

EFEITO DO LIGANTE E SELETIVIDADE NA REAÇÃO DE BUCHWALD-HARTWIG

JONATHAN ALEXANDRE FETTER¹; ALAN SOUZA RESOLI²; ROBSON DA SILVA OLIBONI³

¹Universidade Federal de Pelotas – jonathanfetter46@gmail.com

²Univeersidade Federal de Pelotas – alan.resoli@outlook.com

³Univeersidade 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 amins com halogenetos de arila e catalisados por Paládio, as aminações de BuchwaldHartwig 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 βhidreto para fornecer o produto esperado (LAHA, et al., 2019). Um mecanismo simplificado da reação está representado na Figura 1.

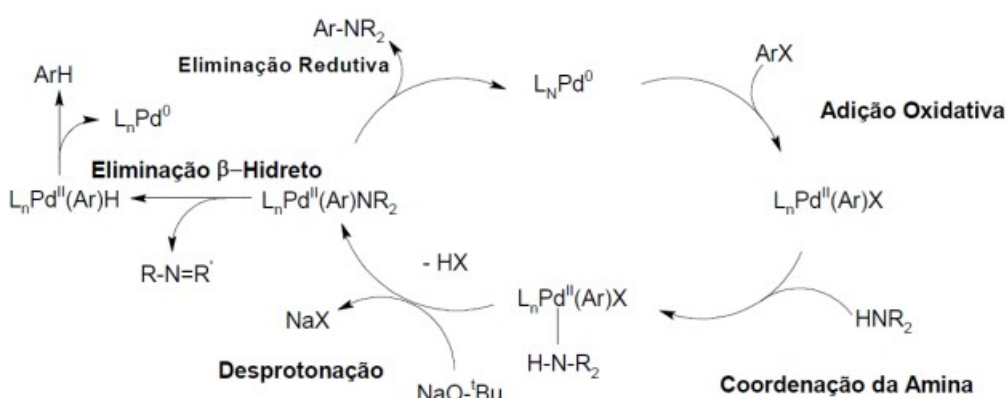


Figura 1: Mecanismo simplificado para reação de Buchwald-Hartwig. Figura adaptada de MCMULLIN, et al. (2010).

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 PCy3, PPh3 e racBINAP. 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 aminação como descritas por MOCHO (2008) e LAHA et al. (2019).

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).

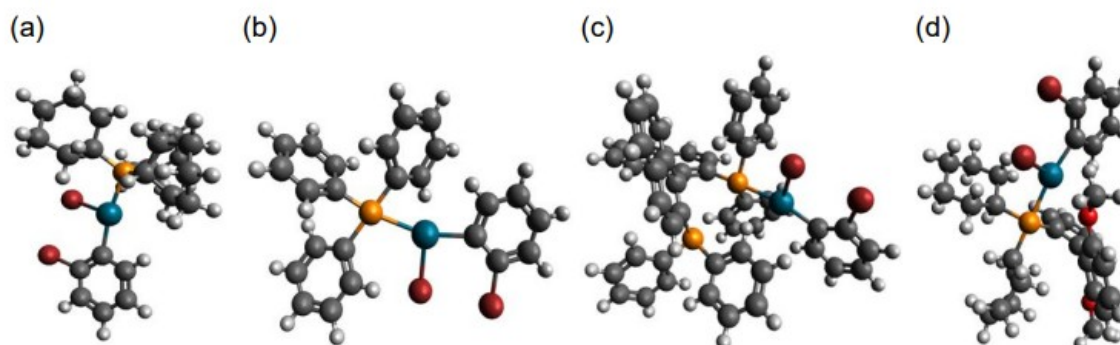


Figura 2: Complexos de paládio pré-otimizados pelo Avogadro com diferentes ligantes.

Átomos de oxigênio em vermelho vivo, bromo em vermelho carmelina, paládio em azulturquesa, fósforo em laranja, carbono em cinza e hidrogênios em branco. Complexos: (a) $[Pd(Br)(PhBr)(PCy_3)]$; (b) $[Pd(Br)(PhBr)(PPh_3)]$; (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 8 (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).

