

Artigo

Acoplamento Cruzado C-C: Novas Metodologias, Aplicações e Descobertas ao Longo dos Últimos Anos**Batalha, P. N.;*** **Sagrillo, F. S.;** **Gama, I. L.***Rev. Virtual Quim.*, 2014, 6 (2), 494-550. Data de publicação na Web: 21 de dezembro de 2013<http://www.uff.br/rvq>**C-C Cross-Coupling: New Methodologies, Applications and Discoveries over the Last Few Years**

Abstract: The possibility of obtaining new C-C bonds from the transition metals mediated catalysis, has represented a major advance in Organic Synthesis and correlated areas such as Chemistry of Natural Products and Medicinal Chemistry, since synthetically unreachable molecules could be obtained in an efficient and chemoselective way, from simple reactants. The cross-coupling reactions, as some of these processes are called, have gained prominence since the original publications of Suzuki-Miyaura, Kumada-Tamao-Corriu, Mizoroki-Heck, Sonogashira, Stille - during the 1970's - and Hiyama - in 1988. Since then numerous efforts are made by scientists around the world in order to not only understand better these processes, but also develop new catalytic systems with more efficiency and applicable to a wider range of substrates and the concepts of Green Chemistry. This work aims to expose some of the advances published by scientists around the world, in the last six years, based on this theme.

Keywords: Cross coupling; new substrates; microwaves; palladium; gold.

Resumo

A possibilidade de se obter novas ligações C-C, a partir de reações de catálise mediadas por metais de transição, tem representado um grande avanço em Síntese Orgânica e áreas correlatas como a Química de Produtos Naturais e a Química Medicinal, uma vez que moléculas até então inalcançáveis sinteticamente puderam ser obtidas de forma eficiente e quimiosseletiva a partir de reagentes simples. As reações de acoplamento cruzado, como alguns desses processos são chamados, têm ganhado destaque desde as publicações originais de Suzuki-Miyaura, Kumada-Tamao-Corriu, Mizoroki-Heck, Sonogashira, Stille - durante a década de 1970 - e de Hiyama - em 1988. Desde então são numerosos os esforços feitos por cientistas do mundo todo no sentido de não apenas entender melhor tais processos, mas também desenvolver novos sistemas catalíticos mais eficientes e aplicáveis a uma maior variedade de substratos e aos conceitos da Química Verde. Este trabalho objetiva expor alguns dos avanços publicados por cientistas ao redor do mundo, nos últimos seis anos, com base neste tema.

Palavras-chave: Acoplamento cruzado; novos catalisadores; micro-ondas; paládio; ouro.

* Universidade Federal Fluminense, Programa de Pós-Graduação em Química, Outeiro de São João Baptista, CEP 24020-141, Niterói-RJ, Brasil.

✉ pedronettobatalha@gmail.com

DOI: [10.5935/1984-6835.20140034](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20140034)

Acoplamento Cruzado C-C: Novas Metodologias, Aplicações e Descobertas ao Longo dos Últimos Anos

Pedro N. Batalha,^{a,*} Fernanda S. Sagrillo,^a Ivson L. Gama^b

^a Universidade Federal Fluminense, Programa de Pós-Graduação em Química, Outeiro de São João Baptista, CEP 24020-141, Niterói-RJ, Brasil.

^b Faculdade de Colíder, Avenida Senador Júlio Campos, 995, Loteamento Trevo, Centro, CEP 78500-000, Colíder-MT, Brasil.

* pedronettobatalha@gmail.com

Recebido em 30 de setembro de 2013. Aceito para publicação em 23 de outubro de 2013



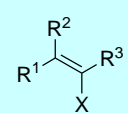

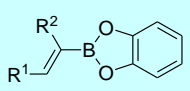
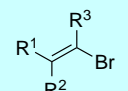
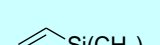
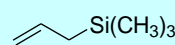
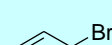
1. Introdução
2. Novos sistemas catalíticos
 - 2.1. Novos complexos e ligantes
 - 2.2. Paládio suportado e nanopartículas
 - 2.3. Uso de metais alternativos
3. Uso de micro-ondas
4. Novos substratos
5. Novas descobertas
6. Ouro em acoplamento cruzado
7. Conclusão

1. Introdução

As reações de acoplamento cruzado constituem uma classe de reações de grande interesse em síntese orgânica, por possibilitarem a construção de novas ligações, em especial as do tipo C-C, difíceis de serem obtidas por outros meios.¹ Tais reações passaram a receber maior atenção da comunidade científica a partir da década

de 70, com a publicação dos trabalhos de Suzuki-Miyaura,^{2,3} Kumada-Tamao-Corriu,^{4,5} Mizoroki-Heck,⁶ Sonogashira,⁷ Stille,⁸ Negishi⁹ e, posteriormente, de Hiyama¹⁰ em 1988, os quais descreveram o uso de metais de transição como catalisadores neste tipo de reação.¹ A Tabela 1 relaciona estas sete reações mencionadas, com destaque para as estruturas dos substratos e para os metais utilizados como catalisadores nos primeiros trabalhos publicados.

Tabela 1. Principais reações de acoplamento cruzado C-C correlacionadas aos respectivos reagentes, aos aditivos utilizados nos trabalhos originais e aos anos de sua publicação

Reação	Substratos dos trabalhos originais		Catalisador original	Aditivo(s) original(is)	Ano de publicação
	nucleófilo	eletrófilo			
Mizoroki-Heck ⁶	 R = Ph; CO ₂ Me	Ph-I	Pd(AcO) ₂	(<i>n</i> -Bu) ₃ N, como base	1972
Kumada-Tamao-Corriu ^{4,5}	R-MgBr R = alquil; Ph	Ph-Cl 	Ni(acac) ₂	-	1972
Sonogashira ⁷	R-C≡C-H R = H; Ph; CH ₂ OH;	R-X X = I; Br R = Ph; piridil; vinil; estiril	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	CuI, como co- catalisador	1975
Negishi ⁹	R-C≡CZnCl R = H; alquil	 X = Br; I R ¹ ; R ² ; R ³ = H; alquil; CO ₂ Me	Pd(PPh ₃) ₄ Cl ₂ Pd(PPh ₃) ₂ Ni(PPh ₃) ₄	-	1977
Stille ⁸	R ₄ Sn R = alquil; Ph	 R = alquil; aril	PhCH ₂ Pd(PPh ₃) Cl	-	1978
Suzuki-Miyaura ^{2,3}	 R ¹ ; R ² = H; alquil	 R ¹ ; R ² ; R ³ = H; alquil Ar-X X = I; Br; Cl Ar = aril; heteroaril	Pd(PPh ₃) ₄	NaOH; EtONa como bases	1979
Hiyama ¹⁰	 Ph-C≡C-Si(CH ₃) ₃ 	Ph-I Ph-CH=CH-Br 	(<i>η</i> ³ -C ₃ H ₅ PdCl) ₂	TASF, uma fonte de fluoreto como base	1988

Desde a publicação destes trabalhos, a importância do emprego de tais metodologias tem sido reconhecida no mundo todo, sendo que em 2010 os pesquisadores Richard Heck, Ei-Ichi Negishi e

Akira Suzuki foram laureados com o Prêmio Nobel de Química, por suas contribuições à química de acoplamento cruzado catalisada por paládio (Figura 1).^{11,12}



© The Nobel Foundation.
Photo: Ulla Montan

Richard F. Heck



© The Nobel Foundation.
Photo: Ulla Montan

Ei-ichi Negishi



© The Nobel Foundation.
Photo: Ulla Montan

Akira Suzuki

Figura 1. Pesquisadores laureados com o Prêmio Nobel de Química de 2010, por suas contribuições à química de Acoplamento Cruzado catalisada por paládio¹¹

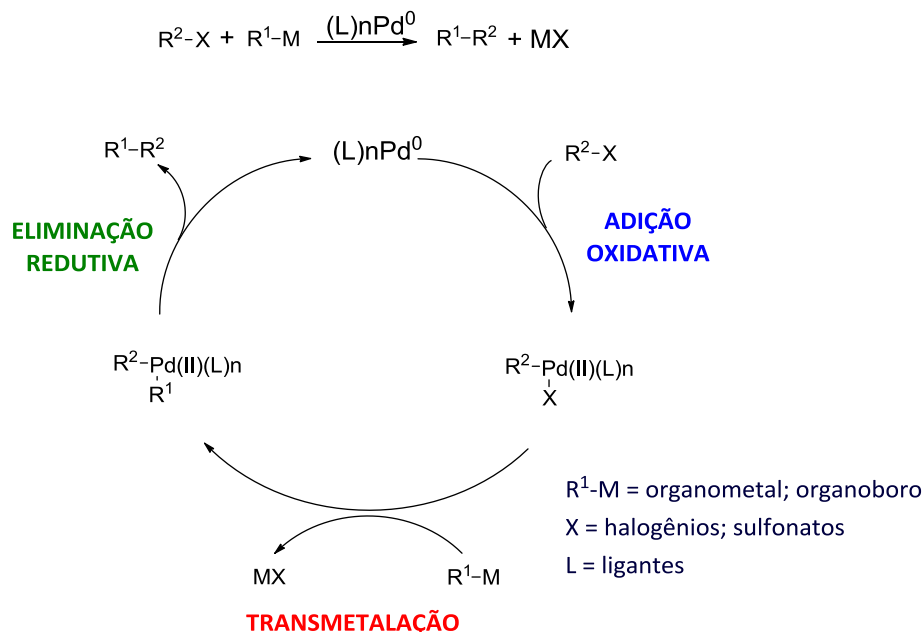
Ao longo das últimas décadas, as reações de acoplamento cruzado têm possibilitado a exploração de um novo patamar de pesquisas, principalmente nas áreas de Síntese Total de Produtos Naturais, Química Medicinal e Nanotecnologia,^{1,13} ao mesmo tempo em que novos avanços e novas descobertas têm sido descritas. Como exemplo pode-se citar o uso de fontes alternativas de energia como as micro-ondas (MO), aplicação de água como solvente, a busca por novos sistemas catalíticos mais práticos e menos prejudiciais ao meio ambiente e a aplicação de novos tipos de substratos. O ouro também tem se mostrado um metal aplicável às reações deste tipo, seja como parte de substratos, no caso de organo-ouros ou mesmo como catalisador.

O objetivo desta revisão é, portanto, expor alguns dos avanços e descobertas descritas por pesquisadores ao redor do mundo acerca das reações de acoplamento cruzado, entre 2008 e meados de 2013, com foco exclusivo na formação de ligações C-C e destaque especial aos seguintes temas:

desenvolvimento e aplicação de novos sistemas catalíticos, aplicação de micro-ondas como fonte energética e uso de novos tipos de substratos. Uma breve exposição sobre o uso de ouro em reações de acoplamento cruzado também é mostrada ao final.

2. Novos sistemas catalíticos

O mecanismo pelo qual as reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição ocorre, pode ser generalizado através de três etapas consecutivas no ciclo catalítico: adição oxidativa entre o catalisador e o eletrófilo, transmetalção com o organometálico em questão e, por fim, eliminação redutiva levando à formação de uma molécula orgânica contendo a ligação C-C recém-formada e à regeneração da espécie catalítica. O Esquema 1 generaliza estas etapas, para uma reação catalisada por paládio (0).^{13,14}



Esquema 1. Ciclo catalítico geralmente associado às reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio. (adaptado das refs. 13 e 14)

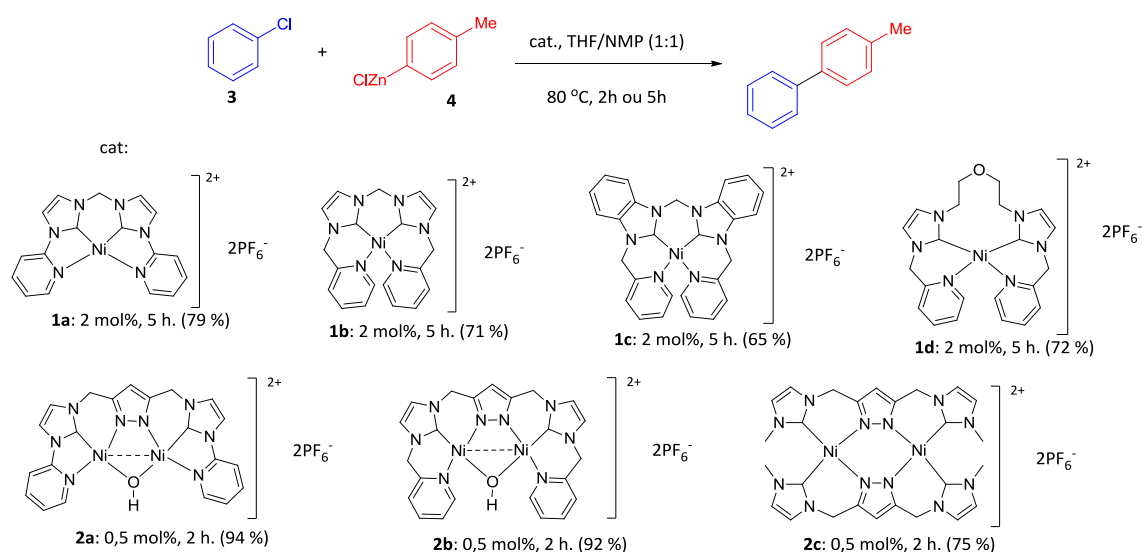
Um levantamento das publicações mais recentes sobre reações de acoplamento cruzado permite identificar a busca por novos catalisadores aplicáveis a tais reações como o tema mais explorado pelos químicos sintéticos que trabalham nesta área de pesquisa. Observa-se uma busca contínua por novos sistemas catalíticos que possam se sobrepôr a algumas características desvantajosas relacionadas aos primeiros catalisadores utilizados, como contaminação ambiental por metais pesados e ligantes de fosfina, incompatibilidade com determinadas funcionalidades orgânicas e baixa atividade frente a alguns tipos de substratos, por exemplo.¹⁵⁻⁴⁰

Este tópico ilustra alguns dos avanços

relacionados ao desenvolvimento e utilização de novos catalisadores aplicáveis às reações de acoplamento cruzado.

2.1. Novos complexos e ligantes

Chen, Zhou e Xi foram os primeiros pesquisadores a descrever a utilização de um ligante carbeno *N*-heterocíclico (CNH) em um complexo de níquel com atividade catalítica na reação de Negishi. Eles estudaram a influência de quatro complexos mononucleares (**1a-d**) e de três binucleares (**2a-c**), na reação entre clorobenzeno (**3**) e cloreto de *p*-toluilzinc (**4**) (Esquema 2).¹⁵



Esquema 2. Eficiência de diferentes complexos de níquel (II) (**1a-d** e **2a-c**) na reação entre o clorobenzeno (**3**) o cloreto de *p*-toluilzinco (**4**)¹⁵

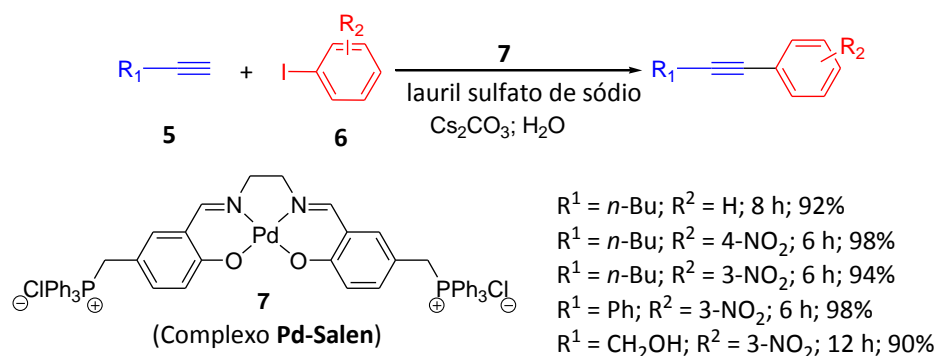
Dentre os quatro complexos mononucleares, **1a** mostrou-se o mais eficiente. Os autores justificaram este resultado pela facilidade de dissociação dos grupos piridínicos presentes neste complexo, uma vez que os quatro anéis do sistema bis(piridil-imidazol-ilidenil)-metano permanecem coplanares entre si junto ao íon de níquel (II) central, o que faz com que a tensão interna do sistema seja maior que nos outros complexos mononucleares (**1b-d**).¹⁵

Com relação aos complexos binucleares testados (**2a-c**), todos se mostraram mais ativos que os mononucleares (**1a-d**), sendo evidenciado pela menor carga catalítica necessária, por menores tempos de reação e melhores rendimentos (Esquema 2). Os autores explicaram este fenômeno pela cooperação bimetálica possível nos sistemas binucleares. Mais especificamente, dentre estes, **2a** forneceu o melhor rendimento de reação, o que foi justificado pela menor distância entre os dois íons de níquel neste complexo, o que permite que ambos os íons acessem o cloreto de arila simultaneamente,

possibilitando com isso a ativação bimetálica da ligação C-Cl. A aplicação destes catalisadores ao uso de eletrófilos menos reativos, como os cloretos de arila, sem necessidade de prévia ativação dos mesmos, configura um grande potencial sintético, considerando a maior disponibilidade comercial destes substratos.¹⁵

Diversos trabalhos também têm sido publicados com foco no desenvolvimento de novos catalisadores aplicáveis à reação de Sonogashira, em especial sistemas que dispensem a necessidade do uso de cobre como co-catalisador.

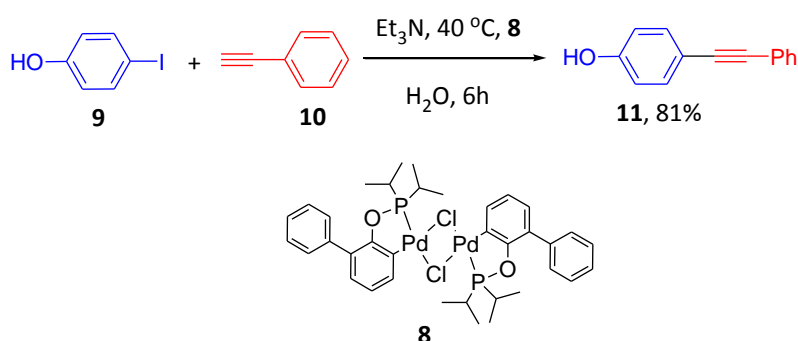
O complexo de Paládio-Salen (**7**) configura um desses exemplos, tendo sido descrito como um catalisador ativo frente à reação de Sonogashira envolvendo iodetos de arila como substrato eletrofílico, sem a necessidade de adição de uma fonte de cobre. As reações, neste caso, ocorrem em meio aquoso, na presença de carbonato de céσιο (Cs_2CO_3) como base e lauril sulfato de sódio como agente tensoativo, sob condições aeróbicas (Esquema 3).¹⁶



Esquema 3. Reação de Sonogashira entre iodobenzenos e alquinos terminais, na presença do complexo de Pd-Salen (**7**) como catalisador¹⁶

O trabalho publicado por Marziale e colaboradores ilustra um segundo exemplo para este caso. Os autores desenvolveram uma metodologia aplicável às reações de Sonogashira, também em meio aquoso, sob

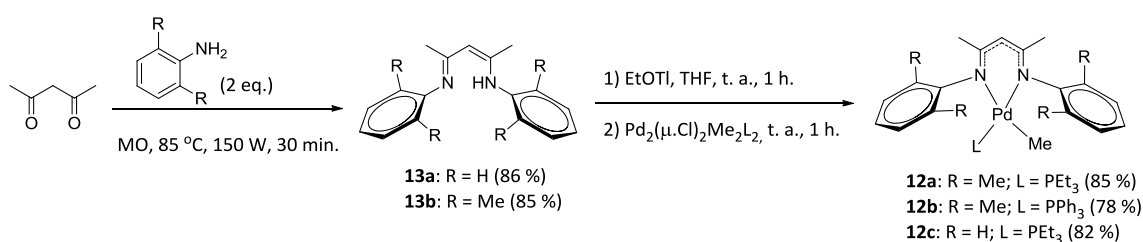
condições reacionais brandas. As reações ocorrem na presença de trietilamina (Et_3N) como base de um complexo binuclear de paládio e ligante fosfonitos (**8**) como catalisador (Esquema 4).¹⁷



Esquema 4. Reação de Sonogashira entre iodofenol (**9**) e fenilacetileno (**10**), em água, na presença do ligante de fosfonito (**8**)¹⁷

Outra inovação, desta vez relativa à reação de Hiyama, foi publicada em 2010 por Jin, Young e Lee. Estes pesquisadores descreveram a aplicação de complexos à base de ligantes de β -dicetiminatofosfano (**12a-c**) no acoplamento de Hiyama envolvendo cloretos de arila não ativados, em água como solvente, sem a necessidade de adição de uma fonte de fluoreto como ativador da ligação Si-C presente no

eletrófilo. Até então o uso de cloretos de arila como eletrófilos em reações de Hiyama havia sido pouco descrito na literatura, sendo usualmente relacionado apenas às reações nas quais se empregava micro-ondas como fonte energética e também com altas cargas catalíticas. O Esquema 5 ilustra como os complexos de paládio objetos de estudo deste trabalho foram sintetizados.¹⁸



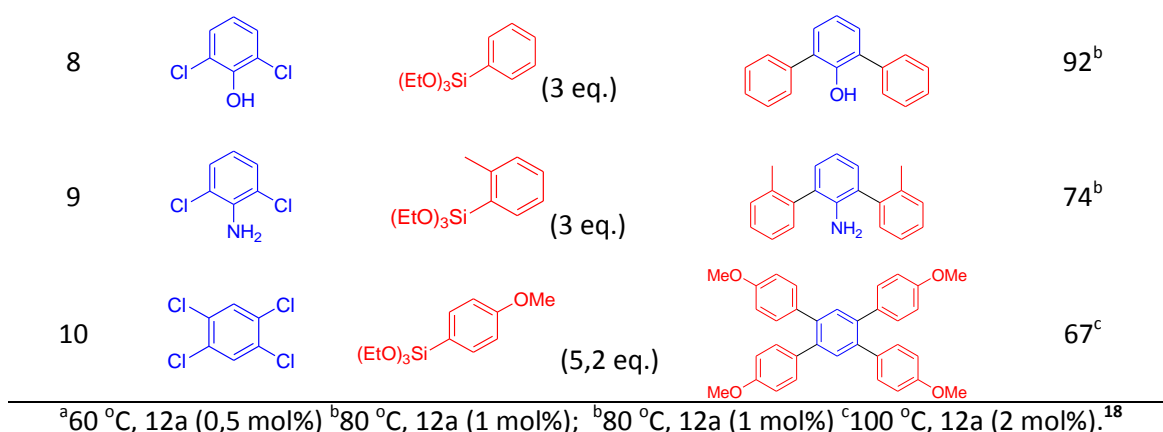
Esquema 5. Síntese dos complexos de paládio (II) (**12a-c**)¹⁸

Dos três complexos sintetizados, **12a** e **12c** exibiram maior atividade catalítica, o que foi justificado pela maior capacidade σ-doadora do grupamento trietilfosfanil, em comparação ao grupamento trifenílfosfanil, presente em **12b**.¹⁸

A Tabela 2 explicita as condições de reação otimizadas, catalisadas por **12a**, e os resultados obtidos para a aplicação de diferentes substratos, incluindo eletrófilos derivados de anilina, piridina, tiofenos e diclorobenzenos.¹⁸

Tabela 2. Acoplamentos de Miyama catalisado pelo complexo **12a**¹⁸

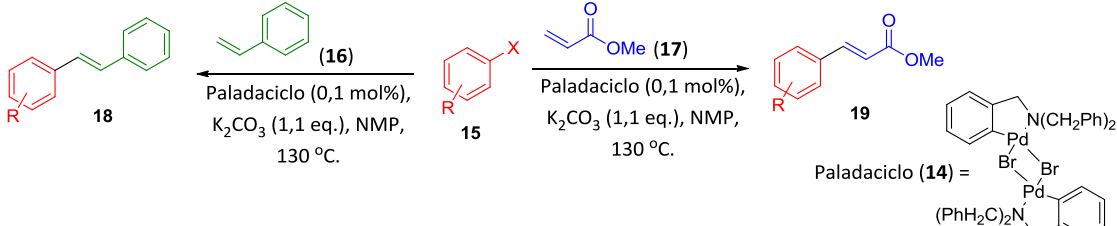
eletrófilo + ArSi(OEt) ₃		12a, NaOH, TBAB		produto	
		H ₂ O, 8 - 15 h.			
Entrada	eletrófilo	ArSi(OEt) ₃	produto	Rendimento (%)	
1				90 ^a	
2				91 ^a	
3				74 ^a	
4				89 ^a	
5				92 ^a	
6				84 ^b	
7				90 ^b	



Mesmo o impedimento espacial relacionado a nucleófilos (entradas 1 e 3) *o*-substituídos e a presença de um grupamento sulfeto (entrada 5), já descrito na literatura como um sítio de alta afinidade pelo paládio e, portanto, geralmente incompatível com reações catalisadas por este metal, foi compensado pela alta atividade do catalisador. O complexo de escolha também foi capaz de catalisar o acoplamento múltiplo do 1,2,4,5-tetraclorobenzeno com trietoxi(4-metoxifenil)silano (entrada 10), fornecendo o respectivo produto com 67% de rendimento.¹⁸

