

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

**Acoplamento Suzuki-Miyaura: uso de glicerol  
para síntese de ésteres arilboronatos e como  
solvente, e síntese de atropoisômeros**

*Tatiana Zarichta Nichele Eichler*

Tese de doutorado

Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro  
Orientador

Porto Alegre, setembro de 2012.

A presente tese foi realizada inteiramente pela autora, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre abril de 2008 e setembro de 2012, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob orientação do Prof.Dr. Adriano Lisboa Monteiro. A tese foi julgada adequada para a obtenção do título de Doutor em Química pela seguinte banca examinadora:

**Comissão Examinadora:**

Prof. Dr. Diego da Silva Alves - UFPEL

Prof. Dr. Marcelo Gonçalves Montes D'Oca - FURG

Prof. Dr. Aloir Antonio Merlo - PPGQ/UFRGS

Prof. Dr. Ricardo Gomes da Rosa - PPGQ/UFRGS

Prof. Dr. Adriano Lisboa Monteiro - PPGQ/UFRGS  
Orientador

*Há verdadeiramente duas coisas diferentes: saber e crer que se sabe. A ciência consiste em saber, em crer que se sabe reside a ignorância.*  
*(Hipócrates)*

## AGRADECIMENTOS

*Ninguém chega a nenhum lugar sozinho!*

Ao Prof. Adriano Lisboa Monteiro pela orientação e paciência durante esses anos de pós-graduação, pelo acompanhamento do trabalho, pelas críticas, correções e sugestões relevantes feitas durante a tese.

A Profa. Carmen Claver por ter me aceito em seu laboratório para estágio-sanduíche. Por ser uma pessoa alegre, dinâmica e que sempre adoçava nossos dias com deliciosos quitutes trazidos das suas viagens.

Ao Prof. Cyril Godard e a Profa. Aurora Ruiz, obrigada pela colaboração e pelos ensinamentos.

Aos colegas da URV que tive o prazer de conhecer, Rakel, Ariadna, Cristina Solé, Aitor, Isabel, Jessica Cid, Mercè, Verónica, Oriol (Pajarito), Amadeu, Javi y Dolores. Angélica e Jéssica (Pequeña) obrigada pelo carinho de todas as horas e pelos auxílios no laboratório. Jorge, obrigada pelas inúmeras palavras de incentivo e ânimo, e pelos cafés vespertinos no Comte Rius. A Ramón e Rosa, obrigada pelas análises.

Aos colegas do K, Sabrina Nobre, Marcelo Speziali, Mauro Muniz, Sílvia Poersch, Mignoni, Édson Comin, Daniel Thiele, Marcéo e Dagoberto pela convivência harmoniosa e divertida dentro e fora do laboratório. Em especial agradeço ao meu ex-IC, Cristiano Favero, pela valorosa colaboração na bancada.

Carolina Zanchet, Camila Aguilar, Fernanda Melo, Marcela Caovilla e Eliana Barrera, obrigada pelo carinho, pelas boas risadas e por estarem sempre presentes e disponíveis.

Aos amigos da AEQ pela guarida, respeito e amizade sempre tiveram por mim.

Às minhas queridas amigas, companheiras e madrinhas, Shirley, Aline, Natacha, Fabi e Jana. Obrigada por tudo! Pela palavra certa na hora certa (ou não), pelo bom conselho (e pelo mau também), pelo silêncio e cumplicidade.

À família Molina, que me acolheu como filha e sempre dispõe de uma palavra de conforto nos momentos difíceis.

À minha família, pai, mãe, Rê, Arthur, Augusto pelo amor de todas as horas, pela paciência e pela compreensão da minha ausência.

Ao meu querido Marcelo Eichler pelo otimismo, pela atenção, por acreditar no meu potencial e por sempre ter feito da distância um pequeno detalhe.

# SUMÁRIO

<b>ÍNDICE DE ESQUEMAS</b> .....	<b>viii</b>
<b>ÍNDICE DE TABELAS</b> .....	<b>xii</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>xiv</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>xvi</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>xviii</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>xix</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>xx</b>
<b>I. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
I. 1. Objetivos .....	3
<b>II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>5</b>
II. 1. Mecanismo.....	9
II. 2. Ésteres Arilboronatos.....	16
II. 3. Glicerol como solvente.....	33
II. 4. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica: síntese de atropisômeros.....	47
<b>III. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>79</b>
III. 1. Síntese de ésteres arilborônicos.....	80
III. 2. Reação de acoplamento Suzuki-Miyaura para a síntese de bifenilas utilizando éster glicerol arilboronato .....	86
III. 2. 1. Variação do éster glicerol fenilboronato .....	86
III. 2. 2. Variação do precursor catalítico e do ligante .....	88
III. 2. 3. Relação de solvente MeOH-THF e THF .....	90
III. 2. 4. Comparação da reatividade dos diferentes compostos de boro .....	91
III. 3. Reação de Suzuki-Miyaura utilizando glicerol como solvente.....	94
III. 4. Reciclagem do sistema catalítico.....	100
III. 4. 1. Ligante iminofosfina ionofílico $[(P^{\wedge}N)^{+}(PF_6)]$ e seu complexo de paládio.....	103
III. 4. 2. Reações de Suzuki-Miyaura utilizando ligante iminofosfina ionofílico $[(P^{\wedge}N)^{+}(PF_6)]$ .....	110

III. 5. Síntese de ligantes nitrogenados N-N' quirais e seus complexos de paládio.....	113
III. 5. 1. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando ligantes N-N' quirais.	116
<b>IV. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>132</b>
IV. 1. Caracterização e Análise.....	133
IV. 1. 1. Cromatografia gasosa .....	133
IV. 1. 2. Ressonância magnética nuclear (RMN) .....	135
IV. 1. 3. Espectrometria de massas (GC-MS, ESI-MS e ESI-TOF) .....	135
IV. 1. 4. Demais análises .....	135
IV. 2. Síntese de ácidos arilborônicos.....	137
IV. 3. Síntese de ésteres glicerol arilboronatos.....	139
IV. 4. Síntese do ligante iminofosfina ionofílico [(P <sup>^</sup> N) <sup>+</sup> (PF <sub>6</sub> ) <sup>-</sup> ] .....	141
IV. 4. 1. Síntese do brometo de 2-aminoetiltrifenilfosfônio .....	141
IV. 4. 2. Síntese da 2-difenilfosfino-1-iminoetiltrifenilfosfônio hexaflúorofosfato ..	141
IV. 5. Síntese de complexo [PdCl <sub>2</sub> (P <sup>^</sup> N) <sup>+</sup> (PF <sub>6</sub> ) <sup>-</sup> ].....	143
IV. 6. Síntese de ligantes piridina-imina e quinolina-imina N-N'quirais ..	144
IV. 7. Síntese de complexos quirais [PdCl <sub>2</sub> (N-N')] .....	150
IV. 8. Síntese de bifenilas .....	154
IV. 8. 1. Acoplamento Suzuki-Miyaura utilizando glicerol fenilboronato.....	154
IV. 8. 2. Acoplamento Suzuki-Miyaura utilizando glicerol como solvente .....	154
IV. 8. 3. Acoplamento Suzuki-Miyaura assimétrico .....	157
<b>V. CONCLUSÕES.....</b>	<b>158</b>
<b>VI. ANEXOS.....</b>	<b>161</b>
<b>VII. REFERÊNCIAS .....</b>	<b>186</b>

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Representação da reação de Suzuki-Miyaura para síntese de biarilas.....	2
Esquema 2. Representação da reação de Ullmann.....	6
Esquema 3. Representação dos tipos de acoplamentos cruzados.....	7
Esquema 4. Mecanismo geral para as reações de acoplamento Suzuki-Miyaura.....	9
Esquema 5. Representação da formação da espécie ativa do ciclo catalítico das reações de Suzuki-Miyaura.....	10
Esquema 6. Influência exercida pelo ligante na estabilização do complexo de paládio.....	11
Esquema 7. Proposição da transmetalção ocorrendo pela presença de ácido arilborônico.....	12
Esquema 8. Proposição da transmetalção ocorrendo após a formação do complexo “ate”.....	12
Esquema 9. Representação do intermediário de quatro centros na transmetalção.....	12
Esquema 10. Proposta para a transmetalção em presença de base.....	13
Esquema 11. Ativação do ácido borônico com $K_2CO_3$ .....	14
Esquema 12. Reação de formação de ésteres borônicos a partir de dióis.....	17
Esquema 13. Ésteres borônicos mais comuns.....	18
Esquema 14. Reação de formação do alquilboronato.....	19
Esquema 15. Síntese em uma só etapa de ésteres arilborônicos.....	20
Esquema 16. Reação de hidroboração utilizando catalisador de Wilkinson. ...	21
Esquema 17. Diboronação de alcenos e alcinos.....	22
Esquema 18. Adição de diboro-bis(catecolato) ou diboro-bis(pinacolato) em compostos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados.....	22
Esquema 19. Reação do ácido fenilborônico com etilenoglicol e transesterificação do 2-(fenil)-1,3,2-dioxaborolano com vários dióis.....	23
Esquema 20. Síntese de arilboronatos catalisada por $PdCl_2(dppf)$ proposto por Miyaura.....	24
Esquema 21. Geração de arilboronatos in situ via reação de acoplamento Suzuki-Miyaura em uma etapa.....	25



Esquema 22. Etapa-chave da síntese da lactonamicina.....	28
Esquema 23. Reação de Suzuki-Miyaura entre brometos de arila e ésteres pinacol ou neopentilglicol. ....	29
Esquema 24. Aplicação para a síntese do bifenazato. Condições reacionais: (a) HCl, 0 °C; (b) NaNO <sub>2</sub> , 0 °C; (c) SnCl <sub>2</sub> /2H <sub>2</sub> O, HCl, 0 °C, 80 % (três etapas); (d) i-PrCOCl, Et <sub>3</sub> N, THF, 0 °C/ta, 65 %; (e) PhB(OCH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CMe <sub>2</sub> , 10 % de Pd/C, Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 50 % EtOH, 80 °C, 87 %.....	29
Esquema 25. Preparação do éster MIDA isoxazol boronato.....	30
Esquema 26. Condições otimizadas para reação de Suzuki-Miyaura utilizando éster MIDA isoxazol boronato. ....	31
Esquema 27. Condições otimizadas para reação de Suzuki-Miyaura utilizando éster MIDA triazóis boronato.....	32
Esquema 28. Produção de biodiesel a partir da transesterificação de óleo vegetal.....	40
Esquema 29. Acoplamento Heck utilizando glicerol como solvente.....	41
Esquema 30. Hidrogenólise catalítica do glicerol foi a partir de catalisadores heterogêneos. ....	41
Esquema 31. Condição geral para síntese de selenetos vinílicos utilizando brometos de vinila. ....	43
Esquema 32. Condição reacional otimizada para síntese de selenetos vinílicos utilizando brometos de vinila. ....	44
Esquema 33. Condições reacionais utilizando ácido p-metoxifenilborônico. ...	44
Esquema 34. Esquema geral para síntese de selenetos de diarila.....	45
Esquema 35. Sistema catalítico utilizado em reações de Suzuki-Miyaura assimétricas para síntese de biarilas. ....	52
Esquema 36. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica em presença de ligante fosfina quirál.....	53
Esquema 37. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica entre cloretos de arila e ácidos aril e naftilborônicos utilizando ligantes fosfonitos quirais e complexos de paládio.....	54
Esquema 38. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando biarilfosfitos quirais como ligantes.....	55
Esquema 39. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando complexos catiônicos quirais de Pd(II). ....	56

Esquema 40. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando ligantes derivados de oxazolidinonas quirais.....	57
Esquema 41. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando ligantes dienos e seus respectivos complexos de paládio. ....	58
Esquema 42. Otimização da reação de Suzuki-Miyaura.....	59
Esquema 43. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica catalisada por paládio utilizando ligantes ferrocenilfosfinas.....	61
Esquema 44. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica catalisada por paládio utilizando ligante ferrocenilfosfina assistida por microondas.....	62
Esquema 45. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica catalisada por paládio utilizando ligantes ferrocenilfosfinas.....	63
Esquema 46. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando ligantes ferrocenilfosfina-imidazólio tetraflúoroborato complexadas em paládio. ....	64
Esquema 47. Síntese original do derivado bifenil-carbamato CXVII. ....	65
Esquema 48. Síntese do análogo bifenil-carbamato CXVII (CXXIVa-h). ....	66
Esquema 49. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica catalisada por paládio utilizando ligantes fosforamideto-oxazolininas.....	66
Esquema 50. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando resina anfifílica PS-PEG.....	69
Esquema 51. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando ligantes fosfino-hidrazonas e seus respectivos complexos de paládio.....	73
Esquema 52. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando Pd-NPs estabilizadas por ligantes fosfina quirais. ....	75
Esquema 53. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando PdFe-NPs estabilizadas por ligantes fosfina quirais. ....	76
Esquema 54. Reação de condensação de piridina-carbonila com aminas primárias quirais. ....	77
Esquema 55. Reação do éster glicerol fenilboronato com fenilisocianato.....	80
Esquema 56. Hidrólise do o-fenilcarbamoilglicerol fenilboronato. ....	81
Esquema 57. Síntese do éster glicerol fenilboronato. ....	81
Esquema 58. Esquema reacional da acetilação do éster glicerol fenilboronato. ....	84
Esquema 59. Reação de Suzuki-Miyaura para obtenção de biarilas utilizando glicerol como solvente.....	94

Esquema 60. Síntese do ligante iminofosfina ionofílico [(P <sup>^</sup> N) <sup>+</sup> (PF <sub>6</sub> ) <sup>-</sup> ].	104
Esquema 61. Síntese do complexo ionofílico [PdCl <sub>2</sub> (P <sup>^</sup> N) <sup>+</sup> (PF <sub>6</sub> ) <sup>-</sup> ].	105
Esquema 62. Síntese de ligantes N-N' quirais.	113
Esquema 63. Síntese de complexos PdCl <sub>2</sub> (N-N').	114
Esquema 64. Síntese do éster glicerol fenilboronato.	139
Esquema 65. Síntese do brometo de 2-aminoetiltrifenilfosfônio.	141
Esquema 66. Síntese do 2-aminoetiltrifenilfosfônio hexafluorofosfato.	142
Esquema 67. Síntese do complexo [PdCl <sub>2</sub> (P <sup>^</sup> N) <sup>+</sup> (PF <sub>6</sub> ) <sup>-</sup> ].	143
Esquema 68. Síntese dos ligantes piridina-imina e quinolina-imina N-N' quirais. .....	144
Esquema 69. Síntese dos complexos [PdCl <sub>2</sub> (N-N')].	150

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Borilação direta de arenos catalisada por complexo de irídio. ....	26
Tabela 2. Fator E na indústria química.....	34
Tabela 3. Catálise homogênea versus catálise heterogênea.....	37
Tabela 4. Glicerol aplicado em reações de Heck. ....	42
Tabela 5. Reação de Suzuki-Miyaura entre haletos de fenila e ácido fenilborônico utilizando glicerol como solvente.....	42
Tabela 6. Reciclagem da reação de Suzuki-Miyaura entre iodobenzeno e ácido fenilborônico utilizando glicerol como solvente.....	43
Tabela 7. Reação de Suzuki-Miyaura para obtenção de bifenilas variando a quantidade de éster glicerol fenilboronato.....	87
Tabela 8. Reação de Suzuki-Miyaura utilizando éster glicerol fenilboronato para obtenção de bifenilas variando o tipo de catalisador contendo ligante fosfina.	88
Tabela 9. Reação de Suzuki-Miyaura utilizando éster glicerol fenilboronato para obtenção de bifenilas variando o solvente e a quantidade de catalisador.....	91
Tabela 10. Comparação de reatividade de ésteres glicerol arilboronatos frente a outros compostos borados. ....	92
Tabela 11. Avaliação do precursor catalítico na reação de Suzuki-Miyaura utilizando glicerol como solvente.....	95
Tabela 12. Variação do substituinte do ácido fenilborônico na reação de Suzuki-Miyaura utilizando glicerol como solvente. ....	96
Tabela 13. Variação do substituinte do brometo de arila na reação de Suzuki-Miyaura utilizando glicerol como solvente. ....	97
Tabela 14. Variação do substituinte do brometo de arila e do ácido arilborônico na reação de Suzuki-Miyaura utilizando glicerol como solvente. ....	98
Tabela 15. Reação de Suzuki-Miyaura com cloretos de arila utilizando glicerol como solvente. ....	99
Tabela 16. Reação de Suzuki-Miyaura com cloretos de benzila utilizando glicerol como solvente.....	99
Tabela 17. Reciclagem do sistema catalítico em reações de Suzuki-Miyaura utilizando glicerol como solvente.....	101
Tabela 18. Reciclagem do sistema catalítico em reações de Suzuki-Miyaura utilizando glicerol como solvente.....	102

Tabela 19. Informações sobre a estrutura cristalina do composto $[\text{PdCl}_2(\text{P}^{\wedge}\text{N})^+(\text{PF}_6)^-]$ .....	110
Tabela 20. Reação de Suzuki-Miyaura utilizando glicerol como solvente e ligante $[(\text{P}^{\wedge}\text{N})^+(\text{PF}_6)^-]$ ionofílico. ....	111
Tabela 21. Reação de Suzuki-Miyaura utilizando glicerol como solvente e complexo $[\text{Pd}(\text{P}^{\wedge}\text{N})^+(\text{PF}_6)^-]$ ionofílico. ....	112
Tabela 22. RMN $^1\text{H}$ do ligante N-N' quiral 19a e do respectivo complexo de paládio 22a (300 MHz, $\text{CDCl}_3$ , TMS, 20 °C; $\delta$ em ppm, J em Hz). ....	116
Tabela 23. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica para obtenção de binaftalenos.....	117
Tabela 24. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica variando o precursor catalítico. ....	118
Tabela 25. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica variando o tipo de base. ....	120
Tabela 26. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica variando o tipo de solvente. ....	121
Tabela 27. Reação de Suzuki-Miyaura variando a temperatura.....	122
Tabela 28. Reação de Suzuki-Miyaura variando ligantes N-N' quirais 19a-c e seus complexos de paládio 22a-c. ....	126
Tabela 29. Reação de Suzuki-Miyaura variando ligantes N-N' quirais 19 e seus complexos de paládio 22.....	127
Tabela 30. Reação de Suzuki-Miyaura variando ligantes N-N' quirais 20 e seus complexos de paládio 23.....	128
Tabela 31. Reação de Suzuki-Miyaura utilizando ligante N-N' quiral 20b e seu complexo de paládio 23b. ....	129
Tabela 32 Reação de Suzuki-Miyaura com brometos de arila utilizando ligante N-N' quiral 20b e seu complexo de paládio 23b. ....	131

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Representação do ângulo de mordida de ligantes fosfina bidentados com o centro metálico. ....	15
Figura 2. Ésteres borônicos sintetizados a partir de trialquilborohidreto de lítio. ....	19
Figura 3. Dióis utilizados na transesterificação com o 2-(fenil)-1,3,2-dioxaborolano. ....	23
Figura 4. Estrutura da lactonamicina. ....	27
Figura 5. Processos de conversão do glicerol. ....	39
Figura 6. Projeção da produção global de glicerol. ....	40
Figura 7. Estruturas que exibem atropoisomerismo. ....	48
Figura 8. Determinação da configuração absoluta do BINOL. ....	48
Figura 9. Exemplos de compostos contendo biarilas quirais como subunidade. ....	50
Figura 10. Produtos de acoplamento que podem ser formados durante a reação de Suzuki-Miyaura. ....	51
Figura 11. Ligantes quirais utilizados nas reações de Suzuki-Miyaura. ....	60
Figura 12. Estrutura da razinilam e de seu análogo. ....	64
Figura 13. Ligantes fosforamideto–oxazolinas. ....	68
Figura 14. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando ligantes bis-hidrazonas. ....	70
Figura 15. Intermediários da etapa da adição oxidativa e da transmetalção para obtenção de binaftalenos. As setas indicam estabilização por interações $\pi$ (Figura com permissão cedida pela ACS para ser utilizada nesta tese). ....	72
Figura 16. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando ligantes N-N' piridilmetilaminas e seus complexos de paládio. ....	74
Figura 17. Exemplos de ligantes piridina-imina quirais. ....	78
Figura 18. Duas possíveis estruturas para o éster glicerol fenilboronato formado pela reação entre o ácido fenilborônico e o glicerol. ....	80
Figura 19. Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (APT) do éster glicerol fenilboronato indicando os $\text{CH}_2$ e $\text{CH}$ referentes à estrutura 1,2-fenilboronato e 1,3-fenilboronato. ....	82
Figura 20. Espectro de RMN $^1\text{H}$ do éster glicerol fenilboronato referentes à estrutura 1,2-fenilboronato e 1,3-fenilboronato. ....	83

Figura 21. Fragmentações do espectro de GC-MS do éster glicerol fenilboronato.....	85
Figura 22. Espectro de RMN <sup>31</sup> P da 2-difenilfosfino-1-iminoetiltrifenilfosfônio hexaflúorofosfato.....	106
Figura 23. Espectro de RMN <sup>31</sup> P do complexo [PdCl <sub>2</sub> (P <sup>^</sup> N) <sup>+</sup> (PF <sub>6</sub> ) <sup>-</sup> ]. .....	107
Figura 24. Distribuição isotópica simulada e experimental do complexo [PdCl <sub>2</sub> (P <sup>^</sup> N) <sup>+</sup> (PF <sub>6</sub> ) <sup>-</sup> ]......	108
Figura 25. Estrutura molecular do complexo [PdCl <sub>2</sub> (P <sup>^</sup> N) <sup>+</sup> (PF <sub>6</sub> ) <sup>-</sup> ] obtida por difração de raios-X. ....	109
Figura 26. Espectros de RMN <sup>1</sup> H do ligante N-N' quiral 19a e do seu respectivo complexo de paládio 22a. ....	115
Figura 27. Cromatograma de HPLC-MS do 2-etóxi-binaftaleno. ....	119
Figura 28. Gráfico de conversão da reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando ligante N-N' quiral variando a temperatura.....	123
Figura 29. Gráfico de conversão da reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando ligante N-N' quiral a 50 °C e 6 h. ....	124
Figura 30. Gráfico da quantidade de ligantes N-N' quirais versus conversão e ee. ....	125
Figura 31. Representação da reação de síntese do ácido arilborônico.....	137

## LISTA DE ABREVIATURAS

BINAP - 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaneno

BINOL - 1,1'-binaftaleno-2,2'-diol

bpy - bipyridina

Boc - *t*-butilcarbamato

cat - catecol

dba - dibenzilidenoacetona

DMA - dimetilacetamida

DMF - *N,N*-dimetilformamida

DMSO - dimetilsulfóxido

dppb - 1,4-bis(difenilfosfino)butano

dppe - 1,2-bis(difenilfosfino)etano

dppp - 1,3-bis(difenilfosfino)propano

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

dppr - 1,1'-bis(difenilfosfino)rutenoceno

DTMB - 4,4,6-trimetil-1,3-dioxaborinano

DUPHOS - 1,2-bis(2,5-dimetilfosfolano)benzeno

MIDA - ácido *N*-metil-iminodiacético

MOM - metóximetil

MOP - 2-(difenilfosfino)-2'-metóxi-1,1'-binaftaleno

NMP - *N*-metilpirrolidinona



pin - pinacol

$\text{PPh}_3$  - trifenilfosfina

$\text{PCy}_3$  - triciclohexilfosfina

Pd-NPs - nanopartículas de paládio

$\text{P}^{\wedge}\text{N}$  - ligante bidentado do tipo iminofosfinas

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

PTFE - politetrafluoroetileno

Tf - trifluorometanosilfonil

TPPMS - trifenilfosfina monosulfonada

TPPTS - trifenilfosfina trisulfonada

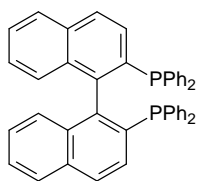
TBAA - acetato de tetrabutilamônio

TBSO - óxido de terc-butildimetilsilano

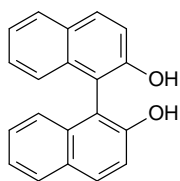
TFP - trifurilfosfina

THF - tetrahidrofurano

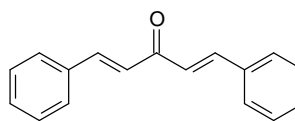
# LISTA DE ABREVIATURAS



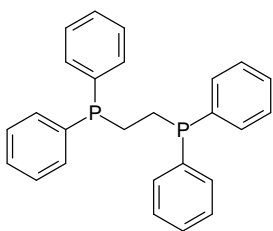
**BINAP**



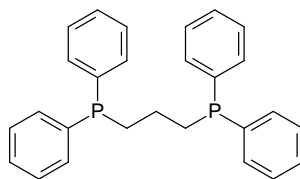
**BINOL**



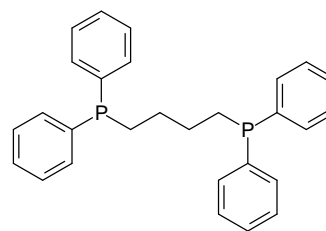
**dba**  
(dibenzilidenoacetona)



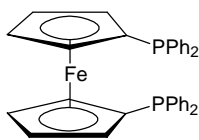
**dppe**  
(1,2-bis(difenilfosfino)etano)



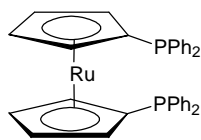
**dppp**  
(1,3-bis(difenilfosfino)propano)



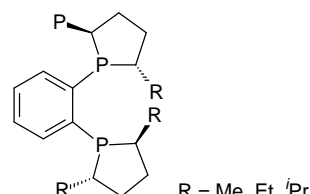
**dppb**  
(1,4-bis(difenilfosfino)butano)



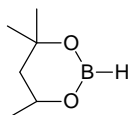
**dpf**  
(1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)



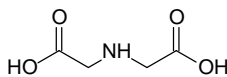
**dppr**  
(1,1'-bis(difenilfosfino)rutenoceno)



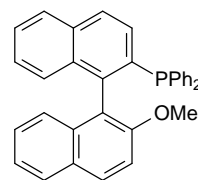
**DUPHOS**  
R = Me, Et, <sup>i</sup>Pr



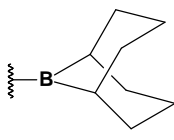
**DTMB**  
(4,4,6-trimetil-1,3-dioxaborinano)



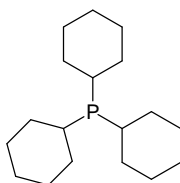
**MIDA**  
(ácido *N*-metil-iminodiacético)



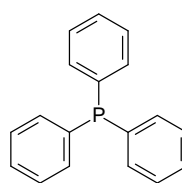
**MOP**  
(2-(difenilfosfino)-2'-metóxi-1,1'-binaftaleno)



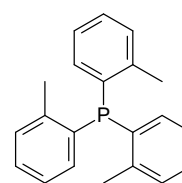
**9-BBN**  
(9-borabicyclo[3.3.1]nonano)



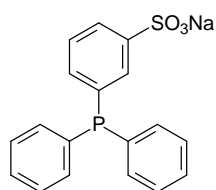
**PCy<sub>3</sub>**



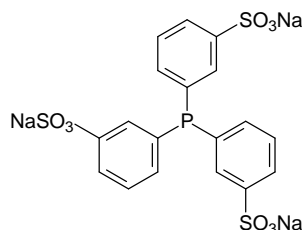
**PPh<sub>3</sub>**



**P(o-tol)<sub>3</sub>**



**TPPMS**



**TPPTS**

## RESUMO

Nesta tese a reação de Suzuki-Miyaura será abordada em três diferentes enfoques: utilização de ésteres glicérolarilboronatos, emprego de glicerol como meio reacional e síntese de atropoisômeros a partir de ligantes nitrogenados N-N' quirais. Primeiramente, a reação do glicerol com ácido fenilborônico proporcionou uma mistura de ésteres cíclicos, glicerol 1,2-fenilboronato (80 %) e glicerol 1,3-fenilboronato (20 %). Os ésteres glicerol fenilboronatos foram empregados em reações de Suzuki-Miyaura catalisadas por paládio com haletos de arila e as respectivas biarilas foram obtidas com rendimentos elevados (> 90 %). Não foi necessária utilização de excesso do composto organoborado e as reações de acoplamento Suzuki-Miyaura foram realizadas mediante precursor catalítico preparado *in situ* a partir de acetato de paládio e trifenilfosfina sob condições reacionais brandas. A atividade catalítica foi obtida com TON de 62.000.

Posteriormente, o uso de glicerol como meio reacional foi eficaz para a o acoplamento de Suzuki-Miyaura que foi estudado. A reação entre brometos de arila e de ácidos arilborônicos, utilizando glicerol como solvente, forneceu um protocolo ambientalmente menos danoso, eficiente e prático para a síntese biarilas. O glicerol foi usado como solvente utilizando baixas quantidades de catalisador (0,5-1 mol%) produzindo produtos de acoplamento com rendimentos de moderados a elevados (46-99 %). Os produtos foram facilmente isolados através de extração simples e o catalisador pôde ser reutilizado.

Finalmente, a síntese de uma série de ligantes piridina-imina e quinolina-imina N-N' quirais foi descrita. A eficácia destes ligantes N-N' quirais foi investigada utilizando paládio como precursor catalítico em reação de Suzuki assimétrica entre o ácido 2-etóxinaftilborônico e 1-iodonaftaleno. O produto de acoplamento foi obtido com máximo de 25 % de enantiosseletividade e 91 % de conversão em condições reacionais brandas (50 °C e 6 h).

## ABSTRACT

In this thesis, the Suzuki-Miyaura reaction is discussed in three different approaches: using glycerol arylboronates esters, glycerol application as reaction medium and synthesis of atropisomers from chiral N-N' ligands. First, the reaction of glycerol with phenylboronic acid provided a mixture of cyclic glycerol esters, glycerol 1,2-phenylboronate (80 %), and glycerol 1,3-phenylboronate (20 %). The glycerol phenylboronates were applied to the Pd-catalyzed Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions with aryl halides, affording the corresponding biphenyl products in high yields. Excess glycerol phenylboronate was not required, and the Suzuki-Miyaura coupling reaction employed a simple catalyst precursor prepared *in situ* from palladium acetate and triphenylphosphine under mild reaction conditions. The catalytic activity was obtained 62.000 of TON.

Second, the use of glycerol as efficient reaction medium for Suzuki-Miyaura reaction was studied. The reaction of aryl bromides with arylboronic acids using glycerol as solvent provides an environmentally benign, efficient and practical protocol for the synthesis of biaryl products. We have found that glycerol can be used as solvent using low amounts of catalyst (0.5 mol%) and giving the coupling products in moderate to high yields (46-99 %). The products were easily removed by simple extraction and under the catalyst medium was reused.

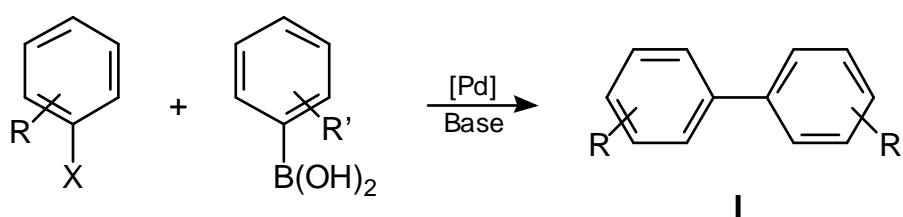
In the last part, the synthesis of a series of pyridine-imine and quinoline-imine chiral N-N' ligands was described. The efficacy of these chiral N-N' ligands was investigated in the palladium catalysed asymmetric Suzuki coupling between 2-ethoxynaphthylboronic acid and 1-iodonaphthalene, leading to a maximum of 25 % enantioselectivities at 91 % conversion under mild reaction conditions (50 °C and 6 h).

---

## I. INTRODUÇÃO

---

A reação de acoplamento utilizando catalisadores de paládio é uma ferramenta versátil para a formação da ligação carbono-carbono em síntese orgânica<sup>1</sup>. O acoplamento entre haletos de arila e ácidos borônicos, conhecido como reação de Suzuki-Miyaura<sup>2</sup> (Esquema 1), é uma das mais importantes reações de acoplamento principalmente para a síntese de biarilas, compostos importantes na indústria agroquímica<sup>3</sup>, indústria farmacêutica<sup>4</sup> e na química fina<sup>5</sup>.



X = Cl, Br, I, OTf etc.

**Esquema 1. Representação da reação de Suzuki-Miyaura para síntese de biarilas.**

Os ácidos borônicos são os organoboros mais comuns e utilizados em reações de Suzuki-Miyaura, pois são menos tóxicos que outros organometálicos utilizados em outras reações de acoplamento, toleram diversos grupos funcionais e não se degradam facilmente em presença de ar e umidade, no entanto os ácidos borônicos são passíveis a formação parcial de anidridos cíclicos triméricos<sup>6</sup> e deshidrohalogenação<sup>7</sup>, principal reação colateral que ocorre durante o acoplamento Suzuki-Miyaura. Um ponto a considerar é que a deshidrohalogenação pode ser favorecida dependendo do tipo de solvente utilizado na reação de Suzuki-Miyaura. Os organotrialcooxiboratos ( $\text{RB(OR)}_3^-$ ) são organoboros também muito utilizados em tais reações de acoplamento. Os organotrifluoroboratos<sup>8</sup> ( $\text{(RBF}_3^-)$ ) são mais estáveis que os ácidos borônicos quanto à deshidrohalogenação, mas podem ser facilmente hidrolisados. Ésteres derivados de ácidos borônicos, por sua vez, evitam muitos desses problemas, pois são compostos monoméricos com estruturas bem definidas, possibilitando assim o ajuste estequiométrico preciso.

O desenvolvimento de metodologias verdes a partir de recursos renováveis ganhou grande interesse recentemente por causa do uso extensivo de solventes em indústrias químicas, e do presumível esgotamento de petróleo.

As características desejáveis para um solvente verde incluem baixa inflamabilidade, alta disponibilidade, biodegradabilidade e, idealmente, poder ser obtido a partir de fontes renováveis.

No contexto da síntese de biarilas, a catálise assimétrica para a síntese de binaftalenos quirais a partir do acoplamento entre haletos de naftila e ácidos naftilborônicos, catalisado por complexos quirais de paládio, constitui uma classe importante de compostos atropoisoméricos. Os binaftalenos são subunidades estruturais importantes em compostos biologicamente ativos ou como auxiliares quirais<sup>9</sup> na catálise homogênea<sup>10</sup>, incluindo a síntese de catalisadores.

### I. 1. Objetivos

Com o aumento da produção de biodiesel, principalmente no Brasil, a saturação do mercado com o subproduto desta reação, glicerol, é inevitável e a indústria farmacêutica, alimentícia e cosmética são incapazes de absorverem toda a produção de glicerol. Em vista da importância da utilização de ésteres borônicos em reações de Suzuki-Miyaura, a conversão do glicerol em um composto com valor agregado maior está sendo estudado intensivamente<sup>11</sup>. Dessa forma, um dos objetivos desta tese é o uso do glicerol como fonte de hidroxilas para a síntese de ésteres derivados de ácidos arilborônicos e sua subsequente avaliação na reatividade dos ésteres glicerol arilboronatos com haletos de arila em reações de acoplamento Suzuki-Miyaura catalisadas por paládio. Outro objetivo é a ampliação da utilização do glicerol como meio reacional alternativo em reações de Suzuki-Miyaura. O uso do glicerol está em estudo<sup>12</sup>, mas ainda são poucos os protocolos reacionais em que o glicerol é utilizado como solvente<sup>13</sup>, principalmente em reações catalíticas.

O último assunto que será abordado nesta tese refere-se ao emprego de ligantes nitrogenados piridina-imina e quinolina-imina N-N' quirais em reações de Suzuki-Miyaura assimétricas para a síntese atropo-enantiosseletiva de binaftalenos. A melhoria da enantiosseletividade e da seletividade desta reação para síntese atropoisomérica é de grande interesse, pois ainda são poucos os

## Introdução

---

estudos que utilizam o acoplamento de Suzuki-Miyaura para síntese destes compostos.



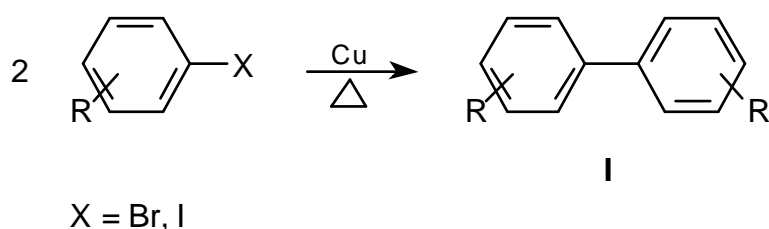
---

## **II. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

---

Há quatro décadas, as reações de acoplamento carbono-carbono ( $sp^2$ - $sp^2$ ), catalisadas por paládio, entre haletos de arila e alcenos ativados (reações de Heck) ou ácidos arilborônicos (reações de Suzuki-Miyaura) representam um dos métodos mais eficientes para formação de ligações carbono-carbono utilizando arenos<sup>14</sup>. A importância destas está associada a muitos processos industriais por envolver um número menor de etapas, ser um método geral e simples, além dos elevados rendimentos. Pesquisadores têm se dedicado ao estudo destas reações devido à grande versatilidade na formação de ligações carbono-carbono.

Durante os primeiros 70 anos do século 20 o cobre foi quase o único metal utilizável no acoplamento redutivo simétrico de haletos de arila para formação de biarilas, reação de Ullmann<sup>15</sup>. Com a descoberta da reação de Ullmann (Esquema 2), a formação de ligações arila-arila (Esquema 2, I), catalisadas por metais, ocupou papel importante na síntese de produtos naturais<sup>16</sup> e agroquímicos<sup>17</sup>, produtos farmacêuticos<sup>18</sup>, substâncias químicas especiais<sup>19</sup>, polímeros<sup>20</sup> e materiais orgânicos foto-eletrônicos<sup>21</sup>.

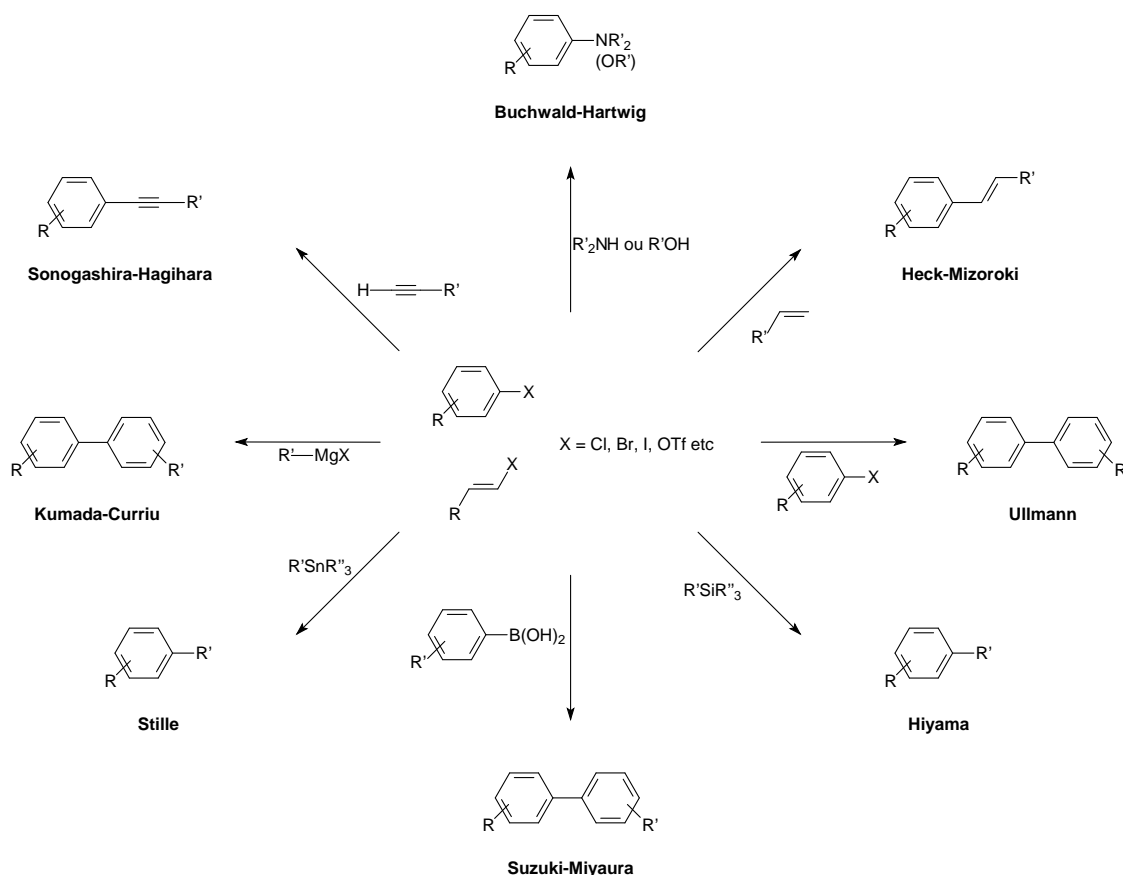


**Esquema 2. Representação da reação de Ullmann.**

Várias modificações e melhorias desta reação ainda justificam hoje o uso de derivados de cobre em vários casos sintéticos. O caso mais importante pode ser a associação de sais de cobre com ânions arila em processos oxidativos. Esta modificação permite o acoplamento cruzado e, em muitos casos, o uso de quantidades subestequiométrica de metal (se não for verdadeiramente quantidades catalíticas)<sup>22</sup>. Com alguns substratos específicos, métodos de oxidação que utilizam cobre (II), na presença de ligantes quirais contendo nitrogênio, originam biarilas com boas diastereosseletividades ou enantioseletividades<sup>23</sup>. Historicamente, o grande avanço tecnológico foi a utilização de níquel em vez de cobre, primeiramente em quantidades

estequiométricas<sup>24</sup>, em um procedimento como de Ullmann, e posteriormente em condições catalíticas com complexos contendo difosfinas e reagentes Grignard<sup>25</sup>. A partir desta metodologia ocorreu uma série de modificações que permitiram a utilização de catalisadores mais eficientes, incluindo os complexos de paládio<sup>26</sup> e, simultaneamente, reagentes menos reativos e mais seletivos nucleofilicamente. Muitos reagentes organometálicos foram testados com sucesso usando essa metodologia geral. Os organometálicos que produziram resultados mais frutíferos estão os derivados de zinco, estanho e boro.

De maneira geral, as reações de acoplamento cruzado são descritas como mostrado no Esquema 3, onde um haleto orgânico reage com um composto organometálico. Na equação, R representa grupos que contêm carbono (arila, alquenila, vinila, alquila), X é um átomo de halogênio ou heteroátomo relacionado como grupo de saída e cobre como metal<sup>27</sup>. Os acoplamentos cruzados diferenciam-se pelo composto organometálico utilizado (Esquema 3).



Esquema 3. Representação dos tipos de acoplamentos cruzados.

O desenvolvimento das reações de acoplamento Stille<sup>28</sup>, Suzuki-Miyaura<sup>29</sup> e Kumada-Corriu<sup>30</sup>, catalisadas por paládio, avançou muito principalmente na síntese de biarilas e poliarilas. Em particular, as biarilas (binaftilas) são de interesse geral na aplicação como subestruturas (*subunits*) na síntese de herbicidas, na indústria farmacêutica e na química fina. Além disso, essas estruturas são empregadas como ligantes na catálise quiral<sup>31</sup>, cristais líquidos quirais<sup>32</sup>, condutores orgânicos e éteres cíclicos<sup>33</sup>.

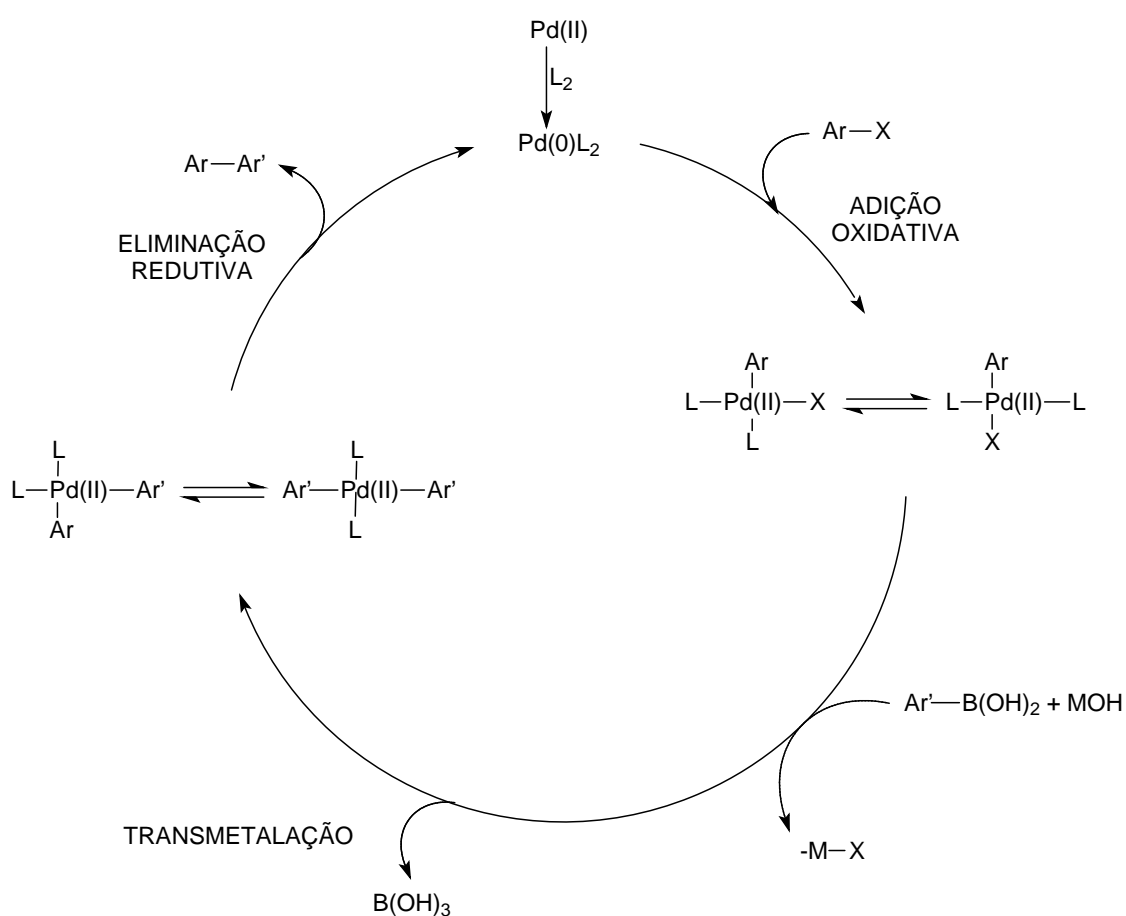
A reação de Suzuki-Miyaura, entre derivados de ácidos arilborônicos e haletos ou pseudo-haletos de arila<sup>34</sup>, se destacou frente a outros acoplamentos como o método mais importante para gerar produtos de acoplamento carbono-carbono por causa de sua maior estabilidade, sua grande tolerância com a maioria dos grupos funcionais e a baixa toxicidade associados aos compostos de boro. A primeira síntese de biarilas a partir da reação entre ácido arilborônico e haletos de arila foi realizada em 1981<sup>35</sup>. Após esta síntese várias modificações da reação de Suzuki-Miyaura foram exploradas. A combinação de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> ou PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> e Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em DME foi muito satisfatória em muitos casos<sup>36</sup>. A combinação com outras bases como Et<sub>3</sub>N<sup>37</sup>, NaHCO<sub>3</sub><sup>38</sup>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub><sup>39</sup>, TlCO<sub>3</sub><sup>40</sup> e K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub><sup>41</sup> também foram utilizadas. A reação de Suzuki-Miyaura é bem sucedida com triflatos, iodetos e brometos de arila. Cloretos de arila são mais inertes quanto à adição oxidativa, no entanto cloretos de arila ativados foram comprovados na produção de bons rendimentos para o produto de acoplamento<sup>42</sup>.

## II. 1. Mecanismo

O mecanismo comumente aceito para as reações de Suzuki-Miyaura envolve três etapas como é mostrado no Esquema 4: (a) adição oxidativa do haleto de arila à espécie de Pd(0); (b) transmetalção envolvendo a transferência do grupo arila do ácido arilborônico para o centro metálico formando o intermediário arila-paládio-arila e (c) eliminação redutiva para dar o produto de acoplamento e regenerar a espécie de paládio cataliticamente ativa.

### Adição oxidativa

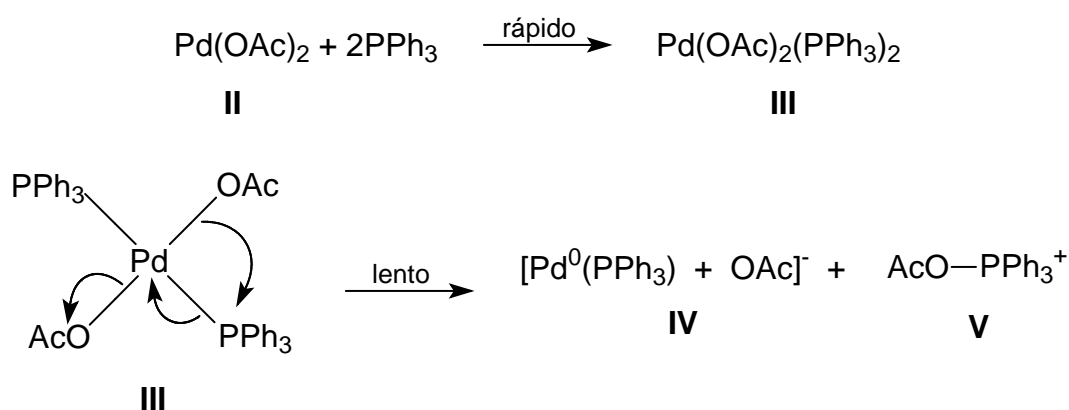
Conforme o ciclo catalítico representado no Esquema 4, a etapa da adição oxidativa ocorre somente se a espécie catalítica estiver no estado de oxidação zero. Como essa etapa envolve o aumento no número de elétrons, o estado de oxidação do catalisador de paládio é assumido como sendo uma espécie zerovalente Pd(0)L<sub>2</sub> de 14 elétrons onde L geralmente é um ligante contendo fosfina, por exemplo, trifenilfosfina (PPh<sub>3</sub>)<sup>43</sup>.



Esquema 4. Mecanismo geral para as reações de acoplamento Suzuki-Miyaura.

Quando o precursor catalítico é uma espécie bivalente de Pd(II) existe uma etapa inicial de redução a paládio zerovalente. A formação da espécie de Pd(0) (Esquema 5, **IV**), utilizando Pd(OAc)<sub>2</sub> (Esquema 5, **II**) e ligantes auxiliares do tipo fosfinas, foi estudado por Hayashi<sup>44</sup>, Amatore e Juntand<sup>45</sup> os quais propuseram que a redução do Pd(II) pode ocorrer pela presença de fosfina. Esta redução é facilitada por substituintes elétro-retiradores em posição *para* em grupos arílicos da fosfina. Complexos aniônicos de Pd(0) são formados com o grupo acetato como ligante até mesmo na presença de excesso de PPh<sub>3</sub>.

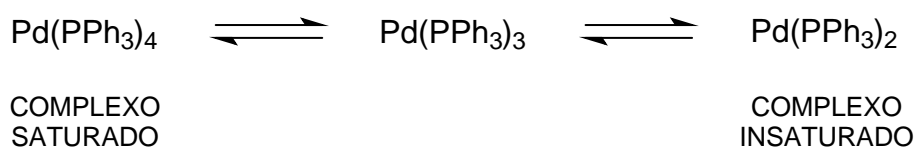
Amatore<sup>45</sup> explica que a formação do Pd(0) ocorre através da redução intramolecular onde o ligante, no caso uma fosfina, que está coordenado ao metal, é oxidado e conseqüentemente o paládio é reduzido, gerando um complexo aniônico **IV** representado no Esquema 5.



**Esquema 5. Representação da formação da espécie ativa do ciclo catalítico das reações de Suzuki-Miyaura.**

Após a formação da espécie catalítica ocorre a primeira etapa do ciclo, onde o Pd(0) passa a Pd(II) devido a adição do haleto de arila ao complexo metálico. Em geral esta é a etapa determinante no ciclo e a reatividade depende do substrato utilizado (I > OTf > Br >> Cl)<sup>29</sup>. A adição oxidativa a partir de iodetos e brometos ativados ocorre com facilidade, já a adição de cloreto de arila ao Pd(II) é dificultada devido à baixa energia de dissociação, à presença de ligantes nessa etapa que é, muitas vezes, fundamental e à competição com mecanismo β-hidreto fazendo com que a etapa da adição oxidativa seja, muitas vezes, a etapa lenta da reação. Nesta etapa do ciclo catalítico, os

ligantes têm a função de estabilizar o metal através da redução – em que a densidade eletrônica sobre o metal é aumentada – e permitindo a adição do haleto de arila. Em geral ligantes aceptores  $\pi$  dificultam ou inibem a adição oxidativa, enquanto ligantes doadores  $\sigma$  como as fosfinas facilitam esta etapa<sup>46</sup>. Entretanto, um grande excesso de fosfina pode deslocar o equilíbrio no sentido de formação do paládio totalmente saturado (Esquema 6) fazendo com que a adição oxidativa seja dificultada. O uso de grupos volumosos ligados ao fósforo inibe a formação das espécies insaturadas.



**Esquema 6. Influência exercida pelo ligante na estabilização do complexo de paládio.**

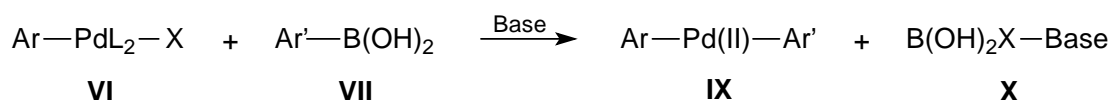
### *Transmetalização*

A etapa de transmetalização ainda gera controvérsias. Na transmetalização, o ácido arilborônico necessita ser ativado com um nucleófilo para formar o correspondente complexo borado<sup>47</sup>. Uma grande quantidade de dados teóricos e experimentais, obtidos a partir de uma variedade de técnicas espectrométricas e espectroscópicas, tem refinado a compreensão da etapa da transmetalização do ciclo catalítico.

Geralmente esse processo ocorre *in situ* pela adição de uma base/nucleófilo à mistura reacional. Para começar, a maioria dos autores concorda que uma base é necessária para tornar o átomo de boro tetracoordenado e, assim, tê-lo ativado para a transmetalização, tornando o grupo orgânico mais nucleofílico. De acordo com esta afirmativa, Fu<sup>48</sup> e colaboradores, em um relato sobre acoplamento alquila-alquila, detectaram por espectroscopia de RMN <sup>11</sup>B o aduto de boro tetracoordenado formado com *O*-*t*-Bu<sup>-</sup> e R-9-BBN. Esse fato possibilitou os autores concluírem que na ausência de base nenhum produto de acoplamento foi formado; resultado similar também obtido por Matos e Soderquist<sup>49</sup>. Um estudo teórico foi focado na importância da presença de base nas reações de Suzuki-Miyaura, concluindo que o ciclo catalítico começa com a reação da base com o ácido borônico<sup>50</sup>. A

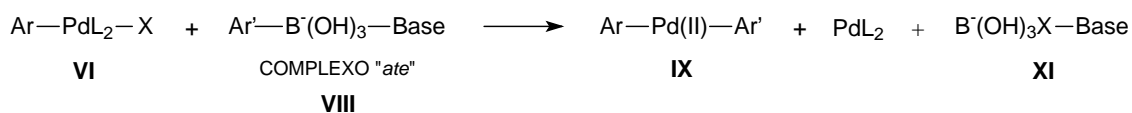
formação de  $\text{ArB(OH)}_4^-$  na reação de acoplamento com brometo de vinila foi observada por ESI-MS (*Espectrometria de Massas por Ionização com Eletrospray*)<sup>51</sup>.

Alguns autores propõem que o nucleófilo transfere um fragmento carbônico para o complexo metálico. O ácido de Lewis formado a partir do haleto com o nucleófilo reage com a base presente no meio reacional formando um sal e um complexo biarila de Pd(II) (Esquema 7, IX).



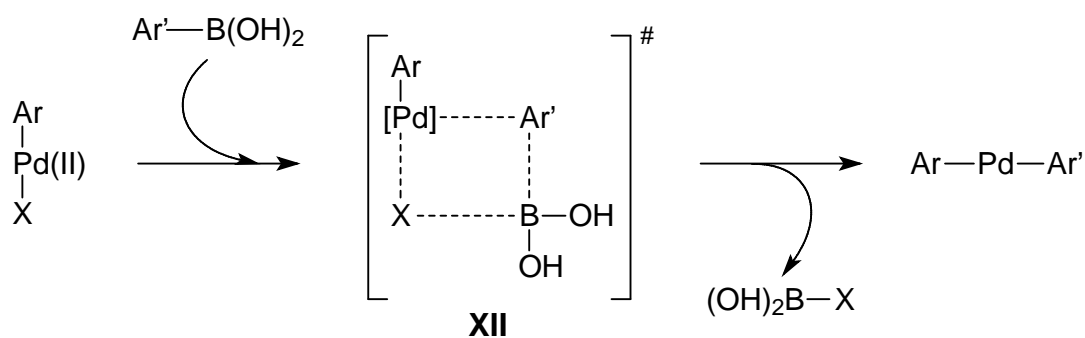
Esquema 7. Proposição da transmetalização ocorrendo pela presença de ácido arilborônico.

Outros pesquisadores sugerem que a base reage com o ácido arilborônico formando um complexo tipo “ate”,  $\text{Ar}'\text{B(OH)}_3\text{—Base}$  (Esquema 8, VIII), além de capturar o halogênio proveniente do intermediário da etapa de adição oxidativa<sup>52</sup>.



Esquema 8. Proposição da transmetalização ocorrendo após a formação do complexo “ate”.

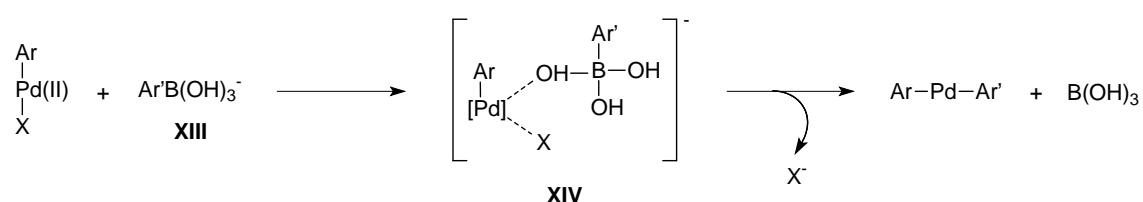
Mignani e Corbet<sup>46</sup> propõem que a etapa da transmetalização acontece com formação de um intermediário de quatro centros através de mecanismo concertado, mecanismo  $\text{S}_{\text{E}2}$  (cíclico). O mecanismo  $\text{S}_{\text{E}2}$  (cíclico) foi discutido em estudo recente sobre TDF (*Teoria de Densidade Fluxional*)<sup>53</sup> (Esquema 9).



Esquema 9. Representação do intermediário de quatro centros na transmetalização.



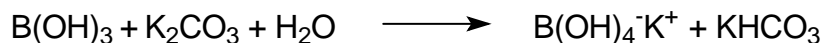
Em estudo publicado por Maseras<sup>54</sup> a etapa da transmetalção é uma a reação que possui vários passos, onde o ácido borônico é inicialmente ativado por uma base externa e posteriormente o centro metálico seria atacado por esse ânion organoboronato R-B(OH)<sub>3</sub><sup>-</sup> **XIII** que, em seguida, sofreria a transmetalção com o complexo de paládio (Esquema 10). Quando uma base fosse introduzida, a reação aconteceria sem problemas através desse caminho, onde a base atacaria primeiramente o ácido borônico.



**Esquema 10. Proposta para a transmetalção em presença de base.**

Esta proposta foi considerada a mais eficiente para a transmetalção, no caso de substratos vinílicos. Como mostrado experimentalmente<sup>55</sup>, a adição de base a uma solução de R-B(OH)<sub>2</sub> é uma reação altamente deslocada para a formação das espécies R-B(OH)<sub>3</sub><sup>-</sup> **XIII**. No caso de substratos arílicos estudados por Maseras<sup>54</sup>, o autor confirma a teoria proposta por Smith<sup>56</sup>, com cálculos teóricos, a formação do borado. O fato de o mecanismo global ser o mesmo para substratos vinílicos e arílicos confirma anteriores propostas experimentais como a ideia de que a base inicialmente reagiria com boronatos, não dependendo do substrato orgânico, pois Meseras sugere que o intermediário colocar número seria formado com perfil energético mais favorável do que o intermediário base-haleto proposto por Suzuki e Miyaura<sup>57</sup>.

Se a base utilizada para ativar o ácido borônico na reação de Suzuki-Miyaura não fosse KOH e sim, por exemplo, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a ativação do ácido borônico aconteceria da mesma forma. Haveria formação do ânion Ar-B(OH)<sub>3</sub><sup>-</sup> da mesma forma que utilizando-se KOH<sup>56</sup> como base como representado no Esquema 11.



**Esquema 11. Ativação do ácido borônico com K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.**

Como mostrado, as reações de Suzuki-Miyaura necessitam de ácidos borônicos para que seja realizada a transmetalização durante o curso do ciclo catalítico. No entanto, em alguns casos, esta transmetalização é impedida de acontecer devido a reações de decomposição que podem ocorrer – (a) antes de acontecer a transmetalização do grupo orgânico ou (b) após acontecer a transmetalização, mas antes que o complexo metálico seja capaz de transferir o grupo orgânico proveniente do substrato de interesse para efetivar o acoplamento – reação de homoacoplamento do ácido arilborônico, reação de oxidação do ácido arilborônico a fenóis, reação de polimerização de ácidos vinilborônicos e deshidrohalogenação dos compostos organoborados<sup>58</sup>.

#### *Eliminação redutiva*

A última etapa do ciclo é a eliminação redutiva. Considerando que na realidade a eliminação redutiva é o oposto da reação de adição oxidativa, os efeitos dos ligantes serão frequentemente contrários para esta etapa<sup>59</sup>. Os grupos de saída (coordenados ao Pd) devem estar em posição *cis* para a formação de uma nova ligação carbono-carbono e regeneração da espécie Pd(0) zerovalente, iniciando, assim, um novo ciclo catalítico. No caso de complexos com ligantes fosfina monodentadas, como a trifenilfosfina, o complexo inicialmente formado *cis*-[PdRX(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] deve sofrer isomerização para formar o complexo *trans*-[PdRX(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] mais estável. Entretanto, considerando ligantes fosfinas volumosas ou ligantes bidentados, o complexo formado [PdRX(P<sup>∧</sup>P)] inevitavelmente já estaria em *cis* pela impossibilidade de formação de um complexo *trans* devido ao efeito quelante do ligante. Considerando esse fato, presumivelmente a etapa da eliminação redutiva deverá ser mais rápida na presença de ligantes monofosfinas volumosas ou com ligantes bidentados com ângulo de mordida grandes, ou seja, ângulo formado

( $\beta_n$ ) entre as ligações de ligantes fosfina bidentados e o centro metálico P-M-P (Figura 1).

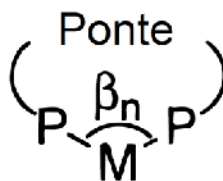


Figura 1. Representação do ângulo de mordida de ligantes fosfina bidentados com o centro metálico.

Uma das primeiras indicações de que a eliminação redutiva ocorre mais rapidamente em presença de complexos que possuem ligantes bidentados com ângulo de mordida grandes – com estrutura  $[\text{PdX}_2(\text{P}^{\wedge}\text{P})]$  com  $\text{P}^{\wedge}\text{P} = \text{dppp}$ ,  $\text{dppf}$ , e  $\text{dppr}$  (1,1'-bis(difenilfosfino)rutenoceno) – foi relatada por Yamamoto<sup>60</sup> e colaboradores. Em estudo sobre a formação de etano a partir de  $\text{NiMe}_2(\text{PPh})_2$  os autores relatam que a etapa da eliminação redutiva foi muito mais rápida quando  $\text{dppp}$  foi usado como o ligante em vez de  $\text{dppe}$ . Gillie e Stille<sup>61</sup> mostraram que os ligantes com ângulos de mordida muito grandes tendem a formar complexos *trans* os quais eram relutantes em sofrer eliminação redutiva. A adição de excesso de haleto de alquila proporciona uma via alternativa a adição oxidativa, resultando num complexo de Pd(IV) hexacoordenado. Este efeito na eliminação redutiva também foi encontrado em estudos realizados por Hayashi<sup>62</sup> e van Leeuwen<sup>63</sup> em reações de acoplamento catalisadas por paládio entre reagente de Grignard e haletos de arila.

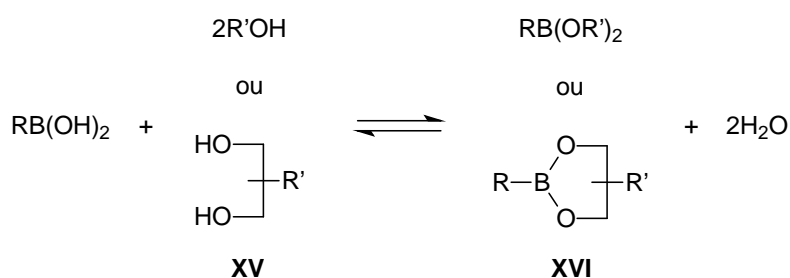
## II. 2. Ésteres Arilboronatos

De maneira geral, os ácidos borônicos, usados em reações de acoplamento Suzuki-Miyaura, costumam não ser afetados pela presença de água, toleram uma gama extensa de grupos funcionais e são comercialmente disponíveis. Ademais, os ácidos borônicos são significativamente menos tóxicos que alguns reagentes organometálicos derivados de outros metais como, por exemplo, os organoestânicos. Porém, os ácidos borônicos são passíveis a reações paralelas como a formação de anidridos cíclicos triméricos, como as trialquilboroxinas<sup>64</sup>, a dimerização e deshidrohalogenação. Como tal, muitos protocolos para as reações de Suzuki-Miyaura citados na literatura<sup>65</sup> normalmente empregam excesso de ácido borônico (20-50 %) para assegurar a conversão completa do haleto de arila e compensar a perda por deshidrohalogenação<sup>66</sup>. Deshidrohalogenação é uma alteração química, através da qual uma ligação B-C de um composto organoborado é clivada com formação subsequente de uma ligação H-C<sup>67</sup>. Ésteres derivados de ácidos borônicos evitam muitos destes problemas, pois são compostos monoméricos com estruturas bem definidas, possibilitando assim o ajuste estequiométrico preciso, fator importantíssimo quando se diz respeito à economia de reagente de uma síntese total de muitas etapas<sup>68</sup>, além disso, são mais solúveis em solventes orgânicos que os ácidos borônicos.

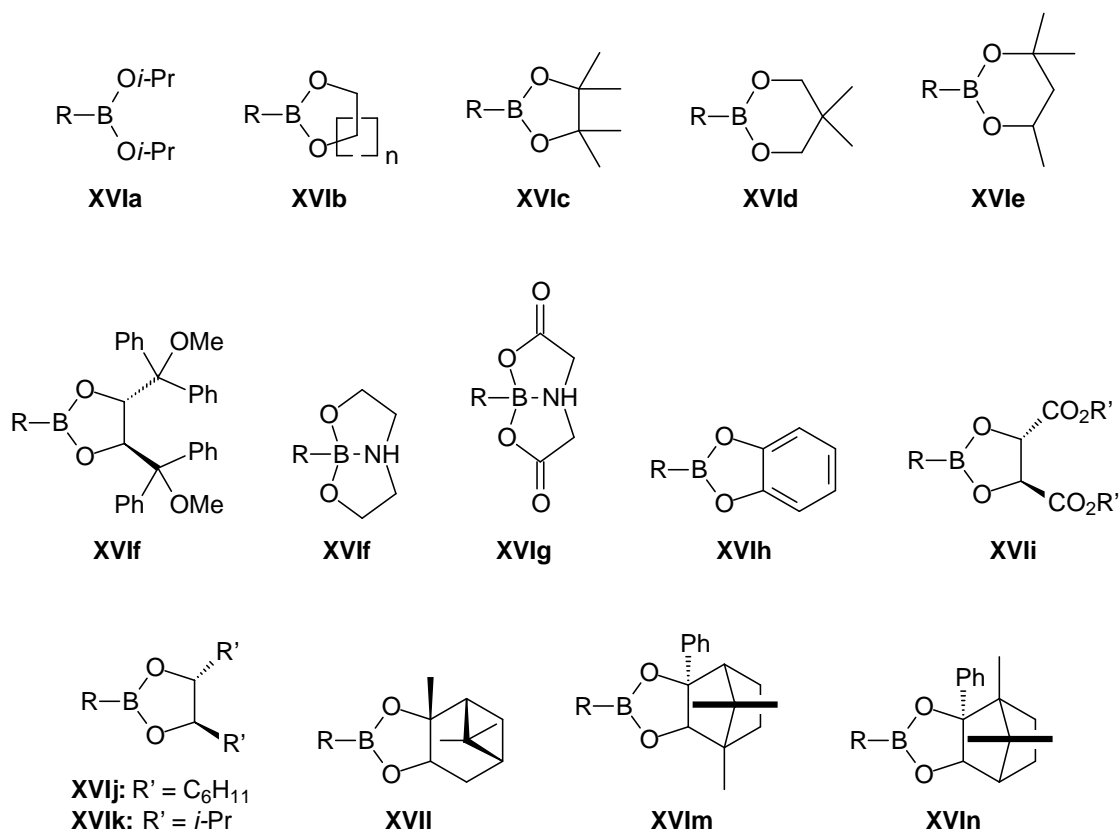
Ésteres derivados de ácidos arilborônicos desempenham um papel cada vez mais proeminente em reações de Suzuki-Miyaura como importantes alternativas aos ácidos arilborônicos especialmente quando os correspondentes ácidos borônicos são difíceis de serem sintetizados ou não estão disponíveis comercialmente<sup>69</sup>. Nas últimas décadas, ésteres arilboronatos são cada vez mais aplicados na síntese orgânica – reações Petasis<sup>70</sup>, reações de Diels-Alder<sup>71</sup>, reações de Matteson assimétricas<sup>72</sup>, síntese de aminoácidos<sup>73</sup>, separação de 1,2-dióis cíclicos *cis* e *trans*-estereoisoméricos<sup>74</sup> em, principalmente, reações de Suzuki-Miyaura<sup>75</sup> – e na química medicinal<sup>76</sup> – na síntese de compostos quirais opticamente ativos com alta enantiosseletividade e na preparação de novas classes de derivados assimétricos<sup>77</sup>. Alguns de seus usos incluem grupos protetores na química de

carboidratos<sup>78</sup>, agentes derivatizantes quirais<sup>79</sup>, auxiliares quirais<sup>80</sup>, grupos de proteção redox-sensíveis<sup>81</sup> e sensores fluorescentes seletivos para glicose<sup>82</sup>. A utilidade destes compostos nas reações de formação de ligações C-C, C-O, C-N, envolvendo a migração de grupos orgânicos do boro ao carbono, oxigênio ou nitrogênio vem sendo cada vez mais estudada<sup>83</sup>. Além disso, sais contendo átomos de boro como trifluoroborato de potássio<sup>84</sup> e trihidróxiboratos<sup>85</sup> podem ser usados em substituição aos ácidos borônicos.

A síntese de ésteres borônicos a partir de álcoois ou dióis é simples<sup>86</sup>. O processo global está em equilíbrio e o deslocamento do equilíbrio na direção de formação do produto é favorecido quando o éster borônico não está solúvel no solvente reacional, caso contrário a formação do éster pode ser direcionada por uma destilação azeotrópica da água produzida utilizando um Dean-Stark ou um agente secante como o  $MgSO_4$ , por exemplo. O Esquema 13 mostra os ésteres borônicos mais comuns.

