

O Prêmio Nobel de Química em 2010: União Direta de Carbonos sp^2 e sp

Timothy J. Brocksom, Leandro de C. Alves, Glaudeston D. Wulf, André L. Desiderá e Kleber T. de Oliveira

O Prêmio Nobel de Química de 2010 foi outorgado aos pesquisadores principais da reação de *acoplamentos cruzados catalisados por paládio* em Química Orgânica Sintética. Este artigo relata a descoberta e o desenvolvimento de acoplamentos cruzados e algumas de suas aplicações acadêmicas e industriais.

► Prêmio Nobel 2010, acoplamentos cruzados, catálise, síntese orgânica ◀

Recebido em 14/10/10, aceito em 15/10/10

A Real Academia Sueca de Ciências concedeu o Prêmio Nobel de Química de 2010 a três pesquisadores consagrados no estudo das reações de acoplamentos organometálicos cruzados, fundamentais na união direta de carbonos sp^2 e sp . A Academia laureou o químico norte-americano Richard F. Heck (*Delaware University*, Estados Unidos) e os químicos japoneses Ei-ichi Negishi (*Purdue University*, Estados Unidos) e Akira Suzuki (Universidade de Hokkaido, Japão) “por acoplamentos cruzados catalisados por paládio, em síntese orgânica”.

Inicialmente devemos contextualizar melhor o porquê de esse tipo de reação ser considerado tão importante, merecendo tal premiação. Existe uma crescente necessidade por compostos químicos complexos. Por exemplo, a humanidade busca novos medicamentos que possam curar o câncer; a indústria eletrônica busca substâncias que, em determinadas condições, possam emitir luz; e a indústria agrícola busca subs-

tâncias que protejam as sementes e lavouras contra as mais diversas doenças e pragas. O Prêmio Nobel em Química de 2010 reconheceu o desenvolvimento de uma ferramenta que ajuda os químicos a suprir essas necessidades: acoplamentos cruzados catalisados por paládio.

Os químicos orgânicos sempre procuraram e continuam procurando formas de construir moléculas orgânicas complexas, tanto pelo desafio intelectual e acadêmico, quanto pela relevância industrial de fornecer produtos químicos úteis para uma sociedade moderna. Essa área de pesquisa chama-se síntese orgânica, e existe em formas diferentes desde a época da alquimia. Exemplos extremamente antigos e simples de sínteses orgânicas podem ser destacados como a “síntese de etanol”, via reações de fermentação (processo milenar de produção de cerveja e vinho); a “saponificação” de gorduras animais pela reação destas (triacilglicerídeos) com cinzas de plantas ricas em óxidos básicos

de metais alcalinos; o crescimento do pão, promovido pela geração de gás carbônico durante fermentações.

A formação de ligações entre carbonos é de extrema importância em Química Orgânica. Ademais, a formação de cadeias carbônicas, dando origem a moléculas como o DNA é um pré-requisito para a vida na Terra como a conhecemos. A importância do desenvolvimento de metodologias para a formação de ligações carbono-carbono é refletida pelas premiações com o Nobel de Química para essa área: Reação de Grignard (1912), Reação de Diels-Alder (1950), Reação de Wittig (1979), Metátese de Olefinas (2005) e agora Acoplamentos Cruzados Catalisados por Paládio (2010).

Nos dias atuais, grande parte dos químicos orgânicos sintéticos busca descobrir novas reações e metodologias que gerem ligações entre átomos de carbono, bem como melhorar aquelas técnicas existentes. Por meio de um árduo trabalho de pesquisa, muitas vezes empírico, são desenvolvidos métodos que possibilitam “unir” moléculas menores para a produção de compostos mais

A seção “Atualidades em Química” procura apresentar assuntos que mostrem como a Química é uma ciência viva, seja com relação a novas descobertas, seja no que diz respeito à sempre necessária revisão de conceitos.

refinados, demandados pelos vários segmentos da indústria farmacêutica e para a produção de insumos tecnológicos em geral.

A pesquisa desenvolvida pelos laureados em Química no ano de 2010 possibilitou o desenvolvimento de uma nova abordagem para a formação de ligações carbono-carbono, permitindo a síntese de inúmeras substâncias de interesse.