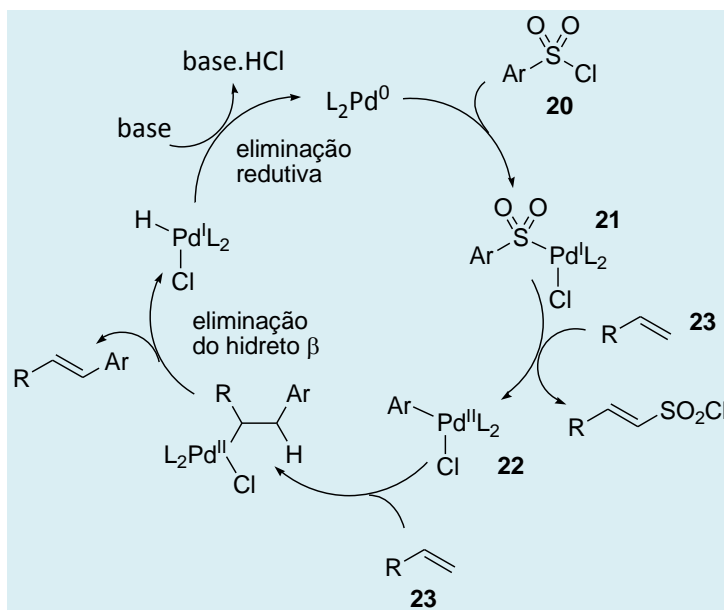
A aplicação de novos catalisadores à reação de Heck também tem sido alvo de muitos estudos nos últimos anos. Pesquisadores iranianos investigaram o emprego de um complexo termoestável de paladaciclo dimérico (**14**) como catalisador e demonstraram que esta espécie é capaz de catalisar reações de iodetos, brometos e mesmo cloretos de arila (**15**) com olefinas terminais (**16** e **17**), levando à formação dos respectivos produtos de acoplamento (**18** e **19**) com excelentes rendimentos (Tabela 3).¹⁹

Tabela 3. Acoplamento de Heck catalisado pelo paladaciclo **14**¹⁹

				
Entrada	X	R	Rendimento (%)	
			18	19
1	I	H	95	96
2	Br	H	94	94
3	Cl	H	78	80
4	SO ₂ Cl	H	90	93
5	I	4-OMe	96	96
6	Br	4-CHO	85	90
7	Br	4-Cl	90	90
8	Br	4-COMe	91	93
9	Br	3-COMe	80	87
10	Cl	4-COMe	83	85

Para justificar a reatividade de cloretos de arilsulfonila (**20**) nesta reação (entrada 4), os autores destacaram um trabalho publicado em 2005 por Vogel e Dubbaka, no qual é proposto um mecanismo para a aplicação deste tipo de substrato em reações catalisadas por paládio. A reação tem início com a adição oxidativa da espécie de Pd⁰ à

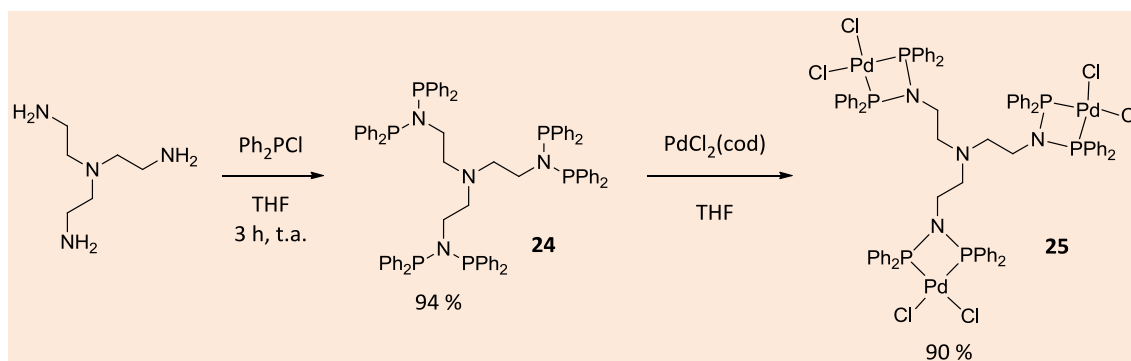
ligação S-Cl, formando-se o clorossulfinato de paládio (II) (**21**) *in situ*. Segue-se então rápida dessulfinação à alta temperatura (130 °C), o que leva ao complexo **22** capaz de coordenar de forma reversível com a olefina em questão (**23**). A espécie de Pd⁰ é regenerada através de etapas de eliminação do hidreto β e de eliminação redutiva (Esquema 6).²⁰



Esquema 6. Mecanismo proposto para o acoplamento catalisado por Pd (0) entre cloretos de sulfonila (**20**) e olefinas (**23**)²⁰

Em 2008, Aydemir e colaboradores descreveram a síntese de um novo ligante do tipo bis(fosfino)aminico polidentado (**24**) e de

seu correspondente complexo de paládio (II) (**25**) (Esquema 7).²¹

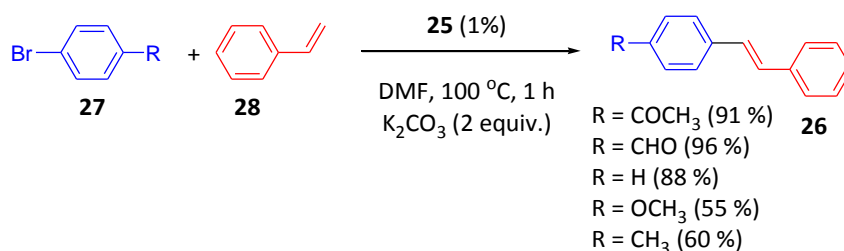


Esquema 7. Síntese do ligante **24** e sua complexação com Pd (II) (**25**)²¹

A atividade catalítica do complexo **25** foi avaliada em reação de acoplamento de Heck

e proporcionou a formação de derivados estilbenos (**26**) em rendimentos que variaram

de moderados a excelentes, como presentes no eletrófilo (**27**) foram exemplificado no Esquema 8. Vale destacar relacionados aos melhores resultados.²¹ que substituintes eletroretiradores



Esquema 8. Acoplamento de Heck entre brometos de arila (**27**) e estireno (**28**), catalisada pelo complexo **25**²¹

Em 2010, Yaşar e colaboradores descreveram a síntese e aplicação de uma série de novos ligantes do tipo 1,3-dialquil-3,4,5,6-tetraidropirimidina (**29a-f**) junto ao Pd (II) (Figura 2) em reações de acoplamento de Heck.²²

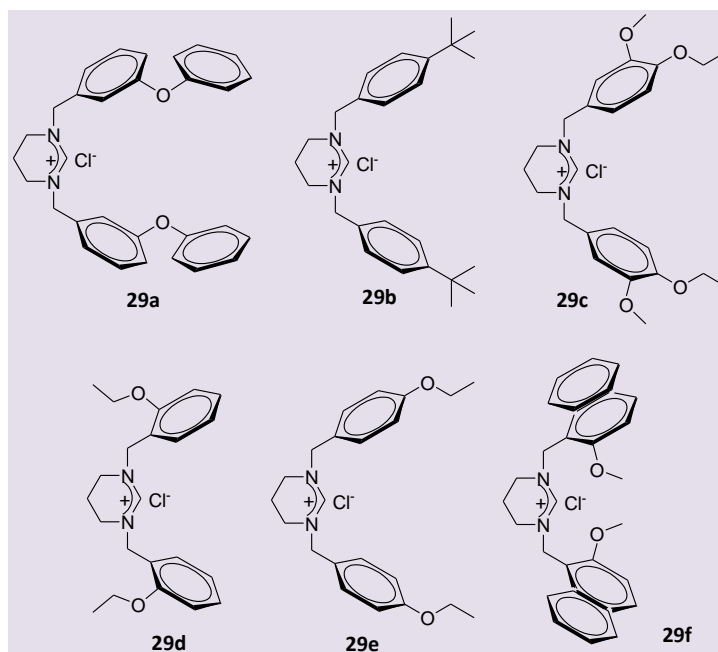


Figura 2. Precusores de ligantes NHC (**29a-f**) aplicáveis junto ao Pd (II) como catalisadores em reações de Heck²²

Os derivados **29a-f** atuam como precursores de carbenos *N*-heterocíclicos (NHC) e geram o complexo catalítico *in situ*, na presença de uma fonte de paládio, no caso Pd(OAc)₂. A utilização destes derivados, junto ao acetato de paládio (II) permitiu a

obtenção de diferentes produtos de acoplamento sob condições brandas e aeróbias. A Tabela 4 ilustra alguns dos resultados obtidos para os diferentes derivados empregados.²²

Tabela 4. Rendimentos de reações de acoplamento de Heck empregando-se diferentes precursores de NHC, na presença de Pd(II)²²

Entrada	R	Rendimento por catalisador (%)					
		29a	29b	29c	29d	29e	29f
1	H	62	60	66	85	78	82
2	CH ₃	65	82	78	95	70	82
3	OCH ₃	70	96	98	99	98	74
4	COCH ₃	90	99	94	99	93	86
5	CHO	97	98	97	99	96	86

Em 2010, Pal e colaboradores publicaram um trabalho no qual descreveram a aplicação de dois ligantes de 1-[2-(difenilfosfina)fenil]-

1*H*-pirazol (**30a** e **30b**) na presença de Pd (II), como sistemas catalíticos ativos em reações de Kumada (Figura 3).²³

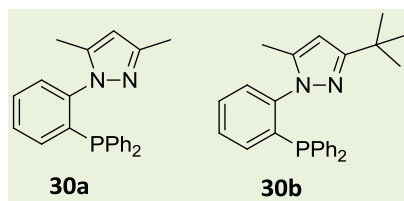


Figura 3. Estruturas dos 1-[2-(difenilfosfina)fenil]1*H*-pirazóis **30a** e **30b** descritos por Pal e colaboradores²³

Os efeitos do solvente e da base, assim como a proporção do ligante em relação ao catalisador foram avaliados e a Tabela 5 explicita as condições que levaram aos melhores para cada ligante em questão.²³

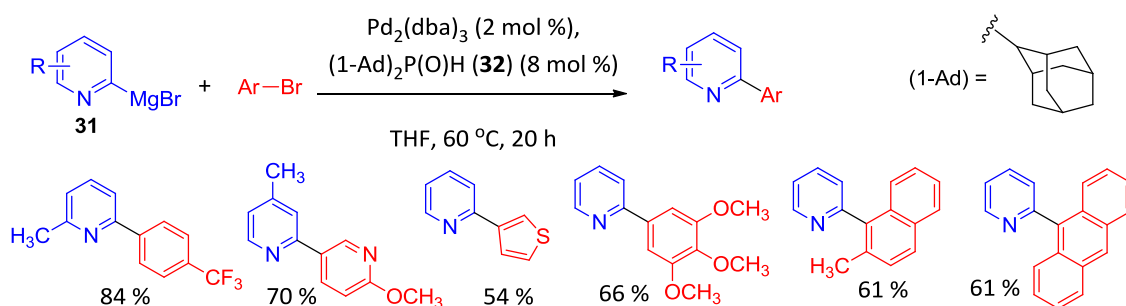
Em outro exemplo, pesquisadores alemães realizaram estudos com vários complexos baseados em metais de transição visando o acoplamento de Kumada entre reagentes 2-piridil-Grignard (**31**) e brometos de arila (**Ar-Br**). Através de seus

experimentos, foram capazes de desenvolver uma nova metodologia para esta reação, envolvendo a adição de uma fonte de paládio e o uso de um organofósforo (**32**), estável ao ar e à umidade, capaz de gerar *in situ* uma espécie ligante e, em sequência, um complexo com atividade catalítica. O Esquema 9 ilustra as condições de reação otimizadas, bem como alguns dos resultados obtidos.²⁴

Tabela 5. Aplicação dos ligantes **30a** e **30b** no acoplamento de Kumada, sob condições otimizadas

$$\text{Ar-Br} + \text{BrMg-C}_6\text{H}_5 \xrightarrow[\text{CsF, Tolueno, 55 }^\circ\text{C, 10 h}]{\text{Ligante (2 mol\%), Pd}_2(\text{dba})_3 \text{ (1 mol\%)}} \text{Ar-C}_6\text{H}_5$$

Entrada	Ar-Br	Ligante	Rendimento (%)
1		30a	90
2		30b	98
3		30a	86
4		30b	90
5		30a	80
6		30b	92
7		30a	72
8		30b	80
9		30b	90
10		30b	92
11		30b	95
12		30b	88

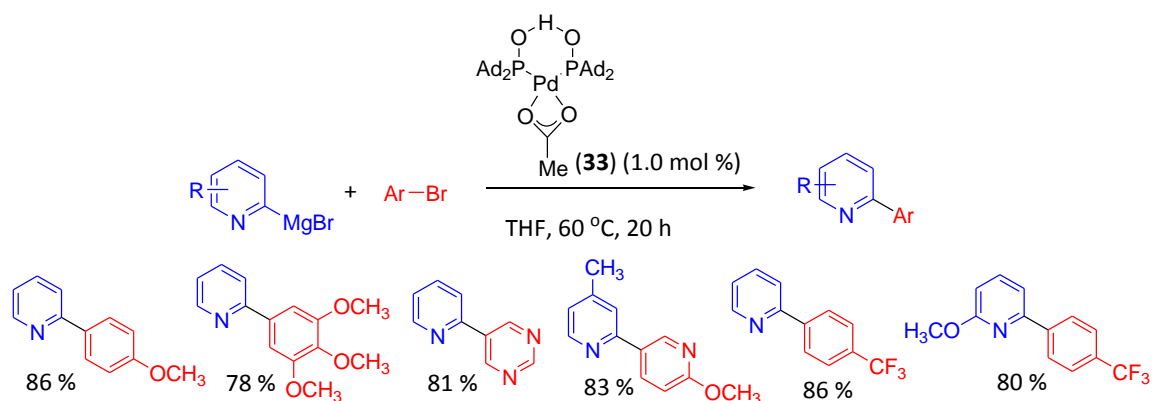


Esquema 9. Reação de Kumada envolvendo nucleófilos piridínicos (**31**) e um sistema catalítico com Pd (II) e ligante organofosforado (**32**)²⁴

De modo a complementar seus estudos, estes pesquisadores também sintetizaram o complexo **33**, derivado do organofósforo **32**

supracitado, e comprovaram que a aplicação direta deste complexo como catalisador (Esquema 9) apresentou eficiência

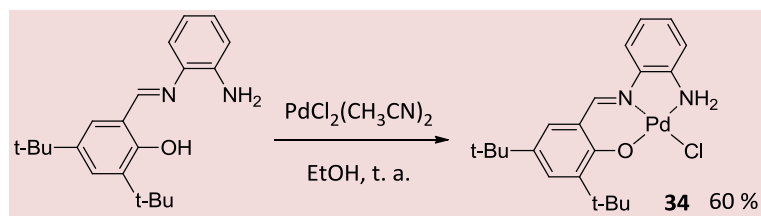
comparável a dos primeiros experimentos, fato coerente com a formação *in situ* de um complexo catalítico similar, no primeiro caso (Esquema 10).²⁴



Esquema 10. Reação de Kumada catalisada pelo complexo **33**²⁴

Novos sistemas catalíticos aplicáveis à reação de Suzuki-Miyaura também têm sido explorados. Como exemplo disso, pode-se destacar o trabalho de Liu e colaboradores, publicado em 2010. Os pesquisadores

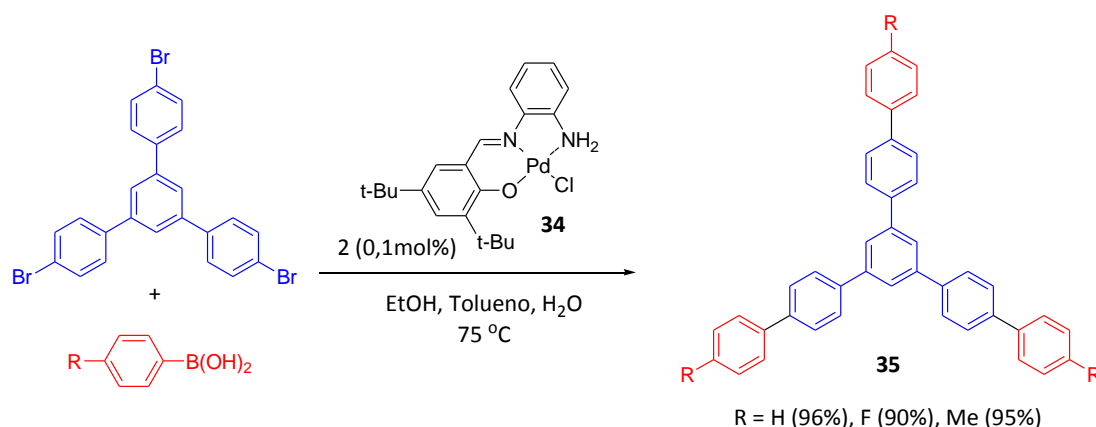
sintetizaram o complexo de Paládio (II) (**34**), estável ao ar e à umidade, o qual exibiu alta atividade catalítica para reações de Suzuki (Esquema 11).²⁵



Esquema 11. Síntese do complexo **34**²⁵

Empregando este complexo, os autores foram capazes de obter diversos produtos de acoplamento, incluindo derivados

poliaromáticos C3-simétricos (**35**), como ilustrado no Esquema 12.²⁵



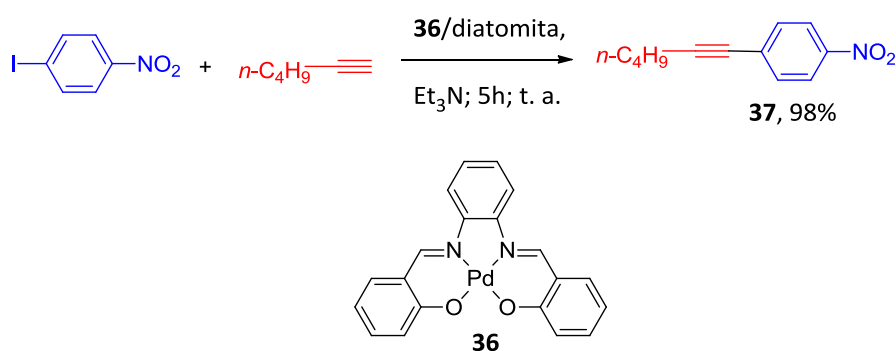
Esquema 12. Reação de Suzuki-Miyaura catalisada pelo complexo **34**²⁵

2.2. Paládio suportado e nanopartículas

A principal vantagem da aplicação de sistemas catalíticos baseados em nanopartículas e suportes em fase sólida está na sua fácil separação do meio após o término da reação, seja por filtração simples, ou pela aplicação de um magneto externo, nos casos onde o ferro é utilizado como suporte. Além disso, geralmente apresentam boa reciclagem, isto é, sua atividade catalítica não sofre diminuições significativas, mesmo após cinco ou seis ciclos de reação, em grande parte dos casos. Somado a isso, a ausência de ligantes tóxicos como derivados

de fosfina é um fator ambientalmente favorável.²⁶⁻³⁷

Bahramian e colaboradores foram os pioneiros no desenvolvimento de uma metodologia de acoplamento de Sonogashira em fase heterogênea, utilizando diatomita suportada em complexo salofeno de paládio II (**36**). O catalisador apresentou elevada atividade e recuperabilidade ao final das reações. Uma grande vantagem verificada no uso do catalisador foi a sua estabilidade ao ar. No Esquema 13 é apresentado um exemplo em que o produto de acoplamento (**37**) foi obtido em 98% de rendimento.²⁶

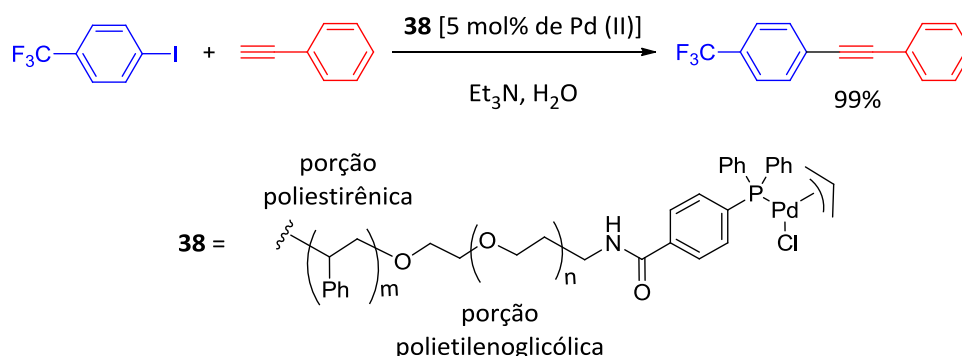


Esquema 13. Reação de Sonogashira catalisada pelo complexo salofeno de Paládio (II) (**36**) adsorvido em diatomita²⁶

Também com foco na reação de Sonogashira, em 2010, Suzuka e colaboradores descreveram a reação de acoplamento entre diversos haletos de arila e

acetilenos terminais na presença de paládio suportado em resina de poliestireno e polietilenoglicol (PS-PEG) (**38**). A água foi utilizada como solvente, trietilamina como

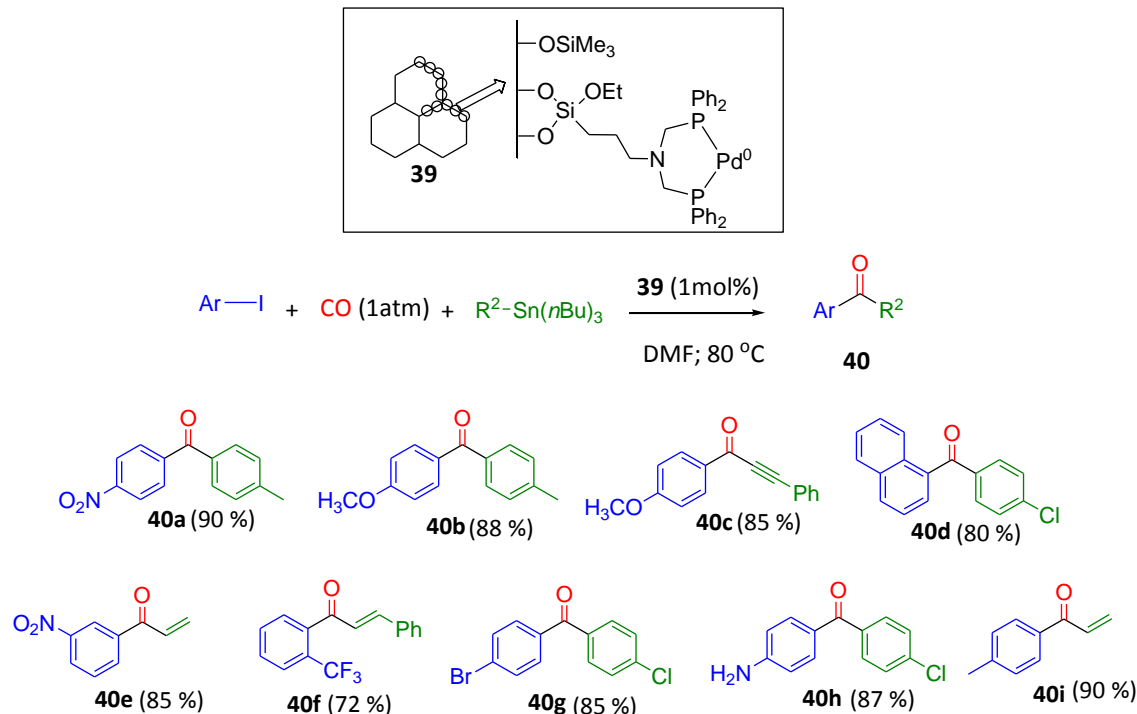
base e não foi necessária a adição de cobre como co-catalisador. No Esquema 14 é apresentado um exemplo da aplicação desta metodologia.²⁷



Esquema 14. Reação de Sonogashira catalisada pelo polímero **38**²⁷

Em 2009, foi descrita a primeira reação carbonilativa de Stille em fase heterogênea. A reação consistiu no acoplamento entre reagentes organoestanhos ($\text{R}^1\text{-SnR}^2$) e iodetos de arila (Ar-I) sob atmosfera de monóxido de carbono (CO) na presença de

dimetilformamida (DMF) como solvente à temperatura de 80 °C sob catálise do complexo de fosfina bidentada de paládio suportado em material mesoporoso baseado em sílica (**39**) (MCM-41) (Esquema 15).²⁸

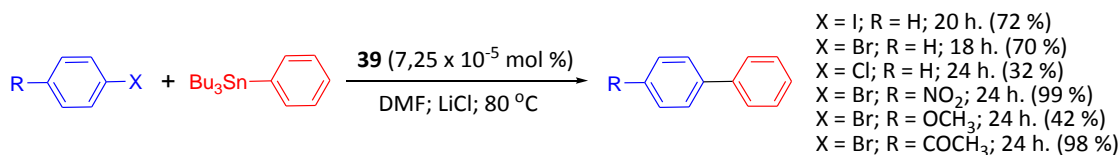


Esquema 15. Exemplo de aplicação do catalisador **39** na reação carbonilativa de Stille em fase heterogênea²⁸

Dentre algumas das vantagens relacionadas ao catalisador **39**, quando comparado com outros sistemas catalíticos normalmente utilizados na reação de Stille, como $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, pode-se destacar: maior atividade catalítica e quimiosseletividade, fácil recuperação ao fim das reações, possibilidade de reutilização em até dez ciclos reacionais consecutivos sem perda de

eficiência e a não necessidade de aplicação do monóxido de carbono sob altas pressões.²⁸

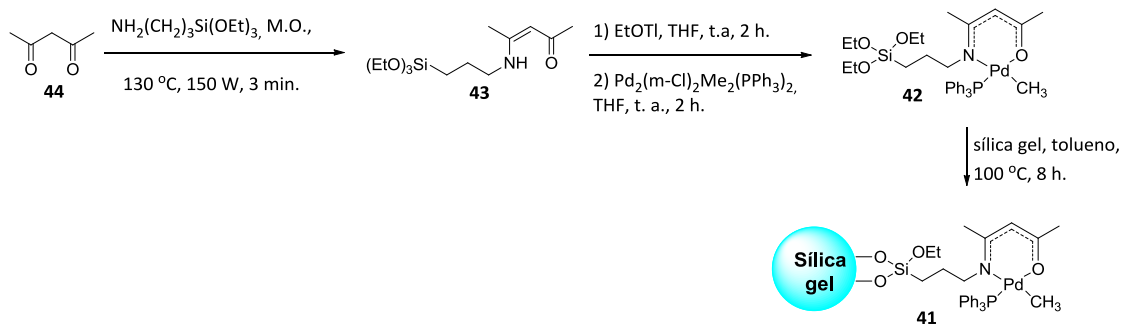
Neste mesmo ano, S. Jana e seu grupo de pesquisas descreveu a utilização deste mesmo catalisador (**39**) em reações de Stille não carbonilativas, para obtenção de bifenilas assimétricas, como exemplificado no Esquema 16.²⁹



