



Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Instituto de Química  
Programa de Pós-Graduação em Química

**Ciclopaladato do tipo pinça Nitrogênio – Carbono –  
Fósforo (NCP): Aplicação nas reações de acoplamento de  
Suzuki e Heck**

*Gilber Ricardo Rosa*

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para a obtenção do título de Doutor em Química.

Porto Alegre, novembro de 2008.

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

# 1. INTRODUÇÃO

---

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

A partir da década de 1970, com o grande avanço da química organometálica, as reações de acoplamento C-C ganharam um grande impulso devido ao surgimento de novos sistemas catalíticos capazes de formarem o acoplamento cruzado a partir de espécies de carbono insaturadas como vinil, aril e alquínil. Em outras palavras, a formação de ligação C-C e C-X contendo carbonos  $sp$  e  $sp^2$  que antes envolvia condições drásticas, necessidade de várias etapas e baixas seletividades, agora poderia ser realizada em condições mais brandas.

Nos últimos 30 anos, um número importante de metodologias de acoplamento cruzado foi desenvolvido<sup>1</sup>, e este tipo de reação catalisada por compostos à base de metais de transição, principalmente o paládio<sup>2</sup>, se transformou numa das mais importantes ferramentas sintéticas em química, sendo extensivamente empregada em diferentes áreas, como a síntese orgânica.

Em todos sistemas reacionais descritos na literatura, encontra-se a presença de um complexo de metal de transição, em geral paládio; uma etapa de adição oxidativa de um haleto orgânico ou triflato no complexo metálico; um nucleófilo, como os ácidos arilborônicos; e uma base com a função de neutralizar o ácido de Lewis formado durante o ciclo catalítico. Sabe-se pouco sobre a etapa de transmetalção devido à sua variação frente à grande gama de reagentes e condições reacionais de cada processo.

Dentre as reações de acoplamento cruzado, as reações de Suzuki e Heck (figuras 1.1 e 1.2) merecem atenção especial devido à sua alta aplicabilidade.

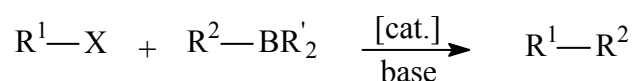


Figura 1.1: Acoplamento de Suzuki

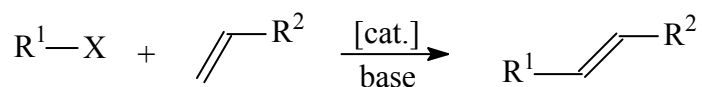


Figura 1.2: Acoplamento de Heck

## 1.1 ORIGEM E OBJETIVO DO TRABALHO

Um dos problemas ainda encontrados em termos de escopo da reação de acoplamento Suzuki consiste no uso de substratos estericamente impedidos. Desse modo, um dos desafios atuais consiste na obtenção de catalisadores ativos para o acoplamento entre halogenetos de arila e ácidos arilborônicos nos quais ambos possuem dois substituintes em posição orto. Em 1997, Johnson e Fogleson usaram Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalisador no acoplamento Suzuki para preparar uma biarila tetraortossustituída com um rendimento de 12%<sup>3</sup>. Em 2002, Buchwald<sup>4</sup> desenvolveu o melhor sistema até o momento para a síntese de biarilas tetraortossustituídas. Esse sistema foi testado na síntese de uma série de biarilas impedidos com bons rendimentos. Entretanto, mesmo esse sendo o sistema mais eficiente até o momento, ele apresenta o inconveniente de usar um ligante complexo e não-acessível comercialmente.

Esse trabalho iniciou com o objetivo de desenvolver um novo sistema catalítico à base de ciclopaladato para a reação de acoplamento Suzuki envolvendo substratos estericamente impedidos com substituintes na posição *orto*. A reação escolhida para iniciar o estudo foi a do ácido 2-tolilborônico com 2-bromomesitileno (figura 1.3).

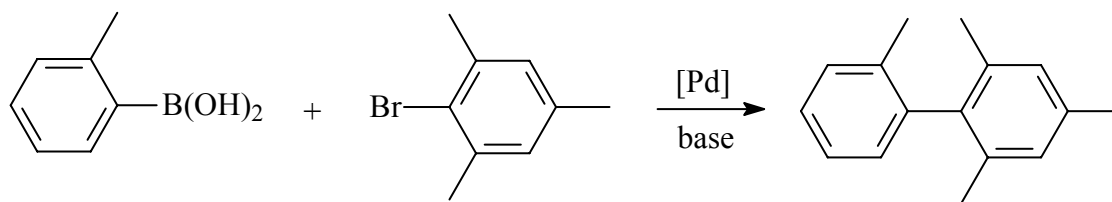


Figura 1.3: Reação de Suzuki entre ácido 2-tolilborônico e 2-bromomesitileno.

No desenvolvimento do sistema reacional, foram testados diferentes ciclopaladatos sintetizados em nosso laboratório (figura 1.4). Observou-se que o melhor rendimento apresentado foi com o ciclopaladato **C1**. Também constatou-se que o sistema desenvolvido era eficiente para a reação de acoplamento de cloretos e iodetos de arila com ácidos arilborônicos, dando excelentes rendimentos.

De posse desses resultados, foram realizadas reações de Suzuki variando os grupos funcionais ligados ao anel aromático. Posteriormente, fez-se um estudo de parâmetros de

Hammett e de envenenamento com CS<sub>2</sub> e mercúrio metálico nas reações de Suzuki catalisadas por **C1**.

Como os resultados para o acoplamento de Suzuki entre ácidos arilborônicos com haletos de arila obtidos com o ciclopaladato **C1** foram animadores, resolveu-se testar o mesmo catalisador para o acoplamento de Heck. Então, escolheu-se a reação entre acrilato de *n*-butila e 4-bromoanisol (figura 1.5) e, a partir dela, foram desenvolvidas reações com variação de parâmetros reacionais (base, solvente, percentual de ciclopaladato e temperatura) a fim de otimizar o sistema catalítico.

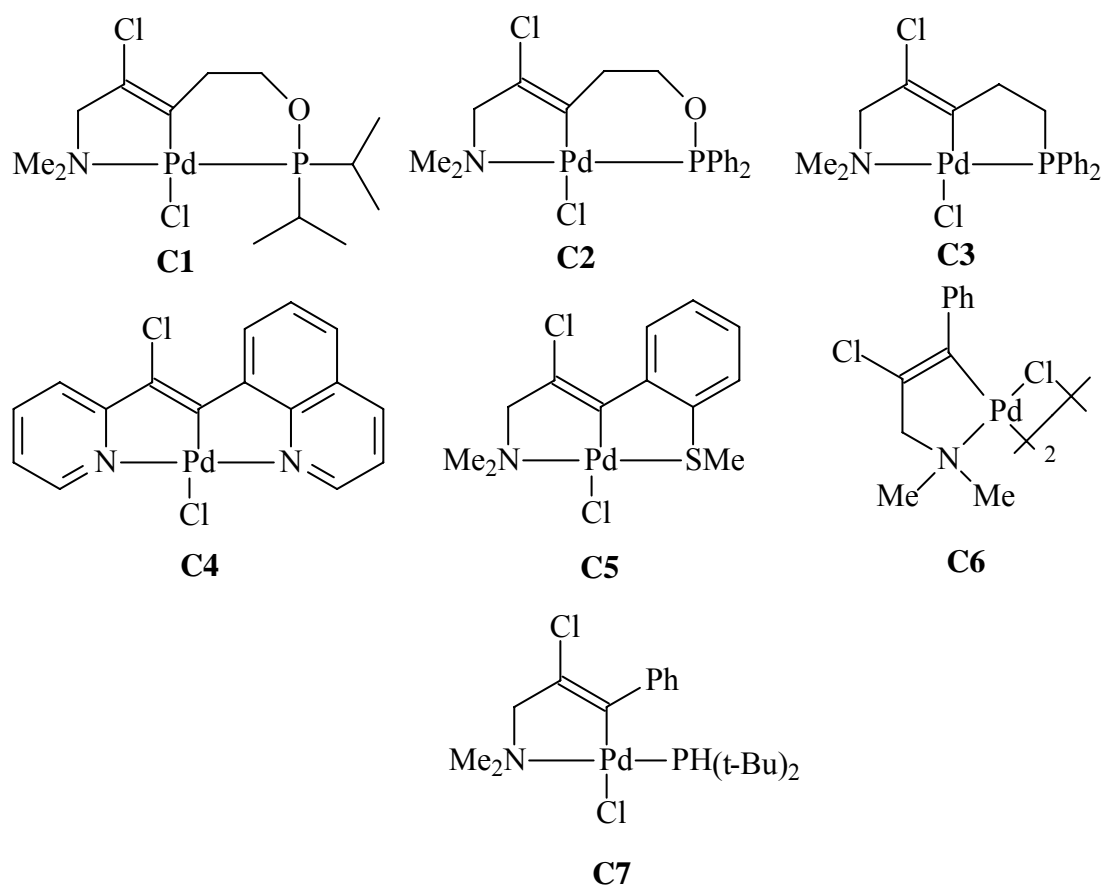


Figura 1.4: Ciclopaladatos testados.

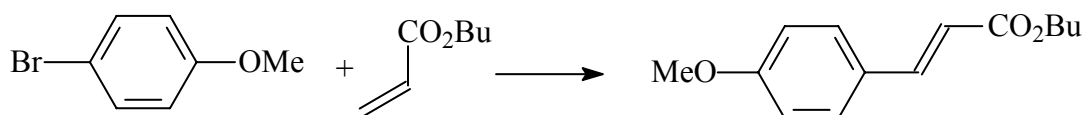


Figura 1.5: Reação de Heck escolhida para otimização do sistema catalítico com o ciclopaladato **C1**.

Posteriormente, tentou-se desenvolver sistemas eficiente para homoacoplamento de ácidos arilborônicos e de haletos de arila, mas os resultados encontrados não foram animadores.

No primeiro capítulo deste trabalho, será apresentado um apanhado dos principais sistemas catalíticos descritos para as reações de acoplamento de Suzuki e Heck. A seguir, no segundo capítulo, serão descritos os procedimentos experimentais escolhidos que forneceram os resultados evidenciados na terceira parte do trabalho. Finalmente, no último capítulo serão mostradas as conclusões.

No capítulo que trata dos resultados obtidos e de sua discussão, será apresentado o sistema que foi desenvolvido para a reação de acoplamento de Suzuki utilizando brometos de arila impedidos, cloretos e iodetos de arila, bem como os resultados encontrados para o acoplamento de Heck e os testes de homoacoplamento. Também serão mostrados os resultados oriundos das reações de Suzuki competitivas entre os haletos de arila, dados observados no estudo dos parâmetros de Hammett e os testes de envenenamento catalítico com mercúrio metálico e CS<sub>2</sub>.

No quinto capítulo, serão apresentadas as conclusões que foram surgindo no decorrer deste trabalho.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

---

### 2.1 INTRODUÇÃO

Neste capítulo, serão descritos os estudos a respeito da reação de acoplamento de Suzuki e Heck, desde o seu surgimento até o presente, com ênfase às publicações mais recentes.

Os trabalhos citados neste capítulo servirão de base para a discussão dos dados que foram obtidos experimentalmente durante todo o estudo. A comparação entre os resultados inéditos e os trabalhos apresentados neste capítulo evidenciará o sucesso dos sistemas catalíticos aqui desenvolvidos.

### 2.2 REAÇÃO DE ACOPLAMENTO DE SUZUKI: IMPORTÂNCIA, APLICAÇÕES E USOS

A reação de acoplamento de Suzuki, quando comparada com outras reações de acoplamento C-C, apresenta algumas vantagens. Dentre elas, podem ser destacadas a tolerância a diversos grupos funcionais, tais como vinilas<sup>5</sup>, silanilas, aziridinas<sup>6</sup>, ciclopropilas<sup>7</sup>, carbonilas, nitrilas, etc. Os compostos organo-boro, especialmente os ácidos arilborônicos, também merecem atenção no que diz respeito às vantagens do acoplamento de Suzuki. Esses ácidos são estáveis ao ar, à água e ao calor, apresentando baixa toxicidade e boa disponibilidade comercial.

Com relação às aplicações<sup>8</sup> das reações de acoplamento de Suzuki, existem exemplos da utilização da reação de acoplamento de Suzuki na síntese de novos materiais, como dendrímeros e polidendrímeros<sup>9</sup>, cristais líquidos<sup>10</sup>, polifenílenos<sup>11</sup>, poliferrocenos<sup>12</sup> e na síntese de moléculas luminescentes<sup>13</sup> (figura 2.1).

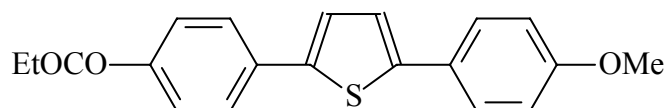


Figura 2.1: Diariltiofeno, com propriedades luminescentes, sintetizado pela reação de Suzuki.

A aplicação mais importante da reação de acoplamento de Suzuki é, sem dúvida, na síntese de fármacos. Um exemplo disso são as cumarinas que constituem uma importante classe de compostos naturais que apresentam muitas atividades farmacológicas, dentre as quais se podem citar: estrogênica, vasodilatadora, antimicrobiana, sedativa, hipnótica, analgésica e hipotérmica.

Baseando-se nisso, Correa e colaboradores obtiveram derivados cumarínicos que foram posteriormente submetidos a um acoplamento de Suzuki com ácido fenilborônico catalisado por  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (figura 2.2). Esses derivados têm aplicação potencial no tratamento de doenças tropicais.<sup>14</sup>

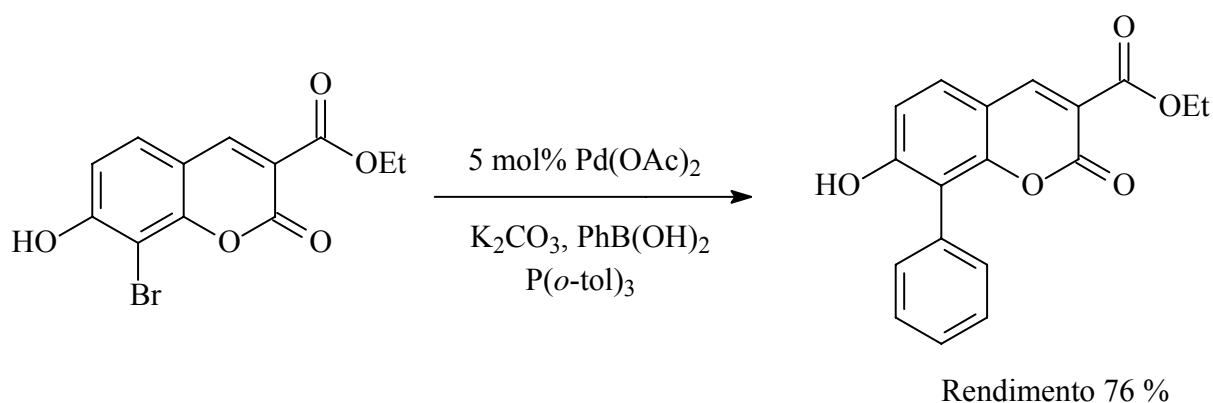


Figura 2.2: Derivado de cumarina sintetizado por Correa via acoplamento de Suzuki.

Novas drogas com potencial aplicação no combate à malária foram sintetizadas via reação de Suzuki a partir da 4-aminoquinolina por Melnyk e colaboradores (figura 2.3)<sup>15</sup>.

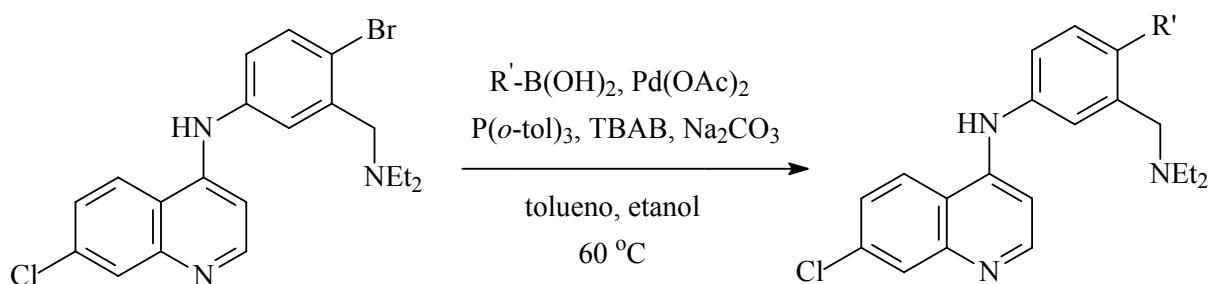


Figura 2.3: Derivado da 4-aminoquinolina sintetizado por Melnyk via acoplamento de Suzuki.

Na obtenção de moléculas com atuação no tratamento de tumores de mama, como o panomifeno (figura 2.4) também é aplicado o acoplamento de Suzuki.<sup>16</sup>



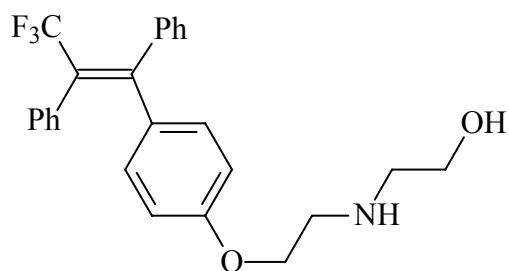
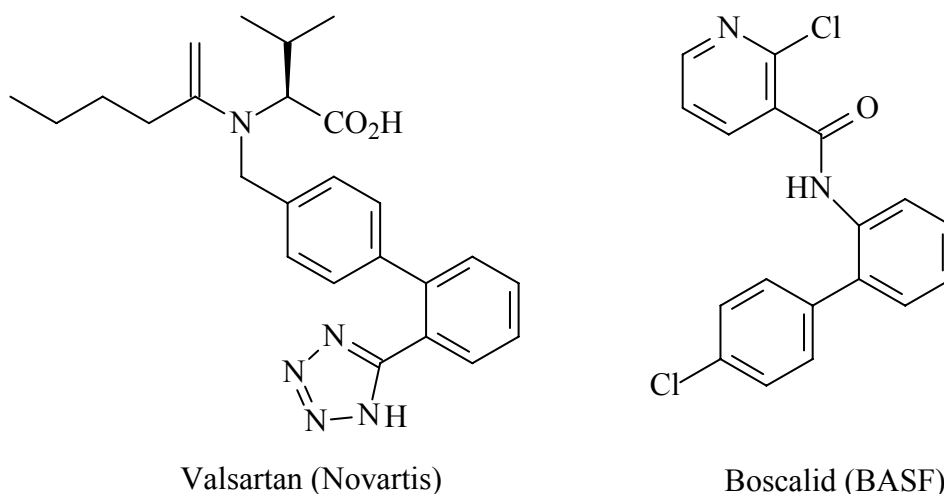


Figura 2.4: Panomifeno utilizado como medicamento antiestrogênico.

Em escala industrial, tem-se como exemplos da aplicação da Reação de Suzuki a obtenção do anti-hipertensivo Valsartan, pela empresa Novartis, e do fungicida Boscalid pela BASF na planta industrial de Guaratinguetá, São Paulo (figura 2.5).



Valsartan (Novartis)

Boscalid (BASF)

Figura 2.5: Exemplos de aplicações industriais para a reação de Suzuki.

Existem outras aplicações para a reação de acoplamento de Suzuki em nível laboratorial, como o fechamento de ciclos<sup>17</sup>, a formação de heterociclos<sup>18</sup> e na síntese de moléculas do tipo bifenilas<sup>19</sup>. Esse último tipo de reação serve como teste para desenvolvimento de novos sistemas catalíticos.

### 2.3 SISTEMAS CATALÍTICOS PARA ACOPLAMENTO DE SUZUKI À BASE DE PALÁDIO

A principal aplicação da reação Suzuki é o acoplamento de C-C entre anéis aromáticos. Todos os trabalhos que propõem um novo sistema catalítico para essa reação usam a formação de uma molécula do tipo bifenila como reação modelo. Dessa forma, a comparação

entre os diferentes sistemas encontrados é feita em função das condições reacionais e dos resultados obtidos na formação de bifenilas.

A maioria dos sistemas até hoje propostos são baseados na utilização de um composto de paládio associado a um ligante de fósforo ou nitrogênio. O sistema mais eficiente pode ser considerado aquele que obtiver o melhor rendimento nas condições mais brandas de reação para uma grande gama de substratos.

A escolha de um substrato é etapa fundamental na avaliação de um sistema catalítico. Por isso, devem-se levar em conta as observações que seguem:

1. A reatividade diminui com o aumento da energia de ligação carbono-haleto e segue a ordem de reatividade para a adição oxidativa:  $\text{Ar-I} > \text{Ar-OTf} > \text{Ar-Br} > \text{Ar-Cl}$ . Qualquer sistema catalítico que se mostrar eficiente no acoplamento de cloroarenos será eficiente também frente aos demais substratos.
2. Cloretos de arila são os substratos mais adequados para a utilização em larga escala devido ao seu baixo custo e à sua fácil obtenção. Porém, os cloretos de arila são os substratos menos reativos frente à reação de acoplamento de Suzuki. Já a utilização de brometos e iodetos de arila é dificultada devido ao seu alto custo. Por fim, a utilização dos triflatos de arila é dificultada devido à sua estabilidade frente ao ar e seu custo ainda maior.
3. A presença de substituintes em *orto* em relação ao grupo haleto ou boro nos reagentes dificultará a reação de acoplamento de Suzuki devido ao impedimento estérico que os substituintes exercerão.
4. A existência de grupos eletroretiradores em posição *orto* ou *para* no haleto deixa o substrato mais ativo (haleto ativado) para a reação de acoplamento de Suzuki. Em contrapartida, grupos eletrodoadores diminuem a atividade do substrato (haleto desativado).

Utilizando esses fatores, será possível comparar e avaliar os diferentes sistemas catalíticos propostos para a reação de Suzuki desde a sua descoberta até hoje.

### 2.3.1 Paládio e fosfinas

A reação de acoplamento  $C_{\text{arila}}-C_{\text{arila}}$  desenvolvida por Akira Suzuki e Norio Miyaura entre um ácido arilborônico e um haleto de arila, catalisada por paládio (figura 2.6), foi rapidamente difundida, principalmente no meio acadêmico.

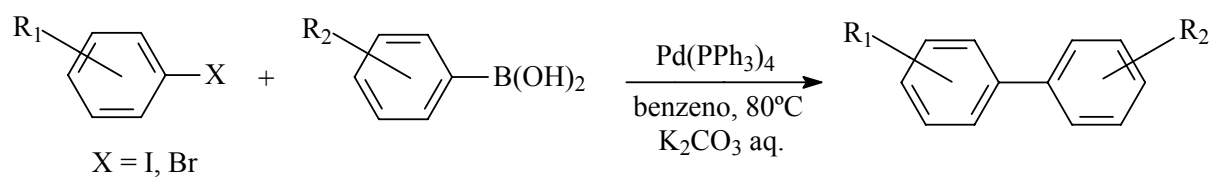


Figura 2.6: Acoplamento  $\text{C}_{\text{arila}}\text{-C}_{\text{arila}}$  proposto por Akira Suzuki e Norio Miyaura.

Inicialmente, essa reação apresentava alguns inconvenientes, pois não conduzia a resultados satisfatórios para haletos de arila com substituintes eletrodoadores e demais substratos *orto*-substituídos. Em 1992, Suzuki e Miyaura propuseram um novo sistema para a produção de bifenilas poli-*orto*-substituídas (tabela 2.1)<sup>20</sup>.

Tabela 2.1: Rendimento isolado obtido para acoplamento de Suzuki de substratos *orto*-substituídos.

Ar-B(OH) <sub>2</sub>	Ar'-X	Método	Produto	Rendimento
		A		80 (Y = OMe) 94 (Y = Cl) 56 (Y = Br)
		A		70 (X = I) 86 (X = Br)
		B		73

Método A: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2 mol%), Ba(OH)<sub>2</sub> (1,5 eq.), DME/H<sub>2</sub>O (6 mL), 80°C, 13-20h.

Método B: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2 mol%), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,5 eq.), DME/H<sub>2</sub>O (6 mL), 100°C, 4-6h.

Modificações interessantes foram propostas por Keay e colaboradores que produziram o ácido arilborônico *in situ* (figura 2.7)<sup>21</sup>.

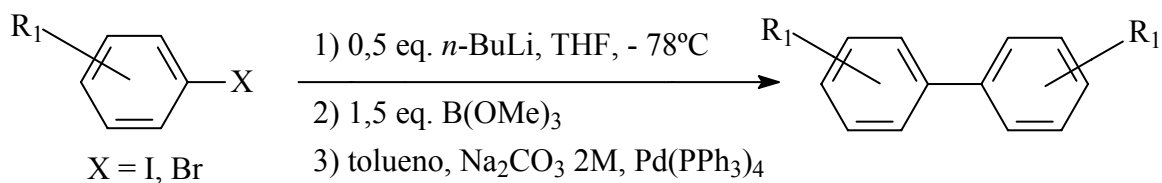
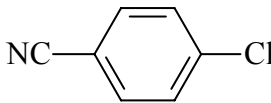
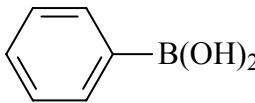
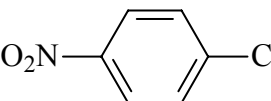
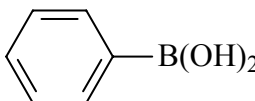
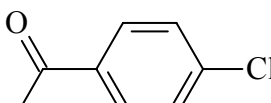
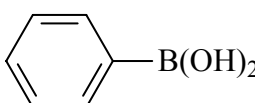
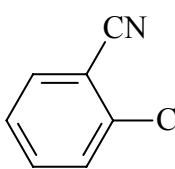
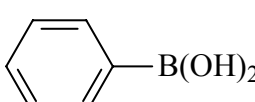
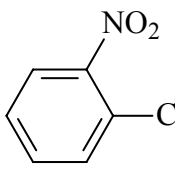
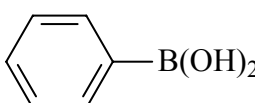
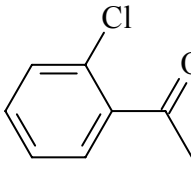
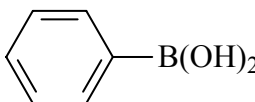
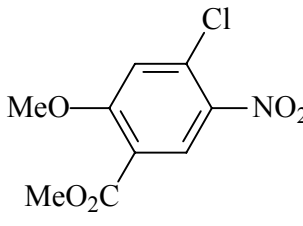
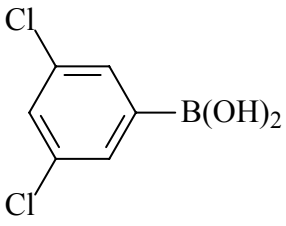


Figura 2.7: Produção de biarilas simétricas segundo Keay e colaboradores.

Namli e colaboradores<sup>22</sup> desenvolveram um sistema eficiente para a reação de acoplamento de Suzuki em temperatura ambiente de brometos e iodetos de arila. No entanto, a base utilizada é TIOH, que apresenta alta toxidez.

Em 1998, Sheng propôs um sistema catalítico para o acoplamento de Suzuki utilizando cloretos de arila e ácidos arilborônicos. Porém, o sistema é limitado, pois necessita de grupos eletroretiradores ligados ao cloreto de arila e utiliza grandes concentrações de paládio (5 mol%, tabela 2.2)<sup>23</sup>.

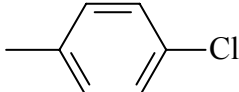
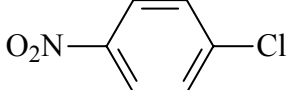
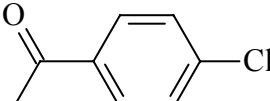
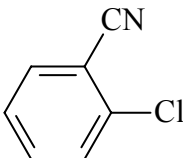
Tabela 2.2: Acoplamento de Suzuki de cloretos de arila ativados segundo Sheng.

Ar-X	Ar'-B(OH) <sub>2</sub>	Catalisador	Rend. (a)
		Pd(OAc) <sub>2</sub> /dppp	61
		Pd(OAc) <sub>2</sub> /dppp	92
		Pd(OAc) <sub>2</sub> /dppp	82
		Pd(OAc) <sub>2</sub> /dppp	59
		Pd(OAc) <sub>2</sub> /dppp	85
		Pd(OAc) <sub>2</sub> /dppp	75
		Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	77

Condições de reação: Ar-Cl (2 mmol), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (2,4 mmol), CsF (base, 4 mmol), 1-metil-2-pirrolidiona (solvente, 5 mL), Pd(OAc)<sub>2</sub>/dppp (5 mol%), 100°C, 10h. (a) Rendimento isolado.

O trabalho de Beller e Zapf mostra a reação de acoplamento de Suzuki entre cloretos de arila com ácidos arilborônicos utilizando ligantes fosfitos e quantidades de paládio oscilando entre 0,1 a 1% (tabela 2.3)<sup>24</sup>.

Tabela 2.3: Rendimentos obtidos no acoplamento de Suzuki de cloretos de arila e ácido fenilborônico utilizando sistema proposto por Beller e Zapf.

Ar-X	P(OR) <sub>3</sub> (mol%)	[Pd] (mol%)	Base	Rend. (a)
	P(O-2,4- <i>t</i> Bu <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (1)	1	NaOH	45 (b)
	P(O-2,4- <i>t</i> Bu <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (1)	0,1	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	57
	P(O- <i>i</i> Pr) <sub>3</sub> (10)	1	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	94
	P(O- <i>i</i> Pr) <sub>3</sub> (2)	0,1	NaOH	89

Condições de reação: Ar-Cl (8,2 mmol), Ph-B(OH)<sub>2</sub> (9 mmol), [Pd] = Pd(OAc)<sub>2</sub>, base (10 mmol), tolueno (8 mL), 120°C, 18h. (a) Determinado por CG. (b) 140°C.

Em estudo posterior, Beller e colaboradores utilizam um sistema catalítico à base de paládio, que utiliza a butildiadamantilfosfina como ligante. Com isso, obtêm-se rendimentos muito bons para cloroarenos empregando baixas quantidades de paládio (tabela 2.4)<sup>25</sup>.

No trabalho publicado por Guram, evidencia-se um sistema catalítico eficiente para acoplamento de Suzuki de cloretos de arila com ácidos arilborônicos utilizando uma fosfina volumosa (figura 2.8, tabela 2.5)<sup>26</sup>.

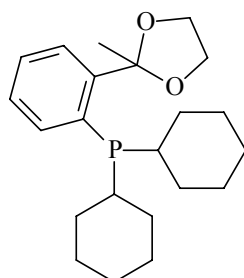
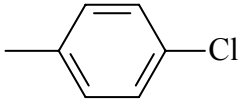
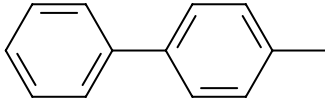
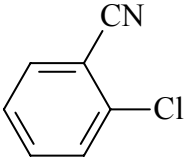
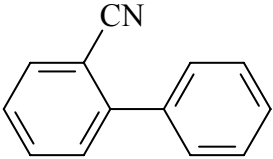
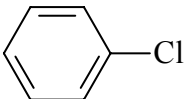
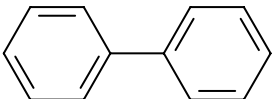
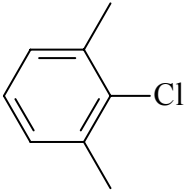
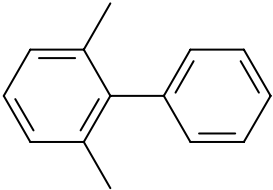
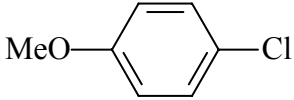
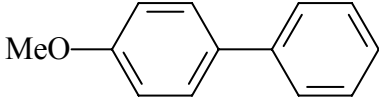


Figura 2.8: Fosfina utilizada por Guram para realizar acoplamento C-C entre cloroarenos e ácidos arilborônicos.

Tabela 2.4: Resultados obtidos no acoplamento de Suzuki de cloretos de arila utilizando butildiadamantilfosfina como ligante segundo trabalho de Beller.

Ar-Cl	Produto	Rendimento (a)
		87
		100
		80
		68
		64

Condições de reação: Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,005 mol%), Pd(Ad)<sub>2</sub>*n*-Bu (0,01 mol%), Ar-Cl (3 mmol), Ph-B(OH)<sub>2</sub> (4,5 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (base, 6 mmol), tolueno (6 mL), 100°C, 20h. (a) Rendimento isolado.

Tabela 2.5: Acoplamento de Suzuki de haletos de arila e ácidos arilborônicos segundo Guram.

Ar-X	Ar <sup>2</sup> -B(OH) <sub>2</sub>	Rendimento (a)
		92
		91
		95 (b)
		96 (X = I) 88 (X = Br) 96 (X = Cl)
		91 (b)

Condições de reação: Pd(dba)<sub>2</sub> (0,5-1 mol%), ligante (1,5-3 mol%), Ar-X (1 mmol), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (1,5 mmol), CsF (base, 3 mmol), tolueno ou 1,4-dioxano (solvente, 4 mL), 100-110°C, 5-20h (não otimizado). (a) Rendimento isolado. (b) Pd(dba)<sub>2</sub> (2 mol%).

Fu também publica seus resultados, em 1998, de acoplamento de Suzuki de cloroarenos com substituintes eletrodoadores utilizando alquilfosfinas volumosas e básicas como a tri-*t*-butilfosfina (figura 2.9)<sup>27</sup>.

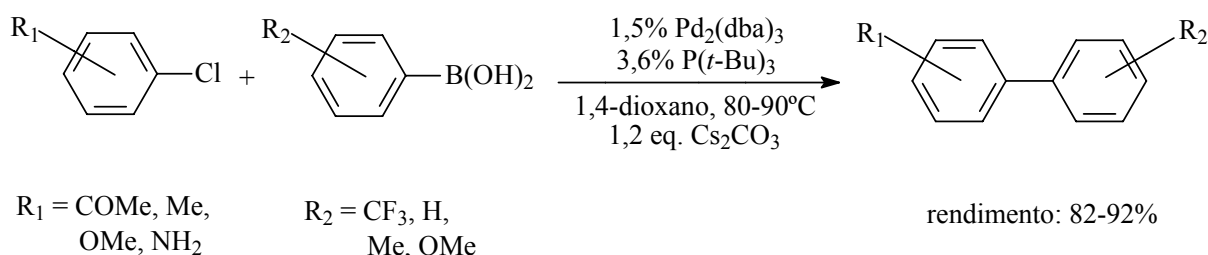


Figura 2.9: Acoplamento de Suzuki de cloroarenos proposto por Fu.



Em um trabalho posterior, Fu mostra um sistema bastante versátil capaz de efetuar a reação de acoplamento de Suzuki de iodetos, brometos e cloretos de arila (inclusive desativados e impedidos) com ácidos arilborônicos utilizando baixas quantidades de paládio e empregando, como anteriormente citado, fosfinas básicas volumosas (tabela 2.6)<sup>28</sup>.

Buchwald e colaboradores desenvolveram um sistema versátil de acoplamento de Suzuki capaz de promover a reação entre cloretos de arila desativados e ácidos arilborônicos em temperatura ambiente a partir da utilização de ligantes bifenilalquilfosfina (figura 2.10, tabela 2.7)<sup>29</sup>.

