

## CATALISADORES CONTENDO CARBENOS *N*-HETEROCÍCLICOS COMO LIGANTES: PROPRIEDADES, SÍNTESES, APLICAÇÕES E COMPARAÇÃO COM OUTROS LIGANTES<sup>#</sup>

Julio Cezar Pastre e Carlos Roque Duarte Correia\*

Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, CP 6154, 13084-971 Campinas - SP, Brasil

Recebido em 7/1/08; aceito em 25/2/08; publicado na web em 9/4/08

CATALYSTS CONTAINING *N*-HETEROCYCLIC CARBENES AS LIGANDS: PROPERTIES, SYNTHESSES, APPLICATIONS AND COMPARISON WITH OTHER CATALYSTS. *N*-heterocyclic carbenes (NHCs) have become of considerable importance in modern organometallic chemistry and homogeneous catalysis. There are several advantages in the use NHCs over their phosphorus analogues, which explains the enormous development of NHC ligands in the field of organometallic catalysis in the past few years. In this article, we present an overview of the importance of the catalysts containing NHC ligands, their synthesis, some pertinent synthetic applications, and a brief comparison with other catalysts.

Keywords: *N*-heterocyclic carbenes; catalysts; ligands.

### CARBENOS: ASPECTOS GERAIS

Os carbenos são espécies neutras contendo um átomo de carbono divalente com apenas seis elétrons de valência: dois em cada ligação e dois elétrons não-ligantes. Geralmente, os carbenos existem com geometria angular e o carbono carbênico adota uma hibridização que pode variar de  $sp^2$  a  $sp$ : o orbital  $p_y$  permanece inalterado (usualmente chamado orbital  $p_\pi$ ), enquanto o orbital  $p_x$  recebe uma grande estabilização ao adquirir um caráter  $s$  (usualmente chamado orbital  $\sigma$ ).<sup>1</sup>

Os elétrons não-ligantes do átomo de carbono podem adotar duas configurações eletrônicas (Figura 1). Na primeira, os elétrons podem se localizar em dois orbitais distintos com spins paralelos (carbeno tripleto) e a molécula é descrita por uma configuração do tipo  $\sigma^1 p_\pi^1$ . Já nos carbenos singletos os dois elétrons não-ligantes podem estar emparelhados no mesmo orbital, sendo o estado  $\sigma^2$  mais estável (com os dois elétrons no orbital  $\sigma$ , de menor energia).<sup>2</sup>

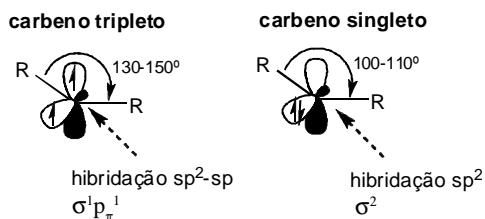


Figura 1. Tipos de carbenos

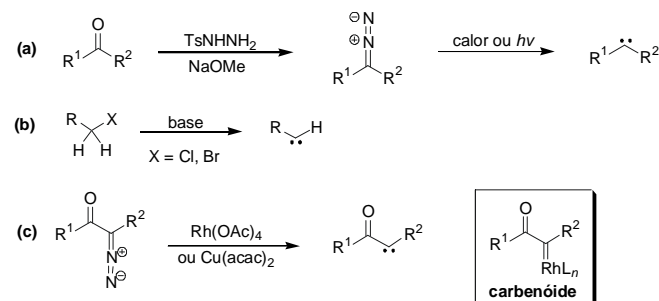
Como seria de se imaginar, a reatividade dos carbenos depende essencialmente do estado de spin em que eles se encontram. Os carbenos singleto possuem um orbital vazio e um orbital cheio e, portanto, podem apresentar um caráter ambifílico. Já os carbenos tripleto possuem dois orbitais ocupados por apenas um elétron e são geralmente considerados como diradicais.

Basicamente, o estado de spin do carbeno depende da diferença de energia relativa entre os orbitais  $\sigma$  e  $p_\pi$ , sendo o estado singleto favorecido por uma grande separação dos orbitais  $\sigma$ - $p_\pi$ . Em 1968,

Hoffmann determinou que uma energia de 2,0 eV seria necessária para impor um estado singleto, enquanto um valor abaixo de 1,5 eV conduz a um estado tripleto.<sup>3</sup>

Estes resultados podem ser compreendidos levando-se em conta a energia de repulsão de elétrons emparelhados num mesmo orbital. Assim, uma grande separação dos orbitais  $\sigma$ - $p_\pi$  é requerida para compensar a repulsão dos dois elétrons alocados no mesmo orbital no estado singleto. Obviamente, a multiplicidade dos carbenos pode ser influenciada pela natureza dos substituintes, em termos de efeitos estéreos e eletrônicos.

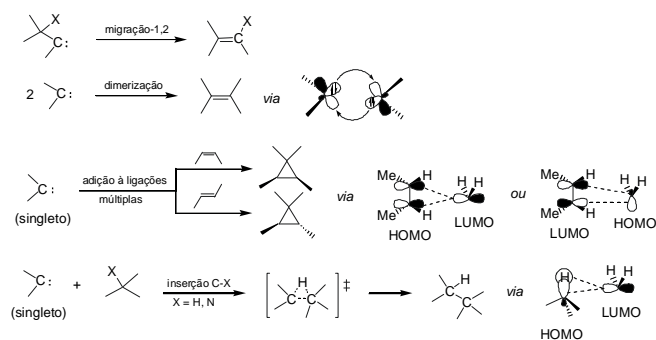
Os carbenos são usualmente formados pela perda de moléculas pequenas e estáveis ( $N_2$ , por exemplo). O Esquema 1 apresenta os métodos mais importantes para a formação de carbenos.<sup>4</sup> Dependendo da finalidade e da estrutura dos precursores, os carbenos podem ser preparados pela decomposição térmica ou fotolítica de diazocompostos (geralmente derivados de tosilidrazonas), por uma  $\alpha$ -eliminação mediada por bases ou ainda por decomposição de compostos diazocarbônicos catalisada por metais (cobre ou ródio, por exemplo). Neste último caso, os compostos são ditos carbenóides e os metais permanecem ligados ao carbono.



Esquema 1. Métodos mais comuns de síntese de carbenos

Apesar de possuírem dois elétrons livres, os carbenos são deficientes eletronicamente e procuram completar a sua camada de valência. Como os radicais, os carbenos são espécies bastante reativas e, deste modo, podem participar de uma série de reações como migração-1,2, dimerização, adição a ligações múltiplas e, ainda, reações de inserção C-H, C-N (Esquema 2).

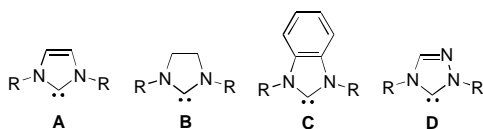
<sup>#</sup>Trabalho dedicado à memória da Profa. Helena Maria C. Ferraz, pelo seu exemplo de dedicação e por suas importantes contribuições à Química Orgânica.  
\*e-mail: roque@iqm.unicamp.br



Esquema 2. Reações típicas dos carbenos

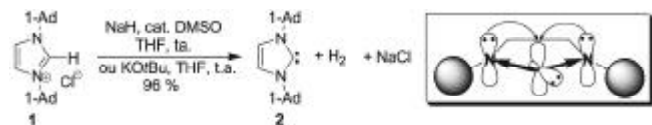
## CARBENOS *N*-HETEROCÍCLICOS

Os carbenos *N*-heterocíclicos (NHC's – *N*-heterocyclic carbenes) constituem uma importante classe de carbenos que têm atraído cada vez mais atenção pelo seu uso como ligantes em um grande número de reações catalisadas por metais de transição.<sup>5</sup> Na Figura 2 estão apresentados os principais tipos de NHC's: imidazolin-2-ilideno **A** e seu derivado saturado imidazolidin-2-ilideno **B**, benzimidazolin-2-ilideno **C** e 1,2,4-triazolin-5-ilideno **D**.

Figura 2. Carbenos *N*-heterocíclicos representativos

Em termos históricos, os estudos iniciais na química dos NHC's foram realizados pelo Prof. Wanzlick na década de 60 que, a partir de seus trabalhos com mercúrio ( $\text{Hg}^{2+}$ ), conseguiu isolar e identificar complexos contendo estes ligantes.<sup>6</sup> Embora não tenha conseguido isolar nenhum carbeno, Wanzlick foi o primeiro a postular que o carbono da posição 2 destes sistemas poderia ser estabilizado pelo efeito de doação de elétrons dos nitrogênios adjacentes. Nesta mesma época, Ofele em seu trabalho independente relata a preparação de um complexo de cromo(0) contendo um ligante do tipo NHC.<sup>7</sup>

Apesar de todos os esforços que foram dedicados na tentativa de isolamento e identificação dos NHC's, foi apenas em 1991 que Arduengo e colaboradores conseguiram isolar e caracterizar o primeiro NHC cristalino pela desprotonação do cloreto de bis(1-adamantil)imidazol com NaH em THF, na presença de uma quantidade catalítica de DMSO (Esquema 3).<sup>8</sup>



Esquema 3. Primeiro NHC isolado e caracterizado

Inequivocadamente, este carbeno foi caracterizado por RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ , EM, IV, AE e difração de raios-X. Efeitos estereoeletrônicos foram invocados para explicar a sua surpreendente estabilidade. A doação de elétrons pelos átomos de nitrogênio representa o fator principal na estabilização dos NHC's. A deslocalização de 6 elétrons  $\pi$  pelo anel tem sido considerada apenas uma estabilização adicional. O efeito estereo dos substituintes do nitrogênio exerce um papel de proteção complementar e em certos casos acaba compensando uma menor estabilização eletrônica do sistema. Ainda, a maior eletronegatividade dos nitrogênios

é um fator importante, pois modera a reatividade do centro carbênico diminuindo o seu caráter nucleofílico (Esquema 1).

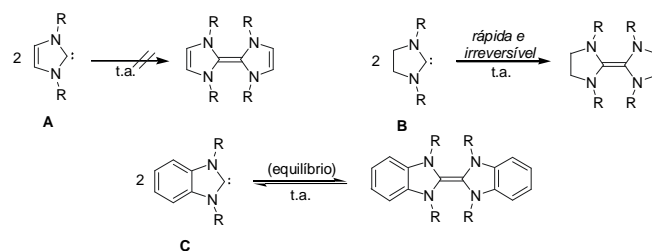
Desde a publicação do primeiro NHC estável por Arduengo, uma enorme variedade de NHC's tem sido sintetizada e a sua aplicação não se resume a meros espectadores em reações catalisadas por metais de transição. Devido à analogia que é feita dos NHC's com as fosfinas, vários exemplos da aplicação destas espécies como catalisadores e excelentes nucleófilos têm surgido na literatura e exemplificam a enorme versatilidade destes reagentes.<sup>9</sup>

Os carbenos do tipo **A** e **B** (Figura 2) são relativamente estáveis ao ar, sendo os primeiros mais resistentes. Os produtos de decomposição são geralmente formamidas (resultantes da clivagem da ligação C-N pela água) ou uréias.<sup>10</sup>

Na química de organometálicos, apenas os carbenos imidazolilidenos **1** são isolados antes de reagirem com um complexo metálico precursor para a formação do complexo metal-NHC. A dimerização destes carbenos é estimada ser entalpicamente favorável por aproximadamente 4 kcal/mol, mas em termos entrópicos não seria tão favorável.<sup>11</sup>

Os carbenos do tipo **B** (imidazolinilidenos) por sua vez dimerizam rapidamente de maneira irreversível para formar olefinas ricas em elétrons (tetra-aminoetenos), a menos que o carbono carbênico seja blindado por substituintes volumosos nos átomos de nitrogênio.<sup>12</sup> Esta diferença de reatividade tem sido atribuída a vários fatores, como a relativa aromaticidade dos carbenos do tipo **A** (insaturados) e a menor diferença de energia do estado singlete para o estado tripleto excitado para os carbenos do tipo **B** (aproximadamente 80 kcal/mol para os imidazolilidenos e aproximadamente 70 kcal/mol para os imidazolinilidenos).<sup>13</sup> Existe portanto uma relação proporcional entre a energia de ativação para a formação do dímero ( $E_a$ ) e a diferença de energia entre os estados singlete e tripleto ( $\Delta E_{S-T}$ ), ou seja, a  $E_a$  para a dimerização fica maior à medida que  $\Delta E_{S-T}$  aumenta.