Esquema 16. Acoplamento não carbonilativo de Stille catalisado por MCM-41 impregnado com Pd(0) (**39**)²⁹

Lee e colaboradores, em sua busca por catalisadores mais versáteis sintetizaram um complexo de paládio com ligante β -cetoiminatofosfano suportado em sílica gel

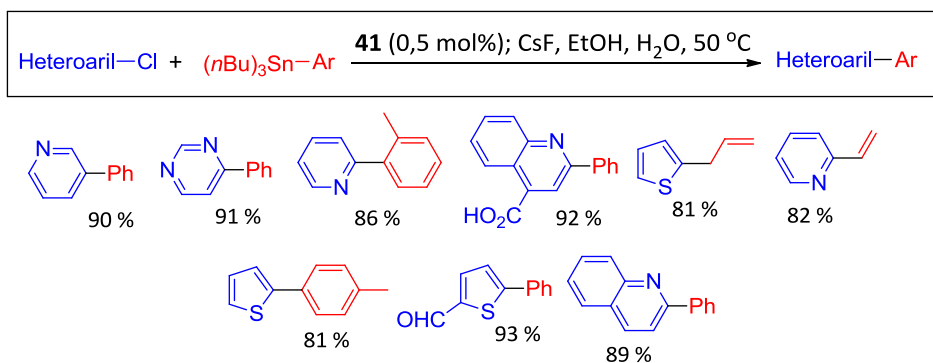
(**41**) (Esquema 17) e o utilizaram em diversas reações de acoplamento cruzado, como as reações de Suzuki-Miyaura, de Stille e de Sonogashira.³⁰



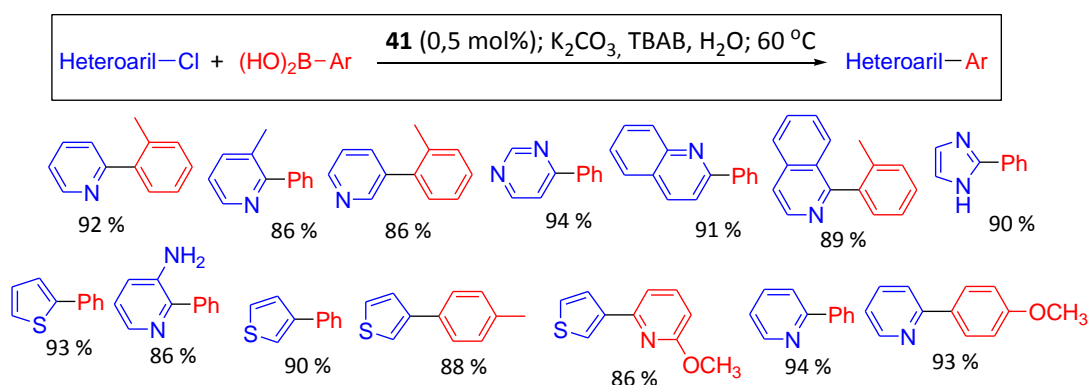
Esquema 17. Obtenção do Complexo de Pd (II) (**41**)³⁰

Os Esquemas 18, 19 e 20 ilustram alguns dos produtos de acoplamento obtidos em diferentes tipos de reações, sob catálise do

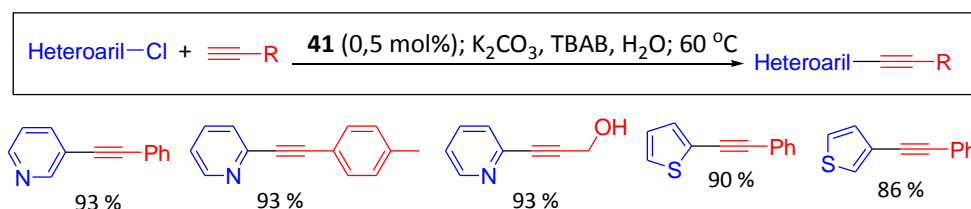
complexo **41**, assim como seus respectivos rendimentos, utilizando como par eletrofílico diferentes cloretos de heteroarila.³⁰



Esquema 18. Aplicação do complexo **41** como catalisador em acoplamentos de Stille³⁰



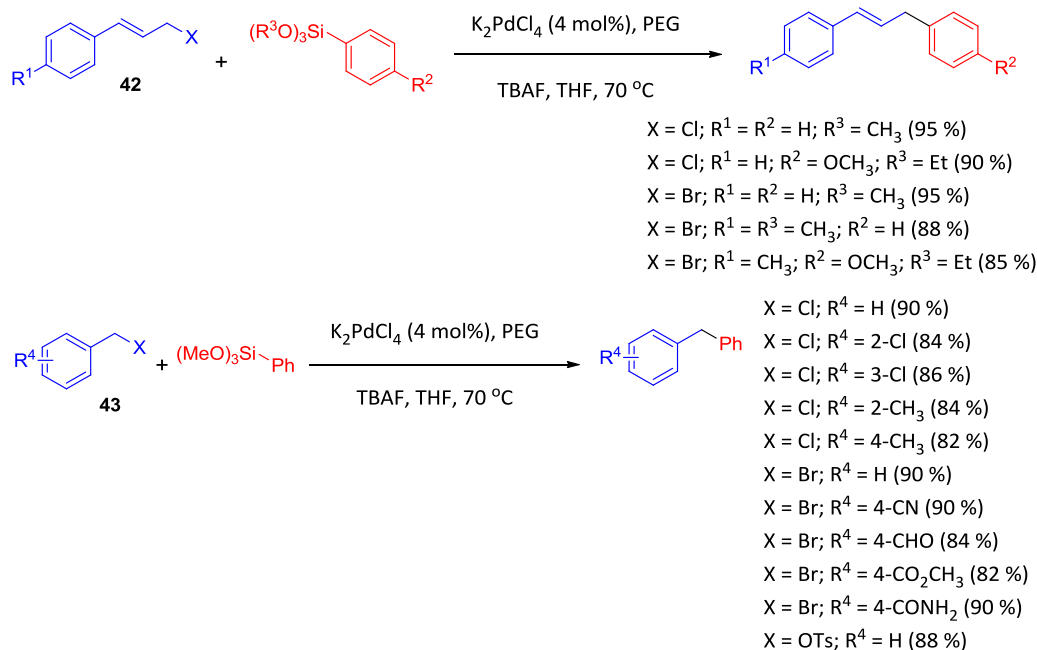
Esquema 19. Aplicação do complexo **41** como catalisador em acoplamentos de Suzuki-Miyaura³⁰



Esquema 20. Aplicação do complexo **41** como catalisador em acoplamentos de Sonogashira³⁰

Tendo em vista que grande parte dos ligantes utilizados para compor os sistemas catalíticos baseados em metais de transição é sensível ao ar, além de serem de difícil obtenção, Srimani, Bej e Sarkar trabalharam no desenvolvimento de nanopartículas de paládio de diferentes tamanhos, capazes de catalisar diferentes reações de acoplamento cruzado, incluindo a reação de acoplamento de Miyaura, sem que houvesse a necessidade do uso de ligantes.³¹

Apesar da baixa reatividade da ligação $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-Cl}$, as nanopartículas de paládio foram capazes de catalisar a reação de diversos cloretos cinâmicos (**42**) e benzílicos (**43**) (Esquema 21). Além disso, a reação mostrou-se quimiosseletiva e carbonos sp^3 sofreram o acoplamento preferencialmente quando na presença de ligações do tipo $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-Cl}$, no mesmo substrato. Tosilatos também se mostraram bons eletrófilos para este tipo de reação.³¹

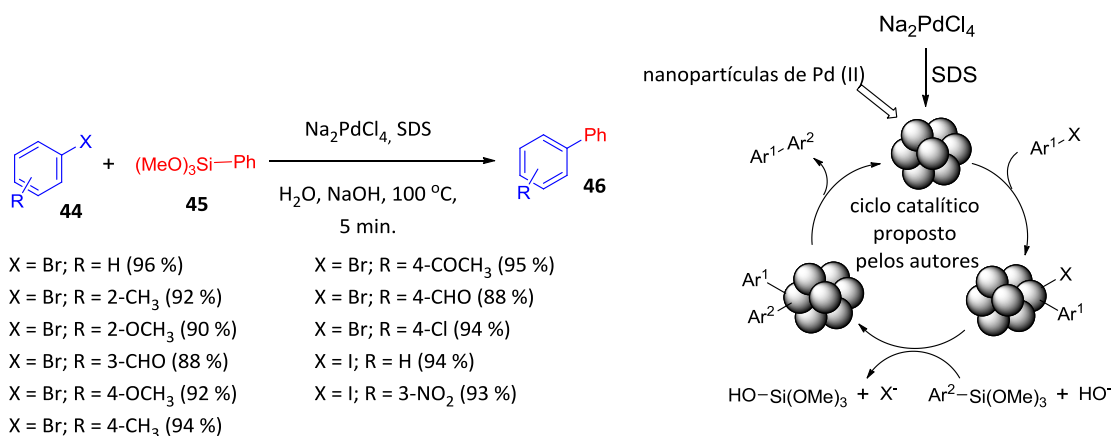


Esquema 21. Aplicação de nanopartículas de paládio formadas *in situ* ($\text{K}_2\text{PdCl}_4/\text{PEG}$), em reações de Hiyama³¹

Mesmo a presença de um hidrogênio em posição β ao carbono eletrofílico, no caso dos substratos alílicos (**43**), a etapa de β -eliminação no ciclo catalítico não ocorreu, o que minimizou a formação de produtos indesejados.³¹

Em 2008, Ranu, Dey e Chattopadhyay descreveram uma metodologia para o acoplamento de Hiyama, nas quais nanopartículas de paládio são geradas *in situ*, e catalisam a reação entre brometos ou iodetos de arila (**44**) e arilsilanos (**45**), em meio aquoso.³²

A reação ocorre pela adição do eletrófilo (**44**) e do arilsiloxano (**45**) em água na presença de quantidade catalítica de Na_2PdCl_4 , dodecil sulfato de sódio (**SDS**) e hidróxido de sódio (**NaOH**) à temperatura de 100 °C. Diversas biarilas assimétricas (**46**) foram obtidas em altos rendimentos e sem a necessidade de adição de fontes de fluoreto (Esquema 22). Efeitos eletrônicos de substituintes presentes no componente eletrofílico não tiveram influência na reatividade dos mesmos.³²

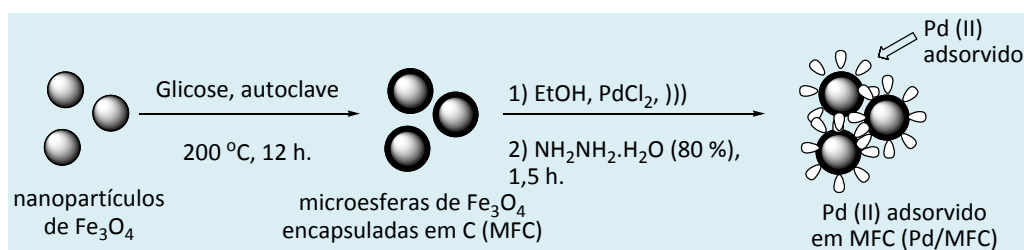


Esquema 22. Acoplamento de Hiyama catalisado por nanopartículas de paládio geradas *in situ* pelo sistema $\text{Na}_2\text{PdCl}_4/\text{SDS}$ e ciclo catalítico proposto pelos autores³²

Os autores sugerem que a reação ocorre seguindo o mecanismo clássico descrito para o acoplamento de Hiyama, destacando a ação do hidróxido de sódio como promotor, substituindo o íon fluoreto, presente em procedimentos convencionais relacionados à reação de Hiyama descritos na literatura (Esquema 20).³²

Zhu e Diao, em 2011, descreveram a

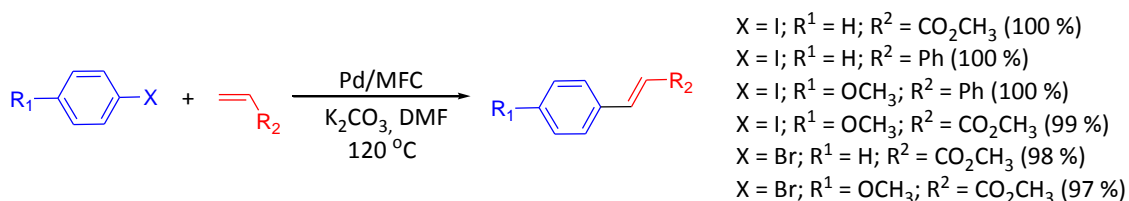
utilização de nanopartículas de paládio imobilizadas em nanocompósitos magnéticos de ferro (Pd/Fe₃O₄@C ou Pd/MFC), como um catalisador aplicável à reação de Heck. O catalisador em questão foi obtido pela carbonização da glicose na presença de nanopartículas de óxido ferroso férrico (Fe₃O₄) seguido de adsorção do Pd (II) (Esquema 23).³³



Esquema 23. Obtenção do sistema Pd/MFC³³

Os resultados obtidos demonstraram a alta eficiência deste novo catalisador considerando, em especial, a possibilidade de sua recuperação pela aplicação de um magneto externo e a reutilização em vários

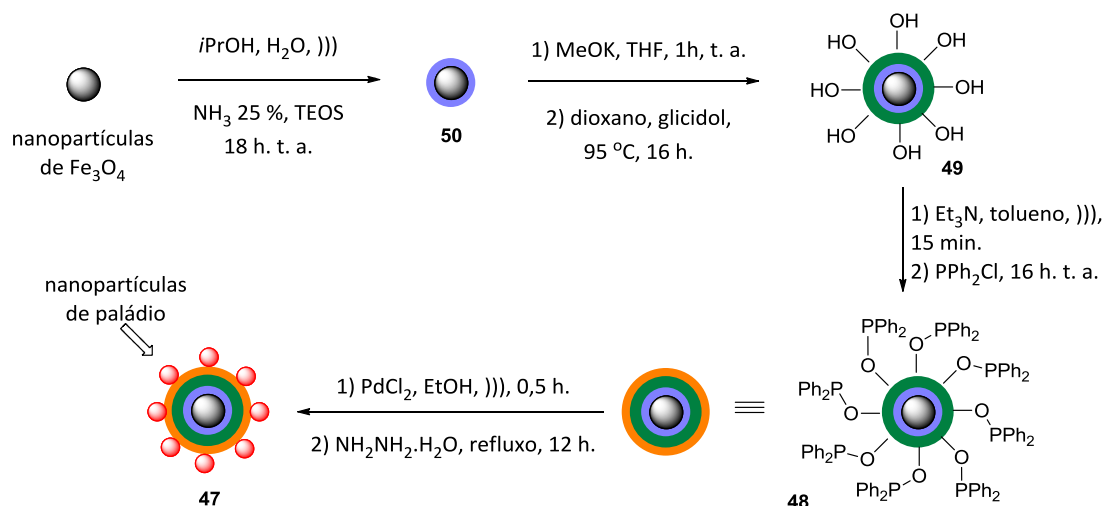
ciclos reacionais. No Esquema 24 são apresentados exemplos de reações de Heck na presença do sistema Pd/MFC, e seus respectivos rendimentos.³³



Esquema 24. Acoplamento de Heck catalisado pelo sistema Pd/MFC³³

Em 2012, Du e colaboradores descreveram um novo catalisador de paládio suportado em nanopartículas magnéticas (47). O catalisador foi obtido a partir de nanopartículas de óxido ferroso férrico (Fe₃O₄), encapsuladas em sílica (50) e

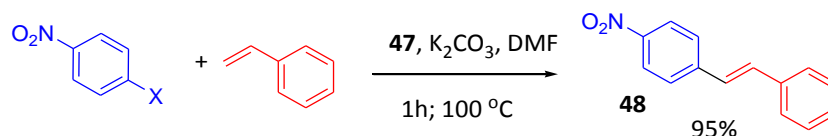
derivatizadas, em sequência, com glicidol (49) e clorodifenilfosfina (PPh₂Cl) (48). A complexação na presença de uma fonte de Pd (II) permitiu a obtenção do catalisador em questão (Esquema 25).³⁴



Esquema 25. Síntese do catalisador **47**, suportado em nanopartículas de Fe_3O_4 ³⁴

Este novo sistema (**47**) apresentou alta atividade catalítica em reações de Heck, sendo relacionada a uma baixa lixiviação do paládio. O Esquema 26 exemplifica a

aplicação deste catalisador no qual o produto de acoplamento (**48**) foi obtido após uma hora de reação a 100 °C, com um rendimento de 95%.³⁴

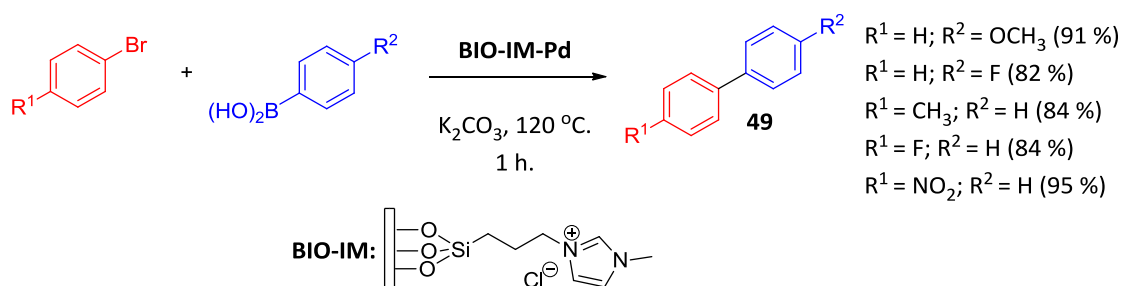


Esquema 26. Reação de Heck na presença de nanopartículas magnéticas do tipo **47** como catalisador³⁴

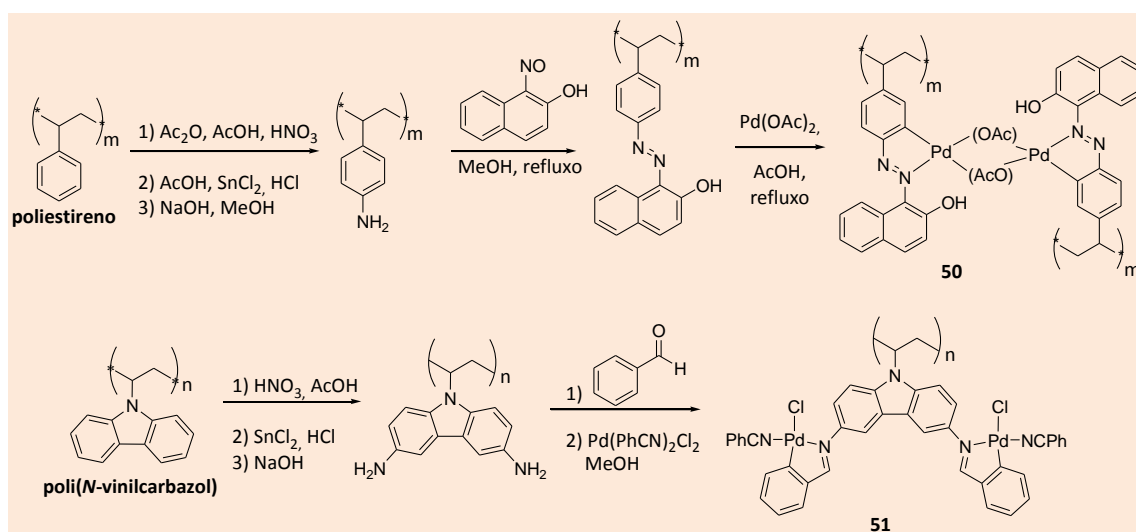
Mandai e colaboradores descreveram a obtenção de um sistema catalítico de paládio suportado em óxido de ferro biogênico (**BIO**), produzido a partir de fermentação bacteriana (*Leptothrix ochracea*). O **BIO** se apresenta como um material amorfo constituído de microtubos porosos, cuja estrutura não é passível de ser construída de forma artificial. Diferentes sistemas catalíticos foram obtidos a partir da funcionalização superficial do **BIO** com grupos alcóxissilanos contendo, em sua porção terminal, unidades capazes de coordenar com o paládio, sendo que os melhores resultados catalíticos foram obtidos

com o derivado do cloreto de imidazolium (**BIO-IM**), capaz de gerar uma espécie NHC *in situ*, a qual pode coordenar com o paládio. Diferentes biarilas (**49**) foram obtidas em bons rendimentos na presença de carbonato de potássio como base e na ausência de solventes, como ilustrado no Esquema 27.³⁵

Em 2010, cientistas indianos publicaram dois trabalhos nos quais descreveram a síntese e aplicação catalítica de novos complexos de paládio (II) ancorados em poliestireno (**50**)³⁶ e poli(*N*-vinilcarbazol) (**51**)³⁷ (Esquema 28).



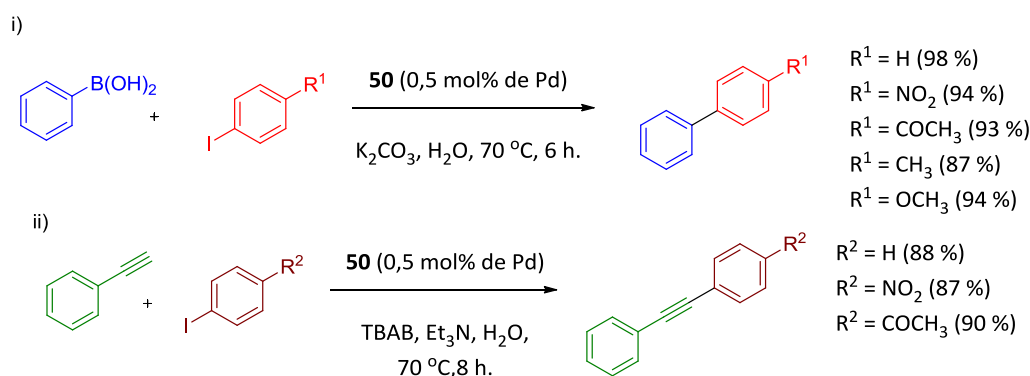
Esquema 27. Reação de Suzuki catalisada por BIO-IM, na presença de paládio³⁵



Esquema 28. Síntese dos complexos 50³⁶ e 51,³⁷ ancorados em polímeros

O complexo **50** foi aplicado como catalisador em fase heterogênea em reações de Suzuki e de Sonogashira em meio aquoso. Os produtos de acoplamento foram sintetizados em excelentes rendimentos

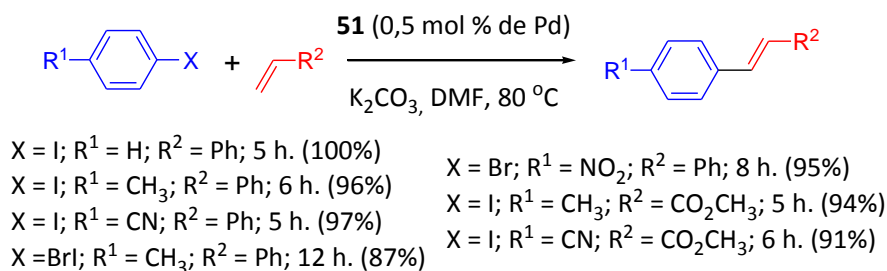
como explicitado no Esquema 29. Além de termostável, o catalisador **50** apresentou alta reciclabilidade, sendo facilmente recuperado do meio reacional por filtração simples.³⁶



Esquema 29. Reações de Suzuki (i) e de Sonogashira (ii), catalisadas pelo complexo **50**³⁶

O complexo **51** foi aplicado à reação de Heck tendo apresentado alta atividade

catalítica sob condições aeróbias, podendo ser reutilizado pelo menos seis vezes sem diminuição notável da atividade catalítica (Esquema 30).³⁷



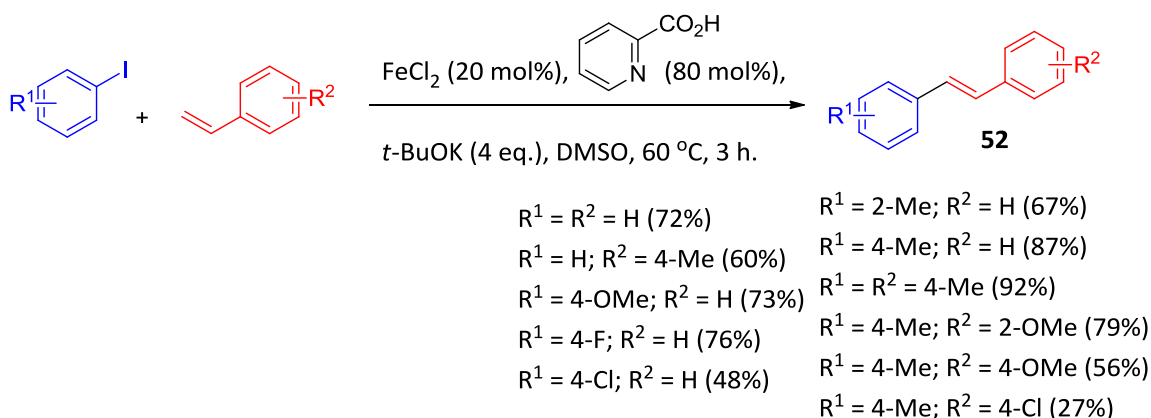
Esquema 30. Reações de Heck catalisadas pelo complexo **51**³⁷