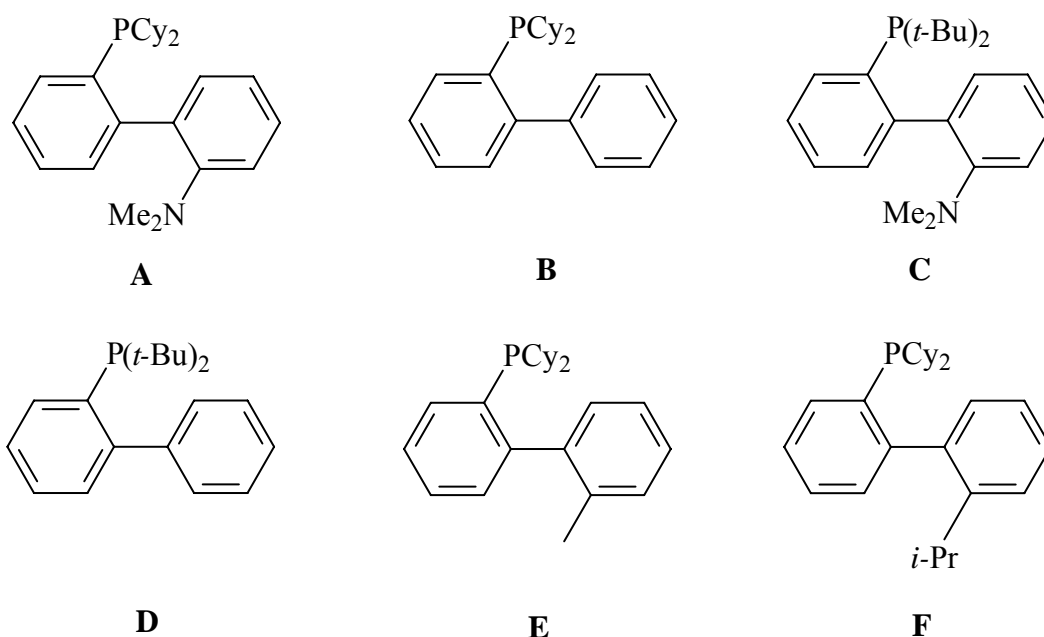


Figura 2.10: Ligantes utilizados por Buchwald no sistema catalítico para a reação de Suzuki.

Li traz, em seu trabalho, que os precursores catalíticos para a reação de Suzuki são um composto de paládio e um óxido de fosfina. Esse é o primeiro exemplo descrito na literatura e a geração do catalisador é feita *in situ* a partir de uma fonte de paládio (figura 2.11, tabela 2.8)<sup>30</sup>.

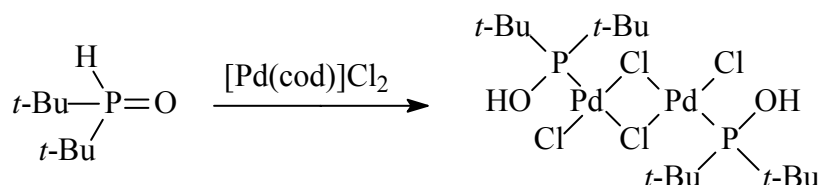
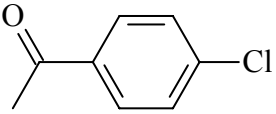
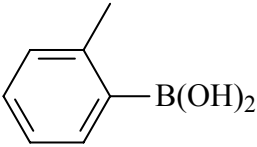
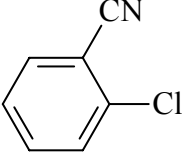
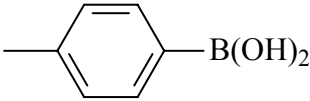
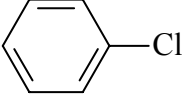
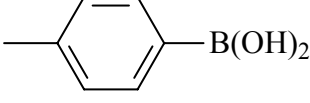
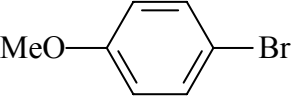
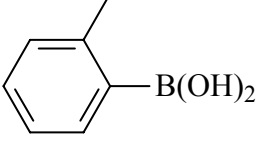
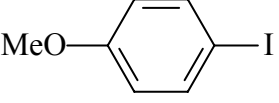
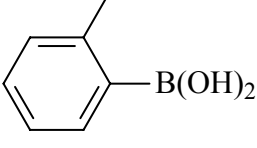
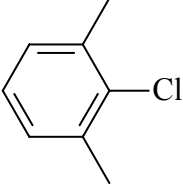
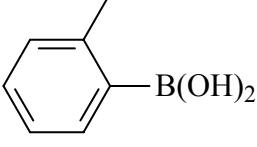
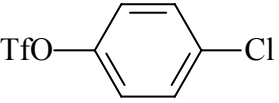
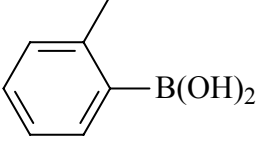
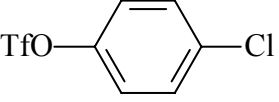
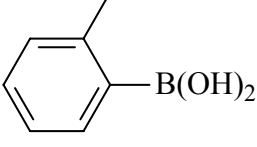


Figura 2.11: Óxido de fosfina reagindo com  $[Pd(cod)]Cl_2$  gerando um complexo de paládio.

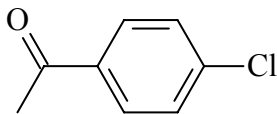
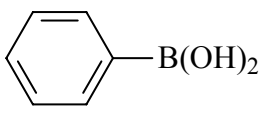
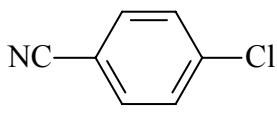
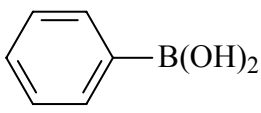
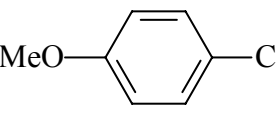
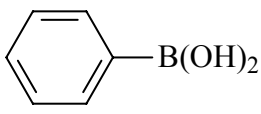
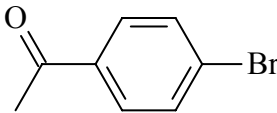
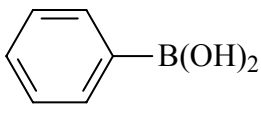
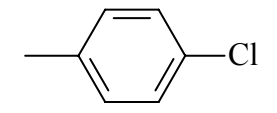
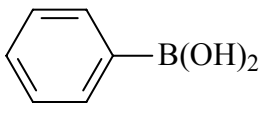
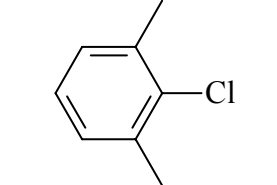
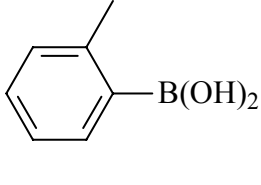
Tabela 2.6: Acoplamento de Suzuki de haletos de arila e ácidos arilborônicos segundo Fu.

Ar-X	Ar'-B(OH) <sub>2</sub>	Condições	Rend. (a)
		Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> 0,5% P( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> 1% T amb.	99
		Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> 0,005% P( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> 0,01% 90°C, 25h	97
		Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> 0,05% P( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> 0,12% 100°C, 43h	92
		Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> 0,5% P( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> 1,2% T amb.	95
		Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> 0,5% P( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> 1,2% T amb.	97
		Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> 1,5% PCy <sub>3</sub> 4,2% 60°C	89
		Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> 1,5% P( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub> 3,0% T amb.	95
		Pd(OAc) <sub>2</sub> 3,0% PCy <sub>3</sub> 6,0% T amb.	87

Condições de reação: Ar-X (1 mmol), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (1-1,1 mmol), KF (base, 3-3,3 mmol), THF (solvente, 4 mL).

(a) Rendimento isolado.

Tabela 2.7: Resultados obtidos por Buchwald no acoplamento de Suzuki de haletos de arila.

Ar-X	Ar'-B(OH) <sub>2</sub>	Condições	Rend. (a)
		Pd(OAc) <sub>2</sub> 0,02% Ligante <b>D</b> 0,08% 100°C, 23h	92
		Pd(OAc) <sub>2</sub> 1% Ligante <b>D</b> 2% T amb., 2h	88
		Pd(OAc) <sub>2</sub> 1,5% Ligante <b>D</b> 6% T amb., 21h	92
		Pd(OAc) <sub>2</sub> 10 <sup>-6</sup> % Ligante <b>D</b> 2.10 <sup>-6</sup> % 100°C, 24h	91
		Pd(OAc) <sub>2</sub> 1 % Ligante <b>D</b> 4% T amb., 6h	95
		Pd(OAc) <sub>2</sub> 1% Ligante <b>F</b> 4% 100°C, 3h	92

Condições de reação: Ar-X (1 mmol), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (1,5 mmol), KF ou K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (base, 2-3 mmol), THF ou tolueno (solvente, 1-3 mL). (a) Rendimento isolado.

Tabela 2.8: Resultados obtidos por Li no acoplamento de Suzuki de cloretos de arila.

Ar-X	Ar'-B(OH) <sub>2</sub>	PR <sub>3</sub>	Rend. (a)
		<i>t</i> -Bu <sub>2</sub> P(O)H	92
		<i>t</i> -Bu <sub>2</sub> P(O)H	91
		<i>t</i> -Bu <sub>2</sub> PCl	95
		<i>t</i> -Bu <sub>2</sub> P(O)H	92

Condições de reação: (não otimizadas) Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,5-2,5 mol%), *t*-Bu<sub>2</sub>P(O)H (1,0-5,0 mol%), Ar-Cl (1 mmol), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (1-1,5 mmol), CsF ou Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (base, 1-3 mmol), THF ou tolueno (solvente, 1-3 mL). (a) Rendimento isolado.

Liebeskind desenvolveu, em seu trabalho, um sistema capaz de efetuar a reação de acoplamento de Suzuki entre iodetos de arila e ácidos arilborônicos, à temperatura ambiente, sem o uso de base. Esse sistema utiliza 2-(carboxilato de cobre(I))tiofeno (TcCu) e é uma alternativa para substratos que não toleram meios básicos (figura 2.12)<sup>31</sup>.

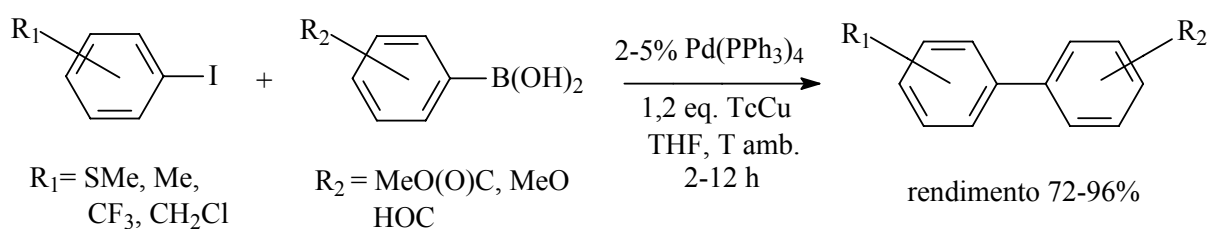


Figura 2.12: Acoplamento de Suzuki de iodetos de arila sem o uso de base.

Buchwald mostrou bons resultados no acoplamento assimétrico de bromonaftilas funcionalizadas com ácidos arilborônicos. Esse foi o primeiro exemplo de acoplamento de Suzuki assimétrico produzindo biarilas funcionalizadas (figura 2.13)<sup>32</sup>.

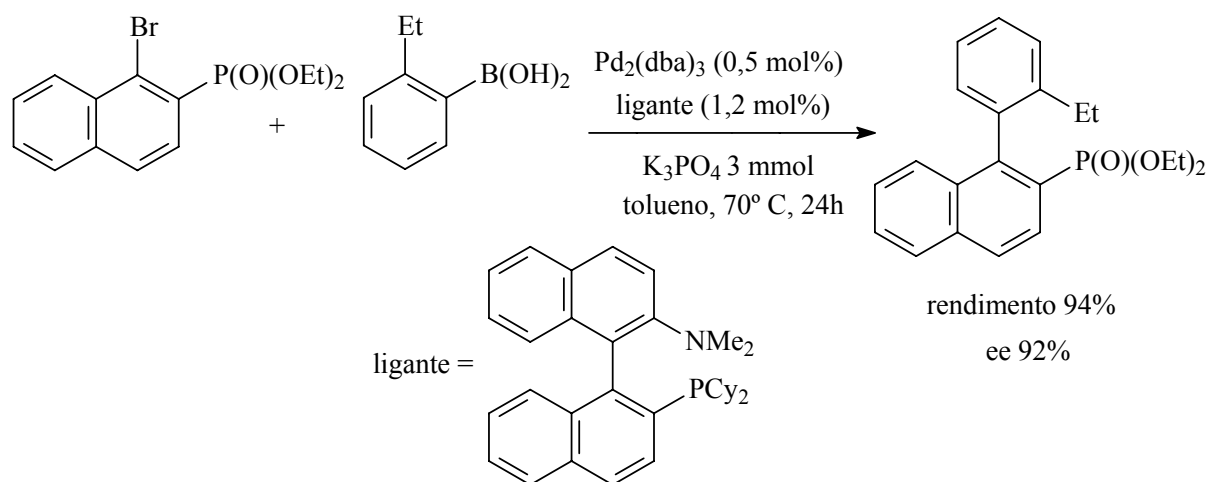


Figura 2.13: Acoplamento de Suzuki assimétrico segundo Buchwald.

Em trabalho posterior, Buchwald e colaboradores, mostraram a reação de acoplamento de Suzuki entre ácidos arilborônicos e haletos de arila formando bifenilas com alto impedimento estérico. Para tal, foram utilizados como ligante as fosfinas **P1** e **P2** (figura 2.14, tabela 2.9)<sup>33</sup>.

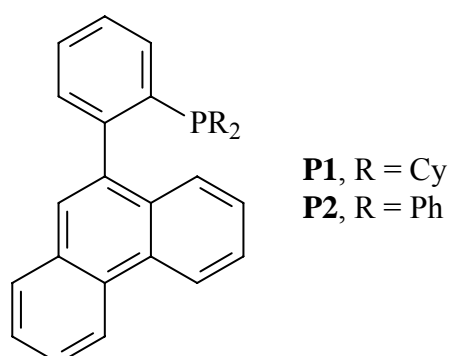


Figura 2.14: Fosfinas desenvolvidas por Buchwald para atuarem como ligante na produção de bifenilas impedidas.

Dos sistemas catalíticos mostrados até aqui, para reações de Suzuki envolvendo haletos de arila e ácidos arilborônicos, os melhores resultados foram obtidos quando um complexo de paládio está associado a fosfinas com grande ângulo de cone e de alta basicidade. Esse tipo de sistema (Fu, Guram e Buchwald) é ativo para todos haletos de arila em condições brandas de reação e sem restrições estéricas ou eletrônicas.

Tabela 2.9: Resultados obtidos por Buchwald no acoplamento de Suzuki utilizando as fosfinas **P1** e **P2**.

Ar-X	Ar'-B(OH) <sub>2</sub>	Produto	Ligante	Mol% (Pd/L)	Rend. <sup>a</sup>
			<b>P1</b>	4/8	82
			<b>P2</b>	4/8	70 <sup>b,c</sup>
			<b>P1</b>	1/1,2	82 <sup>b,c</sup>
			<b>P2</b>	2/2,4	93 <sup>b,c</sup>

Condições de reação: Ar-X (1 mmol), Ar'-B(OH)<sub>2</sub> (1,5 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (base, 3 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, ligante, tolueno, 110°C. <sup>a</sup>Rendimento isolado. <sup>b</sup>2 mmol de Ar'B(OH)<sub>2</sub>. <sup>c</sup>*o*-Xileno como solvente.

Molander e Ellis<sup>34</sup> mostraram as vantagens de um sistema catalítico que utiliza uma fosfina de Buchwald capaz de promover o acoplamento de Suzuki de um organotrifluoroborato com cloreto de arila impedido espacialmente (figura 2.15).

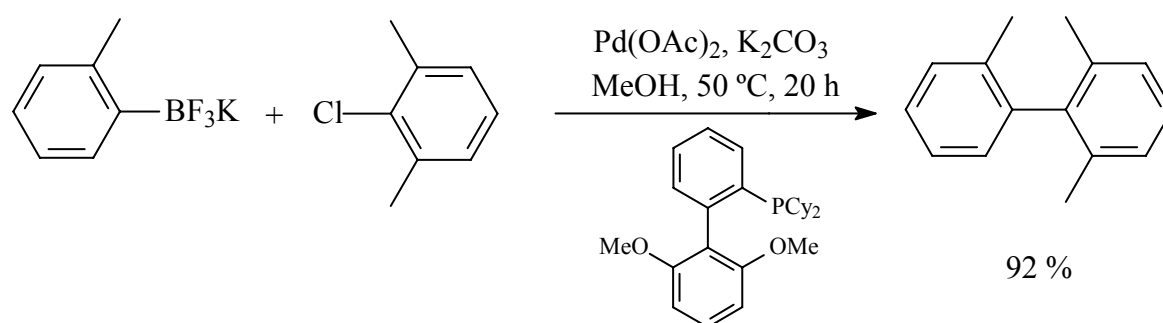


Figura 2.15: Sistema desenvolvido por Molander e Ellis para o acoplamento de Suzuki utilizando organotrifluoroboratos.

Segundo os autores, os organotrifluoroboratos podem ser sintetizados a partir de um reagente de Grignard (ou via organo-lítio) na presença de um éster borônico. Suas vantagens frente aos tradicionais ácidos arilborônicos estão na facilidade de purificação e na não-necessidade de um excesso estequiométrico no acoplamento, visto que não existem perdas por homoacoplamento e trimerização.

Buchwald e Billingsley<sup>35</sup> novamente mostram a alta eficiência de sua fosfina SPhos, que fora utilizada por Molander e Ellis no desenvolvimento de um sistema catalítico de Suzuki utilizando ácidos heteroarilborônicos. O sistema mostrou-se capaz de tolerar heteroátomos como nitrogênio e enxofre tanto no ácido borônico quanto no haleto de arila (brometo ou cloreto) (figura 2.16).

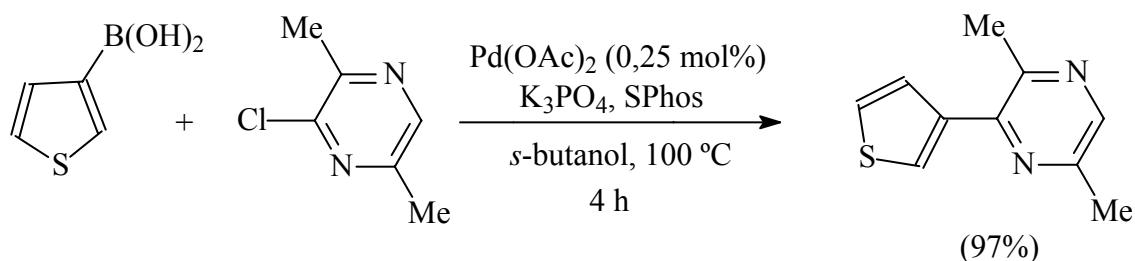


Figura 2.16: Sistema desenvolvido por Buchwald e Billingsley para o acoplamento de Suzuki de ácidos heteroarilborônicos.

A reação de acoplamento independe da fonte de paládio, sendo determinantes no rendimento da reação os ligantes fosfinas utilizados. O desafio está em encontrar sistemas catalíticos ativos para cloretos de arila, principalmente, desativados em condições brandas de reação.

### 2.3.2 Paládio e carbenos *N*-heterocíclicos

Carbenos *N*-heterocíclicos formam complexos com metais de transição da mesma forma que as fosfinas. Dessa forma, foram testadas várias reações catalisadas pelos complexos metal-fosfina utilizando complexos metal-carbeno *N*-heterocíclico com sucesso<sup>36</sup>.

Herrmann mostrou a atividade de complexos paládio-carbeno na reação de acoplamento C-C entre ácido fenilborônico e 4-clorotolueno (figura 2.17)<sup>37</sup>.

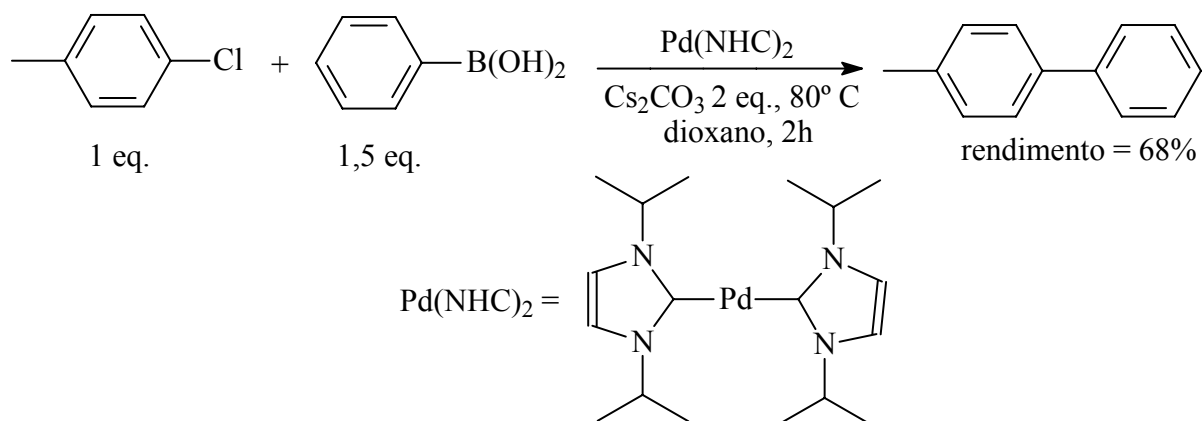


Figura 2.17: Acoplamento de Suzuki catalisado por paládio e carbenos *N*-heterocíclicos segundo Herrmann.

Nolan e Trudell desenvolveram um sistema eficiente para acoplamento de Suzuki de cloretos de arila. O complexo metal-carbeno *N*-heterocíclico forma-se no meio reacional quando são adicionados uma fonte de paládio e um sal imidazólico (figura 2.18). As condições reacionais são brandas, e é possível o acoplamento de cloretos de arila desativados (tabela 2.10)<sup>38</sup>.

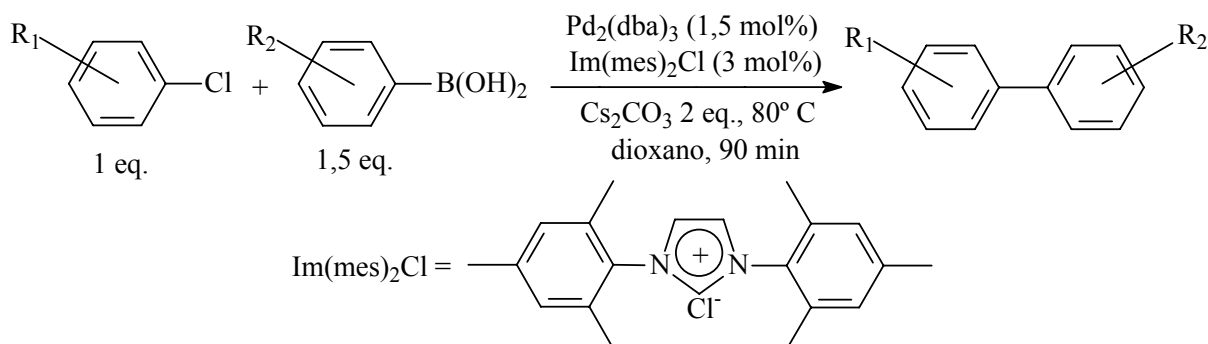


Figura 2.18: Sistema catalítico desenvolvido por Nolan e Trudell.

Dentre os trabalhos realizados de acoplamento de Suzuki utilizando ligantes nitrogenados, podem-se verificar muitas semelhanças com os sistemas que utilizam paládio-fosfina. Os melhores resultados são obtidos quando o ligante é volumoso e se liga fortemente ao paládio (carbenos altamente nucleofílicos). Praticamente todos os haletos de arila realizam acoplamento na presença desse tipo de sistema, e os catalisadores podem ser gerados *in situ*, pela adição de uma fonte de paládio e um sal de imidazólio ao meio reacional. A quantidade de paládio utilizada é levemente superior à quantidade utilizada em sistemas catalíticos paládio-fosfina. Somente a utilização de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , como base, garante bons resultados.



Tabela 2.10: Resultados obtidos por Nolan e Trudell no acoplamento de Suzuki de cloroarenos.

Ar-Cl	Ar'-B(OH) <sub>2</sub>	Rendimento (a)
		99
		93
		96
		88

Condições de reação: Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,5 mol%), Im(mes)<sub>2</sub> (3 mol%), Ar-Cl (1 mmol), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (1,5 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (base, 2 mmol), 1,4-dioxano (solvente, 4 mL), 80° C, 1,5 h. (a) Rendimento isolado.

### 2.3.3 Paládio sem ligantes auxiliares

Há trabalhos que mostram que, para acoplamento de iodoarenos e bromoarenos, não há a necessidade de ligantes auxiliares. Dentre eles, destaca-se o de Badone e colaboradores, que otimizaram um sistema catalítico que opera em condições brandas: utiliza água como solvente e apenas 0,2 mol% de paládio (tabela 2.11)<sup>39</sup>.

Zim e colaboradores desenvolveram um sistema catalítico à base de PdCl<sub>2</sub>(SEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub> e Pd(OAc)<sub>2</sub> capaz de promover o acoplamento de Suzuki de brometos e cloretos de arila com ácidos arilborônicos em temperatura ambiente. Empregando cloretos de arila ativados como substratos, Zim encontrou tempos longos e teve sucesso somente com Pd(OAc)<sub>2</sub> (figura 2.19).<sup>40</sup>

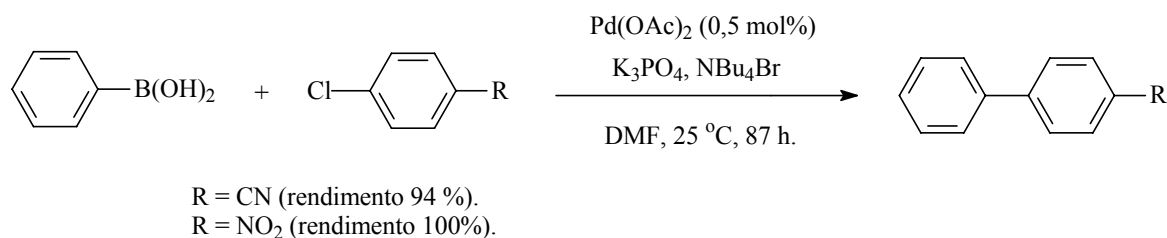
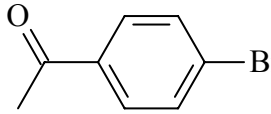
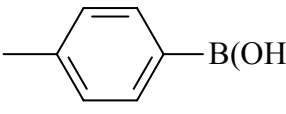
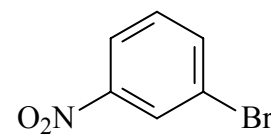
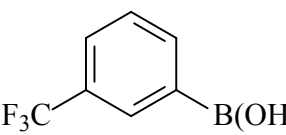
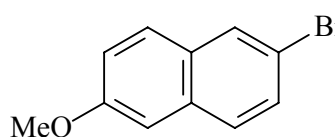
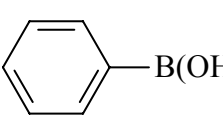
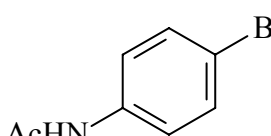
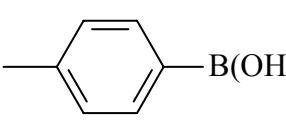
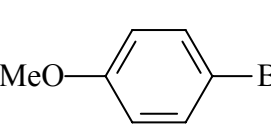
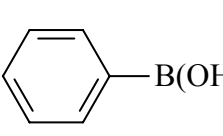
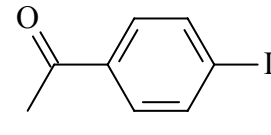
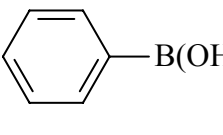
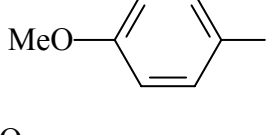
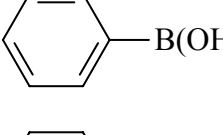
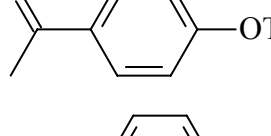
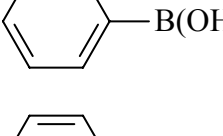
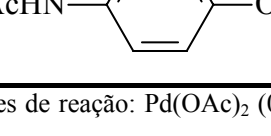
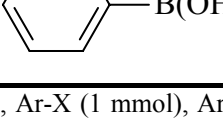


Figura 2.19: Sistema catalítico de Suzuki sem ligantes auxiliares desenvolvido por Zim.

Tabela 2.11: Resultados obtidos no acoplamento de Suzuki segundo Badone.

Ar-X	Ar'-B(OH) <sub>2</sub>	Tempo (h)	Rend. (a)
		0,3	96
		0,5	93
		3	99
		2	98
		1	95
		1	60 (b)
		2	75 (b)
		2	69
		4	30

Condições de reação: Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,2 mol%), Ar-X (1 mmol), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (1,1 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (base, 2,5 mmol), NBu<sub>4</sub>Br (1 mmol), H<sub>2</sub>O (solvente, 1,1 mL), 70° C. (a) Rendimento isolado. (b) Conversão.

A importância de sistemas catalíticos que não utilizam ligantes auxiliares, como o descrito, está na simplicidade e no baixo custo. Portanto, não há sentido em fazer o acoplamento de Suzuki de iodoarenos e bromoarenos com outro sistema catalítico que use complexos paládio-fosfina ou paládio-carbeno *N*-heterocíclico, se a razão paládio/haletos for superior a 0,2 mol%.

### 2.3.4 Ciclopaladatos

Os ciclopaladatos são uma classe de compostos que, atualmente, estão sendo muito estudados devido à alta atividade frente a reações de acoplamento C-C<sup>41</sup>. Sua vantagem é não necessitar de ligantes auxiliares para o acoplamento de Suzuki.

Beller e colaboradores sintetizaram um ciclopaladato (figura 2.20), que é ativo como catalisador para o acoplamento entre ácido fenilborônico e brometos de arila ou cloretos de arila ativados (tabela 2.12).<sup>42</sup>

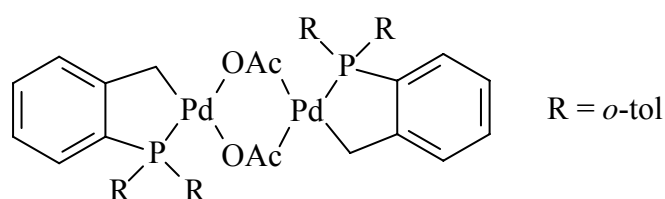


Figura 2.20: Ciclopaladato **C8** testado por Beller na reação de acoplamento de Suzuki.

Tabela 2.12: Resultados obtidos por Beller no acoplamento de Suzuki entre haletos de arila e ácido fenilborônico utilizando ciclopaladato **C8** como catalisador.

Ar-X	Produto	Pd (mol%)	Rendimento
		0,05	92
		0,02	90
		0,01	76
		0,02	83
		0,1	82

Condições de reação: Ciclopaladato **C8**, Ar-X (10 mmol), Ph-B(OH)<sub>2</sub> (15 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (base, 20 mmol), *o*-xileno (solvente, 30 mL), 130° C, 16 h.

Bedford em um de seus trabalhos mostra o uso de um ciclopaladato de nitrogênio contendo uma molécula de tricicloexilfosfina, ligada ao paládio (**C9**).<sup>43</sup> Esse ciclopaladato mostrou-se eficiente no acoplamento de Suzuki de cloroarenos desativados (figura 2.21).

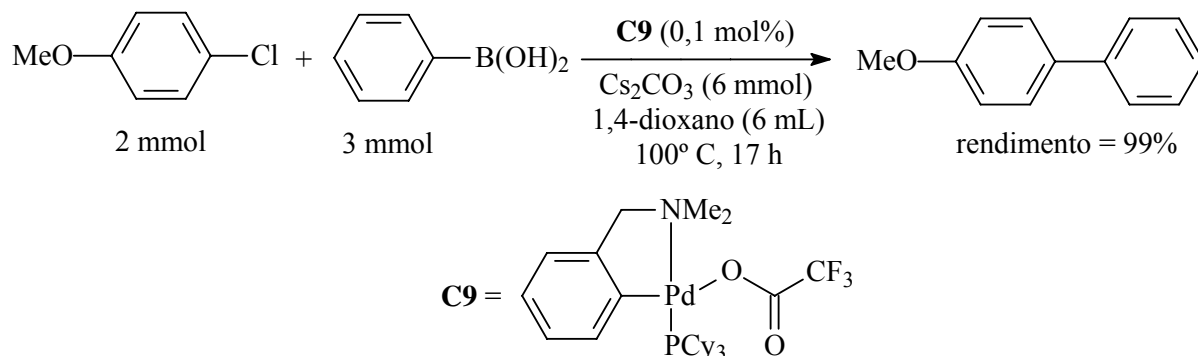


Figura 2.21: Sistema catalítico para acoplamento de Suzuki entre 4-cloroanisol e ácido fenilborônico segundo Bedford.

Monteiro e Dupont<sup>44</sup> reportaram a síntese de ciclopaladatos contendo enxofre que promovem com eficiência o acoplamento de Suzuki de substratos impedidos estericamente. O sistema desenvolvido opera sem fosfinas e funciona para iodoarenos, bromoarenos e cloroarenos ativados (figura 2.22).

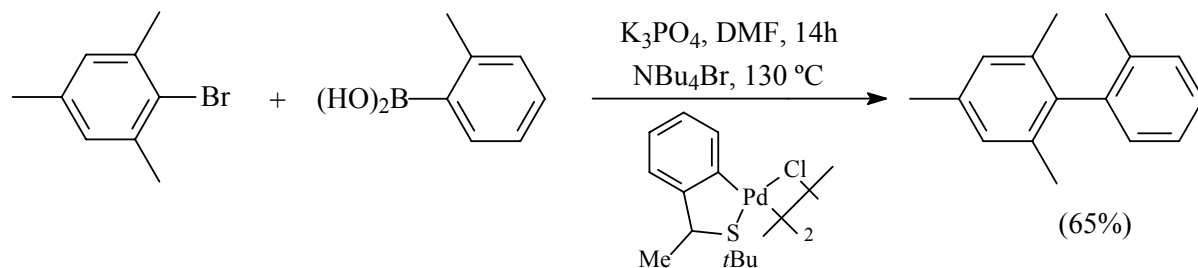


Figura 2.22: Sistema catalítico para acoplamento de Suzuki utilizando substratos impedidos estericamente por Monteiro e Dupont.

Dupont e colaboradores<sup>45</sup>, em um dos seus mais recentes trabalhos, mostrou a aplicação do ciclopaladato **C1**, o tema principal dessa tese, na síntese de uma nova série de compostos fotoluminescentes chamados de 5,8-diarilquinoxalina derivados (aril = fenil, 4-fluorofenil, 4-metoxifenil e 4-cianofenil). Esses compostos são fortes candidatos a serem utilizados como OLEDs (figura 2.23).

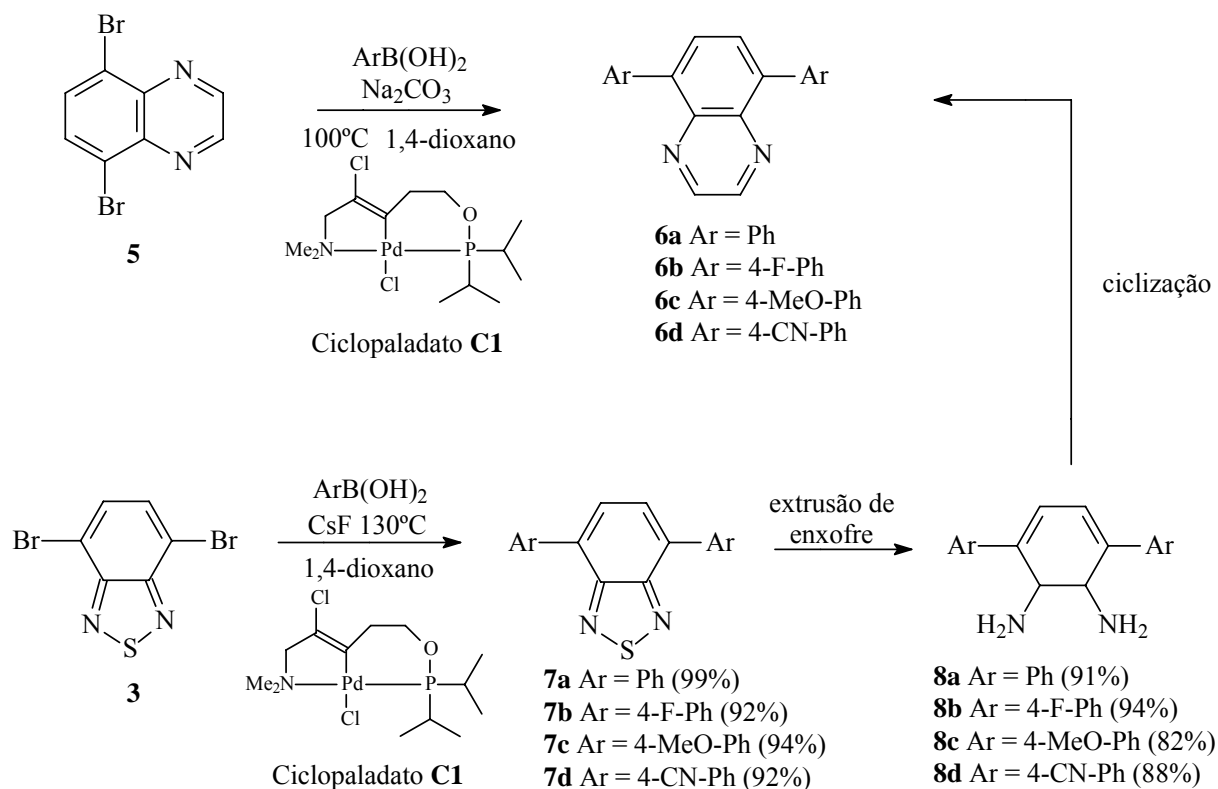


Figura 2.23: Aplicação do ciclopaladato **C1** na síntese de OLEDs descrito por Dupont e colaboradores.

