UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

VITOR HUGO MENEZES DA SILVA

**Reações de acoplamento-cruzado de Heck catalisadas
por metais de transição: Um estudo mecanístico
baseado na Teoria do Funcional de Densidade**

São Paulo
Data de Depósito na SPG:
17/08/2017

VITOR HUGO MENEZES DA SILVA

**Reações de acoplamento-cruzado de Heck catalisadas
por metais de transição: Um estudo mecanístico
baseado na Teoria do Funcional de Densidade**

Tese apresentada ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo, para a obtenção de Título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Ataulpa A. C. Braga

São Paulo

2017

Ficha Catalográfica
Elaborada pela Divisão de Biblioteca e
Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Mr Menezes da Silva, Vitor Hugo
Reações de acoplamento-cruzado de Heck
catalisadas por metais de transição: Um estudo
mecanístico baseado na Teoria do Funcional de
Densidade / Vitor Hugo Menezes da Silva. - São
Paulo, 2017.
143 p.

Tese (doutorado) - Instituto de Química da
Universidade de São Paulo. Departamento de Química
Fundamental.
Orientador: Braga, Ataulpa A. C.

1. DFT. 2. Catálise. 3. Reações de Heck. 4.
Paládio. 5. Níquel. I. T. II. Braga, Ataulpa A. C.,
orientador.

Menezes da Silva, V. H., **Reações de acoplamento-cruzado de Heck catalisadas por metais de transição: Um estudo mecanístico baseado na Teoria do Funcional de Densidade.** Tese apresentada ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo, para a obtenção de Título de Doutor em Química.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr.
Nome

Prof. Dr.
Nome

Prof. Dr.
Nome

Prof. Dr.
Nome

Prof. Dr. Ataulpa A. C. Braga

*Dedicado este trabalho à minha avó Jacira (in memorian), e à minha mãe Aparecida.
Sem elas, sem dúvida, eu não seria ninguém em todas acepções possíveis.*

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço à minha família, especialmente, aos meus pais e ao meu irmão pelo apoio constante durante esta jornada;

Ao meu orientador, Ataulpa, pela amizade e confiança depositada e à orientação em todos os trabalhos apresentados nesta tese;

A todos os meus colegas de grupo pela vivência harmoniosa durante o percorrer destes quatro anos;

Aos colaboradores teóricos e experimentais envolvidos que nos deram a oportunidade de trabalhar com estes sistemas tão interessantes e desafiantes apresentados nesta Tese. Em especial, ao Prof. Carlos Roque Duarte Correia da UNICAMP, ao Prof. Oscar Navarro da Universidade de Oregon-USA, ao Prof. Thomas R. Cundari da Universidade do Norte do Texas (UNT)-USA, à pesquisadora Dr. Ana P. de Lima Batista da USP de Ribeirão Preto. Devo também agradecer a todos os pesquisadores e professores de outras colaborações que foram feitas em projetos paralelos, em especial o Prof. Luiz F. Silva Jr. do IQ-USP (in memoriam);

Algumas pessoas especiais devem ser lembradas: a Natália pelo companheirismo e amor dedicado durante todos esses anos. E o médico Richard Aron por ter devolvido a saúde necessária para concluir este trabalho;

À FAPESP pela bolsa e todo o auxílio financeiro para este projeto ser concluído, incluindo o estágio no exterior;

Também à CAPES e CNPQ pelas primeiras bolsas ofertadas;

À Universidade de São Paulo e ao Instituto de Química por toda infra-estrutura;

Obrigado.

Resumo

Menezes da Silva, V. H., **Reações de acoplamento-cruzado de Heck catalisadas por metais de transição: Um estudo mecanístico baseado na Teoria do Funcional de Densidade**. 2017. 143 p. Tese de Doutorado - Programa de Pós Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Neste trabalho, várias reações de Heck foram investigadas utilizando principalmente métodos baseados na Teoria do Funcional de Densidade (DFT). Na primeira parte foi proposto um novo ciclo catalítico de Heck, com etapas aniônicas e neutras combinadas desencadeado por um complexo de paládio (Pd) suportado por um ligante carbeno N-heterocíclico (NHC) inédito. Posteriormente, a influência estérica do ligante NHC foi investigada na seletividade da reação de Heck inicialmente estudada. Para o NHC pouco volumoso, a componente eletrônica era majoritária comparada às contribuições de caráter não-covalente. Entretanto, quando o NHC com maior impedimento estérico foi analisado, somente alguns funcionais de densidade (TPSS-D3, ω B97x-D, BP86-D3, e M06-L), juntamente com o método de função de onda DLPNO-MP2, foram capazes de prever a tendência de seletividade experimental. Por fim, a natureza do metal foi analisada por meio de uma comparação entre catalisadores NHC de níquel (Ni) e Pd nas reações de Heck. Os resultados teóricos forneceram indícios mecanísticos para o entendimento da menor atividade catalítica usualmente encontrada nos processos envolvendo complexos NHC de Ni e da necessidade experimental da formação de complexos de Ni catiônicos para atingir uma maior eficiência catalítica nessas reações. Na segunda parte deste estudo, dois exemplos marcantes da literatura sobre as reações de Heck-Matsuda enantiosseletivas foram teoricamente investigadas. Os cálculos DFT mostraram a influência crucial do substrato (olefina) na seletividade destas reações. Em um dos casos a seletividade da reação foi aprimorada através dos dados mecanísticos fornecidos pelos cálculos DFT.

Palavras-chave: DFT, Catálise homogênea, Reações de Heck, Paládio, Níquel, Mecanismo de Reações, enantiosseletividade.

Abstract

Menezes da Silva, V. H., **Transition metal-catalyzed cross-coupling Heck reactions: A mechanistic study based on Density Functional Theory**. 2017. 143 p. Doc Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

In this work, several examples of Heck reactions were investigated using mostly Density Functional Theory (DFT) methods. At the first part, a new Heck catalytic cycle was proposed with combined anionic and neutral steps initiated by a newly N-heterocyclic carbene (NHC) based palladium (Pd) complex. Posteriorly, the influence of steric demanding of NHC ligand was investigated on selectivity of Heck reaction initially studied. In the case of small NHC ligand, the electronic component is more important than the noncovalent contributions. However, when the crowded NHC ligands were studied only selected density functionals (TPSS-D3, ω B97x-D, BP86-D3, e M06-L), and the wavefunction based method DLPNO-MP2, were capable to predict the experimental selectivity trends reported. Finally, the metal nature was analyzed by a comparison of the nickel (Ni) and Pd catalyzed Heck reactions. The theoretical results provided mechanistic insights that help to understand the low catalytic activity usually reported when Ni catalysts were used and the experimental requirement of cationic intermediates to achieve some efficiency for NHC-Ni-catalyzed Heck coupling. At second part, two representative examples from literature about the enantioselective Heck-Matsuda reactions were theoretically investigated. DFT calculations shown the crucial influence of substrate (olefin) on the selectivity of these reactions. One of cases studied, the selectivity of reaction was improved by the DFT results.

Keywords: DFT, Homogeneous catalysis, Heck reactions, Palladium, Nickel, Reaction Mechanism, enantioselectivity.

Lista de Figuras

1	Reações de acoplamento-cruzado carbono-carbono.	16
2	Ciclo catalítico geral das reações de acoplamento-cruzado carbono-carbono.	17
3	Reações de Heck.	21
4	Ciclo catalítico geral das reações de Heck.	23
5	Mecanismos concertado e S_N2 para a etapa de adição oxidativa.	24
6	Regiosseletividade das reações de Heck.	26
7	Caminhos de reação neutro e catiônico para a etapa de inserção migratória.	26
8	Seletividade controlada pelo substrato e pelo ligante.	28
9	Mecanismo inter- e intramolecular para a eliminação redutiva	29
10	Reações de Heck-Matsuda.	30
11	Ciclo catalítico de Heck-Matsuda baseada em resultados de espectrometria de massa.	31
12	Representação geral de um perfil energético da reação entre os reagentes A e B formando A-B.	33
13	Três descrições matemáticas de um mesmo modelo catalítico.	35
14	Reação entre A e B para formar P. Teoria do estado de transição (TET). .	36
15	Superfície de energia potencial 3D e um perfil energético 2D.	42
16	Representação esquemática do modelo do contínuo dielétrico.	64
17	Reação de Heck envolvendo complexos aniônicos de paládio suportados por ligantes NHC.	68
18	Geometria molecular da estrutura do cristal $TBA(NHC)PdCl_3$ obtida por difração de raio X.	69
19	Perfil energético do ciclo catalítico da reação de Heck envolvendo o complexo aniônico $(NHC)PdCl$	71
20	Geometrias otimizadas das espécies chaves da adição oxidativa aniônica . .	72
21	Geometrias otimizadas dos estados de transição da inserção migratória e β -eliminação da Heck catalisado pelo complexo aniônico $(NHC)PdCl$	73

22	Geometrias otimizadas das espécies chaves da adição eliminação redutiva aniônica.	74
23	Ciclo catalítico proposto a partir de cálculos DFT da reação de Heck envolvendo o complexo aniônico (NHC)PdCl.	76
24	Estados de transição da inserção migratória envolvidos na regioseletividade da reação de Heck.	77
25	Geometrias otimizadas dos estados de transição associados a regioseletividade experimental.	79
26	Gráfico de barras correspondente às energias relativas entre o estado de transição com o ligante modelo (II).	81
27	Gráfico de barras correspondente às energias relativas entre o estado de transição com o ligante modelo (I).	82
28	Reação modelo da reação de Heck catalisada por complexos de Pd e Ni suportados por ligantes NHC.	86
29	Modelos dos complexos de Ni e Pd utilizados como catalisadores.	87
30	Perfil energético da etapa de adição oxidativa do ArCl envolvendo os complexos Ni(0) e Pd(0) suportados por ligantes NHC.	89
31	Estados de transição da adição oxidativa do ArCl envolvendo os complexos Ni(0) e Pd(0) suportados por ligantes NHC.	90
32	Geometrias otimizadas dos complexos de Pd(II) e Ni(II) cis e trans.	91
33	Mecanismo dissociativo para a inserção migratória neutra.	92
34	Mecanismo dissociativo para a inserção migratória catiônica.	93
35	Estados de transição da inserção migratória neutra para os complexos de Ni e Pd.	96
36	Perfil energético do ciclo catalítico neutro da reação de Heck catalisada por complexos de Ni e Pd.	98
37	Geometrias otimizadas dos estados de transição da β -eliminação neutra do hidreto de Pd e Ni.	99
38	Geometrias otimizadas dos intermediários hidreto de paládio e níquel estados de transição da eliminação redutiva neutra do Pd e Ni.	101

39	Perfil energético do ciclo catalítico catiônico da reação de Heck catalisada por complexos de Ni e Pd.	104
40	Geometrias otimizadas dos estados de transição das etapas de inserção migratória e β -eliminação catiônica do Pd e Ni.	105
41	Geometrias otimizadas dos complexos de hidreto de paládio e níquel e os estados de transição das etapa de eliminação redutiva catiônica do Pd e Ni.	107
42	Reações de Heck-Matsuda enantiosseletivas	109
43	Reação de Heck-Matsuda enantiosseletiva utilizando olefinas cíclicas.	110
44	Proposta do mecanismo da "transmissão redox".	111
45	Esquema do ciclo catalítico da reação de Heck-Matsuda enantiosseletiva.	111
46	Estados de transição associados à inserção migratória da HM enantiosseletiva do 3-ciclo-penten-1-ol com ligante PyOx.	113
47	Estruturas otimizadas dos estados de transição referentes à formação da acetona e o álcool na reação de HM.	115
48	Reação de Heck-Matsuda enantiosseletiva utilizando olefinas acíclicas.	117
49	Comparação entre a reação de HM enantiosseletiva envolvendo álcoois cíclicos e acíclicos.	117
50	Estados de transição da etapa de inserção migratória correspondentes aos produtos da reação 5 e 6 detectados como minoritário e majoritário no rendimento da reação, respectivamente.	119
51	Estruturas otimizadas dos estados de transição da inserção migratória obtidos após a análise conformacional no substrato.	120

Lista de Tabelas

1	Parâmetros geométricos dos estados de transição associados à regiosseletividade experimental	79
2	Energia livre de Gibbs das reações dissociativas.	94
3	Rendimentos da reação de Heck-Matsuda em metanol e tolueno.	116

4	Energias associadas aos estados de transição da etapa de inserção migratória associados às diferentes conformações das hidroxilas da parte olefínica. . .	119
---	--	-----

Lista de abreviaturas e siglas

DFT - Teoria do funcional da densidade

NHC - Carbenos N-Heterocíclicos

MH - Mizoroki-Heck

HM - Heck-Matsuda

HOMO - Orbital molecular ocupado mais alto

HF - Método de Hartree-Fock

CASPT2 - Teoria de Perturbação de Møller-Plesset de segunda ordem com espaço ativo completo

MRCI - Interação de configurações multirreferencial

LUMO - Orbital molecular desocupado mais baixo

ZPE - Energia do ponto zero

CCSD(T) - Método *coupled cluster* com excitações simples e duplas e tratamento perturbativo das triplas conectadas

MP2 - Teoria de perturbação de Møller-Plesset de segunda ordem

SEP - Superfície de energia potencial

OA - Adição Oxidativa

MI - Inserção Migratória

HE - β -eliminação do hidreto

RE - Eliminação Redutiva

TS - Estado de Transição

IRC - Coordenada de Reação Intrínseca

TFD - Thomas, Fermi e Dirac

HK - Hohenberg-Kohn

KS - Kohn-Sham

XC - Correlação e Troca

LDA - Aproximação da Densidade Local

LDSA - Aproximação da Densidade de Spin Local

GGA - Aproximação da Gradiente Generalizado

DFT-D - Teoria do funcional da densidade corrigida com dispersão

ECP - Potencial Efetivo para os Elétrons mais internos

VDZ - Bases de qualidade dupla-zeta para a valência

VTZ - Bases de qualidade tripla-zeta para a valência

VQZ - Bases de qualidade quadrupla-zeta para a valência

SMD -Modelo de Solvatação baseado na Densidade

SDD - Conjunto de funções de base adaptadas ao potencial efetivo Stuttgart-Dresden para os elétrons mais internos

CEP-31G - Conjunto de funções de base adaptadas ao potencial efetivo Stevens/Cundari para os elétrons mais internos

DF - Funcional de Densidade

WF - Função de Onda

DLNO - Domínio dos Orbitais Naturais Locais

PyOx - Ligante quirál piridino-oxazolínico

Sumário

Lista de Figuras	9
Lista de Tabelas	11
1 Introdução	16
1.1 Reações de acoplamento-cruzado C-C	16
1.1.1 Eletrófilo	17
1.1.2 Nucleófilo	18
1.1.3 Metal	18
1.1.4 Ligante	19
1.2 Reações de Heck	20
1.2.1 Ciclo catalítico	21
1.2.2 Adição Oxidativa	22
1.2.3 Inserção Migratória	25
1.2.4 β -eliminação	28
1.2.5 Eliminação redutiva	29
1.3 Reações de Heck-Matsuda	29
2 Fundamentos Teóricos	33
2.1 Catálise	33
2.2 A Equação de Schrödinger	37
2.3 Aproximação de Born-Oppenheimer	39
2.4 Superfície de Energia Potencial	41
2.5 A função de onda molecular	44
2.6 Teoria do Funcional de Densidade	45
2.6.1 A Densidade Eletrônica	45
2.6.2 Teoremas de Hohenberg-Kohn	47
2.6.3 O Método de Kohn-Sham	49
2.6.4 Aproximação da Densidade Local (LDA)	52
2.6.5 Aproximação do Gradiente Generalizado (GGA)	54

2.6.6	Funcionais Híbridos	56
2.6.7	Problemas na DFT	58
2.6.8	A DFT e sistemas organometálicos	60
2.7	Cálculos dos efeitos de solvente	63
3	Objetivos Gerais	66
4	Resultados e Discussão	67
4.1	Aplicações dos ligantes NHC nas reações de Heck	67
4.1.1	Complexo de paládio aniônico TBA(NHC)PdCl ₃ como pré-catalisador	67
4.1.2	Estudo da regioseletividade da reação de Heck - Explorando funci- onais de densidade e modelos	76
4.1.3	Comparação entre os ciclo catalíticos de Heck envolvendo complexos de paládio e níquel suportados por ligantes NHC	85
4.2	Elucidação da seletividade das reações de Heck-Matsuda	109
4.2.1	Investigação teórica sobre arilação de Heck-Matsuda enantiosseletiva envolvendo olefinas cíclicas	109
4.2.2	Investigação teórica sobre arilação de Heck-Matsuda enantiosseletiva envolvendo olefinas acíclicas	116
5	Considerações Gerais	123
6	Conclusões	124
7	Apêndice	125
7.1	Exemplo Input Gaussian para otimização da geometria	125
7.2	Exemplo Input Gaussian para cálculos pontuais com bases maiores (Def2- QZVP)	125
8	Súmula Curricular	128
	Referências	133

1 Introdução

1.1 Reações de acoplamento-cruzado C-C

A formação de uma nova ligação carbono-carbono (C-C) entre um eletrófilo orgânico e um nucleófilo catalisada por um complexo de metal de transição é geralmente referida como uma reação de acoplamento-cruzado C-C (Fig. 1). Os pesquisadores Richard Heck, Ei-Ichi Negishi e Akira Suzuki, laureados com o prêmio nobel de química em 2010, foram os pesquisadores precursores para o desenvolvimento deste campo na ciência.¹ Atualmente, as reações de acoplamento-cruzado experimentam grande desenvolvimento na área de síntese orgânica e organometálica.² Além disso, também constituem etapas chaves em procedimentos industriais na área farmacêutica, agroquímica e de polímeros.

Figura 1: Reações de acoplamento-cruzado carbono-carbono.

Na Fig. 2 está presente uma representação geral do mecanismo aceito destas reações.³ De forma sucinta, o ciclo catalítico se inicia com a etapa de adição oxidativa do haleto de arila na espécie ativa de paládio(0) ($L_n\text{Pd}$). A próxima etapa é a transmetalração de uma espécie organometálica para gerar um complexo de paládio(II) com os dois fragmentos orgânicos coordenados. Subsequentemente, acontece a formação da nova ligação C-C via eliminação reductiva do fragmento orgânico acoplado e, concomitante, a regeneração do complexo de paládio(0) inicial $L_n\text{Pd}$. Neste ponto, o ciclo catalítico reinicia novamente.

Os caminhos de reação de cada etapa do ciclo catalítico podem variar dependendo do tipo de **eletrófilo** e **nucleófilo** utilizado. O **metal de transição** e o **ligante** empregados também são elementos importantes para a determinação do mecanismo global do ciclo catalítico.

Figura 2: Ciclo catalítico geral das reações de acoplamento-cruzado carbono-carbono.

1.1.1 Eletrófilo

Talvez uma das características mais marcantes das reações de acoplamento-cruzado é a diversidade de eletrófilos e nucleófilos que podem ser utilizados a fim de se obter a nova ligação C-C. Em relação ao grupo **R** do eletrófilo, os haletos de arila e vinila foram os mais utilizados devido à fácil obtenção e aplicação destes substratos na formação de novas ligações C-C sp^2 . A formação de ligações C-C sp^3 utilizando eletrófilos alquílicos constitui um problema mais desafiador devido à inatividade destes substratos frente aos reagentes organometálicos (nucleófilos). Consequentemente, estes complexos promovem etapas de transmetalalação muito lentas.⁴ Desde os trabalhos pioneiros de Tamura e Kochi e outros pesquisadores,⁵ estratégias baseadas na produção de novos catalisadores para a obtenção de reações de acoplamento C-C sp^3 eficientes estão em constante desenvolvimento.⁶ Já em relação ao haleto, a utilização de brometos, iodetos, como também o pseudo-haleto triflatos (OTf) ($X = Cl, Br, I, OTf$) foram amplamente mais utilizados do que os cloretos, apesar do custo mais baixo e ampla disponibilidade e diversidade de compostos de Cl.⁷ A causa disto está na baixa reatividade dos cloretos nas condições experimentais empregadas

para os brometos, iodetos e triflatos.⁸ A baixa reatividade dos compostos de Cl pode ser atribuída a força da ligação C-Cl. Por exemplo, a energia de dissociação envolvendo o haleto de fenila (Ph-X) foi estimada em 96 kcal mol⁻¹ para **X** = Cl, 81 kcal mol⁻¹ para **X** = Br e 65 kcal mol⁻¹ para **X** = I.⁹ A quebra da ligação C-Cl durante a adição oxidativa no centro metálico é energeticamente mais custosa, dificultando o desencadeamento do ciclo catalítico. Entretanto, avanços foram atingidos na produção de catalisadores reativos junto aos cloretos, como exemplificado na revisão de Fu *et al.*¹⁰

1.1.2 Nucleófilo

A classificação da reação de acoplamento está associada ao tipo de metal (M) utilizado no composto organometálico **R₁-M**, e.g. M = B Suzuki-Miyaura,¹¹ M = Zn Negishi,¹² M = Sn, Stille,¹³ M = Si Hiyama,¹⁴ M = Mg Kumada,¹⁵ etc.) como descrito na Fig. 1. Embora exista limitações inerentes no emprego de cada reagente organometálico, uma enorme variedade de nucleófilos foram, e estão sendo, desenvolvidos possibilitando a formação de novas ligações **R-R₁** (sp, sp², sp³) envolvendo diferentes fragmentos orgânicos **R** e **R₁**. As diferentes combinações de nucleófilos e eletrófilos, aliados à robustez e seletividade dos catalisadores baseados em paládio, possibilitaram que estas reações atinjam várias aplicações dentro da química.

1.1.3 Metal

Os complexos de metais de transição mais utilizados como catalisadores são os pertencentes aos grupos 8-10 da tabela periódica. O paládio (Pd) ganha destaque por ser um metal com características únicas para estes tipos de reações:¹⁶ i) devido ao Pd(II) (*d*⁸), os orbitais *d* do metal estão semi-preenchidos possibilitando uma adequada reatividade frente a ligantes com características aceptoras (eletrófilo) e doadoras (nucleófilo); ii) baixa suscetibilidade em desencadear reações envolvendo a transferência de um elétron (rotas radicalares); iii) tolerância frente a uma variedade de grupos funcionais; iv) preferência aos estados de oxidação 0 e +2, facilitando o processo de regeneração do catalisador e v) baixa toxicidade e facilidade de utilização. Entretanto, o paládio por ser um metal nobre mais raro e caro, tem levado a que catalisadores baseados em metais de transição mais abun-

dantes recebam mais atenção nos últimos anos, principalmente os metais de transição do bloco 3d (Níquel, Ferro e Cobalto).¹⁷ O Níquel (Ni) possui propriedades interessantes para as reações de acoplamento cruzado C-C, pois também é metal d^8 e, assim, pode mimetizar as propriedades catalíticas oferecidas pelo paládio.¹⁸ Entretanto, a sua utilização é mais desafiadora devido, principalmente, à sua menor tolerância frente à presença de vários grupos funcionais. Além disso, rotas radicalares são mais prováveis envolvendo complexos de Ni.¹⁹

1.1.4 Ligante

No contexto da catálise homogênea, a escolha apropriada do ligante é fundamental para atingir maior atividade e controle seletivo do complexo de metal de transição utilizado. Neste contexto, as fosfinas representam um dos ligantes mais bem sucedidos na atuação sinérgica junto ao Pd nas reações de acoplamento cruzado C-C. As fosfinas são ligantes básicos, ideais na atuação junto à metais de baixa-valência. A fosfina PPh_3 foi a mais utilizada como ligante no contexto das reações catalisadas por paládio devido à sua simplicidade de obtenção e fácil manuseio. Entretanto, fosfinas com maior demanda estérica também foram exploradas obtendo-se, em vários casos, melhor desempenho catalítico.²⁰ Fosfinas bidentadas também foram ligantes importantes no desenvolvimento de catalisadores eficientes.²¹ Uma classe de ligantes mais recentes são os carbenos N-heterocíclicos (NHC).²² Inicialmente, se pensava que os NHC mimetizavam as propriedades das fosfinas. Entretanto, os NHC, em muitos casos, são mais ativos que as fosfinas aliado além de propiciar fácil manuseio e estocagem.²³

Para compreender o efeito do ligante junto ao metal é preciso analisar a sua ação em todas as etapas do ciclo catalítico. Vários parâmetros foram desenvolvidos a fim de entender o efeito do ligante junto ao metal. Basicamente, a ação do ligante pode ser compreendida pela combinação de seus efeitos eletrônicos e estéricos.

Os efeitos estéricos são importantes pois podem influenciar o mecanismo de cada etapa de reação. Por exemplo, ligantes volumosos podem favorecer mecanismo dissociativos e prejudicar, ou inibir, a ativação do catalisador por meio de reações associativas.

Os efeitos eletrônicos estão associados à natureza da ligação ligante e metal. No caso das

fosfinas, o efeito eletrônico preponderantemente é o associado ao caráter σ doador envolvendo o orbital não-ligante do fósforo com o orbital d não-preenchido de menor energia do metal.²⁴ As fosfinas também podem agir como ligantes aceptores π (ácido de Lewis), onde o orbital d preenchido do metal de maior energia se associa com o orbital LUMO P-M σ^* das fosfinas.²⁵ A natureza de aceção π das fosfinas podem aumentar utilizando substituintes eletronegativos no átomo de fósforo devido a diminuição da energia dos orbitais σ^* .²⁶ Entretanto, as características doadoras das fosfinas são as mais importante no contexto das reações de acoplamento cruzado, pois aumentam a densidade eletrônica do paládio facilitando a adição oxidativa do eletrófilo.

Já para os ligantes NHC o efeito eletrônico pode ser compreendido como uma mescla de três componentes.²⁷ A ligação M-NHC também possui um caráter σ doador predominante.²³ Entretanto, os NHC são tipicamente σ doadores mais fortes que as fosfinas, assim, geralmente, produzem ligações M-NHC mais fortes do que as ligações M-PR₃. Estudos calorimétricos comparando uma série de complexos de rutênio suportados por fosfinas e NHC mostraram que as ligações envolvendo o metal e ligantes NHC são mais fortes.²⁸ Outra investigação experimental também mostrou que o NHC se coordena mais fortemente ao Ni(0) do que ao ligante CO nas condições reportadas.²⁹ Dessa forma, o NHC revela-se também com forte característica de retrodoação π envolve a sobreposição dos orbitais LUMO π do NHC com o orbital d do metal e, secundariamente, o efeito da aceção π envolvendo os orbitais π ligantes. Especificamente para o Pd(II), a retrodoação π^* contribui por volta de 15% da ligação NHC-Pd(II). Para o Pd(0), a retrodoação π^* é mais atuante, contribuindo perto de 20%.^{23,27} Apesar da doação σ NHC $\rightarrow$ M ser preponderante, as componentes associados às componentes M-L π também devem ser consideradas para uma completa compreensão da ligação NHC-M.³⁰

1.2 Reações de Heck

As reações de Heck, ou também conhecidas como reações de Mizoroki-Heck, são uma das mais eficientes rotas para a vinilação de haletos de arila/vinila. A reação de Heck é classificada como uma reação de acoplamento cruzado C-C. Entretanto, olefinas são

utilizadas como nucleófilos (Fig. 3).

Figura 3: Reações de Heck.

Heck foi o primeiro a reportar a arilação de alquenos via reações estequiométricas envolvendo sais de paládio e compostos organomercuriais.³¹ Apesar dos interessantes os resultados apresentados por Heck, mostrando a potencialidade do paládio como precursor na formação de ligações C-C, a toxicidade dos compostos organomercuriais era um obstáculo importante no desenvolvimento desta metodologia. Posteriormente, de forma independente, Mizoroki³² e Heck,³³ demonstraram uma reação de acoplamento de haletos de arila, vinila e benzila com alquenos empregando complexos de Pd(II) como catalisadores na presença de base. Com o passar dos anos, as reações de Mizoroki-Heck se mostrou tolerante à vários grupos funcionais associados aos haletos e olefinas. A sua versatilidade e robustez levou ao desenvolvimento de uma série de aplicações, e.g. reações envolvendo alquenos cíclicos³⁴ e sua versão intramolecular.³⁵ Reações assimétricas também foram desenvolvidas utilizando fosfinas quirais.³⁶ Dessa forma, as reações de Mizoroki-Heck foram intensamente estudadas no ponto de vista sintético e mecanístico. Várias revisões e livros foram publicados mostrando o impacto desta reação no contexto da química.³⁷

1.2.1 Ciclo catalítico

Mecanicamente, a reação de Mizoroki-Heck difere das reações de acoplamento-cruzado C-C citadas em um ponto crucial: não há a necessidade de utilizar reagentes organometálicos como par de acoplamento. Dessa forma, não ocorre a etapa de transmetalção. Neste sentido, as reações de Heck podem ser também classificadas como um processo de ativação C-H envolvendo compostos vinílicos. O mecanismo da reação de Heck vem sendo investigado durante anos.³⁸ É consenso na literatura que o ciclo catalítico é principalmente baseado em um sistema redox Pd(0)/Pd(II).³⁹ Embora existam propostas envolvendo ciclos baseados no par Pd(II)/Pd(IV).⁴⁰ A proposta geral de mecanismo

estabelecida pode ser visualizada na Fig. 4. A natureza do ciclo catalítico pode mudar dependendo das características dos substratos (eletrófilo e nucleófilo), do ligante, da presença de aditivos (e.g., espécies sequestrantes de haletos), do solvente e da base utilizada. É evidente a complexidade em definir um único mecanismo de reação, por isso várias questões sobre o ciclo catalítico de Heck não foram ainda respondidas.