Formação de ligações carbono-carbono

Historicamente, as reações de Grignard – descobertas em 1900 (com Barbier e Sabatier) – representam o início das descobertas de formas eficientes de se unir átomos de carbono por meio da adição nucleofílica de um carbânion sp^3 (organomagnésio) ao carbono sp^2 de um composto carbonílico (Esquema 1, a). A reação de Wittig – descoberta em 1954 –, sob certos aspectos, pode ser considerada como um complemento da reação de Grignard. Do ponto de vista mecanístico, a de Wittig se inicia da mesma forma: partindo da adição nucleofílica de um carbânion sp^3 ligado a um átomo de fósforo e terminando com a criação de uma dupla ligação carbono-carbono (Esquema 1, b). Essas reações *iônicas* se aliam a reações envolvendo *radicais* (Esquema 1, c), as quais, ainda hoje, sofrem certo preconceito devido a uma excessiva reatividade e conseqüente falta de seletividade. As reações pericíclicas, em especial a reação de Diels-Alder (Esquema 1, d), são conhecidas há mais de um século pela habilidade de promover ligações carbono-carbono. Essas reações seguem algumas regras particulares para sua ocorrência e tiveram seus aspectos de reatividade explicados por Woodward-Hoffmann na década de 1970. Desde a descoberta das suas potencialidades, essas reações têm sido consideradas extremamente versáteis por promoverem várias ligações carbono-carbono simultâneas e envolver aspectos estereoquímicos notáveis para a construção de moléculas complexas. As reações de metátese, de união entre carbonos sp^2 e sp^2 ou sp , de alcenos e alci-

nos ganharam também notoriedade nesta última década dada a imensa explosão de utilidades acadêmicas e tecnológicas. Tais aplicações e relevâncias foram reconhecidas pela láurea do Prêmio Nobel de Química de 2005 (Esquema 1, e). A propósito, os últimos prêmios da Real Academia Sueca de Ciências deixam claro o papel da química orgânica no cenário das ciências modernas – produtos úteis para a vida. Formalmente oito dos dez prêmios distribuídos nesta última década agraciaram a área de química orgânica/bioquímica.

Apesar do crescente número de metodologias orgânico-sintéticas que vinham sendo apresentadas nas últimas décadas, faltavam aquelas capazes de realizar a união *direta* entre carbonos sp^2 com outros carbonos sp^2 ou sp , especialmente pensando em compostos aromáticos. Assim, a premiação de 2010 vem reconhecer alguns dos principais pesquisadores que resolveram essa questão durante os últimos 50 anos. A química desenvolvida pelos laureados de 2010 é, sem sombra de dúvida, uma das maiores contribuições deixadas para as ciências químicas no último século.

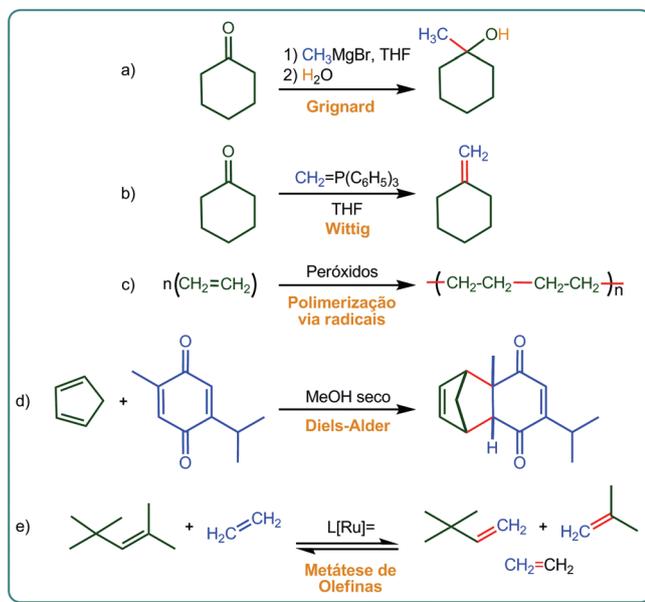
Acoplamentos organometálicos cruzados

No entanto, afinal, o que é um acoplamento organometálico cruzado? A

resposta é simples no sentido de que qualquer reação orgânica que una duas moléculas *diferentes* por átomos de carbono de cada componente, criando uma nova ligação carbono-carbono, pode ser considerada uma reação de acoplamento cruzado. O fato de ser “organometálico” é porque essa reação é “mediada” por átomos de metais de transição como paládio (Pd), platina (Pt), ouro (Au), níquel (Ni), zinco (Zn), ródio (Rh), dentre muitos outros. Nesse caso, a união *direta* entre carbonos sp^2 e sp^2 ou sp , em que não há a mesma reatividade iônica, radicalar ou pericíclica como nos exemplos anteriores, exige a catálise por metais de transição. Essa metodologia abriu um novo capítulo na química orgânica sintética, sendo o Pd o agente catalítico mais utilizado (Esquema 2). Alguns exemplos sobre as potencialidades sintéticas dessas reações encontram-se na Tabela 1.

