

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIENCIAS DA SAUDE DE PORTO ALEGRE

Curso de Química Medicinal
Trabalho de Conclusão de Curso II

PEDRO SANTANA GARBER

Utilização de catálise com ácido bórico para obtenção
de amidas via nova metodologia sintética

Porto Alegre, Rio Grande do Sul – Brasil
Dezembro, 2024

PEDRO SANTANA GARBER

Utilização de catálise com ácido bórico para obtenção de amidas via nova metodologia sintética

Projeto de Trabalho de Conclusão de curso apresentado ao curso de Química Medicinal da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Química Medicinal.

Orientadora: Prof^a Dr^a Juliana Maria Forain Miolo Schneider
Co-orientador : Prof^o Dr^o José Fernando Ruggiero Bachega

Porto Alegre, Rio Grande do Sul

2024

Agradecimentos

Agradeço primeiramente à minha orientadora, Juliana Maria Forain Miolo Schneider que teve a paciência de acompanhar meu TCC e soube manejar para que caminho seguir ao longo do trabalho, quando muitas coisas davam errado. Agradeço também ao meu coorientador José Fernando Ruggiero Bachega que me auxiliou e me ensinou muitos tópicos da físico-química com a Química Computacional com muito empenho e vontade, agradeço a sua vontade e dedicação de ter feito esse trabalho existir, com pouco de tempo disponível e com muitas outras coisas no caminho, sem falar na sua paciência em falar várias vezes os mesmos tópicos. Não posso esquecer de agradecer ao Mestre Társis Augusto Chagas, pela sua persistência e companheirismo durante todo o TCC e na bancada, com certeza esse trabalho não seria produzido da mesma forma sem a sua ajuda; o mesmo vale para Gustavo Hagen que auxiliou nas simulações computacionais com o professor Bachega com pouco tempo disponível e fez o possível durante muitas intermitências com seu próprio projeto. Eu sou muito grato aos dois por terem dedicado o seu tempo para me auxiliar no que era possível, estar presente quando eu tinha dúvidas e, acima de tudo, por terem feito isso de forma benevolente. Quero também agradecer a todo laboratório do LaMoCa que me auxiliaram no possível para realizar esse trabalho, e tiraram algumas dúvidas sobre tópicos que eu sempre quis debater na síntese orgânica, com certeza com a ajuda deles esse trabalho se tornou mais enriquecido.

Gostaria de agradecer também a minha família que esteve comigo durante todo esse tempo, me ajudando com o possível e me dando o suporte necessário para realizar tarefas difíceis, como se formar em Universidade Pública Federal e de qualidade sem precisar se preocupar com outras adevenças da vida. Ter tido a oportunidade de só estudar e aprender comigo mesmo temas que não seriam possíveis com outras pessoas, foi essencial para o meu crescimento como pessoa, mas também como profissional. Venho agradecer também aos meus amigos, que também estiveram comigo durante todo esse tempo, a maior parte deles considero como uma outra parte da minha família. Meus agradecimentos vêm pela persistência em ouvir e querer estar presente em momentos importantes como esse (a entrega de um TCC), saber que eles estão por perto e torcem pelo melhor, são evidências de que eu sou muito grato por ter vocês ao meu lado.

Além deles, gostaria de agradecer todo o corpo docente do currículo da UFCSPA que participou da minha formação e que eu tive a oportunidade de aprender ao longo da minha graduação. Mesmo a maior parte das cadeiras ministradas não serem tópicos desse trabalho, eu tive a oportunidade de sanar muitas curiosidades que eu tinha quando eu entrei no curso, e com certeza me deixaram muitas outras conforme eu fui percebendo a complexidade desse negócio chamado ciência.

À todos vocês, obrigado.

*Ao vencido, ódio ou compaixão;
Ao vencedor as batatas.
- Machado de Assis, Quincas Borba*

Colocar a CIP – Catalogação na Publicação

Garber, Pedro

Utilização de catálise com ácido bórico para obtenção de amidas via nova metodologia sintética / Pedro Garber. --2024.

Orientador: Juliana Maria Forain Miolo Schneider

Coorientador: José Fernando Ruggiero Bachega.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) --
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto
Alegre, Bacharelado em Química Medicinal, Porto
Alegre, BR-RS, 2024.

1. Síntese de amidas 2. Ácido bórico 3. QM/MM 4. Simulações
computacionais 5. Catálise

4. I. Forain Miolo Schneider (a), Juliana. II. Bachega, José
Fernando III. Utilização de catálise com ácido bórico para obtenção de
amidas via nova metodologia sintética

Sumário

Resumo

1. Introdução

1.1 – Síntese de amidas

1.2 - Cálculos de Química Computacional

2. Revisão bibliográfica

2.1 – Utilização de catalisadores de boro em reações

2.2 - O uso do boro para obtenção de amidas

2.2.1- Simulações QC/MM

2.2.2 - Estudos das simulações do Boro

3. Justificativa

4. Objetivos

4.1 – Objetivo geral

4.2 – Objetivo específico

5. Metodologia e Discussão de Resultados

5.1 – Síntese do 4-Cloro-N-fenilbenzilamida

5.2 – Extração e Purificação

5.3 – Caracterização das amidas

5.4 – Análise Computacional mecanista da reação por QC/MM

5.4.1 – Construção do modelo

5.4.2 - Cálculos híbridos QC/MM

6. Conclusões e Perspectivas Futuras

7. Referências Bibliográficas

RESUMO

A síntese orgânica é uma área da química dedicada à obtenção, purificação e caracterização de moléculas, com destaque para o planejamento estratégico dessas estruturas visando sua atuação no meio fisiológico. Com isso, a otimização da síntese de amidas com ácido bórico foi um dos direcionamentos desse projeto, devido a importância dessa ligação no âmbito da indústria farmacêutica. Somado a isso, diante da necessidade urgente da preservação ambiental, a utilização de rotas alternativas no contexto da Química Verde é atrativa para a indústria, visto que conseguem substituir métodos que geram demasiados resíduos difíceis de serem tratados, por reações simples e solúveis. Além do mais, com o aumento da capacidade dos computadores os cálculos computacionais, esses auxiliam no estudo dessas reações e corroboram os resultados empíricos, ao simular a trajetória de reação e a energia potencial obtida ao longo dela. Assim, o presente trabalho tem por objetivo unir ferramentas computacionais, ao desenvolvimento experimental de uma metodologia adaptada da literatura, que visa a obtenção de amidas diretamente de ácidos carboxílicos e aminas em uma reação catalisada por ácido bórico.

Diante disso, neste trabalho foi obtido experimentalmente um composto contendo porção amida a partir do ácido *para*-cloroacético e benzilamina, através da metodologia proposta e posteriormente foi caracterizada por técnicas de espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ^1H). Complementarmente, realizou-se cálculos computacionais das barreiras de energia dos passos reacionais, conforme a literatura, possibilitando o estudo mecanístico da síntese com diferentes catalisadores.

