



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE QUÍMICA  
LABORATÓRIO DE CATÁLISE MOLECULAR



# **ESTUDO DE REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DE SUZUKI DE BROMETOS DE VINILA CATALISADAS POR COMPOSTOS DE NÍQUEL**

**Carolina Zanchet Guerra**

**Dissertação de Mestrado**

**Orientador: Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro**

**Porto Alegre, 07 de fevereiro de 2012**

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

CAROLINA ZANCHET GUERRA

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

Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro  
Orientador

Porto Alegre, fevereiro de 2012.

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre abril de 2010 e fevereiro de 2012, 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:**

Dr<sup>a</sup>. Crestina Susi Consorti

Prof. Dr. José Eduardo Damas Martins

Prof. Dr. Diogo Seibert Lüdtke

Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro

Carolina Zanchet Guerra

Para minha mãe, meu exemplo de força e persistência, e minha irmã,  
amor incondicional.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Adriano Lisboa Monteiro pela orientação e pela confiança que sempre depositou em meu trabalho.

Ao Prof. Günter Ebeling pelas valiosas sugestões e colaborações em sínteses executadas neste trabalho.

Aos Professores Jairton Dupont, Roberto Fernando de Souza e Ricardo Gomes da Rosa pelo empréstimo de reagentes, equipamentos e espaço físico, que possibilitou a realização deste trabalho.

Aos membros da banca examinadora desta dissertação: Prof. Dr. Diogo Lüdtke, Dr<sup>a</sup>. Crestina S. Consorti e Prof. Dr. José Eduardo Damas Martins, por gentilmente aceitarem nosso convite.

Aos colegas dos laboratórios K121, K110, K108 e K102, com quem convivi durante o período de mestrado. Um agradecimento especial aos amigos Tati, Fabi, Jones, Camila, Eli, Marcela, Ale, Fê, Daniel, Jaque, Mignoni, Júlia e Guilherme pelo tempo dispensado em discussões e auxílio na execução de experimentos/análises.

Ao amigo Davi Back pela determinação de estruturas cristalinas.

À amiga Mônica pelas longas conversas e pela compreensão.

Aos amigos Iuri, Rodolfo, Tati Bartmann, Renato, Fê Borges, Éverton, Tauane, Raquel, Liege, Dani e Jana, pela companhia sempre agradável.

À minha família, especialmente minha mãe e irmã, pelo constante apoio e pela confiança que sempre em mim depositaram.

À CAPES pelo apoio financeiro concedido.

A todos aqueles que, de uma forma ou outra, contribuíram para minha formação e conclusão desta dissertação.

## SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURAS	viii
ÍNDICE DE TABELAS	xii
GLOSSÁRIO	xiv
RESUMO	xvi
ABSTRACT	xvii
PRÓLOGO	xviii
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>01</b>
1. 1. Objetivos	04
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b>	<b>05</b>
<b>2. 1. REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DE SUZUKI</b>	<b>05</b>
<b>2. 1. 1. Definições e Aplicações</b>	<b>05</b>
2. 1. 1. 1. Síntese de Estirenos Substituídos	06
2. 1. 1. 2. Síntese de Olefinas Polissubstituídas	09
<b>2. 1. 2. Mecanismo da Reação de Acoplamento de Suzuki</b>	<b>12</b>
2. 1. 2. 1. Mecanismo Geral e Evidências Experimentais	12
2. 1. 2. 2. Formação da Espécie Cataliticamente Ativa	14
2. 1. 2. 3. Adição Oxidativa e Isomerização <i>Cis-Trans</i>	15
2. 1. 2. 4. Transmetalção	17
2. 1. 2. 5. Isomerização <i>Trans-Cis</i>	19
2. 1. 2. 6. Eliminação Redutiva	21
<b>2. 1. 3. Uso de Sistemas a Base de Níquel para o Acoplamento de Suzuki</b>	<b>22</b>
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>27</b>
<b>3. 1. REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DE SUZUKI PARA OBTENÇÃO DE ESTIRENO</b>	<b>29</b>
3. 1. 1. Otimização do Sistema Catalítico a Base de Níquel	29
3. 1. 2. Síntese de Estirenos Funcionalizados	38
3. 1. 3. Estudos Cinéticos sobre a Reação de Acoplamento de Suzuki de Brometo de Vinila Catalisada pelo Complexo NiCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	43
<b>3. 2. REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DE SUZUKI DO (<i>E</i>)-BROMOESTILBENO</b>	<b>48</b>
3. 2. 1. Otimização do Sistema Catalítico a Base de Níquel	48

<b>4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL.....</b>	<b>56</b>
<b>4. 1. MATERIAIS E PURIFICAÇÕES.....</b>	<b>56</b>
<b>4. 2. MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO E ANÁLISE.....</b>	<b>57</b>
<b>4. 3. SÍNTESE DOS SUBSTRATOS.....</b>	<b>60</b>
<b>4. 3. 1. Síntese dos Ácidos Arilborônicos.....</b>	<b>60</b>
<b>4. 3. 2. Síntese do (<i>E</i>)-Bromoestilbeno em 3 etapas.....</b>	<b>60</b>
4. 3. 2. 1. Reação de Heck para Síntese de ( <i>E</i> )-1,2-Difenileno.....	60
4. 3. 2. 2. Bromação de ( <i>E</i> )-1,2-Difenileno.....	61
4. 3. 2. 3. Deidroalogenação para Síntese de ( <i>E</i> )-Bromoestilbeno.....	62
<b>4. 4. SÍNTESE DE LIGANTES.....</b>	<b>62</b>
<b>4. 4. 1. Síntese de Sais de Imidazólio Precursores de Carbenos.....</b>	<b>62</b>
<b>4. 4. 2. Síntese e Caracterização da 2,6-Diisopropilfeniliminofosfina.....</b>	<b>64</b>
<b>4. 5. SÍNTESE DE PRECURSORES CATALÍTICOS.....</b>	<b>65</b>
<b>4. 5. 1. Síntese de NiCl<sub>2</sub>(Py)<sub>4</sub>.....</b>	<b>65</b>
<b>4. 5. 2. Síntese de Ni(COD)<sub>2</sub>.....</b>	<b>65</b>
<b>4. 5. 3. Síntese de NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (Complexo I), NiCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (Complexo II), NiCl<sub>2</sub>(dppf) (Complexo III), NiCl<sub>2</sub>(dppe) (Complexo IV), NiCl<sub>2</sub>(dppp) (Complexo V) e NiCl<sub>2</sub>(phen) (Complexo VI) .....</b>	<b>66</b>
<b>4. 6. PROCEDIMENTOS PARA AS REAÇÕES DE ACOPLAMENTO.....</b>	<b>67</b>
<b>4. 6. 1. Reação de Acoplamento de Suzuki para a Obtenção de Estirenos.....</b>	<b>67</b>
4. 6. 1. 1. Caracterização dos Produtos por Espectrometria de Massas.....	68
<b>4. 6. 2. Experimento de Hammett.....</b>	<b>70</b>
<b>4. 6. 3. Reação de Acoplamento de Suzuki do (<i>E</i>)-Bromoestilbeno.....</b>	<b>70</b>
<b>4. 6. 4. Reação de Acoplamento de Kumada-Corriu do (<i>E</i>)- Bromoestilbeno.....</b>	<b>70</b>
<b>5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....</b>	<b>71</b>
<b>6. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>73</b>
<b>7. ANEXOS.....</b>	<b>78</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Estruturas de precursores catalíticos SHOP clássico e ionofílico...	xviii
<b>Figura 2.</b> Rota sintética inicialmente proposta para síntese do precursor catalítico ionofílico.....	xix
<b>Figura 3.</b> Acoplamentos possíveis empregando o tosilato de lapachol como substrato.....	xx
<b>Figura 4.</b> Imagem do ORTEP do tosilato de lapachol.....	xxi
<b>Figura 5.</b> Cloretos de imidazólio sintetizados.....	xxii
<b>Figura 6.</b> Rotas sintéticas disponíveis para obtenção dos antiinflamatórios Ibuprofeno, Cetoprofeno e Naproxeno.....	01
<b>Figura 7.</b> Síntese comercial do estireno a partir do benzeno em 2 etapas.....	02
<b>Figura 8.</b> Reações de acoplamento catalisadas por metais de transição para síntese de estirenos substituídos.....	02
<b>Figura 9.</b> Síntese de estirenos substituídos por acoplamento de Suzuki.....	03
<b>Figura 10.</b> Estrutura dos fármacos (Z)-Tamoxifeno e Toremifeno.....	03
<b>Figura 11.</b> Reações de acoplamento cruzado com diferentes reagentes organometálicos.....	05
<b>Figura 12.</b> Exemplos de compostos obtidos com uso de acoplamento de Suzuki.....	06
<b>Figura 13.</b> Estratégias para síntese de estirenos funcionalizados por reação de Suzuki.....	06
<b>Figura 14.</b> Sistema catalítico para a vinilação de brometos de arila por acoplamento de Suzuki.....	07
<b>Figura 15.</b> Acoplamento de Suzuki empregando viniltrifluorborato de potássio.....	07
<b>Figura 16.</b> Obtenção de estirenos substituídos por acoplamento de Suzuki (Rota B).....	07
<b>Figura 17.</b> Acoplamento de Suzuki empregando tosilato de vinila.....	08
<b>Figura 18.</b> Rotas alternativas para síntese de alcenos.....	09
<b>Figura 19.</b> Síntese de alcenos dissustituídos por acoplamento de Suzuki.....	10
<b>Figura 20.</b> Mecanismo de adição-eliminação para obtenção do composto $\alpha$ ( <i>ipso</i> ).....	10



<b>Figura 21.</b> Acoplamento de Suzuki de triflato de vinila para síntese do (–)-GSK1360707.....	11
<b>Figura 22.</b> Acoplamento de Suzuki para obtenção de olefinas tri- e tetrassubstituídas.....	11
<b>Figura 23.</b> Ciclo catalítico simplificado para a reação de acoplamento de Suzuki.....	12
<b>Figura 24.</b> Detecção de intermediários semelhantes a <b>A</b> e <b>B</b> por ESI-EM.....	13
<b>Figura 25.</b> Redução de precursores catalíticos divalentes por mecanismo de homoacoplamento do ácido borônico.....	15
<b>Figura 26.</b> Processo concertado de adição oxidativa de PhX a Pd(PR <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (o ângulo diedral P-P-Pd-X é de 139,7° no complexo ativado).....	16
<b>Figura 27.</b> Isomerização <i>cis-trans</i> por mecanismo dissociativo.....	16
<b>Figura 28.</b> Transmetalção de compostos organoborônicos com haletos de Pd(II) sob condições básicas.....	17
<b>Figura 29.</b> Resultados do estudo do papel do KF na reação de acoplamento de Suzuki.....	19
<b>Figura 30.</b> Alternativas possíveis para a isomerização da forma <i>trans</i> para a <i>cis</i> de um complexo do tipo ArPdAr'(PR <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> .....	20
<b>Figura 31.</b> Eliminação redutiva concertada de bifenila a partir do complexo <i>cis</i> -PdPh <sub>2</sub> L <sub>2</sub> (o orbital atômico “p” dos carbonos está representado ao invés dos orbitais moleculares π).....	21
<b>Figura 32.</b> Primeiro sistema catalítico baseado em níquel para o acoplamento de Suzuki.....	22
<b>Figura 33.</b> Reação de acoplamento de Suzuki a base de níquel em condição aquosa.....	23
<b>Figura 34.</b> Sistema catalítico para o acoplamento de Suzuki baseado em complexos Ni(II)-(σ-aril). .....	23
<b>Figura 35.</b> Sistema de NiCl <sub>2</sub> (dppp) para o acoplamento de haletos de arila com ácidos arilborônicos.....	24
<b>Figura 36.</b> Equivalentes sintéticos de haletos de fenila derivados do fenol.....	24
<b>Figura 37.</b> Síntese de um composto terfenil não simétrico usando uma seqüência de acoplamento de Suzuki catalisada por Pd e Ni.....	25

<b>Figura 38.</b> Acoplamento de Suzuki de fosfatos de alquenila com precursor de níquel. ....	26
<b>Figura 39.</b> Sistema a base de níquel para o acoplamento de carbamatos de alquenila com arilboroxinas.....	26
<b>Figura 40.</b> Reações de acoplamento de Suzuki estudadas nessa dissertação.....	26
<b>Figura 41.</b> Ligantes empregados para a reação de acoplamento de Suzuki.....	27
<b>Figura 42.</b> Sistema reacional para síntese de estireno.....	29
<b>Figura 43.</b> Ciclo catalítico simplificado para o acoplamento de substratos vinílicos com ácidos borônicos catalisado por níquel (o papel da base não está demonstrado).....	31
<b>Figura 44.</b> Síntese de estirenos substituídos por acoplamento de Suzuki catalisador por $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ .....	38
<b>Figura 45.</b> Ciclo catalítico simplificado sugerido para formação do subproduto de homoacoplamento do ácido arilborônico.....	40
<b>Figura 46.</b> Caminho possível para formação do subproduto de desboronação 3.....	41
<b>Figura 47.</b> Gráfico demonstrando a correlação entre a energia livre de Gibbs padrão de reação e a barreira de ativação.....	44
<b>Figura 48.</b> Correlação de Hammett para o acoplamento de Suzuki do brometo de vinila com diferentes ácidos arilborônicos <i>para</i> -substituídos utilizando $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ .....	46
<b>Figura 49.</b> Suposto mecanismo para a transmetalização envolvendo ataque eletrofílico de Ni(II) sobre a ligação carbono-boro do ácido fenilborônico (os ligantes $\text{PPh}_3$ foram omitidos).....	48
<b>Figura 50.</b> Produtos possíveis da reação de acoplamento de Suzuki do ( <i>E</i> )-bromoestilbeno.....	49
<b>Figura 51.</b> Possível mecanismo de $\beta$ -eliminação responsável pela desidroalogenação competitiva do ( <i>E</i> )-bromoestilbeno catalisada por complexos de níquel (o ciclo básico para o acoplamento de Suzuki também está mostrado).....	51
<b>Figura 52.</b> Acoplamento de Kumada-Corriu do ( <i>E</i> )-bromoestilbeno catalisado por níquel.....	55

<b>Figura 53.</b> Gráfico para determinação do fator de resposta para o ( <i>E</i> )-bromoestilbeno.....	57
<b>Figura 54.</b> Etapas envolvidas na síntese dos ácidos arilborônicos.....	59
<b>Figura 55:</b> Síntese do ( <i>E</i> )-1,2-difeniletano por acoplamento de Heck.....	59
<b>Figura 56:</b> Síntese do 1,2-dibromo-1,2-difeniletano.....	60
<b>Figura 57:</b> Síntese de ( <i>E</i> )-bromoestilbeno.....	61
<b>Figura 58:</b> Síntese dos cloretos de imidazólio IPr.HCl e IMes.HCl.....	62
<b>Figura 59:</b> Síntese da 2,6-diisopropilfeniliminofosfina.....	63
<b>Figura 60.</b> Esquema para síntese dos complexos I a VI.....	65
<b>Figura 61.</b> Reação de acoplamento de Suzuki de $\beta$ -bromoestireno catalisada por níquel.....	71

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela I.</b> Propriedades estéreas e eletrônicas de ligantes usados no trabalho.....	28
<b>Tabela II.</b> Triagem do precursor catalítico de níquel para a reação de acoplamento de Suzuki entre 1,2-dibromoetano e ácido fenilborônico.....	30
<b>Tabela III.</b> Reação de acoplamento de Suzuki entre 1,2-dibromoetano e ácido fenilborônico na presença de Ni(OAc) <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O variando o ligante.....	32
<b>Tabela IV.</b> Otimização de procedimento para a reação de acoplamento de Suzuki entre 1,2-dibromoetano e ácido fenilborônico.....	33
<b>Tabela V.</b> Testes de diferentes bases para a reação de acoplamento de Suzuki entre 1,2-dibromoetano e ácido fenilborônico.....	33
<b>Tabela VI.</b> Otimização de solvente para a reação de acoplamento de Suzuki entre 1,2-dibromoetano e ácido fenilborônico.....	34
<b>Tabela VII.</b> Reação de acoplamento de Suzuki entre 1,2-dibromoetano e ácido fenilborônico com acréscimo de PPh <sub>3</sub> .....	35
<b>Tabela VIII.</b> Teste de carbenos como ligantes para a reação de acoplamento de Suzuki entre 1,2-dibromoetano e ácido fenilborônico.....	36
<b>Tabela IX.</b> Influência da temperatura na reação de acoplamento de Suzuki entre 1,2-dibromoetano e ácido fenilborônico.....	36
<b>Tabela X.</b> Otimização da quantidade de NiCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> para a reação de acoplamento de Suzuki entre 1,2-dibromoetano e ácido fenilborônico.....	37
<b>Tabela XI.</b> Fatores de resposta teóricos dos produtos em relação ao undecano.....	39
<b>Tabela XII.</b> Resultado do acoplamento de Suzuki empregando o ácido <i>p</i> -metoxifenilborônico.....	39
<b>Tabela XIII.</b> Resultado do acoplamento de Suzuki empregando o ácido (trifluormetil)fenilborônico.....	42
<b>Tabela XIV.</b> Resultado do acoplamento de Suzuki empregando ácidos arilborônicos substituídos Ar-B(OH) <sub>2</sub> .....	43
<b>Tabela XV.</b> Teste de complexos de níquel(II)/fosfinas para a reação de acoplamento de Suzuki entre o ( <i>E</i> )-bromoestilbeno e o ácido fenilborônico.....	49

<b>Tabela XVI.</b> Teste de diferentes ligantes e precursores de níquel(II) para a reação de acoplamento de Suzuki entre o ( <i>E</i> )-bromoestilbeno e o ácido fenilborônico.....	50
<b>Tabela XVII.</b> Otimização de solvente para a reação de acoplamento de Suzuki entre o ( <i>E</i> )-bromoestilbeno e o ácido fenilborônico.....	52
<b>Tabela XVIII.</b> Adição de 1,10-fenantrolina ao sistema catalítico.....	53
<b>Tabela XIX:</b> Otimização de base para a reação de acoplamento de Suzuki entre o ( <i>E</i> )-bromoestilbeno e o ácido fenilborônico.....	53
<b>Tabela XX:</b> Influência da temperatura na reação de acoplamento de Suzuki entre o ( <i>E</i> )-bromoestilbeno e o ácido fenilborônico.....	54
<b>Tabela XXI.</b> Dados das sínteses do complexos I a VI.....	66

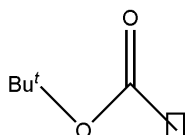
## GLOSSÁRIO

AcO<sup>-</sup> – ânion acetato

Ar – arila

Bn – benzila

Boc – *tert*-butiloxicarbonil (estrutura abaixo)



Bu – butila

COD – 1,5-ciclooctadieno

DAD – diazabutadieno

DIPEA – diisopropiletilamina

DMA – dimetoxiamida

DMF – N,N-dimetilformamida

DMSO – dimetilsulfóxido

dppe – 1,2-bis(difenilfosfino)etano

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

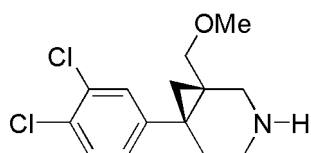
dppp – 1,3-bis(difenilfosfino)propano

Et – etila

EtOH – etanol

Et<sub>2</sub>O – éter etílico

(-)-GSK1360707 – antidepressivo recaptador triplo (estrutura abaixo)



IPr.HCl – cloreto de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazólio

IMes.HCl – cloreto de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazólio

Me – metila

MeO – metóxi

NHC – carbeno N-heterocíclico

PCy<sub>3</sub> – tricicloexilfosfina

PE – ponto de ebulição

PF – ponto de fusão

Ph – fenila

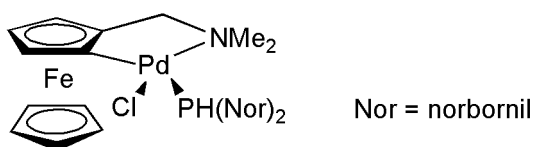
phen – 1,10-fenantrolina

PI – padrão interno

P(*o*-toluila)<sub>3</sub> – tri-*o*-toluilafosfina

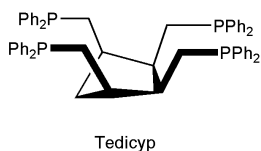
PPh<sub>3</sub> – trifenilfosfina

SK-CC02-A – cloro-2-(dimetilaminometil)-ferrocen-1-il-(dinorbornilfosfina)  
paládio (II) (estrutura abaixo)



t.a. – temperatura ambiente

Tedicyp – *cis*-1,2,3,4-tetraquis(difenilfosfino)ciclopentano (estrutura abaixo)

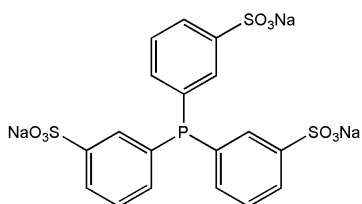


Tf<sub>2</sub>O – anidrido trifluorometanossulfônico (CF<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-O-SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>)

THF – tetraidrofurano

TMSCl – clorotrimetilsilano

TPPTS – 3,3',3''-fosfinidinatri(benzenossulfonato) de sódio (estrutura abaixo)



## RESUMO

Este trabalho descreve o estudo da reação de acoplamento de Suzuki do brometo de vinila e do (*E*)-bromoestilbeno com ácidos arilborônicos empregando precursores catalíticos de níquel.

Um sistema catalítico eficiente para a síntese de estireno foi desenvolvido, por meio da reação de acoplamento de Suzuki catalisada pelo complexo  $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , atingindo-se ótimo rendimento após a otimização. Em nosso conhecimento, este é o primeiro método a empregar Ni(II) para síntese de estirenos substituídos por reação de acoplamento de Suzuki.

A metodologia foi utilizada para a obtenção de derivados funcionalizados do estireno, usando-se ácidos arilborônicos substituídos, e mostrou-se eficaz quando da utilização de substituintes retiradores de elétrons nos ácidos arilborônicos, atingindo rendimentos superiores aos obtidos com paládio (F,  $\text{CF}_3$ ). O método não foi eficiente para obtenção de estirenos substituídos com grupos doadores de elétrons, resultando geralmente em grandes quantidades do subproduto de desboronação.

O estudo dos efeitos eletrônicos (correlação de Hammett) para este sistema mostrou que ácidos arilborônicos com substituintes doadores de elétrons são mais reativos. Evidências cinéticas sugerem que a transmetalção possa ser a etapa limitante da velocidade da reação de Suzuki do brometo de vinila catalisada por  $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ .

Embora o acoplamento de Suzuki do (*E*)-bromoestilbeno com ácido fenilborônico seja mais lento e mais sensível aos efeitos estéreos quando se comparam os catalisadores de níquel com os de paládio, o níquel apresenta a vantagem de ser um metal mais acessível e barato. Finalmente, um reagente de Grignard foi empregado na tentativa de efetuar o acoplamento do (*E*)-bromoestilbeno pela reação de Kumada-Corriu catalisada por níquel, mas testes preliminares não conduziram a resultados satisfatórios.



## ABSTRACT

This work describes a study on the Suzuki cross-coupling reaction between vinyl bromide and (*E*)-bromo stilbene and arylboronic acids using nickel complexes.

An efficient catalytic system for styrene synthesis in excellent yield was developed using the Suzuki cross-coupling reaction catalyzed by  $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ . As far as we are concerned this is the first method to use Ni(II) to synthesize substituted styrenes by the Suzuki reaction.

The methodology developed was employed to obtain functionalized derivatives of styrene from substituted arylboronic acids and it was efficient for electron withdrawing groups on the arylboronic acids. Nevertheless this method was not efficient when electron donating groups were used and it resulted in great quantities of the deboration product.

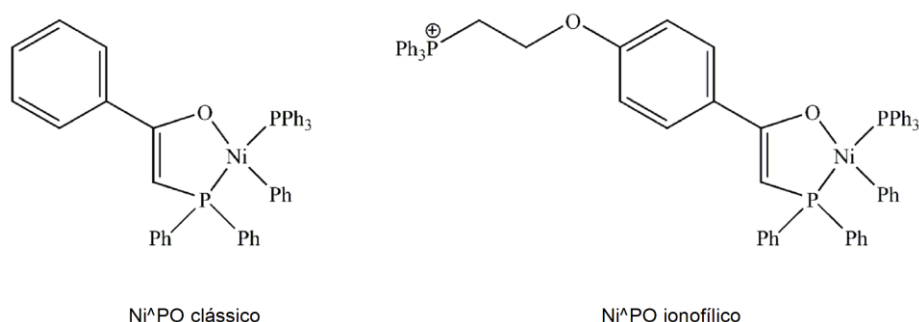
The study on the electronic effects (Hammett correlation) for this system showed that arylboronic acids with electron donating groups are more reactive. Kinetic evidences suggest that the transmetalation step could be the limiting step of the Suzuki cross-coupling reaction between vinyl bromide and arylboronic acids catalyzed by  $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ .

Despite the fact that Suzuki cross-coupling reaction between (*E*)-bromo stilbene and arylboronic acids is slower and more sensitive to steric hindrance when comparing nickel catalysts with palladium ones, nickel has the advantage of being a cheaper and more accessible metal. Finally a Grignard reagent was employed in attempt to perform the coupling of (*E*)-bromo stilbene by the Kumada-Corriu cross-coupling reaction catalyzed by nickel, but preliminary tests have not led to satisfactory results.

## PRÓLOGO

Neste prólogo, são brevemente apresentados resultados de projetos de pesquisa anteriores que não obtiveram sucesso, incluindo: a tentativa de síntese de um novo precursor catalítico ionofílico de níquel para oligomerização de eteno; estudos com o composto natural lapachol, objetivando a obtenção de derivados biologicamente ativos; e a aplicação de carbenos como ligantes em reações de acoplamento de Suzuki e aminação.

O projeto inicial da dissertação visava à síntese de um novo precursor catalítico ionofílico de níquel para oligomerização de eteno, de estrutura similar ao catalisador SHOP clássico mas contendo um ligante polar (Figura 1).



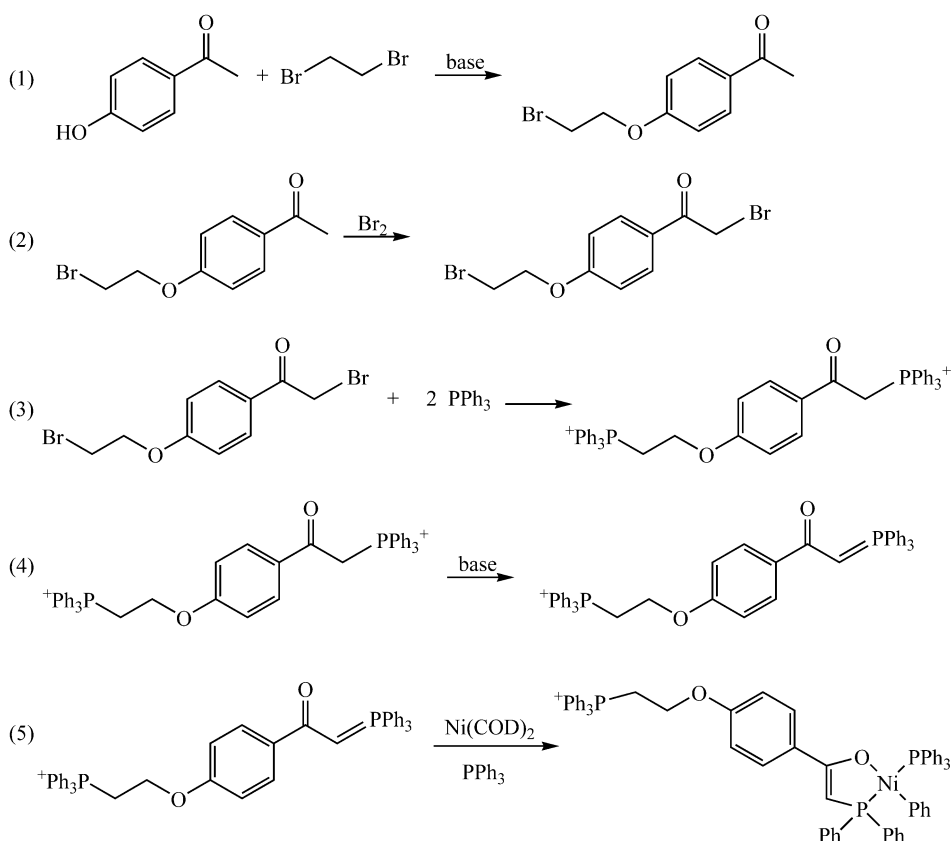
**Figura 1.** Estruturas de precursores catalíticos SHOP clássico e ionofílico.

O Processo SHOP (*Shell Higher Olefin Process*) é um sistema catalítico eficiente para obtenção de  $\alpha$ -olefinas lineares, sendo muito usado em escala industrial. A primeira etapa deste processo é a oligomerização de eteno por um complexo de níquel com um ligante quelato do tipo P<sup>∧</sup>O que resulta em alta produtividade, na ordem de 6000 mols de eteno consumidos por mol de níquel, e na formação seletiva de  $\alpha$ -olefinas lineares<sup>1,2</sup>.

Para reduzir o impacto ambiental e os custos de produção, este processo é realizado em meio bifásico, sendo o precursor catalítico dissolvido em 1,4-butanodiol, e os produtos formando uma segunda camada, o que possibilita sua remoção por destilação. Um dos problemas nesse método é manter o catalisador em uma das fases, geralmente a mais polar, e os reagentes e produtos na outra, geralmente a mais apolar. Tendo como objetivo

diminuir a perda de complexo na reciclagem, pode-se associar ao ligante orgânico uma função iônica tornando o catalisador ionofílico<sup>3,4</sup>.

Dentro desse contexto, nossa proposta era, a partir da estrutura de um catalisador clássico de oligomerização do etileno no processo SHOP, sintetizar um catalisador ionofílico similar e testá-lo na oligomerização de etileno em meio bifásico. A síntese proposta envolvia cinco etapas (Figura 2), desde a obtenção do ligante até o complexo final.



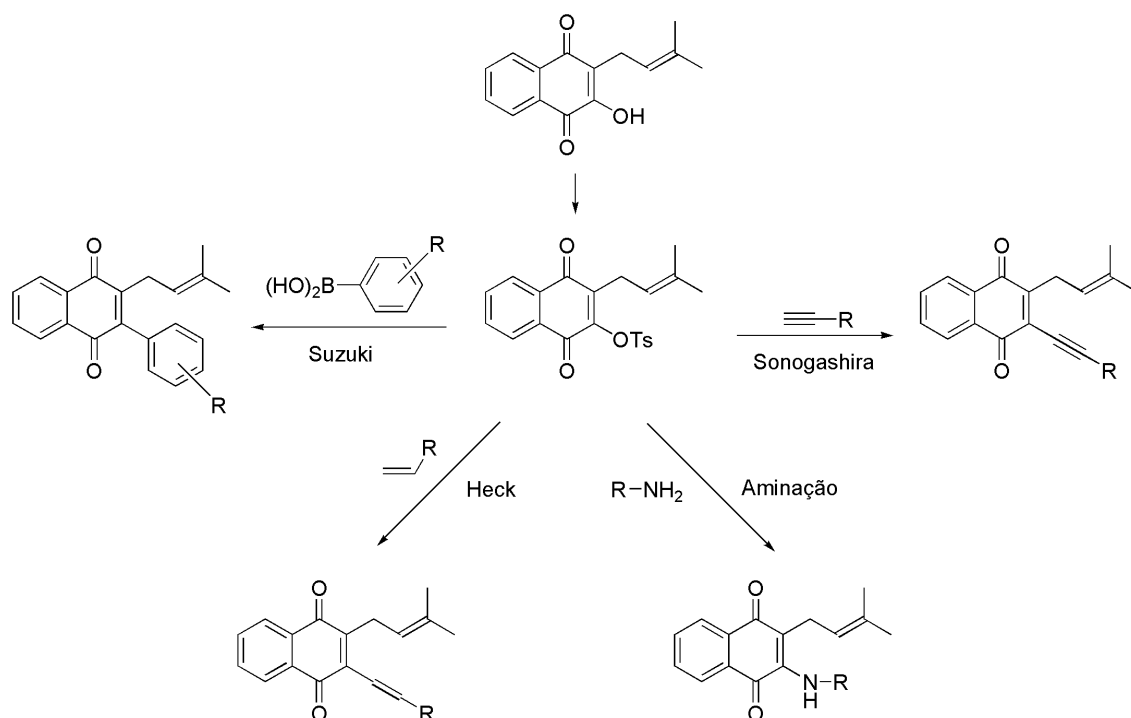
**Figura 2.** Rota sintética inicialmente proposta para síntese do precursor catalítico ionofílico.

Foi obtido sucesso nas duas primeiras etapas, que foram otimizadas, sendo os intermediários purificados e caracterizados. Na terceira etapa, houve uma alteração de rota, sendo obtido o produto com substituição apenas do bromo em posição alfa à carbonila. A seqüência sintética se mostrou ineficiente por várias metodologias diferentes, empregando bases ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{NaO}^t\text{Bu}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) e nucleófilos (imidazol,  $\text{Et}_3\text{N}$ ) variados, sendo necessária uma alteração do objetivo deste trabalho.

Assim, iniciou-se um estudo com o lapachol, uma naftoquinona de ocorrência natural em várias famílias de plantas. Devido à presença do grupamento quinona, com reconhecida atividade citotóxica, o lapachol e compostos relacionados apresentam atividades biológicas pronunciadas, tais como fungicida, antimalária e anticancerígena<sup>5,6,7,8</sup>.

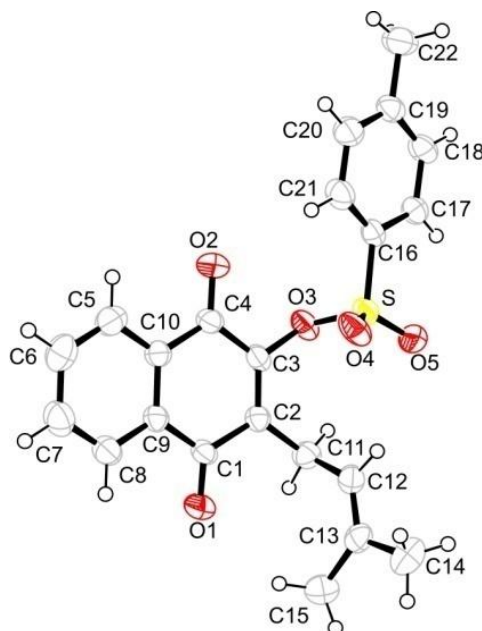
O desenvolvimento clínico do lapachol para o tratamento de tumores foi interrompido em 1974 em função de seus efeitos colaterais pronunciados, mas o fato de ser um abundante produto natural biologicamente ativo faz deste composto um bom ponto de partida para a introdução de modificações estruturais sistemáticas, visando à obtenção de análogos com características melhoradas. Esforços vêm sendo feitos para desenvolver novas rotas sintéticas para derivados de lapachol e testes com esses novos agentes anticancerígenos em potencial têm sido executados<sup>6,9,10,11</sup>.

Neste contexto, o grupamento hidróxi da molécula de lapachol foi identificado como um sítio potencial para introdução de novos grupamentos funcionais. Sua transformação em um grupamento tosila, melhor grupo abandonador, poderia torná-lo um bom substrato para reações de acoplamento, como Suzuki, Sonogashira, Heck e aminação (Figura 3).



**Figura 3.** Acoplamentos possíveis empregando o tosilato de lapachol como substrato.

Sendo assim, sintetizou-se o tosilato derivado após várias tentativas com bases diferentes, sendo necessário empregar uma base forte, o hidreto de sódio sob atmosfera de argônio. Este tosilato é um produto inédito, que foi caracterizado por ressonância magnética nuclear de hidrogênio, espectroscopia de infravermelho e difração de raios-X (Figura 4).

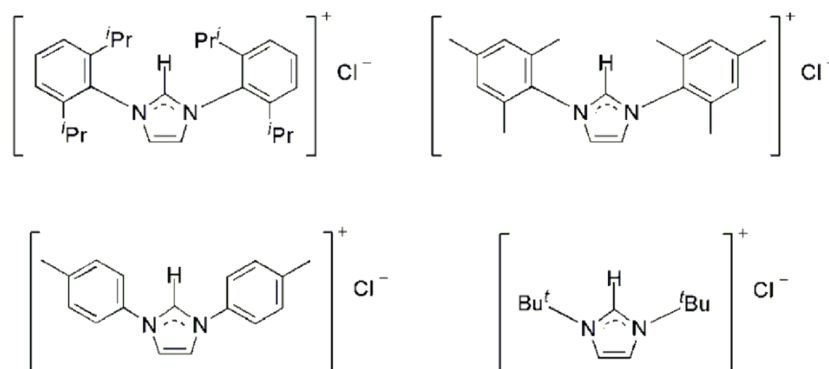


**Figura 4.** Imagem do ORTEP do tosilato de lapachol.

Objetivando obter compostos inéditos na literatura, com atividade farmacológica em potencial, foram testados acoplamentos deste tosilato catalisados por níquel e paládio com diversos reagentes, tais como ácidos arilborônicos (reação de Suzuki), estananas (reação de Stille), alcenos (reação de Heck), alcinos (Sonogashira) e aminas. Apesar do uso de diferentes metodologias baseadas em exemplos disponíveis na literatura<sup>12,13,14,15,16</sup>, o tosilato de lapachol permaneceu inerte ou, na maioria dos casos, hidrolisou-se novamente ao lapachol ou lapachonas relacionadas.

Em seguida, foram sintetizados quatro sais de imidazólio precursores de carbenos N-heterocíclicos (Figura 5) para uso como ligantes em aminações catalisadas por cobre e acoplamento de Suzuki catalisado por níquel. Há exemplos na literatura<sup>17,18,19,20</sup> empregando ligantes similares nestas reações de acoplamento e pretendeu-se desenvolver uma metodologia mais simples e eficiente. Entretanto, o emprego de sistemas Cu/carbena e Ni/carbena

mostrou-se ineficaz para reações de aminação e Suzuki, respectivamente. Uma comparação com a literatura e com dados experimentais sem uso de ligantes mostrou que o emprego de carbenos não é promissor.

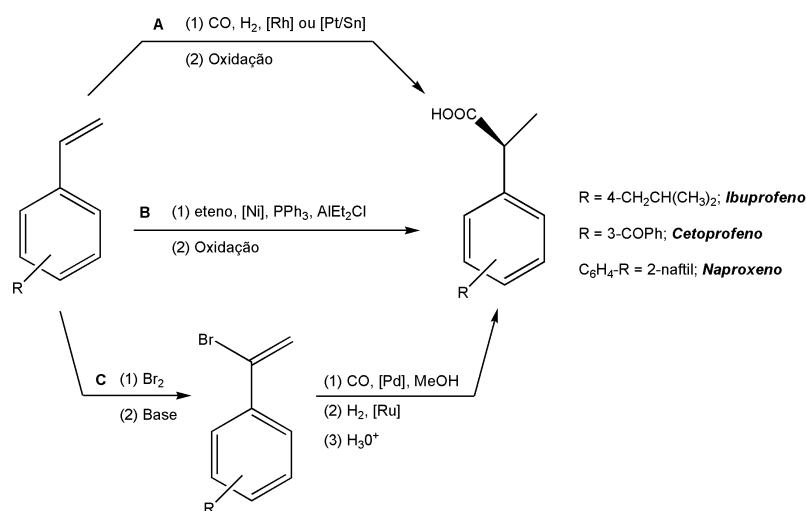


**Figura 5.** Cloretos de imidazólio sintetizados.

Finalmente, com base em metodologias desenvolvidas em nosso grupo de pesquisa<sup>21,22</sup> para obtenção de olefinas mono- e polissubstituídas por acoplamento de Suzuki catalisado por paládio, investigou-se a possibilidade de utilizar compostos de níquel para o mesmo fim, objetivando obter sistemas mais econômicos. Uma revisão da literatura mostra a escassez de estudos sistemáticos com este metal, sendo válida a tentativa de desenvolver um método alternativo. No decorrer deste trabalho, apenas os resultados referentes às reações de acoplamento de Suzuki de brometos de vinila catalisadas por complexos de níquel serão reportados.

