

## Artigo

## Acoplamentos de Kumada-Corriu-Tamao Catalisados por Ni e Pd: Uma Ferramenta Importante para a Síntese de Biarilas

Martins, D. L.\*

Rev. Virtual Quim., 2010, 2 (4), 231-261. Data de publicação na Web: 4 de fevereiro de 2011

<http://www.uff.br/rvq>

### Kumada-Corriu-Tamao Couplings Catalyzed by Ni and Pd as an Important Tool for the Biaryl Synthesis

**Abstract:** Cross-coupling reactions catalyzed by transition metal complexes are important tools in the synthesis of biaryls, building blocks in a variety of compounds with interesting applications. The contributions of the palladium-catalyzed cross-coupling reactions to organic synthesis were recognized in 2010 when R. F. Heck, E. Negishi and A. Suzuki were awarded the Nobel Prize in Chemistry. Biaryl systems are usually obtained by a C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>2</sup>) bond formation process catalyzed by Ni or Pd and several methodologies are currently available for their synthesis, for example, the Suzuki reaction, or Stille, Hiyama, Negishi, or Kumada-Corriu-Tamao cross-coupling. In this work, the Kumada-Corriu-Tamao methodology is investigated. The main characteristics of the reaction, like the catalytic systems employed, the different classes of substrates, and the optimization of the experimental protocol will be discussed as well. Application of this methodology in the synthesis of molecules of interest will also be addressed. The Kumada-Corriu-Tamao methodology is claimed to be the precursor of all other cross-coupling methodologies, pushing the frontiers of the organic synthesis.

**Keywords:** biaryls; C-C coupling; Kumada-Corriu-Tamao; níquel; palladium; Nobel 2010.

### Resumo

Os acoplamentos cruzados catalisados por metais de transição são ferramentas muito importantes na construção de sistemas biarílicos, os quais estão presentes na estrutura de diversas substâncias com aplicações importantes na terapêutica médica e na indústria química. A importância dos acoplamentos cruzados foi reconhecida pela concessão do prêmio Nobel de 2010 aos pesquisadores R. F. Heck, E. Negishi e A. Suzuki. Geralmente, os sistemas biarílicos são obtidos mediante a formação de ligações C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>2</sup>) entre dois anéis aromáticos através de um processo catalisado por Ni ou Pd. Várias metodologias de acoplamento estão disponíveis para o preparo de biarilas como, por exemplo, as reações de Suzuki, Stille, Hiyama, Negishi ou Kumada-Corriu-Tamao. Neste trabalho, será abordado o acoplamento de Kumada-Corriu-Tamao: as características principais, os sistemas catalíticos empregados, os diferentes substratos e o processo de desenvolvimento da metodologia que alavancou os acoplamentos cruzados conhecidos e largamente empregados atualmente.

**Palavras-chave:** biarilas; acoplamento C-C; Kumada; níquel; paládio; Nobel 2010.

\*Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Federal Fluminense, Centro de Estudos Gerais, Campus do Valonguinho, Outeiro de São João Batista s/n, Niterói, Centro, RJ, Brasil.

✉ [deluna@vm.uff.br](mailto:deluna@vm.uff.br)

DOI: [10.5935/1984-6835.20100023](https://doi.org/10.5935/1984-6835.20100023)

## Acoplamentos de Kumada-Corriu-Tamao Catalisados por Ni e Pd: Uma Ferramenta Importante para a Síntese de Biarilas

Daniela de L. Martins\*

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

\*[deluna@vm.uff.br](mailto:deluna@vm.uff.br)

*Recebido em 3 de janeiro de 2010. Aceito para publicação em 3 de fevereiro de 2011*

1. Introdução
2. A reação de Kumada-Corriu-Tamao – desenvolvimento e características
3. Biarilas através do acoplamento de Kumada
4. Agentes de arilação empregados no acoplamento de Kumada
5. Sistemas catalíticos
6. Conclusão

### 1. Introdução

---

A porção biarila ( $Ar_1$ - $Ar_2$ ) está presente em várias substâncias de origem natural como terpenos, peptídeos, policetídeos, alcaloides etc.<sup>1</sup> As biarilas são empregadas em polímeros, cristais líquidos, ligantes quirais e como parte de antibióticos macrocíclicos que, ancorados em sílica, formam a fase estacionária em colunas de HPLC quirais.<sup>2</sup> Dentre as diversas substâncias que contém a porção biarila como parte de suas estruturas, podemos citar a (-)-esteganacina<sup>3</sup> (**1**), uma lignana isolada da *Steganotaenia araliacea* com atividade antileucêmica; a vancomicina<sup>4</sup> (**2**), um antibiótico glicopeptídico usado no tratamento de patógenos resistentes a outros tratamentos; o

losartan<sup>5</sup> (**3**), utilizado no tratamento da hipertensão arterial; a terfenila<sup>6</sup> (**4**), estudada como um mímico da  $\alpha$ -hélice da gp41 do vírus HIV-1 para a inibição do processo de fusão do vírus com a célula; e a dioncofilina B<sup>7</sup> (**5**), um alcaloide naftilisoquinolínico com atividade antimalarial (Figura 1).

Devido à importância dos sistemas biarílicos, várias metodologias sintéticas foram desenvolvidas com o objetivo de sintetizá-los e, na maioria delas, a etapa-chave consiste na união das duas porções aromáticas.<sup>8</sup> Neste trabalho, será abordada a metodologia de Kumada-Corriu-Tamao na qual se emprega a catálise por compostos de metais de transição. Trata-se de uma estratégia importante para a formação de ligação carbono-carbono entre aromáticos para a obtenção de biarilas.





**MAKOTO KUMADA (1920-2007)**

Graduou-se em 1943 na Universidade de Kyoto e trabalhou na Toshiba Eletronic Co., Ltd. até 1950. Iniciou sua carreira acadêmica na Universidade da Cidade de Osaka como professor assistente, mas em 1962, foi para a Universidade de Kyoto como "full professor". Nesta Universidade, foi Professor Emérito.

Kumada é conhecido como o "Pai da Química de Polissilanos" e um dos descobridores das reações modernas de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição.

Em 1958, Kumada descobriu o rearranjo térmico do  $\text{Me}_3\text{SiSiMe}_3$  ao  $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{SiMe}_2\text{H}$  (conhecido atualmente como rearranjo de Kumada). Mais tarde, este rearranjo serviu como reação modelo para o primeiro estágio do processo Yajima, através do qual, fibras de carbeto de silício são produzidas a partir de polimetilsilanos sólidos.

Em 1972, junto com Tamao e Sumitani e, quase simultaneamente com Corriu e Masse, descreveu o acoplamento C-C entre reagentes de Grignard com haletos de vinila e arila catalisado por complexos de Ni.

Makoto Kumada foi o primeiro japonês a receber um prêmio nacional da American Chemical Society: o "Frederic Stanley Kipping Award in Organosilicon Chemistry", em 1967. A partir de um simpósio organizado em sua homenagem na Universidade de Pensilvânia, vários eventos dedicados à química do silício foram organizados nos EUA, Europa e Japão.

O organizador do simpósio em homenagem a Kumada, Alan G. MacDiarmid, foi para a Universidade de Kyoto, em 1975, como seu convidado. Nesta Universidade, conheceu Hideki Shirakawa, que preparava filmes de poliacetileno. MacDiarmid e Shirakawa iniciaram uma colaboração na pesquisa que culminou no recebimento do Prêmio Nobel de 2000, em reconhecimento às suas contribuições à química dos Polímeros Condutores, compartilhado também com Alan Heeger.

Makoto Kumada faleceu em 28 de junho de 2007 devido a uma falência renal. Nesta ocasião, este pesquisador tinha 87 anos de idade.

Esta nota dedicada, no presente trabalho, à bibliografia de Kumada, baseia-se no texto de Kohei Tamao escrito para a *Angewandte Chemie International Edition* em 2007. Tamao trabalhou com Kumada durante 20 anos e destaca uma das frases ditas por Kumada dignas de serem registradas aqui: "O laboratório é um local sagrado de treinamento somente para aqueles pesquisadores que possuem uma mente preparada".

Tamao, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7538. Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduzido com permissão.

vava à formação de uma mistura complexa de produtos de homoacoplamento e a uma variedade de produtos de desproporcionamento. Desta forma, novas modificações precisavam ser desenvolvidas no sentido de estender a metodologia para a obtenção de biarilas assimétricas.

Em 1971, Tamura e Kochi<sup>10</sup> publicaram uma série de artigos onde descreviam o uso de alguns catalisadores de Ag, Fe ou Cu em THF, em quantidades subestequiométricas, os quais se mostraram extremamente efetivos no acoplamento entre reagentes de Grignard e halogenetos orgânicos. Entretanto, por esta metodologia, eram obtidas misturas de produtos de homoacoplamento e de acoplamento cruzado.

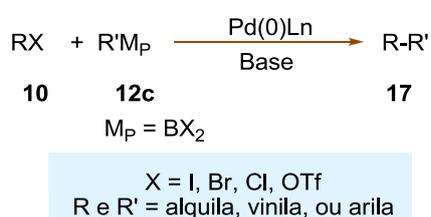
Corriu<sup>11</sup> e Kumada<sup>12</sup> desenvolveram quase que simultaneamente, e de forma independente, uma metodologia eficiente para o acoplamento cruzado entre halogenetos de alquila, arila ou vinila e reagentes de Grignard catalisado por complexos de níquel com fosfinas. Desde então, foram desenvolvidas diferentes metodologias catalíticas com metais de transição ( $M_T$ ) para o acoplamento cruzado, as quais são classificadas com base no metal do grupo principal ( $M_P$ ) utilizado para transferir R' na etapa de transmetalização (Figura 2) de acordo com o mecanismo geral representado no esquema 3.

A primeira etapa no processo de acoplamento consiste na geração do catalisador. Pode ser introduzida uma espécie divalente **11** que é reduzida *in situ* para gerar um complexo onde o metal está no estado de oxidação zero **13**. Em muitos casos, este complexo é considerado o catalisador "verdadeiro", o qual dá início ao ciclo catalítico, sendo ele capaz de se adicionar ao halogeneto orgânico R-X **10** para gerar um complexo **14**, onde o metal teve o seu número de oxidação aumentado em duas unidades. Devido ao aumento do número de oxidação da espécie metálica, esta etapa denomina-se adição oxidativa. Em seguida, o grupamento R' ligado ao metal do grupo principal ( $M_P$ ) **12** é transferido de um metal para o outro, gerando a espécie **16**, esta etapa é denominada transmetalização. A seguir, o metal de transição elimina o produto de acoplamento **17**, regenerando a espécie inicial **13** para dar início a um novo ciclo. Como na etapa de eliminação, o metal tem seu número de oxidação reduzido em duas unidades, tal etapa denomina-se eliminação redutiva.

As diferentes metodologias desenvolvidas após a introdução da reação de Corriu-Kumada-Tamao encontram uso crescente em síntese orgânica com diversas aplicações em sínteses de moléculas de



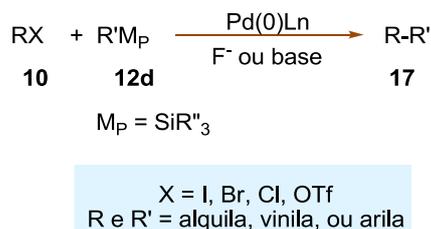
organoboro **12c** catalisada por paládio(0) em presença de uma base. Podem ser empregados vários reagentes organoboro a fim de transferir o grupamento R' na etapa de transmetalção. Geralmente, os ácidos borônicos ( $M_P = B(OH)_2$ ) são as espécies de boro empregadas para este fim. O acoplamento de Suzuki tem sido muitas vezes, a metodologia de escolha para a obtenção de biarilas, uma vez que os subprodutos contendo boro são de fácil manipulação e remoção; vários derivados de boro, como os ácidos borônicos comumente empregados neste tipo de reação, são comerciais e possuem baixa toxicidade, principalmente em comparação com os derivados de estanho.



**Esquema 6.** Reação de Suzuki catalisada por Pd (0)

A metodologia de Hiyama<sup>16</sup> apresenta grande utilidade em síntese orgânica devido a sua estereoespecificidade e tolerância a diversos grupos funcionais. Trata-se do acoplamento entre derivados de silício **12d** e halogenetos ou pseudo-halogenetos orgânicos **10** catalisada por paládio (Esquema 7). Normalmente, para este tipo de acoplamento, utiliza-

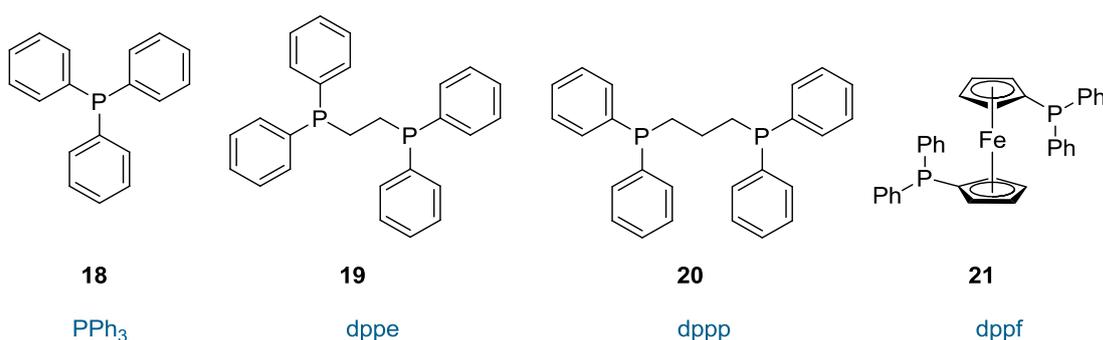
se uma fonte de íon fluoreto ou uma base como agente de ativação.



**Esquema 7.** Reação de Hiyama catalisada por Pd(0)

O níquel e o paládio se destacam como os principais metais de transição utilizados nas reações de acoplamento cruzado C-C tanto pela eficiência como pela quimiosseletividade. Entretanto, os catalisadores de paládio demonstram superioridade frente aos de níquel tanto pela melhor seletividade, como pela compatibilidade com outras espécies organometálicas.