Palavras-chaves : Síntese orgânica; Amidas; Ácido bórico; Química Verde; Cálculos computacionais; Ressonância Magnética Nuclear; Reações sustentáveis.

ABSTRACT

Organic synthesis is an area of chemistry dedicated to obtaining, purifying and characterizing molecules, with emphasis on the strategic planning of these structures with a view to their action in the physiological environment. Optimizing the synthesis of amides with boric acid was one of the aims of this project, due to the importance of this link in the pharmaceutical industry. In addition, given the urgent need for environmental preservation, the use of alternative routes in the context of Green Chemistry is attractive to the industry, since they can replace methods that generate too much waste that is difficult to treat, with simple and soluble reactions. Furthermore, with the increased capacity of computers, computational calculations help in the study of these reactions and corroborate empirical results by simulating the reaction path and the potential energy obtained along it. The aim of this work is to combine computational tools with the experimental development of a methodology adapted from the literature, which aims to obtain amides directly from carboxylic acids and amines in a reaction catalyzed by boric acid.

In view of this, in this work an amide was experimentally obtained from para-chloroacetic acid and benzylamine using the proposed methodology and was subsequently characterized using Hydrogen Nuclear Magnetic Resonance (^1H NMR) spectroscopy techniques. In addition, computational calculations of the energy barriers of the reaction steps were carried out, according to the literature, enabling the mechanistic study of the synthesis with different catalysts.

Keywords : Organic synthesis; Amides; Boric acid; Green chemistry; Computational calculations; Nuclear Magnetic Resonance; Sustainable reactions.

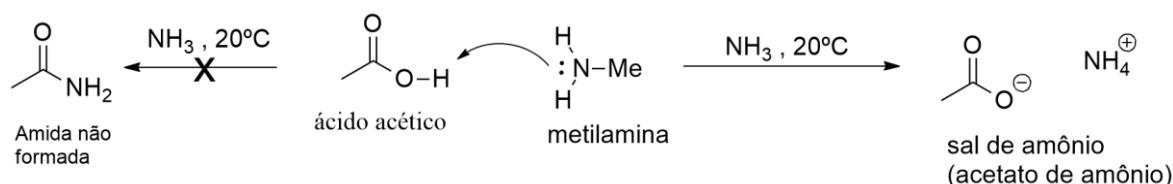
1. INTRODUÇÃO

1.1 Síntese de Amidas

A formação de ligações amida é uma das mais prevalentes dentro da indústria farmacêutica,¹ inclusive em 2005 a Mesa Redonda Farmacêutica do Instituto de Química Verde da Sociedade Americana de Química (ACS GCIPR) votou como maior desafio formar a ligação amida evitando reagentes com pouca economia atômica.^{2,3} O motivo disso, se deve aos métodos atuais na indústria não serem sustentáveis, porém eficientes, especialmente, em larga escala.⁴

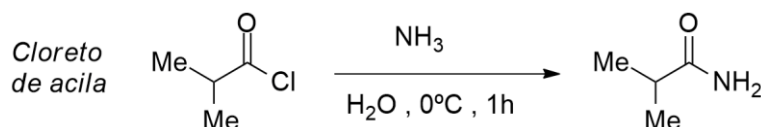
A importância da ligação amida, principalmente para a Química Medicinal, se deve pela sua formação dos esqueletos de peptídeos, proteínas e diversas outras biomoléculas⁵ e serem estimadas as mais comuns dentro da indústria farmacêutica.¹ Onde aproximadamente $\frac{1}{4}$ dos fármacos no mercado contêm pelo menos uma ligação amida,⁶ por conta da alta interação das amidas nos receptores biológicos, atribuído em grande parte ao pK_a característico do grupo N-H.⁷

Sabe-se pela literatura, que a síntese de amidas pode ser feita com catalisadores,⁸ agentes de acoplamento⁹ ou cloretos de acila.¹⁰ No caso, se o meio reacional for apenas um ácido carboxílico e uma amina, como por exemplo ácido acético e metilamina, a reação não ocorre por causa do grupo abandonador desses dois reagentes ser uma hidroxila, que tem um pK_a de 15,7. Assim, em condições ambientes há apenas a formação do sal de amônio e acetato (Esquema 1).



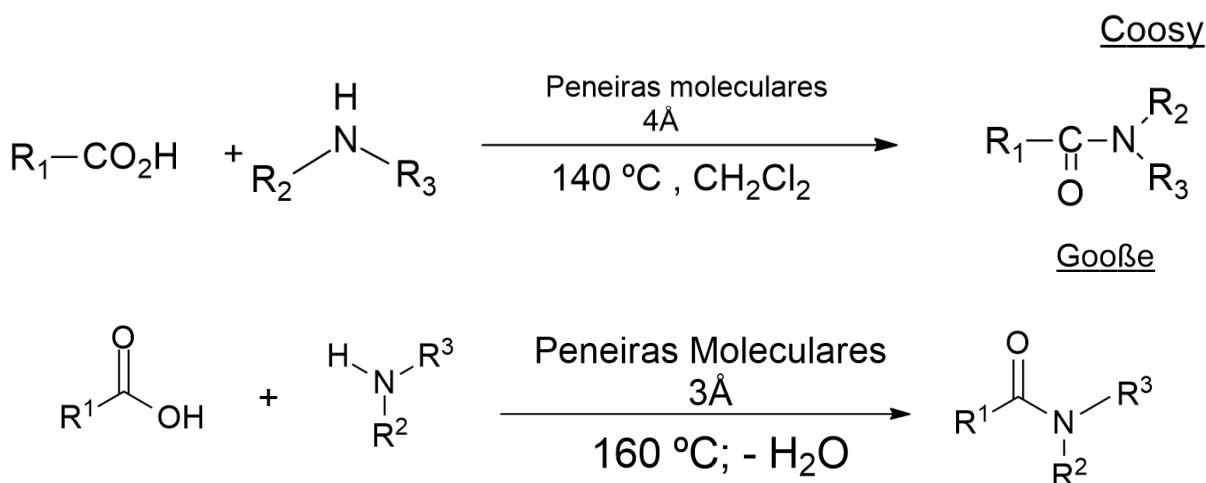
Esquema 1- Reação entre o ácido acético e metilamina (adaptado Clayden¹¹)

Em comparação se for utilizado um cloreto de acila e metilamina essa reação ocorre, por conta do pK_a do íon cloreto ser (-7).¹¹ (Esquema 2).



