

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA
Programa de Pós-Graduação em Química

MAURÍCIO PORTIOLLI FRANCO

**Estudos teóricos do sistema Pd^{II}/Mor-DalPhos/NH₃ na aminação de
Buchwald—Hartwig: investigação do ligante ancilar e mecanismo de reação**

Versão da Tese Corrigida

São Paulo
Data do Depósito na SPG:
02/Março/2021

MAURÍCIO PORTIOLLI FRANCO

**Estudos teóricos do sistema Pd^{II}/Mor-DalPhos/NH₃ na aaminação de
Buchwald—Hartwig: investigação do ligante ancilar e mecanismo de reação**

Tese apresentada ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Química

Orientador: Prof. Dr. Ataulpa Albert Carmo
Braga

São Paulo
2021

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica elaborada eletronicamente pelo autor, utilizando o programa desenvolvido pela Seção Técnica de Informática do ICMC/USP e adaptado para a Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

F825e Franco, Maurício Portiolti
Estudos teóricos do sistema PdII/Mor-DalPhos/NH₃ na aminação de Buchwald-Hartwig: investigação do ligante ancilar e mecanismo de reação / Maurício Portiolti Franco. - São Paulo, 2021.
79 p.

Tese (doutorado) - Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Departamento de Química Fundamental.

Orientador: Braga, Atualpa Albert Carmo

1. Aaminação de Buchwald-Hartwig (ABH). 2. Teoria do funcional de densidade (DFT). 3. Mor-DalPHos. 4. Monoarilação de amônia. I. T. II. Braga, Atualpa Albert Carmo, orientador.

MAURÍCIO PORTIOLLI FRANCO **Estudos teóricos do sistema Pd^{II}/Mor-DalPhos/NH₃ na aminação de Buchwald—Hartwig: investigação do ligante ancilar e mecanismo de reação.** Tese apresentada ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Química.

Aprovado em: 11 de Março de 2021

Banca Examinadora

Prof. Dr. Lucas Colucci Ducati

Julgamento: Aprovado

Instituição: Instituto de Química – USP

Assinatura: _____

Prof. Dr. Antonio Gustavo Sampaio de
Oliveira Filho

Julgamento: Aprovado

Instituição: Faculdade de Filosofia Ciências
e Letras de Ribeirão Preto - USP

Assinatura: _____

Prof. Dr. Marcio Peres Araujo

Julgamento: Aprovado

Instituição: Universidade Federal do Paraná

Assinatura: _____

Agradecimentos

Agradeço,

À minha família por todo o suporte e paciência durante a minha jornada na pós-graduação. O apoio de vocês foi crucial para chegar até aqui, essa conquista é tanto de vocês quanto é minha.

Ao orientador, Prof. Dr. Ataulpa A. C. Braga, por todas as discussões científicas, ensinamentos, conversas e, principalmente, pela empatia. Uma qualidade rara dentro do meio acadêmico, mas fundamental para uma orientação que se importa com o bem estar do aluno e não só a quantidade de dados obtidos ou artigos publicados.

Ao Prof. Dr. John E. McGrady por ter me aceitado em seu grupo durante o estágio no exterior na Universidade de Oxford, pelas discussões químicas que me fez ter outros pontos de vistas na química computacional.

Aos colegas de laboratório Ana, Bassim, Bruno, Felipe, Gabriel, Ivanna, Lucas, Natália, Pedro, Ricardo, Sara, Verônica, Vitor e Wesley por todas as discussões, cafés, conversas e desabafos da vida de pós-graduandos e fora dela. Podem considerar todos os "10zão"pagos durante a nossa convivência durante esses anos.

Aos colegas do laboratório do grupo do Professor John E. McGrady, Harry, Litong, Mohammed, Navin, Saad, Xiao e do grupo da Profa. Fernanda Duarte, Alex, Alistair, Ally, Henry, Kate, Matina, Tanya e Tom por terem me acolhido em Oxford e ter feito minha estadia muito divertida e proveitosa cientificamente.

Aos meus amigos por me ajudarem a manter minha sanidade durante esse ano de quarentena, pela amizade e suporte, durante todos os outros, através de conversas, jogos online, RPG, etc. O apoio de vocês é muito importante pra mim e me ajudou a chegar onde eu estou hoje.

À minha namorada Jéssica por ter sido paciente, me incentivado, aguentado e escutado durante todo o tempo que estamos juntos. Obrigado por não me deixar desistir dos meus sonhos e me incentivar a alcançá-los junto com você.

Às Professoras Giovana Gioppo Nunes e Jaísa Fernandes Soares por todos os ensinamentos durante a iniciação científica e o mestrado, a amizade e todo o carinho durante minha

jornada acadêmica.

Aos Professores do IQ-USP pelas aulas e conhecimento transmitido durante todo o doutorado, a dedicação de vocês é essencial para a formação .

Aos membros da banca que aceitaram participar da minha defesa e por serem extremamente solícitos pelo malabarismo das datas e prazos que eu fiz até a entrega da tese.

À todos os funcionários do IQ-USP que garantem o funcionamento e segurança no IQ e ajuda em todos os tramites burocráticos que facilitam a vida dos pós-graduandos. Sem vocês o IQ não seria o que ele é hoje.

À CAPES pela bolsa de doutorado e pela prorrogação da bolsa no período de pandemia (n° de processo 88882.328206/2018-01) e pela bolsa no exterior pelo PDSE para realizar 1 ano de estágio na Universidade de Oxford (n° 88881.188450/2018-01).

À FAPESP, pelo apoio financeiro, sob o projeto n°: 2014/25770-6.

Às Instituições de Química e ao Instituto de Física da USP pela infraestrutura disponibilizada para a execução desse trabalho.

Resumo

Aluno: MAURÍCIO PORTIOLLI FRANCO **Estudos teóricos do sistema Pd^{II}/Mor-DalPhos/NH₃ na aminação de Buchwald—Hartwig: investigação do ligante ancilar e mecanismo de reação.** 2021. 81 p. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

A reação de aminação de Buchwald-Hartwig (**ABH**) é bastante importante para a formação de ligações aril-nitrogênio, especialmente, na produção de anilina. A anilina é empregada como precursor em síntese de compostos bioativos. O grupo do Prof. Stradiotto relatou que complexo com a fosfina Mor-DalPhos, [Pd(Cl)P(1-Ad)₂(2-N-Morfolina-Ph-κ²-P,N)(Ar)], catalisa a **ABH** com NH₃ com ótimos rendimentos em condições brandas Alsabeh2013. Visando explicar a reatividade da fosfina Mor-DalPhos e outros derivados a reação de monoarilação de amônia foi estudada computacional empregando o funcional M06L. Foi utilizado o catalisador [Pd(Cl)P(1-Ad)₂(2-N-Morfolina-Ph-κ²-P,N)Ph] no cálculo dos perfil de reação. O ciclo catalítico tem quatro etapas que ocorrem na seguinte ordem: etapa de aminação (**tsN**), desprotonação (**tsH**), eliminação redutiva (**ER**) e termina com a etapa de adição oxidativa (**AO**). A etapa com maior barreira é a **ER** com uma $\Delta G^\ddagger = 21,0$ kcal/mol.

Após os estudos com a Mor-DalPhos a variação dos grupos R foi avaliada fixando a morfolina e substituindo os grupos 1-Ad por grupos R = Me, Cy, Ph ou CF₃ na fosfina [PR₂(2-N-Morfolina-Ph)]. Para os estudos com os grupos N-doadores testados foram Piperidina, Morfolina, NMe₂ e -CH₂NMe₂ na fosfina [PMe₂(2-(N-doador))-Ph] com o grupo R fixado com o grupo metila. Todas as variações têm $\Delta G^\ddagger < 25,0$ kcal/mol para a **ABH** com amônia. Para os grupos R o maior TOF foi obtido com o grupo R Cy (1,2 x 10⁶ h⁻¹) e para o grupo N-doador é a Piperidina (2,3 x 10⁴ h⁻¹).

Os estudos de seletividade na produção do produto mono- ou diarilado indicam, preliminarmente, que não há conversão entre espécies de paládio entre os dois ciclos.

Neste trabalho foi avaliado a reatividade da Mor-DalPhos e seus derivados, indicando possíveis modificações para os ligantes assim como uma primeira análise na seletividade desses sistemas.

Palavras-chave: DFT, Aminação de Buchwald-Hartwig, Mor-DalPhos, monoarilação de amônia.

Abstract

PhD Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

The Buchwald-Hartwig amination (**BHA**) reaction is an important to form aryl-nitrogen bonds, specially, to produce aniline which is employed as precursor for pharmaceutical compounds. Prof. Stradiotto's group reported a palladium complex with Mor-DalPhos phosphine $[\text{Pd}(\text{Cl})\text{P}(\text{1-Ad})_2(\text{2-N-Morfolina-Ph-}\kappa^2\text{-P,N})(\text{Ar})]$ catalyses ammonia **BHA** under brand conditions and great yields.

Our goal in this thesis is to explain computationally the reactivity of Mor-DalPhos and its analogues in ammonia monoarylation employing the functional M06L.

The energy profile for the ABH catalytic cycle with $[\text{Pd}(\text{Cl})\text{P}(\text{1-Ad})_2(\text{2-N-Morfolina-Ph-}\kappa^2\text{-P,N})\text{Ph}]$ catalyst was calculated. The catalytic cycle has four steps: amination step (**tsN**), deprotonation step (**tsH**), reductive elimination step (**RE**) and the final step is oxidative addition step (**OA**). The highest barrier is **RE** step with $\Delta G^\ddagger = 21,0$ kcal/mol.

After Mor-DalPhos phosphine results our next step was to evaluate the R groups in the $[\text{PR}_2(\text{2-N-Morfolina-Ph})]$. The Morpholine group was fixed and 1-Ad groups were substituted by Me, Cy, Ph or CF_3 . Evaluation of $[\text{PMe}_2(\text{2-(N-donor)})\text{-Ph}]$ phosphine were done by fixing the R group as methyl group and changing N-donor to Piperidine, Morfoline, NMe_2 or $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$. All groups in both series have $\Delta G^\ddagger < 25,0$ kcal/mol for ammonia monoarylation. The phosphines with the biggest TOF for the R group is Cy group ($1,2 \times 10^6 \text{ h}^{-1}$) group and the Piperine ($2,3 \times 10^4 \text{ h}^{-1}$).

The selectivity of ammonia mono- and diarylation studies suggests, preliminarily, that palladium species from each catalytic cycle do not interconvert.

In this thesis the reactivity of the Mor-DalPhos and its derivate were studied. The results suggests new modifications for the catalysts and a first approach to understand the selectivity of **BHA** using ammonia as substrate.

Keywords: DFT, Buchwald-Hartwig Amination, Mor-DalPhos, ammonia monoarylation.

Lista de Figuras

| | | |
|-------------|--|----|
| Figura 1.1 | Exemplos de fosfinas e fosfitos. | 1 |
| Figura 1.2 | Diagrama qualitativo de Orbitais Moleculares para a) ligação P-R com R = carbono, nitrogênio, oxigênio e flúor e b) ligação Metal-Fosfina no complexo $[M(PR_3)_4]^{n+}$ | 2 |
| Figura 1.3 | Esquema de transferência da densidade eletrônica da ligação M-P para o orbital anti-ligante do CO a) ligação σ b) ligação- π c) combinação das duas interações. | 3 |
| Figura 1.4 | Esquema mostrando o ângulo de cone (Θ) de uma fosfina monodentada simétrica. | 4 |
| Figura 1.5 | Esquema mostrando o meio-ângulo (Θ_i) de uma fosfina monodentada simétrica. | 5 |
| Figura 1.6 | Estrutura do composto $[Pd(PPh(tBu)_2)_2]$ obtida por Difração de Raio-X de monocristal[11] | 5 |
| Figura 1.7 | Gráfico de fosfinas e fosfitos (PR_3) e seus valores de número de onda (cm^{-1}) obtidos pelo parâmetro eletrônico de Tolman e ângulo de cone [9]. | 6 |
| Figura 1.8 | Esquema da esfera com raio r com o centro metálico na origem para a obtenção do parâmetro $\%V_{bur}$ | 7 |
| Figura 1.9 | Mapa de ocupação para o complexo hipotético $NiPMe_3$ com o níquel na origem (0,0,0) e o contorno da ocupação do ligante trimetilfosfina na esfera envolta do átomo central. | 8 |
| Figura 1.10 | Reação genérica de acoplamento cruzado Carbono-Carbono. | 9 |
| Figura 1.11 | Ciclo catalítico genérico de acoplamento cruzado C-C. | 9 |
| Figura 1.12 | Reação genérica de acoplamento cruzado C-N. | 10 |
| Figura 1.13 | Ciclo catalítico genérico da aminação de Buchwald-Hartwig. | 11 |
| Figura 1.14 | Reação de eliminação de hidrogênio- β considerando que o grupo R_1 possui hidrogênio- β | 12 |
| Figura 1.15 | a) Reação de ABH com o ligante $CyPF-tBu$ com a constante de velocidade e b) etapa de eliminação de redutiva com constante de velocidade [19]. | 12 |

| | |
|--|----|
| Figura 1.16 Monoarilação de amônia com ligante CyPF- ^t Bu empregando NaO ^t Bu como base em DMF. | 13 |
| Figura 1.17 Representação 2D de biarilfosfinas utilizadas por Surry e Buchwald [23]. | 14 |
| Figura 1.18 Triagem de ligantes P,N na reação de monoarilação de amônia [24]. | 14 |
| Figura 1.19 Estudo de reatividade do [PdCl(Ar)(κ ₂ -P,N-Mor-DalPhos)] com a adição de AgOtF na presença e ausência de amônia e as estruturas obtidas pela difração de raio-x de monocristal.[25] | 15 |
| Figura 3.1 Exemplo de separação das camadas. | 23 |
| Figura 3.2 Comparação entre a Lei de Ohm e o ciclo catalítico | 26 |
| Figura 5.1 a) Estrutura do catalisador de partida obtida por Difração de Raio-X de monocristal sem o solvente de cristalização [24] e b) Estrutura otimizada computacionalmente do catalisador com a metodologia descrita na seção 3.2. | 31 |
| Figura 5.2 Perfil de reação para a reação de monoarilação de amônia com o ligante Mor-DalPhos e Morfolina. | 32 |
| Figura 5.3 Estruturas do aduto IM1 -NH ₃ e IM2 -Cl ⁻ que conectam ao estado de transição de aminação (tsN). | 33 |
| Figura 5.4 Estrutura do estado de transição para a etapa de aminação com o ligante Mor-DalPhos. | 34 |
| Figura 5.5 Perfil de Energia para o experimento de reatividade de IM1 + NH ₃ analisado por RMN de ³¹ P com as energia em ΔG (kcal/mol) e em parênteses a porcentagem da população pela distribuição de Boltzmann. . . | 35 |
| Figura 5.6 Estrutura do estado de transição para a etapa de eliminação reductiva com o ligante Mor-DalPhos. | 36 |
| Figura 5.7 Estrutura do estado de transição para a etapa de eliminação reductiva com o ligante Mor-DalPhos. | 37 |
| Figura 5.8 Estrutura do estado de transição para a etapa de adição oxidativa com o ligante Mor-DalPhos. | 37 |
| Figura 5.9 Rótulos das conformações da morfolina e suas estruturas bidimensionais | 38 |

| | |
|--|----|
| Figura 5.10 Estruturas dos intermediários a) IM1 , b) IM2 e c) IM3 para a conformação Beq+. | 39 |
| Figura 5.11 Mapas de ocupação para o intermediário IM2 para Mor-DalPhos onde: a) orientação do IM2 , b) Cax-, c) Ceq- e d) Beq+. | 40 |
| Figura 5.12 Perfil de reação para as conformações Cax- e Ceq- para o ligante Mor-DalPhos | 42 |
| Figura 5.13 Fosfinas utilizadas para os estudos de variações dos Grupos R nas fosfinas do tipo PR ₂ (2-N-Morfolina-Ph). | 45 |
| Figura 5.14 Energia dos orbitais HOMO (esquerda) e LUMO (direita) para os diferentes grupos R nas fosfinas do tipo PR ₂ (2-N-Morfolina-Ph) com a morfolina na conformação Ceq-. | 46 |
| Figura 5.15 Mapas de ocupação para o intermediário IM2 com conformação Cax- na orientação do complexo a) e com os grupos R = b) Me, c) CF ₃ , d) Cy, e) Ph e f) 1-Ad. | 47 |
| Figura 5.16 Perfil de reação para a variação dos grupos R na fosfina (PR ₂ (2-N-Morfolina-Ph) na reação de monoarilação de amônia. | 49 |
| Figura 5.17 Estrutura do intermediário do alcóxocomplexo [Pd(^t BuO ⁻)(P(CF ₃) ₂ (2-N-Morfolina-Ph-κ ² -P,N)(Ph)]. | 50 |
| Figura 5.18 Perfil de reação para a variação dos grupos R na conformação Ceq- do grupo morfolina | 52 |
| Figura 5.19 Fosfinas utilizadas para os estudos de variações dos grupos N nas fosfinas do tipo (PMe ₂ (2-N-(N-doador))-Ph) | 55 |
| Figura 5.20 Mapas de ocupação para o intermediário IM2 na orientação do complexo (a) e com os grupos N-doadores = b) Mor(Cax-), c) Mor(Ceq-), d) Pp(Cax-), e) Pp(Ceq-), f) NMe ₂ e g) MeNMe ₂ | 56 |
| Figura 5.21 Estruturas otimizadas para o IM2 para os grupos N-doadores NMe ₂ (esquerda) e MeNMe ₂ (direita) | 57 |
| Figura 5.22 Perfil de reação para a variação dos grupos N-doadores utilizando metilas ligadas ao fósforo | 58 |
| Figura 5.23 Perfil de reação comparativo entre NH ₃ e NH ₂ Ph para a a fosfina (PMe ₂ (2-N-(NMe ₂))-Ph) | 61 |

| | |
|---|----|
| Figura 5.24 Perfil de reação comparando os substratos NH_3 (Azul) e NH_2Ph (Vermelha) para as fosfinas $\text{Pp}(\text{Ceq-})$, NMe_2 e MeNMe_2 | 62 |
| Figura 5.25 Ciclo catalítico proposto para a hipótese I na seletividade da reação de monoarilação de amônia via aminação de Buchwald-Hartwig. | 63 |
| Figura 5.26 Ciclo catalítico proposto para a hipótese II na seletividade da reação de monoarilação de amônia via aminação de Buchwald-Hartwig. | 64 |
| Figura 5.27 Exemplo da reação e mecanismo de interconversão para os IM2 e IM3 entre os ciclos da formação do produto mono- e diarilado na proposta da hipótese II. | 65 |
| Figura 6.1 Ciclo catalítico proposto para a reação de ABH empregando NH_3 para as fosfinas $[\text{PdCl}(\text{PR}_2\text{-}(2\text{-(N-doador)-}\kappa^2\text{-P,N)}(\text{Ph}))]$ com a etapa determinante de reação em negrito e determinante de seletividade pontilhada . . | 70 |
| Figura 6.2 Exemplificação do equilíbrio entre os intermediários $\text{IM3-NH}_2^- \rightleftharpoons \text{IM3-NHPh}^-$ e a etapa posterior de eliminação redutiva. | 71 |

Lista de Tabelas

| | | |
|------------|--|----|
| Tabela 1.1 | Tabela de fosfinas e ângulos de cone de Tolman nos complexos $[\text{Ni}(\text{CO})_3\text{PR}_3]$ adaptadas de Tolman, C. 1977 [9] | 3 |
| Tabela 1.2 | Tabela de triagem de fonte de paládio para a monoarilação de amônia em temperatura ambiente. [25] | 16 |
| Tabela 5.1 | Intermediários do ciclo catalítico da monoarilação de amônia em diferentes conformações, evidenciando as distâncias de ligação Pd- N_{Mor} em Å e os ângulos P-Pd-X em graus ($^\circ$) | 39 |
| Tabela 5.2 | Intermediários em suas diferentes conformações e as energias livres de Gibbs relativas | 40 |
| Tabela 5.3 | Contribuições dos resistores químicos no modelo de <i>span</i> de energia para o catalisador $[\text{PdCl}(\text{Mor-DalPhos-}\kappa^2\text{-P,N})(\text{Ar})]$ com conformação C_{eq} com ΔG em kcal/mol e os graus de controle do estado de transição (G. C. do TS) e do intermediário (G. C. do IM). | 43 |
| Tabela 5.4 | Contribuições dos resistores químicos no modelo de <i>span</i> de energia para o catalisador $[\text{PdCl}(\text{Mor-DalPhos-}\kappa^2\text{-P,N})(\text{Ar})]$ com conformação C_{ax-} com ΔG em kcal/mol e os graus de controle do estado de transição (G. C. do TS) e do intermediário (G. C. do IM). | 44 |
| Tabela 5.5 | Contribuições dos resistores químicos no modelo de <i>span</i> de energia para o catalisador $[\text{PdCl}(\text{Mor-DalPhos-}\kappa^2\text{-P,N})(\text{Ar})]$ com conformação C_{ax-} com ΔG em kcal/mol aplicando a energia reticular ($\Delta G_{reticular}$) = 150 kcal/mol e os graus de controle do estado de transição (G. C. do TS) e do intermediário (G. C. do IM). | 45 |
| Tabela 5.6 | Parâmetros geométricos para o complexo $[\text{Pd}(\text{NH}_3)(\text{PR}_2(2\text{-N-Morfolina-Ph-}\kappa^2\text{-P,N})(\text{Ph}))^+]$ com distâncias de ligação em Å, ângulos em graus ($^\circ$) e $\%V_{bur}$ em porcentagem | 47 |
| Tabela 5.7 | Barreira de ativações para as etapas de aminação (tsN), desprotonação (tsH), Eliminação Redutiva (tsER) e Adição Oxidativa (tsAO). Energia Livre de Gibbs (kcal/mol) para as variações do grupo R. | 50 |

| | | |
|-------------|---|----|
| Tabela 5.8 | Parâmetros obtidos pelo modelo de <i>span</i> de energia com TOF (h^{-1}), zona determinante de reação (RDZ) <i>span</i> de energia (δE) em kcal/mol, grau de controle do intermediário (G.C. IM) e grau de controle do estado de transição (G.C. ET) | 53 |
| Tabela 5.9 | Valores de Energia Livre de Gibbs, valores de <i>span</i> de Energia em kcal/mol e grau de controle em porcentagem dos intermediários e estados de transição dos grupos R = Cy e Ph com maior contribuição para o modelo de <i>span</i> de energia | 55 |
| Tabela 5.10 | Parâmetros geométricos para o complexo $[Pd(NH_3)(PMe_2(2-(N\text{-doador}))\text{-Ph})] \kappa^2\text{-P,N}(\text{Ph})]^+$ com distâncias de ligação em Å e ângulos em graus ($^\circ$) e $\%V_{bur}$ em porcentagem. | 56 |
| Tabela 5.11 | Barreira de ativações para as etapas de aminação (tsN), desprotonação (tsH), Eliminação Redutiva (tsER) e Adição Oxidativa (tsAO) em Energia Livre de Gibbs (kcal/mol) para as variações do grupo N-doador . . . | 59 |
| Tabela 5.12 | Parâmetros obtidos pelo modelo de <i>span</i> de energia com TOF (h^{-1}), <i>Span</i> de energia (δE) em kcal/mol, zona determinante de reação (RDZ), grau de controle do intermediário (G.C. IM) e grau de controle grau de controle do estado de transição (G.C. ET) para a série de grupos N-doadores | 60 |
| Tabela 5.13 | Dados de conversão e seletividade retirados do artigo [24] para a família de fosfinas DalPhos ($P(1\text{-Ad})_2(2\text{-}(N\text{-doador})\text{-Ph})$) na reação descrita na Fig. 1.18 com temperatura de 110 $^\circ\text{C}$, a carga de catalisador utilizada foi 0,15mol% e o tempo de reação de 4 h. | 61 |
| Tabela 5.14 | Comparação entre as proporções de $NH_2Ar : NHAr_2$ experimentais e teóricas para as hipóteses (I) e (II) e $\Delta\Delta G^\ddagger$ (kcal/mol) experimental e teóricas para as fosfinas Pp, NMe_2 e $MeNMe_2$ | 66 |

Sumário

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | Introdução | 1 |
| 1.1 | Ligantes fosfínicos | 1 |
| 1.1.1 | Efeitos eletrônicos | 2 |
| 1.1.2 | Efeitos estéreos | 4 |
| 1.2 | Aminação de Buchwal—Hartwig | 8 |
| 1.2.1 | Reação de acoplamento cruzado C-C | 8 |
| 1.2.2 | Reação de acoplamento cruzado C-N | 10 |
| 1.2.3 | Monoarilação de Amônia | 13 |
| 2 | Objetivos | 17 |
| 3 | Fundamentos teóricos | 19 |
| 3.1 | Teoria do funcional da densidade de Kohn-Sham | 20 |
| 3.2 | ONIOM | 22 |
| 3.3 | Teoria do Estado de Transição | 23 |
| 3.4 | Modelo de <i>Span</i> de Energia | 26 |
| 3.5 | <i>% Volume Buried</i> e mapas de ocupação | 28 |
| 4 | Metodologia | 29 |
| 4.1 | Cálculos de estrutura eletrônica | 29 |
| 4.1.1 | Otimização e busca dos estados de transição | 29 |
| 4.1.2 | ONIOM | 29 |
| 4.1.3 | Cálculos de propriedades moleculares | 29 |
| 4.2 | Cálculo de <i>Percent of Volume Buried</i> e mapas de ocupação | 30 |
| 4.3 | Modelo de <i>Span</i> de Energia | 30 |
| 5 | Resultados e Discussão | 31 |
| 5.1 | Modelagem do ciclo catalítico | 31 |
| 5.1.1 | Conformações | 38 |
| 5.1.2 | Modelo de <i>Span</i> de Energia para os sistemas Mor-DalPhos | 42 |
| 5.2 | Variação dos Grupos R | 45 |
| 5.2.1 | Perfil de Reação para a variação dos grupos R | 48 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 5.2.2 | Modelo de <i>span</i> de Energia para a variação de grupos R | 53 |
| 5.3 | Variação dos Grupos N-doadores | 54 |
| 5.3.1 | Modelo de <i>span</i> de Energia para a variação de grupos N-doadores . | 59 |
| 5.4 | Seletividade entre NH ₃ e NH ₂ Ph | 60 |
| 6 | Conclusão | 69 |
| | Referências | 73 |
| | Súmula Curricular | 77 |
| 6.1 | Formação | 77 |
| 6.2 | Trabalhos academicos. | 77 |
| 6.2.1 | Artigos | 77 |
| 6.2.2 | Apresentações em congressos e simpósios | 78 |
| 6.2.3 | Prêmios | 79 |
| 6.3 | Lista de bolsas | 79 |
| 6.4 | Indicadores Quantitativos. | 80 |
| 6.5 | Link para ORCID e MyResearcherID. | 81 |

Capítulo 1

Introdução

1.1 Ligantes fosfínicos

Sistemas catalíticos seletivos são de grande interesse tecnológico para as áreas de química fina e farmacêutica devido à produção de moléculas de alto valor agregado[1–3].

Dentro de sistemas seletivos a catálise homogênea é conhecida por uma maior seletividade frente a sistemas heterogêneos em razão do maior controle estereoeletrônico do centro catalítico através dos ligantes na primeira esfera de coordenação. Uma classe de ligantes que é amplamente utilizado para reações catalíticas homogêneas seletivas são as fosfinas [4].

Fosfinas são moléculas de fósforo terciário (Figura 1.1) e são amplamente utilizadas como ligantes de metais de transição em diversas reações importantes para síntese orgânica alguns exemplos são as reações de acoplamento cruzado Carbono-Carbono [5], Carbono-Heteroátomo [6] e hidroformilação [7].

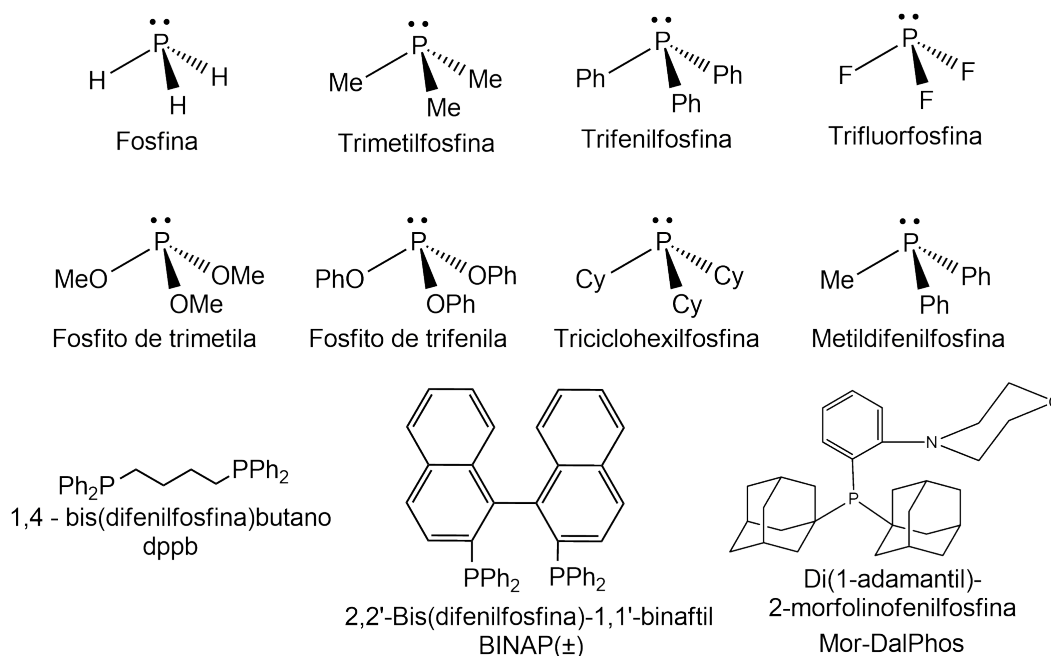


Figura 1.1: Exemplos de fosfinas e fosfitos.

Durante o ciclo catalítico, as fosfinas atuam como ligantes ancilares/espectadores, ou seja, a fosfina não interage na quebra ou formação de ligações no substrato de interesse.

O papel da fosfina é modular a estrutura eletrônica do centro metálico através de efeitos estereoeletrônicos para tornar o centro metálico em um catalisador efetivo para a reação desejada.

Essas modificações na estrutura eletrônica do centro metálico são dependentes dos grupos ligados ao fósforo, por exemplo, a força da doação σ está relacionada a eletro-negatividade dos grupos R. Já a intensidade da retro-ligação metal \rightarrow ligante depende da energia do LUMO na fosfina livre[8] (Figura 1.2).