Na Fig. 4 está presente o mecanismo elucidado inicialmente por Heck, que pode ser dividido nas seguintes etapas gerais: i) redução do complexo de Pd(II) de partida, etapa comumente chamada de pré-catálise; ii) adição oxidativa do eletrófilo R-X no complexo de Pd(0)L_n inicial produzindo o complexo de aril-paládio(II); iii) dissociação de um ligante L formando um complexo de Pd(II) tri-coordenado onde ocorre a adição da olefina produzindo um complexo- π alqueno-paládio(II); iv) inserção migratória da olefina formando um complexo- σ alquil-paládio(II); v) isomerização envolvendo a rotação da ligação C-C formada; vi) β -eliminação do hidreto de paládio e liberação do aduto de Heck; vii) eliminação redutiva assistida por uma base regenerando o catalisador Pd(0)L_n. Nas seções a seguir, serão discutidos mais detalhe de cada etapa do ciclo catalítico apresentado na Fig. 4.

1.2.2 Adição Oxidativa

Geralmente são empregados sais de Pd(II), e.g. o Pd(OAc)₂, como complexos precursores da etapa de adição oxidativa do Pd(0) nas reações de Heck. Dessa forma, a ativação do catalisador ocorre *in situ* via a redução do complexo de partida. Existem vários métodos descritos na literatura para promover esta redução.⁴¹ Entretanto, o mais comum é o emprego de fosfinas como agentes redutores. O mecanismo de redução envolvendo fosfinas foi investigado profundamente por Amatore e Jutand.⁴⁰ A velocidade da redução está associada com o caráter doador da fosfina e sua concentração inicial.⁴²

A etapa de adição oxidativa consiste na quebra de uma ligação presente no eletrófilo, no caso a ligação R-X, para formação de duas novas ligações com o centro metálico: M-R e M-X. Para isso, deve ocorrer a oxidação do centro metálico. A natureza do mecanismo desta etapa é intimamente associada ao tipo de eletrófilo. Mecanismos na forma concertada e do tipo S_N2 foram propostos para esta etapa (Fig. 5).⁴³ O primeiro, ocorre normalmente com eletrófilos apolares e haletos de arila.⁴⁴ Já o S_N2 consiste em duas etapas, a adição nucleo-

Figura 4: Ciclo catalítico geral das reações de Heck.

fílica do metal liberando um grupo de saída aniônico. Por conseguinte, ocorre a associação entre o complexo e a espécie aniônica a fim de formar o produto da adição oxidativa. A diferença básica entre os dois tipos é a retenção da estereoquímica do produto final e a formação exclusiva do produto em configuração *cis* no mecanismo concertado. Mecanismo do tipo S_N2 é comum envolvendo eletrófilos do tipo $C(sp^3)-X$ e solventes polares.⁴⁵ O ligante também afeta diretamente a adição oxidativa. Ligantes com natureza de doação- σ forte estabilizam o centro metálico oxidado direcionando termodinamicamente a etapa para a formação das novas ligações entre o metal. Foi neste ponto que ligantes como fosfinas e NHC evoluíram as reações de acoplamento cruzado C-C. Ligantes volumosos podem favorecer um mecanismo dissociativo durante a adição oxidativa, i.e., somente um ligante se mantém coordenado ao centro metálico durante todo o processo.⁴⁶ Aditivos também podem afetar o mecanismo favorecendo rotas de reação iônicas.²⁶ Por fim, o tipo de metal também é importante. Metais de baixa valência favorecem a etapa de adição oxidativa. Além disso, alguns metais podem favorecer mecanismos radicalares, e.g., níquel e ferro.⁴⁷

Figura 5: Mecanismos concertado e S_N2 para a etapa de adição oxidativa.

Estudos experimentais mostram a baixa reatividade de cloretos e brometos de arila frente à etapa de adição oxidativa.⁸ Como brevemente citado na seção 1.1.1, as ligações R-Cl e R-Br são mais fortes e, portanto, energeticamente mais difíceis de serem quebradas. Estudos teóricos também corroboram os dados experimentais mostrando que a barreira de adição oxidativa cresce na ordem $ArI < ArBr < ArCl$. A eletropositividade do iodo também é um fator importante no melhor desempenho do ArI frente aos seus congêneres isovalentes funcionando como um ligante mas efetivo na estabilização do paládio durante o processo de oxidação.⁴⁸ Grupos retiradores de elétrons (GRE) no anel aromático aumentam

a reatividade, enquanto grupos doados de elétrons (GDE) tornam eletrófilos Ar-X menos reativos.⁴⁹ Além disso, indícios experimentais na literatura sugerem que o mecanismo da etapa de adição oxidativa muda dependendo da natureza do haleto. A presença de ânions no meio, e.g. cloreto e acetato, afetam diretamente na velocidade da adição oxidativa do eletrófilo.⁵⁰ Neste sentido, mecanismos associativos envolvendo a formação de complexos aniônicos como espécies ativas também foram propostos.⁵¹

1.2.3 Inserção Migratória

Quando são utilizados fosfinas como ligantes, a etapa de inserção migratória é ativada inicialmente pela dissociação de L do complexo *trans* aril-paládio(II) formando um complexo tri-coordenado de formato T.⁵² Neste ponto, ocorre a adição da olefina formando o complexo- π alqueno-paládio(II). A etapa subsequente é a formação das ligações σ -C-C e C-Pd via inserção da olefina coordenada na ligação R₁-X; processo também conhecido como carbometalação (formação da ligação C-M, no caso M = Pd se chama carbopalação). O complexo- σ alquil-paládio(II) pode ser formado por duas rotas isoméricas, a arilação- α e arilação- β do alqueno, produzindo os regioisômeros ramificado e linear, respectivamente, por isso, etapa tida como determinante para regioseletividade da reação.

A regioseletividade da reação Heck é influenciada diretamente pela natureza eletrônica do complexo- π . Para olefinas deficientes em elétrons (R₂ = GRE), a reação geralmente fornece o produto- β *trans* de forma exclusiva. Já para olefinas ricas em elétrons (R₂ = GDE) e neutras ocorre a mistura dos produto- β (*trans* e *cis*) e produto- α (Fig. 6).⁵³

Cabri *et al.* foi um dos pioneiros no estudo da regioseletividade da reação de Heck.⁵⁴ Utilizando evidências experimentais intermediários neutros e catiônicos foram propostos para o mecanismo da etapa de inserção migratória (Fig. 7). O mecanismo neutro é o mesmo proposto na Fig. 4, com a dissociação de um ligante neutro para ocorrer a etapa de inserção. Enquanto para o caminho de reação catiônico ocorre a dissociação do haleto formando o complexo- σ alquil-paládio(II) com dois ligantes L coordenados.

Deeth *et al.* examinou teoricamente os fatores que influenciam a regioseletividade das reações de Heck com diferentes tipos de olefinas (R₂ = GRE e GDE) envolvendo complexos neutros e catiônicos.⁵⁵ A ordem de seletividade para os estados de transição neutros foi:

olefinas eletronicamente deficientes

$\text{R}_2 = \text{COOR}, \text{CF}_3, \text{CN}, \text{Ph} \dots$

olefinas eletronicamente ricas e neutras

$\text{R}_2 = \text{alkyl}, \text{OAc}, \text{F}, \text{OR}$

Figura 6: Regiosseletividade das reações de Heck com olefinas eletronicamente deficientes, ricas e neutras.

Figura 7: Caminhos de reação neutro e catiônico para a etapa de inserção migratória.

$R_2 = \text{COOMe} < \text{CN} < \text{CH}_2\text{NMe}_2 < \text{CF}_3 < \text{Ph} < \text{CH}_2\text{OH} < \text{Me} \sim \text{OAc} < \mathbf{H} < \text{OMe} < \text{F}$; sendo que à esquerda do $\mathbf{H}$ a seletividade é dirigida ao produto linear e à direita dirigida ao produto ramificado, resultados em concordância com os dados experimentais (Fig. 7). O carbono terminal- β é mais rico em elétrons e, portanto, mais suscetível em sofrer a migração envolvendo o centro metálico de Pd(II) positivo comparado ao deficiente carbono sp^2 ligado ao centro metálico. Portanto, grupos retiradores de elétrons aumentam a deficiência eletrônica do do carbono terminal. Enquanto grupo doadores diminuem proporcionado a formação do produto ramificado. Para os complexos catiônicos, foi obtida a seguinte ordem $R_2 = \text{COOMe} < \text{CN} < \text{CF}_3 < \text{Ph} < \mathbf{H} < \text{Me} < \text{CH}_2\text{OH} \sim \text{CH}_2\text{NMe}_2 < \text{OAc} < \text{OMe} < \text{F}$. Deeth *et al.* propuseram que a composição do HOMO e LUMO nos complexos catiônicos e neutros são diferentes, assim a nucleofilicidade dos carbonos olefínicos diferem, explicando o contraste na regioseletividade. Dessa forma, o produto ramificado pode ser favorecido mais facilmente para os complexos catiônicos. De fato, Cabri *et al.* descobriu a versão catiônica da reação de Heck utilizando triflatos como eletrófilos e ligantes bidentados. Com esta estratégia, foi obtido o produto ramificado de forma seletiva.⁵⁶ Haletos de arila também podem ser utilizados com aditivos apropriados, como sais de prata(I) e tálio (I).⁵⁷ Neste sentido, a regioseletividade da reação de Heck pode ser controlada dependendo das condições experimentais. Combinações de solventes polares e líquidos iônicos, a utilização de ligantes bidentados, ou com alta demanda estérica com aditivos, são estratégias experimentais usualmente empregadas para direcionar a formação de complexos catiônicos na etapa de inserção migratória.⁵⁸

O controle da regioseletividade pela ligação metal-substrato é outra forma amplamente utilizada na reação de Heck. Também conhecida como "controle por quelação", envolve a coordenação de um grupo presente no substrato (olefina) junto ao paládio gerando um intermediário de alqueno-paládio(II) mais estável.⁵⁹ Dessa forma, ocorre uma forte interação intramolecular entre substrato e metal que direciona o mecanismo da inserção migratória. Grupos como aminas,⁶⁰ carbamatos⁶¹ e hidroxilas⁶² são alguns exemplos de grupos utilizados como quelantes. O trabalho de Halberg *et al.* é um exemplo notável de como modular a seletividade a partir do substrato e do ligante (Fig. 8).⁶³

A regioseletividade muda drasticamente quando a olefina com um grupo amino que-

Figura 8: Seletividade da reação de Heck catiônica controlada pelo substrato e por uma fosfina bidentada (dppp) como ligante.

lante foi utilizada. A regioseletividade sem o grupo quelante era praticamente nula ($\alpha/\beta = 50/50$), com o grupo quelante passou para ($\alpha/\beta = 1/99$). No segundo exemplo, os autores utilizaram a fosfina bidentada dppp e obtiveram a regioseletividade inversa ($\alpha/\beta = 99/1$). Neste caso, fosfinas com um ângulo de mordida próximo à 90° favorecem a formação do produto ramificado.

1.2.4 β -eliminação

A etapa subsequente à inserção migratória é a β -eliminação do hidreto de paládio e formação do produto acoplado de Heck. Dessa forma, primeiramente uma rotação interna envolvendo a ligação C-C no complexo- σ alquil-paládio(II) deve ocorrer a fim de que a eliminação *syn* aconteça. A rotação e a β -eliminação são etapas reversíveis e geralmente favorecem a formação do produto acoplado em configuração *trans*.⁶⁴ Norrby *et al.* mostraram que o mecanismo da etapa de β -eliminação pode mudar dependendo de certos substratos e aditivos no meio.⁶⁵ O grupo acetato coordenado ao paládio aumentou consideravelmente a energia da rotação interna envolvendo a ligação C-C.⁶⁶ Assim, segundo os autores, a rotação se tornou a etapa determinante para a estereosseletividade da reação. Outros trabalhos propuseram que a etapa de β -eliminação é a etapa mais lenta do ciclo

para reações livres de fosfinas, portanto, a etapa determinante para a velocidade.⁶⁷

1.2.5 Eliminação redutiva

eliminação intermolecular

eliminação intramolecular

Figura 9: Mecanismo inter- e intramolecular para a eliminação redutiva. B: = base

A última etapa do ciclo catalítico é a eliminação redutiva da espécie H-base regenerando o catalisador de Pd(0). Hills e Fu revelaram que a capacidade catalítica das reações de Heck com ligantes fosfinas dependem diretamente da efetividade da eliminação redutiva pela base.⁶⁸ Algumas propostas mecanísticas para a eliminação redutiva assistida pela base foram apresentadas na literatura. Deeth utilizando uma base neutra propôs a migração do próton ocorrendo de forma intermolecular, ou seja, a base abstrai o próton diretamente do hidreto.⁶⁹ Bases carregadas podem fornecer um mecanismo distinto, e.g., na forma intramolecular, onde a base se coordena primeiramente ao centro metálico para posteriormente ocorrer a desprotonação e, conseqüentemente, a eliminação redutiva da espécie H-base (Fig. 9).

1.3 Reações de Heck-Matsuda

A utilização de haletos de arila foram particularmente importantes para o desenvolvimento de estratégias de arilação promovidas pelas reações de Heck.⁷⁰ Um pouco mais tarde, nasce uma variante do procedimento tradicional, onde os haletos de arila foram substituídos por sais de arenodiazônio. Este novo procedimento ficou conhecido como reação de

Heck-Matsuda, devido aos trabalhos do prominente pesquisador Tsutomu Matsuda e colaboradores terem dado início ao emprego desses substratos nas reações de Heck (Fig. 10).⁷¹

Figura 10: Reações de Heck-Matsuda.

Inicialmente, os sais de arenodiazônio eram considerados eletrófilos pouco úteis nas reações de Heck devido a baixa estabilidade dessas moléculas em reações de vários componentes (base, solvente, metal, ligante) como se apresentam os processos catalíticos em fase homogênea. Portanto, a escolha da composição do sistema catalítico para as reações de Heck-Matsuda com alta eficiência é um desafio. Esta estratégia possui algumas características peculiares comparativamente às que empregam haletos, principalmente a de ser incompatível com ligantes fosfinas.⁷² Reações de Heck livres de fosfinas, utilizando haletos, são bem conhecidas na literatura.⁷³ Entretanto, os sais de arenodiazônio são eletrófilos mais reativos fornecendo condições experimentais mais brandas e acessíveis comparativamente aos haletos e pseudo-haletos.⁷⁴ Outra característica importante é a inexistência de uma grupo de saída de caráter nucleofílico na etapa de adição oxidativa. Dessa forma, intermediários catiônicos são formados desencadeando sempre ciclos polares. Além disso, outro ponto de destaque das reações de Heck-Matsuda é a possibilidade de protocolos livres de base.

Vários protocolos eficientes na síntese de novas moléculas foram obtidos utilizando as reações de Heck-Matsuda.⁷⁵⁻⁷⁹ Apesar das inúmeras aplicações relatadas dessas reações, investigações mais detalhadas sobre o mecanismo do ciclo catalítico ainda são pouco frequentes. Somente em 2004 Correia *et al.* realizaram um estudo mecanístico destes processos. Eles se basearam na análise dos intermediários de reação utilizando a técnica de espectrometria de massa.⁸⁰ O esquema da proposta de mecanismo e as condições reacionais deste estudo estão presentes na **Fig. 11**.

No ciclo catalítico proposto, o catalisador $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ logo é solvatado pelas espécies de

Figura 11: Proposta do ciclo catalítico de Heck-Matsuda baseada em resultados de espectrometria de massa. A reação foi conduzida utilizando o catalisador $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, com o solvente acetonitrila, em temperatura ambiente. O 2,3-dihidrofurano é utilizado como olefina modelo. O caminho de reação livre do ligante dba (azul) foi proposto posteriormente.

acetonitrila (NCMe), e os ligantes dibenzilidenoacetona (dba) são substituídos, formando o intermediário associado à coordenação do sal de arenodiazônio. A partir disso, ocorre a extrusão de N_2 e o sistema entra em equilíbrio entre os intermediários aril-paládio. Os primeiros resultados indicam que este equilíbrio se desloca para os intermediários formados a partir da reinserção do dba ao centro metálico, assim as espécies responsáveis em desencadear a etapa de inserção migratória. Entretanto, estudos posteriores, também usando a técnica de espectrometria de massa, mostrarão que intermediários livres de ligantes dba, ou seja, somente espécies com ligantes oriundos do solvente, também podem sofrer a inserção da olefina (caminho de reação em azul).⁸¹ Após a etapa de carbopaladação, ocorre a etapa de β -eliminação formando o hidreto de paládio e o aduto de Heck. Estes resultados corroboram as evidências experimentais que o ciclo catalítico da reação de Heck-Matsuda se apresenta preponderantemente na forma catiônica. Na próxima seção, serão apresentados os fundamentos teóricos que balizaram os resultados obtidos nesta tese. Por fim, serão apresentados os resultados e conclusões obtidas.

2 Fundamentos Teóricos

Foram utilizados diferentes métodos teóricos para estudar os sistemas moleculares apresentados neste trabalho. Nesta seção, uma breve explanação destes métodos será feita. Para mais detalhes sobre os formalismos de cada método indicamos ao leitor referências de textos especializados da química computacional.⁸² Como também as referências citadas ao longo do texto.

2.1 Catálise

Figura 12: Representação geral de um perfil energético da reação entre os reagentes A e B formando A-B. Os perfis em preto e vermelho se referem à reação com e sem catalisador, respectivamente. Adaptado de Smokefoot⁸³

Berzelius foi o primeiro a utilizar a expressão *catálise*.⁸⁴ Utilizando suas palavras para definir um sistema catalítico: "have the property of exercising on the other bodies an action very different from chemical affinity. *By means of this action they produce in these bodies decomposition of their elements and different recombinations of the same element, to which they remain stranger. I do not believe that this force entirely independent of the electro-chemical affinities of matter; I believe, on the contrary, that is only a new manifestation. I will call this force catalytic force.*" Para Berzelius o catalisador infringe uma força sobre

os reagentes desencadeando diferentes transformações. Atualmente, a definição de catálise é tida com um efeito puramente químico, onde o catalisador age sobre os reagentes por interações químicas gerando caminhos de reação alternativos.⁸⁵ A definição de catalisador pela IUPAC é uma substância que aumenta a velocidade da reação sem modificar a Energia Livre de Gibbs padrão; tal processo é chamado de catálise.⁸⁶ O catalisador é considerado reagente e produto de uma reação. Ou seja, como ilustrado na **Fig. 12**, o catalisador influencia a energia de ativação via caminhos de reação alternativos permanecendo a variação de energia livre padrão entre os reagentes e produtos constante.

Uma definição mais precisa sobre a catálise de reações de acoplamento-cruzado foi dada por Boudart,⁸⁸ onde um centro reativo gerado pelo catalisador é reproduzido em ciclos por meio de várias etapas em que diferentes moléculas podem ser feitas a partir deste único centro. No caso o centro reativo pode ser associado à esfera de coordenação do metal onde a troca de ligantes e a quebra e formação de ligações geram as etapas da catálise.

Dessa forma, o mecanismo do ciclo catalítico pode ser representado de diferentes formas dependendo do objetivo do estudo. Utilizando como um modelo de catálise a reação entre A e B catalisada por C (**Fig. 13**), temos a representação- k linear que enfatiza os reagentes e produtos, enquanto, a representação- k circular, foca na natureza do ciclo e enseja a descrição dos intermediários e catalisador. Ambos os modelos são utilizados comumente em pesquisas com cunho experimental, onde os observáveis das análises cinéticas são as constantes de velocidade (k).

No campo da química computacional, o observável típico são energias. Neste sentido, a representação- E é a mais adequada. Ao invés de utilizar as constantes de velocidades, os intermediários (I) e estados de transição (TS) são representados através das suas energias livre de Gibbs. Consequentemente, esta representação se torna mais complexa comparativamente à representação- k devido ao maior número de espécies relatadas, não obstante forneça mais informações qualitativas dos aspectos termodinâmicos e cinéticos de cada etapa do ciclo de uma forma rápida.

A conexão entre as duas representações k e E pode ser feita através da teoria do estado de transição (TET) elaborada inicialmente por Eyring⁸⁹ e Evans e Polanyi.⁹⁰ Utilizando

Representação-k Linear

Representação-k Circular

Representação-E

Figura 13: Três descrições matemáticas de um mesmo modelo catalítico que fornecem diferentes informações químicas sobre o processo.⁸⁷

a formulação termodinâmica da TET vamos supor que A e B estão em equilíbrio com o TS que espontaneamente forma o produto P (**Fig. 14**). Assim, a constante de equilíbrio

Figura 14: Reação entre A e B para formar P. Teoria do estado de transição (TET).

(K_c) da etapa de reação entre A e B e o estado de transição TS é dada por:

$$K_c = \frac{k_1^{\ddagger}}{k_{-1}^{\ddagger}} = \frac{[TS]}{[A][B]} \quad (1)$$

assim a concentração do TS é

$$[TS] = K_c[A][B] \quad (2)$$

a conversão do TS para os reagentes é negligenciada, portanto as concentrações de A e B são constantes. Por outro lado, a constante de velocidade de formação de P ($k^{\ddagger}$) pode ser escrita como função da concentração de TS

$$\frac{d[P]}{dt} = k^{\ddagger}[TS] = k^{\ddagger}K_c[A][B] \quad (3)$$

assim a constante de velocidade da reação entre A e B pode ser escrita na forma

$$k = k^{\ddagger}K_c \quad (4)$$

utilizando a mecânica estatística $k^{\ddagger}$ pode ser calculado através da frequência do modo vibracional associado a coordenada de reação do TS,

$$k^{\ddagger} = \frac{k_B T}{h} \quad (5)$$

onde k_B é a constante de Boltzmann e h a constante de Planck. Utilizando a equação de Gibbs-Helmholtz podemos calcular a energia de livre padrão do sistema, no caso a energia livre de ativação do TS ($\Delta G^{\circ\ddagger}$), como função de T, assim a constante K_c pode ser expressa

na seguinte forma:

$$K_c = e^{-\frac{\Delta G^{\circ \ddagger}}{RT}} \quad (6)$$

assim a **Eq.** 4 pode ser escrita combinando as **Eqs.** 5 e 6

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{-\frac{\Delta G^{\circ \ddagger}}{RT}} = \frac{k_B T}{h} e^{-\frac{\Delta(U-TS)}{RT}} \quad (7)$$

equação conhecida como equação de Eyring. Como descrito na **Fig.** 13, a energia livre de ativação do sistema é obtida através da diferença de energia correspondentes ao intermediário (I) adjacente ao estado de transição (TS) de determinada etapa do ciclo catalítico. Portanto, as representações do ciclo catalítico apresentadas na **Fig.** 13 são equivalentes e podem ser utilizadas dependendo das observáveis utilizadas, energias ou constantes de velocidade. O objetivo de estudos teóricos sobre o ciclo catalítico de reações de acoplamento-cruzado é obter energias acuradas dos intermediários e estados de transição afim de obter uma representação- E factível com a representação- k obtida através dos experimentos. Neste ponto, atualmente, a teoria quântica nos oferece as ferramentas necessárias para lidar com sistemas moleculares tão complexos. A seguir, vamos entrar em alguns detalhes de como obter a energia destes sistemas.

2.2 A Equação de Schrödinger

No início do século 20, a teoria da mecânica clássica já não explicava as várias observações experimentais que surgiram, principalmente, da mecânica de partículas. Dessa forma, surgiu a teoria da mecânica quântica que trabalha no limite clássico, ou seja, oferece novas ferramentas conceituais para tratar sistemas na escala micro. O conceito quântico mais fundamental é a discretização da energia, onde, um estado quântico possui um valor determinado de energia. Portanto, uma partícula confinada possui energias específicas, dependendo do potencial a que ela está submetida. Outro conceito importante que nasceu com a teoria quântica é a dualidade onda-partícula, onde se postula que uma partícula, dependendo de sua massa, pode exibir comportamento ondulatório. O princípio da incerteza também se mostrou fundamental, pois mostra que propriedades como a posição e momento

não podem ser medidas simultaneamente sem uma incerteza mínima. Quanto mais preciso é uma medida de umas das propriedades, menos precisamente se torna a medição da outra. O resultado é que as propriedades da mecânica quântica não são obtidas de maneira determinística e sim probabilística. Dessa forma, a partir destes conceitos, uma partícula pode ser descrita por uma função de onda (Ψ), onde todas as informações/propriedades sobre ela estão contidas. A partir da Ψ correspondente à descrição da partícula é possível obter, por exemplo, a energia de um determinado estado que a função está associada, além do intervalo de probabilidades que descrevem a sua posição. A equação de Schrödinger descreve como Ψ se desenvolve no tempo ($\mathbf{t}$) e espaço ($\mathbf{x}$):

$$i\hbar \frac{\partial \Psi(\mathbf{x}, \mathbf{t})}{\partial \mathbf{t}} = \hat{H} \Psi(\mathbf{x}, \mathbf{t}) \quad (8)$$

onde $\hat{H}$ é o operador Hamiltoniano, um operador que gera na evolução do tempo os estados quânticos e os seus respectivos valores de energia. O $\hat{H}$ é definido pela soma a seguir:

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} \quad (9)$$

sendo $\hat{T}$ e $\hat{V}$ os operadores mecânico quânticos associados às energias cinética e potencial, respectivamente. Assumindo que $\hat{H}$ não contém a parte temporal (sistema conservativo em relação à energia), a dependência espacial e de tempo da função de onda pode ser tratada separadamente, logo:

$$\Psi(\mathbf{x}, \mathbf{t}) = f(\mathbf{t}) \Psi(\mathbf{x}) \quad (10)$$

$$i\hbar \frac{1}{f(\mathbf{t})} \frac{\partial f(\mathbf{t})}{\partial \mathbf{t}} = \frac{1}{\Psi(\mathbf{x})} \hat{H} \Psi(\mathbf{x}) = E \quad (11)$$

a função de onda descrita na **Eq. 10** na **Eq. 8** se torna a **Eq. 11** depois da separação das variáveis de tempo e espaço. A constante E que aparece na equação é a energia total do sistema associado ao estado quântico descrito pela função de onda. Isolando as duas partes

da equação e buscando a resolução da parte temporal temos:

$$f(\mathbf{t}) = e^{\frac{-iEt}{\hbar}} \quad (12)$$

$$\hat{H}\Psi(\mathbf{x}) = E\Psi(\mathbf{x}) \quad (13)$$

sendo a **Eq. 13** a equação de Schrödinger independente do tempo. Note que a parte temporal da função é descrita por uma exponencial, portanto, os autoestados do Hamiltoniano são descritos como:

$$\Psi(\mathbf{x},\mathbf{t}) = e^{\frac{-iEt}{\hbar}}\Psi(\mathbf{x}) \quad (14)$$

Esses autoestados gerados produzem uma distribuição de probabilidade independente do tempo. O resultado é a geração de estados quânticos estacionários, onde o de mais baixa energia descreve o estado fundamental e os restantes os estados excitados. Sempre que fizermos referência à equação de Schrödinger, será para a versão independente do tempo, descrita na equação **Eq. 13**.

Infelizmente, para a maioria dos casos de interesse para a química teórica e computacional, a equação de Schrödinger não pode ser resolvida exatamente. O avanço da teoria quântica, juntamente com a evolução da tecnologia computacional, possibilitaram soluções aproximadas da equação de Schrödinger e, assim, tornaram factível a sua utilização em sistemas moleculares de alta complexidade estrutural. A partir disso, a evolução destes campos levou à construções de modelos que levaram a introdução de vários conceitos elementares na ciência, principalmente na química. É importante ressaltar que os métodos teóricos dentro da química teórica e computacional são numerosos, assim iremos nos concentrar em uma das aproximações mais básicas para o estudo de reações química, a aproximação de Born-Oppenheimer. Posteriormente, apresentaremos uma breve exposição sobre o formalismo da Teoria do Funcional de Densidade (DFT).

2.3 Aproximação de Born-Oppenheimer

A aproximação de Born-Oppenheimer é crucial para o tratamento de sistemas moleculares. Em uma molécula, pode-se dizer que os elétrons são milhares de vezes mais leves que

os núcleos. Dessa forma, a movimentação eletrônica pode ser considerada praticamente instantânea em relação à nuclear. Esta aproximação é conhecida como modelo adiabático. Dessa forma, se pode tratar a parte eletrônica separadamente da parte nuclear, ou seja, obter a função de onda do sistema molecular separada em uma função eletrônica e uma função nuclear,

$$\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \Psi_{ele}(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \Psi_{nuc}(\mathbf{R}) \quad (15)$$

onde $\mathbf{r}$ representa coletivamente as coordenadas de todos os elétrons e $\mathbf{R}$ as coordenadas dos núcleos. A função molecular total Ψ_{tot} depende dinamicamente das coordenadas eletrônicas e nucleares, muito embora, note que a parte eletrônica (Ψ_{ele}) possui uma dependência paramétrica com as coordenadas nucleares (**Eq. 15**). Esta estratégia matemática permite escrever de forma aproximada a equação de Schrödinger molecular (**Eq. 13**) e o Hamiltoniano molecular (**Eq. 9**):

$$\hat{H} \Psi_{ele}(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \Psi_{nuc}(\mathbf{R}) = E \Psi_{ele}(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \Psi_{nuc}(\mathbf{R}) \quad (16)$$

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V} = (\hat{T}_{ele} + \hat{T}_{nuc}) + (\hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn}) \quad (17)$$

Na **Eq. 17** os termos $\hat{T}_{ele}$ e $\hat{T}_{nuc}$ representam os operadores de energia cinética dos elétrons e núcleos, respectivamente. O termo $\hat{V}_{ne}$ representa o operador associado ao potencial eletrostático atrativo entre os núcleos e elétrons. Já o $\hat{V}_{ee}$ e o $\hat{V}_{nn}$ são os operadores associados ao potencial eletrostático de repulsão elétron-elétron e núcleo-núcleo, respectivamente. Neste ponto, a partir do modelo adiabático da molécula, permite-se que a energia cinética nuclear possa ser desprezada e tratada em segundo plano. Assim, o operador de energia potencial de repulsão nuclear se torna praticamente constante. Assim, a **Eq. 17** pode ser reduzida para a seguinte forma,

$$\hat{H} = \hat{T}_{nuc} + \hat{H}_{ele} \quad (18)$$

por sua vez $\hat{H}_{ele}$ pode ser escrito como:

$$\hat{H}_{ele} = \hat{T}_{ele} + (\hat{V}_{ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn}) = \hat{T}_{ele} + V \quad (19)$$

esta separação conduz diretamente à aproximação de Born-Oppenheimer. Aplicando $\hat{H}_{ele}$ na função de onda eletrônica, obtêm-se os estados eletrônicos a partir da resolução da equação a seguir

$$(\hat{T}_{ele} + V)\Psi_{ele}(\mathbf{r}; \mathbf{R}) = U_n(\mathbf{R})\Psi_{ele}(\mathbf{r}; \mathbf{R}) \quad (20)$$

logo $U_n(\mathbf{R})$ é a soma da energia eletrônica junto com a energia de repulsão nuclear, para os núcleos fixos. Dessa forma, os valores de energias eletrônicas $U_n(\mathbf{R})$ geram um potencial médio para os núcleos. Agora aplicando este potencial médio ($U_n(\mathbf{R})$) para o movimento nuclear temos:

$$(\hat{T}_{nuc} + U_n(\mathbf{R}))\Psi_{nuc}(\mathbf{R}) = E\Psi_{nuc}(\mathbf{R}) \quad (21)$$

que resolvida conduz aos modos de vibração e rotação da molécula. Neste sentido, o movimento dos núcleos em uma reação química, na aproximação adiabática, é descrito por um conjunto de valores de energias eletrônicas correspondentes à vários arranjos nucleares fixos. Este conjunto de valores fazem parte de uma Superfície de Energia Potencial (SEP). Isto significa que, o principal objetivo de estudar teoricamente reações químicas, é descrever eficientemente a SEP obtendo soluções da equação eletrônica apresentada pela **Eq. 20**.

