

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

Reação de Acoplamento Suzuki:  
Desenvolvimento de Novos Catalisadores e  
Estudos Mecanísticos

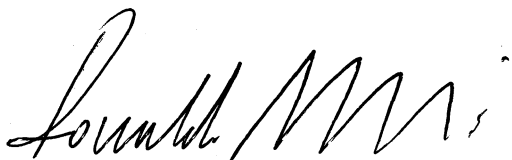
Danilo Zim

INSTITUTO DE QUÍMICA/UFRGS  
BIBLIOTECA

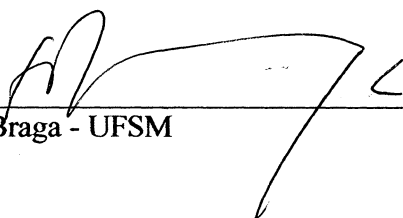
(Tese apresentada no curso de pós-graduação em química para obtenção do título de doutor em química)

Porto Alegre, 22 de fevereiro de 2002.

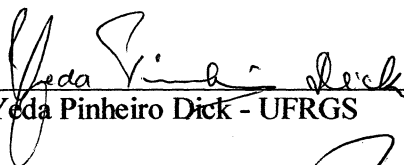
O trabalho descrito na presente dissertação foi realizado entre outubro de 1999 e dezembro de 2001, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob orientação do Professor Doutor Adriano Lisboa Monteiro, inteiramente pelo autor salvo eventuais agradecimentos que apareçam no texto, e julgado adequado para a obtenção do título de Doutor em Química pela banca examinadora composta dos seguintes membros:



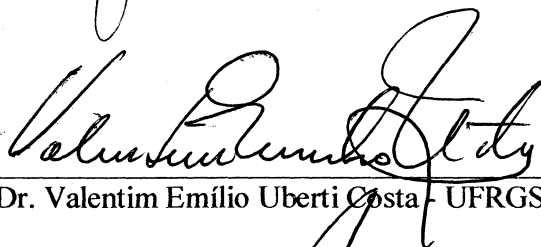
Prof. Dr. Ronaldo Aloise Pilli - Unicamp



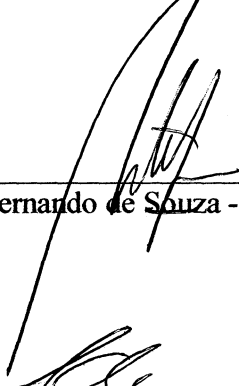
Prof. Dr. Antonio Luiz Braga - UFSM



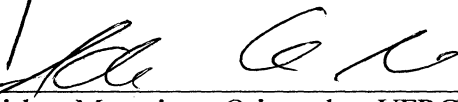
Profa. Dra. Yeda Pinheiro Dick - UFRGS



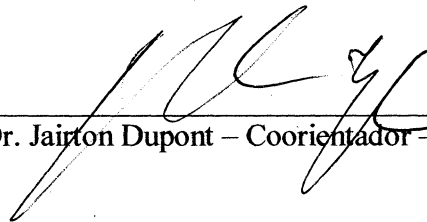
Prof. Dr. Valentim Emílio Uberti Costa - UFRGS



Prof. Dr. Roberto Fernando de Souza - UFRGS



Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro – Orientador -UFRGS



Prof. Dr. Jairton Dupont – Coorientador –UFRGS

INSTITUTO DE QUÍMICA/UFRGS  
BIBLIOTECA

## **Agradecimentos**

Ao Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro por ter aceitado o convite e orientado a execução deste trabalho. Ao Prof. Dr. Jairton Dupont por ter sido coorientador neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Roberto Fernando de Souza por ter colaborado neste trabalho e ter aceitado fazer parte da banca examinadora.

Aos professores doutores que aceitaram fazer parte da banca examinadora: Prof. Dr. Ronaldo Aloisi Pilli, Prof. Dr. Antonio Luiz Braga, Profa. Dra. Yeda Pinheiro Dick e Prof. Dr. Valentim Emílio Uberti Costa.

Ao Prof. Dr. Günter Ebeling por ter colaborado na execução deste trabalho.

À Profa. Dra. Adriane Gruber por ter colaborado na execução deste trabalho.

Aos colegas do Laboratório de Reatividade e Catálise e aos colegas do Laboratório de Catálise Molecular pelo auxílio e frutíferas discussões, em especial à colega Vanusa Regina Lando pela constante solicitude e apoio desde o início no curso de Mestrado em Química desta instituição.

Aos meus pais, por terem apoiado mais esta empreitada e aos meus amigos.

A todos os professores e funcionários do Instituto de Química da UFRGS e demais pessoas que de alguma forma contribuíram para o bom término deste trabalho

Aos órgãos PADCT-CNPq e FAPERGS, pelo auxílio financeiro e ao CNPq pela bolsa de doutorado.

**INSTITUTO DE QUÍMICA/UFRGS  
BIBLIOTECA**

# Índice Geral

	Pág.
Agradecimentos	II
Índice Geral	III
Índice de Figuras	IV
Índice de Tabelas	XIII
Glossário	XVI
Resumo	XVIII
Abstract	XX
1. Introdução Geral	1
1.1 Origem e Objetivo do Trabalho.	2
2. Revisão Bibliográfica	5
2.1 Introdução	5
2.2 Reação de Acoplamento de Suzuki: Importância, Aplicações e Uso	6
2.3 Sistemas Catalíticos para Acoplamento de Suzuki a Base de Paládio	8
2.3.1 Paládio e Fosfinas	9
2.3.2 Paládio e carbenos <i>N</i> -heterocíclicos	26
2.3.3 Paládio sem Ligantes Auxiliares	31
2.3.4 Ciclopaladatos	36
2.3.5 Paládio em Sistemas Heterogêneos	41
2.3.6 Paládio em Sistemas Bifásicos Líquido/Líquido	49
2.4 Sistemas Catalíticos para Acoplamento de Suzuki a Base de Níquel	53
2.5 Mecanismo da Reação de Acoplamento de Suzuki	57
3. Procedimento Experimental	66
3.1. Materiais	66
3.2. Métodos de Análise e Caracterização	68
3.2.1 Espectroscopia no Infravermelho	68
3.2.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear	69
3.2.3 Cromatografia em Fase Gasosa	69
3.2.4 Espectrometria de Massas	69
3.3. Síntese de Substratos e Precursores Catalíticos	70

3.3.1 Síntese dos Ácidos Arilborônicos	70
3.3.2 Síntese de Ariltosilatos	71
3.3.3 Síntese de Complexos Metálicos	71
3.3.3.1 Síntese dos Ciclopaladatos 1-6	71
3.3.3.2 Síntese do Ciclopaladato 7	72
3.3.3.3 Síntese do Complexo NiCl <sub>2</sub> (PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	74
3.4 Reação de Heck	74
3.5 Otimização da reação de acoplamento de Suzuki utilizando complexos de paládio.	75
3.5.1 Síntese de bifenilas a partir de haletos de arila catalisada por compostos de paládio.	75
3.6 Otimização da reação de acoplamento de Suzuki de ariltosilatos utilizando níquel.	76
3.6.1 Síntese de bifenilas a partir de ariltosilatos catalisada por NiCl <sub>2</sub> (PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .	77
3.7 Caracterização dos Produtos de Acoplamento de Suzuki	78
3.8 Estudos de reações de acoplamento de Suzuki catalisadas por paládio utilizando parâmetros de Hammett.	81
3.9 Estudos de reações de acoplamento de Suzuki catalisadas por níquel utilizando parâmetros de Hammett.	82
3.10 Estudos cinéticos.	82
3.11 Monitoramento utilizando RMN <sup>19</sup> F	83
3.11.1 Decomposição do Ciclopaladato 7	83
3.12 Teste do Mercúrio	84
4. Resultados e Discussão	85
4.1 Acoplamento de Suzuki utilizando ciclopaladatos de enxofre.	85
4.2 Acoplamento de Suzuki utilizando Pd(OAc) <sub>2</sub> e PdCl <sub>2</sub> (SEt <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> .	93
4.3 Acoplamento de Suzuki utilizando compostos de níquel.	97
4.4 Mecanismo da reação de de Suzuki catalisada por compostos de paládio.	104
4.4.1 A Iniciação e a Espécie Cataliticamente Ativa	105

4.4.2 Parâmetros de Hammett, Influência dos Substituintes do Anel Aromático	110
4.4.3 Estudos cinéticos a respeito da reação de acoplamento de Suzuki catalisada por paládio.	119
4.5 Mecanismo da reação de de Suzuki catalisada por $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ .	126
5. Conclusões	132
6. Referências Bibliográficas	135
7. Publicações Originadas deste Trabalho	140

## Índice de Figuras

	Pág.
Figura 1.1: Exemplo de acoplamento de Heck	1
Figura 1.2: Exemplo de acoplamento de Sonogashira	1
Figura 1.3: Exemplo de acoplamento de Stille	2
Figura 1.4: Exemplo de acoplamento de Kumada-Corriu	2
Figura 1.5: Exemplo de acoplamento de Negishi	2
Figura 1.6: Exemplo de acoplamento de Suzuki	2
Figura 1.7: Acoplamento de Heck entre iodobenzeno e acrilato de metila	3
Figura 2.1: Cristais líquidos passíveis de serem obtidos a partir de reação de de Suzuki.	6
Figura 2.2: Moléculas análogas respectivamente da cocaína e de um glicosídeo sintetizadas via reação de Suzuki.	7
Figura 2.3: Atropisômeros Miquelamina A e Miquelamina B.	7
Figura 2.4: Acoplamento C <sub>arila</sub> -C <sub>arila</sub> proposto por Akira de Suzuki e Norio Miyaura.	9
Figura 2.5: Produção de biarilas simétricas segundo Keay e colaboradores	10
Figura 2.6: Acoplamento de Suzuki conforme proposto por Namli e colaboradores.	11
Figura 2.7: Ligante binaftil utilizado por Kočovský e colaboradores	12
Figura 2.8: Sistema catalítico proposto por Le Floch e colaboradores.	13
Figura 2.9: Sistema catalítico para acoplamento de Suzuki proposto por Richards.	14
Figura 2.10: Fosfina utilizada por Guram para realizar acoplamento C-C entre cloroarenos e ácidos arilborônicos.	16
Figura 2.11: Acoplamento de Suzuki de cloroarenos proposto por Fu.	17
Figura 2.12: Inversão da quimiosseletividade esperada na reação competitiva entre cloreto e triflato de arila em acoplamento de Suzuki utilizando sistema proposto por Fu.	18

Figura 2.13: Ligantes utilizados por Buchwald no sistema catalítico para reação de Suzuki.	20
Figura 2.14: Complexos paládio-fosfina-1,6-dieno testados por Beller.	21
Figura 2.15: Óxido de fosfina reagindo com [Pd(cod)Cl <sub>2</sub> ] gerando um complexo de paládio.	22
Figura 2.16: Fosfinas hidrossolúveis testadas por Shaughnessy e colaboradores.	23
Figura 2.17: Acoplamento de Suzuki de iodetos de arila sem uso de base.	23
Figura 2.18: Obtenção de produto enantiomericamente enriquecido via reação de de Suzuki assimétrica segundo Cammidge e colaboradores.	25
Figura 2.19: Acoplamento de Suzuki assimétrico segundo Buchwald e colaboradores.	25
Figura 2.20: Acoplamento de Suzuki catalisado por paládio e carbenos <i>N</i> -heterocíclicos segundo Herrmann.	27
Figura 2.21: Complexos de paládio testados por Cavell na reação de acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e bromoacetofenona.	27
Figura 2.22: Sistema catalítico desenvolvido por Nolan e Trudell.	28
Figura 2.23: Sais imidazólicos testados por Trudell no acoplamento de Suzuki de cloroarenos.	29
Figura 2.24: Ligantes diimina testados por Nolan em reações de acoplamento de Suzuki.	30
Figura 2.25: Produção de antifúngico via acoplamento de Suzuki catalisado por Pd(OAc) <sub>2</sub> sem adição de ligantes auxiliares segundo Jackson.	32
Figura 2.26: Sistema catalítico proposto por Bussolari.	33
Figura 2.27: Ciclopaladato <b>C1</b> testado por Beller na reação de acoplamento de Suzuki.	36
Figura 2.28: Ciclopaladato <b>C2</b> sintetizado e testado por Bedford	37
Figura 2.29: Ciclopaladato <b>C3-C6</b> sintetizados e testados por Bedford.	38
Figura 2.30: Sistema catalítico para acoplamento de Suzuki entre 4-cloroanisol e ácido fenilborônico segundo Bedford.	40
Figura 2.31: Ciclopaladato ( <b>C8</b> ) sintetizado e testado por Milstein.	40



Figura 2.32: Condições reacionais utilizadas por Jang no acoplamento de Suzuki entre aril ou viniltriflatos e organo-boro utilizando paládio suportado em polímero como catalisador.	42
Figura 2.33: Sistema catalítico para acoplamento de Suzuki proposto por Uozumi e Hayashi.	43
Figura 2.34: Paládio suportado sobre poli- <i>N</i> -isopropilacrilamina, utilizado por Bergbreiter como catalisador de reações de acoplamento C-C.	44
Figura 2.35: Resina modificada utilizada por Buchwald como suporte para Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> .	45
Figura 2.36: Reciclos realizados por Buchwald no acoplamento de Suzuki, utilizando paládio suportado em resina modificada com ligantes dicitloexilbifenilfosfina.	46
Figura 2.37: Acoplamento de Suzuki segundo Kabalka.	47
Figura 2.38: Acoplamento de Suzuki entre iodoarenos e ácido 4-toluilborônico catalisado por paládio metálico em metanol segundo Kabalka.	47
Figura 2.39: Acoplamento de Suzuki entre cloroarenos e ácido fenilborônico catalisado por paládio sobre carvão segundo Sun.	48
Figura 2.40: Líquido iônico utilizado por Welton como solvente na reação de de Suzuki.	49
Figura 2.41: Catalisadores testados por Bannwarth na reação de de Suzuki em meio bifásico.	52
Figura 2.42: Sistema catalítico para reação de acoplamento de Suzuki testado por Bannwarth.	52
Figura 2.43: Sistema catalítico desenvolvido por Persec.	53
Figura 2.44: Sistema catalítico proposto por Indolese para reação de acoplamento de Suzuki.	54
Figura 2.45: Sistema catalítico proposto por Miyaura para reação de acoplamento de Suzuki.	54
Figura 2.46: Sistema catalítico para acoplamento de Suzuki de haletos de arila utilizando um complexo Ni-amina segundo Leadbeater.	55
Figura 2.47: Sistema catalítico para o acoplamento de Suzuki de cloroarenos em meio bifásico segundo Genêt.	56
Figura 2.48: Ciclo catalítico para reação de acoplamento de Suzuki entre um haleto de arila e um ácido arilborônico catalisada por paládio.	57

Figura 2.49: Acoplamento Heck catalisado por <i>clusters</i> de paládio segundo Reetz.	58
Figura 2.50: Reação estequiométrica entre paládio metálico e iodobenzeno seguida de reação de Heck.	59
Figura 2.51: Intermediários de reações de <i>cross-coupling</i> segundo Amatore.	60
Figura 2.52: Reação de acoplamento de Suzuki utilizada por Canary para estudar intermediários de reação.	61
Figura 2.53: Intermediários de reação identificados por Canary.	61
Figura 2.54: Correlação de Hammett obtida por Miyaura no acoplamento de Suzuki entre diferentes cloretos de arila <i>para</i> -substituídos e ácido fenilborônico catalisado por NiCl <sub>2</sub> (dppf) (linha cheia). Correlação de Hammett para adição oxidativa de diferentes cloretos de arila <i>para</i> -substituídos a Ni(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (linha pontilhada).	62
Figura 2.55: Correlação de Hammett obtida por Milstein no acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e bromoarenos catalisado pelo ciclopaladato <b>C8</b> .	63
Figura 2.56: Eliminação redutiva de complexos biarilpaládio.	64
Figura 3.1: Síntese dos ácidos arilborônicos.	70
Figura 3.2: Ciclopaladatos <b>1-6</b> .	71
Figura 3.3: Redução da 4-fluoracetofenona.	72
Figura 3.4: Síntese do <i>t</i> -butil-1-metil(4-fluorbenzil)tioéter	72
Figura 3.5: Última etapa da síntese do ciclopaladato <b>7</b> .	73
Figura 3.6: Síntese do complexo NiCl <sub>2</sub> (PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .	74
Figura 3.7: Reação de acoplamento Heck.	74
Figura 3.8: Acoplamento de Suzuki entre bromotolueno e ácido fenilborônico	75
Figura 3.9: Síntese de bifenilas catalisada por paládio.	76
Figura 3.10: Acoplamento de Suzuki entre 4- <i>t</i> -butilfeniltosilato e ácido fenilborônico	76
Figura 3.11: Síntese de bifenilas catalisada por NiCl <sub>2</sub> (PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .	77
Figura 4.1: Ciclopaladato <b>1</b> .	85
Figura 4.2: Ciclopaladato sintetizado e testado por Milstein	86
Figura 4.3: Otimização da reação de de Suzuki utilizando ciclopaladato <b>1</b> .	86

Figura 4.4: Ciclopaladatos testados 1-6.	88
Figura 4.5: Possíveis subprodutos formados na reação de acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e 4-bromotolueno.	90
Figura 4.6: Teste 45, acoplamento de Suzuki entre ácido 2-fenilborônico e 2-bromomesitileno.	93
Figura 4.7: Testes 46 e 47, acoplamento de Suzuki utilizando Pd(OAc) <sub>2</sub> ou PdCl <sub>2</sub> (SEt <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> .	94
Figura 4.8: Reação de tosilação de fenóis.	97
Figura 4.9: Teste 70: Acoplamento de Suzuki entre 4- <i>t</i> -butilfeniltosilato e ácido fenilborônico catalisado por NiCl <sub>2</sub> (dme).	98
Figura 4.10: Produção de terfenilas não simétricas a partir de 4-bromofeniltosilato. Na ordem, testes 104, 105 e 106.	104
Figura 4.11: Ciclo catalítico proposto para o acoplamento de Suzuki.	105
Figura 4.12: Ciclopaladato 7.	106
Figura 4.13: Espectros de RMN <sup>19</sup> F da mistura reacional: 0,037 mmol do ciclopaladato 7, 1 mL de DMF, 0,37 mmol de 4-trifluormetilbromobenzeno, 0,44 mmol de ácido fenilborônico e 0,55 mmol de K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> . Espectros acumulados respectivamente: antes de iniciar aquecimento; a 50 °C entre 1 e 1,5 hora; a 50 °C entre 3,5 e 4,5 horas.	106
Figura 4.14: Produção de Pd(0) no meio reacional a partir da transmetalização do ciclopaladato 7.	107
Figura 4.15: Produtos detectados via CG-MS pela decomposição do ciclopaladato 7 em DMF, a 170 °C, ao ar, na presença de K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> e ácido fenilborônico.	108
Figura 4.16: Teste do mercúrio para acoplamento de Suzuki catalisado pelo ciclopaladato 1 (teste 107).	109
Figura 4.17: Reação de acoplamento de Suzuki entre 4-bromoacetofenona e ácido fenilborônico, catalisada pelo ciclopaladato 1 com adição de mercúrio metálico após 4 horas de reação (teste 108).	109
Figura 4.18: Etapas do ciclo catalítico do acoplamento de Suzuki representadas individualmente.	111
Figura 4.19: Correlação de Hammett para acoplamento de Suzuki de diferentes brometos de arila <i>para</i> -substituídos com ácido fenilborônico em DMF a 80 °C. Regressão linear: log k/k' = -0,22 + 2,34 σ. Coeficiente de correlação 0,93.	112
Figura 4.20: Valores encontrados para log k/k,' na adição oxidativa de haletos de arila a Pd(0).	112

Figura 4.21: Correlação de Hammett para acoplamento de Suzuki entre diferentes brometos de arila *para*-substituídos e ácido fenilborônico, em DMF, a 80 °C, utilizando PdCl<sub>2</sub>(SEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub>. Regressão linear:  $\log k/k' = -0,16 + 2,27 \sigma$ . Coeficiente de correlação 0,98.

113

Figura 4.22: Correlação de Hammett para acoplamento de Suzuki de diferentes iodetos de arila *para*-substituídos, com ácido fenilborônico, em DMF, a 80 °C. Regressão linear:  $\log k/k' = -0,02 + 0,65 \sigma$ . Coeficiente de correlação 0,96.

114

Figura 4.23: Correlação de Hammett para acoplamento de Suzuki de diferentes ácidos arilborônicos *para*-substituídos, com bromobenzeno, em DMF, a 80 °C. Regressão linear:  $\log k/k' = -0,05 - 0,68 \sigma$ . Coeficiente de correlação 0,98.

115

Figura 4.24: Correlação de Hammett para acoplamento de Suzuki de diferentes ácidos arilborônicos *para*-substituídos, com iodobenzeno, em DMF, a 80 °C. Regressão linear:  $\log k/k' = -0,07 - 0,65 \sigma$ . Coeficiente de correlação 0,96.

116

Figura 4.25: Representação da etapa de transmetalização para complexos bromoarilpaládio e iodoarilpaládio.

116

Figura 4.26: Ataque eletrofílico de um complexo de Pd<sup>+2</sup> à ligação C<sub>arila</sub>-B. 117

Figura 4.27: Gráfico de Arrhenius para acoplamento entre ácido fenilborônico e bromobenzeno catalisado pelo ciclopaladato 1 em DMF entre 50 °C e 111 °C. Regressão linear:  $y = 11,80 - 5332,9 x$ . Coeficiente de correlação 0,99.

118

Figura 4.28: Gráfico de tempo *versus* conversão para a reação de acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e bromobenzeno a 30,0 °C utilizando 5 mmol de ácido fenilborônico, 1x10<sup>-4</sup> mmol do complexo 1, 5 mmol de bromobenzeno, 2 mmol de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 15 µl de undecano e DMF até ser preenchido o volume de 5ml.  $y = 0,0528 + 0,0006 x$ . Coeficiente de correlação 0,98.

120

Figura 4.29: Gráfico de tempo *versus* (conversão/1-conversão) e tempo *versus* 1/(ln(1-conversão)) para a reação de acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e bromobenzeno a 30,0 °C utilizando 5 mmol de ácido fenilborônico, 1x10<sup>-4</sup> mmol do complexo 1, 5 mmol de bromobenzeno, 2 mmol de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 15 µl de undecano e DMF até ser preenchido o volume de 5ml.

121

Figura 4.30: Gráfico de tempo *versus* conversão para a reação de acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e 4-nitrobromobenzeno a 30,0 °C utilizando 5 mmol de ácido fenilborônico, 1x10<sup>-4</sup> mmol do complexo 1, 5 mmol de 4-nitrobromobenzeno, 2 mmol de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 15 µl de undecano e DMF até ser preenchido o volume de 5ml.  $y = 0,0491 + 0,0013 x$ . Coeficiente de correlação 0,99.

121

Figura 4.31: Gráfico de tempo *versus* conversão para a reação de acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e 4-bromoacetofenona a 30,0 °C utilizando 5 mmol de ácido fenilborônico, 1x10<sup>-4</sup> mmol do complexo 1, 5 mmol de 4-bromoacetofenona, 2 mmol de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 15 µl de undecano e DMF até ser preenchido o volume de 5ml.  $y = 0,0052 + 0,0012 x$ . Coeficiente de correlação 0,98.

122

Figura 4.32: Gráfico de tempo *versus* conversão/(1-conversão) para a reação de acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e bromobenzeno a 30,0 °C utilizando 1,0 mmol de ácido fenilborônico,  $1 \times 10^{-4}$  mmol do complexo 1, 10 mmol de bromobenzeno, 2 mmol de  $K_3PO_4$ , 15  $\mu$ l de undecano e DMF até ser preenchido o volume de 5ml.  $y = 0,0596 + 0,0019 x$ . Coeficiente de correlação 0,999. 123

Figura 4.33. Gráfico de tempo *versus* conversão/(1-conversão) para a reação de acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e 4-bromoacetofenona a 30,0 °C utilizando 1,0 mmol de ácido fenilborônico,  $1 \times 10^{-4}$  mmol do complexo 1, 10 mmol de 4-bromoacetofenona, 2 mmol de  $K_3PO_4$ , 15  $\mu$ l de undecano e DMF até ser preenchido o volume de 5ml.  $y = 0,1306 + 0,019 x$ . Coeficiente de correlação 0,994. 123

Figura 4.34. Gráfico de tempo *versus* conversão/(1-conversão) para a reação de acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e 4-bromoanisol a 90,0 °C utilizando 1,0 mmol de ácido fenilborônico,  $1 \times 10^{-4}$  mmol do complexo 1, 10 mmol de 4-bromoanisol, 2 mmol de  $K_3PO_4$ , 15  $\mu$ l de undecano e DMF até ser preenchido o volume de 5ml.  $y = 0,2002 + 0,031 x$ . Coeficiente de correlação 0,980. 124

Figura 4.35. Gráfico de concentração de paládio *versus* constante de velocidade aparente para a reação de acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e 4-bromobenzeno a 30,0 °C utilizando 1,0 mmol de ácido fenilborônico, quantidades variáveis do complexo 1, 10 mmol de 4-bromobenzeno, 2 mmol de  $K_3PO_4$ , 15  $\mu$ l de undecano e DMF até ser preenchido o volume de 5ml. 125

Figura 4.36: Ciclo catalítico proposto para reação de de Suzuki catalisada por compostos de níquel estabilizados por tricicloexilfosfina. 126

Figura 4.37: Etapa de inicialização da reação de acoplamento de Suzuki catalisada por  $NiCl_2(PCy_3)_2$ , produção da espécie cataliticamente ativa. 126

Figura 4.38: Correlação de Hammett para acoplamento de Suzuki de diferentes ariltosilatos *para*-substituídos, com ácido 4-toluilborônico, em dioxano, a 130 °C. Regressão linear:  $\log k/k' = 0,115 + 1,62 \sigma$ . Coeficiente de correlação 0,96. 128

Figura 4.39: Correlação de Hammett para acoplamento de Suzuki de diferentes ariltosilatos *para*-substituídos, com ácido 4-metóxilfenilborônico, em dioxano, a 130 °C. Regressão linear:  $\log k/k' = 0,057 + 2,02 \sigma$ . Coeficiente de correlação 0,96. 128

Figura 4.40: Correlação de Hammett para acoplamento de Suzuki de diferentes ácidos arilborônicos *para*-substituídos, com 4-metóxilfeniltosilato, em dioxano, a 130 °C. Regressão linear:  $\log k/k' = 0,069 + 0,85 \sigma$ . Coeficiente de correlação 0,98. 129

Figura 4.41: Correlação de Hammett para acoplamento de Suzuki de diferentes ácidos arilborônicos *para*-substituídos, com feniltosilato, em dioxano, a 130 °C. Regressão linear:  $\log k/k' = 0,016 + 0,82 \sigma$ . Coeficiente de correlação 0,92. 130

Figura 4.42: Correlação de Hammett para acoplamento de Suzuki de diferentes ácidos arilborônicos *para*-substituídos, com 4-cianofeniltosilato, em dioxano, a 130 °C. Regressão linear:  $\log k/k' = 0,050 + 0,76 \sigma$ . Coeficiente de correlação 0,93. 130

## Índice de Tabelas

	Pág.
Tabela 2.1: Rendimento isolado obtido para acoplamento de de Suzuki de substratos <i>orto</i> -substituídos.	10
Tabela 2.2: Acoplamento de de Suzuki de cloretos de arila ativados segundo Sheng.	12
Tabela 2.3: Resultados obtidos por Le Floch e colaboradores no acoplamento de Suzuki de de brometos de arila.	13
Tabela 2.4: Rendimentos obtidos no acoplamento de Suzuki entre halogenetos de arila e ácido fenilborônico, utilizando sistema proposto por Beller e Zapf.	15
Tabela 2.5: Resultados obtidos para acoplamento de Suzuki de cloroarenos, utilizando butildiadamantilfosfina como ligante, segundo trabalho de Beller.	16
Tabela 2.6: Resultados obtidos por Guram para acoplamento entre haletos de arila e ácidos arilborônicos.	17
Tabela 2.7: Resultados obtidos por Fu no acoplamento de Suzuki de haletos de arila.	19
Tabela 2.8: Resultados obtidos por Buchwald no acoplamento de Suzuki de haletos de arila.	21
Tabela 2.9: Resultados obtidos por Li no acoplamento de Suzuki de cloretos de arila.	22
Tabela 2.10: Resultados obtidos por Shaugnessy no acoplamento de Suzuki de haletos de arila.	24
Tabela 2.11: Resultados obtidos por Nolan e Trudell no acoplamento de Suzuki de cloroarenos.	28
Tabela 2.12: Resultados obtidos por Trudell no acoplamento de Suzuki de cloroarenos.	29
Tabela 2.13: Resultados obtidos por Nolan no acoplamento de Suzuki entre haletos de arila e ácido fenilborônico, utilizando um precursor de paládio e um ligante diazabutenos.	31
Tabela 2.14: Resultados obtidos por Genet no acoplamento de Suzuki entre sais de diazônio e ácido fenilborônico.	33

Tabela 2.15: Resultados obtidos por Bumagin no acoplamento de Suzuki de haletos de arila.	34
Tabela 2.16: Resultados obtidos no acoplamento de Suzuki segundo Badone.	35
Tabela 2.17: Resultados obtidos por Beller no acoplamento de Suzuki entre haletos de arila e ácido fenilborônico utilizando ciclopaladato <b>C1</b> como catalisador.	37
Tabela 2.18: Resultados obtidos por Bedford no acoplamento de Suzuki entre haletos de arila e ácido fenilborônico utilizando ciclopaladato <b>C2</b> como catalisador.	38
Tabela 2.19: Resultados obtidos por Bedford no acoplamento de Suzuki entre haletos de arila e ácido fenilborônico utilizando ciclopaladato <b>C3-C6</b> como catalisador.	39
Tabela 2.20: Resultados obtidos por Milstein no acoplamento de Suzuki entre brometos de arila e ácido fenilborônico utilizando ciclopaladato <b>C8</b> como catalisador.	41
Tabela 2.21: Resultados obtidos por Le Drian no acoplamento de Suzuki entre brometos de arila e ácido fenilborônico utilizando Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> suportado em resina Merrifield.	44
Tabela 2.22: Resultados obtidos por Buchwald no acoplamento de Suzuki de haletos de arila utilizando Pd/resina.	45
Tabela 2.23: Resultados obtidos por Welton no acoplamento de Suzuki entre haletos de arila e ácido fenilborônico utilizando Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> imobilizado em líquido iônico.	50
Tabela 2.24: Resultados obtidos por Genêt no acoplamento de Suzuki entre brometos de arila e ácido fenilborônico, utilizando sistema bifásico água: acetonitrila.	51
Tabela 2.25: Reação de acoplamento de Suzuki utilizando sistema catalítico proposto por N. Miyaura.	55
Tabela 2.26: Resultados obtidos por Lipshutz no acoplamento de Suzuki de cloretos de arila utilizando Ni/C.	56
Tabela 3.1: Materiais, origem, grau de pureza e métodos de purificação, utilizados durante a confecção deste trabalho.	66
Tabela 4.1: Valores de conversão obtidos, variando parâmetros reacionais para o acoplamento entre ácido fenilborônico e bromotolueno.	87
Tabela 4.2: Acoplamento de Suzuki entre 4-bromotolueno e ácido fenilborônico.	88
Tabela 4.3: Acoplamento de Suzuki entre diferentes brometos e iodetos de arila e ácido fenilborônico.	91
Tabela 4.4: Acoplamento de Suzuki entre diferentes cloretos de arila e ácido fenilborônico.	92
Tabela 4.5: Acoplamento de Suzuki entre diferentes haletos de arila e ácido fenilborônico.	95

Tabela 4.6: Otimização da reação de acoplamento de Suzuki de ariltosilatos; escolha do precursor catalítico e fosfina. 99

Tabela 4.7: Otimização da reação de acoplamento de Suzuki de ariltosilatos, escolha da razão Ni/P, percentagem de níquel e temperatura de reação. 100

Tabela 4.8: Reação de acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e ariltosilatos catalisada por  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ . 102



## Glossário

acac: ligante acetilacetonato

Ac: acetila

Ar: arila

Bu: butila

cod: 1,5-ciclooctadieno

CG: cromatografia em fase gasosa

CG-MS: cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas

Cy: cicloexila

dba: dibenzilidenoacetona

DMA: dimetilacetamida

DME: dimetóxietano

DMF: dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

dppf: difenilferrocenilfosfina

Et: etila

FR: frequência de rotação\*\*

IR: espectroscopia de infravermelho

Me: metila

NMDPP: neomentildifenilfosfina

NR: número de rotação\*

OAc: acetóxi

OR: alcóxi

Ph: fenila

ppm: partes por milhão

Pr: propila

R: alquila

RMN: ressonância magnética nuclear

THF: tetraidrofurano

Tol: toluíla

TPPTS: tris(fenil-3-sulfonato de sódio)fosfina

Ts: toсила

X: haleto

\* NR = número de mols de produto gerado / número de mols de catalisador

\*\* FR = NR / tempo de reação

## Resumo

Este trabalho teve como objetivo o desenvolvimento de novos sistemas catalíticos, à base de Pd e Ni, capazes de promover o acoplamento de Suzuki para uma grande gama de substratos com excelente rendimento e sob condições brandas de reação.

Um novo sistema à base do ciclopaladato de enxofre  $[Pd(\eta^1-C_6H_4)CH_2S^tBu-\mu-Cl]_2$  foi desenvolvido para a reação de acoplamento de Suzuki de haletos de arila incluindo aqueles menos reativos tais como cloretos de arila contendo substituintes eletrodoadores e brometos estericamente impedidos. Este novo sistema não requer o uso de qualquer ligante auxiliar e a reação ocorre a temperatura ambiente, com baixas concentrações de catalisador, (tipicamente 0,2-0,5 mol%) gerando os produtos desejados, com excelentes rendimentos isolados, tipicamente, da ordem de 90%.

Os sistemas catalíticos à base de  $Pd(OAc)_2$  ou  $PdCl_2(SEt_2)_2$  também são ativos para uma grande gama de substratos, inclusive, cloretos de arila, embora sejam mais sensíveis ao efeito do impedimento estérico e dos grupos eletrodoadores presentes nos haletos de arila. O desenvolvimento dos sistemas à base de  $Pd(OAc)_2$  ou  $PdCl_2(SEt_2)_2$  mostra que uma série de sistemas propostos na literatura, do tipo paládio-ligante, poderiam ser ativos mesmo na ausência de ligante auxiliar. Na maioria dos casos, os ligantes adicionais, em geral fosfinas, apenas diminuem a atividade do catalisador, quando há coordenação aos sítios livres do paládio. A sugestão é de que futuros trabalhos enfoquem a reação para cloretos de arila com substituintes eletrodoadores e/ou estericamente impedidos.

Um sistema catalítico geral, de baixo custo e acessível, foi desenvolvido para o acoplamento de Suzuki de tosيلات de arila. O sistema baseia-se na utilização de  $NiCl_2(PCy_3)_2$ , um complexo estável ao ar, cuja síntese é simples e barata. A reação é relativamente inédita existindo alguns poucos exemplos na literatura a respeito da utilização de ariltosilatos como substrato para este tipo de reação. Foram obtidos excelentes rendimentos para uma grande variedade de ariltosilatos inclusive com substituintes eletrodoadores. O desenvolvimento deste sistema representa um grande avanço para a aplicação deste tipo de reação tanto em larga escala como em nível laboratorial.

No que diz respeito ao mecanismo da reação de acoplamento de Suzuki catalisada por ciclopaladatos de enxofre, concluiu-se que a velocidade da reação é influenciada tanto

pelos substituintes presentes no anel aromático do haleto de arila quanto pelos substituintes do anel aromático do ácido borônico. Enquanto que substituintes eletrondoadores presentes no anel aromático do haleto de arila diminuem a velocidade de reação ocorre o inverso para o ácido arilborônico. Os resultados obtidos através de estudos cinético, de parâmetros de Hammett e Arrhenius indicam que a transmetalização é uma etapa determinante no ciclo catalítico. A etapa determinante para o acoplamento de Suzuki catalisado por  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ , também parece ser a etapa de transmetalização, embora, neste caso, mais estudos a respeito de como esta etapa ocorra, se fazem necessários.

## Abstract

New simple and efficient catalytic methodologies have been developed for the Suzuki cross-coupling reaction under mild reaction conditions. These new methodologies are based on the use of sulfur-containing palladacycles and  $\text{NiCl}_2(\text{PCY}_3)_2$  that allows the cross-coupling between aryl boronic acids and aryl chlorides, bromides iodides and tosylates.

The system based on sulfur-containing palladacycle  $[\text{Pd}(\eta^1\text{-C}_6\text{H}_4)\text{CH}_2\text{S}i\text{Bu-}\mu\text{-Cl}]_2$  was developed for the de Suzuki cross-coupling reaction of aryl halides even less reactive electron-rich aryl chlorides and bulky aryl bromides. This new system does not require any auxiliary ligand and the reaction was carried on at room temperature with using catalyst concentrations (typically 0,2-0,5 mol%) giving excellent isolated yields, typically 90%.

The catalytic systems based on  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  or  $\text{PdCl}_2(\text{SEt}_2)_2$  also efficiently promote the cross-coupling of aryl halides, including aryl chlorides, although they are more sensitive by the presence of electron-donor and bulky groups on the aromatic ring . The development of the systems based on  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  or  $\text{PdCl}_2(\text{SEt}_2)_2$  shows that for some catalyst precursors reported in the literature, especially those containing phosphines, could be more active in the absence of the auxiliary ligand. In several cases additional ligands just decrease the activity of the catalyst. This effect may be attributed to the coordination of the ligand to the free sites of the metal. These results suggest that only electron neutral and rich aryl chlorides should be used as benchmarks for testing new palladium catalysts for Suzuki coupling.

A general catalytic system has been developed for the de Suzuki cross-coupling reaction of aryl tosylates. The system is based upon  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ , which is air stable, cheap, easy to prepare and manipulate. The reaction proceeds under relatively mild conditions and the cross-coupling products are obtained in excellent yields. This is the first active and general system for the Suzuki coupling of aryl tosylates and it opens new possibilities for exploiting the Suzuki reaction.

Studies concerning the mechanism of the Suzuki cross-coupling catalysed by sulfur-containing palladacycles pointed out that the reaction is influenced by the groups present on the aryl halide as well the groups present on the boronic acid. While electron donating groups on the aromatic ring of the aryl halide decrease the reaction rate an opposite behavior was observed whit respect the aryl boronic acid. The results obtained

through kinetic studies, using Hammett and Arrhenius parameters indicate that the transmetalation step is the rate-determining step. The rate-determining step for the Suzuki cross-coupling reaction of aryl tosylates catalyzed by  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ , also seems to be the transmetalation, but in this case more studies are necessary to support this proposition.

## **1. Introdução Geral**

# 1. Introdução Geral

O acoplamento C-C é, sem dúvida, o processo mais importante da química na atualidade, uma vez que a construção de moléculas mais complexas depende desta etapa. Durante os últimos 25 anos, foram desenvolvidos sistemas catalíticos capazes de realizar o acoplamento de moléculas do tipo arila, vinila e acila, ou seja, capazes de construir uma ligação química entre carbonos com hibridização  $sp$  e  $sp^2$ . Antes disso, este tipo de reação demandava excessivo tempo e trabalho, restringindo sua aplicação.<sup>1</sup>

Embora existam particularidades, alguns passos são comuns a todas as reações de acoplamento C-C, tais como: o início, a partir de um complexo de metal de transição, em geral níquel(0) ou paládio(0) e a adição oxidativa de um triflato ou haleto orgânico a este complexo (a maioria dos exemplos cita o uso de brometos e iodetos orgânicos; são raros os exemplos do uso de cloretos orgânicos neste tipo de reação). Uma grande variedade de reagentes organometálicos (organo-boro, -alumínio, -cobre, -zinco, -zircônio, -silício, -estanho, etc.) pode atuar como nucleófilo, mas, os detalhes a respeito do mecanismo de cada processo, em especial, da etapa de transmetalização, são ainda mal compreendidos e variam significativamente, dependendo dos reagentes envolvidos e das condições reacionais.

Algumas das reações de acoplamento C-C mais utilizadas acabaram por consagrar o nome do pesquisador envolvido no seu desenvolvimento. Alguns dos exemplos mais citados são:

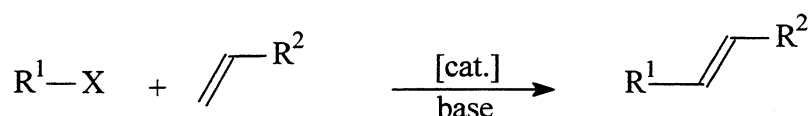


Figura 1.1: Exemplo de acoplamento de Heck

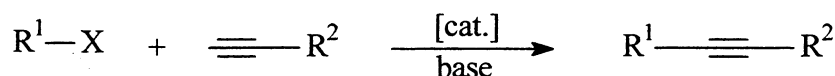


Figura 1.2: Exemplo de acoplamento de Sonogashira



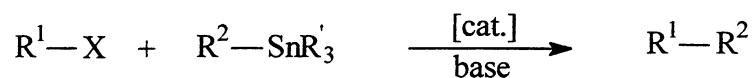


Figura 1.3: Exemplo de acoplamento de Stille

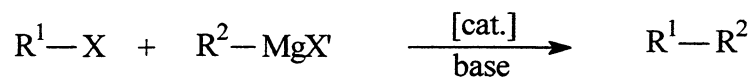


Figura 1.4: Exemplo de acoplamento de Kumada-Corriu

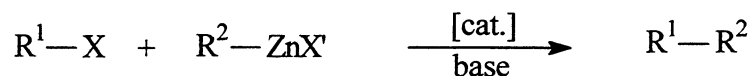


Figura 1.5: Exemplo de acoplamento de Negishi

Como é possível observar a partir dos exemplos citados, o acoplamento C-C, de uma maneira geral, ocorre entre um composto organometálico com características nucleofílicas e um haleto orgânico ou composto semelhante (triflato orgânico por exemplo). A denominação que cada reação recebe varia, dependendo apenas do organometálico vinila ou alquinila, utilizado como fonte de um dos fragmentos carbônicos. Se o composto organometálico em questão for um organo-boro a reação é chamada de acoplamento de Suzuki (figura 1.6).

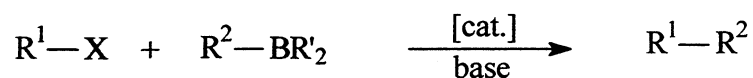


Figura 1.6: Exemplo de acoplamento de Suzuki

## 1.1 Origem e objetivo do trabalho.

Em um estudo prévio a respeito de acoplamento C-C em nosso laboratório, foi desenvolvido um sistema, a base de um ciclopaldato de enxofre, capaz de realizar a reação de acoplamento de Heck entre iodobenzeno e acrilato de metila (figura 1.7) com altíssima atividade (frequência de rotação de 811 ciclos por minuto e número de rotação superior a 1 850 000).<sup>2</sup>

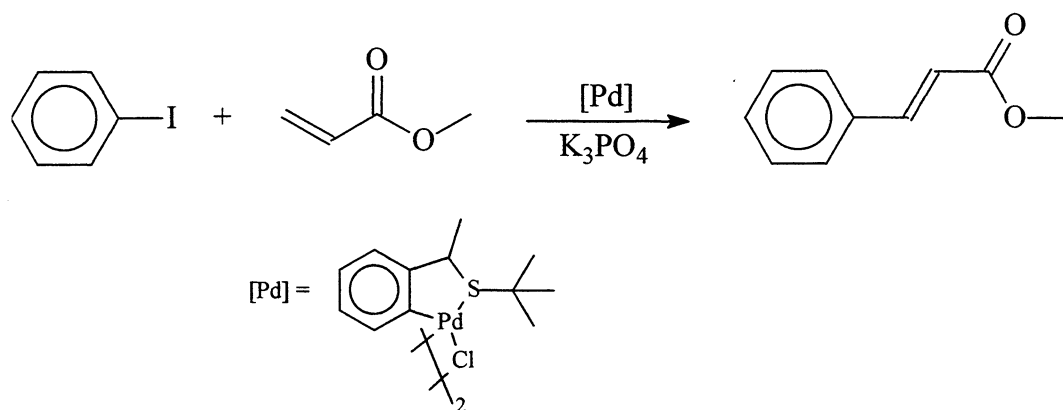


Figura 1.7: Acoplamento de Heck entre iodobenzeno e acrilato de metila

Os excelentes resultados obtidos na ocasião motivaram a busca de novas aplicações para o sistema catalítico utilizado em reações de acoplamento C-C. A escolha recaiu sobre a reação de acoplamento tipo de de Suzuki devido ao interesse acadêmico e tecnológico que este processo vem despertando. Os testes preliminares mostraram que o sistema era ativo na reação de acoplamento de Suzuki e, então, surgiu a proposta deste trabalho: desenvolvimento e estudo de sistemas catalíticos simples que permitam realizar a reação de acoplamento de Suzuki em condições brandas da maneira mais geral possível.

No primeiro capítulo deste trabalho, será apresentado um apanhado sobre os principais sistemas catalíticos existentes, capazes de realizar a reação de acoplamento de Suzuki para uma grande gama de substratos em condições brandas de reação. A seguir, no segundo capítulo, serão descritos os procedimentos experimentais adotados para gerar os resultados apresentados na terceira parte do trabalho. Os resultados serão discutidos à medida que forem surgindo, e, por fim, no último capítulo, será mostrado um resumo das conclusões obtidas.

No capítulo que trata dos resultados obtidos e de sua discussão será apresentado, primeiramente, um sistema catalítico simples e eficiente baseado no uso de um ciclopaladato de enxofre para reação de acoplamento de Suzuki de haletos de arila em condições brandas de reação. A seguir, será mostrado um sistema à base de Pd(OAc)<sub>2</sub> ou PdCl<sub>2</sub>(SEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, também para acoplamento de Suzuki de haletos de arila em condições brandas de reação sem o uso de qualquer ligante auxiliar.

O último sistema, desenvolvido neste trabalho, está baseado no uso de um complexo de níquel o qual é capaz de realizar o acoplamento de Suzuki de ariltosilatos. A

reação é relativamente inédita e tanto os substratos empregados como o catalisador são estáveis ao ar, baratos e de fácil obtenção.

O capítulo trata, a seguir, de maneira mais detalhada do estudo do mecanismo de reação do acoplamento de Suzuki de haletos de arila catalisado por um ciclopaladato de enxofre. Serão utilizados parâmetros de Hammett, estudos cinéticos, estudos de RMN  $^{19}\text{F}$  e parâmetros de Arrhenius para melhor elucidar o ciclo catalítico.

A última parte do capítulo trata do estudo do mecanismo de reação do acoplamento de Suzuki de ariltosilatos catalisado por um complexo de níquel. Serão utilizados basicamente parâmetros de Hammett para obter informações sobre o ciclo catalítico que ocorre quando este sistema é empregado.

## **2. Revisão Bibliográfica**

## 2. Revisão Bibliográfica

### 2.1 Introdução

Neste capítulo são descritos e comparados diferentes estudos a respeito da reação de acoplamento de Suzuki produzidos desde a sua descoberta até o presente momento, dando prioridade às publicações mais recentes. O capítulo foi subdividido em função das semelhanças encontradas entre cada um dos trabalhos citados e segue a ordem descrita a seguir.

A primeira parte exemplifica as diversas aplicações da reação de acoplamento de Suzuki dando ênfase à versatilidade da reação, à gama de produtos obtidos e possibilidades de síntese. Por fim, apresenta a síntese de moléculas do tipo bifenila como modelo de reação de acoplamento de Suzuki uma vez que esta reação tem sido alvo do maior número de publicações.

A segunda parte do capítulo se refere a sistemas catalíticos para reação de acoplamento de Suzuki, baseados em paládio. Estes sistemas são capazes de realizar o acoplamento C-C entre diversos compostos do tipo organo-boro e haletos de arila ou triflatos, sendo que, nem sempre, há necessidade do emprego de ligantes auxiliares tais como fosfinas. Além disso, mais recentemente, vem sendo estudada a aplicação de compostos de paládio na reação de acoplamento de Suzuki em catálise heterogênea.

A terceira parte do capítulo trata de sistemas catalíticos para reação de acoplamento de Suzuki a base de níquel. Descobertos mais recentemente, os sistemas a base de níquel são bem menos numerosos e conhecidos. Estes sistemas foram empregados no acoplamento de diversos haletos de arila e grupamentos semelhantes (mesilatos, triflatos, tosilatos) e sempre necessitam da adição de ligantes auxiliares.

A quarta e última parte deste capítulo aborda o mecanismo de reação do acoplamento de Suzuki. Apresenta as etapas do ciclo catalítico, as diferenças entre os principais sistemas e mostra os avanços alcançados na elucidação do mecanismo de reação.

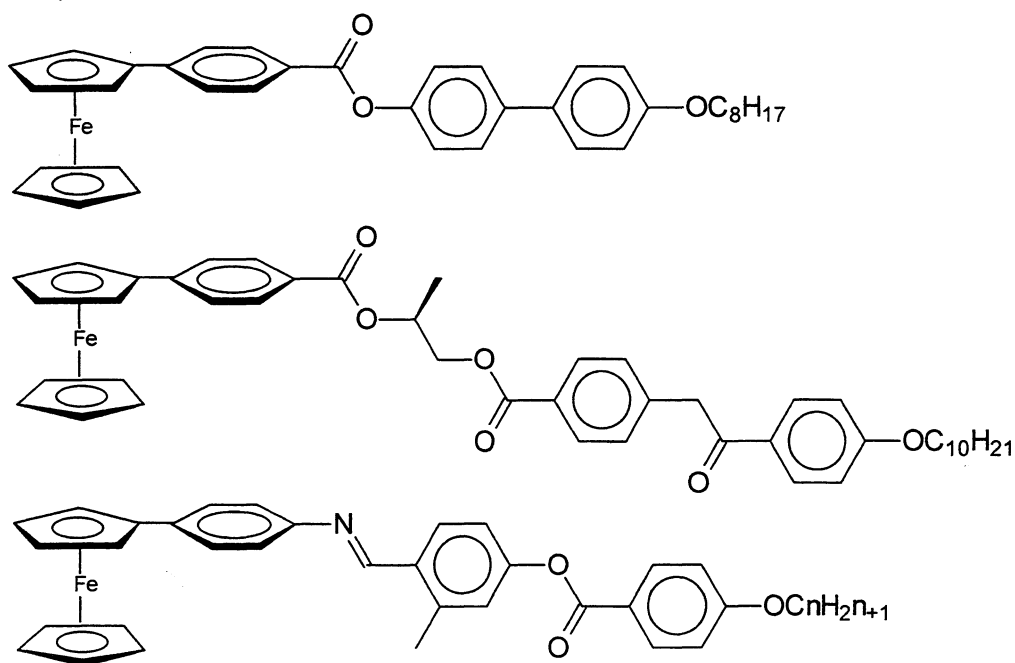
Os trabalhos citados neste capítulo servirão de base para discussão dos dados que foram obtidos experimentalmente durante a construção deste estudo. A comparação entre os resultados inéditos que serão mostrados nos capítulos seguintes e os trabalhos apresentados neste capítulo mostrará os progressos obtidos com os novos sistemas

catalíticos aqui desenvolvidos e poderá auxiliar na compreensão do mecanismo de reação envolvido para cada diferente sistema empregado.

## 2.2 Reação de Acoplamento de Suzuki: Importância, Aplicações e Uso

Em relação às outras reações de acoplamento C-C, a reação de Suzuki apresenta algumas vantagens. A primeira delas é a tolerância frente a uma grande variedade de grupos funcionais, inclusive vinilas<sup>3</sup>, silanilas, aziridinas<sup>4</sup>, ciclopropilas<sup>5</sup>, carbonilas, nitrilas, entre outros. Outra vantagem em relação às outras reações de acoplamento C-C refere-se aos compostos organo-boro, utilizando, na grande maioria dos casos, ácidos arilborônicos que apresentam estabilidade térmica, estabilidade frente a água e oxigênio, disponibilidade comercial e proporcionam boa economia molecular (perda do fragmento  $B(OH)_2$ ).

No que diz respeito às aplicações<sup>6</sup> da reação de acoplamento de Suzuki, existem exemplos na síntese de novos materiais tais como dendrímeros e polidendrímeros<sup>7</sup> passando por cristais líquidos (figura 2.1)<sup>8</sup>, polifenilenos<sup>9</sup> e polímeros com propriedades especiais (magnéticas, ópticas) como poliferrocenos<sup>10</sup>.



X = H, OH; n = 6, 10, 12

Figura 2.1: Cristais líquidos passíveis de serem obtidos a partir de reação de Suzuki.

Também existem exemplos de aplicações da reação de acoplamento de Suzuki na síntese de moléculas de ocorrência natural e suas análogas, tais como, alcalóides<sup>11</sup>, glicosídeos e trisacarídeos<sup>12</sup> e feromônios<sup>13</sup>. (figura 2.2)

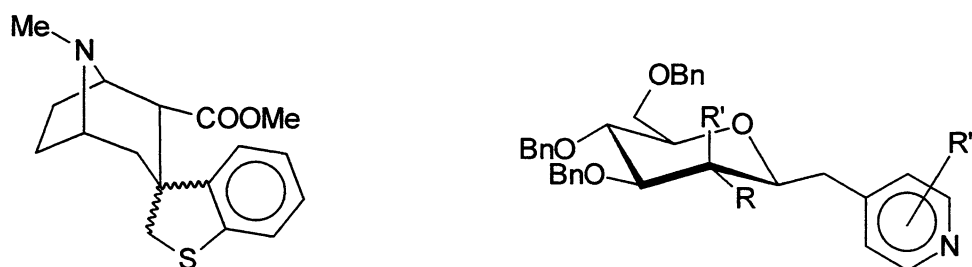


Figura 2.2: Moléculas análogas respectivamente da cocaína e de um glicosídeo sintetizadas via reação de Suzuki.

Uma das aplicações mais importantes talvez seja a síntese de fármacos na qual uma etapa chave é um acoplamento C-C do tipo Suzuki. Esta reação tem aplicação na síntese de anti-inflamatórios como ibuprofeno e naproxeno<sup>14</sup>, antibióticos, como a vancomicina<sup>15</sup> e anti-virais, como os atropisômeros miquelamina A e miquelamina B anti-HIV<sup>16</sup>. (figura 2.3)

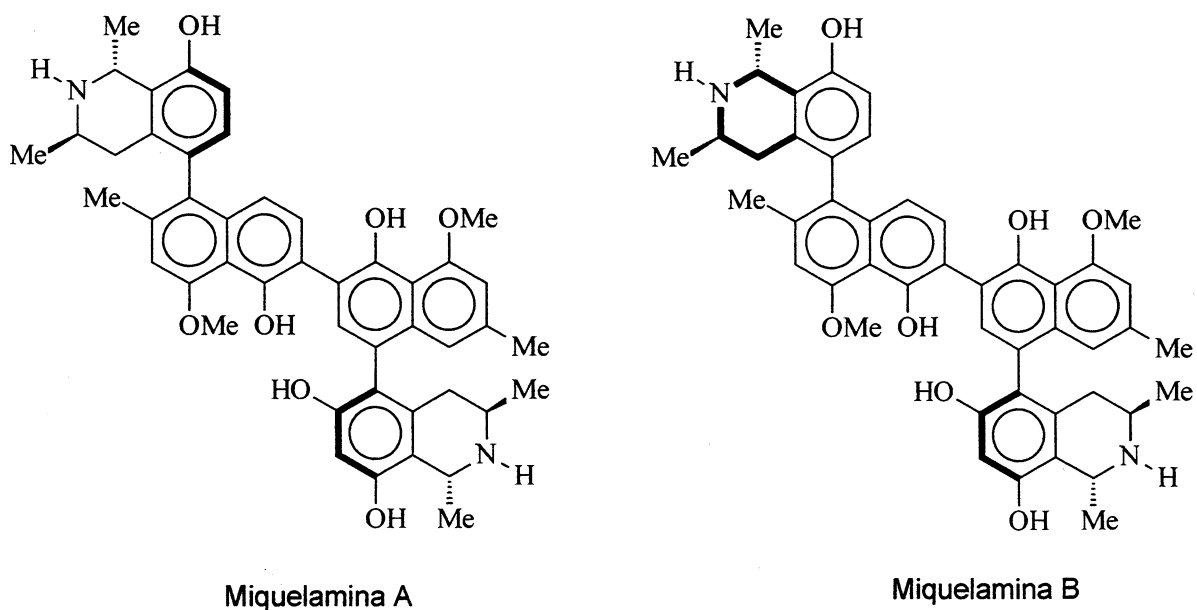


Figura 2.3: Atropisômeros Miquelamina A e Miquelamina B.

Ainda existem aplicações para a reação de Suzuki em processos de interesse em nível laboratorial tais como o fechamento de ciclos<sup>17</sup>, a formação de heterociclos<sup>18</sup> e, principalmente, a síntese de moléculas do tipo bifenila<sup>19</sup> que é a reação modelo para teste de novos sistemas catalíticos para acoplamento de Suzuki.

### 2.3 Sistemas Catalíticos para Acoplamento de Suzuki a Base de Paládio

Existem exemplos da utilização de acoplamento de Suzuki na formação de moléculas do tipo alquila<sup>12</sup>, vinila<sup>13</sup> e arila mas, o acoplamento C-C entre anéis aromáticos é, sem dúvida, a principal aplicação da reação de acoplamento de Suzuki. Todos os trabalhos que propõem um novo sistema catalítico para esta reação usam a formação de moléculas do tipo bifenila como reação modelo. Assim sendo, a comparação entre os diferentes sistemas encontrados pode-se fazer 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. Este último item (a escolha dos substratos) é digno de nota.