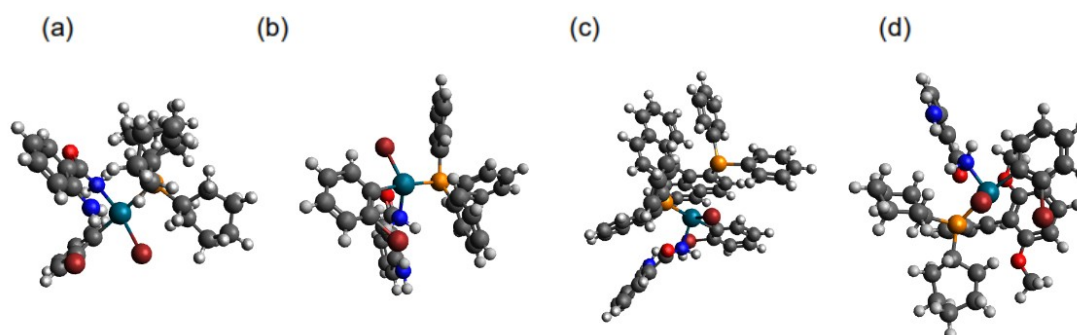


Figura 3: Complexos de paládio otimizados pelo Orca com diferentes ligantes. Átomos de oxigênio estão descritos em vermelho vivo, paládio em azul turquesa, fósforo em laranja, bromo em vermelho carmelina carbono em cinza e hidrogênios em branco. Complexos: (a) $[Pd(Br)(Aminda)(PhBr)(PCy_3)]$; (b) $[Pd(Br)(Aminda)(PhBr)(PPh_3)]$; (c) $[Pd(Br)(Aminda)(PhBr)(rac-BINAP)]$; (d) $[Pd(Br)(Aminda)(PhBr)(S-Phos)]$.

Com a otimização da próxima etapa da reação há a coordenação do Paládio com a amida como mostra a Figura 3 (MCMULLIN, et al., 2010), fazendo com que o Paládio adquira uma geometria de gangorra causada pelo impedimento estérico.

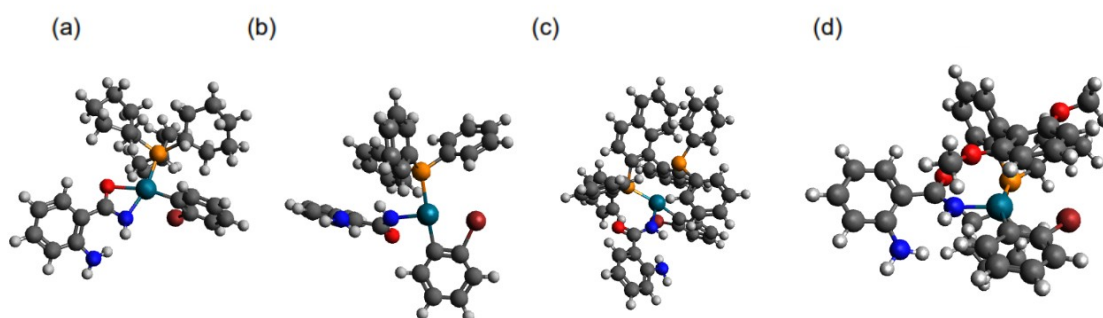


Figura 4: Complexos de paládio otimizados pelo Orca e (d) pré-otimizada pelo Avogrado com diferentes ligantes. Átomos de oxigênio em vermelho vivo, bromo em vermelho carmelina, paládio em azul turquesa, fósforo em laranja, carbono em cinza e hidrogênios em branco. Complexos: (a) $[Pd(Aminda)(PhBr)(PCy_3)]$; (b) $[Pd(Aminda)(PhBr)(PPh_3)]$; (c) $[Pd(Aminda)(PhBr)(rac-BINAP)]$; (d) $[Pd(Aminda)(PhBr)(S-Phos)]$.

Com a otimização no Orca das moléculas (a), (b) e (c), e a otimização no Avogrado da molécula d da etapa de desprotonação onde o paládio perder o Bromo coordenado a ele e o Nitrogênio da Amida perde um Hidrogênio como indica a Figura 4 (MCMULLIN, et al., 2010). O Paládio volta a ter uma geometria em forma de T distorcida na moléculas (b), (c) e (d), porém o mesmo não se

aplica a molécula (a) onde o Paládio se coordena ao oxigênio da amida como mostra a Figura 4.

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, juntamente com as geometrias que os ligantes adotam. Como perspectivas futuras, serão feitas as otimizações desses complexos via DFT, para verificar a reatividade de cada molécula com seus ligantes e todas as etapas 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 Narylation 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 II 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 PtBu₃ 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.