2.4 Superfície de Energia Potencial

A SEP traz todas as informações sobre um sistema molecular. A partir do conhecimento da função $U_n(\mathbf{R})$ é possível obter propriedades associadas ao movimento nuclear, por exemplo propriedades espectroscópicas associadas a vibração e rotação das moléculas. A SEP é composta por $3N-6$ dimensões, onde N é o número de átomos que compõe o sistema, sendo definida para cada estado eletrônico da molécula. É fácil compreender a complexidade da SEP para sistema poliatômicos grandes, sendo possível sua representação gráfica somente para moléculas pequenas. Neste sentido, a estratégia teórica mais comum é explorar a SEP em partes específicas de interesse para a predição da propriedade química alvo. No contexto das propriedades cinéticas e termoquímicas, os pontos mais interessantes sobre uma SEP são chamados de pontos estacionários em respeito às coordenadas nucleares. Particularmente, os associados aos mínimos de energia e os ponto de selas de

primeira-ordem (**Fig. 15**).

Figura 15: Associação entre a superfície de energia potencial 3D e um perfil energético 2D. A e C são os mínimos conectados ao estado de transição B.⁹¹

Um mínimo de energia fornece uma estimativa da configuração nuclear mais provável de uma molécula, seja ela na forma de reagente, produto ou intermediário durante a reação. Por outro lado, o ponto de sela de primeira-ordem (comumente chamado de estado de transição) é um ponto sobre a SEP que é um mínimo de energia para todas as direções, com exceção da direção do caminho de reação, para o qual é considerado um máximo. Um estado de transição sempre está conectado a dois mínimos. Neste contexto, a energia relativa do estado de transição fornece uma estimativa da barreira de transição para a formação de um mínimo ao outro. Assim, localizando os estados de transição se torna possível associá-los aos seus mínimos conectados (reagentes, produtos ou intermediários durante a reação). De forma geral, utilizando termos computacionais, os pontos estacionários são obtidos por rotinas de cálculos de energias chamadas de "otimização de geometria". Os pontos estacionários são obtidos quando cálculo do gradiente da energia é zero, ou seja, a primeira derivada da energia em relação às coordenadas nucleares é nula. Os pontos estacionários obtidos sobre a SEP são caracterizados pelo cálculo da segunda derivada, ou seja, a variação do gradiente de energia. Este passo consiste no cálculo das frequências vibracionais onde os

mínimos de energia possuem somente valores de frequências positivas e o estado de transição somente um valor de frequência negativa. O terceiro passo consiste em conectar o estado de transição com os seus mínimos correspondentes através do método da Coordenada de Reação Intrínseca (IRC).⁹² Atualmente, algoritmos eficientes para aplicação destes cálculos estão disponíveis em larga escala nos softwares de química computacional.

Dessa forma, o objetivo chave para uma descrição teórica do mecanismo de uma reação química se baseia, essencialmente, na caracterização precisa dos pontos estacionários sobre a SEP. O primeiro desafio em obter uma SEP que seja apta em descrever as propriedades termodinâmicas e cinéticas de um mecanismo de reação real consiste na escolha do método de estrutura eletrônica apropriado. O balanço entre a acurácia do método e o seu custo computacional está intimamente ligado ao tamanho do sistema. Métodos de estrutura eletrônica *ab initio* baseados na função de onda do sistema molecular são a primeira opção para a predição confiável de propriedades cinéticas e termodinâmicas. Entretanto, tais métodos exigem um enorme custo computacional, sendo muitas vezes limitados à poucos átomos. Alternativamente, a Teoria de Funcional de Densidade (DFT) se tornou uma ferramenta promissora na modelagem de reações, possibilitando tratar moléculas maiores com boa acurácia química embora exija um cuidado especial na análise dos resultados obtidos.

A escolha do modelo químico adequado é uma das primeiras tarefas no estudo de reações: 1) a qualidade das funções de base (número de funções atômicas para a valência, adição de funções de polarização funções difusas e pseudo-potenciais relativísticos); 2) modelos estruturais aproximados das espécies químicas reativas, por exemplo, substituir um grupo volumoso por um grupo menor, e.g., um t-butila por uma metila, ou omitir algum componente da reação que é considerado de pouca participação no mecanismo de reação. 3) modelo para descrever a influência do solvente (contínuo dielétrico e/ou solvente na forma explícita) e 4) outro ponto crucial é estabelecer a conexão entre o modelo teórico com os parâmetros reacionais obtidos experimentalmente. Como citado anteriormente, os observáveis no contexto da química computacional são as energias das espécies químicas. Entretanto, as energias obtidas nos cálculos de estrutura eletrônica estão associadas à energia potencial de uma molécula isolada no vácuo. A obtenção das propriedades termo-

dinâmicas e cinéticas para uma efetiva comparação com as condições reais de laboratório são feitas utilizando ferramentas da teoria da mecânica estatística. Dessa forma, um *ensemble* de moléculas é considerado, sendo que as espécies moleculares não interagem entre si como no modelo ideal de fase em gás. A partir das funções de partição eletrônica, translacional, vibracional e rotacional é possível obter as funções de estado do sistema (por exemplo a **H**, **S** e **G**) em valores de temperatura e pressão específicos. Com as contribuições termodinâmicas calculadas a partir de um modelo de gás ideal, os efeitos do solvente são incluídos diretamente na energia eletrônica do soluto isolado. Assim, são obtidos os valores de energias livre em solução G_s para os intermediários e estados de transição.

Todas estas aproximações vão refletir na qualidade da SEP. Os modelos utilizados no presente trabalho fornecem dados termodinâmicos e cinéticos que permitem somente conclusões qualitativas acerca dos sistemas estudados. Modelos mais sofisticados são necessários para resultados cinéticos e termoquímicos de alta acurácia química, entretanto, muitas vezes tais cálculos são limitados a sistemas pequenos em fase de gás e estão fora do escopo deste trabalho.

2.5 A função de onda molecular

A resolução exata da equação de Schrödinger eletrônica (**Eq.** 20) somente é possível para moléculas monoelétrônicas. Para sistemas moleculares de N -elétrons (sendo $N > 1$), o problema se torna mais complexo, pois a interação repulsiva elétron-elétron se torna um problema de muitos corpos, sendo inexistente uma resolução analítica exata desses termos a partir do Hamiltoniano eletrônico. A solução mais clássica para esse problema foi dada por Hartree, onde ele sugeriu que a função de onda eletrônica, dependente das coordenadas dos N -elétrons, fosse simplificada como um produto de funções dependentes das coordenadas de um-elétron.

$$\Psi_{ele}(\mathbf{r}) = \phi_1(\mathbf{r}_1)\phi_2(\mathbf{r}_2) \dots \phi_i(\mathbf{r}_i) \quad (22)$$

esse é conhecido como o produto de Hartree, onde o produto dessas funções monoelétrônicas, independentes entre si, fornecerão o que conhecemos como orbitais moleculares. Com a introdução da parte de spin (ω) na função espacial se cria os spin-orbitais. Mais tarde,

com a contribuição de Fock-Slater, se adiciona a propriedade anti-simétrica em relação à permuta das coordenadas eletrônicas na função, escrevendo o produtório da **Eq. 22** por meio de um determinante:

$$\Psi_{ele}(\mathbf{r}_1, \omega_1 \dots \mathbf{r}_i, \omega_i) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(\mathbf{r}_1, \omega_1) & \phi_2(\mathbf{r}_1, \omega_1) & \dots & \phi_i(\mathbf{r}_1, \omega_1) \\ \phi_1(\mathbf{r}_2, \omega_2) & \phi_2(\mathbf{r}_2, \omega_2) & \dots & \phi_i(\mathbf{r}_2, \omega_2) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \phi_1(\mathbf{r}_n, \omega_i) & \phi_2(\mathbf{r}_i, \omega_i) & \dots & \phi_i(\mathbf{r}_i, \omega_i) \end{vmatrix} \quad (23)$$

chamado de determinante de Slater, em que os spin-orbitais (ϕ_n) estão em função das coordenadas eletrônicas espaciais ($\mathbf{r}_i$) e de spin (ω_i), sendo N igual ao número de elétrons do sistema. Esta função descreve o estado quântico do sistema, respeitando o princípio de exclusão de Pauli. Utilizando-se do método varacional e, um determinante de Slater como função de onda tentativa, se pode escrever as equações de Hartree-Fock, cujas as suas soluções levam ao melhor conjunto de $\{\phi_i\}$ associados à menor energia do sistema. O método de Hartree-Fock é a base para os métodos baseados em função de onda. A partir dele, se deriva o termo de correlação eletrônica, e o objetivo dos métodos pós-Hartree-Fock é recuperá-la a fim de se aproximar o máximo possível da função de onda exata e, por consequência, da energia do sistema real.

2.6 Teoria do Funcional de Densidade

2.6.1 A Densidade Eletrônica

A Teoria do Funcional de Densidade baseia-se em diferentes princípios teóricos. O Hamiltoniano molecular depende do número de elétrons e núcleos do sistema estudado. Como mencionado na seção anterior, a utilização da função de onda molecular possibilita a descrição do sistema eletrônico do sistema, que é dependente das coordenadas (espacial e de spin) de cada elétron, para determinado arranjo nuclear. Uma alternativa simplificada seria trabalhar com outro observável onde os elétrons seriam descritos coletivamente, ou seja, a densidade eletrônica ρ , desde que a integração sobre todas as coordenadas espaciais de todos os elétrons fornece o número total de elétrons N , ou seja:

$$N = \int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (24)$$

sendo $\rho(\mathbf{r})$ uma função sempre positiva, comumente chamada de densidade eletrônica, observável central da Teoria do Funcional de Densidade (DFT).

Uma das primeiras tentativas de utilizar funcionais de densidade para calcular a energia de um sistema eletrônico foi a sugerida por Thomas, Fermi e Dirac (TFD) e, outros colaboradores, que propuseram expressar a energia cinética e de troca como funcionais de densidade utilizando um modelo de gás uniforme de elétrons. A atração entre os núcleos e elétrons e a repulsão intereletrônica foram descritas classicamente, podendo assim, ser obtidas exatamente em termos da densidade eletrônica. Os funcionais de densidade correspondentes à energia cinética e de troca foram expressos da seguinte forma:

$$T[\rho] = C_T \int \rho^{\frac{5}{3}}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (25)$$

$$E_X[\rho] = C_X \int \rho^{\frac{4}{3}}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (26)$$

onde o funcional de energia total (E) para esse modelo (TFD) é dado por:

$$E_{TDF}[\rho] = C_T \int \rho^{\frac{5}{3}}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} + \int \rho(\mathbf{r}) v_{ext}(\mathbf{r}) + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} + C_X \int \rho^{\frac{4}{3}}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (27)$$

Os quatro termos à direita na **Eq. 27** correspondem à energia cinética, ao potencial externo (potencial externo normalmente consiste na posição e na carga dos núcleos dos átomos que formam a molécula), o potencial clássico de repulsão eletrostático elétron-elétron e, por fim, a energia de troca. Apesar dessa abordagem ter sido revolucionária na época, as propriedades obtidas a partir do modelo de TFD não possuíam erros razoáveis, devido, preponderante, à descrição limitada da energia cinética pelo funcional descrito na **Eq. 25**, falhando ao predizer variadas propriedades químicas. Somente 40 anos depois, com os teoremas de Hohenberg-Kohn, o uso da densidade eletrônica como "observável" mecânico-quântico foi rigorosamente legitimado.

2.6.2 Teoremas de Hohenberg-Kohn

No trabalho de Hohenberg-Kohn foram propostos dois teoremas,⁹³ que representam o grande alicerce teórico da DFT. O Hamiltoniano molecular também pode ser desenvolvido da seguinte forma, admitindo a aproximação de Born-Oppenheimer para os sistemas moleculares, temos:

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{ne} \quad (28)$$

onde $\hat{T}$ é o operador de energia cinética e $\hat{V}_{ee}$ e $\hat{V}_{ne}$ os operadores de repulsão elétron-elétron, o quais incluem a repulsão Coulombiana e os termos não-clássicos (troca e correlação), respectivamente. O termo $\hat{V}_{ne}$ está associado à atração dos elétrons e núcleos. O $\hat{V}_{ne}$ corresponde ao potencial externo v_{ext} , que, por sua vez, é derivado da interação dos N -elétrons e as cargas de todos os núcleos Z_α , ou seja:

$$\hat{V}_{ne} = \sum_i^N \sum_\alpha -\frac{Z_\alpha}{|\mathbf{R}_\alpha - \mathbf{r}_i|} = v_{ext}(\mathbf{r}_i) \quad (29)$$

O primeiro teorema de Hohenberg-Kohn prova que não é possível se determinar dois $v_{ext}(\mathbf{r})$ diferentes partindo da mesma densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$ no estado fundamental. A consequência disso, é que a densidade eletrônica determina o potencial externo, como também o operador $\hat{H}$, a função de onda Ψ , em suma, todas propriedades do sistema! Podemos então, escrever o funcional de energia a partir dos termos do Hamiltoniano da **Eq. 28** como funcionais de densidade:

$$E[\rho(\mathbf{r})] = T[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] + V_{ne}[\rho(\mathbf{r})] \quad (30)$$

sendo que $\hat{V}_{ne}$ o termo dependente do potencial externo (**Eq. 29**), e os restantes independentes. Considerando as **Eqs. 29 e 30** permite escrever o funcional $E[\rho(\mathbf{r})]$ como:

$$E[\rho(\mathbf{r})] = T[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] + V_{ne}[\rho(\mathbf{r})] = F[\rho(\mathbf{r})] + \int \rho(\mathbf{r})v_{ext}(\mathbf{r})d\mathbf{r} \quad (31)$$

onde $T[\rho(\mathbf{r})]$ é a energia cinética e $V_{ee}[\rho(\mathbf{r})]$ a energia correspondente à interação elétron-elétron. Estes funcionais estão associados à um novo observável, $F[\rho(\mathbf{r})]$, que nasce com

esse teorema, conhecido comumente como funcional *universal* ou funcional de Hohenberg-Kohn. A energia de $V_{ne}[\rho(\mathbf{r})]$ depende do potencial externo exercidos pelos núcleos nos elétrons (por consequência da densidade eletrônica). Dessa forma, se conhecermos a forma do funcional $F[\rho(\mathbf{r})]$ e a densidade eletrônica é possível resolver a equação de Schrödinger exatamente, visto que todos termos do Hamiltoniano são conhecidos. Neste sentido, a resolução deste Hamiltoniano é aplicada igualmente para qualquer molécula! Infelizmente, não é tão simples, pois não se conhece a forma exata do funcional $F[\rho(\mathbf{r})]$. Portanto, construir uma expressão explícita para este funcional desconhecido é o maior desafio no campo da DFT.

Neste ponto, é importante refletir sobre a consequência deste teorema, onde, em princípio, é possível obter todas as propriedades do sistema conhecendo a densidade eletrônica deste, no estado fundamental. Entretanto, como se pode calcular a densidade eletrônica associada ao estado eletrônico fundamental do sistema? O segundo teorema de Hohenberg-Kohn estrutura um método de cálculo para isso. Utilizando o princípio variacional, para uma densidade eletrônica aproximada $\tilde{\rho}$, segundo o primeiro teorema, ela determina o seu potencial externo $\tilde{v}_{ext}$ e portanto a função de onda associada ao sistema $\tilde{\Psi}$. Usando esta função de onda e o Hamiltoniano aproximado, dado um potencial v_{ext} , temos que:

$$\langle \tilde{\Psi} | \hat{H} | \tilde{\Psi} \rangle = F[\tilde{\rho}(\mathbf{r})] + \int \tilde{\rho}(\mathbf{r}) v_{ext}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = E[\tilde{\rho}] \geq E[\rho] \quad (32)$$

a energia obtida da densidade eletrônica tentativa $\tilde{\rho}$ deve ser maior ou igual a energia associada à densidade eletrônica exata do sistema. O princípio variacional fornece ferramentas para encontrar a densidade eletrônica em um dado potencial externo e, assim, obter a energia do sistema. A energia do estado fundamental é obtida através da minimização do funcional de energia em respeito à variação de densidade eletrônica tentativa,

$$\left(\frac{\partial E[\tilde{\rho}]}{\partial \tilde{\rho}} \right) = 0 \quad (33)$$

De forma geral, o primeiro teorema de Hohenberg-Kohn mostra que se pode determinar o estado fundamental de um sistema, com dado potencial externo, usando a densidade

eletrônica como variável básica ao invés de usar a função de onda de N -elétrons, que é muito mais complexa de se trabalhar. Na prática, o segundo teorema de Hohenberg-Kohn estabelece o princípio variacional na DFT.

2.6.3 O Método de Kohn-Sham

Na prática, as equações obtidas a partir da **Eq. 33** são resolvidas utilizando representações aproximadas dos funcionais de densidade. As expressões para os funcionais obtidas do modelo de TFD são muito simplificadas, por isso falham na descrição dos sistemas atômicos-moleculares. Uma alternativa engenhosa foi a desenvolvida pelos pesquisadores Kohn e Sham,⁹⁴ onde o problema variacional é tratado utilizando funções de um-elétron (orbitais). Assim, constrói-se um sistema hipotético, onde há a energia cinética dos elétrons que interagem e uma parte residual associada às interações elétron-elétron, consideradas como sistema não-interagente.

O grande obstáculo em utilizar funcionais de densidade para expressar a energia do sistema está no cálculo da energia cinética, como citado no modelo TFD. Para resolver este problema, o método de Kohn-Sham se baseia nos elétrons não interagentes a fim de achar o estado fundamental. Este sistema de N -elétrons pode ser definido por um conjunto de funções orbitais $\{\phi_i\}$, ou seja, um determinante de Slater. Assim, a energia cinética dos elétrons não interagentes $T_s[\rho]$ pode ser escrita pela seguinte expressão:

$$T_s[\rho] = \langle \phi_i | \nabla_i^2 | \phi_i \rangle \quad (34)$$

É claro que $T_s[\rho]$ não é a energia cinética verdadeira do sistema $T[\rho]$. Utilizando a equação do funcional de energia do teorema de Hohenberg-Kohn, incluindo um novo funcional universal “ $G[\rho]$ ” temos:

$$F[\rho] = G[\rho] + J[\rho] \quad (35)$$

e tornando explícita a repulsão elétron-elétron, onde $J[\rho]$ é a energia de repulsão elétron-

elétron clássica (Coulomb):

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (36)$$

e $G[\rho]$ é dado por:

$$G[\rho] = T_s[\rho] + E_{XC}[\rho] \quad (37)$$

Note que $T_s[\rho]$ possui a mesma densidade eletrônica ρ do sistema que interage, assim o cálculo é do mesmo sistema. O funcional $E_{XC}[\rho]$ inclui os termos não clássicos de correlação e troca associados a interação elétron-elétron. Utilizando a equação do funcional universal da **Eq. 35**, e as **Eq. 31** e **Eq. 37**, permite escrever o funcional $E_{XC}[\rho]$ da seguinte forma:

$$E_{XC}[\rho] = (T[\rho] - T_s[\rho]) + (V_{ee}[\rho] - J[\rho]) \quad (38)$$

expressão correspondente ao funcional de correlação-troca. Esta expressão mostra que, em princípio, o termo $E_{XC}[\rho]$ inclui não somente a diferença do potencial quântico e clássico associado à repulsão elétron-elétron mais também a diferença entre a energia cinética do sistema real $T[\rho]$, ou seja o que interage, com o sistema fictício $T_s[\rho]$, o não-interagente. A estratégia agora se resume em como determinar o conjunto de funções de um-elétron independentes $\{\phi_i\}$ que descreva a energia cinética do sistema, já que o sistema não interagente será utilizado como referência. Para isso, a energia do sistema interagente da **Eq. 30** será reescrita utilizando a nova definição do funcional universal com o termo $E_{XC}[\rho]$:

$$E[\rho] = T_s[\rho] + J[\rho] + V_{ne}[\rho] + E_{XC}[\rho] \quad (39)$$

expressando a mesma equação, **Eq. 39**, em termos dos orbitais $\{\phi_i\}$ e da densidade ρ ,

temos:

$$\begin{aligned}
 E = & -\frac{1}{2} \sum_i^N \langle \phi_i | \nabla_i^2 | \phi_i \rangle + \\
 & + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \\
 & - \sum_i^N \sum_\alpha \int \frac{Z_\alpha}{|\mathbf{R}_\alpha - \mathbf{r}_i|} + E_{XC}[\rho]
 \end{aligned} \tag{40}$$

observe que o único termo que não foi explícito foi o funcional $E_{XC}[\rho]$. A densidade ρ é obtida a partir de um determinante de Slater, como definido na **Eq. 23**, assim:

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N \langle \phi_i | \phi_i \rangle \tag{41}$$

Neste ponto, de maneira similar ao método de HF, são obtidas N-equações de pseudo-autovalor derivadas a partir do método variacional, conhecidas como equações de Kohn-Sham (KS):

$$h_i^{KS} \phi_i = \epsilon_i \phi_i \tag{42}$$

onde h_i^{KS} é o operador de um-elétron de KS, definido como:

$$h_i^{KS} = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + v_{eff} \tag{43}$$

o potencial efetivo é definido pela seguinte equação:

$$v_{eff} = \int \frac{\rho(\mathbf{r}_2)}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|} d\mathbf{r}_2 - \sum_\alpha \frac{Z_\alpha}{|\mathbf{R}_\alpha - \mathbf{r}_1|} + V_{XC}(\mathbf{r}_1) \tag{44}$$

O potencial $V_{XC}(\mathbf{r}_1)$ é um potencial derivativo, descrito como:

$$V_{XC} = \left(\frac{\partial E_{XC}[\rho]}{\partial \rho} \right) \tag{45}$$

ou seja, o potencial de correlação e troca V_{XC} é definido como a derivada do funcional de correlação e troca. Como frisado anteriormente, não se conhece a forma exata do funcional $E_{XC}[\rho]$, consequentemente de V_{XC} . A estratégia básica para obter as soluções das equações

de KS (**Eq. 42**) é utilizar um procedimento iterativo, análogo ao método de Hartree-Fock-Roothaan. Entretanto, a natureza da energia eletrônica obtida é completamente diferente. O HF, por si mesmo, é declaradamente uma aproximação, portanto a correlação deve ser incluída através de outros métodos. No formalismo de KS, a correlação e a troca são incluídos através de uma correção, por meio de V_{XC} . O método de KS seria exato se a forma de $E_{XC}[\rho]$ fosse conhecida. Este fato levou à construção de uma grande quantidade de métodos matemáticos para a obtenção do V_{XC} , desde aproximações *ab initio* até a introdução de parâmetros empíricos.

2.6.4 Aproximação da Densidade Local (LDA)

A introdução do efeito de correlação eletrônica no modelo de gás uniforme de elétrons leva para a aproximação mais geral do $E_{XC}[\rho]$ chamada de Aproximação da Densidade Local (LDA). A LDA é a base de todas as aproximações de funcionais de correlação e troca. A ideia central deste modelo é assumir o pressuposto que $E_{XC}[\rho]$ pode ser escrito na seguinte forma:

$$E_{XC}^{LDA}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}) \epsilon_{XC}(\rho(\mathbf{r})) d\mathbf{r} \quad (46)$$

onde $\epsilon_{XC}[\rho(\mathbf{r})]$ é a energia de densidade que é dependente da densidade de elétrons $\rho(\mathbf{r})$. Em outras palavras, a energia de densidade é função da densidade eletrônica. A aproximação LDA consiste no cálculo de ϵ_{XC} em determinada posição $\mathbf{r}$ que pode ser computada exclusivamente do valor de $\rho(\mathbf{r})$ nesta determinada posição, ou seja para um valor “local” de $\rho(\mathbf{r})$. A densidade de elétrons deve ser a mesma sobre todas as posições. Na prática, o objetivo desta aproximação não é calcular explicitamente a energia de densidade de correlação e troca, mas sim construir funções que descrevam a repulsão intereletrônica classicamente com a introdução da parte quântica (correlação e troca) e que também incorporem a diferença de energia cinética do sistema interagente e não interagente.

A energia de densidade ϵ_{XC} é sempre tratada como uma soma individual das contribui-

ções de correlação e troca, ou seja:

$$\epsilon_{XC}(\rho(\mathbf{r})) = \epsilon_X(\rho(\mathbf{r})) + \epsilon_C(\rho(\mathbf{r})) \quad (47)$$

Como discutido no modelo de TDF, a parte de troca pode ser obtida facilmente utilizando a formulação de Dirac análoga à descrita na **Eq. 25**, ou seja:

$$\epsilon_X(\rho(\mathbf{r})) = -C\rho(\mathbf{r})^{\frac{1}{3}} \quad (48)$$

onde C é uma constante introduzida para o modelo de gás uniforme de elétrons. A energia de densidade de correlação é mais complexa de ser obtida, pois não há uma expressão explícita para $\epsilon_C(\rho(\mathbf{r}))$. Neste sentido, a energia de correlação na LDA é obtida numericamente por meio de sofisticados esquemas de interpolação, o mais utilizado é o VWN de Vosko, Wilk e Nusair.⁹⁵ Na LDA, a densidade total de elétrons é considerada pela soma conjunta das densidades de spin α e β . Para sistemas de camada aberta é necessário tratar as densidades de spin individualmente chamada de Aproximação da Densidade de Spin Local (LSDA).

O cálculo das integrais envolvendo $\epsilon_C(\rho(\mathbf{r}))$ e $\epsilon_X(\rho(\mathbf{r}))$ é uma das partes mais complicadas na teoria KS-DFT. A maioria dos códigos disponíveis utilizam integração numérica com diferentes algoritmos. As aproximações LDA e LSDA foram passos importantes para os métodos DFT fornecendo previsões de geometria, estrutura eletrônica molecular, frequências e termoquímicas razoáveis, com algumas propriedades calculadas com acurácia superior quando comparadas às obtidas pelo método HF. Todavia, isto ocorria por um cancelamento de erro entre a parte de troca, que fornecia valores subestimados, com a parte de correlação que fornecia valores superestimados. Entretanto, valores de energias de ligação são sempre superestimadas pela LDA fornecendo erros entre 20-30 %.⁹⁶ A LDA sofre limitações sérias para sistemas onde a densidade eletrônica não se comporta como um gás homogêneo. Por exemplo, no cálculo de barreira de reação, que envolve mudanças drásticas na densidade nas regiões afastadas dos núcleos dos átomos devido a quebra e formação de ligações, a LDA fornece resultados anômalos. Neste sentido, para melhorar a aproximação LDA, são

feitas correções não-locais no funcional de correlação e troca.

2.6.5 Aproximação do Gradiente Generalizado (GGA)

A lógica em aperfeiçoar a aproximação LDA consiste em somente usar informações sobre a densidade $\rho(\mathbf{r})$ em determinado $\mathbf{r}$, mas suplementar as funções de densidade da **Eq. 33** com o gradiente de densidade:

$$E_{XC}^{GGA}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}) \epsilon_{XC}^{GGA}(\rho(\mathbf{r}), \nabla \rho(\mathbf{r})) d\mathbf{r} = \int \rho(\mathbf{r}) \epsilon_X^{GGA}(\rho(\mathbf{r}), \nabla \rho(\mathbf{r})) d\mathbf{r} + \int \rho(\mathbf{r}) \epsilon_C^{GGA}(\rho(\mathbf{r}), \nabla \rho(\mathbf{r})) d\mathbf{r} \quad (49)$$

onde $\epsilon_X^{GGA}(\rho(\mathbf{r}), \nabla \rho(\mathbf{r}))$ e $\epsilon_C^{GGA}(\rho(\mathbf{r}), \nabla \rho(\mathbf{r}))$ são funções analíticas que depende de ambos, a densidade local e o gradiente de densidade. Incluindo a correção não-local pelo gradiente de densidade se define esta aproximação como "Aproximação do Gradiente Generalizado" (GGA) para a parte de troca e correlação.