# 1. INTRODUÇÃO

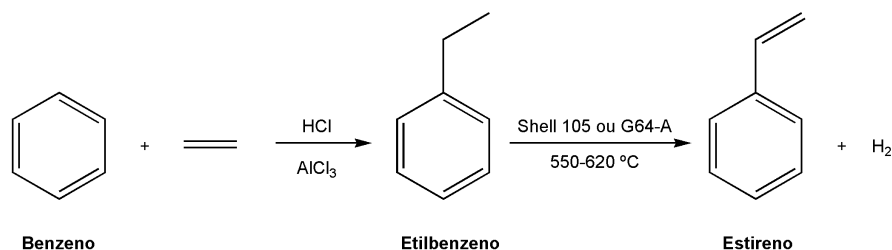
Devido à ampla variedade de funcionalização possível em sua ligação dupla carbono-carbono, os estirenos substituídos são intermediários versáteis em síntese orgânica<sup>23,24</sup>, na indústria farmacêutica<sup>25</sup> e de polímeros<sup>26</sup>. Como exemplo, a síntese dos fármacos Ibuprofeno, Cetoprofeno e Naproxeno, agentes antiinflamatórios não esteroidais, pode ser efetuada por hidroformilação assimétrica dos respectivos estirenos funcionalizados<sup>25,27</sup> catalisada por complexos de platina<sup>27</sup> e ródio<sup>28</sup> com fosfinas quirais (Figura 6, **A**). Alternativamente, estes fármacos podem ser obtidos por hidrovinição de ariltenos catalisada por níquel (**B**)<sup>29</sup>, ou, a partir dos brometos de  $\alpha$ -arilvinila por uma sequência de carbonilação catalisada por paládio e hidrogenação catalisada por rutênio (**C**)<sup>30,31</sup>.



**Figura 6.** Rotas sintéticas disponíveis para obtenção dos antiinflamatórios Ibuprofeno, Cetoprofeno e Naproxeno.

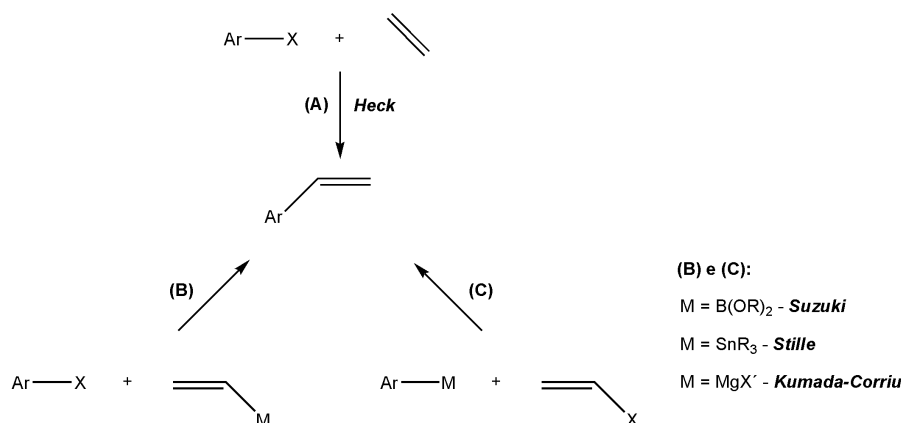
Em razão principalmente da utilização do estireno na fabricação de poliestireno e copolímeros, tais como borracha sintética de estireno-butadieno (SBR) e polímero de estireno-acrilonitrila, a demanda por este monômero aromático cresceu significativamente na última década. Aproximadamente 90% da produção mundial de estireno baseia-se na desidrogenação catalítica do etilbenzeno, obtido por alquilação de Friedel-Crafts do benzeno<sup>32,33</sup>, de acordo com a Figura 7. A desidrogenação do etilbenzeno é geralmente executada por

um catalisador conhecido por Shell 105 ou G64-A (óxido de ferro ativado por potássio, contendo óxido de cromo como estabilizante estrutural) em temperaturas tão altas quanto 600 °C<sup>32,34</sup>.



**Figura 7.** Síntese comercial do estireno a partir do benzeno em 2 etapas.

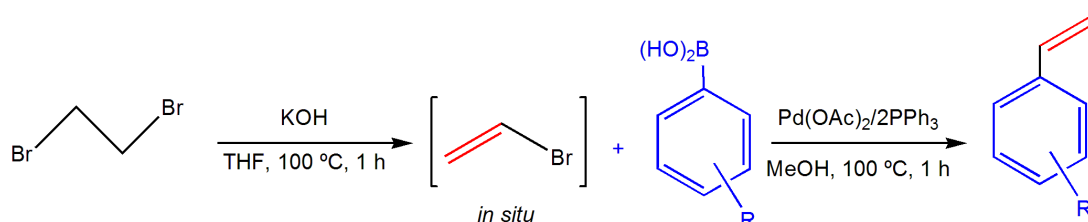
Entretanto, na química sintética em menor escala, outras metodologias vêm sendo desenvolvidas para obtenção de estirenos substituídos em condições mais brandas. Dentre estes métodos, as reações de vinilação de haletos de arila ou de reagentes organometálicos catalisadas por metais de transição ocupam posição de destaque<sup>35</sup>, incluindo a reação de Heck<sup>36</sup>, Stille<sup>37</sup> e Suzuki<sup>38</sup> (Figura 8). A reação de Heck foi um dos métodos inicialmente desenvolvidos para a síntese de estireno, sendo que o rendimento e seletividade para este produto dependem fortemente da pressão de eteno; altas pressões são necessárias, já que o subproduto de dupla arilação (estilbeno) é também formado a baixas pressões<sup>39</sup>. O emprego da reação de Kumada-Corriu limita a tolerância a grupos funcionais, devido à alta basicidade e nucleofilicidade dos reagentes de organomagnésio<sup>35</sup>. O acoplamento de Stille resulta na formação de resíduos alquilestanho, altamente tóxicos.



**Figura 8.** Reações de acoplamento catalisadas por metais de transição para síntese de estirenos substituídos.

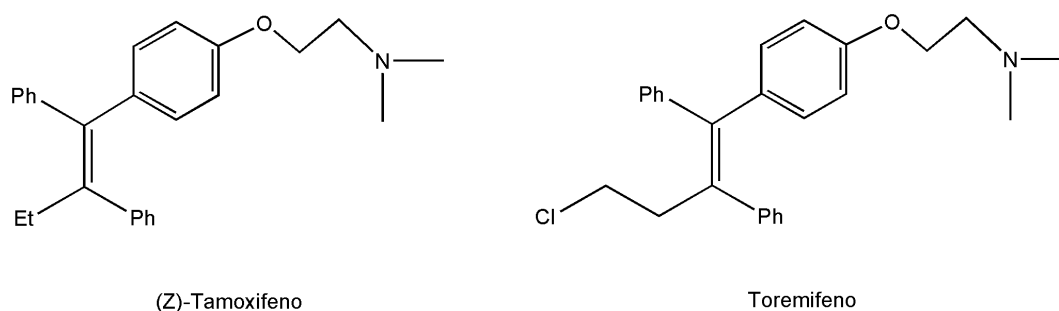


Assim, o acoplamento de Suzuki apresenta vantagens em relação aos demais, como exemplo a reduzida toxicidade dos derivados de organoboro. Classicamente, o paládio é o metal empregado, devido aos elevados rendimentos e tolerância a grupos funcionais variados<sup>38,40,41</sup>. Entretanto, a rota **B** (Figura 8) implica no emprego do ácido vinilborônico, altamente instável e que polimeriza espontaneamente<sup>42</sup> (embora haja alguns derivados vinilborônicos mais estáveis, vide item 2. 1. 1. 1). Já a rota **C** tem por desvantagem a utilização dos haletos de vinila gasosos, de difícil manipulação. Uma alternativa interessante foi proposta por Monteiro e colaboradores<sup>21</sup> para a obtenção de estirenos substituídos, por acoplamento de Suzuki de brometo de vinila catalisado por Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub> (Figura 9). A formação do brometo de vinila gasoso ocorre *in situ* por desidroalogenação do 1,2-dibromoetano, que é estável e líquido na temperatura ambiente.



**Figura 9.** Síntese de estirenos substituídos por acoplamento de Suzuki.

Além da utilidade para obtenção de estirenos funcionalizados, a reação de acoplamento de Suzuki catalisada por paládio é aplicável na síntese de alcenos di-, tri- e tetrassubstituídos<sup>22,43</sup>. Muitas destas olefinas altamente substituídas, como o (*Z*)-Tamoxifeno e o Toremifeno (Figura 10), apresentam atividades biológicas, sendo fármacos eficazes no combate ao câncer e à osteoporose<sup>44,45</sup>.



**Figura 10.** Estrutura dos fármacos (*Z*)-Tamoxifeno e Toremifeno.

Um inconveniente na utilização de paládio é seu custo elevado, sendo extremamente desejável o desenvolvimento de métodos alternativos baseados em metais mais baratos. Neste contexto, níquel é uma alternativa interessante, como pode ser constatado pelo uso de complexos deste metal, em substituição ao paládio, na reação de acoplamento de Suzuki de haletos de arila<sup>46</sup> e pseudo-haletos de arila<sup>12,47</sup>. Entretanto, há poucos exemplos da aplicação de compostos de níquel para o acoplamento de Suzuki de haletos ou pseudo-haletos de vinila<sup>48,49</sup>, havendo a oportunidade de estudar sistematicamente o uso precursores de níquel no acoplamento cruzado destes substratos vinílicos com ácidos arilborônicos.

Assim, sabendo-se da importância das olefinas mono- e polissubstituídas na indústria química e farmacêutica e constatando-se a escassez de metodologias empregando níquel para sua obtenção, verifica-se que há possibilidade de melhoria das rotas sintéticas existentes, visando torná-las mais econômicas através do emprego de um metal de custo mais baixo. Além disso, a reatividade de complexos de níquel pode ser diferente da observada com paládio, possibilitando novas aplicações.

## 1. 1. OBJETIVOS

O presente trabalho tem por objetivos:

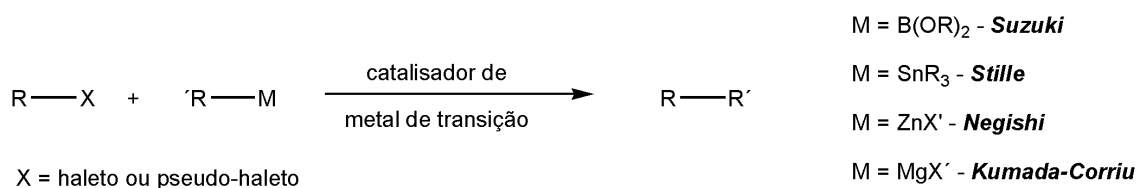
- Explorar a viabilidade do emprego de compostos de níquel com diferentes ligantes na reação de acoplamento de Suzuki de brometos de vinila (substituídos ou não) com ácidos borônicos;
- Otimizar a reação de acoplamento de Suzuki de brometos de vinila catalisada por níquel, caso viável, e analisar sua eficiência na obtenção de olefinas mono- e polissubstituídas;
- Estudar a influência eletrônica de grupos substituintes dos ácidos arilborônicos na velocidade da reação de acoplamento de Suzuki catalisada por níquel, caso viável, para sugerir um ciclo catalítico.

## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2. 1. REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DE SUZUKI

#### 2. 1. 1. Definições e Aplicações

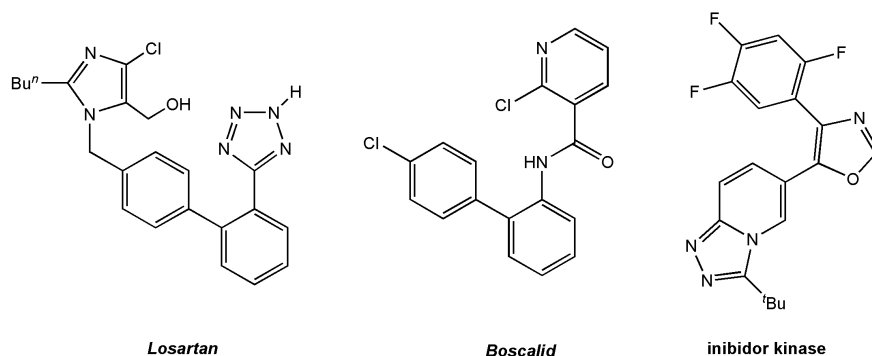
Reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição fornecem uma estratégia sintética extremamente útil para diversos produtos naturais, herbicidas, fármacos e na química fina<sup>50,51,52</sup>. A nomenclatura destas reações está vinculada ao reagente organometálico usado, conforme a Figura 11.



**Figura 11.** Reações de acoplamento cruzado com diferentes reagentes organometálicos.

A reação de Suzuki é um tipo de acoplamento cruzado em que o reagente organometálico empregado é um composto de organoboro. Apesar dos vários reagentes organometálicos disponíveis, os derivados organoborônicos, especialmente os ácidos borônicos, são uma escolha habitual em laboratórios e indústrias, por serem termicamente estáveis, relativamente atóxicos e inertes à água e oxigênio, permitindo sua manipulação sem precauções especiais<sup>38</sup>.

Desta forma, este protocolo simples de acoplamento é adotado em importantes processos industriais, especialmente para a síntese de biarilas, dentre os quais se destacam a rota alternativa para o Losartan<sup>53</sup>, usado para o controle da pressão arterial, desenvolvida pela Merck em 1994; a síntese do fungicida Boscalid<sup>50,54</sup>, patenteada pela BASF em 1999; e a obtenção do inibidor da kinase p38 $\alpha$ <sup>55</sup>, empregado no tratamento de artrite reumatóide, nos laboratórios da Pfizer (Figura 12).

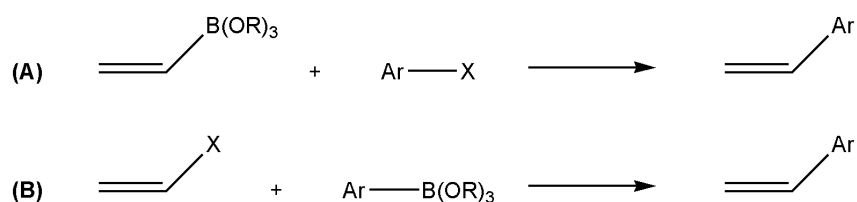


**Figura 12.** Exemplos de compostos obtidos com uso de acoplamento de Suzuki.

Além da sua importância na formação de biarilas, o acoplamento de Suzuki é empregado na síntese de olefinas mono- e polissubstituídas por grupos arila. A seguir, é revisada a aplicação desta metodologia para síntese de olefinas substituídas.

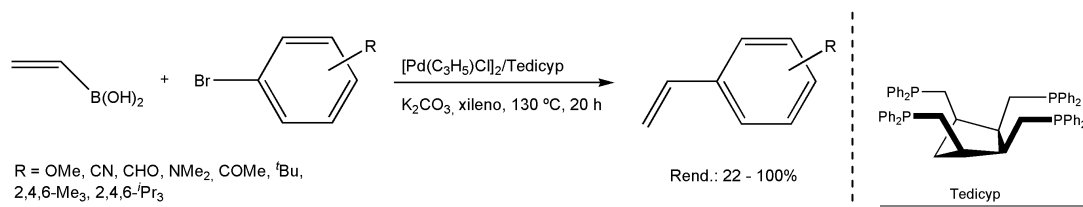
### 2. 1. 1. 1. Síntese de Estirenos Substituídos

A obtenção de estirenos substituídos através da reação de acoplamento de Suzuki é executada por duas estratégias distintas (Figura 13), conforme a fonte de vinila, que pode ser o derivado organoborônico ou o haleto/pseudo-haleto.



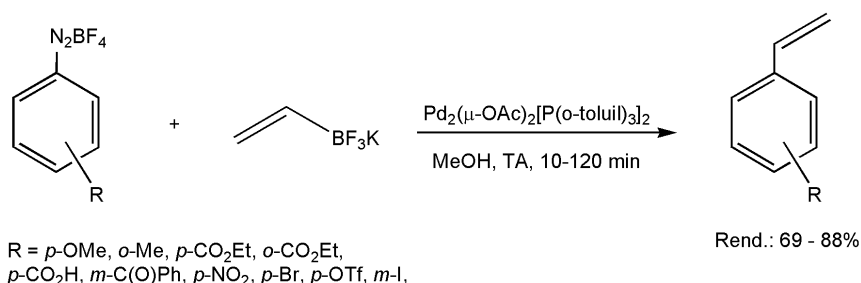
**Figura 13.** Estratégias para síntese de estirenos funcionalizados por reação de Suzuki.

A primeira vinilação de brometos de arila (rota **A**) foi reportada por Santelli e colaboradores<sup>41</sup>, usando um sistema de paládio/fosfina como catalisador ( $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2/\text{Tedicyp}$ ) e carbonato de potássio como base, a 130 °C em xileno (Figura 14). Os rendimentos variaram de 20 a 100%, conforme o brometo de arila usado. Limitações deste método incluem a necessidade de 3 equivalentes de ácido vinilborônico preparado imediatamente antes do uso, devido à sua instabilidade, e o emprego de altas temperaturas por longos tempos reacionais (20 horas).



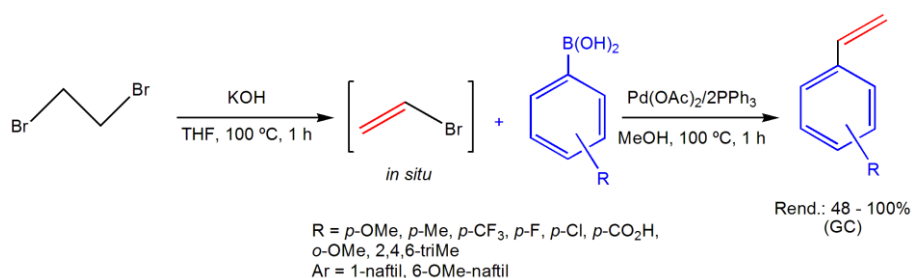
**Figura 14.** Sistema catalítico para a vinilação de brometos de arila por acoplamento de Suzuki.

O uso de derivados de organoboro mais estáveis, como ésteres borônicos<sup>56</sup> e trifluorboratos de potássio<sup>57</sup>, tornou esta estratégia mais viável. O uso dos sais de potássio estáveis ao ar e de fácil preparação mostrou-se uma metodologia branda para obtenção de estirenos substituídos em rendimentos de 69 a 88%, à temperatura ambiente (Figura 15). Com o complexo  $\text{Pd}(\text{OAc})_2[\text{P}(o\text{-toluol})_3]_2$ , obteve-se sucesso na vinilação de sais de arildiazônio em metanol, em tempos reacionais que variaram de 10 minutos a 2 horas<sup>57</sup>.



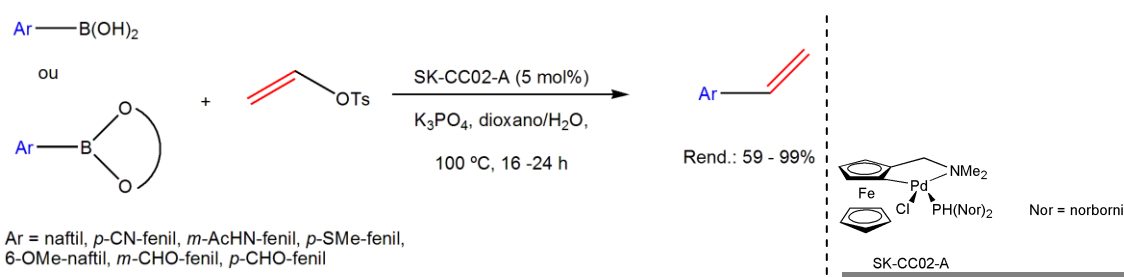
**Figura 15.** Acoplamento de Suzuki empregando viniltrifluorborato de potássio.

A rota **B** foi inicialmente desenvolvida por Monteiro e colaboradores<sup>21</sup>, partindo do 1,2-dibromoetano desidroalogenado *in situ* por hidróxido de potássio para originar o brometo de vinila (Figura 16). Após a desidroalogenação prévia, a adição do ácido arilborônico e do precursor catalítico  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/2\text{PPh}_3$  resultou na obtenção de estirenos substituídos em rendimentos de 48 a 87%, após 1 hora a 100 °C em metanol/tetraidrofurano.



**Figura 16.** Obtenção de estirenos substituídos por acoplamento de Suzuki (Rota B).

Em 2008, Skrydstrup e colaboradores<sup>48</sup> usaram estratégia similar, mas partindo do tosilato de vinila como substrato estável e menos tóxico do que o correspondente haleto (Figura 17). Na condição otimizada, empregou-se 5 mol% de um paladaciclo comercial como precursor catalítico, o complexo SK-CC02-A, fosfato de potássio como base, em dioxano/H<sub>2</sub>O a 100 °C. Os rendimentos para diferentes ácidos arilborônicos ficaram entre 59 e 99%, com tempos reacionais de 16 a 24 horas. Quando o tosilato de 2,2-difluorvinila foi usado como substrato, os rendimentos foram de 46 a 98% em condições reacionais similares, apenas substituindo o paladaciclo por Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>/HPCy<sub>3</sub>BF<sub>4</sub> (o ligante PCy<sub>3</sub> é gerado *in situ* em meio básico, pela desprotonação do derivado estável HPCy<sub>3</sub>BF<sub>4</sub>).



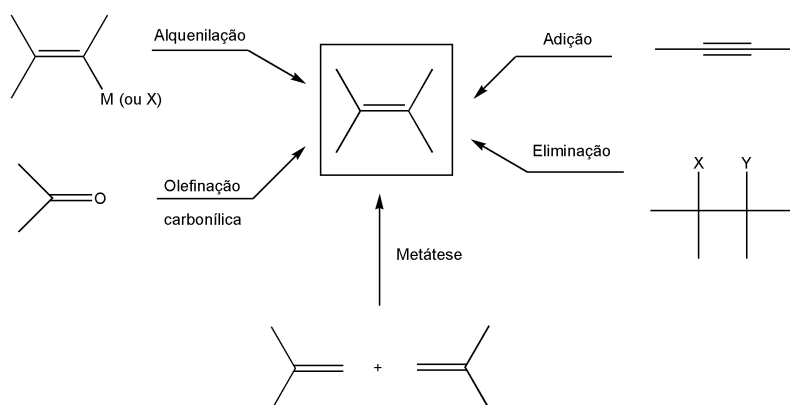
**Figura 17.** Acoplamento de Suzuki empregando tosilato de vinila.

Neste mesmo estudo, os autores investigaram o desempenho do complexo de níquel zerovalente, Ni(COD)<sub>2</sub>, para a vinilação dos derivados borônicos e obtiveram resultados razoáveis. O fator que resultou na escolha do paládio para a continuação da otimização foi a quantidade considerável de desboronação observada quando níquel foi usado. Apesar do sistema com paládio também provocar a ocorrência desta reação colateral, o problema foi contornado com o uso de água/dioxano como solvente, o que não pôde ser aplicado para Ni(COD)<sub>2</sub>, sensível à umidade.

Observa-se, portanto, que há poucas tentativas de desenvolvimento de metodologias baseadas em complexos de níquel, em especial divalentes, para síntese de estirenos substituídos, comparativamente ao paládio. Neste trabalho, é apresentado um estudo sistemático do acoplamento de Suzuki de brometo de vinila catalisado por complexos divalentes e zerovalente de níquel associados a ligantes variados, como fosfinas, carbenos, iminofosfina e 1,10-fenantrolina.

## 2. 1. 1. 2. Síntese de Olefinas Polissubstituídas

As rotas clássicas para obtenção de alcenos incluem a adição, a eliminação, a alquenação, a olefinação de carbonila e a metátese (Figura 18). Dentre as rotas de alquenação, as reações de acoplamento cruzado, em especial a reação de Suzuki, merecem atenção especial devido à ampla aplicabilidade e alta estereo- e regioseletividade<sup>58,59,60</sup>.

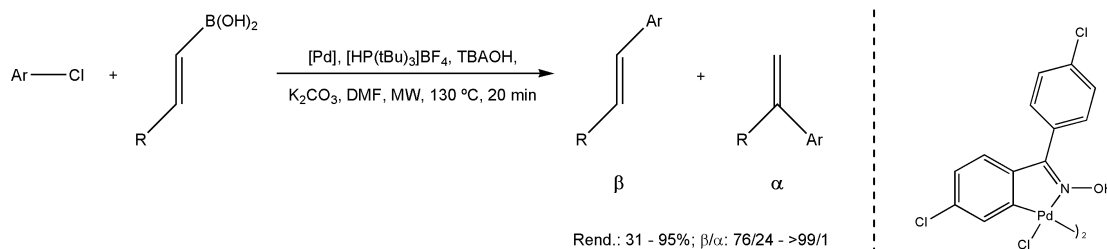


**Figura 18.** Rotas alternativas para síntese de alcenos.

A síntese seletiva de alcenos tri- e tetrassubstituídos, apesar dos avanços devidos à alquenação catalisada por paládio, ainda é bastante difícil em alguns casos. Dada a importância destes compostos, especialmente na indústria farmacêutica<sup>44,45</sup>, métodos sintéticos vêm sendo continuamente desenvolvidos, visando sua obtenção em maiores rendimento e seletividade.

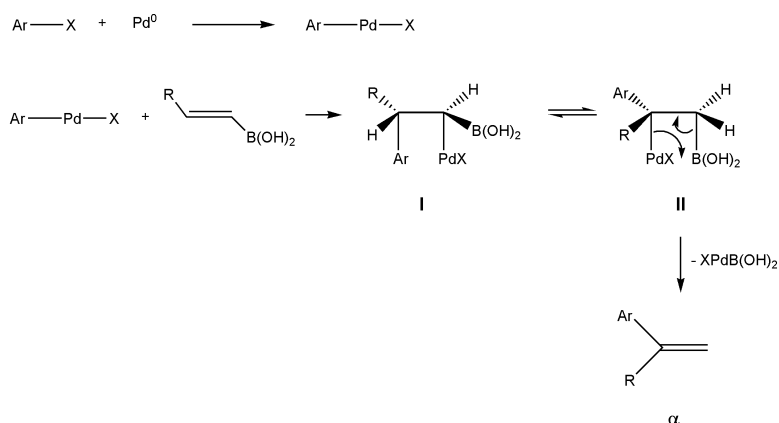
Exemplos recentes da aplicação da reação de Suzuki para síntese de olefinas di-, tri- e tetrassubstituídas são descritos a seguir.

A alquenação de haletos de arila para formação de alcenos dissustituídos pode gerar os regioisômeros  $\alpha$  e  $\beta$ . Nájera e colaboradores<sup>61</sup> obtiveram elevada regioseletividade  $\beta/\alpha$  (até 99:1) na reação de cloretos de arila desativados com ácidos alquenilborônicos, sob irradiação de microondas (Figura 19). O protocolo utiliza de 0,1 a 0,5% de um paladacilo como precursor catalítico, tetrafluoroborato de tris(*tert*-butil)fosfônio como precursor do ligante  $P(tBu)_3$ , hidróxido de tetra-*n*-butilamônio como aditivo e carbonato de potássio como base em DMF a 130 °C em 20 minutos.



**Figura 19.** Síntese de alcenos dissustituídos por acoplamento de Suzuki.

Conforme proposto por Suzuki e Miyaura<sup>62</sup>, o composto  $\alpha$  (ou *ipso*) é gerado através de um mecanismo de adição-eliminação do tipo Heck, onde um hidrogênio  $\beta$  é transferido ao carbono terminal (Figura 20). Inicialmente, ocorre a adição oxidativa do haleto de arila ao catalisador de  $\text{Pd}^0$  formado *in situ* nas condições reacionais. Então, o grupamento arila deste composto de organopaládio se adiciona principalmente ao carbono deficiente em elétrons da ligação dupla do ácido vinilborônico, gerando o intermediário **I**, o qual se interconverte rapidamente ao **II** (se a adição ocorrer no carbono mais rico em elétrons, a interconversão de **I** a **II** não é necessária). Esta interconversão se processa por uma sequência de eliminação e re-adição do haleto de hidridopaládio (**II**)<sup>38</sup>. Finalmente, a eliminação de  $\text{XPd}(\text{OH})_2$  a partir do intermediário **II** com a ajuda de uma base fraca resulta na obtenção do composto  $\alpha$ .



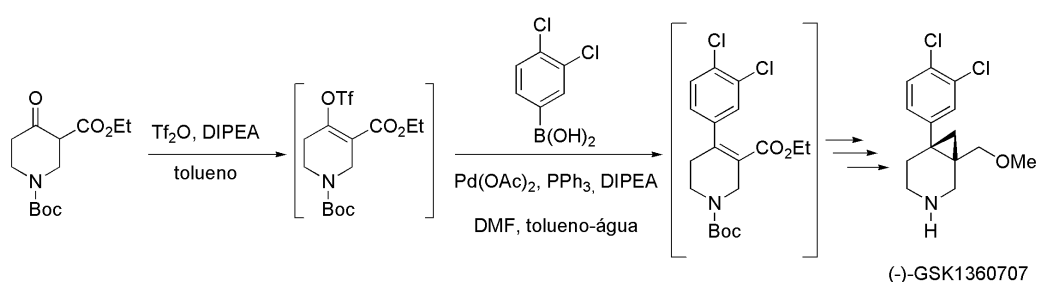
**Figura 20.** Mecanismo de adição-eliminação para obtenção do composto  $\alpha$  (*ipso*).

Em geral, os produtos de acoplamento do tipo *ipso* são obtidos quando se utilizam: um sistema catalítico de paládio sem ligantes auxiliares e uma base fraca. Já a utilização de um precursor catalítico paládio/fosfina e bases fortes resulta em baixos rendimentos dos produtos *ipso*<sup>62</sup>. No estudo de Nájera e



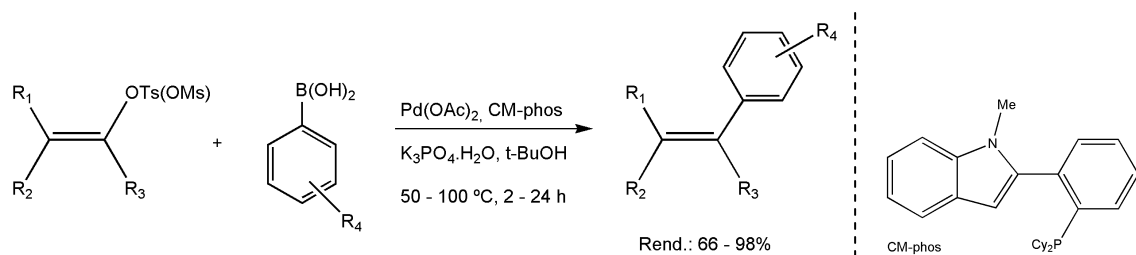
colaboradores<sup>61</sup>, menores regioseletividades  $\beta/\alpha$  foram obtidas quando foram usados os precursores  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PdCl}_2$  e  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  comparativamente aos resultados com o complexo Pd-oxima (Figura 19).

Os alquenilsulfonatos são substratos alternativos aos haletos e são úteis na síntese de fármacos, como o (-)-GSK1360707 (Figura 21), um potente inibidor da recaptação da serotonina, dopamina e noradrenalina (recaptador triplo), em desenvolvimento na GlaxoSmith-Kline<sup>63</sup>. Para obtenção deste antidepressivo, uma reação de acoplamento de Suzuki de um triflato de vinila é utilizada em uma das etapas da rota sintética.



**Figura 21:** Acoplamento de Suzuki de triflato de vinila para síntese do (-)-GSK1360707.

Neste contexto, é importante expandir o escopo de substratos vinílicos para aplicação nas reações de alquenação. O trabalho de Wong e colaboradores<sup>64</sup> exemplifica um estudo relevante, já que são obtidas olefinas tri- e tetrassubstituídas a partir de tosilatos e mesilatos de vinila (Figura 22). Para o acoplamento de Suzuki, é usado um sistema de Pd/fosfina em quantidade tão baixa quanto 0,5 mol%, fosfato de potássio como base em *tert*-butanol a 50-100 °C, por um tempo reacional de 24 horas. Os rendimentos variaram de 66 a 98%. A metodologia branda possui alta tolerância a grupos funcionais e foi o primeiro método de acoplamento de mesilatos de vinila com reagentes organoborônicos.



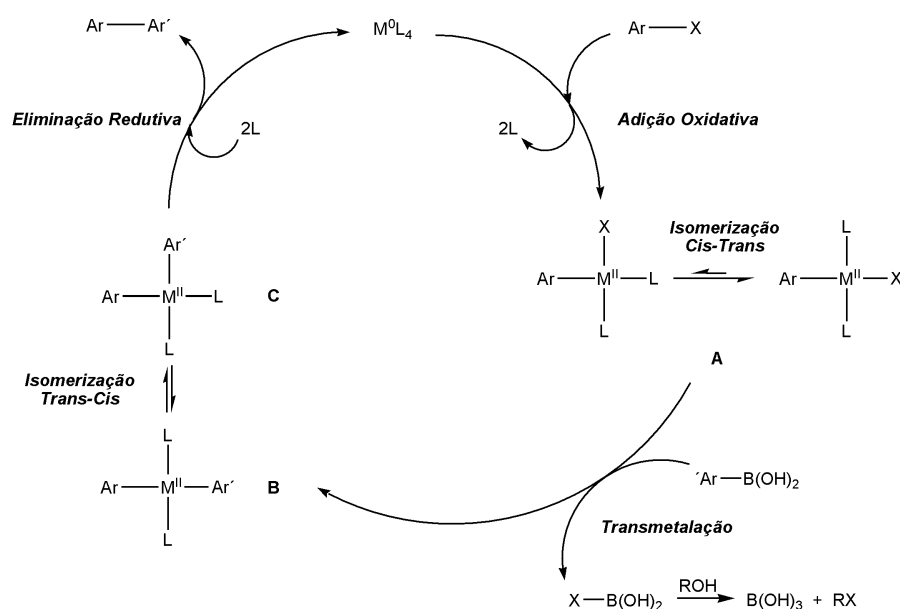
**Figura 22.** Acoplamento de Suzuki para obtenção de olefinas tri- e tetrassubstituídas.

Considerando a relevância das olefinas polissubstituídas e os esforços em aprimorar rotas para sua síntese, neste trabalho é realizado um estudo da reatividade do (*E*)-bromoestilbeno frente a ácidos arilborônicos em reação de alquenação de Suzuki catalisada por complexos de níquel.

## 2. 1. 2. Mecanismo da Reação de Acoplamento de Suzuki

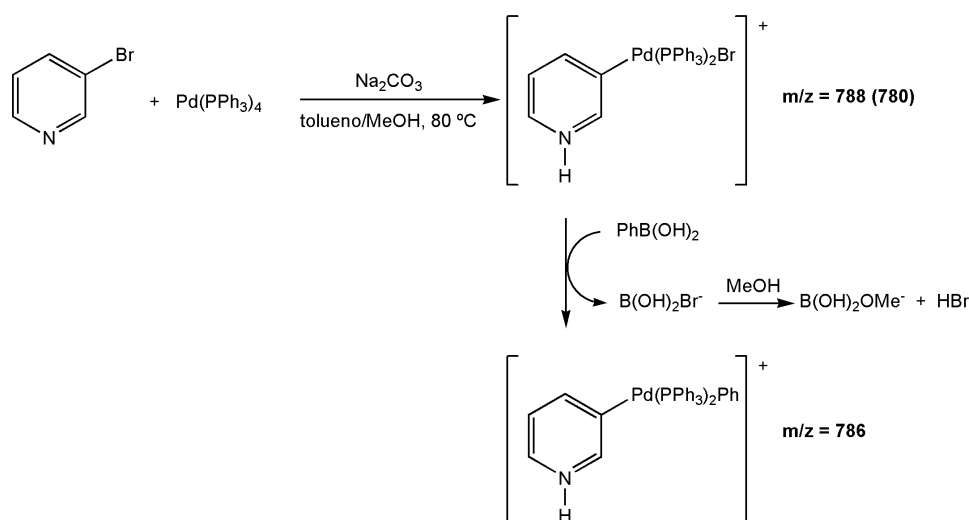
### 2. 1. 2. 1. Mecanismo Geral e Evidências Experimentais

O ciclo catalítico simplificado para a reação de acoplamento de Suzuki, aplicável também a outros acoplamentos cruzados carbono-carbono, consiste de 4 etapas: adição oxidativa, transmetalção, isomerização *trans-cis* e eliminação redutiva<sup>65</sup> (Figura 23). Cada etapa pode também envolver processos complexos de troca de ligantes. O ciclo está demonstrado para o acoplamento de haletos ou pseudo-haletos de arila com ácidos arilborônicos, mas também se estende a outros grupamentos orgânicos. Apesar da generalização deste mecanismo, deve-se ressaltar que mudanças dos intermediários envolvidos podem ocorrer de acordo com as condições empregadas (metal, ligante, substrato). Além disto, há idéias conflitantes em relação a detalhes mecanísticos, como o papel da base na etapa de transmetalção<sup>38,66,67</sup>, conforme discussão a seguir.



**Figura 23.** Ciclo catalítico simplificado para a reação de acoplamento de Suzuki.

Evidências da veracidade deste ciclo catalítico incluem a observação de intermediários reacionais e, inclusive, seu isolamento em alguns casos. Por exemplo, Canary e colaboradores<sup>65</sup> detectaram intermediários semelhantes a **A** e **B** por espectrometria de massas com ionização por electrospray (ESI-EM), ratificando a hipótese de adição oxidativa seguida de transmetalção. Neste estudo, foram empregados brometos de piridil e ácidos arilborônicos como substratos, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> como precursor catalítico, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base em tolueno/MeOH a 80 °C (Figura 24). Os brometos de piridil foram escolhidos porque a protonação do nitrogênio do anel aromático forma cátions, permitindo a observação pela técnica ESI-EM, a qual detecta somente espécies carregadas.



**Figura 24.** Detecção de intermediários semelhantes a **A** e **B** por ESI-EM.

A ocorrência da adição oxidativa é também corroborada pelo isolamento e caracterização (por espectroscopia de infravermelho e análise elementar) de vários intermediários ArPdX(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, obtidos da adição de haletos de arila a Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>68</sup>. O mesmo é estendido para o uso de níquel, conforme o trabalho de Hidai e colaboradores<sup>69</sup>, em que foram sintetizados e identificados (por espectroscopia de infravermelho e análise elementar) compostos do tipo ArNiX(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, pela reação dos correspondentes haletos de arila com Ni(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>.

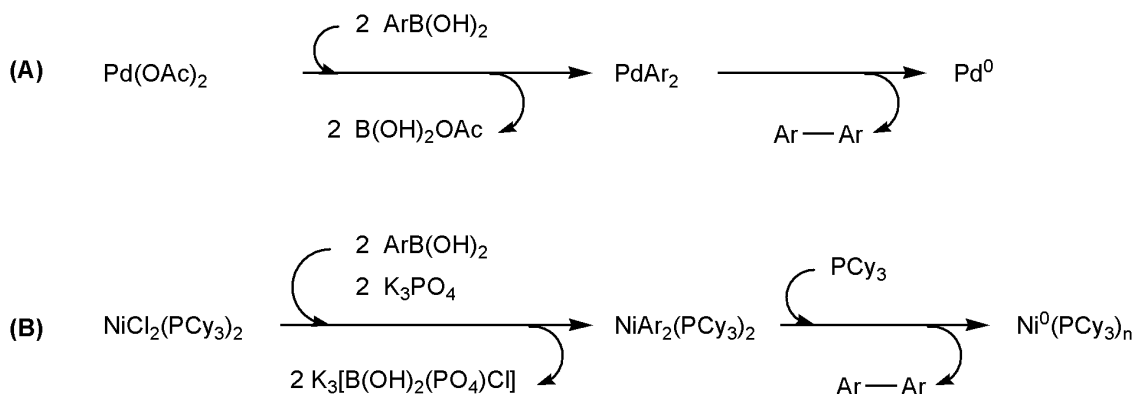
## 2. 1. 2. 2. Formação da Espécie Cataliticamente Ativa

Precursores catalíticos de níquel e paládio nos estados de oxidação 0 e +2 com ligantes diversificados podem promover a reação de acoplamento de Suzuki. A espécie aceita como cataliticamente ativa é o complexo  $M^0L_n$ , em que o número de ligantes “n” pode assumir os valores de 1 ou 2, de acordo com o metal e o ligante empregados. O sistema metal-difosfina é o mais provável para fosfinas quelantes e também para as monodentadas com volume pequeno ou moderado, e será o modelo discutido predominantemente no decorrer deste trabalho. Com o emprego de fosfinas muito volumosas, pode ocorrer a perda adicional de uma molécula de ligante do complexo metálico antes do início do ciclo catalítico (mecanismo dissociativo), resultando em uma espécie ativa inicial monocoordenada<sup>38,70</sup>.

