

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**REAÇÕES DE ACOPLAMENTO SUZUKI EM MEIO HOMOGÊNEO:
VIABILIDADE DE RECICLAGEM DO CATALISADOR E SÍNTESE
DE DIARILMETANOS**

Dissertação de Mestrado

Sabrina Madruga Nobre

Porto Alegre

2004

**Para meus pais
Jorge Escobar, Ivonete Nobre
e ao noivo Fábio Dias.**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que de alguma forma colaboraram na realização deste trabalho de Dissertação. Em especial gostaria de agradecer:

Ao prof. Dr. Adriano L. Monteiro pela seriedade, dedicação e paciência na orientação deste trabalho. Ao prof. Dr. Ricardo G. da Rosa por ter sido co-orientador.

Aos professores, Gunter Ebeling, Regina Buffon e Vera Lima por aceitarem fazer parte desta banca de Dissertação.

As amigas Priscila Silveira e Vanusa Lando, pela amizade, apoio em todos os momentos, especialmente nos mais difíceis.

Aos colegas do laboratório K102 e K110 pelo auxílio e valorosas discussões.

Aos funcionários, professores e amigos.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE TABELAS	iii
GLOSSÁRIO	iv
RESUMO	v
ABSTRAT	vi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos	2
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
2.1 Aplicações da Reação de Suzuki	3
2.2 Mecanismo	7
2.3 Principais Sistemas Catalíticos para Formação de Biarilas Via Reação de Suzuki Catalisada por Paládio	9
2.4 Sistemas de Reciclagem do Catalisador, Aplicados na Reação de Suzuki	15
2.5 Reações de Suzuki: Síntese de Diarilmetanos	20
3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	23
3.1 Materiais e Reagentes	23
3.2 Métodos de Análise e Caracterização	24
3.2.1 Cromatografia Gasosa	24
3.2.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	25
3.2.3 Espectrometria de Massas	25
3.3 Síntese dos Ácidos Arilborônicos	26
3.3.1 Caracterizações dos Ácidos Arilborônicos	26
3.4 Síntese dos Precursores Catalíticos	27
3.5 Determinação do Coeficiente de Partição	27
3.6 Reação de Acoplamento Suzuki Visando a Reciclagem do Catalisador	28
3.6.1 Caracterizações das Bifenilas Sintetizadas	29
3.7 Reações de Suzuki Utilizando Sistema Ternário de Solvente com Diferentes Ácidos Arilborônicos	30

3.8	Síntese de Diarilmetanos	30
3.8.1	Caracterizações dos Diarilmetanos Sintetizados	30
3.9	Reações Competitivas entre Haletos de Benzilas (Arila) e Ácidos Arilborônicos	32
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	34
4.1	Reações de Suzuki em Meio Homogêneo, com Reciclagem do Catalisador	34
4.1.1	Estudo de Otimização do Sistema Catalítico para a Reação de Acoplamento Suzuki Utilizando Sistema Ternário de Solvente	35
4.1.2	Síntese de Bifenilas com Diferentes Haletos de Benzilas Utilizando Sistemas de Reciclo	38
4.1.3	Reações de Suzuki com Diferentes Ácidos Arilborônicos, Utilizando Sistema de Reciclo	40
4.2	Reações de Acoplamento Suzuki entre Halogenetos de Benzila e Ácidos Arilborônicos: Síntese de Diarilmetanos	41
4.2.1	Otimização das Condições Reacionais para a Formação de Diarilmetanos	42
4.2.2	Estudo de Reações Competitivas para o Acoplamento Suzuki Catalisada pelo complexo Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	44
4.2.3	Síntese de Diarilmetanos	49
5	CONCLUSÕES	52
6	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
7	ANEXOS	

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 2.1	Acoplamento Suzuki catalisado por complexo Pd/Tedicyp	12
Tabela 2.2	Reação entre 4-bromobenzaldeído e ácido fenilborônico, utilizando o sistema Pd/TPPTS	16
Tabela 2.3	Acoplamento Suzuki entre 4-bromoanisol e ácido fenilborônico com reciclo do Pd(II)-NaY	17
Tabela 2.4	Reciclo da reação de Suzuki representada no esquema 2.17	18
Tabela 2.5	Reação entre 4-iodofenol e ácido fenilborônico com reciclo de Pd/C	19
Tabela 2.6	Reciclo da reação de Suzuki, utilizando líquidos iônicos	20
Tabela 3.1	Reagentes utilizados neste trabalho de mestrado	23
Tabela 4.1	Reações de acoplamento Suzuki entre 4-bromotolueno e ácido arilborônico em presença de MeOH / PEO como solvente	34
Tabela 4.2	Reciclos das reações referentes à tabela 4.1	35
Tabela 4.3	Acoplamento Suzuki, sem a utilização de base em todos os ciclos	36
Tabela 4.4	Avaliação das condições reacionais para acoplamento Suzuki com reutilização do catalisador	37
Tabela 4.5	Suzuki com haletos de arila diferentes a cada reciclo e seus rendimentos isolados	39
Tabela 4.6	Reações Suzuki com diferentes ácidos arilborônicos a cada reciclo	40
Tabela 4.7	Reação de Suzuki entre brometo de benzila e ácido fenilborônico, Variando as condições reacionais	42
Tabela 4.8	Estudo da influência do ligante	43
Tabela 4.9	Reação de Suzuki com haletos de benzila e variação na quantidade de catalisador	43
Tabela 4.10	Estudo da influência dos grupos substituintes no anel dos haletos de benzila	45
Tabela 4.11	Estudo comparativo entre brometos e cloretos de benzila	47
Tabela 4.12	Estudo da competitividade na velocidade de acoplamento entre haletos de benzilas e arilas	47
Tabela 4.13	Acoplamento entre cloreto (brometo) de benzila com ácidos arilborônicos	49

GLOSSÁRIO

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

Ar = Arila

PhCH₂ = benzila

dppb = 1,4-bis(difenilfosfino)butano

dppp = 1,3-bis(difenilfosfino)propano

dppf = 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno

TBAB = brometo de tetrabutilamônio

K_3PO_4 = fosfato de potássio

MeOH = Metanol

Me = metila

OMe = metóxi

PEO = poli(óxido de etileno)

THF = Tetraidrofurano

Tedicyp = *cis,cis,cis*-1,2,3,4-tetrakis(metil difenilfosfino)ciclopentano

PPh_3 = Trifenilfosfina

PCy_3 = Tricicloexilfosfina

$\text{P}(\text{t-Bu})_3$ = Tri-tercbutilfosfina

$\text{B}(\text{OMe})_3$ = Trimetilborato

RESUMO

Este trabalho trata da reação de acoplamento Suzuki (reação entre haletos de arila ou benzila e ácidos arilborônicos) catalisada por compostos de paládio, e foi dividida em duas etapas.

Na primeira etapa foi desenvolvido um sistema simples para a reação de Suzuki, em meio homogêneo, utilizando um sistema ternário de solventes (MeOH, PEO e n-heptano) (figura 1), que viabiliza o reciclo do catalisador por várias vezes. No sistema proposto foi utilizado como solvente a mistura metanol / poli(óxido de etileno), e no final da reação a bifenila formada foi extraída com solvente apolar (n-heptano), com elevados rendimentos. Neste estudo, também foi possível obter produtos diferentes (rendimentos 70-80%) a cada reciclo, variando apenas o haleto de arila empregado no acoplamento.

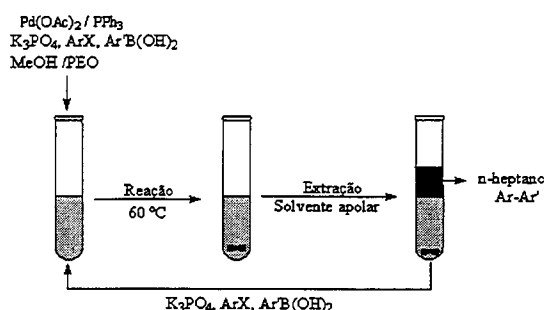


Figura 1 – Sistema utilizado nas reações homogêneas com reciclo do catalisador.

Na segunda etapa deste trabalho, foi desenvolvido um sistema para a realização do acoplamento Suzuki entre haletos de benzilas e ácidos arilborônicos catalisado por paládio. Durante o estudo de otimização foi possível verificar que estas reações ocorrem com baixa concentração de catalisador (0,002–1mol%), bem como constatou-se que o tempo de reação variou de 3h30min a 11horas, dependendo da quantidade de catalisador utilizado. O sistema se mostrou eficiente para reações com cloretos de benzila, levando a diarilmetanos com elevados rendimentos (>90%).

A partir de reações competitivas se constatou que grupos substituintes no anel do haleto de benzila ou do ácido arilborônico não exercem influência estérica ou eletrônica significativa, bem como foi possível constatar que os brometos de benzilas são cinco vezes mais reativos que os cloretos de benzila. Finalmente, foi possível determinar uma reatividade relativa para os diferentes substratos halogenados frente à reação de Suzuki catalisada pelo sistema $\text{Pd(OAc)}_2/\text{PPh}_3$: ($\text{ArI} > \text{PhCH}_2\text{Br} > \text{PhCH}_2\text{Cl} > \text{ArBr}$).

ABSTRACT

In this work the Pd-catalyzed Suzuki cross-coupling reaction of aryl halides or benzyl halides with aryl boronic acids was studied.

In the first part of this work, we have found out that a system of poly (ethylene oxide) / methanol can be used as solvent medium for the Pd-catalyzed Suzuki cross-coupling reaction under mild conditions. After the end of the reaction the product is extracted with heptane and the polar phase can be reused several times without any change in the activity (Fig.1). Pure biaryl products are obtained from the non-polar phase in excellent isolated yields (>90%). The same catalyst-containing polar phase was used to couple different aryl halides, furnishing the products in good to high isolated yields (70-80%).

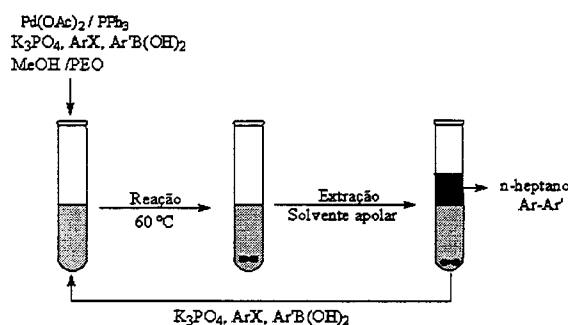


Fig.1 - System used in the homogeneous reactions with 1 recycle of the catalyst.

In the second part of we have developed a simple and efficient catalytic system for the Suzuki cross-coupling reaction of benzyl halides (bromides and chlorides) with aryl boronic acids. The catalyst precursor is prepared *in situ* from palladium acetate and triphenylphosphine showing high activity for reaction of benzylic bromides and chlorides with arylboronic acids. The reaction can be carried out at low catalyst loading (0.002 – 1mol%) and under mild conditions (80°C), furnishing diarylmethane derivatives in high yields (86-99%). Compared with the aryl halides, the Suzuki cross-coupling reaction of benzyl chlorides is much less sensitive to steric and electronic effects. On the other hand, as observed the aryl halides, the cross-coupling reaction of benzyl bromide is five times faster than the coupling of benzyl chlorides. Finally we have obtained a relative reactivity for the $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$ - catalyzed Suzuki cross coupling reaction : $\text{ArI} > \text{ArCH}_2\text{Br} > \text{ArCH}_2\text{Cl} > \text{ArBr}$.

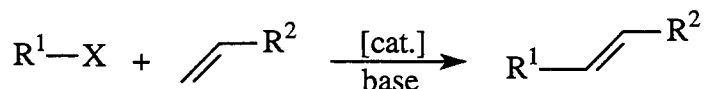
1 - INTRODUÇÃO

As reações de formação de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo estão na base dos processos químicos de formação de moléculas complexas a partir de precursores simples. Até a descoberta, na década de 70, da aptidão de compostos à base de metais de transição catalisarem reações de acoplamento, as metodologias utilizadas para a formação de ligações C-C e C-X envolviam condições drásticas, necessidade de várias etapas e baixas seletividades.^{1,2,3}

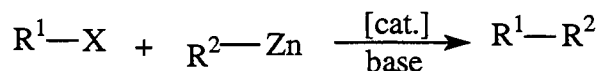
Atualmente, a reação de acoplamento de haletos de arila com organometálicos catalisada por paládio ou níquel é um dos métodos mais importantes para a formação de novas ligações C_{sp}²-C_{sp}², levando à obtenção de compostos do tipo biarilas, que têm uma diversidade de aplicações em química fina, seja na síntese de produtos farmacêuticos, polímeros especiais, herbicidas ou cristais líquidos.^{3, 4,5,6}

Os principais métodos de obtenção de bifenilas assimétricas são baseados nos seguintes acoplamentos:

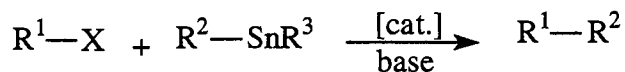
- Heck: reação entre haletos orgânicos e olefinas:



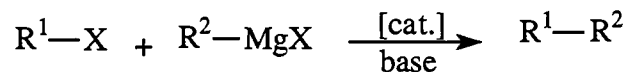
- Negishi: reação entre haletos orgânicos e compostos de zinco:



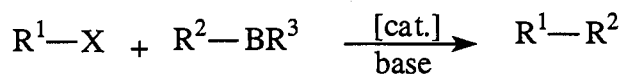
- Stille: reação entre haletos orgânicos e compostos de estanho:



- Kumada: reação entre haletos orgânicos e compostos de magnésio:



- Suzuki: reação entre haletos orgânicos e compostos de boro:



A reação de Suzuki (acoplamento entre organoboros e haletos orgânicos) vem sendo cada vez mais estudada devido às vantagens em relação aos demais acoplamentos, tais como: condições brandas de reação, facilidade na obtenção dos compostos de boro a serem sintetizados ou disponíveis comercialmente, estabilidade dos mesmos ao ar e, principalmente a não toxicidade, além do fato de tolerarem uma grande variedade de grupos funcionais como reagente de partida.²

Devido a sua importância, este trabalho apresentará uma breve revisão bibliográfica sobre o acoplamento Suzuki. Num primeiro momento serão mostrados: as aplicações, o mecanismo deste tipo de reação, e alguns dos principais sistemas catalíticos para a obtenção de biarilas. Em seguida será mostrado o acoplamento entre haletos de benzilas e organoboros, levando à formação de diarilmetanos, e também será abordada a questão da separação e reciclagem do catalisador nas reações de Suzuki.

Ao longo deste trabalho foram desenvolvidos dois sistemas utilizando o acoplamento de Suzuki em meio homogêneo, logo, os resultados obtidos serão apresentados em duas etapas: a primeira consiste no sistema desenvolvido para a reação de Suzuki com viabilidade de reutilização do catalisador e a segunda parte no sistema desenvolvido para síntese de diarilmetanos

1.1 – OBJETIVOS DO TRABALHO

Para a indústria, um dos principais problemas em utilizar reações em meio homogêneo é a separação e reutilização do catalisador. Portanto, procurou-se desenvolver nesta dissertação um sistema catalítico simples, de baixo custo que permita uma separação eficiente entre produtos e catalisador com posterior reciclagem do mesmo, bem como a cada ciclo obter produtos diferentes, ampliando a possibilidade de aplicação industrial do sistema desenvolvido.

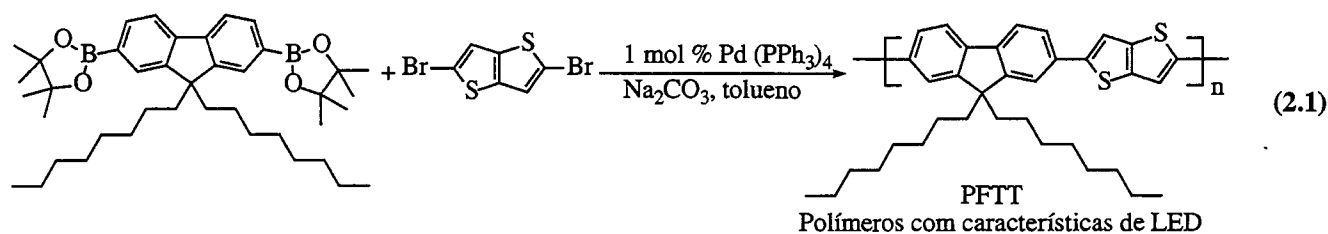
Num segundo momento do trabalho buscou-se desenvolver um sistema para a reação de acoplamento Suzuki, envolvendo substratos benzílicos, levando à formação de diarilmetanos, já que estes compostos têm vasta aplicação na química fina, bem como se procurou estabelecer uma ordem de reatividade entre diferentes substratos halogenados, utilizando o sistema desenvolvido.

2- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 – APLICAÇÕES DA REAÇÃO DE SUZUKI

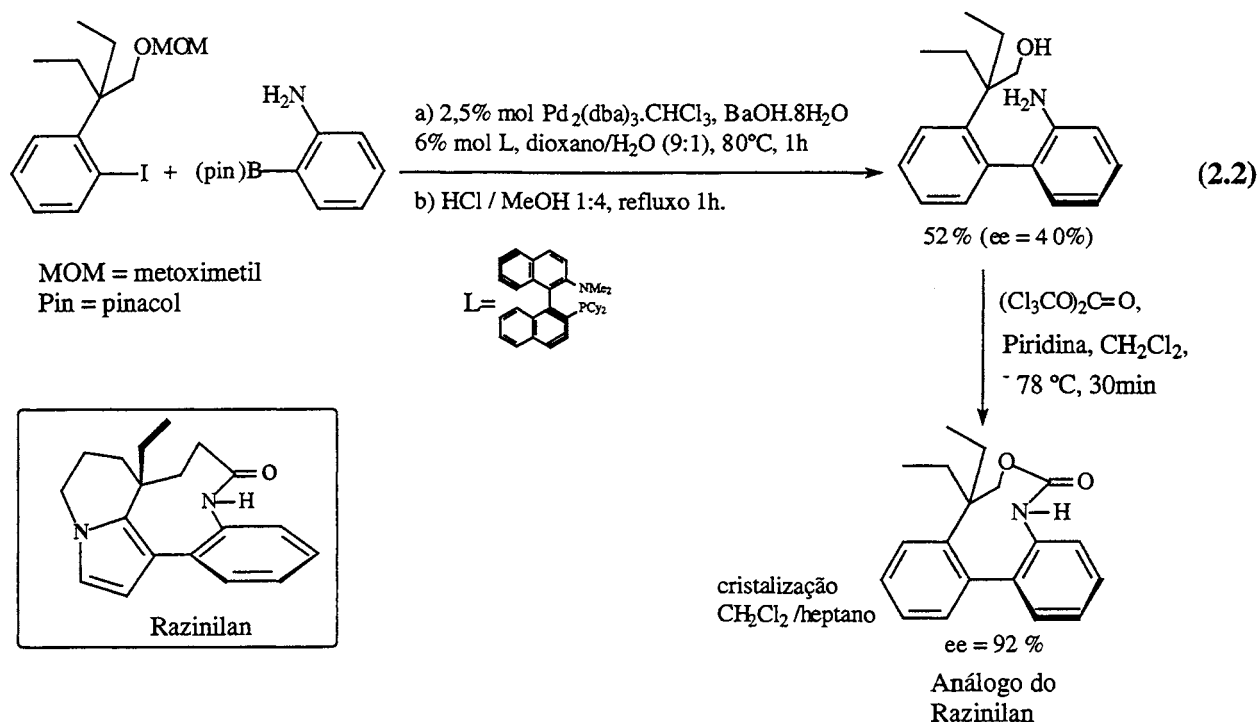
Sendo o acoplamento Suzuki muito importante para a construção de moléculas do tipo biarilas, devido às vantagens já descritas, como a facilidade dos ácidos arilborônicos de serem sintetizados e a não toxicidade, os produtos de acoplamento têm uma grande aplicação na química fina. No que diz respeito à aplicações²⁻⁶ existem vários exemplos na síntese orgânica, síntese de diversos materiais poliméricos, fármacos, etc. Nesta revisão serão mostrados apenas alguns exemplos recentes para dar uma idéia das aplicações deste tipo de reação.

Shim⁷ mostrou a possibilidade de obtenção de polímero com característica de Led (light-emitting-diodes) através da reação de Suzuki entre derivados do tiofeno e éster boronato (Eq. 2.1). O autor verificou que este polímero PFTT apresenta melhores características eletroluminescentes do que os similares copolímeros à base de tiofenos e fluorenos, além de apresentar ótima estabilidade térmica.

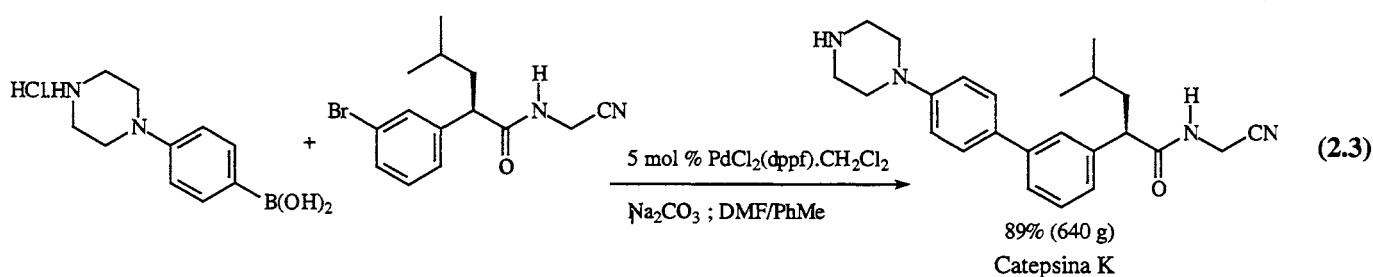


PFTT = Poli(9,9'-dioctilfluoreno-tieno[3,2]tiofeno)

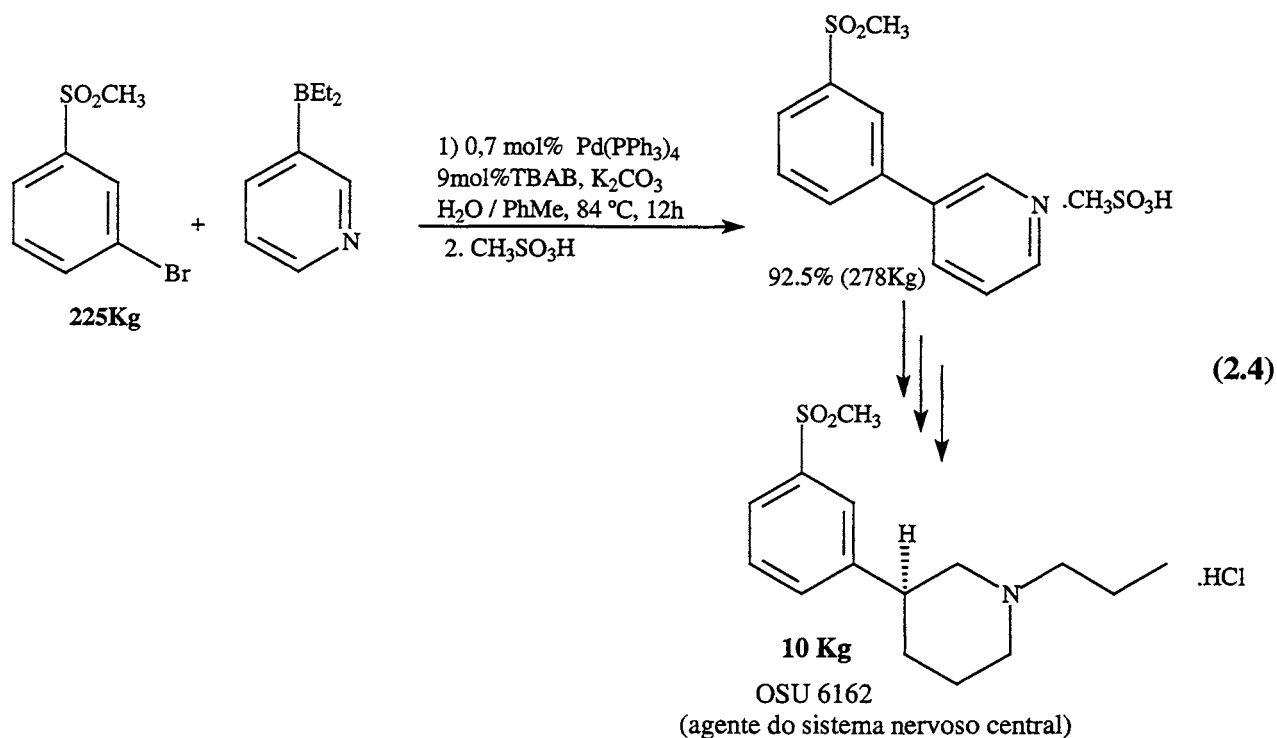
O Razinilan é um composto que apresenta citotoxicidade para células cancerosas. Baudoin⁸ utilizou a reação de acoplamento Suzuki como etapa chave para obter a biarila correspondente com 40% de excesso enantiomérico. O produto foi, então, transformado em carbamato que, após sofrer uma recristalização, com uma mistura de diclorometano e heptano, levou ao análogo do Razinilan com 92% de excesso enantiomérico. (Eq. 2.2).



Catepsina K é um poderoso agente terapêutico para o tratamento contra a osteoporose.⁹ A empresa Merck usou a reação de acoplamento Suzuki catalisada por PdCl₂(dppf) para obter este composto na escala de 640 gramas (Eq. 2.3).⁹

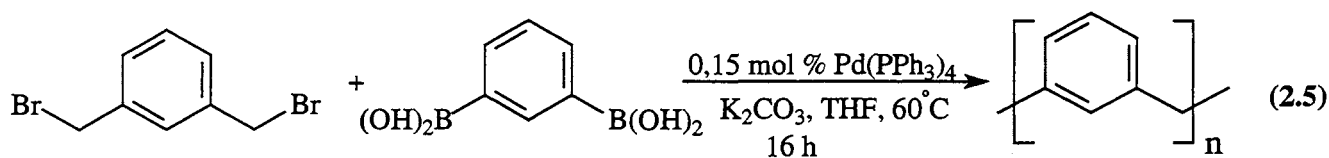


Outra aplicação farmacêutica para o acoplamento Suzuki com formação de moléculas do tipo bifenilas é a síntese, em grande escala, do OSU 6162, potencial agente do sistema nervoso central. A etapa chave para a obtenção deste composto é o acoplamento entre dietil-3-piridilborano e o metil-3-bromofenilsulfona, que leva à formação da biarila correspondente, e após passar por outras etapas forma o composto OSU 6162 (Eq. 2.4).¹⁰

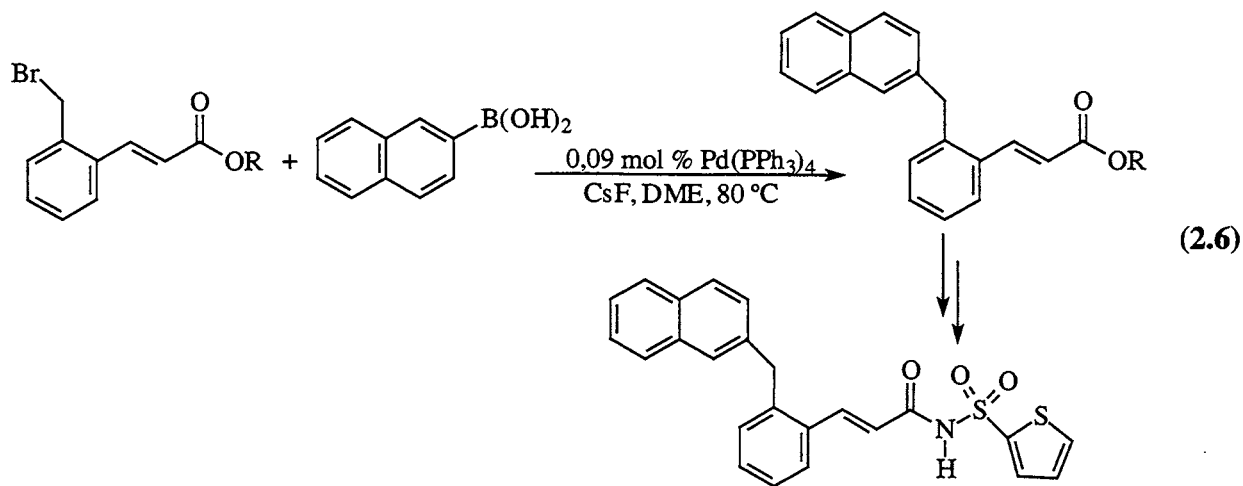


Os haletos de benzila compõem uma outra classe de substratos muito importante para a obtenção de moléculas com grande aplicação na indústria química e farmacêutica. O acoplamento destes compostos com ácidos arilborônicos leva à formação de diarilmetanos, que muitas vezes apresentam atividade biológica interessante; no entanto, há poucos exemplos na literatura utilizando estes substratos.

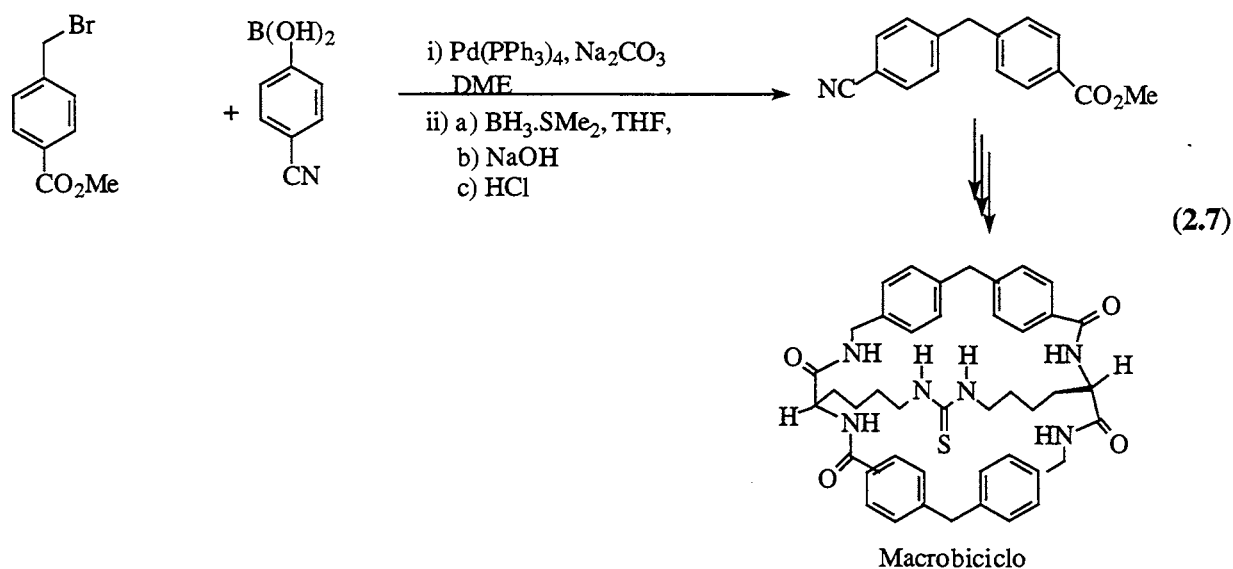
Através deste tipo de acoplamento é possível obter polibenzilas,¹¹ que podem ser aplicados como dispositivos de implantes e em microeletrônicos (Eq. 2.5).



Estes diarilmetanos também levam à formação de compostos com importante atividade biológica, como por exemplo, na síntese de antagonista dos receptores EP₃¹², que tem como etapa chave o acoplamento ente o ácido naftilborônico e o brometo de benzila funcionalizado, formando um intermediário do tipo diarilmetano e, com mais algumas etapas de reação, obtém-se o análogo do EP₃ (Eq. 2.6).



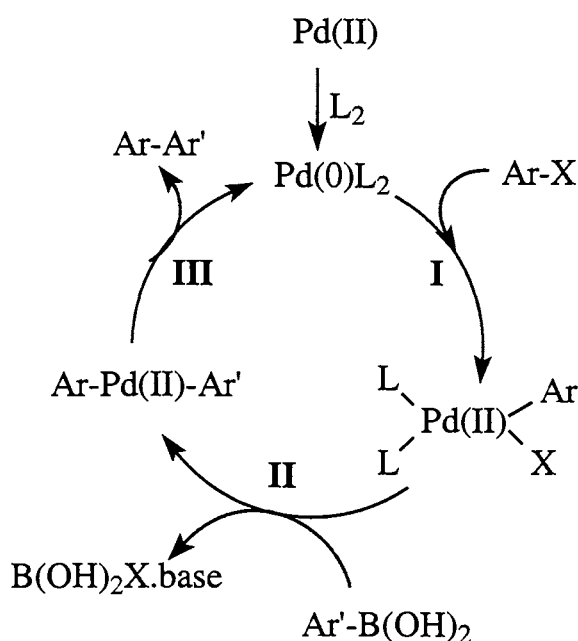
Os acoplamentos Suzuki com haletos de benzilas também podem ser usados nas sínteses de macromoléculas.¹³ Como exemplo, este tipo de acoplamento é uma das etapas na síntese de receptores macrobíclicos (Esquema 2.7). Depois de obtido estes receptores, os mesmos são acoplados a sais de tetrabutil amônio, levando à formação de compostos com atividade biológica e terapêutica importantes.