É preciso ter quatro pontos em mente no que diz respeito aos substratos empregados para avaliação de um sistema catalítico capaz de realizar o acoplamento de Suzuki:<sup>20</sup>

1) A reação de acoplamento de Suzuki ocorre mais facilmente em iodetos de arila em relação aos outros substratos aril-haleno. A reatividade é inversamente proporcional à energia de ligação carbono-haleto e segue a ordem de reatividade para a adição oxidativa, ou seja,  $I > OTf > Br > Cl$ . Sistemas catalíticos reativos apenas frente a iodetos de arila podem ser considerados bem pouco ativos enquanto que os sistemas capazes de realizar o acoplamento de Suzuki de cloroarenos podem ser considerados bastante ativos. Além disso, de maneira geral, qualquer sistema que seja ativo para cloroarenos será ativo também frente aos demais substratos.

2) Cloretos de arila são os substratos mais adequados para utilização em larga escala: são baratos, de fácil obtenção e bastante disponíveis. Contudo, cloretos



de arila são os substratos menos reativos frente à reação de acoplamento de Suzuki. A utilização de brometos de arila e iodetos de arila esbarra no seu alto custo, a utilização de triflatos de arila poderia ser uma alternativa mas os agentes triflatizantes são caros e os triflatos hidrolisam facilmente ao ar.

3) Se os reagentes, tanto haletos de arila como organo-boro, tiverem substituintes em posição *orto* em relação ao grupo haleto ou boro a reação será dificultada em função do impedimento estérico que estes substituintes exercerão.

4) Tal como na substituição nucleofílica substituintes eletroretiradores, em especial em posição *orto* ou *para* em relação ao haleto, tornam o substrato mais ativo na reação de acoplamento de Suzuki enquanto que substituintes eletroretiradores diminuem esta atividade.

Tendo em mente todos estes 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

Proposta em 1981 por Akira Suzuki e Norio Miyaura, na Universidade de Hokkaido, Japão, a reação de acoplamento  $C_{arila}-C_{arila}$  entre um ácido arilborônico e um haleto de arila, catalisada por paládio (figura 2.4), difundiu-se, sobretudo, no meio acadêmico e acabou por consagrar o nome dos pesquisadores responsáveis por sua origem (mais de 600 citações segundo *Web of Sciece*)<sup>21</sup>.

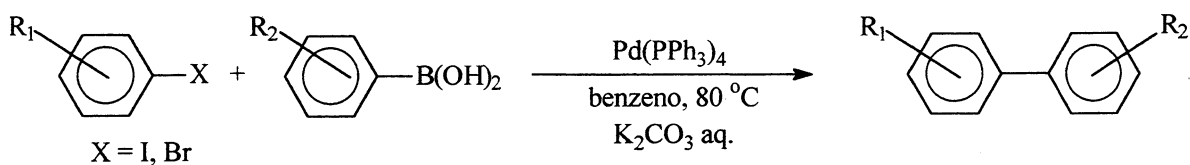


Figura 2.4: Acoplamento  $C_{arila}-C_{arila}$  proposto por Akira Suzuki e Norio Miyaura.

A reação, neste primeiro estudo, tinha alguns inconvenientes, pois, não funcionava muito bem para haletos de arila com substituintes eletrodoadores e demais substratos *orto*-substituídos. Um trabalho do mesmo grupo publicado, onze anos após (1992), aprimorou o sistema para produzir bifenilas poli-*orto*-substituídas (tabela 2.1).<sup>22</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.

Outras modificações interessantes foram propostas por Keay e colaboradores que, utilizando um único haleto de arila, produziram, *in situ*, o ácido arilborônico (utilizando meio equivalente de *n*-butilítio e B(OMe)<sub>3</sub>) e, depois, adicionando Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aquoso geraram bifênilas simétricas (figura 2.5).<sup>23</sup>

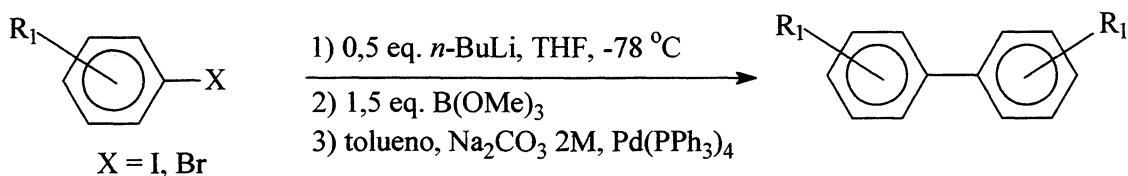


Figura 2.5: Produção de biarilas simétricas segundo Keay e colaboradores

Uma das primeiras tentativas de realizar o acoplamento de Suzuki a temperatura ambiente, partiu de Namli e colaboradores (figura 2.6).<sup>24</sup> O sistema catalítico funciona, mas, utiliza como base o TIOH que é altamente tóxico. De qualquer forma era uma evidência de que se poderiam tornar as condições reacionais mais brandas.

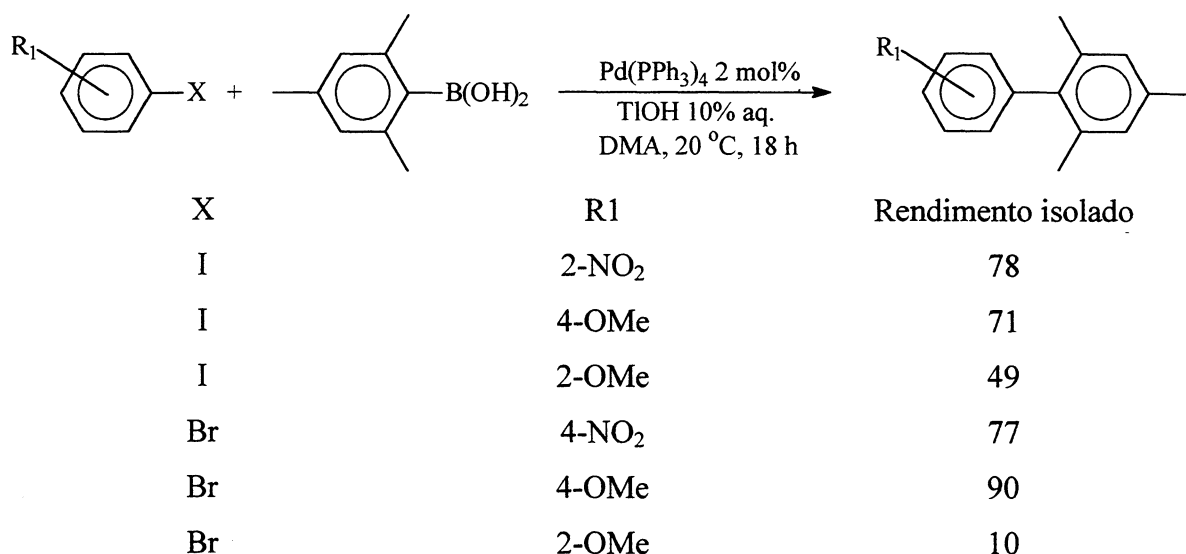
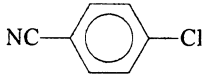
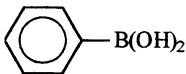
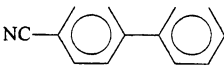
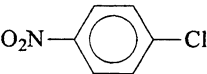
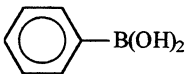
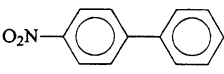
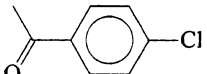
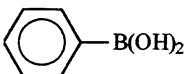
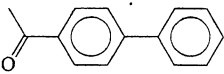
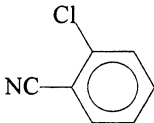
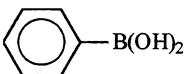
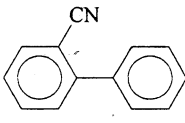
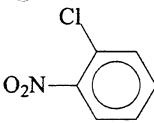
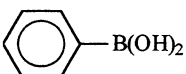
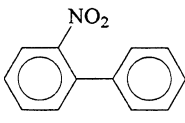
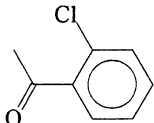
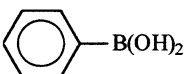
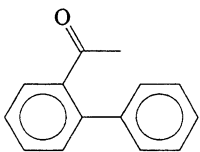
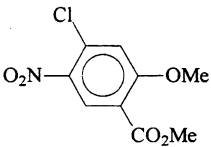
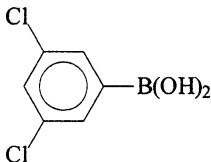
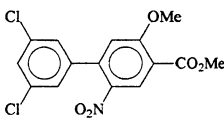


Figura 2.6: Acoplamento de Suzuki conforme proposto por Namli e colaboradores.

No intuito de melhorar o escopo da reação, que até então utilizava somente iodetos e brometos de arila, Sheng, em 1998, propôs um sistema catalítico para a reação entre cloretos de arila e ácidos arilborônicos. Existe contudo, neste estudo, a necessidade de haverem substituintes eletroretiradores na molécula de cloreto de arila, ainda assim, antes deste trabalho haviam apenas poucos exemplos, dispersos na literatura, que utilizavam este tipo de substrato. Nas condições estudadas o sistema necessita de grande quantidade de catalisador para ser eficiente (5-10 mol%) mas a utilização de cloretos de arila ao invés de iodetos e brometos apresenta vantagens como o baixo custo e disponibilidade das matérias-primas (tabela 2.2).<sup>25</sup>

Outro exemplo de acoplamento de Suzuki de cloretos de arila é o trabalho de Kočovský e colaboradores. Neste caso, apenas a reação entre 4-clorocinamaldeído e ácido fenilborônico foi testada. Todo substrato é consumido em 20 horas, utilizando Pd(OAc)<sub>2</sub> (3 mol%), um ligante do tipo binaftila (figura 2.7) (4,5 mol%), CsF ou CsCO<sub>3</sub> (3 eq.) à temperatura ambiente.<sup>26</sup>

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

Ar-X	Ar'-B(OH) <sub>2</sub>	Catalisador	Produto	Rendimento (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, 4mmol), 1-metil-2-pirrolidiona (solvente, 5mL), Pd(OAc)<sub>2</sub>/dppp (5 mol%), 100 °C, 10 h. (a) Rendimento isolado.

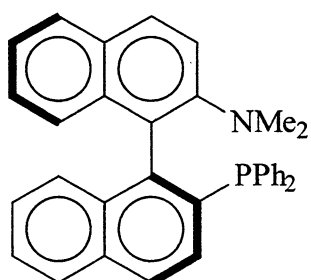


Figura 2.7: Ligante binaftila utilizado por Kočovský e colaboradores

Le Floch e colaboradores também sugeriram o uso de ligantes fosforados como em um sistema catalítico a base de paládio para o acoplamento de Suzuki. Embora o sistema apresente alta atividade frente a substratos bromados, não há menção ao uso de cloroarenos para este sistema, o que restringe bastante seu uso (figura 2.8, tabela 2.3).<sup>27</sup>

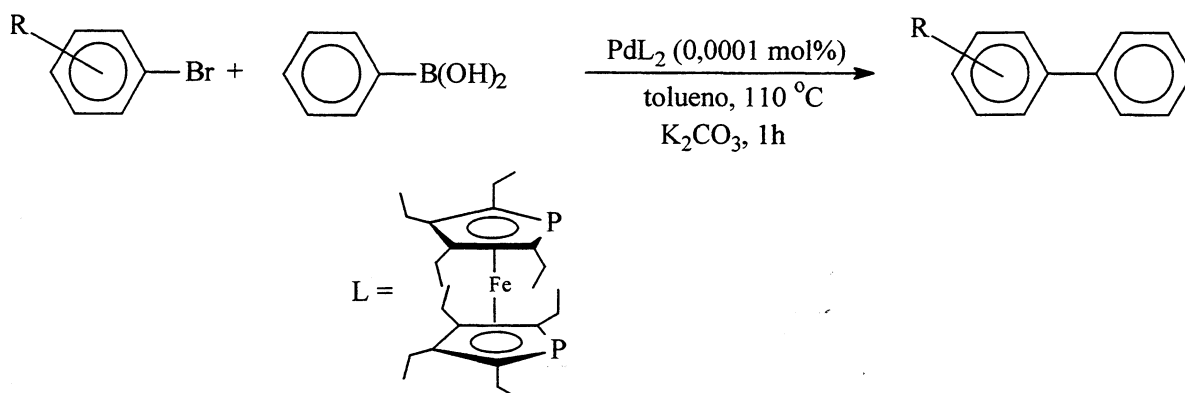


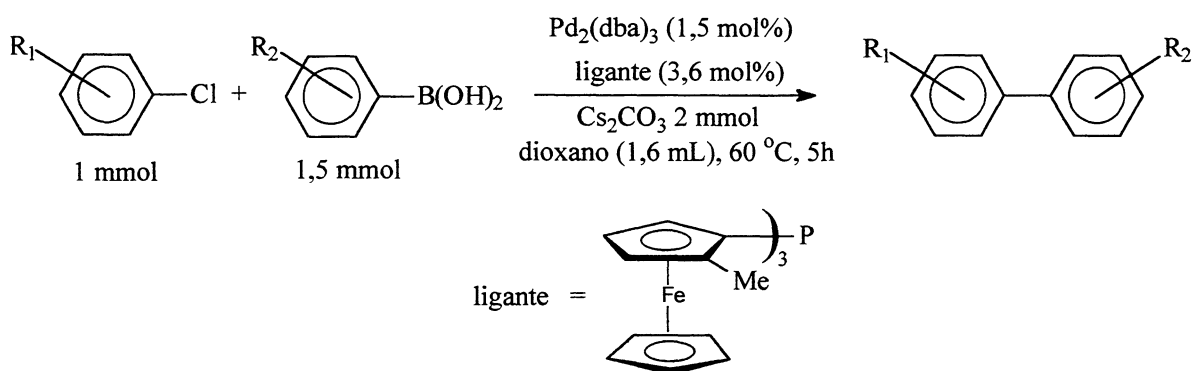
Figura 2.8: Sistema catalítico proposto por Le Floch e colaboradores.

Tabela 2.3: Resultados obtidos por Le Floch e colaboradores no acoplamento de Suzuki de brometos de arila.

R	PdL <sub>2</sub> (mol%)	Conversão (%)	NR	FR (ciclos/min.)
4-Ac	0,0001	77	770 000	12800
2-OMe	0,005	67	13 400	223
H	0,0001	46	460 000	7660

Condições de reação: : Ar-Br (10 mmol), Ph-B(OH)<sub>2</sub> (15 mmol), base (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 20 mmol), tolueno (30 mL), 110 °C, 1 h.

O emprego de uma ferrocenilfosfina foi testado por Richards e colaboradores no acoplamento de Suzuki de haletos de arila. O sistema é ativo no acoplamento de Suzuki de cloretos de arila com substituintes eletroretiradores, produz rendimentos modestos quando há substituintes eletrodoadores e a síntese da fosfina envolve múltiplos passos.<sup>28</sup>



R1	R2	Rendimento (%-CG)
4-NO <sub>2</sub>	H	90
H	2-Me	57
2-Me	H	49
2-Me	2-Me	46
2-OMe	2-Me	36

Figura 2.9: Sistema catalítico para acoplamento de Suzuki proposto por Richards.

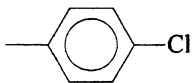
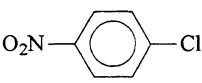
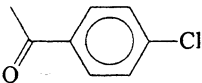
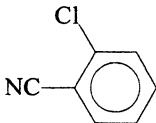
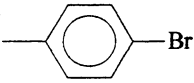
Beller e Zapf também obtiveram êxito no acoplamento entre cloretos de arila e ácido fenilborônico. Neste caso, foram utilizados ligantes fosfitos e a quantidade de paládio adicionada ao meio reacional variava entre 1 % e 0,1% (tabela 2.4).<sup>29</sup>

Outro estudo, realizado por Beller e colaboradores, propõe o uso da butildiadamantilfosfina como ligante em sistemas catalíticos a base de paládio para o acoplamento de Suzuki. Segundo Beller a aplicação industrial de um catalisador de paládio em catálise homogênea, mesmo para cloroarenos, esbarra no alto custo dos compostos de paládio. Somente sistemas que associassem reatividade frente a cloretos de arila e baixas concentrações de catalisador seriam viáveis. A vantagem do sistema proposto por Beller frente aos demais é a baixa proporção de catalisador requerida (0,005 mol%) em relação ao substrato, que, no caso, é um cloroareno (tabela 2.5).<sup>30</sup>

Embora surpreenda pela baixa razão substrato/catalisador necessária para realizar a reação, (ainda que não até a conversão total), o trabalho de Beller não traz muitas inovações, uma vez que já haviam sido publicados pelo menos três sistemas capazes de realizar o acoplamento C-C entre cloroarenos com substituintes eletrodadores e ácidos arilborônicos baseados no uso de um composto de paládio e uma fosfina bastante básica e volumosa. Estes estudos foram conduzidos, respectivamente, por Guram<sup>31</sup>, Fu<sup>32</sup> e Buchwald<sup>34</sup> e são os mais representativos, dentre os disponíveis na literatura, capazes de

realizar o acoplamento C-C entre haletos de arila e ácidos arilborônicos, catalisado por paládio associado a ligantes fosforados.

Tabela 2.4: Rendimentos obtidos no acoplamento de Suzuki entre halogenetos de arila e ácido fenilborônico utilizando sistema proposto por Beller e Zapf.

Ar-X	P(OR) <sub>3</sub> (mol%)	Pd (mol%)	Base	Rendimento (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
	P(O-2,4- <i>t</i> Bu <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> (0,1)	0,0001	NaOH	69 (d)

Condições de Reação: Ar-X (8,2 mmol), Ph-B(OH)<sub>2</sub> (9 mmol), base (10 mmol), tolueno (8 mL), 120 °C, 18 h. (a) Determinado por CG. (b) 140 °C. (d) número de rotação 690 000, frequência de rotação 639 ciclos/min.

Guram publicou seu estudo em 1999, no qual obteve o produto de acoplamento entre 2-clorotolueno e ácido fenilborônico com 95% de rendimento. O sistema de Guram se aplica a uma série de cloroarenos com diversos substituintes no anel aromático e utiliza condições brandas de reação (tabela 2.6). A fosfina empregada no sistema catalítico desenvolvido por Guram tem muita semelhança com a tricicloexilfosfina (figura 2.8).<sup>31</sup>

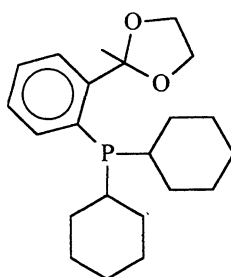


Figura 2.10: Fosfina utilizada por Guram para realizar acoplamento C-C entre cloroarenos e ácidos arilborônicos.

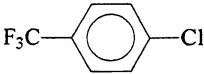
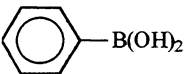
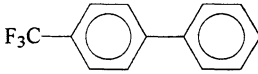
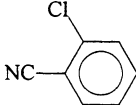
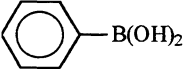
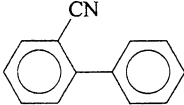
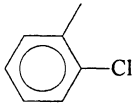
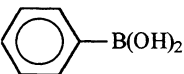
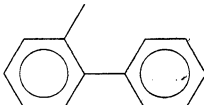
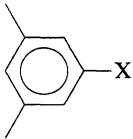
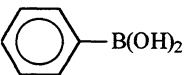
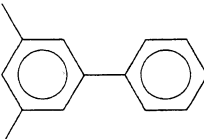
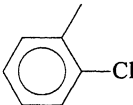
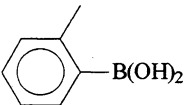
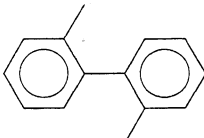
Tabela 2.5: Resultados obtidos para acoplamento de Suzuki de cloroarenos utilizando butildiadamantilfosfina como ligante segundo trabalho de Beller.

Substrato	Produto	Rendimento (a)	NR
		87	17400
		100	20000
		80	16000
		68	13600
		64	12800

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



Tabela 2.6: Resultados obtidos por Guram para acoplamento entre haletos de arila e ácidos arilborônicos.

Ar-Cl	Ar-B(OH) <sub>2</sub>	Produto	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-Cl (1 mmol), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (1,5 mmol), CsF (3 mmol), tolueno ou 1,4-dioxano (4 mL), 100-110 °C, 5-20 h (não otimizado). (a) Rendimento isolado. (b) Pd(dba)<sub>2</sub> (2 mol%),

Fu publicou seu um trabalho em 1998, no qual já indicava que alquilfosfinas volumosas e básicas eram ideais para realizar-se o acoplamento de Suzuki de cloroarenos com substituintes eletrodoadores catalisado por paládio, propondo o uso da tri-*t*-butilfosfina (figura 2.8).<sup>32</sup>

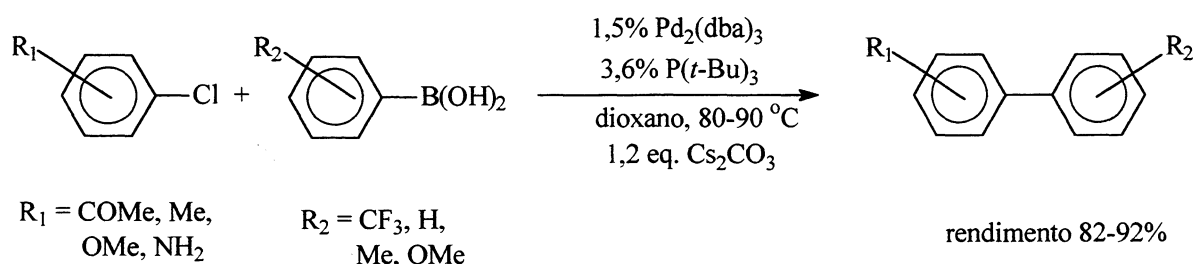


Figura 2.11: Acoplamento de Suzuki de cloroarenos proposto por Fu.

Em um trabalho posterior Fu mostrou todos os resultados obtidos no acoplamento de haletos e triflatos de arila catalisados por paládio, empregando fosfinas básicas e volumosas, tipicamente, tricicloexilfosfina e tri-*t*-butilfosfina (tabela 2.7). O uso da tri-*t*-butilfosfina pode ser um inconveniente uma vez que ela se oxida facilmente ao ar e é pirofórica, de qualquer forma os resultados obtidos foram bastante promissores.<sup>33</sup>

O sistema é bastante versátil, ou seja, funciona para iodetos, brometos, cloretos e triflatos de arila; utiliza baixas quantidades de catalisador em relação aos substratos e condições brandas de reação. Além disso, a reação ocorre até a conversão total com rendimento praticamente quantitativo para todos os substratos, inclusive, cloretos de arila desativados (com substituintes eletrodoadores) e estericamente impedidos (com substituintes em posição *orto* em relação ao halogênio) (tabela 2.7).

Outra melhoria introduzida por Fu foi a possibilidade de escolha do grupo funcional reagente na molécula de halogeneto de arila mesmo com inversão da quimiosseletividade esperada. Por exemplo, a reação entre o 4-clorofeniltriflato e ácido *o*-toluilborônico pode ocorrer tanto no grupo halogênio como no triflato dependendo apenas do precursor catalítico e do ligante utilizados (tabela 2.7 linhas 7 e 8).

A possibilidade de direcionar a quimiosseletividade da reação é uma poderosa ferramenta em síntese orgânica. No caso acima, a inversão da quimiosseletividade esperada poderia ser atribuída a efeitos eletrônicos dos grupos funcionais do anel aromático, mas, uma reação competitiva entre um cloreto e um triflato de arila nas mesmas condições também gera, majoritariamente, o produto de reação do cloreto de arila e não do triflato contrariando a expectativa (figura 2.12).

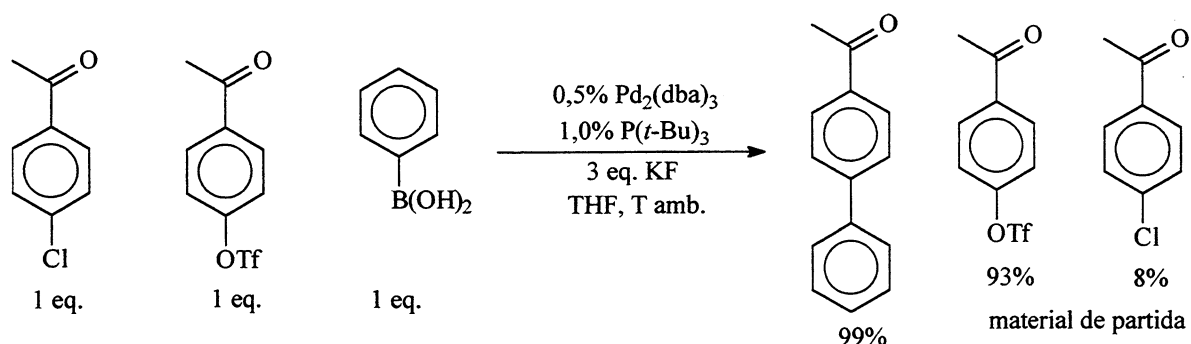
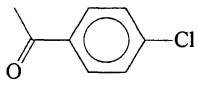
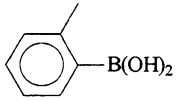
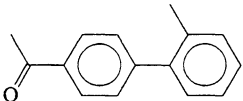
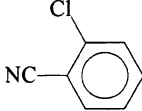
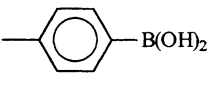
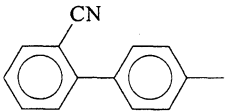
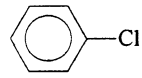
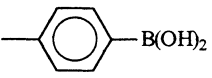
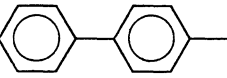
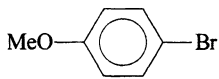
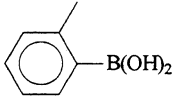
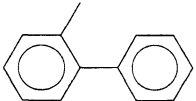
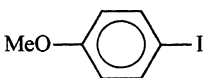
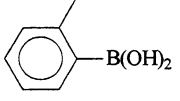
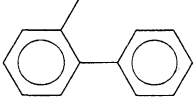
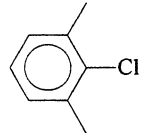
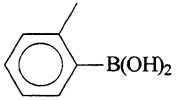
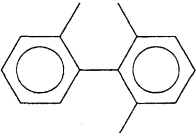
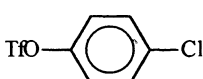
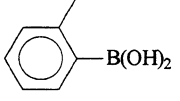
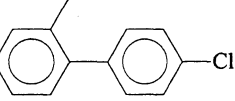
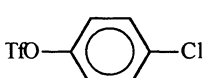
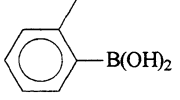
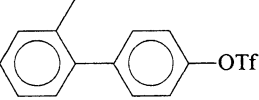


Figura 2.12: Inversão da quimiosseletividade esperada na reação competitiva entre cloreto e triflato de arila em acoplamento de Suzuki utilizando sistema proposto por Fu.

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

Ar-X	Ar-B(OH) <sub>2</sub>	Produto	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> 0,1% 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 (3-3,3 mmol), THF (4 mL). (a) Rendimento isolado.

Um dos poucos sistemas existentes capaz de realizar a reação de acoplamento de Suzuki de cloretos de arila foi desenvolvido por Buchwald e colaboradores. Da mesma forma que o sistema utilizado por Fu, o sistema proposto por Buchwald é bastante versátil, utiliza baixas quantidades de catalisador em relação aos substratos e condições brandas de reação. Além disso, a reação ocorre até a conversão total com rendimento praticamente quantitativo para todos os substratos, inclusive cloretos de arila estericamente impedidos (tabela 2.8).

Mais interessante ainda, o sistema proposto por Buchwald é, até onde vai o nosso conhecimento, o único capaz de realizar o acoplamento C-C entre ácidos arilborônicos e cloretos de arila desativados à *temperatura ambiente* (vide tabela 2.8, terceira e quinta linhas).<sup>34</sup>

Buchwald propôs em 1998 a utilização do ligante 2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenil-2-dicicloexilfosfina juntamente com acetato de paládio como catalisador da reação de Suzuki e propôs o mesmo sistema como catalisador da reação de aminação de haletos de arila; também, como catalisador da reação de arilação de cetonas (igualmente com excelentes resultados).<sup>35</sup> No ano seguinte uma nova publicação mostrava toda série de ligantes do tipo bifenilalquilfosfina. (figura 2.13).<sup>36</sup>

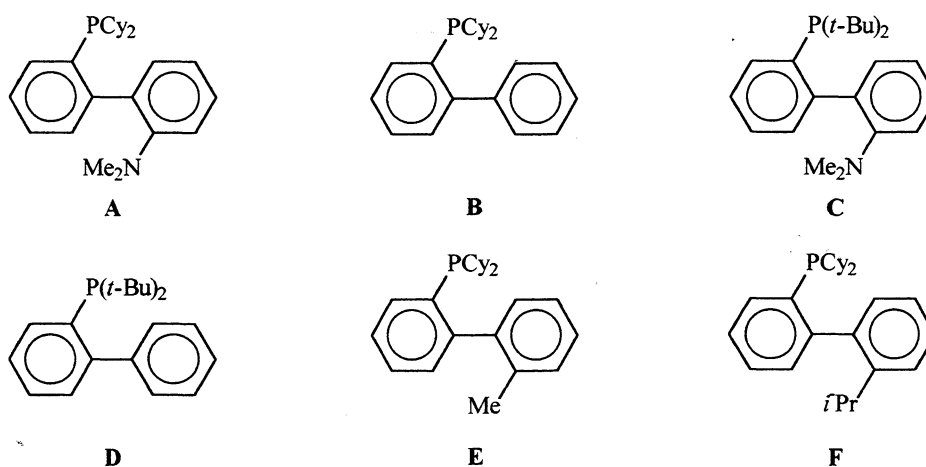


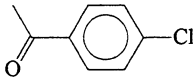
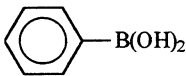
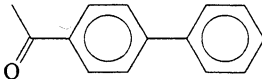
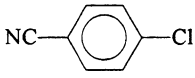
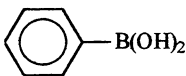
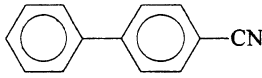
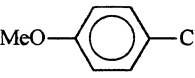
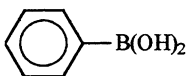
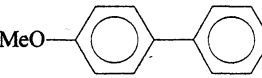
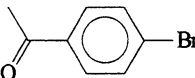
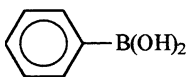
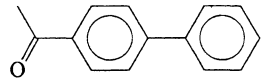
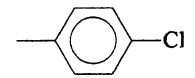
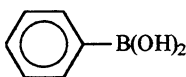
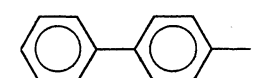
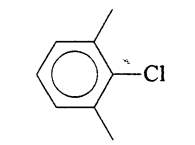
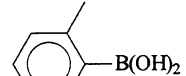
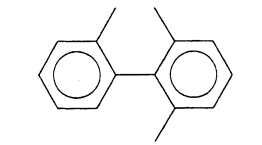
Figura 2.13: Ligantes utilizados por Buchwald no sistema catalítico para reação de Suzuki. A fosfina D já está disponível comercialmente.

A alta atividade apresentada pelo sistema de Buchwald pode ser avaliada a partir dos resultados apresentados em especial no acoplamento entre 4-bromoacetofenona e ácido fenilborônico (tabela 2.8, linha 4). Neste exemplo, o número de rotação é de 91 000 000 e a frequência de rotação é de cerca de 63 000 ciclos por minuto.

A eficiência no uso da bifenilcicloexilfosfina utilizada por Buchwald foi comprovada por Beller ao sintetizar complexos de paládio com um ligante do tipo 1,6-dienil e uma fosfina (figura 2.14). Beller não introduz qualquer inovação; já era sabido que sistemas Pd-fosfina eram ativos como catalisadores da reação de Suzuki; Buchwald<sup>36</sup> e Fu<sup>33</sup> já haviam proposto que a espécie ativa, provavelmente, seria um complexo paládio-monofosfina. O exemplo serve apenas para ilustrar a eficiência deste tipo de ligante. Todos os ligantes foram testados em reações de acoplamento de Suzuki entre cloretos de arila *p*-

substituídos e ácido fenilborônico. Em todos os testes o complexo contendo a 2-bifenildicicloexilfosfina mostrou atividade superior em relação aos demais.<sup>37</sup>

Tabela 2.8: Resultados obtidos por Buchwald no acoplamento de Suzuki de haletos de arila.

Ar-X	Ar-B(OH) <sub>2</sub>	Produto	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> (2-3 mmol), THF ou tolueno (1-3 mL). (a) Rendimento isolado.

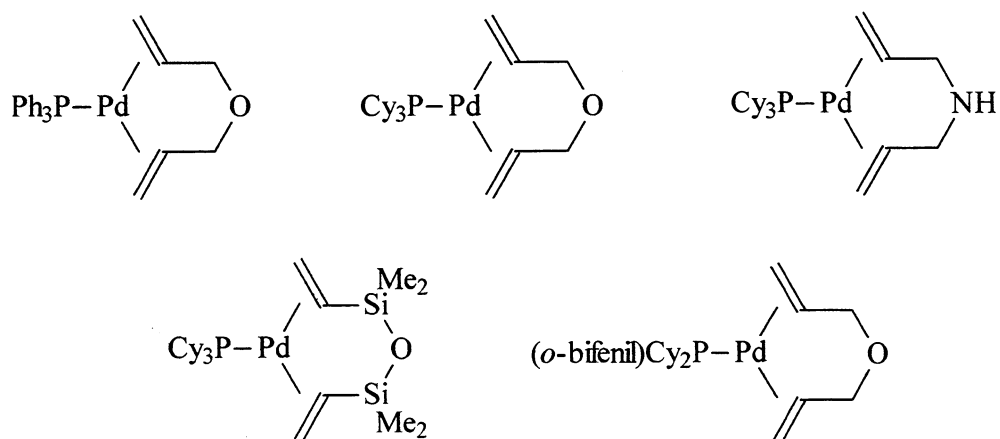


Figura 2.14: Complexos paládio-fosfina-1,6-dieno testados por Beller.

Recentemente, foi publicado por Li um estudo no qual os precursores catalíticos para reação de Suzuki são um composto de paládio e um óxido de fosfina. Os óxidos de fosfina, em geral, não atuam como ligantes em complexos de metal de transição; este é o primeiro exemplo no qual um óxido de fosfina reage com o composto de paládio e gera um complexo ativo como catalisador para reações de acoplamento C-C, C-N e C-S (figura 2.15).<sup>38</sup>

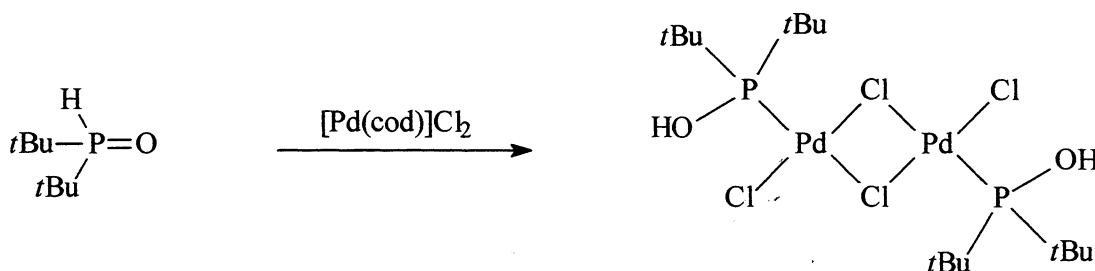


Figura 2.15: Óxido de fosfina reagindo com  $[\text{Pd}(\text{cod})\text{Cl}_2]$  gerando um complexo de paládio.

Tabela 2.9: Resultados obtidos por Li no acoplamento de Suzuki de cloretos de arila.

Ar-X	Ar-B(OH) <sub>2</sub>	Produto	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> (1-3 mmol), THF ou tolueno (1-3 mL). (a) Rendimento isolado.

A vantagem do sistema estudado por Li é a facilidade de manipulação e estabilidade dos compostos utilizados. Segundo Li, o óxido da di-*t*-butilfosfina pode ser utilizado tanto com Pd(OAc)<sub>2</sub> como com Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> para gerar *in situ* o catalisador das reações de acoplamento. No caso das reações de Suzuki, o acoplamento entre ácidos

arilborônicos e cloroarenos com substituintes eletrodoadores gerou os produtos bifenila com excelente rendimento (tabela 2.9).

O uso de fosfinas hidrossolúveis foi sugerido por Shaughnessy e colaboradores (figura 2.16). O interesse neste tipo de fosfina é possibilitar a reutilização do catalisador, especialmente em processos industriais. O sistema utilizado por Shaughnessy, que utiliza um solvente orgânico e água na proporção 1:1, é ativo no acoplamento de Suzuki de brometos de arila à temperatura ambiente, mas, apenas um exemplo com um cloroareno ativado foi apresentado (tabela 2.10).

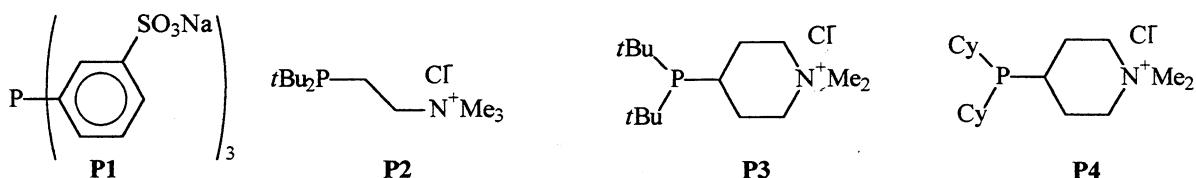


Figura 2.16: Fosfinas hidrossolúveis testadas por Shaughnessy e colaboradores.

O sistema apresenta alta atividade frente a brometos de arila (tabela 2.10, segunda linha) mas para cloretos de arila, mesmo ativados e brometos de arila estericamente impedidos os resultados não são tão satisfatórios.

Uma alternativa ao uso de bases na reação de Suzuki foi desenvolvida por Liebeskind e consiste na utilização de 2-(carboxilato de cobre(I))tiofeno (TcCu). O sistema opera à temperatura ambiente, é efetivo apenas para iodetos de arila, mas, pode ser uma alternativa para substratos que não toleram meios básicos (figura 2.17).<sup>39</sup>

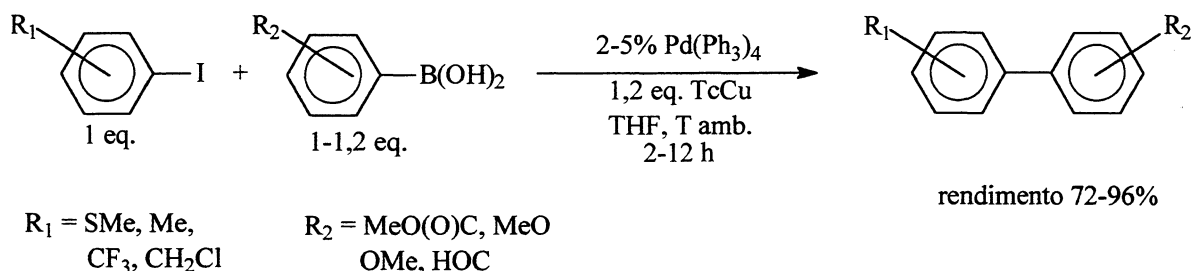
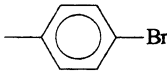
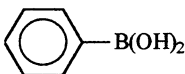
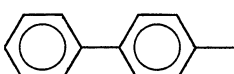
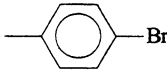
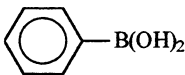
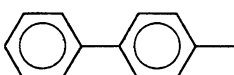
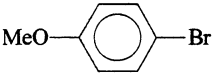
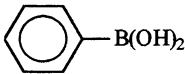
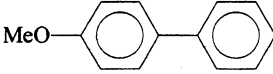
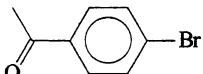
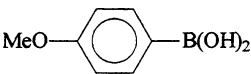
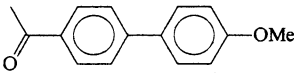
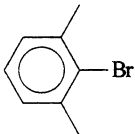
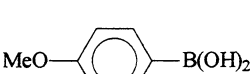
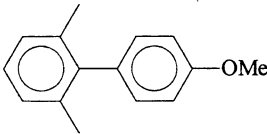
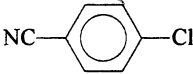
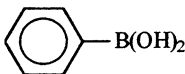
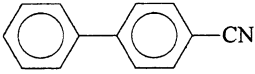


Figura 2.17: Acoplamento de Suzuki de iodetos de arila sem uso de base.

Uma das aplicações mais interessantes da reação de Suzuki é a síntese assimétrica. Existem poucos exemplos especialmente no que se refere à síntese a partir de substratos opticamente inativos e um catalisador quiral. A obtenção de uma substância enantiomericamente enriquecida a partir de substratos não quirais através de acoplamento

de Suzuki foi obtida, pela primeira vez, por Cammidge no acoplamento do 2-metil-1-iodonaftaleno (figura 2.18). Apesar das limitações do sistema (apenas iodeto de naftila, longo tempo de reação, grande quantidade de catalisador) a aplicação da reação de Suzuki para o campo da síntese assimétrica representou um grande avanço.<sup>40</sup>

Tabela 2.10: Resultados obtidos por Shaugnessy no acoplamento de Suzuki de haletos de arila.

Ar-X	Ar-B(OH) <sub>2</sub>	Produto	Fosfina	Rend. (%) <sup>(a)</sup>
			<b>P3</b>	93
			<b>P3</b>	73 (b)
			<b>P2</b> <b>P3</b>	94 96
			<b>P2</b> <b>P3</b>	95 91
			<b>P2</b> <b>P3</b>	90 94
			<b>P3</b>	92 (c)

Condições de reação: Pd(OAc)<sub>2</sub> (2 mol%), **P1** ou **P3** (2 mol%) Ar-X (1 mmol), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (1,2 mmol), NaOAc (2 mmol), CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O 1:1 (5 mL), temperatura ambiente, 1-2 horas. (a) Rendimento isolado. (b) Pd(OAc)<sub>2</sub> (9,95.10<sup>-5</sup> mol%), NR 734 000. (c) Pd(OAc)<sub>2</sub> (4 mol%), 80 °C.

Buchwald também obteve sucesso no acoplamento assimétrico de bromonaftilas com ácidos arilborônicos. Neste caso são utilizados bromonaftalenos funcionalizados, quantidades menores de paládio, tempos de reação menores e resultados mais atraentes (figura 2.19). Este foi o primeiro exemplo de acoplamento to Suzuki assimétrico produzindo biarilas funcionalizadas.<sup>41</sup>



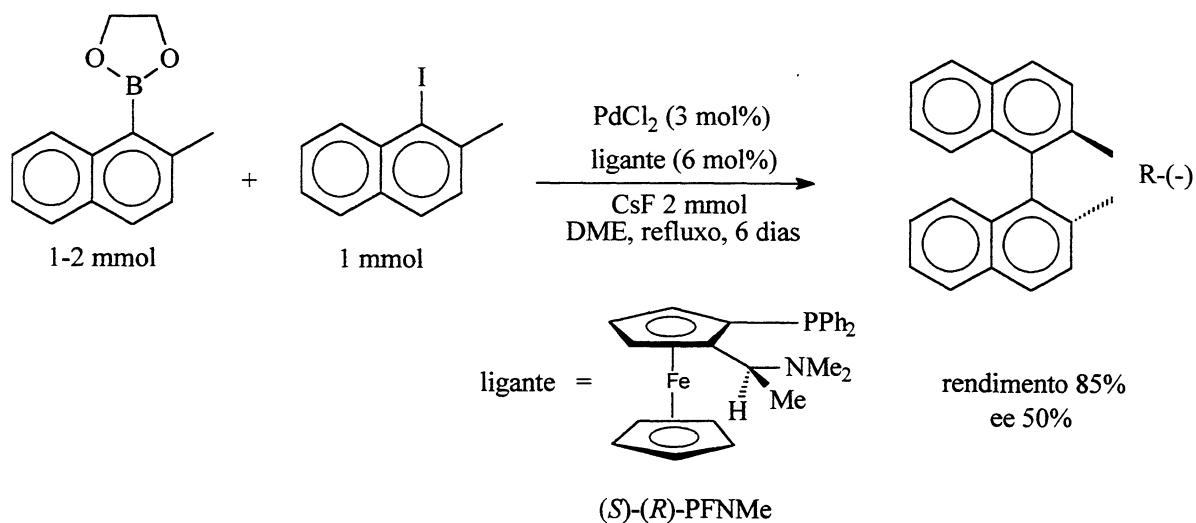


Figura 2.18: Obtenção de produto enantiomericamente enriquecido via reação de Suzuki assimétrica segundo Cammidge e colaboradores.

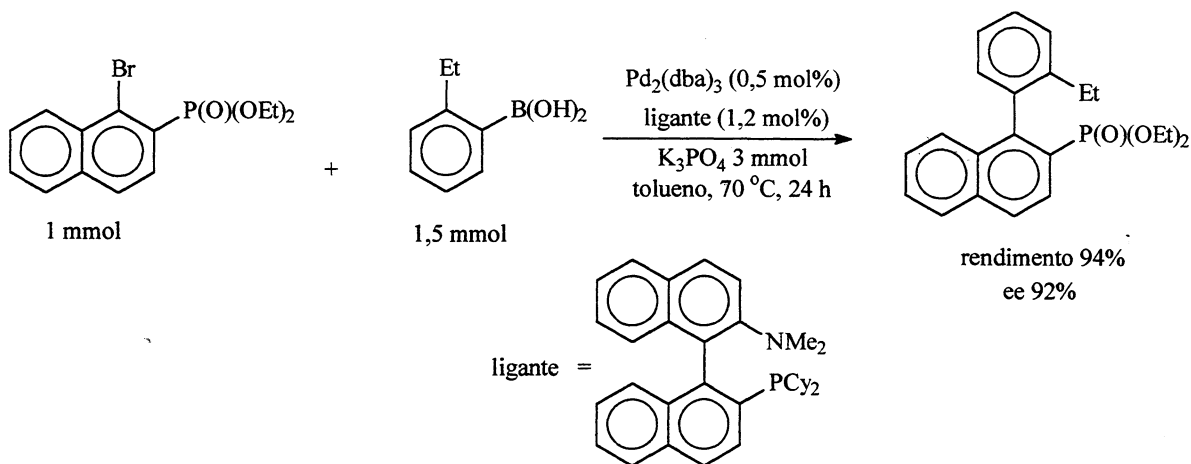


Figura 2.19: Acoplamento de Suzuki assimétrico segundo Buchwald e colaboradores.

Um apanhado geral dos sistemas vistos até agora para acoplamento de Suzuki entre haletos de arila e ácidos arilborônicos indica que os melhores resultados foram obtidos quando um complexo de paládio está associado a fosfinas com grande ângulo de cone e de alta basicidade. Este tipo de sistema (Fu, Guram e em especial Buchwald) é ativo para todos haletos e pseudo-haletos de arila em condições brandas de reação sem restrições estéricas ou eletrônicas.

A princípio, a reação de acoplamento ocorre independente do precursor de paládio utilizado, sendo sua eficiência frente aos diferentes substratos regida, essencialmente, pelos ligantes fosfina adicionados ao meio. A diferença mais marcante entre o sistema inicialmente descoberto por Suzuki, o qual é ativo apenas para iodetos e brometos de arila

e os sistemas mais atuais é a mudança da fosfina. Aparentemente, qualquer fonte de paládio e qualquer ligante associado a ele formam um sistema ativo no acoplamento de Suzuki de iodetos de arila e brometos de arila ativados; a dificuldade está em encontrar sistemas catalíticos ativos para cloretos de arila, em especial, desativados, em condições brandas de reação.

Outro avanço importante seria ampliar o escopo da reação para outros substratos além de haletos e triflatos de arila.

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

Carbenos *N*-heterocíclicos, as vezes, são chamados de “phosphine mimics” devido ao modo como interagem com os metais de transição, quando formam complexos com estes. Sendo assim, uma série de reações, tipicamente catalisadas por complexos metal-fosfina, foram testadas na presença de complexos metal-carbenos *N*-heterocíclicos com sucesso<sup>42</sup>. No que se refere à reação de Suzuki também existem exemplos.

Herrmann publicou alguns trabalhos a respeito da atividade de complexos de paládio nos quais estão associados ligantes carbenos *N*-heterocíclicos e fosfinas. Neste caso, seria preciso estabelecer se a atividade do sistema se deve à associação de efeitos entre o carbeno e a fosfina ou unicamente à influência de um deles.<sup>43</sup>

Os resultados indicam que o sistema é ativo no acoplamento de brometos de arila, qualquer que seja o precursor catalítico. No caso de cloretos de arila, em especial com substituintes eletrodoadores, a atividade do sistema se deve, principalmente, à associação entre o metal de transição e a fosfina (básica e volumosa, especialmente PCy<sub>3</sub>) e independe da existência de um grupo carbeno (complexos paládio-fosfina apresentavam atividade enquanto que complexos paládio-carbeno apresentavam pouca ou nenhuma atividade).

Outro estudo a respeito da atividade de complexos paládio-carbenos produzido pelo mesmo autor mostra de maneira mais convincente que complexos metal-carbeno apresentam atividade catalítica na reação de acoplamento C-C entre ácido fenilborônico e cloretos de arila (figura 2.20).<sup>44</sup>

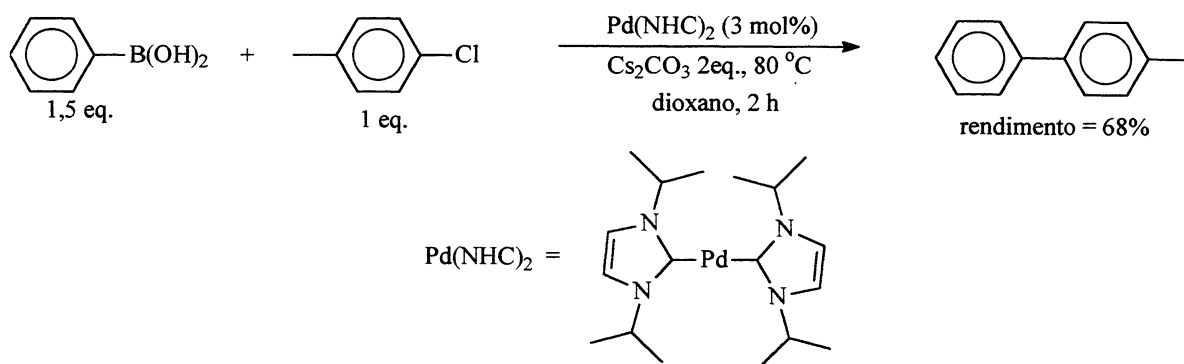


Figura 2.20: Acoplamento de Suzuki catalisado por paládio e carbenos *N*-heterocíclicos segundo Herrmann.

Cavell também propôs alguns complexos Pd-carbeno como catalisadores da reação de Suzuki. Neste caso, apenas bromoacetofenona foi testada como substrato, mas, os valores de número de rotação obtidos, utilizando este substrato, foram superiores a 100 000 (figura 2.21).<sup>45</sup>

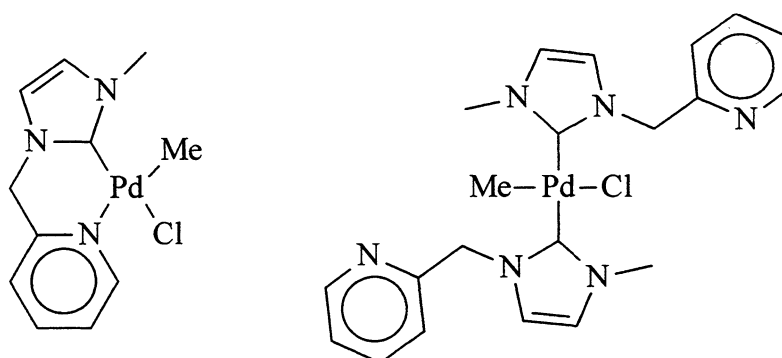


Figura 2.21: Complexos de paládio testados por Cavell na reação de acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e bromoacetofenona.

Nolan e Trudell desenvolveram um sistema bastante eficiente e geral para acoplamento de Suzuki de cloretos de arila. O complexo metal-carbeno *N*-heterocíclico forma-se, segundo os autores, no meio reacional quando são adicionados um precursor de paládio e um sal imidazólico (figura 2.22). A reação de acoplamento ocorre em condições brandas, inclusive para cloretos de arila desativados, com a vantagem da facilidade de manipulação dos precursores catalíticos. Os rendimentos obtidos são praticamente quantitativos para todos os substratos testados; um leve decréscimo só é observado quando é utilizado um ácido borônico *o*-substituído (tabela 2.11).<sup>46</sup>

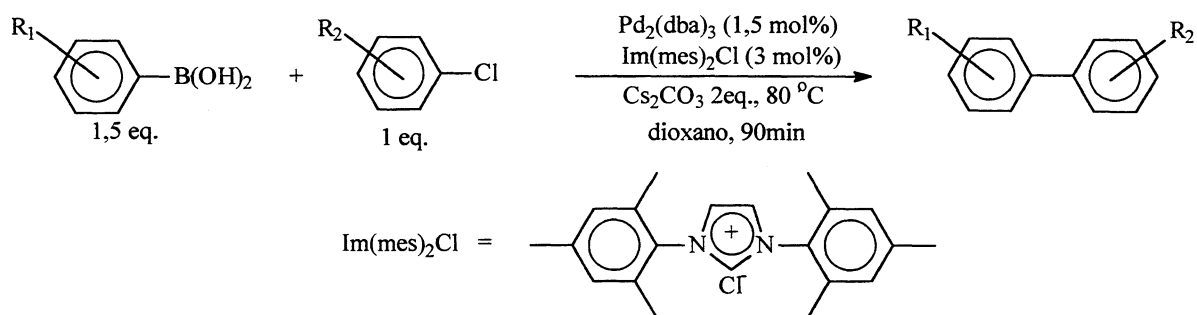


Figura 2.22: Sistema catalítico desenvolvido por Nolan e Trudell.

Tabela 2.11: Resultados obtidos por Nolan e Trudell no acoplamento de Suzuki de cloroarenos.

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

Condições de reação:  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (1,5 mol%),  $\text{Im}(\text{mes})_2\text{Cl}$  (3 mol%) Ar-Cl (1 mmol), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (1,5 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2 mmol), dioxano, 80 °C, 1,5 hora. (a) Rendimento isolado.

Trudell, posteriormente, testou outros sais imidazólicos no acoplamento de Suzuki de cloroarenos e comprovou sua eficiência (figura 2.23). O sistema é semelhante ao testado em conjunto com Nolan e os rendimentos, neste caso, também são praticamente quantitativos (tabela 2.12).

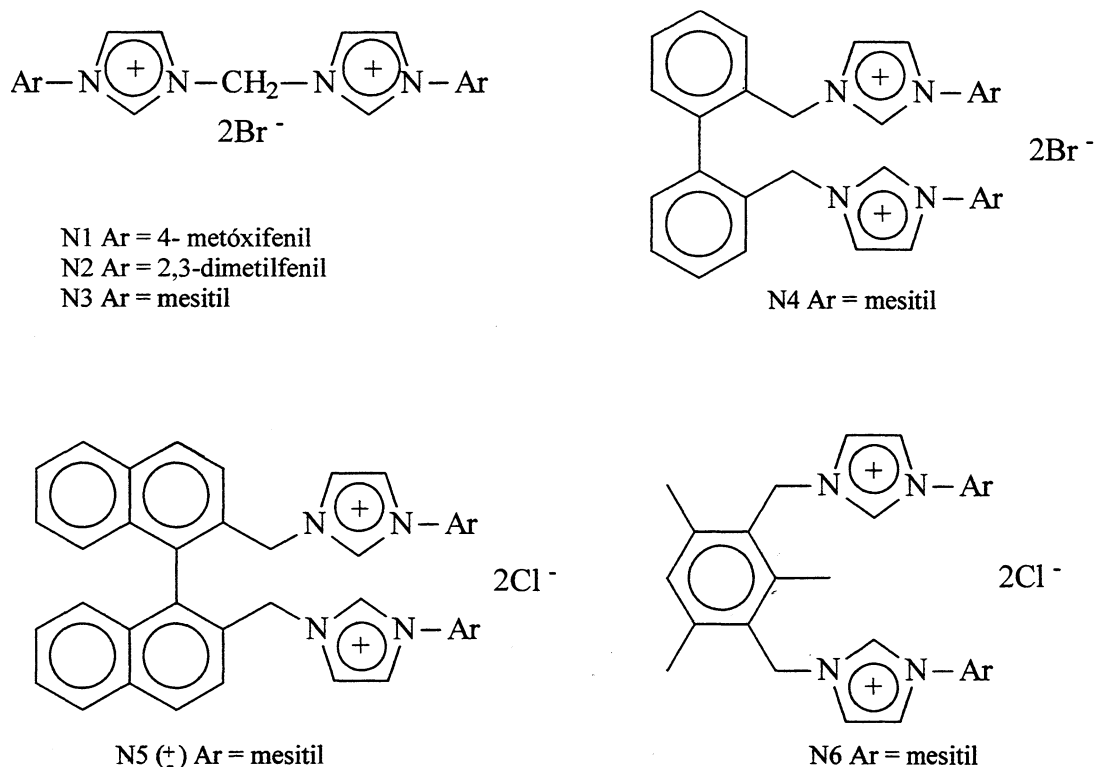


Figura 2.23: Sais imidazólicos testados por Trudell no acoplamento de Suzuki de cloroarenos.