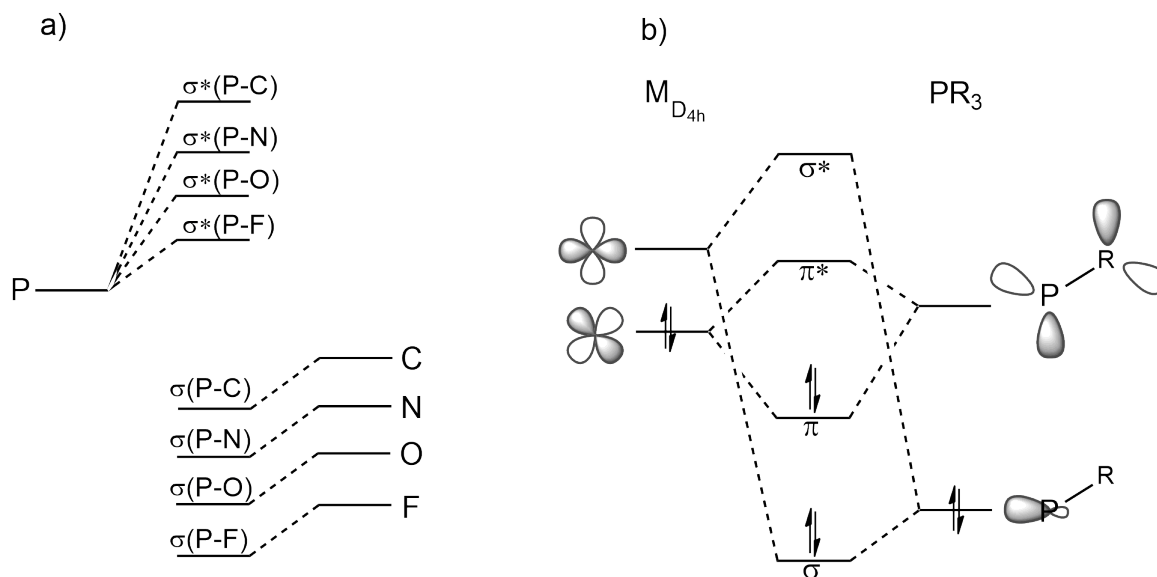


Figura 1.2: Diagrama qualitativo de Orbitais Moleculares para a) ligação P-R com R = carbono, nitrogênio, oxigênio e flúor e b) ligação Metal-Fosfina no complexo $[M(PR_3)_4]^{n+}$.

A primeira revisão na literatura que tentou quantificar as contribuições estereoeletrônicas e a eletrônicas em fosfinas na química organometálica e catalise homogênea foi publicada por Chadwick A. Tolman em 1977[9]. Essas contribuições podem ser estudadas de forma sistemática variando os grupos R ligados à fosfinas e verificando modificações nos parâmetros estruturais e espectroscópicos.

1.1.1 Efeitos eletrônicos

O parâmetro escolhido por Tolman para averiguar os efeitos eletrônicos causado por fosfinas monodentadas é observar a mudança no número de onda do estiramento A_1 do ligante CO ($\nu_{CO}(A_1)$) no complexo $[Ni(PR_3)(CO)_3]$ comparado com o estiramento do CO livre ($\nu_{CO}(A_1) = 2143 \text{ cm}^{-1}$). A mudança no número de onda do estiramento A_1 do monóxido de carbono varia com a capacidade de doação de densidade eletrônica da fosfina para o metal afetando a retro-ligação- π Ni-CO, esse fenômeno é semelhante à influencia

trans em complexos quadrado planares (Figura 1.3).

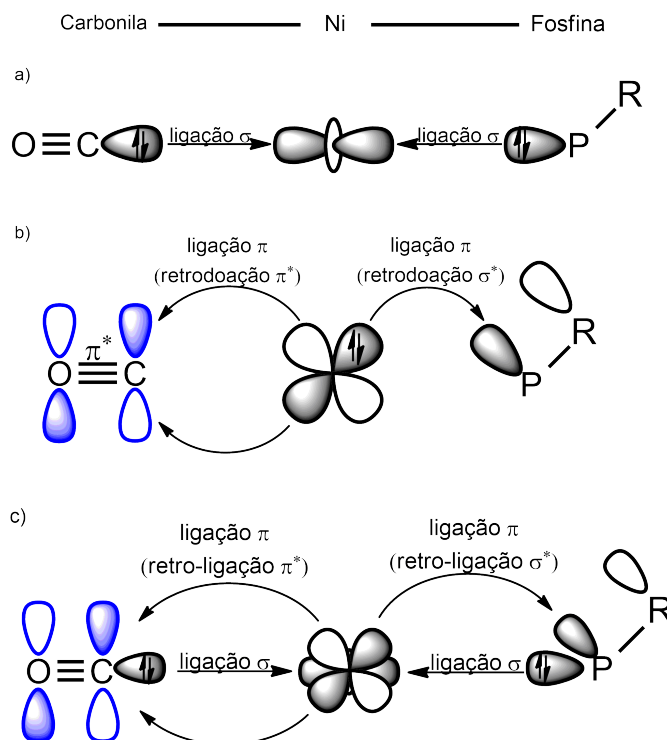


Figura 1.3: Esquema de transferência da densidade eletrônica da ligação M-P para o orbital anti-ligante do CO a) ligação σ b) ligação- π c) combinação das duas interações.

Utilizando essa metodologia, Tolman compilou dados de $\nu_{CO}(A_1)$ de várias fosfinas monodentadas nos complexos $[\text{Ni}(\text{CO})_3(\text{PR}_3)]$ e organizou as fosfinas em ordem crescente do valor em cm^{-1} do estiramento A_1 do CO (Tabela 1.1). O uso desse parâmetro ficou conhecido como parâmetro eletrônico de Tolman (PET).

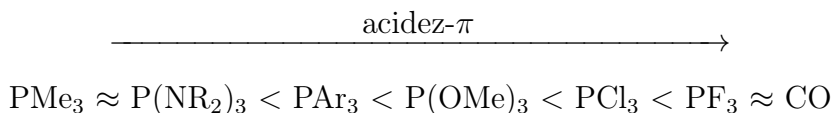
Tabela 1.1: Tabela de fosfinas e ângulos de cone de Tolman nos complexos $[\text{Ni}(\text{CO})_3\text{PR}_3]$ adaptadas de Tolman, C. 1977 [9]

| Ligante Fosfina (PR_3) | $\nu_{CO}(A_1)$ (cm^{-1}) | Ligante Fosfina (PR_3) | $\nu_{CO}(A_1)$ (cm^{-1}) |
|---|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| P^tBu_3 | 2056 | PCy_3 | 2056 |
| P^iPr_3 | 2059 | $\text{P}(\text{NMe}_2)_3$ | 2062 |
| PMe_3 | 2064 | $\text{P}(\text{PhMe}_2)$ | 2065 |
| PBz_3 | 2066 | $\text{P}(\text{Ph}_2\text{Me})$ | 2067 |
| PPh_3 | 2069 | $\text{P}(\text{Ph}_2(\text{OEt}))$ | 2072 |
| $\text{P}(p\text{-C}_6\text{H}_4\text{Cl})_3$ | 2073 | $\text{P}(\text{Ph}(\text{OEt}))_2$ | 2074 |
| $\text{P}(\text{OEt})_3$ | 2077 | PH_3 | 2083 |
| PCl_3 | 2097 | PF_3 | 2111 |

O valor do estiramento $\nu(\text{CO})$ no monóxido de carbono livre é de 2143 cm^{-1}

Essa série segue a mesma ordem de carácter ácido- π indicando que quanto maior a interação- π metal-fosfina menor é a transferência de densidade eletrônica para o metal,

que por consequência é transferida para o orbital π^* do CO. Isso mostra que o uso de grupos conhecidos na química orgânica como ótimos grupos doadores de elétrons, tais como MeO^- , precisam ser avaliados do ponto de vista de compostos de coordenação e o caráter ácido- π dessas fosfina.



Outras metodologias que quantificam os efeitos eletrônicos de fosfinas em metais de transição são o deslocamento químico de ^{31}P , cálculo de cargas atômicas e energia HOMO-LUMO. Essas metodologias diferentes do PET são focadas no pré-ligantes e são medidos experimentalmente ou calculados teoricamente para averiguar a densidade eletrônica da fosfina e o caráter ácido- π [10].

Essas metodologias diferentes do PET são importantes no estudo de ligantes polidentados, já que o $\nu_{\text{CO}}(\text{A}_1)$ não seria afetado de forma equivalente na entrada de um ligante poli-dentado no complexo $[\text{Ni}(\text{CO})_4]$.

1.1.2 Efeitos estéreos

O segundo parâmetro que Tolman usa mede o efeito estéreo em fosfinas monodentadas e é chamada de ângulo de cone de Tolman (Θ ; Eq. 1.1.1). Esse parâmetro é definido fixando a distância Metal-Fosforo em 2,28 Å pela soma dos meio-ângulos $\text{M}-\hat{\text{P}}-\text{A}$ (Θ_i).

$$\Theta = \frac{2}{3} \sum_{i=1}^3 \frac{\Theta_i}{2} \quad (1.1.1)$$

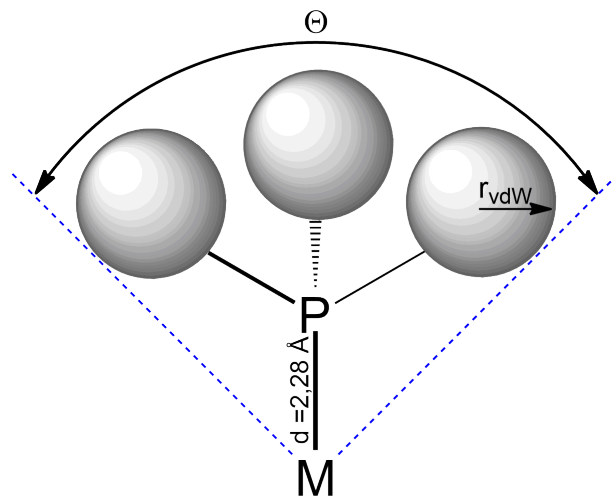


Figura 1.4: Esquema mostrando o ângulo de cone (Θ) de uma fosfina monodentada simétrica.

O meio-ângulo depende do ângulo α $M-\hat{P}-A$ onde A é o átomo que pertence ao grupo R da PR_3 e que o raio de van der Waals maximiza o ângulo Θ_i (Fig. 1.5). Por exemplo na PMe_3 A seria um átomo de hidrogênio de uma das metilas. Outra condição para calcular o ângulo de cone de Tolman é que a conformação adotada pelos grupos R deve ser a que garante o menor Θ [9].

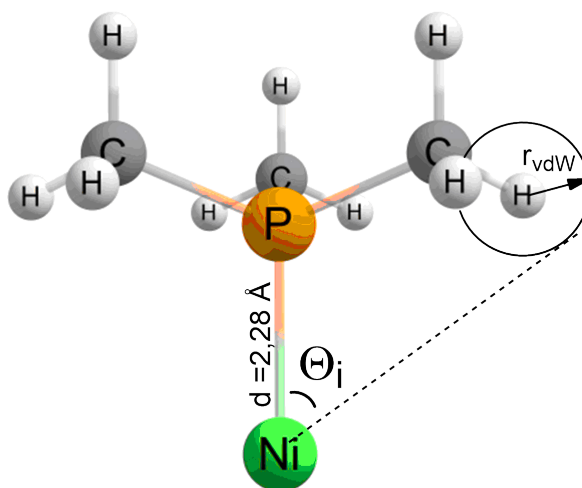


Figura 1.5: Esquema mostrando o meio-ângulo (Θ_i) de uma fosfina monodentada simétrica.

Esse parâmetro ajuda a avaliar o número máximo de fosfinas que um metal suporta na esfera de coordenação interna, por exemplo um complexo pode conter no máximo duas di-ter-butil-fenilfosfinas devido ao alto valor de ângulo de Tolman e demonstrado na estrutura do composto $[Pd(PPh(tBu)_2)_2]$ [11] (Fig. 1.6).

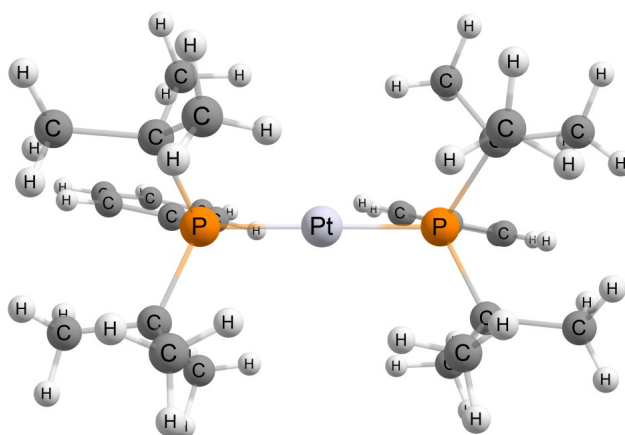


Figura 1.6: Estrutura do composto $[Pd(PPh(tBu)_2)_2]$ obtida por Difração de Raio-X de monocristal[11]

Utilizando os valores de PET e o Θ na forma de um gráfico as fosfinas ficam distribuídas de acordo com suas propriedades estero-eletrônicas. Deste modo a escolha de fosfinas com

as características desejadas para uma catálise podem ser escolhidas facilmente.

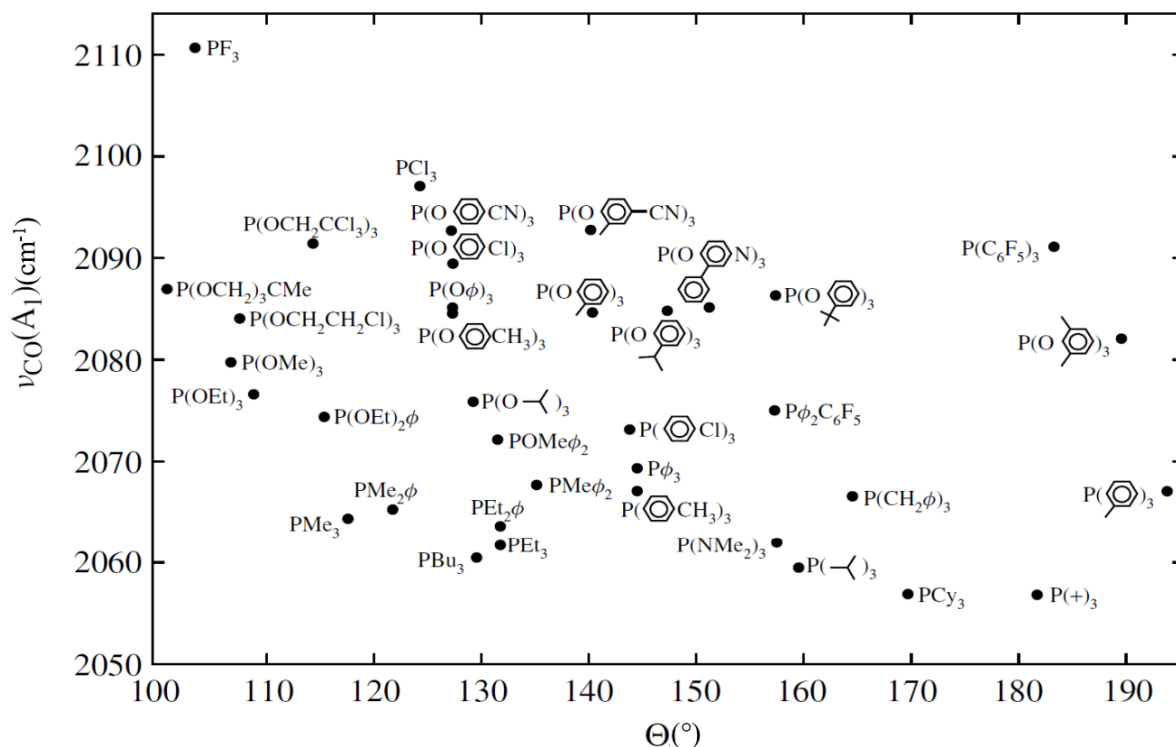


Figura 1.7: Gráfico de fosfinas e fosfitos (PR_3) e seus valores de número de onda (cm^{-1}) obtidos pelo parâmetro eletrônico de Tolman e ângulo de cone [9].

Entretanto, para fosfinas polidentadas o parâmetro Θ não foi amplamente utilizado na literatura como o PET [10]. Um outro parâmetro utilizado para identificar efeitos estéreos é o *Percent Volume Buried* ($\%V_{bur}$).

O parâmetro $\%V_{bur}$ foi proposto por Nolan e Cavallo como um modelo alternativo para avaliar ligantes NHC (Carbenos N-Heterocíclicos)[12, 13] e é definido como a porcentagem de volume que o ligante ocupa de uma esfera centrada no átomo metálico e com raio da esfera fixo em 3.50 \AA (Fig. 1.8).

Desse modo somente grupos que estão à $3,50 \text{ \AA}$ do centro metálico contribuem para a quantificação do efeito estéreo átomo central que é dado em porcentagem do volume ocupado na esfera centrada no átomo metálico.

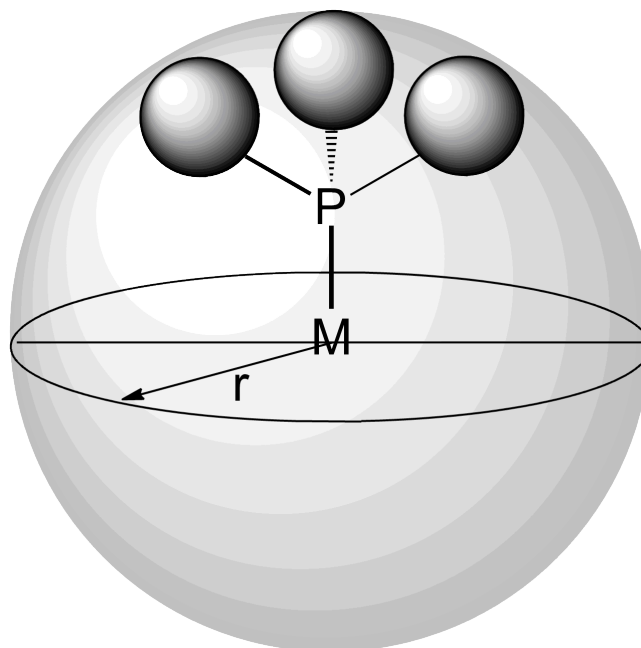


Figura 1.8: Esquema da esfera com raio r com o centro metálico na origem para a obtenção do parâmetro $\%V_{bur}$.

Junto com a obtenção do valor $\%V_{bur}$ é possível plotar um gráfico de superfície de contorno que ilustra as regiões ocupadas pelos ligantes selecionados e é chamado de mapa de ocupação. Essa superfície é descrita por coordenadas xyz que tem valores variando de $-r$ até $+r$, nesse caso, de $-3,50 \text{ \AA}$ até $+3,50 \text{ \AA}$.

A variação dos valores de x e y correspondem ao deslocamento horizontal e vertical, respectivamente. Já o eixo z , define a profundidade no mapa de ocupação, descrito por um gradiente de cores do azul no extremo negativo ($-3,50 \text{ \AA}$) para o verde, no centro da esfera ($r = 0,00 \text{ \AA}$), até o vermelho no extremo positivo ($+3,50 \text{ \AA}$).

Um exemplo do mapa de ocupação é apresentada Fig. 1.9 na mesma orientação da Fig. 1.8 escolhida para o complexo hipotético NiPMe_3 está demonstrada na . Na coordenada $(0,0,0)$ encontra-se o níquel e a fosfina PMe_3 está em valores positivos de y com as metilas ocupando valores de x e z diferentes de zero.

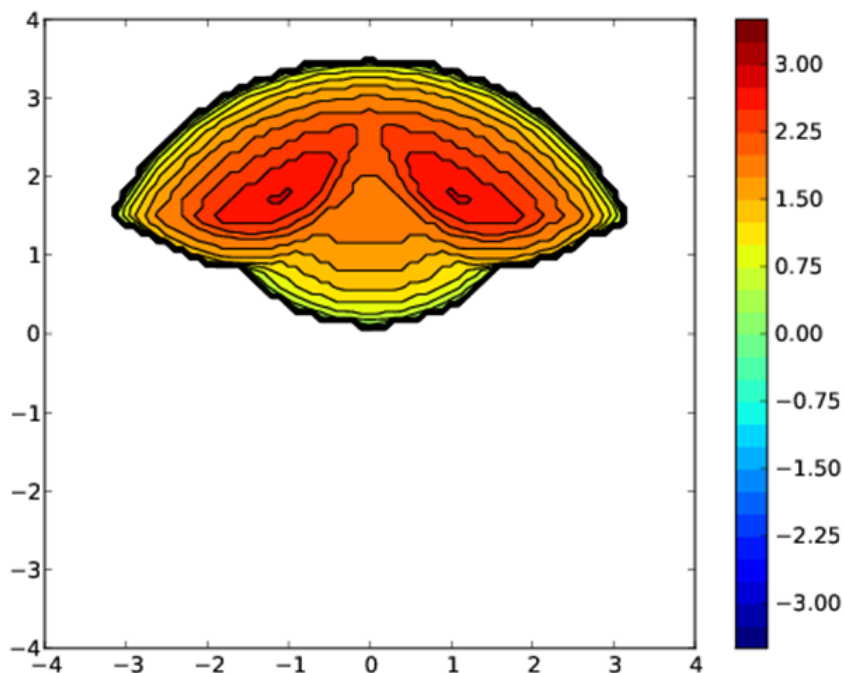


Figura 1.9: Mapa de ocupação para o complexo hipotético NiPMe_3 com o níquel na origem $(0,0,0)$ e o contorno da ocupação do ligante trimetilfosfina na esfera envolta do átomo central.

Para verificar a correlação com o ângulo de cone de Tolman foram utilizados dados cristalográficos de várias fosfinas monodentadas em complexos de ouro(I) e plotados contra os ângulos de cone de Tolman. Os autores demonstram que $\%V_{bur}$ e o Ângulo de cone de Tolman tem uma correlação linear com $R^2 = 0.959$ para 11 fosfinas monodentadas.

Para tratar os sistemas bidentados os autores definiram os eixos cartesianos como as ligações do metal com os átomos doadores da fosfina. Desse modo a distância M-L não é mais modificada para um valor fixo como é feito no ângulo de cone. Desse modo os valores $\%V_{bur}$ tem uma representação mais realística da estrutura estudada do que o ângulo de cone de Tolman para ligantes bidentados.

1.2 Aaminação de Buchwal—Hartwig

1.2.1 Reação de acoplamento cruzado C-C

O desenvolvimento na síntese de compostos orgânicos teve um grande avanço devido aos estudos de reações de acoplamento cruzado C-C. Este tipo de reação ocorre entre um eletrófilo orgânico e um composto organometálico na presença de um catalisador de metal de transição empregando condições brandas de reação. (Fig. 1.10).

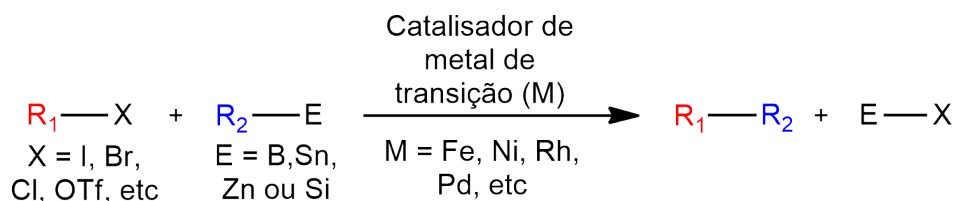


Figura 1.10: Reação genérica de acoplamento cruzado Carbono-Carbono.

O mecanismo destas reações são caracterizadas, normalmente, por três etapas: a) Adição Oxidativa (AO), b) Transmetalção e c) Eliminação Redutiva (ER) (Fig. 1.11).

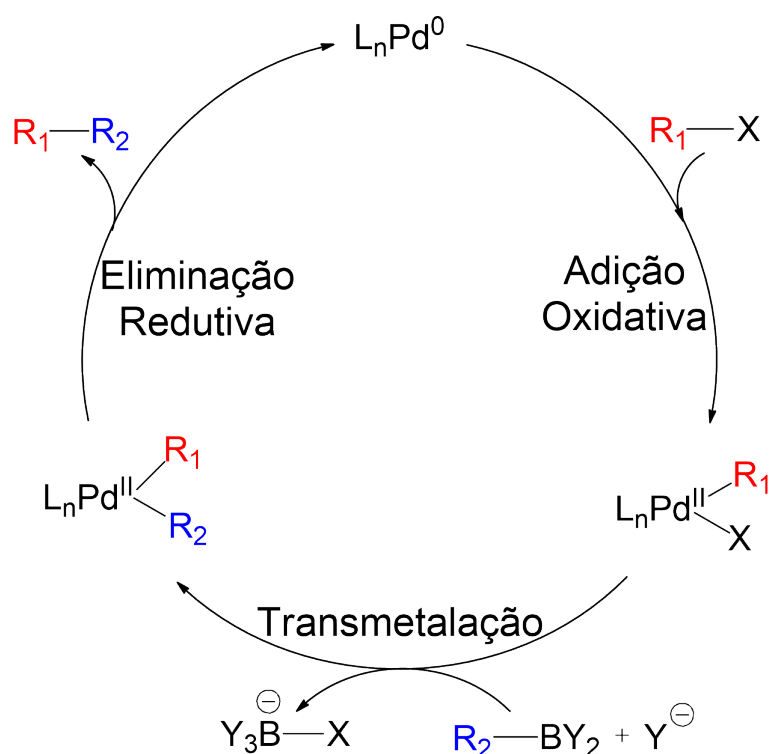


Figura 1.11: Ciclo catalítico genérico de acoplamento cruzado C-C.

A adição oxidativa ocorre com a quebra da ligação $\text{R}_1\text{-X}$ concomitantemente com a formação da ligação M-X e M-R_1 e a oxidação em duas unidades no estado de oxidação do metal.

A segunda etapa é chamada de transmetalção, nessa etapa ocorre a transferência do grupo R_2 ligado ao organoelemento (E) e a remoção do grupo X ligado ao catalisador formando E-X .

Por último o produto de acoplamento cruzado é gerado na etapa de eliminação redutiva, que reduz o centro metálico em 2 elétrons e forma a ligação $\text{R}_1\text{-R}_2$ simultaneamente com a quebra das ligações M-R_1 e M-R_2 .

Essas reações de acoplamento cruzado contribuíram imensamente para a evolução da química como um todo, principalmente para a química orgânica, garantindo que os pesquisadores Richard F. Heck[14], Eichi Negishi[15] e Akira Suzuki[16] fossem agraciados com o prêmio Nobel de química em 2010 [17].

A expansão deste tipo de reação para a formação de ligações carbono heteroátomo, C-Z (Z = N, S, O, etc) são de grande interesse para química medicinal. Estudos utilizando análise do tipo *BigData* mostram que 28% das patentes referentes a reações químicas e moléculas nos últimos 40 anos nos Estados Unidos da América envolvem alquilações e/ou arilações em heteroátomos [18].

Dentre as reações de acoplamento cruzado a formação da ligação C-N ocupa uma posição de destaque pela importância que compostos nitrogenados tem em compostos bioativos. Um dos métodos mais utilizados para promover ligações C(sp²)-N, de maneira seletiva e eficiente, é a aminação de Buchwald-Hartwig (ABH).

1.2.2 Reação de acoplamento cruzado C-N

A reação de acoplamento cruzado C(sp²)-N pela aminação de Buchwald-Hartwig ocorre pela reação de um (pseudo)haletos de arila com aminas mono- ou bi- substituídas na presença de um catalisador de paládio e uma base. A ABH recebe esse nome por causa da importância das contribuições dos pesquisadores Stephen L. Buchwald e John F. Hartwig, de forma independente, para o desenvolvimento dessa metodologia de reações acoplamento cruzado C(sp²)-N.

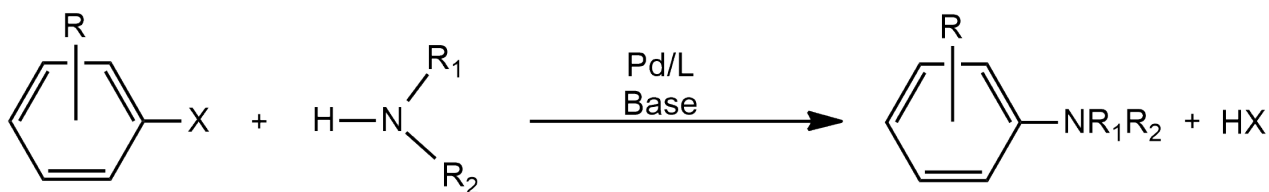


Figura 1.12: Reação genérica de acoplamento cruzado C-N.

O ciclo catalítico genérico da aminação de Buchwald-Hartwig é apresentado na Figura 1.13 e pode ser descrito pela ativação do pré-catalisador e por quatro etapas e uma possível reação paralela. A diferença entre o ciclo catalítico da ABH e do ciclo genérico de acoplamento cruzados C-C (Fig. 1.11) é que a ABH não tem uma etapa de transmetalacão, mas sim duas etapas sequenciais que são a coordenação e a desprotonação de uma amina.

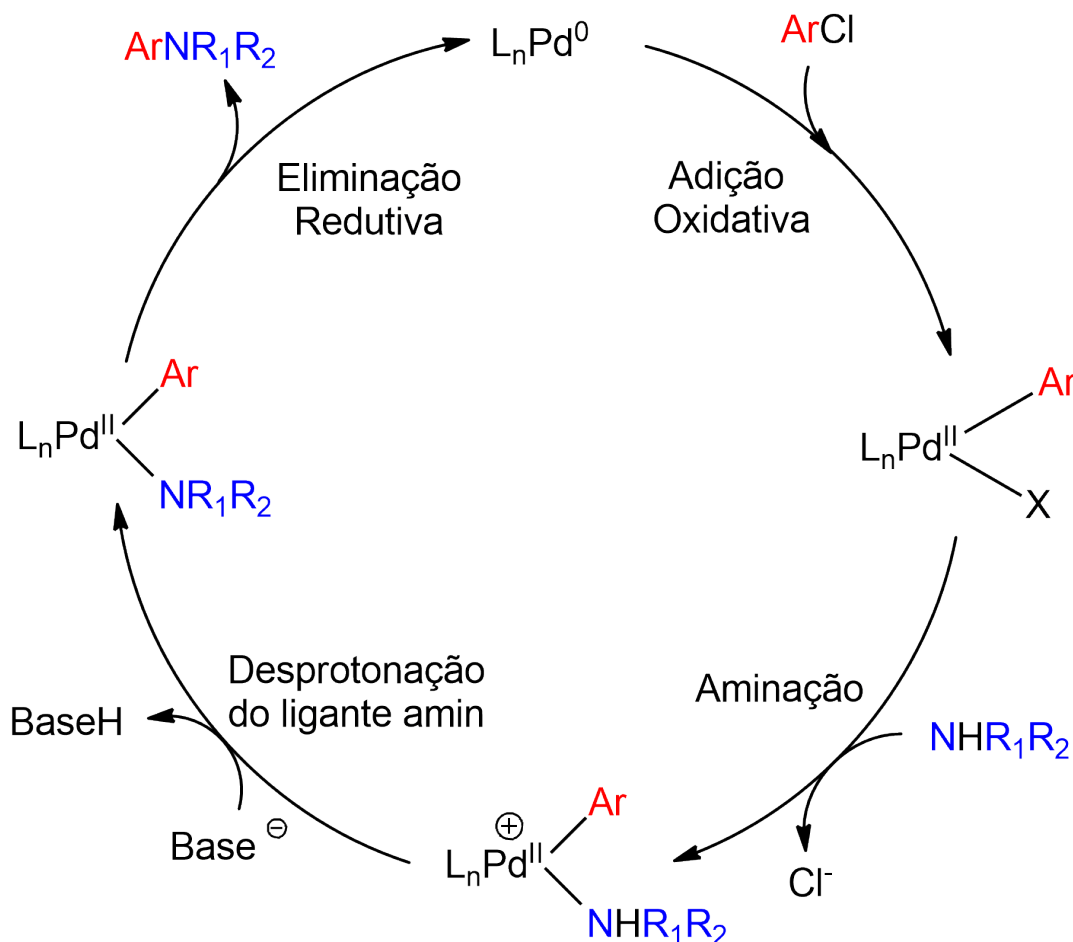


Figura 1.13: Ciclo catalítico genérico da aminação de Buchwald-Hartwig.

A pré-catalise é definida pela formação do catalisador a partir de da reação da fonte de paládio e e o ligante ancilar. Essas fontes de paládio são utilizadas, normalmente, nos estados de oxidação II ou 0.