Esta não foi uma revisão exaustiva sobre aplicações de acoplamento Suzuki. Na Web a cada semana são publicados vários artigos sobre aplicações utilizando este tipo de acoplamento. Todavia, através dos poucos exemplos citados foi possível ter uma idéia geral da aplicação e importância deste tipo de reação.

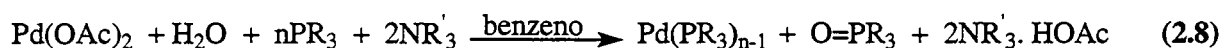
2.2 – MECANISMO

O ciclo catalítico geral para diversas reações de acoplamento C-C (Suzuki, Stille, Kumada, etc.) envolve uma seqüência de três etapas: adição oxidativa, transmetalção e eliminação reductiva. Estas reações de acoplamento empregam, como precursores catalíticos, complexos de metais de transição, haletos e triflatos como eletrófilos e fragmentos organometálicos como nucleófilos.^{1,2,3,14} O mecanismo simplificado normalmente postulado para o acoplamento de Suzuki está demonstrado no Esquema 2.1.

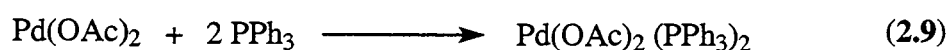


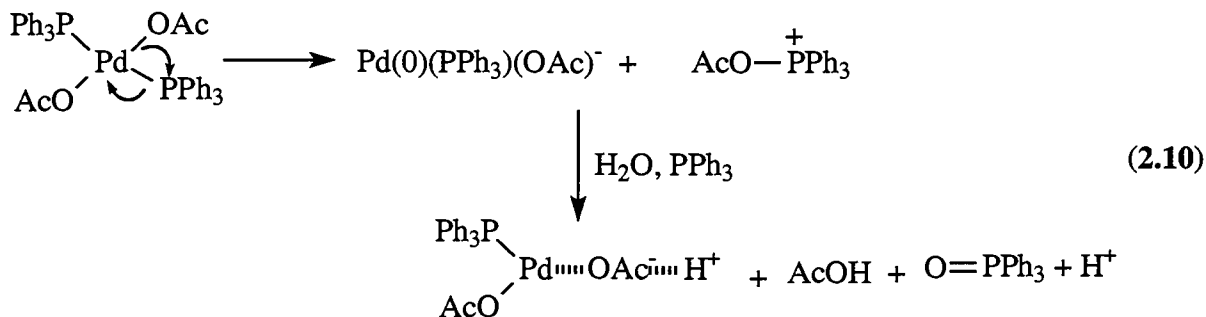
Esquema 2.1: Mecanismo geral da reação de Suzuki.

Quando se utiliza um precursor catalítico divalente este deve ser reduzido ao estado de oxidação zero para que o ciclo catalítico se inicie. Este é o caso do Pd(OAc)₂, que é amplamente usado como precursor catalítico. Hayashi¹⁵ mostrou que o Pd(OAc)₂ é facilmente reduzido a Pd(0), utilizando a triarilfosfina (Eq. 2.8).

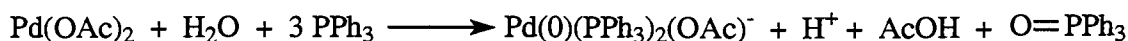


Amatore¹⁷ mostrou que a formação do complexo de Pd(0) ocorre através de uma redução intramolecular, onde a fosfina coordenada ao metal é oxidada e, conseqüentemente, o paládio é reduzido, gerando um complexo aniônico (Eqs. 2.9 e 2.10).



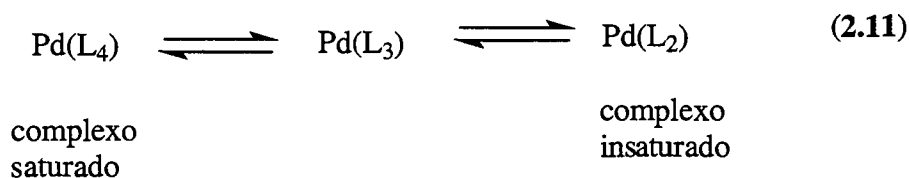


Reação Global (soma das equações 2.9 e 2.10):

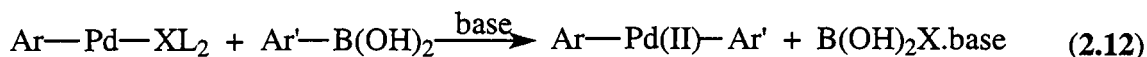


O ciclo catalítico inicia-se por uma adição oxidativa do haleto de arila ao metal, de modo que o estado de oxidação do mesmo passe de Pd(0) para Pd(II). Segundo Suzuki, esta é freqüentemente a etapa determinante, e a reatividade decresce na ordem $\text{I} > \text{OTf} > \text{Br} \gg \text{Cl}$, em concordância com a ordem de energia de ligação C-X (energia de dissociação Ph-X: Cl = 96 kcal.mol⁻¹, Br = 81 kcal.mol⁻¹, I = 65 kcal.mol⁻¹). Sendo esta a etapa determinante, espera-se que halogenetos de arila com grupos retiradores de elétrons sejam mais reativos do que com grupos eletrodoadores, o que é muitas vezes observado experimentalmente.^{2,16,17}

Os ligantes também exercem influência nesta etapa, pois podem aumentar a densidade eletrônica sobre o metal, facilitando a adição oxidativa. Entretanto, se for utilizado um grande excesso de fosfina, a reação poderá não ocorrer, devido ao deslocamento do equilíbrio no sentido de formação do paládio totalmente saturado (Eq. 2.11).^{1,17}



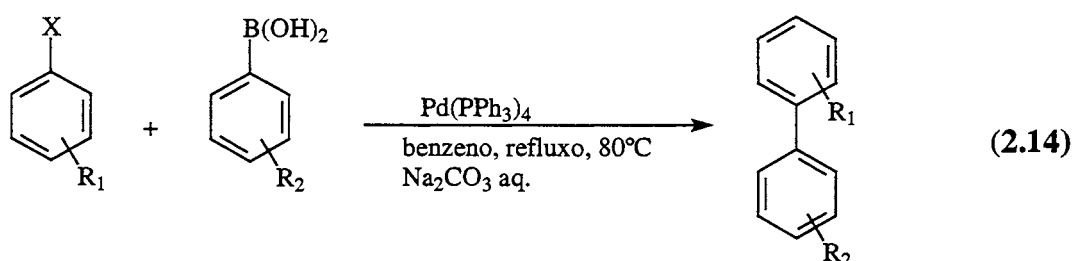
A etapa de transmetalção¹⁸ ainda não está bem elucidada. Alguns autores dizem que o nucleófilo transfere um fragmento carbônico para o complexo metálico. O ácido de Lewis formado da união do haleto com o nucleófilo reage com a base presente no meio formando sais e um complexo biarila de Pd(II), Eq.2.12. Outros pesquisadores sugerem que a base reage com o ácido arilborônico formando um complexo tipo “ate”, Ar'B(OH)₃.base, além de capturar o halogênio proveniente do intermediário da etapa de adição oxidativa (Eq. 2.13).^{2,19,20}



A última etapa do ciclo é a eliminação redutiva; os grupos de saída (coordenados ao Pd) devem estar em posição *cis* para a formação de uma nova ligação C-C, e o metal voltará ao estado de oxidação zero, dando início a um novo ciclo catalítico.^{14,16,21}

2.3- PRINCIPAIS SISTEMAS CATALÍTICOS PARA FORMAÇÃO DE BIARILAS VIA REAÇÃO DE SUZUKI CATALISADA POR PALÁDIO

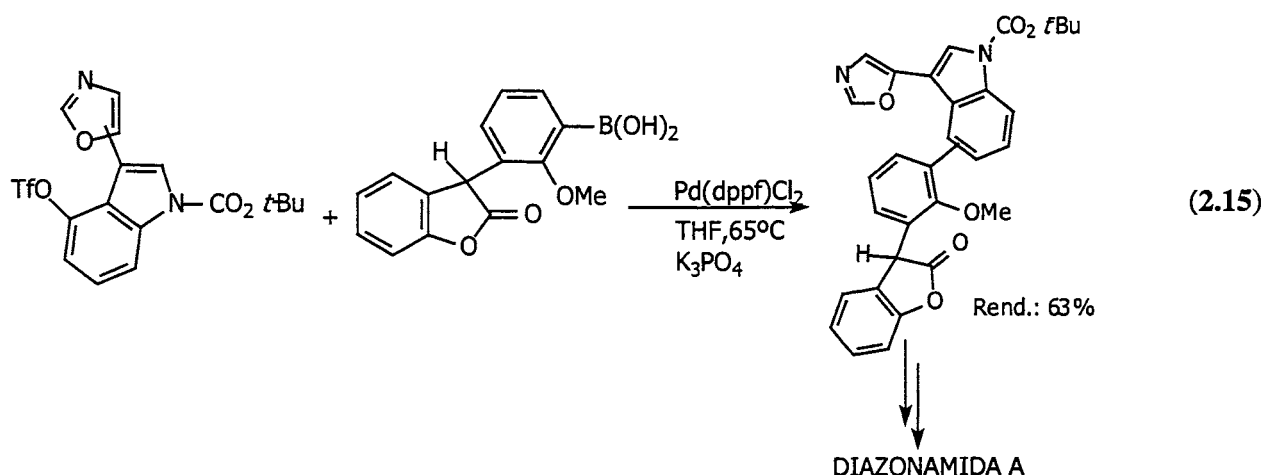
O primeiro sistema catalítico para a reação entre halogeneto de arila e ácido arilborônico foi publicado em 1981 por Suzuki e Miyaura (Eq. 2.14).^{2b} Esta reação empregava brometos (e iodetos) de arila e ácidos arilborônicos usando Pd(PPh₃)₄ como catalisador, levando à formação de compostos do tipo bifenilas com rendimentos entre 85 e 98%, dependendo dos substituintes utilizados.



No início, este tipo de acoplamento apresentava várias limitações, como a inatividade de cloretos de arila, a baixa atividade de brometos de arila com substituintes eletrodoadores, dificuldade de obtenção de biarilas impedidas estericamente, e a necessidade da utilização de aditivos tóxicos, como o TIOH, em reações à temperatura ambiente.^{16, 22} Para resolver estes problemas, nos últimos anos foram desenvolvidos novos ligantes e precursores catalíticos.

A difosfina 1,1'bis(difenilfosfino)ferroceno (dppf) foi usada por Thomson em 1988 no acoplamento de cloro(bromo)pirazina e piridinas com ácidos arilborônicos, obtendo-se os produtos com ótimos rendimentos. Este ligante também foi usado na síntese do intermediário da diazonamida A, produto natural com alto poder citotóxico, (Eq. 2.15). Além do dppf, existem outros ligantes bidentados, como o 1,4-bis(difenilfosfino)butano - (dppb), também usado no acoplamento entre

brometos (cloretos) de heteroarilas contendo nitrogênio no anel e ácidos arilborônicos com ótimos rendimentos; a 1,3-bis(difenilfosfino)propano - (dppp), aplicada nas reações entre ácidos arilborônicos e cloretos de arila contendo grupos eletroretiradores, levando a bifenilas com bons rendimentos.²³



Fu e Littke^{22,24} usaram as trialquilfosfinas PCy_3 e $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ como ligantes do paládio ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ e $\text{Pd}(\text{OAc})_2$) no acoplamento com substratos do tipo haletos e triflatos de arila e vinila. Em seus testes, observaram que $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 / \text{P}(t\text{-Bu})_3$ é eficiente para a reação com haletos de arila (Cl, Br e I), incluindo cloretos com grupos eletroretiradores, e para haletos de vinila em condições brandas de reação (em alguns casos usando temperatura ambiente). Este sistema catalítico não é eficiente para triflatos, entretanto o sistema formado por $\text{Pd}(\text{OAc})_2 / \text{PCy}_3$ é ótimo para este tipo de substrato.

Buchwald^{25,26} utilizou ligantes do tipo diaril-alkil fosfinas (Figura 2.1). A concepção destes ligantes, associa o uso das alquilas, que deixam a fosfina mais básica, com a introdução de grupos volumosos, que conferem ao ligante um volume estérico que permite a coordenação de um só ligante ao paládio, e isto favorece as etapas de transmetalção e de eliminação redutiva. Utilizando estes ligantes coordenados ao catalisador, é possível realizar reações de acoplamento com de cloretos de arila à temperatura ambiente, sem a necessidade de utilização de aditivos; alguns destes ligantes (2) coordenados ao catalisador podem ser aplicados a reações com substratos impedidos.

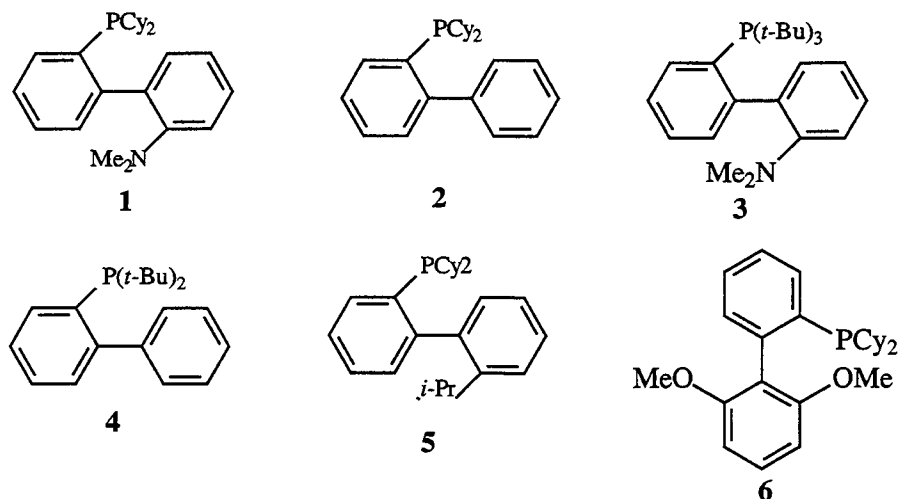
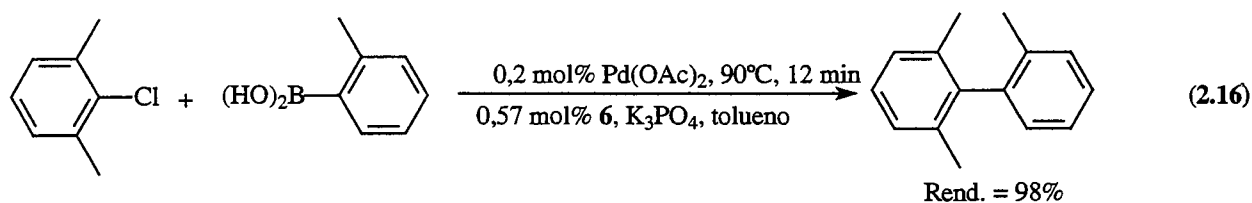


Figura 2.1: Alguns ligantes do tipo diaril-alkil fofinas desenvolvidas por Buchwald.

Em um de seus últimos estudos, Buchwald ^{25b} desenvolveu um novo ligante fosforado (**6**) verificando que o mesmo é muito eficiente para o acoplamento com substratos *ortho* substituídos, obtendo elevados rendimentos com apenas 12 min de reação e baixa quantidade de catalisador (Eq. 2.16).



Santelli e Doucet^{27,28} desenvolveram um ligante polidentado, a Tedicyp (Fig. 2.2) que coordenada ao paládio, forma um excelente precursor catalítico-[PdCl(C₃H₅)₂]/Tedicyp, usado no acoplamento Suzuki de brometos impedidos, brometos de heteroarilas, e cloretos de arila ativados com ácidos arilborônicos, levando à formação de biarilas cujos rendimentos variam de 43 a 100% (Eq. 2.17; Tab. 2.1).²⁷

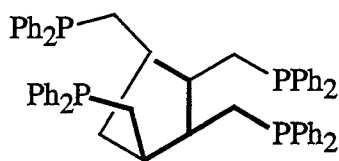


Figura 2.2: *cis,cis,cis*-1,2,3,4-tetrakis(metil difenilfosfino)ciclopentano (Tedicyp).

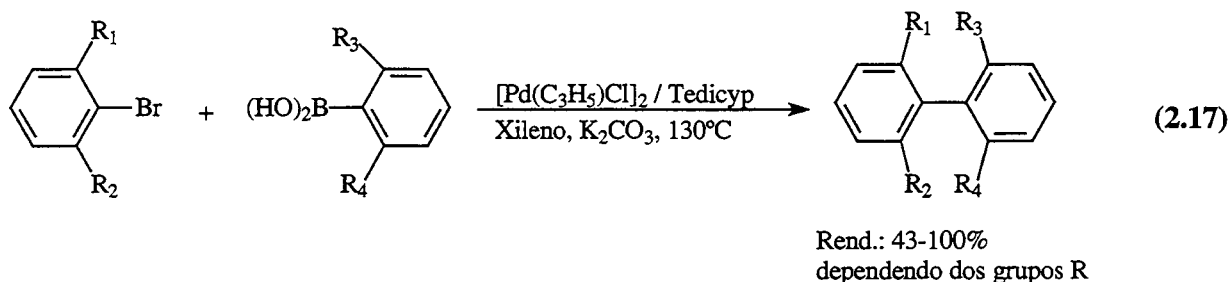


Tabela 2.1: Acoplamento Suzuki, catalisado por complexo Pd/Tedicyp

Brometo de Arila	Ácido Arilborônico	Subst. / cat.	Rend.(%)
Bromobenzeno	Ác. fenilborônico	1.000.000	100
Bromobenzeno	Ác. fenilborônico	10.000.000	75
2-Bromotolueno	Ác. fenilborônico	1.000.000	91
Bromobenzeno	Ác. fenilborônico	10.000.000	88
1-bromo-2,4,6-triisopropilbenzeno	Ác. fenilborônico	1.000.000	92
9-Bromoantraceno	Ác. fenilborônico	1.000.000	93
Bromobenzeno	Ác. 2-metil fenilborônico	1.000.000	88
Bromobenzeno	Ác. 2,6-dimetil fenilborônico	100	100

Condições Reacionais: $[PdCl(C_3H_5)]_2$ /ligante = 1: 2,1 de brometo de arila, 2 mmol. ácido arilborônico, 2 mmol. de K_2CO_3 , xileno, 130°C, 20 h.

Os ciclopaladatos²³ (Figura 2.3) constituem uma outra classe de precursores catalíticos que se mostraram eficientes para o acoplamento Suzuki, principalmente para substratos do tipo cloretos e brometos de arila. Estes compostos apresentam a vantagem de não necessitarem de adição de ligantes fosforados para que a reação ocorra.

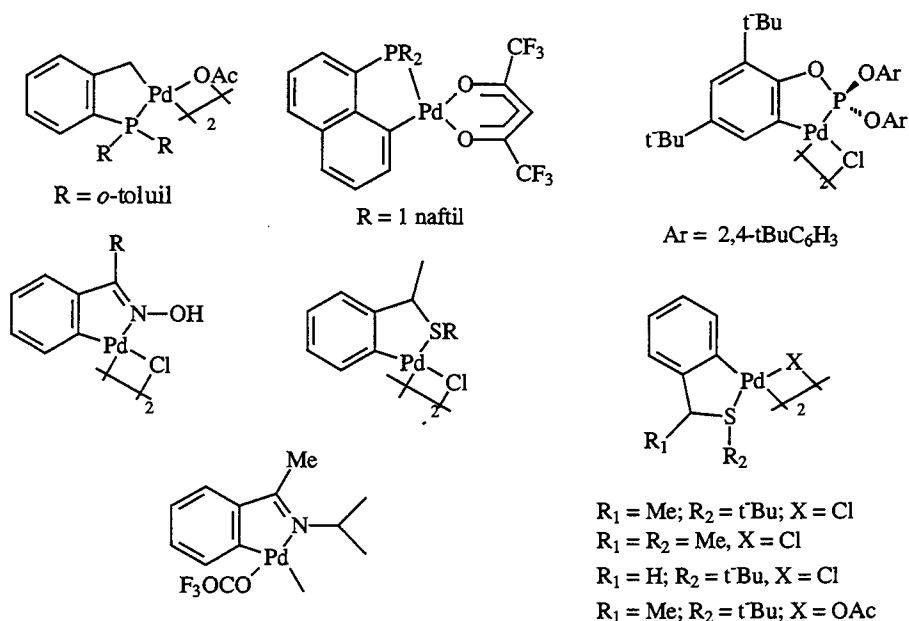
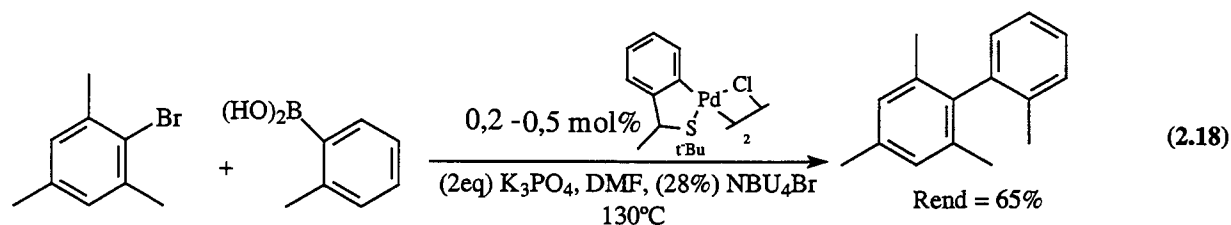
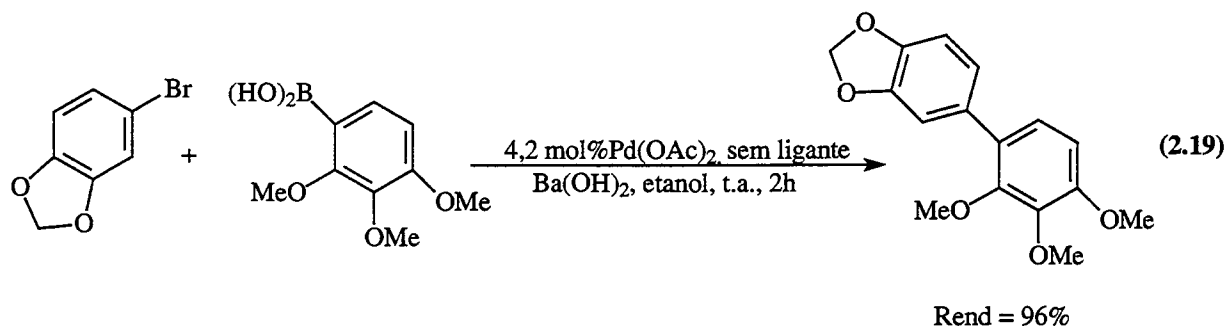


Figura 2.3: Exemplos de alguns ciclopaladatos.

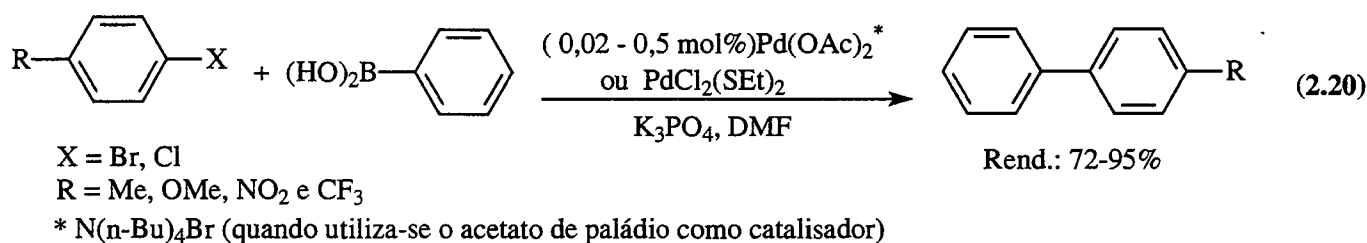
Nosso grupo²⁹ utilizou o ciclopaladato de enxofre, representado na Eq. 2.18, para a reação de acoplamento de Suzuki, mostrando-se excelente para a reação com haletos de arila funcionalizados e impedidos, formando biarilas com rendimentos superiores a 90% mesmo à temperatura ambiente e com baixa concentração de catalisador (Eq. 2.18).



Na literatura também existem alguns trabalhos cujos sistemas catalíticos não utilizam nenhum tipo de ligante associado ao paládio. Jackson e colaboradores³⁰ sintetizaram um antifúngico através do acoplamento entre brometo de arila e ácido arilborônico utilizando apenas acetato de paládio e base (Eq. 2.19).



Bumagin³¹ preparou bifenilas polifuncionalizadas a partir do acoplamento entre haletos de arila e ácidos arilborônicos (ou tetrafenilboronato de sódio), utilizando sais de paládio (acetato ou cloreto) como catalisador (não havendo necessidade da adição de ligantes), K_2CO_3 ou KOH como base, água como solvente, à temperatura ambiente, obtendo resultados superiores a 90%. Em nosso grupo³² foi utilizado o $Pd(OAc)_2$ e o $PdCl_2(SET)_2$ no acoplamento entre ácido arilborônico e cloretos (brometos) de arila com diferentes grupos funcionais (NO_2 , OMe , CN , CF_3) (Eq. 2.20). Verificou-se que para o acetato de paládio é necessária a utilização de aditivos como o brometo de tetrabutilamônio. O mesmo não ocorre para o $PdCl_2(SET)_2$, porém, em ambos os casos os rendimentos dos produtos superaram 90%.



Vários pesquisadores como Herrmann,^{33,34} Nolan,³⁵ Trudell,³⁶ Caddick³⁷ mostraram que carbenos associados ao paládio formam precursores catalíticos para o acoplamento Suzuki. Os carbenos, principalmente os N-heterocíclicos (Figura 2.4), são preparados a partir de sais imidazólicos, e agem como ligantes do metal de transição, formando complexos eficientes e estáveis no acoplamento de haletos de arila funcionalizados.

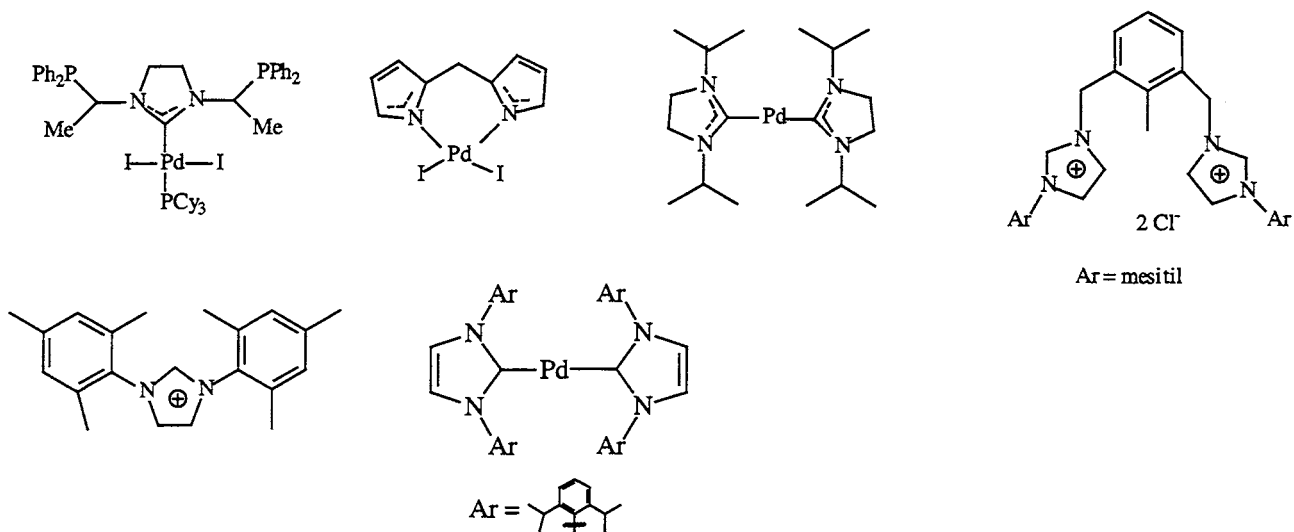
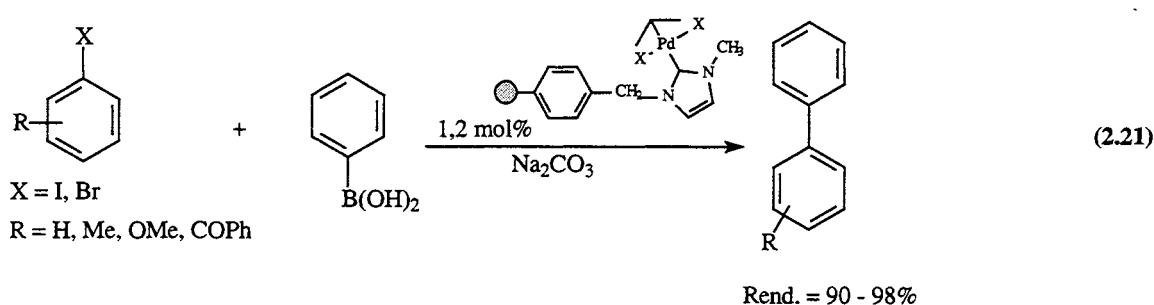


Figura 2.4: Alguns carbenos utilizados nos acoplamentos de formação de ligações C-C.

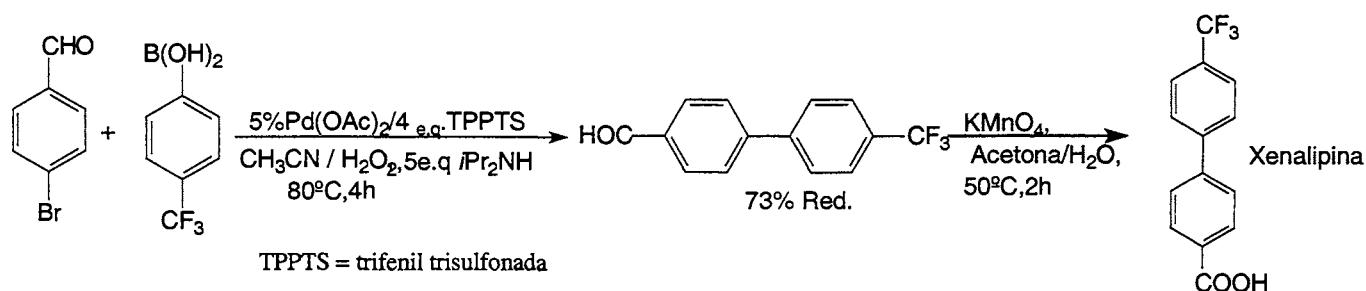
Lee³⁸ preparou um carbeno N-heterocíclico suportado em polímero (clorometil poliestireno) para usar como ligante do paládio. Este complexo Pd/Carbeno suportado em polímero mostrou alta atividade e rendimentos satisfatórios no acoplamento Suzuki com haletos de arila em meio aquoso, além de ter se mostrado eficiente para a síntese combinatorial de substratos aromáticos (Eq. 2.21).



2.4 – SISTEMAS DE RECICLAGEM DO CATALISADOR APLICADOS NAS REAÇÕES DE SUZUKI.

Uma larga variedade de precursores catalíticos promove o acoplamento de haletos de arila com compostos organoboro. Uma das maiores limitações destas reações de Suzuki em meio homogêneo é a separação dos produtos e do catalisador, bem como a reutilização do mesmo. Vários pesquisadores vêm tentando solucionar este problema utilizando sistemas heterogêneos nos quais o paládio é suportado em carbono,³⁹ resina,⁴⁰ polímero,⁴¹ nanopartículas de paládio,⁴² etc.

Genêt⁴³ utilizou o sistema Pd/TPPTS em meio aquoso para a obtenção da xenalipina, que é utilizada para diminuir o colesterol e os triglicerídeos (Esquema 2.2). No mesmo estudo, verificou a possibilidade de reutilização do catalisador, para o acoplamento entre o ácido fenilborônico e o 4-bromobenzaldeído, utilizando o sistema Pd/TPPTS, observando um decréscimo na conversão a partir do quarto reciclo, além do tempo de reação ter aumentado devido à formação de sais durante o processo (Tabela 2.2)⁴³



Esquema 2.2: Processo de obtenção da xenalipina e reciclo do catalisador.

