

Estudo Computacional da Reação de Funcionalização C–H do Fluorobenzeno Catalisada por Paládio e Dirigida por Interações Não Covalentes

Diego Caxambu de Araujo

Daniel Arley Santos Oliveira

Prof. Dr. Ataulpa A. C. Braga

Universidade de São Paulo

diegocaxambu@usp.br

Objetivos

As reações de funcionalização C–H catalisadas por metais de transição em compostos aromáticos já se consolidaram como uma das principais estratégias na química orgânica, permitindo a síntese de uma variedade de compostos. Na classe dos fluorobenzenos, a maior dificuldade se encontra em realizar a funcionalização de maneira *meta* seletiva, que é naturalmente desfavorecida devido ao caráter *orto/para* dirigente do flúor.¹ Uma alternativa para contornar essa dificuldade seria a utilização de templates moleculares contendo grupos diretores, ligados através de interações não covalentes (NCIs) com o substrato. Em 2021 Li *et al.*² sintetizou o primeiro template molecular capaz de dirigir a seletividade para posição *meta* de substratos carbonílicos através de ligações de hidrogênio (Figura 1).

Nessa perspectiva, este trabalho tem por objetivo analisar o efeito de templates moleculares na reação de funcionalização C–H do fluorobenzeno, catalisada por paládio. Ademais, busca-se identificar templates capazes de dirigir a seletividade da reação para a posição *meta*.

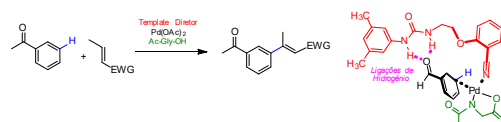


Figura 1: Reação de funcionalização *meta*-C–H catalisada por paládio e dirigida por ligações de hidrogênio.²

Métodos e Procedimentos

Os cálculos de otimização de geometria e frequência foram realizados com o software Gaussian16 ao nível de teoria wb97XD/Def2-TZVP//M06L/Def2-SVP. Para considerar o efeito do solvente foi utilizado o modelo de solvatação implícita SMD com o solvente sendo 2-metil-1-propanol. Os estados de transição foram verificados pelo método da coordenada intrínseca de reação (IRC).

Resultados

Na reação de funcionalização C–H em estudo, a etapa determinante da seletividade e velocidade é a etapa de ativação C–H.³ Nessa perspectiva, foram calculadas as energias livres de ativação dessa etapa em diferentes condições (1-4), resumidas na Figura 2.

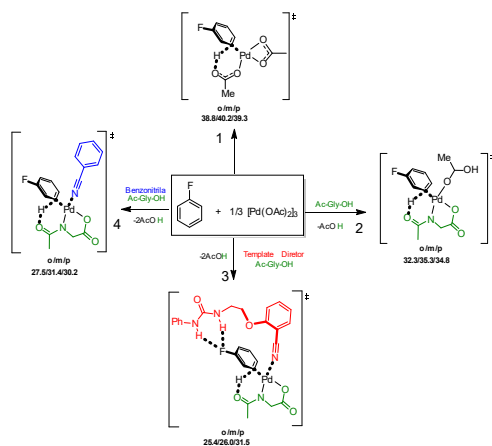


Figura 2: Funcionalização C–H do fluorobenzeno em diferentes condições indicadas pelas setas.

As primeiras condições (1-2) calculadas foram para avaliar o efeito da utilização da acetil glicina, que atua na forma diânionica, como ligante auxiliar. Da figura 2 é possível perceber que as maiores barreiras de ativação ocorrem na condição 1, em que apenas o acetato atua como ligante do Pd, sendo 38.8/40.2/39.3 kcal mol⁻¹ nas posições *orto*, *meta* e *para*, respectivamente. Quando a acetil-glicina é complexada junto com ácido acético ocorre uma diminuição significativa nas barreiras de ativação, justificando o seu uso nos testes posteriores.

Em seguida, novos cálculos foram realizados para determinar os efeitos das interações não covalentes do template com o fluorobenzeno na energia livre de ativação e seletividade. Para isso, nos caminhos 3 e 4 foram utilizados como ligante o template molecular sintetizado por Li *et al.*¹ e a benzonitrila (que não interage diretamente com o substrato), respectivamente. No primeiro caso as barreiras para as posições *orto*, *meta* e *para* foram, respectivamente, 25.4/26.0/31.5 kcal mol⁻¹, enquanto no segundo caso as barreiras foram de 27.5/31.4/30.2 kcal mol⁻¹.

Conclusões

Os dados obtidos indicam que a utilização da acetilglicina exerce um papel similar ao

observado por Oliveira *et al.*³ na diminuição das barreiras de ativação, já que quando comparado com a utilização apenas do acetato como ligante temos uma diminuição superior a 4,4 kcal mol⁻¹ em todas as posições. O template recebe um destaque ainda maior nesse quesito, já que de todos os casos estudados foi na sua utilização que foram observadas as menores barreiras de ativação.

Ademais, é possível concluir que com a utilização do template foram observadas as menores barreiras para a posição *orto* seguida da posição *meta*, com uma diferença de apenas 0,6 kcal mol⁻¹, evidenciando seu potencial na mudança da seletividade da reação.

A partir dos resultados obtidos até o momento, se torna promissora a busca por modificações estruturais no template estudado que façam com que a substituição C–H ocorra preferencialmente em *meta*.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Daniel Arley Santos Oliveira concebeu e planejou o estudo. Diego Caxambu de Araujo realizou a coleta e análise dos dados. O Prof. Dr. Ataulpa A. C. Braga participou da orientação do trabalho e revisão final do manuscrito. Todos os autores aprovaram a versão final do resumo.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) (projetos 2024/19255-3 e 2022/01685-6) pelo apoio financeiro.

Referências

- [1]. Eisenstein O, Milani J, Perutz RN. Chem Rev.2017;117(13):8710-8753. doi: 10.1021/acs.chemrev.7b00163
- [2]. Li G, Yan Y, Zhang P, Xu X, Jin Z. ACS Catal. 2021;11(16):10460-10466. doi:10.1021/acscatal.1c02974
- [3]. Oliveira DAS, Braga AAC. ChemPhysChem. 2024;25(24):e202400714. doi:10.1002/cphc.202400714