



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE TECNOLOGIA
COORDENAÇÃO DO CURSO DE QUÍMICA INDUSTRIAL

JOÃO PEDRO ALVES TORRES

**ESTUDOS INICIAIS DO PROCESSO DE ARILAÇÃO
DO CANFENO VIA REAÇÃO DE HECK-MATSUDA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

João Pessoa, PB

2023

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
JOÃO PEDRO ALVES TORRES

**Estudos Iniciais do Processo de Arilação do Canfeno
via Reação de Heck-Matsuda**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do curso de
Química Industrial da Universidade Federal da
Paraíba como requisito parcial para obtenção
do título de Bacharel em Química Industrial.

Orientando: João Pedro Alves Torres

Orientador: Professor Dr. Jailton de Souza Ferrari

João Pessoa, PB

2023

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

T693e Torres, Joao Pedro Alves.

ESTUDOS INICIAIS DO PROCESSO DE ARILAÇÃO DO CANFENO
VIA REAÇÃO DE HECK-MATSUDA / Joao Pedro Alves Torres. -
João Pessoa, 2023.

42 f. : il.

Orientação: JAILTON DE SOUZA FERRARI.

TCC (Graduação) - UFPB/CT.

1. REAÇÃO DE HECK-MATSUDA. 2. PALÁDIO. 3. CANFENO.
I. FERRARI, JAILTON DE SOUZA. II. Título.

UFPB/CT/BSCT

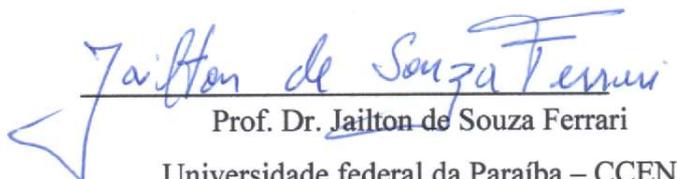
CDU 66.01(043.2)

JOÃO PEDRO ALVES TORRES

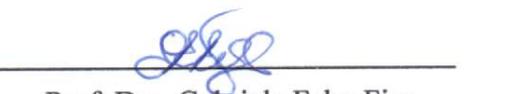
**Estudos Iniciais do Processo de Arilação do Canfeno
via Reação de Heck-Matsuda**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à coordenação do curso de
Química Industrial da Universidade
Federal da Paraíba como requisito parcial
para obtenção do título de Bacharel em
Química Industrial.

Aprovado em 01 de novembro de 2023.


Prof. Dr. Jailton de Souza Ferrari
Universidade federal da Paraíba – CCEN
(Orientador)


Prof. Dra. Dayse das Neves Moreira
Universidade federal da Paraíba – CCEN
(Examinadora 1)


Prof. Dra. Gabriela Fehn Fiss
Universidade federal da Paraíba – CCEN
(Examinadora 2)

Epígrafe

*“Portanto, quer comais, quer bebais ou façais
qualquer outra coisa, fazei tudo para glória de Deus”*

1 Coríntios 10:31

Dedicatória

Dedico este trabalho à toda minha família, em especial aos meus pais Josinaldo Alves dos Santos Filho e Regianne Kátia Alves Torres que sem medir esforços, me proporcionaram tudo que precisei para chegar até aqui.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por toda direção, sabedoria e companhia em toda minha trajetória até aqui, pois no momento em que mais me senti só, Ele se fez presente e me deu forças para prosseguir.

Agradeço também aos meus pais que me ajudaram e me deram todos os recursos necessários para a conclusão do meu curso. Todos os esforços que eles tiveram nesses cinco anos de faculdade foram indispensáveis para o término dessa jornada.

Ao meu orientador e amigo Prof. Dr. Jailton de Souza Ferrari. Agradeço por toda ajuda no laboratório, pelos ensinamentos, conteúdos abordados nesse trabalho e também por toda paciência em sanar minhas dúvidas desde o começo da caminhada.

À minha namorada Lizandra por seu apoio, amor e companheirismo durante parte dessa trajetória.

Às minhas amigas e amigos de curso Ianna, Yanna, Elana, Emelly, Fernando, Davi, Artur, Jorkaeff e Marcílio por todo companheirismo na caminhada. Com vocês tudo se tornou mais fácil e divertido de enfrentar.

À minha amiga e atual supervisora no estágio Maryanna por ter me dado a oportunidade de trabalhar na minha área de aprofundamento durante o curso, o que me fez ter mais amor pelo curso de Química Industrial.

A todos que passaram pelo Laboratório Multiusuário de Química durante o período que lá trabalhei.

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|------------------|---|----|
| Figura 1 | : Principais reações de acoplamento cruzado C-C com seus respectivos reagentes, aditivos utilizados e anos de publicação..... | 15 |
| Figura 2 | : Espectro de RMN de H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) do aduto de Heck-Matsuda 3 | 29 |
| Figura 3 | : Espectro de RMN de H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) do aduto de Heck-Matsuda 3 | 35 |
| Figura 4 | : Espectro de RMN de H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) do aduto de HM 3 (expansão 1) | 36 |
| Figura 5 | : Espectro de RMN de H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) do aduto de HM 3 (expansão 2) | 36 |
| Figura 6 | : Espectro de RMN de H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) do aduto de HM 3 (expansão 3) | 37 |
| Figura 7 | : Espectro de RMN de C^{13} (100 MHz, $CDCl_3$) do aduto de Heck-Matsuda 3 | 37 |
| Figura 8 | : Espectro de RMN de C^{13} (400 MHz, $CDCl_3$) do aduto de HM 3 (expansão 1) | 38 |
| Figura 9 | : Espectro de RMN de C^{13} (400 MHz, $CDCl_3$) do aduto de HM 3 (expansão 2) | 38 |
| Figura 10 | : Mapa de Correlação Heteronuclear do tipo HMBC do aduto de HM 3 | 39 |
| Figura 11 | : Mapa de Correlação Homonuclear do tipo NOESY do aduto de HM 3 | 39 |
| Figura 12 | : Mapa de Correlação Homonuclear do tipo NOESY do aduto de HM 3 (expansão) | 40 |
| Figura 13 | : Mapa de Correlação Homonuclear do tipo COSY do aduto de HM 3 | 40 |
| Figura 14 | : Mapa de Correlação Heteronuclear do tipo HSQC do aduto de HM 3 | 41 |
| Figura 15 | : Espectro de RMN de H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) do sal tetrafluorborato <i>p</i> -metoxibenzenodiazônio..... | 41 |
| Figura 16 | : Espectro de RMN de H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) do aduto de Heck-Matsuda 4 | 42 |

LISTA DE ESQUEMAS

| | | |
|------------------|--|----|
| Esquema 1 | : Equação geral de uma reação de acoplamento cruzado carbono-carbono..... | 14 |
| Esquema 2 | : Representação da reação de Heck tradicional..... | 16 |
| Esquema 3 | : Ciclo catalítico geral para a reação de Heck..... | 17 |
| Esquema 4 | : Equação geral da reação de Heck-Matsuda..... | 19 |
| Esquema 5 | : Reação de formação do sal tetrafluorborato <i>p</i> -metoxibenzenodiazônio 2 | 21 |
| Esquema 6 | : Reação de formação do aduto de Heck-Matsuda 3 | 22 |
| Esquema 7 | : Formação do produto de desmetilação do aduto de HM..... | 25 |
| Esquema 8 | : Ciclo catalítico proposto para a reação de HM utilizando o canfeno..... | 28 |
| Esquema 9 | : Correlações chaves observadas no aduto de HM 3 nos experimentos de (a) HMBC e de (b) NOESY..... | 30 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|-----------------|---|----|
| Tabela 1 | : Estudos iniciais da otimização da reação de Heck-Matsuda do canfeno 1 | 24 |
| Tabela 2 | : Relações entre os deslocamentos químicos do carbono com seus hidrogênios atribuídos com base no experimento HMQC do aduto HM 3 | 30 |

LISTA DE SIGLAS

C-C: Carbono-carbono

CC: Coluna Cromatográfica

CCD: Cromatografia de Camada Delgada

CDCl₃: Clorofórmio deuterado

COSY: Correlated Spectroscopy

d: Dubleto

Et₂O: Éter etílico

HMBC: Heteronuclear Multiple Bond Correlation

HSQC: Heteronuclear Single Quantum Coherence

J: Constante de acoplamento

m: Multipleteo

MeOH: Metanol

NOESY: Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy

p: Para

Pd: Paládio

R_f: Fator de Retenção

RMN: Ressonância magnética nuclear

s: Singleto

t.a.: Temperatura ambiente

UV: Ultravioleta

ZnCO₃: Carbonato de zinco

δ: Deslocamento químico em ppm

σ: Sigma

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUÇÃO | 14 |
| 1.1 Reações de Acoplamento Cruzado C-C | 14 |
| 1.2 Reação de Heck no Contexto Histórico dos Acoplamentos Cruzados | 14 |
| 1.3 Reação de Heck | 16 |
| 2. OBJETIVO GERAL E ESPECÍFICOS | 19 |
| 2.1 Objetivo Geral | 19 |
| 2.2 Objetivos Específicos | 19 |
| 3. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS | 20 |
| 3.1 Reagentes e Solventes | 20 |
| 3.2 Métodos Cromatográficos | 20 |
| 3.3 Métodos Espectrométricos | 20 |
| 3.4 Procedimento de síntese do sal tetrafluorborato de <i>p</i> -metoxi-benzenodiazônio (2) | 21 |
| 3.5 Procedimento de síntese do aduto de Heck-Matsuda com melhor resultado | 22 |
| 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 24 |
| 4.1 Estudos sintéticos iniciais da reação de Heck-Matsuda do canfeno | 23 |
| 4.2 Racionalização mecanística | 27 |
| 4.3 Caracterização estrutural do aduto de Heck-Matsuda (3) | 28 |
| 5. CONCLUSÃO | 31 |
| REFERÊNCIAS | 32 |
| 6. ESPECTROS SELECIONADOS | 35 |

RESUMO

A reação de Heck-Matsuda (HM) é uma versão da reação de acoplamento cruzado de Heck-Mizoroki tradicional que faz uso de sais de arenodiazônio como agentes arilantes em condições reacionais aeróbicas e sem necessidade de uso de solventes anidros. Dada a versatilidade dessa classe de reações como ferramenta de construção de ligações C-C para elaboração de produtos de interesse tecnológico e medicinal, decidimos estudá-la como uma estratégia de derivatização de produtos naturais abundantes para elaboração de bibliotecas químicas de interesse biológico. Para isso, descrevemos aqui nossos estudos iniciais de otimização das condições reacionais da arilação de HM com a olefina natural e não-ativada conhecida como canfeno (**1**). Os resultados obtidos a partir desses esforços nos permitiram conseguir uma excelente performance da arilação do canfeno (**1**) utilizando-se o sal tetrafluorborato de *p*-metoxibenzenodiazônio (**2**) como agente arilante e Pd(OAc)₂ como catalisador para a produção estereoseletiva do aduto de Heck-Matsuda de interesse (**3**) com configuração-*E* e em rendimentos de até 93%. A reação de HM do canfeno (**1**) como um composto modelo foi otimizada na escala milimolar com sucesso e o aduto de HM obtido foi caracterizado estrutural e estereoquimicamente a partir de análises de espectroscopia de RMN unidimensionais de H¹ e de C¹³ e bidimensionais do tipo COSY, NOESY, HMQC e HMBC. Em conclusão, este trabalho contribuiu para a expansão do escopo da reação de Heck-Matsuda como ferramenta sintética para a derivatização de produtos naturais.

Palavras-Chave: Reação de Heck-Matsuda. Paládio. Canfeno.

ABSTRACT

The Heck-Matsuda (HM) reaction is a version of the traditional Heck-Mizoroki cross-coupling reaction that makes use of arenediazonium salts as arylating agents under aerobic reaction conditions and without the use of anhydrous solvents. Given the versatility of this class of reactions as a tool for building C-C bonds for the elaboration of products of technological and medicinal interest, we decided to study it as a strategy for derivatization of abundant natural products with the aim of creating chemical libraries of biological interest. For this, we describe here our initial studies on optimization of the reaction conditions of HM arylation of the natural and non-activated olefin known as camphene (**1**). The results obtained from these efforts allowed us to achieve an excellent performance of the arylation of camphene (**1**) using the *p*-methoxybenzenediazonium tetrafluoroborate salt (**2**) as an arylating agent and Pd(OAc)₂ as a catalyst for the regio- and stereoselective production of the Heck-Matsuda adduct of interest (**3**) with *E*-configuration in yields up to 93%. The HM reaction of camphene (**1**) as a model compound was successfully optimized on the millimolar scale, and the HM adduct obtained was structurally and stereochemically characterized by 1D and 2D NMR analysis. In conclusion, this work has contributed to expanding the scope of the Heck-Matsuda reaction as a synthetic tool for derivatizing natural products.

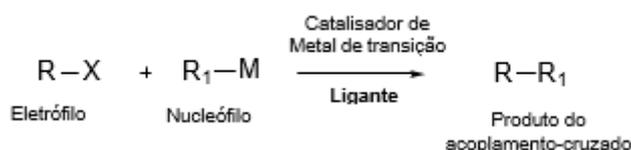
Keywords: Heck-Matsuda Reaction. Palladium. Camphene.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Reações de Acoplamento Cruzado C-C

Uma reação de acoplamento cruzado acontece quando há a formação de uma ligação carbono-carbono entre um composto organometálico e um haleto orgânico do tipo R'X (Bates, 2013). Richard Heck, Ei-Ichi Negishi e Akira Suzuki, ganhadores do prêmio Nobel em 2010, foram um dos primeiros pesquisadores nesta área de interesse da síntese química. Desde o início do século XXI essas reações têm ganhado crescente importância em procedimentos industriais farmacocômicos, agroquímicos e de produção de polímeros (King; Yasuda, 2004).