Quando olhamos para o cenário dessas reações e para os pesquisadores que mais contribuíram para essa química, percebemos que há muito mais variações e nomes além dos três premiados. Esse fato demonstra a dificuldade de se escolher as mais importantes contribuições, dadas as limitações de se nomear apenas três pesquisadores vivos.

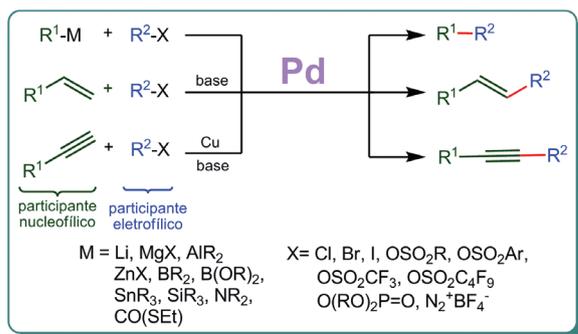
Um exemplo de imensa contribuição dentro da química de acoplamentos organometálicos é o do



Esquema 1: Reações que formam ligações carbono-carbono.

Tabela 1: As variações e possibilidades de acoplamentos cruzados.

Reação de Acoplamento	Ano	Reagente A	Reagente B	Catalisador	Observação		
Cadiot-Chodkiewicz	1957	alquino	sp	R-Br	sp	Cu(II) ou Pd ⁰ /Cu(I)	Requer base
Castro-Stephens	1963	alquino	sp	R-X	sp ²	Cu(I)	Requer base X= Br, I
Heck	1968	alqueno	sp ²	R-X	sp ²	Pd ⁰	Requer base
Kumada	1972	R-MgX ou R-Li	sp, sp ² , sp ³	R-X	sp ²	Pd ⁰ ou Ni(II)	
Sonogashira	1975	alquino	sp	R-X	sp ²	Pd ⁰ ou Pd(II) e Cu(I)	Requer base
Negishi	1976	R-Zn-X	sp ³ , sp ² , sp	R-X	sp ³ sp ²	Pd ⁰ ou Ni(II)	
Stille	1976	R-SnR ₃	sp ² , sp	R-X	sp ²	Pd ⁰	
Suzuki	1979	R-B(OR) ₂ R-BR ₂	sp ³ sp ² sp	R-X	sp ³ sp ²	Pd ⁰	Requer base
Buchwald-Hartwig	1983	R ₂ N-H R ^o Na ⁺	sp ³	Ar-X	sp ²	Pd ⁰ ou Pd(II)	Requer base
Hiyama	1988	R-SiR ₃	sp ²	R-X	sp ³ sp ²	Pd ⁰	Requer íons F ⁻



Esquema 2: Ideia geral de acoplamentos cruzados.

professor John K. Stille, *Colorado State University*, Estados Unidos. Em seu trabalho, ele realizou uma extensa pesquisa utilizando organoestânicas nas reações de acoplamento cruzado. Infelizmente, um desastre de avião em julho de 1989 impediu que ele tivesse a chance de ser lembrado neste momento. Fato é que muitos são os pesquisadores que se envolveram nas últimas décadas em estudos de natureza organometálica. Na literatura mais especializada, muitas dessas reações são identificadas por mais de um nome como, por exemplo, Heck-Mizoroki e Suzuki-Miyaura. Entretanto, apenas foram laureados os primeiros nomes em cada caso.

No Esquema 3, são apresentados cada um dos tipos principais de acoplamento organometálico cruzado, e uma proposta geral do mecanismo pode ser vista no Esquema 4. Uma excelente revisão (Teixeira et al., 2007) introduz diversos aspectos da história dessas reações e, portanto, não serão repetidos aqui.

