

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

MATEUS EMANUEL COLDEIRA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E APLICAÇÃO DO LIGANTE  
PIRAZOL-DBA EM REAÇÕES DE ACOPLAMENTO  
CATALISADAS POR METAL DE TRANSIÇÃO**

Porto Alegre, Julho de 2018

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

MATEUS EMANUEL COLDEIRA

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E APLICAÇÃO DO LIGANTE  
PIRAZOL-DBA EM REAÇÕES DE ACOPLAMENTO  
CATALISADAS POR METAL DE TRANSIÇÃO**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a  
obtenção do grau de Mestre em Química

Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro  
Orientador

Porto Alegre, Julho de 2018

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre março de 2016 e maio de 2018 no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Adriano Lisboa Monteiro. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

**Comissão Examinadora:**

---

Prof. Dr. Marcus Seferin

---

Prof. Dr. Paulo Schneider

---

Prof. Dr. Jackson Scholten

---

Prof. Dr. Adriano Monteiro

---

Mateus Coldeira

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais, que são tudo.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que de alguma forma colaboraram na realização desta dissertação. Em especial gostaria de agradecer:

Ao prof. Dr. Adriano L. Monteiro por acreditar no meu trabalho, seriedade, dedicação e paciência na orientação, durante estes dois anos.

Ao prof. Dr. Marcus Seferin por me recomendar como aluno para o prof. Adriano.

A Profa. Dra. Cristiane Schwalm que foste minha colega de laboratório durante o primeiro ano e que me ensinou muito durante este tempo. Ao prof. Dr. Thiago Claudino que foste meu colega durante os dois anos de mestrado e que me ensinou muito assim como pela descontração no laboratório.

Aos amigos do LAMOCA 104: Pedro, Gabi Inês, Iago, Nathália, Zahid, Guilherme, Vitória, Moniqui pelo companheirismo, auxílio e valorosas discussões.

A Gabrielle, minha fiel companheira que esteve sempre junto comigo durante todo meu tempo de vida acadêmica.

Aos funcionários, professores e amigos.

Ao CNPq pelo apoio financeiro

## **PUBLICAÇÕES**

### **CONGRESSOS**

1. Synthesis, Characterization and Catalytic Activity of Pyrazol-dba ligands in Coupling Reactions C-C PYRAZOL-DBA LIGANDS IN COUPLING REACTIONS C-C. 46th World Chemistry Congress.

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	12
2. Objetivos.....	16
3. Estudo de ligantes dba em reações de acoplamento.....	17
3.1. Revisão Bibliográfica.....	17
3.2. Síntese e Caracterização do Ligante Pirazol-dba.....	28
3.2.1. Conclusões.....	36
4. Aplicação do Ligante em Reações de Acoplamento.....	37
4.1. Reação Heck.....	37
4.1.1. Revisão Bibliográfica.....	37
4.1.2. Resultados e Discussão.....	40
4.1.3. Conclusões Parciais.....	48
4.2. Reação Suzuki.....	49
4.2.1. Revisão Bibliográfica.....	49
4.2.2. Resultados e Discussão.....	52
4.2.3. Conclusões Parciais.....	66
4.3. Reação de Acoplamento Ullmann.....	67
4.3.1. Revisão Bibliográfica.....	67
4.3.2. Resultados e Discussão.....	71
4.3.3. Conclusões Parciais.....	76
5. Conclusões Finais.....	78
6. Procedimento Experimental.....	79
6.1. Materiais e Reagentes.....	79
6.2. Métodos de Caracterização.....	79
6.2.1. Cromatografia Gasosa.....	79
6.2.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	79

6.2.3. Espectrometria de Massas .....	79
6.3. Síntese dos Compostos .....	80
6.3.1. Síntese do 2-pirazolbenzaldeído (1) .....	80
6.3.2. Síntese do 2,2-pirazol-dba (2) .....	80
6.3.3. Tentativa de Síntese do complexo Pd-2,2-pirazol-dba.....	81
6.4. Aplicações <i>in situ</i> do ligante em reações de acoplamento .....	81
6.4.1. Reação de Acoplamento Heck.....	81
6.4.2. Reações de Acoplamento Suzuki .....	81
6.4.2.1. Reação Suzuki de Homoacoplamento .....	82
6.4.2.2. Reação Ullmann .....	82
7. Referências Bibliográficas.....	83
ANEXOS.....	90



## LISTA DE ABREVIATURAS

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

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  = tris(dibenzilidenoacetona) de dipaládio (0)

$\text{Pd}(\text{dba})_2$  = bis(dibenzilidenoacetona) de paládio (0)

Ar = Arila

Ar-X = haleto de arila

Ar-B(OH)<sub>2</sub> = ácido arilborônico

dba = dibenzilidenoacetona

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

dppe = 1,2-bis(difenilfosfino)etano

$\text{PPh}_3$  = trifenilfosfina

$\text{P}(t\text{-Bu})_3$  = tri-terc-butilfosfina

$\text{P}(\text{o-tol})_3$  = tri-orto-toluilfosfina

CuI = iodeto de cobre

$\text{Cu}_2\text{O}$  = óxido de cobre (I)

P<sup>N</sup> = ligante nitrogenado fosforado

P<sup>S</sup> = ligante sulfurado fosfina

N<sup>N</sup> = ligante dinitrogenado

N<sup>S</sup> = ligante sulfurado nitrogenado

NaOAc = acetato de sódio

DMF = dimetilformamida

$\text{NEt}_3$  = trietilamina

## RESUMO

Em reações de acoplamento catalisadas por metais de transição o uso de ligantes auxiliares é importante para uma atividade catalítica eficiente. Apesar da grande eficiência do uso de ligantes de fosfina, a substituição desses ligantes mostra-se necessária devido principalmente às dificuldades experimentais de seu uso, entre outros fatores. Devido a grande utilização de reações de acoplamento, os estudos para a substituição desses ligantes se mostram importantes e têm sido negligenciados e é um importante tópico na química verde como uma vantagem para a química experimental.

O presente trabalho trata do estudo do desenvolvimento de um novo ligante e sua aplicação a novos métodos de sistemas catalíticos nas reações de acoplamento, visando a substituição do uso de fosfinas e será dividido em três partes: 1) síntese de um novo ligante híbrido olefina-nitrogenado, baseado na estrutura do ligante dibenzilidenoacetona, 2) aplicação *in situ* como agente auxiliar catalítico em reações de acoplamento e 3) otimização das reações de acoplamento, visando um melhor entendimento do funcionamento do ligante, permitindo a substituição do uso de fosfinas.

A aplicação do ligante como agente auxiliar catalítico foi realizado em reações de acoplamento: Heck, Suzuki e Ullmann. Na reação Heck, o ligante mostrou-se tão eficiente quanto a utilização de uma fosfina. Estudando sua atividade catalítica, foi evidenciado a dificuldade de conter a formação de paládio *black* que diminuiu a efetividade do ligante. Na reação Suzuki, o ligante foi mais eficiente que a utilização de fosfinas, em diversas condições experimentais. Contudo, para substratos funcionalizados mostrou-se ineficiente e são necessários mais estudos. Na reação Ullmann, mostrou resultados insatisfatórios e não apresentou atividade catalítica.

Pode-se concluir que o ligante se mostrou eficiente em reações de acoplamento catalisadas por metais de transição, contudo, necessita-se de mais estudos para entender o mecanismo específico das reações e sua aplicação.

## ABSTRACT

In coupling reactions catalyzed by transition metals the use of auxiliary ligands is important for efficient catalytic activity. Despite the great efficiency of the use of phosphine ligands, the substitution of these ligands is necessary due mainly to the experimental difficulties of its use, among other factors. Due to the great use of coupling reactions, studies for the substitution of these ligands are shown to be important and have been neglected and is an important topic in green chemistry as an advantage for experimental chemistry.

The present work deals with the study of the development of a new binder and its application to new methods of catalytic systems in the coupling reactions, aiming at replacing the use of phosphines and will be divided into three parts: 1) synthesis of a new olefin-nitrogen ligand based on the structure of the dibenzylideneacetone ligand, 2) *in situ* application as a catalytic auxiliary agent in coupling reactions and 3) optimization of the coupling reactions, aiming at a better understanding of the ligand functioning, allowing as a substitute of phosphine use.

The application of the ligand as catalytic auxiliary was carried out in coupling reactions: Heck, Suzuki and Ullmann. In the Heck reaction, the ligand proved to be as efficient as the use of a phosphine. By studying its catalytic activity, it was evidenced the difficulty to contain the formation of black palladium that decreased the effectiveness of the ligand. In the Suzuki reaction, the ligand was more efficient than the use of phosphines under various experimental conditions. However, for functionalized substrates it has proved to be inefficient and further studies are needed. In the Ullmann reaction, it showed unsatisfactory results and did not present catalytic activity.

It can be concluded that the ligand has proved to be efficient in transition-catalyzed coupling reactions, however, further studies are needed to understand the specific mechanism of the reactions and their application.

# 1. INTRODUÇÃO

Reações de acoplamento cruzadas catalisadas por paládio compreendem um dos métodos mais eficazes para a construção de ligações carbono-carbono.<sup>1-3</sup> A capacidade impressionante do paládio para realizar ligações C-C entre os substratos, apropriadamente funcionalizados, permitiu químicos orgânicos sintéticos executarem transformações que eram anteriormente abordagens impossíveis ou só possível através de várias etapas. Portanto, estas metodologias de acoplamento cruzado têm revolucionado a maneira de pensar sobre química orgânica sintética, tendo encontrado uso generalizado em síntese orgânica e ciência dos materiais, desempenhando um papel importante na indústria farmacêutica, agroquímica e indústrias na química fina.<sup>4-8</sup>

Um tipo de reação de acoplamento, a reação de Suzuki ocorre entre um haleto orgânico e um composto organoboro (figura 1).<sup>11,12</sup> Ela foi reportada inicialmente em 1981 e é muito utilizada em química fina, na indústria, por apresentar diversas vantagens como: condições brandas de reação, facilidade na obtenção dos compostos de organoboros, seja por síntese ou por disponibilidade comercial, assim como a possibilidade de utilizar grupos funcionais como substituintes nos compostos de organoboro e possuir alta seletividade nas reações<sup>9-13</sup>.

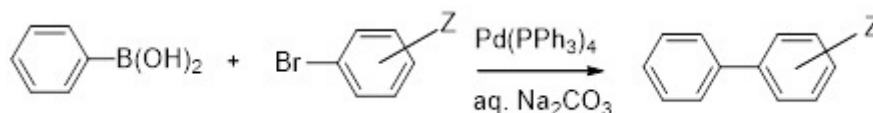


Figura 1: Exemplo de reação Suzuki.<sup>11a</sup>

Os tipos de precursores catalíticos e ligantes utilizados nas reações de acoplamento são fundamentais para a etapa de formação da espécie catalítica e sua estabilização. Os sistemas catalíticos que não utilizam ligantes são bastante eficientes para substratos ativados, como iodetos e brometos de arila com grupos retiradores de elétrons, porém, substratos menos reativos como cloretos de arila e brometos de arila desativados exigem a utilização de ligantes. Ligantes do tipo fosfinas são as mais comuns de serem utilizadas, como: monodentadas -  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{P(o-toluid)}_3$ , bidentadas -  $\text{dppf}$ ,  $\text{dppp}$ . Outros tipos de ligantes derivados de nitrogênio, enxofre e do tipo híbrido  $\text{P}^{\wedge}\text{N}$ ,  $\text{P}^{\wedge}\text{S}$ , etc são também utilizados.<sup>13-22</sup>

A reação de Heck-Mizorocki, um acoplamento entre um haleto orgânico e olefina, catalisada por metais de transição foi descoberta por Heck<sup>23</sup> e Mizoroki<sup>24</sup> (figura 2) na

década de 70 e também é uma das importantes reações de acoplamento devido a sua grande aplicação na química fina<sup>25</sup> na síntese de polímeros, fármacos<sup>25</sup>, com alta seletividade e tolerância a um grande número de grupos funcionais, tanto nos haletos orgânicos quanto nas olefinas, com elevados rendimentos.<sup>23,24</sup>

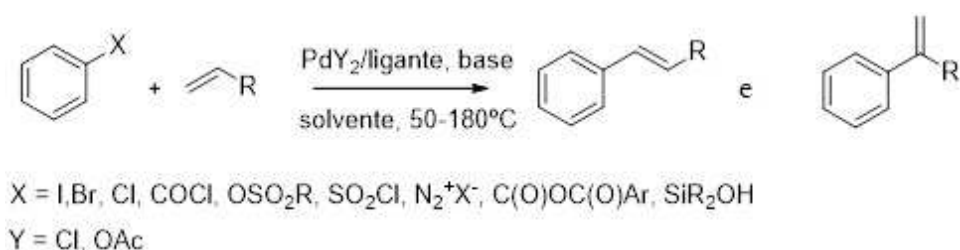


Figura 2: Exemplo de reação Heck

Da mesma forma que na reação de Suzuki, diferentes fontes de paládio e ligantes auxiliares são empregados na reação de Heck. A maioria deles utiliza altas temperaturas, solventes apróticos como DMF e DMA e bases como NEt<sub>3</sub> e NaOAc. No entanto, apresenta-se algumas limitações na utilização da reação de Heck, como a alta concentração de precursor catalítico e menor reatividade de cloretos de arila desativados.

Muito menos utilizada e estudada que a bem definida química do paládio, a utilização de precursores de cobre em acoplamentos carbono-heteroátomo como C-N e C-O passou décadas sendo subutilizada (reação de Ullmann de 1903<sup>26</sup>). No entanto, o surgimento de ligantes apropriados permitiu a utilização de condições brandas e quantidades catalíticas de cobre.

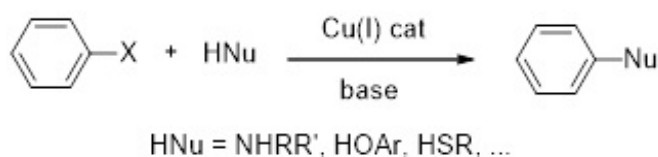


Figura 3: Exemplo de reação Ullmann.

A reação do tipo Ullmann ocorre entre um haletos de arila e nucleófilos como nitrogenados e oxigenados.<sup>26</sup> No entanto, pelas condições drásticas empregadas (temperaturas de ~200 °C, necessidade de haletos ativados) e pelas quantidades estequiométricas de cobre necessárias, é uma reação que precisa ser explorada para ter seu potencial expandido para realizar reações com melhores condições. Sistemas baseados em ligantes nitrogenados e oxigenados (diaminas, álcoois, oximas, etc.), que permitiram o uso de condições muito mais brandas e quantidades catalíticas de cobre. Estes estudos promoveram o interesse pelo acoplamento de Ullmann e a reação passou a

ser amplamente estudada e utilizada. Com isso, inúmeros sistemas catalíticos foram testados para arilação de nucleófilos como fenóis, azóis, aminas, amidas, tiofenóis, CN-, etc.<sup>27-29</sup>

As reações de acoplamento catalisadas por paládio são bem mais comuns e utilizadas que as catalisadas por cobre, devido a maiores rendimentos e o uso de substratos amplamente funcionalizados. Os estudos de reações de acoplamento têm tradicionalmente focado no desenho e otimização de ligantes. Estes são adicionados *in situ* em vários precursores de Pd<sup>0</sup>, Pd<sup>II</sup> e Cu<sup>I</sup>. Estes ligantes são utilizados para auxiliar a atividade catalítica do metal, devido a limitação do metal livre de ligantes realizar uma catálise efetiva.<sup>30</sup> As fosfinas são exemplos de ligantes largamente estudados e utilizados em reações de acoplamento com o intuito de auxiliar a atividade catalítica pois complexam muito bem com o paládio.<sup>31</sup> Geralmente, os precursores de Pd são encontrados como acetatos e cloretos (Pd<sup>II</sup>) ou até mesmo já ligados em fosfinas, que é o caso da espécie Pd<sup>0</sup>(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. Contudo, estes precursores de paládio livres de ligante ainda necessitam de adição de ligantes auxiliares, como fosfinas, para uma catálise mais efetiva.<sup>31</sup> Há relatos na literatura de reações de acoplamento catalisadas por Pd<sup>0</sup> livre de ligantes<sup>31</sup>, porém, a aplicação das reações restringe-se ao uso de alguns substratos funcionalizados.<sup>30</sup>

Apesar das fosfinas desempenharem um papel muito importante na estabilidade do intermediário Pd<sup>II</sup> nas reações de acoplamento, em alguns casos, a fosfina não é necessária,<sup>32</sup>. Com isso, a tentativa de substituir o uso das fosfinas por outro ligante é um grande desafio devido a sua grande eficiência como ligante auxiliar. Suas dificuldades experimentais, como manuseio e toxicidade, propiciam interesse em realizar uma catálise mais simples e limpa. Algumas fosfinas e até mesmo o precursor Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, ao serem utilizados, requerem cuidados no manuseio como: sensibilidade ao ar, umidade, liberação de vapores tóxicos, entre outros. Portanto, a síntese de novos ligantes, para suprir essas dificuldades experimentais e possuir atividade catalítica torna-se promissora pela combinação da química verde e eficiência de catalisar reações de acoplamento.

Complexos de paládio zero contendo ligantes dibenzilideno acetona (dba, figura 4) são muito usados como precursores catalíticos em reações de acoplamento.<sup>33</sup> A simplicidade do manuseio do complexo de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> o torna muito interessante ao invés do uso de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>. O ligante é o dibenzilideno acetona, denominado (dba-H) quando não há nenhum substituinte em seu anel aromático, um ligante deficiente de elétrons, 1,4-

dieno, que coordena o paládio através da interação pi da olefina.<sup>34</sup> O ligante dba é facilmente sintetizado a partir de uma condensação de Claisen-Schmidt.<sup>35</sup> Diversos substituintes podem ser adicionados no anel aromático dba devido a facilidade de síntese e a grande disponibilidade de aldeídos substituídos comercialmente.

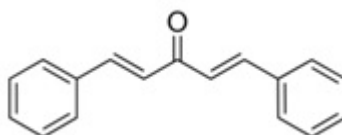


Figura 4: Ligante dba.

Em 2011, Jarvis<sup>36</sup> relatou a síntese de um ligante multidentado com base na estrutura original do dba, o ligante dbatiofos (ligante híbrido entre uma olefina-fosfina sulfureto), que possui uma elevada afinidade para íons catiônicos de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  e neutros.<sup>36</sup> Estes complexos são catalisadores competentes para ciclopropanação de olefinas. Em outro trabalho, também foi sintetizado um ligante multidentado com base na estrutura do dba, o ligante dbafos (figura 5).<sup>37</sup> Este ligante não foi avaliado como ligantes em reações de acoplamento, mas sabe-se pelo estudo de sua estrutura que se complexa com metais, podendo formar um complexo de  $\text{Pd}^0$ .

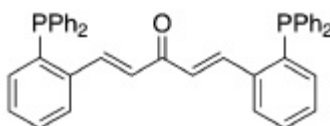


Figura 5: Ligante dbafos.

Ligantes a base de nitrogênio têm sido usados na substituição de fosfinas. O pirazol é um heterociclo nitrogenado em que sua química de coordenação já é conhecida e sua versatilidade em complexar metais, como cobre e paládio (figura 6), é muito interessante. Diversos catalisadores a base de paládio e pirazol foram sintetizados para serem utilizados em reações de acoplamento.<sup>38-43</sup>

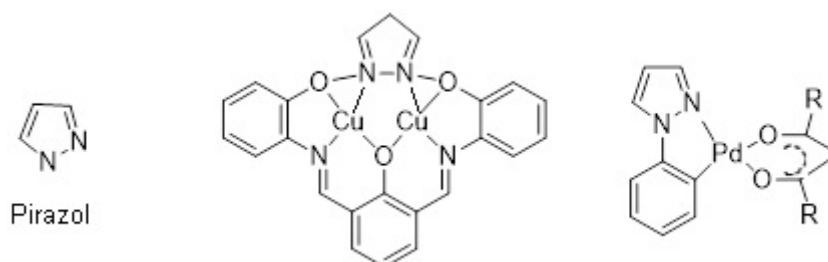


Figura 6: Complexos de cobre e paládio ligados à molécula de pirazol.

## 2. OBJETIVOS

O grande objetivo deste trabalho é a síntese e aplicação de um novo ligante dba em reações de acoplamento catalisadas por metal de transição. A aplicação do ligante em reações de acoplamento visa a substituição do uso de ligantes fosfinas como auxiliares na catálise.

Os objetivos específicos deste trabalho são:

- Síntese e caracterização do ligante pirazol-dba (figura 7);

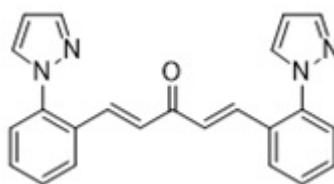


Figura 7: Ligante 2,2-pirazol-dba

- Síntese e caracterização do complexo Pd-pirazol-dba;
- Aplicação do ligante como auxiliar catalítico em reações de acoplamento: Heck, Suzuki e Ullmann;
- Estudos mecanísticos.



### 3. ESTUDO DE LIGANTES DBA EM REAÇÕES DE ACOPLAMENTO

#### 3.1. Revisão Bibliográfica

Existem diversos tipos de reações de acoplamento carbono-carbono. Todas as reações ocorrem entre um haleto orgânico e um substrato devidamente funcionalizado. Os mecanismos das reações de acoplamento catalisadas por paládio estão resumidos na figura 8.<sup>45</sup> Todas os tipos de reações de acoplamento C-C começam com um catalisador de Pd de valência zero ( $\text{Pd}^0$ ) pré-formado ou formado *in situ* a partir de precursores de Pd. O primeiro passo, comum para todas as reações, consiste na reação de adição oxidativa de um haleto orgânico (ou pseudohaleto) para as espécies de  $\text{Pd}^0$  produzindo o intermediário  $[\text{R-Pd-X}]$ . No caso de reações de acoplamento envolvendo um substrato organometálico ( $\text{R}^2\text{M}$ ), o intermediário  $[\text{R}^1\text{-Pd-R}^2]$  é formado por uma etapa de transmetalção. Finalmente, a eliminação redutiva proporciona o produto de acoplamento  $\text{R}^1\text{-R}^2$ , e regenera o catalisador de  $\text{Pd}^0$ . A reação de Sonogashira envolve o acoplamento entre haletos orgânicos e alcinos, utilizando sais de cobre como co-catalisadores.

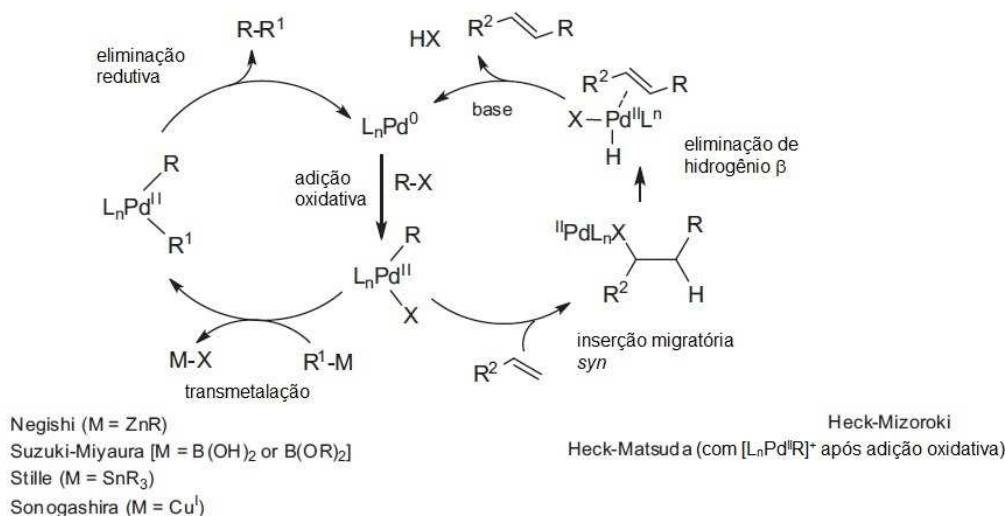


Figura 8: Esquema de mecanismos de reações de acoplamento catalisadas por paládio adaptado da referência.<sup>45</sup>

Um ciclo catalítico diferente acontece na reação de Heck-Mizoroki. Nesta reação, o alceno é coordenado para o intermediário  $[\text{R}^1\text{-Pd-X}]$ . Em seguida, uma inserção migratória *syn* ocorre e as espécies formadas de paládio sofrem eliminação de  $\beta$ -hidrogênio para formar o produto. Finalmente, uma eliminação do HX realizada por base

regenera o catalisador de Pd<sup>0</sup>.<sup>44-49</sup> Quando um sal de arildiazônio é usado no lugar de um halogeneto de arila, a reação é conhecida como reação de Heck-Matsuda.<sup>50-53</sup>

Os estudos realizados em reações de acoplamento têm focado no planejamento estrutural e otimização de ligantes auxiliares doadores de elétrons, como por exemplo, moléculas contendo átomos de nitrogênio e fósforo, que são adicionados *in situ* em vários precursores de Pd<sup>0</sup> e Pd<sup>II</sup>.<sup>30</sup> Estes ligantes auxiliares mostram-se necessários para uma catálise mais efetiva devido a limitação da atividade catalítica do paládio livre de ligantes. Há algumas reações que possuem rendimentos satisfatórios mesmo utilizando paládio livre de ligantes, mas quando substituintes ou diferentes haletos são adicionados nos substratos é quando se necessita de uma atividade catalítica mais eficiente (figura 9).<sup>50</sup>

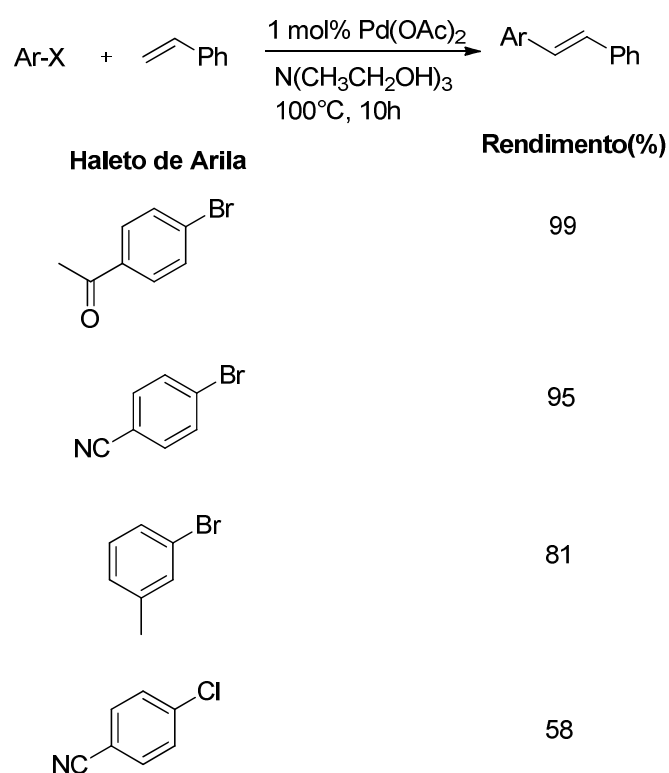


Figura 9: Esquema de reação Heck utilizando acetato de paládio livre de ligantes como catalisador.<sup>50</sup>

As fosfinas, um exemplo de ligante doador de elétron, são muito utilizadas em reações de acoplamento com o intuito de auxiliar a atividade catalítica (figura 10).<sup>30</sup>

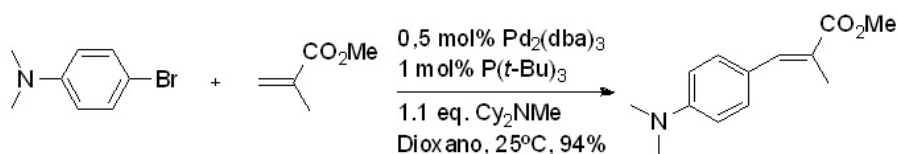


Figura 10: Reação Suzuki utilizando fosfina como ligante auxiliar.<sup>30c</sup>

A química do fósforo e do nitrogênio já é conhecida e sabe-se de suas interações com metais, como cobre e paládio.<sup>54</sup> Outros tipos de ligantes também são estudados, contendo átomos de enxofre e combinações entre os átomos de nitrogênio, fósforo e nitrogênio, formando complexos como pinça, com cobre e paládio.<sup>13-22,55</sup> A figura 11 mostra como 4 moléculas de pirazol pode reagir com o boro.<sup>39</sup>

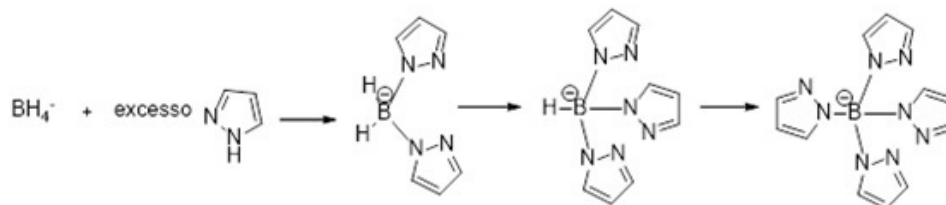


Figura 11: Reação de complexação de pirazóis no composto tetrahidroborano.