Esquema 2 – Síntese de amidas com cloreto de acila em condições básicas

Entretanto, em 1989 Coosy¹² relata que em altas temperaturas a formação de uma pequena escala de amidas sem catalise, usando apenas peneiras moleculares de 4Å, diclorometano e aquecimento a 140 °C (Esquema 3). E posteriormente, Gooßen¹³ mostra que é possível obter as amidas sem adição de solvente com temperaturas 160 °C (Esquema 3). Porém, essa metodologia não é utilizada pela indústria devido as limitações práticas, como a utilização peneiras moleculares em larga escala, e do aumento do uso de solventes durante o processo de purificação.¹⁴



Esquema 3 – Esquema reacional Coosy¹² e Gooße¹³

No ano de 2018, segundo estimativas de pesquisa e desenvolvimento nos Estados Unidos, o custo para desenvolver um novo fármaco no mercado varia entre U\$ 314 milhões a U\$ 2,1 bilhões.¹⁵ Para uma empresa, se estima uma taxa de sucesso de um novo fármaco nas fases clínicas em torno de 11,83%.¹⁵ Portanto, diminuir os custos para produção de amidas é um fator crucial no processo de escalonamento industrial, devido à baixa probabilidade de ser aprovado. Inclusive, com o avanço da tecnologia a catálise se tornou primordial para aperfeiçoar a eficiência da indústria química e farmacêutica,¹⁶ possibilitando produção de produtos em larga escala com especificidades, que em condições térmicas não seriam possíveis.¹⁷ Aproximadamente 80% dos produtos químicos industriais envolvem pelo menos uma etapa com processo catalítico, dentre esses setores de refino de petróleo, polímeros e fármacos.¹⁷ Na indústria farmacêutica, a produção de ingredientes farmacêuticos ativos envolve muitas etapas reacionais,¹⁸ e utilizar a catalise facilita tanto em redução

de tempo,¹⁹ por criar rotas sintéticas com menos etapas, quanto em aumentar o rendimento,¹⁹ além de ser um dos princípios da química verde.²⁰

Além disso, ao se utilizar a catálise na síntese orgânica há o benefício de se formar um produto cinético, devido o catalisador diminuir o tempo necessário de interação dos materiais de partida para formação dos produtos, além de permitir a ativação de grupos funcionais como: álcoois, compostos carbonílicos, especialmente os ácidos carboxílicos, na organocatálise (Figura 1).¹

Dentro dos grupos funcionais, as amidas são um dos grupos que podem ser diretamente sintetizados por catálise,²¹ sendo que a vantagem de sintetizar amidas é na produção de peptídeos. Esses compostos são formados por uma cadeia curta de aminoácidos, que podem ser utilizados como reposição de hormônios naturais como: insulina, oxitocina, vasopressina entre outros.²² Um dos primeiros trabalhos de síntese de peptídeos se deve à Lee e Lerner²³ em 1955 utilizando dicicloexilcarbodiimida (DCC) **1** (Figura 1) como agente de acoplamento com a formação de carbodiimidas (Esquema 4). Por conta da sua toxicidade com a pele, seu alto custo de produção, baixa disponibilidade no mercado e prejuízos ao meio ambiente,⁹ novas metodologias em organocatálise foram estudadas para haver mais eficiência na síntese de amidas, com menos custo e toxicidade ao meio ambiente.

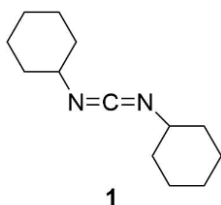
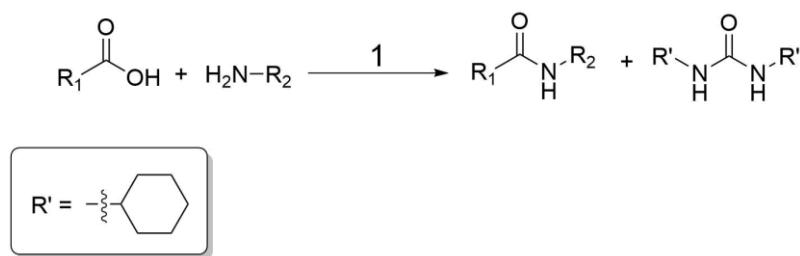


Figura 1 - Estrutura do DCC (dicicloexilcarbodiimida) – um dos primeiros catalisadores para formação de amidas



Esquema 4- Síntese de Carboiimidas proposto por Sheehan et. al

Dessa forma, desenvolver metodologias que validam princípios da química verde são atrativos para atender as necessidades do progresso industrial e ao mesmo tempo

auxiliar no desenvolvimento auto-sustentável sem interferir nas gerações futuras em satisfazerem suas próprias necessidades.²⁴ Dito isso, a química verde se resume em prevenir a poluição com o planejamento sustentável de suas rotas sintéticas, visando minimizar a produção de resíduos químicos e seu impacto no fim da linha de produção. Um catalisador útil na síntese de amidas se deve aos compostos derivados de boro, ou organoboranos.

Um exemplo desse uso se deve ao trabalho de Fatemi,²⁵ na qual demonstra que os arilborônicos, mais especificamente o 2-iodo-5-metóxidofenilborônico (**15**) (Figura 2) pode ser escalonado para otimização reacional, tentando diminuir o uso de solventes e utilizando menos peneiras moleculares.²⁵ Isso contribuiria para redução de custos na sua produção em escala industrial, além de ser benéfico para o meio ambiente, por permitir a economia atômica ao maximizar todos os materiais de partida no produto final.²⁶

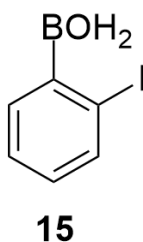
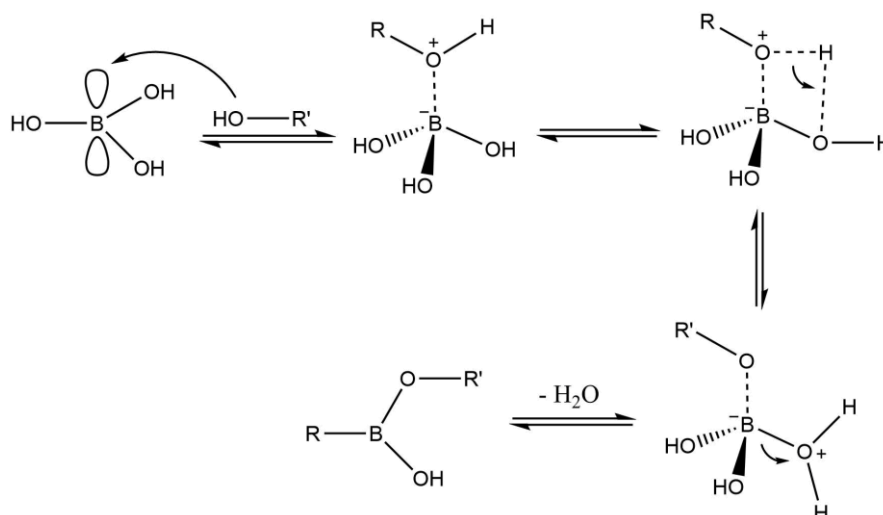


Figura 2 – Estrutura do ácido-2-iodo-5-metóxidofenilborônico

O motivo da utilidade do catalisador na síntese de amidas, se deve ao átomo de boro ser favorável a catálise, por conta da deficiência de dois elétrons e a presença de um orbital *p* vazio.¹⁰ Assim, com a sua hibridização sendo *sp*², o ácido bórico consegue ser um aceptor de elétrons com esse orbital *p* puro, que auxilia no prototropismo para a saída de água.¹ (Esquema 5).