O composto  $Pd(PPh_3)_4$  classicamente empregado neste acoplamento cruzado<sup>38</sup> necessita, portanto, apenas de uma etapa de dissociação prévia de dois ligantes fosfina previamente à sua entrada no ciclo catalítico. Já utilização de  $Ni(COD)_2/PCy_3$ <sup>71</sup> requer a troca dos ligantes lábeis 1,5-ciclooctadieno (COD) por  $PCy_3$  (mais básico) para a formação da espécie ativa  $Ni^0(PCy_3)_n$ .

No caso da utilização de complexos metálicos divalentes, é necessária uma redução inicial do precursor à espécie ativa zerovalente. Nos sistemas de  $Pd(OAc)_2$  com fosfinas terciárias amplamente empregado, a redução do metal ocorre espontaneamente e quantitativamente no meio reacional, sendo a fosfina oxidada ao óxido correspondente<sup>72</sup>. Para sistemas semelhantes Ni(II)-fosfina, agentes redutores como Zn metálico<sup>47,73</sup> ou n-butillítio<sup>74,75,76</sup> podem ser adicionados para facilitar a formação da espécie zerovalente, ou a redução pode também se processar espontaneamente nas condições reacionais<sup>77</sup>.

Alternativamente, a formação da espécie ativa zerovalente a partir do precursor metálico  $Pd(OAc)_2$  na ausência de fosfina e outros redutores pode ser explicada por um mecanismo de homoacoplamento do ácido borônico, por meio de uma etapa inicial de transmetalção seguida de eliminação redutiva (Figura 25, **A**), segundo proposto por Moreno-Mañas e colaboradores<sup>78</sup>. Os autores não explicaram como o  $Pd^0$  é estabilizado. O complexo  $NiCl_2(PCy_3)_2$  pode ser ativado de forma semelhante (Figura 25, **B**)<sup>12</sup>.

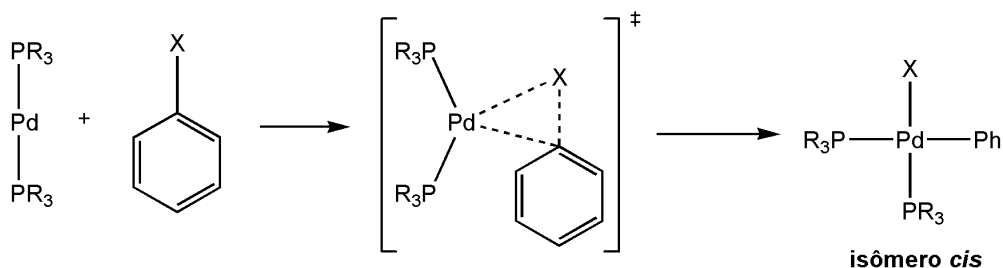


**Figura 25.** Redução de precursores catalíticos divalentes por mecanismo de homocoplamento do ácido borônico.

### 2. 1. 2. 3. Adição Oxidativa e Isomerização *Cis-Trans*

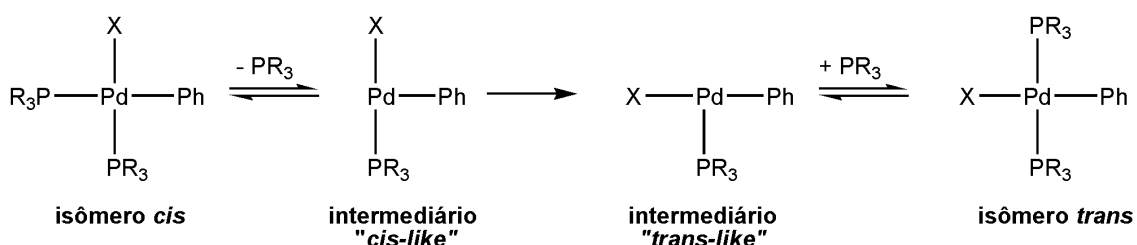
Conforme o mecanismo proposto (Figura 23) para a reação de acoplamento de Suzuki, inicialmente se processa a adição oxidativa do haleto ou pseudo-haleto orgânico ao catalisador metálico no estado de oxidação zero (Ni ou Pd), pela quebra da ligação C-X simultaneamente à formação das ligações M-C e M-X. Esta etapa é geralmente considerada a etapa limitante de velocidade do ciclo catalítico. A ordem de reatividade dos haletos orgânicos frente ao paládio é  $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$ , o que pode ser racionalizado pela análise da energia necessária para a quebra das ligações carbono-halogênio<sup>38,67</sup>. Como a formação de ligações metal-halogênio está envolvida na adição oxidativa, a força destas ligações também é um parâmetro importante e pode alterar a ordem de reatividade dos haletos frente ao níquel.

Estudos teóricos e experimentais demonstraram que a adição é um processo concertado resultando inicialmente na obtenção do complexo com configuração *cis* (Figura 26), que foi isolado antes de sua isomerização à forma *trans* mais estável<sup>70,79</sup>. Entretanto, há estudos cinéticos<sup>76,80</sup> que sugerem um mecanismo semelhante a uma substituição nucleofílica aromática, com a formação de um complexo ativado assimétrico de três centros, ao invés do perfeitamente simétrico da Figura 26 (vide discussão no item 3. 1. 3). A forma *cis* sofre rápida isomerização à configuração *trans*, um processo energeticamente favorável, que não é mandatório, já que o passo consecutivo, a transmetalção, pode ocorrer a partir de ambas as formas isoméricas.



**Figura 26.** Processo concertado de adição oxidativa de PhX a  $\text{Pd}(\text{PR}_3)_2$  (o ângulo diedral P-P-Pd-X é de  $139,7^\circ$  no complexo ativado).

Para sistemas tetracoordenados quadrados do tipo  $\text{PdAr}_2\text{L}_2$ , um dos caminhos postulados para a isomerização *cis-trans* é do tipo dissociativo, que procede pela quebra de uma ligação metal-ligante, formando um intermediário tricoordenado neutro “*cis-like*” (Figura 27). Este se interconverte no análogo “*trans-like*” que sofre a coordenação de uma molécula de ligante/solvente, regenerando a espécie tetracoordenada. Acredita-se que os intermediários tricoordenados possuam geometria em forma de  $\text{T}^{81}$ .



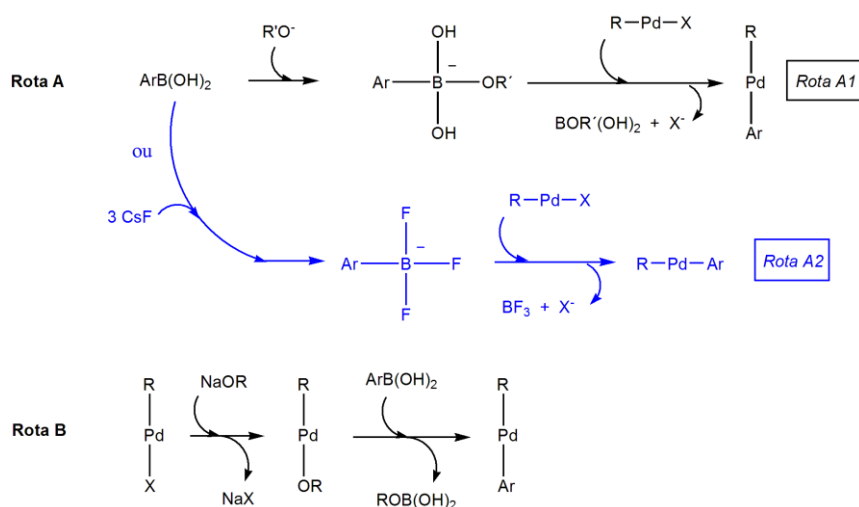
**Figura 27.** Isomerização *cis-trans* por mecanismo dissociativo.

Apesar da aparente simplicidade, este processo de isomerização, dependendo do metal e dos ligantes envolvidos, pode ocorrer por mecanismos alternativos, como o associativo ou o assistido por solvente<sup>70,79</sup>. Por exemplo, Casado e Espinet<sup>79</sup> observaram, através de um estudo cinético de ressonância magnética nuclear de  $^{19}\text{F}$ , que a formação do intermediário *trans*- $[\text{Pd}(\text{C}_6\text{Cl}_2\text{F}_3)\text{I}(\text{PPh}_3)_2]$  a partir da configuração *cis* ocorre por, no mínimo, quatro diferentes caminhos bimoleculares competitivos. Estes mecanismos alternativos não serão abordados em detalhes neste trabalho, pois a isomerização, em geral, não é a etapa limitante da velocidade do ciclo catalítico.

## 2. 1. 2. 4. Transmetalção

A transmetalção é um processo complexo e fortemente dependente do reagente organometálico empregado e das condições reacionais, tais como o metal, a base, o ligante e o haleto/pseudo-haleto orgânico. Devido à baixa nucleofilicidade do grupamento orgânico ligado ao boro, a transmetalção entre haletos de organopaládio(II) não ocorre prontamente e a escolha apropriada da base exerce um papel fundamental para acelerar este processo<sup>38</sup>.

Há duas propostas possíveis para o papel da base nesta etapa do ciclo catalítico (Figura 28): ou a base se liga ao ácido organoborônico para formar uma espécie organoboronato mais reativa (Rotas A1 e A2); ou a base substitui o haleto na esfera de coordenação do paládio (Rota B)<sup>82,83</sup>.



**Figura 28.** Transmetalção de compostos organoborônicos com haletos de Pd(II) sob condições básicas.

A natureza transiente dos intermediários da transmetalção dificulta a obtenção de dados experimentais que corroborem uma das alternativas e, portanto, ainda não está claro qual é o processo predominante (Rota A ou B) em muitas reações reportadas na literatura<sup>84</sup>. Além disso, ambos os processos podem ocorrer simultaneamente, dependendo da afinidade da base pelo composto de organoboro<sup>85</sup>.

A nucleofilicidade do grupo orgânico ligado ao boro é aumentada na presença de bases negativamente carregadas, pela formação de derivados quaternários dos compostos borônicos, os ânions boronato, que acoplam com

os haletos orgânicos (Figura 28, Rota A1). Esta proposta foi sugerida por Smith e colaboradores<sup>86</sup>, a partir de um estudo cinético da reação de acoplamento entre um brometo de arila e um ácido arilborônico. Os resultados obtidos implicavam na necessidade de dois equivalentes de base: um para formar o ânion boronato e outro para neutralizar o ácido bórico formado. Este caminho mecanístico foi confirmado pelo trabalho de Sicre e colaboradores<sup>84</sup>, que detectaram, por espectroscopia de RMN de <sup>31</sup>P, o intermediário [Pd{Ph-B(OH)<sub>3</sub>}-{C<sub>5</sub>H<sub>2</sub>RN}(PR<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], em que o ânion organoboronato está coordenado ao paládio através de um oxigênio de um de seus grupos hidroxila.

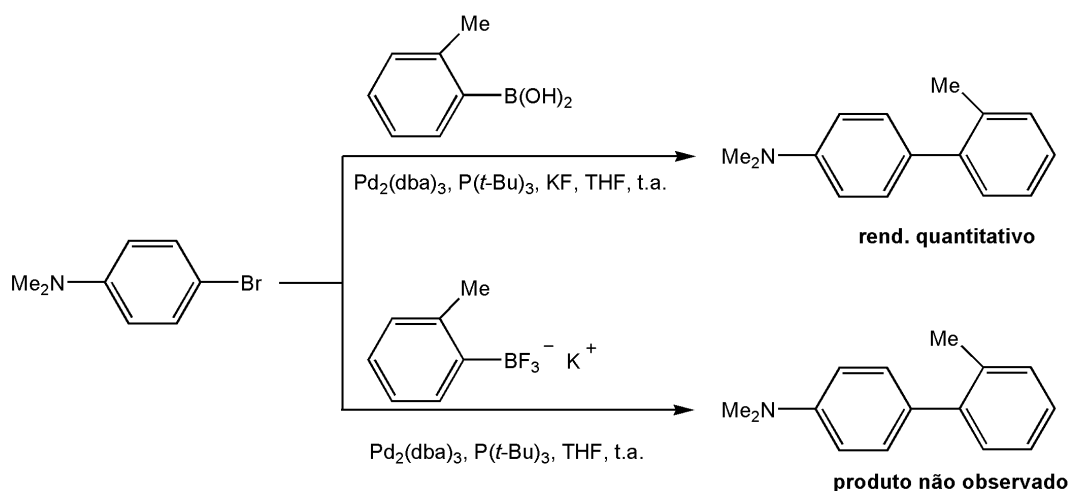
Baseando-se nesta hipótese de mecanismo, Wright e colaboradores<sup>66</sup> supuseram que os fluoretos seriam especialmente adequados como bases, devido à alta afinidade do íon fluoreto pelo boro e à estabilidade considerável do ânion trifluorboronato. Assim, os autores sugeriram a formação de espécies ArBF<sub>3</sub><sup>-</sup> mais nucleofílicas, previamente à etapa de transmetalção (Figura 28, Rota A2). Essa hipótese se embasou na redução do tempo reacional ao serem usados 3 equivalentes de CsF em comparação à quantidade estequiométrica de 2 equivalentes; a adição de 4 equivalentes de CsF não ocasionou um aumento adicional da velocidade.

Alternativamente, a formação de intermediários alcóxi-, hidróxi- e acetato de paládio(II) também deve ser considerada no processo de transmetalção nas reações de acoplamento de Suzuki catalisadas por paládio em meio básico (Figura 28, Rota B), já que o ligante haleto é facilmente substituído por ânions oxigenados. Estes complexos de oxopaládio(II) sofrem transmetalção com ácidos organoborônicos na ausência de base, e esta elevada reatividade pode ser atribuída à maior basicidade das espécies Pd-OR e à alta oxofilicidade do centro de boro<sup>38,82</sup>.

Como o mecanismo de transmetalção depende de vários fatores, conforme mencionado anteriormente, a generalização destas propostas para condições reacionais diferentes deve ser feita com cautela para evitar suposições incorretas. Exemplificando, Littke e colaboradores<sup>67</sup> verificaram que o tratamento de 4-bromo-N,N-dimetilanilina com K[o-toluil-BF<sub>3</sub>] e Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(t-Bu)<sub>3</sub> não resultou na obtenção da bifenila desejada (produto de acoplamento cruzado) após 12 horas à temperatura ambiente (Figura 29), enquanto que o



mesmo brometo acopla completamente com o ácido *o*-toluilborônico em condições reacionais idênticas e na presença de 3,3 equivalentes de KF.

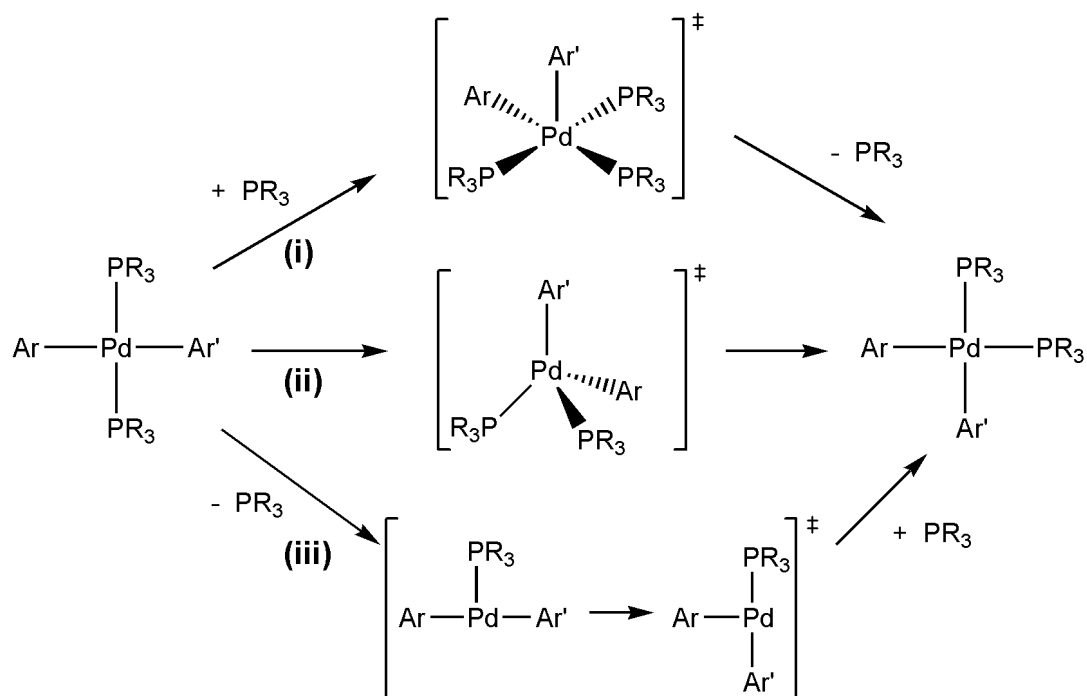


**Figura 29.** Resultados do estudo do papel do KF na reação de acoplamento de Suzuki.

Este dado experimental aparentemente contradiz a proposição, anteriormente citada, de Wright e colaboradores<sup>66</sup> (Figura 28, Rota A2) de que a espécie que sofre a transmetalização é do tipo ArBF<sub>3</sub><sup>-</sup>. Entretanto, deve-se considerar que vários parâmetros experimentais foram modificados (base, solvente, catalisador, fosfina, temperatura) nos estudos em questão. Assim, conclui-se que a espécie ArBF<sub>3</sub><sup>-</sup> pode ser responsável pela transferência do grupo arila ao paládio no sistema de Wright, enquanto que o mesmo não se aplica nas condições reacionais utilizadas por Littke.

### 2. 1. 2. 5. Isomerização *Trans-Cis*

A eliminação redutiva da biarila do complexo formado após a transmetalização ocorre somente a partir do derivado *cis*, como será melhor discutido no tópico a seguir (item 2. 1. 2. 6). Há alguns caminhos possíveis pelos quais os grupamentos orgânicos em um complexo *trans* assumem posições adjacentes, tais como: (i) associação de ligante/solvente fornecendo uma espécie pentacoordenada (mecanismo associativo); (ii) distorção do complexo quadrado em um intermediário transiente com geometria tetraédrica; (iii) dissociação de ligante para formar um intermediário tricoordenado (mecanismo dissociativo) (Figura 30)<sup>70,87</sup>.



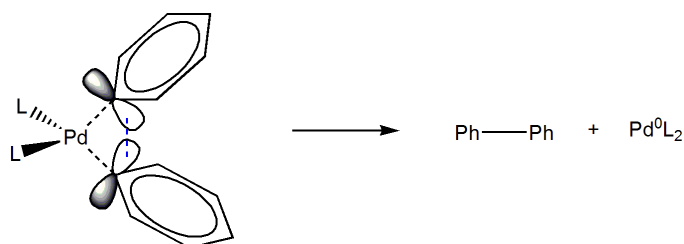
**Figura 30.** Alternativas possíveis para a isomerização da forma *trans* para a *cis* de um complexo do tipo  $\text{ArPdAr}'(\text{PR}_3)_2$ .

O mecanismo pelo qual a isomerização ocorre depende do solvente e da quantidade de fosfina adicionada. Dados experimentais mostraram que complexos do tipo  $\text{Pd}(\text{CH}_3)_2(\text{PR}_3)_2$  e  $\text{Pd}(\text{tet})_2(\text{PR}_3)_2$  (tet = tetrazol) requerem a presença de solventes coordenantes ou de ligantes fosfina para modificarem sua forma isomérica, sugerindo um mecanismo que envolve um estado de transição pentacoordenado, seguido de pseudo-rotação e dissociação de ligante (caminho (i), Figura 30)<sup>87,88</sup>.

Entretanto, um estudo computacional de Braga e colaboradores<sup>70</sup> para complexos do tipo  $\text{Pd}(\text{CH}=\text{CH}_2)_2(\text{PH}_3)_2$  indicou que a etapa de isomerização *trans-cis* deve ocorrer necessariamente através da perda de um dos ligante fosfina (caminho (iii), Figura 30). Este estudo também pode ser estendido a complexos com grupos orgânicos arila e, usando uma aproximação mais crítica, a outras fosfinas. Neste mesmo trabalho, os próprios autores enfatizam que o uso de um modelo geral baseado em substratos vinílicos e na fosfina  $\text{PH}_3$  não permite que o conjunto de cálculos possa prever o caminho definitivo para qualquer condição experimental.

### 2. 1. 2. 6. Eliminação Redutiva

A etapa final de eliminação redutiva é um processo concertado que ocorre exclusivamente a partir do isômero *cis*, porque, com esta configuração, a simetria total é mantida e a reação é dita permitida por simetria. Além disso, a forma *cis* resulta em uma sobreposição mais eficiente dos orbitais  $sp^2$  dos átomos de carbono ligados ao metal, favorecendo a formação da nova ligação C-C. Na eliminação redutiva de biarilas e dienos, acredita-se que ocorra também a participação do orbital  $\pi$  do grupo orgânico durante a formação da ligação carbono-carbono, resultando em uma maior reatividade dos complexos aromáticos em comparação com os alquílicos (Figura 31)<sup>38,89</sup>.



**Figura 31.** Eliminação redutiva concertada de bifenila a partir do complexo *cis*-PdPh<sub>2</sub>L<sub>2</sub> (o orbital atômico “p” dos carbonos está representado ao invés dos orbitais moleculares  $\pi$ ).

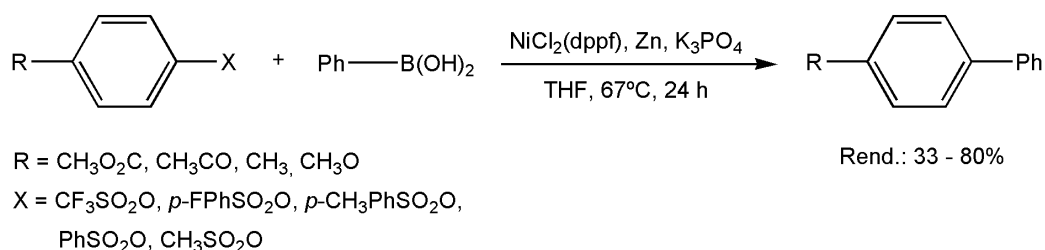
Além do efeito na reatividade relativa, a substituição de grupos arila por alquila no complexo de paládio(II) também resulta em uma modificação no mecanismo de eliminação redutiva. Para compostos do tipo *cis*-Pd(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>L<sub>2</sub>, a inibição da etapa de eliminação redutiva pela adição de fosfina (L) sugere a ocorrência de um mecanismo dissociativo, em que uma ligação Pd-L é quebrada formando um intermediário tricoordenado. A eliminação de etano pode então se processar a partir deste intermediário tricoordenado Pd(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>L ou a partir de um intermediário tetracoordenado do tipo Pd(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>L(solv), contendo uma molécula de solvente como ligante<sup>38,87</sup>. O fato de a reação não se processar em solventes não coordenantes, como benzeno, fortalece a hipótese do envolvimento do solvente na eliminação redutiva.

Acredita-se que a eliminação redutiva é favorecida por um elevado número de coordenação do centro metálico. Ligantes volumosos coordenados ao metal que exercem forte impedimento estérico também aceleram esta etapa,

enquanto que ligantes doadores de elétrons reduzem sua velocidade. Além disto, como se supõe que haja participação de orbitais  $\pi$  dos grupos arila nesta etapa, a presença de substituintes doadores de elétrons nos anéis disponibiliza maior densidade eletrônica para a ocorrência desta interação  $\pi$ , acelerando o processo<sup>38,87</sup>.

### 2. 1. 3. Uso de Sistemas a Base de Níquel para o Acoplamento de Suzuki

O trabalho de Percec e colaboradores<sup>47</sup> foi o primeiro a reportar um sistema catalítico a base de níquel para o acoplamento de Suzuki, ampliando ainda a aplicabilidade desta reação pelo emprego de substratos organossulfonatos não reativos frente a paládio. Até então, somente eram usados haletos ou triflatos orgânicos para o acoplamento com ácidos borônicos. Neste estudo, foram testados vários precursores de níquel(II), bases e solventes, sendo que o melhor resultado foi obtido com  $\text{NiCl}_2(\text{dppf})/\text{Zn}$  e  $\text{K}_3\text{PO}_4$  em THF a 67 °C (Figura 32).

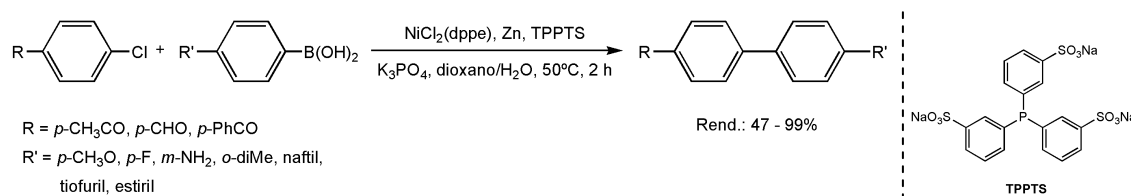


**Figura 32.** Primeiro sistema catalítico baseado em níquel para o acoplamento de Suzuki.

Sistemas catalíticos semelhantes foram então desenvolvidos por Kobayashi<sup>74</sup>, Indolese<sup>77</sup> e Miyaura<sup>75,76</sup>, todos empregando  $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$  como precursor catalítico. Kobayashi realizou o acoplamento de organoboronatos de lítio com mesilatos de arila contendo grupos retiradores na ausência de base. Indolese e Saito empregaram cloretos de arila como substratos, sendo que o primeiro não adicionou agentes redutores, enquanto que o segundo usou *n*-butillítio em excesso para gerar a espécie de níquel zerovalente.

Alguns artigos subseqüentes corroboraram a utilidade de catalisadores de níquel para o acoplamento de haloarenos com derivados organoborônicos, incluindo metodologias envolvendo: sistemas heterogêneos de *clusters*

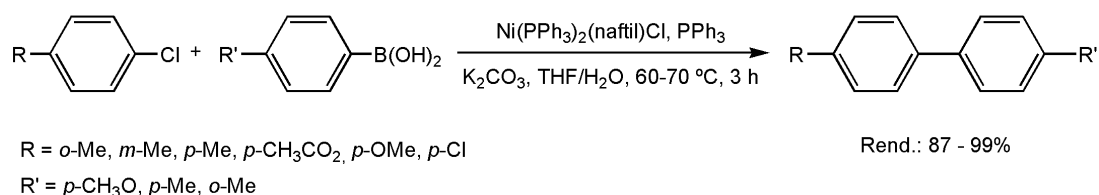
bimetálicos de Ni/Pd<sup>90</sup> e de níquel suportado em carvão<sup>91</sup> na ausência de fosfina, um complexo hidrossolúvel de níquel-(tppts) formado *in situ* (Figura 33)<sup>73</sup>, e precursores catalíticos contendo ligantes nitrogenados, tais como NiCl<sub>2</sub>(NEt<sub>3</sub>)<sub>2</sub> e NiCl<sub>2</sub>(bipy)<sup>92</sup>. Uma constante nestes trabalhos é o rendimento baixo/moderado obtido para as biarilas derivadas de cloroarenos, em especial com substituintes doadores eletrônicos.



**Figura 33.** Reação de acoplamento de Suzuki a base de níquel em condição aquosa.

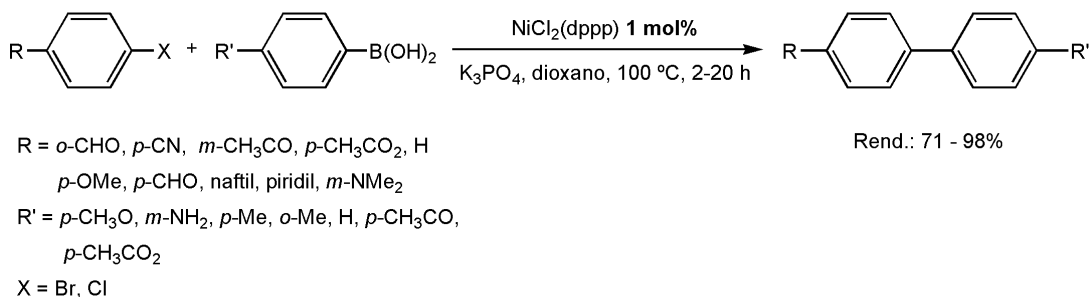
O interesse nos substratos halogenados, principalmente nos clorados, deve-se ao fato de serem reagentes comercialmente disponíveis e largamente empregados na indústria para a obtenção de fármacos, agroquímicos e intermediários sintéticos<sup>50,51,52</sup>. Assim, justificam-se os esforços no desenvolvimento de sistemas catalíticos capazes de acoplar eficientemente estes cloroarenos, empregando precursores de níquel com ligantes de fosfinas, carbenos e aminas<sup>18,46,93,94,95,96</sup>.

Trabalhos que merecem destaque são os de Chen e Yang<sup>95</sup> e de Han e colaboradores<sup>46</sup>. Chen e Yang<sup>95</sup> empregaram complexos estáveis de Ni(II)-(σ-aril) para o acoplamento de cloroarenos com ácidos arilborônicos, obtendo rendimentos em torno de 90% para cloretos de arila desativados (contendo grupos doadores de elétrons) com tempo reacional de apenas 3 horas (Figura 34). Como um complexo Ni(II)-(σ-aril) é um intermediário do ciclo catalítico, esses precursores não necessitam de ativação, o que explica os tempos reacionais curtos.



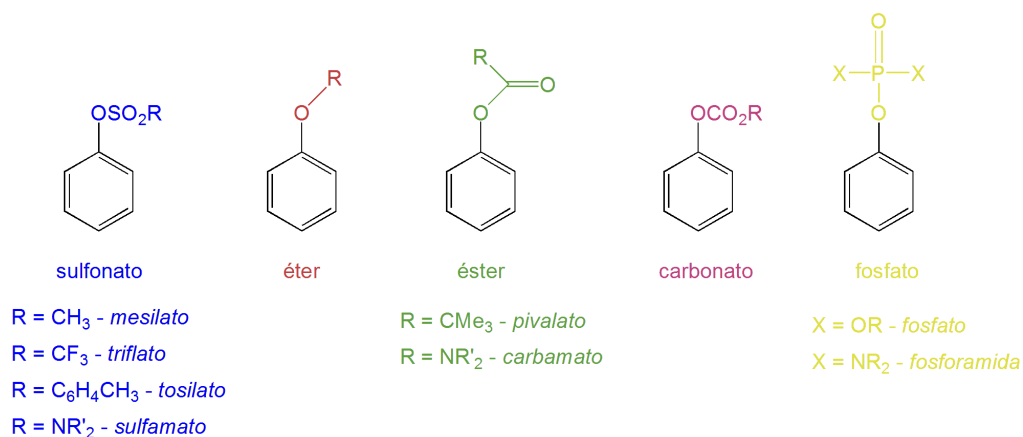
**Figura 34.** Sistema catalítico para o acoplamento de Suzuki baseado em complexos Ni(II)-(σ-aril).

Han e colaboradores<sup>46</sup>, visando reduzir a quantidade elevada de níquel tipicamente empregada no acoplamento de Suzuki (3 a 10 mol%), otimizaram vários parâmetros reacionais (base, temperatura, precursores metálicos) e reportaram um sistema altamente ativo com somente 1 mol% do precursor estável e barato NiCl<sub>2</sub>(dppp) (Figura 35). A metodologia é aplicável a uma ampla variedade de haletos de arila, incluindo cloretos.



**Figura 35.** Sistema de NiCl<sub>2</sub>(dppp) para o acoplamento de haletos de arila com ácidos arilborônicos.

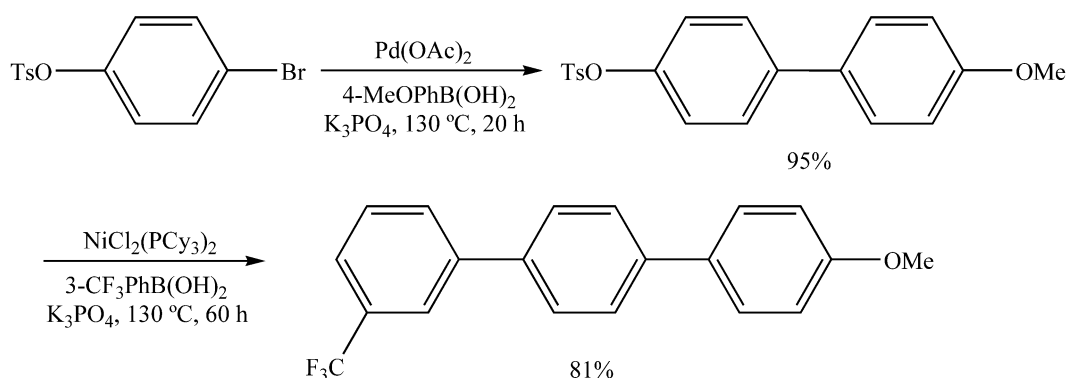
Alternativamente aos haletos de arila, grande sucesso tem sido obtido no acoplamento de vários derivados do fenol, tais como sulfonatos<sup>12,71,97</sup>, éteres<sup>98</sup>, ésteres<sup>99,100</sup>, carbamatos<sup>101,102</sup>, carbonatos<sup>101</sup>, sulfamatos<sup>101</sup>, fosfatos<sup>49</sup> e fosforamida<sup>103</sup> (Figura 36).



**Figura 36.** Equivalentes sintéticos de haletos de fenila derivados do fenol.

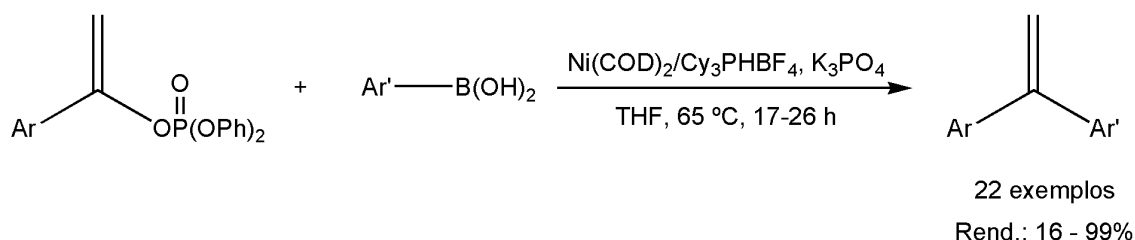
Dentre estes equivalentes sintéticos dos haletos de arila, também chamados pseudo-haletos, os sulfonatos de arila apresentam como vantagens a estabilidade, a facilidade de preparo e o baixo custo, além de terem se

mostrado úteis como substratos no acoplamento de Suzuki em condições brandas. Um sistema catalítico simples e eficiente para o acoplamento de Suzuki de ariltosilatos catalisado por níquel foi reportado por Monteiro e colaboradores (Figura 37, segunda etapa)<sup>12</sup>. A combinação desta reação com a reação de Suzuki catalisada por paládio permite a obtenção compostos terfenílicos com diferentes substituintes em altos rendimentos (Figura 37). Um sistema semelhante de  $\text{Ni}(\text{COD})_2/\text{PCy}_3$  foi publicado por Tang e Hu<sup>71</sup>, sendo que o emprego do precursor de níquel zerovalente possibilitou a realização do acoplamento à temperatura ambiente.

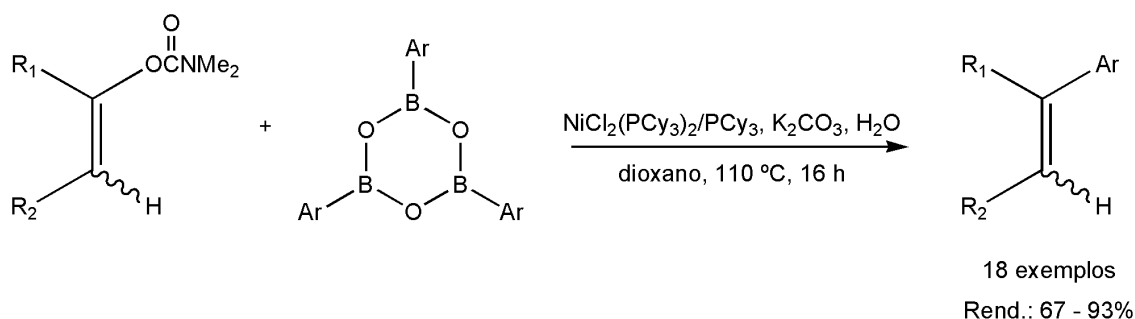


**Figura 37.** Síntese de um composto terfenil não simétrico usando uma seqüência de acoplamento de Suzuki catalisada por Pd e Ni.

Além da variação do grupo abandonador, o radical orgânico aromático do haleto/pseudo-haleto pode ser modificado, ampliando o escopo da reação de Suzuki a substratos variados. Assim, haletos benzílicos foram recentemente empregados para o acoplamento com ácidos borônicos catalisado por níquel<sup>104</sup>. Analogamente, haletos ou pseudo-haletos de alquenila podem ser utilizados, resultando na obtenção de olefinas mono- e polissubstituídas (vide itens 2. 1. 1. 1. e 2. 1. 1. 2.). No caso de substratos vinílicos, o emprego de níquel é bastante limitado, sendo que os únicos exemplos encontrados na literatura foram os estudos de: Skrydstrup e colaboradores (vide página 8)<sup>48</sup>, com tosionato de vinila; Skrydstrup e colaboradores<sup>49</sup>, com fosfatos de alquenila (Figura 38); e, Shi e colaboradores<sup>102</sup>, com carbamatos de alquenila (Figura 39).

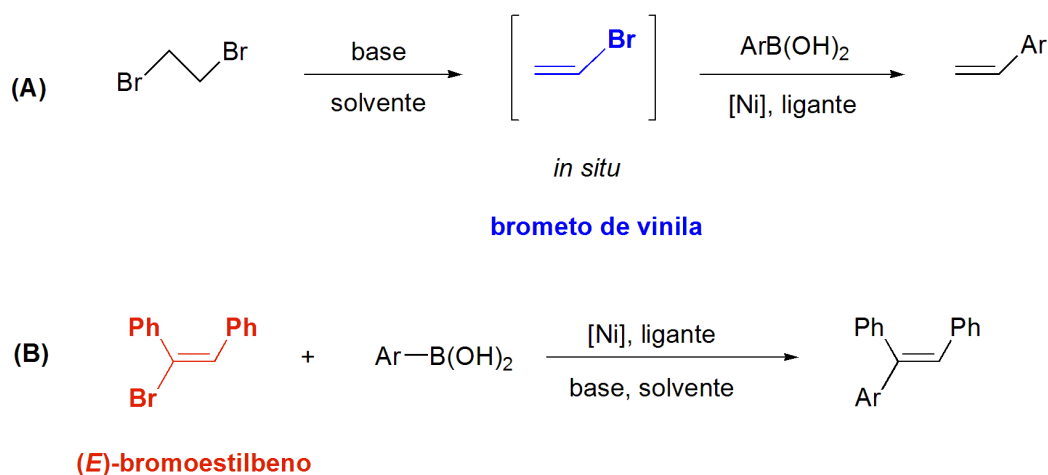


**Figura 38.** Acoplamento de Suzuki de fosfatos de alquenila com precursor de níquel.



**Figura 39.** Sistema a base de níquel para o acoplamento de carbamatos de alquenila com arilboroxinas.

Nesta dissertação, são reportados os resultados obtidos na reação de acoplamento de Suzuki do brometo de vinila e do (*E*)-bromoestilbeno com ácidos borônicos empregando precursores catalíticos de níquel com ligantes variados em diferentes condições reacionais (Figura 40). São apresentados também estudos para investigar a cinética do ciclo catalítico e, ainda, uma racionalização dos dados experimentais pela proposição de um mecanismo para a reação de acoplamento cruzado e para as reações competitivas indesejadas.