Tabela 2.2: Reação entre 4-bromobenzaldeído e ácido fenilborônico, utilizando o sistema Pd/TPPTS

RECICLO	TEMPO (h)	REND. (%)
	1	97
1	4	98
2	5	97
3	6,2	95
4	7,5	87

Condições reacionais: 0,025mmol Pd(OAc)₂, 0,075mmol TPPTS, 0,16mL H₂O, 0,5mmol, 4-bromo benzaldeído, 0,6mmol ácido fenilborônico, 0,5mL acetonitrila, 1,25mmol diisopropilamina.

As nanopartículas de paládio estabilizadas por poli(N-vinil-2-pirrolidona)-(PVP)^{42,44} são eficientes catalisadores para reação de Suzuki em meio aquoso. Este sistema mostrou-se eficiente para o acoplamento de Suzuki utilizando solução coloidal de nanopartículas de paládio em meio aquoso, porém a atividade catalítica da solução coloidal diminuiu durante a reação devido às elevadas temperaturas. Em um outro estudo, El-Sayed⁴⁴ utilizando este mesmo sistema, tentou reciclar o complexo e observou que o rendimento no segundo reciclo foi muito menor que o rendimento da primeira reação, confirmando que a atividade catalítica deste complexo diminui drasticamente durante a reação, tornando difícil a reutilização do catalisador.

Park⁴⁵ também utilizou nanopartículas (SiO₂/TEG/Pd e TiO₂/TEG/Pd) no acoplamento entre o ácido fenilborônico e o metil-4-bromobenzoato, e constatou que o SiO₂/TEG/Pd era duas vezes mais

reativo que o TiO₂/TEG/Pd. Também mostrou que com este sistema é viável a realização de três ciclos. Nesse mesmo trabalho o autor verificou, através de um estudo comparativo, que as nanopartículas por ele utilizadas são mais reativas para acoplamentos do que as nanoesferas e clusters de paládio.

A reação de Suzuki também pode utilizar como catalisador o Pd(II) suportado em zeólita NaY⁴⁶ (Eq. 2.22), podendo ser reutilizado mais de uma vez, após simples filtração e lavagem do catalisador com diclorometano e tetracloreto de carbono (Tabela 2.3).

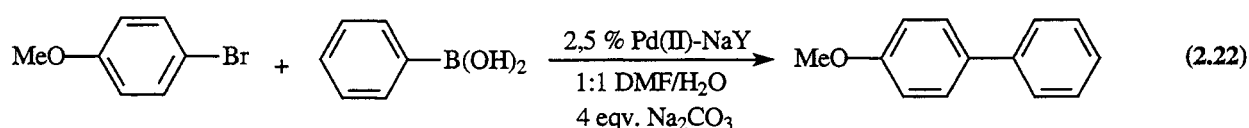


Tabela 2.3: Acoplamento Suzuki entre 4-bromoanisol e ácido fenilborônico com reciclagem do Pd(II)-NaY⁴⁶

RECICLAGEM	RENDIMENTO (%) ^a
Primeira	93
Segunda	>99
Terceira	90
Quarta	62
Quarta ^b	> 99

Condições reacionais: 1mmol 4-bromoanisol, 1,2mmol de ácido fenilborônico, 4mmol de Na₂CO₃, Pd(II)-NaY (0,025mmol Pd), 10 mL DMF/água (1:1), t.a. ^a rendimento cromatográfico, temperatura ambiente ^b temperatura de 50°C

Este sistema mostrou-se eficiente para brometos e iodetos de arila, porém o autor não realizou testes com cloretos, e como é possível observar na Tabela 2.3, a partir da terceira reciclagem o rendimento da reação, realizado à temperatura ambiente, diminui. Em um estudo mais recente, o autor^{46b} verificou que a reação ocorre na superfície externa da zeólita, e também constatou que, mesmo elevando a temperatura, o rendimento diminui drasticamente a partir da quinta reciclagem.

Buchwald⁴¹ preparou o ligante dialquilfosfinobifenila suportado pela resina Merrifield (Figura 2.5) e o testou coordenado ao paládio na reação de Suzuki, observando um número de ciclos limitado, uma diminuição no rendimento e na conversão a partir do terceiro ciclo, além do considerável aumento do tempo de reação (de 24 para 87 horas) Eq. 2.23, Tabela 2.4.

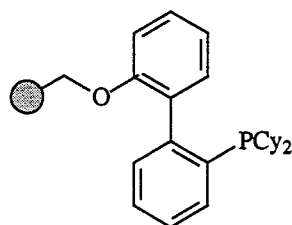


Figura 2.5: Dialquilfosfinobifenila suportado em resina.

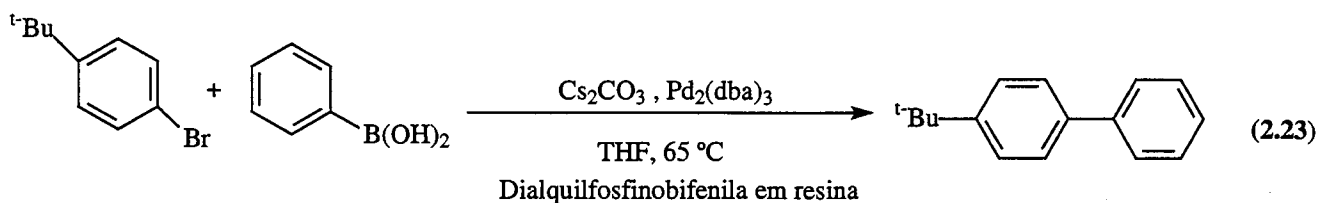


Tabela 2.4: Reciclo da reação de Suzuki representada no esquema 2.17.

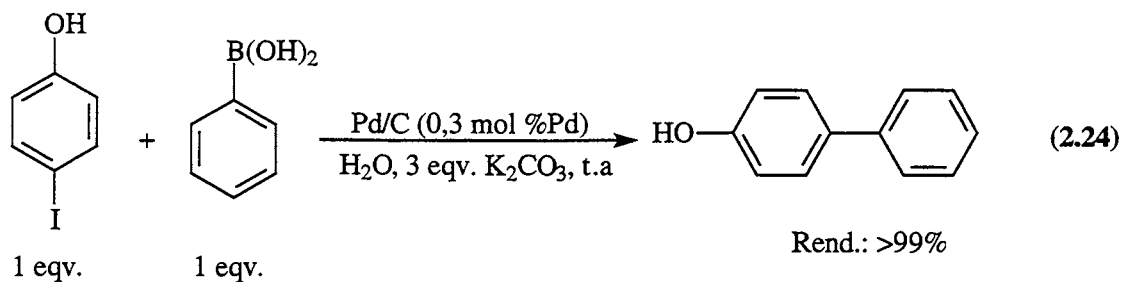
TESTE	Pd (mol %)	TEMPO (h)	Conv. (%)	Rend. (%)
1	2,0	20	100	98
2	0	24	100	92
3	0	24	96	86
4	0	87	96	83

Condições reacionais: 1,0eqv. de brometo de arila, 1,2eqv. de ácido fenilborônico, 2,0eqv. Cs_2CO_3 , $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, indicado na tabela, 2,6mol% ligante, THF, 65°C.

Deloxan⁴⁰ é uma resina comercial também muito usada e foi aplicada a reações de Suzuki; entretanto, as tentativas de recuperação mostraram que, após dois ou três ciclos a resina se decompõe.

Alguns autores vêm utilizando o paládio suportado em outros polímeros como o PEO e PEG nos acoplamentos, levando a novas ligações C-C, muitas vezes com reutilização do catalisador. Outro complexo utilizado é o paládio-triarilfosfina ligado à resina poli(etilenoglicol)-poliestireno-OS, que exibe alta atividade catalítica em reações de substituição alílica e de alil acetatos com vários grupos nucleofílicos e condições brandas de reações.⁴⁷

Outro sistema utilizado pelos pesquisadores a fim de diminuir os problemas apresentados na reação Suzuki, discutidas anteriormente, é o Pd/C. Hirao⁴⁸ utilizou Pd/C na reação de acoplamento Suzuki entre halofenóis e ácido arilborônico em meio aquoso, com pequena quantidade de catalisador 10% Pd/C (0,3 mol% Pd), K_2CO_3 (Eq. 2.24), obtendo excelente rendimento; o catalisador foi recuperado e reutilizado.



Segundo o autor, após 12h de reação, esta foi finalizada com solução aquosa de HCl, ocorrendo a precipitação da bifenila, que foi separada do Pd/C através de uma extração com solvente orgânico. O precursor catalítico pôde ser reutilizado várias vezes, porém a atividade catalítica foi diminuindo gradualmente (Tabela 2.5).

Tabela 2.5: Reação entre 4-iodofenol e ácido fenilborônico com reciclo do Pd/C.

RECICLO	RENDIMENTO (%)
	>99
Primeiro	95
Segundo	94
Terceiro	90
Quarto	89
Quinto	89

Condições reacionais: 1,0mmol halofenol, 1,0mmol ácido arilborônico, 10% Pd/C (0,3 mol%Pd), 3mmol K₂CO₃, 10mL água, 12h, temperatura ambiente.

O autor também testou o sistema Pd/C para 4-bromofenol e observou que para a reação realizada à temperatura ambiente o rendimento foi de apenas 35%. Porém, ao elevar a temperatura para 50 °C, o rendimento passou para 76%. No entanto, não foram realizados testes de reutilização do catalisador para este substrato, bem como não foram testados outros reagentes como haletos de arila e benzila.

Os acoplamentos Suzuki podem utilizar líquidos iônicos ou sais fundidos^{49,50} como solventes para reações realizadas à temperatura ambiente sem formação de homoacoplamento. Os subprodutos formados são eliminados e o catalisador reutilizado (Eq. 2.25, Tabela 2.6). No entanto, este sistema necessita do uso de solventes com elevado custo, e o líquido iônico necessita de tratamento prévio, sob atmosfera inerte, para ser reutilizado.^{49,50}

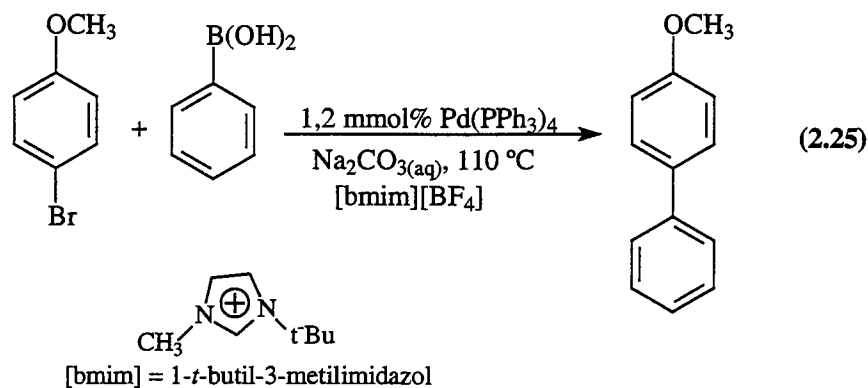


Tabela 2.6. Reciclo da reação de Suzuki, utilizando líquidos iônicos

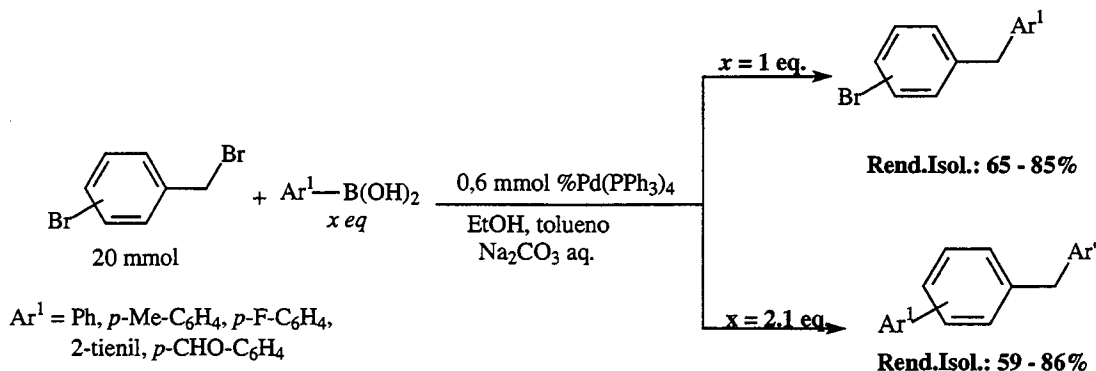
REAÇÃO	RENDIMENTO
	81
1° reciclo	89
2° reciclo	77
3° reciclo	82

Condições Reacionais: 2,5mmol de haleto de arila, 1,2mmol PPh₃, 2,75mmol de ácido arilborônico, 5,28mmol de base, 110°C.

2.5 - REAÇÕES DE SUZUKI: SÍNTESE DE DIARILMETANOS

Se, por um lado, o acoplamento de Suzuki tem sido extremamente estudado para a preparação de biarilas, pouca atenção tem sido dada à reação entre haletos de benzila e ácidos arilborônicos, gerando diarilmetanos. Estes compostos são importantes intermediários em síntese orgânica. Além disso, alguns derivados de diarilmetanos possuem propriedades biológicas e medicinais interessantes.^{51,52}

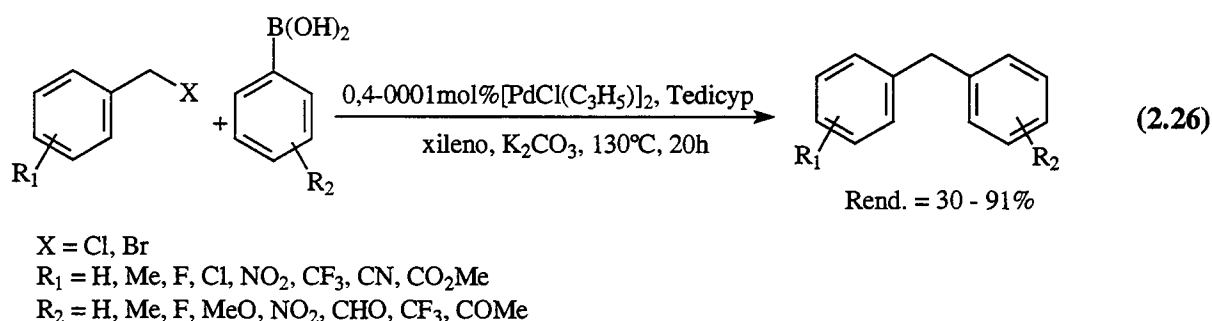
Duchêne⁵¹ e colaboradores obtiveram diarilmetanos não simétricos usando brometos de benzilas substituídas em posições *orto* e *para*, na presença de Pd(PPh₃)₄ (Esquema 2.3).



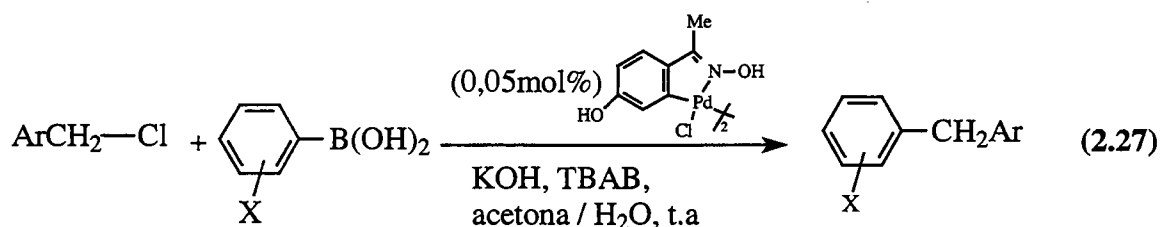
Esquema 2.3: Acoplamento Suzuki com brometos de arila e benzila com quantidades diferentes de ácido arilborônico.

O autor verificou que, utilizando um equivalente de ácido arilborônico, ocorre apenas substituição no bromo ligado ao carbono benzílico. Todavia, usando uma quantidade maior de ácido arilborônico (2,1eqv.) ocorre substituição nos dois carbonos, obtendo-se rendimentos razoáveis (entre 59 e 86%).⁵¹ Nesse trabalho o autor não mencionou se essas reações também funcionam com cloretos de benzila, nem com brometos substituídos em posição *meta*.

Santelli⁵³ utilizou eficientemente o sistema catalítico $[PdCl(C_3H_5)]_2/Tedicyc$ no acoplamento de cloretos e brometos de benzila com ácidos arilborônicos funcionalizados (grupos como fluoreto, metóxi, metila, éster, nitro, acetil e ciano). Esse sistema catalítico permite usar quantidades de catalisador menores que 0,0001%, levando à formação de diarilmetanos com excelentes rendimentos e elevados números de rotação (Eq. 2.26). No entanto, além do ligante utilizado não estar disponível comercialmente, a utilização deste sistema requer elevadas temperaturas.⁵³



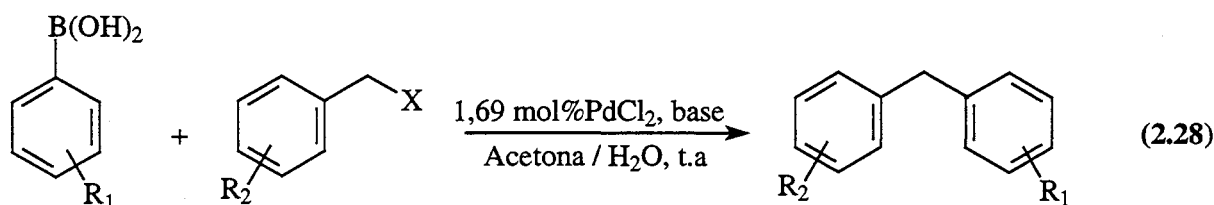
Nájera^{52a} utilizou como precursor catalítico um complexo paladacilo derivado da oxima, livre de fosfina, para a reação entre cloretos de benzila e ácidos arilborônicos em acetona e água à temperatura ambiente, e observou que a adição de aditivo (TBAB) aumenta o rendimento e o número de rotação (Eq. 2.27).



Alguns autores como Suzuki⁵⁴ e Sharp⁵⁵ utilizaram o $Pd(PPh_3)_4$ como precursor catalítico para a reação de alquêniboranos com brometos alílicos e benzílicos. Georghiou⁵⁶ também utilizou o tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) para o acoplamento entre o ácido fenil ou naftilborônico com brometos de benzila, com rendimentos inferiores a 80%.

Chen e Deng⁵⁷ mostraram a viabilidade do acoplamento Suzuki entre o éster ciclopropilboronato (ou ácido ciclopropilborônico) e o brometo de benzila usando uma mistura Ag₂O / KOH como base e o PdCl₂(dppf) como precursor catalítico, obtendo rendimentos inferiores a 80%.

Recentemente foi publicado por Bandgar⁵⁸ um sistema catalítico que utiliza PdCl₂, acetona/H₂O (3:1) à temperatura ambiente para o acoplamento de haletos de benzila com ácidos arilborônicos sem necessidade de utilizar ligantes (Eq. 2.28). Este sistema se mostrou eficiente apenas para brometos e iodetos de benzila, sendo totalmente ineficaz para a reação com cloretos de benzila



X = Br, I

R₁ = H, OMe, OCH₂Ph,

R₂ = H, NO₂, F, Cl, Br, I

Com esta pequena revisão bibliográfica foi possível tomar conhecimento dos principais problemas apresentados pelo acoplamento Suzuki, bem como conhecer alguns dos sistemas existentes para solucionar estas dificuldades. No capítulo 3 será mostrado o procedimento experimental utilizado neste trabalho de Dissertação, no capítulo 4 serão apresentados os resultados e a discussão e no último capítulo serão apresentadas às conclusões.

3 - PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Todos os procedimentos foram executados utilizando linha de vácuo-argônio e técnica de tubo Schlenk visando a exclusão de oxigênio e umidade durante o processo. Os reagentes foram mantidos sob atmosfera de argônio até o uso e os solventes foram secos com agentes dessecantes adequados, destilados e mantidos sob argônio até o uso. Quaisquer exceções serão mencionadas ao longo do texto.

3.1 – MATERIAIS E REAGENTES

Neste tópico estão descritos todos os reagentes e solventes comerciais utilizados durante a execução deste trabalho, bem como a origem, o grau de pureza e o método de purificação, quando utilizado (Tabela 3.1).

Tabela 3.1: Reagentes utilizados neste trabalho de mestrado:

Reagentes	Origem	Grau de Pureza
Acetato de sódio	Merck	99%
Acetato de paládio (II)	Aldrich	99%
1-bromonaftaleno	Acros	96%
2-bromonaftaleno	Acros	99%
4-bromobenzotrifluoreto	Acros	99%
4-bromoanisol	Acros	98%
Brometo de benzila	Acros	98%
4-Bromotolueno	Acros	99%
α -bromo- <i>p</i> -tolunitrila	Acros	98%
Cloro- α -xileno- <i>o</i>	Acros	99%
Cloro- α -xileno- <i>m</i>	Acros	96%
Cloro- α -xileno- <i>p</i>	Acros	99%
4-cloro-benzilbrometo	Acros	98%
Carbonato de Césio	Strem Chemical	99%
Carbonato de potássio	Nuclear	PA
Cloreto de benzila	Acros	99%
Fosfato de potássio***	Strem Chemical	97%
Fluoreto de Césio	Fluka	99%

4-Iodotolueno	Acros	98%
4- iodoanisol	Acros	98%
Metanol*	Nuclear	99%
n-heptano	Merck e Nuclear	99%
Polióxido de etileno	Sigma	Massa molecular = 3350g/mol
Tolueno**	Merck	99%
Trifenilfosfina	Riedel-de Haën	98%
Tricicloexilfosfina	Merck	97%
Tetrahidrofurano	Merck	99%
Undecano	Acros	99%

* Desaerado sob argônio, ** Secagem sobre sódio e destilação *** Secagem em forno a 180 °C sob vácuo.

3.2 – MÉTODOS DE ANÁLISE E CARACTERIZAÇÃO

3.2.1 – Cromatografia Gasosa:

As análises cromatográficas foram efetuadas usando um cromatógrafo a gás, Shimadzu GC-14, com detector de ionização de chama, equipado com uma coluna DB-1 (30m x 0,25mm x 0,25µm), tendo como gás de arraste o H₂ nas seguintes condições de análise: 100°C (1min), seguido de aquecimento 15°C/min até 250°C (9min), com pressão de H₂ de 10psi. Os produtos foram quantificados usando o método do padrão interno.

➤ Método do Padrão Interno: este método utiliza a equação:

$$n_p = K_p \times (m_{\text{padrão}} / M_p) \times (A_p / A_{\text{padrão}})$$

n_p = número de mols do produto

K_p = fator de resposta do produto

$m_{\text{padrão}}$ = massa de padrão interno (undecano)

M_p = massa molar do produto

A_p = área do produto

$A_{\text{padrão}}$ = área do padrão interno

O fator de resposta (K) pode ser calculado teoricamente⁵⁹ através da fórmula $K = (\text{n}^\circ \text{ de carbonos efetivos do padrão} / M_{\text{padrão}}) / (\text{n}^\circ \text{ de carbonos efetivos do produto} / M_p)$; ou determinado experimentalmente.

➤ Determinação Experimental do Fator de Resposta: deve-se preparar no mínimo três amostras com concentrações diferentes e adicionar uma quantidade conhecida de padrão interno (ex. undecano), através de análise cromatográfica determinar as respectivas áreas e então plotar um gráfico $(m_{\text{produto}} / m_{\text{padrão}}) \times (A_{\text{produto}} / A_{\text{padrão}})$ a fim de determinar o coeficiente angular, que é o fator de resposta experimental.

Após se determinar o fator de resposta (K) e o número de mols (n) correspondente aos picos de interesse do cromatograma, determina-se :

a) **Conversão:** quantidade em mols de substrato que foi consumido, em relação à quantidade inicial (em mols) de substrato.

$$\text{Coversão} = \frac{n_s \text{ inicial} - n_s \text{ final}}{n_s \text{ inicial}} \times 100 \quad n_s = \text{número de mols}$$

b) **Rendimento:** quantidade de produto (em mols) obtido em relação à quantidade de substrato inicial (em mols).

$$\text{Rendimento} = \frac{n_{\text{produto}}}{n_{\text{substrato inicial}}} \times 100$$

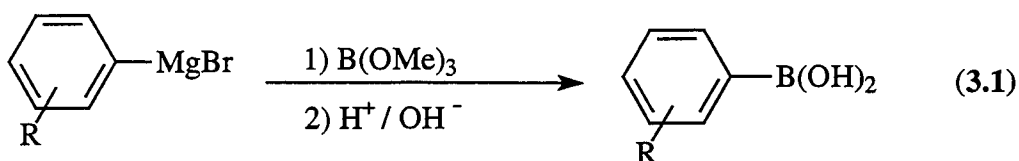
3.2.2 – Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear:

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C foi realizada em um equipamento Varian XL 200 MHz. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm), tendo como referência o trimetilsilano (^1H e ^{13}C , $\delta = 0$).

3.2.3 – Espectrometria de Massas:

As análises cromatográficas acopladas à espectrometria de massas foram obtidas usando um cromatógrafo Shimadzu GC-17A equipado com uma coluna DB-5 (30m x 0,25mm x 0,25 μm), utilizando como gás de arraste o He (1,5mL/min) acoplado ao espectômetro de massas Shimadzu GCMS-QP5050 operando no modo impacto eletrônico (70eV). Temperatura do injetor = 250°C, temperatura da interface = 250°C e programação de temperatura: 100°C (1min), seguido de aquecimento 15 °C/min até 250°C (9min).

3.3 – SÍNTESE DOS ÁCIDOS ARILBORÔNICOS



PROCEDIMENTO GERAL⁶⁰: Em um Schlenk foi adicionado 100mmol de brometo de arila desejado, 110mmol de magnésio, um pequeno cristal de iodo e 100mL de THF seco. Mantendo o sistema sob argônio deixou-se reagir até que não houvesse mais consumo de magnésio. Esta solução de reagente de Grignard foi adicionada gota a gota a 150mmol de trimetilborato dissolvido em 100mL de THF seco, previamente resfriado a -70°C , sob atmosfera de argônio. Após a adição, deixou-se a mistura atingir lentamente à temperatura ambiente, permanecendo sob agitação por 12 horas. Após esse tempo, adicionou-se uma solução de ácido sulfúrico a 10% até a mistura atingir pH entre 1 e 3, e então foi realizado um tratamento desta solução a fim de purificar o ácido arilborônico.

Tratamento da solução: O THF foi retirado no rotavapor, e a seguir foi adicionada uma solução de KOH 10% até que o pH ficasse entre 12 e 13 e precipitasse Mg(OH)_2 . O metanol foi retirado sob vácuo e a seguir a mistura foi filtrada. Em seguida, o pH foi modificado com solução de H_2SO_4 10% até ficar entre 2 e 3. Foi adicionado 200mL de água destilada e o sistema foi aquecido até reduzir o volume pela metade. O ácido arilborônico cristalizou, sendo separado do líquido residual através de filtração em funil de Büchner e novamente dissolvido em água quente e recristalizado à temperatura ambiente. Para verificar a pureza foi determinado o ponto de fusão para cada ácido arilborônico obtido. O rendimento obtido situou-se entre 40 e 70%.

3.3.1 – Caracterizações dos Ácidos Arilborônicos

	Ponto de fusão da literatura ⁶¹ ($^\circ\text{C}$)	Ponto de fusão experimental ($^\circ\text{C}$)
\Rightarrow Ácido <i>p</i> -trifluormetilfenilborônico:	245 – 250	244 - 246
\Rightarrow Ácido <i>p</i> -clorofenilborônico:	284 – 289	286 - 288
\Rightarrow Ácido <i>o</i> -metilfenilborônico:	162 – 164	164 - 166

⇒Ácido <i>m</i> -trifluormetilfenilborônico:	163 - 166	162 - 164
⇒Ácido <i>p</i> -metóxifenilborônico:	204 - 206	202 - 204
⇒Ácido fenilborônico:	217 - 220	215 - 216

3.4 – SÍNTESE DOS PRECURSORES CATALÍTICOS

Em nosso laboratório foram sintetizados, por Danilo Zim e Vanusa Lando, os precursores ciclopaladato de enxofre⁶² - $\{o-[t-BuSCH(Me)C_6H_4]PdCl\}_2$ e o complexo bis(trifenilfosfina)cloreto de níquel (II)⁶³ - $NiCl_2(PCy_3)_2$.

3.5 – DETERMINAÇÃO DO COEFICIENTE DE PARTIÇÃO

Quando foi utilizado o sistema ternário de solventes, um dos objetivos foi reutilizar o catalisador por várias vezes. Após o término da reação o produto foi separado do catalisador utilizando um solvente apolar (n-heptano). O produto, também apolar, deve ser facilmente extraído da fase polar, ficando nesta última fase apenas o catalisador, que pode ser reutilizado. Para separar o produto do catalisador foi realizada uma extração, inicialmente foi determinado o número de extrações necessário que deveria ser realizada para que o máximo de produto fosse extraído da fase polar.

Procedimento Geral: Em uma proveta de 10 mL foram adicionados 6 mL de metanol e 1,5g de PEO (*solução 1*). O sistema foi homogeneizado através de agitação mecânica e o volume final obtido foi de 7,3 mL. Esta *solução 1* foi transferida para uma pera de 50 mL à qual foram adicionados 5 mL de n-heptano. Após agitação, foi retirado o n-heptano, e foi observado que o volume da fase polar passou de 7,3 mL para 8,5 mL. Conhecendo o volume exato da fase polar, foram adicionados 60 mg de bifenila (produto), extraído-se com 5 mL de n-heptano. Sabendo o volume das fases polar e apolar, e a massa de bifenila em ambas as fases (determinada por cromatografia, utilizando o método o padrão interno), foi possível determinar o coeficiente de partição através da seguinte expressão matemática:

$$K = \frac{m_{f,ap} / V_{f,ap}}{m_{f,p} / V_{f,p}}$$

K = coeficiente de partição

$m_{f,p}$ = massa de bifenila na fase polar

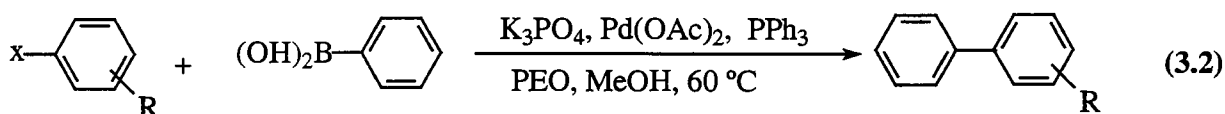
$m_{f,ap}$ = massa de bifenila na fase apolar

$V_{f,p}$ = volume de bifenila na fase polar

$V_{f,ap}$ = volume de bifenila na fase apolar

Após determinar o coeficiente de partição (K), ou seja, o quanto de bifênila (produto) pôde ser extraído na primeira extração, foi possível determinar o número total de extrações a ser realizado para que o máximo de produto pudesse ser retirado da fase polar sem que houvesse perda de precursor catalítico. Para a 4-metoxibifenila, o número de extrações para se obter o máximo de produto possível foi de sete vezes. Para todas os substratos também foi utilizada a cromatografia gasosa para determinar a quantidade de produto que estava sendo extraído.

3.6 – REAÇÃO DE ACOPLAMENTO SUZUKI VISANDO A RECICLAGEM DO CATALISADOR



PROCEDIMENTO GERAL: Em um tubo de Schlenk foram adicionados 0,005mmol (1,12mg) de acetato de paládio, 0,015mmol (3,93mg) de trifenilfosfina, 0,375mmol de ácido fenilborônico, 0,5mmol de fosfato de potássio seco, 0,25mmol de haleto orgânico, 1g de poli(óxido de etileno) seco sob argônio. Por último foram adicionados 4mL de metanol desaerado. A reação foi mantida a 60°C por 24 h (para brometos de arila) ou 3 h (para iodetos de arila)

EXTRAÇÃO: Após o tempo final da reação, esta foi extraída, à temperatura ambiente e sob atmosfera inerte. Foram adicionados 4mL de n-heptano (desaerado) e o sistema foi mantido sob agitação por 5 minutos. Após esse tempo, o sistema ficou em repouso para separar as fases e, finalmente, foi retirada (com pipeta pasteur) a fase apolar (fase que contém a bifênila). O número de extrações variou de 5 a 8 vezes, dependendo do produto.