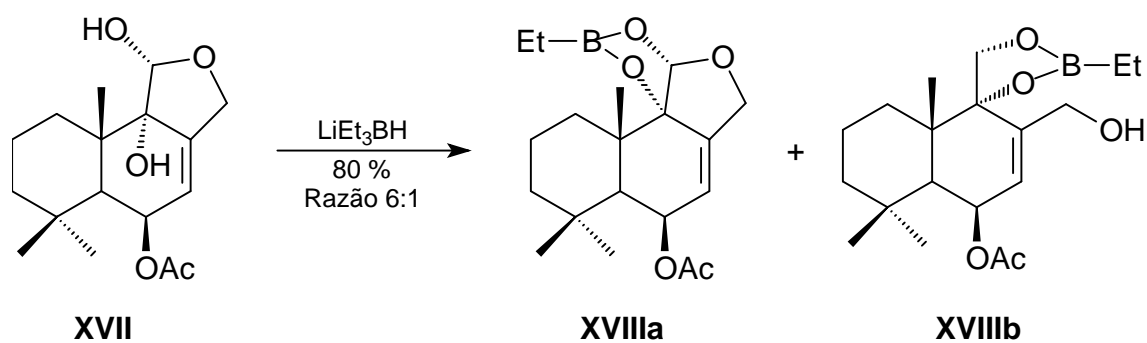


Esquema 12. Reação de formação de ésteres borônicos a partir de dióis.



Esquema 13. Ésteres borônicos mais comuns.

Desde a década de 50 um número elevado de protocolos para a síntese de ésteres arilborônicos, por exemplo, derivados de dióis e polióis como o manitol, pinacil e dulcitol, foi publicado<sup>87</sup>. Embora se saiba que os ésteres têm tendência a reagir mais lentamente em reações de acoplamento Suzuki-Miyaura que os ácidos borônicos correspondentes, eles são geralmente mais estáveis. Ésteres cíclicos são sintetizados a partir de ácidos alquilborônicos mais estáveis. Dois protocolos clássicos para a síntese de ésteres alquilborônicos envolvem o tratamento do diol com trialquilborohidreto de lítio ou reagentes de Grignard. O protocolo que envolve a utilização de trialquilborohidreto de lítio pode ser exemplificado pelo estudo de Garlaschelli<sup>88</sup>. A preparação de alquilboronatos foi realizada a partir de trialquilborohidreto de lítio e 1,2-dióis que permite facilmente a síntese de alquilboronatos (Esquema 14). Dessa maneira, o trialquilborohidreto de lítio pôde ser utilizado não somente por suas propriedades de redução, mas também como um reagente para a proteção de 1,2-dióis **XVII**. A reação descreve um procedimento geral possibilitando preparar ésteres etilborônicos a partir de 1,2-dióis cíclicos e acíclico com altos rendimentos (Figura 2, **XVIIIa-q**).



Esquema 14. Reação de formação do alquilboronato.

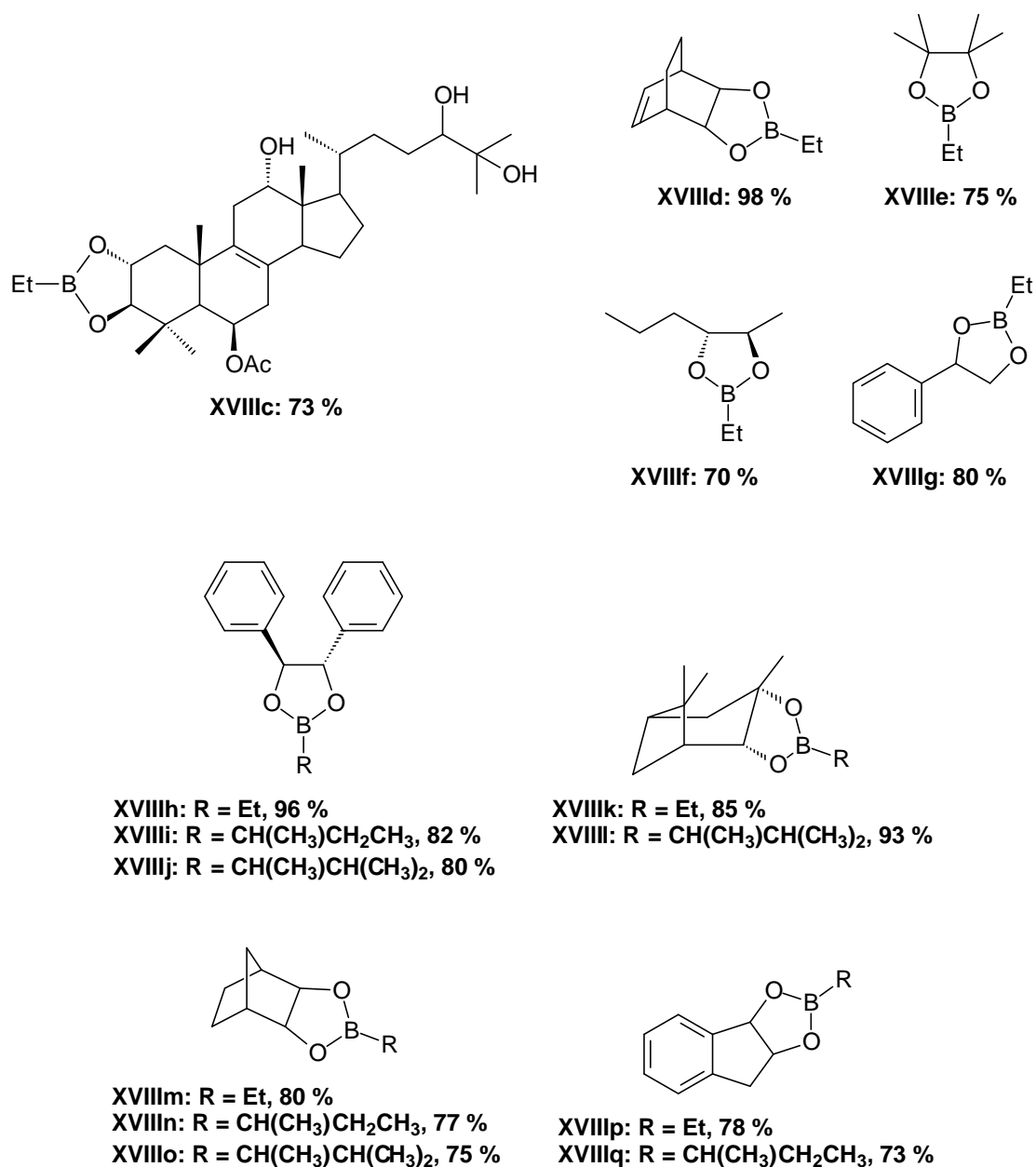
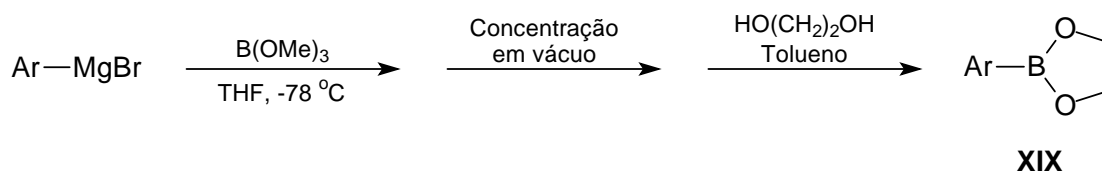


Figura 2. Ésteres borônicos sintetizados a partir de trialquilborohidreto de lítio.

O protocolo que envolve a utilização de reagentes de Grignard para a síntese de ésteres arilborônicos utiliza haletos de arila, reagente de Grignard e

trimetilborato (B(OMe)<sub>3</sub>)<sup>89</sup>. O método envolve um protocolo não aquoso, em que o arildimetilboronato é evaporado para eliminar o excesso de B(OMe)<sub>3</sub>. Wong<sup>90</sup> publicou a síntese de ésteres arilboronatos a partir da síntese de ácidos borônicos sem a necessidade de se isolar o ácido borônico previamente (Esquema 15). De acordo com a síntese de ácidos borônicos, após a adição de reagente de Grignard a uma solução de trimetilborato com THF, realizada a -78 °C, quando já em temperatura ambiente é concentrada sob pressão reduzida até a total eliminação do solvente. O sólido residual é colocado em refluxo em tolueno juntamente com o diol *overnight*. O tolueno foi separado e a mistura reacional foi concentrada em vácuo para dar o éster borônico correspondente. Os ésteres arilborônicos **XIX** sintetizados a partir do etilenoglicol foram isolados com rendimentos de 65-98 % (Esquema 15, **XIX**). Até mesmo ésteres mais impedidos estereamente como os mesitilborônicos foram sintetizados a partir de diferentes tipos de dióis e foram isolados com rendimentos elevados de 80-82 %.



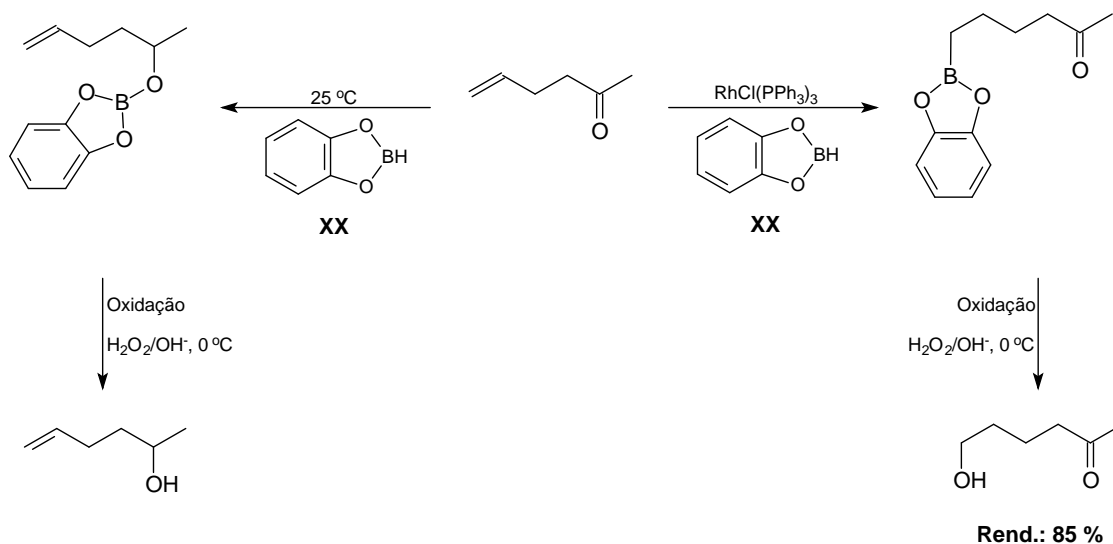
**Esquema 15. Síntese em uma só etapa de ésteres arilborônicos.**

Outro método foi desenvolvido para proporcionar condições reacionais mais suaves e controláveis para a formação de ligações de C-B as quais envolvem a adição de uma ligação B-B através de uma molécula orgânica insaturada utilizando reagentes diboro na presença de um catalisador de metal de transição para ajudar a romper as ligações B-B<sup>91</sup>. Esta abordagem provou ser eficaz para mono e diboronação de alcenos<sup>92</sup>. A adição de tetrahaletos de diboro B<sub>2</sub>X<sub>4</sub> (X = F, Cl, Br) a hidrocarbonetos insaturados foi proposta pela primeira vez em 1954 por Schlesinger<sup>93</sup>.

A adição de ligações B-H a ligações duplas C=C foi descoberta por Brown em 1956. Männig e Nöth<sup>94</sup> descreveram pela primeira vez, na década de 1980, o uso do catalisador de Wilkinson (RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) para catalisar a reação de adição do catecolborano (Bcat) a ligações duplas C=C (Esquema 16). Estes pesquisadores descobriram que, sob a influência de catalisador de Wilkinson, a

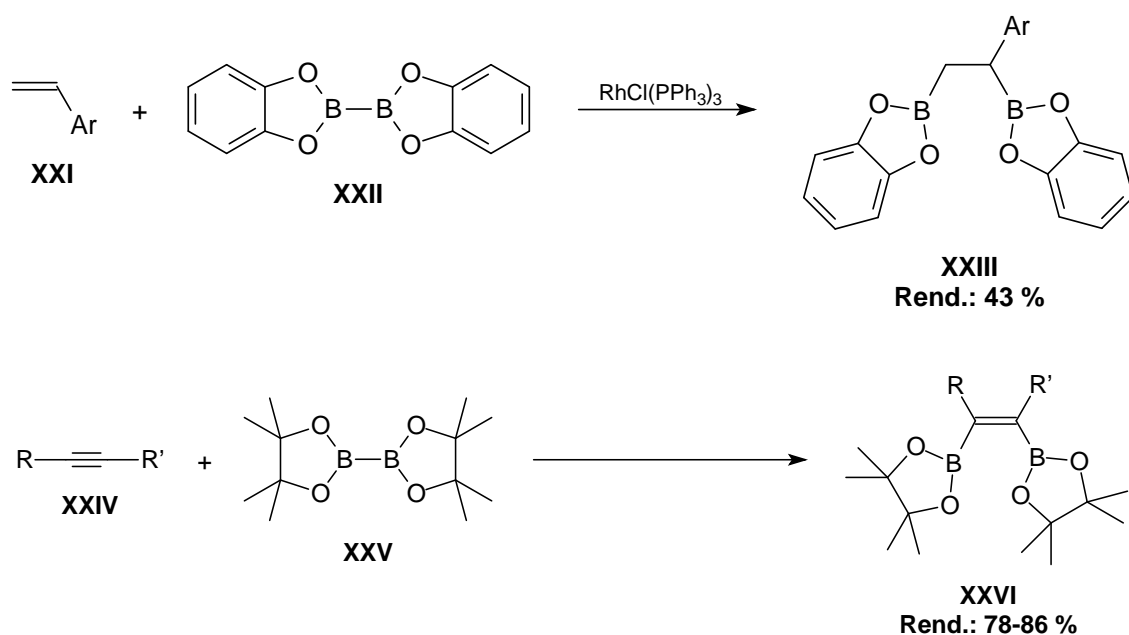


hidroboração de alcenos a partir do Bcat poderia ser realizada à temperatura ambiente e esse fato é importante, pois a capacidade do Bcat (1,3,2-benzodioxaborolano **XX**) e do TMBD (4,4,6-trimetil-1,3-dioxaborinano) para hidroborar olefinas só era alcançada a temperaturas elevadas<sup>95</sup>.



Esquema 16. Reação de hidroboração utilizando catalisador de Wilkinson.

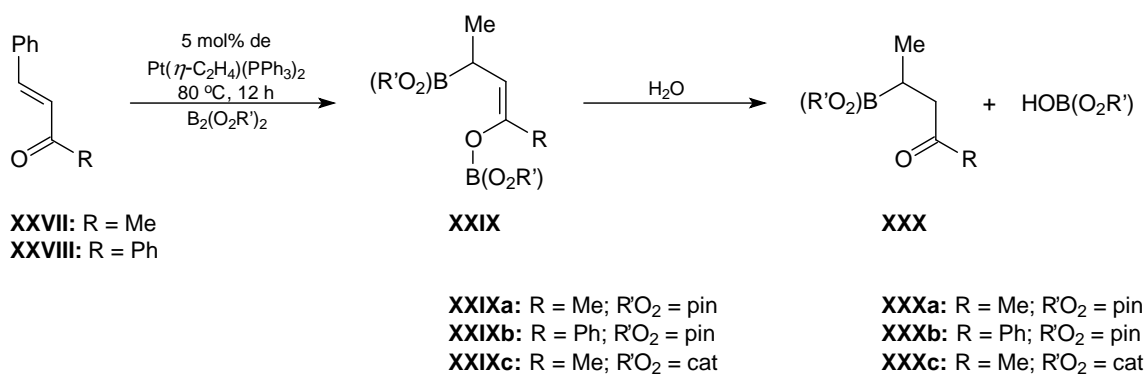
Antes de ser utilizado na reação de hidroboração de alcenos, o catalisador de Wilkinson era utilizado para catalisar reações de hidrogenação e hidrossililação de alcenos e esse fato veio para contribuir com o avanço nas sínteses orgânicas enantiosseletivas e reações enantiosseletivas catalisadas por metais de transição. A preferência da reação no alceno em relação ao grupo carbonila, geralmente, mais reativo, foi um dos destaques do catalisador de Wilkinson para a reação de hidroboração. A primeira publicação sobre diboronação de alcenos **XXI** a partir de diboro-bis(catecolato) **XXII** via catalisador de Wilkinson foi em 1993 por Baker e Calabrese<sup>96</sup> e ao mesmo tempo Suzuki e Miyaura<sup>97</sup> estavam estudando sistemas de Pt/fosfinas para catalisar a diboronação de alcinos **XXIV** a partir de diboro-bis(pinacolato) **XXV** (Esquema 17).



R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, Ph  
R' = H, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, Ph

#### Esquema 17. Diboronação de alcenos e alcinos.

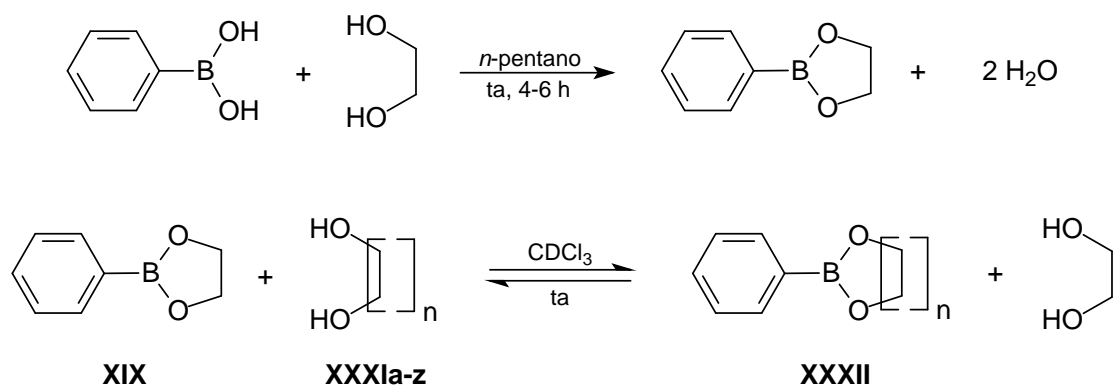
Marder e Norman<sup>98</sup> relataram pela primeira vez a adição 1,4 de diboro-bis(catecolato) **XXII** ou diboro-bis(pinacolato) **XXV** em compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados catalisada por um complexo de Pt(0) (Esquema 18). Esta reação é enantiosseletiva.



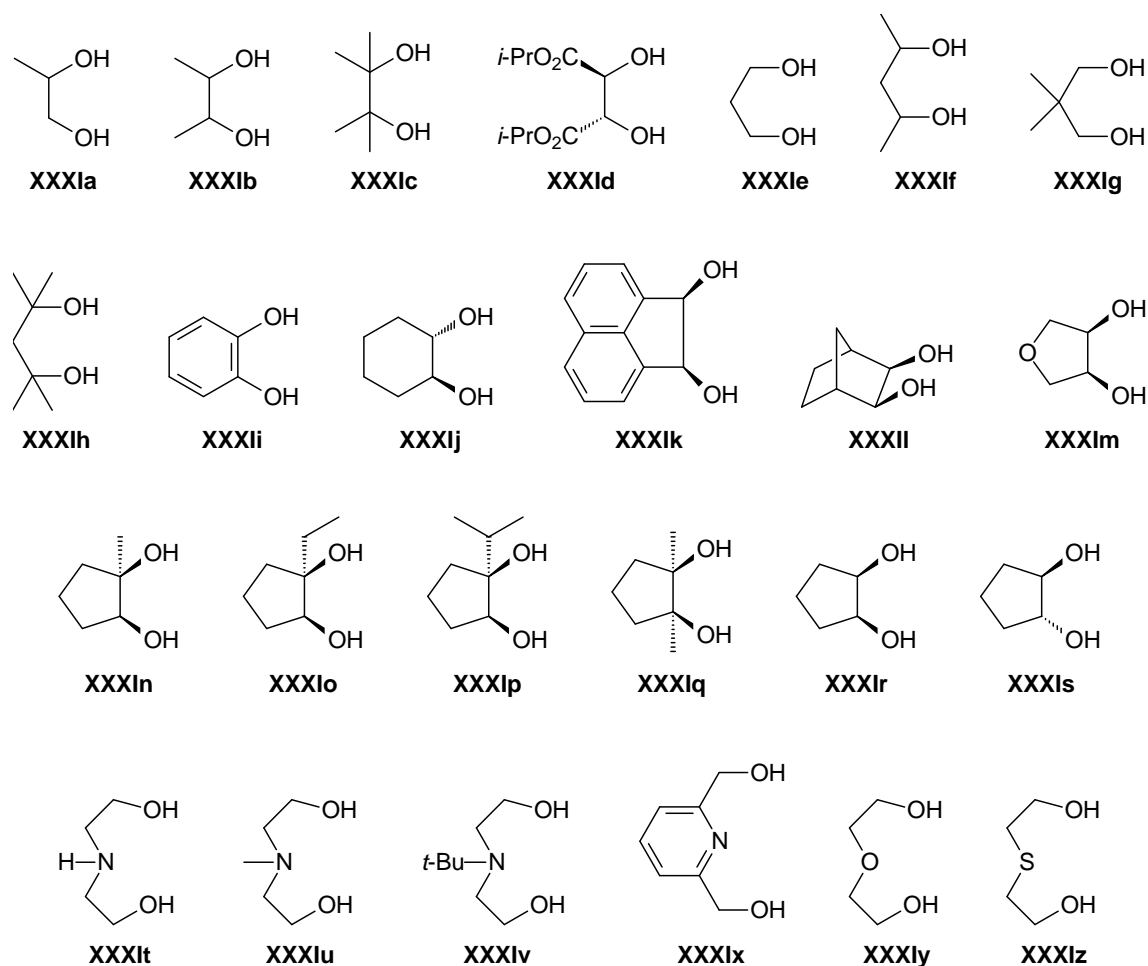
#### Esquema 18. Adição de diboro-bis(catecolato) ou diboro-bis(pinacolato) em compostos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados.

Em 2007, Roy e Brown<sup>99</sup> publicaram um estudo sobre a transesterificação do 2-(fenil)-1,3,2-dioxaborolano **XIX** com vários outros dióis estruturalmente modificados **XXXIa-z** para a formação de ésteres borônicos **XXXII**. (Esquema 19). O estudo, também, consistiu em comparar os efeitos estéreos e eletrônicos na reação de esterificação do éster borônico com vários

dióis para compreender os fatores que influenciam as estabilidades relativas dos ésteres borônicos.



**Esquema 19.** Reação do ácido fenilborônico com etilenoglicol e transesterificação do 2-(fenil)-1,3,2-dioxaborolano com vários dióis.



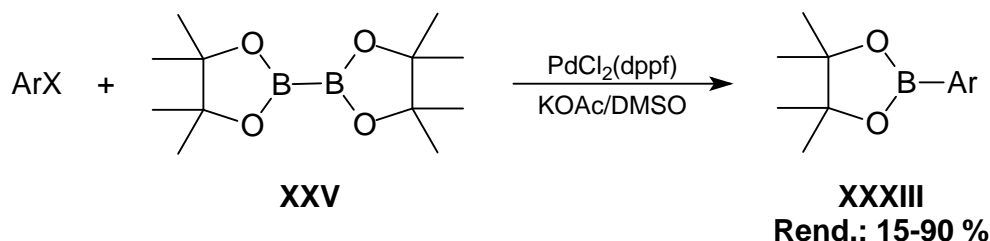
**Figura 3.** Dióis utilizados na transesterificação com o 2-(fenil)-1,3,2-dioxaborolano.

Dentre os 1,2-dióis cíclicos, o *cis*-1,2-ciclopentanodiol **XXXIr** desloca o etilenoglicol instantaneamente enquanto que o *trans*-1,2-ciclopentanodiol

**XXXIs** é totalmente não-reativo, o que sugere que a estereoquímica do *cis*-1,2-diol é um pré-requisito para a transesterificação.

Entre os 1,5-dióis, a dietanolamina **XXXIt** desloca o etilenoglicol muito rapidamente formando um quelato bicíclico mais estável onde o átomo de nitrogênio se coordena átomo de boro<sup>99</sup>. A *N*-metildietanolamina **XXXIu** foi observada a ser ligeiramente menos eficaz que a dietanolamina **XXXIt**. Surpreendentemente, a *N*-*t*-butildietanolamina **XXXIv**, esperado ser o quelante mais eficaz devido ao aumento da basicidade do nitrogênio, não forma o éster borônico. No entanto, o dietilenoglicol **XXXIy** e o 2,2'-tiodietanol **XXXIz** não deslocam o etilenoglicol na reação para formação de seus respectivos ésteres borônicos apesar do átomo de oxigênio e do átomo de enxofre ser capaz de formar quelato com o boro. Os resultados experimentais mostraram que grupos alquila substituintes do carbono  $\alpha$  dos dióis retardam a transesterificação, mas evoluem termodinamicamente na formação do éster borônico mais estável.

A maneira mais utilizada para obter ácidos borônicos e seus éteres envolve uma etapa de formação de um reagente de Grignard ou organo-lítio a partir da reação com ArX. Entretanto muitos grupos presentes no anel aromático como, por exemplo, carbonila, nitrila, e nitro são sensíveis a esses organometálicos. Uma maneira elegante de contornar esse problema, sem a necessidade de etapa de proteção/desproteção é o acoplamento de diboro bis-(pinacolato) **XXV** com ArX. O PdCl<sub>2</sub>(dppf) foi empregado por Miyaura<sup>100</sup> e colaboradores pela primeira vez como precursor catalítico em reações de acoplamento de diboro bis-(pinacolato) com haletos de arila como um método conveniente para a síntese de arilboronatos **XXXIII** (Esquema 20).

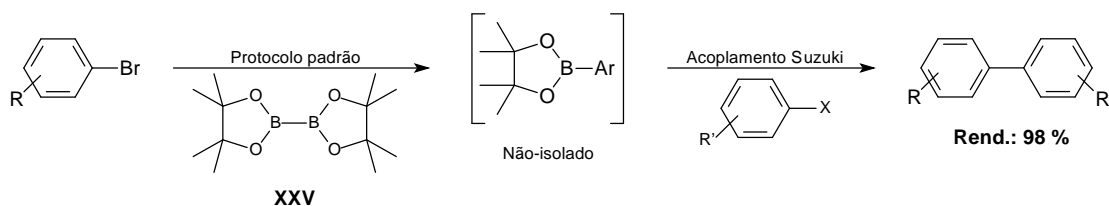


Esquema 20. Síntese de arilboronatos catalisada por PdCl<sub>2</sub>(dppf) proposto por Miyaura.

No entanto, o emprego do PdCl<sub>2</sub>(dppf) como catalisador não é o ideal para uma síntese em larga escala. A qualidade dos arilboronatos e dos

produtos subsequentes de acoplamento Suzuki-Miyaura é, muitas vezes, comprometida pela coloração causada pelo  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  e pela alta concentração de paládio residual sendo necessário utilização de cromatografia em larga escala para purificação dos produtos.

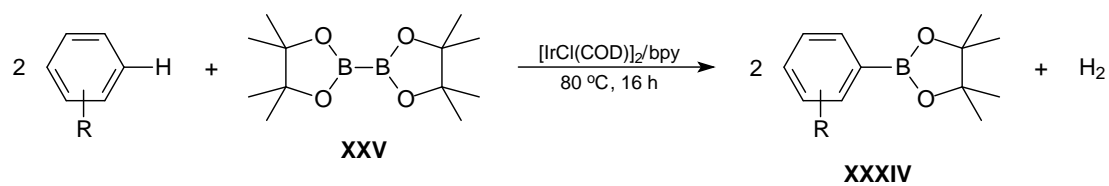
O estudo feito por Zhu e Zhang<sup>101</sup> reporta a síntese de arilboronatos realizada a partir da modificação do protocolo proposto por Miyaura<sup>100</sup> (Esquema 21). A modificação consiste em utilizar o  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  livre de ligantes – complexo muito mais barato que o  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  – que mostrou-se muito eficaz para catalisar tais reações. Este procedimento proposto por Zhu e Zhang<sup>101</sup> mostrou-se vantajoso em relação ao original de Miyaura<sup>100</sup> pela facilidade de execução, remoção do catalisador e baixo custo do catalisador. Além disso, os boronatos preparados dessa maneira foram isolados ou usados diretamente nas reações de Suzuki-Miyaura.



**Esquema 21. Geração de arilboronatos *in situ* via reação de acoplamento Suzuki-Miyaura em uma etapa.**

Ishiyama e Miyaura<sup>102</sup> publicaram um estudo sobre a borilação direta de haletos de arila a partir de bis-diboro(pinacolato) **XXV** na presença de um complexo de Ir(I) para síntese de arilboronatos (Tabela 1, **XXXIV**). De acordo com a Tabela 1, a reação de borilação de arenos monossustituídos com grupos elétrico-doadores ou elétrico-retiradores produziram misturas de regioisômeros *meta* e *para* em proporção de 2:1 (Tabela 1, Entradas 2-4). correspondente como um único regioisômero (Tabela 1, Entradas 5-8).

Tabela 1. Borilação direta de arenos catalisada por complexo de irídio.



Entrada	ArH	Produto	Rendimento (%) (o, m, p)
1			95
2			95 (1:74:25)
3			82 (0:69:31)
4			80 (0:70:30)
5			83
6			86
7			83
8			58
9			86
10			73

Condições reacionais: 1,0 mmol de bis-diboro(pinacolato), 60 equivalentes de areno, 1,5 mmol de  $[\text{IrCl}(\text{COD})]_2/\text{bpy}$ , solvente. Os rendimentos foram determinados por GC. A proporção isomérica foi determinada por RMN  $^1\text{H}$ .

O isômero *orto* quase não foi detectado na maioria dos casos, provavelmente devido ao efeito estéreo dos substituintes (Tabela 1, Entradas 2-4). A borilação de arenos dissustituídos é regiosseletiva e isso ocorre porque os substituintes bloqueiam a posição *orto* (Tabela 1, Entradas 5-10). A borilação de arenos 1,2- e 1,4-dissustituídos com substituintes idênticos produziu o éster boronato. A borilação de arenos de 1,3-dissustituídos ocorreu apenas na posição *meta* e, portanto, os ésteres boronatos sintetizados isomericamente puros foram obtidos mesmo com dois substituintes diferentes no areno (Tabela 1, Entradas 9-11). Esse método proporciona uma rota simples e direta para a reação de borilação de arenos, mas o mais importante nesse estudo feito por Ishiyama e Miyaura é que a síntese de arilboronatos não necessita mais ser realizada pela transmetalração entre reagentes aril-lítios ou arilmagnésio ou trialquilboratos.

Em trabalho publicado por Barrett<sup>103</sup> e colaboradores relata-se a importância do emprego de ésteres borônicos na etapa-chave da síntese total da *lactonamicina* (Figura 4), potente antibiótico. A *lactonamicina* foi extraída a partir da bactéria *Streptomyces rishiriensis*, pertencente aos Actinomicetos, um grupo de bactérias filamentosas que são importantes na decomposição da matéria orgânica.

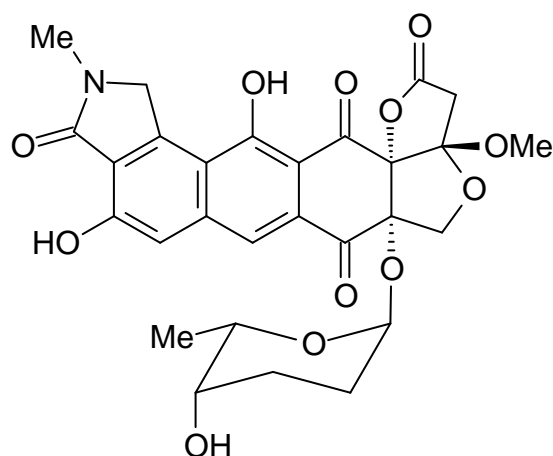
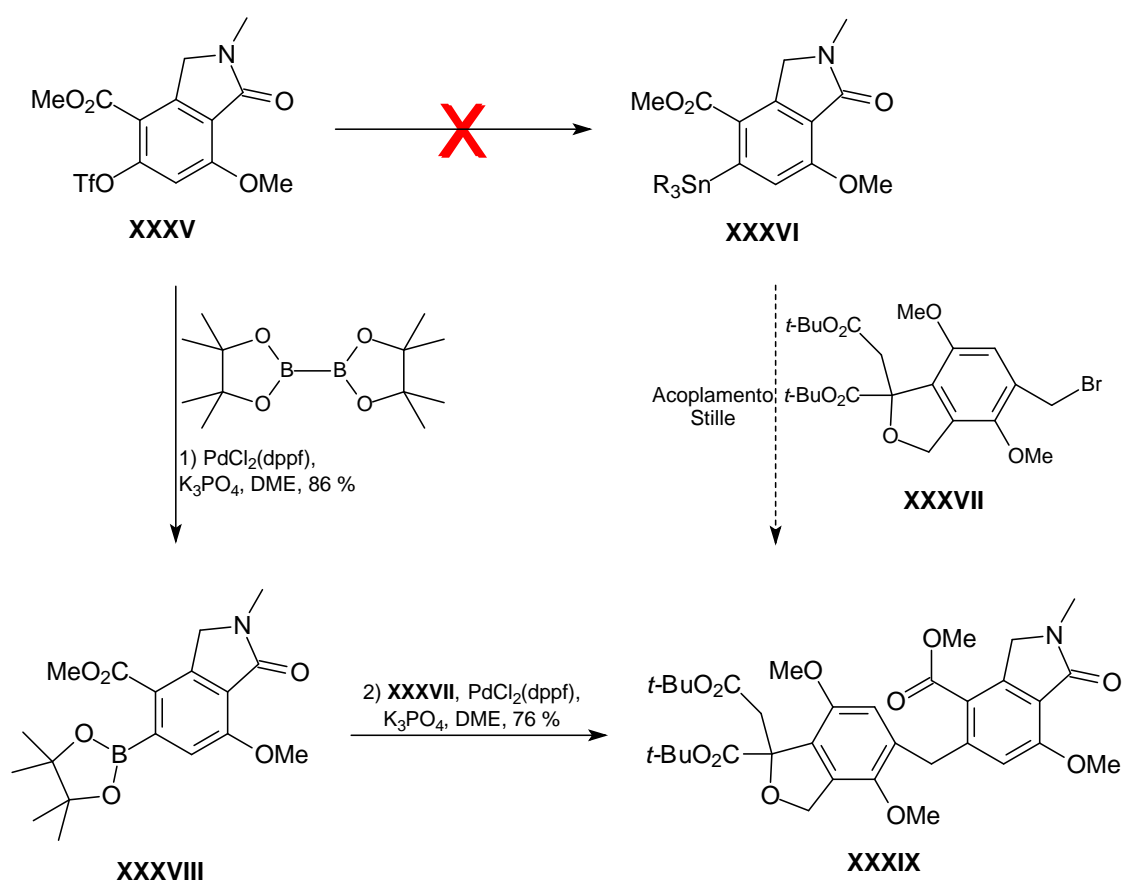


Figura 4. Estrutura da *lactonamicina*.

Várias alternativas sintéticas foram testadas, mas nenhuma provou ser bem sucedida. Insatisfeitos com esses resultados, os autores decidiram investigar as reações de Stille como alternativa já que é um tipo de

acoplamento muito utilizado em síntese de moléculas complexas<sup>104</sup>. Nesta fase, foi planejada a conversão do triflato **XXXV** no organoestano correspondente **XXXVI**, para posterior reação com o brometo **XXXVII** até a formação do éster **XXXVIII** (Esquema 22). O triflato **XXXV** foi submetido a uma variedade de diferentes reações de estanilação, mas nenhuma proporcionou o estano desejado **XXXVI**. Uma estratégia alternativa foi investigada e a reação de Suzuki-Miyaura entre o brometo de benzila **XXXVII** e o éster borônico **XXXVIII**, para síntese de **XXXIX**, foi plenamente satisfatória produzindo um rendimento isolado de 76% (Esquema 22).

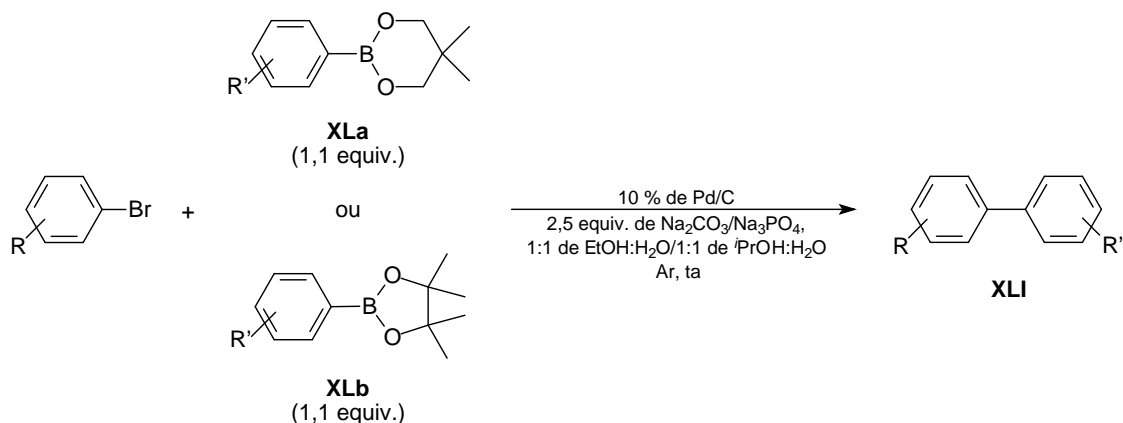


Esquema 22. Etapa-chave da síntese da *lactonamicina*.

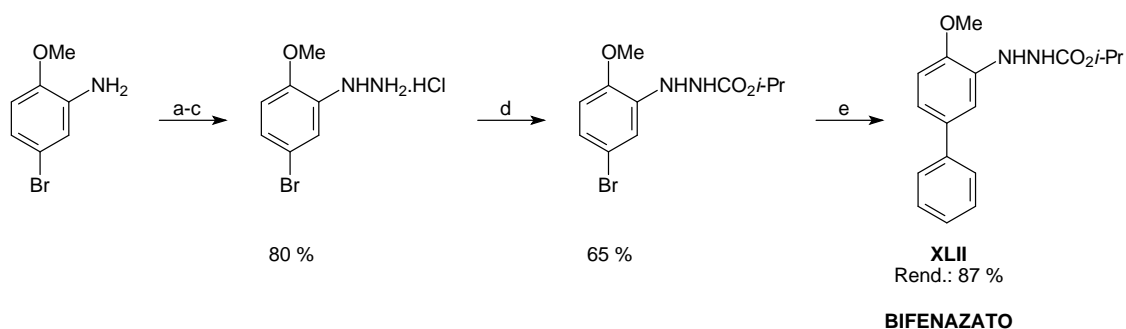
Sajiki<sup>105</sup> e colaboradores publicaram uma nova rota sintética para o *bifenazato* **XLII** (Esquema 24), substância bioativa eficaz contra pragas de ácaros, considerando que poucas publicações existem para a síntese do *bifenazato*<sup>106</sup>. Para a síntese das bifenilas **XLI** foi utilizada a reação de Suzuki-Miyaura entre brometos de arila e ésteres neopentilborônicos **XLa** e pinacolborônicos **XLb**, catalisada por Pd/C (Esquema 23). A reação foi



realizada em meio aquoso, à temperatura ambiente e sem a utilização de ligante fosfina. Este protocolo foi realizado sob condições de reação brandas para o acoplamento Suzuki-Miyaura, como pode ser observado no Esquema 23, onde os produtos de acoplamento foram obtidos com altos rendimentos.



Esquema 23. Reação de Suzuki-Miyaura entre brometos de arila e ésteres pinacol ou neopentilglicol.



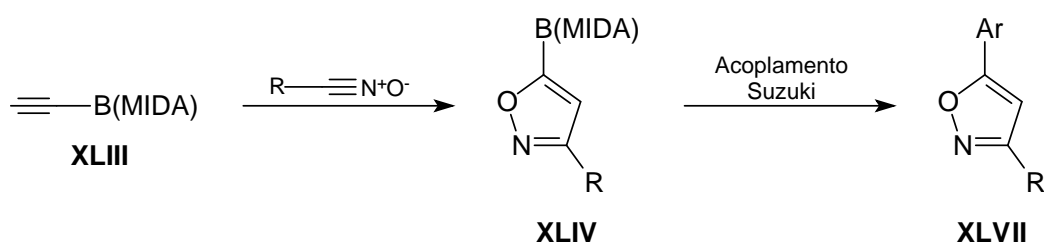
Esquema 24. Aplicação para a síntese do bifenazato. Condições reacionais: (a) HCl, 0 °C; (b) NaNO<sub>2</sub>, 0 °C; (c) SnCl<sub>2</sub>/2H<sub>2</sub>O, HCl, 0 °C, 80 % (três etapas); (d) *i*-PrCOCl, Et<sub>3</sub>N, THF, 0 °C/ta, 65 %; (e) PhB(OCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CMe<sub>2</sub>, 10 % de Pd/C, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 50 % EtOH, 80 °C, 87 %.

Tanto ésteres neopentilborônicos **XLa** quanto pinacolborônicos **XLb** com grupos elétrico-retiradores ou elétrico-doadores podem ser empregados para produzir bifenilas por acoplamento com brometos de arila com rendimentos elevados. No entanto, quando o brometo de arila possui grupos elétrico-retiradores é necessário menor tempo reacional quando comparados aos brometos de arila que possuem grupos elétrico-doadores que o tempo reacional é maior.

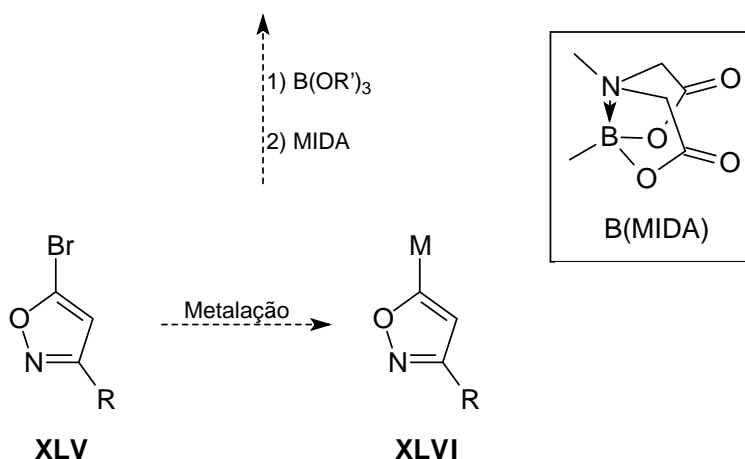
Recentemente Grob e Hamann<sup>107</sup> publicaram um estudo sobre a síntese de ésteres isoxazóis **XLVII** e triazóis **XLIX** MIDA boronatos funcionalizados e

suas aplicações subsequentes em reações de Suzuki-Miyaura (Esquema 25). A síntese de heterociclos é particularmente relevante para a construção de moléculas análogas a fármacos, devido à presença ubíqua de estruturas desse tipo no espaço químico. A utilização de subestruturas heterocíclicas usando reações de Suzuki-Miyaura é uma estratégia útil, embora historicamente se saiba que há dificuldade técnica devido a problemas de inacessibilidade e instabilidade dos boratos heterocíclicos necessários<sup>108</sup>.

## PARTE A



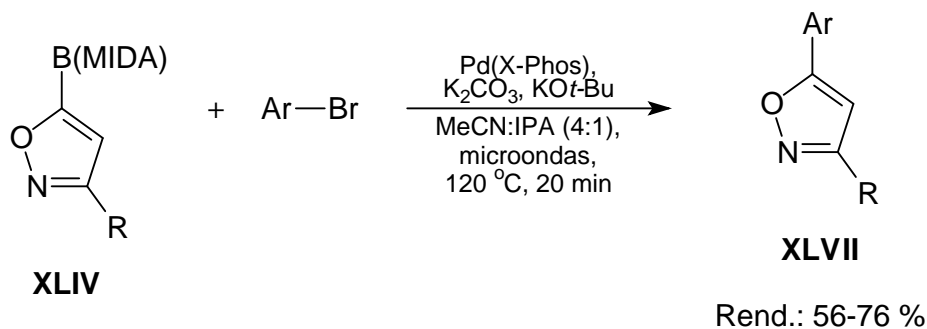
## PARTE B



Esquema 25. Preparação do éster MIDA isoxazol boronato.

Os autores relatam que a escolha para investigar a cicloadição [3+2] do éster MIDA etinil borônico **XLIII** (Esquema 25, Parte A) foi possível porque este composto que é comercialmente disponível apresentou grande versatilidade como precursor para intermediários mais complexos<sup>109</sup>. Com essa informação, os pesquisadores previram que este método poderia oferecer uma alternativa prática para obter o éster borônico **XLIV** sem a necessidade da reação de metalação do bromo isoxazol **XLV** para originar o composto **XLVI**, requisito para a próxima etapa da síntese (Esquema 25, Parte B).

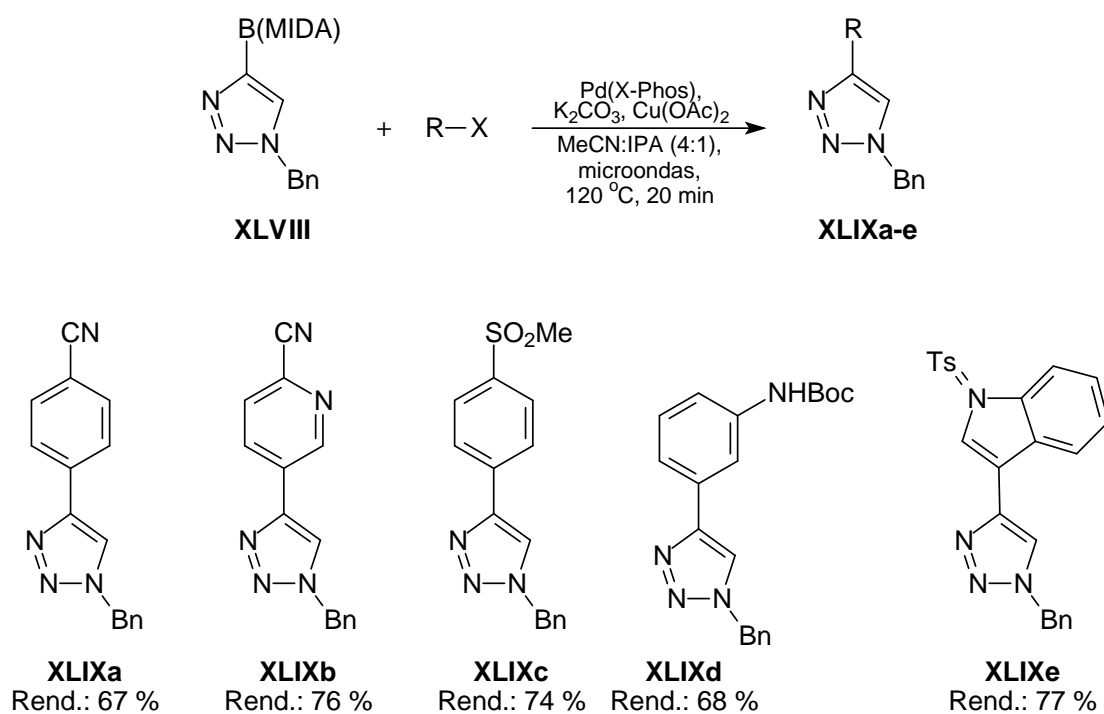
Após a síntese dos ésteres MIDA isoxazol boronatos **XLVII**, esses compostos foram empregados em reações de Suzuki-Miyaura para otimização das condições reacionais para síntese de heterociclos<sup>107</sup> (Esquema 26). Foram testados diversos brometos de arila com rendimentos entre 56 e 76 %.



Condições reacionais: 5 mol% de [Pd], 5 mol% de KO $t$ -Bu.

**Esquema 26. Condições otimizadas para reação de Suzuki-Miyaura utilizando éster MIDA isoxazol boronato.**

Tanto ésteres MIDA isoxazol boronatos **XLVII** quanto ésteres MIDA triazóis boronatos **XLIX** foram utilizados em reações de Suzuki-Miyaura (Esquema 27). Os produtos de acoplamento Suzuki-Miyaura entre ésteres MIDA triazóis boronatos e haletos de arila estão representados no Esquema 27. O interessante desse estudo foi que foram desenvolvidas vias sintéticas úteis para produzir duas classes de ésteres heterocíclicos MIDA boronatos – isoxazóis **XLVII** e triazóis **XLIX** – e demonstraram a sua utilidade em reações de acoplamento Suzuki-Miyaura.



**Esquema 27. Condições otimizadas para reação de Suzuki-Miyaura utilizando éster MIDA triazóis boronato.**

A síntese promissora de ésteres borônicos a partir de complexos organoborados cíclicos formados por tratamento com dióis mostra um aumento considerável na estabilidade<sup>110</sup>. A síntese de ésteres borônicos que são "protegidos" por complexação com dióis estão cada vez mais sendo citados na literatura como pôde ser verificado nesta parte inicial da revisão bibliográfica.

### II. 3. Glicerol como solvente

A utilização de solventes na indústria química está associada a uma variedade de impactos ambientais indiretos. Por exemplo, o esgotamento de recursos não renováveis como consequência da produção de solventes petroquímicos, emissão ao ar devido à incineração de solventes ou de investimento de alta energia para processos de reciclagem de solventes. A fim de quantificar os danos ao meio ambiente que são atribuíveis indiretamente ao uso de solventes, estão sendo realizados métodos de avaliação do ciclo de vida de alguns solventes mais utilizados industrialmente<sup>111</sup>. No tratamento de resíduos de solvente, os mesmos são reciclados por meio de processos de destilação ou são incinerados.

Os solventes definem uma parte importante do desempenho ambiental dos processos na indústria química e também no impacto sobre questões de segurança, custo e saúde. A ideia de *tecnologia sustentável* exprime o objetivo de minimizar os danos ao meio ambiente resultante da utilização de solventes na produção química. Há tempos que se é discutido a necessidade crescente de processos ambientalmente mais aceitável na indústria química. Esta tendência, que se tornou conhecida como tecnologia sustentável ou "química verde", exige uma mudança de paradigma a partir de conceitos tradicionais da eficiência dos processos, que se concentram, em grande parte, na produção química que atribui valor econômico à eliminação de resíduos e evita o uso de substâncias tóxicas e/ou nocivas.

Uma definição para tecnologia sustentável pode ser estabelecida: química eficientemente "verde" utiliza prioritariamente material renovável, minimiza o desperdício e evita a utilização de reagentes tóxicos e/ou nocivos e solventes no fabrico e aplicação de produtos químicos<sup>112</sup>. Uma medida útil da potencial aceitabilidade ambiental de processos químicos é o *fator E*<sup>113</sup> que foi definido para descrever a eficiência de uma reação de maneira semelhante à economia de átomos ou eficiência atômica<sup>114</sup>. Utilizado especialmente a nível industrial, o *fator E* considera a quantidade de resíduo gerado para cada quilograma de produto obtido (Tabela 2). A magnitude do problema dos resíduos na fabricação de produtos químicos é facilmente perceptível a partir

de uma consideração de *fatores E* típicos em vários segmentos da indústria química (Tabela 2).

**Tabela 2. Fator E na indústria química.**

	<b>Tonelagem</b>	<b>E = kg de resíduo/kg de produto</b>
Indústria petroquímica	$10^4$ - $10^6$	1-5
Indústria de química fina	$10^2$ - $10^4$	5- >50
Indústria farmacêutica	$10$ - $10^3$	25- >100

O *fator E* é a quantidade real de resíduos produzidos no processo. Leva em conta o rendimento químico e inclui reagentes, perdas de solventes e todos os processos auxiliares. Estima-se que o *fator E* aumenta significativamente com sua especialização (Tabela 2)<sup>115</sup>. A água é uma exceção e geralmente não é levada em conta. Os resíduos gerados no fabrico de compostos orgânicos consistem principalmente de sais inorgânicos. Isto é uma consequência direta da utilização de reagentes estequiométricos inorgânicos em síntese orgânica. A utilização de solventes ambientalmente menos prejudiciais tende a minimizar o impacto no meio ambiente causado pelo uso de solventes na produção química. Recentemente, algumas abordagens foram utilizadas visando à aplicação de “solventes verdes”:

*i.* substituição de solventes prejudiciais (danosos) por solventes que apresentem melhores propriedades EHS (*environmental, health and safety*), como o aumento da biodegradabilidade;

*ii.* uso de “bio-solventes”, ou seja, produção de solventes com recursos renováveis tais como o etanol produzido pela fermentação de açúcar – materiais alimentares aglutinados ou materiais lignocelulósicos (substituição de solventes produzidos a partir do petróleo);

*iii.* substituição dos solventes orgânicos tradicionais por solventes menos voláteis, ou seja, que apresentem menor pressão de vapor e que sejam ambientalmente menos prejudiciais;

*iv.* ter baixa inflamabilidade e ser disponível;

*v.* deve ser quimicamente e fisicamente estável, reciclável, e reutilizável.

A indústria farmacêutica e de química fina são as grandes vilãs na geração de resíduos apresentando um elevado *fator E* especialmente porque, ao longo dos anos, suas plantas industriais foram projetadas para empregar reações estequiométricas clássicas. Essas reações estequiométricas clássicas geram uma quantidade enorme de sais inorgânicos como resíduos como, por exemplo, reduções estequiométricas com metais (Na, Mg, Zn, Fe) e hidretos metálicos (LiAlH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub>), oxidações com permanganato de magnésio e dióxido de cromo (IV) e uma outra variedade de reações entre elas sulfonação, nitração, halogenação, diazotação e acilação de FriedelCrafts – empregando quantidades estequiométricas de ácidos (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HF, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) e ácidos de Lewis (AlCl<sub>3</sub>, ZnCl<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>)<sup>113</sup>. Neste sentido, as indústrias de produtos farmacêuticos vêm sendo denominadas atualmente de usinas de sais (*salt factories*). Uma solução pode estar na substituição de métodos estequiométricos clássicos por alternativas catalíticas mais limpas como a hidrogenação catalítica, a carbonilação e a oxidação catalítica que são reações que produzem altos rendimentos e baixo processamento de sais<sup>113</sup>. A catálise promovida por metais de transição vem demonstrando ser uma das melhores abordagens em termos de economia de átomos e engenharia molecular no sentido de se melhorarem os processos existentes ou no descobrimento de novas reações. Nesse sentido, a catálise organometálica homogênea destaca-se em relação à catálise heterogênea, uma vez que, na maioria das vezes, as reações catalíticas em meio homogêneo ocorrem em alto rendimento, elevada seletividade e em condições brandas. Mais importante ainda, as propriedades estereas e eletrônicas dos catalisadores homogêneos podem ser moduladas molecularmente, pela variação do centro metálico e/ou dos ligantes permitindo a produção de produtos moleculares e macromoleculares.

Outro ponto fundamental é a recuperação do catalisador tanto para minimizar o alto custo do metal quanto para evitar o impacto ambiental. Reações catalíticas homogêneas produzem altas atividades e seletividades em relação aos sistemas heterogêneos, e também minimizam as limitações de transferência de massa, lixiviação, e desativação que muitas vezes podem ocorrer com catalisadores sólidos (Tabela 3). Uma deficiência grave da catálise homogênea é a separação do catalisador (processo caro) de produtos de

reação e recuperação quantitativa do catalisador em uma forma ativa. Essas são as principais razões, apesar dos benefícios, de que grande parte dos processos catalíticos homogêneos não é empregada industrialmente. O processo catalítico ideal deve envolver, em princípio, as principais vantagens da catálise homogênea (alto rendimento e seletividade, condições reacionais brandas e possibilidade de modular as propriedades estéricas e eletrônicas do catalisador) e da catálise heterogênea (facilidade de separação dos produtos do meio reacional e recuperação do catalisador). Em alguns casos, os processos catalíticos em meio homogêneo não necessitam o emprego de solventes, os produtos são facilmente separados do meio reacional e o catalisador é facilmente reciclado.

Se um catalisador é heterogêneo, ele pode ser facilmente separado por centrifugação ou filtração. Na fabricação de produtos farmacêuticos, por exemplo, a separação quantitativa do catalisador é importante para evitar a contaminação do produto. Existem muitas tentativas de se heterogeneizar catalisadores homogêneos com suportes orgânicos ou inorgânicos, no entanto essas abordagens, em geral, não resultaram em processos comercialmente viáveis, por uma série de razões, tais como a lixiviação do metal, baixas produtividades do catalisador, atividades e seletividades irreprodutíveis e degradação do suporte. A Tabela 3 mostra as vantagens e desvantagens da catálise em meio homogêneo e heterogêneo<sup>112,113</sup>. Então, qual seria o caminho a seguir, tanto do ponto de vista ambiental quanto do econômico já que, por exemplo, muitos dos catalisadores utilizados na fabricação de produtos de química fina contêm metais nobres e/ou ligantes quirais caros?



Tabela 3. Catálise homogênea *versus* catálise heterogênea.

	Homogênea	Heterogênea
<b>Vantagens</b>	Condições reacionais brandas	
	Altas atividades e seletividades	Facilidade de separação do catalisador e do produto
	Eficiente taxa de transferência	Processo contínuo
<b>Desvantagens</b>	Difícil separação e reciclagem do catalisador	Problemas na taxa de transferência
	Contaminação do produto	Baixas atividades e seletividades
	Não é adaptado para processo contínuo	

Os líquidos iônicos dissolvem facilmente muitos complexos de paládio não-modificados e também estabilizam complexos de paládio<sup>116</sup>. Contudo, a produção de líquidos iônicos requer grande quantidade de solventes orgânicos voláteis e danosos para o meio ambiente, além do seu preço que limita a utilização em grande escala.

O polietilenoglicol (PEG), polipropilenoglicol (PPG) ou poli(óxido de etileno) (PEO) tornaram-se recentemente solventes-avos para a recuperação do catalisador homogêneo devido às suas propriedades, tais como baixa volatilidade, a toxicidade mínima, e sua capacidade para imobilizar catalisadores de forma eficaz<sup>117</sup>. Assim, grande parte dos estudos recentes está centrada sobre o uso de PEG ou PEO como um solvente reciclável para inúmeras reações catalíticas homogêneas, tais como reações de acoplamento Heck, Suzuki-Miyaura<sup>118</sup> e Sonogashira<sup>119</sup>. Estas reações geralmente usam solventes orgânicos durante as etapas de separação, permitindo a extração dos produtos e imobilização dos catalisadores na fase do PEG e/ou PPG e/ou PEO.

O glicerol (1,2,3-propanotriol ou glicerina) foi descoberto por Carl Wilhelm Scheele, em 1783, durante o processo de saponificação de azeite de

---

oliva. Na época, Scheele observou que a formação do líquido o qual ele havia testado tinha um gosto muito doce e publicou sua descoberta intitulada como *Experiment about a special sugar material coming from squeezed oils and fats*<sup>120</sup>. Entretanto, a descoberta do “Doce de Scheele” não produziu tanto impacto na pesquisa científica como na utilização industrial durante muito tempo. O nome “glicerol” foi dado pelo químico Michel Eugene Chevreul em 1811 quando deduziu este nome da palavra grega *glycos* que quer dizer “doce”. Em 1866, uma das técnicas de utilização do glicerol foi para produção de glicerol trinitrato, o chamado nitroglicerol. A dinamite é formada quando o nitroglicerol é adsorvido em terra de diatomáceas, que pode ser utilizado como explosivo, por exemplo, para a construção de túneis, canais ou vias ferroviárias. Apenas para a construção do canal de Panamá (iniciada em 1879) 30.000 toneladas de dinamite foram aplicadas. No final do século XIX, o aumento do processamento de óleos e gorduras naturais fez com que a produção de glicerol também aumentasse continuamente<sup>121</sup>. Vários processos de conversão para o glicerol são descritos na literatura<sup>122</sup> que transformam essa substância em materiais úteis (Figura 5).



Figura 5. Processos de conversão do glicerol.

Atualmente o glicerol é produzido em grandes quantidades (Figura 6) durante a reação de transesterificação de ácidos graxos para a fabricação de biodiesel e, como tal, representa um subproduto dessa reação<sup>123</sup> (Esquema 28). Este cenário indica que a viabilização comercial do biodiesel **LI** passa pela necessidade do consumo do volume extra de glicerol **LII** com aplicações de larga escala e agregação de valor à cadeia produtiva. Hoje, a principal aplicação do glicerol é na indústria de cosméticos, saboaria, alimentos e medicamentos, setores incapazes de absorverem sozinhos o volume deste subproduto gerado com a produção do biodiesel.

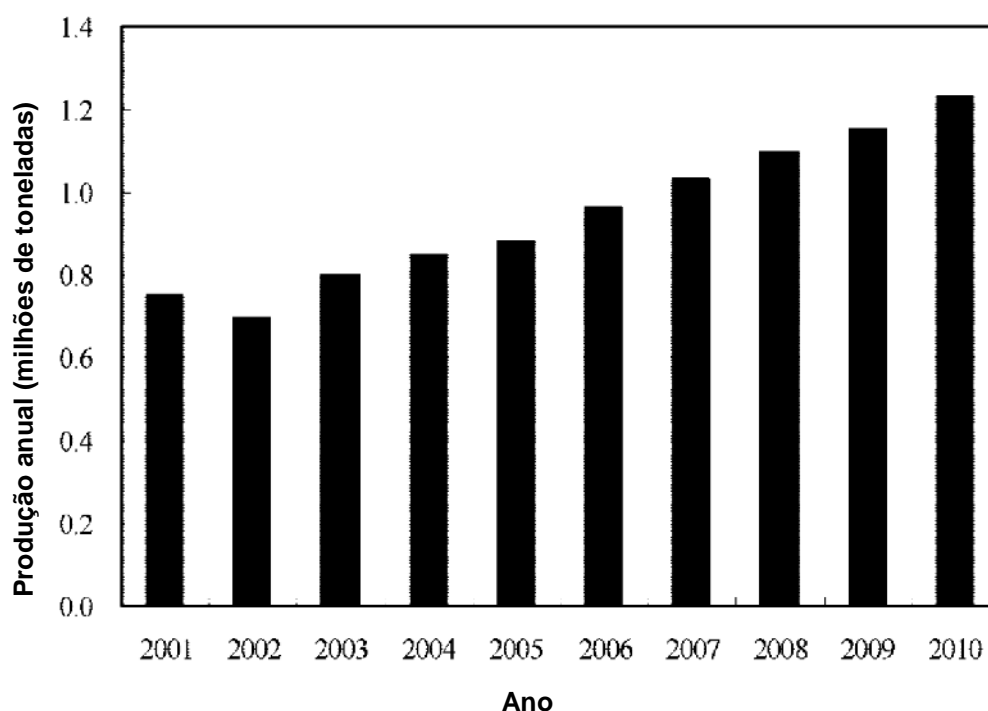
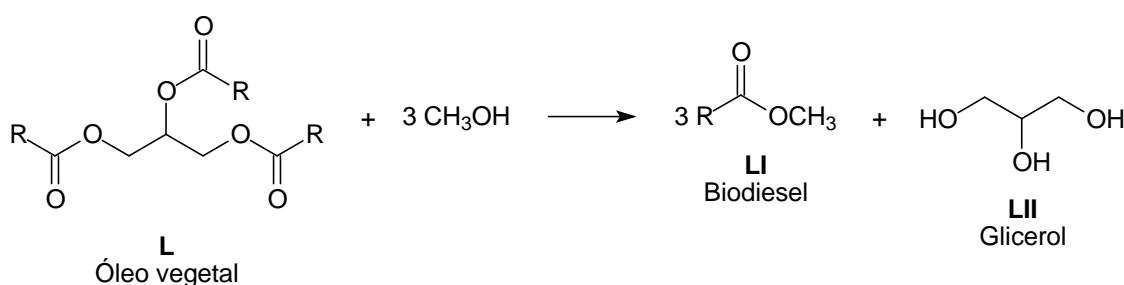


Figura 6. Projeção da produção global de glicerol.

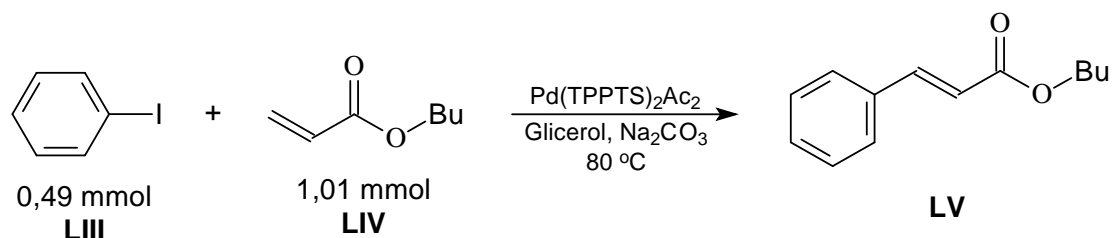


Esquema 28. Produção de biodiesel a partir da transesterificação de óleo vegetal.

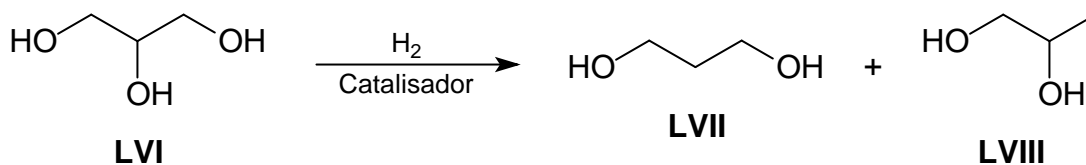
Líquido polar, pouco tóxico, biodegradável e reciclável, fabricado por fontes renováveis, o glicerol pode ser usado como um "solvente verde" para várias transformações orgânicas catalíticas<sup>124</sup> e não-catalíticas<sup>125</sup> apresentando propriedades físicas e químicas vantajosas. O glicerol tem ponto de ebulição alto e negligenciável pressão de vapor e é compatível com muitos compostos orgânicos e inorgânicos e não requer cuidados e armazenamento.

Tal como outros solventes orgânicos polares como DMSO e DMF, o glicerol é também eficiente na dissolução de sais inorgânicos, ácidos e bases, bem como enzimas e complexos de metais de transição, mas também pode dissolver compostos orgânicos que são pouco miscíveis em água. A pouca miscibilidade de vários solventes hidrofóbicos como éteres e hidrocarbonetos com o glicerol permite a separação dos produtos do meio reacional a partir de

uma simples extração. Em estudos recentes o glicerol foi utilizado como meio reacional para acoplamentos Heck (Esquema 29) e Suzuki-Miyaura, reações de redução catalítica, reações de redução assimétrica<sup>126</sup> e reações de hidrogenólise catalítica<sup>127</sup> (Esquema 30).



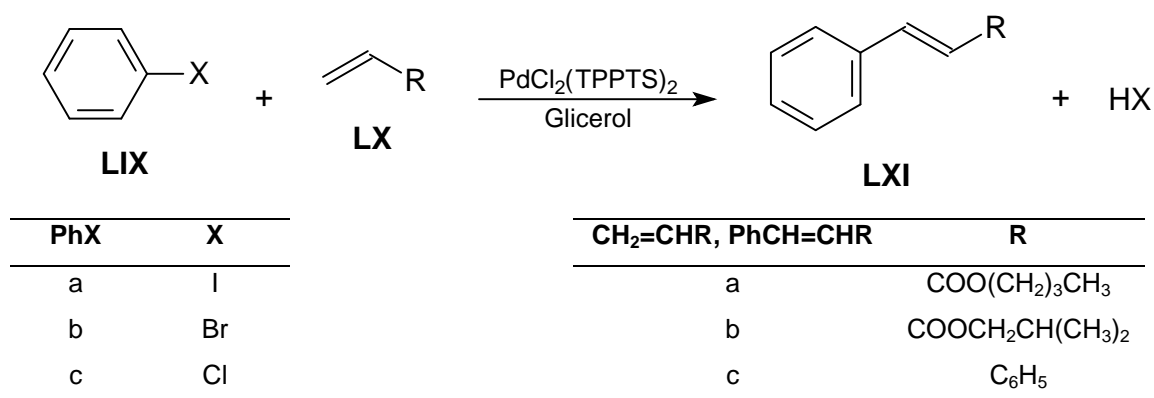
Esquema 29. Acoplamento Heck utilizando glicerol como solvente.



Esquema 30. Hidrogenólise catalítica do glicerol foi a partir de catalisadores heterogêneos.

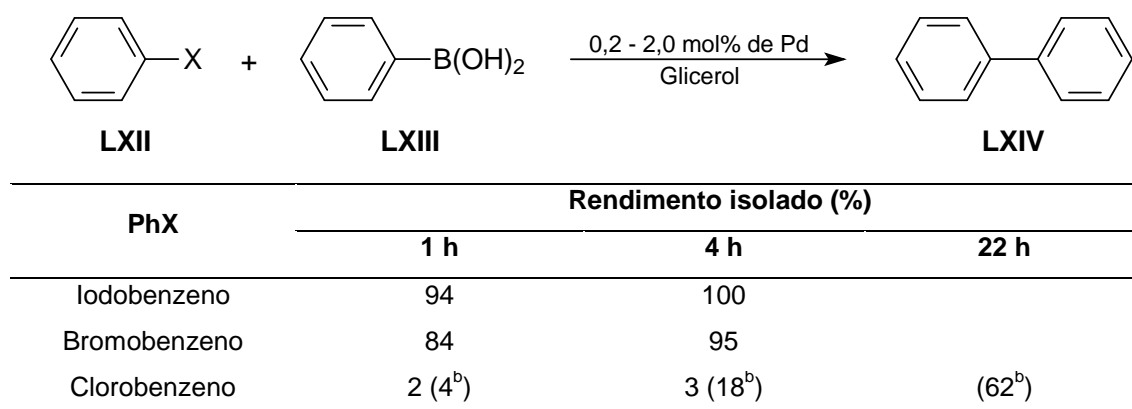
Em estudo publicado por Wolfson<sup>126</sup>, o glicerol foi utilizado como solvente em reações de acoplamento Heck (Tabela 4) e Suzuki-Miyaura (Tabela 5) catalisadas por paládio. A reação de Heck foi realizada entre halobenzenos **LIX** e alguns alcenos **LX** e a reação de Suzuki-Miyaura foi realizada entre halobenzenos **LXII** e ácido fenilborônico **LXIII**, catalisadas por paládio, foram realizadas utilizando glicerol como solvente em meio homogêneo e meio heterogêneo (Tabela 5).

Tabela 4. Glicerol aplicado em reações de Heck.



Condições reacionais: 0,5 mmol de PhX com 0,6 mmol de alceno usando (a) 10  $\mu$ mol de PdCl<sub>2</sub>(TPPTS)<sub>2</sub> e 0,6 mmol de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em 5 g de glicerol a 80 °C ou (b) 10  $\mu$ mol de PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> em 20 g de glicerol.

Tabela 5. Reação de Suzuki-Miyaura entre haletos de fenila e ácido fenilborônico utilizando glicerol como solvente.



Condições reacionais: 0,5 mmol de PhX com 0,6 mmol de ácido fenilborônico usando (a) 10  $\mu$ mol de PdCl<sub>2</sub>(TPPTS)<sub>2</sub> e 0,6 mmol de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em 5 g de glicerol a 80 °C ou (b) 10  $\mu$ mol de PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> em 20 g de glicerol.