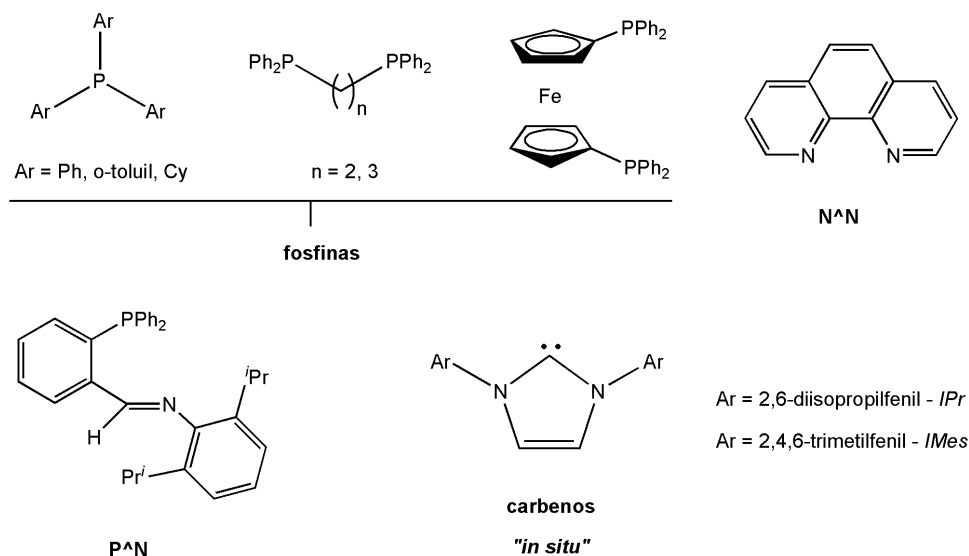


**Figura 40.** Reações de acoplamento de Suzuki estudadas nessa dissertação.



### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considerando a influência significativa dos efeitos estéreos e eletrônicos dos ligantes na eficácia de um sistema catalítico, várias classes diferentes foram testadas nesse trabalho (Figura 41), incluindo fosfinas mono- e bidentadas, carbenos N-heterocíclicos e ligantes quelantes do tipo P<sup>^</sup>N e N<sup>^</sup>N.



**Figura 41.** Ligantes empregados para a reação de acoplamento de Suzuki.

Especificamente para a reação de acoplamento de Suzuki baseada em sistemas com fosfinas, verificou-se que a combinação de ambos dos efeitos estéreo e eletrônico é importante. Sabe-se que ligantes fortemente doadores de elétrons favorecem a etapa de adição oxidativa e estabilizam a espécie metálica zerovalente, enquanto reduzem a velocidade da eliminação redutiva. Já o impedimento estéreo gerado por fosfinas volumosas aumenta a taxa de eliminação redutiva e maximiza a quantidade de espécies ativas monocoordenadas do tipo M<sup>0</sup>L<sub>1</sub>, o que facilita a transmetalção<sup>105</sup>. Considerando a necessidade do ajuste fino das propriedades dos ligantes auxiliares, alguns dos exemplos empregados neste trabalho (Figura 41) estão ordenados abaixo de acordo com suas características de doação de elétrons e impedimento estéreo. Esta é uma ordenação aproximada, somente para facilitar a discussão dos resultados.

Ordem crescente de doação eletrônica (aproximada):

N<sup>^</sup>N < P<sup>^</sup>N < dppf < PPh<sub>3</sub> < P(o-toluid)<sub>3</sub> < dppe < dppp < PCy<sub>3</sub> < carbenos

Ordem crescente de impedimento estérico (aproximada):

Monodentados:  $\text{PPh}_3 < \text{PCy}_3 < \text{P}(o\text{-toluil})_3 < \text{IMes} < \text{IPr}$

Bidentados:  $\text{N}^{\wedge}\text{N} < \text{dppe} < \text{dppp} < \text{dppf}$

A classificação quanto à capacidade de doação eletrônica foi baseada nas propriedades periódicas dos átomos doadores nos ligantes, sendo nitrogênio o doador mais fraco e o carbono, o melhor doador. Para as fosfinas, usou-se a basicidade relativa, obtida de medidas de  $\text{p}K_a$  das espécies  $\text{PR}_3\text{H}^+$  (quanto maior o  $\text{p}K_a$ , menos ácido é  $\text{PR}_3\text{H}^+$ , e maior doação eletrônica de sua base conjugada,  $\text{PR}_3$ ) (Tabela I). Especificamente para a  $\text{dppf}$ , um estudo calorimétrico de entalpia de protonação<sup>106</sup> demonstrou que sua basicidade é inferior à da  $\text{PPh}_3$ , fato que se explica, de acordo com os autores, pela natureza  $\pi$ -aceptora do complexo metalocênico. O valor atribuído à basicidade dos carbenos se baseou em outros carbenos semelhantes (Tabela I).

A ordenação quanto ao impedimento estérico considerou a planaridade do ligante 1,10-fenantrolina (menor impedimento), os ângulos de cone<sup>107</sup> das fosfinas terciárias e ângulos de mordedura das bidentadas<sup>107,108</sup>. Considerou-se um maior impedimento dos carbenos em relação às fosfinas devido à sua ligação mais forte com o centro metálico (ligantes mais básicos), que é portanto mais curta, aproximando os grupos substituintes dos ligantes.

**Tabela I.** Propriedades estéreas e eletrônicas de ligantes usados no trabalho

Ligante	$\text{p}K_a\text{H}^*$	$\theta_1$ (°)**	$\theta_2$ (°)***
$\text{PPh}_3$	2,73 <sup>a</sup>	145	-
$\text{P}(o\text{-toluil})_3$	3,08 <sup>a</sup>	194	-
$\text{PCy}_3$	9,65 <sup>a</sup>	170	-
Dppe	3,86 <sup>b</sup>	-	78
Dppp	4,50 <sup>b</sup>	-	87
Dppf	-	-	99
Carbenos	21 – 24 <sup>c</sup>	-	-

\* $\text{p}K_a$  do ácido conjugado; \*\* $\theta_1$  = Ângulos de cone<sup>107</sup>; \*\*\* $\theta_2$  = Ângulos de mordedura<sup>107,108</sup>.

<sup>a</sup>Referência 109; <sup>b</sup>Referência 110; <sup>c</sup>Referências 111,112.

### 3. 1. REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DE SUZUKI PARA OBTENÇÃO DE ESTIRENO

#### 3. 1. 1. Otimização do Sistema Catalítico a Base de Níquel

Visando determinar o melhor sistema reacional para a obtenção de estirenos funcionalizados através de acoplamento de Suzuki catalisado por níquel, escolheu-se o ácido fenilborônico como substrato (Figura 42). O haleto orgânico nesta reação é o brometo de vinila (não isolado), formado pela desidroalogenação prévia do 1,2-dibromoetano com a base. Após esta etapa, os demais reagentes são adicionados.

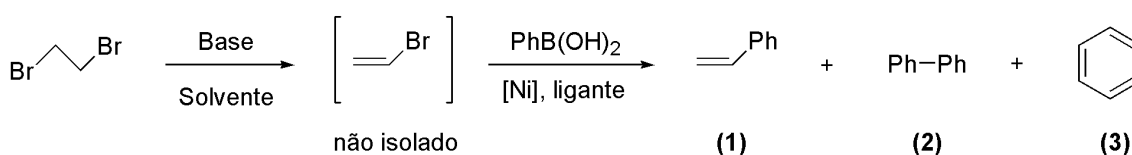


Figura 42. Sistema reacional para síntese de estireno.

Em todos os testes de otimização, os rendimentos foram calculados por cromatografia gasosa, usando os fatores de resposta teóricos para os produtos em relação ao undecano (vide Tabela XI e cálculo no item 4.2), sendo 0,93 para o estireno **1** e 1,11 para a bifenila **2**. O subproduto **3**, gerado por desboronação do ácido fenilborônico, não foi quantificado na otimização, pois é eluído juntamente com os solventes da reação. A conversão não foi calculada neste sistema, já que o ácido fenilborônico não é eluído na coluna cromatográfica e o brometo de vinila formado é um gás na temperatura ambiente (PE = 16 °C), sendo seu excesso volatilizado parcial/totalmente.

Inicialmente, foi realizada uma triagem dos complexos de níquel **I** a **VI**, para verificar a viabilidade da utilização deste em substituição ao paládio. As condições primeiramente adotadas foram similares ao sistema catalítico desenvolvido em nosso grupo de pesquisa<sup>21</sup> baseado em Pd(OAc)2. Assim, utilizou-se hidróxido de potássio como base e uma mistura 1:1 de THF e metanol como solvente, a uma temperatura de 100 °C. Os resultados de rendimento do produto desejado **1** e do subproduto de homoacoplamento do ácido fenilborônico **2** encontram-se na Tabela II.

**Tabela II.** Triagem do precursor catalítico de níquel para a reação de acoplamento de Suzuki entre 1,2-dibromoetano e ácido fenilborônico

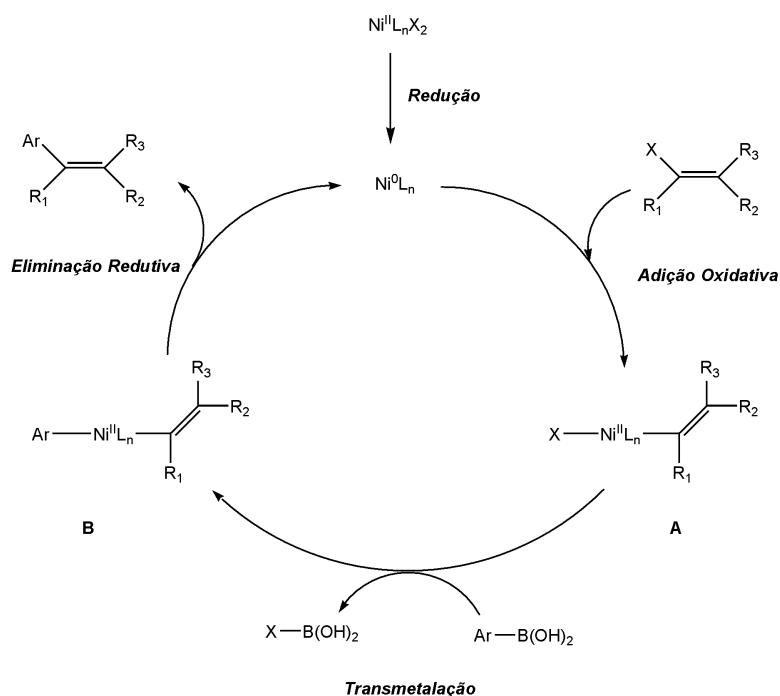
Teste	Precursor	Rendimento 1 (%)	Rendimento 2 (%)
01	NiCl <sub>2</sub> (dppp)	0	0
02	NiCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	38	0
03	NiCl <sub>2</sub> (dppe)	6	0
04	NiCl <sub>2</sub> (PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Traços	0
05	NiCl <sub>2</sub> (dppf)	0	0
06	NiCl <sub>2</sub> (phen)	5	2

Condições: 1 equivalente de 1,2-dibromoetano; 4 equiv. KOH; 2,5 mL/mmol de THF seco; aquecimento a 100 °C por 1 h. Adição de 1,5 equiv. de Ph-B(OH)<sub>2</sub>; 5 mol% do precursor catalítico indicado; 2,5 mL/mmol de metanol desaerado; aquecimento a 100 °C por 20 h. Adição de undecano, análise por CG.

Dentre os complexos testados, o único que se mostrou promissor para continuar a otimização foi o NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, com rendimento de 38% (cromatograma no Anexo 13). Os resultados mostrados podem ser explicados por uma combinação de efeitos estéreos e eletrônicos dos ligantes em cada etapa do ciclo catalítico. Para facilitar a compreensão destes efeitos e permitir uma melhor discussão dos demais resultados na sequência, um ciclo catalítico mais simplificado e específico para os sistemas reacionais usados neste trabalho está esquematizado na Figura 43. De acordo com Buchwald e colaboradores<sup>105</sup>, de forma geral, a etapa de adição oxidativa é facilitada por ligantes doadores de elétrons; a transmetalção por ligantes volumosos, que aumentam a quantidade de espécies Ni<sup>0</sup>L<sub>1</sub>; e a eliminação redutiva por ligantes volumosos e menos básicos.

O uso de fosfinas mais doadoras que a PPh<sub>3</sub>, como dppp, dppe e PCy<sub>3</sub>, praticamente inibiu a reação (testes 01, 03 e 04), o que pode ser explicado por um efeito negativo na etapa de eliminação redutiva. A ineficácia da 1,10-fenantrolina menos doadora e menos impedida (teste 06) pode ser atribuída à redução nas velocidades tanto da etapa de adição oxidativa por efeito eletrônico, como das etapas de eliminação/transmetalção por efeito estéreo.

O uso da fosfina dppf (teste 05) menos básica pode ter dificultado a adição oxidativa.



**Figura 43.** Ciclo catalítico simplificado para o acoplamento de substratos vinílicos com ácidos borônicos catalisado por níquel (o papel da base não está demonstrado).

Uma comparação direta com o sistema catalítico  $Pd(OAc)_2/PPh_3$  é possível, já que todos os parâmetros reacionais, incluindo o ligante, são idênticos. O rendimento de estireno obtido com o uso do complexo de níquel foi de aproximadamente metade do que se observa com paládio (produto *p*-metilestireno), em um tempo reacional bastante superior (20 horas vs. 1 hora)<sup>21</sup>. Acredita-se que a razão da baixa velocidade quando o níquel é utilizado o maior impedimento estérico com este metal de menor raio, mas não se pode ainda sugerir em qual etapa do ciclo catalítico este efeito é mais acentuado.

Para verificar o desempenho de ligantes adicionais, o sistema  $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O/2PPh_3$  foi testado, sem pré-formação do complexo, resultando em rendimento de  $39\% \pm 2$  (média), o que demonstrou a repetibilidade do sistema. Assim, foram empregadas outras fosfinas e um ligante do tipo P<sup>^</sup>N, 2,6-diisopropilfeniliminofosfina, conforme descrito na Tabela III. Este *screening* adicional confirmou a sensibilidade do sistema a efeitos estéreos, como pode

ser deduzido pela análise do teste com a P(*o*-toluil)<sub>3</sub>, que reduziu pela metade o rendimento do produto em comparação com a PPh<sub>3</sub>. O ligante P<sup>^</sup>N foi ainda menos eficiente, o que pode ser atribuído a seu efeito negativo na adição oxidativa, devido à menor capacidade de doação eletrônica. Além disso, pôde-se inferir que o uso de Ni(OAc)<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O sem ligante auxiliar não foi eficaz para obtenção do estireno, sendo necessária trifenilfosfina para estabilizar a espécie ativa do catalisador e, possivelmente para auxiliar na redução do precursor divalente.

**Tabela III.** Reação de acoplamento de Suzuki entre 1,2-dibromoetano e ácido fenilborônico na presença de Ni(OAc)<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O e variando o ligante

Teste	Ligante	Proporção Ni:L	Rend. 1 (%)	Rend. 2 (%)
07/08	PPh <sub>3</sub>	1:2	39 ± 2*	0
09	P( <i>o</i> -toluil) <sub>3</sub>	1:2	19	0
10	Dppf	1:1	0	0
11	Dppe	1:1	2	0
12	Dppp	1:1	0	0
13	1,10-fenantrolina	1:2	8	0
14	P <sup>^</sup> N	1:1	3	0
15	-	-	4	0

Condições: 1 equivalente de 1,2-dibromoetano; 4 equiv. KOH; 2,5 mL/mmol de THF seco; aquecimento a 100 °C por 1 h. Adição de 1,5 equiv. de Ph-B(OH)<sub>2</sub>; 5 mol% de Ni(OAc)<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O; quantidade indicada de ligante; 2,5 mL/mmol de metanol desaerado; aquecimento a 100 °C por 20 h. \*Média de duas reações.

Dentre os sistemas testados, o complexo NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> foi selecionado para continuar a otimização, por fornecer o melhor desempenho e ser um sistema mais atrativo em comparação com Ni(OAc)<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O/2PPh<sub>3</sub>, que requer a pesagem de dois reagentes, de massa molar baixa, aumentando a incerteza dos resultados. Com o objetivo de simplificar o procedimento, foram efetuados testes sem a desidroalogenação prévia do 1,2-dibromoetano. Todos os reagentes sólidos foram pesados no início, sendo os solventes e o 1,2-

dibromoetano acrescidos por último. Verificou-se uma redução na eficiência do sistema (Tabela IV); entretanto, este procedimento sem desidroalogenação prévia foi adotado durante a otimização, visando à sua viabilização.

**Tabela IV.** Otimização de procedimento para a reação de acoplamento de Suzuki entre 1,2-dibromoetano e ácido fenilborônico

Teste	Método	Precursor	Rend. 1 (%)	Rend. 2 (%)
07/08	A	Ni(OAc) <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O/2PPh <sub>3</sub>	39 ± 2	0
16	B	Ni(OAc) <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O/2PPh <sub>3</sub>	32	0
02	A	NiCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	38	0
17	B	NiCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	15	0

Condições: 1 equivalente de 1,2-dibromoetano; 4 equiv. KOH; 2,5 mL/mmol de THF seco; aquecimento a 100 °C por 1 h (exceto testes 16 e 17). Adição de 1,5 equiv. de Ph-B(OH)<sub>2</sub>; 5 mol% do precursor catalítico indicado; 2,5 mL/mmol de metanol desaerado; aquecimento a 100 °C por 20 h. Método A: com desidroalogenação prévia; Método B: sem desidroalogenação prévia.

Na sequência, foram testadas diversas bases na tentativa de facilitar a etapa de transmetalção. Os desempenhos das bases escolhidas são apresentados na Tabela V.

**Tabela V.** Testes de diferentes bases para a reação de acoplamento de Suzuki entre 1,2-dibromoetano e ácido fenilborônico

Teste	Base	Rend. 1 (%)	Rend. 2 (%)
17	KOH	15	0
18	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	24	1
19	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	8	0
20	KO <sup>t</sup> Bu	21	1

Condições: Adição de 5 mol% de NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 1,5 equiv. de Ph-B(OH)<sub>2</sub>; 4 equiv. da base indicada; 2,5 mL/mmol de THF seco; 1 equivalente de 1,2-dibromoetano; 2,5 mL/mmol de metanol desaerado; aquecimento a 100 °C por 20 h.

Dentre as bases selecionadas, o carbonato de potássio e o *tert*-butóxido de potássio apresentaram desempenhos semelhantes e resultaram em uma melhora significativa do rendimento em comparação ao KOH. Devido ao menor custo, o carbonato de potássio foi o escolhido para a sequência da otimização.

Vários solventes foram testados na reação e os resultados são mostrados na Tabela VI.

**Tabela VI.** Otimização de solvente para a reação de acoplamento de Suzuki entre 1,2-dibromoetano e ácido fenilborônico

Teste	Solvente	Volume/mmol	Rend. 1 (%)	Rend. 2 (%)
18	THF/MeOH	2,5/2,5	24	1
21	THF	4	0	2
22	Tolueno/MeOH	2,5/2,5	8	0
23	Tolueno	5	0	4
24	MeOH	5	0	0
25	THF/ <sup>t</sup> BuOH	1/1	1	1
26	Tolueno/ <sup>t</sup> BuOH	2,5/2,5	0	0

Condições: Adição de 5 mol% de NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 1,5 equiv. de Ph-B(OH)<sub>2</sub>; 4 equiv. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; volume do(s) solvente(s) indicado(s); 1 equivalente de 1,2-dibromoetano; aquecimento a 100 °C por 20 h.

Os rendimentos obtidos refletem o efeito da solubilidade da base no solvente. Quando são usados tetraidrofurano ou tolueno puros ou nas misturas com *tert*-butanol, a baixa solubilidade da base no meio resulta em uma etapa incompleta de desidroalogenação, como pode ser visualizado pela quantidade significativa de 1,2-dibromoetano no cromatograma (vide Anexo 14), e praticamente não há formação de estireno. Desta forma, não foi encontrada uma combinação mais eficiente do que o sistema THF:metanol para executar a reação.

Após a otimização da base e do solvente, tentou-se melhorar o sistema por meio da adição de trifenilfosfina, visando aumentar a estabilização do



catalisador. O efeito da trifenilfosfina adicional foi avaliado com 3 precursores catalíticos diferentes (Tabela VII).

**Tabela VII.** Reação de acoplamento de Suzuki entre 1,2-dibromoetano e ácido fenilborônico, com acréscimo de  $\text{PPh}_3$

Teste	Precursor (5 mol%)	$\text{PPh}_3$ (mol%)	Rend. 1 (%)	Rend. 2 (%)
18	$\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	-	24	1
27	$\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	10	7	0
28	$\text{Ni}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})_4$	20	7	0
29	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	20	24	0
30	$\text{Ni}(\text{COD})_2$	10	20	0

Condições: Adição de 5 mol% do precursor catalítico e quantidade de  $\text{PPh}_3$  adicional indicada; 1,5 equiv. de  $\text{Ph-B}(\text{OH})_2$ ; 4 equiv.  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; 2,5 mL/mmol de THF seco; 1 equivalente de 1,2-dibromoetano; 2,5 mL/mmol de MeOH desaerado; aquecimento a 100 °C por 20 h.

A trifenilfosfina extra mostrou-se desfavorável ao sistema, quando são usados precursores de Ni(II) (entradas 27 e 28 com relação à 18). Entretanto, não é observado um efeito significativo do excesso de trifenilfosfina quando é utilizado um precursor catalítico de níquel no estado de oxidação zero. Tanto com 2 quanto com 4 equivalentes de trifenilfosfina, o complexo  $\text{Ni}(\text{COD})_2$  forneceu rendimentos em torno de 20%. Isto é um indício de que um excesso de ligante pode dificultar a etapa de redução do precursor de níquel(II) à espécie ativa de níquel(0). Além disso, o complexo estável  $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  foi preferido em relação ao  $\text{Ni}(\text{COD})_2$ , que é instável e decompõe-se facilmente, considerando que não houve melhora na produtividade do sistema.

Foram ainda testados, nas condições otimizadas, carbenos N-heterocíclicos como ligantes auxiliares (Tabela VIII), já que estes vêm sendo amplamente estudados em reações de Suzuki com níquel<sup>18,113,114,115</sup>. O procedimento adotado inclui a desprotonação *in situ* dos cloretos de imidazólio IPr.HCl e IMes.HCl, precursores estáveis dos carbenos, conforme exemplos da literatura<sup>17,116</sup>. Neste caso, a base escolhida foi o *tert*-butóxido de potássio, que garante a desprotonação dos precursores, conforme a síntese dos carbenos

reportada<sup>117</sup>. Para permitir a comparação, foi efetuado experimento semelhante com PPh<sub>3</sub> (teste 31).

**Tabela VIII.** Teste de carbenos como ligantes para a reação de acoplamento de Suzuki entre 1,2-dibromoetano e ácido fenilborônico

Teste	Ligante	Rend. 1 (%)	Rend. 2 (%)
31	PPh <sub>3</sub>	10	0
32	IPr.HCl	1	0
33	IMes.HCl	0	0

Condições: Adição de 5 mol% de Ni(OAc)<sub>2</sub>.4H<sub>2</sub>O e 10 mol% do ligante indicado; 1,5 equiv. de Ph-B(OH)<sub>2</sub>; 4 equiv. KO<sup>t</sup>Bu; 2,5 mL/mmol de THF seco; 1 equivalente de 1,2-dibromoetano; 2,5 mL/mmol de MeOH desaerado; aquecimento a 100 °C por 20 h.

A substituição da trifenilfosfina pelos carbenos IPr e IMes reduziu ou mesmo inibiu completamente o acoplamento de Suzuki entre o brometo de vinila e o ácido fenilborônico. Tal comportamento é previsível, a partir dos resultados anteriores, que demonstraram o efeito negativo do impedimento estéreo dos ligantes (teste 09) e do aumento da basicidade em relação à trifenilfosfina (teste 04). Sabe-se que ligantes que possuem o carbono como átomo doador apresentam maior basicidade em comparação com as fosfinas.

A otimização prosseguiu com a variação da temperatura reacional para 80 °C e 135 °C, podendo ser verificada a enorme influência desta no rendimento da reação (Tabela IX).

**Tabela IX.** Influência da temperatura na reação de acoplamento de Suzuki entre 1,2-dibromoetano e ácido fenilborônico

Teste	Temperatura	Rend. 1 (%)	Rend. 2 (%)
18	100 °C	24	1
34	135 °C	67	0
35	80 °C	1	0

Condições: Adição de 5 mol% de NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 1,5 equiv. de Ph-B(OH)<sub>2</sub>; 4 equiv. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; 2,5 mL/mmol de THF seco; 1 equivalente de 1,2-dibromoetano; 2,5 mL/mmol de MeOH desaerado; aquecimento na temperatura indicada por 20 h.

Uma redução de 20 °C na temperatura inicial praticamente inibiu a reação de acoplamento, enquanto que a 135 °C o rendimento aumentou em quase 3 vezes sem prejudicar a seletividade para o produto **1** em relação ao de homoacoplamento. Desta forma, é necessária uma temperatura maior do que a usada no sistema com paládio para propiciar um bom rendimento.

Visando reduzir o consumo de ácido fenilborônico, foi testado um procedimento com o 1,2-dibromoetano como reagente em excesso (2 equivalentes) por ser mais barato e, para tanto, foram usados 5 equivalentes de carbonato de potássio. O rendimento obtido foi semelhante (25% vs. 24%) e optou-se por usar o ácido fenilborônico como reagente limitante.

Ainda objetivando diminuir custos e aumentar a economia atômica, reduziu-se o excesso de 1,2-dibromoetano (1,1 equivalentes) e de carbonato de potássio (4 equivalentes) e testaram-se diferentes quantidades percentuais de NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (Tabela X). O procedimento inicial adotado incluiu a desidroalogenação prévia do 1,2-dibromoetano com o carbonato de potássio na temperatura reacional por 1 hora, que permite um maior rendimento (vide testes 02 e 17).

**Tabela X.** Otimização da quantidade de NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> para a reação de acoplamento de Suzuki entre 1,2-dibromoetano e ácido fenilborônico

Teste	NiCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (mol%)	Rend. 1 (%)	Rend. 2 (%)
37	8,0	62	0
34	5,0	67	0
38/39	2,0	95 ± 2	0
40	1,0	73	0
36	-	4	0

Condições: 1,1 equivalente de 1,2-dibromoetano; 4 equiv. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; 2,5 mL/mmol de THF seco; Agitação por 1 h a 135 °C ± 5 °C. Adição da quantidade indicada de NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 1,0 equiv. de Ph-B(OH)<sub>2</sub>; 2,5 mL/mmol de MeOH desaerado; aquecimento a 135 °C ± 5 °C por 20 h. Testes 34, 36, 39 e 40: sem desidroalogenação prévia.

Os resultados mostraram um rendimento semelhante para 5 e 8 mol% de níquel; já a redução para 2 mol% de precursor catalítico resultou em um

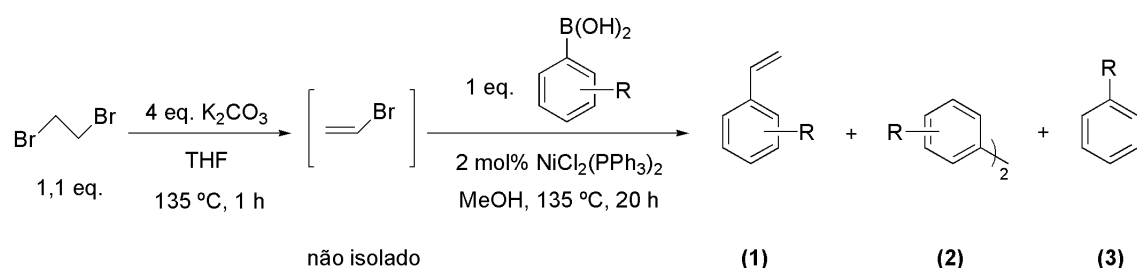
aumento do rendimento para 93%. Nesta etapa, foi novamente realizado um teste em branco (teste 36, Tabela X, Anexo 15), sem precursor catalítico, o que resultou em rendimento de 4% de produto **1**. Tentou-se, então, reduzir a quantidade de complexo para 1 mol% (teste 40), o que diminuiu o rendimento para 73%. Assim, adotou-se a carga de 2 mol% como ótima para as reações com os ácidos arilborônicos substituídos, conforme item 3.1.2.

Além disso, foi novamente testado o procedimento sem desidroalogenação prévia, o que resultou em rendimento similar de 96%, conforme teste 39 (Anexo 16).

Finalmente, o tempo reacional foi reduzido para 3 e 10 horas, mas obtiveram-se rendimentos de 4 e 18%, respectivamente. Assim, as condições reacionais adotadas para a obtenção dos estirenos substituídos são 1 equivalente de ácido arilborônico, 1,1 equivalentes de 1,2-dibromoetano, 4 equivalentes de carbonato de potássio em metanol:THF 1:1, à 135 °C, por 20 horas. As condições podem ser adaptadas, caso necessário, a substituintes diferentes.

### 3. 1. 2. Síntese de Estirenos Funcionalizados

A metodologia foi aplicada para a síntese de estirenos funcionalizados (Figura 44), sendo os rendimentos dos produtos e subprodutos calculados por cromatografia gasosa pelo método do padrão interno e os fatores de resposta teóricos obtidos com base na literatura (Tabela XI)<sup>118</sup>. Exemplos do cálculo do rendimento e do fator de resposta teórico se encontram na parte experimental (item 4.2). A identificação dos produtos foi efetuada por espectrometria de massas (EM-CG).



**Figura 44.** Síntese de estirenos substituídos por acoplamento de Suzuki catalisador por  $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ .

**Tabela XI.** Fatores de resposta teóricos dos produtos em relação ao undecano

R	Fatores de Resposta		
	1	2	3
CH <sub>3</sub>	0,93	n.o.	0,93
CF <sub>3</sub>	1,36	n.o.	n.o.
F	1,09	n.o.	n.o.
NO <sub>2</sub>	n.o.	n.o.	1,45
OCH <sub>3</sub>	1,20	1,26	1,27
Tri-CH <sub>3</sub>	0,94	n.o.	0,94
CH=CH-Ph	0,94	n.o.	0,93

\*n.o.: não observado nos cromatogramas nem no CG-EM.

Iniciou-se o estudo para obtenção de estirenos funcionalizados com o ácido arilborônico contendo o substituinte metóxi na posição *para*, um grupo doador eletrônico, supondo-se que seria obtido um ótimo rendimento do produto desejado, considerando exemplos da literatura<sup>21</sup>. Entretanto, foi observado como produto majoritário o anisol, resultante da desboronação do ácido *p*-metoxifenilborônico; a quantidade do *p*-metoxiestireno obtida foi bastante baixa (Tabela XII, condição **A**). Visando reduzir a quantidade deste subproduto, substituiu-se o metanol por água no sistema catalítico e utilizaram-se 2 equivalentes de 1,2-dibromoetano (Tabela XII, condição **B**).

**Tabela XII.** Resultado do acoplamento de Suzuki empregando o ácido *p*-metoxifenilborônico

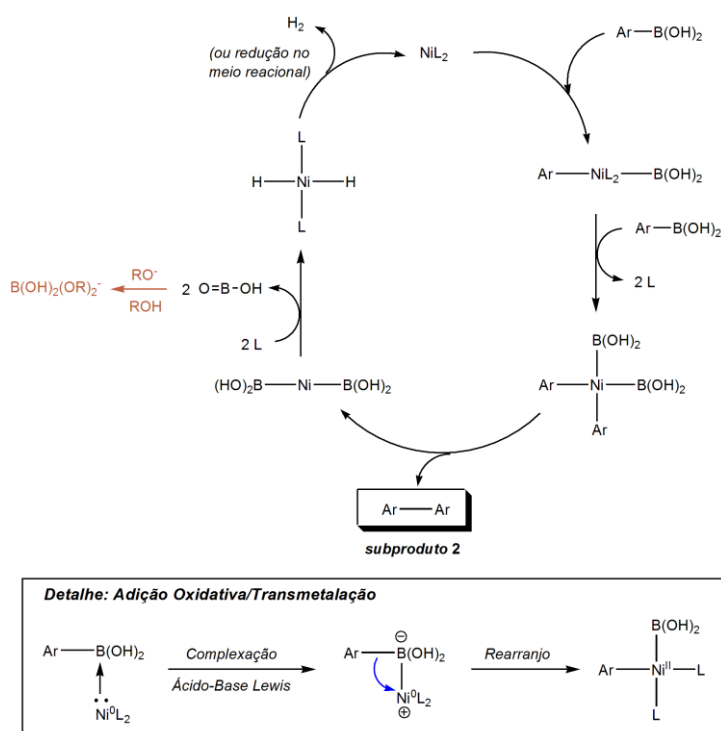
Condições	Rend. 1 (%)	Rend. 2 (%)	Rend. 3 (%)
<b>A</b>	25	0	70
<b>B</b>	1	9	84

Condições: **A** – 1,1 equiv. de 1,2-dibromoetano; 4 equiv. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; 2,5 mL/mmol de THF seco; aquecimento a 135 °C ± 5 °C por 1 h. Adição de 1,0 equiv. de 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-B(OH)<sub>2</sub>; 2 mol% de NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 2,5 mL/mmol de metanol desaerado; aquecimento a 135 °C ± 5 °C por 20 h.

**B** – 2 equiv. de 1,2-dibromoetano; 4 equiv. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; 2,5 mL/mmol de THF seco; aquecimento a 135 °C ± 5 °C por 1 h. Adição de 1,0 equiv. de 4-OCH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-B(OH)<sub>2</sub>; 2 mol% de NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 2,5 mL/mmol de água destilada desaerada; aquecimento a 135 °C ± 5 °C por 20 h.

A substituição de metanol por água foi motivada por estudos anteriores<sup>38,48,119</sup>, os quais verificaram que a velocidade da proto-desboronação de ácidos borônicos em reações catalisadas por complexos de paládio em alcoóis é mais rápida do que em água. Entretanto, quando água foi usada no sistema de níquel, o rendimento do produto de proto-desboronação **3** aumentou e, além disso, formou-se um segundo subproduto **2** de homoacoplamento do ácido arilborônico (Tabela XII, condição **B**), sendo a reação desejada de homoacoplamento praticamente inibida.

A formação do subproduto **2** de homoacoplamento do ácido arilborônico foi explicada em termos de um mecanismo que envolve inicialmente a adição oxidativa do composto organoborônico ao metal, ao contrário do ciclo catalítico do acoplamento cruzado, em que o haleto orgânico se adiciona ao complexo na primeira etapa (Figura 45)<sup>78,119</sup>. Este passo inicial pode ser sub-dividido em duas etapas: uma complexação ácido-base, seguida de um rearranjo (inserção de Ni<sup>0</sup> na ligação C-B) (Figura 45, **Detalhe**). A adição oxidativa do ácido arilborônico é também uma transmetalção, pois ocorre simultaneamente uma transferência de um grupo arila do boro ao níquel.

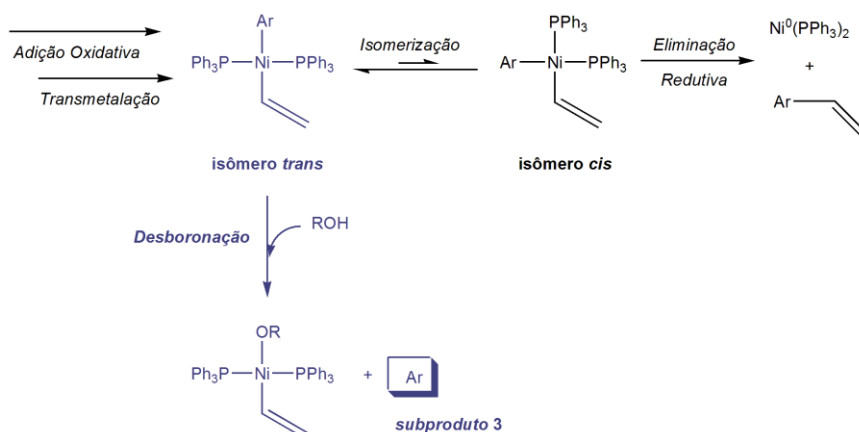


**Figura 45.** Ciclo catalítico simplificado sugerido para formação do subproduto de homoacoplamento do ácido arilborônico.

O intermediário divalente inicialmente formado,  $\text{Ar-NiL}_2\text{-B(OH)}_2$ , reage com um segundo equivalente de ácido arilborônico, gerando o novo intermediário  $\text{NiAr}_2[\text{B(OH)}_2]_2$ . Uma eliminação redutiva subsequente resulta na obtenção da biarila **2** e de uma espécie contendo ligações Ni-B,  $\text{Ni}[\text{B(OH)}_2]_2$ . A eliminação de um composto tetraidroxidoborano ( $(\text{HO})_2\text{B-B(OH)}_2$ ) é termodinamicamente improvável e é mais razoável presumir a formação de um derivado do ácido bórico, como o ácido metabórico  $\text{O=B-OH}$ . Em meio alcalino, como o empregado para as reações de Suzuki, o ácido metabórico é convertido a boronato, conforme demonstrado em vermelho na Figura 44. Finalmente, o intermediário hidreto de níquel pode liberar hidrogênio ou reduzir oxidantes presentes no meio reacional.

Uma rota alternativa para formação do subproduto **2** foi apresentada anteriormente a partir do precursor metálico divalente (Figura 25, página 15). Entretanto, este caminho isoladamente não explica a formação de 9% da biarila (0,045 mmol), pois o rendimento máximo possível por esta rota seria de 4% (0,02 mmol), já que foram empregados 0,02 mmol de precursor catalítico divalente.

O subproduto **3**, obtido como majoritário para o ácido *p*-metoxifenilborônico, é resultante da desboronação do ácido arilborônico em questão. Esta reação competitiva foi reportada na literatura<sup>120,121</sup> particularmente para substratos impedidos estericamente, em sistemas empregando paládio como catalisador, e foi explicada com base no favorecimento do isômero *trans*-diarilpaládio(0) em relação ao *cis*-diarilpaládio(0) previamente à eliminação redutiva (Figura 46).



**Figura 46.** Caminho possível para formação do subproduto de desboronação **3**.

Conforme discutido anteriormente (item 2. 1. 2. 6., página 21), a etapa de eliminação redutiva dos produtos de homoacoplamento se processa somente a partir da configuração *cis*. O elevado impedimento estérico em torno do metal, em especial para o níquel de menor tamanho, pode dificultar o posicionamento dos grupos orgânicos em posições adjacentes; com isto, o ciclo catalítico fica estagnado e a etapa de eliminação não se processa. Sob estas condições, o ácido arilborônico pode sofrer desboronação na presença de base e solventes próticos (Figura 46)<sup>120,121</sup>. Neste estudo específico com níquel, em que o impedimento estérico é mais relevante, o posicionamento mais afastado dos ligantes fosfina na configuração *trans* poderia favorecer este isômero, resultando no produto de desboronação.

Como a taxa da desboronação depende, dentre outros fatores, do ácido organoborônico, foram utilizados, na sequência, ácidos arilborônicos com o substituinte CF<sub>3</sub>, fortemente retirador de elétrons, nas posições *orto*, *meta* e *para* (Tabela XIII). O melhor resultado foi obtido para o substituinte em posição *meta*. Verificou-se uma forte influência do efeito estérico pelo baixo rendimento obtido com o substituinte em *orto*. Além disto, um teste sem desidroalogenação prévia resultou em baixo rendimento. Adotou-se o procedimento com desidroalogenação prévia para os demais substituintes (Tabela XIV).

**Tabela XIII.** Resultado do acoplamento de Suzuki empregando o ácido (trifluormetil)fenilborônico

Posição	Rend. 1 (%)	Rend. 2 (%)	Rend. 3 (%)
Orto	24	0	0
Meta	79	0	0
Meta*	24	0	0
Para	62	0	0

**Condições:** 1,1 equivalente de 1,2-dibromoetano; 4 equiv. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; 2,5 mL/mmol de THF seco; aquecimento a 135 °C ± 5 °C por 1 h. Adição de 1,0 equiv. de CF<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-B(OH)<sub>2</sub>; 2 mol% de NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 2,5 mL/mmol de metanol desaerado; aquecimento a 135 °C ± 5 °C por 20 h. \*Sem desidroalogenação prévia.



**Tabela XIV.** Resultado do acoplamento de Suzuki empregando ácidos arilborônicos substituídos Ar-B(OH)<sub>2</sub>

Grupo Orgânico Ar	Rend. 1 (%)	Rend. 2 (%)	Rend. 3 (%)
<i>o</i> -CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2	0	100
<i>p</i> -F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	89	0	0
<i>m</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0	0	59
<i>o</i> -CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	33	0	65
2,4,6-tri(CH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	20	0	48
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH=CH	0	0	85

Condições: 1,1 equivalente de 1,2-dibromoetano; 4 equiv. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; 2,5 mL/mmol de THF seco; aquecimento a 135 °C ± 5 °C por 1 h. Adição de 1,0 equiv. de Ar-B(OH)<sub>2</sub>; 2 mol% de NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; 2,5 mL/mmol de metanol desaerado; aquecimento a 135 °C ± 5 °C por 20 h.