Esquema 1 – Equação geral de uma reação de acoplamento cruzado carbono-carbono



As reações de acoplamentos cruzados são de grande importância dentro da química sintética, tanto na área acadêmica como na industrial, tendo em vista que a formação de ligações do tipo C-C de forma régio- e estereocontrolada são relativamente difíceis e uma tarefa estratégica no planejamento e consecução de um plano sintético. Nesse contexto, a presença de metais de transição, em especial o paládio, tende a promover esses acoplamentos entre substratos adequadamente funcionalizados possibilitando importantes metodologias de acesso sintético a moléculas orgânicas complexas e funcionais (Biffis *et al.*, 2018). Essa família de reações possui algumas vantagens, como: (i) alta disponibilidade comercial de reagentes; (ii) razoável tolerância a pequenos efeitos estéricos nos substratos; (iii) algumas versões metodológicas que apresentam estabilidade a água tanto do meio reacional quanto da atmosfera; (iv) uso de baixas concentrações de catalisadores; e (v) muitos exemplos de processos com alto rendimento e eficiência sintética (Suzuki, 2011).

1.2 Reação de Heck no Contexto Histórico dos Acoplamentos Cruzados

As reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio começaram a ganhar impacto no início da década de setenta do século passado, quando os trabalhos de Suzuki-Miyaura, Mizoroki-Heck e Negishi deram partida a esse campo de interesse em síntese química. Antes disso, formação de ligações do tipo carbono-carbono via acoplamentos cruzados eram mediadas essencialmente por outros metais como, por exemplo, o cobre e o níquel e, na maioria das vezes,

com o uso quase estequiométrico desses metais mediadores do processo catalítico. O conjunto de esforços sintéticos ocorridos entre as décadas de setenta e oitenta do século passado foi de grande importância. Algumas das reações de acoplamentos cruzados nos seus primórdios apresentavam várias limitações experimentais e aspectos ambientais e de segurança indesejáveis como, por exemplo, as primeiras versões do acoplamento de Heck que faziam uso de reagentes perigosos como os organomercuriais (Suzuki, 2011).

A versões mais atuais dessas reações têm ganhado notoriedade com melhoramentos que incluem, por exemplo, o uso de água como solvente em algumas condições (tornando a reação mais limpa), o emprego de radiação de micro-ondas (reduzindo tempos reacionais) e a aplicação de novos substratos para construção de diversidade molecular (Batalha; Sangrillo; Gama, 2014). Uma compilação das descobertas, dos desenvolvedores e dos principais substratos empregados em uma seleção de destaque dessa família de reações é mostrada na Figura 1.

Figura 1 – Principais reações de acoplamento cruzado C-C com seus respectivos reagentes, aditivos utilizados e anos de publicação

| Reação | Substratos dos trabalhos originais | | Catalisador original | Aditivo(s) original(is) | Ano de publicação |
|---------------------|--|---|--|--|-------------------|
| | nucleófilo | eletrófilo | | | |
| Mizoroki-Heck | $R-CH=CH_2$ R = Ph; CO ₂ Me | Ph-I | Pd(AcO) ₂ | (<i>n</i> -Bu) ₃ N, como base | 1972 |
| Kumada-Tamao-Corriu | R-MgBr R = alquil; Ph | Ph-Cl $CH_2=CH-Cl$ | Ni(acac) ₂ | - | 1972 |
| Sonogashira | $R-C\equiv C-H$ R = H; Ph; CH ₂ OH; | R-X X = I; Br R = Ph; piridil; vinil; estiril | PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ | CuI, como co-catalisador | 1975 |
| Negishi | $R-C\equiv C-ZnCl$ R = H; alquil | $R^1-C(R^2)=C(R^3)-X$ X = Br; I R ¹ ; R ² ; R ³ = H; alquil; CO ₂ Me | Pd(PPh ₃) ₄ Cl ₂ Pd(PPh ₃) ₂ Ni(PPh ₃) ₄ | - | 1977 |
| Stille | R ₂ Sn R = alquil; Ph | $R-C(=O)-Cl$ R = alquil; anil | PhCH ₂ Pd(PPh ₃) ₂ Cl | - | 1978 |
| Suzuki-Miyaura | $R^1-C(R^2)=C(R^3)-B(OAr)_2$ R ¹ ; R ² = H; alquil | $R^1-C(R^2)=C(R^3)-Br$ R ¹ ; R ² ; R ³ = H; alquil Ar = X X = I; Br; Cl Ar = anil; heteroanil | Pd(PPh ₃) ₄ | NaOH; EtONa como bases | 1979 |
| Hiyama | $CH_2=CH-Si(CH_3)_3$ Ph-C≡C-Si(CH ₃) ₃ $CH_2=CH-Si(CH_3)_3$ | Ph-I Ph-CH=CH-Br CH ₂ =CH-Br | (η^3 -C ₃ H ₅)PdCl) ₂ | TASF, uma fonte de fluoreto como base | 1988 |

Fonte: Adaptado de Batalha, *et al.*, (2014)

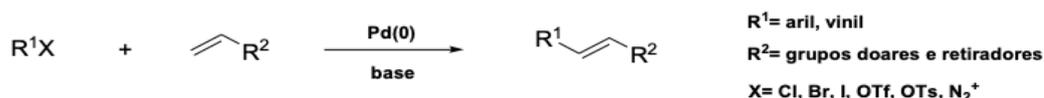
A reação de Suzuki foi introduzida na química orgânica em 1979 tratando-se de uma reação entre haletos de vinila ou arila e ácidos borônicos vinílicos ou acrílicos catalisada por Pd(0) e até os dias de hoje consiste em um dos métodos mais eficientes para obtenção de ligações carbono-carbono. A diferença entre o mecanismo geral de uma reação de acoplamento cruzado (Esquema 1) e o da reação de Suzuki está na maior reatividade do organopaládio, dependendo da base utilizada, formado pela substituição do íon halogeneto (Kotha; Lahiri; Kashinath, 2002).

Por outro lado, a reação Negishi acontece com o acoplamento entre um reagente do tipo organozinco, podendo este ser alquílico, alquenílico ou alquinílico, com diferentes tipos de haletos ou triflatos vinílicos, arílicos, heteroaromáticos e acrílicos catalisado por sais de paládio e níquel, para a formação de uma nova ligação carbono-carbono (Negishi, 1978).

1.3 Reação de Heck

A arilação de Heck é um tipo de acoplamento cruzado descoberto no final da década de sessenta do século passado e tem sido considerado como um dos mais importantes métodos de formação de ligação carbono-carbono em síntese química (Beletskaya; Cheprakov, 2000). De modo geral, ela pode ser compreendida como uma reação entre um haleto ou triflato de alquenila ou arila e uma olefina catalisada por um complexo de paládio (Esquema 2).

Esquema 2 – Representação da reação de Heck tradicional.



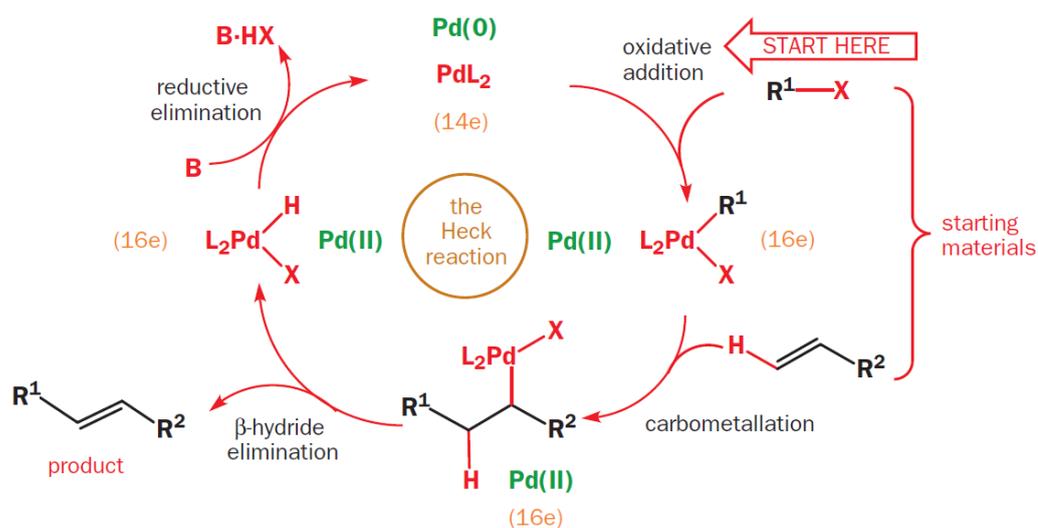
Fonte: Autor, 2023

Richard Heck foi um dos pioneiros no desenvolvimento do processo de arilação de alquenos via reações estequiométricas contendo sais de paládio e substâncias organomercuriais (Heck, 1968; Heck; Nolley, 1972). Os primeiros resultados de Heck comprovaram a exequibilidade da reação na formação de ligações carbono-carbono, mas o uso de reagentes tóxicos do tipo organomercuriais limitou o seu amplo desenvolvimento inicialmente. A solução encontrada para contornar a toxicidade dos organomercuriais e aumentar a exequibilidade e o desenvolvimento das reações de Heck ocorreu com o advento dos estudos de outras bases como mediadoras dessas reações e, nesse particular, os trabalhos de Mizoroki e seus colaboradores comprovaram que acetato de potássio, por exemplo, tornaria também possível essas transformações sob condições muito mais benignas (Mizoroki; Mori; Ozaki, 1973; Mizoroki;

Mori; Ozaki, 1971). Em função das contribuições independentes e profícuas para esse tipo de processo de arilação por parte de Heck e Mizoroki, a reação de Heck, muitas vezes, é também reconhecida como reação de Heck-Mizoroki.

O mecanismo da reação de Heck tem sido tema de intensa investigação nas últimas décadas e apesar de não estar ainda completamente destrinchado em todos os seus aspectos estereoeletrônicos, que muitas vezes está relacionado às características dos substratos, há algum consenso em torno do ciclo catalítico principal dessa transformação (Esquema. 3) que é, por seu turno, já bem difundido na literatura (Jagtap, 2017). A entrada do paládio no ciclo catalítico ocorre apenas na forma de Pd(0), logo, reações que façam uso de fonte de paládio na forma de Pd(II) passam, necessariamente, por uma etapa de pré-ativação do catalisador via redução. O início da reação tem sido correlacionada a habilidade do Pd(0) sofrer uma adição oxidativa (A) de um eletrófilo R-X (R = alquênico ou aril). Após essa etapa de adição oxidativa tem se preconizado uma coordenação da olefina (B) e então a postulação da inserção migratória (C) permitindo, assim, a racionalização da formação de uma nova *ligação carbono-carbono*. A recomposição da dupla ligação após o acoplamento tem sido creditada a uma etapa de β -eliminação *syn* de um hidrogênio (D), formando o intermediário hidropaládio (hidreto de paládio). Esta espécie poderia então sofrer uma eliminação redutiva (E), com o auxílio da base, e regenerar o paládio zerovalente.

Esquema 3 – Ciclo catalítico geral para a reação de Heck



Fonte: Clayden *et al.* *Organic Chemistry*, OXFORD, 2009.

Para uma melhor compreensão do processo catalítico envolvido nessas reações, nas seções seguintes serão apresentados, resumidamente, cada fase do ciclo catalítico classicamente

racionalizado para as reações de Heck.

1.3.1 Adição Oxidativa

A adição oxidativa ocorre com o rompimento de uma ligação presente no eletrófilo (ligação R-X), para formação de duas novas ligações com o centro metálico (M-R) e (M-X). A natureza do mecanismo dessa fase é dependente do tipo de eletrófilo, podendo ocorrer na forma concertada e/ou do tipo S_N2 (Senn; Ziegler, 2004).

1.3.2 Inserção Migratória

Com a adição da olefina causando a formação do complexo π alqueno paládio(II), as ligações σ -C-C e C-Pd também ocorrem subsequentemente via inserção da olefina coordenada na ligação R₁-X. A regioselectividade da reação de Heck é diretamente influenciada pela natureza eletrônica do complexo π . Para olefinas pobres de elétrons, a reação pode fornecer, na maioria das vezes, o produto β -arilação trans, já para olefinas ricas em elétrons e neutras ocorre a mistura dos produtos de β -arilação e de α -arilação (Larock; Gong, 1989).

1.3.3 β -eliminação

A fase seguinte após a inserção migratória é conhecida como *syn*- β -hidreto-eliminação, onde o hidreto de paládio é retirado do ciclo, induzindo, por conseguinte, a formação do produto de acoplamento cruzado. Essa etapa, no entanto, só ocorre após a rotação interna da ligação carbono-carbono no complexo- σ alquil-paládio(II) a fim de que aconteça um arranjo *syn*-periplanar do paládio e do hidrogênio para a consecução da *syn*- β -hidreto-eliminação. A rotação e β -eliminação são etapas reversíveis e na maioria das vezes contribuem para a formação do produto de acoplamento cruzado em configuração trans (De Meijere; Diederich, 2004).