Uma diferença o ciclo catalítico genérico do acoplamento C-C (Fig. 1.11) é que ao invés da transmetalção existe a coordenação da amina em uma etapa e a desprotonação para a formação do ligante amideto através de uma base.

A etapa paralela ocorre no amideto complexo, intermediário após a desprotonação do ligante amin, caso um dos grupos R possuam um hidrogênio- β esse intermediário pode sofrer uma eliminação de hidrogênio- β que forma a imina correspondente e um hidreto metálico (Fig. 1.14).

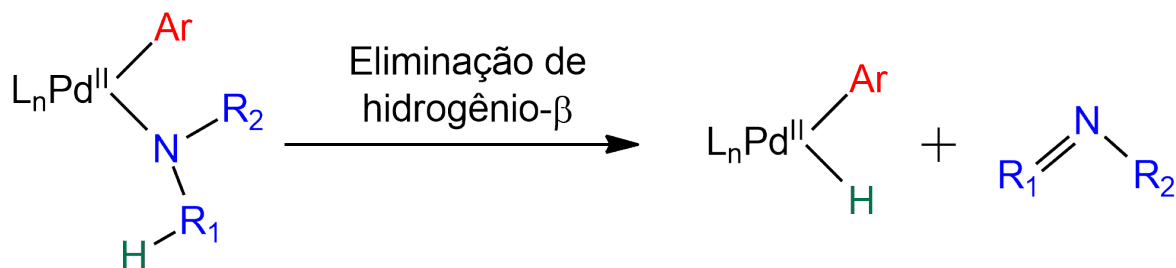


Figura 1.14: Reação de eliminação de hidrogênio- β considerando que o grupo R_1 possui hidrogênio- β .

Um estudo cinético realizado por Klinkenberg e Hartwig demonstram que a constante de velocidade (k) da ABH com o pré-ligante $\text{CyPF-}^t\text{Bu}$ na ABH e amônia como substrato é de $7,6 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ [19]. Nesse mesmo artigo, os pesquisadores isolam o amidetocompleto $[\text{Pd}(\text{CyPF-}^t\text{Bu})(\text{NH}_2(\text{Ar}))]$ que sofre eliminação redutiva com uma $k = 8,0 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$. Os valores de k tanto para a reação global quanto para a **ER** são iguais, indicando que a etapa de eliminação redutiva é a etapa determinante da reação (Fig. 1.15).

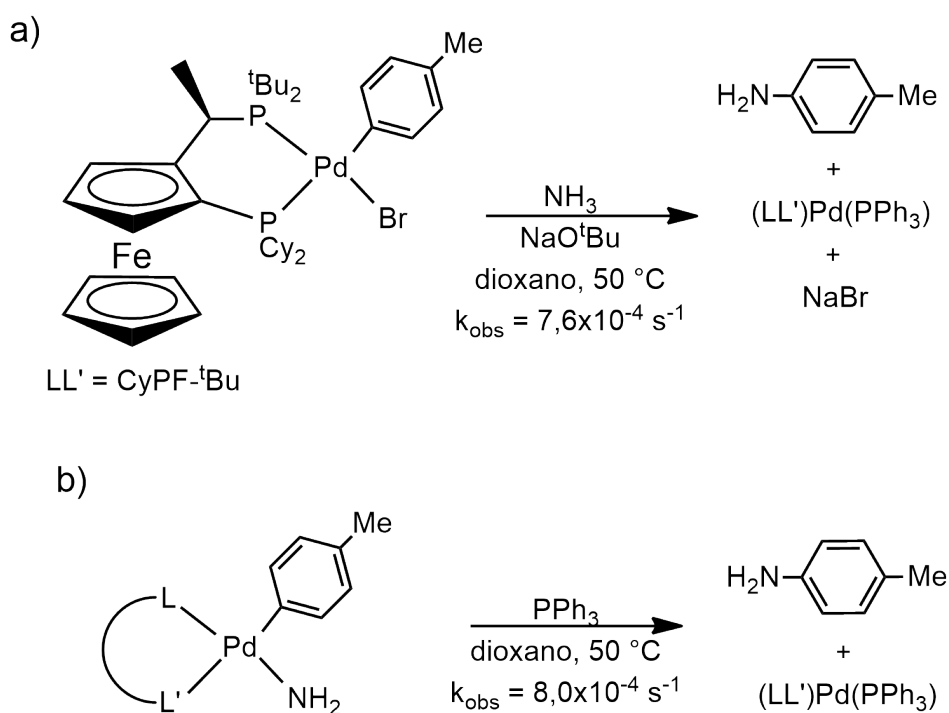


Figura 1.15: a) Reação de ABH com o ligante $\text{CyPF-}^t\text{Bu}$ com a constante de velocidade e b) etapa de eliminação de redutiva com constante de velocidade [19].

No começo dos estudos da ABH um pré-ligante utilizado foi a $\text{P}(\text{o-tol})_3$ com rendimentos maiores que 50%. Entretanto, relatos de fosfinas mais complexas que permitiram o acoplamento C-N de substratos mais complexos, condições mais brandas tais como menores quantidade de catalisador e temperaturas mais baixas [20].

Nas últimas décadas um dos motivos que a ABH atraiu a atenção da comunidade científica deve-se, principalmente, aos estudos que demonstram a formação de produtos de grande interesse biológico, tais como indóis [21]. Outro interesse que a ABH gerou foi a síntese de novos ligantes ancilares para promover reações com substratos desafiadores como a monoarilação de amônia.

1.2.3 Monoarilação de Amônia

Aminas primárias são importantes precursores para a síntese de compostos nitrogenados quirais e um modo de obtenção dessas aminas primárias é a monoarilação de amônia. Essa reação é seletiva para a formação de ArNH_2 a partir de NH_3 e um haleto de arila.

O uso de NH_3 como substrato é bastante problemático por causa da amônia poder inativar o catalisador, permitir formação de pontes na formação do ligante amideto (NH_2^-) no produto da etapa de desprotonação e o produto gerado $\text{NH}_2(\text{Ar})$ é mais ácido que a amônia. No entanto, há um grande interesse na amônia por sua disponibilidade e por promover economia de átomos.

O primeiro relato de monoarilação da amônia foi reportado em 2006 por Shen e Hartwig [22] empregando a fosfina CyPF-*t*Bu como ligante (Fig. 1.16) no catalisador $\text{PdCl}_2(\text{L1})$. A reação ocorre em altas pressões de NH_3 , a 90°C , na presença de haletos de arila (Cl, Br ou I) e NaO^tBu . O uso de outras arilas, como triflatos (OTf) e tosilatos (OTs) não levou à formação da anilina.

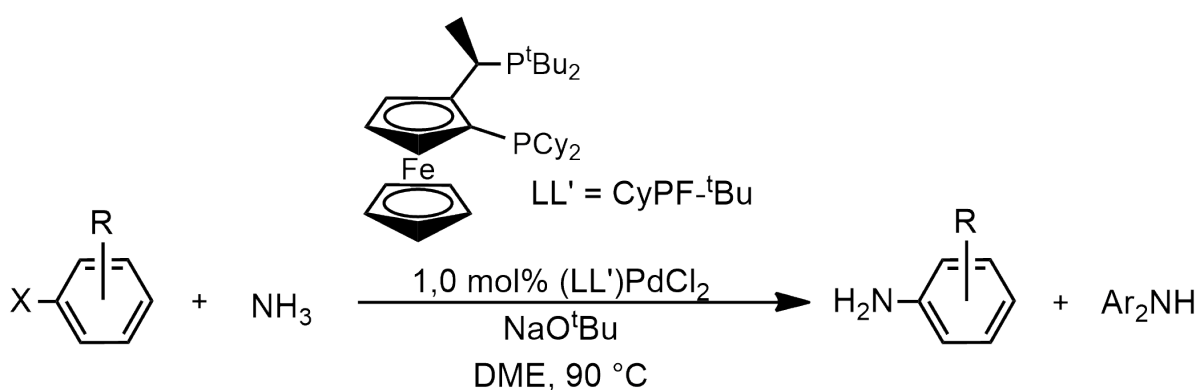


Figura 1.16: Monoarilação de amônia com ligante CyPF-*t*Bu empregando NaO^tBu como base em DMF.

Posteriormente em 2007 Surry e Buchwald [23] avaliaram diversas variações de biarilfosfinas (Fig. 1.17) e condições de reação na seletividade para a mono-, bi- e triarilação da amônia. O pré-ligante *t*BuDavePhos (Fig. 1.17d), a 80°C e 5 equivalentes de NH_3 ,

apresentou a melhor razão de mono-/bi- arilação entre todos os pré-ligantes testados.

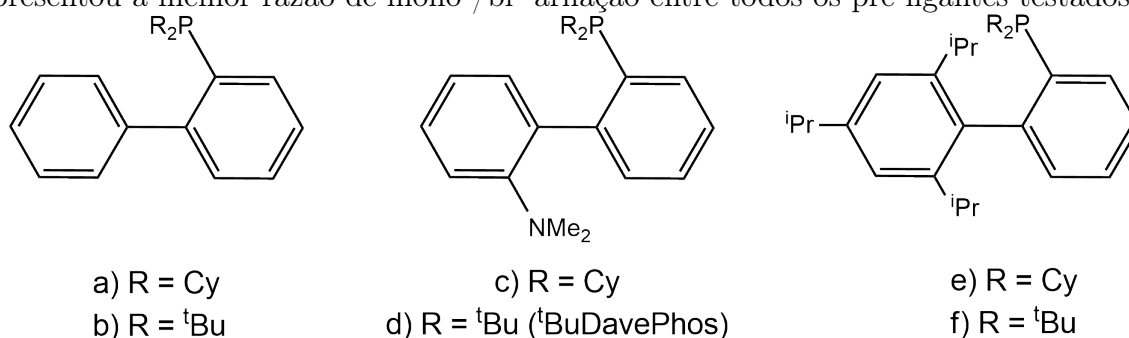


Figura 1.17: Representação 2D de biarilfosfinas utilizadas por Surry e Buchwald [23].

O sucesso das reações de acoplamento cruzado C(sp²)-N, formando aminas primárias e/ou secundárias, são dependentes do uso de ligantes fosfínicos volumosos, que favorecem a participação de substratos menores, e ricos em elétrons, que impedem a agregação de complexos pela formação de pontes dos ligantes amidetos durante o ciclo catalítico.

Dentro deste contexto, em 2010 o Prof. Stradiotto e colaboradores [24] estudaram a monoarilação de amônia empregando 4-clorotolueno como fonte de arila e utilizando condições moderadas com várias fosfinas bidentadas do tipo P,N (Fig.1.18). De todas as fosfinas empregadas a que teve o melhor resultado foi a Mor-DalPhos com rendimento de 84% e seletividade de 14 NH₃: 1 NH₂Ph.

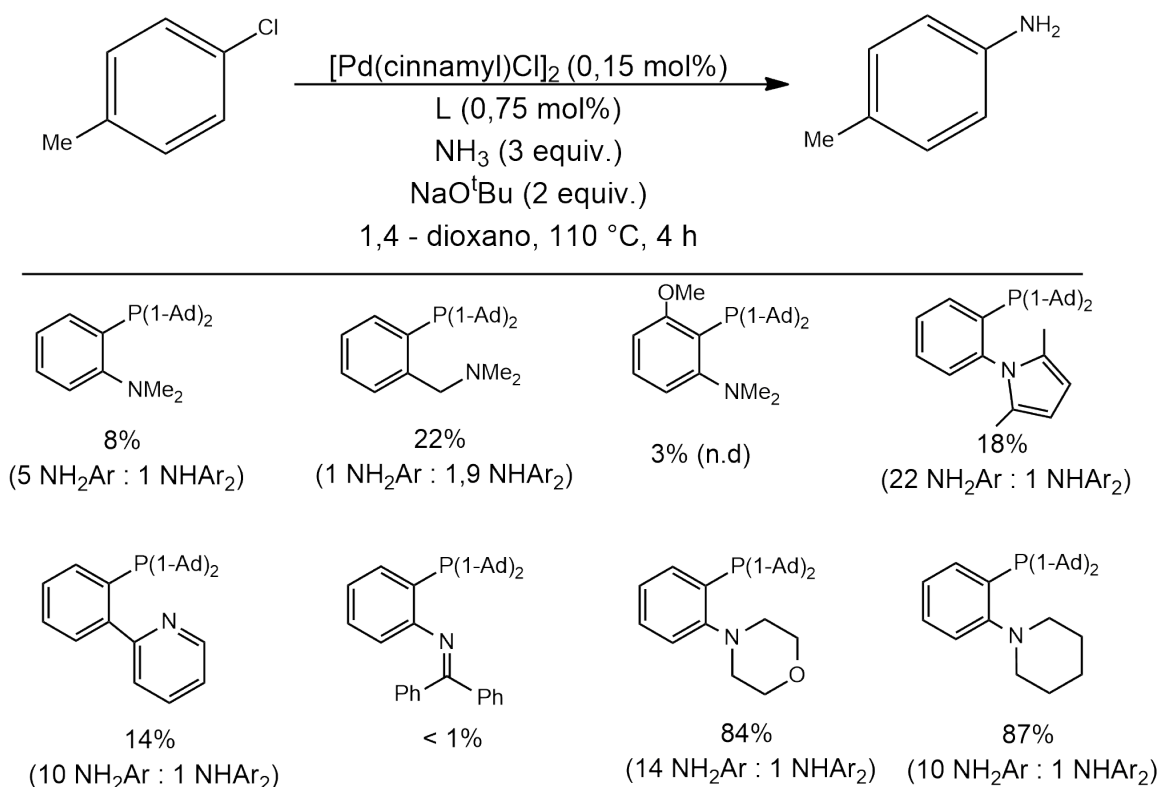


Figura 1.18: Triagem de ligantes P,N na reação de monoarilação de amônia [24].

Em 2013 o grupo do Prof. Stradiotto aprofundou o estudo utilizando um complexo com fosfina Mor-DalPhos $[\text{PdCl}(\text{Ar})(\kappa_2\text{-P,N-Mor-DalPhos})]$ para reações a temperatura ambiente para uma vasta gama de arilas empregando as mesmas concentrações e substratos do trabalho anterior [25].

Nesse mesmo trabalho os autores estudaram a reatividade do complexo $[\text{PdCl}(\text{Ar})(\kappa_2\text{-P,N-Mor-DalPhos})]$ frente a saída do ligante cloro a partir de dois métodos: a) acompanhando por RMN de ^{31}P uma solução com altas concentrações de NH_3 para verificar se ocorre o deslocamento do sinal de P no ligante Mor-DalPhos e b) utilizando triflato de prata (AgOTf) na presença e ausência de amônia em CH_2Cl_2 e analisando por difração de raio-x de monocristal os cristais obtidos pela adição do AgOTf .

No acompanhamento por RMN de ^{31}P do complexo $[\text{PdCl}(\text{Ar})(\kappa_2\text{-P,N-Mor-DalPhos})]$, mesmo em condições mais drásticas como 10 equivalentes de NH_3 , não houve a observação de mudança no deslocamento químico do fósforo, indicando o equilíbrio da reação é fortemente favorecido para o reagente $[\text{PdCl}(\text{Ar})(\kappa_2\text{-P,N-Mor-DalPhos})]$ e que a adição de um aditivo é necessária ou que a reação não ocorre.

No experimento com AgOTf , sem a adição de NH_3 , o átomo de oxigênio da morfina se liga ao centro metálico e formando o complexo $[\text{Pd}(\text{Ar})(\kappa_3\text{-P,N,O-Mor-DalPhos})]^+$ ocupando o sítio que o cloreto estava ligado. Já na presença de amônia, o sítio vago após a saída do cloreto é ocupado pela NH_3 , indicando a preferência do centro metálico pela NH_3 (Fig. 1.19).

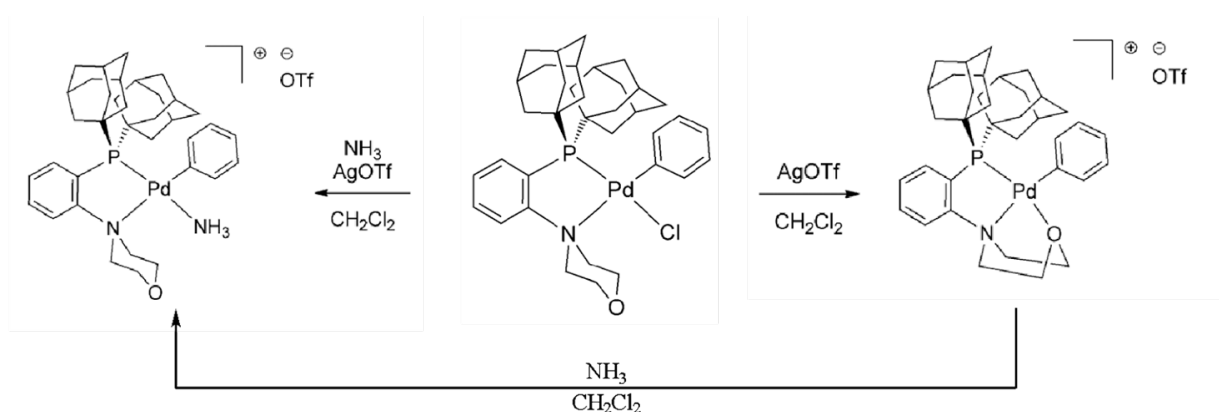


Figura 1.19: Estudo de reatividade do $[\text{PdCl}(\text{Ar})(\kappa_2\text{-P,N-Mor-DalPhos})]$ com a adição de AgOTf na presença e ausência de amônia e as estruturas obtidas pela difração de raio-x de monocristal. [25]

Outro ensaio importante foi como a fonte de paládio afeta o rendimento da reação (Ta-

bela 1.2). Dentre todas as fontes de paládio somente as que tinham o ligante Mor-DalPhos e aril previamente coordenados tiveram altas conversões e rendimentos. Indicando que as fontes de paládio que não precisam passar pela pré-catalise tem maior eficiência.

Tabela 1.2: Tabela de triagem de fonte de paládio para a monoarilação de amônia em temperatura ambiente. [25]

| Catalisador de Pd (5 mol %) | Conversão (%) | Rendimento (%) |
|--|---------------|----------------|
| $[\text{PdCl}(\text{Ar})(\kappa_2\text{-P,N-Mor-DalPhos})]$ | 91 | 76 |
| $[\text{Pd}(\text{NH}_3)(\text{Ar})(\kappa_2\text{-P,N-Mor-DalPhos})][\text{OTf}]$ | 84 | 75 |
| $[\text{Pd}(\textit{cinnamyl})\text{Cl}_2]/\text{Mor-DalPhos}$ | 30 | 23 |
| $[\text{Pd}(\textit{cinnamyl})(\kappa_2\text{-P,N-Mor-DalPhos})][\text{Cl}]$ | 22 | 14 |
| $[\text{Pd}(\textit{cinnamyl})(\kappa_2\text{-P,N-Mor-DalPhos})][\text{OTf}]$ | 30 | 22 |
| $[\text{Pd}(\{\text{P}(\textit{o-tol})_3\}_2)]$ | 23 | 15 |
| $[\text{PdCl}(\text{CyPF-}^t\text{Bu})(\text{Ph})]$ | 14 | 13 |

Entretanto, ainda existem vários questionamentos sobre a ação desses ligantes na monoarilação da amônia, um modo de estudar isso de forma microscópica é utilizando da química computacional para calcular as barreiras de ativação e obter propriedades moleculares de possíveis estruturas presentes no ciclo catalítico da ABH.

Diversos outros trabalhos realizaram estudos computacionais da ABH para outros substratos [26–28], mas até o nosso conhecimento nenhum trabalho foi realizado para o sistema Mor-DalPhos/ NH_3 .

Capítulo 2

Objetivos

Visando avaliar a reação de monoarilação de amônia com as fosfinas do tipo DalPhos sob a ótica da química computacional os objetivos deste trabalho são:

- Caracterizar o mecanismo da reação de monoarilação de amônia com diversos catalisadores da família DalPhos empregando a teoria do funcional de densidade
- Estudar a seletividade dos diferentes catalisadores na competição de aminas mono- e biariladas partindo de amônia como substrato
- Verificar características eletrônicas e estéricas dos catalisadores e as correlações com as barreiras de ativação

Deste modo esperamos descrever os dados experimentais apresentados nos trabalhos publicados pelo Prof. Stradiotto e colaboradores [24, 25] e também propor modificações no catalisador para melhorar rendimentos e seletividades nesse tipo de aminação de Buchwald-Hartwig

Capítulo 3

Fundamentos teóricos

Esse capítulo visa introduzir de forma bastante sucinta os métodos e análises que foram utilizados neste trabalho, tendo em vista que esta tese tem um maior foco químico do que desenvolvimento de metodologia teórica. Para uma discussão mais profunda sobre cada assunto as referências indicadas são:

1. Métodos de estrutura eletrônica e Química computacional
 - Essentials of computational chemistry: theories and models [29]
 - Introduction to Computational Chemistry [30]
2. Teoria do funcional da densidade
 - Density-Functional Theory of Atoms and Molecules [31]
 - Prediction of molecular properties and molecular spectroscopy with density functional theory: From fundamental theory to exchange-coupling [32]
 - Perspective: Fifty years of density-functional theory in chemical physics [33]
3. ONIOM
 - ONIOM Method and Its Applications [34]
4. Estado de transição
 - Chemical kinetics and reaction dynamics [35]
 - Physical Chemistry: A Molecular Approach [36]
5. Modelo de *span* de energia
 - Kinetic-Quantum Chemical Model for Catalytic Cycles: The Haber-Bosch Process and the Effect of Reagent Concentration [37]
 - How to Conceptualize Catalytic Cycles? The Energetic Span Model [38]
 - A refinement of everyday thinking: the energetic span model for kinetic assessment of catalytic cycles [39]

6. % *Volume Buried* e mapas de ocupação

- Percent buried volume for phosphine and N-heterocyclic carbene ligands: Steric properties in organometallic chemistry [12]
- Towards the online computer-aided design of catalytic pockets [40]

3.1 Teoria do funcional da densidade de Kohn-Sham

A utilização da densidade eletrônica (ρ) para calcular a energia eletrônica de um sistema químico é conhecida como Teoria do Funcional da Densidade de Kohn-Sham (DFT-KS).

Essa teoria se baseia nos teoremas propostos por Hohenberg e Kohn que provam que a densidade eletrônica ρ define univocamente um potencial externo (v_{ext}). O potencial externo é a interação de Coulomb entre o elétron i e os núcleos nas posições \mathbf{R} . O segundo teorema prova que o funcional de densidade, $E[\rho(r)]$, não viola o princípio variacional [41, 42].

Com isso temos que a energia de um sistema pode ser descrita de forma muito similar ao Hamiltoniano para sistemas polieletrônicos.

$$E = V_{NN} + V_{eN}[\rho] + J[\rho] + T + K \quad (3.1.1)$$

O problema da proposta de Hohenberg e Kohn é que o funcional $T[\rho]$ e energia de troca (K) para a DFT não é conhecida de forma exata. Esse problema foi resolvido por [42] separando a energia cinética em duas partes, uma contribuição de sistemas com elétrons não interagentes e uma segunda parte contendo a correlação eletrônica.

A parte que considera os elétrons não interagentes (T_s) é obtida utilizando o argumento de que a densidade eletrônica ρ pode ser definida por um determinante único de Slater de orbitais ortonormais ϕ_i :

$$\rho(r) = \sum_i^{n_{eltrons}} \phi_i^2(r) \quad (3.1.2)$$

Com isso pode-se descrever a maior parte da energia cinética do sistema através do valor médio de T_s (Eq. 3.1.3) utilizando os orbitais moleculares de Kohn-Sham (ϕ_i) [42].

$$T_s[\rho] = -\frac{1}{2} \sum_i \langle \phi_i | \nabla^2 | \phi_i \rangle \quad (3.1.3)$$

Considerando a energia de troca (K) e parte da energia cinética responsável pela correlação eletrônica podemos definir um funcional de troca e correlação E_{xc} que é formada tanto de contribuições de energia cinética como de energia potencial através da energia de troca e definida pela equação 3.1.4

$$E_{xc} = T - T_s + K \quad (3.1.4)$$

Com as informações acima podemos calcular a Energia eletrônica do sistema pela equação abaixo

$$E = V_{NN} + V_{eN}[\rho] + J[\rho] + T_s[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (3.1.5)$$

Onde V_{NN} é a repulsão núcleo-núcleo (Eq. 3.1.6), $V_{eN}[\rho]$ é a atração elétron-núcleo (Eq. 3.1.7), $J[\rho]$ é a repulsão clássica elétron-elétron (Eq. 3.1.8), T_s é a energia cinética dos elétrons não interagentes e E_{xc} é a parte de troca e correlação eletrônica.

$$V_{NN} = \frac{1}{2} \sum_{A=1}^M \sum_{B=1}^M \frac{Z_A Z_B}{|\mathbf{R}_A - \mathbf{R}_B|} \quad (3.1.6)$$

$A \neq B$

$$V_{eN}[\rho] = - \sum_A Z_A \int \frac{\rho(\mathbf{r})}{r_{iA}} d\mathbf{r} \quad (3.1.7)$$

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (3.1.8)$$

Essa abordagem da teoria do funcional da densidade por Kohn-Sham tem a vantagem de que a descrição para os quatro primeiros termos do lado direito da equação 3.1.5 é analítica. Desse modo, um dos problemas da DFT-KS é achar uma expressão do funcional E_{xc} que descreve corretamente o sistema estudado.

A partir desse ponto, resolver o problema de minimizar a energia eletrônica da equação

3.1.5 é muito similar ao método de Hartree-Fock [43]. É realizado um processo auto iterativo usando o princípio variacional otimizando os orbitais moleculares de Kohn-Sham.

$$-\frac{1}{2}\nabla^2\phi_i + v_{KS}\phi_i = \epsilon_i\phi_i \quad (3.1.9)$$

onde v_{KS} definido como:

$$v_{KS} = v_{ext} + v_{el} + \frac{\delta E_{xc}}{\delta\rho} \quad (3.1.10)$$

A $\frac{\delta E_{xc}}{\delta\rho}$ é a derivada funcional da energia de troca-correlação em função da densidade eletrônica.

Com isso a DFT-KS está completa e pode ser compreendida como elétrons em átomos, moléculas ou sólidos movendo-se, como partículas independentes, em um potencial efetivo v_{KS} .

3.2 ONIOM

A metodologia **ONIOM** (*Our own N-layered Integrated molecular Orbital and molecular Mechanics*) [44, 45] é um método híbrido que aplica diferentes níveis de teoria em diferentes partes da molécula visando acelerar o processo computacional e garantindo energias confiáveis para o estudo de reatividade e outras propriedades .

A metodologia ONIOM, normalmente, é dividida entre duas partes: química quântica \ mecânica molecular, esse método é comumente chamado de QM \ MM. Essas diferentes frações nas moléculas são chamadas de camadas e são divididas entre camada alta para a metodologia QM e camada baixa para a metodologia MM.

Utilizando a fosfina P(1-Ad)₃ como exemplo, pode-se dividir o sistema na camada alta e camada baixa como mostrada na Fig. 3.1. A camada alta trata a parte em que a descrição química é essencial para a descrição das propriedades que deseja estudar e essa fração é chamada de modelo. Enquanto que, a camada baixa trata o sistema real em MM para descrever efeitos estéricos e interações eletroestáticas clássicas.

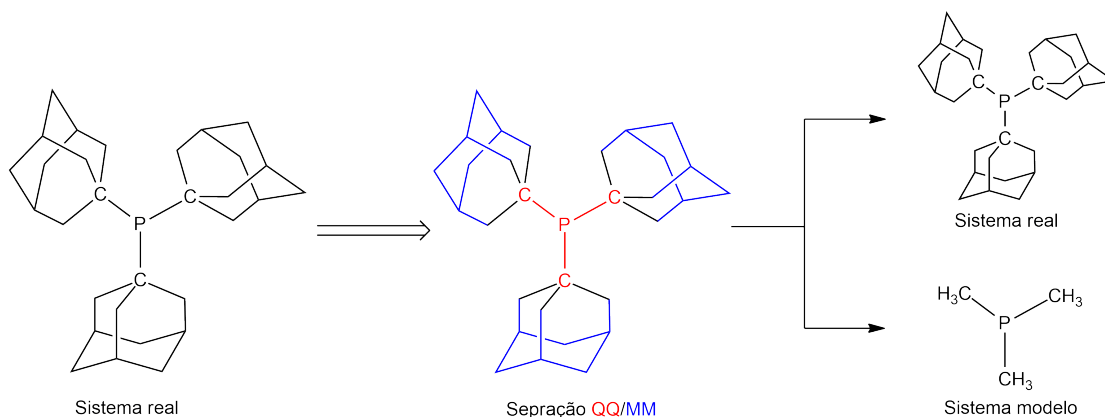


Figura 3.1: Exemplo de separação das camadas.

No sistema modelo onde as ligações separam o sistema real são adicionados, normalmente, hidrogênios para completar a valência dos átomos no sistema modelo. Após a energia eletrônica de camada cada ser obtida a energia da metodologia ONIOM é gerada através da equação 3.2.1 [34].

$$E_{ONIOM} = E_{QM,modelo} + E_{MM,real} - E_{MM,modelo} \quad (3.2.1)$$

Desse modo, a E_{ONIOM} consegue descrever de forma precisa as interações químicas no modelo adicionando os efeitos clássicos descritos pela MM.

3.3 Teoria do Estado de Transição

A teoria do estado de transição foi desenvolvida na década de 1930, principalmente pelo pesquisador Henry Eyring, que foca na espécie transitória no topo da barreira de ativação. O nome dessa meta-espécie é chamada de estado de transição.

Considerando a reação



Onde a lei de velocidade pode ser descrita como

$$\frac{dP}{dt} = k[A][B] \quad (3.3.2)$$

A teoria do estado de transição propõem que existe um equilíbrio entre os reagentes e o estado de transição e o produto é formado por duas etapas.



A espécie denominada de estado de transição é a AB^\ddagger . Esse equilíbrio pode ser escrito na seguinte forma.

$$K_c^\ddagger = \frac{[AB^\ddagger]/c^o}{[A]/c^o[B]/c^o} = \frac{[AB^\ddagger]c^o}{[A][B]} \quad (3.3.4)$$

Onde c^o é a concentração do estado padrão (1,0 mol/L). Sabendo-se que a constante de equilíbrio K_c^\ddagger pode ser escrita em razão das funções de partição, teremos:

$$K_c^\ddagger = \frac{(q^\ddagger/V)c^o}{(q_A/V)(q_B/V)} \quad (3.3.5)$$

Onde q_A , q_B e q^\ddagger são as funções de partição de A, B e AB^\ddagger , respectivamente.