Dentre os substituintes testados, o flúor em posição *para* apresentou o melhor resultado. Para os demais substituintes, a desboronação foi o caminho preferencial. Então, os melhores rendimentos foram obtidos com substituintes retiradores de elétrons, com exceção do grupo nitro.

Este comportamento, contrário ao observado no sistema de paládio, incentivou a realização de um estudo de reatividade relativa dos ácidos arilborônicos, na tentativa de obter informações sobre a etapa determinante da velocidade neste sistema estudado. Os métodos cinéticos utilizados e os resultados estão compilados na próxima seção (3. 1. 3).

### 3. 1. 3. Estudos Cinéticos sobre a Reação de Acoplamento de Suzuki de Brometo de Vinila Catalisada pelo Complexo NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

#### *Correlação de Hammett*

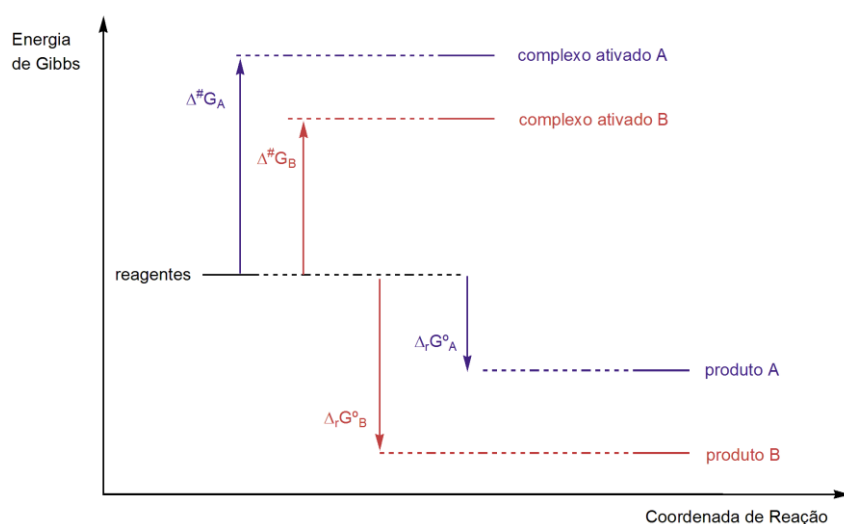
Para muitas reações, a variação do parâmetro termodinâmico de energia livre de Gibbs,  $\Delta_r G^\theta$ , está relacionada à mudança no parâmetro cinético de barreira de ativação,  $\Delta^\# G$  (Figura 47). Sabe-se que:

$$\Delta_r G^\theta = -RT \ln K \quad (1)$$

e

$$\Delta^\# G \propto -RT \ln k, \quad (2)$$

onde  $R$  é a constante dos gases,  $T$  é a temperatura absoluta,  $K$  é a constante de equilíbrio e  $k$ , a constante de velocidade<sup>122</sup>. Consequentemente, a partir de (1) e (2), a existência de uma relação entre  $\Delta_r G^\theta$  e  $\Delta^\# G$  implica que a constante de equilíbrio da reação ( $K$ ) e sua constante de velocidade ( $k$ ) não são independentes.



**Figura 47.** Gráfico demonstrando a correlação entre a energia livre de Gibbs padrão de reação e a barreira de ativação.

Através de uma análise de correlação, um gráfico em que  $\ln K$  de uma série de reações é lançado contra  $\ln k$  de uma série de reações relacionadas, pode-se determinar se a relação entre a constante de equilíbrio e a de velocidade de reação é linear. A linearidade significa que, a medida que reação se torna mais favorável termodinamicamente, a sua constante de velocidade aumenta. Esta correlação linear é a origem da denominação relação linear de energia livre. Um exemplo típico desta correlação é a equação de Hammett<sup>122</sup>.

A equação de Hammett<sup>123</sup> é definida por:

$$\log (k/k') = \rho \sigma, \quad (3)$$

em que  $k$  é a constante de velocidade de uma reação que envolve um anel aromático não substituído e  $k'$  é a constante de velocidade de um composto

com anel substituído nas posições *meta* e *para*. A constante do substituinte de Hammett  $\sigma$  é um valor definido para cada grupo substituinte no anel aromático em posição específica (*meta* ou *para*) e reflete sua capacidade doadora/retiradora de elétrons em comparação com o hidrogênio. O valor de  $\sigma$  para um determinado substituinte X é obtido a partir da constante de ionização do ácido benzóico substituído,  $K_a(X-C_6H_4COOH)$ , em relação ao não substituído,  $K_a(C_6H_5COOH)$ , conforme a equação:

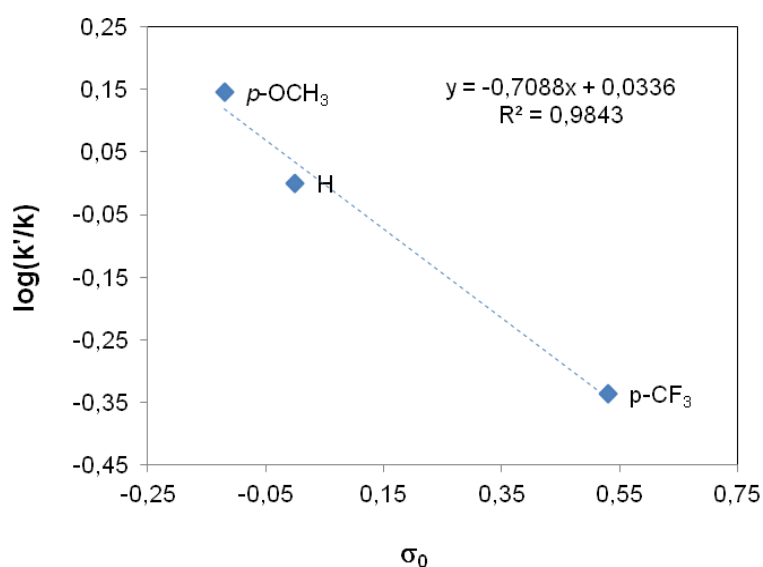
$$\sigma_X = \log \left( \frac{K_a(X-C_6H_4COOH)}{K_a(C_6H_5COOH)} \right) = pK_a(C_6H_5COOH) - pK_a(X-C_6H_4COOH) \quad (4)$$

A constante da reação de Hammett  $\rho$  é a inclinação obtida no gráfico de  $\ln(k/k')$  contra  $\sigma$  e reflete a sensibilidade da reação em questão ao efeito eletrônico do substituinte em comparação com a ionização do ácido benzóico. Por exemplo, um valor  $\rho = +2$  indica que a reação responde aos efeitos dos substituintes da mesma forma (sinal positivo) que a ionização do ácido benzóico, mas de forma mais acentuada (valor 2)<sup>123</sup>. Mais detalhadamente, a ionização do ácido benzóico é favorecida por substituintes retiradores de elétrons, já que estes estabilizam a espécie aniônica formada (base conjugada); a velocidade desta reação também é aumentada por substituintes retiradores de elétrons, já que no estado de transição, há maior carga negativa próximo ao anel aromático do que nos reagentes de partida. Assim, de forma generalizada, um sinal positivo de  $\rho$  sugere um estado de transição com maior carga negativa próximo ao anel aromático do que nos reagentes de partida.

No caso de reações catalíticas, em que há uma sequência de etapas a serem consideradas, a discussão anterior se aplica à etapa determinante de velocidade, que limita a velocidade global da reação. Pode-se compreender, então, a importância da equação de Hammett no estudo do mecanismo de reações de acoplamento. O resultado da relação de Hammett mostra a influência do efeito eletrônico de substituintes dos substratos sobre a velocidade das etapas do ciclo catalítico. Salienta-se, entretanto, que deve-se ter cautela para afirmar qual a etapa limitante do ciclo a partir destes resultados, pois a variação dos substituintes nos substratos pode alterar a etapa limitante de velocidade do ciclo e inclusive seu mecanismo<sup>76,80</sup>.

Especificamente para a adição oxidativa de haletos de arila a  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$  estudada por Foà e Cassar<sup>80</sup>, a relação de Hammett sugeriu a existência de dois mecanismos diferentes dependendo do caráter eletrônico do substituinte. Para substituintes retiradores de elétrons no haleto de arila com  $\sigma > 0,23$ , há uma boa correlação linear com um valor de  $\rho = 8,8$ . Segundo os autores, estas e outras evidências cinéticas, sugerem um estado de transição assimétrico de três centros, sendo que o mecanismo se aproxima de uma substituição aromática nucleofílica para substituintes retiradores de elétrons. Entretanto, para substituintes com  $\sigma < 0,23$ , há uma mudança drástica de comportamento, praticamente não havendo variação na reatividade com a variação de  $\sigma$ . Esta variação da resposta da reatividade em função de  $\sigma$  implica em uma alteração do mecanismo. Para substituintes doadores, portanto, um mecanismo concertado sem desenvolvimento considerável de carga no estado de transição é mais provável.

Neste trabalho, o emprego de brometos de vinila impediu uma avaliação da correlação de Hammett para os substituintes nestes substratos. Entretanto, foi realizado um estudo da influência dos substituintes do anel aromático dos ácidos arilborônicos na velocidade da reação (Figura 48). As condições utilizadas encontram-se na parte experimental (item 4.6).



**Figura 48.** Correlação de Hammett para o acoplamento de Suzuki do brometo de vinila com diferentes ácidos arilborônicos *para*-substituídos utilizando  $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ .

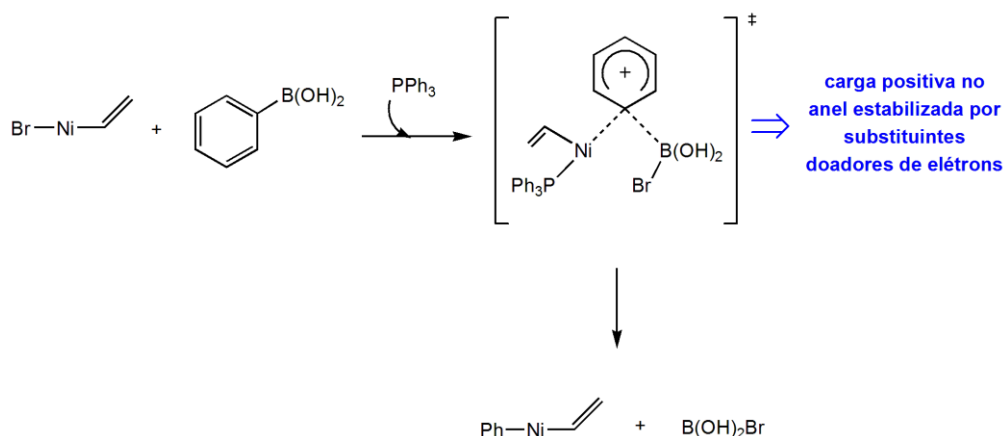
A inclinação ( $\rho$ ) de  $-0,71$  no gráfico de correlação de Hammett significa que substituintes doadores eletrônicos aumentam a reatividade dos ácidos arilborônicos. Resultado semelhante foi obtido para o acoplamento de Suzuki de brometo de vinila catalisado por  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$  ( $\rho = -1,26$ , sistema mais sensível a efeitos eletrônicos)<sup>21</sup>; entretanto, uma tendência contrária foi observada na reação de tosilatos de arila com ácidos arilborônicos variados usando  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$  como precursor catalítico ( $\rho \approx 0,8$  para diferentes tosilatos)<sup>12</sup>.

Portanto, a explicação para o baixo rendimento obtido com substituintes doadores de elétrons (item 3. 1. 2) não é a redução da velocidade do ciclo catalítico de acoplamento cruzado devido aos ácidos arilborônicos com substituintes doadores de elétrons, mas poderia ser o aumento da taxa de desboronação, também observada no experimento de Hammett. O aumento da taxa desta reação colateral para substituintes doadores de elétrons nos ácidos arilborônicos pode ser devido à maior densidade eletrônica no anel aromático, que facilitaria sua protonação por solventes próticos (vide Figura 46).

Para testar a hipótese da transmetalção como etapa limitante de velocidade, foi realizado um experimento cinético, de acordo com o método descrito por Buchwald e colaboradores<sup>105</sup>. Neste estudo, foram efetuados dois testes variando-se as quantidades de ácido fenilborônico e base adicionadas ao sistema otimizado para síntese de estireno (com desidroalogenação prévia, vide item 3. 1. 1, página 38); a reação foi terminada após 1 hora. Verificou-se que a utilização de 3 equivalentes de ácido fenilborônico (7 equivalentes de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) resultou em um rendimento de estireno quatro vezes superior ao obtido com 1,5 equivalentes de ácido fenilborônico (4 equivalentes de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ). Este resultado sugere a transmetalção como etapa limitante de velocidade, pois neste caso a espécie **A**,  $\text{Ni}(\text{vinil})\text{Br}(\text{PPh}_3)_2$  (“*resting state*” do catalisador), seria consumida mais rapidamente com excesso de ácido fenilborônico (vide Figura 43), resultando em um aumento da velocidade global da reação.

Finalmente, o valor negativo de  $\rho$  é um indício de que a etapa de transmetalção pode se processar por um mecanismo semelhante a um ataque eletrofílico de  $\text{Ni}(\text{II})$  sobre a ligação  $\text{C}_{\text{arila}}\text{-B}$  (Figura 49), analogamente ao sugerido por Hatanaka e colaboradores para a transmetalção de grupos arila

de compostos arilsilanos para Pd(II)<sup>124</sup>. A estabilização da carga parcialmente positiva que se desenvolve no anel aromático no estado de transição explica a maior reatividade observada para ácidos arilborônicos com substituintes doadores eletrônicos. Na Figura 49, o composto PhB(OH)<sub>2</sub> poderia alternativamente ser o borato PhB(OH)<sub>3</sub><sup>-</sup> e o intermediário Ni(vinil)Br, uma espécie do tipo Ni(vinil)OMe.



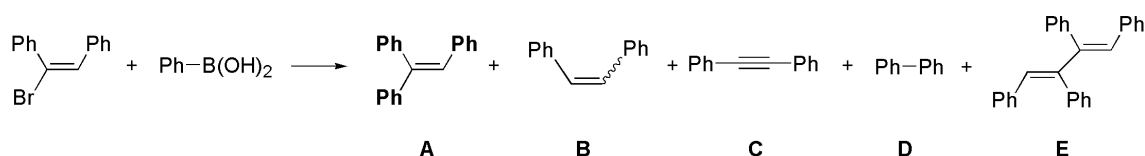
**Figura 49.** Suposto mecanismo para a transmetalção envolvendo ataque eletrofílico de Ni(II) sobre a ligação carbono-boro do ácido fenilborônico (os ligantes PPh<sub>3</sub> foram omitidos).

### 3. 2. REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DE SUZUKI DO (E)-BROMOESTILBENO

#### 3. 2. 1. Otimização do Sistema Catalítico a Base de Níquel

Como o sistema de níquel/trifenilfosfina foi eficiente para catalisar a reação de acoplamento de Suzuki entre o ácido fenilborônico e o brometo de vinila, considerou-se interessante encontrar uma metodologia para síntese de olefinas trissubstituídas baseada neste metal em substituição ao método com paládio.

Assim, partiu-se do (E)-bromoestilbeno e do ácido fenilborônico (Figura 50). Foram inicialmente empregadas as condições previamente usadas no sistema de Pd(OAc)<sub>2</sub>, desenvolvido em nosso grupo de pesquisa<sup>22</sup>: hidróxido de potássio como base, tetraidrofurano como solvente à 80 °C.



**Figura 50.** Produtos possíveis da reação de acoplamento de Suzuki do (*E*)-bromoestilbeno.

Vários complexos de níquel(II) com fosfinas foram testados e os resultados estão compilados na Tabela XV. Esta triagem inicial permite concluir que o impedimento estéreo devido aos substituintes fenila adicionais exerce um efeito de inibição muito significativo em comparação com o substrato brometo de vinila.

**Tabela XV.** Teste de complexos de níquel(II)/fosfinas para a reação de acoplamento de Suzuki entre o (*E*)-bromoestilbeno e o ácido fenilborônico

Teste	Complexo	Conv. <sup>a</sup> (%)	Rend. <b>A</b> (%)	Rend. <b>B</b> (%)	Rend. <b>C</b> (%)	Rend. <b>D</b> (%)	Rend. <b>E</b> (%)
41	NiCl <sub>2</sub> (PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	58	0	16	11	16	0
42	NiCl <sub>2</sub> (dppf)	54	0	11	16	8	0
43	NiCl <sub>2</sub> (dppe)	91	0	9	36	8	0
44	NiCl <sub>2</sub> (dppp)	83	0	19	57	14	0
45	NiCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	81	3	6	45	2	0

Condições: 1 equivalente de (*E*)-bromoestilbeno; 1,2 equiv. de Ph-B(OH)<sub>2</sub>; 3 equiv. KOH; 3 mol% do precursor catalítico indicado; 2 mL de THF seco; aquecimento a 80 °C por 20h.

<sup>a</sup>Fator de resposta calculado experimentalmente para o (*E*)-bromoestilbeno ( $F_r = 1,77$ ); para os produtos, assume-se  $F_r = 1,0$ .

Como os sistemas apresentaram nenhum rendimento ou rendimento insignificante no produto desejado **A**, optou-se por fazer um *screening* adicional de ligantes e de precursores de níquel (Tabela XVI) antes de prosseguir a otimização. Verificou-se que, ao contrário do acoplamento de Suzuki com o 1,2-dibromoetano, a reação entre o (*E*)-bromoestilbeno e o ácido fenilborônico foi favorecida com a 1,10-fenantrolina ao invés de fosfinas. Este melhor resultado, mesmo que baixo, pode ser atribuído ao menor impedimento estéreo causado pelo ligante quelato planar N^N em comparação com os demais, de acordo com a classificação na página 28.

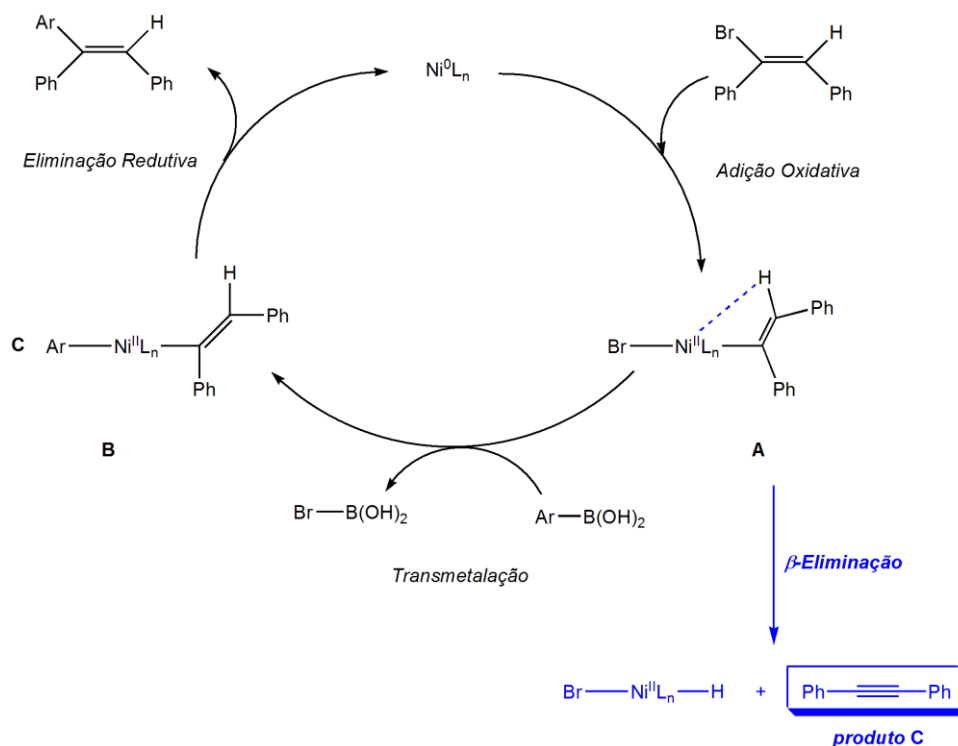
O que se observou também foi a formação de grande quantidade de produto **C**, por desidroalogenação do substrato. O uso de uma base mais fraca pode ser uma alternativa para reduzir a quantidade deste subproduto, e será explorado na sequência do trabalho. A formação de **C** pode ocorrer por um mecanismo catalisado ou não. Para verificar se a adição de níquel catalisa a desidroalogenação, um teste em branco nas mesmas condições da Tabela XVI, mas sem precursor catalítico, foi efetuado, obtendo-se conversão de 27% e rendimento de **C** igual a 17% (0% de **A**; 13% de **B**; traços de **D**). Pela comparação deste resultado com os testes da Tabela XVI, pode-se inferir que um mecanismo catalítico também está envolvido, uma  $\beta$ -eliminação (Figura 51, em azul) que compete com o ciclo catalítico para o acoplamento de Suzuki.

**Tabela XVI.** Teste de diferentes ligantes e precursores de níquel(II) para a reação de acoplamento de Suzuki entre o (E)-bromoestilbeno e o ácido fenilborônico

Teste	Precursor	Conv. (%)	Rend. <b>A</b> (%)	Rend. <b>B</b> (%)	Rend. <b>C</b> (%)	Rend. <b>D</b> (%)	Rend. <b>E</b> (%)
46	NiCl <sub>2</sub> (py) <sub>4</sub>	85	0	11	58	7	0
47	NiCl <sub>2</sub> (phen)	68	12	7	31	5	0
48	NiCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O	63	0	9	27	3	0
49	NiCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O/4PPh <sub>3</sub>	45	0	6	26	3	0
50	NiCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O/4 P( <i>o</i> -toluil) <sub>3</sub>	51	0	6	39	0	0
51	NiCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O/2phen	78	18	10	17	0	0
52	NiCl <sub>2</sub> .6H <sub>2</sub> O/2P <sup>^</sup> N	57	0	7	24	2	0
53	Ni(OAc) <sub>2</sub> .4H <sub>2</sub> O/2PPh <sub>3</sub>	34	4	12	11	8	0

Condições: 1 equivalente de (E)-bromoestilbeno; 1,2-1,3 equiv. de Ph-B(OH)<sub>2</sub>; 3 equiv. KOH; 12 mol% do precursor catalítico indicado (exceto testes 46 e 47, 3 mol%; teste 53, 6 mol%; e teste 51, 11 mol%); 2 mL de THF seco; aquecimento a 80 °C por 20h.





**Figura 51.** Possível mecanismo de  $\beta$ -eliminação responsável pela desidroalogenação competitiva do (*E*)-bromoestilbeno catalisada por complexos de níquel (o ciclo básico para o acoplamento de Suzuki também está mostrado).

A etapa de  $\beta$ -eliminação, bastante comum em reações de oligo- e polimerização catalisadas por níquel, é um processo concertado, envolvendo um estado de transição de quatro centros<sup>125</sup>. Apesar de não estar mostrado na Figura 51, após a  $\beta$ -eliminação, a molécula de alcino pode ainda permanecer coordenada ao níquel, sendo posteriormente substituída por outro ligante presente no meio reacional. O complexo níquel-hidreto gerado após a descoordenação do alcino **C** pode regenerar a espécie ativa  $\text{Ni}^0\text{L}_n$ , liberando HBr no meio reacional, neutralizado pela base.

Como a  $\beta$ -eliminação se processa a partir do intermediário **A**, uma maior concentração de **A** no meio aumenta a taxa de formação do subproduto **C**. Assim, pode-se inferir que, se a etapa limitante de velocidade for a transmetalacão, a quantidade de subproduto **C** seria grande, já que neste caso a espécie **A** seria o “resting state” do catalisador. Uma baixa taxa de transmetalacão pode ser resultante do elevado impedimento estérico em torno do níquel, devido aos grupos fenila do (*E*)-bromoestilbeno e a ligantes volumosos. Pela análise da Tabela XVI, observa-se que a formação do alcino **C**

é favorecida com fosfinas volumosas como a P(*o*-toluil)<sub>3</sub> (teste 50), que resultou em um dos rendimentos mais elevados deste subproduto. O rendimento de 58% de **C** quando NiCl<sub>2</sub>(py)<sub>4</sub> é usado pode alternativamente ser explicado pelo aumento da basicidade do sistema devido ao ligante básico piridina, que pode ser liberado no meio.

A otimização do sistema foi iniciada a partir do complexo NiCl<sub>2</sub>(phen), com melhor rendimento para o produto desejado **A**. A resposta à variação de solvente e quantidade de ligante adicional está descrita na Tabela XVII.

**Tabela XVII:** Otimização de solvente para a reação de acoplamento de Suzuki entre o (*E*)-bromoestilbeno e o ácido fenilborônico

Teste	Solvente	[Ni]:phen (mol%)	Conv. (%)	Rend. <b>A</b> (%)	Rend. <b>B</b> (%)	Rend. <b>C</b> (%)	Rend. <b>D</b> (%)	Rend. <b>E</b> (%)
47	THF	3	68	12	7	31	5	0
54	Tolueno	3	42	7	4	8	5	0
55	MeOH	3	85	2	9	56	3	0
56	THF	5:10	89	37	5	20	0	0
57	THF/MeOH	5:10	74	4	16	29	9	0
58	Tol./MeOH	5:10	59	2	9	26	5	0

Condições: 1 equivalente de (*E*)-bromoestilbeno; 1,2 equiv. de Ph-B(OH)<sub>2</sub>; 3 equiv. de KOH; quantidade indicada de NiCl<sub>2</sub>(phen) e 1,10-fenantrolina; 2 mL de solvente indicado; aquecimento a 80 °C por 20 h.

O tetraidrofurano foi o melhor solvente dentre os testados e, portanto, usado na sequência da otimização. Na Tabela XVII, a comparação dos testes 47 e 56 permite concluir que a adição de 1,10-fenantrolina é benéfica ao sistema, provavelmente devido à estabilização da espécie ativa do catalisador. Desta forma, foi testado o efeito da adição de 1,10-fenantrolina ao sistema em diferentes proporções (Tabela XVIII). Verificou-se que o uso de 2 equivalentes de excesso do ligante é favorável ao acoplamento, ocasionando um rendimento superior a duas vezes o obtido empregando somente o complexo.

**Tabela XVIII.** Adição de 1,10-fenantrolina ao sistema catalítico

Teste	Proporção Ni:phen	Conv. (%)	Rend. <b>A</b> (%)	Rend. <b>B</b> (%)	Rend. <b>C</b> (%)	Rend. <b>D</b> (%)	Rend. <b>E</b> (%)
47	1:0	68	12	7	31	5	0
59	1:1	91	9	3	14	0	0
60	1:2	74	30	4	34	2	0

Condições: 1 equivalente de (*E*)-bromoestilbeno; 1,2 equiv. de Ph-B(OH)<sub>2</sub>; 3 equivalentes de KOH (exceto teste 59, 3,8 eq); 3 mol% de NiCl<sub>2</sub>(phen); quantidades indicadas de 1,10-fenantrolina adicional; 2 mL de THF; aquecimento a 80 °C por 20 h.

Devido ao papel fundamental da base na etapa de transmetalização, sua influência foi analisada para obtenção do produto de acoplamento cruzado **A** (Tabela XIX). Não houve melhor resultado do que o obtido com KOH. Além disso, o emprego de uma base mais forte, KO<sup>t</sup>Bu, resultou na obtenção do produto de desidroalogenação em rendimento quase quantitativo. As demais bases praticamente não obtiveram quantidades significativas do subproduto **C**.

**Tabela XIX:** Otimização de base para a reação de acoplamento de Suzuki entre o (*E*)-bromoestilbeno e o ácido fenilborônico.

Teste	Base	Conv. (%)	Rend. <b>A</b> (%)	Rend. <b>B</b> (%)	Rend. <b>C</b> (%)	Rend. <b>D</b> (%)	Rend. <b>E</b> (%)
56	KOH	89	37	5	20	0	0
61	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	5	0	5	0	0	0
62	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	80	14	15	0	0	0
63	KO <sup>t</sup> Bu	99	1	6	99	8	0
64	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	30	5	10	2	0	0
65	CsF	20	4	15	1	0	0
66	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O seco	95	15	12	0	5	0

Condições: 1 equivalente de bromoestilbeno; 1,2 equiv. de Ph-B(OH)<sub>2</sub>; 3 equiv. da base indicada; 5 mol% de NiCl<sub>2</sub>(phen); 10 mol% de 1,10-fenantrolina; 6 mL/mmol de THF seco; aquecimento a 80 °C por 20 h.

Foram também testados os precursores catalíticos Ni(COD)<sub>2</sub>/4PPh<sub>3</sub> e Ni(COD)<sub>2</sub>/2phen. Com o emprego de 5 mol% de Ni(COD)<sub>2</sub>, a 100 °C, por 20 horas, obtiveram-se conversões bastante elevadas (98% em ambos os casos). Entretanto, os resultados de rendimento de **A** foram muito baixos, de 8% e 4%, respectivamente, sendo **C** o produto majoritário (51 e 66% de rendimento, respectivamente).

A influência da temperatura foi verificada para o sistema de acoplamento de Suzuki do (*E*)-bromoestilbeno, devido ao elevado impacto deste parâmetro na síntese do estireno (item 3. 1. 1), empregando as duas bases de melhor desempenho, KOH e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O. Os resultados estão apresentados na Tabela XX.

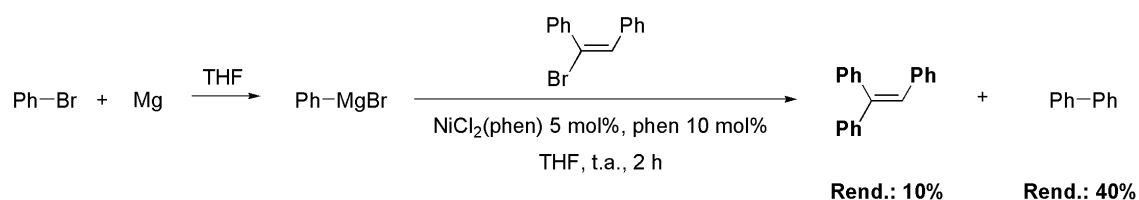
**Tabela XX:** Influência da temperatura na reação de acoplamento de Suzuki entre o (*E*)-bromoestilbeno e o ácido fenilborônico

Teste	Base	Temp. (°C)	Conv. (%)	Rend. <b>A</b> (%)	Rend. <b>B</b> (%)	Rend. <b>C</b> (%)	Rend. <b>D</b> (%)	Rend. <b>E</b> (%)
56	KOH	80	89	37	5	20	0	0
67	KOH*	80	82	28	16	1	0	0
68	KOH	100	98	12	14	21	8	0
69	KOH	130	98	10	15	29	3	0
66	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	80	95	15	12	0	5	0
70	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O	100	99	11	28	0	8	0

Condições: 1 equivalente de (*E*)-bromoestilbeno; 1,2 equiv. de Ph-B(OH)<sub>2</sub>; 3 equiv. da base indicada; 5 mol% de NiCl<sub>2</sub>(phen); 10 mol% de 1,10-fenantrolina; 6 mL/mmol de THF seco; aquecimento na temperatura indicada por 20 h. \*3,8 equivalentes de base.

Mesmo após a otimização de vários parâmetros reacionais (precursor catalítico, solvente, temperatura, base, ligante), o rendimento obtido para a olefina trissubstituída foi bastante baixo, não viabilizando o emprego dos complexos de níquel testados para sua síntese por meio de reação de acoplamento de Suzuki.

Como alternativa, empregou-se brometo de fenilmagnésio em substituição ao ácido fenilborônico, para testar o (*E*)-bromoestilbeno como substrato na reação de acoplamento de Kumada-Corriu catalisada por níquel (Figura 52, vide parte experimental para detalhes). Entretanto, o rendimento obtido para o produto desejado, trifenileteno, foi de somente 10%, enquanto que se formaram 40% de bifenila, devido ao homoacoplamento do reagente de Grignard.



**Figura 52.** Acoplamento de Kumada-Corriu do (*E*)-bromoestilbeno catalisado por níquel.

## 4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

O trabalho experimental foi executado sob atmosfera inerte, exceto se mencionado o contrário, empregando linhas de vácuo-argônio e técnicas de tubo de Schlenk, visando à exclusão de oxigênio e umidade. O argônio utilizado (Air Liquide, 99,999% de pureza) passou por sistema de purificação, imediatamente anterior à entrada da linha, constituído por uma coluna de remoção de oxigênio (catalisador BASF R3-11, regenerado com aquecimento e fluxo de hidrogênio), seguida de uma coluna para retenção de umidade e neutralização (KOH em escamas) e coluna de secagem adicional (peneira molecular 3Å, Merck, seca sob vácuo e aquecimento; sílica-gel indicadora).

### 4. 1. MATERIAIS E PURIFICAÇÕES

Os substratos (*E*)-bromoestilbeno e ácidos arilborônicos<sup>126</sup>, os ligantes cloreto de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazólio (IPr.HCl)<sup>127</sup>, cloreto de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazólio (IMes.HCl)<sup>127,128</sup> e 2,6-diisopropilfenil-iminofosfina<sup>129</sup>, e os complexos NiCl<sub>2</sub>(Py)<sub>4</sub><sup>130</sup>, Ni(COD)<sub>2</sub><sup>130</sup>, NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (I)<sup>131</sup>, NiCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (II)<sup>132</sup>, NiCl<sub>2</sub>(dppf) (III)<sup>133,134</sup>, NiCl<sub>2</sub>(dppe) (IV)<sup>133</sup>, NiCl<sub>2</sub>(dppp) (V)<sup>133</sup> e NiCl<sub>2</sub>(phen) (VI)<sup>134,135</sup> foram obtidos de acordo com a literatura, pelos procedimentos descritos a seguir (itens 4. 3., 4. 4. e 4. 5.). A caracterização encontra-se em anexo.

O 1,2-dibromoetano foi desaerado e mantido sob argônio. As bases KOH e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O foram maceradas, secas sob vácuo e aquecimento (somente K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O, a 120 °C) e mantidas sob argônio. A base K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> foi seca sob vácuo e aquecimento a 120 °C e mantida sob argônio. Os demais reagentes foram obtidos comercialmente e usados sem purificação, exceto se mencionado o contrário.

Os solventes usados foram secos de acordo com método padrão<sup>136</sup> (THF, tolueno, benzeno, hexano) ou desaerados (MeOH, EtOH, <sup>t</sup>BuOH), exceto se mencionado o contrário.

## 4. 2. MÉTODOS DE CARACTERIZAÇÃO E ANÁLISE

As análises de cromatografia gasosa foram realizadas utilizando cromatógrafo gasoso Shimadzu GC-14B, com detector de ionização de chama, equipado com coluna capilar DB-17 (25 m x 0,25 mm x 0,25  $\mu$ m) com fase estacionária composta de 50% de fenil(metil)polisiloxano e 50% de dimetilpolisiloxano, tendo como gás de arraste o N<sub>2</sub>. Os produtos foram quantificados, utilizando o undecano como padrão interno. Os fatores de resposta dos substratos e produtos em relação ao undecano foram calculados de acordo com a literatura<sup>118</sup> ou obtidos experimentalmente.

*Cálculo do fator de resposta teórico:*

O fator de resposta teórico  $F_r$  pode ser calculado pela fórmula<sup>118</sup>:

$$F_r = \frac{(\text{número de carbonos efetivos do undecano/massa molar undecano})}{(\text{número de carbonos efetivos do produto/massa molar produto})}$$

O número de carbonos efetivos de uma determinada molécula é a soma do número de seus átomos, sendo cada tipo de átomo multiplicado pelo seu valor correspondente tabelado. Alguns valores tabelados são: carbono alifático e aromático, contribuição igual a 1,0; carbono olefínico, contribuição igual a 0,95; oxigênio de éter, contribuição igual a - 1,0; oxigênio de álcool primário, contribuição igual a - 0,6.

Exemplo para o estireno:

$$\text{Número de carbonos efetivos do estireno} = (6 \times 1,0) + (2 \times 0,95) = 7,9$$

$$\text{Massa molar estireno} = 104 \text{ g/mol}$$

$$\text{Número de carbonos efetivos do undecano} = (11 \times 1,0) = 11$$

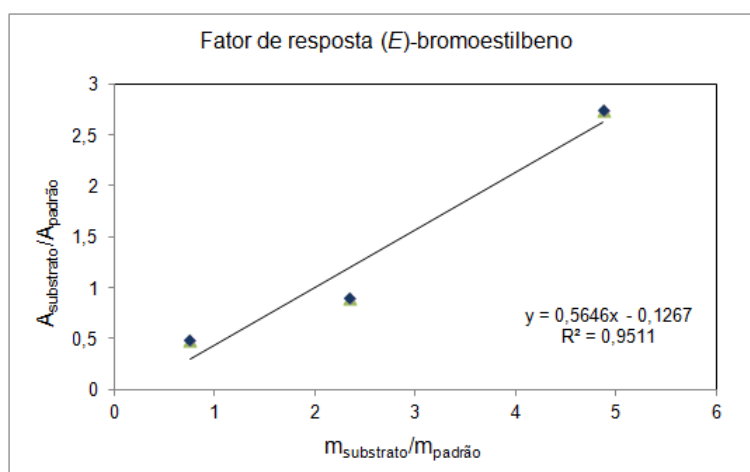
$$\text{Massa molar estireno} = 156 \text{ g/mol}$$

$$F_{r, \text{estireno}} = \frac{(11 / 156)}{(7,9 / 104)} = 0,93$$

Os fatores de resposta teóricos para os demais produtos e subprodutos de interesse estão contidos na Tabela XI (página 39).

*Determinação experimental do fator de resposta (exemplo para o (E)-bromoestilbeno):*

Foram preparadas três amostras com concentrações diferentes e massas conhecidas do (E)-bromoestilbeno ( $m_{\text{substrato}}$ ) e do undecano ( $m_{\text{padrão}}$ ). Através da análise cromatográfica, foi possível conhecer o valor das áreas do substrato ( $A_{\text{substrato}}$ ) e do undecano ( $A_{\text{padrão}}$ ). Com os valores das massas e das áreas do substrato e do padrão interno, traçou-se um gráfico (Figura 53) relacionando a grandeza ( $m_{\text{substrato}}/m_{\text{padrão}}$ ) na abscissa vs. a grandeza ( $A_{\text{produto}}/A_{\text{padrão}}$ ) na ordenada, a fim de determinar o coeficiente angular da reta ( $\alpha$ ) que é o inverso do fator de resposta experimental ( $F_r = 1/\alpha$ ).



**Figura 53.** Gráfico para determinação do fator de resposta para o (E)-bromoestilbeno.

Então, para o (E)-bromoestilbeno:  $F_r = 1/0,5646 = 1,77$ .

Uma vez obtidos os fatores de resposta de interesse ( $F_r$ ), os substratos e produtos podem ser quantificados no meio reacional por suas áreas no cromatograma ( $A_{\text{produto/substrato}}$ ), através da adição de uma massa conhecida de padrão interno  $m_{\text{padrão}}$  (Método do Padrão Interno). Para calcular a massa do produto ou substrato ( $m_{\text{produto/substrato}}$ ), usa-se a fórmula:

$$m_{\text{produto/substrato}} = \frac{F_r \times A_{\text{produto/substrato}} \times m_{\text{padrão}}}{A_{\text{padrão}}}$$



Finalmente, a conversão do substrato e os rendimentos dos produtos e subprodutos podem ser calculados.

*Definições e cálculos de conversão e rendimento:*

- Conversão (C) é a quantidade percentual do substrato que foi consumido em relação à sua quantidade inicial (pode ser em massa ou número de mols). A conversão percentual, C (%), é calculada pela fórmula:

$$C (\%) = \frac{(m_{\text{inicial}} - m_{\text{final}})}{m_{\text{inicial}}} \times 100,$$

onde  $m_{\text{inicial}}$  é a massa de substrato adicionada e  $m_{\text{final}}$  é a massa de substrato ao final da reação (calculada por cromatografia gasosa).

- Rendimento (R) é a quantidade percentual de produto formado em relação à quantidade que seria obtida se todo o substrato adicionado se convertesse no produto em questão (pode ser em massa ou número de mols). O rendimento percentual, R (%), é dado pela fórmula:

$$R (\%) = \frac{m_{\text{final, produto}}}{m_{\text{quantitativo}}} \times 100,$$

em que  $m_{\text{final, produto}}$  é a massa de produto obtida ao final da reação e  $m_{\text{quantitativo}}$  é a massa de produto que seria obtida caso todo o substrato adicionado se transformasse no produto em questão.