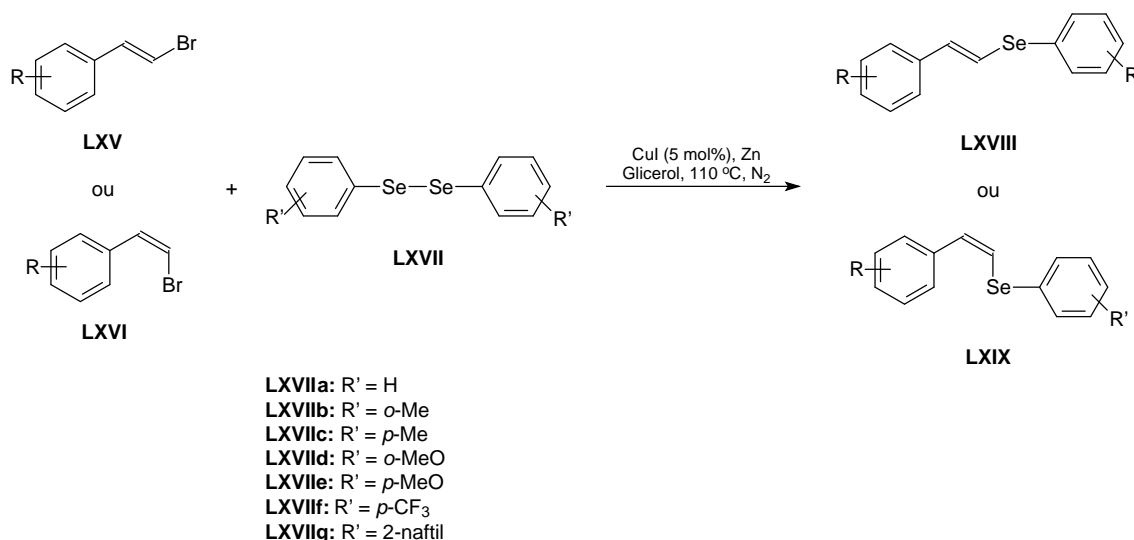
No estudo realizado por Wolfson<sup>126</sup> foram realizados experimentos de reutilização do sistema catalítico (Tabela 6). As tentativas de reciclagem do catalisador são válidas, mas deve-se levar em consideração que o haleto de arila utilizado como reagente de partida é o iodobenzeno que é extemamente reativo em reações de acoplamento em presença de qualquer traço de metal, como foi demonstrado em estudo publicado por nosso grupo de pesquisa<sup>128</sup>, o que pode ser questionado quanto à eficiência dos ciclos nesse estudo.

Tabela 6. Reciclagem da reação de Suzuki-Miyaura entre iodobenzeno e ácido fenilborônico utilizando glicerol como solvente.

Número de ciclos	Rendimento isolado (%)		
	PdCl <sub>2</sub> (TPPTS) <sub>2</sub>	Pd/C	PdCl <sub>2</sub> (dppf) <sub>2</sub> <sup>a</sup>
1	88	98	82
2	55	61	80
3	47	50	80

Condições reacionais: 0,5 mmol de iodobenzeno com 0,6 mmol de ácido fenilborônico usando 2 mol% de paládio e 0,6 mmol de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em 5 g de glicerol a 80 °C por 1 h. <sup>a</sup> Reação em 20 g de glicerol.

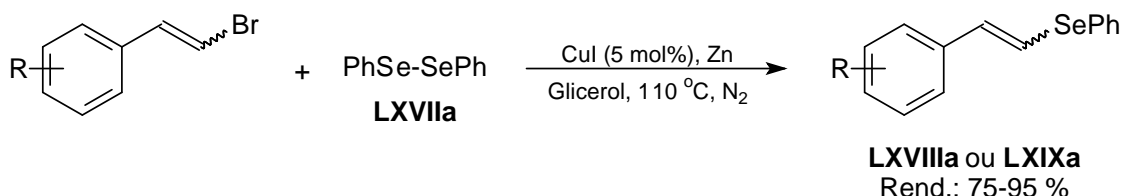
Gonçalves<sup>129</sup> e colaboradores utilizaram o glicerol como solvente na reação de acoplamento entre brometos de vinila **LXV** e **LXVI** e disselenetos de diarila **LXVII** catalisada por CuI. Esta reação foi realizada com brometos de vinila *Z* e *E* **LXV** e **LXVI** contendo grupos eléto-retiradores e eléto-doadores produzindo os correspondentes selenetos vinílicos **LXVIII** e **LXIX** em bons rendimentos (Esquema 31).



Esquema 31. Condição geral para síntese de selenetos vinílicos utilizando brometos de vinila.

Os primeiros experimentos foram realizados com *E*-β-bromoestireno com disselenetos de difenila **LXVIIa** em glicerol sob atmosfera de nitrogênio, 110 °C e variou-se o tipo de sal de cobre como CuI, CuCl, CuCN, CuO, CuCl<sub>2</sub> e Cu(OAc)<sub>2</sub>. A utilização de CuI proporcionou os melhores resultados para o produto de acoplamento, 43 %, mas esse rendimento ainda estava baixo e a adição de zinco como aditivo favoreceu muito a atividade do sistema catalítico

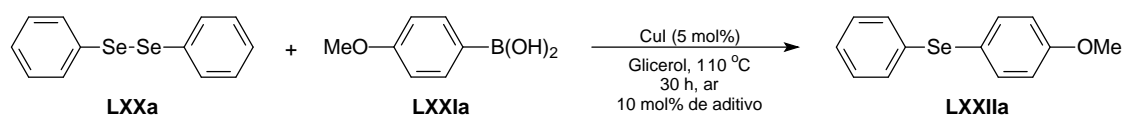
chegando a 95 %. Com estes resultados, a reação foi otimizada a partir de *E*-bromoestireno e de disselenetos de difenila utilizando 5 mol% de CuI como catalisador e zinco dissolvidos em 1,5 mL de glicerol a 110 °C durante 4 h. Os produtos de acoplamento, selenetos vinílicos **LXVIIIa** ou **LXIXa**, foram obtidos com rendimentos de 75-95 %<sup>129</sup>.



**Esquema 32. Condição reacional otimizada para síntese de selenetos vinílicos utilizando brometos de vinila.**

Um estudo de reutilização da mistura catalisador/glicerol foi realizado para a reação otimizada (Esquema 32). Após o consumo dos reagentes de partida, a mistura reacional foi diluída com hexano e o produto foi isolado. Após a remoção completa do solvente residual, a mistura de CuI/Zn/glicerol foi diretamente reutilizada para ciclos posteriores. A reação que produziu o melhor rendimento (95 %) foi reciclada obtendo-se 93, 92, 86 e 72 % do produto de acoplamento após quatro ciclos sucessivos, no entanto se observa a queda sistemática no rendimento reacional após cada ciclo.

Em estudo semelhante publicado por Alves<sup>130</sup> e colaboradores, o glicerol foi utilizado como solvente em reações de acoplamento para síntese de selenetos de diarila **LXXII** a partir de ácidos arilborônicos **LXXI** e disselenetos de diarila **LXX** (Esquema 33). A reação foi otimizada a partir de seleneto de difenila **LXX a** e ácido *p*-metóxi-fenilborônico **LXXIa** com adição de 10 mol% de solvente orgânico que atua como aditivo (Esquema 33).

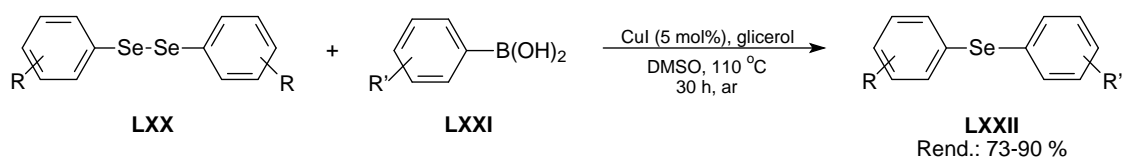


**Esquema 33. Condições reacionais utilizando ácido *p*-metoxifenilborônico.**

Os autores relatam que o uso de quantidade estequiométrica de aditivo foi importante para o sucesso da reação e neste caso o DMSO proporcionou os melhores resultados entre H<sub>2</sub>O, DMF, CH<sub>3</sub>CN, Mg e Zn. Após a otimização da



reação os selenetos de diarila **LXXII** foram obtidos com rendimentos entre 73-90 % (Esquema 34).



**Esquema 34. Esquema geral para síntese de selenetos de diarila.**

A partir da reação que produziu o melhor resultado, os autores realizaram testes para recuperação e reutilização do glicerol. Após o primeiro ciclo, a mistura reacional foi diluída e extraída com uma mistura de hexano/acetato de etila 95:5 (3×3 mL). A fase sobrenadante foi retirada e o solvente evaporado. A fase do glicerol, inferior, foi deixada sob vácuo e reutilizada diretamente. No entanto, o rendimento do produto de acoplamento foi quase inexistente. Em vista deste resultado foram realizados dois procedimentos diferentes na tentativa de melhorar o rendimento da reação. Primeiro, após a primeira reação, acrescentou-se  $\text{CuI}$  (5 mol%) na fase do glicerol recuperado e realizada a reutilização. Este protocolo não foi eficiente e o produto não foi formado. Segundo, após a primeira reação, acrescentou-se DMSO (0,5 mmol), na fase do glicerol recuperado e o produto desejado foi obtido com 88 %. A partir de então, procedeu-se com a reutilização adicionando-se novas porções de DMSO (0,5 mmol) em todos os ciclos<sup>130</sup>, pois o DMSO funciona como oxidante das espécies metálicas ativas<sup>131</sup>. Na nossa experiência, o sulfureto de dimetila foi observado em pequenas quantidades na análise de cromatografia gasosa. Com esse protocolo observou-se bom nível de eficiência mesmo após ser reutilizado por três vezes. Os selenetos de diarila foram obtidos com 90 %, 88 %, 88 % e 86 % de rendimento após os ciclos sucessivos. Após quatro ciclos, a eficiência do sistema  $\text{Cu/DMSO/glicerol}$  foi reduzida e o rendimento baixou para 71 %.

Solventes alternativos devem, portanto, proceder com a remoção eficiente do produto e a recuperação e reutilização do catalisador devem ser eficientes. A necessidade de separação eficiente de produtos e catalisador, mantendo as vantagens de um catalisador homogêneo, leva à procura de um sistema onde o catalisador seja recuperado e reciclado por simples separação

de fases onde o solvente, contendo o catalisador, permanece no reator e possa ser reutilizado com uma nova adição de reagentes sem tratamento adicional.

Quase sempre, o uso de substratos oriundos de resíduos renováveis é uma opção ambientalmente correta para o desenvolvimento de novos produtos de maior valor agregado e contribui para a redução do custo do tratamento dos resíduos e aumenta o valor econômico desses coprodutos, com consequente diminuição do custo de produção do produto principal. O glicerol é um coproduto do biodiesel e está dentro deste contexto. Nesta parte da revisão bibliográfica procurou-se mostrar que o glicerol pode ser utilizado na síntese orgânica moderna como solvente já que este é uma matéria-prima barata e muito versátil, constituindo-se meio reacional alternativo real e viável para gerar substâncias que possam atuar como precursores de produtos industriais de alto valor agregado. O desenvolvimento de processos ambientalmente menos agressivos é desejável para o aperfeiçoamento de métodos eficientes visando obter produtos econômicos, social e ambientalmente adequados.

## II. 4. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica: síntese de atropoisômeros

A catálise homogênea assimétrica, envolvendo metais de transição associados a ligantes quirais, foi objeto de trabalho intensivo durante as últimas décadas<sup>132</sup>. Dos vários métodos para a produção de compostos enantiomericamente puros, catalisadores metálicos homogêneos enantiosseletivos têm sido uma estratégia atraente e o resultado é refletido por inúmeras publicações nesse campo, incluindo o prêmio Nobel em 2001 para W. S. Knowles, R. Noyori e K. B. Sharpless<sup>133</sup>.

A catálise assimétrica evita (ou reduz consideravelmente) a formação de subprodutos e permite uma diminuição do número de etapas sintéticas, conseqüentemente, diminui o custo global da síntese. Para alcançar altos níveis de reatividade e seletividade em reações catalíticas enantiosseletivas, vários parâmetros de reação devem ser aprimorados. Dentre desses parâmetros está a seleção e a escolha do ligante quiral, que é, muitas vezes, o fator mais crucial. Um dos métodos mais simples para obtenção de ligantes quirais é transformar ou derivatizar compostos naturalmente quirais, no entanto esses ligantes não serão os mais eficientes em termos de enantiosseletividade.

Biarilas quirais (Figura 7) são compostos estruturalmente importantes em produtos naturais biologicamente ativos ou como ligantes na catálise homogênea. A quiralidade destes compostos surge a partir da rotação restrita em torno da ligação arila-arila ( $C_{sp^2}-C_{sp^2}$ )<sup>134</sup>. Esta rotação específica é chamada atropoisomerismo. Atropoisomerismo é um tipo de estereoisomerismo que pode surgir em sistemas de rotação livre, onde a rotação de uma ligação covalente simples é impedida de modo a permitir a formação de estereoisômeros diferentes como, por exemplo, em bifenilas *o*-substituídas onde o impedimento estereo entre os substituintes limita a rotação livre entre as ligações.

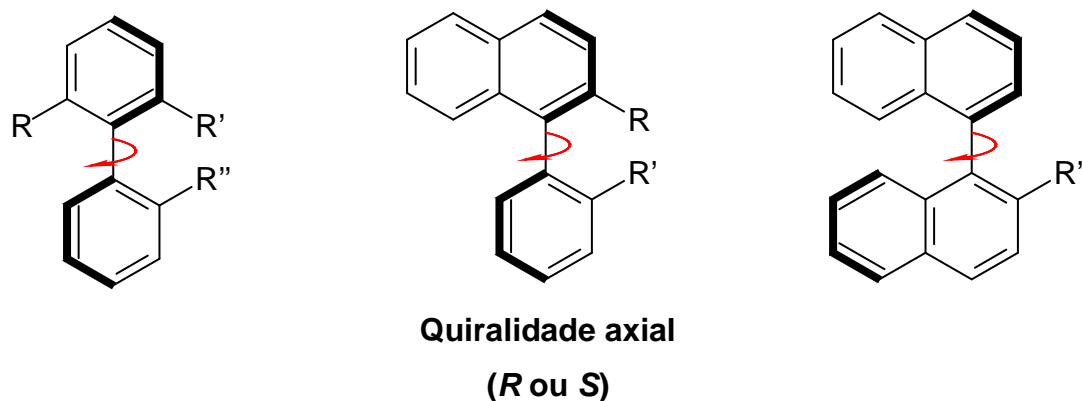


Figura 7. Estruturas que exibem atropoisomerismo.

A nomenclatura de substâncias que apresentam quiralidade axial pode ser atribuída como *R* ou *S* pela aplicação das regras de prioridade de Cahn-Ingold-Prelog<sup>135</sup>. A partir da projeção da estrutura vista na direção do eixo de ligação do sistema bifenílico, deve-se definir a ordem de prioridade dos grupos funcionais, iniciando por aqueles mais próximos ao observador e, em seguida, atribuir a configuração absoluta *R* ou *S* com base no sentido da rotação produzida quando se caminha do substituinte de maior prioridade para o de menor prioridade. A Figura 8 é um exemplo da determinação da configuração absoluta da molécula de BINOL.

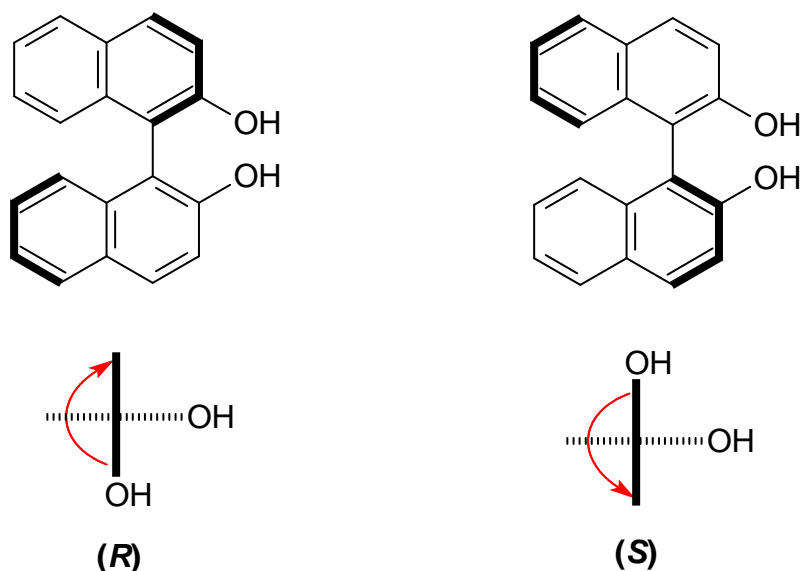


Figura 8. Determinação da configuração absoluta do BINOL.

Apesar de ser opcional, a descrição da configuração absoluta de estereoisômeros atropoisoméricos deve ser acompanhada pela introdução do prefixo a, i.e. *aR* ou *aS*, visando distingui-los de outros tipos de compostos

oticamente ativos. De maneira alternativa, os compostos atropoisoméricos podem ser vistos como hélices e suas configurações descritas como P (“Plus”), referente à rotação no sentido horário, ou M (“Minus”), referente à rotação no sentido anti-horário. Desta forma, as descrições aR e M ou aS e P são correspondentes<sup>136</sup>.

O atropoisomerismo não se restringe a biarilas, binaftalenos constituem uma classe particularmente interessante das biarilas e uma classe importante e extensivamente estudada de compostos atropoisoméricos. No caso dos binaftalenos, apenas um substituinte em posição orto é necessário para obter este tipo de quiralidade, uma vez que o impedimento estéreo induzido por os anéis fundidos aromáticos também restringe a rotação  $C_{sp^2}-C_{sp^2}$ . Os binaftalenos são os compostos mais representativos do fenômeno atropoisomerismo. Várias estruturas moleculares complexas contêm biarilas ou binaftilas com quiralidade axial como subestruturas. A Figura 9 exemplifica compostos como a *vancomicina*<sup>137</sup>, que é um antibiótico glicopeptídico usado clinicamente, a *steganacina*<sup>138</sup>, que é uma tubulina citotóxica, a *michellamina B*<sup>139</sup>, que é um alcalóide da naftilisoquinolina que inibe a replicação do vírus HIV durante a fase inicial da infecção.

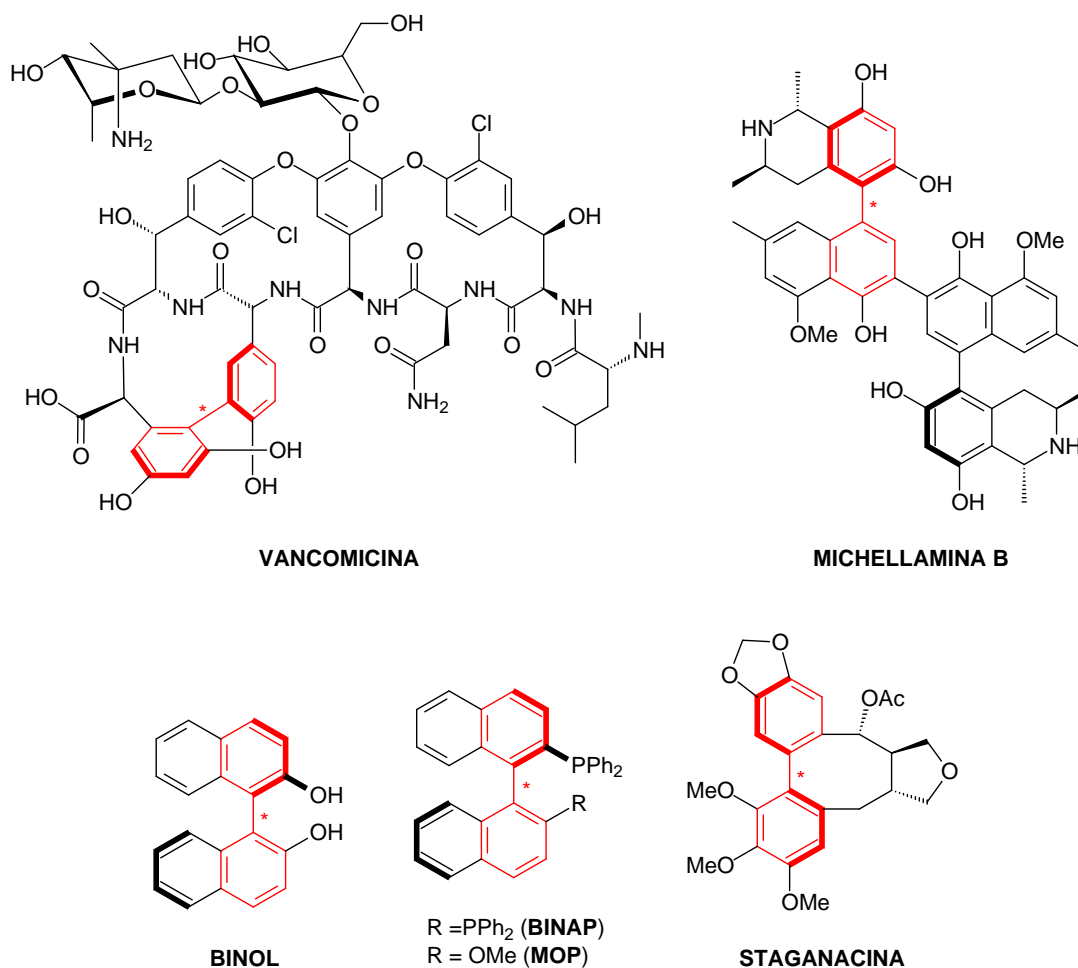
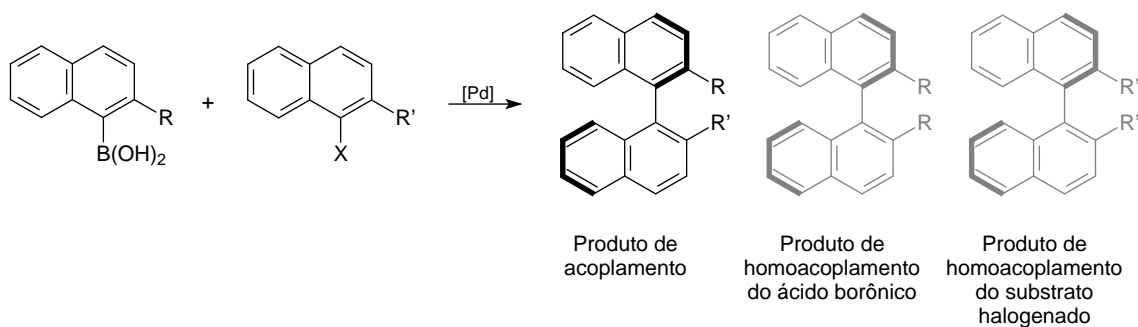


Figura 9. Exemplos de compostos contendo biarilas quirais como subunidade.

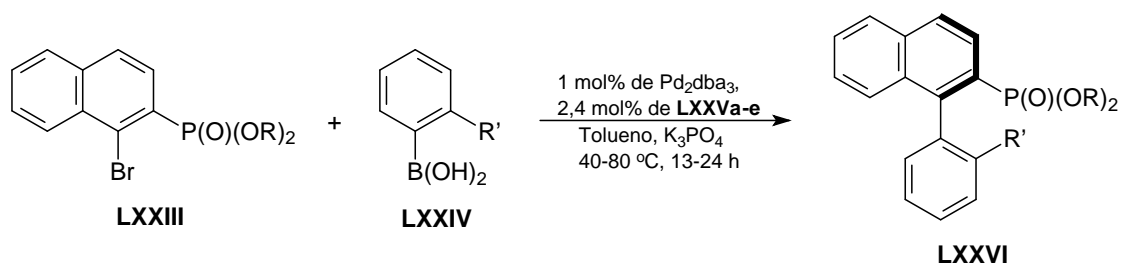
O emprego de ligantes quirais, principalmente os que contêm fósforo, são os tipos mais utilizados na catálise assimétrica para síntese de binaftalenos<sup>140</sup>. Outros ligantes como BINAP, MOP (derivado do BINOL) e DUPHOS são muito utilizados por produzirem excessos enantioméricos extremamente elevados e é conjecturado que estes ligantes quelantes são superiores por proporcionarem um ambiente catalítico com estruturas rígidas que favorecem a indução da quiralidade<sup>141</sup>. Em vista destas aplicações, a síntese de binaftalenos oticamente ativos tem recebido muita atenção, no entanto o número de publicações, para a síntese desses compostos a partir de reações acoplamento Suzuki-Miyaura ainda é muito pequena e esse fato torna necessária a síntese de novos catalisadores para melhorar a generalidade e a seletividade da reação. A importância da melhoria da seletividade da reação de Suzuki-Miyaura para síntese de binaftalenos é de grande relevância, pois além do produto de acoplamento outros produtos de homoacoplamento podem ser produzidos (Figura 10).



**Figura 10. Produtos de acoplamento que podem ser formados durante a reação de Suzuki-Miyaura.**

A primeira síntese de biarilas **LXXVI** com quiralidade axial a partir de reações de Suzuki-Miyaura enantiosseletivas foi publicada por Buchwald<sup>142</sup> e Cammidge<sup>143</sup>, mas de maneira independente. Buchwald<sup>144</sup> e colaboradores publicaram o uso bem sucedido de sistemas catalisados por paládio contendo ligantes do tipo binaftilas **LXXV** em reações de Suzuki-Miyaura assimétricas entre brometos de naftila **LXXIII** e ácidos arilborônicos **LXXIV** (Esquema 35).

O precursor catalítico Pd/**LXXVa** foi o que produziu os melhores resultados para a síntese enantiosseletiva de binaftalenos (Esquema 35, 92 % ee). A partir desse sistema pode-se observar também que o precursor catalítico Pd/**LXXVe** não foi muito eficiente quanto a enantiosseletividade do produto de acoplamento (Esquema 35, 23 % ee), no entanto a substituição dos grupos ciclohexilas do ligante **LXXVa** por um grupo isopropila, fenila ou grupo terc-butila (Esquema 35, ligantes **LXXVb**, **LXXVc** e **LXXVd**) nota-se um aumento considerável para a enantiosseletividade dos produtos resultantes (Esquema 35). A substituição do grupo dimetilamina **LXXVa-d** por um grupo trimetilsilila **LXXVe** resultou numa diminuição significativa na enantiosseletividade (Esquema 35).



LXXVIa: R = Et, R' = H; Rend.: 97 %

LXXVIb: R = Et, R' = Me; Rend.: 93-98 %

LXXVIc: R = Et, R' = Et; Rend.: 90-96 %

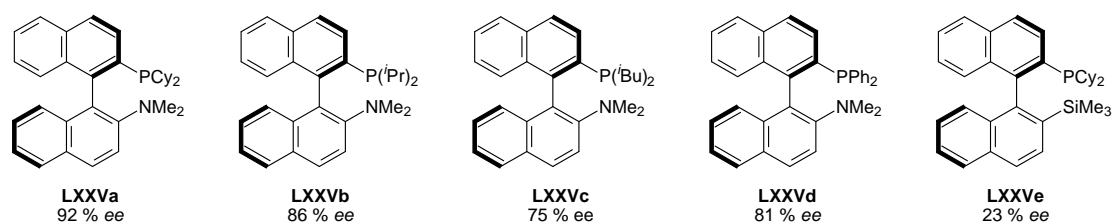
LXXVI d: R = Et, R' = *i*-Pr; Rend.: 83-89 %

LXXVIe: R = Et, R' = Ph; Rend.: 74 %

LXXVI f: R = Me, R' = H; Rend.: 80 %

LXXVI g: R = *i*-Pr, R' = Me; Rend.: 76 %

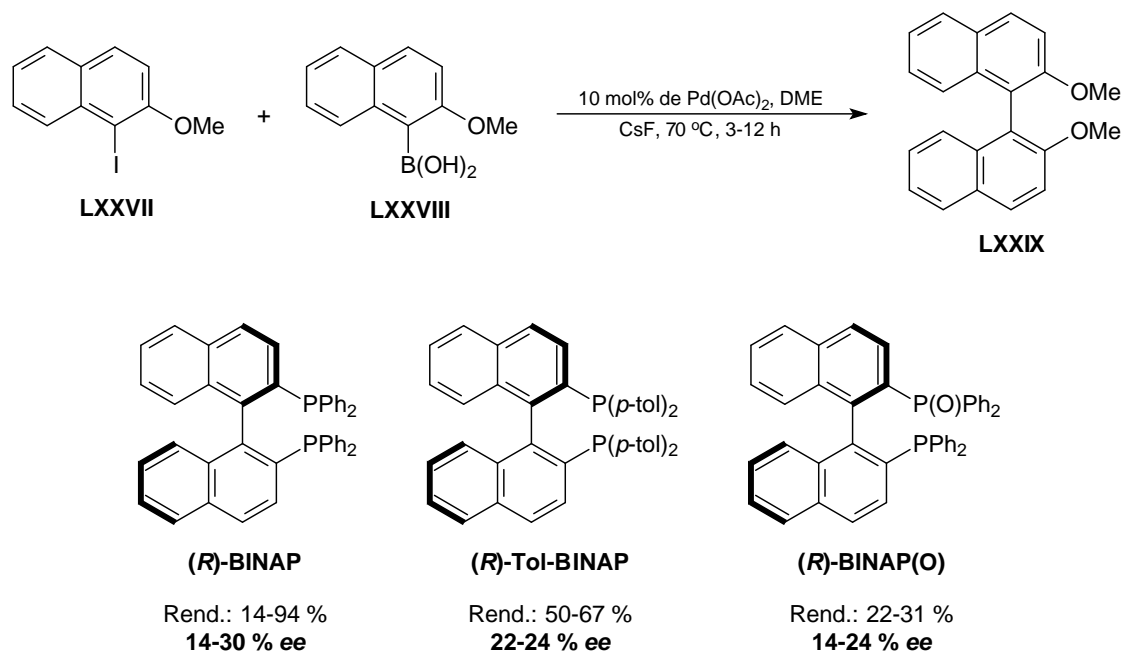
LXXVI h: R = Ph, R' = Me; Rend.: 90 %



**Esquema 35. Sistema catalítico utilizado em reações de Suzuki-Miyaura assimétricas para síntese de biarilas.**

Em estudo feito por Castanet<sup>145</sup>, reações de Suzuki-Miyaura foram realizadas entre ácidos borônicos e haletos de arila. Bons rendimentos foram obtidos usando DME como solvente e CsF como base, na presença de Pd(OAc)<sub>2</sub> e trifenilfosfina para otimização do sistema. As reações assimétricas foram realizadas entre 1-iodo-2-metóxi-naftaleno **LXXVII** e ácido 2-metóxi-1-naftilborônico **LXXVIII** em presença de ligante fosfina quiral. Os binaftalenos **LXXIX** foram obtidos com bons rendimentos de (até 94 %) e enantiosseletividades regulares (até 30 %).

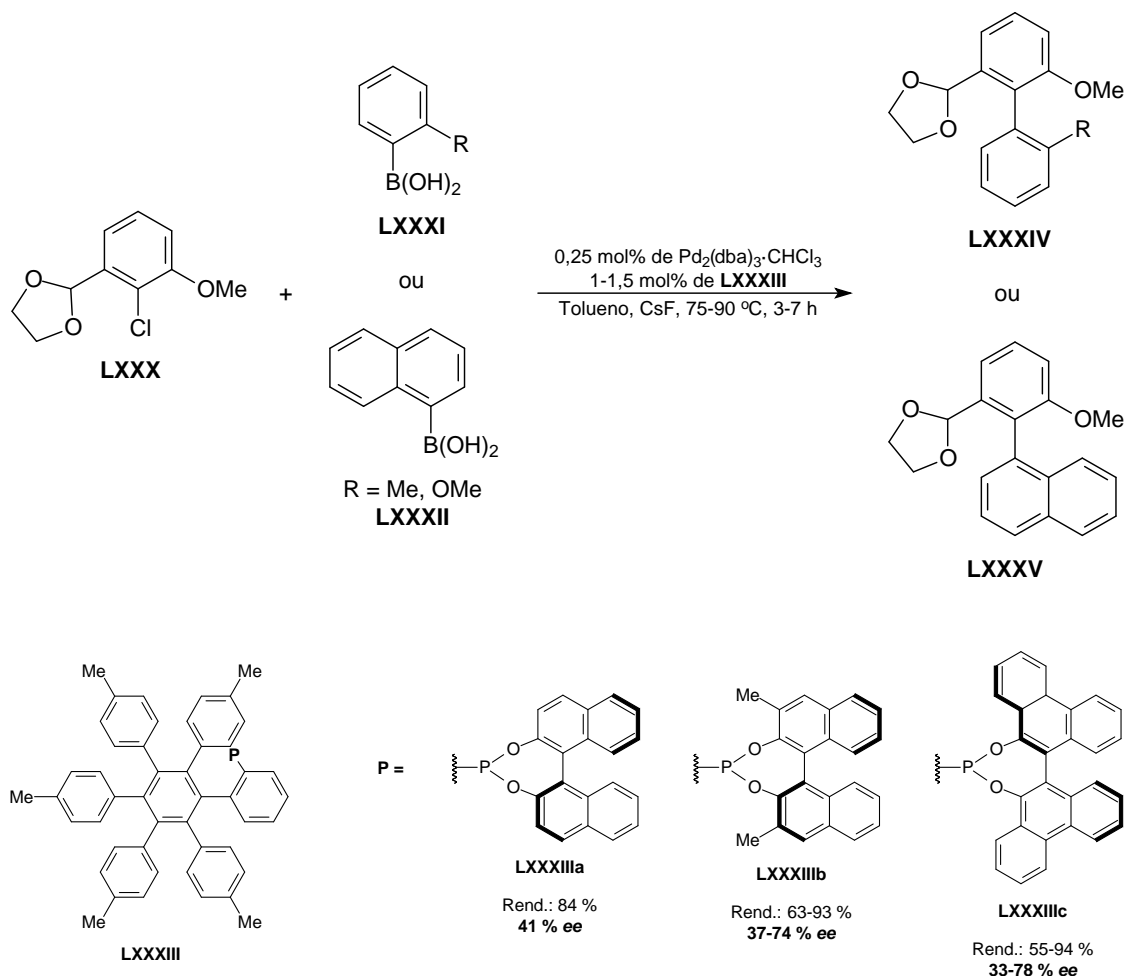




**Esquema 36.** Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica em presença de ligante fosfina quiral.

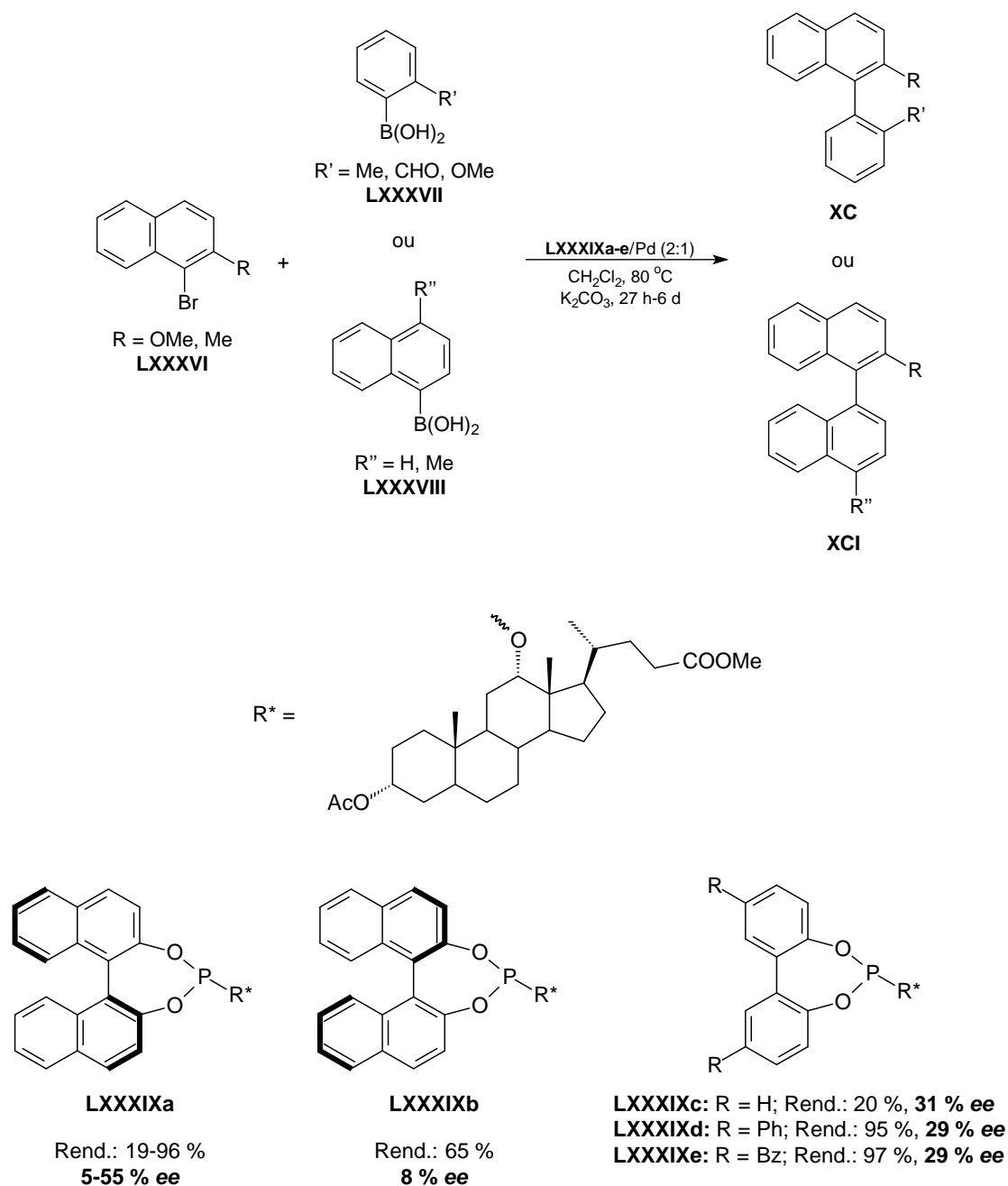
Kamei<sup>146</sup> e colaboradores utilizaram uma série de ligantes fosfonitos LXXXIII quirais complexados a paládio para catalisar reações de Suzuki-Miyaura assimétricas entre cloretos de arila e ácidos aril e naftilborônicos, 0,25 mol% de [Pd], tolueno como solvente, CsF como base e 90 °C para produzir as respectivas binaftilas. Os produtos foram obtidos com rendimentos de 55 a 84 % e com excesso enantiomérico de até 78 % (Esquema 37).

De acordo com os autores, os resultados demonstram um avanço significativo na eficiência da reação de Suzuki-Miyaura assimétrica entre cloretos de arila e ácidos aril e naftilborônicos catalisada por paládio utilizando ligantes fosfonitos quirais.



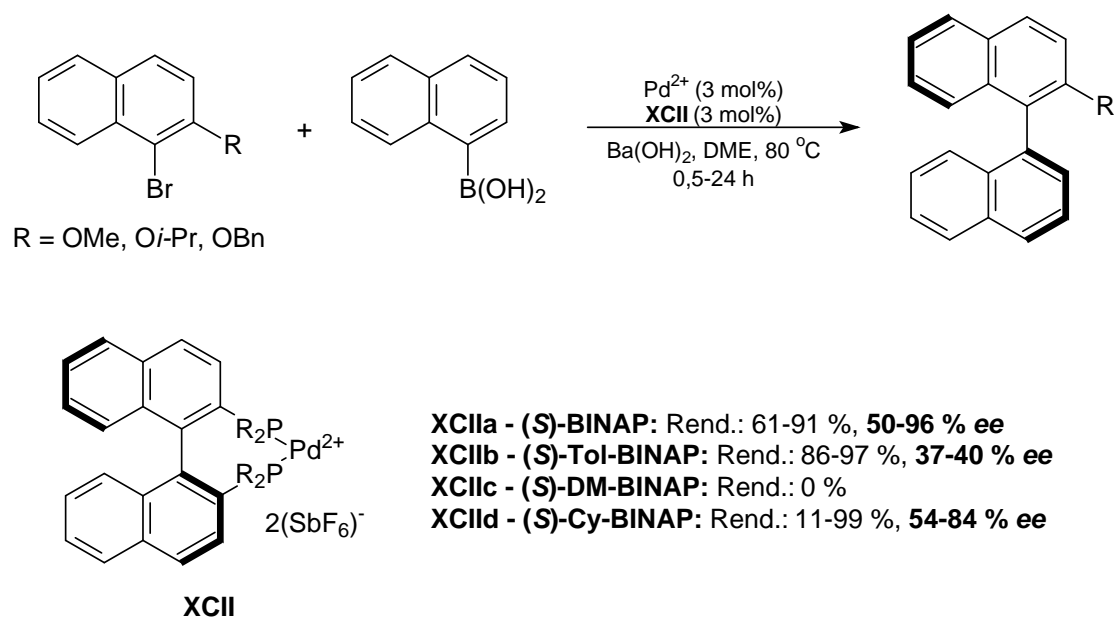
**Esquema 37. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica entre cloretos de arila e ácidos aril e naftilborônicos utilizando ligantes fosfonitos quirais e complexos de paládio.**

Jumde e Iuliano<sup>147</sup> reportaram um estudo onde foram empregados biarilfosfitos **LXXXIXa-e** como ligantes quirais em reações de Suzuki-Miyaura assimétricas entre ácidos aril ou naftilborônicos e brometos de naftila. O acoplamento foi realizado utilizando  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  ou  $\text{Pd}(\text{acac})_2$  como precursores catalíticos,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base,  $80\text{ } ^\circ\text{C}$  com tempos reacionais altos que chegaram a 6 dias (Esquema 38). Os produtos de acoplamento foram obtidos com bons rendimentos (até 96 %) e moderadas enantiosseletividades (até 55 %).



**Esquema 38.** Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando biarilfosfitos quirais como ligantes.

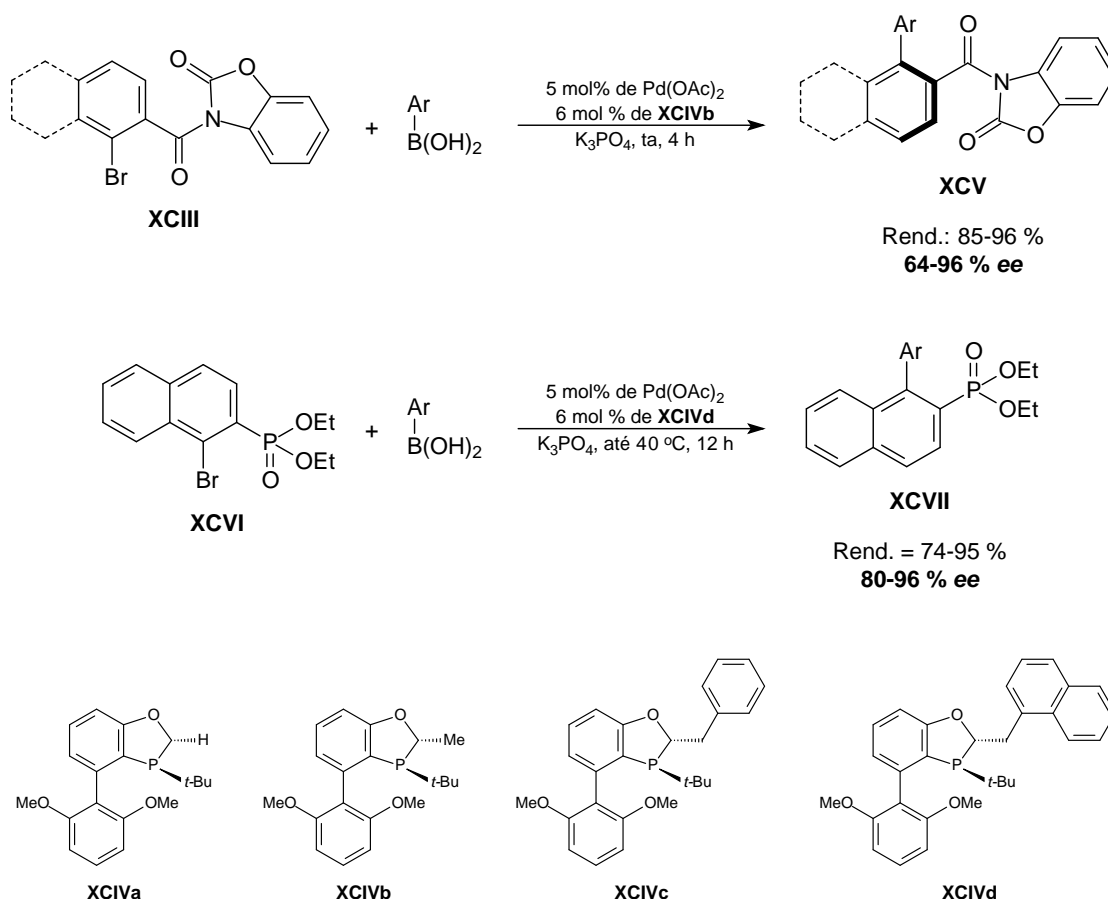
Mikami<sup>148</sup> e colaboradores utilizaram complexos catiônicos quirais de Pd(II) **XCIIa-d** em reações de Suzuki-Miyaura assimétricas entre brometos de naftila e ácidos naftilborônicos,  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  como base, DME, 80 °C (Esquema 39). O rendimento dos binaftalenos foram obtidos com até 99 % e elevados excessos enantioméricos de até 96 %.



**Esquema 39.** Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando complexos catiônicos quirais de Pd(II).

Os autores concluem que o sistema catalítico proposto foi bem sucedido com complexos quirais catiônicos de paládio produzindo altos rendimentos e enantiosseletividades e os detalhes mecanísticos sobre os complexos de Pd catiônicos ainda estão sendo estudados.

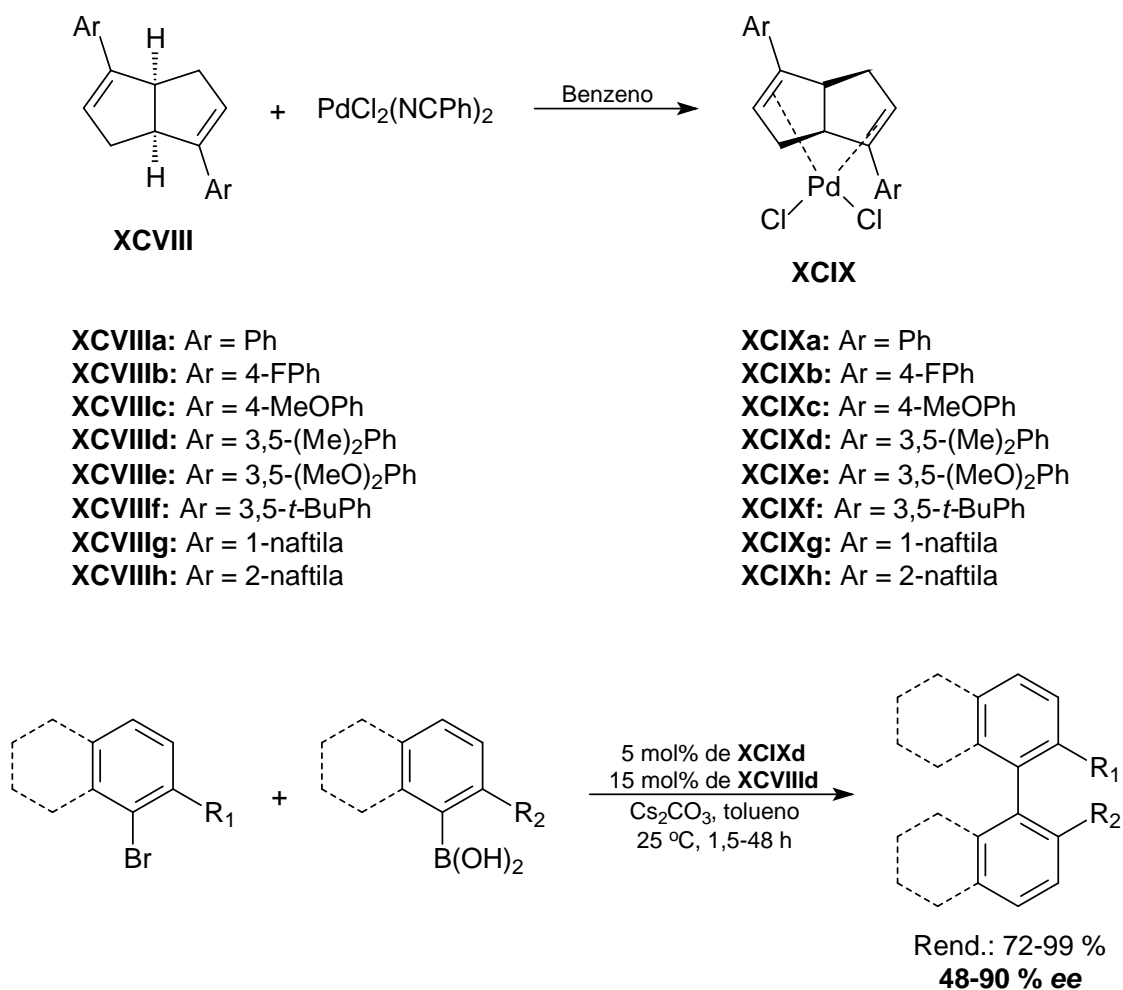
Tang<sup>149</sup> e colaboradores sintetizaram novos ligantes derivados de oxazolidinonas quirais **XCIVa-d** eficientes em acoplamento Suzuki-Miyaura assimétrico para síntese de biarilas entre brometos de arila ou naftila **XCIII** e **XCVI** e ácidos naftilborônicos. Os produtos **XCIV** e **XCVII** foram obtidos com elevados rendimentos e enantiosseletividades (até 96 % ee).



**Esquema 40. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando ligantes derivados de oxazolidinonas quirais.**

Os autores relatam que, de acordo com resultados de cálculos computacionais, a presença de uma interação  $\pi$ - $\pi$  entre os dois reagentes com baixa energia de conformação contribuíram para orientação dos dois grupos arila na etapa da eliminação redutiva resultando em boa estereo-seleção dos produtos.

A primeira reação de Suzuki-Miyaura assimétrica catalisada por um complexo paládio-dieno **XCIX** foi realizada por Zhang<sup>150</sup> (Esquema 41). Biarilas funcionalizadas foram obtidas com rendimentos elevados e moderadas enantiosseletividades. A reação de Suzuki-Miyaura entre 1-bromo-2-metilnaftaleno e ácido nafilborônico foi otimizada utilizando tolueno como solvente, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base, 80 °C, 0,5 h e complexos **XCIX a-h** de acordo com a Esquema 41.

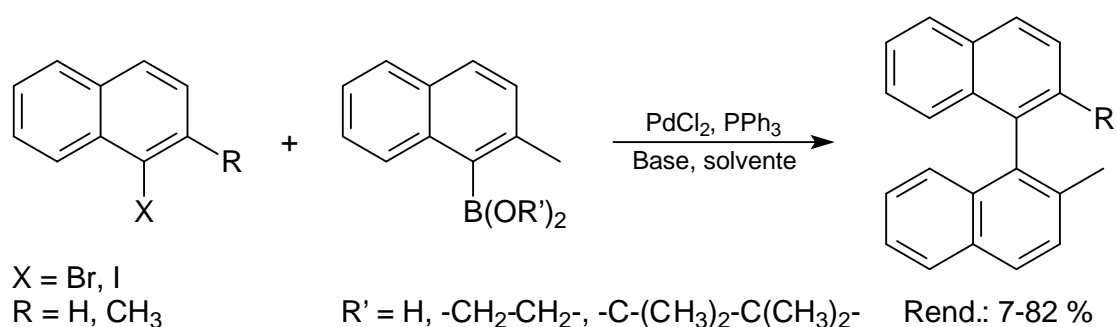


Esquema 41. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando ligantes dienos e seus respectivos complexos de paládio.

O precursor catalítico que proporcionou os melhores resultados foi o **XCIXd**, o qual produziu produtos de acoplamento com rendimentos na faixa de 62-75 % e 65-90 % ee. A partir desse complexo foram realizadas várias reações de Suzuki-Miyaura assimétricas para síntese de biarilas e derivados com rendimentos entre 72-99 % e 48-90 % ee. Para esse sistema, He<sup>151</sup> realizou um estudo mecanístico a partir de ESI-MS/MS onde foram identificadas as espécies correspondentes a cada etapa do ciclo catalítico e com isso foi possível validar o ciclo catalítico para o sistema Pd-dieno para o acoplamento Suzuki-Miyaura. Nesse estudo os autores concluíram que a eliminação redutiva é a etapa determinante de todo o processo.

No estudo publicado por Cammidge<sup>152</sup>, a reação de Suzuki-Miyaura assimétrica, catalisada por paládio, foi realizada entre haletos de naftila e

ácidos ou ésteres naftilborônicos. Primeiramente a reação de Suzuki-Miyaura foi otimizada com sistema não-quiral com  $\text{PdCl}_2$  e  $\text{PPh}_3$  (Esquema 42). Após a otimização, as melhores condições foram aplicadas em reações assimétricas utilizando vários tipos de ligantes quirais como mostrado na Figura 11. Em uma análise prévia dos ligantes utilizados pelos autores se percebe que esses ligantes são diferenciados pelo tipo de quiralidade. Os ligantes **C** e **CI** possuem quiralidade axial, os ligantes **CII** e **CIII** possuem quiralidade com inversão de Walden e os ligantes **CIV** a **CVII** possuem quiralidade planar.



**Esquema 42. Otimização da reação de Suzuki-Miyaura.**

O ligante PFOMe **CIV** mostrou-se ineficiente quando foi empregado na reação de Suzuki-Miyaura assimétrica apresentando baixas seletividades (2-14 % ee). O ligante PFNMe **CV**, em que o grupo metóxi do PFOMe **CIV** é substituído por  $-\text{NMe}_2$ , foi utilizado e verificou-se aumento apreciável na seletividade da reação (63 % ee). Para o aumento na enantiosseletividade obtida quando o grupo metóxi é substituído pelo grupo amina é sugerido que a pré-complexação entre o nitrogênio e o boro ocorre antes da transmetalção. Mas a seletividade da reação de Suzuki-Miyaura diminuiu significativamente quando o ligante bidentado DPFNMe **CVI** foi empregado.

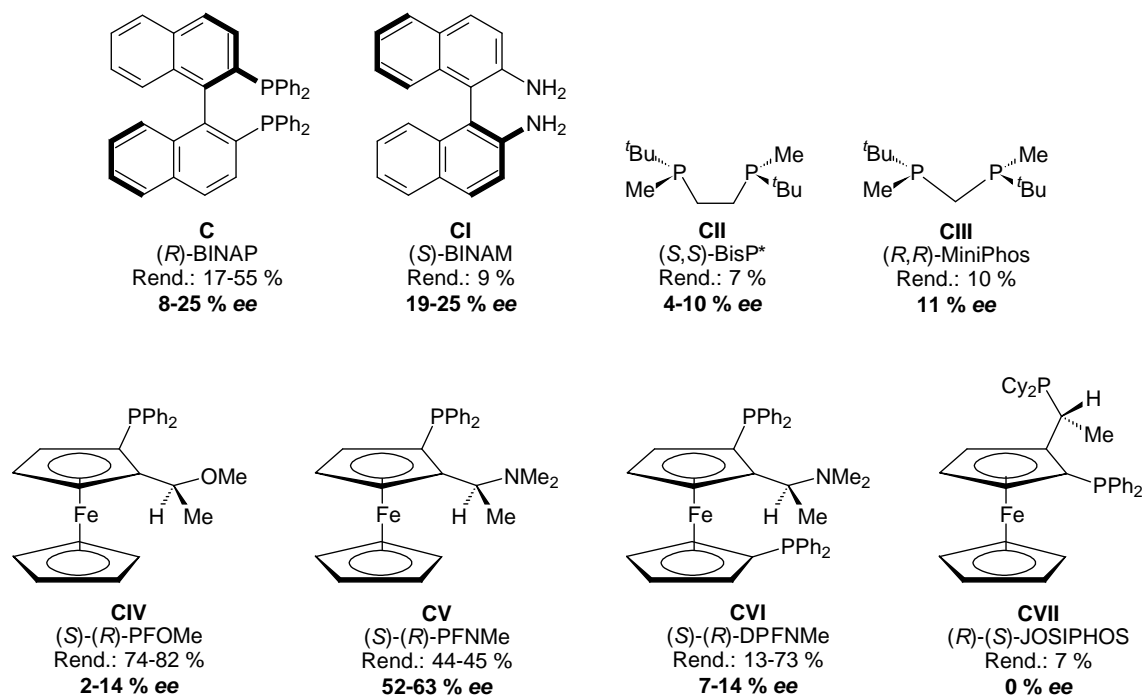
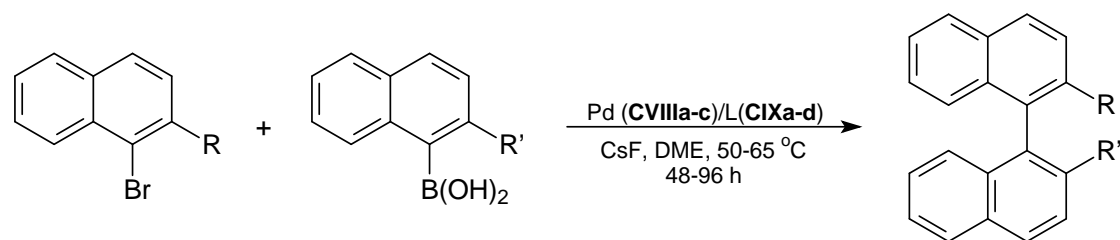


Figura 11. Ligantes quirais utilizados nas reações de Suzuki-Miyaura.

Genov e Espinet<sup>153</sup> estudaram reações de Suzuki-Miyaura assimétricas catalisadas por paládio e ligantes ferrocenilfosfinas **CIXa-CIXd** entre brometos de naftila e ácidos borônicos. Os produtos foram obtidos com bons rendimentos (45-95 %) e boas enantiosseletividades (33-90 % ee) (Esquema 43). Primeiramente as condições reacionais foram otimizadas utilizando sistema racêmico onde DME como solvente, CsF como base, 4-6 mol% de Pd, temperatura entre 50 e 65 °C e tempo até 96 h. Os autores estudaram a influência da deshidrohalogenação dos ácidos naftilborônicos na reação de Suzuki-Miyaura e concluíram que uma simples filtração cromatográfica dos ácidos borônicos antes da sua utilização na reação de acoplamento pode reduzir esse problema.



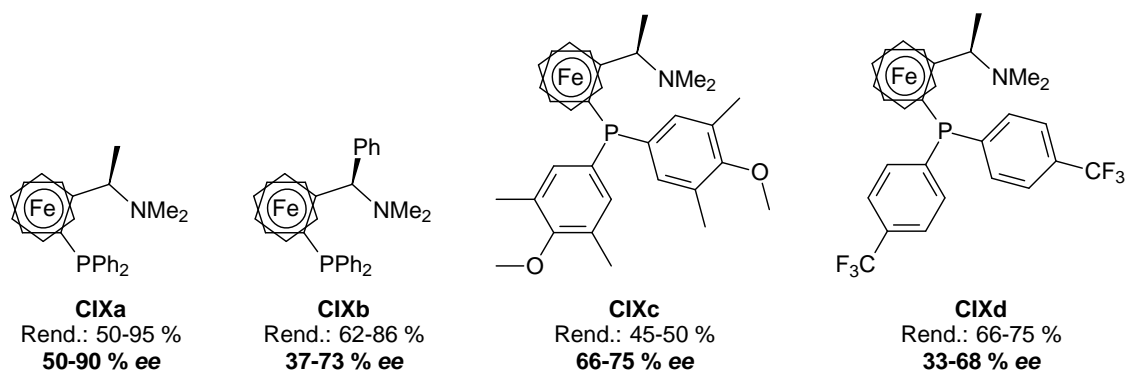


R = Me, OBn, OMe      R' = Me, OBn, OMe

**CVIIIa:** [Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>2</sub>]·CHCl<sub>3</sub>

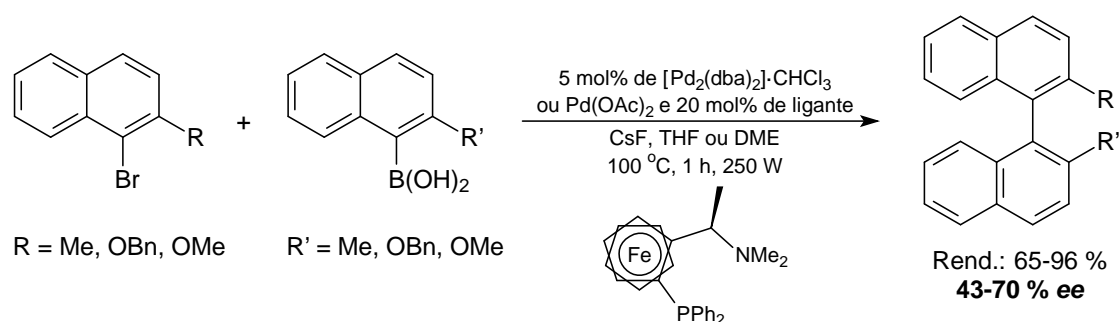
**CVIIIb:** [Pd(NCMe<sub>4</sub>)(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>]

**CVIIIc:** Pd(OAc)<sub>2</sub>



**Esquema 43. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica catalisada por paládio utilizando ligantes ferrocenilfosfinas.**

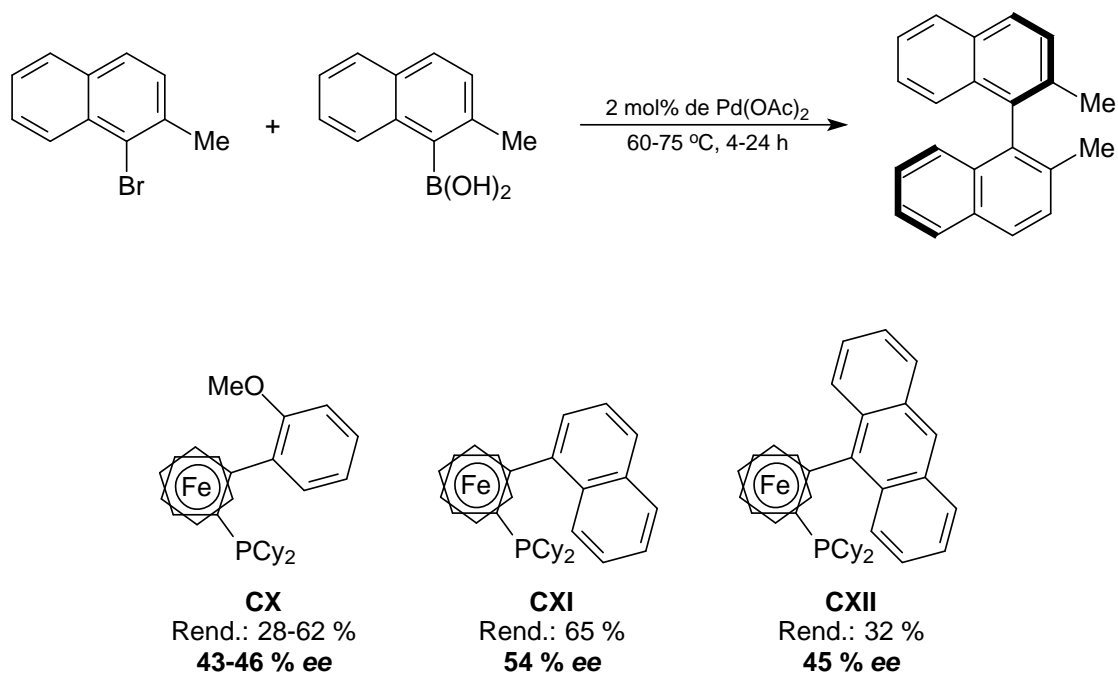
Genov e Espinet<sup>154</sup> utilizaram o mesmo sistema catalítico ferrocenilfosfina-paládio para as reações de Suzuki-Miyaura assimétricas assistidas por microondas (Esquema 44). Os produtos foram obtidos com rendimentos de 65-96 % e enantiosseletividades de 43-70 % com reações executadas a 100 °C e 1 h. Foi a primeira vez que a reação de Suzuki para a síntese enantiosseletiva de binaftalenos foi assistida por microondas e os autores concluíram que os resultados foram bem sucedidos. A enantiosseletividade foi um pouco menor sob essas condições experimentais, pois a reação de deshidrohalogenação é favorecida quando são utilizados ácidos borônicos com maior impedimento estérico em reações de Suzuki-Miyaura como foi o caso para este sistema.



**Esquema 44. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica catalisada por paládio utilizando ligante ferrocenilfosfina assistida por microondas.**

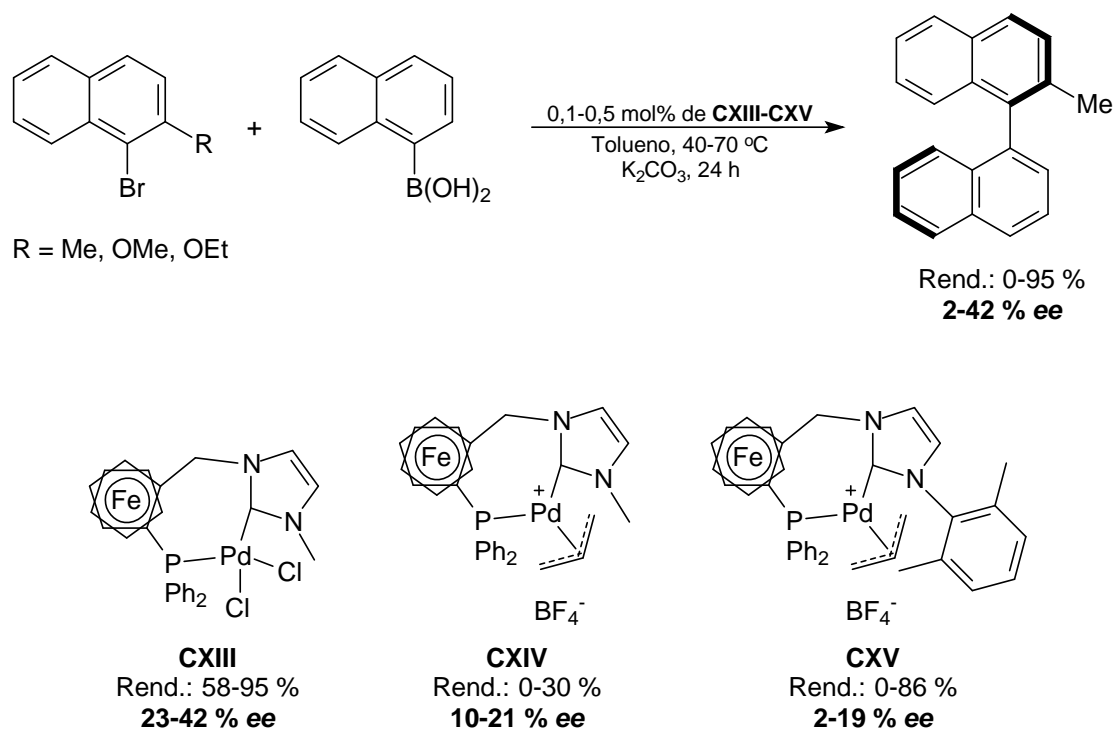
Esse sistema foi o primeiro a ser assistido por microondas e os autores concluem que os resultados para a síntese enantiosseletiva de binaftalenos foram bem sucedidos em comparação com outras convencionais utilizando microondas. A enantiosseletividade é um pouco menor nessas condições experimentais, já que existe o problema da deshidrohalogenação e é aumentado quando reações de Suzuki-Miyaura ocorrem com ácidos borônicos com maior impedimento estéreo.

Jensen e Johansen<sup>155</sup> também utilizaram ligantes ferrocenilfosfinas **CX-CXII** como indutores quirais para síntese de binaftalenos via reações de Suzuki-Miyaura assimétricas catalisadas por paládio entre 1-bromo-2-metilnaftaleno e ácido 2-metil-1-naftilborônico (Esquema 45). As reações foram realizadas em DME, THF ou tolueno, mas a mudança de solvente não proporcionou mudanças significativas no rendimento e na enantiosseletividade dos produtos, assim como as bases utilizadas,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{CsF}$  e  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ .



**Esquema 45.** Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica catalisada por paládio utilizando ligantes ferrocenilfosfinas.

As ferrocenilfosfinas também foram tema de estudo de Debono<sup>156</sup> e colaboradores, mas nesse caso ferrocenilfosfina-imidazólio tetraflúoroborato complexadas ao paládio foram utilizadas em reações de Suzuki-Miyaura entre brometos de naftila e ácido naftilborônico utilizando  $\text{K}_2\text{CO}_3$  como base, tolueno temperaturas até  $70 \text{ }^\circ\text{C}$  e 24 h (Esquema 46). Os produtos de acoplamento foram obtidos com bons rendimentos (até 86 %) e modestas enantiosseletividades (até 42 %). Os autores descrevem que embora as enantiosseletividades dos produtos sejam moderadas este é o primeiro estudo de reações de Suzuki-Miyaura utilizando complexos de paládio com ligantes *N*-heterocíclicos.



Esquema 46. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando ligantes ferrocenilfosfina-imidazólio tetraflúoroborato complexadas em paládio.

Baudoin<sup>157</sup> publicou, em 2002, o primeiro de uma série de artigos<sup>158</sup> sobre a síntese da *razinilam* **CXVI** (Figura 12). Como parte da síntese parcial e total de **CXVI** e seus análogos, os autores mostraram que o análogo bifeníl-carbamato **CXVII** foi mais ativo até agora, com uma atividade de 2 vezes em comparação com **CXVI** e uma citotoxicidade semelhante<sup>159</sup>.

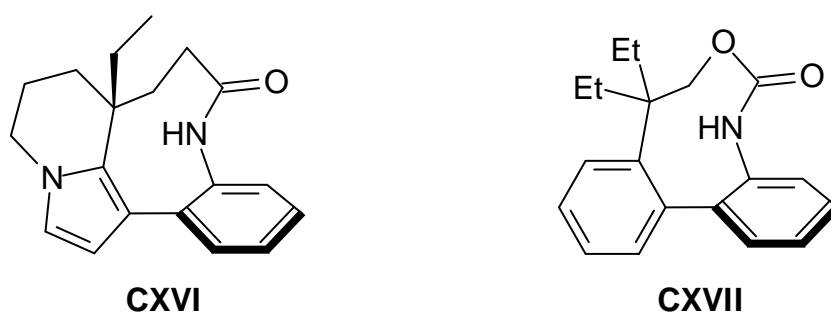
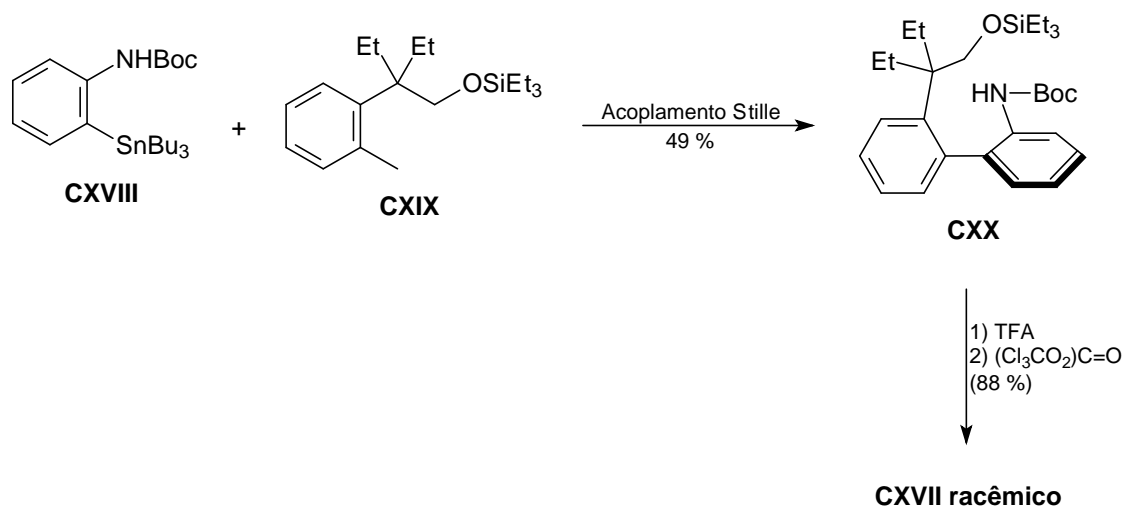


Figura 12. Estrutura da *razinilam* e de seu análogo.

