

Artigo

Cloretos de Ácidos Carboxílicos como Agentes de Arilação em Reações de Heck Catalisadas por Paládio – A Reação de Blaser

Martins, D. L.;* Alvarez, H. M.

Rev. Virtual Quim., 2010, 2 (4), 280-297. Data de publicação na Web: 10 de janeiro de 2011

<http://www.uff.br/rvq>**Carboxylic Acid Chlorides as Arylating Agents in the Palladium-Catalyzed Heck Reaction – The Blaser Reaction**

Abstract: Heck reaction is a powerful tool in organic synthesis to perform C-C couplings by which functionalized alkenes can be obtained under mild conditions and great selectivity. Developing alternative methodologies where arylating agents different from the conventional aryl halides or triflates can be introduced with success is one of the areas of research nowadays. By these methodologies it is envisaged to provide better conditions for the industrial application of the palladium-catalyzed Heck C-C coupling. One of the aims of this research is to introduce non expensive arylating agents as well as to minimize waste. In this regard we describe in this paper some studies present in the literature where acid chlorides and other arylcarboxylic acid derivatives are employed as arylating agents in the Heck reactions.

Keywords: Heck reaction; acid chlorides; C-C coupling; palladium; arylation; alkenes.

Resumo

A reação de Heck é uma ferramenta poderosa em síntese orgânica na formação de ligações C-C, por meio da qual são obtidos alquenos funcionalizados sob condições de reação brandas e com ótima seletividade. Uma das vertentes das pesquisas nesta área consiste no desenvolvimento de metodologias onde agentes de arilação alternativos aos halogenetos e triflatos de arila possam ser empregados com sucesso, de forma a viabilizar a aplicação deste tipo de acoplamento C-C catalisado por paládio em processos industriais. Essa viabilização se dá, principalmente, pelo emprego de substratos mais acessíveis economicamente e na minimização dos rejeitos gerados no decorrer do processo. Neste sentido, este trabalho tem como objetivo abordar os estudos onde os cloretos de ácido e derivados de ácidos carboxílicos são empregados como agentes de arilação em reações de Heck.

Palavras-chave: reação de Heck; cloretos de ácido; acoplamento C-C; paládio; arilação; alquenos.

*^a Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, UFRJ, Cidade Universitária, CCS, Bloco H, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

^b Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Campus do Valonguinho, Outeiro de São João Batista s/n, Centro, Niterói, RJ 24020-141, Brasil. Tel.: 2629-2149.

✉ deluna@vm.uff.br

DOI: [10.5935/1984-6835.20100026](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20100026)

Cloretos de Ácidos Carboxílicos como Agentes de Arilação em Reações de Heck Catalisadas por Paládio – A Reação de Blaser

Daniela de L. Martins^{a,b,*}, Heiddy M. Alvarez^c

^aNúcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde, Bloco H, Cidade Universitária, Ilha do Fundão, 21941-590, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

^bDepartamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Campus do Valonguinho, Outeiro de São João Batista s/n, Centro, 24020-141, Niterói, RJ, Brasil.

^cUniversidade Estadual de Feira de Santana, Av. Transnordestina s/n, Novo Horizonte, 44036-900, Feira de Santana, BA, Brasil.

*deluna@vm.uff.br

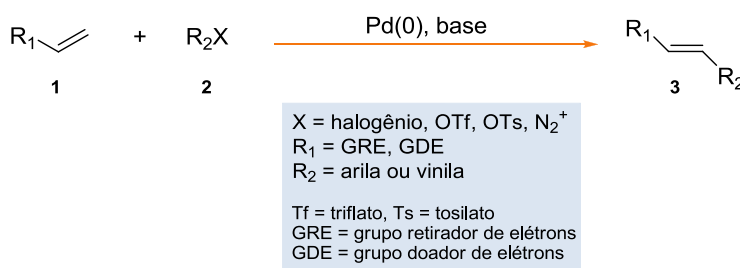
Recebido em 13 de dezembro de 2009. Aceito para publicação em 9 de janeiro de 2011

1. A reação de Heck
2. Cloretos de ácidos como agentes de arilação
3. Anidridos como agentes de arilação
4. Outros agentes de arilação
5. Conclusão

1. A reação de Heck

A reação de Heck catalisada por complexos de paládio é hoje uma importante ferramenta em síntese orgânica para realização de acoplamentos de ligação C-C. A reação de Heck consiste no acoplamento, sob condições básicas e catálise de paládio, entre um alqueno (**1**) e um eletrófilo (**2**) que pode ser, por exemplo, um haleto ou um sulfonato de arila ou vinila

(Esquema 1).¹ Como foi descoberta de forma independente por Mizoroki² e Heck³ e desenvolvida por Heck, a reação é conhecida atualmente como reação de Heck ou reação de Mizoroki-Heck. Em reconhecimento à enorme contribuição do acoplamento de Heck para a síntese orgânica, o pesquisador Richard F. Heck compartilhou o prêmio Nobel de 2010^{1b} com Ei-ichi Negishi^{1h} e Akira Suzuki,^{1j} os quais desenvolveram outras metodologias de formação de ligação C-C catalisadas por paládio.



Esquema 1. Reação de Mizoroki-Heck

Através dessa reação, são produzidas olefinas funcionalizadas (**3**) (Esquema 1) de forma

quimiosseletiva sob condições brandas de reação, podendo ser aplicada a uma variedade de substratos. O acoplamento de Heck foi aplicado à síntese de substâncias importantes, como fármacos e produtos naturais. O estilbeno (**4**) (Figura 1) pode ser obtido através da reação de Heck. Vários derivados do estilbeno são empregados na indústria têxtil para mascarar a coloração amarelada que os tecidos de algodão podem assumir.⁴ Existem muitos estilbenoides de ocorrência natural, os quais exercem a função de fitoalexinas nas plantas, isto é, de substâncias de defesa sintetizadas pelas plantas em resposta a agentes patogênicos e ao estresse abiótico. Exemplos de fitoalexinas são o (*E*)-resveratrol (**5**), o (*E*)-pteroestilbeno (**6**) e a (*E*)-viniferina (**7**) (Figura 1). A (*E*)-viniferina (**7**) atua impedindo o crescimento de fungos patogênicos.⁵ O (*E*)-resveratrol (**5**) está presente em uvas com as quais se produzem vinhos. A

grande atração que o (*E*)-resveratrol vem despertando recentemente foi estimulada por estudos epidemiológicos nos quais se demonstrou que existe uma relação inversa entre o consumo de vinho e a ocorrência de doenças cardiovasculares. Vários estudos demonstraram que o resveratrol possui propriedades antioxidantes e anti-mutagênicas.⁶⁻⁸

Os produtos da reação de Heck como o 4-metoxicinamato de *n*-octila (**9**) e o octocrileno (**12**) (Figura 1) são empregados em protetores solares.⁴ O dietilestilbestrol (DES) (**8**) (Figura 1) possui atividade contra o câncer de mama.^{9,10} As sínteses dos alcaloides geissoschizina (**11**) e do pirrolizidínico (-)-codonopsina (**10**) (Figura 1) envolveram em uma de suas etapas a reação de Heck.¹¹