2.3. Uso de metais alternativos

Vogel e colaboradores demonstraram que iodetos de arila poderiam sofrer acoplamento de Heck de forma estereosseletiva, na presença de um catalisador de ferro. Diferentes sais de ferro com diferentes estados de oxidação foram testados e foi observado que sais de Fe(II), como o cloreto ferroso, catalisavam a reação

de forma mais eficiente. Dos diferentes ligantes testados, os melhores resultados foram obtidos usando-se prolina e ácido picolínico em 80 mol%.³⁸

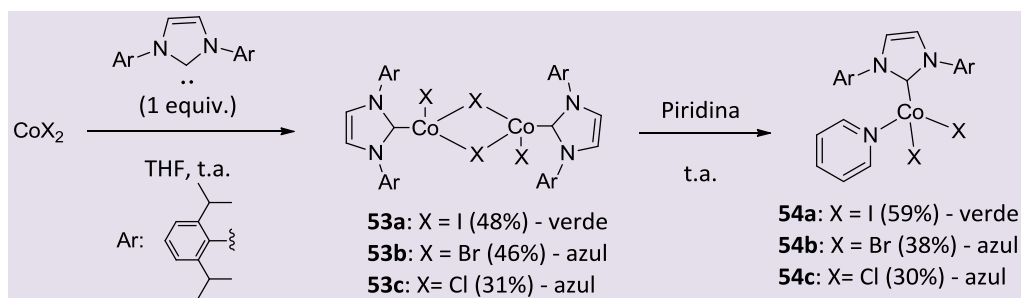
A reação foi avaliada com diferentes substratos, em condições otimizadas, e seus respectivos produtos de acoplamento (**52**) foram obtidos em rendimentos variáveis (Esquema 31).³⁸



Esquema 31. Acoplamento de Heck catalisado por Fe (II) na presença de ácido picolínico³⁸

Transformações orgânicas catalisadas por cobalto estão cada vez mais populares, sendo amplamente exploradas nos últimos anos.^{39,40} Em 2012, Matsubara e colaboradores descreveram a formação de uma série de complexos binucleares de cobalto (**53a-c**) a partir de iodeto, brometo e cloreto de

cobalto (II) com um ligante do tipo NHC. Para estabilizá-los de forma mais adequada, estes complexos foram convertidos em monômeros (**54a-c**) na presença de piridina (Esquema 32).³⁹



Esquema 32. Síntese dos complexos de Co (II) binucleares, **53a-c**, e mononucleares, **54a-c**³⁹

Os complexos **53a** e **54a-c** apresentaram alta atividade catalítica sob condições de Kumada (Tabela 6).³⁹

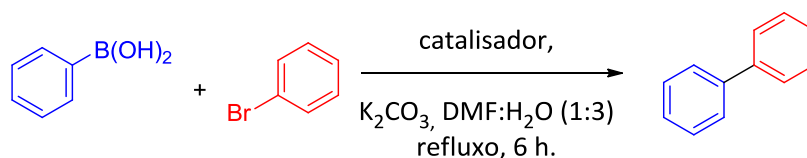
Tabela 6. Acoplamento de Kumada sob catálise de Co (II) na forma de complexos binucleares e mononucleares contendo ligante NHC³⁹

Entrada	Catalisador	Tempo (h)	R-X	Rendimento (%)
1	53a	18	<i>n</i> -Oct-Br	16
2	53a	19		90
3	53a	21		84
4	53a	21		32
5	53a	21		4
6	54a	19		86
7	54b	19		81
8	54c	19		65

Carga catalítica: 1a (1,5 mol%); 2a, 2b ou 2c (3,0 mol%)

Qiao e colaboradores, conhecendo a propriedade de troca iônica referente à hidroxiapatita (**HAP** - $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$), exploraram a sua aplicação como suportes sólidos em sistemas catalíticos baseados em diferentes metais de transição como manganês (II), níquel (II), cobre (II) e cobalto (II). Os autores demonstraram que a utilização de níquel (II) e cobre (II) em tais sistemas não resultou em atividade catalítica mensurável. No entanto, os derivados de cobalto (II) e manganês (II) apresentaram

melhores resultados. Outros derivados da apatita também foram testados como suporte. Neste caso, a espécie derivada da **HAP** apresentou baixa atividade catalítica sob condições de Suzuki, enquanto o análogo fluoroapatita (**FAP** - $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$) foi relacionado a melhores rendimentos. O Esquema 33 exemplifica os resultados supracitados.⁴⁰



catalisador = **CuHAP** (1 % de conversão e rendimento não mensurável)

catalisador = **NiHAP** (0 % de conversão)

catalisador = **CoHAP** (5 % de conversão e 3 % de rendimento)

catalisador = **MnHAP** (6 % de conversão e 5 % de rendimento)

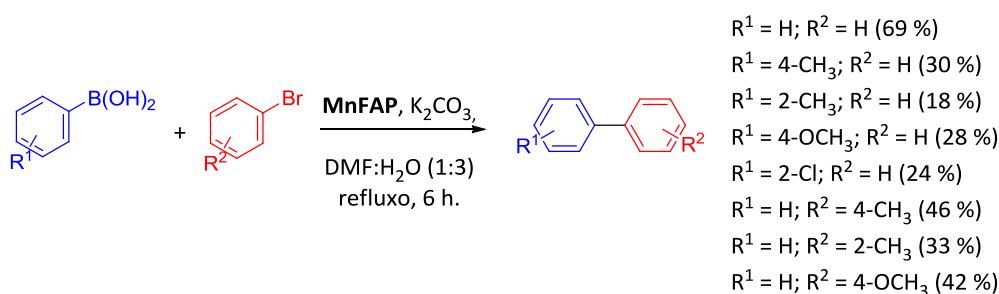
catalisador = **CoFAP** (49 % de conversão e 48 % de rendimento)

catalisador = **MnFAP** (71 % de conversão e 69 % de rendimento)

Esquema 33. Uso de diferentes sistemas derivados da apatita e metais de transição na reação de Suzuki⁴⁰

Os autores atribuíram o melhor resultado referente ao derivado fluoretado à presença dos íons fluoreto capazes de formar um ambiente químico mais básico e, portanto, de gerarem com mais eficiência a espécie

metálica rica em densidade eletrônica, passível de ativar a ligação C-Br mais facilmente. O Esquema 34, exemplifica a utilização de outros substratos na reação catalisada pelo derivado mais ativo, **MnFAP**.⁴⁰



R¹ = H; R² = H (69 %)

R¹ = 4-CH₃; R² = H (30 %)

R¹ = 2-CH₃; R² = H (18 %)

R¹ = 4-OCH₃; R² = H (28 %)

R¹ = 2-Cl; R² = H (24 %)

R¹ = H; R² = 4-CH₃ (46 %)

R¹ = H; R² = 2-CH₃ (33 %)

R¹ = H; R² = 4-OCH₃ (42 %)

Esquema 34. Aplicação de diferentes substratos na reação de Suzuki catalisada pelo derivado MnFAP⁴⁰

3. Uso de micro-ondas

A aplicação da irradiação de micro-ondas como fonte de energia para ativação de reações orgânicas tem sido cada vez mais explorada por químicos do mundo todo. A capacidade de algumas substâncias de converter a energia absorvida pela irradiação de micro-ondas em energia rotacional e consequentemente, em energia térmica, faz com que essa técnica permita um aquecimento interno do sistema extremamente eficiente.⁴¹ Comparativamente, o aproveitamento da energia fornecida ao sistema é muito maior

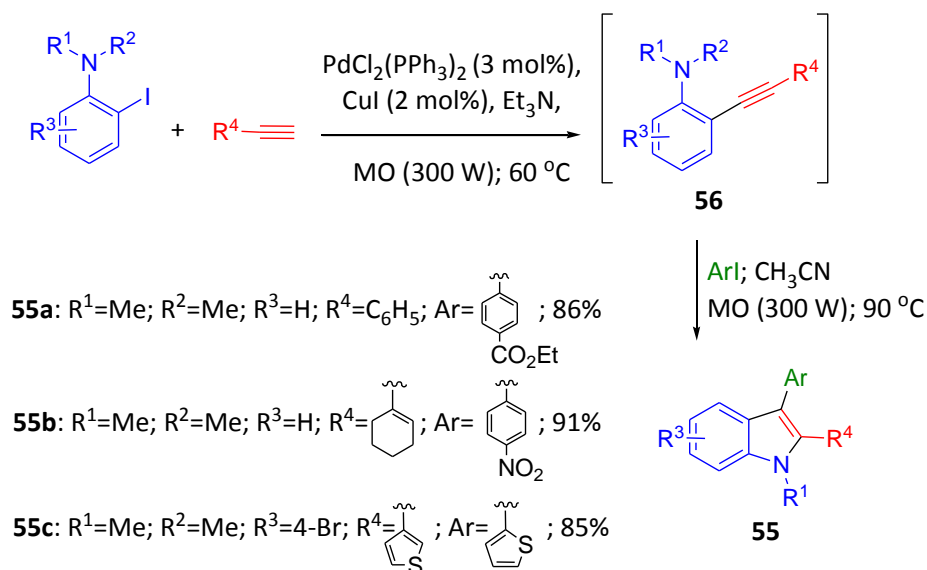
no caso da irradiação por micro-ondas e mesmo reações pouco eficientes quando submetidas aos métodos clássicos de aquecimento podem ter o seu tempo reacional diminuído e rendimento aumentado quando submetidas à esta irradiação.⁴²

Chen e colaboradores, em 2009, descreveram uma metodologia utilizando aquecimento por micro-ondas (MO) sob condições de Sonogashira para síntese de derivados indólicos do tipo **55**. A reação baseia-se no acoplamento em cascata de três substratos e é realizada em duas etapas: a primeira utilizando as condições convencionais de Sonogashira para formação

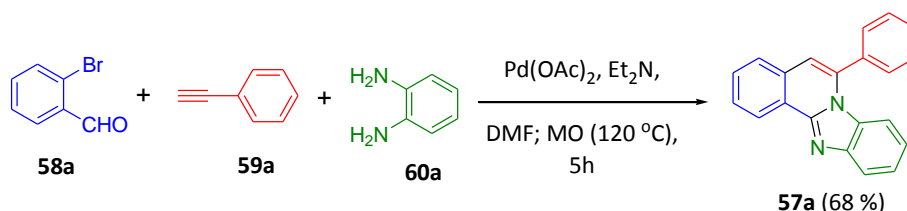
de intermediários do tipo **56**, seguida da adição de um iodeto de arila (Arl) (Esquema 35).⁴³

Okamoto e seu grupo de pesquisas descreveram a síntese de benzimidazol[2,1-*a*]isoquinolinas (**57**), através da reação tricomponente entre 2-bromoarilaldeídos

(**58**), alquinos terminais (**59**) e 1,2-fenilenodiaminas (**60**) sob condições de Sonogashira submetidas a irradiação de micro-ondas, na ausência de cobre. O Esquema 36 ilustra um exemplo da utilização desta metodologia.⁴⁴



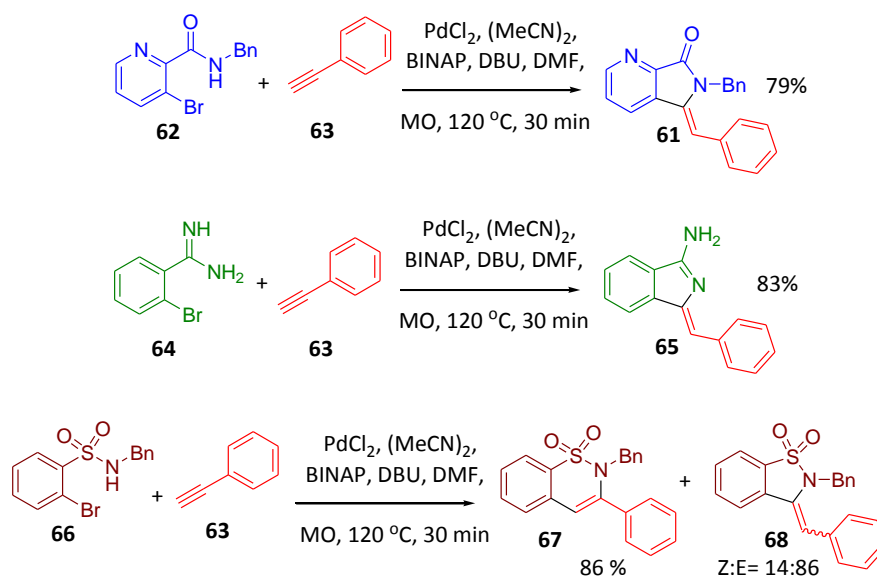
Esquema 35. Metodologia para obtenção de derivados indólicos do tipo **55** via reação de Sonogashira sob irradiação de micro-ondas⁴³



Esquema 36. Obtenção do derivado **57a**, através da reação de Sonogashira sob irradiação de micro-ondas⁴⁴

O Esquema 37 mostra a aplicação de uma mesma metodologia sintética envolvendo o acoplamento de Sonogashira sob irradiação de micro-ondas a partir de diferentes substratos, levando à obtenção de diferentes produtos heterocíclicos. A pirrolopiridina **61** pôde ser obtida com rendimento de 79 % pela reação entre a piridina **62** e fenilacetileno (**63**). A reação de acoplamento

de 2-bromobenzamidina (**64**) com fenilacetileno (**63**), por outro lado, levou à formação da amidina **65** em 83 % de rendimento. No entanto, com a utilização da sulfonamida **66** como um dos substratos, obteve-se a sulfonamida cíclica **67** como produto principal e uma mistura isomérica (*Z:E* = 14:86) do subproduto **68**.⁴⁵



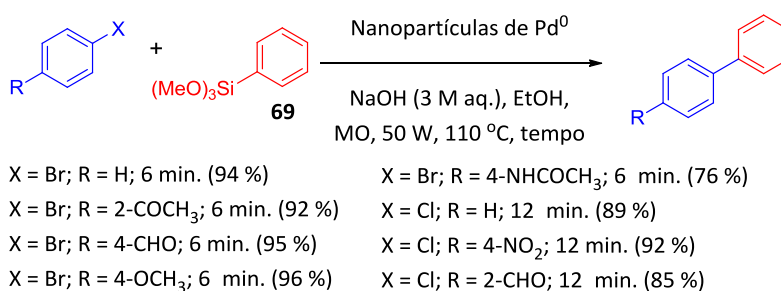
Esquema 37. Reações de Sonogashira sob irradiação de micro-ondas levando à obtenção de derivados heterocíclicos **61**, **65**, **67** e **68**⁴⁵

Kaur e Shah desenvolveram um novo catalisador constituído de resina Amberlite XAD-4, macroporosa, impregnada com nanopartículas de paládio, para a reação de Hiyama ativada por hidróxido de sódio em meio aquoso. O acoplamento, neste caso, ocorre sob irradiação de micro-ondas, sem a necessidade de adição de ligantes, surfactantes ou solventes orgânicos.⁴⁶

A escolha da resina foi feita levando-se em consideração as condições de reação a serem aplicadas. Polímeros como PVP e PEG, capazes de estabilizar nanopartículas sob aquecimento convencional, foram descartados pois tendem a coagular quando expostos a micro-ondas. A resina de poliestireno, por outro lado, além de neutra, é estável à irradiação de micro-ondas. Dentre

as possibilidades disponíveis, as resinas microporosas também foram descartadas devido à sua sensibilidade a solventes polares, que acabam por tornar os poros inacessíveis aos substratos. Resinas macroporosas, por outro lado, não têm essa limitação.⁴⁶

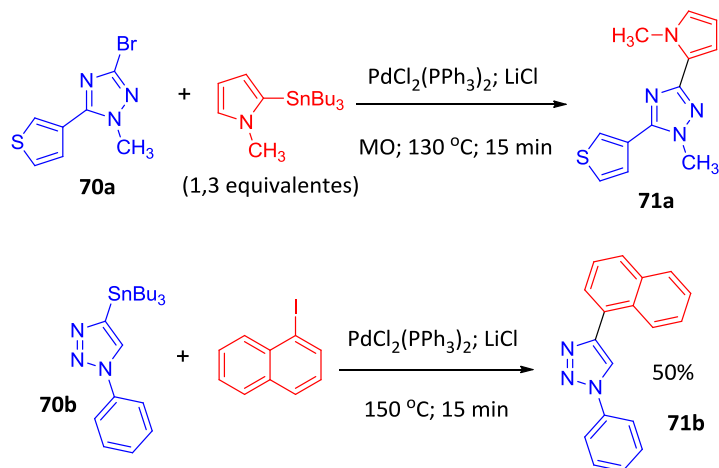
Foi observado que a resina de poliestireno impregnada com nanopartículas de paládio, foi capaz de catalisar a reação entre feniltrimetoxissilano (**68**) e diferentes brometos e cloretos arílicos, de forma eficiente e com boa reciclagem do catalisador. O Esquema 38 ilustra as condições de reação otimizadas para a reação entre fenil-trimetoxissilano e diferentes haletos de arila.⁴⁶



Esquema 38. Acoplamento de Hiyama catalisado por nanopartículas de paládio sob irradiação de micro-ondas⁴⁶

Ao fim da reação, o sistema catalítico é facilmente recuperado por filtração e lavagem com água quente, etanol ou diclorometano, para remoção de qualquer produto adsorvido. A reutilização ocorre sem perda significativa de atividade, mesmo após cinco ciclos de aplicação.⁴⁶

Cebrián e colaboradores descreveram a primeira metodologia para o acoplamento de Stille envolvendo o uso da irradiação de micro-ondas. Esta estratégia permitiu a condensação entre diferentes heterociclos (**70**) e levou à obtenção de uma variedade de produtos (**71**) em bons rendimentos. O Esquema 39 exemplifica esta metodologia.⁴⁷



Esquema 39. Acoplamento de Stille sob irradiação de micro-ondas levando à obtenção dos produtos **71a** e **71b**⁴⁷

Em 2012, Susanto e seu grupo de pesquisa publicaram um trabalho em que se investigou e aplicação do paladaciclo oxímico fluorado **72** (Figura 4) sob irradiação de micro-ondas em algumas reações de acoplamento cruzado.⁴⁸

Os Esquemas 40, 41, 42 e 43 exemplificam algumas das aplicações deste catalisador descritas neste trabalho.⁴⁸

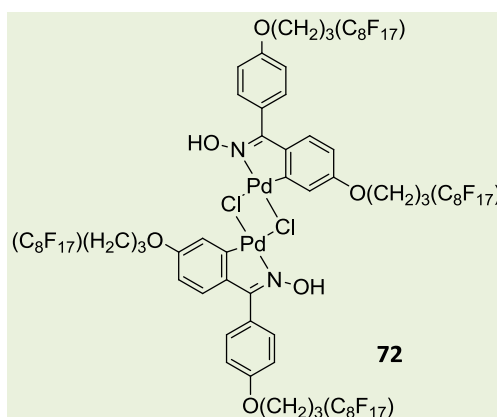
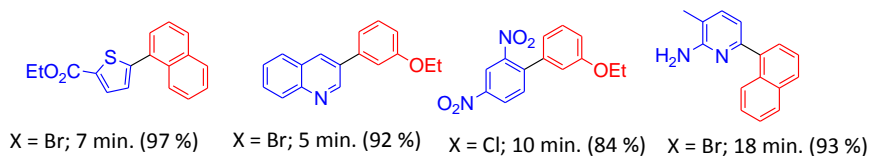
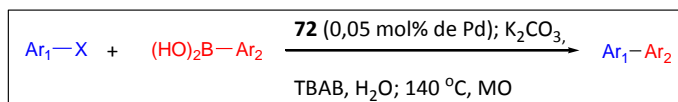
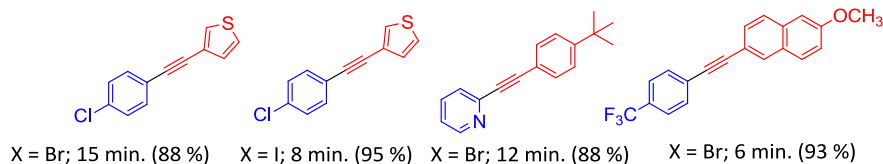
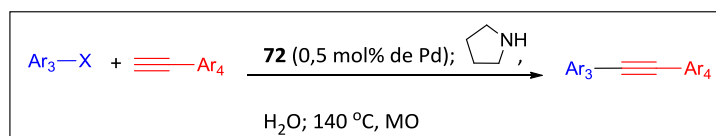


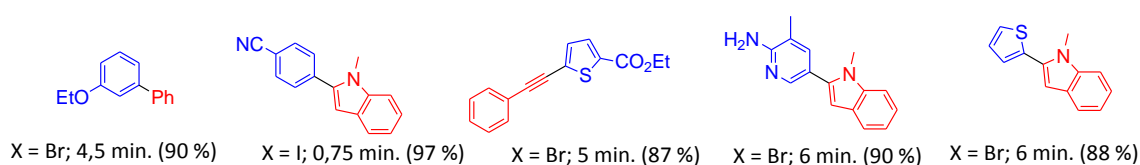
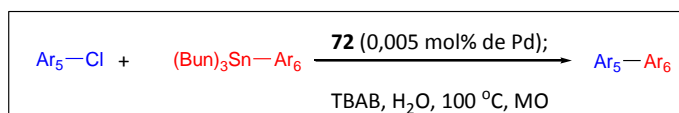
Figura 4. Paladaciclo oxímico fluorado **72** cataliticamente ativo em reações de acoplamento cruzado⁴⁸



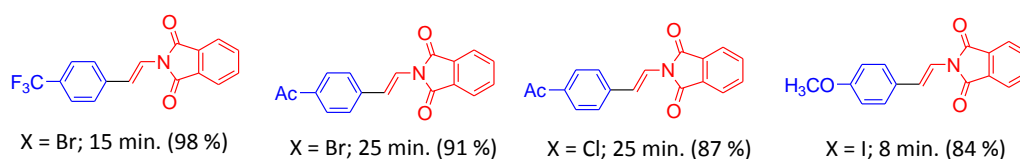
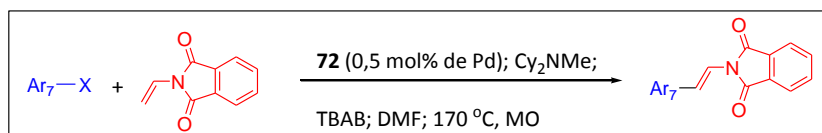
Esquema 40. Reação de Suzuki-Miyaura catalisada pelo paladaciclo **72**⁴⁸



Esquema 41. Reação de Sonogashira catalisada pelo paladaciclo **72**⁴⁸



Esquema 42. Reação de Stille catalisada pelo paladaciclo **72**⁴⁸

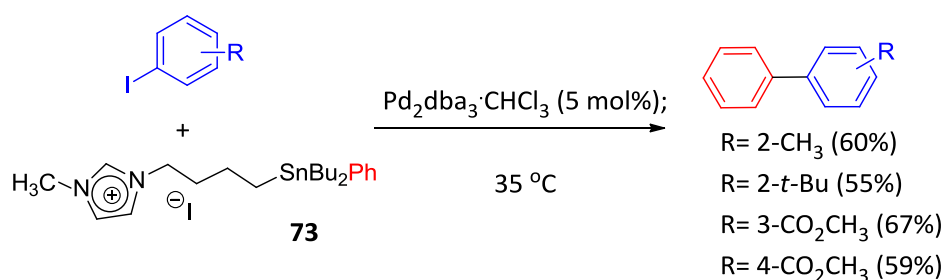


Esquema 43. Reação de Heck catalisada pelo paladaciclo **72**⁴⁸

4. Novos substratos

Vitz, Legoupy e colaboradores, em 2009, descreveram a obtenção de novos líquidos iônicos contendo uma unidade organoestânica em sua estrutura molecular,

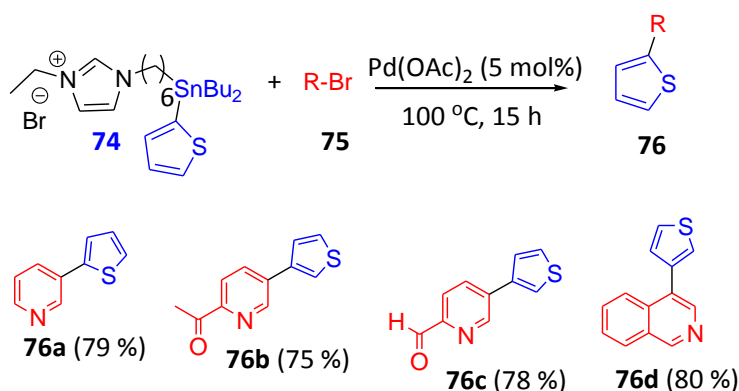
aplicáveis portanto à reação de Stille como substratos nucleofílicos. Tais substratos mostraram-se reativos sob condições amenas e na ausência de outros solventes. O Esquema 44 exemplifica a aplicação do líquido iônico **73** neste caso.⁴⁹



Esquema 44. Acoplamento de Stille envolvendo o uso do líquido iônico **73** como substrato nucleofílico⁴⁹

Devido aos bons resultados observados durante estes experimentos, posteriormente estes mesmos pesquisadores publicaram outro trabalho, utilizando reagentes líquidos iônicos organoestânicos heterocíclicos, como o derivado tiofênico **74**, desta vez em reações

com brometos de arila (**75**). Obtiveram derivados heterocíclicos do tipo **76** em rendimentos satisfatórios (Esquema 45). Nesta metodologia também não se fez necessário o uso de aditivos, solventes e ligantes.⁵⁰



Esquema 45. Acoplamento de Stille envolvendo o líquido iônico organoestânico **74** e diferentes brometos de arila⁵⁰

