dang e colaboradores investigaram as origens da regio- e enantiosseletividade em reações de Heck-Matsuda com transmissão de oxirredução.[20] Cálculos computacionais de DFT foram utilizados neste estudo. Apesar de não caracterizar o foco do estudo, cálculos para a etapa de adição oxidativa foram apresentados, sendo proposto

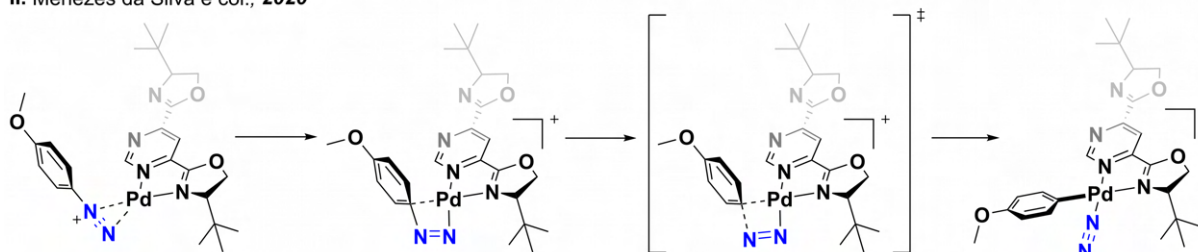
um mecanismo de inserção concertada para a etapa de adição oxidativa. A sequência considerada é análoga à demonstrada para haletos de arila, e envolve a coordenação do cátion benzenodiazônio em um complexo de paládio(0), através do sistema π no anel aromático, especificamente entre C1 e C2. A partir disso, um estado de transição foi encontrado e caracterizado como uma inserção concertada do metal na ligação C–N, resultando no complexo fenildinitrogêniopaládio(II) catiônico (**Esquema 3-I**).

Esquema 3. Modelos computacionais para o mecanismo da AO de Pd(0) em cátions arildiazônio.

I. Dang e col., 2014



II. Menezes da Silva e col., 2020



Menezes da Silva e col. também relataram cálculos de DFT para esta transformação.[21,22] Particularmente, estes estudos focaram na investigação do mecanismo e seletividade das reações de Heck-Matsuda em olefinas acíclicas, na presença de ligantes do tipo *N,N*-bidentados, anteriormente sintetizados no grupo do Prof. Correia. Estes cálculos mostraram que a coordenação do complexo metálico com o grupo diazo é termodinamicamente favorável em relação ao sistema π no anel aromático (proposto por Dang e col.), especificamente para o cátion 4-metoxibenzenodiazônio. Dentre os cenários estudados

para a etapa de coordenação, a sequência mais factível foi a formação de um complexo inicial a partir de uma coordenação via π_{NN} , que leva ao estado de transição através de uma inserção concertada do complexo de paládio na ligação C–N. Porém, neste mecanismo, ocorre a migração do nitrogênio externo (N2) para o centro metálico, resultando no complexo 4-metoxifenildinitrogênioopaládio(II) catiônico (**Esquema 3-II**).

Adicionalmente, resultados computacionais preliminares, obtidos no grupo do Prof. Correia demonstraram que a etapa de adição oxidativa é favorecida energeticamente em um mecanismo catiônico, em detrimento dos mecanismos neutro e aniônico.[23]

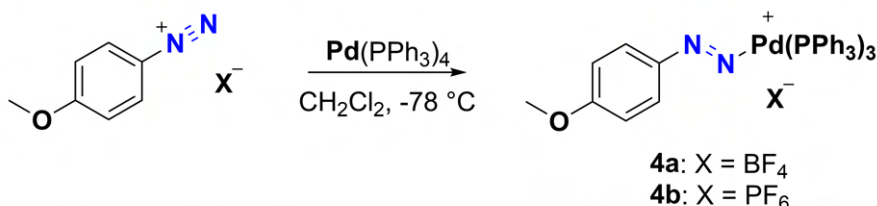
No campo experimental, Yamashita e colaboradores observaram a formação de complexos arildiazenidopaládio(II), através do isolamento e caracterização de **4a** e **4b** como produtos lábeis da reação entre $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}(0)$ e cátions 4-metoxibenzenodiazônio, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, em diclorometano (**Esquema 4-I**).[24] Os diazenidos de paládio(II) **4a** e **4b** apresentaram absorção no infravermelho para os estiramentos $\nu(\text{C}=\text{O})$ e $\nu(\text{N}=\text{N})$ similar aos diazenidos de platina(II) correspondentes.

A mesma complexação oxidativa foi observada recentemente em uma reação entre um complexo de paládio(II) e o cátion 4-metoxibenzenodiazônio, fornecendo o arildiazenidopaládio(IV), **4c** (**Esquema 4-II**), isolado e caracterizado por difração de raios-X.[25] É importante ressaltar que essas observações não corroboram o modelo teórico relatado por Dang e col., uma vez que os autores não consideram a formação de diazenidos de paládio em seu modelo teórico (**Esquema 3-I**).

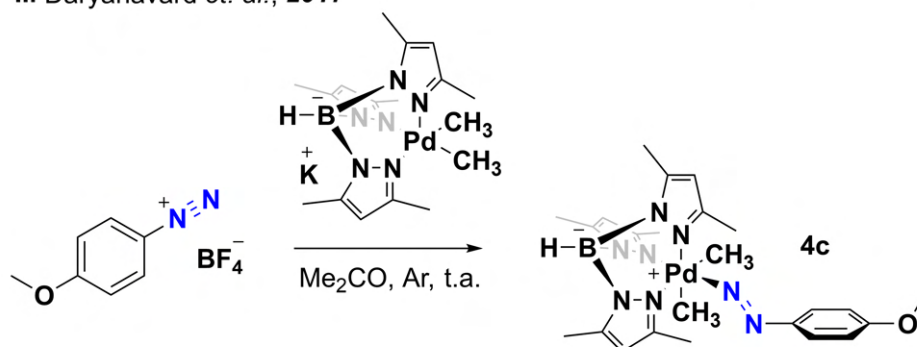
Adicionalmente, o monitoramento destas reações por espectrometria de massas realizados anteriormente no grupo do Prof. Correia não possibilitou, nas condições empregadas, a detecção de agregados de massas correspondentes a complexos diazenidos de paládio(II) catiônicos (**Esquema 4-III**).[26,27]

Esquema 4. Observações experimentais para a etapa de AO envolvendo cátions arildiazônio e complexos de Pd(0).

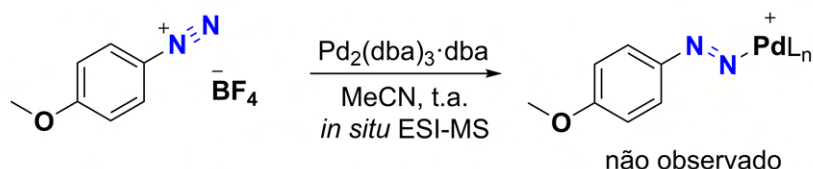
I. Yamashita *et. al.*, 1980



II. Daryanavard *et. al.*, 2017



III. Sabino *et. al.*, 2004



Apresentados o conceito e a extensão da adição oxidativa em catálise por paládio; os mecanismos mais aceitos para esta transformação, incluindo em reações de Heck, e o entendimento incipiente para esta etapa no ciclo catalítico das reações de Heck-Matsuda, o presente trabalho busca realizar um estudo computacional detalhado para a etapa de adição oxidativa de Pd(0) em cátions arildiazônio, analisando várias possibilidades mecanísticas, haja vista que as observações experimentais e estudos computacionais relatados são escassos e suas conclusões não são concordantes. É esperado que os resultados aqui relatados e discutidos contribuam para o melhor entendimento do mecanismo desta transformação.

2 OBJETIVOS

Contribuir para o entendimento do mecanismo de adição oxidativa de paládio(0) em cátions arildiazônio, ainda pouco explorado na literatura, utilizando ferramentas da química computacional.

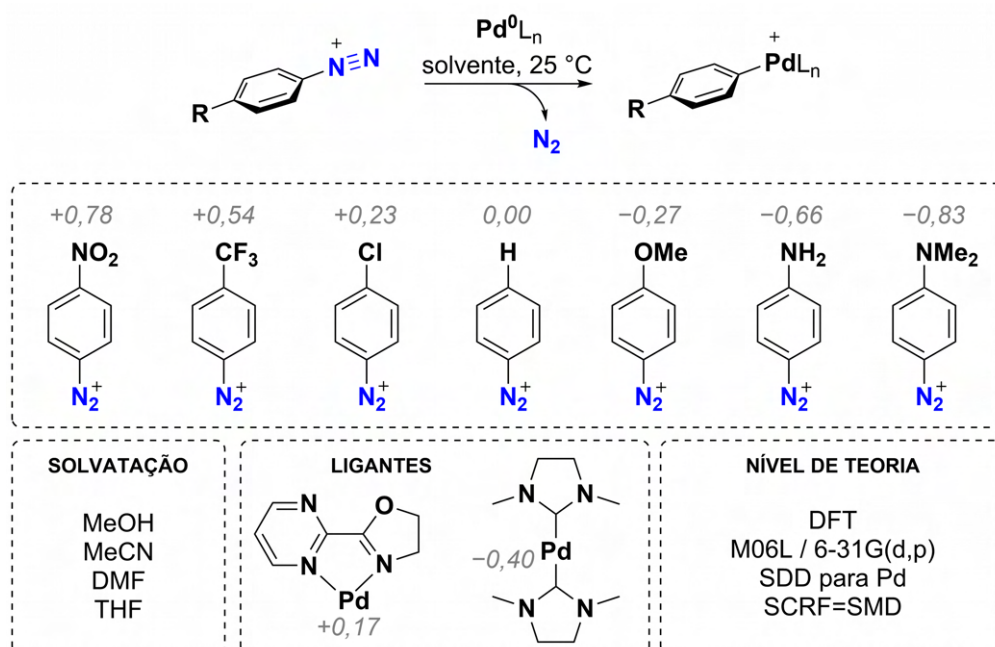
Analisar diferentes substratos, solventes e ligantes no paládio, com diferentes propriedades estereoeletrônicas, de forma a explorar aspectos eletrônicos, termodinâmicos e cinéticos para as sequências reacionais propostas.

Analisar os dados computacionais a partir das evidências experimentais relatadas para essa transformação.

3 MODELO COMPUTACIONAL

O estudo teórico da adição oxidativa se baseou no modelo de reação apresentado no **Esquema 5**. Foram considerados cátions arildiazônio eletronicamente deficientes, excedentes e neutro para todas as sequências de reação estudadas. A eletrônica do cátion arildiazônio foi modulada com a presença de um substituinte na posição C4 do anel aromático. As constantes σ de Hammett foram utilizadas para selecionar substituintes de forma a percorrer a variação de densidade eletrônica mais ampla possível no cátion. Os sais de cátions 4-amino e 4-(*N,N*-dimetilamino)benzenodiazônio não são obtidos experimentalmente de forma estável e foram considerados neste estudo apenas como extensão do efeito eletrônico.

Esquema 5. Aspectos do modelo teórico. As constantes σ_p de Hammett estão indicados para cada substituinte e foram utilizadas para a seleção de um conjunto eletronicamente diverso de cátions arildiazônio a ser analisado na transformação representada. Cargas NPA estão representadas para o átomo de Pd. L_n representa solventes ou ligantes especificados. Detalhes computacionais estão descritos na seção **MÉTODOS**.



As reações de Heck-Matsuda utilizam como substratos, em geral, sais de arenodiazônio com contraíons fracamente nucleofílicos ou não coordenantes no centro metálico (geralmente BF_4^- ou PF_6^-); e geralmente são utilizados solventes polares pois favorecem a solvatação destes sais. Desta forma, os efeitos destes íons foram negligenciados, pois eles não devem participar na esfera interna de coordenação. Os contraíons provenientes das fontes de paládio(II) são diversos e podem influenciar em alguns aspectos do mecanismo desta reação. A presença destes, no entanto, não é condição necessária para a ocorrência da adição oxidativa. Desta forma, para o propósito de um modelo de mecanismo catiônico, efeitos de contraíons coordenantes não foram considerados neste trabalho.

Os métodos computacionais utilizados no presente trabalho foram análogos aos dos estudos previamente publicados para sistemas semelhantes, e os detalhes técnicos específicos estão disponíveis na seção **MÉTODOS**. O conjunto de bases utilizado não foi validado para cálculos envolvendo radicais. Dessa forma, os dados obtidos para estas espécies foram analisados apenas de forma qualitativa.

Todas as sequências para o mecanismo de reação consideradas foram calculadas em quatro solventes (sendo eles os mais utilizados nas reações de Heck-Matsuda), para cada cátion eletronicamente distinto, apresentados no **Esquema 5**. Moléculas de solvente explícitas (S) foram utilizadas como ligantes para saturar eletronicamente o paládio(0). Foram calculadas as energias para as espécies $\text{Pd}(\text{S})_n$, com n variando de um a quatro. O complexo mais favorável foi determinado como $\text{Pd}(\text{S})_2$ para os quatro solventes estudados. O centro metálico não permitiu a coordenação de três ou mais moléculas de solvente, indicando que os complexos de paládio(0) são estáveis com 14 elétrons. De fato, espécies de paládio(0) são frequentemente relatadas como estáveis nesta configuração.[28]

Desta forma, as energias relativas foram calculadas utilizando o complexo $\text{Pd}(\text{S})_2$ como referência em quase todos os casos, com algumas exceções justificadas ao longo da discussão.

O efeito do ligante foi explorado em dois extremos em termos eletrônicos: doador e retirador de densidade eletrônica do centro metálico. Para cada caso, a escolha do ligante modelo foi realizada pela análise populacional de carga no metal, em seu estado zerovalente isolada do efeito do solvente. Para tanto, 18 complexos de paládio(0) com ligantes compreendendo esqueletos representativos (mais utilizados em reações de Heck-Matsuda) foram avaliados em fase gasosa, sendo que os dois ligantes selecionados estão representados no **Esquema 5**. Uma tabela com todos os complexos de $\text{Pd}(0)$ calculados, juntamente com as cargas naturais para o centro metálico está disponível no **ANEXO I-A** deste trabalho.

4 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

4.1 Perfil Energético

O **Esquema 6** apresenta a sequência de intermediários e estados de transição de todos os mecanismos, calculados para a etapa de adição oxidativa. Hipóteses para quatro caminhos principais foram avaliados:

SC1. Coordenação Pd- π_{Ar} (**i1**), seguida de substituição nucleofílica *ipso*;

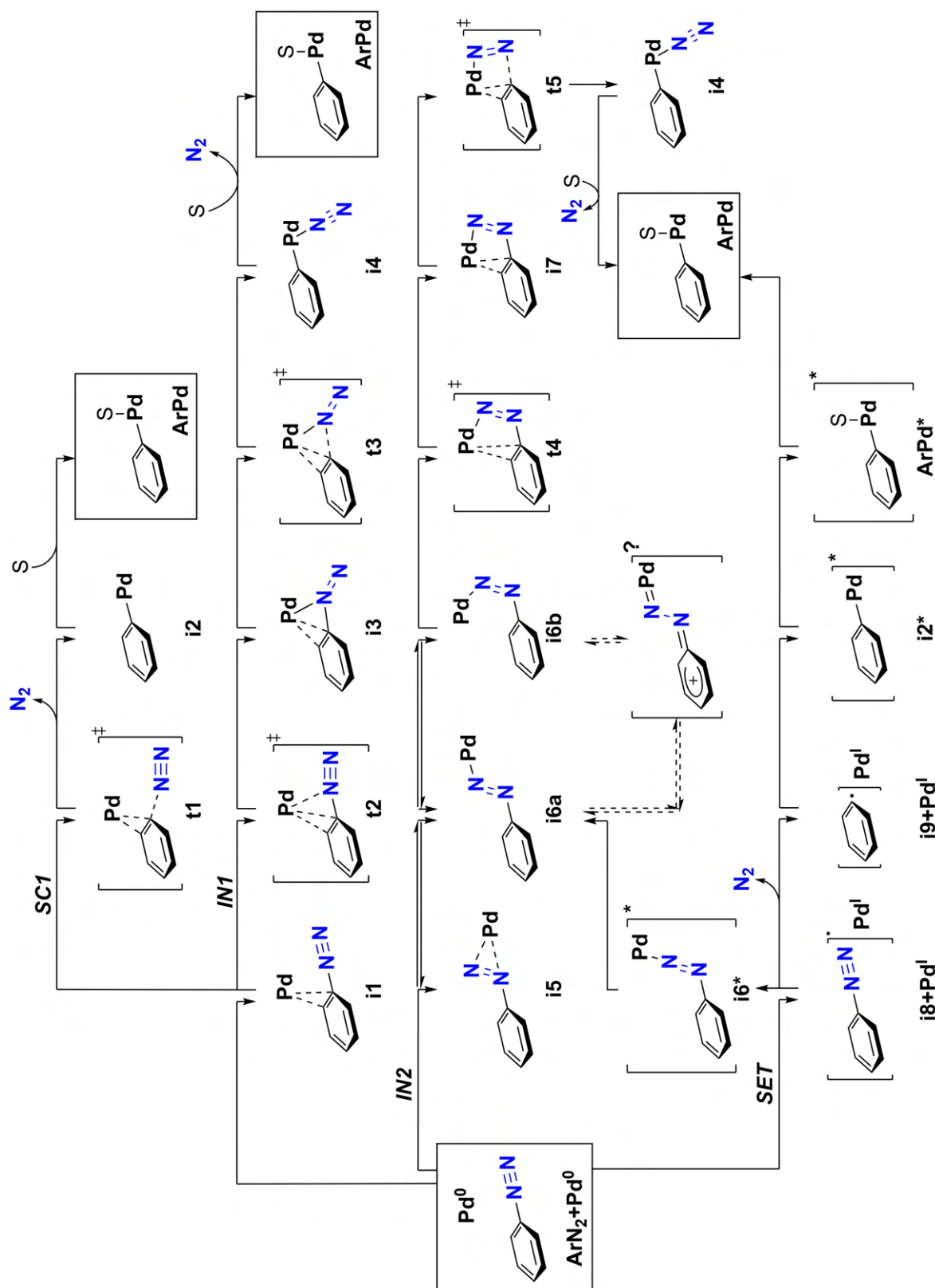
IN1. Coordenação Pd- π_{Ar} (**i1**), seguida da migração de N1 para o paládio, levando à formação de um intermediário diazenido de paládio(II) vicinal ao grupo arila (**i3**). A inserção do complexo de paládio na ligação C-N se segue com a formação do complexo dinitrogênioopaládio(II) catiônico, **i4**.

IN2. Coordenação com o grupo diazo via ligação tripla (Pd- π_{N1N2} , **i5**) ou pelo par de elétrons não ligante no nitrogênio externo N2 (Pd- σ_{N2} , **i6a**). Invariavelmente, os complexos gerados por estas vias podem convergir para o complexo **i6b**, e, posteriormente para **i4**.

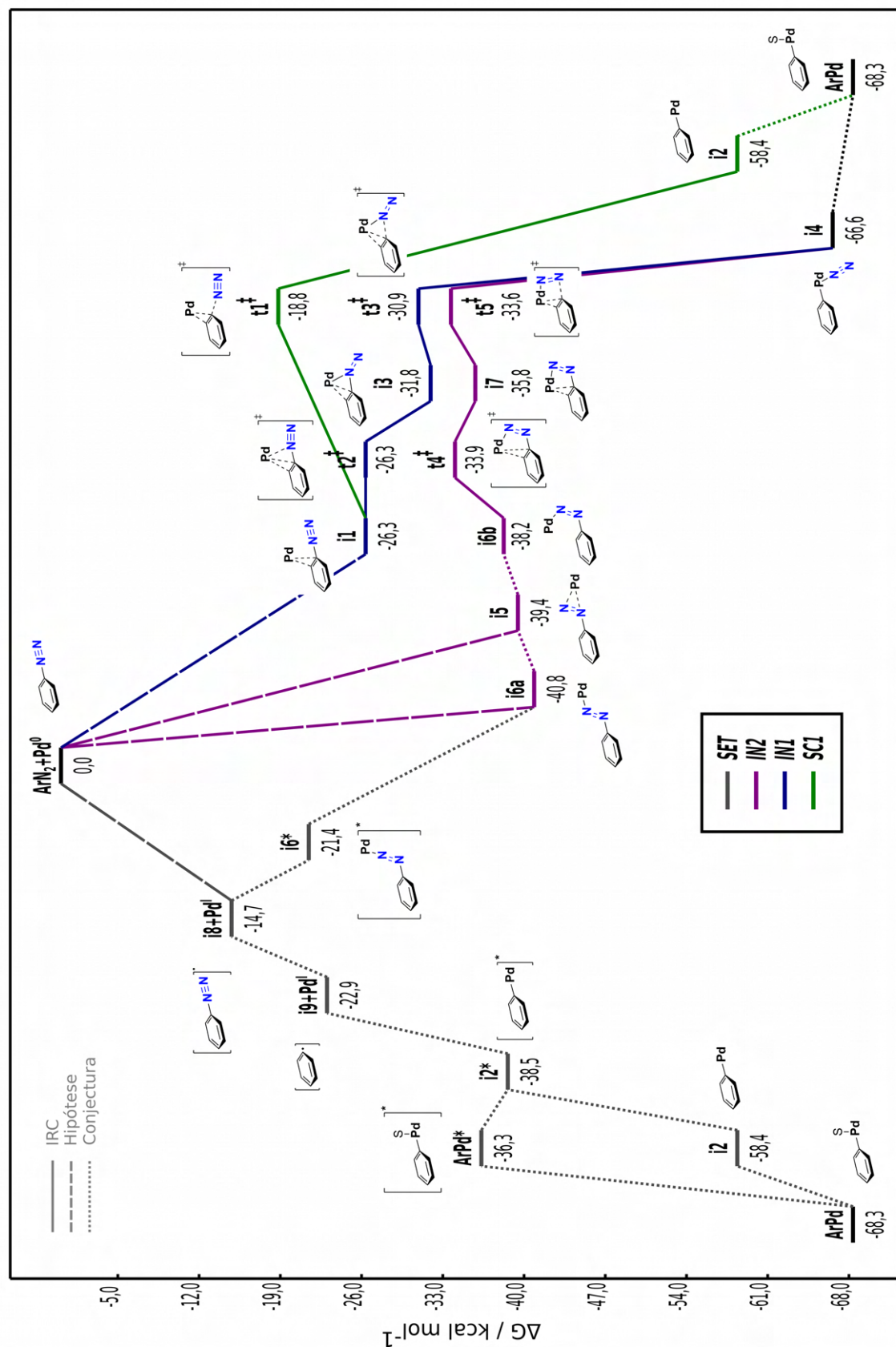
SET. Transferência de um elétron do complexo metálico para o cátion arildiazônio.

O perfil energético envolvendo todas as espécies e estados de transição ilustrados no **Esquema 6**, utilizando o cátion benzenodiazônio, em metanol, está representado no **Esquema 7**. A **Figura 8** contém a representação das geometrias de equilíbrio para todos os intermediários e estados de transição calculados no **Esquema 7**. Todas as coordenadas cartesianas obtidas para intermediários e estados de transição no **Esquema 7** estão especificadas no **ANEXO I-B**.

Esquema 6. Sequências reacionais propostas. Para uma maior clareza, o átomo de paládio representa o complexo $\text{Pd}(\text{S})_2$ e todos os complexos (ou pares de estruturas) são catiônicos. As cargas formais não estão representadas.

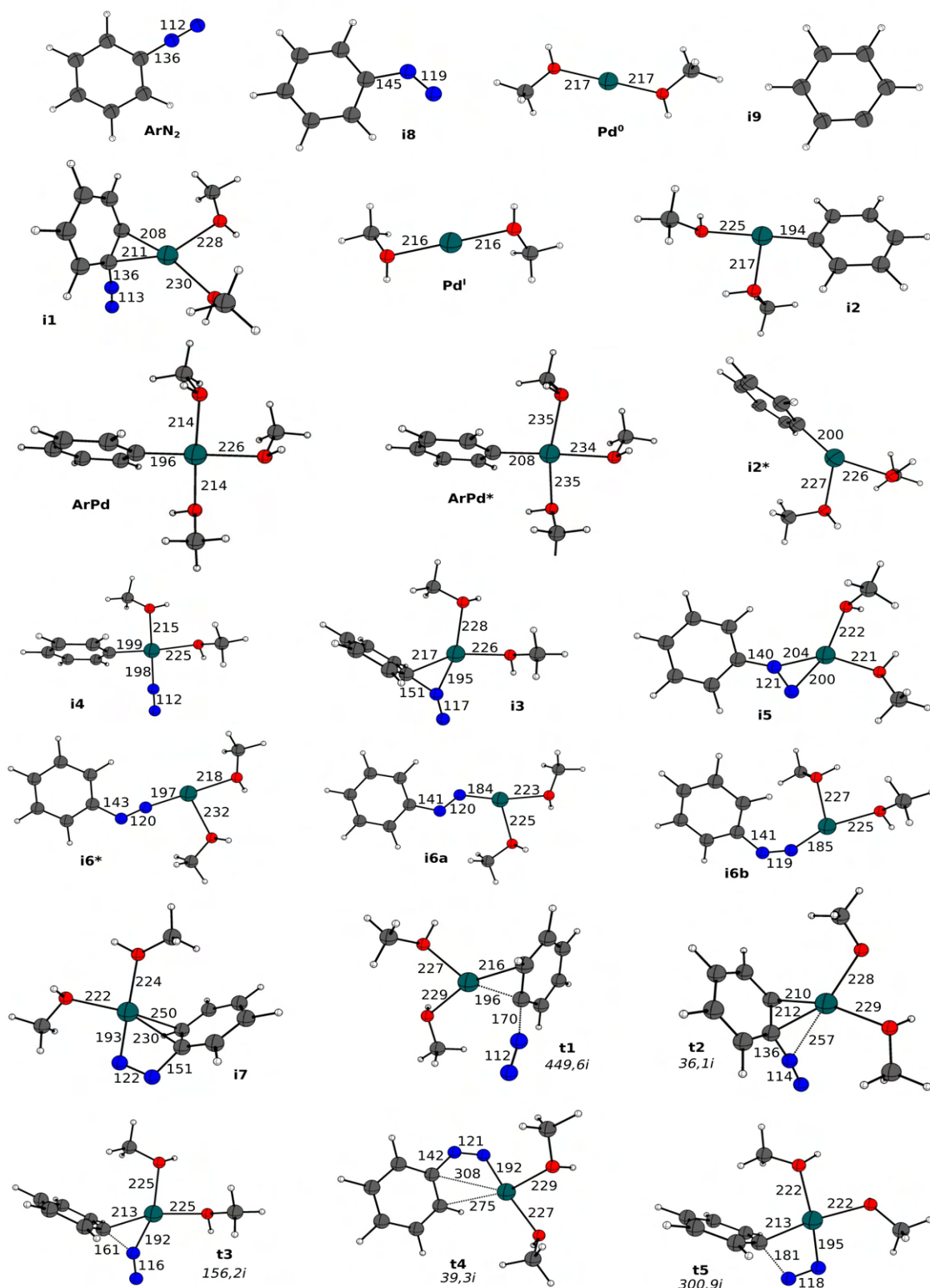


Esquema 7. Perfil de energia livre (ΔG em kcal mol⁻¹) para as sequências reacionais calculadas em MeOH, a 298,15 K, em nível de teoria M06L/6-31G(d,p).



Coordenada da Reação

Figura 8. Geometrias calculadas para todos os intermediários e estados de transição considerados para o cátion fenildiazônio, em MeOH, a 298,15 K, em nível de teoria M06L/6-31G(d,p). Asteriscos representam a espécie em estado triplete. As frequências imaginárias para os estados de transição estão descritas em cm^{-1} e as distâncias descritas estão representadas em picômetros (pm). Para outros detalhes geométricos, utilizar o **ANEXO I-B**.



Etapa de Coordenação

Baseada nas três hipóteses para mecanismos polares considerados (**Esquema 6**), a etapa de coordenação do cátion benzenodiazônio no complexo dimetanolpaládio(0) pode levar à formação dos complexos **i1**, **i5** ou **i6a**.

As três possibilidades se mostraram favoráveis termodinamicamente. No entanto, a formação dos intermediários **i5/i6a** é fortemente exergônica (ca. 13 kcal mol⁻¹ adicionais em relação a **i1**). Assim, ambos os poços estacionários atuam como poços termodinâmicos na superfície de energia livre. Além disso, a observação experimental da formação dos diazenidos de paládio(II) (**Esquema 4-I/II**) corroboram diretamente este resultado.

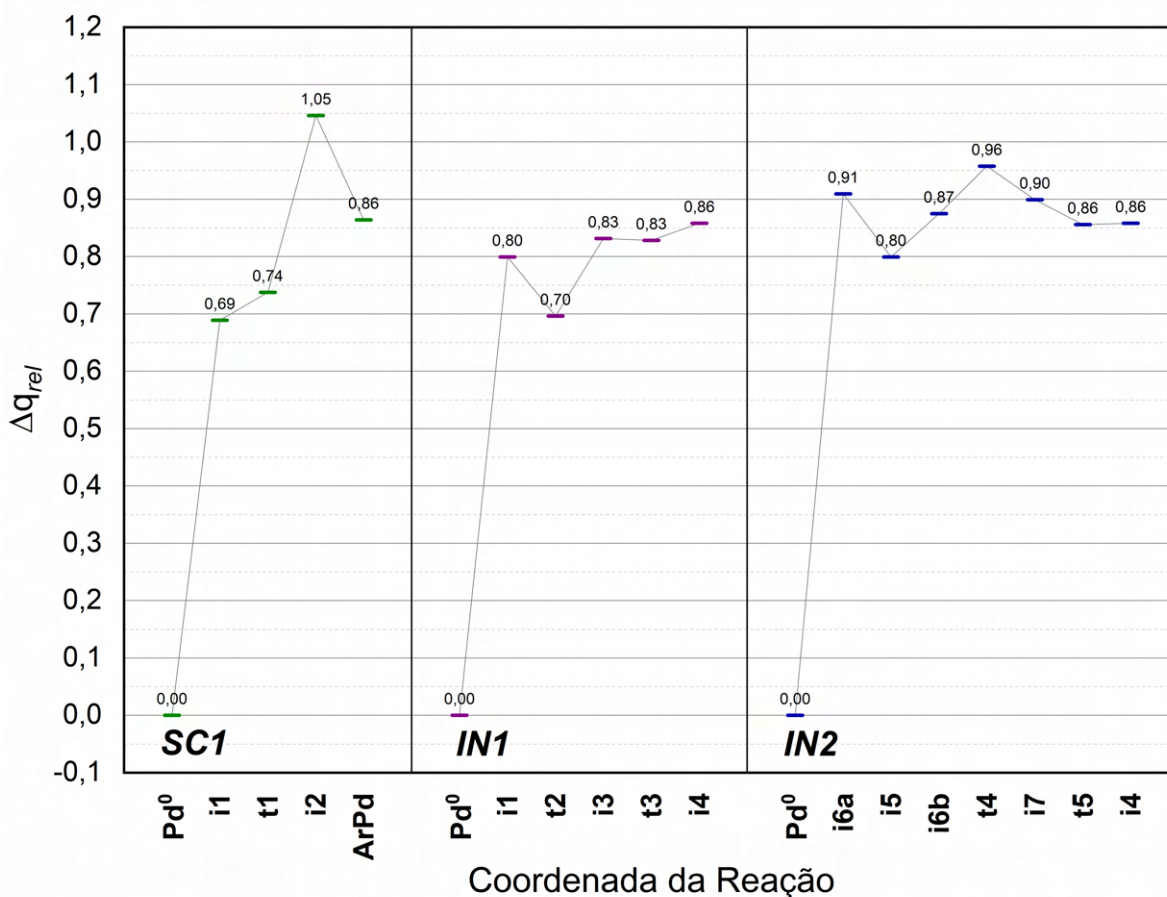
É importante observar que as geometrias otimizadas para os complexos **i5** e **i6a** apresentam um alongamento da ligação entre N1 e N2, além da diminuição do ângulo C1N1N2, indicando uma mudança de hibridização dos nitrogênios diazo, de *sp* para *sp*², após a coordenação do complexo metálico, em concordância com a hipótese de formação de diazenidos de paládio. Essa mudança chama a atenção para uma possível oxidação formal do centro metálico logo na etapa de coordenação.

Buscando compreender melhor as diferenças nas geometrias e energias livres calculadas para os complexos **i1**, **i5** e **i6a**; a natureza das interações entre o complexo de paládio zerovalente e o cátion benzenodiazônio foram avaliadas em termos de análise de população natural eletrônica (NPA) e de frequências vibracionais harmônicas (ω), **Gráficos 9 e 10**.

A análise NPA para o átomo de paládio indica que durante etapa de coordenação com o eletrófilo, o metal desenvolve uma carga positiva de +0,91 e +0,80, para **i6a** e **i5**, respectivamente. Estes valores de carga indicam um efluxo de elétrons do centro metálico para o cátion arildiazônio. As

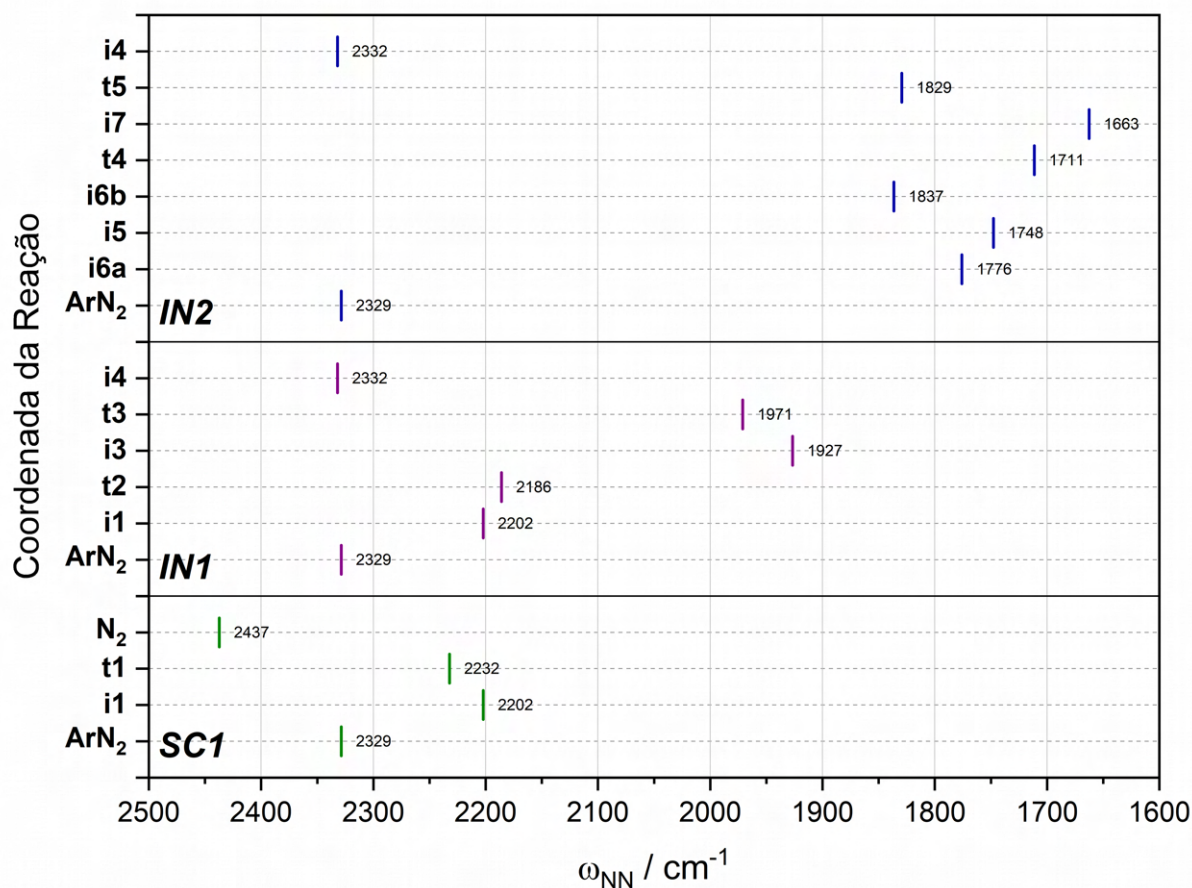
cargas dos átomos nos solventes coordenados ao centro metálico não sofrem variação significativa, indicando que os elétrons devem ser transferidos exclusivamente do centro metálico (**Figura 11, i5/i6a**). Além disso, a variação de carga após esta etapa, independente da sequência, não é significativa. Esses dados sugerem que a oxidação do centro metálico ocorre formalmente na coordenação do cátion benzenodiazônio com a espécie de paládio(0). É interessante salientar que este resultado se distingue dos mecanismos mais aceitos para haletos e pseudo-haletos de arila, onde a oxidação do metal e a formação da ligação Pd–C ocorrem na mesma etapa.

Gráfico 9. Variação de cargas naturais para o átomo de Pd para os três mecanismos iônicos considerados (MeOH, 298,15 K, M06L/6-31G(d,p)).



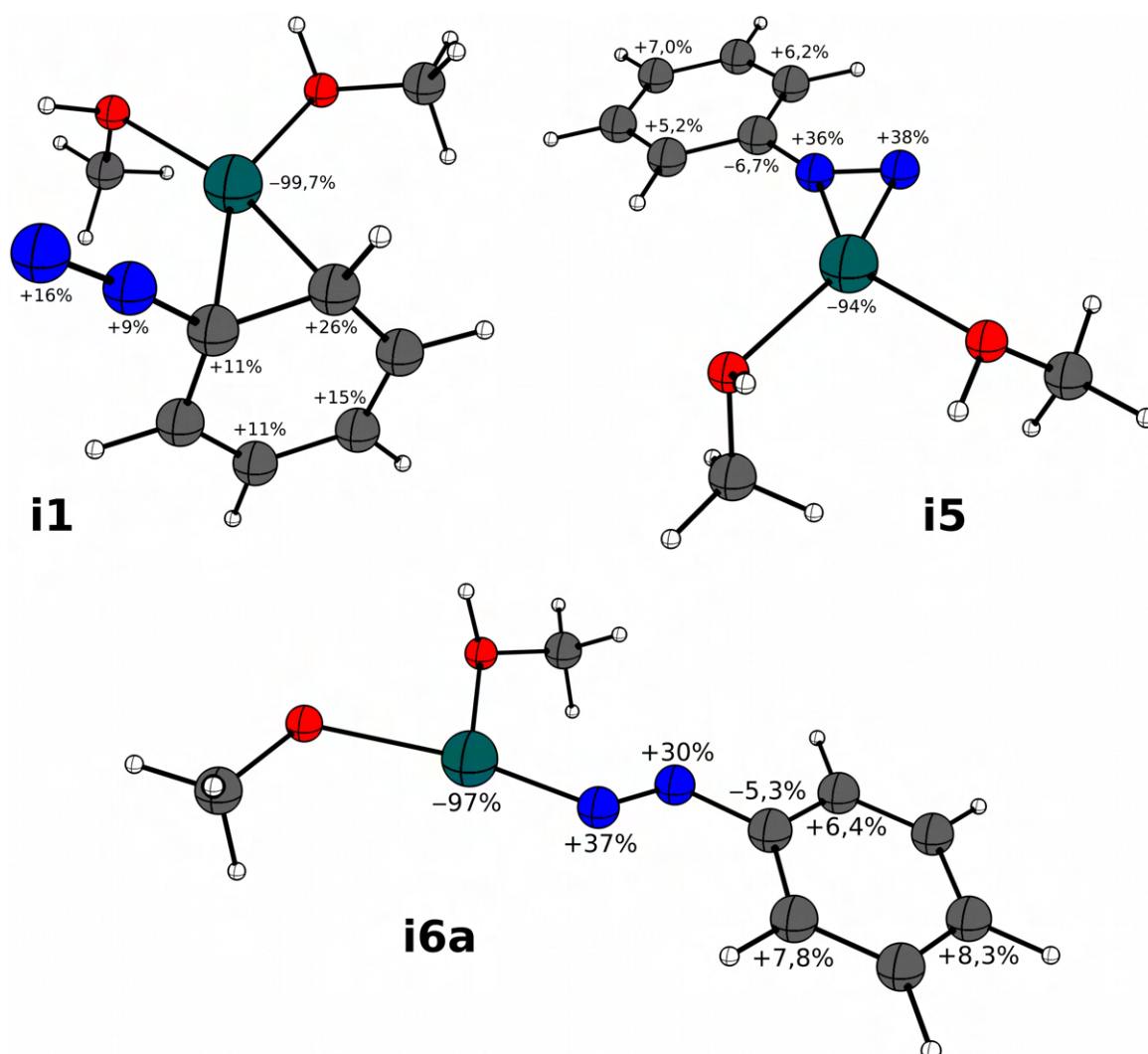
Do ponto de vista do eletrófilo nessa etapa, o influxo eletrônico é observado no grupo diazo, que sofre redução para diazenido. A análise de frequências evidencia esta transformação com o deslocamento da frequência majoritariamente associada ao estiramento NN no cátion benzenodiazônio (2329 cm^{-1}) para 1748 cm^{-1} (**i5**) e 1776 cm^{-1} (**i6a**), respectivamente. Estes dados evidenciam o caráter de dupla ligação do grupo diazenido. As distâncias de ligação NN também sofrem alongamento em ambos os casos: 112 ppm para 121 ppm (**i5**) e 120 ppm (**i6a**), respectivamente.

Gráfico 10. Variação de frequências harmônicas calculadas para o estiramento NN através do cálculo de frequências em MeOH, a 298,15 K, em nível de teoria M06L/6-31G(d,p).



No caso do complexo **i1**, o efluxo eletrônico do centro metálico para o cátion também é observado durante a coordenação (o átomo de paládio desenvolve uma carga positiva de +0,8), indicando que o metal também deve sofrer oxidação durante a etapa de coordenação. No entanto, desta vez, o influxo eletrônico não ocorre especificamente no grupo diazo, que mantém seu caráter de ligação tripla ($\omega(\text{NN}_{i1}) = 2202 \text{ cm}^{-1}$, $d_{\text{NN}} = 113 \text{ ppm}$), mas sim, é distribuído pelo cátion como um todo (**Figura 11**).

Figura 11. Variações de densidade de carga mais significativas (>5%). As variações foram expressas em porcentagens relativas às cargas obtidas para as espécies separadas (cátion benzenodiazônio e dimetanolpaládio(0), anteriormente à coordenação). MeOH, 298,15 K, M06L/6-31G(d,p).



Em conjunto, os dados sugerem que a formação dos diazenidos **i5/i6a** é termodinamicamente favorável em relação à **i1** pois a natureza da interação em **i5/i6a** configura ligação covalente Pd–N, enquanto em **i1** configura coordenação π . Os presentes resultados computacionais revelam os complexos **i5/i6a** como os produtos preferenciais da etapa de coordenação do cátion arildiazônio ao complexo de paládio(0). A observação experimental dos diazenidos de paládio corrobora estes resultados, e é possível entender os complexos **i5/i6a** como produtos de oxidação de Pd(0) para Pd(II) nesta etapa.

Etapas de Formação do Arilpaládio

A migração do grupo fenila para o paládio(II) ocasiona a quebra da ligação C–N e formação do então produto de adição oxidativa, aril(dinitrogênio)paládio(II) **i4**.

O perfil energético (**Esquema 7**) indica que a formação de **i4**, seja a partir de **i1**, **i5** ou **i6a**, também é fortemente exergônica, independentemente do mecanismo avaliado.

Partindo de **i1**, um mecanismo de substituição nucleofílica *ipso* (**SC1**) apresenta uma barreira energética considerável (**t1**, 7,5 kcal mol⁻¹) em relação às barreiras observadas para as outras sequências. Desta forma, um mecanismo de substituição nucleofílica é cineticamente desfavorecido em relação aos outros mecanismos considerados.

O complexo **i1** também pode fornecer o diazenido vicinal **i3** através do estado de transição **t2**, via uma etapa praticamente sem barreira (**IN1**). Este mecanismo, como proposto por Dang e col. (**Esquema 3-I**) e análogo ao mecanismo de adição oxidativa para haletos de arila, é o mais favorecido cineticamente em relação aos outros mecanismos avaliados, apresentando uma pequena barreira (**t3**, 0,9 kcal mol⁻¹) para a

formação de **i4**. Mesmo menos favorecido termodinamicamente, este mecanismo não deve ser descartado, apesar das evidências experimentais indicarem a formação de *trans*-diazenidos.

Alternativamente, os diazenidos **i5/i6a** podem levar ao isômero *cis*-diazenido **i6b** (**IN2**). Apesar desta etapa de isomerização não ter sido profundamente explorada neste trabalho, esta isomerização é factível através de um estado de transição envolvendo um cátion arênio tipo-Wheland, unido ao caráter catiônico do centro metálico (vide **Esquema 7**). A barreira de energia livre associada à coordenação do anel aromático ao paládio(II) catiônico é de 4,3 kcal mol⁻¹ (**t4**) para a formação do complexo **i7**, mecanisticamente análogo a **i3**, mas desta vez com N₂ (externo) ligado ao paládio. A formação do produto **i4** a partir de **i7** exige uma barreira de apenas 2,2 kcal mol⁻¹ (**t5**), valor semelhante ao relatado nos estudos para a etapa de adição oxidativa relatados por Menezes da Silva e colaboradores para um sistema análogo (**Esquema 3-II**; 2,0 kcal mol⁻¹).[22]

Eliminação de Dinitrogênio

Experimentalmente, é observado que nas reações de Heck-Matsuda, dinitrogênio é liberado apenas na presença do substrato insaturado. Essa observação foi avaliada com alguns experimentos controle (**Tabela 12**). As fontes de paládio avaliadas indicaram que esta observação independe do contraíon no paládio. Quando confrontados com os resultados computacionais apresentados no presente trabalho, relativos à formação e estabilidade do produto de adição oxidativa **i4**, as seguintes considerações podem ser pontuadas:

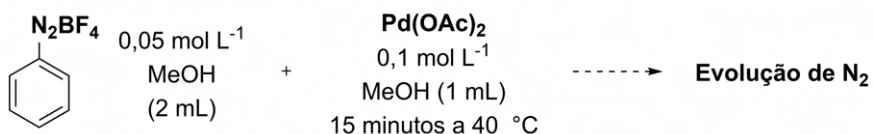
i. Diferentemente do que é comumente argumentado para estas reações, a liberação de dinitrogênio (e suas implicações entrópicas) não é a força motriz da paladação de sais de arildiazônio. De fato, o gás sequer é deslocado na ausência de um ligante de troca (no caso das reações de Heck-Matsuda, o substrato insaturado). A força motriz para esta reação se deve, mais plausivelmente, às etapas fortemente exergônicas (atuando como poços termodinâmicos) para a formação de **i5/i6a** (a considerar o mecanismo respaldado experimentalmente) e de **i4**, separadas por rearranjos internos com baixas energias de ativação.

ii. Pelo mesmo raciocínio, a liberação de dinitrogênio não é o motivo pela qual a formação de **i4** é irreversível, mas sim, pela forte exergonicidade para a inserção do paládio(II) na ligação C–N.

iii. A ausência de liberação de dinitrogênio na ausência de um ligante de troca apropriado enfraquece a hipótese do mecanismo de substituição nucleofílica *ipso*. No entanto, sais com diferentes densidades eletrônicas devem ser avaliados para o fortalecimento desta conclusão.

iv. Para as reações de Heck-Matsuda, os resultados apresentados não permitem afirmar se a etapa de inserção migratória do substrato insaturado ocorre nos diazenidos de paládio(II) **i5/i6a** (uma vez que o paládio já se encontra oxidado à Pd(II)) ou em **i4**.

Tabela 12. Experimentos controle para liberação de N₂ (4-R = H).



Entrada	Variações	Evolução de N ₂
1	Nenhuma	Ausente
2	Pd(O ^F Ac) ₂ ao invés de Pd(OAc) ₂	Ausente
3	Pd ₂ (dba) ₃ ao invés de Pd(OAc) ₂	Ausente
4	Adição de álcool cinâmico	Intensa

A Hipótese Radicalar

Uma das evidências da possibilidade de rotas radicalares na etapa de adição oxidativa nas reações de Heck-Matsuda é a presença de biarilas junto ao produto destas reações, oriundas do homoacoplamento do sal de arildiazônio. Apesar destes produtos, na maioria das vezes, serem detectados na forma de traços, esta evidência experimental permite a investigação de algumas rotas radicalares baseadas no modelo reacional apresentado.[14]

A primeira etapa avaliada envolve a transferência de um elétron do complexo de paládio zerovalente para o cátion arildiazônio, em um mecanismo de esfera externa. Apesar de exergônico para a formação do par $\mathbf{i8} + \text{Pd}^{\text{I}}$, a formação de Pd(I) a partir de Pd(0) é endergônica e exige 84,2 kcal mol⁻¹. A combinação do par para um mecanismo de esfera interna é favorável, porém levaria a formação do diazenido tripleto, $\mathbf{i6}^*$, encaminhando a espécie para o mecanismo polar com a formação do complexo de camada fechada, $\mathbf{i6}$. Por outro lado, a perda de dinitrogênio a partir de $\mathbf{i8}$ permite a formação exergônica do radical arila $\mathbf{i9}$, que deve ser responsável pela formação de traços de biarilas nestas reações. Porém, novamente, a combinação do par $\mathbf{i9} + \text{Pd}^{\text{I}}$ leva para um mecanismo de esfera interna, desviando a rota radicalar invariavelmente para o mecanismo polar, com a formação de $\mathbf{i2}$, sendo este o ponto de mais baixa energia no perfil energético do **Esquema 7**.

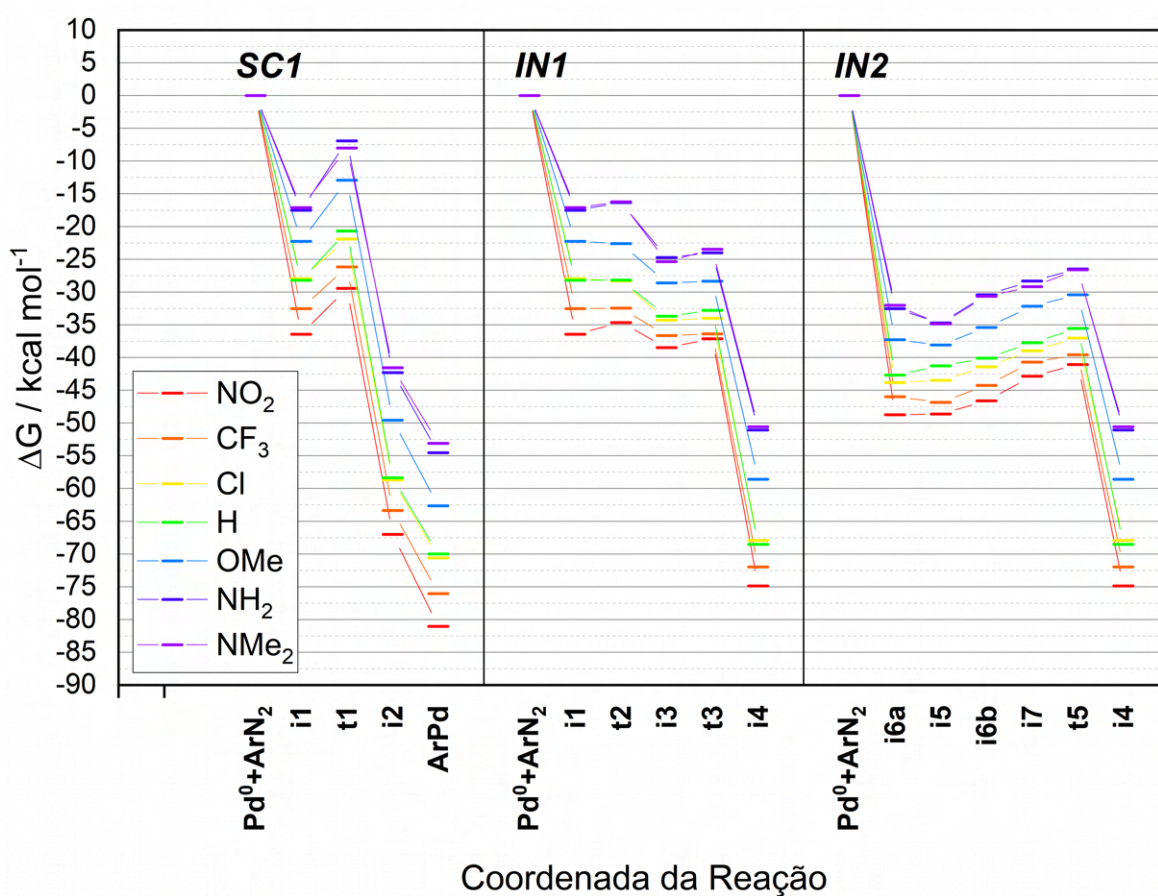
4.2 Efeito do Substrato

A eletrônica do substrato foi avaliada de acordo com a seção MÉTODOS. Os **Gráficos 13, 14 e 15** apresentam os perfis de

energia livre para as coordenadas de reação de mecanismos polares e para cada cátion eletronicamente distinto, as variações de carga no átomo de paládio (NPA) e a variação de frequências para o estiramento NN, respectivamente.

Em geral, os perfis energéticos não fornecem inversões de tendências entre os mecanismos considerados. Independente da eletrônica do cátion arildiazônio, e comparando a mesma eletrônica, a etapa de coordenação para o mecanismo **IN2** é sempre mais exergônica que **SC1** e **IN1**.

Gráfico 13. Perfil de energia livre (ΔG em kcal mol⁻¹) para as sequências reacionais polares em função da eletrônica do cátion arildiazônio. MeOH, 298,15 K, M06L/6-31G(d,p).



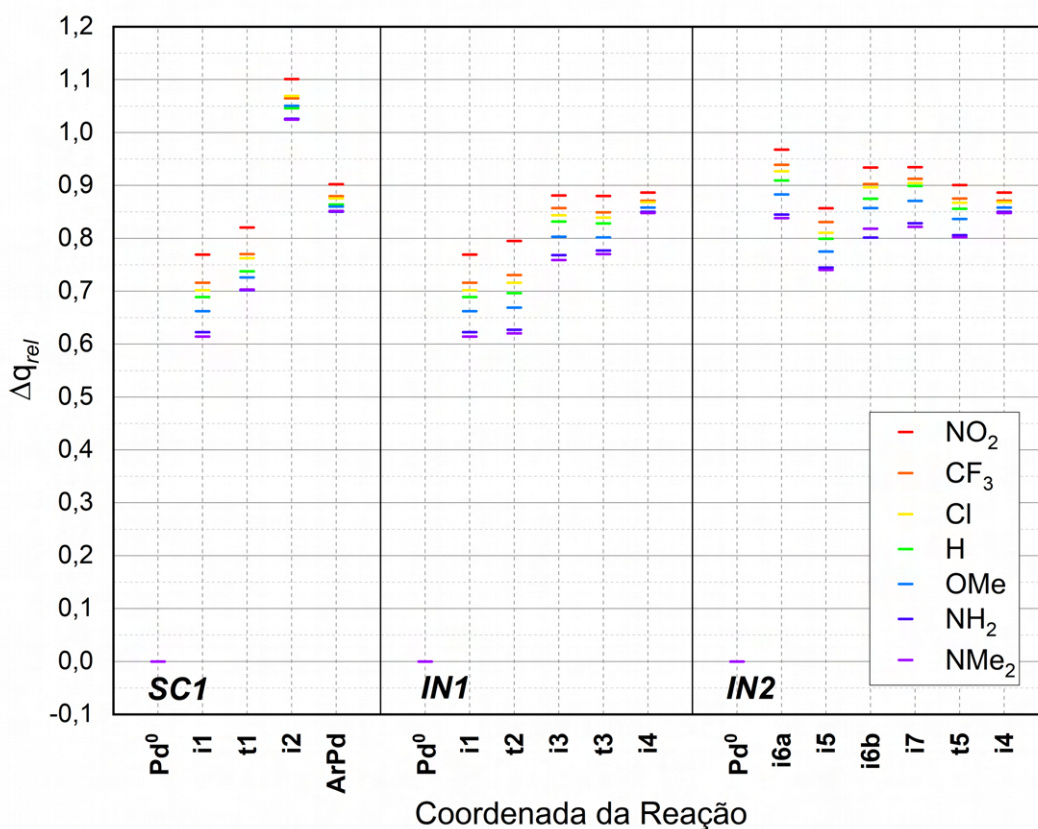
No entanto, considerando um mesmo mecanismo, foi observado que a etapa de coordenação oxidativa é mais exergônica quanto mais elétron- π deficiente o cátion

arildiazônio. Para cátions elétron- π excedentes, o diazenido **i5** se torna mais termodinamicamente favorável que **i6** pelo aumento da população eletrônica em N1, estabilizável pelo paládio(II) catiônico.

Estes dados são condizentes com a natureza oxidativa da etapa de coordenação proposta neste trabalho, pois quanto mais elétron-deficiente o cátion arildiazônio, maior a estabilização do influxo eletrônico advindo do complexo de Pd(0).

Em relação à variação de densidade eletrônica no centro metálico, os calculos NPA indicam que as conclusões racionalizadas para o cátion benzenodiazônio também se aplicam, independente da eletrônica do cátion. Desta forma, a oxidação do metal deve ocorrer na etapa de coordenação independente da eletrônica do eletrófilo (**Gráfico 14**).

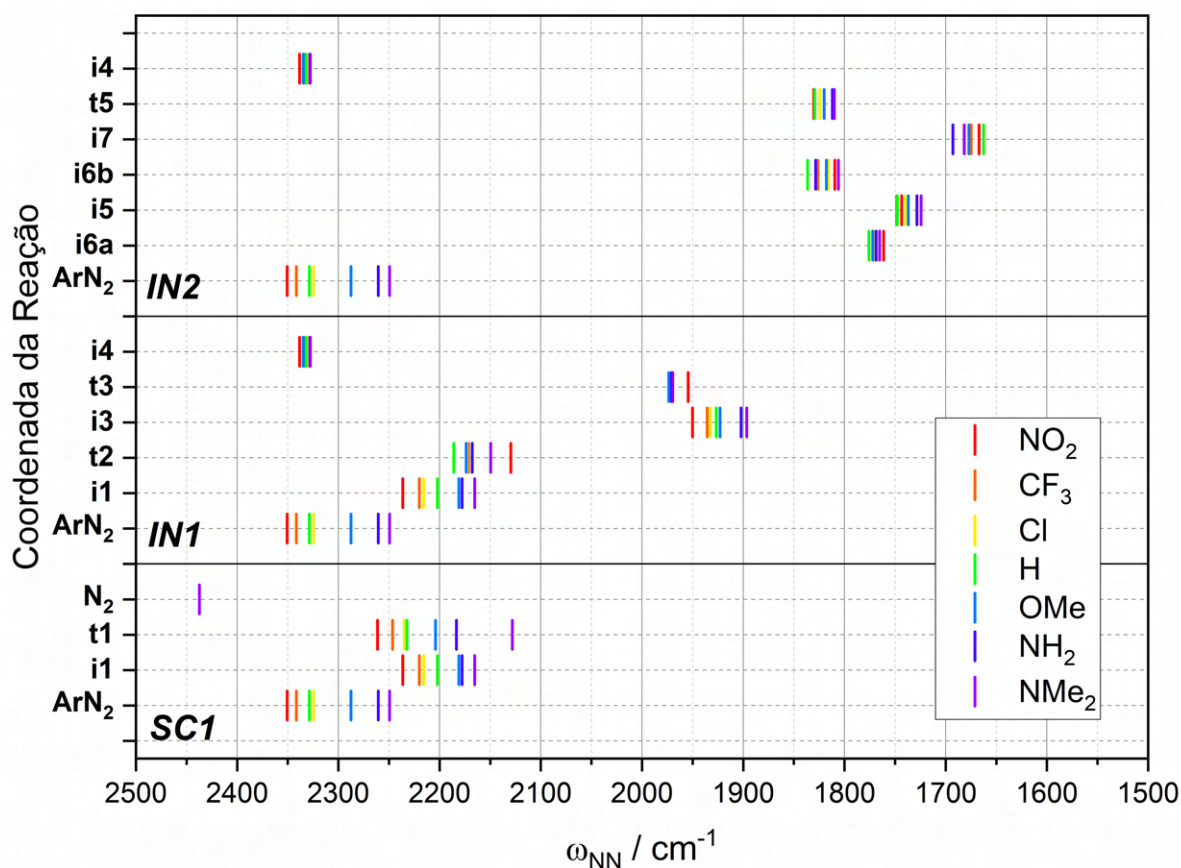
Gráfico 14. Variação de cargas naturais para o átomo de Pd em função da eletrônica do cátion arildiazônio. MeOH, 298,15 K, M06L/6-31G(d,p).



Adicionalmente, a variação de carga no metal é maior quanto mais elétron- π deficiente o anel aromático. Esta observação também pode ser explicada pela capacidade de estabilização do influxo eletrônico partindo do metal na etapa de coordenação, independente do mecanismo que se segue.

A análise de frequências também apresentou conclusões similares ao cátion benzenodiazônio em relação à formação de diazenidos de paládio(II) para o mecanismo **IN2** (**Gráfico 15**). No entanto, a eletrônica do substrato não afetou profundamente as frequências associadas ao grupo NN, seja com grupos fortemente doadores ou retiradores de densidade eletrônica no anel aromático.

Gráfico 15. Variação de frequências calculadas para o estiramento NN em função da eletrônica do cátion arildiazônio. MeOH, 298,15 K, M06L/6-31G(d,p).