Nas reações de acoplamento, a etapa de adição oxidativa promove a formação do intermediário de Pd<sup>II</sup>. Este intermediário é uma espécie deficiente de elétrons e é a etapa limitante de uma reação de acoplamento.<sup>56</sup> No estudo da reação de adição oxidativa, já é conhecido que esta espécie formada de Pd<sup>II</sup> é deficiente de elétrons e pode ser estabilizada por ligantes doadores de elétrons.<sup>54</sup> Estes ligantes,  $\sigma$ -doadores de elétrons, são muito importantes para a estabilidade deste intermediário e a continuação da reação.

Abaixo, o trabalho de Herberich usa uma fosfina monodentada na forma de bifenila como ligante auxiliar na reação de Suzuki. O produto formado é um precursor de um alvo molecular com potencial para a doença de Crohn (figura 12).<sup>12b</sup>

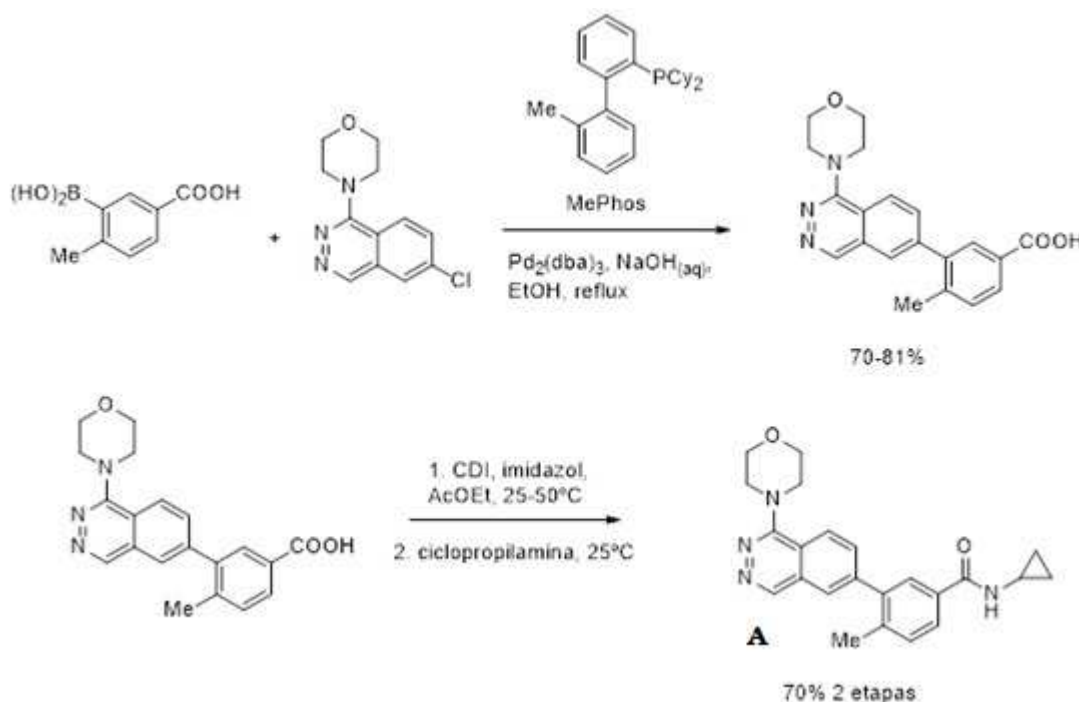


Figura 12: Reação de Suzuki utilizada como reação precursora na síntese total do fármaco A.

Assim como o paládio é estabilizado por ligantes  $\sigma$ -doadores de elétrons, ligantes que possuem a interação  $\pi$ -retrodoação (figura 13), como olefinas, também são importantes para a estabilidade. A interação do tipo  $\pi$ -retrodoação já é conhecida em metais e amplamente utilizada na química do paládio.<sup>54,57-60</sup>

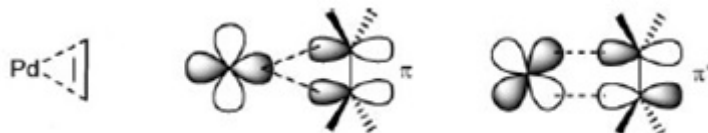


Figura 13: Interações do tipo  $\pi$ -retrodoação entre paládio e olefina.

A estabilidade do paládio por  $\pi$ -retrodoação não possui tanta importância quanto a estabilidade por  $\sigma$ -doação. Isto é porque a interação sigma é feita como uma ligação covalente, tipo Pd-N, que é muito mais forte que a interação  $\pi$ -retrodoação que é apenas uma interação dos orbitais.<sup>54</sup> A interação  $\pi$ -retrodoação é muito mais fácil de ser rompida do que a interação sigma e isto é estudado e aplicado na catálise da reação de Negishi em que Lei<sup>61</sup> (figura 14) mostrou como um ligante fosfina-olefina age na estabilidade do paládio e no mecanismo de reações de acoplamento.

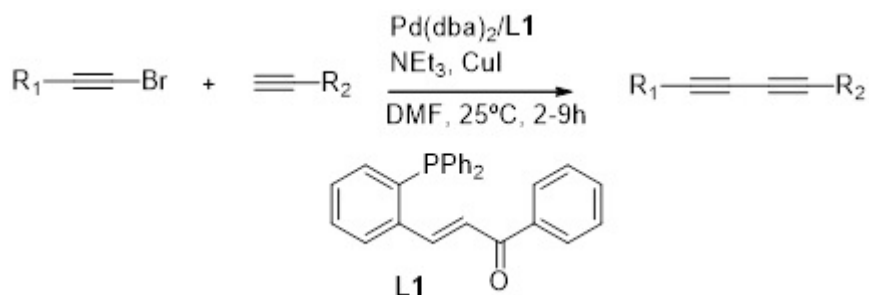


Figura 14: Ligante fosfina-olefina utilizado na reação de Negishi.

O estudo realizou testes catalíticos com o ligante fosfina-olefina, mas o mais importante a ser ressaltado no trabalho é um estudo realizado para mostrar a importância da olefina na etapa de eliminação redutiva. O grupo comparou a utilização de fosfinas bidentadas (dppf) e monodentadas ( $\text{PPh}_3$ ) para mostrar o importante papel da interação lábil olefina-paládio na etapa de eliminação redutiva, na qual há a eliminação do produto (figura 15).<sup>61</sup>

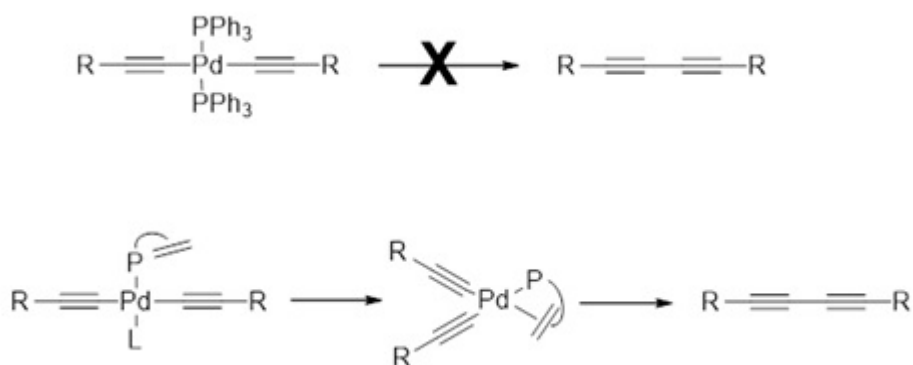


Figura 15: Comparação do uso de diferentes fosfinas na etapa de eliminação redutiva.

Apesar deste estudo ser realizado em uma reação de Negishi, todas as reações de acoplamento C-C catalisadas por paládio possuem esta etapa no final do mecanismo. Este tipo de estudo mostra que assim como a interação  $\sigma$ -doadora de elétrons da fosfina é importante para a estabilidade do paládio, ela também pode ser desvantajosa. Estudos teóricos mostram como o mecanismo das reações de acoplamento C-C catalisadas por paládio tem esta característica de ligantes doadores de elétrons na etapa de adição oxidativa, mas de ligantes retiradores de elétrons na etapa de eliminação redutiva.<sup>56</sup>

Um precursor de Pd<sup>0</sup> amplamente utilizado é o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>. O complexo metálico é amplamente utilizado devido seu fácil manuseio, síntese e fontes comerciais. É utilizado em reações de acoplamento C-C como fonte de Pd<sup>0</sup> e é geralmente utilizado junto com numa fosfina como ligante auxiliar na catálise (figura 16).<sup>12</sup>

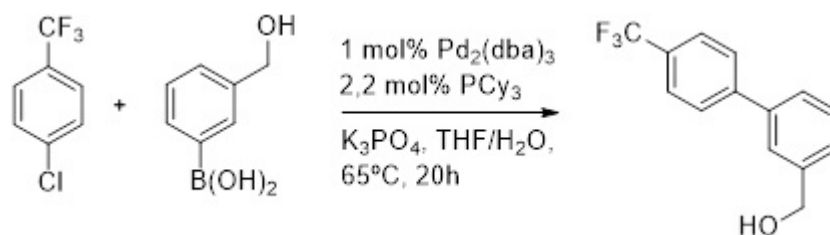


Figura 16: Utilização de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> como fonte de paládio na reação de Suzuki.

É um ligante deficiente de elétrons, 1,4 dieno, podendo se ligar aos metais pela olefina ou na parte da carbonila. Por exemplo, [Rh( $\eta^5$ -C<sub>5</sub>Me<sub>5</sub>)( $\eta^2$ , $\eta^2$ -dba-H)]<sup>62</sup> e [Fe(CO)<sub>3</sub>( $\eta^4$ -{(CO)(CH=CHPh)<sub>2</sub>})],<sup>63</sup> como em outros complexos (Fe,<sup>64</sup> Ru,<sup>65</sup> U<sup>66</sup>; alguns exemplos estão na figura 17).<sup>67</sup> O trabalho realizado por Jarvis<sup>36</sup> que sintetizou um ligante multidentado com base na estrutura original do dba, ou seja, dbatiofos (ligante híbrido entre uma olefina-fosfina sulfureto) que possui uma elevada afinidade para íons catiônicos de CuI e neutros.

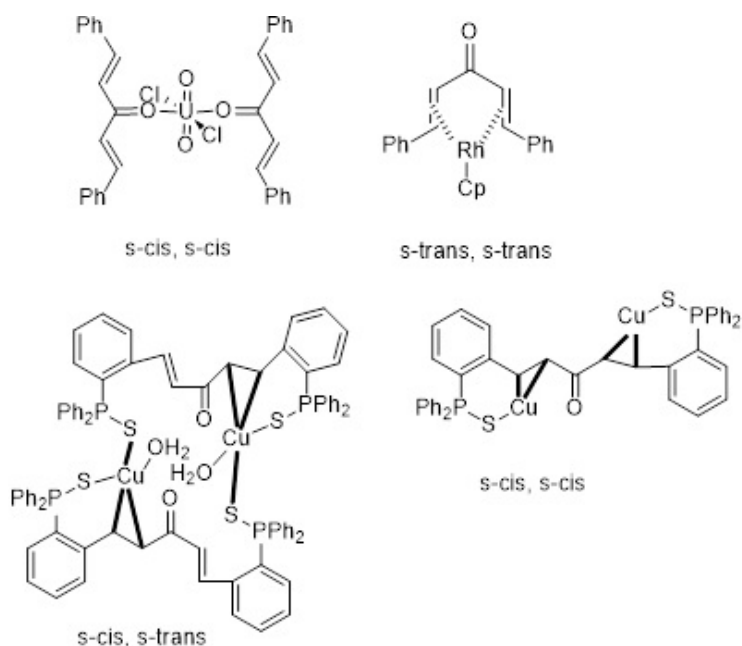


Figura 17: Interação do ligante dba com diversos metais

O  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , é o mais conhecido complexo de metal de transição<sup>68</sup> ligando-se ao dba, e é um precursor de  $\text{Pd}^0$  amplamente utilizado em química sintética e catálise química organometálica.<sup>69</sup> Complexos relacionados,  $[\text{Pd}_2(\text{dba-Z})_3]$  e  $[\text{Pd}^0(\text{dba-Z})_2]$  (dba-Z = dibenzilideno acetona com diferentes Z substituintes) foram reportados.<sup>59</sup> Nestes complexos, troca intramolecular de dba entre olefina-olefina ocorre facilmente ao  $\text{Pd}^0$ , através de coordenação C=O, com vários conformeros acessíveis.<sup>70</sup> A adição dos ligantes (L), tais como fosfinas (monodentadas ou bidentadas) ou bipyridina<sup>71</sup> (figura 18) para dar complexos do tipo  $[\text{Pd}^0(\eta^2\text{-dba})(\text{L})_2]$  é de uso bem comum. É conhecida também a ligação do ligante com a platina  $[\text{Pt}^0_2(\text{dba})_3]$ .<sup>72</sup>

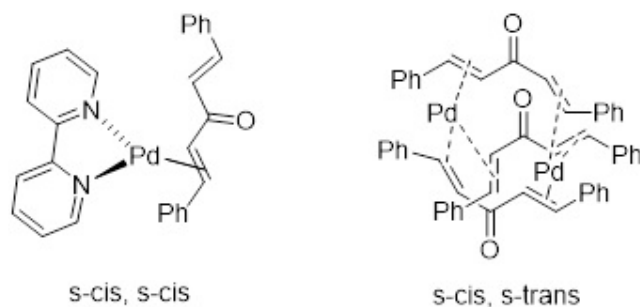


Figura 18: Interação do paládio com o ligante dba.

Outro trabalho de Jarvis<sup>37</sup> reportou a síntese do ligante dbafos (ligante híbrido fosfina-olefina, mostrado na figura 19). Ele interage com o paládio formando um complexo tetradentado estudado por técnicas de espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{31}\text{P}$  e cristalografia de raio-X.

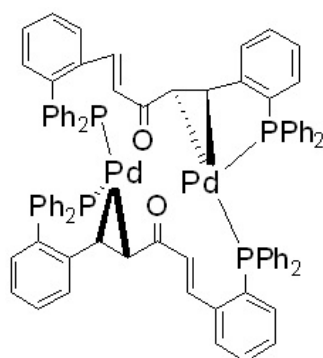


Figura 19: Interação do ligante dbafos com o paládio.

O ligante dba é facilmente sintetizado a partir de uma condensação de Claisen-Schmidt. A síntese gera o dba a partir de dois equivalentes de benzaldeído e um equivalente de acetona. É uma síntese conhecida muito simples, branda e efetiva para diversos substituintes no aldeído (figura 20).<sup>35</sup>

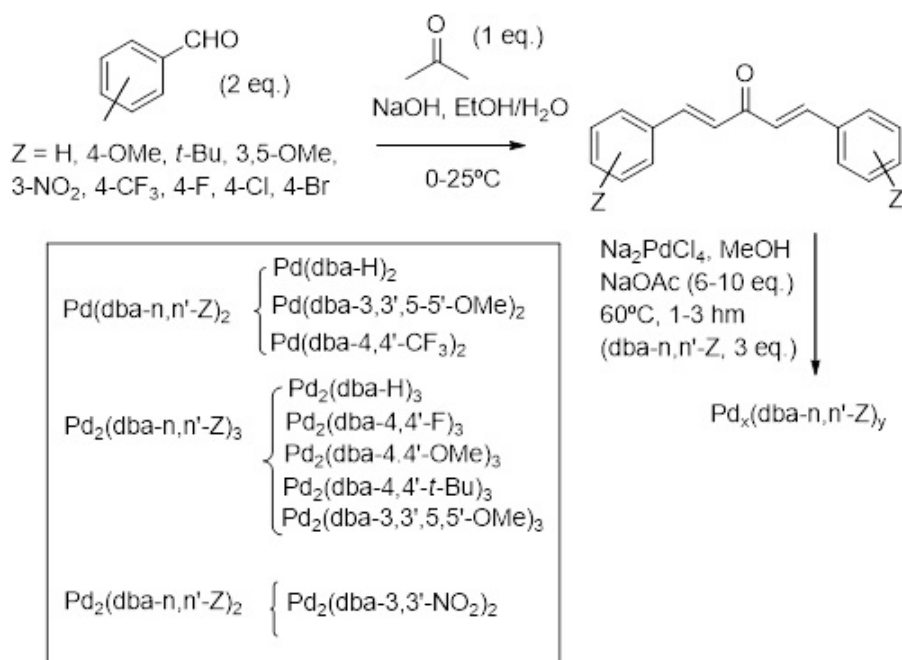


Figura 20: Síntese do ligante dba e do complexo paládio-dba.<sup>35</sup>

Para gerar o complexo  $[\text{Pd}^0_x(\text{dba})_y]$  é necessário reagir o dba, gerado da condensação Claisen-Schmidt, com o sal de sódio de tetracloreto de paládio. A proporção estequiométrica de paládio e dba é determinada de acordo com o solvente usado para a recristalização. Complexos recristalizados em clorofórmio ou diclorometano geram o complexo  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ .<sup>35</sup>

O paládio pode interagir com o dba de duas maneiras diferentes (figura 21).<sup>73</sup> No complexo  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , o ligante dba realiza a interação pelas duas olefinas da molécula. E

já no complexo  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , existe diversas maneiras com que o ligante dba pode se arranjar para complexar com o paládio, devido suas conformações cis e trans. Esta versatilidade da complexação com o paládio e as olefinas no dba é muito discutida na literatura devido as diferenças nas sínteses, recristalizações e formações de nanopartículas.<sup>35,73</sup>

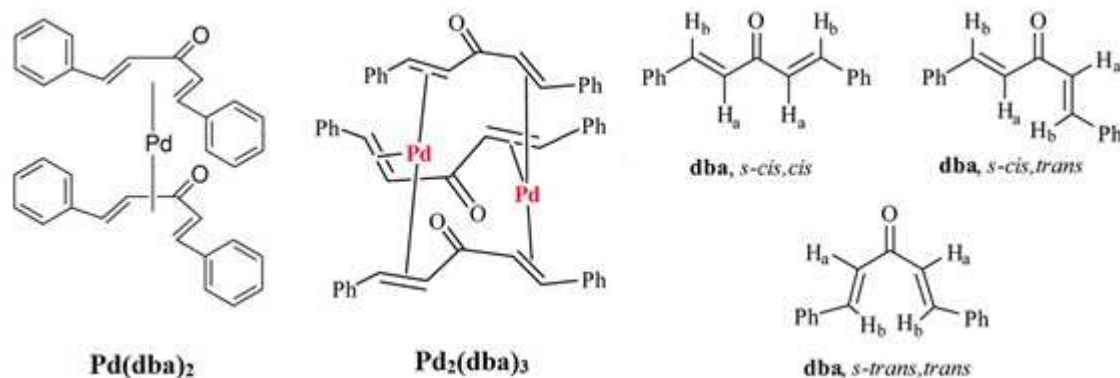


Figura 21: Interação do ligante dba com o paládio.

Assim como o  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  é utilizado como fonte de paládio zero nas reações de acoplamento C-C,<sup>12</sup> o complexo  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  também pode ser usado. A catálise realizada com de  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  também utiliza fosfinas como ligantes auxiliares (figura 22).<sup>74</sup> Porém, é muito mais comum o complexo de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  ser usado devido sua simplicidade de síntese e disponibilidade comercial.

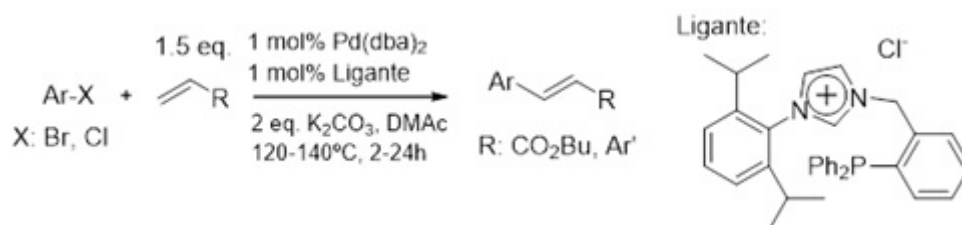


Figura 22: Reação Heck utilizando  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  como fonte de  $\text{Pd}^0$ .<sup>74</sup>

Estudos teóricos de Lin concluíram que os orbitais moleculares de fronteira envolvidos na interação do alceno, região insaturada do dba, ligando a  $\text{Pd}^0$  e  $\text{Pd}^{\text{II}}$  são distintamente diferentes.<sup>75</sup> No  $\text{Pd}^0$ , metal fortemente  $\pi$ -básico, o alceno atua predominantemente como um  $\pi$ -aceitador de elétrons. No  $\text{Pd}^{\text{II}}$ , fracamente  $\pi$ -básico, o alceno atua predominantemente como um  $\pi$ -doador de dois elétrons. Estes resultados podem ser racionalizados ao fato de que  $\sigma$ -doação é mais importante do que  $\pi$ -retrodoação nas interações entre alcenos substituídos e  $\text{Pd}^{\text{II}}$  no dba. Os cálculos de DFT realizados no trabalho de Fairlamb<sup>59</sup> representados na figura 23 mostram as regiões de densidade eletrônica dos substituintes dos ligantes dba.



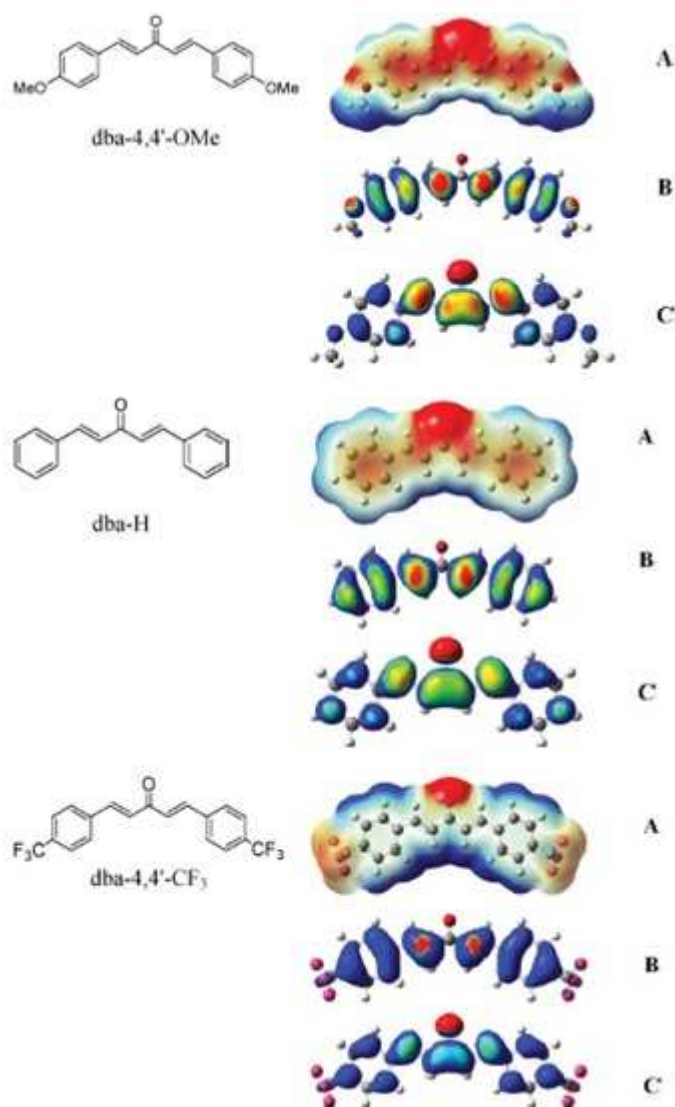


Figura 23: Estudos de DFT dos ligante dba. Legenda: A – mapa total de densidade eletrônica, B – HOMO e C – LUMO.

Em contraste, enquanto a  $\pi$ -retrodoação desempenha um papel dominante na interação  $\text{Pd}^0$ -alceno, a  $\sigma$ -doação também desempenha um papel importante. A diferença nestes tipos de interação é a estabilidade que o intermediário  $\text{Pd}^{\text{II}}$  terá na reação de acoplamento. A etapa de adição oxidativa será favorecida quanto mais estável for o intermediário gerado, ou seja, um intermediário rico em densidade eletrônica. Com isso, o uso de grupos doadores de elétrons, como metoxila e grupos alquila, no anel aromático do dba é uma estratégia promissora para aumentar a atividade catalítica. Contudo, o uso do complexo de paládio com dba sozinho é muito restrito, e comumente é relatado o uso de fosfinas para auxiliar na atividade catalítica.<sup>76</sup>

Vondervoort *et al* mostraram que o intermediário de  $\text{Pd}^{\text{II}}$ , espécie gerada na etapa de adição oxidativa nas reações de acoplamento, é favorecido com grupos doadores de

elétrons no anel aromático do dba, promovendo uma melhor atividade catalítica. Substituintes doadores de elétrons como metoxilas e grupos alquilas mostraram resultados positivos e grupos retiradores de elétrons como trifluormetano e nitro, mostraram resultados negativos no efeito catalítico.<sup>77</sup> Mesmo com a versatilidade de complexação do ligante dba, ele sozinho não é capaz de ter uma atividade catalítica efetiva. O complexo  $[Pd_x(dba-n,n'-Z)_y]$  possui pouca atividade catalítica e dificilmente é empregado sozinho nas reações de acoplamento.<sup>78</sup> A figura 24 mostra o trabalho de Kapdi estudando as propriedades eletrônicas dos complexos de paládio-dba substituídos na reação Heck.<sup>79</sup>

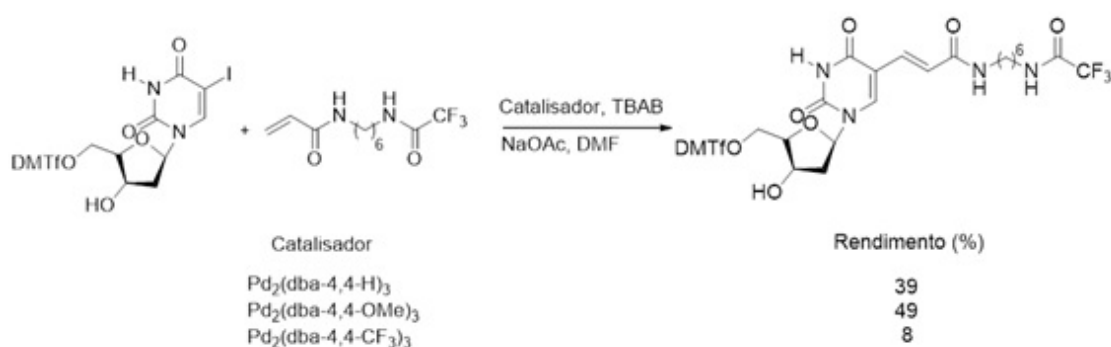


Figura 24: Estudo de efeitos eletrônicos de complexos paládio-dba substituídos na reação Heck.

Geralmente, ligantes a base de nitrogênio são usados como ligantes nas reações de Ullmann<sup>80</sup>. A 1,10-fenantrolina é um exemplo de ligante nitrogenado amplamente utilizado em reações Ullmann<sup>81</sup>. Em um trabalho de Buchwald de 1999, a utilização do ligante 1,10-fenantrolina mostrou-se eficaz na catálise de reações de acoplamento carbono-heteroátomo (figura 25).<sup>82</sup> Neste trabalho, a utilização de dba como ligante auxiliar aumentou o rendimento das reações.

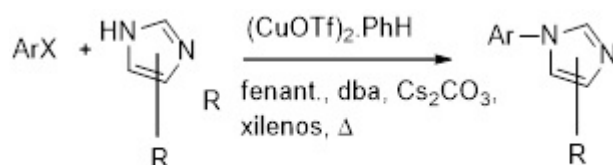


Figura 25: Reação Ullmann utilizando dba como auxiliar catalítico a 1,10-fenantrolina adaptado da referência <sup>82</sup>.