Tabela 2.12: Resultados obtidos por Trudell no acoplamento de Suzuki de cloroarenos.

Ar-Cl	Ar'-B(OH) <sub>2</sub>	Produto	Rendimento (%) (a)
			84
			93
			99 (b)
			99

Condições de reação: Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,5 mol%), N6 (2,5 mol%) Ar-Cl (1 mmol), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (1,5 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 mmol), dioxano, 80 °C, 4 h. (a) Rendimento isolado. (b) 1,5 h.

Outra classe de ligantes nitrogenados foi testada por Nolan. Neste novo estudo foram testadas diferentes diiminas, do tipo diazabuteno, comuns como ligantes em catalisadores para polimerização (figura 2.24).<sup>47</sup>

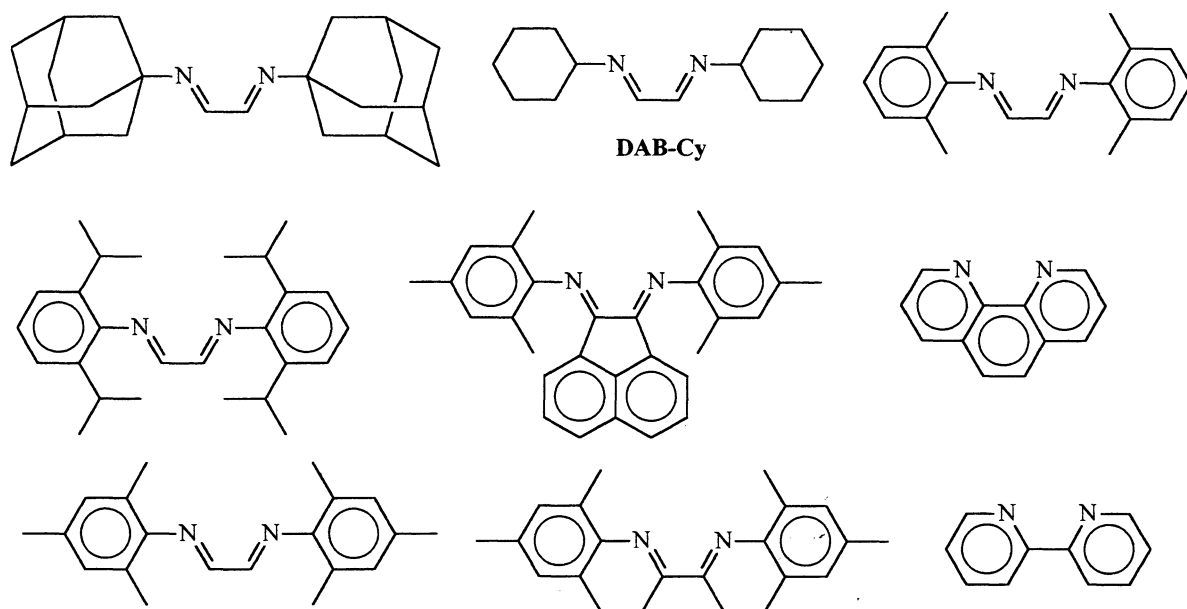


Figura 2.24: Ligantes diimina testados por Nolan em reações de acoplamento de Suzuki.

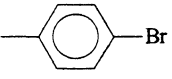
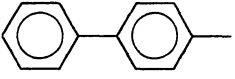
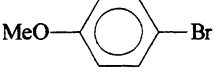
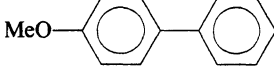
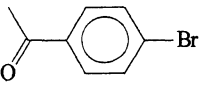
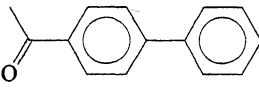
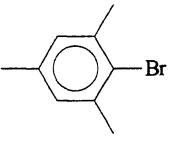
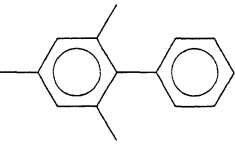
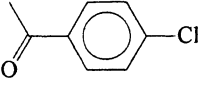
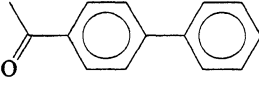
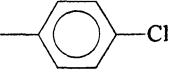
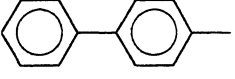
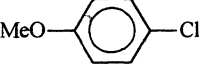
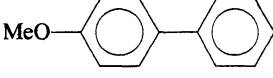
Os principais resultados obtidos por Nolan no acoplamento de Suzuki de haletos de arila, empregando diazabutenos como ligantes e um precursor de paládio são mostrados na tabela 2.13. O sistema é ativo para quaisquer brometos de arila e cloretos de arila ativados, mas, os resultados, em termos de rendimento, são bem inferiores em se tratando de cloretos de arila com substituintes eletrodoadores, mesmo, a temperatura mais elevada.

O acoplamento entre 4-bromotolueno e ácido fenilborônico (tabela 2.12, linha 1) também foi realizado ao ar, sem exclusão de umidade ou oxigênio. Após 5 horas de reação, foi obtido rendimento isolado de 90% em 4-metilbifenila.

Um apanhado geral dos trabalhos referentes ao uso de ligantes nitrogenados em sistemas catalíticos de acoplamento de Suzuki permite visualizar muita semelhança entre este tipo de sistema e os sistemas que utilizam paládio-fosfina. Os melhores resultados são obtidos quando o ligante é volumoso (grande impedimento estérico) e se liga fortemente ao paládio (carbenos, altamente nucleofílicos). Praticamente, todos os haletos de arila sofrem reação de acoplamento na presença deste tipo de sistema e os catalisadores podem ser gerados, *in situ*, pela adição de um precursor de paládio e um sal de diazônio ao meio reacional. A reação ocorre em condições brandas, mas, a quantidade de paládio utilizada é um pouco superior em comparação aos sistemas paládio-fosfina. A princípio, somente a utilização de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , como base, garante bons resultados. Diversos autores (Nolan,

Trudell)<sup>46, 47</sup> fizeram variações da base utilizada e não observaram formação do produto desejado ou rendimentos significativamente inferiores.

Tabela 2.13: Resultados obtidos por Nolan no acoplamento de Suzuki entre haletos de arila e ácido fenilborônico utilizando um precursor de paládio e um ligante diazabuteno.

Ar-X	Produto	Tempo (h)	Rendimento (%) (a)
		3	99
		5	95
		1	98
		4	97
		4	98 (b)
		4,5	20 (b, c)
		24	35 (b, c)

Condições de reação: Pd(OAc)<sub>2</sub> (3 mol%), DAB-Cy (3 mol%) Ar-X (1 mmol), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (1,5 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 mmol), dioxano (3 mL), 80 °C. (a) Rendimento isolado. (b) 100 °C. (c) Rendimento CG.

### 2.3.3 Paládio sem ligantes auxiliares

Nos trabalhos até agora citados, os sistemas catalíticos sempre associavam compostos de paládio com ligantes auxiliares. Devido à diferente reatividade que os sistemas apresentavam, quando o ligante era mudado, inclusive inativando o sistema, poderia parecer evidente a necessidade do uso destes ligantes no meio reacional; mas, existem alguns exemplos na literatura que mostram o contrário.

Um destes exemplos foi publicado ainda em 1994 por Jackson e colaboradores interessados na produção de um agente antifúngico. Neste caso, o acoplamento de Suzuki

entre um brometo de arila e um ácido arilborônico foi realizado na presença unicamente de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  sem qualquer outro ligante auxiliar (figura 2.25).<sup>48</sup>

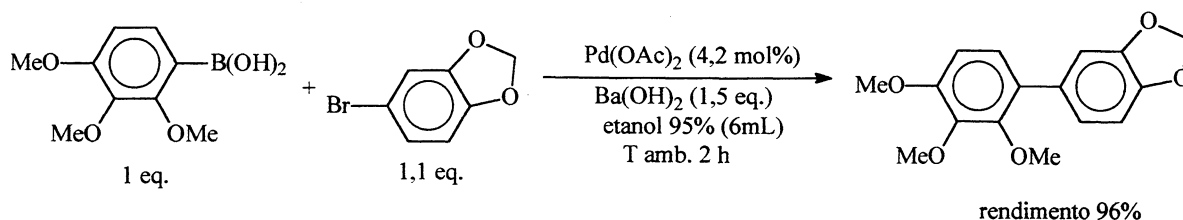


Figura 2.25: Produção de antifúngico via acoplamento de Suzuki, catalisada por  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  sem adição de ligantes auxiliares segundo Jackson.

O acoplamento de Suzuki de sais de diazônio foi descrito pela primeira vez na literatura por Genet. Neste trabalho, foi empregado como catalisador o  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , sem adição de qualquer ligante auxiliar. Além disso, a reação ocorre à temperatura ambiente e não há necessidade do uso de base; a dificuldade do processo é preparar os sais de diazônio e isolá-los para utilização. Os rendimentos obtidos ficaram entre 62% e 95% (tabela 2.13).<sup>49</sup>

O uso de diferentes substratos nas reações de acoplamento de Suzuki, além dos tradicionais haletos de arila, é de suma importância neste tipo de processo, pois, aumentam muito sua aplicabilidade. Neste caso, por exemplo, os precursores dos sais de diazônio são anilinas. A disponibilidade de anilinas, com diferentes substituintes no anel aromático, permite que outros grupos funcionais, além daqueles presentes nos haletos de arila, sejam incorporados às bifênilas de interesse, isso sem falar na diminuição de custos que a substituição de um substrato pode acarretar.



Tabela 2.14: Resultados obtidos por Genet no acoplamento de Suzuki entre sais de diazônio e ácido fenilborônico.

Ar-N <sub>2</sub> BF <sub>4</sub>	Produto	Tempo (h)	Rendimento (%) (a)
		4,5	95 (b)
		5	79
		4	82
		32	62

Condições de reação: Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), Ar-N<sub>2</sub>BF<sub>4</sub> (1 mmol), Ph-B(OH)<sub>2</sub> (1,2 mmol), dioxano (2 mL), 20 °C. (a) Rendimento isolado. (b) Rendimento CG.

A reação de acoplamento de Suzuki catalisada unicamente por Pd(OAc)<sub>2</sub> também foi realizada por Bumagin. Mais interessante do que não empregar ligantes auxiliares é o fato da reação ter sido realizada à temperatura ambiente, utilizando água como solvente. Para tal, os haletos de arila escolhidos como substrato foram fenóis ou ácidos arilcarboxílicos solúveis ou parcialmente solúveis em água. A reação ocorre, para brometos e iodetos de arila, com rendimento variando entre 60% e 90% (tabela 2.15).<sup>50</sup>

Outro sistema catalítico para acoplamento de Suzuki, à temperatura ambiente, que utiliza água como solvente e não necessita de ligantes auxiliares, foi desenvolvido por Bussolari. Os autores estavam interessados no produto de acoplamento entre brometos, furanos ou tiofenos substituídos e ácidos arilborônicos por serem estes produtos, arilfuranos e ariltiofenos, importantes constituintes de compostos farmacologicamente ativos (figura 2.26). As condições de reação são bastante brandas e os rendimentos obtidos ficaram entre 45% e 82%.<sup>51</sup>

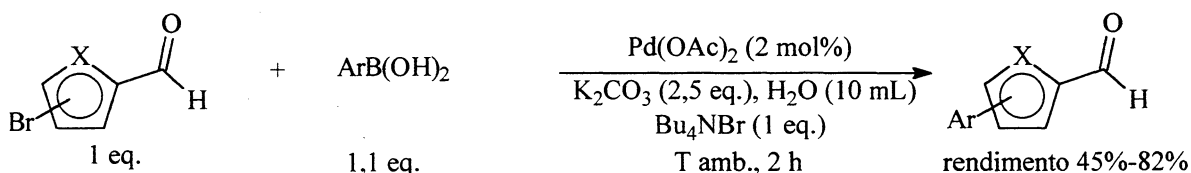
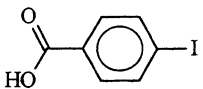
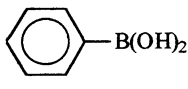
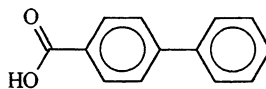
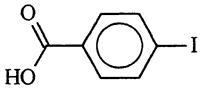
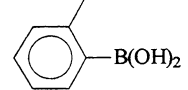
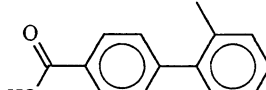
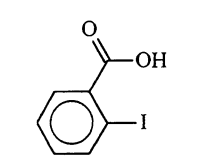
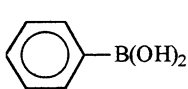
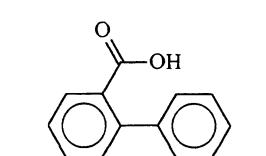
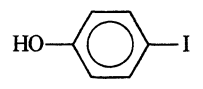
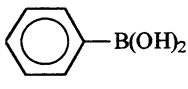
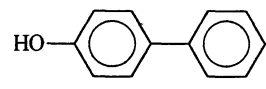
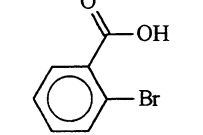
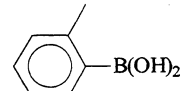
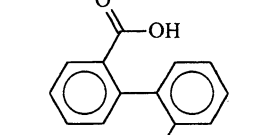
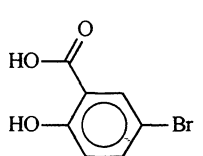
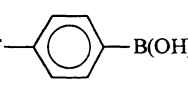
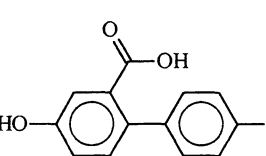


Figura 2.26: Sistema catalítico proposto por Bussolari.

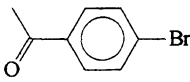
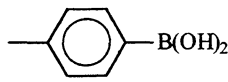
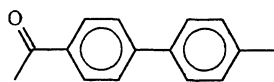
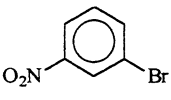
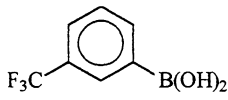
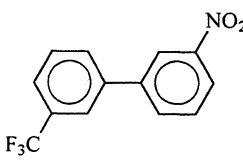
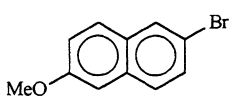
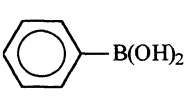
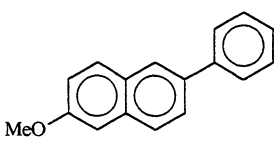
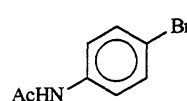
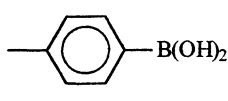
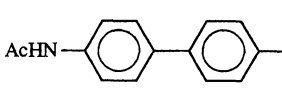
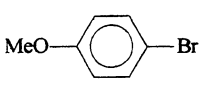
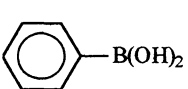
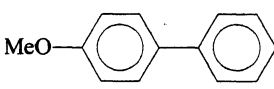
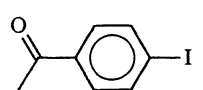
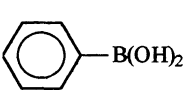
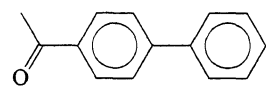
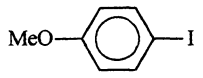
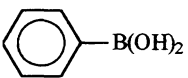
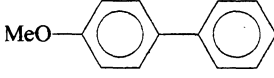
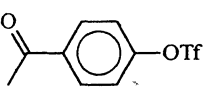
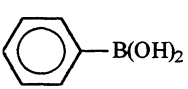
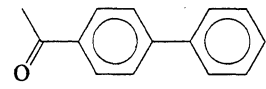
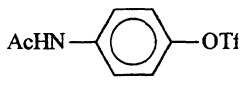
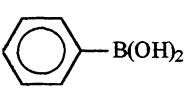
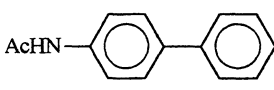
Tabela 2.15: Resultados obtidos por Bumagin no acoplamento de Suzuki de haletos de arila.

Ar-X	Ar-B(OH) <sub>2</sub>	Produto	Base	Rend. (%) <sup>(a)</sup>
			Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,5)	80
			NaOH (4)	80
			Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2,5)	60
			K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	84
			NaOH (5)	60
			Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	90

Condições de reação: Pd(OAc)<sub>2</sub> (1 mol%), Ar-X (1 mmol), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (1,1 mmol), NaOAc (2 mmol), H<sub>2</sub>O (4 mL), temperatura ambiente, 1-25 h. (a) Rendimento isolado. (b) PdCl<sub>2</sub> (2 mol%), *p*-TolB(OH)<sub>2</sub> (2,2 mmol), 100 °C.

O trabalho mais completo nesta área, até hoje, provavelmente, foi desenvolvido por Badone e colaboradores. Utilizando Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalisador sem ligantes auxiliares, os autores avaliaram o efeito do solvente e da base no meio reacional. Iodetos, brometos e triflatos de arila foram empregados como substrato no acoplamento de Suzuki com ácidos arilborônicos. A reação foi realizada em condições bastante brandas, água como solvente, a 70 °C, com apenas 0,2 mol% em paládio.<sup>52</sup>

Tabela 2.16: Resultados obtidos no acoplamento de Suzuki segundo Badone.

Ar-X	ArB(OH) <sub>2</sub>	Produto	Tempo (h)	Rend. (%) (a)
			0,3	96
			0,5	93
			99	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> (2,5 mmol), Bu<sub>4</sub>NBr (1 mmol), H<sub>2</sub>O (1,1 mL), 70 °C. (a) Rendimento isolado.(b) Conversão.

A importância dos sistemas catalíticos que não utilizam ligantes auxiliares reside na simplicidade com que podem realizar o acoplamento de Suzuki. Nenhum destes sistemas foi aplicado no acoplamento de Suzuki de cloroarenos, mas, bons resultados são obtidos com os demais haletos e com triflatos. Bases e solventes também não representam um empecilho para utilização destes sistemas; em geral a reação ocorre em água e as bases são de baixo custo e grande disponibilidade (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaOAc). Por fim, os sistemas catalíticos que utilizam um precursor de paládio, sem ligantes auxiliares, trabalham com baixas concentrações de paládio e são uma excelente opção para realizar a reação de Suzuki de bromoarenos e iodoarenos.

Sistemas catalíticos que utilizam ligantes auxiliares (fosfinas, carbenos *N*-heterocíclicos) realizam o acoplamento de Suzuki de cloretos de arila; porém, para substratos brometos e iodetos não há sentido utilizar este tipo de sistema se a razão paládio/haleto for superior a 0,2%. O uso unicamente de um precursor de paládio sem qualquer outro ligante pode garantir bons resultados nestes casos.

### 2.3.4 Ciclopaladatos

Os ciclopaladatos formam uma classe de compostos que tem recebido atenção devido à alta atividade que apresentam como catalisadores em reações de acoplamento C-C.<sup>53</sup> Eles podem ser empregados como catalisadores da reação de Suzuki sem a necessidade da adição de ligantes auxiliares. Alguns exemplos da aplicação destas moléculas na reação de Suzuki são descritos a seguir.

Um dos primeiros trabalhos que utiliza um ciclopaladato como catalisador da reação de Suzuki foi produzido por Beller e colaboradores. O ciclopaladato de Beller (figura 2.27) é ativo como catalisador para o acoplamento entre ácido fenilborônico e brometos de arila ou cloretos de arila ativados. Este foi o primeiro estudo no qual um ciclopaladato catalisa o acoplamento de Suzuki de cloroarenos (tabela 2.17). Além disso, as quantidades de catalisador utilizadas são bastante razoáveis, e, segundo os autores, a mistura Pd(OAc)<sub>2</sub> e PPh<sub>3</sub> nas mesmas condições não se mostrou ativa.<sup>54</sup>

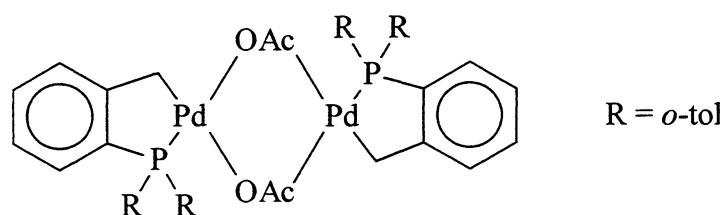
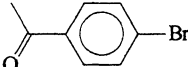
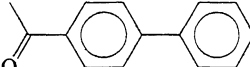

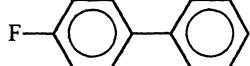
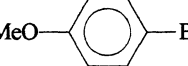
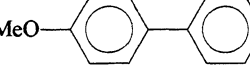

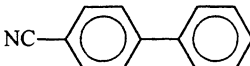
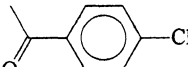
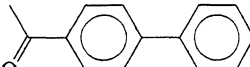


Figura 2.27: Ciclopaladato C1 testado por Beller na reação de acoplamento de Suzuki.

Tabela 2.17: Resultados obtidos por Beller no acoplamento de Suzuki entre haletos de arila e ácido fenilborônico utilizando ciclopaladato **C1** como catalisador.

Ar-X	Produto	Pd (mol%)	Rend. (%)	NR
		0,05	92	1840
		0,02	90	4500
		0,01	76	7600
		0,02	83	4150
		0,1	82	820

Condições de reação: Ciclopaladato **C1**, Ar-X (10 mmol), Ph-B(OH)<sub>2</sub> (15 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mmol), *o*-xileno (30 mL), 130 °C, 16h.

Bedford produziu uma série de ciclopaladatos do tipo fosfito e fosfinito e testou-os em reações de acoplamento de Suzuki de haletos de arila. O primeiro trabalho de Bedford, nesta área, trata da síntese do ciclopaladato **C2** (figura 2.28) o qual foi testado no acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e bromoarenos (tabela 2.18).<sup>55</sup>

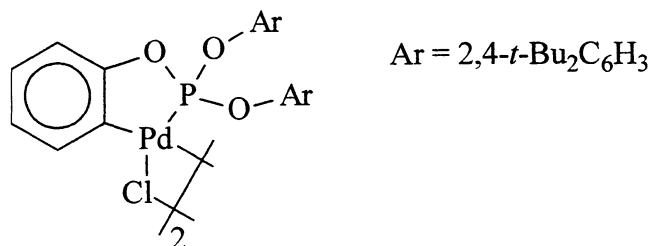
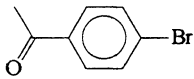
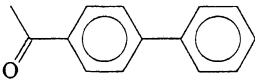
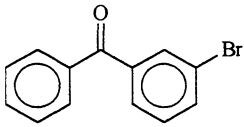
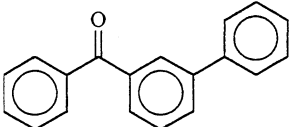
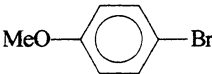
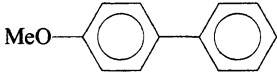


Figura 2.28: Ciclopaladato **C2** sintetizado e testado por Bedford

Tabela 2.18: Resultados obtidos por Bedford no acoplamento de Suzuki entre haletos de arila e ácido fenilborônico utilizando ciclopaladato **C2** como catalisador.

Ar-X	Produto	Pd (mol%)	Conv. (%)	NR
		0,0001	87	870 000
		0,0001	33	330 000
		0,1	97,5	975

Condições de reação: Ciclopaladato **C2**, Ar-X (10 mmol), Ph-B(OH)<sub>2</sub> (15 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mmol), tolueno (30 mL), 110 °C, 1h.

Nos trabalhos seguintes, Bedford produziu e testou os ciclopaladatos **C3-C9** (figura 2.29; tabela 2.18).<sup>56</sup>

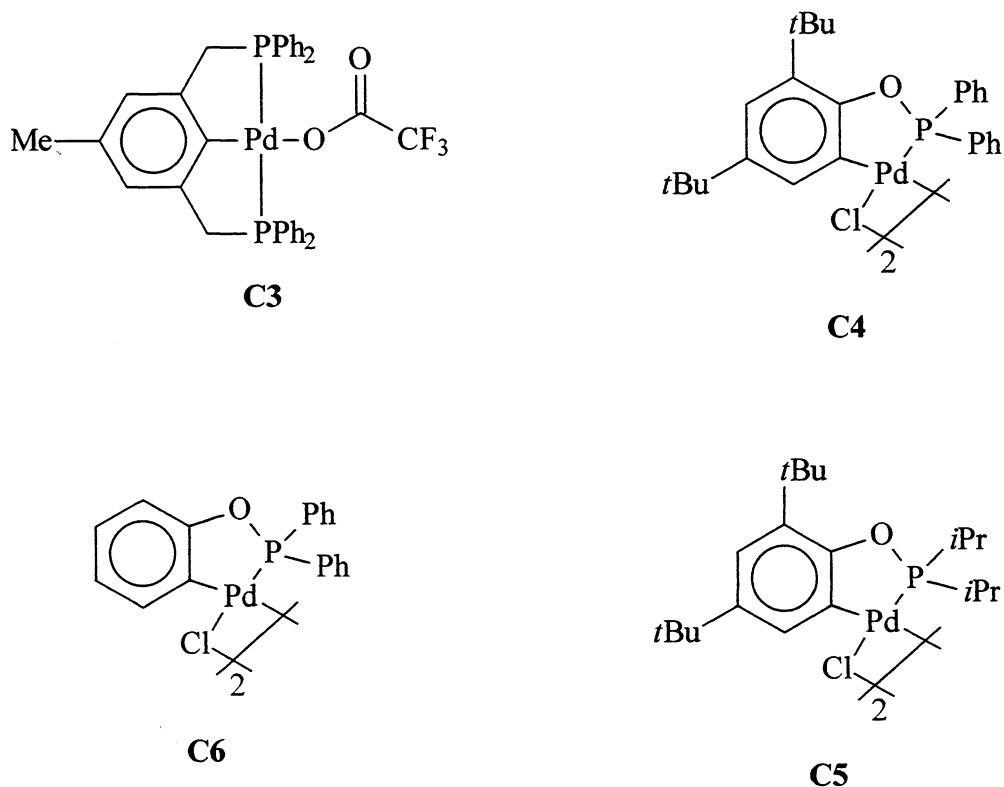
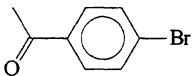
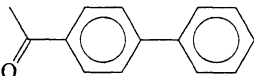
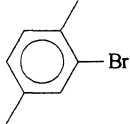
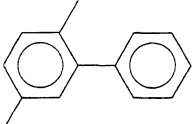
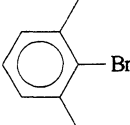
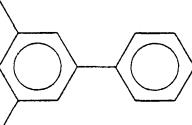
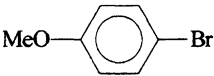
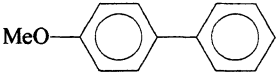
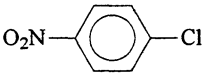
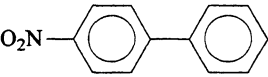
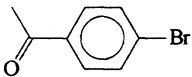
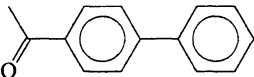
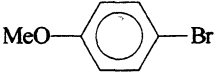
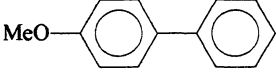
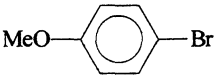
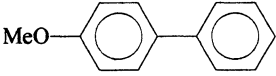
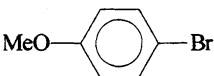
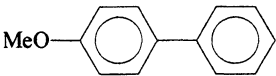


Figura 2.29: Ciclopaladato **C3-C6** sintetizados e testados por Bedford.

Tabela 2.19: Resultados obtidos por Bedford no acoplamento de Suzuki entre haletos de arila e ácido fenilborônico utilizando ciclopaladato C3-C6 como catalisador.

Ar-X	Produto	Cat. (mol%)	Conv. (%)	NR
		<b>C3</b> 0,001	92	92 000
		<b>C3</b> 0,01	63	6 300
		<b>C3</b> 0,01	30	3 000
		<b>C3</b> 0,01	72	7 200
		<b>C3</b> 0,1	67	670
		<b>C4</b> 0,0001	90 (a)	900 000
		<b>C4</b> 0,0001	85 (a)	850 000
		<b>C5</b> 0,0001	91 (a)	910 000
		<b>C6</b> 0,0001	29 (a)	290 000

Condições de reação: Ciclopaladato C3-C6, Ar-X (10 mmol), Ph-B(OH)<sub>2</sub> (15 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mmol), tolueno (30 mL), 110 °C, 1 h. (a) 130 °C, 18 h.

Um dos últimos trabalhos produzidos por Bedford trata de ciclopaladatos de nitrogênio contendo uma molécula de tricicloexilfosfina, ligada ao paládio (C7).<sup>57</sup> Ao contrário dos outros exemplos apresentados, este novo ciclopaladato é ativo na reação de acoplamento de Suzuki de cloroarenos desativados (figura 2.30); mas, como já foi observado em outros trabalhos, os sistemas constituídos de paládio ligado a fosfinas

básicas e volumosas já são bastante conhecidos como sendo ativos na catálise deste tipo de reação (Fu, Buchwald, Guram, Beller).

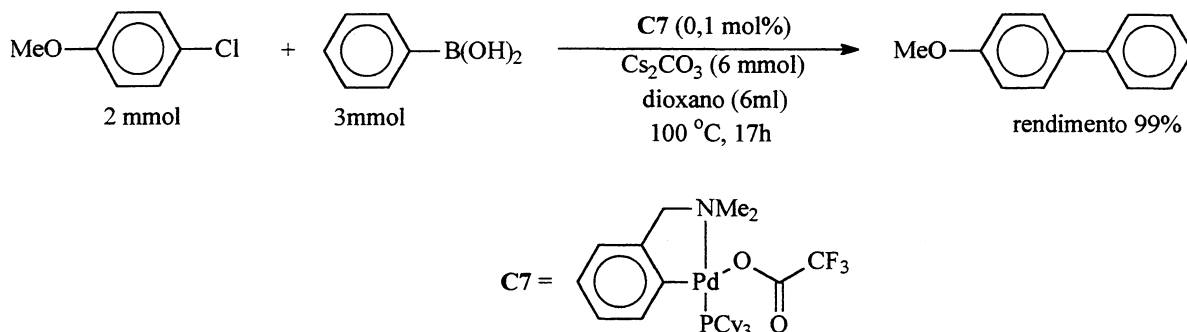


Figura 2.30: Sistema catalítico para acoplamento de Suzuki entre 4-cloroanisol e ácido fenilborônico segundo Bedford.

Milstein descreveu a síntese e testes catalíticos de um ciclopaladato de nitrogênio com estrutura imina (figura 2.31). O ciclopaladato de Milstein é ativo no acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e brometos de arila. Baixas concentrações de catalisador são requeridas, a razão substrato/paládio é da ordem de  $10^{-6}$ ; além disso, a reação pode ocorrer ao ar sem perdas significativas da atividade (tabela 2.20).<sup>58</sup>

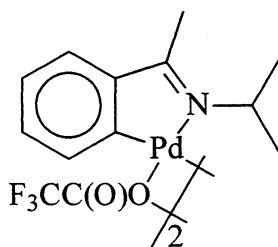
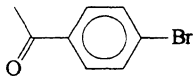
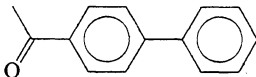
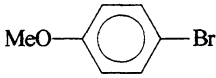
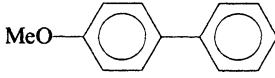
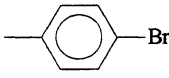
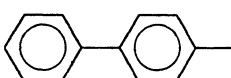
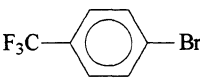
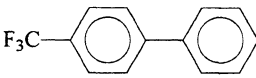
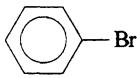
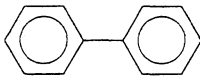


Figura 2.31: Ciclopaladato (C8) sintetizado e testado por Milstein.

Os sistemas catalíticos para reação de acoplamento de Suzuki, que utilizam ciclopaladato como catalisador, de uma maneira geral, são ativos em baixas razões paládio/substrato. A maioria deles não é reativa frente a cloretos de arila, com exceção dos sistemas que tem uma fosfina incorporada ao ciclopaladato e que se comportam como um sistema que associa paládio a ligantes auxiliares.



Tabela 2.20: Resultados obtidos por Milstein no acoplamento de Suzuki entre brometos de arila e ácido fenilborônico utilizando ciclopaladato **C8** como catalisador.

Ar-X	Produto	Cat. (mol%)	Rend. (%)	NR
		0,0001	84	840 000
		0,0005	68 (a)	136 000
		0,0005	82 (a)	160 000
		0,0005	93	186 000
		0,0005	90 (a)	180 000
		0,0005	90	180 000

Condições de reação: Ciclopaladato **C8**, Ar-Br (5 mmol), Ph-B(OH)<sub>2</sub> (7,5-10 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10-11,5 mmol), *o*-xileno (13 mL), 130 °C, 3-22 h. (a) ao ar.

A excepcional atividade que este tipo de catalisador apresenta pode ser avaliada a partir do número de rotação alcançado nos testes catalíticos, embora a escolha de 4-bromoacetofenona não seja indicada para testar um novo sistema (utilizada principalmente por Bedford), já que o substrato reage facilmente, mesmo quando apenas Pd(OAc)<sub>2</sub> está presente como catalisador.

A associação da alta atividade apresentada pelos ciclopaladatos em reações Suzuki de bromoarenos, se aplicada a cloroarenos, poderia representar um avanço significativo no sentido de ampliar a abrangência da reação e sua aplicação para produção de compostos em nível industrial.

### 2.3.5 Paládio em sistemas heterogêneos

A aplicação da reação de Suzuki para produção de compostos, em larga escala, depende, entre outros fatores, da redução da quantidade de catalisador utilizada ou da reutilização deste catalisador. Desta maneira, a transposição das reações de acoplamento de

Suzuki, que ocorrem, tipicamente, em fase homogênea, para a catálise heterogênea (sólido/líquido) ou bifásica (líquido/líquido), representa uma etapa importante para implementação desta reação em nível tecnológico.

Qualquer sistema catalítico, que opere de maneira heterogênea, deve garantir a reutilização do catalisador, sob pena de, ao não se comportar desta maneira, perder o sentido da sua utilização. As perdas do catalisador a partir do meio no qual está imobilizado para o solvente devem ser nulas ou mínimas, garantindo, desta forma, um grande número de ciclos. Além disso, é preciso ter em mente que alguns sistemas catalíticos, que operam em meio homogêneo, trabalham com razões molares entre catalisador e substrato de até  $10^{-6}$  mol% (Buchwald).

Se a perda do catalisador da fase no qual está imobilizado chegar a 0,2 mol%, em relação ao substrato, então, o risco de estar ocorrendo, majoritariamente, reação em fase homogênea, aumenta, consideravelmente, uma vez que nos trabalhos de Badone esta era a razão paládio/catalisador utilizada em um sistema no qual não eram empregados ligantes auxiliares.

Jang descreve um sistema para acoplamento de Suzuki de aril e vinil triflatos. Neste sistema, um precursor de paládio é suportado em um polímero modificado e depois utilizado como catalisador da reação de acoplamento de Suzuki (figura 2.32). Jang utilizou poliestireno com anéis aromáticos, 100% clorados, ao qual foi adicionado um fragmento  $\text{PPh}_2$  (reação com  $\text{LiPPh}_2$ ), seguido de complexação do paládio com  $\text{PdCl}_2$ . O polímero resultante, com Pd (II) suportado, foi lavado com solução de  $\text{PPh}_3$  em etanol, tratado com mono-hidrazina e seco sob vácuo. O resultado foi um polímero de cor verde escuro com teor de paládio de 7,91%.<sup>59</sup>

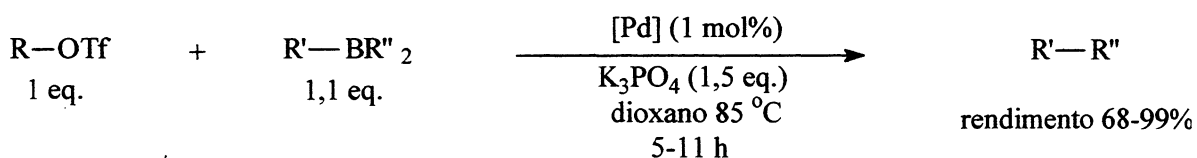


Figura 2.32: Condições reacionais utilizadas por Jang no acoplamento de Suzuki entre aril ou viniltriflatos e organo-boro utilizando paládio suportado em polímero como catalisador.

Jang cita, no seu trabalho, a reutilização do catalisador por 10 vezes, sem perda de atividade, mas, não faz nenhum comentário a respeito de perda do paládio para a solução. A cor verde escura do polímero final é típica de paládio metálico que pode ter surgido após o tratamento do mesmo com o redutor mono-hidrazina.

Uozumi e Hayashi propõem um sistema no qual o paládio está suportado em um copolímero poliestireno-poli(etilenoglicol) (PS-PEG) modificado com fosfinas. O metal é fixado ao suporte através de uma ligação paládio-fósforo (figura 2.33) e a estrutura está bem caracterizada. Os testes catalíticos com paládio suportado nesta resina foram feitos com bromobenzeno, iodobenzeno, *orto*- e *para*-iodotolueno. Não há menção a respeito de reciclos utilizando este catalisador nem a respeito de perdas do teor de metal da resina.<sup>60</sup>

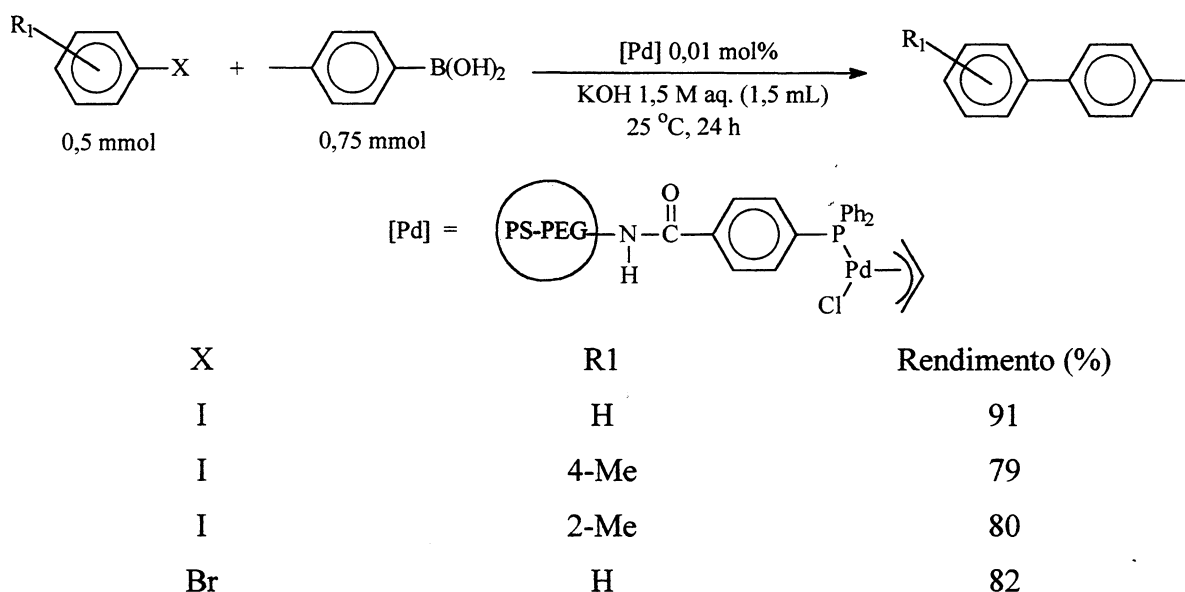


Figura 2.33: Sistema catalítico para acoplamento de Suzuki proposto por Uozumi e Hayashi.

Bergbreiter e colaboradores desenvolveram um sistema catalítico que opera em condições termomórficas, ou seja, homogêneo, na temperatura de reação e heterogêneo, abaixo desta temperatura. Desta maneira, o catalisador pode ser recuperado por decantação assim que a reação cessa.<sup>61</sup>

Os autores utilizaram poli-*N*-isopropilacrilamina (PINIPAM) como suporte no qual foi fixado um complexo tipo pinça tridentada S-C-S (enxofre-carbono-enxofre) numa estrutura ciclopaldato bem caracterizada (figura 2.34). Este tipo de estrutura é estável ao ar e dificulta a perda de paládio do polímero para a solução. O paládio, assim suportado, foi testado em reações de acoplamento de Suzuki e de Heck, numa razão molar de 0,2 mol% em paládio, mas, somente iodetos de arila foram testados, o que limita a aplicação do sistema. O sistema foi testado até com até 4 reciclos e a conversão foi total em todos eles.

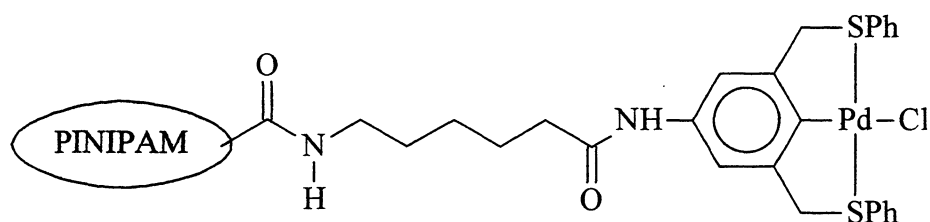


Figura 2.34: Paládio suportado sobre poli-*N*-isopropilacrilamina utilizado por Bergbreiter como catalisador de reações de acoplamento C-C.

Le Drian testou vários compostos de paládio suportados na resina Merrifield como catalisadores da reação de acoplamento de Suzuki entre bromoarenos e ácido fenilborônico. (tabela 2.21). O paládio foi imobilizado no polímero após reação da resina com  $\text{LiPPh}_2$ . Em seguida houve impregnação com  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  e lavagens; o resultado foi um polímero de cor amarela. Segundo os autores, apenas 0,6% da quantidade inicial de paládio é perdida a cada reciclo, que foi realizado por quatro vezes sem perda de atividade.<sup>62</sup>

Tabela 2.21: Resultados obtidos por Le Drian no acoplamento de Suzuki entre brometos de arila e ácido fenilborônico utilizando  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  suportado em resina Merrifield.

Ar-Br	Produto	Rendimento (%) (a).
		90
		98
		56
		80

Condições de reação: Pd (0,2 mol%), Ar-Br (1 mmol),  $\text{Ph-B}(\text{OH})_2$  (1,1 mmol),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2 mmol), tolueno/etanol/água 10:1:1, 80 °C, 24h. (a) Rendimento isolado. (b) 100 °C. (c) Rendimento CG.

Buchwald também realizou testes utilizando a resina Merrifield como suporte para catalisadores de paládio. No caso de Buchwald, a resina foi modificada com ligantes do tipo dialquilbifenilfosfina (figura 2.13), para gerar um suporte adequado (figura 2.35). A impregnação do paládio sobre o suporte foi realizada *in situ*, no meio reacional, utilizando  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ .<sup>63</sup>

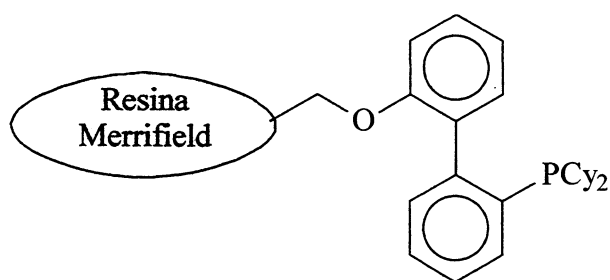


Figura 2.35: Resina modificada utilizada por Buchwald como suporte para  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ .

Buchwald testou seu sistema (resina modificada/ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ) em reações de aminação e acoplamento de Suzuki de haletos de arila (tabela 2.21).

Tabela 2.22: Resultados obtidos por Buchwald no acoplamento de Suzuki de haletos de arila utilizando Pd/resina.

Ar-X	Ar-B(OH) <sub>2</sub>	Produto	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (mol%)	Rend. (a)
			0,3	98%
			0,5	95%
			0,5	99%
			0,5	92%
			1,0	99%

Condições de reação: resina modificada (1,3:1–1,5:1 L:Pd), Ar-X (1 mmol), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (1,2 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 mmol), THF, 65 °C, 17-21h. (a) Rendimento isolado. (b) Ar-B(OH)<sub>2</sub> (1,5 mmol). (c) Ar-B(OH)<sub>2</sub> (3,0 mmol).

O sistema empregado por Buchwald, que utiliza uma resina modificada com os ligantes dicitcloexilbifenilfosfina, é capaz de realizar o acoplamento de Suzuki de haletos de arila, inclusive, cloretos de arila mesmo que estes possuam substituintes eletrodoadores

e em posição *orto* em relação ao haleto (tabela 2.21 linha 5). Os rendimentos obtidos para todos os substratos testados foram, praticamente, quantitativos.

No que diz respeito à possibilidade de reciclar o catalisador, Buchwald realizou testes utilizando como substrato o 4-*t*-butilbromobenzeno no acoplamento de Suzuki com ácido fenilborônico. Foi realizada uma primeira reação com a adição de paládio e três ciclos, sem a adição de paládio extra. Embora a reutilização do catalisador seja possível, o rendimento cai e o tempo de reação aumenta à medida que o número de ciclos avança (figura 2.36). Os autores atribuem esta queda na atividade a modificações que ocorrem no sistema resina/paládio, devido às sucessivas lavagens, necessárias para uma nova carga de substrato.

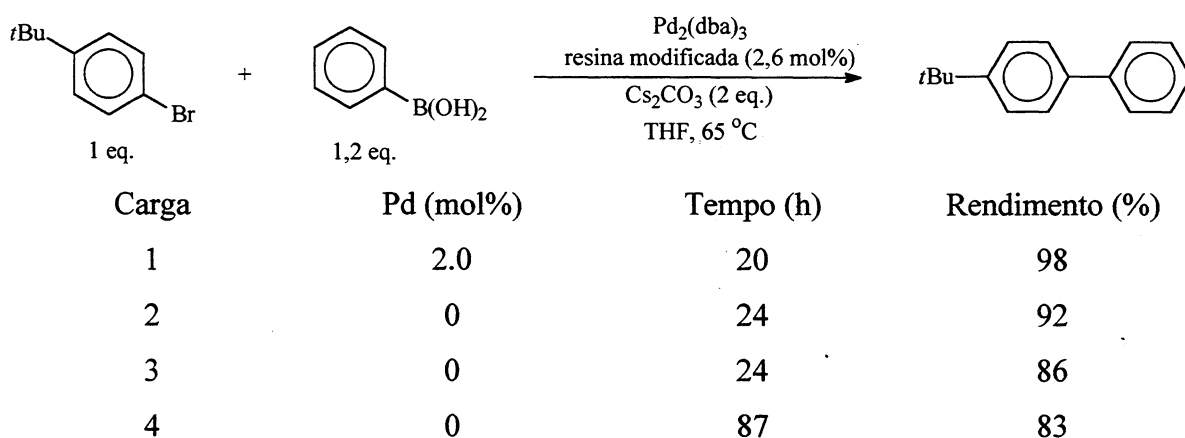


Figura 2.36: Reciclos realizados por Buchwald no acoplamento de Suzuki utilizando paládio suportado em resina modificada com ligantes dicicloexilbifenilfosfina.

Existem outros sistemas heterogêneos à base de paládio, nos quais o suporte pode ser uma resina comercial (Deloxan ®)<sup>64</sup>, uma argila<sup>65</sup> ou uma zeólita<sup>66</sup>, mas, nestes estudos, o sistema está muito mal caracterizado e/ou não há menção sobre ciclos e/ou há evidentes perdas de teor metálico do suporte para o meio, enfim fatores que comprometem sobremaneira os trabalhos. Sendo assim, preferiu-se não comentar em maiores detalhes tais estudos.

Recentemente, surgiram alguns trabalhos que utilizam paládio metálico como catalisador da reação de acoplamento de Suzuki. Kabalka propôs um destes sistemas, no qual, paládio metálico é adicionado a uma mistura KF/ $\gamma$ -Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. O sistema não utiliza solvente e é capaz de realizar o acoplamento de Suzuki de bromobenzeno e iodobenzeno (figura 2.37).<sup>67</sup>

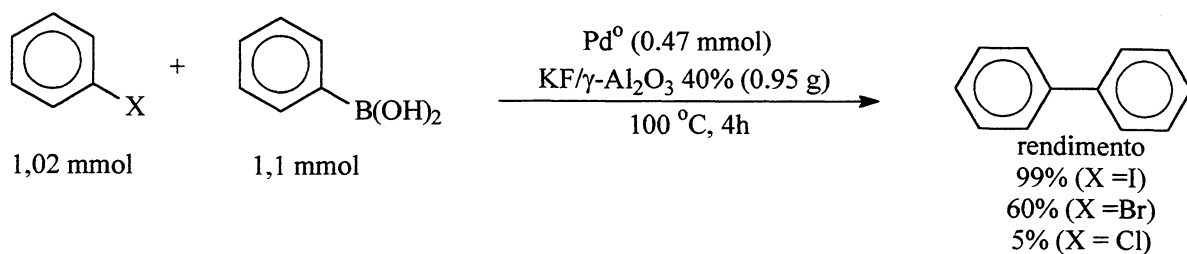


Figura 2.37: Acoplamento de Suzuki segundo Kabalka.

O sistema de Kabalka apresenta alguns problemas: não foi devidamente caracterizado, a quantidade requerida de paládio é quase proibitiva para sua aplicação e a reação pode ter ocorrido, na verdade, no processo de separação dos produtos do sistema heterogêneo (agitação com hexano por 20-30 minutos). O que atrai a atenção, neste caso, não é a eficiência do sistema catalítico e sim a possibilidade de estar ocorrendo o acoplamento de Suzuki a partir de paládio metálico.

O mesmo autor propôs, algum tempo depois, um sistema muito parecido, que utiliza metanol como solvente. Alguns iodetos de arila foram testados com sucesso (tabela 2.38), mas, neste caso, como no anterior, não foi realizada qualquer verificação a respeito da formação de espécies solúveis de paládio. Fica a dúvida se a reação ocorreu na superfície do paládio metálico ou se houve, previamente, a formação de uma espécie solúvel de paládio que desencadeou o ciclo catalítico.<sup>68</sup>

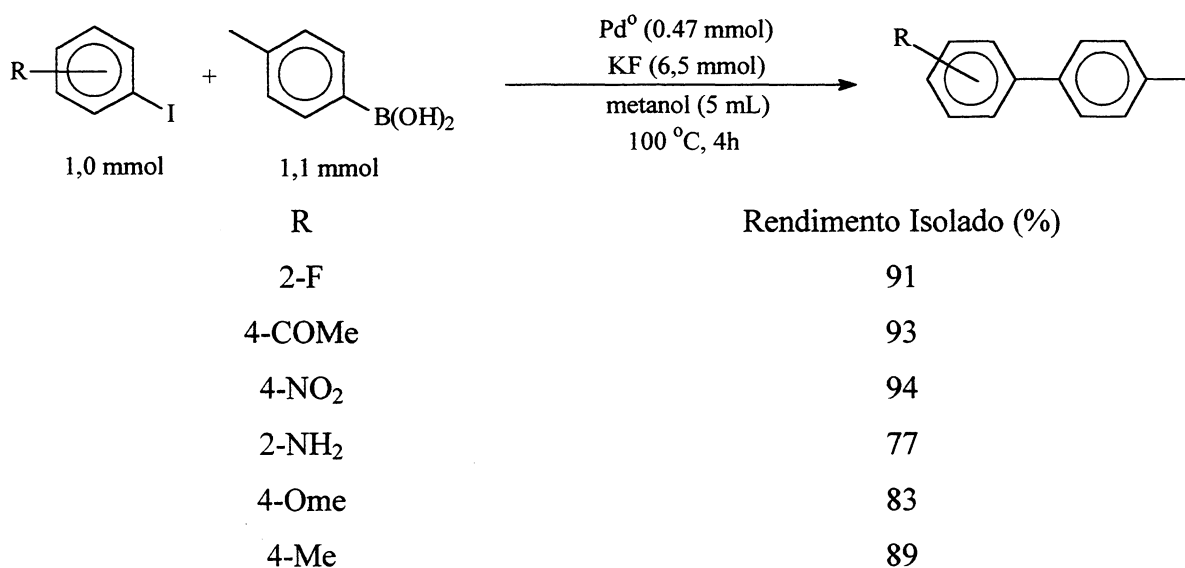


Figura 2.38: Acoplamento de Suzuki entre iodoarenos e ácido 4-toluilborônico catalisado por paládio metálico em metanol segundo Kabalka.

El-Sayed também desenvolveu um sistema catalítico para acoplamento de iodoarenos, que utilizava, apenas, paládio metálico como catalisador. O sistema era composto de paládio coloidal estabilizado por poli(*N*-vinil-2-pirrolidona). El-Sayed mostrou que a velocidade inicial da reação varia linearmente com a concentração de paládio coloidal e concluiu que este seria um forte indício de que a reação estaria ocorrendo na superfície do metal. A concentração de paládio utilizada neste sistema é de 0,3 mol% em relação ao substrato, ou seja, inferior, em muitos casos, às concentrações utilizadas em sistemas catalíticos homogêneos, com ou sem ligantes auxiliares.<sup>69</sup>

Sun propôs um sistema que utiliza Pd/carbono como catalisador da reação de acoplamento de Suzuki. Neste caso, ocorre o acoplamento entre ácido fenilborônico e cloretos de arila, ao contrário dos outros sistemas baseados exclusivamente no uso de paládio metálico (figura 2.39). Os autores sugerem que a interação entre o anel aromático e o suporte atua como um substituinte eletroretirador e que este fenômeno facilita a quebra da ligação Cl-C.<sup>70</sup>

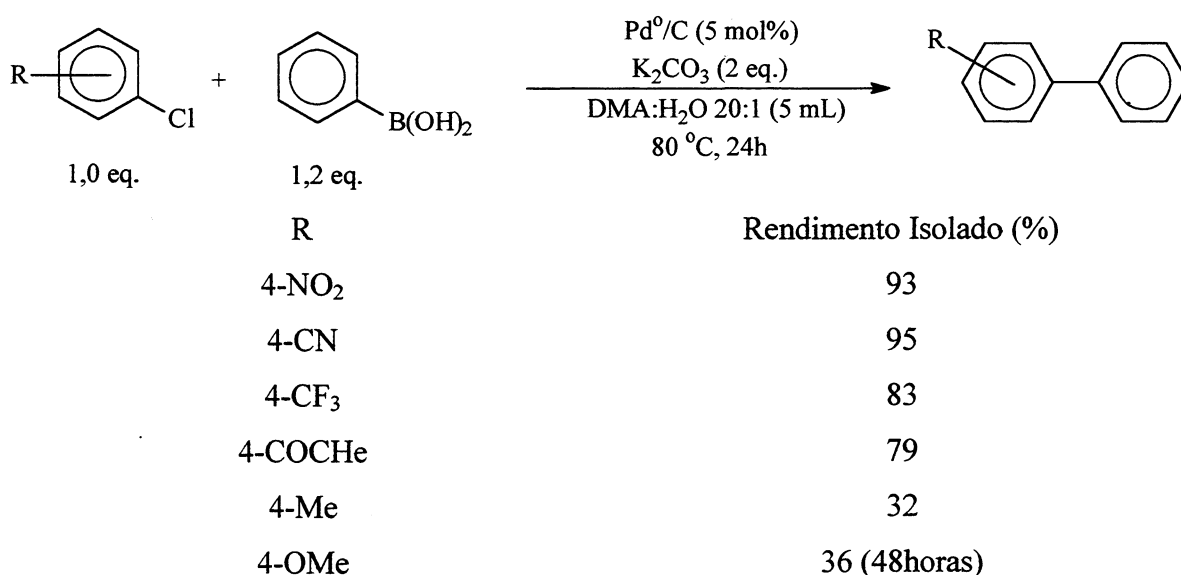


Figura 2.39: Acoplamento de Suzuki entre cloroarenos e ácido fenilborônico catalisado por paládio sobre carvão segundo Sun.

O sistema de Sun produz as bifenilas de interesse com bons rendimentos para cloretos de arila com substituintes eletroretiradores; para os demais, o rendimento é inferior a 40%, mesmo, com longos tempos de reação. De qualquer forma, a reação com cloroarenos mostra que apenas paládio metálico pode ser o catalisador da reação, mesmo



quando os substratos forem cloretos de arila, que, em geral, são considerados de difícil ativação frente à reação de acoplamento de Suzuki.

Os últimos exemplos mostrados a respeito de sistemas catalíticos para reação de acoplamento de Suzuki, baseados na utilização de paládio metálico como catalisador, levantam algumas questões a respeito dos sistemas tradicionalmente empregados.

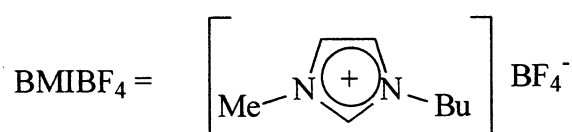
O catalisador efetivo da reação de acoplamento de Suzuki seria uma espécie solúvel no meio, formada por um átomo de paládio com ligantes auxiliares? Ou a reação inicia com o ataque de um dos substratos sobre o paládio metálico, formado no meio, a partir da decomposição dos precursores empregados?

Se a reação ocorre a partir de paládio metálico a utilização de compostos solúveis de paládio serviria apenas para produzir paládio metálico para que então se inicie o ciclo catalítico?

### 2.3.6 Paládio em sistemas bifásicos líquido/líquido

Outra abordagem da catálise bifásica é realizar a reação em um meio composto de dois líquidos imiscíveis, num dos quais, ao final da reação encontra-se majoritariamente o catalisador e no outro os produtos de reação. No que diz respeito à reação de Suzuki, existem alguns poucos exemplos bem recentes que aplicam esta técnica.