As análises de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{31}\text{P}$  foram realizadas em espectrômetros Varian XL300 e Varian EM360A.

As análises de cromatografia gasosa-espectrometria de massas foram executadas em equipamento Shimadzu CGEM-QP5050 por impacto eletrônico (70 eV), com hélio como gás de arraste.

Os pontos de fusão das amostras foram obtidos em equipamento Büchi B545.

A espectroscopia na região do infravermelho foi realizada por reflectância total atenuada (ATR) em espectrômetro Bruker Modelo Alpha.

A análise elementar dos compostos foi executada em equipamento Perkin-Elmer 2400 CHN.

### 4. 3. SÍNTESE DOS SUBSTRATOS

#### 4. 3. 1. Síntese dos Ácidos Arilborônicos<sup>126</sup>

A síntese dos ácidos arilborônicos (Figura 54) foi efetuada de acordo com procedimento descrito na literatura<sup>126</sup>. Os ácidos arilborônicos utilizados neste trabalho foram sintetizados pelos colegas Tatiana Zarichta Nichele, Jones Limberger e Cristiano Favero, no laboratório K121 desta universidade.

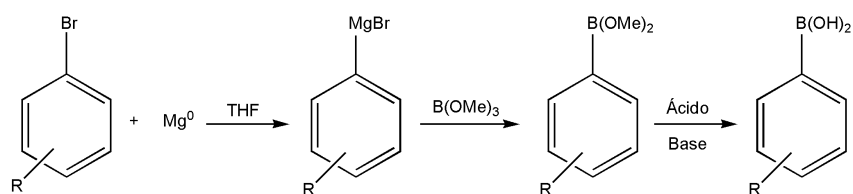


Figura 54. Etapas envolvidas na síntese dos ácidos arilborônicos.

#### 4. 3. 2. Síntese do (*E*)-Bromoestilbeno em 3 etapas<sup>126</sup>

##### 4. 3. 2. 1. Reação de Heck para Síntese de (*E*)-1,2-Difenileno

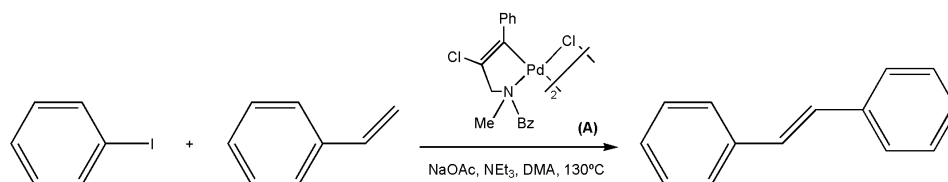


Figura 55: Síntese do (*E*)-1,2-difenileno por acoplamento de Heck.

Em schlenk de 30 mL, acoplado com torneira rotaflo e barra magnética, foram pesados o paladaciclo (A) (12 mg; 0,1 mol% de Pd) e acetato de sódio (3,18 g; 39 mmols; 1,4 equivalentes). Fez-se vácuo/argônio 3 vezes no schlenk, e acrescentaram-se DMA desaerada (12,6 mL), iodobenzeno (3,1 mL; 28 mmols; 1,1 equivalentes) e estireno destilado (3,0 mL; 26 mmols; reagente

limitante). Colocou-se a reação sob agitação e aquecimento a  $130\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 2 h. Resfriou-se a temperatura ambiente e acresceu-se, sob atmosfera de argônio, trietilamina (aproximadamente 1 mL). Deixou-se novamente sob agitação a  $130\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 24 h. Resfriou-se a temperatura ambiente e lavou-se com água destilada. O precipitado formado foi filtrado e seco sob vácuo, resultando em massa de 4,60 g. Como estava impuro, pela análise por cromatografia gasosa, foi dissolvido em hexano (70 mL a quente), deixado na geladeira *overnight*, resultando na cristalização do *trans*-estilbeno puro. O sólido foi filtrado, lavado 3 vezes com hexano gelado e seco sob vácuo até massa constante (2,84 g). Uma segunda fração (0,30 g) foi cristalizada do sobrenadante. Rendimento: 67%. O produto é um sólido branco com ponto de fusão de  $124,0\text{-}126,5\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $\text{PF}_{\text{literatura}} = 124\text{-}125\text{ }^{\circ}\text{C}$ )<sup>126</sup>. IV (sólido puro)  $\nu\text{ cm}^{-1}$ : 3020, 1495, 1452, 962, 762, 689, 525. CG-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 180 (100,  $\text{M}^+$ ), 179 (98), 178 (67), 165 (59), 152 (17), 102 (9), 89 (24), 76 (15), 63 (5), 51 (7).

#### 4. 3. 2. 2. Bromação de (*E*)-1,2-Difeniletano

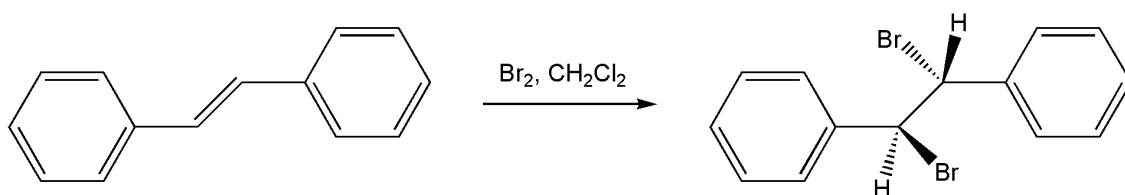
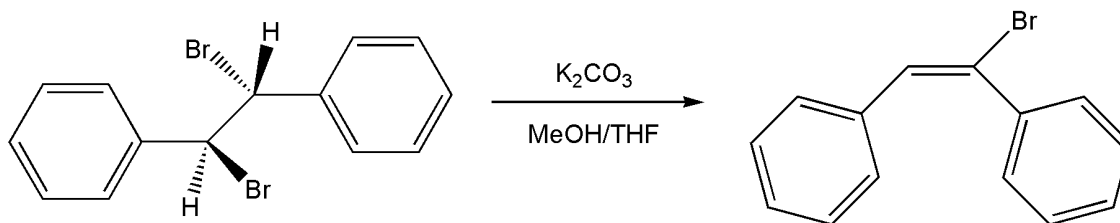


Figura 56: Síntese do 1,2-dibromo-1,2-difeniletano.

Em balão de 250 mL, acoplado com barra magnética, foi adicionado o *trans*-estilbeno (3,09 g; 17 mmols) e dissolvido em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL). A solução foi resfriada em banho de gelo e uma solução de bromo molecular (1,1 mL; 21 mmols; 1,2 equivalentes) em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 mL) foi lentamente adicionada, durante 30 minutos, usando funil de adição. Deixou-se sob agitação a temperatura ambiente por mais 23 h. O produto branco precipita. O excesso de bromo foi removido pela adição de uma solução aquosa de bissulfito de sódio 10% (m/v). O sólido formado, 1,2-dibromo-1,2-difeniletano, foi filtrado em funil de Büchner, lavado 3 vezes com metanol gelado e seco sob vácuo até massa constante (4,24 g). Rendimento: 73%. O produto é um sólido branco com ponto

de fusão de 231,6-234,0 °C ( $PF_{\text{literatura}} = 237-239 \text{ } ^\circ\text{C}$ )<sup>126</sup>. IV (sólido puro)  $\nu \text{ cm}^{-1}$ : 3064, 3028, 1498, 1453, 1136, 762, 691, 599, 552.

#### 4. 3. 2. 3. Deidrogenação para Síntese de (*E*)-Bromoestilbeno



**Figura 57:** Síntese de (*E*)-bromoestilbeno.

Em balão de 100 mL, foram adicionados 1,2-dibromo-1,2-difeniletano (4,18 g; 12 mmols), carbonato de potássio (3,40 g; 25 mmols; 2 equivalentes), tetraidrofurano (42 mL) e metanol (42 mL). Deixou-se sob agitação a temperatura ambiente por 24 h. A reação foi filtrada para remoção do excesso de base e do brometo de potássio formado; o solvente do filtrado foi evaporado. O produto foi solubilizado em hexano e filtrado em sílica para outro balão, para remoção de impurezas inorgânicas. O solvente foi removido e o óleo amarelo foi seco sob vácuo por 1 hora. Massa obtida: 1,26 g (40% de rendimento). Rendimento: 51% (média 2 reações). O produto é um óleo amarelo. RMN  $^1\text{H}$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm (multiplete, integração): 6,85-7,14 (m, 5H); 7,17 (s, 1H); 7,20-7,32 (m, 5H). RMN  $^{13}\text{C}$  (15 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 123,3; 127,3; 128,0; 128,4; 129,0; 132,9; 135,7; 139,3 (Anexo 1). CG-MS (IE, 70 eV)  $m/z$  (%): 260 (28,47,  $\text{M}^+$  com  $^{81}\text{Br}$ ), 258 (28,49,  $\text{M}^+$  com  $^{79}\text{Br}$ ), 179 (100), 178 (79), 152 (17), 89 (24), 76 (23), 63 (5), 51 (9).

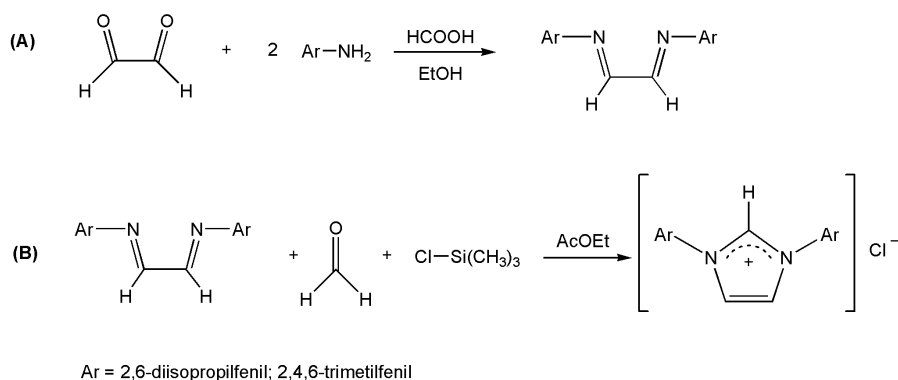
#### 4. 4. SÍNTESE DE LIGANTES

##### 4. 4. 1. Síntese de Sais de Imidazólio Precursores de Carbenos<sup>127,128</sup>

Estas sínteses foram realizadas ao ar e com solventes sem purificação. O procedimento é similar para síntese do cloreto de 1,3-bis(2,6-

diisopropilfenil)imidazólio, IPr.HCl, e do cloreto de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazólio, IMes.HCl. Será descrita em detalhe a obtenção do IPr.HCl e indicadas as peculiaridades para a síntese do IMes.HCl.

O cloreto de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazólio, IPr.HCl, foi sintetizado em duas etapas a partir da 2,6-diisopropilamina, conforme Figura 58.



**Figura 58:** Síntese dos cloretos de imidazólio IPr.HCl e IMes.HCl.

*Etapa (A)* – Em balão de 250 mL, acoplado com barra magnética, pesou-se a 2,6-diisopropilamina (20,65 g; 117 mmols). Adicionou-se solução aquosa de glioxal 40% (m/v) usando seringa (6,6 mL; 58 mmols). Acresceu-se etanol (100 mL), formando solução alaranjada. Adicionaram-se 10 gotas de ácido fórmico e deixou-se sob agitação a temperatura ambiente, formando grande quantidade de precipitado. Adicionaram-se mais 50 mL de EtOH para possibilitar a agitação, durante 20 horas. Concentrou-se a suspensão sob vácuo, filtrou-se o sólido formado e lavou-se 3 x 35 mL de metanol gelado. Deixou-se o sólido amarelo, produto 1,2-bis(2,6-diisopropilfenil)diazabutadieno, sob vácuo até massa constante (14,14 g).

Para Ar = 2,6-diisopropilfenil. Rendimento = 65%. O produto é um sólido amarelo com ponto de fusão de 104-105 °C (PF<sub>literatura</sub> = 105-109 °C). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (multiplete, integração): 1,29 (d, 24 H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,9 Hz); 3,03 (sept, 4 H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,9 Hz); 7,20-7,30 (m, 6 H); 8,18 (s, 2 H).

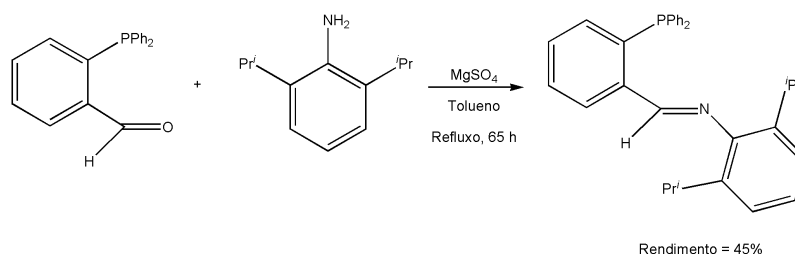
Para Ar = 2,4,6-trimetilfenil. Rendimento = 78%. O produto é um sólido amarelo com ponto de fusão de 152-155 °C (PF<sub>literatura</sub> = 157-158 °C)<sup>127</sup>. CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 278 (22), 277 (100, M<sup>+</sup> – CH<sub>3</sub>), 146 (46), 131 (19), 119 (10), 91 (15), 77 (7), 65 (3).

*Etapa (B)* – Em balão de 250 mL de 2 bocas, acoplado com barra magnética, condensador e funil de adição, adicionou-se acetato de etila (92 mL) e aqueceu-se a 70 °C em banho de óleo sob agitação. Adicionaram-se o 1,2-bis(2,6-diisopropilfenil)diazabutadieno (3,86 g; 10 mmols) e paraformaldeído (0,31 g; 10 mmols) e lavaram-se as paredes do balão com mais acetato de etila (5 mL). No funil de adição, preparou-se solução de TMSCI (1,3 mL; 10 mmols) e adicionou-se gota-a-gota ao balão durante 15 minutos. Deixou-se a suspensão amarela resultante sob agitação a 70 °C por mais 2 horas. Resfriou-se com banho de gelo e filtrou-se em funil de schlenk; lavou-se o produto, um sólido branco, com acetato de etila e 3 vezes com éter etílico. Secou-se sob vácuo e aquecimento a 100 °C até massa constante (3,07 g).

Para *Ar = 2,6-diisopropilfenil*. Rendimento = 71%. O produto é um sólido branco que se decompõe em 252-256 °C ( $PF_{literatura} > 255$  °C)<sup>127</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm (multiplete, integração): 1,16 (d, 12 H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,6 Hz); 1,26 (d, 12 H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,9 Hz); 2,35 (sept, 4 H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,6 Hz); 7,53 (d, 4 H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,8 Hz); 7,70 (t, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,8 Hz); 8,62 (s, 2 H); 10,32 (s, 1 H) (Anexo 2).

Para *Ar = 2,4,6-trimetilfenil*. Rendimento = 85%. O produto é um sólido amarelo claro com ponto de decomposição de 290-295 °C ( $PF_{literatura} > 300$  °C)<sup>127</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm (multiplete, integração): 2,12 (s, 12 H); 2,35 (s, 6 H); 7,21 (s, 4 H); 8,30 (s, 2 H); 9,74 (s, 1 H) (Anexo 3).

#### 4. 4. 2. Síntese e Caracterização da 2,6-Diisopropilfeniliminofosfina<sup>129</sup>



**Figura 59:** Síntese da 2,6-diisopropilfeniliminofosfina.

Em schlenk de 100 mL, acoplado com barra magnética, pesaram-se difenilfosfinobenzaldeído (0,58 g; 2 mmols) e sulfato de magnésio (2,02 g); fez-se vácuo/argônio 3 vezes. Acresceram-se tolueno seco (10 mL) e 2,6-

diisopropilfenilamina (0,8 mL; 4 mmols). Adicionou-se mais tolueno seco (10 mL), adaptou-se um Dean Starck e colocou-se o sistema sob refluxo e agitação *overnight*. Evaporou-se solvente, resultando em um óleo laranja impuro, que foi seco sob vácuo. Adicionou-se 45 mL de metanol e aqueceu-se até dissolução, formando solução laranja. O produto cristalizou e deixou-se no freezer para aumentar o rendimento. Filtrou-se e lavou-se 3 vezes com metanol; secou-se sob vácuo. Massa = 0,40 g. Rendimento = 45%. O produto é um sólido amarelo, com ponto de fusão de 123-125 °C (PF<sub>literatura</sub> = não disponível). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm (multiplete, integração): 8,93 (d, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,0 Hz); 8,31 (m, 1 H); 7,50 (t, 1 H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7,8 Hz); 7,41-7,20 (m, 11 H); 7,11-7,05 (m, 3H); 6,95-6,91 (m, 1 H); 2,74 (sept, 2 H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6,0 Hz); 0,99 (d, 12 H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 9,0 Hz) (Anexo 4). IV (sólido puro) ν cm<sup>-1</sup>: 3054, 2961, 2868, 1628, 1433, 1261, 1092, 1025, 742, 692, 492 (Anexo 5).

## 4. 5. SÍNTESE DE PRECURSORES CATALÍTICOS

### 4. 5. 1. Síntese de NiCl<sub>2</sub>(Py)<sub>4</sub><sup>130</sup>

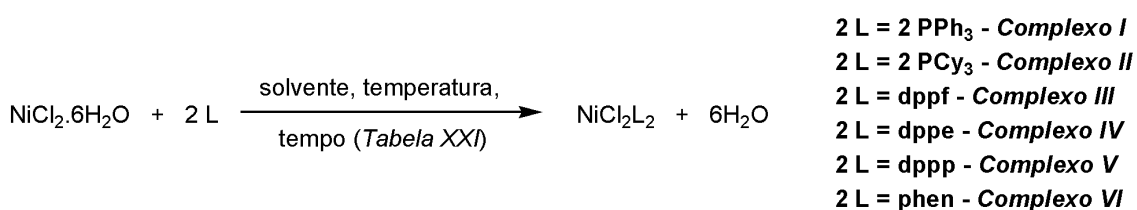
Em béquer de 500 mL com barra magnética, misturaram-se cloreto de níquel(II) hexaidratado (12,06 g; 51 mmols) e piridina (110 mL), resultando em suspensão azul. Agitou-se a temperatura ambiente por 5 horas. Filtrou-se o produto azul em funil de schlenk e lavou-se com éter etílico (3 x 50 mL). Secou-se sob vácuo. Massa produto: 19,0 g. Rendimento: 84%.

### 4. 5. 2. Síntese de Ni(COD)<sub>2</sub><sup>130</sup>

Em schlenk de 100 mL, acoplado com barra magnética, pesou-se NiCl<sub>2</sub>(py)<sub>4</sub> (4,49 g; 10 mmols). Fez-se vácuo/argônio 3 vezes no schlenk. Adicionou-se tetraidrofurano seco na data (46 mL), sódio metálico cortado em pequenos pedaços (0,58 g; 25 mmols) e 1,5-ciclooctadieno desaerado (4,3 mL; 35 mmols). Deixou-se sob agitação em temperatura ambiente por 4 horas, formando suspensão preta. Concentrou-se a reação até aproximadamente 10 mL e adicionou-se metanol seco (2 x 20 mL). Decantou-se a suspensão e o

sobrenadante foi retirado com seringa. Ao produto sólido marrom, foi acrescentado benzeno seco na data e a suspensão foi filtrada em celite. Evaporou-se o solvente sob vácuo, resultando na obtenção de Ni(COD)<sub>2</sub> como um sólido amarelo, que foi seco sob vácuo e mantido sob argônio na geladeira para evitar a decomposição. Rendimento: 34%.

#### 4. 5. 3. Síntese de NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (Complexo I), NiCl<sub>2</sub>(PCy<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (Complexo II), NiCl<sub>2</sub>(dppf) (Complexo III), NiCl<sub>2</sub>(dppe) (Complexo IV), NiCl<sub>2</sub>(dppp) (Complexo V) e NiCl<sub>2</sub>(phen) (Complexo VI)



**Figura 60.** Esquema para síntese dos complexos I a VI.

Os complexos I a VI foram sintetizados conforme o procedimento padrão descrito a seguir, com peculiaridades explicitadas na Tabela XXI e nas referências citadas na mesma. Caracterização nos Anexos 6 a 12.

*Procedimento padrão:* Em balão de 100 mL ou schlenk de 10 mL, acoplado com barra magnética, pesou-se cloreto de níquel(II) hexaidratado (1 equivalente); acresceu-se o solvente indicado na Tabela XXI. Em outro schlenk, pesou-se a fosfina ou a 1,10-fenantrolina (2 equivalentes de fosfinas monodentadas; 1 equivalente de fosfinas bidentadas e 1,10-fenantrolina) e acresceu-se o solvente, transferindo-se a solução/suspensão formada ao schlenk com níquel(II) hexaidratado. Deixou-se sob agitação a temperatura e pelo tempo indicados. O sólido formado foi filtrado, lavado com o solvente da reação e solventes adicionais, se descrito na Tabela XXI. Secou-se sob vácuo até massa constante. Análise elementar do complexo I: %C = 65,52% (teórico = 66%); %H = 4,58% (teórico = 4,59%); %N = 0,18% (teórico = 0%).



**Tabela XXI.** Dados das sínteses do complexos I a VI.

Complexo	Solvente (mL)/ Temperatura (°C)	Tempo (h)	Cor	Observações	Rend. (%)
NiCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <sup>131</sup>	Ácido acético (75) e água (2)/t.a.	4	Verde oliva	Lavagem com EtOH e Et <sub>2</sub> O.	70
NiCl <sub>2</sub> (PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> <sup>132</sup>	Etanol desaerado (5)/refluxo	7	Magenta	Pesagem PCy <sub>3</sub> sob argônio.	63
NiCl <sub>2</sub> (dppf) <sup>133,134</sup>	Etanol desaerado (45)/refluxo	1	Verde escuro	Aqueceu-se a 50°C antes da adição; Lavou-se com hexano.	76
NiCl <sub>2</sub> (dppe) <sup>133</sup>	Etanol desaerado (52)/refluxo	1	Laranja	Aqueceu-se a 50°C antes da adição; Lavou-se com hexano.	90
NiCl <sub>2</sub> (dppp) <sup>133</sup>	Etanol desaerado (20)/refluxo	16	Vermelho	-	78
NiCl <sub>2</sub> (phen) <sup>134,135</sup>	Etanol (5)/refluxo	25	Verde claro	-	66

Escala – n° de mmols inicial de NiCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O: Complexo I – 10 mmols; II – 1,3 mmol; III – 0,5 mmol; IV – 1 mmol; V – 0,5 mmol; VI – 4,2 mmols.

## 4. 6. Procedimentos para as Reações de Acoplamento

### 4. 6. 1. Reação de Acoplamento de Suzuki para a Obtenção de Estirenos

A reação é extremamente sensível ao oxigênio e umidade excessiva. Recomenda-se que o tetraidrofurano seja seco imediatamente antes do uso, sendo o mesmo aplicável à desaeração do metanol e do 1,2-dibromoetano. O uso de tetraidrofurano armazenado sob argônio por 2 semanas resultou em uma queda drástica do rendimento de estireno (de 93% para 20%). O schlenk empregado deve estar bem vedado, do contrário o vazamento do brometo de vinila gasoso resulta na redução do rendimento. A temperatura também tem uma influência significativa, sendo crucial seu controle e monitoramento. Devido à alta pressão desenvolvida na condição otimizada (temperatura de 135 °C), o schlenk usado deve ser resistente, do contrário pode haver vazamento

(reduzindo o rendimento) e até quebra do mesmo. Portanto, a reação deve ser sempre efetuada em capela fechada por segurança.

Dois métodos (A e B) podem ser usados, com ou sem desidroalogenação prévia.

*Método (A):* A um schlenk de 10 mL com torneira rotaflo, acoplado com barra magnética, adicionou-se a base e fez-se vácuo/argônio 3 vezes. Acresceu-se solvente seco ou desaerado e o 1,2-dibromoetano. Deixou-se na temperatura reacional sob agitação por 1 hora. Resfriou-se com banho de gelo e, sob argônio, acrescentam-se o precursor catalítico e ligante quando aplicável, o ácido borônico e o solvente adicional quando aplicável. Colocou-se novamente sob agitação e aquecimento na temperatura e pelo tempo descritos. Adicionou-se undecano e analisou-se por cromatografia gasosa.

*Método (B):* Em schlenk de 10 mL com torneira rotaflo, pesaram-se o precursor catalítico e ligante se necessário, o ácido borônico e a base. Fez-se vácuo/argônio 3 vezes e acresceu-se o solvente seco ou desaerado. Adicionaram-se o 1,2-dibromoetano e o solvente adicional quando aplicável. Colocou-se sob agitação e aquecimento na temperatura e pelo tempo descritos. Adicionou-se undecano e analisou-se por cromatografia gasosa.

#### **4. 6. 1. 1. Caracterização dos Produtos por Espectrometria de Massas**

*Produtos de Acoplamento Cruzado:*

Estireno: CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 105 (18), 104 (100, M<sup>+</sup>), 103 (89), 102 (15), 78 (77), 77 (35), 63 (9), 52 (12), 51 (33), 50 (14). Espectro no Anexo 17.

*p*-Metoxiestireno: CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 135 (10), 134 (100, M<sup>+</sup>), 119 (54), 103 (4), 91 (58), 77 (7), 65 (27), 51 (7).

*o*-Metoxiestireno: CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 135 (7), 134 (66, M<sup>+</sup>), 119 (62), 105 (6), 103 (9), 91 (100), 78 (10), 77 (9), 65 (23), 63 (10), 51 (9).

*p*-(Trifluormetil)estireno: CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 173 (16), 172 (100, M<sup>+</sup>), 171 (17), 153 (24), 151 (43), 146 (15), 145 (13), 122 (10), 103 (79), 102 (12), 77 (18), 75 (11), 51 (11).

*m*-(Trifluormetil)estireno: CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 173 (12), 172 (100, M<sup>+</sup>), 171 (17), 153 (16), 151 (33), 146 (11), 145 (9), 122 (7), 103 (37), 102 (7), 77 (10), 75 (7), 51 (6). Espectro no Anexo 19.

*o*-(Trifluormetil)estireno: CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 173 (13), 172 (100, M<sup>+</sup>), 171 (77), 153 (14), 152 (30), 151 (85), 133 (18), 122 (29), 103 (27), 101 (11), 77 (12), 76 (10), 75 (13), 51 (12).

*o*-Metilestireno: CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 119 (7), 118 (75, M<sup>+</sup>), 117 (100), 116 (9), 115 (44), 103 (9), 91 (28), 89 (8), 77 (8), 65 (10), 63 (10), 58 (7), 51 (9).

*p*-Fluorestireno: CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 123 (16), 122 (100, M<sup>+</sup>), 121 (61), 120 (10), 102 (10), 101 (53), 96 (61), 75 (20), 51 (11). Espectro no Anexo 21.

2,4,6-Trimetilestireno: CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 147 (13), 146 (100, M<sup>+</sup>), 145 (15), 132 (11), 131 (98), 130 (12), 129 (23), 128 (19), 116 (18), 115 (24), 91 (33). Espectro no Anexo 20.

#### *Subprodutos de Desboronação dos Ácidos Arilborônicos:*

Metoxibenzeno (anisol): CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 109 (11), 108 (100, M<sup>+</sup>), 93 (18), 79 (19), 78 (79), 77 (21), 65 (69), 51(15). Espectro no Anexo 18.

Metilbenzeno (tolueno): CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 93 (5), 92 (62, M<sup>+</sup>), 91 (100), 90 (2), 89 (4), 77 (1), 65 (11), 63 (6), 51 (5).

2,4,6-Trimetilbenzeno: CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 147 (13), 146 (100, M<sup>+</sup>), 145 (15), 131 (97), 129 (22), 128 (17), 116 (18), 115 (23), 91 (31), 77 (8).

Nitrobenzeno: CG-MS (IE, 70 eV) m/z (%): 124 (5), 123 (65, M<sup>+</sup>), 103 (17), 93 (17), 77 (100), 65 (15), 57 (13), 51 (54), 50 (18), 43 (10).

#### 4. 6. 2. Experimento de Hammett

Utilizou-se o método (A) descrito anteriormente (item 4. 6. 1.). Usaram-se 4 mmols de  $K_2CO_3$ , 2,5 mL de THF seco e 2 mmols de 1,2-dibromoetano, deixando sob agitação e aquecimento a  $135\text{ }^\circ\text{C} \pm 5\text{ }^\circ\text{C}$  por 1 hora. Então, adicionaram-se 0,5 mmol de ácido fenilborônico, 0,5 mmol do ácido arilborônico substituído, 2 mol% de  $NiCl_2(PPh_3)_2$  e 2,5 mL de metanol desaerado. Deixou-se sob agitação e aquecimento a  $135\text{ }^\circ\text{C} \pm 5\text{ }^\circ\text{C}$  por mais 3 horas. Adicionou-se undecano e analisou-se por cromatografia gasosa.

#### 4. 6. 3. Reação de Acoplamento de Suzuki do (*E*)-Bromoestilbeno

Em schlenk de 10 mL com torneira rotaflo, pesaram-se o (*E*)-bromoestilbeno, o precursor catalítico e ligante se necessário, o ácido borônico e a base. Fez-se vácuo/argônio 3 vezes e acresceu-se o solvente seco ou desaerado. Colocou-se sob agitação e aquecimento na temperatura e pelo tempo descritos. Adicionou-se undecano e analisou-se por cromatografia gasosa.

#### 4. 6. 4. Reação de Acoplamento de Kumada-Corriu do (*E*)-Bromoestilbeno

Em schlenk de 100 mL com torneira rotaflo, pesou-se o bromobenzeno (0,71 g; 4,5 mmols) e um excesso de magnésio metálico (0,14 g; 6 mmols). Fez-se vácuo-argônio 3 vezes e acresceram-se 4 mL de THF seco e uma ponta de espátula de iodo molecular. Colocou-se sob agitação e aquece-se com soprador térmico até início do consumo do magnésio. Deixou-se sob agitação e aqueceu-se esporadicamente até não haver mais consumo de magnésio. Em schlenk de 10 mL com torneira rotaflo, pesaram-se o (*E*)-bromoestilbeno (0,12 g; 0,45 mmol), o precursor catalítico  $NiCl_2(phen)$  (0,007 g; 5 mol%) e o ligante 1,10-fenantrolina (0,009 g; 11 mol%); fez-se vácuo-argônio 3 vezes e acresceram-se 2 mL de THF seco. Adicionou-se o reagente de Grignard ao schlenk de 10 mL e deixou-se sob agitação a temperatura ambiente por 2 horas. Adicionou-se undecano e analisou-se por cromatografia gasosa.

## 5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Neste trabalho, foi desenvolvido um sistema catalítico eficiente para a síntese de estireno, através do acoplamento de Suzuki catalisado por níquel, atingindo-se ótimo rendimento após a otimização do sistema. Em nosso conhecimento, este é o primeiro método a empregar níquel(II) para a síntese de estirenos substituídos por reação de acoplamento de Suzuki.

Na sequência, o sistema foi utilizado para a obtenção de derivados funcionalizados do estireno, usando-se ácidos arilborônicos substituídos, e mostrou-se eficaz quando da utilização de substituintes retiradores de elétrons nos ácidos arilborônicos, atingindo rendimentos superiores aos obtidos com paládio (F, CF<sub>3</sub>). A metodologia não foi eficiente para obtenção de estirenos substituídos com grupos doadores eletrônicos, resultando geralmente em grandes quantidades do subproduto de desboronação.

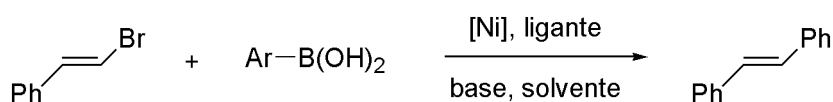
O estudo dos efeitos eletrônicos (Hammett) mostrou que ácidos arilborônicos com substituintes doadores de elétrons são mais reativos, exibindo a mesma tendência que o sistema de paládio/PPh<sub>3</sub>. Evidências cinéticas sugerem que a transmetalção possa ser a etapa limitante da velocidade da reação de acoplamento de Suzuki do brometo de vinila catalisada por NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Em comparação com os resultados obtidos com paládio, o uso de níquel implicou em um sistema mais lento e na necessidade de uma temperatura reacional mais elevada, o que se atribuiu a efeitos estéreo provavelmente na etapa de transmetalção. Além disto, as quantidades de subprodutos de desboronação foram superiores às observadas para o sistema de paládio, limitando a aplicação do método de níquel para ácidos arilborônicos com substituintes retiradores de elétrons.

O acoplamento de Suzuki do (*E*)-bromoestilbeno com ácido fenilborônico mostrou-se menos favorável com precursores de níquel, mesmo após várias tentativas de otimização, provavelmente devido ao elevado impedimento estéreo neste sistema. Alternativamente, um reagente de Grignard foi empregado na tentativa de efetuar o acoplamento do (*E*)-bromoestilbeno pela reação de Kumada-Corriu catalisada por níquel, mas estudos preliminares não

conduziram a resultados satisfatórios. Apesar de não terem sido realizados estudos cinéticos neste sistema, a formação majoritária de difeniletino como subproduto pode ser um indício de que a transmetalção também é a etapa limitante de velocidade do ciclo catalítico (vide Figura 51, página 51).

Alternativas interessantes para a continuidade deste trabalho incluem o emprego de outros derivados borônicos, como ésteres e trifluorboratos, e de outros reagentes organometálicos como haletos de organozinco (acoplamento de Negishi). Caso a etapa limitante de velocidade do ciclo catalítico seja mesmo a transmetalção, a utilização de reagentes organometálicos diferentes pode resultar em uma melhora significativa dos rendimentos observados e/ou em uma redução do tempo reacional. Além disso, considerando a dependência da reação de acoplamento de Suzuki catalisada por níquel em relação a efeitos estéreos, o uso do  $\beta$ -bromoestireno como substrato neste sistema pode ser investigado na tentativa de viabilizar a síntese de olefinas dissustituídas (Figura 61).



**Figura 61.** Reação de acoplamento de Suzuki de  $\beta$ -bromoestireno catalisada por níquel.

## 6. REFERÊNCIAS

- (1) Keim, W. *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1990**, *29*, 235.
- (2) Brassat, I.; Keim, W.; Killat, S.; Mothrath, M.; Mastrorilli, P.; Nobile, C. F.; Suranna, G. P. *Journal of Molecular Catalysis a-Chemical* **2000**, *157*, 41.
- (3) Sebesta, R.; Kmentova, I.; Toma, S. *Green Chemistry* **2008**, *10*, 484.
- (4) Shaughnessy, K. H. *European Journal of Organic Chemistry* **2006**, 1827.
- (5) Hussain, H.; Krohn, K.; Ahmad, V. U.; Miana, G. A.; Green, I. R. *Arkivoc* **2007**, 145.
- (6) Perry, N. B.; Blunt, J. W.; Munro, M. H. G. *Journal of Natural Products* **1991**, *54*, 978.
- (7) Zsila, F.; Fitos, I. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2010**, *8*, 4905.
- (8) Perez-Sacau, E.; Diaz-Penate, R. G.; Estevez-Braun, A.; Ravelo, A. G.; Garcia-Castellano, J. M.; Pardo, L.; Campillo, M. *Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, *50*, 696.
- (9) Esteves-Souza, A.; Lucio, K. A.; Da Cunha, A. S.; Pinto, A. D. C.; Lima, E. L. D.; Camara, C. A.; Vargas, M. D.; Gattass, C. R. *Oncology Reports* **2008**, *20*, 225.
- (10) Salustiano, E. J. S.; Netto, C. D.; Fernandes, R. F.; da Silva, A. J. M.; Bacelar, T. S.; Castro, C. P.; Buarque, C. D.; Maia, R. C.; Rumjanek, V. M.; Costa, P. R. R. *Investigational New Drugs* **2010**, *28*, 139.
- (11) da Silva, E. N.; Cavalcanti, B. C.; Guimaraes, T. T.; Pinto, M.; Cabral, I. O.; Pessoa, C.; Costa-Lotufo, L. V.; de Moraes, M. O.; de Andrade, C. K. Z.; dos Santos, M. R.; de Simone, C. A.; Goulart, M. O. F.; Pinto, A. V. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *46*, 399.
- (12) Zim, D.; Lando, V. R.; Dupont, J.; Monteiro, A. L. *Organic Letters* **2001**, *3*, 3049.
- (13) Wang, Z. Y.; Fan, R. H.; Wu, J. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2007**, *349*, 1943.
- (14) Hansen, A. L.; Skrydstrup, T. *Organic Letters* **2005**, *7*, 5585.
- (15) Gao, W.; Luo, Y.; Ding, Q. P.; Peng, Y. Y.; Wu, J. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 136.
- (16) Hu, Y.; Ding, Q.; Ye, S.; Peng, Y.; Wu, J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7258.
- (17) Blakey, S. B.; MacMillan, D. W. C. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 6046.
- (18) Zell, T.; Feierabend, M.; Halfter, B.; Radius, U. *Journal of Organometallic Chemistry* **2011**, *696*, 1380.
- (19) Haider, J.; Kunz, K.; Scholz, U. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2004**, *346*, 717.
- (20) Biffis, A.; Tubaro, C.; Scattolin, E.; Basato, M.; Papini, G.; Santini, C.; Alvarez, E.; Conejero, S. *Dalton Transactions* **2009**, 7223.
- (21) Lando, V. R.; Monteiro, A. L. *Organic Letters* **2003**, *5*, 2891.
- (22) Nunes, C. M.; Steffens, D.; Monteiro, A. L. *Synlett* **2007**, 103.
- (23) Demay, S.; Volant, F.; Knochel, P. *Angewandte Chemie-International Edition* **2001**, *40*, 1235.
- (24) Crudden, C. M.; Hleba, Y. B.; Chen, A. C. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 9200.

- (25) Gladiali, S.; Bayon, J. C.; Claver, C. *Tetrahedron-Asymmetry* **1995**, *6*, 1453.
- (26) Hirao, A.; Loykulnant, S.; Ishizone, T. *Progress in Polymer Science* **2002**, *27*, 1399.
- (27) Stille, J. K.; Su, H.; Brechot, P.; Parrinello, G.; Hegedus, L. S. *Organometallics* **1991**, *10*, 1183.
- (28) Consiglio, G.; Rama, F. *Journal of Molecular Catalysis* **1991**, *66*, 1.
- (29) Fassina, V.; Ramminger, C.; Seferin, M.; Monteiro, A. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7403.
- (30) Silveira, P. B.; Monteiro, A. L. *Journal of Molecular Catalysis a-Chemical* **2006**, *247*, 1.
- (31) Ramminger, C.; Zim, D.; Lando, V. R.; Fassina, V.; Monteiro, A. L. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **2000**, *11*, 105.
- (32) Woodle, G. B. In *Encyclopedia of Chemical Processing* 1ed.; Lee, S., Ed.; Taylor & Francis Group New York, **2006**; Vol. 5, p 2859.
- (33) Lando, V. R. *Reações de acoplamento para a obtenção de olefinas*, Teste de Doutorado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, **2004**.
- (34) Hirano, T. *Applied Catalysis* **1986**, *28*, 119.
- (35) Denmark, S. E.; Butler, C. R. *Chemical Communications* **2009**, 20.
- (36) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chemical Reviews* **2000**, *100*, 3009.
- (37) McKean, D. R.; Parrinello, G.; Renaldo, A. F.; Stille, J. K. *Journal of Organic Chemistry* **1987**, *52*, 422.
- (38) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chemical Reviews* **1995**, *95*, 2457.
- (39) Plevyak, J. E.; Heck, R. F. *Journal of Organic Chemistry* **1978**, *43*, 2454.
- (40) Tikhonov, A. A.; Vasil'ev, A. A.; Chirskaya, M. V.; Struchkova, M. I.; Merkulova, N. L.; Zlotin, S. G. *Russian Chemical Bulletin* **2007**, *56*, 122.
- (41) Peyroux, E.; Berthiol, F.; Doucet, H.; Santelli, M. *European Journal of Organic Chemistry* **2004**, 1075.
- (42) Kerins, F.; O'Shea, D. F. *Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 4968.
- (43) Berthiol, F.; Doucet, H.; Santelli, M. *European Journal of Organic Chemistry* **2003**, 1091.
- (44) Yu, D. D.; Forman, B. M. *Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 9489.
- (45) Rubin, V. N.; Ruenitz, P. C.; Boudinot, F. D.; Boyd, J. L. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2001**, *9*, 1579.
- (46) Zhao, Y.-L.; Li, Y.; Li, S.-M.; Zhou, Y.-G.; Sun, F.-Y.; Gao, L.-X.; Han, F.-S. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2011**, *353*, 1543.
- (47) Percec, V.; Bae, J. Y.; Hill, D. H. *Journal of Organic Chemistry* **1995**, *60*, 1060.
- (48) Gogsig, T. M.; Sobjerg, L. S.; Lindhardt, A. T.; Jensen, K. L.; Skrydstrup, T. *Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 3404.
- (49) Hansen, A. L.; Ebran, J.-P.; Gogsig, T. M.; Skrydstrup, T. *Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*, 6464.
- (50) Torborg, C.; Beller, M. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2009**, *351*, 3027.
- (51) Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chemical Reviews* **2011**, *111*, 2177.
- (52) Busacca, C. A.; Fandrick, D. R.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2011**, *353*, 1825.
- (53) Larsen, R. D.; King, A. O.; Chen, C. Y.; Corley, E. G.; Foster, B. S.; Roberts, F. E.; Yang, C. H.; Lieberman, D. R.; Reamer, R. A.; Tschaen, D. M.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *Journal of Organic Chemistry* **1994**, *59*, 6391.