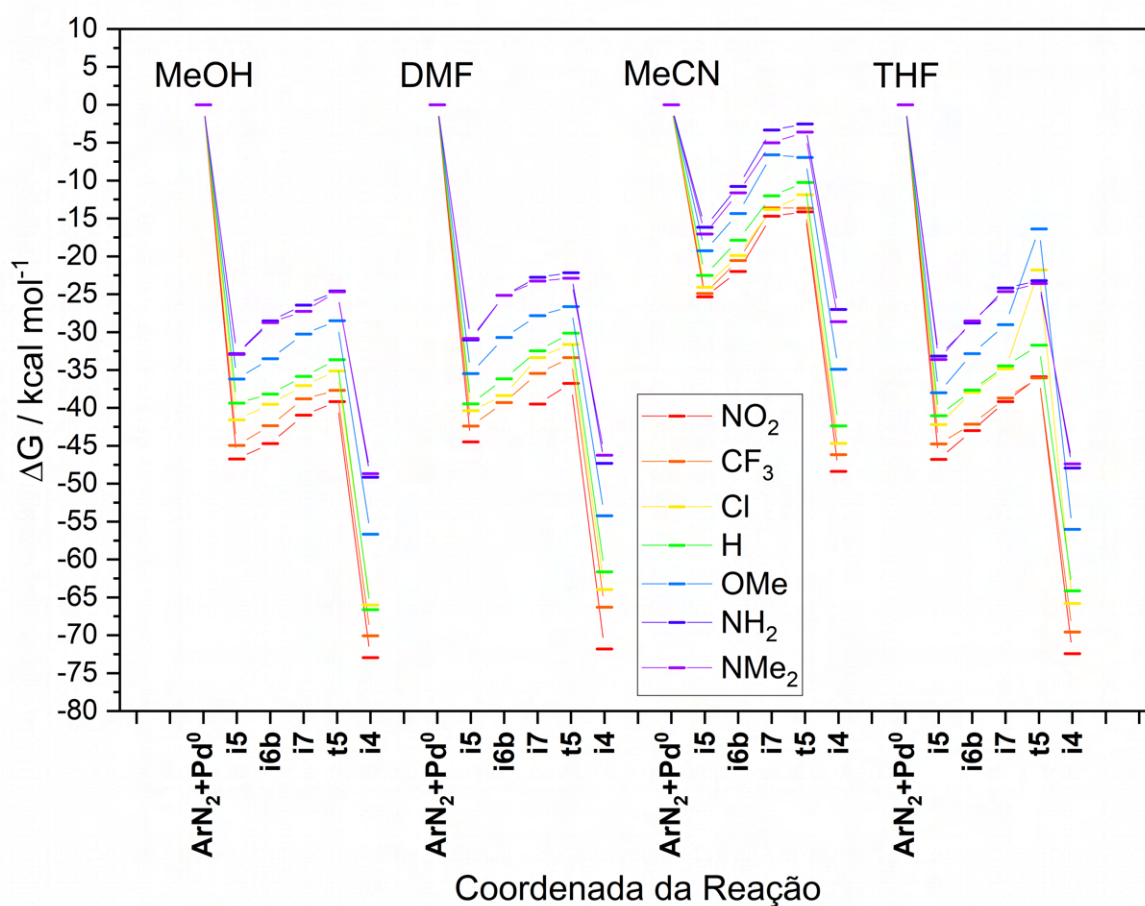


4.3 Efeito do Solvente

Além do metanol, três outros solventes são comumente utilizados em reações de Heck-Matsuda: *N,N*-dimetilformamida, acetonitrila e tetraidrofurano.

Os perfis de energia livre, análises de carga e frequência estão descritos nos **Gráficos 16-18**, respectivamente. Neste estudo, os cálculos foram focados no mecanismo **IN2**, pois ele se mostrou o mais energeticamente favorável dentre as propostas avaliadas.

Gráfico 16. Perfil de energia livre (ΔG em kcal mol⁻¹) para o mecanismo **IN2** em função do solvente coordenado e da eletrônica do cátion arildiazônio. MeOH, 298,15 K, M06L/6-31G(d,p).



As energias relativas para as duas etapas chave propostas para o mecanismo de adição oxidativa **IN2**, a coordenação oxidativa e a inserção de Pd(II) na ligação C–N1 são similares para todos os solventes avaliados, indicando que a solvatação pouco afeta a termodinâmica deste mecanismo (ignorado o efeito do contraíon do sal de arildiazônio). A exceção observada foi o caso do solvente acetonitrila.

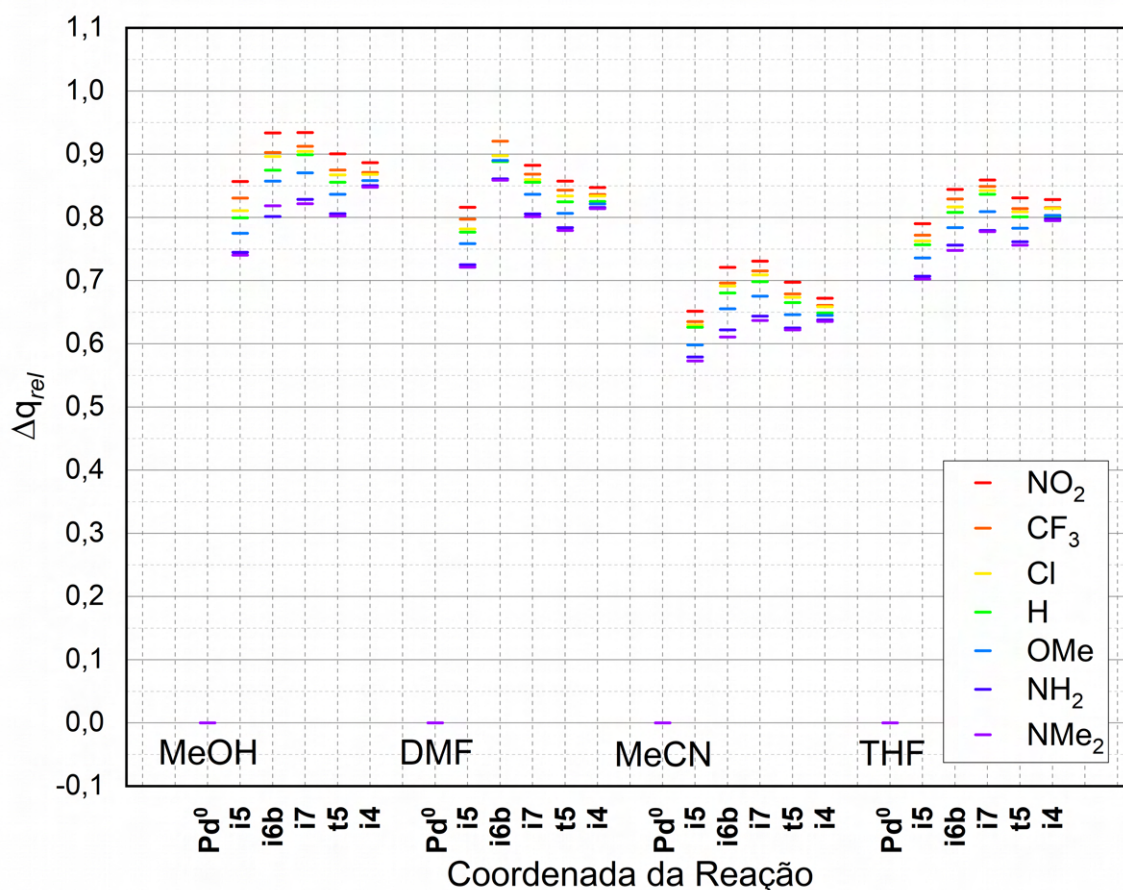
É importante destacar que, em todos os casos, a etapa de complexação ocasiona oxidação no metal e fornece o diazenido **i5**, em um processo fortemente exergônico, sendo favorecidos os cátions arildiazônio eletronicamente deficientes.

Entretanto, a influência do solvente acetonitrila é nítida nos valores de energia livre para os intermediários e estados de transição (**Gráfico 16**). O comportamento distinto da acetonitrila pode ser uma consequência do caráter eletrônico díspar do complexo Pd⁰(MeCN)₂. A acetonitrila é o único solvente avaliado que, como ligante coordenado, possui característica π -aceptora, permitindo retrodoação $\pi_{\text{Pd-L}}$. Ou seja, o metal transfere parte da densidade eletrônica presente no paládio zerovalente aos orbitais π^*_{MeCN} , reduzindo sua tendência em ser oxidado pelo eletrófilo. Esse efeito pode ser observado na carga absoluta do centro metálico previamente à etapa de complexação. Enquanto os outros solventes aumentam a carga no paládio(0) em -0,2, a acetonitrila proporciona apenas metade desse valor, diminuindo o Δq_{rel} na etapa de coordenação em relação aos outros solventes (**Gráfico 17**, MeCN).

Consequentemente, esse déficit de transferência de carga ocasiona um ΔG de coordenação menor. Essa observação não muda a conclusão de que a oxidação do metal deve ocorrer na coordenação, visto que os valores de $\Delta \Delta q$ entre os complexos após a formação dos diazenidos de paládio(II) são pequenos. Além disso, os valores de barreira de reação correspondentes à formação de **i5** e **i4** são semelhantes aos calculados para outros

solventes (cerca de +10 e -50 kcal mol⁻¹, respectivamente, **Gráfico 16**).

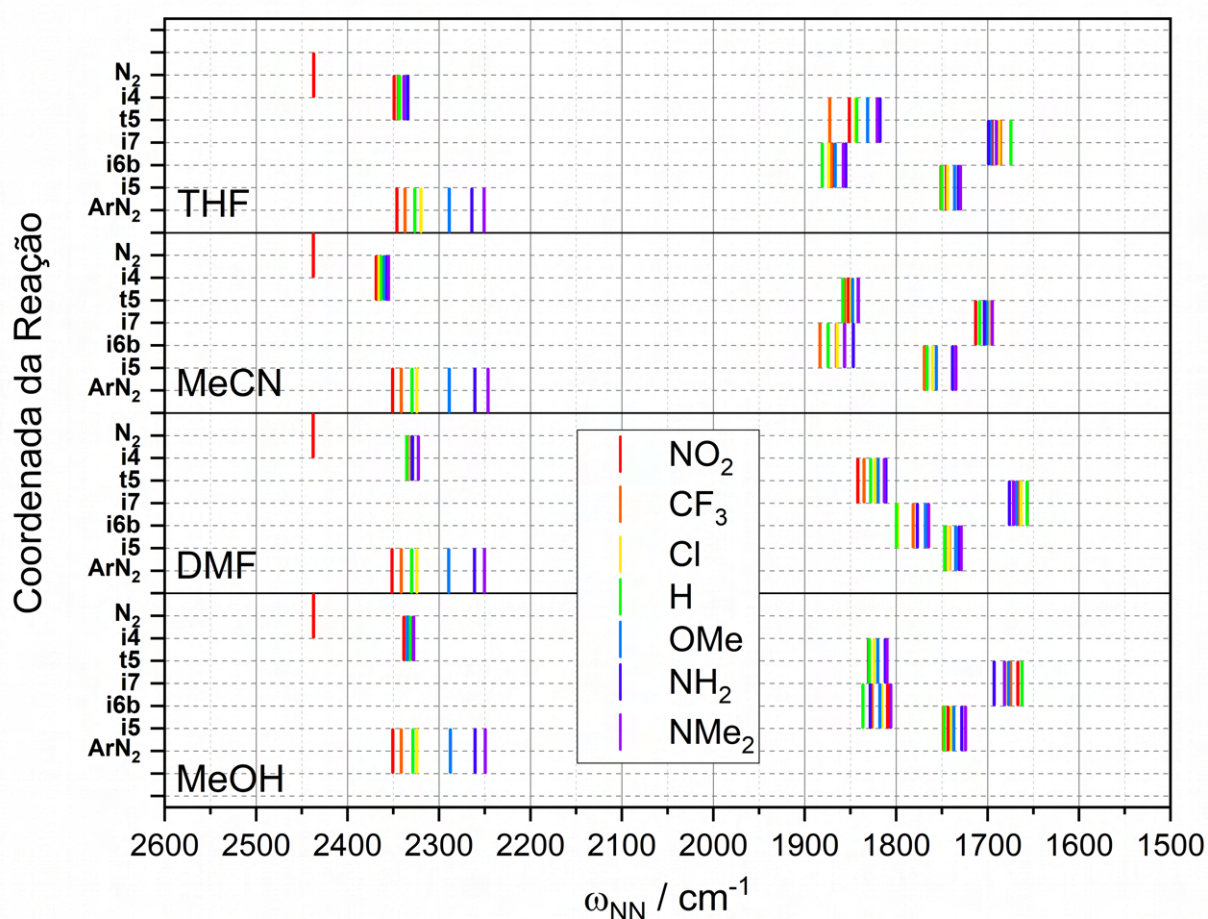
Gráfico 17. Variação de cargas naturais para o átomo de Pd (mecanismo **IN2**) em função do solvente e da eletrônica do cátion arildiazônio. 298,15 K, M06L/6-31G(d,p).



Em conjunto, as duas etapas somam cerca de 25 kcal mol⁻¹ menos exergônica em acetonitrila devido a menor liberação de energia livre durante a coordenação neste solvente. Esse efeito pode ser extrapolado quando ligantes piridina *N,N*-bidentados são empregados, visto que eles são passíveis de retrodoação Pd-L ainda mais significativa que a observada para acetonitrila. Portanto, um ligante piridina *N,N*-bidentado propicia uma transferência de carga menor do metal ao eletrófilo, de certa forma, “mascarando” a oxidação do paládio

na etapa de coordenação. Estes dados ajudam entender a ausência desta conclusão em outros sistemas catalíticos, na presença de ligantes piridina *N,N*-bidentados.[21,22]

Gráfico 18. Variação de frequências calculadas para o estiramento NN (mecanismo **IN2**) em função do solvente e da eletrônica do cátion arildiazônio. 298,15 K, M06L/6-31G(d,p).

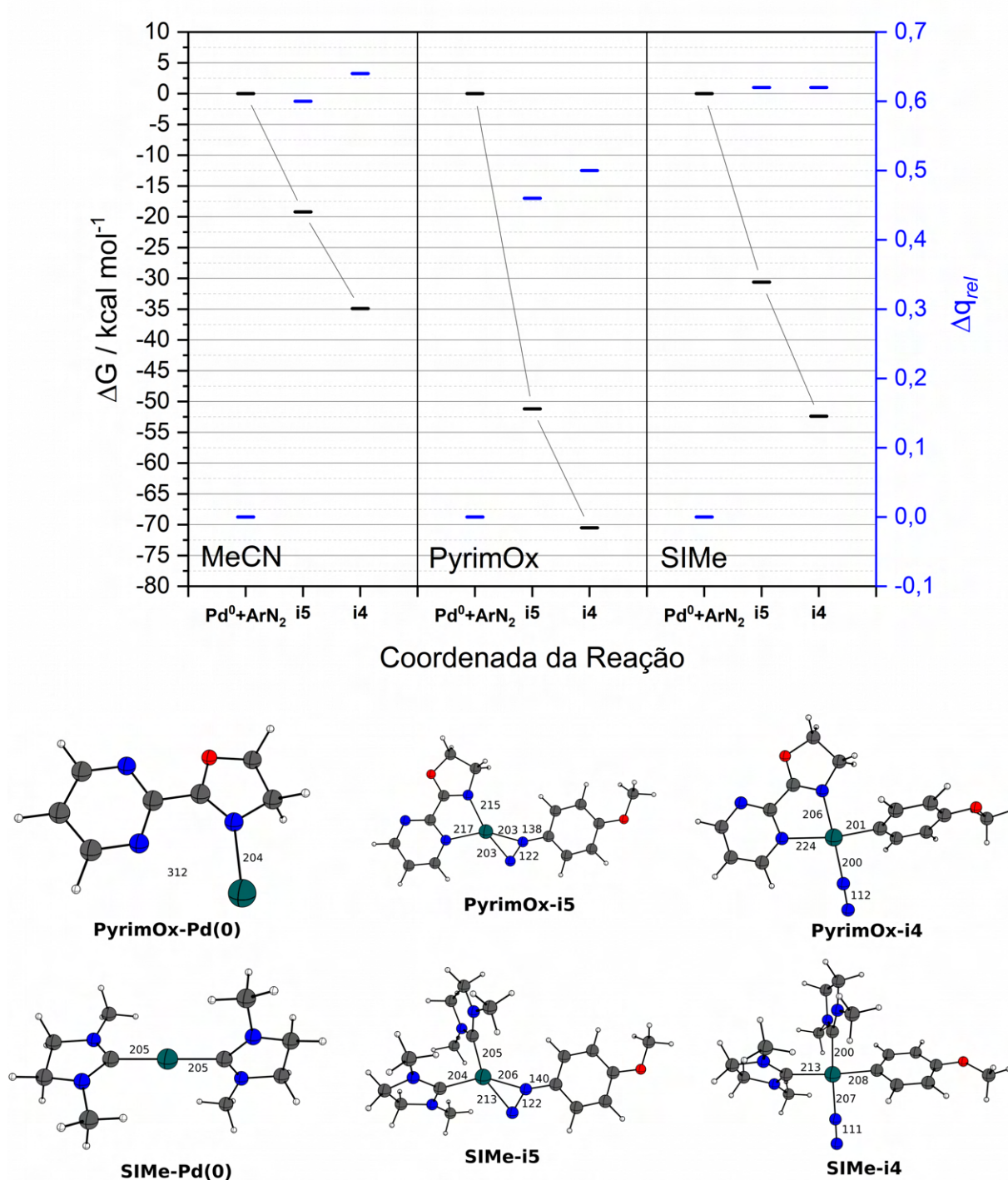


4.4 Efeito do Ligante no Metal

Para os dois ligantes selecionados (**Esquema 5**), foram avaliados apenas a exergonicidade para a formação dos produtos ao final de cada etapa proposta para o mecanismo **IN2** (i5 e i4, **Gráfico 19**), no intuito de testar a hipótese de que a

densidade de carga no paládio zerovalente é capaz de modular a exergonicidade da etapa de coordenação oxidativa.

Gráfico 19. Perfil exergônico (ΔG em kcal mol⁻¹), variação de cargas naturais para o átomo de Pd para ligantes selecionados e geometrias de equilíbrio para os complexos **i4** e **i5**. MeCN, 298,15 K, M06L/6-31G(d,p). Distâncias em picômetros (pm).



Quando avaliado considerando o efeito do solvente acetonitrila, o ligante Pym0x (retirador de densidade eletrônica) apresentou uma descoordenação do grupo pirimidina, de modo que a carga positiva no metal diminuiu consideravelmente. Em outras palavras, o complexo de paládio(0) apresentou uma densidade eletrônica maior do que a prevista e o efeito esperado de diminuição da exergonicidade durante a etapa de coordenação oxidativa (formação de **i5**) (observado para a acetonitrila) não foi observado. No entanto, a variação de carga no metal, na presença deste ligante foi inferior ao observado para a acetonitrila, uma vez que o grupo pirimidina se coordena após esta etapa, retirando densidade eletrônica do centro metálico.

O ligante carbeno (SIME, doador de densidade eletrônica) também não causou um aumento na liberação de energia livre em relação aos ligantes coordenados como conjecturado. Neste caso, é possível que a retrodoação $\pi_{\text{Pd-L}}$ module a eletrônica deste complexo em uma extensão maior do que a esperada.

5 CONCLUSÕES

No presente estudo computacional foram obtidos parâmetros estruturais, eletrônicos, vibracionais e energéticos de vários intermediários e estados de transição da reação de adição oxidativa de paládio(0) em cátions arildiazônio. Especificamente, sete eletrônicas distintas foram avaliadas para o cátion arildiazônio. Além disso, a reação foi modelada para quatro solventes diferentes, sendo eles os mais utilizados experimentalmente para esta transformação; e dois ligantes representativos.

A análise dos perfis energéticos permitiu a comparação entre os dois mecanismos propostos anteriormente na literatura. O mecanismo proposto por Dang e colaboradores foi baseado no mecanismo clássico da adição oxidativa para haletos de arila. Os cálculos para este mecanismo forneceram barreiras de reação pequenas, sendo ele favorecido em termos cinéticos. No entanto, a proposta de Menezes da Silva e colaboradores é mais consistente com as observações experimentais, que indicam a formação de diazenidos de paládio(II) como intermediários lábeis. Além disso, a segunda proposta é termodinamicamente favorecida, visto que a formação de diazenidos de paládio(II) é fortemente exergônica.

Os resultados obtidos neste trabalho, para mecanismos polares, indicam que a coordenação, e não as etapas posteriores, promove a oxidação formal do centro metálico. Os cálculos de variação de cargas naturais (NPA) fundamentam a oxidação do paládio nesta etapa. A diminuição das frequências dos estiramentos NN nas análises de frequências, indicam um caráter de dupla ligação quando o complexo de paládio se coordena com o grupo diazo. Não foram observadas variações significativas de carga no centro metálico após essa etapa.

Considerando os dados em conjunto, teóricos e experimentais, o presente trabalho fundamenta um novo mecanismo para a adição oxidativa (**IN2**), que envolve duas etapas distintas:

i. Coordenação oxidativa, na qual a oxidação do paládio zerovalente ocorre formalmente, fornecendo complexos diazenido de paládio(II) catiônico lábeis como produtos (**i5/i6a**). Esta etapa, isoladamente, não configura uma adição oxidativa formal, pois não compreende a inserção do Pd na ligação C–N.

ii. Inserção do Pd na ligação C–N do complexo diazenido **i7**, com a formação da ligação Pd–C, fornecendo o complexo de aril(dinitrogênio)paládio(II) catiônico, **i4**, produto formal da adição oxidativa.

A segunda etapa exige um equilíbrio *cis-trans* entre os diazenidos de paládio(II) seguido da coordenação do metal no sistema π -aril, alcançando **i7**. As barreiras de reação envolvidas a partir dos *cis*-diazenidos são pronunciadamente pequenas.

A eletrônica do cátion arildiazônio não sugeriu modificações significativas nas coordenadas de reação, porém evidenciou que a adição oxidativa é mais exergônica com o aumento da deficiência eletrônica do sal de arildiazônio. A eletrônica do solvente coordenado indicou que ligantes que retiram densidade eletrônica do centro metálico devem ocasionar uma menor liberação de energia livre de coordenação, tornando a adição oxidativa menos exergônica do que em outros ligantes com caráter mais doador. No entanto, os ligantes selecionados em fase gasosa para avaliar este efeito apresentaram comportamentos mais complexos do que o previsto. O ligante Pylim0x não forneceu uma etapa de coordenação menos exergônica que a acetonitrila e o ligante carbeno não forneceu um complexo de paládio mais nucleofílico.

CAPÍTULO II.

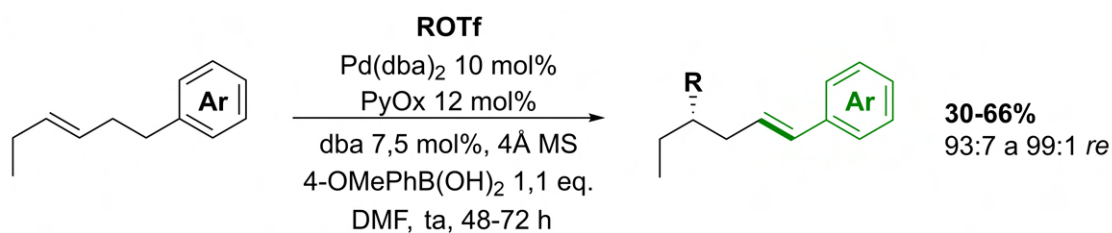
OXIRREDUÇÃO TRANSMITIDA NAS REAÇÕES DE HECK-MATSUDA EM ÉTERES INSATURADOS

1 INTRODUÇÃO

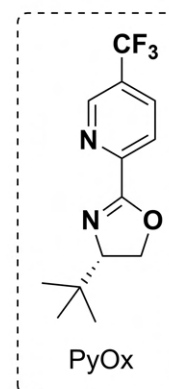
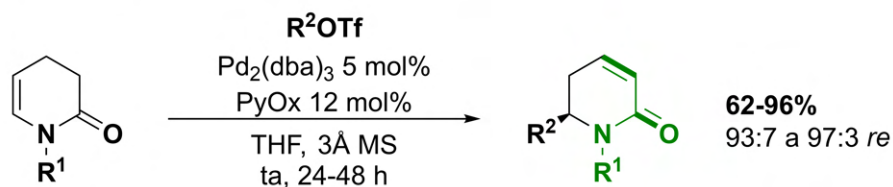
A funcionalização distal em síntese orgânica é uma estratégia eficaz para a interconversão tandem operando em funções orgânicas remotas entre si no esqueleto molecular, fornecendo mais de uma transformação estrutural em uma única etapa sintética.

Esquema 20. Exemplos de funcionalização distal utilizando o fenômeno de transmissão.

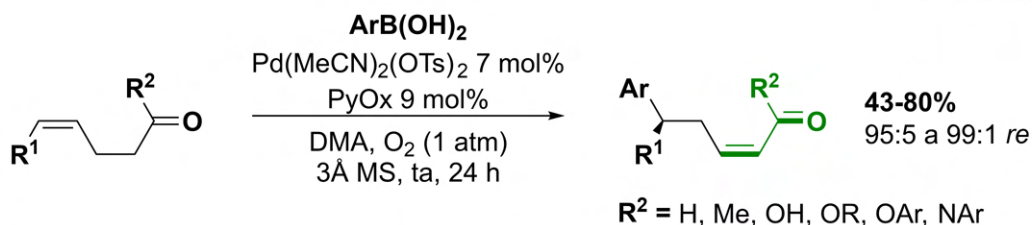
I. Síntese de estirenos



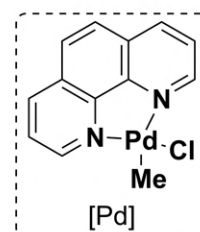
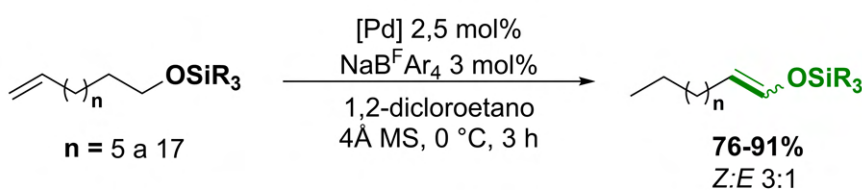
II. Síntese de lactamas α,β -insaturadas



III. Síntese de carbonilados α,β -insaturados



IV. Síntese de sililenoléteres



No contexto das reações catalisadas por paládio, o fenômeno de transmissão do hidreto de paládio(II) pela cadeia insaturada (após a inserção migratória) é amplamente utilizado como estratégia para dupla funcionalização de substratos insaturados. O **Esquema 20** ilustra exemplos representativos desta estratégia.[29-32]

1.1 Oxirredução Transmitida nas Reações de Heck

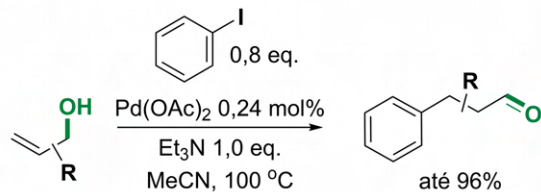
A aplicação sintética mais explorada da estratégia de transmissão nas reações de Heck é a oxirredução distal, quando álcoois insaturados são utilizados como substratos. Neste cenário, o hidreto de paládio(II) transmitido leva à oxidação do álcool, fornecendo o aldeído ou cetona correspondentes.[33]

Apesar de inicialmente descrito por Heck, em 1976 (**Esquema 21-I**),[34,35] esta estratégia só foi resgatada na última década, ganhando destaque crescente com os trabalhos de Sigman e col., entre outros (**Esquema 21-II**).[36-39] Além disso, o grupo do Prof. Correia tem contribuído extensivamente na arilação assimétrica de diversos álcoois insaturados via reação de Heck-Matsuda, utilizando a estratégia de oxirredução transmitida para acessar diversos produtos arilcarbonílicos enantioenriquecidos (**Esquema 21-III**).[40-44]

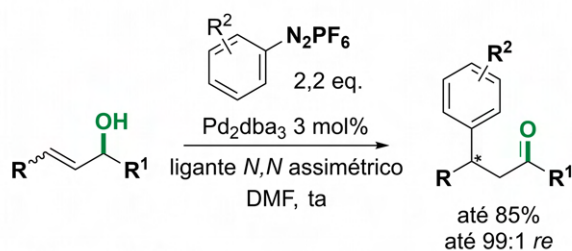
O mecanismo aceito para a oxirredução envolve a transmissão do hidreto de paládio(II) culminando na paladação do carbono carbinólico. Uma desidratação putativa do álcool no meio promove a eliminação de paládio(0), fornecendo o aldeído ou cetona correspondentes (**Esquema 0**). O principal mecanismo alternativo seria a descoordenação do complexo de hidreto de paládio(II) do enol, que posteriormente alcançaria o produto carbonilado através de uma isomerização cetoenólica.[45-47]

Esquema 21. Exemplo de reações de Heck com produtos de oxirredução transmitida.

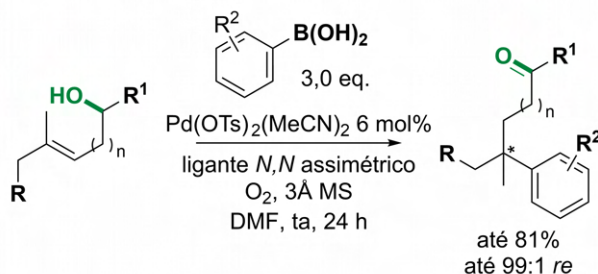
I. Heck, 1976



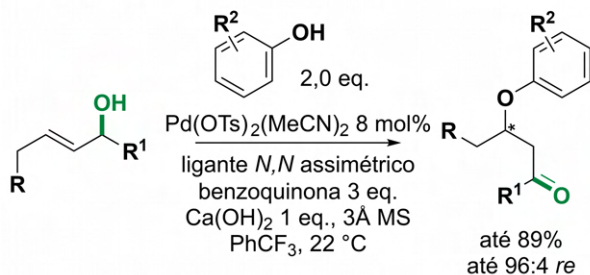
II. Sigman, 2012



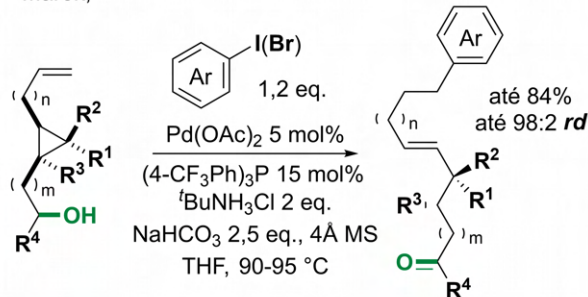
Sigman, 2014



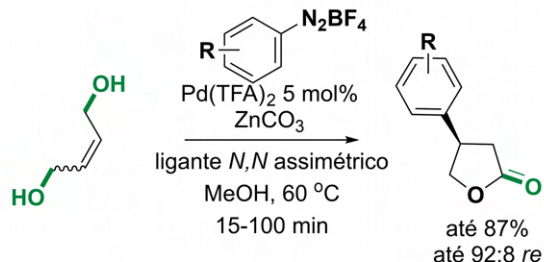
Sigman, 2016



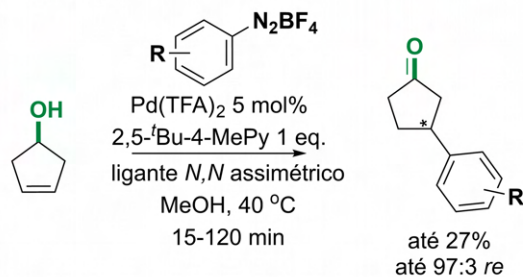
Marek, 2017



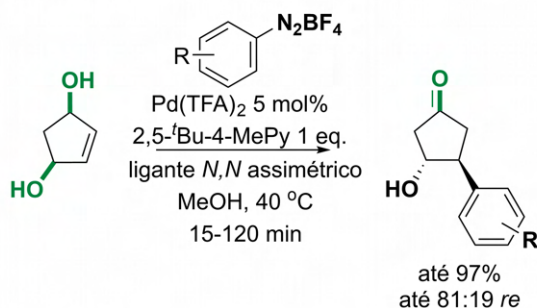
III. Correia, 2013



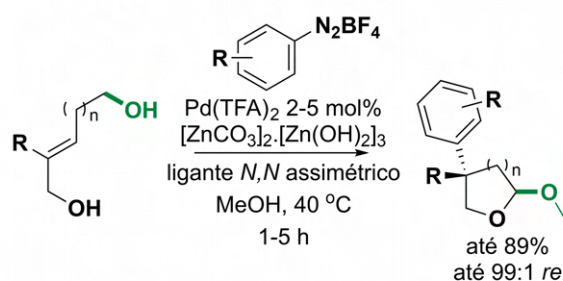
Correia, 2014



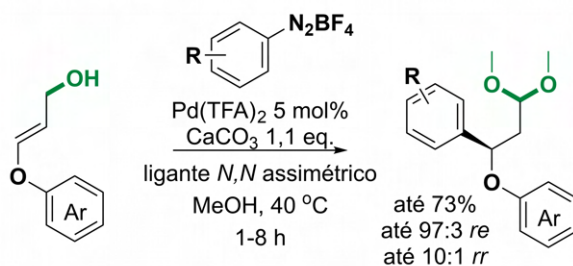
Correia, 2015



Correia, 2015

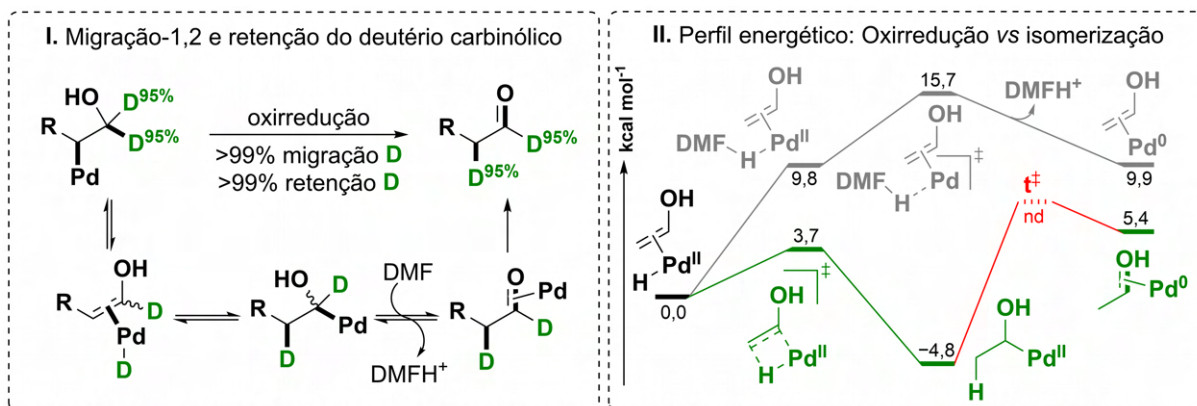


Correia, 2020



A evidência experimental mais comum que descarta um mecanismo de hidrólise ou de um equilíbrio cetoenólico em um produto enólico putativo é a observação da migração integral de um deutério carbinólico para a posição adjacente ao carbono oxigenado no produto carbonilado. Esse resultado indica dois aspectos mecanísticos importantes: 1. O carbono carbinólico sofre paladação em total extensão, e 2. Uma isomerização cetoenólica é inoperante, já que não há observação de erosão de deutério (**Esquema 22-I**).[47]

Esquema 22. Estudos mecanísticos prévios para a etapa de oxirredução transmitida. A estrutura do substrato e do complexo de paládio ilustrados no perfil energético estão simplificados para facilitar a compreensão.

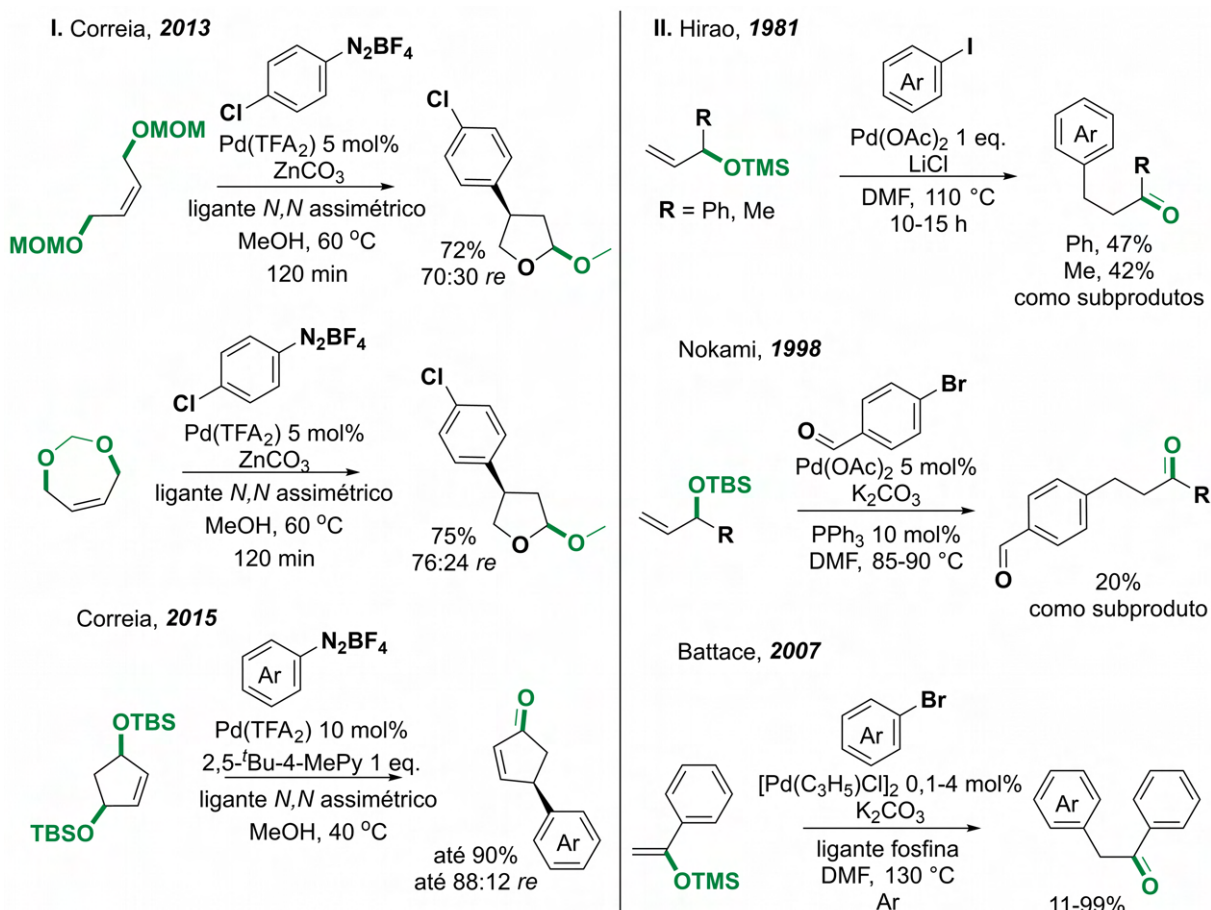


Além disso, cálculos computacionais indicaram que a formação de um paládio carbinólico é termodinamicamente favorável, e que o mecanismo envolvendo a desidronação do hidridopaládio(II) coordenado é relativamente desfavorável em relação à sua contrapartida. No entanto, um estado de transição para a etapa de oxirredução não foi determinado e o mecanismo para tal continua incipiente (**Esquema 22-II**).[47]

1.2 Oxirredução Transmitida em Éteres Insaturados

A partir deste arcabouço teórico, é esperado que a proteção de álcoois insaturados a éteres impeçam a oxirredução, e que os produtos obtidos a partir destes substratos sejam produtos de Heck, com ou sem isomerização da insaturação. De fato, a arilação de éteres insaturados é vastamente relatada na literatura e os produtos obtidos apresentam retenção do grupo éter.[48,49]

Esquema 23. Reações de Heck em éteres insaturados com produtos de oxirredução transmitida.



Curiosamente, alguns resultados anômalos foram observados no grupo de pesquisa do Prof. Dr. Correia,

apresentados no **Esquema 23**, onde alguns éteres de silício e carbono também forneceram produtos de oxirredução em algumas condições (**Esquema 23-I**).[40,42] Uma investigação cuidadosa da literatura permitiu a detecção de alguns subprodutos de oxirredução quando éteres insaturados foram submetidos a condições de Heck (**Esquema 23-II**).[50-52]

2 OBJETIVOS

Investigar o mecanismo para o fenômeno de oxirredução transmitida em éteres insaturados.

Determinar se éteres insaturados sofrem o fenômeno de oxirredução transmitida de forma similar ao observado para álcoois insaturados, utilizando experimentos de controle e substratos marcados isotopicamente.

Submeter diferentes éteres insaturados em reações de Heck-Matsuda que possam atuar como sonda mecanística e fornecer detalhes sobre a etapa de oxirredução.

Avaliar se cetais/acetais insaturados também fornecem produtos de oxirredução, nas mesmas condições, permitindo a obtenção de ésteres arilados.

3 DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Instigado pelos resultados relatados no **Esquema 23**, o grupo de pesquisas do Prof. Dr. Correia decidiu avaliar se éteres de silício insaturados poderiam fornecer produtos de oxirredução transmitida, de forma eficiente, como metodologia sintética. Esta investigação foi conduzida pela então aluna de doutorado Carlise Frota. Por outro lado, uma série de aspectos mecanísticos desta transformação foram questionados:

- i. Se álcoois livres são de fato essenciais para o processo de oxirredução;
- ii. Se éteres insaturados realmente sofrem oxirredução ou apenas são desprotegidos durante a reação, fornecendo o álcool livre;
- iii. Se este fenômeno é limitado apenas a éteres de silício; *et cætera*.

Instigados com estes questionamentos, foi iniciado em paralelo, um estudo mecanístico para a etapa de oxirredução para estas transformações.

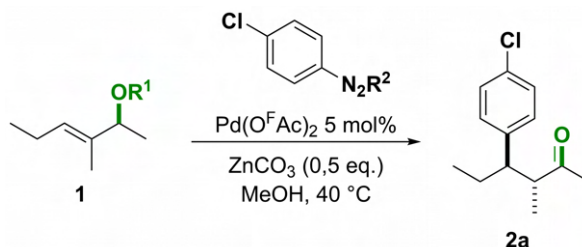
3.1 Éteres de Silício Insaturados

Inicialmente, substratos representativos foram submetidos às condições de Heck-Matsuda, previamente otimizadas pela aluna de doutorado Carlise Frota (**Tabela 24**, entradas 1-3).

Variações expressivas nos resultados destas reações foram observados. Foram obtidos rendimentos variáveis (70% a 98%) e tempos de reação também variáveis (0,25 a 5 horas) para a mesma reação (**Tabela 24**, Entrada 2). Vários esforços foram

feitos para rastrear as possíveis causas desses resultados irregulares. Em suma, foi percebido que condições *open-flask* são essenciais para a obtenção de bons rendimentos e menores tempos reacionais, de forma consistente.

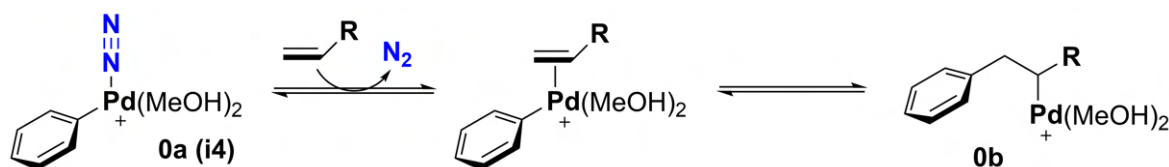
Tabela 24. Experimentos controle para a reação de Heck-Matsuda em éteres insaturados.



Entrada	R ¹	R ²	Base (eq.)	t / min	2a ^a %
1	H (1a)	BF ₄ ⁻	ZnCO ₃ (0,5)	15	65
2	Si ^t BuMe ₂ (1b)	BF ₄ ⁻	ZnCO ₃ (0,5)	75	95
3	Si ⁱ Pr ₃ (1c)	BF ₄ ⁻	ZnCO ₃ (0,5)	75	98
4	Si ^t BuPh ₂ (1d)	BF ₄ ⁻	ZnCO ₃ (0,5)	120	72
5	Me (1e)	BF ₄ ⁻	ZnCO ₃ (0,5)	60	74
6	Me (1e)	BF ₄ ⁻	1,8-(NMe ₂) ₂ Naph (1,0)	60	59
7	Me (1e)	BF ₄ ⁻	ZnCO ₃ (0,5) + 2,5-(^t Bu) ₂ -4-MePy (1,0)	60	62
8	Me (1e)	TsO ⁻	ZnCO ₃ (0,5)	60	66
9	Si ^t BuPh ₂ (1d)	TsO ⁻	ZnCO ₃ (0,5)	90	40
10	Si ^t BuPh ₂ (1d)	TsO ⁻	ZnCO ₃ (0,5)	300	Não obs.

Esse comportamento foi racionalizado pelo aumento da pressão de N₂ confinado, causando aumento da solubilidade do gás no meio. Isso pode ser explicado se a etapa de troca de ligantes em **0a** (**i4**, discutido no **CAPÍTULO I**), entre dinitrogênio e o substrato insaturado, possuir um estado de transição com barreira inferior à etapa de inserção migratória, já que a concentração de **0a** deve aumentar, deslocando o equilíbrio para **0a**, causando diminuição da concentração do complexo arilpaládio-substrato insaturado e, conseqüentemente, a diminuição da taxa de reação para a formação de **0b** (**Esquema 25**).

Esquema 25. Possível equilíbrio dinitrogênio-substrato.



Seguindo para a etapa de oxirredução, uma possibilidade óbvia seria a formação de um intermediário sililenoléter, que poderia, em princípio, fornecer a metilcetona no meio reacional ou mesmo durante o tratamento da reação via hidrólise. Para investigar esta hipótese, alguns experimentos que poderiam evitar a hidrólise ácida foram testados.

Um éter de silício mais estável à hidrólise (**1d**) foi sintetizado com a utilização de *tert*-butilcloridodimetilsilano, e testado nas mesmas condições de reação (**Tabela 24**, Entrada 4), com a intenção de isolar ou detectar o intermediário sililenoléter conjecturado. No entanto, apenas o mesmo produto carbonilado foi isolado, com um rendimento de 72%. A realização desta reação à temperatura ambiente ou a 0 °C forneceram o mesmo produto.

Neste ponto, foi considerado que a acidez residual do meio reacional ou a presença de íons do ânion tetrafluoroborato no sal de arildiazônio poderiam ser responsáveis pela conversão do sililenoléter na cetona correspondente. Para testar estas hipóteses, um éter de carbono foi sintetizado no intuito de inibir a desproteção do éter promovida por tetrafluoroborato e da formação de um enoléter mais estável nas condições reacionais, que pudesse ser isolado. Notavelmente, a reação Heck-Matsuda utilizando o éter metílico (**1e**) como substrato também levou à cetona em um rendimento de 74% (**Tabela 24**, Entrada 5).

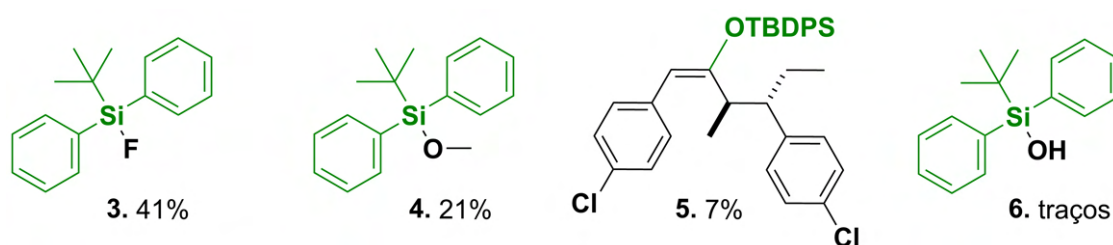
Para assegurar que a cetona não pudesse ser obtida por hidrólise ácida de um metilenoléter putativo no meio reacional, foram testadas Proton-Sponge® (N^1, N^1, N^8, N^8 -tetrametilnaftaleno-1,8-diamina) ou um equivalente adicional

de 2,5-di-*terc*-butil-4-metilpiridina como bases na tentativa de manter o meio básico. Conforme mostrado nas entradas 6 e 7 (**Tabela 24**), a cetona foi obtida da mesma forma, com 59% e 62% de rendimento, respectivamente, sugerindo que a acidez do meio reacional poderia não ser, de fato, responsável pela conversão do suposto metilenoléter na cetona correspondente.

A arilação de Heck-Matsuda do sililéter utilizando tosilato de 4-clorobenzenodiazônio também conduziu ao produto carbonilado em 66%, indicando que não há, *a priori*, a necessidade estrita de uma fonte de tetrafluoroborato no processo de oxirredução (Entrada 8). No entanto, obteve-se um rendimento mais baixo no caso da reação envolvendo o éter **1d** e o tosilato de 4-clorobenzenodiazônio (Entrada 9), sugerindo que ânions tetrafluoroborato devem participar deste mecanismo. Quando a reação foi realizada na ausência de metanol e tetrafluoroborato (uso de tosilato de arildiazônio, Entrada 10), a formação do produto não foi observada, mesmo após 5,0 horas de reação. Em conjunto, estes resultados indicam que metanol e tatrafluoroborato estão envolvidos na oxirredução de éteres de silício insaturados, enquanto o tetrafluoroborato não tem papel essencial para éteres de carbono insaturados.

Uma análise dos subprodutos reacionais obtidos quando a Entrada 4 (**Tabela 24**) foi realizada em uma escala de 2,0 mmol permitiu isolar os derivados fluoro- (**3**), metoxi- (**4**) e um enoléter de *terc*-butildifenilsilila (**5**) em 41%, 21% e 7% de rendimento, respectivamente (**Figura 26**). Traços do silanol **6** foram observados por CG-MS.

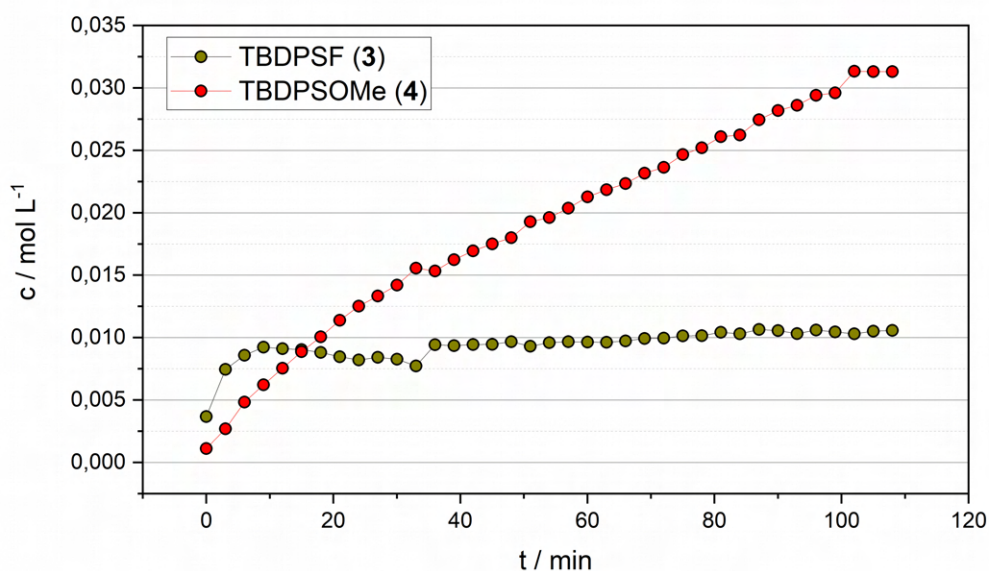
Figura 26. Subprodutos da arilação de **1d** nas condições da **Tabela 24**, Entrada 4, após 5,5 horas de reação.



Essas observações confirmam a operação de um ataque nucleofílico de fluoreto (ou BF_4^-) e/ou metanol no silício. O isolamento de **5** sugere que esse ataque provavelmente ocorre após a paladação do carbono carbinólico.

Para determinar qual o nucleófilo ativo nesta etapa, a reação foi monitorada por RMN de ^1H *in situ* (**Gráfico 27**).

Gráfico 27. Monitoramento *in situ* da reação mostrada na **Tabela 24**, Entrada 4, por de RMN de ^1H . Os dados foram obtidos em um espectrômetro de 500 Mhz, a 300 K, em $\text{C}^2\text{H}_5\text{O}^2\text{H}$. Utilizou-se 2,5-di-*terc*-butil-4-metilpiridina (1 eq.) como base ao invés ZnCO_3 para se obter um meio homogêneo. Os valores de concentração foram tomados em função da integral do material de partida no tempo inicial ($c = 0,2 \text{ mmol mL}^{-1}$ em $t = 0 \text{ s}$). Os valores foram medidos com base nos sinais de ^1H do grupo *terc*-butila dos respectivos derivados ($\delta_{\text{H}} = 1,01 \text{ ppm}$ para TBDPSOMe e $\delta_{\text{H}} = 1,05 \text{ ppm}$ para TBDPSF) a cada três minutos.

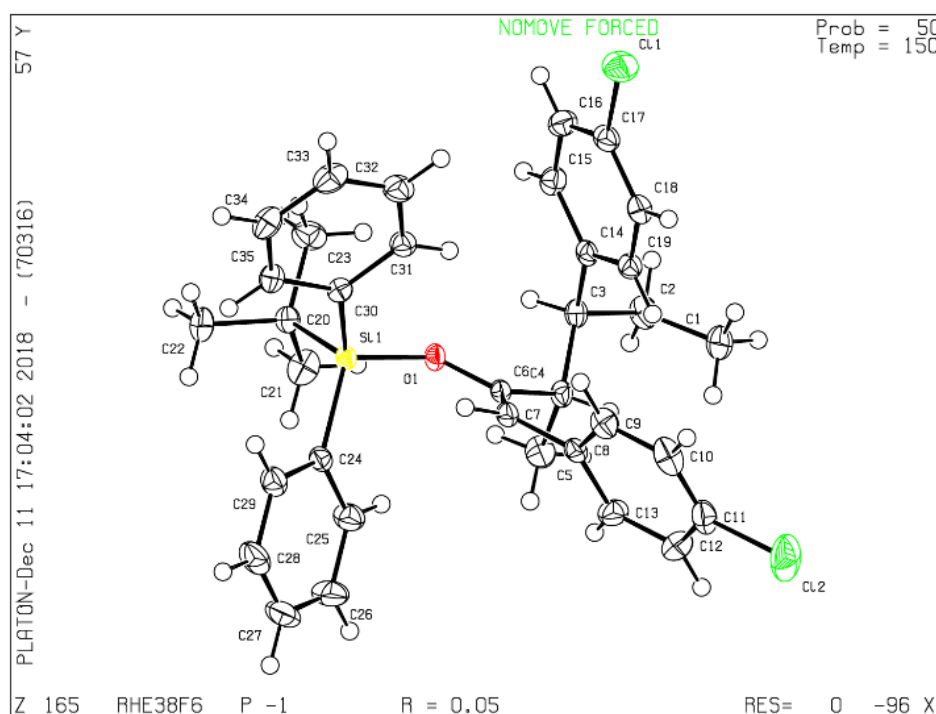


Os dados obtidos demonstram que o metanol é o principal nucleófilo até 120 minutos de reação e que a concentração de **4** permanece praticamente constante. No entanto, quando monitorada por 5,5 horas (**ANEXO II-A**), é observada a conversão de TBSPSOMe no derivado TBDPSF (**3**). A fluorólise do éter metílico de TBDPS é esperada devida a diferença nas energias

de ligação Si-O e Si-F, sendo a última cerca de 100 kJ mol^{-1} mais estável (em módulo).

A formação do subproduto **5** pode ser explicada por uma segunda Heck-Matsuda tardia em um sililenoléter terminal, seguida de eliminação redutiva de hidreto de paládio. A observação deste subproduto deve ser favorecida quanto maior a estabilidade do grupo silila. De fato, um subproduto **5** análogo não foi observado quando éteres de silício mais lábeis foram utilizados. A estrutura do subproduto **5** foi confirmada por espectroscopia de raios-X (**Figura 28**).

Figura 28. Estrutura ORTEP para o subproduto **5**.



A reação é diastereoespecífica *anti* para a etapa de arilação, em relação ao grupo na posição adjacente (3-Me nos substratos **1**), e pode ser explicada pela natureza do caminhar do hidreto de paládio(II) pela cadeia carbônica. Uma vez que a paladação ocorre na mesma face da arilação, a β -eliminação com o carbono subsequente mantém o hidreto de paládio(II) na mesma face que o grupo arila. Desta forma, a paladação que se segue insere o hidreto na mesma face que o grupo arila, posicionando

o grupo 3-Me no substrato em uma posição *anti* em relação ao grupo arila proveniente da etapa de arilação. A não observação do diastereoisômero correspondente à esta etapa também indica que não há descoordenação do hidreto de paládio(II). A diastereosseletividade para a formação da insaturação em **5** é provavelmente um resultado de efeito estérico, levando ao *trans*-alqueno.

3.2 Éteres de Carbono Insaturados

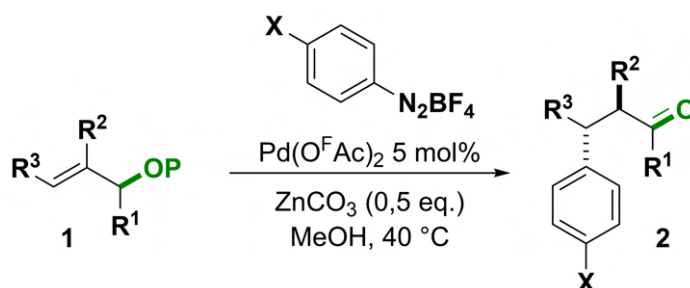
Com a observação notória da obtenção de produtos carbonilados a partir do metiléter de carbono (**1e**), outros éteres de carbono estereoeletronicamente representativos e acetais foram sintetizados para determinar a extensão destes resultados. As reações foram conduzidas de acordo com a **Tabela 29**.

Éteres de alquila primários e benzílicos e sais de arildiazônio com eletrônicas variadas foram utilizados, e forneceram ótimos rendimentos para as cetonas **2**, comparáveis ao rendimento dos álcoois insaturados correspondentes. Os tempos reacionais aumentados sugerem que as barreiras energéticas para a etapa de oxirredução devem ser maiores.

O acetal **1k** (3,3-dietilprop-1-eno, **Tabela 29**, Entrada 16) foi testado nas mesmas condições, porem apresentou baixo rendimento para o éster **2f**, e forneceu o cinamaldeído correspondente como produto principal, em 59%. Uma extensa otimização desta reação foi realizada com um dos dois objetivos: *i.* aumentar o rendimento do éster **2f** ou, *ii.* Aumentar o rendimento do cinamaldeído correspondente, já que não há relato na literatura da síntese de cinamaldeídos a partir de acetais utilizando condições de Heck-Matsuda. No entanto, não foram obtidos rendimentos superiores a 10% para o éster **2f**, e a reação se mostrou ineficiente para a síntese de

cinamaldeídos com sais de arenodiazônio elétron- π abundantes. As tabelas de otimização e escopo podem ser encontrados no **ANEXO II-B** deste trabalho.

Tabela 29. Avaliação da oxirredução transmitida em outros substratos. Rendimentos isolados.