Os carbenos do tipo **C** (benzimidazolilidenos) possuem um comportamento intermediário e em solução existem em equilíbrio entre o carbeno livre e a forma dimérica, sendo o equilíbrio deslocado em favor do dímero por aproximadamente 5 kcal/mol, dependendo da substituição dos nitrogênios (Esquema 4).<sup>14</sup>



Esquema 4. Comportamento dos carbenos 1-3 em solução, a temperatura ambiente

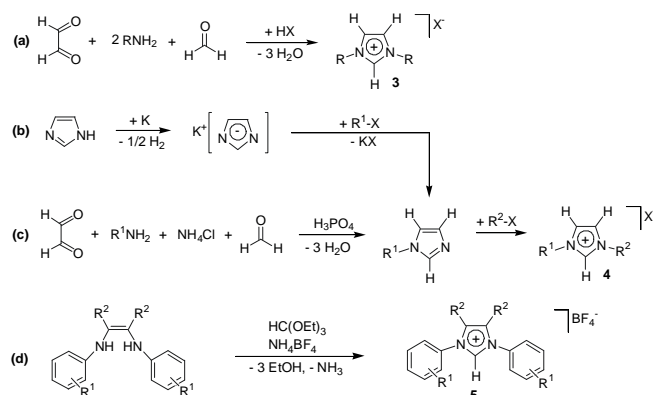
O procedimento usado mais freqüentemente para a formação do NHC's é a desprotonação dos correspondentes sais azólicos com NaH, KH ou KO $t$ Bu em THF. A adição de quantidades catalíticas de DMSO ou KO $t$ Bu (quando se usa NaH estequiométrico) geralmente resulta numa aceleração da velocidade de desprotonação.

Herrmann e colaboradores desenvolveram um método mais eficiente, onde NaH ou KH são usados em amônia líquida para converter rapidamente os sais azólicos nos respectivos carbenos livres em uma fase homogênea. O uso de amônia líquida em misturas com outros solventes orgânicos (THF ou  $\text{CH}_3\text{CN}$ ) apresenta vantagens, como a maior solubilidade dos sais azólicos e maior acidez do hidrogênio em C2, por ligações de hidrogênio.<sup>15</sup> Esta rota também é bastante útil para preparações em grande escala.

Existem poucos trabalhos na literatura que relatam o  $pK_a$  dos sais azólicos. O  $pK_a$  de sais *N,N*-dialquilimidazólicos são geralmente da ordem de 20 em THF e de 23 em DMSO, o que torna estes carbenos significativamente mais básicos que uma amina típica como 1,5-diazabicyclo[3.4.0]nona-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno (DBU) e 1,8-bis (dimetilamino)naftaleno (esponja de próton,  $pK_a$  do ácido conjugado  $\sim 16,1$  em DMSO).<sup>16</sup> Os NHC's são gerados mais frequentemente pelo tratamento com  $KOtBu$  ( $pK_a$  ( $tBuOH$ ) = 29,4 em DMSO) e acredita-se que a desprotonação dos sais azólicos é dirigida pela precipitação de sais inorgânicos (sais de haletos) ou pela formação dos complexos metálicos (quando os carbenos são gerados em presença do metal). Para os sais imidazólicos, benzimidazólicos e triazólicos não existem relatos de valores de  $pK_a$  até o momento. Provavelmente, a alta reatividade dos carbenos livres gerados pode tornar bastante complicada uma determinação precisa dos valores de  $pK_a$ .

### Síntese de sais azólicos

A síntese de sais azólicos encontra-se bastante desenvolvida em virtude do grande número de trabalhos dedicados a sua preparação e já não representa um problema na obtenção dos ligantes NHC's (Esquema 5). Tradicionalmente, eles são sintetizados por uma reação de formação de anel (**a**, **c**, **d**) ou via alquilação (**b**). A primeira metodologia (**a**) é útil na preparação de sais imidazólicos simétricos pela reação de um 1,4-diazabutadieno (formado inicialmente pela condensação de uma amina com glicoxal) com paraformaldeído e um ácido inorgânico (HCl, por exemplo).<sup>17</sup> Este método funciona bem para muitas aminas (com substituintes não muito volumosos) e tem sido empregado inclusive na preparação de sais imidazólicos quirais a partir de aminas enantiomericamente puras.<sup>18</sup>

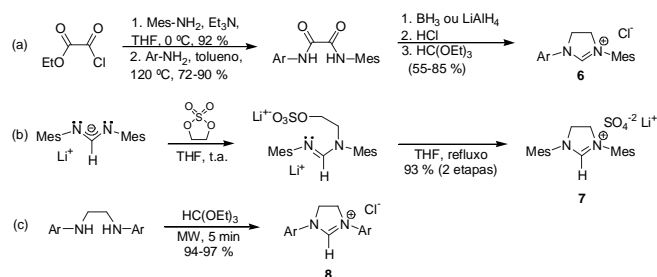


Esquema 5. Principais metodologias para a preparação de sais imidazólicos

Na rota (**b**) um sal derivado do imidazol é primeiramente alquilado com um haleto de alquila primário a elevadas temperaturas em solvente não polar (tolueno) e, em seguida, a alquilação do segundo nitrogênio ocorre pelo tratamento com outro haleto de alquila. Embora esta rota permita a preparação de sais imidazólicos não-simétricos, limita-se ao emprego de haletos de alquila primário. O método (**c**) é complementar e reúne ambas as estratégias anteriores.

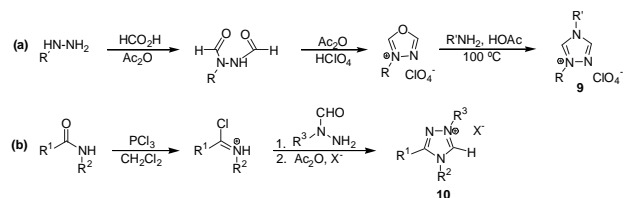
A rota (**d**) desenvolvida por Arduengo e colaboradores é mais eficiente e mais geral para a síntese de sais imidazólicos. A formação do anel é resultado da condensação de uma *bis*-amina com ortoformato de etila em presença de um sal de amônio.<sup>19</sup> Esta rota destaca-se das demais, pois permite a síntese de sais com substituintes bastante volumosos nos átomos de nitrogênio do anel.

Recentemente, novas alternativas para a síntese de sais imidazólicos têm surgido na literatura (Esquema 6)<sup>20</sup> e demonstram a grande importância dessa classe de compostos, inclusive com outras aplicações sintéticas (como, por exemplo, líquidos iônicos<sup>21</sup> e organocatalisadores<sup>22</sup>).



Esquema 6. Novas metodologias para a preparação de sais imidazólicos

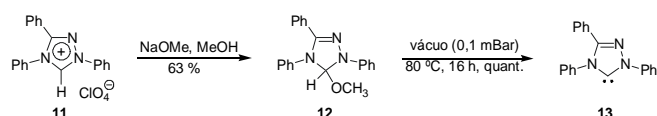
A síntese de sais triazólicos é usualmente efetuada por um dos métodos apresentados no Esquema 7. Em (**a**), a reação de uma arila ou alquila hidrazina com o anidrido misto de ácido fórmico e ácido acético conduz à formação de uma bis-formilidrazina, que por sua vez em reação com anidrido acético e  $HClO_4$  resulta no sal oxadiazólico correspondente. A troca de oxigênio por nitrogênio é em seguida efetuada pelo emprego de uma amina em uma reação de abertura e posterior fechamento de anel.<sup>23</sup>



Esquema 7. Rotas sintéticas para a obtenção de sais triazólicos

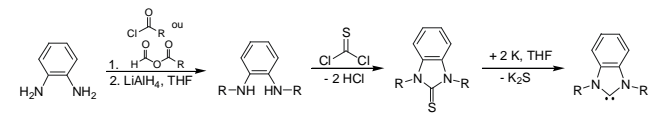
A rota (**b**) permite a obtenção de sais mais substituídos e inicia-se pela síntese do cloreto de imidófla a partir da amida. Posteriormente, a formilidrazina (preparada pela reação de uma alquilidrazina com formato de metila) é adicionada e o fechamento do anel é concluído pelo uso de anidrido acético.<sup>24</sup>

A formação do carbeno na posição 5 do anel triazólico pode ser efetuada por uma via alternativa à desprotonação por base, como ilustrado para o NHC **13** (Esquema 8).<sup>25</sup> Inicialmente, a adição de metóxido de sódio em metanol ao composto **11** conduz à formação de **12**, que em aquecimento a 80 °C sob vácuo se decompõe com concomitante formação de metanol e do carbeno **13**.<sup>26</sup>



Esquema 8. Síntese do carbeno via eliminação de metanol

Uma condição relativamente drástica pode também ser empregada na geração de NHC's: uma tiona cíclica é reduzida com potássio metálico em THF, levando à formação direta do carbeno. A tiona por sua vez pode ser preparada em três etapas a partir de *orto*-fenilenodiaminas, por uma reação de acilação com cloreto de acila, ou o anidrido correspondente, seguido por redução com  $LiAlH_4$  em THF e posterior ciclização com tiofosfênio (Esquema 9).<sup>27</sup>




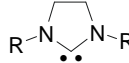
Esquema 9. Síntese do benzimidazolin-2-ilideno **14** via redução de tionas

### Catalisadores com NHC's: a ligação carbeno-metal

Antes de serem apresentados os principais catalisadores preparados até o momento contendo os NHC's como ligantes e as reações mais relevantes desses complexos, torna-se necessário um conhecimento acerca de suas características fundamentais, tais como efeitos estereoeletrônicos e a natureza da ligação carbeno-metal.<sup>28</sup>

Em muitas situações os NHC mimetizam as fosfinas mas, como veremos mais adiante, superam estes últimos com enormes vantagens e aplicabilidade. Ao contrário das fosfinas, poucos estudos foram realizados objetivando esclarecer e quantificar os efeitos envolvidos na ligação NHC-metal. A Tabela 1 apresenta os NHC's mais comumente utilizados.

**Tabela 1.** Estrutura dos NHC's usados mais comumente como ligantes

R		
4-metilfenil	ITol	SITol
mesitil	IMes	SIMes
2,6-di- <i>i</i> -propilfenil	IPr	SIPr
cicloexil	ICy	SICy
<i>t</i> -butil	IBu	SIBu
adamantil	IAd	SIAd

Estudos calorimétricos foram efetuados visando a comparação da entalpia de ligação para uma série de fosfinas e NHC's em complexos do tipo Cp\*Ru(L)Cl, onde L = NHC ou PR<sub>3</sub>. Em um trabalho realizado por Nolan e colaboradores, a entalpia de reação para a formação do complexo foi relacionada com a energia de dissociação da ligação (EDL) e uma escala relativa pôde ser estabelecida (Tabela 2).<sup>29</sup> Os valores de entalpia obtidos foram convertidos em valores de EDL, dividindo-se por 4 o número de ligações formadas durante a reação.