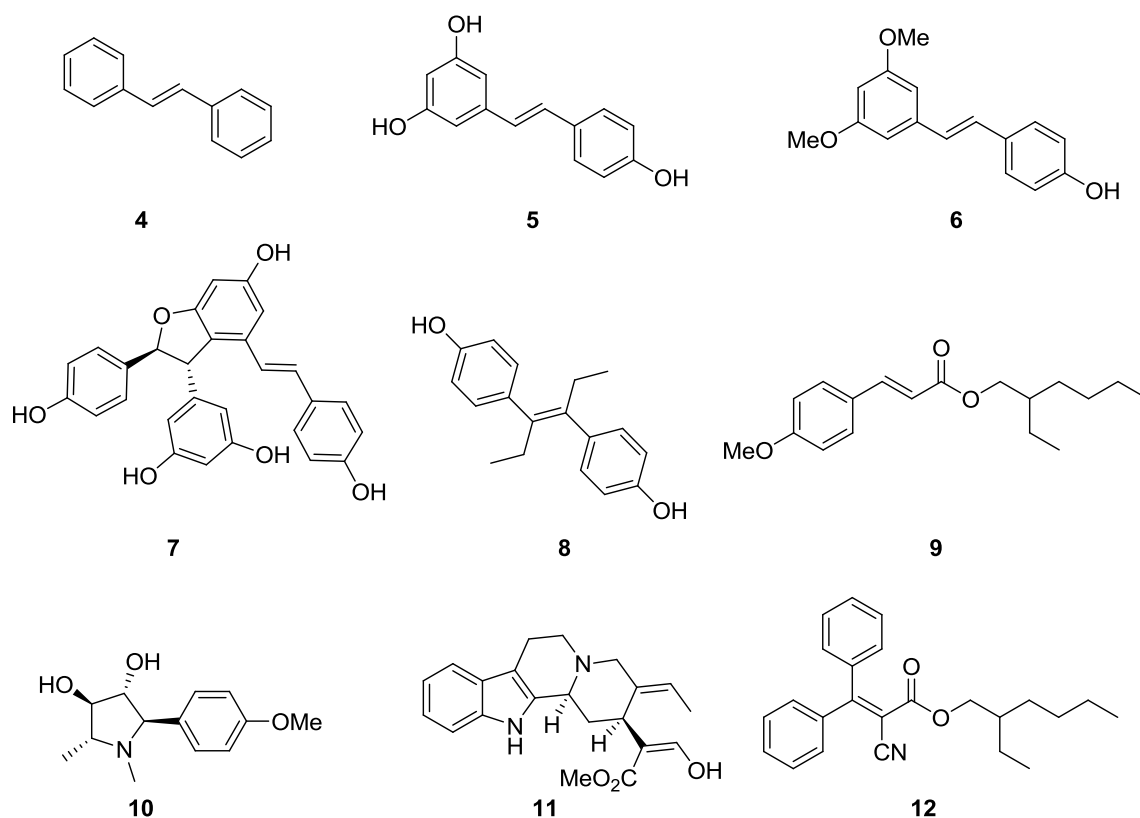
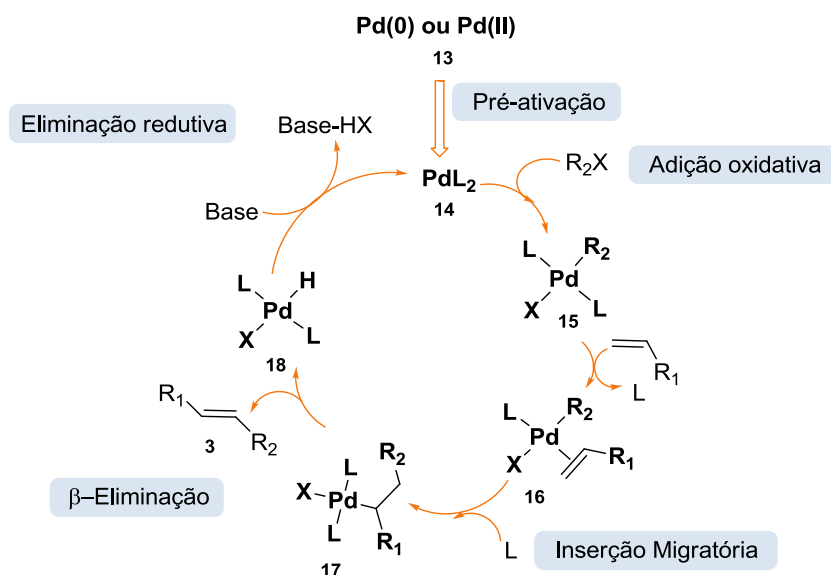


Figura 1. Substâncias que podem ser sintetizadas pelo acoplamento de Heck catalisado por Pd(0)

A reação de Heck pode ser catalisada tanto por complexos de paládio contendo ligantes fosfinas como por complexos livres de fosfinas. Dentre outras funções, as fosfinas estabilizam os átomos

zerovalentes de paládio cataliticamente ativos para a reação.¹² No esquema 2, mostra-se o ciclo catalítico geral e mais tradicional para o acoplamento de Heck contendo as etapas principais da reação.



Esquema 2. Ciclo catalítico tradicional para o acoplamento de Heck¹

A reação se inicia com a pré-ativação do catalisador, isto é, geração dos complexos de Pd(0) (14) cataliticamente ativos para a reação através da redução de espécies de Pd(II) e de mecanismos de múltiplas trocas de ligantes (Esquema 2). Os processos de redução assistidos por fosfinas ocorrem com a participação de nucleófilos duros como a água, alcóxidos, hidróxido, etc. Em seguida, o agente de arilação se adiciona a 14 gerando uma espécie de Pd(II) (15). Esta etapa é denominada adição oxidativa, devido ao aumento do número de oxidação do metal em duas unidades. A ordem de reatividade para a adição oxidativa é I >> OTf > Br >> Cl.

Depois da adição oxidativa, segue-se a troca de um ligante L pela olefina, que fornece o complexo 16 e a inserção migratória gerando o complexo (17) que leva ao produto (3) através da eliminação 1,2 de hidrogênio. A base presente na reação remove o hidrogênio do complexo gerado na etapa anterior (18), regenerando o paládio(0) para o novo ciclo catalítico.

Existem outras propostas para o mecanismo da reação de Heck, onde, por exemplo, se discute a existência de espécies aniônicas de paládio e a formação de nanopartículas nos sistemas livres de fosfinas.¹⁵⁻²⁰

Os agentes de arilação mais comumente empregados nas reações de Heck são os haletos de arila e os triflatos.¹ Os cloretos de arila são pouco reativos para adição oxidativa ao paládio. Entretanto, essas substâncias são mais baratas que os iodetos e brometos. Os elevados preços dos iodetos limitam a aplicação da reação de Heck em processos industriais. Além do mais, a formação de sais em quantidades

estequiométricas diminui a economia atômica (peso molecular do produto desejado/Σ dos pesos moleculares das substâncias produzidas). Desta forma, novos agentes de arilação vêm sendo pesquisados.¹ Dentre os agentes de arilação alternativos aos haletos e triflatos de arila podem-se destacar: sais de diazônio (Reação de Heck-Matsuda),²¹⁻²⁷ ácidos borônicos,²⁸ cloretos de ácido (Reação de Blaser), anidridos de ácidos carboxílicos e outros derivados de ácidos carboxílicos.

Neste trabalho, será abordado o emprego de ácidos carboxílicos e seus derivados como agentes de arilação em reações de Heck. Essas reações podem ser denominadas de acoplamento de Heck descarboxilativo ou reação de Blaser.

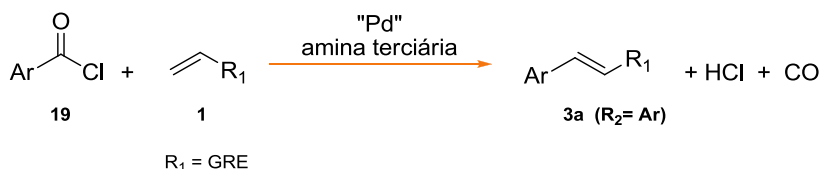
2. Cloretos de ácidos como agentes de arilação

Cloretos de ácidos são bons agentes de arilação em reações de Heck. Tais substâncias sofrem pronta adição oxidativa e são facilmente obtidos a partir dos ácidos carboxílicos correspondentes, os quais estão disponíveis com substituições variadas no anel aromático.¹²