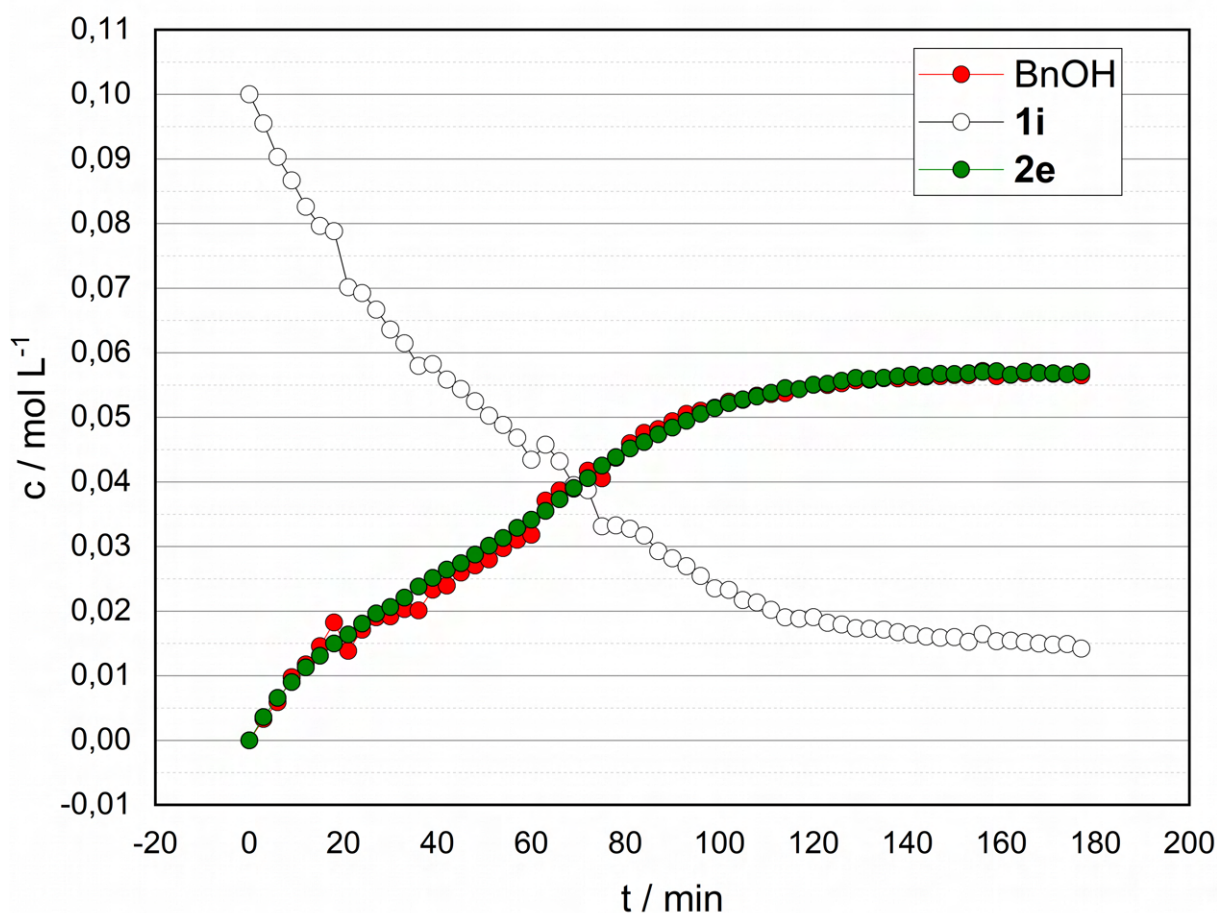
Entrada	R ¹	R ²	R ³	P	X	t / h	2 %
1	Me	4-MeOPh	Et	H (1f)	MeO	0,3	82 (2b)
2	Me	4-MeOPh	Et	H (1f)	H	0,2	71 (2c)
3	Me	4-MeOPh	Et	H (1f)	F ₃ C	0,5	60 (2d)
4	Me	4-MeOPh	Et	Me (1g)	MeO	3,0	70 (2b)
5	Me	4-MeOPh	Et	Me (1g)	H	2,0	64 (2c)
6	Me	4-MeOPh	Et	Me (1g)	F ₃ C	0,5	41 (2d)
7	Me	4-MeOPh	Et	Et (1h)	MeO	1,5	84 (2b)
8	Me	4-MeOPh	Et	Et (1h)	H	1,0	85 (2c)
9	Me	4-MeOPh	Et	Et (1h)	F ₃ C	0,2	56 (2d)
10	Me	4-MeOPh	Et	Bn (1i)	MeO	1,8	80 (2b)
11	Me	4-MeOPh	Et	Bn (1i)	Cl	3,0	63 (2e)
12	Me	4-MeOPh	Et	Bn (1i)	H	2,5	72 (2c)
13	Me	4-MeOPh	Et	Bn (1i)	F ₃ C	0,5	56 (2d)
14	Me	4-MeOPh	Et	Ph (1j)	MeO	5,0	12 (2b)
15	Me	4-MeOPh	Et	Ph (1j)	Cl	2,5	16 (2e)
16	OEt	H	H	Et (1k)	Cl	1,0	8 (2f) ^a

^a Não isolado. Rendimento por RMN de ¹H.

Curiosamente, mesmo o feniléter (**1j**) forneceu os produtos carbonilados, em baixos rendimentos (**Tabela 29**, entradas 14 e 15). No entanto, este resultado exigiria uma substituição nucleofílica *ipso* no anel aromático pelo solvente caso éteres de carbono apresentassem um mecanismo de oxirredução análogo ao mecanismo proposto para éteres de silício insaturados. Uma vez que esta seria uma substituição

nucleofílica aromática no intermediário de paládio carbinólico (**0d**) pouco factível para uma arila não ativada, foi avaliado o comportamento do éter benzílico sob as mesmas condições reacionais (**Tabela 29**, Entrada 11) via RMN de ^1H *in situ* (**Gráfico 30**).

Gráfico 30. Monitoramento da reação de arilação do éter benzílico (**1i**) insaturado descrita na **Tabela 29**, Entrada 11, por RMN de ^1H *in situ*. Os dados foram obtidos em um espectrômetro de 400 MHz, a 300 K, em $\text{C}^2\text{H}_3\text{O}^2\text{H}$. Utilizou-se 2,5-di-*terc*-butil-4-metilpiridina (1 eq.) como base ao invés ZnCO_3 para se obter um meio homogêneo. Os valores de concentração foram tomados em função da integral do material de partida no tempo inicial ($c = 0,1 \text{ mmol}$ em $t = 0 \text{ s}$). Os valores foram obtidos através da integração dos sinais de ^1H benzílicos para BnOH e **1i** ($\delta_{\text{H}} = 4,59 \text{ ppm}$ e $\delta_{\text{H}} = 4,56 \text{ ppm}$, respectivamente), a cada três minutos.



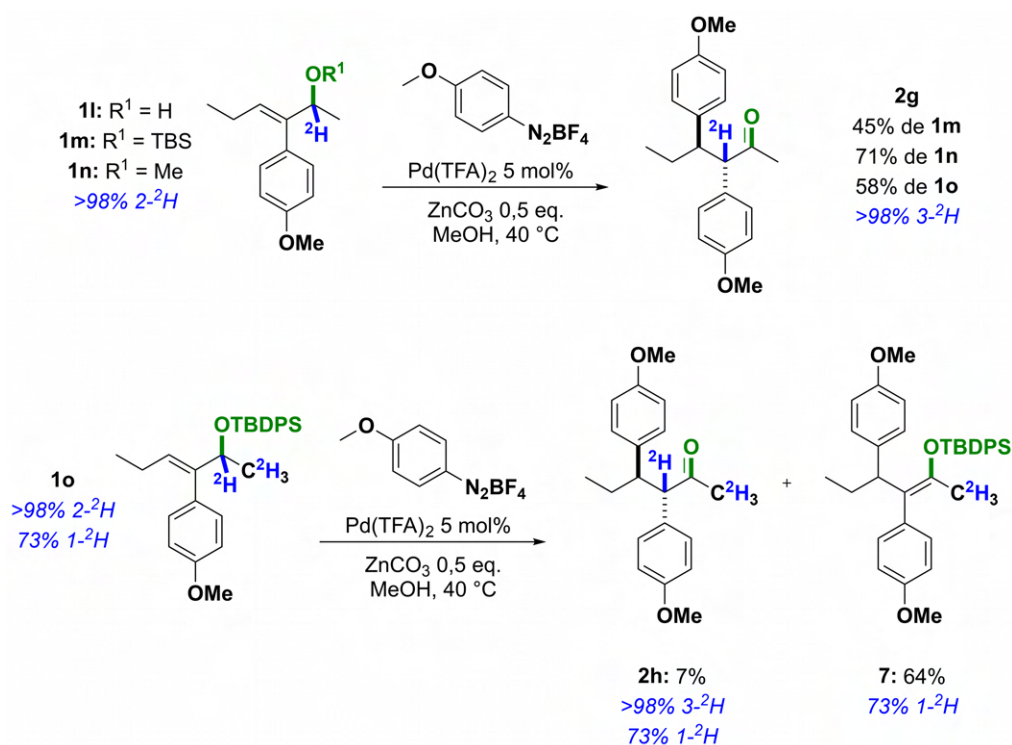
Foi observada a formação de álcool benzílico (^1H benzílicos em $\delta_{\text{H}} = 4,56 \text{ ppm}$) e não benzilmetiléter, juntamente

com a cetona **2e**. Dessa forma, uma substituição nucleofílica *meso* no grupo benzil pelo solvente não deve operar, e a formação prévia de um oxônio deve ser o caminho mais provável. De fato, esse mecanismo é análogo ao mecanismo de Wacker em solventes alcoólicos e será discutido na **Seção 3.3**.

Marcação Isotópica

Para excluir definitivamente a hipótese de que o produto pode advir da hidrólise de um intermediário enoléter, os substratos **1l-n**, deuterados apenas na posição carbinólica, foram sintetizados e submetidos às condições padrões de arilação. Os três derivados marcados com deutério levaram à mesma metilcetona **2g** com bons rendimentos e com >99% de migração de deutério para a posição α -carbonila (**Esquema 31**).

Esquema 31. Reação de Heck-Matsuda para os éteres insaturados **1l-o**, marcados isotopicamente.



A migração do deutério foi confirmada por RMN de ^1H da metilcetona **2g** pela ausência de um duplete centrado em 3,89 ppm, relativo ao hidrogênio metínico na metilcetona não marcada correspondente, utilizada como referência. O espectro de RMN de ^1H também permitiu mensurar a incorporação de deutério em >98% na posição α -carbonila durante a síntese dos substratos. Estes resultados constituem uma indicação inequívoca de que o processo de oxirredução também atua em éteres de silício e de carbono insaturados, através da reinserção do enoléter no hidreto de paládio(II) e formação do intermediário de paládio carbinólico **0d** (apresentado no **Esquema 0**).

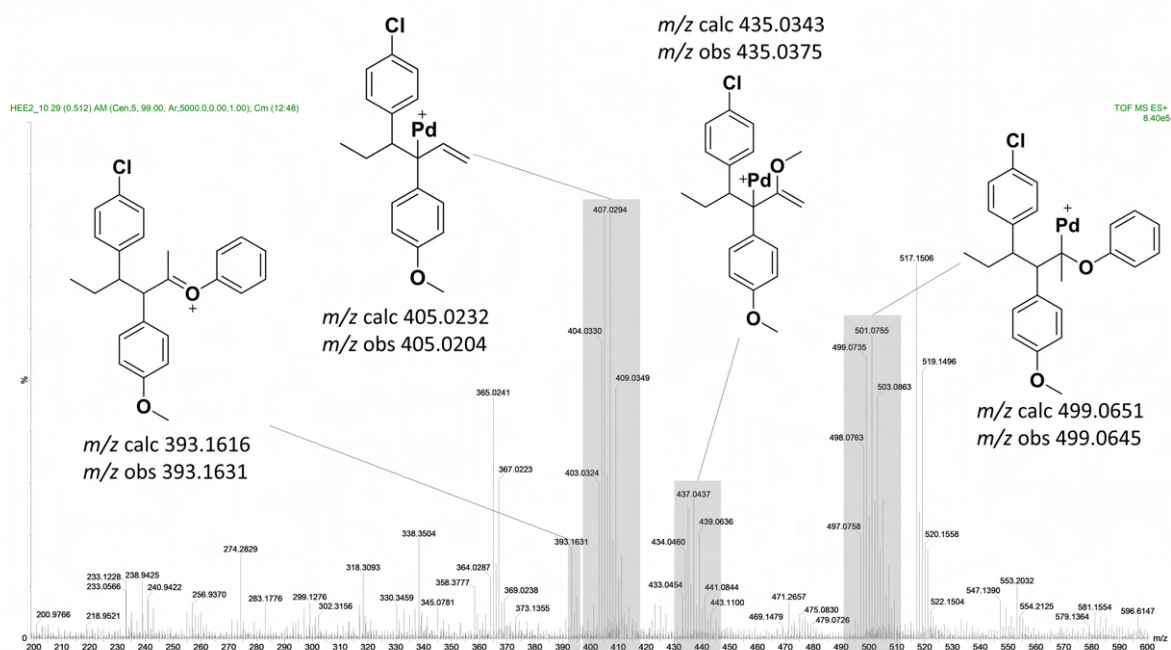
A formação de **5** exige a formação de um enoléter terminal. Para avaliar se esta espécie não seria passível de hidrólise, o substrato **10** foi sintetizado, marcado isotopicamente com deutério em C1 (73% de incorporação). Apesar de fornecer um baixo rendimento para o produto **2h**, foi possível determinar, por RMN de ^2H , >99% de migração do deutério carbinólico para a posição C3 (α -carbonila) e >99% de retenção de deutério em C1.

In situ (+)-ESI-HRMS

Na tentativa de detectar a massa de espécies que correspondam ao oxônio postulado, uma mistura reacional (**Tabela 29**, Entrada 15) foi injetada diretamente em um espectrômetro ESI-HRMS operando em modo positivo (**Figura 32**). A análise permitiu a observação de um pico de massa em $m/z = 393,1631$, que pode ser correspondente à massa calculada para o cátion oxônio (calculado: m/z 393,1616). Um agregado também foi observado em $m/z = 499,0645$ u e^{-1} correspondendo à massa de um intermediário tipo-Wacker ou isômeros, (calculado: m/z 499,0651 u e^{-1}).

Agregados em $m/z = 405,0204$ u e^{-1} e $m/z = 435,0375$ u e^{-1} apresentam massas correspondentes a produtos de eliminação de fenol.

Figura 32. Infusão direta da reação de arilação do éter fenílico (1j) insaturado (Tabela 29, Entrada 15, $t = 10$ minutos) em (+)-ESI-HRMS e possíveis espécies observadas.

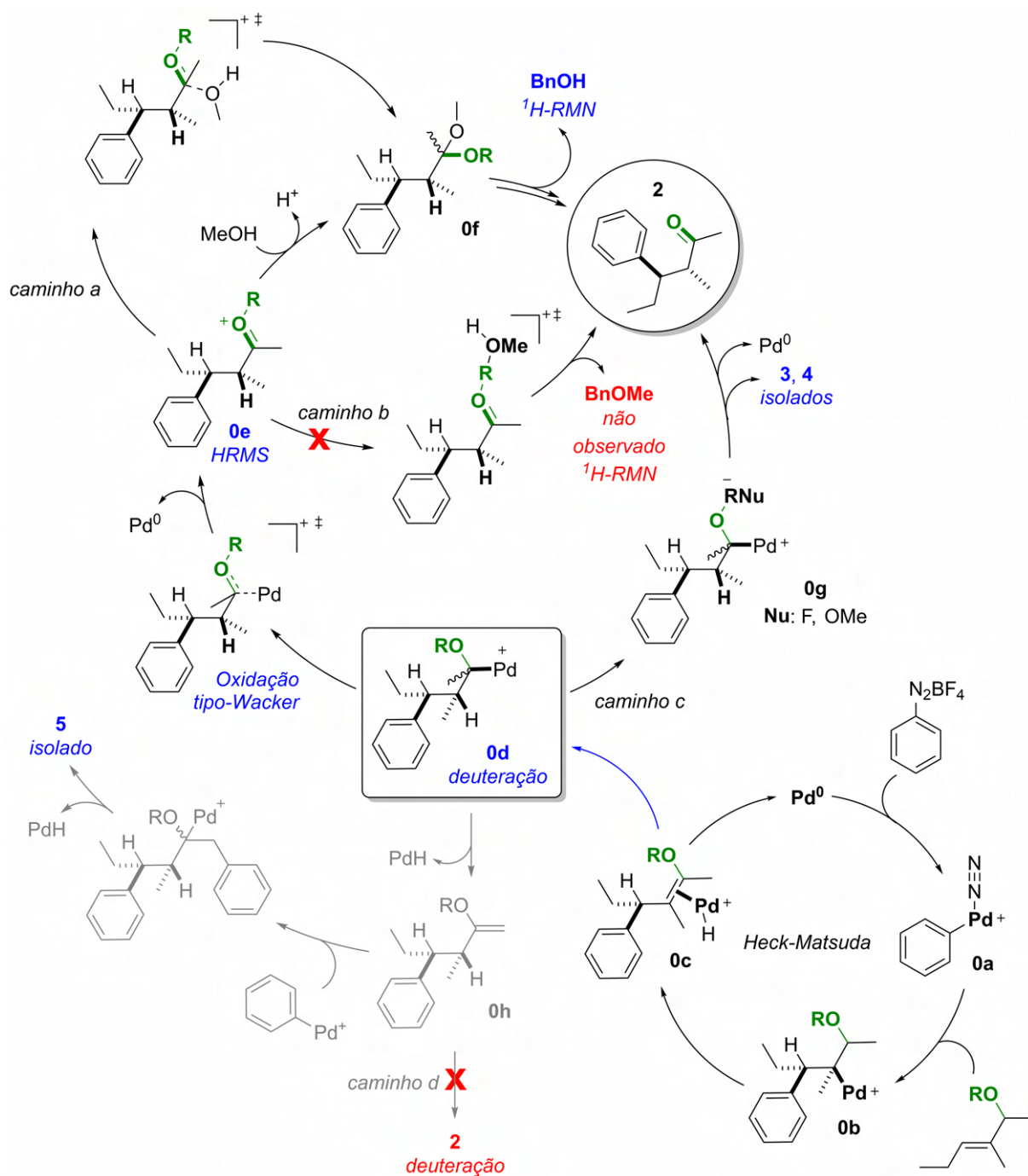


3.3 Propostas de Mecanismos e Oxirredução Tipo-Wacker

O **Esquema 33** resume as propostas de mecanismos mais factíveis para a oxirredução transmitida em éteres de silício e carbono insaturados, à luz dos dados obtidos experimentalmente.

Os resultados obtidos através de marcação isotópica permitem afirmar que o intermediário de paládio carbinólico **0d** é alcançado quando éteres de silício e carbono insaturados, além de álcoois insaturados, são submetidos à reações de Heck-Matsuda.

Esquema 33. Proposta mecanística para a etapa de oxirredução transmitida em éteres de silício e carbono insaturados. R representa um éter de carbono ou silício.



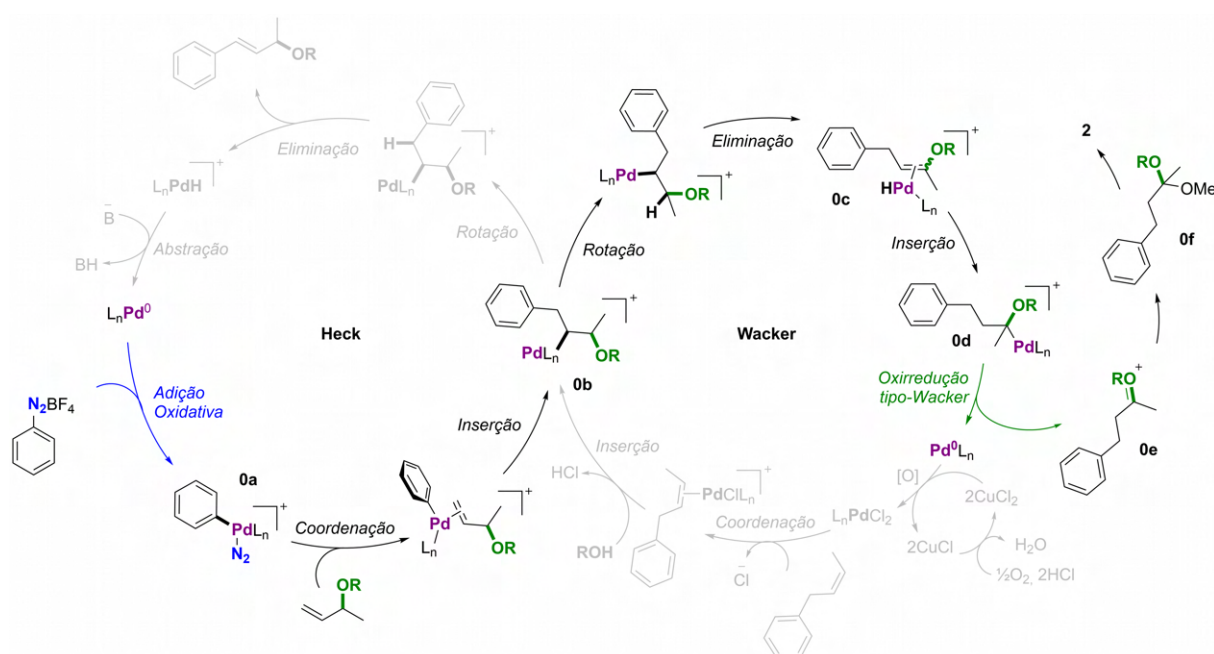
Para éteres de silício, a partir do intermediário **0d**, um ataque nucleofílico no silício pode levar à formação de um intermediário pentacoordenado **0g**, que fornece o produto carbonilado **2**, juntamente com os subprodutos **3** e **4** (*caminho*

c). No entanto, não há evidências experimentais que excluam o mesmo resultado através do *caminho b*, apesar da formação de um oxônio de silício não ser favorável.

Para éteres de carbono, a observação da formação de BnOH como subproduto, bem como a obtenção do produto de oxirredução para éteres fenílicos, torna pouco factível o *caminho b*.

Considerando semelhantes as reatividades dos intermediários **0d** em ambos os ciclos da reação de Heck e de Wacker (em solventes alcoólicos, **Esquema 34**),^[53] se torna mais factível que o mecanismo de oxirredução também se processe através da eliminação de paládio(0), fornecendo um oxônio alquílico, **0e**, que sofre cetalização (**0f**) e hidrólise para fornecer o produto carbonilado **2**. Este mecanismo é mais apropriado para explicar a observação da formação da cetona a partir do feniléter insaturado evitando uma substituição *ipso*, que levaria à formação de fenol como subproduto.

Esquema 34. Intermediário **0b** como tangente entre os ciclos de Heck e Wacker.

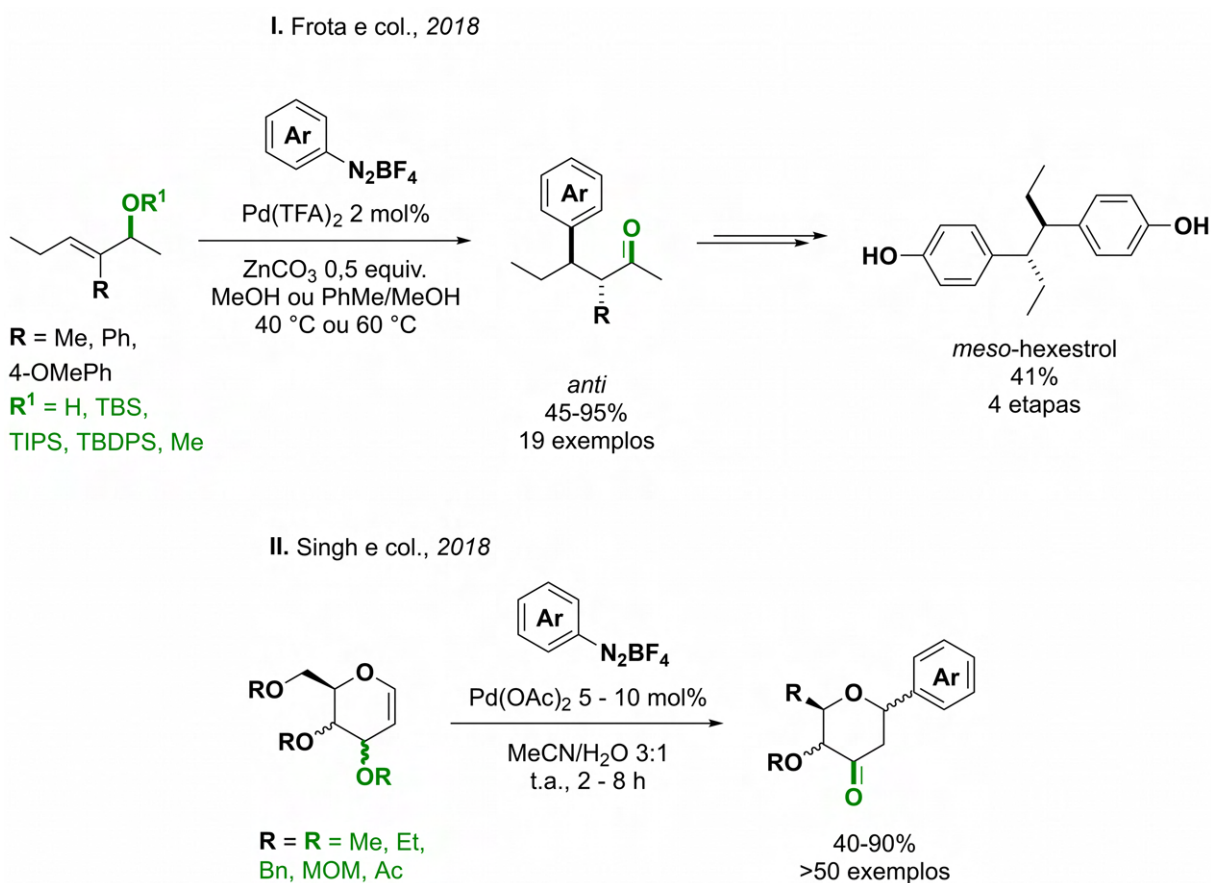


3.4 Impacto em Novas Metodologias Sintéticas

O grupo do Prof. Dr. Correia relatou a síntese diastereosseletiva de cetonas 2,3-disubstituídas a partir de sililéteres insaturados, em metanol, permitindo a síntese total do *meso*-hexestrol (**Esquema 35-I**). A otimização e aplicação deste método foram realizados pela Dr. Carlise Frota. Esta publicação compreendeu aspectos da discussão mecanística presentes nesse capítulo.[54]

Além disso, a estratégia de transformar álcoois livre em éteres insaturados demonstrada neste trabalho permitiu bons resultados na arilação de derivados éteres de açúcares, fornecendo as arilcetonas correspondentes em uma aplicação sintética relatada por Singh e col. (**Esquema 35-II**).[55]

Esquema 35. Impactos deste trabalho em novas metodologias sintéticas.



CONCLUSÕES

Em conjunto, os dados obtidos no estudo do mecanismo da oxirredução transmitida em éteres insaturados, no contexto da reação de Heck, permitiu concluir que, independente do substrato, o paládio se insere no carbono oxigenado para a formação de uma espécie análoga àquela proposta para a oxidação de alcenos nas reações de Wacker em solventes alcoólicos, um carbinolilpaládio(II) catiônico, **0d**.

Essa proposta se baseia na migração integral (>99%) do hidrogênio carbinólico (ou equivalente em éteres) para a posição alfa em relação à carbonila no produto, o que foi observado em todos os substratos analisados, álcoois e éteres de silício e carbono, via estudos de marcação isotópica. Essa observação exclui a hipótese da obtenção do produto via isomerização cetoenólica, pois exige a racionalização de que o paládio se insere no carbono oxigenado.

A partir daí, a depender do grupo ligado ao oxigênio, alguns mecanismos puderam ser propostos:

i. Para álcoois livres, é aceito que uma desidratação no meio conduz à oxirredução, fornecendo o produto carbonilado e paládio(0).

ii. O isolamento e caracterização dos subprodutos de solvólise e fluorólise e a não ocorrência da reação na ausência de um nucleófilo para éteres de silício insaturados indicam que a formação de um oxônio não deve ocorrer neste caso. No entanto, a formação de **5**, confirmada por difratometria de raios-X, indica que o éter de silício não deve sofrer desproteção durante a transmissão. Logo, o ataque nucleofílico no silício deve ocorrer no intermediário de Wacker, fornecendo uma base conjugada de silício pentacoordenado e incorrendo eliminação. No entanto, um

mecanismo via oxônio não pode ser descartado para estes substratos.

iii. Por fim, para éteres de carbono, a formação do álcool correspondente ao éter indica que um oxônio é formado, seguido de cetalização e hidrólise, que configura uma oxirredução tipo-Wacker. De fato, um cátion com massa correspondente ao oxônio fenílico foi observado quando a reação foi monitorada por espectrometria de massas. A partir desta constatação, pode ser sugerido que álcoois livres também passem por um mecanismo de oxirredução tipo-Wacker, já que não há evidências experimentais que assegurem que a desidratação do álcool ocorre antes da formação do oxônio.

A tentativa de obtenção de ésteres β -arilados a partir do dietilacetal da acroleína utilizando diversas condições levaram à formação preferencial dos cinamaldeídos correspondentes (**ANEXO II-B**).

MÉTODOS

1.1 Recursos e Métodos Computacionais

Todos os cálculos computacionais foram realizados utilizando um *cluster* de alto desempenho instalado no Instituto de Química - USP, em colaboração com o grupo do Prof. Dr. Ataulpa A. C. Braga, fomentado pela FAPESP (Processo 15/01491-3). Em termos de Hardware, o *cluster* é constituído por um Headnode configurado com 1x AMD Opteron 6320 com 8 núcleos 2,8 GHz e 16 MB de cache, sendo de memória 16GB DDR3 1,600 MHz ECC Reg. Cada nó computacional é constituído, principalmente, por um SuperMicro configurado com 4x core AMD Opteron 6376 (16-core), 2,3 GHz e 16 MB de cache com 128 GB de memória DDR3 1600 Mhz ECC Reg. por core, totalizando 440 cores. O Headnode junto aos 7 nós possuem, cada um, um disco de 1 TB SATA 6 Gb s⁻¹, 7200 RPM, de 2,5 polegadas de espaço.

O conjunto de softwares de química computacional Gaussian09 versão D01,[56] instalado no *cluster* do IQ-USP foi utilizado neste trabalho para todos os cálculos de estrutura eletrônica. A construção e pré-otimização das geometrias no formato de coordenadas cartesianas para os arquivos *input* do Gaussian09 foi feita utilizando o programa Avogadro 1.2.0, de código aberto.[57] A criação dos arquivos de *input* foi automatizada com o programa RAACHEM 0.0.7, de código aberto.[58]. As análises de dados foram realizadas através dos programas Chemcraft e AIMAll, com licenças adquiridas *ad hoc* e financiadas pela FAPESP (Processo #2016/18061-4), e do programa mechaSVG 0.1.1, de código aberto.[59]

Todos os pontos estacionários foram localizados e determinados utilizando cálculos de estrutura eletrônica baseados na Teoria do Funcional de Densidade (DFT). Estudos

computacionais realizados pelo grupo mostraram que o funcional de densidade M06L forneceu resultados de seletividade e reatividade com boa concordância com as evidências experimentais nas reações de Heck-Matsuda, inclusive para a etapa de adição oxidativa.[22] Neste sentido, o funcional M06L foi empregado para todos os cálculos no presente estudo.[60] O conjunto de função de base 6-31G(d,p) foi utilizado para todos os átomos leves para todos os sistemas avaliados. Para o paládio, um metal de transição, o conjunto de função de base SDD que descreve os elétrons de caroço por meio de um potencial efetivo incorporando os efeitos relativísticos foi utilizado.[61] Todos os cálculos de otimização de geometria e de frequências foram realizados sem qualquer restrição a algum grupo de ponto de simetria. Os pontos de mínimo, ou seja, os reagentes, produtos e intermediários (i) relatados nesse trabalho apresentam apenas valores de frequência positivas, enquanto os estados de transição (t) apresentam apenas uma única frequência imaginária. Para caracterizar os caminhos de reação, ou seja, a conexão dos estados de mínimo locais aos seus respectivos estados de transição foi empregado o método de análise da coordenada de reação intrínseca (IRC).[62] As energias de ponto zero (ZPE) e correções térmicas foram realizadas utilizando o modelo de gás ideal e a aproximação do oscilador harmônico e rotor rígido. As energias livres foram obtidas na temperatura de 298,15 K e pressão de 101325 Pa (fase gasosa). Os valores de energia livre foram corrigidos para 1,0 mol L⁻¹ (fase condensada). A energia livre em solução foi obtida através de um modelo implícito de solvatação utilizando um contínuo dielétrico para as moléculas de solvente. O método SMD (Solvation Model Density) foi empregado no presente trabalho a fim de simular o modelo contínuo dielétrico para todos os solventes considerados.[63] É importante salientar que todos os cálculos de otimização de geometria e de frequência foram realizados com a inclusão do

efeito de solvatação, ou seja, os valores de energia foram obtidas pelo método SCRF (Self-Consistent Reaction Field) implementado no Gaussian09 versão D01.

1.2 Métodos Experimentais e Caracterização Estrutural

A pureza de reagentes comerciais foi analisada por ressonância magnética nuclear de hidrogênio. Se conveniente, materiais de partida comerciais impuros foram purificados utilizando métodos adequados para cada caso. Hexano e acetato de etila foram destilados previamente ao uso. Outros solventes foram utilizados como obtidos comercialmente.

O 3,3-dietoxiprop-1-eno **1k** foi obtido comercialmente. Os éteres de silício **1a-c** foram sintetizados, caracterizados e gentilmente cedidos pela então aluna de doutorado Carlise Frota. Os substratos **1d-j** e **1l-o** foram sintetizados utilizando procedimentos clássicos ou descritos na literatura, quando indicado. Sais de arildiazônio foram sintetizados de acordo com a literatura,[64] e purificados por recristalização sempre que necessário. **ATENÇÃO! Sais de diazônio são potencialmente explosivos. Sais com eletrônica distinta das utilizadas neste trabalho devem ser sintetizados e manuseados com todos os aparatos de proteção possíveis.**

A pesagem de catalisadores de paládio foi realizada com erro de ± 10 μg .

As reações foram monitoradas pelo consumo do material de partida via cromatografia em camada delgada (TLC) utilizando placas cromatográficas alumínio revestidas de sílica gel 60 (tamanho de partícula 10-12 μm , 200 μm de espessura de camada) com indicador de fluorescência em 254 nm (verde). O comprimento de eluição foi padronizado em 5,0 cm. Hexano e diclorometano foram utilizados como eluentes na

maioria dos casos. Os analitos foram revelados a depender de suas características químicas. Os reveladores mais utilizados foram luz ultravioleta (comprimento de onda de 254 nm), vanilina sulfúrica, permanganato de potássio básico, ácido fosfomolibídico ou 4-anisaldeído sulfúrico. O consumo do sal de arildiazônio foi monitorado pelo teste com 2-naftol.

Os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna utilizando gel de sílica *flash* (40-75 μm de diâmetro) sob pressão. Misturas de hexano e acetato de etila foram utilizadas como eluentes. Alternativamente, os produtos foram purificados utilizando cromatografia líquida de baixa pressão (LPLC).

Rendimentos por ressonância magnética nuclear de hidrogênio foram obtidos utilizando 1,3-bis(trifluorometil)-5-bromobenzeno como padrão interno ($d_7 = 20$ s, determinado). Para uma maior exatidão na integração, o tempo de relaxamento spin-rede (T_1) foi ajustado para 28 s, e os espectros foram obtidos com 1 *scan*, sem pré-scans.

Espectros de RMN foram obtidos em campos de 250, 400, 500 ou 600 MHz (para ^1H), e estão representados no **ANEXO II-C**. Os deslocamentos químicos δ foram relatados em ppm e calibrados pelos sinais residuais de hidrogênio nos solventes deuterados (^1H), ou sinais de carbono respectivos (^{13}C). Espectros de ^{19}F foram calibrados pelo sinal em -164,9 ppm pela adição de hexafluorobenzeno como padrão, ou em -63,72 ppm pela adição de (trifluorometil)benzeno. Espectros de ^{31}P foram calibrados pelo sinal em -6,00 ppm pela adição de trifenilfosfano como padrão. Espectros de ^{29}Si foram calibrados pelo sinal em 0,0 ppm pela adição de tetrametilsilano como padrão. Espectros de ^2H foram calibrados pelo sinal em 7,26 ppm pela adição de C^2HCl_3 (1%) como padrão em CHCl_3 . Todos os espectros foram obtidos a 298,15 K. Acoplamentos de spin J foram apresentados em hertz (Hz) e representam acoplamentos $^nJ_{\text{HH}}$. Acoplamentos heteronucleares estão indicadas caso a caso.

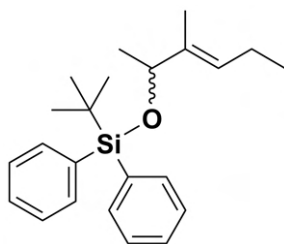
As multiplicidades a seguir foram abreviadas: simpleto (s), duplete (d), tripleto ou três linhas (t), quarteto (q), padrão complexo (c) e sinais sobrepostos (m).

Valores de massa exata foram obtidos para compostos inéditos na literatura em espectrômetro de massas de alta resolução (HRMS) utilizando ionização por *electrospray* (ESI) e análise por tempo de voo (qTOF), operando em modo positivo.

Monitoramento *in situ* da reação de arilação de Heck-Matsuda por de RMN de ^1H . Em um tubo de ressonância magnética nuclear (5 mm de diâmetro), foram adicionados **1** (0,2 mmol, 1,0 equivalente), tetrafluoroborato de 4-clorobenzenodiazônio (0,4 mmol, 2,0 equivalentes), 2,5-di-*terc*-butil-4-metilpiridina (0,2 mmol, 1,0 equivalente) e $\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2\text{H}$ (1 mL). O tubo foi tampado e agitado até completa dissolução. Um espectro de ^1H foi obtido para configuração de *shimming* e ganho de sinal. O tubo foi ejetado do espectrômetro e $\text{Pd}(\text{O}^t\text{Ac})_2$ (0,01 mmol, 5 mol%) foi adicionado. O tubo foi tampado e agitado para a dissolução do catalisador. Este instante foi determinado como $t = 0$. A tampa foi trocada por um septo para tubo de RMN (5 mm) contendo um capilar de vidro aberto (1 mm de diâmetro externo) para evitar pressão de gás nitrogênio. O tubo foi então reinserido no espectrômetro e a mistura submetida à um experimento de RMN de ^1H pseudo-2D. Foram obtidos *scans* a cada 60 ou 180 segundos. Os sinais respectivos para ^1H foram integrados e plotados como concentração em função do tempo. Os parâmetros principais de aquisição estão descritos no **ANEXO II-A**.

Monitoramento *in situ* da reação de arilação de Heck-Matsuda por HRMS. Em um frasco de borossilicato (4 mL) com tampa rosqueável foram adicionados trifluoroacetato de paládio (0,0100 mmol; 3,32 mg; 5,00 mol%), carbonato de zinco (0,100

mmol; 12,5 mg; 0,500 equivalente) e sal de arildiazônio (0,4 mmol; 2,0 equivalentes). Uma solução do substrato insaturado (0,2 mmol; 1,0 equivalente) em metanol (1 mL) foi adicionada, e a mistura foi agitada a 700 rpm, a 40 ± 1 °C. Alíquotas de 1 μ L foram coletadas a cada 5 minutos (até 30 minutos), diluídas em MeCN (1 mL) e diretamente injetadas em um espectrômetro HRMS-ESI-qTOF, operando em modo positivo, à uma taxa de 10 μ L s^{-1} . Cada espectro foi acumulado durante 1,0 minuto. Os parâmetros principais de aquisição utilizados compreenderam capilar a 3,5 eV, cone de amostragem a 30°, temperatura na fonte a 120 °C, temperatura de dessolvatação a 150 °C, fluxo de gás no cone a 1 L h^{-1} e energia de colisão a 6 eV. Foram adquiridos 57 *scans* com 1,025 s de tempo de ciclagem e 1,000 s de duração de *scan*. O *delay interscan* foi configurado para 0,025 s.



***rac*-(2*R*,3*E*)-*tert*-butyl[(3-metilhex-3-en-2-il)oxi]difenilsilano (1d).** À uma solução de **1a** (0,35 g; 3,0 mmol; 1,0 equivalente) em DMF anidra (30 mL) sob agitação magnética à temperatura ambiente, foram adicionados imidazola (0,45 g; 6,6 mmol; 2,2 equivalentes) e ^tBuPh₂SiCl (1,0 mL; 3,9 mmol; 1,3 equivalente). A reação foi agitada *overnight* e então interrompida com água (200 mL). O resíduo orgânico na fase resultante foi particionado com dietiléter (3 x 50 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com água (3 x 50 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando gel de sílica *flash* (40-75 µm de diâmetro) sob pressão. Hexano foi utilizado como eluente.

Rendimento:

91%; 0,96 g; óleo incolor.

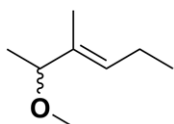
RMN de ¹H (499,87 MHz, C²HCl₃, δ / ppm):

0,99 (t, *J* = 7,54 Hz, 3H); 1,18 (s, 9H); 1,27 (d, *J* = 6,29 Hz, 3H); 1,72 (s, 3H); 2,04 (c, *J* = 7,36 Hz, 2H); 4,31 (q, *J* = 6,29 Hz, 1H); 5,24 (t, *J* = 7,06 Hz, 1H); 7,40-7,53 (m, 6H); 7,79 (m, *J* = 7,85 Hz, *J* = 1,39 Hz, 4H).

RMN de ¹³C (125,69 MHz, C²HCl₃, δ / ppm):

11,1; 14,1; 19,5; 20,8; 23,3; 27,2; 75,2; 126,6; 127,4; 127,6; 129,5; 129,6; 134,6; 135,0; 136,0; 136,1; 137,6.

HRMS ((+)-ESI-qTOF, MeOH, *m/z*): 375,2108 [*M* + Na⁺]; (375,2114 calculado para [C₂₃H₃₂O₃SiNa]⁺).



***rac*-(2*R*,3*E*)-3-metil-2-metoxihex-3-eno (1e).** Em um balão de fundo redondo (50 mL) contendo NaH (60% em óleo mineral; 4,2 g; 126 mmol; 9 equivalentes), sob atmosfera inerte, foi adicionado hexano anidro (5 mL). A suspensão foi agitada manualmente, o sólido decantado, e o sobrenadante removido com uma seringa. O mesmo procedimento foi realizado até que o óleo mineral não fosse mais detectado por análise de TLC (ca. 7 x 5 mL). O sólido resultante foi então adicionalmente lavado com dietileter anidro (2 x 5 mL). Dietiléter anidro (15 mL) foi adicionado e a suspensão foi resfriada a 0 °C. Uma solução de **1a** (1,6 g; 14 mmol; 1,0 equivalente) em dietiléter anidro (10 mL) foi adicionada lentamente e a mistura foi agitada até alcançar a temperatura ambiente. Após cessada a evolução de hidrogênio gasoso, a mistura foi resfriada a 0 °C e MeI (3,7 mL; 60 mmol; 4,3 equivalentes) foi adicionada. A reação foi aquecida à temperatura ambiente e agitada *overnight*. A suspensão resultante foi filtrada e o produto foi cuidadosamente destilado da solução e obtido como uma solução 80% (m/m) em pentano. **ATENÇÃO! Produto altamente volátil.**

Rendimento:

38%; 0,85 g.

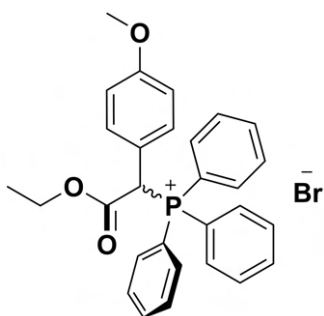
RMN de ^1H (400,18 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

0,95 (t, $J = 7,56$ Hz, 3H); 1,18 (d, $J = 6,48$ Hz, 3H); 1,52 (s, 3H); 2,02 (c, $J = 7,35$ Hz, 2H); 3,14 (s, 3H); 3,59 (q, $J = 6,48$ Hz, 1H); 5,32 (t, $J = 6,97$ Hz, 1H).

RMN de ^{13}C (100,62 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

10,1; 14,2; 20,1; 20,9; 55,6; 82,9; 129,6; 134,9.

HRMS ((+)-ESI-qTOF, MeOH, m/z): 151,1087 [M + Na⁺]; (151,1093 calculado para [C₈H₁₆ONa]⁺).



Brometo de *rac*-(1*R*)-[2-etoxi-1-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]trifenilfosfânio (a). À uma solução de ácido 2-(4-metoxifenil)acético comercial (50 g; 300 mmol; 1,0 equivalente) em etanol (750 mL) foi adicionado TsOH (5,7 g; 30 mmol; 10 mol%). A suspensão foi agitada sob refluxo *overnight*. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo particionado entre solução aquosa saturada de NaHCO₃ (500 mL) e AcOEt (3 x 250 mL). A fase orgânica combinada foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida.

O resíduo resultante (éster etílico) foi dissolvido em CCl₄ (600 mL) e AIBN (2,5 g; 15 mmol; 5 mol%) e NBS (59 g; 330 mmol, 1,1 equivalente) foram adicionadas. A mistura foi refluxada (77 °C) por 5 h. A reação foi resfriada à temperatura ambiente, hexano (1,5 L) foi adicionado, a solução filtrada em *pad* de Celite® (ca. 250 mL) e concentrada sob pressão reduzida.

O resíduo resultante (2-bromoéster) foi dissolvido em PhMe (500 mL) e PPh₃ (87 g; 330 mmol, 1,1 equivalente) foi adicionado. A solução foi agitada magneticamente a 70 °C por 12 h. A suspensão foi resfriada à temperatura ambiente e filtrada. O sólido resultante foi lavado com tolueno (200 mL), dietiléter (2 x 150 mL), e seco sob vácuo.

Rendimento:

91%; 146 g; sólido amarelado.

RMN de ^1H (400,18 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

1,06 (t, $J = 7,07$ Hz, 3H); 3,72 (s, 3H); 4,11 (q, $J = 7,07$ Hz, 2H); 6,67 (d, $J = 8,75$ Hz, 2H); 7,26 (dd, $J = 8,75$ Hz, $J = 2,15$ Hz, 2H); 7,60 (m, 6H); 7,73 (c, 3H); 7,88 (m, 6H); 8,13 (d, $^2J_{\text{HP}} = 14,1$ Hz, 1H).

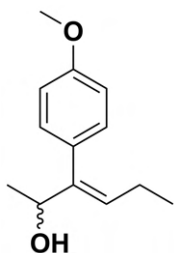
RMN de ^{13}C (125,71 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

13,3; 47,7 (d, $J_{\text{CP}} = 52,0$ Hz); 55,0; 69,7; 113,9 (d, $J_{\text{CP}} = 1,78$ Hz); 117,1 (d, $J_{\text{CP}} = 85,8$ Hz); 118,3 (d, $J_{\text{CP}} = 5,97$ Hz); 132,7 (d, $J_{\text{CP}} = 3,01$ Hz); 128,6 (d, $J_{\text{CP}} = 12,7$ Hz); 129,6 (d, $J_{\text{CP}} = 12,6$ Hz); 131,9 (d, $J_{\text{CP}} = 10,4$ Hz); 132,4 (d, $J_{\text{CP}} = 5,27$ Hz); 134,4 (d, $J_{\text{CP}} = 9,82$ Hz); 134,6 (d, $J_{\text{CP}} = 2,77$ Hz); 160,0 (d, $J_{\text{CP}} = 2,80$ Hz); 167,3.

RMN de ^{31}P (202,34 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

24,42.

HRMS ((+)-ESI-qTOF, MeOH, m/z): 455,1772 [$\text{M} - \text{Br}^-$]; (455,1770 calculado para $[\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{P}]^+$).



***rac*-(2*R*, 3*E*)-3-(4-metoxifenil)hex-3-en-2-ol (1f).** À uma solução de **a** (27 g; 50 mmol; 1,0 equivalente) em MeOH (200 mL), sob agitação magnética, à temperatura ambiente, foi adicionada solução aquosa de NaOH (30% m/v), gota a gota, até pH 10. Água (300 mL) foi adicionada e o metanol foi removido sob pressão reduzida. O resíduo orgânico na fase resultante foi particionado em acetato de etila (3 x 100 mL). A fase orgânica combinada foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida.

O resíduo resultante (fosfanilideno) foi imediatamente dissolvido em PhH anidro (125 mL) e a solução transferida para um balão de pressão (250 mL). Propanal (11 mL; 150 mmol; 3,0 equivalentes) foi adicionado, o balão selado, e a reação foi agitada magneticamente à 80 °C por 5 dias. A solução foi resfriada à temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em etanol (100 mL) e ZnCl₂ (6,8 g; 50 mmol; 1,0 equivalente) foi adicionado. A solução foi agitada magneticamente até a precipitação do complexo Zn(OPPh₃)₂Cl₂. A suspensão foi filtrada, a solução concentrada sob pressão reduzida e o resíduo particionado entre água (200 mL) e acetato de etila (3 x 100 mL). A fase orgânica combinada foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna utilizando gel de sílica *flash* (40-75 µm de diâmetro) sob pressão. Hexano/acetato de etila 95:5 foi utilizado como eluente.

À uma solução do éster bruto resultante em CH₂Cl₂ anidro (250 mL), sob agitação magnética, a -78 °C, foi adicionado DIBAL-H (18 mL; 100 mmol; 2,5 equivalentes), gota a

gota. Após o término da adição, a solução foi agitada a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h, aquecida a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, e interrompida com a adição cuidadosa de solução aquosa saturada de tartarato de sódio e potássio (250 mL). **ATENÇÃO! Gás hidrogênio pode evoluir no início da adição.** A mistura foi agitada *overnight*, as fases separadas e o resíduo na fase aquosa foi particionado com dietiléter (3 x 100 mL). A fase orgânica combinada foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida, fornecendo o álcool primário correspondente.

À uma solução de dicloreto de oxalila (4,1 mL; 48 mmol; 1,2 equivalente) em diclorometano anidro (200 mL) sob agitação magnética, a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, foi adicionado Me_2SO anidro (6,8 mL; 96 mmol; 2,4 equivalentes), gota a gota (ca. 40 minutos). A mistura foi então agitada por 1 h. Em seguida, uma solução do álcool primário precedente em diclorometano anidro (100 mL) foi adicionada gota a gota (ca. 2 h), utilizando um funil de adição acoplado. A mistura foi então agitada por 1 h. Por fim, Et_3N (28 mL; 200 mmol; 5,0 equivalentes) foi adicionada, gota a gota (ca. 30 minutos), a mistura aquecida a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ e agitada por 1 h adicional. A reação foi diluída em dietiléter (200 mL) e solução aquosa saturada de NH_4Cl (100 mL) foi adicionada. As fases foram separadas e o resíduo na fase aquosa foi particionado com dietiléter (3 x 100 mL). A fase orgânica combinada foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida.

À uma solução da cetona resultante em THF anidro (250 mL), a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, sob agitação magnética, foi adicionado MeLi (1,6 mol L^{-1} ; 28 mL; 44 mmol, 1,1 equivalente), gota a gota. A mistura foi agitada por 1 h e uma solução aquosa saturada de NH_4Cl (100 mL) foi cuidadosamente adicionada, seguida de água (50 mL). As fases foram separadas e o resíduo orgânico na fase aquosa foi particionado com dietiléter (2 x 100 mL). A fase orgânica combinada foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por

cromatografia em coluna utilizando gel de sílica *flash* (40-75 μm de diâmetro) sob pressão. Hexano/acetato de etila 10:1 foi utilizado como eluente.

Rendimento:

55% (5 etapas); 5,7 g; óleo incolor; *rd.* >20:1

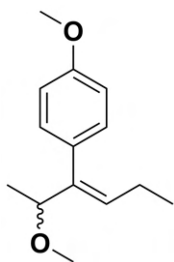
RMN de ^1H (400,18 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

0,92 (t, $J = 7,52$ Hz, 3H); 1,20 (d, $J = 6,40$ Hz, 3H); 1,68 (s, 1H); 1,91 (c, $J = 7,46$ Hz, 2H); 3,81 (s, 3H); 4,47 (q, $J = 6,40$ Hz, 1H); 5,67 (t, $J = 7,31$ Hz, 1H); 6,88 (c, $J = 8,69$ Hz, 2H); 7,08 (c, $J = 8,69$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100,62 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

14,5; 22,0; 22,4; 55,3; 72,4; 113,7, 129,1; 130,4; 130,7; 143,8; 158,6.

HRMS ((+)-ESI-qTOF, MeOH, m/z): 188,1262 [$\text{M} - \text{H}_2\text{O}$] $^+$; (188,1274 calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}]^+$).



***rac*-(2*R*,3*E*)-2-metoxi-3-(4-metoxifenil)hex-3-eno (1g).** À uma suspensão de NaH (60% em óleo mineral; 80 mg; 2,0 mmol; 2 equivalentes) em THF anidro (10 mL), sob agitação magnética, à 0 °C, foi adicionada uma solução de **1f** (206 mg; 1,0 mmol; 1,0 equivalente) em THF anidro (1 mL), gota a gota. A suspensão foi agitada por 1 h e MeI (0,19 mL; 3,0 mmol; 3,0 equivalentes) foi adicionado. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente, agitada *overnight* e então interrompida com uma mistura THF/água 90:1 (10 mL), adicionada gota a gota. A suspensão foi filtrada em *pad* de sílica gel 60 *flash* (3 mL), e a solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em LPLC. Hexano/acetato de etila 97:3 foi utilizado como eluente.

Rendimento:

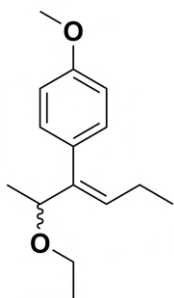
84%; 186 mg; óleo incolor

RMN de ^1H (400,18 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

0,95 (t, $J = 7,50$ Hz, 3H); 1,13 (d, $J = 6,43$ Hz, 3H); 1,96 (c, $J = 7,45$ Hz, 2H); 3,37 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,85 (q, $J = 6,43$ Hz, 1H); 5,62 (t, $J = 7,34$ Hz, 1H); 6,87 (c, $J = 8,70$ Hz, 2H); 7,06 (c, $J = 8,70$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100,62 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

14,6; 20,7; 22,0; 55,3; 55,9; 82,5; 113,5; 130,3; 130,8; 132,0; 139,8; 158,5.



***rac*-(2*R*,3*E*)-2-etoxi-3-(4-metoxifenil)hex-3-eno (1h).** À uma suspensão de NaH (60% em óleo mineral; 80 mg; 2,0 mmol; 2 equivalentes) em THF anidro (10 mL), sob agitação magnética, à 0 °C, foi adicionada uma solução de **1f** (206 mg; 1,0 mmol; 1,0 equivalente) em THF anidro (1 mL), gota a gota. A suspensão foi agitada por 1 h e EtBr (0,23 mL; 3,0 mmol; 3,0 equivalentes) foi adicionado. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente, agitada *overnight* e então interrompida com uma mistura THF/água 90:1 (10 mL), adicionada gota a gota. A suspensão foi filtrada em *pad* de sílica gel 60 *flash* (3 mL), e a solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em LPLC. Hexano/acetato de etila 97:3 foi utilizado como eluente.

Rendimento:

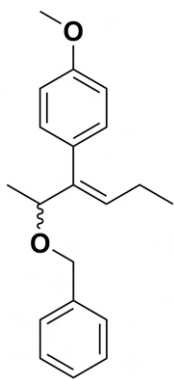
77%; 180 mg; óleo incolor

RMN de ^1H (400,18 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

0,94 (t, $J = 7,50$ Hz, 3H); 1,13 (d, $J = 6,44$ Hz, 3H); 1,24 (t, $J = 7,04$ Hz, 3H); 1,94 (c, $J = 7,45$ Hz, 2H); 3,41 (dq, $J = 9,22$ Hz, $J = 7,04$ Hz, 1H); 3,68 (dq, $J = 9,22$ Hz, $J = 7,04$ Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,95 (q, $J = 6,44$ Hz, 1H); 5,61 (t, $J = 7,36$ Hz, 1H); 6,87 (c, $J = 8,74$ Hz, 2H); 7,05 (c, $J = 8,74$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100,62 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

14,7; 15,5; 21,1; 22,0; 55,3; 63,4; 80,6; 113,4; 130,3; 130,9; 131,3; 140,4; 158,4.



***rac*-(2*R*, 3*E*)-2-benziloxi-3-(4-metoxifenil)hex-3-eno (1i).** À uma suspensão de NaH (60% em óleo mineral; 80 mg; 2,0 mmol; 2 equivalentes) em THF anidro (10 mL), sob agitação magnética, à 0 °C, foi adicionada uma solução de **1f** (206 mg; 1,0 mmol; 1,0 equivalente) em THF anidro (1 mL), gota a gota. A suspensão foi agitada por 1 h e BnBr (0,36 mL; 3,0 mmol; 3,0 equivalentes) foi adicionado. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente, agitada *overnight* e então interrompida com uma mistura THF/água 90:1 (10 mL), adicionada gota a gota. A suspensão foi filtrada em *pad* de sílica gel 60 *flash* (3 mL), e a solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em LPLC. Hexano/acetato de etila 97:3 foi utilizado como eluente.

Rendimento:

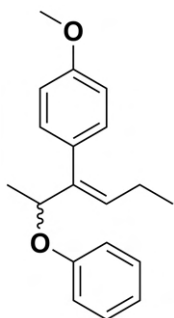
89%; 264 mg; óleo incolor.

RMN de ^1H (400,18 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

0,99 (t, J = 7,50 Hz, 3H); 1,20 (d, J = 6,42 Hz, 3H); 2,01 (c, J = 7,38 Hz, J = 1,46 Hz, 2H); 3,82 (s, 3H); 4,08 (q, J = 6,42 Hz, 1H); 4,48 (d, J = 12,0 Hz, 1H); 4,74 (d, J = 12,0 Hz, 1H); 5,68 (t, J = 7,35 Hz, 1H); 6,89 (c, J = 8,73 Hz, 2H); 7,11 (c, J = 8,73 Hz, 2H); 7,27-7,41 (m, 5H).

RMN de ^{13}C (100,62 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

14,7; 21,0; 22,1; 55,3; 69,9; 80,0; 113,5;
127,5; 127,8; 128,5; 130,4; 130,8; 132,1;
139,2; 140,0; 158,5.



***rac*-(2*R*, 3*E*)-2-fenoxi-3-(4-metoxifenil)hex-3-eno (1j).** Em um tubo de pressão (5 mL) contendo CuI (9,5 mg; 0,05 mmol; 5 mol %); 1,10-fenantrolina (18 mg; 0,1 mmol; 10 mol%) e Cs₂CO₃ (489 mg; 1,5 mmol; 1,5 equivalente), sob atmosfera inerte, foi adicionada uma solução de **1f** (206 mg; 1,0 mmol; 1,0 equivalente) e PhI (0,11 mL; 1,0 mmol; 1,0 equivalente) em PhMe anidro (1 mL). O tubo foi selado e agitado magneticamente por 24 h a 110 °C. A mistura foi resfriada, diluída em acetato de etila (25 mL) e filtrada em Celite® (5 mL). A solução foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado em LPLC. Hexano/acetato de etila 97:3 foi utilizado como eluente.

Rendimento:

53%; 150 mg; óleo incolor.

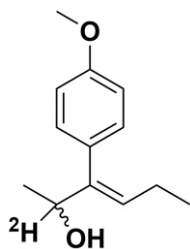
RMN de ¹H (400,18 MHz, C²HCl₃, δ / ppm):

0,90 (t, *J* = 7,50 Hz, 3H); 1,39 (d, *J* = 6,37 Hz, 3H); 1,93 (c, *J* = 7,66 Hz, 2H); 3,83 (s, 3H); 4,94 (q, *J* = 6,37 Hz, 1H); 5,76 (t, *J* = 7,40 Hz, 1H); 6,90 (c, *J* = 8,38 Hz, 2H); 6,95 (c, *J* = 7,31 Hz, 1H); 7,00 (c, *J* = 8,36 Hz, 2H); 7,10 (c, *J* = 8,38 Hz, 2H); 7,30 (c, *J* = 8,36 Hz, *J* = 7,31 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (100,62 MHz, C²HCl₃, δ / ppm):

14,4; 21,2; 22,0; 55,3; 78,2; 113,6; 116,2; 120,6; 129,4; 130,4; 130,5; 131,3; 139,9; 158,4; 158,7.

HRMS ((+)-ESI-qTOF, MeOH, *m/z*): 283,1776 [*M* + *H*⁺]; (283,1698 calculado para [C₁₉H₂₃O₂]⁺).



***rac*-(2*R*, 3*E*)-3-(4-metoxifenil)-(2-²H)hex-3-en-2-ol (11).** À uma solução de dicloreto de oxalila (0,2 mL; 2,3 mmol; 1,2 equivalente) em diclorometano anidro (2,5 mL) sob agitação magnética, a -78 °C, foi adicionado Me₂SO anidro (0,4 mL; 5,6 mmol; 2,4 equivalentes), gota a gota (ca. 5 minutos). A mistura foi então agitada por 1 h. Em seguida, uma solução de **1f** (0,1 g; 0,53 mmol; 1,0 equivalente) em diclorometano anidro (2,5 mL) foi adicionada gota a gota (ca. 15 minutos). A mistura foi então agitada por 1 h. Por fim, Et₃N (0,7 mL; 5,0 mmol; 5,0 equivalentes) foi adicionada, gota a gota (ca. 10 minutos), a mistura aquecida a 0 °C e agitada por 2 h adicionais. A reação foi diluída em dietiléter (2,5 mL) e solução aquosa saturada de NH₄Cl (10 mL) foi adicionada. As fases foram separadas e o resíduo na fase aquosa foi particionado com acetato de etila (3 x 25 mL). A fase orgânica combinada foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida.

À uma solução do resíduo resultante (cetona) em C²H₃O²H (1,0 mL), a -48 °C, sob agitação magnética, foi adicionado NaB²H₄ (12 mg; 0,3 mmol, 1,0 equivalente). A mistura foi agitada por 1 h e interrompida com água (5 mL), a -48 °C. Após 15 minutos sob agitação, a mistura foi particionada com acetato de etila (3 x 2 mL). A fase orgânica combinada foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por LPLC. Hexano/acetato de etila 95:5 foi utilizado como eluente.

Rendimento:

21%; 24 mg; >98% 2-²H; óleo incolor.

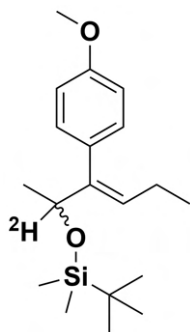
RMN de ^1H (400,18 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

0,92 (t, $J = 7,51$ Hz, 3H); 1,20 (s, 3H); 1,54 (s, 1H); 1,91 (c, $J = 7,46$ Hz, 2H); 3,82 (s, 3H); 5,67 (t, $J = 7,33$ Hz, 1H); 6,89 (c, $J = 8,77$ Hz, 2H); 7,08 (c, $J = 8,77$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100,62 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

14,6; 22,0; 22,3; 55,3; 72,1 (t, $^1J_{\text{C}^2\text{H}} = 22,02$ Hz); 113,7; 129,2; 130,4; 130,7; 143,8; 158,7.

HRMS ((+)-ESI-qTOF, MeOH, m/z): 230,1262 [$\text{M} + \text{Na}^+$]; (230,1262 calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}^2\text{HO}_2\text{Na}]^+$).