Esquema 5 - Mecanismo proposto por Hall e col. com alcoólise de ácido borônico

No esquema 5, é demonstrado como que o ácido bórico reage com álcoois transferindo um próton. Como o ácido bórico **(10)** (Figura 3) tem um pK_a mais baixo, esses compostos tendem a ser mais eletrofílicos, e realizam essa troca reversível com uma taxa maior. Por conta da entalpia das ligações, espera-se uma clivagem da ligação fraca B-C e a substituição por outra mais forte.²⁷

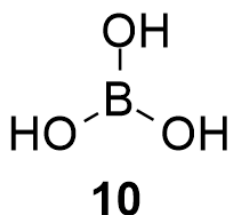
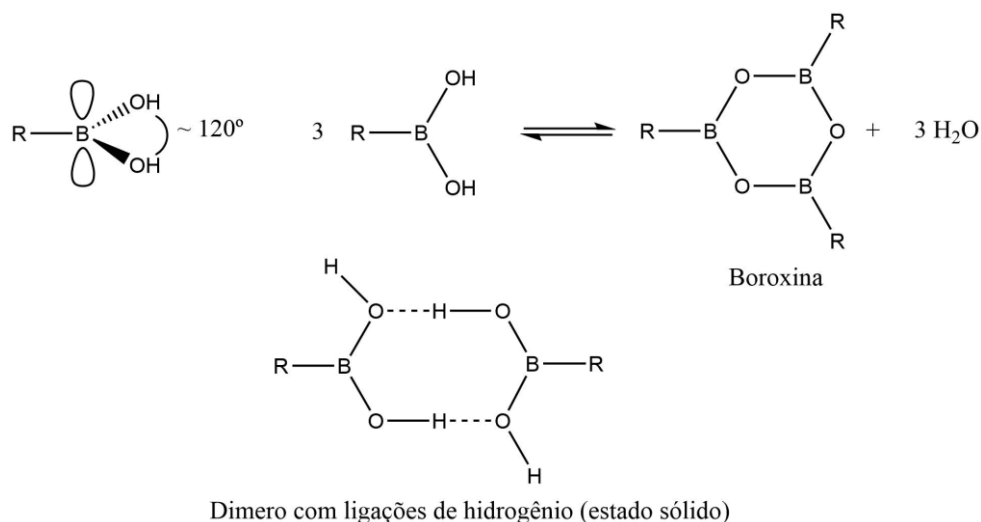


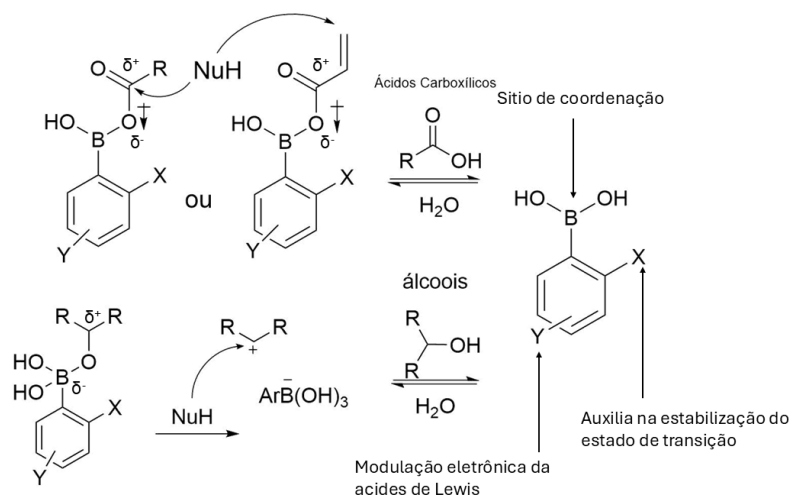
Figura 3- Estrutura do ácido bórico

A maior parte dos ácidos borônicos se apresentam na forma de sólidos cristalinos em um anel de 6 membros chamado boroxina, normalmente desidratados (Esquema 6).



Esquema 6 – Estrutura dos ácidos borônicos e o dímero cíclico da boroxina com ligações de hidrogênio²⁷

Quando esses compostos estão ligados por uma ligação covalente em álcoois ou ácidos carboxílicos, o efeito retirador de elétrons promovida pela ressonância dos pares de elétrons do oxigênio para o orbital vazio do boro, auxilia na ativação eletrofílica desses grupos funcionais para uma substituição nucleofílica ou adição (Esquema 7).²⁷



Esquema 7 – Mecanismo da ativação eletrofílica em ácidos carboxílicos e álcoois²⁷ (adaptado)

Conforme o esquema 7, os grupos substituintes em *orto* (*Cl*, *I*, *Br*) participam na retirada de elétrons através do efeito indutivo de desativação do anel.²⁸ Outros substituintes no anel podem auxiliar a ativação eletrofílica e modular a acidez de Lewis.²⁹

Importante mencionar que os ácidos borônicos, derivado dos organoboros, não podem ser obtidos de forma natural, sendo somente possível de ser obtido através da

síntese.⁸ Frankland em 1860³⁰ relatou sobre a síntese de compostos que continham o boro na fórmula elementar. Essa descoberta permitiu que posteriormente diversos estudos usando esses compostos^{31–34} demonstrassem a versatilidade que desta classe.

1.2 Cálculos de Química Computacional

Os métodos quânticos dentro da química computacional baseiam-se em algoritmos voltados a equação eletrônica de Schrödinger (Equação 1), aplicados a soluções nos estados estacionários.³⁵ Esses métodos tendem a ser considerados como uma descrição mais “realista” dos sistemas de interesse, uma vez que levam em conta a natureza eletrônica dos sistemas atômicos.

$$\hat{H}\Psi = E\Psi$$

Equação 1 - Equação de Schrödinger eletrônica

Nesse contexto, métodos *ab initio*, como o método Hatree-Fock (HF)³⁶ e a Teoria Funcional da Densidade (DFT)³⁷ são possíveis soluções para problemas envolvendo muitos elétrons. Entretanto, devido ao alto custo computacional que esses cálculos requerem, suas aplicações frequentemente se restringem a sistemas menores, contendo dezenas ou centenas de átomos. Uma alternativa para superar a inviabilidade do uso de métodos *ab initio* em sistemas maiores é o emprego de métodos aproximados, conhecidos como métodos semiempíricos (SE).³⁸ Existem uma ampla variedade de métodos dessa natureza, mas de forma geral, eles incluem aproximações com desconsideração do cálculo de algumas integrais, o uso de integrais pré-calculadas e procedimentos de parametrização.³⁹ Outra característica comum é que apenas os elétrons da camada de valência são efetivamente considerados nos cálculos, enquanto o restante, o “core” eletrônico é descrito por um termo de potencial efetivo.

Há uma ampla gama de métodos SE disponíveis, entre os quais podemos destacar o conhecido “Austin Model 1” (AM1), o “Parametric Method 3” (PM3), o “Recife Model 1” e o eXtended Tight Binding (xTB), entre muitos outros.⁴⁰ Devido ao reduzido custo computacional dos SE, esses métodos permitem a descrição de sistemas moleculares com uma grande quantidade de átomos³⁵ o que os torna especialmente populares na modelagem de sistemas biológicos, por exemplo.