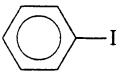
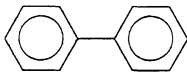
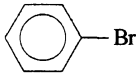
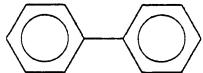
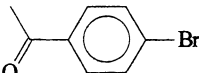
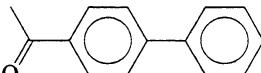
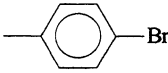
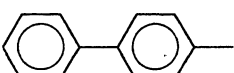
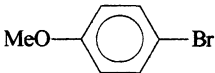
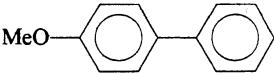
O primeiro deles é um estudo produzido por Welton, que levou a cabo o acoplamento entre haletos de arila e ácido fenilborônico, num meio líquido iônico (figura 2.40). A reação se processa em meio homogêneo e, ao final, os produtos são extraídos com um éter etílico, ficando o catalisador retido no líquido iônico para posterior reutilização. Os autores testaram o reciclo da fase polar com catalisador imobilizado por três vezes na reação de acoplamento entre ácido fenilborônico e 4-bromoanisol sem ter sido observada perda na atividade (tabela 2.23).<sup>71</sup>



Tetrafluoroborato de 1-*n*-butil-3-metilimidazol

Figura 2.40: Líquido iônico utilizado por Welton como solvente na reação de Suzuki.

Tabela 2.23: Resultados obtidos por Welton no acoplamento de Suzuki entre haletos de arila e ácido fenilborônico utilizando Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> imobilizado em líquido iônico.

Ar-Br	Produto	Rendimento (%) (a)
		95
		95
		97
		92
		81, 89, 77, 82 (b)

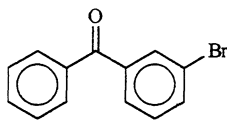
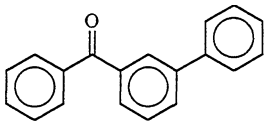
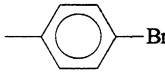
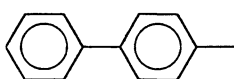
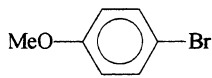
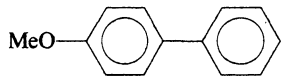
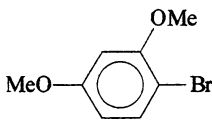
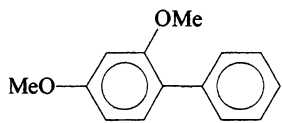
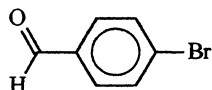
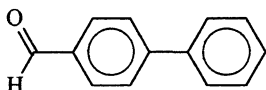
Condições de reação: Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1,2 mol%), Ar-X (2,5 mmol), Ph-B(OH)<sub>2</sub> (2,75 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,28 mmol), BMIBF<sub>4</sub> (5 mL), 110 °C, 3h. (a) Rendimento isolado. (b) 1h, rendimento CG, primeira carga de catalisador seguida de três reciclos.

O sistema proposto por Welton se mostrou ativo na reação de Suzuki de brometos e iodetos de arila, mas, falha frente a cloretos de arila (na reação com clorobenzeno o rendimento foi de 1%). O catalisador pode ser reutilizado bastando retirar os produtos e subprodutos formados durante a reação do líquido iônico através de lavagens com éter e água.

Uma questão não esclarecida neste estudo é a referente à natureza da espécie cataliticamente ativa. Antes de iniciar a reação propriamente dita o precursor catalítico de paládio é lentamente aquecido até 110 °C sob vigorosa agitação no líquido iônico. Devido à natureza do mesmo, poderiam estar-se formando complexos Pd-carbeno com estrutura similar aos já vistos na seção “2.3.2 Paládio e carbenos *N*-heterocíclicos”. De fato, um trabalho posterior do mesmo autor mostra que, de fato, isto ocorre. O precursor de paládio interage com o meio iônico e forma um complexo Pd-carbeno que foi isolado e teve sua estrutura revelada por raio X.<sup>72</sup>

Genêt propôs um sistema bifásico composto de água e acetonitrila (1:3) o qual utiliza TPPTS [tris(fenil-3-sulfonato de sódio)fosfina] como ligante para o catalisador de paládio e assim imobilizá-lo na fase aquosa.<sup>73</sup>

Tabela 2.24: Resultados obtidos por Genêt no acoplamento de Suzuki entre brometos de arila e ácido fenilborônico utilizando sistema bifásico água: acetonitrila.

Ar-X	Produto	Tempo (h)	Rend. (%) (a)
		1	80
		1	53
		2	75
		3	68
		3,1,1,5,4	97,98,97,95,87 (b)

Condições de reação: Pd(OAc)<sub>2</sub> (5 mol%), TPPTS (15 mol%), Ar-Br (1 mmol), Ph-B(OH)<sub>2</sub> (1,2 mmol), *i*Pr<sub>2</sub>NH (2,5 mmol), acetonitrila: água 3:1, 80 °C. (a) Rendimento isolado. (b) rendimento CG, primeira carga de catalisador seguida de quatro reciclos.

O sistema é ativo para brometos de arila e pode ser reutilizado até três vezes sem perda significativa na atividade. A partir do terceiro reciclo, pode-se observar alguma diminuição da eficácia do sistema. O único inconveniente diz respeito à grande quantidade de paládio e ligante que foi, inicialmente, empregada.

O terceiro exemplo de reação de Suzuki em meio bifásico foi desenvolvido por Bannwarth. Neste caso, um sistema bifásico fluorado [undecafluoro(trifluorometil)-cicloexano] foi empregado juntamente com fosfinas, com cadeia lateral polifluorada, ligadas a um átomo de paládio (figura 2.41). Este sistema garante que, ao final da reação, o catalisador estará retido na fase fluorada enquanto que na fase orgânico-aquosa estarão os produtos de reação.<sup>74</sup>

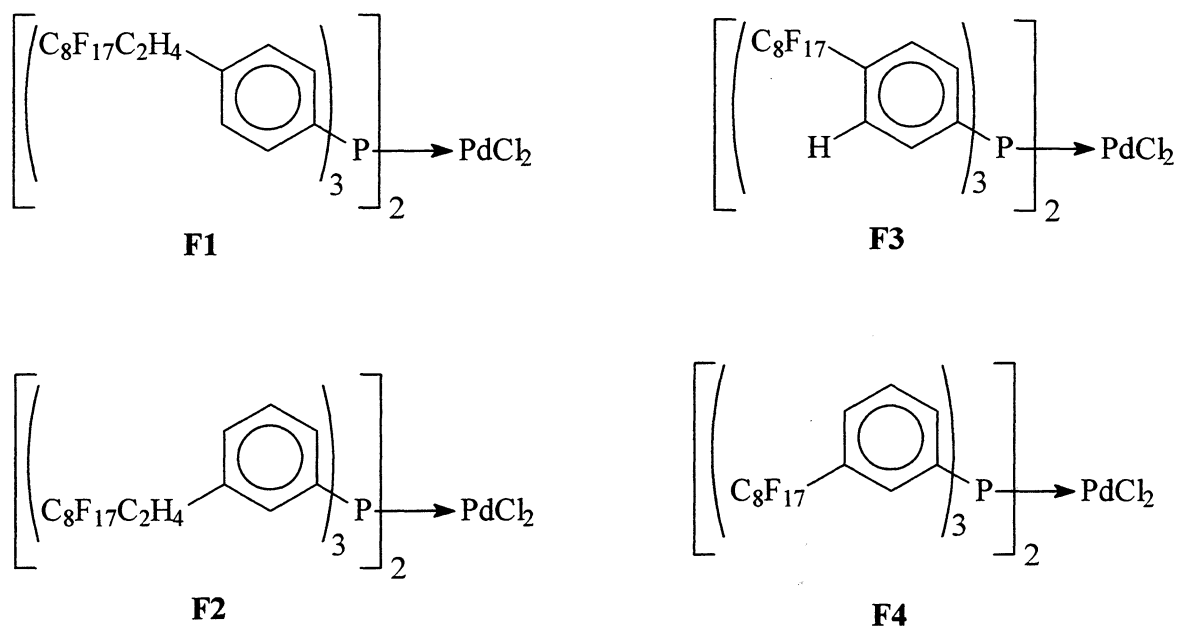


Figura 2.41: Catalisadores testados por Bannwarth na reação de Suzuki em meio bifásico.

Bannwarth testou os catalisadores **F1-F4** no acoplamento de Suzuki de bromoarenos com substituintes eletrodoadores e eletroretiradores (figura 2.42). Para todos os substratos, o rendimento obtido foi, praticamente, quantitativo. Foram feitos cinco ciclos para todos os catalisadores e para todos eles não foi observada perda significativa na atividade. O sistema de Bannwarth difere dos demais sistemas bifásicos justamente neste ponto, a atividade catalítica se mantém mesmo depois de vários ciclos.

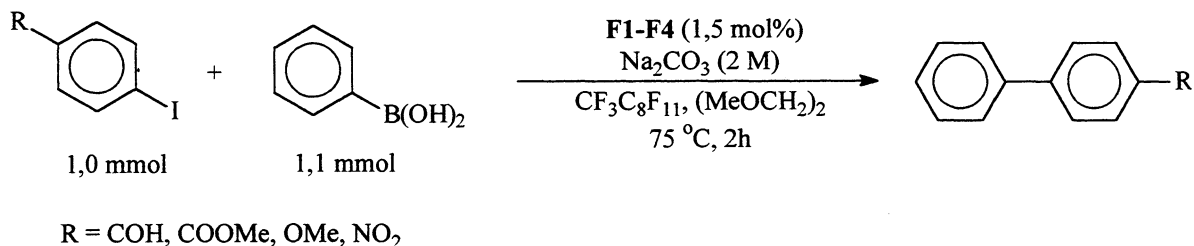
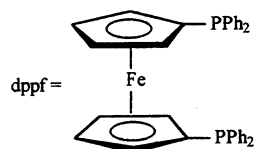
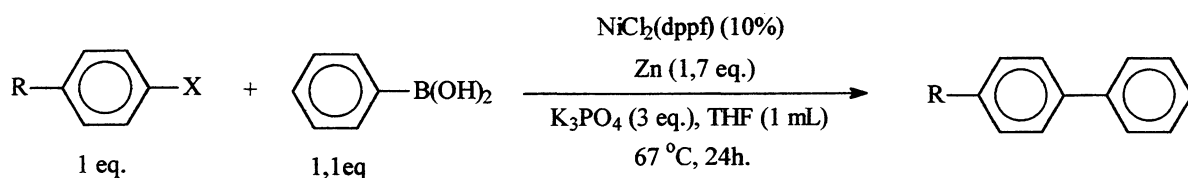


Figura 2.42: Sistema catalítico para reação de acoplamento de Suzuki testado por Bannwarth.

## 2.4 Sistemas catalíticos para acoplamento de Suzuki a base de níquel.

Sistemas à base de níquel surgiram recentemente na literatura e o interesse neste tipo de sistema baseia-se sobretudo na redução de custos que um sistema catalítico à base de níquel proporciona, em relação a um sistema catalítico a base de paládio.

O primeiro exemplo de sistema catalítico para reação de Suzuki baseado em um complexo de níquel foi desenvolvido por Persec em 1995. Além de ser o primeiro sistema catalítico para reação de Suzuki baseado em níquel, o que significou um grande avanço, foram utilizados substratos do tipo organo-sulfonato (triflato, benzilsulfonato, tosilato, mesilato) no acoplamento com ácido fenilborônico (figura 2.43). O sistema proposto por Persec representou um avanço significativo, pois, aumentou muito a aplicabilidade da reação em termos de substrato com redução significativa de custos.<sup>75</sup>



R	X	Rendimento (%)
CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C	CF <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> O	80
CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C	<i>p</i> -FPhSO <sub>2</sub> O	42
CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> PhSO <sub>2</sub> O	40
CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C	PhSO <sub>2</sub> O	37
CH <sub>3</sub> O <sub>2</sub> C	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> O	48
CH <sub>3</sub> CO	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> O	51
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> O	33
CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub> SO <sub>2</sub> O	39

Figura 2.43: Sistema catalítico desenvolvido por Persec.

Poucos sistemas novos surgiram após o trabalho proposto por Persec e a maioria deles utiliza o mesmo catalisador em condições semelhantes ou mais drásticas. Kobayashi

propôs um sistema que não utiliza base mas reage o substrato organo-boro com butillítio antes do acoplamento de Suzuki. O sistema de Kobayashi só foi testado para arilmesilatos com grupo eletroretirador no anel.<sup>76</sup>

Os trabalhos de Indolese<sup>77</sup> (figura 19) e Miyaura<sup>78</sup>, claramente baseados no sistema catalítico descoberto por Percec, foram publicados simultaneamente. Ambos são ativos para o acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e cloretos de arila. Os sistemas são praticamente idênticos e resultados obtidos, como não poderia deixar de ser, foram semelhantes, mas, Miyaura fez investigações a respeito do mecanismo de reação e testou um número maior de substratos, pelo que optou-se por reproduzir os dados fornecidos por este autor.

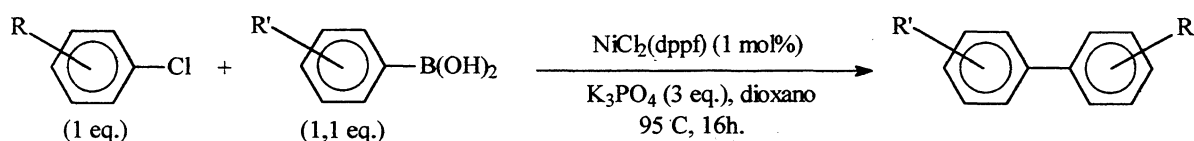


Figura 2.44: Sistema catalítico proposto por Indolese para a reação de acoplamento de Suzuki.

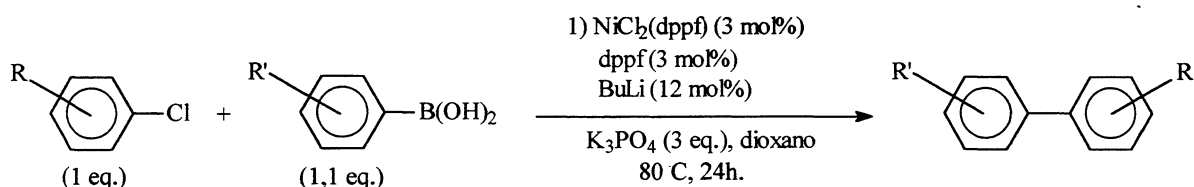
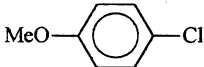
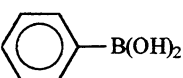
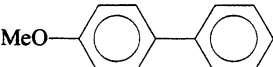
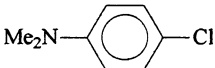
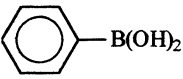
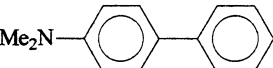
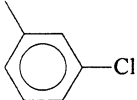
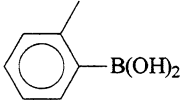
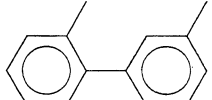
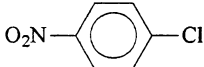
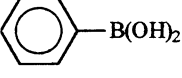
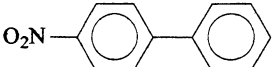


Figura 2.45: Sistema catalítico proposto por Miyaura para a reação de acoplamento de Suzuki.

A única diferença marcante, além da quantidade de Ni utilizada, entre os sistemas de Miyaura e Indolese, é que ambos perceberam que o catalisador  $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$  era ativo mesmo na ausência de redutor. Miyaura preferiu utilizar redutor já que os valores de conversão obtidos em testes preliminares na presença de *n*-butillítio foram levemente superiores.

O acoplamento de Suzuki de bromoarenos com ácido fenilborônico também foi obtido utilizando  $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$  como precursor catalítico.<sup>79</sup> Complexos de níquel contendo ligantes amina [ $\text{NiCl}_2(\text{NEt}_3)_2$ ,  $\text{NiCl}_2(\text{bipy})$ ] foram testados por Leadbeater e apresentaram atividade catalítica no acoplamento de Suzuki de haletos de arila, inclusive cloretos (figura 2.46).<sup>80</sup>

Tabela 2.25: Reação de acoplamento de Suzuki utilizando sistema catalítico proposto por N. Miyaoura.

Ar-Cl	Ar-B(OH) <sub>2</sub>	Produto	Rendimento CG (%)
			82
			80
			91
			0

Condições reacionais: NiCl<sub>2</sub>(dppf) (3 mol%), Ar-Cl (1 mmol), ácido arilborônico (1,1 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3mmol), dioxano, 80 °C, 16h. O NiCl<sub>2</sub>(dppf) foi reduzido *in situ* com *n*-BuLi (4 eq. em relação Ni)

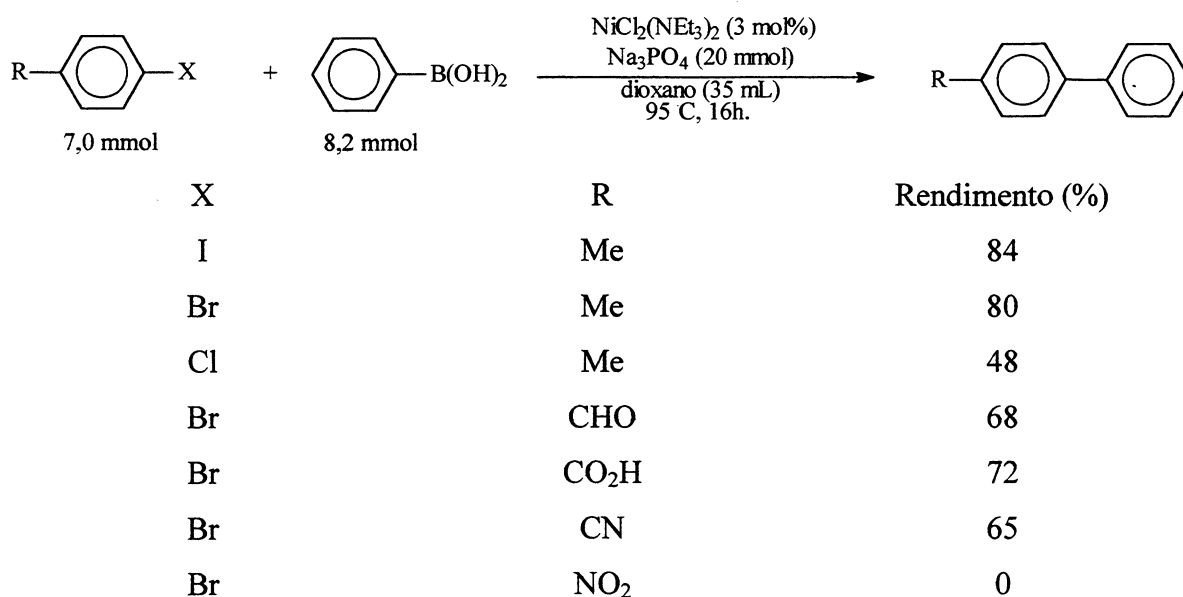


Figura 2.46: Sistema catalítico para acoplamento de Suzuki de haletos de arila utilizando um complexo Ni-amina segundo Leadbeater.

Genêt, também, realizou o acoplamento de Suzuki, de cloretos de arila, na presença de NiCl<sub>2</sub>(dppf) e de ligantes TPPTS, os quais, segundo os autores, formariam no meio reacional um complexo de níquel solúvel em água. O sistema foi testado em meio bifásico água/dioxano, mas, não há menção a respeito da reutilização do catalisador (figura 2.47).<sup>81</sup>

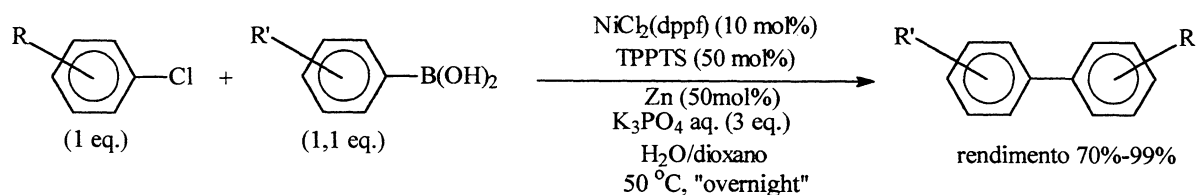


Figura 2.47: Sistema catalítico para o acoplamento de Suzuki de cloroarenos em meio bifásico segundo Genêt.

Catalisadores à base de níquel, para reação de acoplamento de Suzuki, também foram testados em meio heterogêneo. Reetz utilizou *clusters* bimetálicos de Pd-Ni, estabilizados, segundo o autor, por sais de amônio, no acoplamento de Suzuki de brometos de arila.<sup>82</sup>

Lipshutz utilizou níquel suportado sobre carvão (Ni/C) como catalisador para o acoplamento de Suzuki de cloretos de arila. Neste caso, porém, foram adicionados ao meio quatro equivalentes de fosfina em relação à quantidade total de níquel, além de *n*-butilítio e brometo de lítio, o que deixa alguma dúvida sobre a fase na qual ocorre a reação.<sup>83</sup>

Tabela 2.26: Resultados obtidos por Lipshutz no acoplamento de Suzuki de cloretos de arila utilizando Ni/C.

Ar-X	Ar-B(OH) <sub>2</sub>	Produto	Ni/C (mol%)	Rend. (a)
			10	87
			10	75 (b)
			6	78

Condições de reação: Ar-Cl (1 mmol), Ar-B(OH)<sub>2</sub> (1,5 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3,6 mmol), dioxano (2,5 mL), LiBr (1,7 mmol), PPh<sub>3</sub> (4 eq. x Ni), BuLi (4 eq. x Ni), 135 °C, 18h. (a) Rendimento isolado. (b) bis-(4-metóxi-fenil)fenilfosfina.



## 2.5 Mecanismo da Reação de Acoplamento de Suzuki

Ao se estudar uma reação catalítica, naturalmente, surgem duas questões a respeito da mesma: qual é a espécie cataliticamente ativa e quais são as etapas e as espécies envolvidas no ciclo catalítico?

Para o caso da reação de Suzuki, o ciclo catalítico está bem elucidado e procede de maneira similar a tantas outras reações catalíticas de acoplamento C-C. Inicia com uma adição oxidativa do haleto ou pseudo haleto de arila ao metal ou complexo de metal de transição (neste caso em particular Pd ou Ni), o qual tem seu estado de oxidação elevado em duas unidades. Segue 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 Pd ou Ni segue o ciclo. A última etapa é uma eliminação redutiva na qual se forma a nova ligação C-C. Nesta 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 2.48).<sup>20</sup>

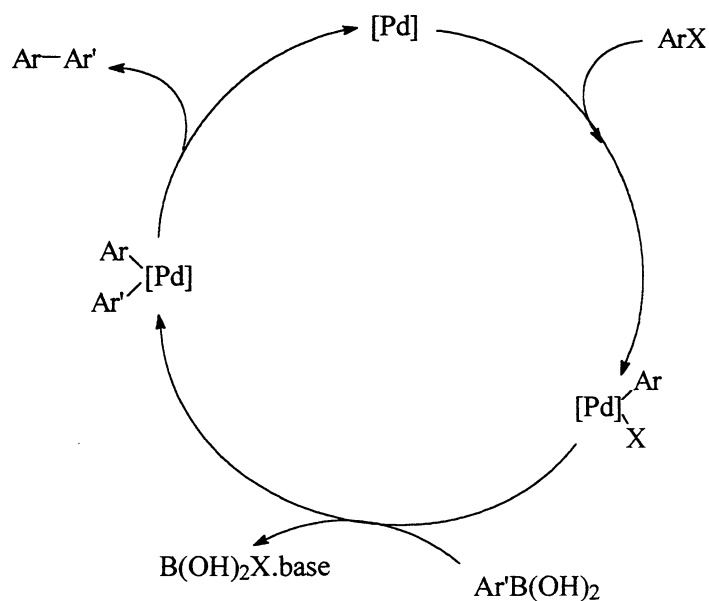


Figura 2.48: Ciclo catalítico para reação de acoplamento de Suzuki entre um haleto de arila e um ácido arilborônico catalisada por paládio.

O ciclo descrito é aceito pela maioria dos autores e pode ser aplicado a todas reações de acoplamento C-C nas quais estão envolvidos um haleto de arila e um nucleófilo organometálico (organo-zinco, organo-estanho, organo-magnésio, organo-boro, etc). As questões ainda pendentes se referem ao modo como cada uma das etapas ocorre.

Os trabalhos de Kabalka<sup>67, 68</sup>, El-Sayed<sup>69</sup> e Sun<sup>70</sup> mostram que a espécie cataliticamente ativa pode ser, simplesmente, paládio metálico sem ligantes fosfina ou quaisquer outros, geralmente associados a um átomo de paládio(0). Isto quer dizer que alguns haletos de arila podem realizar a adição oxidativa diretamente sobre paládio metálico formando um organometálico solúvel. Uma evidência mais convincente a respeito disto foi obtida por Reetz no acoplamento Heck entre bromobenzeno e estireno.<sup>84</sup>

Reetz monitorou a formação de produto e, simultaneamente, de paládio metálico, por microscopia de transmissão eletrônica e observou que, em certas condições reacionais, a reação ocorria após um tempo de indução, que podia chegar a uma hora. Somente após a formação de *clusters* de paládio (formados a partir do Pd(OAc)<sub>2</sub>) havia a formação de produtos da reação de Heck (figura 2.49).

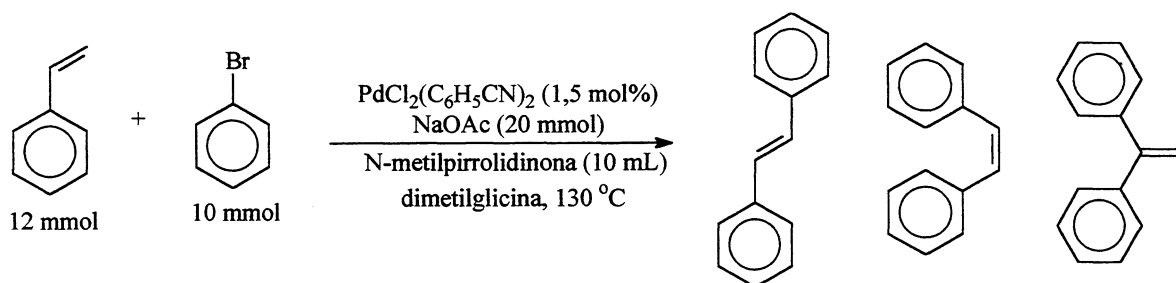


Figura 2.49: Acoplamento de Heck catalisado por *clusters* de paládio segundo Reetz.

Reetz testou a hipótese da adição oxidativa de haletos de arila, diretamente sobre paládio metálico, fazendo reagir, em quantidade estequiométrica, Pd na forma de *clusters* estabilizados por sais de tetraalquilamônio e iodobenzeno. A reação foi monitorada por UV/Vis e RMN <sup>13</sup>C. Segundo o autor, todo paládio metálico foi dissolvido com o surgimento do respectivo aril-paládio. A adição de estireno e acetato de sódio a esta solução gerou os produtos de Heck (figura 2.50). O mesmo foi realizado substituindo-se iodobenzeno por clorobenzeno; neste caso, nenhuma reação foi observada.

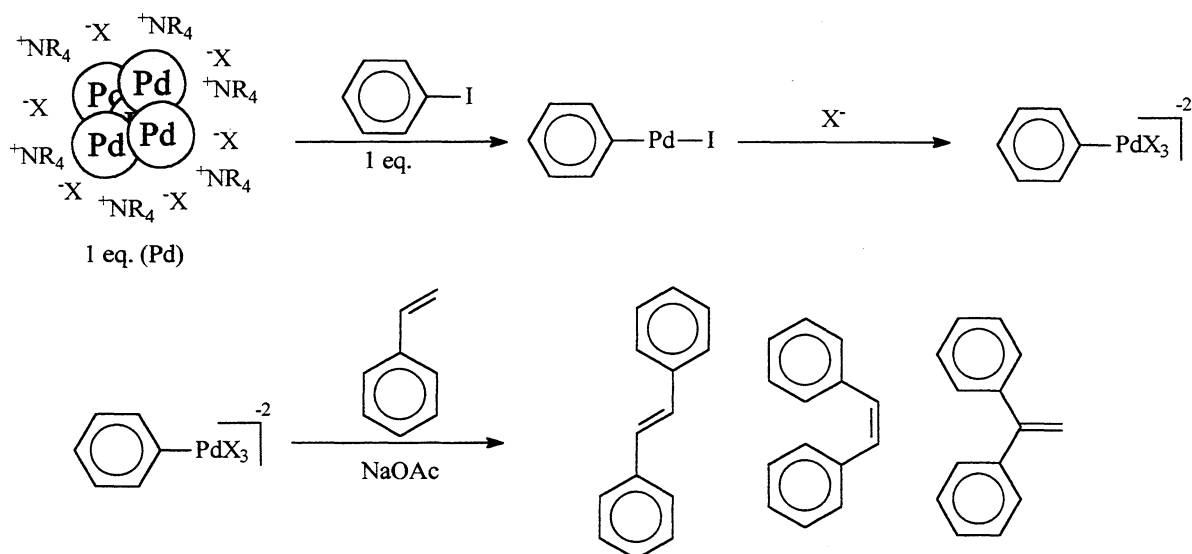


Figura 2.50: Reação estequiométrica entre paládio metálico e iodobenzeno seguida de reação de Heck.

Mas, nem todas as reações ocorrem a partir da formação de paládio metálico. Segundo o mesmo autor, reações de acoplamento de Heck entre bromobenzeno e estireno, utilizando o sistema catalítico catalítico  $\text{Pd}(\text{OAc})_2 - 4 \text{PPh}_3$  ou o fosfapaladaciclo utilizado por Beller<sup>54</sup>, ocorrem até a conversão total sem formação de *clusters* de paládio.

O trabalho de Reetz sugere que a reação pode ocorrer em meio homogêneo, mesmo quando o metal está imobilizado sobre um suporte. De fato, um trabalho cuidadoso, desenvolvido por Davies, mostra, claramente, que a adição oxidativa de um brometo de arila a um átomo de paládio, utilizando  $\text{Pd}/\text{C}$ , forma um complexo solúvel de paládio o qual é desorvido do suporte e, somente então, ocorre a reação de acoplamento C-C. O autor demonstra de maneira conclusiva que a reação não ocorre sobre o suporte.<sup>85</sup>

Para os casos nos quais não há participação de paládio metálico, a sugestão mais aceita é a existência de complexos neutros de  $\text{Pd}(0)$ , estabilizados por ligantes, em especial fosfinas e complexos tricoordenados aniônicos de  $\text{Pd}(0)$ , quando houver ânions coordenantes no meio, tais como cloreto e acetato (figura 2.51).<sup>86</sup>

A presença de ligantes fosfina no meio reacional para as reações nas quais pode ocorrer a adição oxidativa de haletos de arila, diretamente sobre paládio metálico, claramente, inibe a formação de produto.<sup>87</sup>

Alguns trabalhos sustentam que o ciclo poderia iniciar, na verdade, com uma espécie de  $\text{Pd}(\text{II})$  que passaria a  $\text{Pd}(\text{IV})$ <sup>88</sup> na etapa de adição oxidativa. Contudo, esta

opinião tem sido cada vez menos aceita e a maioria dos autores concorda que o estado de oxidação do átomo de paládio no ciclo catalítico varia entre Pd(0) e Pd(II).<sup>86, 89</sup>

A adição oxidativa às espécies de Pd(0) é, provavelmente, a etapa mais estudada e conhecida do mecanismo, e, em geral, esta é considerada a etapa limitante do ciclo. A ordem de reatividade dos haletos de arila frente à adição oxidativa ao paládio é I>OTf>Br>>Cl<sup>20</sup>, embora alguns trabalhos a descrevam como sendo I>Br>OTf>>Cl<sup>33</sup>. Esta ordem pode ser explicada em função da energia necessária para quebrar a ligação carbono-halogênio.

Brometos e iodetos de arila reagem tão facilmente que a adição oxidativa ocorre até mesmo em paládio metálico. O mesmo não ocorre para cloretos de arila; para este substrato é necessário que o paládio esteja coordenado a um ligante capaz de aumentar a densidade eletrônica sobre o metal, claramente uma fosfina com alta basicidade ou um carbeno. Isto explica porque somente este tipo de sistema catalítico a base de paládio (Guram, Trudell, Fu, Buchwald)<sup>31, 32, 35, 46</sup> é ativo no acoplamento de Suzuki de cloroarenos.

Em contrapartida, se um excesso de ligante estiver presente, todos os sítios do metal estarão ocupados ou bloqueados e a reação não poderá ocorrer. De fato, Buchwald e Fu sugerem que a espécie ativa no acoplamento de Suzuki, utilizando fosfinas volumosas, é um complexo do tipo paládio-monofosfina.<sup>33, 36</sup>

Os intermediários de reação, formados durante a etapa de adição oxidativa, variam conforme se suponha qual seja 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 2.51).<sup>86</sup> Complexos do tipo paládio-monofosfina dariam origem a um complexo Pd(II) monofosfina tricoordenado.<sup>33</sup>

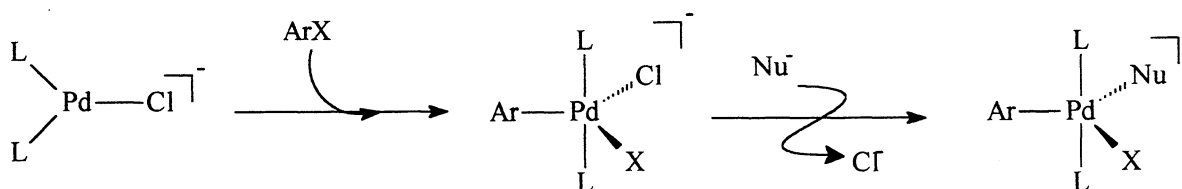


Figura 2.51: Intermediários de reações de *cross-coupling* segundo Amatore.

Canary estudou os intermediários de reação do acoplamento de Suzuki entre 3-bromopiridina e ácidos arilborônicos, catalisado por Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (figura 2.52). Pelo menos, dois intermediários foram identificados através de *electrospray mass spectrometry*: o

complexo resultante da adição oxidativa do brometo de arila a um complexo de paládio coordenado a duas moléculas de fosfina e o produto de transmetalção deste complexo (figura 2.53)<sup>90</sup>.

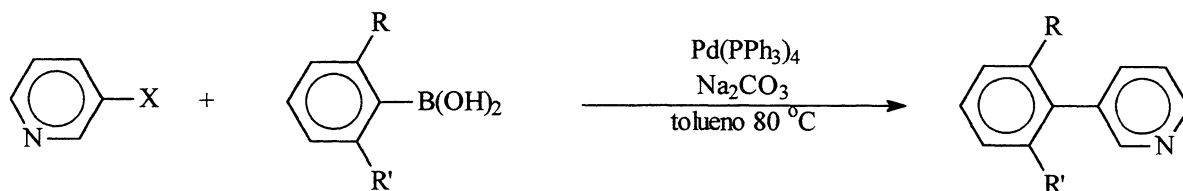


Figura 2.52: Reação de acoplamento de Suzuki utilizada por Canary para estudar intermediários de reação.

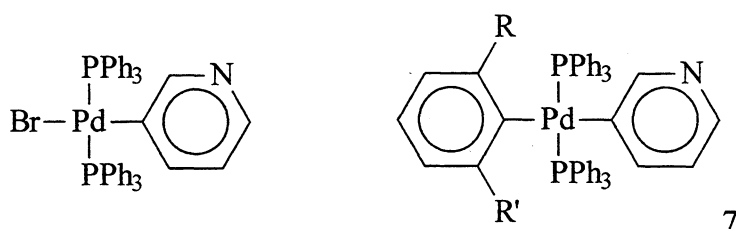


Figura 2.53: Intermediários de reação identificados por Canary.

É possível generalizar as observações acima, na medida em que, o número de ligantes presentes no átomo de paládio parece depender do impedimento estérico que eles exercem e da labilidade destes ligantes. Amatore sugere que o cátion associado aos complexos aniônicos de paládio tricoordenados e pentacoordenados rege a distância com que o ânion se coordena ao paládio.<sup>86</sup> Em um caso limite, o resultado poderiam ser complexos semelhantes aos encontrados por Canary.

A proposta de um intermediário com dois grupos arila e duas fosfinas ligadas ao paládio não é estranha. Complexos deste tipo, tetracoordenados, sofrem eliminação redutiva de uma molécula do tipo bifenila sem eliminar ligantes fosfina como é esperado para complexos de paládio dialquila difosfina, que formam um intermediário tricoordenado antes de eliminar uma molécula de alcano.<sup>20</sup>

Canary ainda sugere que, tanto a adição oxidativa quanto a transmetalção, não são as etapas lentas do ciclo catalítico, pelo menos no caso estudado. A etapa lenta, neste caso, parece ser a eliminação redutiva. Fu também demonstra que para iodetos de arila, a etapa lenta não é a adição oxidativa, mas, que, este poderia ser o caso para cloretos de arila.<sup>33</sup>

Os substituintes do anel aromático, tanto do haleto de arila como do ácido arilborônico, podem ter influência na cinética de reação. Reações competitivas em condições de pseudo primeira ordem em relação a um dos substratos, podem fornecer informações valiosas a respeito da influência que estes substituintes exercem sobre a cinética de reação. Esta influência pode ser melhor analisada através de um gráfico que relaciona o parâmetro eletrônico dos substituintes (parâmetro de Hammett,  $\sigma$ ) com o logaritmo da razão entre a conversão de cada substrato e a conversão de um padrão sem substituinte ( $\log k_X/k_H$  ou  $\log k/k'$ ).<sup>91</sup>

Miyaura testou vários ácidos arilborônicos *para* substituídos no acoplamento de Suzuki com 4-cloroanisol, catalisado por  $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$ , em DMF (figura 2.45). O gráfico, que relaciona o parâmetro de Hammett para os substituintes dos ácidos arilborônicos com o logaritmo da razão entre a conversão de cada um deles e a conversão do ácido fenilborônico, é uma reta paralela ao eixo x, ou seja, todos os ácidos reagem com a mesma velocidade e o substituinte dos ácidos arilborônicos não tem qualquer influência na cinética de reação.<sup>78</sup>

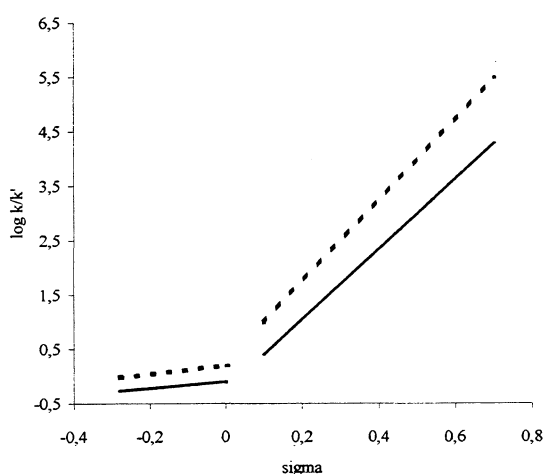


Figura 2.54: Correlação de Hammett obtida por Miyaura no acoplamento de Suzuki entre diferentes cloretos de arila *para*-substituídos e ácido fenilborônico catalisado por  $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$  (linha cheia). Correlação de Hammett para adição oxidativa de diferentes cloretos de arila *para*-substituídos a  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$  (linha pontilhada).

Em contrapartida, para o mesmo sistema, utilizando diferentes cloroarenos *para* substituídos, Miyaura encontrou duas retas, uma para substituintes eletrodoadores (inclinação = 0,59) outra para eletroretiradores (inclinação = 8,6), tal como é o gráfico

disponível na literatura para a adição oxidativa estequiométrica de cloretos de arila a um complexo de Ni(0) (figura 2.54)<sup>78</sup>.

Unindo as informações, Miyaura concluiu que, no caso estudado, a velocidade de reação é governada exclusivamente pela etapa de adição oxidativa (influência do substituinte do cloroareno) e que as etapas de transmetalização e eliminação reductiva (das quais participa o ácido arilborônico ou seu fragmento arila) não têm influência na velocidade de reação.

Milstein também fez uso de parâmetros de Hammett para estudar o acoplamento de brometos de arila com ácido fenilborônico, catalisado por um paladaciclo de nitrogênio. (figura 2.31). Milstein obteve um gráfico com inclinação 1,3 (figura 2.55) que, segundo o autor, é inferior ao que se esperaria para adição oxidativa de brometos de arila. Milstein sugere que existe uma etapa determinante posterior à adição oxidativa, a qual rege a velocidade do ciclo.<sup>58</sup>

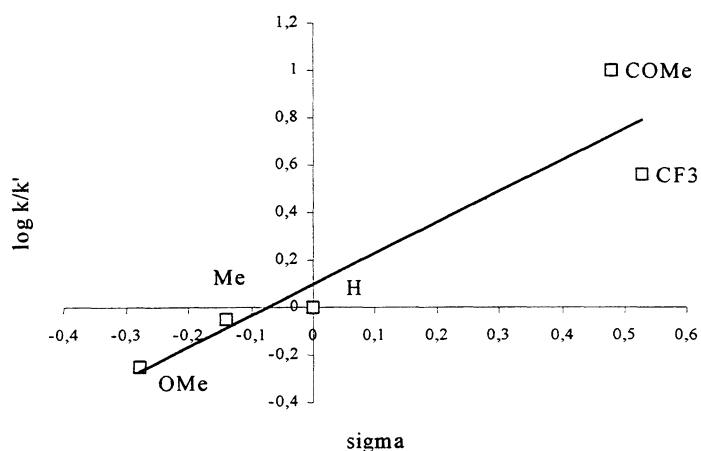


Figura 2.55: Correlação de Hammett obtida por Milstein no acoplamento de Suzuki, entre ácido fenilborônico e bromoarenos, catalisado pelo ciclopaldato C8.

A transmetalização é a etapa menos conhecida do processo. Alguns autores sugerem que, na verdade, não é o ácido arilborônico que participa do processo mas sim um complexo formado pela reação entre este, a água e a base presente no meio, algo como  $ArB(OH)_3 K^+$ . Além disso, seriam necessárias duas moléculas de base para cada molécula de produto formado: uma reagiria com o ácido arilborônico e a outra capturaria o halogênio proveniente do haleto de arila.<sup>92</sup>

A idéia da participação de uma espécie  $\text{ArB(OH)}_2\text{K}^+$  foi descartada por Lipshutz<sup>83</sup> e Fu<sup>33</sup>. Ambos testaram, respectivamente, o acoplamento de Suzuki de cloretos e brometos de arila, na presença de um complexo  $\text{ArBF}_3\text{K}^+$ , e, ao final do tempo de reação, recuperaram quantitativamente o haleto de arila de partida, sem qualquer traço de produto de acoplamento. Para reforçar a idéia, Chaumeil, utilizando meio equivalente de  $\text{Tl}_2\text{CO}_3$  como base, em relação aos demais substratos, obteve rendimento quantitativo em biarilas no acoplamento de Suzuki, entre iodetos de arila e ácidos arilborônicos, mostrando, assim, a necessidade de um único equivalente de base nas reações de acoplamento de Suzuki.<sup>93</sup>

Chaumeil também evidencia a necessidade de utilizar, simultaneamente, uma base e um solvente, adequados ao sistema catalítico empregado. Os resultados obtidos com uma combinação de base e solvente podem ser drasticamente afetados mudando-se sutilmente um deles. Por exemplo, no sistema utilizado pelo autor a simples mudança do solvente de benzeno para tolueno, nas mesmas condições, faz o rendimento cair de 96% para 47%.

A eliminação redutiva, última etapa do processo, é facilitada, segundo Buchwald, por ligantes capazes de exercer grande impedimento estérico. 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 (figura 2.56).<sup>20</sup>

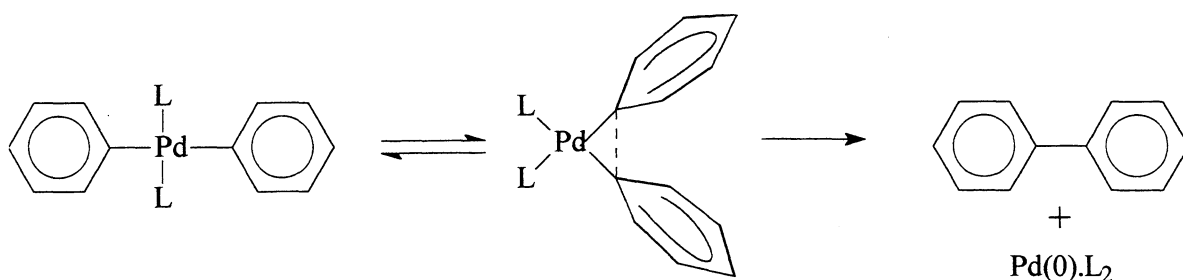


Figura 2.56: Eliminação redutiva de complexos biarilpaládio.

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

Observando todos os aspectos que regem a velocidade de cada etapa, pode-se concluir que a determinação da etapa lenta depende de uma soma de vários fatores. As diferenças iniciam já na formação da espécie cataliticamente ativa, que pode variar de sistema para sistema. Em alguns casos, paládio metálico ou paládio coloidal é a espécie



ativa em outros será necessária a existência de complexos Pd(0), em solução, para que ocorra reação.

Dependendo do substrato empregado, a adição oxidativa será provavelmente a etapa lenta, mais especificamente, em se tratando de cloretos de arila; para os demais substratos, parece haver outra etapa envolvida na determinação da velocidade global do processo. Além disso, os grupos substituintes dos anéis aromáticos dos substratos da reação exercem efeito sobre a velocidade das etapas e, portanto, podem modelar a velocidade do processo global.

Ligantes auxiliares, capazes de aumentar a densidade eletrônica sobre o metal de transição presente na espécie ativa, podem facilitar a adição oxidativa dos substratos; por outro lado, a presença destes ligantes pode bloquear os sítios ativos tornando a reação mais lenta. Além disso, o impedimento estérico exercido por estes ligantes vai dificultar a etapa de adição oxidativa, mas, pode 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, portanto, 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 soma de todos estes fatores vai ditar o comportamento do processo global.

### **3. Procedimento Experimental**

### 3. Procedimento Experimental

Todos os procedimentos foram executados utilizando linhas de vácuo-argônio e técnica de tubos de Schlenk, visando à exclusão de oxigênio e umidade durante os processos.<sup>94</sup> Os reagentes foram mantidos sob atmosfera de argônio até o uso e os solventes foram secados com um agente dessecante adequado, destilados e mantidos sob argônio até o uso.<sup>95</sup> Quaisquer exceções são mencionadas durante o texto.

#### 3.1. Materiais

Segue-se uma lista de todos os reagentes, solventes e demais compostos utilizados durante a execução deste trabalho, bem como, origem, grau de pureza e método de purificação quando empregado.

Tabela 3.1: Materiais, origem, grau de pureza e métodos de purificação utilizados durante a confecção deste trabalho.

Material	Origem	Grau de Pureza	Método de Purificação
Acetato de fenilmercúrio	Aldrich	97%	
Acetato de paládio	Aldrich	98%	
Acetato de paládio (II)	Aldrich	99%	
Acetato de Sódio	Merck	99%	
Acetonitrila	Merck	99%	Secagem sobre pentóxido de fósforo (1)
Ácido 2-metilfenilborônico	Acros	95%	
Ácido acético	Merck	96%	
Ácido clorídrico	Grupo Química	97%	
Acrilato de metila	Merck	99%	
Anidrido acético	Grupo Química	99%	
Benzeno	Merck	99%	Secagem sobre sódio metálico (1)
Benzonitrila	Aldrich	99%	
Boroidreto de sódio	Aldrich	98%	
Brometo de ( <i>N</i> )-tetrabutilamônio	Aldrich	99%	
4-bromoacetofenona	Acros	98%	

4-bromoanisol	Merck	PS	
Bromobenzeno	Nuclear	PA	
4-bromobenzofenona	Acros	99%	
4-bromofenol	Aldrich	98%	
Bromomesitileno	Aldrich	99%	
1-bromonaftaleno	Merck	PS	
2-bromonaftaleno	Aldrich	97%	
4-bromonitrobenzeno	Acros	99%	
4-bromotolueno	Acros	99%	
Carbonato de céσιο	Strem	99%	
Carbonato de potássio	Nuclear	PA	
Carbonato de sódio	Nuclear	PA	
Cicloexano	Merck	99%	Secagem sobre sódio metálico (1)
1,5-ciclooctadieno	Aldrich	99%	
Cloreto de alumínio	Aldrich	99%	
Cloreto de cálcio	Grupo Química	99%	
Cloreto de lítio	Aldrich	98%	
Cloreto de níquel hexa-hidratado	Grupo Química	99%	
Cloreto de paládio	Aldrich	99%	
Cloreto de sódio	Synth	99%	
4-cloroacetofenona	Acros	97%	
4-cloroanisol	Acros	98%	
Clorobenzeno	Merck	PS	
4-clorobenzonitrila	Acros	99%	
1-cloronaftaleno	Matheson Calemann Bell		
4-cloronitrobenzeno	Acros	98%	
4-clorotolueno	Acros	98%	
Dimetilacetamida	Acros	99%	desaerado
2,5-dimetilbromobenzeno	Acros	97%	
2,6-dimetilclorobenzeno	Aldrich	98%	
Dimetilformamida	Merck	98%	
Dimetilsulfóxido	Merck	99%	
DUPHOS	Strem	99%	
Etanol	Merck	Anidro	
Éter etílico	Nuclear	99%	Secagem sobre sódio metálico (1)
4-fenilbromobenzeno	Acros	99%	
4-fluoroacetofenona	Strem	99%	
Fluoreto de Césio	Fluka	99%	
Fluoreto de potássio	Merck	PA	
Fluoreto de potássio	Merck	PA	
Fosfato de Potássio	Riedel- deHaën	PA	
Hidróxido de sódio	Vetec	97%	

Iodeto de zinco	Aldrich	98%	
4-iodoacetofenona	Acros	98%	
4-iodoanisol	Acros	98%	
Iodobenzeno	Acros	99%	
4-iodonitrobenzeno	Acros	98%	
Isobutilbenzeno	Aldrich	99%	
Magnésio			
Metanol	Nuclear	99%	Secagem sobre magnésio metálico (1)
<i>t</i> -butiltiol			
<i>t</i> -butóxido de sódio	Aldrich	97%	
Tetrahidrofurano	Merck	99%	Secagem sobre sódio metálico (1)
Tolueno	Merck	99%	Secagem sobre sódio metálico (1).
Tri( <i>o</i> -toluil)fosfina	Aldrich	97%	
Tricicloexilfosfina			
Trietilalumínio	Aldrich	93%	
Trietilamina	Merck	PS	
Trifenilfosfina	Riedel-deHaën	98%	
2-trifluorometilbromobenzeno	Acros	99%	
3-trifluorometilbromobenzeno	Acros	99%	
4-trifluorometilbromobenzeno	Acros	99%	
4-trifluorometilclorobenzeno	Acros	98%	
Trimetilborato	Strem	98%	
Tris(2,4,6-trimetoxifenil)fosfina	Aldrich		
Undecano	Acros	99%	
Zinco			

(1) Seguida de destilação sob atmosfera inerte.

## 3.2. Métodos de Análise e Caracterização

### 3.2.1 Espectroscopia no Infravermelho

As análises espectroscópicas na região do infravermelho por transformada de Fourier ( $600\text{ cm}^{-1}$  até  $4000\text{ cm}^{-1}$ ) foram realizadas em um espectrômetro Bomem MB-Series com resolução de  $\pm 4\text{ cm}^{-1}$ . As amostras foram analisadas em células com janela de cloreto de sódio, sendo que as amostras líquidas estavam na forma de filme e as amostras sólidas em emulsão de nujol.

### 3.2.2 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  e  $^{31}\text{P}$  foi realizada em um equipamento INOVA-300 utilizando tubos de RMN com 5 milímetros de diâmetro e um solvente deuterado adequado para cada amostra. Os experimentos foram realizados à temperatura ambiente com campo magnético de 7,05 Teslas. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) tendo como referência interna tetrametilsilano ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta(\text{ppm}) = 0$ ) e referência externa ácido trifluoracético ( $^{19}\text{F}$ ,  $\delta(\text{ppm}) = -78,5$ ) e ácido fosfórico ( $^{31}\text{P}$ ,  $\delta(\text{ppm}) = 0$ ).

### 3.2.3 Cromatografia em Fase Gasosa

As análises cromatográficas em fase gasosa foram realizadas em um aparelho HP 5890, munido de um detetor de ionização de chama e equipado com uma coluna DB-1 (dimetilsiloxano), 30 metros,  $\varnothing$  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 minuto; aquecimento de 15 °C/min. até 250 °C e permanência nesta temperatura por 9 minutos. Padrão interno: Undecano.

Os coeficientes de resposta ( $\kappa$ ) empregados foram calculados de maneira teórica com base na bibliografia<sup>96</sup>.

### 3.2.4 Espectrometria de Massas

As análises de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas foram realizadas em um cromatógrafo Shimadzu GC-17A equipado com coluna DB-1 (dimetilsiloxano) 30 metros,  $\varnothing$  0,25 mm. Gás vetor: He (1,5 mL/min) acoplado a um espectrômetro de massas Shimadzu GCMS-QP5050 operando no modo impacto eletrônico com ddp de 1,2kV. Temperatura do injetor: 250 °C, temperatura da interface: 250 °C. Programação de temperatura: início 100 °C durante 1 minuto; aquecimento de 15 °C/min. até 250 °C e permanência nesta temperatura por 9 minutos.

### 3.3. Síntese de Substratos e Precursores Catalíticos

#### 3.3.1 Síntese dos Ácidos Arilborônicos<sup>97</sup>

Procedimento geral: tomaram-se 0,34 mol do brometo de arila desejado e 0,37 mol de magnésio em um tubo de Schlenk com 250 mL de THF seco. Deixou-se reagir até que não houvesse mais consumo do magnésio. Esta solução de reagente de Grignard foi adicionada lentamente a 0,34 mol de trimetilborato dissolvido em 200 mL de THF, previamente resfriado a  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ , sob atmosfera de argônio. Deixou-se a mistura atingir, lentamente, a temperatura ambiente e então permaneceu sob agitação por 12 horas. Adicionaram-se, então, 150 mL de ácido sulfúrico, a 10%, resfriado em banho de gelo.

O THF foi retirado no rotaevaporador; adicionou-se solução de KOH 10% até que o pH ficasse entre 12 e 13 e precipitasse  $\text{Mg}(\text{OH})_2$ . Filtrou-se o  $\text{Mg}(\text{OH})_2$  e retirou-se o metanol, sob vácuo, a  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A seguir o pH foi modificado com solução de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , a 10 %, até ficar entre 2 e 3; adicionaram-se 200 mL de água e aqueceu-se até quase ebulição. O ácido arilborônico cristalizou na solução, foi separado do líquido residual, novamente dissolvido em água quente e recristalizado à temperatura ambiente. Rendimento 40-70%.

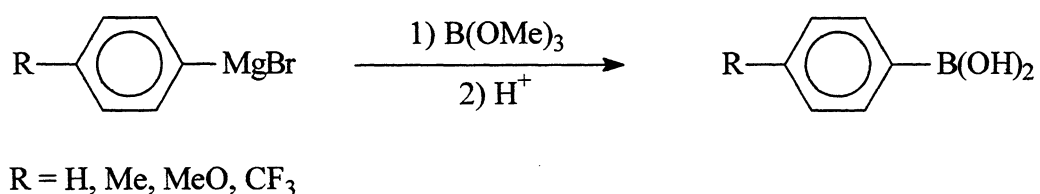


Figura 3.1: Síntese dos ácidos arilborônicos.

#### 3.3.2 Síntese de Ariltosilatos<sup>98</sup>

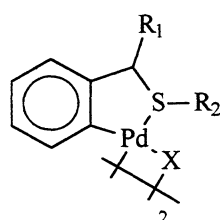
A síntese dos diversos ariltosilatos foi efetuada por Vanusa R. Lando no laboratório K-110 desta universidade, utilizando procedimento descrito na literatura.

### 3.3.3 Síntese de Complexos Metálicos

Os complexos  $\text{Ni}(\text{acac})_2$ ,<sup>99</sup>  $\text{Ni}(\text{cod})_2$ ,<sup>100</sup>  $\text{NiCl}_2(\text{dme})$ ,<sup>101</sup> e  $\text{PdCl}_2(\text{SEt}_2)_2$ ,<sup>102</sup> foram sintetizados conforme método descrito na literatura.

#### 3.3.3.1 Síntese dos Ciclopaladatos 1-6.<sup>103</sup>

Os ciclopaladatos 1-6 (figura 3.2) foram sintetizados no nosso grupo conforme procedimento descrito na literatura.



1,  $R_1 = \text{Me}$ ,  $R_2 = t\text{But}$ ,  $X = \text{Cl}$

2,  $R_1 = R_2 = \text{Me}$ ,  $X = \text{Cl}$

3,  $R_1 = \text{H}$ ,  $R_2 = t\text{But}$ ,  $X = \text{Cl}$

4,  $R_1 = \text{Me}$ ,  $R_2 = t\text{But}$ ,  $X = \text{OAc}$

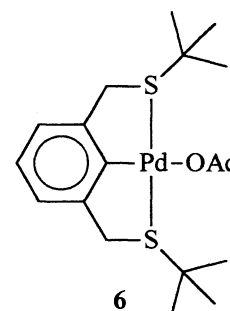
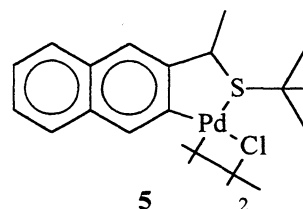


Figura 3.2: Ciclopaladatos 1-6.