Em cada exemplo no Esquema 3, um composto possui o que podemos chamar de grupo de saída com uma ligação polarizada do átomo de carbono que fará a nova ligação final. O outro composto possui um grupo ativador, geralmente com um átomo metálico ou não metálico ligado ao outro átomo de carbono da ligação a ser formada. Em cada caso, há a presença de um complexo de um metal de transição com diversos ligantes; ainda há a necessidade de solvente e, às vezes, mais reagentes para melhorar o rendimento. As condições específicas determinadas demandam muito trabalho experimental para otimizar o rendimento da cada reação.

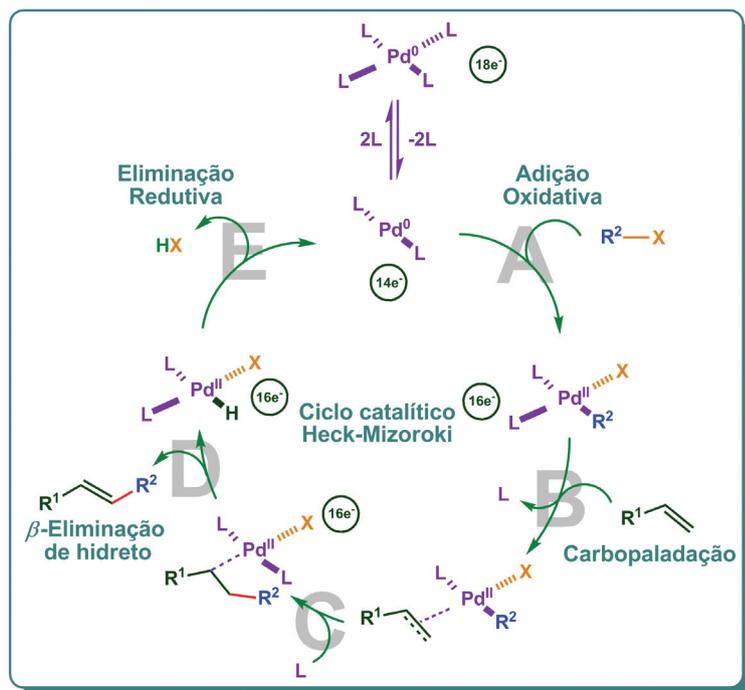
O mecanismo de acoplamento cruzado

As reações orgânicas catalisadas por complexos de metais de transição envolvem propostas de mecanismo complexas e aqui apresentamos uma proposta geral do ciclo catalítico de um acoplamento organometálico cruzado dos tipos Suzuki-Miyaura e Negishi (Esquema 4) e do tipo Heck-

Mizoroki (Esquema 5). Nessa área de pesquisa, é comum desenhar um ciclo em lugar das equações em sequência para uma reação orgânica em etapas. Normalmente esses ciclos se iniciam com o catalisador reagindo com o substrato orgânico na parte superior e central do desenho.

No Esquema 4, na primeira etapa, o catalisador de paládio no estado zero de oxidação é gerado *in situ*, formando um complexo metálico reativo de 14 elétrons de valência. Este interage com o substrato (R^2-X) que possui um grupo de saída, etapa A, ocorrendo uma reação de *adição oxidativa* – inserção de paládio – e obtendo-se um complexo com 16 elétrons de valência. Na etapa B, o segundo substrato, que pode conter ou não o grupo metálico, reage com o complexo organometálico anterior por *transmetalacão*, gerando um produto com os dois grupos orgânicos ligados por meio do átomo de paládio. Nessa reação, o grupo de saída e o grupo metálico (MX) são eliminados no meio reacional. Por último, e provavelmente com uma troca de posição dos ligantes, há uma *eliminação redutiva*, etapa C, com a formação do produto de acoplamento cruzado (R^1-R^2) e a regeneração do catalisador, fechando assim o ciclo.

Assim como para as reações descritas anteriormente, a reação de Heck-Mizoroki (Esquema 5) tem início com uma espécie reativa de paládio com 14 elétrons de valência. Na etapa A, ocorre a *adição oxidativa* do substrato (R^2-X) e a formação



Esquema 5: O ciclo catalítico da reação de Heck-Mizoroki.

nibilidade do substrato orgânico, do grupo existente antes de colocar o elemento M e dos reagentes necessários para a inclusão de M.