Como pode ser visto, os ligantes NHC's possuem maiores energias de ligação e são portanto melhores doadores  $\sigma$  que as fosfinas analisadas. Os resultados também mostram que os NHC's contendo substituintes alquílicos são ligeiramente mais doadores de elétrons que seus análogos aril-substituídos. A exceção para o ligante IAd pode ser interpretada em termos do alto impedimento estérico do grupo adamantila, que prejudica a interação do par de elétrons do carbeno com o centro metálico. Fica assim evidente que a disponibilidade do par de elétrons do carbeno depende de uma combinação de ambos os fatores estéreos e eletrônicos.

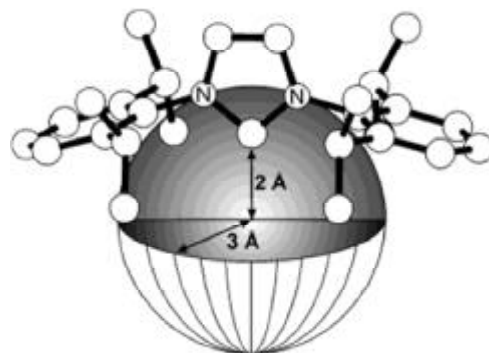
Os valores ainda indicam que na ausência de efeitos estéreos os ligantes NHC's saturados são melhores doadores que seus análogos insaturados por aproximadamente 1 kcal/mol (entradas 3 e 4), estando em acordo com a menor distância da ligação Ru-C observada por raios-X para os complexos contendo os NHC's saturados. Em trabalho semelhante efetuado para complexos de níquel do tipo Ni(CO)<sub>3</sub>L, foi verificado que os ligantes NHC's também se coordenam melhor ao metal que o CO, um bom ligante doador  $\sigma$  e receptor  $\pi$ .<sup>30</sup>

Para a quantificação do fator estérico que caracteriza esses ligantes foi desenvolvido um novo descritor molecular %V<sub>Bur</sub>.<sup>31</sup> Este modelo fornece a porcentagem do volume de uma esfera centrada no metal ocupada pelos átomos de vários ligantes NHC's e PR<sub>3</sub> (Figura 3).<sup>32</sup> Obviamente, quanto mais volumoso for um ligante específico, maior será o volume da esfera por ele ocupado e, portanto, maior o valor de %V<sub>Bur</sub>. Uma compilação dos valores pode ser encontrada na Tabela 2.

**Tabela 2.** Energias de dissociação de ligação (EDL's) e %V<sub>Bur</sub> para vários ligantes

Entrada	L	EDL <sup>a</sup>	%V <sub>Bur</sub>
1	ICy	21,2	-
2	ITol	18,8	23
3	IMes	15,6	26
4	SIMes	16,8	27
5	IPr	11,1	29
6	SIPr	12,1	30
7	IBu	-	37
8	IAd	6,8	37
9	PPh <sub>3</sub>	-	27
10	PCy <sub>3</sub>	10,5	32

<sup>a</sup> EDL em kcal/mol.



**Figura 3.** Esfera usada para calcular %V<sub>Bur</sub>. Figura reproduzida com autorização da Elsevier Limited

Como era de se esperar, os valores de %V<sub>Bur</sub> para os ligantes IBu e IAd são consideravelmente maiores quando comparados com os ligantes IMes, SIMes, IPr e SIPr, concordando qualitativamente com os valores de EDL. Esses dados também permitem uma comparação direta entre os requerimentos estéreos das fosfinas e NHC's.<sup>33</sup> Assim, o valor de %V<sub>Bur</sub> mostra que a fosfina mais volumosa PCy<sub>3</sub> se compara melhor com os ligantes IPr e SIPr, ao passo que a PPh<sub>3</sub> tem um valor similar aos ligantes IMes e SIMes.

Para os complexos Cp\*Ru(L)Cl, os valores de EDL foram relacionados com o parâmetro estérico %V<sub>Bur</sub>. A correlação linear encontrada sugere que as EDL's são essencialmente controladas pelos requerimentos estéreos dos ligantes.

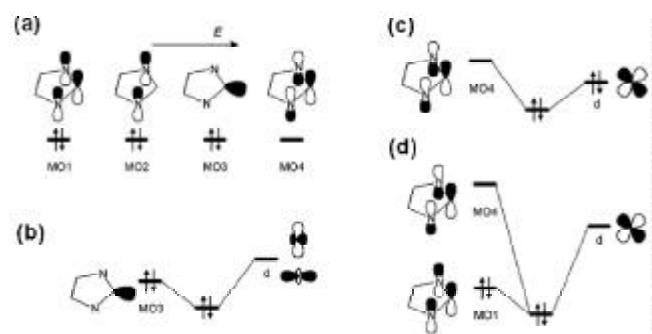
A separação entre efeitos estéreos e eletrônicos para as fosfinas não é possível, uma vez que o substituinte está diretamente ligado ao átomo doador. Logo, uma mudança no padrão de substituição tem uma forte conseqüência não somente em termos estéreos, mas também no efeito eletrônico do ligante. Nos NHC's os substituintes estão posicionados em átomos uma ou duas ligações mais distantes da posição doadora e, embora uma quantificação precisa e separação completa dos efeitos estéreos e eletrônicos não tenham sido feitas, tudo indica que a variação do substituinte causa uma variação estérica no NHC, acompanhada de uma pequena modificação do componente eletrônico. Na verdade, os substituintes dos nitrogênios têm um pequeno efeito sobre a densidade eletrônica do carbono carbênico.

Os orbitais moleculares dos NHC's que são envolvidos na ligação com o metal são mostrados na Figura 4a. Como pode ser visto, apenas 3 orbitais atômicos  $\pi$  do anel de 5 membros são necessários para descrever as interações de orbitais moleculares com os orbitais d do metal.



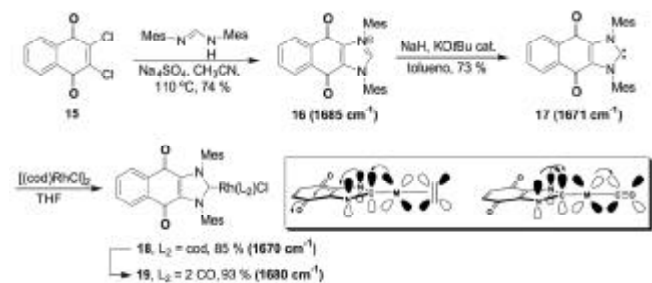
Os ligantes NHC's foram inicialmente considerados como sendo doadores  $\sigma$  puros, através de uma interação  $\pi \rightarrow d$  (Figura 4b). O efeito de retrodoação do tipo  $\pi$  foi por muito tempo negligenciada, devido à competição pela sobreposição com os orbitais ricos em elétrons dos átomos de nitrogênio adjacentes.

Contudo, estudos mais recentes baseados em cálculos teóricos vêm mostrando que os ligantes NHC's não são meros doadores  $\sigma$ , uma vez que os orbitais  $\pi$  e  $\pi^*$  no anel podem estar profundamente envolvidos na formação e estabilização da ligação NHC-metal, interagindo com orbitais  $d$  com simetria adequada do centro metálico (Figura 4c).<sup>34</sup>



**Figura 4.** (a) Orbitais do NHC envolvidos na ligação NHC-metal. (b) Doação  $\sigma @ d$ . (c) Retrodoação  $d @ \pi^*$ . (d) Doação  $\pi @ d$ . Figura reproduzida com autorização da Elsevier Limited

Bielawski e colaboradores relataram a síntese de um novo complexo ródio-NHC contendo uma unidade quinona na estrutura do carbeno e analisaram a frequência do estiramento C=O no IV (Esquema 10).<sup>35</sup> Os valores obtidos mostram-se dependentes do caráter catiônico do centro carbênico. Por exemplo, o composto **16** positivamente carregado apresentou a maior frequência de estiramento ( $1685 \text{ cm}^{-1}$ ), que é reflexo de uma forte doação N $\rightarrow$ C. Já o NHC **17**, formalmente neutro, requer uma menor estabilização N $\rightarrow$ C e exibiu uma frequência de estiramento mais baixa ( $1671 \text{ cm}^{-1}$ ). Para os complexos **18** e **19** os valores encontrados foram de  $1670$  e  $1680 \text{ cm}^{-1}$ , respectivamente, e esta diferença é consistente com a habilidade do complexo **18** em doar densidade eletrônica do Rh $\rightarrow$ C, pelo efeito de retrodoação  $\pi$ . No complexo **19**, o forte caráter receptor  $\pi$  dos ligantes CO justifica o maior valor da frequência de estiramento.

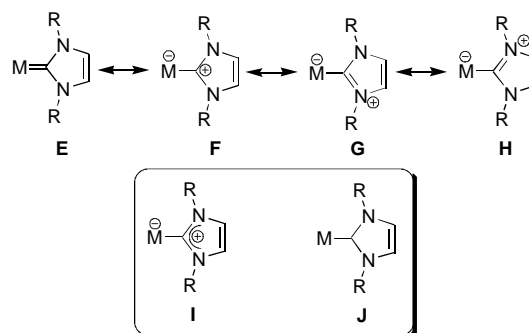


**Esquema 10.** Síntese de complexos NHC contendo uma unidade quinona

A interação do tipo  $\pi \rightarrow d$  apresentada na Figura 4d pode ocorrer em complexos com metais deficientes eletronicamente (complexos insaturados)<sup>36</sup> e ainda justificar a estabilidade de complexos incapazes de efetuar retrodoação como, por exemplo, os formados com berílio.<sup>37</sup>

Apesar de tudo que já se sabe até o momento, ainda é difícil uma atribuição precisa dos fatores estereoeletrônicos envolvidos na estabilização da ligação metal-NHC, mas está claro que é dependente da natureza do metal e do padrão de substituição do ligante. Na Figura 5 são mostradas as representações mais comuns da liga-

ção NHC-metal, porém **G** e **H** são consideradas as mais corretas e podem ser combinadas em **I**. Apesar disso, a representação **J** é mais comumente encontrada na literatura, pois evita confusões a respeito da carga real do complexo.<sup>38</sup>



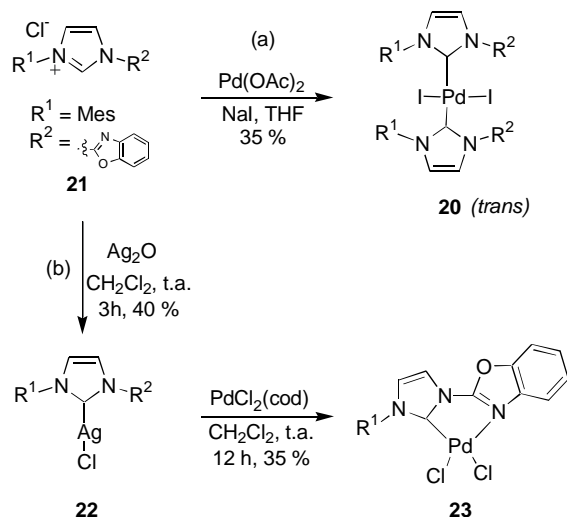
**Figura 5.** Formas de representação dos complexos metálicos com ligantes NHC's

### Síntese de catalisadores com ligantes NHC's

Embora complexos de quase todos os metais tendo NHC's como ligantes sejam conhecidos, o acesso a esses complexos é feito majoritariamente por três vias: desprotonação *in situ* dos precursores sais azólicos; complexação com o NHC previamente isolado e, clivagem de olefinas ricas em elétrons.<sup>39</sup>

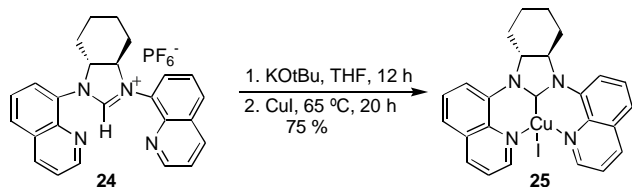
A primeira via é a mais vantajosa, pois não requer o isolamento do NHC, sendo extremamente útil em situações onde o ligante livre é instável ou difícil de ser manuseado. A desprotonação pode então ser efetuada por ânions presentes na estrutura do precursor metálico ou do sal azólico, atuando como bases de Brønsted. Ânions coordenantes geralmente são incorporados à estrutura do novo complexo formado, com exceção dos sais azólicos que contenham contra-ânions como perclorato, hexafluorofosfato ou tetrafluoroborato.