***rac*-(2*R*,3*E*)-*terc*-butildimetil{[3-metil(2-²H)hex-3-en-2-il]oxy}silano (1m).** À uma solução de **1m** (35 mg; 0,17 mmol; 1,0 equivalente) em CH₂Cl₂ anidro (2 mL) sob agitação magnética, à 0 °C, foram adicionados imidazola (25 mg; 0,37 mmol; 2,2 equivalentes) e ^tBuMe₂SiCl (28 mg; 0,19 mmol; 1,1 equivalente). A reação foi agitada *overnight* à temperatura ambiente e então filtrada em *pad* de sílica gel 60 *flash* (1 mL), e a solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em LPLC. Hexano foi utilizado como eluente.

Rendimento:

95%; 52 mg; >98% 2-²H; óleo incolor.

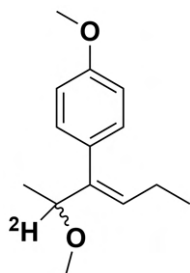
RMN de ¹H (400,18 MHz, C²HCl₃, δ / ppm):

0,08 (s, 3H); 0,09 (s, 3H); 0,90 (t, *J* = 7,52 Hz, 3H); 0,93 (s, 9H); 1,09 (s, 3H); 1,90 (c, *J* = 7,39 Hz, 2H); 3,81 (s, 3H); 5,67 (t, *J* = 7,40 Hz, 1H); 6,86 (c, *J* = 8,72 Hz, 2H); 7,06 (c, *J* = 8,72 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (100,62 MHz, C²HCl₃, δ / ppm):

-4,8; -4,5; 14,6; 18,6; 21,9; 23,6; 26,1; 55,3; 113,4; 128,2; 130,4; 131,7; 143,7; 158,4.

HRMS ((+)-ESI-qTOF, MeOH, *m/z*): 344,2125 [*M* + Na⁺]; (344,2126 calculado para [C₁₉H₃₁²HO₂SiNa]⁺).



***rac*-(2*R*, 3*E*)-2-metoxi-3-(4-metoxifenil)-(2-²H)hex-3-eno (1n).** À uma suspensão de NaH (60% em óleo mineral; 16 mg; 0,34 mmol; 1,8 equivalente) em THF anidro (1 mL), sob agitação magnética, à 0 °C, foi adicionada uma solução de **1m** (39 mg; 0,19 mmol; 1,0 equivalente) em THF anidro (1 mL), gota a gota. A suspensão foi agitada por 1 h e MeI (32 µL; 0,51 mmol; 2,7 equivalentes) foi adicionado. A mistura foi aquecida à temperatura ambiente, agitada *overnight* e então interrompida com uma mistura THF/água 90:1 (1 mL), adicionada gota a gota. A suspensão foi filtrada em *pad* de sílica gel 60 *flash* (1 mL), e a solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado em LPLC. Hexano/acetato de etila 95:5 foi utilizado como eluente.

Rendimento:

74%; 71 mg; >98% 2-²H; óleo incolor.

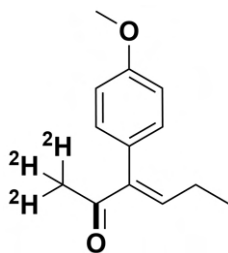
RMN de ¹H (400,18 MHz, C²HCl₃, δ / ppm):

0,94 (t, *J* = 7,50 Hz, 3H); 1,12 (s, 3H); 1,56 (s, 3H); 1,96 (c, *J* = 7,39 Hz, 2H); 3,36 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 5,61 (t, *J* = 7,36 Hz, 1H); 6,87 (c, *J* = 8,74 Hz, 2H); 7,06 (c, *J* = 8,74 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (100,62 MHz, C²HCl₃, δ / ppm):

14,7; 20,6; 22,0; 55,3; 55,9; 113,5; 129,9; 130,3; 130,8; 132,0; 139,7; 158,5.

HRMS ((+)-ESI-qTOF, MeOH, *m/z*): 244,1419 [*M* + Na⁺]; (244,1418 calculado para [C₁₄H₁₉²HO₂Na]⁺).



(3E)-3-(4-metoxifenil)-(1,1,1- $^2\text{H}_3$)hex-3-en-2-ona (b). À uma solução de dicloreto de oxalila (0,52 mL; 6,0 mmol; 1,2 equivalente) em diclorometano anidro (25 mL) sob agitação magnética, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, foi adicionado Me_2SO anidro (0,85 mL; 12 mmol; 2,4 equivalentes), gota a gota (ca. 5 minutos). A mistura foi então agitada por 1 h. Em seguida, uma solução de **1f** (1,0 g; 5,0 mmol; 1,0 equivalente) em diclorometano anidro (10 mL) foi adicionada gota a gota (ca. 15 minutos). A mistura foi então agitada por 1 h. Por fim, Et_3N (3,5 mL; 25 mmol; 5,0 equivalentes) foi adicionada, gota a gota (ca. 15 minutos), a mistura aquecida a $0\text{ }^\circ\text{C}$ e agitada por 2 h adicionais. A reação foi diluída em dietiléter (35 mL) e solução aquosa saturada de NH_4Cl (100 mL) foi adicionada. As fases foram separadas e o resíduo na fase aquosa foi particionado com acetato de etila (3 x 100 mL). A fase orgânica combinada foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida.

À uma solução de LiHMDS ($1,0\text{ mol L}^{-1}$ em THF; 5,3 mL; 5,3 mmol, 1,0 equivalente), a $0\text{ }^\circ\text{C}$, sob agitação magnética, foi adicionada uma solução da cetona precedente em THF anidro (25 mL), gota a gota. A mistura foi agitada por 1 h à temperatura ambiente e interrompida com $^2\text{H}_2\text{O}$ (5 mL). Após 30 minutos adicionais sob agitação, a mistura foi filtrada em *pad* de sílica gel 60 *flash* (5 mL), e a solução resultante foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. **O resíduo foi ressubmetido ao mesmo procedimento desta etapa por mais duas vezes.** O resíduo resultante foi purificado por LPLC. Hexano/acetato de etila 93:7 foi utilizado como eluente.

Rendimento:

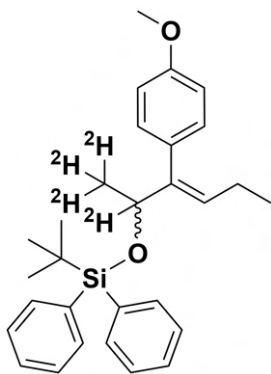
34%; 346 mg; 73% 1-²H; óleo incolor.

RMN de ¹H (250,13 MHz, C²HCl₃, δ / ppm):

1,02 (t, J = 7,53 Hz, 3H); 2,10 (c, J = 7,53 Hz, 2H); 2,22-2,30 (m, 0,82H); 3,82 (s, 3H); 6,83 (t, J = 7,53 Hz, 1H); 6,91 (c, J = 8,84 Hz, 2H); 7,02 (c, J = 8,84 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (62,90 MHz, C²HCl₃, δ / ppm):

13,5; 23,3; 55,3; 113,8; 128,2; 130,8; 142,2; 145,8; 159,0; 199,5.



rac-(2R,3E)-tert-butyl-{[3-(4-metoxifenil)-(1,1,1,2- $^2\text{H}_4$)hex-3-en-2-il]oxi}difenilsilano (10). À uma solução de **b** (346 mg; 1,7 mmol; 1,0 equivalente) em $\text{C}^2\text{H}_5\text{O}^2\text{H}$ (10 g), a $0\text{ }^\circ\text{C}$, sob agitação magnética, foi adicionado NaB^2H_4 (70 mg; 1,7 mmol). A mistura foi agitada por 1 h e interrompida com água (5 mL). Após 15 minutos sob agitação à temperatura ambiente, a solução foi concentrada sob pressão reduzida e particionada entre água (10 mL) e acetato de etila (3 x 10 mL). A fase orgânica combinada foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida.

À uma solução do resíduo resultante (álcool secundário) em DMF anidra (50 mL), à temperatura ambiente e sob agitação magnética, foram adicionados imidazola (250 mg; 3,7 mmol; 2,2 equivalentes) e $^t\text{BuPh}_2\text{SiCl}$ (564 μL ; 2,2 mmol; 1,3 equivalente). A reação foi agitada *overnight* e então interrompida com água (200 mL). O resíduo orgânico na fase resultante foi particionado com dietiléter (3 x 50 mL). A fase orgânica combinada foi lavada com água (3 x 50 mL), seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo resultante foi purificado por LPLC. Hexano foi utilizado como eluente.

Rendimento:

32%; 242 mg; 73% $1\text{-}^2\text{H}$; >98% $2\text{-}^2\text{H}$; óleo incolor.

RMN de ^1H (250,13 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

0,94 (t, $J = 7,48\text{ Hz}$, 3H); 1,10 (s, 0,82H); 1,16 (s, 9H); 1,95 (c, $J = 7,44\text{ Hz}$, 2H); 3,82

(s, 3H); 5,77 (t, $J = 7,41$ Hz, 1H); 6,85 (c, $J = 8,81$ Hz, 2H); 6,98 (c, $J = 8,81$ Hz, 2H); 7,36-7,48 (m, 6H); 7,74-7,82 (m, 4H).

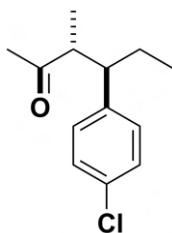
RMN de ^{13}C (62,90 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

14,6; 19,5; 21,9; 27,2; 55,2; 113,3; 127,6; 127,6; 128,7; 129,6; 129,6; 130,4; 131,5; 134,4; 134,7; 136,1; 136,2; 143,4; 158,4.

RMN de ^2H (76,73 MHz, CHCl_3 , δ / ppm):

0,98 (s, 2,18 ^2H); 4,38 (s, 1 ^2H).

Procedimento geral para a reação de Heck-Matsuda. Em um frasco de borossilicato (4 mL) com tampa rosqueável foram adicionados trifluoroacetato de paládio (0,0100 mmol; 3,32 mg; 5,00 mol%), carbonato de zinco (0,100 mmol; 12,5 mg; 0,500 equivalente) e sal de arildiazônio (0,4 mmol; 2,0 equivalentes). Uma solução do substrato insaturado (0,2 mmol; 1,0 equivalente) em metanol (1 mL) foi adicionada, e a mistura foi agitada a 700 rpm, a 40 ± 1 °C. Após consumo completo do material de partida ou do sal de arildiazônio, a solução/suspensão foi transferida para balão de fundo redondo (5 mL) e concentrada sob pressão reduzida. Ao resíduo, foi adicionada mistura de hexano/acetato de etila 1:1, o resíduo foi ressuspendido e filtrado em *pad* de sílica gel 60 *flash* (10 mL) utilizando hexano/acetato de etila 1:1 como eluente. A solução resultante foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por LPLC. Hexano/acetato de etila 93:7 foi utilizado como eluente. A determinação da estereoquímica relativa *anti* foi realizada por espectroscopia de raios-X e descrita por Frota e col. [54]



***rac*-(3*R*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-3-metilhexan-2-ona (2a).** Obtido utilizando o procedimento geral para **1a-e** e tetrafluoroborato ou tosilato de 4-clorobenzenodiazônio.

Rendimento:

40-98%; sólido amarelado.

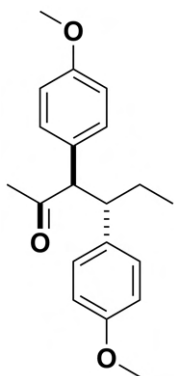
RMN de ^1H (400,18 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

0,68 (t, $J = 7,35$ Hz, 3H); 1,14 (d, $J = 6,80$ Hz, 3H); 1,47 (c, 1H); 1,81 (c, 1H); 1,85 (s, 3H); 2,68 (td, $J = 10,0$ Hz, $J = 3,53$ Hz, 1H); 2,77 (dq, $J = 10,0$ Hz, $J = 6,80$ Hz, 1H); 7,06 (c, $J = 8,43$ Hz, 2H); 7,24 (c, $J = 8,43$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100,62 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

11,8; 14,6; 24,8; 29,5; 49,3; 53,1; 128,6; 129,6; 132,1; 141,7; 212,2.

HRMS ((+)-ESI-qTOF, MeOH, m/z): 224,0952 [M^+]; (224,0968 calculado para $[\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClO}]^+$).



***rac*-(3*R*,4*S*)-3,4-bis(4-metoxifenil)hexan-2-ona (2b).** Obtido utilizando o procedimento geral para **1f-j** e tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio.

Rendimento:

12-84%; sólido amarelado.

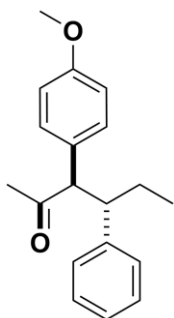
RMN de ^1H (250,13 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

0,57 (t, $J = 7,34$ Hz, 3H); 1,18-1,32 (m, 1H); 1,33-1,44 (m, 1H); 1,82 (s, 3H); 3,15 (td, $J = 11,2$ Hz, $J = 3,41$ Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,90 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H); 6,84 (c, $J = 8,60$ Hz, 2H); 6,89 (c, $J = 8,65$ Hz, 2H); 7,16 (c, $J = 8,60$ Hz, 2H); 7,27 (c, $J = 8,65$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (62,90 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

11,7; 26,4; 30,5; 48,8; 55,3; 55,4; 65,2; 113,8; 114,3; 129,2; 129,4; 129,9; 135,2; 158,1; 159,1; 208,3.

HRMS ((+)-ESI-qTOF, MeOH, m/z): 312,1752 [M^+]; (312,1725 calculado para $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3]^+$).



***rac*-(3*R*,4*R*)-4-fenil-3-(4-metoxifenil)hexan-2-ona (2c).** Obtido utilizando o procedimento geral para 1*f*-j e tetrafluoroborato de benzenodiazônio.

Rendimento:

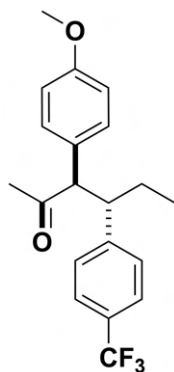
64-85%; sólido amarelado.

RMN de ^1H (250,13 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

0,57 (t, $J = 7,34$ Hz, 3H); 1,19-1,46 (m, 2H); 1,81 (s, 3H); 3,20 (td, $J = 11,1$ Hz, $J = 3,86$ Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,95 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H); 6,89 (c, $J = 8,74$ Hz, 2H); 7,14-7,34 (m, 7H).

RMN de ^{13}C (62,90 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

11,7; 26,4; 30,6; 49,6; 55,4; 65,0; 114,4; 126,5; 128,4; 128,5; 129,4; 130,0; 143,3; 159,2; 208,1.



***rac*-(3*R*,4*R*)-3-(4-metoxifenil)-4-(4-trifluorometilfenil)hexan-2-ona (2d).** Obtido utilizando o procedimento geral para **1f-j** e tetrafluoroborato de 4-trifluorometilbenzenodiazônio.

Rendimento:

41-60%; sólido amarelado.

RMN de ^1H (250,13 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

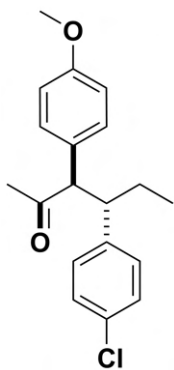
0,55 (t, $J = 7,36$ Hz, 3H); 1,17-1,51 (m, 2H); 1,84 (s, 3H); 3,28 (td, $J = 11,1$ Hz, $J = 3,80$ Hz, 1H); 3,82 (s, 3H); 3,94 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H); 6,91 (c, $J = 8,72$ Hz, 2H); 7,25 (c, $J = 8,72$ Hz, 2H); 7,36 (c, $J = 8,10$ Hz, 2H); 7,56 (c, $J = 8,10$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (125,69 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

11,7; 26,3; 30,4; 49,2; 55,4; 64,8; 114,6; 124,4 (q, $^1J_{\text{CF}} = 272$ Hz); 125,4 (q, $^3J_{\text{CF}} = 3,62$ Hz); 128,7; 128,7 (q, $^2J_{\text{CF}} = 32,4$ Hz); 128,8; 130,0; 147,9; 159,3; 207,4.

RMN de ^{19}F (62,90 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

-64,1.



***rac*-(3*R*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-3-(4-metoxifenil)hexan-2-ona (2e).** Obtido utilizando o procedimento geral para **1f-j** e tetrafluoroborato de 4-clorobenzenodiazônio.

Rendimento:

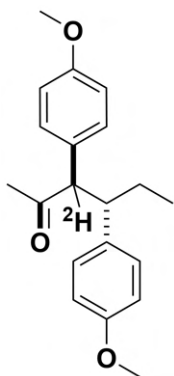
16-63%; sólido amarelado.

RMN de ^1H (250,13 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

0,55 (t, $J = 7,34$ Hz, 3H); 1,13-1,48 (m, 2H); 1,83 (s, 3H); 3,18 (td, $J = 11,1$ Hz, $J = 3,66$ Hz, 1H); 3,81 (s, 3H); 3,88 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H); 6,89 (c, $J = 8,64$ Hz, 2H); 7,13-7,32 (m, 6H).

RMN de ^{13}C (62,90 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

11,7; 26,2; 30,5; 48,9; 55,4; 65,0; 114,5; 128,6; 129,0; 129,7; 129,9; 132,1; 142,0; 159,2; 207,7.



***rac*-(3*R*,4*S*)-3,4-bis(4-metoxifenil)-(3-²H)hexan-2-ona (2g).**

Obtido utilizando o procedimento geral para **11-n** e tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio.

Rendimento:

45-71%; sólido amarelado.

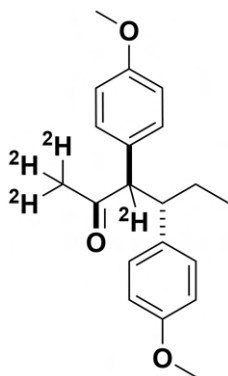
RMN de ¹H (400,18 MHz, C²HCl₃, δ / ppm):

0,57 (t, *J* = 7,34 Hz, 3H); 1,18-1,32 (m, 1H); 1,33-1,44 (m, 1H); 1,81 (s, 3H); 3,14 (dd, *J* = 11,1 Hz, *J* = 3,37 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 6,84 (c, *J* = 8,71 Hz, 2H); 6,89 (c, *J* = 8,83 Hz, 2H); 7,16 (c, *J* = 8,71 Hz, 2H); 7,27 (c, *J* = 8,83 Hz, 2H).

RMN de ¹³C (100,62 MHz, C²HCl₃, δ / ppm):

11,7; 26,4; 30,6; 48,7; 55,3; 55,4; 113,9; 114,4; 129,3; 129,4; 129,9; 135,2; 158,1; 159,1; 208,4.

HRMS ((+)-ESI-qTOF, MeOH, *m/z*): 336,1678 [*M* + Na⁺]; (336,1618 calculado para [C₂₀H₂₃²HO₃Na]⁺).



***rac*-(3*R*,4*S*)-3,4-bis(4-metoxifenil)-(1,1,1,3-²H₄)hexan-2-ona (2h).** Obtido utilizando o procedimento geral para **1p** e tetrafluoroborato de 4-metoxibenzenodiazônio.

Rendimento:

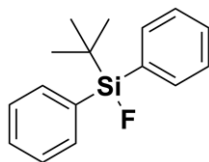
7%; 6,6 mg; sólido amarelado.

RMN de ¹H (250,13 MHz, C²HCl₃, δ / ppm):

0,57 (t, *J* = 7,33 Hz, 3H); 1,18-1,44 (m, 2H); 1,75-1,82 (c, 0,82H); 3,14 (dd, *J* = 11,0 Hz, *J* = 3,41 Hz, 1H); 3,79 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 6,84 (c, *J* = 8,65 Hz, 2H); 6,89 (c, *J* = 8,71 Hz, 2H); 7,15 (c, *J* = 8,65 Hz, 2H); 7,27 (c, *J* = 8,71 Hz, 2H).

RMN de ²H (76,73 MHz, CHCl₃, δ / ppm):

1,79 (s, 2,16²H); 3,88 (s, 1²H).



tert-butylfluorodifenilsilano (3). Obtido como subproduto utilizando o procedimento geral para **1d** e tetrafluoroborato de 4-clorobenzenodiazônio.

Rendimento:

41%; 212 mg; sólido branco.

RMN de ^1H (250,13 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

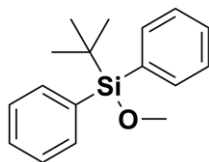
1,20 (d, $J = 0,884$ Hz, 9H); 7,42-7,57 (m, 6H); 7,76-7,86 (m, 4H).

RMN de ^{13}C (62,90 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

19,2 (d, $^2J_{\text{CF}} = 13,6$ Hz); 26,2; 128,1; 130,4; 132,8 (d, $^2J_{\text{CF}} = 14,9$ Hz); 134,6 (d, $^3J_{\text{CF}} = 2,98$ Hz).

RMN de ^{19}F (235,36 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

-185,5.



tert-butildifenilmetoxisilano (4). Obtido como subproduto utilizando o procedimento geral para **1d** e tetrafluoroborato de 4-clorobenzenodiazônio.

Rendimento:

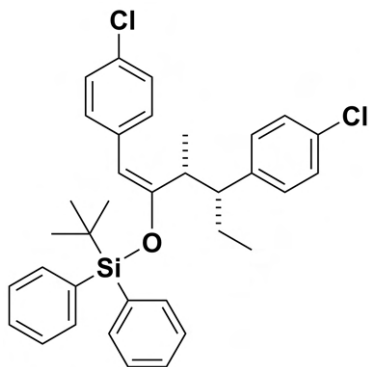
21%; 112 mg; sólido branco.

RMN de ^1H (250,13 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

1,13 (s, 9H); 3,61 (s, 3H); 7,43-7,51 (m, 6H); 7,71-7,84 (m, 4H).

RMN de ^{13}C (62,90 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

19,3; 26,9; 52,3; 127,8; 129,7; 133,7; 135,6.



***rac*-(1*E*, 3*R*, 4*R*)-{[1,4-bis(4-clorofenil)-3-metilhex-1-en-2-il]oxi}-*terc*-butildifenilsilano (5).** Obtido como subproduto utilizando o procedimento geral para **1d** e tetrafluoroborato de 4-clorobenzenodiazônio. A estereoquímica relativa *anti* foi determinada por espectroscopia de raios-X (**Figura 28**).

Rendimento:

7%; 80 mg; sólido translúcido.

RMN de ^1H (400,18 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

0,658 (t, $J = 7,34$ Hz, 3H); 1,04 (s, 9H); 1,18-1,32 (c, 1H); 1,50 (d, $J = 6,64$ Hz, 3H); 1,82-1,95 (c, 1H); 2,76 (td, $J = 10,5$ Hz, $J = 3,20$ Hz, 1H); 2,98 (dq, $J = 10,5$ Hz, $J = 6,65$ Hz, 1H), 4,92 (s, 1H); 6,60 (c, $J = 8,31$ Hz, 2H); 6,78 (c, $J = 8,33$ Hz, 2H); 7,11-7,17 (m, 6H); 7,26 (c, $J = 7,55$ Hz, 2H); 7,29-7,42 (m, 4H); 7,64 (c, $J = 7,85$ Hz, 2H).

RMN de ^{13}C (100,62 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

11,7; 17,8; 19,6; 26,7; 27,3; 39,0; 50,4; 109,0; 127,6; 127,7; 127,9; 128,2; 129,8; 129,9; 130,0; 130,4; 131,2; 131,6; 132,0; 132,4; 135,5; 135,5; 136,0; 142,7; 156,6.

RMN de ^{29}Si (99,31 MHz, C^2HCl_3 , δ / ppm):

9,7; 12,6.

REFERÊNCIAS

- [1] Heck, R. F.; Nolley, J. P. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. *Journal of Organic Chemistry*, **1972**, 37, 2320–2322.
- [2] Kikukawa, K.; Matsuda, T. Reaction of Diazonium Salts with Transition Metals. I. Arylation of Olefins with Arenediazonium Salts Catalyzed by Zero Valent Palladium. *Chemistry Letters*, **1977**, 6, 159–162.
- [3] Taylor, J. G.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D. Evolution and Synthetic Applications of the Heck-Matsuda Reaction: The Return of Arenediazonium Salts to Prominence. *European Journal of Organic Chemistry*, **2011**, 2011, 1403–1428.
- [4] Melpolder, J. B.; Heck, R. F. Palladium-catalyzed arylation of allylic alcohols with aryl halides. *Journal of Organic Chemistry*, **1976**, 41, 265–272.
- [5] Werner, E. W.; Mei, T-S.; Burckle, A. J.; Sigman, M. S. Enantioselective Heck Arylations of Acyclic Alkenyl Alcohols Using a Redox-Relay Strategy. *Science*, **2012**, 338, 1455–1458.
- [6] Hilton, M. J.; Xu, L.-P.; Norrby, P.-O.; Wu, Y.-D.; Wiest, O.; Sigman, M. S. Investigating the Nature of Palladium Chain-Walking in the Enantioselective Redox-Relay Heck Reaction of Alkenyl Alcohols. *Journal of Organic Chemistry*, **2014**, 79, 11841–11850.
- [7] IUPAC. *Compendium of Chemical Terminology*, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). Online version (**2019**-) created by S. J. Chalk. ISBN 0-9678550-9-8.

- [8] Chu, T.; Nikonov, G. I. Oxidative Addition and Reductive Elimination at Main-Group Element Centers. *Chemical Reviews*, **2018**, *118*, 3608-3680.
- [9] Sperger, T.; Sanhueza, I. A.; Kalvet, I.; Schoenebeck, F. Computational Studies of Synthetically Relevant Homogeneous Organometallic Catalysis Involving Ni, Pd, Ir, and Rh: An Overview of Commonly Employed DFT Methods and Mechanistic Insights. *Chemical Reviews*, **2015**, *115*, 9532-9586.
- [10] García-Melchor, M.; Braga, A. A. C.; Lledós, A.; Ujaque, G.; Maseras, F. Computational Perspective on Pd-Catalyzed C-C Cross-Coupling Reaction Mechanisms. *Accounts of Chemical Research*, **2013**, *46*, 2626-2634.
- [11] Seechurn, C. C. C. J.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling: A Historical Contextual Perspective to the 2010 Nobel Prize. *Angewandte Chemie International Edition*, **2012**, *51*, 5062-5085.
- [12] Labinger, J. A. Tutorial on Oxidative Addition. *Organometallics*, **2015**, *34*, 4784-4795.
- [13] Besora, M.; Maseras, F. The diverse mechanisms for the oxidative addition of C-Br bonds to Pd(PR₃) and Pd(PR₃)₂ complexes. *Dalton Transactions*, **2019**, *48*, 16242-16248.
- [14] Liu, Q.; Dong, X.; Li, J.; Xiao, J.; Dong, Y.; Liu, H. Recent Advances on Palladium Radical Involved Reactions. *ACS Catalysis*, **2015**, *5*, 6111-6137.
- [15] Jangtap, S. Heck Reaction—State of the Art. *Catalysts*, **2017**, *7*, 267.
- [16] Phan, N. T. S.; DerSluys, M. V.; Jones, C. W. On the Nature of the Active Species in Palladium Catalyzed Mizoroki-Heck and Suzuki-Miyaura Couplings—Homogeneous or Heterogeneous Catalysis, A Critical Review. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2006**, *48*, 609-679.

- [17] Amatore, C.; Jutand, A. Anionic Pd(0) and Pd(II) intermediates in palladium-catalyzed Heck and cross-coupling reactions. *Accounts of Chemical Research*, **2000**, *33*, 314–321.
- [18] Cabri, W.; Candiani, I. Recent developments and new perspectives in the Heck reaction. *Accounts of Chemical Research*, **1995**, *28*, 2–7.
- [19] Knowles, J.P.; Whiting, A. The Heck–Mizoroki cross-coupling reaction: A mechanistic perspective. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2007**, *5*, 31–44.
- [20] Dang, Y. Shuanglin Qu, Zhi-Xiang Wang e Xiaotai Wang. A Computational Mechanistic Study of an Unprecedented Heck-Type Relay Reaction: Insight into the Origins of Regio- and Enantioselectivities. *Journal of the American Chemical Society*, **2014**, *136*, 986–998.
- [21] Silva, V. H. M.; Morgon, N. H.; Correia, C. R. D.; Braga, A. A. C. DFT perspective on the selectivity and mechanism of ligand-free Heck reaction involving allylic esters and arenediazonium salts. *Journal of Organometallic Chemistry*, **2019**, *896*, 5–15.
- [22] Silva, V. H. M.; Oliveira, C. C.; Correia, C. R. D.; Braga, A. A. C. Heck arylation of acyclic olefins employing arenediazonium salts and chiral N,N ligands: new mechanistic insights from quantum-chemical calculations. *Theoretical Chemistry Accounts*, **2020**, *139*, 77.
- [23] Da Penha, E. T. *Estudo Computacional do Mecanismo da Reação de Heck-Matsuda e Aplicação Sintética*. **2015**. 134 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2015.
- [24] Yamashita, R.; Kikukawa, K.; Wada, F.; Matsuda, T. Reactions of Diazonium Salts with Transition Metals V. Cationic Arildiazonido Complexes of Palladium. *Journal of Organometallic Chemistry*, **1980**, *201*, 463–468.

- [25] Daryanavard, M.; Armstrong, D.; Lough, A. J.; Fekl, U. The First Palladium(IV) Aryldiazenido Complex: Relevance for C-C Coupling. *Dalton Transactions*, **2017**, 46, 4004–4008.
- [26] Sabino, A.A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. Probing the Mechanism of the Heck Reaction with Arene Diazonium Salts by Electrospray Mass and Tandem Mass Spectrometry. *Angewandte Chemie International Edition*, **2004**, 43, 2514–2518.
- [27] Machado, A. H. L.; Milagre, H. M. S.; Eberlin, L. S.; Sabino, A. A.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. “Dba-free” palladium intermediates of the Heck–Matsuda reaction. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2013**, 11, 3277–3281.
- [28] Ahlquist, M.; Fristrup, P.; Tanner, D.; Norrby, P.-O. Theoretical Evidence for Low-Ligated Palladium(0): [Pd-L] as the Active Species in Oxidative Addition Reactions. *Organometallics*, **2006**, 25, 2066–2073.
- [29] Chen, Z. M.; Liu, J.; Guo, J. Y.; Loch, M.; DeLuca, R. J.; Sigman, M. S. Palladium-catalyzed enantioselective alkenylation of alkenylbenzene derivatives. *Chemical Science*, **2019**, 10, 7246–7250.
- [30] Yuan, Q.; Sigman, M. S. Palladium-Catalyzed Enantioselective Alkenylation of Enelactams Using a Relay Heck Strategy. *Chemistry – A European Journal*, **2019**, 25, 10823–10827.
- [31] Zhang, C.; Santiago, C. B.; Kou, L.; Sigman, M. S. Alkenyl Carbonyl Derivatives in Enantioselective Redox Relay Heck Reactions: Accessing α,β -Unsaturated Systems. *Journal of the American Chemical Society*, **2015**, 137, 7290–7293.
- [32] Kocen, A. L.; Brookhart, M.; Daugulis, O. Palladium-catalysed alkene chain-running isomerization. *Chemical Communications*, **2017**, 53, 10010–10013.

- [33] Bonfield, H. E.; Valette, D.; Lindsay, D. M.; Reid, M. Stereoselective Remote Functionalization via Palladium-Catalyzed Redox-Relay Heck Methodologies. *Chemistry – A European Journal*, **2021**, 27, 158-174.
- [34] Heck, R. F. The arylation of allylic alcohols with organopalladium compounds. A new synthesis of 3-aryl aldehydes and ketones. *Journal of the American Chemical Society*, **1968**, 90, 5526-5531.
- [35] Melpolder, J. B.; Heck, R. F. Palladium-catalyzed arylation of allylic alcohols with aryl halides. *Journal of Organic Chemistry*, **1976**, 41, 265-272.
- [36] Werner, E. W.; Mei, T.-S.; Burckle, A. J.; Sigman, M. S. Enantioselective Heck Arylations of Acyclic Alkenyl Alcohols Using a Redox-Relay Strategy. *Science*, **2012**, 338, 1455-1458.
- [37] Mei, T.-S.; Patel, H. H.; Sigman, M. S. Enantioselective Construction of Remote Quaternary Stereocenters. *Nature*, **2014**, 508, 340-344.
- [38] Race, N. J.; Schwalm, C. S.; Nakamuro, T.; Sigman, M. S. Palladium-Catalyzed Enantioselective Intermolecular Coupling of Phenols and Allylic Alcohols. *Journal of the American Chemical Society*, **2016**, 138, 15881-15884.
- [39] Singh, S.; Bruffaerts, J.; Vasseur, A.; Marek, I. A unique Pd-catalysed Heck arylation as a remote trigger for cyclopropane selective ring-opening. *Nature Communications*, **2017**, 8, 14200.
- [40] Oliveira, C. C.; Angnes, R. A.; Correia, C. R. D. Intermolecular Enantioselective Heck-Matsuda Arylations of Acyclic Olefins: Application to the Synthesis of β -Aryl- γ -lactones and β -Aryl Aldehydes. *Journal of Organic Chemistry*, **2013**, 78, 4373-4385.
- [41] Angnes, R. A.; Oliveira, J. M.; Oliveira, C. C.; Martins, N. C.; Correia, C. R. D. Stereoselective Synthesis of Aryl Cyclopentene Scaffolds by Heck-Matsuda

- Desymmetrization of 3-Cyclopentenol. *Chemistry - A European Journal*, **2014**, *20*, 13117–13121.
- [42] Carmona, R. C.; Correia, C. R. D. Stereoselective Synthesis of 3-Hydroxy-4-arylcyclopentanones and 4-Arylcyclopentenones through a Heck–Matsuda Desymmetrization of *meso cis*-4-Cyclopentene-1,3-diol. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2015**, *357*, 2639–2643.
- [43] Oliveira, C. C.; Pfaltz, A.; Correia, C. R. D. Quaternary Stereogenic Centers through Enantioselective Heck Arylation of Acyclic Olefins with Aryldiazonium Salts: Application in a Concise Synthesis of *R*-Verapamil. *Angewandte Chemie International Edition*, **2015**, *54*, 14036–14039.
- [44] Polo, E. C.; Wang, M. F.; Angnes, R. A.; Braga, A. A. C.; Correia, C. R. D. Enantioselective Heck Arylation of Acyclic Alkenol Aryl Ethers: Synthetic Applications and DFT Investigation of the Stereoselectivity. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2020**, *362*, 884–892.
- [45] Chalk, A. J.; Magennis, S. A. Palladium-catalyzed vinyl substitution reactions. I. New synthesis of 2- and 3-phenyl-substituted allylic alcohols, aldehydes, and ketones from allylic alcohols. *Journal of Organic Chemistry*, **1976**, *41*, 273–278.
- [46] Smadja, W.; Ville, G.; Cahiez, G. Phénylation d'alcools allyliques acycliques: II. Régiosélectivité du transfert d'hydrogène. *Tetrahedron Letters*, **1984**, *25*, 1793–1796.
- [47] Xu, L.; Hilton, M. J.; Zhang, X.; Norrby, P.-O.; Wu, Y.-D.; Sigman, M. S.; Wiest, O. Mechanism, Reactivity, and Selectivity in Palladium-Catalyzed Redox-Relay Heck Arylations of Alkenyl Alcohols. *Journal of the American Chemical Society*, **2014**, *136*, 1960–1967.
- [48] Para exemplos, veja: (a) Ambrogio, I.; Fabrizi, G.; Cacchi, S.; Henriksen, S. T.; Fristrup, P.; Tanner, D.; Norrby, P.-O. Unusual Selectivity-Determining Factors in

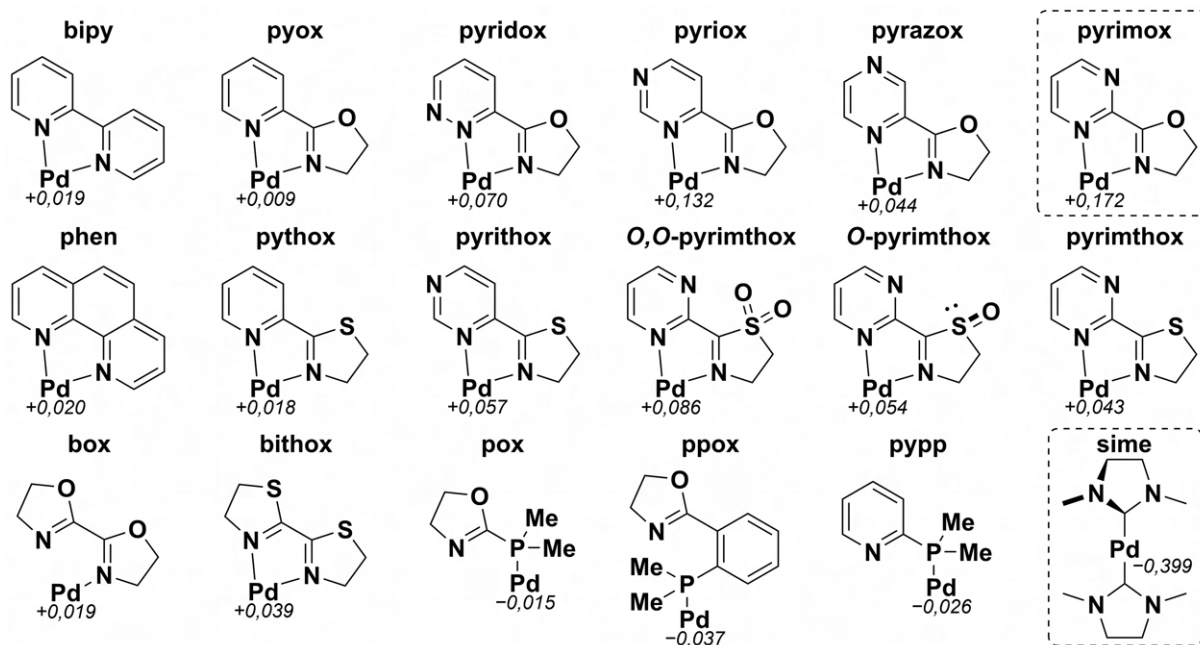
- the Phosphine-Free Heck Arylation of Allyl Ethers. *Organometallics*, **2008**, 27, 3187-3195.
- [49] Littke, A. F.; Fu, G. C. A Versatile Catalyst for Heck Reactions of Aryl Chlorides and Aryl Bromides under Mild Conditions. *Journal of the American Chemical Society*, **2001**, 123, 6989-7000.
- [50] Hirao, T.; Jun, E.; Yoshiki, O.; Toshio, A. Palladium-Promoted Reaction of Allyl Trimethylsilyl Ethers with Aryl Iodides. *Chemistry Letters*, **1981**, 10, 403-406.
- [51] Nokami, J.; Furukawa, A.; Okuda, Y.; Hazato, A.; Kurozumi, S. Palladiumcatalyzed coupling reactions of bromobenzaldehydes with 3,4-di(tert-butyl)dimethylsilyloxy-1-alkene to (3,4-dihydroxyalkenyl)benzaldehydes in the synthesis of lipoxin analogues. *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 1005-1008.
- [52] Battace, A.; Feuerstein, M.; Lemhadri, M.; Zair, T.; Doucet, H.; Santelli, M. Heck Reactions of α - or β -Substituted Enol Ethers with Aryl Bromides Catalysed by a Tetrakisphosphane/Palladium Complex - Direct Access to Acetophenone or 1-Arylpropanone Derivatives. *European Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 2007, 3122-3132.
- [53] Baliya, A. M.; Stowers, K. J.; Schultz, M. J.; Sigman, M. S. Pd(II)-Catalyzed Conversion of Styrene Derivatives to Acetals: Impact of (-)-Sparteine on Regioselectivity. *Organic Letters*, **2006**, 8, 1121-1124.
- [54] Frota, C.; Polo, E. C.; Esteves, H.; Correia, C. R. D. Regioselective and Stereoselective Heck-Matsuda Arylations of Trisubstituted Allylic Alkenols and Their Silyl and Methyl Ether Derivatives To Access Two Contiguous Stereogenic Centers: Expanding the Redox-Relay Process and Application in the Total Synthesis of *meso*-Hexestrol. *Journal of Organic Chemistry*, **2018**, 83, 2198-2209.

- [55] Singh, A. K.; Kandasamy, J. Palladium catalyzed stereocontrolled synthesis of C-aryl glycosides using glycals and arenediazonium salts at room temperature. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **2018**, *16*, 5107-5112.
- [56] Frisch, G. W. et al. Gaussian 09, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [57] Hanwell, M. D.; Curtis, D. E.; Lonie, D. C.; Vandermeersch, T.; Zurek, E.; Hutchison, G. R. Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *Journal of Cheminformatics*, **2012**, *4*, 17.
- [58] Angnes, R. A. Raachem-v0.0.7. *Github Repository*, **2020**, <https://github.com/ricalmang/raachem>.
- [59] Angnes, R. A. MechaSVG-v0.1.1. *Github Repository*, **2020**, <https://github.com/ricalmang/mechaSVG>.
- [60] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. *The Journal of Chemical Physics*, **2006**, *125*, 194101.
- [61] Andrae, D.; Häußermann, U.; Dolg, M.; Stoll, H.; Preuß, H. Energy-adjusted ab initio pseudopotentials for the 2nd and 3rd row transition elements. *Theoretica Chimica Acta*, **1990**, *77*, 123-141.
- [62] Hratchian, H. P.; Schlegel, H. B. Accurate reaction paths using a Hessian based predictor-corrector integrator. *The Journal of Chemical Physics*, **2004**, *120*, 9918-9924.
- [63] Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. Quantum mechanical continuum solvation models. *Chemical Reviews*, **2005**, *105*, 2999-3093.
- [64] Heinrich, m. R.; Blank, O.; Ullrich, D.; Kirschstein, M. Allylation and Vinylation of Aryl Radicals Generated from Diazonium Salts. *Journal of Organic Chemistry*, **2007**, *72*, 9609-9616.

ANEXO I

CAPÍTULO I. ADIÇÃO OXIDATIVA DE COMPLEXOS DE PALÁDIO ZEROVALENTE EM CÁTIOS ARILDIAZÔNIO

ANEXO I-A. Determinação de Cargas Naturais (NPA) para o Átomo de Paládio com Diversos Ligantes *N,N*-Bidentados. Fase Gasosa, 298,15 K, M06L/6-31G(d,p).



**ANEXO I-B. Coordenadas Cartesianas Representativas (Esquema 7)
das Espécies Calculadas (em Å). Fase Condensada (MeOH), 298,15
K, M06L/6-31G(d,p).**

Pd⁰				7	-1.567852000	-1.449926000	-1.234775000
				1	-2.592549000	-1.601952000	1.192747000
46	-0.000021000	-0.000697000	-0.146808000	7	-1.628463000	-2.333859000	-1.943527000
6	2.985797000	0.389573000	0.437494000	46	0.512045000	-0.141897000	-0.247943000
8	-2.096279000	0.563134000	-0.166156000	1	-3.106708000	0.393366000	2.577333000
6	-2.986312000	-0.386318000	0.438861000	1	-1.073603000	1.060614000	-1.906284000
1	-2.158821000	1.386709000	0.335636000	8	2.358684000	1.193394000	-0.118330000
1	-2.919004000	-1.303558000	-0.146749000	6	2.210202000	2.493240000	-0.698087000
1	-4.014703000	-0.011331000	0.405759000	8	2.018542000	-1.695843000	0.524649000
1	-2.704741000	-0.599539000	1.474845000	6	2.000964000	-1.701946000	1.957066000
8	2.096553000	-0.563141000	-0.163808000	1	0.998614000	-1.914482000	2.346300000
1	2.163053000	-1.386139000	0.338379000	1	2.305856000	-0.704986000	2.280020000
1	2.917932000	1.304252000	-0.152044000	1	2.709787000	-2.437591000	2.350064000
1	4.014459000	0.015200000	0.406419000	1	1.852076000	2.437511000	-1.732100000
1	2.703688000	0.606966000	1.472494000	1	3.159386000	3.037163000	-0.669150000
ArN₂				1	1.476268000	3.027982000	-0.093446000
				1	3.054851000	0.728093000	-0.601529000
6	1.475210000	-1.219392000	-0.000098000	1	1.765288000	-2.577531000	0.221296000
6	2.159169000	-0.000178000	-0.000176000	1	-2.448085000	2.666660000	1.817178000
6	0.094032000	-1.244076000	0.000532000	t1			
6	-0.562605000	0.000110000	-0.000067000	46	0.495392000	-0.228519000	0.007742000
6	0.094372000	1.244121000	0.000311000	6	-1.316540000	0.454277000	0.300972000
6	1.475673000	1.219184000	0.000080000	6	-1.337007000	-0.796313000	0.997262000
1	2.024040000	2.154566000	-0.000247000	6	-2.213385000	-1.787525000	0.467922000
1	3.244764000	-0.000489000	-0.000542000	6	-3.026505000	-1.504647000	-0.607408000
1	2.023450000	-2.154842000	-0.000542000	6	-3.032318000	-0.219127000	-1.196738000
1	-0.476802000	-2.164839000	0.000332000	6	-2.224071000	0.796605000	-0.733258000
7	-1.922077000	0.000511000	-0.000362000	1	-1.000507000	-0.872233000	2.028372000
1	-0.476191000	2.165079000	0.000199000	1	-2.272852000	-2.750396000	0.967832000
7	-3.042832000	-0.000239000	-0.000023000	1	-3.670949000	-0.023239000	-2.053678000
MeOH				7	-1.077753000	1.820377000	1.285462000
				7	-0.734576000	2.883478000	1.393542000
6	0.659486000	-0.018481000	0.000000000	1	-3.702923000	-2.263139000	-0.989048000
8	-0.748459000	0.122663000	0.000000000	1	-2.213973000	1.784625000	-1.181858000
1	1.031553000	-0.545479000	-0.889873000	1	1.684647000	-2.622016000	-0.544078000
1	1.031553000	-0.545477000	0.889874000	1	0.783695000	2.708472000	-1.302978000
1	1.088511000	0.986784000	-0.000002000	8	2.110915000	-1.764545000	-0.413518000
1	-1.120859000	-0.766240000	0.000000000	1	2.217659000	0.870405000	-1.763328000
N₂				6	1.764155000	2.537494000	-0.842278000
				1	3.819217000	-2.650931000	0.383812000
7	0.000000000	0.000000000	0.554801000	8	2.114909000	1.152305000	-0.843728000
7	0.000000000	0.000000000	-0.554801000	1	2.520404000	3.125326000	-1.371488000
i1				6	3.063236000	-1.906133000	0.648882000
				1	1.739665000	2.858744000	0.200452000
6	-2.572726000	0.509366000	1.639146000	1	3.545653000	-0.936182000	0.776122000
6	-2.191974000	1.808992000	1.203040000	1	2.576556000	-2.194394000	1.586582000
6	-2.296758000	-0.601985000	0.895222000	i2			
6	-1.578943000	-0.419113000	-0.340296000	6	-3.962627000	-0.263173000	0.234556000
6	-1.184906000	0.900026000	-0.834390000	6	-3.243731000	0.752627000	0.860979000
6	-1.549052000	1.997789000	0.005796000	6	-3.294827000	-1.249171000	-0.489495000
1	-1.319697000	3.000315000	-0.344481000				

6	-1.901167000	-1.221079000	-0.591975000	1	-2.653149000	1.813496000	-1.130811000
6	-1.199684000	-0.200322000	0.046076000	7	-0.359439000	-2.108040000	-0.825127000
6	-1.849920000	0.797195000	0.767630000	1	-1.569389000	-2.308612000	1.511549000
1	-1.294117000	1.592676000	1.256987000	7	0.180144000	-3.022937000	-1.232798000
1	-3.762413000	1.521934000	1.428119000	46	0.526206000	0.219960000	-0.203444000
1	-5.046293000	-0.285951000	0.308526000	1	-3.261411000	-0.680917000	2.323377000
1	-3.849977000	-2.042803000	-0.983236000	1	-1.184783000	0.052545000	-2.131217000
1	-1.377330000	-1.991009000	-1.158613000	8	1.389435000	2.334811000	-0.289481000
46	0.723891000	-0.367992000	-0.112284000	6	0.481127000	3.321712000	0.210172000
8	0.989733000	1.761790000	0.198920000	8	2.481692000	-0.283126000	0.878946000
6	0.594230000	2.609198000	-0.898424000	6	2.719830000	-1.689184000	0.988921000
1	-0.484597000	2.501296000	-1.010831000	1	2.779996000	-2.169805000	0.005472000
1	1.095271000	2.314891000	-1.824511000	1	1.879113000	-2.110834000	1.543947000
1	0.835701000	3.646553000	-0.653758000	1	3.644662000	-1.883116000	1.541579000
1	1.946993000	1.864466000	0.316643000	1	-0.448020000	3.344080000	-0.369814000
8	2.959366000	-0.569794000	-0.290972000	1	0.945583000	4.312515000	0.192406000
6	3.612877000	-0.849836000	0.954303000	1	0.251940000	3.051563000	1.242146000
1	4.697216000	-0.883553000	0.816516000	1	1.582589000	2.550691000	-1.211659000
1	3.266832000	-1.794773000	1.385562000	1	3.219405000	0.108998000	0.392560000
1	3.363476000	-0.031881000	1.632397000	1	-3.769538000	1.373230000	1.020812000
1	3.186552000	-1.272835000	-0.914226000				
ArPd				i3			
6	-4.051878000	-0.152871000	0.182117000	6	-3.548189000	0.510080000	0.327324000
6	-3.301410000	0.193673000	1.303681000	6	-2.849357000	0.065628000	1.451115000
6	-3.410970000	-0.405698000	-1.029208000	6	-3.103075000	0.209421000	-0.961578000
6	-2.019837000	-0.319526000	-1.123296000	6	-1.948169000	-0.539563000	-1.145931000
6	-1.270663000	0.026930000	0.004334000	6	-1.257802000	-0.974640000	-0.002959000
6	-1.910183000	0.288889000	1.218927000	6	-1.690285000	-0.685881000	1.301853000
1	-1.333784000	0.558493000	2.102532000	1	-1.132497000	-1.059073000	2.154972000
1	-3.794825000	0.390654000	2.252822000	1	-3.205451000	0.306744000	2.447817000
1	-3.990862000	-0.673163000	-1.909534000	1	-4.452829000	1.096621000	0.457586000
1	-1.529580000	-0.524398000	-2.073706000	7	0.237657000	-2.984646000	-0.292443000
46	0.686025000	0.104364000	-0.094460000	1	-3.656118000	0.561088000	-1.826978000
8	0.688923000	2.171569000	0.478582000	1	-1.581932000	-0.800070000	-2.134221000
6	0.610830000	3.084333000	-0.634572000	7	-0.046469000	-1.857586000	-0.179872000
1	-0.318387000	2.944938000	-1.194427000	46	0.707040000	-0.063808000	-0.122986000
1	1.466608000	2.870000000	-1.275147000	8	0.957572000	2.192609000	0.025354000
1	0.676748000	4.109812000	-0.263059000	6	-0.249286000	2.910827000	-0.252490000
8	2.946060000	0.201339000	-0.163326000	1	-0.988009000	2.583172000	0.481573000
6	3.569334000	-0.726177000	0.734396000	1	-0.622873000	2.698563000	-1.260250000
1	4.656769000	-0.609256000	0.706675000	1	-0.089050000	3.987619000	-0.141879000
1	3.307656000	-1.761546000	0.491353000	1	1.633254000	2.478943000	-0.604253000
1	3.210524000	-0.487379000	1.736864000	8	2.955110000	-0.090290000	-0.376537000
8	0.799889000	-1.961905000	-0.661230000	6	3.675208000	-0.001346000	0.861073000
6	0.365518000	-2.905720000	0.338158000	1	4.752577000	0.010208000	0.671785000
1	-0.695762000	-2.775870000	0.569734000	1	3.427291000	-0.833102000	1.528256000
1	0.963858000	-2.718676000	1.229935000	1	3.380664000	0.938518000	1.330298000
1	0.548922000	-3.920207000	-0.024311000	1	3.197074000	-0.924126000	-0.802108000
1	0.271846000	-2.105886000	-1.461103000				
1	3.233962000	-0.016893000	-1.060450000	t3			
1	-0.060409000	2.352247000	1.066241000	6	-3.668508000	0.461346000	0.290150000
1	-5.133864000	-0.224635000	0.251326000	6	-2.965691000	0.055826000	1.426808000
t2				6	-3.164775000	0.220951000	-0.989871000
6	-2.727772000	-0.489731000	1.397287000	6	-1.946206000	-0.426984000	-1.150670000
6	-3.015102000	0.685564000	0.651400000	6	-1.246367000	-0.800073000	0.004180000
6	-1.801329000	-1.398908000	0.968492000	6	-1.743741000	-0.592797000	1.297742000
6	-1.114244000	-1.119291000	-0.261807000	1	-1.181920000	-0.935014000	2.161362000
6	-1.380383000	0.070170000	-1.060181000	1	-3.372112000	0.241042000	2.416405000
6	-2.384868000	0.941563000	-0.541311000	1	-4.625284000	0.962363000	0.403940000
				7	0.097831000	-2.996333000	-0.255297000
				1	-3.725139000	0.533926000	-1.865502000

1	-1.537367000	-0.643353000	-2.133031000	1	-1.380925000	3.882353000	-0.110670000
7	-0.037715000	-1.848741000	-0.167124000	1	-2.444453000	2.113072000	0.931945000
46	0.760693000	-0.097780000	-0.119904000	8	-3.774638000	-0.448725000	0.051559000
8	0.959018000	2.141682000	0.041672000	6	-4.285096000	-1.776452000	-0.126695000
6	-0.252423000	2.858256000	-0.222649000	1	-5.377793000	-1.771635000	-0.083132000
1	-0.994017000	2.500305000	0.494123000	1	-3.894215000	-2.377004000	0.695301000
1	-0.615006000	2.678098000	-1.240299000	1	-3.956729000	-2.205914000	-1.078494000
1	-0.100241000	3.931333000	-0.073119000	1	-4.140402000	0.112806000	-0.645777000
1	1.636483000	2.450813000	-0.575244000	1	2.269558000	-2.138633000	-0.041288000
8	2.996598000	-0.076488000	-0.385680000	1	6.333133000	-0.722672000	-0.066033000
6	3.731497000	0.031294000	0.842268000				
1	4.805570000	0.058763000	0.637681000	i5			
1	3.504767000	-0.800194000	1.516948000	46	1.130487000	-0.104517000	-0.246302000
1	3.428360000	0.969372000	1.309540000	6	-2.553089000	1.072381000	-0.064353000
1	3.255590000	-0.902526000	-0.815952000	6	-3.894601000	1.419213000	0.011795000
i4				6	-2.207062000	-0.278933000	0.005668000
6	-3.983835000	-0.146139000	0.337228000	6	-4.862197000	0.425183000	0.155359000
6	-3.179217000	0.245845000	1.404928000	1	-4.185937000	2.463170000	-0.040341000
6	-3.403423000	-0.565673000	-0.857420000	6	-3.163807000	-1.291921000	0.151461000
6	-2.012701000	-0.596544000	-0.994489000	6	-4.497207000	-0.922438000	0.225028000
6	-1.228771000	-0.185079000	0.077625000	1	-2.854465000	-2.330833000	0.202563000
6	-1.787026000	0.226468000	1.283787000	1	-1.771160000	1.818176000	-0.176357000
1	-1.160776000	0.542372000	2.114919000	7	-0.842852000	-0.586417000	-0.076552000
1	-3.626847000	0.571738000	2.340625000	7	-0.185455000	-1.600759000	-0.042534000
1	-5.065378000	-0.130127000	0.438651000	1	-5.258994000	-1.687371000	0.337914000
7	0.872900000	-3.177901000	-0.136923000	8	1.955547000	1.948111000	-0.414293000
1	-4.027147000	-0.877946000	-1.691352000	6	2.449285000	2.435531000	0.842663000
1	-1.562546000	-0.933189000	-1.925303000	1	2.698684000	1.914332000	-1.033254000
7	0.812600000	-2.063141000	-0.122281000	1	1.589123000	2.516785000	1.507960000
46	0.746561000	-0.088834000	-0.111164000	1	2.901381000	3.422419000	0.710908000
8	0.657427000	2.059213000	-0.078130000	1	3.182289000	1.749196000	1.280480000
6	-0.387825000	2.761310000	-0.784115000	1	3.373400000	-1.298845000	1.715871000
1	-1.317629000	2.579876000	-0.245621000	6	3.528542000	-1.750674000	0.730688000
1	-0.476726000	2.404798000	-1.813793000	1	2.855491000	-2.600407000	0.611396000
1	-0.161534000	3.829295000	-0.773441000	8	3.220407000	-0.828362000	-0.325484000
1	1.507894000	2.326476000	-0.460967000	1	3.806965000	-0.063371000	-0.239151000
8	2.974547000	0.210172000	-0.285688000	1	4.563332000	-2.093230000	0.640778000
6	3.638025000	0.253895000	0.986976000	1	-5.911167000	0.699963000	0.213082000
1	4.703632000	0.454318000	0.847734000	i6b			
1	3.505133000	-0.682711000	1.538008000	6	4.302697000	1.089302000	-0.482923000
1	3.187152000	1.072709000	1.549663000	6	2.979451000	1.441920000	-0.755119000
1	3.367324000	-0.503547000	-0.807721000	6	4.612388000	-0.190591000	-0.024424000
i6a				6	3.602565000	-1.124461000	0.171487000
6	5.266843000	-0.517339000	-0.042168000	6	2.281942000	-0.749345000	-0.082331000
6	4.356520000	-1.577093000	-0.059038000	6	1.955198000	0.526726000	-0.559641000
6	4.814375000	0.799811000	0.005330000	1	2.743349000	2.437329000	-1.120685000
6	3.450476000	1.068193000	0.035757000	7	1.278579000	-1.716388000	0.141860000
6	2.552141000	0.000190000	0.018970000	1	5.643049000	-0.463112000	0.180002000
6	2.993234000	-1.329057000	-0.028532000	1	3.815543000	-2.127995000	0.526122000
1	4.713539000	-2.602161000	-0.096147000	7	0.093047000	-1.628759000	0.229756000
7	1.174230000	0.318096000	0.050737000	46	-1.406138000	-0.548589000	0.136368000
1	5.524327000	1.621182000	0.018176000	8	-0.995651000	1.680904000	0.210874000
1	3.071978000	2.085338000	0.072611000	6	-0.404804000	2.109925000	1.445676000
7	0.271378000	-0.476133000	0.051374000	1	0.537559000	1.569495000	1.554338000
46	-1.558399000	-0.246120000	0.044298000	1	-1.050907000	1.880992000	2.298729000
8	-2.102975000	1.941898000	0.042195000	1	-0.203164000	3.185142000	1.413778000
6	-1.024651000	2.852134000	-0.199610000	1	-1.853057000	2.121803000	0.128925000
1	-0.193109000	2.690177000	0.495678000	8	-3.554938000	0.112500000	0.005549000
1	-0.679971000	2.673180000	-1.218750000	6	-3.970216000	0.527950000	-1.303063000
				1	-5.011439000	0.861684000	-1.283246000