Certamente, esses aspectos são muito mais preocupantes na indústria química (larga escala), o que faz com que a reação de Stille, com organoestannanas, seja bastante restrita. Por outro lado, a reação de Suzuki-Miyaura, com derivados de boro, traz poucos problemas no tocante a resíduos químicos, o que a torna viável para uso em plantas industriais. Um exemplo disso é que existem empresas especializadas em fornecer bibliotecas enormes de ácidos borônicos (insumos de partida) em escala de toneladas.

Os substratos orgânicos

A grande vantagem das reações de acoplamento organometálico cruzado é que há poucas restrições quanto ao tipo de substrato aromático ou alceno ou alcino terminal. Os substratos aromáticos podem ser policíclicos e/ou heterocíclicos, enquanto que os alcenos podem ser ligados a grupos doadores e/ou retiradores de densidade eletrônica. Ao estudar algumas condições reacionais em termos dos ligantes do catalisador, do solvente e das demais variações nor-

mais, fica clara a grande versatilidade de produtos passíveis de síntese.

O início da reação: a contribuição de Heck

Em depoimento (Hudlický e Reed, 2007), Heck relembra a sua experiência de pós-graduação em físico-química orgânica durante a década de 1950 e seu desconhecimento da química de organometálicos de transição. O seu primeiro emprego, na indústria *Hercules Research Center*, em *Wilmington, Delaware*, Estados Unidos, levou ao estudo da polimerização de etileno e propileno por catálise Ziegler-Natta. Após dois anos, ele recebeu a tarefa de “fazer alguma coisa com metais de transição” e escolheu estudar o mecanismo de reações de hidroformilação e depois trabalhou com a química de carbonilas de cobalto. Por fim, especializou-se em química de paládio.

Os primeiros estudos de Heck envolveram a reação entre haletos de difenilmercúrio(II) e tetracloropaládio(II) de lítio, em acetonitrila a 0 °C sob uma atmosfera de etileno. Uma reação imediata forneceu paládio metálico de cor preta, estireno (80%) e estilbeno (10%).

Em seguida, a indústria *Hercules* entrou em crise financeira, demitiu vários químicos, inclusive Heck, que

conseguiu se refugiar como professor na vizinha *Delaware University*, onde o resto faz parte da história do desenvolvimento de acoplamentos cruzados.

Esse comentário mostra a simplicidade da época, a participação ativa da indústria química em promover pesquisas altamente relevantes quando há químicos competentes presentes e a universidade permitindo a liberdade e a condição de se perseguir uma ideia.

Acoplamento cruzado e a indústria química

A indústria química é um ambiente em constante processo de mudanças estruturais. A área de química fina, em particular, deve crescer mais rapidamente, pois é essencial para os produtos farmacêuticos, agroquímicos e cosméticos. Assim, cada vez mais, financiamento é injetado nessa área, tanto na indústria quanto na academia.

A revista *Chemical and Engineering News*, órgão de divulgação da *American Chemical Society*, apresentou uma reportagem de capa na edição de 6 de setembro de 2004. A capa traz uma fotografia de uma fábrica da BASF, em Guaratinguetá, estado de São Paulo, onde é sintetizado o fungicida *boscalida* (Figura 1), utilizando como reação importante o acoplamento cruzado Suzuki-Miyaura.

Além da síntese desse fungicida, a BASF utiliza as reações de acoplamento cruzado como etapa-chave na síntese de vários outros compostos intermediários produzidos em larga escala, a fim de abastecer a demanda, principalmente, da indústria farmacêutica.

Baseando-se na reação de Negishi, a equipe de pesquisa da BASF desenvolveu uma série de organozinco para síntese de aril (Esquema 6, a) e acil (Esquema 6, b) derivados, ambos catalisados por complexos de paládio.

A reação de Heck-Matsuda de um sal aril-diazônio com 1,1,1-trifluoropropeno é um dos primeiros exemplos de uma reação de acoplamento catalisada por paládio realizado em escala industrial. A sequência reacional mostrada no Esquema 7 foi

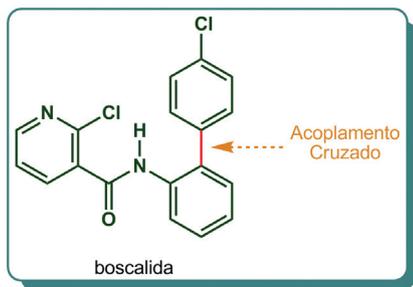


Figura 1: Estrutura da boscalida.

desenvolvida por *Baumeister e Blaser* na *Ciba-Geigy* e utilizada pela *Novartis* para a produção em larga escala do herbicida *prosulfuron* (93% de rendimento global).