Os sistemas catalíticos para a reação de acoplamento de Suzuki, que utilizam ciclopaladatos como catalisador, são eficientes em baixas razões paládio/substrato. A maior parte desses sistemas não é eficiente para cloretos de arila, com exceção dos sistemas que têm uma fosfina incorporada ao ciclopaladato, comportando-se como um sistema que utiliza ligantes auxiliares.

Se fosse desenvolvido um sistema catalítico com ciclopaladatos para o acoplamento de Suzuki que utilizasse baixas concentrações de paládio e fosse ativo inclusive para cloroarenos desativados, poder-se-ia ampliar a abrangência da reação e sua aplicação para a produção de compostos em nível industrial.

### 2.3.5 Paládio imobilizado

Becht e Le Drian descreveram a síntese de um catalisador de paládio suportado em (aril-*terc*-butilfosfina)poliestireno capaz de realizar o acoplamento de Suzuki de cloretos de arila desativados com bons rendimentos (rendimentos entre 61 e 88%). O catalisador é obtido

pela reação de  $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$  e cloreto de *tert*-butilfenilfosfina em resina Merrifield e pode ser recuperado facilmente por filtração (figura 2.24)<sup>46</sup>.

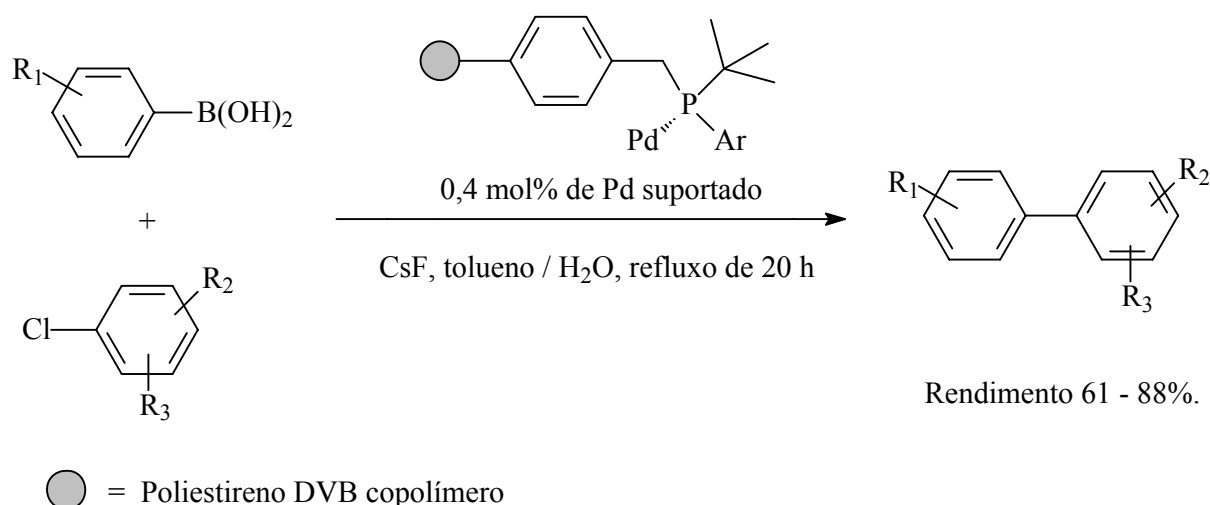


Figura 2.24: Aplicação de paládio suportado em (aril-*tert*-butilfosfino)poliestireno no acoplamento de Suzuki reportado por Becht e Le Drian.

Kantam reportou o acoplamento de Suzuki de cloroarenos em água realizado por  $\text{PdCl}_2$  suportado em polianilina. Seu sistema mostrou limitações no que diz respeito a funcionar com cloretos de arila desativados e estereo-impedidos (não realizou o acoplamento de ácido fenilborônico com 1-cloro-2,6-dimetilbenzeno). Em análises de XPS, verificou que sua espécie ativa consistia de  $\text{Pd}^{2+}$  (figura 2.25).<sup>47</sup>

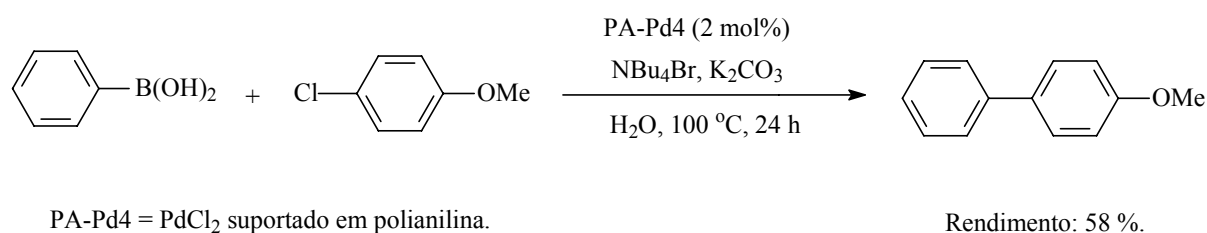


Figura 2.25: Acoplamento de Suzuki de cloretos de arila em meio aquoso reportado por Kantam utilizando paládio suportado em polianilina.

### 2.3.6 Nanopartículas de paládio

Corma e colaboradores reportaram a síntese de nanopartículas de paládio a partir da redução de  $\text{PdCl}_2$  com hidrazina. Elas foram estabilizadas por dodecanotiol e 3-

mercaptopropiltrimetoxisilano e fixadas em sílica, sendo aplicadas no acoplamento de Suzuki de 4-bromoanisol e ácido fenilborônico (figura 2.26).<sup>48</sup>

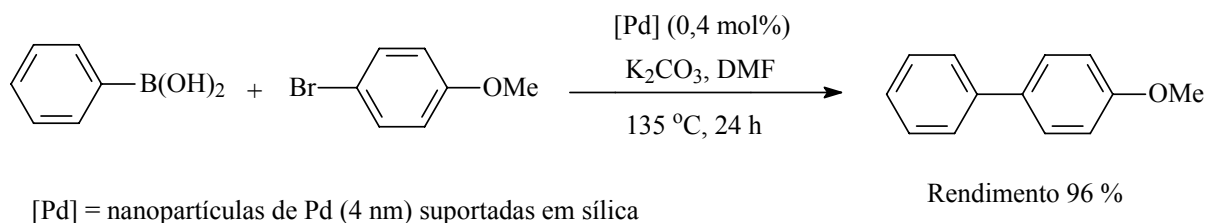


Figura 2.26: Acoplamento de Suzuki catalisado por nanopartículas de paládio realizado por Corma.

Utilizando condições reacionais mais brandas, Sayari e Das mostraram o acoplamento de Suzuki de 4-bromotolueno com ácido fenilborônico resultando num modesto rendimento. Suas nanopartículas de paládio foram obtidas pela redução de PdCl<sub>2</sub> com NaBH<sub>4</sub> após calcinação e redução com gás hidrogênio. Posteriormente, foram suportadas em sílica PE-MCM-41, resultando em nanopartículas de diâmetro em torno de 3,4 nm (figura 2.27).<sup>49</sup>

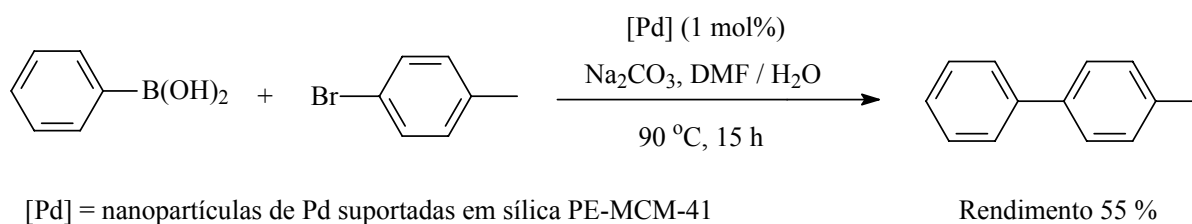


Figura 2.27: Acoplamento de Suzuki catalisado por nanopartículas de paládio realizado por Sayari e Das.

## 2.4 MECANISMO DA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO DE SUZUKI

O ciclo catalítico da reação de Suzuki procede de maneira similar a tantas outras reações catalíticas de acoplamento C-C. Inicia com uma adição oxidativa do haleto de arila ao centro metálico (neste caso em particular paládio), o qual tem seu estado de oxidação elevado em duas unidades. Após, vem uma etapa de substituição, conhecida como transmetalção, na qual um nucleófilo transfere um fragmento carbônico para o complexo metálico e captura o haleto. O ácido de Lewis formado da união do haleto com o nucleófilo é neutralizado por uma base presente no meio, enquanto que o complexo organometálico de paládio segue o ciclo. A

última etapa é uma eliminação redutiva na qual se forma a nova ligação C-C. Nessa etapa, o metal de transição volta ao estado de oxidação original e pode sofrer nova adição oxidativa, que dará início a um novo ciclo (figura 2.28).<sup>8</sup>

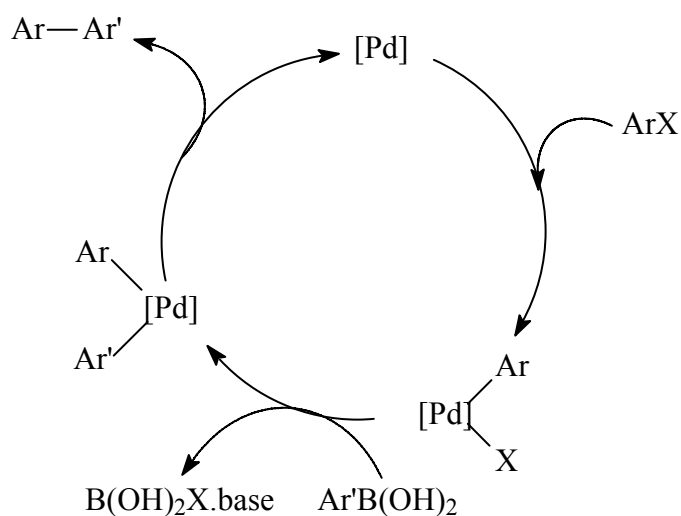


Figura 2.28: Ciclo catalítico da reação de acoplamento de Suzuki.

Esse ciclo catalítico é aplicado para todas as reações de acoplamento C-C de um haleto de arila e um nucleófilo organometálico (organoboro, organoestanho, organozinco, organomagnésio, organosilício). As etapas que compõem esse ciclo ainda estão em estudo para elucidar seu mecanismo.

A espécie cataliticamente ativa, paládio (0) solúvel, é oriunda de diversas fontes como sais de paládio (II), complexos de paládio com ou sem ligantes auxiliares, paládio (0) imobilizado e ciclopaladatos. Na maioria dos casos, é obtida por redução de paládio (II) para a formação de complexos de paládio (0), que são estabilizados por ligantes fosfinas, carbeno, etc.

A adição oxidativa às espécies de Pd(0) é a etapa mais estudada e conhecida do mecanismo. É também a etapa limitante do ciclo. A ordem de reatividade dos haletos de arila frente à adição oxidativa do paládio é  $I > OTf > Br >> Cl$ . Essa ordem pode ser explicada em função da energia necessária para quebrar a ligação carbono-halogênio.

Os brometos e iodetos de arila reagem tão facilmente que a adição oxidativa ocorre até em paládio metálico. Já com cloretos de arila isso não funciona: é necessário que o paládio esteja coordenado a um ligante capaz de aumentar a densidade eletrônica sobre o metal (fosfina ou carbeno).

Os intermediários de reação, formados durante a etapa de adição oxidativa, variam conforme se suponha qual seja a espécie ativa que dá origem ao ciclo catalítico. Para ânions



tricoordenados de Pd (0), o complexo esperado é um ânion pentacoordenado de Pd(II) (figura 2.29).<sup>50</sup> Complexos do tipo paládio-monofosfina dariam origem a um complexo Pd(II) monofosfina tricoordenado<sup>28</sup>.

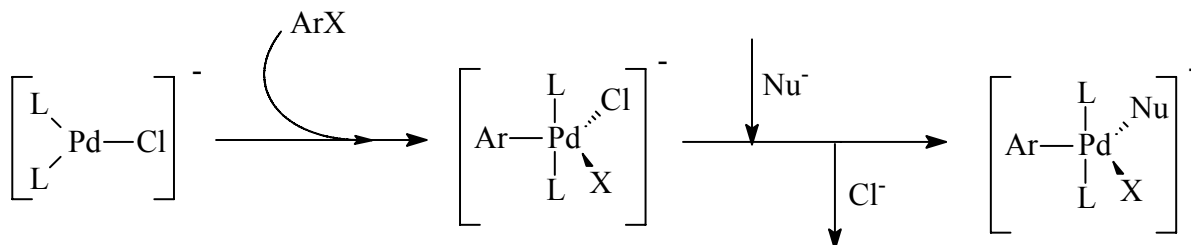


Figura 2.29: Intermediários da reação de Suzuki segundo Amatore.

Ao estudar um ciclo catalítico, deve-se apontar a etapa lenta, ou seja, a etapa determinante para a velocidade do processo. Segundo Fu, para iodoarenos e bromoarenos a etapa lenta não é a adição oxidativa, mas, para cloroarenos, talvez seja<sup>28</sup>.

Miyaura testou a reação de Suzuki com ácidos arilborônicos de diferentes grupos substituintes com 4-cloroanisol para verificar se haveria ou não variação na cinética da reação. Concluiu que os substituintes do ácido arilborônico não interferem na velocidade de reação.<sup>51</sup>

Já variando os cloretos de arila na reação de Suzuki, Miyaura verificou que a velocidade de reação é governada pela etapa da adição oxidativa (influência do substituinte do cloroareno) e que as etapas de transmetalção e eliminação redutiva (das quais participa o ácido arilborônico) não têm influência na velocidade de reação.

Falar sobre a etapa de transmetalção é bastante difícil, pois, sem dúvida, é a etapa mais obscura do ciclo catalítico.

Nunes e Monteiro estudaram a formação de intermediários contendo boro na transmetalção a partir da reação de Suzuki de (*E*)-bromoestilbeno. Partindo de três fontes de boro diferentes (ácidos arilborônicos, sais arilboratos e ésteres arilboronatos) foram identificadas espécies aniônicas, contendo boro, por espectrometria de massas com ionização por electrospray. Isso suporta a proposição de que a base inicialmente reage com o ácido arilborônico para formar espécies arilborato, dando esses o processo de transmetalção com o catalisador de paládio.<sup>52</sup>

A escolha de um solvente e de uma base adequada para a reação de Suzuki também é ponto fundamental na velocidade de reação.<sup>53</sup>

A eliminação redutiva, última etapa do processo, é facilitada segundo Buchwald, por ligantes capazes de exercer grande impedimento espacial. O processo aceito para eliminação redutiva de espécies biarila, a partir de complexos biarilpaládio, é a formação da nova ligação C-C com participação dos orbitais  $\pi$  dos anéis aromáticos.

De acordo com essa hipótese, a existência de substituintes eletrodoadores, nos anéis aromáticos, iria disponibilizar maior densidade eletrônica para a formação da nova ligação. Contrariamente ao que se observou na adição oxidativa, a presença de grupos eletrodoadores irá, portanto, acelerar essa etapa.

Observando todos os fatores, pode-se concluir que a determinação da etapa lenta de um ciclo catalítico é bastante complexa. As diferenças iniciam na formação da espécie cataliticamente ativa que, para alguns sistemas, pode ser paládio metálico, paládio coloidal ou complexos de Pd(0) em solução.

Para cloroarenos, a etapa lenta é a adição oxidativa. Já nos demais substratos, parece haver outra etapa envolvida na determinação da velocidade global do processo. Também, os grupos substituintes do anel aromático dos substratos exercem efeito sobre a velocidade das etapas, modelando a velocidade global do processo.

Fosfinas básicas e demais ligantes auxiliares capazes de aumentar a densidade eletrônica sobre o paládio presente na espécie ativa facilitam a adição oxidativa dos substratos. Porém, a presença desses ligantes pode bloquear os sítios ativos, tornando a reação mais lenta. Além disso, o impedimento estérico exercido por esses ligantes vai dificultar a etapa de adição oxidativa, podendo facilitar a eliminação redutiva.

A determinação de qual é a espécie ativa da etapa lenta do ciclo e da velocidade global do processo vai depender, então, da interação que existir entre o precursor catalítico, os ligantes auxiliares e do modo como os substratos vão reagir com a espécie ativa nas condições de reação. A observação de todos esses fatores vai comandar o comportamento do processo global.

## **2.5 REAÇÃO DE ACOPLAMENTO DE HECK: IMPORTÂNCIA, APLICAÇÕES E USOS**

As reações conhecidas como Heck nas quais ocorre o acoplamento cruzado de haletos (ou triflatos) de arila (ou vinila, benzila) com olefinas, na presença de base são catalisadas, de forma muito eficiente, por uma variedade de precursores catalíticos de paládio.<sup>1,54,55</sup> Essa

reação é também conhecida por arilação e vinilação de olefinas e foi descoberta em 1971, por trabalhos independentes desenvolvidos por Mizoroki<sup>56</sup> e Heck.<sup>57</sup>

O sistema catalítico clássico para a reação, proposto por Heck e Nolley, consistia de Pd(OAc)<sub>2</sub>, como fonte de paládio, e tri-*n*-butilamina como base. Ele era capaz de promover o acoplamento de iodoarenos com estireno e acrilato de metila com bons rendimentos (figura 2.30).<sup>57</sup>

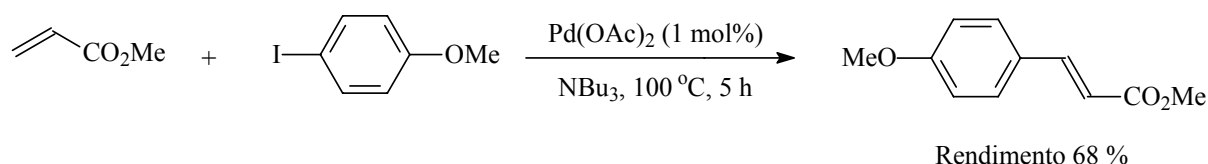


Figura 2.30: Exemplo de acoplamento de Heck publicado em seu artigo original.

Dentre as diversas aplicações da reação de Heck, pode-se citar a fabricação de intermediários para a síntese de perfumes, medicamentos e aplicações agroquímicas (figura 2.31).<sup>58</sup>

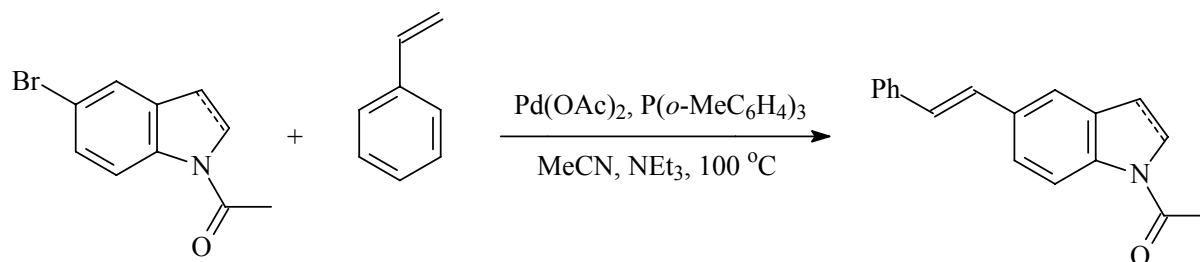


Figura 2.31: Exemplo de acoplamento de Heck aplicado na síntese de moléculas utilizadas na fabricação de intermediários para a síntese de perfumes, medicamentos e na indústria agroquímica.

A reação de Heck também pode ser catalisada por outros metais de transição como cobre<sup>59</sup>, níquel<sup>60,61,62</sup>, platina<sup>63</sup>, ródio, irídio, cobalto<sup>64</sup> e rutênio<sup>65</sup>, mas nenhum desses sistemas consegue substituir o paládio devido à sua versatilidade, velocidade e economia.

## 2.6 SISTEMAS CATALÍTICOS PARA ACOPLAMENTO DE HECK À BASE DE PALÁDIO

### 2.6.1 Paládio e fosfinas

Littke e Fu realizaram a reação de Heck de cloretos de arila desativados com estireno e acrilato de metila com bons rendimentos (aproximadamente 80%).<sup>66</sup> O sistema catalítico relatado traz como fonte de paládio  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  e utiliza como ligante auxiliar  $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ , que se sobressai frente a outras fosfinas devido a disponibilizar uma grande densidade eletrônica ao complexo formado na adição oxidativa, além de ter um elevado ângulo de cone (figura 2.32).

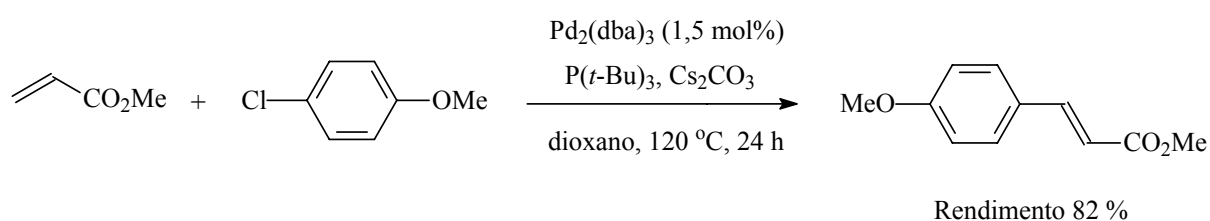


Figura 2.32: Acoplamento de Heck realizado por Littke e Fu utilizando uma fosfina volumosa e eletricamente rica.

Utilizando uma fosfina volumosa (**L3**), Thiel e Sun realizaram o acoplamento de Heck entre 4-cloroacetofenona e estireno resultando em um modesto rendimento, além de utilizar uma grande quantidade de paládio (3 mol%) (figura 2.33).<sup>67</sup>

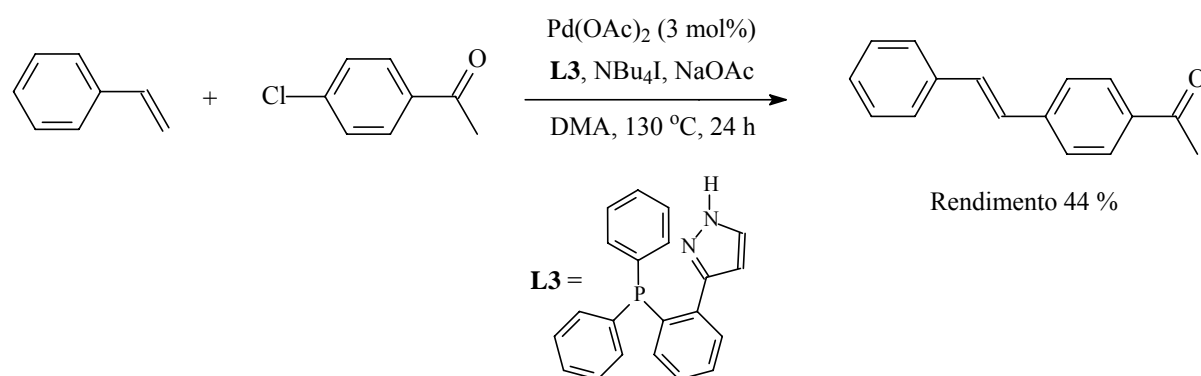


Figura 2.33: Acoplamento de Heck realizado por Thiel e Sun utilizando uma fosfina volumosa.

## 2.6.2 Paládio e carbenos

Nolan e colaboradores<sup>68</sup> reportaram a reação entre 4-bromotolueno e acrilato de *n*-butila na presença de Pd(dba)<sub>2</sub> e o ligante L-HBr era empregado na otimização do sistema catalítico. As condições ideais de reação foram obtidas com um solvente polar (DMA) e dois equivalentes de base (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>). A substituição de Pd(dba)<sub>2</sub> por Pd(OAc)<sub>2</sub> leva a um significativo decréscimo na atividade catalítica. O sistema desenvolvido tolera brometos de arila ativados e desativados, porém não gera bons resultados com substratos estereoimpedidos e utilizando cloroarenos (figura 2.34).

Kunz relata, em seu trabalho, a síntese de complexos de Pd(II) com carbenos *N*-heterociclos pirido-anelados e sua aplicação no acoplamento de Heck e Suzuki.<sup>69</sup> O seu sistema funciona apenas com brometos de arila dando um rendimento modesto (figura 2.35).

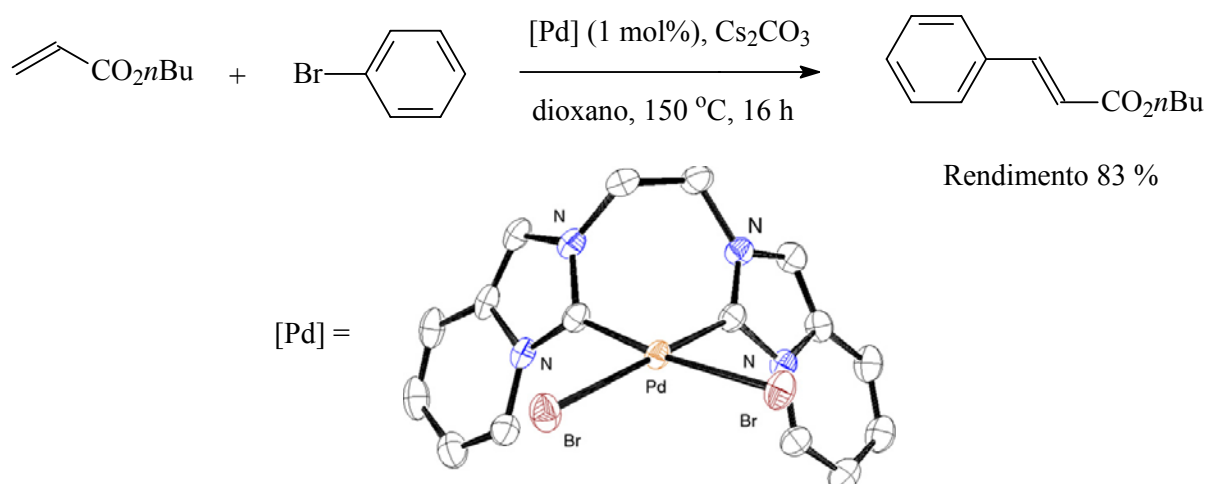
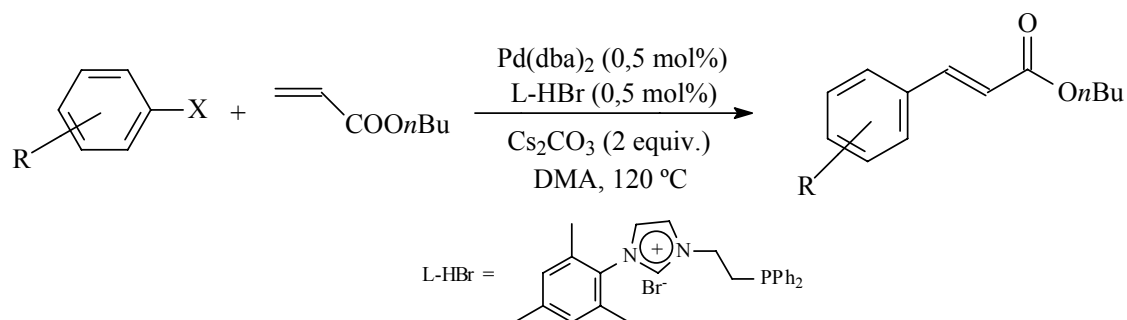


Figura 2.35: Sistema catalítico desenvolvido por Kunz e colaboradores para o acoplamento de acrilato de *n*-butila e bromobenzeno.

Figura 2.34: Acoplamento de Heck de haletos de arila com acrilato de *n*-butila segundo Nolan<sup>a</sup>.



Ar-X	Tempo (h)	Rendimento
	0,25	100
	1	100
	1,5	100
	1	35
	1	99
	3	99
	2	99
	2	13

<sup>a</sup> Condições de reação: Ar-X (1 mmol), acrilato de *n*-butila (1,4 mmol). Rendimento cromatográfico médio após duas corridas.

Yao e colaboradores mostram a eficiência de um complexo de Pd(II) com carbeno aniônico carbocíclico derivado de nitronas aromáticas no acoplamento de estireno com 4-cloronitrobenzeno.<sup>70</sup> Os resultados são bons, visto que é usada pequena quantidade de paládio (0,1 mol%), porém o sistema não foi testado com cloroarenos desativados (figura 2.36).

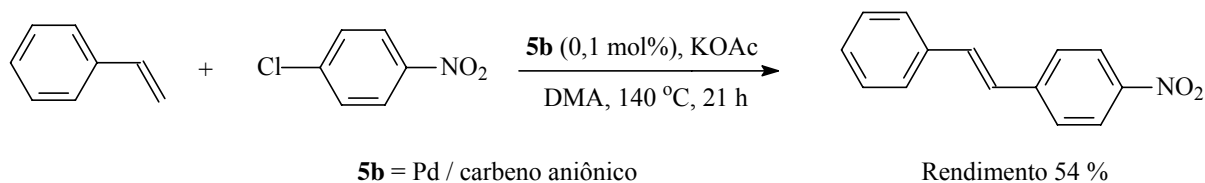
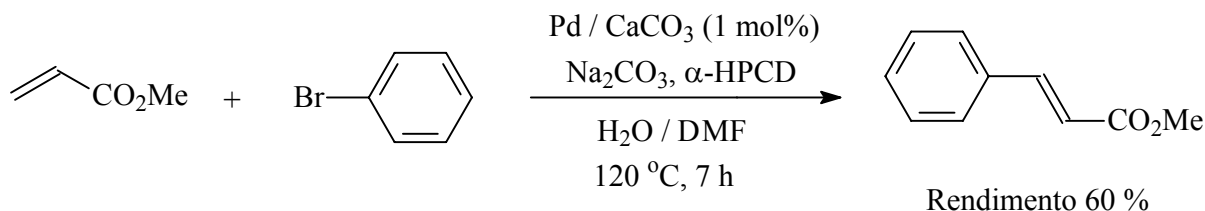


Figura 2.36: Sistema catalítico desenvolvido por Yao e colaboradores para o acoplamento de estireno com 4-cloronitrobenzeno.

### 2.6.3 Paládio sem ligantes auxiliares

Antunes e colaboradores mostram o acoplamento de Heck entre haletos de arila e acrilato de metila em meio aquoso utilizando ciclodextrinas como promotores catalíticos. Seu sistema é limitado a iodetos e brometos de arila e possui outra desvantagem: utiliza uma quantidade apreciável de paládio (1 mol%) (figura 2.37).<sup>71</sup>



$\alpha$ -HPCD = 2-hidroxipropil- $\alpha$ -ciclodextrina

Figura 2.37: Acoplamento de Heck realizado por Antunes utilizando ciclodextrina como promotor catalítico.

Um sistema que utiliza baixa concentração de paládio (0,09 mol%) e opera com brometos de arila e acrilato de *n*-butila foi descrito por Trzeciak. Nele, o precursor catalítico PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub> forma espécies ativas de paládio zero estabilizadas por NBu<sub>4</sub>Br, o que completa a reação sem a necessidade de uma base (figura 2.38).<sup>72</sup>

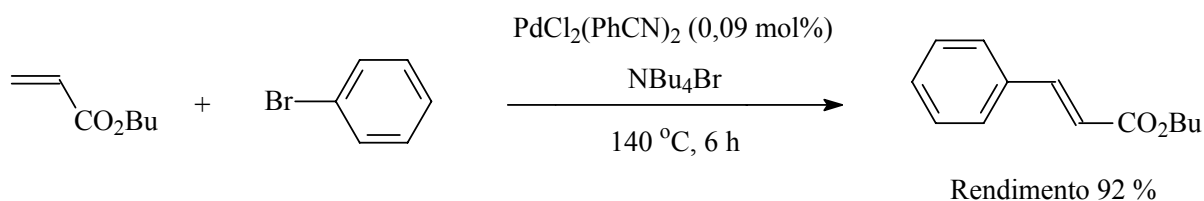


Figura 2.38: Acoplamento de Heck realizado por Trzeciak utilizando NBU<sub>4</sub>Br na ausência de base.

## 2.6.4 Ciclopaladatos

Gruber e colaboradores<sup>73</sup> descreveram o acoplamento de Heck entre iodetos, brometos e cloretos de arila com ésteres acrílicos ou estireno catalisado por ciclopaladatos. Esses foram obtidos pela *orto*-paladação de tioéteres benzílicos, resultando em compostos estáveis ao ar, à água e a temperaturas elevadas (figura 2.39). Para brometos de arila desativados e cloretos de arila, são adicionados 20% de N(*n*-Bu)<sub>4</sub>Br na reação e, mesmo assim, os rendimentos não ultrapassam 61% (para bromoarenos) e 49% (para cloroarenos).

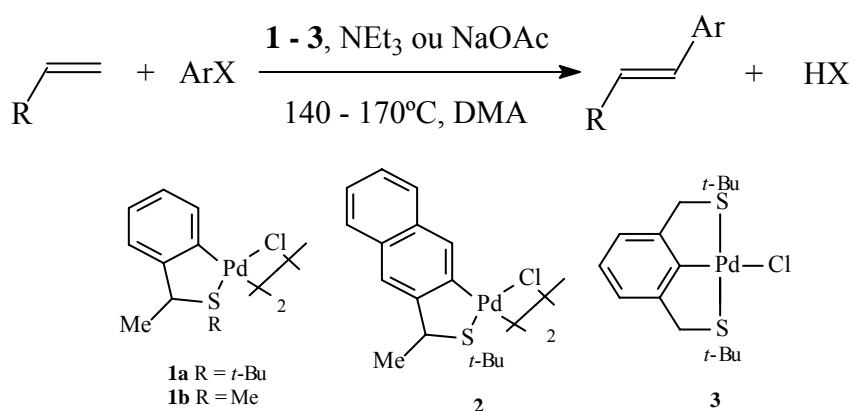


Figura 2.39: Sistema desenvolvido por Gruber e colaboradores para o acoplamento de Heck de haletos de arila com ésteres acrílicos ou estireno.

Consorti e Dupont promoveram um excelente estudo sobre a aplicação do ciclopaladato **C6** (figura 2.40) na reação de Heck de acrilato de *n*-butila com haletos de arila.<sup>74</sup> Nesse trabalho, foi identificado que o ciclopaladato **C6** é meramente um reservatório de espécies cataliticamente ativas de Pd (0). Esse pode estar na forma coloidal ou coordenado a poucos ligantes que, após a adição oxidativa ao haleto de arila, fornece uma espécie de Pd (II) homogêneo.



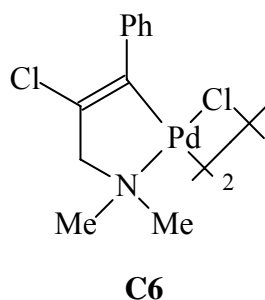


Figura 2.40: Ciclopaladato **C6**.

O estudo dos parâmetros de Hammett utilizando o ciclopaladato **C6** também foi realizado obtendo valores de  $\rho$  de 2,4-2,5 para Ar-Br e 1,7-1,8 para Ar-I. Esses valores são semelhantes aos descritos na literatura para ciclopaladatos contendo os grupos CS, CP e NCN, e isso sugere que as mesmas espécies ativas estão envolvidas na etapa de adição oxidativa.