A fase apolar foi lavada com uma solução de 10% de hidróxido de sódio para retirar o excesso de ácido fenilborônico, seca com sulfato de magnésio anidro e o solvente, evaporado. Após o tratamento da fase apolar, o produto foi caracterizado por espectroscopia de massas, ponto de fusão e RMN de ^1H e ^{13}C .

RECICLO: após a extração foi realizada a reciclagem da fase polar (fase que contém o catalisador). Ao Schlenk foram adicionados, sob argônio, uma nova carga de ácido arilborônico, a base previamente seca e o haleto orgânico, e novamente a reação foi mantida a 60°C durante 24h ou 3h, dependendo do haleto utilizado. Este procedimento de extração e reciclo foi repetido por mais de 10 vezes.

3.6.1 – Caracterizações das Bifenilas Sintetizadas

⇒**4-Metilbifenila**: Pf = 40-42°C (lit.²⁶ 42 – 45°C)

* RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 2,40 (s, 3H); 7,23 – 7,59 (m, 9H);

* RMN de ¹³C (50,31MHz, CDCl₃): 140,8; 138,5; 137,3; 129,7; 128,9; 127,2; 127,0; 21,4;

* GC-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 168 (100, M⁺); 167 (78); 82 (53); 165 (29); 152 (23); 153 (19); 169 (14); 84 (13);

⇒**1-Fenilnaftila** (óleo): RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,7 – 7,8 (t, 3H); 7,3 – 7,4 (m, 9H);

* RMN de ¹³C (50,31MHz, CDCl₃): 140,7; 140,2; 133,7; 131,6; 130,0; 128,7; 127,6; 127,4; 126,8; 125,9;

* GC-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 203 (100); 204 (92, M⁺); 202 (59); 101 (56); 88 (17); 100 (16); 89 (15); 205 (13);

⇒**2-Fenilnaftila**: Pf = 98,1 – 99,7; (lit.²⁹ 97-99°C)

* RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,4 – 7,8 (m, 12H);

* RMN de ¹³C (50,31 MHz, CDCl₃): δ 141,3; 138,7; 133,8; 132,8; 129,0; 128,6; 128,4; 127,8; 127,6; 127,5; 126,5; 126,1; 125,8;

* GC-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 204 (100, M⁺); 202 (37); 101 (36); 203 (30); 102 (20); 89 (15); 205 (15); 88 (13);

⇒**4-(Trifluorometil) bifenila**: Pf = 67.8 – 68.6 °C; (lit.²⁹ 67-67.5°C)

* RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,6 – 7,5 (m, 4H); 7,54 – 7,35 (m, 5H);

* RMN de ¹³C (50,31 MHz, CDCl₃): δ 145,0; 140,0; 129,2; 128,4; 127,6; 127,5; 126,0;

* GC-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 69 (100); 51 (47); 50 (40); 152 (15); 63 (12); 75 (10); 222 (10, M⁺); 52 (10);

⇒**4-Metoxibifenila**: Pf = 83.5 – 84.9 °C; (lit.⁶⁴ 83-84°C)

* RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,5 – 7,2 (m, 7H); 6,9 – 6,8(d,2H); 3,77 – 3,76 (s, 3H);

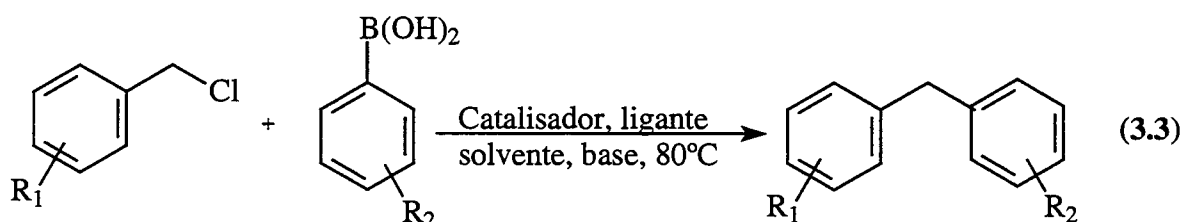
* RMN de ¹³C (50,31 MHz, CDCl₃): δ 159,5; 140,7; 133,7; 128,6; 128,1; 127,2; 126,6; 126,6; 114,2; 55,3;

* GC-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 184 (100, M⁺); 169 (76); 141 (72); 115 (60); 63 (27); 76 (22); 185 (22); 139 (19).

3.7 - REAÇÕES DE SUZUKI UTILIZANDO SISTEMA TERNÁRIO DE SOLVENTE COM DIFERENTES ÁCIDOS ARILBORÔNICOS

O procedimento experimental utilizado nas reações, em que foi modificado a cada reciclo o ácido arilborônico, foi idêntico ao descrito no item 3.6.

3.8- SÍNTESE DE DIARILMETANOS



PROCEDIMENTO GERAL: As sínteses de diarilmetanos foram realizadas em condições otimizadas via reações de Suzuki. Em um tubo de Schlenk foram adicionados, sob atmosfera de argônio, 0,01mmol (2,14mg) de acetato de paládio, 0,02mmol (5,24mg) de PPh₃, 1,5mmol de ácido arilborônico, 2mmol (424mg) de base seca, 1mmol de haleto de benzila e por último 3mL de tolueno seco; a reação foi mantida a 80°C por 19 horas.

Os produtos de reação foram isolados com o seguinte procedimento: o conteúdo do tubo Schlenk foi transferido para uma pera de 50mL, extraído com 20mL de éter etílico, lavado com 5mL de solução aquosa de NaOH 1M, e duas vezes com 5mL de solução saturada de NaCl. A fase etérea foi seca com MgSO₄ anidro, e após a filtração o éter foi evaporado sob vácuo. As caracterizações dos produtos obtidos foram feitas utilizando RMN de ¹H e de ¹³C, CG-MS.

3.8.1 – Caracterizações dos Diarilmetanos Sintetizados

⇒ 4-(Trifluormetil)difenilmetano: RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,1 – 7,3 (m,9H); 4,1 (s, 2H);

* RMN de ¹³C (50,31 MHz, CDCl₃): δ 145,1; 139,9; 129,9; 128,9; 128,6; 127,6; 126,4; 125,3; 122,4; 119,0; 41,6;

* GC-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 69 (100); 167 (64); 51 (43); 165 (42); 50 (21); 236 (M⁺,20); 91 (19); 166 (17); 152 (16); 63 (15);

⇒ **O – Metil-difenilmetano**: RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,2 – 6,9 (m, 9H); 3,9(s, 2H); 2,1 (s, 3H);

* RMN de ¹³C (50,31 MHz, CDCl₃): δ 140,3; 138,8; 136,5; 130,2; 129,8; 128,6; 128,3; 126,4; 125,9; 125,8; 39,3; 19,6;

* GC-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 51 (100); 167 (82); 65 (72); 63 (59); 91 (59); 50 (52); 165 (46); 77 (45); 182 (34, M⁺); 89 (33);.

⇒ **m – Metil-difenilmetano**: ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.3 – 6.9 (m, 9H), 3.9 (s, 2H), 2.3 (s, 3H);

* ¹³C (50.31 MHz, CDCl₃): δ 141.1, 140.9, 137.9, 129.6, 128.8, 128.3, 128.2, 127.2, 127.1, 126.7, 125.9, 41.8, 21.3;

* GC-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 168 (100), 182 (62, M⁺), 165 (41), 89 (29), 166 (25), 82 (21), 90 (16), 181 (16), 91 (15).

⇒ **p – Metil-difenilmetano**: ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ 7.2 – 7.0 (m, 9H), 3.8 (s, 2H), 2.2 (s, 3H);

* ¹³C (50.31 MHz, CDCl₃): δ 141.3, 138.0, 135.4, 132.1, 129.1, 128.8, 128.7, 128.4, 125.9, 41.5, 20.9;

* GC-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 167 (100); 182 (80, M⁺); 165 (69); 51 (46); 166 (42); 89 (42); 91 (40); 77 (39);

⇒ **Difenilmetano**: RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 7,5 – 7,0 (m, 10H); 3,9(s, 2H);

* RMN de ¹³C (50,31 MHz, CDCl₃): δ 141,1; 128,9; 128,4; 126,0; 41,9;

⇒ **p-Ciano-difenilmetano**: RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃): δ 4,0 (s,2H); 7,1-7,5 (m, 9H);.

* RMN de ¹³C (50,31 MHz, CDCl₃): δ 142,7; 139,5; 133,5; 132,5; 130,1; 129,5; 128,6-129,1 (2C); 126,9; 119,1; 112,5; 41,5;

* GC-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 193 (M⁺, 100); 192 (48); 82 (37); 165 (31); 91(21); 189 (18); 194 (16); 51 (15); 95 (14); 65 (13); 166 (12);

⇒ ***p*-cloro-difenilmetano**: RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 3,9 (s, 2H); 7,0 – 7,3 (m, 9H);

* RMN de ^{13}C (50,31 MHz, CDCl_3): δ 140,7; 139,7; 132,4; 132,1; 130,4; 128,8; 128,7; 128,5; 126,4; 95,0; 41,4;

* GC-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 167 (100); 82 (79); 165 (46); 202 (40); 166 (23); 152 (21); 168 (14); 204 (M^+ , 13); 89 (12); 63 (9).

⇒ ***p*-metóxi-difenilmetano**: NMR de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 7,3-7,0 (m, 5H); 6,8-6,7 (d, 4H); 3,8 (s, 2H); 3,7 (s, 3H);

* RMN de ^{13}C (50,31 MHz, CDCl_3): δ 157,8; 141,5; 133,2; 128,7; 128,3; 128,2; 127,6; 114,1; 55,3; 41,0;

* GC-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 198,2 (M^+ , 100); 167,2 (48); 121,1 (45); 197,1 (44); 165,1 (34); 51,1 (28); 77,1 (25); 91,1 (24); 153,2 (23); 152,2 (22);

⇒ ***m*-(trifluormetil)difenilmetano**: RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 4,0 (s, 2H); 7,1 – 7,4 (m, 9H);

* RMN de ^{13}C (50,31 MHz, CDCl_3): δ 141,9; 139,9; 132,1; 128,6; 126,4; 125,7; 123,0; 121,9; 119,0; 41,6..

3.9 – REAÇÕES COMPETITIVAS ENTRE HALETOS DE BENZILA (ARILA) E ÁCIDOS ARILBORÔNICOS.

PROCEDIMENTO GERAL: As reações competitivas envolvendo o acoplamento Suzuki foram realizadas em tubos de Schlenk, utilizando um excesso de 10 vezes de cada haleto de benzila (arila) em relação ao ácido arilborônico. No tubo de Schlenk foram adicionados, sob atmosfera de argônio, 0,0005mmol de acetato de paládio, 0,0015mmol de PPh_3 , 0,05mmol de ácido arilborônico, 1mmol de base seca, 0,5mmol de cada haleto de benzila (arila) e por último 3mL de tolueno seco, a reação foi mantida a 80°C por 1 hora, sendo analisada e quantificada por cromatografia.

É importante ressaltar que em um dos testes foi utilizado o ácido arilborônico em excesso em relação ao haleto de benzila (reagente limitante). Neste teste foi utilizado 0,0005mmol de acetato de paládio, 0,0015mmol de PPh_3 , 0,5mmol de cada ácido arilborônico, 1mmol de base seca, 0,05mmol de haleto de benzila e, por último, 3mL de tolueno seco; a reação foi mantida a 80 °C por 1 hora.

4 - RESULTADOS E DISCUSÃO

Neste capítulo serão apresentados e discutidos os resultados divididos em duas partes: 1) Desenvolvimento de metodologia para a reação de acoplamento Suzuki em meio homogêneo que possibilite a separação dos produtos e a reutilização do catalisador. 2) Desenvolvimento de um sistema catalítico para o acoplamento entre halogeneto de benzila e ácido arilborônico.

4.1 - REAÇÕES DE SUZUKI, EM MEIO HOMOGENEO, COM RECICLAGEM DO CATALISADOR

Conforme foi apresentado na revisão bibliográfica, várias abordagens já foram usadas para a reação de Suzuki e em sua maioria usando sistemas heterogêneos, a fim de separar e reciclar o catalisador. No entanto, estes métodos apresentam alguns problemas ou inconvenientes. Por exemplo, a trifenilfosfina trissulfonada para se utilizada necessita ser preparada por sulfonação, além disso, apresenta queda na conversão a partir do quarto reciclo devido à grande lixiviação do catalisador.⁴³ Outro sistema bastante utilizado é o das nanopartículas de paládio estabilizadas por PVP, que tem como desvantagem a diminuição da atividade catalítica durante a reação, devido à necessidade de elevadas temperaturas.^{42,44} Em meios reacionais onde o paládio é suportado em outros polímeros,⁴¹ resinas⁴⁷ e carbono,³⁹ também se observam limitações quanto ao número de reciclagens, além da dificuldade de preparação desses precursores.

Entre os sistemas homogêneos, destacam-se os líquidos iônicos,⁴⁹ usados como solventes na reação de acoplamento C-C e que, de acordo com os pesquisadores, apresentam a vantagem de ser utilizados à temperatura ambiente, sem formação de homoacoplamento e fácil eliminação dos subprodutos. Entretanto, além da necessidade de se utilizar solventes mais caros que os tradicionais, após extração do produto com éter etílico, a fase do líquido iônico deve ser lavada sob atmosfera inerte com água para eliminar os sais e depois seca sob vácuo.^{50c}

Tendo como ideal a utilização de um sistema simples em que a reação ocorra em meio homogêneo, com possibilidade de reutilização do catalisador por várias vezes, sem perda da atividade catalítica, foi utilizado, em nosso trabalho, um sistema catalítico semelhante ao desenvolvido por Loh para reações de hidrogenação⁶⁵ e epoxidação.⁶⁶ Nestes casos, uma mistura PEO/MeOH foi usada como solvente durante a reação, e o n-heptano foi adicionado no final da reação para formar um meio bifásico e, assim, viabilizar a separação da fase apolar (onde deve estar o produto) da fase polar contendo o catalisador, que foi reutilizada.

4.1.1 - Estudo de Otimização do Sistema Catalítico para a Reação de Acoplamento Suzuki Utilizando Sistema Ternário de Solvente

Baseados em trabalhos anteriormente desenvolvidos por nosso grupo de pesquisa, foi adotado como reação padrão o acoplamento entre 4-bromotolueno e o ácido fenilborônico.²⁹ Com o objetivo de encontrar o melhor sistema para a reação de acoplamento de Suzuki, foram realizados alguns testes preliminares variando a base e o catalisador. Dois precursores catalíticos foram testados nas reações de acoplamento Suzuki, o Pd(OAc)₂ e o ciclopaladato de enxofre - {o-[t-BuSCH(Me)C₆H₄]PdCl}₂ (Eq. 4.1). O solvente não foi modificado, pois havia a necessidade de se ter uma mistura bifásica para a extração dos produtos. A Tabela 4.1 mostra os primeiros resultados obtidos no estudo de otimização deste sistema de catálise homogênea com mistura MEOH / PEO. A Tabela apresenta uma coluna de conversão, uma coluna de rendimento (Ar-Ph), que está relacionada com a quantidade de produto formado a partir do acoplamento entre o 4-bromotolueno e o ácido fenilborônico, e a última coluna de rendimento Ph-Ph referem-se ao rendimento em relação ao homoacoplamento do ácido fenilborônico que estava em excesso.

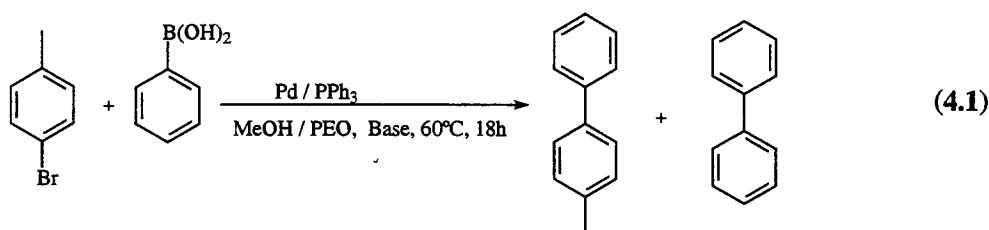


Tabela 4.1: Reações de acoplamento Suzuki entre 4-bromotolueno e ácido arilborônico em presença de MeOH / PEO como solvente

Teste	Base	Catalisador	Conv.(%)	Ar-Ph Rend.(%)	Ph-Ph Rend.(%)
1 ^a	K ₃ PO ₄	-	-	-	-
2	K ₃ PO ₄	Pd(OAc) ₂	31	31	5
3 ^a	K ₃ PO ₄	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	70	70	5
4 ^a	K ₂ CO ₃	Pd(OAc) ₂ /PPh ₃	100	100	5
5	K ₃ PO ₄	Ciclopaladato S ^b	88	88	-
6	K ₂ CO ₃	Ciclopaladato S ^b	78	78	-
7	CsF	Ciclopaladato S ^b	74	74	7,0
8	Cs ₂ CO ₃	Ciclopaladato S ^b	92	92	4,0
9	NaOAc	Ciclopaladato S ^b	24	24	-

Condições reacionais: 0,25mmol de bromotolueno, 0,4mmol de ácido fenilborônico, 0,005mmol Pd(OAc)₂ ou 0,002mmol ciclopaladato de enxofre, 0,5mmol base, 1g PEO/4mL MeOH, 60°C, 24h. Rendimento

determinado por cromatografia gasosa. ^a PPh₃ / Pd(OAc)₂ = 3

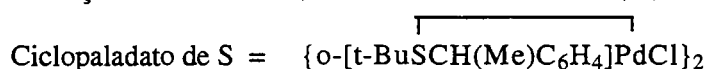
^b = {o-[t-BuSCH(Me)C₆H₄]PdCl}₂

Como pode ser visto na Tabela 4.1, a reação não ocorre na ausência de paládio (Teste 1). Na ausência de fosfina, acetato de paládio levou a uma baixa conversão (teste 2), diferente do que foi observado anteriormente para a reação de acoplamento Suzuki de brometos de arila usando DMF como solvente.³² Quando se usa acetato de paládio, a presença de fosfina é essencial para que o acoplamento ocorra de maneira satisfatória (testes 2 e 3) e neste caso em presença de K₂CO₃ como base o produto de acoplamento foi obtido quantitativamente. O ciclopaladato de enxofre 2, na ausência de fosfina também se mostrou ativo para a reação de acoplamento (Testes 5 a 9). Embora os rendimentos tenham sido inferiores aos obtidos com Pd(OAc)₂/PPh₃, quando foi usado K₃PO₄ e K₂CO₃ não foi observado o produto de homoacoplamento. Após o término das reações, os produtos foram extraídos com n-heptano e a fase polar foi reciclada com a adição de mais substratos e base. Os resultados dos reciclo estão indicados na Tabela 4.2.

Tabela 4.2: Reciclos das reações referentes à Tabela 4.1.

Teste	Primeira Reciclagem das Reações da Tab. 4.1	Conv.(%)
10	teste 2 (K ₃ PO ₄ e Pd(OAc) ₂)	13
11	teste 3 (K ₃ PO ₄ e Pd(OAc) ₂ /PPh ₃)	100
12	teste 4 (K ₂ CO ₃ e Pd(OAc) ₂ /PPh ₃)	84
13	teste 5 (K ₃ PO ₄ e ciclopaladato de S)	3
14	teste 6 (K ₂ CO ₃ e ciclopaladato de S)	-

Condições reacionais: 0,25 mmol de bromotolueno, 0,4 mmol de ácido fenilborônico, 0,5 mmol de base.



Os resultados apresentados na Tabela 4.2 mostraram que K₃PO₄ é a melhor base usando uma mistura acetato de paládio / trifenilfosfina como precursor catalítico. Apesar deste sistema levar somente a uma conversão de 70% na primeira reação (Tab. 4.1, teste 3), mostrou conversão total no primeiro reciclo. Já os demais testes, apresentaram melhores resultados na primeira reação e um péssimo desempenho no reciclo. O próximo teste foi realizado com o objetivo de verificar o número de reciclos possíveis de serem realizados sem adição de base, já que o K₃PO₄ é usado inicialmente excesso (Tabela 4.3)

Tabela 4.3 – Acoplamento Suzuki sem utilização de base em todos os reciclos

	K₃PO₄ (mmol)	Conv.(%)
Teste 15	0,5	70
1° reciclo	-	98
2° reciclo	-	100
3° reciclo	-	96
4° reciclo	-	34
5° reciclo	-	8
6° reciclo	0,5	39
7° reciclo	0,5	91
8° reciclo	0,5	100
9° reciclo	0,5	96
10° reciclo	0,5	97

Condições reacionais: Teste 15: 0,25mmol de ArX, 0,4mmol de ácido fenilborônico, 0,005mmol Pd(OAc)₂, 0,5mmol K₃PO₄, PEO (1g)/MeOH(4mL), 60°C, 24h. *Reciclos:* 0,25mmol de ArX, 0,4mmol de ácido fenilborônico, 0,5mmol K₃PO₄ (só nos reciclos indicados na tabela), 60 °C, 24h.

Analisando a Tabela 4.3 foi possível verificar a viabilidade de se realizar três reciclos com rendimento elevado, porém a partir do quarto reciclo o rendimento diminuiu drasticamente, chegando a 8% no quinto reciclo. Contudo, foi observado que o sistema pode ser totalmente recuperado se for adicionada, novamente, base ao sistema. Estes testes mostraram que o sistema é simples, eficiente e “robusto”. Também foi realizado um teste para avaliar o desempenho deste sistema frente a uma baixa concentração de catalisador. No teste realizado foi utilizado 0,2% de Pd(OAc)₂, o rendimento foi de apenas 16% e no primeiro reciclo foi de 82%, portanto optou-se por continuar os próximos testes de otimização do sistema, utilizando 1% do precursor catalítico.

A fim de conhecer melhor o sistema, foi estudada a necessidade de utilização de polímero associado ao metanol para atuarem como solventes no acoplamento Suzuki bem como foi verificada a possibilidade de usar iodetos além de brometos de arila, Tabela 4.4.

Tabela 4.4 – Avaliação das condições reacionais para acoplamento Suzuki com reutilização do catalisador.

Reação	ArX Solvente catalisador	Teste 16 <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ Br PEO/MeOH Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ Rend.(%) ^a	Teste 17 <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ Br MeOH Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ Rend.(%) ^a	Teste 18 <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ I PEO/MeOH Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ Rend.(%)
1°		70	90	90
2° reciclo		100	100	100 (91)
3° reciclo		100	100	100 (81)
4° reciclo		98	61	100 (92)
5° reciclo		98	36	100 (98)
6° reciclo		100 (93)	0	100 (93)
7° reciclo		96		100 (95)
8° reciclo		98		
9° reciclo		93		
10° reciclo		94		
11° reciclo		97		
12° reciclo		97		

Condições reacionais: Testes: 0,25mmol de ArX, 0,4mmol de ácido fenilborônico, 0,005mmol Pd(OAc)₂, 0,5mmol K₃PO₄, 0,015mmol PPh₃, PEO (1g)/MeOH(4mL), 60°C, 24h. *Reciclos:* 0,25mmol de ArX, 0,4mmol de ácido fenilborônico, 0,5mmol K₃PO₄, 60 °C, 24h. ^a Rendimentos obtidos por cromatografia (entre parênteses rendimento isolado)

Analisando a Tabela 4.4 (teste 16), verifica-se que, embora a primeira reação tenha apresentado uma conversão de apenas 70%, a partir do primeiro reciclo a conversão foi superior a 95% e manteve-se elevada até o décimo primeiro reciclo sem alteração significativa na atividade, mostrando-se um sistema eficiente e robusto. Também foram realizados testes utilizando MeOH sem adição de polímero para verificar a influência do mesmo. Foi possível observar uma conversão total até o terceiro reciclo (teste 17, Tabela 4.4); a partir da quarta reação a atividade catalítica diminuiu drasticamente devido à perda de catalisador durante a separação das fases. Durante a extração, foi observado que a fase apolar (n-heptano) apresentou coloração amarela, atribuída à lixiviação do paládio, diminuindo a quantidade de catalisador disponível no sistema para o próximo reciclo. Através destes resultados foi constatado que o PEO não é importante para o acoplamento propriamente dito, no entanto é fundamental sua utilização para manter o catalisador de paládio na fase polar, como já supúnhamos. Em todos os testes realizados foi observada uma coloração amarela na solução de n-heptano na primeira extração. Esta

coloração não foi observada nas extrações seguintes indicando que existe uma lixiviação de paládio mais acentuada na primeira extração. Através de análise por ICP-OES (equipamento utilizado: Optical Emission Spectrometer Optima 2000 DV – Perkin Elmer) foi possível verificar o quanto de paládio passou da fase polar para a fase apolar. Os resultados indicaram uma lixiviação de 5% na primeira extração e inferior a 2% nos demais ciclos.

Outros polímeros podem ser usados neste tipo de sistema. Bergbraiter⁶⁷ testou vários polímeros com função nitrogenada em um sistema semelhante ao proposto neste trabalho, entretanto seu sistema apresentou alguns inconvenientes como a dificuldade na preparação do polímero (estrutura de monômero complexa e dificuldade em sua obtenção) e a utilização de três solventes para que ocorra a separação de fases. Em nosso sistema foi testado PVP (polivinil pirrolidona) que mostrou um comportamento idêntico ao do PEO. Ambos os polímeros utilizados neste trabalho são comerciais, de baixo custo e com estrutura de monômero relativamente simples.

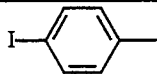
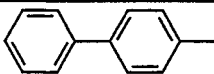
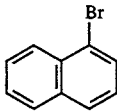
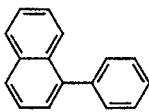
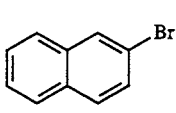
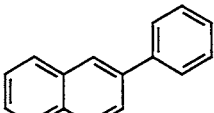
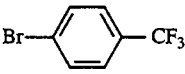
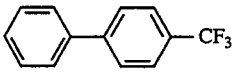
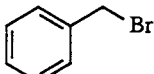
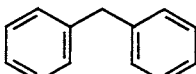
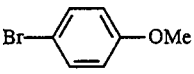
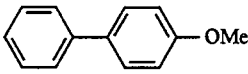
Após este estudo de otimização, foi possível obter um sistema simples para o acoplamento de Suzuki em meio homogêneo, no qual a separação do produto foi feita por extração e a reutilização do catalisador pôde ser feita sem perda significativa da atividade. Este sistema utiliza K_3PO_4 como base, acetato de paládio como precursor de paládio, PPh_3 para estabilizar o catalisador e a mistura MEOH/PEO como solvente a 60 °C. Após a reação, o produto foi extraído com n-heptano e a fase polar contendo o catalisador foi reciclada. Este sistema foi aplicado para o acoplamento do 4-iodotolueno com ácido fenilborônico (teste 18, Tabela 4.4) levando, também, a excelentes resultados. Comparando os testes 16 e 18 da Tabela 4.4 foi possível verificar que os resultados foram semelhantes aos obtidos com o 4-bromotolueno; a conversão da primeira reação não foi completa (em torno de 60%) mas os ciclos apresentaram conversão elevada. A diferença entre o rendimento cromatográfico e o isolado pode ser explicada pela escala utilizada, pois as perdas decorrentes do processo de separação são significativas. Estes rendimentos isolados poderiam ter sido mais elevados ou mesmo quantitativo se tivéssemos aumentado a escala de trabalho.

4.1.2 – Síntese de Bifenilas com Diferentes Haletos de Arila Utilizando Sistema de Reciclo

Após ter otimizado o sistema e ter obtido o controle na técnica de extração e purificação dos produtos com possibilidade de reciclar o sistema, a extensão lógica do trabalho foi a aplicação do protocolo para outros substratos. Pela análise da literatura e pelos resultados obtidos no acoplamento de bromo e iodotolueno com ácido fenilborônico, não havia dúvida de que o sistema também seria eficiente para outros substratos bromados e iodados, bem como para ácidos arilborônicos substituídos. Por isso, ao invés de se testar um a um os vários substratos e realizar um reciclo para cada reação, se

decidiu utilizar o mesmo sistema catalítico para a obtenção de produtos diferentes, utilizando haletos de arila diferentes a cada reciclo. Dessa maneira, a extensão para outros substratos pôde ser evidenciada. Além disso foi mostrada pela primeira vez, a utilização de um sistema homogêneo com reciclo do catalisador na obtenção de diferentes produtos (Tabela 4.5)

Tabela 4.5: Suzuki com haletos de arila diferentes a cada reciclo e seus rendimentos isolados.

	Substrato	Produto	Rend. por GC (%)	Rend. Isol. (%)
Teste 19			100	83
1° Reciclo			100	73
2° Reciclo			100	83
3° Reciclo			88	62
4° Reciclo			75	50 ^a
5° Reciclo			100	71

Condições reacionais: Testes 19: 0,25mmol de haleto de arila, 0,4mmol de ácido fenilborônico, 0,005mmol Pd(OAc)₂, 0,5mmol K₃PO₄, 0,015 mmol PPh₃, PEO (1g)/MeOH(4mL), 60°C, 24h. Reciclos: 0,25mmol de haleto de arila, 0,4mmol de ácido fenilborônico, 0,5mmol K₃PO₄, 60 °C, 24h. ^a rendimento cromográfico

Analisando a Tabela 4.5 foi possível constatar que é perfeitamente viável utilizar no mesmo sistema diferentes haletos de arila e benzila e obter elevados rendimentos. Nestes testes os rendimentos isolados poderiam ter sido mais elevados, no entanto a escala utilizada foi muito pequena (0,25mmol de haleto de arila) o que levou a perdas na extração e purificação dos produtos.

Com os resultados obtidos foi possível concluir que o sistema desenvolvido neste trabalho (Figura 4.1) apresenta algumas vantagens em relação aos utilizados por outros grupos de pesquisa, pois nosso sistema é simples, robusto, de baixo custo e viabiliza a mudança de substrato a cada reciclo, o que amplia a sua aplicação. Outra vantagem de nosso sistema em relação aos demais é a utilização de reagentes facilmente sintetizados, como os ácidos arilborônicos ou encontrados comercialmente. O metanol e o n-heptano utilizados como solventes no sistema proposto foram apenas dessecados, não necessitando de tratamento prévio. Neste sistema apenas, o PEO e a base foram secos, pois grande

quantidade de água prejudica a reação, que não ocorre. Finalmente, este tipo de abordagem inédita pode ser muito útil para aplicação em química combinatória.

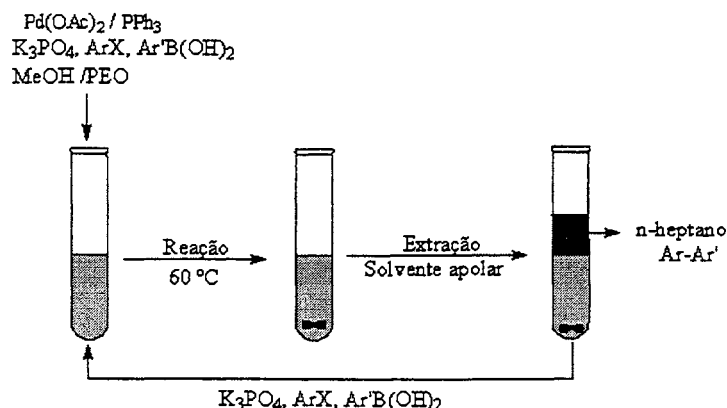


Figura 4.1 – Sistema utilizado nas reações homogêneas com reciclo do catalisador.

4.1.3 – Reações de Suzuki com Diferentes no Ácido Arilborônico, Utilizando Sistema de Reciclo

Diante dos excelentes resultados apresentados pelo sistema desenvolvido, que utiliza uma mistura de solventes com a possibilidade de reutilização do catalisador por mais de dez vezes, e principalmente com a vantagem de variar o haleto de arila, levando à formação de bifenilas diferentes com ótimos rendimentos, a próxima etapa deste trabalho foi verificar a possibilidade de utilizar diferentes ácidos arilborônicos a cada reciclo, também com a finalidade de se obter diferentes produtos. Os resultados obtidos estão mostrados na Tabela 4.6.

Tabela 4.6 – Reações Suzuki com diferentes ácidos arilborônicos a cada reciclo.