Existem vários tipos de funcionais de correlação e troca GGA. A maioria são construídos com uma correção adicional no funcional LDA, ou seja, são incluídos efeitos locais e não-locais no funcional de densidade de correlação e troca. Dessa forma, a parte de troca LDA (**Eq. 47**) é corrigida por um termo não local dado pela expressão:

$$E_X^{GGA}[\rho] = E_X^{LDA}[\rho] - \sum_{\omega} F(s_{\omega}) \rho_{\omega}^{4/3}(\mathbf{r}) \quad (50)$$

onde o argumento da função F neste caso é o gradiente de densidade reduzida para a parte de spin s_{ω} , ou seja:

$$s_{\omega} = \frac{\nabla \rho(\mathbf{r})}{\rho^{4/3}(\mathbf{r})} \quad (51)$$

Por exemplo, um dos funcionais de troca mais utilizados foi o construído por Becke,⁹⁷ abreviado simplesmente de "B" ou "B88", onde a estratégia consiste em construir parametricamente a forma matemática do funcional a partir de valores de energia de troca exatos obtido experimental de gases nobres. Vários outros funcionais foram feitos com a mesma filosofia, e.g., os Perdew-Wang (PW) e *modified* Perdew-Wang (*mPW*),⁹⁸ entre outros. Alternativamente, os funcionais de troca GGA podem ser construídos utilizando

princípios totalmente *ab initio*, ou seja, derivados puramente da mecânica quântica, não contendo parâmetros otimizados empiricamente. O mais conhecido é o funcional de troca Perdew-Burke-Ernzerhof (PBE).⁹⁹ Analogamente, como discutido anteriormente para aos funcionais de correlação LDA, a obtenção de uma forma analítica para as funcionais de correlação GGA é mais complicada, assim não entraremos em detalhes na sua obtenção. Alguns exemplos de funcionais de correlação que são construídos sem parâmetros empíricos são o P86,¹⁰⁰ PBE,⁹⁹ o PW91.⁹⁸ Outro funcional de correlação GGA popular é o LYP que,¹⁰¹ diferentemente dos citados acima, não é uma correção na expressão LDA. Na prática, qualquer funcional de troca e correlação podem ser combinados para obter o potencial de troca e correlação. Muito embora, algumas combinações são estabelecidas. Por exemplo, o acronismo BLYP se refere a utilização do funcional de troca B com o de correlação LYP. A aproximação GGA permitiu aumentar a acurácia das previsões DFT para energias de ligação, barreiras de reação e outras propriedades que eram problemáticas na LDA.

Um segundo passo natural com o objetivo de tentar aprimorar as correções não-locais na parte LDA foi introduzir a dependência da derivada de segunda ordem da densidade que corresponde o próximo termo da expansão de Taylor da densidade em determinado $\mathbf{r}$, i.e., o Laplaciano da densidade $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$. Além disso, foi adicionada a dependência da energia cinética de densidade τ . Os funcionais obtidos por esta aproximação são chamados de meta-GGA, ou seja:

$$E_{XC}^{meta-GGA}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}) \epsilon_{XC}^{meta-GGA}(\rho(\mathbf{r}), \nabla\rho(\mathbf{r}), \nabla^2\rho(\mathbf{r}), \tau) d\mathbf{r} \quad (52)$$

a energia cinética de densidade pode ser definida como:

$$\tau(\mathbf{r}) = \sum^{occ} \frac{1}{2} |\nabla\phi_i|^2 \quad (53)$$

em que τ é obtida através do conjunto de orbitais KS. Alguns exemplos de funcionais meta-GGA de troca e correlação que podem ser destacados são os funcionais B98¹⁰² e o TPSS.¹⁰³ Embora a inclusão da dependência do Laplaciano aumento consideravelmente a

complexidade no cálculo destes funcionais e, portanto, o custo computacional, em geral, não foram obtidas melhoras significativas quando comparados aos funcionais GGA.

2.6.6 Funcionais Híbridos

Como brevemente discutido anteriormente, o uso de funcionais de correlação e troca LDA superestimam as predições de energias de ligação. Alguns funcionais GGA também fornecem este tipo de tendência, mas em menor extensão. Já o método HF, em geral, subestima estas energias. Neste sentido, esta tendência de valores contraditórios sugerem uma combinação entre os dois métodos para a parte de troca, visto que sua contribuição é substancialmente maior que a parte de correlação. Esta combinação somente é possível utilizando sofisticados argumentos teóricos baseados na formulação da conexão adiabática.¹⁰⁴ A utilização da parte de troca HF para se obter o potencial de correlação e troca origina a classe de funcionais mais utilizados dentro da DFT: os funcionais híbridos. Na sua primeira aplicação, a energia de correlação e troca foi calculada usando metade da parte de troca de HF utilizando a determinante de Slater obtida pelo método KS e a outra metade da energia de troca LDA correspondente a densidade eletrônica. Esta primeira aproximação, chamada de H&H,¹⁰⁵ foi proposta por Becke:

$$E_{XC}^{H\&H} = \frac{1}{2}E_X^{HF} + \frac{1}{2}E_X^{LDA} + E_C^{LDA} \quad (54)$$

Esta abordagem forneceu resultados bem melhores para a LDA em numerosos casos. Em uma segunda etapa, Becke propôs a adição da parte de troca exata HF na aproximação GGA, utilizando o funcional de troca B88⁹⁷ e o de correlação LYP,¹⁰¹ que resultou na combinação HB&HLYP:¹⁰⁵

$$E_{XC}^{HB\&HLYP} = \frac{1}{2}E_X^{HF} + \frac{1}{2}E_X^{LSDA} + \Delta E_X^{B88} + E_C^{LYP} \quad (55)$$

Uma segunda estratégia foi utilizar coeficientes parametrizados empiricamente a fim de maximizar a utilidade do método. Becke foi o primeiro em utilizar isto desenvolvendo o

funcional híbrido de correlação e troca de 3-parâmetros:¹⁰⁶

$$E_{XC}^{B3PW91} = aE_X^{HF} + (1 - a)E_X^{LSDA} + b\Delta E_X^{B88} + E_C^{LDA} + cE_C^{PW91} \quad (56)$$

onde a , b e c foram obtidos com valores de 0,20, 0,72 e 0,81, respectivamente. Estes coeficientes foram estimados a partir de um banco extenso de dados experimentais. B3PW91 se refere ao esquema de 3-parâmetros, como também a aproximação GGA de troca e correlação utilizando os funcionais B88⁹⁷ e PW91.⁹⁸ Subsequentemente, Stevens et al. modificou este funcional na parte de correlação substituindo o PW91 pelo LYP. Dessa forma, nasceu o B3LYP:¹⁰⁷

$$E_{XC}^{B3LYP} = aE_X^{HF} + (1 - a)E_X^{LSDA} + b\Delta E_X^{B88} + cE_C^{LYP} \quad (57)$$

Note que o funcional de correlação LYP foi construído para o cálculo de toda a energia de correlação, não uma correção na LDA como acontece no PW91. Os parâmetros a , b e c são os mesmos do B3PW91: 0,20, 0,72 e 0,81, respectivamente. A utilização do LYP forneceu desvios menores do que o PW91 para energias de ligação e atomização quando comparado com uma larga gama de dados experimentais envolvendo moléculas com átomos do grupo principal da tabela periódica. Rapidamente o funcional híbrido B3LYP se tornou um dos mais aplicados na DFT. Muitos resultados eram comparados aos métodos pós-HF altamente correlacionados com um custo computacional em algumas ordens de grandeza menor. Muitos outros funcionais híbridos foram desenvolvidos análogos ao B3LYP, como também funcionais híbridos meta-GGA, e.g., o TPSSH.¹⁰⁸ Outros funcionais híbridos importantes meta-GGA que possuem um esquema de parametrização mais complicado, que incluem também efeitos de dispersão (seção 2.6.7), são da família de Minnesota (M) desenvolvida por Truhlar e colaboradores. Os funcionais da família M06 têm ocupado posição de grande destaque nos últimos anos: M06-L (funcional puro, 0 % de troca HF),¹⁰⁹ M06 (25% de troca HF),¹¹⁰ M06-2X (52% de troca HF)¹¹⁰ e M06-HF (100% de troca HF)¹¹⁰ foram amplamente aplicados na última década para inúmeros problemas mostrando resultados superiores ao B3LYP e outros funcionais, sendo o M06 e o M06-L recomendados segundo para o tratamento sistemas organometálicos os autores. Mais recentemente, o grupo de

Truhlar publicou uma série de novos funcionais da família M08 e M11.¹¹¹

2.6.7 Problemas na DFT

A DFT sofreu um avanço incrível nos últimos anos, não somente no aspecto teórico com a formulação crescente de novos funcionais, mas também no aspecto técnico. Atualmente, pacotes de programas computacionais com inúmeros códigos fornecem uma interface amigável para a aplicação dos métodos baseados na DFT para inúmeros tipos de problemas na química. Neste sentido, a DFT é considerada por muitos usuários uma *black box* de ferramentas que fornecem resultados surpreendentes. Entretanto, existem problemas na DFT que se não criteriosamente analisados podem levar à conclusões equivocadas. Vários trabalhos foram produzidos a fim de discutir e mostrar os problemas e limitações da DFT na predição de várias propriedades, portanto, seremos breves na discussão destes tópicos.

Dispersão. Os funcionais de correlação e troca baseados na teoria de KS, com correções locais e não locais, não descrevem as interações intermoleculares fracas de caráter não-covalente de cunho atrativo, chamadas de forças de dispersão ou forças de London. Vários exemplos envolvendo a interação não-covalente de dímeros como, por exemplo, o benzeno e nitrogênio (veja os trabalho de Boys¹¹² e Couronne,¹¹³ respectivamente) mostraram que os funcionais puros e híbridos foram inábeis em descrever o mínimo associado à estes dímeros. Neste sentido, para predições de geometria e energias apropriadas, principalmente para moléculas e fragmentos grandes, um tratamento realístico das forças de dispersão deve ser feito na DFT. Existem vários tipos de correções de dispersão, por exemplo, funcionais onde a correção é feita pela inclusão de termos não-locais a fim de incluir a dispersão no funcional de correlação e troca, e.g., os da família de Minnesota (M) desenvolvidos por Truhlar. Há também correções de cunho empírico, onde a energia de dispersão é incluída separadamente na energia final. Outros métodos também foram desenvolvidos mas vão além do escopo deste trabalho. Para detalhes sobre correções de dispersão na DFT sugerimos as seguintes revisões.^{114,115}

As correções empíricas DFT-D são as mais utilizadas devido ao seu custo mais baixo e bons resultados.¹¹⁶ A energia de dispersão entre duas moléculas pode ser particionada em contribuições atômicas. Assim, uma correção da energia de dispersão é feita na energia

KS-DFT, ou seja:

$$E_{total} = E_{DFT} + E_{disp} \quad (58)$$

$$E_{disp} = - \sum_{i>j} \sum_{n=6,8..} s_n \frac{C_n^{ij}}{r_{ij}^n} f_n^{damp}(r_{ij}) \quad (59)$$

Na primeira equação (**Eq.** 58), o termo E_{DFT} se refere à energia obtida através de funcional de correlação e troca e E_{disp} é a energia de dispersão. Na segunda equação (**Eq.** 59), os índices i,j se referem a todos pares de átomos do sistema e r_{ij} a distância entre os pares; s_n o fator escalar global; f_n^{damp} se refere às funções *damping* que possui natureza distinta dependendo da distância entre os pares de átomos r_{ij} ; o termo C_n^{ij} se refere aos coeficientes de dispersão associados aos pares i,j . Note que a correção DFT-D não afeta o tratamento da estrutura eletrônica do sistema, somente depende da distância entre os átomos presentes no sistema, ou seja, da geometria dos fragmentos. Vários tipos de funções *damping* foram construídas dentro das correções de dispersão, por exemplo as DFT-D1¹¹⁷ e DFT-D2¹¹⁸ desenvolvidas por Grimme, DFT-D-corrigidas por Jurecka,¹¹⁹ Outra estratégia é a reparametrização do funcional incluindo termos de dispersão, como feito por Chai e Head-Gordon no ω B97X¹²⁰ originando o ω B97X-D.¹²¹ A mais recente versão, e utilizada em parte deste trabalho, foi a DFT-D3,¹²² que possui a seguinte função *damping*:

$$f_n^{damp}(r_{ij}) = \frac{1}{1 + 6\left(\frac{r_{ij}}{s_n r_0^{ij}}\right)^{-\alpha_n}} \quad (60)$$

onde s_n é um conjunto de fatores escalares parametrizados para cada funcional e α_n o fator de declividade. Neste sentido, por exemplo, para o B3LYP-D3 os valores de s_n serão diferentes dos associados ao PBE0-D3. Recentemente, o método DFT-D3 mostrou bom desempenho para estimar várias propriedades cinéticas e termodinâmicas.¹²³

Erro da auto-interação. Como mencionado nas seções anteriores, os funcionais de correlação e troca são baseados no tratamento clássico das interações elétron-elétron que inclui a energia de repulsão do elétron com ele mesmo. Esta auto-interação é parcialmente removida pela parte de troca do funcional, porém não totalmente como acontece nos métodos baseados em função de onda com a referência HF. Esta parte residual oriunda do

termo da auto-interação algumas vezes pode fornecer erros significantes na energia da **Eq. 39**, principalmente no cálculo entre sistemas com elétrons emparelhados e desemparelhados.¹²⁴ O problema de auto-interação pode ser reparado com a introdução de correções no funcional de correlação e troca.¹²⁵ Estes funcionais corrigidos produzem resultados mais consistentes sobre os sistemas problemáticos devido ao erro de auto-interação.¹²⁶ Entretanto, a acurácia destes funcionais é acentuadamente menor, por exemplo, para a predição de energias de atomização e potencial de ionização para vários tipos de moléculas.¹²⁷ Isto indica que o "erro" provido da auto-interação na energia de correlação e troca DFT é crítico para um bom desempenho dos funcionais de densidade, desde que a remoção total da auto-interação aparentemente prejudica a introdução de correlação eletrônica. Infelizmente, estes efeitos não são claramente delimitados para cada tipo de funcional e sistema a ser estudado. A DFT muitas vezes produz bons resultados de energias com os funcionais híbridos devido ao cancelamento parcial do erro auto-interação com a parte exata de troca HF, contudo, não é óbvio quantificar a magnitude deste cancelamento, pois ele depende da propriedade e do sistema a ser estudo. Para uma discussão mais detalhada acerca deste aparente cancelamento de erro indicamos a excelente revisão de Harvey.¹²⁸

2.6.8 A DFT e sistemas organometálicos

O desenvolvimento da DFT mudou drasticamente o campo da química computacional no estudo de sistemas organometálicos. A partir da década de 90, vários funcionais se mostraram capazes de fornecer predições acuradas de propriedades associadas à estrutura, ligação, reatividade, espectroscopia de compostos organometálicos. Uma das principais causas do sucesso da DFT para estes sistemas está associada à relação de custo computacional com acurácia. A utilização de métodos baseados em função de onda para o tratamento destes sistemas é extremamente complicada. Primeiro, para a descrição da ligação envolvendo metais de transição, é necessário o tratamento apropriado da correlação eletrônica. Para isso, usualmente são necessários métodos altamente correlacionados (CCSD(T), CASPT2, MRCI) para obter resultados adequados. Atrelado a isso, conjuntos de funções de base grandes (funções difusas e com alto momento angular) são necessários para garantir uma alta flexibilidade da função de onda. Na teoria KS-DFT, a densidade

eletrônica é obtida somente por um determinante, assim, é necessário conjuntos de funções muito mais simples para atingir uma descrição razoável da densidade eletrônica. Neste sentido, métodos baseados na função de onda são muitas vezes proibitivos para muitos casos de sistemas organometálicos ficando restritos a sistemas modelos de poucos átomos. A DFT fornece resultados razoáveis para sistemas maiores, tornando-se uma das ferramentas mais importantes no entendimento da química organometálica. Várias revisões foram feitas para estudar a acurácia da DFT para variados problemas utilizando sistemas organometálicos.¹²⁹ No final desta seção iremos mostrar, sucintamente, alguns dos níveis de teoria na DFT mais utilizados para estudar metais de transição e complexos organometálicos.

Geometria - Bases, pseudopotenciais e funcionais. Para cálculos de sistemas com metais é imperativo utilizar um potencial efetivo para os elétrons mais internos (ECP), visto que os efeitos relativísticos escalares aumentam consideravelmente com o aumento da carga nuclear. A escolha mais popular é o conjunto de funções de base LANL2DZ, no qual descreve os elétrons mais internos por meio do potencial efetivo "Los Alamos National Laboratory" (LANL) combinado com bases de qualidade dupla-zeta (VDZ) para os elétrons de valência.¹³⁰ Entretanto, o conjunto de função de base SDD¹³¹ com o ECP Stuttgart-Dresden e CEP-31G¹³² com ECP de Stevens/Cundari também com funções VDZ para valência são os mais adequados para estudos envolvendo metais. Para átomos leves usualmente utiliza-se as funções "split-valences" de Pople.¹³³ Para "split-valences" VDZ se utiliza o acronismo X-YZ+G*, onde X representa o número de gaussianas associadas a cada orbital interno de cada átomo da molécula. Y e Z indicam o número de gaussianas contraídas associadas as duas contrações de funções de base VDZ para cada orbital de valência. Para a base triple-zeta (VTZ) para a valência se utiliza o temo X-YZW+G*, onde Y,Z e W indicam o número de gaussianas primitivas para cada uma das três contrações associadas aos orbitais atômicos de valência. O símbolo * = (d) se refere a adição de funções de polarização (P) do tipo *d* e * = (f) para a adição de funções de momento angular *f*. O símbolo * = (d,p) se refere a adição de funções de polarização *d* para os átomos mais pesados e *p* para os átomos de hidrogênio. Os símbolos + e ++ se referem a adição de funções difusas (D) para os átomos pesados e para os átomos pesados e de hidrogênio, respectivamente. Especificamente, para estudos DFT de sistemas organometálicos de metais de transição, a

utilização dos conjuntos 6-31G(d) para os átomos leves para complexos neutros e catiônicos e 6-31+G(d) para complexos aniônicos e SDD para os metais e átomos pesados é a estratégia base para a obtenção de geometria e frequências. Em relação aos funcionais de densidade, o B3LYP, em geral, fornece boas geometrias para variados complexos organometálicos. Outros funcionais com bons resultados são o BP86, TPSS, TPSSh, B3P86, PBE0 e M06.¹³⁴ Schoenebeck *et al.* mostrou recentemente que, para sistemas organometálicos, os funcionais que produzem bons resultados no cálculo de geometrias são o B3LYP, M06 e ω B97X-D.¹³⁵

Energias - Bases, pseudopotenciais e funcionais. Como mencionado, os cálculos DFT são menos sensíveis ao tamanho de conjunto de funções de base. A estratégia comum utilizada em cálculos DFT para sistemas organometálicos é utilizar conjuntos de funções menores para os cálculos de geometria e frequência e, a partir desta geometria, realizar cálculos pontuais empregando conjuntos de função de bases maiores. Esta estratégia é justificável, pois é sabido que os valores de geometria convergem mais rápido do que os de energias com o aumento do tamanho do conjunto de funções de base. Existem várias estratégias e combinações de conjunto de funções de base para o cálculo de energias de complexos metálicos. As bases de Karlsruhe da segunda geração (def2-QVZNPd),¹³⁶ onde N = D,T,Q, construídas pelo grupo de Ahlrich vem se mostrando uma excelente opção para cálculos pontuais em sistemas organometálicos, visto que elas foram construídas para serem usadas associadas com ECP. Por exemplo, Yates e colaboradores sugerem para os cálculos de energias envolvendo complexos organometálicos a utilização do conjunto de base de qualidade quadrupla-zeta (def2-QZVPd) com a adição de funções de polarização (P) associadas ao ECP do conjunto SDD para o metal e o conjunto 6-311++G(2d,p) para os átomos leves. Para as geometrias, os autores sugerem aplicar o conjunto SDD para os metais e 6-31G(d) para os átomos leves. Os autores aplicaram esta estratégia de função de base em uma série de trabalhos teóricos com ênfase na descrição de mecanismos de reação envolvendo sistemas organometálicos baseados no paládio e no ouro.¹³⁷ Dessa forma, aplicamos esta estratégia para alguns dos sistemas estudados no presente trabalho. Nós também sugerimos um exemplo de *input* deste cálculo para o Gaussian09 no Apêndices. As bases de Karlsruhe podem ser acessadas na biblioteca de funções de base de acesso aberto "EMSL Basis Set Exchange" através do link: <https://bse.pnl.gov/bse/portal>. A

parte da escolha dos funcionais de densidade nos cálculos de energia é mais variada. Em muitos casos, vários funcionais fornecem resultados razoáveis do sistema alvo. Martin e colaboradores também reportaram um estudo "benchmark" aplicando vários funcionais de densidade sobre a energia de ativação de protótipos de reações organometálicas envolvendo paládio e alcanos.¹³⁸ Os autores indicam que não existem somente um funcional, mas vários tipos que fornecem resultados razoáveis, sendo eles: PBE0, B3LYP, BP86, entre outros. Os autores também mostram que a utilização de funcionais meta-GGA para a parte de correlação é benéfica para os casos estudados, como, por exemplo, a aplicação do funcional TPSSB95.¹³⁹ Outro interessante trabalho mostra que, para sistemas organometálicos com ligantes grandes, são necessários funcionais com correção de dispersão caso contrário erros significativos nas energias são observados. Funcionais com a adição da correção de dispersão B3LYP-D3 e ω B97X-D foram as abordagens com melhores resultados segundo os autores.¹⁴⁰ Recentemente, Schoenebeck e colaboradores publicaram uma revisão consistente sobre os funcionais de densidade mais aplicados para cálculos de energia envolvendo complexos de Ni, Pd, Ir e Rh.¹³⁵ Atualmente, o M06 é o funcional mais aplicado para estes sistemas, seguido do B3LYP, M06-L e das abordagens DFT-D3.

2.7 Cálculos dos efeitos de solvente

A grande maioria das reações organometálicas são aplicadas em solução. Igualmente às reações orgânicas envolvendo compostos do grupo principal, as reações organometálicas são extensivamente afetadas pela natureza do solvente. Dessa forma, para estudos teóricos realísticos destes sistemas em solução, a interação soluto-solvente deve ser razoavelmente bem descrita. A introdução do efeito de solvatação utilizando somente métodos de estrutura eletrônica é desafiadora, pois definir o número e as posições das moléculas de solvente nas camadas de solvatação ao redor do soluto, não é uma tarefa trivial, além de ser, muitas vezes, computacionalmente muito dispendioso. Neste sentido, alguns trabalhos propuseram abordagens híbridas de QM/MM combinadas com simulações baseadas nos métodos de Monte-Carlo para calcular explicitamente a camada de solvatação.¹⁴¹ Uma abordagem mais simples, que se tornou muito popular, é o uso de métodos de solvatação baseados

em um modelo de contínuo dielétrico. Em uma situação real, as moléculas interagem através de forças intermoleculares de cunho eletrostático, dispersivo e da repulsão de troca. Quando o solvente é modelado como um contínuo dielétrico somente a parte eletrostática da interação soluto-solvente é simulada, sendo que as demais forças são incluídas através de outras aproximações. Na **Fig. 16** está uma comparação esquemática entre a solvatação explícita e a modelada através de um contínuo dielétrico.

Figura 16: Na esquerda, a representação da solvatação de uma molécula de cetona em água. Na direita, uma representação do solvente sendo descrito por um contínuo dielétrico e a cavidade com o soluto. As cargas polarizadas sobre a cavidade representam a interação eletrostática soluto-solvente.

Dessa forma, embebido neste contínuo, há uma cavidade para acomodar o soluto e, nesta cavidade, ocorre a distribuição de cargas que descreve a interação entre o solvente (dielétrico) e o soluto. A polarização gerada sobre a cavidade depende do potencial eletrostático total, que é obtido através da soma dos potenciais eletrostáticos gerados pelo soluto e pelo dielétrico. Entretanto, o potencial eletrostático total depende da distribuição das cargas sobre a superfície da cavidade. A solução deste problema é aplicar um processo iterativo, onde com um conjunto de cargas do soluto inicial em mãos, se gera um novo potencial eletrostático total a partir do dielétrico. Deste potencial eletrostático total gerado na primeira iteração, novas cargas são geradas e o processo ocorre novamente até atingir-se a convergência entre as cargas e o potencial associados à interação soluto-solvente.

Estabelecida a ideia geral do modelo de cargas, derivado do contínuo dielétrico, para descrever a interação soluto-solvente, o próximo passo é relacionar este modelo com os cálculos de estrutura eletrônica. Como mencionado anteriormente, a interação soluto-solvente depende do potencial gerado pelo dielétrico. Dessa forma, a nuvem eletrônica do soluto sofre uma deformação a partir das cargas geradas com a polarização do dielétrico

sobre o soluto. Utilizando uma formulação simplificada, o efeito do solvente é levado em conta nos cálculos de energia através de uma perturbação do hamiltoniano molecular do soluto $\hat{H}_0$, ou seja:

$$\hat{H}_s = \hat{H}_0 + V_d(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (61)$$

onde o hamiltoniano molecular em solução $\hat{H}_s$ é obtido através da inclusão do potencial de interação das cargas geradas a partir do dielétrico $V_d(\mathbf{r}, \mathbf{R})$, sendo que este potencial depende da posição espacial de cada elétron e dos núcleos. Em outras palavras, o efeito do solvente é incluído através de um novo hamiltoniano molecular com termos associados ao efeito do solvente.

O modelo do contínuo dielétrico empregado nos sistemas propostos aqui é o Modelo de Solvatação baseado na Densidade (SMD) elaborado por Cramer, Truhlar e colaboradores da série SMx.¹⁴² Neste modelo, a esfera da cavidade molecular associada ao soluto é construída a partir esferas sobrepostas com raios específicos para cada átomo. No método SMD, a energia eletrônica em solução é obtida através do método "Self-Consistent Reaction Field" (SCRF), onde a partir do potencial $V_d(\mathbf{r}, \mathbf{R})$ as energias são calculadas de maneira iterativa. De forma geral, a energia SCRF pode ser expressa na seguinte forma:

$$E(SCRF) = E_{elec} + E_{disp} + E_{rep} + E_{cav} \quad (62)$$

onde o termo E_{elec} corresponde a energia eletrostática estimada através do modelo de cargas do contínuo dielétrico para determinado solvente. Os termos não-eletrostático de cunho dispersivo (E_{disp}) e o de repulsão de troca (E_{rep}) são adicionados separadamente na energia eletrônica em solução. Além disso, também é incluída a energia associada à formação da cavidade (E_{cav}) que vai depender do formato e tamanho da cavidade onde o soluto é acomodado. Aqui apresentamos uma ideia simplificada do modelo do contínuo dielétrico para o solvente e como é feita a utilização deste modelo nos cálculos de estrutura eletrônica. Na literatura existem vários métodos e estratégias de implementação distintas para este modelo. Para o aprofundamento sobre os modelos matemáticos, métodos, estratégias de implementação e aplicações recomendamos a revisão de Pliego Jr.¹⁴³ de Cramer e Truhlar¹⁴⁴ e Sunoj e Anand.¹⁴⁵

3 Objetivos Gerais

- Investigar teoricamente o mecanismo da reação de Heck catalisada por complexos suportados por ligantes NHC.
- Investigar teoricamente a seletividade das reações de Heck-Matsuda envolvendo álcoois alílicos cíclicos e acíclicos.

4 Resultados e Discussão

4.1 Aplicações dos ligantes NHC nas reações de Heck

Nesta parte deste trabalho, iremos mostrar e discutir resultados teóricos obtidos sobre alguns sistemas catalíticos da reação de Heck. Em destaque, complexos de paládio suportado por ligantes NHC foram teoricamente analisados em diferentes tipos de sistemas. Estes trabalhos nasceram de colaborações com outros pesquisadores experimentais e teóricos, assim, para cada sistema, uma breve introdução será abordada mostrando a motivação do estudo teórico realizado.

4.1.1 Complexo de paládio aniônico $\text{TBA}(\text{NHC})\text{PdCl}_3$ como pré-catalisador

O primeiro exemplo da reação de Heck deste trabalho foi reportado em 2015 em colaboração com o Prof. Oscar Navarro da Universidade de Oregon, USA.¹⁴⁶ A sua pesquisa principal se baseia na síntese de ligantes NHC e sua reação com metais, principalmente o paládio, para a obtenção de novos complexos catalisadores para reações de acoplamento cruzado. Navarro e seu grupo, primeiramente, reportaram o uso de complexos $(\text{NHC})\text{-PdCl}_2(\text{TEA})$ (**1**), sendo TEA = trimetilamina e o grupo R = 2,6-diisopropil do NHC, como pré-catalisadores para a reação de Heck envolvendo haletos de bromo e cloro.¹⁴⁷ O estireno foi utilizado como olefina. Excelentes rendimentos e seletividade foram obtidos, destacando a alta atividade catalítica para os haletos de cloro, geralmente eletrófilos pouco reativos. Entretanto, era necessária a utilização do brometo de tetrabutilamônio como aditivo para a reação ocorrer (TBAB). Posteriormente, focando no papel deste aditivo, foi substituído o cloreto de tetrabutilamônio (TBAC) não mudando drasticamente a efetividade da reação. Entretanto, quando o complexo de paládio (II) **1** e TBAC foram colocados em acetona anidra foi obtido um novo complexo, de carga negativa, associado ao contra-íon tetrabutilamônio, o $[\text{TBA}][(\text{NHC})\text{PdCl}_3]$ (**Fig. 17**).