Apesar da ampla utilização do ligante dba em reações catalisadas por paládio, ainda existe a necessidade da utilização de ligantes auxiliares, como fosfinas. O uso de ligantes a base de nitrogênio vem sendo usado na substituição do uso das fosfinas, como

o heterociclo pirazol. O trabalho de Collard utilizou catalisadores de paladacilos-pirazol na reação Heck (figura 26).<sup>38</sup>

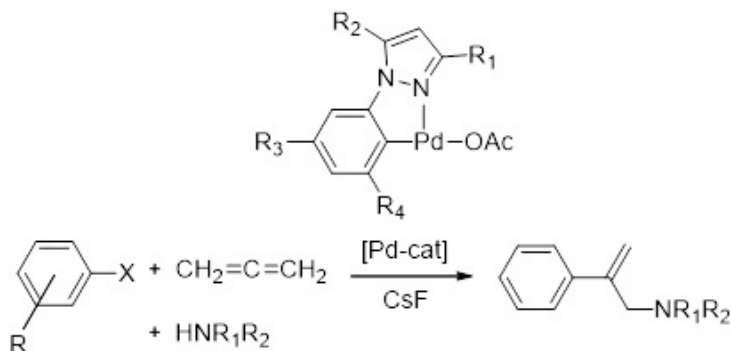


Figura 26: Catalisador de paladacilo utilizado em uma reação Heck-hidroaminação.

O pirazol é um heterociclo nitrogenado em que sua química de coordenação já é conhecida e sua versatilidade em complexar metais, como cobre e paládio, é muito interessante.<sup>39</sup> Diversos catalisadores a base de paládio e pirazol foram sintetizados.<sup>40-43</sup> No trabalho de Sarkar, ligantes pirazol ligados a bases de Schiff foram sintetizados e usados como ligantes auxiliares ao  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  na reação de Suzuki (figura 27 e 28).<sup>42</sup>

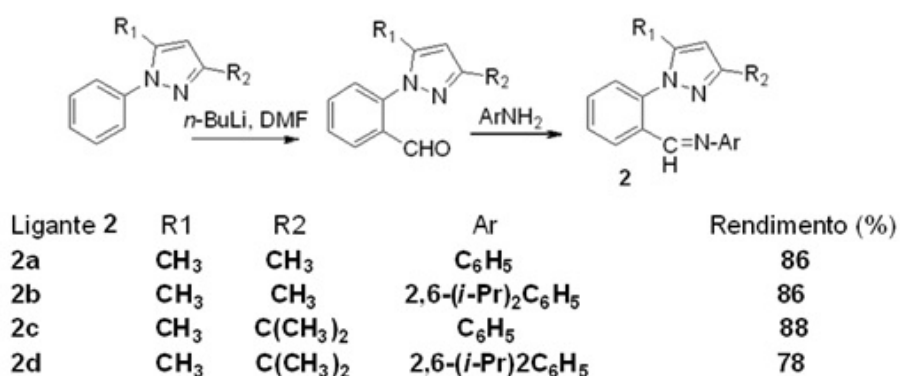


Figura 27: Ligantes pirazol-base de Schiff utilizados na reação Suzuki.

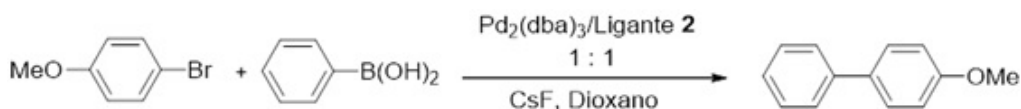


Figura 28: Esquema de reação Suzuki utilizando ligantes pirazol-base de Schiff como catalisadores.

### 3.2. Síntese e Caracterização do Ligante Pirazol-dba

Assim como na síntese do ligante dba proposta por Fairlamb,<sup>35</sup> o aldeído usado na condensação de Claisen-Schmidt que gerava o respectivo dba com substituinte, continha o substituinte no aldeído gerando o dba substituído. A primeira etapa para a síntese do ligante 2,2-pirazol-dba é a síntese do precursor 2-pirazolbenzaldeído (**1**). A síntese de **1** foi feita a partir do reagente 2-bromobenzaldeído reagido com a molécula de pirazol (figura 29).

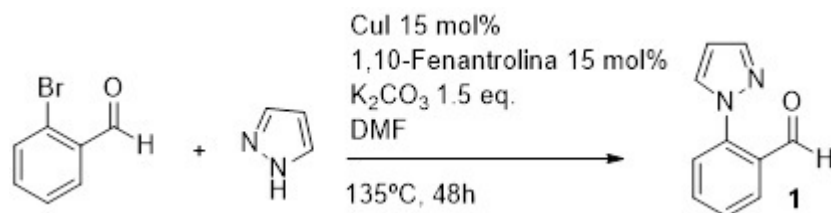


Figura 29: Esquema de reação de síntese do 2-pirazolbenzaldeído (**1**).

A metodologia usada é adaptada pelo grupo de pesquisa, mas originalmente proposta por Fang.<sup>83</sup> O acoplamento Ullmann é uma reação muito utilizada por nosso grupo de pesquisa para acoplamento C-N, utilizando carbonato de potássio como base e dimetilformamida como solvente mostrou-se a melhor metodologia no aperfeiçoamento da reação. A catálise usando cobre e 1,10-fenantrolina como ligante é um sistema catalítico muito eficiente e muito usado pelo grupo. Nesta reação, usou-se 15 mol% de cobre e ligante, onde geralmente a quantidade de metal e ligante em reações do tipo Ullmann variam entre 10-20 mol%.

Após sintetizado o aldeído precursor para a síntese dos ligantes, o ligante pirazol-dba (**2**) foi sintetizado via condensação de Claisen-Schmidt utilizando 2 equivalentes do aldeído (**1**) para 1 equivalente de acetona (figura 30), descrita por Conard.<sup>84</sup>

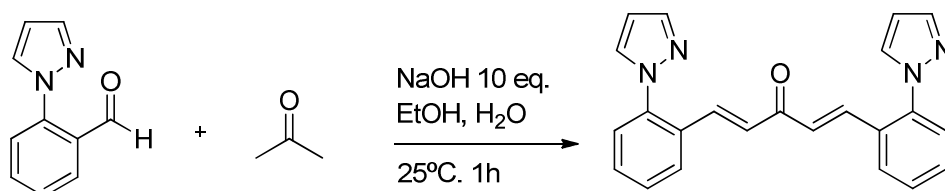


Figura 30: Esquema de síntese do ligante pirazol-dba (**2**).

A metodologia usada foi basicamente a mesma, com algumas mudanças quanto ao tempo de adição dos reagentes para o aperfeiçoamento da síntese. A reação é muito simples, com rendimento de 77% e o produto obtido puro, reagido por 1 hora a temperatura ambiente. O produto obtido foi recristalizado em acetato de etila e analisado

por RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , IR, ESI e análise elementar CHN confirmando a estrutura do ligante pirazol-dba.

Após a síntese do ligante pirazol-dba, houve a tentativa de síntese do complexo paládio pirazol-dba, utilizando a metodologia já descrita para a síntese do complexo  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ .<sup>73b</sup> A síntese do complexo de paládio com ligantes dba é discutida devida as possíveis fontes de paládio usadas, como acetato de paládio ou cloreto de paládio, solventes de reação, como metanol e diclorometano, e solventes para a recristalização do complexo, como diclorometano e clorofórmio. A metodologia utilizada é do trabalho de Ananikov<sup>73b</sup> que discute a formação de nanopartículas e a melhor metodologia de síntese e recristalização do complexo.

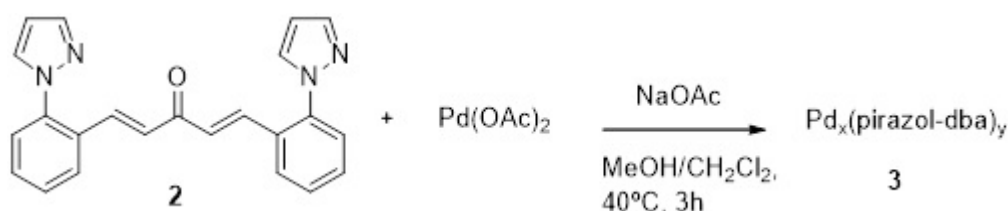


Figura 31: Esquema de síntese do complexo paládio pirazol-dba (3)

A metodologia utilizada foi modificada devido a solubilidade do ligante pirazol-dba em metanol, adicionou-se diclorometano para aumentar a solubilidade do ligante numa proporção de 3:1 de metanol e diclorometano. Assim como na metodologia original, acetato de sódio foi utilizado como base e a reação foi mantida sob  $40^\circ\text{C}$  por três horas em agitação constante. Após o tempo de reação, a metodologia utilizada envolvia a filtração da possível formação de um complexo de paládio, com lavagens com metanol e água, mas na síntese de **3** não houve precipitado. É provável que, devido a utilização de diclorometano como solvente, o complexo solubilizou e então realizou-se uma extração líquido-líquido e remoção do solvente no rota evaporador. Após evaporado o solvente, o sólido obtido foi recristalizado como realizado no material de suporte do trabalho.<sup>73b</sup>

A tentativa de recristalização do complexo de paládio pirazol-dba para a obtenção de monocristais não obteve sucesso. Com isso, o solvente foi evaporado e o sólido foi analisado através da técnica de *eletronspray* em modo positivo.

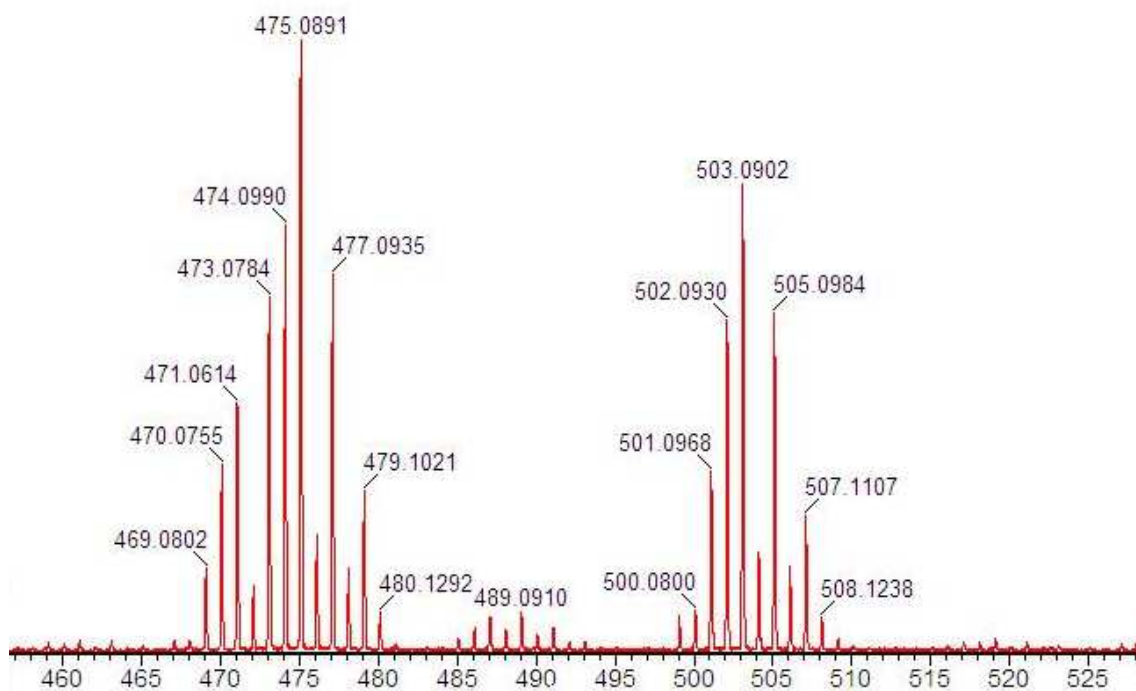


Figura 32: Análise de ESI (+)-MS do complexo paládio pirazol-dba (3).

A análise mostrou a identificação de dois compostos, um com massa aproximadamente 475 (que possui uma mistura de compostos) e outro com massa de aproximadamente 503. Existe uma mistura de compostos com distribuições isotópicas do paládio na região de 475, a distribuição 469, 470 e 471 assim como a 473, 474 e 475 proveniente das diferentes ionizações do complexo. Os espectros simulados destas possíveis estruturas foram comparados com o espectro obtido mostrando a idêntica distribuição isotópica em apenas um dos íons encontrados (figura 33 e 34). Assim como nas sínteses dos complexos de paládio e dba, esperava-se a formação de um complexo de Pd com o ligante pirazol-dba ligando-se de maneira multidentada, numa proporção de 1 átomo de paládio para 1 molécula de ligante.<sup>73b</sup> Esta provável formação de um complexo de Pd<sup>0</sup> com o ligante era a estrutura proposta inicialmente que estaria com massa em torno de 470, mais especificamente 472 (figura 33).

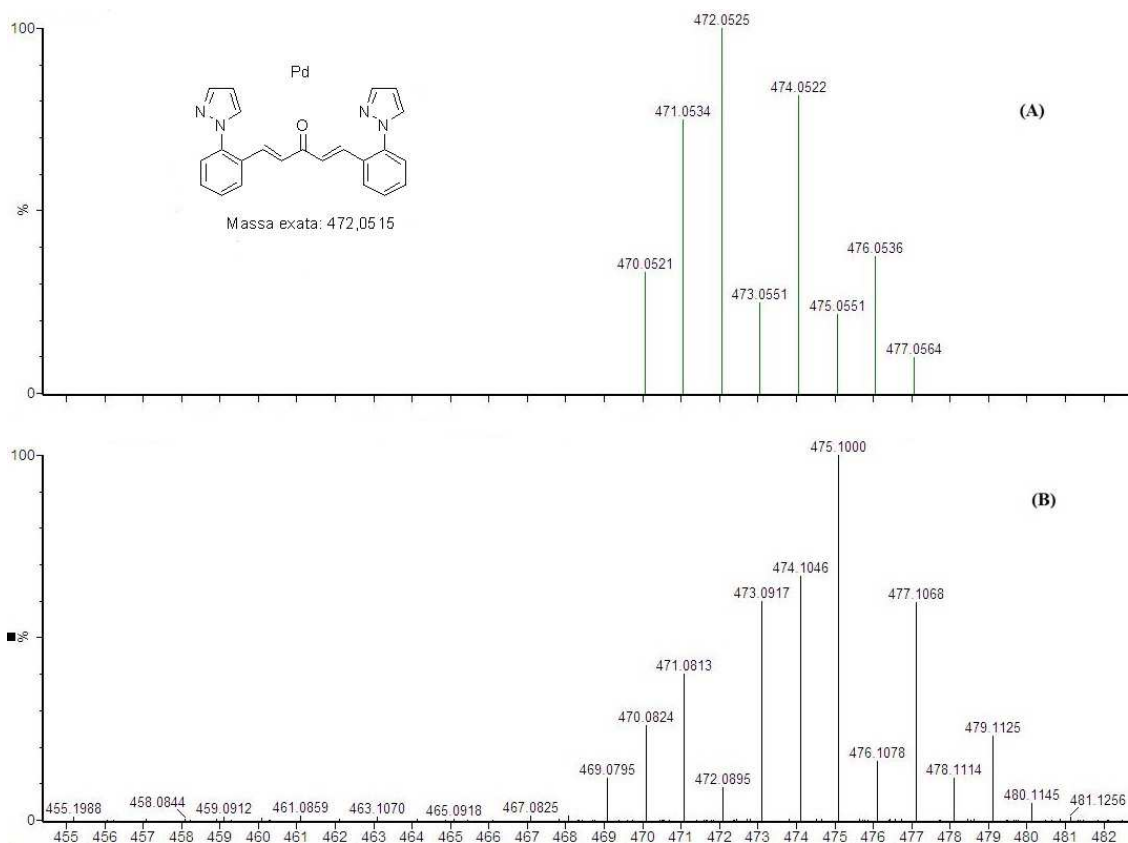


Figura 33:(A) ESI(+)-MS Simulado da estrutura proposta e (B) ESI(+)-MS do complexo (3).

Devido ao procedimento de análise de *eletronspray* utilizar ácido fórmico como agente de protonação, outra estrutura de complexação do paládio e ligante foi proposta (figura 34). Porém, novamente a comparação com o espectro simulado mostrou que a distribuição isotópica não era idêntica à estrutura proposta. Esta estrutura proposta veio de uma possível protonação do ligante ou até mesmo do complexo de paládio devido a utilização de ácido fórmico no procedimento de análise devido a ionização do complexo.

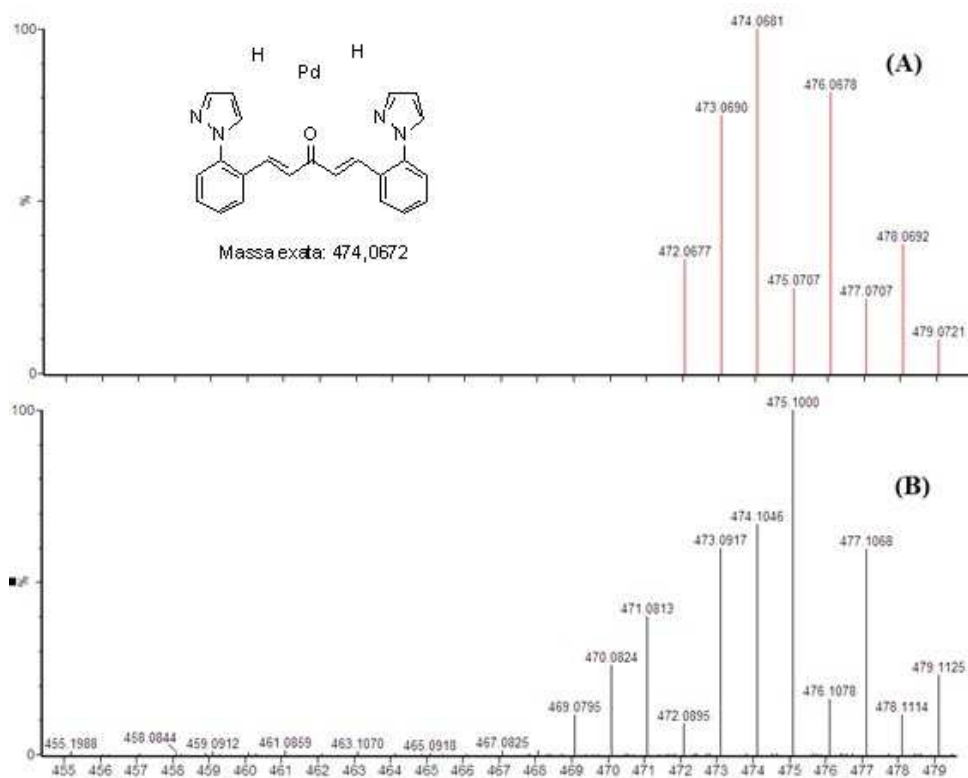


Figura 34: (A) ESI(+)-MS Simulado da estrutura proposta e (B) ESI(+)-MS do complexo (3).

Para o íon encontrado com massa de valor aproximado 503, uma proposta de estrutura foi realizada levando em conta uma possível interação do solvente metanol com o complexo. Nessa possível estrutura supondo a adição oxidativa ao metanol, seria formado um composto ligado ao íon metóxi resultando em um composto catiônico.



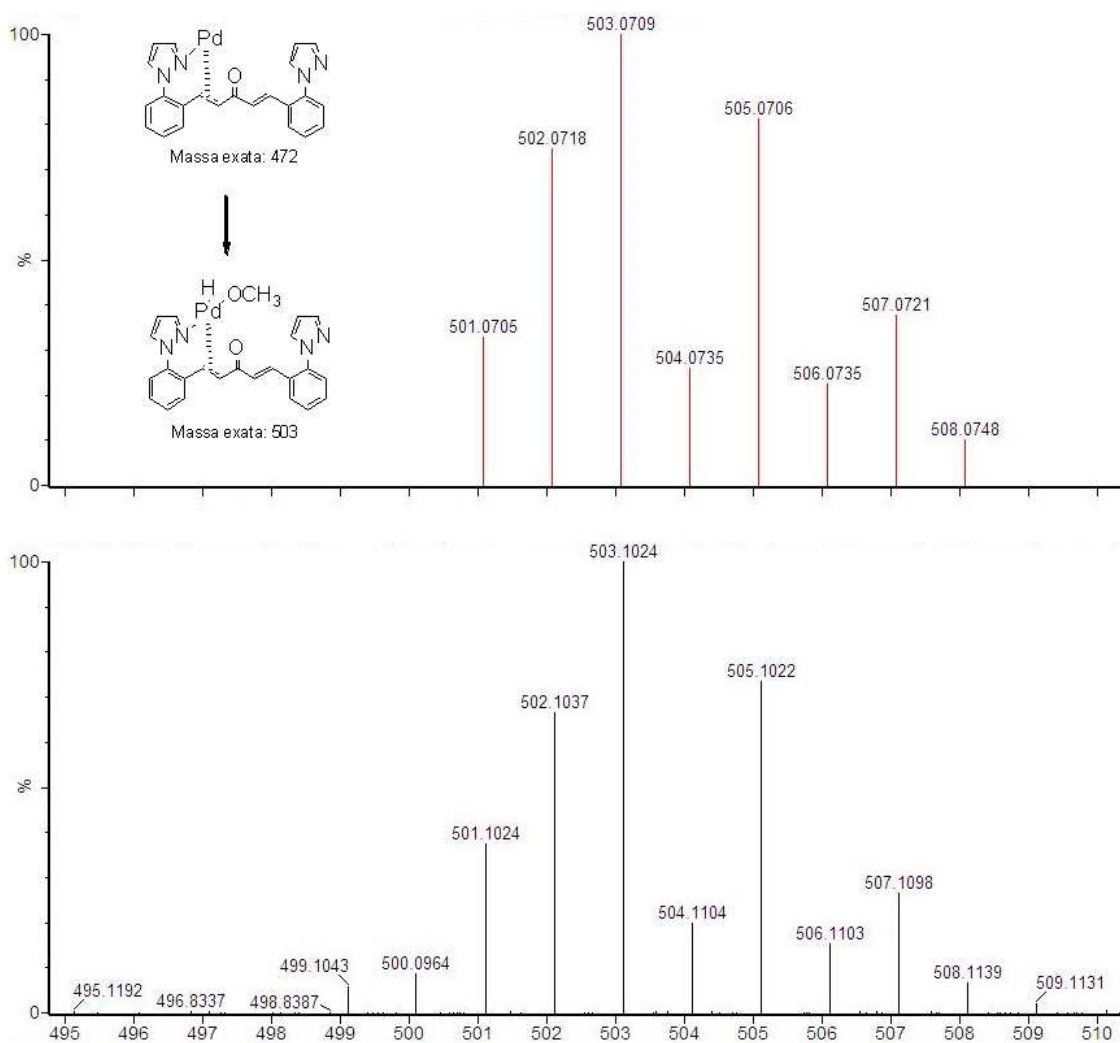


Figura 35: (A) ESI(+)-MS Simulado da estrutura proposta e (B) ESI(+)-MS do complexo (3).

Após os resultados dos estudos de ESI, a análise destes resultados concluiu que o complexo Pd(2,2-pirazol-dba) foi obtido com sucesso, mas houve diversas misturas em sua análise devido ter se ionizado de diferentes maneiras.

O trabalho de Jarvis<sup>37</sup> mostra como diversos metais podem interagir com o dba e até mesmo dba-substituídos, como é o caso do complexo de Cu<sup>I</sup>. Apesar de um complexo de Pd<sup>I</sup> e dba ser incomum, existe a possibilidade de o paládio não ter sido reduzido totalmente e complexado desta maneira. No trabalho de Jarvis um ligante híbrido olefina-fosfina dbafos foi sintetizado e complexado com o paládio. O complexo formado é de Pd<sup>0</sup> mostrando como o paládio interage com o ligante dbafos, mas devido ao ligante pirazol-dba também ser um ligante híbrido olefina-nitrogênio, esta análise da interação também pode ser utilizada no ligante pirazol-dba.

Após as análises do complexo de Pd e o ligante, uma maneira de analisar e evidenciar que o ligante estava se complexando ao paládio, como esperado e discutido pelo trabalho de Jarvis com o ligante dbafos<sup>37</sup>, é a avaliação da diferença de frequência de absorção das ligações C=N do pirazol e da olefina do ligante livre, comparado com as absorções do complexo de Pd com o ligante. Na figura 36 há o espectro de infravermelho do ligante pirazol-dba livre.

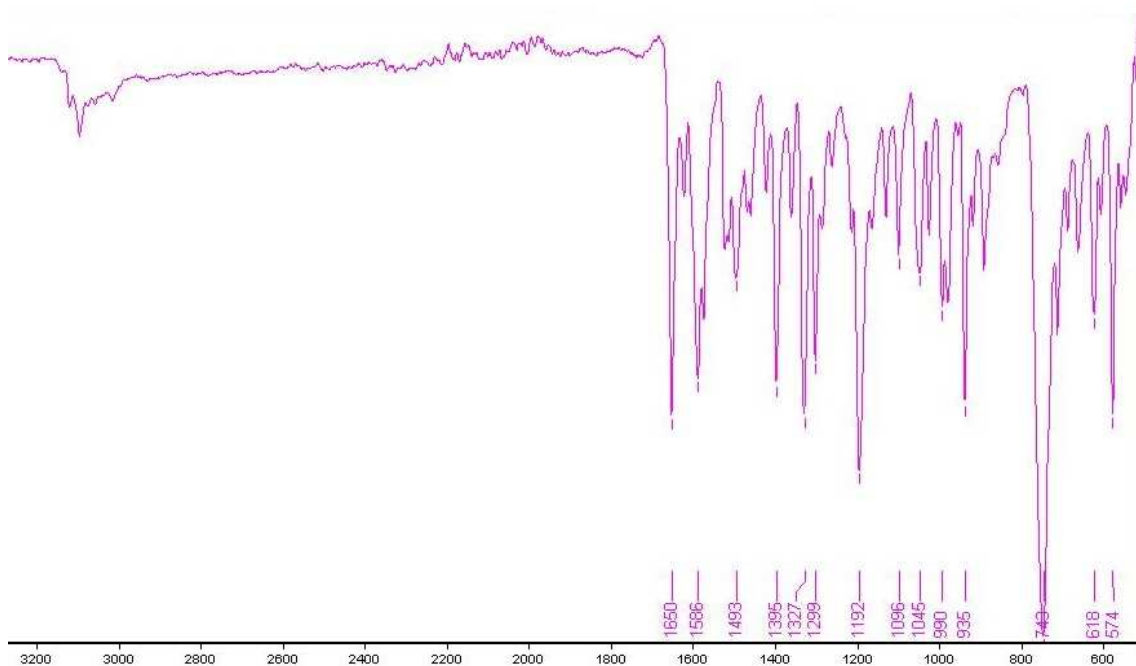


Figura 36: Espectro de Infravermelho do ligante livre.

As absorções em  $1586 \text{ cm}^{-1}$  e em  $1650 \text{ cm}^{-1}$  indicam as absorções das ligações C=N do pirazol e da olefina da carbonila  $\beta$ -insaturada. Se no complexo formado o paládio está interagindo com o ligante pelas ligações Pd-N=C do pirazol e pela interação  $\pi$  da olefina, a análise de infravermelho do complexo apresentará diferenças nas absorções das ligações C=N e C=C do ligante livre. O espectro de infravermelho do complexo de paládio está exibido na figura 37.