	Haleto de arila	Ácido arilborônico	Produto
Teste 20	 0,25 mmol	 0,275 mmol	 0,13 mmol + 0,02 mmol
1º Reciclo	 0,25 mmol	 0,275 mmol	 0,15 mmol + 0,04 mmol
2º Reciclo	 0,25 mmol	 0,275 mmol	 0,06 mmol + 0,03 mmol
3º Reciclo	 0,25 mmol	 0,275 mmol	 0,07 mmol + 0,05 mmol + 0,048 mmol

Condições reacionais: Testes 20: 0,25mmol de iodotolueno, 0,275mmol de ácido arilborônico, 0,005mmol Pd(OAc)₂, 0,5mmol K₃PO₄, 0,015mmol PPh₃, PEO (1g) / MeOH (4mL), 60 °C, 3 h. *Reciclos:* 0,25mmol de iodotolueno, 0,4mmol de ácido arilborônico, 0,5mmol K₃PO₄, 60 °C, 3 h. ^a rend. Relativo de área

Analisando a Tabela 4.6 se constatou que o sistema desenvolvido não mostrou a mesma eficiência para a utilização de diferentes ácidos arilborônicos a cada reciclagem. Além do baixo rendimento para o produto esperado, o excesso de ácido arilborônico (polar) utilizado ficou retido na fase MeOH/PEO. O ácido restante compete com o ácido arilborônico utilizado na reação seguinte, diminuindo, assim, a eficiência do sistema.

A fim de resolver este problema o ácido arilborônico foi transformado no respectivo éster, através da reação entre o ácido arilborônico e o pinacol em presença de éter etílico. Sendo o pinacol borato mais apolar que o respectivo ácido, esperava-se que o excesso do éster fosse extraído com o n-heptano, no entanto, esta extração não foi total e parte do éster pinacolborato ficou na fase polar, interferindo na reação posterior.

Fazendo uma análise geral foi possível constatar que o sistema desenvolvido neste trabalho é simples, de baixo custo e possibilita utilizar eficientemente, a cada reciclo, haletos de arila diferentes. No entanto, também foi possível verificar que este sistema, que utiliza como solventes a mistura (MeOH/PEO e n-heptano), não mostrou a mesma eficiência para a reação onde se varia, a cada reciclo, o ácido arilborônico (ou éster boronato), pois este por ter característica polar fica retido na fase do MeOH/PEO, onde está presente o catalisador, levando a formação de subprodutos e conseqüentemente a diminuição no rendimento do produto esperado.

4.2 - REAÇÕES DE ACOPLAMENTO SUZUKI ENTRE HALOGENETOS DE BENZILA E ÁCIDOS ARILBORÔNICOS: SÍNTESE DE DIARILMETANOS.

Conforme visto na revisão bibliográfica, a reação de acoplamento Suzuki é um dos métodos mais eficazes e importantes para a formação de novas ligações Csp^2-Csp^2 visando a formação de biarilas. Em contraste a esta situação, existem poucos exemplos na literatura envolvendo acoplamento de haletos de benzila e ácidos arilborônicos. A maioria dos sistemas existentes utiliza condições drásticas de reação e ligantes fosforados não comerciais e de difícil síntese.^{27,28} Dentro da proposta do nosso grupo em desenvolver metodologias simples, e que possam ser usadas sem a necessidade de “*a priori*” sintetizar ou adquirir catalisadores mais elaborados e por conseguinte mais caros, decidimos estudar a possibilidade de obtenção de um sistema simples e eficaz para utilizar em reações de acoplamento de haletos de benzilas e ácidos arilborônicos.

4.2.1 – Otimização das Condições Reacionais para a Formação de Diarilmetanos

As condições experimentais inicialmente adotadas basearam-se em trabalhos anteriores do grupo empregando halogenetos de arila na reação de Suzuki.^{29,32} Contrariamente ao observado na reação de acoplamento com halogenetos de arila, o ciclopaladato de enxofre e $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ não apresentaram um bom desempenho para a reação com brometo de benzila. O estudo da otimização dos parâmetros reacionais (Tabela 4.7) mostrou que um sistema simples composto de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ associado com um ligante fosforado, é ativo para esta reação. Testes em branco evidenciaram que a reação não ocorre na ausência de catalisador, bem como confirmaram o K_3PO_4 como sendo a melhor base, e o tolueno seco, o melhor solvente.

Tabela 4.7: Reação de Suzuki entre brometo de benzila e ácido fenilborônico variando as condições reacionais.

Teste	Catalisador	Base	Solvente	Conv. (%) ^b	Rend. (%) ^b
21	$\{\text{o}-[\text{t-BuSCH}(\text{Me})\text{C}_6\text{H}_4]\text{PdCl}\}_2$	K_3PO_4	THF	10	4,8
22	$\{\text{o}-[\text{t-BuSCH}(\text{Me})\text{C}_6\text{H}_4]\text{PdCl}\}_2$	K_3PO_4	Tolueno	23	4,5
23	$\{\text{o}-[\text{t-BuSCH}(\text{Me})\text{C}_6\text{H}_4]\text{PdCl}\}_2$	K_3PO_4	DMA	84	42
24	$\{\text{o}-[\text{t-BuSCH}(\text{Me})\text{C}_6\text{H}_4]\text{PdCl}\}_2$	K_2CO_3	THF	-	-
25	$\{\text{o}-[\text{t-BuSCH}(\text{Me})\text{C}_6\text{H}_4]\text{PdCl}\}_2$	K_2CO_3	Tolueno	46	42
26	$\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2^a$	$\text{K}_3\text{PO}_4/\text{PPh}_3$	Tolueno	42	41
27	$\text{Pd}(\text{OAc})_2^a$	$\text{K}_3\text{PO}_4/\text{PPh}_3$	Tolueno	100	100

Condições reacionais: 1,0mmol brometo de benzila, 1,5mmol ácido fenilborônico, 2mmol K_3PO_4 , 0,01mmol catalisador, 6mL solvente seco, 19h, 80°C. ^a reações com 0,2eqv. de PPh_3 . ^b Rendimentos são dados cromatográficos.

Ao analisarmos os trabalhos descritos na literatura foi possível verificar que alguns sistemas não necessitam de ligantes.³² Portanto, depois de escolher o acetato de paládio como melhor precursor catalítico foi analisada a necessidade de empregar ligante fosforado e, se necessário, testar qual o ligante mais apropriado para se coordenar ao paládio (Tabela 4.8). Foram testadas apenas a tricicloexilfosfina (PCy_3) e a trifenilfosfina (PPh_3) para o acoplamento de Suzuki devido a sua eficácia neste tipo de reação, além de serem comuns e comerciais.

Tabela 4.8 – Estudo da influência do ligante

Teste	PhCH ₂ X	Ligante	Temp.(°C)	Conv. (%)	Rend. (%)
28	Br	-----	80	23	17
29	Br	PCy ₃	80	100	94
30	Br	PCy ₃	25	93	83
31	Cl	PCy ₃	80	62	44
32	Br	PPh ₃	80	100	100
33	Br	PPh ₃	25	100	100
34	Cl	PPh ₃	80	100	100
35	Cl	PPh ₃	25	100	100

Condições reacionais: 1,0mmol brometo de benzila, 1,5mmol ácido fenilborônico, 2mmol K₃PO₄, 1% Pd(OAc)₂, 0,2mmol de PPh₃, 19h, 6mL tolueno seco. Rendimentos e conversão são dados cromatográficos.

Observando a Tabela 4.8 se constatou que a trifenilfosfina apresentou melhor desempenho tanto com temperatura elevada (80°C) quanto com temperatura ambiente. Esta fosfina apresenta como vantagens o baixo custo, a estabilidade e a facilidade na manipulação, pois não se oxida como a PCy₃, além de levar a rendimentos quantitativos, os brometos e os cloretos de benzila.

Uma vez estabelecida a melhor base, o melhor catalisador, o melhor solvente e o ligante mais adequado para a reação de Suzuki com haletos de benzila, foi estudado o tempo necessário de reação, bem como a quantidade mínima de catalisador para que a reação funcione (Tabela 4.9).

Tabela 4.9 – Reação de Suzuki com haletos de benzila e variação na quantidade de catalisador

Teste	PhCH ₂ X	Substrato / catalisador	Tempo (h)	Conv.(%)	Rend. (%)
36	Cl	1% catalisador	2	95	95
			3h30min	100	100
37	Cl	1:1000	8	91	91
			11	100	100
			15	94	94
38	Cl	1:5000	23	94	94
			19	66	54
39	Br	1:50.000	19	66	54
40	Cl	1:50.000	19	60	60
41	Br	1:500.000	19	-	-
42	Cl	1:500.000	19	-	-

Condições reacionais: 1,0mmol brometo de benzila, 1,5mmol ácido fenilborônico, 2mmol K₃PO₄, 3,1mg de PPh₃, 80°C. Rendimentos são dados cromatográficos

Analisando a Tabela 4.9 foi possível constatar que a reação não necessita de 19h de reação, tempo que vinha sendo usado por questões práticas. O teste 37 mostra que numa concentração de 0,1% de catalisador são necessárias apenas 11 horas de reação para ter conversão e rendimento de 100% usando o cloreto de benzila. Também foi possível verificar que as reações com relação substrato / catalisador de 1:5000 mantêm uma alta conversão e que a para reações com 1% de catalisador é necessário um tempo de reação de apenas 3h30min para o catalisador ser ativado levando a conversão total.

4.2.2 – Estudo de Reações Competitivas Para Acoplamento Suzuki Catalisado Pelo Complexo Pd(OAc)₂ / PPh₃

Reportando-se aos resultados iniciais, quando foi estudada a influência do catalisador, surpreendeu o fato dos haletos de benzilas apresentarem um comportamento diferente quando comparados com acoplamento Suzuki utilizando haletos de arila, já que trabalhos anteriores realizados por nosso grupo²⁹ mostraram que haletos de arila funcionavam bem com ciclopaladatos de enxofre. Neste trabalho verificou-se que os haletos de benzilas não apresentam o mesmo comportamento com este precursor catalítico. Diante desta diferença de comportamento entre estes haletos de arila e benzila, foi avaliada a influência dos substituintes no anel dos grupos benzílicos, através de reações competitivas com diferentes haletos orgânicos. Também foram realizadas reações competitivas com diferentes ácidos arilborônicos para se verificar a influência do substituinte neste anel (Tabela 4.10).

Tabela 4.10: Estudo da influência dos grupos substituintes no anel dos haletos de benzila.

Teste	Haletos de benzilas	Produtos de acoplamento ^a
43		
44		
45		
46		
47		
48		
49 ^b		

Condições Reacionais: 0,5mmol de cada haleto de benzila, 0,05mmol de ácido fenilborônico, 1mmol de K_3PO_4 , 0,0005mmol de $Pd(OAc)_2$, 0,015mmol de PPh_3 , 3mL tolueno seco, 1h, 80 °C. *Todos os testes realizados duas ou três vezes.* ^a rendimento relativo à área ^b 0,05 mmol de cloreto de benzila, 0,5 mmol de cada ácido fenilborônico.

Nos primeiros testes realizados foi possível verificar a influência da posição do grupo substituinte no anel do cloreto de benzila, analisando o teste 43 se observa que o grupo metila ocupando a posição *orto* (rend. 47%) apresenta um rendimento um pouco maior que a substituição nas

posições *para* (20%) e *meta* (33%), sendo que estas últimas apresentam praticamente os mesmos resultados.

Como os resultados de rendimento dos produtos foram calculados através do cromatograma obtido (cálculo em relação às áreas dos produtos) e este mostrou que os produtos obtidos com a metila em *orto* e *meta* apresentavam um tempo de retenção muito próximo, existia a possibilidade de haver um erro de análise. A fim resolver o problema foram realizados testes utilizando apenas dois substratos. O teste 44 mostra a reação entre o cloro- α -xileno-*p* e o cloro- α -xileno-*o* e como era de se esperar, o resultado obtido manteve a mesma relação de reatividade quando comparada com o teste 43, bem como o resultado obtido no teste 45. Isto comprova que as posições do grupo substituintes no anel para os haletos de benzilas não apresentam uma influência eletrônica significativa.

Com estes resultados, foi realizado outro teste a fim de conhecer um pouco mais sobre influência dos grupos substituintes no anel. Inicialmente foi realizada uma reação competitiva utilizando três substratos com substituintes diferentes: um cloreto de benzila substituído com um grupo doador (metila), outro com o grupo retirador de elétrons (cloreto) e um terceiro haleto não substituído (Tabela 4.10, teste 46) e verificou-se que mesmo utilizando diferentes substituintes estes não exercem influência eletrônica ou estérica significativa. Para comprovar estes resultados, foram realizados testes com apenas dois substratos num mesmo experimento (testes 47 e 48) e observou-se que a relação na velocidade da reação manteve-se igual ao resultado apresentado no teste 43.

Através destes resultados constatou-se que o 4-cloro-benzilcloreto é 1,6 vezes mais reativo que o cloreto de benzila (teste 47) e o cloro- α -xileno-*p* é 1,4 vezes mais reativo que o cloreto de benzila (teste 48), o que comprova que a velocidade de formação dos produtos é praticamente a mesma, independente do substituinte utilizado, o que nos leva a concluir que não há influência do substituinte quando o substrato utilizado para o acoplamento Suzuki é o haleto de benzila.

Os resultados obtidos para os haletos de benzila mostraram um comportamento diferente quando comparados com os haletos de arila. Trabalhos anteriores, realizados em nosso grupo²⁹ mostraram que grupos eletrodoadores no anel do haleto de arila, e grupos eletroretiradores no anel do ácido arilborônico diminuem a velocidade de reação. No entanto, os teste de reações competitivas realizadas neste trabalho, mostraram que grupos substituintes tanto no anel do haleto de benzila quanto no anel do ácido arilborônico não exercem efeito eletrônico e estérico significativo. Os próximos testes realizados foram para verificar a diferença de reatividade entre brometos e cloretos de benzila (Tabela 4.11).

Tabela 4.11: Estudo comparativo entre brometos e cloretos de benzila.

Teste	Haleto de benzila	Produtos de acoplamento ^a
50		
51		

Condições Reacionais: 0,5mmol de cada haleto de arila, 0,05mmol de ácido fenilborônico, 1mmol de K₃PO₄, 0,0005mmol de Pd(OAc)₂, 0,015mmol de PPh₃, 3mL tolueno seco, 1h, 80 °C. Todos os testes foram realizados duas ou três vezes. ^a rendimento relativo a área

A fim de comparar a velocidade de reação entre brometos e cloretos de benzila, foram realizados dois testes. O teste 50, entre o brometo de benzila e o cloro- α -xileno-*m* e o teste 51 entre o brometo de benzila e o cloro- α -xileno-*o* (substrato que no teste 43 apresentou uma velocidade de reação um pouco superior ao substrato com substituinte em *meta*) e se verificou que em ambos os testes o brometo foi cinco vezes mais reativo que o cloreto de benzila, resultado esperado, já que a energia de dissociação do Cl é 96 kcalmol⁻¹ enquanto a do Br é 81 kcalmol⁻¹. A Tabela 4.12 mostra alguns testes realizados entre cloreto (brometo) de benzila e brometo (iodeto) de arila, a fim de verificar a diferença de velocidade na formação de produtos.

Tabela 4.12: Estudo da competitividade na velocidade de acoplamento entre haleto de benzilas e arilas.

Teste	Haleto de benzila ou arila	Produtos de acoplamento
52		
53		
54		

55		
56		
57		
58		

Condições Reacionais: 0,5mmol de cada haleto de arila ou benzila, 0,05mmol de ácido fenilborônico, 1mmol de K_3PO_4 , 0,0005mmol de $Pd(OAc)_2$, 0,015mmol de PPh_3 , 3mL tolueno seco, 1h, 80 °C. *Todos os testes foram realizados duas ou três vezes.* ^a rendimento relativo a área

Analisando os testes 57 e 58 constatou-se que em ambos houve apenas a formação do produto de acoplamento entre o ácido fenilborônico e o iodotolueno, levando à formação de bifenila. Estes resultados mostram que o iodeto de arila é muito mais reativo que o cloreto de benzila, este podendo ser substituído. Em contrapartida, o brometo de arila é menos reativo que os cloretos de benzila (testes 56 e 57). Estes resultados nos mostram que o iodeto de arila é muito mais reativo que o cloreto de benzila que por sua vez é mais reativo que o brometo de arila ($PhI > PhCH_2Cl > PhBr$). Continuando a análise da Tabela 4.12, foi observado no teste 52 que o brometo de benzila é muito mais reativo que o brometo de arila, pois há formação, apenas, do respectivo diarilmetano. O teste 53 mostra que o iodotolueno (haleto de arila) é mais reativo que o brometo de benzila, formando 97% da bifenila. O último teste envolvendo reações competitivas (Tabela 4.12, teste 56) mostra que o brometo de benzila é muito mais reativo que o cloreto de benzila, pois como se pode observar há formação apenas do produto proveniente do brometo de benzila, o que comprova os resultados obtidos na tabela 4.11.

Com os dados apresentados pelas reações competitivas pode-se verificar que grupos substituintes não alteram a reatividade nos acoplamentos entre haleto de benzilas e ácidos arilborônicos. Também foi possível verificar através deste estudo que o iodeto de arila é muito mais reativo que o cloreto de benzila, que é mais reativo que o brometo de arila, bem como foi possível constatar que entre os brometos e os cloretos e benzilas, os últimos são menos reativos. Os brometos de benzilas são mais reativos que os brometos de arilas, porém menos reativos que os iodetos de arila. Com estes resultados

foi possível estabelecer uma reatividade relativa para os diferentes substratos utilizados, no sistema Pd(OAc)₂ / PPh₃: ArI > ArCH₂Br > ArCH₂Cl > ArBr.

A diferença de reatividade entre o haleto de arila e benzila pode ter origem na maior estabilidade dos complexos η^3 - benzílicos comparados com os η^1 - arílicos. Esta estabilidade também pode ser a origem das diferenças observadas em relação aos efeitos eletrônicos e estéricos dos substituintes ligados ao anel.

4.2.3 – Síntese de Diarilmetanos

Tendo-se obtido as melhores condições reacionais, a próxima etapa foi a síntese de diferentes diarilmetanos (Eq. 4.2). Os produtos obtidos foram isolados e caracterizados através de espectrometria de massas, ressonância magnética nuclear (RMN) de próton e carbono, e ponto de fusão. A Tabela 4.13 mostra os diarilmetanos obtidos variando os ácidos arilborônicos e haletos de benzila.

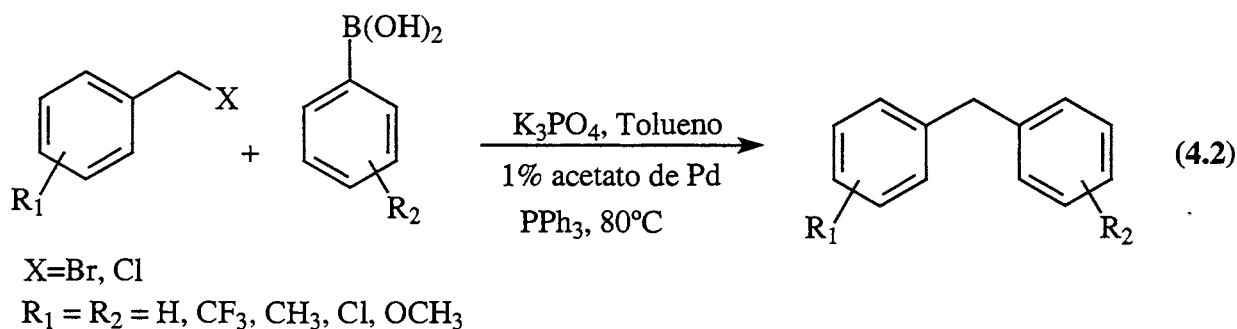
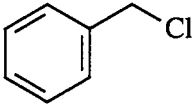
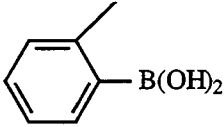
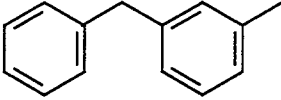
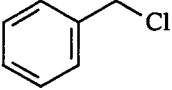
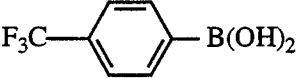
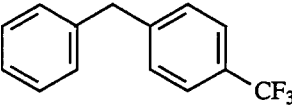
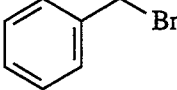
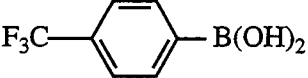
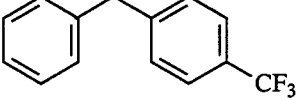
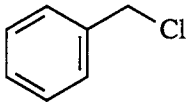
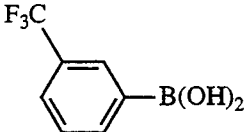
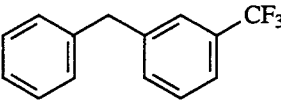
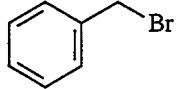
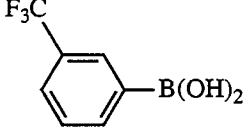
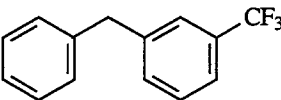
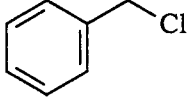
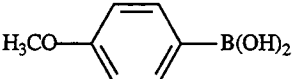
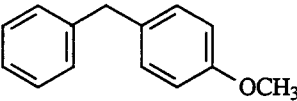
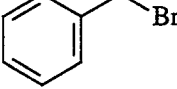
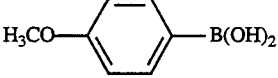
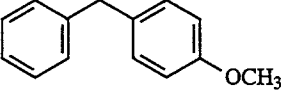
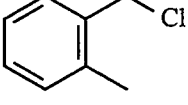
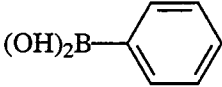
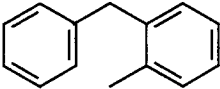
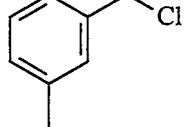
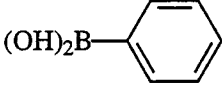
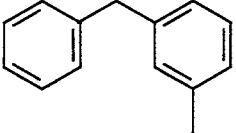
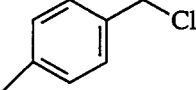
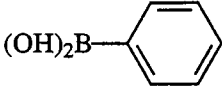
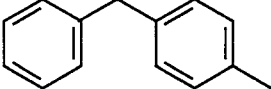
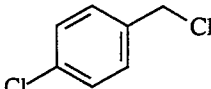
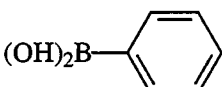
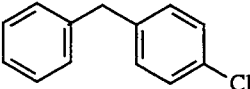
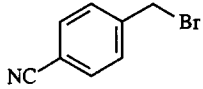
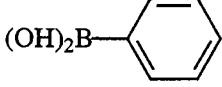
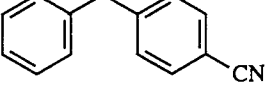
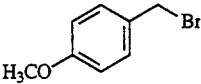
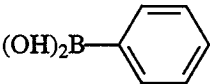
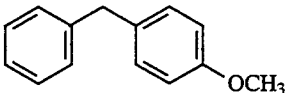
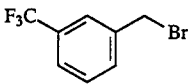
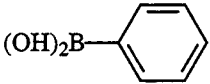
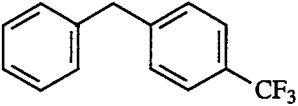
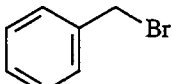
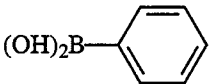
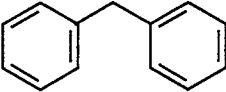
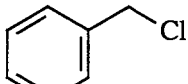
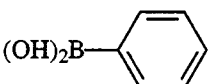
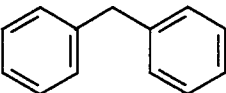


Tabela 4.13 – Acoplamento entre haletos de benzila e ácidos arilborônicos.

Teste	PhCH ₂ X	Ácido arilborônico	Produto	Conv. (%)	Rend. Isol. (%)
59				100	91
60				100	81
61				100	97
62				100	93

63				100	98
64				100	86
65				100	90
66				60	56
67				100	95
68				70	55
69				100	96
70				100	91
71				100	96
72				100	90
73				100	96
74				100	99

75				100	95
76				100	95
77				100	93
78				100	82

Condições reacionais: 1,0mmol brometo (cloreto) de benzila, 1,5mmol ácido arilborônico, 2mmol K_3PO_4 , 0,2eqv. de PPh_3 , 19h (tempo não otimizado), 80 °C.

Observando a Tabela 4.11 foi possível verificar que o sistema proposto, além de simples, leva a elevados rendimentos isolados. Estes produtos foram extraídos do meio reacional através de uma simples lavagem com solução de cloreto de sódio e solução de hidróxido de sódio 1M, a fim de retirar o ácido borônico em excesso e neutralizar o meio. Foi possível verificar através da revisão bibliográfica que existem poucos relatos sobre o acoplamento de Suzuki com haletos de benzila. O sistema proposto neste trabalho tem como características principais a simplicidade, a utilização de poucos reagentes, comerciais e normalmente disponíveis em qualquer laboratório de síntese orgânica ($Pd(OAc)_2$ e PPh_3), ou facilmente sintetizados (ácidos arilborônicos), baixa temperatura de reação, além disso o sistema se mostrou altamente eficiente para cloretos de benzila. Já outros sistemas como o de Nàjera^{52a} utilizam complexos de Pd derivados de oximas como precursor catalítico, que devem ser sintetizados, além da utilização de aditivos para a obtenção de produtos, o que dificulta a utilização do sistema.

5 – CONCLUSÕES

No decorrer deste trabalho foram desenvolvidos dois sistemas a fim de contribuir para o melhor desempenho do acoplamento Suzuki. Estas conclusões serão apresentadas em duas partes: a primeira será sobre o sistema de reação de Suzuki em meio homogêneo com possibilidade de reciclo de catalisador e por fim faremos um apanhado geral sobre os resultados obtidos para as reações de acoplamento Suzuki com haletos de benzila, levando à formação de diarilmetanos, compostos que apresentam uma grande aplicação na indústria química e farmacêutica.

➤ Acoplamento Suzuki Utilizando Sistema Ternário de Solvente (MeOH/PEO, n-heptano)

- O sistema desenvolvido para o acoplamento Suzuki utilizando mistura ternária de solvente (MeOH/PEO e n-heptano) mostrou-se muito eficiente, pois utiliza solventes comerciais, de baixo custo e sem tratamento prévio.

- Com este sistema foi possível realizar mais de 10 reciclos, praticamente sem perdas da atividade catalítica. Conforme os resultados obtidos por absorção atômica, na primeira extração ocorre uma lixiviação um pouco maior que nos reciclos. Na primeira extração ocorre lixiviação de apenas 5% de catalisador e nos reciclos uma perda inferior a 2%, o que permite a reutilização do catalisador por várias vezes.

- Para a obtenção de um sistema estável levando a bons rendimentos e reciclável é necessária adição de ligante fosforado somente na primeira reação. Também é indispensável a utilização do polímero (PEO), pois este polímero tem como principal função evitar que ocorra lixiviação do precursor catalítico durante a extração dos produtos.

- Este sistema de mistura ternária de solvente utilizado para viabilizar o reciclo do catalisador, se mostrou excelente para reciclos onde se varia o haleto de arila. Entretanto não mostrou a mesma eficácia para reações, onde a cada reciclo, se varia o ácido arilborônico (ou éster boronato), pois no segundo caso ocorre formação de subprodutos (7-24%), enquanto variando o haleto de arila a formação de subprodutos (homoacoplamento) não ultrapassa 5%.

- A principal vantagem deste sistema é a abordagem inédita de utilizar haletos de arila diferentes a cada reciclo, levando a diferentes biarilas, que podem ser utilizadas na química fina, inclusive na química combinatorial.

- Publicação em revista internacional indexada na webofscience: Nobre, S.M.; Wolke, S.I.; Da Rosa, R. G.; Monteiro, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6527.

➤ Acoplamento Suzuki na Síntese de Diarilmetanos

- O sistema proposto para a reação de acoplamento Suzuki entre haletos benzílicos e ácidos arilborônicos mostrou como característica principal a simplicidade, além da utilização de poucos reagentes e todos comerciais, normalmente disponíveis em qualquer laboratório de síntese orgânica ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$ e PPh_3), ou facilmente sintetizados (ácidos arilborônicos), bem como a utilização de fosfina estável que não necessita de atmosfera inerte para ser manipulada.

- Foi possível observar durante o estudo de otimização que este sistema permite a utilização de baixa concentração de catalisador. Numa razão de catalisador / substrato igual a 1:1000 com conversão total em 11 horas de reação. Já reações que utilizam 1% do precursor catalítico em relação ao cloreto de benzila necessitam apenas de 3 h 30min para conversão total. Também foi possível verificar que a reação funciona com uma quantidade de catalisador de apenas 1:50000. Entretanto, com 19 horas a conversão ainda não é total.

- Um dos principais resultados obtidos utilizando este tipo de substrato no acoplamento Suzuki, foi o estudo inédito das reações competitivas, onde foi possível fazer um comparativo sobre o comportamento entre diferentes substratos. Uma importante conclusão foi que grupos substituintes no anel (haleto ou borônico) não apresentam nenhum efeito estérico ou eletrônicos significativo. Também se constatou que os brometos de benzilas são cinco vezes mais reativos que os cloretos de benzilas.

Ao se comparar a velocidade de reação entre haletos de benzila e arila, podemos concluir que o iodeto de arila é muito mais reativo que o cloreto de benzila que, por sua vez, é mais reativo que o brometo de arila ($\text{PhI} > \text{PhCH}_2\text{Cl} > \text{PhBr}$). Comparando o comportamento entre os brometos de benzila e o haletos de arila, verificou-se um comportamento semelhante. Todavia, foi possível determinar uma reatividade relativa para os diferentes substratos halogenados frente à reação de Suzuki catalisada pelo sistema $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$: ($\text{ArI} > \text{PhCH}_2\text{Br} > \text{PhCH}_2\text{Cl} > \text{ArBr}$).

- Finalmente, foi possível obter vários diarilmetanos a partir do acoplamento entre diferentes haletos de benzilas e diferentes ácidos arilborônicos, com rendimentos isolados entre 80 e 100%.

- Publicação em revista internacional indexada na web of science: Nobre, S.M.; Monteiro, A. L. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 8225.

6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Diederich, F.; Stang, P.J. Ed. *Metal-Catalysed Cross-Coupling Reactions*, Wiley- VCH: Weinheim **1999**.
- 2- a) Suzuki, A.; Miyaura, N. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
b) Suzuki, A.; Miyaura, N.; Yanagi, T. *Synth. Comm.* **1981**, *11*, 513.
- 3 - Stanforth, S.P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263.
- 4 - Alonso, D.A; Nájera, C.; Pacheco, M.C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5588.
- 5 - Sakamuri, S.; George, C.; Anderson, J.F.; Kozikowski, A.P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2055.
- 6 - Imrie, C.; Loubser, C.; Engelbrecht, P.; McClelland, C.W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1999**, *1*, 2513.
- 7 - Lim, E.; Jung, B.J.; Shim, H.K. *Macromolecules*, **2003**, *36*, 4288.
- 8 - Herrbach, A.; Marinetti, A.; Baudoin, O.; Guénard, D.; Guéritte, F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4897.
- 9- Yi, C.Y.; Dagmeau, P.; Grabowski, E.J.J.; Oballa, R.; O'Shea, P.; Prasit, P.; Robichaud, J. Tillyer, R.; Wang, X. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2633.
- 10 - Lipton, M.F., Mauragis, M.A.; Maloney, M.T.; Velely, M.F.; VanderBor, D.W.; Newby, J.J.; Appell, R.B.; Daus, E. D. *Org. Process Research & Development* **2003**, *7*, 385
- 11 - Lipton, M.F.; Mauragis, M.A.; Moloney, M.T.; Velely, M.F.; Vanderbor, D.W.; Newby, J.J.; Appell, R.B.; Daus, E.D. *Macromol. Rapid. Commun.* **1998**, *19*, 605.
- 12 - Jeteau, H.; Gereau, Y.; Labelle, M.; Sturino, C.F.; Swyer, N.; Tremblay, N.; Lamontagne, S.; Carrière, M.C.; Denis, D.; Metter, K. *Bioorganic & Medicinal Chem.* **2001**, *9*, 1977.
- 13 - Pernia, G, J; Kilburn, J.D.; Essex, J.W.; Mortshire-Shimith, R.J.; Rowley, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10220.
- 14 - Poli, G.; Giambastini, G.; Heumann, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5959.
- 15 - Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *Chem. Lett.* **1992**, 2177.
- 16 - Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633.
- 17 - Amatore, C.; Jutand, A. *J. Organometallic. Chem.* **1999**, *576*, 254.
- 18 - Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Organometallics* **2004**, *23*, 4317.
- 19 - Sumimoto, M.; Iwane, N.; Takahama, T.; Sakaki, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10457.
- 20 - Canary, J.W.; Aliprantis, A.O. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985.
- 21 - Hartwing, J.F.; Vicario, J. V.; Yamashita, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *126*, 16347.
- 22 - Littke, A.F; Fu, G. *Angew. Chem. Int.* **2002**, *41*, 4176.
- 23 - a) Hassan, J.; Sèvignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
b) Thompson, W.J.; Jones, J.H.; Lyle, P.A.; Thies, J.F. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2052.