O complexo **2** foi isolado e sua estrutura foi analisada por difração de raio-X. A **Fig. 18** mostra que o complexo de paládio **2** possui uma geometria quadrado planar. A distância Pd-Cl2 (2,3770(7) Å) possui um valor maior quando comparada às ligações Pd-Cl1 e Pd-

Figura 17: Síntese do complexo [TBA][(NHC)PdCl₃] (**2**). Reação de Heck envolvendo a arilação da olefina estireno e brometo de arila. O complexo aniônico de paládio **2** suportado por ligantes NHC foi utilizado como pré-catalisador.¹⁴⁶

Cl₃ (2,3020(6) Å) devido, preponderantemente, à forte influência *trans* do ligante NHC. O cátion tetrabutylamônio está afastado em aproximadamente 4,62 Å. Este tipo de complexo de paládio aniônico foi isolado pela primeira vez e nunca foi utilizado como pré-catalisador na reação de Heck. Surpreendentemente, o complexo aniônico **2** mostrou uma excelente eficiência catalítica na arilação do estireno utilizando o brometo de arila e como base o carbonato (CO₃²⁻) e o hidrogenocarbonato (HCO₃⁻), Rendimentos acima de 90 % foram obtidos com total seletividade para o produto linear com configuração *trans*. Além disso, uma baixa carga de paládio foi necessária (0,5 mol %) mostrando uma excelente atividade catalítica deste complexo como pré-catalisador.

A partir destes resultados experimentais cálculos DFT foram feitos a fim de entender melhor o mecanismo desta reação. Os primeiros resultados sobre este sistema foram obtidos utilizando o funcional M06-L. O conjunto de funções de base 6-31+G(d) e SDD foram utilizados para o paládio e os átomos leves, respectivamente. As energias foram calculadas utilizando o solvente dimetilformamida (DMF). As energias em gás possuem correções térmicas (298,15 K) e de energia de ponto-zero (ZPE). Os outros valores em **Fig. 19** são as energias eletrônicas com o efeito do solvente considerado pelo método SMD. Uma outra aproximação importante foi a modelagem dos ligantes, pois, no trabalho experimental, foram utilizados grupos volumosos no NHC, R = 2,6-diisopropil, e, para simplicidade,

Figura 18: Geometria molecular da estrutura do cristal [TBA][(NHC)PdCl₃] **2** com uma molécula de água. Átomos de hidrogênio foram omitidos por claridade. Algumas distâncias de ligação foram selecionadas (em Å) e ângulos (em °): C1-PD1: 2,3020 (6); PD1-CL2: 2,2770(7); C1-PD1-CL1: 89,89; C1-PD1-CL3: 88,61.

buscando fim diminuir o custo computacional, foram utilizados grupos menores, R = metil. Dessa forma, a influência eletrônica do NHC foi majoritariamente analisada. Todos os cálculos foram feitos no Gaussian09 versão (D01).

O perfil energético da catálise pode ser visto na **Fig. 19**. Os cálculos mostram que, muito provavelmente, o complexo inicial de paládio(II) **2** sobre uma eliminação redutiva do Cl₂ envolvendo dois cloretos formando um complexo aniônico de paládio(0) com 14-elétrons **3** que efetivamente atuará como o catalisador da reação. A primeira etapa é a adição oxidativa do brometo de arila no complexo **3**. A formação do intermediário η^2 **4** é favorável (-10,4 kcal mol⁻¹). O estado de transição de três centros **TS1** mostra que a adição oxidativa ocorre de maneira concertada (**Fig. 20**), de forma análoga aos processos envolvendo complexos de paládio neutros. Entretanto, os cálculos DFT mostram que a barreira energética para os complexos aniônicos discutidos no presente sistema é pequena (por volta de 5 kcal mol⁻¹). Além disso, a etapa foi calculada como acentuadamente exotérmica em direção ao complexo quadrado planar de paládio(II) **5** (-43,5 kcal mol⁻¹). Estes resultados mostram a adição oxidativa muito favorável e, provavelmente, irreversível. Na **Fig. 20** estão presentes as geometrias otimizadas do intermediário **4** e o estado de transição **TS1**. A coordenação η^2 entre o anel benzênico e o centro de paládio é estabelecida durante a otimização da estrutura do **4**. Já o estado de transição de três centros **TS1**, com carga negativa, mostra que a quebra da ligação Ar-Br para a formação das duas novas ligações Pd-Ar e Pd-Br acontece de forma concertada, onde o átomo de Br está ainda distante do centro de Pd, por volta de 3,11 Å. A próxima etapa consiste na dissociação do brometo do complexo de paládio(II) **5** a fim de ocorrer a adição do estireno e formação do complexo- π **6**. Este processo de troca de ligantes entre o brometo e estireno, quando calculado em fase gasosa, teve o seu custo energético estimado em 15,5 kcal mol⁻¹. Entretanto, com a adição do efeito de solvente DMF nas energias eletrônicas, a alta polaridade do meio compensa o custo energético da dissociação devido à estabilização do íon brometo em solução.

Figura 19: Perfil energético (em kcal mol⁻¹) do ciclo catalítico da reação de Heck envolvendo o complexo aniônico (NHC)PdCl **3** como catalisador da reação.

Figura 20: Geometrias otimizadas do intermediário η^2 **4** e o estado de transição **TS1** associados à etapa de adição oxidativa aniônica. Distâncias de ligação em Å

Neste ponto, ocorre a formação da ligação C-C pela etapa de inserção migratória. Na **Fig. 21** estão presente as estruturas otimizadas dos estados de transição **TS2a** e **TS2b** associados à inserção migratória α e β para a formação do produto de configuração linear e ramificada, respectivamente. As reações de Heck estão em um regime cinético e termodinâmico chamado de condição de Curtin–Hammett,¹⁴⁸ onde a configuração do produto formado vai depender diretamente das energias relativas entre os estados de transição, não da constante de equilíbrio envolvendo os intermediários da etapa de reação. Dessa forma, a **Fig. 20** mostra que a energia relativa do **TS2a** é 4,6 kcal mol⁻¹ menor comparativamente ao seu estado de transição regioisomérico **TS2b**. Estes dados revelam uma predição de uma reação totalmente regioseletiva para o produto de configuração linear, em perfeita concordância com o produto acoplado detectado nos resultados experimentais (**Fig. 17**). Neste sentido, o perfil energético da inserção migratória associado ao **TS2a** foi explorado na **Fig. 19**. O complexo alqueno-paládio(II) **6** está conectado ao **TS2a** por uma barreira de 7,3 kcal mol⁻¹. A formação do complexo- σ **7** ocorre via um processo exotérmico, com uma energia relativa calculada em -48,4 kcal mol⁻¹. Estes resultados também mostram a inserção migratória como um processo provavelmente irreversível e cineticamente favorável.

Figura 21: Geometrias otimizadas dos estados de transição da inserção migratória e β -eliminação associadas ao produto linear (**TS2a**) e ramificado (**TS2b**) com configuração *trans* (**TS3a**) e *cis* (**TS3b**). Energias relativas aos reagentes separados estão mostradas em kcal mol⁻¹. Distâncias de ligação em Å

A etapa posterior à inserção migratória consiste na β -eliminação do hidreto de paládio. Na **Fig. 21** estão presentes as geometrias dos estados de transição **TS3a** e **TS3b** correspondentes à β -eliminação para formar os produtos isoméricos *trans* e *cis*, respectivamente. Assumindo também a condição de Curtin–Hammet para a estereosseletividade da reação, o **TS3a** é 2,9 kcal mol⁻¹ mais estável que **TS3b**. Portanto, os cálculos DFT predizem que a reação é totalmente estereosseletiva para o produto *trans*, em sintonia com a configuração detectada experimentalmente (**Fig. 17**). O perfil energético da catálise presente na **Fig. 19** revela que o estável intermediário agóstico **8** (-45,0 kcal mol⁻¹) está conectado ao estado de transição **TS3a** através de uma barreira de 8,2 kcal mol⁻¹. O hidreto de paládio(II) **9** (-35,8 kcal mol⁻¹) é formado com o produto final ainda coordenado ao centro metálico. Diferentemente das etapas anteriores, os cálculos DFT revelaram a β -eliminação como endotérmica e reversível. Estes dados estão em concordância com outros trabalhos teóricos sobre a reação de Heck que também mostram a β -eliminação também como reversível.¹⁴⁹ Neste sentido, uma eliminação redutiva eficiente deve ser necessária para atingir eficiência catalítica, ou seja, a natureza da base é muito importante, assim como evidenciado pelos resultados experimentais.

Figura 22: Geometrias otimizadas do intermediário do estado de transição **TS4** e o intermediário de paládio(0) **12** associados à eliminação redutiva aniônica. Distâncias de ligação em Å

A etapa final do ciclo catalítico é a eliminação redutiva. Na modelagem desta etapa a base HCO_3^- foi utilizada nos cálculos, em linha com os procedimentos experimentais. O

produto é liberado no meio formando o hidreto de paládio tri-coordenado **10** (-23,1 kcal mol⁻¹). Esta espécie é altamente instável reagindo com o HCO₃⁻ rapidamente formando um intermediário aniônico mais estável **11** (-47,4 kcal mol⁻¹). O mecanismo da eliminação redutiva do H₂CO₃ proposto aqui consiste na abstração direta do próton junto ao centro metálico. Os cálculos DFT indicam que este processo ocorre praticamente sem barreira, via o estado de transição **TS4**. A **Fig. 22** mostra que o intermediário **11** possui geometria muito parecida com do estado de transição **TS4**, explicando a quase inexistência de barreira desta etapa. O produto final do ciclo catalítico é o aduto **12**, onde o H₂CO₃ é liberado no meio regenerando o complexo aniônico de paládio(0) **3**. Neste ponto o ciclo catalítico é completado e pode iniciar novamente.

Em conclusão, um novo mecanismo da reação de Heck utilizando como pré-catalisador o complexo TBA(NHC)PdCl₃ foi proposto suportado por cálculos DFT (**Fig. 23**). O perfil energético da **Fig. 19** mostra o complexo aniônico de paládio(0) **3** como espécie catalítica chave deste processo desencadeando uma etapa de adição oxidativa aniônica termo- e cineticamente favorável nas condições experimentais propostas. Além disso, os resultados teóricos mostram que a dissociação do brometo é provável originando etapas de inserção migratória e β -eliminação neutras altamente seletivas. Por fim, ocorre a etapa de eliminação redutiva assistida pela base HCO₃⁻, calculada como extremamente favorável a partir do hidreto de paládio(II) **10**. Em suma, o mecanismo calculado possui etapas de reação com energias factíveis, em consenso com a alta atividade catalítica reportada pelos dados experimentais.

Figura 23: Ciclo catalítico proposto a partir de cálculos DFT da reação de Heck envolvendo o complexo aniónico (NHC)PdCl na arilação do estireno utilizando brometo de arila como eletrófilo.

4.1.2 Estudo da regioseletividade da reação de Heck - Explorando funcionais de densidade e modelos

O próximo passo no estudo teórico deste sistema foi explorar o efeito do ligante real, ou seja, o ligante aplicado nos ensaios experimentais. Neste caso, o grupo $\text{R} = \text{Metil}$ foi substituído pelo grupo $\text{R} = 2,6\text{-diisopropil}$. O problema se torna computacionalmente mais complicado ao se usar estes sistemas maiores devido, principalmente, à maior importância das interações de caráter não-covalente, com destaque para as de cunho atrativo chamadas de forças de dispersão. Como discutido na seção 2.6.7, os funcionais de densidade apresentam-se deficientes em descrever este tipo de interação. Neste sentido, o primeiro passo foi investigar o conjunto de funcionais que descrevem razoavelmente estes tipos de sistemas. A propriedade experimental escolhida foi a regioseletividade da reação, visto que, como descrito na **Fig. 17**, a reação é totalmente regioseletiva para o produto linear. Com estes dados em mãos aplicamos uma variedade de funcionais de densidade que fornecessem a tendência correta de seletividade utilizando os ligantes NHC reais. Este trabalho foi feito em colaboração com a pesquisadora Ana P. de Lima Batista atualmente na Universidade

de São Paulo em Ribeirão Preto.

Figura 24: Esquema geral do estudo da regiosseletividade da reação de Heck: os modelos **(I)** e **(II)** estão associados ao grupo R = metil e 2,6-diisopropil do NHC, respectivamente. Os complexos alqueno-paládio(II) isoméricos **A** e **B** que estão associados aos estados de transição **TS1**, **TS2**, **TS3** e **TS4** da inserção migratória, etapa responsável pela regiosseletividade das reações de Heck. Os prefixos **m** (modelo) e **r** (real) foram utilizados para identificar os ligantes **(I)** e **(II)**, respectivamente.

Na **Fig.** 24 está um esquema com o resumo do estudo teórico da regiosseletividade da reação de Heck utilizando os modelos de ligantes **(I)** e **(II)**, que estão associados ao grupo R = metil e 2,6-diisopropil do NHC, respectivamente. O complexos- π **A**, análogo ao **7** investigado no estudo anterior, onde o ligante NHC está *trans* ao grupo fenila (Ph), é o ponto de partida para os estados de transição **mTS1**, **rTS1** e **mTS2**, **rTS2** associados aos produtos de configuração linear e ramificada, respectivamente. Já o isômero **B**, no qual o NHC está *cis* ao ao grupo fenila (Ph), corresponde aos estados de transição **mTS3**, **rTS3** e **mTS4**, **rTS4** conectados aos produtos de configuração linear e ramificada, respectivamente. Neste caso, como mencionado anteriormente, também adotamos a condição de Curtin–Hammett, ou seja, a regiosseletividade vai depender somente da energia relativa entre os estados de transição.

As geometrias otimizadas dos estados de transição, com os modelos **(I)** e **(II)**, foram

obtidas utilizando oito funcionais de densidade (DFs) construídos para incluir os efeitos de dispersão nas energias por meio de diferentes esquemas: M06, M06-L, TPSS-D3, BP86-D3, PBE-D3, PBE0-D3, B3LYP-D3 e ω B97xD. Dessa forma, foram utilizados os métodos empíricos de Grimme e também outros funcionais parametrizados com termos que incluem dispersão. Comparativamente, seis DFs, sem alguma correção de dispersão, foram empregados: ω B97-x, TPSS, BP86, PBE, PBE0 e B3LYP. As geometrias foram obtidas utilizando o conjunto de funções de base 6-31G(d) e SDD para os átomos leves e o paládio, respectivamente. Esta estratégia de função de base será chamada de BS1. Cálculos pontuais foram realizados utilizando o método SMD aplicando um conjunto de função de base maior para os átomos leves, o 6-311G+(d). Esta estratégia de função de base será chamada de BS2. As energias possuem correções térmicas (298,15 K), ZPE e de solvente. O solvente utilizado foi o DMF de acordo com os dados experimentais. Todos os cálculos DFT foram realizados no programa Gaussian09 versão D01.

A fim de validar os cálculos DFT, métodos baseados em função de onda (WF) foram aplicados para ambos os sistemas. Os métodos "coupled cluster" (DLNO-CCSD(T)) e o de perturbação de Møller-Plesset de segunda ordem (DLNO-MP2), ambos baseados na aproximação do domínio dos orbitais naturais locais (DLNO)¹⁵⁰ foram usados por meio de cálculos pontuais nas geometrias obtidas no nível de teoria BP86-D3/BS1. Os conjuntos de funções de base def2-TZVP,¹³⁶ com suas respectivas bases auxiliares¹⁵¹ adaptadas ao ECP SDD, foram empregados para os átomos leves e o paládio, respectivamente. Por restrições computacionais, para o ligante real (**I**), somente o DLNO-MP2 foi possível de ser aplicado. Todos os cálculos WF foram feitos no programa Orca (versão 4).¹⁵²

Na **Fig. 25** estão as geometrias otimizadas dos estados de transição **mTS1** e **((rTS1))** previstos serem correspondentes à configuração linear detectada nos resultados experimentais. A **Tab. 1** apresenta os parâmetros geométricos das ligações associadas ao centro metálico com o ligante NHC (Pd-C_{NHC}), o grupo fenila (Pd-C_{phenyl}), a parte olefínica (Pd-C π) e o haleto (Pd-Cl) aplicando alguns DF's de destaque com e sem correções de dispersão. Comparando o tamanho das ligações Pd-C_{NHC} = 1,96 Å e Pd-Cl = 2,30-2,38 Å do complexo de paládio originalmente isolado dos dados experimentais (**Fig. 18**), os dados estruturais fornecidos pelos DF's não possuem nenhum grande desvio no tamanho

Figura 25: Geometria otimizadas dos estados de transição **mTS1** e (**rTS1**) associados à regio-seletividade experimental.

Tabela 1: Distâncias de ligações (em Å) da esfera de coordenação dos estados de transição **mTS1** e (**rTS1**) correspondentes à regio-seletividade experimental.

Nível de teoria	Pd- C_{NHC}	Pd-Cl	Pd- C_{phenyl}	Pd- C_{π}
TPSS/BS1	2,03 (2,07)	2,41 (2,40)	2,15 (2,14)	2,11 (2,15)
ω B97x/BS1	2,04 (2,09)	2,39 (2,39)	2,13 (2,12)	2,09 (2,12)
BP86/BS1	2,03 (2,09)	2,41 (2,40)	2,15 (2,14)	2,12 (2,17)
TPSS-D3/BS1	2,02 (2,06)	2,40 (2,38)	2,15 (2,14)	2,10 (2,13)
ω B97x-D/BS1	2,03 (2,08)	2,39 (2,39)	2,13 (2,12)	2,09 (2,12)
BP86-D3/BS1	2,02 (2,05)	2,40 (2,29)	2,14 (2,14)	2,11 (2,13)

esperado para estas ligações.

Com a inclusão da dispersão não ocorre um grande impacto nos tamanhos de ligação associados ao centro metálico para ambos os ligantes **(I)** e **(II)**. Diferenças de no máximo 0,02 Å são observadas em todas as ligações discutidas. Por exemplo, a distância Pd-Cl fornecida pelo nível de teoria ω B97x/BS1 (2,39 Å) é praticamente o mesmo do valor fornecido pelo DF corrigido com dispersão ω B97x-D/BS1 (2,39 Å). Em relação à diferença entre os ligantes **(I)** e **(II)** as distância de ligação Pd-C π sofrem uma considerável diferença, como pode ser observado na quarta coluna da **Tab. 1** comparando os valores sem e com parênteses. Estes resultados mostram que a parte olefínica sofre um maior impacto estérico do grupo R mais volumoso do ligante **(I)**. A interação da ligação Pd-C π e o grupo R do ligante pode ser visualizada na geometria otimizada do **rTS1** na **Fig. 25**.

As **Figs. 26 e 27** contém gráficos em barras correspondentes às energias relativas entre os estados de transição para todos os DF's testados e também os métodos de WF. O gráfico da parte superior das figuras são as energias obtidas aplicando a estratégia de conjuntos de funções de base BS1, enquanto o gráfico da parte inferior corresponde às energias obtidas pelos conjuntos designados como BS2. Observe que não ocorre mudanças drásticas com o aumento do conjunto de função de base para os átomos leves, mantendo-se as mesmas tendências obtidas pelos métodos DF's e WF.

A **Fig. 26** mostra que todos os métodos DF's testados, incluindo os métodos WF, predizem o **mTS1** como estado de transição de menor energia, em concordância com a configuração observada experimentalmente. Note que as diferenças entre o **mTS2** (barras azuis) e **mTS4** (barras verdes) são maiores do que a diferença entre o **mTS3** (barras vermelhas). A **Fig. 24** revela que o **mTS2** e **mTS4** estão associados à configuração ramificada.

Figura 27: Gráfico de barras correspondente às energias relativas (em kcal mol^{-1}) entre o estado de transição **rTS1** versus **rTS2** (azul), **rTS3** (vermelho) e **rTS4** (verde).

A explicação da maior energia para os modelos com o ligante pequeno, onde os componentes eletrônicos do ligante são majoritários, está na formação de cargas nos carbonos olefínicos α e β durante a formação da ligação $C_{phenyl}-C\pi$. O carbono terminal- β é mais rico em elétrons do que o α . Nas estruturas **mTS2** e **mTS4** o grupo fenil, um grupo retirador de elétrons, está ligado justamente ao carbono mais deficiente de elétrons, aumentando a separação de carga na estrutura e, por consequência, a energia. Outro ponto é a forte influência eletrônica do ligante NHC. Nas estruturas **mTS3** e **mTS4** o ligante NHC está *trans* ao carbono olefínico β , que está com um excesso de carga negativa devido à quebra da ligação dupla durante a inserção migratória. A forte influência *trans* do NHC sobre a ligação Pd-C β aumenta a energia da estrutura, explicando porque o **mTS3** apresenta energia superior ao **mTS1**, mesmo com ambos fornecerem o mesmo produto de configuração linear. Veja que, no **mTS1**, o Cl está *trans* à ligação Pd-C β . De fato, o **mTS4** possui a estrutura de maior energia, pois possui os dois efeitos de destabilização acima discutidos. O **mTS1** possui os componentes eletrônicos mais favoráveis, devido à posição dos ligantes na esfera de coordenação e à natureza do olefina, por isso, a estrutura mais estável entre as quatro configurações distintas.

Não obstante, quando o ligante real (**I**) foi utilizado as tendências entre os DF's diferem drasticamente. A **Fig. 27** revela que, não somente os componentes eletrônicos do ligante se tornam importantes, como também as interação de caráter não-covalente. Vários DFs falham drasticamente em prever a seletividade detectada experimentalmente, fornecendo o estado de transição **rTS2** como o mais estável comparativamente ao **rTS1**. Estes resultados indicariam o produto de configuração ramificada como preferencial, em desacordo com os resultados experimentais. As diferenças possuem uma disparidade considerável, e.g., o B3LYP fornece uma diferença por volta de 6 kcal mol⁻¹ em favor o **rTS2**! Somente ao se utilizar DF's corrigidos com dispersão este erro diminui. Todavia, somente o TPSS-D3, ω B97x-D, BP86-D3, e M06-L foram os DF's que forneceram tendências qualitativas corretas para o sistemas mais realístico. Além disso, o método WF DLPNO-MP2 também prediz o **rTS1** como mais estável, em contraste com a maioria dos DF's aplicados no presente estudo. O **rTS3** e **rTS4** possuem uma energia bem maior que o **rTS1** e **rTS2**, mostrando a forte influência *trans* do NHC sobre a ligação Pd-C β ; efeito eletrônico majoritário às

interações de caráter não-covalente.

Quando dito "tendências qualitativas" remete-se às pequenas diferenças obtidas para o **rTS1** em relação ao **rTS2** com os métodos DF's e WF mencionados. Para o ligante pequeno (**II**), as diferenças de energias entre o **mTS1** e **mTS2** foram superiores a 5 kcal mol⁻¹. Para o ligante mais realístico, as diferenças foram entre 1-2 kcal mol⁻¹. Para uma total seletividade se espera uma diferença maior que 3 kcal mol⁻¹. Entretanto, o presente estudo identifica um conjunto de funcionais capazes de identificar a tendência de seletividade da reação para estes sistemas desafiadores em termos computacionais.

Associado aos resultados de energias, uma análise das interações não-covalentes utilizando o método *non-covalent interactions* (NCI) também foi feita nos sistemas aqui discutidos. Os resultados NCI mostraram que a interação de dispersão entre o ligante Cl e o grupo 2,6-diisopropil do NHC é fundamental para a maior estabilização do **rTS1** frente ao **rTS2**. Para mais detalhes desta análise veja o artigo recentemente publicado sobre este trabalho.¹⁵³

A aplicação do ligante NHC real (**I**) tornou o estudo computacionalmente mais desafiador. Vários DF's foram empregados para a predição das tendências de seletividade da reação de Heck catalisada por complexos de paládio suportado por ligantes NHC. Além disso, métodos WF também foram aplicados e comparados com os resultados obtidos pelos DF's e dados experimentais. Para o sistema modelo (**II**), todos os DF's foram capazes de predizerem a seletividade observada experimentalmente: o produto com configuração linear. Os estudos com NHC pouco volumosos sugerem que a componente eletrônica é majoritária comparada às contribuições de caráter não-covalente. Entretanto, quando o NHC considerado é muito mais volumoso (**I**) somente alguns DF's (TPSS-D3, ω B97x-D, BP86-D3, e M06-L), juntamente com o método WF DLPNO-MP2, foram capazes de apontar a seletividade experimentalmente reportada. Nestes sistemas grandes não somente as componentes eletrônicas do NHC são importante para a seletividade, como também as interações de cunho não-covalente. Portanto, as forças atrativas de dispersão devem ser devidamente descritas para atingir predições teóricas consistentes quando ligantes NHC estericamente impedidos forem analisados.

4.1.3 Comparação entre os ciclo catalíticos de Heck envolvendo complexos de paládio e níquel suportados por ligantes NHC

Na seção anterior foi discutido o efeito do tamanho do ligante NHC. Outra parte deste trabalho consistiu em entender o efeito do metal nas etapas de reação do ciclo catalítico de Heck. Neste sentido, o níquel (Ni), da mesma família do paládio, surge com uma alternativa interessante na catálise de reações de acoplamento C-C.¹⁸ O Ni, na sua forma elementar, é por volta de 2.000 vezes mais barato que o paládio, já em relação à platina, o custo chegar a ser 10.000 vezes menor.¹⁵⁴ Não é somente o menor preço do Ni que o torna interessante mas, também, o crescente desenvolvimento de catalisadores baseados em Ni em diversas aplicações tecnológicas, principalmente na organocatálise.¹⁹ A partir da década de 70, o Ni tem sido utilizado em vários tipos de reações de acoplamento cruzado C-C envolvendo diferentes nucleófilos (Heck, Negishi, Sonogashira, Stille, Suzuki...). Apesar da sua aplicação experimental ainda ser um desafio, recentemente trabalhos concentrados na síntese de catalisadores baseados em Ni vêm crescendo ao longo da última década.¹⁵⁵ Mecanicamente, as reações de acoplamento cruzado catalisadas por complexos de Ni são mais complicadas de investigar utilizando técnicas experimentais. Principalmente devido à possibilidade do Ni desencadear mais facilmente rotas envolvendo complexos de camada aberta do que o Pd tornando o estudo do mecanismo destas reações, em termos computacionais, igualmente desafiador. O grande interesse no sistema de Ni motivou a realização de uma comparação teórica entre o ciclo catalítico da reação de Heck aplicando os modelos teóricos dos ligantes NHC anteriormente discutidos. Além disso, neste caso, as etapas do ciclo neutro e catiônico foram estudadas minuciosamente a fim de entender o efeito do metal na reatividade na reação de Heck. Este trabalho foi feito em colaboração com o prof. Thomas R. Cundari da University of North Texas, USA, supervisor do autor desta tese durante o seu estágio no exterior.

O funcional de densidade M06 foi utilizado para estes sistemas devido à sua larga aplicação na descrição de geometrias e energias de complexos baseados em Ni e Pd. As geometrias otimizadas de todas as espécies: reagentes, intermediários, estados de transição e produtos foram obtidas utilizando os conjuntos de função de base 6-31G(d,p) para os

átomos leves e o CEP-31G para o Pd e Ni. As correções de solvente foram feitas utilizando o método SMD. Cálculos pontuais SMD foram realizados nas geometrias otimizadas com o conjunto de base de qualidade quadrupla-zeta (def2-QZVP) associadas ao ECP do conjunto CEP-31G para os metais e o conjunto 6-311++G(2d,p) para os átomos leves. Todas as energias possuem correções de ZPE, termodinâmicas (298.15 K e 1 atm) e de solvente. Todos os cálculos foram feitos utilizando o programa Gaussian09 versão D01.

Figura 28: Reação modelo da reação de Heck catalisada complexos de paládio (Pd) e níquel (Ni) com ligantes NHC.

A **Fig.** 28 mostra o esquema da reação modelo utilizada para o presente estudo comparativo entre os complexos de Ni e Pd. A reação é análoga ao esquema presente na **Fig.** 17. Neste caso, o haleto de arila será o clorobenzeno e o modelo do ligante NHC terá o R = metila a fim de diminuir, o quanto possível, os efeitos estéricos do ligante. O modelo de solvente será baseado no solvente aprótico DMSO, largamente aplicado nas reações de Heck. A base trietilamina ($\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_3$) é frequentemente aplicada nas reações de Heck catalisadas por complexos de paládio. Por simplicidade computacional, a base trimetilamina ($\text{N}(\text{CH}_3)_3$) foi utilizada no presente estudo teórico. Outro ponto importante, para uma comparação efetiva da natureza do metal nas energias, somente os ciclos Pd(0)/Pd(II) e Ni(0)/Ni(II) serão comparados. Os sufixos **a** e **b** nos rótulos das espécies correspondem aos ciclos neutros do Pd e Ni, respectivamente. Os sufixos **c** e **d** se referem aos ciclos catiônicos do Pd e Ni, respectivamente.

Na **Fig.** 29 estão as geometrias otimizadas dos complexos de Ni e Pd suportados por ligantes NHC utilizados como catalisadores na reação modelo. Ambos complexos de 14-elétrons de Ni(0) e Pd(0) adotaram a geometria linear para os dois NHC, com valores de distâncias das ligações NHC-Ni e NHC-Pd em 1,850 e 2,049 Å, respectivamente. Como esperado, o comprimento de ligação NHC-Ni é menor do que o da ligação NHC-Pd.