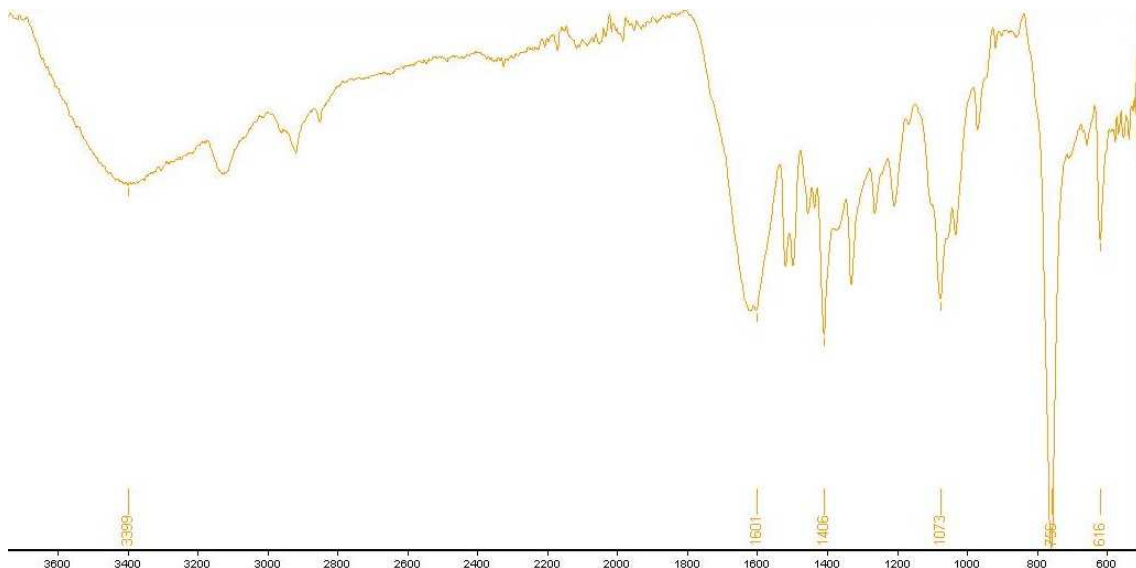


Figura 37: Espectro de Infravermelho do complexo de paládio e ligante 2,2-pirazol-dba.

O espectro mostrado na figura 37 indica que a análise de infravermelho do complexo de paládio e o ligante 2,2-pirazol-dba houve deslocamento na banda de absorção da olefina ( $1650\text{ cm}^{-1}$  para  $1601\text{ cm}^{-1}$ ) assim como na banda de absorção da ligação C=N do pirazol ( $1586\text{ cm}^{-1}$  para aproximadamente  $1550\text{ cm}^{-1}$ ). Assim como podemos notar também a diferença da absorção da banda da carbonila. No ligante livre, a absorção da carbonila está em  $1650\text{ cm}^{-1}$ , enquanto que quando temos o complexo de paládio e ligante, temos a absorção da carbonila em aproximadamente  $1601\text{ cm}^{-1}$ .

### 3.2.1. Conclusões

Com as análises de ESI e Infravermelho, conclui-se que o complexo Pd(2,2-pirazol-dba) foi sintetizado, cumprindo um dos objetivos do presente trabalho: economia de átomos. Diferente do complexo paládio e dba que se complexa formando diversas estruturas, utilizando diferentes proporções de paládio e ligante dba (como Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> ou Pd(dba)<sub>2</sub>), as análises do composto Pd(2,2-pirazol-dba) concluíram que a derivatização do ligante dba adicionando uma molécula de pirazol em cada anel aromático do ligante o deixou mais ativo para a complexação com o paládio e utilizando uma proporção 1:1.

Apesar da falta de uma estrutura cristalográfica, podemos concluir pelas análises de Infravermelho que o ligante 2,2-pirazol-dba se liga ao paládio via interação com a olefina e o nitrogênio do pirazol (figura 38).

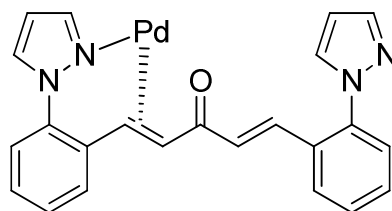


Figura 38: Elucidação da estrutura do complexo Pd(2,2-pirazol-dba).

## 4. APLICAÇÃO DO LIGANTE EM REAÇÕES DE ACOPLAMENTO

### 4.1. Reação Heck

#### 4.1.1. Revisão Bibliográfica

A reação de Heck, acoplamento entre haleto orgânico e olefinas, catalisada por paládio foi descoberta por Heck<sup>23</sup> e Mizoroki<sup>24</sup> e é considerada uma das mais importantes reações de acoplamento com grande aplicação na química fina<sup>25</sup>, fármacos<sup>45</sup>, com alta seletividade e tolerância a um grande número de grupos funcionais.

O mecanismo da reação Heck inicia pela adição oxidativa do haleto de arila ao precursor de Pd<sup>0</sup>, que ocorre por um processo com a cisão da ligação C-X e a formação das ligações Pd-C e Pd-X, formando um intermediário (Ar-Pd<sup>II</sup>-X). A segunda etapa é a inserção da olefina (inserção migratória), podendo ocorrer de duas maneiras na ligação paládio-carbono, com a formação de um intermediário de Pd<sup>II</sup>, que sofre β-eliminação podendo formar dois produtos dependente da complexação ocorrida na etapa de inserção migratória. Finalmente, ocorre a etapa de eliminação redutiva em que o catalisador de Pd<sup>0</sup> é regenerado para o ciclo catalítico (figura 39).<sup>56,85,86</sup>



Figura 39: Mecanismo da reação Heck adaptada da referência <sup>56b</sup>.

Diferentes fontes de paládio podem ser utilizadas como precursores catalíticos indo desde complexos de paládio divalente ou zerovalente até paládio suportado ou na forma de nanopartículas. A maioria dos sistemas utiliza elevadas temperaturas, solventes apróticos como DMF e DMA e bases como NEt<sub>3</sub> e NaOAc, que possibilitam o acoplamento de iodetos e brometos de arila com aril ou vinil olefinas funcionalizadas. No

entanto, muitos desses sistemas apresentam limitações, como a necessidade de alta concentração de precursor catalítico para substratos menos ativos e baixa ou nula reatividade frente a cloretos de arila. Parte desses problemas tem sido contornada pelo design de ligantes adequados e sua utilização *in situ* nas reações.<sup>87-90</sup>

O precursor de paládio zero Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> é amplamente utilizado devido ao seu fácil manuseio e boa atividade catalítica perante ligantes, como fosfinas. Estes ligantes fosfinas são muito utilizados por sua eficácia em coordenar com o paládio gerando boa atividade catalítica em reações de acoplamento. O foco do desenvolvimento de uma catálise mais efetiva em reações de acoplamento está voltado para o planejamento estrutural de ligantes fosfinas, por ser um dos ligantes que melhor catalisa reações de acoplamento catalisadas por paládio.<sup>30,31,54,60,61</sup> A figura 40 mostra o trabalho de Littke que utilizou um sistema com Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> e P(t-Bu)<sub>3</sub> como sistema catalítico obtendo rendimento satisfatórios para diferentes olefinas e cloretos de arila funcionalizados.<sup>90a</sup>

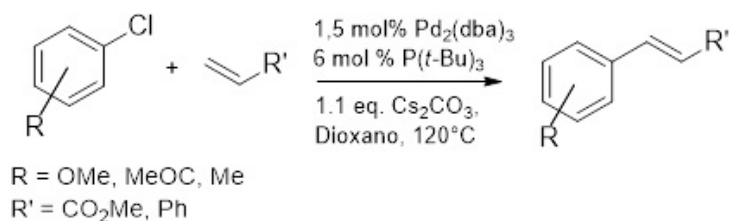


Figura 40: Reação Heck utilizando Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> e fosfina como sistema catalítico, adaptado da referência <sup>90a</sup>.

O trabalho de Littke mostra como existem metodologias capazes de realizar diversas reações de Heck com diferentes funcionalizações nos substratos obtendo rendimentos satisfatórios. A utilização do sistema catalítico Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/fosfina é um sistema muito utilizado e bem eficiente, fosfinas comuns como PPh<sub>3</sub> e P(o-tol)<sub>3</sub> são amplamente utilizadas e geram rendimentos satisfatórios. Havendo baixos rendimentos, a simples mudança por uma fosfina com propriedades eletrônicas diferentes, com grupos doadores ou retiradores de elétrons, pode realizar uma catálise eficaz.<sup>31</sup>

O estudo de uma catálise mais limpa e livre de fosfinas vem sendo negligenciado, porém, sabe-se da necessidade de uma síntese mais limpa e econômica para a aplicação industrial. Síntese de ligantes dba substituídos para a utilização como ligante adicionado *in situ* em reações de acoplamento C-C foi uma tentativa interessante para a substituição do uso de fosfinas.<sup>75</sup> Porém, a utilização de ligantes dba substituídos mostrou-se pouco eficaz em catalisar reações de acoplamento com substratos funcionalizados mesmo utilizando iodo como haleto (mostrado na figura 23).<sup>79</sup>

A síntese e otimização de ligantes visando a substituição das fosfinas tem sido realizada<sup>38,40-43</sup>, principalmente, por ligantes nitrogenados devido as suas propriedades eletrônicas semelhantes às das fosfinas.<sup>31,54,60</sup> Uma molécula que tem sido utilizada como substituinte em estruturas moleculares de ligantes é o heterociclo pirazol. A utilização da molécula de pirazol em ligantes tem sido uma estratégia interessante para a substituição da utilização de fosfinas. O trabalho de Wang desenvolveu ligantes a base de líquidos iônicos imidazólicos com moléculas de pirazol (figura 41) para a catálise de reações Heck e Suzuki.<sup>43</sup>

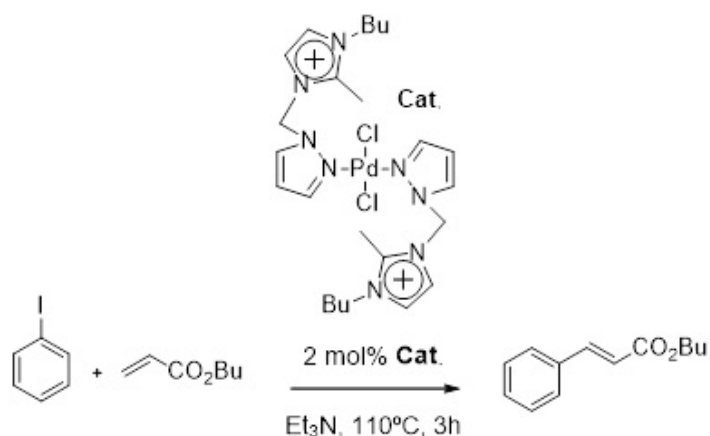


Figura 41: Reação Heck utilizando catalisador de paládio a base de líquido iônico imidazol-pirazol.

#### 4.1.2. Resultados e Discussão

A reação Heck utilizada como teste para a aplicação do ligante pirazol-dba *in situ* em testes catalíticos foi adaptada da metodologia original de Wang.<sup>43</sup> A reação proposta (figura 42) utiliza iodobenzeno como haleto orgânico e acrilato de butila como o substrato olefina funcionalizado.

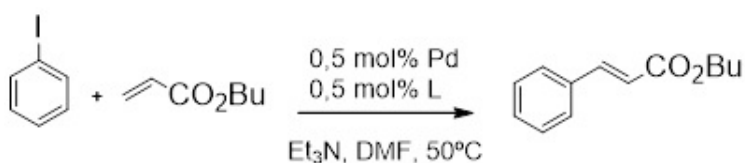


Figura 42: Esquema de reação Heck teste utilizada adaptada de Wang<sup>43</sup>.

A temperatura de 50°C utilizada na reação mostrou-se interessante por não ser muito alta e serem obtidos rendimentos satisfatórios. Inicialmente, diversos sistemas catalíticos, com combinações de diferentes precursores de paládio e ligantes foram testados com o intuito de avaliar o melhor sistema catalítico. Primeiramente, as reações foram testadas com 60 min, porém, devido aos altos valores de conversão e rendimento, quase chegando aos 100%, as mesmas foram testadas com 15 min. Os resultados estão descritos na tabela 1.



Tabela 1: Conversão e rendimentos dos testes catalíticos da reação Heck.

Teste	Sistema	Conversão (%)		Rendimento (%)	
		15 min	60 min	15 min	60 min
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	31	99	18	77
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> + dba	35	95	24	76
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> + 4,4-MeO-dba	22	96	19	55
4	Pd(OAc) <sub>2</sub> + 2,2-pirazol-dba	44	99	35	83
5	Pd(OAc) <sub>2</sub> + P(o-tol) <sub>3</sub>	48	99	35,5	94
6	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	11	17	1	3
7	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> + 2,2-pirazol-dba	17	23	2	6
8	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> + P(o-tol) <sub>3</sub>	39	99	12	43

Condição reacional: 1 mmol de haleto de arila, 1.3 mmol de acrilato de butila, 0,5 mol% Pd e ligante, 1.5 eq. NEt<sub>3</sub>, 5 mL DMF, sob agitação constante em diferentes tempos, 50 °C, 15-60 min.

Como demonstrado na tabela 1 pelos resultados de conversão e rendimento, uma grande diferença na utilização de Pd(OAc)<sub>2</sub> e Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> como fonte de paládio. Para o sistema livre de ligantes, o Pd(OAc)<sub>2</sub> se mostrou-se muito mais eficiente que o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>. Já discutido anteriormente, a utilização de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> sem a adição de ligantes é limitada e há a necessidade da adição de ligantes, como fosfinas, para uma catálise mais eficaz.

O uso de Pd(OAc)<sub>2</sub> livre de ligantes promove uma catálise eficiente devido a possibilidade de formar nanopartículas e paládio *black*, que se refere ao precipitado do elemento de paládio formado pela decomposição de complexos de paládio. O paládio *black*, é utilizado como catalisador em diversas reações e mostra uma atividade catalítica muito eficiente,<sup>31,91,92</sup> assim como mostrado nos resultados da tabela 1 utilizando Pd(OAc)<sub>2</sub> (teste 1).

Mesmo utilizando ligantes dba substituídos, como o ligante 4-MeO-dba, ainda há a limitação de uma catálise eficaz. Apesar dos estudos de Fairlamb<sup>59</sup> e Lin<sup>75</sup> sobre as densidades eletrônicas e estabilidade de complexos de Pd<sup>II</sup> com ligantes dba substituídos, os resultados mostram que um grupo doador de elétrons como o metóxi, não teve um rendimento maior de reação quanto pudesse ser previsto quando comparado ao dba não substituído. O trabalho de Kapdi<sup>79</sup> (figura 24) mostrou como substituintes doadores de elétrons no dba aumentavam o rendimento da reação. Porém, o sistema catalítico de Kapdi é o complexo de paládio-dba isolado. Na tabela 1, todos os ligantes foram adicionados *in situ*, ou seja, o complexo paládio-ligante ainda precisava ser formado e, possivelmente, os tempos de reações curtos e temperaturas baixas não favoreceram a formação de um

complexo suficientemente estável nas condições usadas. A diferença de rendimento no trabalho de Kapdi foi pequena, comparando o complexo dba não substituído e dba com grupo doador de elétrons. No sistema utilizado, diferente do sistema de Kapdi, a diferença encontrada também foi pequena, observando que o ligante dba substituído é adicionado *in situ* e o sistema de Kapdi usa 18h de reação e 80°C de temperatura.<sup>79</sup>

Apesar de toda a análise da estabilidade da estrutura molecular do ligante com o paládio, foi visto nas reações muita formação de paládio *black*. Esta formação evidencia a pequena estabilidade que foi provida pelos ligantes e justificando os rendimentos insatisfatórios obtidos nas reações.

Outra possibilidade na discussão dos resultados dos grupos substituintes do dba, é que no trabalho de Jutand demonstra-se um equilíbrio entre a formação de paládio *black* precipitado e a formação de um complexo de Pd<sup>0</sup> ligado com a olefina do dba (figura 43).<sup>93</sup> Apesar do trabalho de Jutand ter utilizado o mecanismo de uma reação de Suzuki, a única diferença para o mecanismo da reação Heck é a etapa de transmetalção, que na reação Heck não existe, mas as etapas de adição oxidativa e eliminação redutiva existem e o mais importante a ser notado é como há diferença no mecanismo se há a formação do cluster solúvel ou a formação do complexo paládio-olefina.<sup>31,34</sup>

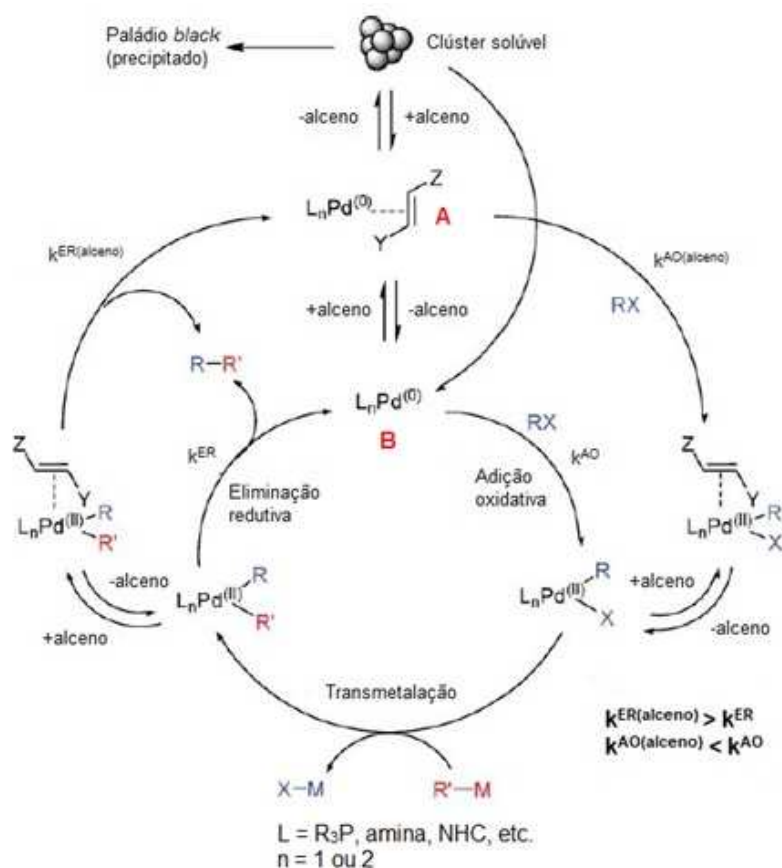


Figura 43: Diferentes mecanismos com diferentes fontes de paládio propostos por Jutand adaptada da referência <sup>93</sup>.

O trabalho mostra como existe uma disputa na cinética da reação. Na continuação da reação com a espécie catalítica A, a etapa de eliminação redutiva é mais rápida do que a da espécie catalítica B, mas na etapa de adição oxidativa a espécie catalítica A é mais rápida que a espécie catalítica B. Esta dependência envolve efeitos eletrônicos da olefina<sup>93</sup> e aspectos mecanísticos das reações de acoplamento.<sup>56</sup> Os estudos teóricos de Fairlamb<sup>59</sup> e Lin<sup>75</sup> mostram como substituintes doadores de elétrons fazem com que a interação olefina-paládio seja mais forte. Com isso, a formação de um complexo paládio-dba é favorecida com grupos doadores de elétrons.

Porém, neste estudo de Jutand<sup>93</sup> este equilíbrio entre olefina e paládio *black* existe para o complexo  $Pd_2(dba)_3$  isolado, mas no sistema catalítico usado no presente trabalho, a formação do complexo  $Pd_2(dba)_3$  ocorre *in situ* com a mistura de  $Pd(OAc)_2$  e o ligante dba. Sendo assim, na formação dos complexos *in situ* de  $Pd_2(dba)_3$  utilizando um sistema  $Pd(OAc)_2/dba$  (teste 2) ou da formação do complexo  $Pd_2(4,4-MeO-dba)_3$  com o sistema  $Pd(OAc)_2/4,4-MeO-dba$  (teste 3), reside na diferença de que apesar do ligante 4,4-MeO-dba interagir melhor com o paládio que o ligante dba,<sup>59,75</sup> devido a tempos de reações

curtos e temperatura relativamente baixa, a formação do complexo  $\text{Pd}_2(4,4\text{-MeO-dba})_3$  pode não ter conseguido ser formado. Devido a fraca força da interação da olefina do ligante dba sem substituinte, a formação do complexo  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  *in situ* ocorre mais lentamente do que a formação do complexo  $\text{Pd}_2(4,4\text{-MeO-dba})_3$ , podendo ocorrer a formação de grandes quantidades de paládio *black* do que  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , e sabe-se que a utilização de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (teste 1) podendo ocorrer a formação de paládio *black*, possui uma atividade catalítica eficiente, como mostrado nos resultados da tabela 1.

Numa visão geral do mecanismo, a complexidade da disputa cinética mostra como há incerteza na determinação de uma rota para a explicação da reação. Foi investigado outros subprodutos da reação afim de explicar os dados de conversão e rendimento e tentar unir com o estudo do mecanismo. Notou-se por análises durante as reações que houve muito produto de redução, na formação de benzeno, evidenciando que a reação deve parar na adição oxidativa e realizar outro mecanismo.

Na comparação dos sistemas catalíticos  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/2,2\text{-pirazol-dba}$  (teste 4) e  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{o-tol})_3$  (teste 5) precisa-se observar a diferença no aspecto da formação de uma possível espécie de complexo de paládio para atuar como catalisador para a reação. A formação da espécie de  $\text{Pd}^0$  utilizando sistemas de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  e ligantes do tipo fosfina, foi estudada por Hayashi, Amatore e Juntand, que propuseram a redução de  $\text{Pd}^{\text{II}}$  pode ocorrer pela presença de fosfina. Há a formação do  $\text{Pd}^0$  através de uma redução intramolecular, onde a fosfina ( $\text{PPh}_3$ ) coordenada ao metal é oxidada e o paládio é reduzido (figura 44).<sup>94,95</sup> Este tipo de formação da espécie de  $\text{Pd}^0$  é um dos motivos da ampla utilização de ligantes do tipo fosfina em reações de acoplamento catalisadas por paládio.

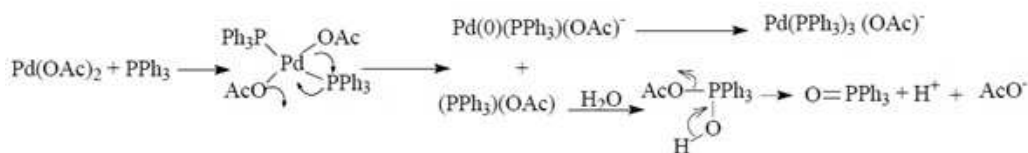


Figura 44: Reação de redução de  $\text{Pd}^{\text{II}}$  a  $\text{Pd}^0$  com a utilização de fosfinas.<sup>94,95</sup>

Assim como discutido na comparação dos sistemas  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dba}$  (teste 2) e  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/4,4\text{-MeO-dba}$  (teste 3), sugere-se que o sistema  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/2,2\text{-pirazol-dba}$  (teste 4) formará um complexo *in situ* na forma de  $[\text{Pd}(2,2\text{-pirazol-dba})]^{+}$  (base), como sugerido o estudo de ESI(+)-MS. Assim como no trabalho de Jarvis, a formação do complexo  $\text{Pd}^0(\text{dbafos})_2$  é um ligante multidentado como mostrado na figura 18.<sup>37</sup> A

síntese deste complexo de  $\text{Pd}^0(\text{dbafos})_2$  é feita a partir um complexo de  $\text{Pd}^{\text{II}}(\eta^3\text{-1-PhC}_3\text{H}_4)(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)$ , com 2h de reação a temperatura ambiente. Devido as condições reacionais propostas na figura 31, o precursor  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  também pode ser um precursor de paládio para a formação do complexo  $[\text{Pd}(\text{2,2-pirazol-dba})]^+ \text{ (base)}$ , como realmente foi sintetizado. Sugere-se ainda, que devido a estrutura do complexo formado elucidada na figura 38, evidenciada pelo estudo de ESI(+)-MS (figura 35) e pelas análises de infravermelho (figura 37). Nota-se que os resultados utilizando o sistema  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/2,2\text{-pirazol-dba}$  (teste 4) mostrou-se melhor que todos os sistemas catalíticos, com exceção do sistema  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{o-tol})_3$  (teste 5), na qual já foi discutido a vantagem mecânica de se usar fosfinas (figura 42). É curioso notar como em 15 min de reação, os sistemas  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/2,2\text{-pirazol-dba}$  (teste 4) e  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{P}(\text{o-tol})_3$  (teste 4) possuem rendimentos semelhantes, mas com o aumento do tempo reacional a fosfina se mostra um ligante mais eficaz.

A utilização de ligantes fosfinas com o precursor  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  também é amplamente utilizado.<sup>30</sup> Os resultados da tabela 1 mostram que o sistema  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{o-tol})_3$  (teste 8) não se mostrou tão eficiente quanto os outros sistemas com  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ . Na figura 45 do trabalho de Fairlamb,<sup>59</sup> o mecanismo de arilação em uma reação Heck foi estudado utilizando o sistema catalítico  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(t\text{-Bu})_3$ . O mecanismo mostra como existe um equilíbrio em **I**, **II** e **III** da espécie de paládio-dba e a olefina para continuação da reação.

As espécies **II** e **III** estão em equilíbrio e esse é deslocado de acordo com a força de interação da olefina com o paládio. Formada a espécie **III**, a adição oxidativa ocorre formando **VII** que sofre uma perda de ligante para a formação de **IV** e logo após ocorre a etapa de carbopaladação para a formação de **V**, seguida da etapa de eliminação redutiva formando o produto de acoplamento e regenerando o catalisador com a reação com a base em **VI**.

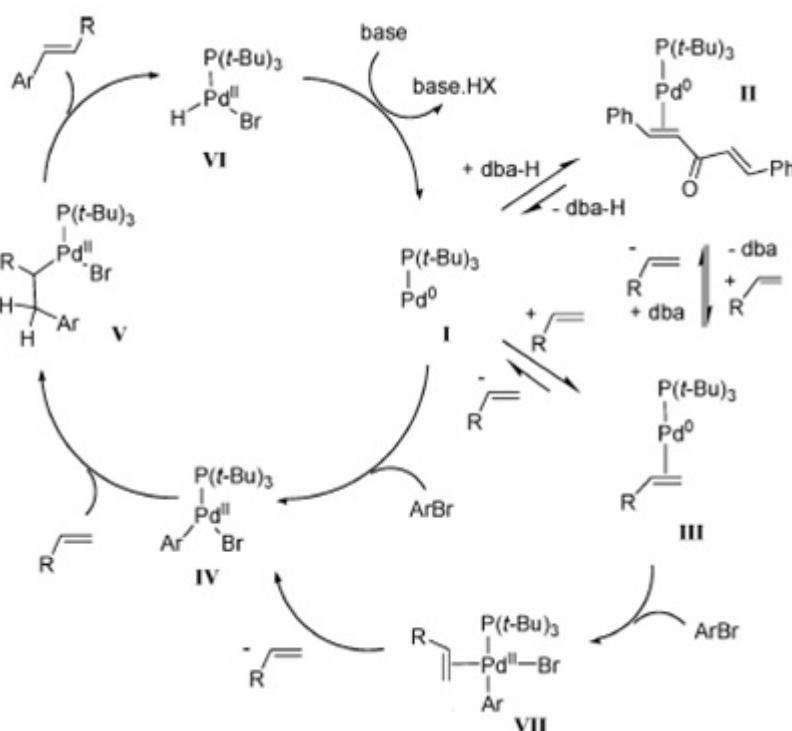


Figura 45: Mecanismo de arilação da Heck utilizando o complexo Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> e fosfina.

A discussão deste mecanismo de reação Heck torna-se interessante porque mostra como durante toda a reação a ligação paládio-fosfina não foi quebrada. Analisando a estrutura do ligante 2,2-pirazol-dba e conhecendo o trabalho de Jarvis<sup>37</sup> com o ligante híbrido olefina-fosfina dbafos, é possível a elucidação de um mecanismo muito similar ao da figura 43, substituindo a ligação paládio-fosfina pela ligação paládio-nitrogênio do pirazol, na complexação com o paládio. Sabe-se que a interação paládio-olefina é mais fraca que a ligação paládio-nitrogênio, logo, na possibilidade de elucidação de um mecanismo com o ligante 2,2-pirazol-dba, a interação paládio-olefina irá ser desfeita durante o mecanismo da reação, mas a ligação paládio-pirazol não. A diferença no mecanismo residiria no fato de que utilizando fosfinas, quando a interação paládio-olefina é desfeita, o ligante dba é removido da esfera de coordenação. Com o ligante 2,2-pirazol-dba, quebra da interação paládio-olefina não faria com que o dba fosse removido da esfera de coordenação do paládio porque ainda haveria a interação do paládio-pirazol. Este tipo de comportamento do ligante 2,2-pirazol-dba facilitaria a regeneração do catalisador na última etapa da reação (eliminação redutiva) para a realização de outro ciclo catalítico.