-
- c) Vedejs, E.; Barda, D. *Org. Lett.* **2000**, *8*, 1033.
- 24 - Littke, A.F.; Dai, C.; Fu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020.
- 25 - a) Yin, J.; Rainka, M.P.; Zhang, X.; Buchwald, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1162.
b) Walker, S.D.; Barder, T.E.; Martinelli, J.R.; Buchwald, S.L. *Angew. Chem. Int. Edit.* **2004**, *43*, 14, 1871.
c) Yin, J.; Buchwald, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051.
- 26 - Wolfe, J.P.; Singer, R.A.; Yang, B.H.; Buchwald, S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550.
- 27 - Santelli, M.; Doucet, H.; Feuestein, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6667.
- 28 - Santelli, M.; Doucet, H.; Berthiol, F.; Peyroux, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1075.
- 29 - Zim, D.; Gruber, A.S.; Ebeling, G.; Dupont, J.; Monteiro, A.L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2881.
- 30- Campi, E.M.; Jackson, W.R.; Mauriccio, S.M.; Naeslund, C.G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2395.
- 31 - Bumagin, N.A.; Bykov, V.V. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 42, 14437.
- 32 - Zim, D.; Monteiro, A.L.; Dupont, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8199.
- 33- Herrmann, W.A.; Böhm, V.P.W.; Gstöttmary, C.W.K.; Grosche, M.; Reisinger, C.P.; Weskamp, T. *J. Orgomet. Chem* **2001**, 616.
- 34 - Böhm, V.P.W.; Gstöttmayr, W.K.; Wekamp, T.; Herrmann, W.A. *J. Orgomet. Chem.* **2000**, 595, 186.
- 35 - Navarro, O.; Kelly, R.; Nolan, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 16194.
- 36 - Zhang, C.; Trudell, M.L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 595.
- 37 - Arentesen, K.; Caddick, S.; Cloke, F.G.N.; Herring, A.P.; Hitchcock, P.B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3511.
- 38- Byun, J.W.; Lee, Y.S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1837.
- 39 - LeBlond, C.R.; Andrews, A.T.; Sun, Y.; Sowa, J.R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1555.
- 40 - Zhang, T.Y.; Allen, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5813.
- 41 - Parrish, C.A.; Buchwald, S.L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3820.
- 42 - Li, Y.; Hong, X.M.; Collard, D.M.; El-Sayed, M.A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2385.
- 43 - Dupuis, C.; Adiey, K.; Charruault, L.; Michelet, V.; savignac, M.; Genêt, J.P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1443.
- 44 - Narayanan, R.; El-Sayed, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 27, 8340.
- 45 - Kim, N.; Kwon, M.S.; Park, C.M.; Park, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7057.
- 46 - a) Bulut, H.; Artok, L.; Yilmaz, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 289.
b) Artok, L.; Bulut, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3881.

-
- 47 - Uozumi, Y.; Danjo, H.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3384.
- 48 - Sakurai, H.; Tsukuda, T.; Hirao, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2721.
- 49 - Dupont, J.; Souza, R.F.; Suarez, P.A.Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667.
- 50 - a) McLachlan, F.B.; Mathews, C.J.; Smith, P.J.; Welton, T. *Organometallics* **2003**, *22*, 25, 5350.
b) Mathews, C.J.; Smith, P.J.; -Welton, T.; White, A.J.P.; Williams, D.J. *Organometallics* **2001**, *20*, 18, 3848.
c) Mathews, C.J.; Smith, P.J.; -Welton, T. *Chem. Commun.* **2000**, 14,1249.
- 51 - Langle, S.; Abarbri, M.; Duchêne, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9255.
- 52 - a) Nájera, C.; Botella, L. *J. Orgomet. Chem.* **2002**, *663*, 46.
b) Nájera, C.; Botella, L. *J. Angew. Chem. Int.* **2002**, *41*, 179.
- 53 - Chahen, L.; Doucet, H.; Santelli, M. *Synlett.* **2003**, *11*, 1668.
- 54 - Miyaura, N.; Yano, T.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2865.
- 55 - Sharp, M.J.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5997.
- 56 - Chowdhury, S.; Georghiou, E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7599.
- 57 - Deng, M.; Chen, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2000**, *1*, 1609.
- 58 - Bandgar, B.P.; Bettigeri, S. V.; Phopase, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6959.
- 59 - Tranchat, J. *Manuel Pratique de Chromatographic in Phase Gaseuse*. Masson: Paris, **1982**
- 60 - Bean, F.R.; Johnson, J.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 4415
- 61 - Catálogo da Aldrich **2000-2001**
- 62 - Dupont, J.; Beydon, N.; Pfeffer, M.J. *J. Am. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, 1715
- 63 - Barnett, K. W. *J. Chem. Ed.* **1974**, *51*, 422.
- 64 - Old, D.W.; Wolfe, J.P.; Buchwald, S.L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722.
- 65 - Da Rosa, R.G.; W. Loh.; Martinelli, L.; Da Silva, L.H.M. *Chem. Commun.* **2000**, 33
- 66 - Dallmann, K.; Buffon, R.; Loh, W.J. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2002**, *178*, 43
- 67 - Bergbraiter, D.E.; Osburn, P.L.; Smith, T.; Li, C.; Frels, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6254.



Simple and efficient protocol for catalyst recycling and product recovery in the Pd-catalyzed homogeneous Suzuki reaction

Sabrina M. Nobre, Silvana I. Wolke, Ricardo G. da Rosa and Adriano L. Monteiro*

Group of Molecular Catalysis, Instituto de Química—UFRGS, Av. Bento Gonçalves,
9500 Porto Alegre 91501-970—CP 15003 RS, Brazil

Received 13 April 2004; revised 22 April 2004; accepted 28 April 2004
Available online 20 July 2004

Abstract—Poly(ethylene oxide) (PEO)/methanol can be used as solvent medium for the Pd-catalyzed Suzuki cross-coupling reaction under mild conditions. After the end of the reaction the product is extracted with heptane and the polar phase can be reused several times without any change in the activity. Pure biaryl products are obtained from the nonpolar phase in excellent isolated yields (>90%). The same catalyst-containing polar phase was used to coupling different aryl halides furnishing the biaryl products in good to high isolated yields.

© 2004 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The palladium-catalyzed Suzuki cross-coupling reaction is one of the most efficient methods for the construction of C_{aryl}–C_{aryl} bonds and has found widespread use in organic synthesis.¹ A plethora of palladium catalyst precursors promote the coupling of aryl halides with organoboron compounds.² One of the major drawbacks of homogeneous Suzuki cross-coupling reactions is the separation of the reaction product from the catalyst. The expensive palladium catalysts are difficult to recover and recycle. On the other hand, in order to obtain a pure biaryl product tedious and expensive workups are usually necessary. To overcome these problems, several heterogeneous Pd-catalyzed Suzuki coupling systems have been described in the last years, such as Pd/C,³ polymer supported Pd-catalysts,⁴ and the use of aqueous media,⁵ and other systems.⁶ However, in homogeneous catalysis, solvents play a critical role in rendering the reaction homogeneous and allowing more efficient molecular interactions and, in several cases, the heterogenization of the catalyst results in reduced activity. In this context, a homogenous coupling reaction that, at the end of the reaction, the catalyst can be easily separated from the product phase and recycled would be desirable. One example of this strategy was the use of ionic liquids as solvents for the Suzuki reaction.⁷ The products are sep-

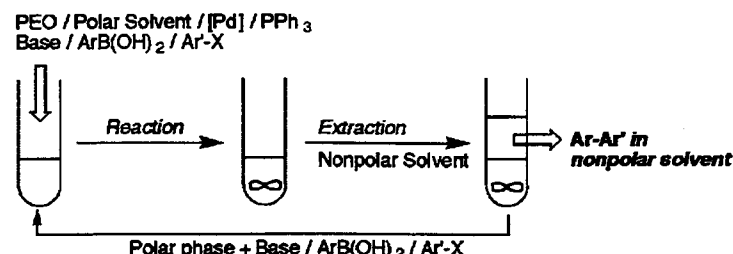
arated from the solvent by extraction with diethyl ether and the catalytic solution can be reused three times without loss of activity. However, the ionic solution needs to be washed with water and dried in vacuo before reuse. An alternative to the ionic liquids consists of using a mixture of organic solvents and poly(ethylene oxide) (PEO). In fact, ternary mixtures of PEO, heptane and one of the three organic solvents (MeOH, CH₂Cl₂ or CHCl₃) may be interchanged between homogeneous and biphasic regions by either composition or temperature alterations.⁸ These characteristics have been used to achieve efficient separation and easy catalyst recycling in hydrogenation,⁹ epoxidation¹⁰ reactions by using PEO as polymer, and in cross-coupling reactions of aryl iodides (Heck and Suzuki reactions)¹¹ by using tridentate SCS-Pd(II) catalyst bound to poly(N-isopropylacrylamide) or PEG. Otherwise, the application of poly(ethylene glycol) (PEG) as a reusable solvent has been described for the Heck reaction.¹¹ In this case, after the end of the first run, the reaction mixture was extracted with dry ether and the PEG and Pd(OAc)₂ were solidified and subjected to five recycles (yields: 88%, 82%, 80%, 74%, 73%, 70%). We wish to report here the application of PEO/MeOH as an efficient and reusable medium for Pd-catalyzed Suzuki reactions.

Initially, the coupling of 4-bromotoluene with phenylboronic acid was investigated. In order to test our system we chose a very simple catalyst system composed of Pd(OAc)₂ and PPh₃. Preliminary screening of solvent

Keywords: Suzuki reaction; Palladium catalyst; Recycle; Poly(ethylene oxide).

* Corresponding author. Tel.: +55-51-33166303; fax: +55-51-33167304; e-mail: almonite@iq.ufrgs.br

Table 1. Recycling experiments for the Pd-catalyzed Suzuki cross-coupling



Run	ArX Solvent Catalyst	Reaction 1 <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ Br PEO/MeOH Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ Yield (%) ^b	Reaction 2 <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ Br PEO/MeOH Pd(OAc) ₂ Yield (%) ^b	Reaction 3 <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ Br MeOH Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ Yield (%) ^b	Reaction 4 <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ I PEO/MeOH Pd(OAc) ₂ /PPh ₃ Yield (%)
1		70	37	100	90
2		100	13	100	100 (91)
3		100	0	61	100 (81)
4		98		36	100 (92)
5		98		0	100 (98)
6		100 (93)			100 (93)
7		96			100 (95)
8		98			
9		93			
10		94			
11		97			
12		97			

^a Reactions conditions: 0.25 mmol of aryl halide, 0.375 mmol of phenylboronic acid, 0.5 mmol of K₃PO₄, Pd(OAc)₂ (0.005 mmol), PPh₃ (0.015 mmol), MeOH (4 mL), PEO (1 g), 60 °C, 24 h for 4-bromotoluene and 3 h for 4-iodotoluene.

^b GC yield (isolated yields are given in parentheses).

media and reaction conditions demonstrated that a mixture of MeOH/PEO was effective and that heating to 60 °C was sufficient.¹² Under these reaction conditions, the coupling of 4-bromotoluene was carried out in the presence of 2 mol% Pd catalyst and K₃PO₄ as base for 24 h furnishing 4-methylbiphenyl in 70% yield (Table 1, reaction 1, run 1). Then, the product was extracted under argon with *n*-heptane. The polar phase was reused in further runs by the addition of 4-bromotoluene, phenylboronic acid and K₃PO₄ in each run. For the first recycle the biphenyl product was obtained in quantitative yield, and eleven catalytic runs were performed without any significant loss of catalytic activity (Table 1, reaction 1, runs 2–12). The crude products of the first reaction were analyzed for Pd content by ICP-MS. For the first run a leaching of 5% of the palladium species from the polar phase was observed, but this leaching was lower for the following runs (>2%).

It is worth to note that ligandless Pd(OAc)₂ catalytic system efficiently promotes the coupling of aryl bromides with arylboronic acids using DMF as solvent.¹³ However in the case of PEO/MeOH solvent media the presence of triphenylphosphine is necessary. In the absence of triphenylphosphine, only 37% yield was obtained in the first run and the reaction stopped in the third run (Table 1, reaction 2).

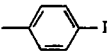
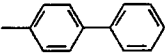


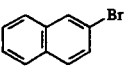
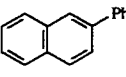
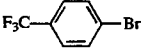
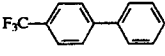
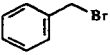
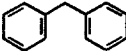
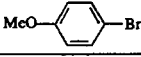
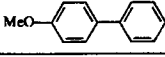
The coupling reaction was carried out using only methanol as solvent (Table 1, reaction 3). Despite the com-

plete conversion in the first run, only four catalytic runs could be performed. These results indicate that the role of PEO is to increase the partitioning selectivity of the catalyst for the polar phase.

4-Iodotoluene was also efficiently coupled following this protocol (Table 1, reaction 4). As observed for the aryl bromide, incomplete conversion was observed in the first run. For the further runs complete conversion was achieved within 3 h. The workup procedure to isolate the biphenyl product is very simple. The apolar phase was washed with aqueous NaOH and brine and then dried over MgSO₄. After evaporation of the solvent 4-methylbiphenyl was obtained in 95% purity as judged by ¹H NMR and GC. The only side-reaction product observed was the biphenyl formed from the homocoupling of phenylboronic acid (2–5%).

In order to demonstrate the versatility of the catalyst recycling and product recovery in our protocol, the synthesis of different cross-coupled products using the same catalyst-containing polar phase was performed (Table 2). In the first run, 4-iodotoluene was coupled with phenylboronic acid to furnish 4-methylbiphenyl in 83% isolated yield (Table 2, run 1). Then, at the polar phase of this reaction, 1-bromonaphthalene, phenylboronic acid and K₃PO₄ were added and the coupling reaction afforded 1-phenylnaphthalene in 81% isolated yield (Table 2, run 2). Using this strategy we were able to obtain six different coupled products from the same catalyst solution.

Table 2. Recycling experiments for the Pd-catalyzed Suzuki cross-coupling changing the aryl halide in each recycle^a

Run	Substrate	Product	Yield (%) ^b
1			92 (83)
2			100 (81)
3			100 (83)
4			88 (62)
5			75 (68)
6			100 (71)

^a Reactions conditions: 0.25 mmol of aryl or benzyl halide, 0.375 mmol of phenylboronic acid, 0.5 mmol of K₃PO₄, MeOH (4 mL), PEO (1 g), 24 h.

^b GC yield (isolated yields are given in parentheses).

In summary, we have developed a simple and efficient protocol for catalyst recycling and product recovery under homogenous Suzuki reaction conditions. At the end of the reaction the mixture is extracted with heptane and the polar phase can be reused several times without any significant loss of catalytic activity. Pure biaryl products are obtained from the nonpolar phase in excellent isolated yields (>90%). The same catalyst-containing polar phase can be reused in order to couple different aryl halides furnishing biaryl products in good to high isolated yields. This strategy has potential for combinatorial chemical investigations.

Acknowledgements

We thank PADCT-CNPq and CNPq for partial financial support. We also thank Professor Dirce Pozebon for helping in the ICP-MS analysis, and Dr. John Spencer (UK) for proofreading the manuscript.

References and notes

- Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147; Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633.
- For some examples of recent developments and improvements for the Pd-catalyzed Suzuki reaction, see: (a) Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020; (b) Zim, D.; Gruber, A. S.; Ebelin, G.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2881; (c) Feuerstein, M.; Laurenti, D.; Doucet, H.; Santelli, M. *Synthesis* **2001**, 2320; (d) Grasa, G. A.; Viciu, M. S.; Huang, J. K.; Zhang, C. M.; Trudell, M. L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2002**, *21*, 2866; (e) Alonso, D. A.; Najera, C.; Pacheco, M. C. *J.*

- Org. Chem.* **2002**, *67*, 5588; (f) Bedford, R. B.; Cazin, C. S. J.; Coles, S. J.; Gelbrich, T.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E. *Organometallics* **2003**, *22*, 987; (g) Rosa, G. R.; Ebeling, G.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Synthesis* **2003**, 2894; (h) Zapf, A.; Jackstell, R.; Rataboul, F.; Riermeier, T.; Monsees, A.; Furhmann, C.; Shaik, N.; Dingerdissen, U.; Belle, M. *Chem. Commun.* **2004**, 38; (i) Walker, S. D.; Barder, T. E., Dr.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1871.
- (a) Marck, G.; Villiger, A.; Buchecker, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3277; (b) LeBlond, C. R.; Andrews, A. T.; Sowa, J. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1555; (c) Sakurai, H.; Tsukuda, T.; Hirao, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2721; (d) Heiderich, R. G.; Kohler, K.; Krauter, J. G. E.; Pietsch, J. *Synlett* **2002**, 7, 1118.
- (a) Jang, S.-B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1793; (b) Fenger, I.; Le Drian, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4287; (c) Zhang, T. Y.; Allen, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5813; (d) Bergbreiter, D. E.; Osburn, P. L.; Wilson, A.; Sink, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9058; (e) Parrish, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3820; (f) Buchmeiser, M. R.; Schareina, T.; Kempe, R.; Wurst, K. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *634*, 39; (g) Akiyama, R.; Kobayashi, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3469; (h) Yamada, Y. M. A.; Takeda, K.; Takahashi, H.; Ikegami, S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3371; (i) Datta, A.; Ebert, K.; Plenio, H. *Organometallics* **2003**, *22*, 4685; (j) Lin, C.-A.; Luo, F.-T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7565; (k) Byun, J. W.; Lee, Y. S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1837.
- (a) Genet, J. P.; Linqvist, A.; Blart, E.; Mouries, V.; Savignac, M.; Vaultier, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1443; (b) Uozumi, Y.; Danjo, H.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3384; (c) Paetzold, E.; Oehme, G. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, *152*, 69; (d) Li, Y.; Hong, X. M.; Collard, D. M.; El-Sayed, M. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2385; (e) Dupuis, C.; Adiey, K.; Charruault, L.; Michelet, V.; Savignac, M.; Genet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5623.
- For other recent developments and improvements for heterogeneous catalysis of the Suzuki–Miyaura reaction, see: (a) Mubofu, E. B.; Clark, J. H.; Macquarrie, D. *J. Green Chem.* **2001**, *3*, 23; (b) Schneider, S.; Bannwarth, W. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 735; (c) Kosslick, H.; Mönnich, I.; Paetzold, E.; Fuhrmann, H.; Fricke, R.; Müller, D.; Oehme, G. *Micropor. Mesopor. Mater.* **2001**, *44*, 537; (d) Bedford, R. B.; Cazin, C. S. J.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E.; Pike, K. J.; Wimperis, S. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *633*, 173; (e) Corma, A.; Garcia, H.; Leyva, A. *Appl. Catal. A* **2002**, *236*, 179; (f) Smith, M. D.; Stepan, A. F.; Ramarao, C.; Brennan, P. E.; Ley, S. V. *Chem. Commun.* **2003**, 2652.
- Mathews, C. J.; Smith, P. J.; Welton, T. *Chem. Commun.* **2000**, *14*, 1249.
- (a) da Silva, L. H. M.; Loh, W. *Chem. Commun.* **1998**, 787; (b) Spitzer, M.; da Silva, L. H. M.; Loh, W. *J. Braz. Chem. Soc.* **2000**, *11*, 375; (c) Spitzer, M.; Sabadini, E.; Loh, W. *J. Braz. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 7.
- Da Rosa, R. G.; Martinelli, L.; da Silva, L. H. M.; Loh, W. *Chem. Commun.* **2000**, 33.
- Dallmann, K.; Buffon, R.; Loh, W. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *178*, 43.
- Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, Ch.; Sultana, S. S.; Reddy, N. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4399.
- In a typical experiment an oven-dried resealable Schlenk flask was evacuated and back filled with argon and charged with Pd(OAc)₂ (0.005 mmol), PPh₃ (0.015 mmol), K₃PO₄ (0.5 mmol), PEO 3350 (1 g) and phenylboronic acid (0.375 mmol). The flask was evacuated and back filled with

argon and then the aryl halide (0.25 mmol) and methanol (4 mL) were added. The reaction mixture was stirred at 60 °C for the desired time. The coupling product was extracted under argon with *n*-heptane (4 mL × 5–8 extractions depending on the biaryl product). The apolar phase was washed with aqueous NaOH (1 M, 5 mL) and brine (2 × 5 mL), and then dried over MgSO₄. The biaryl product was obtained in 95% purity as judged by ¹H NMR and

GC. For the recycle reactions, the polar phase was transferred to a an oven dried resealable Schlenk flask under argon. Then, the aryl halide (0.25 mmol), phenylboronic acid (0.375 mmol) and K₃PO₄ (0.5 mmol) were added. The reaction mixture was stirred at 60 °C for the desired time and the product was isolated as described above.

13. Zim, D.; Monteiro, A. L.; Dupont, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8199.

Synthesis of diarylmethane derivatives from Pd-catalyzed cross-coupling reactions of benzylic halides with arylboronic acids

Sabrina M. Nobre and Adriano L. Monteiro*

Group of Molecular Catalysis, Instituto de Química, UFRGS Av. Bento Gonçalves, 9500 Porto Alegre 91501-970, CP 15003 RS, Brazil

Received 24 August 2004; accepted 2 September 2004

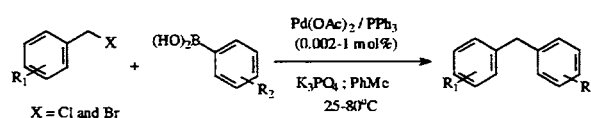
Available online 21 September 2004

Abstract—A simple catalyst precursor prepared in situ from palladium acetate and triphenylphosphine shows high activity for the Suzuki cross-coupling reaction of benzylic bromides and chlorides with aryl boronic acids. The reaction can be carried out at low catalyst loading (0.002–1 mol%) and under mild conditions (room temperature to 80 °C) furnishing diarylmethane derivatives in high yields (86–99%).

© 2004 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The palladium-catalyzed cross coupling of aryl halides with arylboronic acids (Suzuki reaction) is a well established and efficient method for the construction of C_{aryl}–C_{aryl} bonds and has found widespread use in organic and polymer synthesis.¹ Diarylmethane derivatives, which are important building blocks in organic synthesis, can also be obtained by a Suzuki reaction by using benzylic halides in the place of aryl halides. For instance, Suzuki reactions employing a benzylic halide have been exploited to produce a macrobicycle and antagonists of the human EP3 receptor² and polybenzyls.³ However, compared with aryl halides, few examples exist in which a benzylic halide is coupled under Suzuki conditions. Most of the Suzuki coupling reactions of benzylic halides were described with benzylic bromides and Pd(PPh₃)₄ as catalyst (3–10 mol%).^{4–6} PdCl₂(dppf) [dppf = 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene] was also used for the Suzuki coupling reaction of cyclopropylboronic acids and esters with benzylic bromide using Ag₂O with KOH as the base.⁵ Recently, it was reported that the tetrapodal phosphine ligand tedicyp [*cis,cis,cis*-1,2,3,4-tetrakis(diphenylphosphinomethyl) cyclopentane] in conjunction with [PdCl(C₃H₅)₂]₂ is an efficient system for the coupling of benzylic chlorides and bromides with arylboronic acids.⁶ On the other hand phosphine-free oxime-derived palladacycles were used as catalyst precursors for the cross-coupling reaction of benzylic chlorides with aryl-

boronic acids in acetone–water at room temperature.⁷ Over the last years, we have successfully applied Pd and Ni based catalyst systems for the Suzuki reactions of aryl halides and tosylates with arylboronic acids.⁸ More recently we have used a mixture of Pd(OAc)₂ and PPh₃ as a catalyst precursor in a successful homogeneous and recyclable Suzuki cross-coupling reaction, and during these studies we have found that this system is also active for the coupling of benzylic halides with arylboronic acids.⁹ In this paper, we wish to report that a simple system such as palladium acetate and triphenylphosphine is able to perform the Suzuki cross-coupling reaction of benzylic bromides and chlorides under mild conditions and with low loadings of catalyst.¹⁰



A set of experiments was performed in order to establish the best catalyst precursor, solvent, and base. Initially, we investigated the coupling of benzylic bromide with phenylboronic acids using different catalyst precursors (palladacycle {PdCl[*o*-C₆H₄CH(Me)StBu]}₂, Pd(OAc)₂/PPh₃, NiCl₂(PCy₃)₂, bases (K₃PO₄ and K₂CO₃), and solvents (THF, toluene, and DMA) under reaction conditions previously studied in our group.^{9,10} Although all catalyst precursors gave the expected coupling product, palladium acetate in the presence of triphenylphosphine using toluene as solvent at 80 °C and K₃PO₄ as base was

Keywords: Benzylic halides; Suzuki cross-coupling reaction; Diarylmethanes.

* Corresponding author. Tel.: +55 51 33166303; fax: +55 51 33167304; e-mail: amonteir@iq.ufrgs.br

Table 1. Pd-catalyzed Suzuki cross coupling reaction of benzyl bromide and chloride with phenylboronic acid^a

Entry	X	Pd (mol%)	PR ₃	T (°C)	Conv (%)	Yield ^b (%)
1	Br	1	—	80	23	17
2	Br	1	PCy ₃	80	100	94
3	Br	1	PCy ₃	25	93	83
4	Cl	1	PCy ₃	80	62	44
5	Br	1	PPh ₃	80	100	100
6	Br	1	PPh ₃	25	100	100
7	Cl	1	PPh ₃	80	100	100
8	Cl	1	PPh ₃	25	100	100
9	Cl	0.1	PPh ₃	80	100	100
9	Cl	0.02	PPh ₃	80	94	94
10	Cl	0.002	PPh ₃	80	60	60
11	Br	0.002	PPh ₃	80	66	54

^a Reaction conditions: benzyl halide (1mmol), phenylboronic acid (1.5mmol), K₃PO₄ (2mmol), Pd(OAc)₂/PR₃ ratio = 2, toluene (3mL), 15–19h (reaction times were not optimized).

^b GC yields.

the most effective system, and was chosen for further optimization studies (Table 1). Low conversion was obtained in the absence of phosphine ligand (Table 1, entry 1). Although PCy₃ is known to give very active palladium-based catalytic systems for the coupling of aryl chlorides,¹¹ incomplete conversion for the coupling of benzyl bromide at room temperature and for the coupling of benzyl chloride was obtained using tricyclohexylphosphine as ligand (entries 2–4). We were delighted to see that not only benzyl bromide but also benzyl chloride could be quantitatively coupled at room

temperature by using 1 mol% of Pd(OAc)₂ and triphenylphosphine as ligand (entries 5–8) and 0.1 mol% catalyst loading at 80°C (entry 9). The coupling reaction of benzyl chloride and bromide could be performed even at 0.002 mol% catalyst loading with a TON of 3000 (entries 10 and 11) but no conversion of the substrates was observed at 0.0002 mol% catalyst loading. Although the reactions were carried out overnight, we observed a complete conversion of benzyl chloride after 3 and 11 h, when 1 mol% and 0.1 mol% catalyst loading were used, respectively (entries 7 and 9).

In order to gain some insight into the effect of the ring substituents and the nature of the leaving group on the reaction outcome, a number of competitive experiments were performed (Table 2). No significant effect was observed by changing the position of a methyl group in the ring (Table 2, entry 1) or the substituent group on the aromatic ring of benzyl chloride and arylboronic acid (Table 2, entries 2 and 3). These results indicate that the cross-coupling reaction of benzyl chlorides is much less sensitive to steric and electronic effects than we have observed for the reaction of aryl halides.⁸ On the other hand, as observed for aryl halides, bromide is a better leaving group than chloride, and the cross-coupling reaction of benzyl bromide is five times faster than the coupling of *o*-methylbenzyl chloride (Table 2, entry 4).

Since aryl halides have been extensively studied in the Suzuki coupling reaction, we tried to establish a relative

Table 2. Competitive Pd-catalyzed Suzuki cross coupling reactions with phenylboronic acids^a

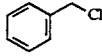
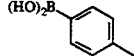
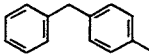
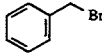
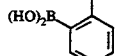
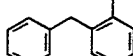
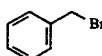
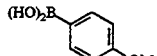
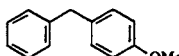
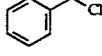
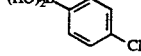
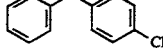
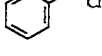
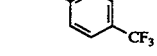
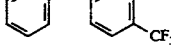
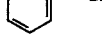
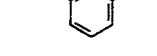
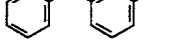
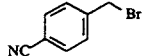
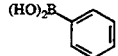
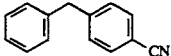
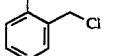
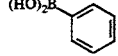
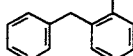
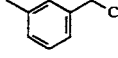
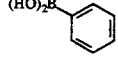
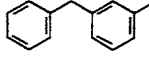
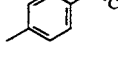
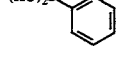
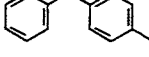
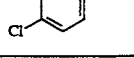
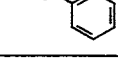
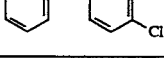
Entry	Benzyl or aryl halides	Coupling products (relative ratio) ^c
1		
2		
3		
4		
5 (X = Br)		
6 (X = Cl)		
7 (X = Br)		
8 (X = Cl)		

^a Reaction conditions: benzylic or aryl halides (0.5mmol each), phenylboronic acid (0.05mmol), K₃PO₄ (1mmol), Pd(OAc)₂ (0.0005mmol), PPh₃ (0.0015mmol), toluene (3mL), 1h, 80°C.

^b Average of two or three runs (determined by GC).

^c PhCH₂Cl (0.05mmol), arylboronic acids (0.5mmol each).

Table 3. Pd-catalyzed Suzuki cross coupling reaction of benzylic halides with arylboronic acids^a

Entry	ArX	ArB(OH) ₂	Biaryl	Yield (%) ^b
1				97
2				93
3				96
4				91
5				86
6				96
7				99
8				91
9				96
10				90
11				96

^a Reaction conditions: benzylic halide (1 mmol), arylboronic acid (1.5 mmol), K₃PO₄ (2 mmol), Pd(OAc)₂ (0.01 mmol), PPh₃ (0.02 mmol), toluene (3 mL), 19 h (reaction times were not optimized).

^b Isolated yields.

order between the halide substrates. Using Pd(OAc)₂/PPh₃ under the optimized conditions obtained in this work the reactivity order found was: aryl iodide > benzyl bromide > benzyl chloride > aryl bromide (Table 2, entries 3–6).

Encouraged by these results we applied the optimized conditions for the Suzuki coupling reactions of a range of benzylic and arylboronic substrates (Table 3).¹³ As anticipated from the competitive reactions, all the substrates investigated gave the diarylmethane products in good yields (86–99%).

In summary, we have found that simple catalyst precursor prepared in situ from palladium acetate and triphenylphosphine can be used for the Suzuki cross-coupling reaction of benzylic bromides and chlorides with arylboronic acids. The reaction can be carried out at low catalyst loading (0.002–1 mol%) and mild conditions (room temperature to 80 °C) furnishing diarylmethane derivatives in high yields (86–99%). From a synthetic point of view this protocol is a cheap and easy alternative for the synthesis of diarylmethanes from benzylic halides and arylboronic acids.

Acknowledgements

We thank CNPq for partial financial support. We also thank Dr. John Spencer (UK) for proofreading the manuscript.

References and notes

- (a) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147; (b) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176; (c) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633.
- Juteau, H.; Gareau, Y.; Labelle, M.; Sturino, C. F.; Sawyer, N.; Tremblay, N.; Lamontagne, S.; Carriere, M.-C.; Denis, D.; Metters, K. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1977.
- Klaner, C.; Greiner, A. *Macromol. Rapid Commun.* **1998**, *19*, 605.
- (a) Miyaura, N.; Yano, T.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2865; (b) Sharp, M. J.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5997; (c) Maddaford, S. P.; Keay, B. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6501; (d) Chowdhury, S.; Georgiou, P. E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7599.
- Chen, H.; Deng, M.-Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1609.