1	-3.856665000	-0.279066000	-2.033936000	t5			
1	-3.333112000	1.365414000	-1.591555000	6	-3.678074000	0.053042000	0.151318000
1	-4.116811000	-0.626344000	0.275110000	6	-2.981553000	-0.261580000	1.320411000
1	0.920150000	0.774765000	-0.775594000	6	-3.091683000	-0.126914000	-1.103049000
1	5.095829000	1.815261000	-0.635579000	6	-1.799284000	-0.632830000	-1.202628000
t4				6	-1.105889000	-0.906007000	-0.018617000
6	3.725826000	1.168387000	0.628734000	6	-1.688038000	-0.769233000	1.246119000
6	2.550848000	1.568081000	-0.011564000	1	-1.137497000	-1.052371000	2.138473000
6	4.023157000	-0.184758000	0.772063000	1	-3.449814000	-0.123599000	2.290547000
6	3.142695000	-1.150620000	0.295379000	1	-4.693073000	0.433867000	0.218439000
6	1.952375000	-0.751589000	-0.310659000	7	-0.017430000	-2.347867000	-0.165642000
6	1.661523000	0.617396000	-0.490967000	1	-3.645008000	0.117198000	-2.005230000
1	2.332343000	2.622967000	-0.149122000	1	-1.333038000	-0.811793000	-2.167333000
7	1.057414000	-1.765740000	-0.727177000	7	1.073432000	-1.909437000	-0.221650000
1	4.945039000	-0.492687000	1.255663000	46	0.814551000	0.011984000	-0.052462000
1	3.352530000	-2.209844000	0.405572000	8	0.279632000	2.139472000	0.273122000
7	-0.140485000	-1.643762000	-0.860874000	6	-1.004148000	2.614360000	-0.149697000
46	-1.022418000	0.024737000	-0.525843000	1	-1.750240000	2.063833000	0.425261000
8	-2.446020000	-0.923340000	1.004003000	1	-1.164545000	2.443021000	-1.219071000
6	-2.164978000	-2.270225000	1.397213000	1	-1.098102000	3.681213000	0.070438000
1	-1.226950000	-2.250539000	1.953932000	1	0.961517000	2.676128000	-0.155252000
1	-2.054702000	-2.930269000	0.530232000	8	2.936875000	0.673682000	-0.106077000
1	-2.961941000	-2.647358000	2.044626000	6	3.882734000	-0.294972000	0.371941000
1	-3.306299000	-0.915715000	0.560707000	1	4.894896000	0.113238000	0.310851000
8	-2.240157000	1.904297000	-0.171559000	1	3.827333000	-1.226018000	-0.200389000
6	-1.747291000	2.651524000	0.948687000	1	3.634314000	-0.494973000	1.414551000
1	-2.336653000	3.562180000	1.088166000	1	3.155470000	0.869681000	-1.028126000
1	-0.690242000	2.912314000	0.823008000	Pd†			
1	-1.858283000	2.013691000	1.826954000	46	0.000377000	-0.003770000	-0.168479000
1	-2.190953000	2.471109000	-0.952969000	6	-2.931301000	-0.364019000	0.552885000
1	0.816241000	0.938100000	-1.116506000	8	2.096908000	-0.515652000	-0.208729000
1	4.417071000	1.917819000	1.001985000	6	2.928257000	0.384962000	0.542849000
i7				1	2.207876000	-1.404276000	0.158244000
6	-3.339182000	0.262070000	0.445928000	1	2.815269000	1.369751000	0.089332000
6	-2.440693000	-0.050447000	1.455033000	1	3.972529000	0.069584000	0.472274000
6	-3.138748000	-0.207802000	-0.860259000	1	2.622496000	0.423660000	1.592541000
6	-2.040466000	-0.994546000	-1.166111000	8	-2.095711000	0.510868000	-0.223818000
6	-1.142364000	-1.317007000	-0.138791000	1	-2.202676000	1.409707000	0.118964000
6	-1.326765000	-0.856200000	1.180734000	1	-2.825850000	-1.361661000	0.126474000
1	-0.681102000	-1.215178000	1.977697000	1	-3.973566000	-0.043827000	0.475200000
1	-2.596831000	0.311555000	2.466571000	1	-2.624730000	-0.376916000	1.602989000
1	-4.208487000	0.873421000	0.668694000	i8			
7	-0.075498000	-2.351725000	-0.386826000	6	1.649261000	-1.069611000	0.000021000
1	-3.851660000	0.041160000	-1.640685000	6	2.141456000	0.233922000	-0.000006000
1	-1.872809000	-1.374503000	-2.169059000	6	0.275784000	-1.292717000	0.000011000
7	1.016505000	-1.832851000	-0.235400000	6	-0.585501000	-0.199336000	0.000006000
46	0.697845000	0.050573000	0.022227000	6	-0.106308000	1.112435000	-0.000025000
8	0.281979000	2.247973000	0.149624000	6	1.265167000	1.322303000	-0.000016000
6	-0.860975000	2.764023000	-0.543529000	1	1.655895000	2.336021000	-0.000060000
1	-1.744373000	2.386715000	-0.027403000	1	3.214047000	0.406624000	0.000096000
1	-0.878089000	2.435821000	-1.588318000	1	2.334255000	-1.912203000	0.000177000
1	-0.863015000	3.856524000	-0.502955000	1	-0.138159000	-2.297142000	-0.000016000
1	1.069958000	2.689753000	-0.196811000	7	-2.002296000	-0.488533000	-0.000174000
8	2.838597000	0.631655000	-0.027852000	1	-0.811888000	1.939010000	-0.000008000
6	3.778092000	-0.430149000	0.202668000	7	-2.868177000	0.329349000	0.000154000
1	4.795724000	-0.039928000	0.121047000				
1	3.638037000	-1.251438000	-0.506119000				
1	3.605505000	-0.791130000	1.216581000				
1	3.001200000	0.986234000	-0.914288000				

i6*

6	-5.147104000	-0.905973000	-0.097773000
6	-3.995172000	-1.696329000	-0.136340000
6	-5.049629000	0.478393000	0.029892000
6	-3.799207000	1.079358000	0.119620000
6	-2.657170000	0.280390000	0.075390000
6	-2.740814000	-1.109835000	-0.051010000
1	-4.079737000	-2.774863000	-0.233126000
7	-1.404286000	0.969904000	0.166660000
1	-5.946523000	1.089420000	0.059582000
1	-3.690056000	2.155288000	0.220020000
7	-0.330872000	0.434100000	0.101021000
46	1.523873000	-0.225154000	-0.014791000
8	2.522907000	1.869912000	-0.075105000
6	1.643792000	2.998790000	-0.014105000
1	0.895914000	2.974761000	-0.812789000
1	1.140614000	2.959598000	0.952586000
1	2.220808000	3.926029000	-0.082525000
1	2.962697000	1.884687000	-0.937158000
8	3.573269000	-0.968166000	-0.176334000
6	3.771081000	-2.344081000	0.191134000
1	4.814990000	-2.623365000	0.026980000
1	3.131227000	-2.940250000	-0.459679000
1	3.498944000	-2.519620000	1.235882000
1	4.132283000	-0.419359000	0.392473000
1	-1.833036000	-1.706323000	-0.077437000
1	-6.124260000	-1.375203000	-0.167508000

i9

6	1.211992000	0.631425000	0.000000000
6	0.000000000	1.321564000	0.000000000
6	-1.222745000	-0.769306000	0.000000000
1	-0.000004000	2.408228000	0.000000000
1	-2.152362000	1.178135000	0.000000000
6	-1.211992000	0.631422000	0.000000000
6	0.000001000	-1.399957000	0.000000000
1	2.160281000	-1.319783000	0.000000000
6	1.222744000	-0.769304000	0.000000000
1	2.152364000	1.178135000	0.000000000
1	-2.160282000	-1.319784000	0.000000000

i2*

6	-4.066005000	-0.108244000	0.251494000
6	-3.251363000	-0.084508000	1.386989000
6	-3.506066000	-0.255612000	-1.018731000
6	-2.125503000	-0.378578000	-1.159258000
6	-1.298825000	-0.328182000	-0.023296000
6	-1.871819000	-0.211021000	1.255177000
1	-1.241589000	-0.200660000	2.142559000
1	-3.694714000	0.026533000	2.373280000
1	-5.143942000	-0.023426000	0.359847000
1	-4.145362000	-0.280670000	-1.897409000
1	-1.694217000	-0.503267000	-2.150628000
46	0.679084000	-0.194186000	-0.253164000
8	1.912070000	1.690935000	0.055426000

6	1.060989000	2.842019000	0.146499000
1	0.463432000	2.720845000	1.050853000
1	0.398845000	2.922067000	-0.721562000
1	1.666956000	3.748736000	0.229900000
1	2.452416000	1.779502000	-0.743687000
8	2.765010000	-1.055401000	-0.355213000
6	3.276937000	-1.456385000	0.923710000
1	4.287009000	-1.861028000	0.813342000
1	2.630915000	-2.202801000	1.395930000
1	3.313117000	-0.560289000	1.544198000
1	2.742581000	-1.834166000	-0.928303000

ArPd*

6	-4.219716000	-0.155180000	0.158776000
6	-3.479434000	0.248941000	1.267746000
6	-3.567208000	-0.466207000	-1.033029000
6	-2.174473000	-0.376700000	-1.114235000
6	-1.422099000	0.025542000	-0.005529000
6	-2.087067000	0.345936000	1.183037000
1	-1.526751000	0.674904000	2.058850000
1	-3.983766000	0.498141000	2.199399000
1	-4.140118000	-0.782706000	-1.902289000
1	-1.682758000	-0.632105000	-2.053562000
46	0.653192000	0.087527000	-0.005650000
8	0.755842000	2.360851000	0.514696000
6	0.830362000	3.118414000	-0.697590000
1	0.026694000	2.841599000	-1.390437000
1	1.796333000	2.895115000	-1.153478000
1	0.773711000	4.190443000	-0.485579000
8	2.983934000	0.251000000	-0.185307000
6	3.659204000	-0.613325000	0.733025000
1	4.738002000	-0.428037000	0.715552000
1	3.470050000	-1.668762000	0.511144000
1	3.276551000	-0.380901000	1.728620000
8	1.047487000	-2.156217000	-0.651350000
6	0.623489000	-2.999880000	0.424973000
1	-0.445542000	-2.881803000	0.633073000
1	1.196263000	-2.704058000	1.306454000
1	0.837427000	-4.048259000	0.194896000
1	0.477970000	-2.338606000	-1.412609000
1	3.271873000	0.014973000	-1.077263000
1	-0.106452000	2.537340000	0.918291000
1	-5.302750000	-0.223841000	0.221483000

ANEXO II

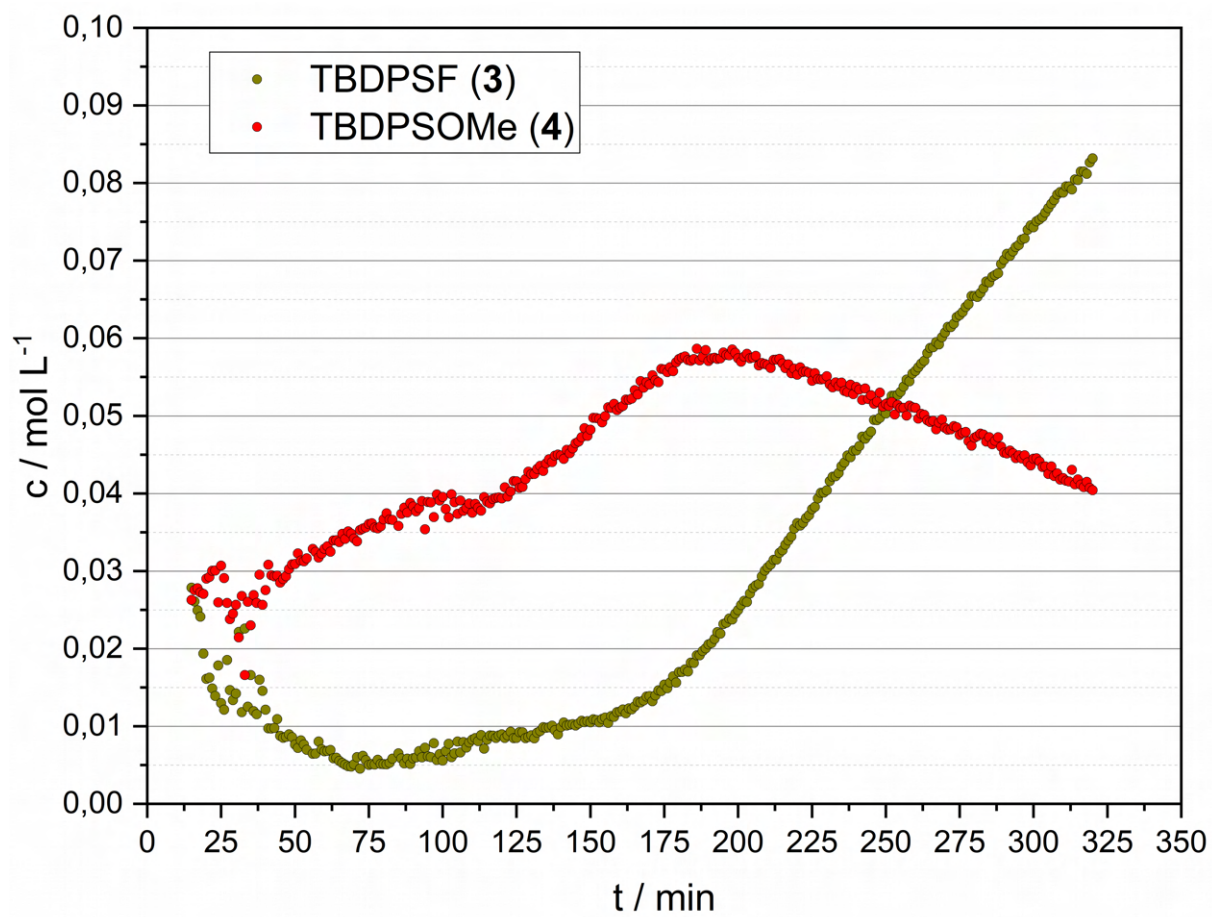
CAPÍTULO II. OXIRREDUÇÃO TRANSMITIDA NAS REAÇÕES DE HECK-MATSUDA EM ÉTERES INSATURADOS

ANEXO II-A. Parâmetros de Aquisição para os Monitoramentos *in situ* das Reações de Arilação de Heck-Matsuda de 1d e 1i, por de RMN de ^1H , Realizados de Acordo com o Procedimento Geral Descrito em MÉTODOS.

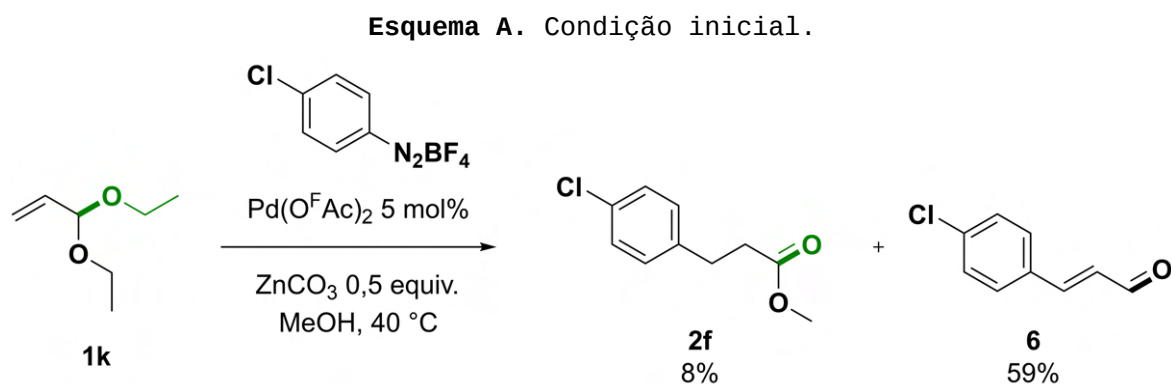
Tabela A. Parâmetros utilizados.

Monitoramento de 1d por 5,5 h.	Monitoramento de 1i
Current Data Parameters NAME mai14heeH1 EXPNO 2 PROCNO 1 F2 - Acquisition Parameters Date_ 20180514 Time 15.03 h INSTRUM spect PROBHD Z8222_0032 (PH PULPROG 1H_cinetica TD 16384 SOLVENT MeOD NS 1 DS 0 SWH 7411.067 Hz FIDRES 0.904671 Hz AQ 1.1053739 sec RG 10 DW 67.467 usec DE 10.00 usec TE 313.1 K D1 0 sec D20 60.00000000 sec L1 3 SF01 600.1728118 MHz NUC1 1H P1 7.25 usec PLW1 9.00000000 W F1 - Acquisition parameters TD 321 SF01 600.1728 MHz FIDRES 46.152073 Hz SW 12.342 ppm FnMODE QF F2 - Processing parameters SI 32768 SF 600.1700000 MHz WDW EM SSB 0 LB 1.00 Hz GB 0 PC 1.00 F1 - Processing parameters SI 256 MC2 QF SF 600.1700000 MHz WDW EM SSB 0 LB 1.00 Hz GB 0	Current Data Parameters NAME jun30heeH1 EXPNO 1 PROCNO 1 F2 - Acquisition Parameters Date_ 20180630 Time 15.06 h INSTRUM spect PROBHD Z820201_0179 (PULPROG 1H_cinetica_zg TD 16384 SOLVENT MeOD NS 1 DS 0 SWH 5197.505 Hz FIDRES 0.634461 Hz AQ 1.5761408 sec RG 71.8 DW 96.200 usec DE 7.00 usec TE 313.4 K D1 2.00000000 sec D20 59.00000000 sec L1 3 SF01 400.1822010 MHz NUC1 1H P1 8.25 usec PLW1 11.30000019 W F1 - Acquisition parameters TD 60 SF01 400.1822 MHz FIDRES 266.666656 Hz SW 19.991 ppm FnMODE undefined F2 - Processing parameters SI 131072 SF 400.1800000 MHz WDW EM SSB 0 LB 0 Hz GB 0 PC 1.00 F1 - Processing parameters SI 64 MC2 QF SF 400.1800000 MHz WDW EM SSB 0 LB 0 Hz GB 0

Gráfico B. Monitoramento da arilação de **1d** durante 5,5 horas.



ANEXO II-B. Tabelas de Otimização para a Arilação de 2f.

**Tabela B.** Avaliação de solventes.

#	solvente	6%	2f%
1	PhMe	73±1, 5	5, 4±0, 4
2	1,4-dioxano	68	5
3	H ₂ O	20	-
4	THF	62	2
5	MeNO ₂	2	4
6	DMSO	5	10
7	MeCN	3	9
8	Me ₂ CO	8	-
9	MeOH	8	-
10	DMF	54	-
11	Et ₂ O	56	3
12	CH ₂ Cl ₂	6	-
13	EtOAc	67	5
14	CHCl ₃	20	-
15	DMA	47	-
16	DMC	14	6
17	HOAc	6	-
18	hexano	7	-
19	ciclohexano	15	-

Tabela C. Avaliação de bases em tolueno.

#	base	6%	2f%
1	-	traços	-
2	Na ₂ CO ₃	13	-
3	NaHCO ₃	30	6
4	ZnCO ₃	>4	-
5	NaOAc	18	-
6	Zn ₅ (CO ₃) ₂ (OH) ₆	45	4
7	NaKT · 4H ₂ O	37	4
8	CaCO ₃	12	-
9	CS ₂ CO ₃	6	-
10	KHCO ₃	13	4
11	KOAc	13	5
12	KH ₂ PO ₄	12	3
13	K ₃ PO ₄	43	7
14	K ₂ CO ₃	41	6

Tabela D. Avaliação de melhores bases *versus* solventes.

#	base	solvente	6%	2f%
1	Zn ₅ (CO ₃) ₂ (OH) ₆	1,4-dioxano	42	2
2	Zn ₅ (CO ₃) ₂ (OH) ₆	EtOAc	60	3
3	Zn ₅ (CO ₃) ₂ (OH) ₆	THF	62	3
4	Zn ₅ (CO ₃) ₂ (OH) ₆	DMF	4	-
5	K ₃ PO ₄	1,4-dioxano	15	7
6	K ₃ PO ₄	EtOAc	40	7
7	K ₃ PO ₄	THF	14	-
8	K ₃ PO ₄	DMF	13	-
9	K ₂ CO ₃	1,4-dioxano	43	5
10	K ₂ CO ₃	EtOAc	15	7
11	K ₂ CO ₃	THF	39	5
12	K ₂ CO ₃	DMF	2	2
13	NaKT · 4H ₂ O	1,4-dioxano	27	5
14	NaKT · 4H ₂ O	EtOAc	16	8
15	NaKT · 4H ₂ O	THF	78	3
16	NaKT · 4H ₂ O	DMF	13	5
17	NaHCO ₃	1,4-dioxano	67	4
18	NaHCO ₃	EtOAc	43	9
19	NaHCO ₃	THF	70	7
20	NaHCO ₃	DMF	3	6

Tabela E. Avaliação de interferências físico-químicas.

#	base	solvente	variação	6%	2f%
1	NaKT·4H ₂ O	THF	Frasco aberto	15	3
2	NaKT·4H ₂ O	THF	Frasco selado	10	3
3	NaKT·4H ₂ O	THF	Base macerada	7	2
4	NaHCO ₃	THF	Frasco aberto	46	7
5	NaHCO ₃	THF	Frasco selado	47	6
6	NaHCO ₃	THF	THF anidro	54	7
7	NaHCO ₃	THF	5% H ₂ O	39	4
8	NaHCO ₃	THF	Base macerada	61	6
9	NaHCO ₃	1,4-dioxano	Base macerada	78±1	2,1±1,2
10	NaHCO ₃	1,4-dioxano	5 h de reação	77	-
11	NaHCO ₃	1,4-dioxano	1 h de reação	82	3
12	NaHCO ₃	1,4-dioxano	Extração HCl 0,1 mol L ⁻¹	78	3
13	NaHCO ₃	1,4-dioxano	Extração H ₂ O	70	2

Tabela F. Avaliação da estequiometria da base.

#	equiv.	variação	6%	2f%
1	1,0	-	77	3
2	1,1	-	79	3
3	1,5	Base macerada	65	3
4	2,0	-	63	3
5	2,0	Base macerada	50	2

Tabela G. Avaliação da fonte de paládio.

#	Pd	6%	2f%
1	-	-	-
2	Pd(O ^F Ac) ₂	71	4
3	Pd(acac) ₂	5	-
4	Pd ₂ (dba) ₃	65	4

Tabela H. Otimização de parâmetros dependentes.

#	escala / mmol	T / °C	[Pd] / mol%	6%	2f%
1	0,1	60	1,0	70	4
2	0,3	40	1,0	76	4
3	0,5	25	1,0	8	>1
4	0,067	37	1,7	77	3
5	0,1	40	2,0	77	3
6	0,3	25	2,0	11	2
7	0,1	25	3,0	12	1

Quadro I. Código R utilizado para regressão de parâmetros.

```

## Input data
m = matrix(
c(0.0, 1.0, 0.0, 70,
0.5, 0.5, 0.0, 76,
1.0, 0.0, 0.0, 7.5,
0.333, 0.333, 0.333, 77,
0.0, 0.5, 0.5, 77,
0.5, 0.0, 0.5, 11,
0.0, 0.0, 1.0, 12), ncol=4, byrow=T)

x1 = m[,1]
x2 = m[,2]
x3 = m[,3]
y = m[,4]

## Fit model to data
m1 = lm(y ~ -1 + x1 + x2 + x3 + x1*x2 + x1*x3 + x2*x3)

## Combine model effects for F test
q = anova(m1)
mss = sum(q[1:6,2])
mdof = round(sum(q[1:6,1]),1)
mmse = mss/mdof
rss = q[7,2]
rdof = q[7,1]
mse = rss/rdof

## Combine and print results
residual = c(rdof, rss, mse, NA, NA)
model = c(mdof, mss, mmse, mmse/mse, df(mmse/mse, mdof, rdof))
a = data.frame(rbind(model, residual))
names(a) = c("DOF", "Sum-of-Squares", "MSE", "F Value", "Prob > F")
a

## Print summary of model fit
summary(m1)

## Attach lattice library
library(lattice)

## Generate triangular area for plotting
trian <- expand.grid(base=seq(0,1,l=100*2), high=seq(0,sin(pi/3),l=87*2))
trian <- subset(trian, (base*sin(pi/3)*2)>high)
trian <- subset(trian, ((1-base)*sin(pi/3)*2)>high)

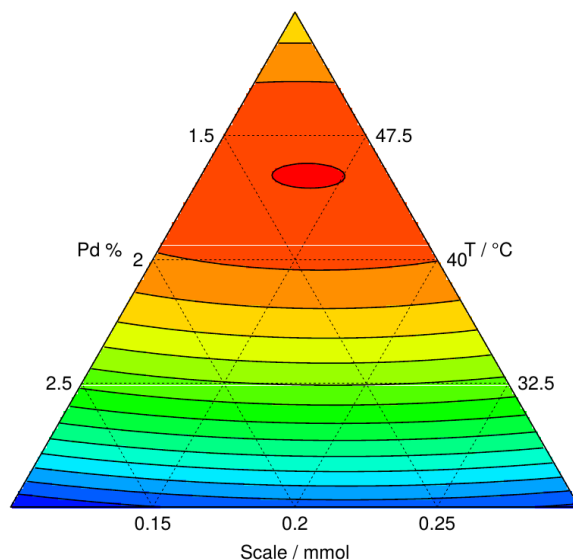
new <- data.frame(x2=trian$high*2/sqrt(3))
new$x3 <- trian$base-trian$high/sqrt(3)
new$x1 <- 1-new$x3-new$x2

## Predict triangular surface based on regression model
trian$yhat <- predict(m1, newdata=new)

## Create function to place grid lines and axis labels on the plot
grade.trellis <- function(from=0.25, to=0.75, step=0.25, col=1, lty=2, lwd=0.5){
  x1 <- seq(from, to, step)
  x2 <- x1/2
  y2 <- x1*sqrt(3)/2
  x3 <- (1-x1)*0.5+x1
  y3 <- sqrt(3)/2-x1*sqrt(3)/2
  panel.segments(x1, 0, x2, y2, col=col, lty=lty, lwd=lwd)
  panel.text(x1, 0, label=seq(0.1+0.05, 0.3-0.05, 0.05), pos=1)
  panel.segments(x1, 0, x3, y3, col=col, lty=lty, lwd=lwd)
  panel.text(x2, y2, label=rev(seq(1+0.5, 3-0.5, 0.5)), pos=2)
  panel.segments(x2, y2, 1-x2, y2, col=col, lty=lty, lwd=lwd)
  panel.text(x3, y3, label=rev(seq(25+7.5, 55-7.5, 7.5)), pos=4)
}

## Generate triangular contour plot
levelplot(yhat~base*high, trian, aspect="iso", xlim=c(-0.1,1.1), ylim=c(-0.1,0.96), xlab=NULL,
ylab=NULL, contour=TRUE, labels=FALSE, colorkey=FALSE, col.regions = rev(rainbow(16, s = 1, v = 1,
start = 0, end = 0.7))), par.settings=list(axis.line=list(col=NA), axis.text=list(col=NA)))
trellis.focus("panel", 1, 1, highlight=FALSE)
panel.segments(c(0,0,0.5), c(0,0,sqrt(3)/2), c(1,1/2,1), c(0,sqrt(3)/2,0))
grade.trellis()
panel.text(.9, .45, label="T / °C", pos=2)
panel.text(.1, .45, label="Pd %", pos=4)
panel.text(.5, -.05, label="Scale / mmol", pos=1)
trellis.unfocus()

```

Figura J. Hipersuperfície dos parâmetros dependentes para **6**.

```

DOF Sum-of-Squares      MSE  F Value      Prob > F
model      6      22732.1521 3788.6920 30.77788 0.002199523
residual    1      123.0979  123.0979      NA      NA

Call:
lm(formula = y ~ -1 + x1 + x2 + x3 + x1 * x2 + x1 * x3 + x2 * x3)

Residuals:
    1     2     3     4     5     6     7
0.9617 -3.8583  0.9617  8.6985 -3.8583 -3.8583  0.9617

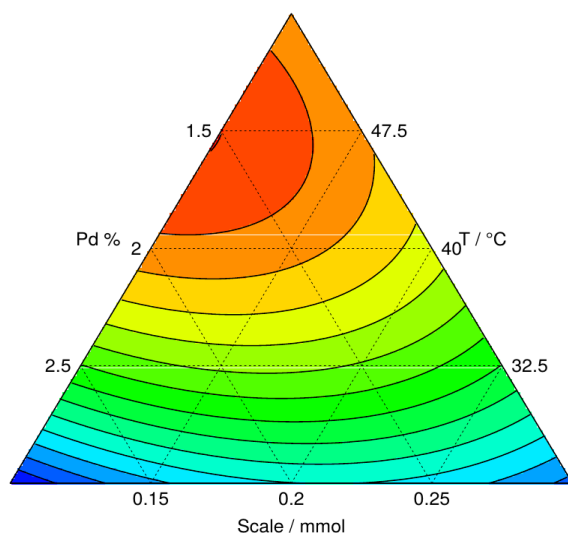
Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
x1          6.538     11.053    0.592   0.660
x2         69.038     11.053    6.246   0.101
x3         11.038     11.053    0.999   0.500
x1:x2      168.280     50.820    3.311   0.187
x1:x3       24.280     50.820    0.478   0.716
x2:x3      163.280     50.820    3.213   0.192

Residual standard error: 11.09 on 1 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.9946,    Adjusted R-squared:  0.9623
F-statistic: 30.78 on 6 and 1 DF,  p-value: 0.1371

Optimized point for Pd 1.3%, Scale 0.14 mmol, T 45.5 °C
79

```

Rendimento Otimizado: 79%
Rendimento Experimental: 78%

Figura K. Hipersuperfície dos parâmetros dependentes para **2f**.

```

DOF Sum-of-Squares      MSE  F Value      Prob > F
model      6      49.313296401 8.218882734 1226.04 8.911112e-06
residual    1      0.006703599  0.006703599      NA      NA

Call:
lm(formula = y ~ -1 + x1 + x2 + x3 + x1 * x2 + x1 * x3 + x2 * x3)

Residuals:
    1     2     3     4     5     6     7
0.007097 -0.028472  0.007097  0.064191 -0.028472 -0.028472  0.007097

Coefficients:
            Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
x1      0.69290     0.08157    8.495  0.0746 .
x2     3.49290     0.08157   42.822  0.0149 *
x3     1.09290     0.08157   13.399  0.0474 *
x1:x2   6.14228     0.37503   16.378  0.0388 *
x1:x3   2.94228     0.37503    7.846  0.0807 .
x2:x3   3.34228     0.37503    8.912  0.0711 .
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 0.08188 on 1 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.9999,    Adjusted R-squared:  0.999
F-statistic: 1226 on 6 and 1 DF,  p-value: 0.02186

Optimized point for Pd 1.5%, Scale 0.10 mmol, T 47.4 °C
5.3

```

Rendimento Otimizado: 5%
Rendimento Experimental: 4%

Tabela L. Escopo preliminar de RPhN₂BF₄.

#	R	6%	2f%
1	4-CF ₃	75	3
2	4-Cl	74	2
3	4-Br	42	3
4	4-I	17	3
5	H	17	2
6	4-OMe	3	-

Tabela M. Reavaliação da fonte de Pd para a condição PhMe/DTBMP.

#	Pd	6%	2f%
1	-	-	-
2	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	72	5
3	$\text{Pd}(\text{O}^t\text{Ac})_2$	42	9
4	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	14	>1
5	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	28	13
6	Pd/C 5%	1	-

Tabela N. Avaliação da proporção dos reagentes.

#	1k:ArN ₂ BF ₄	6%	2f%
1	2:1	31	7
2	1,5:1	52	7
3	1:1	73	6
4	1:1,5	70	5
5	1:2	60	7

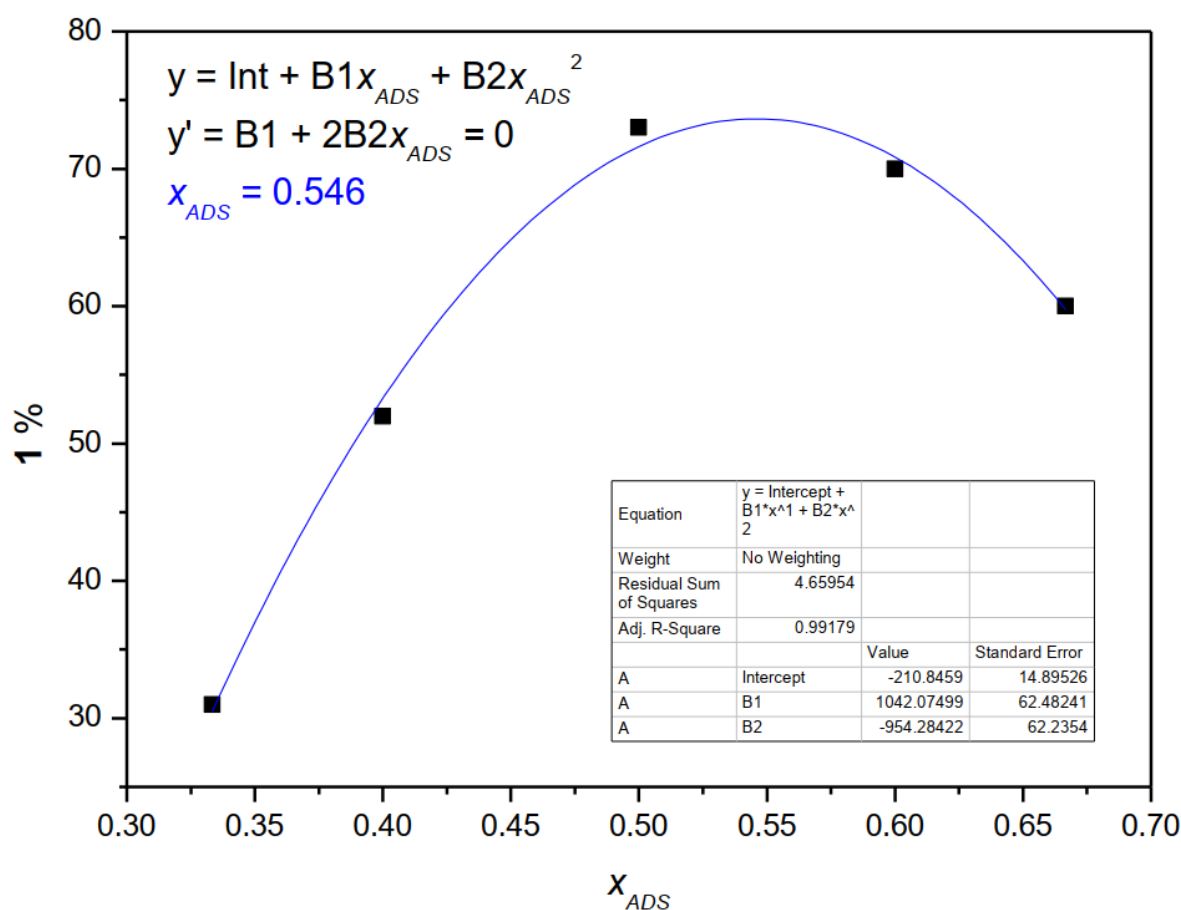
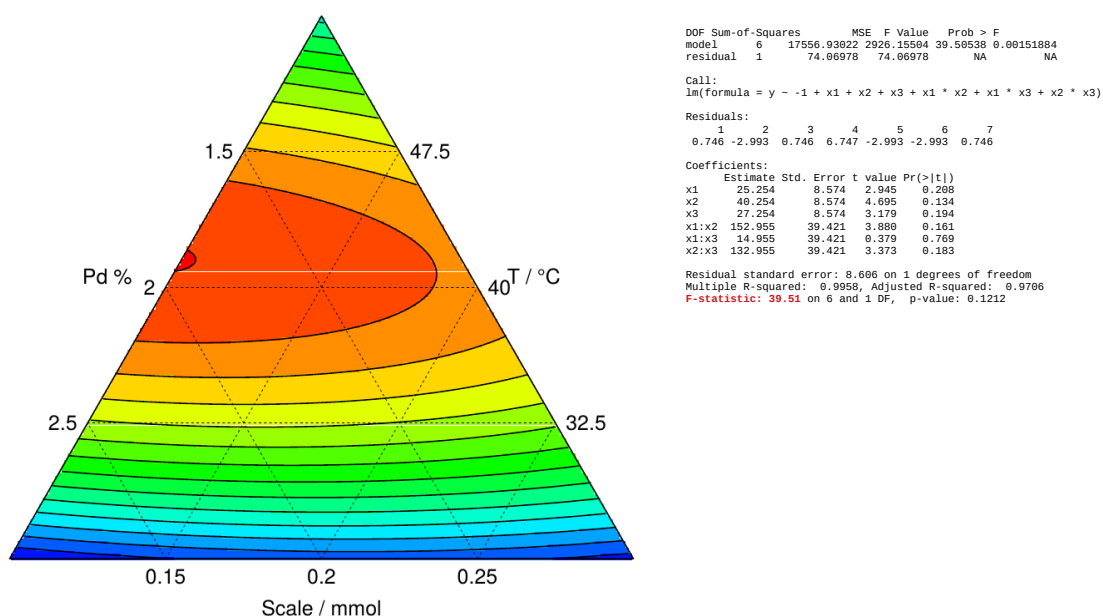
Gráfico 0. Ajuste fino da proporção dos reagentes.

Tabela P. Reotimização dos parâmetros dependentes para PhMe/DTBMP.

#	escala / mmol	T / °C	[Pd] / mol%	6%	2f%
1	0,1	25	3,0	28	1
2	0,1	25	1,0	26	1
3	0,1	40	1,0	63	4
4	0,1	60	3,0	25	8
5	0,1	60	1,0	41	8
6	0,1	40	2,0	64	4
7	0,3	40	1,0	68	3
8	0,3	40	3,0	74	4
9	0,5	40	1,0	57	3
10	0,5	40	3,0	74	5

Figura Q. Hipersuperfície dos parâmetros dependentes para 6.**Tabela R.** Variação das condições para o 4-MeOPhN₂BF₄.

#	variação	6%	2f%
1	1 h	>1	-
2	2 h	2	-
3	60 °C	36	3
4	PhMe:MeOH 2%	36	-
5	THF:MeOH 2%	5	-
6	B-127 6%	14	-
7	anisola 6%	40	n.d.

Tabela S. Avaliação do limitante de rendimento para o 4-MeOPhN₂BF₄.

#	4-MeOPhN ₂ BF ₄ :1k:[Pd]	6%	2f%
1	1 eq. : 1 eq. : 1%	34	4
2	2 eq. : 1 eq. : 1%	42	4
3	3 eq. : 1 eq. : 1%	45	3
4	1 eq. : 2 eq. : 1%	32	2
5	1 eq. : 1 eq. : 2%	31	3

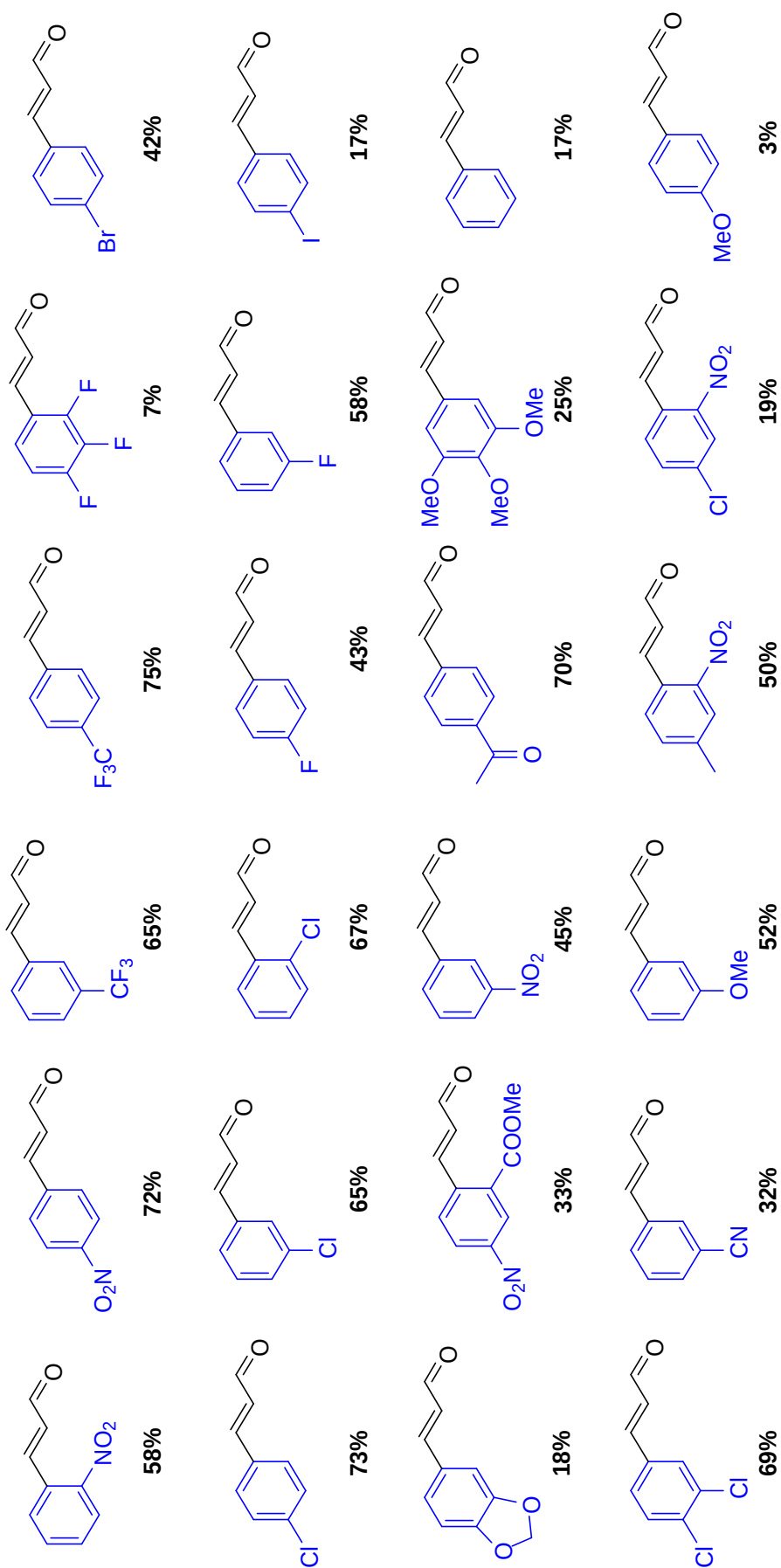
Tabela T. Experimentos controle para reações radicalares no sistema 1,4-dioxano/NaHCO₃.

#	variação	6%	conclusão
1	-	74	-
2	2 mL 1,4-dioxano	75	concentração não influi
3	3Å MS	70	dispensa secagem do solvente
4	10% FeSO ₄ , sem Pd	-	mecanismo não radicalar
5	acroleína	73	suporta aldeído livre

Tabela U. Resumo das condições otimizadas.

#	variável	Método A	Método B
1	solvente	PhMe	1,4-dioxano
2	volume de solvente	3 mL	3 mL
3	escala	0,3 mmol	0,3 mmol
4	concentração	0,1 mol L ⁻¹	0,1 mol L ⁻¹
5	base	DTBMP	NaHCO ₃
6	equivalentes de base	1,0	1,1
7	fonte de paládio	Pd(OAc) ₂	Pd(OAc) ₂
8	carga de paládio	1 mol%	2 mol%
9	equivalentes de SAD	3,0	1,0
10	temperatura	40 °C	40 °C
11	tempo de reação	24 h	1 h
12	escopo	grupos doadores	grupos retiradores

Figura V. Escopo para o Método B.



Procedimento geral para a reação de Heck-Matsuda. Em um vial de 4 mL com tampa munida de escape para gás foram adicionados o catalisador de paládio, o sal de diazônio, a base, e, quando necessário, o aditivo. Uma solução do acetal no solvente respectivo foi adicionada, e a reação foi agitada a 700 rpm, à temperatura controlada. Após o tempo reacional, a mistura foi vertida em solução 0,1 mol L⁻¹ HCl aquoso (40 mL) e a suspensão extraída com acetato de etila (3 x 20 mL). A fase orgânica foi concentrada à vácuo, ao resíduo foi adicionado 0,1 mmol de padrão interno (3,5-bis(trifluorometil)bromobenzeno), C²HCl₃ (0,5 mL), a solução homogeneizada e transferida para tubo de RMN para determinação do rendimento. A análise de RMN quantitativo foi feita com 1 scan, 4,0 s de aquisição à pulso de 30°, a 298,15 °C. O rendimento foi obtido por comparação utilizando o sinal de hidrogênio formílico (~9.8 ppm), e confirmado pelos sinais vinílicos. Para o escopo reacional, A mistura foi concentrada a vácuo e o resíduo purificado por LPLC utilizando mistura hexanos/EtOAc 3-40% em rampa exponencial onde a porcentagem de EtOAc no tempo t era dada por 2^t. Os cinamaldeídos (**6a-x**) são relatados na literatura e foram confirmados por RMN de ¹H, ¹³C, e ¹⁹F quando aplicável, e os dados descritos abaixo.

(2E)-3-(2-nitrofenil)acrilaldeído (6a). RMN de ¹H (250,13 MHz, (C²H₃)₂CO, 298,2 K, δ / ppm): 9,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 8,16-7,69 (m, 5H); 6,75 (dd, J = 16 Hz, J = 7,5 Hz, 1H). RMN de ¹³C (62,90 MHz, (C²H₃)₂CO, 298,2 K, δ / ppm): 194,0; 149,5; 147,7; 134,6; 133,2; 132,2; 130,5; 130,1; 125,7.

(2E)-3-(4-nitrofenil)acrilaldeído (6b). RMN de ¹H (250,13 MHz, (C²H₃)₂CO, 298,2 K, δ / ppm): 9,79 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 8,36-7,77 (m, 5H); 6,95 (dd, J = 16 Hz, J = 7,5 Hz, 1H). RMN de ¹³C (62,90 MHz, (C²H₃)₂CO, 298,2 K, δ / ppm): 194,0; 150,1; 149,8; 141,5; 132,7; 130,4; 124,9.

(2E)-3-[3-(trifluorometil)fenil]acrilaldeído (6c). RMN de ^1H (250,13 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 9,76 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,13-7,66 (m, 5H); 6,94 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (62,90 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 194,1; 151,2; 136,5; 132,8 (q, $J = 1,4$ Hz); 131,9 (q, $J = 32$ Hz); 131,2; 131,0; 128,1 (q, $J = 3,9$ Hz Hz); 126,1 (q, $J = 3,9$ Hz); 125,0 (q, $J = 272$ Hz). RMN de ^{19}F (235,33 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): -64,4.

(2E)-3-[4-(trifluorometil)fenil]acrilaldeído (6d). RMN de ^1H (250,13 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 9,77 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,02-7,72 (m, 5H); 6,90 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (62,90 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 194,1; 151,1; 139,2 (q, $J = 1,4$ Hz); 132,5 (q, $J = 32$ Hz); 131,7; 130,0; 126,8 (q, $J = 3,9$ Hz); 125,1 (q, $J = 271$ Hz). RMN de ^{19}F (235,33 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): -64,4.

(2E)-3-(2,3,4-trifluorofenil)acrilaldeído (6e). RMN de ^1H (250,13 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 9,77 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,87-7,26 (m, 3H); 6,83 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1H). RMN de ^{19}F (235,33 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): -133,2 (dd, $J = 20$ Hz, $J = 8,7$ Hz); -138,6 (dd, $J = 20$ Hz, $J = 8,7$ Hz); -163,4 (t, $J = 20$ Hz).

(2E)-3-(4-bromofenil)acrilaldeído (6f). RMN de ^1H (250,13 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 9,72 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,75-7,61 (m, 5H); 6,81 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (62,90 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 194,1; 151,8; 134,6; 133,1; 131,2; 130,2; 125,6.

(2E)-3-(4-clorofenil)acrilaldeído (6g). RMN de ^1H (250,13 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 9,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,88-7,46 (m, 5H); 6,79 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (62,90 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 194,1; 151,8; 137,2; 134,3; 131,0; 130,2; 130,2.

(2E)-3-(3-clorofenil)acrilaldeído (6h). RMN de ^1H (250,13 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 9,73 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 7,82-7,44 (m, 5H); 6,84 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C

(62,90 MHz, $(C^2H_3)_2CO$, 298,2 K, δ / ppm): 194,0; 151,4; 137,5; 135,4; 131,6; 131,5; 130,8; 129,0; 127,8.

(2E)-3-(2-clorofenil)acrilaldeído (6i). RMN de 1H (250,13 MHz, $(C^2H_3)_2CO$, 298,2 K, δ / ppm): δ 9,81 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 8,08-7,36 (m, 5H); 6,82 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (62,90 MHz, $(C^2H_3)_2CO$, 298,2 K, δ / ppm): 194,2; 147,9; 135,4; 133,2; 133,1; 131,9; 131,1; 129,3; 128,6.

(2E)-3-(4-fluorofenil)acrilaldeído (6j). RMN de 1H (250,13 MHz, $(C^2H_3)_2CO$, 298,2 K, δ / ppm): 9,70 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,88-7,17 (m, 5H); 6,74 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (62,90 MHz, $(C^2H_3)_2CO$, 298,2 K, δ / ppm): 194,1; 165,2 (d, $J = 251$ Hz); 152,0 (d, $J = 0,9$ Hz); 132,0 (d, $J = 3,5$ Hz); 131,8 (d, $J = 8,8$ Hz); 129,5 (d, $J = 2,3$ Hz); 117,0 (d, $J = 22$ Hz). RMN de ^{19}F (235,33 MHz, $(C^2H_3)_2CO$, 298,2 K, δ / ppm): -111,5.

(2E)-3-(3-fluorofenil)acrilaldeído (6k). RMN de 1H (250,13 MHz, $(C^2H_3)_2CO$, 298,2 K, δ / ppm): δ 9,73 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,76-7,46 (m, 5H); 6,83 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (62,90 MHz, $(C^2H_3)_2CO$, 298,2 K, δ / ppm): 194,0; 164,0 (d, $J = 245$ Hz); 151,7 (d, $J = 2,8$ Hz); 137,8 (d, $J = 7,8$ Hz); 131,8 (d, $J = 8,4$ Hz); 130,8, 125,7 (d, $J = 2,8$ Hz); 118,5 (d, $J = 22$ Hz); 115,4 (d, $J = 22$ Hz). RMN de ^{19}F (235,33 MHz, $(C^2H_3)_2CO$, 298,2 K, δ / ppm): -115,1.

(2E)-3-(4-iodofenil)acrilaldeído (6l). RMN de 1H (250,13 MHz, $(C^2H_3)_2CO$, 298,2 K, δ / ppm): 9,72 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,91-7,48 (m, 5H); 6,81 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (62,90 MHz, $(C^2H_3)_2CO$, 298,2 K, δ / ppm): δ 194,0; 152,0; 139,1; 135,0; 131,1; 130,1; 97,8.

(2E)-3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acrilaldeído (6m). RMN de 1H (250,13 MHz, $(C^2H_3)_2CO$, 298,2 K, δ / ppm): δ 9,64 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,66-6,89 (m, 4H); 6,65 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 7,7$ Hz, 1H); 6,10 (s, 2H). RMN de ^{13}C (62,90 MHz, $(C^2H_3)_2CO$, 298,2 K, δ / ppm): 193,9; 153,3; 151,3; 149,6; 129,8; 127,8; 126,2; 109,4; 107,6; 102,9.

(2E)-3-[5-nitro-2-(carboximetil)fenil]acrilaldeído (6n). RMN de ^1H (250,13 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 9,84 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 8,79-8,09 (m, 4H); 6,81 (dd, J = 16 Hz, J = 7,5 Hz, 1H); 4,01 (s, 3H). RMN de ^{13}C (62,90 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 194,2; 166,0; 149,1; 146,3; 142,6; 134,4; 132,0; 130,8; 127,8; 126,4; 53,5.

(2E)-3-(3-nitrofenil)acrilaldeído (6o). RMN de ^1H (250,13 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 9,78 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 8,60-7,73 (m, 5H); 6,98 (dd, J = 16 Hz, J = 7,5 Hz, 1H). RMN de ^{13}C (62,90 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 194,0; 155,7; 150,4; 137,2; 134,9; 131,8; 131,4; 125,9; 123,9.

(2E)-3-(4-acetilfenil)acrilaldeído (6p). RMN de ^1H (250,13 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 9,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 8,11-7,70 (m, 5H); 6,87 (dd, J = 16 Hz, J = 7,6 Hz, 1H); 2,62 (s, 3H). RMN de ^{13}C (62,90 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 197,4; 194,1; 151,7; 139,6; 139,4; 131,3; 129,7; 129,6; 26,8.

(2E)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)acrilaldeído (6q). RMN de ^1H (250,13 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 9,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H); 7,59 (d, J = 16 Hz, 1H); 7,08 (s, 2H); 6,75 (dd, J = 16 Hz, J = 7,7 Hz, 1H); 3,90 (s, 6H); 3,79 (s, 3H). RMN de ^{13}C (62,90 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 194,0; 154,7; 153,7; 130,8; 129,0; 124,6; 107,1; 60,7; 56,6.

(2E)-3-fenilacrilaldeído (6r). RMN de ^1H (250,13 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): δ 9,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H); 7,80-7,43 (m, 6H); 6,78 (dd, J = 16 Hz, J = 7,6 Hz, 1H). RMN de ^{13}C (62,90 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 194,2; 153,4; 135,4; 132,0; 130,0; 129,6; 129,5.

(2E)-3-(3,4-diclorofenil)acrilaldeído (6s). RMN de ^1H (250,13 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 9,82 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 8,19-7,84 (m, 4H); 6,79 (dd, J = 16 Hz, J = 7,5 Hz, 1H). RMN de ^{13}C (62,90 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 194,0; 146,4; 134,6; 133,8; 131,7; 129,4; 125,8.

(2E)-3-(3-cianofenil)acrilaldeído (6t). RMN de ^1H (250,13 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 9,76 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,23-7,64 (m, 5H); 6,93 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (62,90 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 194,0; 150,6; 136,7; 134,8; 133,6; 132,8; 131,5; 131,1; 118,8; 114,2.

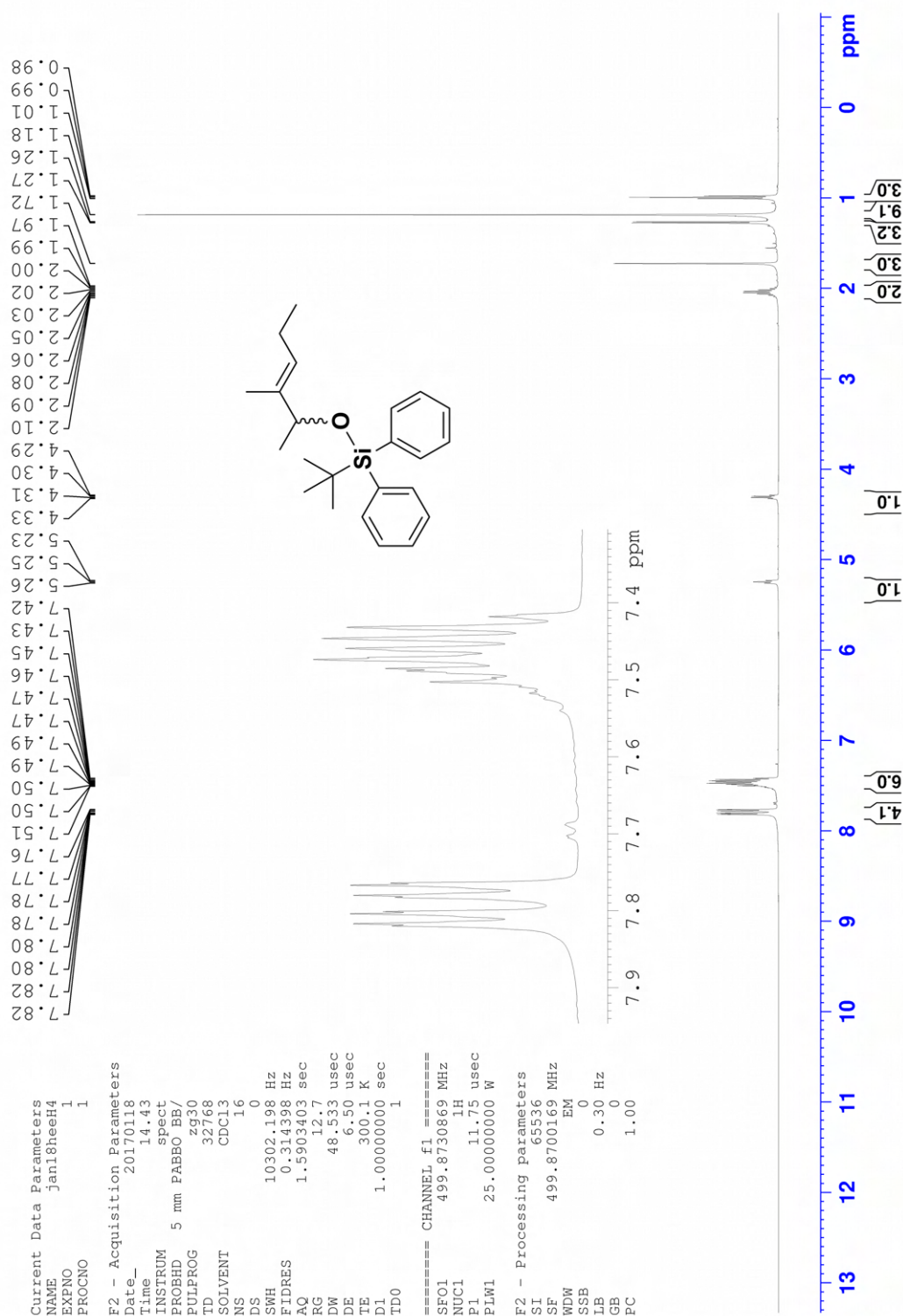
(2E)-3-(3-metoxifenil)acrilaldeído (6u). RMN de ^1H (250,13 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 9,71 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 7,72-7,00 (m, 5H); 6,79 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 1H); 3,86 (s, 3H). RMN de ^{13}C (62,90 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 194,2; 161,2; 153,4; 136,8; 131,0; 129,8; 122,1; 118,0; 113,9; 55,8.

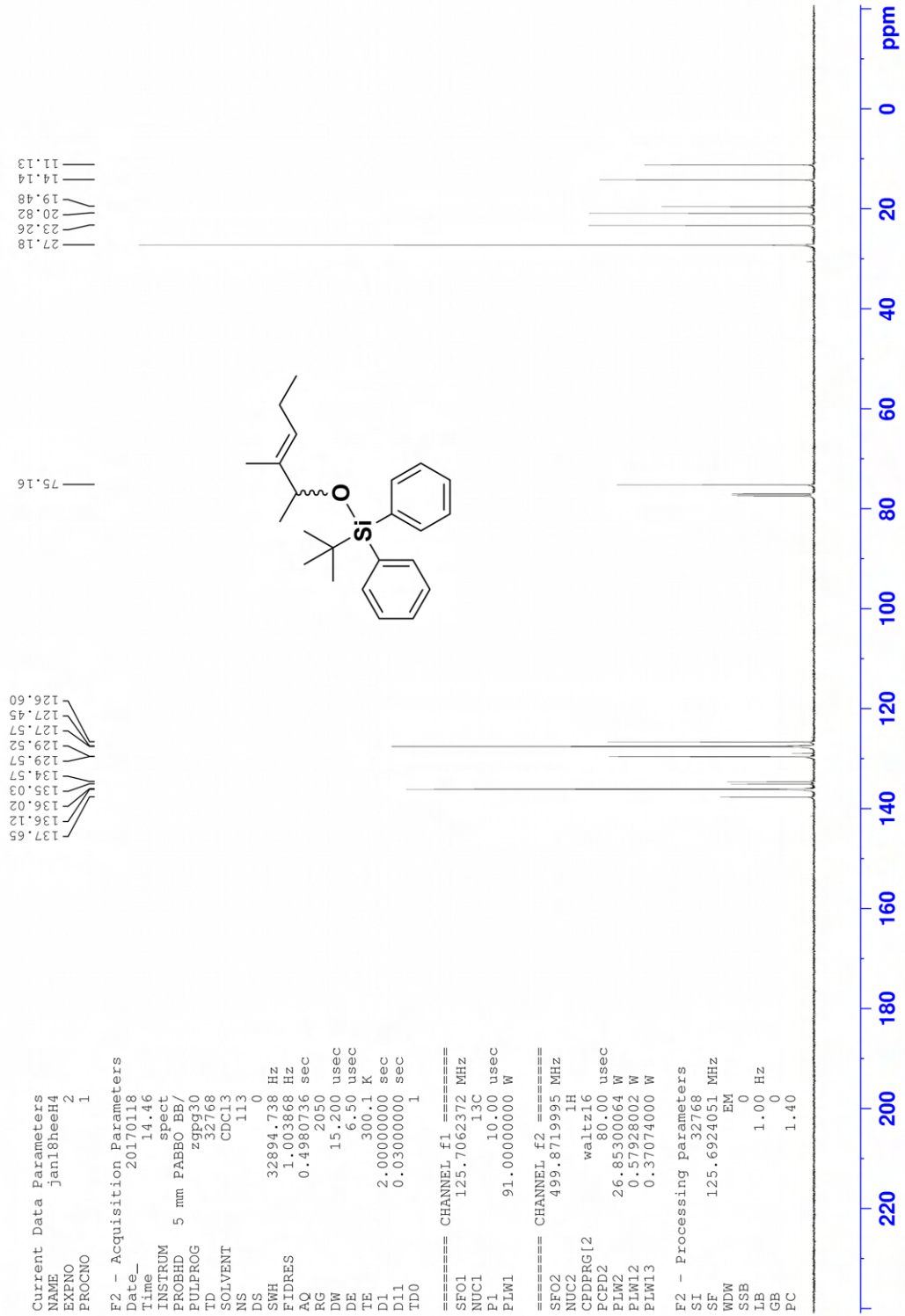
(2E)-3-(4-metil-2-nitrofenil)acrilaldeído (6v). RMN de ^1H (250,13 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 9,80 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H); 8,06-7,60 (m, 4H); 6,73 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 1H); 2,85 (s, 3H). RMN de ^{13}C (62,90 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 194,1; 147,6; 143,6; 135,3; 132,7; 129,8; 127,5; 125,9; 21,1.