### 2.6.5 Paládio imobilizado

Singh e colaboradores<sup>75</sup> reportam a eficiência de complexos de paládio (0) contendo ligantes (P, P) ou (P, N), imobilizados em sílica-gel, no acoplamento de Heck de iodetos e brometos de arila frente a ácido acrílico ou estireno. As reações ocorreram com rendimentos superiores a 92% sendo formado o produto *trans* seletivamente (figura 2.41).

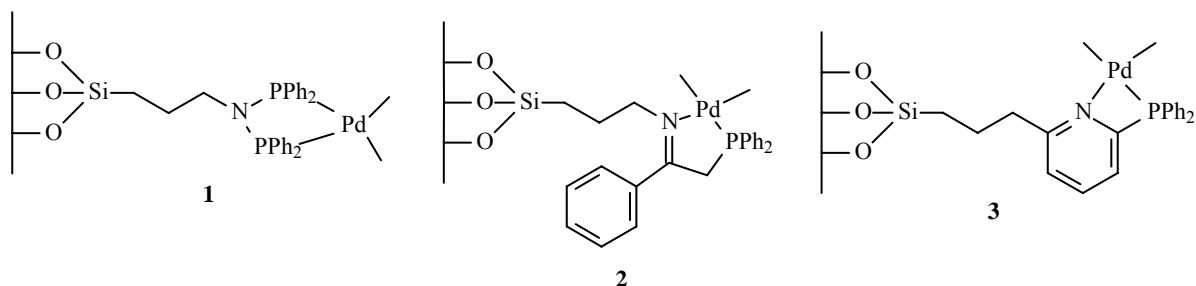
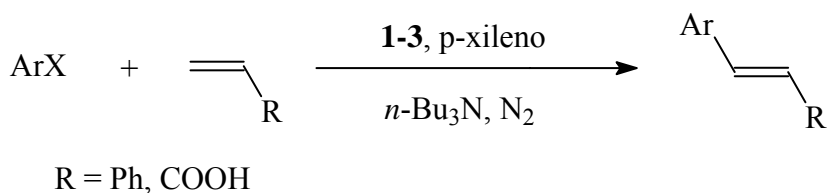


Figura 2.41: Complexos de paládio (0) imobilizados em sílica-gel desenvolvidos por Singh e sua aplicação na reação de Heck de bromo e iodoarenos.

Wolfson e Dlugy<sup>76</sup> ilustram um eficiente sistema catalítico para o acoplamento de Heck e também de Suzuki utilizando como solvente glicerol. Os autores justificam a aplicação do solvente em termos ambientais, sendo o mesmo biodegradável e facilmente separado dos produtos de reação com éter etílico ou hexano. Esse sistema catalítico pode utilizar várias fontes de paládio (Pd/C, PdCl<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, ...) e utiliza, para o acoplamento de iodobenzeno com acrilato de *n*-butila, Et<sub>3</sub>N ou Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como bases (figura 2.42).

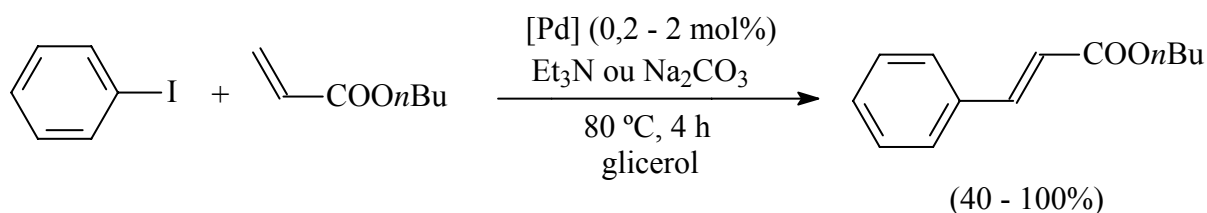


Figura 2.42: Sistema catalítico desenvolvido por Wolfson e Dlugy para a reação de Heck.

### 2.6.6 Nanopartículas de paládio

Liu e colaboradores<sup>77</sup> reportaram a síntese de heterociclos via ciclização redutiva de Heck com a utilização de catalisador de paládio sem ligantes auxiliares. Segundo os autores, o texto relata a formação de heterociclos de cinco e seis membros, tais como indolinas, 2,3-dehidrofuranos, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas entre outros heterociclos presentes em produtos naturais e agentes terapêuticos (figura 2.43).

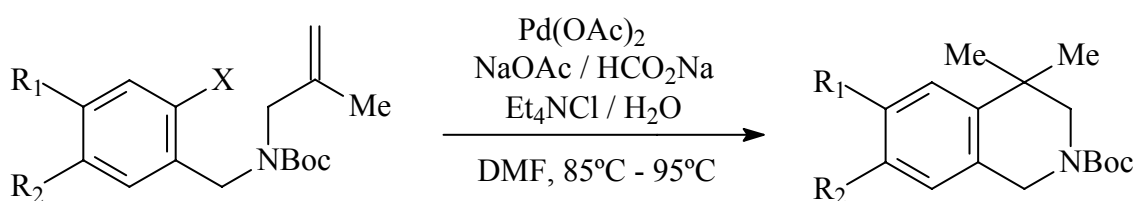


Figura 2.43: Sistema desenvolvido por Liu e colaboradores para a formação de heterociclos via ciclização redutiva de Heck.

O autor informa que utiliza 0,5 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub>, e a espécie cataliticamente ativa pode ser paládio nanoparticulado, pois já existem trabalhos que mostram a função de sais de amônio como estabilizadores de nanopartículas. Além disso, é relatado que o sistema catalítico desenvolvido tolera tanto bromoarenos quanto cloroarenos, sem alterações significativas nos rendimentos.

Um dado importante obtido por Liu foi o emprego de água com o Et<sub>4</sub>NCl. Na sua ausência, o rendimento no acoplamento de Heck era da ordem de 10%. Com sua adição em torno de 5%, o rendimento alcançado era da ordem de 90%. Porém uma adição excessiva de água (acima de 25%) levava à produção de subprodutos.

Dupont e colaboradores realizaram a reação do ciclopaladato **C6** com um largo excesso de dimetilaleno em diclorometano em temperatura ambiente. O resultado foi uma solução negra contendo nanopartículas de paládio que, posteriormente, foram dissolvidas no líquido iônico BMI-PF<sub>6</sub> e testadas suas propriedades catalíticas na reação de Heck entre acrilato de *n*-butila e haletos de arila (tabela 2.13).<sup>78</sup>

Tabela 2.13: Resultados obtidos no acoplamento de Heck segundo Dupont.

ArX	[ArX]/[Pd]	Temp. (°C)	Conversão (%)	Rend. (%)
PhI	1000	30	0	0
PhI	1000	80	98	75
PhI <sup>a</sup>	1000	80	92	87
PhI	1000	100	100	86
4-MeCOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	1000	130	98	77
4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	200	130	30	30

Condições de reação: Acrilato de *n*-butila (1,2 mmol), Ar-X (1 mmol), nanopartículas de paládio dispersas em BMI-PF<sub>6</sub> (0,5 mL), NEt(*i*-Pr)<sub>2</sub> (base, 1,2 mmol), 14 h de reação, rendimento cromatográfico. (a) Usando 0,2 mL de líquido iônico.

## 2.7 MECANISMO DA REAÇÃO DE ACOPLAMENTO DE HECK

O ciclo catalítico aceito para a reação de Heck é semelhante ao já descrito para a reação de Suzuki. Ele está baseado na existência de intermediários Pd(II) – Pd(0) (figura 2.44).

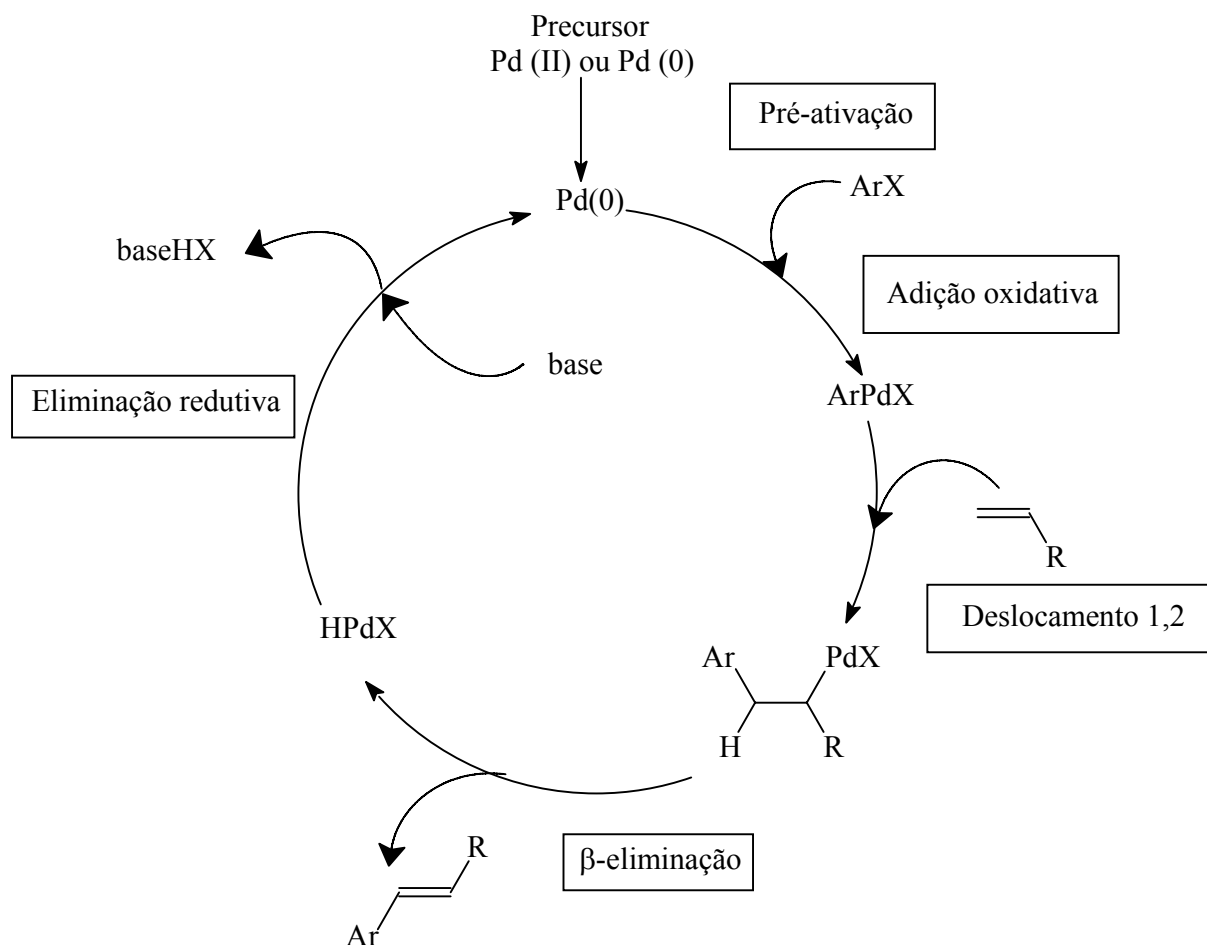


Figura 2.44: Ciclo catalítico da reação de Heck.

### 2.7.1 Formação da espécie ativa

A formação da espécie cataliticamente ativa consiste na redução de complexos de Pd(II) a Pd(0) ou simplesmente equilíbrios de troca de ligantes quando o precursor é um complexo de Pd(0) saturado.

Utilizando-se de sistemas de acetato de paládio e trifenilfosfina, Amatore e Jutand mostraram que a redução do paládio é obtida pela fosfina e auxiliada por nucleófilos como hidróxidos e alcóxidos.<sup>50</sup>

Em sistemas catalíticos que não utilizam fosfina, a redução do Pd(II) pode ser efetuada por aminas<sup>79</sup>, pela olefina<sup>80</sup> ou por bases como acetatos.

Beletskaya mostra o surgimento da espécie ativa, Pd(0), a partir da reação de Heck envolvendo um ciclopaladato, uma olefina e uma base (figura 2.45).<sup>55</sup> A pré-redução de Pd(II) com a simultânea quebra do ciclopaladato pode ser realizada pela olefina numa reação de

Heck não-catalítica. A espécie de Pd(0) gerada é molecular e está coordenada a poucos ligantes.

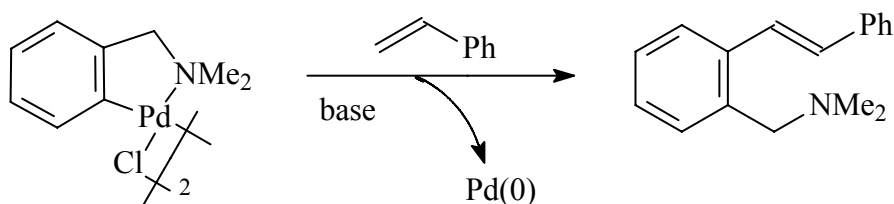


Figura 2.45: Redução de ciclopaladato via reação de Heck.

### 2.7.2 Adição oxidativa

A adição oxidativa de uma ligação  $C_{sp^2}$ -X sobre complexos de Pd(0) ocorre em um mecanismo concertado com a ruptura da ligação  $C_{sp^2}$ -X e a concomitante formação das ligações Pd-C e Pd-X. Os complexos resultantes dessa adição apresentam geometria *cis*, tendo sido já isolados e caracterizados.<sup>81</sup>

As velocidades observadas para a adição oxidativa seguem a ordem  $I > OTf > Br >> Cl$  para o grupo X, o que é normalmente atribuído à força da ligação  $C_{sp^2}$ -X.

### 2.7.3 Migração da olefina

É durante a inserção-migração da olefina que a nova ligação C-C é formada e a regioseletividade dos produtos é definida. O mecanismo mais aceito para essa etapa sugere que os intermediários oriundos da adição oxidativa coordenem na olefina, tendo esta uma rotação para se posicionar no plano da ligação Pd-Ar, de modo a ocorrer um mecanismo concertado a quatro centros na qual a ligação Pd-C é quebrada e a ligação C-C é formada.

A regioquímica da reação de inserção na ligação metal-carbono é controlada por vários fatores, não existindo regra capaz de prever a distribuição dos produtos de inserção. Dentre esses fatores, destacam-se os estéreo, deslocalização de carga na olefina, controle orbital e densidade eletrônica no centro metálico. A figura 2.46 ilustra o tipo de regioquímica obtida quando o centro metálico liga-se ao carbono interno (adição 1,2) ou terminal (adição 2,1).<sup>82</sup>

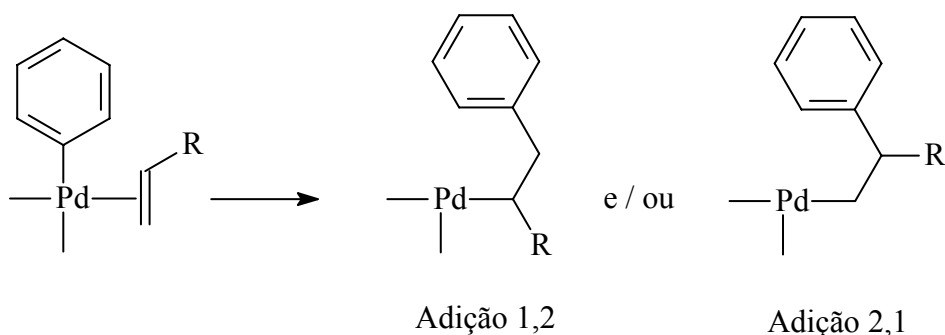


Figura 2.46: Regioquímica da reação de inserção.

Os substituintes em posição *para* do anel aromático presente no complexo  $\text{ArPdX}$  podem influenciar muito a regioseletividade do produto da carbopaladação. Quanto maior o poder eletrodoador do substituinte, maior é a regioseletividade no produto de adição 1,2 na reação de Heck com estireno. O aumento da carga negativa sobre o paládio favorece o ataque ao carbono terminal do estireno que tem menor densidade de carga.<sup>83</sup>

Cabri e Candiani mostraram em seu trabalho que a regioseletividade de algumas olefinas, quando submetidas à reação de Heck, depende do mecanismo de coordenação.<sup>84</sup> Para uma mesma olefina, regioseletvidades diferentes foram encontradas, dependendo se a coordenação era dada em paládio via dissociação de ligante neutro ou aniônico (figura 2.47).

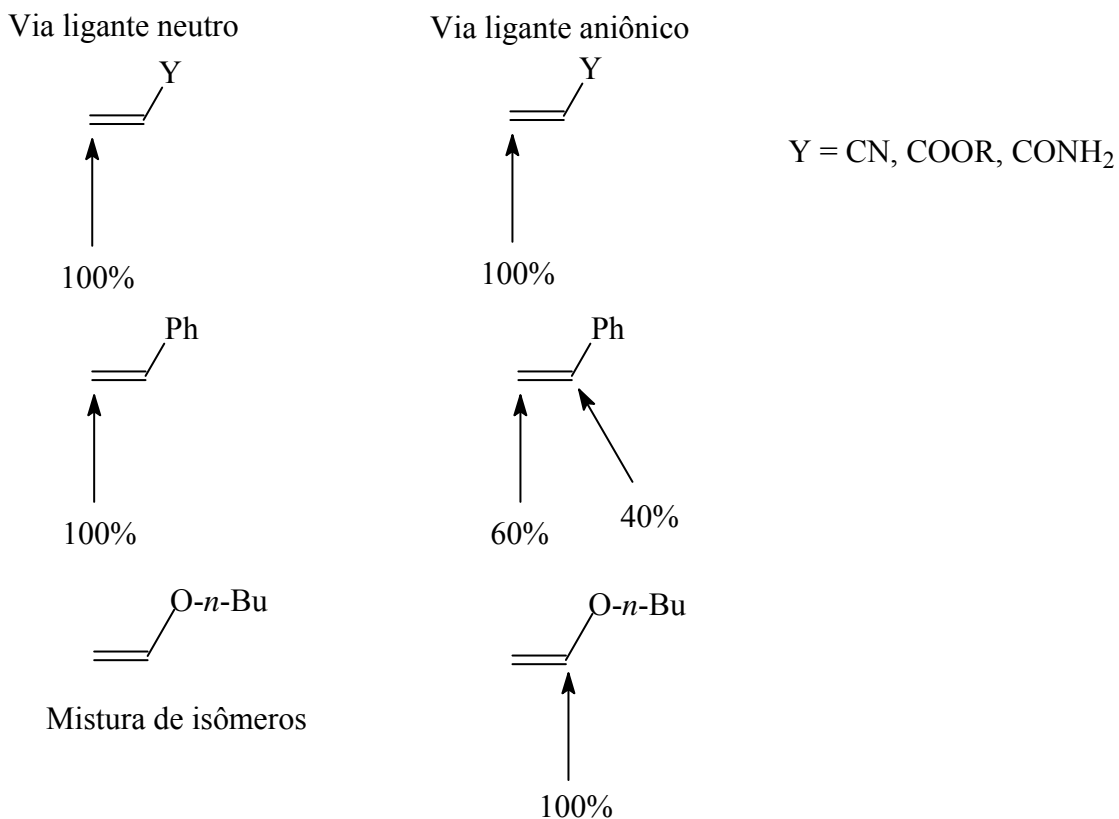


Figura 2.47: Regioseletvidades encontradas por Cabri e Candiani.

## 2.7.4 $\beta$ -eliminação e eliminação redutiva

A  $\beta$ -eliminação só ocorre se tiver um sítio livre de coordenação *cis*-adjacente à ligação M-C facilmente acessível, sendo a etapa crucial para a determinação da estereoquímica dos produtos de Heck. O isômero *E* é normalmente predominante, já que o paládio é muito sensível aos efeitos estéricos e, dessa forma, prefere a  $\beta$ -eliminação *syn* tornando a reação altamente estereoespecífica. Todavia, há casos em que o grupo R é pequeno, podendo haver uma rotação de 60° sobre o eixo da ligação C-C do intermediário e ocasionar uma distribuição maior entre os isômeros *E* e *Z* (figura 2.48).

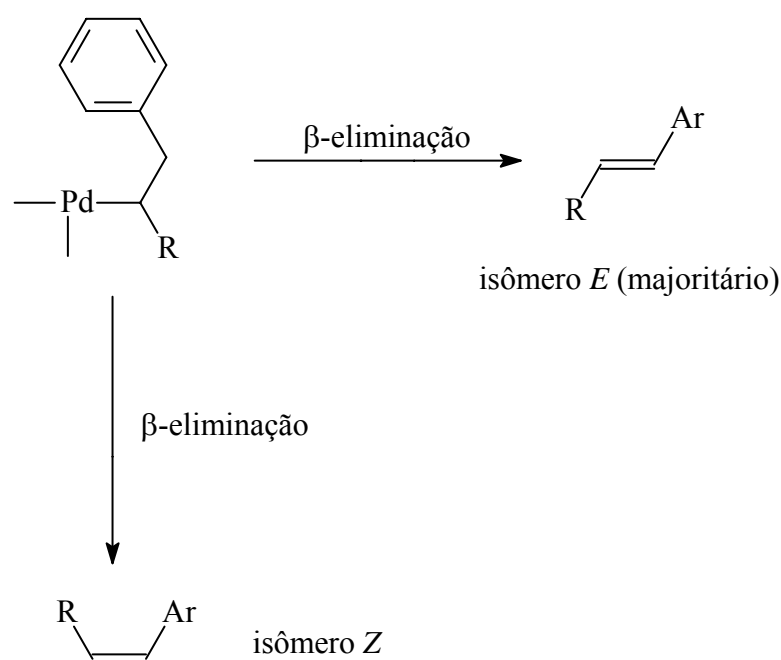


Figura 2.48: Etapa de  $\beta$ -eliminação da reação de Heck.

Littke e Fu, em 2001, encontraram diferentes seletividades com seu sistema catalítico [ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ ,  $\text{Cy}_2\text{NMe}$ , dioxano, temperatura ambiente] para diferentes olefinas.<sup>85</sup> Utilizando acrilato 1,1 dissustituído com brometos de arila desativados ou espacialmente impedidos, os autores encontraram  $\alpha$ -metilcinamatos com muito boa seletividade (>15:1 olefina trissustituída : dissustituída, >20:1 *E:Z*). Os mesmos resultados de estereosseletividade foram encontrados com 4-cloroacetofenona e estireno, porém, ao se trocar a olefina por 1-hexeno, a razão *E:Z* foi de 6:1.

No mesmo trabalho, um estudo sobre a cinética da reação foi realizado. Littke e Fu realizaram o acoplamento de  $\text{C}_6\text{D}_5\text{Br}$  com *trans*cinamato em suas condições padrão de reação

e observaram somente a geração da olefina *E* trissubstituída (produto cinético). Em contrapartida, se a reação fosse conduzida a 120 °C, era observada uma mistura 1:1 de isômeros, ou seja, o surgimento do produto termodinâmico (figura 2.49).

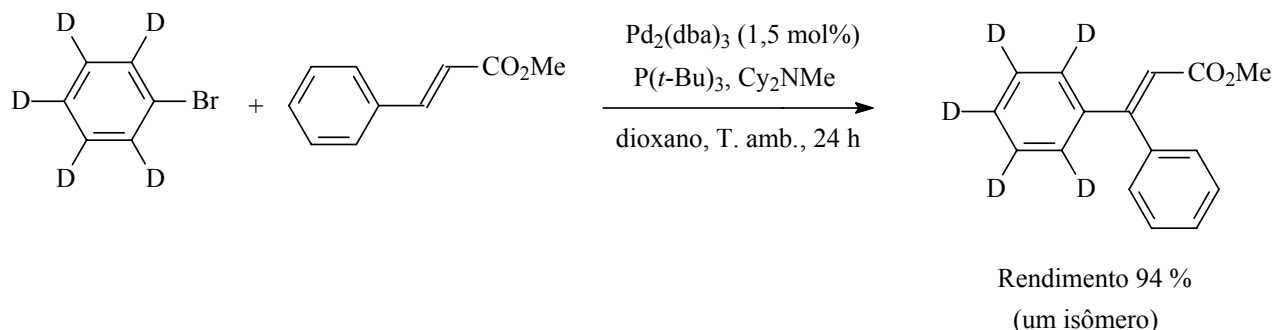


Figura 2.49: Reação escolhida para estudo cinético realizado por Littke e Fu.

A eliminação redutiva, última etapa do ciclo catalítico, fará a regeneração do Pd(0) auxiliada pela base num processo de redução semelhante aos mostrados anteriormente.

Fu e Hills descreveram uma série de estudos que provam, pela primeira vez, a existência do intermediário  $\text{L}_2\text{PdHX}$  no ciclo catalítico e seu importante papel na eliminação redutiva.<sup>86</sup> Nesse trabalho, foi mostrado que o processo de regeneração de Pd(0) (de  $\text{L}_2\text{PdHX}$  para  $\text{PdL}_2$ ), promovido pela base, pode ser cineticamente lento e desfavorável. Também é evidenciado que a eliminação redutiva depende de efeitos estéricos do ligante [ $\text{PCy}_3$  versus  $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ ]. Em suma, o ligante  $\text{PCy}_3$  demonstrou baixa atividade na arilação de Heck por relutar em fazer a eliminação redutiva em presença da base  $\text{Cy}_2\text{NMe}$ , o que regeneraria o Pd(0) do ciclo catalítico.

Em suma, tanto na reação de acoplamento de Suzuki quanto na de Heck procura-se o desenvolvimento de sistemas catalíticos que operem em condições brandas e sejam capazes de dar altos rendimentos mesmo com cloretos de arila desativados. Alguns sistemas mostrados no início do capítulo cumprem esses requisitos, porém, necessitam de ligantes auxiliares que podem apresentar dificuldades de manuseio.

Como os ciclopaladatos mostraram-se eficientes no acoplamento C-C, é importante que continuem sendo investigada a sua ação catalítica. Frente aos demais sistemas que operam com paládio, os ciclopaladatos apresentam vantagens por não necessitarem de ligantes auxiliares, serem estáveis ao ar, tolerarem uma vasta gama de substratos, sendo usados em quantidades inferiores a 1 mol%. Com base nisso, essa tese mostra o desenvolvimento de novos sistemas catalíticos a partir de um ciclopaladato do tipo pinça NCP para as duas principais reações de acoplamento C-C: a reação de Suzuki e a de Heck.



### 3. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

---

#### 3.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS

Usando a técnica de tubos de Schlenk e linhas de vácuo-argônio, todas as reações foram realizadas em atmosfera inerte.

Os solventes empregados são das marcas Nuclear e Acrós, sendo usados sem prévio tratamento, salvo secagem quando mencionada.

Os haletos de arila, as olefinas e as bases são da marca Acrós.

Os ácidos arilborônicos que não foram sintetizados no laboratório são da marca Combi-blocks, Inc.

Os Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para a verificação da pureza dos produtos sintetizados foram realizados em um espectrômetro Varian XL-200 200 MHz ou Inova de 300 MHz utilizando tubos de RMN com 5 mm de diâmetro e um solvente deuterado apropriado.

As análises de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas foram realizadas em um cromatógrafo Shimadzu GC-17A equipado com coluna de DB-1 (dimetilsiloxano) 30 m, diâmetro 0,25 mm. Gás vetor: He (1,5 mL/min) acoplado a um espectrômetro de massas Shimadzu GCMS-QP5050 operando no modo de impacto eletrônico (70 eV). Programação de temperatura: início 100° C durante 1 min; aquecimento de 15° C/min até 250° C e permanência nessa temperatura por 9 min.

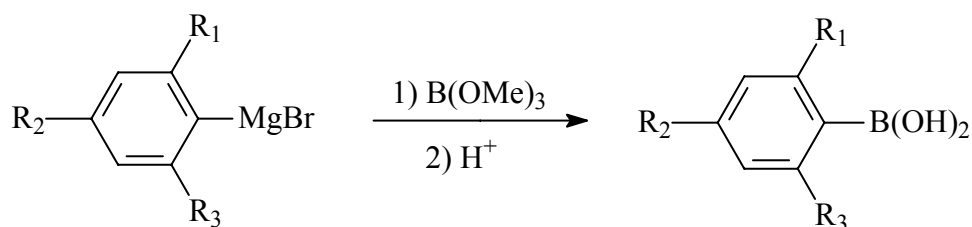
As análises de cromatografia gasosa foram realizadas em um cromatógrafo gasoso Hewlett-Packard-5890 com detector FID e uma coluna capilar DB-1 de 30 m, diâmetro de 0,2 mm. Gás vetor:  $\text{N}_2$  (2,7 mL/min);  $P_{\text{hidrogênio}}$ : 2 bar;  $P_{\text{ar}}$ : 3 bar; temperatura do injetor: 250° C, temperatura do detector: 250° C. Programação de temperatura: início 100° C durante 1 min; aquecimento de 15° C/min até 250° C e permanência nessa temperatura por 9 min. Padrão interno: undecano e/ou benzoato de metila.

## 3.2 SÍNTESE DE ÁCIDOS ARILBORÔNICOS E CICLOPALADATO C1

### 3.2.1 Síntese dos ácidos arilborônicos<sup>87</sup>

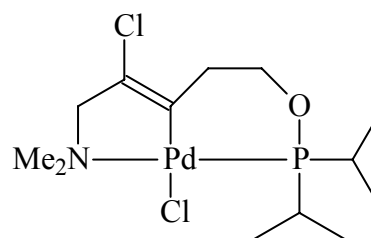
Partindo-se de 100 mmol do brometo de arila desejado e 108 mmol de magnésio em um tubo Schlenk com 100 mL de THF seco, deixou-se reagir até que não houvesse mais consumo de magnésio. Essa solução de reagente de Grignard foi adicionada lentamente a 110 mmol de trimetilborato dissolvidos em 100 mL de THF seco, previamente resfriado a  $-70^{\circ}\text{C}$ , sob atmosfera de argônio. Deixou-se a mistura atingir a temperatura ambiente e, então, permanecer por agitação por 12 horas. Adicionou-se uma quantidade de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  a 10% suficiente para deixar o pH em torno de 1.

O THF foi retirado no evaporador rotativo. Após, adicionou-se KOH 10% até que o pH ficasse entre 12 e 13, precipitando  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ . Filtrou-se o  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  e retirou-se o metanol formado sob vácuo. A seguir, o pH foi baixado até 2 ou 3 com solução de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  10%. Juntaram-se 100 mL de água e aqueceu-se até quase ebulição. O ácido arilborônico cristalizou-se na solução, foi separado do líquido residual, novamente dissolvido em água quente e recristalizado à temperatura ambiente. Rendimento 20-70% (figura 3.1).



- a)  $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{H}$ ,  $\text{R}_3 = \text{H}$ . Rendimento = 70%.
- b)  $\text{R}_1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}_2 = \text{H}$ ,  $\text{R}_3 = \text{H}$ . Rendimento = 65%.
- c)  $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{OMe}$ ,  $\text{R}_3 = \text{H}$ . Rendimento = 50%.
- d)  $\text{R}_1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}_2 = \text{Me}$ ,  $\text{R}_3 = \text{Me}$ . Rendimento = 20%.

Figura 3.1: Síntese dos ácidos arilborônicos.



### 3.2.2 Síntese do ciclopaladato **C1**<sup>88</sup>

Todos os ciclopaladatos (**C1**, **C2**, **C3**, **C4**, **C5**, **C6** e **C7**) testados nesse trabalho foram sintetizados em nosso laboratório. No presente trabalho de doutorado, foi sintetizado somente o ciclopaladato **C1**, portanto apresentar-se-ão, detalhadamente, todos os passos de sua síntese e caracterização. Para os demais ciclopaladatos será mostrada de maneira sucinta a sua síntese no capítulo dos resultados e discussão.

Primeiramente, é realizada a síntese do ligante pela adição lenta de 720 mg (4,7 mmol) de clorodisopropilfosfina, sob fluxo de argônio, a um Schlenk contendo a mistura de 5-dimetilamino-pent-3-in-1-ol (600 mg; 4,7 mmol), DMAP (10 mg) e trietilamina (480 mg; 4,7 mmol) em 20 mL de éter etílico seco. Após a adição, a agitação é mantida por 24 horas. A mistura reacional é lavada com solução aquosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10% (2 x 20 mL) e, então, seca com Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anidro. O solvente é evaporado dando como produto o aminofosfinito na forma de um óleo amarelo-pálido (rendimento de 86%).

Posteriormente, preparou-se uma solução de Li<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> pela dissolução de PdCl<sub>2</sub> (720 mg; 4,06 mmol) e LiCl (432 mg; 10,2 mmol) em metanol (20 mL) levemente aquecido. O ligante aminofosfinito (988 mg; 4,06 mmol) dissolvido em 5 mL de metanol foi adicionado à solução anterior, sob agitação e resfriamento a 0 °C. Foi mantida a agitação na mesma temperatura por 3 horas. O solvente foi evaporado a vácuo e 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> foram adicionados e mantidos em agitação por 3 horas à temperatura ambiente. O solvente foi evaporado e o resíduo extraído com hexano aquecido (2 x 20 mL). O extrato foi seco com MgSO<sub>4</sub> anidro e, após evaporado o solvente, obteve-se o ciclopaladato **C1** (figura 3.2) como um sólido amarelado (rendimento de 58%).

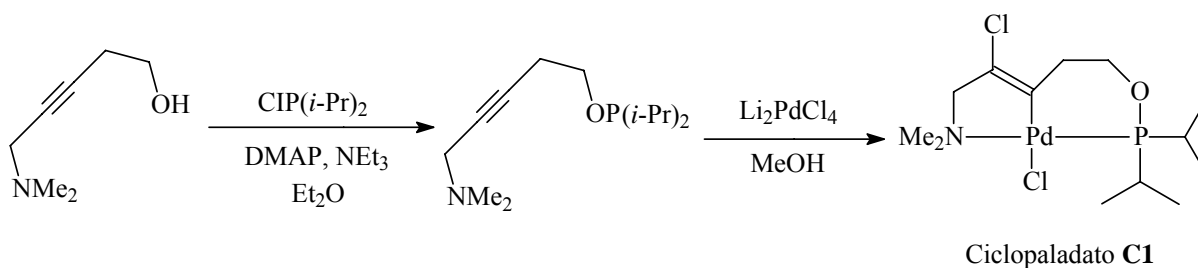


Figura 3.2: Etapas da síntese do ciclopaladato **C1**.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,91 (dt,  $^3J_{\text{PH}} = 15,4$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 5,1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OP}$ ); 3,49 (dt,  $^5J_{\text{HH}} = 2,0$  Hz,  $^4J_{\text{PH}} = 2,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 2,77 (d,  $^4J_{\text{PH}} = 2,4$  Hz, 6H,  $\text{NMe}_2$ ); 2,38 (dheptet,  $^3J_{\text{HH}} = 7,1$  Hz,  $^2J_{\text{PH}} = 7,1$  Hz, 2H, CH); 2,25-2,17 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ); 1,37 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 7,1$  Hz,  $^3J_{\text{PH}} = 18,4$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ); 1,19 (dd,  $^3J_{\text{HH}} = 7,1$  Hz,  $^3J_{\text{PH}} = 15,1$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  142,6 (C=C); 120,1 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 5,1$  Hz, C=C); 72,2 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 1,7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 71,7 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 2,6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OP}$ ); 49,7 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 2,6$  Hz,  $\text{NMe}_2$ ); 32,5 (d,  $^3J_{\text{PC}} = 9,2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ ); 28,9 (d,  $^1J_{\text{PC}} = 33,7$  Hz, CH); 18,5 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 4,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ); 16,8 (d,  $^2J_{\text{PC}} = 2,2$  Hz,  $\text{CH}_3$ ).

A estrutura do ciclopaladato **C1** foi resolvida por meio de análise de difração de raios-X por Frank Rominger (Instituto de Química Orgânica – Universidade de Heidelberg, Alemanha). Sua estrutura está sendo apresentada na figura 3.3 e seus dados cristalográficos na seqüência do trabalho. Para maiores esclarecimentos vide anexos.