A equipe de pesquisa da empresa *Pfizer* sintetizou um novo fármaco chamado *eletriptan* (esquema 8), para o qual a etapa-chave da rota sintética é o acoplamento de Heck. Atualmente o fármaco está em *fase III* de testes para o tratamento contra enxaqueca.

Outra ramificação do mercado, no que se diz respeito ao acoplamento cruzado, é a pesquisa e o desenvolvimento de novos catalisadores. A empresa *CombiPhos* tem trabalhado na síntese de catalisadores de paládio com importantes características: 1) estabilidade na presença de ar e

podendo-se utilizar água como solvente; 2) alta reatividade; 3) resíduos de catalisador pouco solúveis em solventes orgânicos; e 4) catalisadores recicláveis.

Comentários finais

A consagrada reação de acoplamento cruzado já recebeu a sua premiação máxima e agora parte para novos desafios mais adequados para este século. A importância da reação já está bem evidenciada nas indústrias farmacêuticas e agroquímica para a síntese de moléculas orgânicas complexas. Também, aparecem aplicações em síntese de materiais orgânicos utilizados como isolantes, os *OLEDs* (diodos orgânicos emissores de luz).

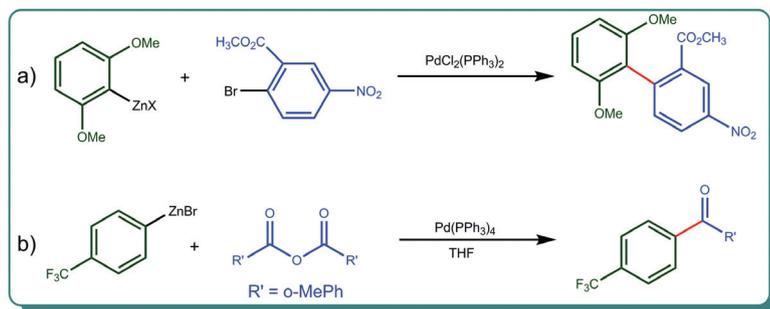
Nos últimos anos, apareceram publicações a respeito de resultados experimentais no sentido de eliminar os grupos X e/ou M. Por exemplo, o grupo de Fagnou, no Canadá (Fagnou e Stuart, 2007), demonstrou o acoplamento cruzado entre compostos benzênicos e indólicos, sem os grupos ativadores M e X, na presença de complexos de paládio e acetato de cobre (II) como oxidante.

Biografia dos laureados

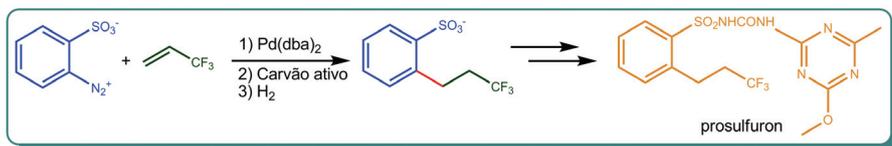


Richard F. Heck nasceu em *Springfield, Massachusetts*, EUA, em 1931. Completou seu bacharelado em 1952 e seu doutorado em 1954

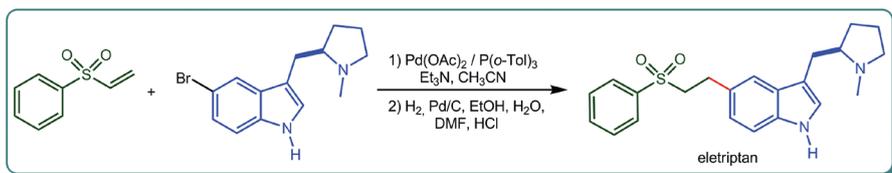
na *University of California, Los Angeles* (UCLA). Realizou estudos de pós-doutoramento no *ETH (Swiss Federal Institute of Technology Zurich)*, retornando brevemente para a *UCLA* para realização de mais estudos. Em 1957, mudou-se para *Wilmington, Delaware*, assumindo um cargo na *Hercules Co.*, onde começou seus estudos em reações de moléculas orgânicas com metais de transição. Em 1971, Heck mudou-se para a *Delaware University*, onde passou a ser professor no Departamento de Química e Bioquímica. No início da década de 1970, Heck relatou que haletos de arila sofriam reações de acoplamento com alquenos quando tratados com quantidades estequiométricas ou catalíticas de reagentes de paládio. Essa transformação ficou conhecida como Reação de Acoplamento de Heck. Em 2004, o Departamento de Química e Bioquímica da *Delaware University* estabeleceu o *Heck Lectureship*, um prêmio anual dado em reconhecimento a realizações significantes no campo da química de organometálicos. Em 2005, ele foi premiado com o *Wallace H. Carothers Award*. Em 2006, foi premiado com o *Herbert C. Brown Award* pela Sociedade Americana de Química (ACS).