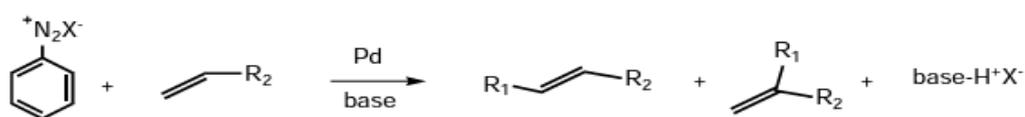
1.3.4 Eliminação Redutiva

Algumas propostas para a eliminação redutiva considerando a natureza da base estão ainda em aberta discussão na literatura. Nesta última fase do ciclo catalítico o catalisador de Pd(0) é regenerado por eliminação redutiva pela espécie básica no meio. Na presença de ligantes do tipo fosfinas, uma condição muito comum na versão tradicional da reação de Heck, a efetividade catalítica do processo é bastante dependente da efetividade da eliminação redutiva pela base (Hills; Fu, 2004). Em 1988, o químico Robert J. Deeth utilizou uma base não carregada para propor que o deslocamento do próton nessa fase do ciclo catalítico deve ocorrer de forma intermolecular (Deeth *et al.*, 1998).

1.4 Reação de Heck-Matsuda

Ao longo do desenvolvimento metodológico da reação de Heck diferentes pesquisadores lançaram mãos de substratos diversos avaliando aplicações e escopo desta reação. Na esteira desses desenvolvimentos uma variante do processo tradicional de Heck surgiu substituindo os haletos de arila por sais de arenodiazônio. Este novo método foi criado por Tsutomu Matsuda e seus colaboradores, assim, ficando conhecido como reação de Heck-Matsuda (Esquema 4) (Kikukawa *et al.*, 1979).

Esquema 4 – Equação geral da reação de Heck-Matsuda



Os sais de arenodiazônio são eletrófilos mais reativos do que os haletos de arila no contexto da reação de Heck empregando, muitas vezes, condições experimentais mais brandas e mais baratas quando comparadas aos haletos e pseudo-haletos (tosilatos e triflatos, por exemplo) (Taylor; Moro; Correia, 2011). Outro destaque nas reações de Heck-Matsuda é a possibilidade de a reação funcionar sem o uso de bases. Apesar das várias aplicações conhecidas da reação de Heck-Matsuda, detalhes sobre o seu mecanismo e conseqüentemente do ciclo catalítico continuam sendo temas frequentes de estudos. Em 2004, por exemplo, Sabino *et al.*, realizaram um estudo mecanístico do processo baseado na análise de alguns intermediários aril-catiônicos da reação utilizando espectrometria de massa que permitiu lançar luz sobre a importância dessas espécies para o processo de adição oxidativa do ciclo catalítico da reação de Heck-Matsuda (Sabino *et al.*, 2004).

2. OBJETIVO GERAL E ESPECÍFICOS

2.1 Objetivo Geral

Estudar o processo de arilação do canfeno via reação de Heck-Matsuda (HM).

2.2 Objetivos específicos

- Realizar as otimizações preliminares das condições reacionais;
- Estudar a influência da concentração do sal, da natureza da base e do tipo de solvente;
- Sintetizar o aduto de HM **3** em alta pureza e caracterizá-lo por técnicas de RMN.

3. PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

3.1 Reagentes e Solventes

Reagentes e solventes usados nas sínteses, purificações e caracterizações dos compostos deste foram de grau analítico P.A., obtidos de fornecedores especializados, e usados sem purificação prévia. Os solventes acetato de etila, metanol, clorofórmio, diclorometano, éter etílico e metanol foram obtidos a partir da Sigma-Aldrich, Dinâmica, Tedia, Synth e/ou ACS. As purezas dos compostos preparados foram verificadas a partir da análise comparativa de suas avaliações por CCD e do perfil dos seus espectros de RMN de ^1H adquiridos. O sal tetrafluorborato de *p*-metoxi-benzenodiazônio **2** foi, por seu turno, preparado de acordo com procedimento previamente descrito na literatura (Roe, 1949).

3.2 Métodos Cromatográficos

As análises em cromatografia de camada delgada (CCD) foram feitas em placas de gel de sílica suportada em alumínio 60F₂₅₄/0,2 mm da Merck. Os métodos de revelação adotados nas CCD consistiram em irradiação de luz UV (254 e/ou 366 nm) e/ou borrifamento com solução etanólica de ácido fosfomolibidínico 5% com posterior aquecimento.

As colunas cromatográficas (CC) no modo “flash” (sob fluxo de ar comprimido – média pressão) foram realizadas utilizando-se gel de sílica de alta pureza Supelco (tamanho de poro 60 Å; tamanho de partícula 230-400 mesh, 40-63 μm) seguindo as recomendações experimentais estabelecidas na literatura (Still; Kahn; Mitra, 1978). Os eluentes empregados são descritos nas respectivas preparações.

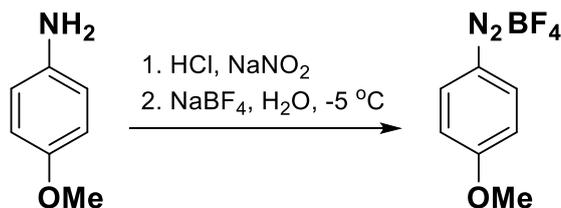
3.3 Métodos Espectrométricos

Os espectros de ressonância magnética nuclear foram registrados no Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise da UFPB. Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram registrados em um espectrômetro Varian Mercury Spectra AC20 operando a 500 MHz (para RMN de ^1H) e 125 MHz (para RMN de ^{13}C) ou em um espectrômetro Bruker Ascend operando a 400 MHz (para RMN de ^1H) e 100 MHz (para RMN de ^{13}C). Os deslocamentos químicos (δ) e as constantes de acoplamentos (J) são expressos em ppm e em hertz, respectivamente. O solvente empregado para a dissolução das amostras foi o clorofórmio deuterado (CDCl_3). O resíduo do solvente protonado (CHCl_3) nas aquisições de RMN de ^1H (7,27 ppm) e o sinal do solvente deuterado (CDCl_3) nas aquisições de RMN de ^{13}C (77,00 ppm) foram as referências internas adotadas durante a obtenção dos espectros. Os espectros são tabulados, quando for o

caso, na ordem número de núcleos, multiplicidade (*s*, singleto; *d*, dubleto; *m*, multiplete) e constante de acoplamento em Hz.

3.4 Procedimento de síntese do sal tetrafluorborato de *p*-metoxibenzenodiazônio 2

Esquema 5 – Reação de formação do sal de tetrafluorborato de *p*-metoxibenzenodiazônio 2

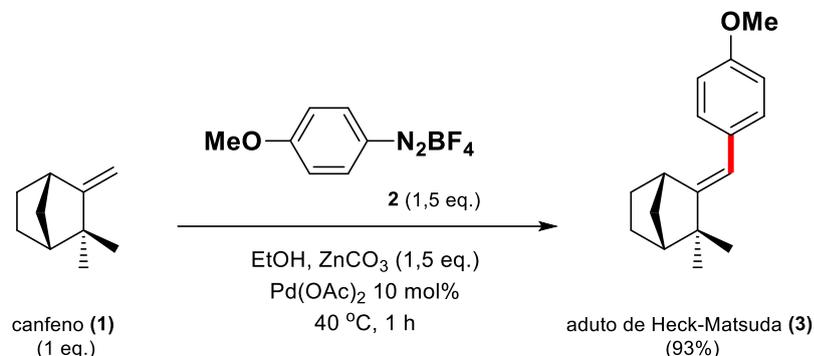


Fonte: Autor, 2023

Em um erlenmeyer de 250 mL, adicionou-se 6,1 g (50 mmol) da *p*-anisidina (**1**), 12,6 mL de água e 12,6 mL de ácido clorídrico concentrado. A mistura foi mantida sob forte agitação magnética durante 20 minutos. Após isso, o erlenmeyer foi mergulhado em um banho de gelo sendo mantido à uma temperatura de -5°C a 0°C . Em seguida adicionou-se gota a gota uma solução de 4,5 g (65 mmol) de nitrito de sódio (**3**) em 10 mL de água durante 30 minutos. Após o término da adição, outra solução contendo 10 g (91 mmol) de tetrafluorborato de sódio (**4**) em 25 mL de água foi adicionada de uma só vez causando a precipitação do produto. A suspensão foi filtrada a vácuo em funil de buchner previamente rinçado com água e com uma solução de 1 g de tetrafluorborato em 15 mL de água. O produto também foi lavado com pequenas porções de éter gelado. Após a secagem, o produto foi transferido para um frasco hermeticamente fechado com papel de alumínio para não entrar luz e depois foi levado ao freezer. No outro dia o produto foi dissolvido em 150 mL de acetona e novamente filtrado. Ao filtrado foram adicionados 100 mL de éter etílico que causou a precipitação do produto. O sal de diazônio foi obtido na forma de um sólido roxo, após filtração. O rendimento obtido foi de 63%.

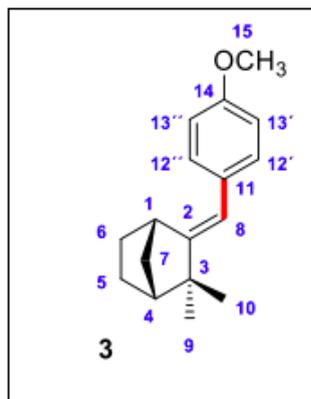
3.5 Procedimento de síntese do aduto de Heck-Matsuda com melhor resultado

Esquema 6 – Reação de formação do aduto de HM 3



Fonte: Autor, 2023

Em um balão de fundo redondo de 100 mL, adicionou-se 0,2725 g (2 mmol; 1 eq.) do canfeno (1). Após isso, dissolveu-se o canfeno com 5 mL de etanol absoluto e carregou-se o balão com uma barra magnética (0,2 x 1,0 cm) mantendo a solução resultante sob agitação magnética. Em seguida adicionou-se 0,3761 g (3 mmol; 1,5 eq.) de carbonato de zinco, ZnCO₃, e 0,449 g (0,2 mmol; 0,1 eq.) de acetato de paládio, Pd(OAc)₂, em 5 mL de etanol absoluto. Por fim, adicionou-se, de uma só vez, 0,7044 g (3 mmol; 1,5 eq.) do sal tetrafluorborato de *p*-metoxi-benzenodiazônio (2). A mistura reacional assim obtida foi mantida sob aquecimento a 40°C e agitação magnética durante 1 h. Ao fim deste período, retirou-se a barra magnética e filtrou-se o “bruto reacional” (“*crude material*”) através de uma coluna cromatográfica filtrante (1,5 x 12 cm) empacotada com sílica-gel e eluída com diclorometano para uma primeira purificação (remoção de resíduos inorgânicos e subprodutos orgânicos do processo de arilação). O filtrado foi concentrado em evaporador rotativo para remoção dos voláteis e o material resultante foi purificado via coluna cromatográfica (3 x 12 cm) empacotada com sílica-gel “flash” e eluída com hexano/Et₂O (98:2). Após o reagrupamento das frações com o produto de interesse detectado via CCD e evaporação em rota evaporador obteve-se 0,4495 g de um sólido branco amorfo caracterizado por RMN de H¹ e de C¹³ como o aduto de Heck 3 em 93% de rendimento químico (vide dados físicos abaixo).



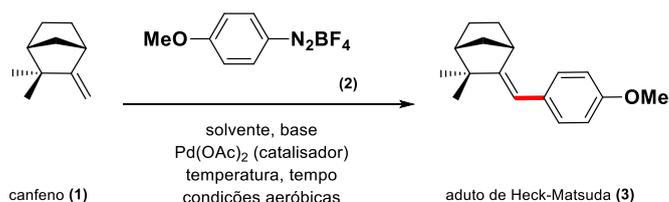
Dados Físicos: Sólido branco semi-cristalino. Rendimento: 95%. **Temperatura de fusão:** 88,7° - 91,6°. **CCD:** R_f = 0,17 (hexano/Et₂O – 98:2). **IV-FT (KBr):** ν_{\max} (cm⁻¹) Dados em linha de aquisição. **RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz):** (ppm) 7,18-7,21 (2H, *m*); 6,84-6,87 (2H, *m*); 5,95 (1H, *s*); 3,80 (3H, *s*); 3,22-3,23 (1H, *m*); 1,94-1,95 (1H, *m*); 1,69-1,85 (3H, *m*); 1,39-1,53 (2H, *m*); 1,24-1,27 (1H, *m*); 1,12 (3H, *s*); 1,11 (3H, *s*). **RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz):** (ppm) 157,69; 157,49; 131,91; 129,17; 115,74; 113,75; 55,43; 47,72; 43,31; 42,53; 38,14; 29,23; 28,01; 26,54; 24,00.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Estudos sintéticos iniciais da reação de Heck-Matsuda do canfeno

Os estudos iniciais da reação de Heck-Matsuda do canfeno **1** (uma olefina não-ativada) empregando o sal tetrafluorborato de *p*-metoxi-benzenodiazônio **2** como agente arilante, partiram das condições reacionais reportadas na literatura por Zhuangyu e colaboradores (Yong *et al.*, 1991), com a proporção estequiométrica 1,5:1 da olefina para o sal (Tabela 1, entr. 1). A escolha do sal **2** para os estudos de otimização foi baseada em sua conhecida estabilidade térmica. Do ponto de vista experimental, infelizmente, o uso do meio reacional organo-aquoso (EtOH 95%), o não uso de um aditivo básico e o emprego de t.a. e a baixa concentração de catalisador utilizada (0,9 mol%), em nossas mãos, não lograram êxito tal como reportado previamente na literatura sob essas condições (Yong *et al.*, 1991).