A primeira etapa do mecanismo da reação de Heck é a adição oxidativa do haleto de arila ArCl nos complexos de Ni(0) **13a** e Pd(0) **13b** iniciais. Esta etapa pode ocorrer com

Figura 29: Modelos dos complexos de Ni(0) e Pd(0) utilizados como catalisadores. Distâncias de ligação em Å e ângulos em graus (°)

um (mono) ou dois (bis) NHC coordenados ao centro metálico (**Fig. 30**). Na **Fig. 31** estão os estados de transição referentes à adição oxidativa do eletrófilo mono- e biscoordenados para os sistemas com Ni e Pd. O formação dos complexos biscoordenados η^2 **14a** (15,0 kcal mol⁻¹) e **14b** (-2,6 kcal mol⁻¹) é exotérmica e endotérmica, respectivamente. A adição do eletrófilo ao Ni é mais fácil comparativamente ao Pd. Além disso, a adição oxidativa envolvendo os complexos de Ni é extremamente favorável. O **TSOA1b** possui uma energia relativa aos reagentes separados de somente 0,8 kcal mol⁻¹. Em contraste, para o Pd, o **TSOA1a** possui uma energia relativa de 23,7 kcal mol⁻¹. O Ni é mais eletropositivo e aceita melhor a carga positiva formada durante a adição oxidativa do ArCl. Nos estados de transição, os ligantes NHC na esfera de coordenação saem de uma geometria com um ângulo de 180° para ângulo de 115° e 113° para o Pd e Ni, respectivamente (**Fig. 31**). Por fim, os complexos de Pd(II) **15a** e **15b** se mostraram muito mais estáveis, tornando este caminho de reação provavelmente irreversível. Alternativamente, a adição oxidativa pode ocorrer através de complexos monocoordenados. Para isso, deve ocorrer a dissociação de um ligante NHC dos complexos iniciais **13a** e **13b**. A dissociação do NHC do Ni é mais custosa energeticamente do que a dissociação do Pd. Os valores calculados são de 33,2 kcal mol⁻¹ para o Ni e 26,4 kcal mol⁻¹ para o Pd. Neste ponto, são obtidos os complexos de Pd(0) e Ni(0) monocoordenados **16a** e **16b** onde ocorre a adição oxidativa do eletrófilo formando os complexos η^2 **17a** e **17b**. Mais uma vez, a adição oxidativa é termo- e

cineticamente mais fácil com o Ni, com valores de energias relativas para o **TSOA2a** e **TSOA2b** de 28,0 e 20,2 kcal mol⁻¹, respectivamente. O resultado deste caminho de reação são os intermediário de formato T **18a** e **18b**, onde, para o Ni, a etapa é exotérmica e, em contraste, para o Pd, a etapa se mostra praticamente termoneutra. A adição de um ligante NHC provavelmente ocorre formando os complexos de Pd(II) e Ni(II) de 16-elétrons estáveis **15a** e **15b**. Os resultados mostram que a adição oxidativa com o Ni são mais favorável em ambas as reação investigadas. Além disso, a etapa envolvendo os complexos biscoordenados é mais favorável, principalmente para o Ni.

Figura 30: Perfil energético (em kcal mol⁻¹) da etapa de adição oxidativa do ArCl envolvendo os complexos Ni(0) e Pd(0) com ligantes NHC.

Figura 31: Estados de transição da adição oxidativa do ArCl envolvendo os Ni(0) e Pd(0) com ligantes NHC. Distâncias de ligação em Å e ângulos em graus (°). Frequências imaginárias (i) em cm⁻¹

O método IRC mostrou que o produto da adição oxidativa para ambos os metais possui configuração *cis*. Espinet e Casado mostraram por meio de métodos experimentais que, provavelmente, o complexo *cis* de aril-Pd(II) isomeriza para o complexo *trans*.¹⁵⁶ Na **Fig. 32** estão as geometrias otimizadas dos complexos *cis* (**15a**) e *trans* (**15a_trans**) com o Pd e dos complexos *cis* (**15b**) e *trans* (**15b_trans**) do Ni.

O complexo **15a_trans** é por volta de 7 kcal mol⁻¹ mais estável que o **15a** para o Pd. Para o Ni, o complexo **15b_trans** é 4 kcal mol⁻¹ mais estável quando comparado ao **15b**. Resultado que estão de acordo com as evidências experimentais. Os complexos *cis* são menos estáveis devido, preponderantemente, ao forte *trans* do NHC sobre a ligação Pd-Ph. Veja na **Fig. 32** que a ligação Pd-Ph no **15a** (2,069 Å) e **15b** (1,937 Å) é mais longa do

Figura 32: Geometrias otimizadas dos complexos de Pd(II) e Ni(II) cis e trans. Distâncias de ligação em Å e ângulos em graus (°)

Relative Free Energy (kcal.mol⁻¹ - 298.15 K)Relative Enthalpy ((kcal.mol⁻¹ - 298.15 K)

Figura 33: Mecanismo dissociativo para a inserção migratória neutra.

Relative Free Energy (kcal.mol^{-1} - 298.15 K)Relative Enthalpy (kcal.mol^{-1} - 298.15 K)

Figura 34: Mecanismo dissociativo para a inserção migratória catiônica.

que a ligação Pd-Ph presente nos complexo **15a_trans** (2,043 Å) e **15b_trans** (1,905 Å) .

A próxima etapa consiste na etapa de inserção migratória. Nos sistemas anteriores consideramos um mecanismo dissociativo para formação do complexo π com o alqueno. Neste caso, a dissociação pode tomar duas rotas diferentes: a rota neutra, a partir da dissociação de um ligante NHC neutro, e uma rota catiônica, a partir da dissociação de um ligante aniônico, no caso o cloreto. Ambos mecanismos foram estudados em detalhes nas **Figs.** 33 e 34, respectivamente. Os dados de energias de dissociação em fase de gás e em solução estão na **Tab.** 2 para ambos os metais.

Tabela 2: Energia livre de Gibbs (em kcal mol⁻¹) (298.15 K) das reações dissociativas em fase de gás e solução (DMSO) descritas nas **Figs.** 33 e 34.

Entrada	Metal	Reações Dissociativas	Ciclo	ΔG_{gas}	ΔG
1	Ni(II)	A	Neutro	41,4	24,5
2	Ni(II)	B	Neutro	44,5	36,4
3	Ni(II)	C	Catiônico	109,7	16,1
4	Ni(II)	D	Catiônico	107,1	14,0
5	Pd(II)	A	Neutro	36,5	23,6
6	Pd(II)	B	Neutro	44,9	38,0
7	Pd(II)	C	Catiônico	115,5	20,5
8	Pd(II)	D	Catiônico	106,8	18,4

As energias de dissociação dos ligantes do metal são cruciais para entender o desencadeamento do ciclo catiônico ou neutro. A reação dissociativa **A** consiste na dissociação de um NHC do centro metálico formando os complexos neutros de formato T **16a_trans** e **16b_trans**. A reação dissociativa **B** é análoga ocorrendo também através da dissociação de um ligante NHC. O ligante fenila de ambas está na configuração do complexo T formado. Na reação **A**, o ligante fenila está *trans* ao grupo Cl nos complexos T, enquanto na reação **B** os complexos T formados possuem o NHC *trans* ao ligante fenila, veja detalhes na **Fig.** 33. Isto resulta em uma instabilidade maior para o complexo T formado na reação **B**, devido ao forte efeito *trans* do ligante NHC sobre a ligação Ph-Pd, como anteriormente mencionado. O efeito eletrônico do NHC sobre esta ligação resulta em uma dissociação desfavorável para ambos os metais, como pode ser observado nas entradas 2 e

6 da **Tab. 2**. Dessa forma, para o mecanismo dissociativo neutro o caminho de reação **A** é o termodinamicamente mais favorável.

Para o mecanismo dissociativo catiônico (**Fig. 34**) foram propostos os caminhos de reação **C** e **D**. Todavia, o complexo T formado da reação **C** é improdutivo para a inserção do alqueno, visto que, para ocorrer a etapa de inserção migratória, o alqueno deve estar em posição *cis* ao grupo fenila. Neste sentido, duas possibilidades são possíveis para o ciclo catiônico. A primeira é o complexo T formado da reação **C** isomerizar para o produto da reação **D**, ou, alternativamente, a reação **D** acontecer de forma direta formando o complexo T **16d**, com a reação prosseguindo com a adição do alqueno. As duas rotas de reação são factíveis para ambos metais, visto que as energias de dissociação das reações **C** e **D** são parecidas, compare as entradas 3 e 4 para o Pd e 7 e 8 para o Ni da **Tab. 2**, respectivamente. A segunda possibilidade será preferencial, caso a isomerização entre os complexos T for cineticamente proibitiva.

Comparando a possibilidade do desencadeamento dos dois ciclos, neutro e catiônico, a partir dos dados energéticos da **Tab. 2** é possível notar o forte impacto do solvente das energias para as reações **C** e **D**. A formação do par iônico entre os complexos catiônicos de formato T e o cloreto é largamente desfavorável em fase de gás, sendo o mecanismo neutro mais favorável. Somente em fase condensada, em um solvente polar, que os valores de energia para as reações **C** e **D** diminuem consideravelmente, devido, principalmente, à estabilização fornecida pela solvatação dos íons. A alta polaridade do DMSO produz energias em solução para as reações **C** e **D** menores do que para as reações **A** e **B**. Nesta situação, o ciclo catiônico é mais favorável para ambos os metais. Ambos mecanismos dissociativos resultam na adição do alqueno. Os complexos π formados se mostram mais estáveis do que os complexos T, devido o retorno da configuração de 16-elétrons provida pela geometria quadrado planar para os metais Pd(II) e Ni(II). Entretanto, de forma contraditória, mesmo os complexos π **17a-trans** para o Pd e o **17b-trans** para o Ni serem mais favoráveis para ambos metais durante o mecanismo dissociativo discutido, ambos complexos produzem etapas de inserção migratória desfavoráveis via os estados de transição **TSMI2a** e **TSMI2b** (**Fig. 35**). Isto ocorre devido à mudança do efeito trans dos ligantes fenila e a parte olefínica durante a formação da ligação C-C nos estados de transição. A elucid-

Figura 35: Estados de transição da inserção migratória neutra para os complexos de Ni e Pd. Distâncias de ligação em Å e ângulos em graus ($^{\circ}$). Frequências imaginárias (i) em cm^{-1} .

ção deste efeito foi minunciosamente analisada no artigo publicado sobre este trabalho.¹⁵⁷ Dessa forma, para o ciclo neutro, os pontos de partida são os complexos π **19a** e **19b** para o Pd e Ni, respectivamente. No ciclo catiônico, os pontos de partida são os complexo π **17c** e **17d** para os ciclos de Pd e Ni, respectivamente.

O perfil energético associado ao ciclo catalítico neutro para o Pd e Ni está presente na **Fig. 36**. Após a formação dos complexos π , os cálculos IRC mostraram que deve ocorrer uma isomerização do fragmento olefínico antes de ocorrer a etapa de inserção migratória a fim da ligação C=C atingir a planaridade apropriada com o grupo fenila. Bäcktorp and Norrby sugerem, por meio de cálculos DFT, que esta isomerização ocorre facilmente, onde a ligação π , entre a olefina e paládio, rotaciona livremente até atingir a orientação necessária para ocorrer a formação da ligação $C_{Ph}-C\pi$.¹⁵⁸ Neste sentido, os complexos isoméricos **20a** e **20b** são formados a partir desta isomerização, a qual ocorre suavemente sobre a superfície de energia potencial para os dois metais. Neste ponto, a inserção migratória ocorre com uma energia de ativação de 4,9 kcal mol⁻¹ para o Pd através do estado de transição **TSMI1a**. Para o Ni, a energia de ativação é menor, com um valor calculado de 1,0 kcal mol⁻¹. Os complexos σ resultantes da inserção do estireno **21a** e **21b** são bem mais estáveis comparativamente aos complexos π . Estes resultados mostram que a etapa de inserção migratória é exotérmica para ambos metais e cineticamente mais fácil para o Ni do que para o Pd.

Figura 36: Perfil energético (em kcal mol⁻¹) do ciclo catalítico neutro da reação de Heck catalisada por complexos de Ni e Pd.

A etapa subsequente é a β -eliminação do hidreto de paládio e níquel. Lee *et al.*, estudando uma reação de Heck catalisada por complexos de Pd com ligantes NHC parecidos com os aplicados no presente estudo, revelou que o estado de transição da β -eliminação possui uma estrutura penta-coordenada, ou seja, logo depois da inserção migratória ocorre uma re-coordenação de um ligante NHC do meio.¹⁵⁹ Dessa forma, os complexos σ **21a** e **21b** passam por um mecanismo associativo na etapa de β -eliminação neutra. A partir dos estudos de Lee *et al.*, o mecanismo deste processo foi calculado. Para a adição de um novo NHC, primeiro, o ligante alquil do **21a** e **21b** deve se reorganizar na esfera de coordenação para acomodar o novo ligante. Esta mudança de posição do ligante alqui gera intermediários mais estáveis, o **22a** (-19,3 kcal mol⁻¹) para o Pd e **22b** (-37,9 kcal mol⁻¹) para o Ni. Neste ponto, ocorre a formação dos complexos pentacoordenados **23a** (-30,7 kcal mol⁻¹) e **23b** (-49,4 kcal mol⁻¹) com a adição do NHC. Estes resultados mostram que o mecanismo associativo é termodinamicamente favorável devido os complexos de Pd(II) e Ni(II) atingirem novamente a configuração de 16-elétrons. As energias de ativação calculadas para a β -eliminação do hidreto de paládio e níquel via este mecanismo foram de 25,3 kcal mol⁻¹ e 24,5 kcal mol⁻¹, respectivamente. As geometrias otimizadas dos estados de transição **TSHEa** e **TSHEb** referentes à β -eliminação do hidreto de paládio e níquel são mostradas na Fig. 37.

Figura 37: Geometrias otimizadas dos estados de transição da β -eliminação do hidreto de Pd e Ni. Distâncias de ligação em Å e ângulos em graus (°). Frequências imaginárias (i) em cm⁻¹

Embora as energias de ativação sejam parecidas para o Pd e o Ni na etapa de β -

eliminação, as frequências imaginárias de ambos os estados de transição diferem acentuadamente. As frequências negativas para estas estruturas estão associadas, preponderantemente, ao movimento do hidrogênio β ($H\beta$) do metal em relação ao carbono β ($C\beta$) formando a nova ligação $C\beta-H\beta$ e regenerando a ligação π no aduto. As geometrias do **TSHEa** e **TSHEb** mostram que a ligação em formação $C\beta-H\beta$ possui um valor de 1,813 e 2,028 Å, respectivamente. Esta distância mais curta no **TSHEa** provavelmente reflete na frequência imaginária de valor maior ($544i\text{ cm}^{-1}$) comparativamente ao valor de $74i\text{ cm}^{-1}$ do **TSHEb**. Os cálculos IRC mostram que o **TSHEa** e **TSHEb** estão conectados com os hidretos de paládio **24a** e **24b**. Neste ponto, as características do metal afetam profundamente as estruturas e energias dos complexos. O hidreto **24a** está $13,4\text{ kcal mol}^{-1}$ abaixo do seu respectivo estado de transição, o **TSHEa**. Enquanto para o sistema com Ni, o hidreto **24b** é praticamente isoenérgico com seu respectivo estado de transição, o **TSHEb**. Estes resultados mostram que a etapa de β -eliminação neutra é extremamente reversível, em outras palavras, a formação **24b** é termodinamicamente problemática. Além disso, durante o cálculo IRC a partir do **TSHEa** para conectar com o **24a**, o produto final iniciou a descoordenação durante os primeiros passos de otimização. Enquanto no caminho de reação análogo, na reação com o Ni, o aduto se mantinha fortemente coordenado ao centro metálico. Os cálculos DFT sugerem que para o ciclo neutro o aduto se coordena fortemente ao Ni(II) sendo, provavelmente, problemática a sua liberação para meio, o que pode conduzir a uma reversibilidade acentuada para os complexos σ formados na inserção migratória. Este comportamento poderia constituir um gargalo que impediria uma maior eficiência do ciclo catalítico para os sistemas com Ni.

Com a liberação do produto estabelecida para o meio ocorre a formação dos hidretos de paládio **25a** e níquel **25b**. A partir disto, a coordenação da base $N(CH_3)_3$ se inicia, dando partida à etapa de eliminação redutiva. Os complexos de três-centros **26a** e **26b** são o resultado da interação da base com os hidretos de paládio e níquel, respectivamente. Os estados de transição **TSREa** e **TSREb** estão associados à eliminação redutiva neutra assistida pela base (**Fig. 38**). As energias de ativação calculadas para o Pd e Ni nesta etapa foram de $4,0\text{ kcal mol}^{-1}$ e $14,1\text{ kcal mol}^{-1}$, respectivamente. Mais uma vez, a natureza do metal afeta profundamente as energias e geometrias dos intermediários formados, da mesma

forma que observado na etapa de β -eliminação. Para o caminho de reação com o Pd, os cálculos IRC mostram que, no produto da eliminação redutiva, no intermediário **27a**, o ligante cloro inicia a sua descoordenação prontamente e, de forma concomitante, os ligantes NHC adotam uma geometria perto da linear, estrutura corresponde ao catalisador inicial **13a**. Já para o sistema com o Ni, o cloreto se mantém coordenado ao centro metálico no intermediário **27b**. Além disso, a geometria próxima à quadrado planar permanece, resultando em uma energia muito parecida à do **TSREb**. Dessa forma, a eliminação redutiva para o Ni é termo- e cineticamente desfavorável em relação à reação envolvendo o Pd.

Figura 38: Geometrias otimizadas dos intermediários hidreto de paládio e níquel (acima) estados de transição da eliminação redutiva neutra (abaixo) do Pd e Ni. Distâncias de ligação em Å e ângulos em graus (°). Frequências imaginárias (i) em cm^{-1}

A dificuldade da eliminação redutiva do $\text{H}^+\text{N}(\text{CH}_3)_3$ para o Ni, comparativamente ao Pd, pode estar associada à ligação Ni-H ser mais forte do que a Pd-H nos complexos de

hidreto de paládio e níquel. A **Fig. 38** mostra que ligação Ni-H (1,488 Å) é mais curta do que a ligação Pd-H (1,596 Å) nestes complexos. Além disso, a **Fig. 38** também mostra que ambos os estados de transição **TSREa** e **TSREb** são de três-membros, onde um dos ligantes NHC participa da transferência do próton do metal para a base. Isto fica claro quando são analisadas as distâncias entre o ligante NHC e o metal. No **TSREa** esta distância foi calculada em 2,229 Å, enquanto para o **TSREb** a mesma distância foi calculada em 1,905 Å. A distância menor presente na estrutura com o Ni resulta em uma frequência imaginária maior. Além disso, para o estado de transição com o Ni (**TSREb**), o próton está praticamente coordenado à base ($\text{H-N(CH}_3)_3 = 1,167 \text{ Å}$). Já para o estado de transição com o Pd, o **TSREa**, a distância análoga de $\text{H-N(CH}_3)_3$ é de 1,304 Å. Estes dados estruturais que ajuda entender a causa do **TSREb** ser tão próximo em energia do intermediário **27b** e a etapa apresentar um perfil energético de padrão reversível (**Fig. 36**).

Na **Fig. 39** está o perfil energético correspondente ao ciclo catiônico. Os complexos π catiônicos **17c** e **17d**, igualmente ao que ocorre no caminho de reação neutro, isomerizam para os intermediários **18c** e **18d** a fim de que a ligação π com o metal e alqueno atinja uma conformação ideal para a formação da ligação $\text{C}_{Ph}\text{-C}\pi$. Esta isomerização ocorre de forma suave sobre a superfície de energia potencial para ambos os metais. A partir desta etapa, a inserção migratória pode ocorrer via estados de transição catiônico de quatro-centros **TSMIc** e **TSMId** para o Pd e Ni, respectivamente. As geometria otimizadas do **TSMIc** e **TSMId** podem ser visualizadas na **Fig. 40**. As energias de ativação obtidas para a inserção migratória foi de 9,7 kcal mol⁻¹ para o Pd e 6,0 kcal mol⁻¹ para o Ni. Os produtos da inserção migratória são os complexos σ catiônicos **19c** e **19d**. A inserção migratória catiônica é cineticamente mais fácil para o Ni.

A próxima etapa consiste na a β -eliminação do hidreto de paládio e níquel catiônicos. Esta etapa é a que mais difere mecanisticamente do ciclo neutro pois, no caso do ciclo catiônico, não ocorre um mecanismo associativo via adição de um ligante NHC. O mecanismo ocorre de maneira direta por meio de um intermediário agóstico. Neste sentido, os produtos da inserção migratória **19c** e **19d** sofrem uma etapa de isomerização envolvendo a rotação da ligação $\text{C}_{Ph}\text{-C}\pi$ formada a fim de atingir a ligação agóstica entre o $\text{H}\beta$ e o centro metálico. Os estados de transição referentes à esta etapa são o **TSISOc** e **TSISOd**.

A barreira de ativação calculada para esta isomerização foi de 12,7 kcal mol⁻¹ para o Pd e 9,8 kcal mol⁻¹ para o Ni.

Figura 39: Perfil energético (em kcal mol⁻¹) do ciclo catalítico catiônico da reação de Heck catalisada por complexos de Ni e Pd.

Figura 40: Geometrias otimizadas dos estados de transição das etapas de inserção migratória (acima) e β -eliminação (abaixo) catiônicas do Pd e Ni. Distâncias de ligação em Å e ângulos em graus ($^{\circ}$). Frequências imaginárias (i) em cm⁻¹

A formação do intermediário agóstico com o Pd **20c** é endotérmica. Em contraste, a formação do intermediário agóstico **20d** com o Ni é exotérmica. Esta tendência termodinâmica ocorre provavelmente pela estabilização maior oferecida pela ligação agóstica com o Ni do que com o Pd. Os estados de transição **TSHEc** e **TSHEd** correspondem à etapa de β -eliminação do hidreto de paládio **21c** e níquel **21d** catiônicos. Em contraste com o ciclo neutro, a β -eliminação catiônica ocorre de forma suave sobre o superfície de energia potencial para ambos sistemas com Pd e Ni. As energias de ativação calculadas para o **TSHEc** e o **TSHEd** foram de 9,2 e 7,2 kcal mol⁻¹, respectivamente. Igualmente ao ciclo neutro, a β -eliminação do hidreto de níquel se mostra termodinamicamente problemática,

sendo acentuadamente reversível. Estes dado corroboram a dificuldade da liberação do produto final no sistema com Ni na etapa de β -eliminação. Na **Fig. 40** pode ser visualizada as estruturas otimizadas dos estados de transição **TSHEc** e **TSHEd**. Na geometria do **TSHEc** a ligação em formação C β -H β possui um tamanho de 1,681 Å, enquanto a mesma distância no **TSHEd** é 1,827 Å. A distância mais curta no **TSHEc** reflete em um valor de frequência imaginária maior para o Pd. Além disso, a distância Pd-H no **TSHEc** é de 1,631 Å, já o tamanho de ligação Ni-H no **TSHEc** é 1,477 Å. Estes parâmetros estruturais sugerem que a ligação agóstica ainda persevera na estrutura com Pd, enquanto na estrutura com Ni ela já está praticamente finada resultando em uma ligação Ni-H praticamente estabelecida no estado de transição. Estes resultados estão consistentes com o perfil energético da β -eliminação onde, o **TSHEd**, parece muito estruturalmente com hidreto de níquel **21d** que explica o forte caráter endotérmico da etapa de reação com o Ni. Neste ponto, os hidretos de Pd e Ni **21c** e **21d** sofrem um processo de troca de ligante envolvendo o solvente DMSO, formando os hidretos de níquel e paládio **22c** e **22d**. Este processo não causa uma mudança drástica no diagrama energético do ciclo catalítico.

A última etapa do mecanismo catiônico do modelo teórico da reação de Heck aqui investigada é a eliminação redutiva H⁺N(CH₃)₃ a fim de regenerar os complexos de Pd(0) e Ni(0). A base N(CH₃)₃ ataca os hidretos de níquel e paládio **22c** e **22d** formando os intermediários lineares **23c** e **23d** que estão ambos conectados aos estados de transição catiônicos **TSREc** e **TSREd**, respectivamente. As energias de ativação calculadas foram de 10,2 kcal mol⁻¹ para o Pd e 25,3 kcal mol⁻¹ para o Ni. A eliminação redutiva catiônica é cineticamente mais difícil que a versão neutra, provavelmente, devido à contração da densidade eletrônica em torno do centro metálicos nas espécies positivas. A eliminação redutiva para o Ni mais uma vez se mostra mais lenta que a do Pd, mostrando a relutância da remoção do próton do centro metálico através da base N(CH₃)₃. Analogamente ao ciclo neutro, os cálculos IRC mostram que os intermediários formados do **TSREc** e **TSREd**, o **24c** e **24d**, são estruturalmente diferentes. O **24c** possui semelhanças estruturais com o catalisador de Pd(0) inicial **13a**, visto que os ligantes NHC adotam uma geometria praticamente linear e o ligante DMSO dissocia do centro metálico durante a coordenada de reação. No sistema com Ni, o complexo **24d** mantém a estrutura quadrado-planar com

Figura 41: Geometrias otimizadas dos complexos de hidreto de paládio e níquel (acima) e estados de transição das etapa de eliminação redutiva (abaixo) catiônica do Pd e Ni. Algumas distâncias de ligação são mostradas em Å e ângulos em °

o DMSO ainda coordenado ao centro metálico. De fato, a eliminação redutiva catiônica para o Ni é acentuadamente reversível, diferente do que acontece com o sistema com o Pd. Na **Fig. 41** estão as estruturas otimizadas do **TSREc** e **TSREd**. Ambas estruturas mostram que a transferência do próton para a base acontece por meio de três centros, onde um dos ligantes NHC participa ativamente do processo. Isto fica claro quando analisada as distâncias NHC-Ni e NHC-Pd com valores de 1,758 e 2,259 Å, respectivamente. Esta distância pronunciadamente mais curta na estrutura com o Ni reflete no valor da frequência imaginária acentuadamente maior para o **TSREc** (738i cm⁻¹) do que no valor do **TSREd** (201i cm⁻¹).

Neste estudo, uma comparação teórica entre complexos catalisadores de Ni e Pd suportados por ligantes NHC foi realizada para a reação de Heck. Os ciclos neutro e catiônico foram examinados destacando a influência do metal em cada etapa do mecanismo. As etapas de adição oxidativa e inserção migratória foram calculadas como mais favoráveis para o Ni. Além disso, um mecanismo dissociativo para inserção da olefina foi apresentando mostrando aspectos energéticos favoráveis para o desencadeamento do ciclo catiônico. A β -eliminação e eliminação redutiva se mostraram problemáticas para o Ni, principalmente no aspecto termodinâmico em temperatura ambiente. Os resultados DFT indicam que a relutância do Ni em liberar o aduto de Heck e regenerar o catalisador inicial podem explicar a frequente necessidade da condição de Harsh (altas temperaturas, tempos longo de reação, solventes polares e uso de aditivos) para as reações de Heck catalisadas por complexos de Ni com ligantes NHC.¹⁸ Além disso, o ciclo catiônico se mostrou com menos oscilações no diagrama de energia comparativamente ao neutro, em outras palavras, um perfil energético mais *flat*, principalmente na etapa de β -eliminação. Os resultados teóricos também corroboram as evidências experimentais da necessidade de intermediários catiônicos de Ni(II) para atingir uma considerável eficiência catalítica para as reações de Heck.

4.2 Elucidação da seletividade das reações de Heck-Matsuda

Na segunda parte dos resultados apresentados neste trabalho consiste na investigação da seletividade das reações de Heck-Matsuda enantiosseletivas. Estas reações estão em destaque no cenário da química organometálica e síntese orgânica devido à sua alta seletividade e fácil manuseio experimental. Neste sentido, a elucidação do mecanismo de seletividade é importante para compreender e aprimorar os procedimentos de HM. Estes trabalhos foram feitos em colaboração com o grupo do Prof. Carlos Duarte Roque Correia e o seu grupo de pesquisa do Instituto de Química da Universidade de Campinas (UNICAMP).

4.2.1 Investigação teórica sobre arilação de Heck-Matsuda enantiosseletiva envolvendo olefinas cíclicas

Como discutido na introdução, as reações de Heck-Matsuda (HM) possuem varias aplicações no contexto da síntese orgânica. Recentemente, Correia *et al.*¹⁶⁰ concomitantemente com o Sigman *et al.*⁷⁷ desenvolveram a versão enantiosseletiva da reação de HM utilizando o ligante quiral piridino-oxazolinico (PyOx) **L1** (**Fig.** 42). É importante destacar que a versão enantiosseletiva da reação de HM é um grande desafio devido à incompatibilidade dos sais de arenodiazônio com os ligantes do tipo fosfina quirais, estratégia crucial para se atingir enantioseleção significativa quando haletos eram utilizados.

Figura 42: Reações de Heck-Matsuda enantiosseletivas por Sigman *et al.*⁷⁷ (acima) Correia *et al.*¹⁶⁰ (abaixo).

Posteriormente, Correia e colaboradores expandiram a reação de HM enantiosseletiva aplicando olefinas cíclicas (**Fig. 43**).¹⁶¹ Além da formação do 4-aryl-ciclopentenol **1** enriquecido enantiomericamente, ocorria também a formação de uma cetona **2** em menor proporção.

Figura 43: Reação de Heck-Matsuda enantiosseletiva utilizando olefinas cíclicas.¹⁶¹

A proposta mecanística para a formação da cetona consiste em uma sequência de inserções da espécie de hidreto de paládio e eliminações de hidrogênios até a funcionalização do grupo hidroxila obtendo também o aduto carbonílico **2**, processo chamado como "transmissão redox" (TR), veja a **Fig. 44**.⁷⁷ O fator importante na formação do álcool ou da acetona está na posição da hidroxila relativamente ao centro metálico. No caminho de reação onde a hidroxila está *exo* no anel ela está em posição contrária ao centro metálico e, por sua vez, o H β do carbono com o grupo OH está na mesma posição do Pd, assim, passível de ocorrer a etapa de β -eliminação *syn* do hidreto e, conseqüentemente, a formação da carbonila. Alternativamente, quando o grupo OH está *endo* ela pode interagir com o centro metálico. Entretanto, a β -eliminação *syn* para a formação do produto carbonílico só poderia ocorrer através de uma reinserção do hidreto de paládio depois da formação do álcool. Resultados experimentais mostram que essa reinserção é improvável.¹⁶² Dessa forma, a seleção da formação do álcool e cetona dependem diretamente da posição do grupo -OH em relação ao metal. Aparentemente, a posição *exo* está associada à formação da cetona e a posição *endo* corresponde à formação do álcool.