No acoplamento cruzado, podem ser empregados ligantes a fim de estabilizar o metal no estado de oxidação zero. Fosfinas mono ou polidentadas (Figura 3) são ligantes empregados na estabilização dos intermediários gerados no ciclo catalítico, sejam estes divalentes ou zerovalentes. Além disso, as fosfinas podem ser empregadas na redução da espécie divalente para gerar a espécie cataliticamente ativa.



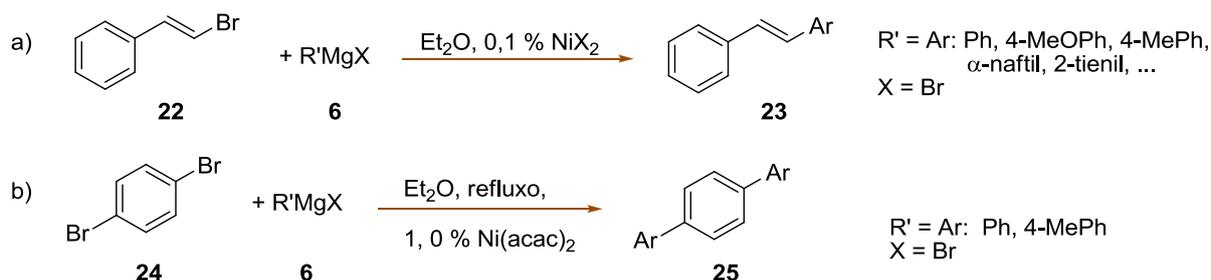
**Figura 3.** Exemplos de fosfinas usadas como ligantes nos acoplamentos

Recentemente, os pesquisadores Richard F. Heck,<sup>15h-i</sup> Akira Suzuki<sup>15j-k</sup> e Ei-ichi Negishi<sup>13d-f</sup> foram agraciados com o prêmio Nobel de Química, em 2010, por suas contribuições ao desenvolvimento de metodologias de acoplamento C-C.

## 2. A reação de Kumada-Corriu-Tamao – desenvolvimento e características

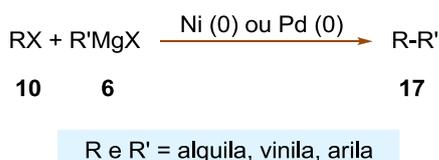
Em 1972, no primeiro relato de Corriu<sup>11</sup>, foi demonstrado que o brometo de fenilmagnésio reage com o *trans*- $\beta$ -bromoestireno (Esquema 8a) e que triarilas podem ser obtidas através da reação entre o mesmo aril-magnésio e 1,4-dibromobenzeno (Esquema 8b), ambas as reações catalisadas por complexos de níquel. No mesmo ano, Kumada e

colaboradores<sup>17</sup> realizaram o acoplamento cruzado entre alquil ou aril-Grignard e halogenetos de arila e de vinila catalisados por Ni(dppe)Cl<sub>2</sub>. Desta forma, considera-se que esta reação tenha sido descoberta independentemente no Japão e na França, independentemente, no ano de 1972, pelos pesquisadores Kohei Tamao e Makoto Kumada da Universidade de Kioto e R. J. P. Corriu e J. P. Masse da Université des Sciences et Techniques du Languedoc. Esta reação ficou conhecida na literatura como acoplamento de Kumada, termo que será usado a partir desta seção.



Esquema 8. Metodologia de Corriu para o acoplamento cruzado catalisado por complexos de níquel

A reação de Kumada-Corriu-Tamao é ponto de partida para o desenvolvimento de várias metodologias de formação de ligação  $\sigma$  C-C catalisadas por metais de transição. Trata-se do acoplamento entre halogenetos orgânicos e reagentes de Grignard **6** sob a catálise de complexos de baixa valência dos metais Ni e Pd (Esquema 9).



Esquema 9. Reação de Kumada-Corriu-Tamao

Tamao descreveu no *Journal of Organometallic Chemistry*,<sup>12a</sup> o desenvolvimento do processo da descoberta do acoplamento de Kumada no qual tomou parte. Conhecer como o processo desta descoberta se deu pode ser bastante enriquecedor para aqueles que iniciam ou já estão envolvidos com reações de acoplamento C-C e com a pesquisa científica de uma forma geral.

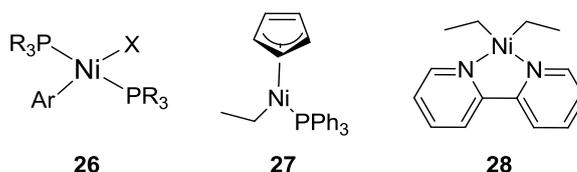
Durante seu doutorado, Kohei Tamao estudou a química de compostos organo-silício. No ano de 1970, após terminar sua tese, Tamao iniciou seu trabalho

como colaborador de Makoto Kumada, o qual lhe sugeriu que mudasse o foco de sua pesquisa para a química de organometálicos de transição. Uma vez que o grupo de Kumada desenvolvera uma metodologia de hidrossililação de olefinas catalisada por complexos de Ni com fosfinas, naturalmente Tamao envolveu-se neste projeto, começando por revisar a literatura na área de complexos  $\pi$ -organoníquel, com o intuito de verificar as rotas sintéticas, as propriedades e a reatividade de tais compostos. Uma vez mapeados os complexos conhecidos na época, Tamao os dividiu em três grupos principais **28-30** (Figura 4) e, aprendeu as seguintes “lições” a respeito da química de complexos organoníquel:

- Complexos  $\sigma$ -organoníquel poderiam ser sintetizados a partir da reação entre reagentes de Grignard e halogenetos de níquel. Atualmente, este processo é conhecido como **transmetalização**.
- Complexos  $\sigma$ -alquilníquel contendo um hidrogênio  $\beta$  (mesmo os complexos insaturados), poderiam ser estabilizados por ligantes bidentados como a bipyridina.
- Complexos diorganoníquel reagem com halogenetos de arila. O halogeneto de arila reage com a espécie de níquel (0) formada

(**adição oxidativa**) e um composto orgânico é eliminado (processo conhecido atualmente

como **eliminação redutiva**).

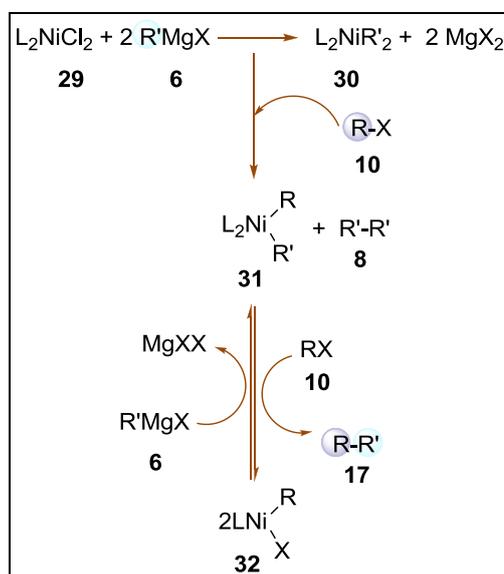


**Figura 4.** Três tipos principais de complexos  $\sigma$ -organoníquel encontrados por Tamao na sua pesquisa bibliográfica<sup>12a</sup>

Tamao preparou complexos de níquel para estudá-los no seu projeto de hidrossililação de olefinas. Ao mesmo tempo, havia um aluno de pós-graduação bastante competente no grupo, Koji Sumitani, que estava tentando esclarecer o mecanismo envolvido na hidrossililação catalisada por níquel. Reunindo as informações da literatura e a experiência adquirida pelo grupo de pesquisa na reação citada anteriormente, chegou-se à conclusão de que complexos de Ni com fosfinas poderiam atuar como bons catalisadores no acoplamento cruzado entre reagentes de Grignard e halogenetos aromáticos. No início de outubro de 1971, os pesquisadores do grupo de Kumada começaram a trabalhar neste novo projeto a fim de verificar se suas hipóteses estavam corretas. Em apenas alguns meses de trabalho eles obtiveram dados suficientes para a sua primeira publicação, em 1972, onde descreveram o acoplamento cruzado catalisado por complexos de Ni com fosfinas, incluindo os efeitos dos ligantes de uma série de complexos preparados pelo grupo.

Na primeira comunicação, Sumitani, Tamao e

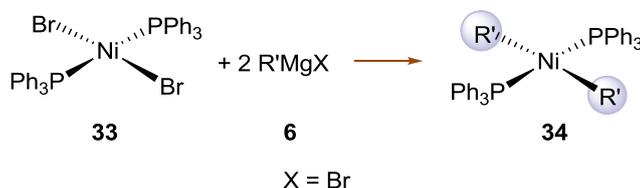
Kumada<sup>17</sup> propuseram um ciclo catalítico para o processo (Esquema 10). Considerando o ciclo catalítico como um quebra-cabeça, pode-se dizer que as peças estavam disponíveis na literatura: em 1960, Chatt e Shaw<sup>18</sup> descreveram a reação de **transmetalção** entre complexos de níquel e reagentes de Grignard (Esquema 11), e Yamamoto e colaboradores,<sup>19</sup> a **eliminação redutiva (a)** e a **adição oxidativa (b)** ao complexo de níquel e bipyridina **36** (Esquema 12). O estudo cuidadoso da literatura, juntamente com as experiências adquiridas no grupo, levou a uma série de descobertas na área de acoplamentos cruzados sob catálise de metais de transição, fazendo com que a substituição nucleofílica em carbonos  $sp^2$  se tornasse uma rotina na síntese orgânica. Além disso, o acoplamento de Kumada foi o primeiro exemplo em que um complexo de metal de transição-fosfina foi usado em reações do tipo Kharasch, abrindo caminho para descobertas de reações que não podiam ser realizadas com sais de metais de transição simples.



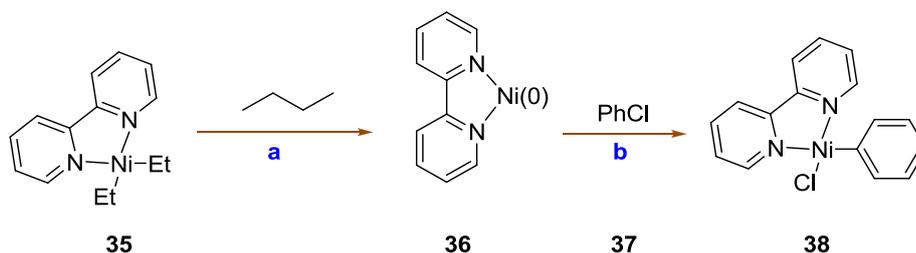
**Esquema 10.** Ciclo catalítico proposto por Kumada, Tamao e Sumitani<sup>12a</sup>

Atualmente, o ciclo catalítico proposto inicialmente foi generalizado conforme o Esquema 3 para o acoplamento entre halogenetos e pseudo-halogenetos com reagentes organometálicos de Li,

Mg, B, Al, Si, Sn, Zn, Cu, Zr, dentre outros, catalisados por espécies metálicas de baixa valência como Ni(0) e Pd(0).



**Esquema 11.** Reação de transmetalização com complexo de níquel(II)<sup>18</sup>



**Esquema 12.** Adição oxidativa e eliminação redutiva<sup>19</sup>

Em seguida, serão descritas algumas das características do acoplamento de Kumada. Na tabela 1, são mostrados alguns dos resultados obtidos por Kumada e colaboradores para o acoplamento de diferentes reagentes de Grignard empregando como

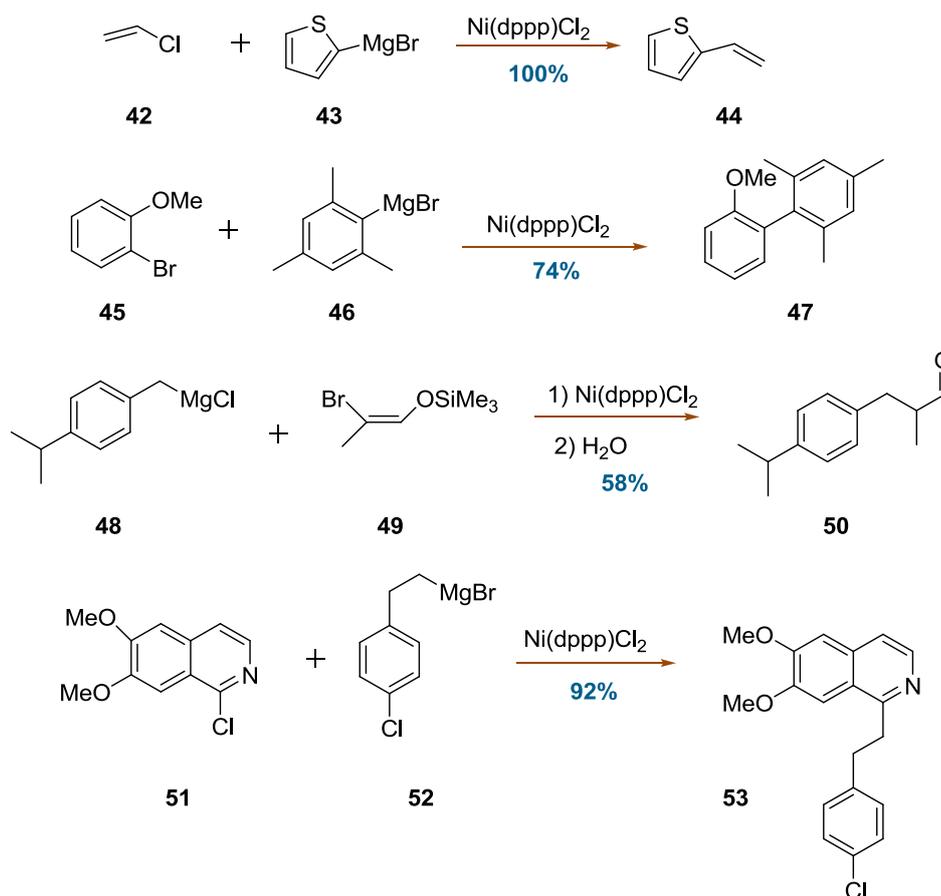
catalisador o complexo Ni(dppe)Cl<sub>2</sub>. Pode-se observar que mesmo reagentes de Grignard que possuem hidrogênio β participam no acoplamento de Kumada de forma seletiva (tabela 1, entradas 1 e 2).<sup>17</sup>