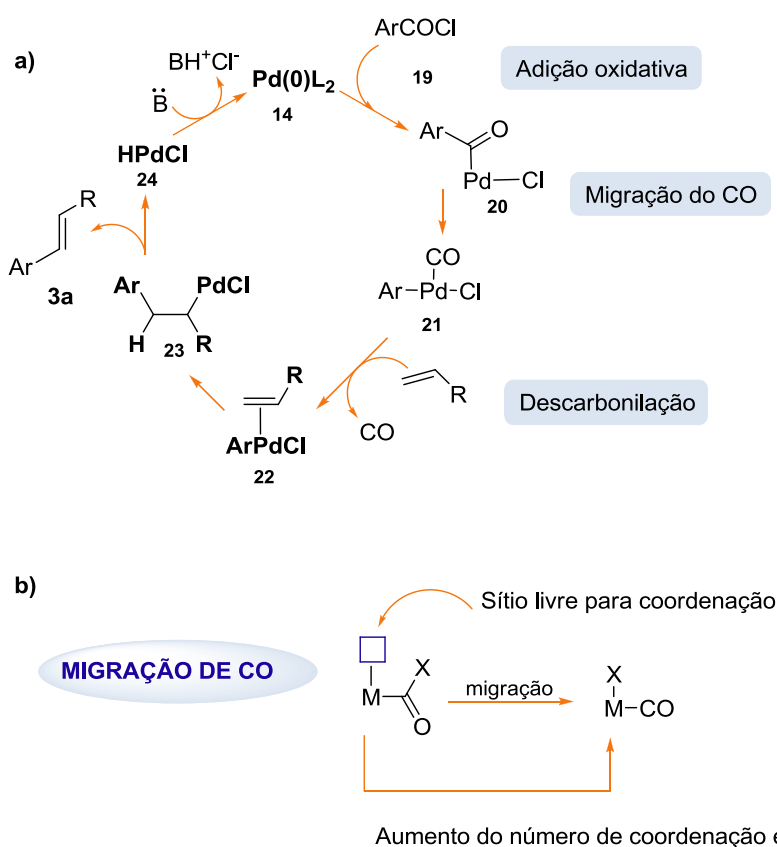
Na década de oitenta, Blaser e Spencer²⁹ demonstraram que cloretos de arila (19) funcionavam como agentes de arilação para olefinas ativadas (1) sob catálise de paládio e empregando aminas como bases. Os produtos da reação foram obtidos com bons rendimentos e seletividades, sendo o alqueno E (3a) o produto principal (Esquema 3). A

reação é iniciada pela adição oxidativa do cloreto de ácido (**19**) ao paládio(0) (**14**), gerando o complexo **20**, seguindo-se a migração do monóxido de carbono (**21**). Posteriormente, a olefina coordena-se ao complexo de paládio formado com saída do monóxido de

carbono, gerando o complexo **22** (Esquema 4a). Após a descarbonilação, o ciclo catalítico prossegue exatamente como em uma reação de Heck entre uma olefina e um haleto de arila.



Esquema 3. Reação de Heck – Modificação de Blaser



Esquema 4. Mecanismo para a reação de Blaser¹²

A eliminação do monóxido de carbono é a etapa determinante da reação.¹² Quando bons ligantes estão presentes no meio de reação, estes se coordenam com o paládio, ocupando um dos sítios de coordenação do metal. Como é necessário que existam sítios de coordenação livres no centro metálico (Esquema 4b), para que ocorra a migração do CO, a etapa de migração é inibida.¹² Assim, diferentemente da reação de Heck com halogenetos de arila como eletrófilos, esta reação se processa sem a necessidade da adição de fosfinas, as quais inibem o

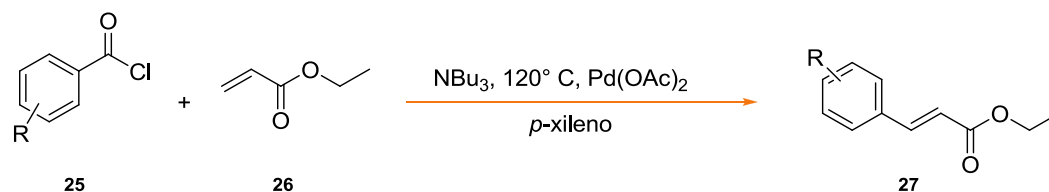
processo de migração do monóxido de carbono.³⁰ Adicionalmente, são empregados solventes apolares e bases volumosas a fim de evitar que estes atuem como ligantes, impedindo a migração de CO. Spencer e Blaser relataram que hidrocarbonetos aromáticos conduziram aos melhores resultados.²⁹

A velocidade da reação de Heck descarbonilativa diminui com o tempo. Tal fato, provavelmente, se deve ao envenenamento do catalisador pelas quantidades crescentes de CO no meio à medida que os produtos são formados.¹² Para auxiliar na remoção

tanto do monóxido como do ácido clorídrico, pode-se lançar mão de um fluxo de nitrogênio (N₂).

As reações de Heck descarboxilativas são caracterizadas por elevados *turnovers* (número de mol do substrato convertido/número de mol do catalisador) do sistema catalítico. A metodologia tolera uma variedade de grupos funcionais na porção arila do cloreto de ácido. Entretanto, Spencer descreve que os melhores resultados na obtenção de cinamatos de etila (**27**) foram obtidos na reação do

acrilato de etila (**26**) com cloretos de ácidos com grupos ricos em elétrons no anel aromático (**25**) (Esquema 5, Tabela 1).²⁹ Uma restrição quanto aos grupos substituintes nos reagentes que tomam parte da reação está na presença de grupos que possam reagir com cloretos de ácido. Neste caso, há necessidade de se lançar mão de protocolos de proteção/desproteção.



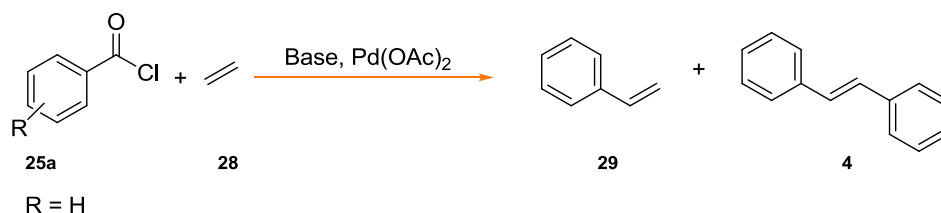
Esquema 5. Reação de Blaser com cloretos de arila monossustituídos

Tabela 1. Reação de Blaser com cloretos de arila monossustituídos

Entrada	Substituinte (R)	Tempo (h)	Rendimento ao <i>trans</i> -estilbeno (%) ^a
1	2-Cl	1, 5	74
2	3-Cl	2, 0	75
3	4-Cl	2, 0	79
4	2-Me	1, 5	78
5	3-Me	2, 0	72
6	3-OMe	3, 0	64
7	4-Br	2, 0	98
8	4-NO ₂	1, 0	55

Spencer e Blaser obtiveram bons rendimentos mesmo quando olefinas não ativadas como o etileno (**28**) foram empregadas na reação.³¹ Estes pesquisadores puderam obter estireno (**29**) ou (*E*)-estilbeno (**4**) seletivamente em dependência da pressão de etileno utilizada na reação (Esquema 6, Tabela 2). Como pode ser observado através dos dados da Tabela 2, o aumento da pressão de etileno resulta no aumento do rendimento do estireno (entradas 1 e 2). Entretanto, se a pressão de etileno é aumentada de 10 para 15 atm (entrada 2 versus

entrada 3), o rendimento diminui devido à coordenação do etileno ao paládio. Provavelmente, o complexo resultante da coordenação do etileno é menos reativo que o complexo sem este ligante. Tanto compostos de paládio(0) como de paládio(II) foram efetivos na obtenção de estireno a partir do etileno. Cabe ressaltar, todavia, que os catalisadores de Pd(0) não apresentaram nenhuma vantagem com respeito ao acetato de paládio(II) (Pd(OAc)₂).