Apesar da discussão do sistema catalítico da figura 43 ser parecido com o sistema utilizado nos resultados da tabela 1, o sistema Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/2,2-pirazol-dba (teste 7)

mostrou-se com baixa atividade catalítica. Sabe-se que o ligante dba pode ligar-se ao paládio de diversas maneiras, como já discutido anteriormente (figura 21).<sup>35,73</sup> Estudos mostram que a interação olefina-paládio e a distribuição dos confôrmeros de dba dependem da temperatura.<sup>35,73</sup> Sendo assim, essa dependência da temperatura na troca de confôrmeros e as diversas estruturas de complexação entre o ligante dba e o paládio, pode ser um obstáculo na troca de ligantes dba e 2,2-pirazol dba no sistema Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/2,2-pirazol-dba. Com à elucidação de uma provável estrutura do complexo de Pd e o ligante 2,2-pirazol-dba, evidenciadas pelas análises de ESI(+)-MS (figura 35) e infravermelho (figura 37), sugere-se que o metal complexa ao ligante por três regiões (figura 38) , indicando esta dificuldade da troca de ligantes entre dba e 2,2-pirazol-dba.

#### 4.1.3. Conclusões Parciais

A comparação da utilização de ligantes *in situ* dos sistemas catalíticos Pd(OAc)<sub>2</sub>/2,2-pirazol-dba e Pd(OAc)<sub>2</sub>/P(o-tol)<sub>3</sub> mostrou como o ligante 2,2-pirazol-dba pode ter atividade catalítica eficiente tanto quanto a fosfina, na metodologia estudada. Apesar da grande utilização e eficiência de sistemas Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> e fosfinas, na reação estudada o sistema utilizado Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(o-tol)<sub>3</sub> não se mostrou eficiente.

Na comparação entre os ligantes dba, era esperado que a utilização de ligantes dba substituídos mostrasse uma atividade catalítica mais eficiente devido ao efeito eletrônico na reação e complexação com o paládio, mas como discutido, existe um equilíbrio na formação de complexos de paládio olefina que pode mudar o mecanismo podendo ser mais eficiente devido a possível formação de paládio *black*. A comparação do dba com o 4,4-MeO-dba mostrou essa provável diferença na formação do complexo e efeito catalítico na reação, mas a comparação do dba com o 2,2-pirazol-dba já se mostrou diferente no qual foi discutido a elucidação de um provável mecanismo do 2,2-pirazol-dba com o paládio. Outra comparação que pode ser feita é que o ligante 4,4-MeO-dba interage com o paládio apenas pela região da olefina enquanto que o ligante 2,2-pirazol-dba, por sua estrutura com moléculas de pirazol na posição orto do anel aromático, pode interagir pela parte da olefina e pelo átomo de nitrogênio contido na molécula de pirazol. Nos estudos feitos de ligantes dba substituídos,<sup>35</sup> os substituintes estudados estão em posição para do anel aromático podendo apenas realizar uma diferença de efeito eletrônico na interação paládio-olefina devido distância molecular e não realizar uma complexação efetiva como é realizada na posição orto. A introdução de uma molécula na posição orto do anel aromática não é utilizada no estudo de Fairlamb.<sup>37</sup>

Este estudo mostra como a introdução de moléculas na posição orto do anel aromático do dba torna-se uma proposta interessante para a síntese e aplicação de ligantes dba híbridos a serem utilizados em reações de acoplamento Heck visando substituição do uso de fosfinas.



## 4.2. Reação Suzuki

### 4.2.1. Revisão Bibliográfica

A reação de acoplamento Suzuki ocorre entre um haleto de arila e um composto organoboro (figura 46).<sup>11a</sup> É uma reação que utiliza paládio como catalisador e, geralmente, um ligante auxiliar. Na reação da figura 44, o precursor de paládio Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> é utilizado. A reação de Suzuki é muito utilizada em diversas áreas da química como a química fina, indústria, por ser uma reação simples e efetiva. Suas condições de reação são simples e brandas e a utilização de diversos substratos funcionalizados é um de seus aspectos mais importantes por possuir alta seletividade nas reações.<sup>9-13</sup>

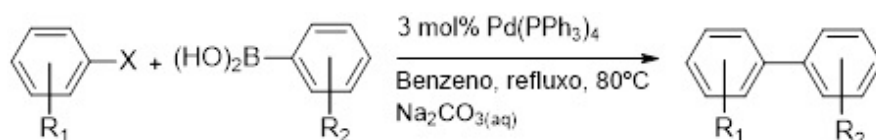


Figura 46: Reação de acoplamento Suzuki utilizando Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalisador.

Os tipos de precursores de paládio e ligantes utilizados nas reações de acoplamento Suzuki são importantes para a etapa de formação do complexo de Pd<sup>0</sup>. Diferentes precursores de paládio são utilizados como Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> e Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.<sup>9-</sup>  
<sup>13</sup> Devido aos diversos estudos mecanísticos das reações de acoplamento,<sup>31,56</sup> o uso de uma fonte de paládio zero torna-se mais interessante para a atividade catalítica.

O mecanismo da reação Suzuki é baseado em uma espécie ativa de Pd<sup>0</sup>. O ciclo catalítico é composto por três etapas: adição oxidativa, transmetalção e eliminação redutiva (figura 47).

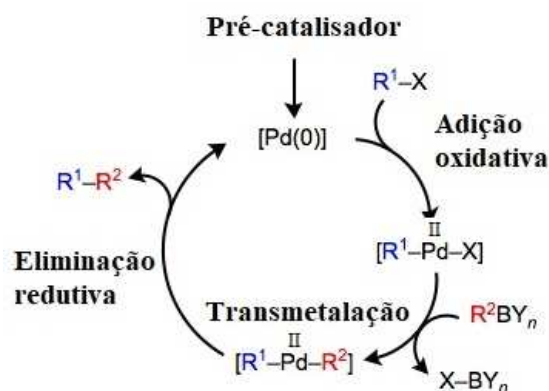


Figura 47: Mecanismo da reação Suzuki adaptado da referência <sup>12b</sup>.

A primeira etapa do mecanismo envolve a formação da espécie catalítica de paládio a partir de um pré-catalisador, um precursor de paládio. Após a formação da espécie catalítica de Pd<sup>0</sup>, há a etapa de adição oxidativa do haleto de arila ao paládio, formando um intermediário Ar-Pd<sup>II</sup>-X que sofre transmetalacão com o composto de organoboro para a formação de outro intermediário Ar-Pd<sup>II</sup>-Ar'. Finalmente, ocorre a etapa de eliminação redutiva produzindo o produto de acoplamento e regenerando o catalisador de Pd<sup>0</sup> que volta ao ciclo catalítico.<sup>9-13</sup>

Um sistema catalítico muito utilizado em reações de acoplamento é a combinação de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> e fosfinas.<sup>12,30</sup> Este sistema possui uma atividade catalítica eficiente devido a utilização de uma fonte de Pd<sup>0</sup>, além de ser um composto de simples manuseio que o torna atraente como precursor de paládio em reações de acoplamento. Fu mostrou como o emprego do sistema Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(*t*-Bu)<sub>3</sub> mostrou-se ativo para diversos substratos (figura 48). O sistema mostrou eficácia na utilização de haletos de vinila em condições brandas de reação e com a utilização diferentes haletos de arila (Cl, Br e I). Contudo, o sistema não se mostrou ativo para triflatos, que requereu o uso de outra fosfina (PCy<sub>3</sub>) para a obtenção de melhores resultados.<sup>14</sup>

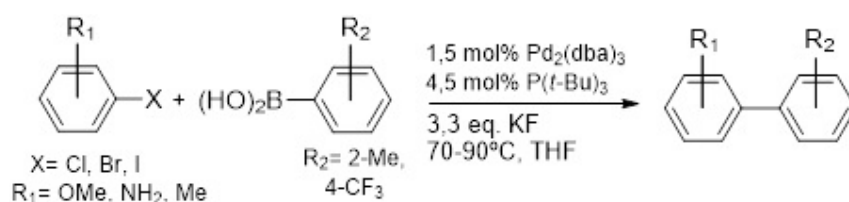


Figura 48: Reação Suzuki utilizando o sistema catalítico Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(*t*-Bu)<sub>3</sub> por Fu.<sup>14</sup>

Assim como nas reações de acoplamento Heck, o foco do desenvolvimento de uma catálise mais efetiva está voltado para o planejamento estrutural de ligantes auxiliares, como fosfinas, por serem um dos ligantes que melhor catalisam reações de acoplamento catalisadas por paládio.<sup>30,31,54,60,61</sup> Conhecendo a química das fosfinas e do paládio, sabemos de sua grande afinidade e sua ampla utilização em reações de acoplamento. Diversas fosfinas são utilizadas em reações de acoplamento Suzuki como PPh<sub>3</sub> e P(*o*-tol)<sub>3</sub> que são fosfinas monodentadas e outras como dppf e dppe, que são fosfinas bidentadas.

Os melhores exemplos de fosfinas foram desenvolvidos por Buchwald. Em seu trabalho ele desenvolveu diversos ligantes fosfinas derivados da *o*-(dialquilfosfina)bifenila que mostraram-se eficientes em reações de acoplamento

Suzuki.<sup>17-20</sup> Na figura 49, o emprego do ligante fosfina **a** mostrou bons resultados para o acoplamento de cloretos de arila substituídos em apenas 12 min de reação e com pequenas quantidades de catalisador.<sup>20</sup>

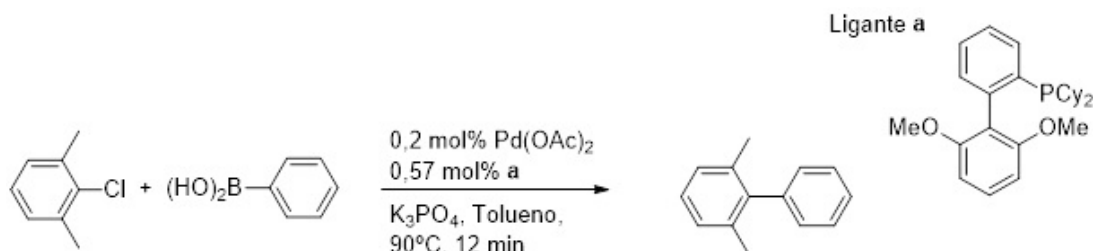


Figura 49: Reação Suzuki utilizando as fosfinas de Buchwald

Apesar da ampla utilização de fosfinas, o estudo de metodologias mais brandas, na tentativa de substituir as fosfinas e tornar a catálise de reações de acoplamento mais limpa, tem sido negligenciada. A síntese e otimização de ligantes visando a substituição das fosfinas é realizada<sup>38,40-43</sup>, principalmente, por ligantes nitrogenados por conta de suas propriedades eletrônicas semelhantes às das fosfinas.<sup>31,54,60</sup> O heterociclo pirazol (figura 6) é uma molécula que tem sido aplicada na estrutura molecular de ligantes auxiliares em reações de acoplamento.<sup>38,40,41,43</sup> O desenho de ligantes contendo a molécula de pirazol em sua estrutura tem sido uma estratégia interessante para a substituição da utilização de fosfinas. O trabalho de Wang desenvolveu ligantes a base de líquidos iônicos imidazólicos com moléculas de pirazol (figura 50) para a catálise de reações Heck e Suzuki.<sup>43</sup>

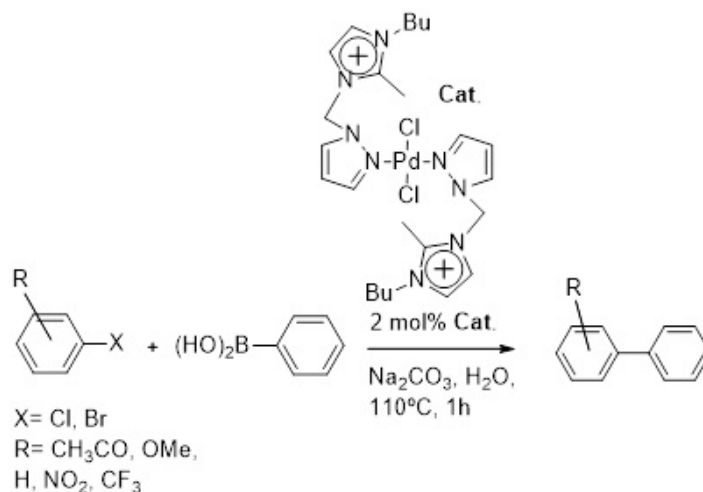


Figura 50: Reação Suzuki utilizando catalisador de paládio a base de líquido iônico imidazol-pirazol.

#### 4.2.2. Resultados e Discussão

A reação Suzuki utilizada como teste para a aplicação do ligante pirazol-dba *in situ* em testes catalíticos foi adaptada da metodologia original de Buchwald.<sup>20</sup> A reação proposta como teste para a comparação dos sistemas catalíticos (figura 51) utiliza 4-bromotolueno como haleto orgânico e ácido fenilborônico como o substrato organoboro.

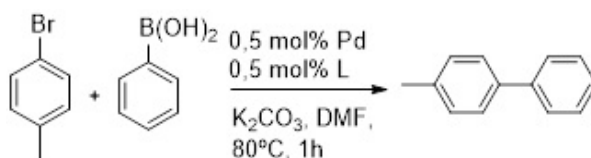


Figura 51: Esquema de reação Suzuki utilizada como teste catalítico

A metodologia inicial proposta mostrou-se com resultados interessantes, porém foram resultados de difícil comparação a respeito dos sistemas catalíticos por conta de seus valores próximos.

Tabela 2: Resultados de conversão e rendimento do teste catalítico da Figura 51.

Teste	Sistema	Conversão (%)	Rendimento (%)
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	99	88
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> + dba	87	63
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> + 2,2-pirazol-dba	94	75
4	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	93	55
5	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> + 2,2-pirazol-dba	75	59

Condição reacional: 1 mmol de haleto de arila, 1.3 mmol de ácido fenilborônico, 0,5 mol% Pd e ligante, 1.5 eq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 5 mL DMF, sob agitação constante, 80 °C, 1h.

Para contornar a dificuldade da comparação dos resultados, foram realizadas alterações nas condições reacionais a fim de diminuir os valores de conversão e rendimento para uma melhor comparação entre os sistemas catalíticos. A primeira condição proposta foi diminuir a temperatura de 80°C para 50°C no mesmo tempo reacional, mas os resultados continuaram semelhantes e com pequenas alterações. Em uma tentativa de realizar o teste catalítico de Suzuki em temperatura ambiente, os resultados mostraram-se bem interessantes e com a surpresa do aparecimento de um subproduto de homoacoplamento do ácido fenilborônico.

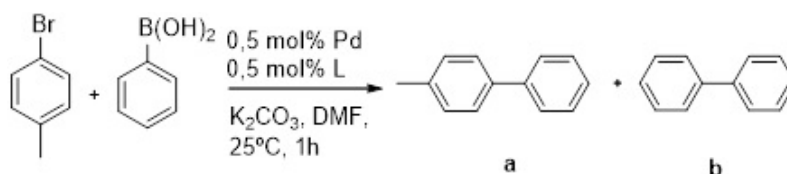


Figura 52: Reação Suzuki proposta como teste catalítico na temperatura ambiente.

Com novos valores considerados de rendimento do subproduto de homoacoplamento e uma melhor comparação dos resultados, outros sistemas catalíticos foram propostos para comparação, com o uso de fosfina e do ligante 4,4-MeO-dba.

Tabela 3: Resultados de conversão e rendimento do teste catalítico da Figura 52.

Teste	Sistema	Conversão (%)	Rendimento a (%)	Rendimento b (%)
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	69	33	1,5
2	Pd(OAc) <sub>2</sub> + dba	56	3	1,5
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> + 4,4-MeO-dba	86	33	23
4	Pd(OAc) <sub>2</sub> + 2,2-pirazol-dba	96	30	10
5	Pd(OAc) <sub>2</sub> + PPh <sub>3</sub>	63	18	4
6	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	92	3	2
7	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> + 2,2-pirazol-dba	57	0	1
8	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> + PPh <sub>3</sub>	97	15	42

Condição reacional: 1 mmol de haleto de arila, 1.3 mmol de ácido fenilborônico, 0,5 mol% Pd e ligante, 1.5 eq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 5 mL DMF sob agitação constante, 25 °C, 1h.

Assim como comparado e discutido na reação teste Heck, os sistemas catalíticos utilizados podem ser analisados semelhantemente devido a formação da espécie catalítica e estudos de mecanismo. A diferença no mecanismo das reações Heck e Suzuki é sua etapa posterior a adição oxidativa, que é devido a diferença dos substratos empregados, mas a etapa inicial e final são as mesmas. A formação da espécie catalítica também pode ser interpretada da mesma maneira devido a formação de um complexo de Pd<sup>0</sup> e estabilização por efeitos eletrônicos.<sup>31,56</sup> Apesar das semelhanças teóricas dos mecanismos das reações, a condição experimental empregada nos testes catalíticos, principalmente pela diferença de temperatura, apresentará uma grande diferença na discussão e comparação dos sistemas catalíticos.

Os resultados de conversão e rendimento mostram uma grande diferença na utilização de Pd(OAc)<sub>2</sub> ou Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> como fonte de paládio na reação Suzuki. É interessante notar que comparando Pd(OAc)<sub>2</sub> e Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> livre de ligantes, a redução da temperatura de 80°C para 25°C, as conversões e os rendimentos para o Pd(OAc)<sub>2</sub> mudam

de uma maneira esperada, mas para o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> muda de maneira brusca como se a 25°C o catalisador não tivesse seletividade na atividade catalítica.

Comparando os sistemas livres de ligantes, o Pd(OAc)<sub>2</sub> se mostrou-se muito mais eficiente que o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>. Já discutido anteriormente, como no teste catalítico da reação Heck, o Pd(OAc)<sub>2</sub> livre de ligantes promove uma catálise eficiente devido a possibilidade da formação de nanopartículas e paládio *black*, que refere-se ao precipitado do elemento de paládio formado pela decomposição de complexos de paládio.<sup>73</sup> A utilização de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> sem a adição de ligantes é limitada e há a necessidade da adição de ligantes, para uma catálise mais eficaz,<sup>78</sup> como é notado pelos resultados obtidos na tabela 3.

Apesar de toda a análise da estabilidade da estrutura molecular do ligante com o paládio, foi visto nas reações muita formação de paládio *black*. Esta formação evidencia a pequena estabilidade que foi provida pelos ligantes e justificando os rendimentos insatisfatórios obtidos nas reações.

A metodologia de reação Suzuki utilizada possui condições reacionais muito brandas e simples, apesar dos baixos valores de rendimentos, altos valores de conversão foram obtidos. Nota-se como o sistema utilizando Pd(OAc)<sub>2</sub> com ligantes dba substituídos mostrou-se melhor que a utilização do ligante PPh<sub>3</sub> em conversão e rendimento dos dois produtos obtidos. O ligante dba não substituído não mostrou atividade catalítica satisfatória, enquanto que na reação Heck mostrou-se tão ativo quanto os outros ligantes dba. Apesar do ligante fosfina ser amplamente utilizado, por conta de sua excelente atividade catalítica, esta metodologia de reação Suzuki mostrou como ligantes dba substituídos podem apresentar atividade catalítica mais eficiente que uma fosfina empregando temperatura ambiente.

Comparando os sistemas utilizando Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> e ligantes, a mesma discussão dos resultados realizada na reação Heck pode ser utilizada na reação Suzuki. Empregando Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> sem o uso de ligantes, os valores de conversão e rendimento foram muito baixos mostrando sua limitação em catalisar reações de acoplamento sem o auxílio de ligantes.<sup>78</sup> Porém, mesmo utilizando o ligante 2,2-pirazol-dba não foi possível aumentar a atividade catalítica, como já discutido anteriormente nos testes da reação Heck devido a possível dificuldade na troca de confôrmeros entre o ligante dba e o ligante 2,2-pirazol-dba, elucidada a estrutura do complexo formado *in situ*.

O sistema catalítico Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/PPh<sub>3</sub> (teste 8) que é geralmente utilizado em reações de acoplamento mostrou um resultado muito interessante. Sua seletividade de acoplamento cruzado foi muito menor que a de homoacoplamento. Geralmente, o subproduto de homoacoplamento nas reações Suzuki é uma reação indesejada e que é evitada. Utilizando o sistema catalítico do teste 8 o rendimento de homoacoplamento foi o maior obtido, sendo duas vezes maior que o sistema Pd(OAc)<sub>2</sub>/4,4-OMe-dba. O interessante a se analisar é que o sistema obteve um dos rendimentos de acoplamento cruzado mais baixo, mas o de homoacoplamento mais alto.

Numa visão geral, a complexidade dos sistemas a explicação de um mecanismo e de um possível intermediário formado na reação. Foi investigado outros subprodutos da reação afim de explicar os dados de conversão e rendimento e notou-se por análises durante as reações que houve muito produto de redução, na formação de benzeno, evidenciando que a reação deve parar na adição oxidativa e realizar outro mecanismo.

Analisando os resultados dos sistemas catalíticos utilizando Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> e Pd(OAc)<sub>2</sub> como precursores de paládio, os resultados sugerem que o complexo de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> é muito mais sensível a temperatura do que o Pd(OAc)<sub>2</sub>. A comparação entre estas duas fontes de paládio livres de ligantes é difícil de ser realizada com certa conformidade devido as diversas discussões da literatura da formação de paládio *black*.<sup>73</sup> Porém, a comparação entre a complexação paládio-olefina com o ligante dba é realizada por diversos autores que mostram como existe uma dependência da temperatura na estrutura dos confômeros e complexação.<sup>73</sup> E assim como nos estudos, os resultados obtidos em diferentes temperaturas com os sistemas Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> e diferentes ligantes indicam isto.

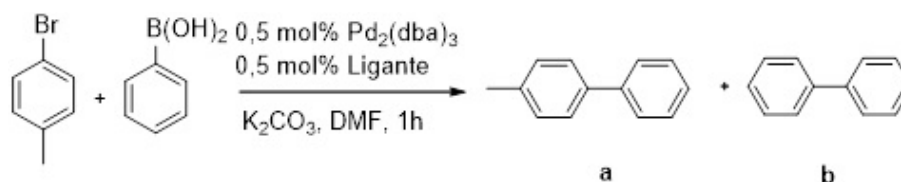


Figura 53: Esquema de reação Suzuki utilizando Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> como catalisador.

Tabela 4: Comparação dos sistemas catalíticos utilizando Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> e a dependência da temperatura.

Ligante	Temperatura (°C)	Conversão (%)	Rendimento a (%)	Rendimento b (%)
-	80	94	58	-
2,2-pirazol-dba	80	75	63	-
-	50	93	55	-
2,2-pirazol-dba	50	70	59	-
-	25	92	3	2
2,2-pirazol-dba	25	57	0	1
PPh <sub>3</sub>	25	97	15	42

Condição reacional: 1 mmol de haleto de arila, 1.3 mmol de ácido fenilborônico, 0,5 mol% Pd e ligante, 1.5 eq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 5 mL DMF, sob agitação constante, 25 °C, 1h.

A tabela 4 mostra como o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> é dependente da temperatura e pode explicar porque o sistema utilizando a fosfina não funcionou na metodologia proposta. O que se torna muito interessante é o fato de que com o abaixamento da temperatura, maiores valores de homoacoplamento e menores de acoplamento cruzado foram vistos. As reações de acoplamento Suzuki são, geralmente, realizadas em temperaturas de 50-100°C.<sup>9-13</sup> Nesta faixa de temperatura os sistemas Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> costumam funcionar satisfatoriamente, como demonstrado na tabela 2 até mesmo empregando-se o complexo livre de ligantes e sem formação de subproduto de homoacoplamento.

Em uma tentativa de investigar os resultados de homoacoplamento Suzuki, obtido dos testes catalíticos a temperatura ambiente, foi proposto um experimento com uma metodologia simples de homoacoplamento. Proposta por Zhang, a metodologia consiste entre a reação de ácidos fenilborônicos na temperatura ambiente e ao ar, utilizando uma mistura de acetona e água como solvente (figura 54).<sup>96</sup>

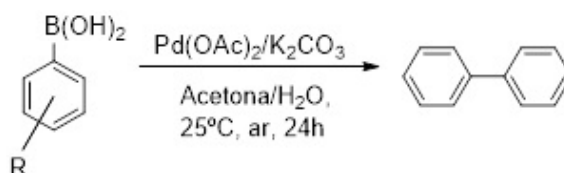


Figura 54: Esquema de reação de homoacoplamento entre ácidos fenilborônicos a temperatura ambiente.

Esta metodologia utiliza 3 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub> e tempos reacionais de 24-48 horas para ácidos borônicos funcionalizados. A metodologia original de Zhang é a utilização de Pd(OAc)<sub>2</sub> sem ligante, e o rendimento obtido foi de 91%. As outras condições reacionais testadas foram apenas quantidades diferentes de paládio e mistura de solventes que mostraram resultados insatisfatórios.



Estudos mostram como as reações de homoacoplamento dependem de algumas condições experimentais para funcionar satisfatoriamente, apesar de existirem poucos estudos nesta área. Jung reportou que reações em atmosfera de oxigênio e em água na presença de um catalisador de transferência de fase é um método interessante no homoacoplamento de ácidos borônicos.<sup>97</sup> Jackson reportou uma metodologia utilizando Pd(OAc)<sub>2</sub> sem o uso de ligantes, mas a reação se mostrou lenta em atmosfera de oxigênio.<sup>98</sup> A maioria dos trabalhos publicados utilizam altas quantidades de paládio (5-10 mol%) e diferentes metodologias para a obtenção de produtos de homoacoplamento,<sup>98</sup> mas visando a química verde e uma alternativa mais branda, a metodologia de Zhang se mostrou promissora para avaliação dos sistemas catalíticos propostos neste trabalho.

Devido aos poucos estudos existentes das reações de homoacoplamento, existe uma discussão na literatura sobre as condições reacionais para esta reação. Porém, é importante notar como os estudos utilizam Pd(OAc)<sub>2</sub> como catalisador e atmosfera de ar como uma condição favorável a esta reação. A metodologia de Zhang testou diferentes solventes na reação, como DMF, etanol, acetona, tolueno, dioxano e mostrou como a utilização de uma pequena quantidade de água pode aumentar a atividade eficientemente quando misturada com acetona. Quando apenas acetona foi empregada, o rendimento obtido foi de aproximadamente 9%, mas quando uma mistura de 1:1 de acetona e água foi usada, o rendimento obtido foi de 91%. Com o uso do solvente DMF, o rendimento obtido foi de 2%.

Utilizando os sistemas catalíticos de Pd(OAc)<sub>2</sub> e diferentes ligantes, reproduziu-se a metodologia de Zhang na tentativa de avaliar a atividade catalítica do ligante 2,2-pirazol-dba em reações de homoacoplamento de ácidos fenilborônicos (figura 55).

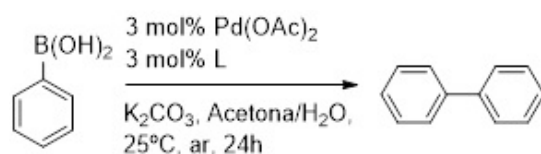


Figura 55: Reação de homoacoplamento proposta por Zhang para avaliação dos sistemas catalíticos.<sup>96</sup>

Tabela 5: Resultados dos sistemas catalíticos utilizando Pd(OAc)<sub>2</sub> como fonte de paládio e diferentes ligantes.

Teste	Ligante	Rendimento (%)
1	-	71
2	dba	28
3	2,2-pirazol-dba	6
4	PPh <sub>3</sub>	11

Condição reacional: 2 mmol de ácido fenilborônico, 3 mol% Pd e ligante, 2.5 eq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 5 mL DMF, sob agitação constante, 25 °C, 24h.

A reprodução da metodologia de Zhang mostrou como não há a necessidade da utilização de ligantes auxiliares para uma atividade catalítica eficiente. A comparação dos sistemas catalíticos nesta metodologia é simples de ser analisada devido as condições experimentais. Todos os ligantes utilizados na reação mostraram-se pouco solúveis na mistura acetona/água. Um outro problema, já discutido anteriormente, é como a utilização de baixas temperaturas podem afetar a atividade catalítica dos ligantes auxiliares nas reações de acoplamento.