Tabela 1 – Estudos iniciais da otimização da reação de Heck-Matsuda do canfeno (**1**).



| # | Olefina (1) (eq.) | Sal (2) (eq.) | Base (eq.) | mmol % (catalisador) | Solvente | T (°C) | t (h) | Rend. (%) |
|----|-------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|-------------------------|------------|--------|-------|-----------------|
| 1 | 1,5 | 1,0 | - | 0,9 | EtOH (95%) | 40 | 3 | - |
| 2 | 1,5 | 1,0 | - | 0,9 | EtOH | 40 | 3 | - |
| 3 | 1,2 | 1,0 | NaOAc (1,0) | 5 | MeOH | t.a. | 3 | - |
| 4 | 1,2 | 1,0 | ZnCO ₃ (1,0) | 5 | MeOH | t.a. | 3 | 5 ^a |
| 5 | 1,2 | 1,0 | Zn(AcO) ₂ (1,0) | 5 | MeOH | t.a. | 3 | - |
| 6 | 1,0 | 1,5 | NaOAc (1,5) | 10 | MeOH | t.a. | 1 | 35 ^b |
| 7 | 1,0 | 1,5 | NaOAc (1,5) | 10 | EtOH | t.a. | 1 | 62 ^b |
| 8 | 1,0 | 1,5 | ZnCO ₃ (1,5) | 10 | EtOH | t.a. | 1 | 65 ^b |
| 9 | 1,0 | 1,5 | Zn(AcO) ₂ (1,5) | 10 | EtOH | t.a. | 1 | 4 ^b |
| 10 | 1,0 | 1,5 | ZnCO ₃ (1,5) | 10 | EtOH | 40 | 1 | 93 ^b |
| 11 | 1,0 | 1,5 | NaOAc (1,5) | 10 | EtOH | 40 | 1 | 24 ^b |
| 12 | 1,0 | 1,5 | ZnCO ₃ (1,5) | 5 | EtOH | 40 | 1 | 54 ^b |
| 13 | 1,0 | 1,2 | ZnCO ₃ (1,5) | 10 | EtOH | 40 | 1 | 74 ^c |
| 14 | 1,0 | 1,5 | ZnCO ₃ (1,5) | 10 | EtOH | 40 | 1 | 95 ^c |
| 15 | 1,0 | 1,5 | CaCO ₃ (1,5) | 10 | EtOH | 40 | 1 | 37 ^c |
| 16 | 1,0 | 1,5 | K ₂ CO ₃ (1,5) | 10 | EtOH | 40 | 1 | 48 ^c |

^a O aduto **3** demetilado (com a hidroxila livre no anel aromático) foi isolado em 57% nesse ensaio;

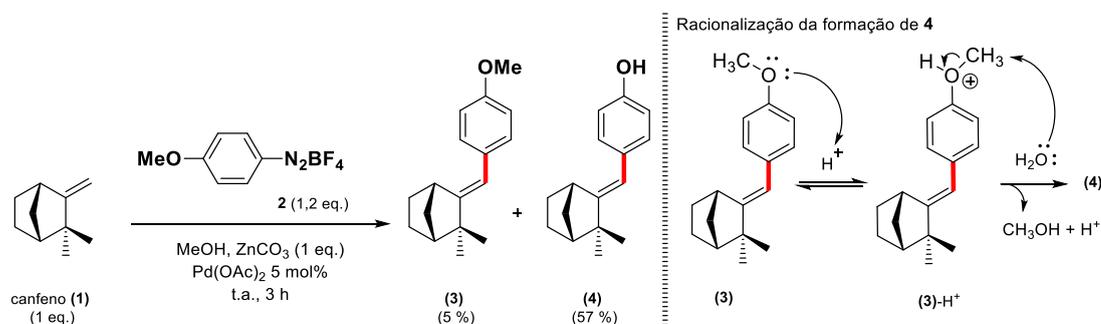
^b Empregou-se 2 mmol de olefina.

^c A partir da entrada 13, 1 equivalente da olefina passou a corresponder a 0,5 mmol. Levando, portanto, o trabalho a uma escala submilimolar.

A falta de êxito na reprodutibilidade do protocolo descrito inicialmente na literatura nos motivou a desconfiar sobre a diminuição da solubilidade do canfeno em meio organo-aquoso (EtOH 95%) e/ou a perda de catalisador sob essas condições. Em função disso, decidimos investigar o uso apenas de solventes orgânicos para assegurar a completa solubilidade do canfeno e para isso exploramos o uso de EtOH absoluto (P.A.) mantendo a temperatura fixa em 40 °C, mas, infelizmente, também sob essas condições não detectamos a formação de nenhum produto da reação de Heck-Matsuda (Tabela 1, entr. 2).

Com base na suspeita que o uso do aquecimento poderia estar acelerando a degradação do sal de arenodiazônio de escolha (**2**) sob as condições reacionais anteriores, decidimos investigar a reação a temperatura ambiente (t.a.) avaliando como bases NaOAc, ZnCO₃ e Zn(OAc)₂ empregando um equivalente (1 eq.) de cada uma dessas bases para cada ensaio realizado e usando MeOH como solvente, em referência ao bom resultado com Heck-Matsuda experimentado no passado recente pelo nosso grupo de pesquisa (Souza - Ferrari *et al.*, 2021). Ampliamos a concentração do catalisador para 5 mol% e ajustamos a proporção estequiométrica de olefina e sal para 1,2:1 (Tabela 1, entr. 3-5). Sob essas condições conseguimos com o uso de ZnCO₃ como base, isolar e caracterizar cerca de 5%, em rendimento químico, do aduto de Heck-Matsuda de interesse (**3**) e, curiosamente, junto com ele, também isolamos, em 57% de rendimento, o seu derivado desmetilado **4** (Esquema 7). A percepção que temos no momento é que o produto **4** pode ter sido formado a partir do ataque nucleofílico da água residual no meio (usamos condições aeróbicas de trabalho) ao aduto **3** protonado no oxigênio da metoxila, promovendo assim a formação mais extensiva de **4** na reação (Esquema 7).

Esquema 7 – Formação do produto de desmetilação do aduto de Heck-Matsuda (**4**).



Fonte: Autor, 2023

O isolamento e caracterização do produto de interesse (**3**) após o uso de base nos indicou claramente a necessidade desse aditivo para a consecução eficiente do ciclo catalítico da arilação de Heck-Matsuda do canfeno (Tabela 1, entr. 4). No entanto, a obtenção do produto de desmetilação catalisado por ácido (**4**), obtido nos ensaios anteriores, nos motivou a investigar o uso de uma maior quantidade de equivalente de base, tanto para assegurar a performance do ciclo catalítico como para neutralizar os ácidos próticos formados no meio (HBF_4 e AcOH podem ser formados no meio reacional) e assim prevenir a desmetilação. Para isso usamos 1,5 equivalentes de base: (i) em um primeiro momento usando NaOAc em MeOH (Tabela 1, entr. 6) usando 10 mol% de catalisador e t.a., em linha com os bons resultados anteriores do grupo de pesquisa (Souza - Ferrari *et al.*, 2021); e, (ii) em um segundo momento, usando NaOAc e ZnCO_3 em EtOH com 10 mol% de catalisador a t.a. (Tabela 1, entr. 7-8). O emprego de maior quantidade de equivalentes ampliou o rendimento do aduto **3**, fortalecendo a nossa hipótese mecanística para a formação do coproduto **4** no ensaio anterior (Tabela 1, entr. 4). Ademais, a mudança de MeOH para EtOH como solvente além de ampliar a margem de rendimento da arilação tornou também o procedimento ambientalmente mais adequado, tendo em vista que a origem do EtOH é majoritariamente a partir fontes sustentáveis (biomassa).

A Tentativa de verificar o efeito do ânion da base sobre a performance da reação, trocando-se o ZnCO_3 por $\text{Zn}(\text{AcO})_2$ (Tabela 1, entr. 9), mostrou-se ineficiente com uma diminuição significativa de rendimento de **3**.

Com o solvente (EtOH), a quantidade de equivalentes de base (1,5 eq.), a concentração do catalisador (10 mol%) e a proporção estequiométrica olefina/sal razoavelmente estabelecidas decidimos no próximo passo de nossa investigação verificar o efeito da temperatura sob esse novo conjunto de parâmetros. Nesses sentidos e inspirados mais uma vez pelo trabalho inicial de arilação de olefina reportado na literatura (YONG *et al.*, 1991), decidimos realizar essa investigação usando tanto NaOAc como ZnCO_3 como bases e aquecendo o meio reacional a 40 °C (Tabela 1, entr. 10-11). Satisfatoriamente, sob as condições de uso de 1,5 equivalentes de ZnCO_3 como base e escala de 2 mmol (0,2725 g) da olefina **1**, obtivemos o aduto de Heck-Matsuda **3** em 93% de rendimento químico com alta regio- e estereosseletividade do tipo *E*, tal como atestado pelas análises dos espectros de RMN de H^1 e C^{13} adquiridos. O uso de NaOAc sob condições de aquecimento, por seu turno, apresentou apenas baixo rendimento.

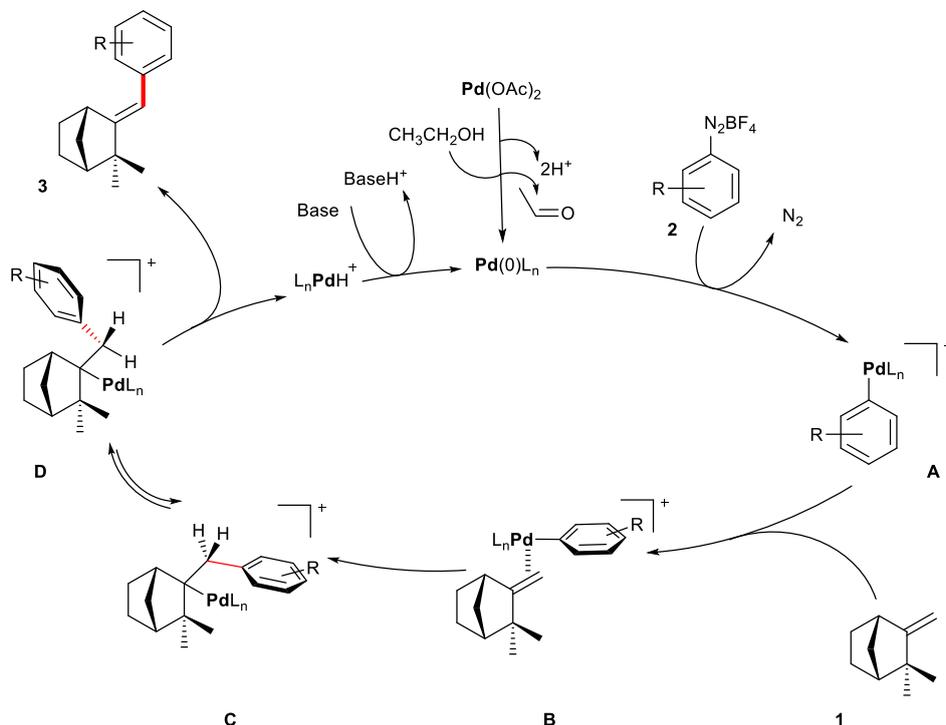
Tentativas de trazer maior economicidade à metodologia com a diminuição da concentração de catalisador consumido (Tabela 1, entr. 12) e a diminuição da quantidade de equivalente de base nas condições de aquecimento (Tabela 1, entr. 13) foram, infelizmente,

infrutíferas diminuindo em alguma extensão o rendimento do produto desejado (**3**). Após mais alguns estudos, decidimos tentar reproduzir a reação da entrada 10 com os mesmos números de equivalentes dos reagentes, porém, diminuindo consideravelmente a quantidade de massa de todos os reagentes na reação (dividiu-se em quatro vezes todas as massas). Felizmente conseguimos lograr êxito, reproduzindo o aduto de Heck (Tabela 1, entr. 14) com um rendimento químico de 95%, antes feito à 93% (Tabela 1, entr. 10). Na avaliação, até o momento, no resultado da entrada 12 não temos a certeza que tenha se tratado apenas de um erro randômico ou se uma certa quantidade do paládio catalítico, sob as condições de escala menor, se auto-agrega proporcionalmente mais formando maior quantidade de “black” paládio o que, por conseguinte, poderia provocar a diminuição da quantidade de paládio cataliticamente ativo no ciclo-catalítico e prejudicar a eficiência da arilação nas condições submilimolares do último ensaio.

4.2 Racionalização mecanística

Uma racionalização mecanística plausível para o processo de arilação de Heck-Matsuda do canfeno pode ser baseada a partir da adição oxidativa de espécies de Pd zerovalente $[Pd(0)L_n]$ ao sal de arenodiazônio **2** com extrusão de nitrogênio molecular e formação do intermediário reativo catiônico areno-paládio **A** (Esquema 8). Tomando por base a regio- e a estereoseletividade observada no aduto de Heck-Matsuda do tipo (*E*)-**3**, pode-se propor que o intermediário areno-paládio se aproxima da olefina a partir da face estericamente menos congestionada do sistema bicíclico, a ponte menor, tal como mostrado na representação **B** do ciclo-catalítico proposto (Esquema 8). Essa aproximação deve minimizar tensões estéricas e favorecer o arranjo adequado para o estágio de inserção migratória regio- e estereoseletiva como apontado em **C**. Por conseguinte, no estágio de β -*syn*-eliminação do ciclo-catalítico, pode-se esperar que o grupo aril deve assumir, preferencialmente, a posição destacada no confôrmero **D**; com intuito tanto de minimizar interações estéricas como de permitir o alinhamento *syn* entre o paládio e o hidrogênio benzílico que favorece o estágio de β -*syn*-eliminação e produz o aduto de Heck-Matsuda **3** com configuração *E*.