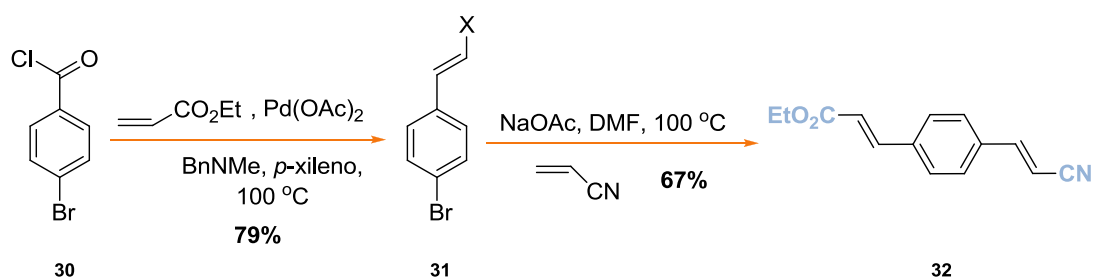
Esquema 6. Acoplamento de Heck descarbonilativo entre o cloreto de benzoíla e o etileno³¹

Tabela 2. Condições da reação de Heck descarbonilativa entre o cloreto de benzoíla e etileno³¹

Entrada	Pressão do etileno (atm)	Estireno (%)	Estilbeno (%)
1	5	35	Traços
2	10	58	7
3	15	37	0

Como os brometos de arila não são reativos sob as condições da reação de Blaser, os cloretos de ácido reagem preferencialmente, o que pode resultar em aplicações interessantes. Spencer, por exemplo, obteve divinilbenzenos (**32**) substituídos pela reação de olefinas com o cloreto do ácido 4-bromobenzóico

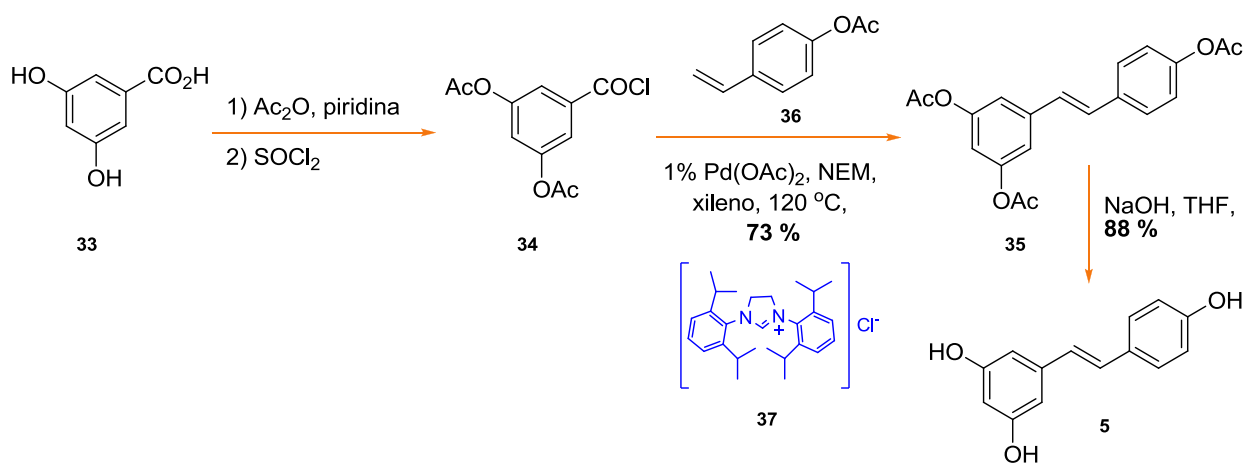
(**30**) (Esquema 7).³² Não foi possível obter os divinilbenzenos, em bons rendimentos, a partir do acoplamento catalisado por paládio de dibrometos de arila.



Esquema 7. Divinilbenzenos pelo acoplamento de Heck-Blaser³²

O acoplamento de Heck descarbonilativo foi utilizado na síntese do resveratrol (**5**) tendo o ácido α -resorcílico (**33**) como reagente de partida (Esquema 8) e *N*-etil-morfolina (NEM) como base.³³ Na maioria das sínteses da literatura para o resveratrol (**5**), esta substância é obtida em várias etapas, as quais incluem a introdução e remoção das funcionalidades do tipo éter, quer seja o éter metílico ou benzílico. Além disso, nestes protocolos de desproteção, são requeridos reagentes como o tribrometo de boro que é sensível, reage violentamente com a água e produz gases tóxicos.³⁴⁻³⁶

Em muitas destas rotas para a síntese do resveratrol utiliza-se a reação de Wittig e acoplamentos de Horner-Emmons, de onde são obtidas misturas de isômeros. A metodologia de Blaser foi utilizada na síntese do resveratrol (Esquema 8), o qual foi obtido em 53% de rendimento total em quatro etapas. Tal metodologia mostrou-se superior comparativamente ao emprego de sais de diazônio (reação de Heck-Matsuda) ou anidridos de ácido.

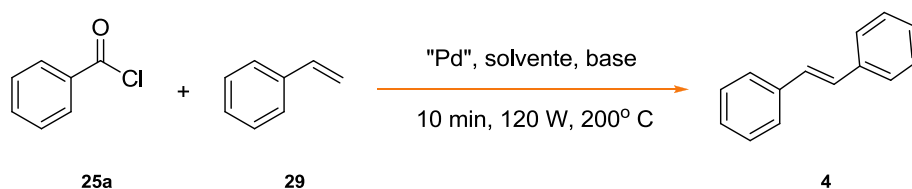


Esquema 8. Acoplamento de Heck descarbonilativo para síntese do resveratrol

As reações de Heck com cloretos de aroília como agentes de arilação são, geralmente, realizadas sob aquecimento convencional. Martins, Antunes e colaboradores³⁷ investigaram a utilização de irradiação com micro-ondas a fim de verificar se os tempos de reação e os rendimentos da reação poderiam ser melhorados sob estas condições (Esquema 9). Os solventes apolares de pontos de ebulição mais elevados (acima de 100 °C) como tolueno e xileno são os solventes mais empregados nesta metodologia, enquanto que os solventes polares são evitados. Como solventes polares podem atuar como ligantes para metais, a ligação dos mesmos ao paládio pode inibir o processo de migração e eliminação do monóxido de carbono. Entretanto, a utilização de solventes polares sob irradiação com micro-ondas pode ser interessante uma vez que estes solventes são bons absorvedores da energia na frequência de micro-ondas.

Martins, Antunes e colaboradores utilizaram solventes polares na reação de Blaser entre o cloreto

de benzoíla (**25a**) e o estireno (**29**) obtendo o (*E*)-estilbeno (**4**) como produto principal em bons rendimentos (Esquema 9).^{37,38} Como solventes polares foram testados a acetonitrila e a *N,N*-dimetilformamida (DMF) (Tabela 3, entradas 1, 2 e 3). A acetonitrila mostrou-se como o melhor solvente para a reação com o Pd(OAc)₂ como catalisador e DABCO (1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano) como base (Tabela 3, entrada 3). O rendimento do estilbeno quando o DMF foi empregado como solvente (entrada 2) foi inferior, inclusive, ao rendimento da reação sem solvente (entrada 1). O DMF é mais coordenante do que a acetonitrila, já que é um ligante bidentado, inibindo a migração e a eliminação de CO. No caso da reação sem solvente, provavelmente, o baixo rendimento se deva a uma maior concentração do monóxido no meio. O rápido aumento da concentração do CO pode ter inibido a reação pelo envenenamento do catalisador. Não foi necessária a utilização de atmosfera inerte.



Esquema 9. Reação de Blaser sob irradiação com micro-ondas^{37,38}

Tabela 3. Condições da reação de Blaser entre o cloreto de benzoíla e o estireno sob irradiação com micro-ondas^{37,38}

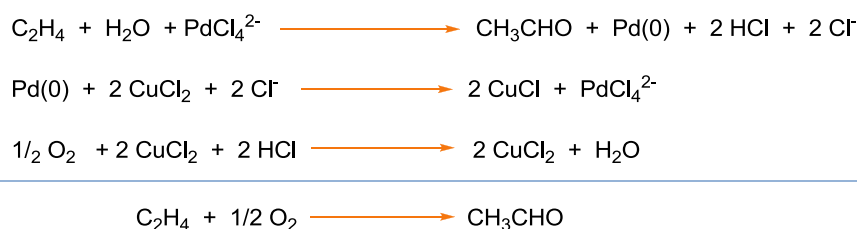
Entrada	Catalisador	Base	Solvente	Rendimento ao <i>trans</i> -estilbeno (%) ^a
1	Pd(OAc) ₂	DABCO	-	21
2	Pd(OAc) ₂	DABCO	DMF	17
3	Pd(OAc) ₂	DABCO	MeCN	67
4	Pd(OAc) ₂	-	MeCN	2, 2
5	Pd(OAc) ₂	-	DMF	0, 3
6	Pd(OAc) ₂	HMTA	MeCN	<0, 1 %
7	Pd(OAc) ₂	TEA	MeCN	44
8	Pd(OAc) ₂	DABCO	MeCN	88 ^b
9	Pd(OAc) ₂	DABCO	MeCN	traços
10	Pd(OAc) ₂	DABCO	MeCN	6, 5 ^c
11	PdCl ₂	DABCO	MeCN	73 (41) ^c
12	Pd ₂ dba ₃	DABCO	MeCN	68 (78) ^c

1,0% mol de catalisador; 0,5 mmol estireno; 0,5 mmol de cloreto de benzoíla; 0,75 mmol de base; 1,0 mL de solvente; 10 minutos; 120 W; 200° C. ^a Rendimento cromatográfico. ^b 0,75 mmol estireno. ^c Aquecimento convencional. TEA = trietilamina

Miura e colaboradores descreveram uma metodologia para a reação de Blaser na qual não se emprega base para capturar o HCl formado na reação. Esses pesquisadores empregaram xileno como solvente, na presença de catalisadores de transferência de fase. Com base no trabalho de Miura e colaboradores, Martins, Antunes e colaboradores decidiram testar também o efeito da ausência de base na reação de Blaser sob irradiação com micro-ondas e constataram que nestas condições (Pd(OAc)₂, 0,5 mmol estireno, 0,5 mmol cloreto de benzoíla, 120 W, 200° C, 10 minutos), tanto a presença da base como a sua natureza mostraram-se importantes para o resultado da reação. Foi verificado também que, quando o DMF é empregado como solvente, a presença da base é ainda mais importante para o sucesso da reação (Entrada 5 versus entrada 2). O DABCO mostrou-se a melhor base dentre as estudadas (Entradas 3, 6 e 7, Tabela 3).