Esquema 6: Exemplos de intermediários sintéticos comercializados pela BASF.



Esquema 7: Síntese industrial da prosulfuron.



Esquema 8: Rota sintética do eletriptan.



Ei-ichi Negishi nasceu em *Changchun, China*, em 1935. Cresceu no Japão e recebeu seu diploma de bacharel na Universidade de

Tóquio em 1958. Em 1960, foi para a *University of Pennsylvania*, EUA, com uma bolsa de estudos *Fulbright-Smith-Mund All-Expense* e obteve seu doutorado em 1963. Em 1966, trabalhou com o Prof. H. C. Brown na *Purdue University*, EUA, no estudo de reações de organoboranos para a formação de ligações carbono-

carbono. Em 1972, Negishi foi para a *Syracuse University*, EUA, como professor assistente e começou seus estudos sobre reações organometálicas catalisadas por metais de transição. Foi promovido a professor associado em 1976 e convidado pela *Purdue University* a assumir o cargo de professor titular em 1979. Aí recebeu o título *H. C. Brown Distinguished Professor of Chemistry*, em 1999, e atualmente é professor emérito. Recebeu várias premiações, dentre elas o *Chemical Society of Japan Award* em 1996; *ACS Organometallic Chemistry Award* em 1998; *Humboldt Senior Researcher Award* na Alemanha (1998-2001); *RSC Sir E. Frankland Prize Lectureship* em 2000 no Reino Unido; *Yamada-Koga Prize* em 2007 no Japão; *Gold Medal of Charles University* no ano de 2007 em Praga, na República Tcheca.



Akira Suzuki nasceu em *Mukawa-cho*, Hokkaido, Japão, em 1930. Depois de completar seu doutorado na

Universidade de Hokkaido em 1959, Suzuki foi contratado como professor assistente do Departamento de Engenharia de Processos Químicos em 1961. De 1963 a 1965, foi para a *Purdue University*, EUA, onde trabalhou com o Prof. H. C. Brown na síntese e no uso de compostos organoboranos. Em 1973, tornou-se professor no Departamento de Química Aplicada da Universidade de Hokkaido. Em 1994, tornou-se professor emérito. Foi professor da Universidade de Ciências de Okayama em 1994 e professor na Universidade de Ciências e Artes de Kurashiki de 1995 a 2002, onde obteve muitos avanços em sua linha de pesquisa sobre a química do boro. Seus estudos sobre reações de acoplamento cruzado de organoboranos, usando paládio como catalisador, publicados desde 1979, são globalmente conhecidos como "Reações de Acoplamento de Suzuki" e têm crescido como uma área de grande impacto na Catálise Química e na Ciência de Materiais, bem como na Síntese Orgânica. Dentre os muitos prêmios que Suzuki

recebeu, estão: *Chemical Society of Japan Award* em 1989; *H. C. Brown Lecturer Award*, da *Purdue University* em 2000; e *Distinguished Lecturer Award* da *Queen's University*, Canadá, em 2001.

Timothy John Brocksom (brocksom@terra.com.br), bacharel e doutor pela *Liverpool University*, Inglaterra, pós-doutor pela *Stanford University*, Estados Unidos, pós-doutor pela *University of British Columbia*, Canadá, livre-docente da USP-SP e professor titular do Departamento de Química da UFSCar. **Leandro de Carvalho Alves** (lcalves22@yahoo.com.br), licenciado, bacharel em química e mestre em agroquímica pela Universidade Federal de Viçosa-MG, é doutorando do Programa de Pós-graduação em Química Orgânica da UFSCar. **Glaudeston Dutra Wulf** (glaudeston_@hotmail.com), bacharel em química pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná, é mestrando do Programa de Pós-graduação em Química Orgânica da UFSCar. **André Luiz Desiderá** (aldesidera@gmail.com), licenciado, bacharel com formação em química tecnológica pela Universidade Federal de Viçosa-MG, é mestrando do Programa de Pós-graduação em Química Orgânica da UFSCar. **Kleber Thiago de Oliveira** (kleber.oliveira@ufscar.br), bacharel e doutor pela Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto, pós-doutor pela Universidade de Aveiro, Portugal, e Universidade de São Paulo, é professor adjunto do Departamento de Química da UFSCar.