Considerando o processo de duas etapas mostrada na reação (Eq. 3.3.3) prevê que a velocidade da reação é o produto entre a concentração do estado de transição $[AB^\ddagger]$ e a ν_c que é a frequência na qual o estado de transição se diferencia dos reagentes, nesse caso seria o estiramento da ligação A—B que está sendo formada.

$$\frac{dP}{dt} = \nu_c[AB^\ddagger] \quad (3.3.6)$$

A velocidade de reação $\frac{dP}{dt}$ pode ser descrita pelas equações 3.3.3 e 3.3.6. Desse modo, substituindo $[AB^\ddagger]$ pela equação 3.3.4, temos a seguinte expressão

$$\frac{dP}{dt} = k[A][B] = \nu_c[AB^\ddagger] = \frac{\nu_c[A][B]K_c^\ddagger}{c^o} \quad (3.3.7)$$

Isolando k obtemos a expressão abaixo

$$k[A][B] = \frac{\nu_c[A][B]K_c^\ddagger}{c^o} \quad (3.3.8)$$

dividindo por $[A][B]$ nos dois lados da igualdade, temos que

$$k = \frac{\nu_c K_c^\ddagger}{c^o} \quad (3.3.9)$$

Na equação 3.3.5 nós implicamos que a passagem pela barreira de ativação é um vetor translacional de uma dimensão, ou seja, um estiramento. A função de partição translacional q_{trans} pode ser escrita como

$$q_{trans} = \frac{(2\pi m^\ddagger k_b T)^{1/2}}{h} \quad (3.3.10)$$

onde m^\ddagger é a massa do estado de transição. Podemos escrever a função de partição do estado de transição (q^\ddagger) como um produto da parte translacional q_{trans} e uma função de partição que considera todos os outros graus de liberdade do estado de transição (q_{int}), logo, $q^\ddagger = q_{trans}q_{int}$. Assim, podemos reescrever a equação 3.3.5 como

$$K_c^\ddagger = \frac{(2\pi m^\ddagger k_b T)^{1/2}}{h} \frac{(q_{int}^\ddagger/V)c^o}{(q_A/V)(q_B/V)} \quad (3.3.11)$$

Substituindo a equação 3.3.11 na equação 3.3.9 temos a seguinte expressão para a constante de velocidade

$$k = \nu_c \frac{(2\pi m^\ddagger k_b T)^{1/2}}{hc^o} \frac{(q_{int}^\ddagger/V)c^o}{(q_A/V)(q_B/V)} \quad (3.3.12)$$

Devido a condição de equilíbrio entre os reagentes e o estado de transição e sabendo-se que ν_c é proporcional à velocidade do estado de transição em uma direção, fazendo a distribuição de Maxwell-Boltzmann para o estado de transição podemos substituir ν_c na equação 3.3.12 por $\left(\frac{k_b T}{2\pi m^\ddagger}\right)^{1/2}$.

$$k = \frac{k_b T}{hc^o} \frac{(q_{int}^\ddagger/V)c^o}{(q_A/V)(q_B/V)} = \frac{k_b T}{hc^o} K_c^\ddagger \quad (3.3.13)$$

Definindo a energia livre de Gibbs padrão de ativação ($\Delta^\ddagger G^o$) é a diferença entre a energia livre de Gibbs do estado de transição com os reagentes, ambos na concentração c^o . A relação entre $\Delta^\ddagger G^o$ e K_c^\ddagger é

$$\Delta^\ddagger G^o = -RT \ln K_c^\ddagger \quad (3.3.14)$$

Substituindo K_c^\ddagger na equação 3.3.13 obtemos a equação de Eyring

$$k = \frac{k_b T}{h c^o} \exp \frac{-(\Delta G^\ddagger)}{RT} \quad (3.3.15)$$

3.4 Modelo de *Span* de Energia

O Modelo de *Span* de Energia é um modo de interpretar ciclos catalíticos caracterizados computacionalmente e transformar a representação de energia em dados comumente utilizados por experimentalistas que é a *turnover frequency* (TOF) [37].

A TOF evidencia o quão efetivo um catalisador é e pode ser calculada pelo razão entre o número de ciclos realizados (N) por centro catalítico dividido pelo produto da concentração do catalisador [C] e tempo de reação (t).

$$TOF = \frac{N}{[C]t} \quad (3.4.1)$$

O modelo de *span* de energia (**ESM**) faz analogia com a Lei de Ohm ($i = \frac{V}{R}$) comparando o ciclo catalítico com um circuito elétrico (Fig. 3.2). O TOF é análoga a corrente elétrica i , Δ , que é a força motriz da reação, é equivalente a voltagem V e (**M**) é definido como resistor químico total representando o resistor elétrico R [38, 39].

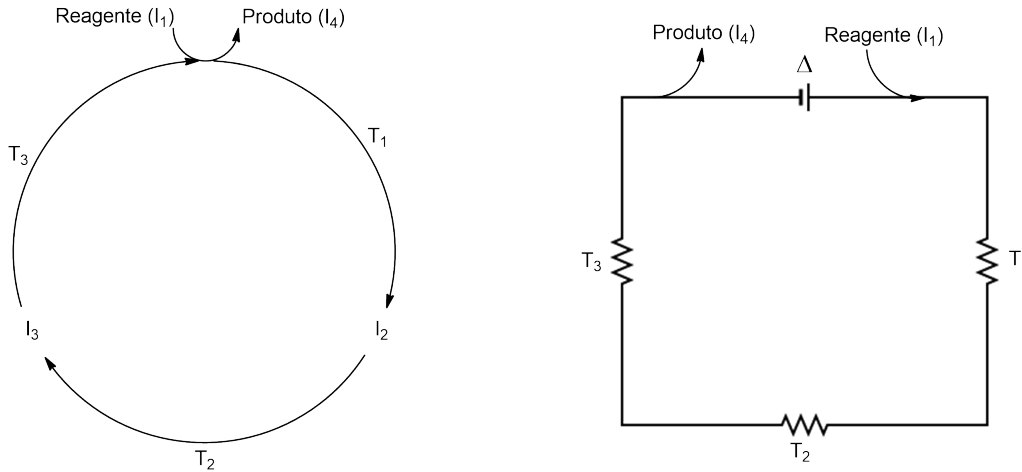


Figura 3.2: Comparação entre a Lei de Ohm e o ciclo catalítico

$$TOF = \frac{\Delta}{M} = \frac{k_b T}{h} \times \frac{\exp \frac{-\Delta G_r^o}{RT} - 1}{\sum_{a,b=1}^N \exp \frac{(T_a - I_b - \delta G'_{a,b})}{RT}} \quad (3.4.2)$$

$$\delta G'_{a,b} = \begin{cases} \Delta G_r^o, & \text{se } a \geq b \\ 0, & \text{se } a < b \end{cases}$$

O numerador Δ é expressado pela $\exp \frac{-\Delta G_r^o}{RT}$ onde ΔG_r^o é a energia de livre de Gibbs padrão de reação e a operação -1 garante consistência termodinâmica para reações que $\Delta G_r^o = 0$. O denominador M é definido pelo somatório dos resistores químicos individuais calculados pela diferença de um estado de transição T_a e um intermediário I_b respeitando a condição de $\delta G'_{a,b}$.

Essa condição de $\delta G'_{a,b}$ é um modo de contabilizar a energia de reação quando um resistor químico é caracterizado por um intermediário com um estado de transição que está posterior ao I_b , por exemplo, na Fig. 3.2 o resistor químico T_3-I_1 .

Sabendo-se que um determinado resistor químico definido pelo estado de transição T_A e um intermediário I_B tem a maior contribuição para o valor de M podemos inferir que a TOF é determinada pelo intervalo de I_B até T_A no ciclo catalítico, esse intervalo é chamado de zona determinante da velocidade (**RDZ**, *rate determinant zone*). Usando o ciclo hipotético da Fig. 3.2 e assumindo que a maior contribuição para M é no resistor químico de T_3-IM_1 a **RDZ** é o intervalo entre $I_1 \rightarrow T_3$.

Outra informação obtida analisando as contribuições dos resistores químico é o grau de controle do intermediário ou do estado de transição através das equações 3.4.3 e 3.4.4, ambas seguindo a condição de $\delta G'_{a,b}$ descritas na equação 3.4.2.

$$\text{Grau de controle do intermediário (\%)} = \frac{\sum_{a=1}^N \exp \frac{(T_a - I_b - \delta G'_{a,b})}{RT}}{M} \quad (3.4.3)$$

$$\text{Grau de controle do estado de transição (\%)} = \frac{\sum_{b=1}^N \exp \frac{(T_a - I_b - \delta G'_{a,b})}{RT}}{M} \quad (3.4.4)$$

Para o grau de controle do intermediário (Eq. 3.4.3), um intermediário I_b é escolhido e é calculado a razão entre todos os resistores químicos contendo I_b e o resistor químico total M , o valor obtido é a porcentagem que I_b contribuí para o valor da TOF entre todos intermediários no ciclo catalítico. Dessa mesma forma, pode-se obter o grau de controle

do estado de transição fixando um estado de transição T_a .

3.5 % *Volume Buried* e mapas de ocupação

O % *Volume Buried* para um ligante em um complexo é calculado através da formação de uma esfera centrada no átomo central com raio \mathbf{r} e com volume V_{esfera} . Após a formação da esfera a superfície do ligante é construída varrendo o plano xy a partir do maior valor de z para o menor até encontrar um valor z que tenha uma célula ocupada, no final do algoritmo o somatório de todas as células ocupadas geram o volume ocupado na esfera V_{Bur} [12].

$$V_{esfera} = V_{Livre} + V_{Bur} \quad (3.5.1)$$

Ao final desse processo a % *Volume Buried* é definida pela razão do V_{Bur} pelo volume total da esfera multiplicado por 100 (Eq. 3.5.2).

$$\%V_{Bur} = \frac{V_{Bur}}{V_{esfera}} * 100 \quad (3.5.2)$$

O mapa de ocupação é obtido plotando os elementos $\nu_{xyz_{Bur}}$ em um gráfico 2D com as posições x e y do elemento $\nu_{xyz_{Bur}}$ na abscissa e ordenada, respectivamente, com valores variando entre $+\mathbf{r}$ e $-\mathbf{r}$. A posição z define a variação perpendicular ao plano xy e é apresentada como variação de cores com $-\mathbf{r}$ azul mudando para verde em $\mathbf{r} = 0$ e, por último, para vermelho em \mathbf{r} [40].

Capítulo 4

Metodologia

4.1 Cálculos de estrutura eletrônica

4.1.1 Otimização e busca dos estados de transição

Todos os cálculos de estrutura eletrônica foram baseados na teoria do funcional de densidade (DFT). Todas as otimizações, inclusive os estados de transição, foram realizados com o funcional M06L [46]. A função de base 6-31+G(d,p) [47, 48] foi adotada para os átomos leves e o pseudopotencial relativístico SDD [49] para o paládio. As otimizações foram feitas empregando o método SMD [50] para incluir o efeito de solvente 1,4-dioxano.

Cálculos de frequência foram realizados em todas as estruturas otimizadas de modo a verificar se a estrutura é um mínimo na superfície de energia potencial ou a confirmação de um estado de transição pela presença de uma única frequência imaginária. As energias aqui discutidas são energias de Gibbs corrigidas a 298 K e 1 atm e as energias relativas são expressas em kcal.mol⁻¹. Todos os cálculos de otimização e buscas dos estados de transição foram realizados no pacote Gaussian 09 versão D.01.

4.1.2 ONIOM

As otimização e busca de estados de transição para os ligantes com grupos 1-Adamantil foi utilizado a metodologia ONIOM (seção 3.2) empregando um sistema DFT/QM usando a mesma metodologia da seção 4.1.1 para a parte DFT e empregando o campo de força PM6 [51] para a parte QM. Ambas as metodologias DFT e QM foram tratadas com solvente implícito SMD (1,4-dioxano) e foi utilizado o método de cargas encrustadas (*Embed Charge*).

4.1.3 Cálculos de propriedades moleculares

As diferença de energia HOMO-LUMO ou demais orbitais moleculares foram obtidas usando o funcional M06L e função de base def2-TZVPPD utilizando o programa ORCA versão 4.2.1 [52] e empregando as geometrias otimizadas obtidas na seção 4.1.1.

4.2 Cálculo de *Percent of Volume Buried* e mapas de ocupação

Utilizando as coordenadas cartesianas obtidas das otimizações da seção 4.1.1 foi utilizado o programa *SambVca* 2.1 [40] para obter os valores de % V_{bur} e os mapas de ocupação dos intermediários e ligantes. Todos os átomos das fosfinas foram considerados para a obtenção de % V_{bur} , incluindo os hidrogênios, o valor do raio da esfera foi fixada em 3,5 Å e o centro metálico foi centrado na origem da esfera.

4.3 Modelo de *Span de Energia*

Os valores de TOF teórico e as contribuições obtidas para determinar os Estados de transição determinantes para o TOF (TDTS) e os intermediários determinantes para o TOF (TDI) foram obtidas utilizando as energias livre de Gibbs das estruturas otimizadas descritas na seção 4.1.1 e aplicando na Equação 3.4.2 descritas na seção 3.4.

Capítulo 5

Resultados e Discussão

5.1 Modelagem do ciclo catalítico

Os estudos do mecanismo da monoarilação de amônia foram iniciados com sistema Mor-DalPhos para garantir que as energias sejam coerentes com barreiras de ativação acessíveis para reações a temperatura ambiente (seção 3.3).

O ΔG de reação é de -47,9 kcal/mol obtidas da diferença de energia dos produtos e dos reagentes otimizadas, indicando o favorecimento do produto do acoplamento cruzado C-N.

Foi utilizada a estrutura obtida por difração de Raio-X de monocristal do complexo $[\text{PdCl}(\text{Mor-DalPhos-}\kappa^2\text{-P,N})(\text{Ar})]$ [24] como ponto de partida para as otimizações.

A otimização apresentou boa reprodução dos parâmetros geométricos das distâncias Pd-L e dos ângulos entre os ligantes. A maior diferença entre a otimização e a estrutura cristalina são as ligações Pd-N e Pd-Cl com diferenças menores que 0,095 Å e diferenças no ângulo menores que 2,0°.

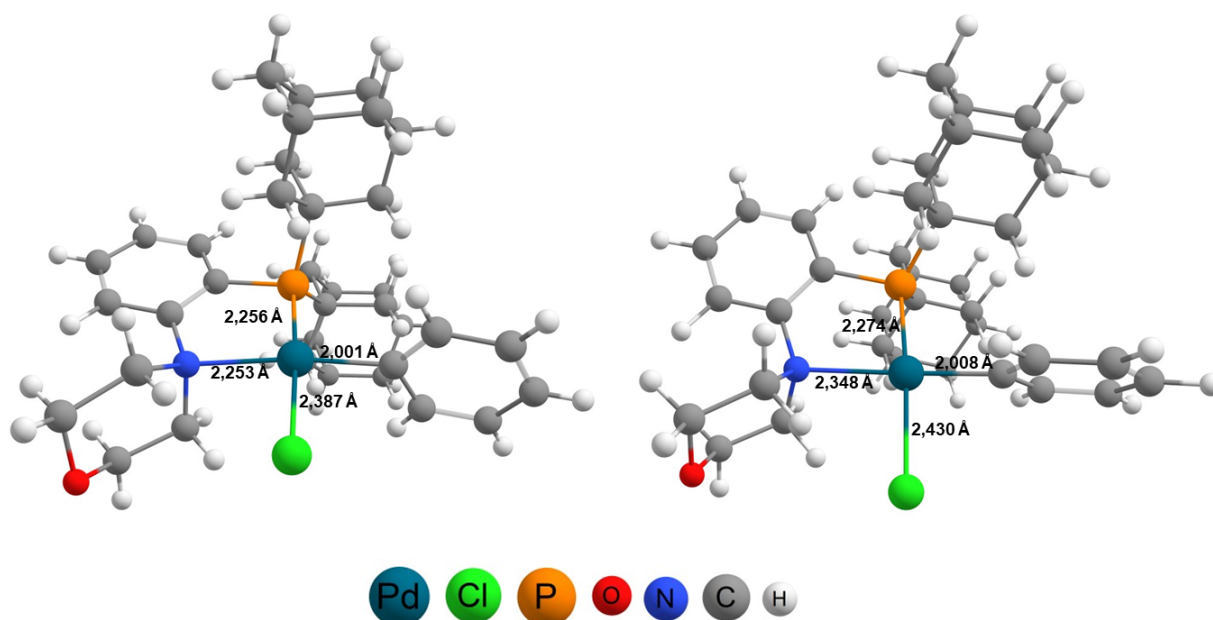


Figura 5.1: a) Estrutura do catalisador de partida obtida por Difração de Raio-X de monocristal sem o solvente de cristalização [24] e b) Estrutura otimizada computacionalmente do catalisador com a metodologia descrita na seção 3.2.

O ciclo catalítico adotado é similar ao da Figura 1.13, entretanto, o catalisador usado

foi o complexo $[\text{PdCl}(\text{Mor-DalPhos-}\kappa^2\text{-P,N})(\text{Ar})]$ evitando a etapa de pré-catalise. O ciclo catalítico foi calculado com o nível de teoria descrito no capítulo 4.

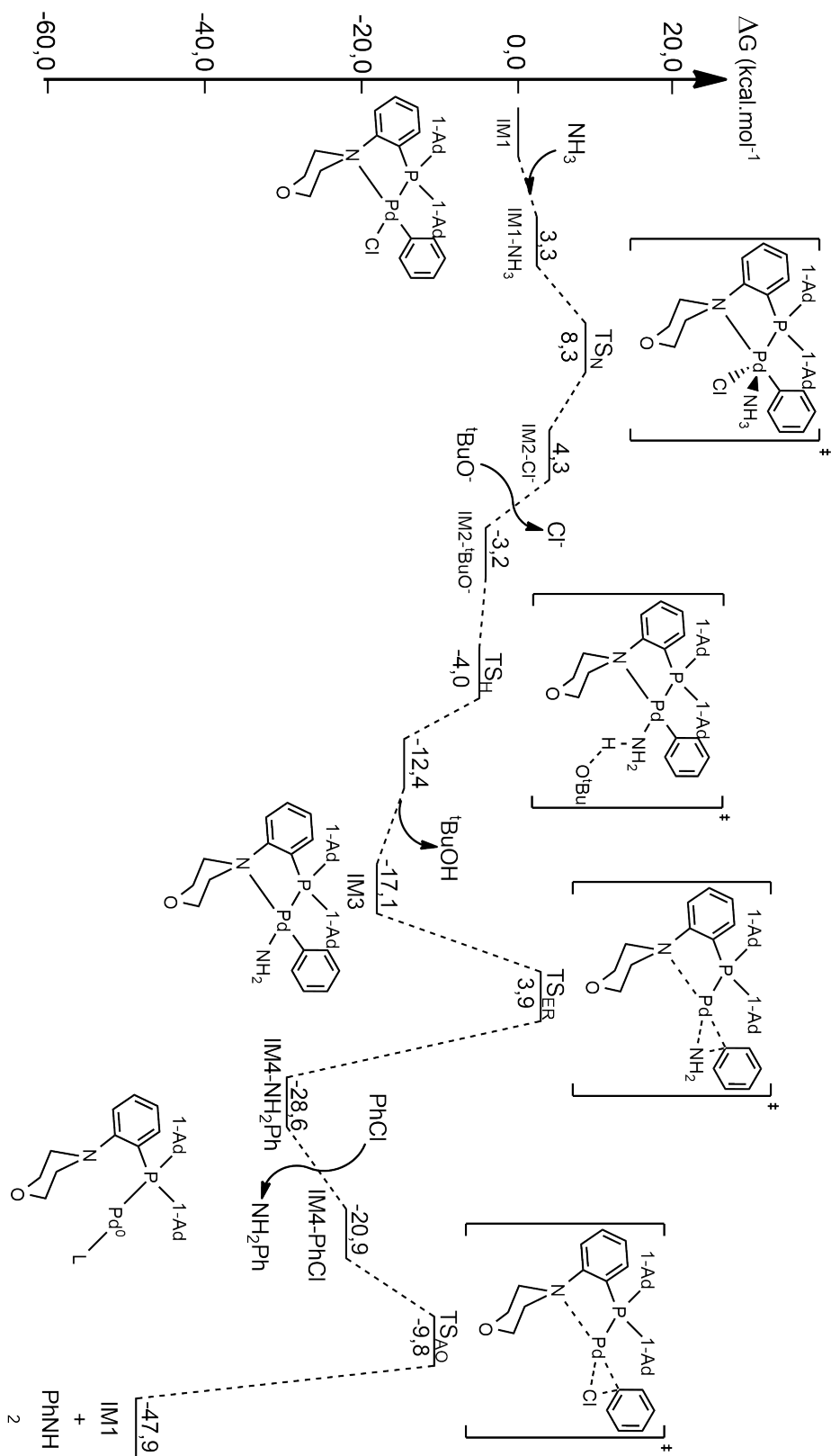


Figura 5.2: Perfil de reação para a reação de monoarilação de amônia com o ligante Mor-DalPhos e Morfolina.

A primeira etapa ocorre com a aproximação da NH_3 do complexo $[\text{PdCl}(\text{Mor-DalPhos-}\kappa^2\text{-P,N})(\text{Ar})]$ (**IM1**) antecedente do estado de transição. Essa aproximação não envolve a formação da ligação Pd-NH_3 ($d = 3,63 \text{ \AA}$) no sítio axial no complexo quadrado planar, provavelmente, devido ao volume dos grupos 1-Ad. O intermediário formado por essa etapa é o complexo catiônico $[\text{Pd}(\text{NH}_3(\text{Mor-DalPhos-}\kappa^2\text{-P,N})(\text{Ar}))]^+$ (**IM2**) com o ânion cloreto interagindo fracamente com o complexo (Fig. 5.3).

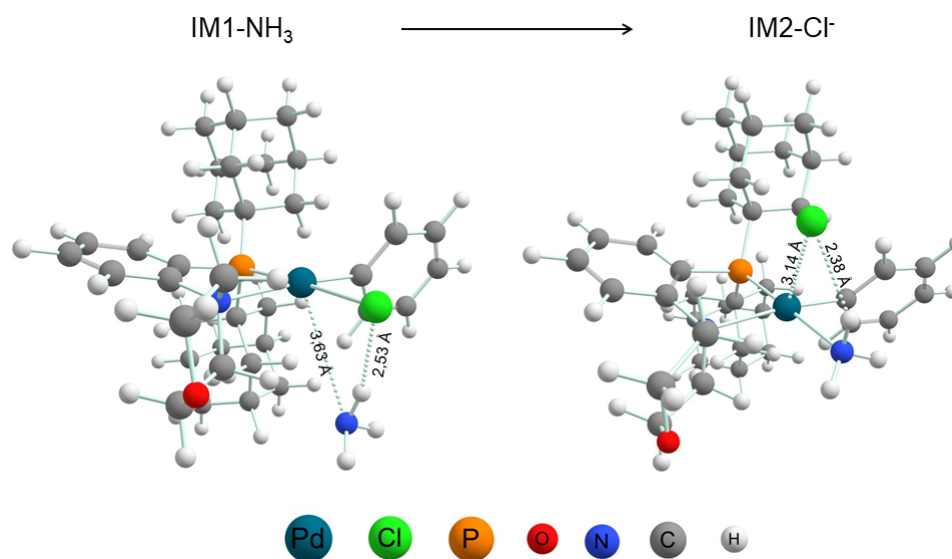


Figura 5.3: Estruturas do aduto **IM1-NH₃** e **IM2-Cl⁻** que conectam ao estado de transição de aaminação (**tsN**).

O mecanismo para a substituição do cloreto pela amônia ocorre de forma associativa, com geometria bipirâmide trigonal, com um ângulo Cl-Pd-NH₃ de 75° (Fig. 5.4) e a barreira de ativação de 5,0 kcal/mol.

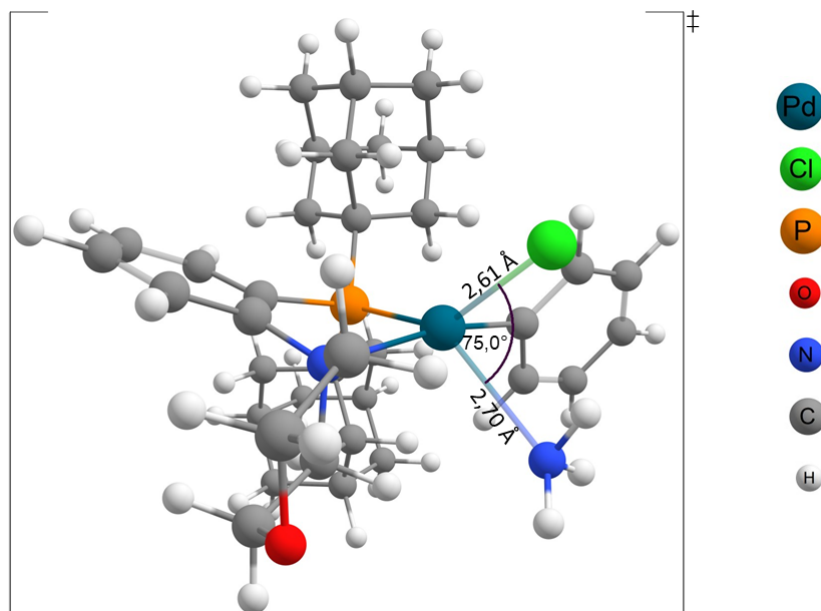


Figura 5.4: Estrutura do estado de transição para a etapa de aminação com o ligante Mor-DalPhos.

A energia da barreira de ativação da aminação é baixa garantindo que a substituição ocorra rapidamente. Comparando esse resultado com o experimento sobre a reatividade de **IM1** + NH₃ por RMN de ³¹P, que não foi detectado substituição do ligante cloro pela amônia, o valor da barreira não condiz com a conclusão do experimento.

Entretanto, calculando a distribuição de Boltzmann das espécies presentes nesse experimento considerando as Energias Livre de Gibbs, a reação de **IM1** + NH₃ → **IM2**⁺ + Cl⁻ tem uma população de 99,6 % de **IM1**, mesmo com a barreira de ativação baixa da reação (Fig. 5.5).

Esse dado é suportado pelo estudo da reatividade de **IM1** frente ao AgOtf (Fig. 1.19) [25], que impossibilita a reação reversa de aminação tornando-a irreversível garantindo a formação do **IM2**.

A exclusão de sal também pode ocorrer na reação de monoarilação de amônia através da precipitação de NaCl, tornando a etapa de aminação irreversível fazendo com que a reação avance no sentido dos produtos. Entretanto, no relato experimental os autores não mencionam se a precipitação de sal nos ensaios catalíticos ocorrem ou não.

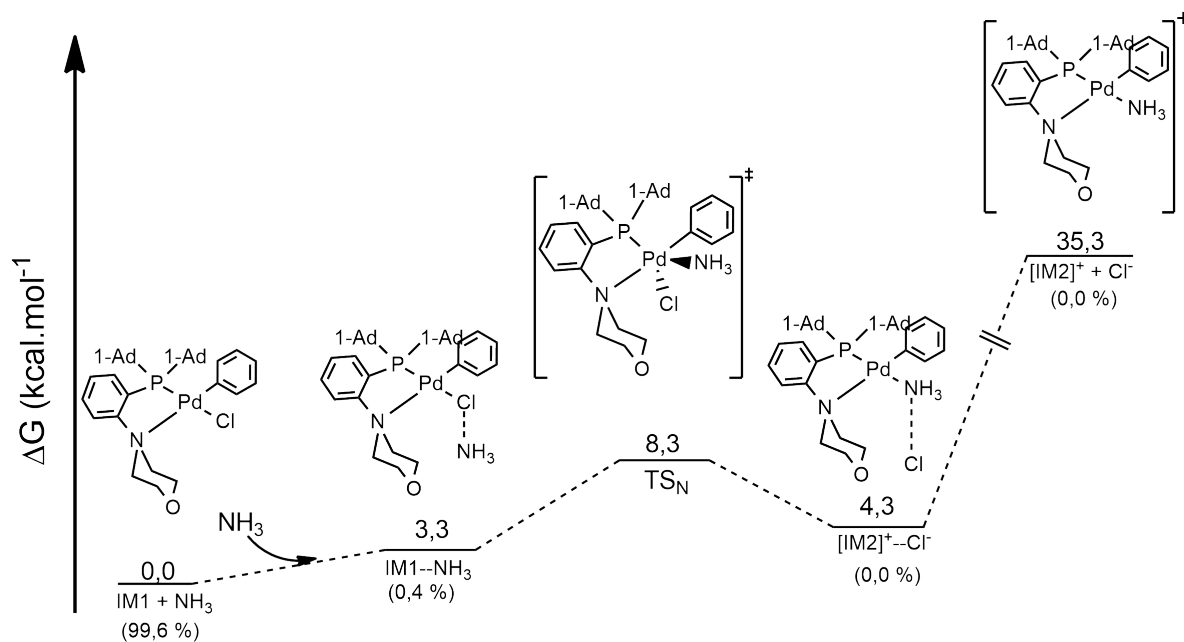


Figura 5.5: Perfil de Energia para o experimento de reatividade de **IM1** + NH₃ analisado por RMN de ³¹P com as energia em ΔG (kcal/mol) e em parênteses a porcentagem da população pela distribuição de Boltzmann.

A próxima etapa no ciclo catalítico é a desprotonação, que ocorre pela interação da base com o complexo catiônico, **IM2**, formado na etapa anterior. Essa etapa tem um valor de barreira de ativação negativa em Energia Livre de Gibbs ($\Delta G^\ddagger = -0,8$ kcal/mol), mas um valor positivo na Superfície de Energia Potencial ($\Delta E^\ddagger = 0,9$ kcal/mol).

Considerando que a etapa de desprotonação tem uma barreira de ativação próxima de zero, pode-se afirmar que a etapa de desprotonação da amônia é controlada pela difusão das duas espécies químicas em solução envolvidas na desprotonação [53].

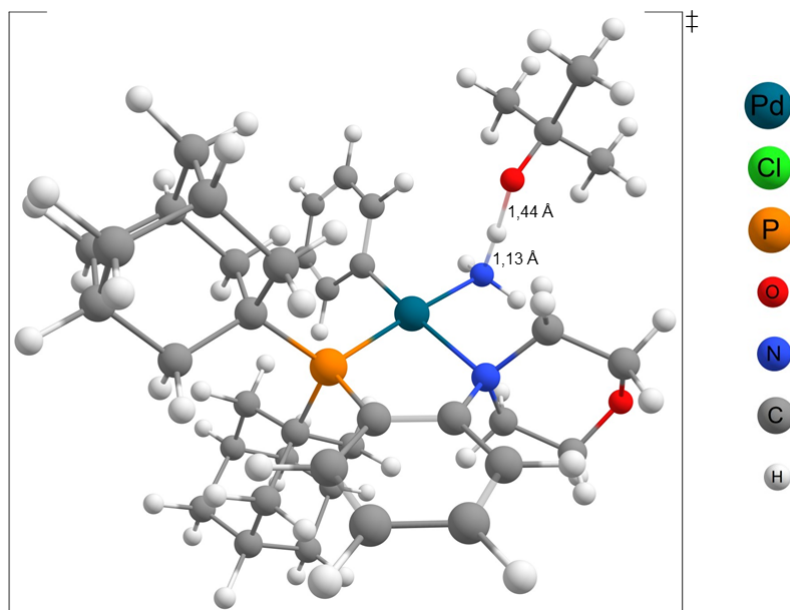


Figura 5.6: Estrutura do estado de transição para a etapa de eliminação redutiva com o ligante Mor-DalPhos.

Segundo foi mencionado na introdução, o experimento realizado por Klinkenberg e Hartwig [19] confirma que a etapa de eliminação redutiva é a etapa limitante da reação. Os dados teóricos obtidos nesse apresentam a **ER** com a maior barreira do perfil com $\Delta G = 21,0$ kcal/mol para o catalisador $[\text{Pd}(\text{Cl})(\text{Mor-DalPhos-}\kappa^2\text{-P,N})(\text{Ar})]$ suportando o dado experimental citado acima.

A etapa de Eliminação Redutiva (**tsER**) tem a maior barreira no perfil de reação ($\Delta G = 21,0$ kcal/mol), indicando que essa é a etapa limitante do ciclo catalítico e em concordância com os dados relatados por Klinkenberg e Hartwig [19].