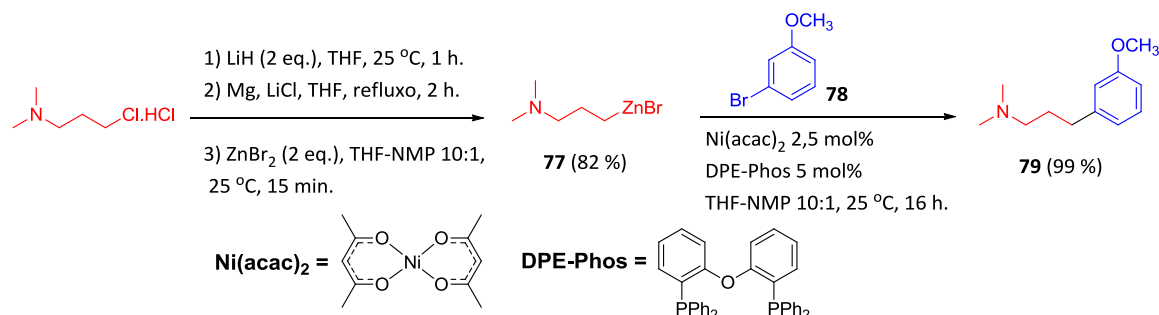
Knochel e colaboradores desenvolveram uma variação do acoplamento de Negishi, empregando catálise por níquel. A partir desta metodologia reagiram eletrófilos arílicos, heteroarílicos ou mesmo alquênílicos com espécies de aminoalquilzínco (**77**) como

nucleófilos. A utilização de nucleófilos contendo a função amina terciária, também presente como farmacóforo em diversas substâncias naturais bioativas, até então não havia sido descrita em reações deste tipo.⁵¹

A otimização das condições de reação se

deu a partir da reação-modelo entre cloreto de 3-dimetilamino-propano-1-zinco (**77a**) e 3-bromo-anisol (**78**). O sistema catalítico relacionado ao melhor rendimento foi uma

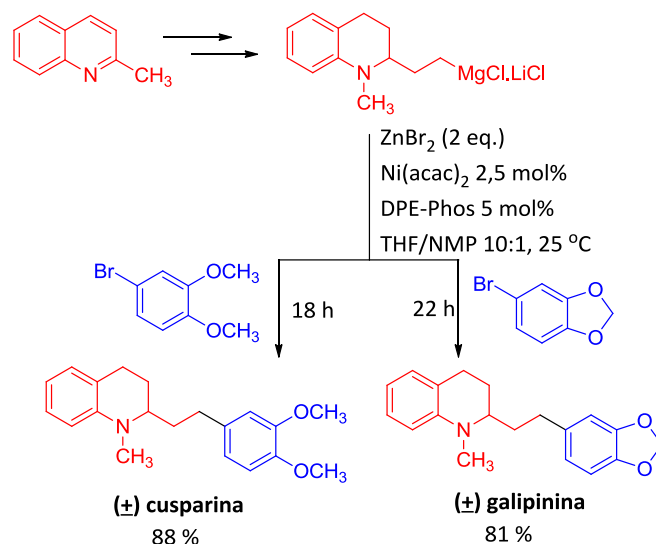
mistura de acetilacetonato de níquel (II) (**Ni(acac)₂**) e éter bis(2-difenilfosfino-fenílico) (**DPE-Phos**) na proporção 1:2 (Esquema 46).⁵¹



Esquema 46. Obtenção do reagente 3-dimetilamino-propano-1-zinco (**77a**) seguida da reação com 3-bromoanisol (**78**)⁵¹

A reação pôde ser aplicada à utilização de organozincos aminoalquílicos primários e secundários e de eletrófilos variados tais como iodetos, brometos, cloretos ou triflatos de arila, heteroarila ou alquenila. Desta

forma, puderam descrever a síntese total de dois produtos naturais: a (±)-galipinina e a (±)-cusparina, como ilustrado no Esquema 47.⁵¹



Esquema 47. Obtenção dos produtos naturais (±)-galipinina e (±)-cusparina⁵¹

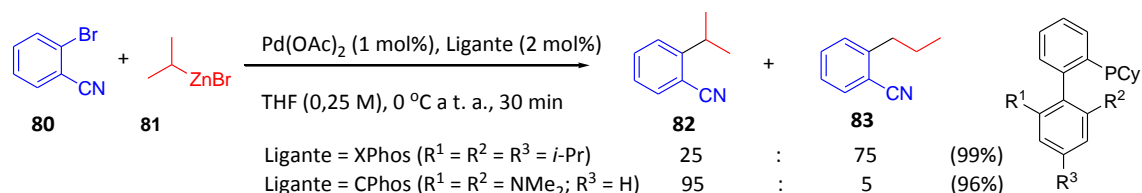
A aplicação de organozincos secundários na reação de Negishi pode levar à formação de dois produtos que diferem entre si no sítio de acoplamento do nucleófilo original. O acoplamento pode ocorrer tanto no carbono secundário, originalmente nucleofílico, ou no

carbono vizinho a este, o que configura uma limitação desta reação. Neste contexto, em 2009 Buchwald e Han descreveram um novo sistema catalítico eficiente e seletivo para acoplamentos de Negishi envolvendo haletos de alquilzincos secundários e brometos ou

cloretos de arila.⁵²

Inicialmente, diferentes ligantes foram testados na reação modelo entre 2-bromobenzonitrila (**80**) e brometo de isopropilzinco (**81**) na presença de 1 mol % de acetato de paládio ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$). Os resultados foram avaliados em termos da razão entre os

produtos de acoplamento via os carbonos secundário (**82**) e primário (**83**). O uso do ligante **CPhos** levou a melhores rendimentos e seletividade quanto à formação do produto desejado **82**. Em contrapartida, a presença do ligante **XPhos** resultou em seletividade inversa (Esquema 48).⁵²



Esquema 48. Perfil de seletividade observado para a reação entre **80** e **81**, nas presenças de XPhos e CPhos como ligantes⁵²

Diferentes halo-benzenos substituídos foram aplicados a esta mesma reação na presença de **CPhos** como ligante e, em todos os casos, o produto de acoplamento via o carbono secundário do nucleófilo mostrou-se majoritário, confirmando a seletividade e a

robustez do processo (Tabela 7). Vale destacar que a reação com 2-bromoanisol (entrada 4) resultou no mesmo perfil de seletividade, indicando que o efeito estérico do substituinte no eletrófilo não influenciou no resultado.⁵²

Tabela 7. Perfil de seletividade observado no acoplamento de Negishi entre alguns halo-benzenos substituídos e *i*-PrZnBr (**81**)⁵²

Entrada	R	X	Co-solvente	Tempo	Rendimento (%)	Razão 85 : 86
1	4-OMe	Br	-	30 min	92	37 : 1
2	4-CO ₂ Me	Br	Tolueno	30 min	94	46 : 1
3	4-CO ₂ Me	Cl	Tolueno	3 h	98	45 : 1
4	2-OMe	Br	-	30 min	97	27 : 1
5	2-CO ₂ Me	Br	Tolueno	30 min	91	37 : 1
6	2-CO ₂ Me	Cl	Tolueno	6 h	97	30 : 1

Estudos mecanísticos feitos posteriormente corroboraram com a ideia de que a seletividade desta reação é dependente das velocidades relativas entre a etapa de eliminação reductiva e as etapas de β -eliminação de hidreto e reinserção presentes no ciclo catalítico. Em outras

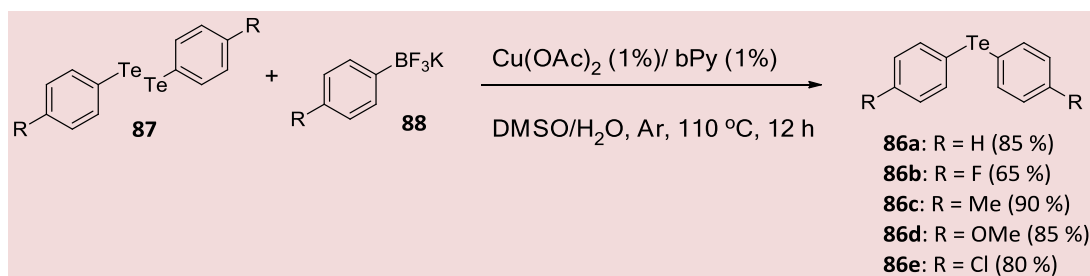
palavras, o emprego do ligante **CPhos** permite a supressão da etapa de β -eliminação de hidreto, indesejada neste caso, tornando o método robusto e seletivo na formação de novas ligações $\text{C}(\text{sp}^3) - \text{C}(\text{sp}^2)$.⁵²

Compostos organotelúrios têm sido uma alternativa ao uso de haletos e triflatos como

eletrófilos em algumas reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio. No entanto, existem poucos relatos na literatura descrevendo o seu uso em reações de Negishi.⁵³

Em 2011, pesquisadores brasileiros demonstraram que teluretos de arila se comportam como eletrófilos na presença de

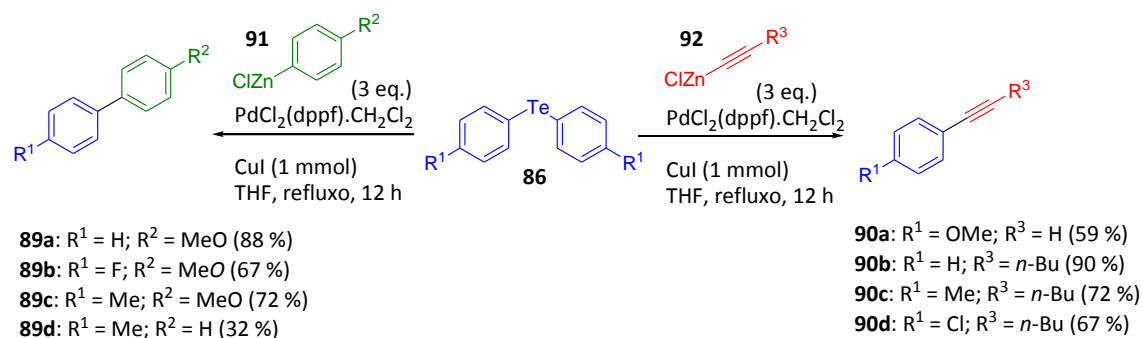
organozincos sob condições especiais. Os teluretos testados (**86**) foram obtidos a partir dos diteluretos correspondentes (**87**), através da reação com sais de ariltrifluoroborato de potássio (**88**), na presença de quantidade catalítica de acetato de cobre [$\text{Cu}(\text{AcO})_2$] e 2,2'-bipiridina (**bPy**) (Esquema 49).⁵³



Esquema 49. Obtenção de teluretos de arila (**86**) a partir dos respectivos diteluretos (**87**)⁵³

Diferentes catalisadores de paládio, aditivos de cobre e solventes foram testados e o melhor resultado foi obtido com o uso de $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$, iodeto cuproso (**CuI**) e tetraidrofurano (**THF**), respectivamente. Com isso, tais substratos podem ser aplicados à síntese de biarilas (**89**) e acetilenos arílicos

(**90**), ao reagirem com organozincos adequados (**91** e **92**, respectivamente). O Esquema 50 destaca as condições de reação relacionadas a maior eficiência em termos de tempo de reação e rendimento, assim como alguns dos resultados obtidos⁵³



Esquema 50. Acoplamento de Negishi envolvendo teluretos de arila (**86**) como eletrófilos⁵³

Os autores demonstraram que organotelúrios são capazes de transferir os dois núcleos aromáticos para a formação do produto de acoplamento, constituindo-se desta forma em eficientes eletrófilos frente à reação de Negishi.⁵³

Ainda com foco na reação de Negishi, Knochel e colaboradores demonstraram que

eletrófilos contendo a função amida ou sulfonamida podem ser compatíveis em reações com organozincos. Até então, na literatura existiam relatos apenas da aplicação de ésteres e de ácidos borônicos como substratos capazes de reagir com substratos amídicos sem a necessidade proteção prévia.⁵⁴

Os autores demonstraram que a utilização de um sistema catalítico composto por $\text{Pd}(\text{AcO})_2$ a 1 mol% e o ligante 1-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenila (SPhos) a 2 mol% em contato com brometos de arila, por 90 minutos antes da adição do organozinco, permitia que o acoplamento de

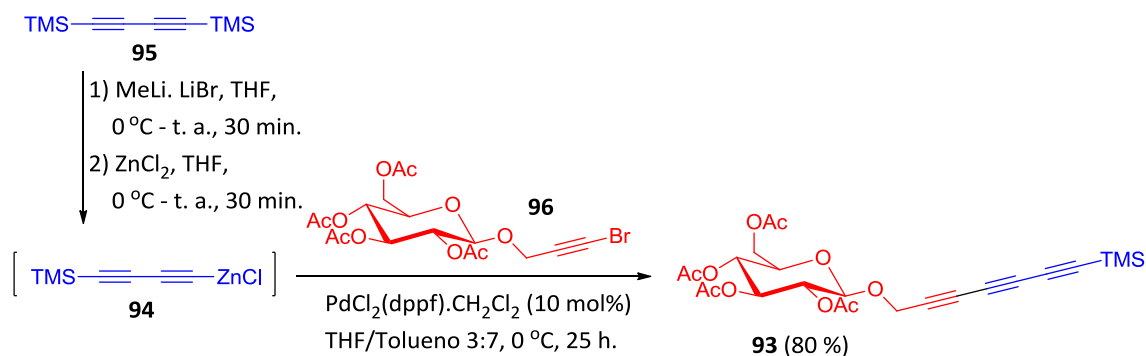
Negishi ocorresse em bons rendimentos para uma grande quantidade de eletrófilos contendo o grupo amida e sulfonamida, sem que outras bases fossem adicionadas para desprotonação das mesmas e sem necessidade de aplicação de um grande excesso do nucleófilo (Tabela 8).⁵⁴

Tabela 8. Acoplamento de Negishi envolvendo eletrófilos contendo funções amidas e sulfonamidas⁵⁴

eletrófilo + organozinco (1,2 eq.)		Pd(OAc) ₂ (1 mol%), SPhos (2 mol%), THF, 25 °C, 2 h.		produto	Rendimento (%)
Entrada	eletrófilo	organozinco		produto	
1					96
2					89
3					86
4					87
5					75
6					95
7					85

Em 2008, Frauenrath e Hoheisel apresentaram um protocolo desenvolvido para a síntese de Negishi envolvendo derivados oligoetilenos glicosilados (**93**). O método permite a formação de ligação entre dois carbonos sp, com a produção *in situ* do

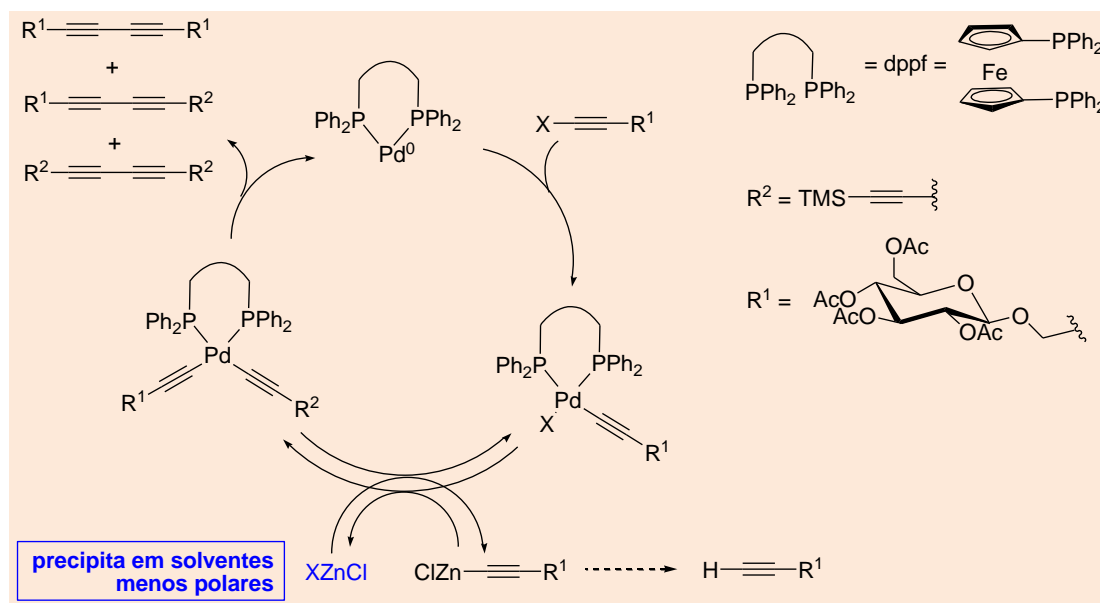
reagente organozinco (**94**), em poucos minutos, a partir do 1,4-bis(trimetilsilil)butadiino (**95**), que então pode reagir com o bromoacetileno (**96**) presente no meio (Esquema 51).⁵⁵



Esquema 51. Síntese do derivado oligoetileno 93, envolvendo o acoplamento de Negishi entre o glicoconjugado 96 e o intermediário 94, formado *in situ*⁵⁵

O uso de solventes de maior polaridade como uma mistura de Et₂O/THF, forneceu os respectivos produtos de acoplamento em baixos rendimentos. No entanto, quando um solvente de menor polaridade foi empregado na reação, como uma mistura de tolueno e THF na proporção 7:3, observou-se um aumento significativo no rendimento destes mesmos produtos. Isto foi justificado pelos autores pela baixa solubilidade do sal de

zinc formado no decorrer do ciclo catalítico, no segundo caso. Uma vez que a espécie XZnCl, precipita no sistema de solventes menos polar, o equilíbrio da etapa de transmetalção é deslocado no sentido de formação do produto, fazendo então com que o mesmo seja obtido em maiores rendimentos, como ilustrado no Esquema 52.⁵⁵



Esquema 52. Ciclo catalítico para a reação de Negishi envolvendo alquinos glicosilados⁵⁵

Em 2011 cientistas chineses publicaram um trabalho descrevendo a utilização de sais de arildiazônio como eletrófilos reativos na reação de Hiyama. O procedimento não

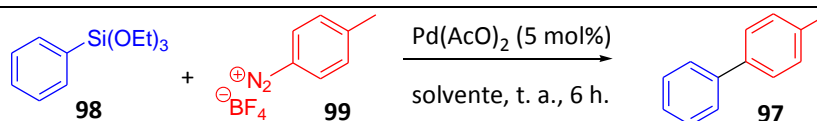
demandava a utilização de ligantes, nem de bases e é tolerante a uma variedade de funcionalidades com diferentes efeitos eletrônicos. Os autores também conduziram

estudos teóricos para entender melhor o mecanismo da reação e concluíram que a etapa de transmetalização é a determinante, neste caso.⁵⁶

Com relação ao solvente utilizado, após vários testes foi observado que solventes apolares e polares apróticos não eram

compatíveis com a reação, assim como álcoois secundários e terciários. Álcoois primários e de cadeia hidrocarbônica pequena foram relacionados aos melhores resultados, o que fez com que os pesquisadores elessem o metanol como solvente de escolha (Tabela 9, entrada 10).⁵⁶

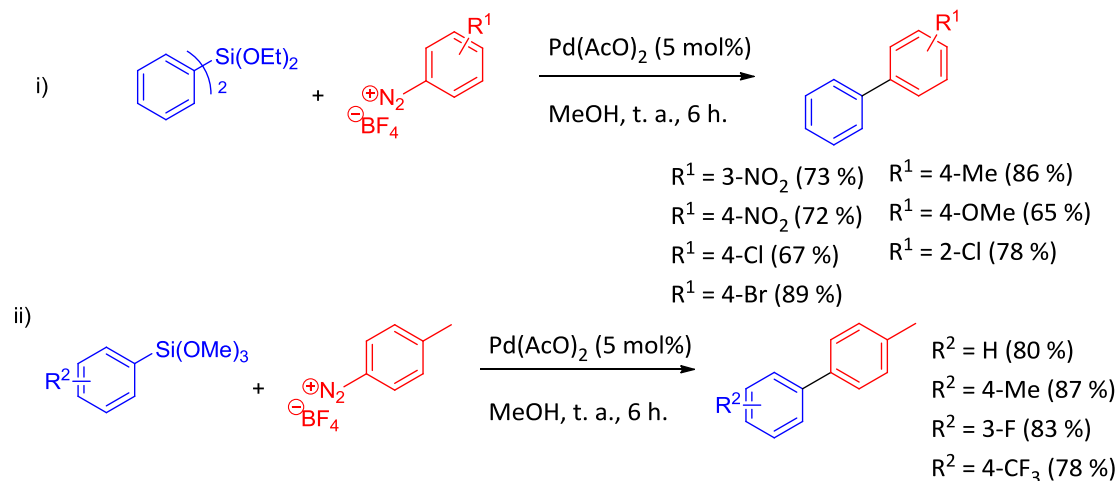
Tabela 9. Relação entre diferentes solventes e o rendimento do produto de acoplamento (97) entre trietoxi(fenil)silano (98) e tetrafluoroborato de 4-metilbenzenodiazônio (99) sob catálise de paládio⁵⁶



Entrada	solvente	Rendimento (%)	Entrada	solvente	Rendimento (%)	Entrada	solvente	Rendimento (%)
1	THF	-	7	CCl ₄	-	13	<i>n</i> -BuOH	53
2	1,4-dioxano	-	8	DMF	-	14	<i>n</i> -PentOH	44
3	DME	-	9	DMSO	-	15	<i>i</i> -PrOH	-
4	Hexano	-	10	MeOH	81	16	Ciclohexanol	-
5	Tolueno	-	11	EtOH	66	17	Pentanol-2	-
6	CH ₂ Cl ₂	-	12	<i>n</i> -PrOH	58	18	<i>t</i> -BuOH	-

Os autores justificaram estes resultados destacando a maior capacidade redutiva dos álcoois primários em comparação aos demais solventes testados, o que seria importante na etapa de redução do Pd (II) a Pd (0), para viabilização do ciclo catalítico.⁵⁶

O Esquema 53 ilustra alguns dos resultados obtidos, assim como as condições de reação otimizadas.⁵⁶



Esquema 53. Acoplamento de Hiyama entre arilsilanos e sais de arildiazônio, catalisado por paládio⁵⁶

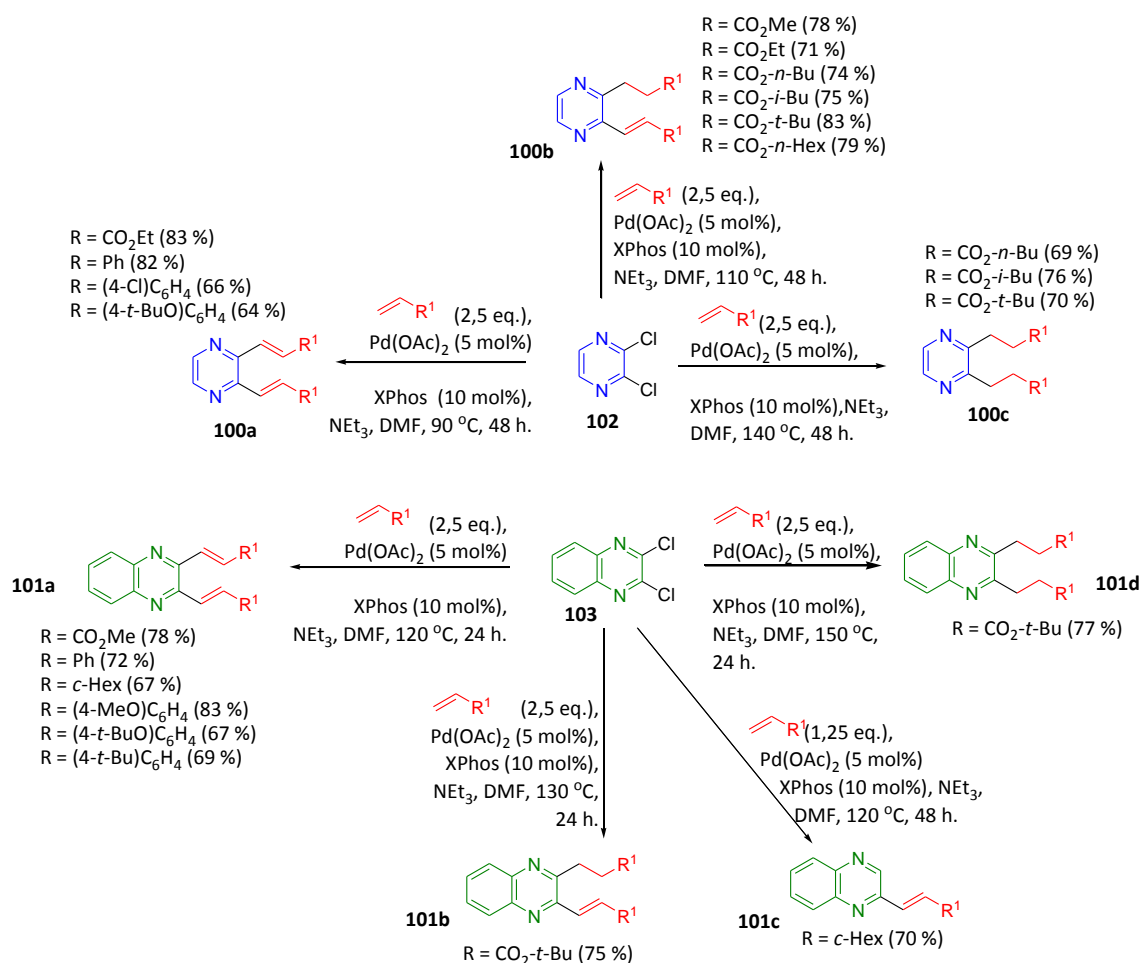
O processo mostrou-se independente dos efeitos eletrônicos e estéreos dos substituintes presentes no eletrófilo. Além disso, a reação apresentou alta quimiosseletividade.⁵⁶

Os autores também investigaram outros aspectos mecanísticos da reação. A partir de estudos teóricos, eles sugeriram que tanto o íon acetato (AcO⁻), quanto o tetrafluoroborato (BF₄⁻), podem interagir com o átomo de Si e assistir a clivagem da ligação Si-C, o que também justifica a eficiência da reação mesmo na ausência de bases como TBAF.⁵⁶

Em 2010, Langer e colaboradores

descreveram uma nova abordagem para a obtenção de pirazinas (**100**) e quinoxalinas (**101**) 2,3-dissubstituídas através de acoplamento de Heck entre a 2,3-dicloro-pirazina (**102**) ou 2,3-dicloroquinoxalina (**103**) e diferentes alquenos. A utilização de 2,3-dicloro-pirazina (**102**) como substrato em reações catalisadas por metais de transição tem sido pouco explorada em relatos da literatura e este trabalho em especial representa a primeira utilização destes substratos no acoplamento de Heck.⁵⁷

O Esquema 54 ilustra alguns dos resultados descritos nesse trabalho.



