

## EFEITO DO LIGANTE E SELETIVIDADE NA REAÇÃO DE BUCHWALD-HARTWIG

**ALAN SOUZA RELOSI<sup>1</sup>; FERNANDA ISQUIERDO BATISTA<sup>2</sup>; ROBSON DA SILVA OLIBONI<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Universidade Federal de Pelotas, CCQFA – alan.relosi@outlook.com

<sup>2</sup> Universidade Federal de Pelotas, CCQFA – fefefebatista@outlook.com

<sup>3</sup> Universidade Federal de Pelotas, CCQFA – rooliboni@gmail.com

### 1. INTRODUÇÃO

As reações de acoplamento cruzado C-N catalisadas por paládio vêm ganhando destaque no uso da química sintética, bem como no ambiente de produção industrial em larga escala (MCMULLIN, et al., 2010). Caracterizadas pela formação de ligações C-N através de reações de acoplamento de aminas com halogenetos de arila e catalisados por Paládio, as aminaçôes de Buchwald-Hartwig exibem consideráveis aplicações na síntese de fármacos, como por exemplo a síntese da dibenzodiazepinona a partir de 2-aminobenzamida e 1,2-dibromobenzeno (LAHA, et al., 2019), objeto de estudo deste trabalho.

Tipicamente, no mecanismo das reações de Buchwald-Hartwig busca-se compreender os efeitos que os ligantes exercem em cada etapa do ciclo (MCMULLIN, et al., 2010), desde como o complexo de Paládio coordena-se na adição oxidativa com o halogeneto de arila, as geometrias favorecidas através da influência do ligante volumoso, influências trans (SUNESSON, et al., 2014) e a observação de interações agósticas na etapa de coordenação da amina (MONCHO, et al., 2008), até a competição entre a eliminação redutiva e de  $\beta$ -hidreto para fornecer o produto esperado (LAHA, et al., 2019). Um mecanismo simplificado da reação está representado na Figura 1.

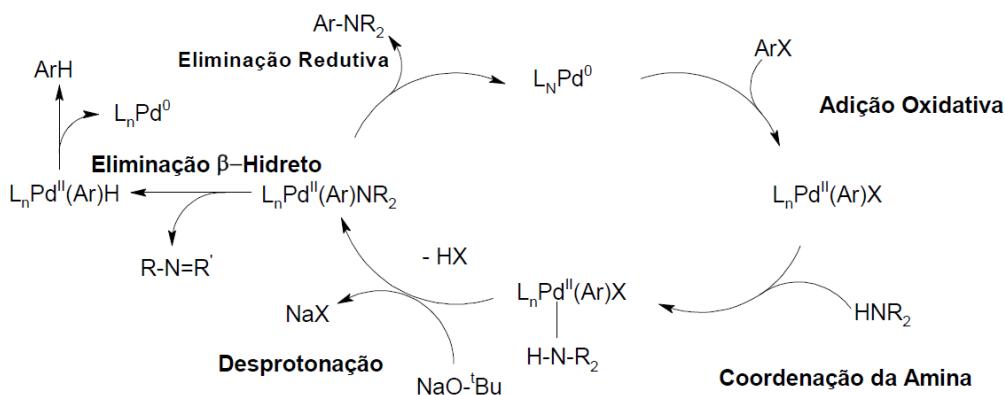


Figura 1: Mecanismo simplificado para reação de Buchwald-Hartwig. Figura adaptada de MCMULLIN, et al. (2010).

Em um estudo de Laha e colaboradores, foram exploradas rotas a partir de 2-aminobenzamida e 1,2-dibromobenzeno com diferentes ligantes (LAHA, et al., 2019), sendo que o acoplamento envolvendo o ligante S-Phos obteve-se uma conversão eficiente de reação se comparado aos ligantes PCy<sub>3</sub>, PPh<sub>3</sub> e rac-BINAP. Fatores como o volume do ligante e interações secundárias (MONCHO, et

al., 2008) podem induzir a formação do produto esperado. Assim, neste trabalho serão utilizadas ferramentas de Química Computacional para compreender o efeito do ligante em reações de aminaçao como descritas por MOCHO (2008) e LAHA et al. (2019).

Para isso, pretende-se usar simulações computacionais para auxiliar no estudo de sistemas químicos. Dentre essas ferramentas, o estudo com a teoria do funcional da densidade (*Density Functional Theory*, DFT) apresenta-se como o mais viável, visto que é uma abordagem computacionalmente menos custosa se comparada a outros métodos de primeiros princípios que se baseiam na função de onda.

## 2. METODOLOGIA

Com a perspectiva de que os ligantes têm um papel fundamental para a seletividade da reação, obteve-se as estruturas pré-otimizadas de cada um com a ajuda do programa Avogadro (HANWELL, et. al., 2012), que é um editor muito utilizado na construção de moléculas em diversas áreas, principalmente para Química Computacional, pois oferece uma visualização dinâmica e interativa, além de fornecer estruturas muito próximas às descritas na literatura.

A partir dessas estruturas pré-otimizadas, pretende-se usar cálculos de DFT (*Density Functional Theory*) com o programa ORCA, que contém modernos métodos de estrutura eletrônica (NEESE, 2012), para determinar estruturas de mínimo de energia e energias livres de reação, para elucidar possíveis efeitos do ligante no mecanismo da reação de Buchwald-Hartwig.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os complexos de paládio foram pré-otimizados pelo Avogadro (Figura 2) com quatro diferentes tipos de ligantes, representando as estruturas da etapa da adição oxidativa no ciclo catalítico. A partir disso, pode-se identificar interações agósticas, que respeitam um comprimento de ligação de 1,8 Å a 2,3 Å, entre o hidrogênio gama do ligante fosfina e o centro metálico nos complexos **b** (distância de 2,1 Å), **c** (distância de 2,3 Å) e **d** (distância de 2,3 Å), conforme as características descritas por MARTINS (2018). Além disso, observou-se um grande impedimento estérico por parte dos ligantes, o que está de acordo com os estudos de LAHA, et al. (2019).