O principal objetivo deste trabalho é racionalizar os fatores mecanísticos que governam a enantiosseletividade e, também, a seleção dos produtos álcool e cetona na reação. O ciclo catalítico da reação está presente na **Fig. 45**. Neste sentido, o estudo irá se concentrar na etapa de inserção migratória, responsável para formação da ligação C-C e, portanto, etapa determinante para a seletividade da reação. Dessa forma, propondo que a reação

respeite a condição de Curtin-Hammett,¹⁴⁸ as análises serão feitas diretamente nos estados de transição da inserção da olefina para a formação dos produtos de Heck. A otimização das diferentes estruturas foram estabelecidas a partir: I) posição relativa do grupo aril e olefina no complexo de paládio inicial, II) a orientação *exo/endo* do grupo hidroxila presente no substrato, III) a inserção ocorrer na face Re/Si da olefina. O cloro-fenil diazônio foi usado como modelo de agente eletrófilo.

O funcional utilizado no presente estudo foi o M06-L. Todos os sistemas foram estudados sem restrição de simetria. Os estados de transição foram identificados à partir de cálculos das frequências vibracionais, sendo que todas as estruturas apresentadas possuem um único valor negativo associado à frequência imaginária. Todos os estados de transição estão conectados a dois mínimos de energia, via o método da Coordenada de Reação Intrínseca (IRC).¹⁶³ Todas as energias possuem correções de energia do ponto zero, entálpicas e entrópicas. Os efeitos do solvente foram levados em conta utilizando o método SMD. Todos os cálculos foram feitos usando o pacote de programas de química computacional Gaussian09 (versão D01).

As energias em solução do metanol (M) e tolueno (T) dos estados de transição estão presentes na **Fig. 46** junto aos seus respectivos adutos de Heck. Os resultados obtidos ajudam a elucidar a origem da enantiosseletividade observada, bem como a preferência pela formação do álcool frente à cetona na reação. É importante salientar que, segundo a nossa hipótese, onde o hidreto de paládio não deve reinserir no paládio depois da formação do álcool durante o processo TR, o produto carbonílico somente é formado a partir das estruturas com a hidroxila na posição *exo* na olefina. Note, portanto, que o **TS1exo** e o **TS8exo** seriam as possibilidades factíveis de formação do produto 3-aril-ciclopentanona **2**. O **TS1exo** possui uma menor energia devido, preponderantemente, à repulsão entre o grupo *t*-butila, presente no PyOx, e o grupo aril-Cl no **TS8exo**. A acentuada diferença energética entre estas duas estruturas (por volta de 3 kcal mol⁻¹) sugere que o aduto **2** se origina exclusivamente do **TS1exo**. O **TS2endo** possui a menor energia dentre todas as estruturas, sendo associado à formação do 4-aril-ciclopentenol **1**. Além disso, os altos valores de energia para os estados de transição **TS3exo** e **TS5exo**, comparativamente ao **TS1exo**, sugerem que o produto **4** não é formado. O aduto **3** pode ser gerado através do

Figura 46: Estados de transição associados à inserção migratória da HM enantiosseletiva do 3-ciclo-penten-1-ol com ligante PyOx. As energias (em kcal mol⁻¹) são relativas ao TS2, o qual foi identificado como a estrutura de menor energia.

TS4endo ou **TS6endo**. Ambas estruturas possuem maior energia que o **TS2endo**. De fato, o isômero 4-*aril*-ciclopentenol **3** e a ciclopentanona **4** não são detectados nos ensaios experimentais. Resultados que se mostram de acordo com as evidências experimentais observadas em metanol (**Fig.** 46).¹⁶¹ Os resultados sugerem que a seletividade na formação das espécies **1** e **2** é, provavelmente, comandada exclusivamente pela competição entre os estados de transição **TS1exo** e **TS2endo**, que se diferem estruturalmente na orientação da hidroxila *exo* e *endo* no grupo olefínico, respectivamente. Os fatores associados à menor energia de ambas estruturas comparativamente aos outros estados de transição se devem, preponderantemente, a presença de uma interação não covalente atrativa do tipo CH/ π entre o hidrogênio da piridina e o grupo *arila* juntamente com a repulsão do grupo *t*-butila e o grupo *arila*. A combinação destes fatores regem a enantiosseletividade da reação reportada.¹⁶⁴ Já o fator chave para a formação privilegiada do álcool em relação à cetona é a interação atrativa da hidroxila na posição *endo* e o centro metálico do **TS2endo**.

As estruturas otimizadas dos estados de transição **TS1exo** e **TS2endo** podem ser visualizadas na **Fig.** 47. A hidroxila está a uma distância de 2,974 Å do centro metálico de paládio. Este valor é incompatível com o comprimento de uma ligação covalente usual entre oxigênio e Pd(II) (1,90 à 2,20 Å). Além disso, os métodos de Mulliken, *Natural Bond Orbital*¹⁶⁵ (NBO) e *Atomic Polar Tensor*¹⁶⁶ (APT) foram utilizados para estimar as cargas parciais do oxigênio do grupo hidroxila e do átomo de paládio. A carga positiva do paládio e negativa do oxigênio da hidroxila sugere que esta ligação apresenta uma natureza não-covalente de caráter atrativo fortemente eletrostática oferecendo, assim, a maior estabilidade ao **TS2endo** no meio reacional.

Talvez os dados mais intrigante obtidos sejam os valores de energias relativas calculados em tolueno (T). Os resultados também mostram o **TS1exo** e **TS2endo** como responsáveis pela seleção da cetona e o álcool, respectivamente. Entretanto, a **Fig.** 46 mostra que a diferença energética entre os dois estados de transição é maior. Esta influência pode ser entendida pela natureza da magnitude da interação hidroxila e paládio. Em metanol, ocorre a formação de ligações de hidrogênio intermoleculares entre a hidroxila e o solvente, diminuindo a polarização desta interação. Apesar do tolueno ser menos efetivo na solvatação dos estados de transição catiônicos, as moléculas de tolueno isolam a hidroxila negativa e

Figura 47: Estruturas otimizadas dos estados de transição **TS1** e **TS2** referentes à formação da acetona e o álcool na reação de HM. Distâncias de ligação em Å. Análise populacional de cargas de Mulliken, NBO em parênteses e APT em colchetes dos átomos de oxigênio da hidroxila e do paládio.

o paládio positivo, tornando esta atração eletrostática mais intensa e, assim, consequentemente, aumenta a diferença energética entre os estados de transição. Neste sentido, a troca por um solvente mais apolar poderia aumentar a seletividade da reação para o produto **1**. Este aumento da seletividade para o álcool aprimora a reação, pois, o produto **1** é sinteticamente valioso como bloco de construção de produtos naturais e fármacos, sendo a sua síntese realizada pela primeira vez através do procedimento publicado por Correia e colaboradores **Fig.** 43.¹⁶¹ Já a cetona **2** é uma molécula menos atrativa sinteticamente e sua produção já é bem estabelecida através de procedimentos mais baratos. Neste sentido, através dos cálculos DFT, foram sugeridos novos experimentos para a reação. Na **Tab.** 3 estão alguns dados experimentais realizados em tolueno e metanol obtidos pelo grupo do Prof. Correia.¹⁶⁷

As entradas 1 e 2 mostram os rendimentos da reação para os produtos **1** e **2** em metanol e tolueno, respectivamente. Surpreendentemente, a troca do metanol pelo tolueno tornou a reação totalmente seletiva para produto **1** com excelente excesso enantiomérico (*ee*).

Tabela 3: Rendimentos (em %) da reação de Heck-Matsuda em metanol e tolueno.¹⁶⁷ *ee* = excesso enantiomérico

Entrada	Solvente	Rendimento 1	<i>ee</i> (%)	Rendimento 2	<i>ee</i> (%)
1	metanol	60	95	40	95
2	tolueno	71	98	-	-
3	tolueno:metanol (50:50)	82	95	10	8
4	tolueno:metanol (95:5)	63	99	-	-
5	tolueno:metanol (98:2)	88	99	-	-
6	tolueno:metanol (99:1)	73	99	-	-

Com a adição de um pouco de metanol, na proporção indicada na entrada 3, o rendimento melhorou significativamente, entretanto, o produto **2** era detectado novamente em pequena proporção. A entrada 5 mostra as condições ideais para a reação providenciando excelente rendimento para o produto **1** com ausência do produto **2** aliado à um *ee* de 99 %!

Em conclusão, cálculos DFT forneceram dados mecanísticos valiosos sobre a seletividade da reação de HM envolvendo álcool olefínicos cíclicos. Os dados teóricos obtidos ofereceram subsídios que a interação eletrostática entre o substrato e o paládio presente no **TS2endo** é a chave para a formação privilegiada do álcool alílico **1**. A seletividade da reação foi aprimorada através dos dados mecanísticos fornecidos pelos cálculos. O produto **1** foi obtido exclusivamente pela escolha apropriada da polaridade do solvente.

4.2.2 Investigação teórica sobre arilação de Heck-Matsuda enantiosseletiva envolvendo olefinas acíclicas

A segunda etapa deste estudo foi investigar a seletividade da reação de HM enantiosseletiva utilizando olefinas acíclicas. Para este caso, ligante quirais **L3** foi utilizado pela primeira vez recentemente por Oliveira *et al.* (**Fig.** 48).¹⁶⁸ A reação HM apresentou alto índices de seletividade para um único produto de Heck. Neste sentido, um estudo teórico sobre os fatores mecanísticos que regem este alto índice de enantioseleção desta importante reação de HM foi feito utilizando cálculos DFT.

A aplicação da álcool alílico acíclico aumenta consideravelmente a complexidade do sistema abordado. No estudo anterior foi revelado o importante papel do substrato na estabilização dos estados de transição, principalmente, pela interação da hidroxila com

Figura 48: Reação de Heck-Matsuda enantiosseletiva utilizando olefinas acíclicas.¹⁶⁸

o centro metálico. Entretanto, no álcool cíclico, a hidroxila está fixa, o que resulta na ocorrência, ou não, da interação do substrato dependendo da aproximação da olefina. A **Fig. 49** exemplifica melhor o contraste da interação substrato e paládio para os dois tipos de álcoois cíclicos e acíclicos.

Figura 49: Comparação entre a reação de HM enantiosseletiva envolvendo álcoois cíclicos e acíclicos.

Depois da formação do complexo π com a adição da olefina, a inserção migratória (no esquema carbopalladação) pode ocorrer com a interação da hidroxila e o metal. Todavia, para as olefinas acíclicas, as hidroxilas estão ligadas com carbonos sp^3 , os quais podem rotacionar livremente na estrutura olefínica. Dessa forma, existem várias conformações associadas à rotação da ligação C-C. Neste sentido, as hidroxilas podem interagir com o

centro metálico, como também, com outras parte da molécula.

Neste caso, uma análise conformacional associada ao substrato é crucial para obter energias representativas dos estados de transição a fim de investigar a seletividade da reação. O funcional M06 foi utilizado nas obtenção das geometrias otimizadas dos estados de transição. O conjunto de função de base 6-31G+(d,p) foi utilizado para os átomos leves, enquanto o conjunto SDD com pseudopotencial relativístico para os elétrons mais internos foi empregado para o paládio. Os efeitos do solvente, no caso o metanol, foram introduzidos nas energias eletrônicas através do método SMD. Os estados de transição foram autenticados utilizando o método IRC. Todas as estruturas possuem somente uma frequência negativa associada à formação da ligação C-C. Cálculos pontuais SMD foram realizados nas geometrias otimizadas com o conjunto de base de qualidade quadrupla-zeta (def2-QZVP) associadas ao ECP do conjunto SDD para os metais e o conjunto 6-311++G(2d,p) para os átomos leves. Todas as energias possuem correções de ZPE, termodinâmicas (298.15 K e 1 atm) e de solvente. Todos os cálculos foram feitos utilizando o programa Gaussian09 versão D01.

A **Fig. 50** mostra as quatro configurações possíveis para a etapa determinante para a seletividade da reação, a inserção migratória. Novamente, a condição de Curtin-Hammett será adotada nesta análise teórica. Portanto, a seletividade será regida somente pela energia relativa entre os estados de transição. As estruturas **TS1** e **TS3** estão associadas ao produto da reação **5**, detectado como minoritário na reação. Já as estruturas **TS2** e **TS4** estão associadas aos estados de transição associados à configuração do produto **6** majoritário no rendimento da reação.

A partir de cada configuração possível de estado de transição foram calculados nove conformações correspondentes às rotações das ligações C-C com as hidroxilas (parte azul das estruturas na **Fig. 50**). Portanto, no total, trinta e seis geometrias foram obtidas sendo todas confirmadas como estados de transição. As energias relativas de cada estrutura estão coletadas na **Tab. 4**. As nove conformações para cada configuração dos estados de transição descritos na **Fig. 50** foram rotuladas de I-IX.

A **Tab. 4** mostra um forte impacto na estabilidade dos estados de transição com a

Figura 50: Estados de transição da etapa de inserção migratória correspondentes aos produtos da reação **5** e **6** detectados como minoritário e majoritário no rendimento da reação, respectivamente.

Tabela 4: Energias livre de Gibbs (em kcal mol⁻¹) (298.15 K) dos estados de transição da etapa de inserção migratória associados às diferentes conformações das hidroxilas da parte. Energias relativa aos reagentes separados.

Conformações	TS1	TS2	TS3	TS4
I	5,4	-0,5	4,4	1,3
II	1,5	1,6	1,7	0,4
III	3,9	-0,4	3,5	1,3
IV	4,5	0,1	3,8	1,0
V	3,2	-1,1	0,5	1,9
VI	5,0	-1,5	3,7	0,0
VII	4,0	1,0	2,3	3,1
VIII	1,3	0,2	1,3	1,3
IX	3,9	0,6	2,9	0,5

rotação da ligação C-C com os grupos hidroxila. O alcance da diferença obtida na busca conformacional para cada configuração foi entre 3 e 4 kcal mol⁻¹. Esta diferença energética poderia inverter totalmente a predição de seletividade sem a busca conformacional. As geometrias correspondentes às conformações de menor energia estão presentes na **Fig. 51**.

Figura 51: Estruturas otimizadas dos estados de transição da inserção migratória obtidos após a análise conformacional no substrato. Distâncias de ligação em Å e ângulos em graus (°).

O estado de transição calculado com menor energia foi o **TS2VI** que corresponde à configuração do produto majoritário detectado experimentalmente. Enquanto o **TS1VIII** possui a maior energia calculada entre os estados de transição. O grupo *t*-butila do ligante é responsável pela forte desestabilização da estrutura do **TS1VIII**. O efeito estérico repulsivo do *t*-butila pode ser verificado pela distorção da estrutura refletida no valor do ângulo diedro C-Pd-C-C. O valor do ângulo diedro no **TS1VIII** é cerca de 27°. Valor maior do que o obtido de 14° proveniente da estrutura do **TS2VI**. A magnitude do efeito repulsivo vai

depende da aproximação da olefina. No **TS1VIII** a parte olefínica interage fortemente com o *t*-butila pois ambos estão do mesmo lado do plano do ligante. Por isso, a forte distorção causada pela rotação da ligação C-C com a hidroxila que refletiu na grande diferença energética observada na primeira coluna da **Tab. 4** na análise conformacional do substrato olefínico. Em contraste, no **TS2VI**, a parte olefínica está no outro lado do grupo *t*-butila, referente ao plano do ligante resultando em uma menor repulsão. Por isso, a menor diferença energética observada na segunda coluna da **Tab. 4**. O mesmo comportamento é observado ocorre nas estruturas **TS3V** e **TS4VI**. Nestes casos, o grupo arila irá interagir repulsivamente com o *t*-butila. No **TS3V** o grupo arila está no mesmo lado do *t*-butila referente ao plano do ligante, causando uma distorção maior da geometria, ângulo diedro C-Pd-C-C calculado próximo a 14°. Na estrutura **TS4VI** o grupo arila está no outro lado do plano, interagindo em menor magnitude e, conseqüentemente, provindo menor distorção à estrutura (C-Pd-C-C = -6°).

Outra parte importante para elucidar a seletividade da reação é o efeito secundário da distorção da geometria causado pelo *t*-butila do ligante. Como discutido anteriormente, a interação atrativa C-H/ π gerada pelo ligante e o grupo arila é um dos fatores cruciais para enantioseleção das reações de HM. Note que as estruturas **TS1VIII** e **TS2VI** possuem a interação C-H/ π . Todavia, a distorção do *t*-butila reflete diretamente na força da interação C-H/ π entre o hidrogênio do anel pirimídico e o anel benzênico do grupo arila. Como o **TS1VIII** experimenta uma maior distorção em sua estrutura, o hidrogênio do anel pirimídico é deslocado para longe do grupo arila, assim diminuindo o efeito da estabilização desta interação atrativa. Esta diminuição de magnitude pode ser associada às distâncias da interação C-H/ π das geometrias otimizadas. No **TS1VIII** a distância obtida foi de 2,64 Å, um comprimento maior que a distância análoga calculada no **TS2VI**, cerca de 2,55 Å. Nas configurações do **TS3V** e **TS4VI** o impacto da repulsão estérica do *t*-butila é menor, entretanto, não ocorre a interação C-H/ π em suas estruturas. Estes dados ajudam entender a maior estabilização do **TS2VI** em relação às outras estruturas.

Em conclusão, os cálculos DFT revelaram a influência notável do substrato nas energias dos estados de transição associados à seletividade da reação de HM estudada. O emprego de olefinas acíclicas constituíram um problema significativamente mais difícil em

termos computacionais devido à possibilidade de rotação das hidroxilas presente na parte olefínica. Os dados mostram que as hidroxilas não vão interagir somente com o centro metálico, mas também com o solvente e os ligantes na esfera de coordenação. A posição delas também vai depender da natureza do solvente utilizado devido à possibilidade de interações de caráter intermolecular. Em outras palavras, o substrato afeta diretamente a seletividade do sistema. Além disso, os cálculos DFT elucidaram o papel do ligante para a enantiosseletividade. O grupo *t*-butila produz um efeito repulsivo importante nas energias. Dependendo da aproximação da olefina este efeito pode ser mais significativo. A repulsão causada pelo *t*-butila ocasiona uma distorção da estrutura que afetará secundariamente a força da interação da C-H/ π entre o hidrogênio do anel pirimídico e o anel benzênico do grupo arila. Estas influências combinadas irão refletir no estado de transição de menor energia. A energia relativa entre o **TS1VIII** e **TS2VI** é de 2,8 kcal mol⁻¹, valor que se mostra de acordo com a razão enantiomérica observada experimentalmente entre os produtos **6** : **5** (97 : 3).

5 Considerações Gerais

Neste trabalho, várias reações de Heck foram estudadas teoricamente utilizando principalmente métodos baseados na DFT. Os resultados foram agrupados em dois tipos de sistemas: 1) Aplicações de ligantes do tipo NHC nas reações de Heck envolvendo haletos de arila como eletrófilos; 2) Reações de Heck-Matsuda enantiosseletivas envolvendo sais de arenodiazônio como eletrófilos. Em cada estudo teórico reportado aqui, uma breve introdução e motivação foi descrita e, por fim, as conclusões principais dos resultados discutidos. Na primeira parte do trabalho, foi discutido uma colaboração envolvendo resultados experimentais e teóricos onde foi um proposto novo mecanismo da reação de Heck utilizando como pré-catalisador um complexo de paládio(II) suportado por ligantes NHC inédito. Além disso, um novo ciclo catalítico de Heck com etapas aniônicas e neutras combinadas foi elucidado a partir dos cálculos DFT. Posteriormente, um sistema NHC estericamente maior foi investigado afim de entender o seu efeito na seletividade da reação. Para o NHC pouco volumoso, a componente eletrônica era majoritária comparada às contribuições de caráter não-covalente. Entretanto, quando o NHC estericamente maior foi analisado somente alguns DF's foram capazes de apontar a seletividade experimentalmente reportada. Por fim, a identidade do metal foi analisada por meio de uma comparação entre catalisadores NHC de Ni e Pd nas reações de Heck. Cada etapa do ciclo neutro e catiônico foi minuciosamente investigada comparando teoricamente a reatividade do Ni e Pd. Os resultados DFT forneceram indícios da baixa atividade catalítica usualmente encontrada para os complexos NHC de Ni e da necessidade experimental da formação de complexos de Ni catiônicos para atingir alguma eficiência catalítica. Na parte 2) deste estudo, dois exemplos marcantes da literatura de reações de HM enantiosseletivas foram teoricamente investigadas. Novos dados mecanísticos valiosos foram obtidos sobre a seletividade dessas reações envolvendo álcool olefínicos cíclicos e acíclicos. A influência do substrato (olefina) se mostrou crucial para elucidar a alta seletividade destas reações. Em um dos casos a seletividade da reação foi aprimorada através dos dados mecanísticos fornecidos pelos cálculos DFT através da escolha apropriada da polaridade do meio. Esta tese mostrou alguns exemplos importantes da contribuição da química computacional na elucidação das reações

de Heck. Os autores esperam avançar nas colaborações e aprofundar os estudos ainda mais desta diversificada e desafiante reação.

6 Conclusões

- Um novo mecanismo da reação de Heck utilizando como pré-catalisador o complexo $\text{TBA}(\text{NHC})\text{PdCl}_3$ foi proposto suportado por cálculos DFT. Etapas de reação com energias factíveis foram calculadas em consenso com a alta atividade catalítica reportada pelos dados experimentais.
- Para atingir predições teóricas consistentes quando ligantes NHC estericamente impedidos forem analisados as forças atrativas de dispersão devem ser devidamente descritas.
- A baixa atividade catalítica dos sistemas de Ni pode estar associada às etapas de β -eliminação e eliminação redutiva. O perfil energético mais *flat* para o sistema catiônico pode explicar a necessidade da presença de intermediários de Ni(II) catiônicos para atingir uma considerável eficiência catalítica para as reações de Heck.
- A interação substrato e metal de carácter não-covalente foi revelada como um dos fatores chaves para a enantiosseletividade das reações de Heck-Matsuda envolvendo olefinas cíclicas.
- Análises conformacionais no substrato são necessárias no estudo da reação de Heck-Matsuda envolvendo olefina acíclicas.

7 Apêndice

7.1 Exemplo Input Gaussian para otimização da geometria

```

\%mem=4gb
\%nproc=8
# b3lyp genecp opt

Título

(carga) (multiplicidade)
Coordenadas Atômicas
...
...

-C -H -N -P -(todos os elementos que não usam ECP) 0
6-31G(d)
****
-Pd 0
SDD
****

-Pd 0
SDD

```

7.2 Exemplo Input Gaussian para cálculos pontuais com bases maiores (Def2-QZVP)

```

\%mem=4gb
\%nproc=8
# b3lyp genecp opt

Título

(carga) (multiplicidade)
Coordenadas Atômicas
...
...

-C -H -N -P -(todos os elementos que não usam ECP) 0
6-31G(d)
****
-Pd 0
Pd      0
S      3  1.00

```

		15.262399331	0.44145727454
		13.721983176	-0.70293005979
		4.8448286268	0.36095390108
S	1	1.00	
		8.7309326588	1.00000000
S	1	1.00	
		1.4357564094	1.00000000
S	1	1.00	
		0.66088433720	1.00000000
S	1	1.00	
		0.20897212790	1.00000000
S	1	1.00	
		0.91936735872E-01	1.00000000
S	1	1.00	
		0.34733479706E-01	1.00000000
P	4	1.00	
		12.585237008	0.60002003747E-01
		7.2058104839	-0.24022183118
		1.9558705640	0.43424940067
		1.0534418618	0.42084436088
P	1	1.00	
		0.59809389552	1.00000000
P	1	1.00	
		0.30362411297	1.00000000
P	1	1.00	
		0.880000000000E-01	1.00000000
P	1	1.00	
		0.300000000000E-01	1.00000000
D	4	1.00	
		28.840985892	0.21131470308E-02
		8.4584163440	-0.17913194955E-01
		2.8648941754	0.17165507663
		1.3966488847	0.36149251150
D	1	1.00	
		0.63921677230	1.00000000
D	1	1.00	
		0.27502319836	1.00000000
D	1	1.00	
		0.10829940074	1.00000000
F	1	1.00	
		3.72000000	1.00000000
F	1	1.00	
		1.2462900	1.00000000
F	1	1.00	
		0.4175400	1.00000000
G	1	1.00	
		1.3777000	1.00000000

-Pd 0
SDD

8 Súmula Curricular

Dados Pessoais

Nome: Vitor Hugo Menezes da Silva

Data e Local de Nascimento: 09/07/1987 - Fernandópolis - São Paulo.

Educação

- Colégio Incentivo COC, Ensino Médio, Fernandópolis - SP, 2004.
- Universidade Federal de Uberlândia, Graduação em Licenciatura em Química, Uberlândia - MG, 2009.
- Universidade Federal de Uberlândia, Graduação em Bacharelado em Química com atribuições tecnológicas, Uberlândia - MG, 2010. Título da Defesa: Avaliação dos processos de foto-Fenton, Fenton homogêneo e heterogêneo na degradação do corante azóico Ponceau 4R. Orientador: Antônio Eduardo da Hora Machado
- Universidade de São Paulo, Mestrado em Química, São Paulo - SP, 2013. Título da Defesa: Investigação teórica sobre a ligação, estrutura, energia, espectroscopia e isomerização das espécies químicas HCAs e HAsC: uma abordagem ab initio. Orientador: Fernando Rei Ornellas
- Universidade de São Paulo, Doutorando em Química, São Paulo - SP, 2013-Presente. Orientador: Ataulpa A. C. Braga.
Período sanduíche na University of North Texas (UNT), TX-USA, 2015-2016. Supervisão: Thomas R. Cundari

Artigos Publicados

- Vitor H. Menezes da Silva; Ana P. de L. Batista; Oscar Navarro; Ataulpa C. C. Braga Theoretical study on selectivity trends in (N-heterocyclic carbene)-Pd catalyzed Mizoroki-Heck reactions: Exploring density functionals methods and molecular models *Journal of Computational Chemistry*, 38, **2017**.
- Stanley N. S. Vasconcelos; Vitor H. Menezes da Silva; Ataulpa C. C. Braga; Anwar Shamim; Frederico B. Souza, Daniel C. Pimenta, Hélio A. Stefani 3-Alkenyltyrosines Accessed by Suzuki-Miyaura Coupling: A Key Intermediate in the Synthesis and Mechanistic Study of Povarov Multicomponent Reactions *Asian Journal of Organic Chemistry*, v. 6, p. 913-920, **2017**.
- Vitor H. Menezes da Silva; Natália M. Monezi, Rômulo Ando; Ataulpa C. C. Braga New insights into the electrophilic aromatic substitution mechanism of tricyanovinyl-lation reaction involving tetracyanoethylene and N,N- dimethylaniline: An interpretation based on density functional theory calculations *Journal of Molecular Structure*, v. 1142, p. 58-65, **2017** (Autor Correspondente).
- Vitor H. Menezes da Silva; Luiz F. Silva Jr, Ataulpa C. C. Braga Iodine(III)-Mediated Ring Contraction of 1,2-Dihydronaphthalenes: Mechanistic Insight by Computational Investigations *ChemistrySelect*, v. 1, p. 2706-2711, **2016**.

- Juliana de O. Silva; Ricardo A. Angnes; Vitor H. Menezes da Silva; Bruno M. Servi-lha; Adeel Muhammad; Ataulpa C. C. Braga, Aaron Aponick, Carlos R. D. Correia Intermolecular Noncovalent Hydroxy-Directed Enantioselective Heck Desymmetriza-tion of Cyclopentenol: Computationally Driven Synthesis of Highly Functionalized -4-Arylcyclopentenol Scaffolds *Journal of Organic Chemistry* v. 81, p. 2010-2018, **2016**.
- Ansell B. Melvyn; Vitor H. Menezes da Silva; Gabriel Heerdt; Ataulpa C. C. Braga; John Spencer; Oscar Navarro An Experimental and Theoretical Study into the Facile, Homogenous (N-Heterocyclic Carbene)₂-Pd(0) Catalyzed Diboration of Internal and Terminal Alkynes, *Catalysis Science & Technology*, v. 6, p. 7461-7467, **2016**.
- Vitor H. Menezes da Silva; A. C. C. Braga; Thomas R. Cundari N-Heterocyclic Car-bene Based Nickel and Palladium Complexes: A DFT Comparison of the Mizoroki-Heck Catalytic Cycles, *Organometallics*, v. 35, p. 3170-3181, **2016**.
- Daniel Guest, Vitor H. Menezes da Silva; Ana P. de L. Batista; Mark S. Roe; Atau-alpa C. C. Braga; Oscar Navarro (N-Heterocyclic Carbene)-Palladate Complexes in Anionic Mizoroki-Heck Coupling Cycles: A Combined Experimental and Computa-tional Study *Organometallics*, v. 34, p. 2463-2470, **2015**.
- Vitor H. Menezes da Silva; Oscar Navarro; Ataulpa C. C. Braga Dispersion-Corrected Density Functional for the Correct Description on Regioselectivity Trends in Heck-Mizoroki Reaction Catalyzed by Anionic (N-Heterocycle Carbene)-Palladium Complexes, *Revista Processos Químicos*, v. 9, p. 45-49, **2015**.