Referências

- BROCKSON, T.J.; DONATONI, M.C.; ULIANA, M.P. e VIEIRA, Y.W. A reação de Diels-Alder no início do século vinte um. *Química Nova* (aceito), 2010.
- BROCKSON, T.J.; NAKAMURA, J.; FERREIRA, M.L. e BROCKSON, U. The Diels-Alder reaction: an update. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, São Paulo, v. 12, p. 597-622, 2001.
- CONSTANTINO, M.G. *Química Orgânica - Curso Básico Universitário*. Rio de Janeiro: LTC, 2005. v. 1 a 3.
- CORREIA, C.R.D.; COSTA, P.R. e FERREIRA, V.F. Vinte e cinco anos de reações, estratégias e metodologias em química orgânica. *Química Nova*, v. 25, supl. 1, p. 82-89, 2002.
- FERREIRA, V.F. e SILVA, F. de C. da. Metátese em síntese orgânica e o Prêmio Nobel de Química de 2005 - dos plásticos à indústria farmacêutica. *Química Nova na Escola*, n. 22, p. 15-20, 2005.
- FREDERICO, D.; BROCKSON, U. e BROCKSON, T.J. A reação de metátese de olefinas: reorganização e ciclização

- de compostos orgânicos. *Química Nova*, v. 28, n. 4, p. 692-702, 2005.
- PASTRE, J.C. e CORREIA, C.R.D. Catalisadores contendo carbenos *N*-heterocíclicos como ligantes: propriedades, sínteses, aplicações e comparação com outros ligantes. *Química Nova*, v. 31, n. 4, p. 872-884, 2008.
- ROUHI, A.M. Fine chemicals. *Chemical & Engineering News*, v. 82, n. 36, p. 49-58, 2004.
- TEIXEIRA, R.R.; BARBOSA, L.C.A. e PILÓ-VELOSO, D. Reações de acoplamento cruzado de organossilanos catalisadas por paládio: aspectos históricos, sintéticos e mecanísticos. *Química Nova*, v. 30, n. 7, p. 1704-1720, 2007.
- ZAPP, A. e BELLER, M. Fine chemical synthesis with homogeneous palladium catalysts: examples, status and trends. *Topics in Catalysis*, v. 19, n. 1, 2002.

Bibliografias específicas

- MIJERE, A. e DIEDRICH, F. *Metal-catalyzed cross-coupling reactions*. Weinheim: Wiley-Vch, 2004, v. 1 e 2.

- HUDLICKÝ, T. e REED, J. W. *The way of synthesis*. Weinheim: Wiley-Vch, 2007.
- KÜRTI, L. e CZAKÓ, B. *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*. London: Elsevier, 2005.
- FAGNOU, K. e STUART, D.R. *The catalytic cross-coupling of unactivated arenes*. *Science*, v. 316, p. 1172-1175, 2007.

Na internet (acessos em 09/10/2010)

- Sobre a biografia dos premiados no Nobel 2010:
http://www.udel.edu/chem/organic/heck_award/nobel.html
<http://www.chem.purdue.edu/negishi/Introduction.htm>
<http://www.hokudai.ac.jp/en/news/201048.html>

Sobre o prêmio

- <http://www.nobelprize.org>
<http://www.kva.se/en/pressroom/Press-releases-2010/The-Nobel-Prize-in-Chemistry-2010/>

Abstract: The 2010 Nobel Prize in Chemistry: How to join sp^2 and sp carbon atoms directly - The 2010 Nobel Prize in Chemistry was awarded to the developers of the cross coupling reactions catalyzed by palladium, in synthetic organic chemistry. This article describes the discovery and development of cross-coupling reactions and some of its applications in universities and industry.

Keywords: Nobel Prize 2010, cross-coupling reactions, palladium catalysis, organic synthesis.