Esquema 8 – Ciclo catalítico proposto para a reação de HM utilizando o canfeno



Fonte: Autor, 2023

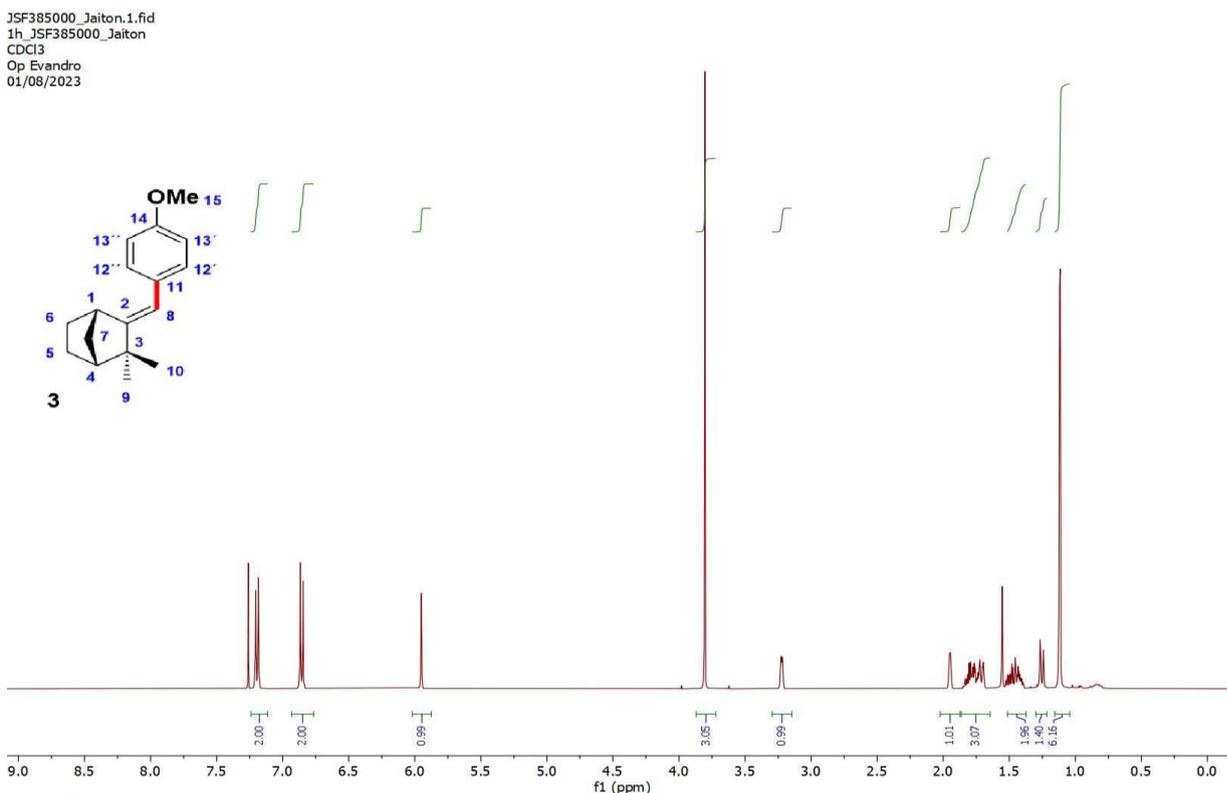
4.3 Caracterização estrutural do aduto de Heck-Matsuda **3**

A estrutura do aduto de Heck-Matsuda **3** foi caracterizada pela comparação direta dos dados extraídos dos espectros de RMN de H^1 e C^{13} com aqueles reportados previamente na literatura (Yong *et al.*, 1991).

O espectro de RMN de H^1 (Figura 2) apresentou um conjunto de dez sinais que foram consistentes com a estrutura proposta. Os dois multipletos em δ 7,18-7,21 e em δ 6,84-6,87 integrando cada um para dois hidrogênios são coerentes em multiplicidade e deslocamento químico com o sistema para-dissubstituído no anel aromático instalado no arcabouço estrutural do canfeno via arilação de Heck-Matsuda. O singlete em δ 5,95 integrando para um hidrogênio está em linha com a presença do hidrogênio olefínico ligado ao C-8. O grupo metoxila conectado ao anel aromático foi assinalado ao singlete δ 3,80 integrando para três hidrogênios, ao passo que os hidrogênios das metilas nas posições C-10 e C-9 foram consistentes com os singletos em δ 1,12 e em δ 1,11, respectivamente, tendo cada um deles integração para três hidrogênios. Os multipletos em δ 3,22-3,23 e em δ 1,94-1,95 integrando cada um deles para um

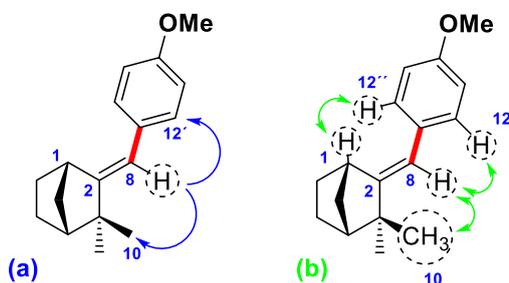
hidrogênio são compatíveis com os hidrogênios nas cabeças-de-ponte C-4 e C-1. Os demais multipletos em δ 1,69-1,85 (3H, *m*), em δ 1,39-1,53 (2H, *m*) e em δ 1,24-1,27 (1H, *m*), por seu turno, são consistentes com os sinais esperados para os três grupos metilenos nas posições C-5, C-6 e C-7.

Figura 2 – Espectro de RMN de H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) do aduto de Heck-Matsuda **3**.



A regioquímica e a configuração *E* para a geometria da ligação dupla no aduto de Heck-Matsuda **3** foram estabelecidas sem ambiguidade a partir das análises dos espectros de RMN bidimensionais HMBC, NOESY e HSQC. As correlações de longa distância entre o H-8 (δ 5,95) e o C-12 (δ 157,49) bem como entre H-8 (δ 5,95) e o C-10 (δ 29,23) no espectro de HMBC confirmaram a conectividade e, conseqüentemente, a regioquímica observada. A configuração *E*, por sua vez, foi assinalada com base nas correlações de efeito nuclear Overhauser (nOe) observadas a partir do espectro de NOESY entre o hidrogênio vinílico, H-8 (δ 5,95), e o grupo metila mais próximo e desprotegido pela anisotropia da dupla, H-10 (δ 1,12), bem como pelas correlações do entre *orto*-hidrogênio no anel aromático H-12 (δ 7,18-7,21) tanto com o hidrogênio vinílico H-8 (δ 5,95) como com o hidrogênio em cabeça-de-ponte H-1 (δ 1,94-1,95) (Figura 2).

Esquema 9 – Correlações-chave observadas no aduto **HM 3** nos experimentos de (a) HMBC e de (b) NOESY



Fonte: Autor, 2023

O espectro de RMN de C^{13} (Figura. 7) apresentou um conjunto de quinze sinais que são consistentes com estrutura proposta e com os dados já reportados na literatura (YONG *et al.*, 1991). Os sinais em δ 157,59 e em δ 115,74 estão em linha com os carbonos olefinicos das posições C-2 e C-8, respectivamente. Os sinais observados em δ 157,49, δ 131,91, δ 129,17 e δ 113,75 corroboraram a presença do anel aromático, ao passo que o deslocamento em δ 55,43 confirmou a presença do carbono do grupo metoxila (C-15).

Tabela 2 – Relações entre os deslocamentos químicos do carbono com seus hidrogênios atribuídos com base no experimento HMQC do aduto **HM 3**

| C (numeração) | δ_C (tipo) | δ_H (mult.) |
|---------------|---------------------------|--------------------|
| 1 | 47,72 (CH) | 1,94-1,95 (m) |
| 2 | 157,69 (C) | - |
| 3 | 43,31 (C) | - |
| 4 | 42,53(CH) | 3,22-3,23 (m) |
| 5 | 38,14 (CH ₂) | 1,69-1,85 (m) |
| 6 | 24,00 (CH ₂) | 1,39-1,53 (m) |
| 7 | 26,54 (CH ₂) | 1,24-1,27 (m) |
| 8 | 115,74 (CH) | 5,95 (s) |
| 9 | 28,01 (CH ₃) | 1,11 (s) |
| 10 | 29,23 (CH ₃) | 1,12 (s) |
| 11 | 157,49 (C _{Ar}) | - |
| 12 | 131,91 (C _{Ar}) | 7,18-7,21 (m) |
| 13 | 129,17 (C _{Ar}) | 6,84-6,87 (m) |
| 14 | 113,75 (C _{Ar}) | - |
| 15 | 55,43 (CH ₃) | 3,80 (s) |

5. CONCLUSÃO

O trabalho desenvolvido até o momento contempla as seguintes conclusões e perspectivas:

- I. Foi possível realizar os estudos iniciais de otimização das condições de arilação de Heck-Matsuda da olefina não-ativada canfeno;
- II. O processo de arilação de Heck-Matsuda do canfeno com o sal tetrafluorborato de *p*-metóxi-benzoniazônio alcançou rendimentos de até 93% na escala de trabalho milimolar;
- III. O escalonamento da reação (*scale-down*) para escala submilimolar mostrou efetividade, mantendo um rendimento de 95% e demonstrando a reprodutibilidade do processo;
- IV. Os testes com bases alternativas demonstraram queda de rendimento, o que nos levou à utilização do carbonato de zinco assegurando um maior rendimento, desempenho e reprodutibilidade da reação; e
- V. Com a continuação dos estudos, espera-se diminuir-se ainda mais a concentração do catalisador e, *a posteriori*, expandir-se o escopo para outros sais de tetrafluorborato de arenodiazônio para entender a generalidade e a limitação do processo de arilação do canfeno por esta metodologia.

REFERÊNCIAS

- BATALHA, P. N.; SAGRILLO, F. S.; GAMA, I. L. Acoplamento Cruzado C-C: Novas Metodologias, Aplicações e Descobertas ao Longo dos Últimos Anos. **Revista Virtual de Química**, v. 6, p. 494-550, 2014. doi:10.5935/1984-6835.20140034
- BATES, R. **Organic synthesis using transition metals**. In: Bates, R. (Ed.) John Willey & Sons. Nova Jersey, 2013. v.2, p 21-25. ISBN: 978-1-119-97893-0
- BELETSKAYA, I. P.; CHEPRAKOV, A. V. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. **Chemical Reviews**, v. 100, n. 8, p. 3009–3066, 2000. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/cr9903048>
- BIFFIS, A.; CENTOMO, P.; DEL ZOTTO, A.; ZECCA, M. Pd Metal Catalysts for Cross-Couplings and Related Reactions in the 21st Century: A Critical Review. **Chemical Reviews**, v. 118, n. 4, p. 2249-2295, 2018. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00443> >.
- DEETH, R. J.; SMITH, A.; KUOK, K.; BROWN, M. J. The Heck olefination reaction; A DFT study of the elimination pathway. **Tetrahedron Letters**, v. 39, n. 20, p. 3229–3232, 1998. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)00398-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)00398-0)
- DE MEIJERE, A; DIEDERICH, F. Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions. In: De Meijere, A; Diederich, F. (Ed.) **Wiley-VCH Weinheim**. Alemanha, 2004. vol. 1, p. 13-22.
- HECK, R. F. A synthesis of diaryl ketones from arylmercuric salts. **Journal of the American Chemical Society**, v. 90, n. 20, p. 5546–5548, 1968. doi:10.1021/ja01022a040
- HECK, R. F.; NOLLEY, J. P. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 37, n. 14, p. 2320–2322, 1972. <https://doi.org/10.1021/jo00979a024>
- HILLS, I. D.; FU, G. C. Elucidating Reactivity Differences in Palladium-Catalyzed Coupling Processes: The Chemistry of Palladium Hydrides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 41, p. 13178–13179, 2004. <https://doi.org/10.1021/ja0471424>
- JAGTAP, S. Heck Reaction—State of the Art. **Catalysts**, v. 7, n. 9, p. 267, 2017. <https://doi.org/10.3390/catal7090267>
- KING, A. O.; YASUDA, N. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions in the Synthesis of Pharmaceuticals. In: Larsen, R. (Ed.) **Organometallics in Process Chemistry**. Berlin: Springer, 2004. v. 6, p. 205–245. <https://doi.org/10.1007/b94551>

KIKUKAWA, K.; NAGIRA, K.; TERAU, N.; WADA, F.; MATSUDA, T. Reactions of diazonium salts with transition metals. II. Palladium catalyzed arylation of ethylene with arenediazonium salts. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 52, p. 2609–2610, 1979. doi: <https://doi.org/10.1246/bcsj.52.2609>

KOTHA, S.; LAHIRI, K.; KASHINATH, D. Recent applications of the Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction in organic synthesis. **Tetrahedron**, v. 58, p. 9633–9695, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(02\)01188-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(02)01188-2)

LAROCK, R. C.; GONG, W. C. Palladium-catalyzed intermolecular vinylation of cyclic alkenes. In: Larock, R. C; Gong, W. (Ed.) **American Chemical Society**. Estados Unidos, 1989. v. 54, n. 9, p. 2047–2050,

MORI, K.; MIZOROKI, T.; OZAKI, A. Arylation of Olefin with Iodobenzene Catalyzed by Palladium. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 46, n. 5, p. 1505–1508, 1973. doi: 10.1246/BCSJ.44.581

MIZOROKI, T.; MORI, K.; OZAKI, A. Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 44, n. 2, p. 581–581, 1971. doi: 10.1246/BCSJ.44.581

NEGISHI, E. Aspects of Mechanism and Organometallic Chemistry. In: Brewster, J. H. (Ed.) **Plenum Press**, Nova Iorque: 1978. v. 1, p 285.