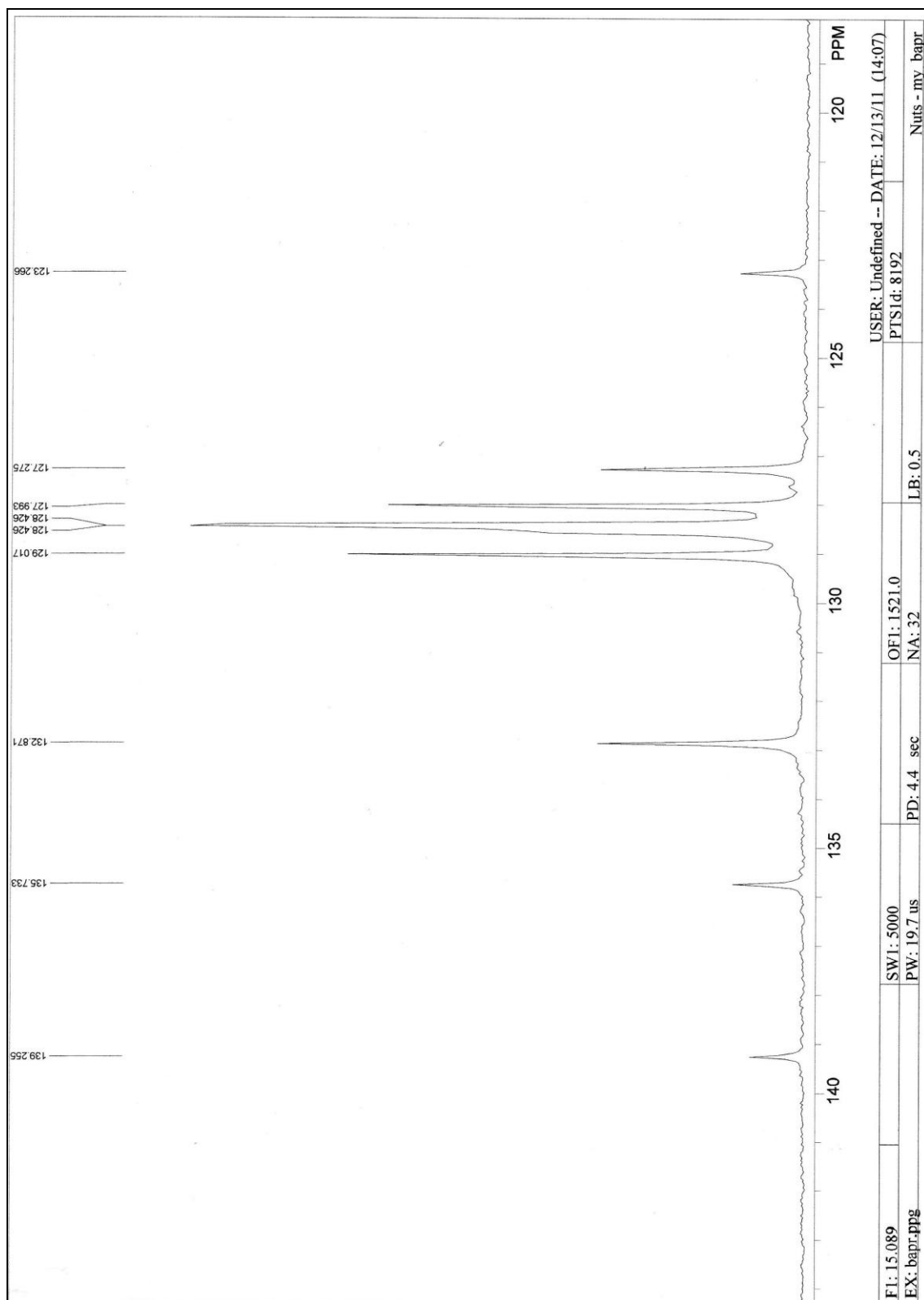
- (54) Schelberger, K.; Scherer, M.; Eicken, K.; Hampel, M.; Ammermann, E.; Lorenz, G.; Strathmann, S.; Klaus, S.; Maria, S.; Karl, E.; Manfred, H.; Eberhard, A.; Gisela, L.; Siegfried, S. *German Patent DE 19735224* **1999**; *Chem. Abstr.* **1999**, 130, 182464.
- (55) Li, B.; Buzon, R. A.; Zhang, Z. *Organic Process Research & Development* **2007**, 11, 951.
- (56) Lightfoot, A. P.; Twiddle, S. J. R.; Whiting, A. *Synlett* **2005**, 529.
- (57) Darses, S.; Michaud, G.; Genet, J. P. *European Journal of Organic Chemistry* **1999**, 1875.
- (58) Negishi, E.-I.; Huang, Z.; Wang, G.; Mohan, S.; Wang, C. *Accounts of Chemical Research* **2008**, 41, 1474.
- (59) Basset, J.-M.; Coperet, C.; Soulivong, D.; Taoufik, M.; Cazat, J. T. *Accounts of Chemical Research* **2010**, 43, 323.
- (60) Flynn, A. B.; Ogilvie, W. W. *Chemical Reviews* **2007**, 107, 4698.
- (61) Civicos, J. F.; Alonso, D. A.; Najera, C. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2011**, 353, 1683.
- (62) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Journal of Organometallic Chemistry* **1981**, 213, C53.
- (63) Elitzin, V. I.; Harvey, K. A.; Kim, H.; Salmons, M.; Sharp, M. J.; Tabet, E. A.; Toczko, M. A. *Organic Process Research & Development* **2010**, 14, 912.
- (64) Wong, P. Y.; Chow, W. K.; Chung, K. H.; So, C. M.; Lau, C. P.; Kwong, F. Y. *Chemical Communications* **2011**, 47, 8328.
- (65) Aliprantis, A. O.; Canary, J. W. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, 116, 6985.
- (66) Wright, S. W.; Hageman, D. L.; McClure, L. D. *Journal of Organic Chemistry* **1994**, 59, 6095.
- (67) Littke, A. F.; Dai, C. Y.; Fu, G. C. *Journal of the American Chemical Society* **2000**, 122, 4020.
- (68) Fitton, P.; Rick, E. A. *Journal of Organometallic Chemistry* **1971**, 28, 287.
- (69) Hidai, M.; Kashiwaga, T.; Ikeuchi, T.; Uchida, Y. *Journal of Organometallic Chemistry* **1971**, 30, 279.
- (70) Braga, A. A. C.; Ujaque, G.; Maseras, F. *Organometallics* **2006**, 25, 3647.
- (71) Tang, Z. Y.; Hu, Q. S. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, 126, 3058.
- (72) Amatore, C.; Carre, E.; Jutand, A.; Mbarki, M. A. *Organometallics* **1995**, 14, 1818.
- (73) Galland, J. C.; Savignac, M.; Genet, J. P. *Tetrahedron Letters* **1999**, 40, 2323.
- (74) Kobayashi, Y.; Mizojiri, R. *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 8531.
- (75) Saito, S.; Sakai, M.; Miyaura, N. *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 2993.
- (76) Saito, S.; Ohtani, S.; Miyaura, N. *Journal of Organic Chemistry* **1997**, 62, 8024.
- (77) Indolese, A. F. *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 3513.
- (78) MorenoManas, M.; Perez, M.; Pleixats, R. *Journal of Organic Chemistry* **1996**, 61, 2346.
- (79) Casado, A. L.; Espinet, P. *Organometallics* **1998**, 17, 954.
- (80) Foa, M.; Cassar, L. *Journal of the Chemical Society-Dalton Transactions* **1975**, 2572.
- (81) Minniti, D. *Inorganic Chemistry* **1994**, 33, 2631.

- (82) Miyaura, N. *Journal of Organometallic Chemistry* **2002**, 653, 54.
- (83) Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Lledos, A.; Maseras, F. *Journal of Organometallic Chemistry* **2006**, 691, 4459.
- (84) Sicre, C.; Braga, A. A. C.; Maseras, F.; Cid, M. M. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7437.
- (85) Matos, K.; Soderquist, J. A. *Journal of Organic Chemistry* **1998**, 63, 461.
- (86) Smith, G. B.; Dezeny, G. C.; Hughes, D. L.; King, A. O.; Verhoeven, T. R. *Journal of Organic Chemistry* **1994**, 59, 8151.
- (87) Gillie, A.; Stille, J. K. *Journal of the American Chemical Society* **1980**, 102, 4933.
- (88) Redfield, D. A.; Nelson, J. H.; Henry, R. A.; Moore, D. W.; Jonassen, H. B. *Journal of the American Chemical Society* **1974**, 96, 6298.
- (89) Akermark, B.; Ljungqvist, A. *Journal of Organometallic Chemistry* **1979**, 182, 59.
- (90) Reetz, M. T.; Breinbauer, R.; Wanninger, K. *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 4499.
- (91) Lipshutz, B. H.; Sclafani, J. A.; Blomgren, P. A. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2139.
- (92) Leadbeater, N. E.; Resouly, S. M. *Tetrahedron* **1999**, 55, 11889.
- (93) Percec, V.; Golding, G. M.; Smidrkal, J.; Weichold, O. *Journal of Organic Chemistry* **2004**, 69, 3447.
- (94) Zhou, L.; Miao, Q.; He, R.; Feng, X.; Bao, M. *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 7899.
- (95) Chen, C.; Yang, L.-M. *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 2427.
- (96) Ritleng, V.; Oertel, A. M.; Chetcuti, M. J. *Dalton Transactions* **2010**, 39, 8153.
- (97) Gao, H.; Li, Y.; Zhou, Y.-G.; Han, F.-S.; Lin, Y.-J. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2011**, 353, 309.
- (98) Tobisu, M.; Shimasaki, T.; Chatani, N. *Angewandte Chemie-International Edition* **2008**, 47, 4866.
- (99) Guan, B.-T.; Wang, Y.; Li, B.-J.; Yu, D.-G.; Shi, Z.-J. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, 130, 14468.
- (100) Goossen, L. J.; Goossen, K.; Stanciu, C. *Angewandte Chemie-International Edition* **2009**, 48, 3569.
- (101) Quasdorf, K. W.; Riener, M.; Petrova, K. V.; Garg, N. K. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, 131, 17748.
- (102) Xu, L.; Li, B.-J.; Wu, Z.-H.; Lu, X.-Y.; Guan, B.-T.; Wang, B.-Q.; Zhao, K.-Q.; Shi, Z.-J. *Organic Letters* **2010**, 12, 884.
- (103) Zhao, Y.-L.; Li, Y.; Li, Y.; Gao, L.-X.; Han, F.-S. *Chemistry-a European Journal* **2010**, 16, 4991.
- (104) Zell, T.; Radius, U. *Zeitschrift Fur Anorganische Und Allgemeine Chemie* **2011**, 637, 1858.
- (105) Wolfe, J. P.; Singer, R. A.; Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *Journal of the American Chemical Society* **1999**, 121, 9550.
- (106) O'Connor, A. R.; Nataro, C. *Organometallics* **2004**, 23, 615.
- (107) Dupont, J. *Química Organometálica: elementos do bloco d*; Bookman: Porto Alegre, 2005.
- (108) Hayashi, T.; Konishi, M.; Kobori, Y.; Kumada, M.; Higuchi, T.; Hirotsu, K. *Journal of the American Chemical Society* **1984**, 106, 158.

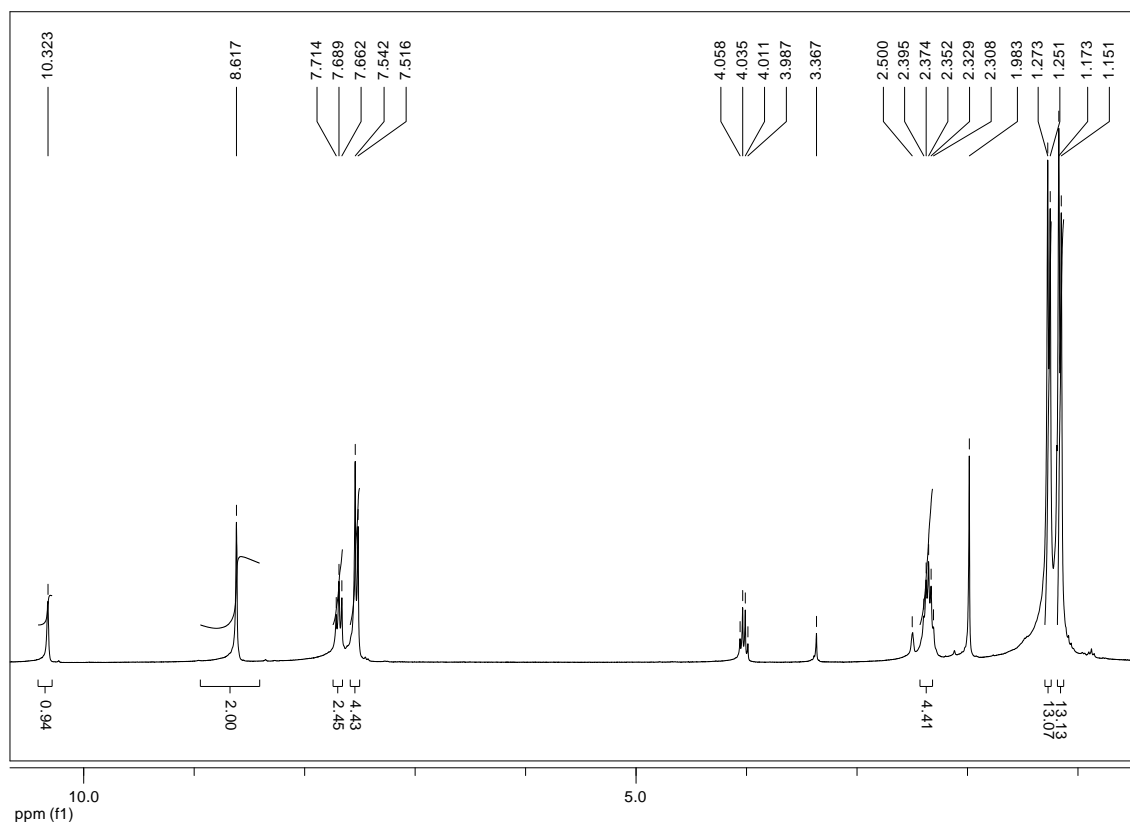
- (109) Allman, T.; Goel, R. G. *Canadian Journal of Chemistry-Revue Canadienne De Chimie* **1982**, *60*, 716.
- (110) Sowa, J. R.; Angelici, R. J. *Inorganic Chemistry* **1991**, *30*, 3534.
- (111) Alder, R. W.; Allen, P. R.; Williams, S. J. *Journal of the Chemical Society-Chemical Communications* **1995**, 1267.
- (112) Magill, A. M.; Cavell, K. J.; Yates, B. F. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 8717.
- (113) Kuroda, J.-i.; Inamoto, K.; Hiroya, K.; Doi, T. *European Journal of Organic Chemistry* **2009**, 2251.
- (114) Zhing, K.; Conda-Sheridan, M.; Cooke, S. R.; Louie, J. *Organometallics* **2011**, *30*, 2546.
- (115) Gu, S.; Ni, P.; Chen, W. *Chinese Journal of Catalysis* **2010**, *31*, 875.
- (116) Liu, J. Q.; Robins, M. J. *Organic Letters* **2004**, *6*, 3421.
- (117) Arduengo, A. J.; Krafczyk, R.; Schmutzler, R.; Craig, H. A.; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J.; Unverzagt, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523.
- (118) Tranchant, J. *Manuel Pratique de Chromatographie en Phase Gazeuse*; 3<sup>e</sup> ed.; MASSON: Paris, **1982**.
- (119) Chen, J.-S.; Krogh-Jespersen, K.; Khinast, J. G. *Journal of Molecular Catalysis a-Chemical* **2008**, *285*, 14.
- (120) Cammidge, A. N.; Crepy, K. V. L. *Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 6832.
- (121) Karthikeyan, T.; Sankararaman, S. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 5834.
- (122) Paula, P. A. J. d. *Físico-Química*; 3<sup>a</sup> ed.; LTC Editora: Rio de Janeiro, **2002**; Vol. 3.
- (123) Wothers, J. C. N. G. S. W. P. *Organic Chemistry*, Oxford University Press: Oxford, **2001**.
- (124) Hatanaka, Y.; Goda, K.; Okahara, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 8301.
- (125) Mecking, S. *Coordination Chemistry Reviews* **2000**, *203*, 325.
- (126) Nunes, C. M. *Síntese de olefinas tri- e tetra-substituídas via reação de acoplamento catalisada por paládio*, Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, **2007**.
- (127) Hintermann, L. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2007**, *3*.
- (128) Canal, J. P.; Ramnial, T.; Langlois, L. D.; Abernethy, C. D.; Clyburne, J. A. C. *Journal of Chemical Education* **2008**, *85*, 416.
- (129) Wehman, P.; vanDonge, H. M. A.; Hagos, A.; Kamer, P. C. J.; vanLeeuwen, P. *Journal of Organometallic Chemistry* **1997**, *535*, 183.
- (130) Carneiro, T. M. G.; Dupont, J.; Luke, M.; Matt, D. *Química Nova* **1988**, *11*, 215.
- (131) Venanzi, L. M. *Journal of Inorganic & Nuclear Chemistry* **1958**, *8*, 137.
- (132) Barnett, K. W. *Journal of Chemical Education* **1974**, *51*, 422.
- (133) Rudie, A. W.; Lichtenberg, D. W.; Katcher, M. L.; Davison, A. *Inorganic Chemistry* **1978**, *17*, 2859.
- (134) Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, *119*, 6054.
- (135) Broomhead, J. A.; Dwyer, F. P. *Australian Journal of Chemistry* **1961**, *14*, 252.
- (136) W. L. F. Amarego, D. D. P. *Purification of Laboratory Chemicals*; 4 ed.; Butterworth-Heinemann: Oxford, 1997; Vol. 1.

## 7. ANEXOS

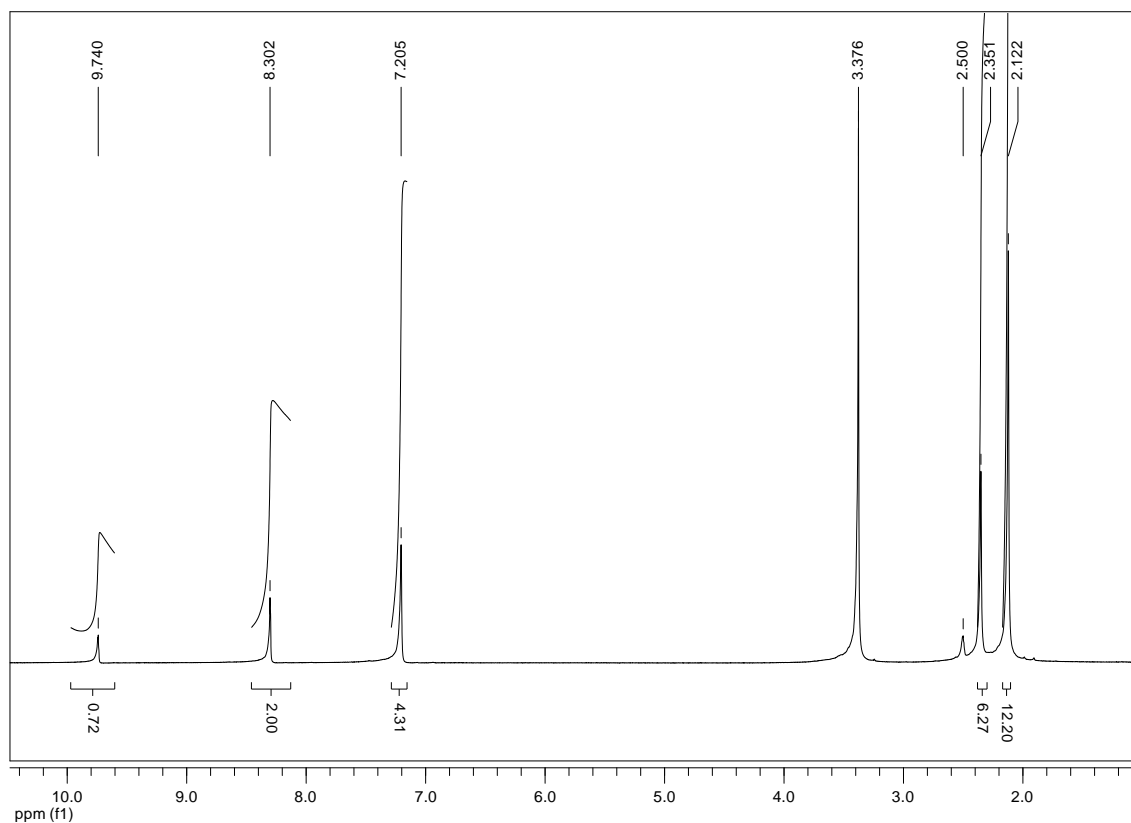
### Anexo 1. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do (E)-bromoestilbeno.



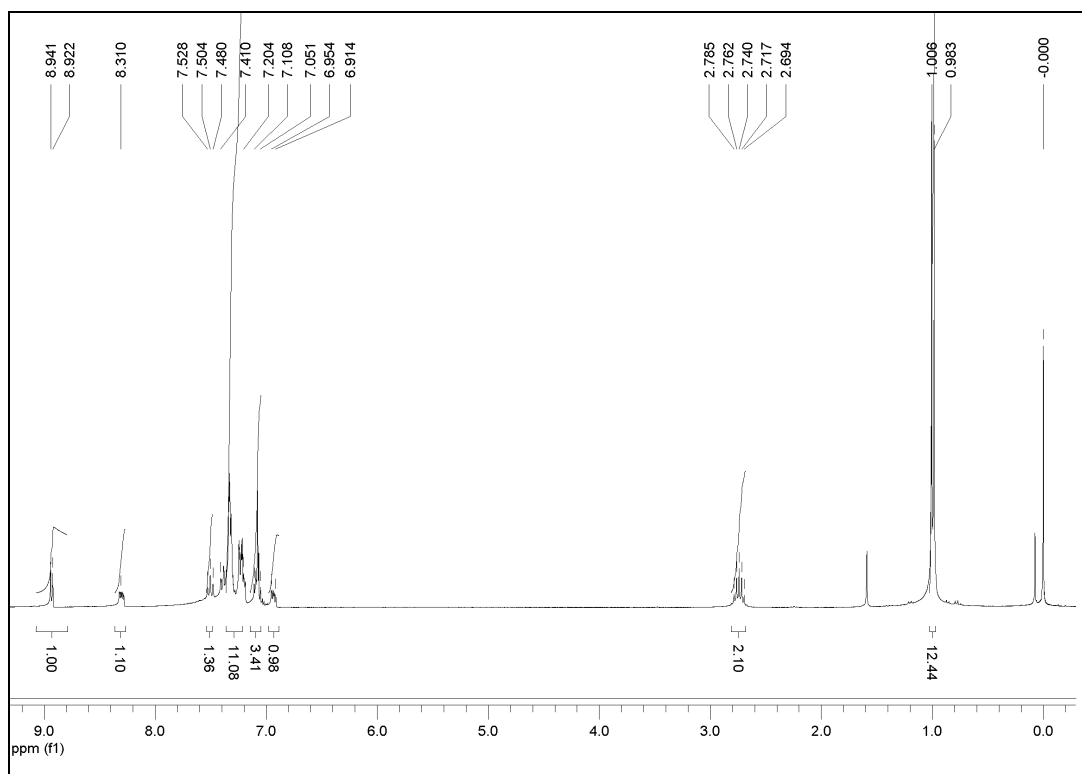
**Anexo 2.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do cloreto de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazólio (IPr.HCl). O sinal não integrado em 2,50 ppm é relativo ao DMSO- $\text{d}_6$ ; em 3,367 ppm relativo à água do DMSO- $\text{d}_6$ .



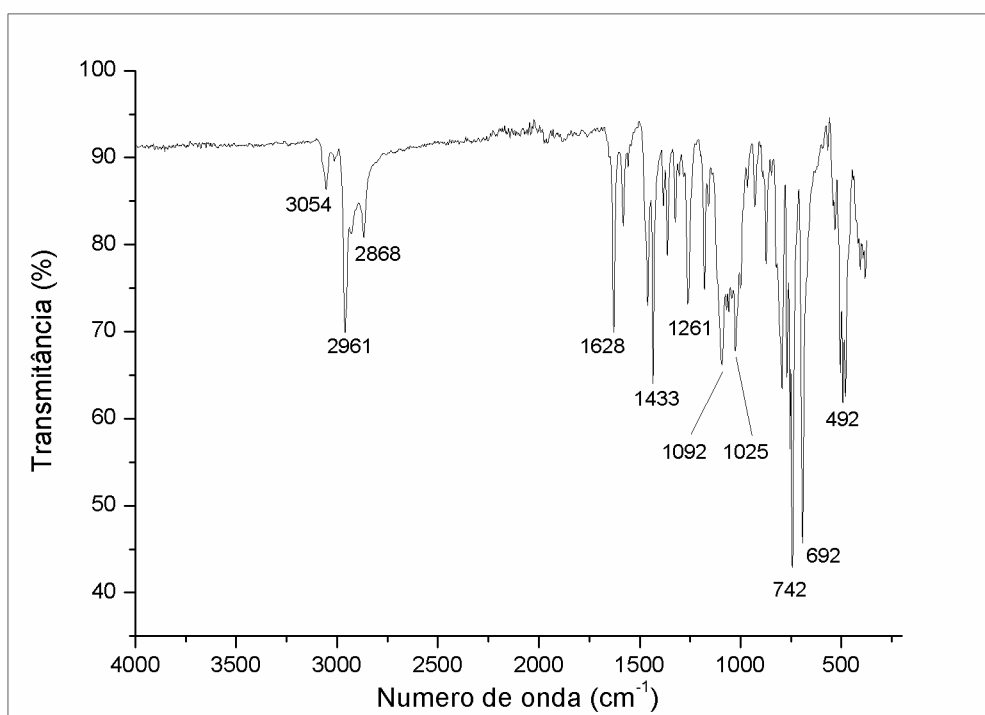
**Anexo 3.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do cloreto de 1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)imidazólio (IMes.HCl). O sinal em 2,50 ppm é relativo ao DMSO- $\text{d}_6$  e o sinal em 3,376 ppm é de água (do DMSO- $\text{d}_6$  não ampulado).



**Anexo 4.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 2,6-diisopropilfeniliminofosfina.



**Anexo 5.** Espectro de infravermelho da 2,6-diisopropilfeniliminofosfina.

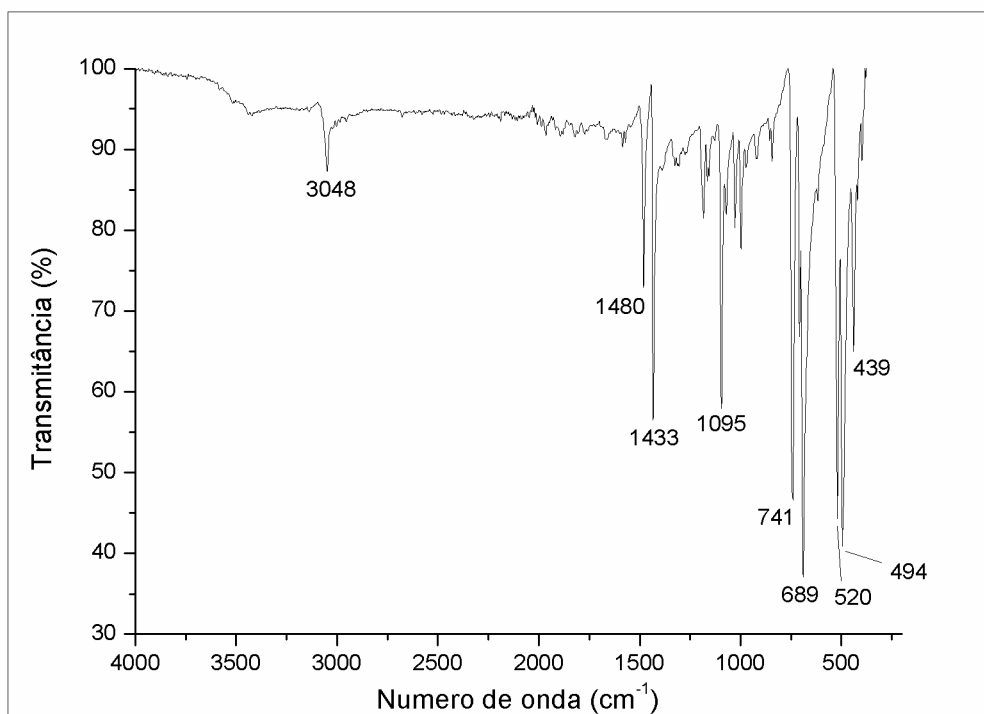


## Anexo 6. Pontos de fusão dos complexos I a VI sintetizados.

Complexo	Ponto de Fusão Observado (°C)	Literatura (°C)
NiCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (I)	243,0-247,2 (d)	247-250 (d) <sup>131</sup>
NiCl <sub>2</sub> (PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (II)	229,0-233,6 (d)	227-231 (d) <sup>132</sup>
NiCl <sub>2</sub> (dppf) (III)	275,5-280,0 (d)	283-284 (d) <sup>133</sup>
NiCl <sub>2</sub> (dppe) (IV)	258,0-263,1 (d)	263-265 <sup>133</sup>
NiCl <sub>2</sub> (dppp) (V)	208-212,4 (d)	213 (d) <sup>133</sup>
NiCl <sub>2</sub> (phen) (VI)	> 280	n.d.*

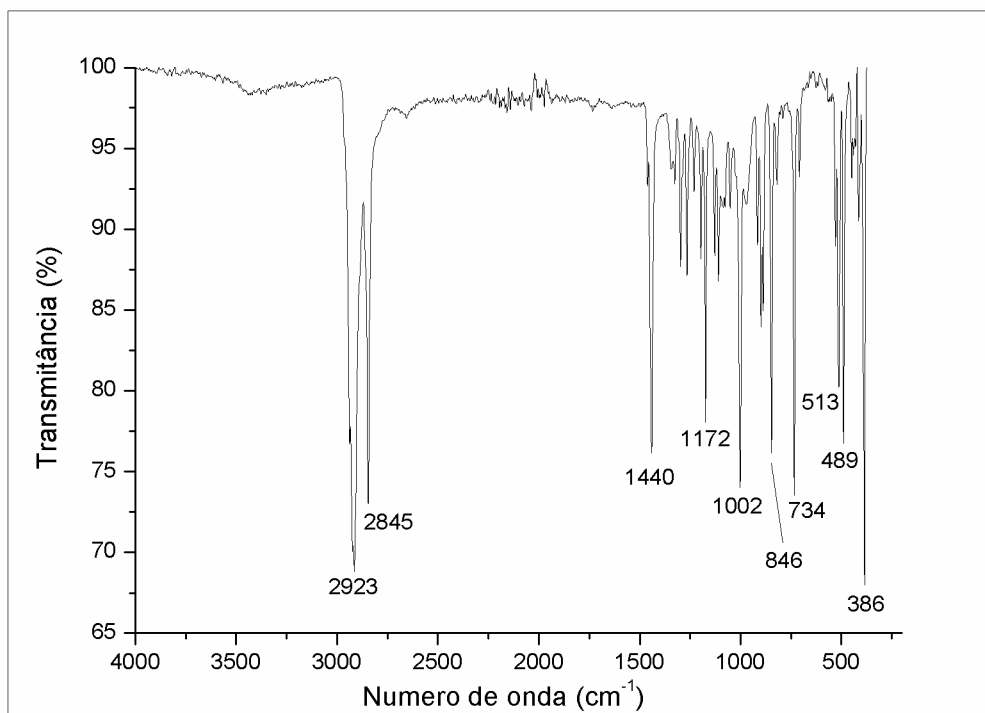
\* não disponível

## Anexo 7. Espectro de IV do Complexo NiCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

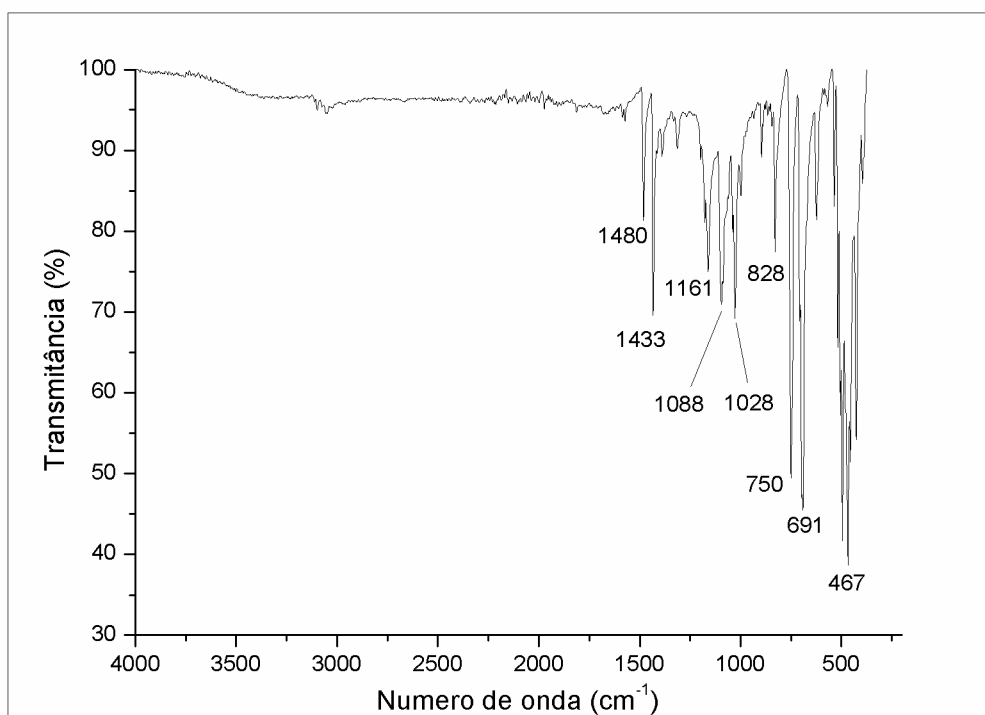




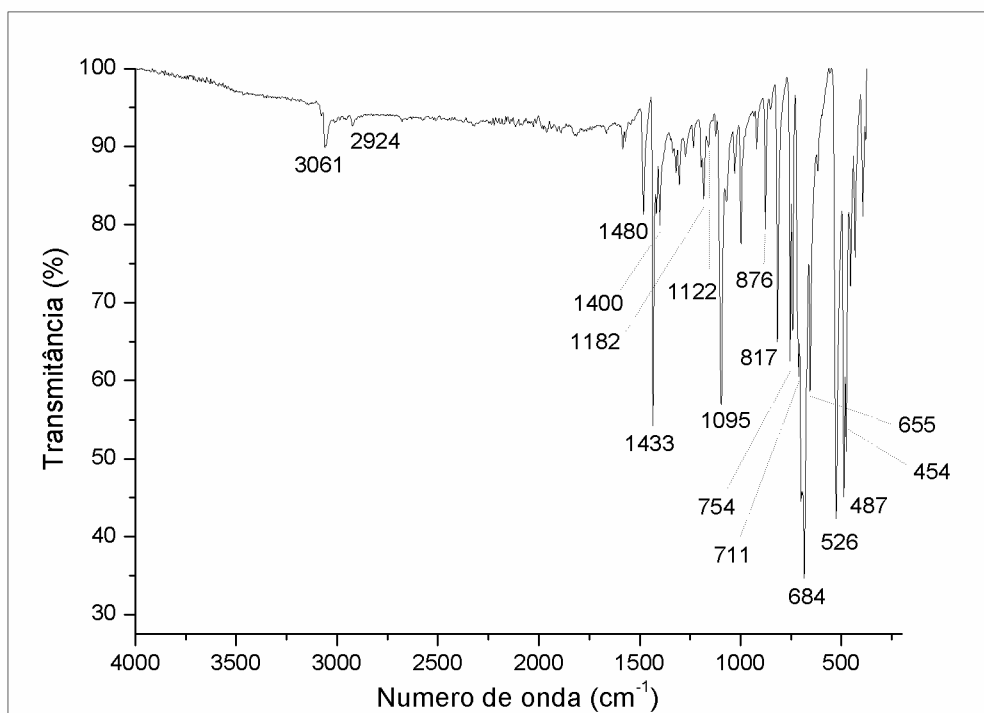
**Anexo 8.** Espectro de IV do Complexo  $\text{NiCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ .



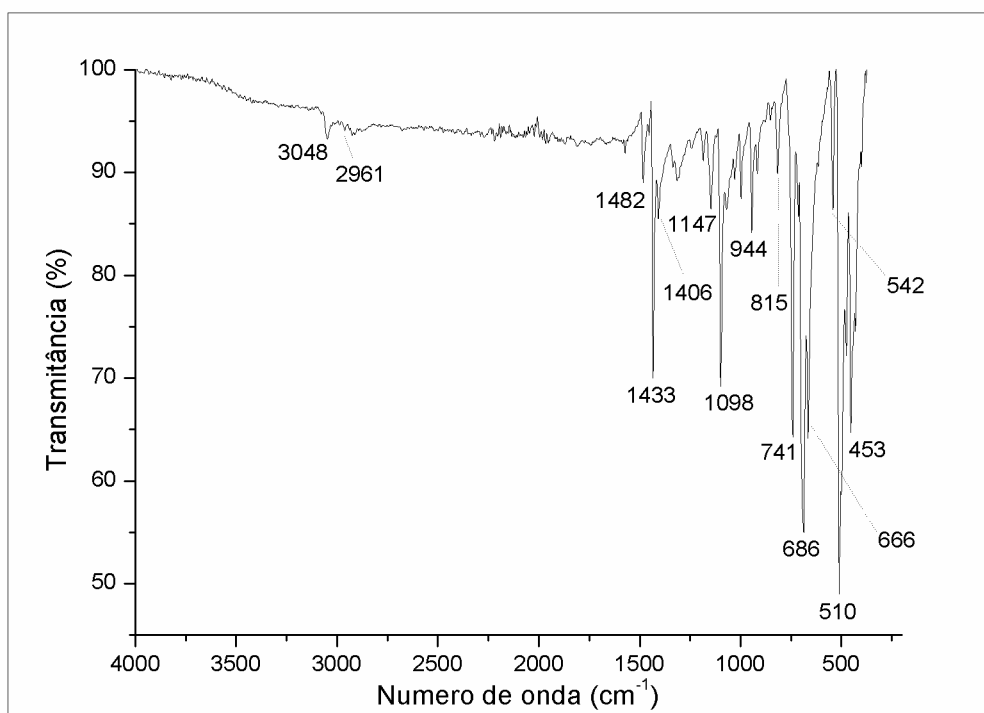
**Anexo 9.** Espectro de IV do Complexo  $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$ .