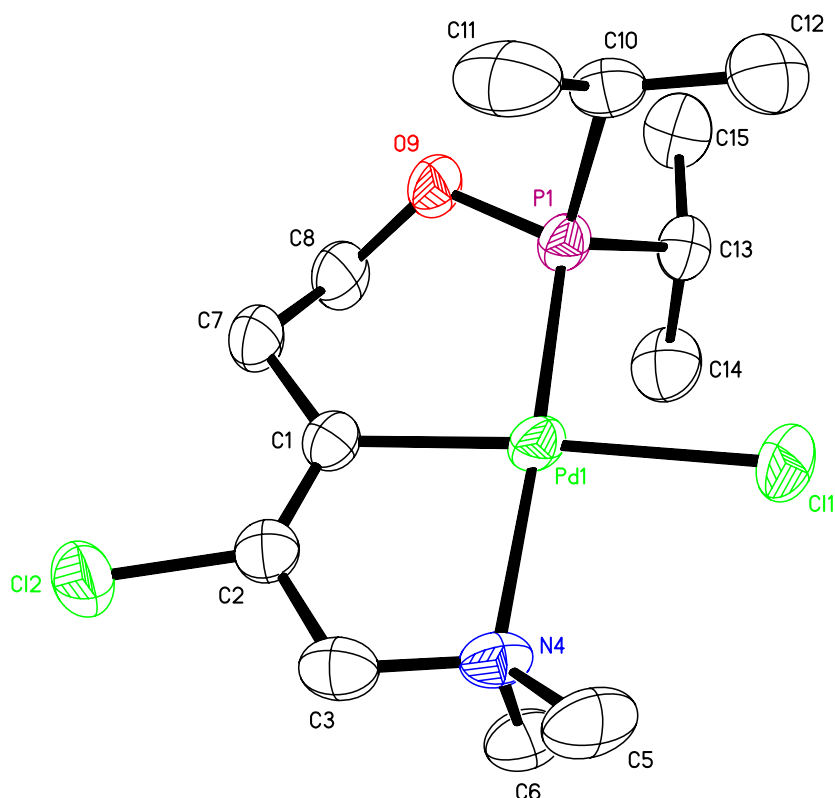


Figura 3.3: Estrutura do ciclopaladato **C1** determinada por difração de raios-X.

Tabela 3.1: Dados cristalográficos e refinamento da estrutura para o ciclopaladato **C1**.

Fórmula empírica	$C_{13}H_{26}Cl_2NOPd$
Massa molecular	420,62
Temperatura	200(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	C2/c
Z	8
Dimensões da célula unitária	$a = 19,9376(8) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 13,7099(6) \text{ \AA}$ $\beta = 121,479(1)^\circ$ $c = 15,4988(7) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volume	$3613,0(3) \text{ \AA}^3$
Densidade (calculada)	$1,55 \text{ g/cm}^3$
Coefficiente de absorção	$1,40 \text{ mm}^{-1}$
Forma cristalina	poliédrico
Dimensões do cristal	$0,16 \times 0,14 \times 0,10 \text{ mm}^3$
Intervalo de ( utilizado	$1,9 \text{ a } 27,5^\circ$
Intervalo de coleta dos índices	$-25 \leq h \leq 25, -17 \leq k \leq 17, -20 \leq l \leq 20$
Reflexões coletadas	18579
Reflexões independentes	4145 (R(int) = 0,0587)
Reflexões observadas	2727 ( $I > 2\sigma(I)$ )
Correção de absorção	Semi-empírico
Transmissão máx. e mín.	0,87 and 0,81
Método de refinamento	Mínimos quadrados da matriz completa sobre $F^2$
Dados/restraints/parâmetros	4145 / 0 / 178
g.o.f. $F^2$	0,96
R para ( $I > 2\sigma(I)$ )	$R1 = 0,031, wR2 = 0,052$
$\Delta\rho_{\text{máx.}}$ e $\Delta\rho_{\text{mín.}}$	0,33 e $-0,42 \text{ e\AA}^{-3}$

### 3.3 OTIMIZAÇÃO DA REAÇÃO DE SUZUKI UTILIZANDO CICLOPALADATOS

Os testes com os diferentes ciclopaladatos foram realizados em vidraria tipo Schlenk, com selo de teflon, sob atmosfera de argônio. A reação escolhida foi o acoplamento entre o ácido 2-tolilborônico e o 2-bromomesitileno (vide figura 1.3). Ao reator com atmosfera de argônio, foram adicionados, primeiramente, os reagentes sólidos [ácido 2-tolilborônico (1,5 mmol) e base (2 mmol)]. Em seguida, foram adicionados os líquidos através de uma

microseringa [solvente seco (5 mL); undecano (10  $\mu$ L); 2-bromomesitileno (1 mmol) e o catalisador em solução]. Deixou-se reagir à temperatura desejada, sob agitação e, ao final da reação, foi possível calcular o rendimento, isolando-se o produto desejado e/ou por cromatografia gasosa.

### 3.3.1 Síntese de bifenilas a partir de haletos de arila catalisada por ciclopaldatos

A síntese de moléculas do tipo bifenila foi realizada em condições otimizadas de reação, via acoplamento de Suzuki. Utilizou-se vidraria tipo Schlenk, com selo de teflon, sob atmosfera de argônio. Ao reator com atmosfera de argônio, foram adicionados, primeiramente, os reagentes sólidos [ácido arilborônico (1,5 mmol); CsF ou  $K_3PO_4$  (2 mmol) e haleto de arila (1 mmol) quando sólido]. Em seguida, foram adicionados os líquidos através de uma microseringa [1,4-dioxano seco ou DMF sem secagem prévia(5 mL); undecano ou benzoato de metila (10  $\mu$ L); haleto de arila (1 mmol) quando líquido e o catalisador em solução de THF]. Deixou-se reagir a 130° C, sob agitação e, ao final de 27 horas, foi possível calcular o rendimento, isolando-se o produto desejado.

Os produtos de reação foram isolados com o seguinte procedimento: retirou-se o conteúdo do reator com 20 mL de éter etílico, lavou-se com 5 mL de solução aquosa de NaOH 1M e duas vezes com 5 mL de solução saturada de NaCl. A fase etérea foi seca com  $MgSO_4$  anidro, e o éter foi evaporado sob vácuo, resultando o produto desejado. As caracterizações foram feitas por RMN  $^1H$ , RMN  $^{13}C$  e CG-MS.

### 3.3.2 Caracterização dos produtos de acoplamento de Suzuki

**2,2',4,6-Tetrametilbifenila.**<sup>89</sup> Óleo. RMN  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,31-7,28 (m, 4H); 7,07-6,99 (m, 2H); 2,42 (s, 3H, Me-Ph); 2,38 (s, 3H, Me-Ph); 2,03 (s, 3H, Me-Ph); 1,97 (s, 3H, Me-Ph). RMN  $^{13}C$  (75,4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  140,5; 138,2; 137,8; 136,3; 135,8; 135,7; 129,9; 129,1; 127,9; 126,8; 125,9; 21,0; 20,2; 19,4. CG-MS (IE, 70 eV) m/Z: 210 ( $M^+$ ), 195, 180, 179, 165, 152, 141, 128.

**4-Metoxibifenila.**<sup>90</sup> Sólido branco, Pf 81-83,5 °C (83 °C).  $^1H$  RMN (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,58-7,53 (m, 3H); 7,45-7,40 (m, 2H); 7,34-7,26 (m, 2H); 7,01-6,98 (m, 2H); 3,86 (s, 3H).  $^{13}C$  RMN (75,4 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  159,4; 141,1; 134,0; 129,0; 128,4; 127,0; 126,9; 114,5; 55,6.

CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 184 (100, M<sup>+</sup>), 169 (55), 141 (47), 115 (34), 185 (13), 63 (11), 139 (10), 76 (10).

**4-Metilbifenila.**<sup>90</sup> Sólido branco, Pf 43-45 °C (44 °C). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62-7,26 (m, 9H); 2,42 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141,7; 141,5; 138,6; 130,0; 129,1; 129,0; 128,9; 128,8; 128,3; 128,2; 127,5; 124,6; 21,8. CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 168 (100, M<sup>+</sup>), 167 (58), 82(38), 165 (25), 152 (24), 153 (18), 169 (14), 166 (9).

**2-Metilbifenila.**<sup>91</sup> Óleo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41-7,20 (m, 9H); 2,24 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141,9; 141,8; 135,3; 130,3; 129,8; 129,1; 128,9; 128,0; 127,2; 126,7; 125,7; 20,4. CG-MS (IE, 70 eV) m/Z: 168 (M<sup>+</sup>), 167, 165, 152, 139, 128, 115, 91.

**2,4,6-Trimetil-4'-nitrobifenila.**<sup>88b</sup> Sólido, Pf 94 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,30-8,26 (d, 2H); 7,35-7,23 (d, 2H); 6,96 (s, 2H); 2,34 (s, 3H); 1,99 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148,5; 146,8; 137,6; 136,7; 135,2; 130,4; 128,3; 124,9; 123,7; 20,9; 20,5.

**2,4,6-Trimetilbifenila.**<sup>92</sup> Óleo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40-7,26 (m, 3H); 7,13-7,10 (d, 2H); 6,92 (s, 2H); 2,31 (s, 3H); 1,99 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141,1; 139,0; 136,4; 135,9; 129,2; 128,3; 128,0; 126,4; 20,9; 20,7.

**4-Clorobifenila.**<sup>93</sup> Sólido. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65-7,30 (m, 9H). <sup>13</sup>C RMN (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139,9; 139,6; 133,3; 128,9; 128,8; 128,3; 127,5; 126,9.

**4-Acetilbifenila.**<sup>91</sup> Sólido, Pf 115-118 (118 °C). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08-8,05 (m, 2H); 7,74-7,70 (m, 2H); 7,68-7,65 (m, 2H); 7,53-7,43 (m, 3H); 2,67 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 198,1; 146,1; 140,1; 136,1; 129,2; 129,1; 128,5; 127,5; 127,4; 26,9. CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 181 (100), 152 (54), 196(49, M<sup>+</sup>), 153 (40), 76 (39), 151 (15), 182 (14), 51 (12).

**Bifenila.**<sup>91</sup> Sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83-7,30 (m, 10H). <sup>13</sup>C RMN (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 141,2; 128,7; 127,2; 127,1.

**4-Cianobifenila.**<sup>90</sup> Sólido, Pf 89-92 °C (92 °C). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) δ 7,77-7,74 (m, 4H); 7,57-7,47 (m, 5H). RMN <sup>13</sup>C (75,4 MHz, acetona-d<sub>6</sub>) δ 145,8; 139,1; 132,9; 129,4; 128,9; 128,0; 127,4; 118,9; 111,1. CG-MS (IE, 70 eV) m/Z: 179 (M<sup>+</sup>), 178, 151, 89, 76, 63, 51.

**2,4'-Dimetilbifenila.**<sup>88b</sup> Óleo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,23-7,21 (m, 8H); 2,39 (s, 3H, Me-Ph); 2,27 (s, 3H, Me-Ph). RMN <sup>13</sup>C (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141,8; 138,9; 136,3; 135,3; 130,2; 129,8; 129,0; 128,7; 127,0; 125,7; 21,1; 20,5. CG-MS (IE, 70 eV) m/Z: 182 (M<sup>+</sup>), 167, 165, 152, 141, 139, 128, 115.

**4-Trifluorometil-2'-metilbifenila.**<sup>88b</sup> Óleo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,68-7,65 (d, 2H); 7,44-7,42 (d, 2H); 7,30-7,19 (m, 4H); 2,25 (s, 3H, Me-Ph). RMN <sup>13</sup>C (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145,4; 140,2; 134,9; 130,3; 129,3; 127,7; 125,7; 124,8; 124,7; 39,5; 30,1; 20,1. CG-MS (IE, 70 eV) m/Z: 236 (M<sup>+</sup>), 215, 201, 167, 165, 152, 139, 91.

**4-Metóxi-2'-metilbifenila.**<sup>91</sup> Óleo. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,26-7,19 (m, 6H); 6,96-6,91 (m, 2H); 3,82 (s, 3H, OMe); 2,27 (s, 3H, Me-Ph). RMN <sup>13</sup>C (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 158,4; 141,5; 135,4; 134,3; 130,2; 130,1; 129,8; 126,9; 125,7; 113,4; 55,2; 20,5. CG-MS (IE, 70 eV) m/Z: 198 (M<sup>+</sup>), 183, 167, 165, 155, 153, 139, 128.

**4-Metoxicarbonil-2'-metilbifenila.**<sup>88b</sup> Sólido branco. <sup>1</sup>H RMN (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (d, 2H); 7,38 (d, 2H); 7,27-7,21 (m, 4H); 3,92 (s, 3H); 2,25 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,9; 146,6; 140,7; 135,0; 130,4; 129,4; 129,3; 129,1; 128,4; 127,7; 125,8; 52,0; 20,3.

**4-Acetil-2'-metilbifenila.**<sup>46</sup> Óleo. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,02-7,98 (d, 2H); 7,43-7,38 (d, 2H); 7,28-7,21 (m, 4H); 2,63 (s, 3H); 2,26 (s, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146,7; 140,5; 135,3; 134,9; 130,3; 129,3; 128,0; 127,8; 125,7; 26,5; 20,2. CG-MS (IE, 70 eV) m/Z: 210 (M<sup>+</sup>), 195, 166, 165, 153, 139, 128, 115.

**2,3'-Dimetilbifenila.**<sup>88b</sup> Óleo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,09 (m, 8H); 2,37 (s, 3H); 2,25 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141,9; 141,8; 137,5; 135,2; 130,2; 129,9; 129,7; 127,9; 127,4; 127,1; 126,2; 125,6; 21,4; 20,4.

**3-(Trifluorometil)bifenila.**<sup>88b</sup> Óleo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87-7,40 (m, 9H). <sup>13</sup>C RMN (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142,4; 140,1; 131,7; 130,7; 129,6; 129,3; 128,4; 127,5; 124,3. CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 222 (100, M<sup>+</sup>), 152 (21), 153 (18), 223 (14), 201 (12), 101 (8), 51 (8), 76 (7).

**2-(Trifluorometil)bifenila.**<sup>94</sup> Óleo. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86-7,83 (m, 1H); 7,66-7,41 (m, 8H). <sup>13</sup>C RMN (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141,8; 140,2; 132,4; 131,6; 129,3; 129,2; 128,1; 127,9; 127,6; 126,3; 122,7. CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 222 (100, M<sup>+</sup>), 201 (37), 202 (17), 152 (16), 100 (15), 51 (15), 223 (14), 183 (12).

**4-Aminobifenila.**<sup>95</sup> Sólido alaranjado. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65-7,16 (m, 7H); 6,72-6,65 (d, 2H); 3,58-3,44 (s, 2H). <sup>13</sup>C RMN (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145,8; 141,0; 131,4; 128,6; 127,9; 126,3; 126,2; 115,3.

**4-Nitrobifenila.**<sup>91</sup> Sólido escuro, Pf 109-111,5 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32-8,29 (m, 2H); 7,76-7,73 (m, 2H); 7,65-7,62 (m, 2H); 7,54-7,27 (m, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75,4 MHz,



CDCl<sub>3</sub>) δ 147,9; 147,3; 139,0; 129,5; 129,2; 128,0; 127,7; 124,4. CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 152 (100), 199 (95, M<sup>+</sup>), 169 (37), 151 (30), 76 (28), 141 (27), 153 (26), 51 (26).

**2,2'-Dimetilbifenila.**<sup>96</sup> Óleo incolor. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45-7,06 (m, 8H); 2,05 (s, 6H). <sup>13</sup>C RMN (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 141,5; 135,8; 129,7; 129,2; 127,1; 125,5; 19,8.

### **3.3.3 Estudo das reações de acoplamento de Suzuki competitivas catalisadas pelo ciclopaladato C1**

Para verificar-se a existência de competição entre os haletos de arila (cloreto, brometo e iodeto de *p*-toluila) para o acoplamento de Suzuki com ácido fenilborônico utilizando o ciclopaladato **C1**, fizeram-se os seguintes ensaios. Utilizando-se vidraria tipo Schlenk, com selo de teflon, sob atmosfera de argônio, adicionaram-se ao reator, primeiramente, os reagentes sólidos [ácido fenilborônico (3 mmol); CsF (0,6 mmol); 4-clorotolueno (0,1 mmol); 4-bromotolueno (0,1 mmol) e 4-iodotolueno (0,1 mmol)]. Em seguida, foram adicionados os líquidos através de uma microsseringa [1,4-dioxano seco (5 mL); undecano (10 µL) e solução do ciclopaladato **C1** (1 mol%) em THF]. Deixou-se reagir a 130° C, sob agitação e, ao passar 1,5 minutos, foi possível calcular o rendimento via CG.

Posteriormente, preparou-se um novo ensaio semelhante ao anterior, porém não se adicionou o 4-iodotolueno. Ao reator com atmosfera de argônio foram adicionados, primeiramente, os reagentes sólidos [ácido fenilborônico (2 mmol); CsF (0,4 mmol); 4-clorotolueno (0,1 mmol); 4-bromotolueno (0,1 mmol)]. Em seguida, foram adicionados os líquidos através de uma microsseringa [1,4-dioxano seco (5 mL); undecano (10 µL) e solução do ciclopaladato **C1** (1 mol%) em THF]. Deixou-se reagir a 130° C, sob agitação, e foram retiradas alíquotas com 1,5; 6 e 30 minutos de reação. Finalmente, foi possível calcular o rendimento via CG.

### **3.3.4 Estudo das reações de acoplamento de Suzuki catalisadas pelo ciclopaladato C1 utilizando parâmetros de Hammett**

Para o estudo dos parâmetros de Hammett, foi selecionado o sistema catalítico desenvolvido para o acoplamento de Suzuki de cloroarenos, que utilizou o ciclopaladato **C1**. Nele, foi investigado o efeito do substituinte na posição *para* do anel aromático tanto em

substratos bromados e clorados quanto no próprio ácido arilborônico. Todas as reações foram analisadas com conversões inferiores a 30% e foram realizadas em duplicata.

Para o estudo dos parâmetros de Hammett no acoplamento de Suzuki dos substratos bromados, escolheu-se o ácido 2-tolilborônico. Prepararam-se quatro reatores tipo Schlenk, com selo de teflon, sob atmosfera de argônio, adicionando-se a cada reator, primeiramente, os reagentes sólidos [ácido 2-tolilborônico (2 mmol); CsF (0,4 mmol)]. Em seguida, foram adicionados os líquidos através de uma microsseringa [bromobenzeno (0,1 mmol); brometo de arila (0,1 mmol); 1,4-dioxano seco (2,5 mL); undecano (10  $\mu$ L) e solução do ciclopaladato **C1** (0,2 mol%) em THF]. Deixou-se reagir a 130° C, sob agitação e, periodicamente, foram retiradas alíquotas e calculados os rendimentos via CG. Em cada reator, foi variado o brometo de arila (4-bromotolueno, 4-bromobenzotri-fluoreto, 4-bromobenzonitrila e 4-bromoanisol) a fim de obter cinco bifênilas com diferentes grupos substituintes na posição *para*. De posse dos resultados cromatográficos, construiu-se o gráfico do logaritmo da razão da área da bifênila com substituinte em *para* pela área da bifênila oriunda do bromobenzeno *versus* a constante do substituinte ( $\sigma$ ).

No estudo dos parâmetros de Hammett dos substratos clorados, procedeu-se de maneira semelhante aos bromados. Prepararam-se cinco reatores tipo Schlenk, com selo de teflon, sob atmosfera de argônio, adicionando-se a cada reator, primeiramente, os reagentes sólidos [ácido 2-tolilborônico (2 mmol); CsF (0,4 mmol)]. Em seguida, foram adicionados os líquidos através de uma microsseringa [clorobenzeno (0,1 mmol); cloreto de arila (0,1 mmol); 1,4-dioxano seco (2,5 mL); undecano (10  $\mu$ L) e solução do ciclopaladato **C1** (0,2 mol%) em THF]. Deixou-se reagir a 130° C, sob agitação, e, periodicamente, foram retiradas alíquotas e calculados os rendimentos via CG. Em cada reator, foi variado o cloreto de arila (4-clorobenzonitrila, 4-clorobenzotri-fluoreto, 4-clorobenzoato de metila, 4-clorotolueno e 4-cloroanisol) a fim de obter seis bifênilas com diferentes grupos substituintes na posição *para*. Nos dois reatores em que se adicionaram os cloretos de arila com baixa reatividade (4-clorotolueno e 4-cloroanisol), a quantidade de ciclopaladato **C1** foi aumentada para 0,5 mol%. De posse dos resultados cromatográficos, construiu-se o gráfico do logaritmo da razão da área da bifênila com substituinte em *para* pela área da bifênila oriunda do clorobenzeno *versus* a constante do substituinte ( $\sigma$ ).

Com o intuito de investigar os parâmetros de Hammett dos ácidos arilborônicos, seguiu-se de maneira análoga aos haletos de arila. Fixou-se, primeiramente, como haleto o 2-bromotolueno. Prepararam-se cinco reatores tipo Schlenk, com selo de teflon, sob atmosfera

de argônio, adicionando-se a cada reator, primeiramente, os reagentes sólidos [ácido fenilborônico (0,1 mmol); ácido arilborônico (0,1 mmol) e CsF (0,4 mmol)]. Em seguida, foram adicionados os líquidos através de uma microsseringa [2-bromotolueno (2 mmol); 1,4-dioxano seco (2,5 mL); undecano (10  $\mu$ L) e solução do ciclopaldato **C1** (0,2 mol%) em THF]. Deixou-se reagir a 130° C, sob agitação, e, periodicamente, foram retiradas alíquotas e calculados os rendimentos via CG. Em cada reator, foi variado o ácido arilborônico (ácido 4-tolilborônico, ácido 4-trifluorometilfenilborônico, ácido 4-cianofenilborônico e ácido 4-metoxifenilborônico) a fim de obter cinco bifenilas com diferentes grupos substituintes na posição *para*. De posse dos resultados cromatográficos, construí-se o gráfico do logaritmo da razão da área da bifenila com substituinte em *para* pela área da bifenila oriunda do ácido fenilborônico *versus* a constante do substituinte ( $\sigma$ ).

Posteriormente, fez-se uma investigação semelhante, porém apenas trocou-se o brometo de arila por um cloroareno (2-clorotolueno), utilizando os seguintes ácidos arilborônicos: ácido fenilborônico, ácido 4-tolilborônico, ácido 4-trifluorometilfenilborônico, ácido 4-cianofenilborônico, ácido 4-metoxycarbonilfenilborônico e ácido 4-metoxifenilborônico. Esse experimento foi realizado com o intuito de avaliar se a troca do haleto de arila produziria alguma alteração relacionada aos parâmetros de Hammett.

A fim de obter novos dados a respeito de fatores de impedimento espacial, fez-se uma nova investigação dos parâmetros de Hammett na reação de Suzuki entre ácidos arilborônicos e bromoarenos. Para tal, foi utilizado como bromoareno o 4-bromotolueno efetuando-se reações, de maneira idêntica ao descrito anteriormente para o 2-bromotolueno, com os seguintes ácidos arilborônicos: ácido fenilborônico, ácido 4-tolilborônico, ácido 4-clorofenilborônico e ácido 4-acetilfenilborônico.

### **3.4 OTIMIZAÇÃO DA REAÇÃO DE HECK UTILIZANDO CICLOPALDATOS**

Os testes com os diferentes ciclopaldatos foram realizados em vidraria tipo Schlenk, com selo de teflon, sob atmosfera de argônio. A reação escolhida foi o acoplamento entre o acrilato de *n*-butila e o 4-bromoanisol (vide figura 1.5). Ao reator com atmosfera de argônio foram adicionados, primeiramente, os reagentes sólidos anidros [brometo de tetrabutylamônio (0,2 mmol) e base (1,4 mmol)]. Em seguida, foram adicionados os líquidos através de uma seringa [solvente sem secagem prévia (4 mL); benzoato de metila (30  $\mu$ L); 4-bromoanisol (1 mmol); acrilato de *n*-butila (1,2 mmol) e o catalisador em solução]. Deixou-se reagir à

temperatura desejada, sob agitação, e, ao final da reação, foi possível calcular o rendimento, isolando-se o produto desejado e/ou por cromatografia gasosa.

### 3.4.1 Síntese dos produtos de acoplamento de Heck a partir de haletos de arila e olefinas catalisadas por ciclopaldatos

A síntese dos produtos do acoplamento de Heck foi realizada em condições otimizadas de reação. Utilizou-se vidraria tipo Schlenk, com selo de teflon, sob atmosfera de argônio. Ao reator com atmosfera de argônio foram adicionados, primeiramente, os reagentes sólidos anidros [brometo de tetrabutilamônio (0,2 mmol); Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4 mmol); haleto de arila (1 mmol) quando sólido e olefina (1,2 mmol) quando sólido]. Em seguida, foram adicionados os líquidos através de uma seringa [DMF sem secagem prévia (4 mL); benzoato de metila (30 µL) quando necessário; haleto de arila (1 mmol) quando líquido; olefina (1,2 mmol) quando líquida e o catalisador em solução de DMF]. Deixou-se reagir entre 100 a 130° C, sob agitação e, posteriormente, foi possível calcular o rendimento isolado e/ou cromatográfico.

Os produtos das reações que foram isoladas passaram pelo seguinte procedimento: retirou-se o conteúdo do reator com 20 mL de éter etílico transferindo-se para um funil de decantação, lavou-se com 10 mL de solução aquosa de HCl 10% separando-se a fase orgânica, secou-se com MgSO<sub>4</sub> anidro, filtrou-se e, posteriormente, evaporou-se o éter sob vácuo, resultando o produto desejado. As caracterizações foram feitas por RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C e CG-MS.

### 3.4.2 Caracterização dos produtos de acoplamento de Heck

**4-MeOPh-CH=CH-CO<sub>2</sub>Bu – *p*-metoxicinamato de *n*-butila.**<sup>90</sup> Óleo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,32 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,97 (t, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167,5; 161,5; 144,4; 129,9; 127,4; 116,0; 114,5; 64,4; 55,5; 31,0; 19,4; 13,9.

**Ph-CH=CH-CO<sub>2</sub>Bu – cinamato de *n*-butila.**<sup>90</sup> Óleo. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,72-7,33 (m, 4H), 6,47 (d, 1H), 4,20 (t, 2H), 6,32 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,52-1,37 (m, 2H), 0,96 (t, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,9; 144,4; 134,3; 130,0; 128,7; 127,9; 118,1; 64,2; 30,6; 19,1; 13,6.

**4-O<sub>2</sub>NPh-CH=CH-CO<sub>2</sub>Bu – 4-nitrocinaamato de *n*-butila.<sup>90</sup>** Óleo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (d, 2H), 7,70 (t, 3H), 6,57 (d, 1H), 4,25 (t, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,51-1,39 (m, 2H), 0,97 (t, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165,9; 148,2; 141,4; 140,4; 128,5; 123,9; 122,4; 64,7; 30,5; 18,9; 13,5.

**4-MePh-CH=CH-CO<sub>2</sub>Bu – 4-metilcinaamato de *n*-butila.<sup>90</sup>** Óleo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,37 (d, 1H), 4,18 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,48-1,34 (m, 2H), 0,95 (t, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,9; 144,2; 140,2; 131,5; 129,3; 127,8; 116,9; 63,9; 30,6; 21,1; 18,9; 13,5.

**3-F<sub>3</sub>CPh-CH=CH-CO<sub>2</sub>Bu – 3-trifluorometilcinaamato de *n*-butila.<sup>90</sup>** Óleo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76-7,47 (m, 5H), 6,50 (d, 1H), 4,22 (t, 2H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 2H), 0,97 (t, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,4; 142,5; 135,2; 130,9; 129,3; 126,4; 125,5; 124,5; 120,2; 64,5; 30,6; 19,1; 13,5.

**2-MeCOPh-CH=CH-CO<sub>2</sub>Bu – 2-metoxicarbonilcinaamato de *n*-butila.** Óleo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32-8,30 (m, 1H), 8,22-8,18 (d, 1H), 7,37-7,29 (m, 3H), 6,50 -6,46 (d, 1H), 4,23 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,74-1,69 (m, 2H), 1,45-1,41 (m, 2H), 0,96 (t, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 195,2; 166,7; 138,4; 138,1; 137,9; 135,5; 132,7; 131,0; 128,3; 118,7; 65,8; 29,7; 29,2; 19,3; 13,7.

**4-NCPH-CH=CH-CO<sub>2</sub>Bu – 4-cianocinaamato de *n*-butila.<sup>90</sup>** Óleo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,69-7,47 (m, 3H), 6,51 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,95 (t, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,5; 142,4; 138,9; 132,8; 128,6; 122,1; 118,6; 113,5; 65,1; 30,9; 19,4; 13,9.

**2-MePh-CH=CH-CO<sub>2</sub>Bu – 2-metilcinaamato de *n*-butila.<sup>97</sup>** Óleo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 7,27-7,16 (m, 3H), 6,36 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,73-1,64 (m, 2H), 1,49-1,39 (m, 2H), 0,96 (t, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,9; 142,1; 137,4; 133,2; 130,6; 129,8; 126,2; 126,1; 119,1; 64,2; 30,6; 19,6; 19,1; 13,6.

**2,5-Me<sub>2</sub>Ph-CH=CH-CO<sub>2</sub>Bu – 2,5-dimetilcinaamato de *n*-butila.<sup>98</sup>** Óleo. CG-MS (IE, 70 eV) m/z: 232 (M<sup>+</sup>), 217, 175, 159, 145, 129, 115, 103.

**4-H<sub>2</sub>NPh-CH=CH-CO<sub>2</sub>Bu – 4-aminocinaamato de *n*-butila.<sup>99</sup>** Óleo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 6,62 (d, 2H), 6,51 (d, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,26 (t, 2H), 1,78-1,77 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 2H), 1,00 (t, 3H).

**4-MeCOPh-CH=CH-CO<sub>2</sub>Bu – 4-acetilcinaamato de *n*-butila.<sup>90</sup>** Óleo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,96 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 6,54 (d, 1H), 4,21 (t, 2H), 2,60 (s, 3H), 1,69

(m, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,96 (t, 3H). RMN <sup>13</sup>C (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197,5; 166,7; 143,1; 139,0; 138,2; 129,0; 128,3; 121,0; 64,8; 30,9; 26,8; 13,9.

**4-MeOPh-CH=CH-Ph – *p*-metoxiestilbeno.**<sup>90</sup> Óleo. CG-MS (IE, 70 eV) m/Z: 210 (M<sup>+</sup>), 195, 179, 165, 152, 89, 76, 63, 51.

**Ph-CH=CPh<sub>2</sub> - trifeniletano.**<sup>100</sup> Óleo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33-6,95 (m, 16H). RMN <sup>13</sup>C (75,4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143,4; 142,5; 140,3; 137,3; 130,3; 129,5; 128,6; 128,2; 128,1; 127,9; 127,6; 127,5; 127,4; 126,7. CG-MS (IE, 70 eV) m/z: 256 (M<sup>+</sup>), 241, 228, 215, 178, 165, 152, 126, 77.

### 3.5 TESTE DO CICLOPALADATO C1 PARA REAÇÕES DE HOMOACOPLAMENTO

#### 3.5.1 Reações de homoacoplamento de ácidos arilborônicos

A formação de bifenilas simétricas pelo homoacoplamento de um substrato é um método bastante investigado pela sua simplicidade. Utilizando ácidos arilborônicos como substratos de seu homoacoplamento, buscou-se desenvolver um sistema catalítico.<sup>101</sup> Os testes foram realizados em reatores Fischer-Porter, sob alimentação constante de oxigênio (1 kgf/cm<sup>2</sup>). Ao reator com atmosfera de oxigênio foram adicionados, primeiramente, os reagentes sólidos anidros [ácido arilborônico (0,5 mmol) e base (1 mmol)], em seguida, foram adicionados os líquidos através de uma seringa [solvente sem secagem prévia (5 mL); undecano (10 µL) e o ciclopaldato **C1** em solução de THF (1 mol%)]. Deixou-se reagir a 70 °C, sob agitação e, ao final da reação, foi possível calcular o rendimento via CG.

#### 3.5.2 Reações de homoacoplamento de haletos de arila

Visto que os sistemas catalíticos desenvolvidos para a reação de Suzuki evidenciavam o homoacoplamento de ácidos arilborônicos, tentou-se desenvolver um sistema de homoacoplamento de haletos de arila utilizando o ciclopaldato **C1** baseado na literatura científica.<sup>102</sup> Os testes foram realizados em vidraria tipo Schlenk, com selo de teflon, sob atmosfera de argônio. Ao reator com atmosfera de argônio foram adicionados, primeiramente, os reagentes sólidos anidros [haleto de arila (0,5 mmol) e base (0,7 mmol)]. Em seguida, foram adicionados os líquidos através de uma seringa [solvente sem secagem prévia (4 mL);

undecano (10  $\mu$ L) e o ciclopaladato **C1** em solução de THF (1 mol%)]. Deixou-se reagir a 120 °C , sob agitação, e, ao final da reação, foi possível calcular o rendimento via CG.

### **3.6 TESTE DE ENVENENAMENTO DO CICLOPALADATO C1**

#### **3.6.1 Envenenamento com mercúrio**

O teste de envenenamento com mercúrio avalia a possibilidade de a reação ocorrer com paládio zero oriundo do ciclopaladato. As reações foram realizadas em condições otimizadas do acoplamento de Suzuki para bromoarenos, utilizando-se vidraria do tipo Schlenk, com selo de teflon, sob atmosfera de argônio. Ao reator foram adicionados, primeiramente, os reagentes sólidos [ácido fenilborônico (1,5 mmol);  $K_3PO_4$  (2 mmol)]. Em seguida, foram adicionados os líquidos através de uma microsseringa [1,4-dioxano sem secagem prévia (4 mL); undecano (10  $\mu$ L); 4-bromoanisol (1 mmol); mercúrio metálico (0,2 mmol) e o ciclopaladato **C1** (0,2 mol%) em solução de THF]. Deixou-se reagir a 100° C, sob agitação por 20 horas e, posteriormente, foi calculado o rendimento pela técnica de padrão interno via CG.

#### **3.6.2 Envenenamento com $CS_2$**

O teste de envenenamento com  $CS_2$  avalia o verdadeiro número de sítios superficiais cataliticamente ativos formados pelo ciclopaladato. Inicialmente, foi idealizado um sistema catalítico de Suzuki que utilizasse o ciclopaladato **C1** e, ao término de 1 hora, produzisse um rendimento em torno de 10% de bifenila. Foram montadas cinco reações utilizando-se vidraria do tipo Schlenk, com selo de teflon, sob atmosfera de argônio. A cada reator foram adicionados, primeiramente, os reagentes sólidos [ácido fenilborônico (1,5 mmol);  $K_3PO_4$  (2 mmol)]. Em seguida, foram adicionados os líquidos através de uma microsseringa [1,4-dioxano sem secagem prévia (4 mL); undecano (30  $\mu$ L); 4-bromotolueno (1 mmol) e o ciclopaladato **C1** (1 mol%) em solução de THF]. Deixou-se reagir a 40° C, sob agitação, por 1 hora e, posteriormente, foram adicionados 0, 50, 100, 200 e 400  $\mu$ L de uma solução de  $CS_2$  em hexano, recentemente preparada, de modo a se obter 0; 0,25; 0,5; 1 e 2 equivalentes respectivamente em cada reator. Deixou-se reagir por 5 dias. O rendimento da reação foi calculado pela técnica de padrão interno via CG.

Na seqüência, partindo do sistema catalítico citado anteriormente, alterou-se a temperatura de reação para 100 °C, de modo a resultar em torno de 70% de rendimento com o tempo reacional de 1 hora. Procedeu-se da mesma forma anteriormente descrita preparando os cinco reatores e adicionando as mesmas quantias de reagentes e, posteriormente, de solução de CS<sub>2</sub> a fim de ser avaliado o envenenamento com o dissulfeto de carbono em altas conversões.



## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Baseando-se no alto potencial dos ciclopaladatos como catalisadores nas reações de acoplamento C-C, testou-se sete desses complexos de paládio produzidos em nosso laboratório (figura 4.1).