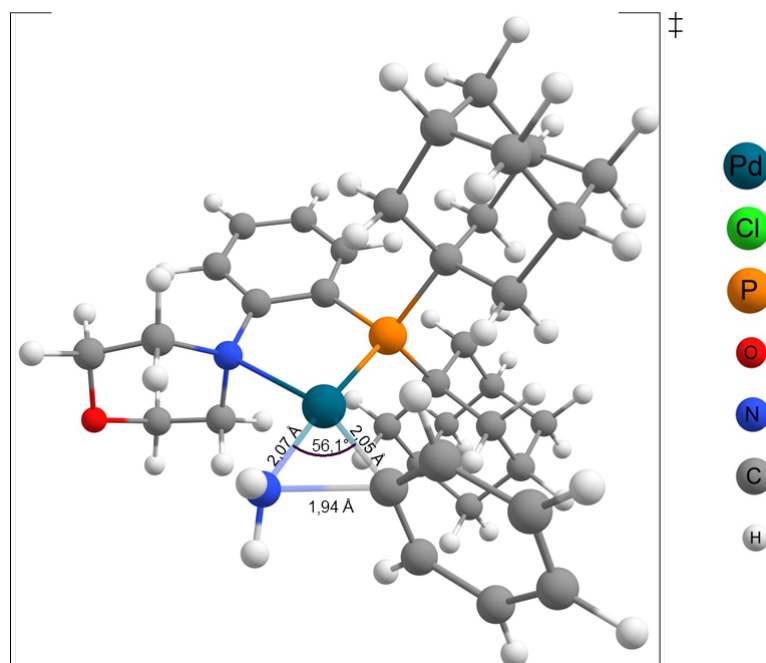


Figura 5.7: Estrutura do estado de transição para a etapa de eliminação redutiva com o ligante Mor-DalPhos.

A regeneração do catalisador $[\text{PdCl}(\text{Mor-DalPhos-}\kappa^2\text{-P,N})(\text{Ar})]$ ocorre na última etapa e tem uma barreira de 11.1 kcal/mol. A quebra da ligação Ar-Cl ocorre de forma concomitante com a formação da ligação Pd-Cl e Pd-Ar oxidando o centro metálico em duas unidades.

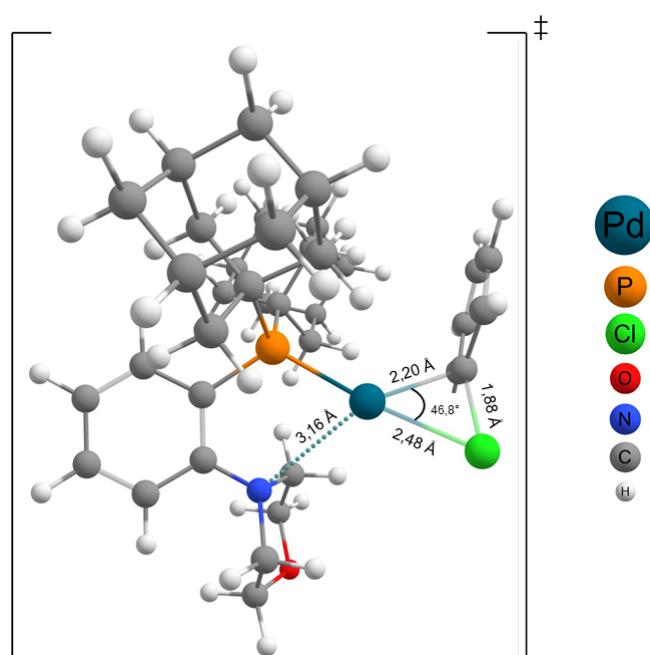


Figura 5.8: Estrutura do estado de transição para a etapa de adição oxidativa com o ligante Mor-DalPhos.

5.1.1 Conformações

O grupo morfolina (Mor) nos intermediários presentes do ciclo catalítico pode adotar diversas conformações que são exemplificadas na figura 5.9 a seguir. Códigos serão utilizados para facilitar o reconhecimento de cada conformação e estão detalhados abaixo. Representaremos as conformações de acordo com três rótulos gerais:

- C ou B para definir conformação cadeira ou barco, respectivamente.
- eq ou ax indicando posição equatorial ou axial, respectivamente, na qual está ligada no grupo fenila.
- + ou - para indicar se a conformação onde o átomo de oxigênio do ciclo está mais próximo, ou distante, do grupo *trans* ao fósforo, respectivamente.

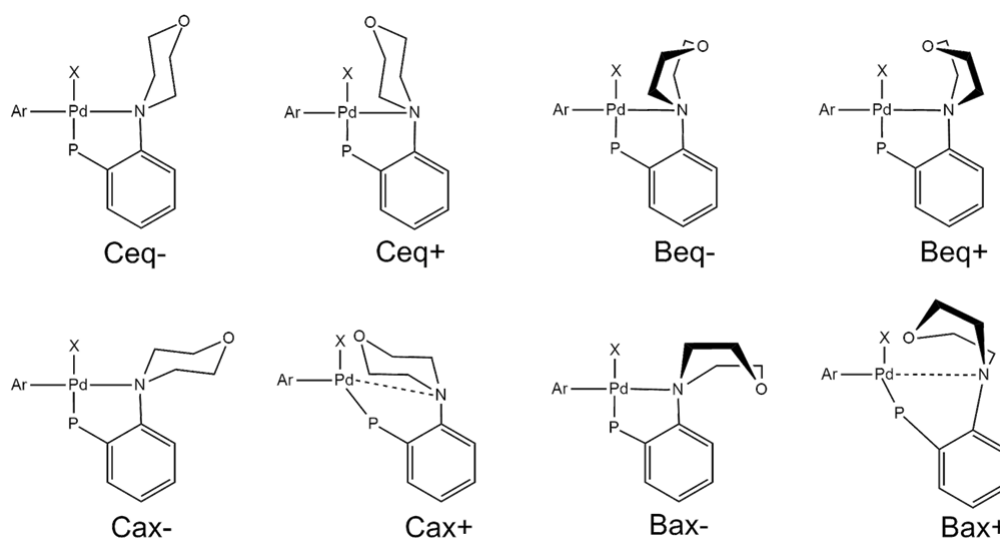


Figura 5.9: Rótulos das conformações da morfolina e suas estruturas bidimensionais

As três conformações que foram otimizadas para comparação energética dos intermediários foram a Cax- e Beq+, conformações reportadas por [24], além da conformação Ceq- que é uma conformação que muda a posição do grupo morfolina mais próximo ao grupo *trans* ao fósforo.

Importante ressaltar que a conformação Beq+ é sensível ao grupo trans ao fósforo (X). Nos casos dos intermediários **IM1** e **IM3** que possuem ligantes X carregados, a conformação Beq+ é distorcida pela repulsão do ligante X. Já para o **IM2** a conformação Beq+ é mantida, interagindo por ligação de hidrogênio com a amônia.

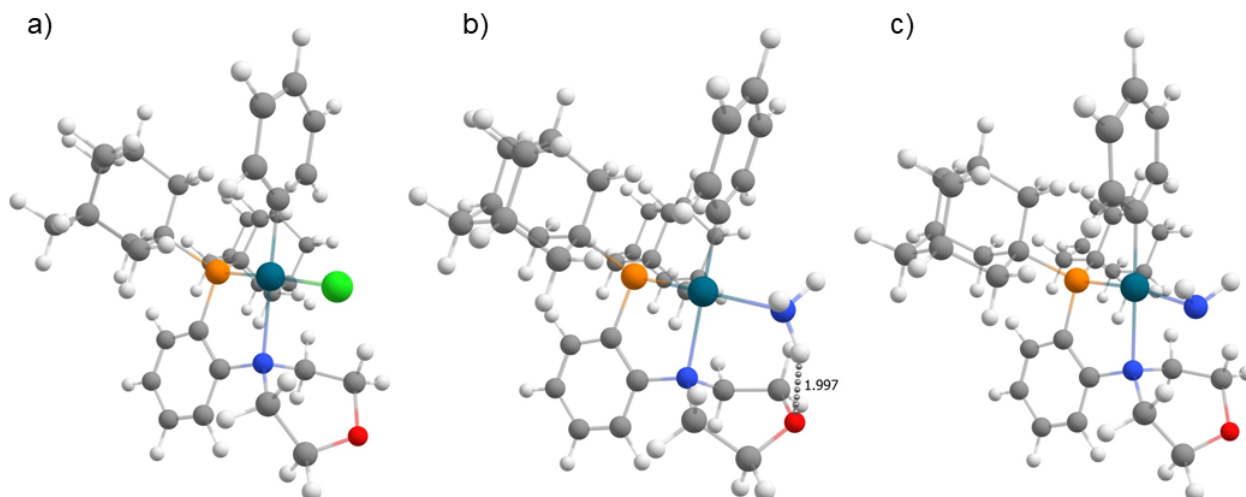


Figura 5.10: Estruturas dos intermediários a) **IM1**, b) **IM2** e c) **IM3** para a conformação Beq+.

A mudança do grupo fenila, ligada ao grupo morfolina, da posição axial para equatorial afeta ligeiramente a ligação Pd-N_{Mor} e o ângulo P-Pd-X devido a aproximação do grupo morfolina ao grupo X, desviando o valor esperado para uma ligação Pd-N em um complexo quadrado planar (Tabela 5.1).

Tabela 5.1: Intermediários do ciclo catalítico da monoarilação de amônia em diferentes conformações, evidenciando as distâncias de ligação Pd-N_{Mor} em Å e os ângulos P-Pd-X em graus (°)

| Conf. | IM1 (X = Cl ⁻) | | IM2 (X = NH ₃) | | IM3 (X = NH ₂ ⁻) | | IM4 |
|-------|-----------------------------------|--------|-----------------------------------|--------|--|--------|------------|
| | Pd-N _{Mor} | P-Pd-N | Pd-N _{Mor} | P-Pd-N | Pd-N _{Mor} | P-Pd-N | |
| Cax- | 2,35 | 172.4 | 2,30 | 177.6 | 2,38 | 171.0 | 3,28 |
| Ceq- | 2,41 | 167.6 | 2,40 | 169.4 | 2,46 | 176.0 | 2,85 |
| Beq+ | 2,36 | 174.7 | 2,32 | 177.4 | 2,39 | 172.0 | 2,88 |

Outra diferença causada pela mudança de conformação no grupo morfolina é o impedimento estérico próximo ao centro metálico. Utilizando o parâmetro %V_{Bur} e mapas de ocupação foi possível determinar mudanças estéricas nas três conformações (Fig. 5.11).

Os valores de %V_{Bur} para todas as conformações são bastantes parecidos [Cax- (52,6%), Ceq- (52,1%) e Beq+ (54,7%)] indicando que todas as conformações têm impedimentos estéricos parecidos, dentro de um raio de 3,5 Å

O mapa de ocupação para todas as conformações mostra que os grupos 1-Ad ocupam o maior volume do espaço entre os ligantes fósforo e a fenila, enquanto o grupo morfolina ocupa a região entre o ligante X e o átomo doador N da fosfina. Desse modo, o caminho mais desimpedido para uma reação bimolecular é a região entre as ligações Pd-Ph e Pd-

NH_3 , como visto anteriormente na etapa de aminação.

O maior $\%V_{Bur}$ da conformação $\text{Beq}+$ é causado pelo fragmento $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ da morfina estarem mais próximos do centro metálico (Fig. 5.11d), sem mudar significativamente a topologia do impedimento estérico.

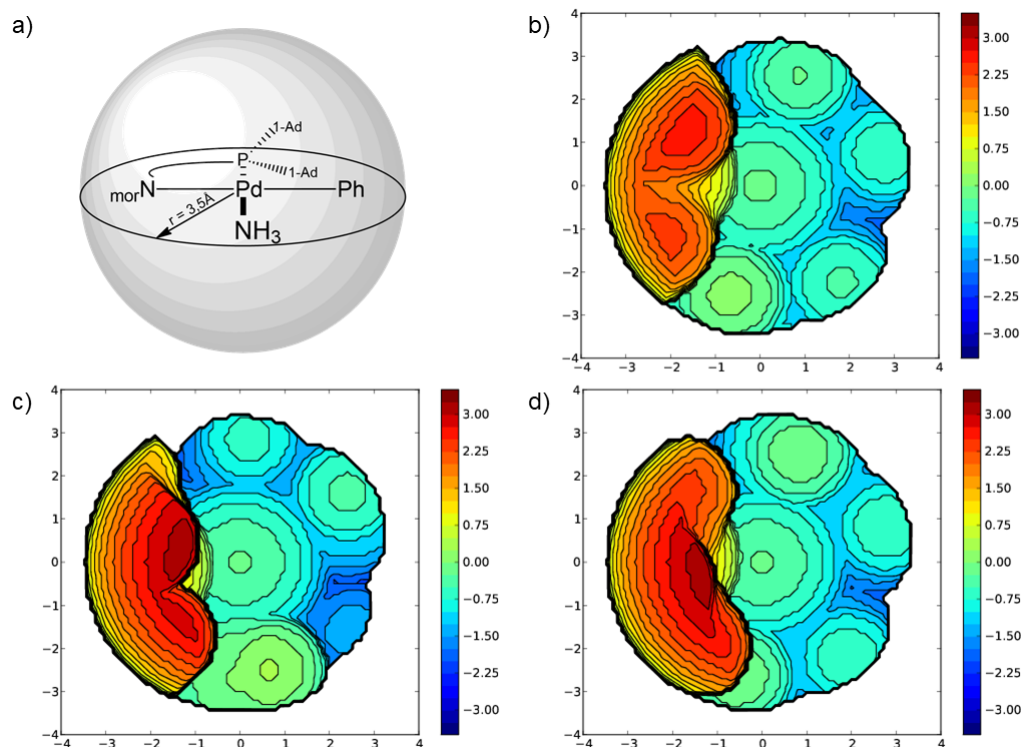


Figura 5.11: Mapas de ocupação para o intermediário **IM2** para Mor-DalPhos onde: a) orientação do **IM2**, b) Cax- , c) Ceq- e d) Beq+ .

As diferentes energias para cada intermediário para as conformações estudadas estão na Tabela 5.2. As duas conformações que apresentam as energias mais baixas na maioria dos intermediários são as Cax- e Ceq- , sendo estas duas conformações as estudadas no decorrer deste trabalho.

Tabela 5.2: Intermediários em suas diferentes conformações e as energias livres de Gibbs relativas

| IM1 | IM2 | IM3 | IM4 |
|-----------------------|------------|------------|------------|
| ΔG (kcal/mol) | | | |
| 0,0 | 0,0 | 0,0 | 0,0 |
| 0,5 | 1,9 | 1,5 | -7,2 |
| 1,8 | 0,5 | 1,4 | 0,1 |

Essas diferenças estruturais podem estabilizar ou desestabilizar intermediários e estados de transições, modificando o perfil de reação para cada conformação (Fig. 5.12).

As maiores diferenças no perfil de reação para as conformações Ceq- e Cax- aparecem a partir do amideto complexo até a regeneração do catalisador. A conformação Ceq- diminui a barreira de ativação da **tsER** estabilizando o estado de transição e desestabilizando minimamente o **IM3**.

Já na etapa de **tsAO** a conformação Ceq- estabiliza tanto o intermediário de paládio(0) ligado ao PhCl quanto o estado de transição. Essa diferença energética nos perfis pode estar correlacionada à diferença da ligação Pd-N_{Mor} ou/e à distância do esqueleto carbônico da morfolina ao ligante trans ao fósforo.

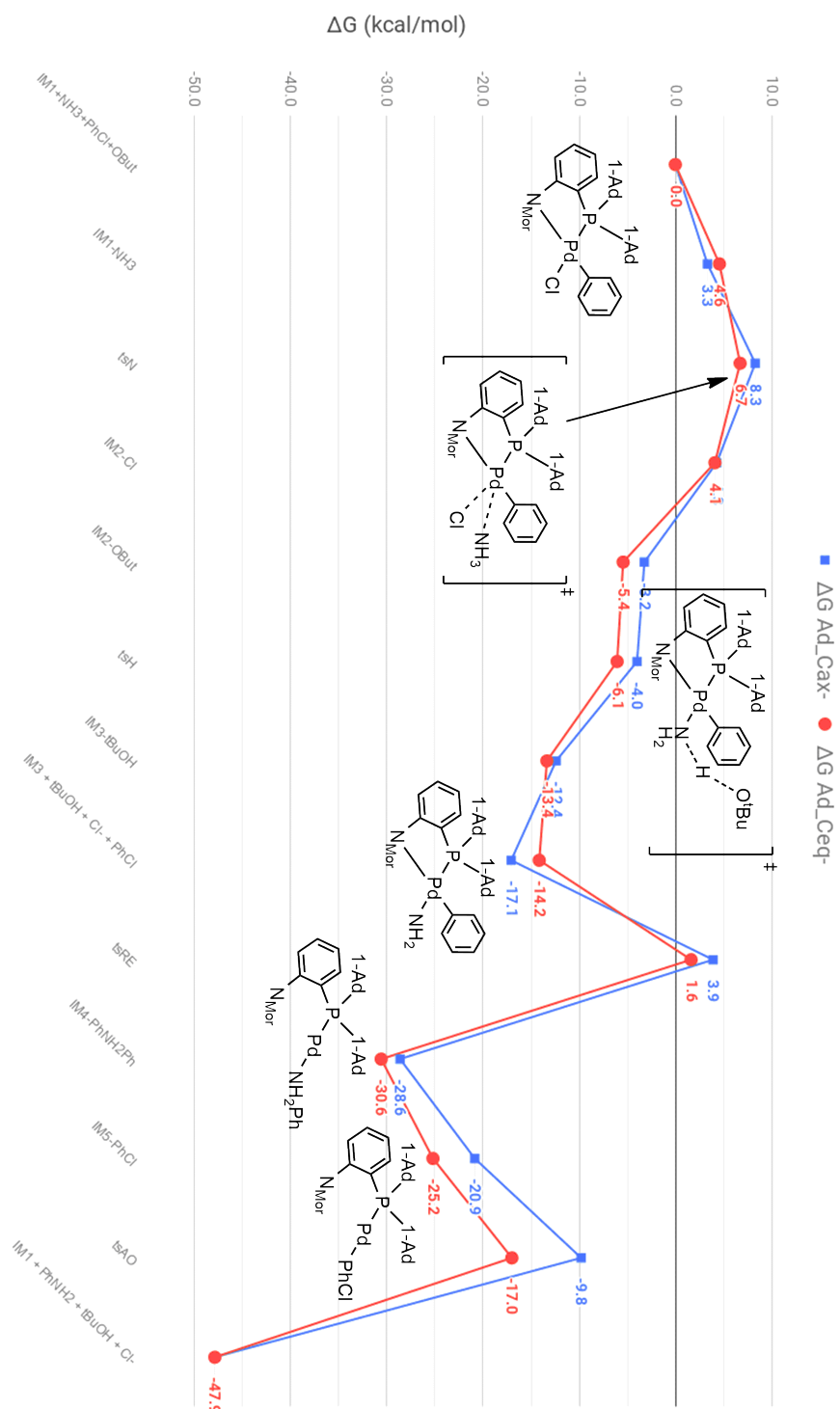


Figura 5.12: Perfil de reação para as conformação Cax- e Ceq- para o ligante Mor-DalPhos

5.1.2 Modelo de *Span* de Energia para os sistemas Mor-DalPhos

O modelo de *span* de energia (seção 3.4) correlaciona os dados de representação de energia com valores de TOF pela equação 3.4.2. Desse modo o **ESM** consegue conciliar

os dados de modelagem molecular com dados experimentais.

Os dados de resistores químicos e TOF para as duas conformações Ceq- e Cax- estão nas tabelas 5.3 e 5.4, respectivamente. A zona determinante da reação (**RDZ**) para as duas conformações são os dois intermediários **IM3**-*t*BuOH e **IM3** até o estado de transição da eliminação redutiva.

Os diferentes valores de *span* de energia para as conformações Ceq- ($\delta E = 15,8$ kcal/mol) e Cax- ($\delta E = 21,0$ kcal/mol) gerando TOFs de $4,6 \times 10^4 \text{ h}^{-1}$ e $8,9 \text{ h}^{-1}$, respectivamente. Esses valores mostram que a conformação Ceq- é mais rápida do que a Cax-.

O valor experimental do TOF para o catalisador $[\text{PdCl}(\text{Mor-DalPhos-}\kappa^2\text{-P,N})(\text{Ar})]$ é de $0,8 \text{ h}^{-1}$ usando os valores de conversão do cloreto de arila e tempo de reação do artigo de estudos de monoarilação em temperatura ambiente [24].

Esse valor de TOF experimental pode estar subestimado por utilizar o tempo total do experimento e não o tempo em que o consumo do substrato alcança o platô cinético e também por contabilizar reações paralelas e competitivas.

O valor de TOF teórico mais próximo do experimental é o da conformação Cax-. Entretanto, não é possível excluir que a conformação Ceq- não participe do ciclo catalítico por causa do TOF experimental calculado ser subestimado pelos motivos mencionados acima.

Tabela 5.3: Contribuições dos resistores químicos no modelo de *span* de energia para o catalisador $[\text{PdCl}(\text{Mor-DalPhos-}\kappa^2\text{-P,N})(\text{Ar})]$ com conformação Ceq- com ΔG em kcal/mol e os graus de controle do estado de transição (G. C. do TS) e do intermediário (G. C. do IM).

| Perfil | ΔG | tsN | tsH | tsER | tsAO | G. C. de IM |
|---|------------|------|------|-------|------|--|
| Reagentes | 0,0 | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| IM1 -NH ₃ | 4,6 | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| tsN | 6,7 | - | - | - | - | - |
| IM2 ⁺ -Cl ⁻ | 4,1 | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| IM2 ⁺ - <i>t</i> BuO ⁻ | -5,4 | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| tsH | -6,1 | - | - | - | - | - |
| IM3 - <i>t</i> BuOH | -13,4 | 0,0% | 0,0% | 20,4% | 0,0% | 20,4% |
| IM3 | -14,2 | 0,0% | 0,0% | 77,7% | 0,0% | 77,7% |
| tsER | 1,6 | - | - | - | - | - |
| IM4 -NH ₂ Ph | -30,6 | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 1,9% | 1,9% |
| IM4 -PhCl | -25,2 | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| tsAO | -17,0 | - | - | - | - | - |
| Produtos | -47,9 | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% | 0,0% |
| G.C. do TS | | 0,0% | 0,0% | 98,1% | 1,9% | TOF = $4,6 \times 10^4 \text{ h}^{-1}$ |

Tabela 5.4: Contribuições dos resistores químicos no modelo de *span* de energia para o catalisador [PdCl(Mor-DalPhos- κ^2 -P,N)(Ar)] com conformação Cax- com ΔG em kcal/mol e os graus de controle do estado de transição (G. C. do TS) e do intermediário (G. C. do IM).

| Perfil | ΔG | tsN | tsH | tsER | tsAO | G. C. do IM |
|--|------------|-------|-------|--------|-------|---------------------------|
| Reagentes | 0,0 | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % |
| IM1-NH₃ | 3,3 | 0,0% | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % |
| tsN | 8,3 | - | - | - | - | - |
| IM2⁺-Cl⁻ | 4,3 | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % |
| IM2 ⁺ - ^t BuO ⁻ | -3,2 | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % |
| tsH | -4,0 | - | - | - | - | - |
| IM3-^tBuOH | -12,4 | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % |
| IM3 | -17,1 | 0,0 % | 0,0 % | 94,4 % | 0,0 % | 97,5 % |
| tsER | 3,9 | - | - | - | - | - |
| IM4-NH₂Ph | -28,6 | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 5,6 % | 2,5 % |
| IM4-PhCl | -20,9 | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % |
| tsAO | -9,8 | - | - | - | - | - |
| Produtos | -47,9 | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % |
| G. C. do TS | | 0,0 % | 0,0 % | 94,4 % | 5,6% | TOF = 8,9 h ⁻¹ |

Uma das aproximações feitas até o momento foi negligenciar a energia reticular ($\Delta G_{reticular}$) da formação de NaCl que ocorre após a etapa de aminação na saída do ligante cloro. O modelo de *span* de energia pode ser utilizado para verificar se a TOF sofre alguma modificação com a adição da energia reticular no sistema.

A análise foi feita adicionando uma $\Delta G_{reticular}$ hipotética igual a -150 kcal/mol após o **IM2-Cl⁻**. Esse valor de energia foi escolhido para verificar se uma grande alteração de energia no sistema afeta a cinética da reação de algum modo (Tabela. 5.5).

A tabela 5.5 apresenta as mesmas contribuições dos resistores químicos, grau de controle e TOF que os resultados de **ESM** negligenciando a energia reticular, mostrando que a exclusão de sal nesse caso afeta somente a termodinâmica do sistema.

Tabela 5.5: Contribuições dos resistores químicos no modelo de *span* de energia para o catalisador [PdCl(Mor-DalPhos- κ^2 -P,N)(Ar)] com conformação Cax- com ΔG em kcal/mol aplicando a energia reticular ($\Delta G_{reticular}$) = 150 kcal/mol e os graus de controle do estado de transição (G. C. do TS) e do intermediário (G. C. do IM).

| Perfil | ΔG | tsN | tsH | tsER | tsAO | Grau de Controle de IM |
|--|------------|-------|-------|--------|-------|---------------------------|
| Reagentes | 0,0 | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % |
| IM1-NH₃ | 3,3 | 0,0% | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % |
| tsN | 8,3 | - | - | - | - | - |
| IM2⁺-Cl⁻ | 4,3 | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % |
| IM2⁺-^tBuO⁻ | -153,2 | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % |
| tsH | -154,0 | - | - | - | - | - |
| IM3-^tBuOH | -162,4 | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % |
| IM3 | -167,1 | 0,0 % | 0,0 % | 94,4 % | 0,0 % | 97,5 % |
| tsER | -146,1 | - | - | - | - | - |
| IM4-NH₂Ph | -178,6 | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 5,6 % | 2,5 % |
| IM4-PhCl | -170,9 | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % |
| tsAO | -159,8 | - | - | - | - | - |
| Produtos | -197,9 | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % | 0,0 % |
| Grau de Controle do ET | | 0,0 % | 0,0 % | 97,5 % | 2,5 % | TOF = 8,9 h ⁻¹ |

5.2 Variação dos Grupos R

Com o ciclo catalítico estabelecido para a reação de monoarilação de amônia os estudos prosseguiram com a substituição do grupo 1-Adamantil por outros grupos R com o intuito de analisar as mudanças causadas por diferentes grupos ligados ao fósforo no perfil geral da reação. A Fig. 5.13 apresenta os grupos fosfínicos estudados.

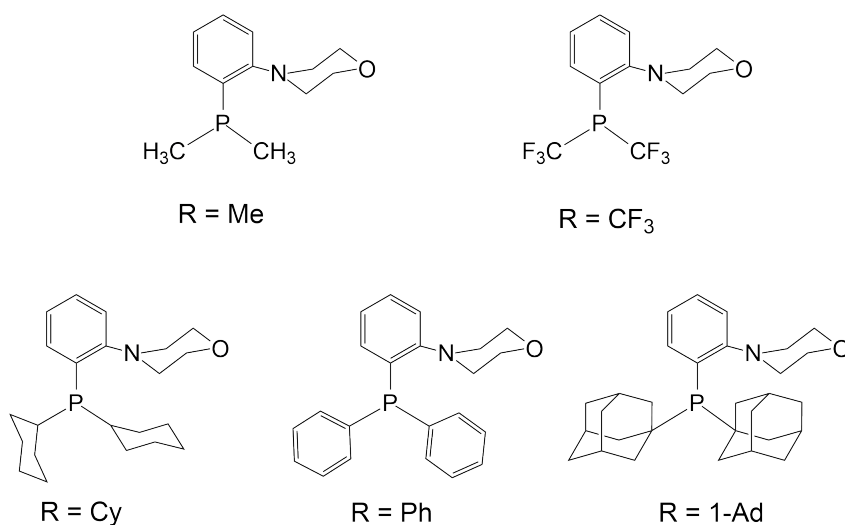


Figura 5.13: Fosfinas utilizadas para os estudos de variações dos Grupos R nas fosfinas do tipo PR₂(2-N-Morfolina-Ph).

Como foi discutido na introdução a mudança dos grupos R em fosfinas muda a carac-

terística da ligação- σ e π em complexos com ligantes fosfínicos. Para avaliar a força da doação σ e π das fosfinas apresentadas na Fig. 5.13 foi empregada a metodologia descrita por Mariusz P. Mitoraj e Artur Michalak, que através das energias HOMO e LUMO das fosfinas livres na geometria de coordenação ao centro metálico [8].

Os valores de energia para os orbitais HOMO e LUMO para as fosfinas estudadas nessa seção estão na Fig. 5.14. Quanto maior a energia do orbital HOMO maior é o seu carácter σ -doador e quanto menor a energia do LUMO maior o carácter ácido- π [8].

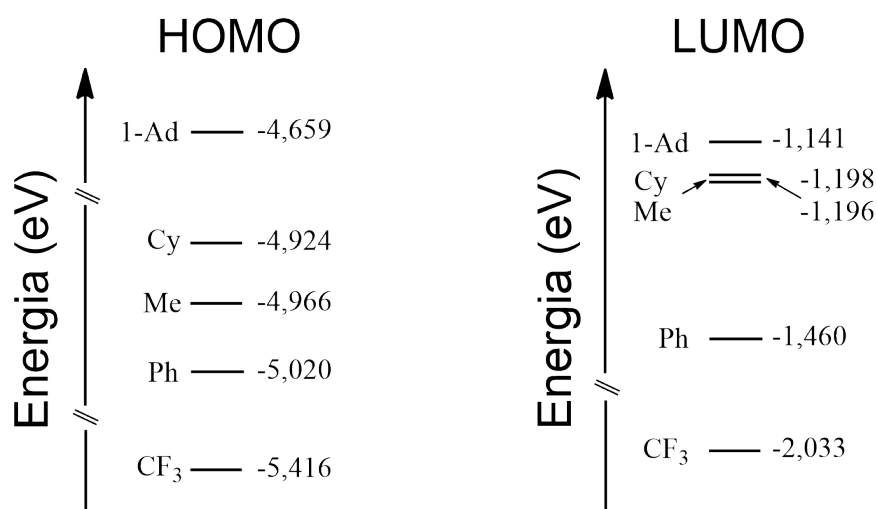


Figura 5.14: Energia dos orbitais HOMO (esquerda) e LUMO (direita) para os diferentes grupos R nas fosfinas do tipo $\text{PR}_2(2\text{-N-Morfolina-Ph})$ com a morfolina na conformação Ce_q .

O cálculo de energia dos orbitais de fronteira corrobora com o que é esperado segundo o efeito indutivo em compostos orgânicos. Já o carácter π -receptor é maior para os grupos retiradores de elétrons do que os grupos alquílicos, dentre os grupos alquílicos não há grandes distinções entre 1-Ad, Me e Cy com relação ao carácter ácido π .

As duas fosfinas com propriedades eletrônicas opostas são as fosfina com 1-Adamantil, maior σ -doador e menor capacidade de retrodoção $\text{M} \rightarrow \text{L}$, e a fosfina com CF_3 que resulta na menor densidade eletrônica no fósforo, e o melhor potencial de ligação π com o Paládio.

As diferentes propriedades eletrônicas do ligantes afetam a eliminação reductiva e a adição oxidativa de formas distintas, como mencionado por Hartwig [54]. Grupos retiradores de elétrons aceleram a etapa de **tsER** e diminuem a velocidade da **tsAO**; para grupos doadores de elétrons o efeito inverso esperado.

Apesar das características eletrônicas distintas as diferenças estruturais entre os grupo R no complexo $[\text{Pd}(\text{NH}_3)(\text{PR}_2(2\text{-N-Morfolina-Ph-}\kappa^2\text{-P,N})(\text{Ph}))]^+$ são pequenas, exceto no parâmetro $\%V_{bur}$ que segue a tendência do volume do grupo R (Tabela 5.6).