As reações de acoplamento descarboxilativo deste estudo foram realizadas em tubo fechado. Quando a reação foi feita em balão (entrada 9), isto é, sistema aberto, o produto foi obtido apenas em quantidades-*traço*. Tal resultado pode ser atribuído as maiores temperaturas alcançadas no sistema fechado, onde

temperaturas superiores ao ponto de ebulição do solvente podem ser obtidas. Como a etapa determinante da reação é a eliminação do monóxido de carbono e este processo é facilitado pelo aumento da temperatura, o rendimento ao *trans*-estilbeno foi melhor em tubo fechado. Na presença de um excesso de 50% de estireno (Tabela 3, Entrada 8), o produto foi obtido em maior rendimento (88%). É conhecido que a olefina pode atuar como um agente redutor para o paládio(II) a fim de gerar espécies de paládio(0), as quais são consideradas como os verdadeiros catalisadores da reação. O próprio Heck fez tal proposta para o mecanismo da reação que toma o seu nome, admitindo que as espécies de paládio(0) reativas para a adição oxidativa pudessem ser geradas através das olefinas em um processo semelhante ao processo Wacker⁴⁰⁻⁴² (Esquema 10). Nos casos onde a olefina é utilizada em quantidades estequiométricas e onde esse reagente participa no processo de redução do catalisador, o rendimento do produto de acoplamento pode ser comprometido como, por exemplo, nas reações de Heck intramoleculares.

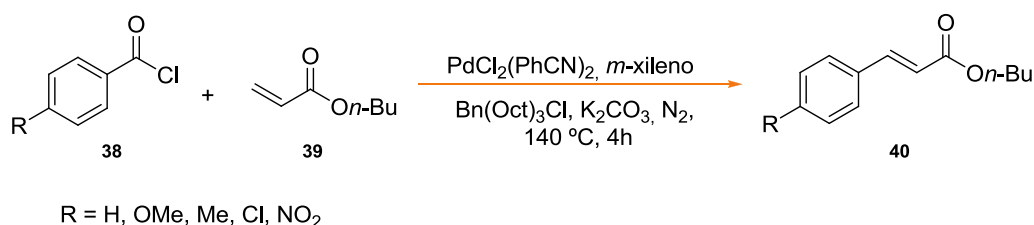


Esquema 10. Processo Wacker⁴⁰

Martins, Antunes e colaboradores também demonstraram que para os catalisadores de Pd(II) empregados no estudo, as reações de Heck descarbonilativas apresentaram melhor rendimento do *trans*-estilbeno sob irradiação com micro-ondas (Tabela 3, Entradas 10 e 11). Para o Pd(OAc)₂, por exemplo, o rendimento aumenta cerca de 500% em comparação com o rendimento sob aquecimento convencional. Já para o Pd₂dba₃, uma fonte de paládio(0), o aquecimento convencional mostrou-se superior ao aquecimento dielétrico (Tabela 3, Entrada 12). Sendo assim, pode-se considerar que, mesmo sob aquecimento convencional, foi possível obter o *trans*-estilbeno com bom rendimento em pequenos tempos de reação utilizando um solvente polar, o que não era considerado uma boa escolha para este tipo de reação.

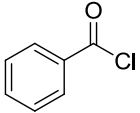
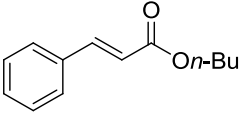
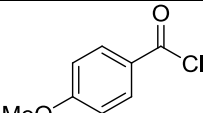
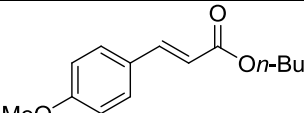
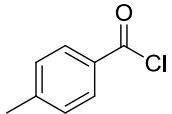
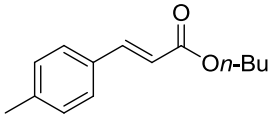
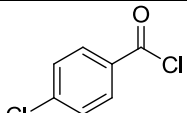
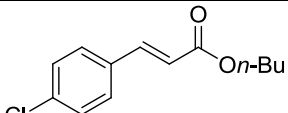
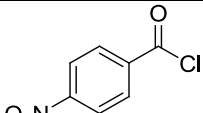
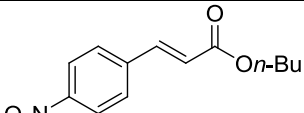
Bases inorgânicas como o carbonato de potássio também podem ser empregadas em reações de Heck descarbonilativas⁴³ (Esquema 11, Tabela 4) e dessulfonilativas (Esquema 12, Tabela 5). Miura e colaboradores empregaram este tipo de base em xileno, sob refluxo, na presença de catalisadores de transferência de fase. Estes pesquisadores relatam que os melhores rendimentos foram obtidos quando catalisadores de transferência de fase mais lipofílicos

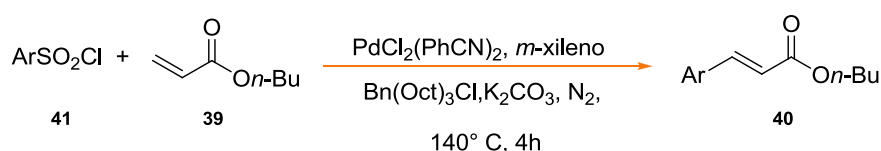
foram empregados: Bn(Oct)₃N⁺Cl⁻ ≥ Me(Oct)₃N⁺Cl⁻ >> Bu₄N⁺Cl⁻ ≥ BnEt₃N⁺Cl⁻ ≥ Et₄N⁺Cl⁻. Miura e colaboradores sugeriram que o sal de amônio mais lipofílico deve transportar a base para a fase líquida mais eficientemente que os sais menos lipofílicos, melhorando o processo de desidrocloração a partir do complexo clorohidridopaládio(II) (Esquema 4, **24**). Os autores também sugerem que, como o produto também pode ser obtido, em um rendimento considerável, na ausência da base, os catalisadores de transferência de fase devem exercer um papel adicional na reação, estabilizando as espécies de paládio geradas no decorrer do processo catalítico em um solvente tão apolar como o *m*-xileno. O fato dos acoplamentos de Heck descarbonilativos e dessulfonilativos ocorrerem a temperaturas mais altas que os acoplamentos com os halogenetos de arila, sugere que a descarbonilação e a dessulfonilação sejam as etapas determinantes da velocidade destas reações. Os produtos de Heck são obtidos em bons rendimentos e seletividades tanto pela dessulfonilação como pela descarbonilação. Entretanto, a dessulfonilação parece ser um processo mais lento.