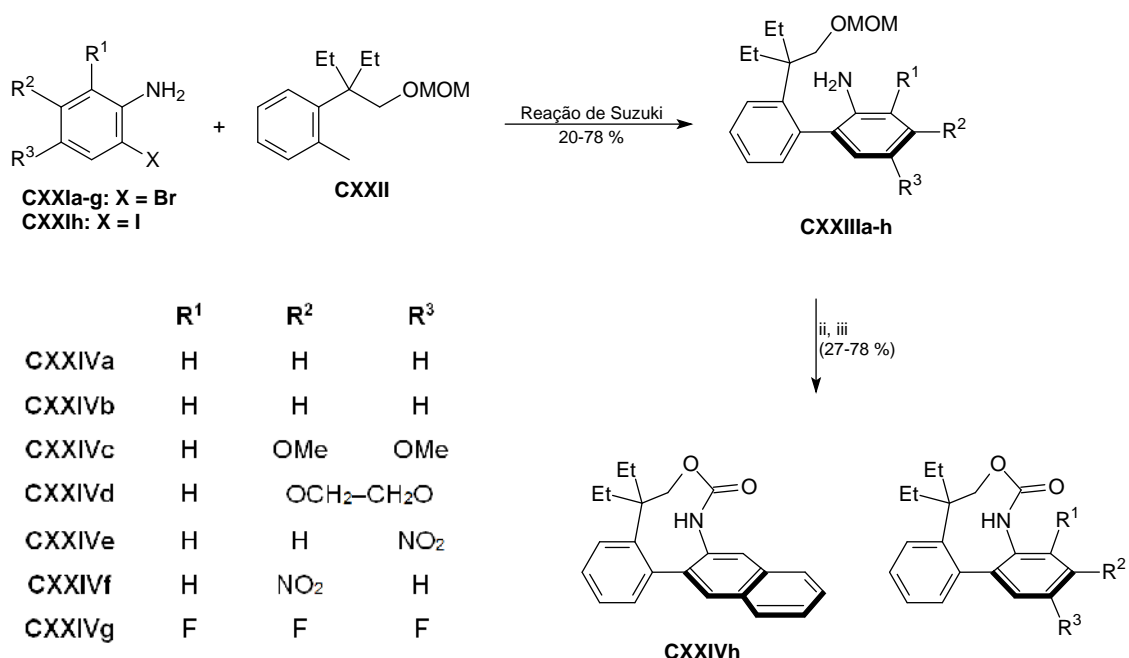
A síntese racêmica de **CXVII** se baseia na reação de Stille entre o estano **CXVIII** e o iodeto de arila **CXIX** (Esquema 47). A (-)-*razinilam* **CXVI** é um alcalóide tetracíclico que foi isolado a partir da *Apocynaceae*, possuindo uma subunidade fenilpirrol quiral e uma lactama formando anel de 9 membros. A *razinilam* apresenta propriedades antimitóticas únicas e mostra significativa

citotoxicidade *in vitro* para células de vários tipos de cancro, mas nenhuma atividade foi encontrada *in vivo*.



Esquema 47. Síntese original do derivado bifenil-carbamato CXVII.

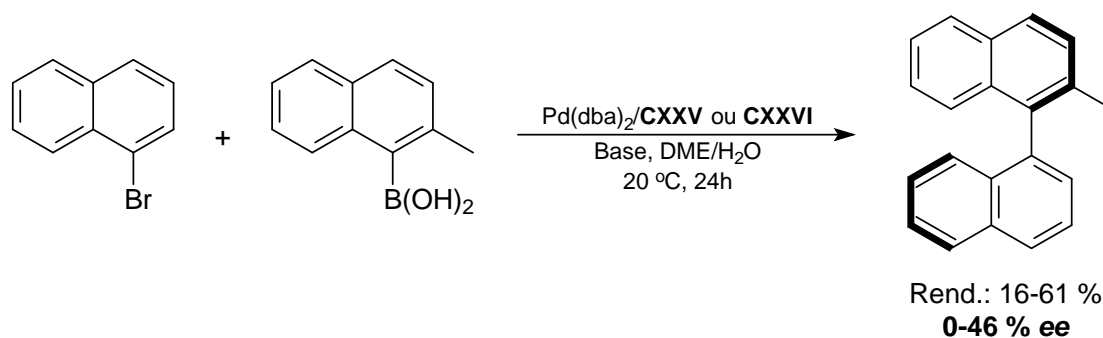
O estudo de Baudoin<sup>157,158</sup> consistiu na síntese de vários derivados de CXVII (Esquema 48, CXXIVa-h). Em princípio o autor buscou um método sintético mais direto e flexível. Em particular, estava preocupado que a ortometalação entre CXXI e CXXII não fosse compatível com uma grande variedade de substituintes no anel da anilina. Além disso, buscou-se substituir o acoplamento Stille por um tipo de acoplamento que utilizasse um organometálico menos tóxico como o acoplamento Suzuki-Miyaura. Baudoin desenvolveu um acoplamento Suzuki-Miyaura catalisado por paládio de uma só etapa que permite a síntese simples e eficiente de compostos biarílicos 2,2'-dissubstituídos (CXXIIIa-h) a partir de dois haletos de arila (Esquema 48). O produto CXXIII, por exemplo, é obtido com 98 % de rendimento e 40 % ee e após recristalização com CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/heptano a enantiosseletividade passa para 92 % ee.



Condições reacionais: Reação de Suzuki-Miyaura: **CXXIa-h**, (pin)BH, Et<sub>3</sub>N, Pd(OAc)<sub>2</sub>, PCy<sub>2</sub>(*o*-biph), dioxano, 80 °C, 1 h, H<sub>2</sub>O, **CXXII**, Ba(OH)<sub>2</sub>, 100 °C, 1 h; (ii) HCl conc., MeOH, refluxo, 1 h; (iii) (Cl<sub>3</sub>CO)<sub>2</sub>C=O, piridina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C, 30 min.

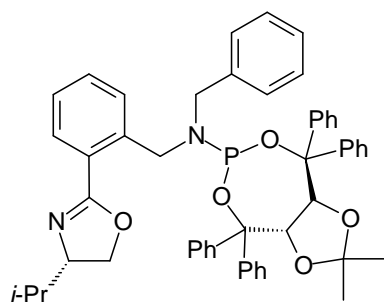
**Esquema 48. Síntese do análogo bifenil-carbamato CXVII (CXXIVa-h).**

Em 2007, Bronger e Guiry<sup>160</sup> publicaram a síntese e aplicação de ligantes do tipo fosforamideto-oxazolinás em reações de Suzuki-Miyaura assimétricas catalisadas por paládio entre o ácido 2-metilnaftilborônico e o 1-bromonaftaleno. Os produtos de acoplamento foram obtidos com conversões de 71-81 % e 46 %, no máximo, de ee com reações realizadas em temperatura ambiente. No caso desta reação, mudança na natureza da base ocasionou variações tanto sobre a conversão quanto sobre o excesso enantiomérico do produto de acoplamento.

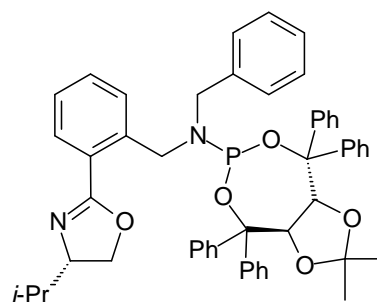


**Esquema 49. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica catalisada por paládio utilizando ligantes fosforamideto-oxazolinás.**

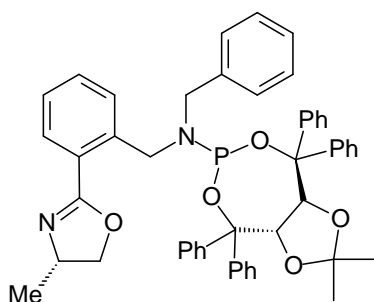
A influência entre os ligantes não foi coerente, relatam os autores. A melhor conversão e excesso enantiomérico empregando o ligante **CXXV** foram obtidos com  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  como base, enquanto que quando se utiliza o ligante **CXXVI**, com essa mesma base, resulta em produto racêmico, ao passo que a base  $\text{CsOH}$  produziu a melhor combinação para conversão e enantiosseletividade. Do mesmo modo, outros ligantes derivados de **CXXV** e de **CXXVI** (Figura 13) foram testados utilizando diferentes tipos de bases. Enquanto que os ligantes **CXXVII** e **CXXVIII** (Figura 13) produziram binaftalenos com moderados rendimentos (30-63 %) e moderados excessos enantioméricos em todos os casos (0-17 % ee), os ligantes **CXXIX** e **CXXX** (Figura 13) apresentaram alguns resultados promissores com  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  como base (rendimento de 57 %, 34 % ee).



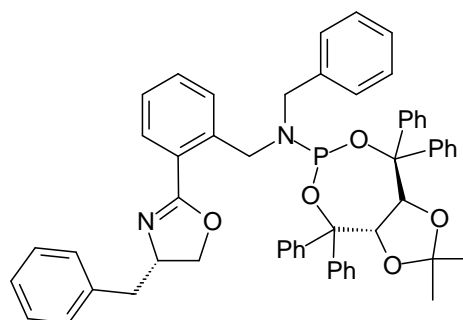
**CXXV**  
Rend.: 16-54 %  
36-46 % ee



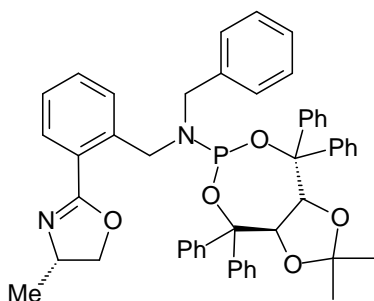
**CXXVI**  
Rend.: 25-61 %  
0-35 % ee



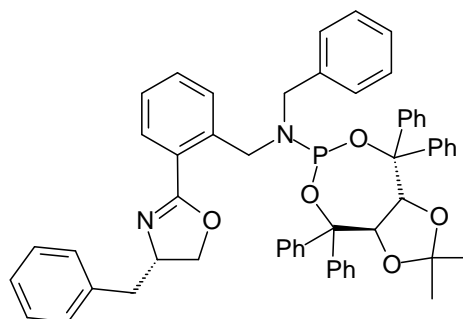
**CXXVII**  
Rend.: 30-63 %  
0-17 % ee



**CXXVIII**  
Rend.: 0-36 %  
0-34 % ee



**CXXIX**  
Rend.: 57 %  
34 % ee



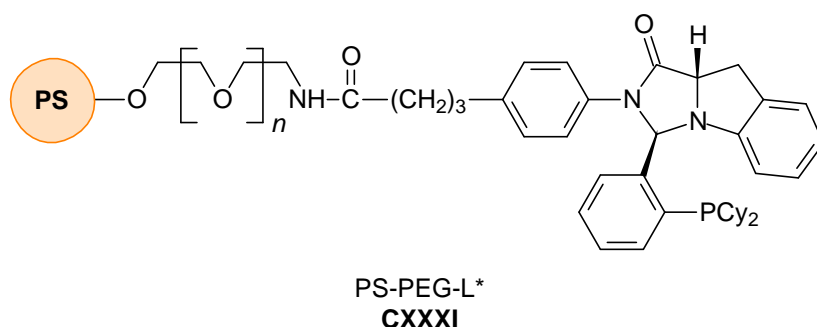
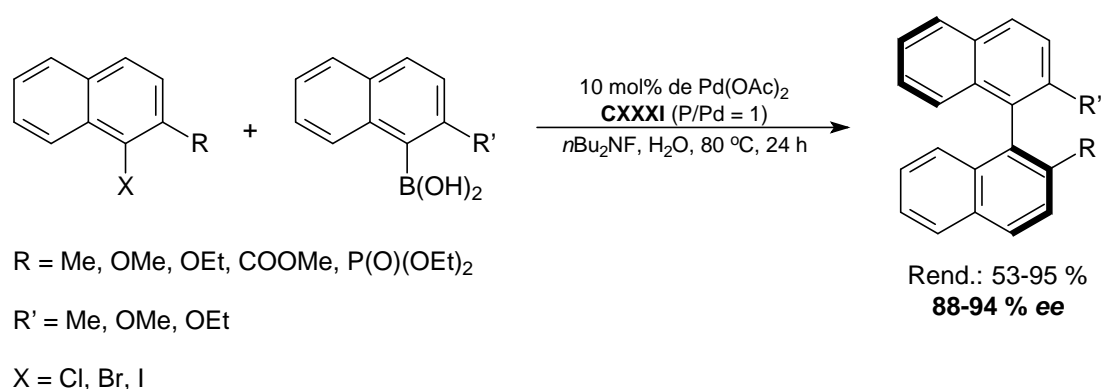
**CXXX**  
Rend.: 0-36 %  
0-34 % ee

**Figura 13. Ligantes fosforamideto-oxazolinás.**

O papel da base ainda é pouco claro, embora, no caso de bases mais suaves como as de céσιο e bário, o complexo é claramente menos capaz de distinguir entre diferentes abordagens de ácidos borônicos. O que pode-se acrescentar ainda é que para todos os produtos de acoplamento foi formado preferencialmente o (*R*)-2-metil-1,1'-binaftaleno sugerindo que nesta reação a configuração do ligante fosforamideto-oxazolina determinou a quiralidade do produto<sup>160</sup>.



Em estudo feito por Uozumi<sup>161</sup>, um complexo de paládio ligado a fosfina quiral imidazolindol suportada em resina anfifílica PS-PEG foi sintetizado e aplicado em reações de Suzuki-Miyaura assimétricas entre haletos de naftila e ácido naftilborônico a 80 °C e água como solvente. Os produtos foram obtidos com bons rendimentos (53-95 %) e enantiosseletividades elevadas (88-94 % ee) (Esquema 50). Além disso, o sistema catalítico PS-PEG-L\* **CXXXI** pôde ser reutilizado 4 vezes produzindo conversões elevadas e as enantiosseletividades foram obtidas com até 94 % ee.



Esquema 50. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando resina anfifílica PS-PEG.

Em 2008, Bermejo<sup>162</sup> publicou pela primeira vez a utilização de ligantes nitrogenados bis-hidrazonas (Figura 14), livre de fosfinas, em reações de acoplamento Suzuki-Miyaura para síntese de binaftalenos assimétricos com alta enantiosseletividade (98 % ee). Os testes iniciais foram realizados entre 1-bromo-2-metóxinaftaleno e ácido 1-naftilborônico a 80 °C em dioxano, utilizando Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base, 1,5 equivalentes de ácido naftilborônico em relação ao brometo de naftila e 5 mol% dos complexos PdCl<sub>2</sub>(bis-hidrazona) **CXXXII-CXXXIV** (Figura 14) como precursores catalíticos. O produto de acoplamento foi obtido com excesso enantiomérico significativo em todos os

casos, atingindo um excesso enantiomérico de 65 % quando o composto **CXXXIII** foi usado como o ligante (Figura 14).

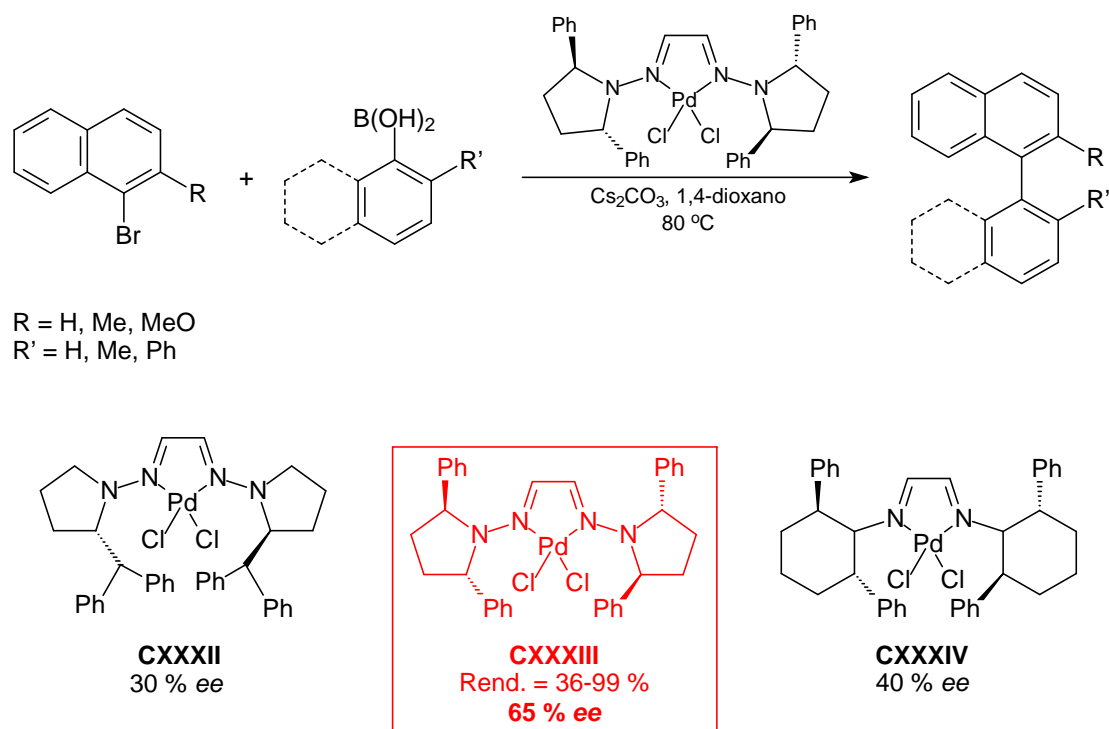


Figura 14. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando ligantes bis-hidrazonas.

A utilização de tolueno como solvente proporcionou melhores resultados: o produto de acoplamento (S) (Figura 14) foi obtido com rendimento quantitativo em tempos de reação mais curtos e com um maior enantiosseletividade (75 % ee a 80 °C). A elevada atividade catalítica proporcionada pelo ligante **CXXXIII** permitiu que a reação fosse realizada a 20 °C, obtendo-se o produto com 90 % ee, mas em rendimento inferior (61 %) e tempo muito grande (7 dias). À medida que o ácido naftilborônico não sofre reações colaterais significativas (homoacoplamento e/ou deshidrohalogenação) a baixas temperaturas foi possível a realização da reação com excesso de brometo de naftila, resultando num rendimento muito melhor do produto de acoplamento (S) com enantiosseletividade semelhante. É importante mencionar que a estabilidade do catalisador tornou possível a realização da reação sem necessidade de atmosfera inerte ou solvente anidro com resultados semelhantes.

Os produtos de acoplamento foram obtidos com rendimentos de 36-99 % e 70-98 % ee, no entanto o tempo reacional, em geral, é muito grande. Para a maioria das reações o tempo reacional é de 7 dias. De acordo com os autores, o controle da enantiosseletividade nas reações de Suzuki-Miyaura pode ser explicada a partir da estrutura dos ligantes da seguinte maneira:

- i. acessibilidade em ambas as formas enantioméricas,
- ii. estrutura bidentada, evitando isomerização *cis/trans* após a etapa da adição oxidativa,
- iii. estruturas simétrica  $C_2$ , simplificando a análise do resultado estereoquímico,
- iv. flexibilidade limitada ao redor das ligações N-N, proporcionando um adequado ambiente quiral para complexos quadrado-planar e um volume estéreo considerável beneficiando o catalisador de paládio com 14 elétrons e a etapa da eliminação redutiva e
- v. alta densidade eletrônica provenientes das conjugações  $n \rightarrow \pi$  do ligantes bis-hidrazonas.

Os autores propuseram um caminho reacional através de intermediários para explicar os altos valores de ee e as configurações absolutas observadas (Figura 15). As interações  $\pi$ -stacking entre os substituintes fenila dos ligantes e os anéis aromáticos tanto do haleto de naftila como do ácido naftilborônico são sugeridos como etapa crucial para a enantiosseletividade dos produtos de acoplamento.

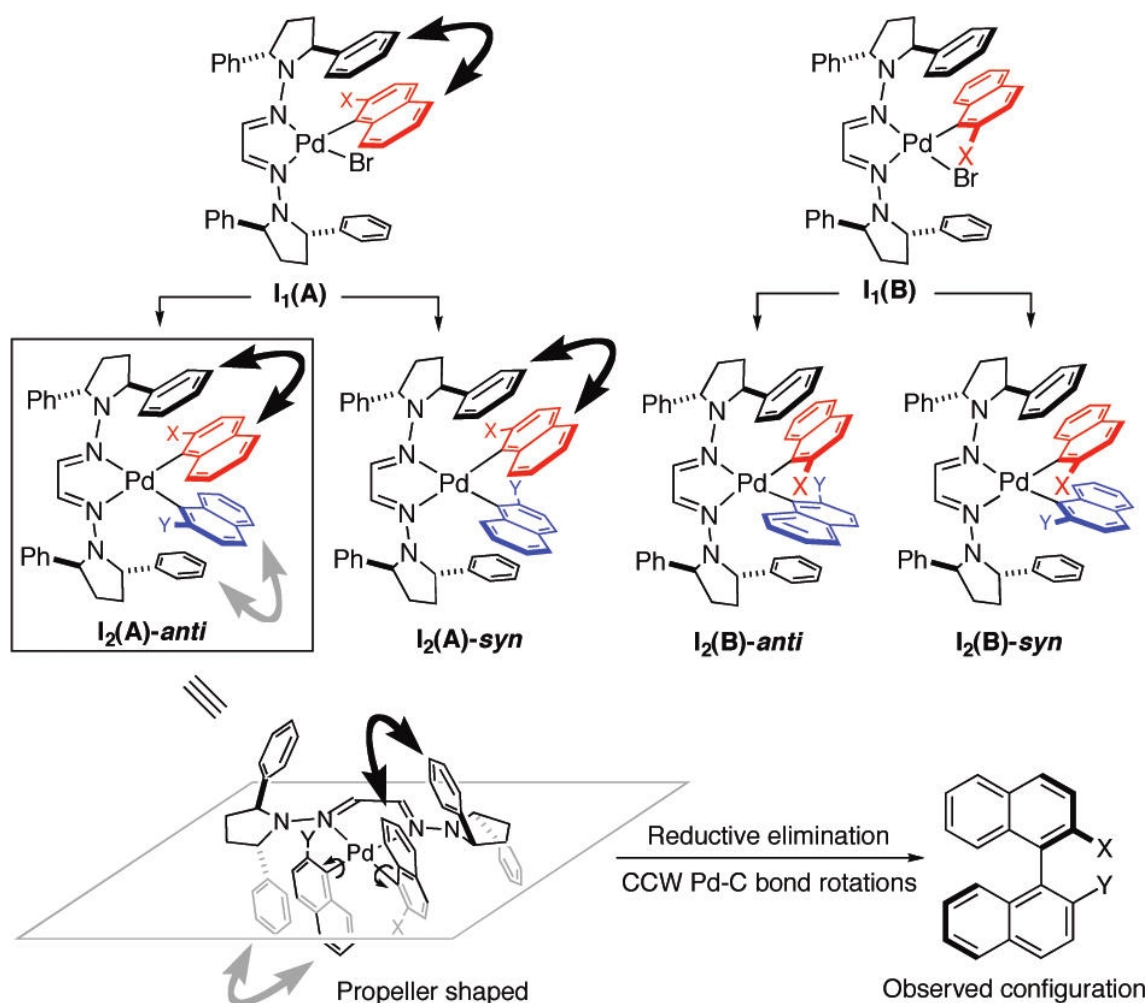


Figura 15. Intermediários da etapa da adição oxidativa e da transmetalação para obtenção de binaftalenos. As setas indicam estabilização por interações  $\pi$  (Figura com permissão cedida pela ACS para ser utilizada nesta tese).

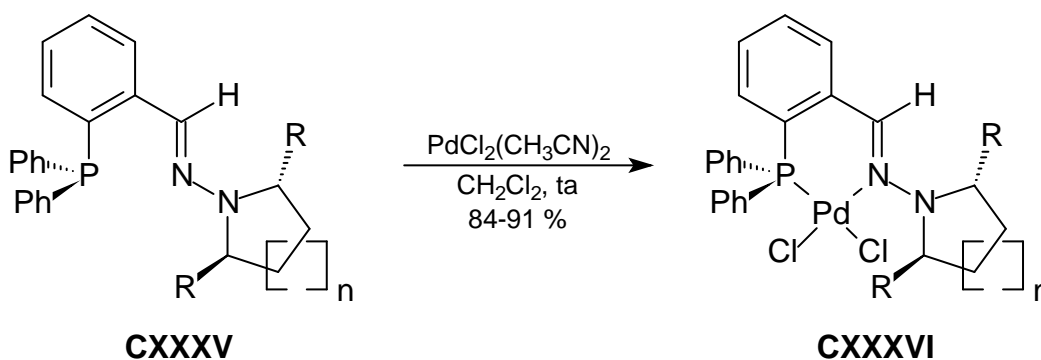
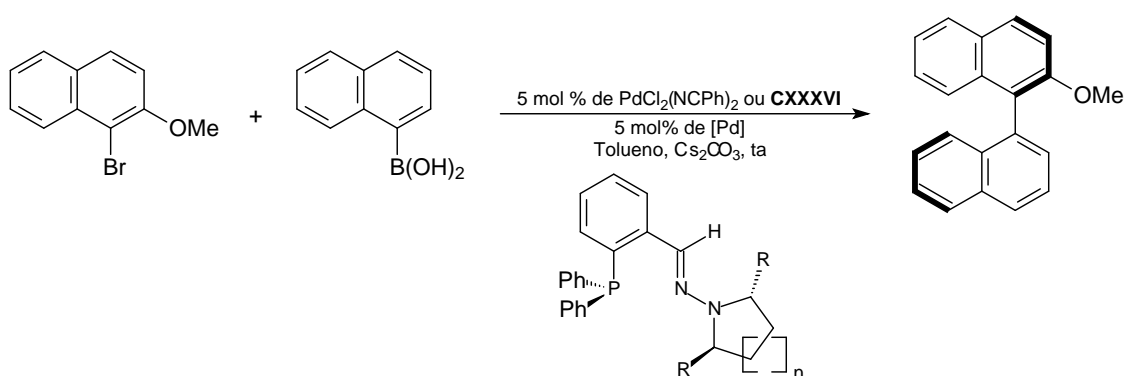
No entanto, a maioria dos ligantes fosfinas exibe extrema sensibilidade ao ar e umidade. Além do mais, a degradação da ligação P-C com o aumento da temperatura nas reações leva a formação de agregados de paládio e, conseqüentemente, retardam o processo global da reação<sup>163</sup>. Complexos de metais de transição com ligantes que contêm átomos de nitrogênio como doadores de elétrons constituem uma classe importante dentro dos compostos de coordenação, pois são capazes de executar inúmeras transformações assimétricas. As vantagens de se utilizar ligantes nitrogenados estão baseadas em:

- i.* robustez química (em comparação aos fosfanos);
- ii.* larga disponibilidade em forma enantiomericamente pura;

iii. química de coordenação rica em combinação com metais de transição da primeira família da tabela periódica (mais baratos);

iv. estabilização de metais de transição com estado de oxidação elevado (útil para catálise oxidativa).

Em estudo complementar ao realizado pelo mesmo grupo de pesquisa citado anteriormente, Ros<sup>164</sup> utilizou ligantes mono-hidrazonas em reações de Suzuki-Miyaura assimétricas entre brometos de naftila e ácidos naftilborônicos (Esquema 51).



**CXXXVa**: R = Ph, n = 1

**CXXXVb**: R = Ph, n = 2

**CXXXVc**: R = *i*-Pr, n = 1

**CXXXVIa**: R = Ph, n = 1

**CXXXVIb**: R = Ph, n = 2

**CXXXVIc**: R = *i*-Pr, n = 1

Esquema 51. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando ligantes fosfino-hidrazonas e seus respectivos complexos de paládio.

As reações de Suzuki-Miyaura foram realizadas após serem sintetizados os ligantes **CXXXVa-c** e seus respectivos complexos **CXXXVIa-c**. Os autores concluem que os ligantes hidrazonas com simetria  $C_2$  constituem uma classe útil de ligantes com interessantes características estruturais. Como uma

primeira aplicação dos seus correspondentes complexos L/PdCl<sub>2</sub>, para produzir binaftalenos funcionalizados, rendeu bons rendimentos e enantiosseletividades. O escopo desse sistema é complementar à dos ligantes bis-hidrazonas com simetria C<sub>2</sub>.

Grash<sup>165</sup> e colaboradores publicaram a síntese e aplicação de ligantes piridilmetilaminas bidentados N-N' e seus respectivos complexos de paládio em reações de Suzuki-Miyaura assimétricas para obtenção de binaftalenos assimétricos (Figura 16). Os produtos de acoplamento foram obtidos com bons rendimentos (25-75 %) e enantiosseletividades em torno de 40 %.

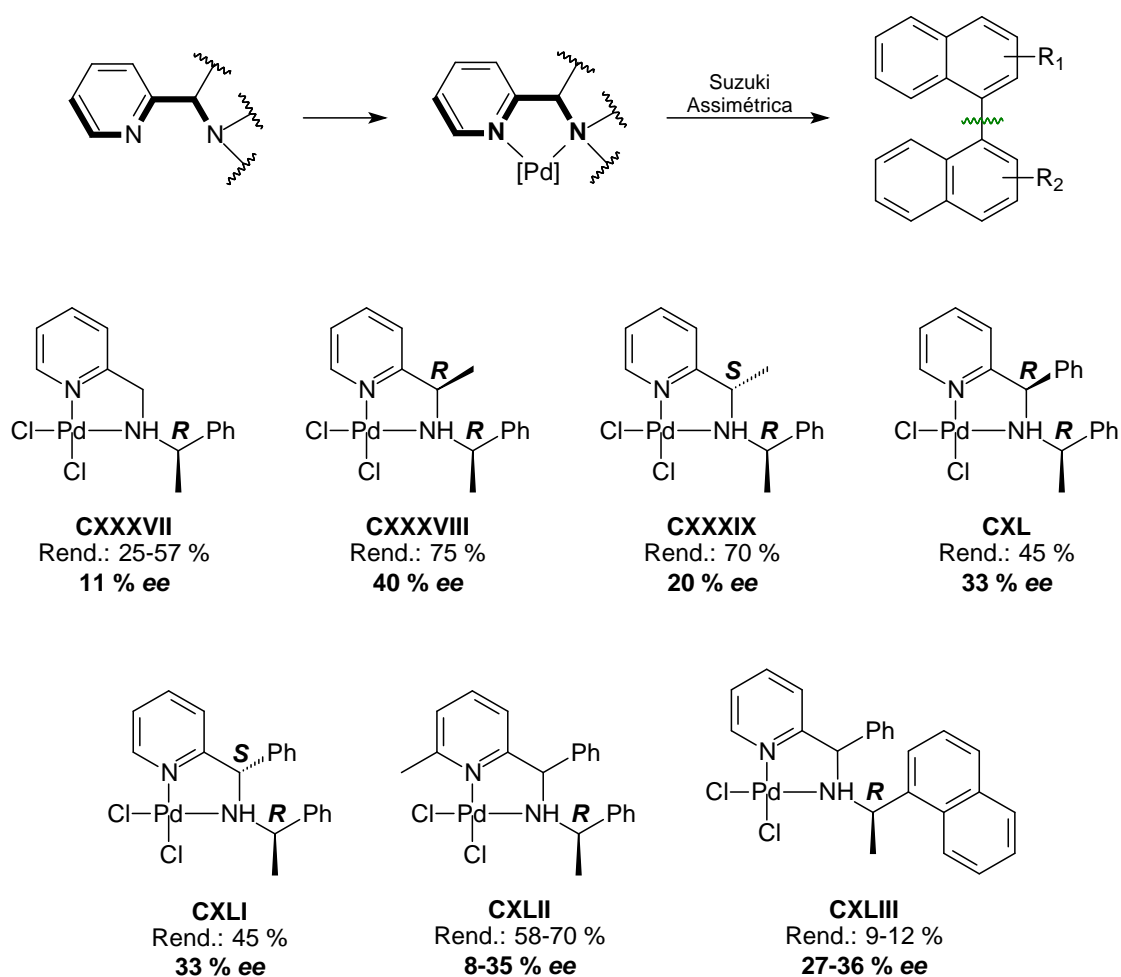
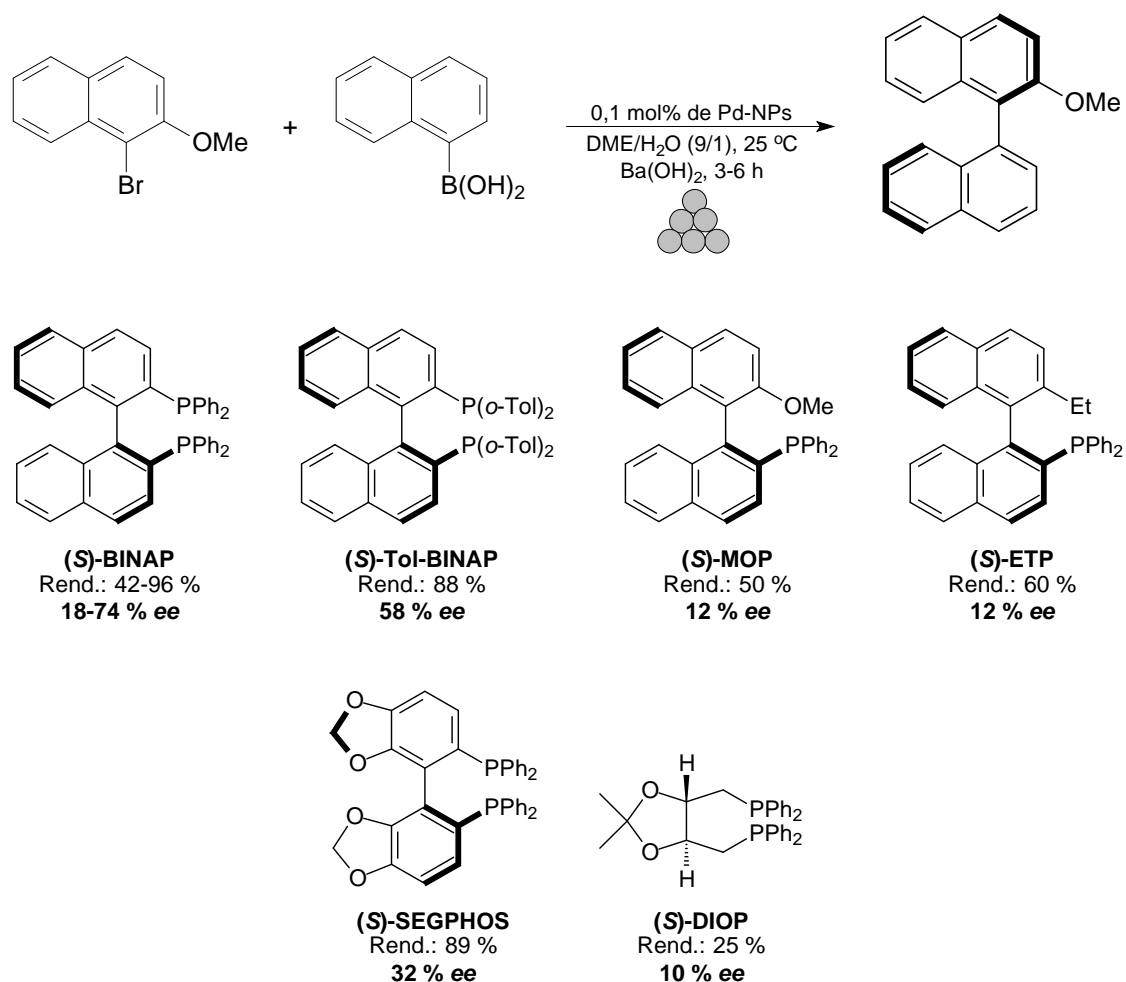


Figura 16. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando ligantes N-N' piridilmetilaminas e seus complexos de paládio.

As reações de Suzuki-Miyaura assimétricas foram realizadas entre 1-bromo-2-metóxinaftaleno e ácido naftilborônico, 5 mol % dos complexos de paládio CXXXVII-CXLIII, mistura tolueno/etanol/água como solvente, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

como base, 80 °C, 24 h. Como conclusão, os autores sugerem que as interações  $\pi$ -stacking são os fatores principais para a enantiosseletividade dos produtos de acoplamento, principalmente em relação aos complexo **CXXVII** e **CXXVIII**.

Até o momento, apenas duas publicações referentes à utilização de Pd-NPs (nanopartículas de paládio) estabilizadas por ligantes quirais utilizadas em reações de Suzuki-Miyaura assimétricas foram encontrados na literatura. Um dos estudos foi feito por Sawai<sup>166</sup> e colaboradores onde as reações de Suzuki-Miyaura foram realizadas a temperatura ambiente utilizando Pd-NPs estabilizadas por ligantes fosfina quirais.

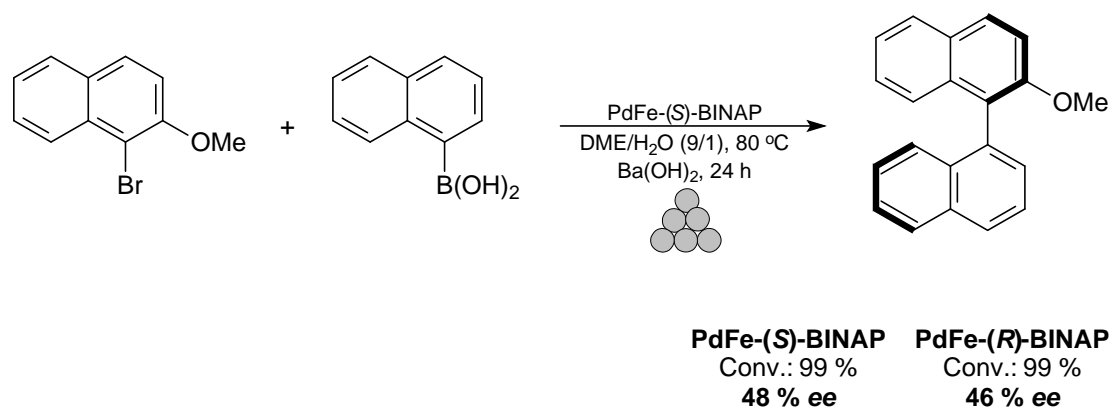


**Esquema 52.** Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando Pd-NPs estabilizadas por ligantes fosfina quirais.

A reação foi otimizada utilizando 0,1 mol% de Pd-NPs estabilizadas por (S)-BINAP, Ba(OH)<sub>2</sub> como base, DME/H<sub>2</sub>O (9/1) como solvente e tempo de 3-6

h, após a otimização o sistema catalítico foi empregado utilizando outras Pd-NPs estabilizadas por diferentes ligantes fosfinas quirais. Os produtos foram obtidos com boa conversão e enantiosseletividade (até 74 %). Embora as Pd-NPs quirais possuam diâmetros similares de 1,2-1,7 nm, elas apresentaram diferentes atividades catalíticas e enantiosseletividades, mas uma explicação para esse fato não foi sugerida pelos autores.

O segundo estudo sobre a utilização de Pd-NPs em reações de Suzuki-Miyaura assimétricas foi feito por Mori<sup>167</sup> e colaboradores. O estudo trata da produção de PdFe-NPs (nanopartículas de paládio e ferro) a partir da decomposição térmica de ferro pentacarbonila [Fe(CO)<sub>5</sub>], seguida por redução de paládio acetilacetonato [Pd(acac)<sub>2</sub>]. As PdFe-NPs possuem um núcleo rico em Fe<sub>x</sub>O<sub>y</sub> e uma camada rica em paládio. Após serem sintetizadas, as NPs foram subsequentemente tratadas com (*S*) ou (*R*)-BINAP, como um modificador quiral, para conferir atividade ótica aos produtos de acoplamento (Esquema 53). As PdFe-NPs modificadas com (*S*) ou (*R*)-BINAP apresentaram diâmetro médio de 5,6 nm e exibiram um comportamento superparamagnético a 300 K. Os binaftalenos foram obtidos com ótimas conversões (>99 %) e boas enantiosseletividades (46-48 % ee).



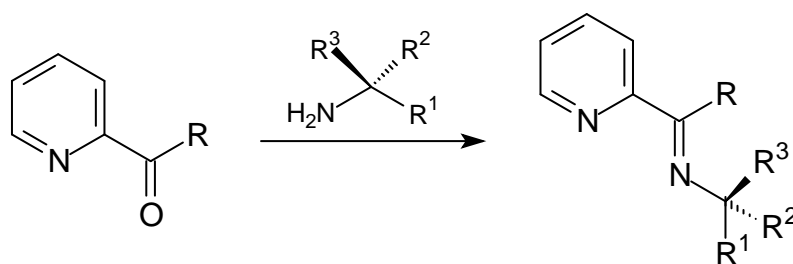
**Esquema 53. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando PdFe-NPs estabilizadas por ligantes fosfina quirais.**

Ligantes quirais contendo anéis piridínicos (py) são conhecidos há algum tempo<sup>168</sup>, mas o desenvolvimento de suas aplicações na catálise assimétrica teve seu início em 1981, quando o primeiro relato da utilização de ligantes quirais contendo anéis piridinas, na catálise assimétrica, foi publicado<sup>169</sup>. O



número de publicações focado na síntese desses ligantes quirais e suas aplicações na catálise assimétrica foi surgindo desde então<sup>170</sup>. A elevada estabilidade desses ligantes nitrogenados frente à umidade e oxigênio, e sua interessante química de coordenação provavelmente tenha contribuído para sua atratividade. A diversidade de suas estruturas é a principal razão para estudá-los<sup>171</sup>. Em geral, existem quatro formas para introduzir quiralidade nos ligantes contendo piridinas: (a) reação entre precursores aquirais reagentes piridínicos quirais, geralmente uma substância que ocorre naturalmente ou um composto comercialmente disponível; (b) redução assimétrica e dihidroxilação de substratos piridínicos aquirais; (c) formação de anel piridínico quiral por condensação Kröhnke e (d) resolução de racematos.

A maioria das publicações sobre ligantes quirais monopiridina foram preparados a partir de um precursor piridínico aquiral e um reagente quiral, o qual contém outro heteroátomo para quelação. Os procedimentos sintéticos são geralmente bastante simples, provavelmente porque os reagentes quirais são obtidos mais a partir de substâncias de ocorrência natural ou a partir de compostos comercialmente disponíveis. Exemplos desses ligantes quirais são os piridina-imina (py-imina) (Figura 17), que foram preparados a partir da condensação de anéis piridínico contendo um grupo carbonila e aminas quirais (Esquema 54).



**Esquema 54.** Reação de condensação de piridina-carbonila com aminas primárias quirais.

Os ligantes **CXLIVa** e **CXLIVb** (Figura 17) foram sintetizados pela primeira vez em 1974<sup>168</sup>, mas não foram utilizados na catálise. Zassinovich, em 1981, publicou a utilização do ligante quiral **CXLIVa** como primeiro ligante py utilizado na reação de hidrogenação assimétrica<sup>169</sup>. Brunner, mais tarde publicaram a utilização de **CXLIV** e **CXLV** na reação de hidrosililação

assimétrica da acetofenona com difenilsilano catalisada por Rh<sup>172</sup>. Um pouco mais tarde, Zassinovich publicou a utilização de do ligante **CXLVa** para a hidrogenação assimétrica catalisada por irídio da terc-butilfenil cetona usando 2-propanol<sup>173</sup>.

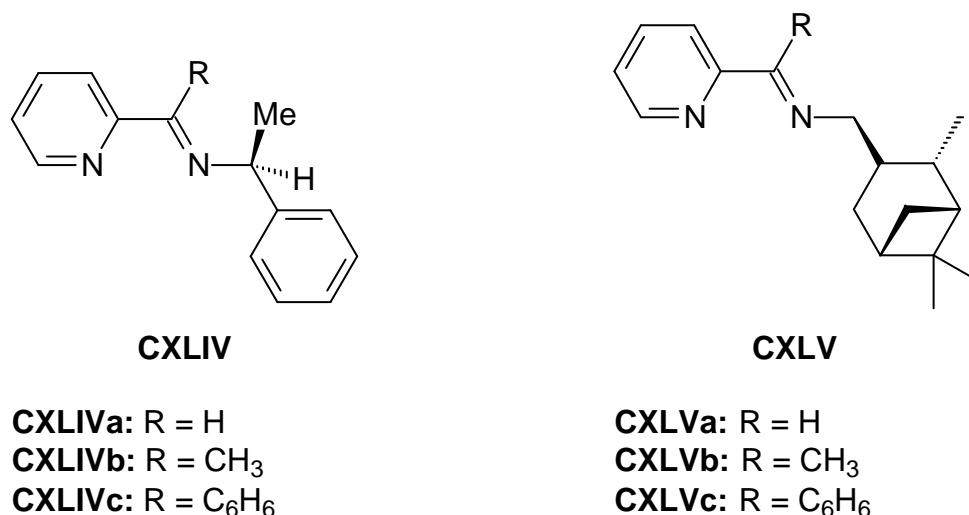


Figura 17. Exemplos de ligantes piridina-imina quirais.

Em virtude da rotação restrita sobre a ligação que une os anéis aromáticos do 1,1'-binaftaleno este existe, na sua conformação estável, como uma molécula quiral. As configurações absolutas dos binaftalenos quirais foram originalmente propostas por Mislow<sup>174</sup> com base no estudo de propriedades ópticas, mecanismos de estereoquímica e análise térmica. A racemização cinética do 1,1'-binaftaleno opticamente ativo ((*R*) ou (*S*)) foi estudada por Cooke e Harris em 1963. Em 1971, Pincock<sup>175</sup> descobriu que o 1,1'-binaftaleno racêmico se resolvia espontaneamente para gerar o enantiômero opticamente ativo *R* ou *S* quando cristalizado. Pincock realizou 200 experimentos de cristalização do binaftaleno racêmico e descobriu que a geração do enantiômero enriquecido com *R* ou *S* é igualmente provável, ou seja, o aprimoramento de sistemas catalíticos assimétricos para obterem-se binaftalenos quirais com alta enantiosseletividade é de interesse científico.

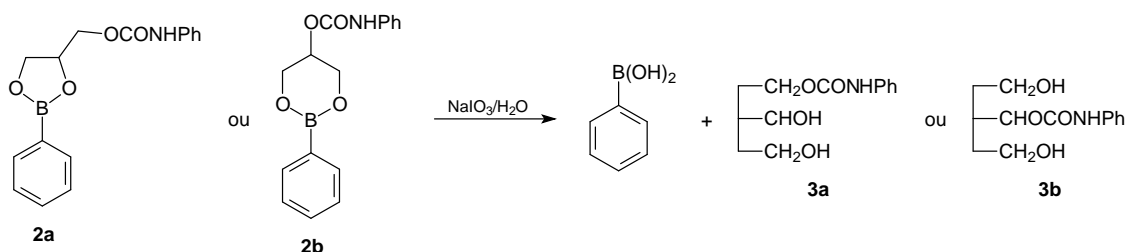
---

## **III. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

---

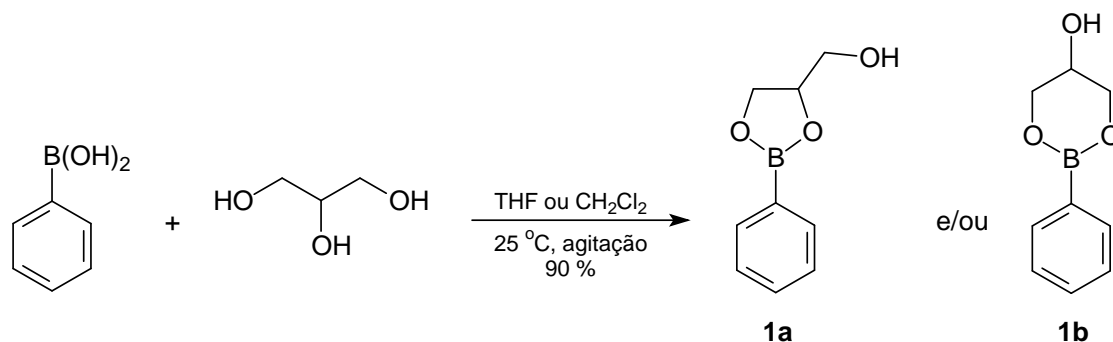


A hidrólise do composto **2a** e **2b** e a separação dos produtos **3a** e **3b** (Esquema 56) foi identificada em papel cromatográfico. Com isso, os autores concluíram que a estrutura do glicerol fenilboronato era 1,2-fenilboronato, confirmando a hipótese anteriormente proposta por Bowie e Musgrave<sup>176</sup>.



Esquema 56. Hidrólise do o-fenilcarbamoilglicerol fenilboronato.

No nosso trabalho, o glicerol fenilboronato foi preparado a partir de mistura equimolar de ácido fenilborônico e glicerol sob agitação em presença de tetrahidrofurano (THF) ou diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) como solvente conforme representado no Esquema 57.



Esquema 57. Síntese do éster glicerol fenilboronato.

A análise por cromatografia gasosa indica apenas um único sinal do glicerol fenilboronato, mas em análise por GC-MS a fragmentação indica que pode ser tratar mistura isomérica. A tentativa de separá-los por cromatografia foi sem sucesso.

A partir da análise de RMN <sup>13</sup>C (APT) do produto pode-se verificar cinco sinais para a fração do glicerol (Figura 19) onde três destes cinco sinais correspondem ao éster glicerol 1,2-fenilboronato **1a** como produto majoritário: dois sinais são referentes a um grupo  $\text{CH}_2$  (64,3 e 67,2 ppm) e um sinal referente a um grupo  $\text{CH}$  (77,5 ppm). Os outros dois sinais correspondem ao

éster minoritário 1,3-fenilboronato **1b**: um sinal referente a um grupo  $\text{CH}_2$  (66,2 ppm) e outro é referente a um CH (65,1 ppm) como está mostrado na Figura 19.

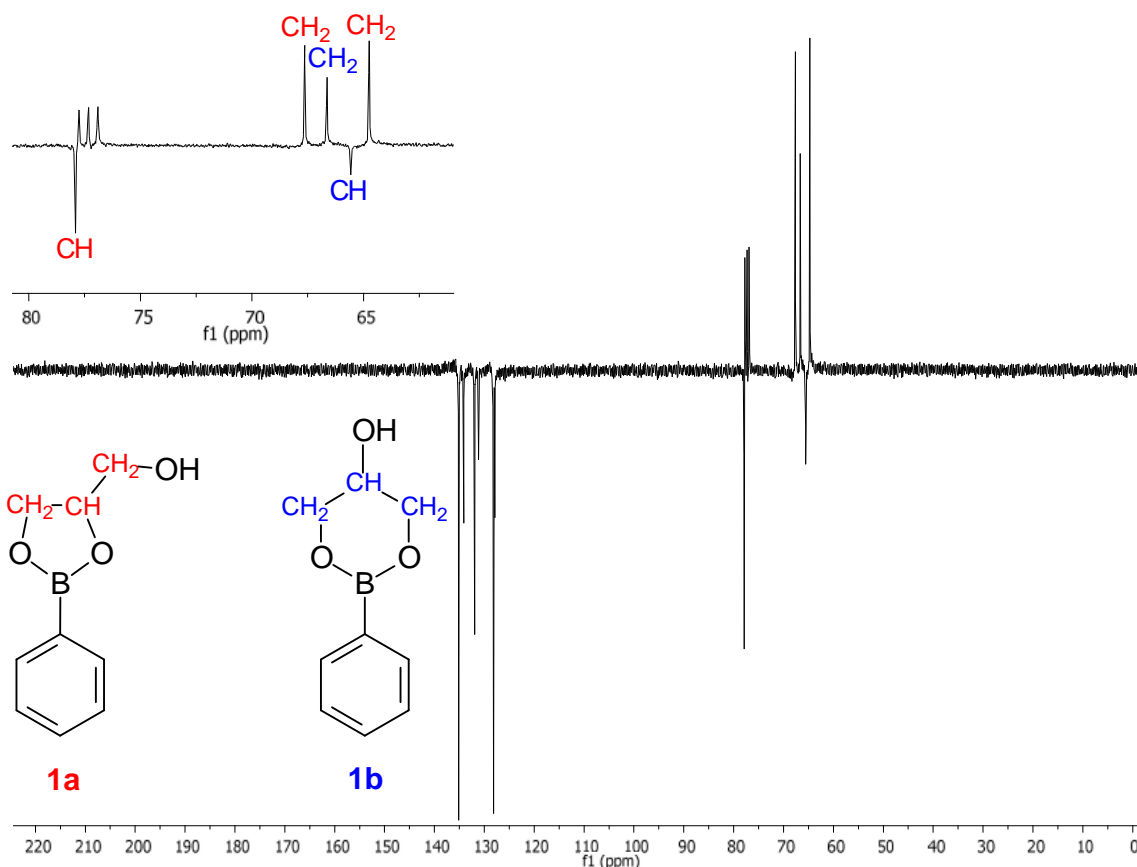


Figura 19. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) do éster glicerol fenilboronato indicando os  $\text{CH}_2$  e CH referentes à estrutura 1,2-fenilboronato e 1,3-fenilboronato.

Uma das análises mais importantes para a proposição estrutural do éster glicerol fenilboronato foi a análise do espectro de RMN  $^1\text{H}$ . Os sinais relativos aos hidrogênios do anel aromático aparecem na região de 7,4 a 7,8 ppm. E os sinais do hidrogênio da parte glicerol aparecem entre 3,4 e 4,8 ppm, como esperado para hidrogênios de carbonos ligados a um átomo de oxigênio. Por exclusão, os dois sinais na região de 2 ppm, um em 2,1 ppm (triplete) e outro 2,3 ppm (dubleto) em razão 79:21, foram atribuídos aos hidrogênios da hidroxila (Figura 19) e esse fato pode ser indicativo da coordenação da hidroxila do 1,2- e 1,3-fenilboronato com o átomo de boro ( $\text{HO}\cdots\text{B}$ )<sup>177</sup>. Normalmente esse tipo de acoplamento não é observado e o hidrogênio da hidroxila aparece como um singlete largo devido à rápida troca química. No caso dos ésteres do glicerol, uma hipótese é a existência de ligações de

hidrogênio intramolecular impediria a troca química rápida e com isso os acoplamentos seriam observados. Para confirmar essa hipótese, água deuterada foi adicionada ao tubo contendo o éster glicerol fenilboronato e solvente deuterado um pouco antes da análise de RMN  $^1\text{H}$ . Os sinais em 2,1 ppm (triplete) e 2,3 ppm (dubleto) desapareceram quando  $\text{D}_2\text{O}$  foi adicionada confirmando que esses sinais pertencem aos grupos hidroxila do éster glicerol 1,2-fenilboronato **1a** e glicerol 1,3-fenilboronato **1b**, respectivamente, e que o glicerol 1,2-fenilboronato é o isômero majoritário, pois em comparação às intensidades dos sinais dos hidrogênios do **1a** e do **1b**, a relação fica em 60:20, respectivamente.

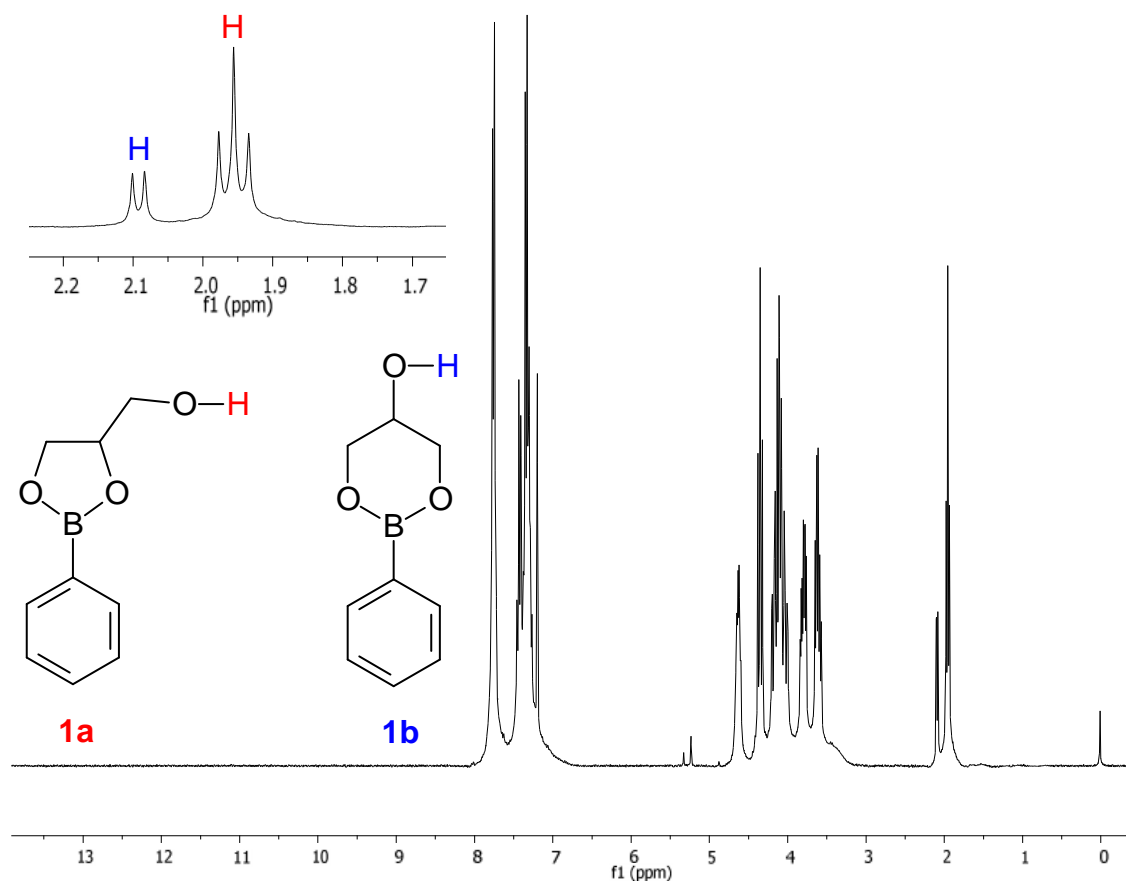
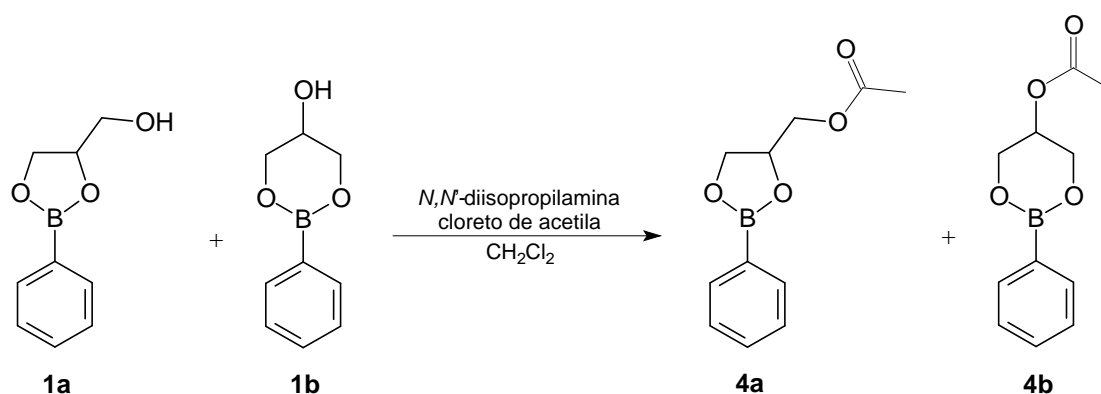


Figura 20. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do éster glicerol fenilboronato referentes à estrutura 1,2-fenilboronato e 1,3-fenilboronato.

Foram realizadas tentativas para separar os dois isômeros do éster glicerol fenilboronato por cromatografia em coluna, cristalização e destilação Kugelrohr, no entanto todas fracassaram. Como última alternativa testou-se uma reação de esterificação seletiva<sup>179</sup> no grupo hidroxila dos compostos dos

isômeros, com o objetivo de esterificar apenas o álcool primário. Com a finalidade de confirmar a proposta estrutural do glicerol fenilboronato, a mistura foi colocada em reação com cloreto de acetila na presença de *N,N*-diisopropilamina como base (Esquema 58). Após acetilação dos grupos hidroxila, a reação foi analisada por cromatografia gasosa (GC) e o espectro obtido apresentou dois sinais onde a relação das áreas do cromatograma referente aos dois produtos é de 80:20 (Esquema 58). De acordo com a análise do espectro de RMN 1H comentada anteriormente se atribuiu ao sinal de maior área no espectro de GC o éster borônico acetilado **4a** e o de menor área ao éster **4b**.



Esquema 58. Esquema reacional da acetilação do éster glicerol fenilboronato.

A análise de cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas (GC-MS) indicou que ambos os produtos apresentavam o mesmo íon molecular ( $m/z = 220$ ) correspondentes para a acetilação de um grupo hidroxila livre, e ambos apresentam o mesmo pico base ( $m/z = 160$ ) correspondentes à perda de ácido acético (Figura 21). A diferença mais significativa entre os espectros do éster glicerol 1,2-fenilboronato **1a** e do éster glicerol 1,3-fenilboronato **1b** é que o produto majoritário **1a** apresentava uma fragmentação em  $m/z = 147$  com intensidade relativa de 99 % correspondente à perda de um fragmento  $[\text{CH}_2\text{COOH}]^+$  e o éster minoritário **1b** apresenta o fragmento com  $m/z = 147$  com intensidade relativa de 20 % (Figura 21).



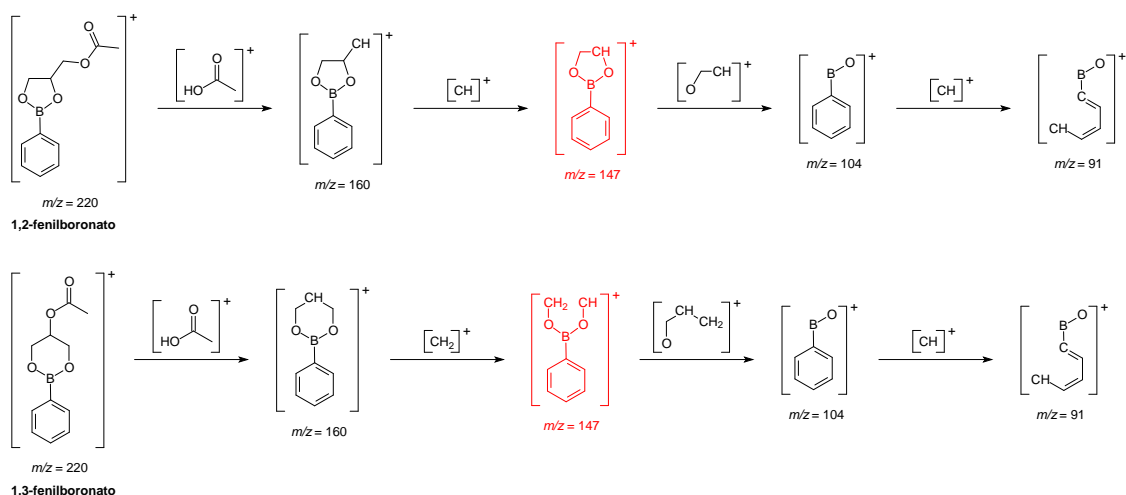


Figura 21. Fragmentações do espectro de GC-MS do éster glicerol fenilboronato.

De acordo com a literatura<sup>180</sup> existem alguns fatores termodinâmicos e cinéticos que afetam as reações de ciclização. Entre anéis pequenos e médios, anéis de 6 membros são os mais estáveis, seguidos por anéis de 5 membros. No entanto, anéis de 5 membros são geralmente formados mais rapidamente, seguidos por anéis de 6 membros. Esse resultado é esperado para a confirmação da estrutura do éster glicerol 1,2-fenilboronato **1a**, uma vez que o éster borônico possui um grupo  $-\text{CH}_2\text{OCOCH}_3$  conexo a um anel de cinco membros, o que resultou numa fragmentação significativamente mais intensa (80 %) e essa fragmentação foi muito menos intensa para o éster minoritário, glicerol 1,3-fenilboronato **1b** (19 %).

Todas as análises feitas comprovam que a reação do glicerol com o ácido fenilborônico produz o éster glicerol fenilboronato o qual se encontra como uma mistura isomérica onde o isômero majoritário, glicerol 1,2-fenilboronato **1a**, se encontra em 80 % e o isômero minoritário, glicerol 1,3-fenilboronato **1b**, em 20 %. Embora não tenha sido possível separá-los, para a reação de Suzuki-Miyaura ambos levam ao mesmo produto de acoplamento e a sua reatividade nessa reação foi avaliada como uma mistura dos dois ésteres.

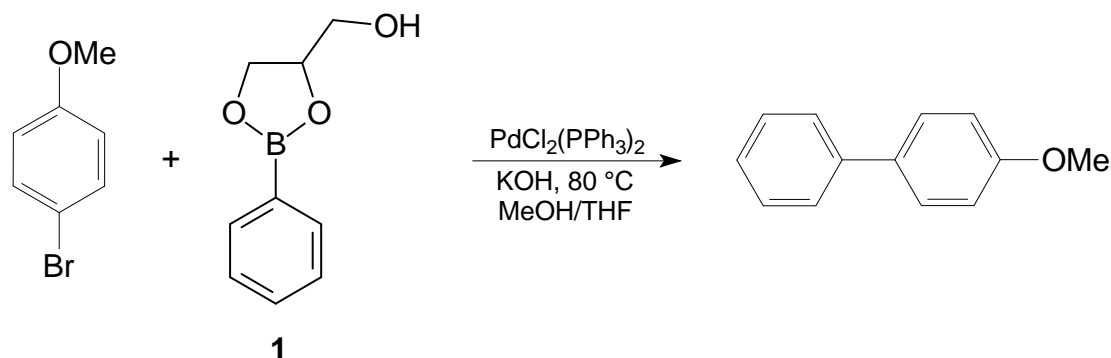
### **III. 2. Reação de acoplamento Suzuki-Miyaura para a síntese de bifenilas utilizando éster glicerol arilboronato**

#### **III. 2. 1. Variação do éster glicerol fenilboronato**

Para os experimentos iniciais foi adotada como reação modelo a reação entre o *p*-bromoanisol e o éster glicerol fenilboronato (Tabela 7) utilizando condições reacionais previamente otimizadas em nosso grupo de pesquisa para reações de Suzuki-Miyaura<sup>181</sup> como a utilização de KOH como base, mistura de solvente THF/MeOH desaerada e temperatura de 80 °C. O éster glicerol fenilboronato foi utilizado como mistura isomérica, pois ambos os isômeros dão origem ao mesmo produto de acoplamento. Os primeiros testes foram realizados utilizando uma quantidade grande de catalisador e também um grande excesso do éster glicerol fenilboronato (Tabela 7, Entrada 1) equivalente ao utilizado com ácido fenilborônico, obtendo conversão total.

Logo em seguida a quantidade de precursor catalítico foi diminuída e também o excesso do reagente de boro, mas a reação continuou com conversão total e rendimentos isolados de 80 e 93 %, respectivamente (Tabela 7, Entradas 2 e 3). A quantidade do precursor catalítico foi diminuída ainda mais e os bons resultados continuaram prevalecendo até 0,1 mol% de catalisador. Nenhuma reação foi observada na ausência de complexo de paládio evidenciando a necessidade do catalisador (Tabela 7, Entrada 6).

Tabela 7. Reação de Suzuki-Miyaura para obtenção de bifenilas variando a quantidade de éster glicerol fenilboronato.



Entrada	Excesso de éster (%)	Tempo (h)	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (%)	Conversão (%)	Rendimento (%)
1 <sup>a</sup>	28	2	2	100	100
2	10	2	1	100	100 (80) <sup>b</sup>
3	5	4	1	100	100 (93) <sup>b</sup>
4	5	4	0,5	100	100
5	5	4	0,1	100	100
6	5	4	-	-	-

Condições reacionais: 0,5 mmol de *p*-bromoanisol, 1 mmol de hidróxido de potássio, 4mL de MeOH/THF desaerados em razão 1:1, 80 °C. <sup>a</sup> Reação com 0,25 mmol de *p*-bromoanisol. O rendimento reacional foi calculado a partir de padrão interno undecano ou tetradecano. <sup>b</sup> Rendimento isolado.

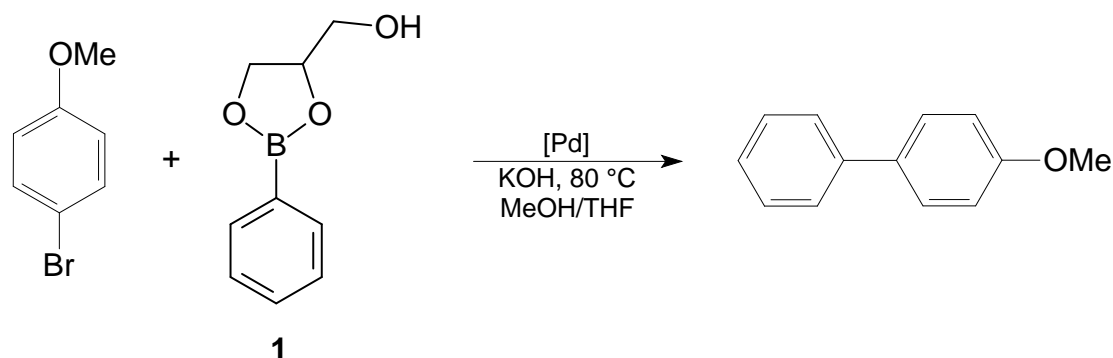
A partir da apresentação dos resultados na Tabela 7 ficou claro que o éster glicerol fenilboronato pode ser empregado na reação de acoplamento Suzuki-Miyaura sem a necessidade da utilização de excesso elevado do composto de boro. São necessários apenas de 5 % de excesso do composto de boro (Tabela 7, Entradas 2-5) para obter-se conversão completa, mesmo com 0,1 mol% do complexo de paládio (Tabela 7, Entradas 4 e 5). Esse resultado é muito interessante pela economia de reagente de boro utilizado em reações de Suzuki-Miyaura uma vez que em muitos protocolos utilizados nas reações de Suzuki-Miyaura normalmente são aplicados 20-50 % de excesso de ácido borônico para assegurar a conversão completa do haleto de arila e compensar a perda por deshidrohalogenação, reação colateral mais

frequentemente observada em reações de acoplamento catalíticas que utilizam ácidos arilborônicos<sup>58</sup>.

### III. 2. 2. Variação do precursor catalítico e do ligante

Um dos objetivos do trabalho foi estudar o efeito dos diferentes precursores catalíticos na reação de acoplamento com o glicerol fenilboronato. Em um primeiro momento foi utilizado o Pd(OAc)<sub>2</sub> para se avaliar o efeito dos diferentes ligantes (Tabela 8, Entradas 1-4).

**Tabela 8. Reação de Suzuki-Miyaura utilizando éster glicerol fenilboronato para obtenção de bifenilas variando o tipo de catalisador contendo ligante fosfina.**



Entrada	[Pd]	Ligante	Tempo (h)	Conversão (%)	Rendimento (%)	Anisol (%)
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	-	24	83	48	8
2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	2	52	45	0
3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	P( <i>o</i> -tol) <sub>3</sub>	2	68	63	0
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	dppf	2	100	94	4
5	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	4	100	100	0
6	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	1	88	85	0
7	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	-	1	93	89	1
8	PdCl <sub>2</sub> (PCy <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-	1	100	87	10

Condições reacionais: 0,5 mmol de *p*-bromoanisol, 0,53 mmol de éster glicerol fenilboronato, 2 equivalentes de hidróxido de potássio, 0,5 mol% de precursor catalítico, 1 mol% de ligante fosfina monodentada, 0,5 mol% de ligante fosfina bidentada, 4mL de MeOH/THF desaerado em razão 1:1, 80 °C. O rendimento reacional foi calculado a partir de padrão interno undecano ou tetradecano.