6. Chalen, L.; Doucet, H.; Santelli, M. *Synlett* **2003**, 1668.
7. (a) Botella, L.; Najera, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 179; (b) Botella, L.; Najera, C. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *663*, 46.
8. (a) Zim, D.; Gruber, A. S.; Ebeling, G.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2881; (b) Rosa, G. R.; Ebeling, G.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Synthesis* **2003**, 2894; (c) Zim, D.; Lando, V. R.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3049; (d) Zim, D.; Monteiro, A. L.; Dupont, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8199; (e) Zim, D.; Monteiro, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4009.
9. Nobre, S. M.; Wolke, S. I.; Rosa, R. G.; Monteiro, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6527.
10. A paper describing the use of PdCl₂ in acetone–water for the coupling of benzyl iodides and bromides have appeared when we were finishing our work. However, this system gave no reaction for the coupling of benzyl chloride with phenylboronic acid: Bandgar, B. P.; Bettigeri, S. V.; Phopase, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6959.
11. (a) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387; (b) Andreu, M. G.; Zapf, A.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2000**, 2475; (c) Bedford, R. B.; Cazin, C. S. J. *Chem. Commun.* **2001**, 1450.
12. In a typical experiment an oven-dried resealable Schlenk flask was evacuated and back filled with argon and charged with Pd(OAc)₂ (0.01 mmol), PPh₃ (0.02 mmol), arylboronic acid (1.5 mmol), and K₃PO₄ (2 mmol). The flask was evacuated and back filled with argon, and then the benzyl halide (1 mmol) and toluene (3 mL) were added. The reaction mixture was stirred at the desired temperature for 19 h. The solution was then taken up in ether (20 mL) and washed with aqueous NaOH (1 M, 5 mL) and brine (2 × 5 mL), and then dried over MgSO₄. After purification by flash chromatography the diarylmethane product was characterized by ¹H and ¹³C NMR, IR, and GC–MS.

6. CONCLUSÕES

Pelos resultados apresentados e discutidos podemos considerar que os objetivos inicialmente traçados foram satisfatoriamente atingidos.

Considerando que as amostras de chorume (lixiviado urbano) constituem-se em misturas complexas e apresentam compostos de peso molecular, grupo funcional e concentrações variados, aplicou-se uma metodologia baseada na extração em fase sólida amostras e seguida a cromatografia de troca iônica a em coluna para a separação dos compostos por classes funcionais.

Neste trabalho a metodologia desenvolvida mostrou-se adequada para a caracterização de amostras de chorume e apresentou inúmeras vantagens para a caracterização de amostras complexas como o chorume, tais como boa repetibilidade, rapidez, simplicidade, seletividade e reprodutibilidade na quantificação das amostras.

As amostras de chorume analisadas do Aterro Sanitário da Extrema, na cidade de Porto Alegre, contêm uma grande concentração de ftalatos e compostos nitrogenados os quais são originados no despejo em aterros sanitários de plásticos, resinas, cosméticos e outros produtos manufaturado. Estes resultados fazem com que cresça a preocupação com o chorume produzido nestes aterros visto que estes compostos são comprovadamente de grande toxicidade, tendo poder carcinógeno e mutagênico.

A seletividade da resina ambertlist A-15 mostrou-se de grande eficiência para compostos nitrogenados conseguindo separá-los e promovendo uma boa quantificação destes compostos.

Também ficou demonstrado que o tratamento dado ao chorume no Aterro Sanitário não é suficiente para reduzir a carga de compostos orgânicos uma vez que a amostra coletada antes do tratamento e a retirada logo após a lagoa apresentaram praticamente os mesmos compostos.

7. SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Aprimorar a metodologia proposta para a separação de outros grupos funcionais, como ácidos carboxílicos, álcoois e hidrocarbonetos de cadeia insaturada;

Utilizar metodologias como ASE (*Accelerated Solvent Extraction*) para a dessorção dos compostos da fase estacionária de *clean-up* (carvão ativo);

Monitorar o lixiviado do aterro sanitário de Porto Alegre por longos períodos, para verificar a incidência de um maior número de compostos existentes no lixo urbano.

8. BIBLIOGRAFIA

1. CEMPRE, Lixo Municipal: Manual de Gerenciamento Integrado, 1º edição São Paulo: IPT, 1995.
2. ABNT, Associação Brasileira de Normas Técnicas: Resíduos Sólidos. Classificação: NBR-100044. São Paulo, 1987.
3. Keenam, J. D., Steiner R. L., Fungaroli, A. A., Landfill Leachate Treatment, Water Pollution Control Federation, January, 1984, 27-33.
4. [Hhttp://www.uel.br/pos/quimica/lixourbano/pag4.htm](http://www.uel.br/pos/quimica/lixourbano/pag4.htm) acessada em 21/04/2001
5. Dienemann, E. A., Kosson, D. S., Ahlert, R. C.; J. Hazard. Mat., 1990, 23, 21-42.
6. Qasim, S. R., Chiang, W., Sanitary Landfill Leachate: Geration, Control and Treatment, Technomic Publishing CO., INC, 1994.
7. Hamada, J., 19º Congresso Brasileiro de Engenharia Sanitária e Ambiental, ABES, 1801-1809, 2000.
8. A. Bidone, F. R., Povinelli, J., Conceitos Básicos de Resíduos Sólidos, São Carlos: EESC/USP. 1º Ed. 1999.
9. Prefeitura Municipal de São Paulo, Como Defender a Ecologia, Editora Nova Cultural Ltda, São Paulo, 1991.
10. Reichert, G. A., Dissertação de Mestrado: UFRGS/IPH, Porto Alegre, 1999 e páginas da internet acessadas em 10/08/2002: <http://www.portoalegre.rs.gov.br/dmlu> e <http://intermega.globo.com/ecoturismo/coletaseletiva.htm>
11. http://www.ufv.br/Pcd/Reciclar/brasil_recicla.htm acessada em julho/2002.
12. <http://www.uel.br/pos/quimica/lixourbano/pag5.htm>.
13. Ferreira, J. A e Anjos, L. A. Cad. Saúde Pública, vol.17, no.3, Rio de Janeiro. May/June 2001.
14. Yasuhara, A., Shiraishi, H., Nishikawa, M., Yamamoto, T., Uehiro, T., Nakasuki, O., Okumura, T., Kenmotsu, K., Fukui, H., Nagase, M., Ono, Y., Kawagoshi, Y., Baba, K., Noma, Y., J. Chrom. A, 1997, 774, 321-332.
15. Oliveira F. C., Mattiazzo M. E., Marciano C.R. e Abreu Junior C. H. Pesq. agropec. bras. vol.37 no.4 Brasília Apr. 2002
16. Gau, S. H., Chang, F. S; Wat. Sci. Tech., 1996, 34(7-8) 455-462.
17. Hennion, M. C., Pichon, V., Environ. Sci. Technol., 1994, 28(13), 576A-583A.
18. Pichon, V., J. Chrom. A, 2000, 885(1-2), 195-215.
19. Blevins, D. D., Burke, M. F., Good T. J., Harris, P. A., Van Horne K. C., Simpson, N., Yago, L. S., Handbook Sorbent Extraction Technology, Varian Sample Preparation Products, 1993.

20. Barboza, J. C. S., Serra, A. A., *Química Nova*, 1992, 15(4), 302-316.
21. Marvin, C. H., Allan, L and McCarry B. E., *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, 49(4), 221-230, 1992.
22. M. L. Lee, K. D. Bartle, *Open Tubular Column Gas Chromatography – Theory and Practice*, Ed. John Wiley & Sons, New York, 1984.
23. Lanças, F. M., *Cromatografia em Fase Gasosa*, (Universidade de São Paulo, Instituto de Física e Química de São Carlos), ACTA, São Carlos (SP) 1993.
24. Li L., Quinlivan P. A. and Knappe D. R. U., [www.science\(3\).html](http://www.science(3).html), acessado em 10/08/2002.
25. Hennion, M-C; *J. Chrom. A*, 2000, 885, p 73-95.
26. Namiesnik, J.; Gorecki, T; Biziuk, M and Torres, L., *Anal Chim. Acta*, 1990, 237, 1.
27. Kunin R., *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 84, 305.
28. Kun, K. A., *J. Polymer. Sci*, 1968., 6, 2689.
29. Gonzalez-Vila, F. J., Saiz- Jiménez, C., Martín, F., *J. Environ. Qual.*, 1982, 11(2).
30. Jonsson S., Ejlertsson J., Svensson B. H., *Advances in Environmental Research*, www.elsevier.com/locate/aer, acessado em 10/08/2002.
31. Jianlong W., Lujun C., Hanchang S., Yi Q., *Chemosphere*, 2000, 41, 1245-1248.
32. Keith L. H., Presented at the 13th Annual Symposium on Waste Testing & Quality Assurance 8th July Alexander, VA, 1997.
33. Jianlong W., Lujun C., Hanchang S., Yi Q., *Chemosphere*, 2000, 41, p. 1245-1248.
34. Wahl H. G., Hoffmann A., Häring H-U, Liebich H. M., *J. Chrom. A*, 1999, 847, 1-7.
35. Kirk - Othmer, *Encyclopedia of Chemical Technology*, Vol 4 pg 561-569, 3^a ed, Ed John Wiley & Sons, New York , (1981).
36. Swartz, M.E., Krull, I.S.. *Validação de métodos cromatográficos – Pharmaceutical Technology*, junho 1998./BIOENSAIOS
37. <http://anvst.saude.gov.br/procuradoria/resolucao/res391-99.htm/> acessado em julho/2002.
38. www.aoac.org, acessada em julho/2002.
39. www.usp.org, acessada em julho/2002
40. Green, J. M., *Anal. Chem.*, 1996, (68) 305A-309A
41. Brack, W., Frank, H., *Chemosphere*, 1997, 34(4), 849-854.
42. Boyd, S. A, Sommers, L. E., Nelson, D. W., *Soil Sci. Am. J.* 1979, (43), 893.
43. Brown, K. W., Donnelly, K. C., *Hazardous Waste & Hazardous Materials*, 1988, 5(1).

44. Nascimento Filho, I., Estudo de Compostos Orgânicos em Lixiviado de Aterro Sanitário, Tese de Doutorado, PPGQ/UFRGS, 2002.
45. Nascimento F^o, I.; von Mühlen, C.; Caramão, E.B., Química Nova, 2001, 24(4), 554-556.
46. Nascimento F^o, I.; von Mühlen, Schossler, P.; Caramão, E.B., Chemosphere, aceito em julho de 2002.
47. Murray, H. E., Beck, J. N., Environ. Pollut., 1990, 67(3), 195-203.
48. Higgins, T. E., Duckel, J. R., Marshall, B. G., Reprint from APCA Journal, 1987, 37(11) 1331-1336.
49. Cienfuegos, F., Vaitsman, D., Análise Instrumental, RJ: Interficiência, 2000, pg 276.
50. Sanches Filho, P. J., "Aplicação da Cromatografia Líquida Preparativa ao Estudo de Compostos Nitrogenados em Alcatrões de Carvão e Óleo de Xisto", Dissertação de Mestrado, UFRGS/IQ, dez/1997.
51. www.unitexchemical.com/tech/uniplex214.htm junho/2002.
52. www.unitexchemical.com/msd/uniplex214.htm junho/2002.
53. <http://physchem.ox.ac.uk/MSDS/> acessada em junho/2002.
54. <http://www.rowatworks.com/Science/To Do No Harm/Nitro Baby.html> acessada em junho/2002.
55. Oman C, Hynning Pa, Environmental Pollution, 80: (3) 265-271, 1993.
56. Segato, L. M., Associação Brasileira de Engenharia Sanitária e Ambiental (ABES), XXVII Congresso Interamericano de Engenharia Sanitária e Ambiental, trabalho III-39, 2000.
57. Paschoalato, C. F. P. R., Associação Brasileira de Engenharia Sanitária e Ambiental (ABES), XXVII Congresso Interamericano de Engenharia Sanitária e Ambiental, trabalho III-35, 2000.
58. Kuajara, O.; Sanchez, J. C. D.; Ballestrin, R. A.; Teixeira, E. C. Water Environ. Res., 69(6), 1170-1177, 1997
59. Barboza, J. C. S., Serra, A. A., Química Nova, 15(4), 302-316, 1992.
60. USA-EPA, Método 608, 624 e 625, 1990.

9. PRODUÇÃO CIENTÍFICA GERADA

Neste período foi gerada a seguinte produção científica, correlacionada, direta ou indiretamente, a este trabalho:

9.1. Trabalhos Apresentados em Congressos Nacionais e Internacionais

9.1.1. Santos, L.S.; Araújo, M. B. C., Caramão, E. B.; e Oliveira, E. C., “*Application of SPME in Pre Concentration of Chlorinated Phenolic Compounds From Cellulose Bleaching Effluents*”, trabalho apresentado durante o VIII **Congresso Latinoamericano de Cromatografia y Tecnicas Afines, COLACRO**, Buenos Aires, Argentina de 12 a 14 de Abril de 2000, resumo publicado nos anais do Encontro, pp. 247.

9.1.2. I. Nascimento Filho, L. S. dos Santos, C. V. Mühlen, E. B. Caramão, “*Componentes de Plásticos em L Lixiviado de Aterro Sanitário*”, trabalho apresentado durante o **11º Encontro Nacional de Química Analítica**, de 18 a 21 de setembro de 2001 em Campinas – SP, na Universidade Estadual de Campinas.

9.1.3. L. S. dos Santos, I. do Nascimento Filho, M. G. R. Vale e E. B. Caramão, “*Aplicação da SPE em Batelada com Carvão Ativo na Análise de Compostos Orgânicos em Chorume*” trabalho apresentado durante o **11º Encontro Nacional de Química Analítica**, em Campinas, de 18 a 21 de Setembro de 2001.

9.1.4. E. C. Oliveira, L. S. Santos, M. G. R. Vale, M.B.C. de-Araujo, E. B. Caramão “*Aplicação da micro extração em fase sólida (SPME) na análise de compostos fenólicos clorados de efluente de fábrica de celulose*”, trabalho apresentado durante a **24ª Reunião Anual da SBQ**, Poços de Caldas, MG, maio de 2001, resumo nº QA-149, publicado nos Anais da Reunião.

9.1.5. Lisiane Santos dos Santos, Irajá do Nascimento Filho, Maria Goreti Rodrigues Vale e Elina B. Caramão, “*Aplicação da extração em fase sólida em batelada com carvão ativo na análise de compostos polares em chorume*”, trabalho apresentado durante a **24^a Reunião Anual da SBQ**, Poços de Caldas, MG, maio de 2001, resumo publicado nos Anais da Reunião.

9.1.6. Lisiane Santos dos Santos, Irajá do Nascimento Filho, Maria Goreti Rodrigues Vale and Elina Bastos Caramão, *Preliminary studies of the application of activated carbon in the characterization of landfill leachates*, **24th International Symposium on Capillary Chromatography**, Riva del Garda, Itália, maio de 2002.

9.2. Artigos Publicados em Revistas Indexadas: (cópias no Anexo II)

9.2.1. dos Santos, L.S.; Vale, M.G.R.; de-Araujo, M.B.C.; Caramão, E.B.; Oliveira-EC, “*Application of SPME in pre-concentration of chlorinated phenolic compounds from cellulose bleaching effluents*”, **Journal of Separation-Science**; **24 (4)**, 309-312, 2001.

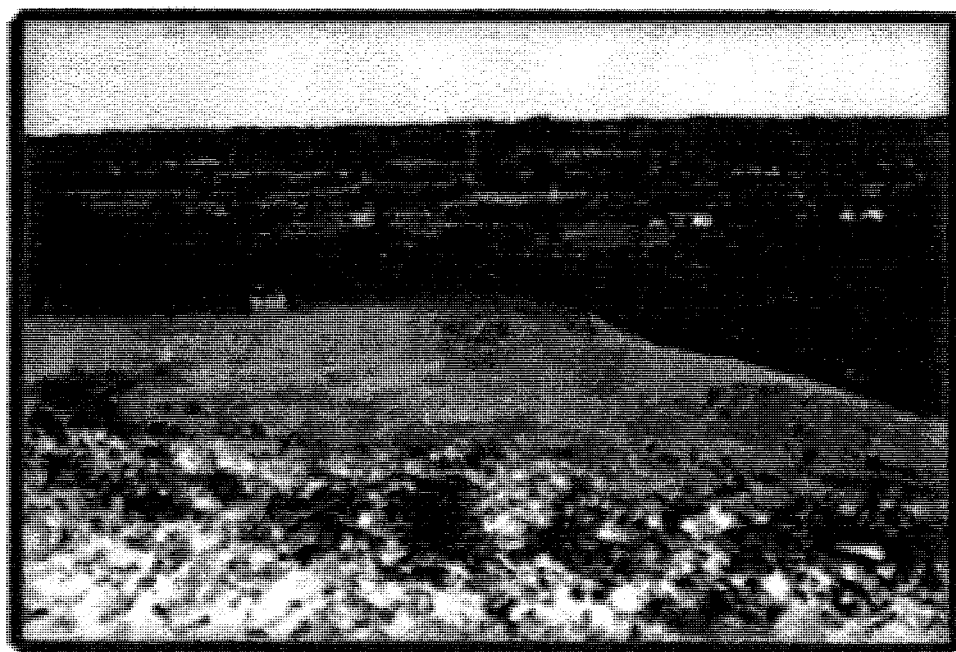
9.2.2. Leonardo Franken, Lisiane S. dos Santos, Elina B. Caramão, Tania M. H. Costa e Edilson V. Benvenuti, “*Xerogel p-anisidinapropilsilica. estudo da estabilidade térmica e da resistência à lixiviação com solventes*”, **Química Nova**, **25(4)**, 563-566, 2002.

ANEXOS

ANEXO I: Fotografias que descrevem as atividades no Aterro Sanitário da Extrema, da cidade de Porto Alegre, administrado pelo DMLU (Departamento Municipal de Limpeza Urbana)



<http://www.portoalegre.rs.gov.br/dmlu>



<http://www.portoalegre.rs.gov.br/dmlu>



foto de Carin von Mühlen



foto de Carin von Mühlen

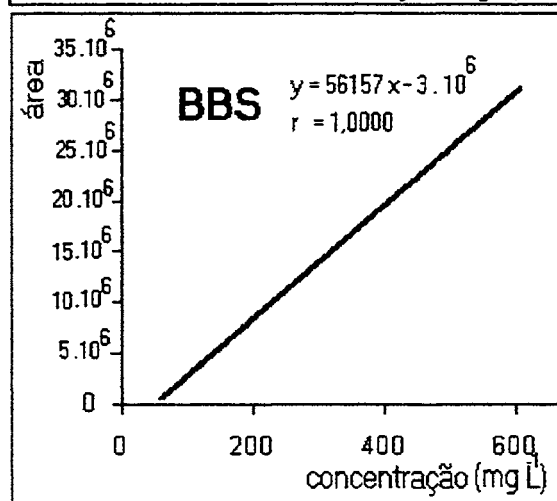
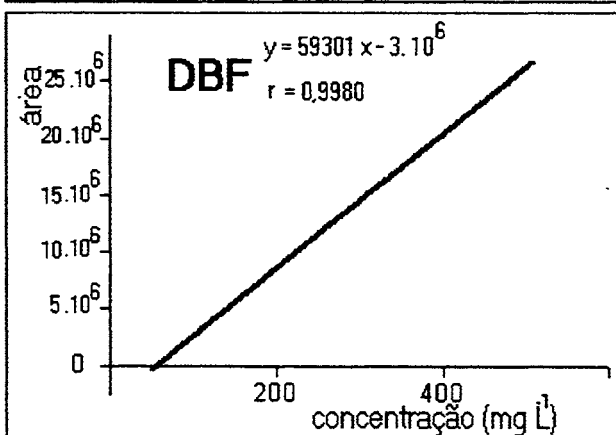
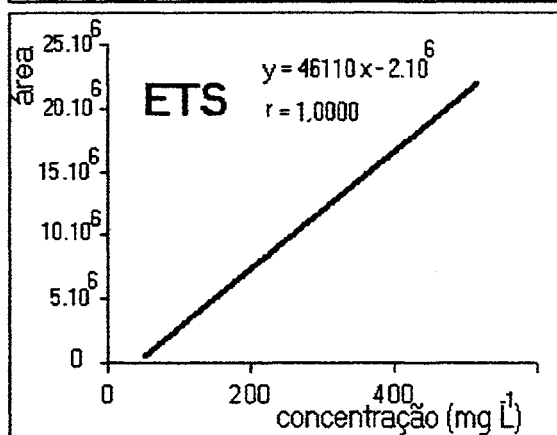
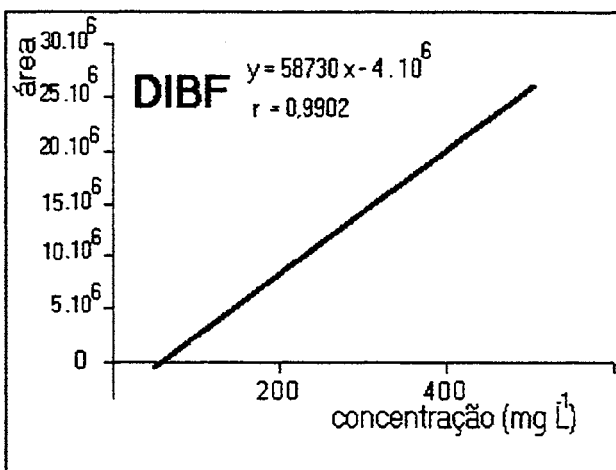
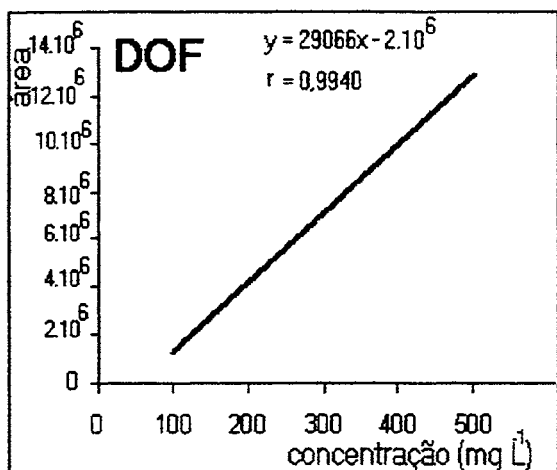


foto de Carin von Mühlen



foto de Carin von Mühlen

ANEXO II: CURVAS DE CALIBRAÇÃO OBTIDAS PARA OS PADRÕES ESTUDADOS



ANEXO III:

**CÓPIA DOS ARTIGOS PUBLICADOS NO PERÍODO E/OU
ENVIADOS PARA PUBLICAÇÃO**

XEROGEL P-ANISIDINAPROPILSÍLICA. ESTUDO DA ESTABILIDADE TÉRMICA E DA RESISTÊNCIA À LIXIVIAÇÃO COM SOLVENTES

Leonardo Franken, Lisiane S. dos Santos, Elina B. Caramão, Tania M. H. Costa e Edilson V. Benvenuti*
Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, CP 15003, 91501-970 Porto Alegre - RS

Recebido em 21/6/01; aceito em 30/10/01

p-ANISIDINEPROPILSILICA XEROGEL. THERMAL STABILITY AND RESISTANCE TO LEACHING BY SOLVENTS. The xerogel p-anisidinepropylsilica was obtained. This solid presents some residual paraffin and also a small fraction of high organofunctionalized material that was leached in polar solvent. The xerogel purification could be achieved by exhaustively washing with hexane and dichloromethane solvents, or submitting the xerogel to thermal treatment up to 300 °C, in vacuum. The resulting purified xerogel material present an appreciable thermal stability and resistance to leaching by solvents.

Keywords: p-anisidine; infrared; stationary phase; sol-gel; thermal stability.

INTRODUÇÃO

A utilização de sílicas funcionalizadas com grupos orgânicos imobilizados na sua superfície tem recebido grande destaque no meio científico na última década, principalmente como materiais adsorventes em processos de extração em fase sólida (SPE) e também como fase estacionária em cromatografia líquida (HPLC)^{1,2}. O grande interesse nesses materiais deve-se as suas propriedades finais. Esses materiais apresentam as características físicas do suporte sílica usado, enquanto suas propriedades químicas são devidas a fase orgânica presente na superfície. Dessa forma as propriedades químicas dos materiais podem ser facilmente monitoradas a partir da escolha do grupo orgânico a ser imobilizado.

Um método bastante utilizado na imobilização de grupos orgânicos sobre sílica é o enxerto³⁻⁶. Nesse método é comum usar-se um organosilano de fórmula R-Si(OCH₃)₃, sendo R um grupo orgânico alifático, aromático ou ainda cadeia orgânica contendo outros grupos funcionais.

Outra possibilidade de se obter sílica organofuncionalizada é usar o método sol-gel⁷⁻¹¹. Nesse método de síntese tem-se a formação de uma suspensão coloidal (sol) que através do processo de policondensação forma uma matriz sólida (gel). Após secagem total, sob condições brandas, esse gel é chamado de xerogel¹²⁻¹⁴. Organosilanos também são usados como precursores em reação de policondensação, juntamente com tetraetilortosilicato (TEOS) ou tetrametilortosilicato (TMSO).

O processo sol-gel tem vantagens sobre o método de enxerto, como por exemplo sua versatilidade na obtenção de materiais com propriedades físico-químicas distintas tais como área superficial, tamanho e forma de partículas, tamanho de poros, grau de incorporação orgânica, além do baixo custo e da simplicidade nos procedimentos experimentais¹⁵.

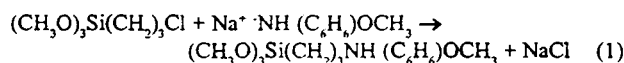
Recentemente demonstramos que é possível obter-se um xerogel de sílica contendo p-anisidina com diferentes graus de funcionalização orgânica¹⁶. Dando continuidade a esse estudo, é apresentado nesse trabalho a verificação da estabilidade térmica e a resistência à lixiviação com solventes desse xerogel. Assim é possível avaliar o seu potencial para futura utilização como material adsorvente em

processos de extração em fase sólida ou como fase estacionária para colunas cromatográficas.

PARTE EXPERIMENTAL

Síntese da p-anisidinapropilsilica¹⁶

A p-anisidina foi inicialmente ativada por 30 minutos, com hidreto de sódio (60% disperso em parafina) usando-se a mistura de solventes apróticos, hexano (6.5 mL) e THF (6.5 mL). Posteriormente foi adicionado (CH₃O)₃Si(CH₂)₃Cl (CPTMS). As quantidades de p-anisidina, NaH e CPTMS foram estequiométricas na concentração 0,35 mol.L⁻¹. A mistura foi agitada por 3 horas sob argônio na temperatura de refluxo. O produto da reação p-anisidinapropiltrimetoxisilano (AnPTMS) foi então usado como precursor orgânico do xerogel (10 mL). A etapa de síntese do AnPTMS pode ser resumidamente descrita pela Eq 1.



A essa solução foi adicionado sob agitação, 5 mL de etanol, 5 mL de tetraetilortosilicato (TEOS), 0,1 mL de HF (48%) e água na razão estequiométrica com silício r = 4/1 (1,6 mL). A condensação ocorre em pH = 8, através da catálise nucleofílica^{13,17}. A mistura resultante foi guardada por 5 dias para gelificação, evaporação do solvente. O xerogel obtido foi triturado e secado em estufa a 100 °C. Como resultado obteve-se um sólido violeta finamente dividido. A reação de condensação do xerogel pode ser descrita pela Eq. 2.

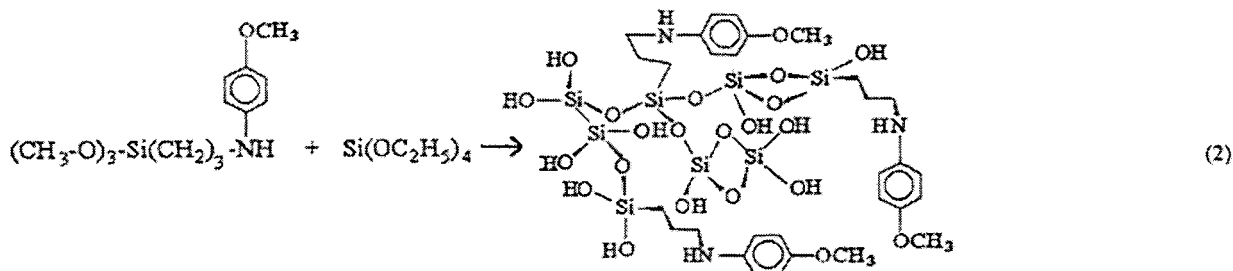
Microscopia Eletrônica de Varredura (MEV)

O xerogel foi analisado por microscopia eletrônica de varredura (MEV) com 20kV e 60000x de ampliação. A imagem foi processada usando-se o programa Quantikov¹⁸.

Área Superficial

A área superficial do xerogel foi obtida pelo o método BET em um aparato volumétrico usando-se nitrogênio como molécula sonda.

*e-mail: edilson@iq.ufrgs.br



Estabilidade Térmica

O estudo da estabilidade térmica da fase orgânica imobilizada, foi feito com o auxílio da espectroscopia no infravermelho, usando-se uma cela de quartzo conectada a uma linha de vácuo. Esta cela tem um forno elétrico que permite submeter a amostra sólida a tratamento térmico, sob vácuo e possibilita a obtenção dos espectros no infravermelho sem expor a amostra a atmosfera externa¹⁹. O pó resultante da trituração do xerogel foi pressionado sob 1 ton cm⁻². Os discos obtidos, de 100 mg com 5 cm² de área, foram aquecidos nas temperaturas de 100 a 450 °C, sob vácuo (10⁻³ Torr), durante 1 h para cada temperatura de análise. Os discos do material foram então analisados na região do infravermelho. O equipamento usado foi um FTIR Shimadzu, modelo 8300. Os espectros foram obtidos com resolução de 4 cm⁻¹, com 100 varreduras. Para efeito de comparação também foi realizada uma análise termogravimétrica, usando-se um termo analisador Perkin Elmer. Essa análise foi feita em atmosfera de argônio com velocidade de aquecimento de 10 °C min⁻¹.

Resistência à Lixiviação com Solventes

A metodologia utilizada no estudo da resistência à lixiviação com solventes foi de submeter 30 mg de material em 5 mL de solvente, durante 12 minutos, sob ultra-som. Os solventes usados foram hexano e diclorometano, sendo ambos bidestilados. Após submeter ao ultra-som, o material foi centrifugado por 3 minutos, do qual foi extraído o sobrenadante, que foi concentrado, usando-se evaporação de arraste, com N₂. A solução resultante foi analisada em um cromatógrafo gasoso, com detector seletivo de massas, modelo Shimadzu QP5050A. Usou-se uma coluna SPB-1 com 30 m x 25 mm x 0,25 µm de dimensões.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foi obtido um gel de p-anisidinopropilsilica com área superficial de 93 m²g⁻¹ sendo que sua imagem obtida por MEV (Figura 1) mostrou a presença de aglomerados de partículas aproximadamente esféricas, com diâmetro médio de 184 ± 42 nm.

Os espectros no infravermelho, obtidos na temperatura ambiente, após o xerogel ter sido submetido a tratamento térmico, em várias temperaturas, são mostrados na Figura 2. A área sob a banda em 1511 cm⁻¹, devida aos modos de deformação do anel aromático da p-anisidina, foi usada para estimar a estabilidade térmica desse grupo orgânico, nas diferentes temperaturas de tratamento (Tabela 1). Considerando-se possíveis heterogeneidades na espessura dos discos e também alterações na posição da amostra no feixe de infravermelho, as áreas das bandas da Tabela 1 foram calculadas usando-se a banda overtone da sílica, em 1870 cm⁻¹, como banda de referência.