ROE, A. Preparation of Aromatic Fluorine Compounds from Diazonium Fluoborates. In: Adams, R. *et al.* (Ed.). **Organic Reactions**. 1. ed. Nova Iorque, Londres: John Willey & Sons, 1949, p. 193–228. <https://doi.org/10.1002/0471264180.or005.04>

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**, v. 43, p. 2514–2518, 2004. <https://doi.org/10.1002/anie.200353076>

SENN, H. M.; ZIEGLER, T. Oxidative Addition of Aryl Halides to Palladium(0) Complexes: A Density-Functional Study Including Solvation. **Organometallics**, v. 23, n. 12, p. 2980–2988, 2004. <https://doi.org/10.1021/om049963n>

SOUZA-FERRARI, J. DE.; SILVA-JÚNIOR, E. A.; VALE, J. A.; SIMÕES, L. A. de A.; MORAES-JÚNIOR, M. O. de; DANTAS, B. B.; ARAÚJO, D. A. M. de. A late-stage diversification via Heck-Matsuda arylation: straightforward synthesis and cytotoxic/antiproliferative profiling of novel aryl-labdane-type derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 52, p. 128393, 2021. doi: 10.1016/j.bmcl.2021.128393

STILL, W.C.; KAHN, M.; MITRA, A. Rapid chromatographic technique for preparative separations with moderate resolution. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 43, n. 14, p. 2923-2925, 1978. <https://doi.org/10.1021/jo00408a041>

SUZUKI, A. Cross-coupling reactions of organoboranes: an easy way to construct C-C bonds (Nobel Lecture). **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, p. 6723 – 6737, 2011. doi: 10.1002/anie.201101379

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, p. 1403–1428. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201001620>

YONG, W.; YI, P.; ZHUANGYU, Z.; HONGWEN, H. Arylation of Camphene with Arenediazonium Salts Catalyzed by Palladium Acetate. **Synthesis**, v. 1991, n. 11, p. 967-969, 1991. doi: 10.1055/S-1991-26619

6. ESPECTROS SELECCIONADOS

Figura 3 – Espectro de RMN de H¹ (400 MHz, CDCl₃) do aduto de Heck-Matsuda **3**.

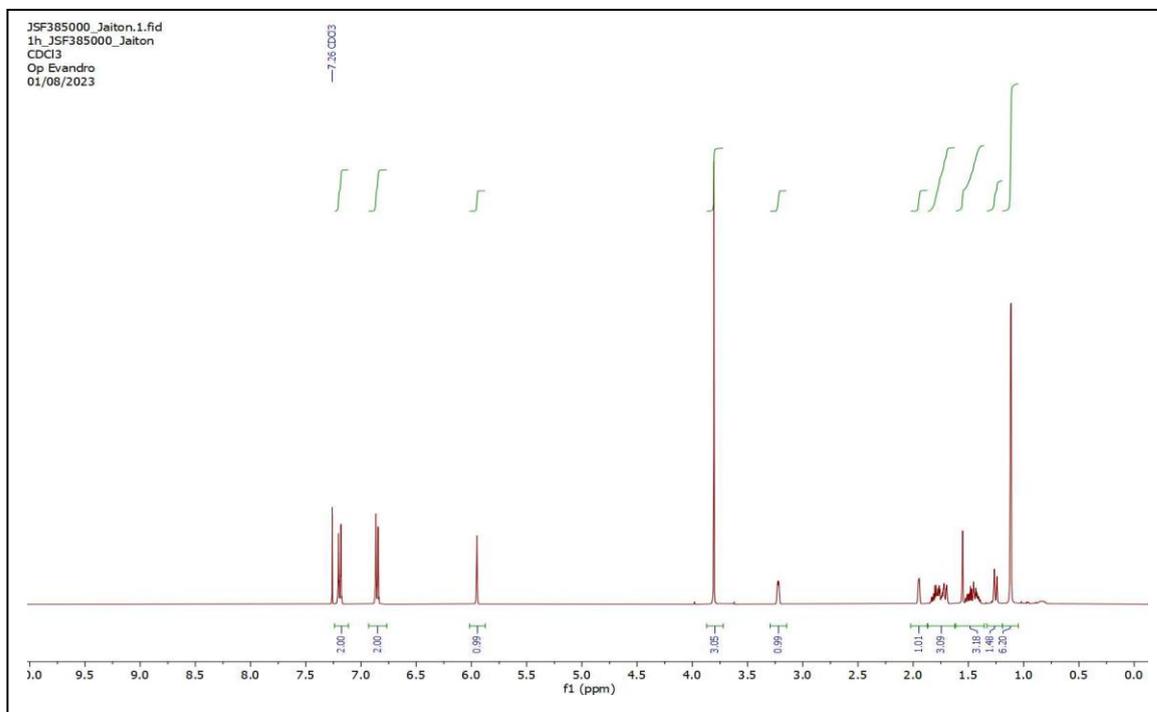


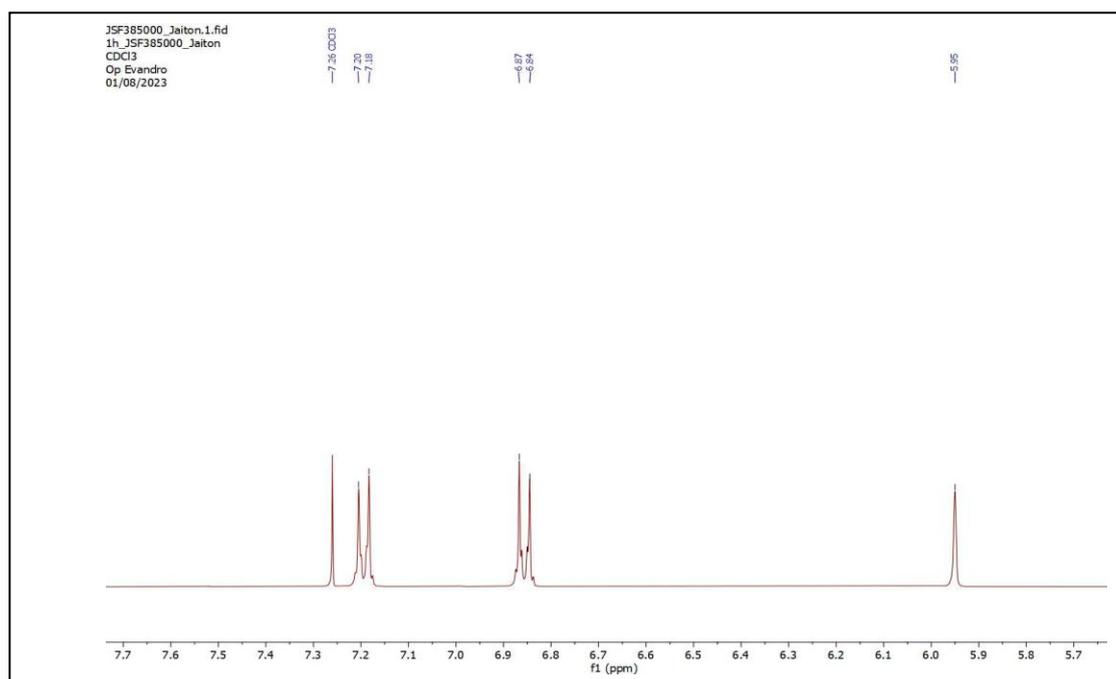
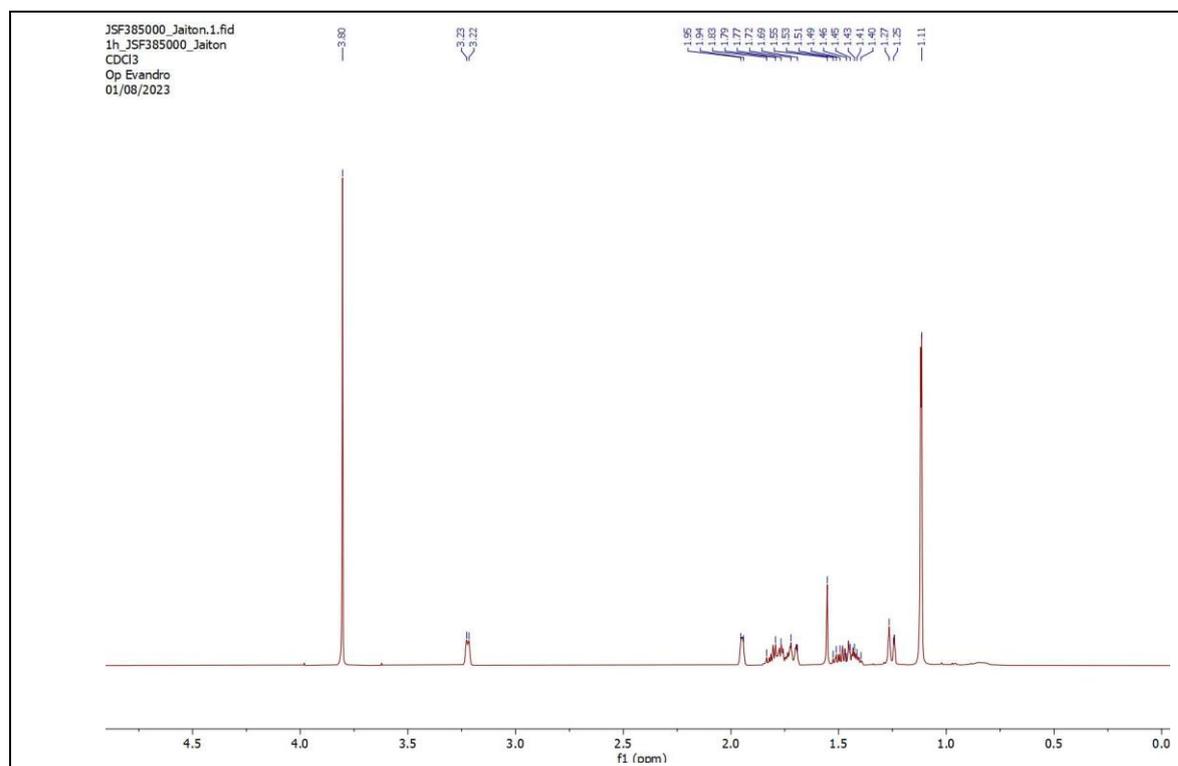
Figura 4 – Espectro de RMN de H¹ (400 MHz, CDCl₃) do aduto de HM 3 (expansão 1)**Figura 5** – Espectro de RMN de H¹ (400 MHz, CDCl₃) do aduto de HM 3 (expansão 2)

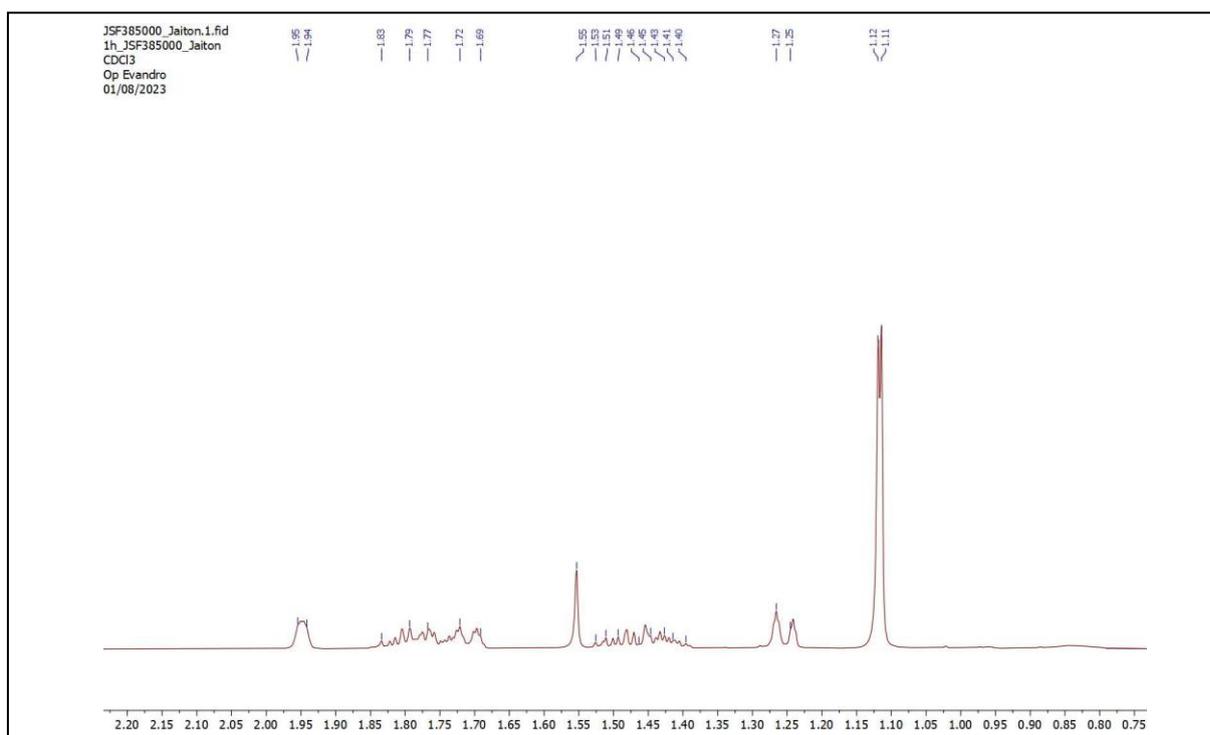
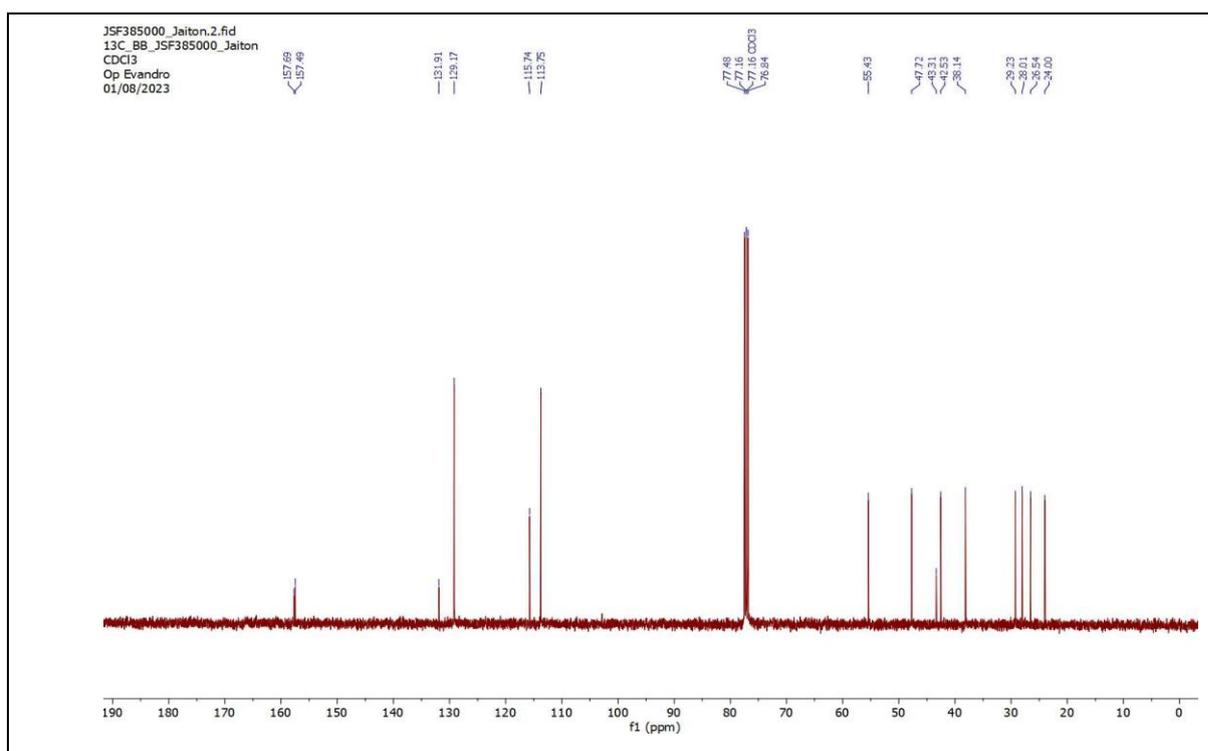
Figura 6 – Espectro de RMN de H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) do aduto de HM 3 (expansão 3)**Figura 7** - Espectro de RMN de C^{13} (100 MHz, $CDCl_3$) do aduto de Heck-Matsuda 3