Na equação de Schrödinger independente do tempo, $\hat{H}$ é conhecido como o operador Hamiltoniano que, ao multiplicar a função de onda estacionária (Ψ), descreve a energia total de um sistema (E). O motivo dessa equação gerar valores mais aceitos a sistemas reais, se deve a (Ψ) delinear o comportamento dos elétrons pela função de onda.⁴¹ Para realizar esses cálculos computacionais, desenvolver modelos de simplificação das interações dos elétrons era atrativo devido à complexidade dos cálculos por conta de o sistema possuir muitos elétrons, sendo que o método HF foi aceito como esse modelo, por demonstrar uma precisão aceitável.⁴²

Porém, o método HF também serve como ponto de partida para o semi-empírico por adotar uma aproximação nas diversas integrais e procedimentos de parametrização.³⁹ reduzindo o tempo computacional gasto e possibilitando cálculos em sistemas moleculares com uma grande quantidade de átomos.³⁵

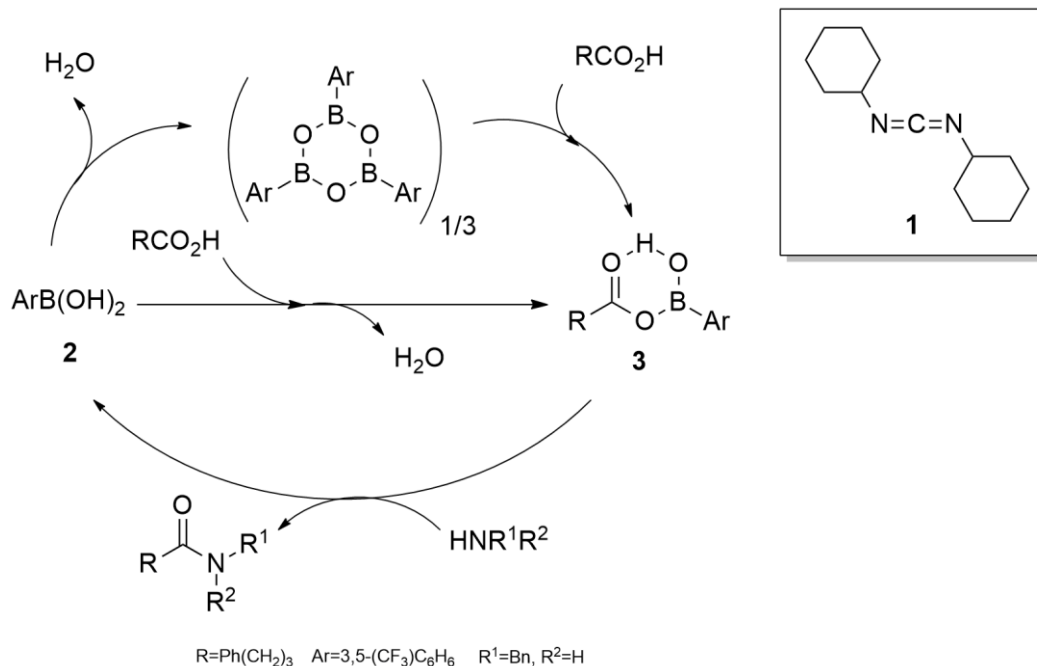
Uma alternativa ainda mais aproximada para a descrição de sistemas atomísticos, e portanto, com custo computacional reduzido, são os chamados campos de força (*force Fields FF*).⁴³ Esses métodos baseiam-se na mecânica molecular (MM), que calcula a energia conformacional da molécula utilizando termos relacionados ao estiramento, curvatura e torção das ligações químicas – frequentemente representadas como esferas conectadas por molas.⁴²

Os campos de força conseguem reproduzir de forma aproximada as geometrias moleculares e interações com base em parâmetros derivados de cálculos *ab initio*, sendo especialmente úteis para descrever sistemas maiores, como aminoácidos e peptídeos.³⁵ No entanto, essa abordagem apresenta uma limitação fundamental: a ausência de uma descrição eletrônica da densidade eletrônica, o que a torna inadequada para modelar reações químicas ou fenômenos que dependem explicitamente da interação eletrônica.⁴⁰

2. Revisão Bibliográfica

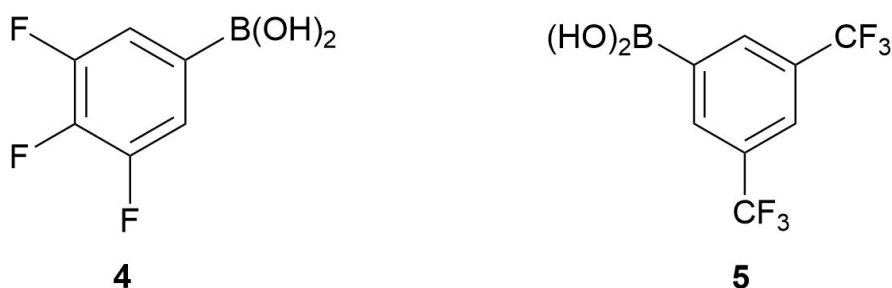
2.1 – Utilização de catalisadores de boro em reações

O trabalho de Yamamoto em 1996,⁴⁴ foi o pioneiro na descoberta dos ácidos aril borônicos, substituídos com grupos retiradores de elétrons, como catalisadores na formação de amidas a partir de ácidos carboxílicos e aminas.



Esquema 8 - Ciclo catalítico proposto por Yanamoto para síntese de amidas

Essa metodologia se tornou inovadora por não precisar de DCC (**1**) (Esquema 8) na síntese de amidas, visto que esse apresenta toxicidade na pele e ao meio ambiente.³ Yanamoto utilizou o ácido arilborônico **2** sob refluxo constante e peneiras moleculares de 4Å em Soxhlet para remoção de água (Figura 3)

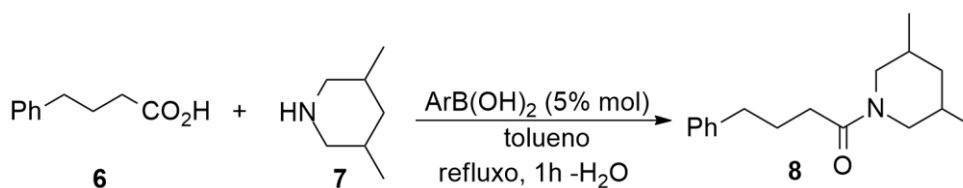


Ácido 3,4,5-trifluorfenilborônico

Ácido (3,5-bis(trifluorometil)fenil)borônico

Figura 4 - Reagentes utilizados na catálise de Yanamoto⁴⁵

Nessas condições reacionais, ele utilizou os catalisadores **4** e **5** (Figura 4) explorou o escopo reacional com diversos ácidos carboxílicos e aminas primárias ou secundárias (Tabela 1).