A reação de acoplamento ocorre na ausência de fosfina, entretanto a conversão não é completa e o rendimento após 24 horas é de somente 48 % (Tabela 8, Entrada 1). Nos três experimentos seguintes foram utilizados diferentes ligantes fosfinas em conjunto com o  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (Tabela 8, Entradas 2-4) e, de fato, foram obtidos rendimentos superiores em apenas duas horas de reação, tendo como destaque o Entrada 4, para o qual foi utilizada uma fosfina bidentada (dppf). A conversão foi completa e foi obtido 94 % do produto de acoplamento com 4 % de produto de redução (Tabela 8, Entrada 4). Na etapa subsequente foram utilizados complexos de paládio contendo ligantes fosforados na sua esfera de coordenação e os resultados foram superiores (Tabela 8, Entradas 5-8) mesmo em menor tempo de reação. Uma possível explicação para esses resultados é que no sistema *in situ* pode ocorrer decomposição do composto de paládio antes da coordenação da fosfina. Usando o complexo  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , após 4 horas de reação a conversão foi completa e o produto de acoplamento foi obtido em rendimento quantitativo (Tabela 8, Entrada 5). Resultados semelhantes foram obtidos para o  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  e  $\text{PdCl}_2(\text{ddpf})$  inclusive para os valores de produtos de redução do *p*-bromoanisol (Tabela 8, Entradas 5 e 6), mas a preferência pelo resultado produzido pelo complexo  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  foi devido ao custo elevado da fosfina dppf em relação a  $\text{PPh}_3$ . Como os resultados são muito próximos optou-se por utilizar o complexo mais barato. Já o complexo  $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$  produziu conversão total, no entanto a seletividade foi menor, pois o produto de redução foi formado com percentagem de 10 % (Tabela 8, Entrada 6).

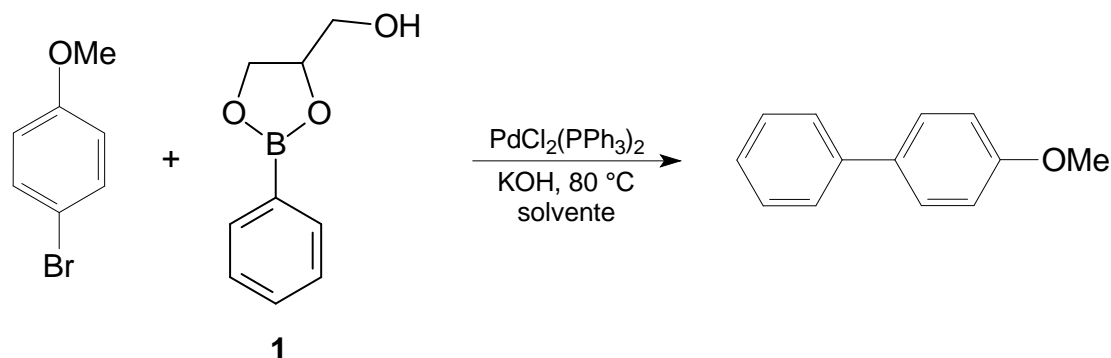
A utilização de fosfinas previamente complexadas com o centro metálico mostrou melhores rendimentos, provando ser favorável à utilização nas reações de Suzuki-Miyaura empregando o éster glicerol fenilboronato e, neste caso, o complexo  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  foi o escolhido como melhor precursor catalítico por produzir bons rendimentos seletivamente.

### **III. 2. 3. Relação de solvente MeOH-THF e THF**

Para as reações iniciais foi utilizada uma mistura de MeOH e THF na mesma proporção (1:1), decorrente de outros estudos realizados em nosso grupo de pesquisa<sup>181</sup>. A Tabela 9 apresenta os testes realizados com variação de solvente destacando o álcool metílico como melhor solvente para o sistema em estudo. O solvente que é empregado nas reações é muito importante, portanto uma análise para tal é indispensável. Em apenas uma hora à temperatura de 80 °C foi possível obtermos 98 % de conversão do substrato e rendimento do produto de acoplamento de 97 %, utilizando apenas 0,5 mol% de catalisador utilizando o MeOH como solvente (Tabela 9, Entrada 2). Embora esse resultado seja muito bom optou-se por tentar diminuir a temperatura de reação, nesse caso, foram aceitáveis, pois em apenas 4 horas de reação com temperatura de 50 °C foram obtidos ótimas conversões e rendimentos (Tabela 9, Entrada 4).

Um rendimento aceitável (71 %) foi obtido com temperatura ambiente, embora nesse caso o tempo de reação teve que ser aumentado para 24 horas (Tabela 9, Entrada 5). Como o paládio é um metal muito caro, procurou-se avaliar como o sistema em estudo se comportaria quando submetido a grandes razões substrato/Pd, como por exemplo, 1/10.000 (0,01 % de Pd, Tabela 9, Entrada 6). Um rendimento de 62 % foi obtido após 87 horas, o que representa um TON (turnover number) de 62.000, o que significa ser um valor bastante elevado para sistemas a base de fosfina.

Tabela 9. Reação de Suzuki-Miyaura utilizando éster glicerol fenilboronato para obtenção de bifenilas variando o solvente e a quantidade de catalisador.



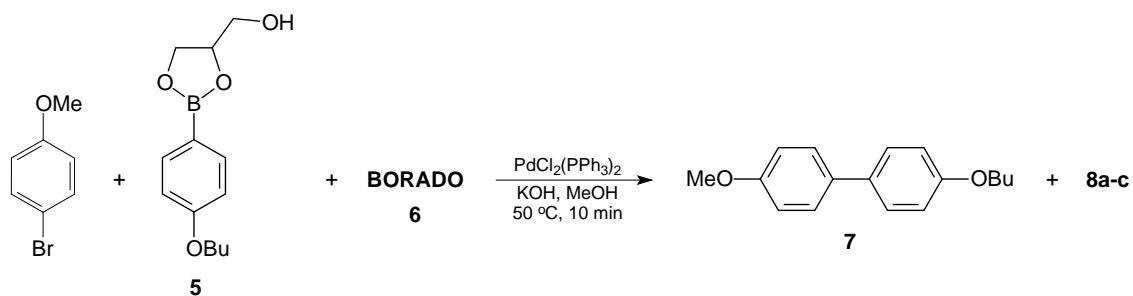
Entrada	Tempo (h)	Temp. (°C)	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (%)	Solvente	Conversão (%)	Rendimento (%)
1	1	80	0,5	MeOH/THF	92	87
2	1	80	0,5	MeOH	98	97
3	1	80	0,5	THF	85	85
4	4	50	0,5	MeOH	85	84
5	24	25	0,5	MeOH	73	71
6	87	80	0,01	MeOH	63	62

Condições reacionais: 0,5 mmol de *p*-bromoanisol, 1 mmol de KOH, 0,53 mmol de éster glicerol fenilboronato, 4mL de solvente, 80 °C. O rendimento reacional foi calculado a partir de padrão interno undecano ou tetradecano.

### III. 2. 4. Comparação da reatividade dos diferentes compostos de boro

Com a finalidade de avaliar a reatividade relativa dos ésteres glicerol arilboronatos frente a outras fontes de arilboronatos, foram realizados alguns experimentos competitivos. Uma mistura de éster glicerol arilboronato **5** e compostos organoborados **6a-c** foram submetidos ao protocolo de Suzuki-Miyaura com *p*-bromoanisol otimizado até o momento (Tabela 10).

**Tabela 10. Comparação de reatividade de ésteres glicerol arilboronatos frente a outros compostos borados.**



		BORADO		
		 6a	 6b	 6c
Reatividade	<b>7 (%)</b>	66	57	56
Relativa	<b>8a-c (%)</b>	34	43	44

Condições reacionais: 0,5 mmol de *p*-bromoanisol, 1 mmol de KOH, 0,3 mmol de éster glicerol arilboronato, 0,3 mmol de organoboro, 4mL de MeOH, 50 °C, 10 min. O rendimento reacional foi calculado a partir de padrão interno undecano ou tetradecano.

Para as reações competitivas foram utilizados 0,5 mmol de *p*-bromoanisol para 0,3 mmol de éster glicerol arilboronato e 0,3 mmol do outro organoborado para que o excesso do composto organoborado em relação ao *p*-bromoanisol fosse mantida baixa (1,10 a 1,20 equivalentes). A reação foi analisada após 10 minutos de reação a fim de se situar numa faixa de baixa conversão (<10 %) na qual a variação nas concentrações dos compostos de boro não influencie na cinética da reação. Foram comparados aos ésteres do glicerol o trihidroxifenilborato de sódio **8a**, o ácido fenilborônico **8b** e o pinacol éster **8c**. Nos três casos avaliados pode ser notada a reatividade levemente favorecida para a formação do produto referente ao éster glicerol arilboronato **5**.

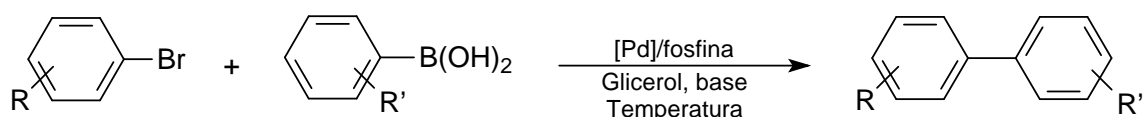
Tendo em vista os resultados obtidos com os ésteres derivados do glicerol, a avaliação do glicerol como solvente torna-se ainda mais instigante.



Além do apelo de um solvente “verde” a adição de ácidos arilborônicos ao solvente glicerol levaria a formação *in situ* dos ésteres glicerol arilboronatos. Neste contexto, a utilização do glicerol como solvente nas reações de acoplamento Suzuki-Miyaura, catalisadas por paládio, foram avaliadas e serão relatadas na sequência.

### III. 3. Reação de Suzuki-Miyaura utilizando glicerol como solvente

Devido às vantagens anteriormente mencionadas sobre o emprego do glicerol como solvente serão realizadas das reações de acoplamento Suzuki-Miyaura a fim de verificar as vantagens desta substância como solvente. As reações de Suzuki-Miyaura utilizando glicerol como solvente foram realizadas entre brometos de arila e ácidos arilborônicos catalisadas com paládio e ligante contendo fosfina como representado no Esquema 59.



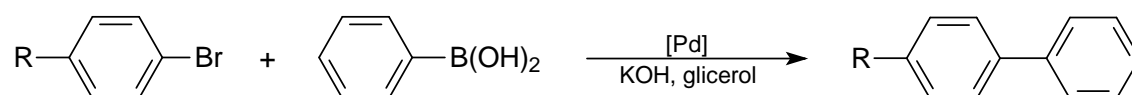
**Esquema 59. Reação de Suzuki-Miyaura para obtenção de biarilas utilizando glicerol como solvente.**

A Tabela 11 apresenta alguns testes utilizando glicerol como solvente. As reações foram realizadas entre brometos de arila e ácidos arilborônicos utilizando base, glicerol e temperatura de 80 °C. A quantidade de ácido arilborônico utilizada nas reações de Suzuki-Miyaura com glicerol como solvente é de 1,05 a 1,10 equivalentes em relação ao brometo de arila, pois de acordo com estudo realizado no capítulo anterior desta tese quando a reação do glicerol com ácido arilborônico produz o éster glicerol arilboronato o qual pode ser utilizado com um pequeno excesso em relação ao brometo de arila nas reações de acoplamento.

Primeiramente foi variado o tipo de precursor catalítico nas reações de Suzuki-Miyaura para determinar as melhores condições reacionais. Os resultados apresentados na Tabela 11 mostram que foram obtidos altos rendimentos do produto de acoplamento utilizando os complexos de paládio  $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  e  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (Tabela 11, Entradas 1, 2 e 3). O  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  foi escolhido para a continuação do estudo reacional, pois apresenta os melhores resultados para obtenção do produto de acoplamento. Foi utilizado complexo de níquel como precursor catalítico semelhante aos utilizados com paládio, mas não foi obtido produto de acoplamento (Tabela 11, Entrada 4). As reações foram realizadas com tempo de 24 h, mas em 4 h se pôde perceber bons resultados para o produto de acoplamento no caso do

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , o qual apresentou melhor desempenho mesmo com reduzida quantidade de precursor catalítico (0,5 mol%, Tabela 11, Entrada 2). Este resultado vai ao encontro com o estudo anterior utilizando o complexo  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  como precursos catalítico em reações de Suzuki-Miyaura a partir de glicerol arilboronato. O  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  produziu bons resultados em reações com glicerol, mas os rendimentos sempre foram inferiores em relação ao  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (Tabela 11, Entradas 3, 5 e 6). Resultados para o produto de acoplamento foram mais baixos quando se utilizou *p*-bromotolueno em relação aos obtidos com bromobenzeno como pode ser observado na Tabela 11, Entradas 6-14.

**Tabela 11. Avaliação do precursor catalítico na reação de Suzuki-Miyaura utilizando glicerol como solvente.**



Entrada	R	[Pd]	Ligante	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	H	$\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$	-	24	81
2 <sup>a</sup>	H	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	-	24	99
3	H	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	-	24	70
4	H	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	-	4	66
5	H	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	-	4	46
6	Me	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	-	4	54
7 <sup>b</sup>	Me	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	-	4	54
8 <sup>c</sup>	Me	$\text{Pd}(\text{dba})_2$	-	4	50
9	Me	$\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$	-	24	51
10	Me	$\text{PdCl}_2$	$\text{PPh}_3$	24	56
11 <sup>d</sup>	Me	$\text{PdCl}_2$	$\text{PPh}_3$	24	60
12	Me	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$	-	24	71
13	Me	$\text{PdCl}_2(\text{P}o\text{-tol}_3)_2$	-	24	53
14	Me	$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$	-	24	25

Condições reacionais: 0,5 mmol de brometo de arila, 0,55 mmol de ácido fenilborônico, 1 mol % de [Pd], 4 mL de glicerol, 1 mmol de KOH, 80°C. <sup>a</sup> 0,5 mol% de [Pd]. <sup>b</sup> 1 mmol de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ .

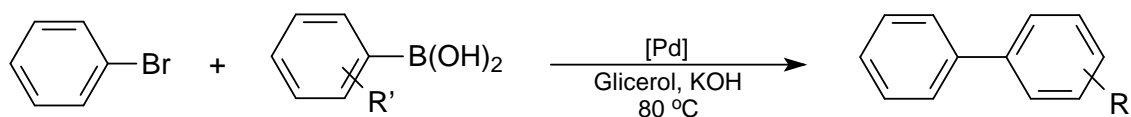
<sup>c</sup> 1 mmol de  $\text{K}_3\text{PO}_4$ . <sup>d</sup> 2,0 mol% de [Pd].

O que se percebe também nessas reações de Suzuki-Miyaura utilizando glicerol como solvente é que em reações utilizando fosfinas não complexadas (Tabela 11, Entradas 10 e 11) os rendimentos dos produtos de acoplamento são inferiores aos comparados com os resultados utilizando complexos de

paládio com fosfinas complexadas (Tabela 11, Entrada 12). Como o  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  foi eleito o melhor precursor catalítico para as reações de Suzuki-Miyaura com glicerol como solvente, foram feitas reações com diferentes brometos de arila e ácidos arilborônicos e esses resultados estão mostrados na Tabela 12 e Tabela 13.

Primeiramente foram variados os grupos substituintes do anel aromático do ácido arilborônico e os resultados podem ser vistos na Tabela 12. Os altos valores dos rendimentos dos produtos foram obtidos mediante baixas concentrações de paládio (Tabela 12, Entradas 2-8) ou baixo tempo reacional (Tabela 12, Entrada 4) com a vantagem de estas reações terem sido executadas utilizando brometos de arila ao invés de iodetos de arila.

**Tabela 12. Variação do substituinte do ácido fenilborônico na reação de Suzuki-Miyaura utilizando glicerol como solvente.**



Entrada	R'	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (%)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	<i>p</i> -CF <sub>3</sub>	1	24	100
2	<i>p</i> -CF <sub>3</sub>	0,5	24	79
3 <sup>a</sup>	<i>p</i> -CF <sub>3</sub>	0,5	24	0
4	<i>p</i> -CF <sub>3</sub>	0,5	4	54
5	<i>p</i> -Cl	0,5	24	99
6	<i>p</i> -F	0,5	24	97
7	<i>o</i> -Me	0,5	24	99
8	<i>p</i> -OBu	0,5	24	99

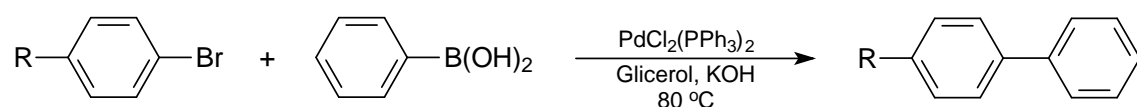
Condições reacionais: 0,5 mmol de brometo de arila, 0,55 mmol de ácido fenilborônico, 1 mmol de KOH, 80 °C, 4 mL de glicerol. <sup>a</sup> Reação sem base.

O resultado da Entrada 3 da Tabela 12 mostra que a isenção de base na reação de acoplamento Suzuki-Miyaura acarreta na não formação de produto de acoplamento. Apesar de não ter sido avaliada a influência dos grupos substituintes do anel aromático dos ácidos arilborônicos, percebe-se que quando os grupos substituintes do anel aromático do ácido arilborônico são eléto-doadores o rendimento é mais elevado (Tabela 12, Entradas 7 e 8) em

comparação aos resultados onde se utiliza ácidos arilborônicos com grupos substituintes eléto-retiradores<sup>182</sup> (Tabela 12, Entradas 1-6).

A Tabela 13 apresenta resultados onde foram variados os grupos substituintes do anel aromático do brometo de arila. Os valores dos rendimentos dos produtos foram obtidos mediante baixas concentrações de paládio (1 mol%) ou baixo tempo reacional (Tabela 13, Entrada 4). Quando grupos substituintes do anel aromático do brometo de arila são eléto-retiradores o rendimento é mais elevado (Tabela 13, Entradas 1 e 2) em comparação aos resultados onde se utiliza brometos de arila com grupos substituintes eléto-doadores (Tabela 13, Entradas 3-7).

**Tabela 13. Variação do substituinte do brometo de arila na reação de Suzuki-Miyaura utilizando glicerol como solvente.**



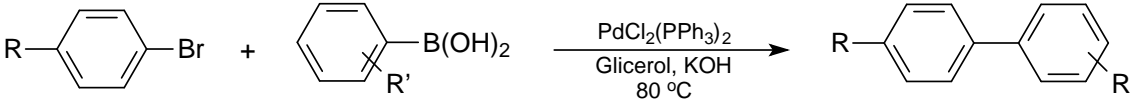
Entrada	R	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	Me	24	71
2	Me	4	69
3	COMe	24	99
4 <sup>a</sup>	COMe	24	46
5	COMe	4	61
6	Cl	24	99
7	CN	24	15

Condições reacionais: 0,5 mmol de brometo de arila, 0,55 mmol de ácido fenilborônico, 4 mL de glicerol, 1 mol% de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1 mmol de KOH, 80 °C. <sup>a</sup> 0,5 mol% de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

A Tabela 14 apresenta resultados onde foram variados os grupos substituintes do anel aromático do brometo de arila e do ácido arilborônico. Foram obtidos bons rendimentos tanto para reações realizadas com baixo tempo reacional (Tabela 14, Entradas 2, 6 e 10) e grupos substituintes do anel aromático do ácido arilborônico com impedimento estéreo em posição *orto* (Tabela 14, Entradas 1-3, 8-10) ou grupos substituintes eléto-doadores no anel aromático do brometo de arila (Tabela 14, Entradas 1-10). Na Tabela 14, a Entrada 4 mostra que o rendimento para o produto de acoplamento é baixo apesar de o grupo substituinte do brometo arila ser eléto-retirador, no entanto

o que ocorre é que esse bromo substituinte também reage com o ácido borônico formando o 4-fenil-1,1'-bilarila.

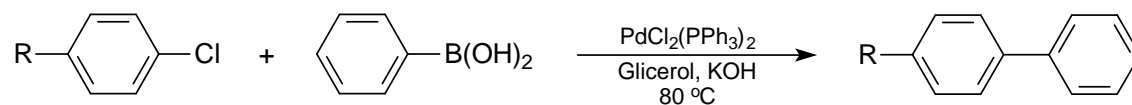
**Tabela 14. Variação do substituinte do brometo de arila e do ácido arilborônico na reação de Suzuki-Miyaura utilizando glicerol como solvente.**



Entrada	R	R'	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (%)	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	Me	<i>o</i> -Me	1	24	92
2	Me	<i>o</i> -Me	1	4	65
3	Me	<i>o</i> -Me	0,5	24	54
4	Me	<i>p</i> -Br	1	24	30
5	OMe	<i>p</i> -Cl	1	24	99
6	OMe	<i>p</i> -Cl	1	4	83
7	OMe	<i>p</i> -Cl	0,5	24	85
8	OMe	<i>o</i> -Me	1	24	86
9	OMe	<i>o</i> -Me	0,5	24	60
10	OMe	<i>o</i> -Me	1	4	70

Condições reacionais: 0,5 mmol de brometo de arila, 0,55 mmol de ácido fenilborônico, 1 mmol de KOH, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 80 °C, 4 mL de glicerol.

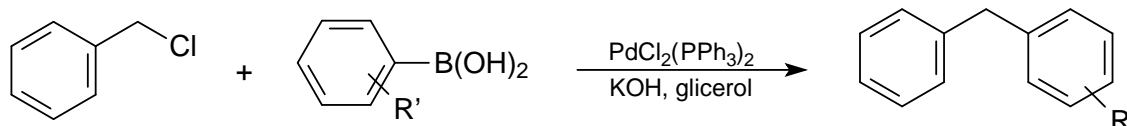
Na Tabela 15 estão apresentados os resultados da utilização de cloretos de arila para obtenção de bifenilas utilizando glicerol como meio reacional. Considerando que os cloretos de arila são muito menos reativos que os brometos frente às reações de acoplamento, ArI > ArOTf > ArBr > ArCl, os resultados demonstram que o melhor rendimento para o produto de acoplamento é obtido quando se utiliza o cloreto de arila com substituinte do anel aromático sendo um grupo elétrico-retirador (Tabela 15, Entrada 5). O oposto ocorre quando há um grupo substituinte elétrico-doador (Tabela 15, Entradas 1-3), onde não foi verificada a formação do produto de acoplamento ao final da extração. O resultado da Entrada 4, apesar de ser um grupo elétrico-retirador apresentou baixo rendimento para o produto de acoplamento.

**Tabela 15. Reação de Suzuki-Miyaura com cloretos de arila utilizando glicerol como solvente.**

Entrada	R	Rendimento (%)
1	OMe	0
2	NH <sub>2</sub>	39
3	OH	0
4	CN	21
5	COMe	73

Condições reacionais: 0,5 mmol de cloreto de arila, 0,55 mmol de ácido fenilborônico, 1 mol% de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1 mmol de KOH, 80 °C, 4 mL de glicerol, 24 h.

Na Tabela 16 estão apresentados os resultados da utilização de cloretos de benzila para obtenção de diarilmetanos utilizando glicerol como meio reacional. Considerando que os cloretos de benzila são mais reativos que os cloretos de arila frente às reações de acoplamento, pois a etapa da adição oxidativa em complexos de PdL<sub>4</sub> é comparada normalmente a um processo associativo bimolecular, ou seja, reação de S<sub>N</sub>2. O grupo de saída se insere ao centro metálico levando ao produto. No caso de cloretos de benzila a reação de S<sub>N</sub>2 em um C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-Cl é mais favorecida que em C<sub>sp</sub><sup>2</sup>-Cl. Os rendimentos para o produto de acoplamento são modestos como pode-se notar nas Entradas 1-3 da Tabela 16, no entanto são mais elevados que os rendimentos obtidos utilizando clorobenzenos (Tabela 15).

**Tabela 16. Reação de Suzuki-Miyaura com cloretos de benzila utilizando glicerol como solvente.**

Entrada	R'	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (%)	Rendimento (%)
1	H	0,5	56
2	H	1	59
3	o-Me	1	49

Condições reacionais: 0,5 mmol de cloreto de benzila, 0,55 mmol de ácido arilborônico, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1 mmol de KOH, 80 °C, 24 h, 4 mL de glicerol.

De acordo com os resultados apresentados até aqui, as reações de Suzuki-Miyaura entre brometos de arila e ácidos arilborônicos utilizando glicerol como solvente foram realizadas com sucesso para síntese de bifenilas com altas conversões e seletividades. Além disso, a reciclagem do glicerol pode ser realizada diretamente após extração do produto. Com o objetivo de mostrar a possível reciclagem da fase do glicerol e fácil extração do produto da reação foi realizada e os resultados serão apresentados a seguir.

### III. 4. Reciclagem do sistema catalítico

A utilização de glicerol como um solvente, permite a fácil separação do produto e recuperação do catalisador. O glicerol tem um ponto de ebulição elevado e pressão de vapor muito baixa por isso que é possível destilar muitos produtos a partir da mistura reacional. Por outro lado, estes produtos são facilmente separados em rendimentos elevados por extração com solventes glicerolmiscíveis tais como éter etílico e hexano. Misturando cada um destes solventes com glicerol resulta na separação imediata de fases já que a solubilidade do glicerol em cada um destes solventes é negligenciável. Como glicerol permite o uso de qualquer um dos vários solventes para extrações, a escolha do solvente de extração é baseada no rendimento da extração do produto, na disponibilidade desse solvente no laboratório, na manipulação e na facilidade de recuperação do produto da extração com o solvente.

Ao final da reação de Suzuki-Miyaura em glicerol, a mistura foi arrefecida e extraída com 3x de 5 mL de hexano ou éter etílico. O produto bruto resultante foi analisado para determinar a conversão por cromatografia gasosa e depois a fase da extração foi seca com  $MgSO_4$ , filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O rendimento da extração do produto resultante foi calculado. O frasco Schlenk contendo o glicerol foi deixado em vácuo por 30 minutos e depois se procedeu com a adição de haleto de arila, ácido arilborônico e base. A reação foi, novamente, colocada sob agitação vigorosa e temperatura.

Foram realizadas tentativas de reciclagem do sistema catalítico (Tabela 17). O procedimento descrito para os experimentos com reutilização do sistema



catalítico está descrito na Parte Experimental desta tese. Com base nos resultados apresentados anteriormente, as reações de Suzuki-Miyaura, catalisadas por paládio, entre brometos de arila e ácidos arilborônicos, utilizando glicerol como solvente, foram realizadas com sucesso, no entanto um solvente candidato a meio reacional alternativo deve ter a característica de poder ser reutilizado muitas vezes para ser considerado meio alternativo economicamente rentável.

**Tabela 17. Reciclagem do sistema catalítico em reações de Suzuki-Miyaura utilizando glicerol como solvente.**

N° de ciclos	Rendimento (%)	
	H	Me
1	99	71
2	56	36

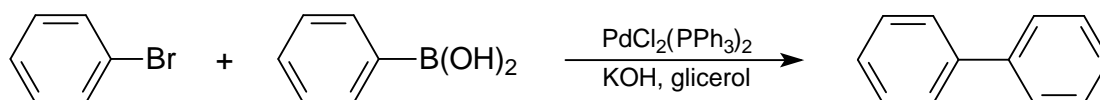
Condições reacionais: 0,5 mmol de brometo de arila, 0,55 mmol de ácido fenilborônico, 4 mL de glicerol, 1 mmol de KOH, 80 °C, 24 h, 1 mol% de PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

O sistema PPh<sub>3</sub>/Pd/glicerol otimizado anteriormente para a reação de Suzuki-Miyaura foi reutilizado, entretanto não produziu bons rendimentos após o reciclo reduzindo sua atividade a metade após o primeiro ciclo (Tabela 17). Não se observou a formação de paládio negro e, portanto, o que pode-se entender é que o catalisador por não ser totalmente solúvel na reação e quando se faz a extração o solvente pode solubilizar o catalisador supostamente não dissolvido no glicerol perdendo-se, assim, paládio na reciclagem e ocasionando a desativação do sistema catalítico. Considerando a hipótese do PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ser parcialmente solúvel em glicerol, a adição de uma fosfina hidrossolúvel como a TPPMS (trifenilfosfina monossulfonada) ou TPPTS (trifenilfosfina trissulfonada), que seria também solúvel em glicerol, asseguraria a homogeneização do catalisador no meio reacional.

O emprego de fosfinas mono ou trissulfonadas em reações de Suzuki-Miyaura são bastante conhecidas, principalmente quando utilizadas em reações realizadas com solvente muito polares como a água devido à característica hidrossolúvel desse tipo de fosfina<sup>183</sup>. O sistema TPPTS/Pd em

glicerol já foi estudado para reações de Suzuki-Miyaura<sup>184</sup>, no entanto a quantidade de ciclos não passou de três, mesmo considerando o emprego de fosfina trissulfonada e iodobenzenos não foram suficientes para produzir resultados significativos. Os resultados da Tabela 18 mostram que a reciclagem do sistema catalítico utilizando glicerol como solvente e fosfinas sulfonadas pode ser realizada com igual, ou melhor, desempenho que o sistema TPPTS/Pd/glicerol proposto por Wolfson<sup>184</sup> com a vantagem de se utilizar brometos de arila e fosfina monosulfonada. Foi observada a decomposição do complexo de paládio no final de cada ciclo com formação de paládio negro, fator determinante para a perda de atividade catalítica após cada ciclo.

**Tabela 18. Reciclagem do sistema catalítico em reações de Suzuki-Miyaura utilizando glicerol como solvente.**



N° de ciclos	Rendimento (%)		
	Pd(OAc) <sub>2</sub> /TPPMS <sup>a</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> /TPPMS	PdCl <sub>2</sub> /TPPMS
1	81	92	81
2	65	43	74
3	52	48	57
4	-	-	41

Condições reacionais: 0,5 mmol de bromobenzeno, 0,55 mmol de ácido fenilborônico, 4 mL de glicerol, 1 mmol de KOH, 80 °C, 24 h, 2 mol% de [Pd], TPPMS/Pd = 2. <sup>a</sup> 1 mol% de [Pd].

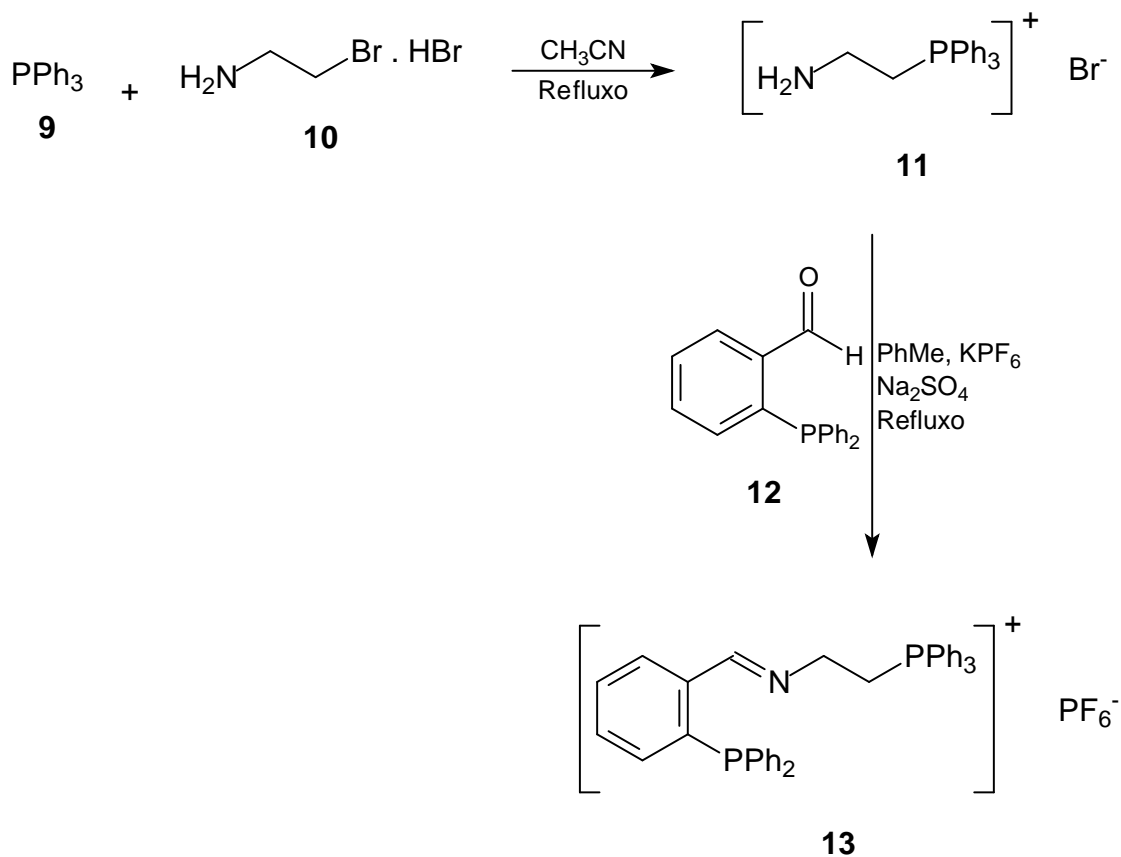
Mesmo que sistema TPPMS/Pd/glicerol possa ser reutilizado algumas vezes, a proposta para o glicerol ser considerado um meio reacional vantajoso e ambientalmente menos agressivo não está atendendo a um requisito fundamental: ser reutilizável muitas vezes. Visando aumentar a usabilidade do sistema catalítico, a proposta de desenvolver um ligante que fosse ionofílico foi considerada de fundamental relevância para tornar o sistema fosfina/Pd/glicerol vantajoso. Ligantes ionofílicos são compostos que contém um fragmento iônico em sua estrutura e essa particularidade confere mudança na sua solubilidade com o meio reacional, neste caso, o glicerol.

### **III. 4. 1. Ligante iminofosfina ionofílico [(P<sup>^</sup>N)<sup>+</sup>(PF<sub>6</sub>)<sup>-</sup>] e seu complexo de paládio**

Ligantes híbridos do tipo P<sup>^</sup>N, ou seja, ligantes bidentados do tipo iminofosfinas podem exibir caráter hemi-lábel. Estes ligantes heterodentados, contendo fósforo e nitrogênio como átomos doadores de densidade eletrônica surgiram como importante classe de ligantes<sup>185</sup>. Por exemplo, ligando-se o átomo de fósforo a um átomo mais eletronegativo como oxigênio ou nitrogênio<sup>186</sup> irá reduzir a sua característica doadora (doador  $\sigma$ ) e, ao mesmo tempo, irá aumentar a sua capacidade aceptora (aceptor  $\pi$ ), ou seja, em um ligante do tipo P<sup>^</sup>N a presença de um grupo imino vai resultar em um átomo de nitrogênio com maior capacidade de doação (doador  $\sigma$ )<sup>187</sup> e o átomo de fósforo como aceptor  $\pi$ <sup>188</sup>. Com essas características estes tipos de ligantes permitem a modulação do ambiente estéreo em torno do centro metálico através da variação dos substituintes no grupo imino e no grupo fosfino<sup>189</sup>. Nos últimos anos houve um aumento na quantidade de estudos sobre a síntese e aplicação de complexos P<sup>^</sup>N como catalisadores para reações de acoplamento<sup>190</sup>. Ambos os ambientes atômicos do fósforo e nitrogênio interessam à catálise homogênea e na ativação de pequenas moléculas como também na facilidade de formação e estabilização de intermediários reacionais<sup>191</sup>. As propriedades químicas e catalíticas de ligantes P<sup>^</sup>N, coordenados a metais de transição

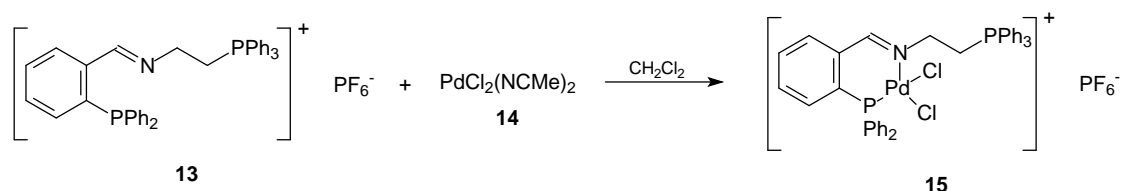
A atividade catalítica desses precursores é fortemente dependente das condições de reação e a natureza dos ligantes, enquanto a olefina desempenha um papel importante na estabilização do catalisador<sup>192</sup>. Um exemplo disso foi um estudo feito em nosso grupo de pesquisa<sup>51,181</sup> no qual foram sintetizados e avaliados diversos ligantes iminofosfinas a partir da simples troca do grupo substituinte do nitrogênio possibilitando um estudo desses ligantes em acoplamento Suzuki-Miyaura. Sendo assim, destaca-se aqui o relato da síntese e caracterização de um novo ligante iminofosfina ionofílico [(P<sup>^</sup>N)<sup>+</sup>(PF<sub>6</sub>)<sup>-</sup>] e seu respectivo complexo de paládio [PdCl<sub>2</sub>(P<sup>^</sup>N)<sup>+</sup>(PF<sub>6</sub>)<sup>-</sup>] e a avaliação destes compostos em reações de Suzuki-Miyaura com o objetivo da reutilização do sistema catalítico.

Para a síntese do ligante iminofosfina ionofílico  $[(P^{\wedge}N)^+(PF_6)^-]$  **13** iniciou-se com a síntese do brometo de 2-aminoetiltrifenilfosfônio **11** onde uma quantidade equimolar de trifenilfosfina **9** e de bromohidrato de 2-bromoetilamina **10** foi colocada sob refluxo em acetonitrila por 48 h. Após o refluxo, o precipitado branco formado foi filtrado, dissolvido em água e tratado com solução saturada de  $Na_2CO_3$  até o pH chegar a 11. O produto foi extraído 3 vezes com  $CHCl_3$  e a fase orgânica foi saca com  $MgSO_4$ . O solvente foi retirado com pressão reduzida. Em um procedimento típico para síntese de iminas foi em um frasco Schlenk colocada uma quantidade equimolar de brometo de 2-aminoetiltrifenilfosfônio **11** e 2-difenilfosfinobenzaldeído **12**, 2 equivalentes de  $KPF_6$ , para a troca do contra-íon, e  $Na_2SO_4$  em 20 mL de tolueno. A reação foi colocada em refluxo por 24 h. Após o refluxo e em temperatura ambiente, a reação foi filtrada, o solvente retirado sob pressão reduzida e ao final o 2-difenilfosfino-1-iminoetiltrifenilfosfônio hexaflúorofosfato **13** foi lavado algumas vezes com éter etílico (Esquema 60).



Esquema 60. Síntese do ligante iminofosfina ionofílico  $[(P^{\wedge}N)^+(PF_6)^-]$ .

Para a síntese do complexo  $[\text{PdCl}_2(\text{P}^{\wedge}\text{N})^+(\text{PF}_6)^-]$  **15** foi colocado em um frasco Schlenk uma quantidade equimolar de ligante iminofosfina ionofílico **13**  $[(\text{P}^{\wedge}\text{N})^+(\text{PF}_6)^-]$  e  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$  **14** (Esquema 61). A reação foi colocada em agitação em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro *overnight*. A coloração inicialmente alaranjada foi se tornando amarelada ao final do tempo reacional. Ao final, o sólido formado foi filtrado, lavado com éter etílico e seco com pressão reduzida (Esquema 61).



Esquema 61. Síntese do complexo ionofílico  $[\text{PdCl}_2(\text{P}^{\wedge}\text{N})^+(\text{PF}_6)^-]$ .

Para comprovar a formação do novo precursor de  $[\text{PdCl}_2(\text{P}^{\wedge}\text{N})^+(\text{PF}_6)^-]$  **15** catiônico foram feitas análises de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{31}\text{P}$ . Pela análise do espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  da 2-difenilfosfino-1-iminoetiltrifenilfosfônio hexaflúorofosfato (Figura 22) nota-se os sinais dos três átomos de fósforo presentes na molécula. O deslocamento químico para o grupo fosfina é de -14,9 ppm, para o fosfônio  $[\text{PPh}_3]^+$  é de 25,2 ppm e para o íon  $\text{PF}_6^-$  de -145 ppm que aparece como um septuplete devido ao acoplamento com os seis átomos de flúor ( $J^1_{\text{P-F}} = 707,3$  Hz) (Figura 22).

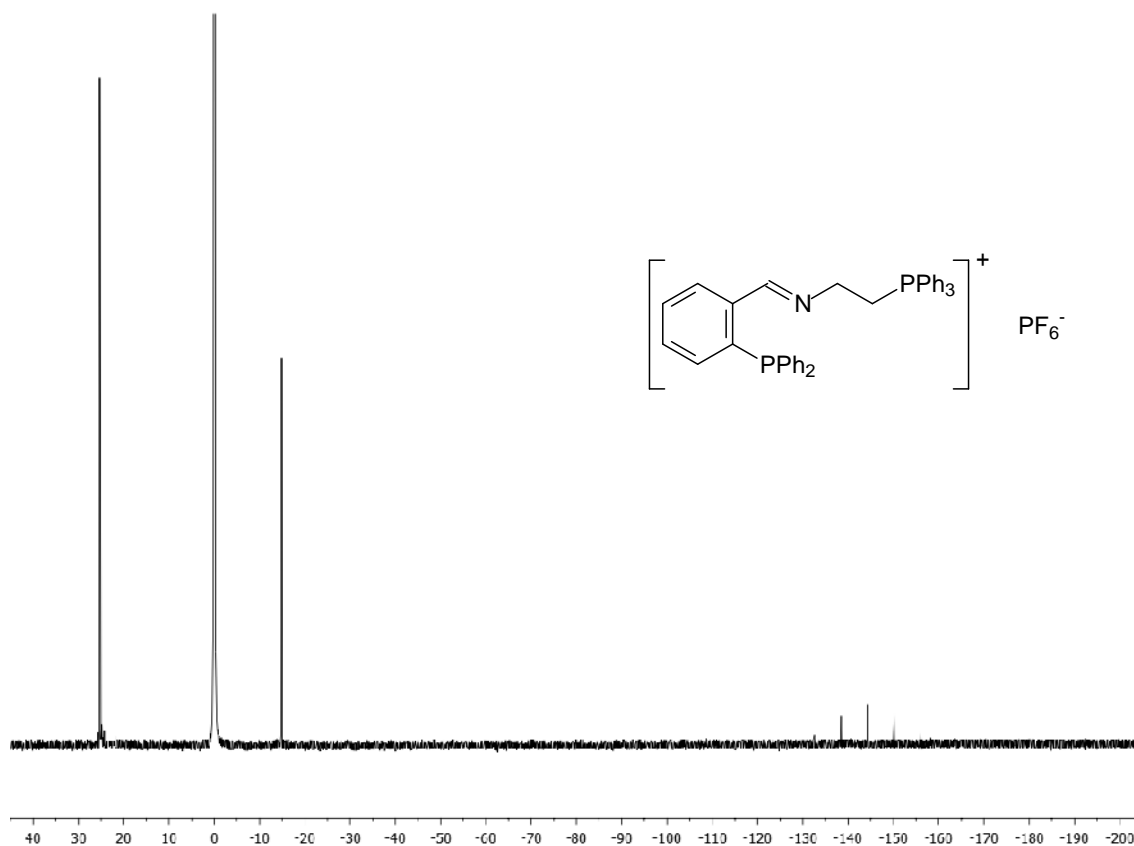


Figura 22. Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  da 2-difenilfosfino-1-iminoetiltripenilfosfônio hexaflúorofosfato.

Quando se analisa o espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  do complexo  $[\text{PdCl}_2(\text{P}^{\wedge}\text{N})^+(\text{PF}_6)^-]$  **15** (Figura 23) se percebe que ocorre alguns deslocamentos em relação aos sinais da 2-difenilfosfino-1-iminoetiltripenilfosfônio hexaflúorofosfato (Figura 22), por exemplo, o sinal para o grupo  $-\text{PPh}_2$  que era de -14,9 ppm, referente a iminofosfina não coordenada, apresentou um deslocamento para 31,8 ppm. Esse deslocamento para campo baixo do espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  evidencia a coordenação desse grupo ao centro metálico, característica predominante da ligação aceptor  $\pi$  e doador  $\sigma$  de ligantes  $\text{P}^{\wedge}\text{N}$ <sup>193</sup>.

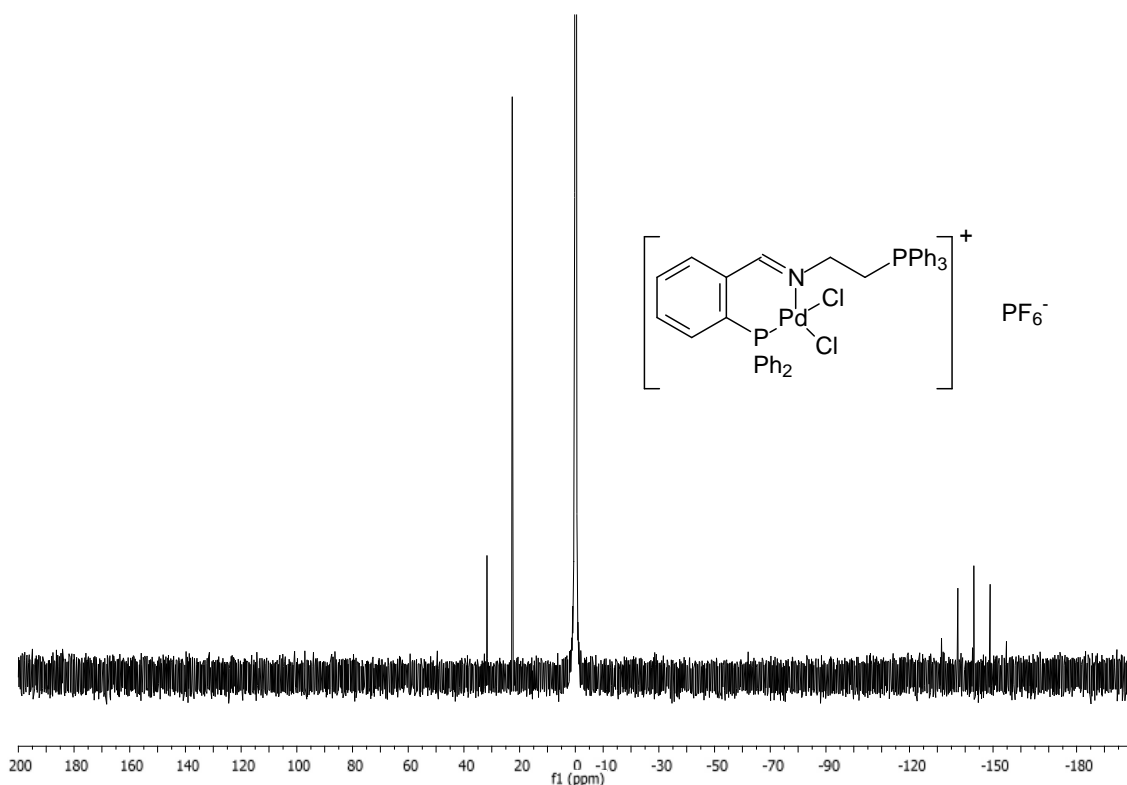


Figura 23. Espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  do complexo  $[\text{PdCl}_2(\text{P}^{\wedge}\text{N})^+(\text{PF}_6)^-]$ .

A formação do complexo  $[\text{PdCl}_2(\text{P}^{\wedge}\text{N})^+(\text{PF}_6)^-]$  **15** que teve sua estrutura confirmada por análise de difração de raios-X (Figura 25) e por análise de ESI(+)-MS onde se observou a fragmentação isotópica característica para esse complexo (ESI(+)-MS  $[\text{PdCl}_2(\text{P}^{\wedge}\text{N})^+]$ : 756,0596 ( $\text{M}^+$ )) como pode ser observado na Figura 24. O espectro de ESI(+)-MS para o complexo  $[\text{PdCl}_2(\text{P}^{\wedge}\text{N})^+]$  foi simulado no software do próprio aparelho que foi realizada a análise e esse espectro simulado foi comparado com o espectro obtido experimentalmente constatando-se idêntica distribuição isotópica como pode ser observado na Figura 24.

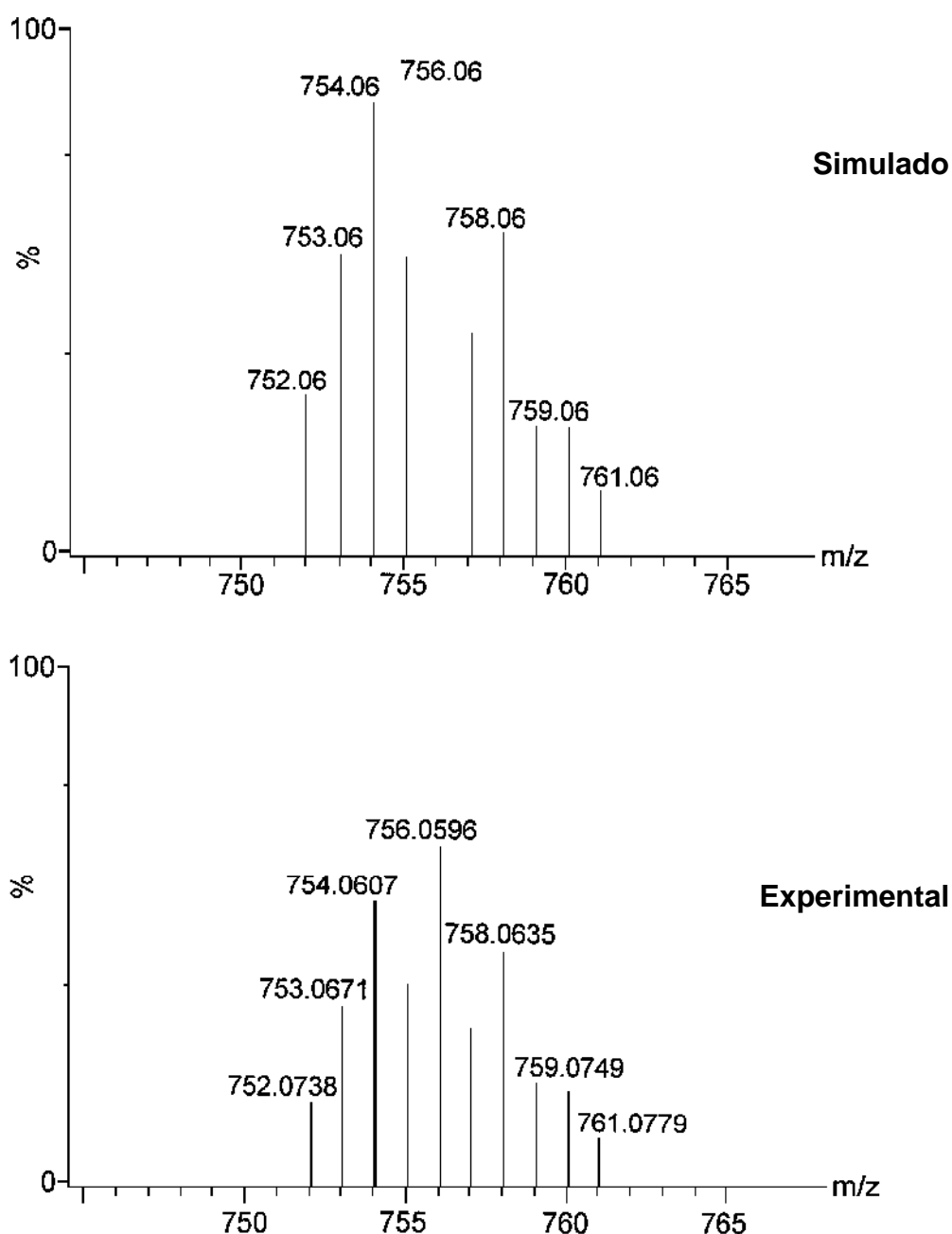


Figura 24. Distribuição isotópica simulada e experimental do complexo  $[\text{PdCl}_2(\text{P}^{\text{N}})^+(\text{PF}_6)^-]$ .

A estrutura do estado sólido do complexo  $[\text{PdCl}_2(\text{P}^{\text{N}})^+(\text{PF}_6)^-]$  **15** foi determinada por análise de difração de raios-X a fim de completar a caracterização do complexo e para obter mais conhecimentos sobre o modo de coordenação do ligante imifosfina (Figura 25). Dados estruturais selecionados são listados na Tabela 19. A estrutura cristalina de raios-X confirma a formação do composto organometálico contendo um ligante  $\text{P}^{\text{N}}$  coordenado de forma bidentada ao centro de paládio ao metal formando um anel de seis membros e



a orientação *cis* da iminofosfina e dos grupos cloretos em torno do centro metálico. O complexo apresenta um arranjo quadrado planar distorcido em torno do centro metálico. Os dados de raios-X (Tabela 19) comprovam a estrutura esperada para o complexo  $[\text{PdCl}_2(\text{P}^{\wedge}\text{N})^+(\text{PF}_6)^-]$ .

A análise cristalográfica possibilitou observar-se a geometria quadrado planar em torno do paládio com uma pequena distorção de  $92,79^\circ$  nas ligações P(1)-Pd(01)-Cl(1),  $86,40^\circ$  nas ligações N(1)-Pd(01)-P(1),  $90,20^\circ$  nas ligações N(1)-Pd(01)-Cl(2),  $90,20^\circ$  Cl(1)-Pd(01)-Cl(2) e  $92,79^\circ$  nas ligações P(1)-Pd(01)-Cl(1) (Anexos). Outra informação importante a ser considerada é que os ligantes do complexo não estão no plano e que a iminofosfina ligada ao paládio possui um ângulo de torção de  $-0,4^\circ$  para o plano de C(19)-C(1)-C(6)-P(1) e  $26,04^\circ$  para o plano C(6)-C(1)-C(19)-N(1), confirmando a não-coplanaridade destes planos.

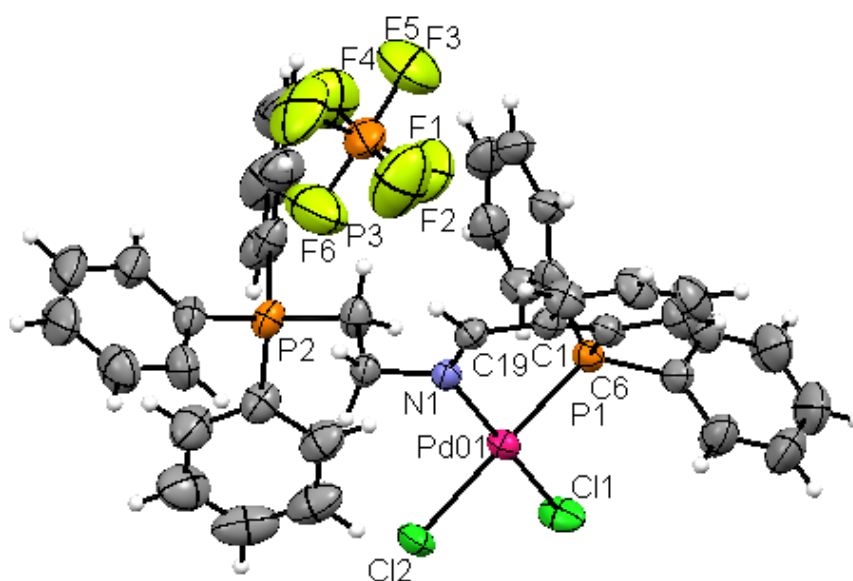


Figura 25. Estrutura molecular do complexo  $[\text{PdCl}_2(\text{P}^{\wedge}\text{N})^+(\text{PF}_6)^-]$  obtida por difração de raios-X.

Tabela 19. Informações sobre a estrutura cristalina do composto  $[\text{PdCl}_2(\text{P}^{\wedge}\text{N})^+(\text{PF}_6)]$ .

Fórmula	$\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{F}_6\text{NP}_3\text{Pd}$
Peso molecular	900,94
Temperatura	293(2) K
Comprimento de onda	0,71073 Å
Sistema cristalino	Triclínico
Grupo espacial	P-1
Z	2
Dimensões da célula unitária	a = 9,9208(3) b = 20,3093(6) c = 21,4987(7) $\alpha = 94,689(2)^\circ$ $\beta = 100,542(2)^\circ$ $\gamma = 96,245(2)^\circ$
Volume	4210,3(2) <sup>3</sup>
Densidade calculada	1,555 mg/cm <sup>3</sup>
Coefficiente de absorção	0,866 mm <sup>-1</sup>
Tamanho do cristal	0,243 x 0,150 x 0,142 mm <sup>3</sup>
Intervalo de $\theta$ utilizado	2,03 a 27,97°
Índices limitantes	-13<=h<=13, -26<=k<=26, -28<=l<=28
Correção de absorção	Gaussiana
Método de refinamento	Mínimos quadrados da matriz completa sobre $F^2$

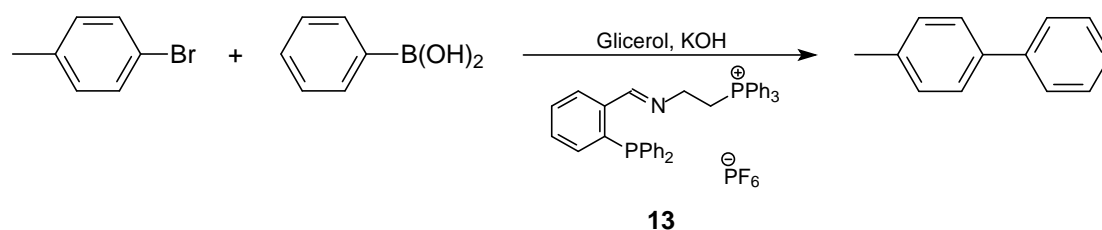
### III. 4. 2. Reações de Suzuki-Miyaura utilizando ligante iminofosfina ionofílico $[(\text{P}^{\wedge}\text{N})^+(\text{PF}_6)]$

Ligantes hidrofílicos são geralmente empregados para solubilizar um complexo metálico, catalisador ou pré-catalisador, em solventes muito polares como a água, metanol ou glicerol. A classe mais comum de ligantes fosfina hidrofílicos são aqueles com substituintes aniônicos anexos a substituintes orgânicos<sup>194</sup>. Os substituintes aniônicos são tipicamente grupos que apresentam propriedades fracamente básicas, tais como sulfonatos, fosfonatos, e carboxilatos. Fosfinas com substituintes catiônicos representam outro grupo de fosfinas hidrofílicas. As funcionalidades catiônicas mais utilizadas para as fosfinas hidrofílicas são íons amônio. Ligantes contendo nitrogênio também desempenham papel importante como ligantes em muitos processos catalíticos. A estabilidade do nitrogênio à oxidação torna esses ligantes mais atraentes que fosfinas para reações catalíticas realizadas sob

condições oxidantes. Ligantes a base de iminofosfinas podem ser facilmente preparados pela condensação de aminas primárias com aldeídos<sup>195</sup> e a preparação de versões hidrofílicas destes ligantes é também, em princípio, simples.

Com o objetivo de aumentar a solubilidade do catalisador no glicerol e com isso diminuir a solubilidade em solvente glicerolimiscíveis, evitar a lixiviação e favorecer a reciclagem do sistema catalítico, o ligante iminofosfina ionofílico  $[(P^{\wedge}N)^+(PF_6)^-]$  e seu respectivo complexo de paládio  $[PdCl_2(P^{\wedge}N)^+(PF_6)^-]$  foram utilizados.

**Tabela 20.** Reação de Suzuki-Miyaura utilizando glicerol como solvente e ligante  $[(P^{\wedge}N)^+(PF_6)^-]$  ionofílico.



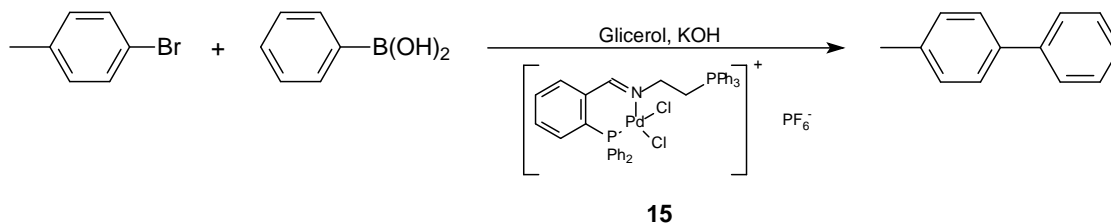
Entrada	[Pd]	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	100	88
2	Pd(OAc) <sub>2</sub>	80	19
3	Pd(dba) <sub>2</sub>	80	16
4	PdCl <sub>2</sub>	80	41

Condições reacionais: 0,5 mmol de *p*-bromotolueno, 0,55 mmol de ácido fenilborônico, 4 mL de solvente, 1 mmol de KOH, 1 mol% de [Pd], razão  $[(P^{\wedge}N)^+(PF_6)^-]/Pd = 2$ , 16 h.

Para os primeiros experimentos foi escolhida como reação modelo o acoplamento entre o *p*-bromotolueno e o ácido fenilborônico utilizando 1 mol% de precursor catalítico e KOH como base. Primeiramente foram testados a utilização da iminofosfina ionofílica  $[(P^{\wedge}N)^+(PF_6)^-]$  com alguns complexos de paládio (Tabela 20). De acordo com os resultados apresentados na Tabela 20, a utilização do ligante  $[(P^{\wedge}N)^+(PF_6)^-]$  em reações de Suzuki-Miyaura utilizando glicerol como solvente produziu bons resultados para o produto de acoplamento apenas no Entrada 1 (Tabela 20) onde a temperatura utilizada foi de 100 °C. Para todos os outros experimentos utilizando temperaturas mais baixas (80 °C) o rendimento do produto de acoplamento foi muito inferior

(Tabela 20, Entradas 2-4). De acordo com os resultados insatisfatórios produzidos pelo sistema catalítico Pd/[P<sup>AN</sup>]<sup>+</sup>(PF<sub>6</sub>)<sup>-</sup>] formado *in situ* em glicerol não havia sentido em realizar-se a reciclagem do sistema catalítico. O próximo passo foi testar o [PdCl<sub>2</sub>(P<sup>AN</sup>)<sup>+</sup>(PF<sub>6</sub>)<sup>-</sup>] pré-formado e os resultados estão apresentados na Tabela 21.

**Tabela 21. Reação de Suzuki-Miyaura utilizando glicerol como solvente e complexo [Pd(P<sup>AN</sup>)<sup>+</sup>(PF<sub>6</sub>)<sup>-</sup>] ionofílico.**



Entrada	[PdCl <sub>2</sub> (P <sup>AN</sup> ) <sup>+</sup> (PF <sub>6</sub> ) <sup>-</sup> ] (%)	Ciclos	Rendimento (%)
1	2	1	78
2		2	19
3	1	1	68
4		2	20

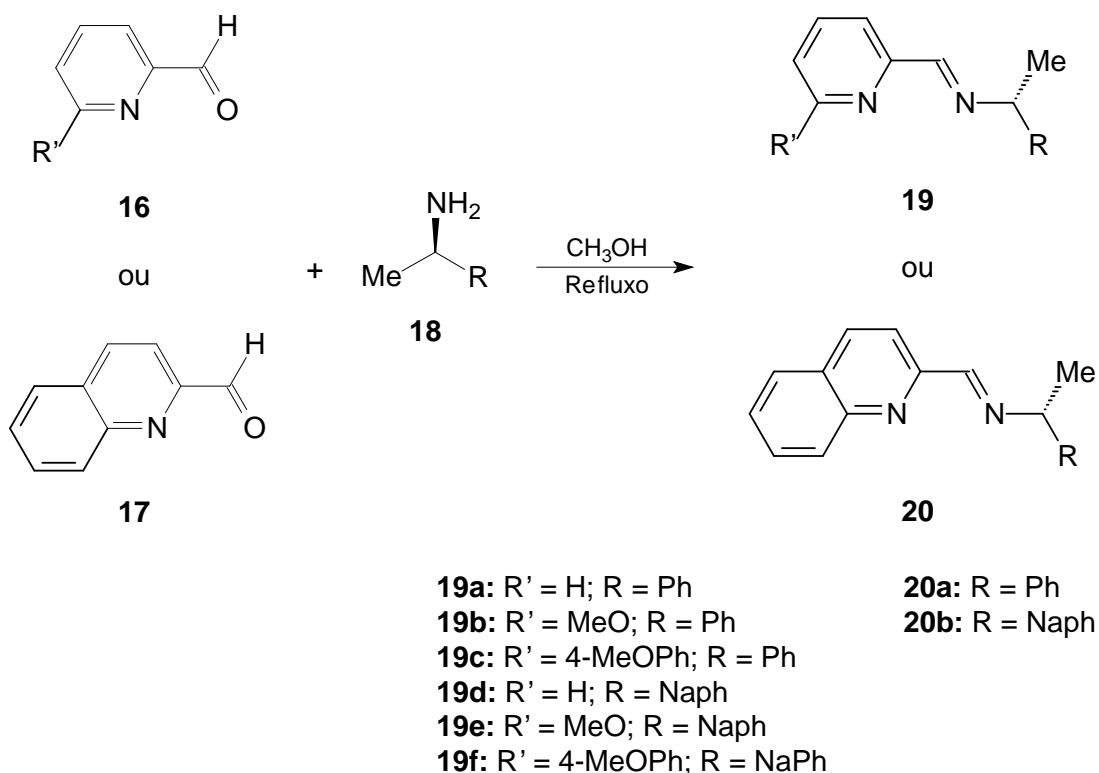
Condições reacionais: 0,5 mmol de *p*-bromotolueno, 0,55 mmol de ácido fenilborônico, 4 mL de glicerol, 1 mmol de KOH, 80 °C, 24 h. <sup>a</sup> Rendimento isolado.

Os rendimentos para o produto de acoplamento utilizando o sistema [PdCl<sub>2</sub>(P<sup>AN</sup>)<sup>+</sup>(PF<sub>6</sub>)<sup>-</sup>]/glicerol foram baixos considerando-se os primeiros ciclos (Tabela 21, Entradas 1 e 3), mas mesmo sendo baixos os rendimentos foram realizados algumas reações onde se reutilizou o sistema catalítico [PdCl<sub>2</sub>(P<sup>AN</sup>)<sup>+</sup>(PF<sub>6</sub>)<sup>-</sup>]/glicerol. Como pode ser observado nas Entradas 2 e 4 da Tabela 21 os rendimentos do produto de acoplamento para o segundo ciclo foram menores que 50 % em relação ao primeiro ciclo. Não houve formação de paládio negro como acontece com o sistema TPPMS/Pd/glicerol, ou seja, provavelmente não houve formação de aglomerados de paládio inativando a espécie catalítica.

### III. 5. Síntese de ligantes nitrogenados N-N' quirais e seus complexos de paládio

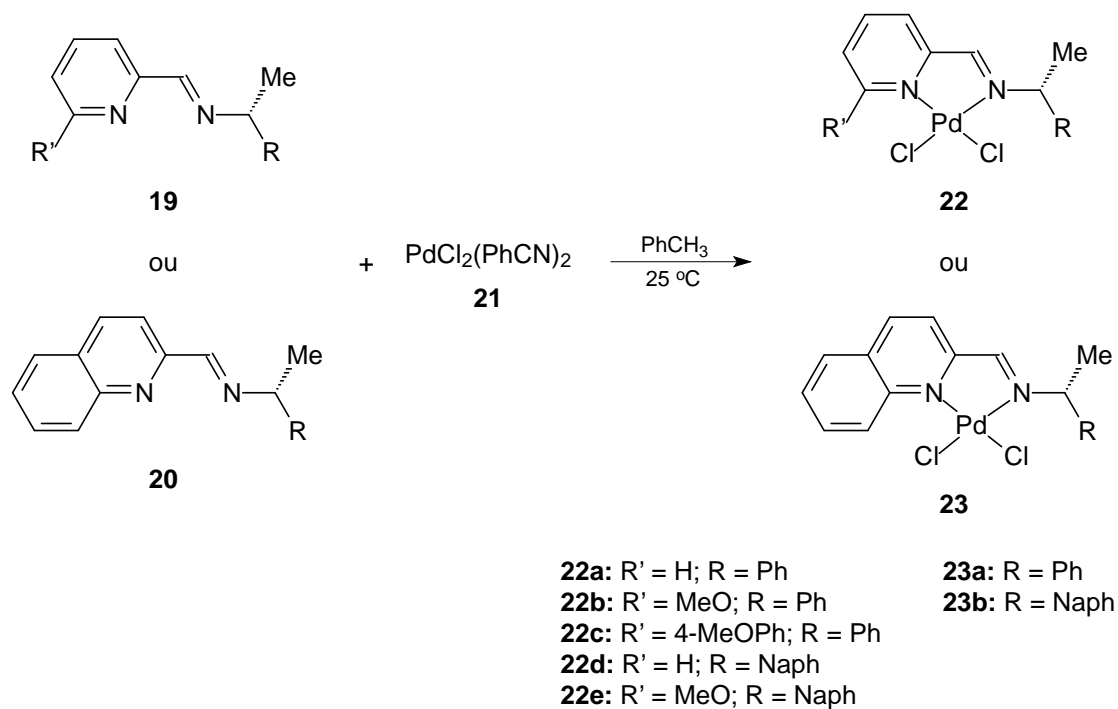
Essa parte do trabalho foi desenvolvida em estágio-sanduíche PPEE-CAPES na Universitat Rovira i Virgili-Tarragona-Espanha junto a Profa. Carmen Claver como orientadora e Prof. Cyril Godard e Profa. Aurora Ruiz como colaboradores. O presente estudo foi inspirado na síntese e utilização de catalisadores nitrogenados piridina-imina e quinolina-imina N-N' quirais para síntese de binaftalenos a partir de acoplamento Suzuki-Miyaura assimétrico.

A síntese dos ligantes nitrogenados N-N' quirais **19** e **20** envolve a reação padrão de formação de iminas onde uma mistura de um aldeído derivado do piridin-2-carboxaldeído **16** ou do quinolin-2-carboxaldeído **17** e uma amina quiral **18** foram dissolvidos em metanol e colocados sob refluxo por 24 h. Por análise dos espectros de RMN <sup>1</sup>H dos ligantes N-N' quirais **19** e **20** pode-se confirmar a formação do produto pelo desaparecimento do sinal associado ao H do aldeído e o aparecimento do típico sinal do H ligado ao grupo imino, em torno de 8-9 ppm.



Esquema 62. Síntese de ligantes N-N' quirais.

Para a síntese dos complexos de paládio  $\text{PdCl}_2(\text{N-N}')$  **22** e **23**, uma quantidade equimolar de ligante N-N' quiral **19** e **20** e  $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$  foi colocada sob agitação em tolueno anidro a temperatura ambiente. Houve formação de um precipitado (amarelo ou cor de laranja) o qual foi filtrado e lavado com éter etílico e seco sob pressão reduzida (em linha de vácuo).



**Esquema 63. Síntese de complexos  $\text{PdCl}_2(\text{N-N}')$ .**

Na Figura 26, para comprovar a formação do ligante N-N' quiral **19a** e do seu respectivo complexo de paládio **22a**, estão mostrados os espectros de RMN  $^1\text{H}$  de ambos os compostos para comparação dos sinais do complexo em relação ao ligante N-N' quiral.