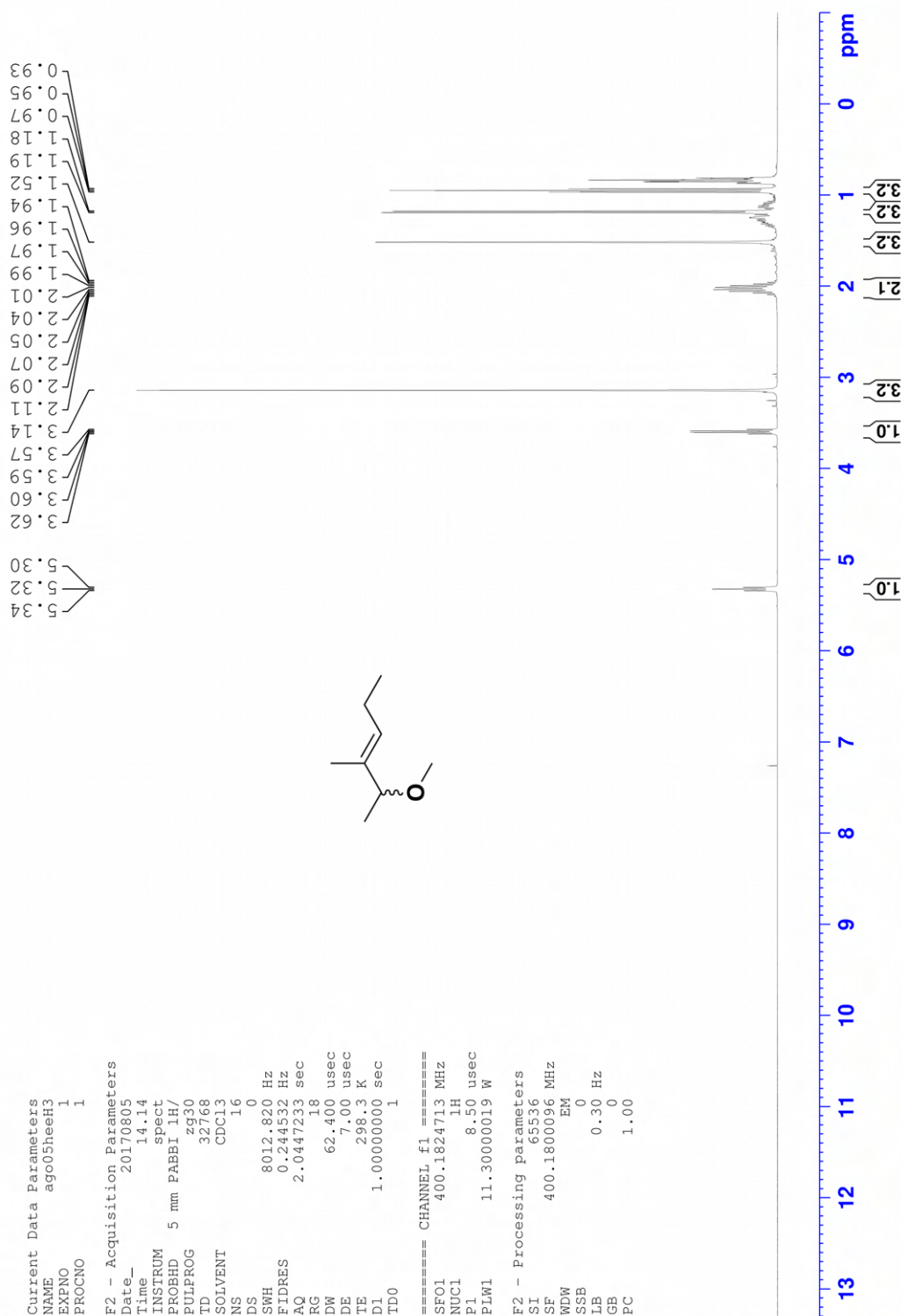
(2E)-3-(4-cloro-2-nitrofenil)acrilaldeído (6w). RMN de ^1H (250,13 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): δ 9,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H); 8,00-7,61 (m, 4H); 6,85 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 7,5$ Hz, 1H). RMN de ^{13}C (62,90 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 194,0; 148,7; 146,4; 134,6; 133,8; 131,7; 129,4; 125,8.

(2E)-3-(4-metoxifenil)acrilaldeído (6x). RMN de ^1H (250,13 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 9,66 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H); 7,74-6,99 (m, 5H); 6,65 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 7,7$ Hz, 1H); 3,87 (s, 3H). RMN de ^{13}C (62,90 MHz, $(\text{C}^2\text{H}_3)_2\text{CO}$, 298,2 K, δ / ppm): 193,4; 159,3; 152,8; 129,7; 129,0; 127,1; 111,5; 52,0.

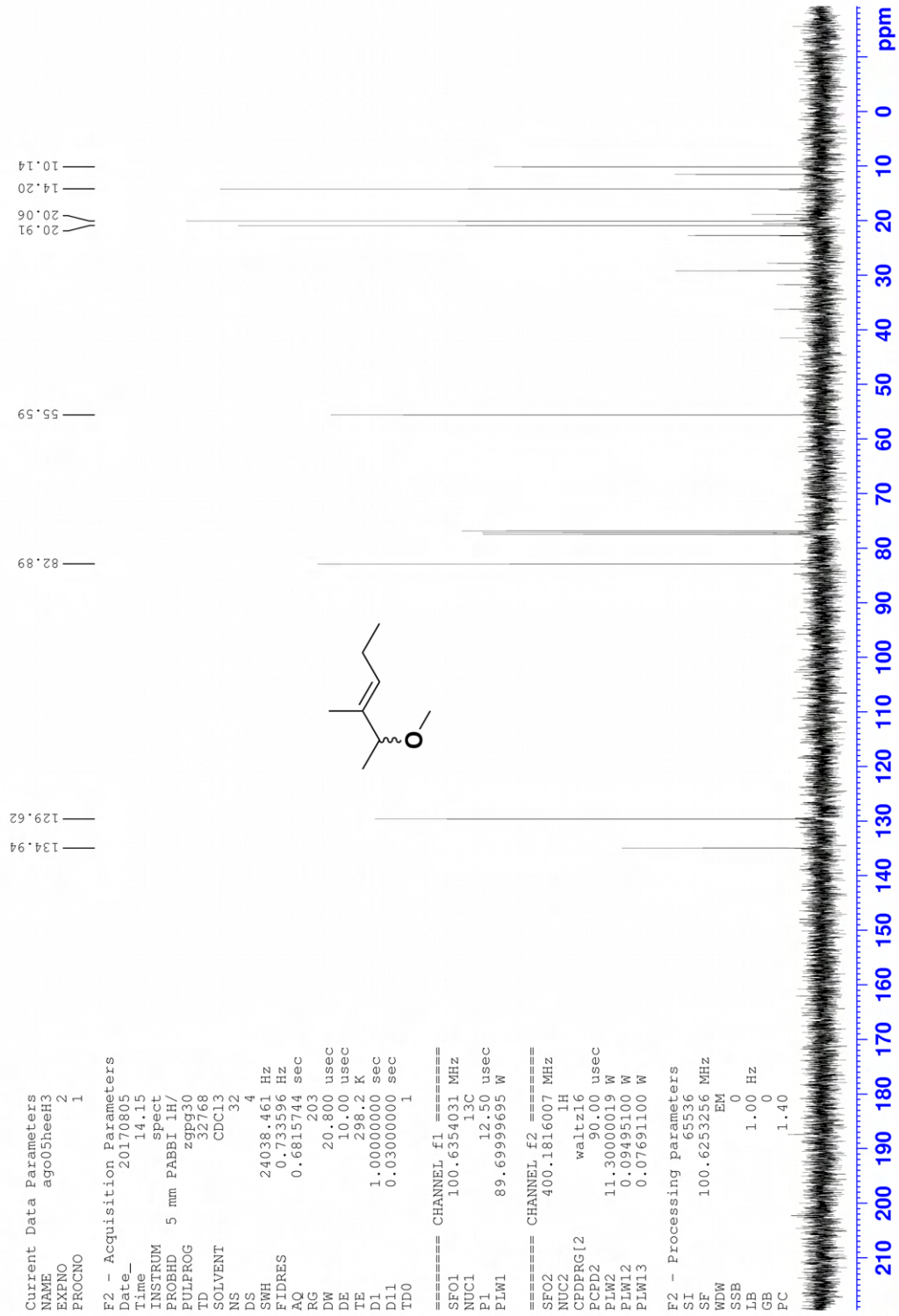
ANEXO II-C. Espectros de Ressonância Magnética Nuclear

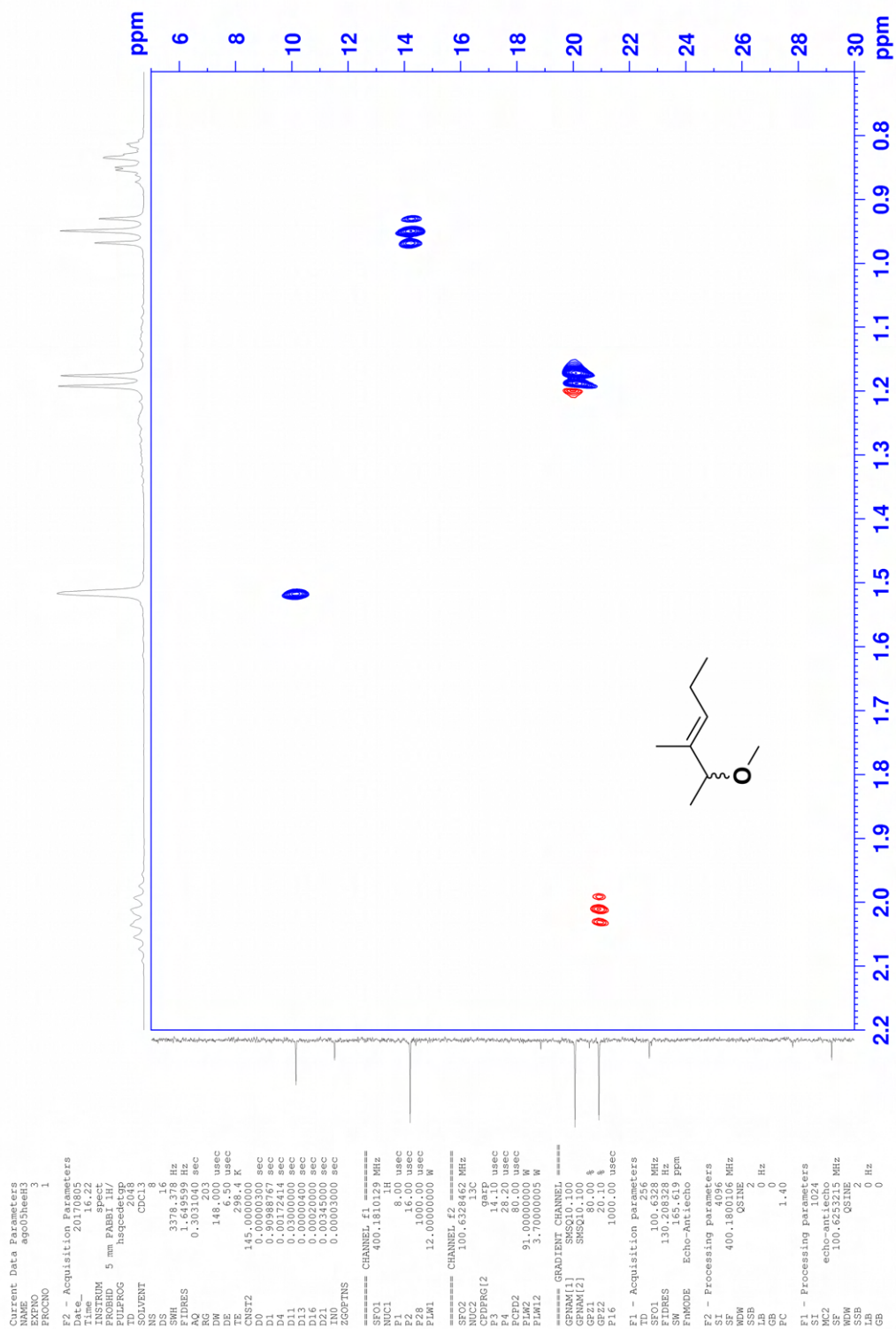
Espectro de RMN de ^1H para **1d**

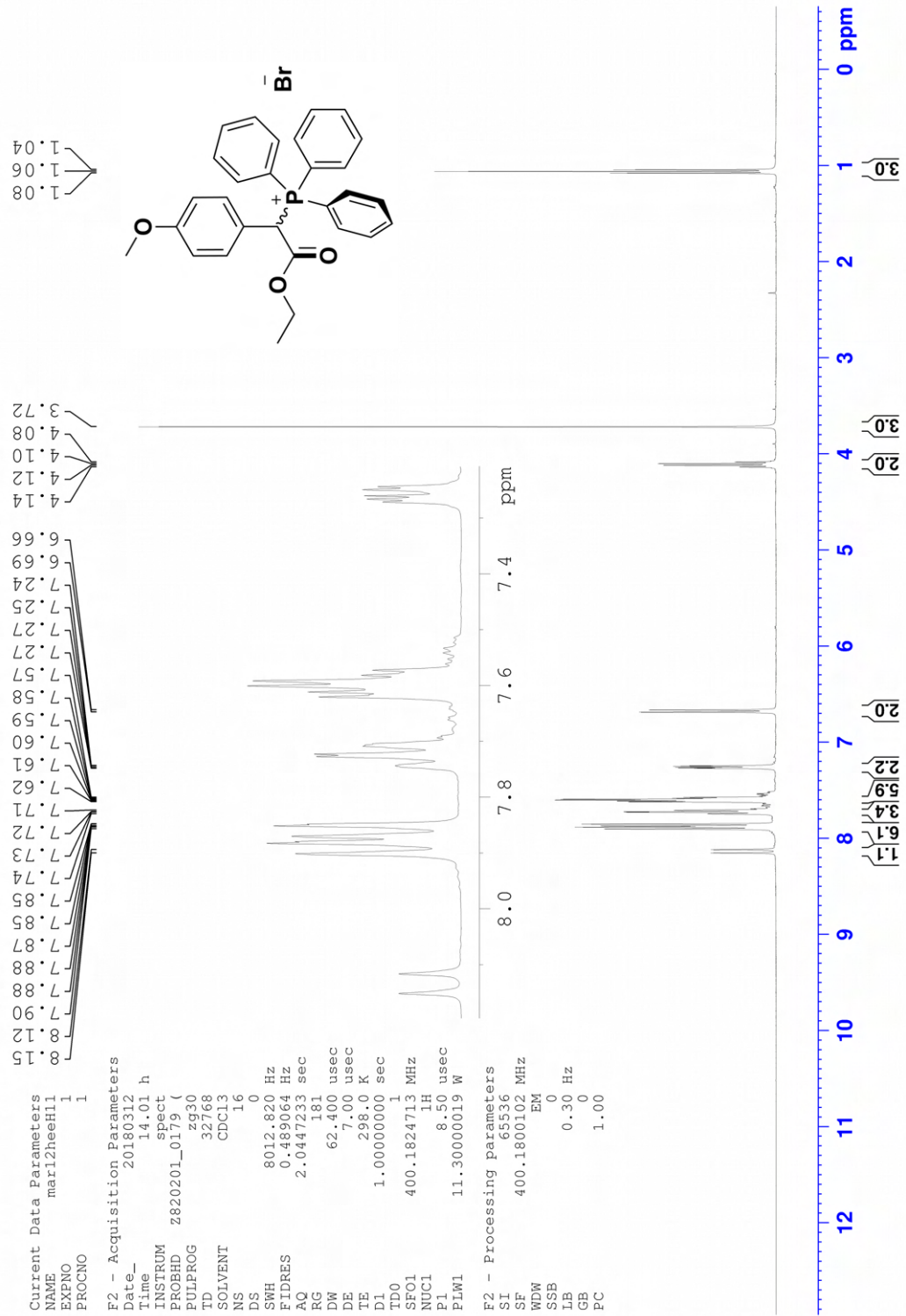
Espectro de RMN de ^{13}C para **1d**

Espectro de RMN de ^1H para **1e** (80% m/m em pentano)

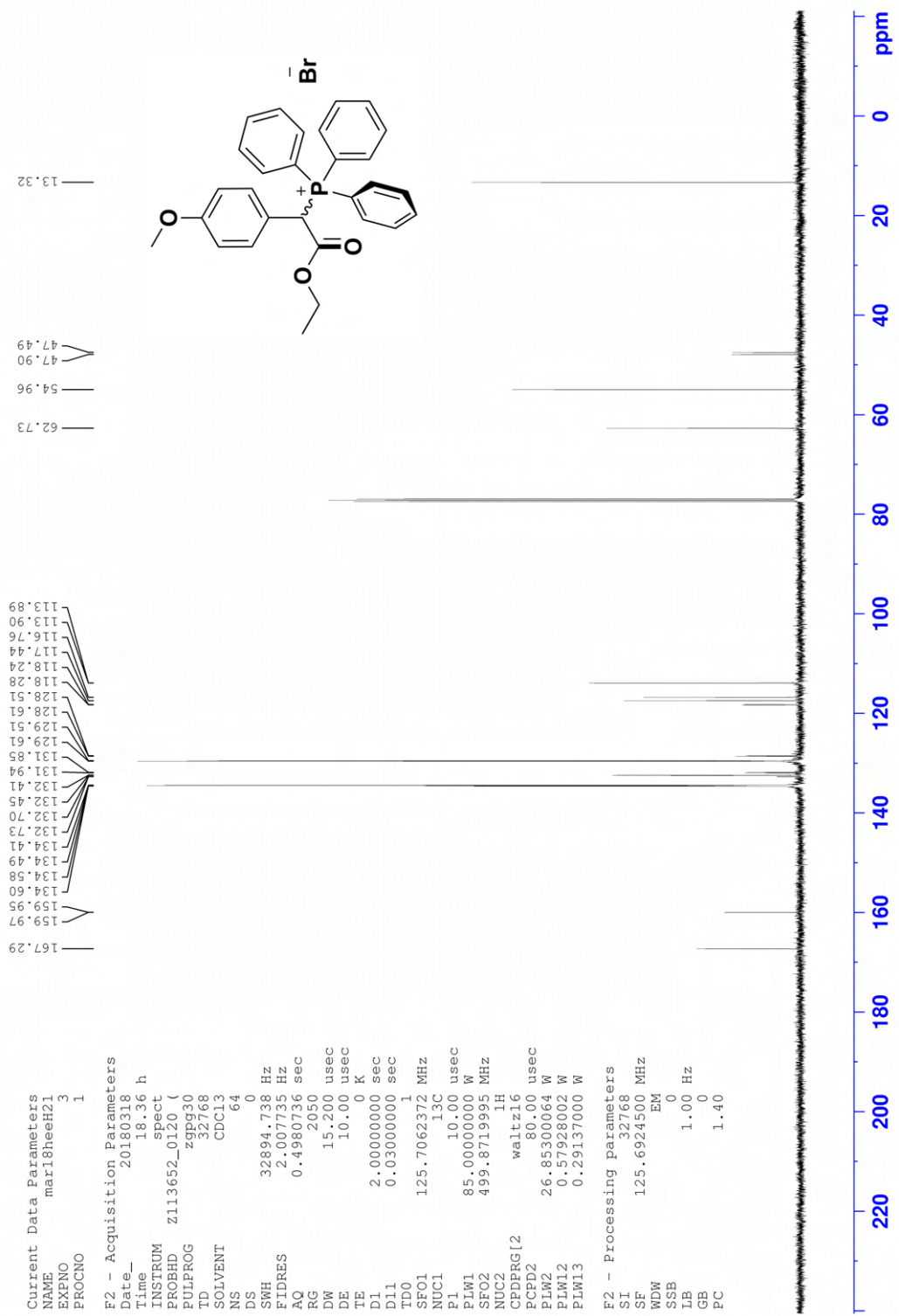
Espectro de RMN de ^{13}C para **1e** (80% m/m em pentano)