Esquema 11. Reação de Heck descarbonilativa com catalisador de transferência de fase – Uso de cloretos de benzoíla *p*-substituídos⁴³

Tabela 4. Reação de Heck descarbonilativa entre o acrilato de *n*-butila e cloretos de benzoíla *p*-substituídos (Esquema 11)⁴³

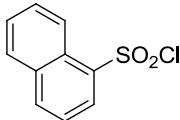
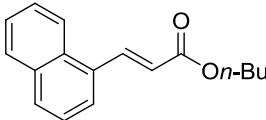
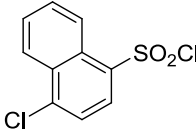
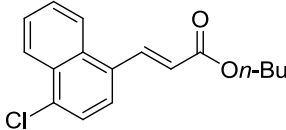
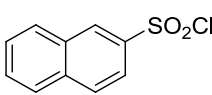
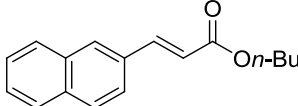
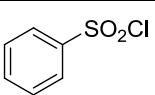
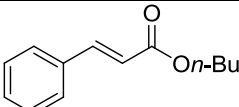
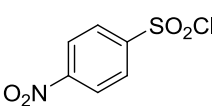
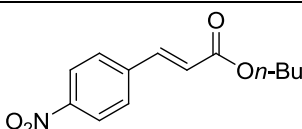
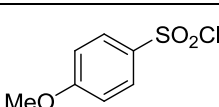
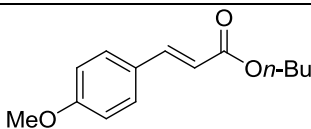
Entrada	ArCOCl	Produto	Rendimento (%)
1			95
2			94
3			95
4			93
5			87

**Esquema 12.** Reação de Heck dessulfonilativa com catalisadores de transferência de fase⁴³

A eliminação de um subproduto ácido (HCl) e o emprego de bases em quantidades estequiométricas para a sua captura podem ser um aspecto desvantajoso da metodologia, limitando sua utilização, já que seriam necessários processos de extração ácido-base ou destilação para a obtenção

dos produtos de acoplamento com a pureza desejada. A utilização de bases para remoção do HCl leva à formação de sais, o que prejudica a economia atômica do processo.

Tabela 5. Reações de Heck dessulfonilativas com catalisadores de transferência de fase (Esquema 12)⁴³

Entrada	ArCOCl	Produto	Rendimento (%)
1			58
2			81
3			74
4			63
5			86
6			55

Miura e colaboradores também empregaram catalisadores de Rh(I) em *o*-xileno, sob refluxo, na reação de olefinas com cloretos de ácidos sem adição de bases³⁹ (Esquema 13). O Rh(I) pode sofrer adição oxidativa, gerando complexos de Rh(III). Na reação do tipo Heck descarbonilativa catalisada por complexos de Rh(I), um ciclo catalítico semelhante ao da reação catalisada com complexos de Pd(0)/Pd(II) se estabelece, entretanto, formam-se complexos de Rh(I) e Rh(III) durante o ciclo. Nesta metodologia, utilizam-se catalisadores de transferência de fase em

xileno sob refluxo. Uma vantagem desta metodologia consiste na eliminação da reação competitiva entre a base e o cloreto de ácido, a qual contribui negativamente para o rendimento da reação. Este fato é especialmente importante para o caso dos cloretos de ácido deficientes em elétrons, os quais são mais reativos para a reação com a base. Os estilbenos foram obtidos em bons rendimentos às respectivas olefinas *E*. Na tabela 6, são mostrados os resultados obtidos por Miura e colaboradores.

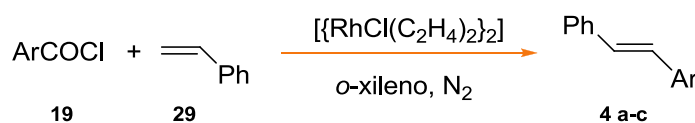
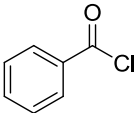
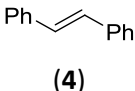
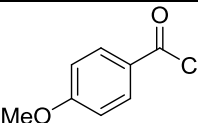
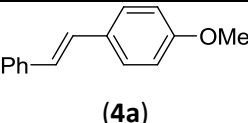
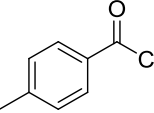
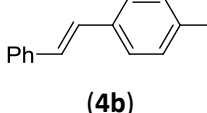
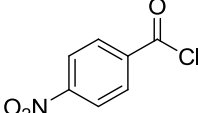
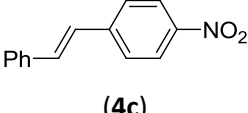
**Esquema 13.** Reação de Blaser catalisada por complexo de Rh(I)³⁹

Tabela 6. Resultados de Miura e colaboradores (Esquema 13) para reação de Heck descarbonilativa de cloretos de aroíla com estireno³⁹

Entrada	ArCOCl	Produto	Rendimento (%)
1		 (4)	86
2		 (4a)	51
3		 (4b)	79
4		 (4c)	75

Miura e colaboradores estenderam a sua metodologia para a catálise por paládio na reação de Blaser, como uma alternativa econômica melhor, comparada com os catalisadores de ródio, anteriormente estudados. Foram obtidos bons rendimentos e seletividades para os produtos *E*, tanto com cloretos de ácidos deficientes eletronicamente como para aqueles ricos em elétrons.⁴⁴ A adição de cloreto de lítio, o qual é conhecido por facilitar o

processo de descarbonilação,⁴⁵ não melhorou o acoplamento (Tabela 7, entrada 2). Entretanto, a introdução de catalisadores de transferência de fase resultou em um efeito dramático sobre a reação (Tabela 7, entradas 3-7). Outras olefinas também foram testadas por esses pesquisadores e forneceram os respectivos produtos com excelente seletividade para o isômero *E*.

Tabela 7. Reação de Heck descarbonilativa sem base entre o cloreto de benzoíla e o estireno catalisada por PdCl₂(PhCN)₂ na presença de catalisadores de transferência de fase⁴⁴

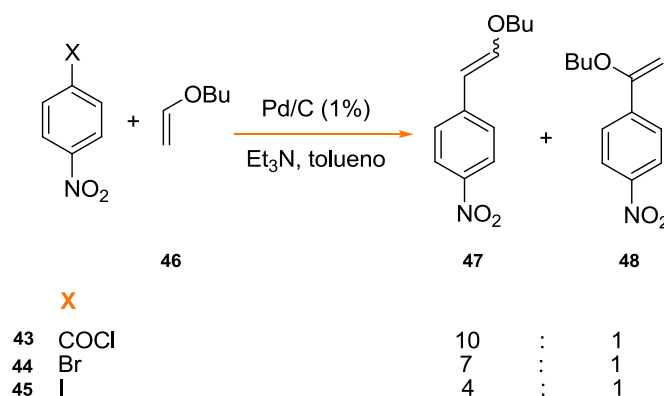
Entrada	Aditivo	Tempo (h)	Rendimento ao trans-estilbeno (4) ^a (%)
1	-	6	16
2	LiCl	6	17
3	BnEt ₃ N ⁺ Cl ⁻	6	51
4	Bu ₄ N ⁺ Cl ⁻	3	87
5	Me(Octil)N ⁺ Cl ⁻	3	89
6	BnEt ₃ N ⁺ Cl	3	95
7 ^b	BnEt ₃ N ⁺ Cl	6	37

^a Reação em *o*-xileno sob refluxo. ^b Reação em tolueno sob refluxo.

Na reação de Heck com olefinas ricas em elétrons, baixos rendimentos são comuns, assim como baixa seletividade. Essas reações são caracterizadas por uma elevada sensibilidade aos fatores eletrônicos. Contrariamente, olefinas ativadas, como acrilatos, não são muito sensíveis a fatores eletrônicos. Para as olefinas ativadas, os efeitos estéreos são mais importantes.⁴⁶

Embora, Blaser e Spencer, no seu trabalho pioneiro, tenham descrito que não foi possível arilar o éter butilvinila (**46**) (Esquema 14), Halberg e Anderson

obtiveram os produtos arilados utilizando os cloretos de ácido como agentes de arilação para este substrato.⁴⁷ Os autores relataram que a reação com cloretos de ácido foi mais rápida e mais seletiva (β/α) que com os haletos de arila. A presença de um grupo nitro exerce um grande efeito diretor para a arilação na posição β (**47**). O cloreto de *p*-nitrobenzoila mostrou-se o agente de arilação mais efetivo (Esquema 14). A presença do grupo nitro também favoreceu a formação do isômero *E* frente ao *Z*.