Esquema 9 - Reação geral proposta por Yanamoto et al.⁴⁵

Ácido Carboxílico	Amina	Solvente	Tempo (h)	Rendimento (%)
		Tolueno	18	99
		Tolueno	16	>99
	Bu ₂ NH	Xileno	20	56
		Mestileno	14.5	99
	PhNH ₂	Mestileno	4	99
		Xileno	18	96
		Mestileno	2	92
		Xileno	29	99
PhCO ₂ H		Mestileno	20	95

Tabela 1 – Exemplos de reações desenvolvidas por Yanamoto et. al ⁴⁵

Todas as reações na Tabela 1 foram feitas a temperatura ambiente e, a partir dos resultados experimentais, determinou-se que o composto **3** no esquema 8 é a etapa determinante da reação por conta dos espectros de RMN ¹H e Infravermelho. Entretanto, posteriormente, Marcelli,⁴⁶ em um estudo computacional, afirma que o passo mais demanda energia é a formação de um estado de transição hemiaminal,⁵ composto **9** (Figura 4).

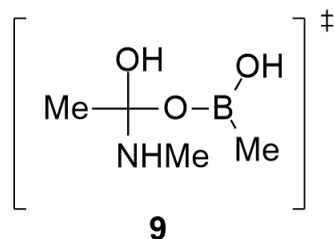


Figura 5 - Estado de transição hemiaminal proposto por Marcelli

Uma alternativa ao uso do ácido bórico, foi descrita em 2005 por Tang⁶. Neste trabalho é utilizado como fonte de boro o ácido bórico (**10**) (Figura 6)

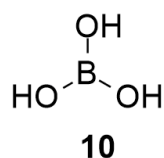
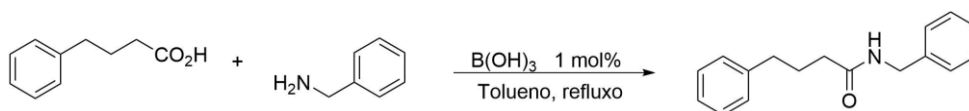


Figura 6 - Estrutura Molecular do ácido bórico

Nesse trabalho foi possível aplicar a catálise de ácido bórico a diversas aminas. Os produtos desta reação foram obtidos em excelentes rendimentos, demonstrando a eficiência da catálise de ácido bórico (Tabela 2).

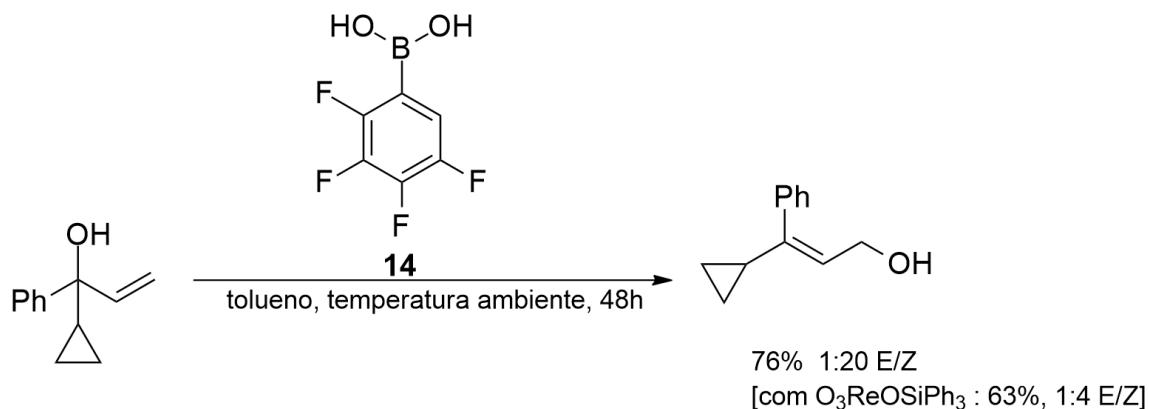


Esquema 10 - Reação geral de amidação produzida por Tang et al.⁴⁷

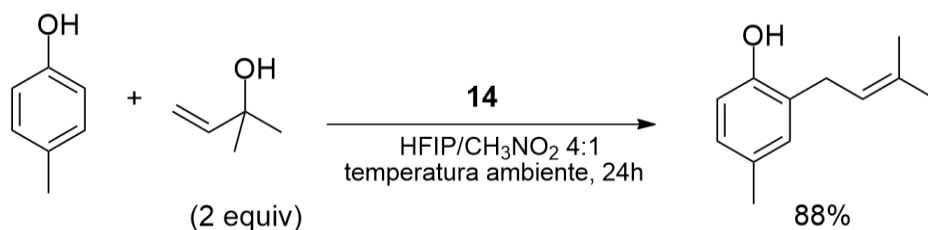
Entrada	Ácido Carboxílico	Amina	Produto	Solvente	Tempo (h)	Rendimento do Produto (%)
1				Heptano	15	99
2				Tolueno	15	92
3				Tolueno	15	95

Tabela 2 – Exemplos de reações desenvolvidas por Tang et. al

Posteriormente, Hall⁸ investigou o uso de arilborônicos em síntese de amidas e em outras reações como: Friedel-Crafts⁷ e transposições 1,3 de álcoois alílicos e propargílicos⁸. Esses se diferem pelo uso do catalisador na formação de ligações carbono-carbono ou transferindo a posição do álcool.



Esquema 11 - Equação geral da Transposição de 1,3 de álcoois alílicos e propargílicos com catálise de **14**



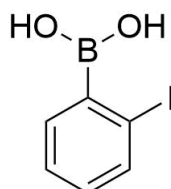
Esquema 12 - Equação geral da reação de Friedel-Crafts com catálise de **14**

Em todas essas reações (Esquema 11 e 12) o ácido borônico (**14**) se mostrou eficaz em aumentar o rendimento,¹ sendo um catalisador ideal na reação.¹ A maior utilidade deles na catálise é a sua estabilidade a oxidação atmosférica, ser atóxico,¹ ambientalmente sustentável e auxiliar na economia de átomos.⁷ Na síntese farmacêutica, comumente se utiliza as carboimididas, como sais de fosfônio (PyAOP, PyBOP, BOP)⁹ e sais de urônio (TBTU, HBTU, HATU)⁹ que normalmente são caros, tóxicos e proporcionam uma baixa economia atômica.¹⁰ Além de ser necessário utilizá-los em excesso estequiométrico.

2.2 – O uso do boro para obtenção de amidas

Mesmo os compostos derivados do boro serem somente obtidos a partir da síntese, o elemento em si é relativamente abundante e com baixo custo.² Além disso, pode ser usado com diversos compostos disponíveis no mercado, ou seja, é versátil.² Outra característica, quando comparado ao método de carboiimidas, é que os arilborônicos são reagentes fáceis de serem extraídos pela sua solubilidade, sendo fácil de tratá-los.⁹ Assim, conforme os exemplos subsequentes, entende-se que os catalisadores validam o princípio de prevenção da química verde.⁵⁰

Em 2008 Hall, Al-Zoubi e Marion⁴⁸ descobriram que ácido *orto-iodo* fenilborônico (Figura 7) realiza a catálise na síntese de amidas com mais eficiência em relação aos análogos Cloro e Bromo, com a presença de peneiras moleculares de 4Å. Todas as reações foram feitas em proporção equimolar de aminas e ácidos carboxílicos sem aquecimento e formação de subprodutos.