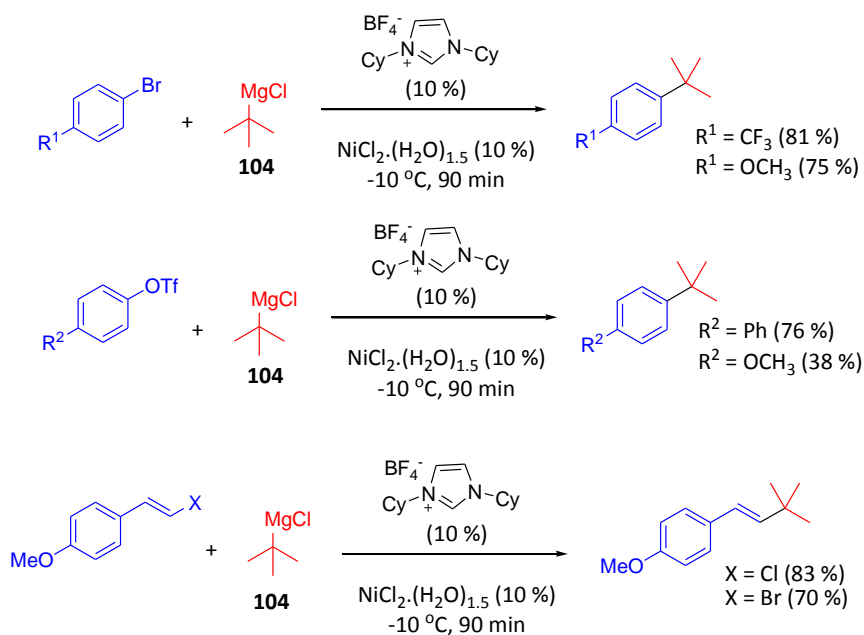
Esquema 54. Obtenção de pirazinas e quinoxalinas, saturadas e insaturadas através do acoplamento de Heck⁵⁷

Como explicitado, os melhores resultados foram obtidos com a utilização de Pd(OAc)₂ como catalisador em 5 mol%, SPhos ou XPhos como ligantes em 10 mol%, trietilamina (Et₃N) como base e DMF como solvente. A variação na temperatura de reação e no número de equivalentes do alqueno utilizado permite a obtenção de diferentes produtos, de forma modulada.⁵⁷

Mantendo a temperatura de reação em 90 °C e 120 °C, para os derivados pirazínicos e quinoxalínicos respectivamente, produtos 2,3-dialquênílicos foram obtidos em rendimentos variáveis. O aumento da temperatura para 110 °C e 130 °C, respectivamente, forneceu os produtos de redução parcial 2-alquênílicos-3-alquílicos. O incremento de mais 30 °C e 20 °C, respectivamente, fornece os produtos de

hidrogenação total 2,3-dialquílicos. Por outro lado, o uso de 1,25 equivalentes do alqueno leva ao produto de monoacoplamento, formado a partir da redução parcial do intermediário 2-alquílico-3-cloro-quinoxalínico gerado *in situ*.⁵⁷

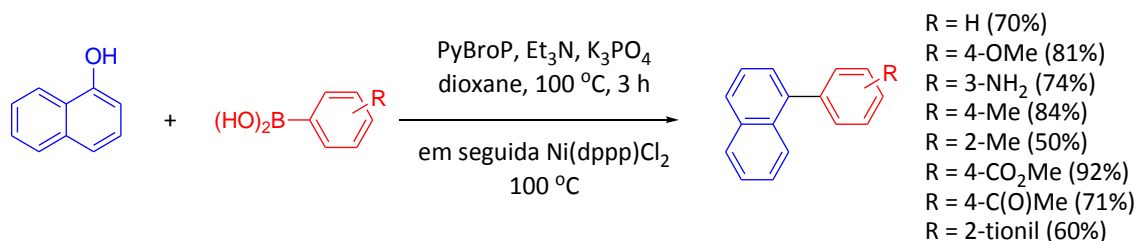
Em 2011, Joshi-Pangu e colaboradores relataram uma eficiente metodologia em que se fez o uso de haletos de alquilmagnésio terciários, utilizando ligantes NHC, sob catálise de níquel, para a obtenção de substratos com sítios quaternários aril-substituídos, com a minimização da formação de subprodutos de isomerização. Esta metodologia pôde ser aplicada com diferentes espécies eletrofílicas, destacando-se triflatos de arila e halogenetos de vinila (Esquema 55).⁵⁸



Esquema 55: Acoplamento de Kumada envolvendo brometo de *tert*-butilmagnésio (**104**)⁵⁸

Em 2011, Chen e colaboradores apresentaram um novo método para acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura entre fenóis e ácidos arilborônicos. A metodologia mostrou-se aplicável a uma

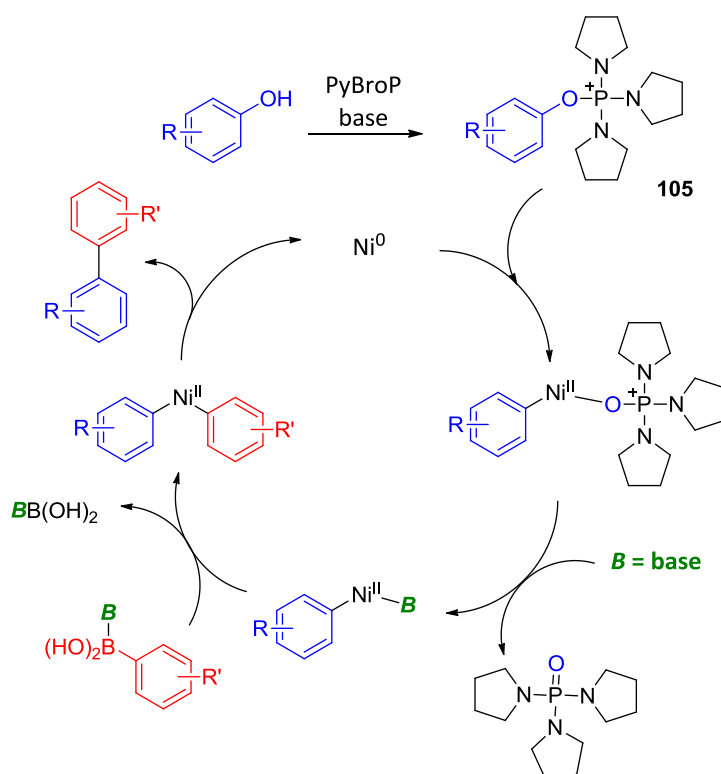
variedade de fenóis e ácidos borônicos além de ser compatível com outras funcionalidades como éter, amino, ciano, éster e cetona, presentes no par nucleofílico (Esquema 56).⁵⁹



Esquema 56: Acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura entre fenóis e ácidos arilborônicos⁵⁹

Um mecanismo baseado na ativação do fenol *in situ* na presença de bromotripirrolidino-fosfônio hexafluorofosfato (PyBroP), foi proposto pelos autores. Inicialmente, o fenol forma um sal de fosfônio (**105**) na presença de PyBroP . Entretanto, ainda não está claro o papel do níquel no ciclo catalítico. Apesar disso, os

autores sugeriram um mecanismo semelhante ao proposto para acoplamento cruzado catalisado por paládio na presença de PyBroP , no qual inicialmente a espécie de Ni^0 sofre adição oxidativa, seguida de transmetalção e eliminação redutiva (Esquema 57).⁵⁹



Esquema 57. Mecanismo proposto para o uso de fenóis no acoplamento de Suzuki, catalisado por níquel⁵⁹

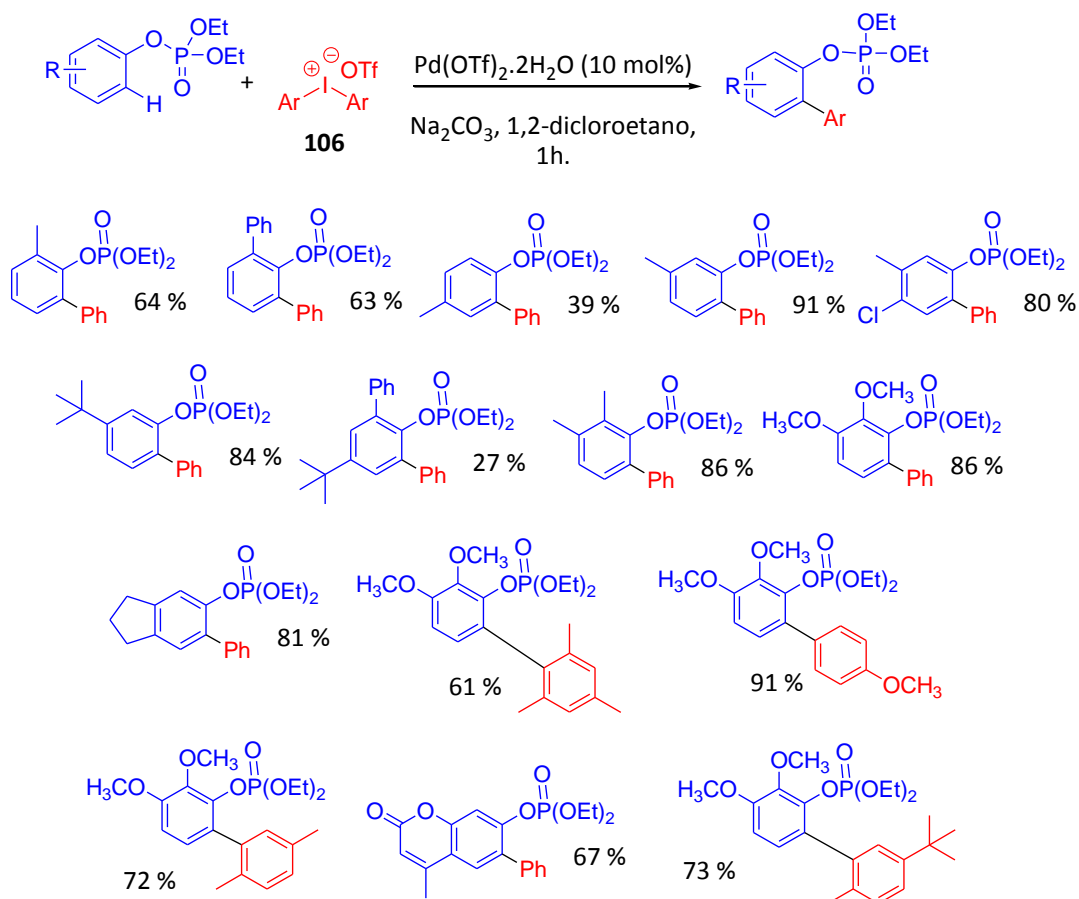
Uma estratégia que dispensa o uso de substratos previamente ativados como haletos ou triflatos de arila consiste na ativação do sítio C-H de arenos, o que também pode ser alcançado via catálise por metais de transição. Nestes casos a regioselectividade é geralmente relacionada à presença de um substituinte dirigente no anel aromático em questão e exemplos de funcionalidades aplicáveis com boa ação diretora são iminas, cetonas, aldeídos, ésteres e amidas.⁶⁰

Em 2013, cientistas sul-coreanos publicaram os primeiros exemplos de

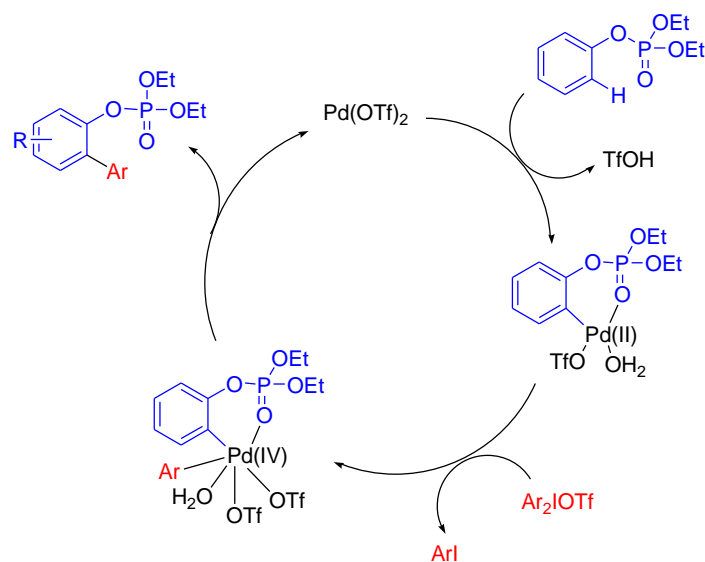
aplicação de catalisadores de paládio em arilações *orto*-dirigidas por grupamentos fosfatos, até então descritos como fracos diretores para este tipo de transformação.⁶⁰

A metodologia mostrou-se mais eficiente para sistemas ricos em densidade eletrônica e foi aplicável ao acoplamento com uma variedade de sais de diaril-iodônio (106) (Esquema 58).⁶⁰

Os autores sugerem que espécies de Pd (II) e Pd (IV) estariam envolvidas no ciclo catalítico, participando em diferentes etapas de formação de ligações e eliminação reductiva, como ilustrado no Esquema 59.⁶⁰



Esquema 58. Exemplos de acoplamento cruzado *orto*-dirigido, sob catálise de paládio⁶⁰



Esquema 59. Ciclo catalítico proposto para o acoplamento *orto*-dirigido, envolvendo espécies de paládio (II) e (IV).⁶⁰

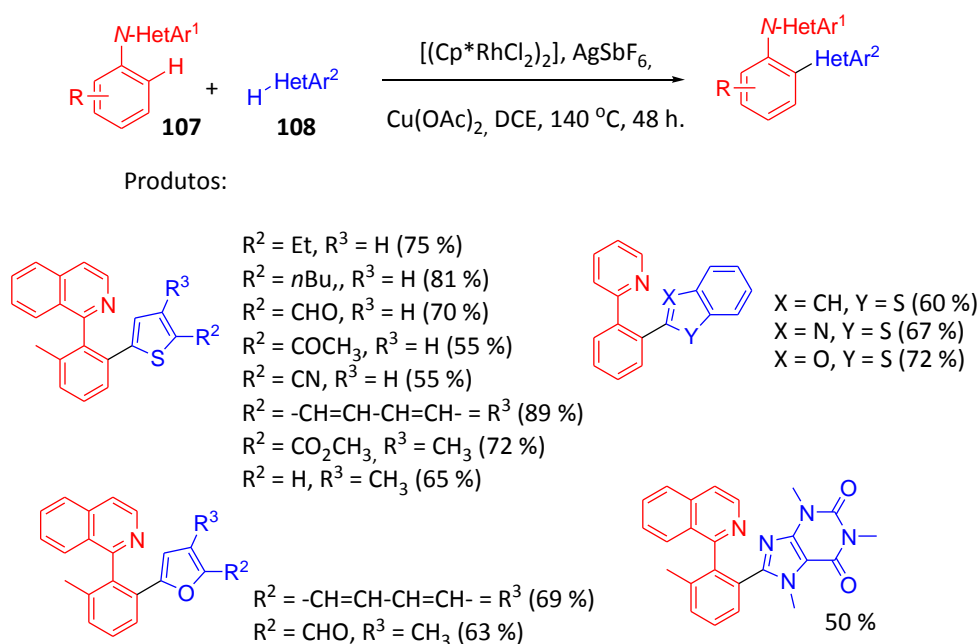
A princípio, a espécie de Pd (II) seria coordenada com o grupo diretor fosfato seguido de formação de um paladacilo

através de uma etapa de Substituição Eletrofílica Aromática, sendo que a etapa determinante do processo parece ser a

ativação da ligação C-H. Segue-se então uma etapa de adição oxidativa ao sal de diariliodônio, gerando um complexo de Pd (IV). Uma última etapa de eliminação reductiva promove a eliminação do iodeto de arila, a formação do produto de acoplamento e a regeneração da espécie de Pd (II), não sendo necessário o uso de aditivos oxidantes.⁶⁰

Neste mesmo ano, pesquisadores chineses publicaram um trabalho descrevendo o uso de catalisadores baseados

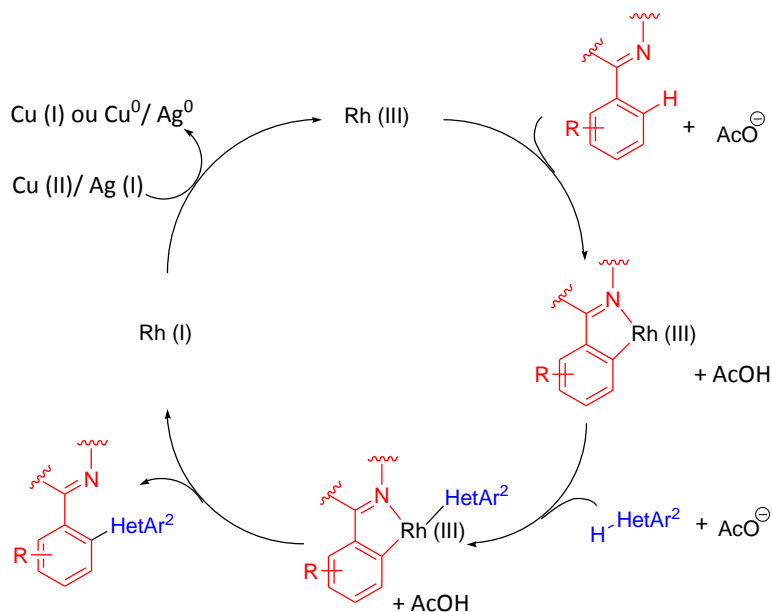
em rutênio e ródio, capazes de promover o acoplamento C-H/C-H entre *N*-heteroarenos arilsubstituídos (**107**) e outros heteroarenos (**108**) através de ativação dupla e direcionada, possibilitando com isso a expansão de sistemas π conjugados. A inserção de unidades tiofênicas, furânicas, oxazólicas, tiazólicas e xantínicas foi alcançada com alta eficiência e quimio e regioseletividade, como exemplificado no Esquema 60.⁶¹



Esquema 60. Acoplamento *orto*-dirigido catalisado por ródio⁶¹

Os autores destacaram que o mecanismo completo para tal transformação ainda não pôde ser totalmente elucidado, tendo sido descartado um caminho via radicalar. Apesar

disso, uma proposta envolvendo quatro etapas consecutivas foi apresentada (Esquema 61).⁶¹



Esquema 61. Mecanismo proposto para o acoplamento *orto*-dirigido catalisado por ródio⁶¹

Inicialmente, o substrato *N*-heteroarenil substituído reage com o catalisador através da quelação junto ao sítio *N*-heteroarílico, levando à ativação do grupo C-H *orto*-situado. Segue-se uma etapa de Substituição Eletrofílica Aromática regioseletiva ao sítio C-H adjacente ao heteroátomo do segundo substrato, de modo a gerar uma espécie rodacíclica. Esta etapa poderia também ocorrer através de metalação e desprotonação concertadas, nos casos de di-hétero-arenos nos quais o hidrogênio da ligação C-H intermitente aos heteroátomos apresenta maior acidez. O produto de acoplamento é obtido através de eliminação redutiva e em uma última etapa a espécie catalítica é regenerada pela oxidação dos sais de Cu (II) e Ag (I), presentes no meio.⁶¹

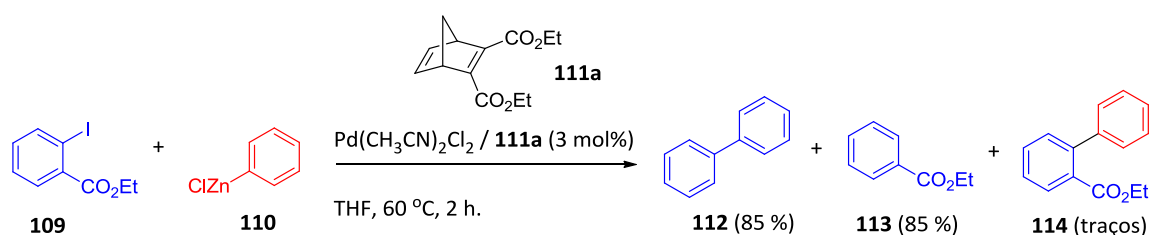
desvendados, por outro, a busca por novas metodologias mais eficientes e com maior aplicabilidade faz com que aspectos, antes desconhecidos, sejam entendidos e devidamente descritos em novas publicações científicas.

Em alguns casos, torna-se difícil generalizar um mecanismo de reação aplicável a uma mesma classe de reações, e estudos mais aprofundados tornam-se necessários para se confirmar as etapas propostas para cada ciclo catalítico. Aiwen Lei e colaboradores, por exemplo, publicaram um trabalho descrevendo a descoberta de uma segunda etapa de transmetalção envolvida no mecanismo do acoplamento de Negishi catalisado por paládio, destacando a competição entre esta etapa e a de eliminação redutiva nas reações envolvendo sistemas biarílicos.⁶²

5. Novas descobertas

Estudos envolvendo novas descobertas relacionadas a metodologias de acoplamento cruzado também têm sido alvo de publicações nos últimos anos.⁶²⁻⁶⁵ Se por um lado, alguns fatos relacionados a este tipo de reação ainda se mostram difíceis de serem

Os autores observaram que a reação entre o *o*-iodobenzoato de etila (**109**) e o cloreto de fenilzinco (**110**), catalisada por paládio na presença de diferentes ligantes (**111**), produziam quantidades consideráveis de produtos de homoacoplamento e de desalogenação e em outros casos apenas traços do produto de acoplamento eram detectados ao final, como exemplificado no Esquema 62.⁶²



Esquema 62: Perfil reacional observado no acoplamento de Negishi entre *o*-iodo-benzoato de etila (**109**) e cloreto de fenilzinco (**110**), sob catálise de paládio na presença do ligante **111a**.⁶²

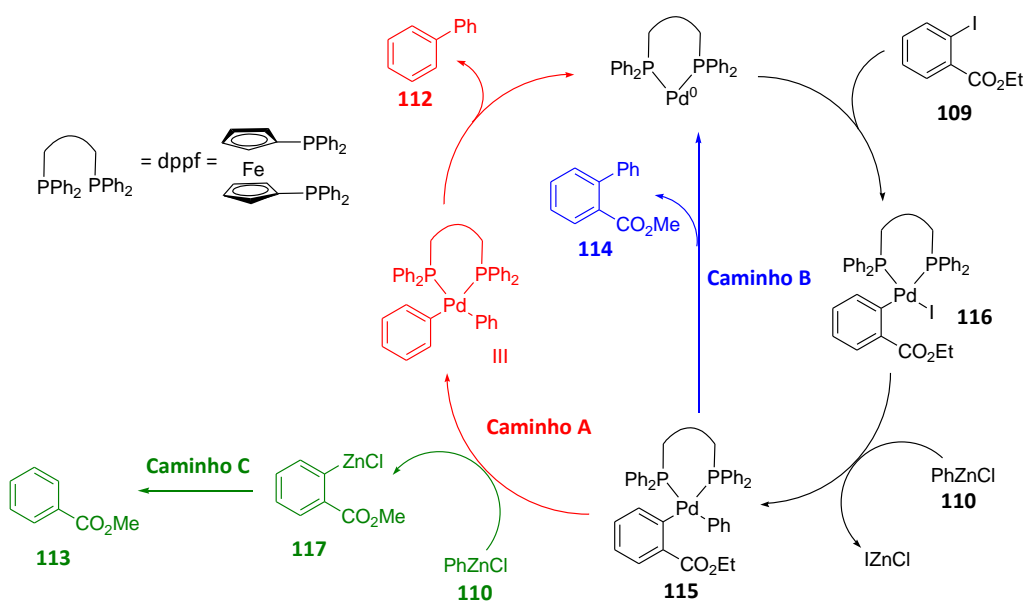
A utilização de outros eletrófilos mostrou que derivados *p*-substituídos, em geral, forneciam apenas o produto de acoplamento cruzado e, em contrapartida, derivados *o*-substituídos forneciam produtos de homoacoplamento e de desalogenação em quantidades estequiométricas e de forma majoritária.⁶²

Estes resultados, somados a estudos de estequiometria, foram coerentes com a proposta de que a espécie **115**, gerada na primeira etapa de transmetalção entre o intermediário de adição oxidativa (**116**) e a espécie organozinco (**110**), poderia sofrer uma segunda etapa de transmetalção, caso estivesse presente excesso do componente organozinco (**110**) (Esquema 63 – Caminho

A), justificando a formação do produto de homoacoplamento (**112**).⁶²

Esta segunda etapa ocorreria de forma competitiva com a eliminação redutiva que levaria ao produto de acoplamento cruzado desejado (**114**) (Esquema 63 – Caminho B), paralelamente a segunda espécie de organozinco gerada (**117**), concomitantemente, poderia sofrer hidrólise levando a formação do produto de dehalogenação **113** (Esquema 63 – Caminho C).⁶²