**Tabela 1.** Resultados de Kumada para os acoplamentos entre halogenetos orgânicos e compostos de Grignard catalisados por Ni(dppe)Cl<sub>2</sub><sup>17</sup>

Entrada	Composto de Grignard	Halogeneto orgânico	Produto	Rendimento (%)
1	EtMgBr	PhCl		98
2	<i>n</i> -BuMgBr	PhCl		76
3	PhMgBr			89
4	PhMgBr			82
5 <sup>a</sup>	α-NfMgBr			80

<sup>a</sup>Nf = naftila



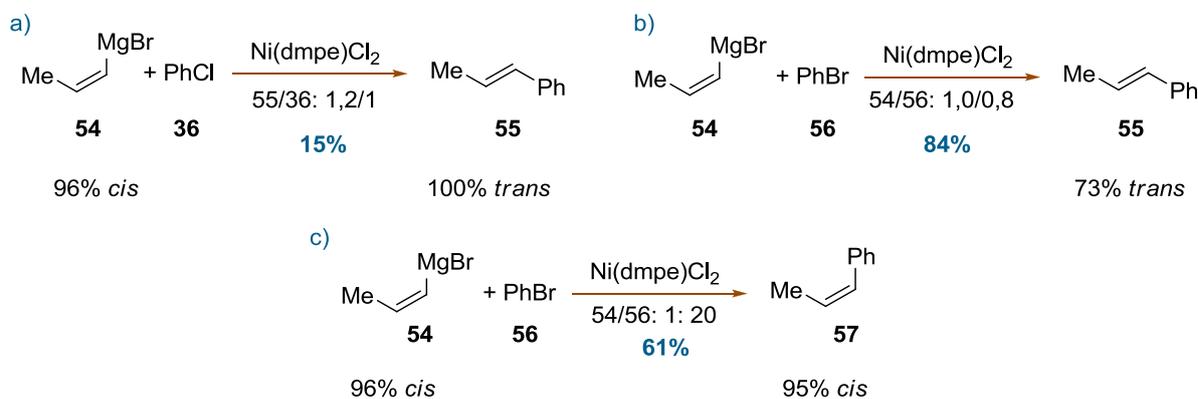


**Esquema 14.** Acoplamento de Kumada catalisado por Ni(dppp)Cl<sub>2</sub> e diferentes combinações de reagentes de Grignard e halogenetos orgânicos<sup>20</sup>

Embora, na maior parte dos relatos da literatura, sejam empregados complexos de níquel com fosfinas, já associadas ao metal ou adicionadas ao meio reacional, Ikoma e colaboradores<sup>21</sup> demonstraram que o acoplamento de Kumada entre halogenetos de arila e reagentes aril-Grignard pode ser catalisado por cloreto de níquel(II) sem ligantes.

A etapa de transmetalização ocorre com retenção da configuração do halogeneto de vinila, mas não

para os alquênio-Grignard (Esquema 15).<sup>20</sup> A estereoquímica do produto depende tanto da natureza do halogeneto de arila como da razão entre o halogeneto de arila e o reagente de Grignard. Quanto mais reativo o reagente de Grignard, maior a seletividade. Quanto menor a relação reagente de Grignard/halogeneto, mais seletiva a reação (Esquema 15).<sup>20</sup>

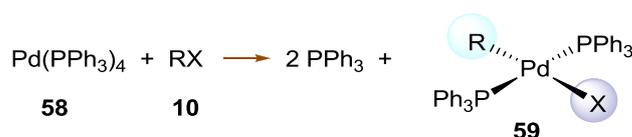


**Esquema 15.** Reação de Kumada entre **54** e cloro ou bromobenzeno<sup>20</sup>

Fitton e colaboradores<sup>22</sup> mostraram que o paládio(0) sofre adição oxidativa formando um complexo onde o halogeneto está *trans* ao grupo R (Esquema 16). Entretanto, nos estudos iniciais de Kumada com vários catalisadores de paládio-fosfina, esses sistemas mostraram-se inativos no acoplamento com reagentes de Grignard. Posteriormente, Murahashi e colaboradores<sup>23</sup> demonstraram que complexos de paládio com fosfinas **58** também possuíam atividade como catalisadores no acoplamento com compostos de Grignard. Entretanto, brometos e iodetos de arila são os

halogenetos mais reativos neste caso.

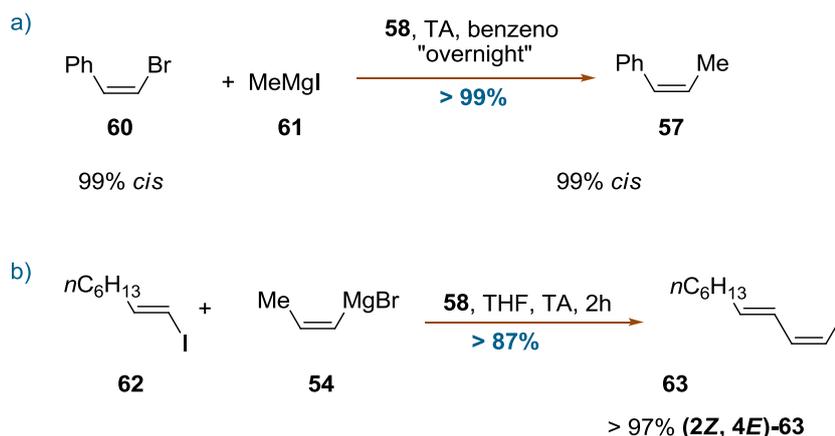
Uma vez que os catalisadores de níquel não são aplicáveis ao acoplamento com organolítios, o trabalho de Murahashi com catalisadores de Pd(0) representou a possibilidade de inclusão desses organometálicos no repertório do acoplamento, já que, complexos de Pd(0) transmetalam com organolítios. Esses compostos de lítio são reagentes bastante versáteis em síntese orgânica e podem ser preparados por litiação direta de hidrocarbonetos.<sup>23b</sup>



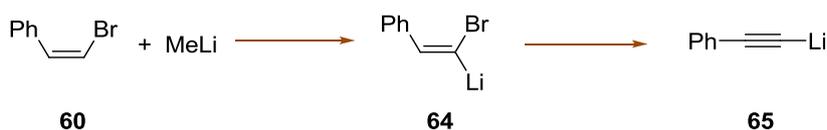
**Esquema 16.** Adição oxidativa de halogenetos orgânicos ao complexo Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>

Catalisadores de paládio(0) foram empregados no acoplamento tanto de halogenetos de alquênica (Esquema 17a) como de alquênica-Grignard (Esquema 17b), ambas as reações se processaram com retenção da configuração. Para estas reações, os iodetos de alquênica mostraram-se superiores aos brometos e cloretos (I > Br >> Cl). Nestes casos, a catálise com paládio é mais atrativa do que com níquel pela alta estereosseletividade alcançada com aquele metal. O acoplamento com organolítios catalisado por paládio

ocorre com retenção da configuração e a estereosseletividade da reação é superior àquela obtida para o acoplamento de compostos de Grignard sob catálise de níquel. Entretanto, a velocidade da adição do reagente de lítio ao meio reacional é crucial para reação, a fim de evitar reações laterais.  $\alpha$ -Bromoalquênica-lítios, por exemplo, podem sofrer rearranjo de Fritsh-Butlenberg-Wietchell (Esquema 18), dando **65**.



**Esquema 17.** Retenção da configuração no acoplamento de Kumada catalisado por Pd(0)<sup>23b</sup>



**Esquema 18.** Rearranjo de Fritsch-Butlenberg-Wietchell com organolítio<sup>23b</sup>

Os reagentes de Grignard são preparados, geralmente, em éter etílico ou THF. Kumada mostrou a superioridade do éter em reações de acoplamento cruzado frente ao THF. Além da reação em éter ser mais rápida, uma quantidade menor de subprodutos foi gerada.<sup>12b</sup>

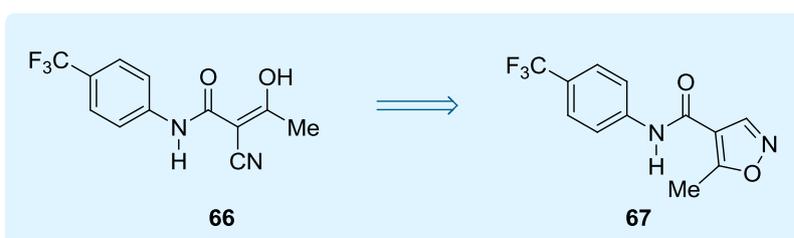
Devido à natureza polar do reagente de Grignard, não são toleradas certas funcionalidades nos reagentes que acoplam, tais como: aldeídos, cetonas, nitrilas, ésteres e grupos nitro. Tal fato constitui-se em uma desvantagem da metodologia, uma vez que a intolerância a certas funcionalidades pode resultar em etapas de proteção e desproteção, ou até mesmo inviabilizar a aplicação da metodologia. Além disso, devido à grande reatividade dos reagentes de Grignard, as condições de reação exigem atmosfera inerte, solventes e substratos secos. Os reagentes de Grignard também não podem ser armazenados por longo tempo. Tais características podem representar um obstáculo a ser vencido na aplicação industrial da metodologia tanto do ponto de vista da segurança, como do econômico. Além disso, complexos de níquel são tóxicos e há necessidade do tratamento de resíduos com elevadas quantidades de magnésio.<sup>24</sup>

O acoplamento de Kumada pode ser aplicado a processos em escala industrial, além de ser realizado sob condições reacionais brandas. Embora complexos de níquel sejam tóxicos, a possibilidade de empregá-los é bastante interessante devido ao menor preço deste metal em relação ao paládio. Cloretos orgânicos são bastante reativos na reação sob catálise de complexos de níquel e a reação se processa com bons rendimentos e seletividades. Esses compostos

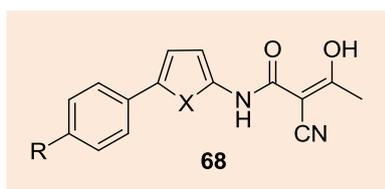
são bem mais baratos do que os brometos e iodetos necessários para a catálise de paládio. Os reagentes de Grignard também são bastante acessíveis tanto em laboratório como em grande escala.<sup>24</sup> O acoplamento de Kumada é uma rota mais direta para a obtenção de biarilas, pois, não há necessidade de se preparar e isolar previamente a espécie organometálica, como o organoboro ou o organo-estanho empregados nas reações Suzuki e Stille, respectivamente.

### 3. Biarilas através do acoplamento de Kumada

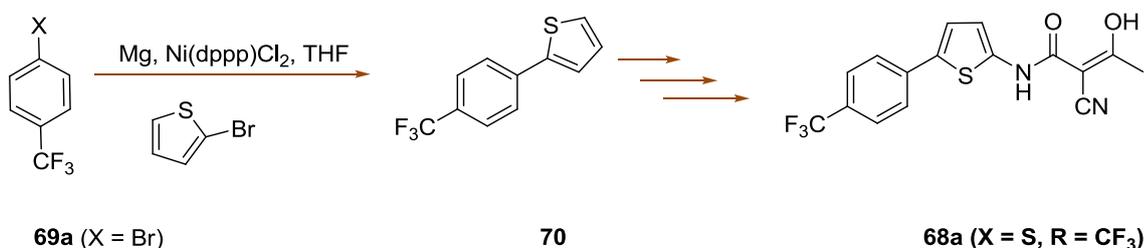
A reação de Kumada com halogenetos de arila foi empregada em diversas oportunidades na literatura para a obtenção de substâncias de interesse comercial. A leflunomida (**67**) é um pró-farmaco utilizado no tratamento da artrite reumatóide (Esquema 19). A espécie ativa é o metabólito **66** produzido pela abertura do anel oxazólico. Baseados na estrutura de **66** (Esquema 19), Gallagher e colaboradores sintetizaram compostos com a estrutura **68** (Figura 5) a fim de estudar a relação estrutura-atividade (SAR - *Structure-activity relationship*). Esses pesquisadores empregaram o acoplamento de Kumada sob catálise de Ni(dppp)Cl<sub>2</sub> como uma das etapas da síntese das diferentes substâncias contendo a estrutura base **68**. No esquema 20, mostra-se a utilização do acoplamento de Kumada entre o 2-bromotiofeno e **69** para obtenção de **68a** como exemplo. (Esquema 20).<sup>6</sup>



**Esquema 19.** Metabólito ativo como imunossupressor a partir da leflunomida (**67**)<sup>25</sup>



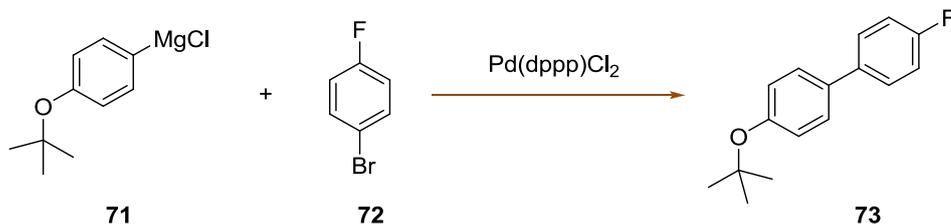
**Figura 5.** Estrutura base para estudos de SAR realizados por Gallagher e colaboradores<sup>25</sup>



**Esquema 20.** Síntese da Leflunomida<sup>25</sup>

Banno e colaboradores relataram a obtenção da bifênila **73** (Esquema 21), em escala industrial, através da reação de Kumada catalisada por Pd(dppp)Cl<sub>2</sub>.