Tabela 5.6: Parâmetros geométricos para o complexo $[\text{Pd}(\text{NH}_3)(\text{PR}_2(2\text{-N-Morfolina-Ph-}\kappa^2\text{-P,N})(\text{Ph}))]^+$ com distâncias de ligação em Å, ângulos em graus ($^\circ$) e $\%V_{bur}$ em porcentagem

| Me | CF ₃ | Cy | Ph | 1-Ad |
|-------|-----------------|-------|-------|-------|
| 2,22 | 2,21 | 2,28 | 2,22 | 2,28 |
| 2,22 | 2,20 | 2,21 | 2,22 | 2,24 |
| 178,2 | 178,0 | 176,4 | 178,6 | 177,6 |
| 88,6 | 85,4 | 84,8 | 87,7 | 82,7 |
| 84,6 | 82,0 | 81,8 | 84,3 | 84,9 |
| 44,0 | 46,7 | 48,2 | 47,6 | 53,6 |

Para avaliar melhor como os grupos R estão dispostos no espaço foram feitos mapas de ocupação para todos os ligantes estudados avaliando-se somente o volume das fosfinas (Fig. 5.15). Os mapas de ocupação mostram o volume ocupado somente pelo ligante $\text{PR}_2(2\text{-N-Morfolina-Ph})$ no complexo empregado para análise.

O menor impedimento estérico ocorre com o grupo metila em que o volume dos grupos alquílicos se localizam na porção posterior do complexo, a $-1,5 \text{ \AA}$ em relação ao centro da esfera.

Todos os grupos R, exceto a metila, têm uma parcela de ocupação em torno das posições axiais do centro metálico. O volume ocupado pelos grupos R é demarcada pela coloração verde acima e abaixo do centro da esfera. O impedimento estérico em ordem crescente é $\text{Me} < \text{CF}_3 < \text{Ph} < \text{Cy} < \text{1-Ad}$.

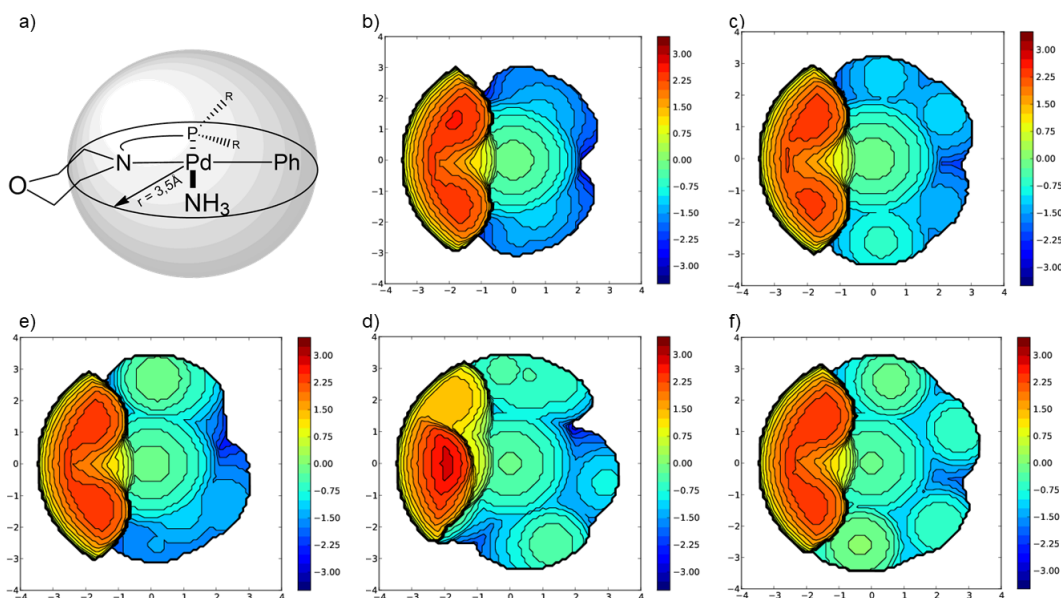


Figura 5.15: Mapas de ocupação para o intermediário **IM2** com conformação Cax- na orientação do complexo a) e com os grupos R = b) Me, c) CF₃, d) Cy, e) Ph e f) 1-Ad.

5.2.1 Perfil de Reação para a variação dos grupos R

Conformação Cax-

O perfil de reação para as fosfinas variando o grupo R (Fig. 5.16) foi feita utilizando as conformações Cax- no grupo morfolina. Todos os mecanismos são muito próximos estruturalmente para todos os grupos R.

As tendências das barreiras de ativação são as mesmas para todos os grupos R (Tabela 5.7) com os maiores valores de barreira para a etapa de **ER**. Dentre os grupos R a maior barreira de ativação é obtida com 1-Ad, enquanto a menor ocorre com $R = CF_3$.

Importante ressaltar que a literatura discute a necessidade de usar fosfinas ricas em elétrons para que a **ABH** seja realizada [20]. Entretanto, o perfil energético do grupo R com a menor densidade eletrônica e o segundo menor valor de $\%V_{bur}$, CF_3 , tem a menor barreira de ativação na etapa determinante.

Segundo o perfil de reação não há motivos para catalisadores de paládio com fosfinas do tipo $PR_2(2-N\text{-Morfolina-Ph})$ com baixa densidade eletrônica não catalisar a monoarilação de amônia. Essa regra empírica, do uso de fosfinas ricas em elétrons para a **ABH**, pode ser consequência da necessidade da etapa de pré-catalise para a formação da espécie ativa provinda da reação entre a fonte de paládio e fosfina livre.

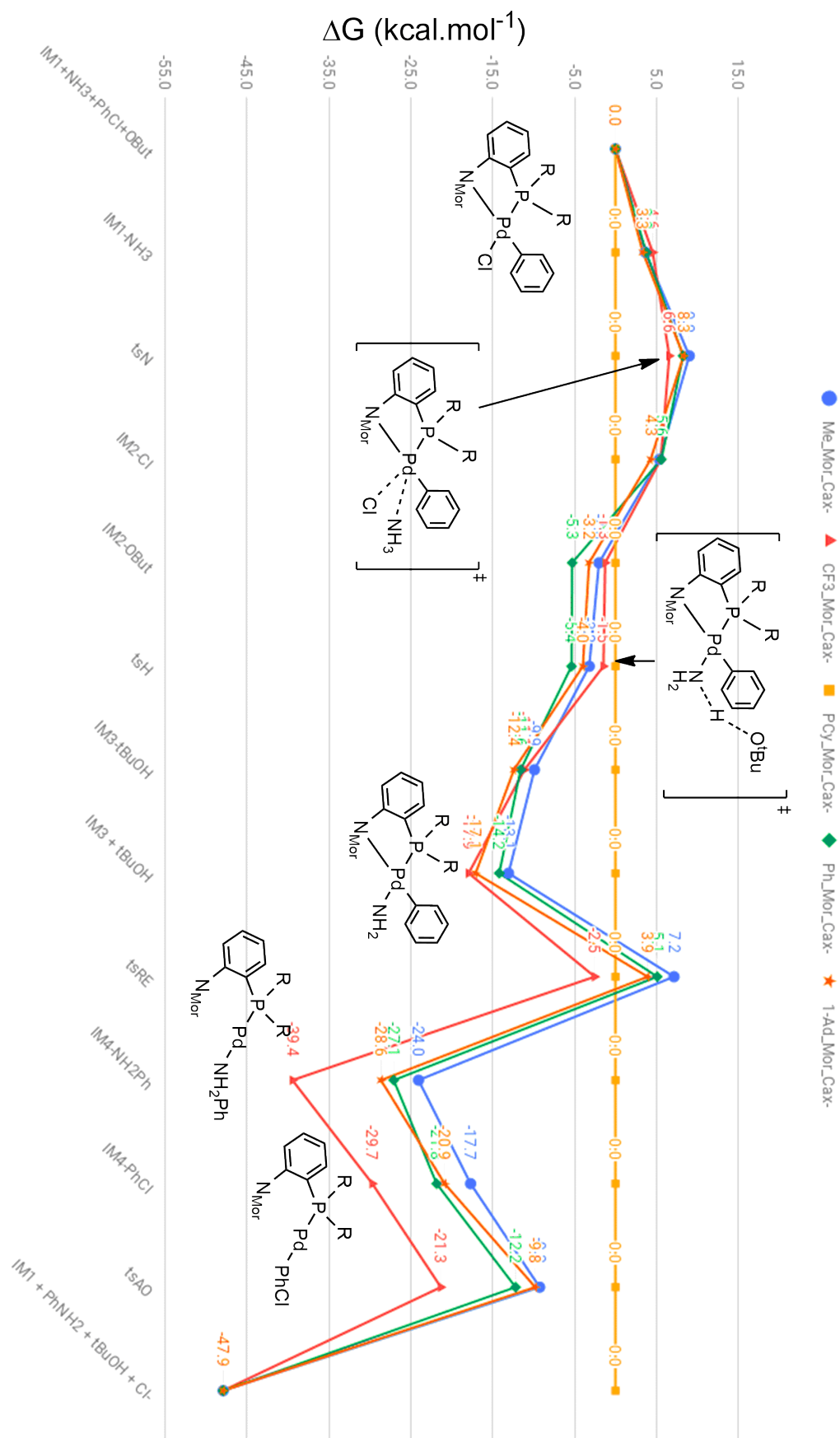


Figura 5.16: Perfil de reação para a variação dos grupos R na fosfina ($\text{PR}_2(2\text{-N-Morfolina-Ph})$) na reação de monoarilação de amônia.

Tabela 5.7: Barreira de ativações para as etapas de aminação (**tsN**), desprotonação (**tsH**), Eliminação Redutiva (**tsER**) e Adição Oxidativa (**tsAO**). Energia Livre de Gibbs (kcal/mol) para as variações do grupo R.

| ΔG^\ddagger (kcal/mol) | Me | | CF ₃ | | Cy | | Ph | | 1-Ad | |
|-----------------------------------|------|------|-----------------|-------------------|------|------|------|------|------|------|
| | Cax- | Ceq- | Cax- | Ceq- | Cax- | Ceq- | Cax- | Ceq- | Cax- | Ceq- |
| tsN | 5,3 | 2,1 | 2,0 | x | 3,0 | 3,0 | 4,5 | 4,2 | 5,0 | 2,2 |
| tsH* | -1,2 | -2,7 | -0,2 | 11,5 ^b | -1,2 | -1,6 | -0,1 | -2,6 | -0,8 | -0,6 |
| tsER | 20,2 | 16,8 | 15,4 | 13,6 | 19,9 | 13,8 | 19,1 | 16,3 | 21,0 | 15,8 |
| tsAO | 8,4 | 9,6 | 8,4 | 10,3 | 9,3 | 6,4 | 9,6 | 8,3 | 11,1 | 8,2 |

^a A barreira de ativação é positiva em Energia Potencial

^b O mecanismo **tsH** para a fosfina CF₃(Ceq-) é a protonação do alcóxido pelo amônio.

Conformação Ceq-

Dentre todos os grupos R testados, o que tem a maior diferença devido a mudança de conformação de Cax- para a Ceq- é o grupo CF₃. Durante a obtenção do estado de transição da etapa de desprotonação para o CF₃(Ceq-), o mecanismo de desprotonação não segue o mecanismo descrito anteriormente, mas pela aproximação da NH₃ ao alcóxido-complexo.

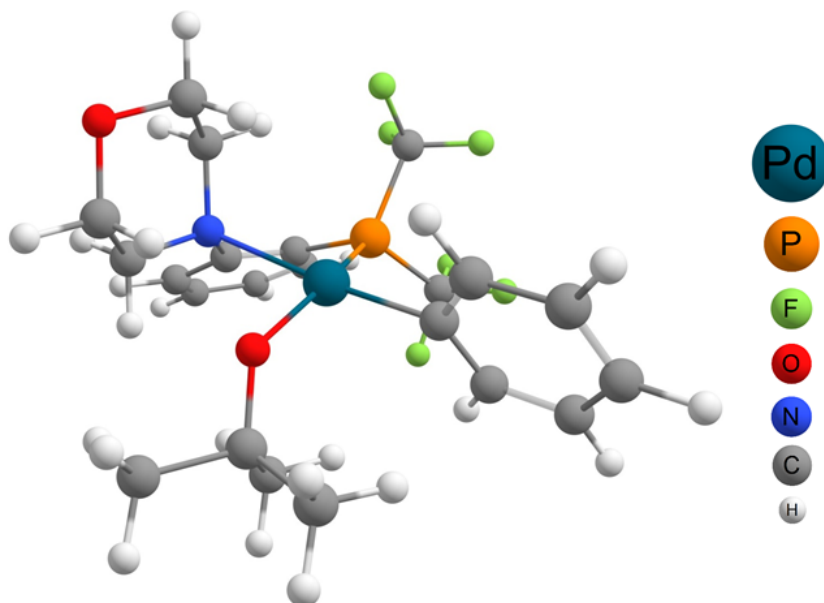


Figura 5.17: Estrutura do intermediário do alcóxido-complexo $[\text{Pd}(\text{}^t\text{BuO}^-)(\text{P}(\text{CF}_3)_2(2\text{-N-Morfolina-Ph-}\kappa^2\text{-P,N})(\text{Ph}))]$.

A primeira etapa para o CF₃(Ceq-) é a substituição do ligante cloro pelo $\text{}^t\text{BuO}^-$. Esse mecanismo não foi encontrado até o momento, mas pode ocorrer de duas formas distintas, por mecanismo íntimo associativo, análogo ao **tsN** ou por um mecanismo dissociativo.

O perfil de reação para a conformação Ceq- segue a mesma tendência para o que foi discutido na seção 5.1.1, em que a maioria das barreiras de ativação diminuem, exceto para a adição oxidativa dos grupos Me e CF₃.

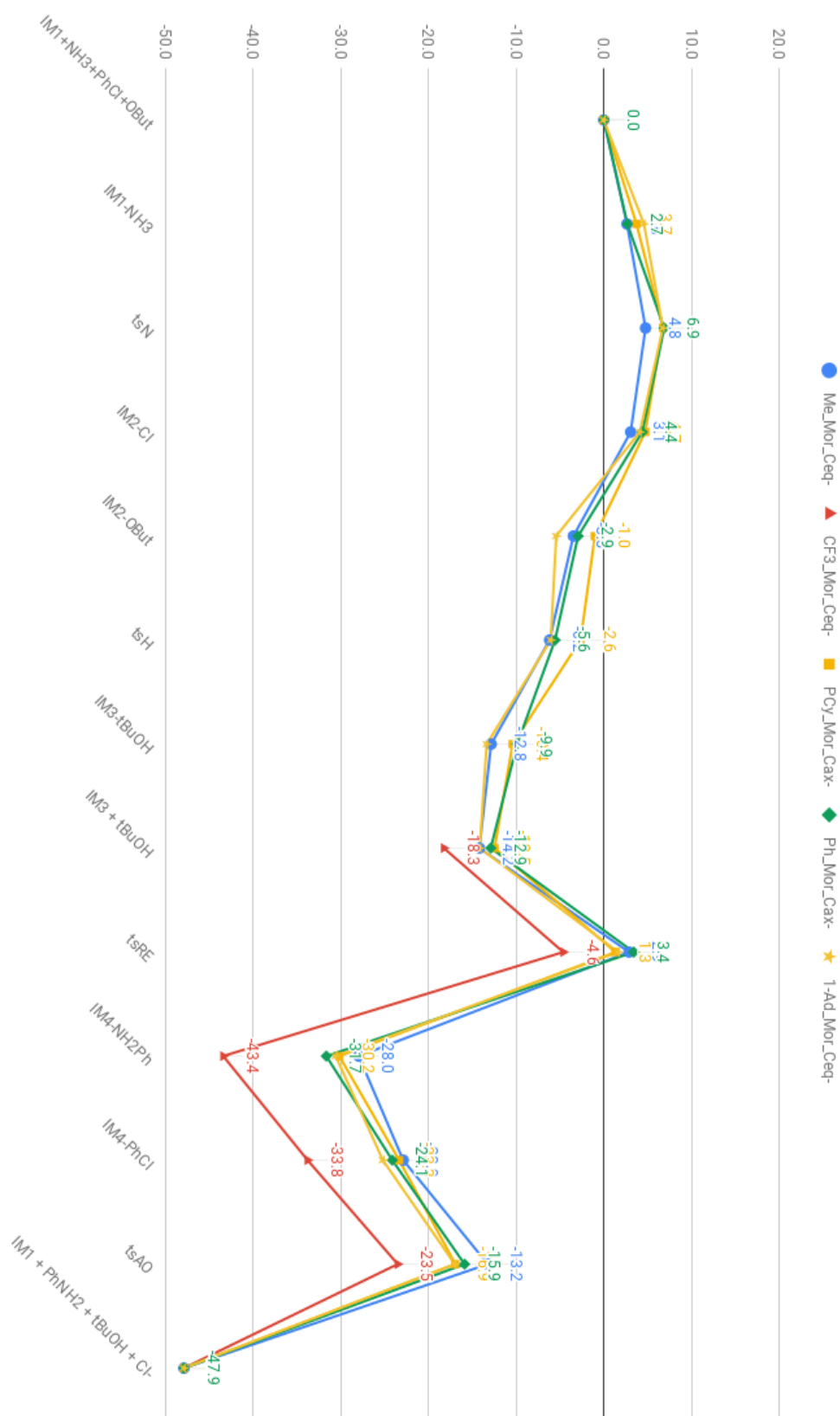


Figura 5.18: Perfil de reação para a variação dos grupos R na conformação Ceq- do grupo morfolina

5.2.2 Modelo de *span* de Energia para a variação de grupos R

A aplicação do **ESM** facilita a análise comparativa das tendências obtidas para os grupos R e as conformações preferenciais estudadas (Ceq- e Cax-). Os parâmetros de TOF, grau de controle do intermediário e estado de transição, além do próprio valor do *span* de energia (δE) evidenciam os perfis de energia preferenciais para cada conformação.

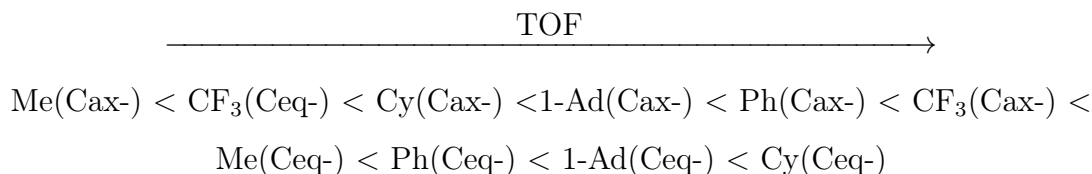
Analisando-se os valores de TOF para todos os grupos R, observa-se a mesma tendência discutida anteriormente. Ao se comparar os TOFs resultantes de cada conformação, conclui-se que a reação envolvendo a conformação Ceq- é mais rápida que a reação com a conformação Cax-.

Na tabela 5.8 a linha **RDZ** indica qual o intermediário e estado de transição que determinam o valor de *span* de energia. Em quase todos os casos esse valor é determinado pelo **IM3** e a etapa de eliminação redutiva, exceto para o grupo CF_3 que o δE é determinado pelo **IM4-NH₂Ph** até a etapa de adição oxidativa.

Tabela 5.8: Parâmetros obtidos pelo modelo de *span* de energia com TOF (h^{-1}), zona determinante de reação (RDZ) *span* de energia (δE) em kcal/mol, grau de controle do intermediário (G.C. IM) e grau de controle do estado de transição (G.C. ET)

| Conf. | Cax- | | | | |
|-----------------------|-------------------|--------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Grupos R | Me | CF₃ | Cy | Ph | 1-Ad |
| TOF (h^{-1}) | 34,4 | $1,1 \times 10^3$ | 60,9 | $1,6 \times 10^2$ | 88,9 |
| RDZ | IM3→ER | IM4-NH₂Ph→AO | IM3→ER | IM3→ER | IM3→ER |
| δE (kcal/mol) | 20,2 | 18,1 | 19,9 | 19,3 | 21,0 |
| G.C. IM | 99,5 % | 99,0 % | 98,7 % | 98,7 % | 97,4 % |
| G.C. ET | 100 % | 99,0 % | 99,4 % | 99,9 % | 97,4 % |
| Conf. | Ceq- | | | | |
| Grupos R | Me | CF₃ | Cy | Ph | 1-Ad |
| TOF (h^{-1}) | $9,3 \times 10^3$ | 57,2 | $1,2 \times 10^6$ | $1,7 \times 10^4$ | $4,6 \times 10^4$ |
| RDZ | IM3→ER | IM4-NH₂Ph→AO | IM3→ER | IM3→ER | IM3→ER |
| δE (kcal/mol) | 16,8 | 19,9 | 13,8 | 16,3 | 15,8 |
| G.C. IM | 83,4 % | 100 % | 70,8 % | 71,2 % | 77,7 % |
| G.C. ET | 97,5 % | 100 % | 72,9 % | 71,7 % | 98,1 % |

A TOF dos grupos R também pode ser ordenada de forma crescente da seguinte maneira:



A fosfina Cy foi testada por Rylan J. Lundgren *et. al.*[24] nas condições de 110 °C, 3 equivalentes de amônia de, 2 equivalentes de base e carga de catalisador de 0,15 % por 4 horas, teve somente a formação do produto diarilado com 10 % de conversão.

Esse dado não contradiz os resultados de **ESM** obtidos para a fosfina Cy até momento, já que a etapa de pré-catalise não foi avaliada neste trabalho e no quesito de seletividade que vai ser discutida na seção 5.4.

O grau de controle indica quais intermediários e estados de transição são importantes para o TOF. Desse modo, o modelo de *span* de energia sinaliza quais estados devem ser analisados para otimizar o catalisador e acelerar a reação.

Todos os grupos R com conformação Cax- tem um grau de controle predominantes, tanto para intermediários quanto para estados de transição, com valores maiores que 95 %, isso demonstra que não há outros intervalos que possuam valores próximos de δE para o mesmo ciclo catalítico.

Já para os grupos R com conformação Ceq- os grupos Cy e Ph possuem um grau de controle do estado de transição mais difuso que os demais grupos R. Para esses dois grupos o restante da contribuição para G.C. ET está ligado à etapa de adição oxidativa.

Isso acontece devido à conformação Ceq- da morfina desestabilizar o amideto complexo e estabilizar o estado de transição da **tsER** tornando os valores $\delta E_{\text{tsER-IM3}}$ próximos aos valores de $\delta E_{\text{tsAO-(IM4-NH}_2\text{Ph)}}$ (Tabela 5.9). Isso leva a contribuição do grau de controle a ser mais difusa do que na conformação Cax-.

5.3 Variação dos Grupos N-doadores

Para os estudos variando os grupos N-doadores foi utilizado a metila como grupo R ligado ao fósforo devido ao menor custo computacional e pelo fato de seguir a mesma tendência cinética que os grupos 1-Adamantil.

Os grupos N-doadores estudados foram alguns dos grupos empregados no trabalho que evidenciou o uso da fosfina Mor-DalPhos para a monoarilação de amônia [24]. Os grupos

Tabela 5.9: Valores de Energia Livre de Gibbs, valores de *span* de Energia em kcal/mol e grau de controle em porcentagem dos intermediários e estados de transição dos grupos R = Cy e Ph com maior contribuição para o modelo de *span* de energia

| Grupo(Conf.) | Cy(Cax-) | Cy(Ceq-) | Ph(Cax-) | Ph(Ceq-) |
|---|----------|----------|----------|----------|
| $\Delta G_{\mathbf{IM3}}$ (kcal/mol) | -11,9 | -12,5 | -14,2 | -12,9 |
| $\Delta G_{\mathbf{tsER}}$ (kcal/mol) | 5,1 | 1,3 | 5,1 | 3,4 |
| $\Delta G_{\mathbf{IM4-NH_2Ph}}$ (kcal/mol) | -26,8 | -30,2 | -27,1 | -31,7 |
| $\Delta G_{\mathbf{tsAO}}$ (kcal/mol) | -10,0 | -16,9 | -12,2 | -15,9 |
| $\delta E_{\mathbf{tsER-IM3}}$ (kcal/mol) | 19,9 | 13,8 | 19,3 | 16,3 |
| $\delta E_{\mathbf{tsAO(IM4-NH_2Ph)}}$ (kcal/mol) | 16,9 | 13,2 | 14,9 | 15,8 |
| G.C. do IM3 | 99,4 % | 70,77 % | 98,7 % | 71,2 % |
| G.C. do tsER | 98,8 % | 72,9 % | 99,9 % | 71,7 % |
| G.C. do IM4-NH₂Ph | 0,6 % | 27,1 % | 0,1 % | 28,32 % |
| G.C. do tsAO | 0,6 % | 27,1 % | 0,1 % | 28,32 % |

Valores de energia empregados nessa tabela foram obtidos da Fig. 5.16 e 5.18

N-doadores são Morfolina (Mor), Piperidina (Pp), Dimetilamina (NMe₂) e -CH₂NMe₂ (MeNMe₂) (Fig. 5.19).

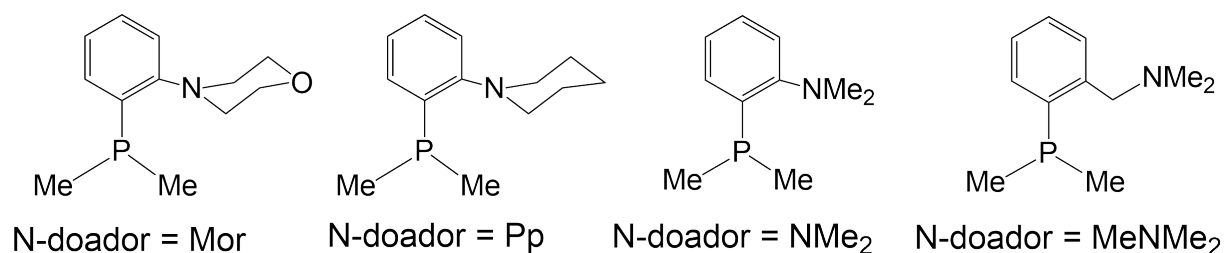


Figura 5.19: Fosfinas utilizadas para os estudos de variações dos grupos N nas fosfinas do tipo (PMe₂(2-N-(N-doador))-Ph)

O grupo piperidina se diferencia da morfolina pela ausência do átomo de oxigênio na posição 4 do anel do grupo N-doador, enquanto os grupos MeNMe₂ e NMe₂ são menores e diferenciam entre si pelo espaçador metileno no MeNMe₂ garantido um maior ângulo de mordida que o NMe₂.

O grupo MeNMe₂ é o que tem a menor distância de ligação Pd-N_{doador} (d = 2,28) devido ao espaçador metileno que permite uma melhor acomodação do ligante evidenciado pelo maior ângulo de mordida de toda a série 5.10.

A distância da ligação Pd-N_{doador} para os grupos com esqueleto carbônico cíclico também depende da conformação que os anéis adotam. A conformação Cax- tem a menor distância e a Ceq- a maior, essa diferença pode estar correlacionada com a proximidade

do anel ao ligante trans ao fósforo.

Tabela 5.10: Parâmetros geométricos para o complexo $[\text{Pd}(\text{NH}_3)(\text{PMe}_2(2-(\text{N-doador}))-Ph)]\kappa^2\text{-P,N}(\text{Ph})]^+$ com distâncias de ligação em Å e ângulos em graus ($^\circ$) e $\%V_{bur}$ em porcentagem.

| Parâmetro Geométrico | Mor(Cax-) | Mor(Ceq-) | Pp(Cax-) | Pp(Ceq-) | NMe ₂ | MeNMe ₂ |
|-------------------------------------|-----------|-----------|----------|----------|------------------|--------------------|
| Pd-N _{doador} (Å) | 2,32 | 2,45 | 2,32 | 2,42 | 2,30 | 2,28 |
| P-Pd-N ($^\circ$) | 84,6 | 81,3 | 84,6 | 82,0 | 84,6 | 93,4 |
| NH ₃ -Pd-Ph ($^\circ$) | 88,6 | 82,0 | 87,9 | 82,0 | 88,2 | 87,1 |
| $\%V_{bur}$ (%) | 44,0 | 46,0 | 44,1 | 46,6 | 43,1 | 45,2 |

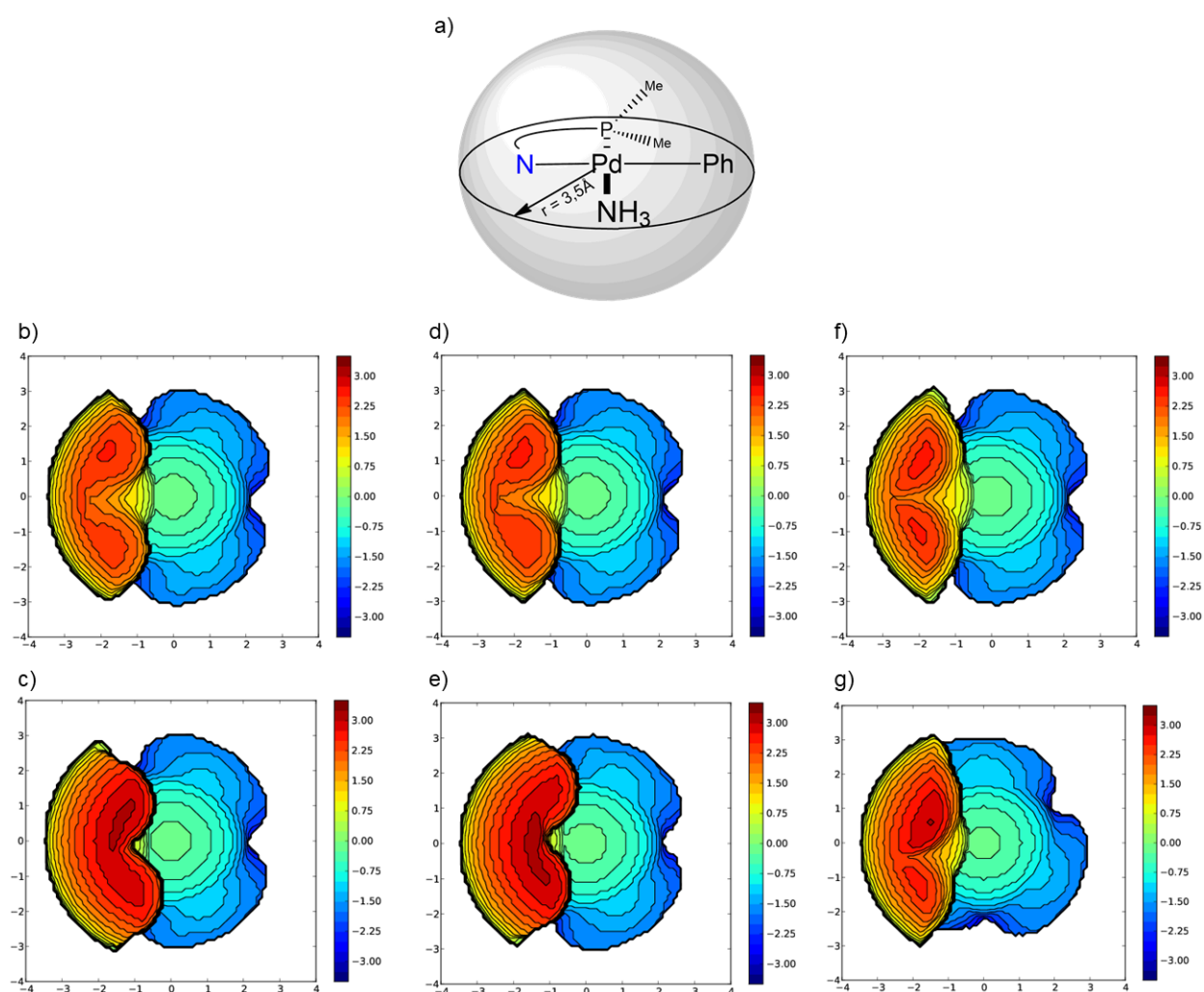


Figura 5.20: Mapas de ocupação para o intermediário **IM2** na orientação do complexo (a) e com os grupos N-doadores = b) Mor(Cax-), c) Mor(Ceq-), d) Pp(Cax-), e) Pp(Ceq-), f) NMe₂ e g) MeNMe₂.