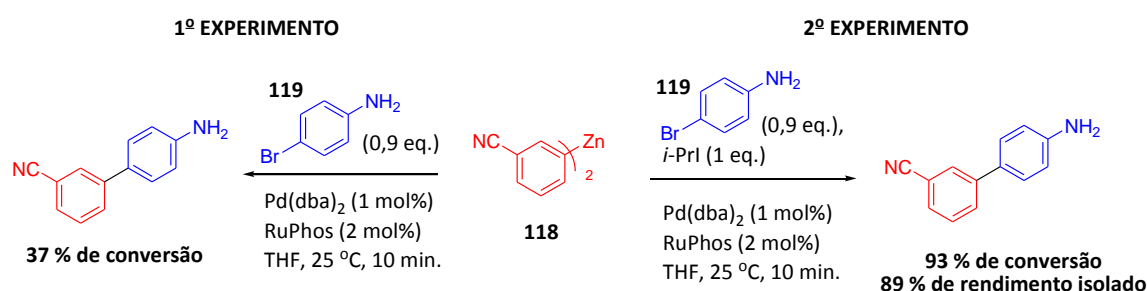
Na ausência do excesso do reagente organozinco, a espécie **115** somente poderia sofrer eliminação redutiva, formando exclusivamente o produto de acoplamento cruzado (**114**).⁶²



Esquema 63. Mecanismo proposto para justificar a formação dos produtos de homoacoplamento (**112**) e de dehalogenação (**113**) na reação entre *o*-iodo-benzoato de etila (**109**) e cloreto de fenilzinco (**110**), sob catálise de paládio.⁶²

A cinética reacional, assim como aditivos capazes de alterá-la, são outros parâmetros que têm sido estudados e que, portanto, podem ser exemplificados neste tópico. Knochel e Kienle, por exemplo, demonstraram que a reação de Negishi envolvendo organozincos e bromoanilinas poderia ser acelerada na presença de iodeto de isopropila (*i*-PrI), fornecendo os respectivos produtos de acoplamento em tempos de reação na faixa entre 5 e 12 minutos.⁶³

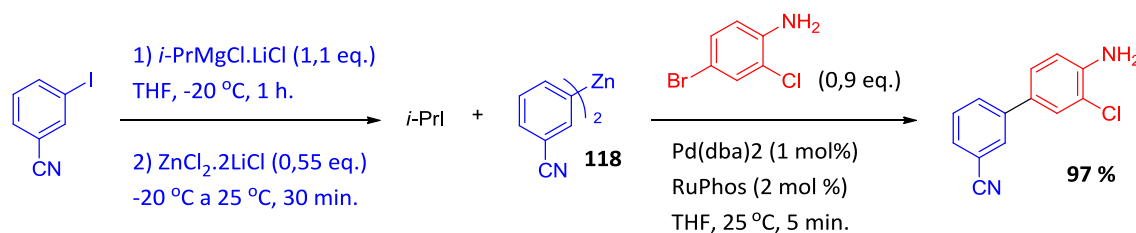
Experimentalmente, os pesquisadores verificaram que a reação entre o diarilzinc **118** e *p*-bromoanilina (**119**), na presença de Pd(dba)₂ e RuPhos, resultou em apenas 37 % de conversão, em 10 minutos a 25 °C. Entretanto, quando um segundo experimento foi realizado, mantendo as mesmas condições, porém na presença do *i*-PrI, foi observada 93 % de conversão e 89 % de rendimento de produto isolado em mesmo tempo de reação (Esquema 64).⁶³



Esquema 64. Comparação referente à influência do iodeto de isopropila no acoplamento de Negishi entre o diarilzinc **118** e a anilina **119**⁶³

Os pesquisadores perceberam que o tratamento prévio com de *i*-PrMgI seguido de transmetalração com o complexo ZnCl₂·2LiCl para obtenção do organozinco

correspondente também resultou em aceleração da reação, justificada pela formação do *i*-PrI *in situ* (Esquema 65).⁶³



Esquema 65. Acoplamento de Negishi acelerado pela formação do *i*-PrI *in situ*⁶³

Diversos substratos foram testados para as condições de reação desenvolvidas e

alguns dos resultados são explicitados na Tabela 10.⁶³

Tabela 7. Acoplamento de Negishi catalisado por paládio, entre organozincos e diferentes brometos de arila, na presença de *i*-PrI⁶³

Entrada	R ¹	R ²	R ³	<i>i</i> -PrI	Rendimento (%)
1	3-CN	NH ₂	Cl	gerado <i>in situ</i> ^a	97
2	3-CF ₃	NH ₂	H	gerado <i>in situ</i> ^a	92
3	4-CO ₂ Et	COC ₄ H ₉	H	gerado <i>in situ</i> ^a	92
4	3-CF ₃	H	COCH ₃	gerado <i>in situ</i> ^a	86
5	4-F	COCH ₃	H	adicionado ao meio de reação ^b	91
6	4-Cl	CH ₂ CN	H	gerado <i>in situ</i> ^a	97
7	3-CO ₂ Et	H	CH ₂ CN	gerado <i>in situ</i> ^a	89
8	4-CO ₂ Et	CH ₂ CO ₂ Et	H	gerado <i>in situ</i> ^a	85

^aA espécie *i*-PrI foi gerada *in situ* e o organozinco foi gerado a partir do respectivo iodeto de arila. ^bO organozinco foi obtido a partir do respectivo brometo de arila, por troca Br/Mg seguida de transmetalização com ZnCl₂·2LiCl (0,55 eq.) e a reação de acoplamento ocorreu com adição externa de *i*-PrI (1,1 eq.)

As novas condições de reação estabelecidas permitem a presença de hidrogênios ácidos no eletrófilo, sem a necessidade de proteção prévia. Desta forma, funções como amida, amina, álcool e fenol podem ser compatíveis com este tipo de reação.⁶³

Em 2000, Hiyama e colaboradores descreveram a utilização de óxido de prata (I) (Ag₂O) na reação entre dimetilsilanóis e iodetos de arila e demonstraram que a substituição do Ag₂O por TBAF como ativador

leva à condensação de duas moléculas do silanol original formando-se um dímero dissiloxano, o qual é ineficiente como nucleófilo nas mesmas condições de reação. Aspectos mecanísticos da reação na presença de Ag₂O foram estudados e, apesar do mecanismo não ter sido completamente elucidado, os autores propõem a formação de um intermediário híbrido entre o Ag₂O, o organossilício e a espécie de paládio formada previamente *in situ* (Figura 5).⁶⁴

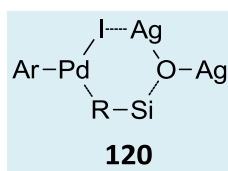
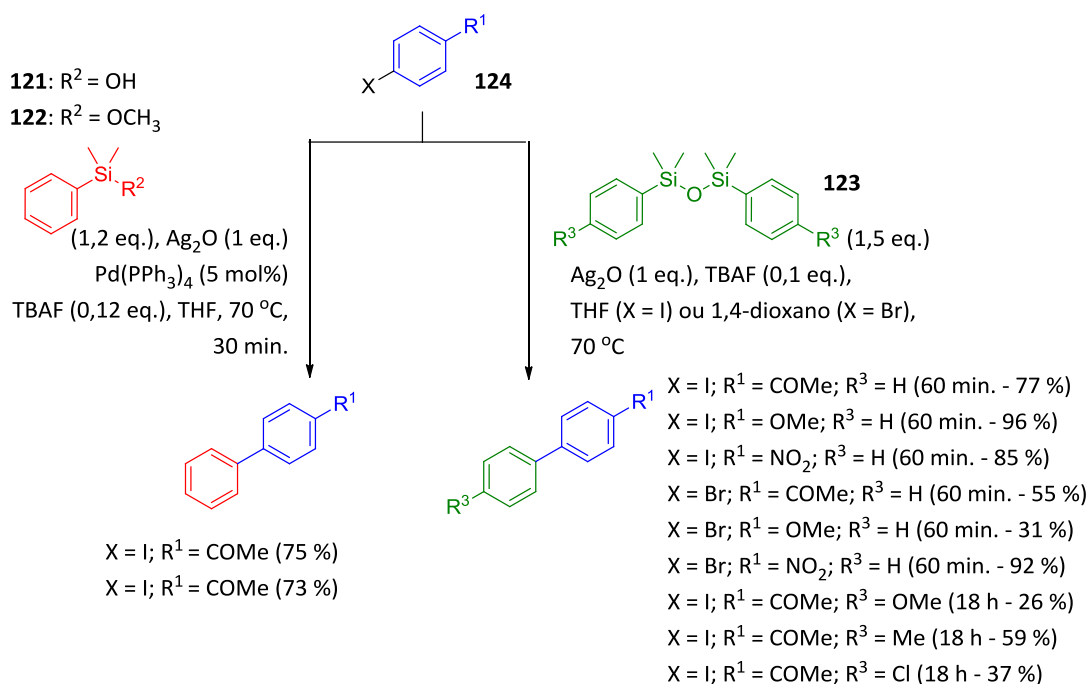


Figura 5. Possível intermediário presente no mecanismo da reação de Hiyama na presença de Ag₂O⁶⁴

Oito anos depois, cientistas australianos demonstraram que silanóis (**121**), silanos (**122**) e, inclusive dissiloxanos arílicos (**123**), eram capazes de reagir tanto com iodetos

quanto com brometos arílicos (**124**) na presença de tetrakis(trifenilfosfina)-paládio(0), Ag₂O e quantidade catalítica de TBAF (Esquema 66).⁶⁵



Esquema 66. Acoplamento de Hiyama envolvendo silanóis (**121**), silanos (**122**) e dissiloxanos (**123**) como nucleófilos, na presença de Ag₂O e TBAF⁶⁵

Os autores ainda propõem que, neste caso, o Ag₂O e o TBAF atuam de forma independente durante o mecanismo reacional. Porém estudos mais aprofundados seriam necessários para determinar o papel do fluoreto nesta reação e, com isso, entender a razão deste efeito da presença catalítica de TBAF.⁶⁵

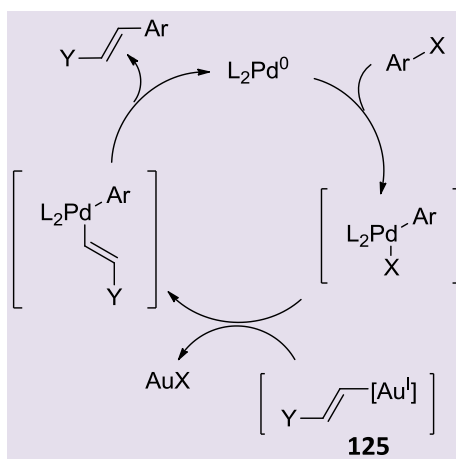
6. Ouro em acoplamento cruzado

A literatura está repleta de trabalhos descrevendo a utilização de ouro como catalisador em Síntese Orgânica.⁶⁶⁻⁸⁰

A maior limitação na catálise homogênea por ouro está na baixa capacidade de

mudança de estado de oxidação das espécies de ouro através dos ciclos catalíticos. Uma estratégia para aumentar a aplicabilidade da utilização deste metal de transição está na adição de oxidantes externos, isto é, utilizar-se de condições de reação nas quais o substrato não seja o componente exclusivamente responsável pela oxidação do metal no ciclo catalítico.⁶⁶

Em 2009, Hashmi e colaboradores propuseram uma segunda alternativa para expandir a aplicação da catálise baseada em ouro. A proposta envolve a transmetalização da espécie de organo-ouro (**125**), gerada *in situ*, utilizando para isso outro metal de transição, como o paládio, como explicitado no Esquema 67. Esta estratégia dispensa a utilização de fortes agentes oxidantes.⁶⁶



Esquema 67. Ciclo catalítico envolvendo transmetalização com o intermediário organo-ouro (**125**) previamente formado⁶⁶

Em seus primeiros experimentos, com o objetivo de se observar a conversão catalítica entre as espécies metálicas de ouro e paládio, baixos rendimentos foram observados. Os autores justificaram este resultado pela possibilidade de transferência de ligantes entre os dois centros metálicos. Por isso decidiram investigar melhor a etapa de transmetalização e para isso passaram a utilizar quantidades estequiométricas de reagentes organo-ouro, na presença de quantidade catalítica de complexos de paládio.⁶⁶

Dentre todos os complexos de paládio testados na reação modelo entre iodobenzeno e trifenilfosfina-vinil-ouro, o melhor resultado foi obtido na presença de $PdCl_2(dppf)$. Ligantes bidentados, como o $dppf$, são incapazes de quelar espécies de Au (I), através de geometria de coordenação linear, e por isso a transferência do mesmo do complexo de paládio, ao centro de ouro é impossibilitado. Diferentes solventes apróticos também foram testados para esta reação, e a acetonitrila (CH_3CN) apresentou o melhor resultado.⁶⁶

Uma vez otimizadas as condições de reação, esta metodologia foi aplicada a reações com diferentes substratos. A Tabela 11 ilustra alguns dos resultados.⁶⁶

É importante destacar que a presença de grupos eletrodadores no eletrófilo foi

relacionada a menores rendimentos (entrada 4). Além disso, a reação mostrou-se estereosseletiva (entrada 6).⁶⁶

Estes pesquisadores têm obtido resultados promissores com relação à recuperação e reativação do ouro utilizado na reação. A reativação da espécie de ouro poderia permitir a formação de novas moléculas de nucleófilos capazes de reagir sob as mesmas condições de reação, em um segundo ciclo de reação. Este resultado pode ser relacionado à perspectiva de conversão do método para utilização do ouro em escala catalítica.⁶⁶

Zhang e Qian publicaram um trabalho no qual descreveram o desenvolvimento de um sistema oxirredutivo com base em espécies de Au(I) e Au(III) capaz de catalisar a reação de Sonogashira entre alquinos terminais e ácidos aril-borônicos sob condições brandas.⁶⁷

Primeiro os pesquisadores focaram a otimização das condições de reação. Parâmetros como a fonte de ouro, o efeito do contra-íon, a importância dos ligantes e a base utilizada foram avaliados.⁶⁷

O melhor resultado foi obtido com a utilização de PPh_3AuCl como a fonte de ouro. A adição de diferentes sais de prata na proporção 1:1 em relação à fonte de ouro permitiu a avaliação do efeito do contra-íon. Neste sentido, o melhor resultado foi obtido


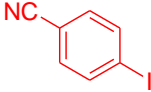
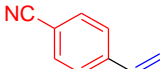
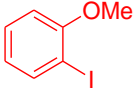
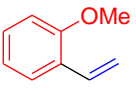
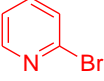
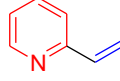
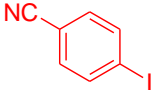
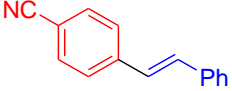

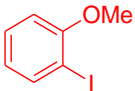
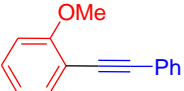
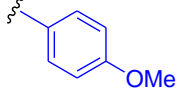
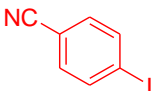
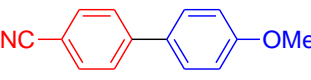
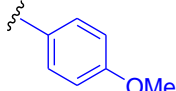
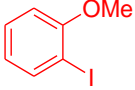
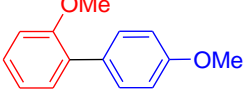
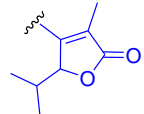
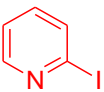
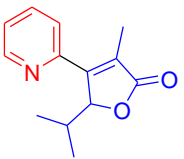
pelo sistema $\text{PPh}_3\text{AuCl}/\text{AgBF}_4$. Outros ligantes de fosfina também foram testados, mas os autores optaram pela manutenção da trifenilfosfina (PPh_3). Dentre todas as bases testadas, apenas a trietilamina (Et_3N) mostrou-se compatível com a reação.⁶⁷

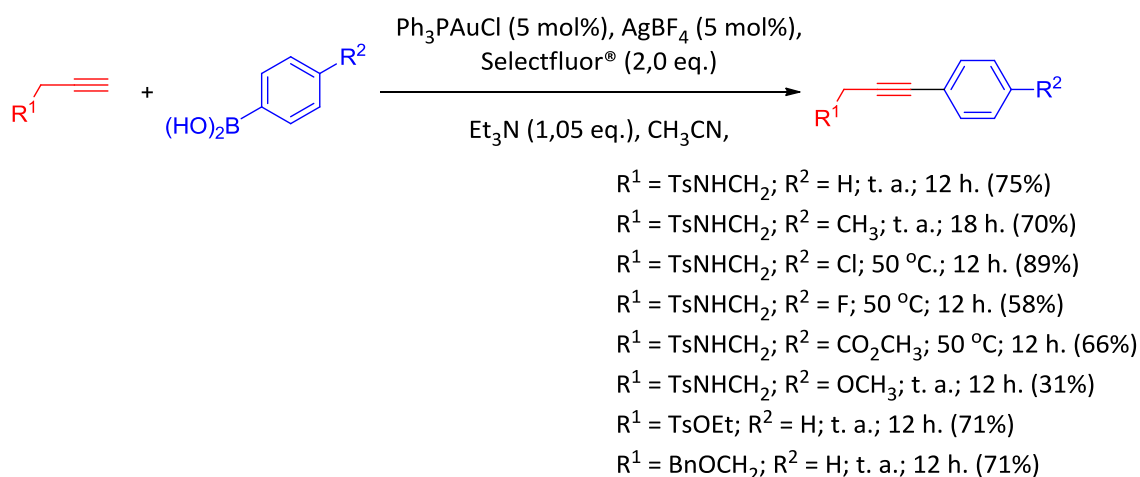
Além destes parâmetros avaliados, é importante destacar que em todos os casos, o Selectfluor® [bis(tetrafluorborato) de 1-

clorometil-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano] esteve presente como aditivo, desempenhando um papel importante na transformação oxidativa das espécies de Au(I) e Au(III) no ciclo catalítico.⁶⁷

Uma vez otimizadas as condições de reação, diferentes substratos foram utilizados na reação (Esquema 68).⁶⁷

Tabela 8. Acoplamento cruzado envolvendo organo-ouros como nucleófilos, sob catálise de paládio, na presença de dppf como ligante⁶⁶

R-Au(PPh ₃) + Ar-X		$\xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN, tempo}]{\text{PdCl}_2(\text{dppf}) (1 \text{ mol}\%)}$		X-Au(PPh ₃) + Ar-R	
Entrada	R	ArX	ArR	Tempo (h)	Rendimento (%)
1	CH=CH ₂	PhI		24	85
2	CH=CH ₂			24	88
3	CH=CH ₂			24	39
4	CH=CH ₂			24	50
5	CH=CHPh			24	54
6				24	46
7				24	76
8				48	73
9				72	92

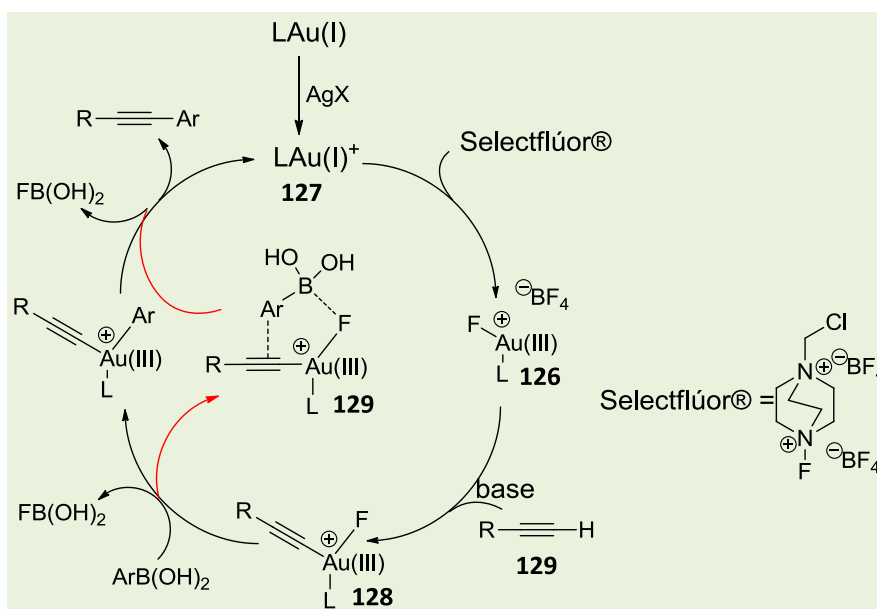


Esquema 68. Exemplo de acoplamento de Sonogashira sob catálise de ouro⁶⁷

É válido destacar que a presença de um grupo fortemente doador de densidade eletrônica como o OCH₃ no ácido borônico foi relacionado ao menor rendimento. Os autores justificaram este fato pela possibilidade de oxidação competitiva do

próprio ácido borônico, pelo Selectfluor[®] neste caso.⁶⁷

A partir dos resultados obtidos, os autores propuseram um mecanismo para essa reação, como explicitado no Esquema 69.



Esquema 69. Mecanismo proposto para o acoplamento de Sonogashira catalisado pelo sistema Au(I)/Au(III)⁶⁷

Inicialmente a espécie de Au(III) (**126**) é formada através da oxidação da espécie catiônica de Au(I) (**127**) pelo Selectfluor[®]. O intermediário **128** é formado com a

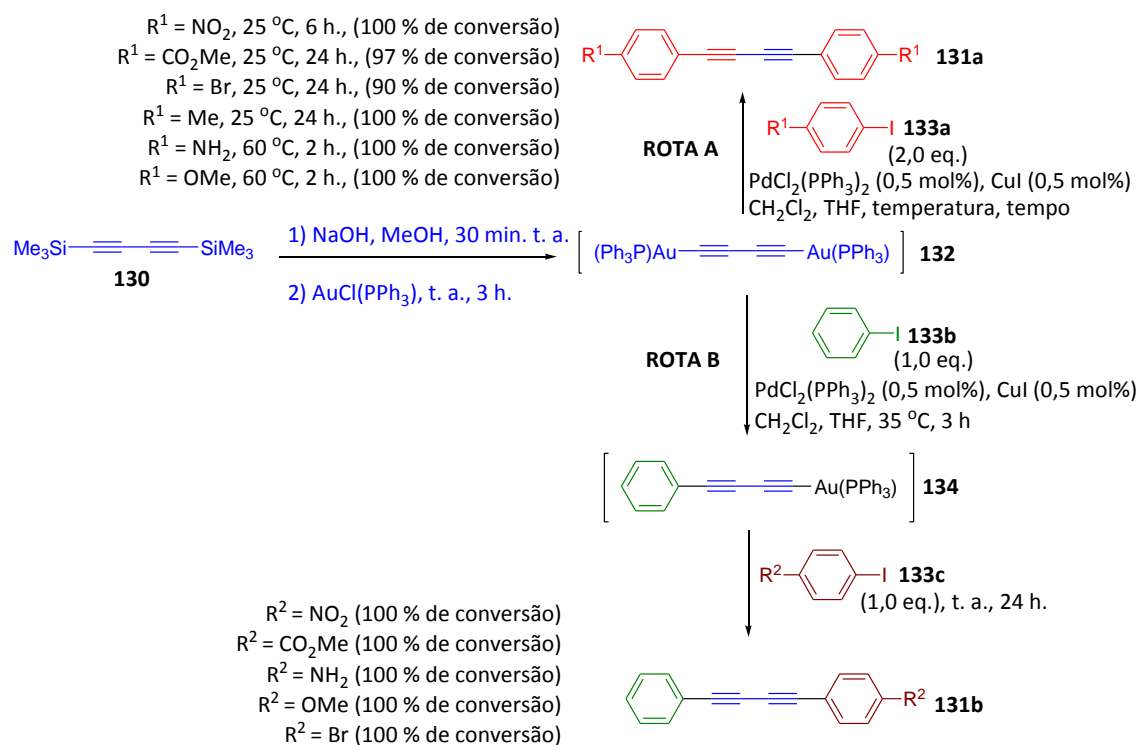
assistência da base, a partir da reação do alquino em questão (**129**) e da espécie **126**. Segue-se então a transmetalção, favorecida pelo fato de que a ligação Au-F é mais fraca

que a ligação B-F, formada. Ao fim, o produto desejado é formado por eliminação redutiva ao mesmo tempo em que a espécie de Au(I) (**127**) é regenerada.⁶⁷

De forma alternativa, a espécie **128** poderia também passar por um estado de transição pentacentrado (**129**), levando à formação da ligação C-C através de eliminação redutiva bimolecular.⁶⁷

Em 2010, Low e colaboradores descreveram o uso de complexos de Au(I) na reação de Sonogashira junto a diinos (**130**) para obtenção de uma série de 1,2-di(aril)acetilenos e 1,4-di(aril)-buta-1,3-diinos (**131**).⁶⁸

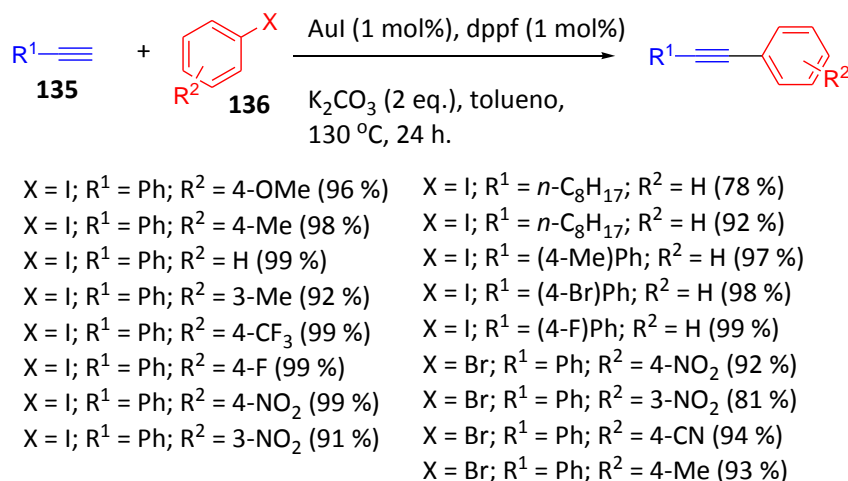
Os substratos organo-ouro (**132**) foram gerados *in situ* pelo tratamento dos respectivos derivados bis-trimetilsilanos (**130**) com AuCl(PPh₃). O controle estequiométrico na adição dos eletrófilos permitiu a obtenção de produtos simétricos (**131a**), com a adição de dois equivalentes do eletrófilo (**133a**) em apenas uma etapa (Esquema 70 – Rota A), ou assimétricos (**131b**). Neste caso, o tratamento inicial do organometálico com apenas um equivalente de eletrófilo (**133b**), após 3 horas de reação gera também, *in situ*, um intermediário de mono-acoplamento (**134**), mantendo o segundo sítio organo-ouro pronto para reagir com outro eletrófilo (**133c**) adicionado (Esquema 70 – Rota B).⁶⁸