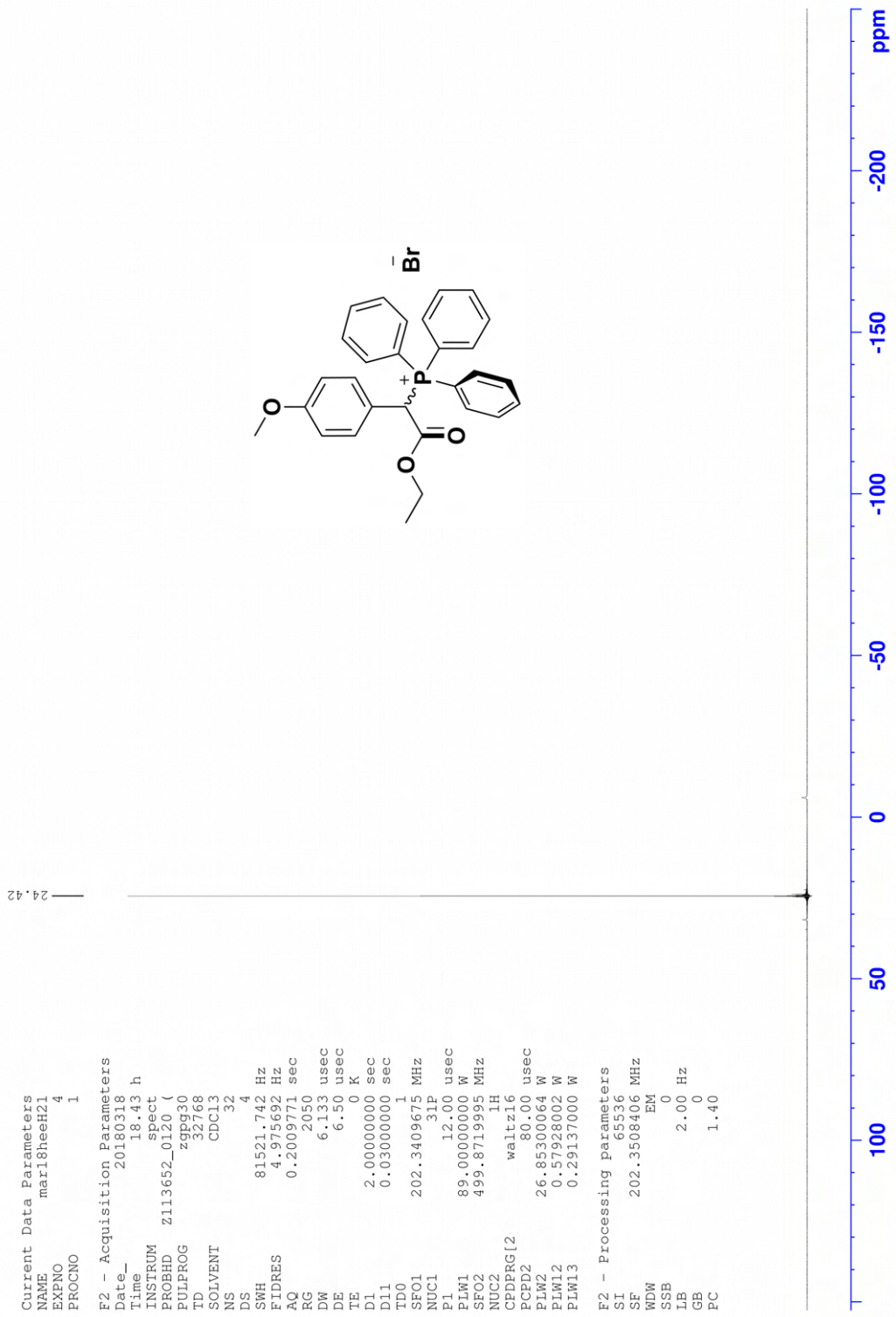


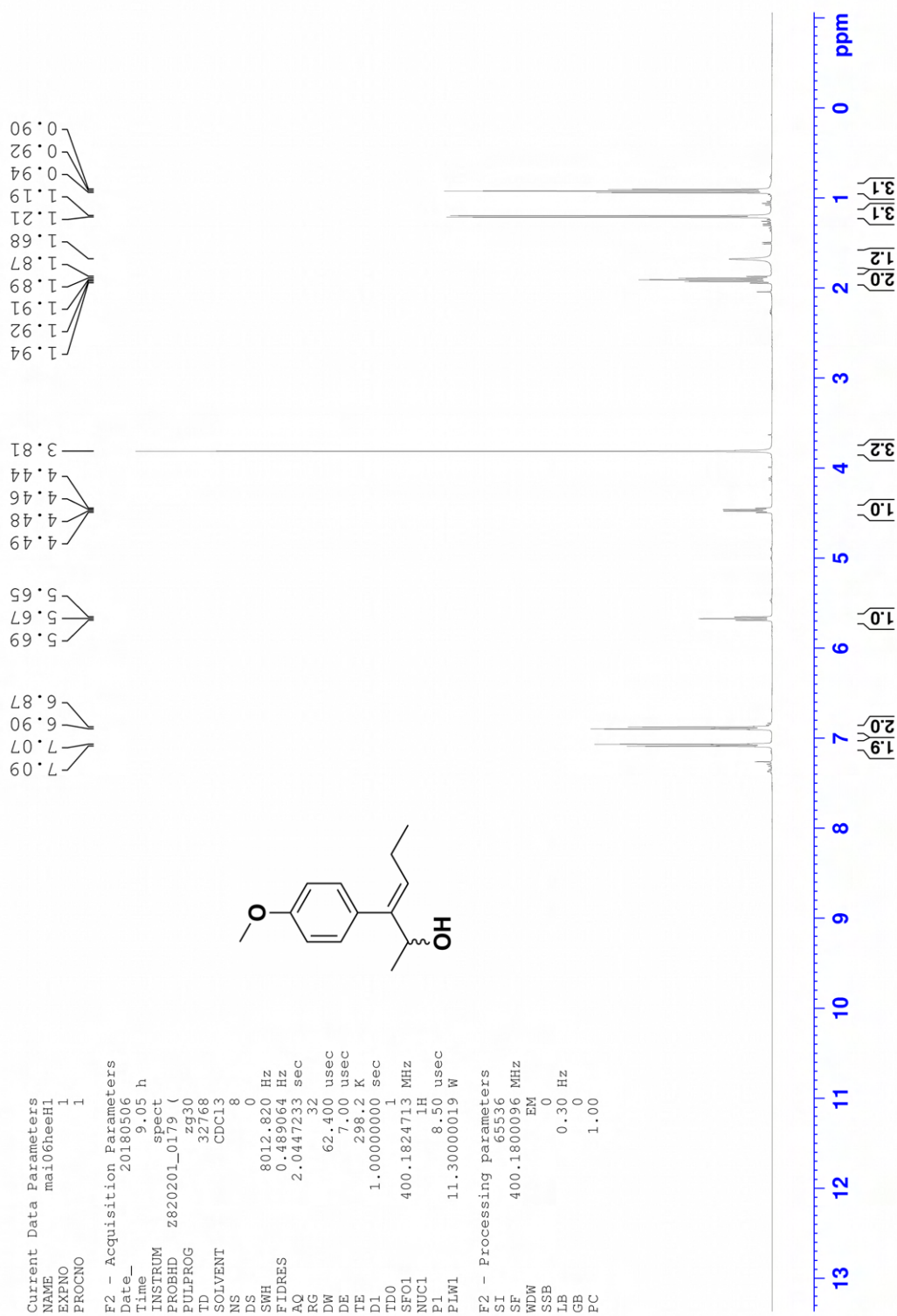
Espectro de RMN de ^1H para a

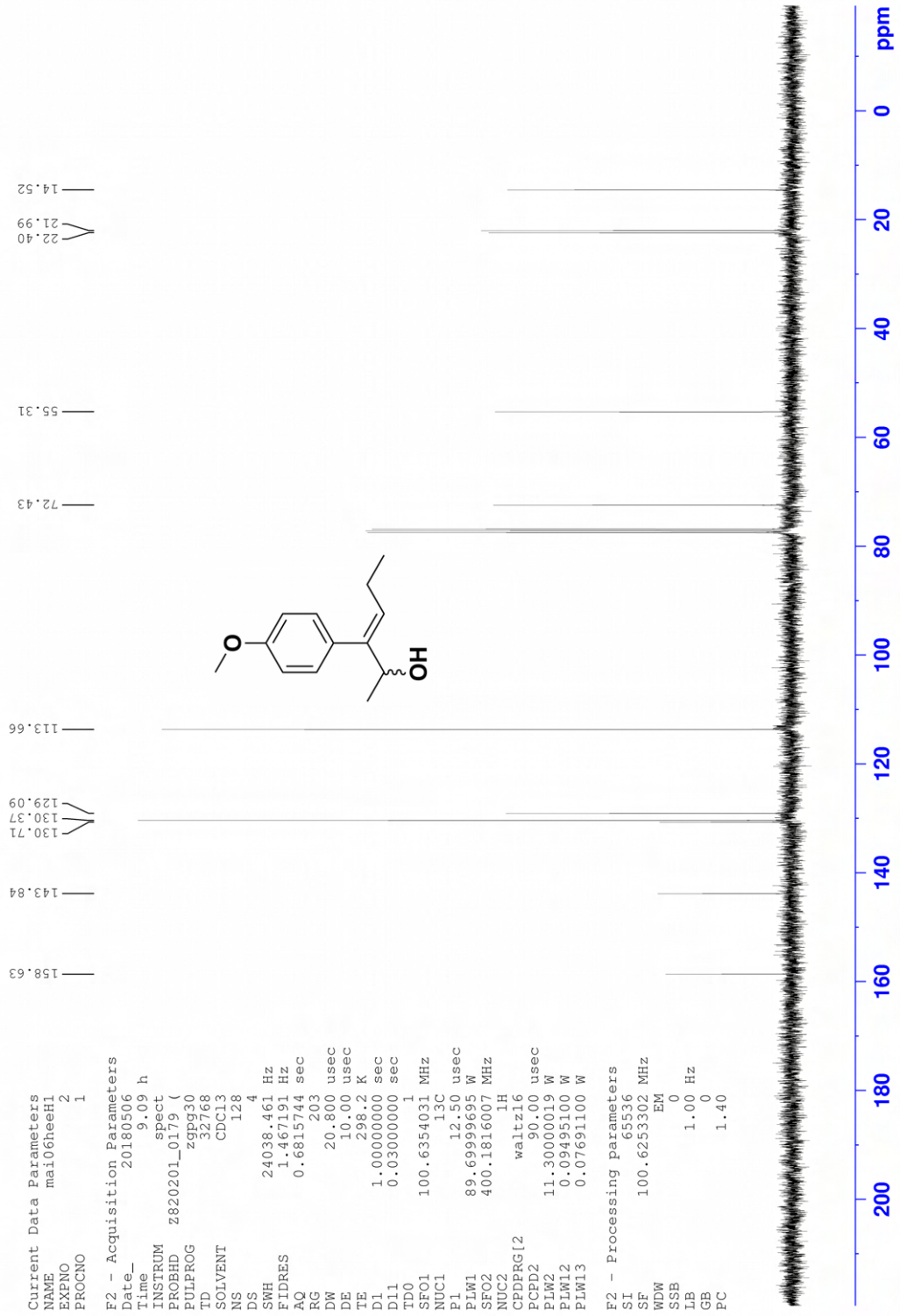
Espectro de RMN de ¹³C para a

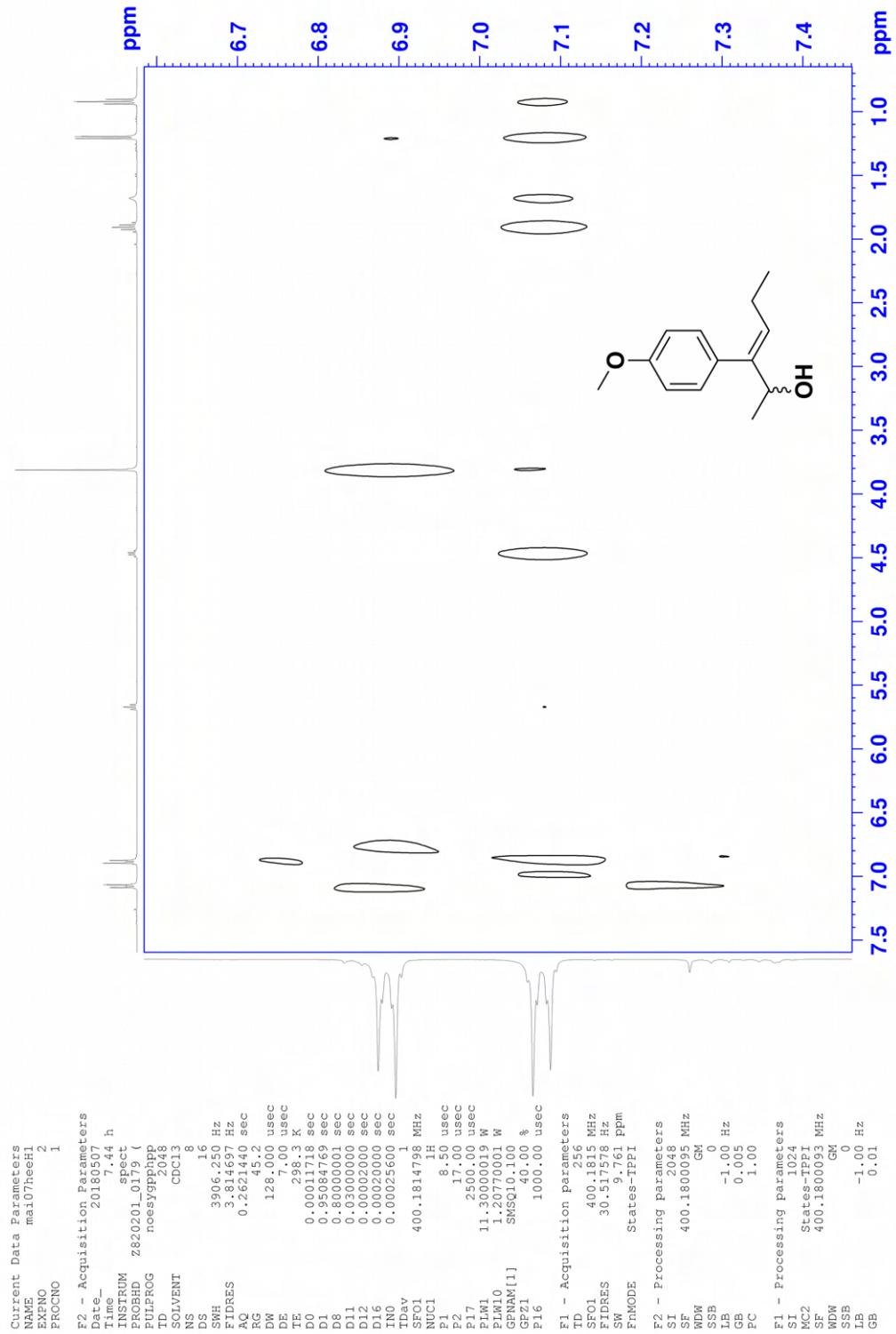


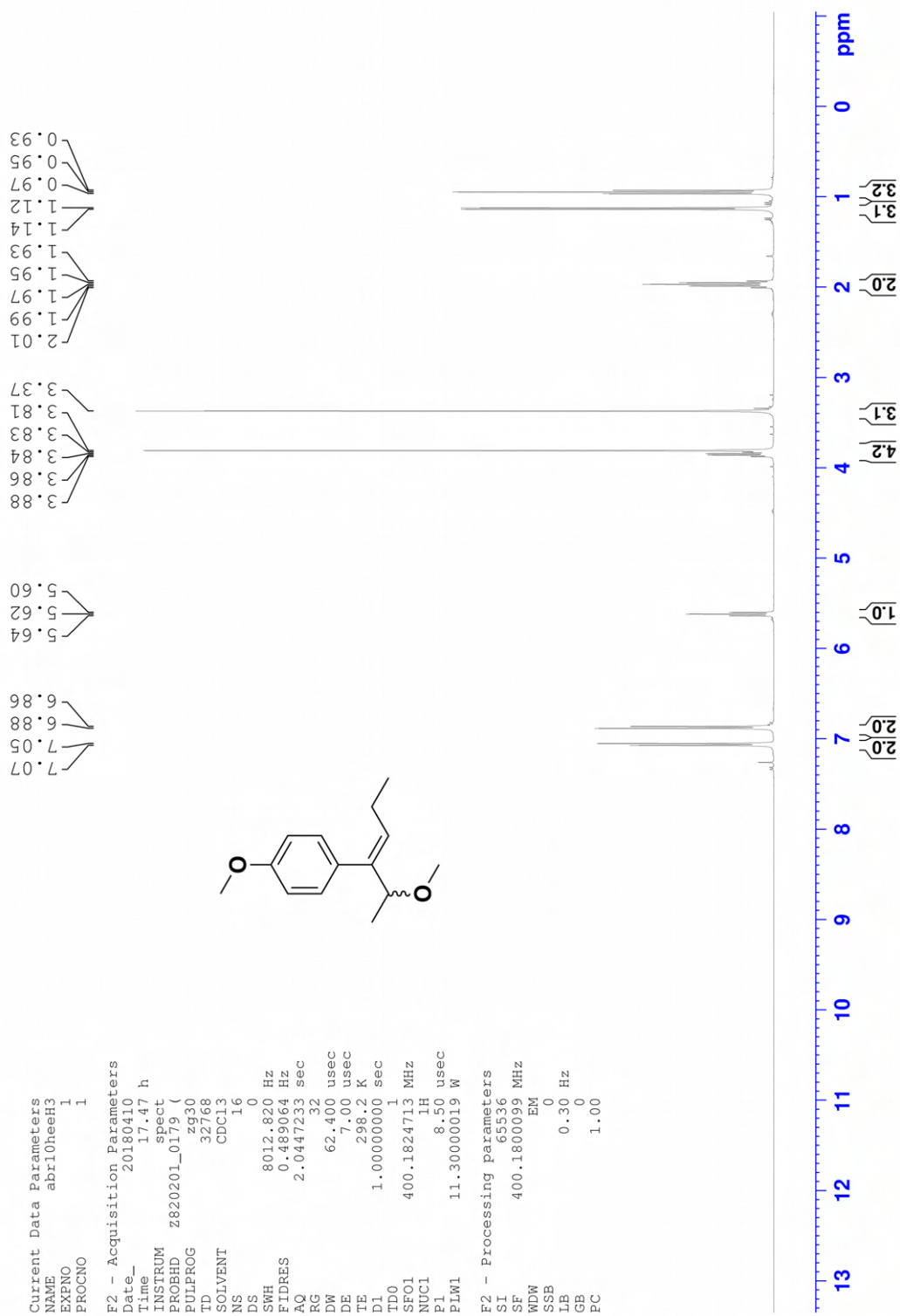
Espectro de RMN de ²⁹P para a

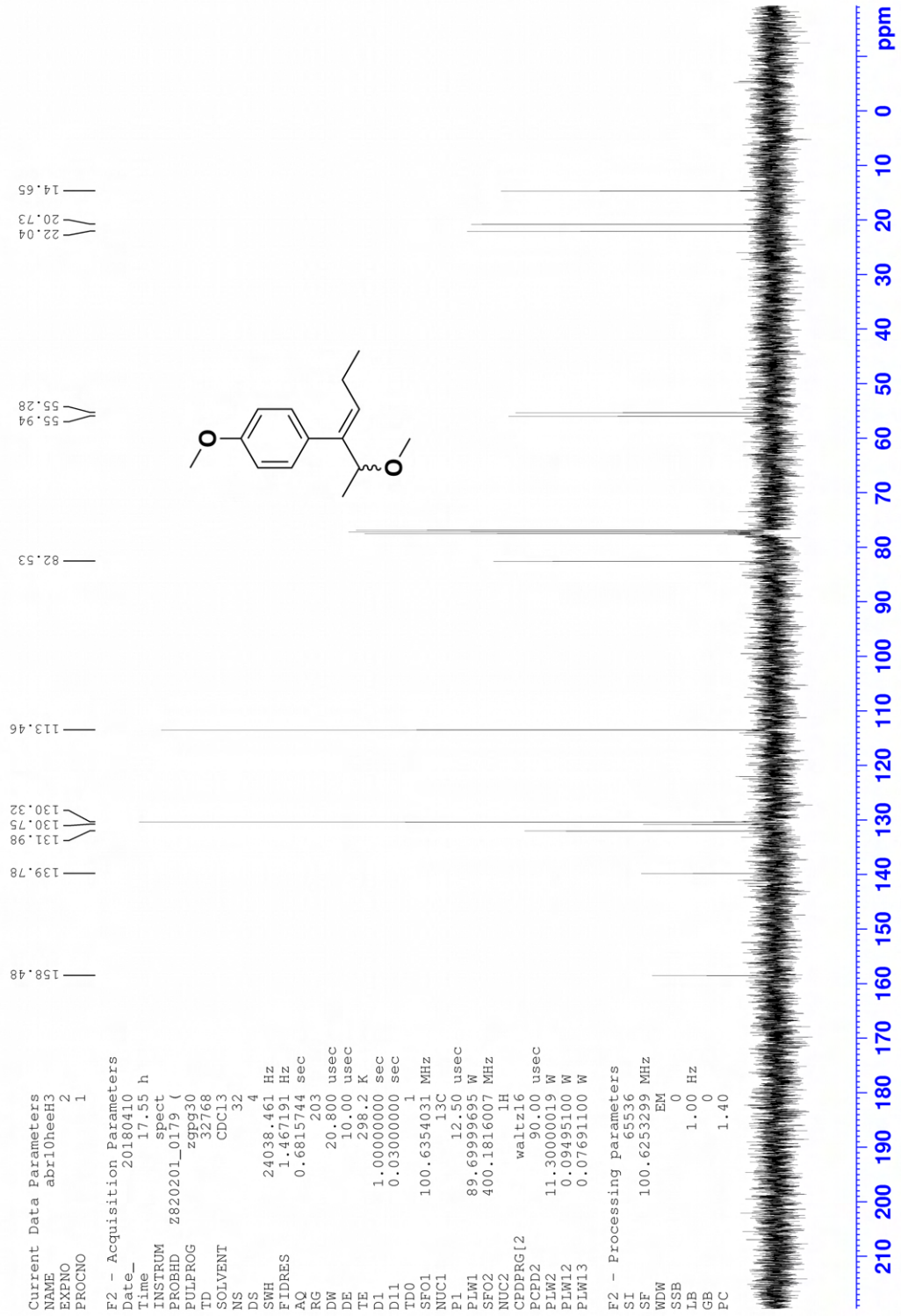


Espectro de RMN de ^1H para **1f**

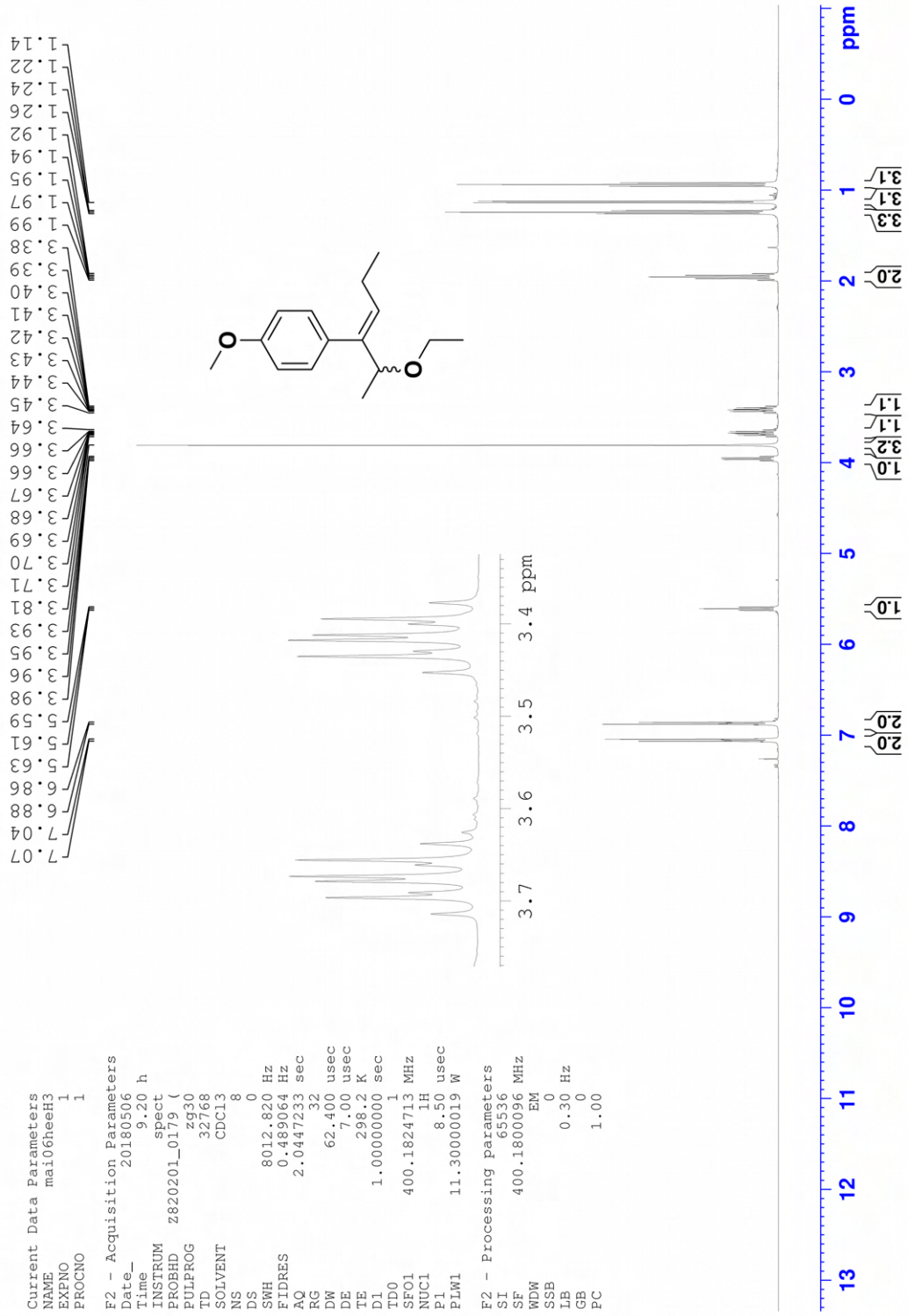
Espectro de RMN de ^{13}C para **1f**

Espectro de RMN de NOESY para **1f**

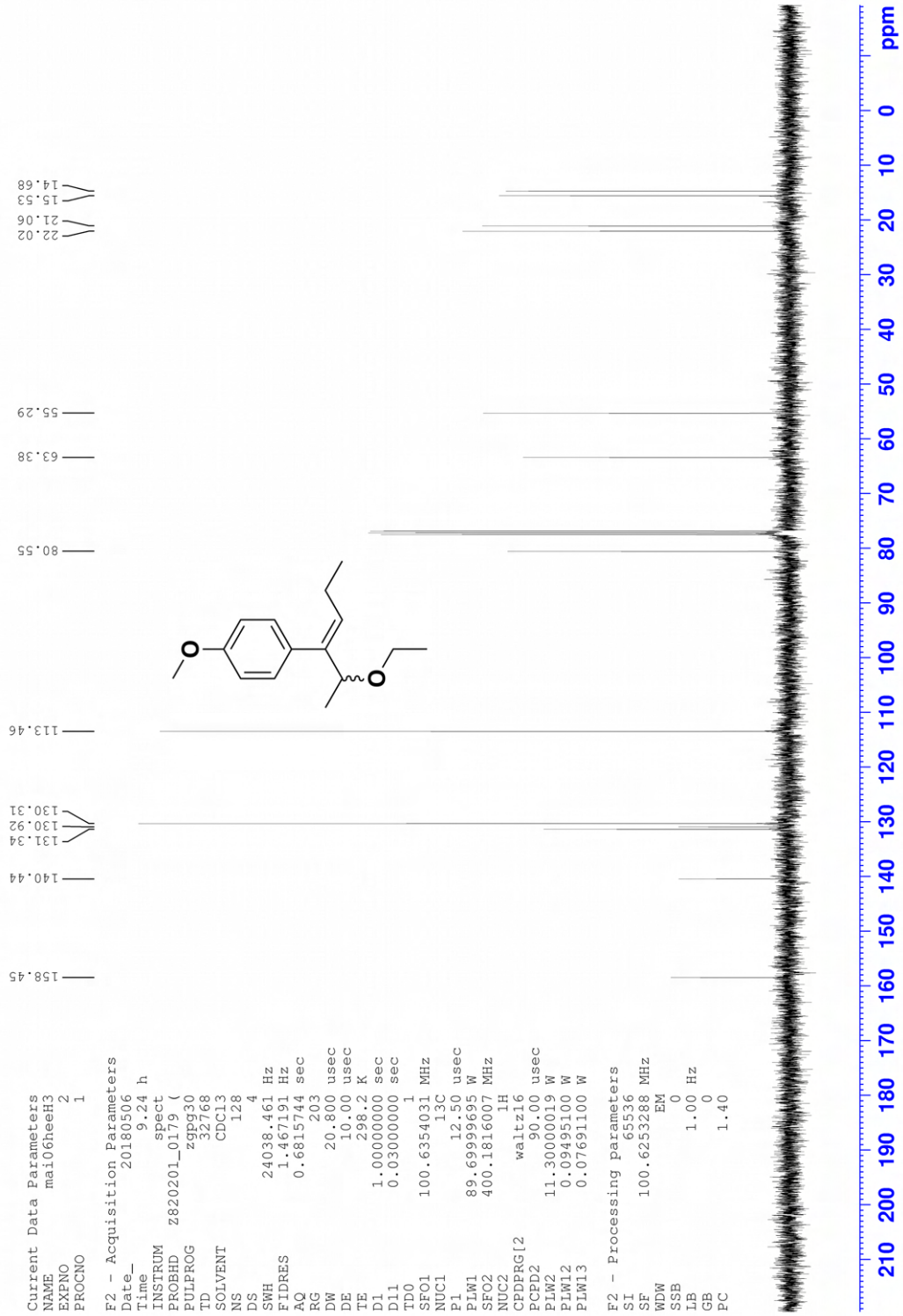
Espectro de RMN de ^1H para **1g**

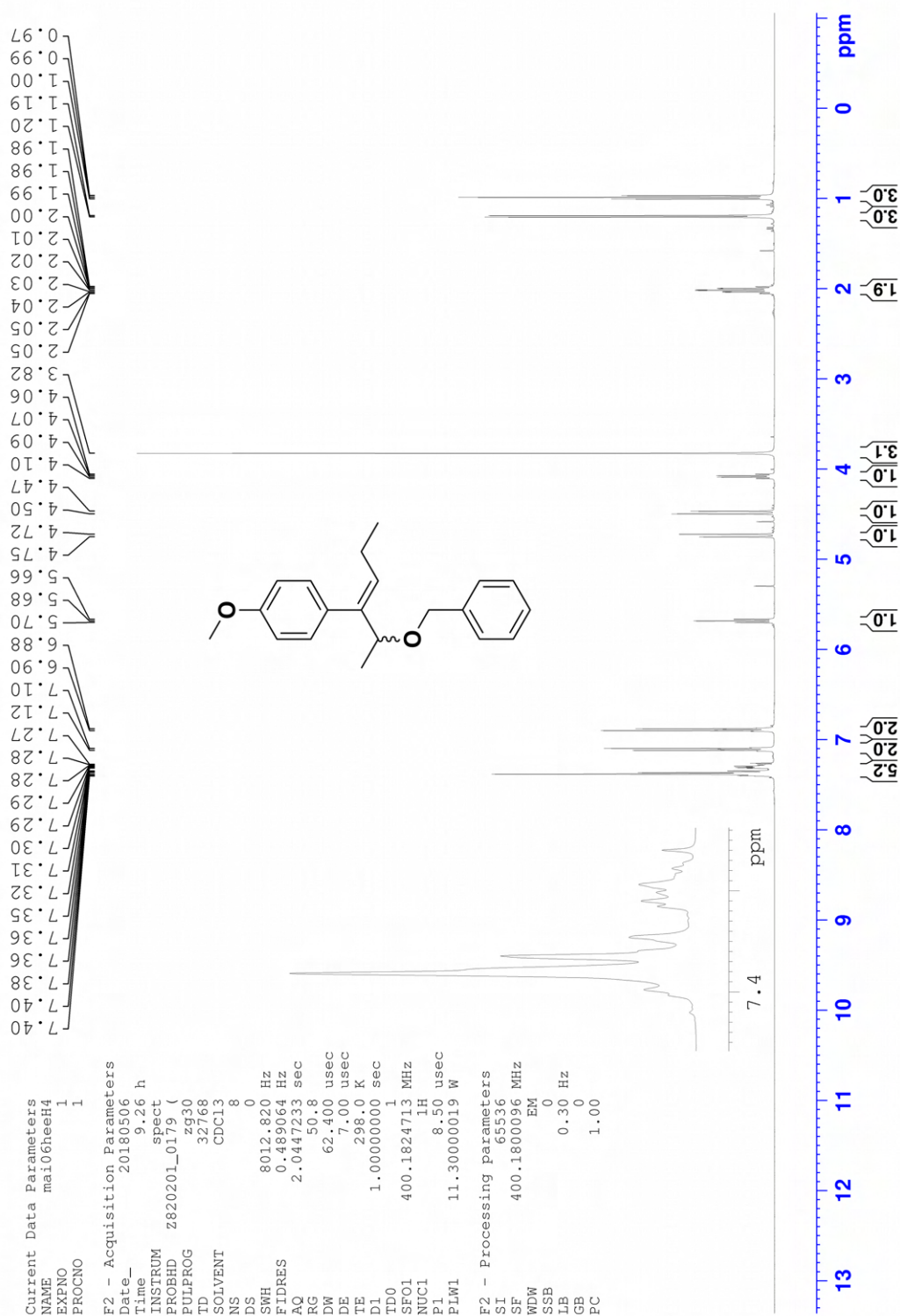
Espectro de RMN de ^{13}C para **1g**

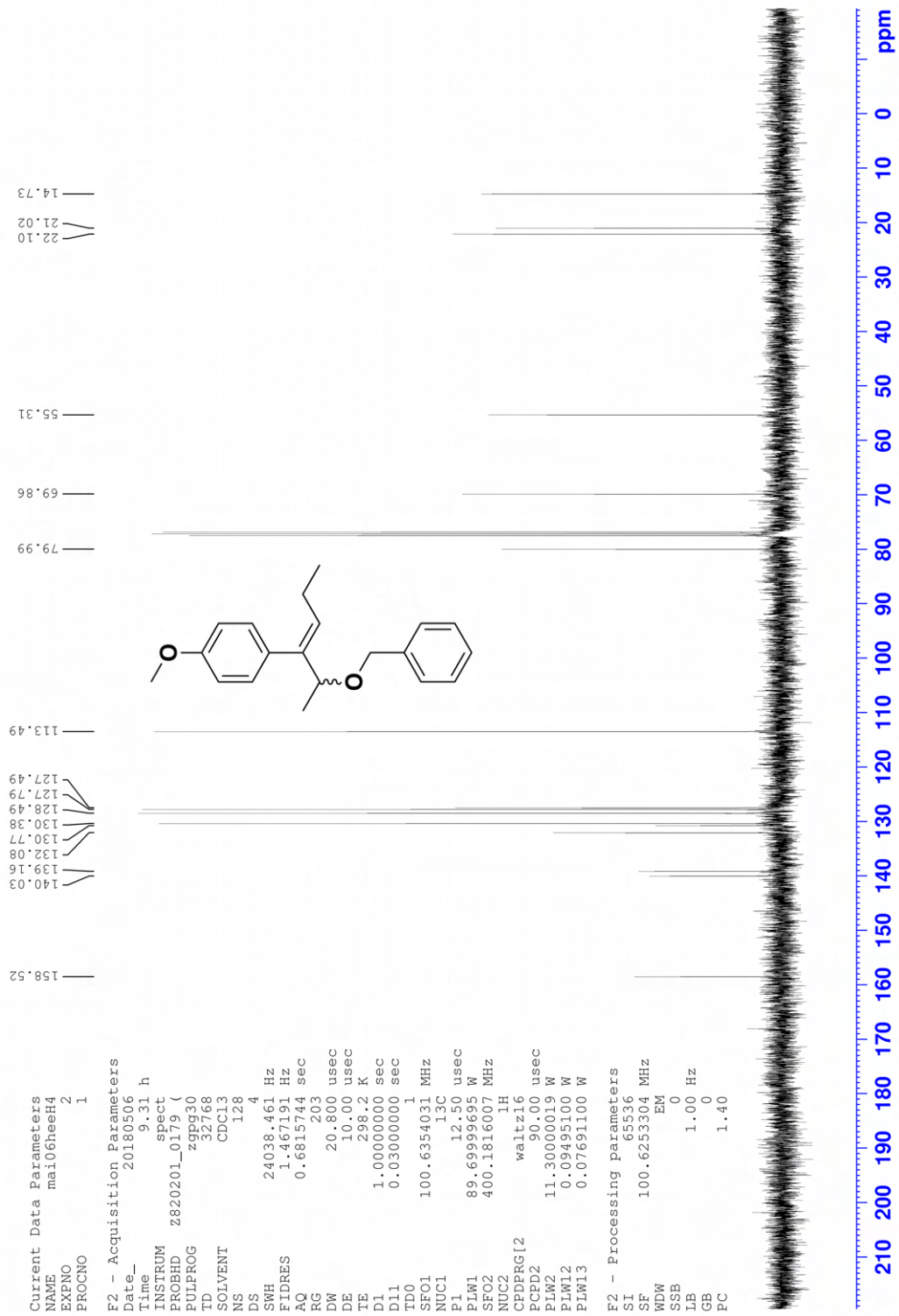
Espectro de RMN de ^1H para **1h**

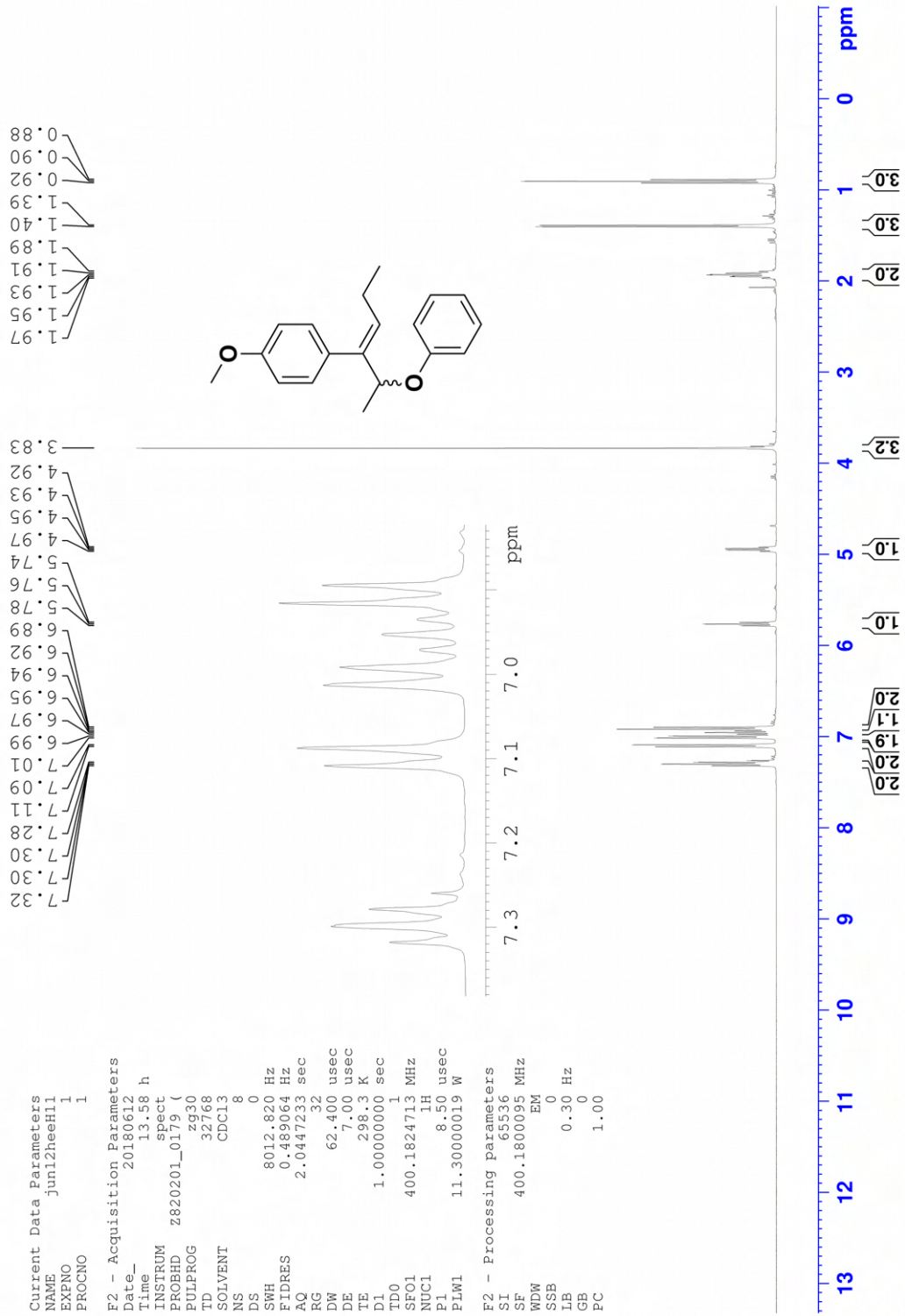


Espectro de RMN de ¹³C para 1h

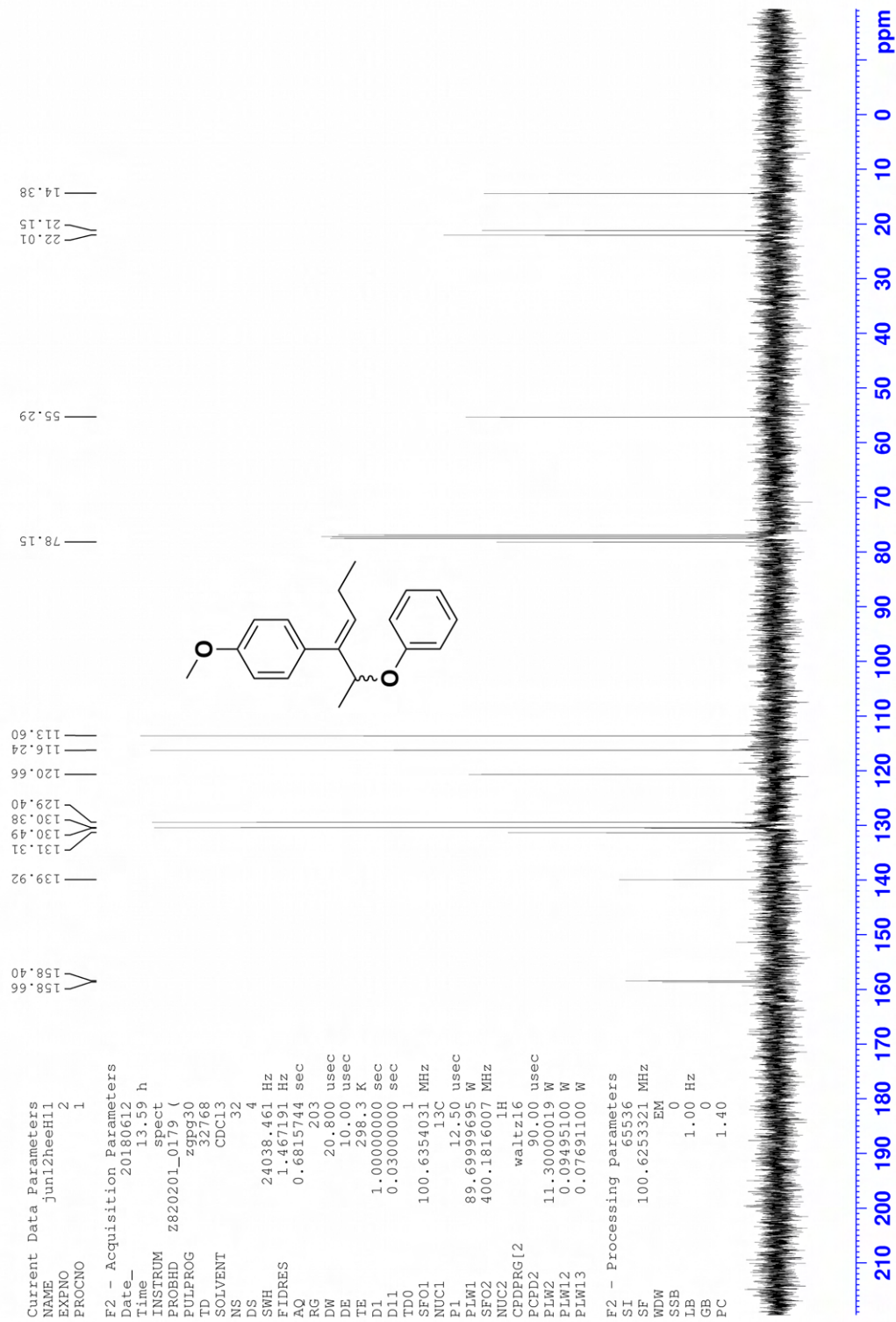


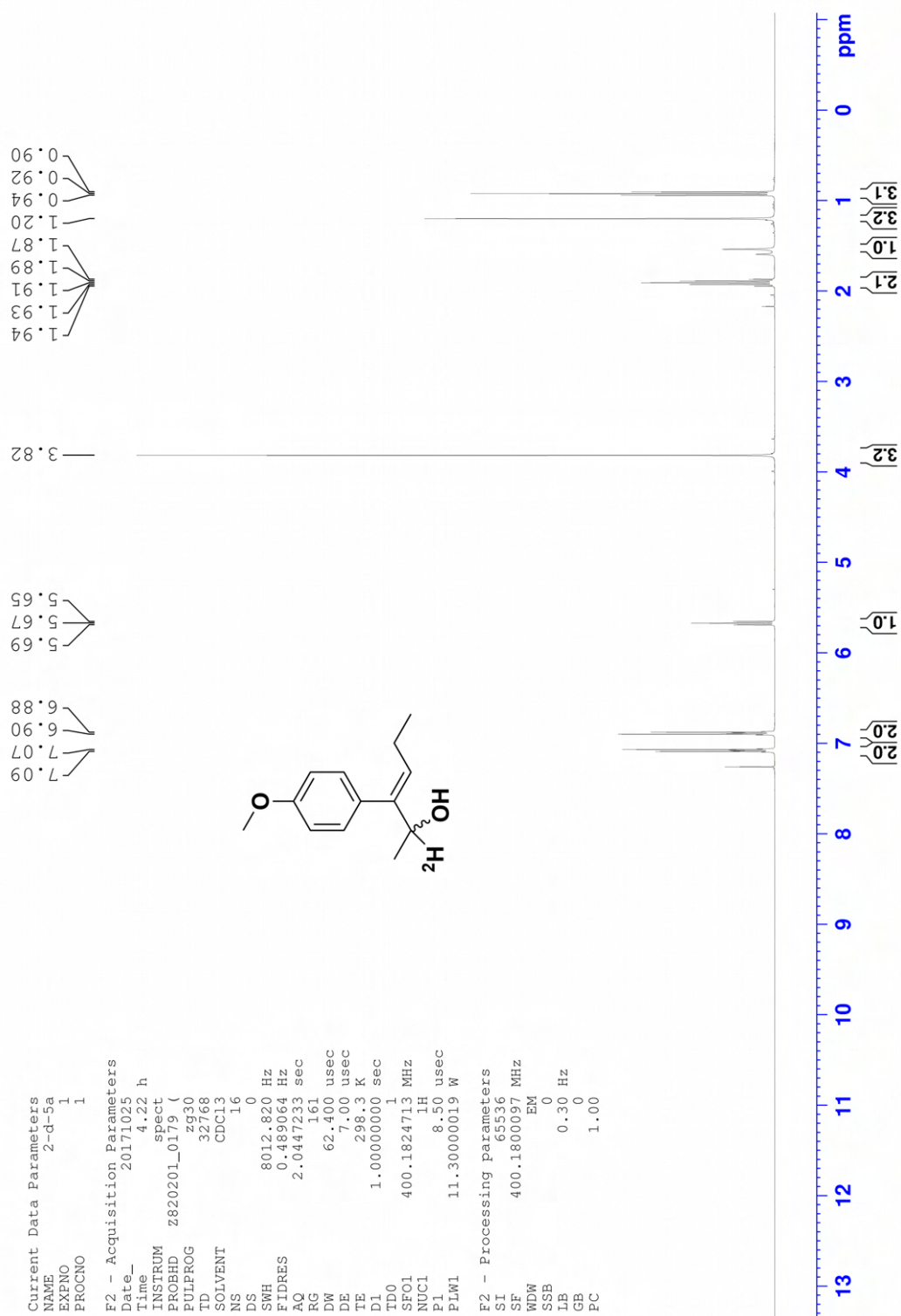
Espectro de RMN de ^1H para **1i**

Espectro de RMN de ^{13}C para **1i**

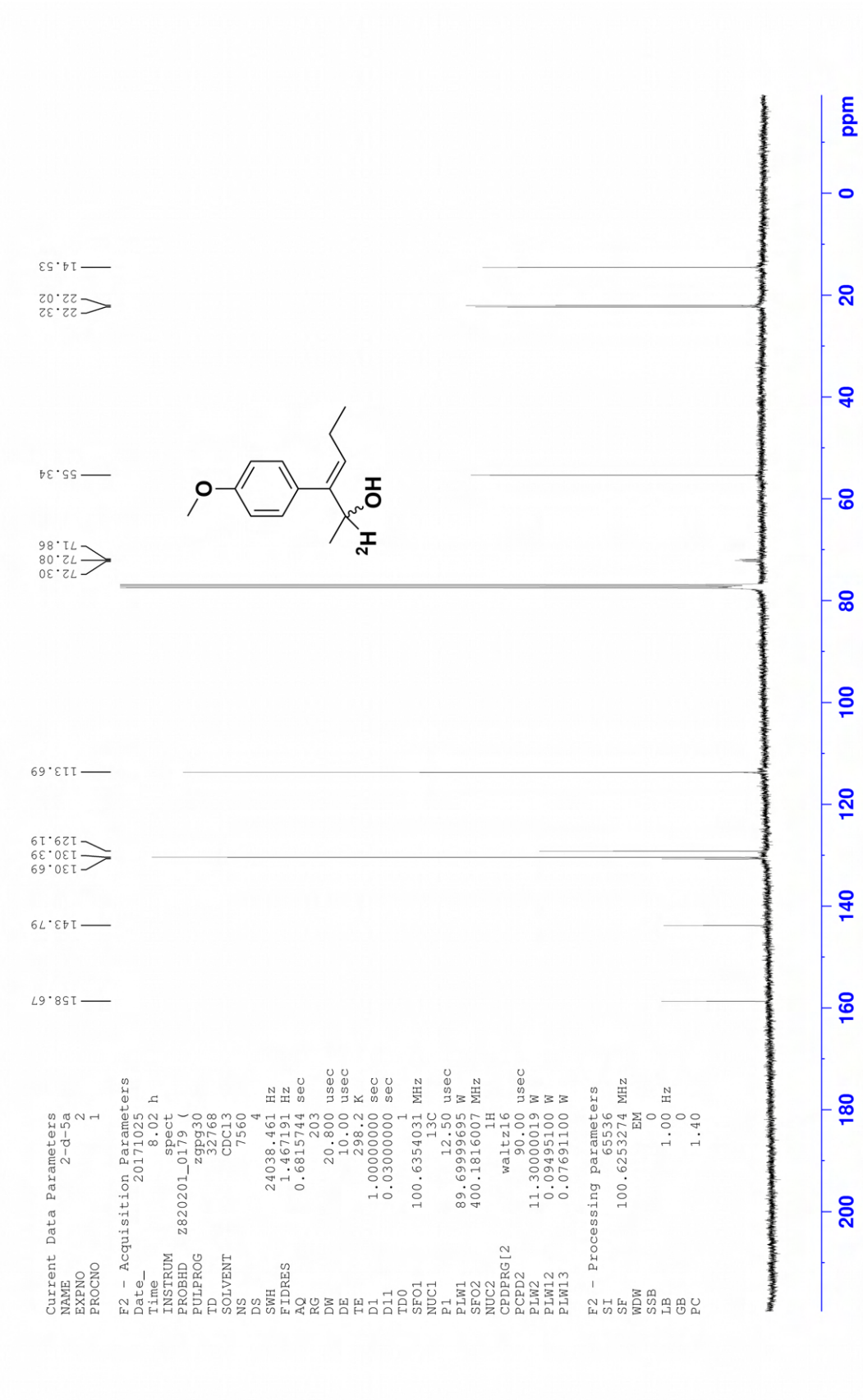
Espectro de RMN de ^1H para **1j**

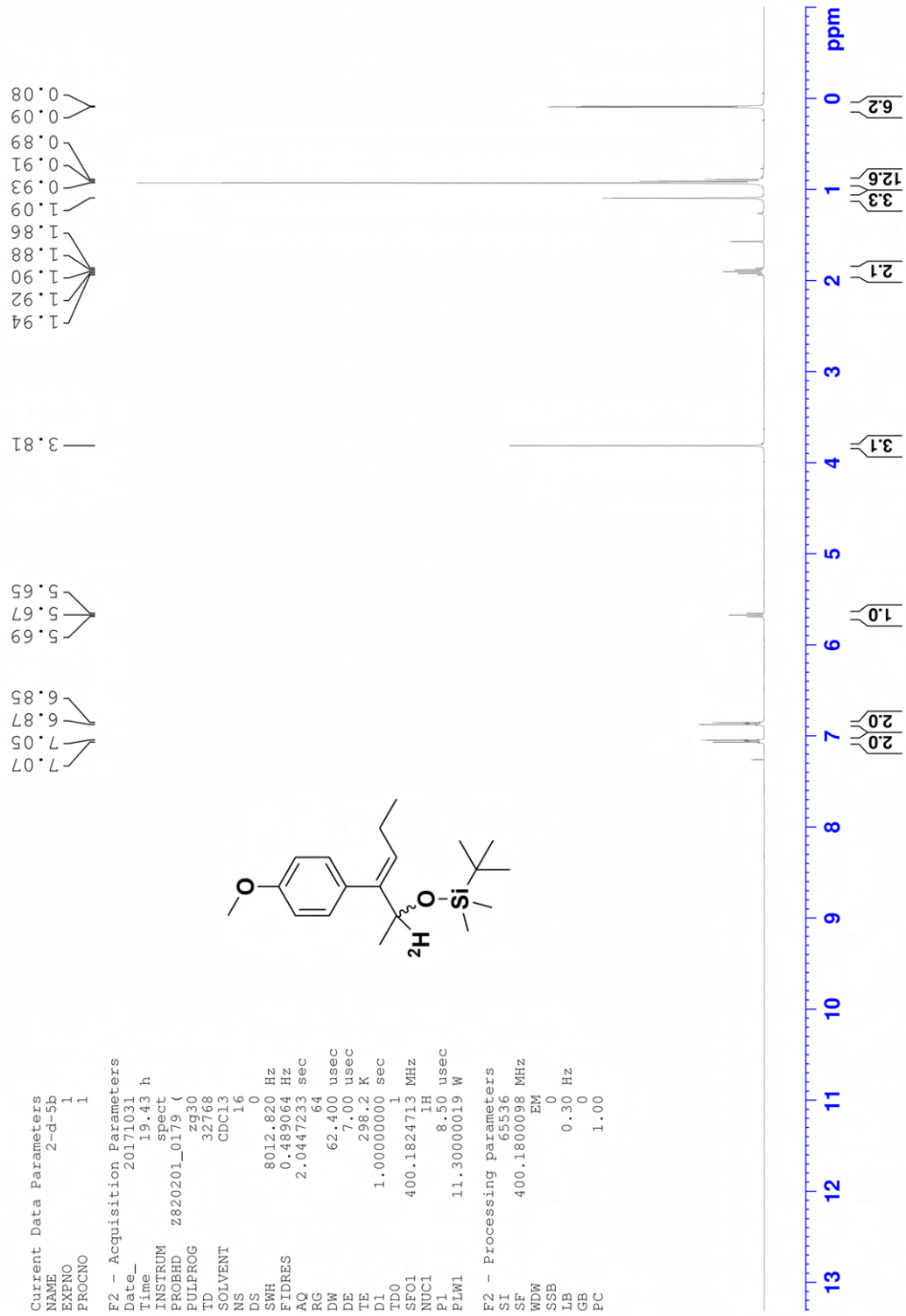
Espectro de RMN de ¹³C para 1j



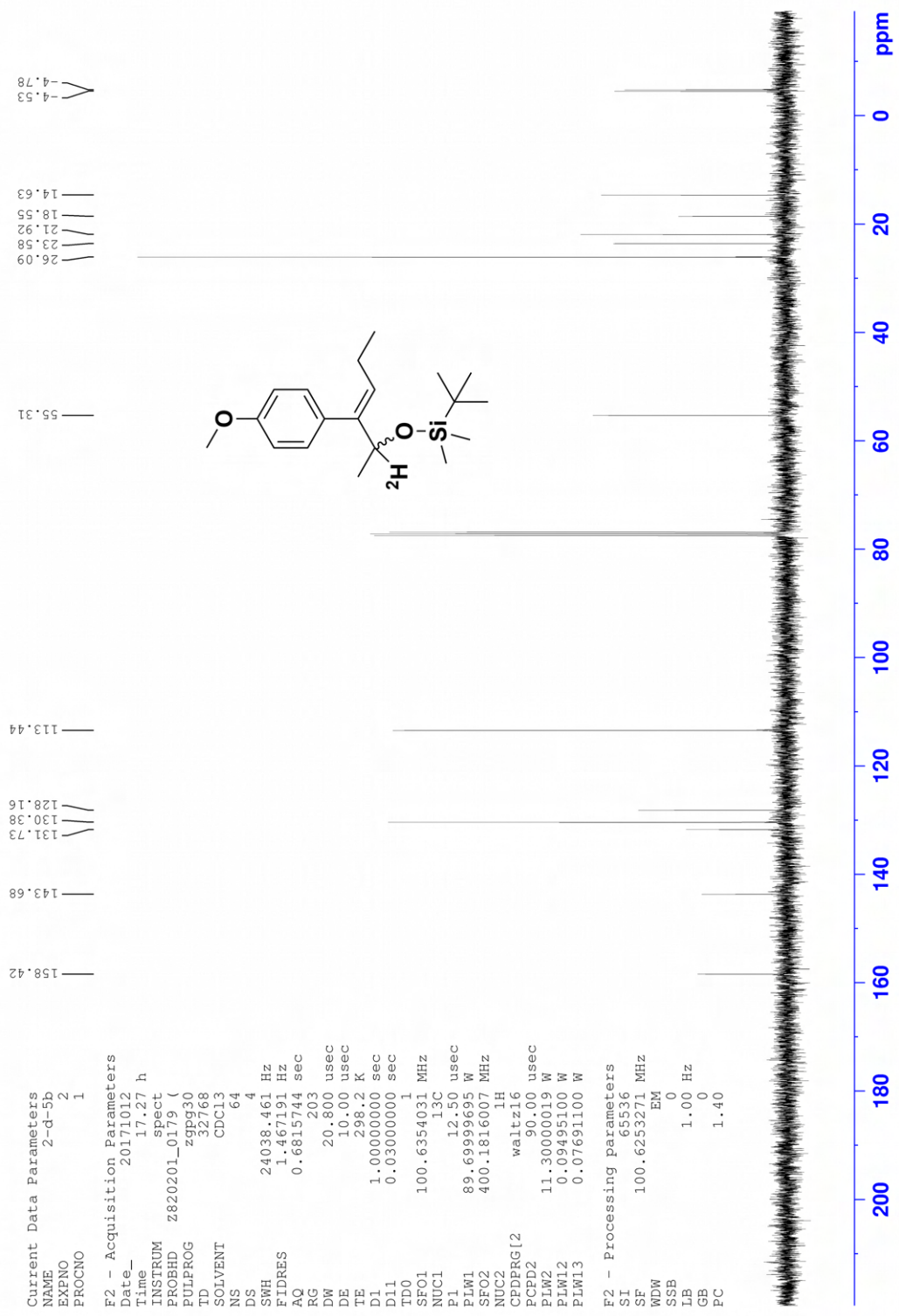
Espectro de RMN de ^1H para **11**

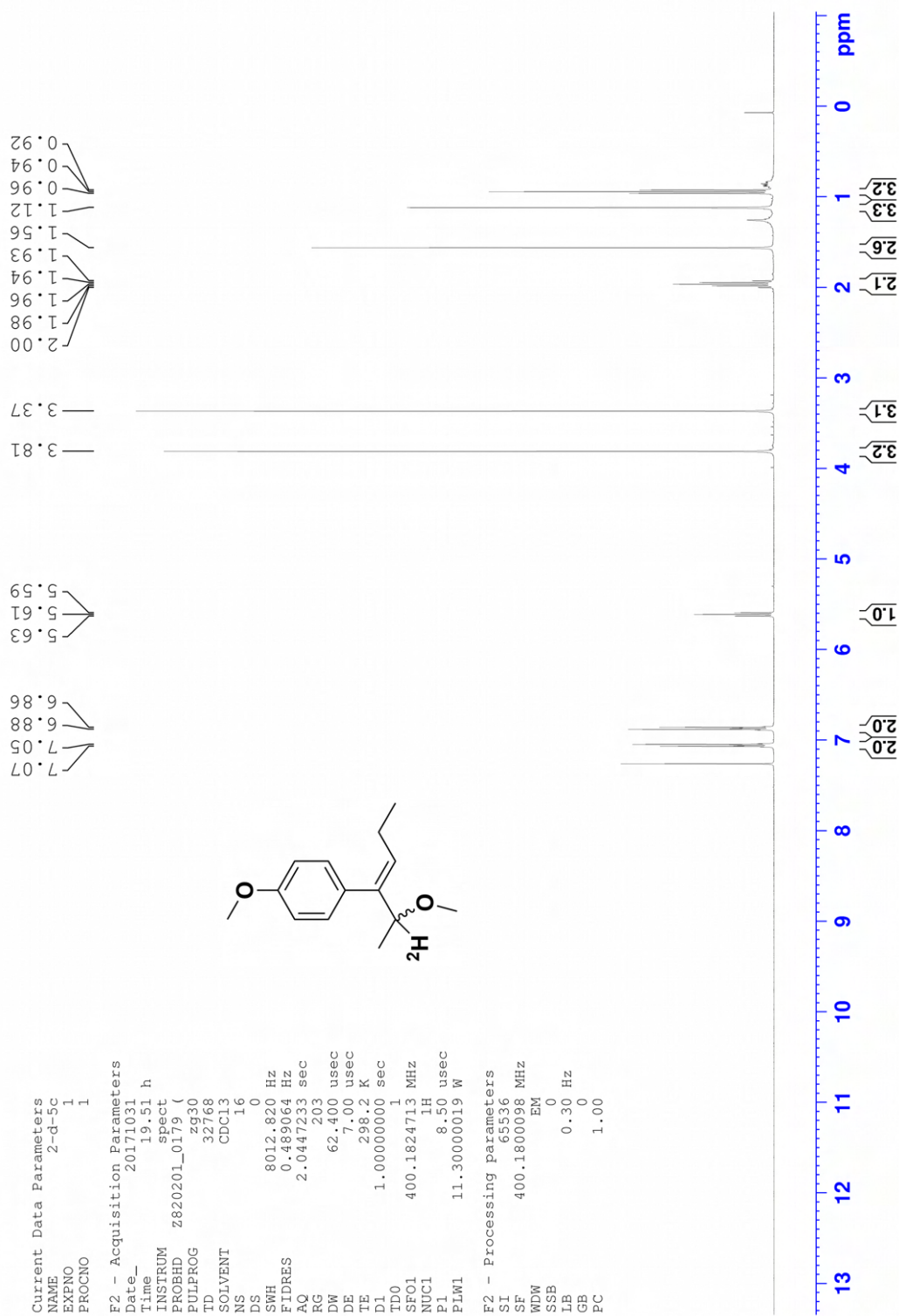
Espectro de RMN de ^{13}C para **11**



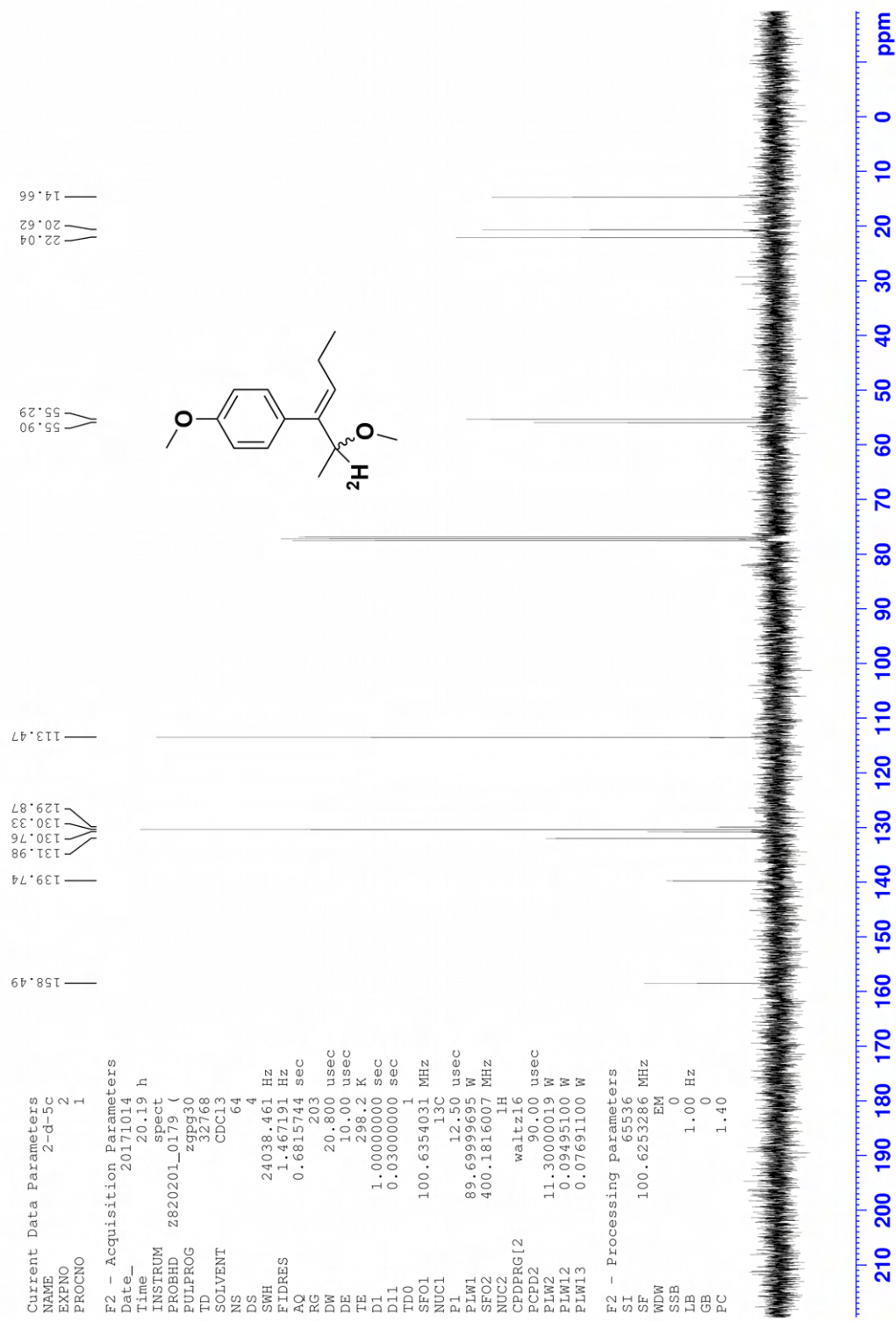
Espectro de RMN de ^1H para **1m**

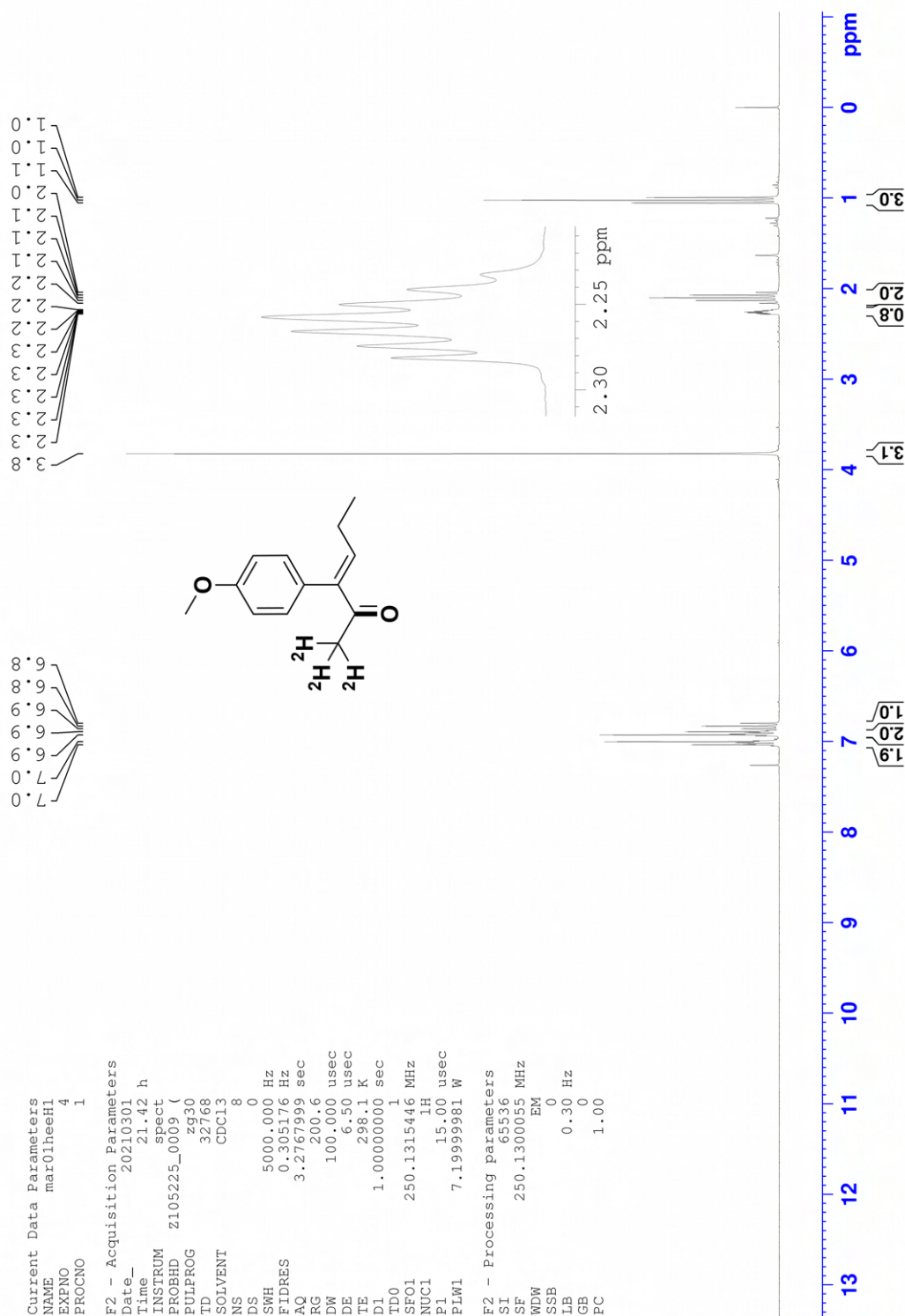
Espectro de RMN de ^{13}C para **1m**



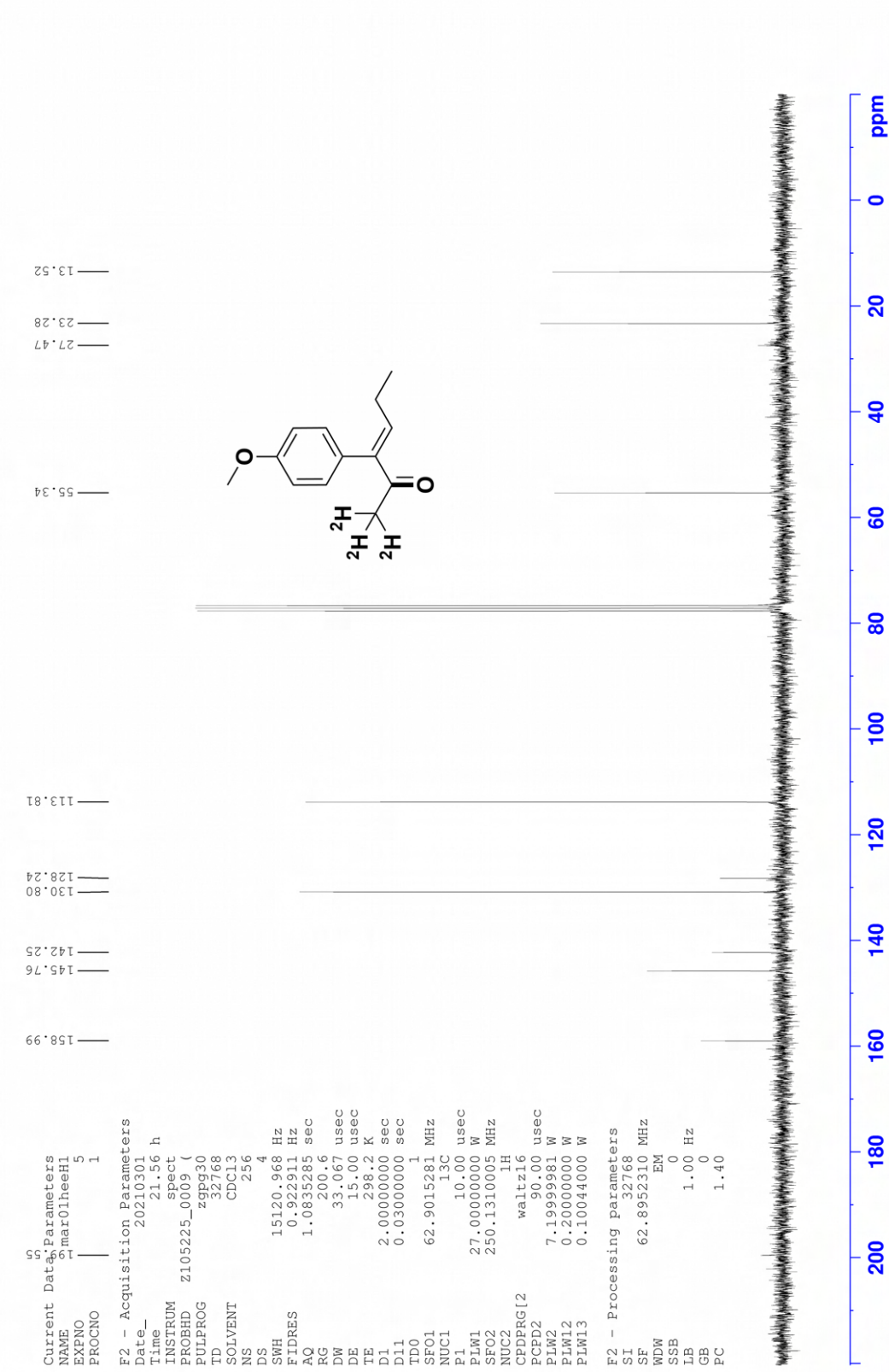
Espectro de RMN de ^1H para **1n**

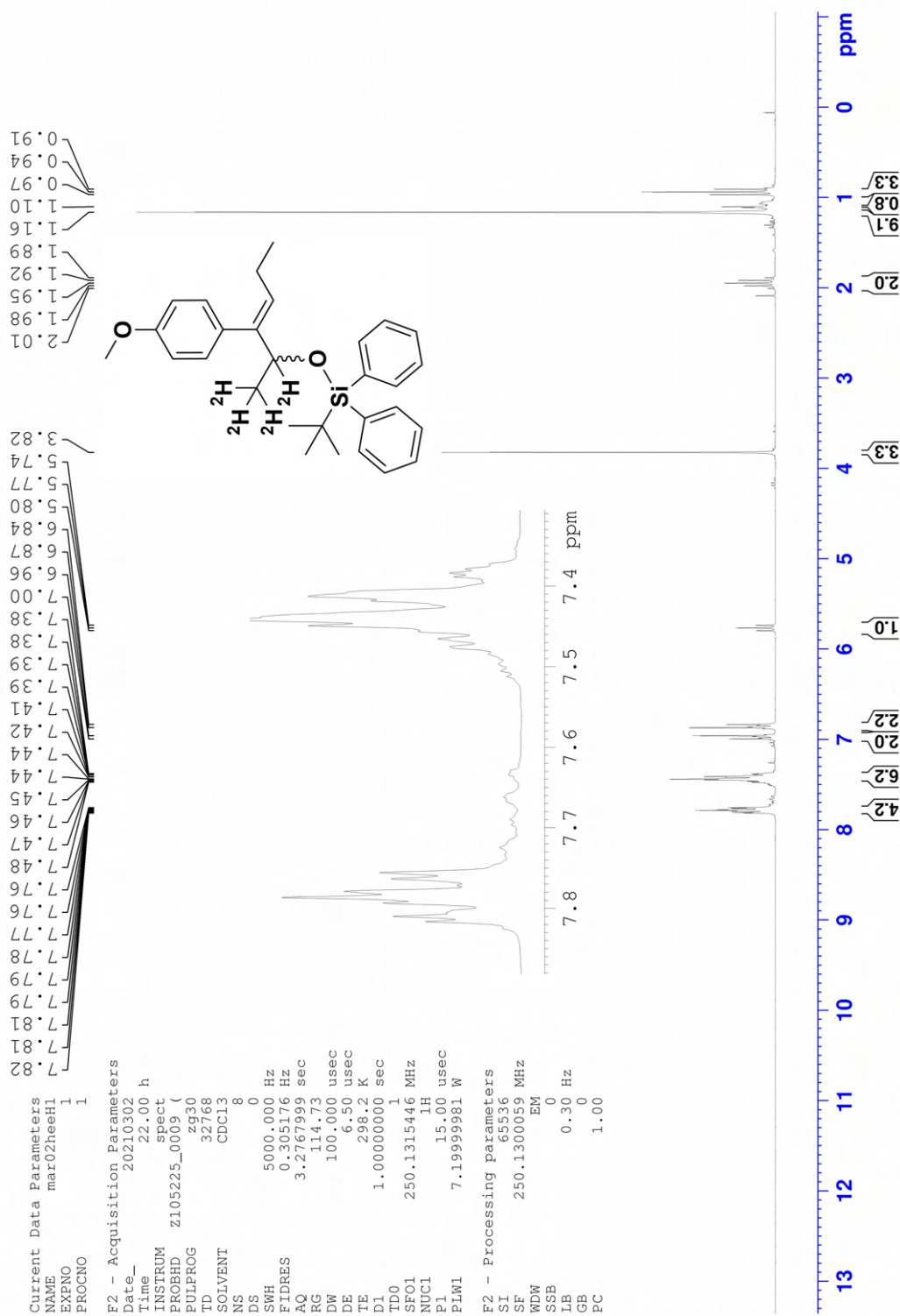
Espectro de RMN de ¹³C para 1n



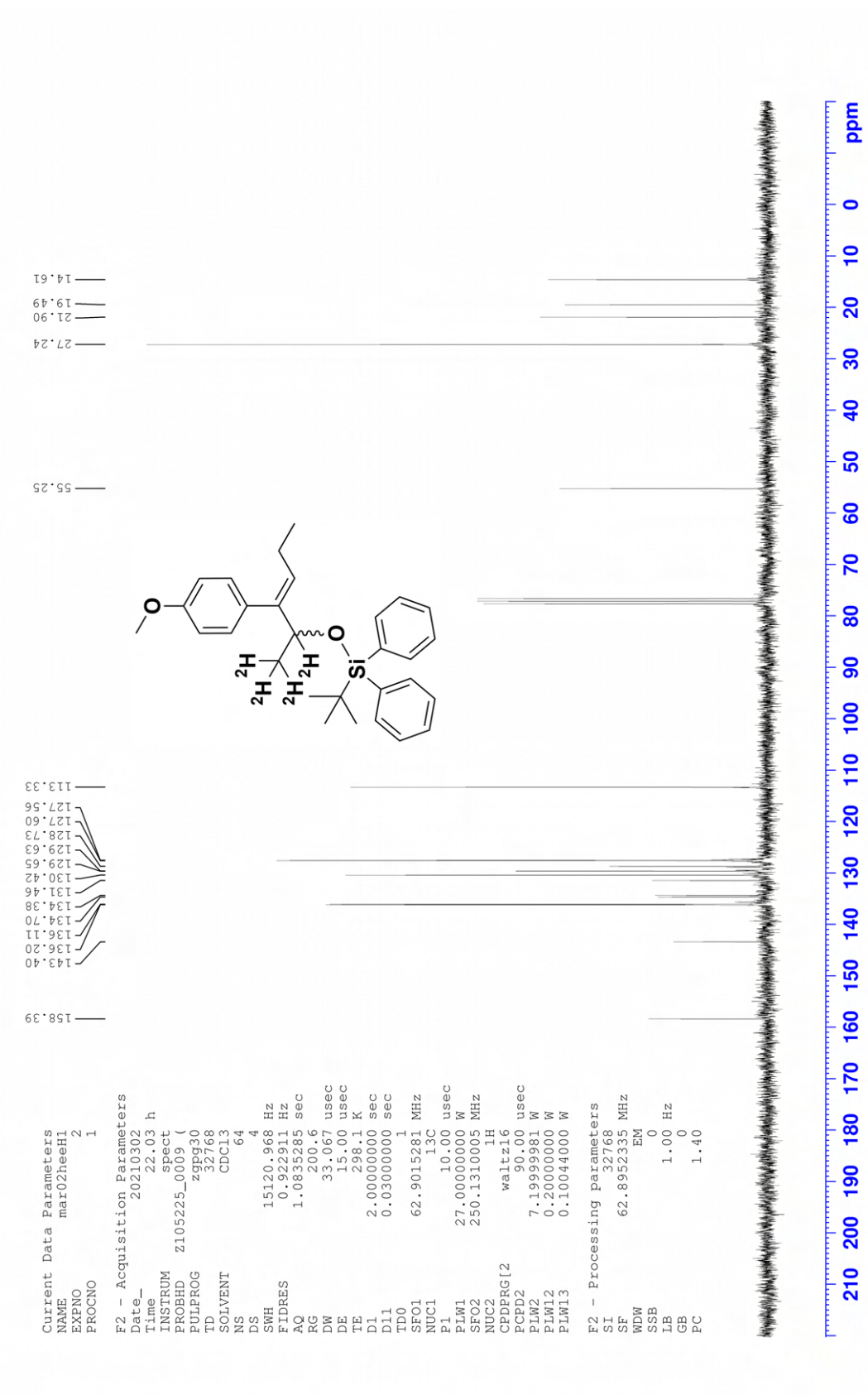


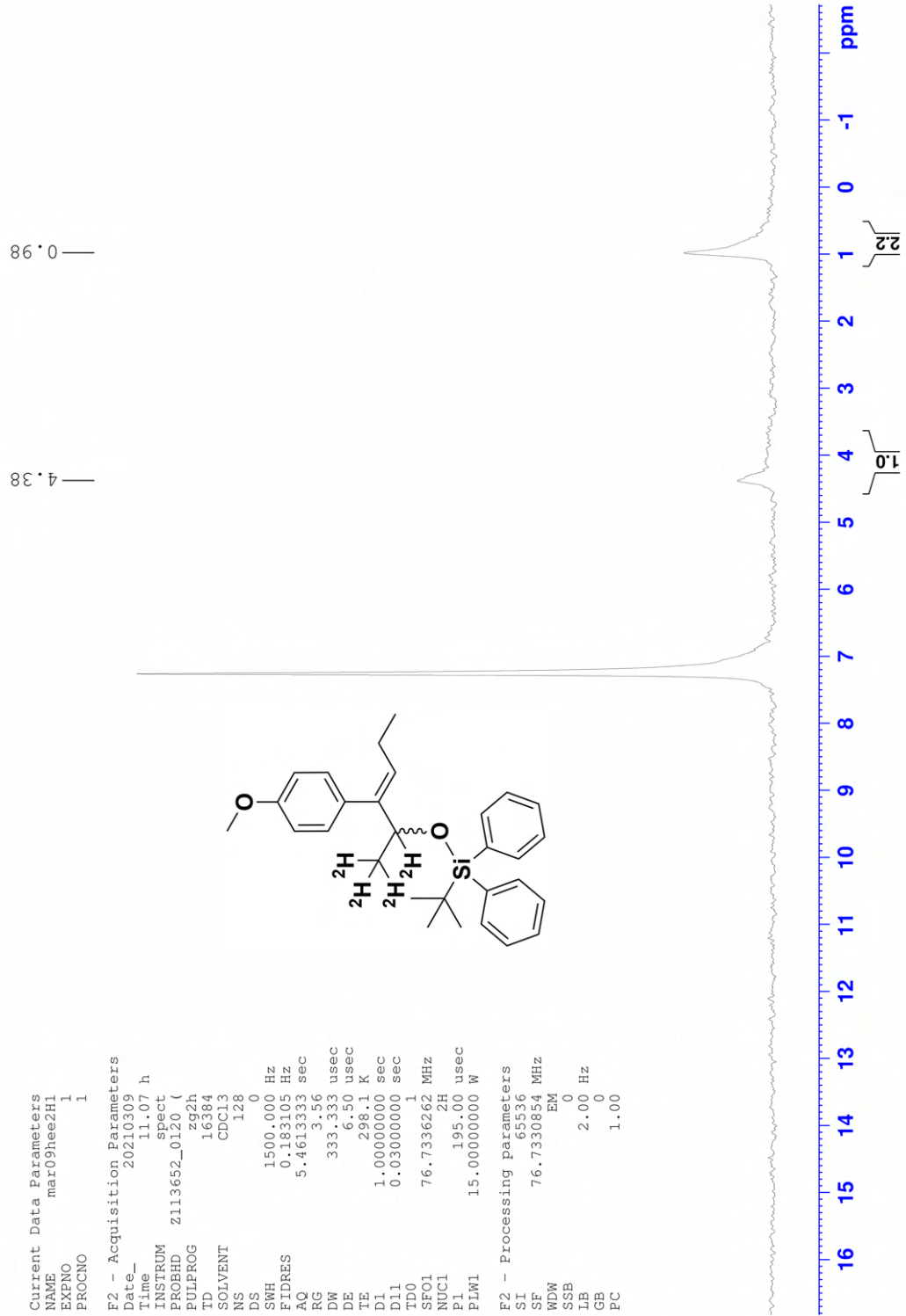
Espectro de RMN de ^{13}C para b

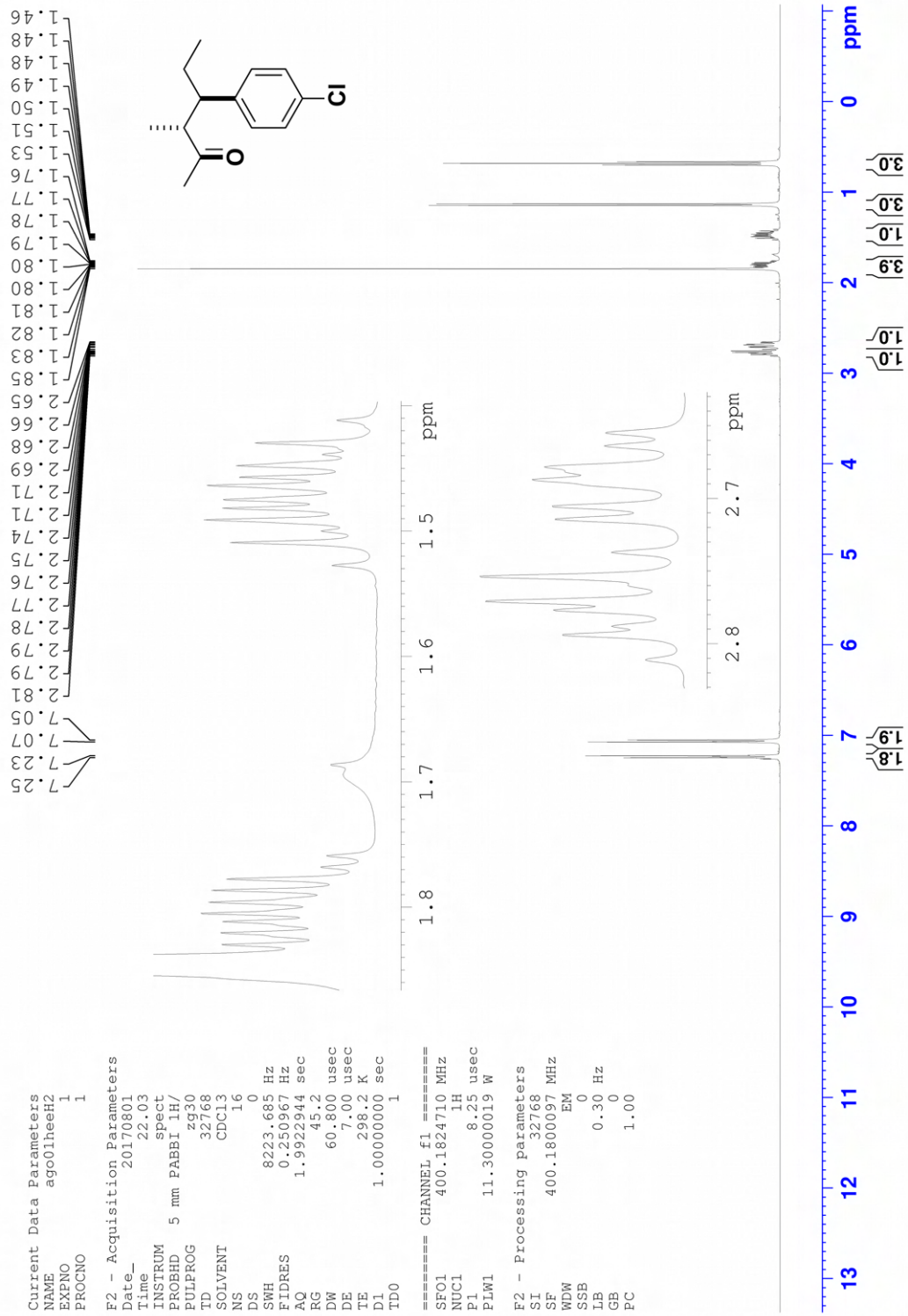