#### 3.3.3.2 Síntese do Ciclopaladato 7

A síntese do ciclopaladato 7 iniciou com a redução da 4-fluoracetofenona a 1-(4-fluorfenil)etanol, utilizando  $\text{NaBH}_4$ , em etanol (figura 3.3). Em um tubo de Schlenk, foram adicionados 50 mmol de 4-fluoracetofenona, 100 mmol de  $\text{NaBH}_4$  e 30 mL de etanol. A mistura permaneceu sob agitação, à temperatura ambiente, por 1 hora, e, posteriormente foi aquecida a 80 °C por 15 minutos. O etanol foi retirado sob vácuo, o produto foi dissolvido em éter (30 mL) e lavado com água (3x 10 mL). A fase etérea foi seca com  $\text{MgSO}_4$  e o éter foi retirado no vácuo resultando no 1-(4-fluorfenil)etanol. Rendimento 95%.



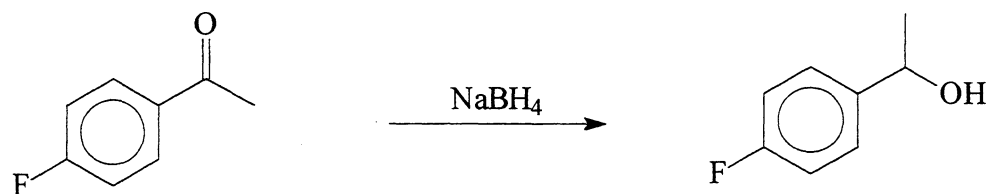


Figura 3.3: Redução da 4-fluoroacetofenona.

**1-(4-fluorfenil)etanol.** Líquido.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,32-7,27 (m, 2H), 7,04-6,98 (m, 2H), 4,81 (q,  $J=6,3$  Hz, 1H), 2,95-2,85 (largo, 1H), 1,43 (d,  $J=6,3$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.3 (d,  $J=243.4$  Hz), 141,8 (d,  $J=3$  Hz), 127.4 127.3, 115.5, 115.3, 69.8, 25.5 . IR (filme)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3362, 2975, 1605, 1509, 1222, 1157, 1085, 1014, 900, 836. GC-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 125 (100), 97 (94), 43 (93), 77 (38), 96 (30), 95 (26), 51 (26), 140 (19,  $\text{M}^+$ ).

O álcool, assim obtido, foi convertido no tioéter desejado, através da reação com *t*-butiltiol, na presença de  $\text{ZnI}_2$  em diclorometano (mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}1$ ).<sup>104</sup> Em um Schelnk, foram adicionados 20 mmol de 1-(4-fluorfenil)etanol, 20 mmol de 2-metil-2-propanotiol, 7,5 mmol de  $\text{ZnI}_2$  e 80 mL de diclorometano seco. A mistura foi deixada aquecida em refluxo por uma hora. Após o este período, foi lavada com água (2x 40 mL), o diclorometano foi retirado no rotaevaporador e o produto foi destilado em forno de bolas (90 °C a ~2 mmHg). Rendimento em *t*-butil-1-metil(4-fluorbenzil)tioéter 35%.

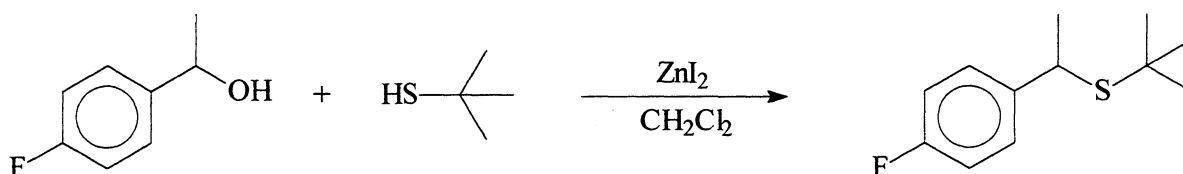


Figura 3.4: Síntese do *t*-butil-1-metil(4-fluorbenzil)tioéter

***t*-Butil-1-metil-(4-fluorbenzil)-tioéter.** Líquido.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38-7,28 (m, 2H), 7,04-6,97 (m, 2H), 4,05 (q,  $J=7,2$  Hz, 1H), 1,55 (d,  $J=7.2$  Hz, 3H), 1,24 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.8 (d,  $J=242.9$  Hz), 142.6, 128.8, 128.7, 115.6, 115.3, 44.1, 42.0, 31.7, 25.7, 22.0. IR (filme)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ). GC-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 123 (100), 57 (47), 103 (16), 212 (12,  $\text{M}^+$ ), 59 (11), 124 (9), 77 (6), 101 (4).

A seguir, o procedimento foi similar ao já descrito na literatura (mecanismo  $S_E$  aromática).<sup>103</sup> Em um tubo Schlenk, foi dissolvido 1,0 mmol de acetato de paládio em 30,0 mL de ácido acético. A esta solução, adicionou-se 1,1 mmol de *t*-butil-1-metil-(4-fluorbenzil)-tioéter. A mistura foi aquecida a 90 °C por 15 minutos; ao final deste período, o ácido acético foi evaporado sob vácuo, o sólido resultante foi lavado com pentano (2x 10,0 mL) e seco sob vácuo. O precipitado foi dissolvido em diclorometano (50 mL) e a solução foi filtrada através de uma coluna (5 cm) de alumina neutra. O diclorometano foi evaporado, sob vácuo, até quase a secura (0,5 mL) e, então, precipitou-se o complexo com hexano (50 mL). Rendimento 40%.

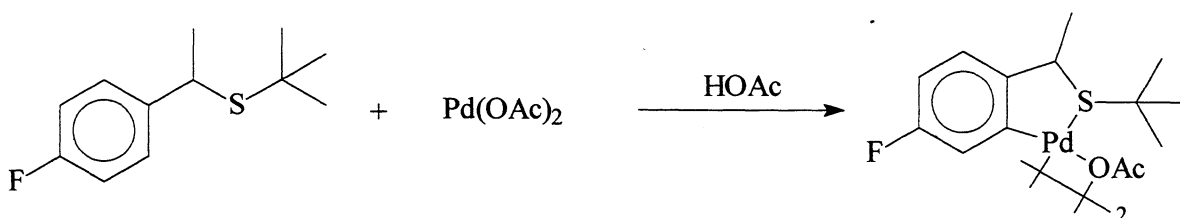


Figura 3.5: Última etapa da síntese do ciclopaladato 7.

**Ciclopaladato 7.** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7,37-7,34 (largo, 1H), 6,95-6,74 (largo, 1H), 6,71-6,69 (t, largo, 1H), 4,32-4,30 (largo, 1H), 3,34 (s, 3H), 1,58 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1,32 (s, 9H). IR (drift)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) 3077, 2968, 2925, 2861, 1869, 1575, 1465, 1458, 1443, 1397, 1370, 1254, 1230, 1187, 1159, 971, 867, 813, 753, 700.

### 3.3.3.3 Síntese do complexo NiCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.<sup>105</sup>

A um tubo de Schlenk foram adicionados 2,1 mmol de NiCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O e 4,6 mmol de PCy<sub>3</sub>, sob argônio, em 6 mL de etanol absoluto. Deixou-se em refluxo, sob argônio, por 1 hora e ao final obteve-se um pó magenta que foi lavado com etanol (2 x 5 mL) e seco sob vácuo. O pó é insolúvel na maioria dos solventes (benzeno, tetracloreto de carbono, diclorometano, tolueno, éter etílico, etanol e acetonitrila). A análise via RMN <sup>31</sup>P mostrou apenas um pico pouco intenso em 10,4 ppm mas este pico é idêntico ao da tricicloexilfosfina, supondo-se que seja, apenas, tricicloexilfosfina, dissociada do complexo.

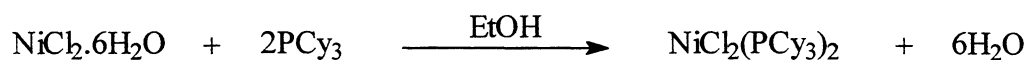


Figura 3.6: Síntese do complexo  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ .

### 3.4 Reação de Heck.<sup>2</sup>

Em um tubo de Schlenk foram colocados 5 mL de DMA (dimetilacetamida) previamente des aerada sob vácuo, 1,2 mmol de acrilato de metila, 1 mmol de iodobenzeno, 1,4 mmol de trietilamina e 20  $\mu\text{L}$  de undecano (padrão interno para cromatografia em fase gasosa). A esta mistura, adicionou-se o catalisador dissolvido em DMA des aerada na proporção desejada, o Schlenk foi, então, fechado com um septo de silicone e a reação foi deixada sob agitação a 140 °C. Após o término da reação, a mistura foi dissolvida em éter etílico (30 mL) e lavada com água (10 x 5 mL). A fase etérea foi, então, secada com  $\text{MgSO}_4$  anidro e o éter foi evaporado, no vácuo, resultando, o *trans*-metilcinamato que foi caracterizado por IV, RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e CG-MS. Rendimento 95%.

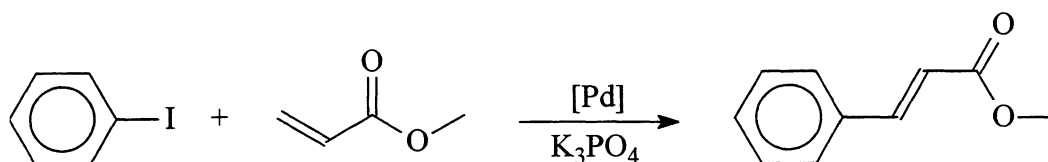


Figura 3.7: Reação de acoplamento Heck.

***trans*-Metilcinamato.**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,70 (d,  $J=15,9$  Hz, 1H), 7,52-7,35 (m, 5H), 6,45 (d,  $J=15,9$  Hz, 1H), 3,80 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167,6, 145,1, 134,6, 130,6, 129,1, 128,3 118,0, 51,9. IR (filme)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3061, 3028, 2950, 2842, 1717, 1637, 1578, 1496, 1450, 1434, 1330, 1316, 1276, 1203, 1171, 980, 934, 768, 710, 684. GC-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 131 (100), 103 (58), 51(54), 162 (45,  $\text{M}^+$ ), 77 (44), 161 (24), 50 (17), 102 (16).

### 3.5 Otimização da reação de acoplamento de Suzuki utilizando complexos de paládio.

Os testes com os diferentes compostos de paládio foram realizados em vidraria tipo Schlenk, com selo de teflon, sob atmosfera de argônio. A reação escolhida foi o acoplamento entre o ácido fenilborônico e o bromotolueno. Ao reator, foram adicionados, primeiramente, os reagentes sólidos [ácido fenilborônico (1,5 mmol); base (2 mmol); e N(n-Bu)<sub>4</sub>Br (0,2 mmol)] em seguida, foi feito vácuo-argônio, por três vezes, e, então os líquidos foram adicionados com auxílio de microseringa [solvente (5mL, desaerado), undecano (20 µl), bromotolueno (1,0 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.

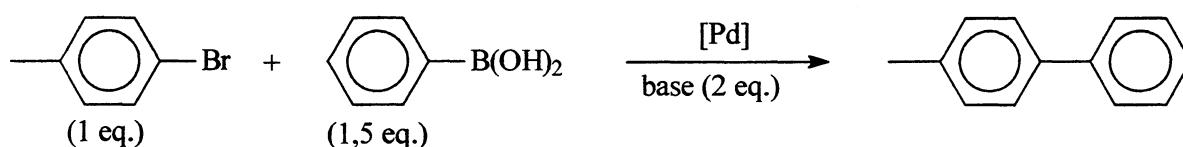


Figura 3.8: Acoplamento de Suzuki entre bromotolueno e ácido fenilborônico

#### 3.5.1 Síntese de bifenilas a partir de haletos de arila catalisada por compostos de paládio.

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, foram adicionados primeiramente os reagentes sólidos [ácido arilborônico (1,5 mmol); K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 mmol); N(n-Bu)<sub>4</sub>Br (0,2 mmol) e haleto de arila (1,0 mmol) quando sólido]. Em seguida, foi feito vácuo-argônio, por três vezes, e então, os líquidos foram adicionados, com o auxílio de microseringa, [DMF (5mL, desaerada), haleto de arila (1,0 mmol) e o catalisador em solução de DMF]. Ao final da reação, 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 5mL de solução aquosa de

NaOH 1M, e duas vezes com 5 mL de solução saturada de NaCl. A fase etérea foi, então, seca com MgSO<sub>4</sub> anidro e o éter foi evaporado sob vácuo, resultando o produto desejado. As caracterizações foram feitas por IV, RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, CG-MS e determinação do ponto de fusão dos sólidos.

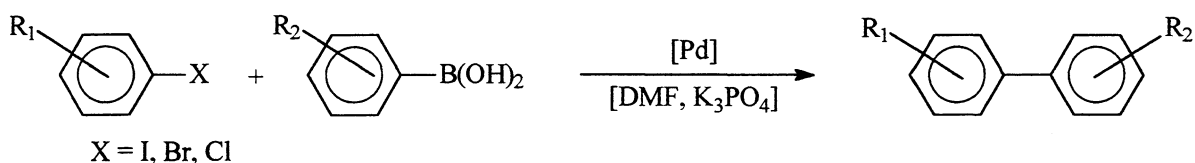


Figura 3.9: Síntese de bifenilas catalisada por paládio.

### 3.6 Otimização da reação de acoplamento de Suzuki de ariltosilatos utilizando níquel.

Os testes catalíticos, com os diferentes compostos de níquel, foram realizados em vidraria tipo Schlenk com selo de teflon, sob atmosfera de argônio. A reação escolhida foi o acoplamento entre o ácido fenilborônico e o 4-*t*-Butilfeniltosilato. Ao reator foram adicionados, primeiramente, o catalisador, sob atmosfera de argônio, bem como o ligante fosforado na proporção desejada, e, em seguida os reagentes sólidos [ácido fenilborônico (1,5 mmol); base (2 mmol); 4-*t*-Butilfeniltosilato (1mmol)]. A seguir foi feito vácuo-argônio por três vezes e, então, os líquidos foram adicionados com o auxílio de microseringa [solvente (5mL, seco) e undecano (20 μl)]. Deixou-se reagir na temperatura desejada, sob agitação e, ao final da reação, foi possível calcular o rendimento, isolando-se o produto desejado e/ou por cromatografia gasosa.

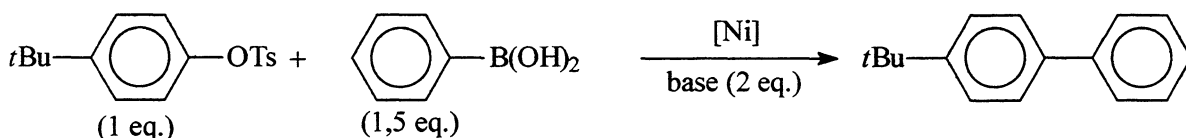


Figura 3.10: Acoplamento de Suzuki entre 4-*t*-butilfeniltosilato e ácido fenilborônico

### 3.6.1 Síntese de bifenilas a partir de ariltosilatos catalisada por $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ .

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 foram adicionados primeiramente os reagentes sólidos [ácido arilborônico (1,5 mmol);  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2 mmol);  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$  (0,03 mmol) e ariltosilato (1,0 mmol)] em seguida, foi feito vácuo-argônio, por três vezes e, então, adicionou-se  $\text{PCy}_3$  (0,12 mmol), sob argônio. O solvente foi, então, adicionado com auxílio de seringa [dioxano (5 mL, seco)] e ao final da reação, 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. O volume da fase etérea foi, então, reduzido, sob vácuo e os produtos foram isolados através de cromatografia em coluna, utilizando sílica flash. As caracterizações foram feitas por IV, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , CG-MS e determinação do ponto de fusão dos sólidos.

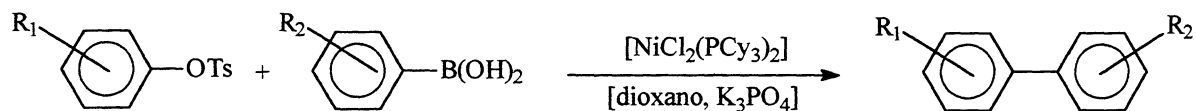


Figura 3.11: Síntese de bifenilas catalisada por  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ .

### 3.7 Caracterização dos Produtos de Acoplamento de Suzuki

**4-Metilbifenila.** Pf 40-41 °C  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62-7.26 (m, 9H), 2.42 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.5, 138.7, 137.3, 129.8, 129.0, 127.31, 127.29, 21.4. IR (emulsão)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3056, 3026, 1519, 1488, 1444, 1403, 1128, 822, 755, 696. GC-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 168 (100,  $\text{M}^+$ ), 167 (68), 82(43), 165 (28), 152 (23), 153 (19), 169 (13), 84 (11).

**3-Metilbifenila.** Óleo  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74-7.16 (m, 9H), 2.43 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.5, 138.7, 137.3, 129.8, 129.0, 127.31, 127.29, 21.4. IR

(filme)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3056, 3026, 1519, 1488, 1444, 1403, 1128, 822, 755, 696. GC-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 168 (100,  $M^+$ ), 167 (68), 82(43), 165 (28), 152 (23), 153 (19), 169 (13), 84 (11).

**2-Metilbifenila.** Óleo  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41-7.20 (m, 9H), 2.24 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.9, 135.3, 131.5, 130.3, 129.8, 129.2, 128.4, 128.0, 127.2, 126.7, 125.7, 20.4. IR (filme)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3060, 2927, 2853, 1599, 1480, 1378, 1193, 1180, 1158, 1091, 1010, 873, 748, 701. GC-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 168 (100,  $M^+$ ), 167 (91), 82(55), 153 (41), 165 (40), 152 (32), 51 (15), 63 (14).

**2,2',4,6-Tetrametilbifenila.** Óleo GC-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 195 (100), 210 (64,  $M^+$ ), 165(38), 180 (36), 179 (25), 178 (22), 89 (20), 196 (16).

**4-*t*-Butilbifenila.** Pf 49-50 °C  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67-7.38 (m, 9H), 1.42 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.5, 141.3, 138.6, 129.0, 127.3, 127.2, 127.0, 126.0, 34.8, 31.7. IR (emulsão)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2962, 1486, 1179, 836, 766. GC-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 195 (100), 83 (43), 210(33,  $M^+$ ), 167 (29), 196 (17), 152 (12), 165 (12), 155 (12).

**4-Nitrobifenila.** Pf 109-111.5 °C  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.32-8.29 (m, 2H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.65-7.62 (m, 2H), 7.54-7.27 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.9, 147.3, 139.0, 129.5, 129.2, 128.0, 127.7, 124.4. IR (emulsão)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1595, 1513, 1449, 1345, 853, 774, 740, 700. GC-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 152 (100), 199 (95,  $M^+$ ), 169 (37), 151 (30), 76 (28), 141 (27), 153 (26), 51 (26).

**4-(*N,N*)dimetilaminobifenila.**  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ . IR (emulsão)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ). GC-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 197 (100,  $M^+$ ), 196 (77), 98 (39), 90 (32), 152 (27), 76 (26), 181 (18), 153 (16).

**4-Acetilbifenila.** Pf 115-118 °C  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  198.1, 146.1, 140.1, 136.1, 129.22, 129.18, 128.5, 127.54, 127.50, 26.9. IR

(emulsão)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1680, 1602, 1459, 1263, 836, 765, 720, 690. GC-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 181 (100), 152 (54), 196 (49,  $M^+$ ), 153 (40), 76 (39), 151 (15), 182 (14), 51 (12).

**2-Carbometoxibifenila.** Óleo  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.62-7.33 (m, 8H), 3.67 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.5, 142.7, 141.6, 131.5, 131.0, 130.0, 129.0, 128.6, 127.5, 127.4, 52.2. IR (filme)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2949, 1731, 1478, 1451, 1439, 1431, 1283, 1249, 1126, 1090, 1050, 746, 700. GC-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 181 (100), 152 (67), 212 (44,  $M^+$ ), 76 (41), 153 (38), 151 (23), 51 (20), 75 (15).

**4-Metoxibifenila.** Pf 81-83.5 °C  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  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).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.4, 141.1, 134.0, 129.0, 128.4, 127.0, 126.9, 114.5, 55.6. IR (emulsão)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1606, 1521, 1488, 1251, 1035, 834, 760, 688. GC-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 184 (100,  $M^+$ ), 169 (55), 141 (47), 115 (34), 185 (13), 63 (11), 139 (10), 76 (10).

**4-Cianobifenila.** Pf 89-92 °C  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$  7.77-7.74 (m, 4H), 7.57-7.47 (m, 5H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$  145.8, 139.1, 132.9, 129.4, 128.9, 128.0, 127.4, 118.9, 111.1. IR (emulsão)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 2226, 1605, 1484, 847, 770, 723, 697. GC-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 179 (100,  $M^+$ ), 178 (25), 76 (21), 151 (16), 180 (15), 89 (14), 51 (10), 63 (9).

**4-(Trifluorometil)bifenila.** Pf 67-67.5 °C  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.79-7.40.  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.0, 140.1, 129.7, 129.3, 128.5, 127.7, 127.6, 126.0 (q,  $J=3.69$  Hz). IR (emulsão)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1614, 1404, 1326, 1071, 843, 765, 728, 690. GC-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 222 (100,  $M^+$ ), 152 (26), 153 (21), 223 (15), 201 (11), 86 (10), 203 (9), 51 (8).

**3-(Trifluorometil)bifenila.** óleo.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87-7.40 (m, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.4, 140.1, 131.7, 130.7, 129.6, 129.3, 128.4, 127.5, 124.3 (q,  $J=3.86$  Hz). IR (filme)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3062, 3037, 1593, 1484, 1456, 1425, 1335, 1261, 1166, 1126, 1097, 1076, 1046, 899, 805, 759, 701, 660. GC-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 222 (100,  $M^+$ ), 152 (21), 153 (18), 223 (14), 201 (12), 101 (8), 51 (8), 76 (7).



**2-(Trifluorometil)bifenila.** Pf 115-118 °C  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86-7.83 (m, 1H), 7.66-7.41 (m, 8H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.8, 140.2, 132.4, 131.6, 129.28, 129.26, 128.1, 127.9, 127.6, 126.3 (q,  $J=5.37$  Hz), 122.7. IR (filme)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3066, 3033, 1682, 1602, 1482, 1316, 1171, 1127, 1110, 1072, 1036, 768, 749, 701, 654. GC-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 222 (100,  $\text{M}^+$ ), 201 (37), 202 (17), 152 (16), 100 (15), 51 (15), 223 (14), 183 (12).

**2,5-Dimetilbifenila.** Óleo.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51-7.39 (m, 5H), 7.29-7.14 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  142.4, 142.0, 135.3, 132.3, 130.8, 130.5, 129.4, 128.3, 128.21, 129.19, 126.9, 21.1, 20.2. IR (emulsão)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3026, 2922, 1601, 1488, 1442, 811, 774, 701, 631. GC-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 167 (100), 182 (97,  $\text{M}^+$ ), 165(57), 181 (35), 166 (32), 152 (23), 82 (23), 89 (22).

**1-Fenilnaftil.** Óleo.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93-7.86 (m, 3H), 7.57-7.43 (m, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.2, 140.7, 134.2, 132.1, 130.5, 128.7, 127.7, 127.4, 126.5, 126.2, 125.8. IR (filme)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3056, 1591, 1494, 1395, 801, 778, 760, 702, 616. GC-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 203 (100), 204 (98,  $\text{M}^+$ ), 101 (63), 202 (61), 205 (16), 201 (14), 88 (14), 89 (13).

**2-Fenilnaftil.** Pf 97-99 °C  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12-8.11 (m, 1H), 7.99-7.91 (m, 3H), 7.83-7.78 (m, 3H), 7.59-7.52 (m, 4H), 7.47-7.44 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.4, 138.9, 134.0, 132.9, 129.2, 128.7, 127.9, 127.7, 127.6, 126.6, 126.2, 126.1, 125.9. IR (emulsão)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3056, 1495, 1453, 860, 771, 757, 688. GC-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 204 (100,  $\text{M}^+$ ), 202 (35), 203 (29), 101 (24), 205 (17), 102 (11), 89 (10), 88 (9).

**Trifenila.** Pf 201-204 °C  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7.50 (largo, 6H), 7.24-7.15 (m, largo 8H). IR (emulsão)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) 1455, 1377, 838, 745, 688. GC-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 230 (100,  $\text{M}^+$ ), 231 (21), 115 (16), 228 (14), 229 (12), 101 (9), 226 (8), 152 (8).

**4'-Metoxibifeniltosilato.** Pf 130-132°C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78-7.77 (m, 2H), 7.76-7.45 (m, 4H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.05-6.97 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 2.48 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 159.7, 148.6, 145.6, 140.0, 132.7, 132.5, 130.0, 128.8, 128.4, 128.0, 122.9, 114.5, 55.6, 22.0. IR (emulsão) ν (cm<sup>-1</sup>) 2854, 1496, 1463, 1377, 1291, 1208, 1192, 1175, 1156, 1094, 1039, 865, 822, 753, 730, 678. GC-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 199 (100), 91 (22), 128 (19), 171 (18), 200 (15), 65 (15), 354 (10, M<sup>+</sup>), 156 (10).

**4-Metoxi-3'-trifluorometilterfenila.** Pf. 124-129°C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.84-7.50 (m, 10H), 6.99-6.96 (m, 2H), 3.83 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 159.7, 141.8, 140.8, 138.2, 133.1, 131.2, 130.5, 129.5, 128.6, 127.8, 127.5, 124.1 (q, J=15.90 Hz), 114.6, 55.6. IR (emulsão) ν (cm<sup>-1</sup>) 2925, 2854, 1606, 1484, 1338, 1292, 1259, 1171, 1127, 1075, 1037, 832, 803, 696, 683. GC-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 328 (100, M<sup>+</sup>), 313 (41), 285 (36), 164 (27), 215 (25), 329 (22), 94 (18), 115 (16).

**4-Metoxi-3'-metilterfenila.** <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ. <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>). IR (emulsão) ν (cm<sup>-1</sup>) 2924, 2854, 1608, 1493, 1465, 1401, 1377, 1290, 1258, 1183, 1154, 831, 806. GC-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 274 (100, M<sup>+</sup>), 259 (47), 137 (22), 231 (22), 275 (22), 115 (22), 101 (15), 107 (11).

### **3.8 Estudos de reações de acoplamento de Suzuki catalisadas por paládio utilizando parâmetros de Hammett.<sup>91</sup>**

As reações foram realizadas em reator tipo Schlenk, com selo de teflon, sob atmosfera de argônio em condições de pseudoprimeira ordem. Ao reator foram adicionados, primeiramente, os reagentes sólidos (K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, ácidos arilborônicos e haletos de arila sólidos); em seguida, o reator foi submetido a três ciclos vácuo-argônio e, então, os líquidos foram adicionados, sob fluxo de argônio, (haletos de arila líquidos, DMF, e undecano), juntamente com uma solução do catalisador **1**, em DMF. Deixou-se, sob agitação, na temperatura desejada, até que fosse possível quantificar todos os produtos de reação, via CG. Todos os testes foram realizados em duplicata e os números mostrados são a média dos valores obtidos em cada teste. Ao final do tempo de reação, foi possível obter

um gráfico, relacionando o fator sigma referente ao parâmetro eletrônico do substituinte em posição *para* e o logaritmo da razão entre a conversão do composto *para*-substituído e a conversão do composto não substituído ( $\log k/k'$ ).

### **3.9 Estudos de reações de acoplamento de Suzuki catalisadas por níquel utilizando parâmetros de Hammett.**

As reações foram realizadas em reator Schlenk, com selo de teflon, sob atmosfera de argônio, em condições de pseudoprimeira ordem. Ao reator foram adicionados, sob argônio, primeiramente, o complexo de níquel  $[\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2]$  e a tricicloexilfosfina. Três ciclos vácuo-argônio foram realizados e, a seguir, os reagentes sólidos foram adicionados ( $\text{K}_3\text{PO}_4$ , ácidos arilborônicos e ariltosilatos) em seguida, o reator foi submetido a três ciclos vácuo-argônio e, então, os líquidos foram adicionados sob fluxo de argônio (dioxano e undecano). Deixou-se sob agitação, na temperatura desejada, até que fosse possível quantificar todos os produtos de reação via CG. Todos os testes foram realizados em duplicata e os números mostrados são a média dos valores obtidos em cada teste. Ao final do tempo de reação, foi possível obter um gráfico relacionando o fator sigma referente ao parâmetro eletrônico do substituinte em posição *para* e o logaritmo da razão entre a conversão do composto *p*-substituído e a conversão do composto não substituído ( $\log k/k'$ ).

### **3.10 Estudos cinéticos.**

As reações foram realizadas em reator tipo Schlenk, com selo de teflon, sob atmosfera de argônio, em condições de pseudoprimeira ordem. Ao reator foram adicionados, primeiramente, os reagentes sólidos ( $\text{K}_3\text{PO}_4$ , ácidos arilborônicos e haletos de arila sólidos) em seguida, o reator foi submetido a três ciclos vácuo-argônio e, então, os líquidos foram adicionados, sob fluxo de argônio, (haletos de arila líquidos, DMF, e undecano), juntamente com uma solução do catalisador 1, em DMF. Deixou-se, sob agitação, na temperatura desejada, enquanto que alíquotas inferiores a 0,1% do volume total foram retiradas, em intervalos de tempo variáveis e analisadas via CG. Todos os testes

foram realizados em duplicata e os números mostrados são a média dos valores obtidos em cada teste. Ao final do tempo de reação era possível obter um gráfico relacionando conversão em função do tempo.

### **3.11 Monitoramento utilizando RMN $^{19}\text{F}$ .**

Em um tubo de RMN, munido de tampa com rosca e um capilar selado contendo ácido trifluoracético (padrão) e água deuterada, foram adicionados, sob argônio, 1,5mL de DMF, 5 mg do complexo 7, 0,34 mmol de 4-(trifluorometil)bromobenzeno, 0,40 mmol de ácido fenilborônico e 0,50 mmol de  $\text{K}_3\text{PO}_4$ . O tubo de RMN foi fechado e um espectro de  $^{19}\text{F}$  foi obtido. A seguir, aqueceu-se o tubo, no interior do aparelho, a 50 °C, enquanto espectros foram retirados periodicamente. Ao final do processo, a mistura reacional foi analisada via CG-MS, aquecida a 80 °C por 3 horas e, novamente analisada via, CG-MS. O mesmo procedimento foi realizado utilizando ácido 4-(trifluorometil)fenilborônico.

#### **3.11.1 Decomposição do complexo 7.**

Cem miligramas do complexo 7 foram adicionados sob argônio a um tubo de Schlenk, com selo de teflon, sob argônio, juntamente com 1 mL de DMF, 200 mg de ácido fenilborônico e 200 mg de  $\text{K}_3\text{PO}_4$ . O Schlenk foi fechado e aquecido a 125 °C durante 1 hora. Os produtos orgânicos foram extraídos com éter (10 mL) e lavados com água (3 x 5mL) em uma pêra de separação. O éter foi retirado sob vácuo e os produtos gerados foram dissolvidos em algumas gotas de DMF e analisados via CG-MS e RMN  $^{19}\text{F}$ . O mesmo procedimento foi realizado substituindo-se o ácido fenilborônico por acetato de fenilmercúrio.

### 3.12 Teste do Mercúrio.<sup>106</sup>

O teste do mercúrio, utilizado para verificar a possibilidade de reação a partir de paládio metálico, foi realizado em condições otimizadas de reação de acoplamento de Suzuki. Utilizou-se vidraria tipo Schlenk, com selo de teflon, sob atmosfera de argônio. Ao reator foram adicionados, primeiramente, os reagentes sólidos [ácido arilborônico (1,5 mmol);  $K_3PO_4$  (2 mmol); 4-bromonitrobenzeno ou 4-bromoacetofenona (1,0 mmol) e ciclopaldato **1** ( $5 \times 10^{-3}$  mmol)] em seguida foi feito vácuo-argônio, por três vezes e, então, o solvente foi adicionado com auxílio o de microseringa [DMF (5mL, desaerado)]. A mistura reacional foi mantida sob agitação, a 30 °C. O mercúrio metálico (0,5 mmol) foi adicionado antes do início da reação no caso do teste com 4-brómonitrobenzeno e após 3,5 horas de reação no caso do teste com 4-bromoacetofenona. Foi possível monitorar o progresso da reação via CG.

## **4. Resultados e Discussão**

## 4. Resultados e Discussão

### 4.1 Acoplamento de Suzuki utilizando ciclopaladatos de enxofre.

A busca de sistemas catalíticos mais eficientes para a reação de acoplamento de Suzuki motivou a elaboração deste trabalho. O estudo da reação de Suzuki utilizando ciclopaladatos de enxofre teve origem em um trabalho anterior baseado no estudo da reação de Heck<sup>2</sup>, no qual verificou-se a alta atividade do ciclopaladato **1** (figura 4.1). Foram obtidos valores para número de rotação de até 1 850 000 e valores para frequência de rotação de até 811 ciclos por minuto. Estes resultados são comparáveis aos melhores já publicados.<sup>107</sup>

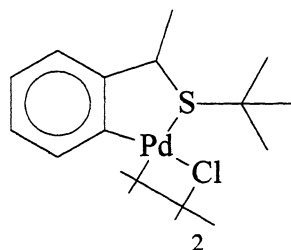


Figura 4.1: Ciclopaladato **1**.

Diante do excelente desempenho do ciclopaladato **1** como catalisador na reação de Heck, fez-se uma primeira tentativa para aplicá-lo na reação de Suzuki. A escolha das condições reacionais baseou-se no trabalho de Milstein, que utiliza um ciclopaladato a base de nitrogênio como catalisador (figura 4.2).<sup>58</sup> Em um tubo de Schlenk, sob atmosfera de argônio, foram adicionados 5 mL de xileno previamente desaerado, 0,01 mmol do ciclopaladato **1**, 1 mmol de 4-bromotolueno, 1,5 mmol de ácido fenilborônico e 2 mmol de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; a mistura foi aquecida a 130 °C e deixou-se reagir por 22 horas. Ao final da reação, obteve-se 0,75 mmol de 4-metilbifenila (75% de rendimento), sem ter sido detectado, por CG-MS, o produto de homoacoplamento do ácido fenilborônico.

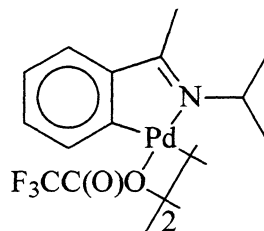


Figura 4.2: Ciclopaladato sintetizado e testado por Milstein.

Foi realizado um teste em branco para comprovar-se a necessidade do uso do ciclopaladato como precursor catalítico. O teste foi realizado em vidraria tipo Schlenk, com selo de teflon, sob atmosfera de argônio. A reação escolhida foi o acoplamento entre o ácido fenilborônico e 4-bromotolueno. Ao reator foram adicionados, primeiramente, os reagentes sólidos [ácido fenilborônico (1,5 mmol);  $K_3PO_4$  (2 mmol); e  $N(n-Bu)_4Br$  (0,2 mmol)], em seguida foi feito vácuo-argônio por três vezes e então os líquidos foram adicionados com auxílio de microseringa [DMF (5ml, desaerado), undecano (20  $\mu$ l), e 4-bromotolueno (1,0 mmol)]. Deixou-se reagir a 130 °C por 1 hora e, ao final deste tempo, a reação foi analisada por cromatografia gasosa não sendo constatada a presença de 4-metilbifenila.

Os testes que se seguiram foram no sentido de estabelecer quais as melhores condições de reação, tomando como base o acoplamento entre ácido fenilborônico e bromotolueno (figura 4.3); para tal, foram testadas as bases e solventes listados na tabela 4.1 conforme procedimento já descrito.

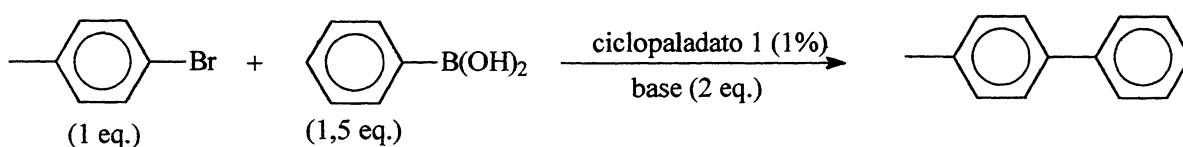


Figura 4.3: Otimização da reação de Suzuki utilizando ciclopaladato 1.

Pode-se verificar que o ciclopaladato 1 é ativo para o acoplamento de Suzuki entre bromotolueno e ácido fenilborônico em todos os solventes e para todas as bases, ainda que baixos valores de conversão tenham sido obtidos com o uso de DMSO (teste 1),  $CsF$  (teste 6) e trietilamina (teste 9). Nos testes 1-4 foi determinado qual o melhor solvente da reação utilizando  $K_2CO_3$  como base; a escolha recaiu sobre a DMF. Depois, foi estabelecida a melhor base para reação, utilizando DMF como solvente (testes 5-9) a escolha recaiu sobre o  $K_3PO_4$ . Dois últimos testes foram realizados, comparando-se os sistemas utilizando



$K_3PO_4$  e  $K_2CO_3$  como base a 80 °C (testes 9 e 10). Os melhores resultados confirmam a escolha de DMF como solvente e  $K_3PO_4$  como base.

Tabela 4.1: Valores de conversão obtidos, variando parâmetros reacionais para o acoplamento entre ácido fenilborônico e bromotolueno.

Teste	Base	Solvente	T (°C)	T (h)	Conv. CG (%)
1	$K_2CO_3$	DMSO	130	6	14
2	$K_2CO_3$	Tolueno	130	6	68
3	$K_2CO_3$	DMA	130	6	75
4	$K_2CO_3$	DMF	130	6	90
5	$K_2CO_3$	DMF	80	1	54
6	CsF	DMF	80	1	26
7	$K_3PO_4$	DMF	80	1	78
8	NaOAc	DMF	130	3	50
9	$Et_3N$	DMF	130	3	3
10	$K_2CO_3$	DMF	80	100	87
11	$K_3PO_4$	DMF	80	100	95

Condições reacionais: ciclopaldato 1 (1 mol%), bromotolueno (1 mmol), ácido fenilborônico (1,5 mmol), base (2 mmol), solvente (5 mL).

Uma vez estabelecida qual a melhor condição reacional, foram testados vários ciclopaldatos de enxofre (figura 4.4), sintetizados no nosso grupo de pesquisa<sup>103</sup>. Além disso, também foi testado o uso de aditivos, tais como, o  $N(n-Bu)_4Br$ , uma vez que nos estudos utilizando o ciclopaldato 1 como catalisador da reação de Heck, verificou-se aumento na atividade do sistema quando este aditivo foi empregado<sup>2</sup>. Verificou-se, por fim, qual a menor razão entre catalisador e substrato que poderia ser utilizada para obter-se rendimento quantitativo. Os resultados obtidos estão listados na tabela 4.2.

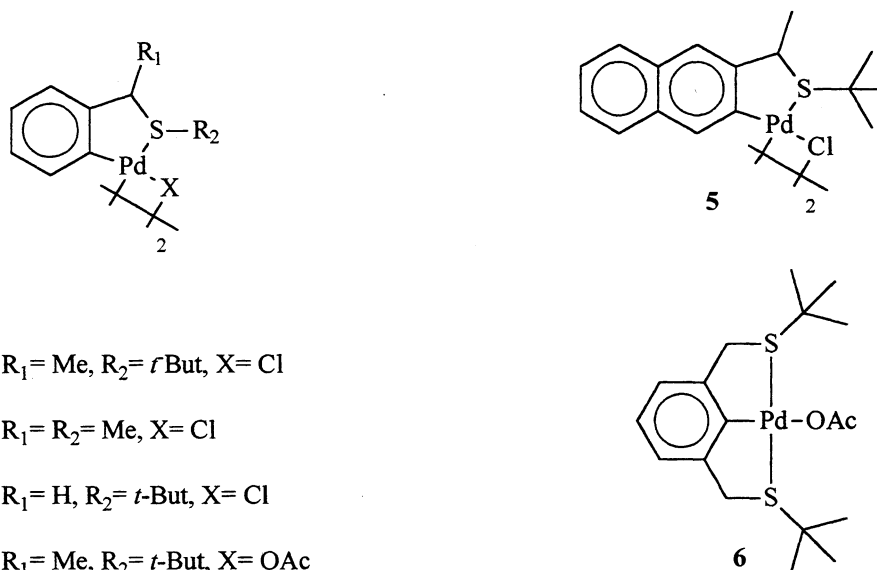


Figura 4.4: Ciclopaladatos testados 1-6.

Tabela 4.2: Acoplamento de Suzuki entre 4-bromotolueno e ácido fenilborônico

Teste	Ciclopaladato	% Pd	t (h)	T (°C)	Bu <sub>4</sub> NBr (%)	Rend. (%) (a)
12	1	1	1	130	-	100
13	2	1	1	130	-	82
14	3	1	1	130	-	99
15	4	1	1	130	-	96
16	5	1	1	130	-	97
17	6	1	1	130	-	69
18	1	0.02	1	130	-	54
19	1	0.02	1	130	20	73
20	1	0.002	13	130	20	74
21	1	0.2	4	130	20	100 (96) (b)
22	1	0.5	16	25	20	100 (96) (b)

Condições reacionais: 4-bromotolueno (1 mmol), ácido fenilborônico (1,5 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 mmol), DMF (5 mL). (a) Rendimento calculado via CG em 4-metilbifenila baseado na quantidade inicial de 4-bromotolueno. (b) Rendimento isolado em 4-metilbifenila baseado na quantidade inicial de 4-bromotolueno.

A partir dos resultados obtidos, pode-se verificar que todos os ciclopaladatos de enxofre utilizados foram ativos como catalisadores na reação de Suzuki testada. A atividade catalítica de cada ciclopaladato depende da estrutura do mesmo. Os catalisadores mais ativos possuíam um fragmento *tert*-butila ligado ao enxofre (1, 3, 4, 5). Quando este

fragmento foi substituído por metila (2) observou-se uma pequena diminuição na atividade. A mudança do grupo de ponte de cloreto (1) para acetato (4), do fragmento R1 de metila (1) para hidrogênio (3) ou a mudança de um esqueleto fenila (1) para naftila (5) mostraram não ter significativa influência na atividade do complexo. Entretanto, a presença de mais de um grupamento *t*-BuS ligado ao paládio (6) provocou nítido decréscimo na atividade.

A reação ocorre mesmo quando a concentração de catalisador é 50000 vezes menor do que a concentração de 4-bromotolueno (teste 20). Neste caso, o número de rotação chega a 37000. Este valor é bastante elevado, levando em conta que foi obtido utilizando um brometo de arila com substituinte eletrodador.

O uso de brometo de tetrabutilamônio mostrou melhorar a eficiência do sistema da mesma forma que em reações de Heck. No caso das reações de Suzuki, foi verificado um acréscimo na atividade catalítica (testes 18 e 19). O papel deste tipo de aditivo ainda não está totalmente claro, alguns autores sugerem que o aumento na atividade se deve a trocas entre ligantes que as espécies presentes no ciclo catalítico sofrem facilitando a etapa de transmetalção.<sup>86</sup> Entretanto, levando-se em conta que clusters de paládio metálico sejam ativos na reação de acoplamento de Suzuki e que estes, por sua vez, sejam estabilizados por sais de amônio, crê-se que a estabilização de nanopartículas ou espécies coloidais de paládio poderia ser o motivo pelo qual a adição de brometo de tetrabutilamônio confira um acréscimo à atividade catalítica do sistema.<sup>69, 84</sup>

Buscou-se, por fim, uma condição na qual fosse possível obter rendimento quantitativo no produto desejado, minimizando a proporção de catalisador empregada e a temperatura de reação. A reação pode ser realizada a 130 °C, utilizando apenas 0,2% de catalisador em relação ao haleto de arila (teste 21) e, também, pode ser realizada à temperatura ambiente com rendimento quantitativo embora num tempo maior (teste 22).

Durante o acoplamento de Suzuki entre um haleto de arila e ácido fenilborônico é comum haver a formação de um subproduto gerado a partir do homoacoplamento do ácido fenilborônico (bifenila); em menor quantidade, também pode surgir o produto de homoacoplamento do haleto de arila, no caso a 4,4'-dimetilbifenila (figura 4.5). Em todos os testes (testes 12-22) a soma dos rendimentos de todos os subprodutos não foi superior a 1%, evidenciando a excelente seletividade do sistema catalítico.

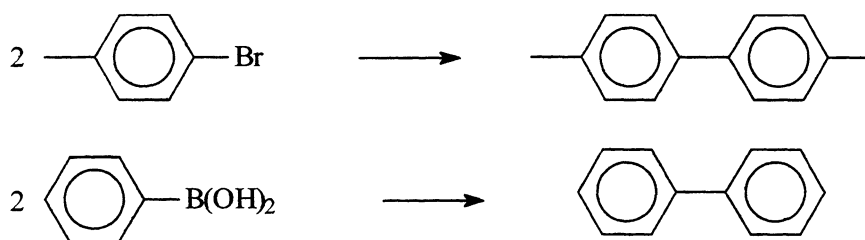


Figura 4.5: Possíveis subprodutos formados na reação de acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e 4-bromotolueno.

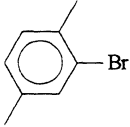
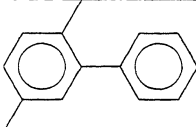
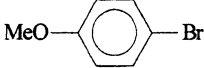
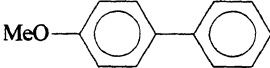
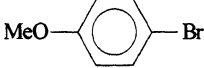
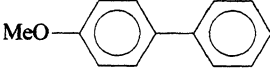
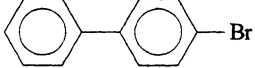
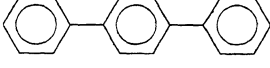
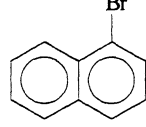
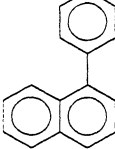
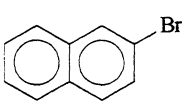
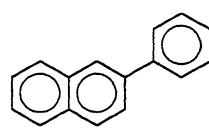
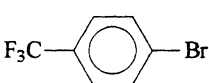
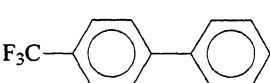
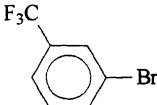
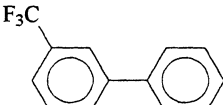
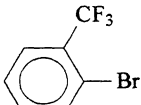
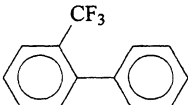
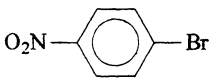
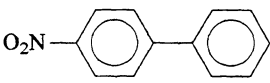
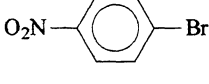
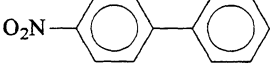

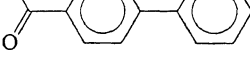
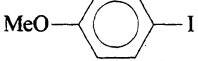
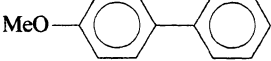
Uma vez estabelecida a condição na qual foi possível obter os produtos isolados com excelente rendimento, a metodologia de reação foi aplicada a uma série de substratos arila com diferentes haletos e grupos substituintes para avaliar-se o potencial sintético da mesma. As tabelas 4.3 e 4.4 mostram os substratos testados bem como os produtos obtidos com o respectivo rendimento isolado.

A partir das tabelas 4.3 e 4.4, nota-se que o sistema catalítico tolera uma grande variedade de grupos funcionais (testes 24, 29, 31, 34, 37). Mesmo para brometos de arila, contendo grupos eletrodoadores (testes 22 e 25) e/ou estericamente impedidos (testes 23 e 31) a reação ocorre até a conversão total, mesmo à temperatura ambiente e é possível obter os produtos desejados com rendimento superior a 90%.

Para cloretos de arila ativados, a reação também se processa até a conversão total e os produtos são isolados com rendimento superior a 90% (testes 36-40). Apenas no caso de cloretos de arila neutros ou desativados, a reação não se processa até o consumo total dos reagentes de partida e os rendimentos são moderados (testes 41-44).

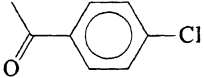
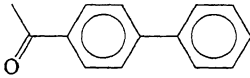
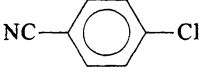
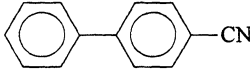
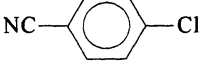
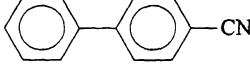
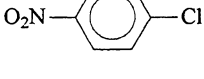
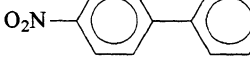
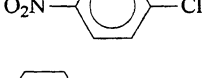
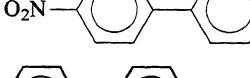
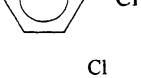

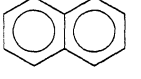
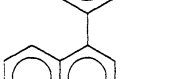
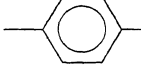
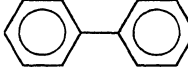
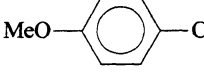
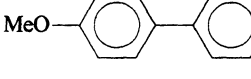
Os sistemas catalíticos, conhecidos capazes de realizar o acoplamento de Suzuki de cloretos de arila sem substituintes eletroretiradores, utilizam ligantes auxiliares eletronicamente ricos e capazes de exercer grande impedimento estérico. *Dentre os sistemas apresentados que não utilizam fosfinas ou outro tipo de ligante além do precursor catalítico este é o único capaz de realizar este tipo de reação.*

Tabela 4.3: Acoplamento de Suzuki entre diferentes brometos e iodetos de arila e ácido fenilborônico.

Teste	Haleta de arila	1 (%)	T(°C)	t (h)	Produto	Rend. (%) <sup>(a)</sup>
23		0.2	25	38		94
24		0.5	130	4		90
25		0.5	25	38		95
26		0.2	130	2		99
27		0.2	130	4		97
28		0.5	25	38		95
29		0.2	130	2		98
30		0.2	130	2		97
31		0.2	130	2		93
31		0.2	130	2		92
33		0.5	25	16		98
34		0.2	130	2		97
35		0.5	25	38		93

Condições de reação: catalisador **1**, haleta de arila (1 mmol), ácido fenilborônico (1 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 mmol), brometo de tetrabutilamônio (0,2 mmol), DMF (5 mL). (a) Rendimento isolado em bifênila baseado na quantidade inicial de haleta de arila.

Tabela 4.4: Acoplamento de Suzuki entre diferentes cloretos de arila e ácido fenilborônico.

Teste	Haleto de arila	1 (%)	T(°C)	t (h)	Produto	Rend. (%) <sup>(a)</sup>
36		0.5	130	4		92
37		0.5	130	4		90
38		0.5	25	16		92
39		0.5	130	4		93
40		0.5	25	16		95
41		0.5	130	22		46 (b)
42		2	130	18		40
43		2	130	21		29 (b)
44		2	130	21		13 (b)

Condições de reação: catalisador **1**, haleto de arila (1 mmol), ácido fenilborônico (1 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 mmol), brometo de tetrabutilamônio (0,2 mmol), DMF (5 mL). (a) Rendimento isolado em bifênila baseado na quantidade inicial de haleto de arila. (b) Rendimento calculado por CG baseado na quantidade inicial de haleto de arila.

O sistema catalítico ainda foi aplicado no acoplamento de substratos com grupos eletrodadores (desativados) e altamente impedidos, no caso, o acoplamento de Suzuki entre 2-bromomesitileno e ácido 2-toluilborônico (teste 45, figura 4.6). A reação foi realizada a 130 °C, utilizando 0,5% do ciclopaladato **1** em relação ao 2-bromomesitileno (1 mmol), 1,5 mmol de ácido 2-toluilborônico, 2 mmol de fosfato de potássio e 5 mL de DMF. Ao final de 14 horas de reação, foi possível isolar o produto desejado com 65% de rendimento.

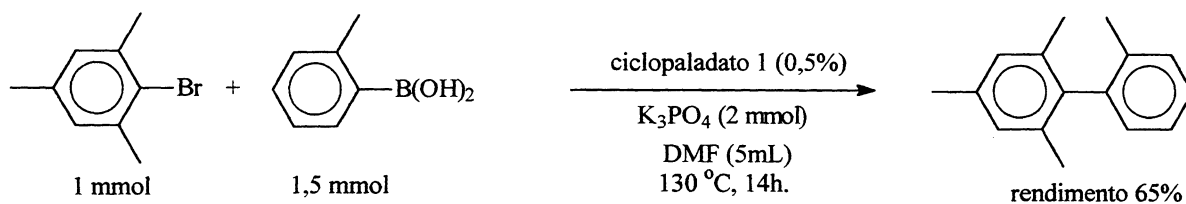


Figura 4.6: Teste 45, acoplamento de Suzuki entre ácido 2-fenilborônico e 2-bromomesitileno.

Não há, na literatura, qualquer menção a um sistema catalítico que dispense ligantes auxiliares, capaz de realizar o acoplamento de Suzuki de substratos altamente impedidos. Os sistemas já mencionados neste trabalho, que utilizam ciclopaladatos, não fazem alusão a este tipo de reação. Neste sentido, o sistema aqui apresentado é superior aos já vistos porque consegue realizar a reação de Suzuki para este tipo de substrato com bom rendimento.<sup>108</sup>

Conforme mostrado no capítulo 2, existe na literatura uma série de sistemas catalíticos utilizados na reação de acoplamento de Suzuki, baseados no uso de acetado de paládio e de uma fosfina. São poucos os sistemas capazes de realizar o acoplamento de Suzuki de cloretos de arila sem substituintes eletroretiradores, bem como de haletos de arila altamente impedidos (vide teste 45). Por fim, o teste 21, acoplamento entre 4-bromotolueno e ácido fenilborônico, foi realizado ao ar, utilizando DMF tal como recebida. O rendimento obtido em 4-metilbifenila foi de 90%, demonstrando não haver necessidade de atmosfera inerte para que ocorra a reação.

O sistema catalítico à base do ciclopaladato 1, desenvolvido neste trabalho para o acoplamento de Suzuki de haletos de arila, apresenta várias vantagens em relação aos demais sistemas que não utilizam ligantes auxiliares. Trabalha em condições brandas de reação, à temperatura ambiente e com pequena quantidade de catalisador, tolera uma grande variedade de grupos funcionais e é capaz de realizar o acoplamento de uma gama variada de substratos, inclusive brometos de arila com substituintes eletrodoadores e estericamente impedidos, além de cloretos de arila sem substituintes eletroretiradores.

## 4.2 Acoplamento de Suzuki utilizando Pd(OAc)<sub>2</sub> e PdCl<sub>2</sub>(SEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub>

Para verificar a necessidade do uso do ciclopaladato 1 como catalisador da reação de acoplamento de Suzuki, foram realizadas duas reações de controle, utilizando somente

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$  ou  $\text{PdCl}_2(\text{SEt}_2)_2$  como precursor catalítico nas condições reacionais já otimizadas neste estudo. Os testes foram realizados em vidraria tipo Schlenk, com selo de teflon, sob atmosfera de argônio. A reação escolhida foi o acoplamento entre o ácido fenilborônico e bromotolueno. Ao reator foram adicionados, primeiramente, os reagentes sólidos [ácido fenilborônico (1,5 mmol);  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2 mmol); e  $\text{N}(\text{n-But})_4\text{Br}$  (0,2 mmol)]; em seguida, foi feito vácuo-argônio por três vezes e então os líquidos foram adicionados com auxílio de microseringa [DMF (5ml, desaerado), undecano (20  $\mu\text{l}$ ), bromotolueno (1,0 mmol) e  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  ou  $\text{PdCl}_2(\text{SEt}_2)_2$  em solução (0,02 mol%)]. Deixou-se reagir a 130 °C por 1 hora e ao final deste tempo, a reação foi analisada por cromatografia gasosa, sendo constatada a presença de 4-metilbifenila (figura 4.7, testes 46-47).

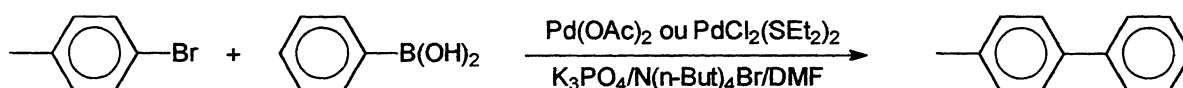



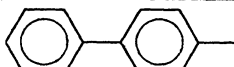

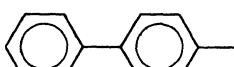

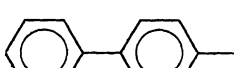
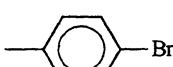
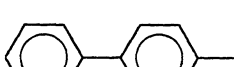
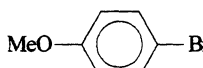
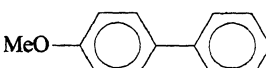
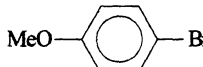
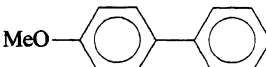
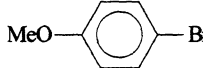
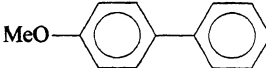
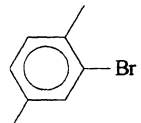
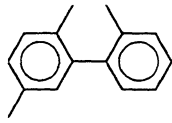
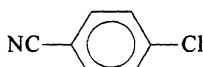
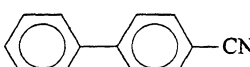
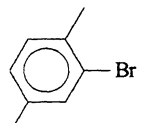
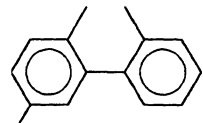
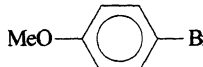
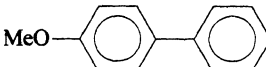
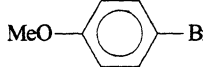
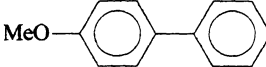

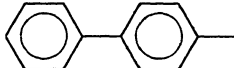

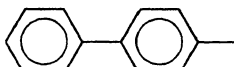
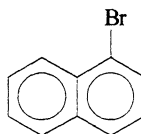
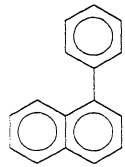
Figura 4.7: Testes 46 e 47, acoplamento de Suzuki utilizando  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  ou  $\text{PdCl}_2(\text{SEt}_2)_2$ .