É possível observar na Tabela 1 e Figura 2 que a área sob a banda devida a p-anisidina é praticamente constante até a temperatura de 300 °C, sob vácuo. Entre a temperatura de 100 e 300 °C tem-se uma redução na área de apenas 12 %. Essa excepcional estabilidade

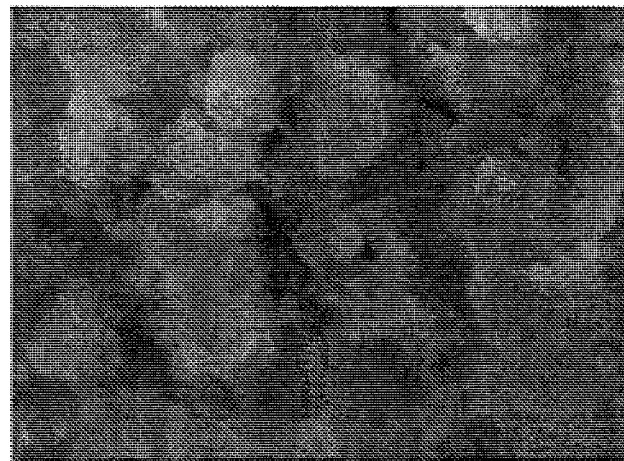


Figura 1. Imagem obtida por MEV ampliada 60000 vezes

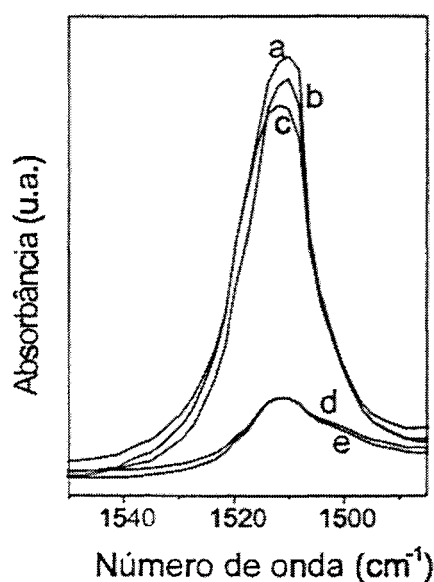


Figura 2. Espectros de absorção no infravermelho do xerogel p-anisidinopropilsilica, obtidos na temperatura ambiente, após o material ter sido submetido a tratamento térmico, sob vácuo. a) 100 °C; b) 200 °C; c) 300 °C; d) 400 °C.

térmica, em alto vácuo, é uma evidência de que esses grupos orgânicos estão fortemente ligados a sílica, na forma covalente. Para temperaturas superiores a 300 °C ocorreu uma drástica diminuição na área sob a banda da p-anisidina. O tratamento térmico a 400 °C deve

Tabela 1. Área sob a banda no infravermelho em 1511 cm⁻¹

Temperatura (°C)	Área sob a banda ^a
100	6,2
200	6,0
300	5,5
400	1,1
450	1,1
100 ^b	5,6

$$^a = \frac{(\text{área sob a banda } 1511 \text{ cm}^{-1})}{(\text{área sob a banda } 1870 \text{ cm}^{-1})}$$

^b = amostra exaustivamente lavada com diclorometano

ser suficientemente forte para produzir a dessorção dos grupos orgânicos da superfície. Entretanto mesmo após tratamento térmico a 450 °C ainda é possível observar no espectro a banda devida a p-anisidina. A presença de matéria orgânica mesmo após tratamento térmico a 450 °C, sob vácuo, pode somente ser interpretada como sendo devida a uma fração de grupos orgânicos aprisionados em poros fechados. A fração de matéria orgânica oclusa foi estimada, a partir dos valores das áreas sob as bandas, como sendo de *ca.* 20 %.

A Figura 3 mostra o resultado da análise termogravimétrica onde até 150 °C é observada a perda de massa típica, causada por evaporação de água e solventes adsorvidos na superfície do material. Entre 150 e 400 °C é observado uma região de massa aproximadamente constante. A pequena perda de massa, nessa região, é atribuída a reação de desidroxilação da superfície *ie.* conversão de grupos silanóis em siloxanos com liberação de água que é comum em xerogéis de sílica²⁰. A partir de 400 °C ocorre uma perda considerável de massa que foi atribuída à eliminação dos grupos orgânicos que estavam incorporados ao sistema, juntamente com as reações de desidroxilação que continuam nessa faixa de temperatura.

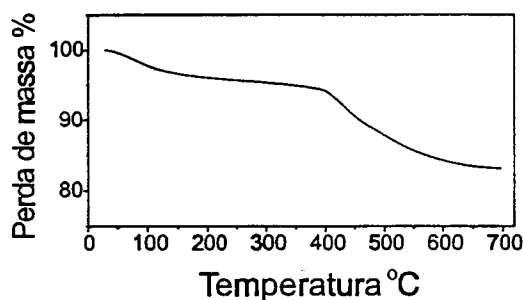


Figura 3. Gráfico de perda de massa em função da temperatura de aquecimento, obtido a partir da análise termogravimétrica do xerogel

As duas técnicas, espectroscopia no infravermelho e análise termogravimétrica mostraram concordância quanto a estabilidade térmica da fase orgânica. Entretanto, usando a espectroscopia no infravermelho a dessorção dos grupos orgânicos foi observada a partir de 300 °C, enquanto que na análise termogravimétrica esse fenômeno somente foi detectado a partir de 400 °C. Este fato é interpretado considerando-se as peculiaridades de cada técnica. Na análise termogravimétrica a amostra foi submetida a uma velocidade constante de aquecimento de 10 °C min⁻¹, enquanto que no infravermelho a amostra permanece durante 1 hora em cada temperatura de análise. Além disso, na análise no infravermelho a amostra é aquecida sob vácuo enquanto que na termogravimetria é usado pressão atmosférica.

Pode-se ressaltar que apenas na análise no infravermelho foi possível distinguir o comportamento térmico da fase orgânica, da

desidroxilação da superfície da sílica, além de ter sido possível estimar a fração de grupos orgânicos aprisionados em poros fechados.

Para o estudo da resistência à lixiviação com solventes, o xerogel p-anisidinapropilsilica foi lavado inicialmente com hexano. O solvente de lavagem foi posteriormente submetido a análise cromatográfica. Os cromatogramas obtidos após sucessivas lavagens são mostrados na Figura 4. É possível observar nos cromatogramas um pico largo que foi identificado pelo espectrômetro de massas como sendo devido a hidrocarbonetos saturados lineares de grande cadeia (C₂₀ a C₃₅). Certamente trata-se de resíduos da parafina presente no hidreto de sódio utilizado na reação de síntese do precursor AnPTMS. Entretanto o cromatograma do solvente, obtido após a terceira lavagem, é muito similar ao do hexano puro, indicando que a parafina foi extraída quase que completamente da superfície do xerogel após três sucessivas lavagens.

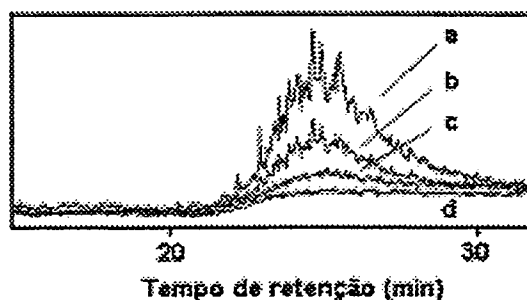


Figura 4. Cromatogramas do hexano de lavagem do xerogel p-anisidinapropilsilica. a) primeira lavagem; b) segunda lavagem; c) terceira lavagem; d) hexano puro

Nas lavagens posteriores do xerogel com o solvente diclorometano, a análise cromatográfica não revelou picos, nem mesmo de hidrocarbonetos. Entretanto a cor do diclorometano da lavagem ficou violeta, muito semelhante a cor do xerogel. Esse resultado sugeriu que o diclorometano estaria lixiviando a fase orgânica. A fase lixiviada não foi detectada por cromatografia e nem mesmo no espectro de massas. Nesse caso o material lixiviado apresentaria um peso molecular maior que 500 u.m.a., com baixa volatilidade, sendo conseqüentemente retido no injetor (na pré coluna - liner), o que foi comprovado visualmente.

Para identificar a fase lixiviada, o diclorometano de lavagem foi evaporado e o resíduo violeta que sobrou foi depositado sobre um cristal de NaCl e analisado na região do infravermelho. O espectro no infravermelho do resíduo lixiviado é apresentado juntamente com o espectro do xerogel, na Figura 5. Pode-se observar no espectro a da Figura 5, bandas de estiramento Si-O-Si, em 1100 cm⁻¹^{20,21} como também a banda devida a deformação do anel aromático da p-anisidina, em 1511 cm⁻¹. O espectro do resíduo não corresponde portanto apenas a fase orgânica lixiviada, mas sim a uma fração de xerogel com alto grau de funcionalização orgânica. Possivelmente partículas muito pequenas que são arrastadas pelo solvente polar. O alto grau de funcionalização orgânica no resíduo é evidente quando comparamos os espectros a e b da Figura 5, onde a relação de área das bandas 1511/1100 cm⁻¹ ou 1511/1870 cm⁻¹ que correspondem a relação p-anisidina/sílica é claramente maior no resíduo do que no xerogel. No espectro do xerogel (Espectro b) a banda em 1100 é tão intensa, que ocorreu absorção total nessa região, enquanto que no espectro do resíduo é possível observar claramente os modos de estiramento característicos de Si-O-Si^{20,21}.

Sucessivas lavagens do xerogel com diclorometano resultaram em descoloração do solvente de lavagem, indicando portanto que

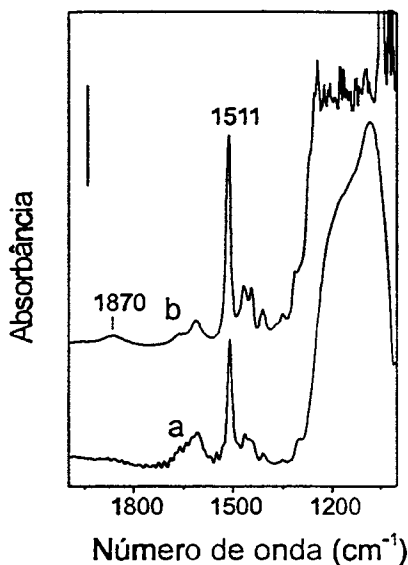


Figura 5. Espectros de absorção no infravermelho obtidos a temperatura ambiente. a) resíduo de lavagem com diclorometano; b) xerogel p-anisidinapropilsilica. O valor da barra é 0,1 e 1,3 para os espectros a e b, respectivamente

após várias lavagens não há mais liberação de resíduo. Esse xerogel exaustivamente lavado com diclorometano foi então submetido a análise no infravermelho sob aquecimento a 100 °C, do qual foi calculado a área da banda em 1511 cm^{-1} , que é devida a p-anisidina. O valor obtido está apresentado na Tabela 1 e foi semelhante aquele encontrado para o material submetido ao tratamento térmico a 300 °C, ca. 10%.

A semelhança nas áreas sob as bandas da p-anisidina nas amostras obtidas após aquecimento em alto vácuo e após lavagem exaustiva com diclorometano são um indicativo de que em ambos tratamentos há saída do mesmo resíduo, que foi caracterizado como uma sílica altamente funcionalizada, possivelmente partículas pequenas que não estão fortemente entrelaçadas à estrutura do xerogel²². O fato de que apenas o diclorometano consegue extrair esse resíduo pode ser interpretado considerando-se o maior momento dipolar desse solvente quando comparado ao hexano, até por que a p-anisidina também apresenta polaridade.

É importante ressaltar também que o xerogel previamente aquecido em vácuo a 300 °C não revelou presença de parafina frente a lavagem com hexano ou cor violeta após lavagem com diclorometano. Esse resultado é um indicativo de que a fração de xerogel altamente funcionalizada que é arrastada pelo diclorometano e a parafina resíduo podem também ser extraídas do xerogel através do tratamento

térmico, em vácuo. Portanto o sólido resultante, lavado ou aquecido, apresentou apreciável estabilidade térmica e resistência à lixiviação com os solventes hexano e diclorometano.

CONCLUSÕES

O xerogel p-anisidinapropilsilica de dimensões nanométricas foi obtido. Esse xerogel apresenta, após sintetizado, resíduos de parafina que foi usada no processo da síntese como também apresenta uma pequena fração de sólido altamente funcionalizado que é arrastado pelo diclorometano. Sucessivas lavagens com hexano e diclorometano, são suficientes para produzir a limpeza do xerogel. Alternativamente o xerogel pode ser purificado através do tratamento térmico na temperatura de 300 °C, sob vácuo. Assim podemos inferir que o xerogel purificado apresenta boa estabilidade térmica e resistência à lixiviação com os solventes hexano e diclorometano, que são características importantes para materiais potencialmente aplicáveis, como fases estacionárias, em processos de separação.

REFERÊNCIAS

1. Deschler, U.; Kleinschmit, P.; Panster, P.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1986**, *25*, 236.
2. Shintani, H. J.; *Liquid Chromat.* **1992**, *15*, 8.
3. Kiseleva, M. G.; Nesterenko, P. N.; *J. Chromatography A* **2000**, *898*, 23.
4. Arakaki, N. H.; Airoidi, C.; *Quim. Nova* **1999**, *22*, 246.
5. Silberzan, P.; Léger, L.; Ausserré, D.; Benattar, J. J.; *Langmuir* **1991**, *7*, 1647.
6. Gambero, A.; Kubota, L. T.; Gushikem, Y.; Airoidi, C.; Granjeiro, J. M.; Taga, E. M.; Alcantara, E. F. C.; *J. Colloid Interface Sci.* **1997**, *185*, 313.
7. Hench, L. L.; West, J. K.; *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 33.
8. Loy, D. A.; Shea, K. J.; *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1431.
9. Hiratsuka, R. S.; Santilli, C. V.; Pulcinelli, S. H.; *Quim. Nova* **1995**, *18*, 171.
10. Sacco, H. C.; Ciuffi, K. J.; Biazzotto, J. C.; Zuccki, M. R.; Leite, C. A. P.; Nascimento, O. R.; Serra, O. A.; Iamamoto, Y.; *J. Non-Cryst. Solids* **2000**, *273*, 150.
11. Pavan, F. A.; Leal, S.; Costa, T. M. H.; Benvenuti, E. V.; Gushikem, Y.; *J. Sol-Gel Sci. Technol.* no prelo.
12. Lev, O.; Tsionsky, M.; Rabinovich, L.; Glazer, V.; Sampath, S.; Pankratov, I.; Guan, J.; *Anal. Chem.* **1995**, *67*, 22A.
13. Corriu, R. J. P.; Leclercq, D.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 5.
14. C. Brinker, J.; Scherer, G. W.; *Sol-Gel Science*, Academic Press; London, 1990.
15. Collinson, M. M.; *Crit. Rev. Anal. Chem.* **1999**, *29*, 289.
16. Pavan, F. A.; Franken, L.; Moreira, C. A.; Costa, T. M. H.; Benvenuti, E. V.; Gushikem, Y.; *J. Colloid Interface Sci.* **2001**, *241*, 413.
17. Bernards, T. N. M.; Van Bommel, M. J.; Jansen, J. A. J.; *J. Sol-Gel Sci. Technol.* **1998**, *13*, 749.
18. Pinto, L. C. M.; *Tese de Doutorado*, Universidade de São Paulo, Brasil, 1996.
19. Foschiera, J. L.; Pizzolato, T. M.; Benvenuti, E. V.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 159.
20. Costa, T. M. H.; Gallas, M. R.; Benvenuti, E. V.; da Jornada, J. A. H.; *J. Non-Cryst. Solids* **1997**, *220*, 195.
21. Wood, D. L.; Rabinovich, E. M.; *Appl. Spectrosc.* **1989**, *43*, 263.
22. Schubert, U.; Hüsing, N.; Lorenz, A.; *Chem. Mater.* **1995**, *7*, 2010.

Lisiane Santos dos Santos^{a)},
Maria Goreti Rodrigues Vale^{a)},
Mara Bertrand Campos de
Araujo^{a)},
Elina Bastos Caramão^{a)},
Eniz Conceição Oliveira^{b)}

^{a)} Instituto de Química,
Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Av. Bento
Gonçalves 9500, Porto Alegre,
Rio Grande do Sul, Brazil

^{b)} UNIVATES, UNIVATES-
Centro Universitário, Lajeado/
Rio Grande do Sul, Brazil

Application of SPME in pre-concentration of chlorinated phenolic compounds from cellulose bleaching effluents

This paper describes the application of SPME to the analysis of chlorinated organic compounds (CPCs) from a pulp mill effluent. A PDMS fiber was used for SPME and the methodology was developed with 18 CPC standards which had previously been derivatized with acetic anhydride. The compounds were analyzed by GC/MS in the SIM mode, with a detection limit in the range of 0.1 to 2 ppb. Nine CPCs were identified in the effluent, with concentrations varying from 0.9 to 4.8 ppb. The major constituent found in the sample was 2,4,6-trichlorophenol.

Key Words: Effluent; Solid phase microextraction (SPME); Organochlorine compounds; Headspace; GC/MS

Ms received: July 13, 2000; accepted: December 13, 2000

1 Introduction

It has been pointed out [1] that the molecular chlorine used in cellulose pulp bleaching is the main source of effluents having a high concentration of chlorinated phenolic compounds (CPCs). In spite of the well known environmental impact of molecular chlorine, it is still used as an efficient and economically viable bleaching agent, mainly in third world countries.

The CPCs can be precursors of dioxins [2] and, in turn, these can bioaccumulate in the food chain due to their solubility in fat tissues, increasing their toxic potential. Their toxicity depends markedly on the degree of chlorine substitution and on the position of the chlorine atom in the aromatic ring.

The analysis of CPCs usually requires many experimental steps which can produce multiple sources of contamination and error in the final result.

Solid-phase microextraction (SPME) has introduced additional important advantages to the efficiency of trace analysis of organic pollutants in water samples: it effects rapid extraction and allows direct introduction into the analytical equipment; it does not disturb the living system equilibrium and provides better analytical performance in less time; it is easily automated and solvent-free [3–10].

Sampling and extraction are performed in a single step due to the diffusion of the analyte from the sample to the

Correspondence: Dr. Elina Bastos Caramão, Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Av. Bento Gonçalves 9500, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

E-mail: elina@vortex.ufrgs.br

Fax:

SPME film, thus promoting the concentration of the substances of interest.

The purpose of this work is to study improved conditions for the analysis of chlorinated phenolic compounds (CPCs) in aqueous effluent from cellulose bleaching. This study used SPME with PDMS fiber in the headspace mode and gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS).

2 Experimental

2.1 Reagents and materials

Several standards (CPCs) were supplied by Aldrich and Helix Biotec. Inorganic reagents and pesticide grade solvents used in this work, were purchased from Merck. Acetic anhydride p.a. (Merck) was distilled three times and the 138–140°C fraction was collected and kept in the dark at –4°C in order to minimize decomposition. Water was distilled three times before use.

Individual stock solutions of each of the 18 standards CPCs (according to Table 1) at a concentration of 1000 mgL⁻¹, were prepared using acetone, pesticide residue grade, as solvent. Aqueous spike solutions in the concentrations of 5.0 µg · L⁻¹, 10.0 µg · L⁻¹, 20.0 µg · L⁻¹, 40.0 µg · L⁻¹, 50.0 µg · L⁻¹, and 80.0 µg · L⁻¹ were prepared from the initial stock solution. These solutions were used to carry out the experiments. Magnetic stirring bars (0.8 cm), coated with Teflon were used for stirring the samples; the bars were cleaned with water and acetone.

The analyzed samples were effluents from a pulp mill that processes *Pinus Taeda* (softwood) and used chlorine di-

Table 1. Identification, detection limit, correlation coefficients and quantification of CPCs by SPME.

Peak	RT (min)	Identification (acronym)	DL ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	Correlation coefficient	Concentration in the effluent ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)
1	17.36	2-chlorophenol (2P)	1.00	0.9954	nd
2	18.62	3-chlorophenol (3P)	1.00	0.9948	nd
3	18.94	4-chlorophenol (4P)	1.00	0.9923	nd
4	23.28	2,6-dichlorophenol (26P)	0.50	0.9844	0.92 ± 0.05
5	24.27	2,4-dichlorophenol (24P)	0.50	0.9897	0.95 ± 0.03
6	24.89	3,5-dichlorophenol (35P)	0.50	0.9896	nd
7	25.70	2,3-dichlorophenol (23P)	1.00	0.9923	nd
8	26.87	3,4-dichlorophenol (34P)	0.50	0.9889	nd
9	28.58	2,4,6-trichlorophenol (246P)	0.10	0.9932	4.20 ± 0.12
10	30.49	2,3,6-trichlorophenol (236P)	0.50	0.9885	nd
11	30.89	2,3,5-trichlorophenol (235P)	0.50	0.9874	0.68 ± 0.01
12	31.12	2,4,5-trichlorophenol (245P)	0.50	0.9885	1.24 ± 0.08
13	33.10	4,6-dichloroguaiacol(46G)	1.00	0.9743	nd
14	35.26	4,5-dichloroguaiacol (45G)	2.00	0.9862	3.20 ± 0.10
15	41.06	6-chlorovanilline (6V)	0.50	0.9836	1.28 ± 0.07
16	43.31	4,5,6-trichloroguaiacol (456G)	0.50	0.9914	nd
17	44.35	4,5-dichlorocatechol (45C)	0.10	0.9709	nd
18	45.00	3,4,5-trichlorosyringol(345S)	2.00	0.9926	nd

oxide in the bleaching step. Samples were collected at the entrance of effluent treatment plant.

2.2 Instrumentation

The chromatographic analysis was performed in a gas chromatograph with mass spectrometric detector (Shimadzu, GC-MS-QP5050A) in the electronic impact ionization mode at 70 eV. Single ion monitoring (SIM) was used to improve efficiency. The GC column was a SPB-1 (poly-methylsiloxane) fused-silica open-tubular column, 30 m length \times 0.25 mm i.d. \times 0.25 μm film thickness, from Supelco. The temperature program was started at 75°C for 5 min, ramped at 3 K \cdot min⁻¹ to 280°C, and held at this temperature for 20 min. The split/splitless injector, used in the splitless mode, was kept at 280°C and the detector was at 280°C. Helium was used as carrier gas at a flow rate of 1.0 mL \cdot min⁻¹. A special liner for SPME from Supelco was also used in the experiments.

2.3 Acetylation of the chlorinated phenolic compounds

Acetic anhydride served as derivatizing agent for the CPCs in the aqueous solutions, buffered by an aqueous solution of K₂CO₃ [13–14]. An excess of buffer and controlled conditions are essential for successful acetylation. This procedure has been widely used for derivatizing phenolic compounds in aqueous samples [15–19]. Derivatization was performed by adding 0.6 mL of K₂CO₃ (75%)

and 0.4 mL of acetic anhydride to 2.0 mL of the sample. The system was subjected to magnetic stirring for 25 min.

2.4 Procedures for headspace SPME on aqueous samples

The fiber was conditioned at 280°C for 50 min prior to use and a blank desorption was performed with the fiber exposed in the injection port.

Samples and spike solutions which had been previously derivatized were placed in 20 mL vials fitted with screw caps containing Teflon-lined septa. Due to the complexity of the sample (industrial pulp mill bleaching effluent), SPME was used in the headspace mode. A 7 μm PDMS fiber from Supelco was used.

After a sorption time of 10 min in the headspace above the magnetically stirring sample, the fiber was retracted into the protective sheath and removed from the vial. It was transferred without delay to the injection port of the gas chromatograph. Thermal desorption was performed at 280°C for 50 min, i.e. during the entire chromatographic analysis. This time was chosen to guarantee the complete cleaning of the fiber, allowing its immediate re-use after the analysis.

3 Results and discussion

Preliminary studies were conducted to establish the optimum conditions for extraction, desorption, and GC analysis of CPCs using SPME.

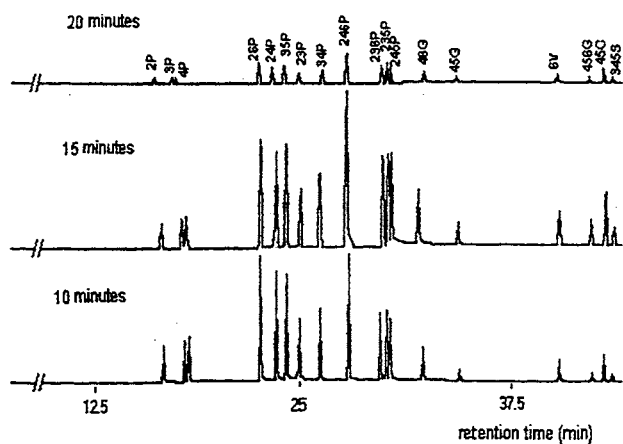


Figure 1. Comparison of the GC/MSD chromatograms (SIM mode) of the standard mixture of CPCs ($1 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$), using different adsorption time in the SPME step.

In order to optimize the SPME procedure for the analysis of CPCs, different adsorption times (10, 15, and 20 min) were tested and the best result, in terms of reproducibility and sensitivity, was obtained after 15 min. These results are shown in **Figure 1**. The identification of the marked peaks is given in **Table 1**.

External standard methodology was used to quantify the CPCs in the sample. The calibration curves for this meth-

od are shown in **Figure 2** and **Table 1** shows the correlation coefficients for these curves. As can be seen, the methodology has good linearity, with correlation coefficients close to unity for all the substances analyzed.

Figure 3 shows the chromatogram (SIM mode) which was obtained for the effluent (A) and the standard solution (B) in the concentration of $5.0 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$.

The chromatogram in this **Figure** clearly demonstrates the good peak resolution obtained and that the technique of SPME using the PDMS fiber, in the headspace mode, is shown appropriate for the extraction and identification of CPCs.

Table 1 shows the identification, detection limit, and the retention time of the 18 CPCs in the standard, and the identification and quantification of the CPCs in the analyzed effluent. As can be seen in this **Figure**, it is possible to identify and quantify seven CPCs in the effluent, with 246P and 45G being the major compounds present in this sample. The concentration of the identified CPCs varied from 0.68 ± 0.01 (for 235P) to 4.20 ± 0.12 (for 246P).

The detection limit varies from $0.50 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ to $2.0 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$, and these values are calculated by using solutions at different concentrations and the relation between the signal and the noise.

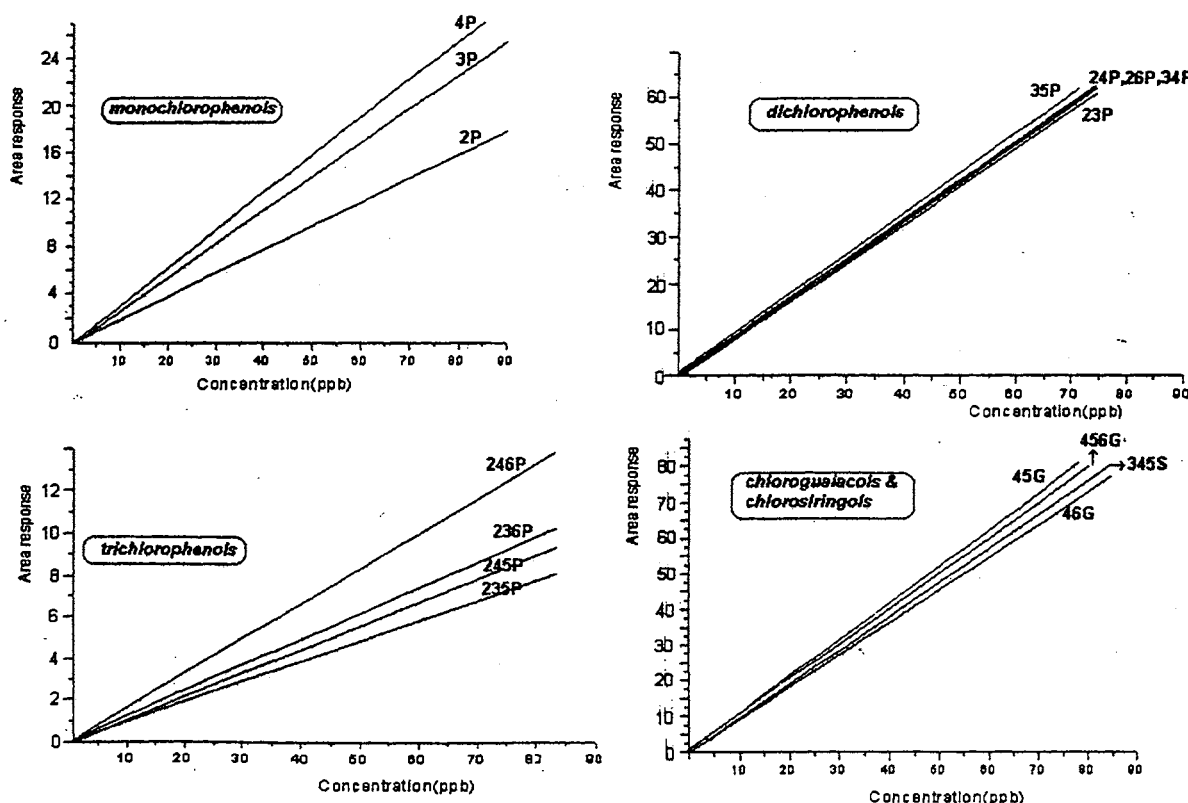


Figure 2. Calibration curves of CPCs in the range of 5 to $80 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$.

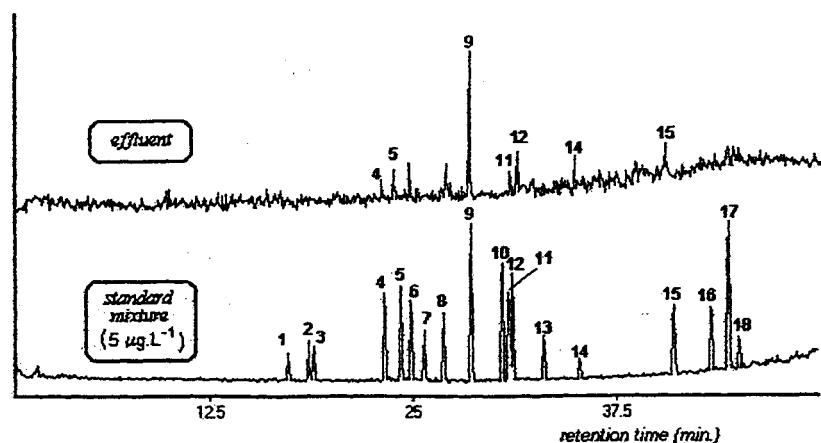


Figure 3. GC/MSD Chromatograms (SIM mode) for the effluent and the standard mixture at $5 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$.

The analyzed pulp mill effluent shows a regular quality with relatively low concentration of CPCs. Another effluent, of the same cellulose mill, was analyzed in a previous work [19], having presented much higher values for CPCs. In that work the used methodology was SPE with C-18 cartridges and gas chromatography with an electron capture detector. Between this work and the previous publication [19], some modifications were undertaken in the factory in question, leading to significant improvements in the quality of the produced effluent.

4 Conclusion

SPME offers very good extraction and minimum analysis time. Working without extraction solvents is particularly advantageous because interference that can mask the chromatographic peaks is thus eliminated, thus demonstrating the applicability of the method for environmental work.

SPME was initially applied to the analysis of relatively volatile and semi-volatile environmental pollutants in simple matrices; prior derivatization of polar analytes in the sample matrix is seen to improve the performance of the method. The pulp mill effluent analyzed has a relatively low concentration of CPCs.

Acknowledgment

The authors thank to CAPES, FAPERGS, and CNPq for the financial support.

References

- [1] I.H. Rogers, *Pulp Paper Mag. Can.* 1973, 74 (9), 111.
- [2] C. Baird, *Environmental Chemistry*, W.H. Freeman and Company, New York, 1995.
- [3] C.L. Potter, K. Pratt, S. Motlagh, J. Pawliszyn, *J. High Resol. Chromatogr.* 1992, 15, 741.
- [4] L. Sarna, G. Webster, M. Friensen, R. Sri Ranjan, *J. Chromatogr.* 1994, 667, 201.
- [5] K.J. James, M.A. Stack, *J. Anal. Chem.* 1997, 358, 833.
- [6] J. Pawliszyn, *Solid Phase Microextraction – Theory and Practice*, Wiley-VHC, New York 1997, 1st Ed.
- [7] Z. Zhang, M.J. Yang, J. Pawliszyn, *J. Anal. Chem.* 1994, 66, 844 A.
- [8] R. Eisert, J. Pawliszyn, *Crit. Rev. Anal. Chem.* 1997, 27(2) 103.
- [9] Z. Zhang, J. Pawliszyn, *J. Anal. Chem.* 1993, 65, 1843.
- [10] J. Dugay, C. Miede, M.C. Hennion, *J. Chromatogr.* 1998, 795, 27.
- [11] B. Boland, J. Pawliszyn, *Anal. Chem.* 1996, 68, 1521.
- [12] L. Pan, J. Pawliszyn, *J. Anal. Chem.* 1997, 69, 196.
- [13] J.E. Willett, *Gas Chromatography*, John Wiley & Sons, London 1993, Chapter 5.
- [14] R.T. Coutts, E.E. Hargesheimer, F.M. Pasutto, *J. Chromatogr.* 1979, 179, 291.
- [15] H.B. Lee, L.-D. Weng, A.S.Y. Chan, *J. Assoc. Off. Anal. Chem.* 1984, 67, 789.
- [16] E.B. Caramão, J.L.F. Furtado, M.C.R. Peralba, C.A. Zini, T.M. Pissolatto, *J. Microcol. Sep.* 1995, 7(6), 611.
- [17] T.M. Pissolatto, E.B. Caramão, A.F. Martins, *J. Microcolumn Separations* 1996, 8(1), 5.
- [18] T.M. Pissolatto, P. Schossler, A.M. Geller, E.B. Caramão, A.F. Martins, *J. High Resol. Chromatogr.* 1996, 19, 577.
- [19] E.C. Oliveira, *Master Dissertation*, UFRGS, Porto Alegre, Brazil, 1999.