O mapa de ocupação para o grupo MeNMe₂ (Fig. 5.20(g)) o volume ocupado na parte posterior, região azul relacionado as metilas ligadas ao fósforo, é ligeiramente rotacionada comparada aos outros grupos N-doadores. Essa rotação é causada pelo espaçador metileno

para que a geometria do complexo mantenha-se quadrado planar (Fig. 5.21).

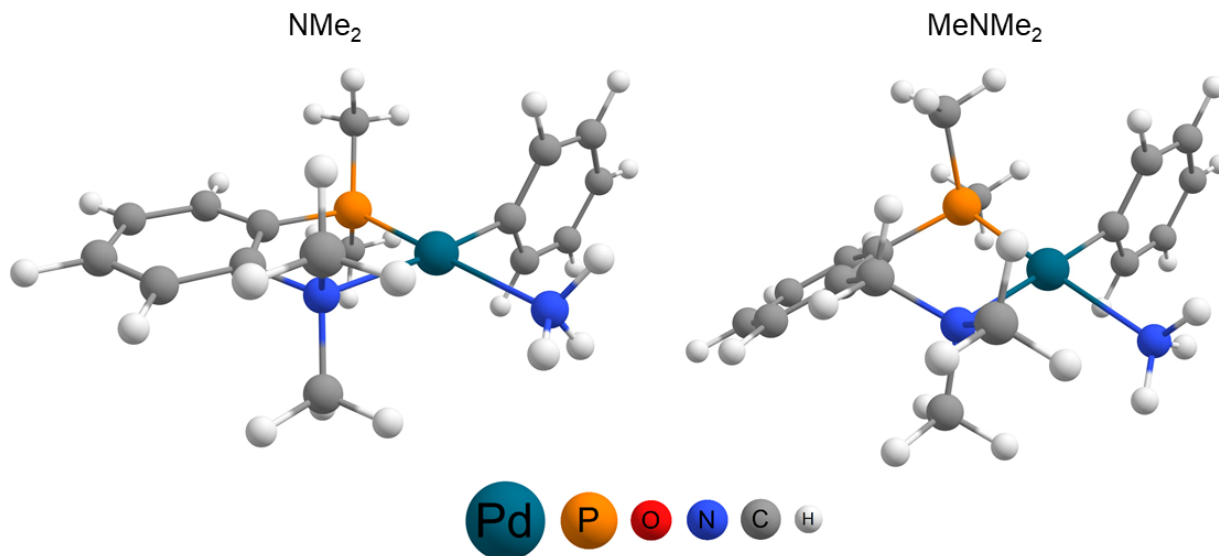


Figura 5.21: Estruturas otimizadas para o **IM2** para os grupos N-doadores NMe₂ (esquerda) e MeNMe₂ (direita)

O perfil de reação para os diferentes grupos N-doadores seguem o mesmo ciclo catalítico e com os mesmos tipos de mecanismos que foram obtidos anteriormente. O grupo que apresenta as menores energias é a Mor(Ceq-) e os que apresentam as maiores energias são os grupos NMe₂ e MeNMe₂ (Fig. 5.22).

Os valores de energia são condizentes com os dados experimentais [24], todos menores que 25 kcal/mol indicando mais uma vez que as conversões baixas podem estar relacionadas com a fonte de paládio utilizada e a pré-catalise.

A etapa limitante para todos os grupos N-doadores é a eliminação redutiva, demonstrando que as ligações σ e π M-P afeta de forma mais brusca a reatividade do catalisador.

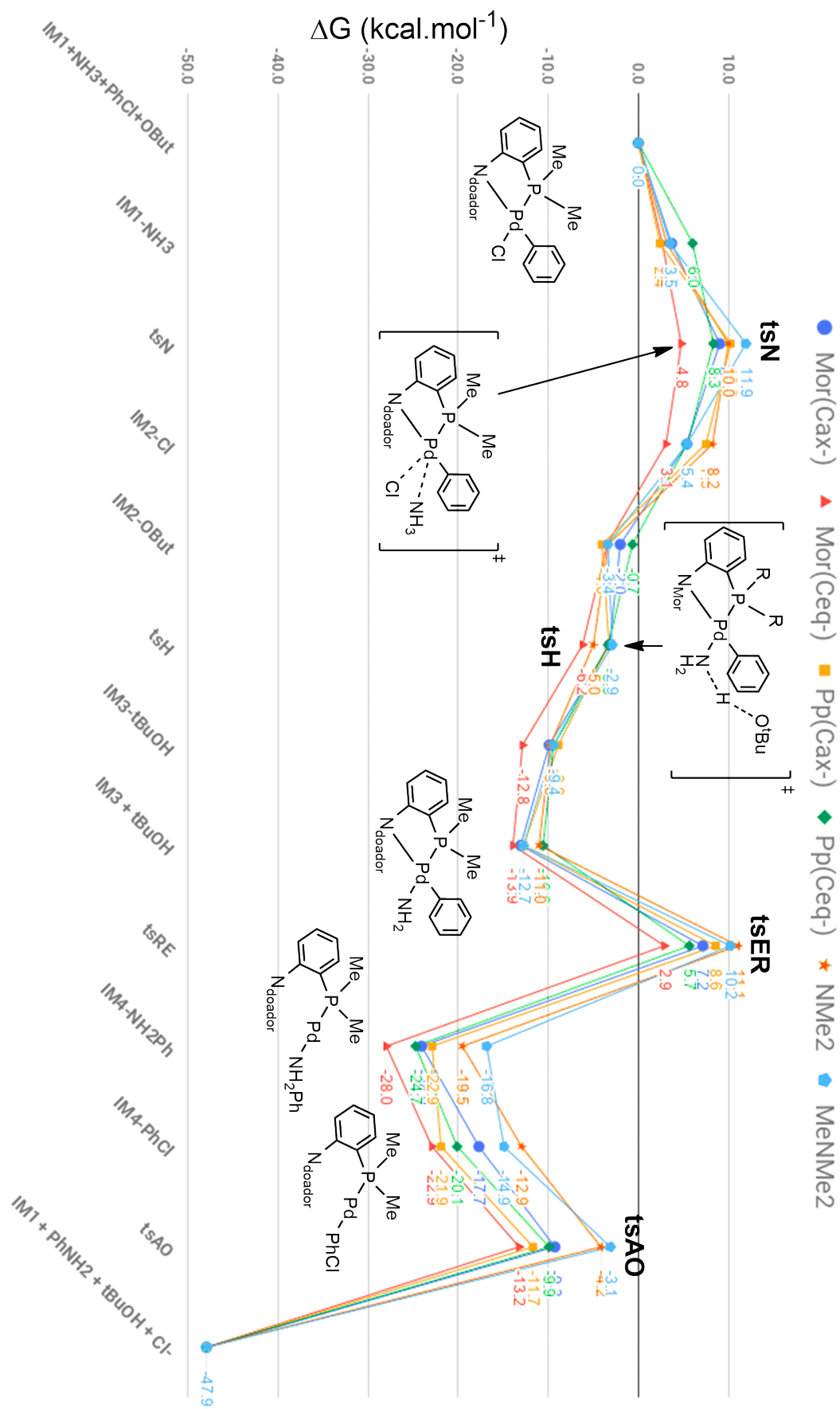


Figura 5.22: Perfil de reação para a variação dos grupos N-doadores utilizando metilas ligadas ao fósforo

Os maiores valores de barreira de ativação são dos grupos NMe₂ e MeNMe₂ com 22,1 e 22,9 kcal/mol, respectivamente. Os maiores valores para as aminas alifáticas indica que o uso de heterociclos com nitrogênio como átomo doador são mais adequados para a otimização dessa classe de ligantes para o acoplamento cruzado C-N, especificamente para a monoarilação de amônia.

Importante ressaltar que apesar da barreira de ativação da **tsER** ser a maior para grupo MeNMe₂ do que NMe₂ os dados experimentais mostram uma conversão de 22 % comparada com 8% para o grupo NMe₂ (Fig. 1.18 [24]). Essa divergência pode estar correlacionada a seletividade NH₂Ph : NHP₂ de cada grupo N-doador já que o consumo do cloreto de arila é de dois equivalentes para a formação do produto diarilado enquanto que a formação de NH₂Ar consome um equivalente partindo do substrato amônia.

Tabela 5.11: Barreira de ativações para as etapas de aminação (**tsN**), desprotonação (**tsH**), Eliminação Redutiva (**tsER**) e Adição Oxidativa (**tsAO**) em Energia Livre de Gibbs (kcal/mol) para as variações do grupo N-doador

| ΔG^\ddagger (kcal/mol) | Mor(Cax-) | Mor(Ceq-) | Pp(Cax-) | Pp(Ceq-) | NMe ₂ | MeNMe ₂ |
|--------------------------------|-----------|-----------|----------|----------|------------------|--------------------|
| tsN | 5,3 | 2,1 | 7,8 | 2,3 | 6,8 | 8,4 |
| tsH* | -1,2 | -2,7 | 0,8 | -2,7 | -1,7 | 0,5 |
| tsER | 20,2 | 16,8 | 21,3 | 16,2 | 22,1 | 22,9 |
| tsAO | 8,4 | 9,6 | 10,2 | 10,2 | 8,8 | 11,8 |

* A barreira de ativação é positiva em Energia Potencial

Apesar das energias no perfil de reação serem menores para o grupo Morfolina, as barreiras de ativação, principalmente para a etapa limitante, do grupo Pp(Ceq-) são comparáveis com a Mor(Ceq-). Essa informação indica que a aplicação do catalisador análogo ao [PdCl(Mor-DalPhos- κ^2 -P,N)(Ar)] poderia ser empregado na reação de monoarilação de amônia em temperatura ambiente, poderia alcançar conversões similares.

5.3.1 Modelo de *span* de Energia para a variação de grupos N-doadores

Os dados obtidos pelo modelo de *span* de energia para os grupos N-doadores indicam que o amideto complexo e o estado de transição da **ER** controlam o TOF da reação evidenciado pelos valores do parâmetro de grau de controle.

O valor de δE para todos os grupos N-doares coincidem com o valor da barreira de ativação da eliminação redutiva, evidenciando que neste caso o modelo de *span* de energia e a análise de barreira de ativação alcançam a mesma conclusão.

Os valores de TOF (consequentemente os valores de δE) indicam que os ligantes mais

lentos são NMe₂ e MeNMe₂ em contraste os grupos Pp e Mor. Essa informação es Os ligantes mais lentos são os menores valores de TOF . Isto está de acordo com os resultados experimentais reportados para essa reação [24].

Os valores de TOF e δE para as conformações do grupo Pp seguem a mesma tendência observada anteriormente para a Morfolina e suportam a afirmação sobre a viabilidade do grupo Pp(Ceq-) na reação de monoarilação de amônia em temperatura ambiente.

Tabela 5.12: Parâmetros obtidos pelo modelo de span de energia com TOF (h⁻¹), *Span* de energia (δE) em kcal/mol, zona determinante de reação (RDZ), grau de controle do intermediário (G.C. IM) e grau de controle grau de controle do estado de transição (G.C. ET) para a série de grupos N-doadores

| Grupos N | Mor(Cax-) | Mor(Ceq-) | Pp(Cax-) | Pp(Ceq-) | NMe ₂ | MeNMe ₂ |
|------------------------|--------------------------------------|-----------------------|----------|-----------------------|------------------|--------------------|
| TOF (h ⁻¹) | 34,4 | 9,3 x 10 ³ | 5,5 | 2,3 x 10 ⁴ | 1,4 | 0,3 |
| RDZ | ----- IM3 → tsER ----- | | | | | |
| δE (kcal/mol) | 20,2 | 16,8 | 21,3 | 16,2 | 22,1 | 22,9 |
| G.C. do IM | 99,5 % | 83,4 % | 99,8 % | 80,9 % | 88,8 % | 99,7 % |
| G.C. do ET | 100 % | 97,5 % | 100 % | 92,5 % | 100 % | 100 % |

5.4 Seletividade entre NH₃ e NH₂Ph

Até o momento os resultados discutidos foram para a formação da anilina que é o produto de interesse na monoarilação de amônia. Todavia as aminas primárias formadas através do acoplamento cruzado C-N podem atuar como substrato e sofrer subsequentes arilações formando aminas secundárias e/ou terciárias.

Dentre os sistemas reportados experimentalmente com a família de fosfinas DalPhos, os produtos detectados da reação de aminação de Buchwald-Hartwig foram o NH₂Ar e NHar₂, sem nenhuma evidência do produto triarilado [24]. No artigo que reporta a monoarilação de amônia em temperatura ambiente com a Mor-DalPhos não há informação da razão NH₂Ar : NHar₂ [25].

Na tabela 5.13 foram compilados os dados para facilitar a comparação nessa seção com os dados energia calculados neste trabalho.

O ΔG_r para a formação do produto diarilado é de -58,6 kcal/mol, essa reação é -10,7 kcal/mol mais exergônica que a formação da anilina ($\Delta G_r = 47,9$ kcal/mol). Essa diferença de energia indica que o produto termodinâmico da reação é o NHPH₂, ou seja, com tempo suficiente e cloreto de arila disponível toda anilina seria convertido em diarilamina (Fig. 5.23, Fig.5.24).

Tabela 5.13: Dados de conversão e seletividade retirados do artigo [24] para a família de fosfinas DalPhos (P(1-Ad)₂(2-(N-doador)-Ph) na reação descrita na Fig. 1.18 com temperatura de 110 °C, a carga de catalisador utilizada foi 0,15mol% e o tempo de reação de 4 h.

| Fosfinas | Mor | Mor (65 °C)* | Pp | NMe ₂ | MeNMe ₂ |
|--|------|--------------|------|------------------|--------------------|
| Conversão | 84% | 98% | 87% | 8% | 22% |
| NH ₂ Ar : NHar ₂ | 14:1 | 23:1 | 10:1 | 5:1 | 1:1,9 |
| NH ₂ Ar : NHar ₂ (%) | 93% | 95% | 91% | 83% | 34% |

* Para reação a 65 °C a carga de catalisador de 1,5 mol% a conversão

Importante ressaltar que o ligante NH₂Ph que forma o produto diarilamina somente está presente nas etapas de aminação, desprotonação e eliminação reductiva. A adição oxidativa não possui o ligante NH₃/NH₂Ph coordenados ao catalisador.

A etapa de desprotonação com o ligante anilina não foi avaliada pelo fato de a etapa de desprotonação para a amônia é controlada pela difusão. Sabendo-se que a anilina tem um pKa menor que a amônia, assumir que a desprotonação da anilina também é controlada por difusão é bastante segura.

Os dados apresentados nessa seção são preliminares e os perfis de reação com o substrato NH₂Ph não foram obtidos para todas as fosfinas estudadas neste trabalho. Por esse motivo serão apresentados somente os dados para as fosfinas NMe₂, NMe₂ e Pp.

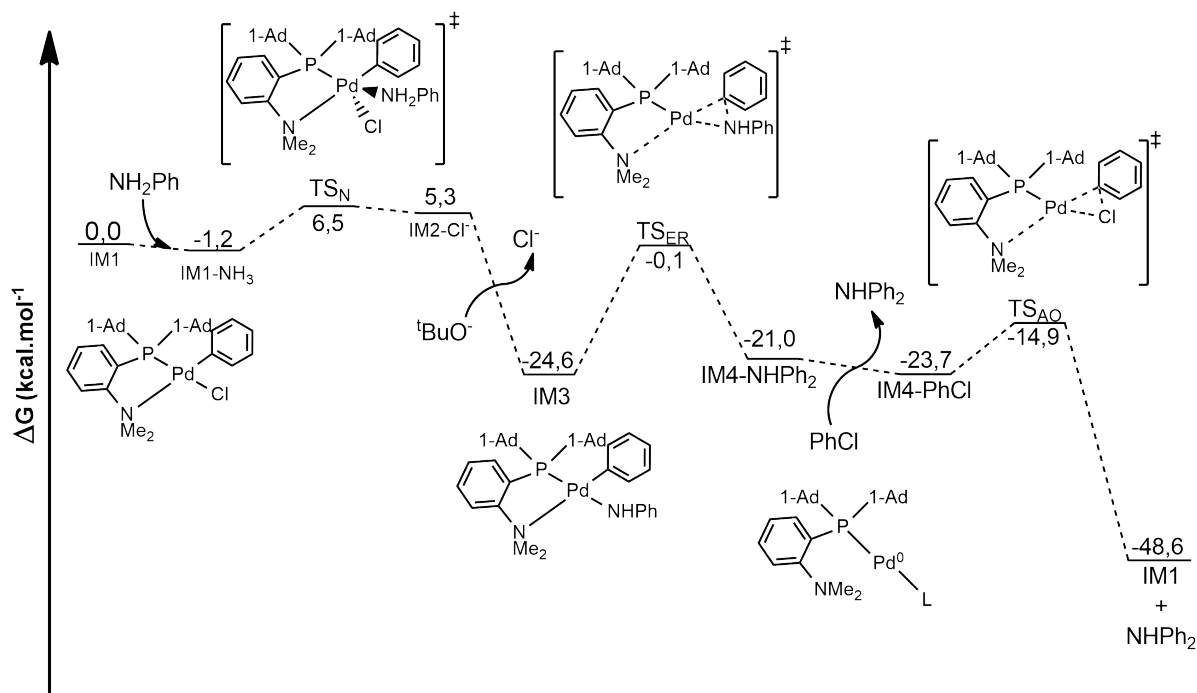


Figura 5.23: Perfil de reação comparativo entre NH₃ e NH₂Ph para a a fosfina (PMe₂(2-N-(NMe₂))-Ph)

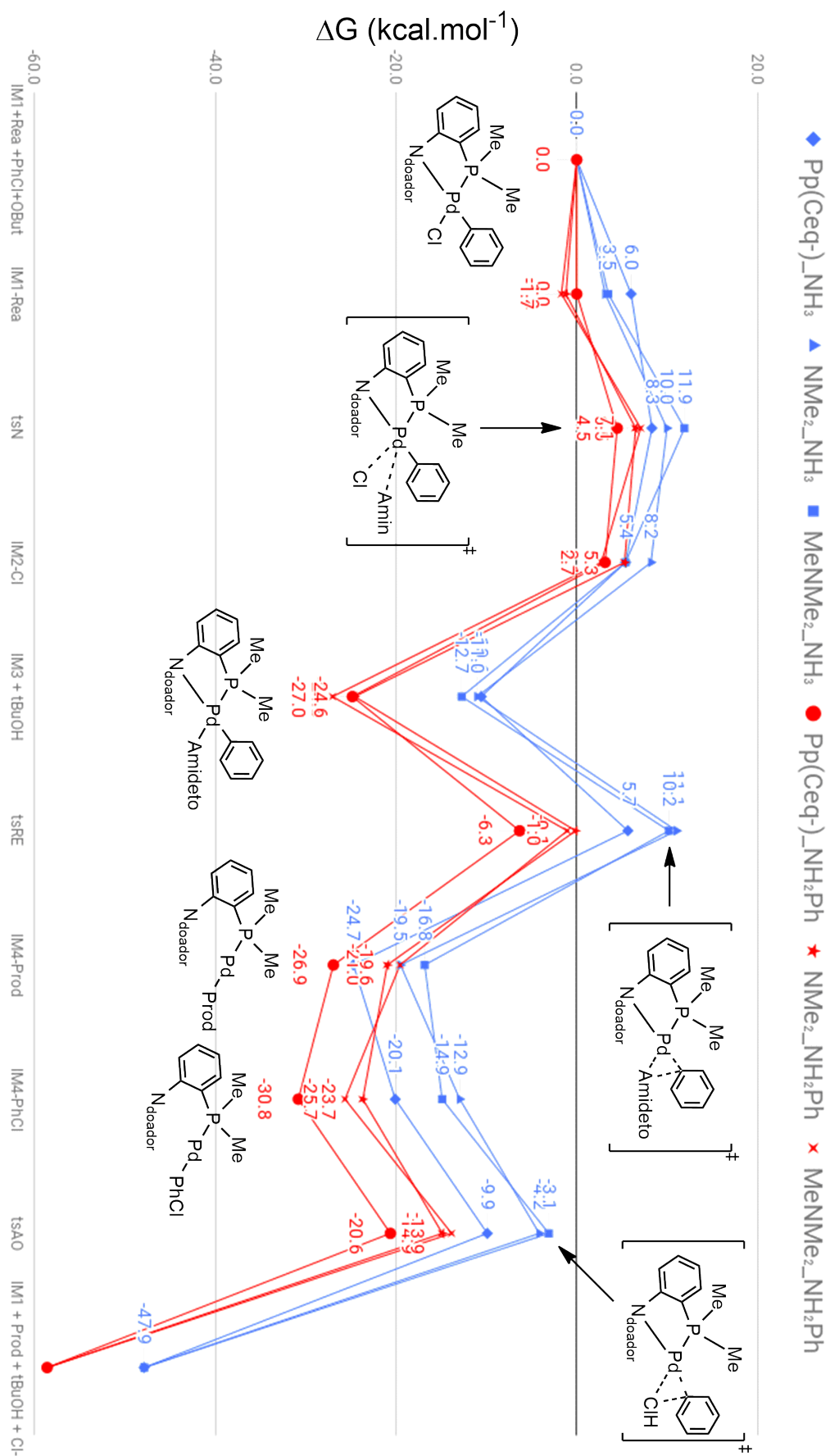


Figura 5.24: Perfil de reação comparando os substratos NH_3 (Azul) e NH_2Ph (Vermelha) para as fosfinas $\text{Pp}(\text{Ceq-})$, NMe_2 e MeNMe_2 .

Uma diferença importante para os ciclos com NH_3 *vs.* NH_2Ph é menor valor de ΔG^\ddagger para $(\text{NH}_2)^-$, comparada com o ligante $(\text{NHPh})^-$ na etapa de **ER**. Essa diferença pode ser o motivo do aumento da proporção $\text{NH}_2\text{Ar} : \text{NHAr}_2$ ser maior com a reação em condição mais branda, já que barreiras de ativação maiores requisitam maiores temperaturas.

Comparando os perfis dos substratos NH_3 e NH_2Ph para as três fosfinas, o perfil da reação de diarilação é menor em energia, principalmente, a partir do **IM3** comparando com seus análogos. Entretanto, a reação de diarilação também possui as maiores barreiras de **ER** do que seus equivalentes no perfil da amônia.

Para aferir quais as etapas que influenciam na competição entre NH_3 e NH_2Ph foram propostas duas hipóteses:

I) Não há interconversão entre as espécies contendo $\text{NH}_3/\text{NH}_2^-$ e $\text{NH}_2\text{Ph}/\text{NHPh}^-$ (Fig. 5.25).

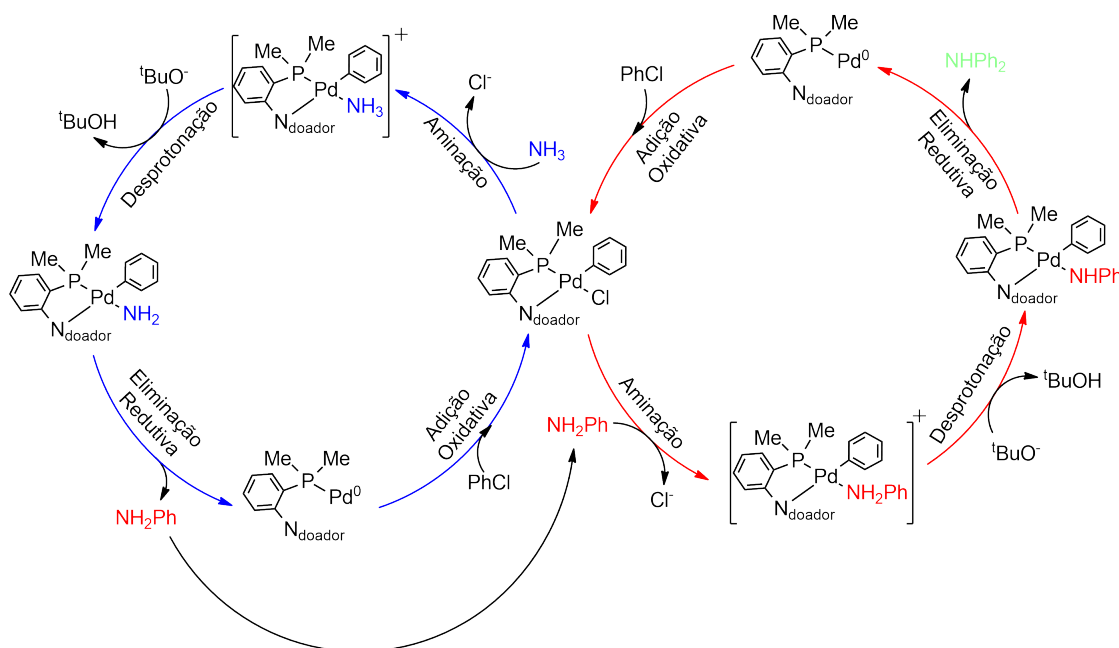


Figura 5.25: Ciclo catalítico proposto para a hipótese I na seletividade da reação de monoarilação de amônia via aminação de Buchwald-Hartwig.

Se a afirmação (I) é verdadeira a razão entre os produto mono- ou diarilado é definida pela etapa de aminação. Isto ocorre porque não há equilíbrio entre os intermediários amin- e amidetocomplexos de ciclos catalíticos diferentes após a coordenação da amônia ou anilina ao centro metálico

II) Existe equilíbrio entre os intermediários **IM2/IM3** de cada ciclo (Fig. 5.26).

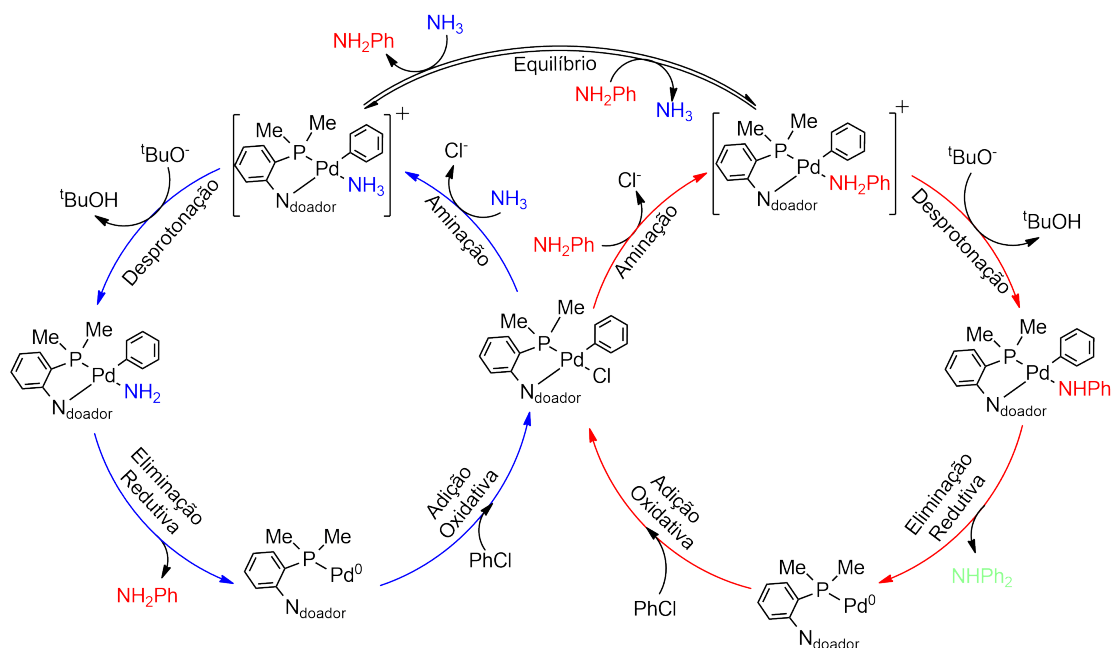


Figura 5.26: Ciclo catalítico proposto para a hipótese II na seletividade da reação de monoarilação de amônia via aminação de Buchwald-Hartwig.

Se existe uma troca rápida que conecta os dois ciclos catalíticos o que definirá a seletividade será o quão rápido um produto é formado em relação ao outro. Desse modo a etapa de aminação não definirá mais a seletividade da reação, mas sim a etapa de eliminação reductiva.

Ambas as hipóteses levam em consideração que não existe a reação reversa da etapa de aminação devido a exclusão de sal formando NaCl com o Na^+ proveniente da base terc-butóxido de sódio.

O mecanismo de conversão entre os dois ciclos catalíticos foi calculado partindo do **IM2** e o estado de transição obtido foi análogo ao do mecanismo de aminação que ocorre pela via associativa com o geometria trigonal plana (Fig. 5.27).

A escolha de utilizar o intermediário **IM2** ao invés do **IM3** foi feita para facilitar a procura do estado de transição, já que o mecanismo partindo do **IM3** seria um mecanismo concertado de substituição de ligante e desprotonação (Fig. 5.27).

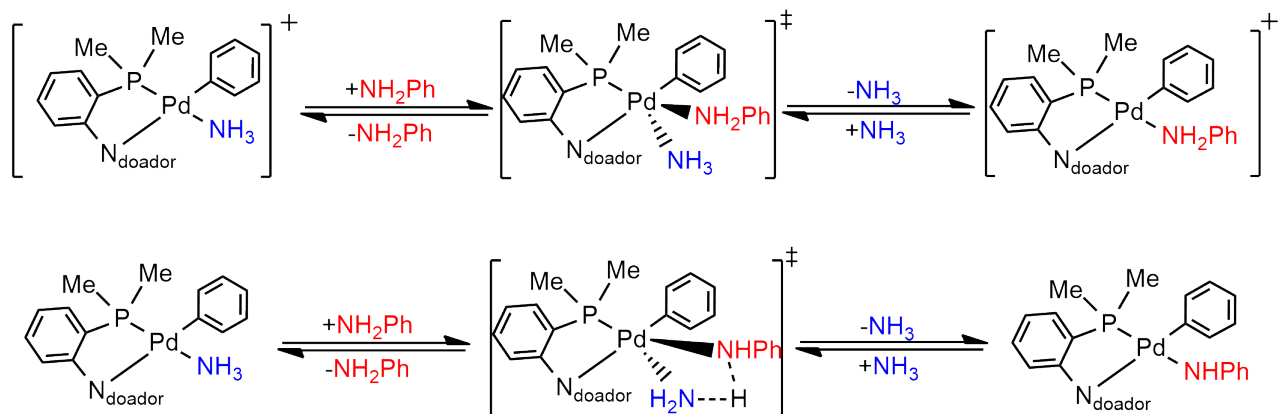


Figura 5.27: Exemplo da reação e mecanimo de interconversão para os **IM2** e **IM3** entre os ciclos da formação do produto mono- e diarilado na proposta da hipótese II.

