

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

JONATHAN ALEXANDRE FETTER<sup>1</sup>; ALAN SOUZA RESOLI<sup>2</sup>; ROBSON DA SILVA OLIBONI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – jonathanfetter46@gmail.com

<sup>2</sup>Univeersidade Federal de Pelotas – alan.resoli@outlook.com

<sup>3</sup>Univeersidade Federal de Pelotas – 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 amina com halogenetos de arila e catalisados por Paládio, as aminações 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 na etapa da adição da 2-aminobenzamida, e se há uma diferença significativa caso a 2-aminobenzamida coordene pela amida ou pela amina (MCMULLIN, et al., 2010), desde 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 amida ou da amina (MONCHO, et al., 2008). Um mecanismo simplificado da reação está representado na Figura 1 nos focando na parte da coordenação da 2-aminobenzamida.

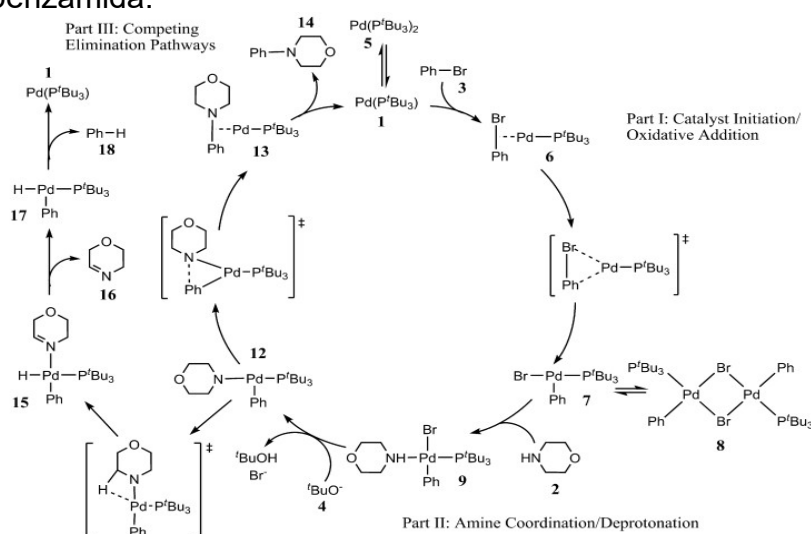


Figura 1: Mecanismo detalhado para reação de Buchwald-Hartwig. Figura adaptada de MCMULLIN, et al. (2010).

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). 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 na etapa da reação da aminação 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 em alguns complexos foi ainda usado o xtb para acelerar a partir de cálculos mais simples que o ORCA e diminuir o tempo de otimização. Foram realizados 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 e otimizados pelo ORCA, com dois diferentes tipos de ligantes sendo eles o ligante PCy3 e PPh3, representando a epata inicial do ciclo catalítico como mostra a Figura 1.

Primeiro foi otimizado as isomerias da epata 7, mostrada na Figura 1, tendo três possíveis isomerias (Ligante trans ao bromo, ligante trans ao bromo-benzeno e ligante trans ao espaço vazio), onde adotam uma geometria em T distorcida por conta da configuração d8 do metal (MONCHO, et al. 2008). Assim com essa geometria deixaria um local vago acima que é ocupado pelo do ligante causando o impedimento estérico (CUNDARI, 2005), sendo a geometria mais estável dos ligantes ser trans ao espaço vazio, deve essa estabilidade a mais, deixando o local vago para a adição de uma quarta coordenação, não impedindo tanto como o isômero da Figura 6 com os ligantes maiores

Continuamos na etapa adição da 2-aminobenzamida nos isômeros mais estáveis nos focando na diferença entre a ligação do Pd com N, qual seria mais viável o Pd de coordenar pela Amida ou pela Amina. Começamos pela Amida como diz

no estudo de LAHA. Observamos que a geometria com a adição de uma quarta coordenação adquiri a forma de um quadrado planar.

Nessas etapas seguintes nos focamos mais no  $\Delta E$  da reação e qual a diferença de energia entre a coordenação do metal com a Amida ou a Amina da molécula, nos atendo aos ligantes PCy3 e PPh3. Nos mostrando qual foi mais favorável energeticamente e do esperado que era ligar pela Amina, mas nesse caso foi pela Amida (LAHA, et al., 2019).

Com as energias obtidas de cada isomeria citadas acima, a com menor energia comparadas as outras foi do ligante trans ao espaço vazio, definido essa energia como 0. Seguindo para etapa de coordenação percebemos que a Amida como mostram Figura 1 na Etapa 9, tem  $\Delta E$  de para o PCy3 de -95,2 Kj/mol e para o PPh3 de -107,4 Kj/mol. Já para a coordenação pela Amina como mostra a figura 9, o  $\Delta E$  de para o PCy3 de -120,2 Kj/mol e para o PPh3 de -135,1 Kj/mol. Os resultados demonstram que na etapa da coordenação a Amina é mais estável que Amida.