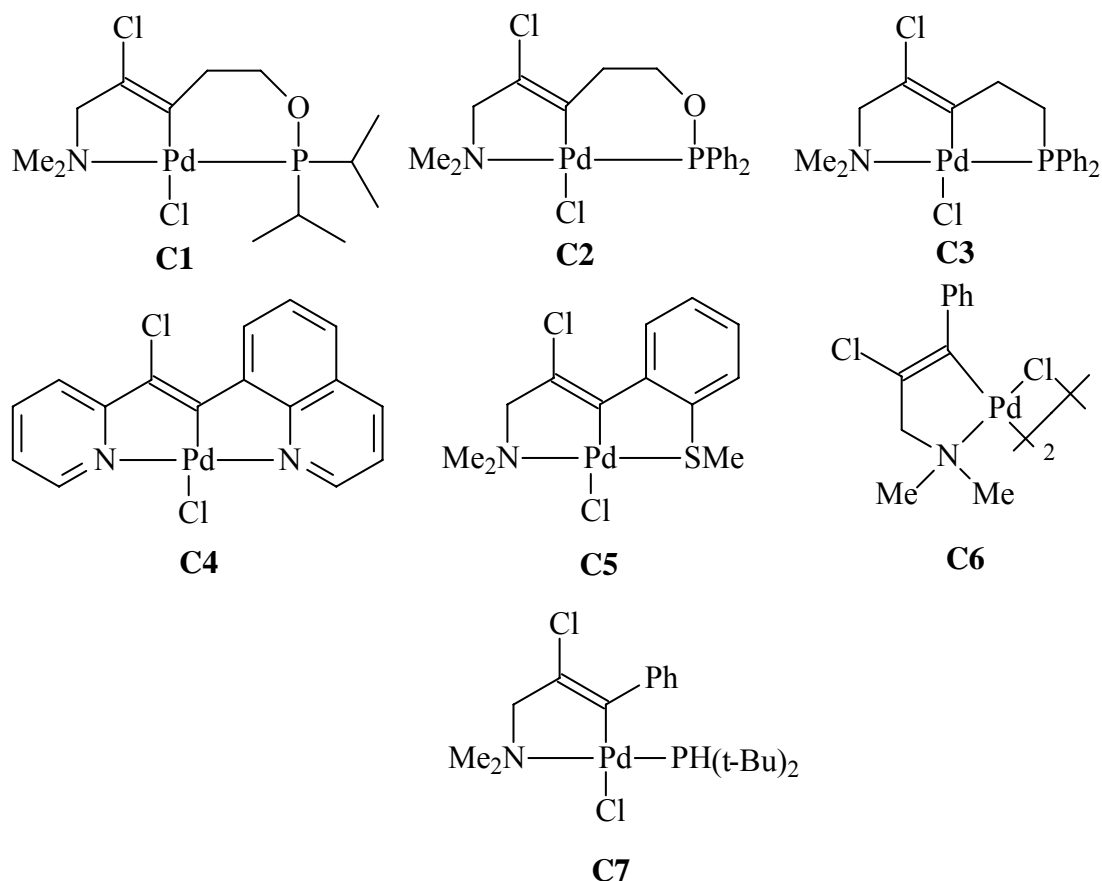


Figura 4.1: Ciclopaladatos testados.

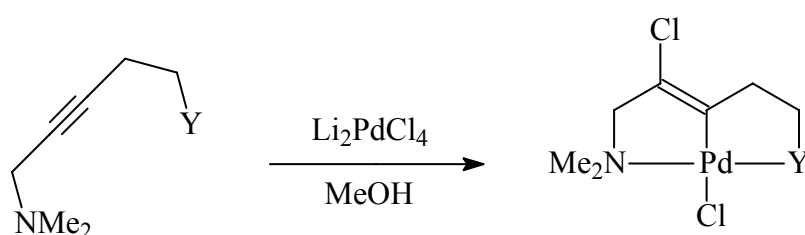
**C1** e **C2** são ciclopaladatos do tipo pinça NCP contendo um ligante fosfinito e diferem apenas pelos radicais ligados ao fósforo, no **C1** encontra-se o radical isopropila e no **C2** o radical fenila. **C3** é uma pinça semelhante as anteriores, porém, não apresenta o grupo fosfinito. **C4** é uma pinça do tipo NCN com alto impedimento espacial. **C5** é uma pinça do tipo NCS, **C6** é um ciclopaladato dímero e **C7** é um ciclopaladato clássico com uma fosfina volumosa coordenada ao paládio.

## 4.1 SÍNTESE DOS CICLOPALADATOS

Neste tópico será descrita, de maneira sucinta, a síntese dos ciclopaladatos testados.

### 4.1.1 Síntese dos ciclopaladatos C1, C2 e C3<sup>88,103</sup>

A síntese de **C1**, **C2** e **C3** segue um mesmo modelo, que, inicialmente, prepara o ligante a partir do álcool 5-(dimetilamino)-3-pentin-1-ol e, após, faz sua reação com uma fosfina. Na seqüência, é colocado o ligante numa solução metanólica de  $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$  obtendo-se o devido ciclopaladato (figura 4.2).



**C1** (Y =  $\text{OPi-Pr}_2$ , rendimento = 58%)

**C2** (Y =  $\text{OPPh}_2$ , rendimento = 60%)

**C3** (Y =  $\text{PPh}_2$ , rendimento = 66%)

Figura 4.2: Esquema geral da síntese dos ciclopaladatos **C1**, **C2** e **C3**.

### 4.1.2 Síntese do ciclopaladato C4<sup>104</sup>

A síntese do ciclopaladato **C4** é realizada inicialmente pela preparação do ligante 2-piridinil-8-quinolinilacetileno pelo acoplamento de Sonogashira partindo de 8-bromoquinolina. Após a preparação do ligante alcino, procede-se de maneira análoga aos ciclopaladatos **C1**, **C2** e **C3** com a adição de solução metanólica de  $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$  (figura 4.3).

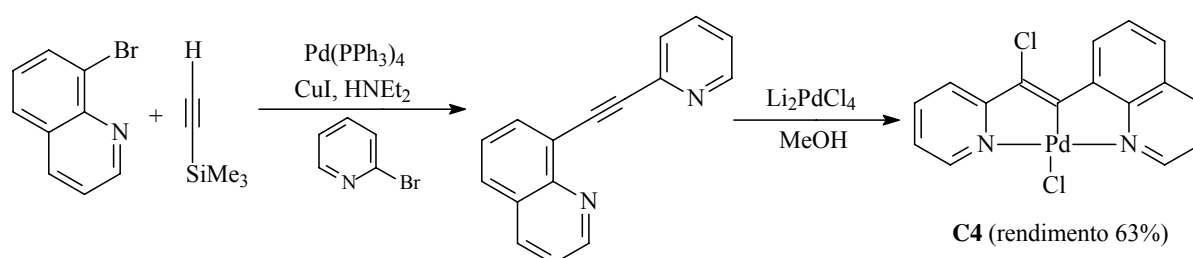


Figura 4.3: Etapas da síntese do ciclopaladato **C4**.

### 4.1.3 Síntese do ciclopaladato C5<sup>103</sup>

A síntese do ciclopaladato **C5** é realizada inicialmente pela preparação do ligante 1-(2-metiltiofenil)-3-(dimetilamino)-1-propino, a partir de uma mistura de 2-metiltiofenilacetileno, paraformaldeído, dimetilamina, 1,4-dioxano e iodeto cuproso. Posteriormente, faz-se a adição de uma solução metanólica de  $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$  resultando no ciclopaladato em questão (figura 4.4).

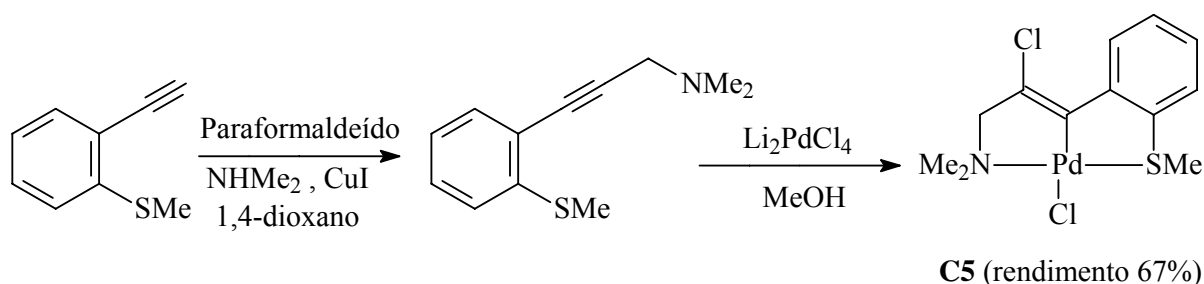


Figura 4.4: Etapas da síntese do ciclopaladato **C5**.

### 4.1.4 Síntese do ciclopaladato C6<sup>105</sup>

A síntese do ciclopaladato **C6** é realizada inicialmente pela preparação do ligante propargilamina. Essa etapa consiste na substituição do OH de um álcool propargílico com dimetilamina. Posteriormente, é realizada a reação com iodeto de fenila catalisada por  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  e  $\text{CuI}$  a fim de inserir o radical fenil no ligante. Ao ligante pronto é adicionada uma solução metanólica de  $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$  resultando no ciclopaladato **C6** (figura 4.5).

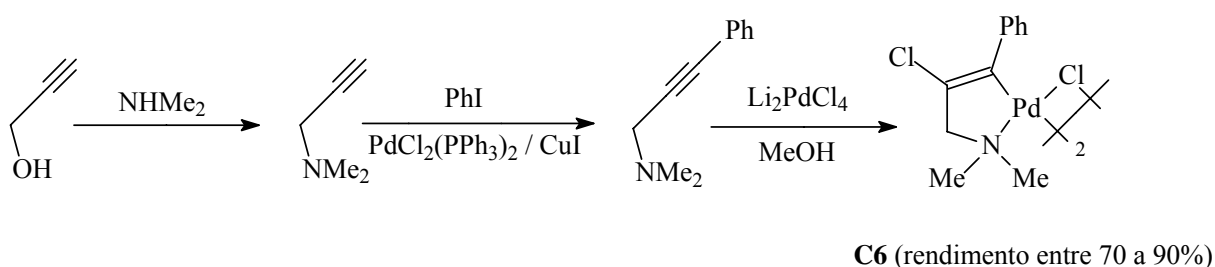


Figura 4.5: Etapas da síntese do ciclopaladato **C6**.

### 4.1.5 Síntese do ciclopaladato C7<sup>106</sup>

O ciclopaladato **C7** é obtido pela reação do ciclopaladato **C6** com a di-*t*-butilfosfina (figura 4.6).

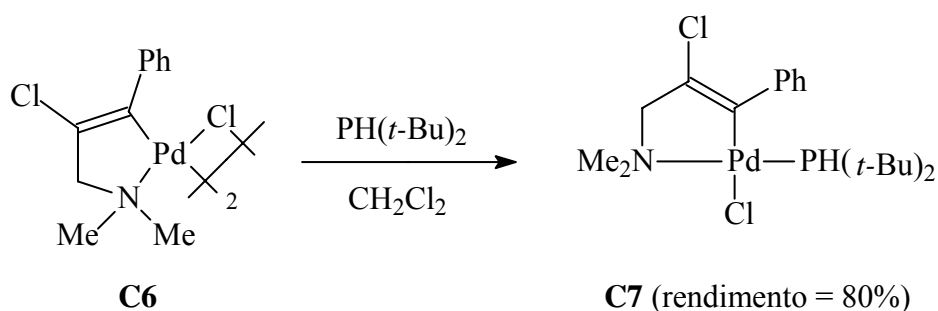


Figura 4.6: Etapas da síntese do ciclopladato **C7**.

Como pode ser evidenciado, a síntese dos ciclopladatos parte, na sua maioria (exceto **C7**), da preparação de um ligante insaturado (alcino) e posterior cloropalação com  $\text{Li}_2\text{PdCl}_4$  metanólico. O rendimento obtido nas suas sínteses foi de aproximadamente 60 a 90%.

Relativo ao ciclopladato **C1** (ver capítulo 3 e figura 4.7), podem-se visualizar pelo espectro de  $^1\text{H}$  RMN os dois átomos de hidrogênio ligados ao carbono vizinho ao oxigênio ( $\delta$  3,91;  $^3J_{\text{PH}} = 15,4$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 5,1$  Hz); dois átomos de hidrogênio ligados ao  $\text{CH}_2\text{N}$  ( $\delta$  3,49;  $^5J_{\text{HH}} = 2,0$  Hz,  $^4J_{\text{PH}} = 2,0$  Hz); um dubleto relativo às duas metilas ligadas ao nitrogênio ( $\delta$  2,77;  $^4J_{\text{PH}} = 2,4$  Hz); o hidrogênio ligado ao carbono insaturado ( $\delta$  2,38;  $^3J_{\text{HH}} = 7,1$  Hz,  $^2J_{\text{PH}} = 7,1$  Hz) e os sinais referentes às metilas do radical isopropila ( $\delta$  1,37 e 1,19). Com base nos dados de  $^{13}\text{C}$  RMN, pode-se encontrar claramente os carbonos insaturados ( $\delta$  142,6 e 120,1), o carbono do  $\text{CH}_2$  ligado ao nitrogênio ( $\delta$  72,2), o carbono do  $\text{CH}_2$  ligado ao oxigênio ( $\delta$  71,7) e as metilas ligadas ao grupo amino ( $\delta$  49,7).

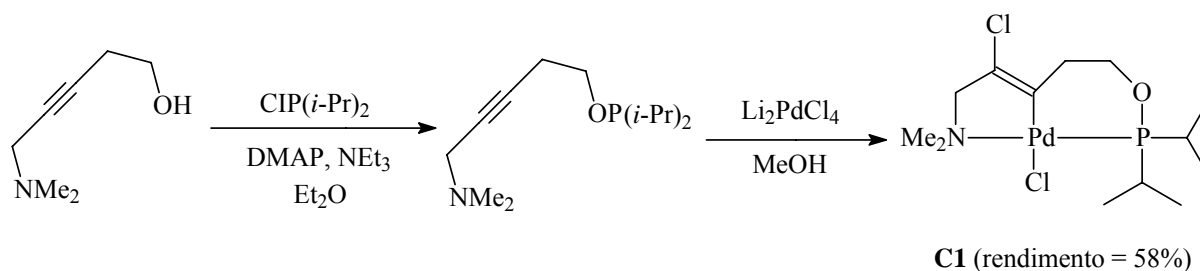


Figura 4.7: Etapas da síntese do ciclopladato **C1**.

De acordo com estrutura de raio-X observada, conclui-se que o ciclopladato **C1** apresenta o centro de paládio (II) coordenado num quadrado-plano distorcido formado por N e P como grupos doadores, um C ( $\text{sp}_2$ ) vinílico de um ligante aniônico tridentado e um átomo de cloro. A ligação C(vinílico)-Pd-Cl apresenta um ângulo de  $176,20^\circ$ , e os grupos doadores P

e N estão em posição *trans* com um ângulo de ligação de 175,1°, mostrando um desvio angular de 4,9° da exata *trans* coordenação. Essa distorção do arranjo quadrado-plano ideal é o resultado de pequenos ângulos de mordedura das ligações N-Pd-C(vinílico) e P-Pd-C(vinílico) nos dois anéis de cinco e seis membros de 83,21° e 93,53°, respectivamente. A distância de ligação Pd-C(vinílico) é de 2,008Å e é similar às encontradas nos demais ciclopaladatos do tipo pinça (1,991-2,011 Å).<sup>88,103,104</sup>

## 4.2 REAÇÃO DE SUZUKI

Inicialmente, foram testados os sete ciclopaladatos para o acoplamento de Suzuki entre o ácido 2-tolilborônico e 2-bromomesitileno (figura 4.8), usando como base K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> e solvente DMF. A escolha da base e do solvente foi efetuada a partir dos trabalhos que serviram de suporte para a pesquisa (tabela 4.1).<sup>107</sup>

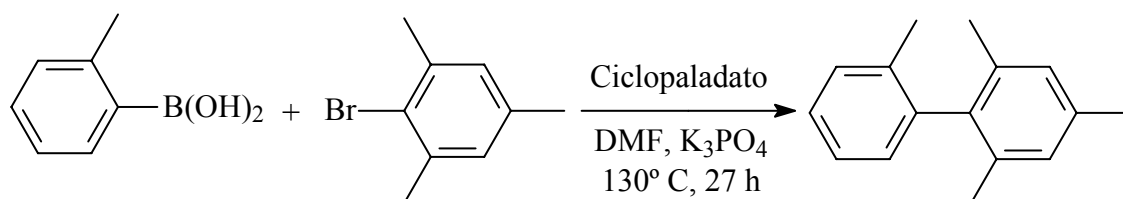


Figura 4.8: Sistema para acoplamento de Suzuki escolhido para iniciar o teste dos ciclopaladatos.

Tabela 4.1: Reação de Suzuki entre ácido 2-tolilborônico e 2-bromomesitileno utilizando diferentes ciclopaladatos testados.

Reação	Ciclopaladato	Rendimento (%) <sup>a</sup>
1	<b>C1</b>	38
2	<b>C2</b>	13
3	<b>C3</b>	3
4	<b>C4</b>	0
5	<b>C5</b>	0
6	<b>C6</b>	0
7	<b>C7</b>	8

Condições de reação: Ciclopaladato (0,5 mol%), Ar-Br (1 mmol), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (1,5 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (base, 2 mmol), DMF desaerado (solvente, 5 mL), 130° C, 27 h. (a) Rendimento cromatográfico

Observou-se que o ciclopaladato **C1** teve maior eficiência para o acoplamento de Suzuki entre o ácido 2-tolilborônico e o 2-bromomesitileno. Então, resolveu-se trabalhar somente com esse ciclopaladato, variando bases e solventes para obter um sistema otimizado.

Variando-se as bases  $K_3PO_4$ ,  $K_2CO_3$ ,  $Cs_2CO_3$ , KF e CsF, bem como os solventes DMF, DMA, THF e 1,4-dioxano, podem-se obter resultados ainda mais animadores (tabela 4.2).

Tabela 4.2: Valores de rendimento obtidos, variando parâmetros reacionais, para o acoplamento de Suzuki entre ácido 2-tolilborônico e 2-bromomesitileno utilizando ciclopaladato **C1**.

Reação	Base	Solvente	Rend. (%) <sup>a</sup>
8	$K_3PO_4$	DMA	41
9	$K_3PO_4$	THF	37
10	$K_3PO_4$	1,4-dioxano	40
11	$K_2CO_3$	DMF	49
12	$K_2CO_3$	DMA	43
13	$K_2CO_3$	THF	31
14	$K_2CO_3$	1,4-dioxano	45
15	$Cs_2CO_3$	DMF	31
16	$Cs_2CO_3$	DMA	27
17	$Cs_2CO_3$	THF	42
18	$Cs_2CO_3$	1,4-dioxano	48
19	KF	DMF	45
20	KF	DMA	43
21	KF	THF	40
22	KF	1,4-dioxano	56
23	CsF	DMF	38
24	CsF	DMA	30
25	CsF	THF	46
26	CsF	1,4-dioxano	60

Condições de reação: Ciclopaladato **C1** (0,5 mol%), Ar-Br (1 mmol), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (1,5 mmol), Base (2 mmol), Solvente desaerado (5 mL), 130° C, 20 h. (a) Rendimento cromatográfico.

De acordo com a reação 26 da tabela 4.2, verifica-se que a melhor combinação base/solvente é a de CsF/1,4-dioxano. Na literatura, encontram-se vários exemplos de

sistemas catalíticos que trabalham com uma base contendo céσιο e solvente 1,4-dioxano<sup>26,27,37,38,43</sup>. A partir disso, todo o trabalho de investigação foi realizado em função dessa reação, com o intuito de otimizar tempo reacional, temperatura e quantidade de ciclopaldato **C1**.

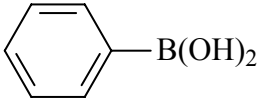
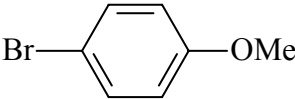
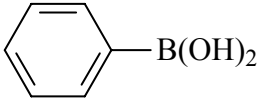
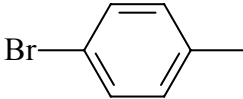
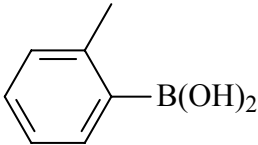
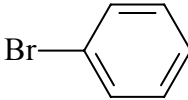
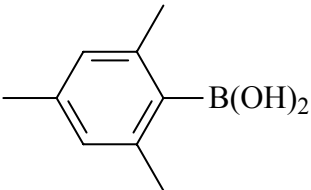
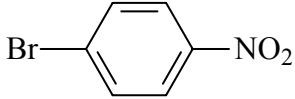
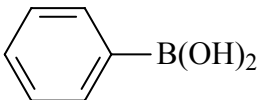
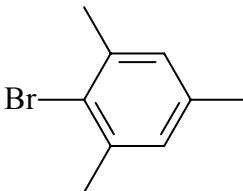
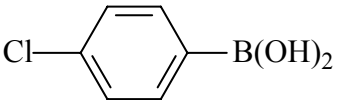
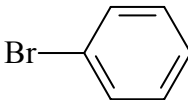
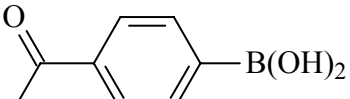
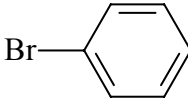
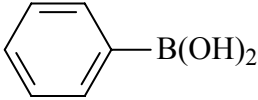
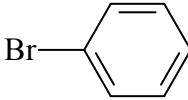
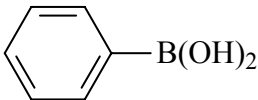
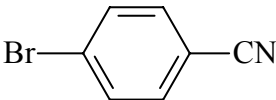
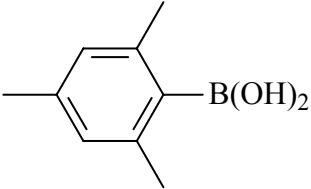
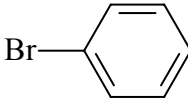
Foi constatado que, aumentando o tempo de reação para 27 h e utilizando 1,4-dioxano seco, o rendimento da reação alcançava 78% (rendimento isolado). Porém, dobrando a quantidade de ciclopaldato **C1** (1 mol%), não havia alteração no rendimento. Da mesma forma, em temperaturas inferiores a 130° C, observa-se a diminuição na quantidade de produto formado.

O rendimento de 78% na bifenila impedida com três radicais metilas em *orto* foi o melhor que o sistema desenvolvido forneceu. Há, no final da reação, homoacoplamento do ácido 2-tolilborônico (quantidade inferior a 5%), resultando em uma bifenila com dois radicais metilas em *orto*, como subproduto. Também foi verificado redução do ácido 2-tolilborônico a tolueno, porém foi impossível precisar o percentual de redução devido ao fato de o pico cromatográfico correspondente sair com tempo de retenção similar aos solventes utilizados.

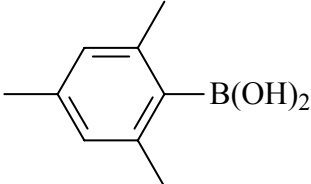
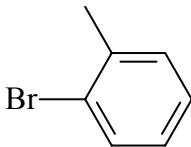
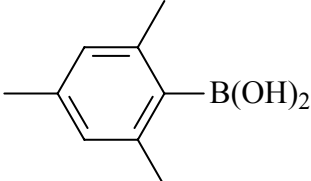
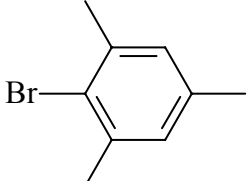
Como o sistema desenvolvido foi eficiente para o acoplamento de Suzuki de bromoarenos impedidos, resolveu-se testá-lo para outros brometos de arila, tentando-se reduzir, principalmente, a quantidade de ciclopaldato utilizado (tabela 4.3).

Comparando as reações 31 e 36 da tabela 4.3, verifica-se que, para formar a mesma bifenila, temos uma diferença em torno de 10% no rendimento obtido. Isso sugere que as duas metilas situadas em *orto* no ácido mesitilborônico (reação 36) oferecem uma maior dificuldade na etapa de transmetalção, o que ocasiona um baixo rendimento, mesmo utilizando uma quantidade de ciclopaldato **C1** mais elevada (0,5 mol%). A mesma situação, porém ainda mais gritante, é verificada quando se compara a reação do ácido 2-tolilborônico com o 2-bromomesitileno (primeira reação investigada) com a reação 37 (ácido mesitilborônico com 2-bromotolueno). A primeira forneceu um rendimento de 78% de bifenila isolada e a segunda (reação 37) deu apenas 28% de produto, nas mesmas condições reacionais. Isso vem a reiterar a tese de que o impedimento espacial no ácido arilborônico afeta mais a reação do que quando colocado no haleto de arila (influencia na etapa de transmetalção).

Tabela 4.3: Acoplamento de Suzuki entre ácidos arilborônicos e brometos de arila utilizando ciclopaldato **C1**<sup>a</sup>.

Reação	Ar-B(OH) <sub>2</sub>	Ar-Br	Tempo (h)	Rend. (%)
27			20	97
28			15	98
29			24	96
30			30	94
31			30	94 <sup>c</sup>
32			25	80 <sup>c</sup>
33			16	93
34			15	99
35			16	97
36			27	83 <sup>b</sup>



37			27	28 <sup>b</sup>
38			27	0 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Condições reacionais: ArBr (1mmol), ArB(OH)<sub>2</sub> (1,5mmol), ciclopaladato **C1** (0,2mol%), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 mmol), 1,4-dioxano (4 mL), 100°C. Rendimentos isolados. <sup>b</sup> Ciclopaladato **C1** (0,5 mol%), CsF (2mmol), 130°C, tempo não otimizado. <sup>c</sup> 3 % de homoacoplamento do ácido arilborônico.

Sabendo que o sistema desenvolvido para o acoplamento Suzuki de bromoarenos e ácidos arilborônicos produziu bons rendimentos para diversos grupos funcionais, tentou-se desenvolver um novo sistema que funcionasse com cloretos de arila. Obtiveram-se bons resultados utilizando maior quantidade do ciclopaladato **C1** (tabela 4.4).

Após a análise da tabela 4.4, pode ser constatado que o sistema desenvolvido teve alta eficiência para o acoplamento de Suzuki de ácidos arilborônicos e cloroarenos com substituintes eletrodoadores e eletroretiradores.

Segundo o trabalho de Miyaura, os substituintes do anel aromático no ácido arilborônico não influenciam no rendimento, mas, nos cloretos de arila, os substituintes do anel dão visíveis variações de rendimento. Isso é verificado quando se faz a comparação entre as reações 44 e 45 em que a mudança do substituinte em *para* no ácido arilborônico praticamente não alterou o rendimento. Observando as reações 41 e 42, verifica-se que a troca do substituinte em *para* no cloreto de arila (de H para OMe) promove uma redução significativa no rendimento da bifenila.

Tabela 4.4: Resultados obtidos no acoplamento de Suzuki entre cloroarenos com diversos grupos substituintes e ácidos arilborônicos utilizando **C1**<sup>a</sup>.

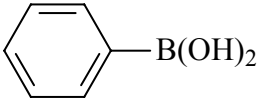
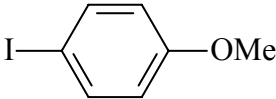
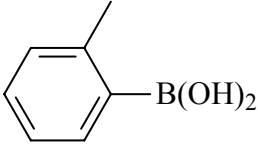
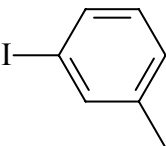
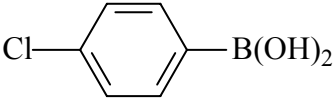
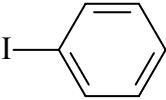
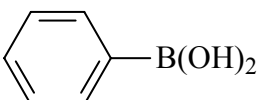
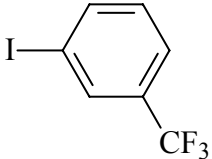
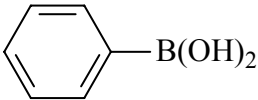
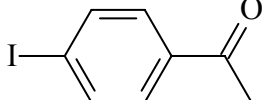
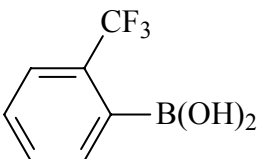
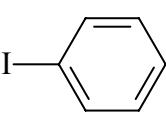
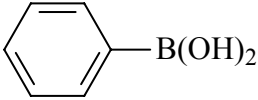
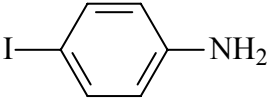
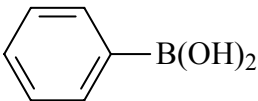
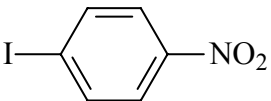
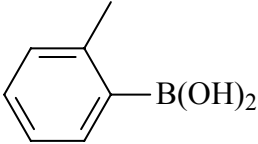
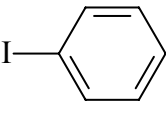
Reação	Ar-B(OH) <sub>2</sub>	Ar-Cl	Rend. (%)
39			90 <sup>c</sup>
40			85 <sup>b,c</sup>
41			98
42			80 <sup>d</sup>
43			89 <sup>b,d</sup> 95
44			73 <sup>d</sup>
45			77 <sup>d</sup>
46			98

<sup>a</sup> Condições reacionais: Ciclopaladato **C1** (1 mol%), Ar-Cl (1 mmol), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (1,5 mmol), CsF (2 mmol), 1,4-dioxano seco (5 mL), 130° C, 27 h (tempo não-otimizado), rendimento isolado. <sup>b</sup> Ciclopaladato **C1** (0,5 mol%). <sup>c</sup> 4 % de homoacoplamento do ácido arilborônico. <sup>d</sup> 3 % de homoacoplamento do ácido arilborônico.

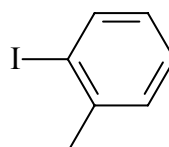
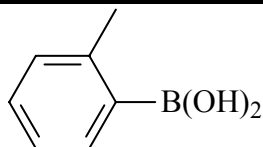
Para comprovar a eficiência do ciclopaladato **C1** para a reação de Suzuki com todos os halogenetos de arila, fizeram-se algumas reações de iodetos de arila com ácidos arilborônicos (tabela 4.5). Nelas, observou-se que, devido ao iodo ser um bom grupo de saída, algumas reações completaram-se em tempos bastante pequenos (reações 47, 50, 53 e 54). Já em outras reações, como a 48, 52, 55 e 56, verifica-se que é necessário um tempo maior (cerca de 20 h) para o acoplamento ser completado devido a fatores de impedimento espacial.

De posse dos resultados do acoplamento de Suzuki envolvendo iodoarenos pode-se concluir que o ciclopaladato **C1** necessita de temperaturas elevadas para ter sua ativação máxima. Isso é visível na reação do ácido 4-clorofenilborônico com iodobenzeno (reação 49) que, utilizando uma quantia elevada de **C1** (1 mol%), levou 190 horas para formar cerca de 50% do produto esperado em temperatura ambiente.

Tabela 4.5: Resultados obtidos no acoplamento de Suzuki entre iodoarenos com diversos grupos substituintes e ácidos arilborônicos utilizando **C1<sup>a</sup>**.

Reação	Ar-B(OH) <sub>2</sub>	Ar-I	Tempo (h)	Rend. (%)
47			3	99
48			20	87
49			190	25 <sup>b,c</sup> 53 <sup>b,c,d</sup>
50			4	96
51			7	96
52			19	92
53			4	83 <sup>e</sup>
54			3	91 <sup>e</sup>
55			17	92

56



23

95

<sup>a</sup> Condições reacionais: Ciclopaladato **C1** (0,2 mol%), Ar-I (1 mmol), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (1,5 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 mmol), DMF (4mL), 130° C, rendimento isolado. <sup>b</sup> Temperatura ambiente. <sup>c</sup> Rendimento cromatográfico. <sup>d</sup> Ciclopaladato **C1** (1,0 mol%). <sup>e</sup> 5 % de homoacoplamento do ácido arilborônico.

#### 4.2.1 Reações de Suzuki competitivas utilizando o ciclopaladato C1

Com o intuito de verificar a ordem de preferência na reatividade de ácidos arilborônicos com haletos de arila (cloretos, brometos e iodetos) efetuaram-se reações entre o ácido fenilborônico e haletos de arila derivados do radical *p*-toluil (tabela 4.6).

Como ilustram as reações da tabela 4.6, verifica-se a grande facilidade que apresenta o iodo na saída do haleto de arila para a formação da bifenila. No tempo de 1,5 min de reação, mais de um terço do 4-iodotolueno já fora convertido em produto enquanto que o 4-clorotolueno não apresentou conversão alguma, e, só irá formar a bifenila, quando praticamente todo o iodeto e brometo de arila já estiverem sido convertidos em produto.


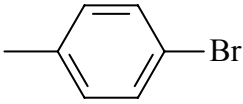
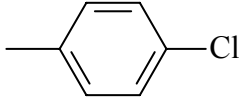
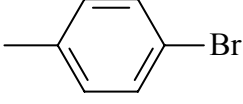
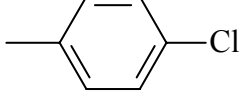
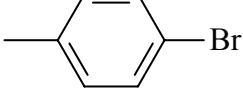
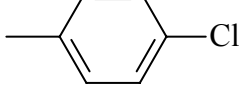
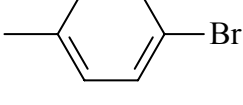
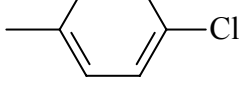
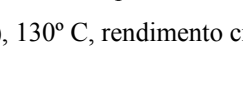
#### 4.2.2 Parâmetros de Hammett para as reações de Suzuki catalisadas pelo ciclopaladato C1

Diz-se da relação de Hammett que é uma relação linear da energia livre de Gibbs, visto basear-se no fato da existência de uma relação linear entre a variação da energia livre de Gibbs e a ação exercida por um substituinte. Conhecem-se outras relações lineares da energia livre de Gibbs que têm em consideração tantos efeitos estéreos como eletrônicos e que se aplicam tanto aos compostos fenílicos substituídos em posição *orto*, como em posição *meta* e *para*, e tanto aos compostos alifáticos como aos aromáticos.<sup>108</sup>

A equação de Hammett:  $\log(k/k_0) = \sigma\rho$ , onde  $k$  representa a constante de equilíbrio de um anel benzênico *p*-substituído;  $k_0$  representa a constante de equilíbrio para o correspondente anel benzênico não-substituído;  $\rho$  é a inclinação da reta, uma medida da

sensibilidade do sistema frente ao grupo substituinte em *para*; e  $\sigma$  é a constante do substituinte que é uma característica particular de cada grupo substituinte.

Tabela 4.6: Resultados obtidos nas reações de Suzuki competitivas entre ácido fenilborônico e haletos de *p*-toluila utilizando o ciclopaladato **C1**<sup>a</sup>.

Reação	Ar-X	Tempo (min)	Conversão (%)
57		1,5	36
			12
			0
58		1,5	10 <sup>b</sup>
			0 <sup>b</sup>
			20 <sup>b</sup>
59		6	0 <sup>b</sup>
			92 <sup>b</sup>
60		30	0 <sup>b</sup>
			0 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Condições reacionais: Ciclopaladato **C1** (1,0 mol%), Ar-X (0,1 mmol), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (3 mmol), CsF (0,6 mmol), 1,4-dioxano (5mL), 130° C, rendimento cromatográfico. <sup>b</sup> Ar-B(OH)<sub>2</sub> (2 mmol), CsF (0,4 mmol).

O estudo da influência eletrônica dos grupos substituintes do anel aromático, tanto do halogeneto de arila como o do ácido arilborônico, poderia fornecer fortes indícios a respeito

do ciclo catalítico de Suzuki, tanto no que se refere à etapa limitante do processo e especialmente do processo global.

Para tornar mais claras as informações que se podem obter com o uso de parâmetros de Hammett, é preciso ter em mente como cada um dos substratos pode influenciar o ciclo catalítico e em quais etapas esta influência pode ocorrer. Por exemplo, o ácido arilborônico participa do ciclo a partir da etapa de transmetalção e, portanto, o efeito do substituinte do anel aromático do ácido arilborônico só poderá ter influência sobre as etapas de transmetalção e eliminação reductiva. O halogeneto proveniente do halogeneto de arila entra no ciclo catalítico na etapa de adição oxidativa e sai do ciclo na etapa seguinte, a transmetalção, ou seja, só tem influência sobre essas duas etapas. Sendo assim, pode-se afirmar que os substituintes do anel aromático de cada um dos substratos influenciam a velocidade das etapas das quais este substrato ou seus fragmentos participam e, por conseguinte, podem influenciar a velocidade do processo global (figura 4.9). Contudo, os substituintes do anel aromático presentes no haleto de arila podem doar ou retirar densidade eletrônica, além de participar com seu efeito estérico e, assim sendo, influenciar nas demais etapas do ciclo catalítico.