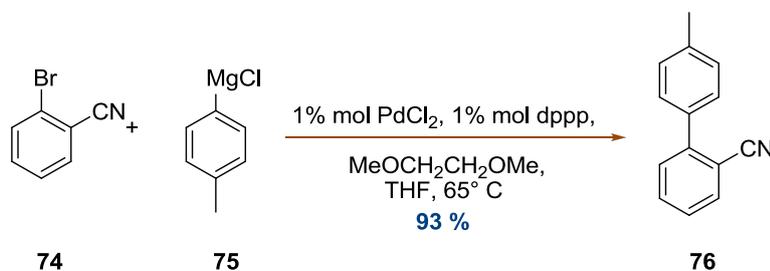
Trata-se de uma bifênila precursora de cristais líquidos e a síntese foi realizada pela Hokko Chemical Industry, uma companhia japonesa.<sup>26</sup>



**Esquema 21.** Obtenção industrial da bifênila **73**

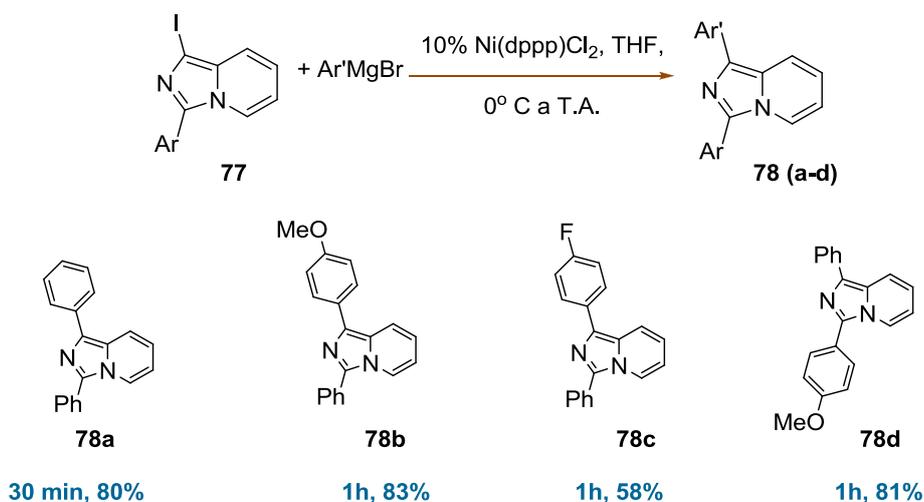
Um intermediário-chave na síntese de fármacos da família das sartanas, utilizadas no tratamento da hipertensão arterial, foi obtido por meio do acoplamento de Kumada catalisado por paládio

(Esquema 22). Neste caso, a espécie de paládio adicionada ao meio reacional foi o cloreto de paládio(II), o qual foi reduzido por meio da adição de dppp.<sup>24</sup>



**Esquema 22.** Síntese de intermediário da família de drogas Sartan<sup>24</sup>

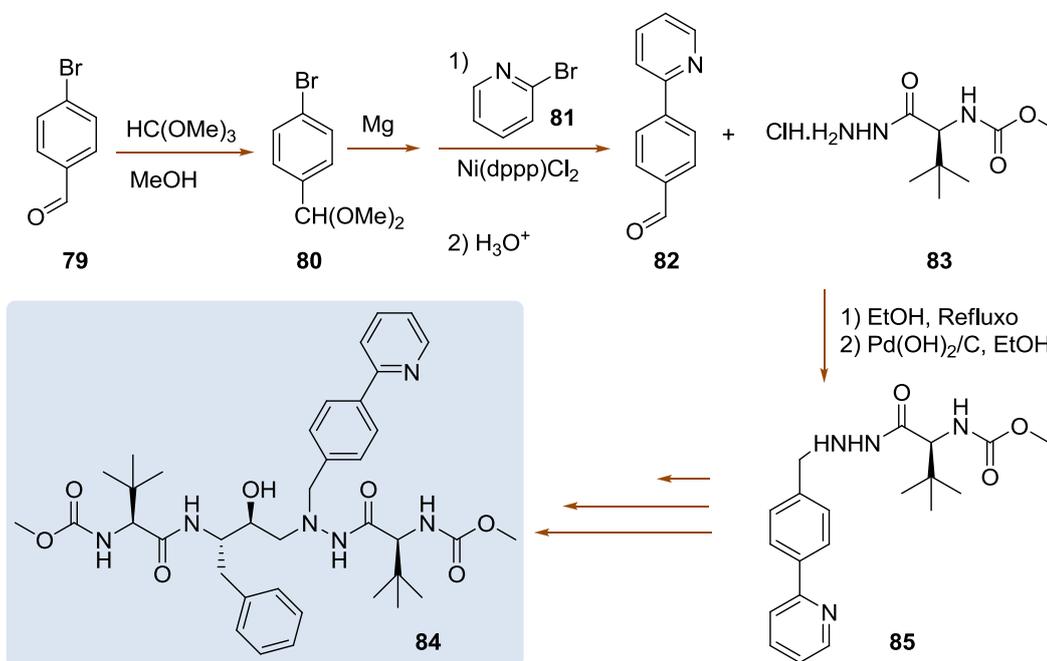
Shibahara e colaboradores<sup>27</sup> empregaram com sucesso halogenetos de arilimidazo[1, 5-a]piridinas na obtenção de produtos com propriedades fotofuncionais (Esquema 23).



**Esquema 23.** Preparo de heterociclos fotossensíveis<sup>27</sup>

Recentemente, o acoplamento de Kumada foi empregado na construção da porção biarila do atazanavir (**84**),<sup>28</sup> um inibidor da protease do vírus HIV (Esquema 24). Long e colaboradores<sup>28</sup> utilizaram o

catalisador Ni(dppp)Cl<sub>2</sub> no acoplamento do reagente de Grignard **80** com a 2-bromopiridina (**81**). O produto da reação de Kumada **82** foi obtido em 68 % de rendimento após recristalização.

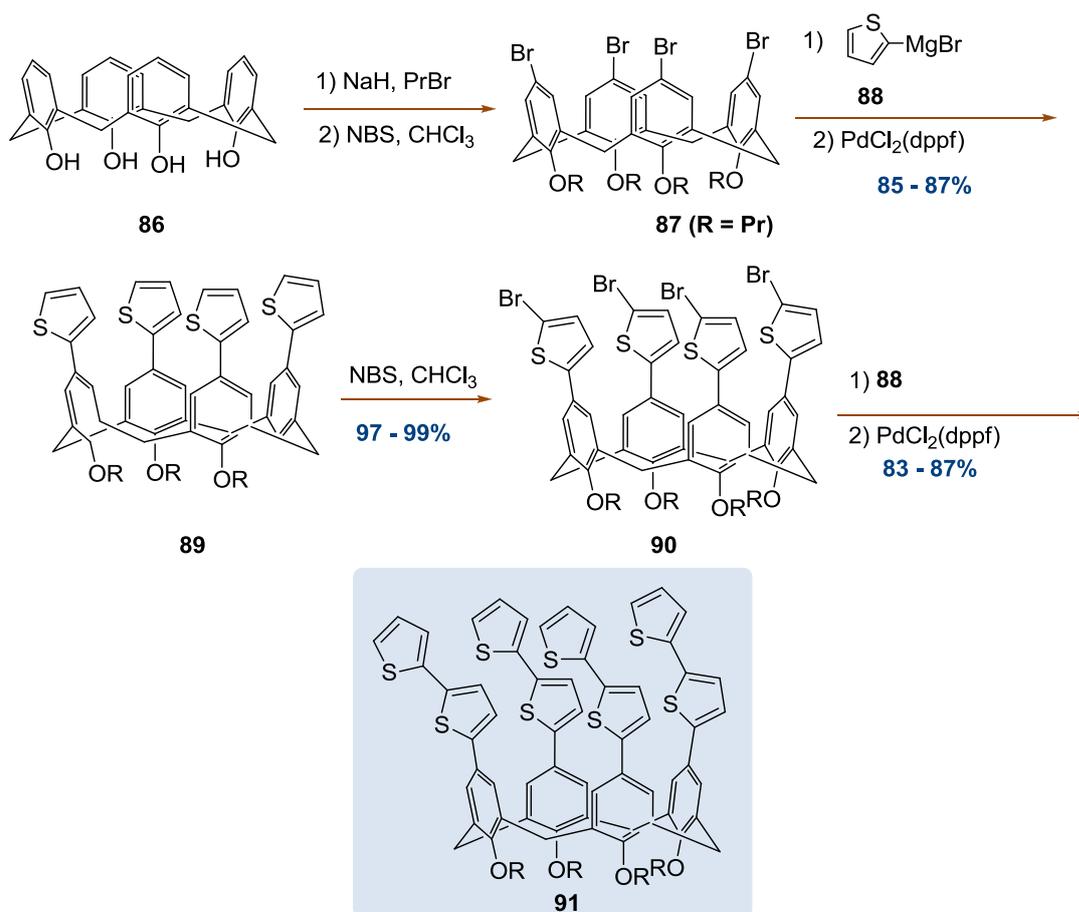


**Esquema 24.** Emprego do acoplamento de Kumada na construção da porção biarila do inibidor atazanavir<sup>28</sup>

Wong e colaboradores<sup>29</sup> prepararam calix[4]renos substituídos por oligofenilenos através do acoplamento de Kumada catalisado por PdCl<sub>2</sub>(dppf) (Esquema 25). Esses pesquisadores concluíram que o acoplamento de Kumada catalisado por paládio foi

mais efetivo que os acoplamentos de Suzuki e Stille para o caso dos calix[4]renos substituídos por tetra-oligotiofenos. Utilizou-se a reação do brometo de 2-tienilmagnésio (**88**) com tetrabromo(oligotienil)-calix[4]renos **89** como uma etapa-chave para o

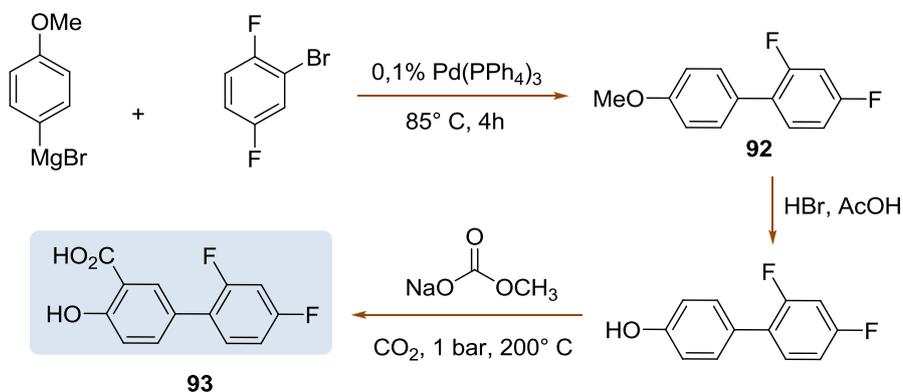
alongamento da cadeia.



**Esquema 25.** Preparo de calix[4]renos por meio do acoplamento de Kumada catalisado por PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sup>29</sup>

A reação de Kumada é usada, na escala industrial, para a produção de estirenos e é, também, a metodologia de escolha para o preparo de biarilas assimétricas em grande escala. O grupo Zambon

empregou o acoplamento de Kumada como etapa-chave na síntese industrial do difunilal **93** (Esquema 26).<sup>30</sup>



**Esquema 26.** Síntese industrial do difunilal **93**<sup>30</sup>

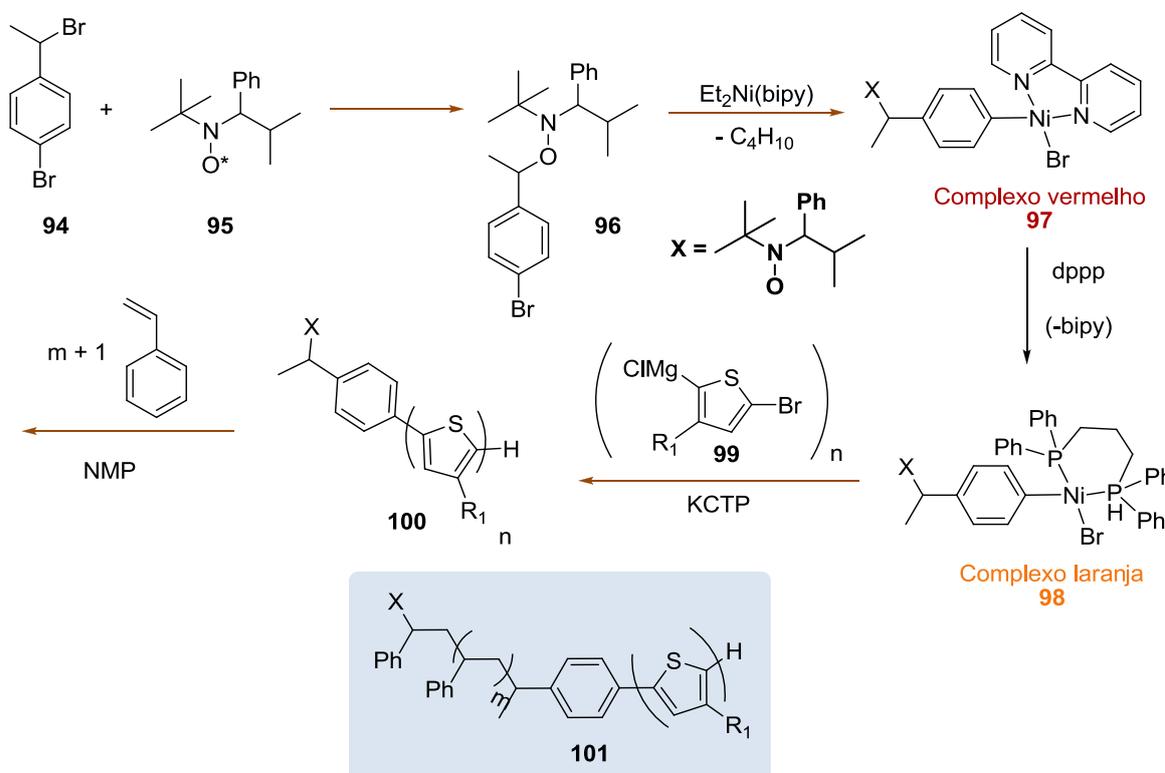
Kiry e colaboradores prepararam um copolímero de estireno e 3-hexiltiofeno (**101**) empregando o

acoplamento de Kumada catalisado por complexos de Ni com ligantes bidentados (Esquema 27).<sup>31</sup>

Poli(3-hexiltiofenos) (P3HT) são os polímeros conjugados mais promissores para o emprego em células solares e foram os primeiros tipos de polímero conjugados preparados por uma polimerização “quase-viva” do tipo KCTP (“*Kumada catalyst-transfer polycondensation*”) catalisada por níquel. A introdução da técnica de KCTP permitiu a obtenção de copolímeros em bloco com distribuição estreita de tamanhos. Uma vez que copolímeros em bloco tomam parte na construção de várias nanoestruturas para aplicações em optoeletrônica, um controle preciso sobre a organização da estrutura destes polímeros é muito importante.