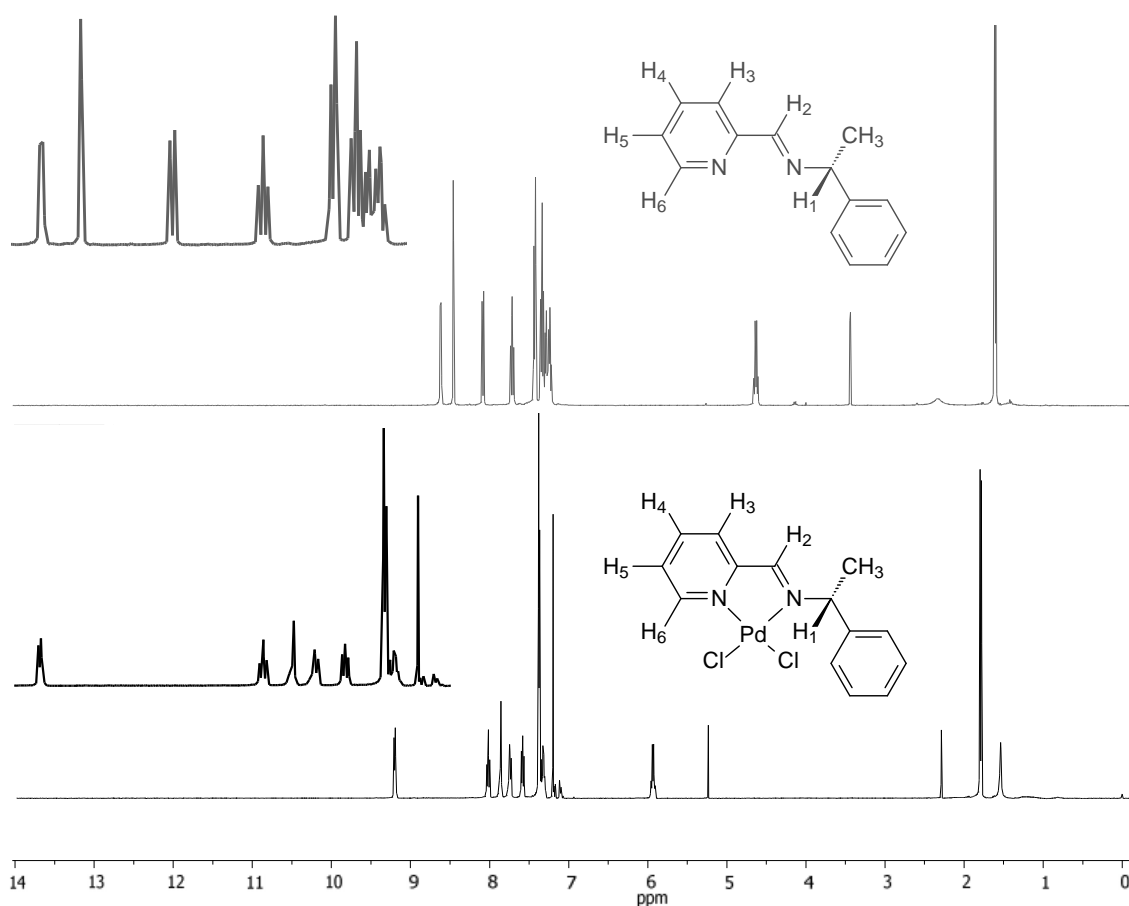
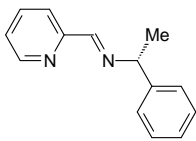
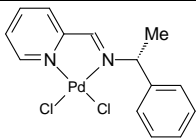


Figura 26. Espectros de RMN  $^1\text{H}$  do ligante N-N' quiral **19a** e do seu respectivo complexo de paládio **22a**.

Na Tabela 22 estão listados os dados referentes aos espectros de RMN  $^1\text{H}$  apresentados na Figura 26 de modo comparativo. Esta comparação do espectro do ligante **19a** com o espectro do complexo de paládio **22a** evidencia claramente a coordenação do átomo de paládio com os átomos de nitrogênio do grupo piridina (Tabela 22; H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>5</sub> e H<sub>6</sub>) e do grupo imina (Tabela 22; CH<sub>3</sub>, H<sub>1</sub> e H<sub>2</sub>) conforme o esperado<sup>196</sup>.

Tabela 22. RMN  $^1\text{H}$  do ligante N-N' quiral **19a** e do respectivo complexo de paládio **22a** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 20 °C;  $\delta$  em ppm,  $J$  em Hz).

Composto	$\text{CH}_3$	$\text{H}_1$	$\text{C}_6\text{H}_5$	Anel peridínico				$\text{H}_2$
				$\text{H}_3$	$\text{H}_4$	$\text{H}_5$	$\text{H}_6$	
	1,5	4,6	7,1-7,2	8,0	7,6	7,4	8,6	8,4
	d	q	m	dt	td	dd	ddd	s
	$J = 6,7$	$J = 6,6$		$J = 7,9$ $J = 1,0$	$J = 7,9$ $J = 1,7$	$J = 8,1$ $J = 1,0$	$J = 4,9$ $J = 1,6$ $J = 0,9$	
	1,8	5,9	7,3-7,5	7,7	8,0	7,5-7,7	9,2	7,9
	d	q	m	d	t	m	d	s
	$J = 6,9$	$J = 6,8$		$J = 7,5$	$J = 7,2$		$J = 5,5$	

Para todos os outros ligantes N-N' quirais **19b-f** e **20a-b** e seus complexos de paládio sintetizados **22b-e** e **23a-b**, as mesmas análises espectrais comparativas foram realizadas a fim de comprovar a formação dos complexos de paládio a partir dos ligantes N-N' quirais. No caso do ligante  $[(\text{P}^{\wedge}\text{N})^+(\text{PF}_6)]$  **13**, a coordenação ao paládio ao grupo imino da iminofosfina fortalece a ligação N=C aumentando a desblindagem do grupo imino, ou seja, o sinal relativo ao grupo imino no espectro de RMN  $^{31}\text{P}$  é deslocado para o campo baixo do espectro (Figura 23). No caso de ligantes N-N' quirais ocorre o contrário, a coordenação do grupo imino do ligante N-N' ao paládio enfraquece a ligação N=C diminuindo a desblindagem. Esse fenômeno pode ser verificado quando se compara os deslocamentos químicos do  $\text{H}_2$  do ligante **19a** (8,4 ppm) com o deslocamento químico deste ligante coordenado ao paládio no complexo **22a** (7,9 ppm) (Tabela 22).

### III. 5. 1. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando ligantes N-N' quirais

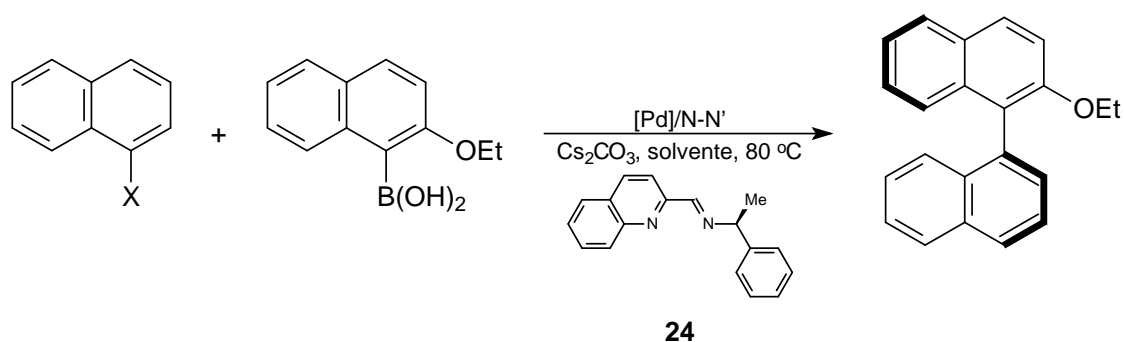
Há uma procura constante de sistemas catalíticos alternativos, estáveis e eficientes. A determinação de um ligante surge a partir de um compromisso global entre vários critérios. Se a eficiência do sistema catalítico (catalisador, rendimentos, conversão etc.) é o parâmetro-chave, o rápido acesso ao ligante, a estabilidade do ligante com o metal de transição do complexo, acesso aos reagentes e facilidade de purificação também devem ser levados em conta. De



acordo com esse relato, aqui será apresentado o estudo de sistemas catalíticos contendo ligantes nitrogenados piridina-imina e quinolina-imina N-N' quirais catalisados por paládio para o acoplamento Suzuki-Miyaura assimétrico entre haletos de naftila e ácidos naftilborônicos.

Primeiramente, as reações de Suzuki-Miyaura assimétricas foram realizadas entre brometos e iodetos de naftila e ácido 2-etóxi-1-naftilborônico, utilizando ligante N-N' quiral (*S*)-1-fenil-*N*-(piridin-2-ilmetilideno)etilamina **24**. A Tabela 23 apresenta alguns experimentos iniciais para a otimização da reação de Suzuki-Miyaura utilizando Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base, 80 °C variando-se o tipo de complexo de paládio.

**Tabela 23.** Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica para obtenção de binaftalenos.

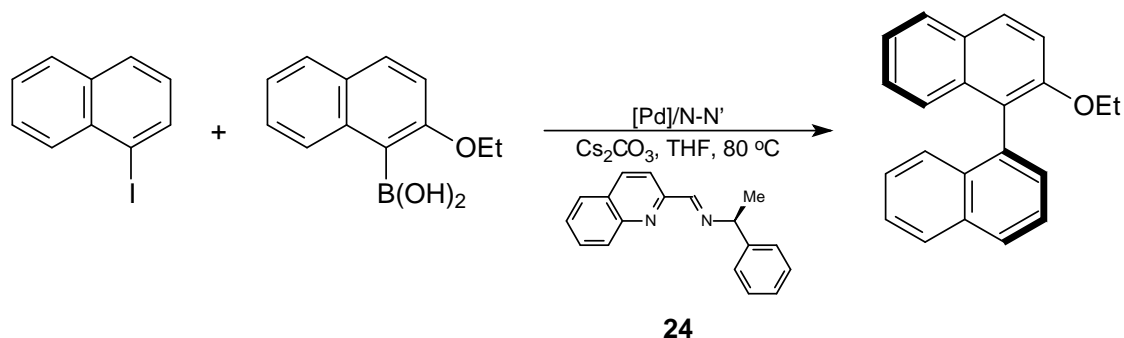


Entrada	X	[Pd]	Tempo (h)	Solvente	Conversão (%) <sup>b</sup>
1	Br	PdCl <sub>2</sub>	23	Tolueno	15
2			137		17
3	Br	Pd(OAc) <sub>2</sub>	23	Tolueno	5
4			137		6
5			23		13
6	Br	PdCl <sub>2</sub> (PhCN) <sub>2</sub>	69	Tolueno	13
7			137		13
8		PdCl <sub>2</sub> (PhCN) <sub>2</sub>		Tolueno	16
9	I	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	23	Tolueno	29
10		Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>		THF	80

Condições reacionais: 0,25 mmol de haleto de naftila, 0,5 mmol de ácido 2-etóxi-1-naftilborônico, 0,5 mmol de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 5 mol % de [Pd], 4 mL de solvente, 80 °C, 7,5 mol% de **24**.

O 1-bromonaftaleno foi utilizado como primeira alternativa como substrato para a reação de Suzuki-Miyaura (Tabela 23, Entradas 1-7), no entanto a conversão do produto de acoplamento foi muito pequena. Mesmo quando a reação foi realizada em tempo elevado não houve variação da conversão do produto (Tabela 23, Entradas 2, 4 e 7). A quantidade de ácido naftilborônico é o dobro da quantidade de haleto de naftila para garantir a conversão em produto de acoplamento, pois há formação de grande quantidade do produto de deshidrohalogenação. Quando se substituiu o 1-bromonaftaleno pelo 1-iodonaftaleno (Tabela 23, Entradas 8, 9 e 10) houve uma melhora na conversão da reação principalmente quando o solvente foi mudado de tolueno para THF (Tabela 23, Entrada 10). Com esse resultado foram realizadas algumas reações para comprovar qual complexo de paládio, que, em presença do ligante N-N' quiral, produz os melhores resultados (Tabela 24).

**Tabela 24. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica variando o precursor catalítico.**

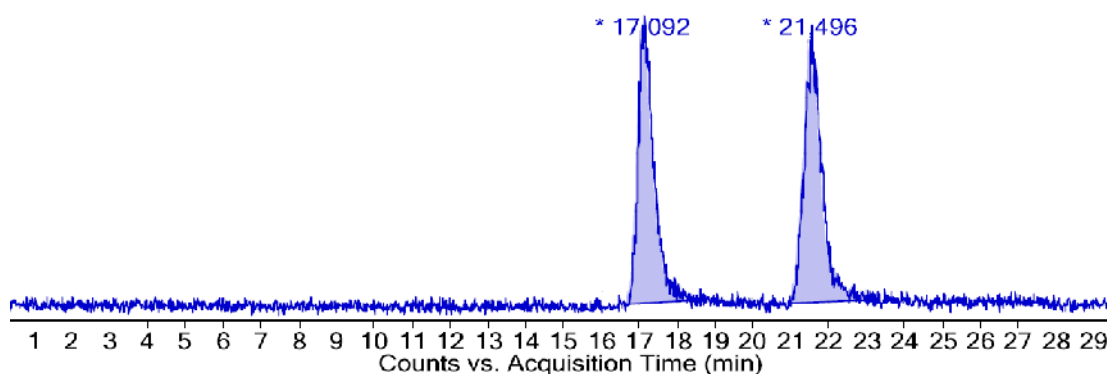


Entrada	[Pd]	Conversão (%)	Seletividade (%)	ee (%)
1	$\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$	58	98	15 (S)
2	$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$	69	93	-
3	$\text{PdCl}_2$	13	100	-
4	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	80	94	20 (S)
5	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	39	97	-
6	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	36	94	-

Condições reacionais: 0,25 mmol de 1-iodonaftaleno, 0,5 mmol de ácido 2-etóxi-1-naftilborônico, 5 mol % de [Pd], 7,5 mol% de **24**, 0,5 mmol de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 4 mL de THF, 80 °C, 23 h. Os valores de ee foram determinados por HPLC.

De acordo com a Tabela 24, o complexo de paládio que produziu os melhores resultados quanto à conversão do produto de acoplamento e à enantiosseletividade foi o  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (Tabela 24, Entrada 2). Dentre os complexos de paládio listados na Tabela 24 o  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  é o único em que o paládio é Pd(0), os outros são Pd(II). A determinação dos excessos enantioméricos foi determinada por análise de HPLC em fases estacionárias quirais. A configuração absoluta foi atribuída por comparação com os dados da literatura<sup>197</sup> e atribuída por analogia. De acordo com os resultados, o enantiômero majoritário é o S. O cálculo para determinação do excesso enantiomérico foi feito considerando a área do enantiômero majoritário (AMa) e a área do enantiômero minoritário (AMi) no cromatograma de HPLC-UV ou HPLC-MS:  $ee = \frac{(\text{AMa} - \text{AMi})}{(\text{AMa} + \text{AMi})}$ . Por exemplo, baseado no resultado apresentado no cromatograma da Figura 27 o cálculo do ee para o produto de acoplamento

é  $ee = \frac{(156072 - 147640)}{(156072 + 147640)}$ , portanto  $ee = 3\%$ .



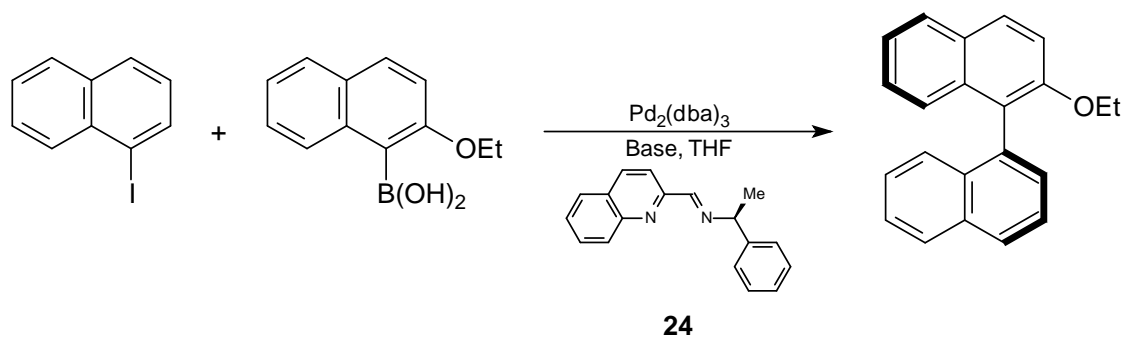
#### Integration Peak List

Peak	Start	RT	End	Height	Area	Area %
1	16.621	17.092	18.620	5103	147640	94,60
2	20.960	21.496	23.089	4938	156072	100,00

Figura 27. Cromatograma de HPLC-MS do 2-etóxi-binaftaleno.

Com essa informação partiu-se para as próximas etapas para otimizar o sistema reacional. Na Tabela 25 estão apresentados os resultados para a variação da base.

Tabela 25. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica variando o tipo de base.

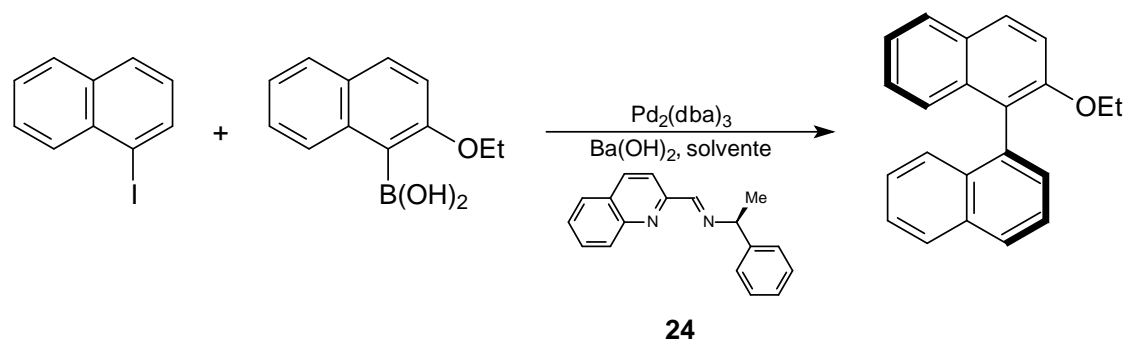


Entrada	Base	Conversão (%)	ee (%)
1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80	14 (S)
2	Ba(OH) <sub>2</sub>	83	20 (S)
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	26	21 (S)
4	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	8	29 (S)
5	CH <sub>3</sub> COOK	5	-
6	NaOH	80	6 (S)

Condições reacionais: 0,25 mmol de 1-iodonaftaleno, 0,5 mmol de ácido 2-etóxi-1-naftilborônico, 0,5 mmol de base, 5 mol% de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 7,5 mol% de **24**, 4 mL de THF, 23 h, 80 °C. Os valores de ee foram determinados por HPLC.

Dentre as bases que melhores resultados produziu para a reação de Suzuki-Miyaura estão o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Ba(OH)<sub>2</sub> e NaOH (Tabela 25, Entradas 1, 2 e 6). O Ba(OH)<sub>2</sub> foi a base eleita a mais eficiente, neste caso, pois o Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, apesar de ser utilizada em diversos estudos para reações de Suzuki-Miyaura é muito caro e apresentou enantiosseletividade mais baixa em relação ao Ba(OH)<sub>2</sub>. O NaOH também apresentou bom resultado para conversão do produto de acoplamento, no entanto a enantiosseletividade foi muito baixa (Tabela 25, Entrada 6). As reações de Suzuki-Miyaura foram realizadas em THF, no entanto houve a necessidade de se averiguar o melhor solvente para o sistema em estudo. A Tabela 26 mostra os resultados da reação de Suzuki-Miyaura realizada com diferentes solventes.

Tabela 26. Reação de Suzuki-Miyaura assimétrica variando o tipo de solvente.

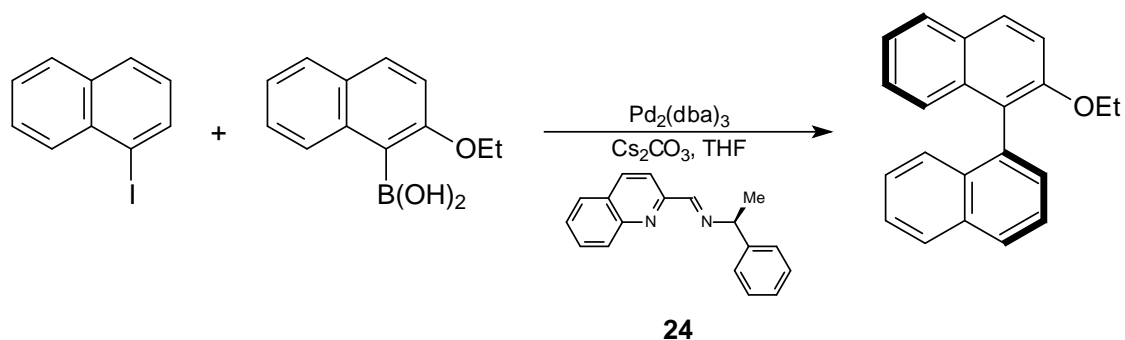


Entrada	Solvente	Conversão (%)	Seletividade (%)	ee (%)
1	THF	83	100	20 (S)
2	MeOH	91	100	16 (S)
3	Tolueno	55	100	10 (S)
4	1,4-dioxano	4	26	-
5	DMA	38	100	5 (S)

Condições reacionais: 0,25 mmol de 1-iodonaftaleno, 0,5 mmol de ácido 2-etóxi-1-naftilborônico, 2,5 mol% de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 7,5 mol% de **24**, 0,5 mmol de  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ , 4 mL de THF, 23 h, 80 °C. Os valores de ee foram determinados por HPLC.

Observando os resultados da Tabela 26 somente o THF e o MeOH proporcionaram melhores resultados de conversão e enantiosseletividade (Tabela 26, Entradas 1 e 2). Apesar de o MeOH ter sido o solvente que produziu a melhor conversão do produto de acoplamento optou-se por continuar utilizando o THF, pois o MeOH sendo um solvente prótico pode favorecer reações paralelas como a deshidrohalogenação durante reações de acoplamento cruzado<sup>198</sup>. A variação da temperatura também foi analisada para o sistema em questão e os resultados estão mostrados na Tabela 27.

Tabela 27. Reação de Suzuki-Miyaura variando a temperatura.



Entrada	Temperatura (°C)	Conversão (%)	ee (%)
1	80	63	20 (S)
2	70	70	21 (S)
3	60	74	17 (S)
4	50	70	16 (S)
5	25	66	22 (S)

Condições reacionais: 0,25 mmol de 1-iodonaftaleno, 0,5 mmol de ácido 2-etóxi-1-naftilborônico, 5 mol % de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 7,5 mol% de **26**, 0,5 mmol de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , 4 mL de THF, 23 h. Os valores de ee foram determinados por HPLC.

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 27, a variação da temperatura para as reações de Suzuki-Miyaura pouco influencia na conversão e enantiosseletividade do produto de acoplamento. Com essa informação seguiu-se para um estudo de conversão *versus* tempo em diferentes temperaturas para a reação de Suzuki-Miyaura assimétrica que está representado na Figura 28.

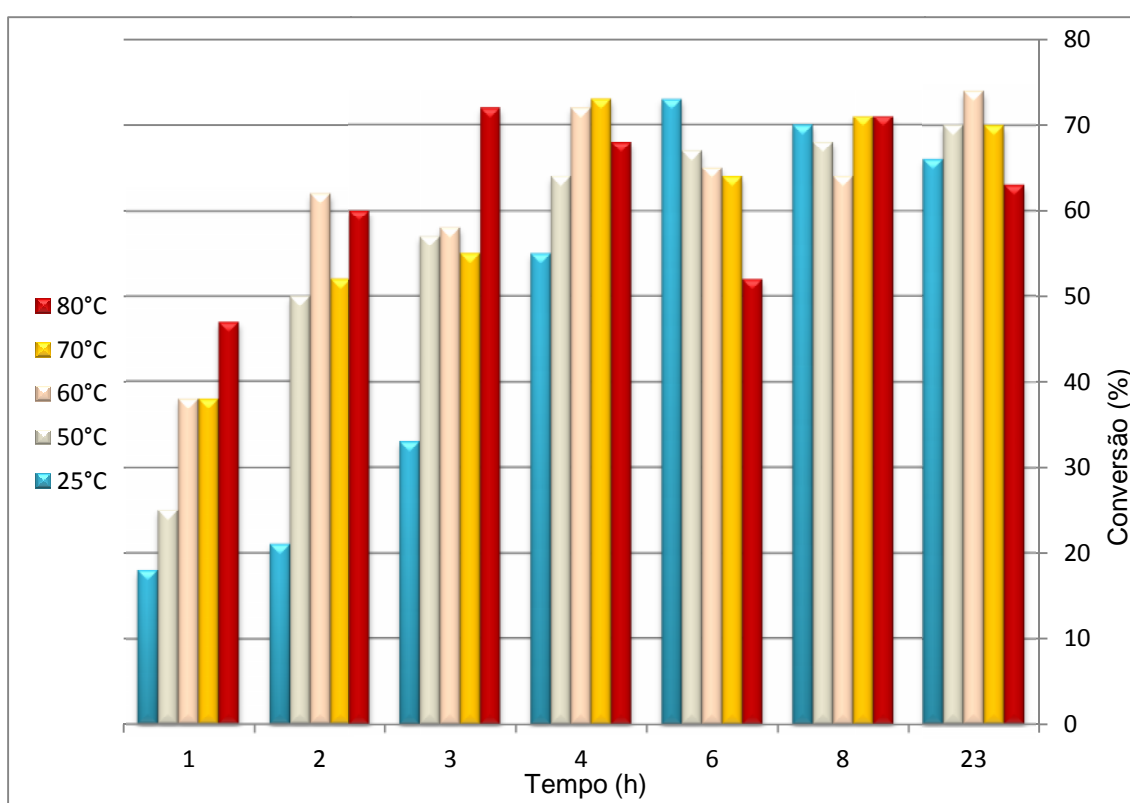


Figura 28. Gráfico de conversão da reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando ligante N-N' quirais variando a temperatura.

Primeiramente, o que pode-se notar no gráfico da Figura 28 é que após 8 h de reação a conversão permanece praticamente constante. Percebe-se também que em temperaturas mais altas há muita variação da conversão e quando a temperatura reacional é diminuída a variação da conversão passa a ser mais linear e dessa forma foi escolhida a temperatura de 50 °C justamente porque houve comportamento mais linear, e tempo de 6 h como pode se visto na Figura 29.

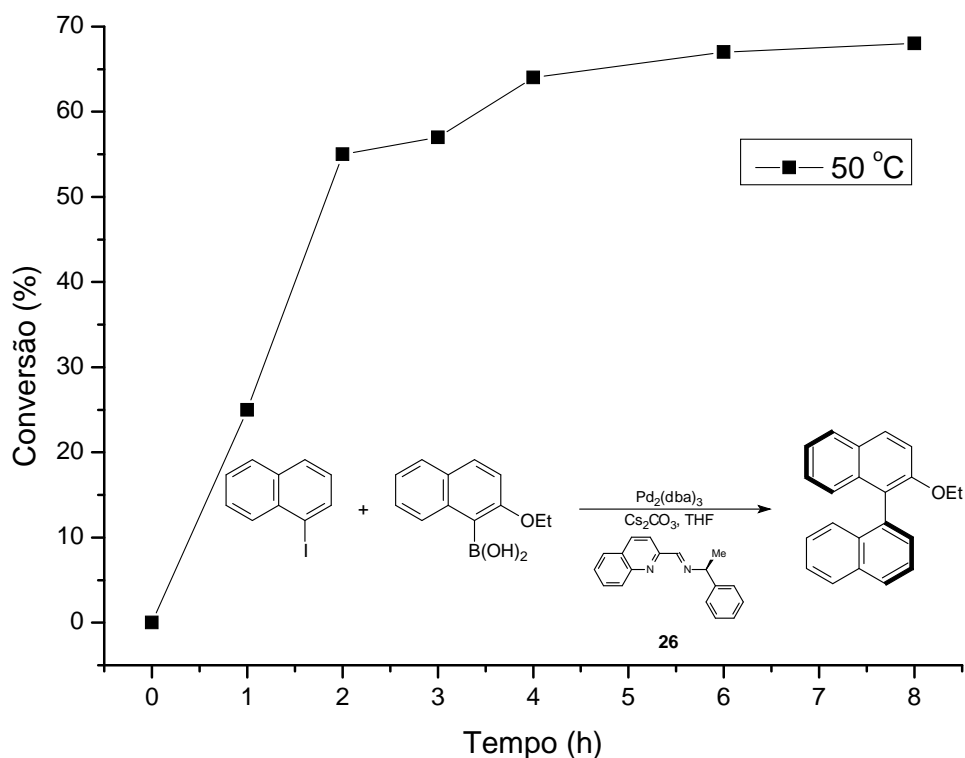


Figura 29. Gráfico de conversão da reação de Suzuki-Miyaura assimétrica utilizando ligante N-N' quiral a 50 °C e 6 h.

De acordo com os resultados das reações realizadas até aqui, a otimização do sistema para as reações de Suzuki-Miyaura assimétricas entre iodo naftaleno e ácido 2-etóxi-1-naftilborônico resultou ser catalisada por **24**/ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  utilizando  $\text{Ba}(\text{OH})_2$  como base, THF como solvente, 50 °C e tempo de 6 h. E por fim ainda avaliou-se a quantidade de ligante N-N'/Pd necessária para se obter a melhor relação conversão/ee para o estudo proposto e os resultados estão plotados no gráfico apresentado na Figura 30.

Observando os resultados no gráfico da Figura 30 é possível constatar que o excesso enantiomérico não se altera muito quando a quantidade de ligante N-N' quiral aumenta e tampouco a conversão da reação, a não ser quando não se utiliza qualquer ligante adicional ocasionando um excesso enantiomérico nulo, como era de se esperar. Considerando a melhor relação quantidade de N-N'/Pd/conversão optou-se por realizar as próximas reações com N-N'/Pd = 1,1.



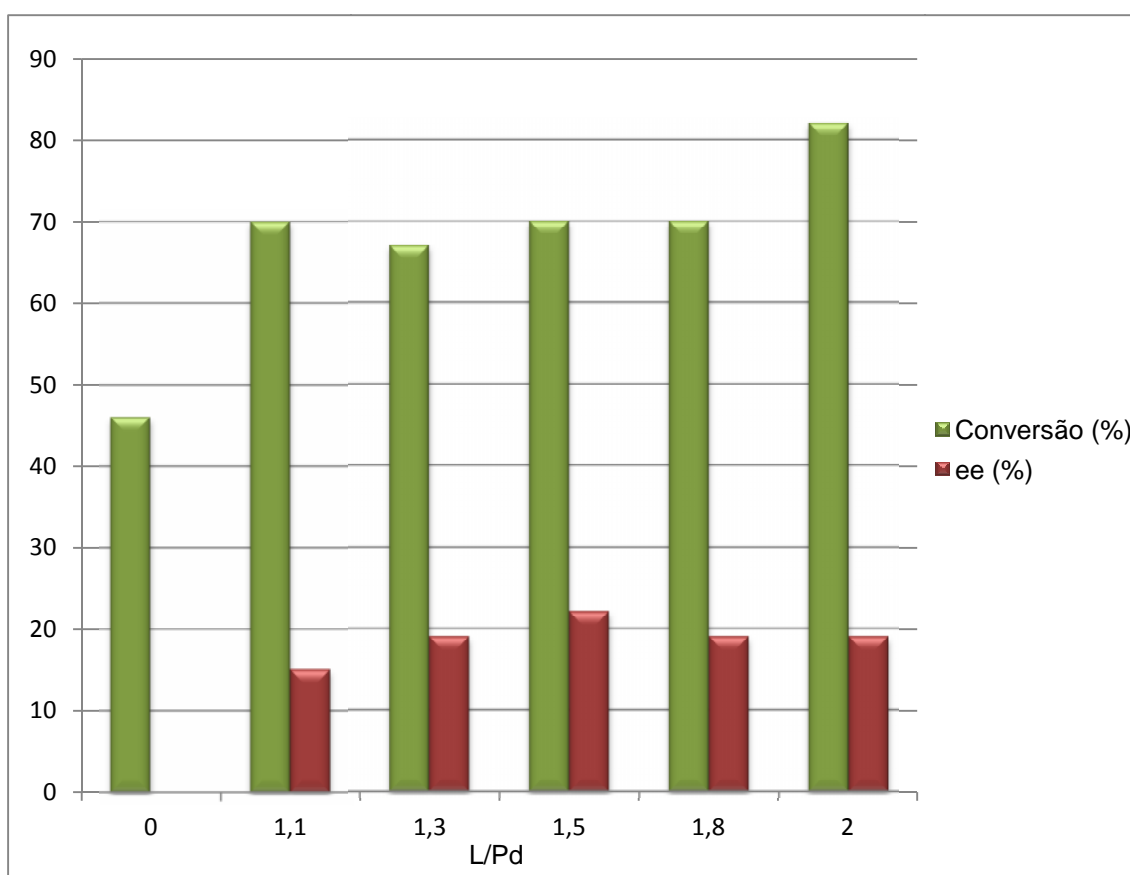
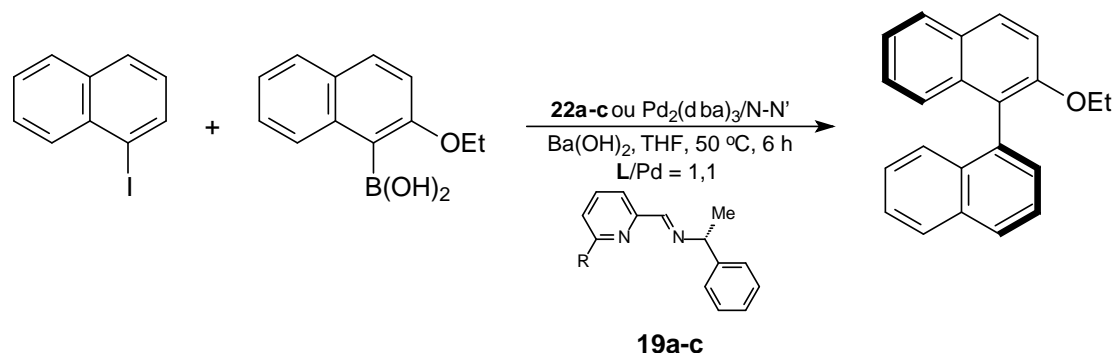


Figura 30. Gráfico da quantidade de ligantes N-N' quirais versus conversão e ee.

Com o sistema otimizado partiu-se para a avaliação das reações utilizando os vários ligantes N-N' quirais e seus respectivos complexos de paládio para análise do efeito desses ligantes na enantiosseletividade dos produtos de acoplamento. Na Tabela 28 estão apresentados os resultados utilizando ligantes N-N' quirais e seus complexos.

Tabela 28. Reação de Suzuki-Miyaura variando ligantes N-N' quirais **19a-c** e seus complexos de paládio **22a-c**.

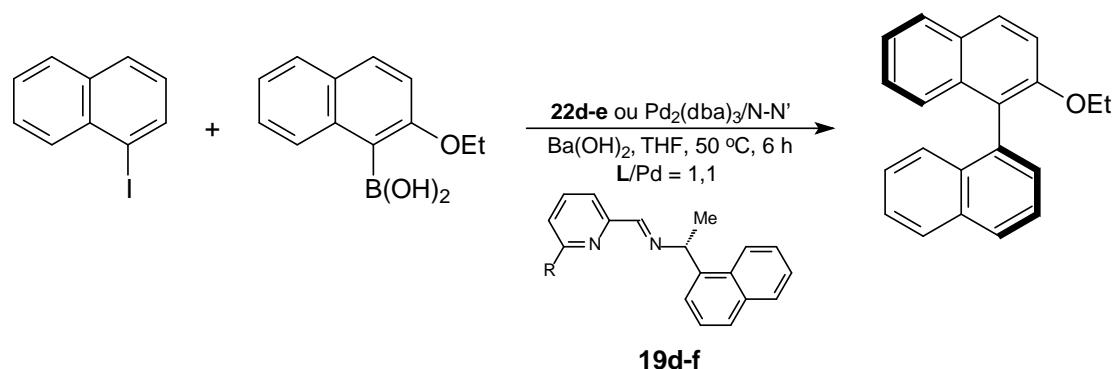


Entrada	R	Precursor	Conversão (%)	ee (%)
1	H	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	4	-
2		$[\text{PdCl}_2(\text{N-N}')] ]$	47	0
3	MeO	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	89	0
4		$[\text{PdCl}_2(\text{N-N}')] ]$	24	0
5	4-MeO-Ph	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	70	0
6		$[\text{PdCl}_2(\text{N-N}')] ]$	40	12 (S)

Condições reacionais: 0,25 mmol de 1-iodonaftaleno, 0,5 mmol de ácido 2-etóxi-1-naftilborônico, 2,5 mol% de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  ou 5 mol% de  $[\text{PdCl}_2(\text{N-N}')] ]$ , 0,5 mmol de  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ , 4 mL de THF, 50 °C, 6 h, **19a-c**/Pd = 1,1. Os valores de ee foram determinados por HPLC.

A Tabela 28 mostra os resultados das reações de Suzuki-Miyaura assimétricas utilizando ligantes N-N' quirais e seus complexos de paládio onde a variante desses ligantes e complexos foi o grupo R substituinte do anel piridínico (**19a**, **19b** e **19c**). Os resultados para o produto de acoplamento não foram satisfatórios, houve baixa conversão para os complexos de  $[\text{PdCl}_2(\text{N-N}')] ]$  e os ee foram quase todos nulos (Tabela 28, Entradas 2, 3, 4 e 5). O melhor resultado foi obtido com o complexo  $[\text{PdCl}_2(\text{N-N}')] ]$  com grupo R = 4-MeO-Ph (**22c**, Tabela 28, Entrada 6) apesar da conversão ter sido mais baixa o ee foi de 12 %.

Tabela 29. Reação de Suzuki-Miyaura variando ligantes N-N' quirais **19** e seus complexos de paládio **22**.

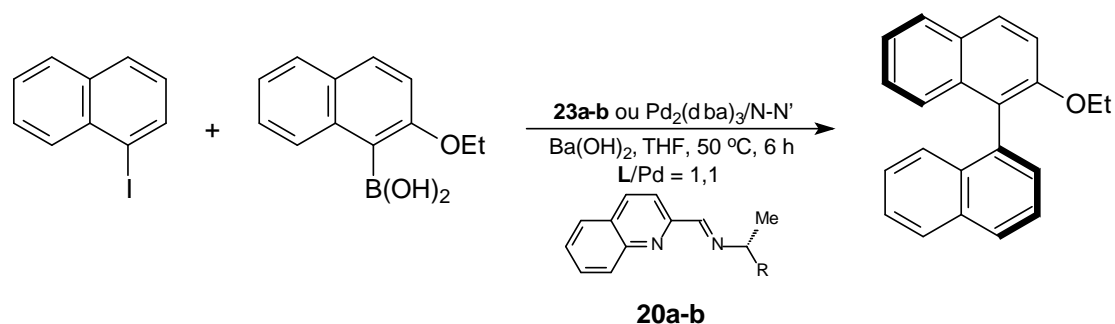


Entrada	R	Precursor	Conversão (%)	ee (%)
1	H	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	3	-
2		$[\text{PdCl}_2(\text{N-N}')]$	54	2 (S)
3	MeO	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	56	0
4		$[\text{PdCl}_2(\text{N-N}')]$	42	9 (S)
5	4-MeO-Ph	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	57	0

Condições reacionais: 0,25 mmol de 1-iodonaftaleno, 0,5 mmol de ácido 2-etóxi-1-naftilborônico, 2,5 mol% de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  ou 5 mol% de  $\text{PdCl}_2(\text{N-N}')$ , 0,5 mmol de  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ , 4 mL de THF, 50 °C, 6 h, **19d-f** /Pd = 1,1. Os valores de ee foram determinados por HPLC.

A Tabela 29 mostra os resultados das reações de Suzuki-Miyaura assimétricas utilizando ligantes N-N' quirais e seus complexos de paládio onde a variante desses ligantes e complexos foi o grupo R substituinte do anel piridínico (**19d**, **19e** e **19f**). Os resultados para o produto de acoplamento não foram satisfatórios, houve baixa conversão tanto para ligantes N-N' quirais utilizados com  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  quanto para os já complexados com paládio **22d** e **22e**. Os melhores resultados foram obtidos com os complexos  $\text{PdCl}_2(\text{N-N}')$  **22d** e **22e**, (Tabela 29, Entradas 2 e 4) os quais foram os que produziram ee diferente de zero.

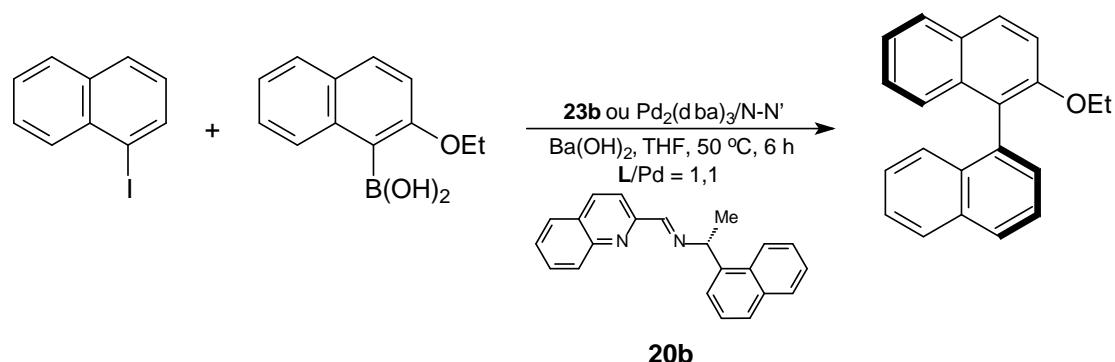
**Tabela 30. Reação de Suzuki-Miyaura variando ligantes N-N' quirais **20** e seus complexos de paládio **23**.**

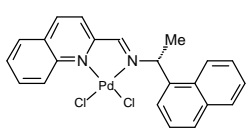
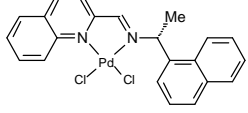
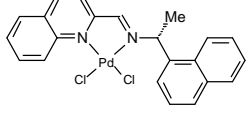


Entrada	R	Precursor	Conversão (%)	ee (%)
1	Ph	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	50	1 (S)
2		$[\text{PdCl}_2(\text{N-N}')]$	58	3 (S)
3	Naph	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	63	25 (S)
4		$[\text{PdCl}_2(\text{N-N}')]$	85	3 (S)

Condições reacionais: 0,25 mmol de 1-iodonaftaleno, 0,5 mmol de ácido 2-etóxi-1-naftilborônico, 2,5 mol% de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  ou 5 mol% de  $\text{PdCl}_2(\text{N-N}')$ , 0,5 mmol de  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ , 4 mL de THF, 50 °C, 6 h, **20a-b**/Pd = 1,1. Os valores de ee foram determinados por HPLC.

A Tabela 30 mostra os resultados das reações de Suzuki-Miyaura assimétricas utilizando ligantes N-N' quirais (**20a**, **20b**) e seus complexos de paládio (**23a**, **23b**). As conversões dos produtos de acoplamento produzidas pelos ligantes **20a-b** são semelhantes às produzidas pelos ligantes N-N' quirais que possuem anéis piridínicos e quinolínicos **19a-f** (Tabela 28 e Tabela 29), no entanto os valores dos excessos enantioméricos foram iguais baixos dos que os produzidos por esses ligantes. O melhor resultado foi obtido com o sistema N-N'/ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  onde o grupo R substituinte é uma naftila **20b** (Tabela 30, Entrada 3). Com esse dado realizou-se mais alguns testes reacionais (Tabela 31) com o ligante N-N' **20b** para tentar relacionar alguma característica que possa estar influenciando na enantiosseletividade do produto de acoplamento.

Tabela 31. Reação de Suzuki-Miyaura utilizando ligante N-N' quiral **20b** e seu complexo de paládio **23b**.

Entrada	Precursor	Conversão (%)	Seletividade (%)	ee (%)
1	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	63	100	25
2		85	100	3
3 <sup>a</sup>		33	100	18
4 <sup>b</sup>		45	100	25

Condições reacionais: 0,25 mmol de 1-iodonaftaleno, 0,5 mmol de ácido 2-etóxi-1-naftilborônico, 2,5 mol% de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  ou 5 mol% de  $\text{PdCl}_2(\text{N-N}')$ , 0,5 mmol de  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ , 4 mL de THF, 50 °C, 6 h. <sup>a</sup> Adição de 2,5 mmol de ligante quiral N-N'. <sup>b</sup> Adição de 5 mmol de ligante quiral N-N'. Os valores de ee foram determinados por HPLC.

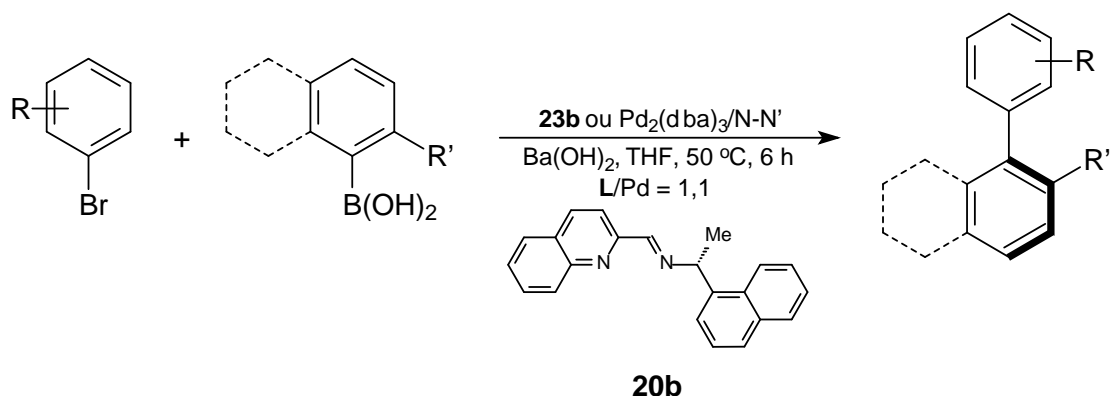
A Tabela 31 apresenta algumas reações comparativas entre o ligante **20b**/ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  e o complexo **23b**. A reação utilizando o sistema **20b**/ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  foi o que produziu um dos melhores resultados tanto para a conversão e ee do produto de acoplamento (Tabela 31, Entrada 1). As reações onde se utilizou o complexo **23b** somente apresentaram melhores valores de ee quando foram acrescentadas quantidades de **20b** (Tabela 31, Entradas 3 e 4). Apesar das conversões terem tido seus valores reduzidos a enantiosseletividade do produto de acoplamento aumentou consideravelmente com o acréscimo de ligante **20b** (Tabela 31, Entradas 3 e 4).

Uma característica relevante para explicar porque o ligante **20b** proporcionou os melhores resultados para a enantiosseletividade dos binaftalenos para a reação de Suzuki-Miyaura assimétrica é a aproximação do ligante **20b** com uma simetria  $C_2$ . Kagan<sup>199</sup> introduziu o importante conceito de

simetria  $C_2$  de ligantes. Como consequência, a simetria  $C_2$  de ligantes influenciou estudos na catálise assimétrica por um longo tempo. Os benefícios da simetria  $C_2$  estão relacionados com o fato de que a simetria  $C_2$  reduz o número de possíveis de arranjos entre catalisador e substrato e, conseqüentemente, o número de possibilidades de estados de transição. Esta é uma particular vantagem em estudos mecanísticos e estruturais – facilita uma análise das interações entre ligante e substrato – e essa característica pode ser responsável pela enantiosseleção. Por outro lado, não há nenhuma razão fundamental para que um ligante com simetria  $C_2$  deve, necessariamente, ser superior a um homólogo não simétrico. Para certas reações, os argumentos encontrados sugerem que ligantes assimétricos com duas diferentes coordenações dos heteroátomos poderiam permitir o enantiocontrole mais efetivo do que ligantes com simetria  $C_2$ . A Tabela 32 apresenta alguns testes utilizando o sistema **20b**/ $Pd_2(dba)_3$  e **23b** para reações de Suzuki-Miyaura entre brometos de arila e ácidos naftilborônicos.

O que pode-se observar a partir da Tabela 32 é que a utilização de brometos de arila para esta reação estudada até o momento não produziu boas conversões e por esse motivo também não se pôde determinar o excesso enantiomérico do produto de acoplamento (Tabela 32, Entradas 3, 4, 5, 6 e 7).

Tabela 32 Reação de Suzuki-Miyaura com brometos de arila utilizando ligante N-N' quiral 20b e seu complexo de paládio 23b.



Entrada	Brometo de arila	Ácido borônico	Precursor	Conversão (%)	ee (%)
1			$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	42	0
2			$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	35	28
3			$[\text{PdCl}_2(\text{N-N}')]$	3	-
4			$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	24	-
5			$[\text{PdCl}_2(\text{N-N}')]$	9	-
6			$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$	6	-
7			$[\text{PdCl}_2(\text{N-N}')]$	-	-

Condições reacionais: 0,25 mmol de brometo de arila, 0,5 mmol de ácido nafilborônico, 2,5 mol% de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  ou 5 mol% de  $\text{PdCl}_2(\text{N-N}')$ , 0,5 mmol de  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ , 4 mL de THF, 50 °C, 6 h, L/Pd = 1,1. Os valores de ee foram determinados por HPLC.

---

## **IV. PARTE EXPERIMENTAL**

---



## IV. 1. Caracterização e Análise

### IV. 1. 1. Cromatografia gasosa

As análises de cromatografia gasosa foram realizadas utilizando cromatógrafo gasoso HP-5890, com detector de ionização de chama, equipado com coluna capilar DB-05 ou DB-17 (25 m x 0,20 mm x 0,33  $\mu$ m (5 % e 50 % fenilmetilpolisiloxano, respectivamente)), tendo como gás de arraste o N<sub>2</sub> e com a seguinte programação de temperatura: 100 °C durante 01 (um) minuto, taxa de aquecimento de 15 °C/min até 250 °C se mantendo nessa temperatura por 9 minutos, com pressão de N<sub>2</sub> de 15 psi. Os produtos foram quantificados, utilizando o undecano ou tetradecano como padrão interno e o fator de resposta teórico foi calculado baseado na literatura<sup>200</sup>.

#### *Método do padrão interno*

Para utilizar o método do padrão interno foi necessária a utilização da equação abaixo.

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

$n_p$ : número de mols do produto

$K_p$ : fator de resposta do produto

$A_p$ : área do produto

$A_{\text{padrão}}$ : área do padrão

$m_{\text{padrão}}$ : massa do padrão

$M_{\text{produto}}$ : massa molar do produto

O fator de resposta (K) pode ser calculado teoricamente<sup>200</sup> através da fórmula:

$K = (n^\circ \text{ de carbonos efetivos do padrão}/M_{\text{padrão}})/(n^\circ \text{ de carbonos efetivos do produto}/M_p)$ .

---

*Determinação Experimental do Fator de Resposta*

Foram preparadas três soluções com concentrações diferentes e quantidades conhecidas de produto e padrão interno. Através de análise cromatográfica foi possível conhecer o valor das áreas do produto e do padrão. Com os valores das massas e das áreas do produto e do padrão interno traçou-se um gráfico relacionando  $m_{\text{produto}}/m_{\text{padrão}}$  versus  $A_{\text{produto}}/A_{\text{padrão}}$  a fim de determinar o coeficiente angular que é o fator de resposta experimental.

Ao ser obtido o fator de resposta (K) e o número de mols do produto (n), correspondentes aos picos de interesse do cromatograma, é possível, agora, determinar a conversão, o rendimento e a seletividade reacional.

**Conversão:** quantidade (em mols) do substrato que foi consumido em relação a sua quantidade inicial (em mols).

$$\frac{n_{\text{produto}}}{n_{\text{s inicial}}} \times 100$$

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

$$\frac{n_{\text{s inicial}} - n_{\text{s final}}}{n_{\text{s inicial}}} \times 100$$

**Seletividade:** quantidade de produto obtido em relação à quantidade de substrato consumido (rendimento/conversão).

Foi utilizado também cromatógrafo Agilent AG-6850 com detector de ionização de chama, equipado com coluna capilar HP-5 (25 m x 0,33 mm x 0,20  $\mu\text{m}$  (5 % fenilmetilpolisiloxano)), He como gás de arraste e a seguinte programação de temperatura: 60 °C, 13 °C/min até 250 °C (8 minutos) e 30 °C/min até 260 °C). A pressão na cabeça da coluna é de 14,5 psi e fluxo de 1,2 mL/min).

#### **IV. 1. 2. Ressonância magnética nuclear (RMN)**

As análises de ressonância magnética nuclear de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{31}\text{P}$  foram realizadas em aparelho Varian XL300 ou em aparelho Varian Mercury 400 (400,1 a 100,6 MHz) a temperatura ambiente utilizando como referência o sinal residual de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos solventes deuterados. Atribuições em espectros de RMN dos ligantes N-N' quirais e dos respectivos complexos de paládio foram determinados por espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , COSY, HMQC e HMBC. As constantes de acoplamento,  $J$ , são dadas em Hertz. As multiplicidades de picos de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  são dados como sendo s (singleto), d (duplete), t (tripleto), q (quadripleto) e m (multiplete).

#### **IV. 1. 3. Espectrometria de massas (GC-MS, ESI-MS e ESI-TOF)**

As análises realizadas em cromatógrafo gasoso acoplado a espectrômetro de massas foram realizadas em equipamento Shimadzu GC-MS-QP5050 ou em equipamento HP 5989A por impacto de elétrons (70 eV) equipado com uma coluna DB-05 ou DB-17 (30 m x 0,32 mm x 0,25  $\mu\text{m}$ ). Os experimentos de espectrometria de massas com ionização por spray de elétrons (ESI-MS) foram realizados utilizando Q-Tof (Micromass) no modo positivo utilizando voltagem no capilar de 3 kV e uma voltagem de cone de 10 V. Uma amostra (alíquota de 10  $\mu\text{L}$  da mistura reacional foi adicionada a 0,5 – 1,0 mL de metanol ou acetonitrila) foi introduzida usando fluxo de 5  $\mu\text{L}/\text{min}$ .

#### **IV. 1. 4. Demais análises**

As análises espectroscópicas realizadas na região do infravermelho foram realizadas em espectrômetro Shimadzu FTR-8300.

As análises de ponto de fusão foram realizadas em equipamento Quimis.

A estrutura de raios-X foi obtida em aparelho pertencente a Universidade Federal de Santa Maria no Laboratório de Materiais Inorgânicos (LMI) em colaboração com o Prof. Dr. Ernesto Schulz Lang e Prof. Dr. Davi Fernando Back.

---

O excesso enantiomérico (*ee*) foi determinado por HPLC com detector UV equipado com coluna CHIRALPAK IA (40 cm  $\phi$  x 1 cm), fluxo de 0,5 mL/min, 25 °C,  $\lambda$  = 254,4 nm na fase estacionária com uma mistura de hexano/2-propanol (95:5). Os tempos de retenção foram  $t_R$  = 17,1 min e 21,5 min.

Todas as reações foram realizadas sob atmosfera inerte, livre de oxigênio e umidade, utilizando técnica de tubo Schlenk. Solventes foram secos através de procedimentos padrão<sup>201</sup> e destilados sob atmosfera inerte de argônio ou nitrogênio.

#### IV. 2. Síntese de ácidos arilborônicos

Para síntese do reagente de Grignard, em um frasco Schlenk sob argônio foram colocados 100 mL de THF seco, 100 mmols de brometo de arila, aproximadamente 0,05 mmol de iodo e 110 mmols de magnésio metálico (2,7 g). A reação foi colocada sob agitação e aquecimento moderado, somente para a reação ser iniciada. Após alguns minutos se observou que a reação foi se tornando acinzentada e que o magnésio foi sendo consumido rapidamente. Quando o consumo de magnésio foi cessado a reação foi finalizada. Em outro frasco Schlenk foram colocados 140 mmols de trimetilborato (15,0 g; 16 mL) e 100 mL de THF seco. Essa solução foi colocada em agitação vigorosa em banho de acetona/N<sub>2</sub> líquido (-70 °C). O reagente de Grignard foi, então, adicionado com funil de adição, gota a gota, ao Schlenk contendo o trimetilborato. Após a adição do reagente de Grignard, a reação permaneceu sob agitação em temperatura ambiente por 12 h.

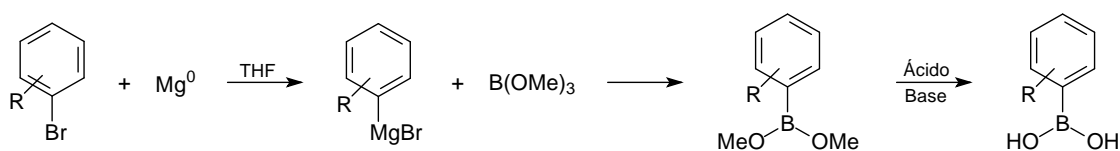


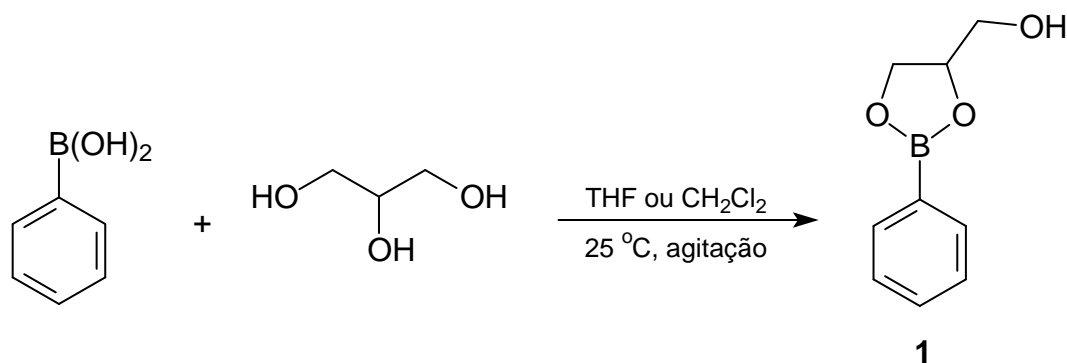
Figura 31. Representação da reação de síntese do ácido arilborônico.

A próxima etapa reacional consistiu em acidificar a reação com solução de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10 % até atingir pH entre 1 e 3. O solvente foi retirado em rota- evaporador e em seguida foi adicionado uma solução de KOH 10 % até atingir pH entre 12 e 13. Houve formação de precipitado branco em grande quantidade. O metanol formado foi retirado com pressão reduzida e logo após se filtrou a reação em funil de Büchner. O filtrado foi acidificado com solução de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 10 % até atingir pH entre 1 e 3. Após a solução ter sido acidificada foi adicionado 100 mL de água destilada e aquecida até a ebulição e até que o

volume tenha se reduzido a 1/3. Quando a solução voltou à temperatura ambiente se percebe a precipitação do ácido arilborônico o qual foi filtrado.

### IV. 3. Síntese de ésteres glicerol arilboronatos

Em um frasco Schlenk contendo 40 mL de tetrahidrofurano (THF) ou diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) foram adicionados 20 mmols (2,4 g) de ácido fenilborônico e 20 mmols (1,8 g) de glicerol. A reação permaneceu sob agitação em temperatura ambiente *overnight* (Esquema 64).



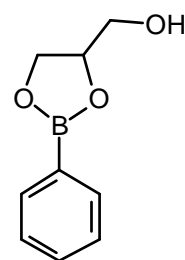
Esquema 64. Síntese do éster glicerol fenilboronato.

Após esse procedimento, o solvente foi retirado com auxílio de pressão reduzida onde resultou um sólido branco. O éster glicerol fenilboronato **1** foi purificado com hexano a quente onde seu rendimento foi de 90 %. O ponto de fusão do éster glicerol fenilboronato está na faixa de 75,5-76,5 °C, resultado que coincide ao encontrado na literatura<sup>176</sup>.

– glicerol 1,2-fenilboronato (2-fenil-1,3,2-dioxaborolano-4-metanol; **1a**):

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 25 °C):  $\delta$  (ppm) 2,1 (t,  $J = 6,4$  Hz, OH); 3,6 - 3,7 (m, 1H); 3,8 - 3,9 (m, 1H); 4,1 - 4,3 (m, 1H); 4,4 (t,  $J = 8,7$  Hz, 1H); 4,7 - 4,8 (m, 1H); 7,4 - 7,8 (m, 3H); 7,7 - 7,8 (m, 2H)

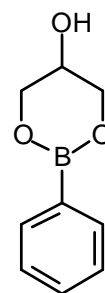
RMN <sup>13</sup>C (APT) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 25 °C):  $\delta$  (ppm) 64,3 ( $\text{CH}_2$ ); 67,2 ( $\text{CH}_2$ ); 77,5 (CH); 127,8 (CH); 131,5 (CH); 134,7 (CH)



– glicerol 1,3-fenilboronato (2-fenil-1,3,2-dioxaborinan-5-ol; **1b**):

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 25 °C):  $\delta$  (ppm) 2,3 (d,  $J = 5,1$  Hz, OH)

RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 25 °C):  $\delta$  (ppm) 65,1 (CH); 66,2 ( $\text{CH}_2$ ); 127,5 (CH); 130,8 (CH); 133,7 (CH)



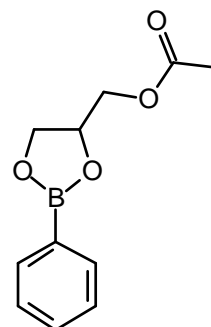
GC-MS (IE, 70 eV) (%)  $m/z$ : 178 (31,  $\text{M}^*$ ), 147 (100), 104 (32), 91 (57), 77 (15), 51 (15)

Valor calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BO}_3$ : C, 60,73; H, 6,23; valor encontrado: C, 60,32; H, 6,08

Ponto de fusão: 75,5-76,5 °C

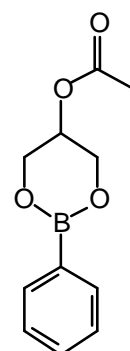
– 2-fenil-5-acetóximetil-1,3,2-dioxaborinano (produto da acetilação do glicerol 1,2-fenilboronato; **4a**):

GC-MS (IE, 70 eV) (%)  $m/z$ : 220 (9,  $\text{M}^*$ ), 160 (100), 159 (78), 147 (99), 146 (60), 105 (53), 104 (61), 91 (77)



– 2-fenil-4-acetóximetil-1,3,2-dioxaborolano (produto da acetilação do glicerol 1,3-fenilboronato; **4b**):

GC-MS (IE, 70 eV) (%)  $m/z$ : 220 (22,  $\text{M}^*$ ), 160 (99), 159 (100), 147 (20), 105 (35), 104 (35), 91 (53), 77 (23)

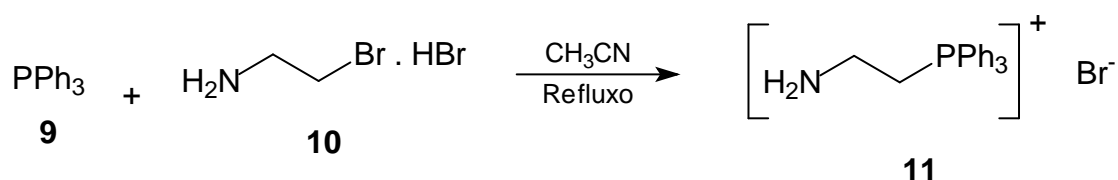




#### IV. 4. Síntese do ligante iminofosfina ionofílico [(P<sup>^</sup>N)<sup>+</sup>(PF<sub>6</sub>)<sup>-</sup>]

##### IV. 4. 1. Síntese do brometo de 2-aminoetiltrifenilfosfônio

Em procedimento publicado na literatura<sup>202</sup>, em um frasco Schlenk foram colocados 16 mmols de 16 mmols de trifenilfosfina **9** (3,3 g) e bromohidrato de 2-bromoetilamina **10** (4,2 g). A reação é deixada sob refluxo em acetonitrila durante 48h. Após o refluxo, o precipitado branco formado foi filtrado, dissolvido em água e tratado com solução saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> até o pH chegar a 11. O produto foi extraído 3 vezes com CHCl<sub>3</sub>, a fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> anidro e filtrada. O solvente foi retirado com auxílio de pressão reduzida. O brometo de 2-aminoetiltrifenilfosfônio **11** foi obtido como um sólido branco com 76 % de rendimento (4,7 g).



Esquema 65. Síntese do brometo de 2-aminoetiltrifenilfosfônio.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, 25 °C): δ (ppm) 2,1 (s, 2H); 3,1 (m, 2H, dt, 2H, J = 7,0 e 13,7 Hz); 3,9 (dt, 2H, J = 7,0 e 13,7 Hz); 7,2-7,5 (m, 3H); 7,4-8,0 (m, 12H)

RMN <sup>13</sup>C (APT) (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, 25 °C): δ (ppm) 26,1; 26,8; 36,7; 118,5; 119,6; 128,6; 128,7; 128,8; 130,3; 130,5; 133,7; 133,9; 134,9

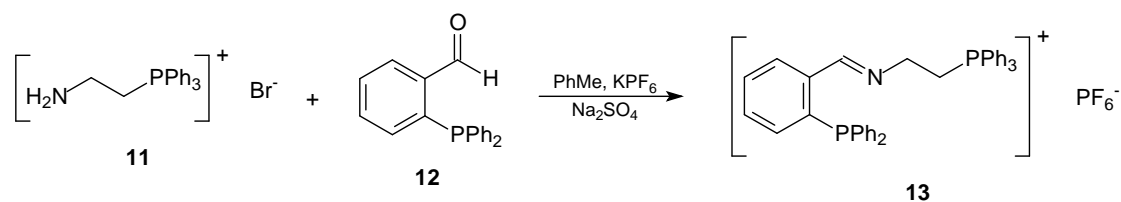
RMN <sup>31</sup>P (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 25 °C): δ (ppm) 23,7

Ponto de fusão: 222-228 °C

##### IV. 4. 2. Síntese da 2-difenilfosfino-1-iminoetiltrifenilfosfônio hexaflúorofosfato

Em um frasco Schlenk sob atmosfera de argônio foram adicionados 2,9 mmol (1,1 g) de brometo de 2-aminoetiltrifenilfosfônio **11**, 2,9 mmols (842 mg) de 2-difenilfosfinobenzaldeído **12**, 2 equivalentes (5,8 mmol; 1,1 g) de KPF<sub>6</sub> e

3,0 mmols de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . A reação foi colocada em refluxo em tolueno anidro por 24 h. A coloração inicialmente amarelada foi se tornando alaranjada ao final do tempo reacional. Após o refluxo e em temperatura ambiente, a reação foi filtrada, o solvente retirado sob pressão reduzida e ao final o produto foi lavado três vezes com éter etílico anidro. O ligante iminifosfina ionofílico  $[(\text{P}^{\wedge}\text{N})^+(\text{PF}_6)^-]$  **13** foi obtido com 83 % de rendimento (1,7 g).



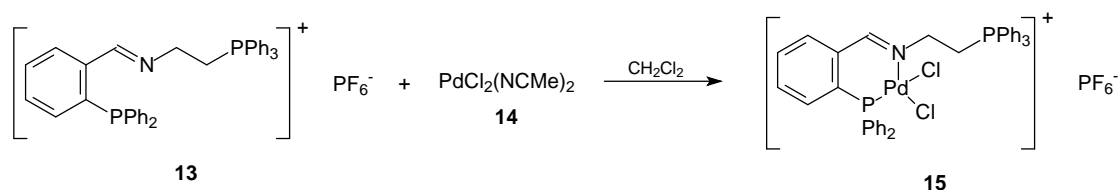
Esquema 66. Síntese do 2-aminoetiltriphenilfosfônio hexafluorofosfato.

RMN  $^{31}\text{P}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , 25 °C):  $\delta$  (ppm) -156,0; -150,1; -144,2; 138,4; -132,5; -14,4; 24,7

ESI-(+)MS (+)  $[(\text{P}^{\wedge}\text{N})^+]$ : Calculado para  $\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{NP}_2$   $m/z = 578,2166$ ; valor encontrado: 578,2179  $[\text{M}^+]$ .

#### IV. 5. Síntese de complexo $[\text{PdCl}_2(\text{P}^{\wedge}\text{N})^+(\text{PF}_6)^-]$

Em um frasco Schlenk sob atmosfera de argônio foram adicionados 2,4 mmols (1,74 g) de 2-difenilfosfino-1-iminoetiltrifenilfosfônio hexafluorofosfato **13** e 2,4 mmols (0,7 g) de  $\text{PdCl}_2(\text{NCMe})_2$  **14**. A reação foi colocada em agitação em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anidro por 12 h. A coloração inicialmente alaranjada foi se tornando amarelada ao final do tempo reacional. Ao final, o sólido formado foi filtrado, lavado com éter etílico e seco com pressão reduzida. O complexo  $[\text{PdCl}_2(\text{P}^{\wedge}\text{N})^+(\text{PF}_6)^-]$  **15** foi obtido com 76 % de rendimento (1,6 g).



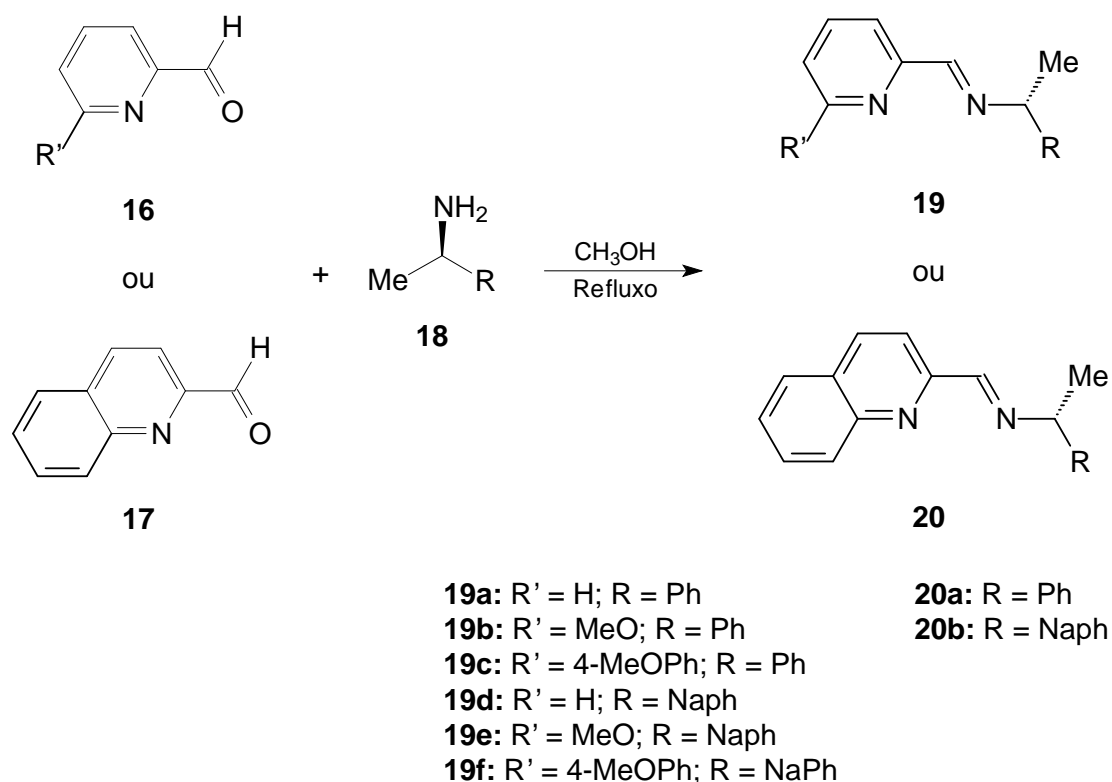
Esquema 67. Síntese do complexo  $[\text{PdCl}_2(\text{P}^{\wedge}\text{N})^+(\text{PF}_6)^-]$ .

RMN  $^{31}\text{P}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , 25 °C):  $\delta$  (ppm) -154,7; -148,9; -143,0; -137,2; -131,8; 22,7; 31,3

ESI-(+)MS  $[\text{PdCl}_2(\text{P}^{\wedge}\text{N})^+]$ : Calculado para  $\text{C}_{39}\text{H}_{34}\text{Cl}_2\text{NP}_2\text{Pd}$ :  $m/z = 756,0598$ ; valor encontrado: 756,0596  $[\text{M}^+]$ .