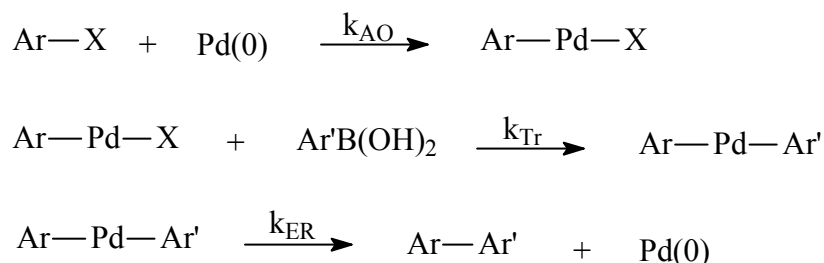


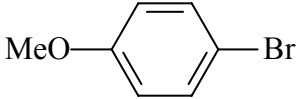
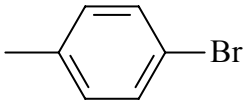
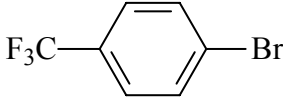
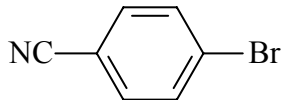
Figura 4.9: Etapas do ciclo catalítico do acoplamento de Suzuki representadas individualmente.

É importante salientar que os resultados obtidos, utilizando parâmetros de Hammett, servem muito bem para demonstrar a influência dos parâmetros eletrônicos dos substratos sobre a velocidade das etapas do ciclo catalítico, porém é necessário cautela na afirmação de qual etapa é a determinante do ciclo, já que os parâmetros eletrônicos dos substituintes dos substratos podem determinar qual será a etapa lenta. Portanto, faz-se necessário um estudo cinético de ordem de reação para elucidar tal questão.

Iniciaram-se os testes variando os substituintes no anel aromático de brometos de arila *p*-substituídos, segundo parâmetros de Hammett, na reação de acoplamento de Suzuki com ácido 2-tolilborônico.<sup>109</sup>

As reações foram realizadas como descrito no capítulo 3 utilizando os seguintes brometos de arila *p*-substituídos: 4-bromoanisol, 4-bromotolueno, bromobenzeno, 4-bromobenzotrifluoreto e 4-bromobenzonitrila. Após a reação, os dados foram plotados relacionando o fator sigma referente ao parâmetro eletrônico do substituinte em posição *para* e o logaritmo da razão entre a área cromatográfica do brometo de arila em questão e a área do bromobenzeno ( $\log k/k_0$ ) (tabela 4.7, figura 4.10). Os valores de  $\sigma$  foram obtidos na literatura.<sup>109</sup>

Tabela 4.7: Resultados obtidos na investigação dos parâmetros de Hammett no acoplamento de Suzuki entre brometos de arila com ácido 2-tolilborônico utilizando ciclopaldato **C1**<sup>a</sup>

Reação	Ar-Br	$\log k / k_0^b$	Sigma ( $\sigma$ )
61		-0,20	-0,27
62		0,04	-0,17
63		0,71	0,54
64		1,01	0,66

<sup>a</sup> Condições reacionais: Ciclopaldato **C1** (0,2 mol%), Ar-Br (0,1 mmol), Ph-Br (0,1 mmol), ácido 2-tolilborônico (2 mmol), CsF (0,4 mmol), 1,4-dioxano (2,5mL), 130° C. <sup>b</sup> Obtido pela razão entre as áreas cromatográficas da bifenila formada por Ar-Br pela bifenila produzida por Ph-Br.



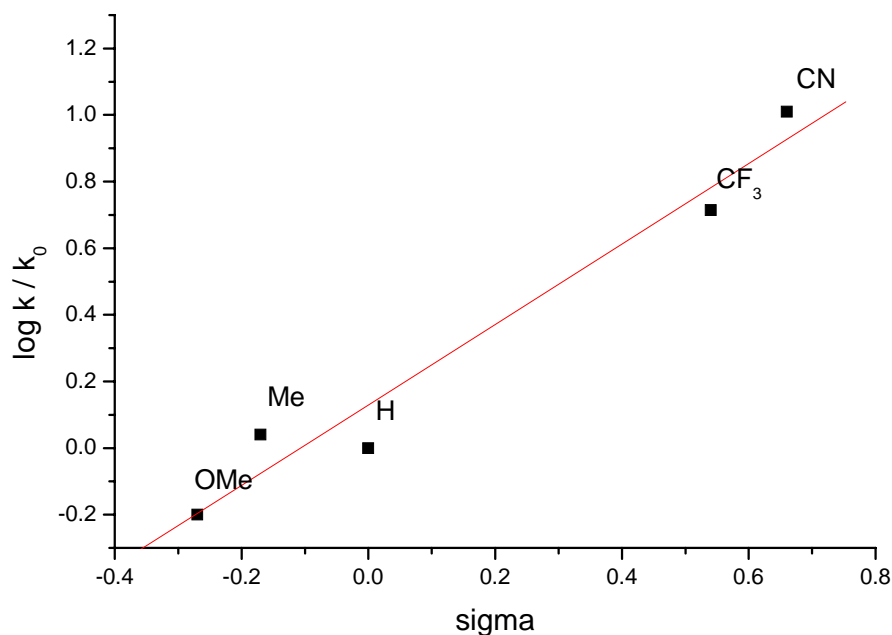


Figura 4.10: Correlação de Hammett para o acoplamento de Suzuki de diferentes brometos de arila *para*-substituídos com ácido 2-tolilborônico em 1,4-dioxano a 130°C, utilizando ciclopaladato **C1**. Regressão linear:  $\log k / k_0 = 0,13 + 1,21\sigma$ . Coeficiente de correlação 0,98.

Continuou-se com o estudo do sistema catalítico para o acoplamento de Suzuki, utilizando o ciclopaladato **C1** e substituindo os brometos de arila *para*-substituídos por cloretos de arila *para*-substituídos. Assim, com o mesmo procedimento adotado para os brometos de arila, reagiram-se os cloretos 4-cloroanisol, 4-clorotolueno, clorobenzeno, 4-clorobenzoato de metila, 4-clorobenzotrifluoreto e 4-clorobenzonitrila com ácido 2-tolilborônico (tabela 4.8, figuras 4.11 e 4.12).

Tabela 4.8: Resultados obtidos na investigação dos parâmetros de Hammett no acoplamento de Suzuki entre cloretos de arila com ácido 2-tolilborônico utilizando ciclopaladato **C1**<sup>a</sup>

Reação	Substituinte	Rendimento (%)	$\log k / k_0^b$	$\log k / k_0^c$	Sigma ( $\sigma$ )
	<i>para</i>	Ar-Cl / Ph-Cl			
65	OMe	6,0 / 12,0 <sup>d</sup>	-0,30	-0,34	-0,27
66	Me	4,0 / 6,0 <sup>d</sup>	-0,18	-0,24	-0,17
67	COOMe	12,0 / 3,0	0,60	0,52	0,45
68	CF <sub>3</sub>	15,0 / 3,0	0,70	0,71	0,54
69	CN	29,0 / 3,0	0,98	1,01	0,66

<sup>a</sup> Condições reacionais: Ciclopaladato **C1** (0,2 mol%), Ar-Cl (0,1 mmol), Ph-Cl (0,1 mmol), ácido 2-tolilborônico (2 mmol), CsF (0,4 mmol), 1,4-dioxano (2,5mL), 130° C, rendimento cromatográfico utilizando undecano como padrão interno. <sup>b</sup> Obtido pela razão entre os rendimentos cromatográficos das correspondentes bifenilas. <sup>c</sup> Obtido pela razão entre as áreas cromatográficas da bifenila formada por Ar-Cl pela bifenila produzida por Ph-Cl. <sup>d</sup> Ciclopaladato **C1** (0,5 mol%).

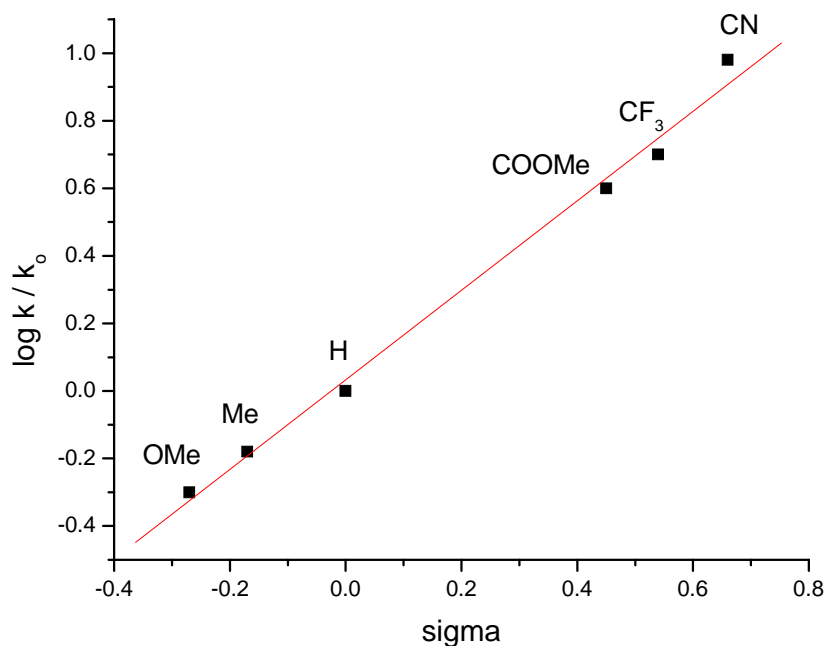


Figura 4.11: Correlação de Hammett para o acoplamento de Suzuki de diferentes cloretos de arila *para*-substituídos com ácido 2-tolilborônico em 1,4-dioxano a 130°C, utilizando ciclopaladato **C1** e obtido pela razão entre as áreas cromatográficas da bifenila formada por Ar-Cl pela bifenila produzida por Ph-Cl. Regressão linear:  $\log k / k_0 = 0,03 + 1,32\sigma$ . Coeficiente de correlação 0,99.

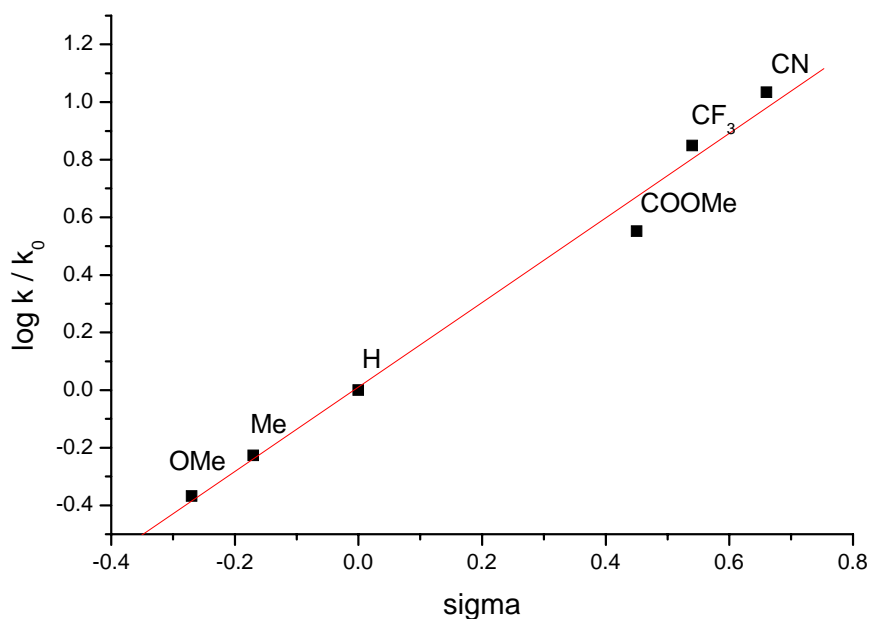
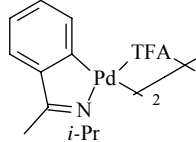
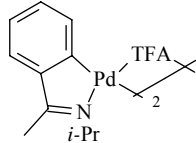
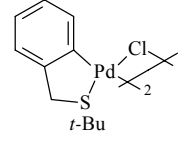
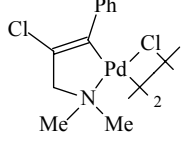
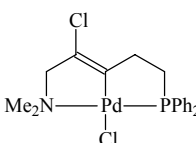


Figura 4.12: Correlação de Hammett para o acoplamento de Suzuki de diferentes cloretos de arila *para*-substituídos com ácido 2-tolilborônico em 1,4-dioxano a 130°C, utilizando ciclopaldato **C1** e obtido pela razão entre os rendimentos cromatográficos das correspondentes bifenilas. Regressão linear:  $\log k / k_0 = 0,01 + 1,47\sigma$ . Coeficiente de correlação 0,99.

Como pode ser observado nos gráficos das figuras 4.11 e 4.12, a substituição do  $\log k / k_0$  obtido pelas áreas cromatográficas oriundas dos cromatogramas (figura 4.11) pelo rendimento cromatográfico (figura 4.12) não acarreta em alteração no valor encontrado para o coeficiente de correlação.

A comparação entre o valor obtido no gráfico de correlação de Hammett para brometos de arila e cloretos de arila fornece uma valiosa informação a respeito do mecanismo de reação. A última etapa do ciclo catalítico, a eliminação redutiva, é idêntica para quaisquer haletos de arila empregados; o intermediário de reação dessa etapa é o mesmo para ambos os substratos. Dessa forma, um valor diferente na inclinação dos gráficos de correlação de Hammett para brometos e cloretos de arila significa que existem diferenças entre os ciclos catalíticos para esses substratos na primeira e/ou segunda etapas, adição oxidativa e/ou transmetalção. A tabela 4.9 fornece um breve apanhado de alguns valores de  $\rho$  encontrados na literatura para cloretos e brometos de arila no acoplamento de Suzuki com ácidos arilborônicos.<sup>110</sup>

Tabela 4.9: Valores de  $\rho$  encontrados na literatura para haletos de arila para reações de Suzuki, Heck, Sonogashira e adição oxidativa em complexos de paládio.

Complexo de Pd	Temp. (° C)	X	Reação	Parâmetro	r	$\rho$	Referência
Pd(dippfp) <sub>2</sub>	60	Cl	Ad. Oxid.	$\sigma^-$	0,99	2,25	111
Pd(dippfp) <sub>2</sub>	60	Cl	Ad. Oxid.	$\sigma$	0,74	3,99	111
	130	Br	Suzuki	$\sigma$	0,86	1,34	112
	130	Br	Suzuki	$\sigma^-$	0,97	0,99	112
PdCl <sub>2</sub> (SEt <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	80	Br	Suzuki	$\sigma$	0,98	2,27	40
	80	Br	Suzuki	$\sigma$	0,93	2,34	113
 <b>C6</b>	150	Br	Heck	$\sigma_0$	0,99	2,5	74
Pd[P( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub> ] <sub>2</sub>	130	Br	Heck	$\sigma^-$	---	1,01	108
 <b>C3</b>	80	I	Heck	$\sigma_0$	0,98	1,8	74
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	25	I	Ad. Oxid.	$\sigma$	0,98	2,0	114
Pd / PtBu <sub>3</sub>	80	Br	Sonogashira	$\sigma^-$	0,97	0,79	115

De posse dos dados trazidos pela tabela 4.9, observa-se que os valores de  $\rho$  encontrados no estudo dos parâmetros de Hammett (de 1,21 a 1,47), utilizando o ciclopaladato **C1**, tanto

de cloroarenos quanto de bromoarenos são, na maioria dos casos, inferiores aos encontrados na literatura para outras fontes de paládio devido ao grupo substituinte em *para* ser pouco influente na etapa de adição oxidativa (figura 4.13). A troca do haleto de bromo para cloro produziu pouca diferença nos valores de  $\rho$  o que confirma a pequena influência do grupo substituinte R em *para* no anel aromático do haleto de arila, contribuindo, dessa forma, para o sistema catalítico tolerar R ativadores e desativadores mantendo um bom rendimento da reação. Essa pequena sensibilidade ao grupo substituinte justifica o sucesso da aplicação do ciclopaladato **C1** no acoplamento dos diversos haletos de arila (Cl, Br e I). Também, para os cloretos de arila, encontrou-se no gráfico uma inclinação levemente superior ( $\rho = 1,32$  e  $\rho = 1,47$ ) à encontrada nos brometos de arila ( $\rho = 1,21$ ), e isso comprova que a velocidade da adição oxidativa dos cloretos de arila é maior devido a grande eletronegatividade do cloro. Assim, há o surgimento de uma grande densidade de carga positiva sobre o carbono aromático ligado ao halogênio fazendo que a adição oxidativa seja facilitada

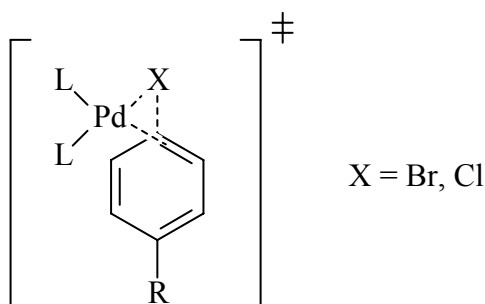


Figura 4.13: Estado de transição da etapa de adição oxidativa.

Uma vez avaliado o efeito dos substituintes no anel aromático do haleto de arila, foi observado qual seria este efeito quando o substituinte variado fosse o do anel do ácido arilborônico. Para isso, seguiu-se um procedimento semelhante ao realizado para brometos e cloretos de arila, porém fixou-se inicialmente um brometo de arila (2-bromotolueno) e reagiu-se com os seguintes ácidos arilborônicos: ácido 4-tolilborônico, ácido 4-trifluorometilfenilborônico, ácido 4-cianofenilborônico e ácido 4-metoxifenilborônico. Após a reação, os dados foram plotados relacionando o fator sigma referente ao parâmetro eletrônico do substituinte em posição *para* e o logaritmo da razão entre a área cromatográfica do ácido arilborônico em questão e a área do ácido fenilborônico ( $\log k / k_0$ ) (tabela 4.10, figura 4.14).

Tabela 4.10: Resultados obtidos na investigação dos parâmetros de Hammett no acoplamento de Suzuki entre ácidos arilborônicos com 2-bromotolueno utilizando ciclopaladato **C1**<sup>a</sup>

Reação	Substituinte <i>para</i>	Rendimento (%)	log k / k <sub>0</sub> <sup>b</sup>	sigma
		Ar-B(OH) <sub>2</sub> / Ph-B(OH) <sub>2</sub>		
71	OMe	5,9 / 5,4	0,04	-0,27
72	Me	4,4 / 4,5	-0,01	-0,17
73	CF <sub>3</sub>	5,2 / 3,4	0,18	0,54
74	CN	2,7 / 1,6	0,22	0,66

<sup>a</sup> Condições reacionais: Ciclopaladato **C1** (0,2 mol%), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (0,1 mmol), Ph-B(OH)<sub>2</sub> (0,1 mmol), 2-bromotolueno (2 mmol), CsF (0,4 mmol), 1,4-dioxano (2,5mL), 130° C, rendimento cromatográfico utilizando undecano como padrão interno. <sup>b</sup> Obtido pela razão entre os rendimentos cromatográficos das correspondentes bifenilas.

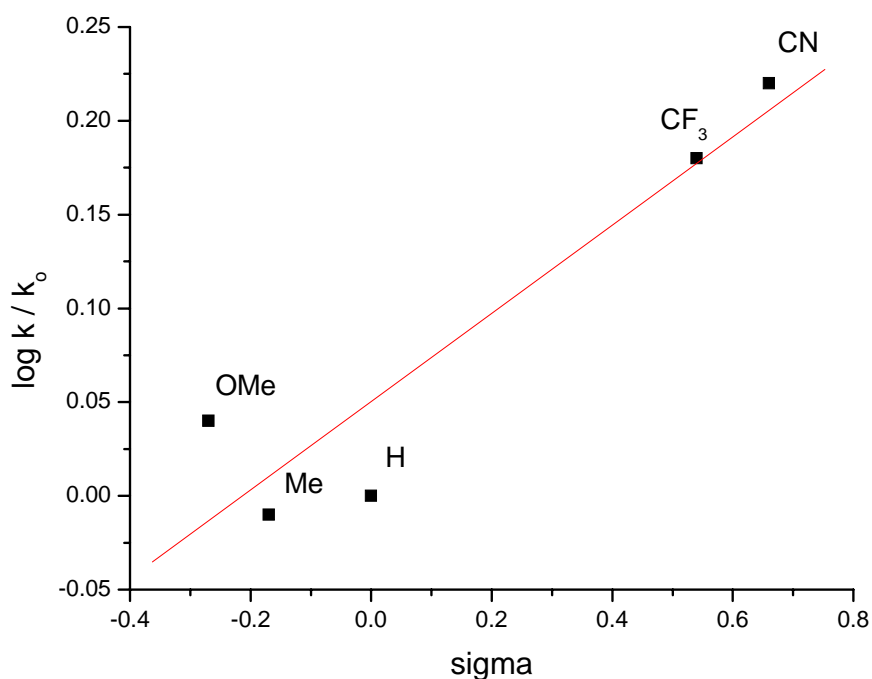


Figura 4.14: Correlação de Hammett para o acoplamento de Suzuki de diferentes ácidos arilborônicos *para*-substituídos com 2-bromotolueno em 1,4-dioxano a 130°C, utilizando ciclopaladato **C1**. Regressão linear:  $\log k / k_0 = 0,05 + 0,24\sigma$ . Coeficiente de correlação 0,93.

O mesmo experimento foi realizado substituindo-se o 2-bromotolueno por 2-clorotolueno (tabela 4.11, figura 4.15).

Tabela 4.11: Resultados obtidos na investigação dos parâmetros de Hammett no acoplamento de Suzuki entre ácidos arilborônicos com 2-clorotolueno utilizando ciclopaladato **C1**<sup>a</sup>

Reação	Substituinte <i>para</i>	Rendimento (%)		log k / k <sub>0</sub> <sup>b</sup>	sigma
		Ar-B(OH) <sub>2</sub>	Ph-B(OH) <sub>2</sub>		
75	OMe	7,0	5,0	0,14	-0,27
76	Me	15,0	16,0	-0,03	-0,17
77	COOMe	6,0	5,0	0,08	0,45
78	CF <sub>3</sub>	5,0	11,0	-0,34	0,54
79	CN	12,0	13,0	-0,03	0,66

<sup>a</sup> Condições reacionais: Ciclopaladato **C1** (0,2 mol%), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (0,1 mmol), Ph-B(OH)<sub>2</sub> (0,1 mmol), 2-clorotolueno (2 mmol), CsF (0,4 mmol), 1,4-dioxano (2,5mL), 130° C, rendimento cromatográfico utilizando undecano como padrão interno. <sup>b</sup> Obtido pela razão entre os rendimentos cromatográficos das correspondentes bifenilas.

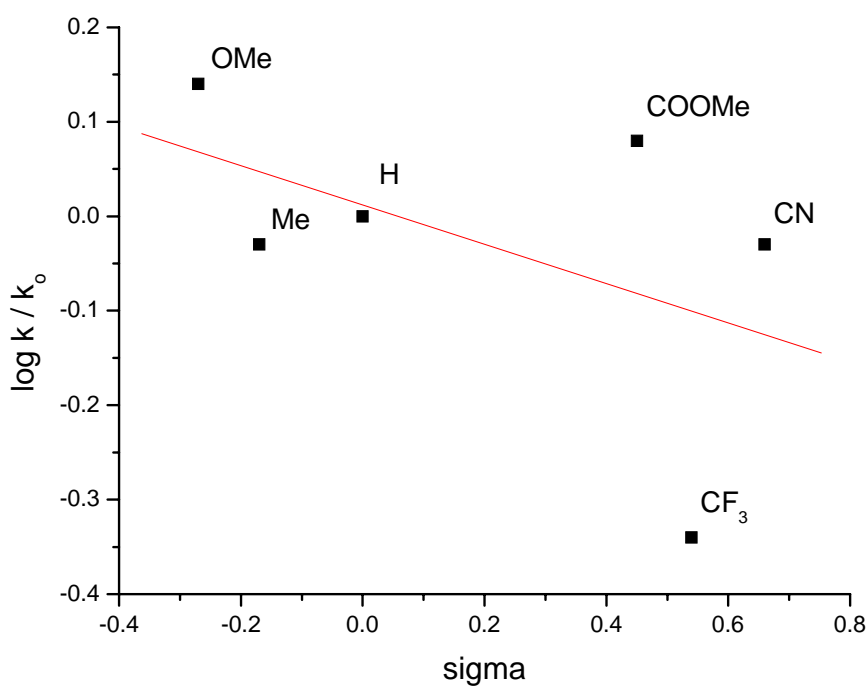


Figura 4.15: Correlação de Hammett para o acoplamento de Suzuki de diferentes ácidos arilborônicos *para*-substituídos com 2-clorotolueno em 1,4-dioxano a 130°C, utilizando ciclopaladato **C1**.

Como nos gráficos de Hammett para o acoplamento de Suzuki de diferentes ácidos arilborônicos *para*-substituídos com 2-bromotolueno (figura 4.14) o coeficiente de correlação não foi bom (0,93) e com 2-clorotolueno (figura 4.15) praticamente não houve relação alguma entre os pontos, resolveu-se investigar o impedimento espacial que o grupo metila ligado ao anel aromático do haleto poderia ocasionar. Dessa forma, preparou-se a reação de Suzuki entre 4-bromotolueno com os seguintes ácidos arilborônicos: ácido fenilborônico, ácido 4-tolilborônico, ácido 4-clorofenilborônico e ácido 4-acetilfenilborônico. Após a reação, os dados foram plotados relacionando o fator sigma referente ao parâmetro eletrônico do substituinte em posição *para* e o logaritmo da razão entre os rendimentos cromatográficos da bifenila obtida com o ácido arilborônico em questão e da obtida com o ácido fenilborônico ( $\log k / k_0$ ) (tabela 4.12, figura 4.16).

Tabela 4.12: Resultados obtidos na investigação dos parâmetros de Hammett no acoplamento de Suzuki entre ácidos arilborônicos com 4-bromotolueno utilizando ciclopaldato **C1**<sup>a</sup>

Reação	Substituinte <i>para</i>	Rendimento (%)		$\log k / k_0^b$	sigma
		Ar-B(OH) <sub>2</sub>	Ph-B(OH) <sub>2</sub>		
80	Me	19,6	19,7	0,002	-0,17
81	Cl	31,3	15,4	0,31	0,23
82	COMe	47,0	16,7	0,45	0,50

<sup>a</sup> Condições reacionais: Ciclopaldato **C1** (0,2 mol%), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (0,1 mmol), Ph-B(OH)<sub>2</sub> (0,1 mmol), 4-bromotolueno (2 mmol), CsF (0,4 mmol), 1,4-dioxano (2,5mL), 130° C, rendimento cromatográfico utilizando undecano como padrão interno. <sup>b</sup> Obtido pela razão entre os rendimentos cromatográficos das correspondentes bifenilas.



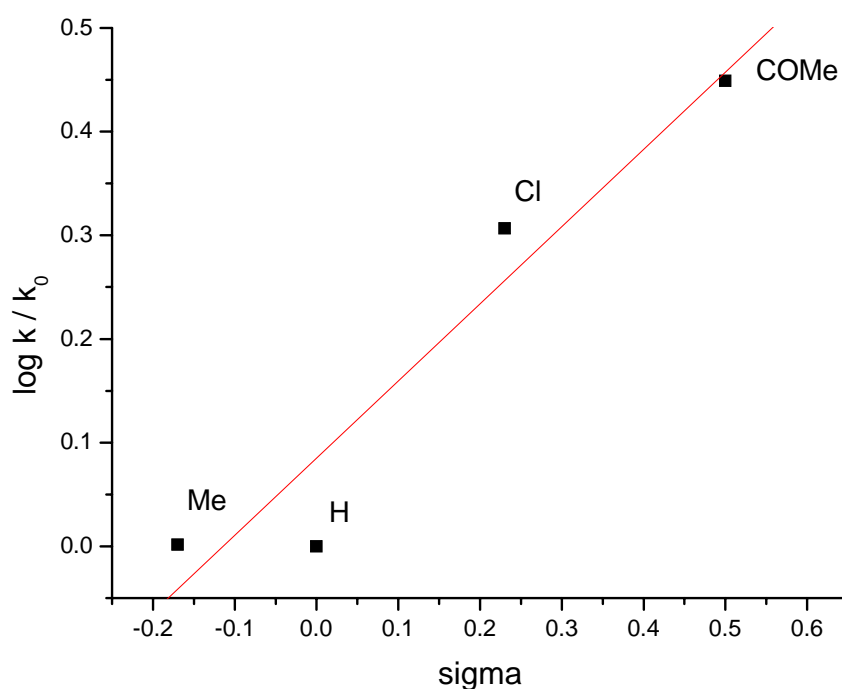


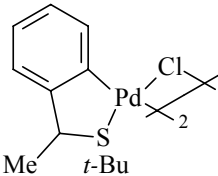
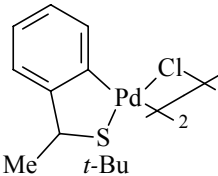
Figura 4.16: Correlação de Hammett para o acoplamento de Suzuki de diferentes ácidos arilborônicos *para*-substituídos com 4-bromotolueno em 1,4-dioxano a 130°C, utilizando ciclopaladato **C1**. Regressão linear:  $\log k / k_0 = 0,08 + 0,74\sigma$ . Coeficiente de correlação 0,96.

Pode-se observar na ilustração anterior (figura 4.16) que a utilização do bromoareno com a metila em *para* melhorou o coeficiente de correlação do gráfico. Também constatou-se que, utilizando como  $\log k / k_0$  a razão da área da bifenila obtida com o ácido arilborônico em questão pela área da 4-metilbifenila, o índice de correlação foi praticamente o mesmo (0,95). Já quando se obteve o  $\log k / k_0$  pela razão entre o número de milimoles da bifenila obtida com o ácido arilborônico em questão frente ao número de milimoles da 4-metilbifenila, o índice de correlação do gráfico de Hammett foi o mesmo que o obtido utilizando a razão entre os rendimentos cromatográficos (0,96).

Em todos os experimentos realizados para determinação da correlação de Hammett nas reações de Suzuki utilizando o ciclopaladato **C1**, não foi identificada a formação de homoacoplamento do haleto de arila nem do ácido arilborônico.

Na literatura, encontram-se alguns valores de  $\rho$  para ácidos arilborônicos no acoplamento de Suzuki com haletos de arila e/ou ariltosilatos (tabela 4.13). Esses valores encontrados divergem dos dados obtidos com o uso do ciclopaladato **C1** no acoplamento de Suzuki.

Tabela 4.13: Valores de  $\rho$  encontrados na literatura para ácidos arilborônicos no acoplamento de Suzuki com haletos de arila e/ou ariltosilatos.

Precursor catalítico	Temp. (° C)	X	Parâmetro	r	$\rho$	Referência
Pd(OAc) <sub>2</sub> / PPh <sub>3</sub>	100	Br	$\sigma$	0,99	-1,26	116
NiCl <sub>2</sub> (PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> / PCy <sub>3</sub>	130	OTs	$\sigma$	0,99	0,8	117
	80	Br	$\sigma$	0,98	-0,68	118
	80	I	$\sigma$	0,96	-0,65	118

Miyaura reportou a investigação dos parâmetros de Hammett na reação de Suzuki de ácidos arilborônicos com 3-metoxiclorobenzeno catalisada por NiCl<sub>2</sub>(dppf).<sup>51</sup> Ao plotar o gráfico, constatou-se que as razões entre as bifenilas obtidas foram praticamente as mesmas, ou seja, o gráfico gerou uma reta. Como a nucleofilicidade dos grupos arila no átomo de boro do ácido arilborônico pode afetar a transmetalção ou a eliminação redutiva, era de se esperar um resultado divergente. Porém, a reatividade relativa foi insensível aos substituintes do ácido arilborônico devido à base (K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) ao ser suspensa no solvente (1,4-dioxano) formar um meio com suficiente basicidade para assistir a etapa de transmetalção.

Em outro trabalho importante, DeShong e Shukla mostram a análise dos parâmetros de Hammett da reação de acoplamento C<sub>alil</sub>-C<sub>aril</sub> de derivados de siloxano *para*-substituídos com ciclohexenilcarbonatos.<sup>119</sup> Nesse artigo, os autores reportam que a transmetalção é facilitada por grupos eletroretiradores situados em *para* no siloxano e comprovaram, efetuando estudos competitivos, a interferência do ligante coordenado ao paládio nessa etapa. A natureza eletrônica bem como a espacial do ligante no sítio de coordenação do metal afeta

dramaticamente no rendimento do acoplamento, mas raramente afeta a razão relativa da reação de acoplamento. O gráfico dos parâmetros de Hammett forneceu  $\rho = 1,4$  - o que indica que um efeito indutivo comanda a estabilização do estado de transição. Também, o sinal positivo de  $\rho$  mostra que o acoplamento é sensível aos efeitos eletrônicos dos substituintes e que uma modesta carga negativa estava presente no anel aromático durante o estado de transição.

Para a etapa de transmetalização, há a formação de um estado de transição de quatro centros (figura 4.17), em que a espécie ativa de paládio, vinda da adição oxidativa, sofre o ataque do ácido arilborônico. No intermediário resultante, era esperado que grupos  $R'$  eletrodoadores, em posição *para* no ácido arilborônico, aumentassem a densidade eletrônica de seu anel aromático proporcionando uma maior velocidade de reação. Porém o resultado encontrado para bromoarenos foi exatamente o contrário. Isso leva a crer que, quando se usam brometos de arila, o intermediário formado na transmetalização deixa o paládio com pouca densidade de carga positiva (mais densidade de carga negativa) quando comparado com cloretos de arila, devido à diferença de eletronegatividade. Assim sendo, se o paládio está com maior densidade de carga negativa e o substituinte  $R'$  do ácido arilborônico for eletrodoador ( $R' = \text{OMe}, \text{CH}_3$ ), a reação será dificultada. Portanto, grupos eletro-retiradores como  $R'$  aumentarão a velocidade da transmetalização quando o acoplamento ocorrer com bromoarenos (mesma observação feita por DeShong e Shukla).

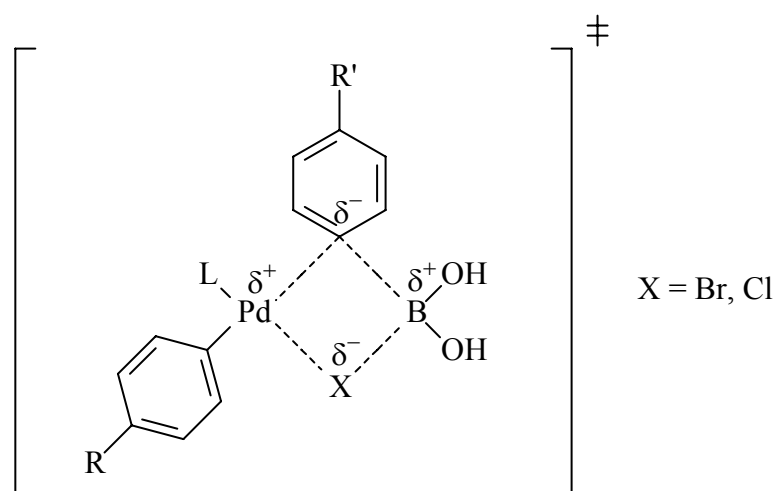


Figura 4.17: Estado de transição da etapa de transmetalização.

Já com cloroarenos, o gráfico obtido não mostrou uma correlação entre os grupos substituintes (semelhante ao descrito por Miyaura), mas evidenciou que, usando grupos

eletrodoadores como substituintes no ácido arilborônico ( $R^{\prime}=\text{OMe}$ ), a velocidade de reação era superior. Sendo assim, esse dado vem confirmar o que era esperado para um estado de transição no qual o paládio apresenta alta densidade de carga positiva.