Fazendo a razão entre duas constantes de velocidade ($\frac{k_1}{k_2}$) e empregando a Equação de Eyring (Seção 3.3; Eq. 3.3.15) podemos obter a seletividade de uma reação em função das barreiras de ativação.

$$\frac{k_1}{k_2} = \frac{\frac{k_b T}{h} \exp \frac{-\Delta G_1^\ddagger}{RT}}{\frac{k_b T}{h} \exp \frac{-\Delta G_2^\ddagger Ph}{RT}}$$

$$\frac{k_1}{k_2} = \frac{\frac{k_b T}{h} \exp \frac{-\Delta G_1^\ddagger}{RT}}{\frac{k_b T}{h} \exp \frac{-\Delta G_2^\ddagger}{RT}} \quad (5.4.1)$$

$$\frac{k_1}{k_2} = \exp \frac{-(\Delta G_1^\ddagger - \Delta G_2^\ddagger)}{RT}$$

$$\frac{k_1}{k_2} = \exp \frac{-\Delta \Delta G_{exp}^\ddagger (\Delta G_1^\ddagger - \Delta G_2^\ddagger)}{RT}$$

Na Eq. 5.4 **R** é a constante ideal dos gases ($\text{kcal.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$), **T** é temperatura (K), **k** é a constante de velocidade e $\Delta \Delta G_{\Delta G_1^\ddagger - \Delta G_2^\ddagger}^\ddagger$ é a diferença das barreiras de ativação relacionadas as constantes **k**.

Rearranjando a Eq. 5.4.1 na Eq. 5.4.2 e aplicando os valores de $\text{NH}_2\text{Ar} : \text{NHAr}_2$ como $\frac{k_1}{k_2}$ para cada fosfina podemos estimar a energia ($\Delta \Delta G_{exp}^\ddagger$) que proporciona a distribuição de produtos relatada no artigo que relata os dados experimentais de proporção $\text{NH}_2\text{Ar} :$

NHAr₂ [24].

$$-RT \ln \left(\frac{k_{tsN_{NH_3}}}{k_{tsN_{NH_2Ph}}} \right) = \Delta\Delta G^\ddagger \left(\Delta G_{tsN_{NH_3}}^\ddagger - \Delta G_{tsN_{NH_2Ph}}^\ddagger \right) \quad (5.4.2)$$

Analisando a fração $\frac{k_{tsN_{NH_3}}}{k_{tsN_{NH_2Ph}}}$ podemos inferir que o sinal dos valores de $\Delta\Delta G^\ddagger$ indica qual constante de velocidade é maior, ou seja, nos casos em que $\Delta\Delta G^\ddagger$ é negativa a $\frac{k_1}{k_2} > 1$ e se $\Delta\Delta G^\ddagger$ for positiva a $\frac{k_1}{k_2} < 1$.

Usando as afirmações acima, as fosfinas que tem uma razão $NH_2Ar : NHAr_2 > 1$ são as Pp ($\frac{[NH_2Ph]}{[NHPh_2]} = 10$) e NMe₂ ($\frac{[NH_2Ph]}{[NHPh_2]} = 5$) com valores de $\Delta\Delta G_{exp}^\ddagger$ são -1,8 e -1,2 kcal/mol. Já para a fosfina MeNMe₂ ($\frac{[NH_2Ph]}{[NHPh_2]} = \frac{1}{1,9}$) a razão $NH_2Ar : NHAr_2$ é menor que 1 resultando em um valor de $\Delta\Delta G_{exp}^\ddagger$ de 0,5 kcal/mol (Tabela 5.14).

O objetivo de obter valores de $\Delta\Delta G_{exp}^\ddagger$ é comparar com os dados de $\Delta\Delta G^\ddagger$ das etapas determinantes da seletividade, aaminação para a hipótese (I) e Eliminação Redutiva para a (II), e verificar qual se aproxima do valor experimental (Tabela 5.14).

Se a diferença do valor teórico-experimental ($(\Delta\Delta G_{ts}^\ddagger - \Delta\Delta G_{exp}^\ddagger)$) for menor que a precisão química, ou seja, menor que 1 kcal/mol o mecanismo proposto para a descrição da seletividade tem uma maior probabilidade de estar errado [55, 56].

Tabela 5.14: Comparação entre as proporções de $NH_2Ar : NHAr_2$ experimentais e teóricas para as hipóteses (I) e (II) e $\Delta\Delta G^\ddagger$ (kcal/mol) experimental e teóricas para as fosfinas Pp, NMe₂ e MeNMe₂

| | Experimental | hipótese (I) | hipótese (II) |
|--------------------|--|---|--|
| Fosfinas | NH ₂ Ar : NHAr ₂ * | NH ₂ Ar : NHAr ₂ | NH ₂ Ar : NHAr ₂ |
| Pp(Ceq-) | 10 : 1 | 7,2 : 1 | 6 915,6 : 1 |
| NMe ₂ | 5 : 1 | 3,3 : 1 | 20,5 : 1 |
| MeNMe ₂ | 1 : 1,9 | 1,7 : 1 | 55,3 : 1 |
| Fosfinas | $\Delta\Delta G_{exp}^\ddagger$ | $\Delta\Delta G_{tsN}^\ddagger$ | $\Delta\Delta G_{tsER}^\ddagger$ |
| Pp(Ceq-) | -1,8 | -1,5 | -6,7 |
| NMe ₂ | -1,2 | -0,9 | -2,3 |
| MeNMe ₂ | 0,5 | -0,4 | -3,1 |
| Fosfinas | $\Delta\Delta G_{exp}^\ddagger$ | $(\Delta\Delta G_{tsN}^\ddagger - \Delta\Delta G_{exp}^\ddagger)$ | $(\Delta\Delta G_{tsER}^\ddagger - \Delta\Delta G_{exp}^\ddagger)$ |
| Pp(Ceq-) | -1,8 | -0,3 | 5,0 |
| NMe ₂ | -1,2 | -0,3 | 1,1 |
| MeNMe ₂ | 0,5 | 0,9 | 3,5 |

* Dados retirados do artigo [24]

O $\Delta\Delta G^\ddagger$ é definido para hipótese (I) pela Eq. 5.4.3 E para hipótese (II) pela Eq.

5.4.4.

$$\Delta\Delta G_{\text{tsN}}^\ddagger = \Delta G_{\text{tsN}_{\text{NH}_2\text{Ph}}}^\ddagger - \Delta G_{\text{tsN}_{\text{NHPH}_2}}^\ddagger \quad (5.4.3)$$

$$\Delta\Delta G_{\text{ER}}^\ddagger = \Delta G_{\text{ER}_{\text{NH}_2\text{Ph}}}^\ddagger - \Delta G_{\text{ER}_{\text{NHPH}_2}}^\ddagger \quad (5.4.4)$$

Comparando diretamente as razões de $\text{NH}_2\text{Ar} : \text{NHAr}_2$ das duas hipóteses com os dados experimentais para todas as fosfinas a hipótese (I) é a que melhor descreve o sistema.

Analisando os valores de $\Delta\Delta G_{\text{tsER}}^\ddagger - \Delta\Delta G_{\text{exp}}^\ddagger$ podemos avaliar o desvio teórico-experimental. Todos os valores para a hipótese (I) são menores que 1,0 kcal/mol indicando uma boa descrição da seletividade, mesmo obtendo tendências oposta para a fosfina MeNMe_2 a diferença é de -0,9 kcal/mol.

Esse erro na tendência da seletividade para a fosfina MeNMe_2 é um erro esperado em sistemas que o $\Delta\Delta G_{\Delta G_1^\ddagger - \Delta G_2^\ddagger}^\ddagger$ está dentro do erro da precisão química [55] e que os resultados de energia são mais práticos para analisar esses casos do que a relação entre os produtos.

Um dos fatores que não foi incluído nas discussões de seletividade foi o efeito de concentração na descrição da seletividade. Apesar desse efeito afetar linearmente as energias no perfil de reação ele se torna importante quando a diferença de concentrações é grande [37]. Para inserir os efeitos de concentração existem diferentes métodos descritos na literatura ([37–39, 56, 57]).

O efeito de concentração pode ser, especialmente, importante para a reação de **ABH** utilizando a metodologia do [24] que emprega 3 equivalentes de NH_3 em relação ao ArCl e a concentração inicial da anilina para a formação da diarilamina é zero, já que a NH_2Ph é o produto de monoarilação da amônia.

Os efeitos de concentração não foram analisados nesse trabalho tendo em vista que os resultados nessa última seção são preliminares e é preciso avaliar o resultado na representação de Energia para todas as fosfinas.

Capítulo 6

Conclusão

Neste trabalho foi realizado o estudo do uso de catalisadores do tipo [PdCl(PR₂-(2-(N-doador)-κ²-P,N)(Ph))] para a aminação de Buchwald-Hartwig, especificamente, para a monoarilação de amônia.

Os dados teóricos da Mor-DalPhos estão em coerência com os dados experimentais relatados por [25]. As barreiras de ativação para a reação de monoarilação de amônia a 24 °C são menores que 25,0 kcal.mol⁻¹, com a maior ΔG[‡] igual a 21,0 e 15,8 kcal.mol⁻¹ para as conformações Cax- e Ceq-, respectivamente.

A etapa determinante para as conformações da Mor-DalPhos foram determinadas como a eliminação redutiva, esse dado é suportado pelos estudos cinéticos de [19], que mostram a constante de velocidade da eliminação redutiva tem a ordem de grandeza que a constante de velocidade para a reação global.

A aplicação do modelo de *span* de energia auxiliaram a compreender a diferença da reatividade das conformações Cax- e Ceq- comparando os TOF das duas conformações para as fosfinas contendo o grupo Mor ou Pp. A diferença de velocidade é próxima de três ordens de grandeza.

A comparação do TOF teórico da Mor-DalPhos com o TOF experimental relatado por [24] não contribuí para a determinação da conformação que está presente no ciclo catalítico. A diferença da conformação Cax- é de uma ordem de grandeza, enquanto a conformação Ceq- é de três ordens de grandeza.

Apesar dessa diferença grande entre o TOF teórico/experimental, a energia das conformações para a Mor-DalPhos (Tabela 5.2) indica que diferentes conformações podem existir no meio racional seguindo a distribuição de Boltzmann. Desse modo, o TOF experimental seria uma combinação proporcional à distribuição dos TOF de cada conformação.

Para confirmar essa afirmação, posteriormente serão realizados cálculos de estado de transição para a obtenção das barreiras de ativação para as mudanças de conformação Cax-⇌Ceq-.

A avaliação dos grupos R para as fosfinas [PdCl(PR₂-(2-N-Mor)-κ²-P,N)(Ph)] sugere uma quebra de paradigma sobre o uso de fosfinas com grupos retiradores de elétrons para

a monoarilação de amônia. As barreiras de ativação e TOF para o ciclo calculado dos grupos CF_3 revela o potencial uso desse tipo de fosfinas a ABH.

Os estudos preliminares sobre a seletividade da reação de **ABH** empregando amônia como substrato indicou que os ciclos catalíticos para o processo de mono- e di- arilação ocorrem de forma independente com a etapa determinante das reações sendo a eliminação reductiva e a determinante para a seletividade a etapa de aminação (Fig. 6.1)

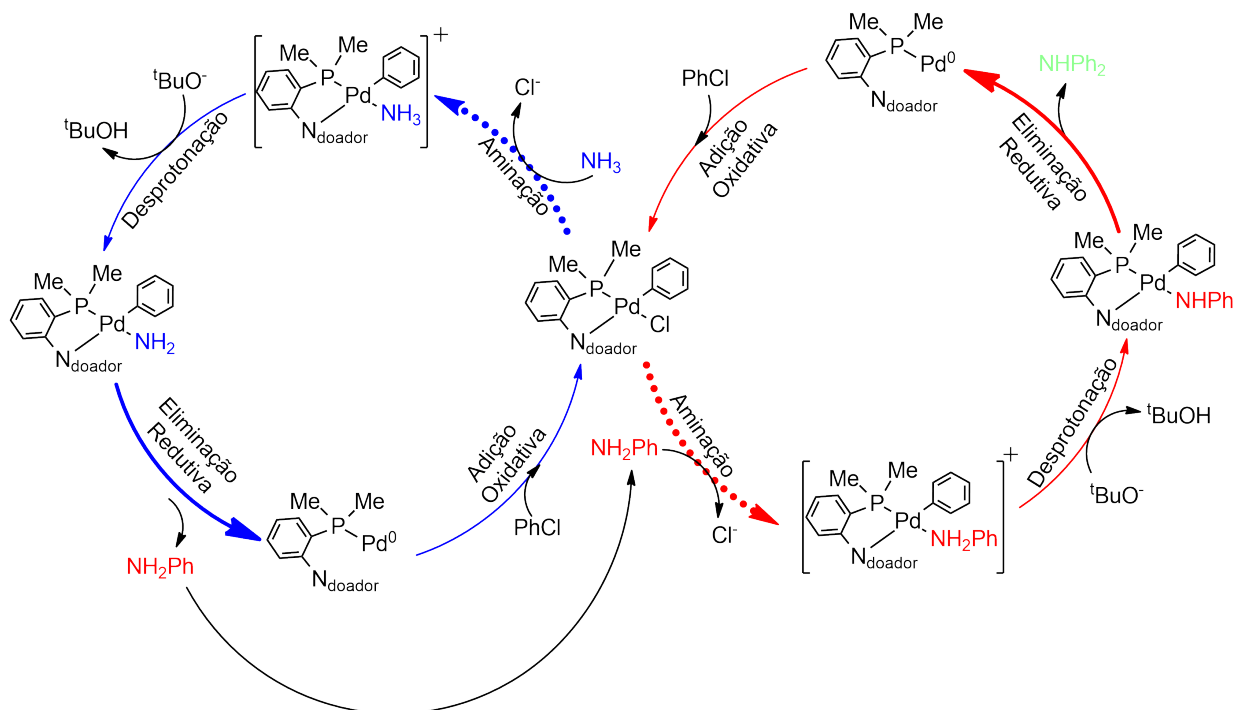


Figura 6.1: Ciclo catalítico proposto para a reação de **ABH** empregando NH_3 para as fosfinas $[\text{PdCl}(\text{PR}_2\text{-}(2\text{-}(\text{N}\text{-doador})\text{-}\kappa^2\text{-P,N})(\text{Ph}))]$ com a etapa determinante de reação em negrito e determinante de seletividade pontilhada

A hipótese (II) que menciona um equilíbrio entre os dois ciclos de mono- e di- arilação precisa ser revisto considerando o **IM3**. Considerando que o amidetocomplexo do ciclo de diarilação é consideravelmente mais estável que o análogo com amina as barreiras para a interconversão dessas espécies podem ser muito diferentes das que foram encontradas para o **IM2** (Fig. 6.2).

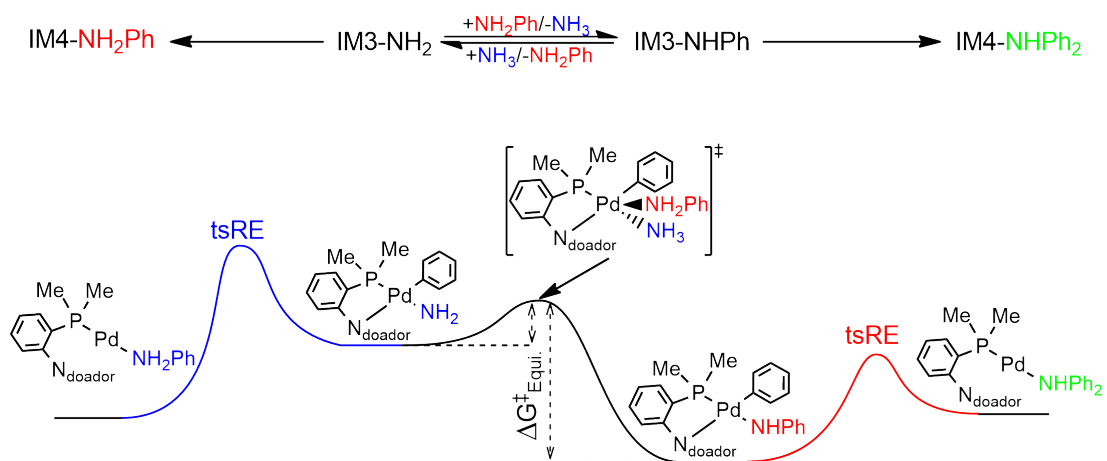


Figura 6.2: Exemplificação do equilíbrio entre os intermediários $\text{IM3-NH}_2^- \rightleftharpoons \text{IM3-NHPh}^-$ e a etapa posterior de eliminação redutiva.

Referências

- (1) Magano, J.; Dunetz, J. R. *Chemical Reviews* **2011**, *111*, PMID: 21391570, 2177–2250.
- (2) Roughley, S. D.; Jordan, A. M. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54*, PMID: 21504168, 3451–3479.
- (3) Busacca, C. A.; Fandrick, D. R.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2011**, *353*, 1825–1864.
- (4) Pignolet, L. H. U. o. M., *Catalysis with Metal*, 1983, pp. 1–489.
- (5) Xue, L.; Lin, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1692–1705.
- (6) Korch, K. M.; Watson, D. A. *Chemical Reviews* **2019**, *119*, PMID: 31184483, 8192–8228.
- (7) Schmitz, C.; Holthusen, K.; Leitner, W.; Franciò, G. *ACS Catalysis* **2016**, *6*, 1584–1589.
- (8) Mitoraj, M. P.; Michalak, A. *Inorganic Chemistry* **2010**, *49*, 578–582.
- (9) Tolman, C. A. *Chemical Reviews* **1977**, *77*, 313–348.
- (10) Durand, D. J.; Fey, N. Computational Ligand Descriptors for Catalyst Design, 2019.
- (11) Otsuka, S; Nakatsulb, K **1976**, 5850–5858.
- (12) Clavier, H.; Nolan, S. P. *Chemical Communications* **2010**, *46*, 841–861.
- (13) Clarke, M. L.; Frew, J. J. R. *Organometallic Chemistry* **2009**, *35*, 19–46.
- (14) Heck, K. F.; Nolley, J. P. *Journal of Organic Chemistry* **1972**, *37*, 2320–2322.
- (15) Negishi, E.; King, A. O.; Okukado, N. *Journal of Organic Chemistry* **1977**, *42*, 1821–1823.
- (16) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chemical Reviews* **1995**, *95*, 2457–2483.
- (17) Negishi, E.-i. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50*, 6738–6764.
- (18) Schneider, N.; Lowe, D. M.; Sayle, R. A.; Tarselli, M. A.; Landrum, G. A. *Journal of Medicinal Chemistry* **2016**, *59*, 4385–4402.
- (19) Klinkenberg, J. L.; Hartwig, J. F. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132*, 11830–11833.
- (20) Stradiotto, M. *RSC Catalysis Series* **2015**, *2015-Janua*, 228–253.
- (21) Crawford, S. M.; Lavery, C. B.; Stradiotto, M. *Chemistry – A European Journal* **2013**, *19*, 16760–16771.
- (22) Shen, Q.; Hartwig, J. F. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 10028–10029.
- (23) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Journal of the American Chemical Society* **2007**, *129*, 10354–10355.
- (24) Lundgren, R. J.; Peters, B. D.; Alsabeh, P. G.; Stradiotto, M. *Angewandte Chemie - International Edition* **2010**, *49*, 4071–4074.
- (25) Alsabeh, P. G.; Lundgren, R. J.; McDonald, R.; Johansson Seechurn, C. C. C.; Colacot, T. J.; Stradiotto, M. *Chemistry – A European Journal* **2013**, *19*, 2131–2141.

- (26) Sunesson, Y.; Limé, E.; Nilsson Lill, S. O.; Meadows, R. E.; Norrby, P. O. *Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79*, 11961–11969.
- (27) Franz, A. W.; Rominger, F.; Müller, T. J. J. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, PMID: 18247634, 1795–1802.
- (28) Li, G.; Zhou, T.; Poater, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P.; Szostak, M. *Catal. Sci. Technol.* **2020**, *10*, 710–716.
- (29) Cramer, C., *Essentials of computational chemistry : theories and models*; Wiley: Chichester, West Sussex, England Hoboken, NJ, 2004.
- (30) Jensen, F., *Introduction to Computational Chemistry*; John Wiley & Sons, Incorporated: Somerset, 2016.
- (31) Parr, R.; Weitao, Y., *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*; International Series of Monographs on Chemistry; Oxford University Press: 1994.
- (32) Neese, F. *Coordination Chemistry Reviews* **2009**, *253*, 526–563.
- (33) Becke, A. D. *Journal of Chemical Physics* **2014**, *140*, DOI: 10.1063/1.4869598.
- (34) Chung, L. W.; Sameera, W. M.; Ramozzi, R.; Page, A. J.; Hatanaka, M.; Petrova, G. P.; Harris, T. V.; Li, X.; Ke, Z.; Liu, F.; Li, H. B.; Ding, L.; Morokuma, K. *Chemical Reviews* **2015**, *115*, 5678–5796.
- (35) Upadhyay, S., *Chemical kinetics and reaction dynamics*; Springer Anamaya: New York New Delhi, India, 2006.
- (36) McQuarrie, D.; Simon, J.; Cox, H.; Choi, J., *Physical Chemistry: A Molecular Approach*; G - Reference, Information and Interdisciplinary Subjects Series; University Science Books: 1997.
- (37) Kozuch, S.; Shaik, S. *Journal of Physical Chemistry A* **2008**, *112*, 6032–6041.
- (38) Kozuch, S.; Shaik, S. *Accounts of Chemical Research* **2011**, *44*, 101–110.
- (39) Kozuch, S. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **2012**, *2*, 795–815.
- (40) Falivene, L.; Cao, Z.; Petta, A.; Serra, L.; Poater, A.; Oliva, R.; Scarano, V.; Cavallo, L. *Nature Chemistry* **2019**, *11*, 872–879.
- (41) Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864–B871.
- (42) Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133–A1138.
- (43) Szabo, A., *Modern quantum chemistry : introduction to advanced electronic structure theory*; Dover Publications: Mineola, N.Y, 1996.
- (44) Maseras, F.; Morokuma, K. *Journal of Computational Chemistry* **1995**, *16*, 1170–1179.
- (45) Dapprich, S.; Komáromi, I.; Byun, K. S.; Morokuma, K.; Frisch, M. J. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **1999**, *461-462*, 1–21.
- (46) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Journal of Chemical Physics* **2006**, *125*, DOI: 10.1063/1.2370993.
- (47) Hay, P. J. *The Journal of Chemical Physics* **1977**, *66*, 4377–4384.
- (48) Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; DeFrees, D. J.; Pople, J. A. *The Journal of Chemical Physics* **1982**, *77*, 3654–3665.

- (49) Andrae, D.; Häußermann, U.; Dolg, M.; Stoll, H.; Preuß, H. *Theoretica Chimica Acta* **1990**, *77*, 123–141.
- (50) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *Journal of Physical Chemistry B* **2009**, *113*, 6378–6396.
- (51) Repasky, M. P.; Chandrasekhar, J.; Jorgensen, W. L. *Journal of Computational Chemistry* **2002**, *23*, 1601–1622.
- (52) Neese, F.; Wennmohs, F.; Becker, U.; Riplinger, C. *The Journal of chemical physics* **2020**, *152*, 224108.
- (53) Szlapa, E. N.; Harvey, J. N. *Chemistry - A European Journal* **2018**, *24*, 17096–17104.
- (54) Hartwig, J. F. *Inorganic Chemistry* **2007**, *46*, 1936–1947.
- (55) Hopmann, K. H. *Organometallics* **2019**, *38*, 603–605.
- (56) Ryu, H.; Park, J.; Kim, H. K.; Park, J. Y.; Kim, S. T.; Baik, M. H. *Organometallics* **2018**, *37*, 3228–3239.
- (57) Besora, M.; Maseras, F. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science* **2018**, *8*, 1–13.

Súmula Curricular

Name: Maurício Portioli Franco

6.1 Formação

| Data | Atividade/Título | Instituição |
|-----------|---------------------------------|--------------------------------|
| 2012-2013 | Emerging Leaders of America | Université de Montreal |
| 2015 | Bacharel em Química | Universidade Federal do Paraná |
| 2016 | Mestre em Química Inorgânica | Universidade Federal do Paraná |
| 2018-2019 | Estudante Visitante Reconhecido | University of Oxford |

6.2 Trabalhos academicos.

6.2.1 Artigos

- I WILSON, DANIEL W. N. ; MEHTA, MEERA ; FRANCO, MAURICIO P. ; MCGRADY, JOHN E. ; GOICOECHEA, JOSE M. . Linkage Isomerism Leading to Contrasting Carboboration Chemistry: Access to Three Constitutional Isomers of a Borylated Phosphaalkene. CHEMISTRY-A EUROPEAN JOURNAL, v. 26, p. 13462-13467, 2020.
- II ROCHA, JÚLIO C. ; MATTIONI, JOÃO V. ; SIHN, LUCA M. ; SHINOHARA, JORGE S. ; MELO, FERNANDO M. ; FRANCO, MAURICIO P. ; BRAGA, ATAUALPA A.C. ; TOMA, HENRIQUE E. . Room temperature synthesis and Raman spectral evidence of carbon bond ranelate-gold nanoparticles. JOURNAL OF RAMAN SPECTROSCOPY, v. 51, p. 1083-1091, 2020.
- III WILSON, DANIEL W. N. ; FRANCO, MAURICIO P. ; MYERS, WILLIAM K. ; MCGRADY, JOHN E. ; GOICOECHEA, JOSE M. . Base induced isomerisation of a phosphoethynolato-borane: mechanistic insights into boryl migration and decarbonylation to afford a triplet phosphinidene. Chemical Science, v. 11, p. 862-869, 2020.
- IV BUENO, MARCO A. ; MOURA, REBECA G. ; FRANCO, MAURÍCIO ; BRAGA, ATAUALPA A.C. ; DI VITTA, CLAUDIO ; MARZORATI, LILIANA . A new

piperazine: Spectroscopic and theoretical conformational studies. *JOURNAL OF MOLECULAR STRUCTURE*, v. 5, p. 127420, 2019.

V ROCHA, JULIO C. ; SIHN, LUCA M. ; UCHIYAMA, MAYARA K. ; RIBEIRO, MARCOS A. ; FRANCO, MAURÍCIO P. ; BRAGA, ATAUALPA A. C. ; SILVEIRA, ALCEU T. ; TOMA, HENRIQUE E. . On the Amazing Reactivity of the Ranelate Ion: New Applications of an Old Antiosporotic Drug. *ChemistrySelect*, v. 4, p. 13926-13931, 2019.

VI DA SILVA, MARIA ROSANA E. ; AUVRAY, THOMAS ; LARAMÉE-MILETTE, BAPTISTE ; FRANCO, MAURÍCIO P. ; BRAGA, ATAUALPA A. C. ; TOMA, HENRIQUE E. ; HANAN, GARRY S. . Unusual Photooxidation of S-Bonded Mercaptopyridine in a Mixed Ligand Ruthenium(II) Complex with Terpyridine and Bipyridine Ligands. *INORGANIC CHEMISTRY*, v. 57, p. 4898-4905, 2018.

VII PRINCIVAL, CLEVERSON R. ; ARCHILHA, MARCOS V. L. R. ; DOS SANTOS, ALCINDO A. ; FRANCO, MAURÍCIO P. ; BRAGA, ATAUALPA A. C. ; RODRIGUES-OLIVEIRA, ANDRÉ F. ; CORRERA, THIAGO C. ; CUNHA, RODRIGO L. O. R. ; COMASSETO, JOÃO V. . Stability Study of Hypervalent Tellurium Compounds in Aqueous Solutions. *ACS Omega*, v. 2, p. 4431-4439, 2017.

VIII LUCHESE, ANGÉLICA M. ; DI VITTA, CLÁUDIO ; VILCACHAGUA, JANAÍNA D. ; NAKAGAWA, JULIANA M. ; FRANCO, MAURÍCIO P. ; BRAGA, ATAUALPA A.C. ; MARZORATI, LILIANA . Conformation of some 2,4,6-trisubstitued pyridinium salts. *JOURNAL OF MOLECULAR STRUCTURE*, v. 1149, p. 640-644, 2017.

IX FRANCO, MAURÍCIO P.; RÜDIGER, ANDRÉ LUIS ; SOARES, JAÍSA F. ; NUNES, GIOVANA G. ; HUGHES, DAVID L. . Crystal structures of two decavanadates(V) with penta-aquamanganese(II) pendant groups: $(\text{NMe}_4)_2[\text{V}_{10}\text{O}_{28}\text{Mn}(\text{H}_2\text{O})_5] \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ and $[\text{NH}_3\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})_3]$ 1. *Acta Crystallographica Section E Crystallographic Communications*, v. 71, p. 146-150, 2015.

6.2.2 Apresentações em congressos e simpósios

I 46th IUPAC World Chemistry Congress. A DFT study of morpholine conformation on Mor-DalPHOS ligand in ammonia monoarylation. São Paulo - SP - Brasil - 2017.

(Congresso - Apresentação de Painel).

- II XIX SBQT - Simpósio Brasileiro de Química Teórica 2017. A DFT study on Mor-DalPhos ligand in ammonia monoarylation by Buchwald-Hartwig amination. Águas de Lindóia - SP - Brasil - 2017. (Simpósio - Apresentação de painel).
- III 38^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Derivatização do decavanadato pela incorporação de heterometais. Águas de Lindóia - SP - Brasil - 2015. (Congresso - Apresentação Oral e Painel).
- IV XVII BMIC - Brazillian Meeting of Inorganic Chemistry 2014. *Castor oil epoxidation promoted by mixed-valence vanadates*. Araxá - MG - Brasil - 2014. (Simpósio - Apresentação de Painel)
- V 33^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. Interação de oxocompostos de vanádio com DNA plasmidial. Águas de Lindóia - SP - Brasil - 2010. (Congresso - Apresentação de Painel).

6.2.3 Prêmios

- I Painel Premiado INO-55 - 33^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - Águas de Lindóia - SP - Brasil - 2010.

6.3 Lista de bolsas

- Iniciação Científica - Fundação Araucária - UFPR - 2010

Projeto: Interação entre óxidos de vanádio e o DNA plasmidial

Orientadora: Profa. Dra. Giovana Gioppo Nunes

Co-orientadora: Profa. Dra. Jaísa Fernandes Soares

Programa de Iniciação Científica Voluntária Bolsista da Fundação Araucária

Programa de Infraestrutura para Jovens Pesquisadores – Convênio 219/2010

Protocolo 11171 REGISTRO NO BANPESQ/THALES: 2009023953

Duração: 2 anos

- Estudante visitante de Graduação - Emerging Leaders of America (ELAP) *Université de Montreal*

Projeto: Síntese de complexos de Rutênio com ligantes Orgânicos

Supervisor: Prof. Dr. Garry S. Hannan.

Local: Montreal, Canadá

Duração: 4 meses

- Mestrado - CAPES - UFPR - 2014

Projeto: Síntese e caracterização de polioxovanadatos para a polioxidação de óleo de mamona

Orientadora: Profa. Dra. Giovana Gioppo Nunes

Co-orientadora: Profa. Dra. Jaísa Fernandes Soares

Duração: 2 anos

- Doutorado - CAPES - USP - 2016

Projeto: Estudos teóricos do sistema Pd(^II)/Mor-DalPhos/NH₃ na aminação de Buchwald-Hartwig: investigação do ligante ancilar e mecanismo de reação

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

Duração: 4 anos

- Estudante visitante reconhecido - Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior (PDSE) - *University of Oxford*

Projeto: Estudos teóricos de complexos de camada aberta na aminação de Buchwald e Hartwig

Supervisor: Prof. Dr. John E. McGrady.

Local: Oxford, Reino Unido

Duração: 1 ano

Programa de Doutorado Sanduiche no Exterior (PDSE). Tipo do suporte: Doutorado. Nº 88881.188450/2018-01. Duração: 1 ano.

6.4 Indicadores Quantitativos.

- Publicações com revisão de pares(peer-review): 9
- Citações (Google Scholar): 13

6.5 Link para ORCID e MyResearcherID.

- <https://orcid.org/0000-0002-0193-8397>
- <https://scholar.google.com/citations?user=wJvaKw4AAAAJhl>