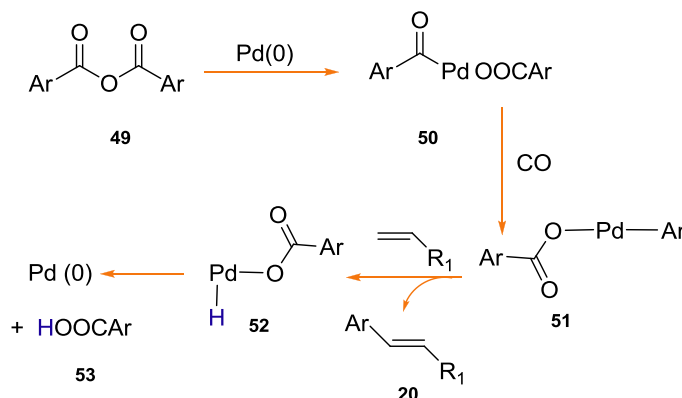


Esquema 14. Reação de Blaser com olefina rica em elétrons⁴⁷

3. Anidridos como agentes de arilação⁴⁸

De Vries e colaboradores^{49,1,22} desenvolveram uma metodologia que prescindia da adição de base e não gera sais de halogênio como subprodutos. Trata-se da arilação de olefinas com anidridos de ácidos

arilcarboxílicos. Neste caso, o carboxilato é o grupo de saída ao invés do cloreto. O carboxilato assiste a remoção do hidrogênio do complexo hidridopaládio(II) (**52**), gerando ácido benzóico, o qual pode ser facilmente removido por extração com água quente (Esquema 15).

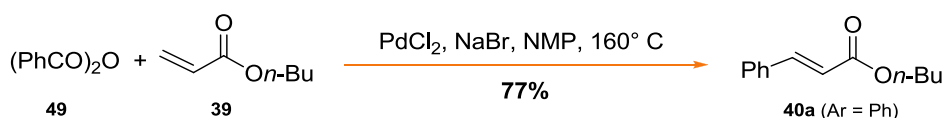


Esquema 15. Reação de Heck com anidridos de ácido⁴⁹

Os alquenos com grupos retiradores de elétrons levaram aos melhores resultados. Na metodologia de De Vries e colaboradores, a *N*-metilpirrolidona (NMP) foi usada como solvente a temperaturas altas

(Esquema 16). Foi necessária a utilização de pequenas quantidades de sais para melhorar a eficiência do processo. As altas temperaturas necessárias acabam por promover a isomerização da ligação dupla em

certo grau. Posteriormente, Smirnov e Shmidt obtendo melhores resultados.⁴⁵ substituíram o brometo de sódio pelo cloreto de lítio,



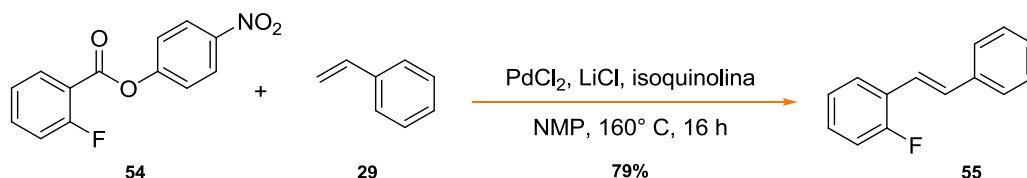
Esquema 16. Acoplamento de Heck descarbonilativo com anidrido de ácido como agente de arilação⁴⁹

Jutand e colaboradores estabeleceram que, em DMF como solvente, a velocidade da reação de adição oxidativa para os diferentes agentes de arilação varia da seguinte forma: $\text{PhI} \gg (\text{PhCO})_2\text{O} > \text{PhOTf} > \text{PhBr}$. Esses autores estudaram as velocidades e os mecanismos envolvidos na reação de Blaser com anidridos e demonstraram que a presença de fosfinas como ligantes inibe o processo de descarbonilação.⁵⁰ De Vries e colaboradores⁵¹ demonstraram que nanopartículas de Pd(0) são formadas rapidamente na reação. A reação procede apenas lentamente na ausência de sais como cloreto ou brometo de sódio. Esses autores investigaram a reação por espectrometria de massas (ES-MS) e verificaram a presença de espécies aniônicas de paládio nas reações onde os sais eram usados como aditivos. Embora a maior parte do paládio esteja presente na forma de nanopartículas de Pd(0) solúveis, a verdadeira catálise ocorre por meio de espécies

aniônicas do metal monoméricas ou diméricas. O sal teria, então, os seguintes papéis: estabilização das nanopartículas, evitando a deposição de paládio metálico, e ligante para o metal em um ciclo catalítico que procede via espécies aniônicas.

4. Outros agentes de arilação

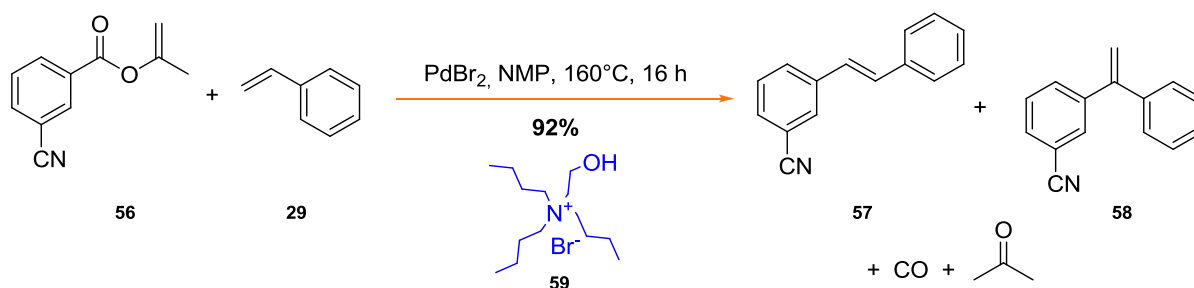
Gooßen e Paetzold⁵² estudaram o emprego de ésteres do *p*-nitrofenol no acoplamento de Heck descarbonilativo sem geração de rejeitos salinos (Esquema 17). O fenol produzido na reação pode ser reciclado para formar novamente o éster. Da mesma forma o ácido benzóico da metodologia de De Vries também poderia ser reutilizado para formação do anidrido.



Esquema 17. Acoplamento de Heck descarbonilativo com éster de ácido carboxílico⁵²

Gooßen e Paetzold⁵³ também obtiveram alquenos *E* com bons rendimentos e seletividades através do acoplamento descarbonilativo, catalisado por paládio,

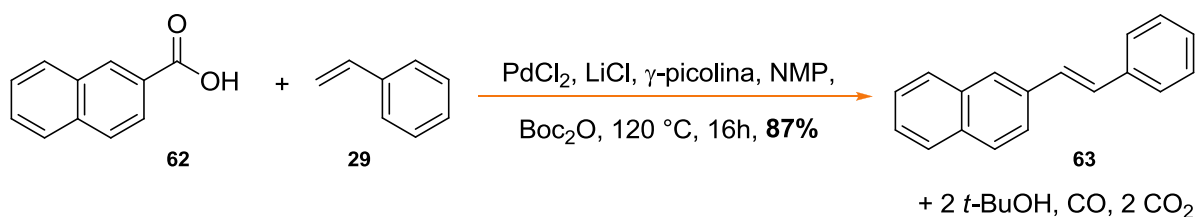
entre alquenos e ésteres vinílicos. Trata-se de uma metodologia onde não são gerados rejeitos salinos.



Esquema 18. Acoplamento de Heck descarbonilativo entre estireno e éster vinílico (56)⁵³

Gooßen e colaboradores^{54,55} desenvolveram uma metodologia para empregar ácidos arilcarboxílicos na arilação de olefinas através da formação de anidrido

in situ pela adição de Boc_2O e uma amina. Neste procedimento, foram obtidos preferencialmente isômeros *E* em bons rendimentos (Esquema 19).



Esquema 19. Olefinação do ácido 2-naftóico empregando dicarbonato de di-*t*-butila (Boc_2O)⁵⁵

5. Conclusão

Cloretos de ácidos carboxílicos e seus derivados são substratos promissores para a arilação de alquenos e sua eficiência nos acoplamentos de Heck catalisados por paládio foi demonstrada em diversas oportunidades na literatura. Em tais relatos, foi constatado que os produtos de acoplamento puderam ser obtidos em bons rendimentos e seletividades com o favorecimento dos *E*-alquenos. As pesquisas nesta área prosseguem com objetivo de utilizar a grande variedade de ácidos arilcarboxílicos disponíveis como uma alternativa mais barata aos haletos e triflatos de arila, convencionalmente empregados em reações de Heck. Cabe ressaltar que existe uma preocupação em tornar as metodologias empregadas na reação de Heck mais econômicas e ambientalmente aceitáveis através da eliminação da geração de rejeitos salinos.