A técnica de KCTP consiste na adição de moléculas de monômero, como (99) (Esquema 27), uma a uma,

a um iniciador (98). Kiriy e colaboradores prepararam o iniciador (98) através de um precursor de Ni com a bipyridina como ligante (97), obtido em duas etapas a partir de (94) e (95). A formação de (97) pode ser monitorada pelo surgimento da cor vermelha característica deste complexo. Em seguida, uma fosfina bidentada, como o dppp, é adicionada ao complexo (97) para formar o iniciador (98), o qual apresenta uma coloração laranja. O P3HT é obtido por KCTP utilizando o complexo (98) como iniciador. Na próxima etapa da síntese (Esquema 27), monômeros de estireno reagiram com o polímero (100) por um processo NMP (polimerização via radicais livres) padrão, fornecendo o copolímero (101).

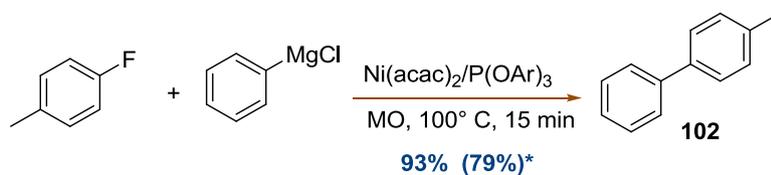


Esquema 27. Obtenção de polímero por reação de Kumada<sup>31</sup>

#### 4. Agentes de arilação empregados no acoplamento de Kumada

Os halogenetos de arila são os agentes de arilação mais comumente empregados e exemplos dos mesmos já foram mostrados nas seções anteriores. Dentre os halogenetos de arila, os fluoretos têm sido os menos utilizados devido à sua reatividade inferior nos processos de acoplamento comumente empregados na síntese de biarilas assimétricas. A ativação da ligação C-F é um desafio devido à força dessa ligação.

Dankwart empregou a irradiação de micro-ondas e aquecimento tradicional no acoplamento de Kumada com fluoretos de arila não-ativados, tanto sob catálise de níquel como de paládio.<sup>32</sup> De uma forma geral, foram obtidos melhores rendimentos com o sistema catalítico formado pelo acetilacetonato de níquel com  $P(OAr)_3$  do que com outros sistemas catalíticos ( $NiCl_2(dppp)$ ,  $Ni(acac)_2/DPPB$ ,  $NiCl_2(dppf)$ , etc.). Além disso, os catalisadores de níquel são mais efetivos, de uma forma geral, que os de paládio. No esquema 28, mostra-se um exemplo de obtenção da biarila (102) com o sistema catalítico  $Ni(acac)_2/P(OAr)_3$ .

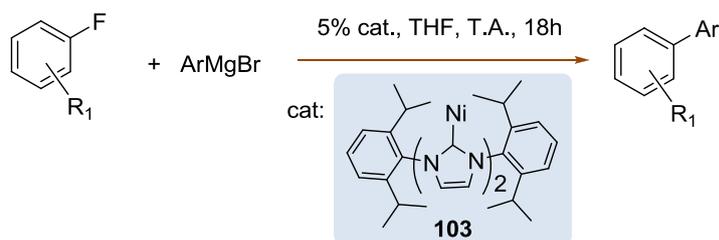


\* Rendimento da reação sob aquecimento convencional

### Esquema 28. Acoplamento de Kumada com fluoreto de arila sob irradiação de micro-ondas<sup>32</sup>

Herrmann e colaboradores empregaram carbenos de níquel no acoplamento entre fluoretos de arila e derivados de arilmagnésio à temperatura ambiente.<sup>33</sup>

Estes pesquisadores obtiveram várias biarilas assimétricas (Tabela 4) empregando o carbeno (**103**) como catalisador (Esquema 29).



### Esquema 29. Acoplamento de Kumada com Fluoretos de arila catalisado por carbeno de Ni<sup>33</sup>

**Tabela 4.** Acoplamento de Kumada com Fluoretos de arila catalisado por carbeno de Ni<sup>33</sup>

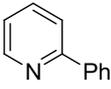
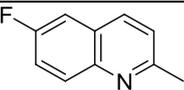
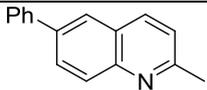
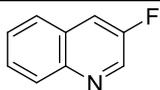
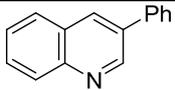
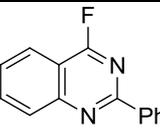
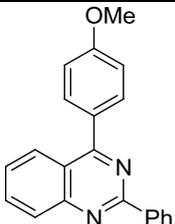
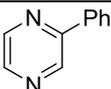
Entrada	R <sub>1</sub>	Ar	Rendimento (%)
1	4-CF <sub>3</sub>	Ph	95
2	4-CH <sub>3</sub>	Ph	82
3	2-CH <sub>3</sub>	Ph	38
4	4-OCH <sub>3</sub>	4- <i>t</i> -BuC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	59

Mogin e colaboradores<sup>34a</sup> relataram o emprego de catalisadores do tipo NiLCl<sub>2</sub> (L = dppe, dppp e dppf) na química de ativação de ligações C-F de fluoroazinas e diazinas (Tabela 5). As fluoroazinas e diazinas são substratos elétron-deficientes, facilitando a etapa de adição oxidativa da espécie catalítica. Desta forma, complexos tradicionais de Ni com fosfinas bidentadas puderam ser empregados no acoplamento de reagentes de Grignard com estes halogenetos de

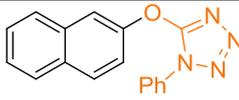
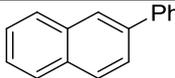
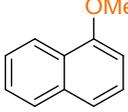
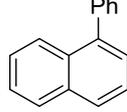
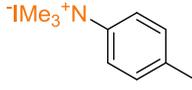
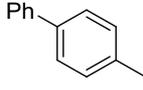
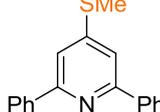
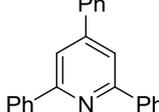
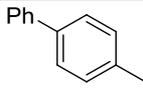
heteroarila,<sup>34b</sup> com obtenção dos respectivos produtos em rendimentos de moderados a elevados (Tabela 5).

Complexos de níquel(0) fazem adição oxidativa a éteres, tióis, sulfetos, etc. Desta forma, diferentes agentes de arilação foram empregados na reação de Kumada para a obtenção de biarilas, mostrando a utilidade e versatilidade deste tipo de acoplamento (tabela 6).

**Tabela 5.** Acoplamento de Kumada com fluoroazinas e diazinas<sup>34a</sup>

Entrada	Substrato fluorado	Produto	Catalisador	Rendimento (%)
1			NiCl <sub>2</sub> (dppe)	82
2			NiCl <sub>2</sub> (dppe)	64
3			Ni(acac) <sub>2</sub> (5% mol)+ dppe (5% mol)	91
4			NiCl <sub>2</sub> (dppe)	97
5			Ni(acac) <sub>2</sub> (5% mol)+ dppe (5% mol)	67
6			NiCl <sub>2</sub> (dppe)	81

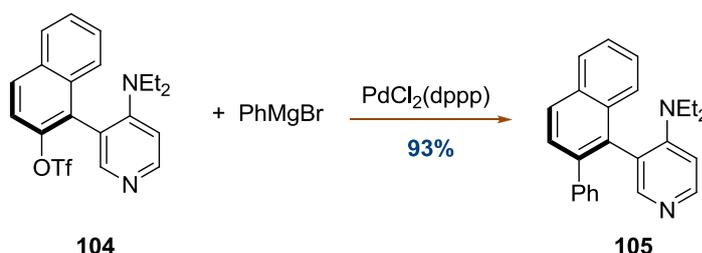
**Tabela 6.** Diferentes agentes de arilação usados na reação de Kumada

Entrada	Catalisador	ArMgBr	Ar'Y	Produto	Rendimento (%)
1 <sup>35</sup>	NiCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Ar = Ph			55
2 <sup>36</sup>	NiCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Ar = Ph			70
3 <sup>37</sup>	NiCl <sub>2</sub> (dppp)	Ar = Ph			31
4 <sup>38</sup>	NiCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Ar = Ph			87
5 <sup>39</sup>	NiCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	Ar = 4-MePh	PhSH		62

A substituição das hidroxilas fenólicas no carbono *ipso* é bastante desejável, uma vez que vários fenóis são abundantes na natureza ou estão disponíveis a partir da indústria petroquímica. Entretanto, a hidroxila precisa ser ativada, já que, na maioria dos fenóis, a ligação C-OH tem um caráter parcial de dupla e, para sofrer adição oxidativa, é necessária a sua derivatização para formar éteres ou ésteres, nos quais a ligação C-O apresenta um caráter de ligação simples. Este objetivo é alcançado através da ligação do oxigênio a grupos fortemente retiradores de

elétrons.<sup>35</sup>

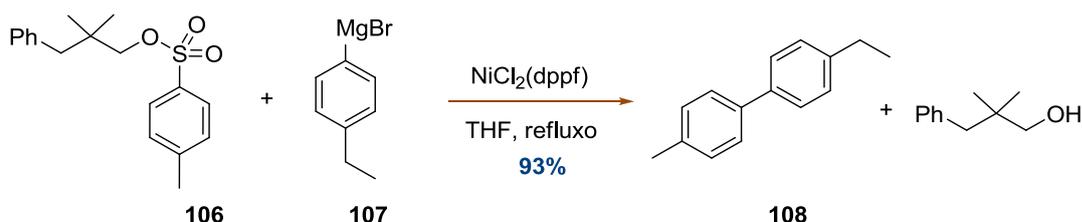
Os derivados de fenóis mais utilizados em acoplamentos são os triflatos, os quais possuem reatividades semelhantes a dos iodetos ou brometos de arila. Spivey e colaboradores<sup>40</sup> utilizaram triflatos de arila na síntese de auxiliares quirais por meio do acoplamento de Kumada catalisado por paládio(0) (Esquema 30). Esses auxiliares foram empregados na resolução cinética de alcoóis em reações de acilação.



**Esquema 30.** Emprego de triflatos no acoplamento de Kumada no preparo de auxiliares quirais

Os tosilatos são uma alternativa mais barata, em comparação com os triflatos, na transformação dos fenóis em bons agentes de arilação. Além disso, os tosilatos são mais resistentes à hidrólise dos que os triflatos. Park e colaboradores<sup>41a</sup> empregaram tosilatos<sup>41</sup> de neopentila no acoplamento com reagentes de Grignard catalisado por níquel. Os

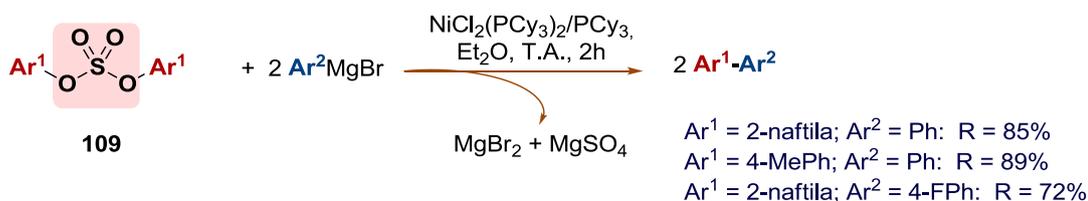
melhores rendimentos foram obtidos com THF como solvente e NiCl<sub>2</sub>(dppf) como catalisador. A biarila assimétrica **108** foi preparada pela reação entre o tosilato **106** e o reagente de Grignard **107**, em 93% de rendimento (Esquema 31).



**Esquema 31.** Reação de Kumada com tosilato como eletrófilo<sup>41a</sup>

Diarilsulfatos foram empregados como agentes de arilação em reações de Kumada. O emprego dessa classe de substâncias apresenta diversas vantagens, comparativamente ao emprego de outros sulfonatos orgânicos, tais como: fácil disponibilidade a partir dos fenóis, 100% de economia de átomos de carbono (quando o rendimento é de 100%) e os subprodutos inorgânicos gerados não oferecem perigo ambiental.

Embora monossulfatos já tivessem sido aplicados aos acoplamentos de Kumada, os diarilsulfatos (**109**) foram empregados pela primeira vez por Shi e colaboradores utilizando catalisadores de níquel, à temperatura ambiente. Alguns exemplos de biarilas obtidas por esta metodologia são mostrados no esquema 32.<sup>42</sup>



**Esquema 32.** Uso de diarilsulfatos em acoplamentos de Kumada<sup>42</sup>

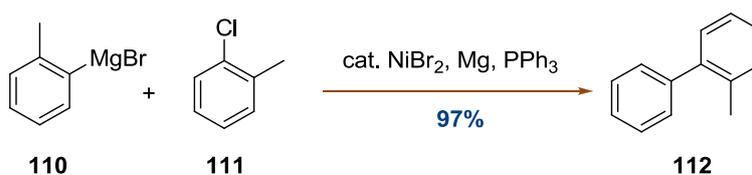
## 5. Sistemas catalíticos

Nos acoplamentos de Kumada, podem ser empregados catalisadores de níquel ou paládio. Tanto a catálise homogênea como heterogênea foram relatadas na literatura, sendo os relatos desta última menos numerosos.