Diante dos resultados obtidos, foi testada uma série de substratos para verificar o escopo da reação e sua aplicabilidade em síntese orgânica (tabela 4.5). Pôde-se constatar que o sistema, utilizando  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  ou  $\text{PdCl}_2(\text{SEt}_2)_2$ , é ativo na reação de acoplamento de Suzuki para a maioria dos substratos testados. Não há conversão quando são utilizados cloretos de arila sem substituintes eletroretiradores ou haletos de arila estericamente impedidos (vide teste 45). De fato, um substituinte em posição *orto* em cada um dos substratos (testes 53, 55) é suficiente para diminuir a atividade do sistema.

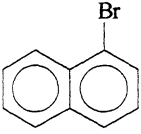
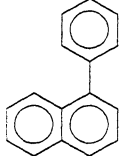
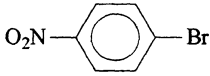
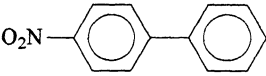
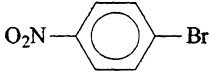
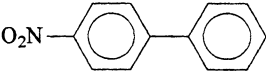
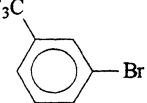
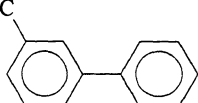
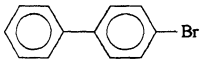
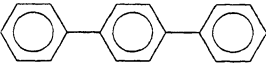
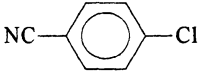
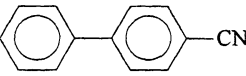

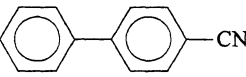
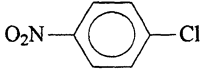
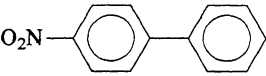
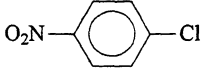
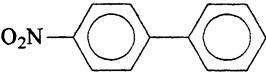
Com exceção de substratos do tipo cloretos de arila sem substituintes eletroretiradores e/ou com dois grupos em posição *orto* em relação ao halogênio, o sistema à base de  $\text{PdOAc}_2$  ou  $\text{PdCl}_2(\text{SEt}_2)_2$ , mostrou-se uma excelente opção para uso na síntese de moléculas do tipo bifenila. Apenas bifenilas do tipo tri-*orto*-substituídas não podem ser obtidas com o uso deste sistema. Nos demais casos o sistema catalítico apresentou excelente desempenho gerando o produto desejado com rendimento quantitativo inclusive para cloretos de arila com substituintes eletroretiradores sem haver a necessidade de qualquer ligante auxiliar.<sup>109</sup>



Tabela 4.5: Acoplamento de Suzuki entre diferentes haletos de arila e ácido fenilborônico.

Teste	Haleta de arila	[Pd] (%)	T (°C)	t (h)	N(n-Bu) <sub>4</sub> Br (%)	Produto	Rendimento (%) (a)
46		PdCl <sub>2</sub> (SEt <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (0,02)	130	1	0,2		41
47		Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,02)	130	1	0,2		76
48		PdCl <sub>2</sub> (SEt <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (0,02)	130	1			63
49		Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,02)	130	1			51
50		PdCl <sub>2</sub> (SEt <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (0,2)	130	62			100 (87)
51		PdCl <sub>2</sub> (SEt <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (0,2)	25	96			100 (91)
52		PdCl <sub>2</sub> (SEt <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (0,2)	25	62			100 (92)
53(b)		PdCl <sub>2</sub> (SEt <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (0,2)	25	62			72
54		PdCl <sub>2</sub> (SEt <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (0,2)	130	96			100 (48)
55(b)		PdCl <sub>2</sub> (SEt <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (0,2)	130	62			68
56		Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,5)	25	87	0,2		100 (94)
57		Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,5)	130	2	0,2		94
58		Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,5)	25	87	0,2		100 (92)
59		Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,5)	130	2	0,2		100
60		Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,5)	25	87	0,2		100

Continuação da tabela 4.5

61		Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,5)	130	2	0,2		100
62		Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,5)	25	87	0,2		100 (93)
63		Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,5)	130	2	0,2		100 (95)
64		Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,5)	130	2	0,2		100
65		Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,5)	130	2	0,2		100
66		Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,5)	25	87	0,2		94
67		Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,5)	130	2	0,2		85
68		Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,5)	25	87	0,2		100 (92)
69		Pd(OAc) <sub>2</sub> (0,5)	130	2	0,2		100.

Condições de reação: haleto de arila (1 mmol), ácido fenilborônico (1 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 mmol), DMF (5 mL).

(a) Rendimento em bifenila calculado por CG baseado na quantidade inicial de haleto de arila. Rendimento isolado entre parênteses. (b) Reação com ácido 2-metilfenilborônico.

O uso de fosfina e/ou outro ligante auxiliar não se justifica a não ser para os casos nos quais o uso de Pd(OAc)<sub>2</sub> ou PdCl<sub>2</sub>(SEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub> resulta em baixos rendimentos. Isto se aplica a todos os sistemas que possam vir a ser desenvolvidos. Não há sentido em desenvolver um sistema que utilize um precursor de paládio e ligantes auxiliares para acoplamento de Suzuki de brometos e iodetos de arila e cloretos de arila com substituintes eletroretiradores se a quantidade utilizada de paládio for superior a 0,5 mol%. Esta quantidade de paládio utilizando, por exemplo, Pd(OAc)<sub>2</sub> já é suficiente para promover este tipo de reação mesmo à temperatura ambiente. Os futuros trabalhos devem ocupar-se na busca de sistemas capazes de realizar o acoplamento de Suzuki de cloretos de arila com substituintes eletrodoadores e/ou estericamente impedidos.

### 4.3 Acoplamento de Suzuki utilizando compostos de níquel.

A busca de melhores sistemas catalíticos para reação de acoplamento  $C_{arila}-C_{arila}$  é dirigida no sentido de diminuir os custos e obter maior eficiência e praticidade. Isto significa, em outros termos, substituir os catalisadores à base de paládio por um metal mais barato, como por exemplo, níquel. O uso de complexos de níquel pode ser uma alternativa, especialmente se o complexo utilizado for de fácil aquisição, estável ao ar e cujos ligantes não tornem seu uso proibitivo tanto pelo aspecto econômico como pela obtenção dos mesmos.

Também há grande interesse em ampliar as possibilidades de síntese, aumentando a gama de grupos funcionais que podem ser utilizados como substrato da reação, além dos já conhecidos haletos e triflatos de arila. Brometos e iodetos de arila são bastante reativos mas o custo destas matérias-primas não permite generalizar seu uso especialmente para produção em larga escala. Utilizar cloretos de arila seria uma opção interessante não fosse a baixa reatividade que estes substratos apresentam frente à reação de acoplamento C-C com exceção de alguns poucos sistemas. O uso de triflatos esbarra na dificuldade de sua manipulação (hidrólise) e custo do cloreto de ácido trifluoroacético.

Uma alternativa ao uso de todos os substratos citados são os arilsulfonatos em especial, tosilatos. Este tipo de substrato é estável ao ar, tem custo reduzido e fácil obtenção (a partir de fenóis, que são baratos e acessíveis e cloreto de tosilato, figura 4.8). Há na literatura somente dois exemplos de reação de Suzuki utilizando tosilatos de arila: os estudos de Persec<sup>75</sup> e de Kobayashi<sup>76</sup>, já citados neste trabalho, ambos um tanto inconvenientes, seja pelo tipo de substrato (somente ariltosilatos com substituintes eletroretiradores) seja pelo uso de aditivos (BuLi no caso de Kobayashi) ou pela quantidade de catalisador utilizada (10 mol%). Não há qualquer trabalho que trate do acoplamento de Suzuki de ariltosilatos catalisado por paládio.

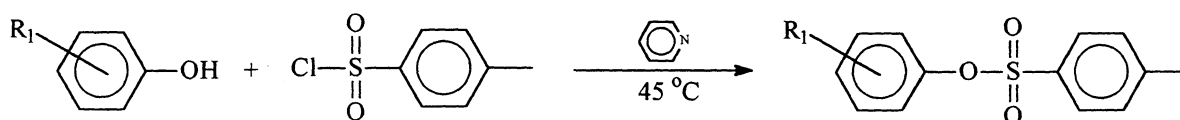


Figura 4.8: Reação de tosilção de fenóis.

Um sistema catalítico para a reação de acoplamento de Suzuki entre ácidos arilborônicos e ariltosilatos, baseado em um catalisador de níquel, de custo reduzido e estável ao ar, representaria um importante avanço para a reação de acoplamento C-C.

Os primeiros passos neste sentido foram dados buscando um sistema catalítico para acoplamento de Suzuki de cloretos de arila, no caso o substrato utilizado era o 4-clorotolueno. Após inúmeras tentativas e exaustiva otimização, foram obtidos resultados modestos. Além disso, a melhor condição reacional chegou ao mesmo resultado que um sistema já testado por Indolese<sup>77</sup> no acoplamento de cloretos de arila; entretanto, o sistema já otimizado para cloretos de arila, foi testado também na reação de Suzuki de ariltosilatos.

Optou-se pela reação de acoplamento C-C entre ácido fenilborônico e 4-*t*-butilfeniltosilato (figura 4.9). Em um tubo de Schlenk, sob atmosfera de argônio, foram adicionados 0,02 mmol de NiCl<sub>2</sub>(dme), 0,04 mmol de PPh<sub>3</sub>, 1 mmol de 4-*t*-butilfeniltosilato, 1,5 mmol de ácido fenilborônico e 2 mmol de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; foi feito vácuo-argônio, por três vezes e então, adicionaram-se, sob fluxo de argônio, 5 mL de 1,4-dioxano seco sob sódio e 10 μL de undecano. A mistura foi aquecida a 130 °C e deixou-se reagir por 68 horas. Ao final da reação, obteve-se 0,2 mmol de 4-*t*-butilbifenila calculado por CG (teste 70).

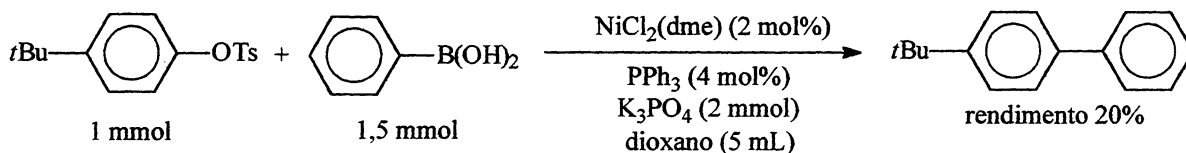


Figura 4.9: Teste 70: Acoplamento de Suzuki entre 4-*t*-butilfeniltosilato e ácido fenilborônico catalisado por NiCl<sub>2</sub>(dme).

Uma vez que o sistema catalítico apresentou atividade no acoplamento C-C de ariltosilatos e em se tratando de uma reação relativamente inédita, optou-se por aprimorar o sistema para reação de Suzuki entre ácidos arilborônicos e ariltosilatos.

A escolha da melhor base e solvente (dioxano, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) para a reação já havia sido feita com base nos testes utilizando cloretos de arila. Os testes seguintes buscaram qual o melhor precursor catalítico, fosfina e proporção ideal entre eles para obter-se o maior rendimento possível, utilizando como reação modelo o acoplamento entre ácido fenilborônico e 4-*t*-butilfeniltosilato. Os resultados estão listados na tabela 4.6.

Tabela 4.6: Otimização da reação de acoplamento de Suzuki de ariltosilatos; escolha do precursor catalítico e fosfina.

Teste	Ni (%)	Fosfina (P/Ni)	Rendimento (%) (a)
70	NiCl <sub>2</sub> (dme) (2)	PPh <sub>3</sub> (2)	5
71	Ni(cod) <sub>2</sub> (2)	PPh <sub>3</sub> (2)	8
72	NiCl <sub>2</sub> (dme) (2)	PCy <sub>3</sub> (2)	7
73	Ni(cod) <sub>2</sub> (2)	PCy <sub>3</sub> (2)	26
74	Ni(cod) <sub>2</sub> (2)	P( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> (2)	0
75	Ni(cod) <sub>2</sub> (2)	PCyPh <sub>2</sub> (2)	24
76	NiCl <sub>2</sub> (PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (2)	-	29
77	-	PCy <sub>3</sub> (b)	-
78	NiCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	-	5

Condições de reação: 4-*t*-butilfeniltosilato (1 mmol), ácido fenilborônico (1 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 mmol), dioxano (seco, 5 mL), 130 °C, 20 h. (a) Rendimento em bifenila calculado por CG baseado na quantidade inicial de haleto de arila. (b) PCy<sub>3</sub> (0,04 mmol), 70 h.

A partir dos resultados mostrados na tabela 4.6 observa-se que os melhores resultados foram obtidos utilizando alquilfosfinas (testes 73, 75 e 76). Presume-se que este tipo de ligante confira maior estabilidade ao complexo formado e que arilfosfinas dissociem-se mais facilmente do níquel, possibilitando a formação de níquel metálico que seria inerte no meio reacional. Devido à estabilidade, facilidade de síntese e manipulação do complexo NiCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, optou-se por seguir a otimização do sistema catalítico utilizando este composto. O uso de difosfinas (DUPHOS, BINAP) foi testado no acoplamento de cloretos de arila mas ao final da reação, apenas traços de produto foram encontrados. Suspeita-se que o complexo Ni-difosfina seja praticamente inerte nas condições de reação uma vez que a dissociação de uma difosfina é dificultada em relação a uma monofosfina, desta forma, não permitindo que ocorra a etapa de adição oxidativa.

O teste 77 mostra com clareza a necessidade do uso de um precursor catalítico para que ocorra a reação. Ao final do tempo de reação do teste realizado na ausência de qualquer composto de níquel não foi detectado qualquer traço de produto de acoplamento. A única mudança observada foi uma fração da quantidade inicial de tosionato (40%) que se havia transformado no respectivo fenol, nem mesmo a PCy<sub>3</sub> havia sofrido oxidação (segundo CG-MS).

Compostos de níquel são capazes de catalisar a reação de acoplamento de Suzuki, mas, a adição de ligantes que tornem as espécies de níquel estáveis no meio reacional é imprescindível. A formação de níquel metálico a partir destas espécies é favorecida e conseqüentemente há desativação do sistema (teste 78).

A etapa seguinte da otimização foi testar qual a proporção de fosfina ideal bem como a quantidade de catalisador necessária para obter-se rendimento quantitativo nas reações de acoplamento C-C de ariltosilatos. Foram testadas várias proporções entre fosfina e níquel bem como várias proporções entre catalisador e substrato, os principais resultados estão listados na tabela 4.7.

Tabela 4.7: Otimização da reação de acoplamento de Suzuki de ariltosilatos, escolha da razão Ni/P, percentagem de níquel e temperatura de reação.

Teste	NiCl <sub>2</sub> (PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (%)	PCy <sub>3</sub> (P/Ni)	Tempo (h)	Rend. (%) (a)
79	2	4	20	40
80	2	8	20	43
81	2	12	20	41
82 (b)	2	8	20	29
83	3	4	20	51
84	5	4	20	58
85	2	4	70	38
86 (b)	2	4	70	44
87	3	4	70	74
88	5	4	70	66
89 (b)	2	-	70	10
90 (c)	2	4	120	60
91 (d)	2	4	20	20

Condições de reação: 4-*t*-butilfeniltosilato (1 mmol), ácido fenilborônico (1 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2 mmol), dioxano (seco, 5 mL), 130 °C. (a) Rendimento em bifenila calculado por CG baseado na quantidade inicial de haleto de arila. (b) 2 mol% Zn. (c) 170 °C (d) 100 °C. (e) PCy<sub>3</sub> (4 mol%).

Os melhores rendimentos em produto de acoplamento foram obtidos ao utilizar 3 mol% de precursor de níquel em relação ao substrato tosionato (testes 83 e 87). Quantidades maiores de precursor de níquel também garantem bons rendimentos (testes 84 e 88) mas

não há necessidade de mais do que 3 mol% de  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$  em relação ao tosilato, uma vez que o rendimento em produto de acoplamento não aumenta significativamente.

A razão ideal entre a quantidade de fosfina e o precursor de níquel (P/Ni) é 4 (testes 79 e 87). Valores inferiores a este resultam em rendimentos menores, provavelmente, pela decomposição da espécie ativa, gerando níquel metálico inerte no meio reacional. De fato, os testes 70-76 e 89 (P/Ni = 2) tomaram em poucas horas uma coloração cinza e apresentaram turbidez. Valores de P/Ni superiores a 4 também produzem bons resultados (testes 79 e 80) mas não há necessidade de utilizar tais quantidades de fosfina já que razões menores de P/Ni são suficientes e menos dispendiosas.

Aumento ou diminuição da temperatura de reação não produziram bons efeitos em termos de rendimento reacional (testes 90 e 91). A temperaturas mais baixas, a reação é muito lenta e temperaturas superiores provavelmente promovem a decomposição da espécie ativa mais rapidamente do que a reação de acoplamento se processa.


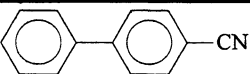
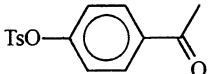
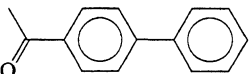
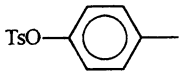
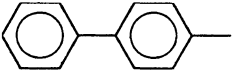
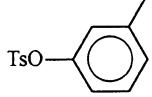
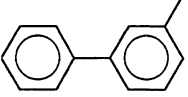
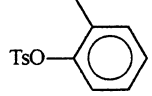
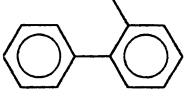
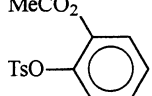
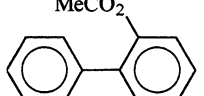
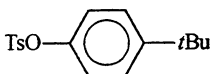
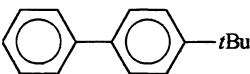
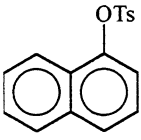
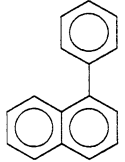
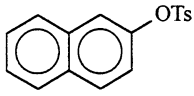
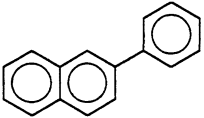
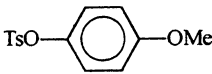
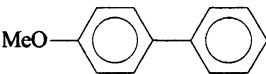
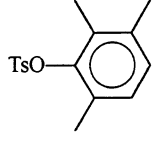
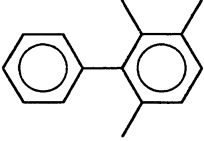

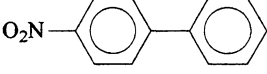
A adição de um redutor (Zn) já foi utilizada por alguns autores em sistemas catalíticos para acoplamento de Suzuki e neste caso, poderia melhorar o desempenho do sistema pela formação da espécie ativa, reduzindo o Ni(II) a Ni(0) a partir do precursor  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$  ou outra espécie de Ni(II) formada durante o curso da reação.<sup>75, 81</sup> No nosso caso, nos testes nos quais houve a adição de zinco metálico não foi observado qualquer aumento no rendimento do produto de reação de Suzuki (testes 82, 86 e 89).

Uma vez decidida qual a melhor condição reacional para obter altos rendimentos em produto de acoplamento de Suzuki de ariltosilatos (teste 87), foram testados vários substratos deste tipo com ácido fenilborônico e obtidas as respectivas bifenilas (tabela 4.8).

É possível observar a partir dos resultados mostrados na tabela 4.8 que o sistema catalítico desenvolvido a partir de  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$  para acoplamento de Suzuki de ariltosilatos tolera uma grande variedade de grupos funcionais (testes 92-102).

Ariltosilatos contendo grupos eletroretiradores e naftiltosilatos sofrem reação de acoplamento mesmo quando a quantidade de catalisador é de apenas 1,5 mol%, resultando os respectivos produtos com rendimentos isolados praticamente quantitativos (testes 92, 93, 99 e 100). Quando são utilizados, como substrato, ariltosilatos com substituintes eletrodoadores não há conversão total (testes 94, 98 e 101), mas mesmo assim, são obtidos bons rendimentos, tipicamente, entre 79%-89%.

Tabela 4.8: Reação de acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e ariltosilatos catalisada por  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ .

Teste	Ar-OTs	Produto	Ni (mol%)	t (h)	Rend. (%)
92			1,5		96
93			1,5		94
94			3,0		79
95			3,0		88
96			3,0		60
97			3,0		47
98			3,0		83
99			1,5		95
100			1,5		99
101			3,0		89
102			3,0		19
103			1,5		0

Condições de reação: ariltosilato (1 mmol), ácido fenilborônico (1,5 mmol),  $\text{PCy}_3$  (P/Ni = 4),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (2 mmol), dioxano (seco, 5 mL). (a) Rendimento isolado em bifenila baseado na quantidade inicial de ariltosilato.



Quando são utilizados ariltosilatos com substituintes em posição *orto*, em relação ao grupamento tosil, pode-se observar um decréscimo no rendimento final obtido, demonstrando a sensibilidade do sistema quanto ao impedimento estérico. Assim, por exemplo, para o mesmo substituinte, a variação das posições *meta* (sem impedimento estérico) *para* (sem impedimento estérico) e *orto* (exerce impedimento estérico) causa variação no rendimento final mais nitidamente para substratos *orto* substituídos (testes 94-96). Substratos com substituintes em posição *orto* em relação ao grupo tosil, não são convertidos totalmente, mesmo no caso de substituintes eletroretiradores (teste 97) e os rendimentos obtidos em bifenila são modestos, especialmente se há mais de um substituinte (teste 102).

Sistemas catalíticos para acoplamento de Suzuki à base de níquel, em geral, sofrem completa desativação quando o substrato empregado apresenta o grupo funcional nitro (teste 103).<sup>77,78,80</sup> Devido a facilidade de oxidação das espécies de Ni(0), presentes no ciclo catalítico da reação de acoplamento, suspeita-se que esteja ocorrendo oxidação destas espécies preferencialmente pelo grupo nitro formando compostos de Ni(II) em detrimento da adição oxidativa (primeira etapa do ciclo catalítico) do ariltosilato. O Ni(II) assim formado poderia ser reduzido a Ni(0) pelo ácido fenilborônico através de duas etapas de transmetalção consecutivas seguidas de uma eliminação redutiva, mas, neste caso, ocorreria preferencialmente nova oxidação a partir de um grupamento nitro. De fato, uma grande quantidade de bifenila foi encontrada ao final da reação, quantidade esta, várias vezes superior à quantidade encontrada nas reações que utilizavam outros substratos, reforçando, assim, a suposição mencionada.

A utilização dos sistemas catalíticos à base de paládio para acoplamento de haletos de arila, combinados com este sistema à base de níquel para acoplamento de ariltosilatos, pode produzir terfenilas não simétricas em apenas duas etapas, com bom rendimento isolado (figura 4.10).

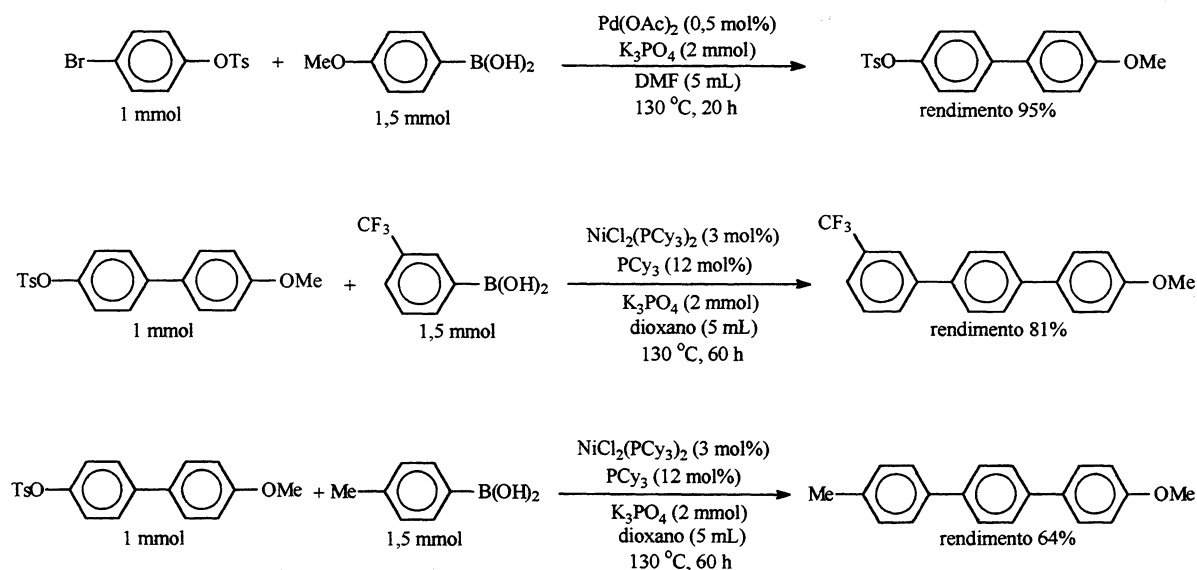


Figura 4.10: Produção de terfenilas não simétricas a partir de 4-bromofeniltosilato. Na ordem, testes 104, 105 e 106.

*Este é o primeiro sistema catalítico geral para acoplamento de Suzuki de ariltosilatos.* O uso deste sistema permite obter rendimentos elevados, mesmo na presença de grupos eletrodoadores. O catalisador  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$  é de fácil obtenção, estável ao ar e tem custo reduzido. O sistema é uma excelente alternativa para produção de moléculas do tipo bifenila a partir de matérias primas baratas e acessíveis.

#### 4.4 Mecanismo da reação de Suzuki catalisada por compostos de paládio

A primeira, segunda e terceira partes do trabalho, descritas até agora, detiveram-se no desenvolvimento de sistemas catalíticos simples que apresentassem alta atividade utilizando concentrações baixas de catalisador e que fossem aplicáveis a uma grande gama de substratos em condições brandas de reação para a produção de moléculas de interesse com excelente rendimento.

A quarta parte do trabalho, descrita a seguir, trata de maneira mais exploratória do estudo do mecanismo da reação de Suzuki, utilizando ciclopaldato de enxofre como precursor catalítico. Busca-se desta forma, obter uma melhor compreensão a respeito das etapas e do mecanismo da reação.

O modelo proposto e mais aceito na literatura para o ciclo catalítico do acoplamento de Suzuki inicia com a adição oxidativa do halogeneto de arila ao metal de

transição seguida de transmetalção e posterior eliminação reductiva de uma molécula do tipo bifenila (figura 4.11). A maioria dos autores concorda que a etapa limitante do ciclo catalítico depende de quais substratos estão sendo empregados e do sistema catalítico utilizado. Até mesmo a espécie cataliticamente ativa pode mudar de sistema para sistema, dependendo da disponibilidade de ligantes e condições no meio reacional (vide capítulo: 2. Revisão Bibliográfica – Mecanismo da Reação de Acoplamento de Suzuki).

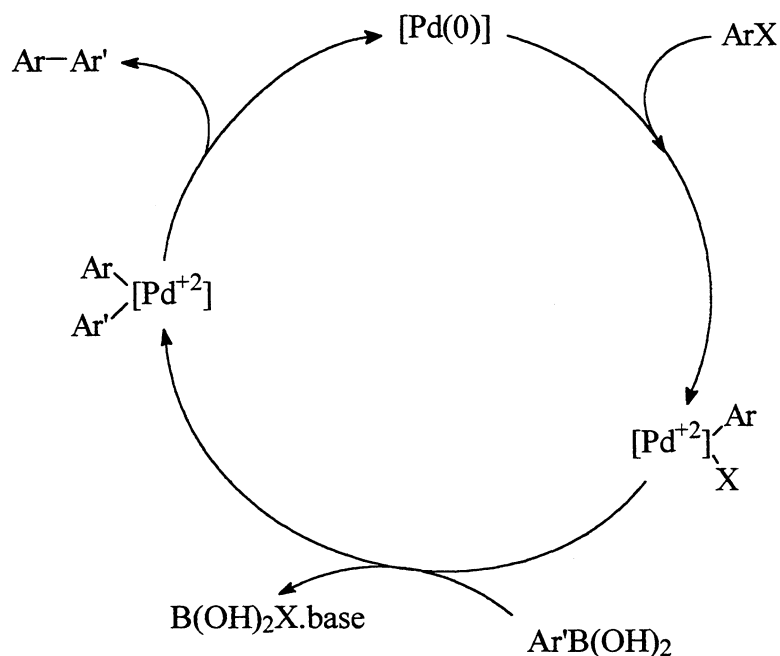


Figura 4.11: Ciclo catalítico proposto para o acoplamento de Suzuki.

#### 4.4.1 A iniciação e a espécie cataliticamente ativa

Para tentar-se monitorar a formação de intermediários do ciclo catalítico no meio reacional, bem como caracteriza-los, foi sintetizado o ciclopaladato **7** (figura 4.12). Em seguida, 0,037 mmol do ciclopaladato **7** foi colocado em um tubo de RMN juntamente com 1 mL de DMF, 0,37 mmol de 4-trifluorometilbromobenzeno, 0,44 mmol de ácido fenilborônico e 0,55 mmol de  $K_3PO_4$  além de um capilar com  $D_2O$  e ácido trifluoroacético ( $\delta^{19F}$  -78,5 ppm). Foram feitas acumulações de espectros de RMN  $^{19F}$  a 50 °C desta mistura reacional durante intervalos de tempo variáveis até 4,5 horas de reação.(figura 4.13).

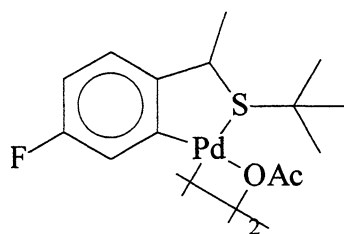


Figura 4.12: Ciclopaladato 7.

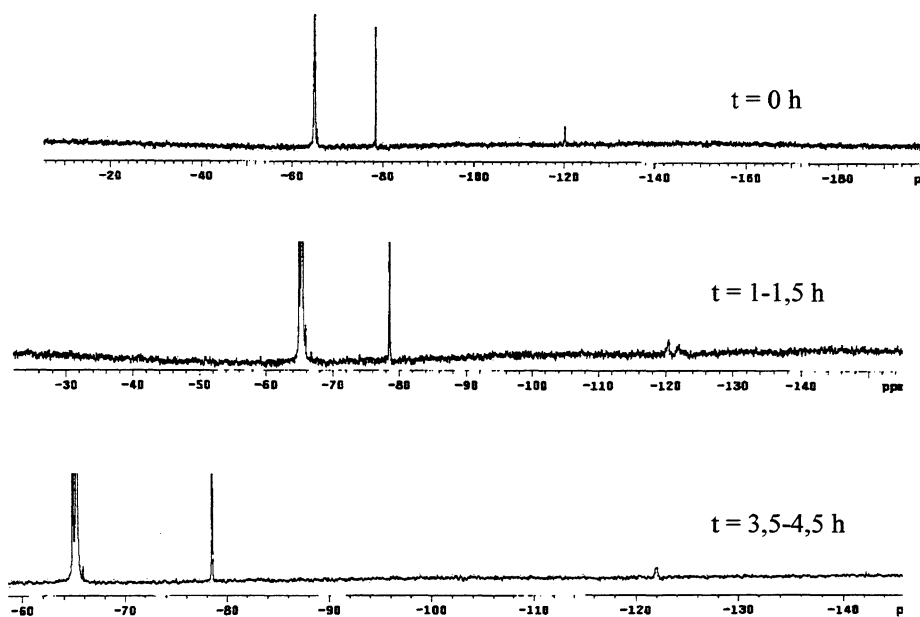


Figura 4.13: Espectros de RMN  $^{19}\text{F}$  da mistura reacional: 0,037 mmol do ciclopaladato 7, 1 mL de DMF, 0,37 mmol de 4-trifluormetilbromobenzeno, 0,44 mmol de ácido fenilborônico e 0,55 mmol de  $\text{K}_3\text{PO}_4$ . Espectros acumulados respectivamente: antes de iniciar aquecimento; a  $50\text{ }^\circ\text{C}$  entre 1 e 1,5 hora; a  $50\text{ }^\circ\text{C}$  entre 3,5 e 4,5 horas

Não foi observada diferença na posição do sinal de RMN  $^{19}\text{F}$  para o ciclopaladato 7 e o ligante tioéter livre no meio reacional, o sinal para ambos aparece em torno de -120,3 ppm. O sinal de RMN  $^{19}\text{F}$  do complexo lentamente desaparece para dar lugar a outro sinal em -122,0 ppm. Não sendo este sinal referente ao ligante livre, supõe-se que seja proveniente da formação do intermediário mais estável do ciclo catalítico ou da formação do produto de transmetalção do ligante. Este sinal não surge instantaneamente no meio reacional e a sua presença não pode ser claramente detectada com clareza antes de 2,5 horas de reação nestas condições.

A formação do produto de reação, no caso 4-trifluorometilbifenila, pode ser observada já na primeira meia hora de reação mas o sinal de RMN  $^{19}\text{F}$  do produto, em -64,9 ppm, também não é nítido antes de 1,5 hora de reação.

Após o estudo de RMN que se estendeu por 15 horas, a mistura foi analisada via CG e pôde-se constatar que 25% do 4-trifluorometilbromobenzeno haviam sido convertidos na 4-trifluorometilbifenila, além de ter sido constatada a presença de ácido fenilborônico. A mistura foi então colocada em um reator e aquecida a 130 °C, por 3 horas. Ao final do tempo de reação, todo ácido fenilborônico havia sido convertido, bem como 70% do 4-trifluorometilbromobenzeno. Isto mostra que houve, no interior do tubo de RMN, reação de acoplamento de Suzuki e que havia espécie cataliticamente ativa presente ao final dos testes. Os resultados sugerem que a partir do ciclopaladato **7** ocorra a formação de uma outra espécie e que seja esta nova espécie o catalisador efetivo da reação.

Embora a etapa de iniciação seja rápida, (como será melhor observado posteriormente em experimentos utilizando parâmetros cinéticos), o desaparecimento do sinal em -120,3 ppm e o surgimento do novo sinal em -122,0 ppm não é instantâneo. O que se acredita que esteja ocorrendo, na verdade, é a iniciação do processo através da saída do ligante através de uma simples redução (sinal também em -120,3 ppm) ou através de uma transmetalção, gerando uma molécula do tipo bifeniltioéter (figura 4.14). O ligante tioéter livre que não passou pelo processo de acoplamento com ácido fenilborônico pode sofrer uma nova *orto*-metalção regenerando o ciclopaladato original susceptível novamente à transmetalção. Na verdade, o tempo até que todo tioéter passasse pelo processo de nova *orto*-metalção seguida de transmetalção, foi observado via RMN  $^{19}\text{F}$  e não o tempo de iniciação do ciclo catalítico.

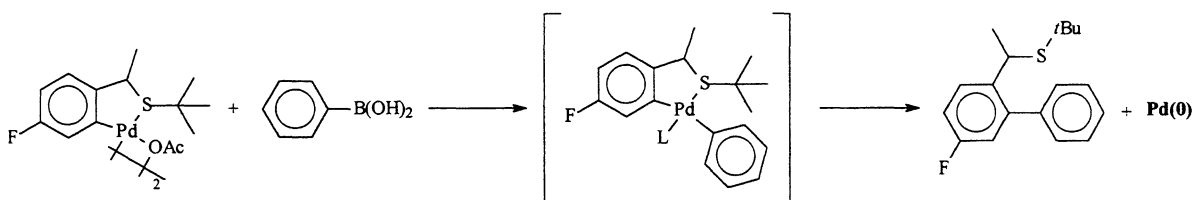


Figura 4.14: Produção de Pd(0) no meio reacional a partir da transmetalção do ciclopaladato **7**.

A decomposição do ciclopaladato **7**, em DMF, a 170 °C, foi realizada na presença de  $\text{K}_3\text{PO}_4$  e ácido fenilborônico, com o intuito de comprovar o mecanismo de geração do paládio metálico, a iniciação do ciclo catalítico. Em um tubo de Schlenk, foram colocados

100 mg do ciclopaladato 7, 100 mg de ácido fenilborônico, 200 mg de  $K_3PO_4$  e 1 ml de DMF. A mistura foi aquecida ao ar, até a ebulição do DMF, por 1 hora. O catalisador sofreu decomposição (como foi observado pela formação de intensa coloração negra), os produtos orgânicos foram extraídos com éter etílico (10 mL), lavados com água (3 x 5 mL), concentrados sob vácuo, dissolvidos em 0,2 mL de DMF e analisados por CG-MS e RMN  $^{19}F$ .

As análises de CG-MS revelaram a presença do ligante tioéter livre, do produto de transmetalção deste, do produto de acoplamento entre duas moléculas de tioéter, do produto de ciclização deste por eliminação de um fragmento S-*t*Bu e do álcool correspondente ao tioéter (figura 4.15)

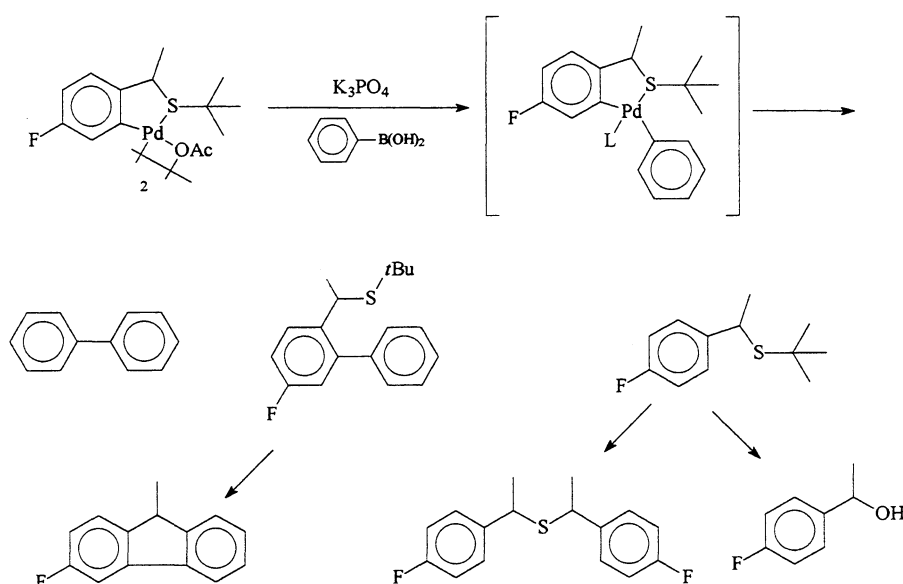


Figura 4.15: Produtos detectados via CG-MS pela decomposição do ciclopaladato 7 em DMF a 170 °C ao ar na presença de  $K_3PO_4$  e ácido fenilborônico.

Para confirmar o processo transmetalção do ciclopaladato no meio reacional, bem como a saída do ligante livre, foi analisado o teste 22 (acoplamento entre ácido fenilborônico e 4-bromotolueno, catalisado pelo ciclopaladato 1). Ao final da reação, foi detectada a presença do ligante tioéter livre, bem como do produto de transmetalção do ciclopaladato 1, o bifeniltioéter. Estas evidências confirmam que o Pd(0) se forma a partir da saída direta dos ligantes do precursor catalítico e/ou da transmetalção do tioéter aromático *ortho*-metalado.

Por fim, optou-se por realizar um teste relativamente simples conhecido como teste do mercúrio, com o intuito de verificar a possibilidade de paládio coloidal ser a espécie

ativa do ciclo catalítico, a exemplo de tantos outros sistemas já vistos. A reação modelo adotada foi o acoplamento entre ácido fenilborônico e 4-bromonitrobenzeno por ser extremamente facilitada em virtude do substituinte eletroretirador presente no anel aromático (teste 107). As condições de reação foram semelhantes às utilizadas no teste 33 (figura 4.16) porém, após 20 horas de reação, não foi observada formação de produto de acoplamento.

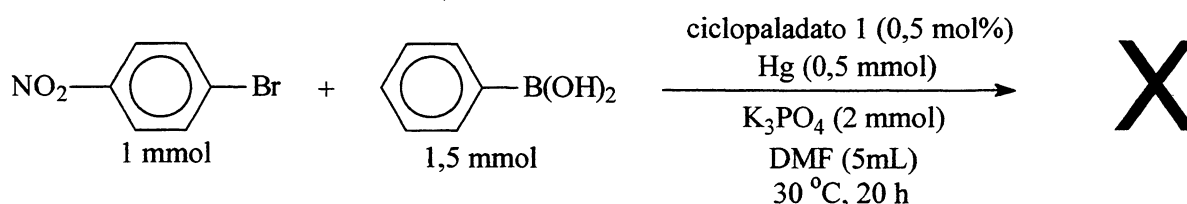


Figura 4.16: Teste do mercúrio para acoplamento de Suzuki catalisado pelo ciclopaladato 1 (teste 107).

Outro teste similar foi realizado com 4-bromoacetofenona; a reação foi monitorada por CG durante 4 horas e, então, adicionou-se o mercúrio. O gráfico obtido, de conversão em função do tempo, foi reproduzido na figura 4.17 (teste 108)

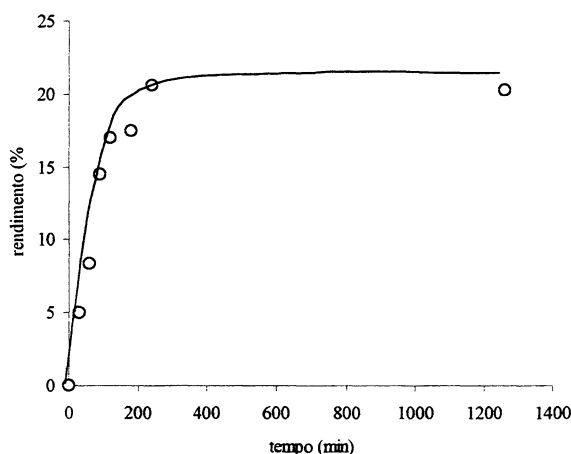


Figura 4.17: Reação de acoplamento de Suzuki entre 4-bromoacetofenona e ácido fenilborônico, catalisada pelo ciclopaladato 1 com adição de mercúrio metálico após 4 horas de reação (teste 108).

Os testes 107 e 108 são um forte indicativo de que a espécie ativa a partir da qual inicia o ciclo catalítico nas reações de acoplamento de Suzuki catalisadas pelo ciclopaladato 1 na verdade é paládio coloidal. A adição de mercúrio metálico a uma reação

que estava em curso desativou completamente o sistema (teste 108) e a adição de mercúrio metálico no início da reação inibiu toda e qualquer atividade catalítica (teste 107).

Uma questão pertinente pode surgir a esta altura do trabalho: se a espécie ativa é paládio coloidal por que ciclopaladatos de enxofre produzem melhores resultados quando comparados a outros sistemas catalíticos à base de paládio sem ligantes auxiliares? A sugestão é que o ligante de enxofre, ou seu respectivo produto de transmetalção, coordene-se à espécie ativa de paládio, após a etapa de adição oxidativa, estabilizando-a e favorecendo as demais etapas do ciclo.

#### **4.4.2 Parâmetros de Hammett, Influência dos Substituintes do Anel Aromático**

O estudo da influência eletrônica dos grupos substituintes do anel aromático, tanto do halogeneto de arila como do ácido borônico, poderiam nos fornecer indicações a respeito do ciclo catalítico acima proposto, tanto no que se refere à etapa limitante do processo mas especialmente do processo global.<sup>89</sup>

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 a etapa de transmetalção e sobre a etapa de eliminação redutiva. 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 estas 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 4.18).



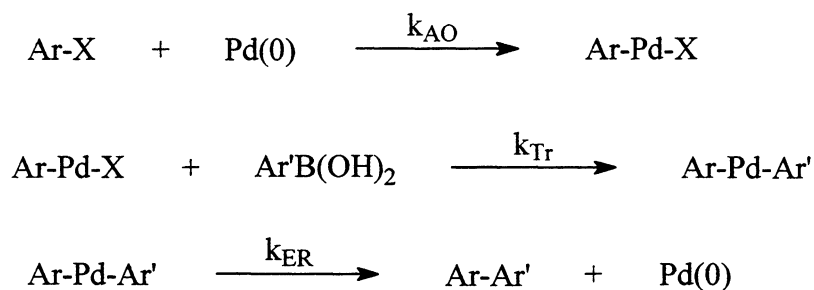


Figura 4.18: Etapas do ciclo catalítico do acoplamento de Suzuki representadas individualmente.

Com isto, pretende-se 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, mas, um pouco mais de cuidado é necessário para afirmar qual a etapa determinante do ciclo, já que, justamente os parâmetros eletrônicos dos substituintes dos substratos podem determinar qual será a etapa lenta.

Optou-se por iniciar os testes variando os substituintes no anel aromático de brometo de arila *para*-substituídos, segundo parâmetros de Hammett, na reação de acoplamento de Suzuki com ácido fenilborônico.<sup>91</sup>

As reações foram realizadas em um tubo de Schlenk ao qual foram adicionados 1 mmol de ácido fenilborônico, 0,2 mmol de  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $1 \times 10^{-5}$  mmol do ciclopaldato 1,5 mL de DMF, 20  $\mu\text{l}$  de undecano e 0,02 mmol de cada um dos seguintes brometos de arila: 4-bromotolueno, 4-metóxi-bromobenzeno, bromobenzeno, 4-fenilbromobenzeno e 4-acetilbromobenzeno. Deixou-se reagir por 14 horas, a 80 °C e, ao final do tempo de reação, foi possível obter um gráfico relacionando o fator sigma referente ao parâmetro eletrônico do substituinte em posição *para* e o logaritmo da razão entre a conversão do brometo de arila em questão e a conversão do bromobenzeno ( $\log k/k'$ ) (figura 4.19). Os valores de  $\sigma$  foram obtidos da literatura.<sup>91</sup>

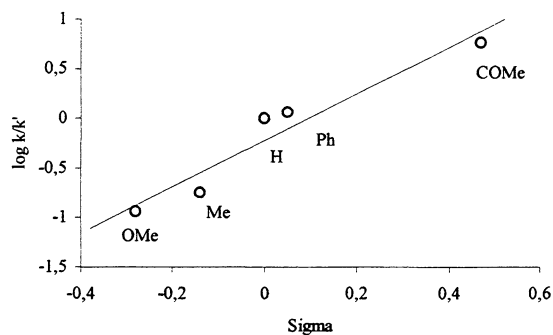


Figura 4.19: Correlação de Hammett para acoplamento de Suzuki de diferentes brometos de arila *para*-substituídos com ácido fenilborônico em DMF a 80 °C. Regressão linear:  $\log k/k' = -0,22 + 2,34 \sigma$ . Coeficiente de correlação 0,93.

A inclinação ( $\rho$ ) em um gráfico de  $\log k/k'$  em função de sigma encontrado na literatura para a adição oxidativa de triflatos de arila *para*-substituídos a  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  em DMF é de  $\rho = 2,55$ . No caso de iodetos de arila *para*-substituídos os valores encontrados ficam em torno de 2,0, quando o solvente é THF e 2,3, quando o solvente é tolueno.<sup>110</sup> O valor de  $\rho$  para adição oxidativa cloretos de arila a  $\text{Pd}(0)$ , em dioxano, é de 5,2<sup>111</sup> (figura 4.20).

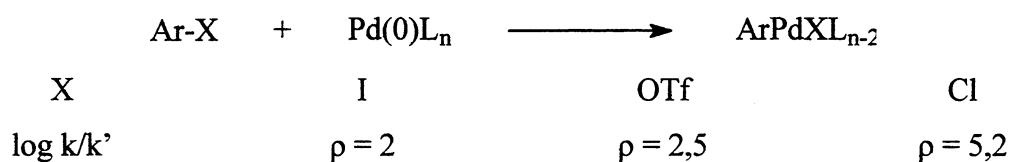


Figura 4.20: Valores encontrados para  $\log k/k'$  na adição oxidativa de haletos de arila a  $\text{Pd}(0)$ .

No nosso caso, o valor encontrado foi  $\rho = 2,34$  ou seja, o grupamento substituinte do anel aromático tem influência sobre a velocidade da reação. De fato, durante a etapa de adição oxidativa há participação exclusivamente do haleto de arila e da espécie ativa de paládio o que, a princípio, poderia levar a concluir que o efeito eletrônico exercido pelo substituinte presente no anel aromático do haleto de arila teria influência somente sobre esta etapa do ciclo catalítico. Entretanto, o fragmento aromático advindo do haleto de arila permanece no complexo de paládio até o final do ciclo e, portanto, o substituinte do anel aromático pode influenciar todas as etapas ainda que em menor grau. Sendo assim, os

valores obtidos através de estudos utilizando parâmetros de Hammett dão, em geral, uma idéia global sobre o processo e não exclusivamente sobre uma etapa única.

Segundo Jutand<sup>110</sup>, a adição oxidativa de triflatos de arila ao complexo Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> em DMF ocorre cerca de duas vezes mais rápido do que a adição oxidativa de brometos de arila; sendo assim, seria esperado um valor de  $\rho$  em torno de 2,55  $\sigma$  ou levemente superior. O valor encontrado indica que o caráter eletrônico do substituinte do anel aromático do haleto de arila influencia na velocidade da etapa de adição oxidativa e ao mesmo tempo poderia dar indícios de que não é a única determinante embora tal afirmação, por enquanto, possa ser um pouco precipitada.

Com o intuito de verificar se o mecanismo de reação de acoplamento de Suzuki catalisado pelo ciclopaladato **1** poderia ser o mesmo para outros precursores de paládio, o mesmo experimento utilizando brometos de arila *para*-substituídos foi repetido, mas, ao invés de utilizar como precursor catalítico o ciclopaladato **1**, foi empregado o complexo PdCl<sub>2</sub>(SEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub>. O gráfico obtido está representado na figura 4.21.

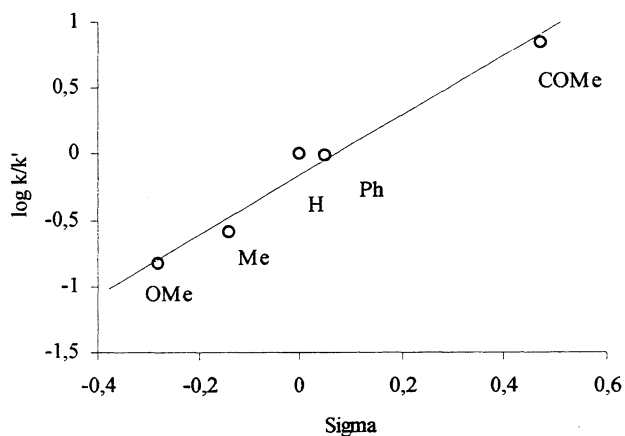


Figura 4.21: Correlação de Hammett para acoplamento de Suzuki entre diferentes brometos de arila *para*-substituídos e ácido fenilborônico, em DMF, a 80 °C, utilizando PdCl<sub>2</sub>(SEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub>. Regressão linear:  $\log k/k' = -0,16 + 2,27 \sigma$ . Coeficiente de correlação 0,98.

A inclinação obtida em ambos os gráficos, utilizando o ciclopaladato **1** ou o complexo PdCl<sub>2</sub>(SEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub> foi, praticamente, idêntica. Isto é um forte indicativo que ambas reações possuem as mesmas etapas limitantes da velocidade. A idéia é bastante procedente já que ambas reações podem, após a etapa de iniciação, partir de paládio coloidal e seguir ciclos catalíticos idênticos.

O estudo do sistema catalítico para acoplamento de Suzuki, utilizando ciclopaladato 1, prosseguiu com um experimento bastante similar, utilizando iodetos de arila *para*-substituídos. Assim, repetiu-se o procedimento adotado para os brometos de arila, utilizando como substratos 4-fluoriodobenzeno, iodobenzeno, 4-iodotolueno e 4-metóxiiodobenzeno. (figura 4.22)

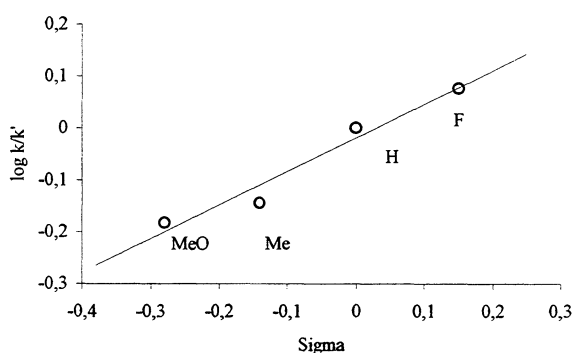


Figura 4.22: Correlação de Hammett para acoplamento de Suzuki de diferentes iodetos de arila *para*-substituídos, com ácido fenilborônico, em DMF, a 80 °C. Regressão linear:  $\log k/k' = -0,02 + 0,65 \sigma$ . Coeficiente de correlação 0,96.

O valor obtido  $\rho = 0,65$ , em um gráfico de Correlação de Hammett no caso de iodetos de arila *para*-substituídos, foi bastante inferior aos já encontrados na literatura (entre 2 e 2,3)<sup>110</sup>. Neste caso, a adição oxidativa do haleto de arila ao metal, que é extremamente facilitada para iodetos de arila, provavelmente não será a etapa limitante do ciclo catalítico e o substituinte do anel aromático tem pouca influência sobre a velocidade da etapa de adição oxidativa. Outra etapa, que não a adição oxidativa, provavelmente, é a determinante para este tipo de substrato.

A comparação entre o valor obtido no gráfico de correlação de Hammett para brometos de arila e iodetos 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 desta etapa é o mesmo para ambos substratos. Sendo assim, um valor diferente na inclinação dos gráficos de correlação de Hammett para iodetos e brometos de arila significa que existem diferenças entre os ciclos catalíticos para estes substratos na primeira e/ou segunda etapas, adição oxidativa e/ou transmetalção.

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 tal, foram colocados em um tubo de Schlenk 20 mmol de bromobenzeno, 1,3 mmol de  $K_3PO_4$ ,  $1 \times 10^{-3}$  mmol do precursor catalítico, 5 mL de DMF, 20  $\mu$ l de undecano e 0,25 mmol de cada um dos seguintes ácidos arilborônicos: ácido 4-metóxilfenilborônico, ácido 4-toluilborônico, ácido fenilborônico e ácido 4-trifluorometilfenilborônico. Deixou-se reagir por 3 horas, a 80 °C, e ao final do tempo de reação, foi possível obter um gráfico relacionando o fator sigma, referente ao parâmetro eletrônico do substituinte em posição *para* e o logaritmo da razão entre a conversão do ácido arilborônico em questão e a conversão do ácido fenilborônico ( $\log k/k'$ ). (figura 4.23)

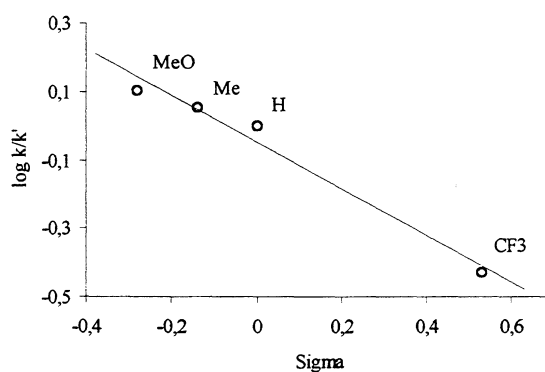


Figura 4.23: Correlação de Hammett para acoplamento de Suzuki de diferentes ácidos arilborônicos *para*-substituídos, com bromobenzeno, em DMF, a 80 °C. Regressão linear:  $\log k/k' = -0,05 - 0,68 \sigma$ . Coeficiente de correlação 0,98.

Ao contrário do que ocorreu nos experimentos anteriores, o aumento do caráter eletroretirador do substituinte no anel aromático do ácido arilborônico na reação de acoplamento de Suzuki com bromobenzeno tem um efeito negativo sobre a velocidade da reação.

O mesmo experimento foi realizado substituindo-se bromobenzeno por iodobenzeno. Foi possível avaliar qual o efeito dos substituintes do anel aromático do ácido arilborônico no acoplamento de Suzuki com iodobenzeno. (figura 4.24)

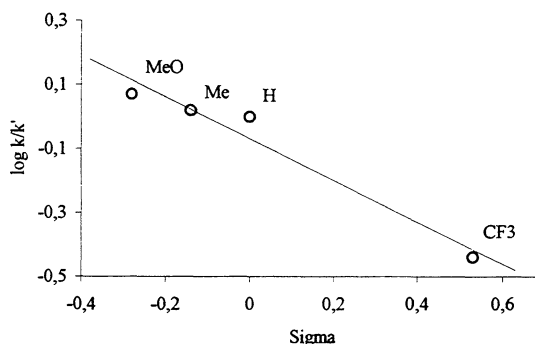


Figura 4.24: Correlação de Hammett para acoplamento de Suzuki de diferentes ácidos arilborônicos *para*-substituídos, com iodobenzeno, em DMF, a 80 °C. Regressão linear:  $\log k/k' = -0,07 - 0,65 \sigma$ . Coeficiente de correlação 0,96.