Na etapa 12 que é a etapa desprotonação é observado que o valor se inverte, as Amidas se tornam mais estável que Aminas, as Amidas ficam com o  $\Delta E$  para o PCy3 de -68,4 Kj/mol e para o PPh3 de -18,2 Kj/mol, figura 10 mostra a geometria, já as Aminas ficam com as respectivas energias de -54,5 Kj/mol e +11,3 Kj/mol.

Na etapa onde ocorre a coordenação entre C e N na etapa 13, o PCy3 da Amida passa etapas e faz com que o Br do benzeno se coordene ao Pd junto, mas por meio de cálculos para o estado de transição pode haver mais uma forma estável que ainda está sendo procurada, as outras moléculas fecham a ligação C-N, mas o Pd apenas se aproxima do benzeno, Br e N, como mostram as figuras 12 e 13. Também nessa etapa o  $\Delta E$  das Amidas continua mais baixa, mostrando ser mais estável que a coordenação pela Amina, as energias ficam para as Amidas o PCy3 de -98,6 Kj/mol e para o PPh3 de -51,6 Kj/mol e para as Aminas respectivamente de +50,4 Kj/mol e de +1.0 Kj/mol

Posterior a primeira etapa do ciclo, na segunda por haver diferença entre as moléculas reiniciam o ciclo foi feito um acompanhamento individual para cada ligante com a primeira coordenação diferente.

Começando pelo PCy3 com a primeira coordenação na Amida, como na figura 12, o PCy3 pulou etapas então começamos pela coordenação da Amina já que CNO já ligou com o C fica com um  $\Delta E$  de -8,2 Kj/mol, seguindo o ciclo, posterior temos a desprotonação com  $\Delta E$  de -22,28 Kj/mol e com a última etapa com um  $\Delta E$  - 8,74 Kj/mol.

Para o PCy3 com a primeira coordenação com Amina, nos temos na primeira etapa do segundo ciclo a coordenação do Br com o centro metálico ficando com um  $\Delta E$  de -96,3 Kj/mol, depois segue a etapa de coordenação da Amida com um  $\Delta E$  de -67,4 Kj/mol, posterior temos a etapa de desprotonação com  $\Delta E$  de +35,65 Kj/mol e a última etapa a energia volta a ficar negativa e estável com  $\Delta E$  de -47,09 Kj/mol. A geometria das etapas é mostrada na figura 15.

Partindo para o ligante PPh3 com a primeira coordenação na Amida temos as seguintes energias para cada etapa, para a etapa onde ocorre a coordenação do Br temos  $\Delta E$  de -29,83 Kj/mol, na etapa seguinte temos a coordenação da

Amina com  $\Delta E$  de -59,92 KJ/mol, na etapa de desprotonação temos o  $\Delta E$  de +18,04 KJ/mol e a última etapa ainda está sendo otimizada.

Por último temos o PPh<sub>3</sub> com a primeira coordenação da Amina temos as seguintes energias para cada etapa, para a etapa onde ocorre a coordenação do Br temos  $\Delta E$  de -56.67 KJ/mol, na etapa seguinte temos a coordenação da Amina com  $\Delta E$  de -0.37 KJ/mol, na etapa de desprotonação temos o  $\Delta E$  de +7.93 KJ/mol e a última etapa o  $\Delta E$  de -103.61 KJ/mol, com todos os resultados podemos notar que a etapa de desprotonação tende a ser a menos favorável entre todos ligantes e com diferentes coordenações.

#### 4. CONCLUSÕES

Com a pré-otimização do Avogadro e a otimização completa no Orca, pode-se observar distâncias de ligação C-H....Pd provenientes de uma possível interação agóstica, com as geometrias que os ligantes adotam. Também é notável uma diferença significativa no  $\Delta E$  caso o centro metálico se coordene pela Amina ou Amida, sendo a Amina apenas mais estável na coordenação, as próximas etapas sendo desfavoráveis para Amina, o que era esperado, mas pode haver outros fatores além da energia. Como perspectivas futuras, serão feitos os cálculos dos estados de transição da isômeros, por fim, calcular o  $\Delta G$  e tirar as conclusões baseados nos dados obtidos.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- 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.
- 2- 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.
- 3- 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.
- 4- MONCHO, S.; UJAQUE, G.; LLEDÓS, A.; ESPINET, P. When Are Tricoordinated PdII Species Accessible? Stability Trends and Mechanistic Consequences. *Chemistry A European Journal, Chem. Eur. J.*, 14, p.8986– 8994, 2008.
- 5- MCMULLIN, C.L.; RÜHLE, B.; BESORA, M.; ORPEN, A.G.; HARVEY, J.N.; FEY, N. Computational study of PtBu<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.
- 6- NEESE, F. The ORCA program system. *John Wiley & Sons, Ltd. Bonn*, v. 2, p.73-78, 2012.
- 7- SUNESEON, 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.
- 8-CUNDARI, T. R.; DENG, J. Density functional theory study of palladium-catalyzed aryl-nitrogen and aryl-oxygen bond formation. *Journal of Physical Organic Chemistry*, p. 417-425, 2005.