Referências Bibliográficas

¹ a) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11771; [CrossRef] b) Sítio oficial do prêmio Nobel. Disponível em: <http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/>. Acesso em: 15 novembro 2010; c) Cao, C.; Zhuang, Y.; Zhao, J.; Peng, Y.; Li, X.; Shi, Z.; Pang, G.; Shi, Y. *Inorg. Chim. Acta* **2010**, *363*, 3914; [CrossRef] d) Majumdar, K. C.; Ghosh, T.; Chakravorty, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3372; [CrossRef] e) Jaegli, S.; Vors, J. -P.; Neuville, L.; Zhu, J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8911; [CrossRef] f) Lubkoll, J.; Millemaggi, A.; Perry, A.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6606; [CrossRef] g) Deagostino, A.; Prandi, C.; Tabasso, S.; Venturello, P. *Molecules* **2010**, *15*,

2667; [CrossRef] h) Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729; [CrossRef] i) Miyaoura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513; [CrossRef] j) Martins, D. L.; Alvarez, H. M.; Aguiar, L. C. S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6814. [CrossRef]

² Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. [CrossRef]

³ Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320. [CrossRef]

⁴ a) Sítio da United States Environmental Protection Agency (EPA). Disponível em: <<http://www.epa.gov/hpv/pubs/summaries/stilbene/c16115tp.pdf>>. Acesso em: 10 novembro 2010; b) Tiki, A.; Amin, A.; Kanwal, A.; AVM Chemical Industries. *PTJ* **2010**, *July*, 42. Disponível em: <<http://www.epa.gov/hpv/pubs/summaries/stilbene/c16115tp.pdf>>. Acesso em: 10 novembro 2010.

⁵ Ferré-Filmon, K.; Delaude, L.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2323. [CrossRef]

⁶ D.S Jang, B.S Kang, S.Y Ryu, I.M Chang, K.R Min and Y Kim, *Biochem. Pharmacol.* **1999**, *55*, 705. [CrossRef]

⁷ Sinha, K.; Chaudhary, G.; Gupta, Y. K. *Life Sci.* **2002**, *27*, 655. [CrossRef]

⁸ Montero, C.; Cristescu, S. M.; Jiménez, J. B.; Orea, J. M.; Hekkert, S. L.; Harren, F. J. M.; Ureña, A. G. *Plant. Physiol.* **2003**, *131*, 129. [CrossRef] [PubMed]

⁹ Walter, G.; Liebl, R.; Angerer, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4659. [CrossRef]

¹⁰ Wibbel, M.; De Angelis, M.; Stossi F.; Kieser, K. J.; Carlson, K. E.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, J. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3412. [CrossRef] [PubMed]

- ¹¹ Correia, C. R. D.; *Síntese estereosseletiva de alcalóides e N-heterociclos*, 1^a. Ed., Editora UFSCar: São Carlos, 2001.
- ¹² Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009. [CrossRef]
- ¹³ Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 2. [CrossRef]
- ¹⁴ Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314. [CrossRef]
- ¹⁵ De Vries, J. G. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1086. [CrossRef]
- ¹⁶ Jutand, A. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 565. [CrossRef]
- ¹⁷ Trzeciak, A. M.; Ziolkowski, J. J. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2308. [CrossRef]
- ¹⁸ Amatore, C.; Jutand, A.; Khalil, F. *ARKIVOC* **2006**, *iv*, 38. [Link]
- ¹⁹ Knowles, J. P.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 31. [CrossRef]
- ²⁰ Köhler, K.; Kleist, W.; Pröckl, S. S. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1876. [CrossRef]
- ²¹ Yamashita, R.; Kikukawa, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *J. Organomet. Chem.* **1980**, *201*, 463. [CrossRef]
- ²² Darses, S.; Tuyet, J.; Genet, J. -P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3857. [CrossRef]
- ²³ Pérez, R.; Martins, D. L.; Aguiar, L. C. S.; Alvarez, H. M.; Cardozo-Filho, L.; Coelho, A. V.; Antunes, O. A. C. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 535. [CrossRef]
- ²⁴ Severino, E. A.; Costenaro, E. R.; Garcia, A. L. L.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 305 [CrossRef]
- ²⁵ Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622. [CrossRef]
- ²⁶ Severino, E. A.; Correia, C. R. D. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3039. [CrossRef]
- ²⁷ Pérez, R.; Veronese, D.; Coelho, F.; Antunes, O. A. C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1325. [CrossRef]
- ²⁸ Cho, C. S.; Uemura, S. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *465*, 85. [CrossRef]
- ²⁹ Blaser, H. -U.; Spencer, A. J. *Organomet. Chem.* **1982**, *233*, 267. [CrossRef]
- ³⁰ Bivati, A.; Chiusilo, G. P.; Costa, M.; Terenghi, G. *Transition Met. Chem.* **1979**, *4*, 398. [CrossRef]
- ³¹ Spencer, A. J. *Organomet. Chem.* **1983**, *247*, 117. [CrossRef]
- ³² Spencer, A. J. *Organomet. Chem.* **1984**, *265*, 323. [CrossRef]
- ³³ Andrus, M. B.; Liu, J.; Meredith, E. L.; Nartey, E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4819. [CrossRef]
- ³⁴ Bachelor, F. W.; Loman, A. A.; Snowdon, L. R. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1554. [CrossRef]
- ³⁵ Shirai, R.; Takayama, H.; Nishikawa, A.; Koiso, Y.; Hashimoto, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 1997. [CrossRef]
- ³⁶ Yu, J.; Gaunt, M. J.; Spencer, J. B. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4627. [CrossRef]
- ³⁷ Martins, D. L.; Alvarez, H. M.; Aguiar, L. C. S.; Antunes, O. A. C. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 253. [CrossRef]
- ³⁸ Martins, D. L.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil, 2010.
- ³⁹ Sugihara, T.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4672. [CrossRef]
- ⁴⁰ Henry, P. M. Em *Palladium-Catalyzed Reactions Involving Nucleophilic Attack on π - Ligands of Palladium – Alkene, Palladium – Alkyne, and Related Derivatives*; Negishi, E. Eds.; John Wiley & Sons: New York, 2002, cap. V.3.
- ⁴¹ Processo de oxidação descoberto originalmente por Smidt e colaboradores em uma empresa subsidiária da Wacker Chemie and Farbwerken Bayer. Vide referência 42.
- ⁴² Smidt, J.; Hafner, W.; Jira, R.; Sieber, R.; Sedlmeier, S.; Sabel, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1962**, *1*, 80. [CrossRef]
- ⁴³ Miura, M.; Hashimoto, H.; Itoh, K.; Nomura, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, *8*, 2207. [CrossRef]
- ⁴⁴ Sugihara, T.; Satoh, T.; Miura, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8269. [CrossRef]
- ⁴⁵ Schmidt, A. F.; Smirnov, V. V. *Kinet. Catal.* **2000**, *41*, 743. [CrossRef]
- ⁴⁶ Andersson, C. -M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4257. [CrossRef]
- ⁴⁷ Andersson, C. -M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 235. [CrossRef]
- ⁴⁸ Zapf, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5394. [CrossRef]
- ⁴⁹ Stephan, M.; Teunissen, A. J. J. M.; Verzijl, G. K. M.; de Vries, J. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 662. [CrossRef]

- ⁵⁰ Jutand, A.; Négri, S.; de Vries, J. G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 1711. [[CrossRef](#)]
- ⁵¹ De Vries, J. G. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2006**, 421. [[CrossRef](#)]
- ⁵² Gooßen, L. J.; Paetzold, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1237. [[CrossRef](#)]
- ⁵³ Gooßen, L. J.; Paetzold, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1095. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁴ Myers, A. G.; Tanaka, D.; Mannion, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250. [[CrossRef](#)]
- ⁵⁵ Gooßen, L. J.; Paetzold, J.; Winkel, L. *Synlett* **2002**, 1721. [[CrossRef](#)]