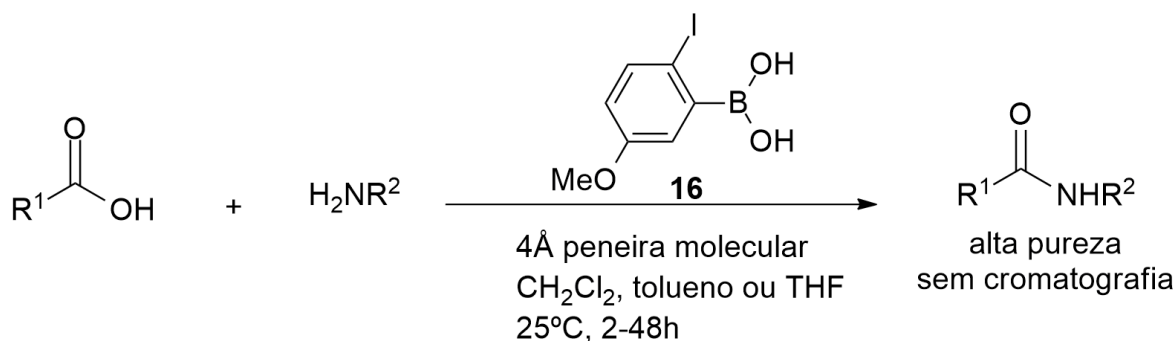


15

Figura 7 – Representação do Orto-Iodo-Fenilborônico

Então, além de possuir uma economia de átomos, ela acontece em baixas proporções e em temperatura ambiente. Posteriormente, neste trabalho Hall⁴⁸ conseguiu-se os produtos puros, após filtração simples e extração ácido-base para remover os substratos que não reagiram.⁴⁸

Com intuito de otimizar a reação, Hall descreve que alguns grupos substituintes no anel em posição *meta* (*m*-) foram testados, e apesar dos efeitos de impedimento eletrônico e estéricos, o 2-iodo-5-metóxidofenil borônico (**18**) melhorou a catalise, gerando rendimentos bons rendimentos. Os solventes mais eficazes foram: diclorometano, tolueno ou 2-Me-THF (Esquema 13).



Esquema 13 – Reação de amidação catalisada por **16** com maior rendimento⁴⁸

No caso do trabalho de David Gonzalez,⁴⁹ ele relata a síntese de amidas com ácido bórico (**10**) nas condições do Tang.⁴⁷ Neste trabalho o mecanismo é proposto de forma similar ao descrito por Yanamoto⁴⁵, sugerindo que a espécie ativa é formada *in situ*, com apenas uma quantidade catalítica do ácido carboxílico com o catalisador. O tempo de reação foi um parâmetro estudado neste trabalho, sendo observado a influência da quantidade do intermediário hemiaminal (**9**) formado para posterior formação do produto sem comprometer o rendimento (Tabela 3).

Entrada	H ₃ BO ₃ (mol%)	Rendimento (%)	Tempo (h)
1	1	89	20
2	10	84	15
3	25	80	8
4	50	62	5

Tabela 3 – Amidação do ácido bórico e suas condições.⁴⁹

Conforme a tabela, foi observado que ao aumentar a quantidade de ácido bórico, o tempo de reação bem como o rendimento dos produtos diminuía.

Em 2023, Almetwali⁵¹ realiza um estudo investigando a catálise de ácidos borônicos tanto da perspectiva experimental quanto da computacional. No seu trabalho, ela defende a hipótese que dentro dos derivados organoborônicos o ácido bórico é o menos reativo como ácido de Lewis (Figura 8)

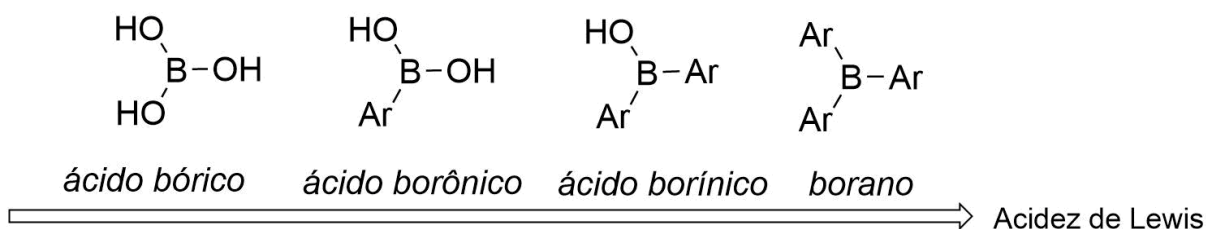
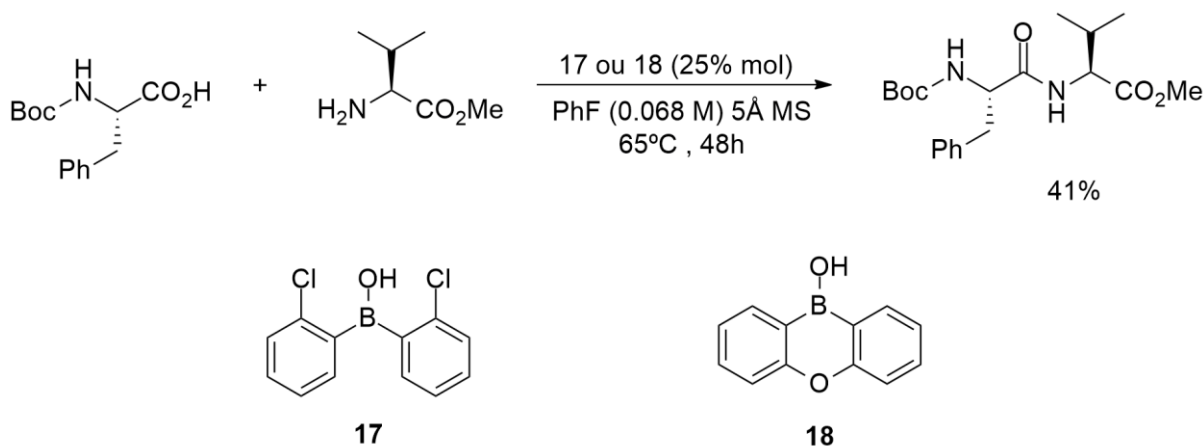