Quando é variado o substituinte do anel aromático do ácido arilborônico na reação de acoplamento de Suzuki com iodobenzeno, percebe-se uma diminuição da velocidade de reação à medida que aumenta o caráter eletroretirador do substituinte. O valor encontrado para  $\rho$ , neste caso, foi de -0,65 que é quase idêntico ao valor encontrado quando foi utilizado bromobenzeno, -0,68. Isto leva a crer que as diferentes inclinações obtidas nos gráficos das figuras 4.19 e 4.22 devem-se à diferença entre a velocidade da adição oxidativa de iodetos de arila e brometos de arila ao átomo de paládio como já era esperado.

As inclinações muito semelhantes também indicam que a etapa de transmetalção não sofre influência do haleto presente no complexo de paládio. Complexos bromoarilpaládio e iodoarilpaládio sofrem o processo de transmetalção com a mesma velocidade (figura 4.25), talvez, um indicativo de que esta poderia não ser uma etapa determinante na velocidade global da reação.

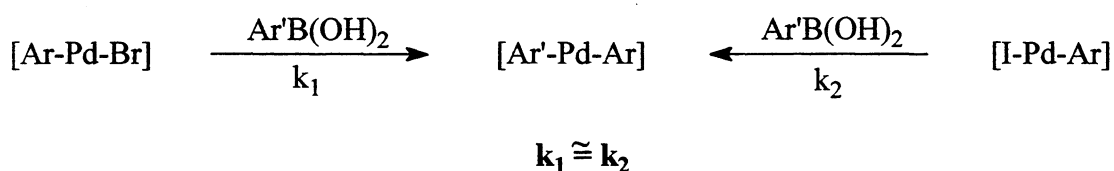


Figura 4.25: Representação da etapa de transmetalção para complexos bromoarilpaládio e iodoarilpaládio.

Por outro lado a inclinação negativa obtida para os gráficos 4.24 e 4.23 poderia indicar que durante a etapa de transmetalção ocorre um ataque eletrofílico do Pd(II) sobre a ligação  $\text{C}_{\text{arila}}\text{-B}$  de maneira similar ao que foi proposto por Hatanaka para a reação entre

complexos arilpaládio e arilsilanos. Hatanaka testou diferentes arilsilanos *para*-substituídos na reação de acoplamento com iodobenzeno, catalisada por paládio e obteve uma reta descendente. Segundo o autor, a presença de grupos eletrodoadores sobre o anel aromático do arilsilano tende a aumentar a nucleofilia da ligação C<sub>arila</sub>-Si, facilitando, desta forma, o ataque eletrofílico do complexo Pd(II).<sup>112</sup>

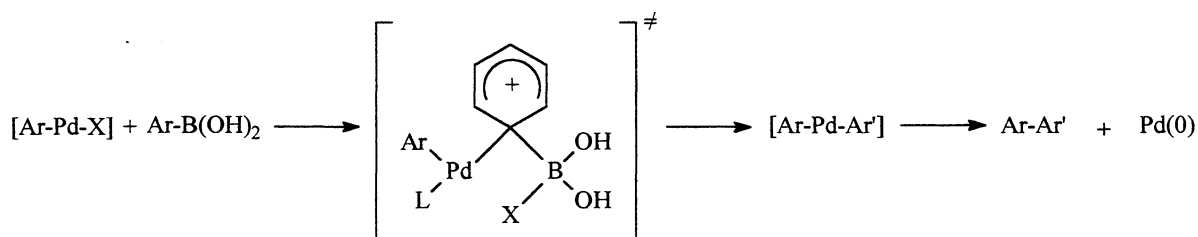


Figura 4.26: Ataque eletrofílico de um complexo de Pd(II) à ligação C<sub>arila</sub>-B.

No nosso caso, provavelmente, ocorre transferência do halogênio para o boro, com a mesma velocidade tanto para iodo como para o bromo, conforme sugerido pela análise dos gráficos 4.23 e 4.24 e, após, o ataque do Pd(II) à ligação C<sub>arila</sub>-B. A presença de grupos eletrodoadores sobre o anel aromático do ácido arilborônico tende a aumentar a nucleofilicidade da ligação C<sub>arila</sub>-B, facilitando, desta forma, o ataque eletrofílico do complexo Pd(II) (figura 4.26).

Reunindo as informações obtidas a partir do estudo, empregando parâmetros de Hammett, pode-se concluir que a etapa limitante do processo de acoplamento de Suzuki não é a adição oxidativa como se poderia pensar mas uma etapa posterior, provavelmente a transmetalração.

Também é interessante notar que estas conclusões se referem em especial ao acoplamento entre ácidos arilborônicos e iodetos de arila ou brometos de arila. Provavelmente, quando se tratar do acoplamento entre ácidos arilborônicos e cloretos de arila os resultados obtidos sejam outros (a exemplo do que foi observado por Miyaura) e a etapa de adição oxidativa seja limitante.

A utilização de parâmetros de Arrhenius é clássica e pode fornecer informações valiosas a respeito dos valores de variação da entalpia de ativação ( $\Delta H^\ddagger$ ) e variação da entropia de ativação ( $\Delta S^\ddagger$ ). O acoplamento entre ácido fenilborônico e bromobenzeno foi realizado em condições de pseudoprimeira ordem em relação ao bromobenzeno e foram obtidos os diferentes valores da constante aparente de velocidade ( $k$ ). Estes valores foram colocado em um gráfico que relaciona  $\ln(k)$  e  $1/T$  e a partir dos parâmetros linear e angular

da reta obtida segundo a equação de Arrhenius ( $\ln k = \ln A - E_a/RT$ ;  $E_a$  = energia de ativação) puderam-se obter os valores de  $\Delta H^\ddagger$  e  $\Delta S^\ddagger$  conforme segue.

Foram colocados em um tubo de Schlenk 5,0 mmol de ácido fenilborônico,  $1 \times 10^{-4}$  mmol do complexo 1, 0,5 mmol de bromobenzeno, 1 mmol de  $K_3PO_4$ , 15  $\mu$ l de undecano e DMF até ser preenchido o volume de 5ml. Deixou-se reagir à temperatura desejada (50,0 °C 70,0 °C 90,0 °C 111,0 °C), retirando-se alíquotas em tempos variáveis. Os resultados foram plotados em gráficos que relacionam tempo *versus* conversão/1-conversão. A inclinação de cada uma destas retas corresponde à concentração inicial de ácido fenilborônico ( $C_{A0}$ ) multiplicada pelas constantes de velocidade aparentes ( $k$ ) nas correspondentes temperaturas de reação, as quais, por sua vez, foram utilizadas para gerar o gráfico representado na figura 4.27.

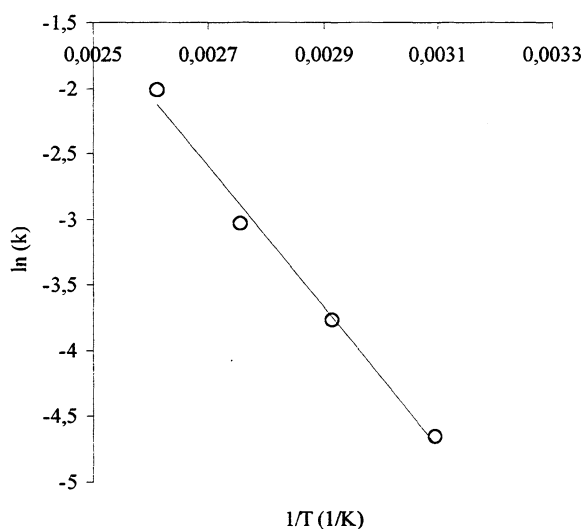


Figura 4.27: Gráfico de Arrhenius para acoplamento entre ácido fenilborônico e bromobenzeno catalisado pelo ciclopaladato 1 em DMF entre 50 °C e 111 °C. Regressão linear:  $y = 11,80 - 5332,9 x$ . Coeficiente de correlação 0,99.

Segundo o gráfico obtido,  $E_a/R = 5332,9$  então

$$E_a = 44,4 \text{ kJ/mol.}$$

Já que  $E_a = \Delta H^\ddagger + RT$  (utilizando temperatura média de 353 K)

$$\Delta H^\ddagger = 41,4 \text{ kJ/mol.}$$



Uma vez que  $\Delta S^\ddagger = \ln A - \ln (k_b T/h) - 1$  <sup>113</sup>

(onde  $k_b$  = constante de Boltzmann e  $h$  = constante de Planck) então

$$\Delta S^\ddagger = - 8,5 \text{ JK}^{-1}\text{mol}^{-1}.$$

Uma variação de entropia tão baixa só pode ser obtida por um estado de mais alta energia altamente ordenado. A proposta apresentada na figura 4.26, seguramente, é coerente com os resultados obtidos para  $\Delta S^\ddagger$  e portanto estes resultados reforçam a sugestão de mecanismo via ataque eletrofílico do Pd(II). Por sua vez, o valor obtido para  $\Delta H^\ddagger$  pode ser considerado baixo, provavelmente devido à facilidade de transferência do haleto do metal para o boro.

#### **4.4.3 Estudos Cinéticos a respeito da Reação de acoplamento de Suzuki catalisada por paládio**

Mais informações a respeito do ciclo catalítico podem ser obtidas através de estudos cinéticos. Estas informações podem complementar os dados obtidos utilizando parâmetros de Hammett. O primeiro passo foi determinar qual a ordem de reação para cada um dos substratos.

Foram testados 4-nitrobromobenzeno, 4-bromoacetofenona e bromobenzeno em condições de pseudoprimeira ordem conforme segue. Foram colocados em um tubo de Schlenk 5,0 mmol de ácido fenilborônico,  $1 \times 10^{-4}$  mmol do complexo 1, 0,5 mmol de brometo de arila, 1 mmol de  $K_3PO_4$ , 15  $\mu$ l de undecano e DMF até ser preenchido o volume de 5ml. Deixou-se reagir a 30,0 °C retirando-se alíquotas em tempos variáveis; os resultados foram representados em gráficos que relacionam tempo *versus* conversão. (figura 4.28).

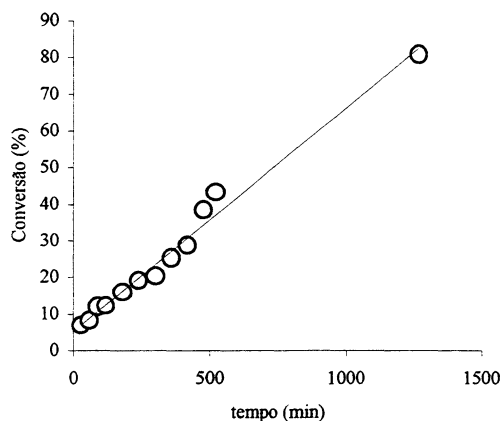


Figura 4.28: Gráfico de tempo *versus* conversão para a reação de acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e bromobenzeno a 30,0 °C utilizando 5 mmol de ácido fenilborônico,  $1 \times 10^{-4}$  mmol do complexo 1, 0,5 mmol de bromobenzeno, 2 mmol de  $K_3PO_4$ , 15  $\mu$ l de undecano e DMF até ser preenchido o volume de 5ml.  $y = 0,0528 + 0,0006 x$ . Coeficiente de correlação 0,98.

Os mesmos resultados quando relacionados em termos de tempo *versus*  $1/(\ln(1-\text{conversão}))$  ou tempo *versus*  $(\text{conversão}/1-\text{conversão})$  geraram gráficos que se desviam significativamente da linearidade (figura 4.29). Da mesma forma, os demais gráficos mostrados neste trabalho desviam-se significativamente da linearidade quando plotados em uma escala diferente daquela aqui mostrada.

Os resultados mostram que, nas condições reacionais, a concentração de brometo de arila, praticamente, não tem influência sobre a velocidade de reação, ou seja, a etapa de adição oxidativa realmente parece não ser determinante para a velocidade global da reação conforme se previa utilizando parâmetros de Hammett, embora esta situação possa mudar em outras condições reacionais (utilizando cloretos de arila por exemplo). Resultados semelhantes foram obtidos utilizando 4-nitrobromobenzeno e 4-bromoacetofenona nas mesmas condições, reforçando as evidências observadas (figura 4.30 e 4.31).

Os gráficos obtidos sugerem uma ordem de reação para o haleto de arila, na reação de acoplamento Suzuki, muito próxima a zero. De fato, reações realizadas variando a concentração inicial de bromobenzeno exibiram a mesma velocidade inicial, reforçando esta sugestão.

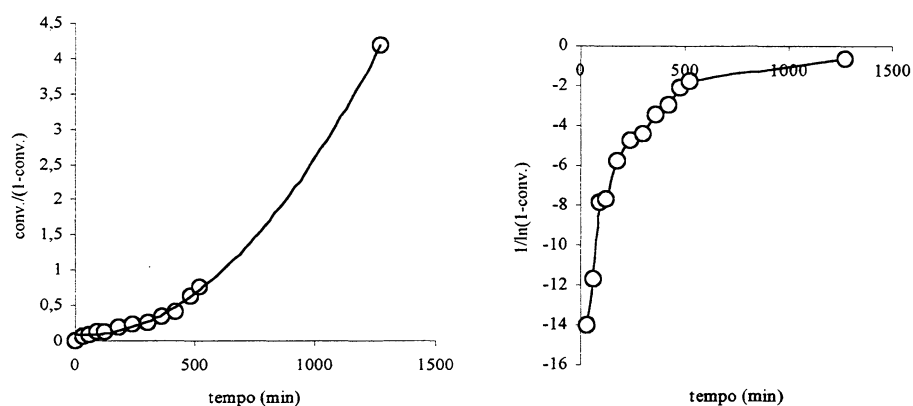


Figura 4.29: Gráfico de tempo *versus* (conversão/1-conversão) e tempo *versus*  $1/\ln(1-\text{conversão})$  para a reação de acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e bromobenzeno a 30,0 °C utilizando 0,5 mmol de ácido fenilborônico,  $1 \times 10^{-4}$  mmol do complexo **1**, 5 mmol de bromobenzeno, 2 mmol de  $K_3PO_4$ , 15  $\mu\text{l}$  de undecano e DMF até ser preenchido o volume de 5ml.

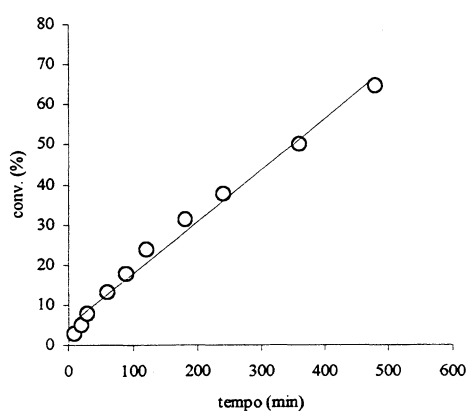


Figura 4.30: Gráfico de tempo *versus* conversão para a reação de acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e 4-nitrobromobenzeno a 30,0 °C utilizando 5 mmol de ácido fenilborônico,  $1 \times 10^{-4}$  mmol do complexo **1**, 0,5 mol de 4-nitrobromobenzeno, 2 mmol de  $K_3PO_4$ , 15  $\mu\text{l}$  de undecano e DMF até ser preenchido o volume de 5ml.  $y = 0,0491 + 0,0013 x$ . Coeficiente de correlação 0,99.

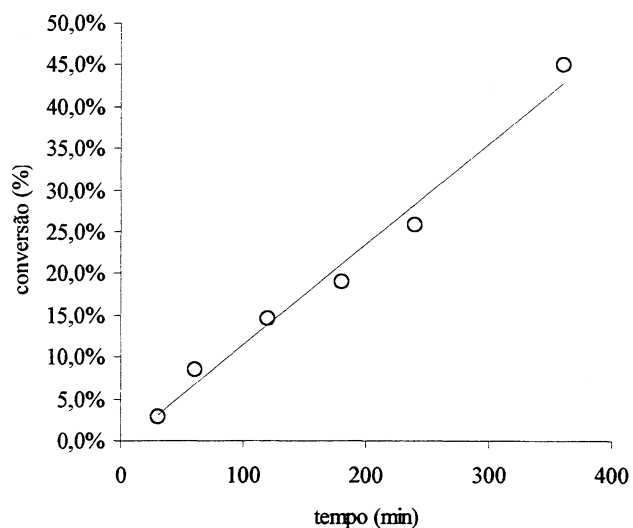


Figura 4.31: Gráfico de tempo *versus* conversão para a reação de acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e 4-bromoacetofenona a 30,0 °C utilizando 5 mmol de ácido fenilborônico,  $1 \times 10^{-4}$  mmol do complexo **1**, 0,5 mmol de 4-bromoacetofenona, 2 mmol de  $K_3PO_4$ , 15  $\mu$ l de undecano e DMF até ser preenchido o volume de 5ml.  $y = 0,0052 + 0,0012 x$ . Coeficiente de correlação 0,98.

Os estudos cinéticos a respeito da reação de acoplamento de Suzuki seguiram procurando determinar qual a ordem de reação para os ácidos arilborônicos na reação com bromobenzeno. Para isso foram colocados, em um tubo de Schlenk, 1,0 mmol de ácido fenilborônico,  $1 \times 10^{-4}$  mmol do complexo **1**, 10 mmol de bromobenzeno, 2 mmol de  $K_3PO_4$ , 15  $\mu$ l de undecano e DMF até ser preenchido o volume de 5ml. Deixou-se reagir a 30,0 °C, retirando-se alíquotas, em tempos variáveis; os resultados foram representados em um gráfico que relaciona tempo *versus* conversão/(1-conversão). (figura 4.32).

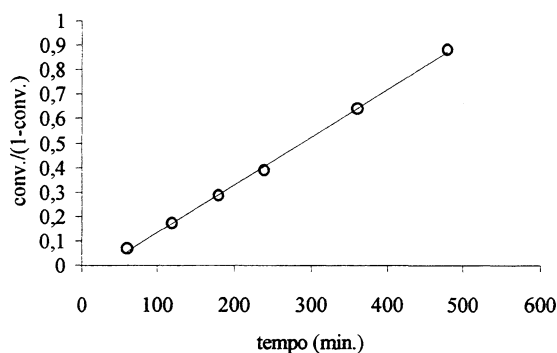


Figura 4.32: Gráfico de tempo *versus* conversão/(1-conversão) para a reação de acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e bromobenzeno, a 30,0 °C, utilizando 1,0 mmol de ácido fenilborônico,  $1 \times 10^{-4}$  mmol do complexo **1**, 10 mmol de bromobenzeno, 2 mmol de  $K_3PO_4$ , 15  $\mu$ l de undecano e DMF até ser preenchido o volume de 5ml.  $y = 0,0596 + 0,0019 x$ . Coeficiente de correlação 0,999.

O experimento acima foi repetido nas mesmas condições utilizando porém 4-bromoacetofenona ao invés de bromobenzeno. Os resultados foram representados em um gráfico que relaciona tempo *versus* conversão/(1-conversão). (figura 4.33).

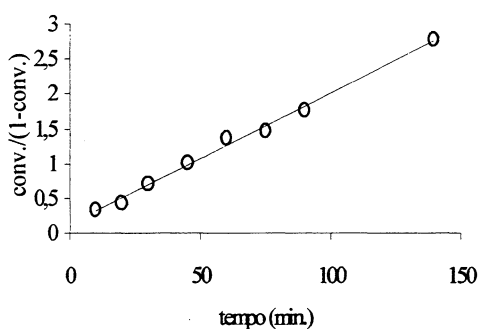


Figura 4.33. Gráfico de tempo *versus* conversão/(1-conversão) para a reação de acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e 4-bromoacetofenona, a 30,0 °C, utilizando 1,0 mmol de ácido fenilborônico,  $1 \times 10^{-4}$  mmol do complexo **1**, 10 mmol de 4-bromoacetofenona, 2 mmol de  $K_3PO_4$ , 15  $\mu$ l de undecano e DMF até ser preenchido o volume de 5ml.  $y = 0,1306 + 0,019 x$ . Coeficiente de correlação 0,994.

Também foi observada qual seria a ordem de reação do ácido fenilborônico quando fosse utilizado 4-bromoanisol. O experimento acima foi repetido, porém, utilizando 4-

bromoanisol ao invés de bromobenzeno. Neste caso, como a reação é bem mais lenta, optou-se por realizar os testes a 90 °C; os resultados foram representados em um gráfico que relaciona tempo *versus* conversão/(1-conversão). (figura 4.34).

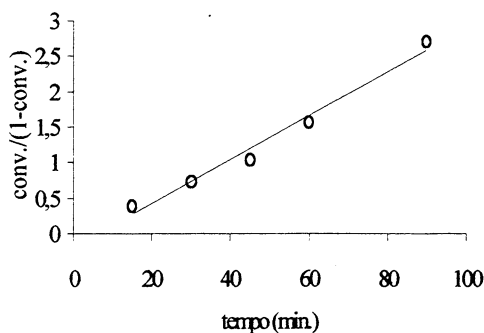


Figura 4.34. Gráfico de tempo *versus* conversão/(1-conversão) para a reação de acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e 4-bromoanisol a 90,0 °C utilizando 1,0 mmol de ácido fenilborônico,  $1 \times 10^{-4}$  mmol do complexo 1, 10 mmol de 4-bromoanisol, 2 mmol de  $K_3PO_4$ , 15  $\mu$ l de undecano e DMF até ser preenchido o volume de 5ml.  $y = 0,2002 + 0,031 x$ . Coeficiente de correlação 0,980.

Analisando-se os três últimos testes, pôde-se verificar que a ordem global de reação para o acoplamento de Suzuki do ácido fenilborônico é dois, qualquer que seja o brometo de arila empregado. A única etapa do ciclo catalítico na qual poderia haver influência da concentração de ácido arilborônico é a transmetalção. Os estudos utilizando parâmetros de Hammett, determinação de  $\Delta S^\ddagger$  e estudos cinéticos corroboram a hipótese de ser esta a etapa determinante do ciclo catalítico para reação de acoplamento de Suzuki de brometos e iodetos de arila catalisada pelo ciclopaladato 1.

A última parte dos estudos cinéticos a respeito da reação de acoplamento de Suzuki catalisada pelo ciclopaladato 1 deteve-se na determinação da ordem de reação do complexo de paládio. Para tal foram realizados experimentos com diferentes concentrações do ciclopaladato 1, conforme segue.

Em um tubo de Schlenk foram adicionado 1,0 mmol de ácido fenilborônico, uma quantidade variável do ciclopaladato 1 ( $1,33 \times 10^{-6}$  mol,  $2 \times 10^{-6}$  mol,  $1 \times 10^{-5}$  mol e  $5 \times 10^{-5}$  mol), 10 mmol de bromobenzeno, 2 mmol de  $K_3PO_4$ , 15  $\mu$ l de undecano e DMF até ser preenchido o volume de 5ml. Deixou-se reagir a 30,0 °C, retirando-se alíquotas em tempos variáveis. Os resultados foram representados em gráficos que relacionam tempo

versus conversão/(1-conversão). A inclinação de cada uma das retas obtidas corresponde à concentração inicial de ácido fenilborônico ( $C_{A0}$ ) multiplicada pelas constantes de velocidade aparentes ( $k$ ) as quais, por sua vez, foram utilizadas para gerar o gráfico representado na figura 4.35.

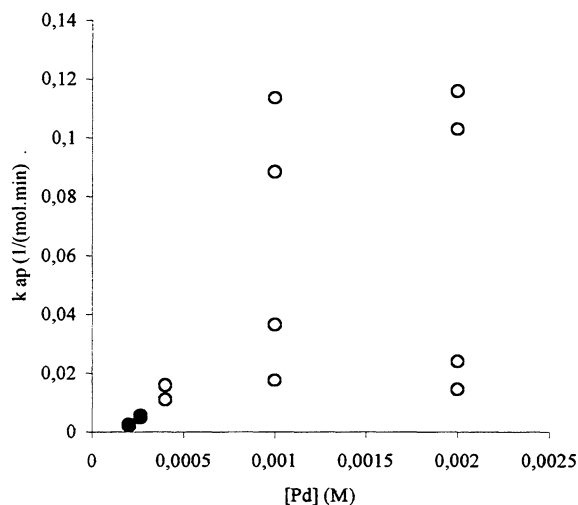


Figura 4.35. Gráfico de concentração de paládio versus constante de velocidade aparente para a reação de acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e 4-bromobenzeno a 30,0 °C utilizando 1,0 mmol de ácido fenilborônico, quantidades variáveis do complexo 1, 10 mmol de 4-bromobenzeno, 2 mmol de  $K_3PO_4$ , 15  $\mu$ l de undecano e DMF até ser preenchido o volume de 5ml. (As marcar sombreadas representam a sobreposição de dois pontos.)

Os resultados obtidos no gráfico  $[Pd] \times k$ , representado na figura 4.35 mostram que, para altas concentrações de paládio, superiores a  $5 \cdot 10^{-4}$  M, não foi possível obter reprodutibilidade nos experimentos cinéticos. Provavelmente acima desta concentração, ocorrem interações entre as espécies de paládio do meio que produzem as diferenças observadas em cada experimento. Entretanto, parece existir um certa linearidade no gráfico tomando-se os pontos obtidos abaixo da concentração limite. Neste caso, a ordem em paládio para o acoplamento de Suzuki utilizando ciclopaldatos de enxofre seria 1 quando a concentração de paládio não ultrapassasse  $5 \cdot 10^{-4}$  M. Para confirmar o valor sugerido seriam necessários mais experimentos utilizando concentrações de paládio menores que as já testadas a fim de obter mais pontos no gráfico.

## 4.5 Mecanismo da reação de Suzuki catalisada por $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$

Para o acoplamento C-C catalisado por compostos de níquel, admite-se um ciclo catalítico muito semelhante ao ciclo catalítico de reações de acoplamento C-C catalisadas por paládio: O início a partir de uma espécie de  $\text{Ni}(0)$  estabilizada por ligantes (no caso  $\text{PCy}_3$ ) que passa por uma etapa de adição oxidativa do ariltosilato seguida de uma etapa de transmetalção e por fim a eliminação redutiva (figura 4.36).<sup>75, 78</sup>

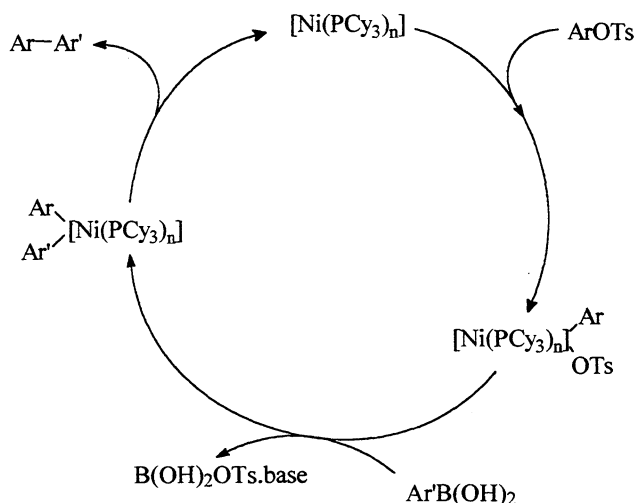


Figura 4.36: Ciclo catalítico proposto para reação de Suzuki catalisada por compostos de níquel estabilizados por tricicloexilfosfina.

A espécie cataliticamente ativa é gerada de maneira similar àquela já demonstrada para o acoplamento catalisado pelo ciclopaladato 1 mas, neste caso, são necessárias duas moléculas de ácido arilborônico e duas unidades de base para obter, após duas etapas de transmetalção e uma eliminação redutiva, um complexo de  $\text{Ni}(0)$  estabilizado por  $\text{PCy}_3$  (figura 4.37).

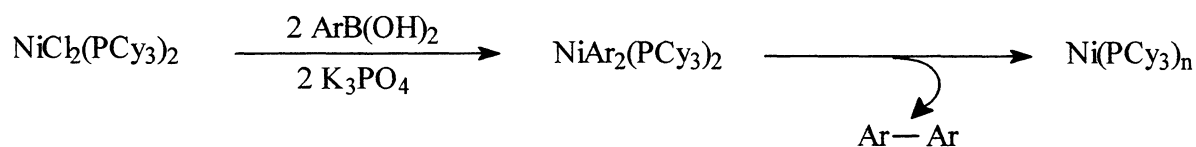


Figura 4.37: Etapa de inicialização da reação de acoplamento de Suzuki, catalisada por  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ , produção da espécie cataliticamente ativa.



Optou-se por iniciar os estudos a respeito do mecanismo de acoplamento entre ariltosilatos e ácidos arilborônicos, utilizando parâmetros de Hammett, conforme metodologia já empregada no estudo de reações de acoplamento catalisadas por paládio. Assim, primeiramente, investigou-se a influência dos substituintes do anel aromático de diferentes ariltosilatos sobre a velocidade de reação. Foram testados os acoplamentos entre diferentes ariltosilatos *para*-substituídos com ácido 4-toluilborônico e com ácido 4-metóxfenilborônico.

O primeiro teste foi realizado em um tubo de Schlenk ao qual foram adicionados 1 mmol de ácido 4-toluilborônico, 0,2 mmol de  $K_3PO_4$ ,  $1 \times 10^{-2}$  mmol do complexo  $NiCl_2(PCy_3)_2$ , 5 mL de dioxano seco, 10  $\mu$ l de undecano e 0,025 mmol de cada um dos seguintes ariltosilatos: feniltosilato, 4-metóxfeniltosilato, 4-cianofeniltosilato e 4-acetilfeniltosilato. Deixou-se reagir por 25 minutos, a 130 °C, e ao final do tempo de reação, foi possível obter um gráfico relacionando o fator sigma referente ao parâmetro eletrônico do substituinte em posição *para* e o logaritmo da razão entre a conversão do ariltosilato em questão e a conversão do feniltosilato ( $\log k/k'$ ). (figura 4.38)

O segundo teste foi realizado em um tubo de Schlenk ao qual foram adicionados 1 mmol de ácido 4-metóxfenilborônico, 0,2 mmol de  $K_3PO_4$ ,  $1 \times 10^{-2}$  mmol do complexo  $NiCl_2(PCy_3)_2$ , 5 mL de dioxano seco, 10  $\mu$ l de undecano e 0,025 mmol de cada um dos seguintes ariltosilatos: feniltosilato, 4-toluiltosilato, 4-cianofeniltosilato e 4-acetilfeniltosilato. Deixou-se reagir por 25 minutos, a 130 °C, e ao final do tempo de reação foi possível obter um gráfico relacionando o fator sigma referente ao parâmetro eletrônico do substituinte em posição *para* e o logaritmo da razão entre a conversão do ariltosilato em questão e a conversão do feniltosilato ( $\log k/k'$ ). (figura 4.39)

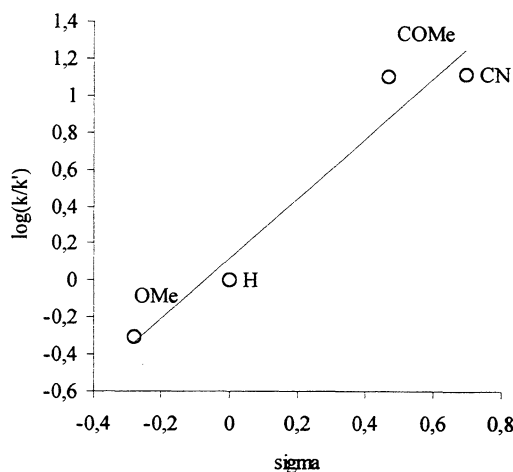


Figura 4.38: Correlação de Hammett para acoplamento de Suzuki de diferentes ariltosilatos *para*-substituídos, com ácido 4-toluilborônico, em dioxano, a 130 °C. Regressão linear:  $\log k/k' = 0,115 + 1,62 \sigma$ . Coeficiente de correlação 0,96.

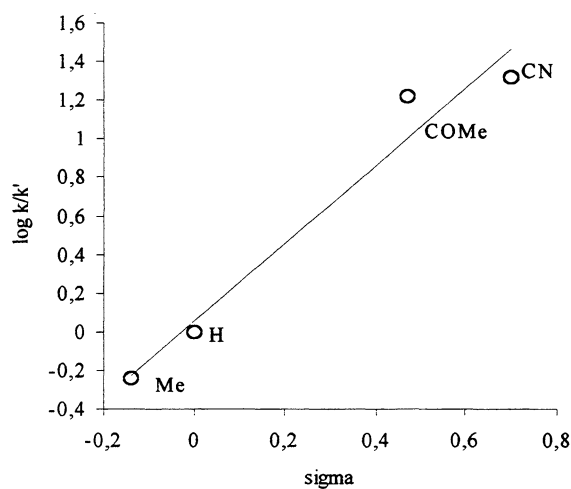


Figura 4.39: Correlação de Hammett para acoplamento de Suzuki de diferentes ariltosilatos *para*-substituídos, com ácido 4-metóxilfenilborônico, em dioxano, a 130 °C. Regressão linear:  $\log k/k' = 0,057 + 2,02 \sigma$ . Coeficiente de correlação 0,96.

Da mesma forma como ocorreu para o acoplamento de haletos de arila, catalisado por compostos de paládio, a presença de substituintes eletroretiradores em ariltosilatos acelera reação de acoplamento destes com ácidos arilborônicos. Também aqui, crê-se que os substituintes estejam atuando sobre o ciclo catalítico principalmente na etapa de adição oxidativa mas as inclinações obtidas em ambos os gráficos também sugerem que não seja esta a etapa limitante do ciclo.

Experimentos levando-se em conta parâmetros de Hammett para o acoplamento entre diferentes ácidos arilborônicos e ariltosilatos foram realizados com o intuito de esclarecer melhor o mecanismo da reação. Foram testados três ariltosilatos: feniltosilato, 4-metóxfeniltosilato e 4-cianofeniltosilato.

Todos os testes foram realizados em Schlenk ao qual foram adicionados 1 mmol de ariltosilato, 0,2 mmol de  $K_3PO_4$ ,  $1 \times 10^{-2}$  mmol do complexo  $NiCl_2(PCy_3)_2$ , 5 mL de dioxano seco, 10  $\mu$ l de undecano e 0,025 mmol de cada um dos seguintes ácidos arilborônicos: ácido fenilborônico, ácido 4-toluilborônico, ácido 4-metóxfenilborônico e ácido 4-trifluorometilfenilborônico. Deixou-se reagir por 1-3 horas a 130 °C e, ao final do tempo de reação, foi possível obter um gráfico relacionando o fator sigma referente ao parâmetro eletrônico do substituinte em posição *para* e o logaritmo da razão entre a conversão do ácido arilborônico em questão e a conversão do ácido fenilborônico ( $\log k/k'$ ). (figuras 4.40, 4.41, 4.42)

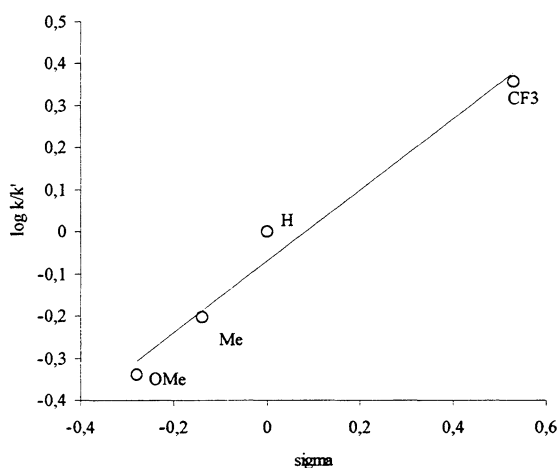


Figura 4.40: Correlação de Hammett para acoplamento de Suzuki de diferentes ácidos arilborônicos *para*-substituídos, com 4-metóxfeniltosilato, em dioxano, a 130 °C. Regressão linear:  $\log k/k' = 0,069 + 0,85 \sigma$ . Coeficiente de correlação 0,98.

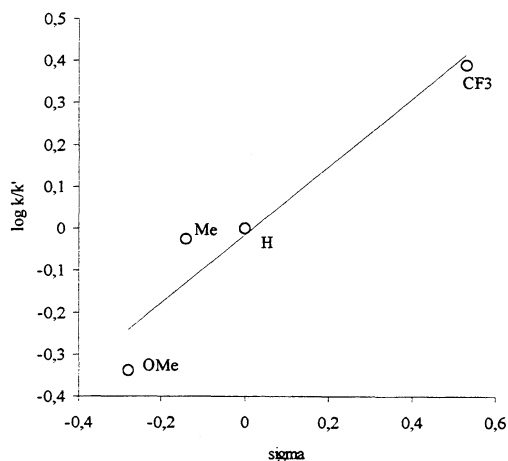


Figura 4.41: Correlação de Hammett para acoplamento de Suzuki de diferentes ácidos arilborônicos *para*-substituídos, com feniltosilato, em dioxano, a 130 °C. Regressão linear:  $\log k/k' = 0,016 + 0,82 \sigma$ . Coeficiente de correlação 0,92.

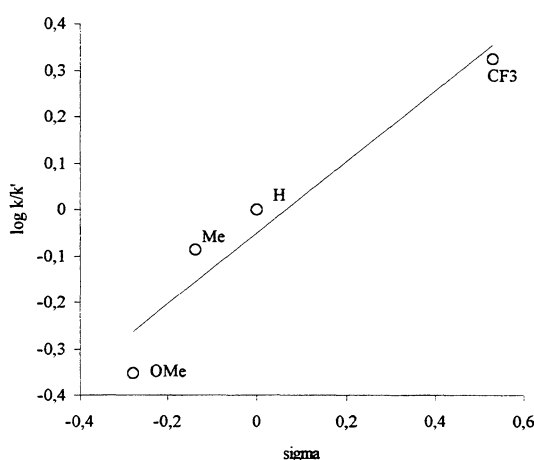


Figura 4.42: Correlação de Hammett para acoplamento de Suzuki de diferentes ácidos arilborônicos *para*-substituídos, com 4-cinaofeniltosilato, em dioxano, a 130 °C. Regressão linear:  $\log k/k' = 0,050 + 0,76 \sigma$ . Coeficiente de correlação 0,93.

As inclinações obtidas nos gráficos 4.40, 4.41 e 4.42 não diferem significativamente embora haja uma leve tendência no sentido de aumentar a inclinação à medida que aumenta o caráter eletrodoador do ariltosilato. Sendo assim, a etapa de adição oxidativa parece, realmente, não ser a determinante do ciclo.

A inclinação obtida nos gráficos é positiva, contrariamente ao que foi encontrado para a catálise utilizando paládio. Ao que tudo indica, a etapa de transmetalção da reação de Suzuki de ariltosilatos catalisada por níquel ocorre por uma rota diferente daquela

proposta e observada para o acoplamento de Suzuki de haletos de arila catalisado por paládio. Talvez a transferência do grupo tosilo do átomo de níquel para o boro não ocorra de maneira tão fácil como é o caso dos haletos ligados ao paládio.

De qualquer forma, não se crê que a etapa limitante, neste caso, seja a eliminação redutiva uma vez que a reação é acelerada por substituintes eletroretiradores sobre o ácido arilborônico. A etapa de eliminação redutiva prevê a formação de uma nova ligação C<sub>arila</sub>-C<sub>arila</sub> a partir dos elétrons  $\pi$  dos anéis aromáticos. Substituintes eletrodoadores iriam favorecer a etapa já que disponibilizam densidade eletrônica para a formação da nova ligação, ou seja, exatamente o oposto do observado. Novamente, parece ser a transmetalção a etapa limitante embora neste caso específico não se possa desvendar com detalhes o mecanismo desta etapa.

Para reforçar a idéia de que a transmetalção é a etapa determinante, foi realizado um teste no qual o acoplamento de Suzuki entre ácido fenilborônico e 4-*t*-butiltosilato foi realizado nas condições do teste 98, porém, com o dobro da quantidade de base e ácido fenilborônico. O rendimento obtido nas condições do teste 98 foi 35% em 1,5 horas e 50% quando foi utilizada maior quantidade de base e ácido borônico evidenciando mais uma vez a importância da etapa de transmetalção no processo.

## **5. Conclusões**

## 5. Conclusões

Durante o decorrer deste trabalho, foi proposto um sistema catalítico capaz de realizar o acoplamento de Suzuki para uma grande gama de substratos, inclusive cloretos de arila com substituintes eletrodoadores e brometos de arila estericamente impedidos com excelente rendimento sob condições brandas de reação. O sistema à base do ciclopaladato de enxofre **1** não requer o uso de qualquer ligante auxiliar e a reação ocorre mesmo à temperatura ambiente com baixas concentrações de catalisador (tipicamente 0,2%-0,5%)

Os sistemas catalíticos a base de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  ou  $\text{PdCl}_2(\text{SEt}_2)_2$  também são ativos para uma grande gama de substratos, inclusive cloretos de arila, embora sejam mais sensíveis ao efeito do impedimento estérico e dos grupos eletrodoadores presentes nos haletos de arila.

Tão importante quanto a aplicabilidade dos sistemas a base de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  ou  $\text{PdCl}_2(\text{SEt}_2)_2$  é a constatação de que uma série de sistemas propostos na literatura do tipo paládio-ligante poderiam ser ativos mesmo na ausência de ligante auxiliar. Na maioria dos casos, os ligantes adicionais, em geral fosfinas, apenas diminuem a atividade do catalisador quando há coordenação aos sítios livres do paládio. A sugestão é de que futuros trabalhos enfoquem a reação para cloretos de arila com substituintes eletrodoadores e/ou estericamente impedidos.

Um sistema catalítico geral, de baixo custo e acessível foi desenvolvido para o acoplamento de Suzuki de ariltosilatos. O sistema baseia-se na utilização de  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ , um complexo estável ao ar, cuja síntese é simples e barata. A reação é relativamente inédita existindo alguns poucos exemplos na literatura a respeito da utilização de ariltosilatos como substrato para este tipo de reação. Foram obtidos excelentes rendimentos para uma grande variedade de ariltosilatos, inclusive com substituintes eletrodoadores. O desenvolvimento deste sistema representa um grande avanço para a aplicação deste tipo de reação tanto em larga escala como em nível laboratorial.

No que diz respeito ao mecanismo da reação de acoplamento de Suzuki catalisada por ciclopaladatos de enxofre, concluiu-se que a adição oxidativa não é a única etapa limitante do processo. A velocidade da reação é influenciada tanto pelos substituintes presentes no anel aromático do haleto de arila quanto pelos substituintes do anel aromático do ácido borônico. Enquanto que substituintes eletrodoadores presentes no anel aromático do haleto de arila diminuem a velocidade de reação, ocorre o inverso para o ácido

arilborônico. Os resultados obtidos através de estudos cinético, de parâmetros de Hammett e Arrhenius indicam que a transmetalção é uma etapa determinante no ciclo catalítico

A etapa determinante para o acoplamento de Suzuki catalisado por  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ , também parece ser a etapa de transmetalção, embora neste caso, mais estudo a respeito de como esta etapa ocorra se fazem necessários, uma sugestão para a continuidade deste trabalho, portanto.



## **6. Referências Bibliográficas**

INSTITUTO DE QUÍMICA/UFRRGS  
BIBLIOTECA

## 6. Referências Bibliográficas

- 1) Diederich, F.; Stang, P. J., Ed. *Metal-catalysed Cross-coupling Reactions*, Wiley-VCH: Weinheim, 1999.
- 2) Gruber; A. S.; Zim; D.; Ebeling, G.; Monteiro, A. L.; Dupont J. *Org. Lett.* 2000, 2, 1287.
- 3) Oh-e, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett* 1990, 221.
- 4) Lapinski, D. J.; Bergmeier, S. C. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 8583.
- 5) Charette, A. B.; De Freitas-Gil, R. P. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 2809.
- 6) (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
- 7) Bo, Z.; Zhang, C.; Severin, N.; Rabe, J. P.; Schlüter, A. D. *Macromolecules* 2000, 33, 2688.
- 8) Imrie, C.; Loubser, C.; Engelbrecht, P.; McClelland, C. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* 1999, 1, 2513.
- 9) Galda, P.; Rehahn, M. *Synthesis* 1996, 614.
- 10) Knapp, R.; Velten, U.; Rehahn, M. *Polymer* 1998, 39, 5827.
- 11) Sakamuri, S.; George, C.; Flippen-Anderson, J.; Kozikowski, A. *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 2055.
- 12) Johnson, C.; Johns, C. *Synlett* 1997, 1406.
- 13) Dieck, H.; Heck, F. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 1083.
- 14) Rivera, I.; Colberg, C.; Soderquist, J. A. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 6919.
- 15) Nicolaou, K. C.; Ramanjulu, J. M.; Natarajan, S.; Bräse, S.; Li, H.; Boddy, C. N. C.; Rübsam, F. *Chem. Commun.* 1997, 1899.
- 16) Bringmann, G.; Götz, R.; Keller, P. A.; Walter, R.; Boyd, M. R.; Lang, F.; Garcia, A.; Walsh, J. J.; Tellity, I.; Bhaskar, K. V.; Kelly, T. R. *J. Org. Chem.* 1998, 63, 1090.
- 17) Kojima, A.; Honzawa, S.; Bodem, C. D. J.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 3455.
- 18) Holzapfer, C. W.; Dwyer, C. *Heterocycles* 1988, 48, 1513.
- 19) Stanforth, S. *Tetrahedron* 1998, 54, 263.
- 20) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* 1995, 95, 2457.
- 21) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* 1981, 11 513.

- 22) Watanabe, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett*, **1992**, 207.
- 23) Andersen, N. G.; Maddaford, S. P.; Keay, B. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9556.
- 24) (a) Anderson, J. C.; Namli, H. *Synlett*, **1995**, 765. (b) Anderson, J. C.; Namli, H.; Roberts, C. A. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 15123.
- 25) Shen, W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5575.
- 26) Kocovsky, P.; Vyskocil, S.; Cisarova, I.; Sejbal, J.; Tislerova, I.; Smrcina, M.; Lloyd-Jones, G. C.; Stephen, S. C.; Butts, C. P.; Murray, M.; Langer, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7714.
- 27) Sava, X.; Ricard, L.; Mathey, F.; Le Floch, P. *Organometallics* **2000**, *19*, 4899.
- 28) Pickett, T. E.; Richards, C. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3767.
- 29) Zapf, A.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1830.
- 30) Zapf, A.; Ehrentraut, A. Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4153.
- 31) 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.
- 32) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387.
- 33) Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020.
- 34) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413.
- 35) Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722.
- 36) Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550.
- 37) Andreu, M. G.; Zapf, A.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2000**, 2475.
- 38) Li, G. Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1513.
- 39) Savarin, C.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2149.
- 40) Cammidge, A. N.; Crépy, K. V. L. *Chem. Commun.* **2000**, 1723.
- 41) Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051
- 42) 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.
- 43) (a) Weskamp, T.; Böhm, W. P. W.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *585*, 348. (b) Herrmann, W. A.; Böhm, W. P. W.; Gstötmayr, C. W. K., Grosche, M.; Teisinger, C.; Weskamp, T. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617-618*, 616.

- 44) Böhm, V. P. W.; Gstöttmayr, C. W. K.; Weskamp, T.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *595*, 186.
- 45) McGuinness, D. S.; Cavell, K. J. *Organometallics* **2000**, *19*, 741.
- 46) Zhang, C.; Huang, J., Trudell, M. L.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804.
- 47) Grasa, G. A.; Hillier, A. C.; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1077.
- 48) Campi, E. M.; Jackson, W. R.; Marcuccio, S. M.; Naeslund, C. G. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2395.
- 49) Darses, S.; Jeffery, T.; Genet, J.; Brayer, J.; Demoute, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3857.
- 50) Bumagin, N. A.; Bykov, V. V. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 14437.
- 51) Bussolari, J. C.; Rehborn, D. C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 965.
- 52) Badone, D.; Baroni, M.; Cardamone, R.; Ielmini, A.; Guzzi, U. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7170.
- 53) Dupont, J.; Pfeffer, M.; Spencer, J. *Europ. J. Inorg. Chem.* **2001**, *4*, 1917.
- 54) Beller, M.; Fischer, H.; Herrmann, W. A.; Öfele, K.; Brossmer, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1848.
- 55) Albisson, D. A.; Bedford, R. B.; Lawrence, S. E.; Scully, P. N. *Chem. Commun.* **1998**, 2095.
- 56) (a) Bedford, R. B.; Draper, S. M.; Scully, P. N.; Welch, S. L. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 745. (b) Bedford, R. B.; Welch, S. L. *Chem. Commun.* **2001**, 129.
- 57) Bedford, R. B.; Cazin, C. S. *J. Chem. Commun.* **2001**, 1540
- 58) Weissman H.; Milstein, D. *Chem. Commun.* **1999**, 1901.
- 59) Jang, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1793.
- 60) Uozumi, Y.; Danjo, H.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3384.
- 61) Begbreiter, D. E.; Osburn, P. L.; Wilson, A.; Sink, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9058.
- 62) Fenger, I.; Le Drian, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4287.
- 63) Parrish, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3820.
- 64) Zhang, T. Y.; Allen, M. J. *Tetrahedron, Lett.* **1999**, *40*, 5813.
- 65) Varma, R. S.; Naicker, K. P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 439.

- 66) Kossick, H.; Mönnich, I.; Paetzold, E.; Fuhrmann, H.; Fricke, R.; Müller, D.; Oehme, G. *Microporous and Mesoporous Materials* **2001**, 44-45, 537.
- 67) Kabalka, G. W.; Pagni, R. M.; Hair, C. M. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1423.
- 68) Kabalka, G. W.; Namboodiri, V.; Wang, L. *Chem. Commun.* **2001**, 775.
- 69) Li, Y.; Hong, X. M.; Collard, D. M.; El-Sayed, M. A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2385.
- 70) LeBlond, C. R.; Andrews, A. T.; Sun, Y., Sowa Jr., J. R. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1555.
- 71) Mathews, C. J.; Smith, P. J.; Welton, T. *Chem. Commun.* **2000**, 1249.
- 72) Mathews, C. J.; Smith, P. J.; Welton, T.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Organometallics* **2001**, 20, 3848.
- 73) Dupuis, C.; Adiey, K.; Charruault, L.; Michelet, V.; Savignac, M.; Genêt, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 65231.
- 74) Schneider, S.; Bannwarth, W.; *Helvetica Chimica Acta* **2001**, 84, 735.
- 75) Percec, V.; Bae, J.; Hill, D. H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1060.
- 76) Kobayashi, Y.; Mizojiri, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8531.
- 77) Indolese, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3513.
- 78) Saito, S.; Oh-tani, S.; Miyaura, N.; Hill, D. H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8024.
- 79) Griffiths, C.; Leadbeater, N. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2487.
- 80) Leadbeater, N. E.; Resouly, S. M.; *Tetrahedron*, **1999**, 55, 11889.
- 81) Galland, J.; Savignac, M.; Genêt, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2323.
- 82) Reetz, M. T.; Breinbauer, R.; Wanninger, K. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4499.
- 83) Lipshutz, B. H.; Sclafani, J. A.; Blomgren, P. A. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2139.
- 84) Reetz, M. T.; Westermann, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 165.
- 85) Davies, I. W.; Matty, L.; Hughes, D. L.; Reider, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10139.
- 86) (a) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 314. (b) Amatore, C.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 254.
- 87) Wallow, T. I.; Novak, B. M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5034.
- 88) Brunet, J. M.; Hirlemann, M.; Heumann, A.; Buono, G. *Chem. Commun.* **2000**, 1869.
- 89) Herrmann, W. A.; Böhm, W. P. W. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4191.
- 90) Aliprantis, A. O.; Canary, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6985.
- 91) March, J. *Advanced Organic Chemistry*; John-Wiley & Sons: New York, 1985.

- 92) Smith, G. B.; Dezeny, G. C.; Hughes, D. L., King, A. O.; Verhoeven T. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151.
- 93) Chaumeil, H.; Signorella, S.; Le Drian, C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9655.
- 94) Shiver, D. F. *The Manipulation of Air Sensitive Compounds* Krieger Drive: Flórida, **1982**.
- 95) Morita T.; R. Assumpção R. *Manual de Soluções, Solventes e Reagentes* Edgar Blücker: São Paulo, **1976**.
- 96) Tranchant, J. *Manuel pratique de chromatographie en phase gazeuse* Masson: Paris, **1982**.
- 97) Bean, F. R.; Johnson, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 4415.
- 98) Kubota, Y.; Nakada, S.; Sugi, Y. *Synlett* **1988**, 183.
- 99) Charles, R. G.; Pawlikowlki, M. A. *J. Phy. Chem.* **1958**, *62*, 440.
- 100) Shunn, R. A. *Inorg. Synth.* **1974**, *15*, 5.
- 101) Werd, L. G. L. *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 154.
- 102) Kauffman, G. B.; Cowan, D. O. *Inorg. Synth.* **1960**, *6*, 211.
- 103) J. Dupont, N. Beydon, M. J. Pfeffer, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, 1715.
- 104) Y. Guindon, R. Frenette, R. Fortin; J. Rokach; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1357.
- 105) Barnett, K. W. *J. Chem. Ed.* **1974**, *51*, 422.
- 106) Weddle, K. S.; Aiken III, J. D.; Finke, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5653.
- 107) (a) Herrmann, W. A.; Böhm, V. P. W.; Reisenger, C. P. *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *576*, 23. (b) F. Miyazaki; K. Yamaguchi; M. Shibasaki; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7379. (c) B. L. Shaw; S. D. Perera; A. E. Staley; *Chem. Commun.* **1998**, 1361. (d) M. Ohff; A. Ohff; D. Milstein; *Chem. Commun.* **1999**, 357.
- 108) A. S. Gruber; D. Zim; G. Ebeling; A. L. Monteiro; J. Dupont, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2881.
- 109) D. Zim; A. L. Monteiro; J. Dupont; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8199.
- 110) Jutand, A.; Mosleh, A. *Organometallics* **1995**, *14*, 1810.
- 111) Portnoy, M.; Milstein, D. *Organometallics* **1993**, *12*, 1665.
- 112) Hatanaka, Y.; Goda, K.; Okahara, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8301.
- 113) Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H., Ed. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Elsevier Scientific Publishing Company: Amsterdam, **1969**.

## **7. Publicações Originadas deste Trabalho**

# Sulfur-Containing Palladacycles as Catalyst Precursors for the Heck Reaction

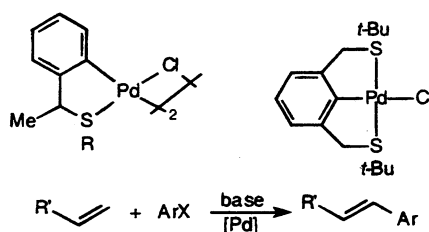
Adriane S. Gruber,<sup>†,‡</sup> Danilo Zim,<sup>†</sup> Günter Ebeling,<sup>†</sup> Adriano L. Monteiro,<sup>†</sup> and Jairton Dupont<sup>\*†</sup>

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

dupont@ifufrgs.br

Received February 25, 2000

## ABSTRACT



The air, water, and highly thermally stable sulfur-containing palladacycles, mainly derived from the ortho-palladation of benzylic thioethers, are exceptional catalyst precursors for the Heck reaction. The reaction can be performed with aryl iodides, bromides, and chlorides, with acrylic esters and styrene, leading to turnover numbers up to 1 850 000.

Heck type reactions are one of the most important transition-metal-catalyzed C–C bond-forming reactions.<sup>1</sup> Although these reactions can be mediated by a variety of Pd(0) and Pd(II) compounds, phosphorus-<sup>2</sup> or nitrogen-containing<sup>3</sup> palladacycles are among the most active catalyst precursors reported to date.<sup>4</sup> Indeed, the advent of these catalyst precursors allowed the Heck reaction to be performed with

activated and nonactivated aryl halides using very low catalyst concentrations (down to ppm's in the case of aryl iodides).<sup>2,3</sup> Two of most intriguing aspects of the use of palladacycles in the Heck reaction are the probable involvement of Pd(IV) species and that the Pd(II) catalyst precursors are recovered unchanged after catalysis. This latter aspect is quite surprising since it is well-known that the Pd–C bond of palladacycles is generally reactive toward various electrophilic and nucleophilic substrates, and depalladation processes are usually observed.<sup>5</sup> These highly active catalyst precursors are among the most thermally stable palladacycles known.<sup>6</sup> Since sulfur-containing palladacycles<sup>7</sup> possess one of the most stable Pd–C bonds in this class of organopalladium compounds, they should be potential candidates to mediate the Heck reaction. We report here that, indeed,

<sup>†</sup> Laboratory of Molecular Catalysis, Instituto de Química, UFRGS.

<sup>‡</sup> CPGQ-UNESP, Instituto de Química, Araraquara, SP, Brazil.

(1) (a) Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts*; Wiley: Chichester, 1995. (b) Herrmann, W. A. In *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*; Cornils, B., Herrmann, W. A., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000; pp 712–732. (c) Brase, S.; de Mejcire, A. In *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998; pp 99–167.

(2) (a) Herrmann, W. A.; Böhm, V. P. W.; Reisenger, C. P. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 23. (b) Miyazaki, F.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7379. (c) Shaw, B. L.; Perera, S. D.; Staley, E. A. *Chem. Commun.* **1998**, 1361.

(3) Ohff, M.; Ohff, A.; Milstein, D. *Chem. Commun.* **1999**, 357.

(4) For Heck reactions involving “unreactive” aryl chlorides, see, for example: (a) Litke, A. F.; Fu, C. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10. (b) Reetz, M. T.; Lohmer, G.; Schwickardi, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 481. (c) Portnoy, M.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Organometallics* **1993**, *12*, 4734.

(5) (a) Pfeffer, M. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 335. (b) Ryabov, A. D. *Synthesis* **1985**, 233.

(6) Steenwinkel, P.; Grossage, R. A.; van Koten, G. *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 759.

(7) (a) Dupont, J.; Beydon, N.; Pfeffer, M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, 1715. (b) Spencer, J.; Pfeffer, M.; Kyritsakas, N.; Fischer, J. *Organometallics* **1995**, *14*, 2214.