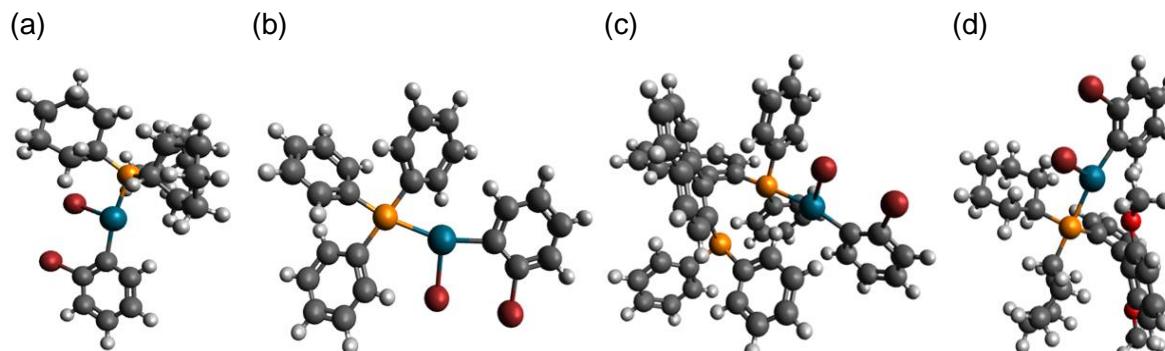


Figura 2: Complexos de paládio pré-otimizados pelo Avogadro com diferentes ligantes. Átomos de oxigênio estão descritos em vermelho, paládio em azul turquesa, fósforo em laranja, carbono em cinza e hidrogênios em branco.

Complexos: (a) [Pd(Br)(PhBr)(PCy<sub>3</sub>)]; (b) [Pd(Br)(PhBr)(PPh<sub>3</sub>)]; (c) [Pd(Br)(PhBr)(rac-BINAP)]; (d) [Pd(Br)(PhBr)(S-Phos)].

Como previsto, todas estruturas apresentaram uma geometria em forma de T distorcida, visto que o paládio adotaria essa geometria por ser um metal de configuração d<sup>8</sup> (MONCHO, et al. 2008). Assim, essa conformação deixaria um quarto local vago de coordenação no metal. Entretanto, como discutido em MARTINS (2018) e MONCHO, et al. (2008), esse local vago na esfera de coordenação do metal é estabilizado pela transferência de densidade eletrônica da ligação C-H (interação agóstica), que aliado ao impedimento estérico gerado pelos ligantes, impede a formação de dímeros e a coordenação do solvente (MONCHO, et al., 2008).

#### 4. CONCLUSÕES

Com a pré-otimização do Avogadro, pode-se observar distâncias de ligação C-H.....Pd provenientes de uma possível interação agóstica, juntamente com as geometrias que os ligantes adotam. Como perspectivas futuras, serão feitas as otimizações desses complexos via DFT, para obter melhores estruturas de mínimo de energia, calcular propriedades geométricas e eletrônicas, bem como cada etapa dentro do ciclo catalítico.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- HANWELL, M.D.; CURTIS, D.E.; LONIE, D.C.; VANDERMEERSCH, T.; ZUREK,E.; HUTCHISON, G.R. Avogadro: um editor avançado de química semântica,plataforma de visualização e análise. **Journal of Cheminformatics**,v. 4, n. 17, p.1-17, 2012.
- LAHA, J.K.; MANRAL, N.; HUNJAN, M.K.; Palladium-catalysed regioselective N-arylation of anthranilamides: A tandem route for dibenzodiazepinone synthesis. **The Royal Society of Chemistry**, New J. Chem., 43, p.7339-7343, 2019.
- MARTINS, G.F. **Descrição Químico-Quântica de Interações Agósticas em Organometálicos a base de Ni(II) e Pd(II)**. 2018. Dissertação (Mestrado em Química) - Curso de Pós-graduação em Química, Universidade de Brasília.
- MONCHO, S.; UJAQUE, G.; LLEDÓS, A.; ESPINET, P. When Are Tricoordinated Pd<sup>II</sup> Species Accessible? Stability Trends and Mechanistic Consequences. **Chemistry A European Journal**, Chem. Eur. J., 14, p.8986– 8994, 2008.
- MCMULLIN, C.L.; RÜHLE, B.; BESORA, M.; ORPEN, A.G.; HARVEY, J.N.; FEY, N. Computational study of P<sup>t</sup>Bu<sub>3</sub> as ligand in the palladium-catalysed amination of phenylbromide with morpholine. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, UK, v. 324, p. 48-55, 2010.
- NEESE, F. The ORCA program system. **John Wiley & Sons**, Ltd. Bonn, v. 2, p.73-78, 2012.
- SUNESSON, Y.; LIMÉ, E.; LILL, S.O.N.; MEADOWS, R. E.; NORRBY, P. Role of the Base in Buchwald–Hartwig Amination. **The Journal of Organic Chemistry**, v.79, n.24, p.11961–1196, 2014.