Prêmios

- Artigo N-Heterocyclic Carbene Based Nickel and Palladium Complexes: A DFT Comparison of the Mizoroki-Heck Catalytic Cycles - Destaque IUPAC 2017 - Organometallic Chemistry Area, American Chemical Society (ACS) <http://pubs.acs.org/page/vi/iupac2017>, **2017**.
- Artigo Theoretical study on selectivity trends in (N-heterocyclic carbene)-Pd catalyzed Mizoroki-Heck reactions: Exploring density functionals methods and molecular models. Capa do periódico internacional Journal of Computational Chemistry: Vo-lume 38, Wiley Online Library, **2017**.
- Artigo "(N-Heterocyclic Carbene)-Palladate Complexes in Anionic Mizoroki-Heck Coupling Cycles: A Combined Experimental and Computational Study - Vir-tual Issue Legacy of Richard Heck, American Chemical Society (ACS) - <http://pubs.acs.org/page/vi/heck-legacy>, **2016**.

Congressos e Simpósios

- 46th World Chemistry Congress IUPAC 49th General Assembly and 40^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, São Paulo, Brasil, 2017
- 252nd American Chemical Society National Meeting & Exposition, Filadélfia, Pen-silvânia, EUA, 2016.
- 38^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia, São Paulo, SP, 2015.

- 10th Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists, Santiago, Chile, 2014.
- 37^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Natal, Rio Grande do Norte, Brasil, 2014.
- I Escola de Química Computacional, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2014.
- 8th Workshop of Computational Chemistry and Molecular Spectroscopy, Punta del Tralca, Chile, 2012.
- IV Simpósio de Estrutura de Estrutura Eletrônica e Dinâmica Molecular, Perinópolis, Brasil, 2012.
- XVI Simpósio Brasileiro de Química Teórica, Ouro Preto, Brasil, 2011.
- Encontro do Centro-Oeste de debates sobre o Ensino de Química, Itumbiara, Brasil, 2009
- 32^o Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Fortaleza, Brasil, 2009.
- Encontro sobre Aplicações de Processos Oxidativos Avançados, São Paulo, Brasil, 2009.
- IV Encontro Nacional de Química Ambiental, Aracaju, Brasil, 2008.
- XXII Encontro Regional da SBQ/MG, Belo Horizonte, Brasil, 2008.

Ocupação

- Bolsista de Iniciação científica, FAPEMIG, 03/2009 a 03/2011.
- Bolsista de Mestrado, CNPq, 04/2011 a 04/2013.
- Bolsista de Doutorado, CNPq, 08/2013 a 03/2014.
- Bolsista de Doutorado, FAPESP, 03/2014 a 08/2017.

Resumos em Congressos

1. Vitor H. Menezes da Silva, C. C. Oliveira, Carlos R. D. Correia, Ataulpa C. C. Braga DFT Elucidation of Regio- and Enantioselective Heck arylation using Acyclic Olefins and Aryldiazonium Salts as Substrates. 46th World Chemistry Congress IUPAC 49th General Assembly and 40^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, São Paulo, Brasil, **2017**.
2. Vitor H. Menezes da Silva; A. C. C. Braga; Thomas R. Cundari N-Heterocyclic Carbene-Based Nickel and Palladium complexes: A DFT comparison of the Mizoroki-Heck catalytic cycles. 252nd American Chemical Society National Meeting & Exposition, Filadélfia, Pensilvânia, EUA, **2016**.
3. Vitor H. Menezes da Silva, Ataulpa C. C. Braga Estudo DFT sobre o mecanismo de reação de Heck do tipo Amatore-Jutand catalisada pelo complexo aniônico [(SIPr)-PdCl]⁻: do ligante modelo ao real, 38^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Águas de Lindóia, São Paulo, SP, **2015**.

4. Vitor H. Menezes da Silva, Nelson Morgon, Carlos R. D. Correia, Ataulpa C. C. Braga Investigação teórica sobre a etapa de adição oxidativa dos ciclos catalíticos das reações de Heck-Matsuda e Heck-Mizoroki. 37^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Natal, Rio Grande do Norte, Brasil, **2014**.
5. Vitor H. Menezes da Silva, Ricardo A. Angnes, Carlos R. D. Correia, Ataulpa C. C. Braga Investigação Teórica da arilação Heck-Matsuda enantiosseletiva do 3-ciclopenten-1-ol utilizando DFT. I Escola de Química Computacional, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, **2014**.
6. Vitor H. Menezes da Silva, Carlos R. D. Correia, Ataulpa C. C. Braga Theoretical study on the regio- and stereoselective Heck-Matsuda arylation of allylic esters: A DFT-D3 approach. 10th Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists, Santiago, Chile, **2014**.
7. Vitor H. Menezes da Silva, Luiz F. Silva Jr, Ataulpa C. C. Braga DFT study for the regio-stereoselectivity formation of indanes mediated ring contraction of 1,2 dihydronaphthalenes by hypervalent iodine using microsolvated models, 10th Congress of the World Association of Theoretical and Computational Chemists, Santiago, Chile, **2014**.
8. Vitor H. Menezes da Silva e F. R. Ornellas, A MRCI study of ground state and low-lying electronic states of methylidinedarsine (HCAs) and isomethylidinedarsine (HAsC). 8th Workshop of Computational Chemistry and Molecular Spectroscopy, Punta del Tralca, Chile, **2012**.
9. Vitor H. Menezes da Silva e F. R. Ornellas, Estudo ab initio sobre a estrutura, espectroscopia, e termoquímica da espécie HCAs. IV Simpósio de Estrutura de Estrutura Eletrônica e Dinâmica Molecular, Perinópolis, Goiás, **2012**.
10. Vitor H. Menezes da Silva; A. E. H. Machado e L. T. Ueno, Formation of Frenkel's aggregates from Zinc phthalocyanine: a m06 approach XVI Simpósio Brasileiro de Química Teórica, Ouro Preto, Brasil, **2011**.
11. Vitor H. Menezes da Silva; F. S. Tiago; A. E. H. Machado e L. T. Ueno, Estimativa da Energia de 'band gap' do TiO₂ (Anatase). III Simpósio de Estrutura de Estrutura Eletrônica e Dinâmica Molecular, Brasília, Distrito Federal, **2010**.
12. Vitor H. Menezes da Silva; V. Velani; A. E. H. Machado e P. S. Muller, Degradação do corante New Coccine utilizando Fe⁰ e peróxido de hidrogênio. 32^o Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, Fortaleza, Ceará, **2009**.
13. Vitor H. Menezes da Silva; V. Velani; A. E. H. Machado e P. S. Muller, Degradação do corante New Coccine utilizando processos combinados de Fenton homogêneo e heterogêneo. Encontro sobre Aplicações de Processos Oxidativos Avançados, São Paulo, São Paulo, **2009**.
14. Vitor H. Menezes da Silva; A. T. C. Silva e H. E. Silveira, O Lavoisier dos Livros Didáticos: A (des)construção de um mito na química. Encontro do Centro-Oeste de debates sobre o Ensino de Química, Itumbiara, Goiás, **2009**.

15. Vitor H. Menezes da Silva; V. Velani; A. E. H. Machado e P. S. Muller, Degradação e Descoloração do corante New Coccine utilizando ferro-zero valente. IV Encontro Nacional de Química Ambiental, Aracaju, Sergipe, **2008**.

Referências

- [1] (a) Johansson Seechurn, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085; (b) Negishi, E.-i. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738–6764; (c) Wu, X.-F.; Anbarasan, P.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9047–9050.
- [2] (a) Colacot, T. J., Ed. *New Trends in Cross-Coupling Theory and Applications*; The Royal Society of Chemistry, 2015; (b) Ananikov, V. P., Ed. *Understanding Organometallic Reaction Mechanisms and Catalysis*; Wiley-VCH, 2015.
- [3] (a) Amatore, C.; Jutand, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 314; (b) F., H. J. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1936; (c) García-Melchor, M.; Braga, A. A. C.; Lledós, A.; Ujaque, G.; Maseras, F. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 2626–2634; (d) Braga, A. A. C.; Ujaque, G.; Maseras, F. *Computational Modeling for Homogeneous and Enzymatic Catalysis*; Wiley-VCH, 2008; pp 109–130; (e) Braga, A. A. C.; Morgon, N. H.; Ujaque, G.; Maseras, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9298–9307; (f) Armin de Meijere, F. D., Ed. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH Weinheim, 2004; Vol. 1; (g) de Meijere, A., Bräse, S., Oestreich, M., Eds. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*; Wiley-VCH, 2014; (h) Melchor, M. G. A Theoretical Study of Pd-Catalyzed C-C Cross-Coupling Reactions. Ph.D. thesis, Autonomous University of Barcelona, 2013.
- [4] (a) Rilatt, I.; Jackson, R. F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8694; (b) Zou, G.; Reddy, Y. K.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7213.
- [5] (a) Tamura, M.; Kochi, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1485; (b) Ishiyama, T.; Abe, S.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Lett.* **1992**, *691*, 1992; (c) Jensen, A. E.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 79; (d) Frisch, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 674.
- [6] Jana, R.; Pathak, T. P.; Sigman, M. S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1417–1492.
- [7] (a) Riermeier, T. H.; Zapf, A.; Beller, M. *Topics in Catalysis* **1997**, *4*, 301; (b) Grushin, V. V.; Alper, H. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1047.
- [8] Fitton, P.; Rick, E. A. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 287.
- [9] Grushin, V. V.; Alper, H. In *Activation of Unreactive Bonds and Organic Synthesis*; Murai, S., Ed.; Springer, Berlin, 1999; Este é somente um dos parâmetros a serem analisados referente á reatividade dos haletos como eletrófilos.
- [10] Littke, A. F.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4176.

- [11] (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437; (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1047.
- [12] (a) Negishi, E. I.; King, A. O.; Okukado, N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821; (b) Negishi, E. I. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340.
- [13] (a) Milstein, D.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636; (b) Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 508.
- [14] (a) Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 918; (b) Hiyama, T. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 58.
- [15] Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374.
- [16] (a) Hegedus, L. S. In *Organometallics in Synthesis*; Schlosser, M., Ed.; Wiley: Chichester, 1994; (b) Datta, G. K. Heck Reactions with Aryl Chlorides: Studies of Regio- and Stereoselectivity. M.Sc. thesis, Faculty of Pharmacy - Uppsala, 2008.
- [17] Su, B.; Cao, Z.-C.; Shi, Z.-J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 886–896.
- [18] Tasker, Z. S.; Standley, E. A.; Jamison, T. F. *Nature* **2014**, *509*, 299–309.
- [19] Tamaru, Y. In *Modern Organonickel Chemistry*; Wiley-VCH, Ed.; 2005.
- [20] Heck, R. F. *Org. React.* **1982**, *27*, 345.
- [21] Hayashi, T.; Konishi, M.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett* **1979**, *20*, 1871.
- [22] Arduengo, A. J.; Dias, H. V. R.; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5530–5534.
- [23] (a) Nolan, S. In *N-Heterocyclic Carbenes: Effective Tools for Organometallic Synthesis*; Nolan, S., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2014; (b) Glorius, F. In *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*; Glorius, F., Ed.; Springer Science: Heidelberg, Germany, 2007.
- [24] Kamer, P. C. J.; van Leeuwe, P. W. N. M. *Phosphorus(III) Ligands in Homogeneous Catalysis, Design and Synthesis*; Wiley, Chichester, 2012.
- [25] Orpen, A. G.; Connelly, N. G. *Organometallics* **1990**, *9*, 1206–1210.
- [26] Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*; Wiley, 2009.
- [27] Jacobsen, H.; Correa, A.; Poater, A.; Costabile, C.; Cavallo, L. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 687.
- [28] Luo, L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **1994**, *13*, 4781.

- [29] Dorta, R.; Stevens, E. D.; Scott, N. M.; Costabile, C.; Cavallo, L.; Hoff, C. D.; Nolan, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2485.
- [30] Pastre, J. C.; Correia, C. R. D. *Quim. Nova* **2008**, *31*, 4.
- [31] (a) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518–5526; (b) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6707; (c) Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6896.
- [32] Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581–581.
- [33] Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.
- [34] (a) Daves, G. D.; Hallberg, A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1433–1445; (b) Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945–2964.
- [35] Link, J. *Org. React.* **2002**, *60*, 157.
- [36] (a) Loiseleur, O.; Hayashi, M.; Keenan, M.; et al., *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 16; (b) Sato, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738; (c) Carpenter, N. E.; Kucera, D. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846.
- [37] (a) Heck, R. *Pure Appl. Chem.* **1978**, *50*, 691; (b) Trost, B. M.; Verhoeven, T. R. In *Organopalladium compounds in organic synthesis and catalysis in Comprehensive Organometallic Chemistry*; Wilkinson, G., Stone, F. G. A., Abel, E. W., Eds.; Pergamon Press Oxford, 1982; (c) Oestreich, M., Ed. *Mizoroki-Heck Reaction*; John Wiley and Sons: Chichester UK, 2009; (d) Yin,; Liebscher, J. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133–173; (e) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066; (f) Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. In *Modern Heck Reactions*; Colacot, T. J., Ed.; The Royal Society of Chemistry, 2015; (g) Watson, D. A. *Organometallics* **2016**, *35*, 1177.
- [38] (a) Heck, R. F. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146–151; (b) Knowles, J. P.; Whiting, A. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 31–44.
- [39] (a) Shaw, B. L.; Perera, S. D.; Staley, E. A. *Chem. Commun.* **1998**, 1361; (b) Ohff, M.; Ohff, A.; van der Boomand, M. E.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11687.
- [40] (a) Sundermann, A.; Uzan, O.; Martin, J. M. L. *Chem. -Eur. J.* **2001**, *7*, 1703; (b) Beller, M.; Riermeier, T. H. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1998**, 29.
- [41] (a) Negishi, E.; Takahashi, T.; Akiyoshi, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1338; (b) Amatore, C.; Azzabi, M.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *363*, C41.

- [42] Amatore, C.; Carre, E.; Barki, A. J. M. A. M. *Organometallics* **1995**, *14*, 1818.
- [43] Senn, H. M.; Ziegler, T. *Organometallics* **2004**, *23*, 2980–2988.
- [44] Fu, Z. L. Y.; Guo, Q. X.; Liu, L. *Organometallics* **2008**, *27*, 4043.
- [45] (a) Netherton, M. R.; Fu, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3910; (b) Gourlaouen, C.; Ujaque, G.; Lledos, A.; Medio-Simon, M.; Asensio, G.; Maseras, F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4049.
- [46] (a) Old, D. W.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722; (b) Christmann, U.; Vilar, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 36.
- [47] Lappert, M.; Lednor, P. *Adv. Organomet. Chem.* **1976**, *14*, 345.
- [48] Fauvarque, J. F.; Pfluger, F.; Troupel, M. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *208*, 419.
- [49] (a) Spencer, A. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *258*, 101; (b) Spencer, A. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *270*, 115.
- [50] Christian, A.; Jutand, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8375.
- [51] (a) Amatore, C.; Broeker, G.; Jutand, A.; Khalil, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5176; (b) Amatore, C.; Jutand, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 254.
- [52] Ziegler, C. B.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2941.
- [53] (a) Larock, R. C.; Yum, E. K.; Yang, H. S. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 305; (b) Larock, R. C.; Gong, W. H. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2047.
- [54] Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res* **1995**, *28*, 2–7.
- [55] Deeth, R. J.; Smith, A.; Brown, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7144.
- [56] (a) Cabri, W.; Candiani, I.; Santi, A. B. R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1753; (b) Cabri, W.; Candiani, I.; Bedeschi, A.; Santi, R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3654.
- [57] Cabri, W.; Candiani, I.; Penco, S.; Bedeschi, A.; Santi, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1481.
- [58] Vallin, K. S.; Larhed, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4340.
- [59] Breit, B. *Chem.-Eur. J.* **2000**, *6*, 1519.
- [60] Itami, K.; Mineno, M.; Muraoka, N.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11778.
- [61] Ono, K.; Fugami, K.; Tanaka, S.; Tamaru, Y. *Tetrahedron Lett* **1994**, *35*, 4133.

- [62] Oestreich, M.; Dennison, P. R.; Kodanko, J. J.; Overman, L. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1439.
- [63] Larhed, M.; Andersson, C.; Hallberg, A. *Acta Chem. Scand.* **1993**, *47*, 212.
- [64] de Meijere, A., Bräse, S., Eds. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; Wiley-VCH, 1998.
- [65] Ambrogio, I.; Fabrizi, G.; Cacchi, S.; Henriksen, S. T.; Fristrup, P.; Tanner, D.; Norrby, P.-O. *Organometallics* **2008**, *27*, 3187–3195.
- [66] Henriksen, S. T.; Tanner, D.; Cacchi, S.; Norrby, P.-O. *Organometallics* **2009**, *28*, 6201–6205.
- [67] Schmidt, A. F.; Smirnov, V. V. *Kinet. Catal.* **2001**, *42*, 800.
- [68] Hills, I. D.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13178.
- [69] Deeth, R. J.; Smith, A.; Hii, K. K.; Brown, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3229.
- [70] Mori, K.; Mizoroki, T.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, *46*, 1505–1508.
- [71] (a) Takagi, M.; Ishihara, R.; Matsuda, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 2193–2194; (b) Kikukawa, K.; Nagira, K.; Terao, N.; Wada, F.; Matsuda, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 2609–2610.
- [72] Yasui, S.; Fujii, M.; Kawano, C.; Nishimura, Y.; Ohno, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5601 – 5604.
- [73] (a) de Vries, A. H. M.; Mulders, J. M. C. A.; Mommers, J. H. M.; Henderickx, H. J. W.; de Vries, J. G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3285–3288; (b) Yao, Q.; Kinney, E. P.; Yang, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7528–7531; (c) Molnár, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2251–2320.
- [74] Taylor, J. G.; Moro, A. V.; Correia, C. R. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 1403–1428.
- [75] Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177–2250.
- [76] Roglans, A.; Pla-Quintana, A.; Moreno-Mañas, M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4622–4643.
- [77] Werner, E. W.; Mei, T.-S.; Burckle, A. J.; Sigman, M. S. *Science* **2012**, *338*, 1455–1458.
- [78] Felpin, F.-X.; Nassar-Hardy, L.; Callonnec, F. L.; Fouquet, E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2815 – 2831.

- [79] (a) Machado, A. H.; de Sousa, M. A.; Patto, D. C.; Azevedo, L. F.; Bombonato, F. I.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1222 – 1225; (b) Siqueira, F. A.; Taylor, J. G.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2102 – 2105; (c) Moro, A. V.; Tiekink, E. R. T.; Zukerman-Schpector, J.; Lätke, D. S.; Correia, C. R. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 3696–3703; (d) Moro, A. V.; Rodrigues dos Santos, M.; Correia, C. R. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 7259–7270; (e) de Azambuja, F.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 42 – 45; (f) Schwalm, C. S.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4836 – 4840; (g) Schwalm, C. S.; de Castro, I. B.; Ferrari, J.; abio L. de Oliveira, F.; Aparicio, R.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1660 – 1663; (h) Correia, C. R. D.; Oliveira, C. C.; Jr., A. G. S.; Santos, E. A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3325 – 3328.
- [80] Sabino, A. A.; Machado, A. H. L.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2514–2518.
- [81] Machado, A. H. L.; Milagre, H. M. S.; Eberlin, L. S.; Sabino, A. A.; Correia, C. R. D.; Eberlin, M. N. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3277–3281.
- [82] (a) Parr, R. G.; Weitao, Y. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press, 1994; (b) Cramer, C. J. *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, 2nd ed.; Wiley: West Sussex, England, 2004; (c) Morgon, N. H., Coutinho, K., Eds. *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular*; Editora Livraria da Física: São Paulo, 2007.
- [83] Catalyst-Reaction progress. By Smokefoot - Wikimedia Commons, CC0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=29514035>.
- [84] Berzelius, M. *Ann. Chim. Phys.* **1836**, *61*, 146–151.
- [85] (a) Laidler, K. J. *Chemical Kinetics*; Prentice Hall, 1987; (b) Upadhyay, S. K. *Chemical Kinetics and Reaction Dynamics*; Springer, Netherlands, 2006; (c) Masel, R. I. *Chemical Kinetics and Catalysis*; Wiley-Interscience, 2001.
- [86] IUPAC Gold Book: <http://goldbook.iupac.org>.
- [87] Kozuch, S. In *Is There Something New Under the Sun ? Myths and Facts in Analysis of Catalytic Cycles*; Ananikov, V. P., Ed.; Wiley-VCH, 2015.
- [88] Boudart, M. *Kinetics of Chemical Processes*; Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1968.
- [89] Eyring, H. J. *J. Chem. Phys.* **1935**, *3*, 107.
- [90] Evans, M. G.; Polanyi, M. *Trans. Faraday Soc.* **1935**, *31*, 875.

- [91] Potential Energy Surface and Corresponding Reaction Coordinate Diagram. By AimNature - Own work, CC BY-SA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=29213403>.
- [92] Fukui, K. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363–368.
- [93] Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864–B871.
- [94] Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133–A1138.
- [95] Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200–1211.
- [96] Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E.; Tao, J.; Perdew, J. P. *J. Chem. Phys.* **2003**, *119*, 12129.
- [97] Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098.
- [98] Perdew, J. P.; Chevary, J. A.; Vosko, S. H.; Jackson, K. A.; Pederson, M. R.; Singh, D. J.; Fiolhais, C. *Phys. Rev. B* **1992**, *46*, 6671.
- [99] Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865.
- [100] Perdew, J. P. *Phys. Rev. B* **1986**, *33*, 8822.
- [101] Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
- [102] Schmider, H. L.; Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 9624.
- [103] Tao, J. M.; Perdew, J. P.; Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E. *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *91*, 146401.
- [104] Savin, A.; Colonna, F.; Pollet, R. *Int. J. Quantum Chem* **2003**, *93*, 166.
- [105] Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372.
- [106] Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
- [107] Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chablowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623.
- [108] Staroverov, V. N.; Scuseria, G. E.; Tao, J. M.; Perdew, J. P. *J. Chem. Phys.* **2003**, *119*, 12129.
- [109] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 194101.
- [110] Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241.

- [111] (a) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157–167; (b) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112*, 6860–6868; (c) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 1849–1868.
- [112] Boys, S. F.; Bernardi, F. *Mol. Phys* **1970**, *19*, 553.
- [113] Couronne, O.; Ellinger, Y. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *306*, 71.
- [114] (a) Grimme, S. *WIREs Comput. Mol. Sci.* **2011**, *1*, 211; (b) Klimes, J.; Michaelides, A. *J. Chem. Phys.* **2012**, *137*, 120901.
- [115] Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **2014**, *140*, 18301.
- [116] Risthaus, T.; Grimme, S. *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9*, 1580.
- [117] Grimme, S. *J. Comput. Chem.* **2004**, *25*, 1463–1473.
- [118] Grimme, S. *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 1787–1799.
- [119] Jurecka, P.; Cerny, J.; Hobza, P.; Salahub, D. R. *J. Comput. Chem.* **2007**, *28*, 555.
- [120] Chai, J. D.; Head-Gordon, M. *J. Chem. Phys.* **2008**, *128*, 048106.
- [121] Chai, J. D.; Head-Gordon, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6615.
- [122] Grimme, S.; Antony, J.; Ehrlich, S.; Krieg, H. *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
- [123] Schroder, H.; Huhnert, J.; Schwabe, T. *J. Chem. Phys.* **2017**, *146*, doi: 10.1063/1.4974840.
- [124] (a) Lundberg, M.; Siegbahn, P. E. M. *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 224103; (b) B. G. Johnson, P. M. W. G., C. A. Johnson; Pople, J. A. *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *221*, 100.
- [125] Perdew, J. P.; Zunger, A. *Phys. Rev. B* **23**, 5048.
- [126] Patchkovskii, S.; Ziegler, T. *J. Chem. Phys.* **2002**, *116*, 7806.
- [127] (a) Vydrov, O. A.; Scuseria, G. E. *J. Chem. Phys.* **2004**, *121*, 8187; (b) Vydrov, O. A.; Scuseria, G. E. *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 184107.
- [128] Harvey, J. N. *Annu. Rep. Prog. Chem.* **2006**, *102*, 203.
- [129] (a) Ziegler, T.; Autschbach, J. *Chem. Rev* **2005**, *105*, 2695; (b) Schultz, N. E.; Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A*, **2005**, *109*, 11127.
- [130] (a) Hay, P. J.; and, W. R. W. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270; (b) Hay, P. J.; and, W. R. W. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 284.

- [131] Andrae, D.; Häußermann, U.; Dolg, M.; Stoll, H.; Preuß, H. *Theor. Chim. Acta* **1990**, *77*, 123–141.
- [132] Cundari, T. R.; Stevens, W. J. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5555–5565.
- [133] (a) Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 724–728; (b) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257–2261; (c) Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650–654.
- [134] (a) Kabrede, H.; Buhl, M. *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *2*, 1282; (b) Waller, M. P.; Braun, H. H.; Buhl, M. *J. Chem. Theory Comput.* **2007**, *3*, 2234; (c) Buhl, M.; Reimann, C.; Pantazis, D. A.; Bredow, T.; Neese, F. *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 1449.
- [135] Sperger, T.; Sanhueza, I. A.; Kalvet, I.; Schoenebeck, F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9532.
- [136] Weigend, F.; Ahlrichs, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297–3305.
- [137] (a) Khaledifard, Y.; Nasiri, B.; Javidy, S. A.; Vaziri Sereshk, A.; Yates, B. F.; Aria-fard, A. *Organometallics* **2017**, *36*, 2014–2019; (b) BabaAhmadi, R.; Ghanbari, P.; Rajabi, N. A.; Hashmi, A. S. K.; Yates, B. F.; Aria-fard, A. *Organometallics* **2015**, *34*, 3186–3195; (c) Hossein Bagi, A.; Khaledi, Y.; Ghari, H.; Arndt, S.; Hashmi, A. S. K.; Yates, B. F.; Aria-fard, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14599; (d) Aria-fard, A.; Asadollah, E.; Ostadebrahim, M.; Rajabi, N. A.; Yates, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16882–16890.
- [138] Quintal, M. M.; Karton, A.; Iron, M. A.; Boese, A. D.; Martin, J. M. L. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 709.
- [139] Sousa, S. F.; Fernandes, P. A.; ; Ramos, M. J. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 10439.
- [140] Lyngvi, E.; Sanhueza, I. A.; Schoenebeck, F. *Organometallics* **2015**, *34*, 805.
- [141] Acevdeo, O.; Jorgensen, W. L. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 142.
- [142] Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378–6396.
- [143] Jr., J. R. P. *Quim. Nova* **2006**, *29*, 535.
- [144] Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *Chem. Rev* **1999**, *99*, 216.
- [145] Sunoj, R. B.; Anand, M. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 12715–12736.
- [146] Guest, D.; Menezes da Silva, V. H.; de Lima Batista, A. P.; Roe, S. M.; Braga, A. A. C.; Navarro, O. *Organometallics* **2015**, *34*, 2463.

- [147] Gallop, C. W. D.; Zinser, C.; Guest, D.; Navarro, O. *Synlett* **2014**, *25*, 2225–2228.
- [148] Bäcktorp, C.; Norrby, P.-O. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2010**, *328*, 108–113.
- [149] Henriksen, S. T.; Norrby, P.-O.; Kaukoranta, P.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10414–10421.
- [150] Riplinger, C.; Sandhoefer, B.; Hansen, A.; Neese, F. *J. Chem. Phys.* **2013**, *139*, 134101.
- [151] Hellweg, A.; Hattig, C.; Hofener, S.; Klopper, W. *Theor. Chem. Acc.* **2007**, *117*, 587.
- [152] Neese, F. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **2012**, *2*, 73–78.
- [153] da Silva, V. H. M.; Batista, A. P. L.; Navarro, O.; Braga, A. A. C. *J. Comp. Chem.* **2017**, DOI:10.1002/jcc.24867.
- [154] Cordero, B.; Gomez, V.; Platero-Prats, A. E.; Reves, M.; Echeverria, J.; Cremades, E.; Barragan, F.; Alvarez, S. *Dalton Trans.* **2008**, 2832–2838.
- [155] (a) Montgomery, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3890–3908; (b) Li, Z.; Liu, L. *Chinese J. Catal.* **2015**, *36*, 3–14.
- [156] Casado, A. L.; Espinet, P. *Organometallics* **1998**, *17*, 954.
- [157] da Silva, V. H. M.; Braga, A. A. C.; Cundari, T. R. *Organometallics* **2016**, *35*, 3170.
- [158] Backtorp, C.; Norrby, P.-O. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 11308–11314.
- [159] Lee, M.-T.; Lee, H. M.; Hu, C.-H. *Organometallics* **2007**, *26*, 1317–1324.
- [160] Oliveira, C. C.; Angnes, R. A.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4373–4385.
- [161] Angnes, R. A.; Oliveira, J. M.; Oliveira, C. C.; Martins, N. C.; Correia, C. R. D. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13117–13121.
- [162] Hilton, M. J.; Xu, L.-P.; Norrby, P.-O.; Wu, Y.-D.; Wiest, O.; Sigman, M. S. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 11841.
- [163] Hratchian, H. P.; Schlegel, H. B. *J. Chem. Theory Comput.* **2005**, *1*, 61–69.
- [164] Xu, L.; Hilton, M. J.; Zhang, X.; Norrby, P.-O.; Wu, Y.-D.; Sigman, M. S.; Wiest, O. *Journal of the American Chemical Society* **2014**, *136*, 1960–1967.
- [165] Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899–926.

- [166] Stephens, P. J.; Jalkanen, K. J.; Kawiecki, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6518–6529.
- [167] de Oliveira Silva, J.; Angnes, R. A.; da Silva, V. H. M.; Servilha, B. M.; Adeel, M.; Braga, A. A. C.; Aponick, A.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2010.
- [168] Oliveira, C. C.; Pfaltz, A.; Correia, C. R. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14036.