## IV. 6. Síntese de ligantes piridina-imina e quinolina-imina N-N'quirais

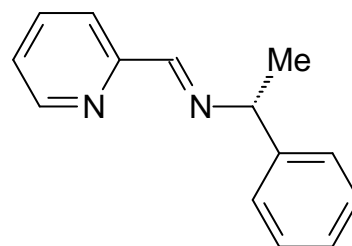
A síntese de ligantes, neste caso, foi baseada em protocolo da literatura<sup>203</sup> os quais envolvem a reação padrão de formação de iminas<sup>204</sup> onde uma mistura de uma amina quiral (1,10 mmols) e um aldeído derivado do piridina-2-carboxaldeído ou do quinolina-2-carboxaldeído (1 mmol) foram dissolvidos em metanol (20 mL) e colocados em constante agitação e refluxo por 24 h<sup>205</sup>. Após o refluxo, o solvente foi retirado com pressão reduzida e o produto foi purificado com destilação Kugelrohr, quando líquido, ou coluna cromatográfica pré-neutralizada com Et<sub>3</sub>N utilizando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluente, quando sólido.



Esquema 68. Síntese dos ligantes piridina-imina e quinolina-imina N-N' quirais.

**(R)-1-fenil-N-(piridin-2-ilmetilideno)etilamina, 19a** - o composto foi isolado como um líquido alaranjado com 95 % de rendimento.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 1,5 (3H, d,  $J = 6,7$  Hz); 4,6 (1H, q,  $J = 6,6$  Hz); 7,1-7,2 (3H, m); 7,3 (1H, t,  $J = 7,6$  Hz); 7,4 (2H, dd,  $J = 8,1$  e 1,0 Hz); 7,6 (1H, td, 7,9 e 1,7 Hz); 8,0 (1H, dt,  $J = 7,9$  e 1,0 Hz); 8,4 (1H, s); 8,6 (1H, ddd,  $J = 4,9$ ; 1,6 e 0,9 Hz)



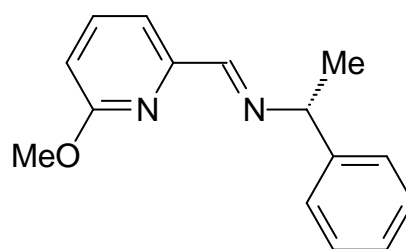
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 24,8; 69,7; 121,6; 124,9; 126,9; 127,2; 128,6; 136,6; 144,7; 149,5; 154,9; 160,6

GC-MS ( $m/z$ ): 210 ( $\text{M}^+$ ), 195 ( $\text{M}^+-15$ ), 168 ( $\text{M}^+-42$ ), 133 ( $\text{M}^+-77$ ), 105 ( $\text{M}^+-105$ ), 77 ( $\text{M}^+-133$ ), 51 ( $\text{M}^+-159$ )

HRMS (ESI-TOF): Valor calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2$   $m/z = 210,1157$ ; valor encontrado para  $m/z = 211,1235$  [ $\text{M}^++\text{H}$ ]: 211,1273.

**(R)-[6-metóxi-N-piridin-2-ilmetilideno]-1-feniletilamina, 19b** - o composto foi isolado como um líquido alaranjado com 94 % de rendimento.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 1,5 (3H, d,  $J = 6,7$  Hz); 3,8 (3H, s); 4,5 (1H, q,  $J = 6,6$  Hz); 6,6 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz); 7,1 (1H, t,  $J = 6,8$  Hz); 7,2 (2H, t,  $J = 7,6$  Hz); 7,3 (2H, d,  $J = 7,6$  Hz); 7,5 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz); 7,6 (1H, d,  $J = 7,4$  Hz); 8,3 (1H, s)



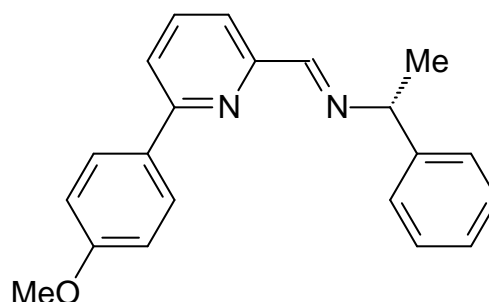
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 24,8; 53,9; 69,7; 112,1; 114,1; 126,7; 127,0; 128,2; 138,9; 144,8; 152,5; 160,6; 163,9

GC-MS ( $m/z$ ): 240 ( $\text{M}^+$ ), 225 ( $\text{M}^+-15$ ), 198 ( $\text{M}^+-42$ ), 163 ( $\text{M}^+-77$ ), 137 ( $\text{M}^+-103$ ), 105 ( $\text{M}^+-135$ ), 77 ( $\text{M}^+-163$ ), 51 ( $\text{M}^+-189$ )

HRMS (ESI-TOF): Valor calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$   $m/z = 240,1263$ ; valor encontrado para  $m/z = 241,1340$  [ $\text{M}^++\text{H}$ ]: 241,1836.

**(R)-[6-(4-metóxilfenil)-N-piridin-2-ilmetilideno]-1-feniletilamina, 19c** - o composto foi isolado como um sólido branco com 85 % de rendimento.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 1,6 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz); 3,8 (3H, s); 4,6 (1H, q,  $J = 6,7$  Hz); 6,9 (2H, d,  $J = 8,1$  Hz); 7,1-7,2 (2H, m); 7,3 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz); 7,4 (2H, d,  $J = 7,7$  Hz); 7,6 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz); 7,7 (1H, t,  $J = 7,7$  Hz); 7,9-8,0 (2H, m); 8,0 (1H, m); 8,5 (1H, s)



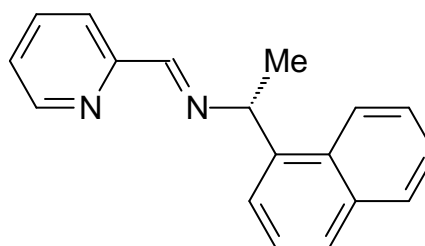
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 24,8; 55,6; 69,7; 114,4; 119,0; 120,9; 126,9; 127,2; 128,4; 128,7; 131,9; 137,3; 144,9; 154,8; 156,9; 160,7; 161,5

GC-MS ( $m/z$ ): 316 ( $\text{M}^+$ ), 301 ( $\text{M}^+-15$ ), 274 ( $\text{M}^+-42$ ), 253 ( $\text{M}^+-63$ ), 198 ( $\text{M}^+-118$ ), 154 ( $\text{M}^+-162$ ), 118 ( $\text{M}^+-198$ ), 91 ( $\text{M}^+-225$ ), 63 ( $\text{M}^+-253$ ), 44 ( $\text{M}^+-272$ )

HRMS (ESI-TOF): Valor calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$   $m/z = 316,1576$ ; valor encontrado para  $m/z = 317,1654$  [ $\text{M}^++\text{H}$ ]: 317,1761.

**(R)-1-naftil-N-(piridin-2-ilmetilideno)etilamina, 19d** - o composto foi isolado como um sólido cor de laranja com 93 % de rendimento.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 1,6 (3H, d,  $J = 6,7$  Hz); 4,7 (1H, q,  $J = 6,0$  Hz); 7,2-7,3 (1H, m); 7,3-7,4 (3H, m); 7,7 (1H, dd,  $J = 7,7$  e 6,0 Hz); 7,7-7,8 (4H, m); 8,0 (1H, dt,  $J = 7,9$  e 1,1 Hz); 8,5 (1H, s); 8,6 (1H, ddd,  $J = 4,8$ ; 1,7 e 0,9 Hz)



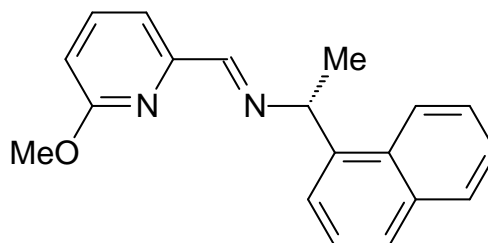
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 24,7; 69,9; 121,7; 124,9; 125,3; 125,5; 125,8; 126,2; 127,8; 128,1; 128,4; 132,9; 133,70; 136,7; 142,2; 149,6; 155; 160,9

GC-MS ( $m/z$ ): 260 ( $\text{M}^+$ ), 245 ( $\text{M}^+-15$ ), 218 ( $\text{M}^+-42$ ), 181 ( $\text{M}^+-79$ ), 155 ( $\text{M}^+-105$ ), 128 ( $\text{M}^+-132$ ), 92 ( $\text{M}^+-168$ ), 65 ( $\text{M}^+-195$ ), 44 ( $\text{M}^+-216$ )

HRMS (ESI-TOF): Valor calculado para  $C_{18}H_{16}N_2$   $m/z = 260,1313$ ; valor encontrado para  $m/z = 261,1392$  [ $M^+ + H$ ]: 261,1421.

**(R)-[6-metóxi-N-piridin-2-ilmetilideno]-1-(naftalen-1-il)etilamina, 19e** - o composto foi isolado como um sólido bege com 94 % de rendimento.

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 1,6 (3H, d,  $J = 6,7$  Hz); 3,9 (3H, s); 4,7 (1H, q,  $J = 6,6$  Hz); 6,7 (1H, dd,  $J = 8,2$  e 0,8 Hz); 7,5-7,6 (1H, m); 7,7 (1H, dd,  $J = 7,4$  e 0,8 Hz); 7,7-7,8 (4H, m); 8,3 (1H, s)



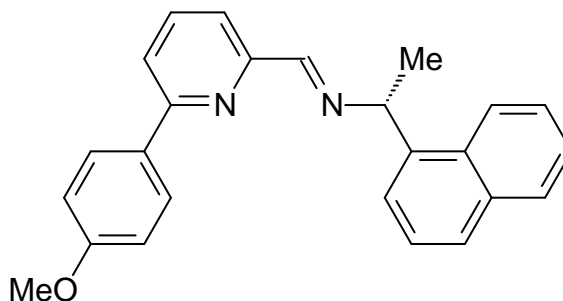
RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 24,8; 53,6; 69,8; 112,2; 114,3; 142,4; 133,7; 125,2; 125,5; 125,8; 126,2; 127,8; 128,34; 132,97; 139,1; 152,69; 161,0; 164,0; 182,1

GC-MS ( $m/z$ ): 290 ( $M^+$ ), 275 ( $M^+ - 15$ ), 258 ( $M^+ - 32$ ), 231 ( $M^+ - 59$ ), 207 ( $M^+ - 83$ ), 182 ( $M^+ - 108$ ), 153 ( $M^+ - 137$ ), 122 ( $M^+ - 168$ ), 79 ( $M^+ - 211$ ), 44 ( $M^+ - 246$ )

HRMS (ESI-TOF): Valor calculado para  $C_{19}H_{18}N_2O$   $m/z = 290,1419$ ; valor encontrado para  $m/z = 291,1497$  [ $M^+ + H$ ]: 291,1695.

**(R)-[6-(4-metóxiifenil)-N-piridin-2-ilmetilideno]-1-(naftalen-1-il)etilamina, 19f** - o composto foi isolado como um sólido amarelo pálido com 78 % de rendimento.

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 1,6 (3H, d,  $J = 6,7$  Hz); 3,9 (3H, s); 4,7 (1H, q,  $J = 6,6$  Hz); 6,7 (1H, dd,  $J = 8,2$  e 0,8 Hz); 7,5-7,6 (1H, m); 7,7 (1H, dd,  $J = 7,4$  e 0,8 Hz); 7,7-7,8 (4H, m); 8,3 (1H, s)

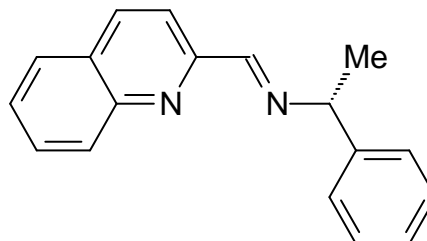


RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 24,8; 53,6; 69,8; 112,2; 114,4; 125,2; 125,5; 125,8; 126,2; 127,8; 128,3; 132,9; 133,70; 139,0; 142,4; 152,6; 161,0; 164,0; 182,1

HRMS (ESI-TOF): Valor calculado para  $C_{25}H_{22}N_2O$   $m/z = 366,1732$ ; valor encontrado para  $m/z = 367,1810$  [ $M^+ + H$ ]: 367,1896.

**(R)-1-fenil-N-(quinolin-2-ilmetilideno)etilamina, 20a** - o composto foi isolado como um sólido cor de laranja com 92 % de rendimento.

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 1,6 (3H, d,  $J = 6,7$  Hz); 4,7 (1H, q,  $J = 6,6$  Hz); 7,1-7,2 (1H, m); 7,2-7,3 (2H, m); 7,3-7,4 (2H, m); 7,5 (1H, ddd,  $J = 8,1$ ; 6,9 e 1,2 Hz); 7,7 (1H, ddd, 8,4; 6,9 e 1,5 Hz); 7,8 (1H, dd,  $J = 8,1$  e 1,3 Hz); 8,0 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz); 8,1 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz); 8,2 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz); 8,6 (1H, s)



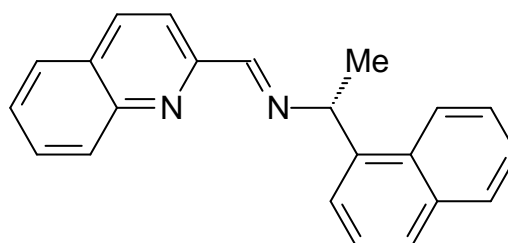
RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 24,8; 69,9; 118,8; 127,0; 127,3; 127,6; 127,9; 128,7; 129,0; 129,7; 130,0; 136,7; 144,70; 147,9; 155,2; 161,1

GC-MS ( $m/z$ ): 260 ( $M^+$ ), 245 ( $M^+ - 15$ ), 218 ( $M^+ - 42$ ), 183 ( $M^+ - 77$ ), 157 ( $M^+ - 103$ ), 142 ( $M^+ - 118$ ), 128 ( $M^+ - 132$ ), 115 ( $M^+ - 145$ ), 91 ( $M^+ - 125$ ), 77 ( $M^+ - 183$ ), 44 ( $M^+ - 216$ )

HRMS (ESI-TOF): Valor calculado para  $C_{18}H_{16}N_2$   $m/z = 260,1313$ ; valor encontrado para  $m/z = 261,1392$  [ $M^+ + H$ ]: 261,1506.

**(R)-1-(naftalen-1-il)-N-(quinolin-2-ilmetilideno)etilamina, 20b** - o composto foi isolado como um sólido branco com 65 % de rendimento.

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 1,7 (3H, d,  $J = 6,6$  Hz); 4,8 (1H, q,  $J = 6,6$  Hz); 7,3-7,4 (2H, m); 7,5 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz); 7,6 (1H, dd,  $J = 8,5$  e 1,5 Hz); 7,7 (1H, t,  $J = 7,3$  Hz); 7,7-7,8 (4H, m); 7,8 (1H, m); 8,0 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz); 8,1 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz); 8,2 (1H, d,  $J = 8,6$  Hz); 8,6 (1H, s)





---

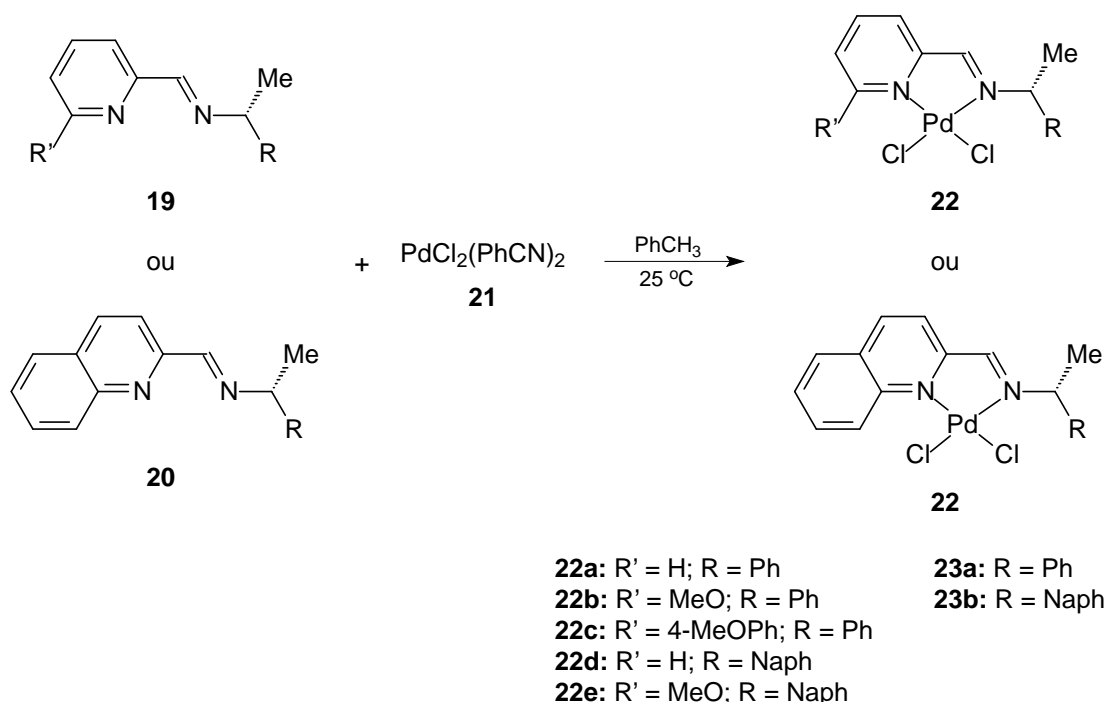
RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 24,6; 69,9; 118,9; 129,0; 125,3; 125,5; 125,8; 126,2; 127,6; 127,8; 127,9; 128,1; 128,4; 129,8; 130,0; 132,9; 133,7; 136,7; 142,1; 148,0; 155,3; 161,3

GC-MS (m/z): 360 ( $\text{M}^+$ ), 245 ( $\text{M}^+-115$ ), 218 ( $\text{M}^+-142$ ), 183 ( $\text{M}^+-177$ ), 157 ( $\text{M}^+-203$ ), 142 ( $\text{M}^+-218$ ), 105 ( $\text{M}^+-255$ ), 77 ( $\text{M}^+-283$ ), 51 ( $\text{M}^+-309$ )

HRMS (ESI-TOF): Valor calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2$   $m/z = 310,1470$ ; valor encontrado para  $m/z = 311,1548$  [ $\text{M}^++\text{H}$ ]: 311,1557.

IV. 7. Síntese de complexos quirais [PdCl<sub>2</sub>(N-N')]

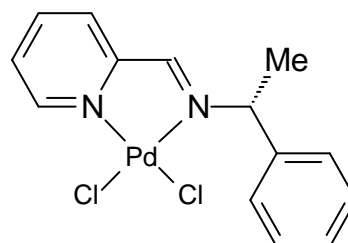
Uma quantidade equimolar de ligante N-N' quiral previamente sintetizado e PdCl<sub>2</sub>(NCPH)<sub>2</sub> foi colocada em agitação em um Schlenk com 20 mL de tolueno anidro em temperatura ambiente por 12 h. Houve formação de um precipitado (amarelo ou cor de laranja) o qual foi filtrado em funil de vidro sintetizado e lavado com éter etílico e seco sob pressão reduzida (em linha de vácuo).



Esquema 69. Síntese dos complexos [PdCl<sub>2</sub>(N-N')].

**Dicloro (R)-1-fenil-N-(piridin-2-ilmetilideno)etilamina paládio(II), 22a** - o composto foi isolado como um sólido amarelo com 92 % de rendimento.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, 20 °C): δ (ppm) 1,8 (3H, d, J = 6,9 Hz); 5,9 (1H, q, J = 6,8 Hz); 7,3-7,5 (4H, m); 7,5-7,6 (1H, m); 7,7 (1H, d, J = 7,5 Hz); 7,9 (1H, s); 8,0 (1H, t, J = 7,2 Hz); 9,2 (1H, d, J = 5,5 Hz)

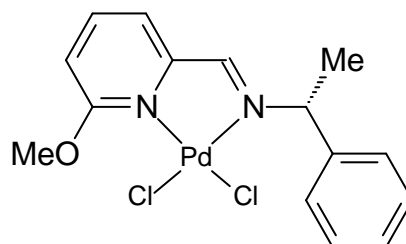


RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS, 20 °C): δ (ppm) 21,2; 65,0; 127,7; 128,3; 128,8; 129,3; 129,5; 140,5; 151,5; 156,0; 166,9

HRMS (ESI-TOF): Calculado para  $C_{14}H_{14}Cl_2N_2Pd$   $m/z = 385,9569$ ; encontrado para  $m/z = 352,9896$  [ $M^+ - Cl + 2H$ ]: 352,9883.

**Dicloro (R)-[6-metóxi-N-piridin-2-ilmetilideno]-1-feniletilamina paládio(II), 22b** - o composto foi isolado como um sólido cor de laranja com 85 % de rendimento.

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 1,7 (3H, d,  $J = 6,9$  Hz); 4,0 (3H, s); 6,0 (1H, q,  $J = 6,8$  Hz); 7,0 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz); 7,2 (1H, d,  $J = 7,1$  Hz); 7,3-7,4 (5H, m); 7,6 (1H, s); 7,9 (1H, t,  $J = 7,9$  Hz)

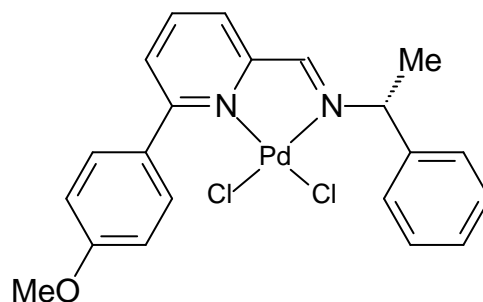


RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 21,1; 57,7; 64,1; 113,6; 121,2; 128,8; 129,1; 129,3; 129,5; 138,5; 143,2; 167,3; 167,7

HRMS (ESI-TOF): Valor calculado para  $C_{15}H_{16}Cl_2N_2OPd$   $m/z = 415,9674$ ; valor encontrado para  $m/z = 424,0255$  [ $M^+ - Cl + K + 4H$ ]: 424,0955.

**Dicloro (R)-[6-(4-metóxfenil)-N-piridin-2-ilmetilideno]-1-feniletilamina paládio(II), 22c** - o composto foi isolado como um sólido amarelo com 94 % de rendimento.

RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 1,8 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz); 3,8 (3H, s); 5,0 (1H, q,  $J = 6,7$  Hz); 6,5 (2H, dd,  $J = 8,5$  e 2,6 Hz); 7,1 (1H, dd,  $J = 7,6$  e 0,8 Hz); 7,2 (1H, m); 7,22-7,40 (5H, m); 7,5 (2H, d,  $J = 7,2$  Hz); 7,7 (1H, t,  $J = 7,7$  Hz); 7,9 (1H, d,  $J = 1,1$  Hz)

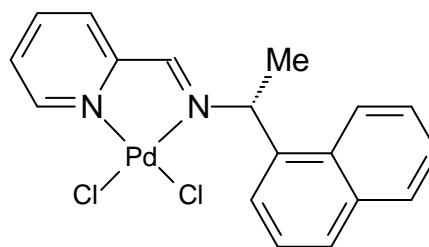


RMN  $^{13}C$  (100 MHz,  $CDCl_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 21,3; 55,7; 68,1; 112,9; 119,8; 120,5; 120,9; 125,8; 128,6; 128,7; 129,3; 139,0; 139,4; 139,5; 162,3

HRMS (ESI-TOF): Valor calculado para  $C_{21}H_{20}Cl_2N_2OPd$   $m/z = 491,9987$ ; valor encontrado para  $m/z = 462,0785$  [ $M^+ - Cl + 5H$ ]: 462,0965.

**Dicloro (R)-1-naftil-N-(piridin-2-ilmetilideno)etilamina paládio(II), 22d** - o composto foi isolado como um sólido amarelo com 81 % de rendimento.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 1,8 (3H, d,  $J = 6,8$  Hz); 6,0 (1H, q,  $J = 6,5$  Hz); 7,0-7,2 (1H, m); 7,3-7,4 (3H, m); 7,4-7,5 (1H, m); 7,6-7,9 (4H, m); 7,9 (1H, t,  $J = 7,3$  Hz); 8,0 (1H, s); 9,0 (1H, d,  $J = 5,3$  Hz)

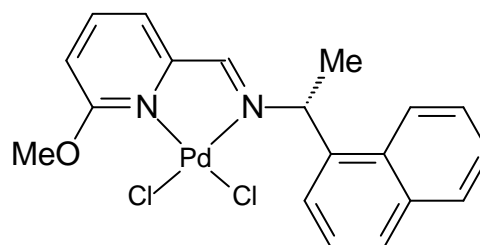


RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 21,2; 65,0; 126,4; 126,9; 127,0; 127,7; 127,9; 128,2; 128,37; 128,4; 128,5; 129,4; 133,49; 136,0; 140,5; 151,2; 156,1; 167,8

HRMS (ESI-TOF): Valor calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Pd}$   $m/z = 435,9725$ ; valor encontrado para  $m/z = 403,0023$  [ $\text{M}^+ - \text{Cl} + 2\text{H}$ ]: 403,0039.

**Dicloro (R)-[6-metóxi-N-piridin-2-ilmetilideno]-1-(naftalen-1-il)etilamina paládio(II), 22e** - o composto foi isolado como um sólido bege com 78 % de rendimento.

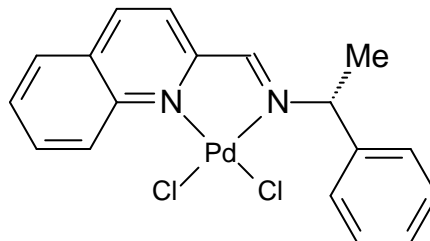
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 1,8 (3H, d,  $J = 6,9$  Hz); 4,0 (3H, s); 6,1 (1H, q,  $J = 6,7$  Hz); 6,9 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz); 7,0-7,1 (2H, m); 7,1 (1H, t,  $J = 6,5$  Hz); 7,4 (1H, t,  $J = 1,8$  Hz); 7,4-7,5 (3H, m); 7,5-7,7 (2H, m); 7,7-7,9 (5H, m)



RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 20,8; 57,5; 64,1; 113,7; 120,8; 125,6; 126,7; 127,0; 127,2; 127,8; 128,0; 128,5; 129,3; 129,4; 129,5; 132,5; 133,1; 133,6; 136,3; 143,0; 167,7

**Dicloro (*R*)-1-fenil-*N*-(quinolin-2-ilmetilideno)etilamina paládio(II), 23a** - o composto foi isolado como um sólido amarelo com 95 % de rendimento.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 1,8 (3H, d,  $J = 6,4$  Hz); 6,0 (1H, q,  $J = 6,4$  Hz); 7,3-7,4 (5H, m); 7,4-7,5 (2H, m); 7,5 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz); 7,6 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz); 7,7 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz); 7,7-7,8 (2H, m); 8,0 (1H, s); 8,4 (1H, d,  $J = 8,2$  Hz); 9,5 (1H, d,  $J = 8,3$  Hz)

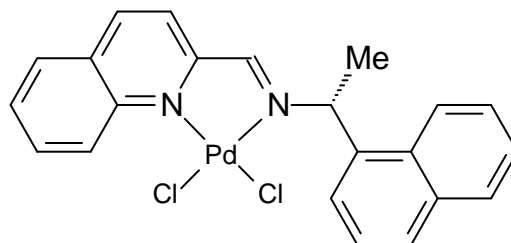


RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 21,0; 65,0; 122,0; 126,4; 127,0; 127,2; 127,9; 128,0; 128,1; 128,5; 129,6; 130,3; 130,5; 130,6; 132,9; 133,4; 133,6; 135,3; 141,7; 148,5; 155,9; 168,1.

HRMS (ESI-TOF): Valor calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Pd}$   $m/z = 435,9725$ ; valor encontrado para  $m/z = 444,0319$  [ $\text{M}^+ - \text{Cl} + \text{K} + 4\text{H}$ ]: 444,0322.

**Dicloro (*R*)-1-(naftalen-1-il)-*N*-(quinolin-2-ilmetilideno)etilamina paládio(II), 23b** - o composto foi isolado como um sólido amarelo com 79 % de rendimento.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 1,9 (3H, d,  $J = 6,7$  Hz); 6,2 (1H, q,  $J = 6,5$  Hz); 7,4 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz); 7,4-7,5 (2H, m); 7,6 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz); 7,7 (1H, t,  $J = 7,4$  Hz); 7,7-7,8 (5H, m); 7,9 (1H, s); 8,4 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz); 9,5 (1H, d,  $J = 9,0$  Hz)

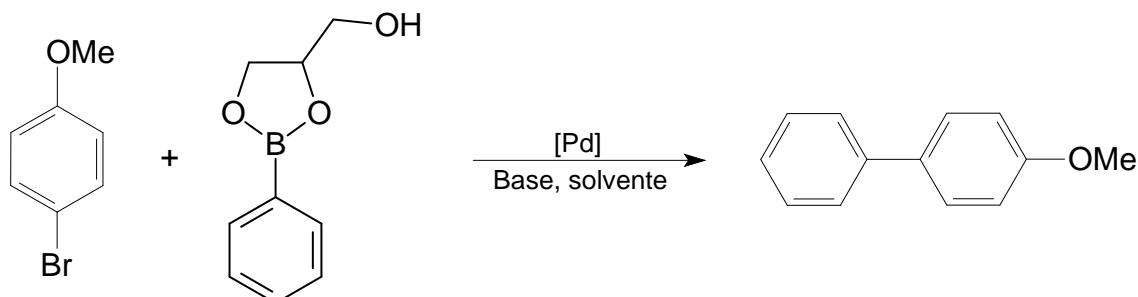


RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 20 °C):  $\delta$  (ppm) 21,0; 65,0; 122,0; 126,4; 127,0; 127,2; 127,9; 128,0; 128,1; 128,5; 129,6; 130,3; 130,5; 130,6; 132,9; 133,4; 133,6; 135,3; 141,7; 148,5; 155,9; 168,1

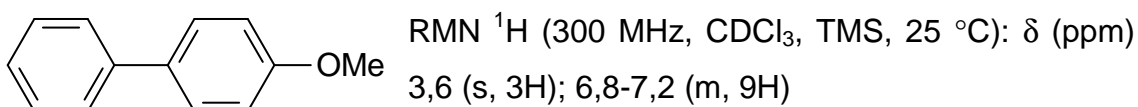
HRMS (ESI-TOF): Valor calculado para  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{Pd}$   $m/z = 485,9882$ ; valor encontrado para  $m/z = 494,0478$  [ $\text{M}^+ - \text{Cl} + \text{K} + 4\text{H}$ ]: 494,0493.

## IV. 8. Síntese de bifenilas

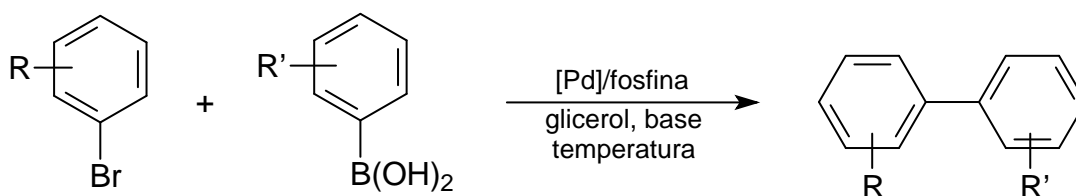
## IV. 8. 1. Acoplamento Suzuki-Miyaura utilizando glicerol fenilboronato



Em um frasco Schlenk com capacidade de 10 mL e tampa de PTFE (Teflon®) foram colocados primeiramente 0,5 mol% ( $2,5 \cdot 10^{-3}$  mmol; 1,7 mg) de  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  e 0,525 mmol (93,5 mg) de glicerol fenilboronato **110** com 1 mL de MeOH em agitação durante 10 minutos. Passados 10 minutos foi adicionado 0,5 mmol (93,5 mg) de *p*-bromoanisol, 1,0 mmol (56 mg) de KOH e 3 mL de MeOH. A reação é colocada sob agitação vigorosa e 80 °C. Após o tempo reacional transcorrido a reação foi lavada com solução saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , separada em funil de separação, seca com  $\text{MgSO}_4$  e solvente retirado com pressão reduzida.

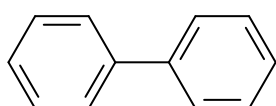


## IV. 8. 2. Acoplamento Suzuki-Miyaura utilizando glicerol como solvente



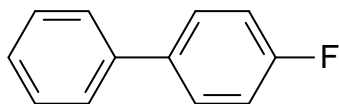
Em um reator de vidro tipo Schlenk com capacidade de 10 mL e tampa de PTFE (Teflon®) foram colocados 0,5 mol% ( $2,5 \cdot 10^{-3}$  mmol; 1,7 mg) de

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ , 0,525 mmol de ácido arilborônico e 1,0 mmol (56 mg) de KOH. Após foi adicionado 0,5 mmol de haleto de arila e 4 mL de glicerol, nesta ordem. A reação foi colocada sob agitação vigorosa e 80 °C. Após o tempo reacional, o produto foi extraído 3 vezes com solvente glicerolimiscível, neste caso, hexano ou éter etílico e passado em coluna de sílica gel. O solvente foi retirado com pressão reduzida. Para as reações que envolveram reciclagem do catalisador, após as extrações para retirar o produto, o Schlenk contendo o glicerol foi deixado em vácuo por 30 minutos e depois se procedeu com a adição de 0,5 mmol de haleto de arila, 0,525 mmol de ácido arilborônico e 1,0 mmol (56 mg) de KOH. A reação foi novamente colocada sob agitação vigorosa e 80 °C.



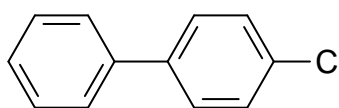
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 25 °C):  $\delta$  (ppm) 7,4 (t, 2H); 7,5 (t, 4H); 7,6 (d, 4H)

RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 25 °C):  $\delta$  (ppm) 127,4; 128,9; 132,2; 141,4



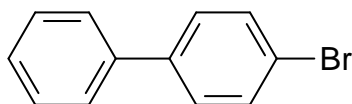
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 25 °C):  $\delta$  (ppm) 7,1 (t, 2H); 7,3 (t, 1H); 7,4 (t, 2H); 7,5-7,6 (m, 4H)

RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 25 °C):  $\delta$  (ppm) 115,7; 116,0; 127,2; 127,5; 128,8; 128,9; 129,0; 137,5; 140,5; 161,0; 164,3



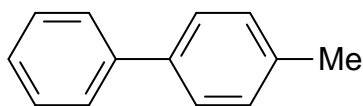
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 25 °C):  $\delta$  (ppm) 7,2-7,7 (m, 9H)

RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 25 °C):  $\delta$  (ppm) 127,2; 127,8; 128,6; 129,1



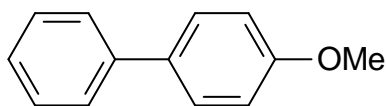
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 25 °C):  $\delta$  (ppm) 2,3 (s, 3H); 7,1 (d, 2H); 7,2 (t, 1H); 7,3 (t, 2H); 7,4 (d, 2H); 7,5 (d, 2H)

RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 25 °C):  $\delta$  (ppm) 21,8; 127,7; 127,9; 129,4; 130,2; 137,7; 130,0; 141,8

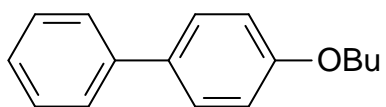


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 25 °C):  $\delta$  (ppm)  
7,4-8,0 (m, 12H)

RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 25 °C):  $\delta$  (ppm) 21,3; 126,9; 127,1;  
129,0; 129,7; 137,3; 138,5; 140,8

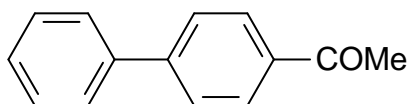


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 25 °C):  $\delta$  (ppm)  
3,6 (s, 3H); 6,8-7,2 (m, 9H)



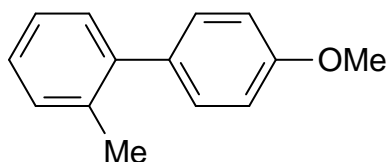
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 25 °C):  $\delta$  (ppm)  
0,9 (t, 3H); 1,5 (s, 2H); 1,7 (q, 2H); 3,9 (t, 2H); 6,9  
(d, 2H); 7,1-7,7 (m, 7H)

RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 25 °C):  $\delta$  (ppm) 14,1; 19,5; 31,6; 68,0;  
115,0; 126,8; 126,9; 128,3; 128,9; 133,7; 141,1; 158,9



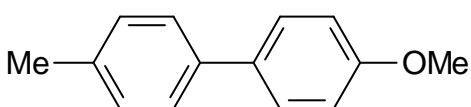
RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 25 °C):  $\delta$  (ppm)  
2,6 (s, 3H); 7,2-7,5 (q, 3H); 7,5-7,7 (dd, 4H); 7,9-  
8,1 (d, 2H)

RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 25 °C):  $\delta$  (ppm) 27,0; 125,7; 127,5;  
128,5; 129,2



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 25 °C):  $\delta$  (ppm)  
2, 2 (s, 3H); 3,7 (s, 3H); 6,8-7,1 (m, 4H); 7,1-7,2  
(m, 4H)

RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 25 °C):  $\delta$  (ppm) 20,7; 55,3; 113,6; 125,9;  
127,1; 130,0; 130,4; 130,5; 134,5; 135,6; 141,7; 158,7

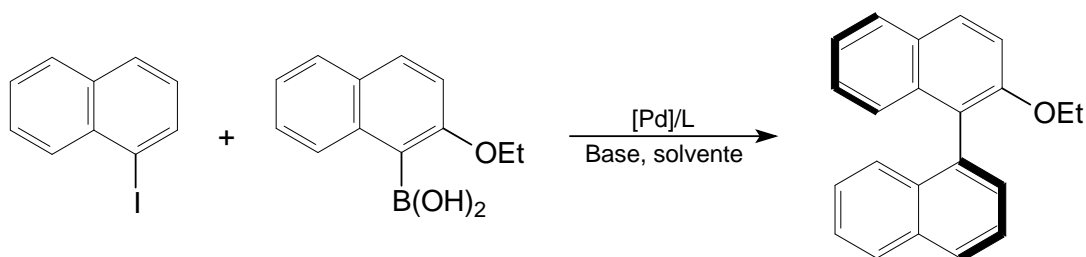


RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 25 °C):  $\delta$  (ppm) 3,8 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 6,9 (d, 2H); 7,3  
(d, 2H); 7,4-7,5 (m, 4H)

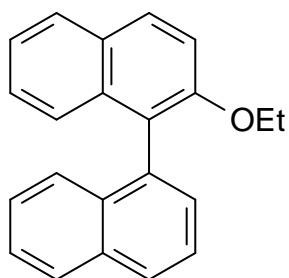
RMN  $^{13}\text{C}$  (APT) (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 25 °C):  $\delta$  (ppm) 55,6; 114,5; 128,1;  
128,2; 129,0; 132,7; 132,9; 139,5; 159,6



## IV. 8. 3. Acoplamento Suzuki-Miyaura assimétrico



Em um frasco do tipo Schlenk foram colocados 0,25 mmol de haleto de naftila, 0,5 mmol de ácido naftilborônico, 1,0 mmol (171 mg) de  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ , 2,5 mol% ( $6,2 \cdot 10^{-3}$  mmol; 5,7 mg) de  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  ou 5,0 mol% de  $\text{PdCl}_2(\text{N-N}')$ , 1,1 equivalentes de ligante N-N' quiral e 4 mL de THF anidro. A reação foi colocada a 50 °C por 6 h com agitação vigorosa. Passado tempo reacional, a reação foi retirada do aquecimento e foi adicionado água à mistura reacional e em seguida extraída com  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A fase orgânica foi seca com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrada e o solvente foi retirado com pressão reduzida. O produto foi purificado com coluna cromatográfica de sílica gel eluída com hexano.



RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS, 25 °C):  $\delta$  (ppm) 1,0 (3H, t,  $J = 7,0$  Hz); 4,0 (2H, q,  $J = 14,0$  e 7,0 Hz); 7,1-7,4 (5H, m); 7,4-7,5 (3H, m); 7,5-7,6 (1H, t,  $J = 7,0$  Hz); 7,9 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz); 7,9-8,0 (3H, m)

---

## **V. CONCLUSÕES**

---

Muitos protocolos existentes na literatura empregam ácidos borônicos em excesso para assegurar uma conversão completa do componente eletrofílico da reação de acoplamento Suzuki-Miyaura. Ésteres borônicos podem resolver este problema. Nesse trabalho foi sintetizado e caracterizado o éster glicerol arilboronato a partir de ácidos arilborônicos e glicerol para aplicação em acoplamento Suzuki-Miyaura. A estrutura do glicerol fenilboronato foi confirmada como sendo uma mistura isomérica do glicerol 1,2- e 1,3-fenilboronato, onde o 1,2-fenilboronato é o isômero majoritário.

O glicerol arilboronato foi empregado em reações de Suzuki-Miyaura utilizando brometos de arila e complexos de paládio contendo fosfinas e demonstrou ser eficiente e versátil em condições reacionais brandas. Os produtos de acoplamento foram obtidos com rendimentos superiores a 90 % utilizando apenas de 5 % de excesso do composto de boro para obter-se conversão completa do brometo de arila. Esse resultado é muito interessante pela economia de reagente de boro utilizado em reações de Suzuki-Miyaura uma vez que muitos protocolos utilizados nessas reações empregam normalmente entre 20 e 50 % de excesso de ácido borônico para assegurar a conversão. Esse fato possibilitou a economia de átomos e o desperdício de reagente de boro (aproximadamente 50 %) e, além do mais, a cinética da reação é favorecida para esse éster.

Além de o glicerol ter sido empregado como reagente para síntese de ésteres borônicos, ele também foi empregado com sucesso como meio reacional alternativo em reações de Suzuki-Miyaura para síntese de bifenilas. Os produtos de acoplamento foram obtidos com rendimentos elevados (46-99 %) utilizando baixas concentrações de paládio (0,5-1 %), temperaturas moderadas e, algumas vezes, pouco tempo reacional (4 h). Além da solubilidade dos reagentes e dos catalisadores, e fácil separação dos produtos do glicerol, o sistema catalítico pôde ser reutilizado algumas vezes. Na tentativa de aumentar o aproveitamento do catalisador na reciclagem foi sintetizado e caracterizado com sucesso um novo ligante iminofosfina ionofílico  $[P^{\wedge}N]^+(PF_6)^-$  e seu respectivo complexo de paládio  $[PdCl_2(P^{\wedge}N)^+(PF_6)^-]$ .

O emprego do glicerol foi muito bem sucedido como alternativa versátil aos solventes orgânicos convencionais. A utilização direta de glicerol como um solvente para transformações orgânicas é conceitualmente interessante uma vez que pode oferecer (a) um meio sustentável capaz de conduzir algumas transformações orgânicas com mais substratos hidrófobos em contrapartida a solventes polares correntemente utilizados como água, por exemplo; e (b) uma utilização alternativa economicamente atraente para a produção crescente de glicerol.

Finalmente, foram sintetizados e caracterizados uma série de ligantes piridina-imina e quinolina-imina N-N' quirais e seus respectivos complexos de paládio PdCl<sub>2</sub>(N-N'). O emprego de ligantes nitrogenados N-N' quirais e seus complexos em reações de Suzuki-Miyaura assimétricas para síntese de binaftalenos foi realizada com sucesso e os produtos de acoplamento foram adquiridos em condições reacionais brandas (50 °C), pouco tempo racional (6 h), boas conversões e moderadas enantiosseletividades de até 25 %. Tendo em vista que ainda são poucos os estudos para obtenção de binaftalenos a partir de reações de Suzuki-Miyaura assimétricas e a dificuldade na obtenção desses binaftalenos com alto excesso enantiomérico, os resultados apresentados nesta tese utilizando ligantes N-N' quirais complexados a paládio são de grande valia. Modificações no sistema catalítico são necessárias e mais estudos nesta área estão previstos para conduzir a melhores resultados.

---

## **VI. ANEXOS**

---



# RightsLink®

[Home](#)
[Account Info](#)
[Help](#)

**ACS Publications**  
 High quality. High impact.

**Title:** C2-Symmetric Bis-Hydrazones as Ligands in the Asymmetric Suzuki–Miyaura Cross-Coupling

**Author:** Antonio Bermejo, Abel Ros, Rosario Fernández, and José M. Lassaletta

**Publication:** Journal of the American Chemical Society

**Publisher:** American Chemical Society

**Date:** Nov 1, 2008

Copyright © 2008, American Chemical Society

Logged in as:  
Tatiana Eichler

[LOGOUT](#)

## Quick Price Estimate

Permission for this particular request is granted for print and electronic formats, and translations, at no charge. Figures and tables may be modified. Appropriate credit should be given. Please print this page for your records and provide a copy to your publisher. Requests for up to 4 figures require only this record. Five or more figures will generate a printout of additional terms and conditions. Appropriate credit should read: "Reprinted with permission from {COMPLETE REFERENCE CITATION}. Copyright {YEAR} American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.

If credit is given to another source for the material you requested, permission must be obtained from that source.

- Number of Table/Figure/Micrographs is a required field. Please make a selection.

<b>I would like to...</b> ?	<input type="text" value="reuse in a Thesis/Dissertation"/>	This service provides permission for reuse only. If you do not have a copy of the article you are using, you may copy and paste the content and reuse according to the terms of your agreement. Please be advised that obtaining the content you license is a separate transaction not involving Rightslink.
<b>Requestor Type</b> ?	<input type="text" value="Non-profit"/>	
<b>Portion</b> ?	<input type="text" value="Table/Figure/Micrograph"/>	
<b>Number of Table/Figure/Micrographs</b> ?	<input type="text" value="-2"/>	
<b>Format</b> ?	<input type="text" value="Print and Electronic"/>	
<b>Select your currency</b>	<input type="text" value="USD - \$"/>	
<b>Quick Price</b>	<input type="button" value="Click Quick Price"/>	
	<input type="button" value="QUICK PRICE"/> <input type="button" value="CONTINUE"/>	<p><b>Note: Individual Scheme and Structure reuse is free of charge and does not require a license. If the scheme or structure is identified as a Figure in the article, permission is required.</b></p>

To request permission for a type of use not listed, please contact [the publisher](#) directly.

Copyright © 2012 Copyright Clearance Center, Inc. All Rights Reserved. [Privacy statement](#). Comments? We would like to hear from you. E-mail us at [customecare@copyright.com](mailto:customecare@copyright.com)

Anexos

Coordenadas atômicas ( $\times 10^4$ ) e parâmetros de deslocamento isotrópico equivalente ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ) para  $[\text{PdCl}_2(\text{P}^{\wedge}\text{N})^+(\text{PF}_6)]$ .  $U_{\text{eq}}$  corresponde a um terço do traço do tensor de ortogonalização  $U_{ij}$ .

	x	y	z	$U_{\text{eq}}$
C(1)	11313(4)	1362(2)	3933(2)	39(1)
C(2)	12752(4)	1452(2)	4126(2)	51(1)
C(3)	13361(5)	1460(3)	4755(2)	59(1)
C(4)	12580(5)	1351(3)	5195(2)	63(1)
C(5)	11139(5)	1221(2)	5016(2)	52(1)
C(6)	10492(4)	1225(2)	4386(2)	39(1)
C(7)	7919(5)	1048(2)	4862(2)	45(1)
C(8)	8085(6)	1625(3)	5271(2)	67(1)
C(9)	7590(8)	1629(3)	5818(3)	86(2)
C(10)	6856(7)	1056(4)	5960(3)	84(2)
C(11)	6727(7)	483(3)	5567(3)	79(2)
C(12)	7259(5)	475(2)	5023(2)	57(1)
C(13)	8207(4)	223(2)	3733(2)	39(1)
C(14)	9184(5)	-202(2)	3699(2)	47(1)
C(15)	8815(6)	-832(2)	3351(2)	60(1)
C(16)	7475(7)	-1020(2)	3053(2)	66(2)
C(17)	6477(6)	-602(2)	3079(2)	61(1)
C(18)	6832(5)	25(2)	3416(2)	50(1)
C(19)	10764(4)	1373(2)	3260(2)	38(1)
C(20)	9151(4)	1399(2)	2309(2)	39(1)
C(21)	8300(5)	714(2)	2136(2)	47(1)
C(22)	8225(5)	759(2)	735(2)	47(1)
C(23)	8891(5)	1391(3)	757(2)	57(1)
C(24)	9476(6)	1563(3)	255(3)	74(2)
C(25)	9396(7)	1121(4)	-277(3)	83(2)
C(26)	8737(7)	482(4)	-292(3)	81(2)
C(27)	8143(6)	297(3)	206(2)	62(1)
C(28)	6731(5)	-340(2)	1264(2)	50(1)
C(29)	7736(6)	-770(3)	1360(3)	68(1)
C(30)	7315(8)	-1450(3)	1339(3)	86(2)
C(31)	5960(10)	-1691(4)	1218(4)	102(2)
C(32)	4995(8)	-1271(4)	1112(4)	101(2)
C(33)	5341(6)	-583(3)	1127(3)	69(2)
C(34)	5812(5)	1001(2)	1266(2)	51(1)
C(35)	5177(6)	1124(3)	670(3)	74(2)
C(36)	4015(7)	1432(3)	586(4)	88(2)
C(37)	3516(6)	1647(3)	1113(4)	88(2)
C(38)	4169(7)	1556(3)	1712(4)	78(2)
C(39)	5299(5)	1223(3)	1785(3)	63(1)
C(40)	5466(4)	3265(2)	987(2)	41(1)
C(41)	6550(5)	2965(2)	810(2)	52(1)
C(42)	6811(5)	2970(3)	204(2)	61(1)

## Anexos

---

C(43)	6044(5)	3305(3)	-226(2)	63(1)
C(44)	4990(5)	3625(2)	-64(2)	55(1)
C(45)	4657(4)	3606(2)	538(2)	45(1)
C(46)	2204(5)	4138(3)	-16(2)	56(1)
C(47)	1680(7)	3576(3)	-462(3)	85(2)
C(48)	1003(7)	3671(5)	-1065(3)	106(3)
C(49)	782(7)	4289(6)	-1215(4)	107(3)
C(50)	1238(7)	4843(5)	-777(4)	98(2)
C(51)	1981(6)	4766(3)	-177(3)	72(2)
C(52)	3874(5)	4816(2)	1165(2)	46(1)
C(53)	5237(5)	5067(2)	1266(2)	54(1)
C(54)	5692(6)	5689(2)	1622(3)	64(1)
C(55)	4764(7)	6037(3)	1858(3)	69(2)
C(56)	3406(6)	5780(3)	1757(3)	69(1)
C(57)	2942(5)	5168(2)	1419(3)	61(1)
C(58)	5319(4)	3261(2)	1649(2)	45(1)
C(59)	4456(5)	3419(2)	2588(2)	44(1)
C(60)	4150(5)	4111(2)	2796(2)	46(1)
C(61)	6292(5)	4369(2)	3947(2)	47(1)
C(62)	7205(5)	4959(3)	4039(3)	65(1)
C(63)	8589(6)	4938(4)	4210(3)	84(2)
C(64)	9096(6)	4352(4)	4300(3)	88(2)
C(65)	8241(6)	3789(3)	4220(3)	75(2)
C(66)	6826(5)	3777(3)	4038(2)	58(1)
C(67)	3507(5)	3784(2)	4036(2)	45(1)
C(68)	2242(5)	3449(2)	3713(2)	51(1)
C(69)	1428(5)	3083(2)	4042(3)	62(1)
C(70)	1825(6)	3029(3)	4676(3)	70(2)
C(71)	3081(7)	3353(3)	4989(3)	73(2)
C(72)	3921(6)	3724(3)	4683(2)	60(1)
C(73)	3926(5)	5152(2)	3756(2)	53(1)
C(74)	4430(7)	5666(3)	3436(3)	77(2)
C(75)	3952(9)	6266(3)	3506(3)	101(2)
C(76)	2966(9)	6362(4)	3876(4)	103(3)
C(77)	2494(7)	5862(4)	4195(3)	89(2)
C(78)	2974(5)	5257(3)	4137(3)	62(1)
C(79)	-669(6)	4122(3)	2435(4)	86(2)
C(80)	12062(12)	-2208(5)	2197(5)	144(4)
N(1)	9548(3)	1499(2)	3017(1)	35(1)
N(2)	4246(4)	3349(2)	1887(2)	41(1)
F(1)	11211(6)	-40(3)	2766(2)	139(2)
F(2)	13133(6)	498(3)	2672(3)	150(2)
F(3)	12959(6)	-619(3)	2639(3)	145(2)
F(4)	13080(5)	-125(3)	1768(2)	144(2)
F(5)	11162(5)	-690(2)	1868(2)	135(2)
F(6)	11369(6)	400(3)	1888(3)	145(2)



## Anexos

---

F(7)	-387(11)	7509(5)	3099(5)	289(6)
F(8)	-523(9)	6733(5)	3830(4)	226(4)
F(9)	-1790(12)	7450(4)	3649(4)	261(5)
F(10)	-2242(10)	7146(5)	2614(4)	241(4)
F(11)	-737(14)	6498(5)	2811(5)	299(6)
F(12)	-2449(10)	6409(4)	3299(6)	275(5)
P(1)	8617(1)	1055(1)	4142(1)	36(1)
P(2)	7285(1)	543(1)	1347(1)	43(1)
P(3)	12178(2)	-105(1)	2282(1)	67(1)
P(4)	3213(1)	3999(1)	742(1)	43(1)
P(5)	4490(1)	4345(1)	3647(1)	43(1)
P(6)	-1356(2)	6942(1)	3222(1)	83(1)
Pd(01)	8027(1)	1787(1)	3469(1)	34(1)
Pd(02)	2279(1)	3378(1)	1390(1)	42(1)
Cl(1)	6149(1)	2003(1)	3910(1)	56(1)
Cl(2)	7680(1)	2644(1)	2791(1)	53(1)
Cl(3)	1326(1)	2689(1)	2078(1)	64(1)
Cl(4)	98(1)	3462(1)	847(1)	69(1)
Cl(5)	13857(4)	-2247(1)	2583(1)	148(1)
Cl(6)	11882(4)	-2432(2)	1391(2)	165(1)
Cl(7)	746(2)	4743(1)	2660(1)	102(1)
Cl(8)	-2209(2)	4504(1)	2328(1)	99(1)

---

## Anexos

---

### Distâncias (Å) e ângulos de ligação (°).

---

C(1)-C(2)	1,399(6)
C(1)-C(6)	1,405(6)
C(1)-C(19)	1,454(5)
C(2)-C(3)	1,374(6)
C(2)-H(2)	0,9300
C(3)-C(4)	1,346(7)
C(3)-H(3)	0,9300
C(4)-C(5)	1,400(7)
C(4)-H(4)	0,9300
C(5)-C(6)	1,390(6)
C(5)-H(5)	0,9300
C(6)-P(1)	1,824(4)
C(7)-C(12)	1,375(6)
C(7)-C(8)	1,381(6)
C(7)-P(1)	1,809(4)
C(8)-C(9)	1,355(8)
C(8)-H(8)	0,9300
C(9)-C(10)	1,391(9)
C(9)-H(9)	0,9300
C(10)-C(11)	1,360(9)
C(10)-H(10)	0,9300
C(11)-C(12)	1,367(7)
C(11)-H(11)	0,9300
C(12)-H(12)	0,9300
C(13)-C(14)	1,374(6)
C(13)-C(18)	1,409(6)
C(13)-P(1)	1,807(4)
C(14)-C(15)	1,404(6)
C(14)-H(14)	0,9300
C(15)-C(16)	1,365(8)
C(15)-H(15)	0,9300
C(16)-C(17)	1,379(8)
C(16)-H(16)	0,9300
C(17)-C(18)	1,388(6)
C(17)-H(17)	0,9300
C(18)-H(18)	0,9300
C(19)-N(1)	1,285(5)
C(19)-H(19)	0,9300
C(20)-N(1)	1,492(5)
C(20)-C(21)	1,526(5)
C(20)-H(20A)	0,9700
C(20)-H(20B)	0,9700
C(21)-P(2)	1,794(4)
C(21)-H(21A)	0,9700
C(21)-H(21B)	0,9700

## Anexos

---

C(22)-C(23)	1,371(7)
C(22)-C(27)	1,399(6)
C(22)-P(2)	1,801(4)
C(23)-C(24)	1,369(7)
C(23)-H(23)	0,9300
C(24)-C(25)	1,380(8)
C(24)-H(24)	0,9300
C(25)-C(26)	1,383(9)
C(25)-H(25)	0,9300
C(26)-C(27)	1,372(8)
C(26)-H(26)	0,9300
C(27)-H(27)	0,9300
C(28)-C(33)	1,382(7)
C(28)-C(29)	1,395(7)
C(28)-P(2)	1,802(5)
C(29)-C(30)	1,393(8)
C(29)-H(29)	0,9300
C(30)-C(31)	1,350(10)
C(30)-H(30)	0,9300
C(31)-C(32)	1,350(11)
C(31)-H(31)	0,9300
C(32)-C(33)	1,399(9)
C(32)-H(32)	0,9300
C(33)-H(33)	0,9300
C(34)-C(39)	1,372(7)
C(34)-C(35)	1,374(7)
C(34)-P(2)	1,806(5)
C(35)-C(36)	1,360(8)
C(35)-H(35)	0,9300
C(36)-C(37)	1,373(10)
C(36)-H(36)	0,9300
C(37)-C(38)	1,369(9)
C(37)-H(37)	0,9300
C(38)-C(39)	1,363(8)
C(38)-H(38)	0,9300
C(39)-H(39)	0,9300
C(40)-C(41)	1,388(6)
C(40)-C(45)	1,415(6)
C(40)-C(58)	1,457(6)
C(41)-C(42)	1,375(7)
C(41)-H(41)	0,9300
C(42)-C(43)	1,362(7)
C(42)-H(42)	0,9300
C(43)-C(44)	1,372(7)
C(43)-H(43)	0,9300
C(44)-C(45)	1,395(6)

## Anexos

---

C(44)-H(44)	0,9300
C(45)-P(4)	1,819(4)
C(46)-C(51)	1,379(7)
C(46)-C(47)	1,416(8)
C(46)-P(4)	1,810(5)
C(47)-C(48)	1,386(8)
C(47)-H(47)	0,9300
C(48)-C(49)	1,351(11)
C(48)-H(48)	0,9300
C(49)-C(50)	1,385(11)
C(49)-H(49)	0,9300
C(50)-C(51)	1,394(8)
C(50)-H(50)	0,9300
C(51)-H(51)	0,9300
C(52)-C(53)	1,363(6)
C(52)-C(57)	1,390(7)
C(52)-P(4)	1,819(4)
C(53)-C(54)	1,404(7)
C(53)-H(53)	0,9300
C(54)-C(55)	1,364(8)
C(54)-H(54)	0,9300
C(55)-C(56)	1,362(8)
C(55)-H(55)	0,9300
C(56)-C(57)	1,375(7)
C(56)-H(56)	0,9300
C(57)-H(57)	0,9300
C(58)-N(2)	1,286(5)
C(58)-H(58)	0,9300
C(59)-N(2)	1,476(5)
C(59)-C(60)	1,521(6)
C(59)-H(59A)	0,9700
C(59)-H(59B)	0,9700
C(60)-P(5)	1,811(4)
C(60)-H(60A)	0,9700
C(60)-H(60B)	0,9700
C(61)-C(66)	1,378(7)
C(61)-C(62)	1,399(7)
C(61)-P(5)	1,780(4)
C(62)-C(63)	1,361(8)
C(62)-H(62)	0,9300
C(63)-C(64)	1,357(9)
C(63)-H(63)	0,9300
C(64)-C(65)	1,327(9)
C(64)-H(64)	0,9300
C(65)-C(66)	1,384(7)
C(65)-H(65)	0,9300

## Anexos

---

C(66)-H(66)	0,9300
C(67)-C(68)	1,392(6)
C(67)-C(72)	1,396(6)
C(67)-P(5)	1,779(4)
C(68)-C(69)	1,367(7)
C(68)-H(68)	0,9300
C(69)-C(70)	1,364(8)
C(69)-H(69)	0,9300
C(70)-C(71)	1,371(8)
C(70)-H(70)	0,9300
C(71)-C(72)	1,357(7)
C(71)-H(71)	0,9300
C(72)-H(72)	0,9300
C(73)-C(78)	1,381(7)
C(73)-C(74)	1,392(7)
C(73)-P(5)	1,800(5)
C(74)-C(75)	1,363(8)
C(74)-H(74)	0,9300
C(75)-C(76)	1,388(11)
C(75)-H(75)	0,9300
C(76)-C(77)	1,359(11)
C(76)-H(76)	0,9300
C(77)-C(78)	1,369(8)
C(77)-H(77)	0,9300
C(78)-H(78)	0,9300
C(79)-Cl(7)	1,749(6)
C(79)-Cl(8)	1,774(6)
C(79)-H(79A)	0,9700
C(79)-H(79B)	0,9700
C(80)-Cl(6)	1,725(10)
C(80)-Cl(5)	1,835(12)
C(80)-H(80A)	0,9700
C(80)-H(80B)	0,9700
N(1)-Pd(01)	2,048(3)
N(2)-Pd(02)	2,055(3)
F(1)-P(3)	1,547(4)
F(2)-P(3)	1,546(5)
F(3)-P(3)	1,539(4)
F(4)-P(3)	1,545(4)
F(5)-P(3)	1,568(5)
F(6)-P(3)	1,576(5)
F(7)-P(6)	1,490(7)
F(8)-P(6)	1,532(7)
F(9)-P(6)	1,476(6)
F(10)-P(6)	1,548(7)
F(11)-P(6)	1,469(7)

## Anexos

---

F(12)-P(6)	1,488(7)
P(1)-Pd(01)	2,2084(10)
P(4)-Pd(02)	2,2128(11)
Pd(01)-Cl(1)	2,3064(10)
Pd(01)-Cl(2)	2,3754(10)
Pd(02)-Cl(4)	2,2937(12)
Pd(02)-Cl(3)	2,3662(12)
C(2)-C(1)-C(6)	118,9(4)
C(2)-C(1)-C(19)	117,1(4)
C(6)-C(1)-C(19)	123,9(4)
C(3)-C(2)-C(1)	121,1(4)
C(3)-C(2)-H(2)	119,5
C(1)-C(2)-H(2)	119,5
C(4)-C(3)-C(2)	120,4(5)
C(4)-C(3)-H(3)	119,8
C(2)-C(3)-H(3)	119,8
C(3)-C(4)-C(5)	120,3(4)
C(3)-C(4)-H(4)	119,9
C(5)-C(4)-H(4)	119,9
C(6)-C(5)-C(4)	120,6(4)
C(6)-C(5)-H(5)	119,7
C(4)-C(5)-H(5)	119,7
C(5)-C(6)-C(1)	118,6(4)
C(5)-C(6)-P(1)	121,4(3)
C(1)-C(6)-P(1)	120,0(3)
C(12)-C(7)-C(8)	118,9(4)
C(12)-C(7)-P(1)	121,3(3)
C(8)-C(7)-P(1)	119,7(4)
C(9)-C(8)-C(7)	120,8(5)
C(9)-C(8)-H(8)	119,6
C(7)-C(8)-H(8)	119,6
C(8)-C(9)-C(10)	119,9(5)
C(8)-C(9)-H(9)	120,1
C(10)-C(9)-H(9)	120,1
C(11)-C(10)-C(9)	119,3(5)
C(11)-C(10)-H(10)	120,3
C(9)-C(10)-H(10)	120,3
C(10)-C(11)-C(12)	120,6(5)
C(10)-C(11)-H(11)	119,7
C(12)-C(11)-H(11)	119,7
C(11)-C(12)-C(7)	120,4(5)
C(11)-C(12)-H(12)	119,8
C(7)-C(12)-H(12)	119,8
C(14)-C(13)-C(18)	119,7(4)
C(14)-C(13)-P(1)	122,8(3)

## Anexos

---

C(18)-C(13)-P(1)	117,4(3)
C(13)-C(14)-C(15)	120,3(4)
C(13)-C(14)-H(14)	119,9
C(15)-C(14)-H(14)	119,9
C(16)-C(15)-C(14)	119,4(5)
C(16)-C(15)-H(15)	120,3
C(14)-C(15)-H(15)	120,3
C(15)-C(16)-C(17)	121,4(5)
C(15)-C(16)-H(16)	119,3
C(17)-C(16)-H(16)	119,3
C(16)-C(17)-C(18)	119,8(5)
C(16)-C(17)-H(17)	120,1
C(18)-C(17)-H(17)	120,1
C(17)-C(18)-C(13)	119,5(4)
C(17)-C(18)-H(18)	120,2
C(13)-C(18)-H(18)	120,2
N(1)-C(19)-C(1)	125,9(4)
N(1)-C(19)-H(19)	117,0
C(1)-C(19)-H(19)	117,0
N(1)-C(20)-C(21)	106,9(3)
N(1)-C(20)-H(20A)	110,3
C(21)-C(20)-H(20A)	110,3
N(1)-C(20)-H(20B)	110,3
C(21)-C(20)-H(20B)	110,3
H(20A)-C(20)-H(20B)	108,6
C(20)-C(21)-P(2)	117,1(3)
C(20)-C(21)-H(21A)	108,0
P(2)-C(21)-H(21A)	108,0
C(20)-C(21)-H(21B)	108,0
P(2)-C(21)-H(21B)	108,0
H(21A)-C(21)-H(21B)	107,3
C(23)-C(22)-C(27)	120,5(4)
C(23)-C(22)-P(2)	120,2(3)
C(27)-C(22)-P(2)	119,0(4)
C(24)-C(23)-C(22)	119,1(5)
C(24)-C(23)-H(23)	120,5
C(22)-C(23)-H(23)	120,5
C(23)-C(24)-C(25)	121,8(6)
C(23)-C(24)-H(24)	119,1
C(25)-C(24)-H(24)	119,1
C(24)-C(25)-C(26)	118,8(5)
C(24)-C(25)-H(25)	120,6
C(26)-C(25)-H(25)	120,6
C(27)-C(26)-C(25)	120,6(5)
C(27)-C(26)-H(26)	119,7
C(25)-C(26)-H(26)	119,7

## Anexos

---

C(26)-C(27)-C(22)	119,3(6)
C(26)-C(27)-H(27)	120,3
C(22)-C(27)-H(27)	120,3
C(33)-C(28)-C(29)	120,8(5)
C(33)-C(28)-P(2)	120,7(4)
C(29)-C(28)-P(2)	118,4(4)
C(30)-C(29)-C(28)	118,8(6)
C(30)-C(29)-H(29)	120,6
C(28)-C(29)-H(29)	120,6
C(31)-C(30)-C(29)	120,8(7)
C(31)-C(30)-H(30)	119,6
C(29)-C(30)-H(30)	119,6
C(32)-C(31)-C(30)	120,0(6)
C(32)-C(31)-H(31)	120,0
C(30)-C(31)-H(31)	120,0
C(31)-C(32)-C(33)	122,4(7)
C(31)-C(32)-H(32)	118,8
C(33)-C(32)-H(32)	118,8
C(28)-C(33)-C(32)	117,2(6)
C(28)-C(33)-H(33)	121,4
C(32)-C(33)-H(33)	121,4
C(39)-C(34)-C(35)	119,1(5)
C(39)-C(34)-P(2)	121,5(4)
C(35)-C(34)-P(2)	119,4(4)
C(36)-C(35)-C(34)	121,1(6)
C(36)-C(35)-H(35)	119,5
C(34)-C(35)-H(35)	119,5
C(35)-C(36)-C(37)	118,8(6)
C(35)-C(36)-H(36)	120,6
C(37)-C(36)-H(36)	120,6
C(38)-C(37)-C(36)	121,0(6)
C(38)-C(37)-H(37)	119,5
C(36)-C(37)-H(37)	119,5
C(39)-C(38)-C(37)	119,3(6)
C(39)-C(38)-H(38)	120,3
C(37)-C(38)-H(38)	120,3
C(38)-C(39)-C(34)	120,5(6)
C(38)-C(39)-H(39)	119,7
C(34)-C(39)-H(39)	119,7
C(41)-C(40)-C(45)	118,7(4)
C(41)-C(40)-C(58)	117,2(4)
C(45)-C(40)-C(58)	123,9(4)
C(42)-C(41)-C(40)	121,5(4)
C(42)-C(41)-H(41)	119,3
C(40)-C(41)-H(41)	119,3
C(43)-C(42)-C(41)	119,8(5)



## Anexos

---

C(43)-C(42)-H(42)	120,1
C(41)-C(42)-H(42)	120,1
C(42)-C(43)-C(44)	120,5(5)
C(42)-C(43)-H(43)	119,8
C(44)-C(43)-H(43)	119,8
C(43)-C(44)-C(45)	121,2(5)
C(43)-C(44)-H(44)	119,4
C(45)-C(44)-H(44)	119,4
C(44)-C(45)-C(40)	118,3(4)
C(44)-C(45)-P(4)	121,2(3)
C(40)-C(45)-P(4)	120,5(3)
C(51)-C(46)-C(47)	119,7(5)
C(51)-C(46)-P(4)	122,5(4)
C(47)-C(46)-P(4)	117,8(4)
C(48)-C(47)-C(46)	119,1(7)
C(48)-C(47)-H(47)	120,5
C(46)-C(47)-H(47)	120,5
C(49)-C(48)-C(47)	120,5(8)
C(49)-C(48)-H(48)	119,7
C(47)-C(48)-H(48)	119,7
C(48)-C(49)-C(50)	121,3(6)
C(48)-C(49)-H(49)	119,4
C(50)-C(49)-H(49)	119,4
C(49)-C(50)-C(51)	119,4(7)
C(49)-C(50)-H(50)	120,3
C(51)-C(50)-H(50)	120,3
C(46)-C(51)-C(50)	119,9(7)
C(46)-C(51)-H(51)	120,1
C(50)-C(51)-H(51)	120,1
C(53)-C(52)-C(57)	120,3(4)
C(53)-C(52)-P(4)	122,5(4)
C(57)-C(52)-P(4)	117,1(4)
C(52)-C(53)-C(54)	119,7(5)
C(52)-C(53)-H(53)	120,2
C(54)-C(53)-H(53)	120,2
C(55)-C(54)-C(53)	119,6(5)
C(55)-C(54)-H(54)	120,2
C(53)-C(54)-H(54)	120,2
C(56)-C(55)-C(54)	120,2(5)
C(56)-C(55)-H(55)	119,9
C(54)-C(55)-H(55)	119,9
C(55)-C(56)-C(57)	121,1(5)
C(55)-C(56)-H(56)	119,4
C(57)-C(56)-H(56)	119,4
C(56)-C(57)-C(52)	119,0(5)
C(56)-C(57)-H(57)	120,5

## Anexos

---

C(52)-C(57)-H(57)	120,5
N(2)-C(58)-C(40)	128,0(4)
N(2)-C(58)-H(58)	116,0
C(40)-C(58)-H(58)	116,0
N(2)-C(59)-C(60)	107,4(3)
N(2)-C(59)-H(59A)	110,2
C(60)-C(59)-H(59A)	110,2
N(2)-C(59)-H(59B)	110,2
C(60)-C(59)-H(59B)	110,2
H(59A)-C(59)-H(59B)	108,5
C(59)-C(60)-P(5)	115,7(3)
C(59)-C(60)-H(60A)	108,3
P(5)-C(60)-H(60A)	108,3
C(59)-C(60)-H(60B)	108,3
P(5)-C(60)-H(60B)	108,3
H(60A)-C(60)-H(60B)	107,4
C(66)-C(61)-C(62)	118,6(4)
C(66)-C(61)-P(5)	118,8(4)
C(62)-C(61)-P(5)	122,3(4)
C(63)-C(62)-C(61)	119,7(5)
C(63)-C(62)-H(62)	120,1
C(61)-C(62)-H(62)	120,1
C(64)-C(63)-C(62)	120,8(6)
C(64)-C(63)-H(63)	119,6
C(62)-C(63)-H(63)	119,6
C(65)-C(64)-C(63)	120,1(6)
C(65)-C(64)-H(64)	120,0
C(63)-C(64)-H(64)	120,0
C(64)-C(65)-C(66)	121,8(6)
C(64)-C(65)-H(65)	119,1
C(66)-C(65)-H(65)	119,1
C(61)-C(66)-C(65)	119,0(5)
C(61)-C(66)-H(66)	120,5
C(65)-C(66)-H(66)	120,5
C(68)-C(67)-C(72)	119,1(4)
C(68)-C(67)-P(5)	120,1(3)
C(72)-C(67)-P(5)	120,5(3)
C(69)-C(68)-C(67)	119,0(5)
C(69)-C(68)-H(68)	120,5
C(67)-C(68)-H(68)	120,5
C(70)-C(69)-C(68)	122,0(5)
C(70)-C(69)-H(69)	119,0
C(68)-C(69)-H(69)	119,0
C(69)-C(70)-C(71)	118,7(5)
C(69)-C(70)-H(70)	120,7
C(71)-C(70)-H(70)	120,7