Esta metodologia foi introduzida por Wanzlick quando utilizou acetato de mercúrio na síntese de um complexo contendo um ligante NHC. Vários anos depois, esta ainda é uma das principais rotas empregadas na síntese de complexos de paládio(II) e níquel(II), a partir dos correspondentes acetatos ou cloretos em presença de sais azólicos (Esquema 11a).<sup>40</sup> Em complexos de ródio ou irídio, ligantes do tipo *oxo* na estrutura do precursor cumprem o papel do ânion, atuando como bases.



**Esquema 11.** (a) Síntese via desprotonação por acetato. (b) Rota alternativa com emprego de  $\text{Ag}_2\text{O}$

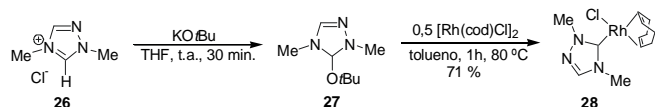
A adição de uma base externa ao meio reacional contendo o pré-catalisador também é uma possibilidade para a desprotonação *in situ* dos sais azólicos na formação do complexo. As metodologias empregadas são basicamente as mesmas discutidas anteriormente para a formação de NHC's. Por exemplo, a síntese do complexo de cobre(I) **25** com o emprego de K<sup>o</sup>tBu (Esquema 12).<sup>41</sup>



**Esquema 12.** Obtenção de complexos de Cu(I) via desprotonação por base externa

Um grande avanço foi feito por Lin com o uso de Ag<sub>2</sub>O como agente de metalação, em condições brandas.<sup>42</sup> O óxido é capaz de desprotonar o hidrogênio ácido do sal azólico, levando à metalação da posição 2 pelo íon Ag<sup>+</sup>. O complexo Ag(I)-NHC formado pode sofrer transmetalção com uma variedade de metais de transição, como Au(I), Cu(I), Cu(II), Ni(II), Pd(II), Pt(II), Rh(I), Rh(III), Ir(I), Ir(III), Ru(II) e Ru(III).<sup>43</sup> Nestes casos, a formação do NHC livre é evitada e a síntese pode ser feita em presença de ar e umidade, permitindo inclusive o uso de água como solvente. Um exemplo pode ser visto no Esquema 11b, onde um catalisador de Pd é obtido por esta rota.

A eliminação de moléculas neutras (como álcool ou clorofórmio) de um imidazol também é uma metodologia eficaz na preparação de complexos contendo NHC's. A síntese do composto **28** ilustra esta rota, com a remoção de *t*-BuOH para formação *in situ* do NHC na presença do precursor metálico (Esquema 13).<sup>44</sup>

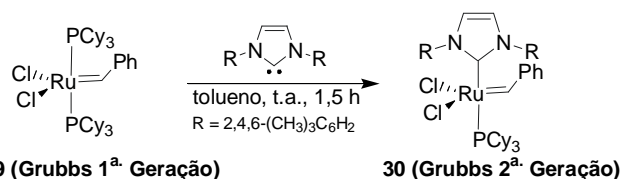


**Esquema 13.** Formação de NHC via eliminação de *t*-BuOH

O uso de NHC's livres torna-se útil somente nos casos onde o ligante é estável para ser isolado. Deste modo, NHC's mais nucleofílicos quando adicionados ao meio reacional são capazes de clivar complexos diméricos contendo ligantes em ponte (como haletos ou CO). Cabe ressaltar que o uso de NHC's menos volumosos possibilita a incorporação de dois ligantes NHC's ao complexo formado.

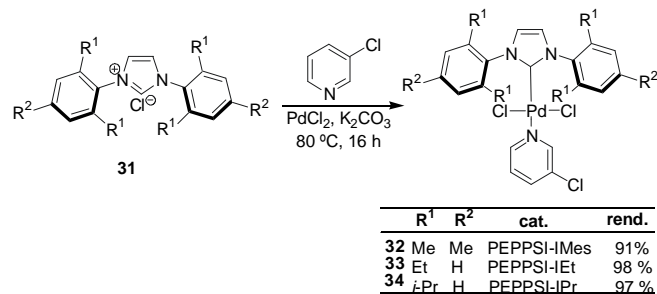
As fosfinas são em sua maioria ligantes relativamente lábeis (força da ligação varia com o padrão de substituição) e, deste modo, podem ser substituídas pelos NHC's na preparação de novos catalisadores contendo estes ligantes. Dependendo das condições empregadas ocorre apenas a substituição de uma fosfina, sendo obtido um complexo misto fosfina-NHC (por exemplo, quando os substituintes da posição 1 e 3 são bastante volumosos). Um exemplo clássico do emprego dessa metodologia é a síntese dos catalisadores de Grubbs de 2ª geração **30** a partir da substituição de apenas uma PCy<sub>3</sub> da estrutura do catalisador de 1ª geração (Esquema 14).<sup>45</sup> De maneira análoga, complexos de Pd(0) também podem ser preparados por esta rota.

Além das fosfinas, aminas também podem ser substituídas por NHC's em complexos metálicos. A preparação dos catalisadores denominados PEPPSI™ é uma boa ilustração (Esquema 15).<sup>46</sup> Inicialmente, ocorre a formação *in situ* do complexo solúvel (3-cloropiridina)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> que, posteriormente, sofre a substituição de um



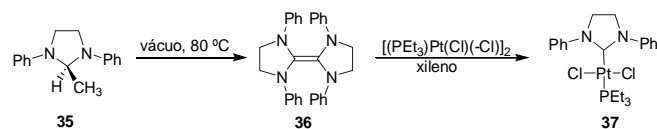
**Esquema 14.** Síntese do catalisador de Grubbs de segunda geração

ligante pelo NHC gerado no meio.<sup>47</sup> Esta reação pode ser efetuada em escala de quilogramas, não requer condições anídras ou atmosfera inerte e o excesso de 3-cloropiridina pode ser reciclado via destilação, fornecendo os catalisadores em excelentes rendimentos.<sup>48</sup>



**Esquema 15.** Síntese dos catalisadores PEPPSI™

Finalmente, a síntese de complexos contendo NHC's como ligantes a partir de olefinas ricas em elétrons é um método de escolha em casos onde ocorre a dimerização parcial ou total do carbeno após a sua formação. Assim, o aquecimento de tetra-aminoetileno em tolueno (ou xileno) sob refluxo na presença do precursor metálico acarreta a clivagem térmica da ligação dupla com concomitante formação do complexo metálico desejado (Esquema 16).<sup>49</sup>



**Esquema 16.** Síntese de NHC's por clivagem de ligações duplas

Apesar do grande número de rotas desenvolvidas até agora, novos métodos mais eficientes são necessários para a futura expansão do campo de atuação dos NHC's, particularmente na preparação de complexos quelados e do tipo pinça.<sup>50</sup> Esses últimos são consideravelmente menos reativos e exigem altas temperaturas para obtenção de bons rendimentos e conversões.

### Aplicações dos catalisadores com ligantes NHC's

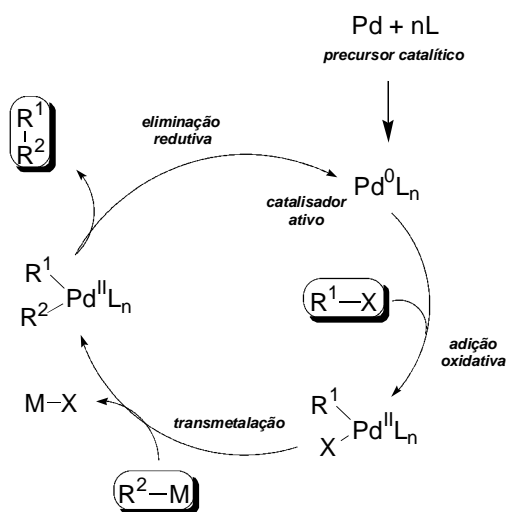
Os NHC's surgiram como uma nova classe de ligantes versáteis na química dos metais de transição. O sucesso no uso desses ligantes introduziu um novo e poderoso conceito em catálise, uma vez que estes compostos representam uma alternativa eficiente ao uso de fosfinas.<sup>51</sup> Complexos organometálicos contendo NHC's como ligantes têm sido amplamente empregados em reações de metáteses de olefinas catalisadas por rutênio,<sup>52</sup> reações de hidrogenação e transferência de hidretos catalisadas por irídio,<sup>53</sup> hidrosililação catalisada por platina, reações de acoplamento C-C catalisadas por paládio<sup>54</sup> e reações de alquilação catalisadas por paládio,<sup>55</sup> dentre outras. A síntese de complexos quirais tem permitido o desenvolvimento de versões assimétricas dessas reações, com excessos enantioméricos bastante satisfatórios.<sup>56</sup>

Para melhor compreensão dos benefícios oriundos do uso de

NHC's como ligantes, foram selecionadas duas das mais importantes ferramentas para a síntese orgânica, principalmente pelas suas extensas aplicabilidades em síntese total de compostos de interesse biológico, farmacológico e industrial.

### Reações de acoplamentos cruzados

As reações de acoplamentos cruzados para a formação de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo (N ou O) catalisadas por Pd constituem uma importante metodologia em síntese orgânica contemporânea.<sup>57</sup> O mecanismo estabelecido para estas reações acontece em três etapas distintas: adição oxidativa, transmetalção e eliminação redutiva com concomitante regeneração da espécie de Pd(0) (Esquema 17). A etapa de adição oxidativa é facilitada por espécies de Pd ricas em elétrons. Já a eliminação redutiva é profundamente afetada pelo componente estereo do centro metálico. Assim, a escolha do catalisador ideal para um determinado sistema dependerá em maior ou menor grau de ambos os efeitos.



Esquema 17. Mecanismo geral para as reações de AC's catalisadas por Pd

Devido à busca por novos sistemas catalíticos para estas reações, os NHC's têm recebido considerável atenção graças às suas características intrínsecas como ligantes.<sup>58</sup> Inicialmente, complexos de Pd(II) com dois ligantes NHC's foram empregados por Herrmann e colaboradores na reação de Heck, utilizando brometos e cloretos de arila ativados.<sup>59</sup> A partir deste trabalho, o interesse no desenvolvimento e aplicação dessa classe de catalisadores aumentou bastante, principalmente por se constituírem em pré-catalisadores ideais para reações de acoplamentos cruzados a baixas temperaturas reacionais.