Comumente são usadas fosfinas, as quais podem fazer parte da estrutura do pré-catalisador ou serem adicionadas ao meio reacional. As fosfinas têm tanto

o papel de estabilização das espécies metálicas de baixa valência como de redutor do pré-catalisador, a fim de obter as referidas espécies metálicas de valência baixa.

Catalisadores de níquel(0) obtidos pela redução de sais de níquel(II) com magnésio e PPh<sub>3</sub> mostraram-se como bons catalisadores para o acoplamento de Kumada na obtenção de biarilas volumosas com rendimentos altos (Esquema 33).<sup>24</sup>

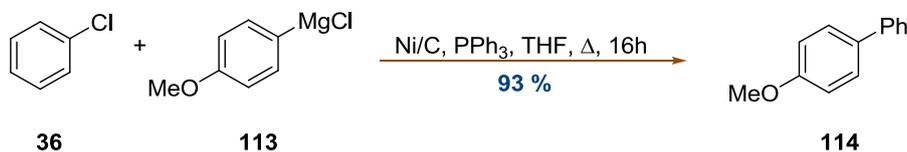


**Esquema 33.** Acoplamento de Kumada com catalisador reduzido por magnésio<sup>24</sup>

Fosfinas quirais podem ser empregadas no acoplamento para obtenção estereosseletiva de biarilas.<sup>24</sup>

Lipshutz e colaboradores<sup>43</sup> empregaram Ni(0)/C como catalisador heterogêneo no acoplamento de Kumada (Esquema 34). O catalisador foi removido facilmente do meio reacional por filtração sob celite.

Os autores descrevem a obtenção dos produtos de acoplamento em bons rendimentos. Outros catalisadores heterogêneos também foram empregados com sucesso neste tipo de acoplamento.<sup>44</sup>



**Esquema 34.** Acoplamento de Kumada com catalisador heterogêneo<sup>43</sup>

Hell e colaboradores<sup>45</sup> testaram catalisadores de diferentes metais de transição em suportes básicos no acoplamento de Kumada entre o brometo de fenilmagnésio e o bromobenzeno. Como suportes, foram testados: hidrotalcita (HT) (Mg : Al = 2 : 1 ou 3 : 1), óxido misto de magnésio e lantânio (MgLaO; Mg : La = 3 : 1), óxido de lantânio, óxido de magnésio e peneira molecular (Ni(II)-4A). Alguns dos resultados *Rev. Virtual Quim.* | Vol 2 | | No. 4 | | 231-261 |

obtidos por Hell e colaboradores<sup>45</sup> estão reproduzidos na Tabela 7.

Na ausência do catalisador, a bifenila foi obtida em baixo rendimento (entrada 1), como esperado, fruto do homoacoplamento do reagente de Grignard. Aliás, já é conhecido que o reagente de Grignard sempre contém certa quantidade do produto de

homoacoplamento como contaminante. O níquel mostrou-se superior aos demais metais de transição, incluindo o paládio (entradas 2 e 3). Nos estudos iniciais com reagentes de Grignard, Kharasch verificou a eficiência de sais de cobalto (vide seção 1), entretanto os produtos de acoplamento somente foram obtidos em rendimentos moderados com catalisadores heterogêneos de Co(II) (entrada 4 versus entradas 6 a 10). Até mesmo o cobre, empregado como catalisador ou co-catalisador em várias reações de acoplamento, apresentou um desempenho inferior aos catalisadores de Ni (entrada 5 versus entradas 6 a 10). Cabe ressaltar que, atualmente, foram desenvolvidas metodologias eficientes para o emprego de outros metais, diferentes de Ni e Pd, como catalisadores no acoplamento de Kumada. Por exemplo, catalisadores

de ferro mostraram-se bastante eficientes em muitos casos.<sup>46</sup>

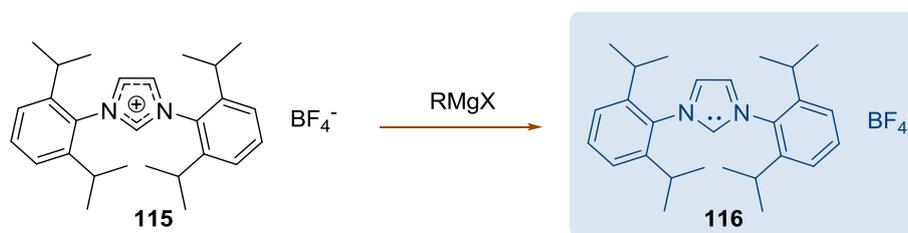
Inicialmente, Hell e colaboradores<sup>45</sup> sugeriram que, como os melhores resultados foram alcançados com o óxido misto de La e Mg como suporte, e este óxido é uma forte base de Lewis, a eficiência do acoplamento poderia estar relacionada à basicidade do suporte. Todavia, esses pesquisadores concluíram que, se a basicidade do suporte fosse o fator determinante para explicar o resultado observado, a peneira molecular, que é também uma base de Lewis forte, deveria ter apresentado um resultado semelhante ao do óxido de Mg/La. Como este não foi o caso (entrada 8 versus entrada 7), foi sugerido que o suporte deveria exercer outro papel.

**Tabela 7.** Efeito do metal presente no suporte na catálise da reação de Kumada entre o bromobenzeno e o brometo de fenilmagnésio<sup>45</sup>

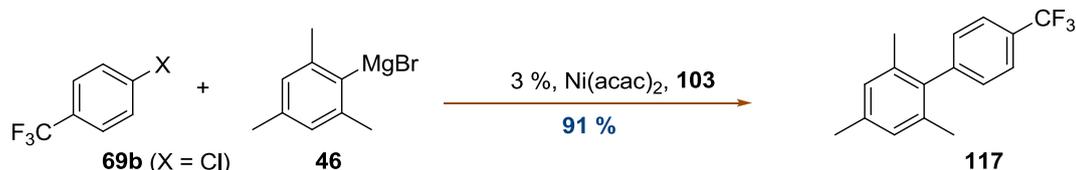
Entrada	Catalisador	Rendimento (%)
1	-	16
2	Pd(II)-MgLaO	82
3	Pd(0)-MgLaO	38
4	Co(II)-HT 2:1	49
5	Cu(II)-MgLaO	30
6	Ni(II)- HT 2:1	72
7	Ni(II)-4A	66
8	Ni(II)-MgLaO	86
9	Ni(II)-MgO	67
10	Ni(II)-La <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	66
11	MgLaO	18
12	NiCl <sub>2</sub> anidro	67

Carbenos *N*-heterocíclicos (NHCs) de caráter nucleofílico (Esquema 35, **116**) podem ser usados como mímicos das fosfinas, uma vez que, diferentemente das fosfinas monodentadas, estes não se dissociam do metal.<sup>47,48</sup> Herrmann e colaboradores<sup>49</sup> utilizaram carbenos em reações do tipo Kumada com acetilacetato de níquel como pré-catalisador e obtiveram biarilas impedidas em altos

rendimentos (Esquema 36). O impedimento estérico, entretanto, é mais bem tolerado no reagente de Grignard do que no cloreto de arila. A presença de dois substituintes *orto* em relação ao átomo de cloro impede quase que completamente o acoplamento. Compostos análogos de paládio não catalisaram eficientemente a reação sob as condições empregadas por Herrmann e colaboradores.<sup>49</sup>

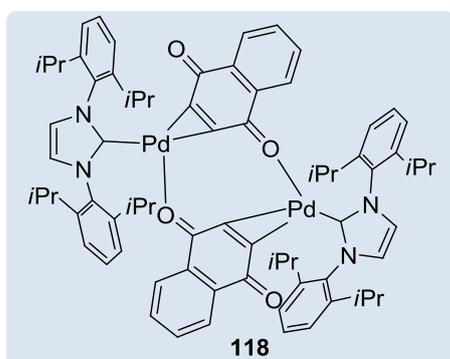


**Esquema 35.** Formação de carbenos *N*-heterocíclicos a partir de sais de imidazólio<sup>49</sup>



**Esquema 36.** Emprego de carbenos no preparo de biarilas<sup>49</sup>

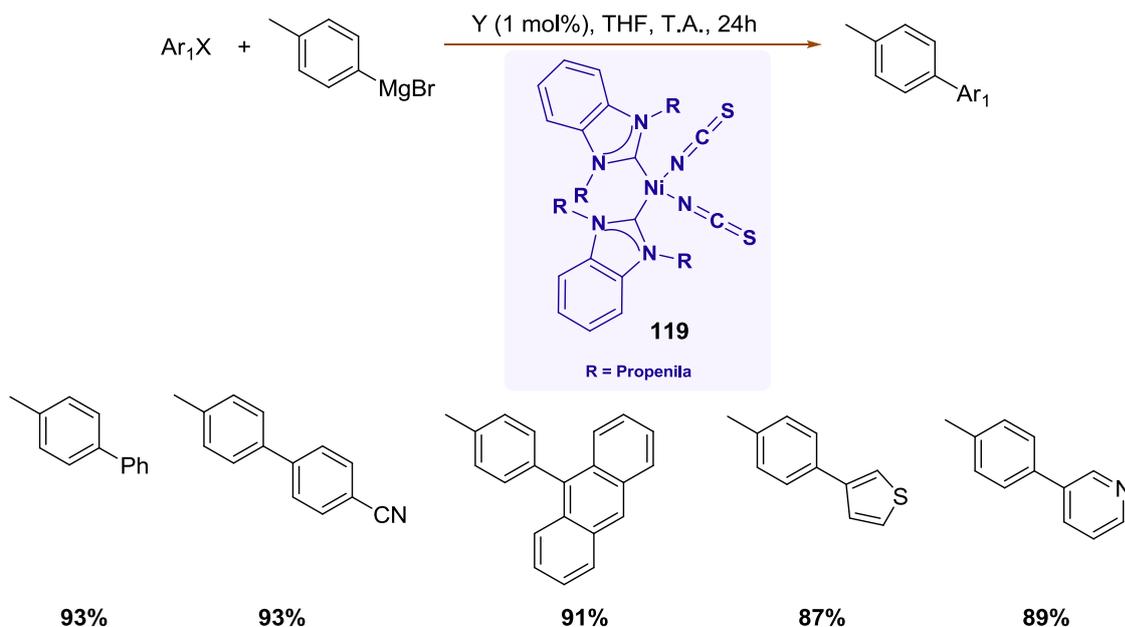
Beller e colaboradores<sup>50</sup> empregaram carbenos estáveis de Pd(0) (Figura 6, **118**) no acoplamento de Kumada. Esses pesquisadores obtiveram a 4-metóxi-bifenila (**114**) em 72 % de rendimento a partir da reação do brometo de fenilmagnésio com 4-cloroanisol, e em 97 % de rendimento a partir do 4-bromoanisol. Os pré-catalisadores baseados em carbenos mostraram-se superiores em relação aos sistemas catalíticos estabilizados por fosfinas. Uma vez que os cloroarenos são mais baratos do que os respectivos brometos e iodetos, além de estarem disponíveis em uma maior variedade de substituições no anel, a aplicação dessas substâncias no acoplamento é de grande interesse para a aplicação industrial das reações de acoplamento catalisadas por metais de transição. O emprego de carbenos impedidos espacialmente como ligantes alternativos às fosfinas é promissor, neste caso.<sup>51</sup>



**Figura 6.** Complexos estáveis de Pd(0) com carbenos empregados por Beller e colaboradores<sup>50</sup>

NHCs de Ni<sup>52</sup> embora ofereçam uma alternativa de baixo custo na catálise de reações de acoplamento têm recebido menos atenção na literatura do que os NHCs de paládio. Provavelmente, isso se deve à carência de metodologias eficientes para a síntese destes carbenos. Huynh e colaboradores prepararam carbenos de Ni contendo isotiocianato como ligante. Estes carbenos foram preparados tanto na forma dos isômeros *trans* quanto *cis*. A configuração dos carbenos pode ser controlada pela introdução de ligantes de diferentes volumes ( $R = iPr, tert-Bu, Bn, propenila, Me$ ) sendo verificado que o menor congestionamento espacial ( $R = Me$  e propenila) favorece a formação dos isômeros *cis*. Esses pesquisadores observaram que os complexos *cis* apresentaram uma atividade catalítica superior nos acoplamentos de Kumada para obtenção de biarilas (Esquema 37). A superioridade dos complexos *cis* pode ser atribuída ao forte efeito *trans* exercido pelos ligantes do carbeno.

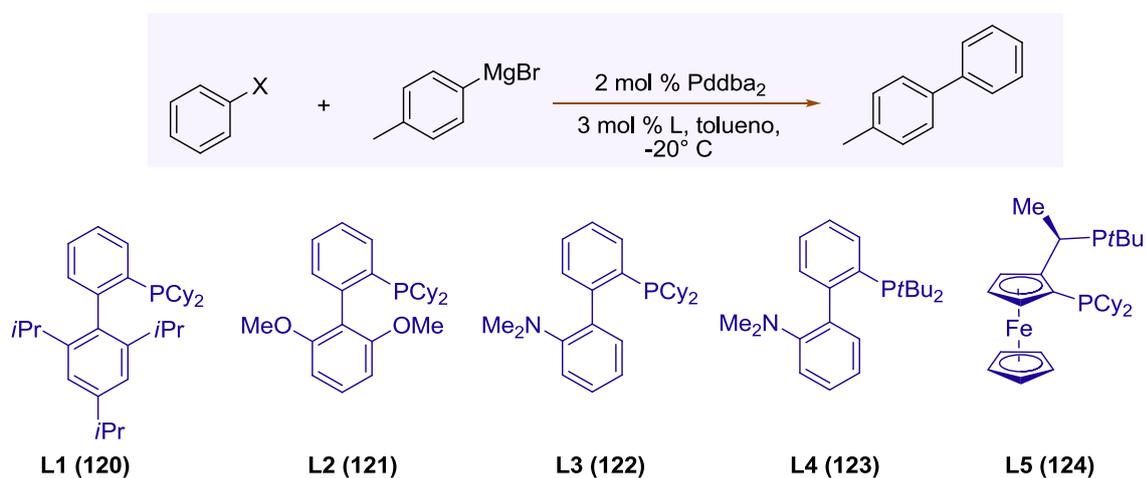
Knochel foi pioneiro no desenvolvimento de métodos para o preparo de reagentes de Grignard funcionalizados.<sup>53</sup> Entretanto, na maioria dos casos, devido à instabilidade destes organometálicos, eles não puderam ser empregados nas temperaturas requeridas para os acoplamentos cruzados. Recentemente, foram desenvolvidos métodos para o emprego de reagentes de Grignard funcionalizados em acoplamentos de Kumada a baixas temperaturas.