Ns tentativa de comparar os ligantes, o dba mostrou-se o melhor ligante auxiliar (tabela 5). Assim como nas reações de acoplamento, as reações de homoacoplamento também precisam formar a espécie catalítica de paládio para prosseguir com o mecanismo. O mecanismo de reações de homoacoplamento ainda não está totalmente elucidado na literatura devido a formação de espécies catalíticas com ligantes auxiliares, oxigênio molecular do ar, ácidos borônicos substituídos e o importante papel da base. Porém, sabe-se da importância da formação da espécie catalítica com precursores de Pd<sup>0</sup> para a formação de complexos de paládio peroxo (figura 56).<sup>99</sup>

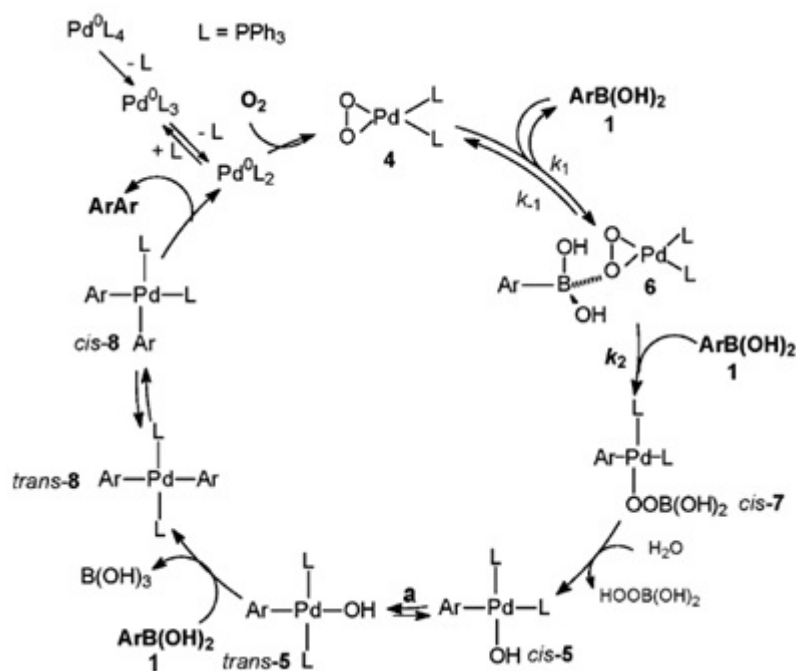


Figura 56: Mecanismo da reação de homoacoplamento entre ácidos fenilborônicos.<sup>99</sup>

A figura 56 mostra um dos mecanismos propostos para a reação de homoacoplamento. Outros mecanismos, com diferentes condições reacionais e uso de diferentes substratos, diferem na cinética de algumas etapas e formação de alguns intermediários.<sup>99</sup> Mesmo assim, fica evidente o importante papel do oxigênio molecular do ar para a formação da espécie catalítica e a sucessão do mecanismo.

Discutido anteriormente nos testes catalíticos de reações de acoplamento, o trabalho de Jutand<sup>93</sup> mostrou que existe um equilíbrio na formação de paládio *black* e da espécie catalítica de Pd<sup>0</sup> nos mecanismos de reações de acoplamento. O trabalho de Jutand utilizou Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> no estudo deste mecanismo, mas sabe-se que Pd(OAc)<sub>2</sub> também pode formar paládio *black*<sup>31,91,92</sup> assim como também pode formar espécies catalíticas de Pd<sup>0</sup> com fosfinas<sup>94,95</sup> e até mesmo formar um complexo de Pd<sup>I</sup> com o ligante 2,2-pirazol-dba, com estrutura proposta de acordo com análises espectroscópicas e cromatográficas.

Os ligantes auxiliares na reação de homoacoplamento exercem um efeito negativo na atividade catalítica. A utilização de fosfinas é até discutida no estudo mecanístico<sup>99</sup>, mas a fonte de paládio utilizada no estudo é o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> que é diferente do sistema catalítico *in situ* Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>. No estudo, a fosfina auxilia o paládio como um doador de elétrons, ainda envolvendo inicialmente a troca de ligantes fosfina pelo oxigênio molecular para a formação da espécie catalítica no mecanismo. Porém, no estudo, o

solvente utilizado é o clorofórmio que possui características bem diferentes da mistura acetona/água.

Sugere-se que devido o ligante 2,2-pirazol-dba interagir com o paládio pelas regiões do anel pirazol e da olefina, abrange a esfera de coordenação do metal impedindo que o oxigênio molecular do ar pudesse interagir na formação da espécie catalítica para a reação de homoacoplamento. Outro ponto importante na discussão, é que o mesmo não foi totalmente solúvel na mistura de solventes acetona/água, sendo que quando utilizado na reação de acoplamento Suzuki (figura 52, tabela 3) o solvente utilizado foi DMF.

O melhor ligante auxiliar utilizado na metodologia de homoacoplamento foi o dba. Mesmo tendo sido o melhor em comparação com os outros ligantes, foi um resultado insatisfatório comparado com o uso de Pd(OAc)<sub>2</sub> livre de ligantes. Uma das possíveis discussões a serem realizadas é devido a possível formação de paládio *black*, como já discutido anteriormente. A formação de paládio *black* pode ter ocorrido por causa da pequena temperatura utilizada para a possível formação de um complexo paládio-dba. Mesmo assim, o rendimento foi insatisfatório mostrando que o dba, de alguma maneira, inibiu a atividade catalítica do Pd(OAc)<sub>2</sub>. Em nenhum dos estudos de homoacoplamento foi utilizado Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> ou Pd(dba)<sub>2</sub> como catalisador, o que o torna um objeto de estudo interessante para entender o mecanismo de reações de homoacoplamento.<sup>96-99</sup>

Após a tentativa, sem êxito, de utilizar o ligante 2,2-pirazol-dba como ligante auxiliar em reações de homoacoplamento, uma otimização da metodologia inicialmente empregada como teste catalítico (figura 51) foi proposta a fim de aumentar o escopo de substratos utilizados na reação. O precursor de paládio Pd(OAc)<sub>2</sub> mostrou-se mais eficiente cataliticamente e foi escolhido como fonte de paládio no sistema catalítico para o aumento do escopo da reação.

Na metodologia inicialmente proposta o sistema catalítico ainda não chegava perto do rendimento 100%, mas já obteve valores de conversão completos. Portanto, foi proposta uma nova metodologia na temperatura de 100°C.

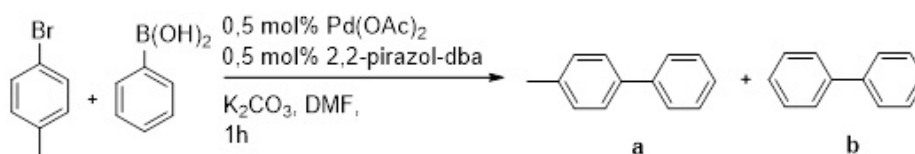


Figura 57: Reação Suzuki para comparação do sistema Pd(OAc)<sub>2</sub>/2,2-pirazol-dba em diferentes temperaturas.

Tabela 6: Resultados da comparação das diferentes temperaturas na metodologia do teste catalítico de Suzuki.

Temperatura (°C)	Conversão (%)	Rendimento <b>a</b> (%)	Rendimento <b>b</b> (%)
100	99	89	-
80	94	75	0,5
50	60	40	1,5
25	50	30	10

Condição reacional: 1 mmol de haleto de arila, 1.3 mmol de ácido fenilborônico, 0,5 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub> e 2,2-pirazol-dba, 1.5 eq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 5 mL DMF, sob agitação constante, 25 °C, 1h.

Após realizada a reação Suzuki com o sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub>/2,2-pirazol-dba (tabela 6) e comparado com a temperatura das outras metodologias Suzuki (tabelas 2,3 e 4), foi estabelecido a metodologia padrão para o aumento do escopo da reação Suzuki.

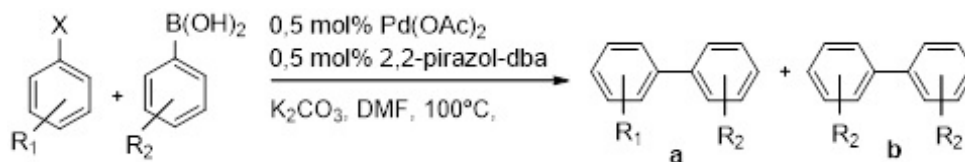
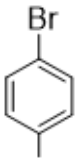
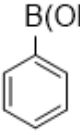
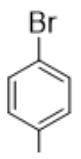
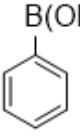
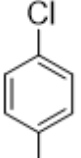
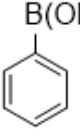
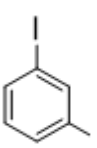
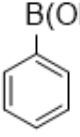
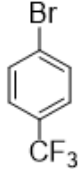
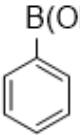
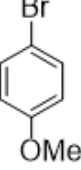
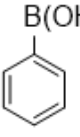
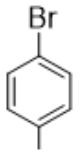
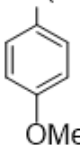
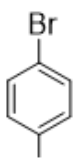
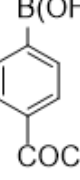


Figura 58: Reação Suzuki proposta para o aumento do escopo utilizando o sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub>/2,2-pirazol-dba

Tabela 7: Resultados de conversão e rendimento da reação Suzuki otimizada de diferentes substratos.

Entrada	Ar-X	Ar-B(OH) <sub>2</sub>	Tempo(h)	Conversão (%)	a (%)	b (%)
1			1	99	89	-
2			30	61	0,2	26
3			30	9	-	0,2
4			24	100	78	7,3
5			6	100	98	-
6			30	94	-	4
7			30	90	25	-
8			30	92	10	-

Condição reacional: 1 mmol de haleto de arila, 1.3 mmol de ácido fenilborônico, 0,5 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub> e 2,2-pirazol-dba, 1.5 eq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 5 mL DMF, sob agitação constante, 100 °C, 1-30h.

Comparando os diferentes halogênios empregados no haleto orgânico (Ar-X), fica evidente ver a diferença dos rendimentos do uso de cloro para iodo. Na entrada 3, vemos o menor rendimento mesmo utilizando longo tempo de reação, devido ao cloro ser um pobre grupo de saída. Na entrada 4, utilizando o iodo e o grupo metila na posição 3, analisamos como mesmo utilizando o iodo, que é um melhor grupo de saída para reações de acoplamento que cloro e bromo, o rendimento não é satisfatório quando comparado com o da entrada 1. Certamente o efeito eletrônico provido do grupo metila na posição 3 do anel aromático alterou a eficiência da atividade catalítica. Na entrada 2, houve a alteração do grupo metila para a posição 2 do anel aromático, e na comparação com a entrada 1, onde o grupo metila está na posição 4, o efeito eletrônico exerce uma diferença de rendimento considerável assim como há a formação de produtos de homoacoplamento com alto rendimento. O impedimento estéril proporcionado pelo grupo metila altera significativamente a atividade catalítica.

Utilizando diferentes substituintes, doadores ou retiradores de elétrons, tanto para os Ar-X quanto para os Ar-B(OH)<sub>2</sub>, todas as reações mostraram-se com valores de rendimento insatisfatórios, com exceção da entrada 5. Na reação da entrada 5, o efeito eletrônico do grupo trifluormetano, um substituinte fortemente retirador de elétrons, proporcionou a uma reação de completa conversão e rendimento em apenas 6 horas. Grupos retiradores de elétrons proporcionam um maior rendimento em reações de acoplamento devido a etapa de adição oxidativa acontecer mais rapidamente, gerando melhores rendimentos.<sup>31,56</sup> Na entrada 8, apesar de utilizado um substituinte retirador de elétrons no ácido fenilborônico, o rendimento obtido foi insatisfatório. A mesma análise feita para o 4-trifluormetil-bromobenzeno não pode ser realizada para o ácido 4-acetilfenilborônico porque o ácido fenilborônico entra em contato com o paládio da espécie catalítica apenas na etapa de transmetalção enquanto o haleto entra em contato com o paládio na etapa de adição oxidativa. A etapa de transmetalção é uma etapa complicada de ser estudada e ainda traz algumas discussões referentes ao mecanismo.<sup>56</sup>

O sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub>/2,2-pirazol-dba, apesar de ter se mostrado eficiente em comparação com outros sistemas catalíticos, utilizando substrato não funcionalizados, mostrou-se ineficiente quando usado substratos funcionalizados. A metodologia proposta emprega o uso de 0,5 mol% de paládio, que é uma quantidade relativamente pequena

comparada com alguns sistemas catalíticos empregados na literatura para substratos funcionalizados.<sup>30,31,45,50</sup> Além disso, o tempo não se mostrou um benefício para a atividade do sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub>/2,2-pirazol-dba. Na tentativa de entender o efeito do tempo de reação do sistema catalítico, uma reação Suzuki teste foi proposta a fim de avaliar o tempo de reação dos sistemas Pd(OAc)<sub>2</sub>/2,2-pirazol-dba e Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>.

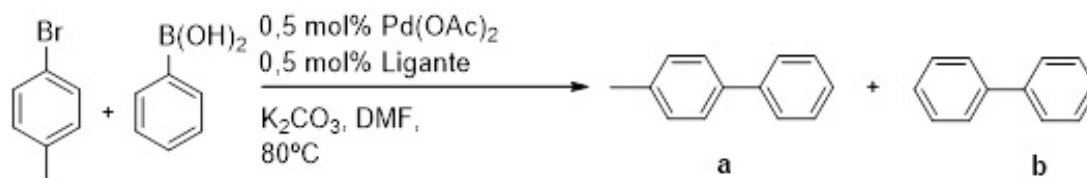


Figura 59: Reação Suzuki avaliada em diferentes tempos reacionais comparando o ligante 2,2-pirazol-dba e PPh<sub>3</sub>.

Tabela 8: Resultados da comparação dos tempos reacionais dos sistemas de Pd(OAc)<sub>2</sub> com ligantes 2,2-pirazol-dba e PPh<sub>3</sub>.

Ligante	Tempo (h)	Conversão (%)	Rendimento a (%)	Rendimento b (%)
2,2-pirazol-dba	1	90	70	1
	2	94	71	1
	3	99	72	2
PPh <sub>3</sub>	1	99	68	2
	2	99	75	4
	3	99	89	10

Condição reacional: 1 mmol de haleto de arila, 1.3 mmol de ácido fenilborônico, 0,5 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub> e ligante, 1.5 eq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 5 mL DMF, sob agitação constante, 80 °C, 1-3h.

Os resultados da tabela 8 mostram como o tempo não faz com que o sistema catalítico Pd(OAc)<sub>2</sub>/2,2-pirazol-dba possua uma atividade catalítica melhor. Já com a utilização do ligante PPh<sub>3</sub>, quanto maior o tempo reacional, melhor torna-se o rendimento do acoplamento cruzado assim como também começa a formar quantidades de subproduto de homoacoplamento.

A análise dos resultados indica que o sistema Pd(OAc)<sub>2</sub>/2,2-pirazol-dba utilizando 0,5 mol% na metodologia de reação proposta esgota sua atividade catalítica. Enquanto o ligante PPh<sub>3</sub> continua catalisando e aumentando o rendimento do produto de acoplamento cruzado. O sistema com o ligante 2,2-pirazol-dba continua aproximadamente com o mesmo rendimento indicando que, de alguma maneira, o complexo formado de paládio e



o ligante 2,2-pirazol-dba se estabiliza depois de algum determinado momento e não realiza mais a catálise. Uma evidência desta estabilidade está no trabalho de Jarvis<sup>37</sup> e a semelhança do ligante 2,2-pirazol-dba com o ligante dbafos sintetizado pelo grupo. Na figura 19 vemos como o ligante dbafos se complexa formando uma estrutura que preenche a esfera de coordenação do paládio com a utilização de duas moléculas do ligante. Este tipo de comportamento de complexação é realizado em temperatura ambiente e também pode ser aplicado ao ligante 2,2-pirazol-dba devido a semelhança do comportamento do paládio nas ligações paládio-fósforo e paládio-nitrogênio assim como os grupos difenilfosfino e pirazol estarem na posição orto do anel aromático do dba podendo interagir com o metal.

#### 4.2.3. Conclusões Parciais

Assim como testado na reação de acoplamento Heck, o ligante 2,2-pirazol-dba mostrou-se eficiente também na metodologia de reação Suzuki proposta. O emprego do ligante 2,2-pirazol-dba *in situ* mostrou-se eficiente frente ao Pd(OAc)<sub>2</sub>, mas utilizando Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> rendimentos insatisfatórios foram obtidos.

A tentativa de utilizar o ligante 2,2-pirazol-dba como ligante auxiliar em reações de homoacoplamento entre ácidos fenilborônicos mostrou-se insatisfatória. Reações de homoacoplamento são reações pouco estudadas e com um mecanismo ainda em discussão, o que torna um objeto de estudo interessante para o entendimento do papel do ligante auxiliar para obter uma catálise mais eficiente.

Apesar do ligante 2,2-pirazol-dba mostrar-se tão eficiente quanto o ligante PPh<sub>3</sub> nas reações de acoplamento em tempos reacionais curtos, em tempos reacionais mais longos a atividade catalítica do ligante apresentou limitações. O mesmo pôde ser visto na tentativa da utilização de substratos funcionalizados e tempos reacionais mais longos.

Ainda que o ligante 2,2-pirazol-dba mostre-se com um efeito catalítico limitado a algumas condições reacionais, ressalta-se que uma pequena quantidade de paládio e ligante foi utilizada para os testes catalíticos. Outro ponto importante é que o ligante 2,2-pirazol-dba possui uma estrutura híbrida que interage com o paládio de uma maneira que pode inibir a esfera de coordenação do metal. Portanto, é provável que sua atividade catalítica fique limitada devida a grande interação que existe entre o metal e o ligante. Estudos mecanísticos e de estrutura e propriedades com o ligante 2,2-pirazol-dba e paládio são interessantes para otimizar a utilização do ligante em reações de acoplamento na tentativa de substituir o uso de fosfinas.

### 4.3. Reação de Acoplamento Ullmann

#### 4.3.1. Revisão Bibliográfica

A reação de acoplamento Ullmann é realizada entre haletos de arila e nucleófilos para a formação de acoplamentos C-O e C-N.<sup>4</sup> Contudo, por fazer uso de condições drásticas, como altas temperaturas, haletos ativados, quantidades estequiométricas de cobre e ligante, não foi muito estudada (figura 60).

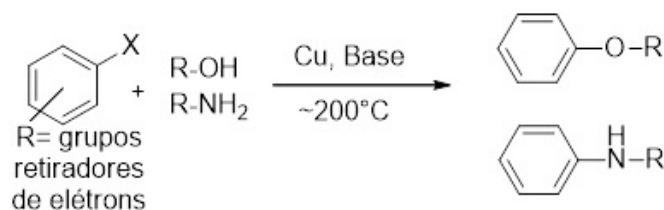


Figura 60: Exemplo de reação Ullmann utilizando cobre e condições clássicas para o acoplamento C-N e C-O.

Com o desenvolvimento do estudo desta reação, alguns trabalhos mostraram que certos auxiliares orgânicos melhoravam os resultados das reações.<sup>100-102</sup> Estes trabalhos mostraram que ligantes nitrogenados e oxigenados como diaminas, dicetonas, aminoácidos, oximas, etc, permitiram o uso de condições mais brandas, simples e menores quantidades de cobre. Com isso, estes trabalhos promoveram um maior interesse pelo acoplamento Ullmann e a reação veio a ser mais estudada. Diversos sistemas catalíticos foram testados para arilação de nucleófilos como fenóis, aminas, azidas, amidas, tiofenóis, etc.<sup>27,101,102</sup> A figura 61 mostra as condições reacionais empregadas por Goodbrand com o uso de diversos ligantes auxiliares na atividade catalítica com apenas 3,5 mol% de cobre.<sup>100</sup>

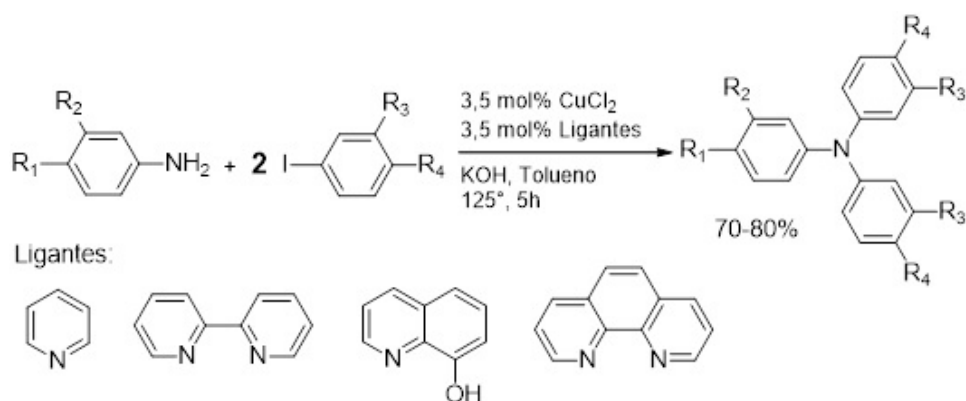


Figura 61: Reação Ullmann utilizando diversos ligantes auxiliares para o acoplamento C-N adaptado da referência <sup>100</sup>.

Um dos problemas no estudo das reações de acoplamento Ullmann refere-se ao mecanismo da reação. Várias propostas de mecanismo via etapas diferentes já foram realizadas e essas estão separadas em quatro tipos: (I) adição oxidativa, (II) formação de radicais, (III) metátese e (IV) complexação- $\pi$ . A proposta (I) envolve a adição oxidativa de haletos de arila em complexos de  $\text{Cu}^{\text{I}}$ , gerando intermediários de  $\text{Cu}^{\text{III}}$ . A proposta (II) implica a formação de radicais arila via o mecanismo SET, *single electron transfer*, ou o mecanismo IAT, *iodine atom transfer*, que é transferência de átomos de iodo quando utilizado como haleto. Na proposta (III), o mecanismo acontece pela metátese da ligação sigma formando intermediário com quatro ligantes. A última proposta (IV) envolve a complexação  $\pi$  dos complexos de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  em haletos de arila. A diferença entre as quatro propostas de mecanismo é que nas propostas (I) e (II) temos a variação do estado de oxidação do cobre, enquanto nas outras propostas (III) e (IV) o metal permanece com estado de oxidação constante (figura 62).<sup>109</sup> É praticamente estabelecido que o mecanismo da reação envolve a variação do número de oxidação do metal. Nesse contexto, vários autores defendem a formação de uma espécie ativa do tipo  $\text{L}_2\text{CuNu}$  (onde  $\text{L}_2$  é um ligante bidentado), que precede a ativação do haleto de arila. Diversos trabalhos relatam que a ativação do haleto orgânico é a etapa lenta da reação, mas a forma de ativação não está muito bem estabelecida.<sup>103-109</sup>

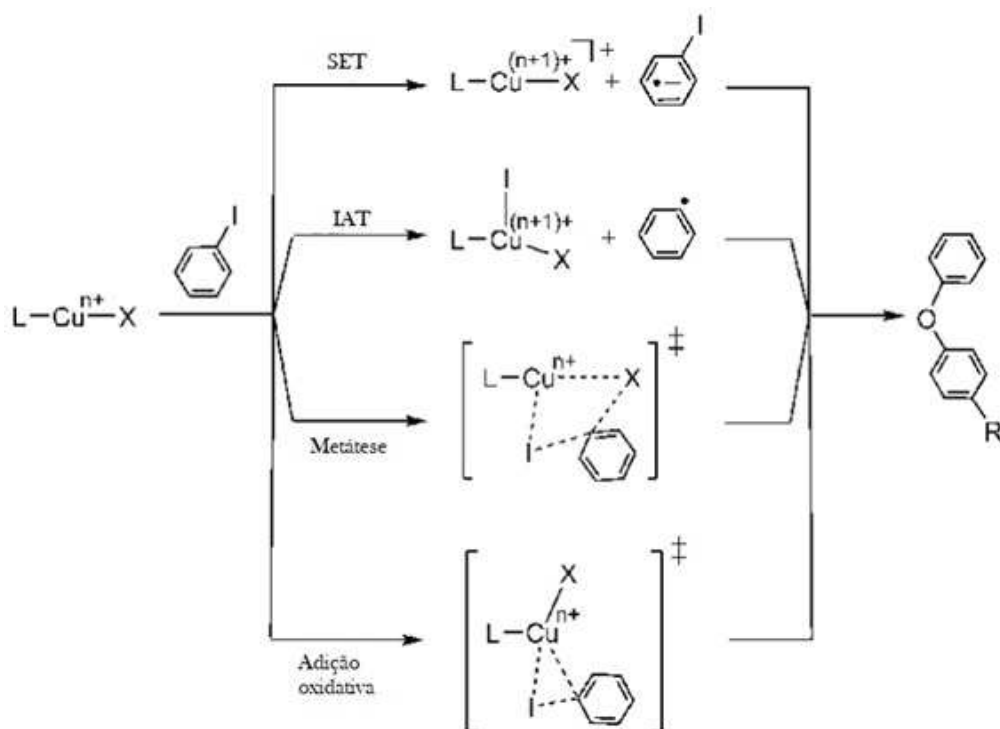


Figura 62: Propostas de mecanismo para a ativação do haleto de arila na reação Ullmann adaptado da referência <sup>109</sup>.

O mecanismo da reação Ullmann ainda é investigado e mostrado como é dependente do uso de substratos funcionalizados, complexos de cobre e ligantes auxiliares.<sup>110-120</sup>

Um dos ligantes comumente utilizado em reações Ullmann é o ligante 1,10-fenantrolina. Ligantes binitrogenados possuem excelente atividade catalítica em reações Ullmann e são muito comuns de serem empregados como ligantes auxiliares.<sup>100-102,121,122</sup> A utilização da 1,10-fenantrolina é muito eficiente, já tendo sido estudada mecanisticamente.<sup>123</sup> O trabalho de Altman e Buchwald usa o ligante 1,10-fenantrolina modificado, 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina, em reações de acoplamento Ullmann (figura 63).<sup>124</sup>

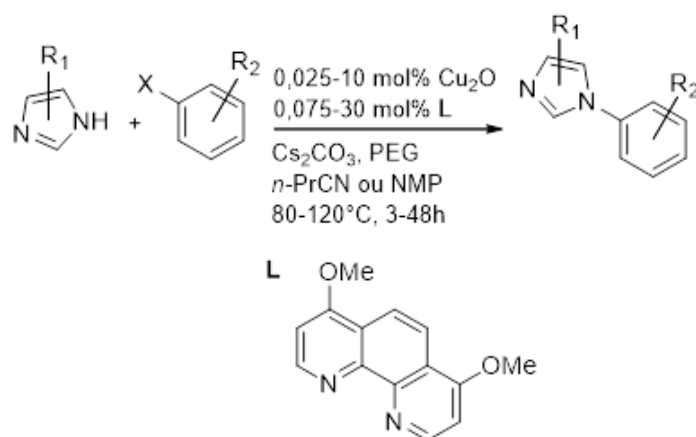


Figura 63: Reação Ullmann utilizando o ligante 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina como ligante auxiliar adaptado da referência <sup>124</sup>.

O trabalho utiliza  $\text{Cu}_2\text{O}$  como precursor de  $\text{Cu}^{\text{I}}$  e o ligante 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolina como o sistema catalítico da reação variando suas quantidades de acordo com a funcionalização dos substratos. O emprego de PEG é devido a outros trabalhos mostrarem como a utilização de um agente de catálise de transferência de fase aumenta a taxa de acoplamento C-N utilizando carbonato de césio como base.<sup>124</sup>

Em um trabalho de Buchwald, o ligante dba foi utilizado como auxiliar a 1,10-fenantrolina. A discussão realizada foi que o emprego de dba aumentou a reprodutibilidade das reações e a possibilidade de realizar a reação ao ar, apesar dos baixos rendimentos obtidos nesta condição reacional (figura 25).<sup>82</sup>

Resumidamente, pode-se dizer que as reações de acoplamento carbono-heteroátomo catalisadas por cobre têm ainda estudos para serem realizados como, por exemplo: estudos mecanísticos, aumento do escopo da reação, utilização de quantidades menores de cobre. Portanto, unindo a química de coordenação do cobre e do nitrogênio,<sup>54,60</sup> o trabalho de Buchwald<sup>82</sup> do uso de dba como ligante auxiliar e o trabalho de Jarvis<sup>36</sup> do ligante híbrido dbatofos e a complexação com cobre, a tentativa de utilizar o ligante 2,2-pirazol-dba (figura 7) como ligante auxiliar em reações Ullmann torna-se uma proposta promissora para objeto de estudo na tentativa de desenvolver melhor o entendimento da reação Ullmann.

#### 4.3.2. Resultados e Discussão

O primeiro teste catalítico de reação Ullmann realizado foi adaptado da metodologia de Limberger.<sup>123</sup> Esta primeira tentativa de avaliar os diferentes ligantes na reação Ullmann visa uma possível substituição do ligante 1,10-fenantrolina pelo ligante 2,2-pirazol-dba.