Dentre os vários tipos de reações de acoplamentos cruzados, as reações de Suzuki-Miyaura<sup>60</sup> e Buchwald-Hartwig<sup>61</sup> constituem um dos mais importantes métodos para a formação de ligações C-C e C-N, respectivamente. Tais acoplamentos utilizam um haletos de arila ou vinila e reagentes orgânicos de boro ou aminas em presença de um catalisador metálico. Embora um grande número de catalisadores tenha sido testado nestas reações, a comparação direta destes é, de modo geral, difícil. Um dos poucos trabalhos comparando a atividade catalítica de complexos contendo ligantes NHC's **38-42** e fosfinas estericamente impedidas foi feito por Beller e colaboradores (Figura 6).<sup>62</sup>

Na reação do 4-bromoanisol com ácido fenilborônico, o emprego dos catalisadores isolados **38, 39, 41 e 42** apresentou resultados similares ao uso dos catalisadores gerados *in situ* com Pd(OAc)<sub>2</sub> na presença dos ligantes (Tabela 3, entradas 1, 2, 4 e 5).

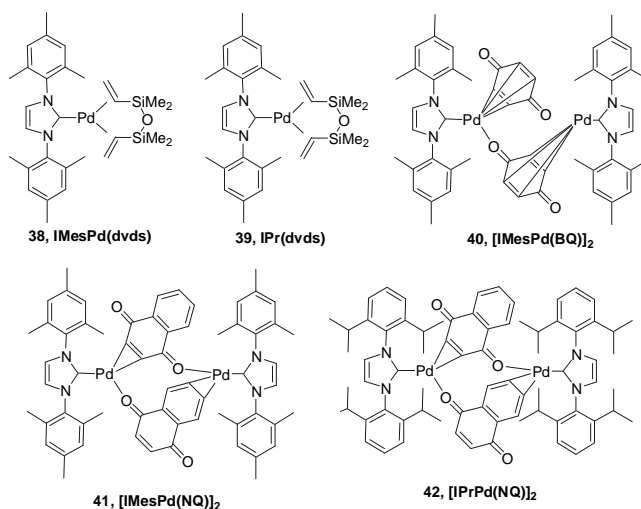


Figura 6. Catalisadores contendo ligantes NHC's avaliados por Beller<sup>63</sup>

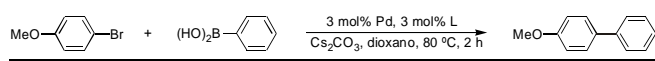
Por outro lado, o uso de ligantes adicionais resultou em decréscimo da atividade catalítica (entradas 3 e 6), provavelmente pela redução da densidade eletrônica do Pd ou pelo bloqueio dos seus sítios de coordenação. A substituição dos NHC's pelas fosfinas estericamente impedidas BuPAD<sub>2</sub>, *o*-biph-PCy<sub>2</sub> e P*t*Bu<sub>3</sub> levou à formação do produto em conversão e rendimentos bastante superiores (entradas 12-14).

Recentemente, Nolan e colaboradores relataram o uso de uma segunda geração de catalisadores do tipo **44 e 45** (Figura 7)<sup>65</sup> representando avanços nas reações de Suzuki-Miyaura e Buchwald-Hartwig com acoplamentos efetuados a temperatura ambiente com baixos *catalyst loadings*.<sup>66</sup> Uma vez que o uso de iodetos e brometos de arila nessas reações já não oferece tantas limitações, esses autores decidiram estudar o acoplamento de substratos mais resistentes, como os cloretos heteroaromáticos.<sup>67</sup>

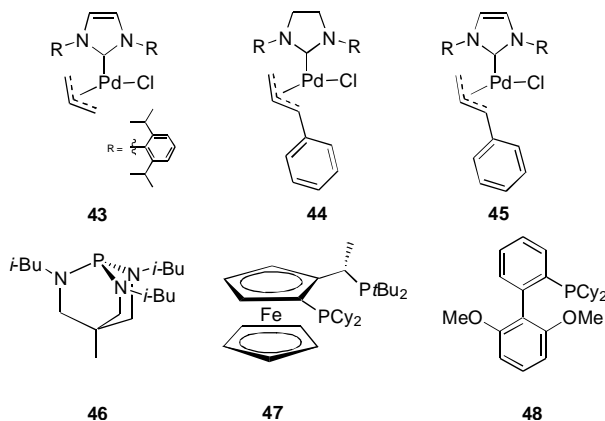
Na Tabela 4 estão apresentados alguns resultados selecionados para a reação de Buchwald-Hartwig com o catalisador **44**. 2-bromo- e 2-cloropiridina reagiram de maneira eficiente com diferentes aminas, geralmente em menos de 5 min (no caso das aminas cíclicas). Como era de se esperar, para aminas mais impedidas foram necessários tempos reacionais maiores para a obtenção dos adutos em rendimentos quase quantitativos. É importante salientar que estes são os primeiros exemplos do acoplamento de cloropiridinas com aminas em condições tão brandas e em tempos reacionais tão curtos. Surpreendentemente, a reação com 3-bromo e 3-cloropiridinas, substratos não ativados, também procedeu rapidamente. Alguns exemplos foram comparados com as melhores condições da literatura até então e, de modo geral, as condições são geralmente mais severas para os mesmos substratos.

A diminuição da quantidade de Pd necessária para catalisar uma reação é desejável não somente em termos do custo, mas também para facilitar a remoção do metal ao final do processo. Isto é especialmente importante em aplicações industriais onde se exigem concentrações de metais no produto final abaixo de 1 ppm por questões de pureza, toxicidade, etc. Deste modo, os curtos tempos reacionais motivaram a investigação na redução da quantidade de catalisador.

Na reação de Buchwald-Hartwig, o uso do catalisador **44** permitiu a redução na quantidade de catalisador para 10 ppm (0,001 mol %) quando a temperatura foi aumentada para 80 °C. Para a reação entre 2-bromopiridina e morfolina, conduzida a temperatura ambiente, com 0,1 mol % de **44**, a reação ocorreu em apenas 2 min, correspondendo a uma frequência de *turnover* (TOF) de 27900

**Tabela 3.** Reação de Suzuki-Miyaura para 4-bromoanisol e ácido fenilborônico<sup>64</sup>


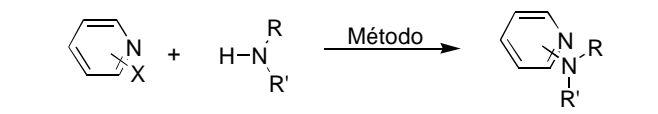
Entrada	Catalisador	Conversão (%)	Rend. (%)
1	IMesPd(dvds) 38	92	65
2	IPrPd(dvds) 39	90	71
3	IPrPd(dvds) 39 / NQ	28	11
4	[IMesPd(NQ)] <sub>2</sub> 41	81	76
5	[IPrPd(NQ)] <sub>2</sub> 42	77	63
6	[IPrPd(NQ)] <sub>2</sub> 42 / dvds	40	2
7	Pd(OAc) <sub>2</sub> /IPrHCl	88	73
8	Pd(OAc) <sub>2</sub> /IMesHCl	80	70
9	Pd(OAc) <sub>2</sub>	62	54
10	Pd(dvds)/IMesHCl	5	< 1
11	Pd(dvds)	8	< 1
12	Pd(OAc) <sub>2</sub> /BuPAD <sub>2</sub>	100	99
13	Pd(OAc) <sub>2</sub> / <i>o</i> -biph-PCy <sub>2</sub>	99	85
14	Pd(OAc) <sub>2</sub> /PtBu <sub>3</sub>	100	99

**Figura 7.** Catalisadores e ligantes empregados em reações de Suzuki-Miyaura e Buchwald-Hartwig

h<sup>-1</sup>. Com 10 ppm (0,001 mol %) a reação também ocorre à temperatura ambiente mas num período de 50 h, o que corresponde a um número de *turnover* (TON) de 97000 (a 80 °C o tempo é reduzido por um fator de 4).

Para a 2-cloropiridina um TON de 95000 foi obtido quando apenas 10 ppm do catalisador foram empregados. Estes resultados são bem similares aos obtidos por Hartwig em acoplamentos semelhantes empregando o catalisador ferroceno **47** (0,005 a 1,0 mol % dependendo do substrato), mas em temperaturas da ordem de 80-100 °C e em longos tempos reacionais (20-48 h).<sup>69</sup> Ainda, o acoplamento da 2-cloropiridina com a dibutilamina permitiu a sua obtenção à temperatura ambiente e a 80 °C em altos valores de TON (73000 e 93000, respectivamente). O análogo 2-bromopiridina reage a 80 °C empregando maiores quantidades do catalisador **46** (2-3 mol %), segundo a literatura.<sup>70</sup>

Em trabalhos anteriores, os autores verificaram melhores resultados em reações de Suzuki-Miyaura empregando complexos contendo o ligante IPr.<sup>71</sup> Assim, o emprego do catalisador **45** em 0,05-1,0 mol % permitiu o acoplamento de diversos brometos e cloretos de arila com ácidos borônicos em *i*-propanol a temperatura ambiente (Tabela 5). Do ponto de vista prático, estas condições são muito atraentes, especialmente pelo uso de um solvente barato e ambientalmente aceitável como o *i*-propanol, sem a necessidade de pré-secagem ou purificação.

**Tabela 4.** Reações de Buchwald-Hartwig para haletos heteroaromáticos com **44**


Entrada	X	produto	Método	t	Rend. (%) <sup>a</sup>
1	Br		A	1 min	94
2	Br		B	20h	93
3	Br		A	2 min	96
4	Br		A	10 min	92
5	Br		B <sup>b</sup>	20h	84
6	Br		A	5 min	90
7	Br		A	5 min	72
8	Cl		A	2 min	89
9	Cl		C	24h	87
10	Cl		A	5 min	98
11	Cl		A	15 min	94

**Método A:** 1,1 equiv. amina, 1 mol % **44**, 1,1 equiv. KOtBu, t.a., DME. **Método B:** 1,2 equiv. amina, 0,5 mol % Pd(OAc)<sub>2</sub>, ligante **46** (2L/Pd) 1,5 equiv. NaOtBu, 80 °C, tolueno. (Ref. 56). **Método C:** 1,2 equiv. amina, 2 mol % Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, ligante **46** (4L/Pd) 1,5 equiv. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 110 °C, tolueno. (Ref. 56). **Método D:** 1,5 equiv. amina, 5 mol % Pd[P(*o*-tol)]<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>, 1,4 equiv. KOtBu, 100 °C, tolueno. (Ref. 68). <sup>a</sup> rendimentos isolados. <sup>b</sup> 5 mol % Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>. <sup>c</sup> 2,0 mol % Pd(OAc)<sub>2</sub>.

Novamente, os resultados são surpreendentes pois permitem o acoplamento de ácidos alquêniborônicos em condições bastante suaves, assegurando uma excelente diastereosseletividade para os adutos formados.<sup>72</sup> Para os cloretos de arila inativados testados também não existem precedentes na literatura para reações em rendimentos tão bons, à temperatura ambiente e em tempos razoavelmente curtos. Buchwald e colaboradores relataram recentemente um sistema muito eficiente para o acoplamento de brometos de arila com uma variedade de ácidos alquêniborônicos.<sup>73</sup> Contudo, enquanto brometos de arila menos substituídos e/ou ativados reagiram à temperatura ambiente, substratos desativados ou com substituintes em *orto* exigiram uma temperatura de 40 °C. Já para



**Tabela 5.** Comparação para a reação de Suzuki-Miyaura para o catalisador **45**

Entrada	X	Produto	Método	t (h)	Rend. (%) <sup>a</sup>
1	Cl		A	15,0	96
2	Cl		A	15,0	95
3	Br		A <sup>b</sup>	0,5	94
4	Cl		A <sup>b</sup>	1,0	94
5	Br		A <sup>b</sup>	1,5	92
6	Br		B	12	99
7	Br		A <sup>b</sup>	1,0	92
8	Cl		A <sup>b</sup>	2	61 (78 °C)

**Método A:** 1,05 equiv. ác. borônico, 0,05 mol % de **45**, 1,1 equiv. KO<sup>t</sup>Bu, t.a., *i*-PrOH. **Método B:** 1,50 equiv. ác. borônico, 1,0 mol % Pd(OAc)<sub>2</sub>, ligante **48** (2L/Pd) 2,0 equiv. K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 40 °C, THF (Ref. 61). <sup>a</sup> rendimentos isolados, > 99:1 *trans:cis*. <sup>b</sup> 1,0 mol % de **45**. <sup>c</sup> 2,0 mol % de **45**, 1 h.

os análogos cloretos de arila, temperaturas elevadas foram utilizadas, levando à indesejada isomerização dos adutos.