**Esquema 37.** Acoplamento de Kumada catalisado por complexos do tipo **119**<sup>52</sup>

Martin e Buchwald<sup>54</sup> desenvolveram um procedimento para a reação de Kumada catalisada por paládio conduzida entre as temperaturas de  $-65$  e  $-20^\circ\text{C}$ . Esses pesquisadores empregaram vários ligantes (L1-L5, **120-124**, Esquema 38) no acoplamento entre brometos de arilmagnésio e

triflatos ou iodetos de arila. Uma vez que os iodetos foram muito superiores aos triflatos (Tabela 8), foi sugerido que a etapa de adição oxidativa deveria ser a etapa controladora da velocidade.



**Esquema 38.** Influência de diferentes ligantes no acoplamento de Kumada a baixa temperatura<sup>54</sup>

**Tabela 8.** Influência de diferentes ligantes no acoplamento de Kumada a baixa temperatura<sup>54</sup>

Entrada	X	L	t (h)	Rendimento (%)	Entrada	X	L	t (h)	Rendimento (%)
1	OTf	PCy <sub>3</sub>	10	26	6	OTf	XantPhos	10	41
2	OTf	L1	10	34	7	OTf	L5	10	3
3	OTf	L2	10	27	8	I	L3	6	98
4	OTf	L3	10	79	9	I	-	6	1
5	OTf	L4	10	53					

**Tabela 9.** Acoplamento de Kumada a baixa temperatura - Procedimento de Martin e Buchwald (Pd(dba)<sub>2</sub>/L3) (Esquema 38)<sup>54</sup>

	Arl	ArMgX	Produto	T (°C)	R <sup>b</sup> (%)
1				-50	86
2				-65	93
3				-30	93
4				-20	85 <sup>c,d</sup>
5				-20	84 <sup>e</sup>
6				-20	86 <sup>e</sup>
7				-20	91 <sup>e</sup>

<sup>a</sup>Condições reacionais: iodeto de arila (1,0 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (2,0 mol %), L3 (3 mol%), halogeneto de arilmagnésio (1,20 mmol) em tolueno (0,25 M) a -20° sob atmosfera de Ar. <sup>b</sup>Rendimentos isolados: média de dois experimentos. <sup>c</sup>Pd(dba)<sub>2</sub> (3 mol%) e L3 (4 mol%). <sup>d</sup>Brometo de 3-Bis(trimetilsilil)amino fenilmagnésio foi utilizado. <sup>e</sup>Pd(dba)<sub>2</sub> (2 mol%), L2 (3 mol%).

O procedimento desenvolvido por Martin e Buchwald<sup>54</sup> mostrou-se bastante eficiente e tolerante à presença de diversos grupos funcionais, tais como: ésteres (Tabela 9, entrada 3), nitrilas (entrada 1), aminas (entradas 2 e 4) e carbamatos de *tert*-butila

(entrada 6). Além disso, biarilas impedidas espacialmente foram obtidas em rendimento elevado (entrada 3). A quimiosseletividade da reação pode ser observada, uma vez que cloretos (entradas 1 e 2), fluoretos (entradas 4 e 7) e, até mesmo, brometos

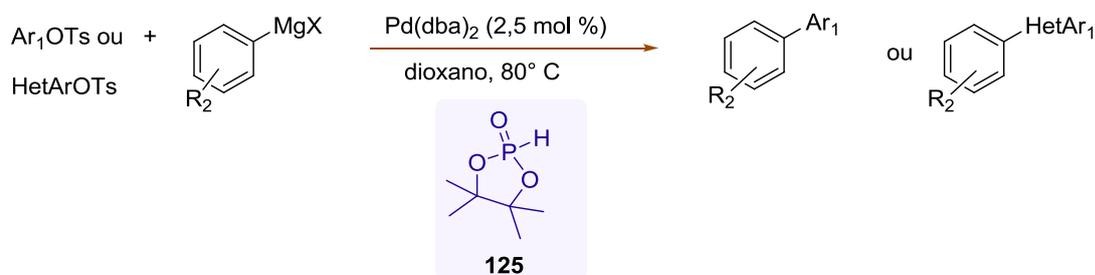
foram tolerados, tornando os produtos de acoplamento do Kumada disponíveis para outras reações de acoplamento cruzado nas condições reacionais apropriadas. Reagentes de Grignard de heteroarilas (entradas 5 e 6), assim como iodetos de heteroarila (entradas 6 e 7), foram empregados com êxito, através do procedimento desenvolvido por Martin e Buchwald.<sup>54</sup>

Ácidos borônicos elétron-deficientes, como os derivados *o*-fluorados são substratos pouco reativos para o acoplamento de Suzuki-Miyaura devido a sua baixa reatividade no processo de transmetalização e alta tendência ao homoacoplamento.<sup>55</sup> Entretanto, a alta reatividade dos reagentes de Grignard, comparativamente aos ácidos borônicos, frente à etapa de transmetalização pode significar que estes últimos superem as dificuldades desta etapa e sejam menos susceptíveis ao homoacoplamento. Reagentes de Grignard deficientes em elétrons como os derivados *o*-fluorados são muito instáveis à temperatura ambiente, se decompondo, por exemplo, via benzino.<sup>54</sup>

A maior estabilidade dos tosilatos em relação aos triflatos implica em que os primeiros sejam menos reativos do que os últimos e, portanto, requeiram condições especiais para serem empregados em acoplamentos cruzados catalisados por paládio. Desta

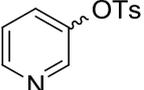
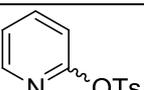
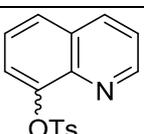
forma, fosfinas terciárias ricas em elétrons<sup>56</sup> são necessárias como ligantes quando tosilatos desativados são utilizados como agentes de arilação. Ackermann e Althammer<sup>57</sup> desenvolveram um sistema catalítico eficiente para empregar tosilatos de arila em acoplamentos de Kumada. Estes pesquisadores empregaram óxidos de fosfinas secundárias como pré-ligantes entre reagentes de Grignard e tosilatos de arila e heteroarila (Esquema 39, Tabela 10). Os óxidos de fosfinas secundárias são estáveis ao ar, não sendo necessária a utilização de atmosfera inerte. O óxido de fosfina **125** foi obtido em escala de multigrama a partir do pinacol.

Altos rendimentos puderam ser obtidos, pelo procedimento de Ackermann e Althammer,<sup>57</sup> tanto com tosilatos de arila como heteroarila com substituintes diversos, até mesmo na posição *orto* (Tabela 10). Ótimos rendimentos às respectivas biarilas também foram alcançados com tosilatos de arila contendo dois substituintes elétron-doadores (Tabela 10, entrada 2). Tosilatos ativados também foram empregados com êxito (Tabela 10, entradas 8 e 9). É interessante notar que, sob as condições desenvolvidas por Ackermann e Althammer,<sup>57</sup> os tosilatos se apresentaram como grupos de saídas melhores do que fluoreto (entrada 8) e, até mesmo, cloreto (entrada 9).



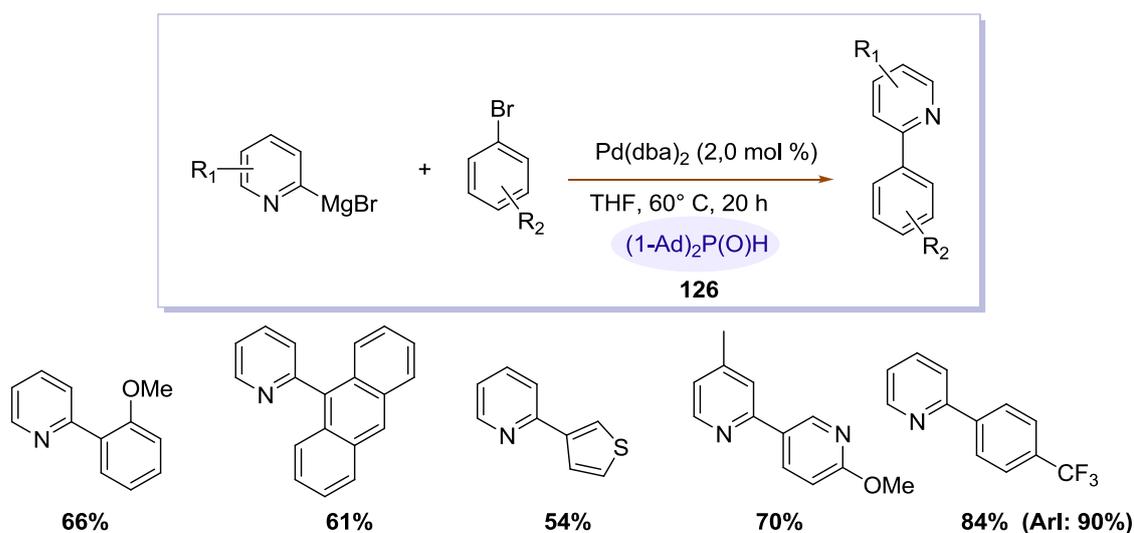
**Esquema 39.** Reação de Kumada com tosilatos na presença de óxidos de fosfinas como pré-ligantes<sup>57</sup>

**Tabela 10.** Acoplamento de Kumada com tosilatos tendo óxidos de fosfinas secundárias como pré-ligantes<sup>57</sup>

Entrada	Ar <sub>1</sub> ou HetAr	R <sub>2</sub>	Rendimento (%)
1	4-MeOPh	H	93
2	3,5-(MeO) <sub>2</sub> Ph	H	95
3	2-MeOPh	H	93
4	4-MePh	4-OMe	94
5		2-Me	85
6		2-Me	92
7		2-OMe	98
8	4-FPh	4-OMe	93
9	2-ClPh	4-OMe	89

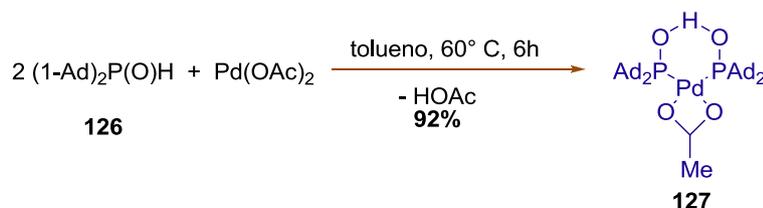
Enquanto os acoplamentos cruzados evoluíram possibilitando o emprego de uma vasta gama de **eletrófilos**, as reações com *N*-heterociclos deficientes em elétrons como **nucleófilos** continua sendo um desafio devido à nucleofilicidade reduzida destas espécies. Entretanto, heterobiarilas são fragmentos estruturais presentes em vários compostos naturais e

sintéticos com aplicação desde a química medicinal até a química de materiais. Ackermann e colaboradores<sup>58</sup> demonstraram que óxidos de fosfinas secundárias (SPOs) também são pré-ligantes eficientes no acoplamento de Kumada com reagentes de Grignard de *N*-heteroarila (Esquema 40, **Ad** = **adamantila**).

**Esquema 40.** Heterobiarilas pelo acoplamento de Kumada na presença de SPO<sup>58</sup>

Inicialmente, Ackermann e colaboradores<sup>58</sup> testaram fosfinas mono e bidentadas, assim como fosfitos como ligantes no acoplamento entre o 2-piridinil Grignard (Esquema 40,  $R_1 = H$ ) como pré-ligantes, entretanto todos estes falharam. Também foram testados carbenos heterocíclicos isolados ou formados *in situ*, porém os produtos de acoplamento foram obtidos em rendimentos inferiores a 2 %. Interessados em explorar a química de coordenação do complexo gerado *in situ* neste tipo de

acoplamento com o  $(1-Ad)_2P(O)H$  como pré-ligante, Ackermann e colaboradores<sup>57</sup> prepararam o complexo **127** pela reação entre o acetato de paládio e  $(1-Ad)_2P(O)H$  **126** (Esquema 41). O complexo bem definido **127** foi empregado em acoplamentos de Kumada entre brometos de arila e derivados do 2-piridinil Grignard. Os produtos foram obtidos em bons rendimentos e a quantidade de catalisador empregada foi diminuída significativamente (1 mol%).



**Esquema 41.** Formação do complexo **127** a partir do  $(1-Ad)_2P(O)H$ <sup>58</sup>

## 6. Conclusão

A reação de Kumada-Corriu-Tamao é uma metodologia-chave para o desenvolvimento de diferentes metodologias de acoplamentos C-C catalisadas por complexos de metais de transição como o níquel e o paládio. Esta reação é uma importante ferramenta no repertório da síntese orgânica para a obtenção de sistemas biarílicos, os quais estão presentes em uma variedade de substâncias de interesse econômico. O acoplamento de Kumada vem sendo aprimorado através da introdução de diferentes sistemas catalíticos. Além disso, diferentes substâncias podem ser empregadas com sucesso como agentes de arilação, alternativamente aos tradicionais halogenetos e triflatos de arila. A metodologia apresenta diversas vantagens e um grande potencial para a aplicação industrial.

## Agradecimentos

À professora Dra. Lúcia C. S. Aguiar pela orientação na tese de doutorado, a qual está relacionada com o tema do presente trabalho e a Heiddy M. Alvarez pelo apoio durante a tese, assim como pela amizade desde a iniciação científica. Agradeço ao professor Dr. Vitor Francisco Ferreira pelo apoio na Universidade Federal Fluminense. Agradeço ao CNPq pela bolsa concedida durante o desenvolvimento da tese de doutorado

cujo tema se relaciona com o presente trabalho. Dedico este trabalho ao Dr. Octavio A. C. Antunes (*in memoriam*) que me deu a oportunidade de trabalhar no tema de acoplamentos catalisados por paládio.