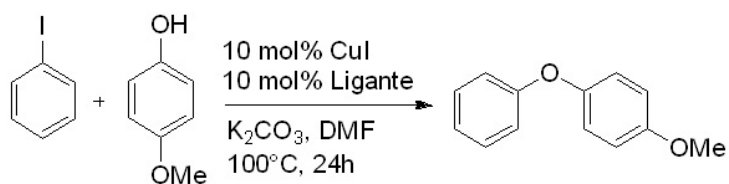


Figura 64: Reação Ullmann utilizada como modelo de teste catalítico para avaliar o efeito de atividade catalítica de diferentes ligantes.

A adaptação foi realizada devido a solubilidade dos ligantes ser melhor em DMF assim como a base  $K_2CO_3$ . A utilização de iodeto de cobre como precursor de  $Cu^I$  é comumente utilizada e já estudada sua reatividade.<sup>110-120,123</sup> Os resultados estão sumarizados na tabela 9.

Tabela 9: Resultados do teste catalítico da reação Ullmann utilizando diferentes ligantes.

Teste	Ligante	Conversão (%)	Rendimento (%)
1	-	89	6
2	1,10-fenantrolina	95	22
3	dba	84	1
4	2,2-pirazol-dba	90	10

Condição reacional: 1 mmol de haleto de arila, 1.3 mmol de fenol, 10 mol% CuI e ligante, 1.5 eq.  $K_2CO_3$ , 5 mL DMF, sob agitação constante, 25 °C, 24h.

Os resultados da tabela 9 mostram como o ligante 1,10-fenantrolina é melhor que o 2,2-pirazol-dba, possuindo quase o dobro do valor de rendimento, mas valores mais baixos de conversão. A utilização do sistema sem ligante não se mostrou tão ruim frente os outros ligantes tanto nos valores de conversão e rendimento. Comparando o ligante dba com o ligante 2,2-pirazol-dba é evidente que o pirazol no anel aromático dba realiza diferença na atividade catalítica, mostrando uma grande diferença no rendimento. Geralmente, os ligantes auxiliares utilizados em reações Ullmann são estruturas moleculares nitrogenadas e oxigenadas. Comparando o ligante 2,2-pirazol-dba com o dba não substituído, é evidente que a interação do cobre com a olefina é fraca, não exercendo um efeito satisfatório sozinha, necessitando da interação com outro ligante para uma atividade catalítica maior, como a molécula de pirazol.

O efeito eletrônico providenciado pelo ligante 1,10-fenantrolina já é conhecido e sabe-se de sua efetividade em formar a espécie catalítica ativa de cobre. O trabalho de Limberger mostra a ativação do nucleófilo fenol e do complexo de cobre-fenantrolina na vinilação de fenóis (figura 65).



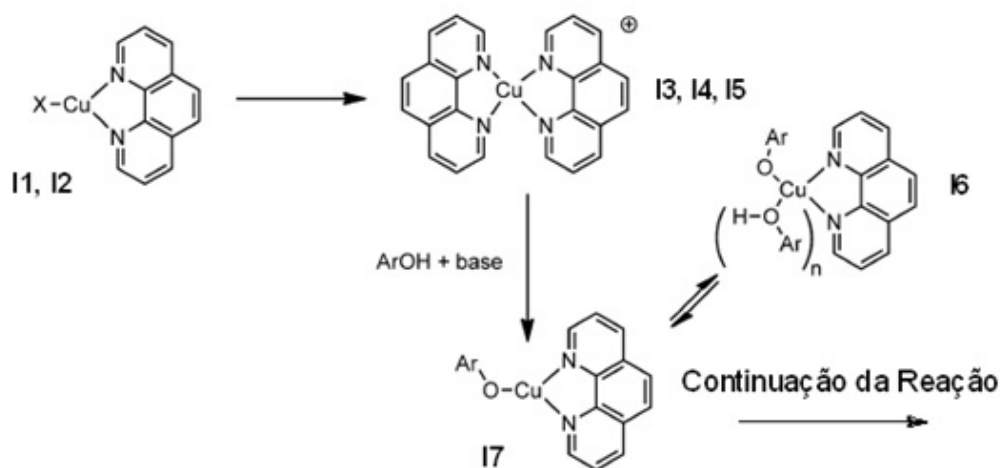


Figura 65: Formação da espécie catalítica cobre-fenol utilizando o ligante 1,10-fenantrolina adaptado da referência <sup>123</sup>.

O trabalho detectou os intermediários **I1-I6** pela técnica ESI(+)-MS elucidando um mecanismo para a transformação. O equilíbrio entre as espécies **I6** e **I7** é estudado no trabalho de Hartwig que mostra como o intermediário **I6** é capaz de reagir com haletos orgânicos.<sup>125</sup> Estes estudos com o ligante 1,10-fenantrolina mostram como o ligante é eficiente em formar a espécie catalítica e realizar a reação Ullmann.

A utilização do ligante 2,2-pirazol-dba mostrou-se eficiente quando comparada ao ligante dba não substituído, mas insatisfatória frente a fenantrolina. A discussão do efeito do ligante 2,2-pirazol-dba na formação da espécie catalítica de cobre-nucleófilo pode ser discutida conforme o trabalho de Jarvis<sup>36</sup> da complexação do Cu<sup>I</sup> com o ligante dbatiosfos, um ligante híbrido olefina-fosfina. No estudo do ligante dbatiosfos, o substituinte difenilfosfinitol está localizado na posição 2 do anel aromático fazendo com o átomo de cobre consiga se complexar com o substituinte tiodifenilfosfinitol e interagir com a olefina ao mesmo tempo. Assim como no ligante dbatiosfos (figura 17), o ligante 2,2-pirazol-dba possui na posição 2 de seu anel aromático a molécula de pirazol, sugerindo que o cobre se complexa semelhantemente ao ligante dbatiosfos (figura 66).

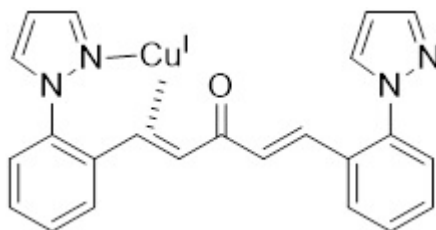


Figura 66: Sugestão da complexação do cobre e do ligante 2,2-pirazol-dba.

A ilustração da complexação do ligante 2,2-pirazol-dba auxilia na tentativa de entender o mecanismo e a formação da espécie catalítica de cobre. Muito discutido na literatura, há diversas propostas de mecanismo para a formação da espécie catalítica dos intermediários de cobre para a reação Ullmann. Conhecendo a química de coordenação do cobre e do pirazol,<sup>39,54,60</sup> é provável que o átomo de cobre irá se complexar com o nitrogênio do pirazol na formação da espécie catalítica. A interação com a olefina, apesar de elucidada na figura 64, pode ser um obstáculo para a formação de intermediários no mecanismo devido a grande estrutura molecular do ligante trazendo grande impedimento estéril na esfera de coordenação do cobre. Mesmo eliminando uma provável interação do cobre com a olefina, os ligantes que melhor auxiliam a formação da espécie catalítica e obtém bons resultados na literatura são ligantes dinitrogenados, sendo que o ligante 2,2-pirazol-dba só conseguiria interagir com uma molécula de pirazol devido a distância das moléculas de pirazol no ligante. Ilustrando uma estrutura com a formação de uma complexação com 2 moléculas de ligante, para que o cobre pudesse realizar a complexação com 2 moléculas de pirazol, assim como o ligante dbatiofos realiza (figura 17), o impedimento estéril seria ainda maior, dificultando ainda mais a formação das espécies catalíticas da reação.

Devido a ausência de estudo mecanístico do ligante 2,2-pirazol-dba com o cobre e a grande discussão das propostas dos mecanismos de reação Ullmann, fica difícil afirmar o que realmente ocorre na formação da espécie catalítica de cobre com o ligante 2,2-pirazol-dba.

Posterior a tentativa sem êxito de substituir o ligante 1,10-fenantrolina por 2,2-pirazol-dba, outra proposta foi realizada a fim de utilizar o ligante 2,2-pirazol-dba em reações Ullmann. Buchwald realizou reações Ullmann utilizando o ligante dba como ligante auxiliar a 1,10-fenantrolina.<sup>82</sup> Tendo como exemplo o trabalho de Buchwald, a metodologia de reação utilizada inicialmente como teste catalítico (figura 60) foi repetida empregando o sistema catalítico 1,10-fenantrolina e ligantes auxiliares, como Buchwald fez com o dba.

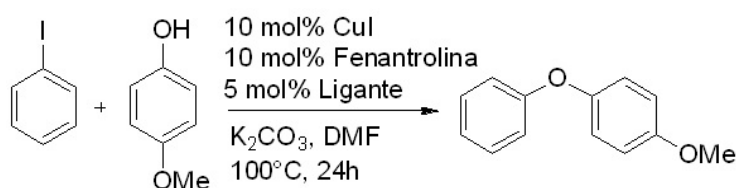


Figura 67: Esquema de reação Ullmann utilizada como teste catalítico para comparar o efeito de ligantes auxiliares a 1,10-fenantrolina.

As condições catalíticas da metodologia original de Buchwald estão descritas na figura 25. A condição do sistema catalítico utilizada foi adaptada na tentativa de empregar condições mais brandas, como menores quantidades de ligante e metal. Os resultados da comparação de diferentes ligantes auxiliares a 1,10-fenantrolina estão sumarizados na tabela 10.

Tabela 10: Resultados de diferentes ligantes auxiliares a 1,10-fenantrolina.

Ligante Auxiliar	Conversão (%)	Rendimento (%)
-	85	24
dba	82	7
4,4-MeO-dba	75	1
2,2-pirazol-dba	97	4
PPh <sub>3</sub>	86	14,5
DPPF	85	2

Condição reacional: 1 mmol de haleto de arila, 1.3 mmol de ácido fenilborônico, 10 mol% CuI e 1,10-Fenantrolina, 5 mol% ligante auxiliar, 1.5 eq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 5 mL DMF sob agitação constante, 100 °C, 24h.

Outros ligantes foram propostos para uma melhor comparação e discussão dos resultados. É evidente a análise de que na metodologia proposta a utilização de qualquer ligante auxiliar ao ligante 1,10-fenantrolina mostrou-se inibidor da atividade catalítica. Estes resultados mostram como a tentativa de empregar um ligante auxiliar ao 1,10-fenantrolina não é necessário assim como diminui sua atividade catalítica.

Comparando os ligantes auxiliares, nota-se que quanto maior a estrutura molecular, possuindo mais regiões capazes de interagir com o cobre, como átomos de nitrogênio ou fósforo, maior é a diminuição da atividade catalítica. Todos os ligantes inibiram a atividade catalítica de maneira semelhante, mas nota-se que o ligante PPh<sub>3</sub> foi o que menos inibiu a atividade catalítica. O emprego de fosfinas não é comum em reações Ullmann, mas nota-se que utilizando uma monofosfina, diferente do DPPF e de outros ligantes que interagem como bidentados, a atividade catalítica não foi reduzida drasticamente como os outros ligantes auxiliares.

Assim como já discutido anteriormente que o ligante 2,2-pirazol-dba não é capaz de possuir uma atividade catalítica satisfatória quando comparado com 1,10-fenantrolina, utilizando-o como ligante auxiliar é evidente a inibição drástica da atividade catalítica. A investigação da inibição da atividade catalítica do ligante 2,2-pirazol-dba deve estar ao

redor de uma possível disputa de complexação com 1,10-fenantrolina, atrapalhando a formação da espécie catalítica e diminuindo a atividade catalítica, que fica evidenciado quando utilizado o ligante 1,10-fenantrolina na ausência de ligante auxiliar. A reação Ullmann utilizada como teste mostrou como o emprego do ligante 2,2-pirazol-dba não mostrou atividade catalítica eficiente apesar de, provavelmente, poder se complexar no cobre de uma maneira eficiente, semelhante ao dbatofos.<sup>36</sup>

#### 4.3.3. Conclusões Parciais

O desenho do ligante 2,2-pirazol-dba foi realizado visando a utilização em reações de acoplamento catalisadas por paládio, mas conhecendo o trabalho de Buchwald<sup>82</sup> e o desenho de ligantes auxiliares em reações Ullmann, a proposta de utilizar o ligante em reações de acoplamento Ullmann mostrava-se promissora.

Apesar das duas tentativas, sem êxito, de utilizar o ligante em reações Ullmann, a estrutura do ligante 2,2-pirazol-dba é muito interessante devido a sua estrutura híbrida. Conhecendo o trabalho de Jarvis do complexo Cu-dbafos que catalisa a ciclopropanação de olefinas,<sup>36</sup> o ligante 2,2-pirazol-dba torna-se um objeto de estudo promissor para o

entendimento mecanístico do efeito do dba em reações de acoplamento Ullmann assim como uma possível aplicação em ciclopropanação de olefinas.

## 5. CONCLUSÕES FINAIS

Na primeira parte deste trabalho foi realizada a síntese e caracterização do ligante 2,2-pirazol-dba e do complexo [Pd(2,2-pirazol-dba)]. As caracterizações evidenciaram como o paládio interage com o ligante, tendo sido uma investigação muito interessante para o posterior entendimento mecanístico da aplicação do ligante *in situ* em reações de acoplamento catalisadas por paládio.

Na segunda parte deste trabalho foi realizada a aplicação do ligante *in situ* em reações de acoplamento Heck, Suzuki e Ullmann. A aplicação do ligante em reações Heck mostrou ser tão eficiente quanto o uso de fosfinas, contanto, estudos mecanísticos e mais testes catalíticos devem ser realizados para um melhor entendimento do mecanismo em reações Heck a fim de utilizá-lo como um ligante substituto de fosfinas. A utilização do ligante em reações Suzuki mostrou ser eficiente, mas utiliza de algumas condições restritas para ser melhor que a utilização de fosfinas. Na tentativa de aumentar o escopo da reação e modificar condições reacionais, o ligante mostrou-se limitado e são necessários estudos mecanísticos e outros testes catalíticos para um melhor entendimento e possível utilização do ligante na tentativa de substituir o uso de fosfinas. A tentativa de empregar o ligante *in situ* em reações Ullmann mostrou-se insatisfatória, apesar de ter sido uma proposta complementar ao trabalho.

Conclui-se que o ligante 2,2-pirazol-dba possui capacidade de substituir as fosfinas e que o ligante dba não é apenas um mero precursor de Pd<sup>0</sup>, podendo ser utilizado como ligante auxiliar em reações de acoplamento catalisadas por paládio. Outros estudos são necessários para aplicar o ligante em outras condições reacionais, como o uso de substratos funcionalizados e até mesmo em grande escala, mas mesmo sendo utilizado *in situ* e com algumas condições reacionais restritas, mostrou-se eficaz. A tentativa de utilizar o ligante 2,2-pirazol-dba como substituto do uso de fosfinas é uma proposta promissora devido a este trabalho tê-lo utilizado apenas *in situ*, sendo que a tentativa de complexar o ligante no paládio formando um complexo de Pd<sup>0</sup> torna-se muito mais atrativa para a catálise de reações de acoplamento.

## 6. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

### 6.1. Materiais e Reagentes

Todos os procedimentos foram realizados utilizando linhas de vácuo-argônio visando à exclusão de oxigênio e umidade durante os processos. Os solventes foram desaerados e mantidos sob argônio até o uso. Nas reações de acoplamento Heck, Suzuki e Ullmann foram utilizados a técnica de tubo Schlenk. Em todas as reações foi utilizado um padrão interno, difeniléter, para a obtenção dos rendimentos via técnica de GC-FID. Os compostos foram caracterizados por RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , Infravermelho e ESI(+)-MS.

### 6.2. Métodos de Caracterização

#### 6.2.1. Cromatografia Gasosa

As análises cromatográficas foram efetuadas usando um cromatógrafo a gás Hewlett-Packard-5890 com detector de ionização de chama (FID) equipado com uma coluna HP-17 (30m x 0,25mm x 0,25 $\mu\text{m}$ ) com dimetilpolisiloxano como fase estacionária, e como gás de arraste o  $\text{N}_2$  (2,7 mL/min) nas seguintes condições de análise: 100°C (1min), seguido de aquecimento 15 °C.min $^{-1}$  até 250 °C (9min), com pressão de  $\text{H}_2$  de 15 psi.

#### 6.2.2. Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear

A espectroscopia de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  foi realizada em um equipamento Varian XL300. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram expressos em partes por milhão (ppm) tendo como referência o trimetilsilano ( $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta = 0$ ). O solvente utilizado nas análises foi o  $\text{CDCl}_3$  misturado com trimetilsilano.

#### 6.2.3. Espectrometria de Massas

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

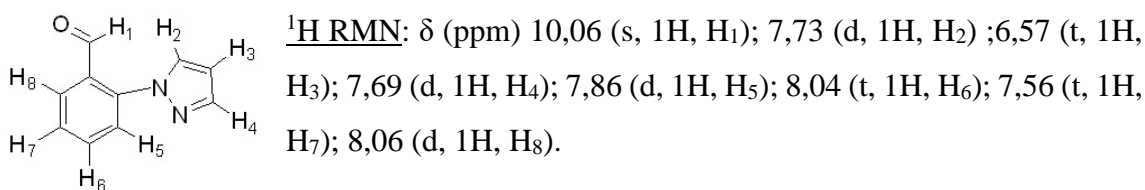
250 °C por 9 min. As análises foram realizadas sendo solubilizadas em solventes orgânicos como acetona, acetato de etila e ácido fórmico.

### 6.3. Síntese dos Compostos

#### 6.3.1. Síntese do 2-pirazolbenzaldeído (1)

Em um tubo de Schlenk, sob atmosfera inerte, foram adicionados 1 mL (8 mmol) de 2-bromobenzaldeído, 1,90 g (28 mmol) de pirazol, 228,5 mg (0,0012 mmol) de iodeto de cobre, 216,5 mg (0,0012 mmol) de 1,10-fenantrolina, 1,65 g (12 mmol) de carbonato de potássio e 20 mL de DMF desaerado. A mistura reacional foi agitada a 135°C por 48 horas e o produto analisado por cromatografia gasosa. O produto (1) foi purificado por cromatografia em coluna (hexano/acetato de etila 90:10), obtendo-se um sólido amarelo, com rendimento de 77%.

#### 2-pirazolbenzaldeído (1)



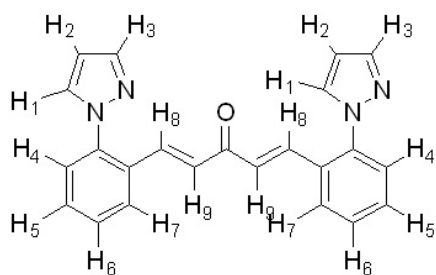
$^{13}\text{C RMN}$ :  $\delta$  (ppm) 190,15; 142,08; 134,30; 130,78; 130,78; 130,28; 128,84; 128,11; 124,51; 108,08;

#### 6.3.2. Síntese do 2,2-pirazol-dba (2)

Em um balão de 100 mL, foram adicionados 1g (5,8 mmol) de 2-pirazolbenzaldeído. Uma solução de 0,58 g (14,5 mmol) de hidróxido de sódio, 15 mL de etanol e 10 mL de água foram adicionados ao balão e deixado em agitação constante durante 10 minutos a temperatura ambiente para a solubilização de total de (1). Após total solubilização da mistura, foi adicionado, gota a gota, 639  $\mu\text{L}$  (8,7 mmol) de acetona. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 1 hora. Após o término da reação, adicionou-se água à solução para a maior precipitação do produto sólido. O produto amarelo obtido foi filtrado e recristalizado em acetato de etila. Rendimento de 77%.



## 2,2-pirazol-dba (2)



$^1\text{H RMN}$ :  $\delta$  (ppm) 7,66 (d, 2H, H<sub>1</sub>); 6,5 (t, 2H, H<sub>2</sub>);  
7,52 (d, 2H, H<sub>3</sub>); 7,61 (d, 2H, H<sub>4</sub>); 7,50 (t, 2H, H<sub>5</sub>);  
7,46 (t, 2H, H<sub>6</sub>); 7,44 (d, 2H, H<sub>7</sub>); 7,79 (d, 2H, H<sub>8</sub>);  
6,88 (d, 2H, H<sub>9</sub>)

$^{13}\text{C RMN}$ :  $\delta$  (ppm) 188,53; 141,39; 140,18; 139,12;  
131,40; 130,80; 130,37; 128,46; 127,89; 127,39; 126,29;  
107,38;

### 6.3.3. Tentativa de Síntese do complexo Pd-2,2-pirazol-dba

Em um balão de 50 mL, foram adicionados 100 mg de paládio (0,45 mmol), 163,05 mg (0,45 mmol) de 2,2-pirazol-dba (2), 365,4 mg (4,45 mmol) de acetato de sódio e 10 mL de uma mistura 1:1 metanol e diclorometano. Deixado em agitação constante por 3 horas na temperatura constante de 40°C. Após o término da reação, a mistura reacional passou por uma extração líquido-líquido com água e diclorometano, seca com sulfato de magnésio e evaporada no rota evaporador. O sólido marrom obtido com o rendimento de 83%.

## 6.4. Aplicações *in situ* do ligante em reações de acoplamento

### 6.4.1. Reação de Acoplamento Heck

Em um tubo de Schlenk, sob atmosfera inerte, foram adicionados 224  $\mu\text{L}$  (2 mmol) de iodobenzeno, 400  $\mu\text{L}$  (2,8 mmol) de acrilato de butila, 0,5 mol% (0,005 mmol) de paládio, 0,5 mol% (0,005 mmol) de ligante, 268 mg (4,8 mmol) de trietilamina e 3 mL de dimetilformamida desaerado. A mistura reacional foi mantida em agitação constante, reagindo em diferentes tempos e diferentes temperaturas (conforme condições propostas) e o produto foi quantificado por cromatografia gasosa usando difeniléter como padrão interno

### 6.4.2. Reações de Acoplamento Suzuki

Em um tubo de Schlenk, sob atmosfera inerte, foram adicionados 246  $\mu\text{L}$  (2 mol) de 4-bromotolueno, 341,4 mg (2,8 mmol) de ácido fenilborônico, 0,5 mol% (0,005 mmol) de paládio, 0,5 mol% (0,005 mmol) de ligante, 414,6 mg (3 mmol) de carbonato de

potássio e 3 mL de dimetilformamida desaerado. A mistura reacional foi mantida em agitação constante, reagiu em diferentes tempos e diferentes temperaturas (conforme condições propostas) e o produto foi quantificado por cromatografia gasosa usando difeniléter como padrão interno.

#### 6.4.2.1. **Reação Suzuki de Homoacoplamento**

Em um tubo de Schlenk, ao ar, foram adicionados, 487,7 mg (4 mmol) de ácido fenilborônico, 0,5 mol% (0,005 mmol) de paládio, 0,5 mol% (0,005 mmol) de ligante, 414,6 mg (3 mmol) de carbonato de potássio e 4 mL da mistura acetona e água. A mistura reacional foi mantida em agitação constante por 24 horas e após término foi quantificada por cromatografia gasosa usando difeniléter como padrão interno.

#### 6.4.2.2. **Reação Ullmann**

Em um tubo de Schlenk, sob atmosfera inerte, foram adicionados 112  $\mu$ L (1 mmol) de iodobenzeno, 173,7 mg (1,4 mmol) de 4-metóxfenol, 18 mg (10 mol%) de iodeto de cobre, 10 mol% (0,1 mmol) dos ligantes, 207,3 mg (1,5 mmol) de carbonato de potássio e 3 mL de dimetilformamida desaerado. A mistura reacional foi agitada por 24 horas na temperatura de 100°C e após término foi quantificada por cromatografia gasosa usando difeniléter como padrão interno.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Miyaura, N.; Suzuki, A.; *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
2. Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V.; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009.
3. Chinchilla, R.; Najera, C.; *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084.
4. Magano, J.; Dunetz, J. R.; *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177.
5. Torborg, C.; Beller, M.; *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3027.
6. Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442.
7. Corbet, J.-P.; Mignani, G.; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651.
8. Roughley, S. D.; Jordan, A. M.; *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 3451.
9. Diederich, F.; Stang, P.J. Ed. *Metal-Catalyzed Cross Coupling Reactions*, Wiley-VCH: Weinheim **1999**.
10. Suzuki A.; Miyaura, N. *Chem Rev.* **1995**, *95*, 2457.
11. (a) Suzuki A.; Miyaura N.; Yanagi T. *Synth Commun.* **1981**, *11*, 513. (b) Miyaura N. *J. Organometal. Chem.* **2002**, *653*, 54.
12. (a) Walker, S. D.; Borths, C. J.; DiVirgilio, E.; Huang, L.; Liu, P.; Morrison, H.; Sugi, K.; Tanaka, M.; Woo, J. C. S.; Faul, M. M.; *Org. Process Res. Dev.* **2011**, *15*, 570. (b) Herberich, B.; Cao, G.-Q.; Chakrabarti, P. P.; Falsey, J. R.; Pettus, L.; Rzas, R. M.; Reed, A. B.; Reichelt, A.; Sham, K.; Thaman, M.; Wurz, R. P.; Xu, S.; Zhang, D.; Hsieh, F.; Lee, M. R.; Syed, R.; Li, V.; Grosfeld, D.; Plant, M. H.; Henkle, B.; Sherman, L.; Middleton, S.; Wong, L. M.; Tasker, A. S.; *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6271.
13. (a) Mignani G.; Corbet J.P. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651; (b) Echavarren, A. M.; Cardenas, D. G. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.
14. Littke A.F.; Fu G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176.
15. Littke A.F.; Dai C.; Fu G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4020.
16. Littke A.F.; Fu G.C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3387.
17. Wolfe J.P.; Singer R.A.; Yang B.H.; Buchwald S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9550.
18. Wolfe J.P.; Buchwald S.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2413.
19. Barder T.E.; Walker S.D.; Martinelli J.R.; Buchwald S.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685.

20. Walker S.D.; Barder T. E.; Martinelli J.R.; Buchwald S.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 14, 1871.
21. Dupont J.; Consorti C.S.; Spencer *J. Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2527.
22. Beletskaya I.P.; Cheprakov A.V. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 4055.
23. Heck R.F.; Nolley J.P. *J. Org. Chem.* **1972**, *14*, 2320.
24. Mizoroki T.; Mori K.; Ozaki A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
25. Vries J.G. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1086
26. Ullmann, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1903**, 36.
27. Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177
28. Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337.
29. Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954.
30. (a) Littke A. F., Fu G. C., *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4350. (b) Vries A. H. M., Mulders J. M. C. A., Mommers J. H. M, Henderickx H. J. W., de Vries J. G., *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3285 –3288. (c) C. Gürtler and S. L. Buchwald, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 3107
31. Tsuji J.; *Palladium Reagents and Catalysts: New Perspectives for the 21st Century*, Wiley & Sons, **2005**.; Biffs, A.; Centomo, P.; Zotto, A. D.; Zecca, M.; *Chem Rev.*, **2018**, *118*, 2249.
32. (a) Zhao Y.; Wang H.; Hou X.; Hu Y.; Lei A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 15048; (b) Xin, B; Zhang, Y; Cheng K; *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 5725; (c) B. Saito, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 9602.
33. Pierpont C. G., Buchanan R. M., Downs H. H., *J. Organomet. Chem.* **1977**, *124*, 103.
34. Jal F. A., Manzano B. R., López-Agenjo A. M., Rodriguez A. M., Weissensteiner W., Sturm T., Maha J., Maestro M., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 2417.
35. Whitwood A. C., Kapdi A. R., Burns M. J., Fairlamb I. J. S., unpublished results
36. Jarvis A. G., Whitwood A. C., Fairlamb I. J. S., *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 3695
37. Jarvis A. G., Sehnal P. E., Bajwa S. E., Whitwood A. C., Zhang X., Cheung M. S., Lin Z., Fairlamb I. J. S., *J. European Chem.* **2013**, *19*, 6034.
38. X. Gai, R. Grigg, M. I. Ramzan, V. Sridharan, S. Collard and J. E. Muir, *Chem. Commun.*, **2000**, 2053.
39. Trofimenko, S.; *Chem Rev.*, **1993**, *93*, 943.