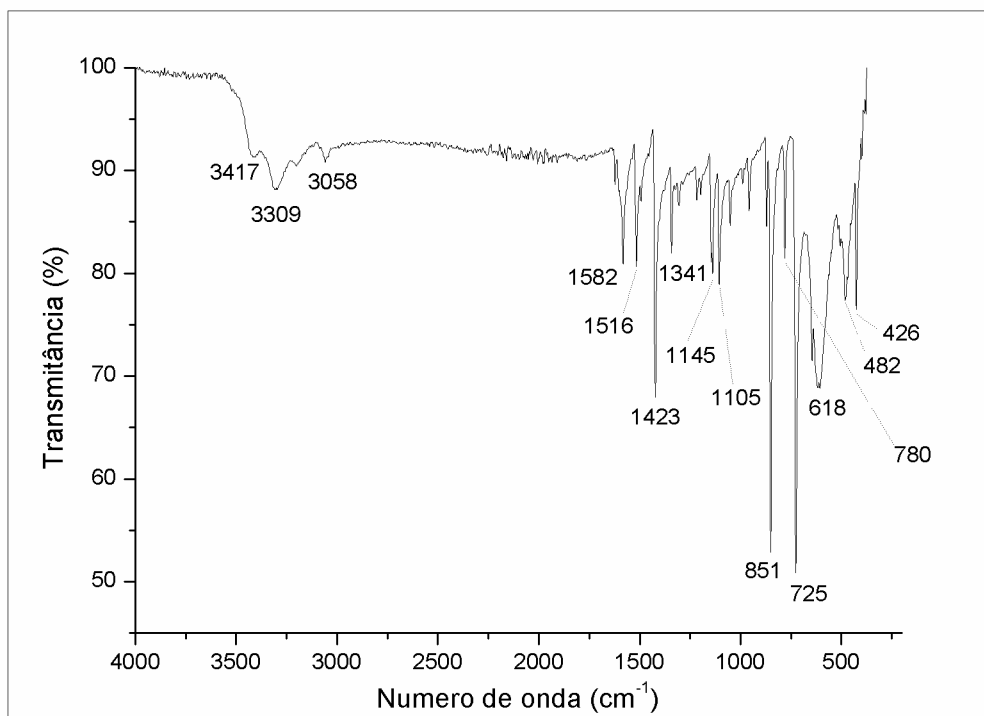
**Anexo 10.** Espectro de IV do Complexo  $\text{NiCl}_2(\text{dppe})$ .



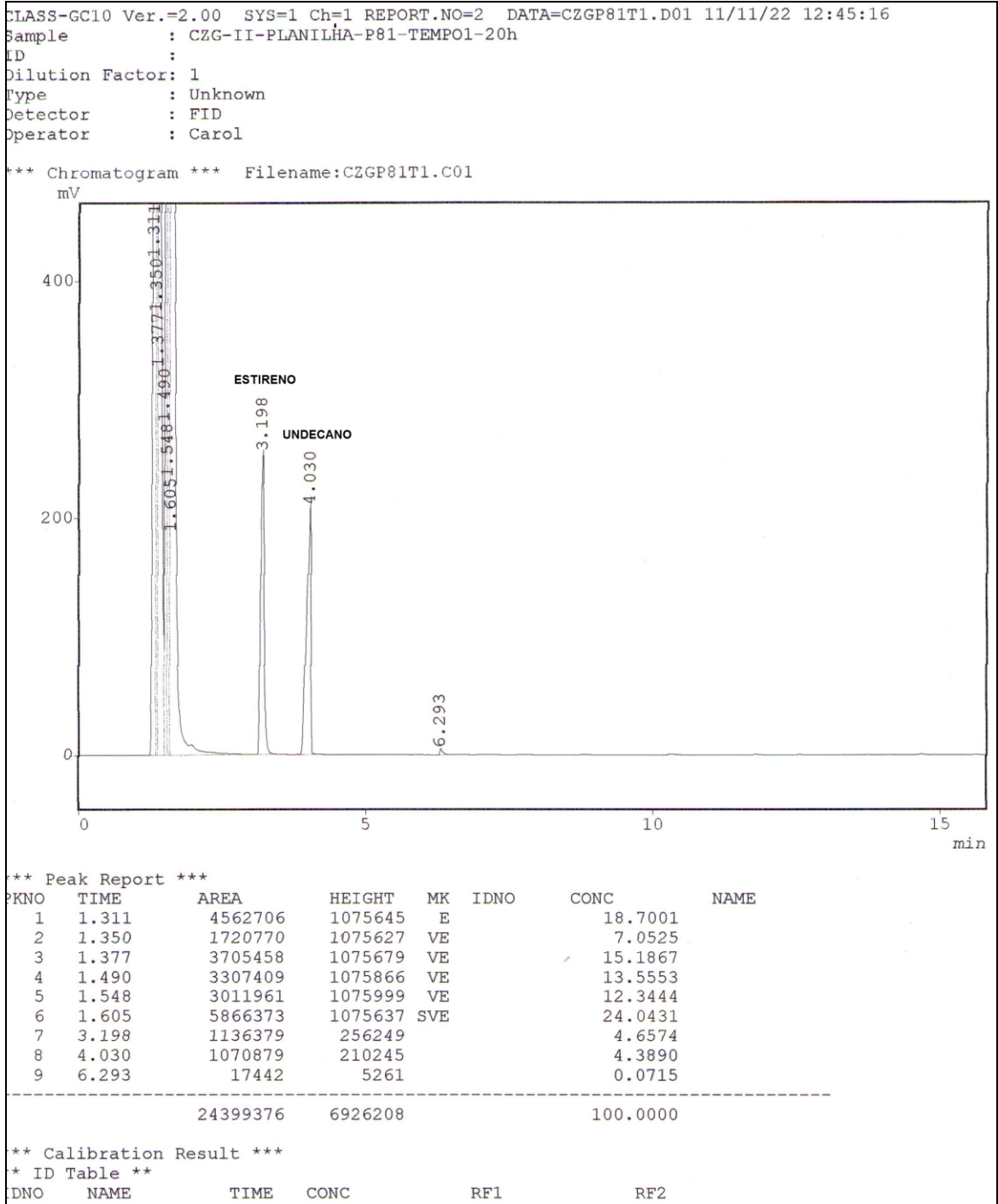
**Anexo 11.** Espectro de IV dos Complexos  $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$ .



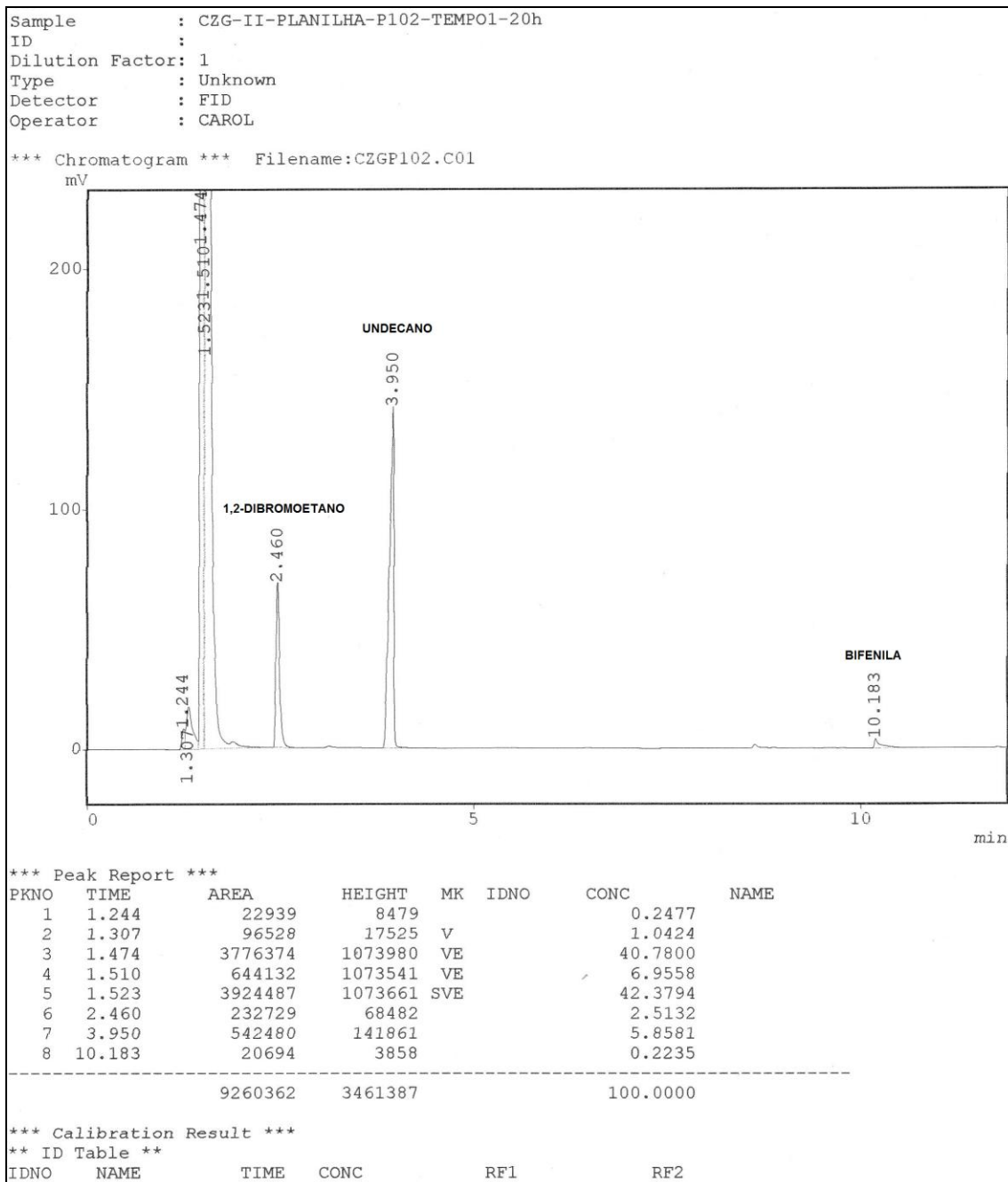
**Anexo 12.** Espectro de IV dos Complexos  $\text{NiCl}_2(\text{phen})$ .



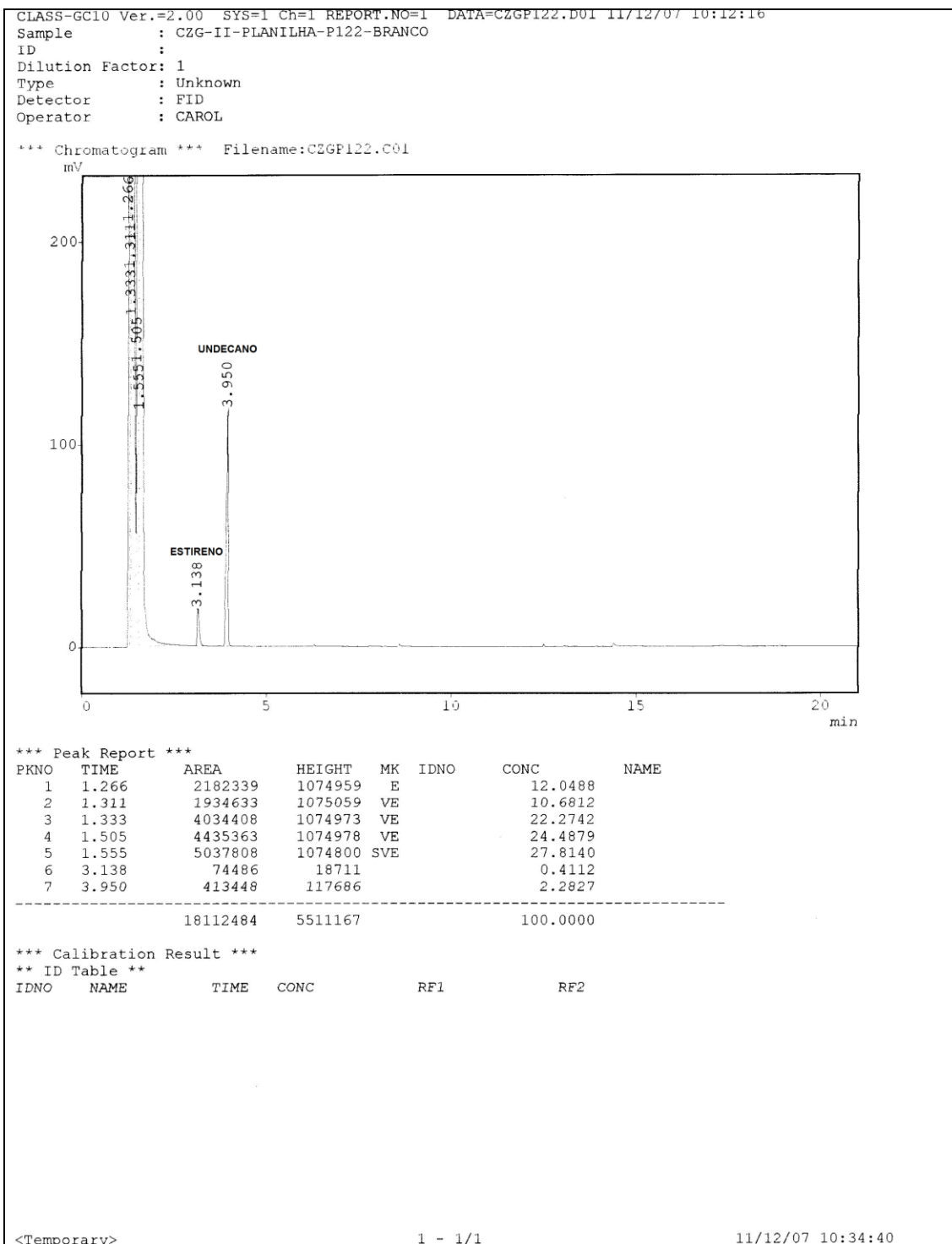
**Anexo 13.** Cromatograma do teste 02 (rendimento inicial). Condições: 80 °C por 3 minutos, taxa de aquecimento de 15 °C por minuto, aquecimento a 250 °C por 9 minutos (tempo total de corrida: 23,3 minutos).



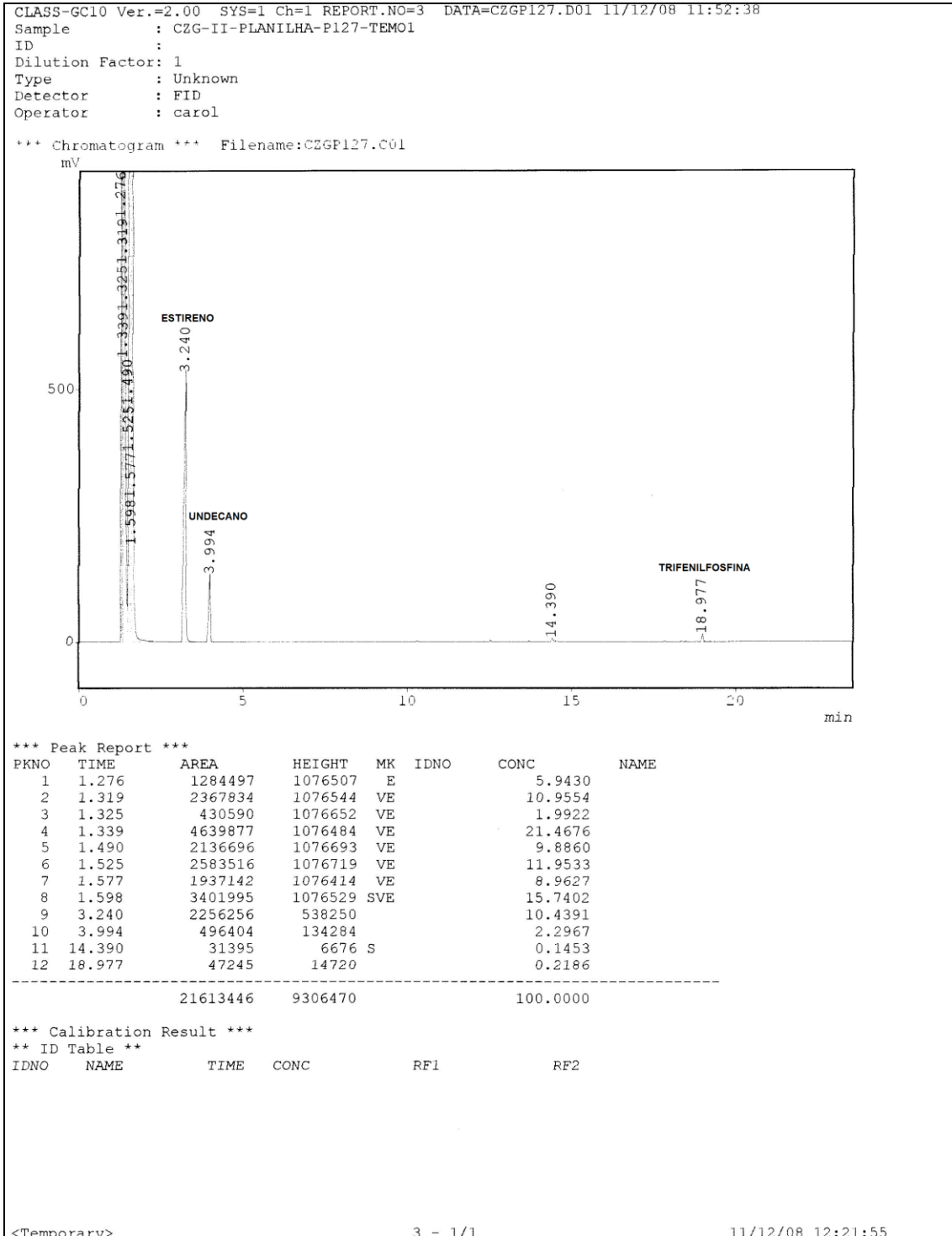
**Anexo 14.** Cromatograma do teste 21 (otimização de solvente, THF puro).  
 Condições: 80 °C por 3 minutos, taxa de aquecimento de 15 °C por minuto,  
 aquecimento a 250 °C por 9 minutos (tempo total de corrida: 23,3 minutos).



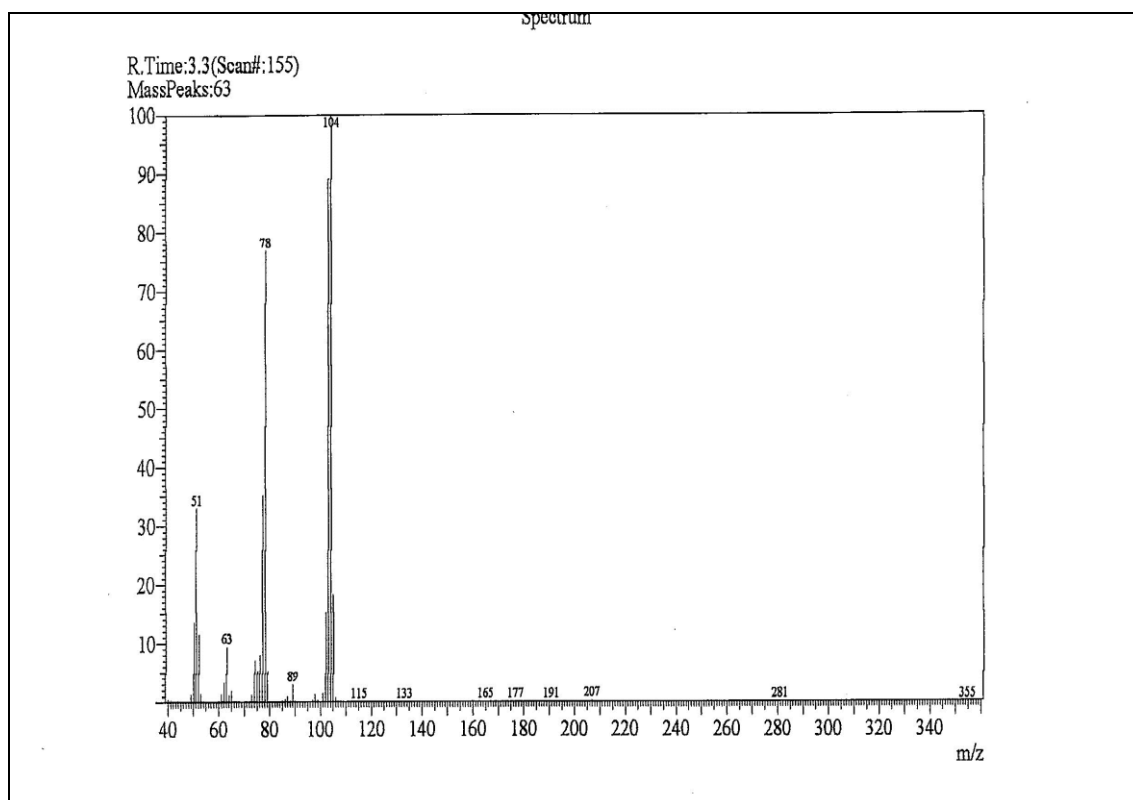
**Anexo 15.** Cromatograma do teste 36 (branco, sem adição de  $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ).  
 Condições: 80 °C por 3 minutos, taxa de aquecimento de 15 °C por minuto,  
 aquecimento a 250 °C por 9 minutos (tempo total de corrida: 23,3 minutos).



**Anexo 16.** Cromatograma do teste 39 (repetição da condição final otimizada, sem desidroalogenação prévia). Condições: 80 °C por 3 minutos, taxa de aquecimento de 15 °C por minuto, aquecimento a 250 °C por 9 minutos (tempo total de corrida: 23,3 minutos).

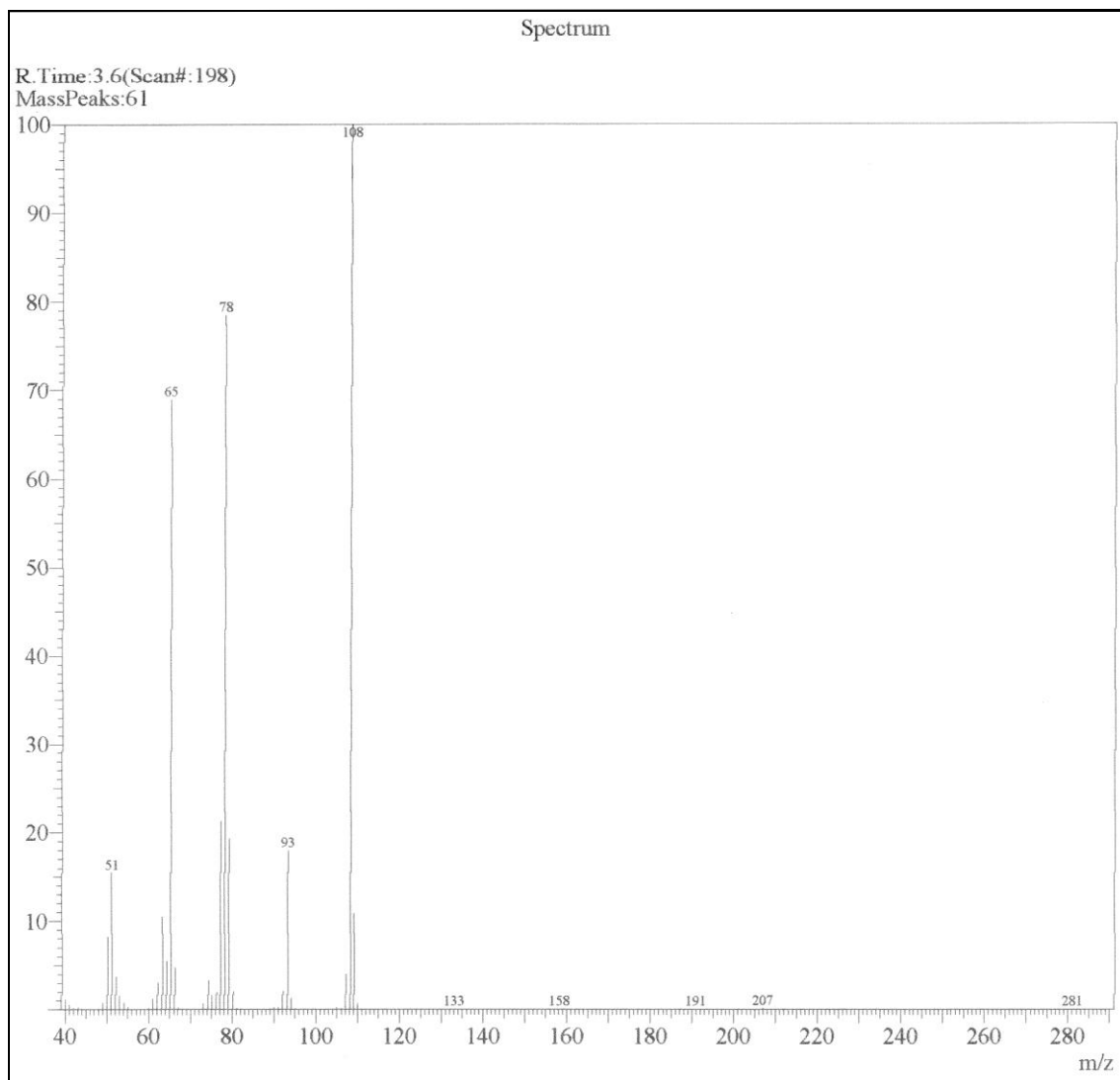


**Anexo 17.** Espectro de massas do estireno ( $m/z$  do íon molecular = 104).

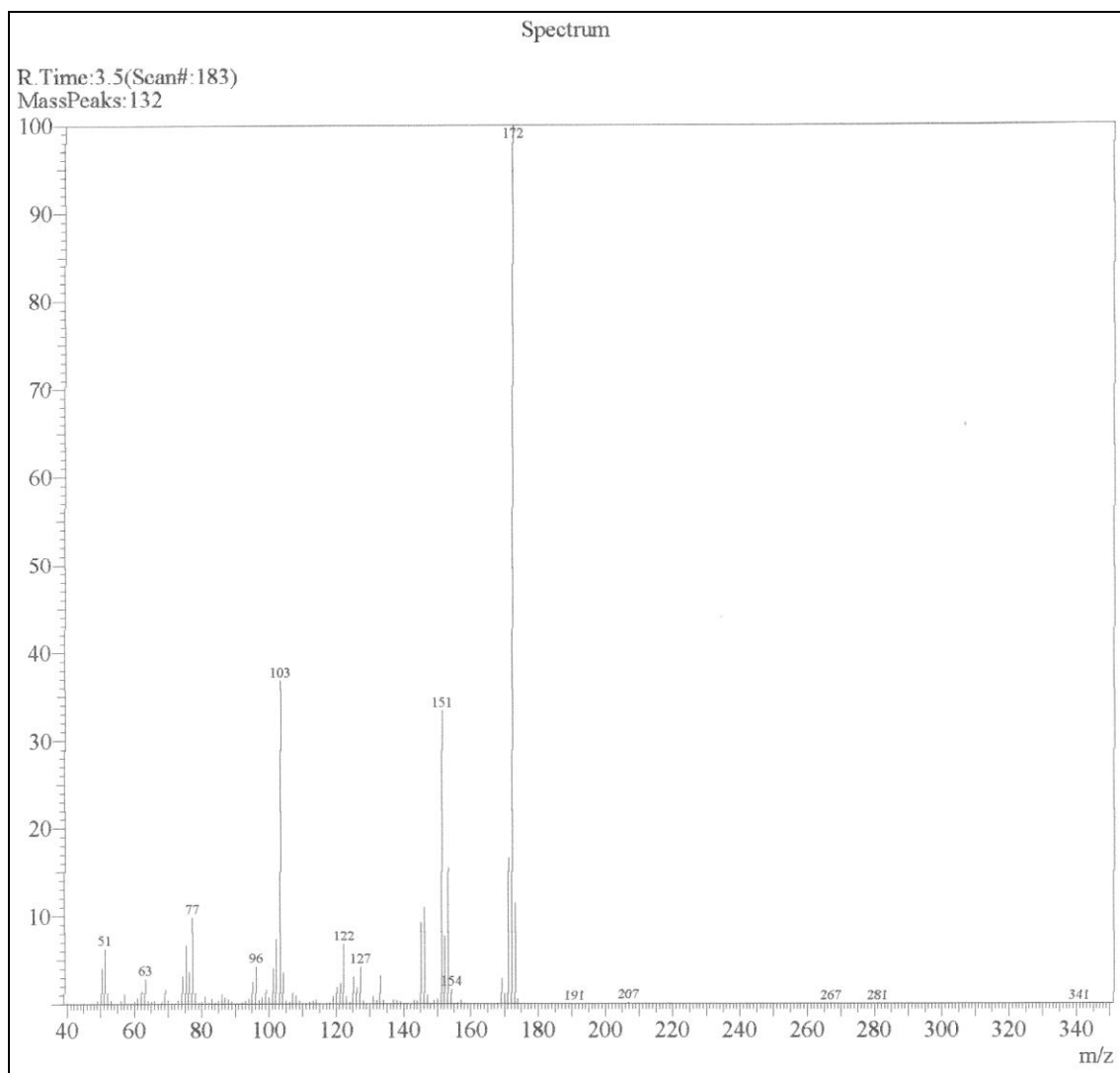




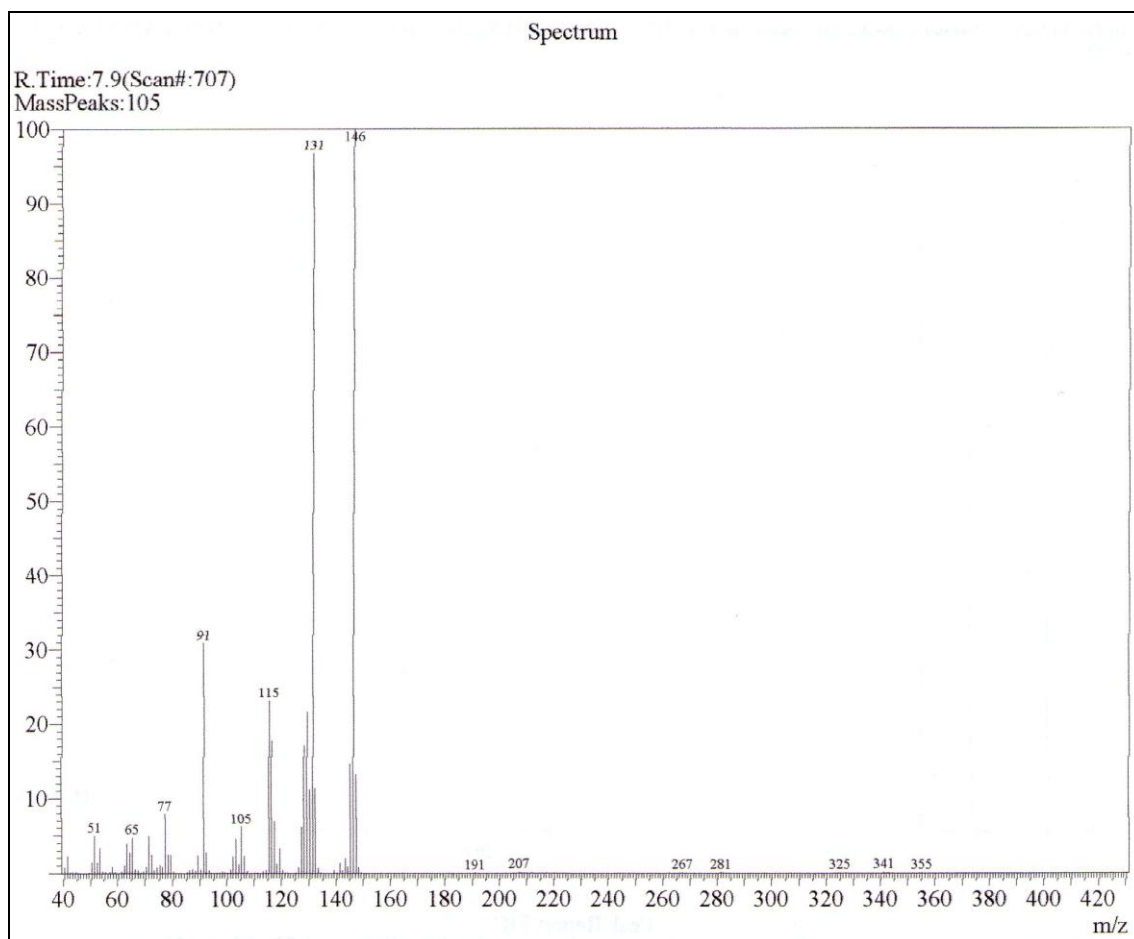
**Anexo 18.** Espectro de massas do anisol ( $m/z$  do íon molecular = 108).



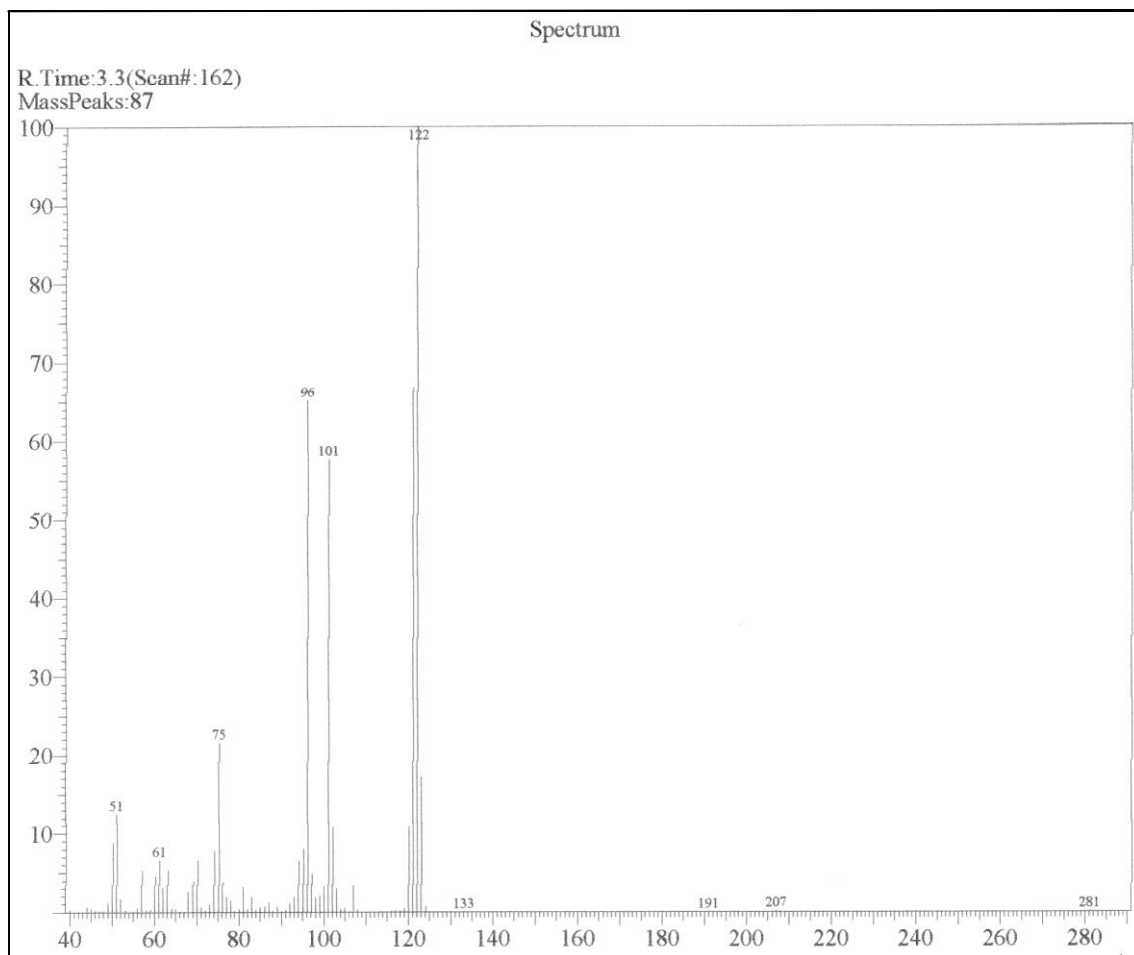
**Anexo 19.** Espectro de massas do *m*-(trifluormetil)estireno ( $m/z$  do íon molecular = 172).



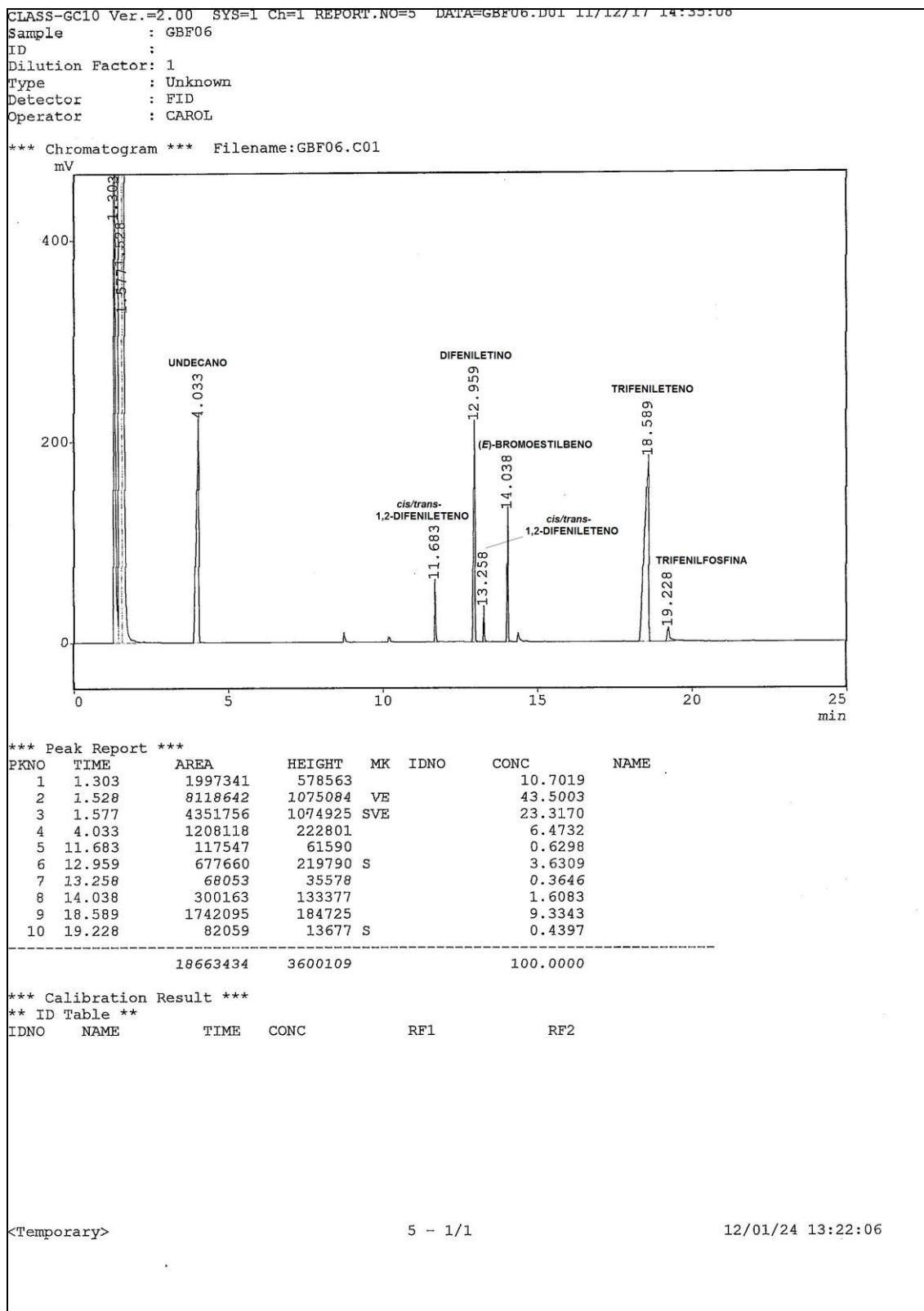
**Anexo 20.** Espectro de massas do 2,4,6-trimetilestireno (m/z do íon molecular = 146).



**Anexo 21.** Espectro de massas do *p*-fluorestireno ( $m/z$  do íon molecular = 122).



**Anexo 22.** Cromatograma do teste 56 (maior rendimento obtido para o produto trifeniletano desejado). Condições: 80 °C por 3 minutos, taxa de aquecimento de 15 °C por minuto, aquecimento a 250 °C por 9 minutos.



**Anexo 23.** Cromatograma do teste 63 (maior rendimento obtido para o difeniletino). Condições: 80 °C por 3 minutos, taxa de aquecimento de 15 °C por minuto, aquecimento a 250 °C por 9 minutos.