## Referências Bibliográficas

- <sup>1</sup> a) Saal, W.; Engh, R. A.; Eichinger, A.; Gabriel, B.; Kuczniarz, R.; Sauer, J. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1996**, *329*, 73; [CrossRef] b) Zarghi, A.; Rao, P. N. P.; Knaus, E. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1056; [CrossRef] c) Baudoin, O.; Guéritte, F. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **2003**, *29*, 355; [CrossRef] d) Rao, A. V. R.; Gurjar, M. K.; Reddy, K. L.; Rao, A. S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2135. [CrossRef]
- <sup>2</sup> a) Minton, R. P.; Brock, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4586; [CrossRef] b) Mei, X.; Wolf, C. *Chem. Commun.* **2004**, 2078; [CrossRef] c) Tumambac, G. E.; Mei, X.; Wolf, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3850; [CrossRef] d) Berthod, M.; Mignani, G.; Woodward, G.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1801. [CrossRef]
- <sup>3</sup> Donets, P. A.; Eycken, E. V. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 1239. [CrossRef]
- <sup>4</sup> Dong, S. D.; Oberthür, M.; Heather, C. L.; Anderson, J. W.; Eggert, U. S.; Peczu, M. W.; Walsh, C. T.; Kahne, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9064. [CrossRef]
- <sup>5</sup> Larsen, R. D.; King, A. O.; Chen, C. Y.; Corley, E. G.; Foster, B. S.; Roberts, F. E.; Lieberman, D. R.; Reamer,

- R. A.; Tshaen, D. M.; Verhoeven, T. R.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6391. [CrossRef]
- <sup>6</sup> a) Ernst, J. T.; Kutzki, O.; Debnth, A. K.; Jiang, S.; Lu, H.. Haminton, A. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 278; [CrossRef] b) Orner, B. P.; Ernst, J. T.; Haminton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5382; [CrossRef] c) De Clercq, E. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1297. [CrossRef]
- <sup>7</sup> François, G.; Timperman, G.; Eling, W.; Assi, L. A.; Holenz, J.; Bringmann, G. *Antimicrob. Agents and Chemother.* **1997**, *41*, 2533. [CrossRef]
- <sup>8</sup> Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 263. [CrossRef]
- <sup>9</sup> a) Kharasch, M. S.; Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2316; [CrossRef] b) Vogel, P.; Volla, C. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1305. [CrossRef]
- <sup>10</sup> a) Kochi, J. K.; Tamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1483; [CrossRef] b) Kochi, J. K.; Tamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1985; [CrossRef] c) Kochi, J. K.; Tamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1487. [CrossRef]
- <sup>11</sup> Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144. [CrossRef]
- <sup>12</sup> a) Tamao, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 23; [CrossRef] b) Tamao, K.; Sumitani, K.; Kiso, Y.; Zembayashi, M.; Fujioka, A.; Kodama, S.; Nakajima, I.; Minato, A.; Kumada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 1958. [CrossRef]
- <sup>13</sup> a) Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729; [CrossRef] b) King, A.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1977**, 683; [CrossRef] c) Ousmer, M.; Boucard, V.; Lubin-Germain, N.; Uziel, J.; Augé, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1216; [CrossRef] d) Sítio oficial do Prêmio Nobel. Disponível em <[http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2010/negishi-interview.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/negishi-interview.html)> Acesso em: 12 janeiro 2010; e) Sítio oficial do Prêmio Nobel. Disponível em <[http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2010/negishi-lecture.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/negishi-lecture.html)> Acesso em: 12 janeiro 2010.
- <sup>14</sup> a) Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992; [CrossRef] b) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *98*, 504; [CrossRef] c) Milstein, D.; Stille, J. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4992; [CrossRef] d) Crawforth, C. M.; Fairlamb, I. J. S.; Taylor, R., J., K., *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 461; [CrossRef] e) Coelho, A. V.; Souza, A. L. F.; Lima, P. G.; Wardell, J. L.; Antunes, O. A. C. *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, *22*, 39; [CrossRef] f) Coelho, A. V.; Souza, A. L. F.; Lima, P. G.; Wardell, J. L.; Antunes, O. A. C. *Tetrahedron. Lett.* **2007**, *48*, 7671. [CrossRef]
- <sup>15</sup> a) Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, *11*, 513; [CrossRef] b) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147; [CrossRef] c) Kotha, S.; Lahiri, K.; Kashinath, D. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9633; [CrossRef] d) Cui, X.; Quin, T.; Wang, J. R.; Liu, L.; Guo, Q. X. *Synthesis* **2007**, 393; [CrossRef] e) Molander, G. A.; Petrillo, D. E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1795; [CrossRef] f) da Souza, A. L. F.; Silva, A. C.; Antunes, O. A. C. *Appl. Organomet. Chem.* **2009**, *23*, 5; [CrossRef] g) Martins, D. L.; Alvarez, H. M.; Aguiar, L. C. S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6814-6817; [CrossRef] h) Para entrevistas dos laureados R. F. Heck e A. Suzuki: Sítio oficial do Prêmio Nobel. Disponível em: <<http://nobelprize.org/mediaplayer/index.php?id=1409>> Acesso em: 20 janeiro 2010; i) Para o pronunciamento de R. F. Heck: Sítio oficial do Prêmio Nobel. Disponível em: <[http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2010/heck-lecture.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/heck-lecture.html)> Acesso em: 12 janeiro 2010; j) Para o pronunciamento de A. Suzuki: Sítio oficial do Prêmio Nobel. Disponível em: <[http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2010/suzuki-lecture.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/suzuki-lecture.html)> Acesso em: 24 janeiro 2010.
- <sup>16</sup> a) Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 58; [CrossRef] b) Denmark, S. E.; Kallemeyn, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15958; [CrossRef] c) Denmark, S. E.; Butter, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3690; [CrossRef] d) Denmark, S. E.; Ober, M. H. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1703; [CrossRef] e) Alacid, E.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2315; [CrossRef] f) Teixeira, R. R.; Barbosa, L. C. A.; Piló-Veloso, D. *Quim. Nova* **2007**, *30*, 1704. [CrossRef]
- <sup>17</sup> Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374. [CrossRef]
- <sup>18</sup> Chatt, J.; Shaw, B. L. *J. Chem. Soc.* **1960**, 1718. [CrossRef]
- <sup>19</sup> a) Yamamoto, A.; Morifuji, S.; Ikeda, S.; Saito, T.; Uchida, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4652; [CrossRef] b) Yamamoto, A. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 205. [CrossRef]
- <sup>20</sup> Kumada, M. *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 669. [CrossRef]
- <sup>21</sup> Ikoma, Y.; Taya, F.; Ozaki, E.; Higuchi, S.; Naoi, Y.; Fyji-i, K. *Synthesis* **1990**, 147. [CrossRef]
- <sup>22</sup> Fitton, P.; Johnson, M. P.; Mckee, J. E. *Chem. Comm.* **1968**, 6. [CrossRef]

- <sup>23</sup> a) Yamamura, M.; Murahashi, S. -I.; Moritani, I. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *91*, C39; [CrossRef] b) Murahashi, S. -I. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 27. [CrossRef]
- <sup>24</sup> Corbet, J. -P.; Mignani, G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651. [CrossRef]
- <sup>25</sup> Axton, C. A. A.; Billingham, M. E. J.; Bishop, P. M.; Gallagher, P. T.; Hicks, T. A.; Kitchen, E. A.; Mullier, G. W.; Owton, W. M.; Parry, M. G.; Scott, S.; Steggles, D. *J. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 2203. [CrossRef]
- <sup>26</sup> Banno, T.; Hayakawa, Y.; Umeno, M. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 288. [CrossRef]
- <sup>27</sup> Shibahara, F.; Yamaguchi, E.; Kitagawa, A.; Imai, A.; Murai, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5062. [CrossRef]
- <sup>28</sup> Fan, X.; Song, Y.; Long, Y. *Org. Proc. Res. Dev.* **2008**, *12*, 69. [CrossRef]
- <sup>29</sup> Sun, X. H.; Chan, C. S.; Wong, M. S.; Wong, W. Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7846. [CrossRef]
- <sup>30</sup> Slagt, V. F.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Kellogg, R. M. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 30. [CrossRef]
- <sup>31</sup> Kaul, E.; Senkovskyy, V.; Tkachov, R.; Bocharova, V.; Komber, H.; Stamm, M.; Kiriya, A. *Macromolecules* **2010**, *43*, 77. [CrossRef]
- <sup>32</sup> Dankwardt, J. W. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 932. [CrossRef]
- <sup>33</sup> Böhm, V. P. W.; Gstöttmayr, C. W. K.; Weskamp, T.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3387. [CrossRef]
- <sup>34</sup> a) Mongin, F.; Mojovic, L.; Guillamet, B.; Trécourt, F.; Quéguiner, G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8991; [CrossRef] b) Para exemplo de reação de Kumada com brometo de heteroarila ver: El-Shehawy, A. A.; Abdo, N. I.; El-Barbary, A. A.; Lee, J. -S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4526. [CrossRef]
- <sup>35</sup> Alves, J. A. C.; Barkley, J. V.; Brigas, A. F.; Johnstone, R. A. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1997**, 669. [CrossRef]
- <sup>36</sup> Wenkert, E.; Michelotti, E. L.; Swindell, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2246. [CrossRef]
- <sup>37</sup> Wenkert, E.; Han, A. -H.; Jenny, C. -J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 975. [CrossRef]
- <sup>38</sup> Wenkert, E.; Hanna Jr., J. M.; Leftin, M. H.; Michelotti, E. L.; Potts, K. T.; Usifer, D. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1125. [CrossRef]
- <sup>39</sup> Wenkert, E.; Ferreira, T. W.; Michelotti, E. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 637. [CrossRef]
- <sup>40</sup> Spivey, A. C.; Fekner, T.; Spey, S. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3154. [CrossRef]
- <sup>41</sup> a) Cho, X. -H.; Yun, H. -S.; Park, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3017; [CrossRef] b) Limmert, M. E.; Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9364. [CrossRef]
- <sup>42</sup> Guan, B. -T.; Lu, X. -Y.; Zheng, Y.; Yu, D. -G.; Wu, T.; Li, K. -L.; Li, B. -J.; Shi, Z. -J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 396. [CrossRef]
- <sup>43</sup> Lipshutz, B. H.; Tomioka, T.; Blomgren, P. A.; Sclafani, J. A. *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *296*, 164. [CrossRef]
- <sup>44</sup> a) Richardson, J. M.; Jones, C. W. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, *297*, 125; [CrossRef] b) Lipshutz, B. H.; Tomioka, T.; Blomgren, P. A.; Sclafani, J. A. *Inorg. Chim. Acta* **1999**, *296*, 164; [CrossRef] c) Park, S. Y.; Kang, M.; Yie, J. E.; Lee, I. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2849; [CrossRef] d) Tsai, F. -Y.; Lin, B. -N.; Chen, M. -J.; Mou, C. -Y.; Liu, S. -T. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4304. [CrossRef]
- <sup>45</sup> Kiss, A.; Hell, Z.; Bálint, M. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 331. [CrossRef]
- <sup>46</sup> a) Hatakeyama, T.; Nakamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9844; [CrossRef] b) Hatakeyama, R.; Hashimoto, T.; Kondo, Y.; Fujiwara, Y.; Seike, H.; Takaa, H.; Tamada, Y.; Ono, T.; Nakamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10674. [CrossRef]
- <sup>47</sup> a) Frisch, A. C.; Rataboul, F.; Zapf, A.; Beller, M. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 403; [CrossRef] b) Frisch, A. C.; Zapf, A.; Briel, O.; Kayser, B.; Shaikh, N.; Beller, M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *214*, 231. [CrossRef]
- <sup>48</sup> White, M. C., Cross-Coupling. Disponível em: <<http://www.scs.uiuc.edu/white/lectures/week3.pdf>> Acesso em: 28 dezembro 2009.
- <sup>49</sup> Böhm, V. P. W.; Weskamp, T.; Gstöttmayr, C. W. K.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1602. [CrossRef]
- <sup>50</sup> Frisch, A. C.; Zapf, A.; Briel, O.; Kayser, B.; Shaikh, N.; Beller, M. *J. Molec. Catal. A: Chem.* **2004**, *214*, 231. [CrossRef]
- <sup>51</sup> Huang, J.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9889. [CrossRef]
- <sup>52</sup> Jothibasu, R.; Huang, K. -W.; Huynh, H. V. *Organometallics* **2010**, *29*, 3746. [CrossRef]
- <sup>53</sup> a) Hiriyakkanavar, I.; Baron, O.; Wagner, A. J.; Knochel, P. *Chem. Commun.* **2006**, 583; [CrossRef] b) Knochel, P.; Dohle, W.; Gommermann, N.; Kneisel, F.

F.; Koop, F.; Korn, T.; Sapountxis, I.; Vu, V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5717. [[CrossRef](#)]

<sup>54</sup> Martin, R.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3844. [[CrossRef](#)]

<sup>55</sup> a) Wong, M. S.; Zhang, X. L. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4087; [[CrossRef](#)] b) Thiemann, T.; Umeno, K.; Ohira, D.; Inohac, E.; Sawada, T.; Mataka, S. *New J. Chem.* **1999**, *23*, 1067. [[CrossRef](#)]

<sup>56</sup> a) Roy, A. H.; Hatwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8704; [[CrossRef](#)] b) Limmert, M. E.; Roy, A. H.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9364. [[CrossRef](#)]

<sup>57</sup> Ackermann, L.; Althammer, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3457. [[CrossRef](#)]

<sup>58</sup> Ackermann, L.; Potukuchi, H. K.; Kapdi, A. R.; Schulzke, C. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3300. [[CrossRef](#)]

<sup>59</sup> Para a biografia de M. Kumada escrita por Kohei Tamao, vide: Tamao, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7538. [[CrossRef](#)]