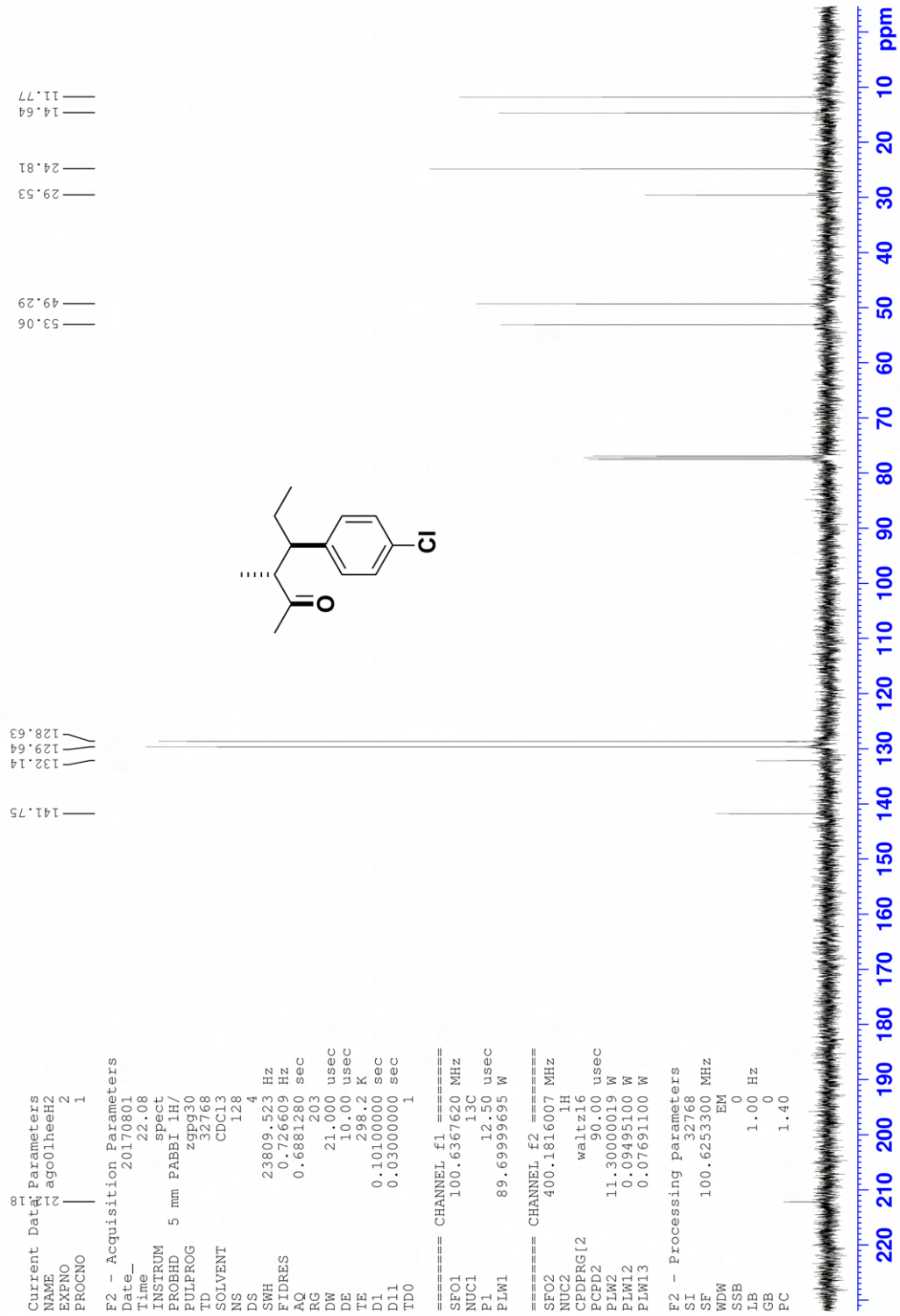
Espectro de RMN de ^1H para **10**

Espectro de RMN de ¹³C para 10

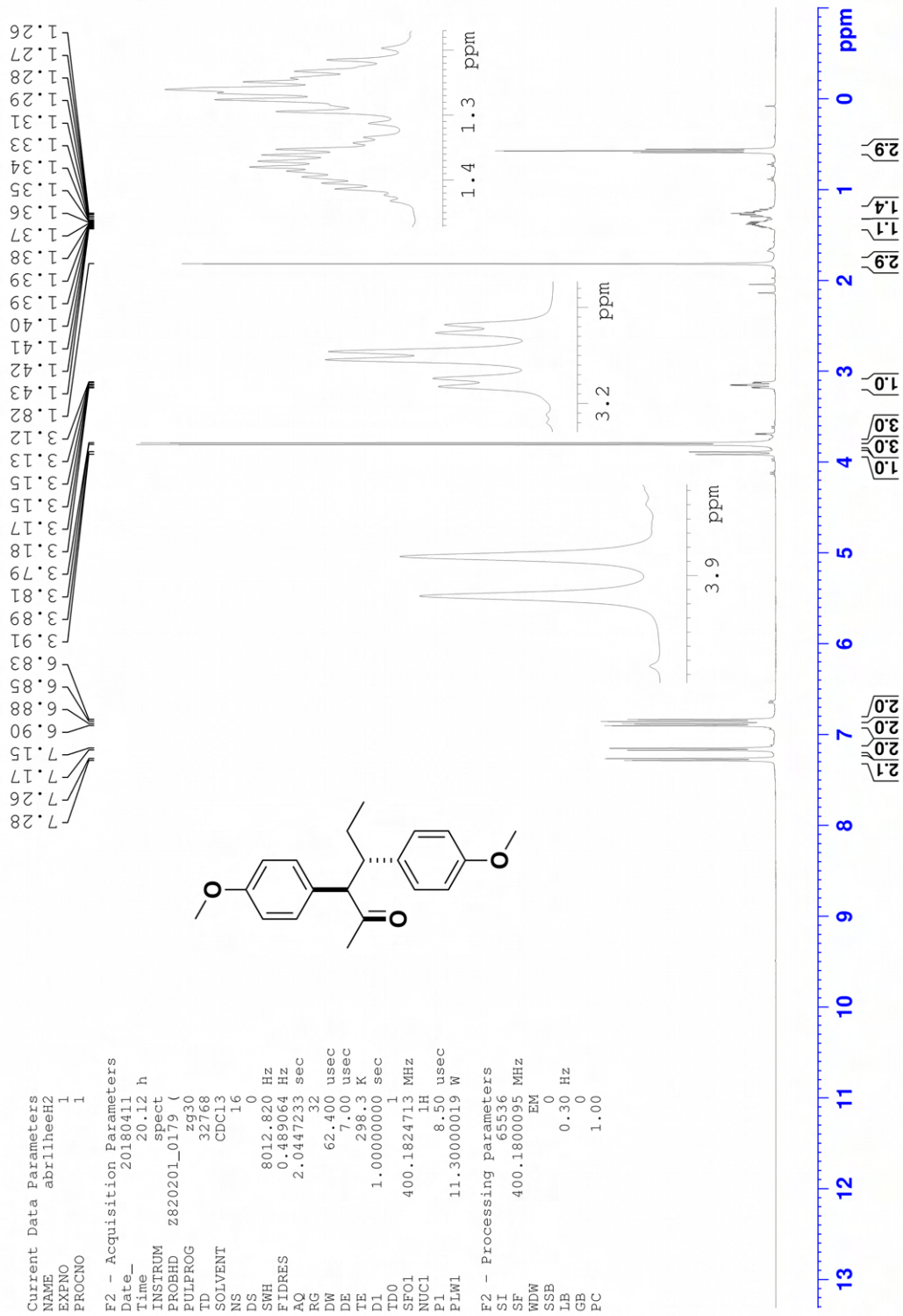


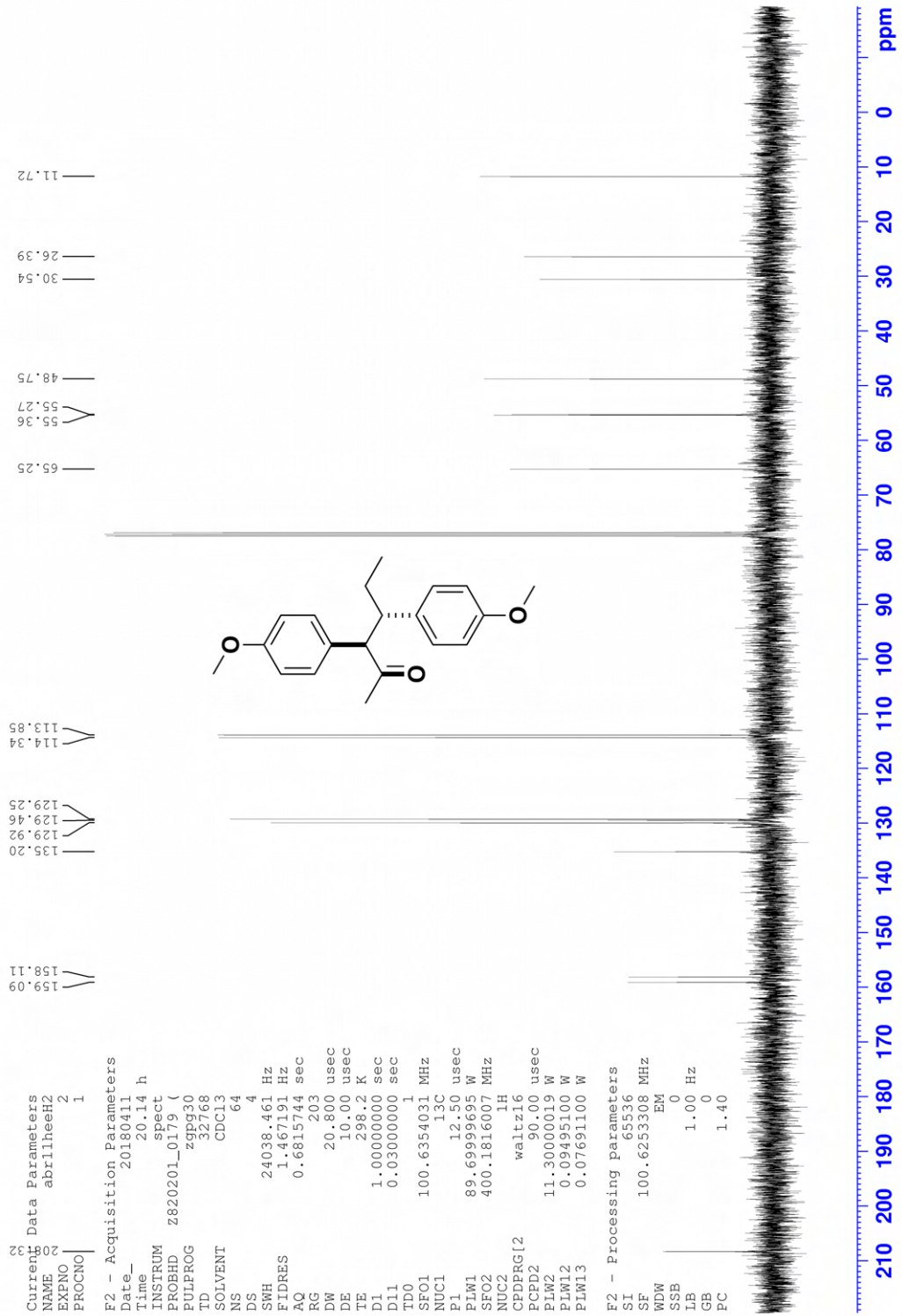
Espectro de RMN de ^2H para **10**

Espectro de RMN de ^1H para 2a

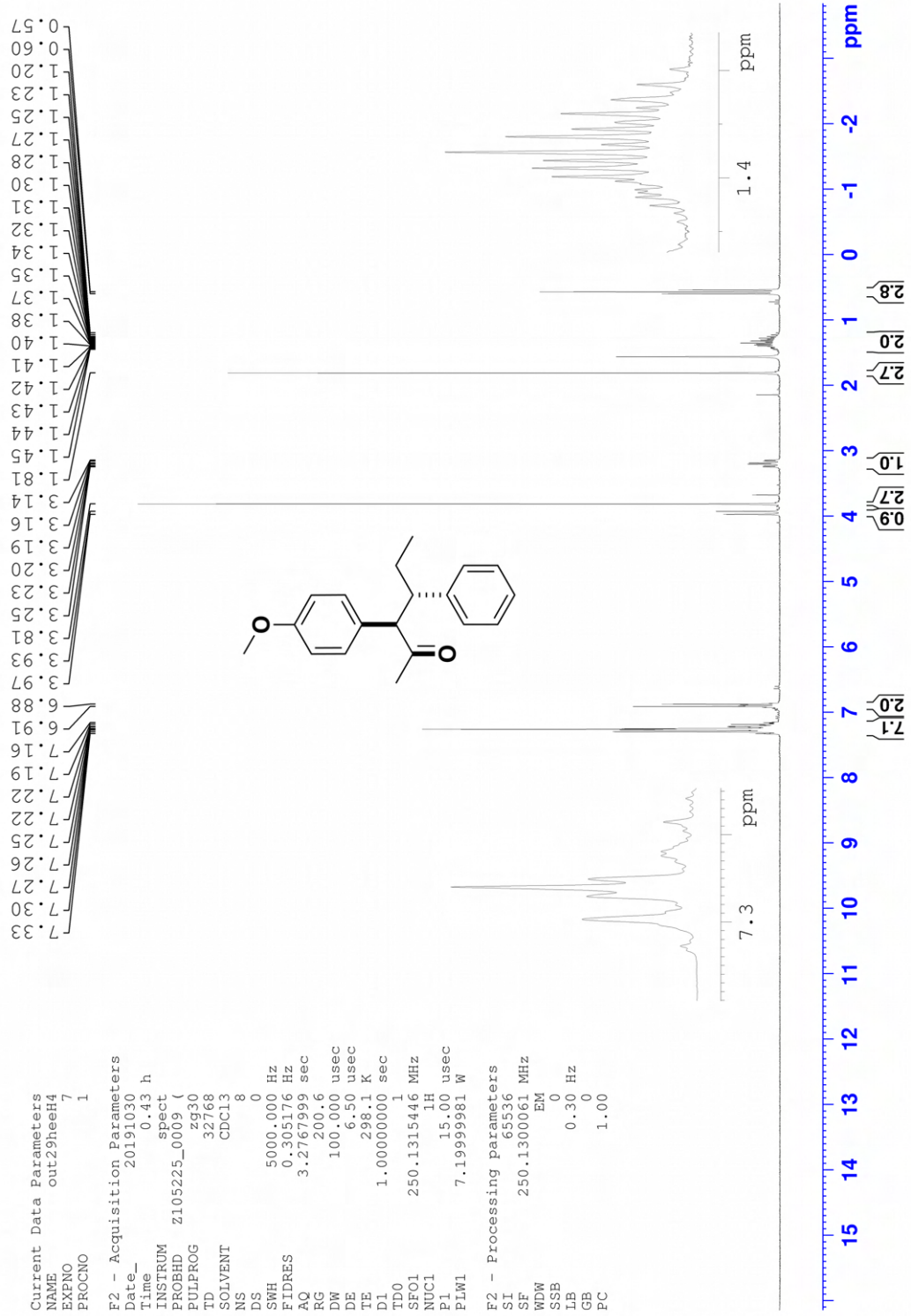
Espectro de RMN de ^{13}C para **2a**

Espectro de RMN de ^1H para 2b



Espectro de RMN de ^{13}C para **2b**

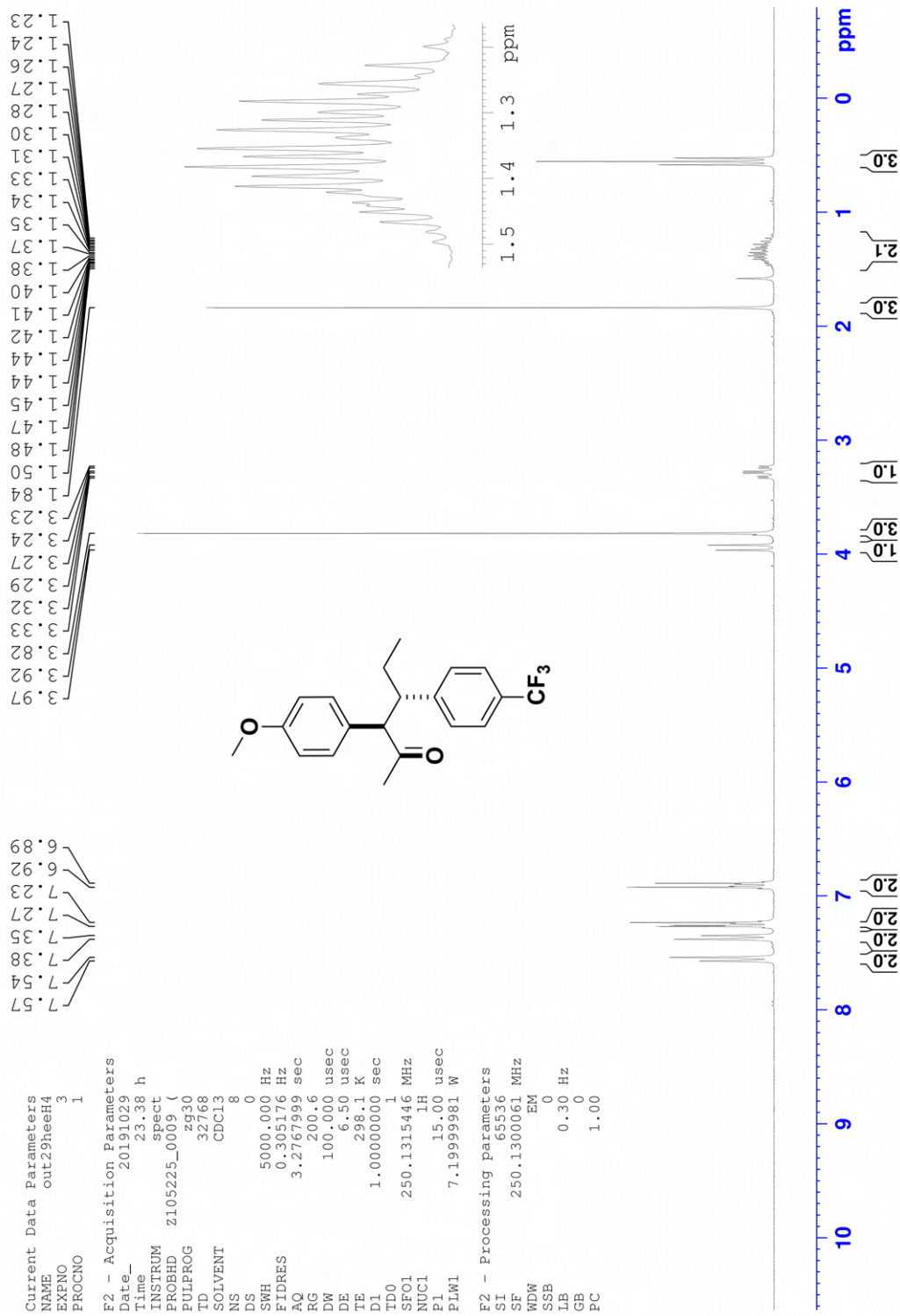
Espectro de RMN de ^1H para 2c

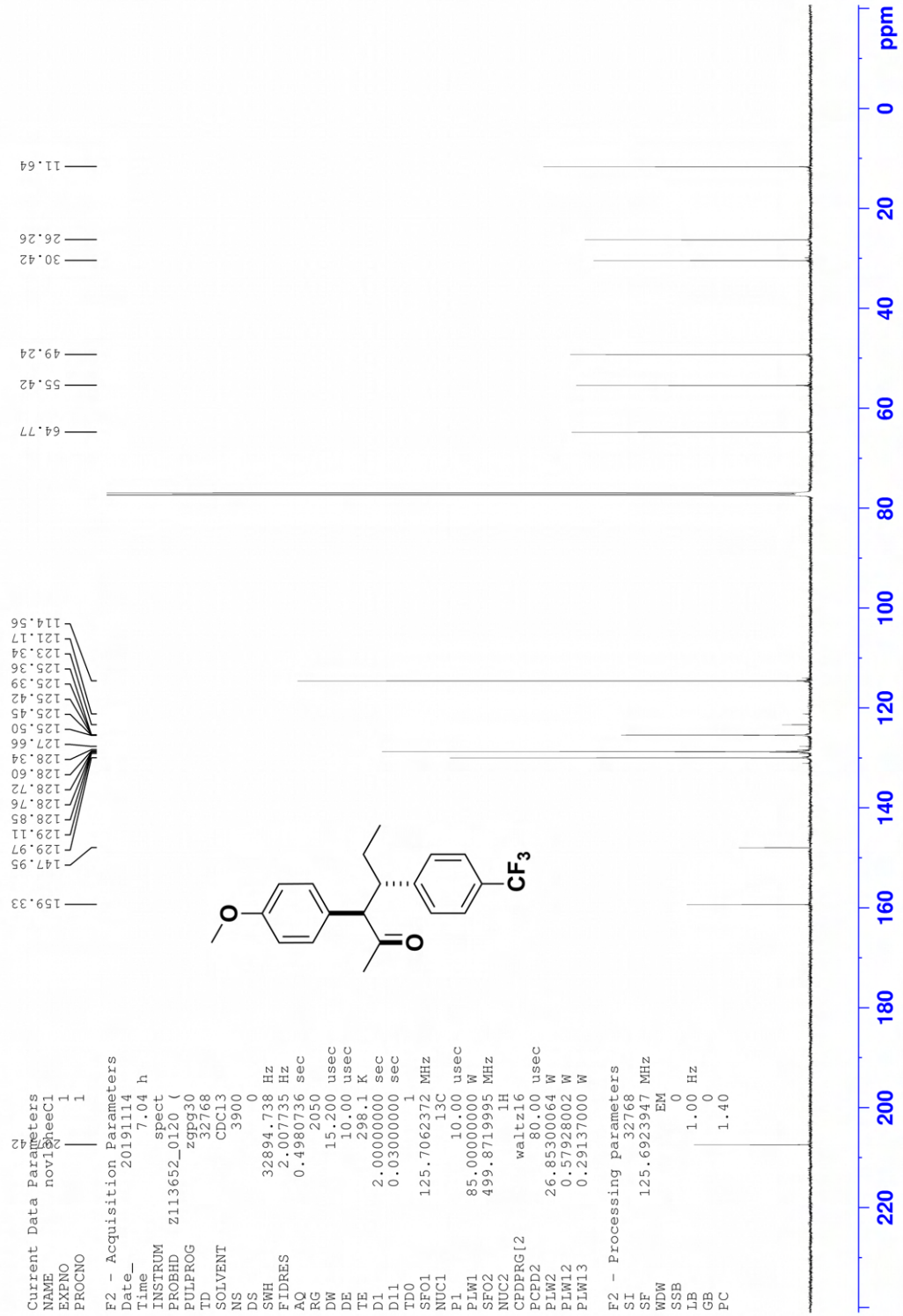


Espectro de RMN de ^{13}C para **2c**

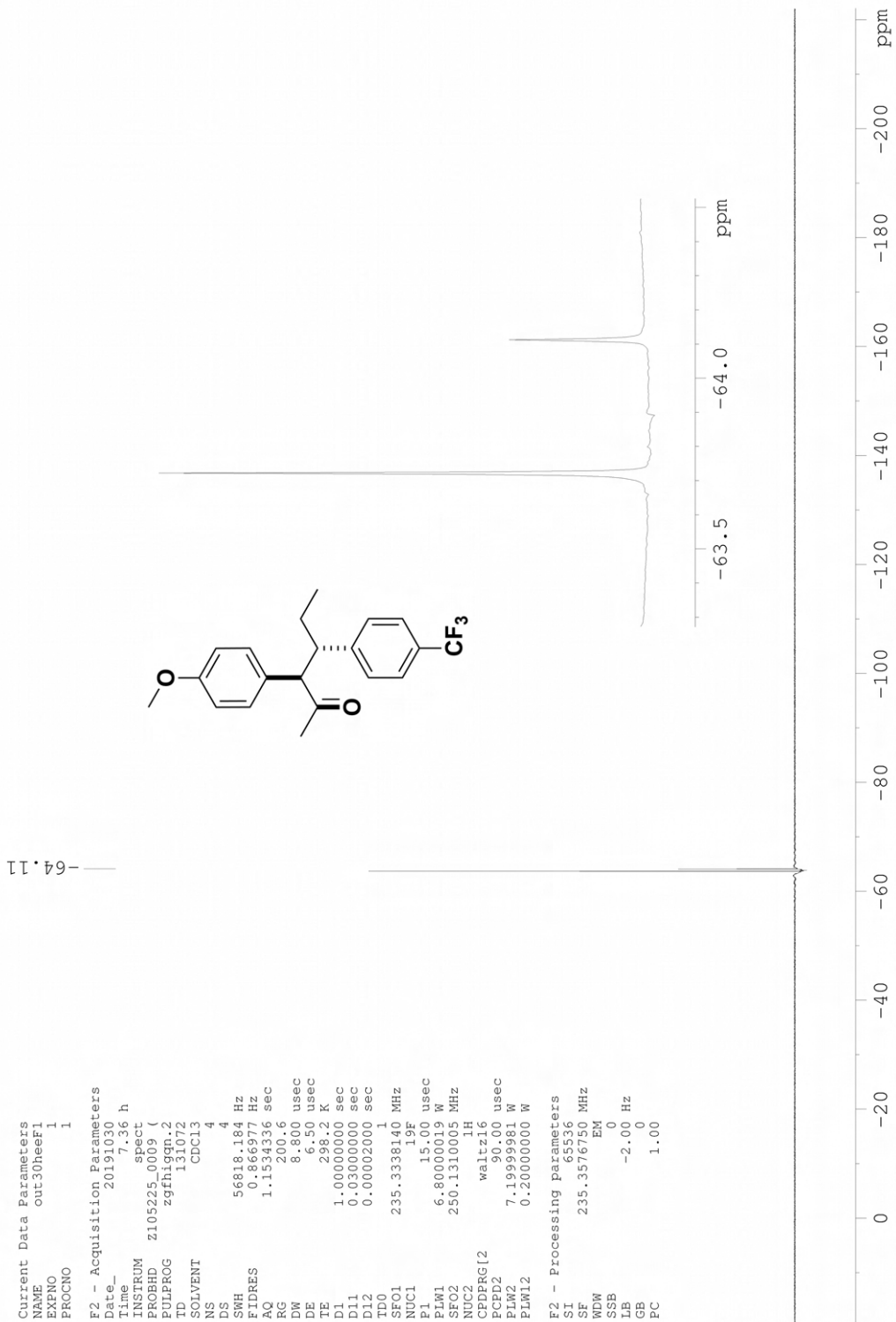


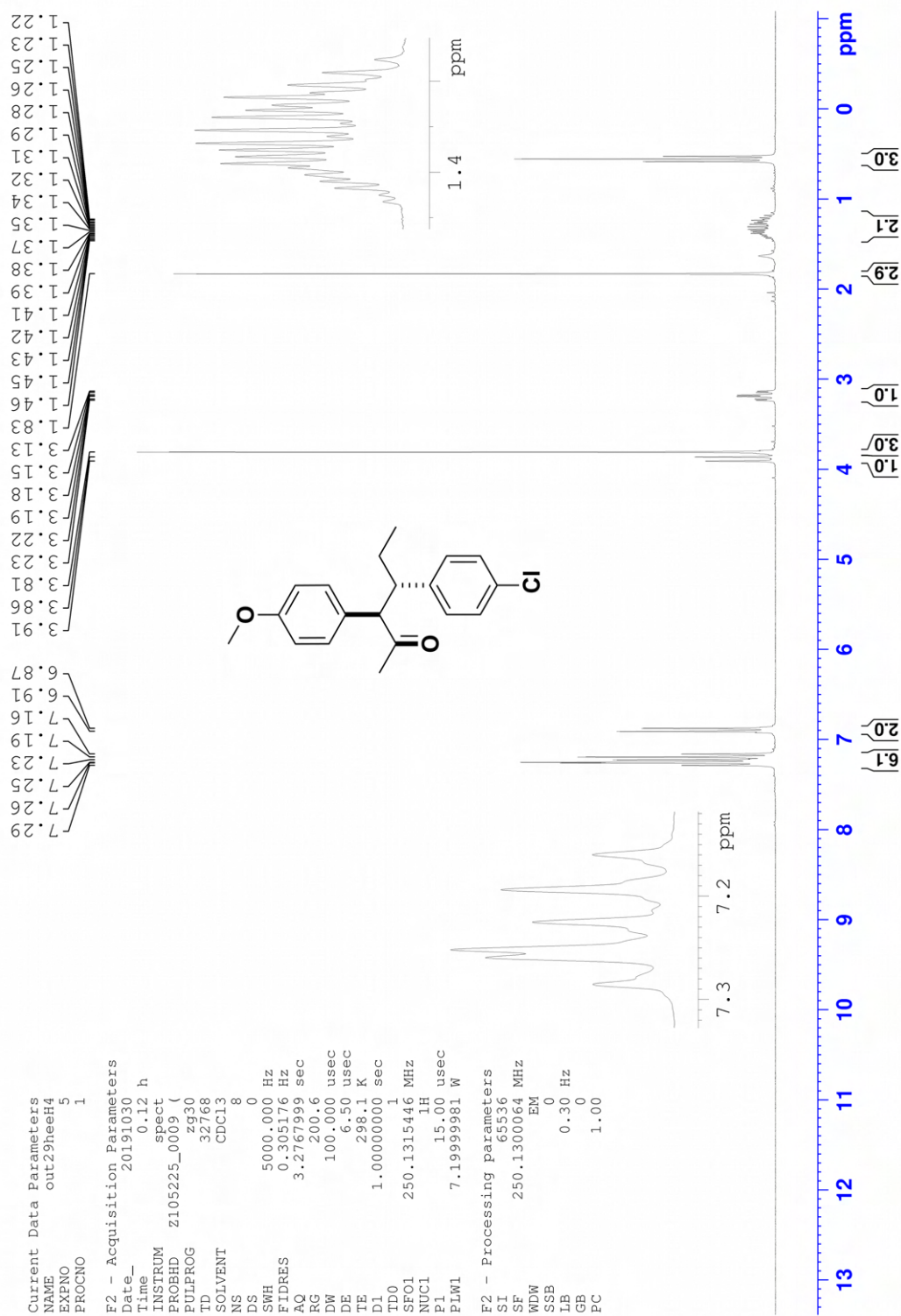
Espectro de RMN de ^1H para 2d

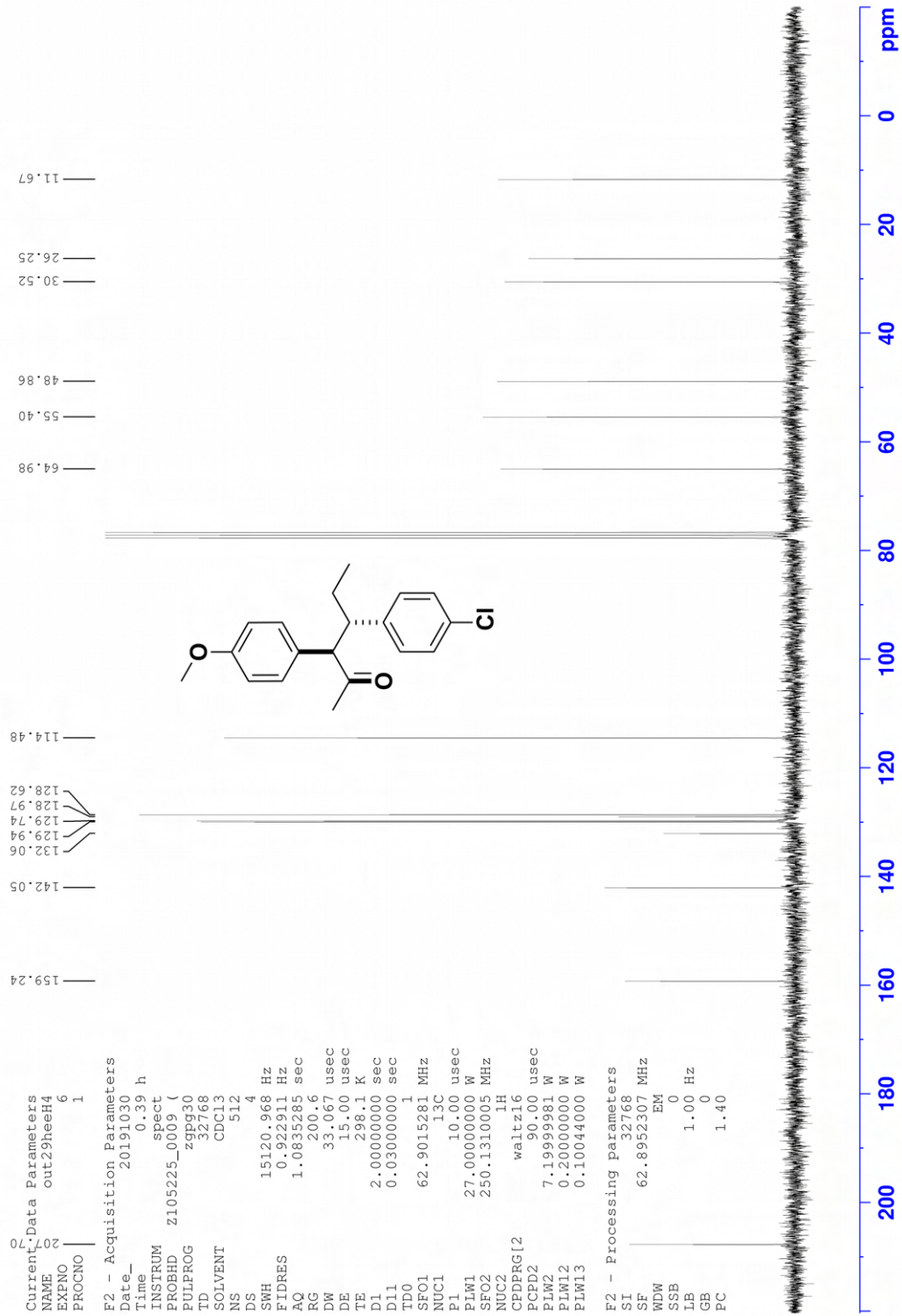


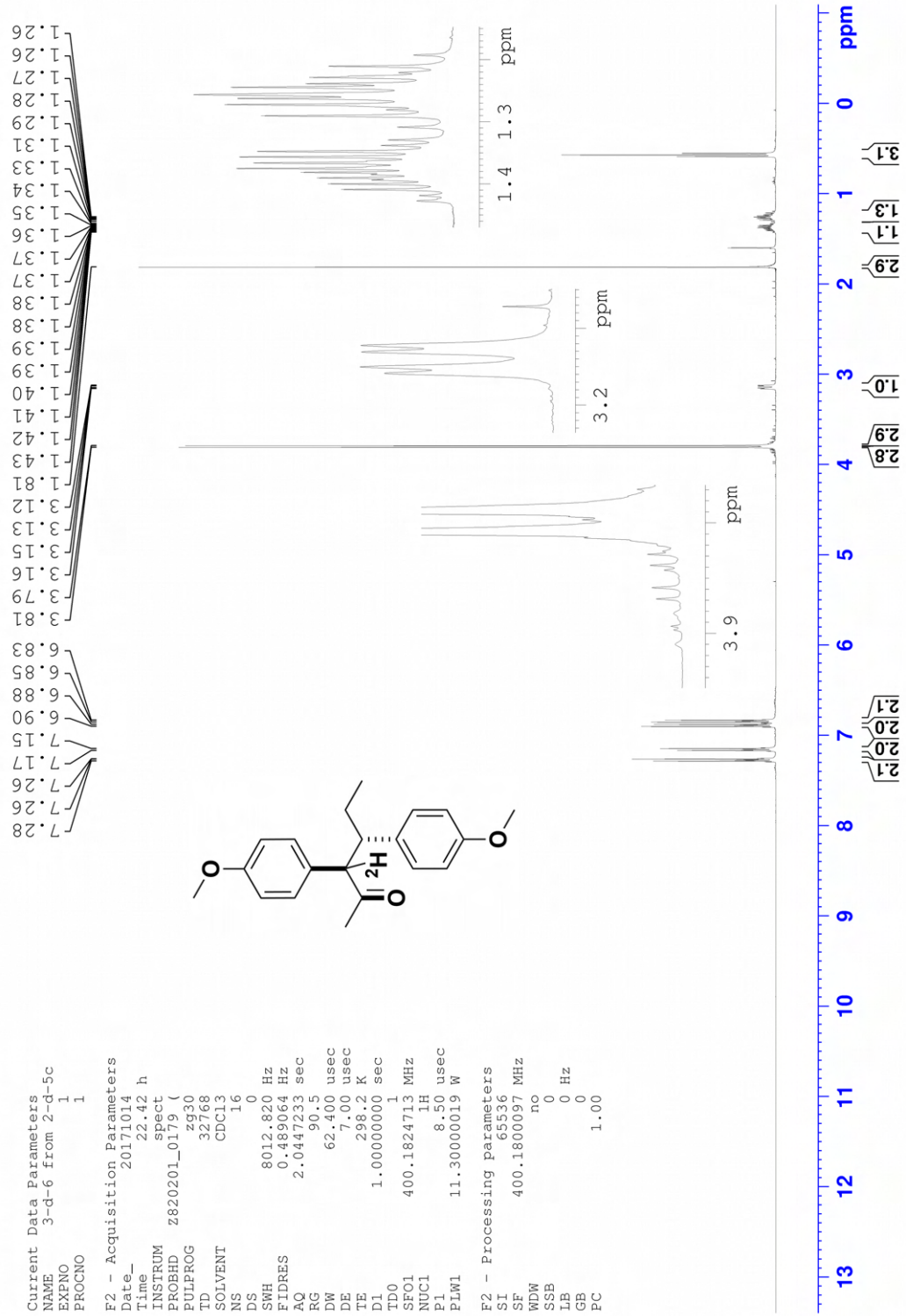
Espectro de RMN de ^{13}C para **2d**

Espectro de RMN de ^{19}F para **2d**

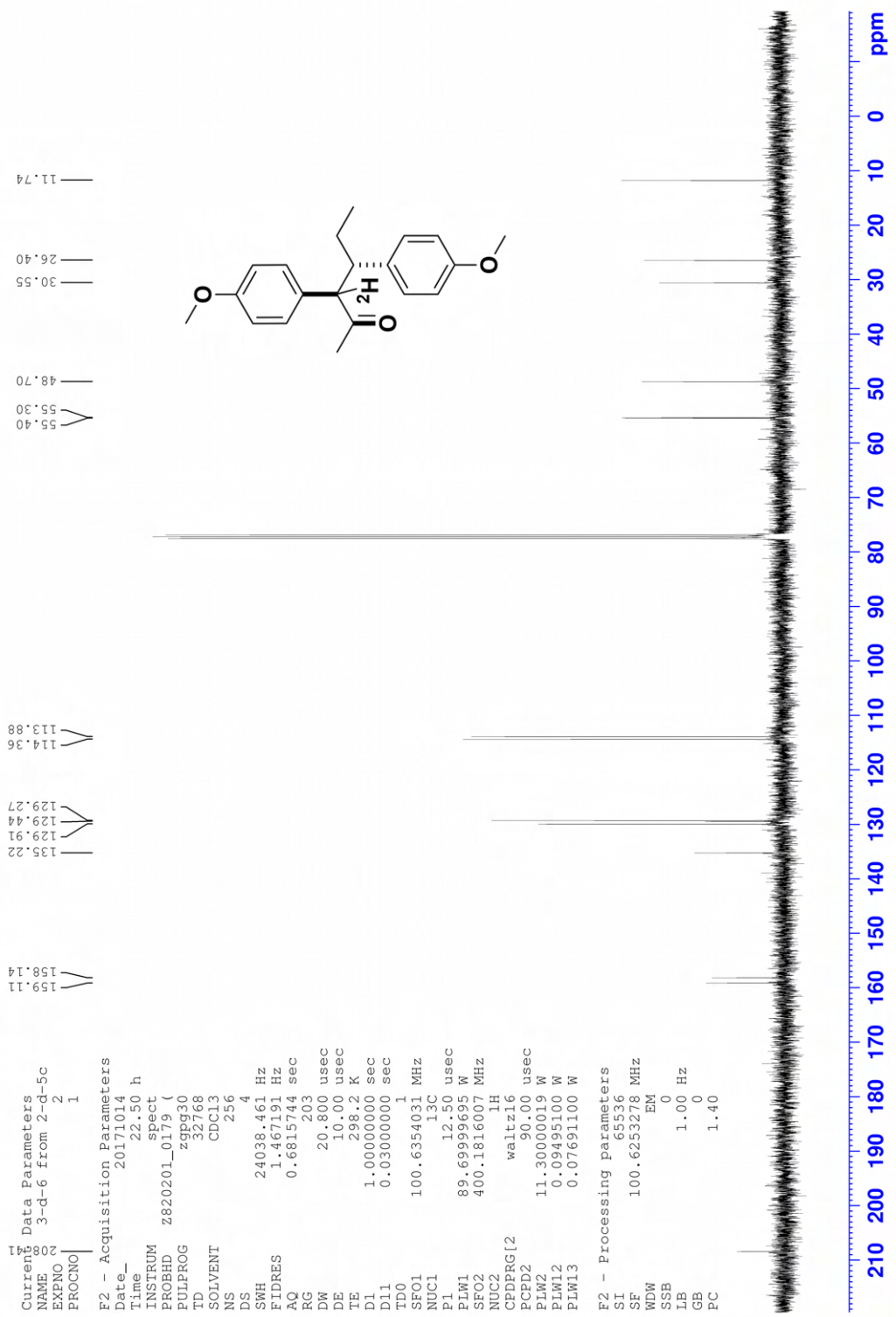


Espectro de RMN de ^1H para **2e**

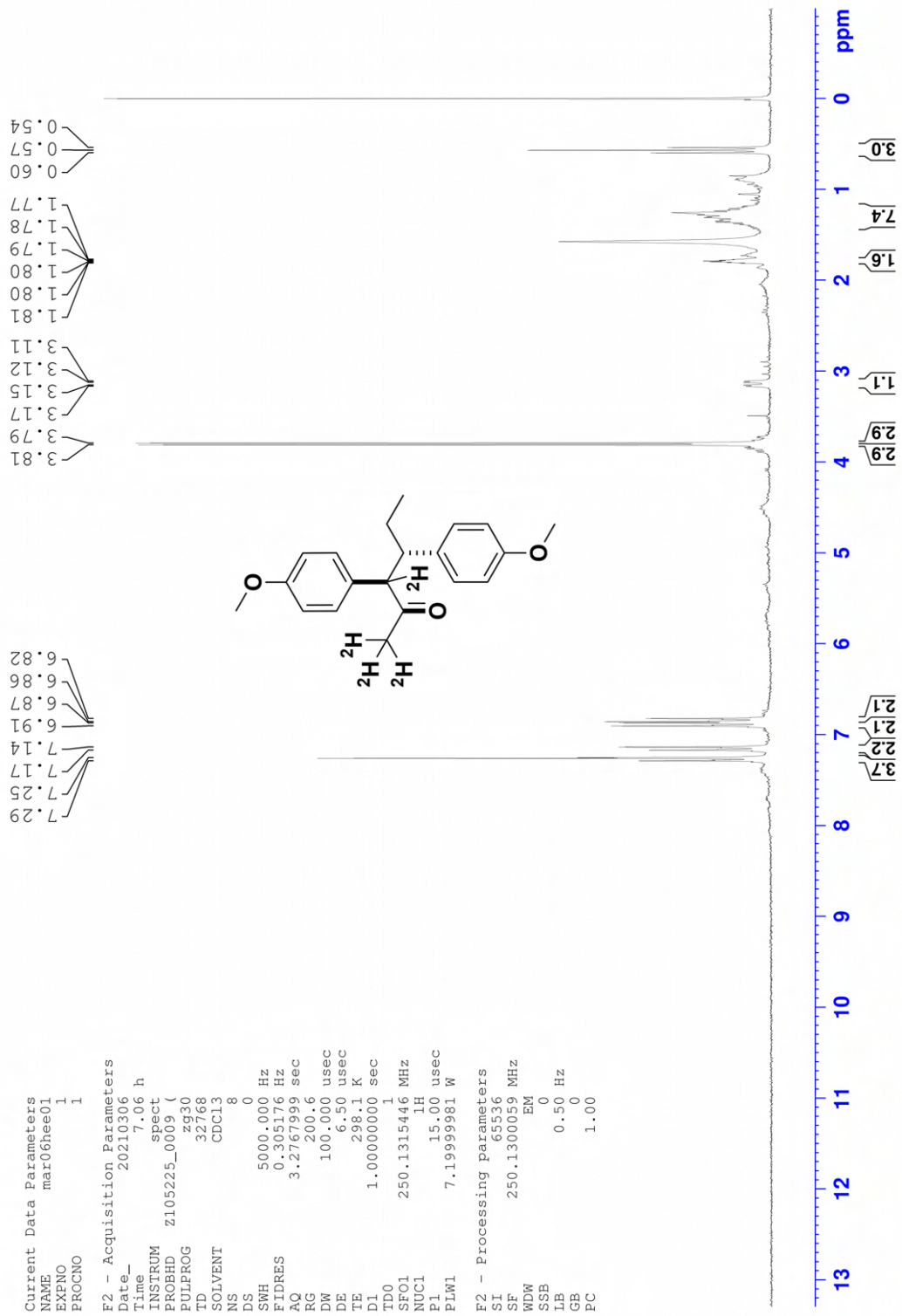
Espectro de RMN de ^{13}C para 2e

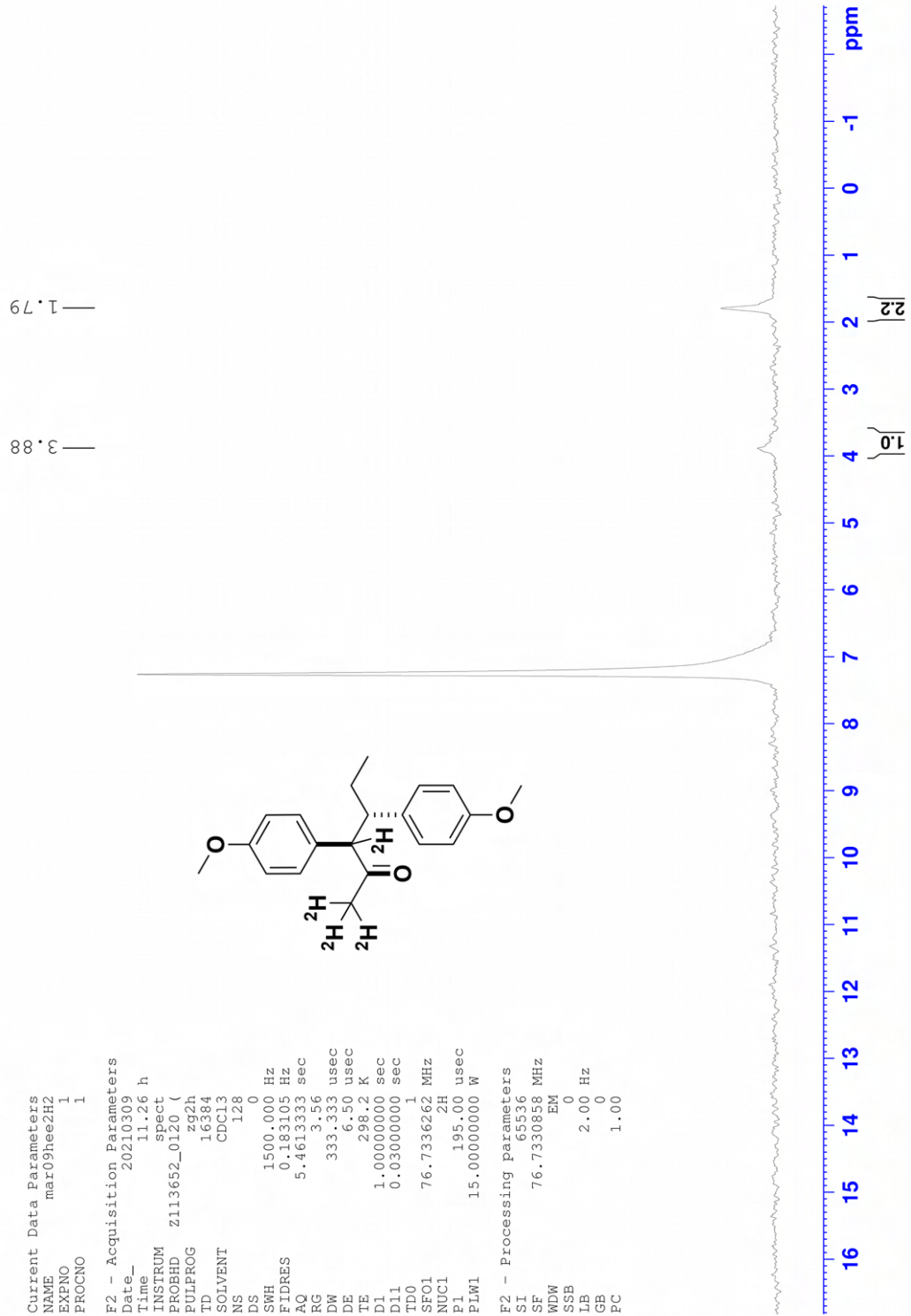
Espectro de RMN de ^1H para **2g**

Espectro de RMN de ¹³C para 2g

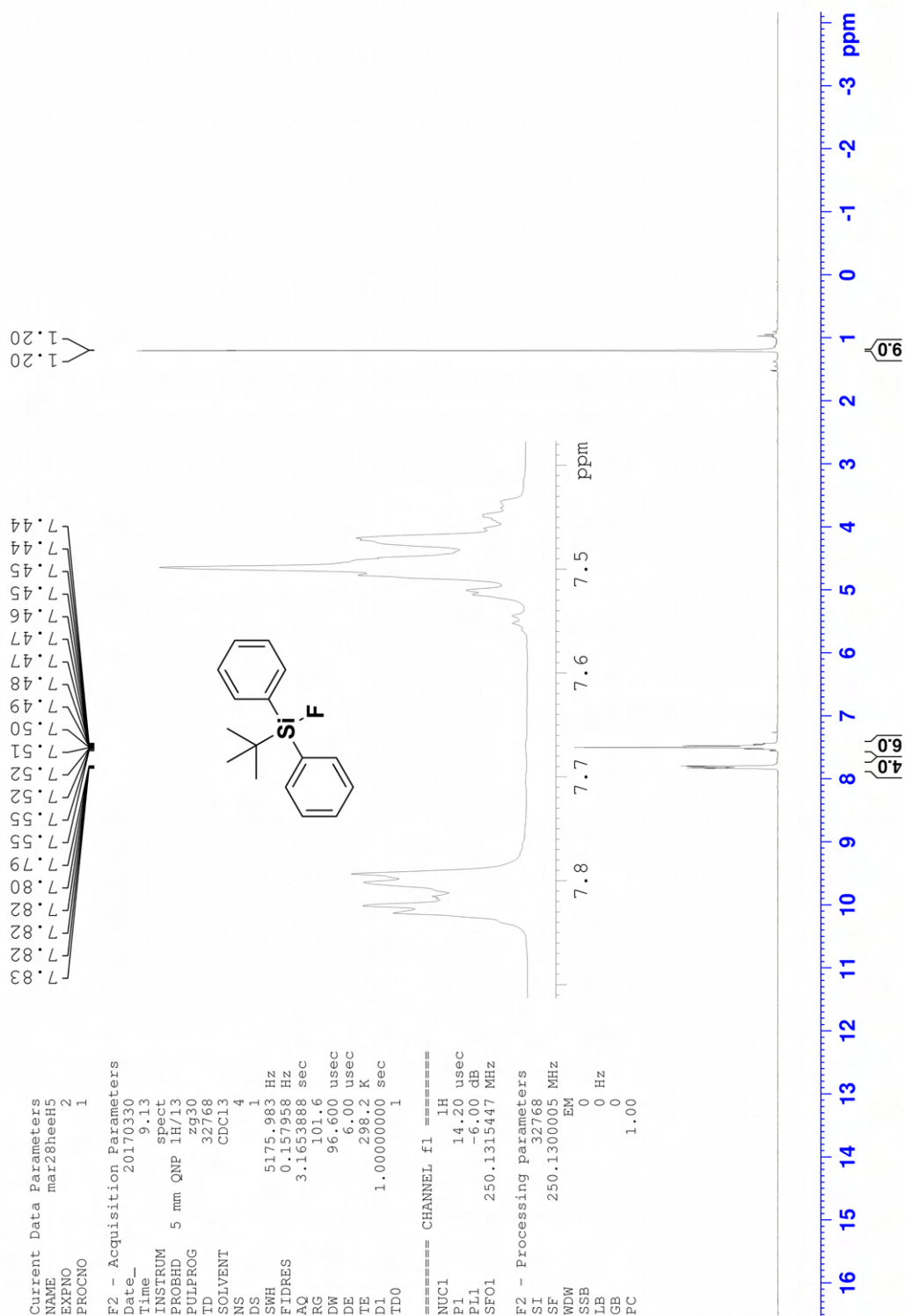


Espectro de RMN de ^1H para 2h

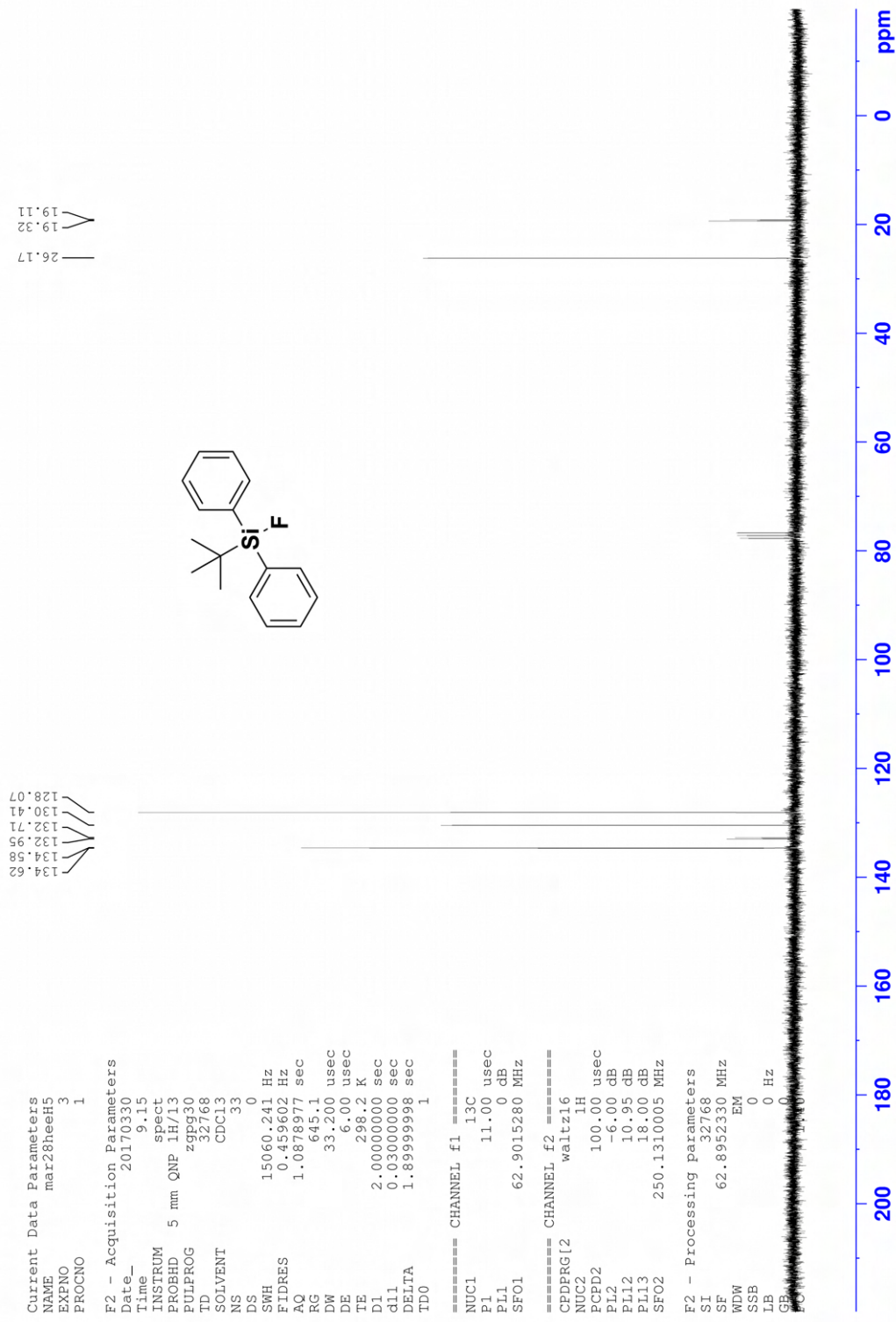


Espectro de RMN de ^2H para 2h

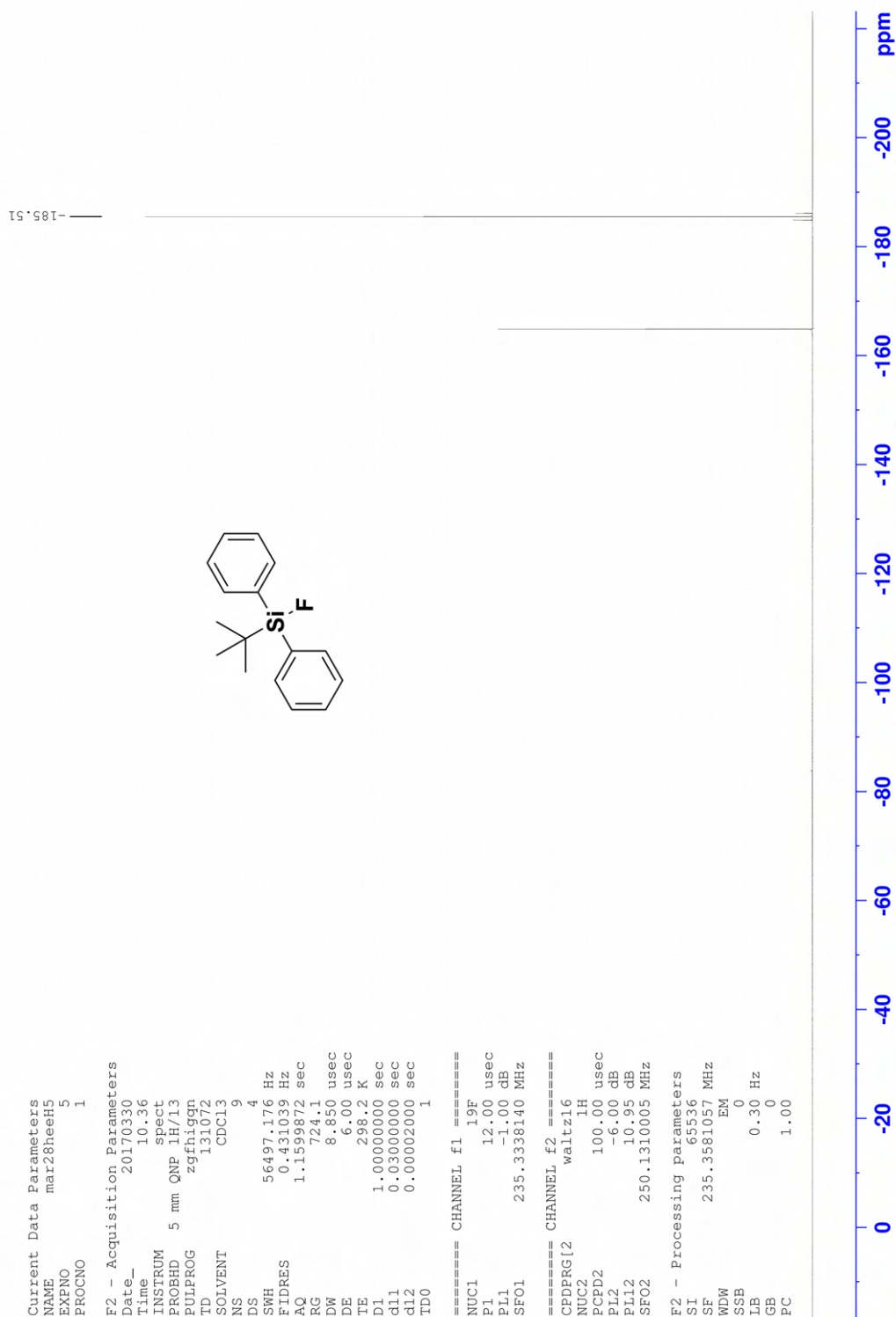
Espectro de RMN de ^1H para **3**



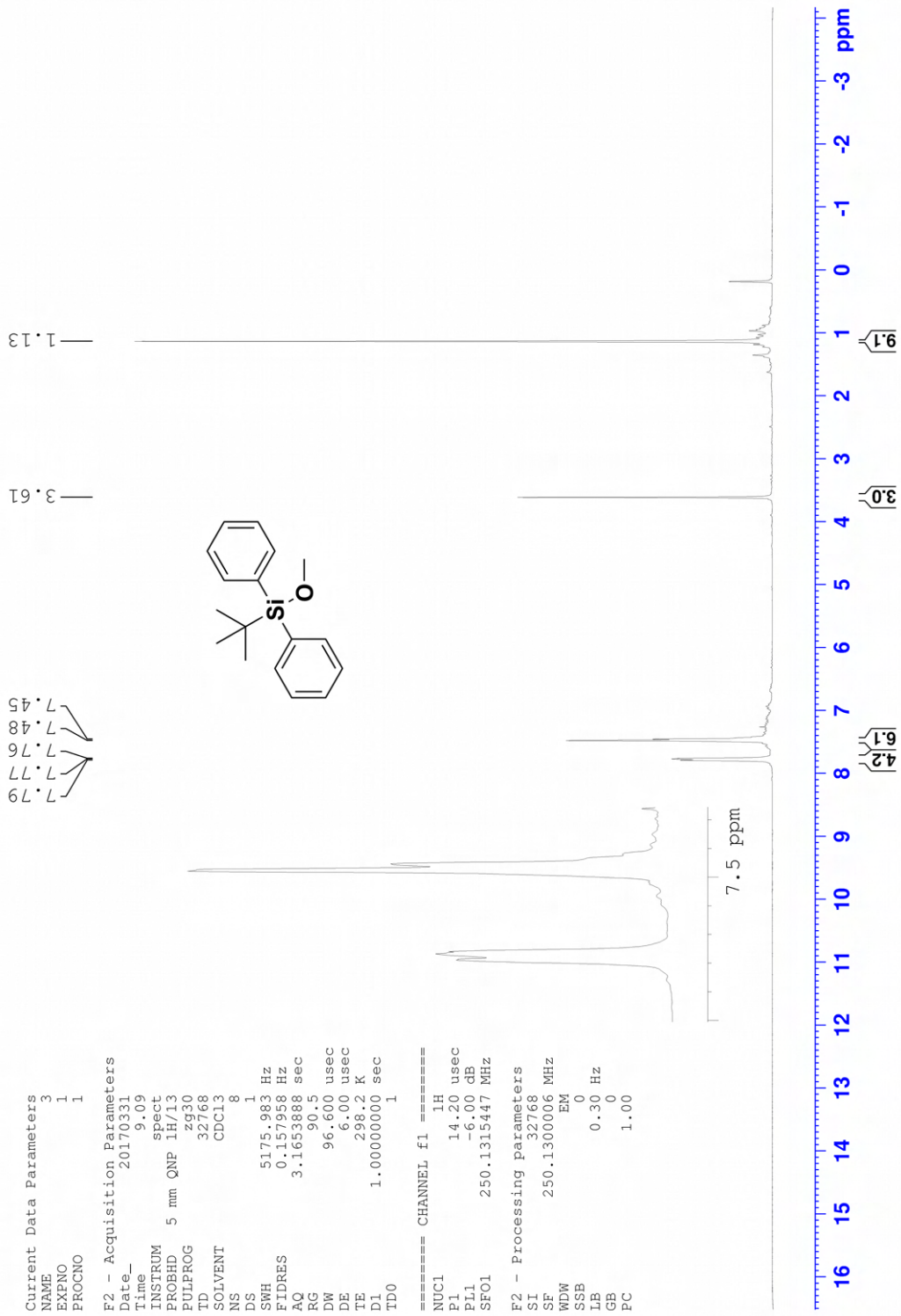
Espectro de RMN de ¹³C para 3



Espectro de RMN de ^{19}F para **3**

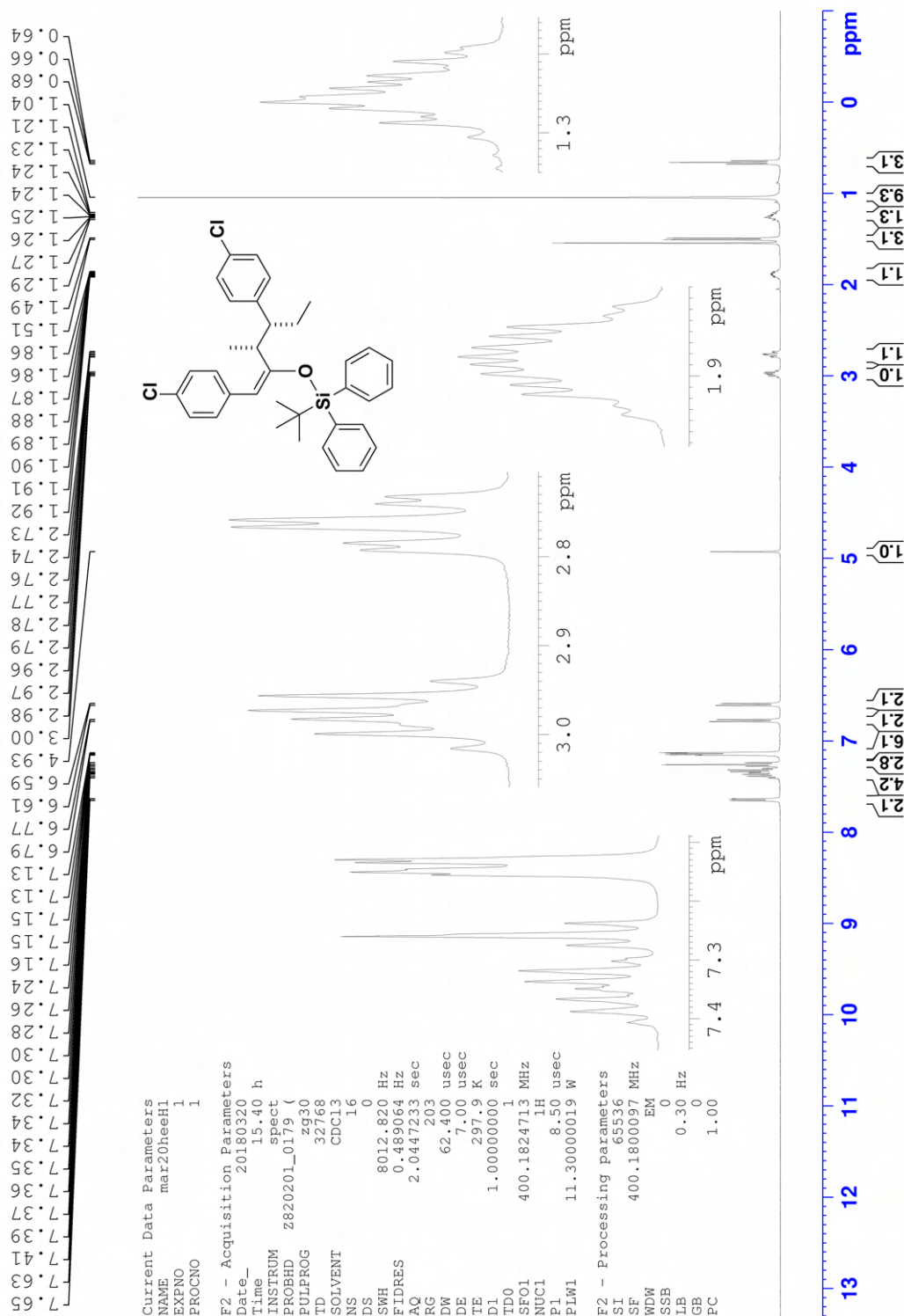


Espectro de RMN de ^1H para 4

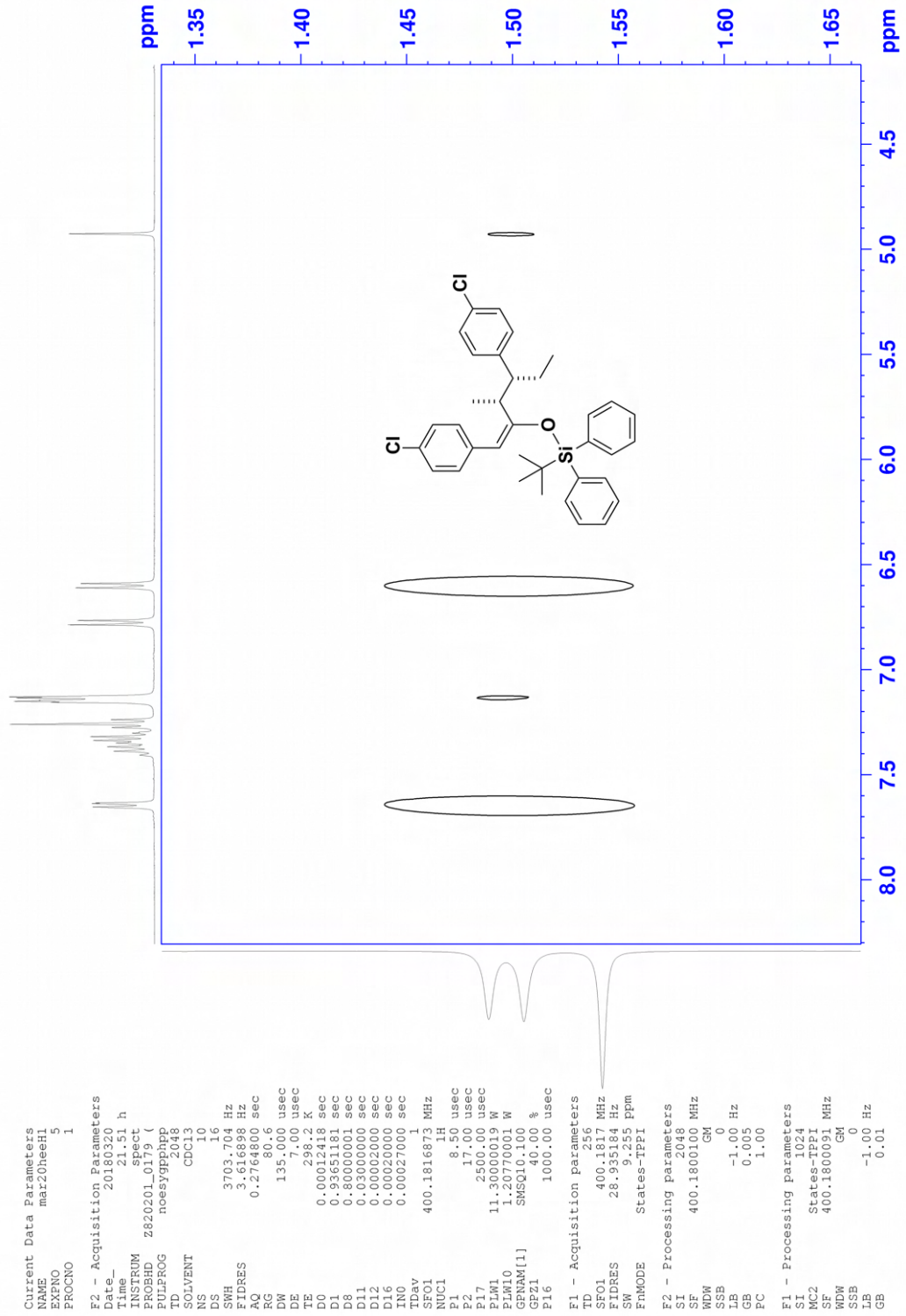


Espectro de RMN de ^{13}C para 4

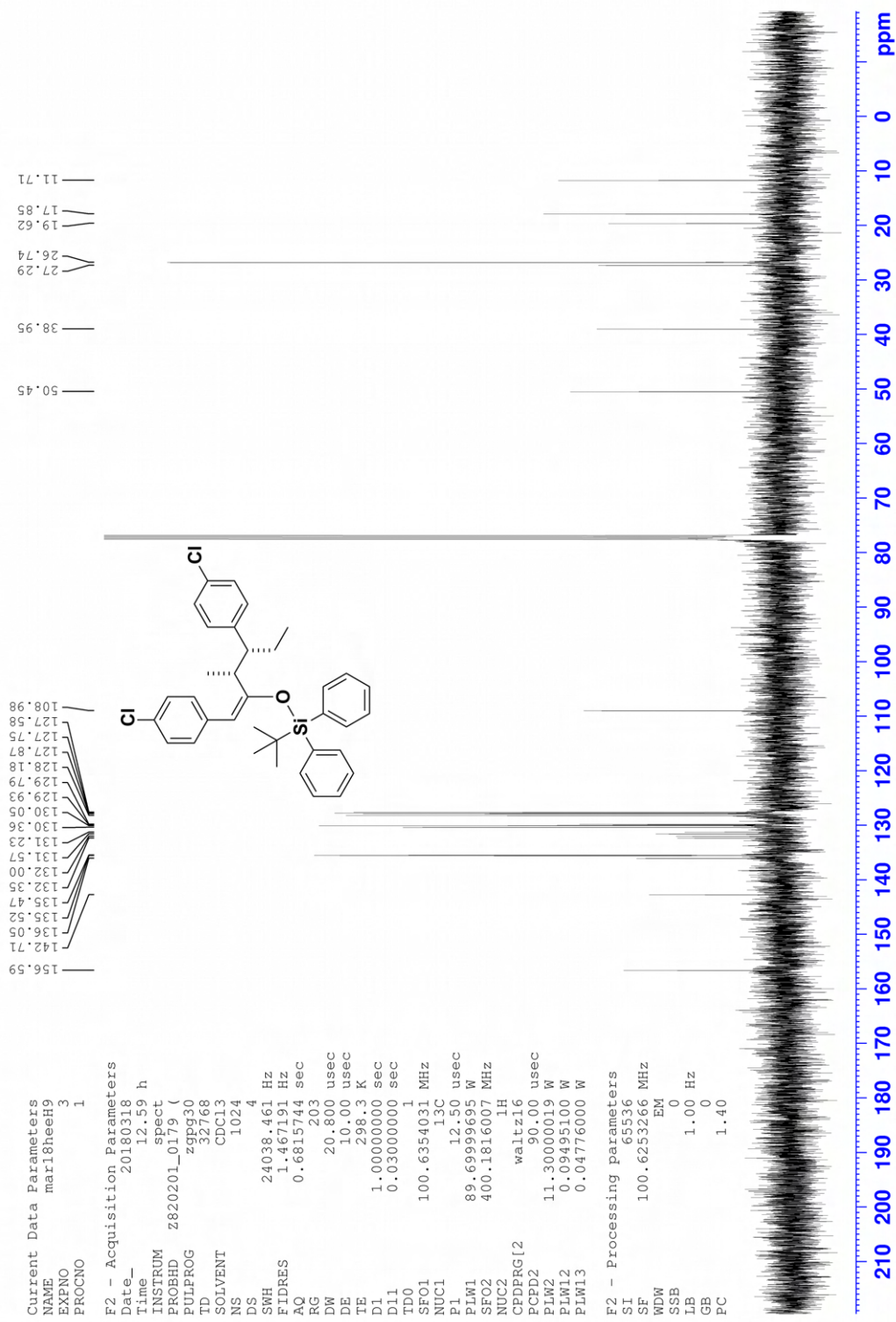
Espectro de RMN de ^1H para **5**



Espectro de RMN de NOESY para 5



Espectro de RMN de ^{13}C para 5



Espectro de RMN de ²⁹Si para 5