## Anexos

---

C(72)-C(71)-C(70)	121,4(5)
C(72)-C(71)-H(71)	119,3
C(70)-C(71)-H(71)	119,3
C(71)-C(72)-C(67)	119,8(5)
C(71)-C(72)-H(72)	120,1
C(67)-C(72)-H(72)	120,1
C(78)-C(73)-C(74)	120,2(5)
C(78)-C(73)-P(5)	120,5(4)
C(74)-C(73)-P(5)	119,2(4)
C(75)-C(74)-C(73)	118,3(6)
C(75)-C(74)-H(74)	120,8
C(73)-C(74)-H(74)	120,8
C(74)-C(75)-C(76)	121,0(7)
C(74)-C(75)-H(75)	119,5
C(76)-C(75)-H(75)	119,5
C(77)-C(76)-C(75)	120,4(6)
C(77)-C(76)-H(76)	119,8
C(75)-C(76)-H(76)	119,8
C(76)-C(77)-C(78)	119,5(7)
C(76)-C(77)-H(77)	120,3
C(78)-C(77)-H(77)	120,3
C(77)-C(78)-C(73)	120,5(6)
C(77)-C(78)-H(78)	119,7
C(73)-C(78)-H(78)	119,7
Cl(7)-C(79)-Cl(8)	108,8(3)
Cl(7)-C(79)-H(79A)	109,9
Cl(8)-C(79)-H(79A)	109,9
Cl(7)-C(79)-H(79B)	109,9
Cl(8)-C(79)-H(79B)	109,9
H(79A)-C(79)-H(79B)	108,3
Cl(6)-C(80)-Cl(5)	108,8(6)
Cl(6)-C(80)-H(80A)	109,9
Cl(5)-C(80)-H(80A)	109,9
Cl(6)-C(80)-H(80B)	109,9
Cl(5)-C(80)-H(80B)	109,9
H(80A)-C(80)-H(80B)	108,3
C(19)-N(1)-C(20)	116,3(3)
C(19)-N(1)-Pd(01)	129,0(3)
C(20)-N(1)-Pd(01)	114,6(2)
C(58)-N(2)-C(59)	116,0(3)
C(58)-N(2)-Pd(02)	126,6(3)
C(59)-N(2)-Pd(02)	117,4(3)
C(13)-P(1)-C(7)	107,25(19)
C(13)-P(1)-C(6)	107,85(19)
C(7)-P(1)-C(6)	106,8(2)
C(13)-P(1)-Pd(01)	109,59(13)

## Anexos

---

C(7)-P(1)-Pd(01)	119,20(14)
C(6)-P(1)-Pd(01)	105,66(13)
C(21)-P(2)-C(22)	113,6(2)
C(21)-P(2)-C(28)	104,4(2)
C(22)-P(2)-C(28)	110,7(2)
C(21)-P(2)-C(34)	110,4(2)
C(22)-P(2)-C(34)	107,3(2)
C(28)-P(2)-C(34)	110,5(2)
F(3)-P(3)-F(4)	91,7(3)
F(3)-P(3)-F(1)	93,2(3)
F(4)-P(3)-F(1)	175,1(3)
F(3)-P(3)-F(2)	93,7(3)
F(4)-P(3)-F(2)	91,8(3)
F(1)-P(3)-F(2)	87,8(3)
F(3)-P(3)-F(5)	89,3(3)
F(4)-P(3)-F(5)	88,3(3)
F(1)-P(3)-F(5)	91,9(3)
F(2)-P(3)-F(5)	177,0(3)
F(3)-P(3)-F(6)	177,4(3)
F(4)-P(3)-F(6)	86,7(3)
F(1)-P(3)-F(6)	88,4(3)
F(2)-P(3)-F(6)	88,3(4)
F(5)-P(3)-F(6)	88,7(3)
C(46)-P(4)-C(52)	106,7(2)
C(46)-P(4)-C(45)	104,5(2)
C(52)-P(4)-C(45)	108,5(2)
C(46)-P(4)-Pd(02)	120,42(16)
C(52)-P(4)-Pd(02)	108,68(15)
C(45)-P(4)-Pd(02)	107,47(14)
C(67)-P(5)-C(61)	111,0(2)
C(67)-P(5)-C(73)	108,0(2)
C(61)-P(5)-C(73)	111,7(2)
C(67)-P(5)-C(60)	111,2(2)
C(61)-P(5)-C(60)	108,9(2)
C(73)-P(5)-C(60)	106,1(2)
F(11)-P(6)-F(9)	171,9(7)
F(11)-P(6)-F(12)	93,4(6)
F(9)-P(6)-F(12)	94,3(7)
F(11)-P(6)-F(7)	88,7(6)
F(9)-P(6)-F(7)	84,0(6)
F(12)-P(6)-F(7)	173,6(7)
F(11)-P(6)-F(8)	92,6(6)
F(9)-P(6)-F(8)	85,4(5)
F(12)-P(6)-F(8)	85,4(6)
F(7)-P(6)-F(8)	100,6(6)
F(11)-P(6)-F(10)	88,4(6)

## Anexos

---

F(9)-P(6)-F(10)	93,8(6)
F(12)-P(6)-F(10)	93,0(5)
F(7)-P(6)-F(10)	81,0(6)
F(8)-P(6)-F(10)	178,2(6)
N(1)-Pd(01)-P(1)	86,40(9)
N(1)-Pd(01)-Cl(1)	173,23(9)
P(1)-Pd(01)-Cl(1)	92,79(4)
N(1)-Pd(01)-Cl(2)	90,20(9)
P(1)-Pd(01)-Cl(2)	172,76(4)
Cl(1)-Pd(01)-Cl(2)	91,32(4)
N(2)-Pd(02)-P(4)	87,68(10)
N(2)-Pd(02)-Cl(4)	177,37(10)
P(4)-Pd(02)-Cl(4)	91,10(5)
N(2)-Pd(02)-Cl(3)	91,27(10)
P(4)-Pd(02)-Cl(3)	178,27(5)
Cl(4)-Pd(02)-Cl(3)	90,00(5)

---

Anexos

**Parâmetros de deslocamento anisotrópico (Expoente determinado de  $2 \pi^2 (h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12})$ .)**

	$U_{11}$	$U_{22}$	$U_{33}$	$U_{23}$	$U_{13}$	$U_{12}$
C(1)	38(2)	37(2)	41(2)	2(2)	4(2)	4(2)
C(2)	37(2)	55(3)	60(3)	8(2)	7(2)	5(2)
C(3)	43(3)	66(3)	62(3)	11(2)	-5(2)	8(2)
C(4)	59(3)	69(3)	50(3)	17(2)	-14(2)	3(3)
C(5)	55(3)	55(3)	46(2)	17(2)	6(2)	2(2)
C(6)	41(2)	33(2)	42(2)	6(2)	2(2)	5(2)
C(7)	52(3)	43(2)	43(2)	8(2)	17(2)	9(2)
C(8)	95(4)	55(3)	56(3)	2(2)	33(3)	3(3)
C(9)	126(6)	77(4)	60(3)	-7(3)	33(4)	18(4)
C(10)	107(5)	100(5)	58(3)	18(3)	42(3)	17(4)
C(11)	102(5)	74(4)	75(4)	26(3)	46(3)	6(3)
C(12)	70(3)	54(3)	53(3)	13(2)	26(2)	3(2)
C(13)	44(2)	33(2)	40(2)	10(2)	10(2)	1(2)
C(14)	53(3)	42(2)	50(2)	10(2)	13(2)	10(2)
C(15)	77(4)	43(2)	66(3)	5(2)	27(3)	15(2)
C(16)	96(4)	44(3)	55(3)	-2(2)	18(3)	-8(3)
C(17)	63(3)	55(3)	56(3)	4(2)	2(2)	-14(2)
C(18)	46(3)	45(2)	56(3)	7(2)	6(2)	0(2)
C(19)	37(2)	39(2)	39(2)	2(2)	10(2)	5(2)
C(20)	44(2)	40(2)	32(2)	2(2)	8(2)	3(2)
C(21)	52(3)	49(2)	37(2)	1(2)	8(2)	-6(2)
C(22)	43(2)	65(3)	35(2)	3(2)	9(2)	10(2)
C(23)	64(3)	66(3)	44(2)	13(2)	14(2)	4(2)
C(24)	79(4)	82(4)	69(4)	26(3)	27(3)	9(3)
C(25)	100(5)	102(5)	64(4)	22(3)	47(3)	32(4)
C(26)	97(5)	108(5)	50(3)	3(3)	29(3)	39(4)
C(27)	72(3)	71(3)	46(3)	0(2)	16(2)	16(3)
C(28)	51(3)	53(3)	42(2)	-8(2)	14(2)	-6(2)
C(29)	68(4)	60(3)	70(3)	-4(3)	7(3)	3(3)
C(30)	110(6)	55(3)	88(4)	-10(3)	18(4)	3(3)
C(31)	135(7)	59(4)	109(6)	-7(4)	38(5)	-14(4)
C(32)	92(5)	80(5)	120(6)	-23(4)	38(4)	-41(4)
C(33)	60(3)	70(3)	74(4)	-15(3)	22(3)	-7(3)
C(34)	40(2)	60(3)	52(3)	-4(2)	9(2)	3(2)
C(35)	61(3)	92(4)	64(3)	-7(3)	0(3)	24(3)
C(36)	70(4)	90(4)	95(5)	-1(4)	-13(4)	24(4)
C(37)	47(3)	59(3)	153(7)	-12(4)	16(4)	4(3)
C(38)	71(4)	63(3)	106(5)	-9(3)	42(4)	6(3)
C(39)	58(3)	65(3)	71(3)	-1(3)	29(3)	6(3)
C(40)	36(2)	46(2)	42(2)	3(2)	6(2)	4(2)
C(41)	41(2)	62(3)	55(3)	5(2)	8(2)	17(2)
C(42)	49(3)	77(3)	61(3)	0(3)	18(2)	14(3)
C(43)	62(3)	83(4)	47(3)	2(2)	20(2)	11(3)

## Anexos

---

C(44)	54(3)	65(3)	47(3)	11(2)	11(2)	8(2)
C(45)	38(2)	45(2)	50(2)	7(2)	9(2)	3(2)
C(46)	39(2)	72(3)	56(3)	20(2)	1(2)	9(2)
C(47)	77(4)	89(4)	72(4)	20(3)	-17(3)	-16(3)
C(48)	72(4)	159(8)	66(4)	20(4)	-18(3)	-24(5)
C(49)	64(4)	184(9)	72(5)	54(5)	-8(3)	16(5)
C(50)	82(5)	145(7)	86(5)	62(5)	21(4)	56(5)
C(51)	64(3)	86(4)	72(3)	30(3)	11(3)	29(3)
C(52)	45(2)	41(2)	50(2)	10(2)	5(2)	5(2)
C(53)	45(3)	55(3)	60(3)	6(2)	8(2)	6(2)
C(54)	58(3)	56(3)	72(3)	9(2)	6(3)	-9(2)
C(55)	94(4)	44(3)	67(3)	2(2)	12(3)	6(3)
C(56)	69(4)	55(3)	87(4)	0(3)	27(3)	15(3)
C(57)	51(3)	52(3)	81(4)	3(2)	18(3)	10(2)
C(58)	40(2)	47(2)	49(2)	13(2)	6(2)	12(2)
C(59)	44(2)	47(2)	44(2)	11(2)	13(2)	12(2)
C(60)	44(2)	49(2)	45(2)	3(2)	9(2)	9(2)
C(61)	42(2)	52(2)	45(2)	-5(2)	11(2)	9(2)
C(62)	52(3)	58(3)	81(4)	1(3)	15(3)	-5(2)
C(63)	55(4)	87(4)	100(5)	-6(4)	11(3)	-12(3)
C(64)	45(3)	117(6)	96(5)	-17(4)	9(3)	10(4)
C(65)	54(3)	90(4)	78(4)	-11(3)	3(3)	23(3)
C(66)	51(3)	61(3)	58(3)	-3(2)	4(2)	13(2)
C(67)	43(2)	44(2)	49(2)	3(2)	12(2)	5(2)
C(68)	43(2)	52(3)	56(3)	-1(2)	9(2)	5(2)
C(69)	51(3)	47(3)	85(4)	-6(2)	18(3)	-1(2)
C(70)	82(4)	51(3)	83(4)	8(3)	36(3)	2(3)
C(71)	90(4)	71(3)	54(3)	9(3)	13(3)	-5(3)
C(72)	60(3)	63(3)	51(3)	7(2)	6(2)	-8(2)
C(73)	59(3)	50(3)	51(3)	1(2)	7(2)	17(2)
C(74)	109(5)	55(3)	73(4)	19(3)	23(3)	23(3)
C(75)	154(7)	62(4)	92(5)	22(3)	22(5)	32(4)
C(76)	133(7)	77(5)	100(5)	-2(4)	7(5)	56(5)
C(77)	75(4)	93(5)	96(5)	-27(4)	9(4)	34(4)
C(78)	49(3)	64(3)	70(3)	-7(2)	11(2)	9(2)
C(79)	64(4)	74(4)	119(5)	23(4)	10(4)	10(3)
C(80)	182(11)	110(7)	149(9)	0(6)	67(8)	9(7)
N(1)	43(2)	31(2)	30(2)	3(1)	7(1)	3(1)
N(2)	42(2)	38(2)	44(2)	7(1)	10(2)	10(2)
F(1)	164(5)	162(4)	130(4)	37(3)	106(4)	45(4)
F(2)	160(5)	146(4)	129(4)	-34(3)	43(4)	-37(4)
F(3)	156(5)	143(4)	143(4)	48(3)	1(3)	71(4)
F(4)	129(4)	201(5)	126(4)	-9(3)	79(3)	49(4)
F(5)	129(4)	116(3)	142(4)	-12(3)	-4(3)	4(3)
F(6)	173(5)	145(4)	159(4)	76(3)	75(4)	91(4)
F(7)	276(11)	275(10)	287(10)	-33(8)	124(9)	-173(9)

## Anexos

---

F(8)	240(9)	259(9)	169(6)	45(6)	-26(6)	84(7)
F(9)	464(15)	169(6)	206(7)	13(5)	144(9)	161(8)
F(10)	263(10)	243(9)	187(7)	83(6)	-50(7)	13(8)
F(11)	510(18)	207(8)	264(10)	14(7)	226(11)	162(10)
F(12)	220(9)	209(8)	366(13)	100(8)	26(9)	-106(7)
P(1)	39(1)	33(1)	38(1)	8(1)	9(1)	4(1)
P(2)	41(1)	50(1)	36(1)	-5(1)	8(1)	1(1)
P(3)	67(1)	77(1)	64(1)	7(1)	26(1)	26(1)
P(4)	34(1)	44(1)	49(1)	10(1)	3(1)	6(1)
P(5)	40(1)	44(1)	45(1)	4(1)	9(1)	5(1)
P(6)	85(1)	68(1)	93(1)	-3(1)	18(1)	-4(1)
Pd(01)	31(1)	33(1)	39(1)	7(1)	7(1)	5(1)
Pd(02)	33(1)	40(1)	53(1)	3(1)	10(1)	1(1)
CI(1)	40(1)	59(1)	85(1)	27(1)	37(1)	22(1)
CI(2)	63(1)	49(1)	53(1)	21(1)	12(1)	24(1)
CI(3)	64(1)	56(1)	72(1)	8(1)	30(1)	-16(1)
CI(4)	28(1)	93(1)	83(1)	5(1)	2(1)	4(1)
CI(5)	203(3)	91(1)	162(2)	36(1)	46(2)	42(2)
CI(6)	188(3)	146(2)	148(2)	-3(2)	51(2)	-54(2)
CI(7)	56(1)	96(1)	147(2)	24(1)	-3(1)	5(1)
CI(8)	55(1)	103(1)	136(2)	30(1)	6(1)	7(1)

---



Anexos

Coordenadas dos hidrogênios ( $\times 10^4$ ) e parâmetros de deslocamento isotrópico ( $\text{Å}^2 \times 10^3$ ).

	x	y	z	$U_{eq}$
H(2)	13305	1508	3824	61
H(3)	14318	1541	4877	70
H(4)	12999	1362	5621	75
H(5)	10611	1130	5322	63
H(8)	8542	2014	5170	80
H(9)	7740	2015	6098	104
H(10)	6457	1063	6319	101
H(11)	6272	93	5669	95
H(12)	7173	79	4761	68
H(14)	10093	-72	3907	57
H(15)	9478	-1119	3324	72
H(16)	7230	-1440	2826	80
H(17)	5569	-739	2873	73
H(18)	6166	311	3432	60
H(19)	11345	1281	2979	46
H(20A)	9969	1418	2121	47
H(20B)	8609	1743	2154	47
H(21A)	7682	659	2435	57
H(21B)	8927	380	2198	57
H(23)	8943	1699	1109	69
H(24)	9941	1990	272	89
H(25)	9779	1250	-619	99
H(26)	8695	175	-643	98
H(27)	7691	-131	192	75
H(29)	8670	-606	1436	81
H(30)	7976	-1741	1410	103
H(31)	5692	-2145	1208	122
H(32)	4067	-1446	1027	121
H(33)	4665	-301	1048	83
H(35)	5548	995	319	88
H(36)	3567	1495	180	106
H(37)	2722	1857	1061	106
H(38)	3845	1720	2066	94
H(39)	5726	1145	2190	76
H(41)	7111	2757	1108	62
H(42)	7510	2745	88	73
H(43)	6237	3317	-633	75
H(44)	4487	3858	-361	66
H(47)	1789	3148	-353	102
H(48)	697	3307	-1369	127
H(49)	315	4343	-1620	128
H(50)	1050	5263	-882	118
H(51)	2325	5137	114	86
H(53)	5862	4828	1101	64

## Anexos

---

H(54)	6621	5862	1695	77
H(55)	5059	6451	2089	83
H(56)	2782	6023	1919	83
H(57)	2017	4992	1362	73
H(58)	6098	3186	1935	54
H(59A)	5402	3363	2770	52
H(59B)	3841	3083	2728	52
H(60A)	3184	4142	2630	55
H(60B)	4695	4433	2604	55
H(62)	6867	5364	3983	77
H(63)	9194	5331	4267	100
H(64)	10044	4345	4417	106
H(65)	8603	3391	4288	90
H(66)	6245	3377	3977	70
H(68)	1955	3474	3280	61
H(69)	578	2864	3827	74
H(70)	1255	2779	4891	84
H(71)	3363	3317	5421	88
H(72)	4770	3939	4904	72
H(74)	5076	5600	3181	92
H(75)	4292	6617	3303	121
H(76)	2627	6770	3906	123
H(77)	1850	5930	4451	107
H(78)	2656	4915	4355	74
H(79A)	-677	3820	2762	103
H(79B)	-602	3868	2042	103
H(80A)	11440	-2509	2374	172
H(80B)	11830	-1760	2269	172

---

## Anexos

---

### Ângulos de distorção (°)

---

C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-5,0(6)
C(19)-C(1)-C(2)-C(3)	178,9(4)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	2,9(8)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0,8(8)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-2,3(8)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	0,1(6)
C(4)-C(5)-C(6)-P(1)	179,8(4)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	3,4(6)
C(19)-C(1)-C(6)-C(5)	179,3(4)
C(2)-C(1)-C(6)-P(1)	-176,3(3)
C(19)-C(1)-C(6)-P(1)	-0,4(5)
C(12)-C(7)-C(8)-C(9)	-0,9(9)
P(1)-C(7)-C(8)-C(9)	-179,0(5)
C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	-2,6(11)
C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	4,5(11)
C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-2,8(11)
C(10)-C(11)-C(12)-C(7)	-0,7(10)
C(8)-C(7)-C(12)-C(11)	2,6(8)
P(1)-C(7)-C(12)-C(11)	-179,3(4)
C(18)-C(13)-C(14)-C(15)	-0,1(6)
P(1)-C(13)-C(14)-C(15)	-177,2(3)
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-0,7(7)
C(14)-C(15)-C(16)-C(17)	0,7(8)
C(15)-C(16)-C(17)-C(18)	0,0(8)
C(16)-C(17)-C(18)-C(13)	-0,7(7)
C(14)-C(13)-C(18)-C(17)	0,8(6)
P(1)-C(13)-C(18)-C(17)	178,1(4)
C(2)-C(1)-C(19)-N(1)	-157,7(4)
C(6)-C(1)-C(19)-N(1)	26,4(6)
N(1)-C(20)-C(21)-P(2)	163,5(3)
C(27)-C(22)-C(23)-C(24)	-0,1(8)
P(2)-C(22)-C(23)-C(24)	-173,3(4)
C(22)-C(23)-C(24)-C(25)	1,0(9)
C(23)-C(24)-C(25)-C(26)	-1,7(10)
C(24)-C(25)-C(26)-C(27)	1,6(10)
C(25)-C(26)-C(27)-C(22)	-0,7(9)
C(23)-C(22)-C(27)-C(26)	0,0(8)
P(2)-C(22)-C(27)-C(26)	173,3(4)
C(33)-C(28)-C(29)-C(30)	-2,5(8)
P(2)-C(28)-C(29)-C(30)	175,7(4)
C(28)-C(29)-C(30)-C(31)	1,1(9)
C(29)-C(30)-C(31)-C(32)	0,3(11)
C(30)-C(31)-C(32)-C(33)	-0,4(12)
C(29)-C(28)-C(33)-C(32)	2,3(8)
P(2)-C(28)-C(33)-C(32)	-175,9(5)

## Anexos

---

C(31)-C(32)-C(33)-C(28)	-0,8(10)
C(39)-C(34)-C(35)-C(36)	-3,2(9)
P(2)-C(34)-C(35)-C(36)	176,0(5)
C(34)-C(35)-C(36)-C(37)	3,0(10)
C(35)-C(36)-C(37)-C(38)	0,0(10)
C(36)-C(37)-C(38)-C(39)	-2,7(9)
C(37)-C(38)-C(39)-C(34)	2,4(9)
C(35)-C(34)-C(39)-C(38)	0,5(8)
P(2)-C(34)-C(39)-C(38)	-178,7(4)
C(45)-C(40)-C(41)-C(42)	-2,7(7)
C(58)-C(40)-C(41)-C(42)	-177,0(4)
C(40)-C(41)-C(42)-C(43)	3,6(8)
C(41)-C(42)-C(43)-C(44)	-1,6(8)
C(42)-C(43)-C(44)-C(45)	-1,2(8)
C(43)-C(44)-C(45)-C(40)	2,0(7)
C(43)-C(44)-C(45)-P(4)	-177,4(4)
C(41)-C(40)-C(45)-C(44)	0,0(6)
C(58)-C(40)-C(45)-C(44)	173,8(4)
C(41)-C(40)-C(45)-P(4)	179,3(3)
C(58)-C(40)-C(45)-P(4)	-6,8(6)
C(51)-C(46)-C(47)-C(48)	2,8(9)
P(4)-C(46)-C(47)-C(48)	-174,7(5)
C(46)-C(47)-C(48)-C(49)	-3,4(11)
C(47)-C(48)-C(49)-C(50)	0,8(12)
C(48)-C(49)-C(50)-C(51)	2,3(12)
C(47)-C(46)-C(51)-C(50)	0,2(9)
P(4)-C(46)-C(51)-C(50)	177,6(5)
C(49)-C(50)-C(51)-C(46)	-2,7(10)
C(57)-C(52)-C(53)-C(54)	-1,0(7)
P(4)-C(52)-C(53)-C(54)	-177,0(4)
C(52)-C(53)-C(54)-C(55)	-0,4(8)
C(53)-C(54)-C(55)-C(56)	0,8(8)
C(54)-C(55)-C(56)-C(57)	0,2(9)
C(55)-C(56)-C(57)-C(52)	-1,6(9)
C(53)-C(52)-C(57)-C(56)	2,0(7)
P(4)-C(52)-C(57)-C(56)	178,3(4)
C(41)-C(40)-C(58)-N(2)	-161,0(4)
C(45)-C(40)-C(58)-N(2)	25,1(7)
N(2)-C(59)-C(60)-P(5)	-174,6(3)
C(66)-C(61)-C(62)-C(63)	0,4(8)
P(5)-C(61)-C(62)-C(63)	-173,6(5)
C(61)-C(62)-C(63)-C(64)	-0,6(10)
C(62)-C(63)-C(64)-C(65)	0,0(11)
C(63)-C(64)-C(65)-C(66)	0,8(10)
C(62)-C(61)-C(66)-C(65)	0,4(7)
P(5)-C(61)-C(66)-C(65)	174,6(4)

## Anexos

---

C(64)-C(65)-C(66)-C(61)	-1,1(9)
C(72)-C(67)-C(68)-C(69)	1,4(7)
P(5)-C(67)-C(68)-C(69)	-172,2(4)
C(67)-C(68)-C(69)-C(70)	-0,8(7)
C(68)-C(69)-C(70)-C(71)	-0,1(8)
C(69)-C(70)-C(71)-C(72)	0,4(9)
C(70)-C(71)-C(72)-C(67)	0,2(9)
C(68)-C(67)-C(72)-C(71)	-1,1(8)
P(5)-C(67)-C(72)-C(71)	172,4(4)
C(78)-C(73)-C(74)-C(75)	-0,4(9)
P(5)-C(73)-C(74)-C(75)	177,7(5)
C(73)-C(74)-C(75)-C(76)	-1,4(11)
C(74)-C(75)-C(76)-C(77)	2,4(12)
C(75)-C(76)-C(77)-C(78)	-1,5(11)
C(76)-C(77)-C(78)-C(73)	-0,2(9)
C(74)-C(73)-C(78)-C(77)	1,2(8)
P(5)-C(73)-C(78)-C(77)	-176,8(4)
C(1)-C(19)-N(1)-C(20)	-172,6(3)
C(1)-C(19)-N(1)-Pd(01)	4,7(6)
C(21)-C(20)-N(1)-C(19)	97,8(4)
C(21)-C(20)-N(1)-Pd(01)	-79,9(3)
C(40)-C(58)-N(2)-C(59)	-171,2(4)
C(40)-C(58)-N(2)-Pd(02)	10,5(6)
C(60)-C(59)-N(2)-C(58)	117,3(4)
C(60)-C(59)-N(2)-Pd(02)	-64,3(4)
C(14)-C(13)-P(1)-C(7)	-107,9(4)
C(18)-C(13)-P(1)-C(7)	74,9(4)
C(14)-C(13)-P(1)-C(6)	6,8(4)
C(18)-C(13)-P(1)-C(6)	-170,4(3)
C(14)-C(13)-P(1)-Pd(01)	121,4(3)
C(18)-C(13)-P(1)-Pd(01)	-55,8(3)
C(12)-C(7)-P(1)-C(13)	1,9(5)
C(8)-C(7)-P(1)-C(13)	179,9(4)
C(12)-C(7)-P(1)-C(6)	-113,5(4)
C(8)-C(7)-P(1)-C(6)	64,5(4)
C(12)-C(7)-P(1)-Pd(01)	127,1(4)
C(8)-C(7)-P(1)-Pd(01)	-54,9(5)
C(5)-C(6)-P(1)-C(13)	-105,0(4)
C(1)-C(6)-P(1)-C(13)	74,7(3)
C(5)-C(6)-P(1)-C(7)	10,0(4)
C(1)-C(6)-P(1)-C(7)	-170,3(3)
C(5)-C(6)-P(1)-Pd(01)	137,9(3)
C(1)-C(6)-P(1)-Pd(01)	-42,4(3)
C(20)-C(21)-P(2)-C(22)	47,9(4)
C(20)-C(21)-P(2)-C(28)	168,6(3)
C(20)-C(21)-P(2)-C(34)	-72,7(4)

## Anexos

---

C(23)-C(22)-P(2)-C(21)	-54,6(4)
C(27)-C(22)-P(2)-C(21)	132,1(4)
C(23)-C(22)-P(2)-C(28)	-171,7(4)
C(27)-C(22)-P(2)-C(28)	15,0(5)
C(23)-C(22)-P(2)-C(34)	67,7(4)
C(27)-C(22)-P(2)-C(34)	-105,6(4)
C(33)-C(28)-P(2)-C(21)	121,5(4)
C(29)-C(28)-P(2)-C(21)	-56,7(4)
C(33)-C(28)-P(2)-C(22)	-115,8(4)
C(29)-C(28)-P(2)-C(22)	65,9(4)
C(33)-C(28)-P(2)-C(34)	2,9(5)
C(29)-C(28)-P(2)-C(34)	-175,3(4)
C(39)-C(34)-P(2)-C(21)	-22,7(5)
C(35)-C(34)-P(2)-C(21)	158,2(4)
C(39)-C(34)-P(2)-C(22)	-147,0(4)
C(35)-C(34)-P(2)-C(22)	33,9(5)
C(39)-C(34)-P(2)-C(28)	92,3(4)
C(35)-C(34)-P(2)-C(28)	-86,9(5)
C(51)-C(46)-P(4)-C(52)	-3,3(5)
C(47)-C(46)-P(4)-C(52)	174,1(4)
C(51)-C(46)-P(4)-C(45)	-118,2(5)
C(47)-C(46)-P(4)-C(45)	59,2(5)
C(51)-C(46)-P(4)-Pd(02)	121,0(4)
C(47)-C(46)-P(4)-Pd(02)	-61,5(5)
C(53)-C(52)-P(4)-C(46)	-109,5(4)
C(57)-C(52)-P(4)-C(46)	74,4(4)
C(53)-C(52)-P(4)-C(45)	2,7(4)
C(57)-C(52)-P(4)-C(45)	-173,5(4)
C(53)-C(52)-P(4)-Pd(02)	119,3(4)
C(57)-C(52)-P(4)-Pd(02)	-56,9(4)
C(44)-C(45)-P(4)-C(46)	16,2(4)
C(40)-C(45)-P(4)-C(46)	-163,1(4)
C(44)-C(45)-P(4)-C(52)	-97,4(4)
C(40)-C(45)-P(4)-C(52)	83,3(4)
C(44)-C(45)-P(4)-Pd(02)	145,2(3)
C(40)-C(45)-P(4)-Pd(02)	-34,1(4)
C(68)-C(67)-P(5)-C(61)	-149,6(4)
C(72)-C(67)-P(5)-C(61)	37,0(4)
C(68)-C(67)-P(5)-C(73)	87,7(4)
C(72)-C(67)-P(5)-C(73)	-85,8(4)
C(68)-C(67)-P(5)-C(60)	-28,3(4)
C(72)-C(67)-P(5)-C(60)	158,3(4)
C(66)-C(61)-P(5)-C(67)	44,5(4)
C(62)-C(61)-P(5)-C(67)	-141,5(4)
C(66)-C(61)-P(5)-C(73)	165,0(4)
C(62)-C(61)-P(5)-C(73)	-21,0(5)

## Anexos

---

C(66)-C(61)-P(5)-C(60)	-78,2(4)
C(62)-C(61)-P(5)-C(60)	95,8(4)
C(78)-C(73)-P(5)-C(67)	5,2(5)
C(74)-C(73)-P(5)-C(67)	-172,9(4)
C(78)-C(73)-P(5)-C(61)	-117,1(4)
C(74)-C(73)-P(5)-C(61)	64,8(5)
C(78)-C(73)-P(5)-C(60)	124,4(4)
C(74)-C(73)-P(5)-C(60)	-53,7(5)
C(59)-C(60)-P(5)-C(67)	-58,9(4)
C(59)-C(60)-P(5)-C(61)	63,6(4)
C(59)-C(60)-P(5)-C(73)	-176,0(3)
C(19)-N(1)-Pd(01)-P(1)	-41,1(3)
C(20)-N(1)-Pd(01)-P(1)	136,3(2)
C(19)-N(1)-Pd(01)-Cl(1)	-124,4(7)
C(20)-N(1)-Pd(01)-Cl(1)	52,9(9)
C(19)-N(1)-Pd(01)-Cl(2)	132,5(3)
C(20)-N(1)-Pd(01)-Cl(2)	-50,1(2)
C(13)-P(1)-Pd(01)-N(1)	-66,40(17)
C(7)-P(1)-Pd(01)-N(1)	169,58(19)
C(6)-P(1)-Pd(01)-N(1)	49,56(16)
C(13)-P(1)-Pd(01)-Cl(1)	106,87(15)
C(7)-P(1)-Pd(01)-Cl(1)	-17,15(17)
C(6)-P(1)-Pd(01)-Cl(1)	-137,17(14)
C(13)-P(1)-Pd(01)-Cl(2)	-128,6(3)
C(7)-P(1)-Pd(01)-Cl(2)	107,4(4)
C(6)-P(1)-Pd(01)-Cl(2)	-12,6(4)
C(58)-N(2)-Pd(02)-P(4)	-43,1(3)
C(59)-N(2)-Pd(02)-P(4)	138,6(3)
C(58)-N(2)-Pd(02)-Cl(4)	-106(2)
C(59)-N(2)-Pd(02)-Cl(4)	76(2)
C(58)-N(2)-Pd(02)-Cl(3)	135,5(3)
C(59)-N(2)-Pd(02)-Cl(3)	-42,8(3)
C(46)-P(4)-Pd(02)-N(2)	165,8(2)
C(52)-P(4)-Pd(02)-N(2)	-70,77(17)
C(45)-P(4)-Pd(02)-N(2)	46,51(17)
C(46)-P(4)-Pd(02)-Cl(4)	-16,5(2)
C(52)-P(4)-Pd(02)-Cl(4)	106,89(15)
C(45)-P(4)-Pd(02)-Cl(4)	-135,82(15)
C(46)-P(4)-Pd(02)-Cl(3)	112,9(15)
C(52)-P(4)-Pd(02)-Cl(3)	-123,7(15)
C(45)-P(4)-Pd(02)-Cl(3)	-6,4(15)

---

---

## VII. REFERÊNCIAS

---



1. a) Cottineau, B.; Kessler, A.; O'Shea, D.F.; *Org. Synth.* **2012**, *89*, 202. b) Griggs, N.D.; Phillips, A.J.; *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4955. c) Keaton, K.A.; Phillips, A.J.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2717. d) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633.
2. a) Suzuki, A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6722. b) Miyaura, N.; Suzuki, A.; *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457.
3. Liu, N.; Liu, C.; Jin, Z.; *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 2641.
4. a) Estrada, G.O.D.; Flores, M.C.; da Silva, J.F.M.; de Souza, R.O.M.A.; e Miranda, L.S.M.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4166. b) Budarin, V.L.; Shuttleworth, P.S.; Clark, J.H.; Luque, R. *Curr. Org. Synth.* **2010**, *7*, 614.
5. Zapf, A.; Beller, M.; *Top. Cat.* **2002**, *19*, 101.
6. a) Donghi, D.; Maggioni, D.; Beringhelli, T.; D'Alfonso, G.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 3606. b) Kua, J.; Iovine, P.M.; *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 8938.
7. a) Nave, S.; Sonawane, R.P.; Eford, T.G.; Aggarwal, V.K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17096. b) Chaumeil, H.; Signorella, S.; Le Drian, C.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9655.
8. a) Lennox, A.J.J.; Lloyd-Jones, G.C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7431. b) Darses, S.; Genet, J.-P.; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288. c) Molander, G.A.; Ellis, N.; *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275. d) Darses, S.; Genet, J.-P.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313.
9. a) Diéguez, M.; Ruiz, A.; Claver, C.; Doro, F.; Sanna, M.G.; Gladiali, S.; *Inorg. Chim. Acta* **2004**, *357*, 2957. b) Lipshutz, B.H.; Keith, J.M.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3530. c) Feldmann, K.S.; Smith, R. S.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2606.
10. a) Bringmann, G.; Walter, R.; Weirich, R.; *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.* **1990**, *29*, 977. b) Lipshutz, B.H.; Keith, J.M.; *Angew. Chem. Int., Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3530. c) Feldmann, K.S.; Smith, R.S.; *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2606.
11. Zhou, C.H.C.; Beltramini, J.N.; Fan, Y.X.; Lu, G.Q.M.; *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 527.
12. a) Abbott, A.P.; Harris, R.C.; Ryder, K.S.; D'Agostino, C.; Gladden, L.F.; Mantle, M.D.; *Green Chem.* **2011**, *13*, 82. b) Gu, Y.; Jérôme, F.; *Green Chem.*

- 2010**, *12*, 1127. c) Gu, Y.; Barrault, J.; Jérôme, F.; *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2007.
13. Wolfson, A.; Snezhko, A.; Meyouhas, T.; Tavor, D.; *Green Chem. Lett. Rev.* **2012**, *5*, 7.
14. a) Maltsev, O.V.; Beletskaya, I.P.; Zlotin, S.G.; *Russ. Chem. Rev.* **2011**, *80*, 1067. b) Dounay, A.B.; Overman, L.E.; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945. c) Suzuki, A.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 83. d) Stambuli, J.P.; Kuwano, R.; Hartwig, J.F.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4746.
15. Ullmann, F.; Bielecki, J.; *J. Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 2174.
16. a) Bringmann, G.; Gulder, T.; Gulder, T.A.M.; Breuning, M.; *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563. b) Kwak, J.-H.; Cho, Y. A.; Jang, J.-Y.; Seo, S.-Y.; Lee, H.; Hong, J.T.; Han, S.-B.; Lee, K.; Kwak, Y.-S.; Jung, J.-K.; *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9401. c) Kozlowski, M.C.; Morgan, B.J.; Linton, E.C.; *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3193. d) Appukkuttan, P.; Van der Eycken, E.; *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5867.
17. Arora, A.; *Asian J. Chem.* **2010**, *22*, 1041.
18. Carey, J.S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M.T.; *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2337.
19. Narita, S.; Ogura, T.; Usuki, Toyonobu Baillie, C.; Xiao, J.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 4159.
20. a) Reuter, R.; Wegner, H.A.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5908. b) Takamiya, K.; Ishikawa, S.; Adachi, D.; Oku, S.; Nagamatsu, S.; Takashima, W.; Hayase, S.; Kaneto, K.; *Phys. Procedia* **2011**, *14*, 182. c) Ren, M.-G.; Guo, H.-J.; Qi, F.; Song, Q.-H.; *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6913. d) Qiao, Y.; Zhang, J.; Xu, W.; Zhu, D.; *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3395. e) Duan, C.; Wang, L.; Zhang, K.; Guan, X.; Huang, F.; *Adv. Mater.* **2011**, *23*, 1665.
21. Hassan, J.; Sivignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M.; *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359.
22. Smrcina, M.; Lorenc, M.; Hanus, V.; Kocovsky, P.; *Synlett* **1991**, 231.
23. a) Smrcina, M.; Poláková, J.; Vyskocil, S.; Kocovsky, P.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4534. b) Smrcina, M.; Lorenc, M.; Hanus, V.; Sedmera, P.; Kocovsky, P.; *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1917.

24. a) Kumada, M. *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 669. b) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374. c) Corriu, K.J.P.; Masse, J.P.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144. d) Semmelhack, M.F.; Helquist, P.M.; Jones, L.D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5908.
25. a) Chan, K.S.; Tse, A.K.-S.; *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 1929. b) Iyoda, M.; Otsuka, H.; Sato, K.; Nisato, N.; Oda, M.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 80.
26. a) Fechtenkötter, A.; Saalwächter, K.; Harbison, M.A.; Müllen, K.; Spiess, H.W.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3039. b) Kamikawa, T.; Hayashi, T.; *Synlett* **1997**, 163. c) Bumagin, N.A.; Luzikova, E.V.; *J. Organomet. Chem.* **1997**, *532*, 271. d) Bumagin, N.A.; Sokolova, A.F.; Beletskaya, I. P.; *Russ. Chem. Bull.* **1993**, *42*, 1926.
27. Negishi, E.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 34.
28. Stille, J.K.; *Angew. Chem.* **1986**, *98*, 504.
29. Miyaura, N.; Suzuki, A.; *Chem. Comm.* **1979**, 866.
30. a) Corriu, R.J.P.; Masse, J.P.; *Chem. Commun.* **1972**, 144. b) Tamao, K.; Sumitani, K., Kumada, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.
31. Bringmann, G.; Breuning, M.; Tasler, S.; *Synthesis* **1999**, 525.
32. Solladié, G.; Hugelé, P.; Bartsch, R.; Skoulios, A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 1533.
33. Lingenfelter, D.S.; Helgeson, R.C.; Cram, D.J.; *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 393.
34. a) Suzuki, A.; *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147. b) Stanforth, S.P.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263.
35. Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A.; *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513.
36. a) Gronowitz, S.; Bobosik, V.; Lawitz, K.; *Chem. Scr.* **1984**, *23*, 120. b) Alo, B.I.; Kandil, A.; Patil, P.A.; Sharp, M.J.; Siddiqui, M.A.; Snieckus, V.; Josephy, P.D.; *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3763.
37. Müller, W.; Lowe, D.A.; Neijt, H.; Urwyler, S.; Herrling, P.L.; Blaser, D.; Seebach, D.; *Helv. Chem. Acta* **1992**, *75*, 855.
38. Katz, H.E.; *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3932.
39. Hoshino, Y.; Miyaura, N.; Suzuki, A.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 3008.
40. Coleman, R.S.; Grant, E.B.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2225.
41. Ishikura, M.; Kamada, M.; Terashima, M.; *Synthesis* **1984**, 936.

42. Achab, S.; Guyot, M.; Potier, P.; *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2937.
43. a) García-Cuadrado, D.; Braga, A.A.C.; Maseras, F.; Echavarren, A.M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066. b) Amatore, C.; Azzabi, M.; Jutand A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8375. c) Amatore, C.; Pflüger, F.; *Organometallics* **1990**, *9*, 2276.
44. Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T.; *Chem. Lett.* **1992**, 2177.
45. Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M.A.; *Organometallics* **1992**, *11*, 2009.
46. Mignani, G.; Corbet, J.P.; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651.
47. Braga, A.A.C.; Morgen, N.H.; Ujaque, G.; Maseras, F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *68*, 6832.
48. Saito, B.; Fu, G.C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9602.
49. Matos, K.; Soderquist, J.A.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461.
50. Braga, A.A.C.; Morgan, N.H.; Ujaque, G.; Maseras, F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9298.
51. Nunes, C.M.; Monteiro, A.L.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 1443.
52. a) Sumimoto, M.; Iwane, N.; Takahama, T.; Sakaki S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10457. b) Canary, J. W.; Aliprantis, A.O.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6985.
53. Casado, A.L.; Espinet, P.; Gallego, A.M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11771.
54. Braga, A.A.C.; Morgon, N.H.; Ujaque, G.; Lledó, A.; Maseras, F.; *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4459.
55. Matos, K.; Soderquist, J. A.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 461.
56. Smith, G.B.; Dezeny, G.C.; Hughes, D.L.; King, A.O.; Verhoeven, T.R.; *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8151.
57. a) Miyaura, N.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 54. b) Miyaura, N.; Suginome, H.; Suzuki, A.; *Ibid.* **1981**, *22*, 127. c) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 972.
58. Partyka, D.V.; *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1529.
59. Hartwig, J.F.; *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1936.
60. Kohara, T.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A.; *J. Organomet. Chem.* **1980**, *192*, 265.
61. Gillie, A.; Stille, J.K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4933.

62. a) Hayashi, T.; Konishi, M.; Kobori, Y.; Kumada, M.; Higuchi, T.; Hirotsu, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 158. b) Hayashi, T.; Konishi, M.; Kumada, M.; *Tetrahedron Lett.* **1979**, *21*, 1871.
63. a) van Leeuwen, P.W.N.M.; Kamer, P.C.J.; Reek, J.N.H.; Dierkes, P.; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741. b) van Leeuwen, P.W.N.M.; Kamer, P.C.J.; Reek, J.N.H.; *Pure Appl. Chem.* **1999**, *71*, 1443. c) Groen, J.H.; Delis, J.G.P.; van Leeuwen, P.W.N.M.; Vrieze, K.; *Organometallics* **1997**, *16*, 68.
64. Kua, J.; Iovine, P.M.; *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 8938.
65. a) Nichele, T.Z.; Favero, C.; Monteiro, A.L.; *Catal. Commun.* **2009**, *10*, 693. b) Crociani, B.; Antonaroli, S.; Marini, A.; Matteoli, U.; Scrivanti, A.; *Dalton Trans.* **2006**, 2698. d) Kirchhoff, J.H.; Netherton, M.R.; Hill, I.D.; Fu, G.C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13662.
66. a) Watanabe, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A.; *Synlett* **1992**, 207. b) Roche, A.J.; Canturk, B.; *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 515.
67. Nave, S.; Sonawane, R.P.; Elford, T.G.; Aggarwa, V.K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17096.
68. Ali, H.; van Lier, J.E.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 337.
69. a) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633. b) Ishiyama, T.; Miyaura, N.; *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 392. c) Kristensen, J.; Lysen, M.; Vedso, P.; Begtrup, M.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1435.
70. a) Kolomeitsev, A.A.; Kadyrov, A.A.; Szczepkowska-Sztolcman, J.; Milewska, M.; Koroniak, H.; G. Bissky, Bartene, J.A.; Röschenthaler, G.-V.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8273. b) Koolmeister, T.; Södergren, M.; Scobie, M.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5965. c) Petasis, N.A.; Patel, Z.D.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9607.
71. a) Helm, M.D.; Moore, J.E.; Plant, A.; Harrity, J.P.A.; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3957. b) Hilt, G.; Hess, W.; Schmidt, F.; *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2526. c) Hilt, G.; Smolko, K.I.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2795. c) Ishihara, H.; Yamamoto, H.; *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 527. d) Hilt, G.; Smolko, K.I.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2795.
72. Matteson, D.S.; Sadhu, K.M.; Peterson, M.L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *108*, 810.
73. Petasis, N.A.; Zavialov, I.A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445.

74. a) Ravichandran, K.; Kerdesky, F.A.J.; Cava, M.O.; *J. Org. Chem.* **1996**, *51*, 2044. b) Bertounesque, E.; Florent, J.C.; Monneret, C.; *Synthesis* **1991**, 270. c) Machida, M.; Oda, K.; *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4995.
75. a) Miyaura, N.; Suzuki, A.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 866.  
b) Miyaura, N.; K. Yamada, Suzuki, A.; *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437.
76. Cochrane, J.R.; White, J. M.; Wille, U.; Hutton, C.A.; *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2402.
77. a) Matteson, D.S.; *Chemtech* **1999**, *29*, 6. b) Matteson, D.S.; *J. Organomet. Chem.* **1999**, *581*, 51. c) Matteson, D.S.; *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1859.
78. James, T. D.; Sandanayake, S.; Shinkai, S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 1911.
79. a) Morandi, S.; Caselli, E.; Forni, A.; Bucciarelli, M.; Torre, G.; Prati, F.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2918. b) Burgess, K.; Porte, A.M.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, *33*, 1182.
80. Chan, K.-F.; Wong, H.N.C.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3991.
81. Yan, J.; Jin, S.; Wang, B.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8503.
82. Karnati, V.V.; Gao, X.; Gao, S.; Wang, W.; Ni, S.; Sankar, S.; Wang, B.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3373.
83. a) Chan, D.M.T.; Monaco, K.L.; Wang, R.-P.; Winters, M.P.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933. b) Chan, D.M.T.; Monaco, K.L.; Li, R.; Bonne, D.; Clark, C.G.; Lam, P.Y.S.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3863.
84. a) Lennox, A.J.J.; Lloyd-Jones, G.C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7431. b) Alacid, E.; Nájera, C.; *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2321. c) Molander, G.A.; Ellis, N.; *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 275. d) Molander, G.A.; Bernardi, C.R.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8424.
85. Cammidge, A.N.; Goddard, V.H.M.; Gopee, H.; Harrison, N.L.; Hughes, D.L.; Schubert, C.J.; Sutton, B.M.; Watts, G.L.; Whitehead, A.J.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4071.
86. Schnürch, M.; Holzweber, M.; Mihovilovic, M.D.; Stanetty, P.; *Green Chem.* **2007**, *9*, 139.
87. Dahlhoff, W.V.; Köster, R.; *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2316.
88. Garlaschelli, C.; Mellerio, G.; Vidari, G.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 597.
89. Povlock, T.P.; Lippincott, W.T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5409.

90. Wong, K.T.; Chien, Y.Y.; Liao, Y.L.; Lin, C.C.; Chou, M.Y.; Leung, M.K.; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1041.
91. Sana, M.; Leroy, G.; Wilante, C.; *Organometallics* **1991**, *10*, 264.
92. Ishiyama, T.; Miyaura, N.; *Chem. Rec.* **2004**, *3*, 271.
93. Urry, G.; Kerrigan, J.; Parsons, T.D.; Schlesinger, H.I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5299.
94. Männig, D.; Nöth, H.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1985**, *24*, 878.
95. a) Brown, H.C.; Gupta, S.K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1816. b) Kabalka, G.W.; *Org. Prep. Proced. Int.* **1977**, *9*, 131. c) Woods, W.G.; Strong, P.L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 4667. d) Westcott, S.A.; Blom, H.P.; Marder, T.B.; Baker, R.T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8863. e) Burgess, K.; van der Donk, W.A.; Westcott, S.A.; Marder, T.B.; Baker, R.T.; Calabrese, J.C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9350.
96. Baker, T.R.; Calabrese, J.C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4367.
97. Ishiyama, T.; Matsuda, N.; Miyaura, N.; Suzuki A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11018.
98. Lawson, Y.G.; Lesley, M.J.G.; Marder, T.B.; Norman, N.C.; Rice, C.R.; *Chem. Commun.* **1997**, 2051.
99. Roy, C.D.; Brown, H.C.; *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 784.
100. a) Ishiyama, T.; Murata, M.; Miyaura, N.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7508. b) Ishiyama, T.; Ishida, K.; Miyaura, N.; *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9813.
101. Zhu, L.; Duquette, J.; Zhang, M.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3729.
102. Ishiyama, T.; Tagaki, J.; K. Ishida, Miyaura, N.; Anastasi, N.R.; Hartwig, J. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390.
103. Jacques, S.A.; Michaelis, S.; Gebhardt, B.; Blum, A.; Lebrasseur, N.; Larrosa, I.; White, A.J.P.; Barrett, A.G.M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 107.
104. a) Motozaki, T.; Sawamura, K.; Suzuki, A.; Yoshida, K.; Ueki, T.; Ohara, A.; Munakata, R.; Takao, K.; Tadano, K.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2265. b) Shao, J.; Panek, J. S.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3083. c) Achab, S.; Velay, L.; *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2627. d) Kadota, I.; Takamura, H.; Sato, K.; Ohno, A.; Matsuda, K.; Yamamoto, Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 46. e) Fuwa, H.; Kainuma, N.; Tachibana, K.; Sasaki, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14983. f) Sugiyama, H.; Yokokawa, F.; Shioiri, T.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2149.

105. Kitamura, Y.; Sakurai, A.; Udzu, T.; Maegawa, T.; Monguchi, Y.; Sajiki, H.; *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10596.
106. a) Chee, G.-L.; *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2151. b) Dekeyser, M.A.; McDonald, P.T.; Angle, G. W.; *Chimia* **2003**, *57*, 702.
107. Grob, J.E.; Nunez, J.; Dechantsreiter, M.A.; Hamann, L.G.; *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10241.
108. a) Primas, N.; Bouillon, A.; Rault, S.; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8121. b) Billingsley, K.; Buchwald, S.L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3358.
109. a) Chana, J.M.W.; Amarantea, G.W.; Toste, F.D.; *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4306. b) Struble, J.R.; Lee, S.J.; Burke, M.D.; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4710.
110. Kuivila, H.G.; Keough, A.H.; Soboczenski, E.J.; *J. Org. Chem.* **1954**, *19*, 780.
111. Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbühler, K.; *Green Chem.* **2007**, *9*, 927.
112. Sheldon, R.A.; *Green Chem.* **2005**, *7*, 267.
113. a) Sheldon, R.A.; *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233. b) Sheldon, R.A.; *Chem. Ind.* **1997**, 12.
114. a) Dupont, J.; *Quím. Nova* **2000**, *23*, 825. b) Trost, B.M.; *Angew. Chem., Int.* **1995**, *34*, 259. c) Trost, B.M.; *Science* **1991**, *254*, 1471.
115. a) Bolm, C.; Beckmann, O.; Dabard, O.A.G.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 907. b) Sheldon, R.A.; *J. Mol. Catal.* **1996**, *107*, 75.
116. Dupont, J.; de Souza, R.F.; Suarez, P.A.Z.; *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667.
117. a) Luo, C.C.; Zhang, Y.H.; Wang, Y.G.; *J. Mol. Catal. A* **2005**, *229*, 7. b) Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, C.; Sultana, S.S.; Reddy N.R.; *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4399. c) Li, J.H.; Liu, W.J.; Xie, Y.X.; *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5409.
118. Nobre, S.M.; Wolke, S.I.; da Rosa, R.G.; Monteiro, A.L.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6527.
119. a) Li, J.-H.; Hu, X.-C.; Liang, Y.; Xie, Y.-X.; *Tetrahedron* **2006**, *62*, 31. b) Corma, A.; García, H.; Leyva, A.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9848. c) Bellera, M.; Krautera, J.G.E.; Zapfa, A.; Bogdanovic, S.; *Catal. Today* **1999**, *48*, 279.
120. Behr, A.; Eilting, J.; Irawadi, K.; Leschinski, J.; Lindner, F.; *Green Chem.* **2008**, *10*, 13.
121. Aresta, M.; Dibenedetto, A.; Nocito, F.; Pastore, C.; *J. Mol. Cat. A* **2006**, *257*, 149.



122. a) Roice, M.; Subhashchandran, K.P.; Gean, A.V.; Franklin, J.; Pillai, V.N. R.; *Polymer* **2003**, *44*, 911. b) Wittlich, P.; Themann, A.; Vorlop, K. D.; *Biotechnol. Lett.* **2001**, *23*, 463. c) Clacens, J.M.; Pouilloux, Y.; Barrault, J.; *Appl. Catal. A* **2000**, *227*, 181. d) Medina, A.R.; Cerdà, L. E.; Gimànez, A.; Pàez, B. C.; *J. Bioechnol* **1999**, *70*, 379. e) Wilson, R.; van Schie, B.J.; Howes, D.; *Food Chem. Toxicol.* **1998**, *36*, 711. f) Garcia, R.; Besson, M.; Gallezot, P.; *Appl. Catal. A* **1995**, *127*, 165.
123. a) Zheng, Y.; Chen, X.; Shen, Y.; *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5253. b) Suarez, P.A.Z.; Meneghetti, S.M.P.; *Quím. Nova* **2007**, *30*, 2068.
124. a) van Bennekom, J.G.; Kirillov, V.A.; Amosov, Y.I.; Krieger, T.; Venderbosch, R.H.; Assink, D.; Lemmens, K.P.J.; Heeres, H.J.; *J. of Supercritical Fluids* **2012**, *70*, 171. b) Akula, V.; Sarkari, R.; Chatla, A. Vankudoth, K.; Mandari, K.K.; *Appl. Catal. A* **2012**, *441*, 10. c) Adam, F.; Batagarawa, M.S.; Hello, K.M.; Al-Juaid, S.S.; *Chem. Papers* **2012**, *66*, 1048. d) Chang, A.C.-C.; Lin, W.-H.; Lin, K.-H.; Hsiao, C.-H.; Chen, H.-H.; Chang, H.-F.; *Int. J. Hydrogen Energy* **2012**, *37*, 13110.
125. a) Wyatt, V.T.; *J. Appl. Polym. Sci.* **2012**, *126*, 1784. b) Tanadchangsang, N.; Yu, J.; *Biotechnol. Bioeng.* **2012**, *109*, 2808. c) Tisserat, B.; O'kuru, R.H.; Hwang, H.S.; Mohamed, A.A.; Holser, R.; *J. Appl. Polym. Sci.* **2012**, *125*, 3429. d) Wolfson, A.; Dlugy, C.; Tavor, D.; Blumenfeld, J.; Shotland, Y.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2043.
126. a) Bai, X.-F.; Xu, L.-W.; Zheng, L.-S.; Jiang, J.-X.; L., G.-Q.; Shang, J.-Y.; *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8174. b) Verendel, J.J.; Li, J.-Q.; Quan, X.; Peters, B.; Zhou, T.; Gautun, O.R.; Govender, T.; Andersson, P.G.; *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6507. c) Hu, L.; Cao, X.; Shi, L.; Qi, F.; Guo, Z.; Lu, J.; Gu, H.; *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5640.
127. Chaminand, J.; Djakovitch, L.; Gallezot, P.; Marion, P.; Pinel, C.; Rosier, C.; *Green Chem.* **2004**, *6*, 359.
128. Gruber, A.S.; Pozebon, D.; Monteiro, A.L.; Dupont, J.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7345.
129. Gonçalves, L.C.; Fiss, G.F.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R.G.; Lenardão, E.J.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, *5*, 6772.

130. Ricordi, V.G.; Freitas, C.S.; Perin, G.; Lenardão, E.J.; Jacob, R.G.; Savegnago, L.; Alves, D.; *Green Chem.* **2012**, *14*, 1030.
131. Reddy, V.P.; Kumar, A.V.; Swapna, K.; Rao, K.R.; *Org. Lett.* **2009**, *11*, 951.
132. Diéguez, M.; Pàmies, O.; Claver, C.; *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3189.
133. a) Kolb, H.C.; Sharpless K.B.; *DDT* **2003**, *8*, 1128. b) Knowles, W.S.; *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 3. c) Knowles, W.S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998. d) Noyori, R.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008. e) Sharpless K. B.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024. f) Noyori, R.; Yamakawa, M.; Hashiguchi S.; *J. Org. Chem.*; **2001**, *66*, 7931. g) Kolb, H.C.; Finn, M.G.; Sharpless, K.B.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004. h) Knowles, W.S.; *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106. i) Vineyard, B.D.; Knowles, W.S.; Sabacky, M.J.; Bachman, G.L.; Weinkauff, D.J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5946.
134. a) dos Santos, A.R.; Pinheiro, A.C.; Sodero, A.C.R.; da Cunha, A.S.; Padilha, M.C.; de Sousa, P.M.; Fontes, S.P.; *Quím. Nova* **2007**, *30*, 125. b) Christie, G.H.; Kenner J.H.; *J. Chem. Soc.* **1922**, *121*, 614.
135. Lloyd-Williams, P.; Giralt, E.; *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 145.
136. a) Oki, M.; *Top. Stereochem.* **1983**, *14*, 1. b) Christie, G.H.; Kenner, J.H.; *J. Chem. Soc.* **1922**, *121*, 614.
137. a) Nicolaou, K.C.; Boddy, C.N.C.; Bräse, S.; Winssinger, N.; *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 2230. b) Nicolaou, K.C.; Boddy, C.N.C.; Bräse, S.; Winssinger, N.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2096. c) Rao, A.V.R.; Gurjar, M.K.; Reddy, K.L.; Rao, A.S.; *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2135.
138. Tomioka, K.; Ishiguro, T.; Koga, K.; *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2973.
139. a) White, E.L.; Chao, W.; Ross, L. J.; Borhani, D.W.; Hobbs, P.D.; Upender, V.; Dawson, M.I.; *Arch. Biochem. Biophys.* **1999**, *25*, 365. b) White, E.L.; Ross, L.J.; Hobbs, P.D.; Upender, V.; Dawson, M.I.; *Anticancer Res.* **1999**, *19*, 1033. c) McMahon, J.B.; Currens, M.J.; Gulakowski, R.J.; Buchkeit, R.W.; Lackmansmith, C.; Hallock, Y.F.; Boyd, M.R.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, *39*, 484.
140. a) Diéguez, M.; Ruiz, A.; Claver, C.; Doro, F.; Sanna, M. G.; Gladiali, S.; *Inorg. Chim. Acta* **2004**, *357*, 2957. b) Pu, L.; *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405.

141. Wang, S.; Li, J.; Miao, T.; Wu, W.; Li, Q.; Zhuang, Y.; Zhou, Z.; Qiu, L.; *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1966.
142. Yin, J.; Buchwald, S.L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051.
143. Cammidge, A.N.; Crépy, K.V.L.; *Chem. Commun.* **2000**, 1723.
144. a) Shen, X.; Jones, G.O.; Watson, D.A.; Bhayana, B.; Buchwald, S.L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11278. b) Shen, X.; Jones, G.O.; Watson, D.A.; Bhayana, B.; Buchwald, S.L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11278. c) Yin, J.; Buchwald, S.L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051.
145. Castanet, A.-S.; Colobert, F.; Broutin, P.-E.; Obringer, M.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 659.
146. Kamei, T.; Sato, A.H.; Iwasawa, T.; *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2638.
147. Jumde, V.R.; Iuliano, A.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 2151.
148. Mikami, K.; Miyamoto, T.; Hatano, M.; *Chem. Commun.* **2004**, 2082.
149. Tang, W.; Patel, N.D.; Xu, G.; Xu, X.; Savoie, J.; Ma, S.; Hao, M.-H.; Keshipeddy, S.; Capacci, A.G.; Wei, X.; Zhang, Y.; Gao, J.J.; Li, W.; Rodriguez, S.; Lu, B.Z.; Yee, N. K.; Senanayake, C.H.; *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2258.
150. Zhang, S.-S.; Wang, Z.-Q.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q.; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5546.
151. He, X.; Zhang, S.; Guo, Y.; Wang, H.; Lin, G.-Q.; *Organometallics* **2012**, *31*, 2945.
152. Cammidge, A.N.; Crépy, K. V. L.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *60*, 4377.
153. Genov, M.; Almorín, A.; Espinet, P.; *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 9346.
154. Genov, M.; Almorín, A.; Espinet, P.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 625.
155. Jensen, J. F.; Johannsen, M.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3025.
156. Debono, N.; Labande, A.; Manoury, E.; Daran, J.-C.; Poli, R.; *Organometallics* **2010**, *29*, 1879.
157. Baudoin, O.; Claveau, F.; Thoret, S.; Herrbach, A.; Guénard, D.; Guéritte, F.; *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3395.
158. a) Bonneau, A.; Robert, N.; Hoarau, C.; Baudoin, O.; Marsais, F.; *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 175. b) Décor, A.; Monse, B.; Martin, M.-T.; Chiaroni, A.; Thoret, S.; Guénard, D.; Guéritte, F.; Baudoin, O.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2314. c) Décor, A.; Bellocq, D.; Thoison, O.; Lekieffre, N.; Chiaroni,

- A.; Ouazzani, J.; Cresteil, T.; Guéritte, F.; Baudoin, O.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1558. d) Herrbach, A.; Marinetti, A.; Baudoin, O.; Guénard, D.; Guéritte, F.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4897.
159. Pascal, C.; Dubois, J.; Guénard, D.; Tchertanov, L.; Thoret, S.; Guéritte, F.; *Tetrahedron* **1998**, *54*, 14737.
160. Bronger, R.P. J.; Guiry, P.J.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *17*, 1094.
161. Uozumi, Y.; *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79*, 1481.
162. Bermejo, A.; Ros, A.; Fernández, R.; Lassaletta, J.M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15798.
163. He, X.; Zhang, S.; Guo, Y.; Wang, H.; Lin, G.; *Organometallics* **2012**, *31*, 2945.
164. Ros, A.; Estepa, B.; Bermejo, A.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J.M.; *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4740.
165. Grach, G.; Pieters, G.; Dinut, A.; Terrasson, V.; Medimagh, R.; Bridoux, A.; Razafimahaleo, V.; Gaucher, A.; Marque, S.; Marrot, J.; Prim, D.; Gil, R.; Planas, J.G.; Viñas, C.; Thomas, I.; Roblin, J.-P.; Troin, Y.; *Organometallics* **2011**, *30*, 4074.
166. Sawai, K.; Tatumi, R.; Nakhodo, T.; Fujihara, H.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6917.
167. Mori, K.; Kondo, Y.; Yamashita, H.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 8949.
168. a) Brunner, H.; Rambold, W.; *J. Organomet. Chem.* **1974**, *64*, 373. b) Brunner, H.; Herrmann, W.A.; *J. Organomet. Chem.* **1974**, *74*, 423.
169. Zassinovich, G.; del Bianco, C.; Mestroni, G.; *J. Organomet. Chem.* **1981**, *222*, 323.
170. a) Chelucci, G.; *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 1230. b) Malkov, A.V.; Kovský, P.; *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1737. c) Schoffers, E.; *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1145. d) Fletcher, N.C.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2002**, *1*, 1831. e) Chelucci, G.; Thummel, R.P.; *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3129.
171. Kwong, H.-L.; Yeung, H.-L.; Yeung, C.-T.; Lee, W.-S.; Lee, C.-S.; Wong, W.-L.; *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2188.

172. a) Brunner, H.; Reiter, B.; Riepl, G.; *Chem. Ber.* **1984**, 117, 1330. b) Brunner, H.; Riepl, G.; Weitzer, H.; *Angew. Chem.* **1983**, 95, 326. c) Brunner, H.; Riepl, G.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1982**, 21, 377.
173. Zassinovich, G.; Bettella, R.; Mestroni, G.; Bresciani-Pahor, N.; Geremia, S.; Randaccio, L.; *J. Organomet. Chem.* **1989**, 370, 187.
174. Korpiun, O.; Lewis, R.A.; Chikos, J.; Mislow, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4842.
175. Pincock, R.E.; Perkins, R.R.; Ma, A.S.; Wilson, K.R.; *Science* **1971**, 174, 1018.
176. Bowie, R.A.; Musgrave, O.C.; *J. Chem. Soc.* **1963**, 3945.
177. Türker, L.; *J. Mol. Struct.* **2004**, 676, 79.
178. Bourne, E.J.; Lees, E.M.; Weigel, H.; *J. Chem. Soc.* **1965**, 3798.
179. Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3791.
180. Chandrasekhar, S.; *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 313.
181. Nobre, S.M.; Monteiro, A.L.; *J. Mol. Catal. A* **2009**, 313, 65.
182. Rosa G.R.; *Quím. Nova* **2012**, 35, 1052.
183. a) Türkmen, H.; Pelit, L.; Çetinkaya B.; *J. Mol. Catal. A* **2011**, 348, 88. b) Moore, L.R.; Western, E.C.; Craciun, R.; Spruell, J.M.; Dixon, D.A.; O'Halloran, K.P.; Shaughnessy, K.H.; *Organometallics* **2008**, 27, 576. c) Shaughnessy, K.H.; *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1827. d) Paetzold, E.; Oehme, G.; *J. Mol. Catal. A* **2000**, 152, 69. e) Bellera, M.; Krautera, J.G.E.; Zapfa, A.; Bogdanovic S.; *Catal. Today* **1999**, 48, 279. f) Genet, J.P.; Savignac, M.; *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 305. g) Casalnuovo, A.L.; Calabrese, J.C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4324.
184. Wolfson, A.; Dlugy, C.; Shotland, Y.; *Environ. Chem. Lett.* **2007**, 5, 67.
185. a) Slawin, A.M.Z.; Smith, M.B.; Woollins, J.D.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 4575. b) Bhattacharyya, P.; Slawin, A.M.Z.; Smith, M.B.; Woollins, J.D.; *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 3675. c) Slawin, A.M.Z.; Smith, M.B.; Woollins, J.D.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1996**, 1283. d) Slawin, A.M.Z.; Smith, M.B.; Woollins, J.D.; *Polyhedron* **1996**, 15, 1579.
186. Crociani, L.; Bandoli, G.; Dolmella, A.; Basato, M.; Corain, B.; *Eur. J. Chem.* **1998**, 1811.

187. a) del Campo, O.; Carbayo, A.; Cuevas, J.V.; Garcia-Herbaso, G.; Muñoz, A.; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 2254. b) Thibault, H.-M.; Lucier, B.E.G.; Schurko, R.W.; F.-G. Fontaine, Dalton Trans. **2009**, 7701. c) Del Zotto, A.; Baratta, W.; Ballico, M.; Herdtweck, E.; Rigo, P.; *Organometallics* **2007**, 6, 5636. d) Shirakawa, E.; Nakao, Y.; Murota, Y.; Hiyama, T.; *J. Organomet. Chem.* **2003**, 670, 132. e) Crossetti, G.L.; Filgueiras, C.A.; Howie, R.A.; Wardell, J.L.; Ziglo, C.M.; *Acta Cryst.* **2001**, C57, 1279.
188. a) Williams, D.J.; Leung, P.-H.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, 643, 4. b) Grotjahn, D.B.; Combs, D.; Van, S.; Aguirre, G.; Ortega, F.; *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 2080. c) Jalil, M.A.; Fujinami, S.; Senda, H.; Nishikawa, H.; *Dalton Trans.* **1999**, 1655.
189. Ghilardi, C.A.; Midollini, S.; Moneti, S.; Orlandini, A.; Scapacci, G.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 3371.
190. Sanchez, G.; Garcia, J.; Serrano, J.L.; Garcia, L.; J. Perez, Lopez, G.; *Inorg. Chim. Acta* **2010**, 363, 1084.
191. a) Lindner, E.; Pautz, S.; Haustein, M.; *Coord. Chem. Rev.* **1996**, 155, 145. b) Bader, A.; Lindner, E.; *Coord. Chem. Rev.* **1991**, 108, 27. c) Keim, W.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1990**, 29, 235. d) Keim, W.; *New J. Chem.* **1994**, 18, 93. e) Pietsch, J.; Braunstein, P.; Chauvin, Y.; *New J. Chem.* **1998**, 22, 467.
192. Scrivanti, A.; Beghetto, V.; Matteoli, U.; Antonaroli, S.; Marini, A.; Crociani, B.; *Tetrahedron* **2005**, 61, 9752.
193. Mahamo, T.; Mogorosi, M.M.; Moss, J.R.; Mapolie, S.F.; Slootweg, J.C.; Lammertsma, K.; Smith, G.S.; *J. Organomet. Chem.* **2012**, 703, 34.
194. Shaughnessy, K.H.; *Chem. Rev.* **2009**, 109, 643.
195. a) Sánchez, G.; Momblona, F.; Pérez, J.; López, G.; *Transition Metal Chemistry* **2001**, 26, 100. b) Antonaroli, S.; Crociani, B.; *J. Organomet. Chem.* **1998**, 560, 137. c) Rauchfuss, T.B.; Wroblewski, D.A.; *Inorg. Synth* **1982**, 21, 175.
196. Ardizzoia, G.A.; Brenna, S.; Castelli, F.; Galli, S.; *Inorg. Chim. Acta* **2009**, 362, 3507.
197. Takemoto, T.; Iwasa, S.; Hamada, H.; Shibatomi, K.; Kameyama, M.; Motoyama, Y.; Nishiyama, H.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 3397.

198. a) Frisch, A. C.; Beller, M.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 674. b) Ghosez, L.; Franc, C.; Denonne, F.; Cuisinier C.; Touillaux R.; *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1827.
199. a) Whitesell, J.K.; *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581. b) Kagan, H.B.; Dang, T.P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429.
200. Tranchat, J.; *Manuel Pratique de chromatographie in Phase Gaseuse*. Masson: Paris, **1982**, p. 69.
201. Armarego, W.L.F.; Chai, C.L.L.; *Purification of Laboratory Chemicals* **2009**, 6th Edition.
202. Maryanoff, B.E.; Reitz, A.B.; Duhl-Emswiler, B.A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 217.
203. a) Tana, Q.; Hayashi, M.; *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2639. b) Brookhart, M.; Wagner, M.I.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7219. c) Brookhart, M.; Wagner, M.I.; Balavoine, G.G.A.; Haddou, H.A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3641.
204. van der Poel, H.; van Koten, G.; *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 2950.
205. Jiang, Z.; Adams, S.E.; Sen, A.; *Macromolecules* **1994**, *27*, 2694.