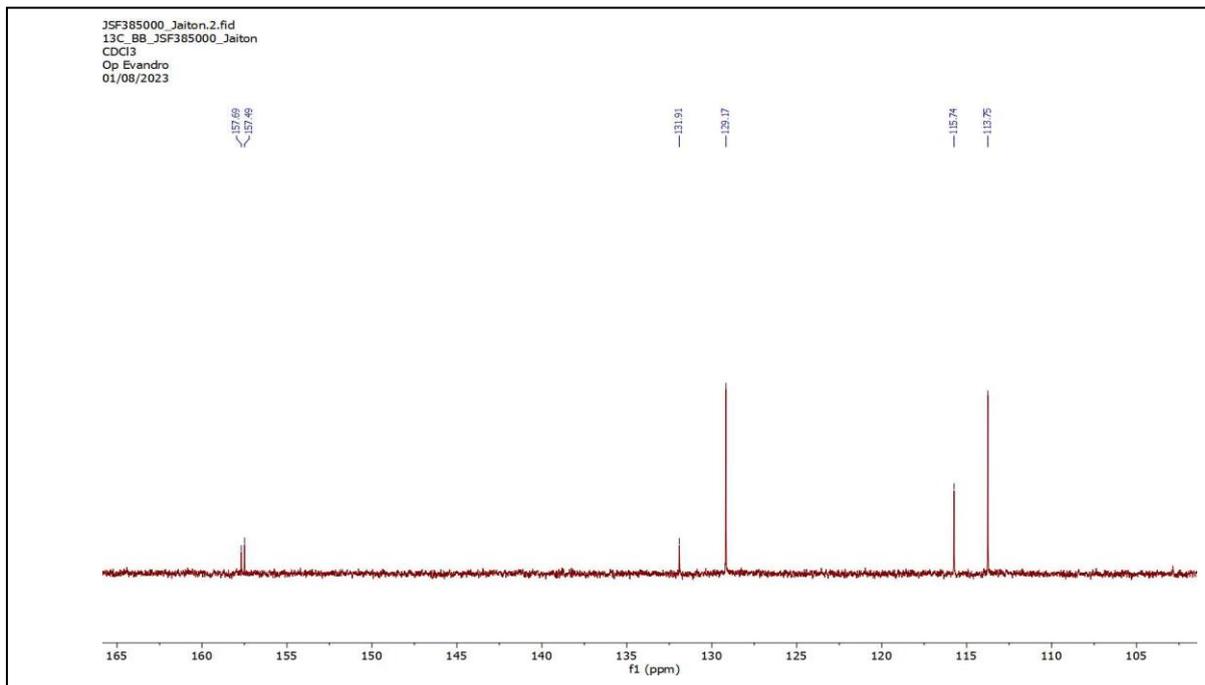
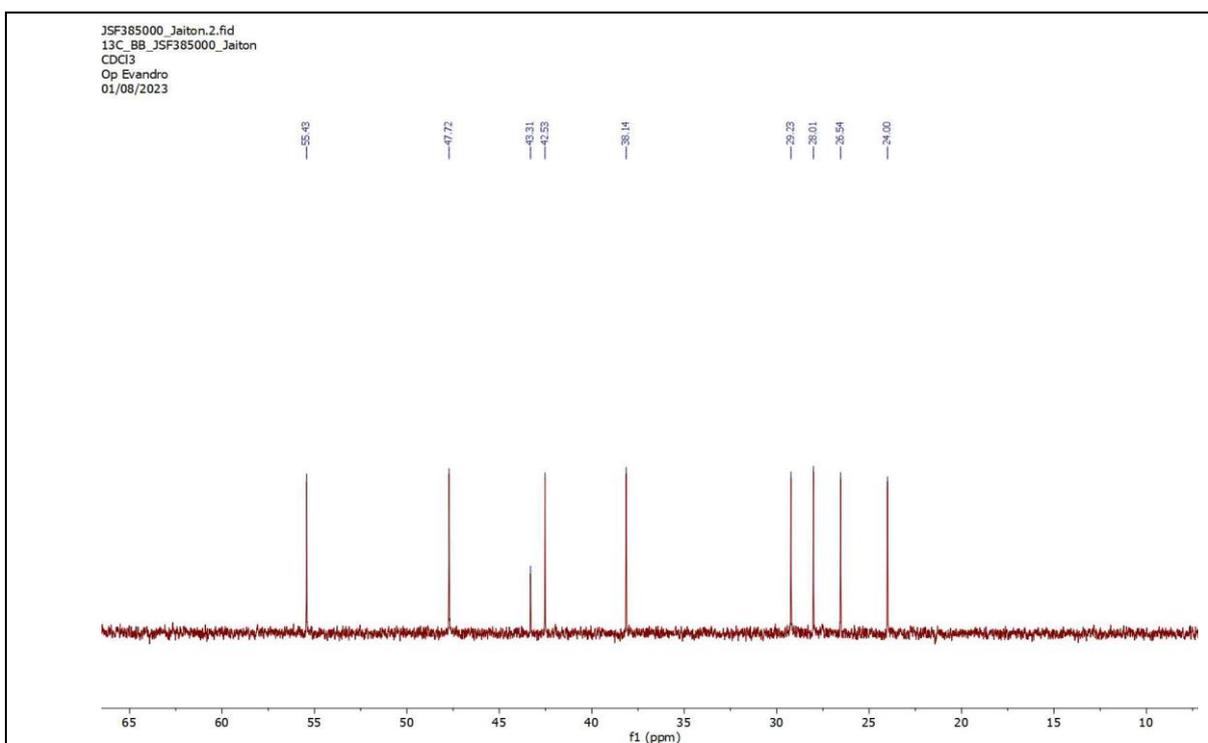
Figura 8 - Espectro de RMN de C^{13} (100 MHz, $CDCl_3$) do aduto de HM 3 (expansão 1)**Figura 9** - Espectro de RMN de C^{13} (100 MHz, $CDCl_3$) do aduto de HM 3 (expansão 2)

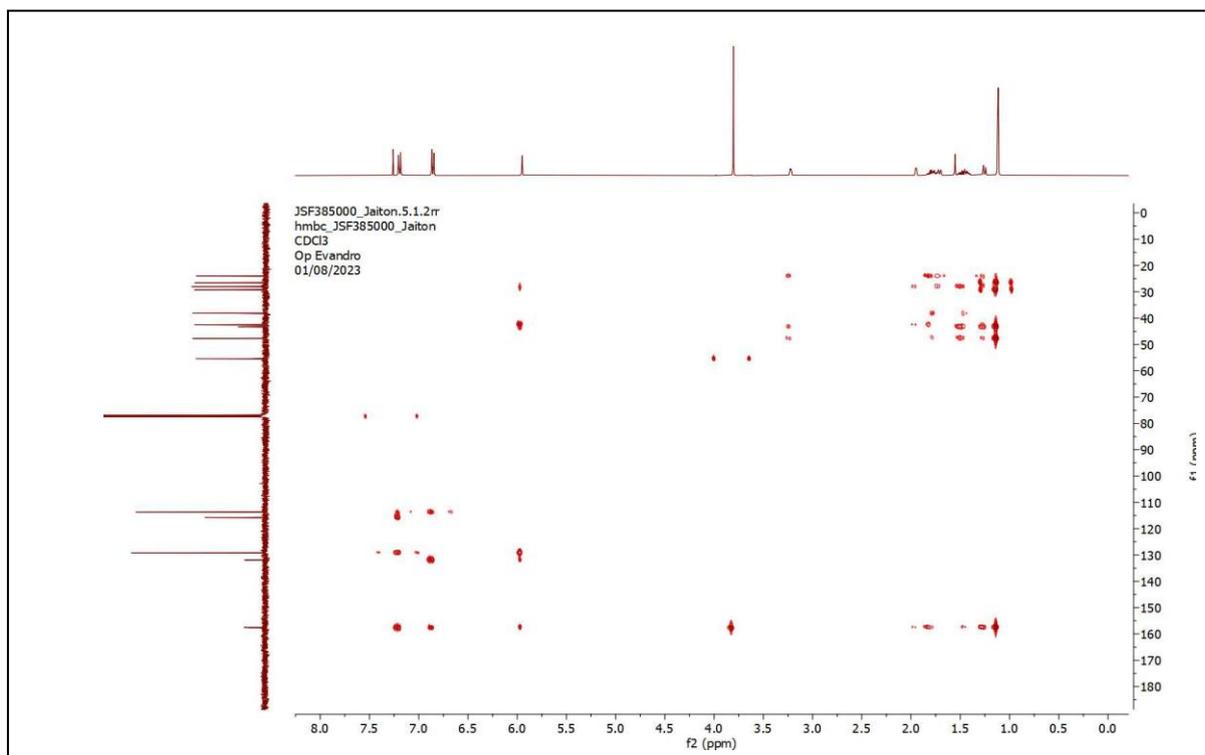
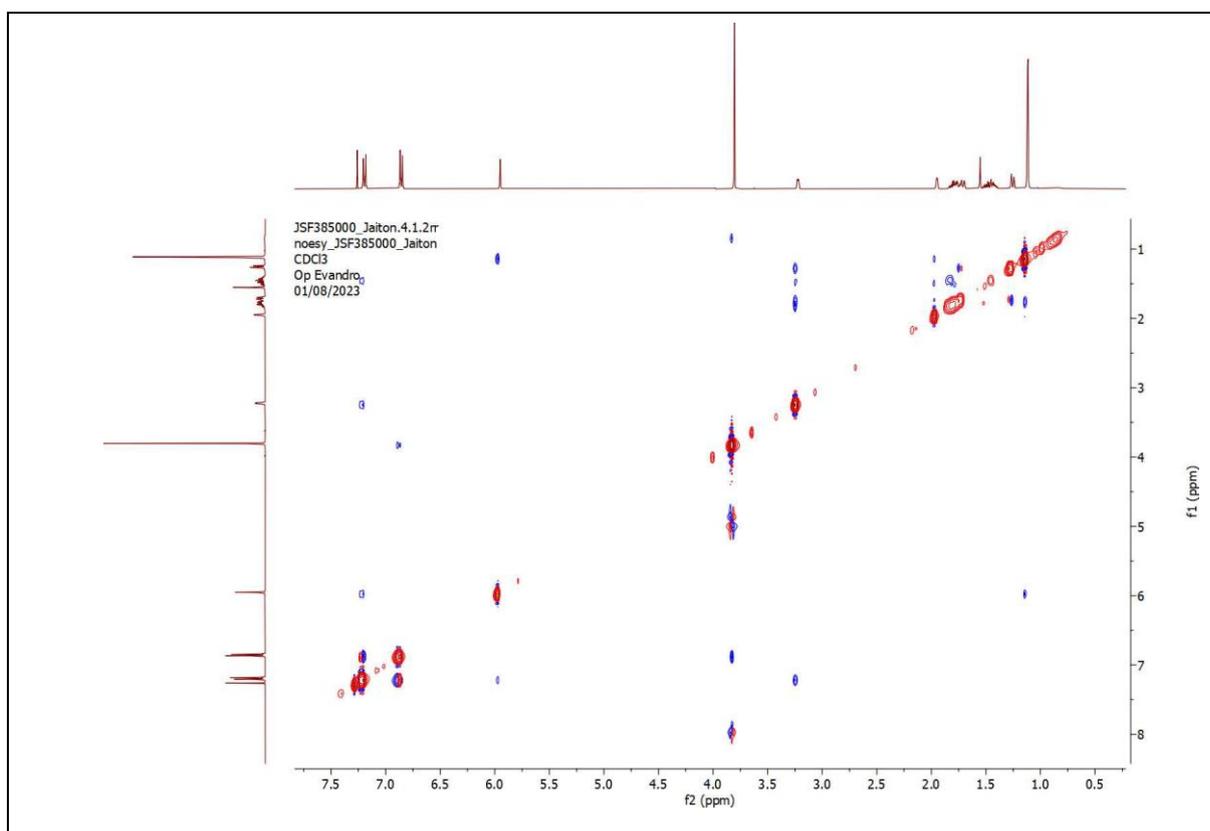
Figura 10 – Mapa de correlação heteronuclear do tipo HMBC do aduto de HM 3**Figura 11** – Mapa de correlação homonuclear do tipo NOESY do aduto de HM 3