Esquema 70. Síntese de 1,4-diaril-butadiinos simétricos (**131a**) e assimétricos (**131b**) através de acoplamento de Sonogashira envolvendo organo-ouros⁶⁸

Pesquisadores chineses desenvolveram uma metodologia para o acoplamento de Sonogashira catalisado por iodeto de ouro (I) (AuI). Diferentes produtos de acoplamento foram obtidos a partir da reação entre alquinos aromáticos terminais (**135**) e iodetos ou brometos de arila (**136**) na presença de

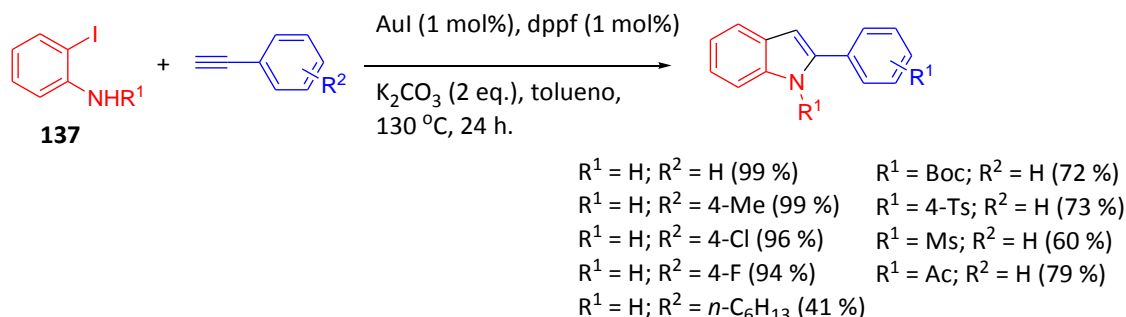
quantidade catalítica de AuI usando-se 1,1'-bis(difenilfosfanil)ferroceno (dppf) como ligante, em rendimentos que variaram de bons a excelentes. Vale destacar que a reação mostrou-se incompatível com eletrófilos *o*-substituídos (Esquema 71).⁶⁹



Esquema 71. Acoplamento de Sonogashira catalisado por iodeto de ouro (I)⁶⁹

Quando *o*-iodo-anilinas, anilidas e sulfonamidas (**137**) foram utilizadas como eletrófilos sob as mesmas condições de reação, indóis substituídos puderam ser

obtidos em excelentes rendimentos através de uma sequência de acoplamento e ciclização (Esquema 72). A *o*-bromo-anilina não reagiu sob estas condições.⁶⁹



Esquema 72: Metodologia para a síntese de 2-aryl-indóis via etapas de acoplamento de Sonogashira e ciclização, sob catálise de iodeto de ouro (I)⁶⁹

7. Conclusão

Desde a década de 1970 as reações de acoplamento cruzado têm continuado a despertar o interesse de cientistas do mundo todo. De todos os temas explorados, a busca por novos sistemas catalíticos, que sejam relacionados a uma maior eficiência de reação, a uma maior facilidade de manuseio e de recuperação, à compatibilidade com um maior número de funcionalidades presentes nos substratos tem recebido maior destaque em meio às publicações dos últimos seis

anos. Com isso, sistemas cada vez mais robustos têm sido descritos e aplicados a novos processos, incluindo reações feitas sob irradiação de micro-ondas e envolvendo substratos inéditos. Com relação aos parâmetros reacionais envolvidos nestes processos, tais como espécies e equilíbrios relacionados ao ciclo catalítico e aditivos promotores, estudos continuam a ser feitos com o objetivo de se entender inequivocamente os mecanismos reacionais relacionados a cada caso. O mesmo pode ser dito em relação ao uso de ouro na Síntese Orgânica, incluindo em reações de

acoplamento cruzado, nas quais, apesar da reatividade singular relacionada a este metal, cada vez mais se busca sua aplicação em nível catalítico nas transformações químicas.

Agradecimentos

Aos professores Dr. Vitor Francisco Ferreira (IQ-UFF), Dra. Fernanda da Costa Santos (IQ-UFF), Dra. Maria Cecília Bastos Vieira de Souza (IQ-UFF), Dra. Anna Cláudia Cunha (IQ-UFF) e Dr. Fernando de Carvalho da Silva (IQ-UFF) por todo o incentivo durante a construção deste trabalho.

Ao amigo M.Sc. Leonardo Brozeguini.

Os autores também agradecem ao CNPq, à CAPES, à FAPERJ, à Petrobras e ao PPGQ-UFF, pelo incentivo à pesquisa.

Referências Bibliográficas

- ¹ Heravi, M. M.; Hajiabbasi, P. Recent advances in Kumada-Tamao-Corriu cross-coupling reaction catalyzed by different ligands. *Monatshefte für Chemie* **2012**, *143*, 1575. [CrossRef]
- ² Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. *Tetrahedron Letters* **1979**, *36*, 3437. [CrossRef]
- ³ Miyaura, N.; Suzuki, A. Stereoselective synthesis of arylated (*E*)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst. *Journal of The Chemical Society, Chemical Communications* **1979**, 866. [CrossRef]
- ⁴ Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. Selective carbon-carbon bond formation by cross-coupling of Grignard reagents with organic halides. Catalysis by nickel-phosphine complexes. *Journal of The American Chemical Society* **1972**, *94*, 4374. [CrossRef]
- ⁵ Kiso, Y.; Yamamoto, K.; Tamao, K.; Kumada, M. Asymmetric homogeneous hydrosilylation with chiral phosphine-palladium complexes. *Journal of The American Chemical Society* **1972**, *94*, 4373. [CrossRef]
- ⁶ Heck, R. F.; Nolley, J. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. *Journal of Organic Chemistry* **1972**, *37*, 2320. [CrossRef]
- ⁷ Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hasihara, N. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. *Tetrahedron Letters* **1975**, *50*, 4467. [CrossRef]
- ⁸ Milstein, D.; Stille, K. A general, selective, and facile method for ketone synthesis from acid chlorides and organotin compounds catalyzed by palladium. *Journal of The American Chemical Society* **1978**, *100*, 3636. [CrossRef]
- ⁹ King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. Highly general stereo-, regio-, and chemo-selective synthesis of terminal and internal conjugated enynes by the Pd-catalysed reaction of alkynylzinc reagents with alkenyl halides. *Journal of The Chemical Society, Chemical Communications* **1977**, 683. [CrossRef]
- ¹⁰ Fujita, M.; Hiyama, T. Erythro-directive reduction of α -substituted alkanones by means of hydrosilanes in acidic media. *Journal of Organic Chemistry* **1988**, *53*, 5415. [CrossRef]
- ¹¹ Sítio da Fundação Nobel (*The Nobel Foundation*). Disponível em: <<http://www.nobelprize.org/>>. Acesso em: 18 setembro 2013
- ¹² Brocksom, T. J.; Alves, L. C.; Wulf, G. D.; Desiderá, A. L.; Oliveira, K. T. O Prêmio Nobel de Química em 2010: União Direta de Carbonos sp^2 e sp . *Química Nova na Escola* **2010**, *32*, 233. [Link]
- ¹³ Dias, F. R. F.; Ferreira, V. F.; Cunha, A. C. Uma Visão Geral dos Diferentes Tipos de Catálise em Síntese Orgânica. *Revista Virtual de Química* **2012**, *4*, 840. [Link]
- ¹⁴ Teixeira, R. R.; Barbosa, L. C. A.; Piló-Veloso, D. Reações de Acoplamento Cruzado de Organossilanos Catalisadas por Paládio: Aspectos Históricos, Sintéticos e Mecanísticos. *Química Nova* **2007**, *30*, 1704. [Link]

- ¹⁵ Xi, Z.; Zhou, Y.; Chen, W. Efficient Negishi Coupling Reactions of Aryl Chlorides Catalyzed by Binuclear and Mononuclear Nickel-*N*-Heterocyclic Carbene Complexes. *Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 8497. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁶ Bakherad, M.; Keivanloo, A.; Bahramian, B.; Hashemi, M. Copper-free Sonogashira coupling reactions catalyzed by a water-soluble Pd-salen complex under aerobic conditions. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 1557. [CrossRef]
- ¹⁷ Marziale, A. N.; Schluter, J.; Eppinger, J. An efficient protocol for copper-free palladium-catalyzed Sonogashira cross-coupling in aqueous media at low temperatures. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 6355. [CrossRef]
- ¹⁸ Lee, D.; Jung, J.; Jin, M. General and highly active catalyst for mono and double Hiyama coupling reactions of unreactive aryl chlorides in water. *Chemical Communications* **2010**, *46*, 9046. [CrossRef] [PubMed]
- ¹⁹ Hajipour, A. R.; Rafiee, F. Application of dimeric cyclopalladated complex of tribenzylamine as an efficient catalyst in the Heck cross-coupling reaction. *Journal of Organometallic Chemistry* **2011**, *696*, 2669. [CrossRef]
- ²⁰ Dubakka, S. R.; Vogel, P. Palladium-Catalyzed Desulfitative Mizoroki–Heck Couplings of Sulfonyl Chlorides with Mono- and Disubstituted Olefins: Rhodium-Catalyzed Desulfitative Heck-Type Reactions under Phosphine- and Base-Free Conditions. *Chemistry - A European Journal* **2005**, *11*, 2633. [CrossRef] [PubMed]
- ²¹ Aydemir, M.; Baysal, A.; Gümgüm, B. Synthesis and characterization of tris{2-(*N,N*-bis(diphenylphosphino) aminoethyl) amine derivatives: Application of a palladium(II) complex as a pre-catalyst in the Heck and Suzuki cross-coupling reactions. *Journal of Organometallic Chemistry* **2008**, *693*, 3810. [CrossRef]
- ²² Yaşar, S.; Özcan, E. Ö.; Gürbüz, N.; Çetinkaya, B.; Özdemir, İ. Palladium-Catalyzed Heck Coupling Reaction of Aryl Bromides in Aqueous Media Using Tetrahydropyrimidinium Salts as Carbene Ligands. *Molecules* **2010**, *15*, 649. [CrossRef] [PubMed]
- ²³ Pal, A.; Ghosh, R.; Adarsh, N. N.; Sarkar, A. Pyrazole-tethered phosphine ligands for Pd(0): useful catalysts for Stille, Kumada and Hiyama cross-coupling reactions. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5451. [CrossRef]
- ²⁴ Ackermann, L.; Potukuchi, H. K.; Kapdi, A. R.; Schulzke, C. Kumada–Corriu Cross-Couplings with 2-Pyridyl Grignard Reagents. *Chemistry - A European Journal* **2010**, *16*, 3300. [CrossRef] [PubMed]
- ²⁵ Liu, P.; Feng, X. J.; He, R. Salen and half-salen palladium(II) complexes: synthesis, characterization and catalytic activity toward Suzuki–Miyaura reaction. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 631. [CrossRef]
- ²⁶ Bahramian, B.; Bakherad, M.; Keivanloo, A.; Bakherad, Z.; Karrabi, B. The first heterogeneous Sonogashira coupling reaction of aryl halides with terminal alkynes catalyzed by diatomite-supported palladium(II) salophen complex. *Applied Organometallic Chemistry* **2011**, *25*, 420. [CrossRef]
- ²⁷ Suzuka, T.; Okada, Y.; Ooshiro, K.; Uozumi, Y. Isocyanide based multicomponent reactions of oxazolidines and related systems. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1064. [CrossRef]
- ²⁸ Cai, M.; Zheng, G.; Ding, G. The first heterogeneous carbonylative Stille coupling of organostannanes with aryl iodides catalyzed by MCM-41-supported bidentate phosphine palladium(0) complex. *Green Chemistry* **2009**, *11*, 1687. [CrossRef]
- ²⁹ Jana, S.; Haldar, S.; Koner, S. Heterogeneous Suzuki and Stille coupling reactions using highly efficient palladium(0) immobilized MCM-41 catalyst. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 4820. [CrossRef]
- ³⁰ Lee, D. H.; Jung, J. Y.; Jin, M. J. Highly active and recyclable silica gel-supported palladium catalyst for mild cross-coupling reactions of unactivated heteroaryl chlorides. *Green Chemistry* **2010**, *12*, 2024. [CrossRef]
- ³¹ Srimani, D.; Bej, A.; Sarkar, A. Palladium Nanoparticle Catalyzed Hiyama Coupling Reaction of Benzyl Halides. *Journal of Organic*

- Chemistry* **2010**, *75*, 4296. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ³² Ranu, B. C.; Dey, R.; Chattopadhyay, K. A one-pot efficient and fast Hiyama coupling using palladium nanoparticles in water under fluoride-free conditions. *Tetrahedron* **2008**, *49*, 3430. [[CrossRef](#)]
- ³³ Zhu, M.; Diao, G. Magnetically Recyclable Pd Nanoparticles Immobilized on Magnetic Fe₃O₄@C Nanocomposites: Preparation, Characterization, and Their Catalytic Activity toward Suzuki and Heck Coupling Reactions. *Journal of Physical Chemistry C* **2011**, *115*, 24743. [[CrossRef](#)]
- ³⁴ Du, Q.; Zhang, W.; Ma, H.; Zheng, J.; Zhou, B.; Li, Y. Immobilized palladium on surface-modified Fe₃O₄/SiO₂ nanoparticles: as a magnetically separable and stable recyclable high-performance catalyst for Suzuki and Heck cross-coupling reactions. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3577. [[CrossRef](#)]
- ³⁵ Mandai, K.; Korenaga, T.; Ema, T.; Sakai, T.; Furutani, M.; Hashimoto, H.; Takada, J. Biogenous iron oxide-immobilized palladium catalyst for the solvent-free Suzuki-Miyaura coupling reaction. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 329. [[CrossRef](#)]
- ³⁶ Islam, S. M.; Mondal, P.; Roy, A. S.; Mondal, S.; Hossain, D. Heterogeneous Suzuki and copper-free Sonogashira cross-coupling reactions catalyzed by a reusable palladium(II) complex in water medium. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51*, 2067. [[CrossRef](#)]
- ³⁷ Islam, M.; Mondal, P.; Roy, A. S.; Tuhina, K. Use of a recyclable poly(*N*-vinyl carbazole) palladium(II) complex catalyst: Heck cross-coupling reaction under phosphine-free and aerobic conditions. *Transition Metal Chemistry* **2010**, *35*, 491. [[CrossRef](#)]
- ³⁸ Loska, R.; Volla, C. M. R.; Vogel, P. Iron-Catalyzed Mizoroki-Heck Cross-Coupling Reaction with Styrenes. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2008**, *350*, 2859. [[CrossRef](#)]
- ³⁹ Matsubara, K.; Sueyasu, T.; Esaki, M.; Kumamoto, A.; Nagao, S.; Yamamoto, H.; Koga, Y.; Kawata, S.; Matsumoto, T. Cobalt(II) Complexes Bearing a Bulky *N*-Heterocyclic Carbene for Catalysis of Kumada-Tamao-Corriu Cross-Coupling Reactions of Aryl Halides. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2012**, 3079. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁰ Qiao, J.; Zhu, W.; Zhuo, G.; Zhuo, H.; Jiang, X. Suzuki Reactions of Aryl Bromides Catalyzed by Hydroxyapatite-Supported Manganese. *Chinese Journal of Catalysis* **2008**, *29*, 209. [[CrossRef](#)]
- ⁴¹ Kappe, C. O. Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43*, 6250. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴² Batalha, P. N. Recentes Avanços em Reações Multicomponentes: Uma Perspectiva Entre os Anos de 2008 e 2011. *Revista Virtual de Química* **2012**, *4*, 13. [[Link](#)]
- ⁴³ Chen, Y.; Markina, N. A.; Larock, R. C. An efficient, microwave-assisted, one-pot synthesis of indoles under Sonogashira conditions. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8908. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁴⁴ Okamoto, N.; Sakurai, K.; Ishikura, M.; Takeda, K.; Yanada, R. One-pot concise syntheses of benzimidazo[2,1-*a*]isoquinolines by a microwave-accelerated tandem process. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 4167. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁵ Hellal, M.; Cuny, G. D. Microwave assisted copper-free Sonogashira coupling/5-*exo-dig* cycloisomerization domino reaction: access to 3-(phenylmethylene)isoindolin-1-ones and related heterocycles. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 5508. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁶ Shah, D.; Kaur, H. Macroporous resin impregnated palladium nanoparticles: Catalyst for a microwave-assisted green Hiyama reaction. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2012**, *359*, 69. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁷ Hajipour, A. R.; Karamia, K.; Rafiee, F. An efficient Stille cross-coupling reaction catalyzed by *ortho*-palladated complex of tribenzylamine under microwave irradiation. *Applied Organometallic Chemistry* **2012**, *26*, 27. [[CrossRef](#)]
- ⁴⁸ Susanto, W.; Chu, C. Y.; Ang, W. J.; Chou, T. C.; Lo, L. C.; Lam, Y. Fluorous Oxime Palladacycle: A Precatalyst for Carbon-Carbon Coupling Reactions in Aqueous and Organic Medium. *Journal of Organic Chemistry* **2012**, *77*, 2729. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

- ⁴⁹ Pham, P. D.; Vitz, J.; Chamignon, C.; Martel, A.; Legoupy, S. Stille Cross-Coupling Reactions with Tin Reagents Supported on Ionic Liquids. *European Journal of Organic Chemistry* **2009**, *19*, 3249. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁰ Louaisil, N.; Pham, P. D.; Boeda, F.; Faye, D.; Castanet, A. S.; Legoupy, S. Ionic Liquid Supported Organotin Reagents: Green Tools for Stille Cross-Coupling Reactions with Brominated Substrates. *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, *1*, 143. [[CrossRef](#)]
- ⁵¹ Melzig, L.; Dennenwaldt, T.; Gavryushin, A.; Knochel, P. Direct Aminoalkylation of Arenes, Heteroarenes, and Alkenes via Ni-Catalyzed Negishi Cross-Coupling Reactions. *Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76*, 8891. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵² Hen, C.; Buchwald, S. L. Negishi Coupling of Secondary Alkylzinc Halides with Aryl Bromides and Chlorides. *Journal of The American Chemical Society* **2009**, *131*, 7532. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵³ Stefani, H. A.; Pena, J. M.; Manarin, F.; Ando, R. A.; Leal, D. M.; Petragnani, N. Negishi cross-coupling of organotellurium compounds: synthesis of biaryls, aryl-, and diaryl acetylenes. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 4398. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁴ Manilikakes; G.; Dong, Z.; Mayr, H.; Li, J.; Knochel; P. Negishi cross-couplings compatible with unprotected amide functions. *Chemistry - A European Journal* **2009**, *15*, 1324. [[PubMed](#)]
- ⁵⁵ Hoheisel, T. N.; Frauenrath, H. A Convenient Negishi Protocol for the Synthesis of Glycosylated Oligo(ethynylene)s. *Organic Letters* **2008**, *10*, 4525. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁶ Cheng, K.; Wang, C.; Ding, Y.; Song, Q.; Qi, C.; Zhang, X. M. Hiyama Cross-Coupling of Arenediazonium Salts under Mild Reaction Conditions. *Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76*, 9261. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁷ Malik, I.; Hussain, M.; Ali, A.; Toguem, S. M. T.; Basha, F. Z.; Fischer, C.; Langer, P. Synthesis of 2,3-disubstituted pyrazines and quinoxalines by Heck cross-coupling reactions of 2,3-dichloropyrazine and 2,3-dichloroquinoxaline. Influence of the temperature on the product distribution. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1637. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁸ Joshi-Pangu, A.; Wang, C. Y.; Biscoe, M. R. Nickel-Catalyzed Kumada Cross-Coupling Reactions of Tertiary Alkylmagnesium Halides and Aryl Bromides/Triflates. *Journal of The American Chemical Society* **2011**, *133*, 8478. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁵⁹ Chen, G. J.; Huang, L. X.; Han, F. S. Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of Phenols and Arylboronic Acids Through an In Situ Phenol Activation Mediated by PyBroP. *Chemistry - A European Journal* **2011**, *17*, 4038. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁰ Jeon, W. H.; Lee, T. S.; Kim, E. J.; Moon, B.; Kang, J. Palladium(II)-catalyzed *ortho*-arylation via phosphate-group-directed C-H activation. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5152. [[CrossRef](#)]
- ⁶¹ Dong, J.; Long, Z.; Song, F.; Wu, N.; Guo, Q.; Lan, J.; You, J. Rhodium or Ruthenium-Catalyzed Oxidative C-H/C-H Cross-Coupling: Direct Access to Extended π -Conjugated Systems. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52*, 580. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶² Liu, Q.; Liu, J.; Li, G.; Wu, Y. D.; Lei, A. Revealing a Second Transmetalation Step in the Negishi Coupling and Its Competition with Reductive Elimination: Improvement in the Interpretation of the Mechanism of Biaryl Syntheses. *Journal of The American Chemical Society* **2009**, *131*, 10201. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶³ Kienle, M.; Knochel, P. *i*-PrI Acceleration of Negishi Cross-Coupling Reactions. *Organic Letters* **2010**, *12*, 2702. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁴ Hirabayashi, K.; Mori, A.; Kawashima, J.; Suguro, M.; Nishihara, Y.; Hiyama, T. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling of Silanols, Silanediols, and Silanetriols Promoted by Silver(I) Oxide. *Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 5342. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁵ Napier, S.; Marcuccio, S. M.; Tye, H.; Whittaker, M. A robust method for the Hiyama-type coupling of arylsiloxanes and disiloxanes with aryl halides. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 3939. [[CrossRef](#)]

- ⁶⁶ Hasmi, A. S. K.; Lothschütz, C.; Döpp, R.; Rudolph, M.; Ramamurthi, T. D.; Rominger, F. Gold and Palladium Combined for Cross-Coupling. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48*, 8243. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁷ Qian, D.; Zhang, J. Au(I)/Au(III)-catalyzed Sonogashira-type reactions of functionalized terminal alkynes with arylboronic acids under mild conditions. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2011**, *7*, 808. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁶⁸ Man, W. Y.; Bock, S.; Zaitseva, N. N.; Bruce, M. I.; Low, P. J. Cross-coupling reactions of gold(I) alkynyl and polyynidyl complexes. *Journal of Organometallic Chemistry* **2011**, *696*, 2172. [[CrossRef](#)]
- ⁶⁹ Li, P.; Wang, L.; Wang, M.; You, F. Gold(I) Iodide Catalyzed Sonogashira Reactions. *European Journal of Organic Chemistry* **2008**, 5946. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁰ Kanuru, V. K.; Kyriakou, G.; Beaumont, S. K.; Papageorgiou, A. C.; Watson, D. J.; Lambert, R. M. Sonogashira Coupling on an Extended Gold Surface in Vacuo: Reaction of Phenylacetylene with Iodobenzene on Au(III). *Journal of The American Chemical Society* **2010**, *132*, 8081. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷¹ Zhang, G.; Peng, Y.; Cui, L.; Zhang, L. Gold-Catalyzed Homogeneous Oxidative Cross-Coupling Reactions. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48*, 3112. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷² Hirano, K.; Inaba, Y.; Takasu, K.; Oishi, S.; Takemoto, Y.; Fujii, N.; Ohno, H. Gold(I)-Catalyzed Polycyclizations of Polyenyne-Type Anilines Based on Hydroamination and Consecutive Hydroarylation Cascade. *Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76*, 9068. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷³ Corma, A.; Juárez, R.; Boronat, M.; Sánchez, F.; Iglesias, M.; García, H. Gold catalyzes the Sonogashira coupling reaction without the requirement of palladium impurities. *Chemical Communications* **2011**, *47*, 1446. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁴ Hashmi, A. S. K.; Häffner, T.; Rudolph, M.; Rominger, F. Gold Catalysis: Domino Reaction of En-Diynes to Highly Substituted Phenols. *Chemistry a European Journal* **2011**, *17*, 8195. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁵ Zhang, Y.; Xin, Z. J.; Xue, J. J.; Li, Y. Gold-catalyzed Alkyne Hydroxylation: Synthesis of 2-Substituted Benzo[b]furan Compounds. *Chinese Journal of Chemistry* **2008**, *26*, 1461. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁶ Venkatesan, P.; Santhanalakshmi, J. Designed Synthesis of Au/Ag/Pd Trimetallic Nanoparticle-Based Catalysts for Sonogashira Coupling Reactions. *Langmuir* **2010**, *26*, 12225. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁷⁷ Kim, K. D.; Yeom, H. S.; Shin, S.; Shin, S. Gold-catalyzed ring expansions of 1-alkynylcyclobutanol derivatives via tandem hydration and α -ketol rearrangement. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5241. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁸ Almeida, M. P.; Carabineiro, S. A. C. The Best of Two Worlds from the Gold Catalysis Universe: Making Homogeneous Heterogeneous. *ChemCatChem* **2012**, *4*, 18. [[CrossRef](#)]
- ⁷⁹ Wegner, H. A.; Auzias, M. Gold for C-C Coupling Reactions: A Swiss-Army-Knife Catalyst? *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50*, 8236. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- ⁸⁰ Rudolph, M.; Hashmi, A. S. K. Heterocycles from gold catalysis. *Chemical Communications* **2011**, *47*, 6536. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]