40. Gai X., Grigg R., Ramzan M.I., Srihdaran V., Collard, J.E., *Chem. Commun.*, **2000**, 2053
41. Barra, C. V.; Rocha, F. V.; Netto, A. V. G.; Shimura, B.; Frem, R. C. G.; Mauro, A. E.; Carlos, I. Z.; Anaias, S. R.; Quilles, M. B.; *J. Therm. Anal. Calorim.*, **2011** *106*, 483.
42. Mukherjee, A.; Sarkar A.; *Tetra. Let.* ,**2005**, *46*, 15.
43. R. Wang, M.M. Piekarski, J.M. Shreeve, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1878.
44. Bräse, S.; Meijere, A. D. *In Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH Verlag: GmbH, **2008**, p. 217.
45. Biajoli, A. F. P.; Schwalm, C. S.; Limberger, J.; Claudino, T. S.; Monteiro, A. L., *J. Braz. Chem. Soc.* **2014**, *25*, 2186.
46. Marsden, J. A.; Haley, M. M. *In Metal-Catalyzed Cross- Coupling Reactions*; Wiley-VCH Verlag: GmbH, **2008**, p. 317.
47. Mitchell, T. N. *In Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH Verlag: GmbH, **2008**, 125.
48. Miyaura, N. *In Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH Verlag: GmbH, **2008**, p. 41.
49. Negishi, E.-I.; Zeng, X.; Tan, Z.; Qian, M.; Hu, Q.; Huang, Z. *In Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH Verlag: GmbH, **2008**, p. 815.
50. H. J. Li, L. Wang, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 5101-5102.
51. Bonin, H.; Fouquet, E.; Felpin, F.-X.; *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 3063.
52. Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M.; *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 4622.
53. Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2514.
54. Crabtree, R.H., *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*, 5th edition, **2009**, Wiley.
55. Buchwald, S. L.; Surry, S. S.; *Chem. Sci.*, **2010**, *1*, 13.
56. (a) Xue, L.; Lin, Z.; *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, *39*, 1692; (b) Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* 1995, *28*, 2-7.
57. Zhao, H.; Ariafard, A.; *Inorg. Chim. Acta*, **2006**, *11*, 3527.
58. Ananikov, V. P.; Musaev, D. G.; Morokuma, K.; *Organometal.*, **2005**, *24*, 715.
59. Fairlamb, I. J. S.; *Org. Biomole. Chem.*, **2008**, *6*, 3645.
60. Jean, Y.; *Molecular Orbitals of Transition Metal Complexes*, **2005**, Oxford.

61. Lei, A.; Wei, S.; Luo, Y.; Luo, X.; Chao, L.; Zhang, H.; Wang, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 14713.
62. Lee H. B., Maitlis P. M., *J. Organomet. Chem.*, **1973**, *57*, 87.
63. Bern S., Toscano R. A., Cano A. C., Mellado O. G., Alvarez-Toledano C., Rudler H., Daran J. C., *J. Organomet. Chem.*, **1995**, *498*, 15.
64. Alvarez-Toledano C., Delgado E., Donnadiu B., Hernandez E., Martin G., Zamora F., *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *351*, 119–122
65. Osintseva S. V., Dolgushin F. M., Shteltser N. A., Petrovskii P. V., Kreindlin A. Z., Rybin L. V., Antipin M. Y., *Organometallics* **2005**, *24*, 2279.
66. Alcock N. W., Meester P., Kemp T. J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1979**, *2*, 921.
67. Rubezhov A. Z., *Russ. Chem. Rev.* **1988**, *57*, 1194
68. Mazza M. C., Pierpont C. G., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1973**, 207.
69. K. L. Billingsley, K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 3484
70. Jal F. A., Manzano B. R., López-Agenjo A. M., Rodriguez A. M., Weissensteiner W., Sturm T., Maha J., Maestro M., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2001**, 2417.
71. Pierpont C. G., Buchanan R. M., Downs H. H., *J. Organomet. Chem.* **1977**, *124*, 103.
72. Dell Amico D. B., Labella L., Marchetti F., Samaritani J., *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1349.
73. (a) Fairlamb, I. J. S.; Kapdi, A. R.; Whitwood, A. C.; Williamson D. C.; Lynam J. M.; Burns, M. J.; Williams T. J.; Reay, A. J.; Holmes, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 8388. (b) Ananikov, V. P.; Zaleskyv, S. S.; *Organometallics*, **2012**, *31*, 2302. (c) Jálón, F. A.; Manzano, B. R.; Torre, F. G.; Lopez-Agenjo, A. M.; Rodríguez, A. M.; Weissensteiner, W.; Sturm, T.; Mahía, J.; Maestro, M.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2001**, *16*, 2417.
74. A.-E. Wang, J.-H. Xie, L.-X. Wang, Q.-L. Zhou, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 259.
75. Zhao H., Ariafard A., Lin Z., *Inorg. Chim. Acta*, **2006**, *359*, 3527.
76. Littke F., Fu G. C., *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10
77. Fairlamb I. J. S., Anant R.K., Lee A. F., McGlacken G. P., Weissburger F. A., de Vries A. H. M., de Vondervoort L. S., *J. Europ. Chem.* **2006**, *12*, 8750.
78. Arentsen K., Caddick S., Cloke F. G. N., Herring A. P., Hitchcock P. B., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3511.

79. Kapdi, A. R.; Ardhapure, A.; Sanghvi, Y. S.; *Synthesis*, **2015**, *47*, 1163.
80. Buchwald S. L.; Surry D. S. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 13–31.
81. Sambigiagio, C.; Marsden, S. P.; Blacker, A. J.; McGowan P. C. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 3525.
82. Buchwald, S. L.; Marcoux, J. F.; Kiyomori, A.; *Tetrahedron. Lett.*, **1999**, *40*, 2657.
83. Y. Fang, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 8092
84. Conard, C. R.; Dolliver, M. A. *Org. Synth.*, **1943**, 167.
85. Albisson D.A.; Bedford R.B.; Lawrence S.E.; Scully P.N. *Chem. Commun.* **1998**, 2095.
86. Bedford R.B.; Draper S.M.; Scully N.; Welch S.L. *New J. Chem.* **2000**, *24*, 745.
87. Phan N.T.S.; Van Der Sluys M.; Jones C.W. *Adv. Synth Catal.* **2006**, *348*, 609
88. - Herrmann W.A.; Brobmer C.; Öfele K.; Beller M.; Fischer H. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *491*, C1  
Phan N.T.S.; Van Der Sluys M.; Jones C.W. *Adv. Synth Catal.* **2006**, *348*, 609.
89. Herrmann W.A.; Brobmer C.; Öfele K.; Beller M.; Fischer H. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1995**, *103*, 133.
90. (a) Littke A.F.; Fu G.C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10, (b) Fu, G.C.; Hills I.D.; *J. Am. Chem. Soc.* 2004.
91. Shigeo N., *Handbook of Heterogeneous Catalytic Hydrogenation for Organic Synthesis* **2001**, Newyork: Wiley-Interscience, 34.
92. Iwasawa T.; Tokunaga, M; Obora, Y.; Tsuji, Y.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 6554
93. Jutand, A.; *Pure Appl. Chem.*, **2004**, *76*, 565–576.
94. Ozawa F.; Kubo A.; Hayashi T. *Chem. Lett.* **1992**, 2177.
95. (a) Amatore C.; Jutand A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 254. (b) Amatore C.; Jutand A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314 (c) Amatore C.; Godin B.; Jutand A.; Lamaire F. *J. Chem. Eur.* **2007**, *13*, 2002. (d) Amatore C.; Jutand. A. *Coord. Chem Rev.* **1998**, *511*, 178.
96. Zhang, Y.; Mao, J.; Xu, Z.; *Cat. Commun.* **2008**, *9*, 97.
97. J.P. Parrish, Y.C. Jung, R.J. Floyd, K.W. Jung, *Tetrahedron Lett.* **43** (2002) 7899.
98. K.A. Smith, E.M. Campi, W.R. Jackson, S. Marcuccio, C.G.M. Naeslund, G.B. Deacon, *Synlett*, **1997**, *1*, 131.

99. (a) Y. Yamamoto, R. Suzuki, K. Hattori, H. Nishiyama, *Synlett*, **2006**, 7, 1027;  
(b) S. Carretin, J. Guzman, A. Corma, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2242;  
(c) C. González-Arellano, A. Corma, M. Iglesias, F. Sanchez, *Chem. Commun.*, **2005**, *15*, 1990; (d) A.S. Demir, O. Reis, M. Emrullahoglu, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10130; (e) M.A. Aramendía, F. Lafont, M. Moreno-Manás, R. Pleixats, A. Roglans, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3592.
100. Goodbrand, H. B.; Hu, N. X. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 670.
101. Ma, D. W.; Zhang, Y. D.; Yao, J. C.; Wu, S. H.; Tao, F. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 12459.
102. Marcoux, J. F.; Doye, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10539.
103. Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954.
104. Wan, Z. H.; Jones, C. D.; Koenig, T. M.; Pu, Y. J.; Mitchell, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8257.
105. Ma, D. W.; Cai, Q.; Xie, X. *Synlett*, **2005**, 1767.
106. Bao, W. L.; Liu, Y. Y.; Lv, X. *Synthesis*, **2008**, 1911.
107. Kabir, M. S.; Lorenz, M.; Namjoshi, O. A.; Cook, J. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 464.
108. Taillefer, M.; Ouali, A.; Renard, B.; Spindler, J. F. *Chem.-Eur. J.*, **2006**, *12*, 5301.
109. Mullick, K.; Biswas, S.; Kim, C.; Ramprasad, R.; Angeles-Boza A.M.; Suib, S.L.; *Inorg. Chem.*, **2017**, 10290.
110. Strieter, E. R.; Blackmond, D. G.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4120.
111. Strieter, E. R.; Bhayana, B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 78.
112. Tye, J. W.; Weng, Z.; Johns, A. M.; Incarvito, C. D.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 9971.
113. Altman, R. A.; Koval, E. D.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6190.
114. Choudary, B. M.; Sridhar, C.; Kantam, M. L.; Venkanna, G. T.; Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9948.
115. Franc, G.; Cacciuttolo, Q.; Lefevre, G.; Adamo, C.; Ciofini, I.; Jutand, A. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 305.



116. Kaddouri, H.; Vicente, V.; Ouali, A.; Ouazzani, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 333.
117. Cristau, H. J.; Cellier, P. P.; Spindler, J. F.; Taillefer, M. *Chem.-Eur. J.* **2004**, *10*, 5607.
118. Bunnett, J. F.; Creary, X. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3611.
119. Yu, H. Z.; Jiang, Y. Y.; Fu, Y.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18078.
120. Shafir, A.; Lichtor, P. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3490.
121. Wolter, M.; Nordmann, G.; Job, G.E.; Buchwald, S.L.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 973.
122. Yang, S.; Xie, W.; Zhou, H.; Wu, C.; Yang, Y.; Niu, J.; Yang, W.; Xu, J.; *Tetrah.* **2013**, *69*, 34.
123. Limberger, J.; Leal, B. C.; Back, D.F.; Dupont, J.; Monteiro, A.L.; *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1429.
124. Liu, L.; Frohn, M.; Xi, N.; Donminguez, C.; Hungate, R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10135.
125. J. W. Tye, Z. Weng, R. Giri, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* 2010, *122*, 2231; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2185.

# ANEXOS

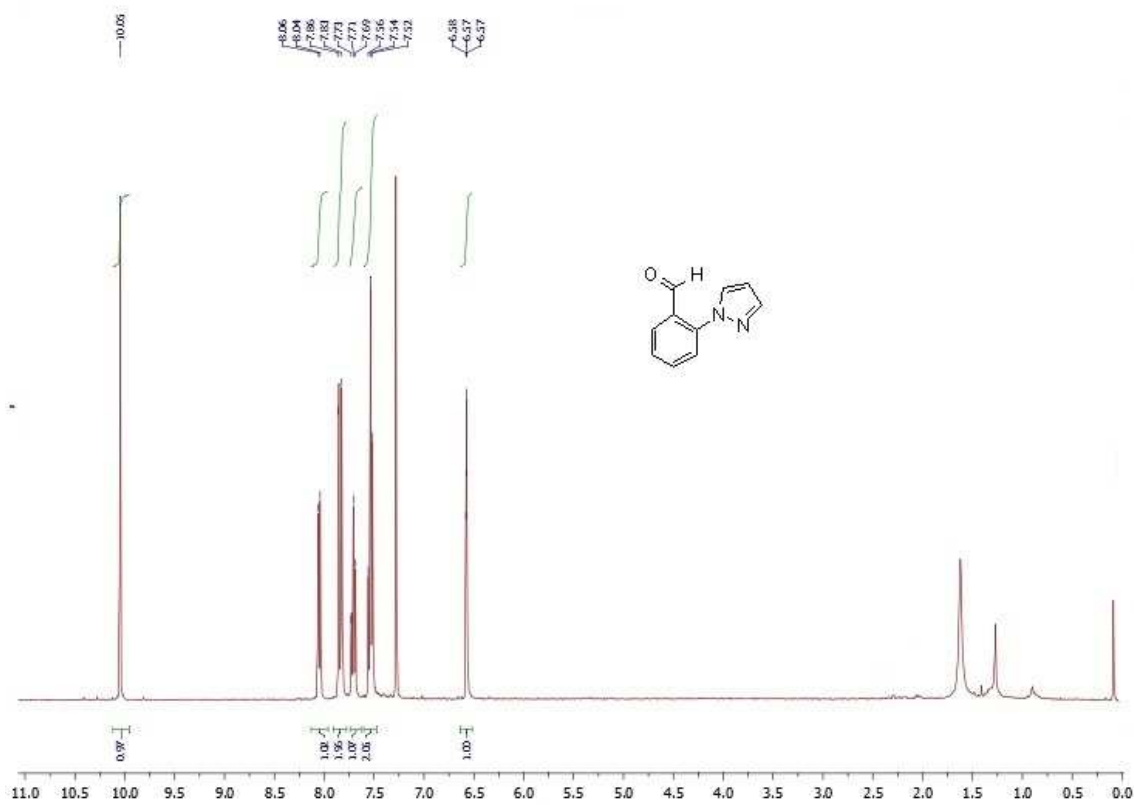


Figura A1: Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do composto (1).

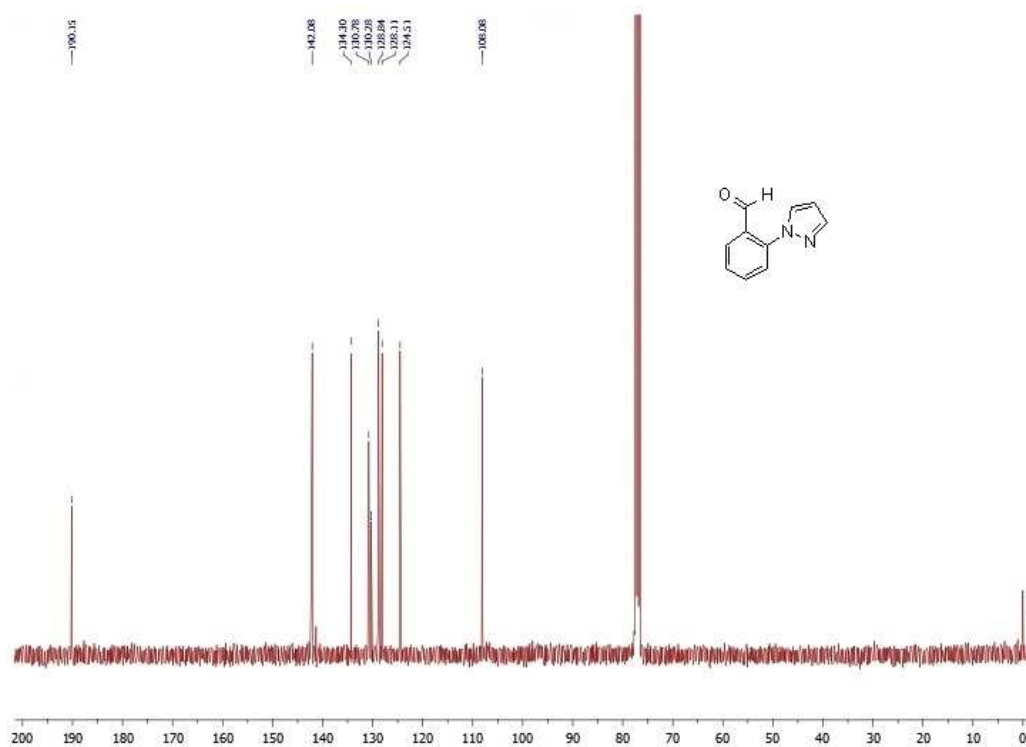


Figura A2: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto (1).

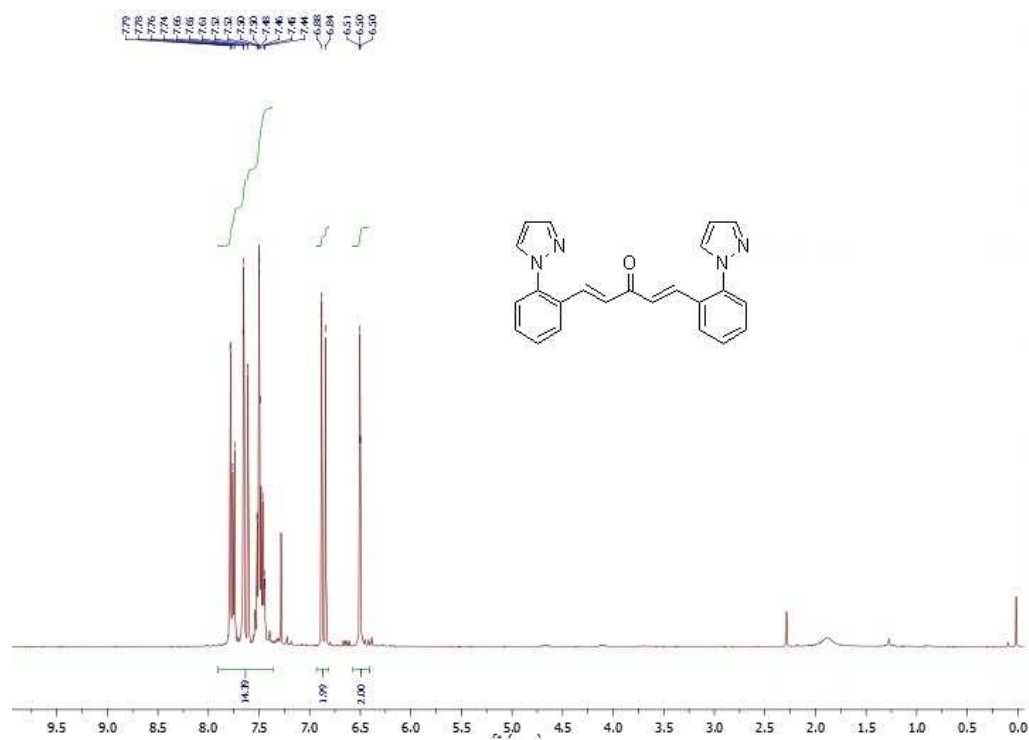


Figura A3: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto (2).

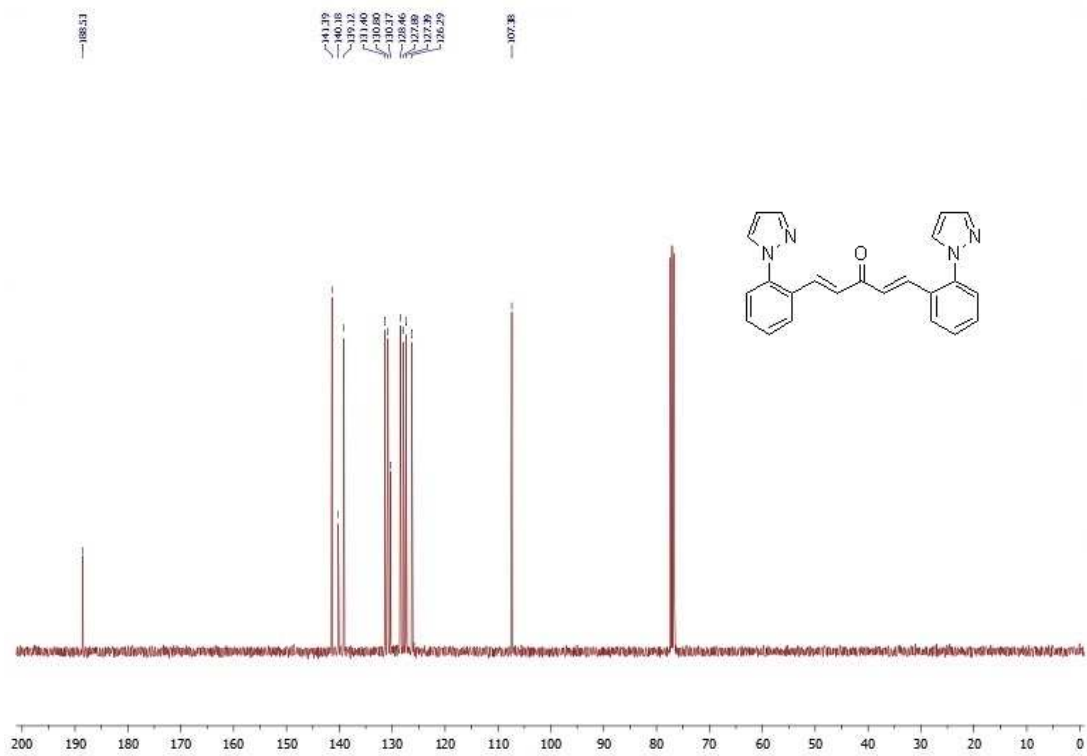


Figura A5: Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto 4,4'-MeO-dba

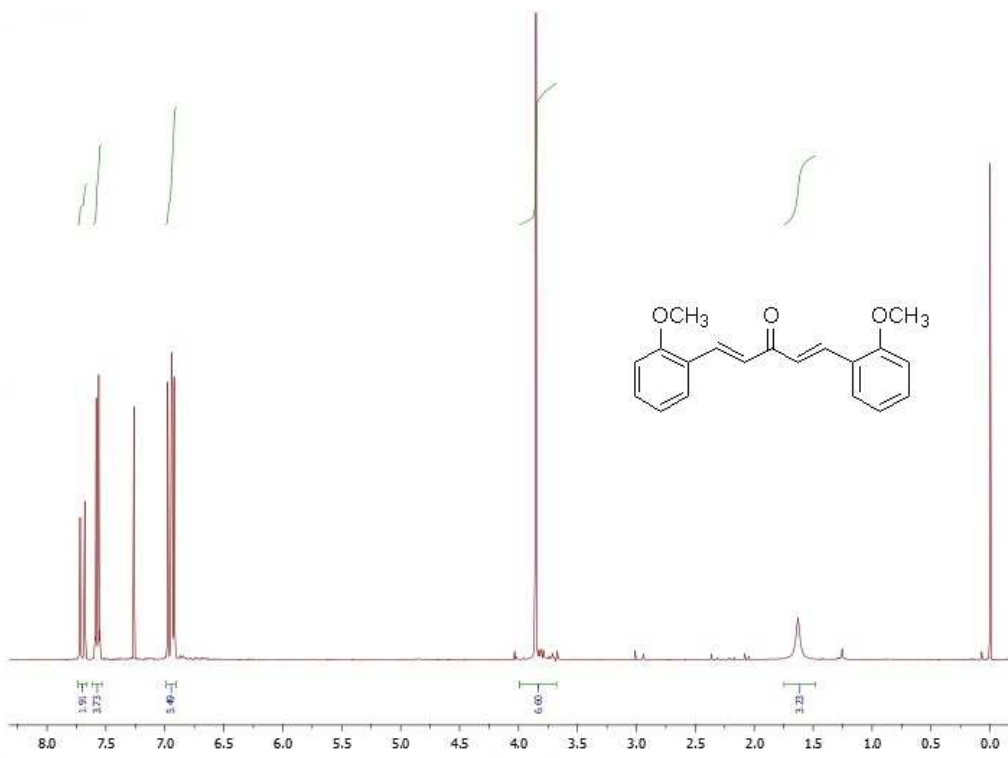


Figura A6: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto 4,4'-MeO-dba

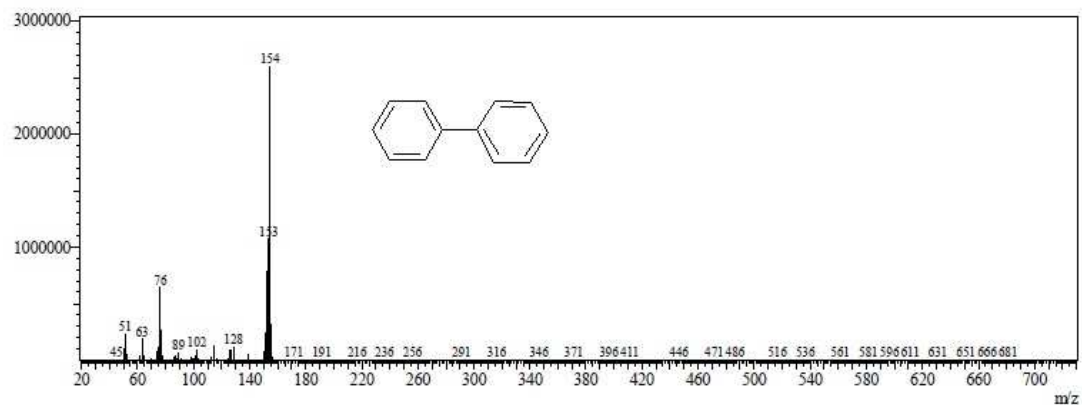


Figura A7: Cromatograma do produto bifenila de homoacoplamento

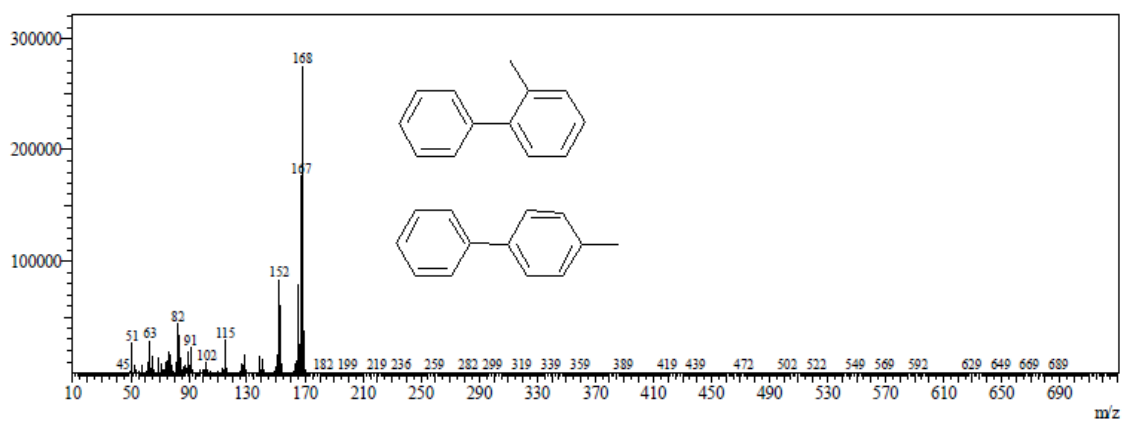


Figura A8: Cromatograma dos produtos (2,4) metil-bifenila de acoplamento Suzuki

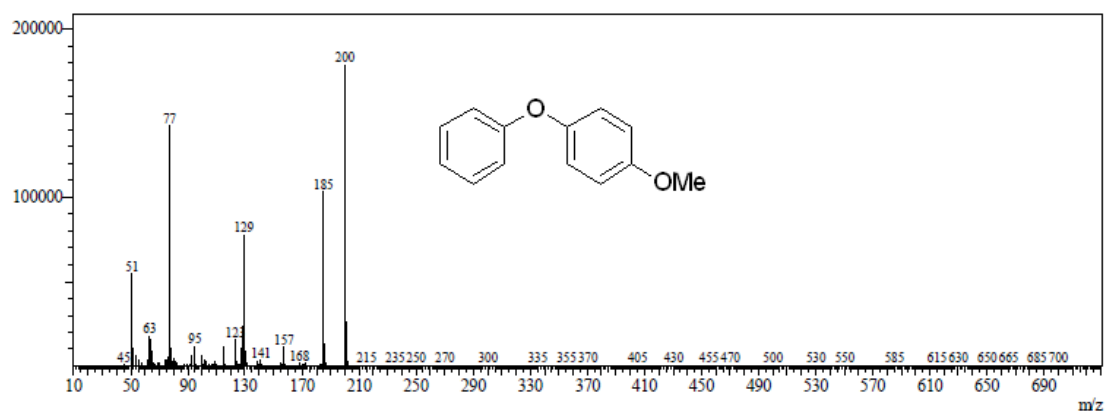


Figura A9: Cromatograma do produto de acoplamento Ullmann.