Figura 12 – Mapa de correlação homonuclear do tipo NOESY do aduto de HM 3 (expansão)

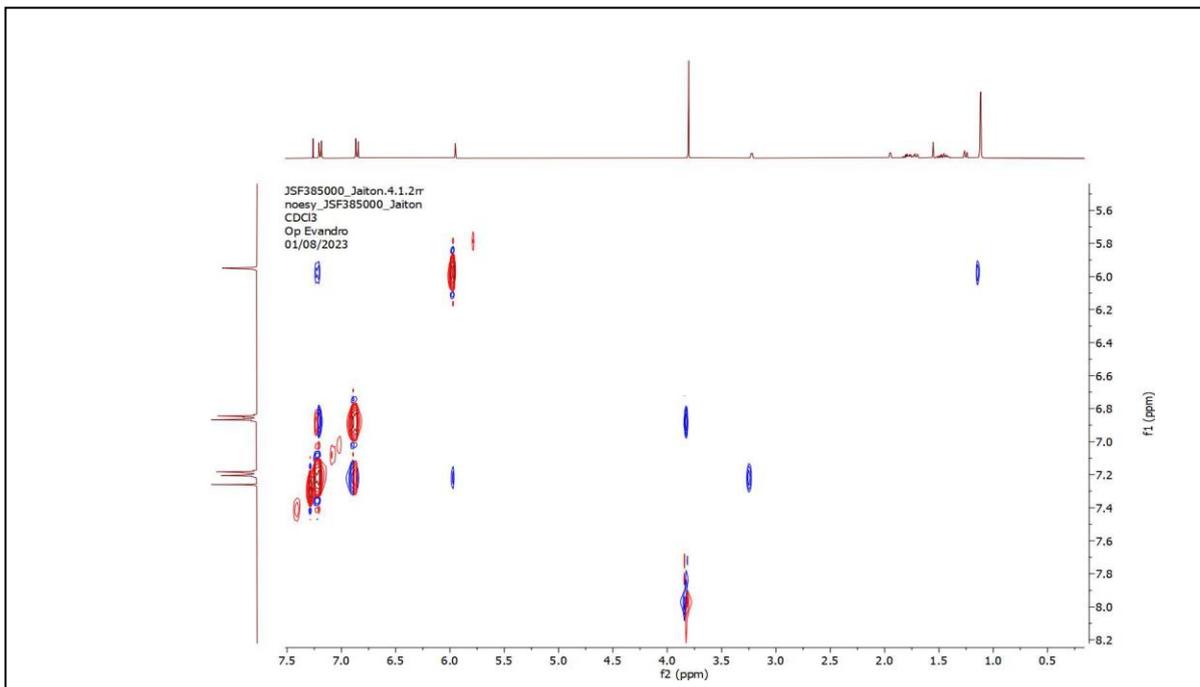


Figura 13 – Mapa de correlação homonuclear do tipo COSY do aduto de HM 3

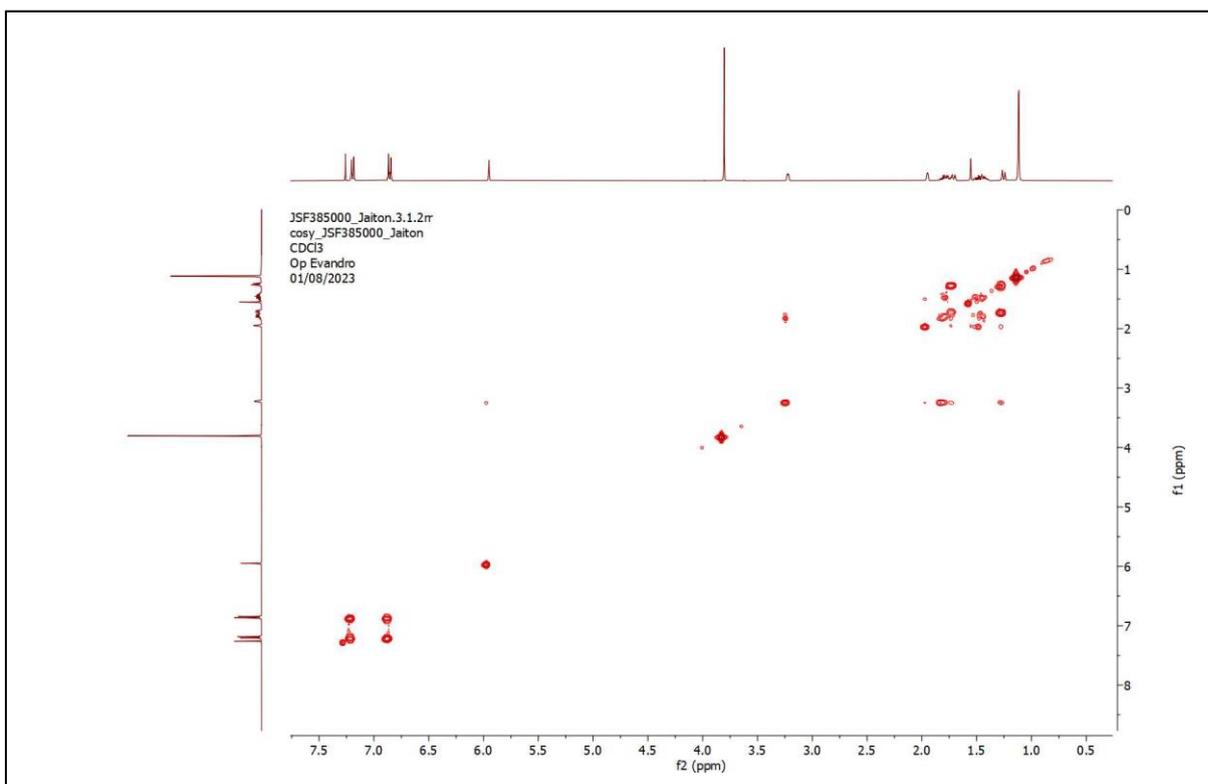


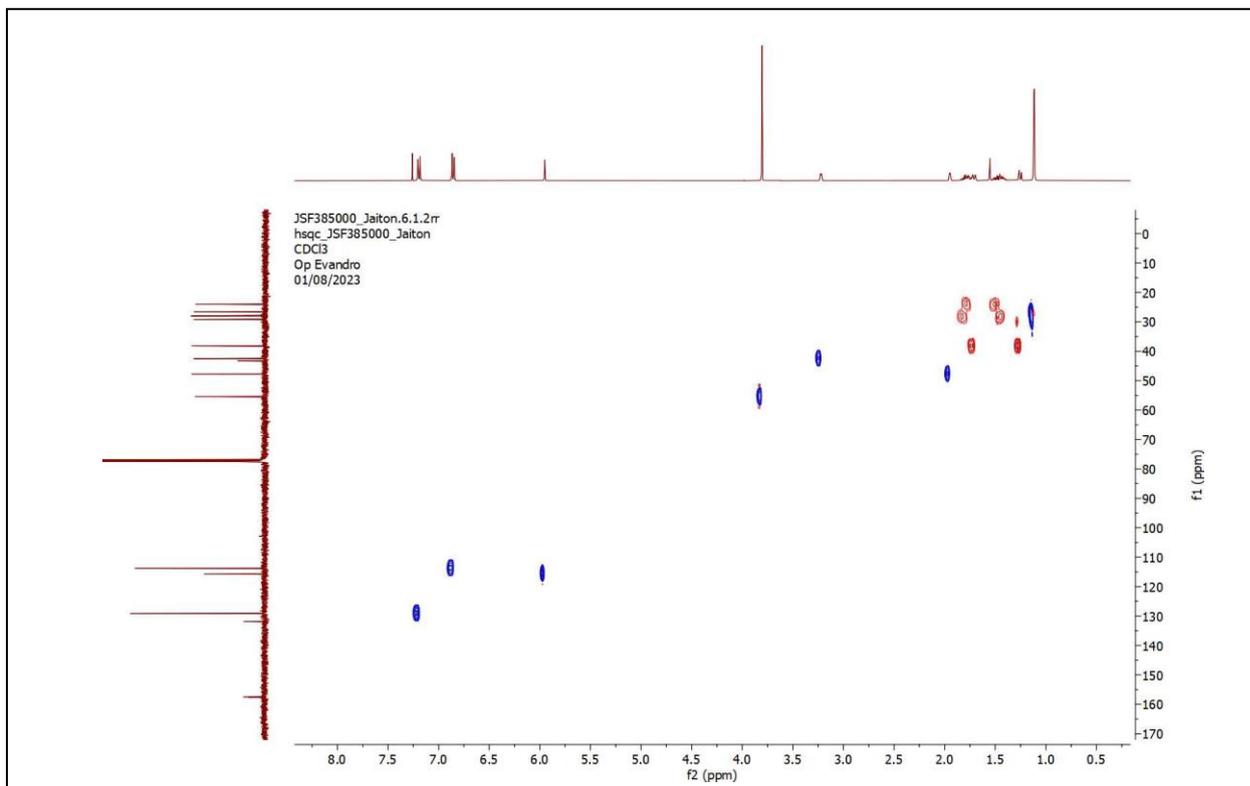
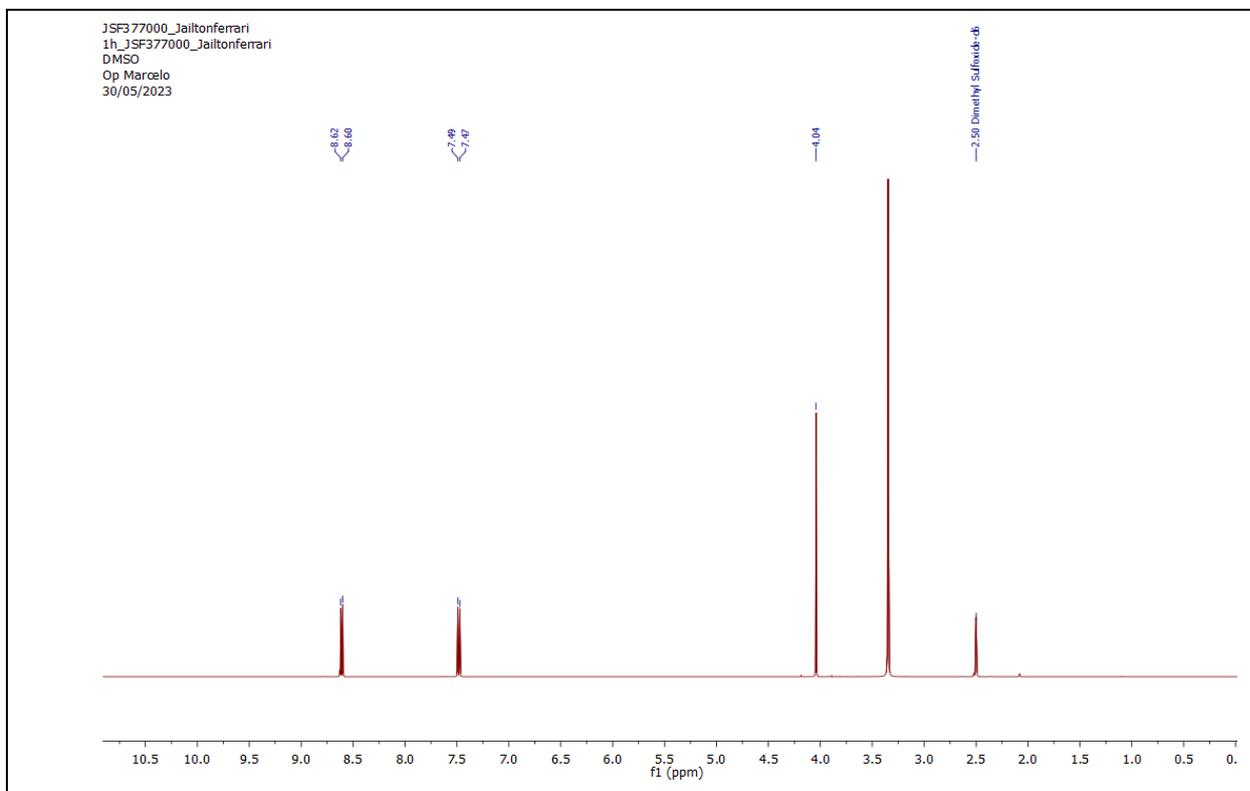
Figura 14 – Mapa de correlação heteronuclear do tipo HSQC do aduto de HM 3**Figura 15** – Espectro de RMN de H^1 (400 MHz, CDCl_3) do sal tetrafluorborato *p*-metoxibenzenodiazônio

Figura 16 – Espectro de RMN de H¹ (400 MHz, CDCl₃) do aduto de Heck-Matsuda **4**