Os catalisadores PEPPSI™ desenvolvidos por Organ e colaboradores constituem também um grande avanço em catálise. Além da facilidade de preparação mostrada anteriormente, são indefinidamente estáveis ao ar e podem ser empregados como pré-catalisadores para vários tipos de acoplamentos cruzados, gerando *in situ* a espécie catalítica Pd(0)-NHC. A piridina presente na sua estrutura, que exerce um papel importante durante a formação do complexo, contribui para a sua estabilidade e se dissocia facilmente para permitir a redução de Pd(II) a Pd(0).

Após o seu desenvolvimento, esses catalisadores foram empregados em reações de Suzuki-Miyaura e os resultados, apesar de muito bons, ainda não superam em termos de *catalyst loadings* outros sistemas catalíticos baseados em fosfinas. Porém, em termos de praticidade o uso dos catalisadores PEPPSI™ é bastante vantajoso.

A consagração desses catalisadores ocorreu depois de sua aplicação no acoplamento de Negishi,<sup>74</sup> uma reação eficiente empregando reagentes organozinco, que apresentam alta tolerância a uma variedade de grupos funcionais. Alguns exemplos selecionados são apresentados na Tabela 6, em comparação com substratos empregados nos trabalhos de Fu.<sup>75</sup>

O uso de PEPPSI-IPr™ **34** supera com larga vantagem o protocolo baseado em fosfinas em termos de atividade (menor *catalyst loading*), condições mais brandas e praticidade operacional. Igualmente ao protocolo de Fu, o uso do PEPPSI-IPr™ **34** também per-

mite o acoplamento de haletos de alquila contendo átomos de hidrogênio em β, o que até bem pouco tempo atrás era considerado um grande desafio e limitação dos acoplamentos cruzados.

**Tabela 6.** Comparação para a reação de Negishi

Entrada	R <sup>1</sup> -X	R <sup>2</sup> (Ar)-ZnBr	Método	Rend. (%)
1		<i>n</i> -Bu-ZnBr	A <sup>a</sup>	100 <sup>c</sup>
2		<i>n</i> -Bu-ZnBr	A <sup>a</sup>	88 <sup>c</sup>
3		<i>n</i> -Bu-ZnBr	B	70 <sup>c</sup>
4		EtO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -ZnBr	A <sup>a</sup>	87 <sup>d</sup>
5		EtO <sub>2</sub> C-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -ZnBr	B	65 <sup>d</sup>
6	<i>n</i> -heptil-Br	Ph-ZnBr	A <sup>b</sup>	100 <sup>c</sup>
7	<i>n</i> -decil-I	Ph-ZnBr	B	65 <sup>d</sup>

**Método A:** 1,6 equiv. R-ZnBr, 1,0 mol % PEPPSI-IPr™ **34**, 3,2 equiv. LiBr/Cl, t.a., 24 h. **Método B:** 1,3 equiv. R-ZnBr, 2,0 mol % Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, 8,0 mol % PCyp<sub>3</sub>, 1,2 equiv. NMI, THF/NMP 2:1, 80 °C, 14 h. <sup>a</sup> THF/DMI 2:1. <sup>b</sup> THF/NMP 2:1, sem adição de LiBr/Cl. <sup>c</sup> rendimentos por CG. <sup>d</sup> rendimentos isolados.

Um inconveniente associado ao uso de fosfinas é a sua alta sensibilidade à oxidação, o que exige manuseio cuidadoso. Neste sentido, Fu desenvolveu uma eficiente estratégia visando contornar esta limitação utilizando tetrafluoroboratos de fosfônio originados pela protonação de fosfinas com HBF<sub>4</sub>.<sup>76</sup> O sal formado é altamente estável ao ar e pode ser facilmente manipulado. Posteriormente, uma simples desprotonação por base de Brønsted conduz à formação *in situ* da triaril ou triarilfosfina. Apesar dos rendimentos com esta metodologia serem iguais ou superiores ao uso de fosfinas livres, sua aplicação ainda é feita numa relação de 4 mol % de Pd para 8 mol % do sal de fosfina.

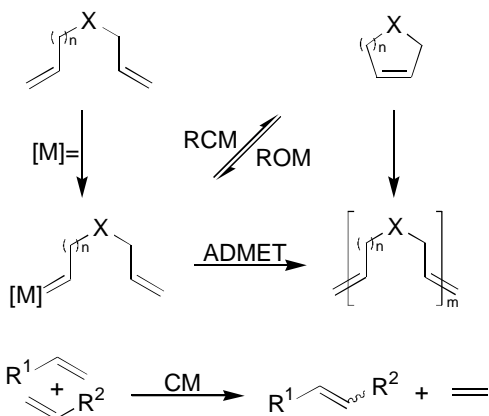
A aplicação de catalisadores contendo ligantes NHC's para outros tipos de acoplamentos cruzados como Kumada<sup>77</sup>, Sonogashira<sup>78</sup> e reação de Heck<sup>79</sup> também tem sido realizada com sucesso e os resultados são igualmente bons.

Embora tenhamos visto com um pouco mais de detalhes as aplicações para as reações de Suzuki-Miyaura, Buchwald-Hartwig e Negishi, a expansão para os outros tipos de acoplamentos cruzados das observações feitas até aqui é direta. De modo geral, o uso de NHC's em reações de acoplamentos cruzados mediadas por Pd trazem como benefícios: o alto poder doador σ dos NHC's resulta em espécies de Pd mais ricas em elétrons capazes de se adicionar a ligações tradicionalmente mais resistentes (por exemplo, cloretos de arila e haletos de alquila); o grande impedimento estérico dos NHC's facilita a etapa de eliminação reductiva, de maneira análoga às fosfinas volumosas e, a forte ligação Pd-NHC evita a decomposição do catalisador e garante a sua permanência em solução com alta capacidade catalítica, mesmo contendo apenas um NHC (Pd com 12 elétrons).<sup>80</sup>

### Reações de metáteses de olefinas

Um dos maiores avanços dos NHC's em reações catalisadas por metais de transição vem da preparação de complexos de rutênio, empregados na reação de metátese de olefinas.<sup>81</sup> Essa reação, em todas as suas variantes e combinações (Esquema 18), tem se apresentado como um método altamente efetivo e prático para a formação de ligação C-C em síntese orgânica, especialmente em síntese

ses totais.<sup>82</sup> O desenvolvimento desta poderosa ferramenta levou os pesquisadores Chauvin,<sup>83</sup> Schrock<sup>84</sup> e Grubbs<sup>85</sup> a serem reconhecidos com o Prêmio Nobel em Química de 2005, graças as suas importantes contribuições nesta área e por terem desenvolvido um grande número de catalisadores (Figura 8).



Esquema 18. Tipos de metáteses de olefinas

A reação entre duas olefinas distintas recebe o nome de metátese cruzada (*CM* - *cross-metathesis*) e a sua versão intramolecular, a reação entre duas ligações duplas na mesma molécula, é conhecida como metátese de fechamento de anel (*RCM* - *ring-closing metathesis*). A formação de dienos não conjugados a partir de olefinas cíclicas é conhecida por abertura de anel por metátese (*ROM* - *ring-opening metathesis*), correspondendo à reação inversa da RCM. Reações de polimerização podem ocorrer entre dienos acíclicos (*ADMET* - *acyclic diene metathesis polymerization*) ou ainda com alcenos cíclicos, através do processo de abertura de anel por metátese (*ROMP* - *ring-opening metathesis polymerization*).<sup>86</sup> Através destas reações uma enorme variedade de moléculas insaturadas podem ser obtidas, o que seria muito difícil empregando metodologias mais clássicas.

Os catalisadores **49-54** representam três gerações de complexos de rutênio, exibindo uma grande tolerância a grupos funcionais e alta estabilidade frente à umidade e oxigênio. O catalisador **49** (Grubbs 1ª. geração) é o mais barato, mas é termicamente menos estável e, em geral, falha em reações com olefinas substituídas. A segunda geração de catalisadores **50-52** é resultado da substituição de um ligante fosfina por um NHC, levando a uma maior reatividade e estabilidade térmica.<sup>87</sup> O catalisador **52** (Grubbs-Hoveyda) normalmente exige um maior tempo de iniciação, mas é bastante útil em reações de olefinas substituídas com grupos retiradores de elétrons. A funcionalização do anel aromático em **52** levou ao desenvolvimento de uma terceira geração de catalisadores (**53-54**), mais reativos devido ao maior impedimento estérico e menor força da ligação Ru-O.<sup>88</sup> Finalmente, o complexo de molibdênio **55** (catalisador de Schrock) exibe maior reatividade frente a uma variedade de substratos com importantes demandas estéricas e eletrônicas. Porém, mostra acentuada sensibilidade frente a grupos funcionais polares, umidade, oxigênio e impurezas presentes em solventes e reagentes, limitando bastante o seu uso.

O mecanismo amplamente aceito para as reações de metáteses de olefinas catalisadas por rutênio (por exemplo CM, Esquema 19) inicia-se com a dissociação de uma fosfina, seguida pela complexação da olefina e posterior formação do intermediário conhecido como metalaciclobutano, via uma reação de cicloadição do tipo [2+2]. Na próxima etapa, uma ciclo-reversão [2+2] fornece então um novo complexo metal-carbeno. Este complexo reage com a segunda olefina em uma nova ciclo-adição, seguida de outra ci-

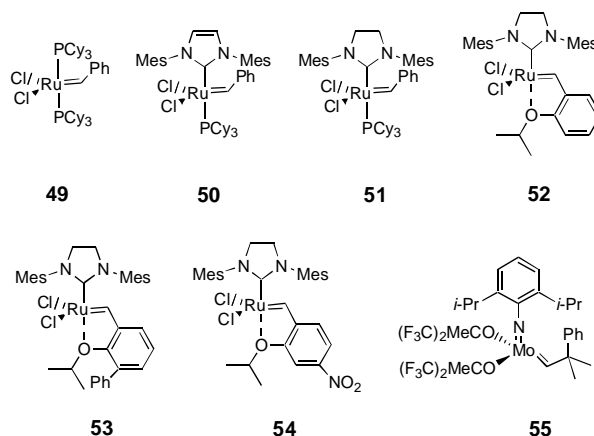
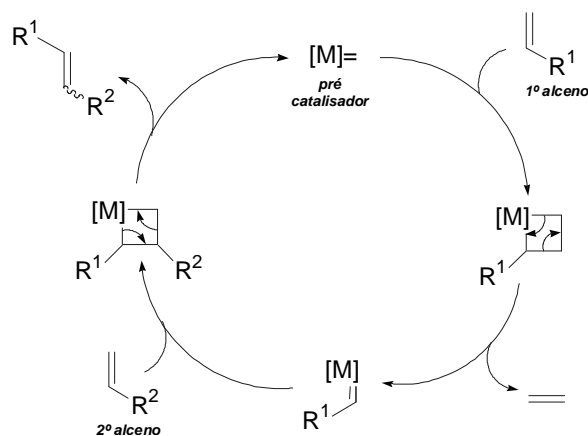