Como pode ser visto na tabela 4.13, os valores de  $\rho$  descritos na literatura são negativos para brometos e iodetos de arila (de -0,65 a -1,26). Porém, trabalhando com  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2 / \text{PCy}_3$ , obteve-se  $\rho = 0,8$ . Portanto, embora divergentes as curvas obtidas no estudo dos parâmetros de Hammett para ácidos arilborônicos *para*-substituídos com **C1** (ver figuras 4.14, 4.15 e 4.16), elas não podem ser desconsideradas. Os valores encontrados para a reação com 2-bromotolueno ( $\rho = 0,24$ ) e 4-bromotolueno ( $\rho = 0,74$ ) são pequenos e positivos (comparar ao encontrado para OTs citado na literatura).

### 4.3 REAÇÃO DE HECK

Como o ciclopaladato **C1** mostrou um bom desempenho no acoplamento de Suzuki, partiu-se dele para otimizar um sistema catalítico para a reação de Heck. Foram fixados os reagentes 4-bromoanisol e acrilato de *n*-butila variando a base e o solvente. A escolha das bases e solventes foi efetuada a partir dos trabalhos que serviram de suporte para a pesquisa (tabela 4.14).<sup>73,74</sup>

De posse dos dados da tabela 4.14, pode-se verificar que o melhor resultado obtido foi o da reação 90 utilizando  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  como base e DMF como solvente. Repetindo a reação 90, porém com a ausência de brometo de tetrabutylamônio (reação 91), o rendimento cai 10% quando se utiliza 0,2 mol% de **C1**. Alternando a fonte de paládio na reação 90 por  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , com e sem  $\text{PPh}_3$  (reações 92 e 93), o rendimento cai cerca de quatro vezes quando se utiliza 0,5 mol% de paládio. Já uma quantidade elevada de ciclopaladato **C1** é desfavorável para a reação de Heck quando se utiliza NaOAc como base e DMA ou DMF como solventes (reações 83 e 84).

Tabela 4.14: Otimização de parâmetros reacionais para a reação de Heck entre 4-bromoanisol com acrilato de *n*-butila.<sup>a</sup>

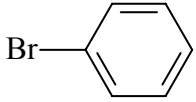
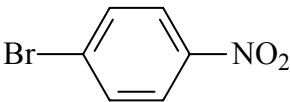
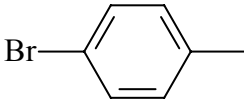
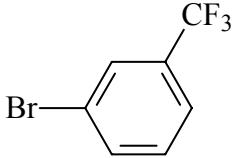
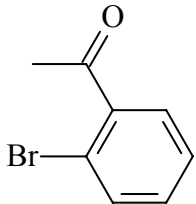
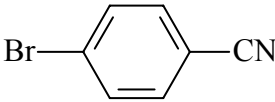
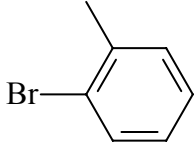
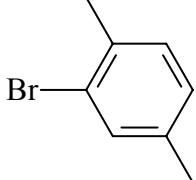
Reação	Base	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%)
83	NaOAc	DMA	20	60 39 <sup>b</sup>
84	NaOAc	DMF	20	57 34 <sup>c</sup>
85	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	DMA	20	40
86	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	DMF	20	50
87	CsF	DMF	20	40
88	NEt <sub>3</sub>	DMF	24	27
89	DABCO	DMF	20	12
90	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	17	50 98 <sup>c</sup> (90)
91	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	17	40 <sup>d</sup>
92	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	17	19 <sup>e</sup>
93	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	17	26 <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Condições reacionais: 4-bromoanisol (1mmol), acrilato de *n*-butila (1,2mmol), ciclopaldato **C1** (0,2mol%), base (1,4mmol), brometo de tetrabutilamônio (0,05mmol), solvente (4 mL), 130°C, rendimento cromatográfico. <sup>b</sup> Ciclopaldato **C1** (1,0mol%). <sup>c</sup> Ciclopaldato **C1** (0,5mol%). <sup>d</sup> Sem brometo de tetrabutilamônio. <sup>e</sup> 0,5mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub> e 0,003 mmol de PPh<sub>3</sub>. <sup>f</sup> 0,5 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub> isento de PPh<sub>3</sub>. Rendimento isolado entre parênteses.

Partindo da reação 90, fixaram-se as condições reacionais e a olefina (acrilato de *n*-butila) e fizeram-se outros acoplamentos de Heck variando-se o bromoareno (tabela 4.15).

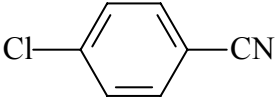
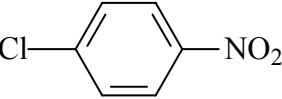
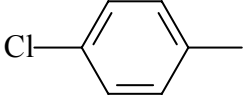
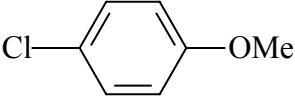
Como ilustra a tabela 4.15, verificam-se bons rendimentos para o acoplamento de Heck entre brometos de arila com diversos grupos substituintes e acrilato de *n*-butila. Porém o objetivo principal do desenvolvimento de um sistema catalítico de Heck é a possibilidade de trabalhar com cloretos de arila como reagentes e, assim sendo, fizeram-se alguns testes para tal (tabela 4.16).

Tabela 4.15: Reação de Heck entre brometos de arila e acrilato de *n*-butila utilizando ciclopaladato **C1**.<sup>a</sup>

Reação	Ar-Br	Tempo (h)	Rendimento (%)
94		17	99
95		20	98
96		22	90
97		18	95
98		25	90
99		16	91
100		23	93
101		30	70 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Condições reacionais: ArBr (1mmol), acrilato de *n*-butila (1,2mmol), ciclopaladato **C1** (0,5mol%), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4mmol), brometo de tetrabutilamônio (0,05mmol), DMF (4 mL), 130°C, rendimento isolado. <sup>b</sup> Rendimento cromatográfico.

Tabela 4.16: Reação de Heck entre cloretos de arila e acrilato de *n*-butila utilizando ciclopaladato **C1**.<sup>a</sup>

Reação	Ar-Cl	Tempo (h)	Rendimento (%)
102		68	40 <sup>b,c</sup>
		23	84
103		23	94
104		68	0
105		68	0

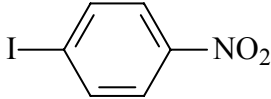
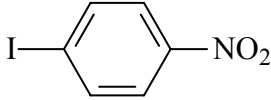
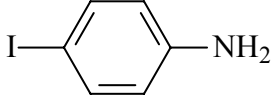
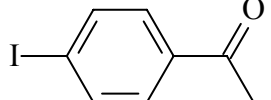
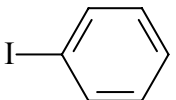
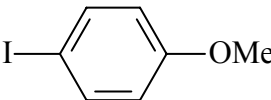
<sup>a</sup> Condições reacionais: ArCl (1mmol), acrilato de *n*-butila (1,2mmol), ciclopaladato **C1** (1,0mol%), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4mmol), brometo de tetrabutilamônio (0,05mmol), DMF (4 mL), 130°C, rendimento isolado. <sup>b</sup> Rendimento cromatográfico. <sup>c</sup> Ciclopaladato **C1** (0,5mol%).

Para cloretos de arila ativados, o sistema desenvolvido para o acoplamento de Heck mostrou ser eficiente (reações 102 e 103) com a utilização de 1 mol% de ciclopaladato **C1**. Já para cloroarenos desativados, o sistema não produziu o acoplamento mesmo após 68 horas (reações 104 e 105).

Com o objetivo de concluir a eficiência do ciclopaladato **C1** no acoplamento de Heck de haletos de arila e acrilato de *n*-butila, fizeram-se algumas reações com iodetos de arila (tabela 4.17).

No acoplamento de Heck de iodetos de arila mostrado na tabela 4.17, verifica-se uma redução na quantidade de ciclopaladato **C1** e na temperatura de reação quando comparado com as reações feitas com bromo e cloroarenos. Além disso, verifica-se na reação 106 o acoplamento de Heck realizado à temperatura ambiente, porém utilizando um grande tempo reacional. Esse fato reitera a afirmação de que o ciclopaladato **C1** necessita de temperaturas elevadas para ter sua ativação plena (ver reação 49 do acoplamento de Suzuki).

Tabela 4.17: Reação de Heck de iodetos de arila com acrilato de *n*-butila utilizando ciclopaladato **C1**.<sup>a</sup>

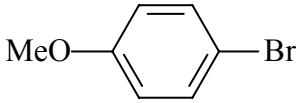
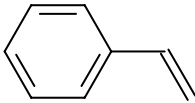
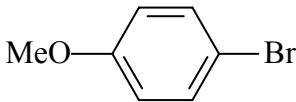
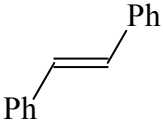
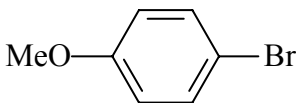
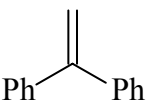
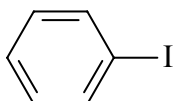
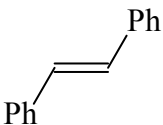
Reação	Ar-I	Tempo (h)	Rendimento (%)
106		70	60 <sup>b,c</sup>
107		18	95
108		18	93
109		18	96
110		20	97
111		23	95

<sup>a</sup> Condições reacionais: ArI (1mmol), acrilato de *n*-butila (1,2mmol), ciclopaladato **C1** (0,2mol%), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4mmol), brometo de tetrabutilamônio (0,05mmol), DMF (4 mL), 100°C, rendimento isolado. <sup>b</sup> Rendimento cromatográfico. <sup>c</sup> Temperatura ambiente.

Realizaram-se outros acoplamentos de Heck com o ciclopaladato **C1** variando a olefina utilizada (tabela 4.18), no entanto os resultados não foram muito animadores, pois o sistema catalítico desenvolvido mostrou ter limitações. Além de não operar com cloretos de arila desativados, a reação de Heck não é bem-sucedida com olefinas estereo-impedidas (reações 113, 114 e 115).



Tabela 4.18: Reação de Heck utilizando ciclopaladato **C1** em outras olefinas.<sup>a</sup>

Reação	Ar-X	Olefina	Tempo (h)	Rend. (%)
112			20	85
113			30	0
114			30	0 <sup>b</sup>
115			20	12 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Condições reacionais: ArX (1mmol), olefina (1,2mmol), ciclopaladato **C1** (0,5mol%), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,4mmol), brometo de tetrabutilamônio (0,05mmol), DMF (4 mL), 130°C, rendimento isolado. <sup>b</sup> Ciclopaladato **C1** (1mol%). <sup>c</sup> Rendimento cromatográfico.

## 4.4 TESTES DE HOMOACOPLAMENTO

### 4.4.1 Homoacoplamento de ácidos arilborônicos

Inicialmente, partiu-se do ácido fenilborônico e tentou-se otimizar um sistema catalítico para o seu homoacoplamento variando base e solvente (tabela 4.19).

Como verificado na tabela 4.19, o melhor resultado no homoacoplamento do ácido fenilborônico foi obtido com CsF e 1,4-dioxano (reação 121). Essa dupla de base e solvente foi a responsável pelos excelentes resultados no acoplamento de Suzuki entre cloretos de arila e ácidos arilborônicos utilizando o ciclopaladato **C1**, mas, nos ensaios de homoacoplamento, não formou mais de 40% na bifenila.

Tabela 4.19: Testes de homoacoplamento do ácido fenilborônico utilizando o ciclopaladato **C1**.<sup>a</sup>

Reação	Base	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%)
116	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1,4-dioxano	20	21
117	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Etanol	20	37
118	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	1,4-dioxano	20	20
119	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	Etanol	20	31
120	CsF	Etanol	20	27
				40
				30 <sup>b</sup>
121	CsF	1,4-dioxano	20	31 <sup>c</sup>
				10 <sup>d</sup>

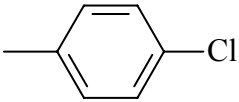
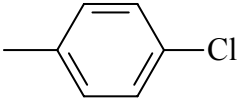
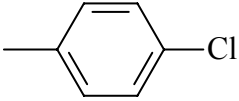
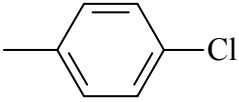
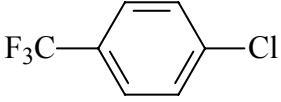
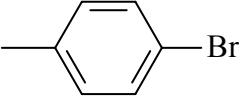
<sup>a</sup> Condições reacionais: Ácido fenilborônico (0,5 mmol), Base (0,7mmol), ciclopaladato **C1** (1 mol%), Solvente (5 mL), 70 °C, alimentação de oxigênio constante ( 1 kgf/cm<sup>2</sup>) rendimento cromatográfico. <sup>b</sup> Ciclopaladato **C1** (2 mol%). <sup>c</sup> Ciclopaladato **C1** (0,5 mol%). <sup>d</sup> Temperatura ambiente.

#### 4.4.2 Homoacoplamento de haletos de arila

Como o nosso laboratório (Laboratório de Catálise Molecular) já reportou o homoacoplamento de iodetos de arila utilizando ciclopaladatos<sup>102b</sup>, portanto os testes que foram desenvolvidos iniciaram-se com cloretos de arila devido ao seu maior interesse na indústria (tabela 4.20).

Com base nos resultados obtidos na tabela 4.20, pôde-se verificar que o sistema catalítico testado não mostrou êxito no homoacoplamento de cloretos de arila ativados ou desativados e brometos de arila desativados. Todas as reações, quando eram analisadas com tempos inferiores a 70 horas, não mostravam sinais da bifenila. Devido aos resultados desanimadores, encerrou-se essa investigação.

Tabela 4.20: Testes de homoacoplamento de haletos de arila utilizando o ciclopaladato **C1**.<sup>a</sup>

Reação	Ar-X	Tempo (h)	Rendimento (%)
122		70	2 <sup>b</sup>
123		70	0 <sup>c</sup>
124		70	0 <sup>d</sup>
125		70	8 <sup>c, d</sup>
126		70	2 <sup>c, d</sup>
127		70	4 <sup>c, d</sup>

<sup>a</sup> Condições reacionais: ArX (0,5 mmol), CsF (0,7mmol), ciclopaladato **C1** (1 mol%), 1,4-dioxano (4 mL), 120°C, rendimento cromatográfico. <sup>b</sup> Ciclopaladato **C1** (0,5 mol%). <sup>c</sup> DMF (4 mL). <sup>d</sup> K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (0,7 mmol).

## 4.5 TESTES DE ENVENENAMENTO DO CICLOPALADATO C1

### 4.5.1 Envenenamento com mercúrio

O teste de envenenamento com mercúrio, quando positivo, é um indicativo da existência de paládio zero metálico. Portanto é um teste que pode confirmar a existência de catálise homogênea, mas não de heterogênea.<sup>120</sup>

Partindo da reação de Suzuki entre ácido fenilborônico e 4-bromoanisol (reação 27), observou-se que a adição de mercúrio metálico juntamente com os reagentes não inibiu a ação catalítica do ciclopaladato **C1**. Verificou-se apenas, ao final de 20 horas de reação, um decréscimo no rendimento (de 97 para 80%) quando comparada com a reação isenta de mercúrio metálico.

Jones<sup>120b</sup> também verificou que ciclopaladatos do tipo pinça com Pd(II) não foram afetados por Hg(0) e, segundo o autor, isso se deve ao fato de o ligante permanecer no paládio.

Como o teste de envenenamento com Hg deu negativo, pode-se afirmar, apenas com esse resultado, que o mecanismo não envolve Pd(0) desprotegido. Provavelmente, o ligante fosfinito fica coordenado ao paládio devido ao fósforo poder fazer retrodoação (diferença com a amina).

#### 4.5.2 Envenenamento com CS<sub>2</sub>

A estequiometria em que o CS<sub>2</sub> (veneno) completamente inibe a reação pode dar informações sobre a natureza da espécie ativa. Com a necessidade de mais de um equivalente de CS<sub>2</sub>, relativo ao metal, tem-se a sugestão de uma catálise heterogênea.

Escolhendo-se a reação de acoplamento de Suzuki entre o ácido fenilborônico e 4-bromotolueno (reação 28) e encontrando-se o tempo e a temperatura certa para proporcionar os testes de envenenamento em baixa e alta conversão do substrato, obtiveram-se os seguintes resultados.

Quando a reação produzia um baixo rendimento na bifenila (em torno de 10%, 40 °C, 1 h), verificou-se que a adição de 0,25 equivalentes de CS<sub>2</sub> já bastava para inibir qualquer atividade catalítica do ciclopaladato **C1**, mesmo durante 5 dias de reação.

No entanto, quando a reação produzia um alto rendimento na bifenila (em torno de 70%, 100 °C, 1 h), verificou-se a necessidade de 0,5 equivalentes de CS<sub>2</sub> para envenenar completamente o catalisador.

O fato de dobrar o número de equivalentes de CS<sub>2</sub> de baixa para alta conversão é contraditório. Era esperado que, com o aumento de conversão, tivesse menos paládio cataliticamente ativo para ser envenenado com o CS<sub>2</sub> (devido à desativação por aglomeração, o CS<sub>2</sub> só inteagiria com a superfície do *cluster*). Porém, sabe-se que, em temperaturas maiores que 50 °C, o CS<sub>2</sub>, não forma ligação irreversível. Assim sendo, o número de equivalentes encontrados pode estar sendo superestimado.

Uma limitação do uso de moléculas pequenas (CS<sub>2</sub>) em testes de envenenamento é o fato da dificuldade de se estabelecer a estequiometria, pois há a possibilidade de haver, concomitantemente, uma mistura de espécies solúveis de paládio e paládio molecular com

ligantes lábeis. Certamente, isso acarretará num resultado nebuloso do número de equivalentes de CS<sub>2</sub> necessário para a inibição catalítica.

Portanto, os resultados sugerem a existência de um sistema homogêneo com paládio molecular ( $\geq 1$  equiv.)

## 5. CONCLUSÕES

---

Com base nos resultados obtidos, pode-se concluir que o sistema desenvolvido mostrou-se muito eficiente para o acoplamento de Suzuki de anéis aromáticos *orto*-substituídos. Todos os haletos de arila produziram excelentes resultados com a utilização de uma baixa quantidade de paládio (0,2-1,0 mol%), estando, dessa forma, entre os melhores sistemas já produzidos para o acoplamento de Suzuki isento de fosfinas.

O sistema desenvolvido para o acoplamento de Suzuki também tolera uma grande variedade de substituintes nos anéis aromáticos, sem mostrar perdas significativas no rendimento.

O teor de bifenila produzida por homoacoplamento do ácido arilborônico é baixo, em torno de 5%, variando de acordo com os reagentes utilizados. Quanto maior for o impedimento estérico dos reagentes, maior será a quantidade de bifenila produzida por homoacoplamento do ácido arilborônico.

A redução dos haletos de arila ao respectivo hidrocarboneto aromático é pouco evidenciada.

As duas metilas situadas em *orto* no ácido mesitilborônico (reação 36) oferecem uma maior dificuldade na etapa de transmetalização, o que ocasiona um baixo rendimento, mesmo utilizando uma quantidade de ciclopaladato **C1** mais elevada (0,5 mol%). A mesma situação, porém ainda mais gritante, é verificada quando se compara a reação do ácido 2-tolilborônico com o 2-bromomesitileno (primeira reação investigada) com a reação 37 (ácido mesitilborônico com 2-bromotolueno). A primeira forneceu um rendimento de 78% de bifenila isolada e a segunda (reação 37) deu apenas 28% de produto, nas mesmas condições reacionais. Isso vem a reiterar a tese de que o impedimento espacial no ácido arilborônico afeta mais a reação do que quando colocado no haleto de arila (influencia na etapa de transmetalização).

O estudo das reações de acoplamento de Suzuki competitivas entre iodetos, brometos e cloretos de arila revelou que o ciclopaladato **C1** só catalisa a reação de cloroarenos após ter consumido todos os demais haletos orgânicos (iodoarenos e bromoarenos).

Ao avaliar os parâmetros de Hammett para o acoplamento de Suzuki entre bromoarenos e cloroarenos com ácidos arilborônicos, verificou-se que o valor de  $\rho$  obtido ficava em torno de 1,21 a 1,47. Valor esse que é inferior ao encontrado para a maioria das

fontes de paládio, o que confirma a eficiência catalítica do ciclopaladato **C1** para a reação de Suzuki de cloretos, brometos e iodetos de arila.

Já no estudo dos parâmetros de Hammett para o acoplamento de Suzuki de diferentes ácidos arilborônicos substituídos com cloretos e brometos de arila, utilizando o ciclopaladato **C1**, encontraram-se evidências de que os substituintes no ácido arilborônico não interferem na velocidade de reação com cloretos de arila. Porém, para bromoarenos, grupos retiradores de elétrons aumentam a velocidade da reação de acoplamento.

Fazendo os testes de envenenamento catalítico do ciclopaladato **C1**, foi observado que a utilização de Hg(0) não inibiu a atividade catalítica: apenas aumentou o tempo de reação. Contudo, o uso de CS<sub>2</sub> com 0,25 equivalentes para uma baixa conversão e 0,50 equivalentes para uma alta conversão da reação, foram suficientes para envenenar completamente o catalisador. Embora fosse esperado um menor número de equivalentes de CS<sub>2</sub> para envenenar a reação com alta conversão (temperatura alta gerou um resultado impreciso), pode-se afirmar que o sistema catalítico é homogêneo contendo paládio molecular.

Com o teste do ciclopaladato **C1** na reação de acoplamento de Heck, verificou-se a sua eficiência na reação de acrilato de *n*-butila com iodetos e brometos de arila. Para os cloretos de arila, obteve-se êxito apenas com os ligados a grupos retiradores de elétrons. Trocando a olefina de acrilato de *n*-butila para estireno ou outra com maior impedimento espacial, o sistema foi ineficiente até mesmo para iodetos de arila.

Como o trabalho desenvolvido foi conduzido com sete ciclopaladatos, e o ciclopaladato **C2** (outro com o grupo fosfinito) também mostrou um resultado interessante para a reação de acoplamento de Suzuki, seria de grande valia estudá-lo melhor.

## 6. REFERÊNCIAS

---

- <sup>1</sup> *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*, Diederich, F.; Stang, P. Eds, Wiley-VCH: Weinheim, 1998.
- <sup>2</sup> Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalyst: Innovations in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons: Chichester, 1995.
- <sup>3</sup> Johnson, M. G.; Foglesong, R. J. *Tetrahedron Letters* **1997**, *40*, 7001.
- <sup>4</sup> Yin, J.; Rainka, M. PÇ.; Zhang, X-X; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1162.
- <sup>5</sup> Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020.
- <sup>6</sup> Lapinski, D. J.; Bergmeier, S.C. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 8583.
- <sup>7</sup> Charette, A. B.; De Freitas-Gil, R.P. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 2809.
- <sup>8</sup> (a) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147. (b) Suzuki, A. *Pure & Appl. Chem.* **1994**, *66*, 213. (c) Suzuki, A. *Pure & Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419.
- <sup>9</sup> Bo, Z.; Zhang, C.; Severin, N.; Rabe, J. P.; Schlüter, A. D. *Macromolecules* **2000**, *33*, 2688.
- <sup>10</sup> Imrie, C.; Loubser, C.; Engelbrecht, P.; McClelland, C. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1999**, *1*, 2513.
- <sup>11</sup> Galda, P.; Rehahn, M. *Synthesis* **1996**, 614.
- <sup>12</sup> Knapp, R.; Velten, U.; Rehahn, M. *Polymer* **1998**, *39*, 5827.
- <sup>13</sup> Masui, K.; Mori, A.; Okano, K.; Takamura, K.; Kinoshita, M.; Ikeda, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2011.
- <sup>14</sup> Prediger, P.; Moro, A. V.; Zeni, G.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3786.
- <sup>15</sup> Paunescu, E.; Matuszak, N.; Melnyk, P. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12791.
- <sup>16</sup> Konno, T.; Daitoh, T.; Noiri, A.; Chae, J.; Ishihara, T.; Yamanaka, H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 933.
- <sup>17</sup> Kojima, A.; Honzawa, S.; Bodem, C. D. J.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3455.
- <sup>18</sup> Holzapfer, C. W.; Dwyer, C. *Heterocycles* **1988**, *48*, 1513.
- <sup>19</sup> Stanforth, S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263.
- <sup>20</sup> Watanabe, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett*, **1992**, 207.
- <sup>21</sup> Andersen, N. G.; Maddaford, S. P.; Keay, B.A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9556.



- 
- <sup>22</sup> (a) Anderson, J. C.; Namli, H. *Synlett*, **1995**, 765. (b) Anderson, J. C.; Namli, H.; Roberts, C. A. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 15123.
- <sup>23</sup> Sheng, W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5575.
- <sup>24</sup> Zapf, A.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1830.
- <sup>25</sup> Zapf, A.; Ehrentraut, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4153.
- <sup>26</sup> Bei, X.; Crevier, T.; Guram, A. S.; Jandeleit, B.; Powers, T. S.; Turner, H. W.; Uno, T.; Weinberg, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3855.
- <sup>27</sup> Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387.
- <sup>28</sup> Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020.
- <sup>29</sup> Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413.
- <sup>30</sup> Li, G. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1513.
- <sup>31</sup> Savarin, C.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2149.
- <sup>32</sup> Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051.
- <sup>33</sup> Yin, J.; Rainka, M. P.; Zhang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1163.
- <sup>34</sup> Molander, G. A.; Ellis, N. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275.
- <sup>35</sup> Buchwald, S. L.; Billingsley, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3358.
- <sup>36</sup> Magill, A. M.; McGuinness, D. S.; Cavell, K. J.; Britovsek, G. J. P.; Gibson, V. C.; White, A. J. P.; Williams, D. J.; White, A. H.; Skelton, B. W. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617-618*, 546.
- <sup>37</sup> Böhm, V. P. W.; Gstöttmayr, C. W. K.; Weskamp, T.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *595*, 186.
- <sup>38</sup> Zhang, C.; Huang, J.; Trudell, M. L.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804.
- <sup>39</sup> Badone, D.; Baroni, M.; Cardamone, R.; Ielmini, A.; Guzzi, U. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7170.
- <sup>40</sup> Zim, D.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8199.
- <sup>41</sup> Dupont, J.; Pfeffer, M.; Spencer, J. *Europ. J. Inorg. Chem.* **2001**, *4*, 1917.
- <sup>42</sup> Beller, M.; Fischer, H.; Herrmann, W. A.; Öfele, K.; Brossmer, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1848.
- <sup>43</sup> Bedford, R. B.; Cazin, C. S. J. *Chem. Commun.* **2001**, 1540.
- <sup>44</sup> Zim, D.; Gruber, A. S.; Ebeling, G.; Monteiro, A. L.; Dupont, J. *Org. Lett.* **2000**, *18*, 2881.
- <sup>45</sup> Mancilha, F. S.; Neto, B. A. S.; Lopes, A. S.; Moreira Jr., P. F.; Quina, F. H.; Gonçalves, R. S.; Dupont, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4924.
- <sup>46</sup> Schweizer, S.; Becht, J. M.; Le Drian, C. *Org. Lett.* **2007**, *19*, 3777.

- 
- <sup>47</sup> Kantam, M. L.; Roy, M.; Roy, S.; Sreedhar, B.; Madhavendra, S. S.; Choudary, B. M.; Lal De, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8002.
- <sup>48</sup> Budroni, G.; Corma, A.; García, H.; Primo, A. *J. Catal.* **2007**, *251*, 345.
- <sup>49</sup> Das, D. D.; Sayari, A. *J. Catal.* **2007**, *246*, 60.
- <sup>50</sup> (a) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314. (b) Amatore, C.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 254.
- <sup>51</sup> Saito, S.; Oh-tani, S.; Miyaura, N.; Hill, D. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8024.
- <sup>52</sup> Nunes, C. M.; Monteiro, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1443.
- <sup>53</sup> Chaumeil, H.; Signorella, S.; Le Drian, C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9655.
- <sup>54</sup> Herrmann, W.A. em: Cornils B. (Ed.) *Applied homogeneous catalysis with organometallic compounds*, VCH, Weinheim, **1996**, v.2, cap. 3, 712.
- <sup>55</sup> (a) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. (b) Beletskaya, I. P.; Kashin, A. N.; Karlstedt, N. B.; Mitin, A. V.; Cheprakov, A.; Kazankov, G. M. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *622*, 89.
- <sup>56</sup> Mizoroki, T.; Mori, K; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
- <sup>57</sup> Heck, R.F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *14*, 2320.
- <sup>58</sup> Kasahara, A.; Izumi, T.; Ogata, H.; Goto, K.; Yanai, H. *Chem. Abstr.* **1990**, *113*, 78159.
- <sup>59</sup> Iyer, S.; Ramesh, C.; Sarkar, A.; Wadgaonkar, P. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8113.
- <sup>60</sup> Boldrini, G.P.; Savoia, D.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Ronchi, A.U. *J. Organomet. Chem.* **1986**, *301*, C62.
- <sup>61</sup> Lebedev, S. A.; Lopatina, V. S.; Petrov, E. S.; Beletskaya, I. P. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *344*, 253.
- <sup>62</sup> Iyer, S.; Ramesh, C.; Ramani, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8533.
- <sup>63</sup> Kelkar, A. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8917.
- <sup>64</sup> Iyer, S. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *490*, C27.
- <sup>65</sup> Mitsudo, T.-A.; Takagi, M.; Zhang, S.-W.; Watanabe, Y. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *423*, 405.
- <sup>66</sup> Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10.
- <sup>67</sup> Sun, Y.; Thiel, W. R. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 4807.
- <sup>68</sup> Yang, C.; Lee, H. M.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1511.
- <sup>69</sup> Nonnenmacher, M.; Kunz, D.; Rominger, F.; Oeser, T. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 2554.
- <sup>70</sup> Yao, Q.; Zabawa, M.; Woo, J.; Zheng, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3088.

- 
- <sup>71</sup> Senra, J. D.; Malta, L. F. B.; de Souza, A. L. F.; Medeiros, M. E.; Aguiar, L. C. S.; Antunes, O. A. C. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8153.
- <sup>72</sup> Ray-Pryjomska, I.; Trzeciak, A. M.; Ziólkowski, J. J. *J. Mol. Catal. A* **2006**, *257*, 3.
- <sup>73</sup> Gruber, A. S.; Zim, D.; Ebeling, G.; Monteiro, A. L.; Dupont, J. *Org. Lett.* **2000**, *9*, 1287.
- <sup>74</sup> Consorti, C. S.; Flores, F. R.; Dupont, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12054.
- <sup>75</sup> Singh, A. J.; Singh, G.; Bali, S. *Polyhedron* **2007**, *26*, 897.
- <sup>76</sup> Wolfson, A.; Dlugy, C.; *Chem. Pap.* **2007**, *61*, 228.
- <sup>77</sup> Liu, P.; Huang, L.; Lu, Y.; Dilmeghani, M.; Baum, J.; Xiang, T.; Adams, J.; Tasker, A.; Larsen, R.; Faul, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2307.
- <sup>78</sup> Cassol, C. C.; Umpierre, A. P.; Machado, G.; Wolke, S. I.; Dupont, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3298.
- <sup>79</sup> Shmidt, A. F.; Khalaika, A.; Bylkova, V. G. *Kinet. Cat.* **1998**, *39*, 194.
- <sup>80</sup> Smidt, J.; Seldmeier, J.; Hafner, W.; Sieber, R.; Sabel, A.; Jira, R. *Angew. Chem.* **1962**, *74*, 93.
- <sup>81</sup> Stambuli, J. P.; Incarvito, C. D.; Bühl, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1184.
- <sup>82</sup> Shmidt, A. F.; Khalaika, A.; Nindakova, L. O.; Shmidt, E. Y. *Kinet. Cat.* **1998**, *39*, 200.
- <sup>83</sup> Shmidt, A. F.; Vladimirova, T. A.; Shmidt, E. Y. *Kinet. Cat.* **1997**, *38*, 245.
- <sup>84</sup> Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2.
- <sup>85</sup> Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6989.
- <sup>86</sup> Hills, I. D.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13178.
- <sup>87</sup> Bean, F. R.; Johnson, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 4415.
- <sup>88</sup> (a) Rosa, G. R.; Ebeling, G.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Synthesis* **2003**, *18*, 2894. (b) Rosa, G. R.; Rosa, C. H.; Rominger, F.; Monteiro, A. L.; Dupont, J. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 1947.
- <sup>89</sup> Martin, R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3844.
- <sup>90</sup> Cui, X.; Li, J.; Zhang, Z.-P.; Fu, Y.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9342.
- <sup>91</sup> Li, J.-H.; Zhang, Y.-H.; Song, R.-J.; Xie, Y.-X.; Deng, C.-L.; Liang, Y. *Synthesis* **2007**, *19*, 2957.
- <sup>92</sup> Yekta, S.; Cheung, L.; Yudin, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8048.
- <sup>93</sup> Qin, Y.; Wei, W.; Luo, M. *Synlett* **2007**, *15*, 2410.
- <sup>94</sup> Yu, G.-A.; Ren, Y.; Guan, J.-T.; Lin, Y.; Liu, S. H. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 3914.
- <sup>95</sup> Inamoto, K.; Kuroda, J.-I.; Sakamoto, T.; Hiroya, K. *Synthesis* **2007**, *18*, 2853.

- 
- <sup>96</sup> Moon, J.; Nam, H.; Ju, J.; Jeong, M.; Lee, S. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 1432.
- <sup>97</sup> Kondolff, I.; Feuerstein, M.; Doucet, H.; Santelli, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9514.
- <sup>98</sup> Zou, G.; Huang, W.; Xiao, Y.; Tang, J. *New J. of Chem.* **2006**, *30*, 803.
- <sup>99</sup> Yang, D.; Chen, Y.-C.; Zhu, N.-Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4635.
- <sup>100</sup> Zeng, H.; Hua, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 558.
- <sup>101</sup> (a) Yoshida, H.; Yamaryo, Y.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1541. (b) Falck, J. R.; Mohapatra, S.; Bondlela, M.; Venkataraman, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8149.
- <sup>102</sup> (a) Hassan, J.; Gozzi, C.; Lemaire, M. *Surface Chemistry and Catalysis.* **2000**, *3*, 517. (b) Silveira, P.B.; Dupont, J.; Lando, V. R.; Monteiro, A. L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2327.
- <sup>103</sup> Ebeling, G.; Meneghetti, M. R.; Rominger, F.; Dupont, J. *Organometallics* **2002**, *21*, 3221.
- <sup>104</sup> Consorti, C. S.; Ebeling, G.; Rodembusch, F.; Stefani, V.; Livotto, P. R.; Rominger, F.; Quina, F. H.; Yihwa, C.; Dupont, J. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 530.
- <sup>105</sup> Dupont, J.; Basso, N.; Meneghetti, M.; Konrath, R. A. *Organometallics* **1997**, *16*, 2386.
- <sup>106</sup> Consorti, C. S.; Flores, F. R.; Rominger, F.; Dupont, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 133.
- <sup>107</sup> Zim, D.; Gruber, A. S.; Ebeling, G.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.* **2000**, *18*, 2881.
- <sup>108</sup> Herrmann, W. A.; Böhm, W. P. W. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4191.
- <sup>109</sup> March, J. *Advanced Organic Chemistry*; John-Wiley & Sons: New York, **1985**.
- <sup>110</sup> Consorti, C. S.; Ebeling, G.; Flores, F. R.; Rominger, F.; Dupont, J. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 617.
- <sup>111</sup> Portnoy, M.; Milstein, D. *Organometallics* **1993**, *12*, 1655.
- <sup>112</sup> Weissman, H.; Milstein, D. *Chem. Commun.* **1999**, 1901.
- <sup>113</sup> Calculado dos dados reportados em: Zim, D.; Gruber, A. S.; Ebeling, G.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.* **2000**, *18*, 2881.
- <sup>114</sup> Fauvarque, J-F.; Pfluger, F. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *208*, 419.
- <sup>115</sup> Heiden, M. R.; Plenio, H.; Immel, S.; Burello, E.; Rothenberg, G.; Hoefslot, H. C. J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2857.
- <sup>116</sup> Lando, V. R.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.* **2003**, *16*, 2891.
- <sup>117</sup> Zim, D.; Lando, V. R.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.* **2001**, *19*, 3049.
- <sup>118</sup> Zim, D.; Nobre, S. M.; Monteiro, A. L. *J. Mol. Catal. A* **2008**, *287*, 16.
- <sup>119</sup> Shukla, K. H.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6283.
- <sup>120</sup> (a) Widegren, J. A.; Finke, R. G. *J. Mol. Catal. A* **2003**, *198*, 317. (b) Phan, N. T. S.; Sluys, M. V. D.; Jones, C. W. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 609.



# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)