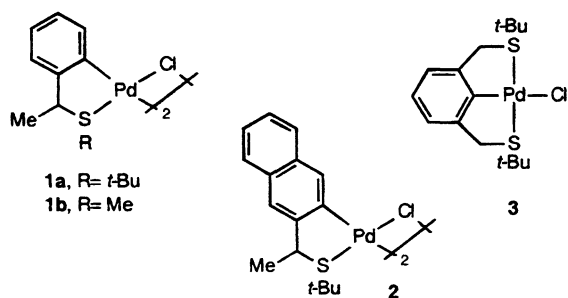


**Table 1.** Results of the Heck Reaction Mediated by Palladacycle Catalyst Precursors 1–3 in DMA under Various Reaction Conditions

entry	[Pd]	[Pd] (M)	ArX	R	base	T (°C)	t (h)	TON <sup>a</sup>	TOF <sup>b</sup> (min <sup>-1</sup> )	yield <sup>c</sup> (%)
1	<b>1a</b>	2 × 10 <sup>-5</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> I	CO <sub>2</sub> Me	NEt <sub>3</sub>	140	1	47 000	783.0	94
2 <sup>e</sup>	<b>1a</b>	2 × 10 <sup>-5</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> I	Ph	NEt <sub>3</sub>	140	18	50 000	46.3	100
3	<b>1b</b>	2 × 10 <sup>-5</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> I	CO <sub>2</sub> Me	NEt <sub>3</sub>	140	15	42 500	47.2	85
4 <sup>e</sup>	<b>1b</b>	2 × 10 <sup>-5</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> I	Ph	NEt <sub>3</sub>	140	18	50 000	46.3	100
5	<b>2</b>	2 × 10 <sup>-5</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> I	CO <sub>2</sub> Me	NEt <sub>3</sub>	140	18	31 500	29.0	63
6 <sup>e</sup>	<b>2</b>	2 × 10 <sup>-5</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> I	Ph	NEt <sub>3</sub>	140	39	50 000	21.4	100
7	<b>3</b>	2 × 10 <sup>-5</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> I	CO <sub>2</sub> Me	NEt <sub>3</sub>	140	24	45 000	31.2	90
8 <sup>e</sup>	<b>3</b>	2 × 10 <sup>-5</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> I	Ph	NEt <sub>3</sub>	140	43	48 500	18.8	97
9	<b>1a</b>	2 × 10 <sup>-7</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> I	CO <sub>2</sub> Me	NEt <sub>3</sub>	140	38	1 850 000	811.0	37
10	<b>1a</b>	1 × 10 <sup>-2</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Br	CO <sub>2</sub> Me	NaOAc	140	2	60	0.5	60
11	<b>1a<sup>f</sup></b>	2 × 10 <sup>-5</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Br	CO <sub>2</sub> Me	NaOAc	140	28	23 500	14.0	47
12 <sup>g</sup>	<b>1a<sup>f</sup></b>	2 × 10 <sup>-5</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Br	Ph	NaOAc	140	28	28 000	16.7	56
13	<b>1a<sup>d</sup></b>	2 × 10 <sup>-5</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Br	CO <sub>2</sub> Bu	NaOAc	170	8	37 500	78.0	75
14	<b>1a</b>	2 × 10 <sup>-5</sup>	4-CHO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	CO <sub>2</sub> Me	NEt <sub>3</sub>	140	56	21 500	6.4	43
15	<b>1a<sup>d</sup></b>	2 × 10 <sup>-5</sup>	4-CHO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	CO <sub>2</sub> Me	NaOAc	140	2.5	33 000	220.0	66
16	<b>3<sup>d</sup></b>	2 × 10 <sup>-5</sup>	4-CHO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	CO <sub>2</sub> Me	NEt <sub>3</sub>	140	24	13 500	9.4	27
17	<b>1a<sup>d</sup></b>	2 × 10 <sup>-5</sup>	4-CHO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	Ph	NEt <sub>3</sub>	140	90	5000	0.9	10
18	<b>1a<sup>f</sup></b>	2 × 10 <sup>-5</sup>	3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	CO <sub>2</sub> Me	NaOAc	140	4	35 000	145.8	70
19	<b>1a<sup>f</sup></b>	2 × 10 <sup>-5</sup>	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	CO <sub>2</sub> Me	NaOAc	140	26	21 000	13.5	42
20	<b>1a<sup>d</sup></b>	2 × 10 <sup>-5</sup>	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	CO <sub>2</sub> Bu	NaOAc	170	6	30 500	84.7	61
21	<b>1a<sup>d</sup></b>	1 × 10 <sup>-3</sup>	PhCH=CHBr	CO <sub>2</sub> Me	NaOAc	140	1	400	6.7	40
22	<b>1a<sup>d</sup></b>	2 × 10 <sup>-5</sup>	PhCH=CHBr	CO <sub>2</sub> Me	NaOAc	140	8	9000	18.8	18
23	<b>1a<sup>d</sup></b>	1 × 10 <sup>-3</sup>	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	CO <sub>2</sub> Bu	NaOAc	170	2	490	4.0	49
24	<b>1a<sup>d</sup></b>	2 × 10 <sup>-5</sup>	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	CO <sub>2</sub> Bu	NaOAc	170	2	5000	41.7	10
25 <sup>h</sup>	<b>1a<sup>d</sup></b>	1 × 10 <sup>-3</sup>	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	Ph	NaOAc	170	5	410	1.4	41

<sup>a</sup> TON: turnover number (mol product/mol catalyst). <sup>b</sup> TOF: turnover frequency (mol product/mol catalyst × time). <sup>c</sup> Total GC yield of all isomers (undecane as internal standard). <sup>d</sup> Addition of 20% of N(*n*-Bu)<sub>4</sub>Br. <sup>e</sup> *trans*-Stilbene/*cis*-stilbene = 6. <sup>f</sup> Addition of 1 mmol of N(*n*-Bu)<sub>4</sub>Br. <sup>g</sup> *trans*-Stilbene/*cis*-stilbene = 9. <sup>h</sup> *trans*-Stilbene almost exclusively.

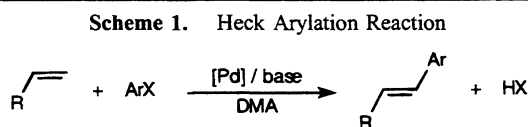
the air, water, and thermally stable sulfur-containing palladacycles (Figure 1) are highly active catalyst precursors for the Heck reaction.

**Figure 1.** Sulfur-containing palladacycles used as catalyst precursors for the Heck reaction.

The new sulfur-containing palladacycles **1** and **2** have been prepared according to procedures similar to those described in the literature using palladium acetate as the metalation agent.<sup>7a</sup> These complexes were fully characterized by means of combustion analysis, IR, and <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectroscopy. Moreover, the molecular structure of an acetato-bridged

derivative of **1a** was determined by X-ray diffraction analysis.<sup>8</sup> Complex **3** was prepared as described previously.<sup>9</sup>

The complexes **1–3** show moderate to exceptional catalyst activity for the arylation and vinylation of olefins with aryl iodides, bromides, and chlorides (Scheme 1 and Table 1).



In a typical experiment, 1.2 equiv of methyl acrylate or styrene was added to a solution of the aryl halide or the vinyl bromide (1 mmol) in 5 mL of dimethylacetamide (DMA) followed by the addition of a 40% excess of base (triethylamine or sodium acetate) and undecane as the internal standard. After the addition of the palladacycle in dimethylacetamide, the reaction mixture is stirred at 140 °C for the desired time. The reaction mixture was analyzed by gas chromatography, and the yield was determined using unde-

(8) Gruber, A. S.; Fonseca, G. S.; Ebeling, G.; Burrow, R.; Dupont, J. Manuscript in preparation.

(9) Errington, J.; McDonald, W. S.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* 1980, 2312.

cane as internal standard.<sup>10</sup> The products were identified by GC-MS and by comparison of their retention times (GC) with those of authentic samples. Selected results are summarized in Table 1.

As shown in Table 1, all palladacycles 1–3 are active in the arylation of methyl acrylate and styrene (entries 1–8). However, complexes 1 are by far the most active, particularly in the reaction of methyl acrylate with iodobenzene where ppm's of the palladacycle 1a can be used. In this system, a TOF of 811 min<sup>-1</sup> (TON up to 1.8 × 10<sup>6</sup>, Table 1, entry 9) was achieved; this TOF value is among the highest reported to date.<sup>2,3</sup> The use of sodium acetate<sup>11</sup> as a base gave generally better reaction rates than triethylamine in particular in the case of the vinyl bromide (see later). In all cases investigated there was no noticeable formation of metallic palladium and the final reaction mixture was pale yellow or almost colorless when very low catalyst concentrations (ppm) were used. These catalyst systems are not sensitive to oxygen and water, and the reaction can be carried out in air, with no change in efficiency. Only in cases where catalyst concentrations are lower than 2 × 10<sup>-5</sup> should the purified aryl halides and the olefins be used and the reaction conducted in an inert atmosphere (N<sub>2</sub> or Ar). Although the Heck reaction can be performed at lower temperatures (down to 90 °C), 140 °C is the best reaction temperature for synthetic purposes (in the case of aryl iodides). Screening the solvents we found that DMA is clearly superior, in terms of reaction rates, to toluene, dioxane, DMF, and acetonitrile using the reactions conditions described in Table 1 (entry 1).

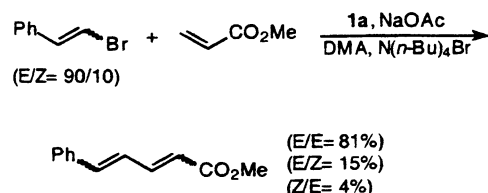
The catalytic activity, as expected, depends on the halide and on the olefin substituents. Methyl acrylate gave generally better reaction rates than styrene regardless of the aryl halide employed. Electron-withdrawing groups on the aryl ring increase the reaction rate. For example, in a competitive experiment mediated by 1a (2 × 10<sup>-5</sup> M) the reaction of 4-acetyliodobenzene, iodobenzene, and 4-methoxybenzene (1:1:1) with 0.33 equiv of methyl acrylate and 1.4 equiv of triethylamine in DMA at 140 °C gave after 15 h (100% conversion based on the methyl acrylate) affords the substituted *trans*-methyl cinnamates (4-acetylphenyl, phenyl, 4-methoxyphenyl) in a proportion of 7:2:1, respectively.

Bromobenzene, a relatively inactive halide, gave a 60% yield of *trans*-methyl cinnamate after reaction with methyl acrylate for 2 h at higher catalyst concentration (1%, entry 10). However, the use of N(*n*-Bu)<sub>4</sub>Br<sup>12</sup> as promoter increases the reaction rate and a TON of 23 500 is achievable (entry 11).<sup>13</sup> Moreover, increasing the reaction temperature to 170 °C (entry 13) affords *trans*-*n*-butyl cinnamate in a 75% yield after 4 h (TOF = 78 min<sup>-1</sup>). Bromobenzenes substituted with

electron-withdrawing or electron-donating groups also give good to exceptional TOF's (entries 14–20). These TOF's with aryl bromides and acrylic esters are by far the highest observed so far.<sup>2,3</sup> For example, nitrogen-<sup>3</sup> and phosphorus-containing<sup>14</sup> palladacycles gave TOF's up to 17 and 35 min<sup>-1</sup>, respectively, in the reaction of methyl acrylate with bromobenzene.

The reaction also works with vinyl bromides. Thus, the reaction of a mixture of *cis/trans* β-bromostyrene with methyl acrylate affords the corresponding dienes (Scheme 2) after

Scheme 2. Vinylation of Methyl Acrylate Mediated by Palladacycle 1a



1 h (Table 1, entries 21 and 22). It is interesting to note that when the reaction was performed using triethylamine as a base, only complete isomerization of β-bromostyrene to its *trans* isomer was observed without any coupling products being detected.

We were pleased to observe that activated aryl chlorides can also be used (entries 23–25). For example, the reaction of 4-nitrochlorobenzene with *n*-butyl acrylate mediated by 1a gave *trans*-*n*-butyl cinnamate in 49% yield (entry 23). In opposition, the reaction of chlorobenzene with *n*-butyl acrylate is very slow, giving less than 1.5% of *trans*-*n*-butyl cinnamate after 21 h (TON = 750) at 170 °C using 1a as a catalyst precursor.

These results suggest that the rate-determining step in the Heck catalysis is the oxidative addition of the aryl halide to the sulfur-containing palladacycle catalyst. Whether this mechanism involves Pd(0)/Pd(II) or Pd(II)/Pd(IV) catalytic cycles is still under debate.<sup>15</sup> The marked differences in the catalytic activity depending on the metalated thioether moiety would suggest Pd(II)/Pd(IV) as the major pathway.

The facility for preparation of the air, water, and thermally stable sulfur-containing palladacycles associated with their excellent catalytic activity on the Heck reaction render them as attractive candidates for other catalytic coupling reactions.<sup>16</sup> Indeed, these sulfur-containing palladacycles also were shown to be excellent catalysts precursors for the Suzuki coupling reaction and telomerization of dienes under

(10) The products can be easily isolated from the reaction mixture by addition of water and extraction of the organic phase with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Evaporation of the volatiles gave essentially pure compounds (IR, NMR, and GC-MS). For example, the methyl cinnamate was isolated in 90% yield from entry 1 (Table 1). See also the procedure in the Supporting Information.

(11) Spencer, A. J. *Organomet. Chem.* **1983**, *258*, 101.

(12) Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2667.

(13) Note that in this case *trans*-*n*-butyl cinnamate (product resulting from the scrambling of *trans*-methyl cinnamate and N(*n*-Bu)<sub>4</sub>Br) is also formed.

(14) Ohff, M.; Ohff, A.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11687.

(15) For studies concerning the mechanism of the Heck reaction, see, for example: (a) Amatore, C.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 254. (b) Shaw, B. L. *New J. Chem.* **1998**, *22*, 77. (c) Reetz, M. T.; Westermann, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 165.

(16) For other C–C and C–heteroatom coupling reactions mediated by palladacycles, see, for example: (a) Camargo, M.; Dani, P.; Dupont, J.; de Souza R. F.; Pfeffer, M.; Tkatchenko, I. *J. Mol. Catal. A* **1996**, *109*, 127. (b) Hollis, T. K.; Overman, L. E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8837. (c) Dani, P.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, *7*, 15.

both homogeneous and two-phase conditions. These aspects are currently under investigation in our laboratory, and the results will be published in due course.

**Acknowledgment.** We thank FAPERGS and PADCT-CNPq for partial financial support and CNPq (D.Z.) and PUCRS (A.S.G.) for scholarships. We also thank J. Spencer (U.K.) for proofreading the manuscript.

**Supporting Information Available:** Preparation and characterization of palladacycles **1** and **2** and a representative procedure for the Heck reaction. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OL0057277

# Sulfur-Containing Palladacycles: Efficient Phosphine-Free Catalyst Precursors for the Suzuki Cross-Coupling Reaction at Room Temperature

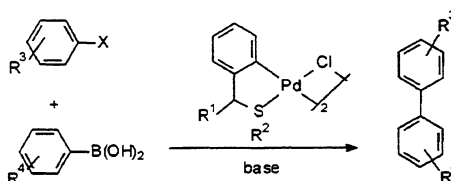
Danilo Zim,<sup>†</sup> Adriane S. Gruber,<sup>†,‡</sup> Gunter Ebeling,<sup>†</sup> Jairton Dupont,<sup>\*,†</sup> and  
Adriano L. Monteiro<sup>\*,†</sup>

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

dupont@iq.ufrgs.br

Received July 7, 2000

## ABSTRACT



Cyclopalladated compounds derived from the ortho-metalation of benzylic *tert*-butyl thioethers are excellent catalyst precursors for the Suzuki cross-coupling reaction of aryl bromides and chlorides with phenylboronic acid under mild reaction conditions. A broad range of substrates and functional groups are tolerated in this protocol, and highly catalytic activity is attained.

The palladium-catalyzed Suzuki cross-coupling reaction is one of the most efficient methods for the construction of C<sub>aryl</sub>–C<sub>aryl</sub> bonds and has found widespread use in organic synthesis.<sup>1</sup> A plethora of palladium catalyst precursors promote the coupling of aryl halides with organoboron compounds.<sup>2</sup> In the case of aryl iodides and bromides containing electron-withdrawing groups, even ligandless palladium catalyst precursors are sufficient to promote this cross-coupling in high turnover.<sup>3,4</sup> However, in the case of

less reactive aryl chlorides and electron-rich aryl bromides, the presence of added ligands is necessary to effectively promote these cross-couplings. In this respect, bulky and electron-rich<sup>4–7</sup> phosphine-containing Pd compounds or carbene–Pd complexes<sup>8</sup> are the most active catalyst precursors.

<sup>†</sup> Laboratory of Molecular Catalysis, Instituto de Química, UFRGS

<sup>‡</sup> CPGQ-UNESP, Instituto de Química, Araraquara, SP, Brazil.

(1) (a) Suzuki, A. *Pure Appl. Chem.* **1991**, *63*, 419. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457. (c) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147.

(2) See, for example: (a) Suzuki, A. In *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; Diederich, F., Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998; pp 49–97. (b) Griffiths, C.; Leadbeater, N. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2487. (c) Zhang, C. M.; Huang, J. K.; Trudell, M. L.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804. (d) McGuinness, D. S.; Cavell, K. J.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Organometallics* **1999**, *18*, 1596. (e) Herrmann, W. A.; Reisinger, C. P.; Spiegler, M. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *557*, 93. (f) Littke,

A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387. (g) Kocovsky, P.; Vyskocil, S.; Cisarova, I.; Sejbal, J.; Tislerova, I.; Smreina, M.; Lloyd-Jones, G. C.; Stephen, S. C.; Butts, C. P.; Murray, M.; Langer, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7714. (h) Zapf, A.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1830.

(3) (a) Blettner, C. G.; König, W. A.; Stenzel, W.; Schotten, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3885. (b) Bumagin, N. A.; Bykov, V. V.; *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14437. (c) Badone, D.; Baroni, M.; Cardamone, R.; Ielmini, A.; Guzzi, U. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7170. (d) Wallow, T. I.; Novak, B. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5034.

(4) Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550.

(5) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413.

(6) Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020.

(7) Bei, X.; Turner, H. W.; Weinberg, W. H.; Guram, A. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6797.

(8) Zhang, C.; Trudell, M. L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 595.

sors reported to date. Indeed, since the advent of these catalyst systems, the Suzuki coupling can be conducted with "nonactivated" aryl chlorides, under mild reaction conditions and using low catalyst concentrations.<sup>4</sup> It is doubtless that this catalytic system represents a significant synthetic improvement for the generation of bi-aryls over existing protocols. However, the new room temperature methods require the use of relatively expensive and usually difficult-to-handle phosphine ligands.<sup>9</sup> We<sup>10</sup> and others<sup>11</sup> have recently reported that phosphine-free sulfur-containing palladacycles are excellent catalyst precursors for the Heck reaction.<sup>12</sup> We wish to report that these easily prepared air- and water-stable palladacycles also efficiently promote the Suzuki cross-coupling reactions of aryl bromides and chlorides under mild reaction conditions.

The sulfur-containing palladacycles **1–6** (Figure 1) have been prepared by the reaction of palladium acetate with the corresponding thioether<sup>13</sup> as described previously.<sup>10,14,15</sup>

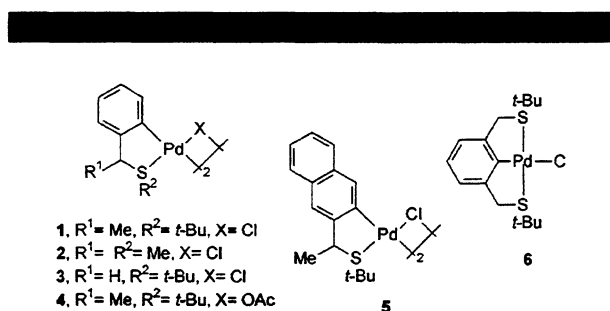


Figure 1. Sulfur-containing palladacycles **1–6**.

The coupling reaction of the relatively unactivated 4-bromotoluene with phenylboronic acid, catalyzed by palladacycle **1**, was selected as a model reaction. DMF was found to be the most effective solvent although DMA and toluene can be also used, giving slightly lower yields. In opposition, very low conversion was achieved using DMSO as solvent. Among the bases evaluated, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> was the base of choice. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> could be used, affording slightly lower yields while reactions using CsF and NaOAc gave moderate yields of

cross-coupled product, and very low conversion was obtained when triethylamine was employed as a base. The reaction proceeds to completion at 25 °C (entry 11, Table 1), using

Table 1. Palladacycles Catalyzed Suzuki Cross-Coupling of *p*-Bromotoluene

entry	Pd	% Pd	<i>t</i> (h)	<i>T</i> (°C)	Bu <sub>4</sub> NBr (%)	yield (%) <sup>a</sup>
1	<b>1</b>	1	1	130		100
2	<b>2</b>	1	1	130		82
3	<b>3</b>	1	1	130		99
4	<b>4</b>	1	1	130		96
5	<b>5</b>	1	1	130		97
6	<b>6</b>	1	1	130		69
7	<b>1</b>	0.02	1	130		54
8	<b>1</b>	0.02	1	130	20	73
9	<b>1</b>	0.002	13	130	20	74
10	<b>1</b>	0.2	4	130	20	100 (96) <sup>b</sup>
11	<b>1</b>	0.5	16	25	20	100 (96) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> GC yield. <sup>b</sup> Isolated yield.

DMF and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, and the biphenyl product is isolated in 94% yield.<sup>16</sup>

All the palladacycles studied promote the Suzuki cross-coupling of 4-bromotoluene (Table 1). The catalytic activity depends on the palladacycle structure. The most efficient catalyst precursors present one *t*-BuS moiety bonded to the palladium atom (**1**, **3**, **4**, and **5**). Lower activities were observed with a MeS (**2**) or with two *t*-BuS groups (**6**) ligated to the palladium atom. Moreover, no discernible influence was observed when changing from chloro (**1**) to acetate (**4**) bridges, from methyl to hydrogen (**3**) in the R<sup>1</sup> position, and from a phenyl (**1**) to a naphthyl group (**5**) in the palladacycle. Only biphenyl and 4,4'-dimethylbiphenyl were detected as side products in the crude solutions (<1% by GC-MS). Lower concentrations of palladium can be employed leading to TON up to 37 000 (entries 7–9, Table 1). As previously observed for the Heck reaction,<sup>10</sup> the use of N(*n*-Bu)<sub>4</sub>Br<sup>17</sup> as promoter increases the reaction rate (entry 8, Table 1).

(16) In a typical experiment an oven-dried resealable Schlenk flask was evacuated and back-filled with argon and charged with K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (424 mg, 2.0 mmol). The flask was evacuated and back-filled with argon, and then 4-bromotoluene (171 mg, 1.0 mmol), phenylboronic acid (182.9 mg, 1.5 mmol), N(*t*-Bu)<sub>4</sub>Br (64.5 mg, 0.2 mmol), and a solution of **1** (1.68 mg, 0.005 mmol), in 5 mL of dimethylformamide was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. The solution was then taken up in ether (20 mL) and washed with aqueous NaOH (1 M, 5 mL) and brine (2 × 5 mL) and then dried over MgSO<sub>4</sub>. After filtration, the solvent was evaporated to give 4-methylbiphenyl (161 mg, 96% yield) as a white solid in >95% purity as determined by GC and <sup>1</sup>H NMR (see Supporting Information for characterization data). Similar yields have been obtained when the reaction was performed in air and using commercial dimethylformamide (Acros) without purification.

(17) The role of the salt additive is not yet clear, but it is probably involved in the stabilization of anionic palladium intermediate species. For a discussion on the role of anionic Pd(0) and Pd(II) intermediates in cross-coupling reactions, see, for example: Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314.

(9) Although tri-*tert*-butylphosphine is commercially available, it should usually be handled in an inert atmosphere and in dry conditions.

(10) Gruber, A. S.; Zim, D.; Ebeling, G.; Monteiro, A. L.; Dupont, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1287.

(11) Bergbreiter, D. E.; Osburn, P. L.; Liu, Y.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9531.

(12) For nitrogen- and phosphorous-containing palladacycle catalysts, see: (a) Weissman, H.; Milstein, D. *Chem. Commun.* **1999**, 1901. (b) Herrmann, W. A.; Bohm, V. P. W. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *572*, 141. (c) Albisson, D. A.; Bedford, R. B.; Lawrence, S. E.; Scully, P. N. *Chem. Commun.* **1998**, 2095. (d) Beller, M.; Fischer, H.; Herrmann, W. A.; Ofele, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1848.

(13) The thioethers are easily prepared in high yields from the reaction of the corresponding benzylic alcohols with *tert*-butylmercaptan in the presence of zinc iodide. Guindon, Y.; Frenette, R.; Fortin, R.; Rokach, J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1357.

(14) Cyclopalladated compounds are one of the most popular and investigated families in organometallic chemistry, and their synthesis is usually straightforward. See, for example: Pfeffer, M.; Goel, A. B. *Inorg. Synth.* **1989**, *211*.

(15) Dupont, J.; Beydon, N.; Pfeffer, M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1989**, 1715.

To evaluate the scope and limitations of this procedure, the reaction of a wide variety of aryl halides with phenylboronic acid was examined using palladacycle **1** in DMF and  $K_3PO_4$  as a base (Table 2).

**Table 2.** Palladacycle **1** Catalyzed Suzuki Cross-Coupling of Aryl Halides and Phenylboronic Acid<sup>a</sup>

entry	ArX	<b>1</b> (%)	T (°C)	t (h)	yield (%) <sup>b</sup>
1	2,5-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	0.2	25	38	94
2	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	0.5	130	4	90
3	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	0.5	25	38	95
4	4-PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	0.2	130	2	99
5	1-naphthylBr	0.2	130	4	97
6	2-naphthylBr	0.5	25	38	95
7	4-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	0.2	130	2	98
8	3-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	0.2	130	2	97
9	2-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	0.2	130	2	93
10	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	0.2	130	2	92
11	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	0.5	25	16	98
12	4-AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	0.2	130	2	97
13	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> I	0.5	25	38	93
14	4-AcC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	0.5	130	4	92
15	4-NCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	0.5	130	4	90
16	4-NCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	0.5	25	16	92
17	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	0.5	130	4	93
18	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	0.5	25	16	95
19	PhCl	0.5	130	22	46 <sup>c</sup>
20	1-naphthylCl	2	130	18	40
21	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	2	130	21	29 <sup>c</sup>
22	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	2	130	21	13 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Reaction conditions: 1 mmol of ArX, 1.5 equiv of PhB(OH)<sub>2</sub>, 2 equiv of  $K_3PO_4$ , 0.2 equiv of NBu<sub>4</sub>Br, 5 mL of DMF. <sup>b</sup> Isolated yields average of two runs. <sup>c</sup> GC yield.

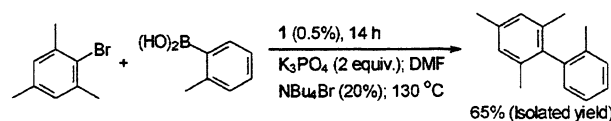
It is clear from Table 2 that both electron-rich and -poor aryl bromides are efficiently coupled in the presence of **1** to provide the corresponding biaryl products in excellent isolated yields (>90%), and a wide variety of functional groups are tolerated (nitro, acetyl, cyano, etc.). Moreover, palladacycle **1** promotes the Suzuki coupling even at room temperature although longer reaction times were necessary (compare, for example, entries 2 and 3, Table 2). Only with reactions involving electron-neutral and -rich aryl chlorides are low conversions achieved even at higher reaction temperatures (entries 19–22, Table 2). Lower reaction times were necessary in the case of electron-poor aryl bromides (~2 h) compared with electron-rich aryl bromides (~4 h). An ortho-CF<sub>3</sub>-substituted aryl bromide (entry 9, Table 2) gave slightly lower yields compared with its meta- and para-substituted analogues (entries 8 and 7, Table 2). Cross-couplings of electron-poor aryl chlorides also gave excellent yields in the corresponding biaryl products (entries 13–18, Table 2).

Note that except for electron-neutral and -rich aryl chlorides the reaction proceeds to completion at room temperature, producing the bis-aryls in >90% isolated yields. Palladacycle **1** is, therefore, the most efficient phosphine-free palladium catalyst precursor for the Suzuki coupling at

room temperature reported to date.<sup>18</sup> Moreover, these reactions can be performed in air without the need of any special experimental precautions, rendering this method highly attractive for synthetic purposes.

Palladacycle **1** also efficiently promotes the cross-coupling of sterically demanding substrates.<sup>19</sup> Thus, the reaction of 2-bromomesitylene with 2-tolylboronic acid over 14 h at 130 °C affords 2,2',4,6-tetramethylbiphenyl in 65% isolated yield (Scheme 1).

**Scheme 1.** Suzuki Cross-Coupling of Sterically Demanding Substrates



To gain some insight into the reaction mechanism, a preliminary competitive experiment was performed. A mixture of 0.002 mmol of **1**, 0.2 mmol of each aryl bromide (4-bromoanisole, 4-bromotoluene, bromobenzene, 4-bromobiphenyl, and 4-acetylbromobenzene), 5 mmol of PhB(OH)<sub>2</sub>, and 2 mmol of  $K_3PO_4$  in 4 mL of DMF was heated at 80 °C for 1 h. The biaryls 4-methoxybiphenyl, biphenyl, triphenyl, and 4-acetylbiphenyl were obtained in the ratio of 1:1.6:8.7:10:50.6, respectively. This behavior, i.e., electron-withdrawing substituents on the aryl bromide increasing the reaction rate, is analogous to those already reported for other palladium<sup>12a</sup> and nickel<sup>20</sup> catalyst precursors. A detailed study on the mechanism of this reaction is underway in our laboratory and will be published in due course.

In summary, these results clearly demonstrate that for a wide range of aryl halides the Suzuki coupling, at room temperature, can be readily promoted by palladacycle **1**. Moreover, these results illustrate the high versatility of cyclopalladated compounds (in particular, sulfur-containing palladacycles)<sup>21</sup> as catalyst precursors for C–C bond-forming reactions.<sup>22</sup>

(18) Until now only palladium complexes associated with electron-rich and bulky phosphine efficiently promote the cross-coupling at room temperature (for unactivated aryl chlorides see refs 4 and 5; for activated aryl chlorides see ref 6). For the coupling of aryl iodides and aryl bromides at room temperature, see: (a) Campi, E. M.; Jackson, W. R.; Marcuccio, S. M.; Naesland, C. G. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2395. (b) Anderson, J. C.; Namli, H.; Roberts, C. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15123. (c) Uenishi, J.-i.; Beau, J.-M.; Armstrong, R. W.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4756. (d) Johnson, C. R.; Johns, B. A. *Synlett* **1997**, *53*, 15123. (e) Bumagin, N. A.; Bykov, V. V. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14437. (f) Katamani, A.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8743. (g) Uozumi, Y.; Danjo, H.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3384. (h) Bussolari, J. C.; Rehborn, D. C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 965.

(19) For the cross-coupling of sterically hindered halo-arenes, see for example ref 2b.

(20) Saito, S.; Oh-tani, S.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8024.

(21) For the synthesis and applications of sulfur-containing palladacycles, see, for example: (a) Spencer, J.; Pfeffer, M.; Kyritsakas, N.; Fischer, J. *Organometallics* **1995**, *14*, 2214. (b) Dupont, J.; Basso, N. R.; Meneghetti, M. R.; Konrath, R. A.; Burrow, R.; Horner, M. *Organometallics* **1997**, *16*, 2386. (c) Dupont, J.; Basso, N. R.; Meneghetti, M. R. *Polyhedron* **1996**, *15*, 2299. (d) Albéniz, A. C.; Espinet, P.; Kin, Y.-S. *Organometallics* **1996**, *15*, 5010.

It is expected that due to their facility of synthesis,<sup>23</sup> high thermal stability, and the possibility of modulating their electronic and steric properties (by simply changing the donor

(22) It is interesting to note that nitrogen- and phosphorus-containing palladacycles, apparently, only promote the cross-coupling at elevated temperatures (see refs 3).

(23) See, for example: (a) Ryabov, A. D. *Synthesis* **1985**, 233. (b) Pfeffer, M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1990**, *109*, 567. (c) Pfeffer, M. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 335. (c) Spencer, J.; Pfeffer, M. *Adv. Met. Org. Chem.* **1998**, *6*, 103.

(24) For other catalytic reactions catalyzed by palladacycles, see, for example: (a) Camargo, M.; Dani, P.; Dupont, J.; de Souza R. F.; Pfeffer, M.; Tkatchenko, I. *J. Mol. Catal. A* **1996**, *109*, 127. (b) Hollis, T. K.; Overman, L. E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8837. (c) Dani, P.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, *7*, 15. (d) Lewis, L. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 743.

group, metalated carbon, size of the ring, etc.) palladacycles will no doubt progress as an important alternative family of organometallic catalyst precursors.<sup>24</sup>

**Acknowledgment.** We thank PADCT-CNPq and FAPERGS for partial financial support and CNPq (D.Z.) and PUCRS (A.S.G) for scholarships.

**Supporting Information Available:** Detailed experimental procedure and characterization of the products. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OL0063048



## PdCl<sub>2</sub>(SEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub> and Pd(OAc)<sub>2</sub>: simple and efficient catalyst precursors for the Suzuki cross-coupling reaction

Danilo Zim, Adriano L. Monteiro and Jaírton Dupont\*

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

Received 17 August 2000; revised 1 September 2000; accepted 5 September 2000

### Abstract

PdCl<sub>2</sub>(SEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub> and Pd(OAc)<sub>2</sub> efficiently promote the cross-coupling of aryl bromides and chlorides with arylboronic acids under mild reaction conditions. These methods tolerate a variety of functional groups and represent, from a synthetic point of view, two of the simplest catalyst precursors that mediate the Suzuki cross-coupling reaction at room temperature. © 2000 Elsevier Science Ltd. All rights reserved.

*Keywords:* coupling reactions; palladium catalysts; Suzuki; boronic acids; aryl halides.

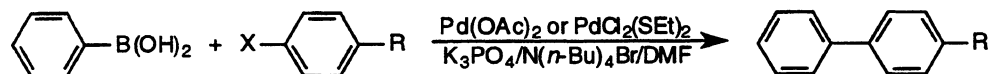
The palladium-catalysed Suzuki cross-coupling reaction is one of the most efficient methods for the construction of carbon–carbon (*sp*<sup>2</sup>–*sp*<sup>2</sup>) bonds.<sup>1</sup> Almost any Pd(II) or Pd(0) derivative, usually associated with phosphine ligands, promotes this coupling reaction involving aryl iodides or aryl bromides, substituted with electron-withdrawing groups, in high turnover numbers.<sup>2</sup> However, in the case of the less reactive aryl chlorides and electron-rich aryl bromides, the presence of added ligands is necessary to effectively promote these reactions. In this respect Pd(II) and/or Pd(0) associated with electron-rich and sterically-demanding phosphines,<sup>3</sup> imidazole carbenes<sup>4</sup> and palladacycles,<sup>5</sup> are amongst the most active catalyst precursors that operate under relatively mild reaction conditions. While investigating the use of sulfur-containing palladacycles<sup>6</sup> as catalyst precursors for Suzuki<sup>5e</sup> coupling we have observed, in control experiments, that simple complexes such as Pd(OAc)<sub>2</sub> and PdCl<sub>2</sub>(SEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub> also generate catalytic active species for this coupling reaction. We wish to report that commercially available palladium acetate and the simple sulfur-containing palladium complex PdCl<sub>2</sub>(SEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, which is easy to make, thermally stable and insensitive to air and moisture, can be used in the Suzuki coupling reaction of various aryl halides at room temperature.

PdCl<sub>2</sub>(SEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub> is easily and quantitatively prepared by simply adding 2.5 molar excess of SEt<sub>2</sub> to a solution of sodium tetrachloropalladate at room temperature, using a procedure similar to that described for the analogous platinum(II) complex.<sup>7</sup>

\* Corresponding author. E-mail: dupont@iq.ufrgs.br



Based on our recent success with sulfur-containing palladacycles as catalyst precursors in Suzuki coupling reactions of aryl halides, we employed the same experimental protocol.<sup>5e</sup> In initial experiments, DMF was chosen as the solvent and potassium phosphate as the base for the reaction of 4-bromotoluene with phenylboronic acid (Scheme 1) at 130°C using PdCl<sub>2</sub>(SEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub> or Pd(OAc)<sub>2</sub> as catalyst precursors (entries 1–4, Table 1).



Scheme 1. Suzuki cross-coupling reaction

It is clear from entries 1–4 (Table 1) that the salt additive N(*n*-Bu)<sub>4</sub>Br has a beneficial effect in the case of Pd(OAc)<sub>2</sub> and no significant effect when using PdCl<sub>2</sub>(SEt<sub>2</sub>)<sub>2</sub>. The role of this additive in these systems is not well understood but it is believed that it is involved in the stabilisation of anionic palladium species such as [Br–Pd–ligand]<sup>–</sup>.<sup>8</sup> At the moment we cannot offer a definitive explanation for the different effect of the salt in each case and investigations in this direction are currently underway in our laboratory.

Table 1  
Suzuki reaction between phenylboronic acid and aryl halides (Scheme 1<sup>a</sup>)

Entry	ArX	[Pd] (%)	N( <i>n</i> -Bu) <sub>4</sub> Br %	T/°C	Time/h	Yield/% <sup>b</sup>
1	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	PdCl <sub>2</sub> (SEt <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (0.02)	0.2	130	1	41
2	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.02)	0.2	130	1	76
3	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	PdCl <sub>2</sub> (SEt <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (0.02)		130	1	63
4	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.02)		130	1	51
5	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	PdCl <sub>2</sub> (SEt <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (0.2)		130	62	100 (87) <sup>c</sup>
6	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	PdCl <sub>2</sub> (SEt <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (0.2)		25	96	100 (91) <sup>c</sup>
7	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	PdCl <sub>2</sub> (SEt <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (0.2)		25	62	100 (92) <sup>c</sup>
8	2,4-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Br	PdCl <sub>2</sub> (SEt <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (0.2)		25	62	72
9	4-CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	PdCl <sub>2</sub> (SEt <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (0.2)		130	96	100 (48) <sup>c</sup>
10	2,4-Me <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> Br <sup>d</sup>	PdCl <sub>2</sub> (SEt <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (0.2)		130	62	68
11	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.5)	0.2	25	87	100 (94) <sup>c</sup>
12	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.5)	0.2	130	2	94
13	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.5)	0.2	25	87	100 (92) <sup>c</sup>
14	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.5)	0.2	130	2	100
15	1-BrC <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.5)	0.2	25	87	100
16	1-BrC <sub>10</sub> H <sub>7</sub>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.5)	0.2	130	2	100
17	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.5)	0.2	25	87	100 (93) <sup>c</sup>
18	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.5)	0.2	130	2	100 (95) <sup>c</sup>
19	3-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.5)	0.2	130	2	100
20	4-PhC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Br	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.5)	0.2	130	2	100
21	4-NCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.5)	0.2	25	87	94
22	4-NCC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.5)	0.2	130	2	85
23	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.5)	0.2	25	87	100 (92) <sup>c</sup>
24	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	Pd(OAc) <sub>2</sub> (0.5)	0.2	130	2	100

<sup>a</sup> Reaction conditions: DMF, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2.0 equivalents).

<sup>b</sup> GC yield using undecane as internal standard.

<sup>c</sup> Isolated yield.

<sup>d</sup> Using 2-tolylboronic acid instead of phenylboronic acid.

Under this experimental protocol (DMF,  $K_3PO_4$ ),  $PdCl_2(SEt_2)_2$  (0.2%) efficiently promotes the coupling of aryl bromides (containing electron withdrawing or donating groups) and electron poor aryl chlorides with phenyl boronic acid leading to bis-aryls in high yields (>90%). Note that this cross-coupling reaction can be performed at room temperature, although longer reaction times are required compared to those at 130°C (see entries 5–10, Table 1). However, in the case of electron-rich or electron-neutral aryl chlorides this catalytic system failed under these reaction conditions.

More interestingly, palladium acetate can be also used in these coupling reactions giving biaryls in high isolated yields (see entries 11–24). It is noteworthy that aryl iodides and activated aryl bromides have been coupled with arylboronic acids at room temperature using  $Pd(OAc)_2$  in aqueous media.<sup>9</sup> In addition, we found that  $Pd(OAc)_2$  in DMF is active in the Suzuki coupling of neutral and electron-rich arylbromides and even activated aryl chlorides. The reaction can be performed at room temperature and various functional groups in the aryl halide can be tolerated.

From an experimental point of view this method is extremely simple: an oven-dried resealable Schlenk flask was evacuated and back-filled with argon and charged with  $K_3PO_4$  (424 mg, 2.0 mmol), boronic acid (183 mg, 1.5 mmol), and additive  $N(n-Bu)_4Br$  (64.5 mg, 0.2 mmol). The flask was evacuated and back-filled with argon and then the aryl halide (1.0 mmol) and a solution of  $Pd(OAc)_2$  (1.12 mg, 0.005 mmol) in 5 mL of dimethylformamide were added. The reaction mixture was stirred at room temperature until the starting aryl halide had been completely consumed, as judged by GC analysis. Palladium black was only observed visually in the reactions performed using more than 0.5% on palladium. The solution was then taken up in ether (20 mL) and washed with aqueous NaOH (1 M, 5 mL) and brine (2×5 mL), and then dried over  $MgSO_4$ . After filtration, the solvent was evaporated to give the respective product, which was characterised by GCMS,  $^1H$  and  $^{13}C$  NMR.

In summary we have shown that under the appropriate reaction conditions, commercially available palladium acetate effectively promotes the Suzuki cross-coupling reaction of arylboronic acids with various aryl halides (except for electron neutral and rich aryl chlorides). This is the simplest palladium catalyst system for the generation of biaryls reported to date. Moreover, these results suggest that only electron neutral and rich aryl chlorides should be used as benchmarks for testing new palladium catalysts for Suzuki coupling.

## Acknowledgements

This work was supported by grants from the PADCT-CNPq and FAPERGS. Help from Dr. J. Spencer (TRI, England) in the proof reading of the manuscript is greatly appreciated.

## References

1. For reviews see for example: (a) Suzuki, A. In *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; Diederich, F.; Stang, P. J., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 1998; pp. 49–97. (b) Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263.
2. See for example: (a) Griffiths, C.; Leadbeater, N. E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2487. (b) Zhang, C. M.; Huang, J. K.; Trudell, M. L.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804. (c) McGuinness, D. S.; Cavell, K. J.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Organometallics* **1999**, *18*, 1596. (d) Herrmann, W. A.; Reisinger, C. P.; Spiegler, M. J.

- Organomet. Chem.* **1998**, *557*, 93. (e) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387. (f) Kocovsky, P.; Vyskocil, S.; Cisarova, I.; Sejbal, J.; Tislerova, I.; Smreina, M.; Lloyd-Jones, G. C.; Stephen, S. C.; Butts, C. P.; Murray, M.; Langer, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7714. (g) Zapf, A.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1830. (h) Blettner, C. G.; Konig, W. A.; Stenzel, W.; Schotten, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3885. (i) Bumagin, N. A.; Bykov, V. V. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14437. (j) Badone, D.; Baroni, M.; Cardamone, R.; Ielmini, A.; Guzzi, U. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7170. (k) Wallow, T. I.; Novak, B. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5034.
3. (a) Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550. (b) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413. (c) Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020. (d) Bei, X.; Turner, H. W.; Weinberg, W. H.; Guram, A. S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6797.
4. Zhang, C.; Trudell, M. L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 595.
5. (a) Weissman, H.; Milstein, D. *Chem. Commun.* **1999**, 1901. (b) Herrmann, W. A.; Bohm, V. P. W. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *572*, 141. (c) Albisson, D. A.; Bedford, R. B.; Lawrence, S. E.; Scully, P. N. *Chem. Commun.* **1998**, 2095. (d) Beller, M.; Fischer, H.; Herrmann, W. A.; Ofele, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1848. (e) Zinn, D.; Gruber, A. S.; Ebeling, G.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2881.
6. (a) Gruber, A. S.; Zim, D.; Ebeling, G.; Monteiro, A. L.; Dupont, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1287. (b) For another example of the application of sulfur-containing palladacycles in coupling reactions see: Bergbreiter, D. E.; Osburn, P. L.; Liu, Y.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9531.
7. Kauffman, G. B.; Cowan, D. O. *Inorg. Synth.* **1960**, *6*, 211.
8. Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314.
9. For ligandless Pd(OAc)<sub>2</sub> catalysed Suzuki reactions see: (a) Bumagin, N. A.; Bykov, V. V. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14437. (b) Campi, E. M.; Jackson, W. R.; Marcuccio, S. M.; Naeslund, C. G. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2395 and references cited therein.

# NiCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>: A Simple and Efficient Catalyst Precursor for the Suzuki Cross-Coupling of Aryl Tosylates and Arylboronic Acids

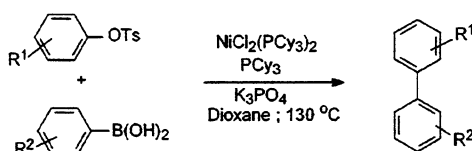
Danilo Zim, Vanusa R. Lando, Jairton Dupont, and Adriano L. Monteiro\*

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

almonte@iq.ufrgs.br

Received August 2, 2001

## ABSTRACT



NiCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> associated with PCy<sub>3</sub> promotes the selective cross-coupling of aryltosylates with arylboronic acids under relatively mild reaction conditions, and a variety of functional groups are tolerated in both arenes. This is one of the simplest and most efficient experimental procedures for the coupling of arylboronic acids with aryl tosylates reported to date.

The transition metal catalyzed Suzuki cross-coupling reaction is one of the most efficient methods for the construction of C<sub>aryl</sub>-C<sub>aryl</sub> bonds.<sup>1</sup> Indeed, in recent years various efficient Pd catalyst precursors have been developed that allow aryl iodides, bromides, triflates, and chlorides to be effectively coupled with aryl boronic acids under mild reaction conditions.<sup>2</sup> Moreover, Ni-based catalysts have also been successfully used for the Suzuki reaction of aryl chlorides.<sup>3</sup> Aryl triflates and sulfonates are regarded as synthetic equivalents of aryl halides; however, the propensity of triflates to

hydrolyze readily, associated with the higher price of triflating agents, restricts their application. From a synthetic point of view, the use of aryl sulfonates (in particular tosylates) is a very attractive alternative because they are easily prepared from phenols, are more stable than triflates, and are cheap and easily available starting materials. However, there are only few reports on the application of arene sulfonates in catalytic Suzuki coupling reactions. Yields up to 81% have been obtained using large quantities (~10%) of NiCl<sub>2</sub>(dppf) and Zn (1.7 equiv) for the coupling of aryl mesylates with boronic acids.<sup>4</sup> Higher yields have been obtained employing lithium arylborates.<sup>5</sup> However, this reaction is limited to mesylates and tosylates containing an electron-withdrawing group. Herein, we report the use of a simple and general catalyst system for the nickel-catalyzed Suzuki cross-coupling reaction of aryl tosylates.

A series of experiments were performed in order to determine the feasibility of using aryl tosylates in the Ni-catalyzed Suzuki reaction. Initially, we examined the cou-

(1) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147 and references therein.

(2) (a) Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550–9561. (b) Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722–9723. (c) Littke, A. F.; Dai, C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020–4028. (d) Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 3387. (e) Bei, X.; Crevier, T.; Guran, A. S.; Jandeleit, B.; Powers, T. S.; Turner, H. W.; Uno, T.; Weinberg, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3855–3858. (f) Zhang, C. M.; Huang, J. K.; Trudell, M. L.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3804–3805. (g) Zim, D.; Gruber, A. S.; Ebeling, G.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2881–2884.

(3) (a) Saito, S.; Oh-tani, S.; Miayaura, N. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8024–8030. (b) Indolese, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3513–3516. (c) Lipshutz, B. H.; Sclafani, A.; Blomgren, P. A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2139–2144.

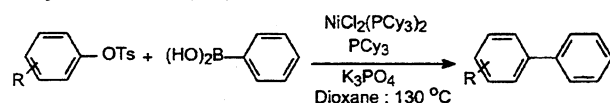
(4) Percec, V.; Bac, J.-Y.; Hill, D. H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1060–1065.

(5) Kobayashi, Y.; Mizojiri, R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8531–8534.

pling of 4-*tert*-butylphenyltosylate with PhB(OH)<sub>2</sub> using Ni(0) viz. [Ni(cod)<sub>2</sub>] in the presence of phosphine ligands, or NiCl<sub>2</sub>L<sub>2</sub> (L = PPh<sub>3</sub> and PCy<sub>3</sub>) under various reaction conditions. 1,4-Dioxane was found to be the most effective solvent, and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> was the base of choice. The addition of further phosphine ligands is necessary, and PCy<sub>3</sub> gave the best results. Similar results were obtained using Ni(0) or Ni(II) catalyst precursors in the presence of an excess of PCy<sub>3</sub>. Since NiCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> is a stable complex and easy to prepare and manipulate, we used it instead of the unstable and air-sensitive Ni(cod)<sub>2</sub>.<sup>6</sup> To our surprise, we found that the reaction can be carried out using 1.5–3 mol % of NiCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> in the absence of reducing agents such as Zn.<sup>4</sup> The coupling of a wide variety of aryl tosylates with PhB(OH)<sub>2</sub> was examined using NiCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> under optimized reaction conditions (Table 1).

Aryl tosylates containing electron-withdrawing groups (entries 1 and 2) and naphthyl tosylates (entries 9 and 11)

**Table 1.** NiCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-catalyzed Suzuki Cross-Coupling of Aryl Tosylates and PhB(OH)<sub>2</sub><sup>a</sup>

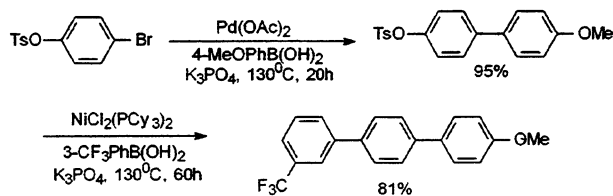


entry	aryl tosylate	product	yield (%)
1			94
2			96
3			89
4			83
5			79
6			88
7			60
8			47
9			99
10			95

<sup>a</sup> Reaction conditions: 1.0 equiv of aryl tosylate, 1.5 equiv of PhB(OH)<sub>2</sub>, 2.0 equiv of K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 1.5 mol % NiCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (entries 1, 2, 9, and 10), 3 mol % NiCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (entries 3–8), PCy<sub>3</sub>/NiCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> = 4, dioxane (5 mL), 130 °C, 14–60 h. Isolated yields (average of two runs).

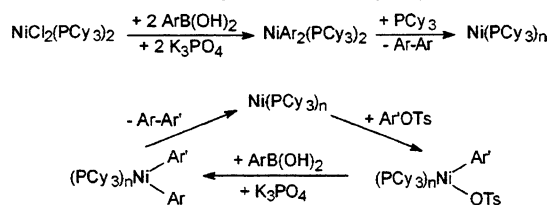
are efficiently coupled to provide the corresponding biaryl products in excellent isolated yields (>94%). Although complete conversion was not observed for the coupling of the aryl tosylates containing electron-donating groups, the corresponding biaryl products were isolated in good yields (79–89%, entries 3–6). Side reactions such as the homo-coupling of aryl boronic acid and aryl tosylate hydrolysis were negligible. Ortho methyl-substituted aryl tosylates (entry 7) gave lower yields as compared to meta- and para-substituted analogues (entries 5 and 6, respectively). Lower yields were found for the Suzuki reaction of 2-CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OTs with PhB(OH)<sub>2</sub> (entry 8). Ni-catalyzed reactions are more sensitive to steric hindrance than those involving Pd-catalysis.<sup>2a,3a</sup> Attempts to perform the cross-coupling of 2,4,6-trimethylphenyltosylate with PhB(OH)<sub>2</sub> gave only modest yields (30%) of biphenyl product. However, the promising results obtained for para- and meta-substituted aryl tosylates render this system a new and useful tool in the Suzuki cross-coupling reaction. For instance, the combination of the present reaction and the Pd-catalyzed Suzuki reaction<sup>7</sup> can be used to produce unsymmetrically substituted terphenyl compounds in high yields (Scheme 1).

**Scheme 1.** Synthesis of an Unsymmetric Terphenyl Compound



The catalytically active species are probably Ni(PCy<sub>3</sub>)<sub>n</sub> formed from the sequence involving aryl boronic acid transmetalation and reductive elimination (Scheme 2). In-

**Scheme 2.** Reaction Path for Ni-Catalyzed Suzuki Cross-Coupling Reaction of Aryltosylates



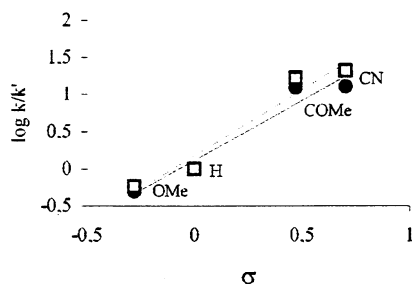
deed, in all cases 2–3% of the aryl boronic acid homo-coupled product was observed. The general mechanism of a transition metal catalyzed cross-coupling reaction between

(6) This compound is easily prepared by reaction of PCy<sub>3</sub> with NiCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O. Barnett, K. W. *J. Chem. Educ.* **1974**, *51*, 422–423.

(7) Zim, D.; Monteiro, A. L.; Dupont, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8199–8202.

organo-electrophiles and organometallic reagents involving sequential oxidative addition, transmetalation, and reductive elimination can explain the observed results. In the first step, the electron-rich Ni(0) complex formed is stabilized by PCy<sub>3</sub>, and it undergoes the oxidative addition to aryl tosylates.

The low reactivity of aryl sulfonates and chlorides can be correlated with their poor reactivity toward oxidative addition in the catalytic cycle. A plot of the relative reactivity of substituted aryl tosylates against the  $\sigma$  constant gave a value of  $\rho = 2.0$  and 1.6 for the coupling with 4-MePhB(OH)<sub>2</sub> and 4-MeOPhB(OH)<sub>2</sub>, respectively, as shown in Figure 1.



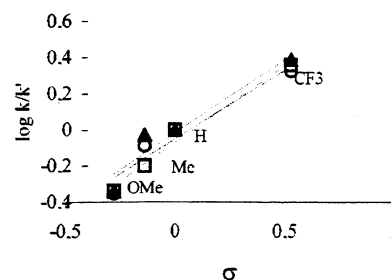
**Figure 1.** Effects of substituents on aryl tosylates: 4-MePhB(OH)<sub>2</sub> (●) and 4-MeOPhB(OH)<sub>2</sub> (□).

This electronic effect is not surprising, since electron-withdrawing groups are expected to accelerate the Ar-OTs oxidative step. However, the  $\rho$  value is too low compared to those observed for aryl chlorides.<sup>8</sup> These values suggest that oxidative addition is not the rate-determining step in the case of aryl tosylates. We have noted that in a competitive experiment using NiCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, aryl tosylates react twice as fast as aryl chlorides.<sup>9</sup>

The plot of the relative reactivity of substituted aryl tosylates against the  $\sigma$  constant shows that the relative reactivity is sensitive to the substituents on the aryl boronic acids (Figure 2). The correlation yields a value of  $\rho \approx 0.8$  independent of the substituents on the aryl tosylate (4-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OTs  $\rho = 0.76$ ; PhOTs  $\rho = 0.81$ ; 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OTs  $\rho = 0.85$ ). This indicates a subsequent rate-determining step such as transmetalation or reductive elimination. A concerted process with the participation of the  $\pi$ -orbitals of aryl groups

(8)  $R = 8.6$  for substituent groups with  $\sigma > 0.23$  (see ref 3a).

(9) The reaction of 4-*t*BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OTs (10 mmol) and 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl (10 mmol) with PhB(OH)<sub>2</sub> (1 mmol) gave 15% conversion based on PhB(OH)<sub>2</sub> after 1 h (67:33 proportion of 4-*t*butylbiphenyl to 4-methylbiphenyl).



**Figure 2.** Effects of substituents on aryl boronic acids: 4-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OTs (○), PhOTs (▲), and 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OTs (□).

has been proposed for the reductive elimination of biaryls.<sup>10</sup> Since the relative reactivity increases when aryl boronic acids containing electron-withdrawing groups are used, the transmetalation step is more likely to be the rate-determining step. Further evidence that transmetalation is the rate-determining step for aryl tosylates is that the reaction of 4-*t*BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OTs with PhB(OH)<sub>2</sub> proceeds more rapidly once the amounts of boronic acid and K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> are increased. A yield of 35% in biaryl product was obtained after 1.5 h with 1.5 equiv of PhB(OH)<sub>2</sub> and 2.0 equiv of K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, whereas a 50% yield was observed after the same period of time when 3.0 equiv of PhB(OH)<sub>2</sub> and 4.0 equiv of K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> were employed.

In conclusion, we have developed the first active and general system for the Suzuki coupling of aryl tosylates based on NiCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, which is stable and easy to prepare and manipulate. From a synthetic point of view, these results open new possibilities for exploiting the Suzuki reaction, since aryl tosylates are easily prepared from phenols, are less susceptible to hydrolysis than aryl triflates, and are cheap and easily available starting materials. Moreover, in the case of aryl tosylates the transmetalation reaction is the rate-determining step. Further mechanistic studies are currently under investigation.

**Acknowledgment.** We thank PADCT, CNPq, and FAPERGS for partial financial support and CNPq for a scholarship (D.Z. and VL). We also thank Dr. John Spencer (U.K.) for proofreading the manuscript.

**Supporting Information Available:** Detailed experimental procedure and characterization of the products. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OL016526L

(10) Ozawa, F.; Yamamoto, A. *J. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 773–784.