Figura 8. Catalisadores mais comuns em reações de metáteses de olefinas

clo-reversão, levando à obtenção do produto e de um novo complexo metal-carbeno, que volta a operar no ciclo catalítico.<sup>89</sup>



Esquema 19. Ciclo catalítico para uma CM

O NHC não promove a dissociação da fosfina como se acreditava inicialmente, porém devido à sua alta capacidade doadora  $\sigma$  promove a coordenação da olefina, diminuindo a barreira de ativação e estabiliza o metalaciclo intermediário, o que explica a aceleração reacional observada experimentalmente para os catalisadores **50** e **51**.<sup>90</sup> Os substituintes mesitila (Mes) dos nitrogênios também conferem ao centro metálico uma proteção estérica contra decomposição, contribuindo para a alta estabilidade térmica desses catalisadores.<sup>91</sup>

Grubbs e colaboradores efetuaram um estudo comparativo de RCM para os catalisadores **49**, **51** e **55** (Tabela 7).<sup>92</sup> O complexo **51** (Grubbs 2ª. geração) apresentou a melhor atividade catalítica, em alguns casos superando o catalisador de Schrock em reatividade e tolerância ao grupo funcional OH, com exceção da entrada 7. Um trabalho semelhante foi efetuado por Mioskowski para o catalisador **50** e os resultados obtidos confirmam a superioridade dos catalisadores contendo ligantes NHC's em reações de metáteses de olefinas.<sup>93</sup>

Sem sombra de dúvidas, a RCM é a área que tem se expandido mais rapidamente nos últimos anos, permitindo a síntese de ciclos pequenos de 5 ou 6 membros até anéis macrocíclicos, bastante comuns na estrutura de uma série de produtos naturais.<sup>94</sup> A CM também tem sido empregada com sucesso em sínteses totais, sendo especialmente útil no acoplamento de intermediários avançados.

Ainda não existe uma condição geral indicando o melhor catalisador que garanta o sucesso dessas reações de metáteses de olefinas. Variações sutis na estrutura do substrato podem conduzir a diferentes resultados para cada tipo de catalisador. Em particular, o padrão de substituição, a demanda estérica do substrato, o tamanho do anel a ser for-

**Tabela 7.** Reações de RCM para os catalisadores **49**, **51** e **55**

Entrada	Substrato	Produto	Tempo	Rend. do produto (%)		
				55	49	51
1			10 min	quant.	quant.	quant.
2			10 min	quant.	20	quant.
3			10 min	N.P.	N.P.	quant.
4			60 min	37	N.P.	quant.
5			60 min	(15) <sup>a</sup>	(39) <sup>a</sup>	(35) <sup>b</sup>
6			90 min	52	N.P.	90
7			24 h	93	N.P.	31

Condições reacionais: 5 mol % dos catalisadores, 0,02 M em  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , refluxo. E =  $\text{CO}_2\text{Et}$ ; quant. = conversão quantitativa; N. P. = produto não observado por RMN de  $^1\text{H}$ ; rendimentos entre parênteses são isolados, outros determinados por RMN de  $^1\text{H}$ . <sup>a</sup> E/Z 1,6:1; <sup>b</sup> E/Z 2,0:1.

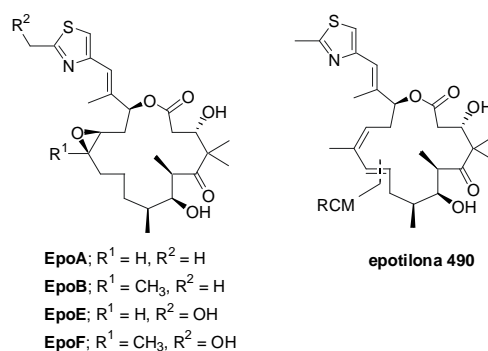
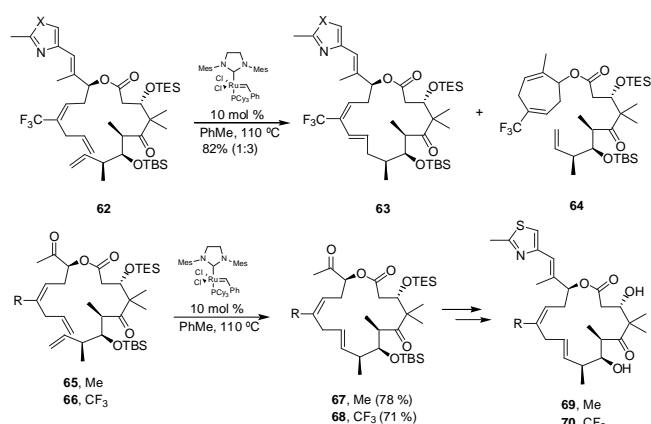
mado e a presença de heteroátomos coordenantes têm grande influência nos resultados. O rendimento e a proporção E:Z do produto podem ser influenciados por todos esses fatores. O *catalyst loading* varia para cada caso (de 1 a 50 mol %) e é altamente dependente do tipo de catalisador usado. Outros aspectos importantes são concentração (0,25 a 8 mM) e tempo de adição que, às vezes, deve ser feita lentamente. Longos tempos reacionais são registrados em alguns casos pelo uso de temperaturas baixas para evitar a decomposição do catalisador. Portanto, no planejamento de uma nova síntese, vale a pena testar diferentes catalisadores, temperaturas e concentrações, bem como ajustar a velocidade de adição e o *catalyst loading*.

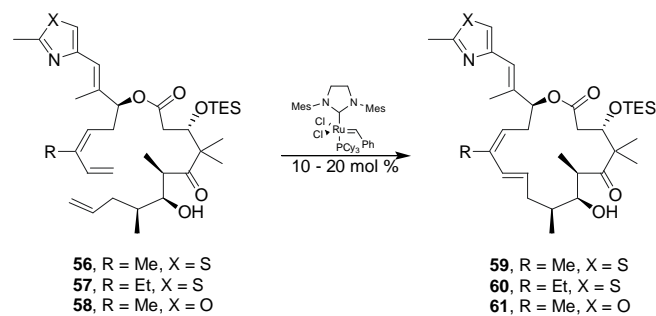
Uma importante aplicação da RCM como etapa-chave em síntese total é a preparação da Epotilona e seus derivados (Figura 9), uma família de compostos que apresenta alta atividade anticancerígena. Vários grupos de pesquisa têm se dedicado ao desenvolvimento de rotas sintéticas eficientes para a obtenção desses compostos em grande escala, visando estudos de relação estrutura/atividade biológica.

O grupo de Danishefsky relatou várias estratégias sintéticas que ilustram quão imprevisíveis podem ser os caminhos destas reações de RCM.<sup>95</sup> Como exemplo, as ciclizações dos compostos **56-58** foram bastante dependentes da temperatura, da concentração e de pequenas variações no substrato (Tabela 8).

Em outra estratégia, o produto desejado é obtido em bom rendimento e total seletividade E quando se remove a unidade tiazol do composto **62** (Esquema 20).

A maioria dos processos de macrociclicação fornece predominantemente o isômero E.<sup>96</sup> Contudo, a grande variabilidade destes resultados representa uma limitação para essas reações de RCM, uma vez que ainda não se pode prever com certeza a geometria do produto em sistemas mais complexos.

**Figura 9.** Estrutura das Epotilonas A, B, E, F e seu derivado Epotilona 490**Esquema 20.** Síntese dos compostos **69** e **70** via RCM

**Tabela 8.** Efeito da temperatura, concentração e estrutura em RCM

Entrada	Substrato	Condições	Concentração	Rend. (monômero)
1	<b>56</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 40 °C, 5,5 h	2 mM	57 %
2	<b>57</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 40 °C, 6 h	2 mM	20 %
3	<b>57</b>	PhMe, 110 °C, 20 min	0,5 mM	66 %
4	<b>58</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 40 °C, 6 h	2 mM	< 20 %
5	<b>58</b>	PhMe, 110 °C, 25 min	2 mM	30 %
6	<b>58</b>	PhMe, 110 °C, 15 min	0,5 mM	65 %

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A disponibilidade de catalisadores para desempenhar transformações específicas é crítica tanto para a indústria como para o meio acadêmico. Durante os últimos anos, o sucesso da catálise homogênea pode ser atribuído em grande parte ao desenvolvimento de uma vasta gama de ligantes, aplicados aos mais diferentes tipos de reações catalisadas por metais de transição. O *design* de novos ligantes, além de permitir melhorias nos processos conhecidos em termos de escopo e condições reacionais, possibilita ainda o descobrimento de novas reações mais seletivas.

Levando-se em conta os resultados alcançados em tão pouco tempo, fica demonstrado que os NHC's são ligantes extremamente versáteis, fáceis de preparar e com grande potencial em catálise homogênea. Com poucas exceções, pode-se concluir que os catalisadores contendo ligantes NHC's superam com vantagem os seus análogos estruturais contendo fosfinas. O exemplo mais convincente é certamente a reação de metáteses de olefinas, em todas as suas variantes.

Em termos industriais, a aplicação de novas metodologias enfrenta grandes desafios, como a disponibilidade de matérias-primas baratas e o uso de catalisadores práticos (fáceis de preparar e manusear) e eficientes (altos TON e TOF), para a transformação desejada. Deste modo, o uso de NHC's como ligantes em catalisadores de metais de transição atende perfeitamente este perfil e representa uma grande promessa.

## AGRADECIMENTOS

Às agências de fomento FAPESP, Capes e CNPq pelos auxílios à pesquisa e concessões de bolsas de estudo.

## REFERÊNCIAS E NOTAS

- Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbai, F. P.; Bertrand, G.; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 39; Dupont, J.; *Química Organometálica: Elementos do Bloco d*, Bookman: Porto Alegre, 2005; Spessard, G. O.; Miessler, G. L.; *Organometallic Chemistry*, Prentice Hall: New Jersey, 2000.
- As designações singleto e tripleto referem-se à multiplicidade de spin do estado eletrônico (dada por 2S+1, onde S é a soma dos spins de todos os elétrons. O spin do primeiro elétron é designado, arbitrariamente, como +½ o segundo, como -½. O valor de S é zero para cada par de elétrons, logo a multiplicidade é 1 (singleto). No caso de dois elétrons desemparelhados, S = 1 e a multiplicidade é 3 (tripleto).
- Gleiter, R.; Hoffmann, R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1475.
- Patai, S.; *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, Wiley: New York, 1978.
- Herrmann, W. A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1290.
- Wanzlick, H. W.; Schonherr, H. J.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1968**, *7*, 141.
- Ofele, K.; *J. Organomet. Chem.* **1968**, *12*, P42.
- Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361.
- Nair, V.; Bindu, S.; Skreekumar, V.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5130.
- Denk, M. K.; Rodezno, J. M.; Gupta, S.; Lough, A. J.; *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617-618*, 242.
- Taton, T. A.; Chen, P.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 1011.
- Denk, M. K.; Thadani, A.; Hatano, K.; Lough, A. J.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2607.
- Cheng, M. -J.; Han, C. -H.; *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *322*, 83.
- Hahn, F. E.; Wittenbecher, L.; Le Van, D.; Frohlich, R.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 541; Liu, Y.; Lindner, P. E.; Lemal, D. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *121*, 10626.
- Herrmann, W. A.; Kocher, C.; Goossen, L. J.; Artus, G. R.; *Chem.-Eur. J.* **1996**, *2*, 1627.
- Alder, R. W.; Allen, P. R.; Williams, S. J.; *Chem. Commun.* **1995**, 1267; Kim, Y. -J.; Streitwieser, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5757.
- Gridnev, A. A.; Mihaltseva, I.; *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 1547; Herrmann, W. A.; Goossen, L. J.; Artus, G. R.; Kocher, C.; *Organometallics* **1997**, *16*, 2472.
- Ding, J.; Armstrong, D. W.; *Chirality* **2005**, *17*, 281.
- Arduengo, A. J.; Krafczyk, R.; Schmutzler, R.; *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14523.
- Waltman, A. W.; Grubbs, R. H.; *Organometallics* **2004**, *23*, 3105; Jazsar, R.; Liang, H.; Donnadiou, B.; Bertrand, G.; *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 3201; Aidouni, A.; Demonceau, A.; Delaude, L.; *Synlett* **2006**, *3*, 493; Clavier, H.; Coutable, L.; Guillemin, J. -C.; Mauduit, M.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 921; Bon, R. S.; de Kanter, F. J. J.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Jahnke, M. C.; Hahn, F. E.; Groen, M. B.; Orru, V. A.; *Organometallics* **2007**, *26*, 3639.
- Génisson, Y.; Viguier, N. L.; André, C.; Baltas, M.; Gorrichon, L.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1017.
- Marion, N.; Díez-González, S.; Nolan, S. P.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988.
- Enders, D.; Gielen, H.; *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617-618*, 70.
- Teles, J. H.; Breuer, K.; Enders, D.; Gielen, H.; *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 1.
- Para estes sais, condições mais brandas podem ser usadas para a formação do carbeno livre, como Et<sub>3</sub>N em THF.
- Enders, D.; Breuer, K.; Raabe, G.; Runsink, J.; Teles, J. H.; Melder, J. -P.; Ebel, K.; Brode, S.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1021.
- Kuhn, N.; Kratz, T.; *Synthesis* **1993**, 561; Hahn, F. E.; Wittenbecher, L.; Boese, R.; Blaser, D.; *Chem.—Eur. J.* **1999**, *5*, 1931.
- Díez-González, S.; Nolan, S. P.; *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 874; Crabtree, R. H.; *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5451.
- Luo, L.; Nolan, S. P.; *Organometallics* **1994**, *13*, 4781; Hillier, A. C.; Sommer, W. J.; Young, B. S.; Petersen, J. L.; Cavallo, L.; Nolan, S. P.; *Organometallics* **2003**, *22*, 4322.
- Dorta, R.; Stevens, D.; Scott, N. M.; Costabile, C.; Cavallo, L.; Hoff, C. D.; Nolan, S. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2485.
- Cavallo, L.; Correa, A.; Costabile, C.; Jacobsen, H.; *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 5407.
- A distância entre o centro metálico e o ligante, de 2,00 Å, foi determinada por estudos de otimização de geometrias por DFT.
- Enquanto nas fosfinas os substituintes apontam para fora, nos NHC's eles estão direcionados para o centro metálico e, portanto, possuem uma maior interação com o metal.
- Jacobsen, H.; Correa, A.; Costabile, C.; Cavallo, L.; *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 4350; Mercks, L.; Labat, G.; Ehlers, A.; Albrecht, M.; *Organometallics* **2006**, *25*, 5648; Hu, X.; Castro-Rodriguez, L.; Olsen, K.; Meyer, K.; *Organometallics* **2004**, *23*, 755.
- Sanderson, M. D.; Kamplain, J. W.; Bielawski, C. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16514.



36. Complexos com número de elétrons menores que o necessário para completar a valência (regra dos 18 elétrons).
37. Herrmann, W. A.; Runte, O.; Artus, G.; *J. Organomet. Chem.* **1995**, *501*, C1; Frohlich, N.; Pidun, U.; Stahl, M.; Frenking, G.; *Organometallics* **1997**, *16*, 442.
38. A IUPAC recomenda o uso do termo alquilideno para todos os complexos contendo ligações duplas metal-carbono (M=C) e o termo carbeno para espécies livres (:CR<sub>2</sub>). No entanto, ambos os termos têm sido empregados indiscriminadamente na literatura.
39. Weskamp, T.; Bohm, V. P. W.; Herrmann, W. A.; *J. Organomet. Chem.* **2000**, *600*, 12; Kuhl, O.; *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 592.
40. Poyatos, M.; Maise-François, A.; Bellemin-Laponnaz, S.; Gade, L. H.; *Organometallics* **2006**, *25*, 2634.
41. Michon, C.; Ellern, A.; Angelici, R. J.; *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 4549.
42. Wang, H. M. J.; Lin, I. J. B.; *Organometallics* **1998**, *17*, 972; Lin, I. J. B.; Vasam, C. S.; *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *251*, 642.
43. Garrison, J. C.; Youngs, W. J.; *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3978.
44. Herrmann, W. A.; Schutz, J.; Frey, G. D.; Herdtweck, E.; *Organometallics* **2006**, *25*, 2437.
45. Scholl, M.; Trka, T. M.; Morgan, J. P.; Grubbs, R. H.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2247.
46. O nome PEPPSI™ é derivado de: "Pyridine-Enhanced Precatalyst Preparation, Stabilization and Initiation".
47. O'Brien, C. J.; Kantchev, E. A. B.; Valente, C.; Hadei, N.; Chass, G. A.; Lough, A.; Hopkinson, A. C.; Organ, M. G.; *Chem.—Eur. J.* **2006**, *12*, 4743.
48. Os catalisadores PEPPSI™-IPr e -SIPr são comercializados pela Aldrich.
49. Cardin, D. J.; Cetinkaya, B.; Cetinkaya, E.; Lappert, M. F.; *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1973**, 514.
50. Peris, E.; Crabtree, R. H.; *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2247.
51. Fosfinas são normalmente sensíveis a oxigênio. Em alguns casos, podem também ser pirofólicas, exigindo manuseio cuidadoso. Em geral, fosfinas são ligantes mais lábeis e dissociam com maior facilidade do metal, permitindo a decomposição e agregação do catalisador.
52. Despagnet-Ayoub, E.; Ritter, T.; *Top. Organomet. Chem.* **2007**, *21*, 193; Colacino, E.; Martinez, J.; Lamaty, F.; *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 726.
53. Powell, M. T.; Hou, D. -R.; Perry, M. C.; Cui, X.; Burgess, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8878.
54. Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768.
55. Douthwaite, R. E.; *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 702; Flahaut, A.; Roland, S.; Mangeney, P.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 229.
56. Perry, M. C.; Burgess, K.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 951.
57. Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442; Negishi, E.; *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Wiley-Interscience: New York, 2002; Miyaura, N.; *Cross-Coupling Reactions. A Practical Guide*, Springer: Berlin, 2002.
58. Herrmann, W. A.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1291.
59. Herrmann, W. A.; Elison, M.; Fischer, J.; Kocher, C.; Artus, G. R. J.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 2371; Andreu, M. G.; Zapf, A.; Beller, M.; *Chem. Commun.* **2000**, 2475.
60. Miyaura, N.; *Top. Curr. Chem.* **2002**, *219*, 11.
61. Hartwig, J. F.; *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 852.
62. Frisch, A. C.; Zapf, A.; Briel, O.; Kayser, B.; Shaikh, N.; Beller, M.; *J. Mol. Catal., A* **2004**, *214*, 231. Para preparação, vide: Selvakumar, K.; Zapf, A.; Spannenberg, M.; Beller, M.; *Chem.—Eur. J.* **2002**, *8*, 3901.
63. dvds = 1,1,3,3-tetrametil-1,3-divinildissiloxano; BQ = benzoquinona e NQ = naftoquinona.
64. Condições reacionais: 1,5 equiv. ácido borônico, 2,0 equiv. Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 3 mol% [Pd], 3 mol% ligante, dioxano, 80 °C, 2h. \*Conversões e rendimentos dados por CG; †solução de Pd(0) em dvds (~ 8% Pd).
65. Marion, N.; Navarro, O.; Mei, J.; Stevens, E. D.; Scott, N. M.; Nolan, S. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4101. Para preparação, consulte: Navarro, O.; Nolan, S. P.; *Synthesis* **2006**, 366.
66. Navarro, O.; Marion, N.; Mei, J.; Nolan, S. P.; *Chem.—Eur. J.* **2006**, *12*, 5142.
67. Kudo, N.; Persighini, M.; Fu, G. C.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1282.
68. Jaime-Figueroa, S.; Liu, Y.; Muchowski, J. M.; Putman, D. G.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1313.
69. Shen, Q.; Shekhar, S.; Stambuli, J. F.; Hartwig, J. F.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1371.
70. Urganokar, S.; Xu, J. -H.; Verkade, G. J.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8416.
71. O'Brien, C. J.; Kantchev, E. A. B.; Chass, G. A.; Hadei, N.; Hopkinson, A. C.; Organ, M. G.; Setiadi, D. H.; Tang, T. -H.; Fang, D. -C.; *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9723.
72. Diastereosseletividade *trans:cis* maior que 99:1.
73. Barder, T. E.; Walker, S. D.; Martinelli, J. R.; Buchwald, S. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685.
74. Organ, M. G.; Avola, S.; Dubovyk, I.; Hadei, N.; Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Valente, C.; *Chem.—Eur. J.* **2006**, *12*, 4749.
75. Zhou, J.; Fu, G. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12527.
76. Netherton, M. R.; Fu, G. C.; *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4295.
77. Organ, M. G.; Abdel-Hadi, M.; Avola, S.; Hadei, N.; Nasielski, J.; O'Brien, C. J.; Valente, C.; *J. Exp. Psychology-Applied* **2007**, *13*, 150; Organ, M. G.; Abdel-Hadi, M.; Avola, S.; Hadei, N.; Nasielski, J.; O'Brien, C. J.; Valente, C.; *Chem.—Eur. J.* **2007**, *13*, 150.
78. Yang, C.; Nolan, S. P.; *Organometallics* **2002**, *21*, 1020; Eckhardt, M.; Fu, G. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13642.
79. Yang, C.; Nolan, S. P.; *Synlett* **2001**, 1539; Han, Y.; Huynh, H. V.; Koh, L. L.; *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 3603; Nonnenmacher, M.; Kunz, D.; Rominger, F.; Oeser, T.; *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 2554.
80. Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Organ, M. G.; *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 97.
81. Trnka, T. M.; Grubbs, R. H.; *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18; Schrodi, Y.; Pederson, R. L.; *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 45.
82. Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 4490.
83. Chauvin, Y.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3741; Chauvin, Y.; *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 27.
84. Schrock, R. R.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3748; Schrock, R. R.; *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 41.
85. Grubbs, R. H.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3760; Grubbs, R. H.; *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 34.
86. Frederico, D.; Brocksom, U.; Brocksom, T. J.; *Quim. Nova* **2005**, *28*, 692.
87. Zhao, Y.; Truhlar, D. G.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1967.
88. Bieniek, M.; Michrowska, A.; Gulajski, L.; Grela, C.; *Organometallics* **2007**, *26*, 1096.
89. O termo correto para estes complexos seria iniciadores, uma vez eles não são recuperados intactos ao final do processo.
90. Nolan, S. P.; Jafarpour, L.; *J. Organomet. Chem.* **2001**, *617-618*, 17.
91. Hong, S. H.; Day, M. W.; Grubbs, R. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414.
92. Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H.; *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953.
93. Briot, A.; Bujard, M.; Gouverneur, V.; Nolan, S.; Mioskowski, C.; *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1517.
94. Gradillas, A.; Pérez-Castells, J.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086.
95. Rivkin, A.; Cho, Y. S.; Gabarda, A. E.; Yoshimura, F.; Danishefsky, S. J.; *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 139.
96. Prunet, J.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2826.