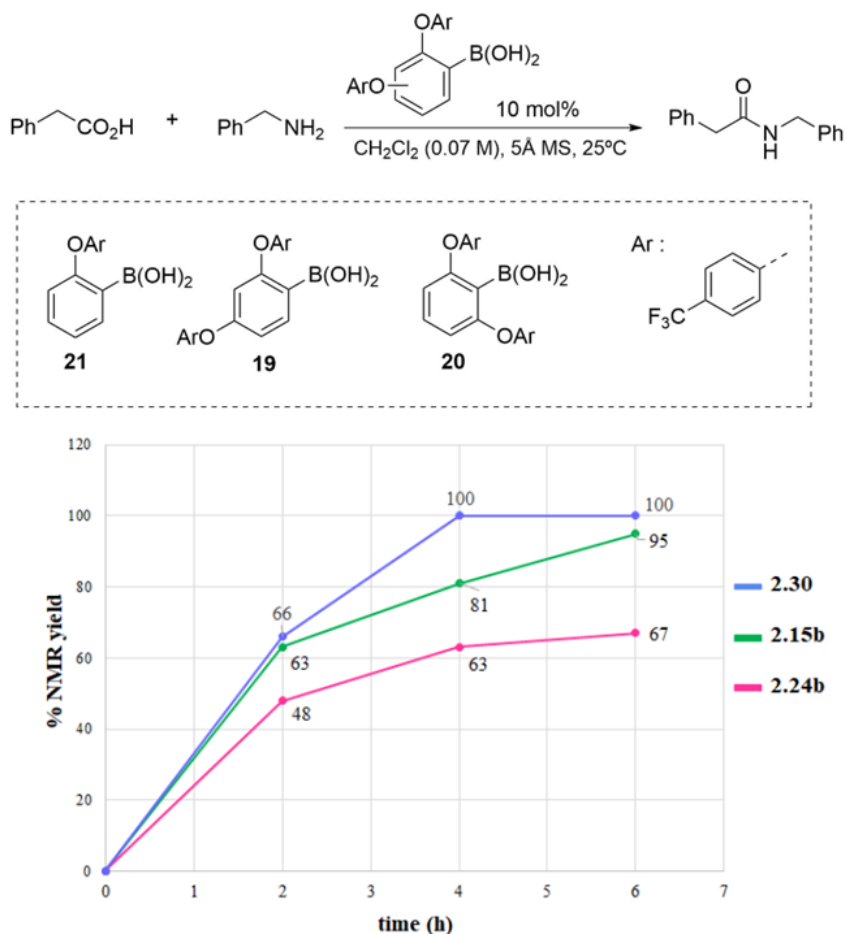
Figura 8 - Ácidez de Lewis dos derivados organoborônicos (adaptado Almetwali⁵²)

Nesse trabalho é reportado os ácidos borínicos **(17)** e **(18)** como catalisador para sintetizar um peptídeo entre o *N*-Boc fenilalanina e éster metílico de vanilina (Esquema 14). Nas condições utilizadas percebe-se um baixo rendimento de produto, e com isso ela investiga na sua tese, catalisadores com maior deficiência eletrônica, visando aperfeiçoar a catálise com o aumento da acidez de Lewis.



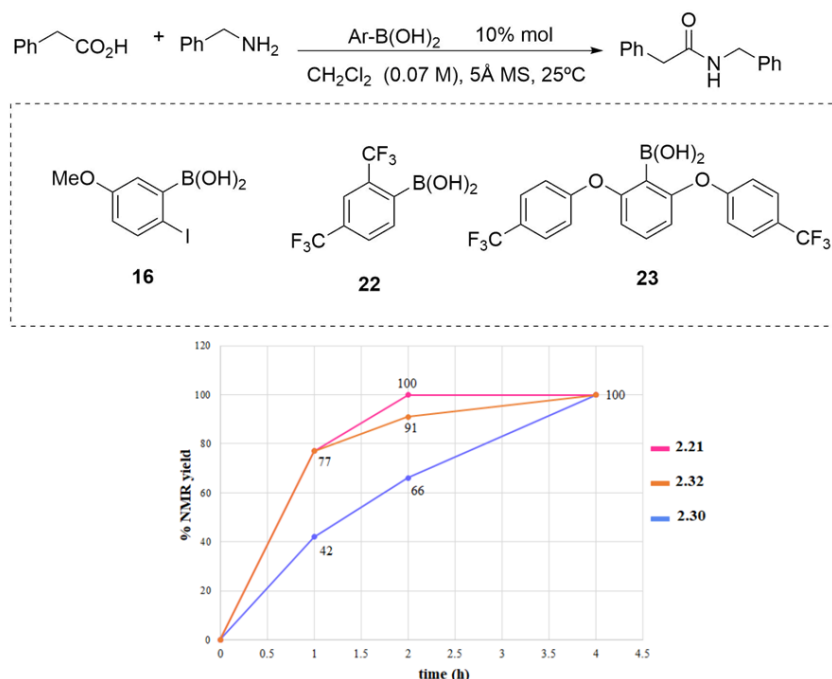
Esquema 14 – Síntese do dipeptídeo com dois tipos de ácido borínicos (adaptado Almetwali⁵¹)

Dentre tantos catalisadores testados, em seu trabalho Almetwali⁵¹ conclui que ácidos arilborônicos dissubstituídos apresentam uma melhor deficiência eletrônica frente ao ácido borônico de éter biarila **(18)**, além de defender que compostos dissubstituídos no anel nas posições 2,4 são piores que as posições 2,6. Para exemplificar esse fato ela compara os ácidos bis(arioloxi)benzeno borônicos **(19)** com **(20)** e o monosubstituído **(21)** para testar o rendimento de cada catalisador com o tempo de catálise (Esquema 15)



Esquema 15 – Análise do melhor substituinte frente a catálise para síntese de amidas (adaptado Almetwali⁵¹)

Além disso, ela compara o seu catalisador (**20**) com o catalisador de Hall (Esquema 16) para observar o quanto alterar os substituintes iria modificar o rendimento, além de investigar se realmente o catalisador (**16**) defendido por Hall⁴⁸ é o único organoborônico propício a ter 100% de rendimento. Para atestar esse fato, Anmetwali⁵¹ compara o seu catalisador com melhor rendimento (**20**) o catalisador bem relatado por Ishihara⁵³ o ácido 2,4-bis(trifluormetil)fenilborônico (**22**) com o de Hall 2-iodo-5-metoxifenil borônico (**16**) (Esquema 16).



Esquema 16 – Comparação de rendimento do catalisador desenvolvido por Hall⁴⁸ e Ishihara⁵³ com o sintetizado de Almetwali⁵¹

Com esses dados ela pode comprovar que tanto o catalisador estudado, quanto os reportados, apresentam o mesmo rendimento após 4h de reação, demonstrando que diminuir a densidade eletrônica dos anéis ariloxilas aumenta a eficiência da catálise, além de mostrar como a localização dos substituintes, afeta o rendimento.

2.2.1- Simulações QC/MM

Por conta das limitações do método MM e dos altos custos dos cálculos QC, os métodos híbridos de mecânica quântica e mecânica molecular (QM/MM ou QC/MM) combinam a precisão dos cálculos baseados em distribuições eletrônicas – fundamentais para descrever fenômenos como a conversão de ligações duplas em simples ou a quebra de ligações químicas – com a eficiência das simulações clássicas baseadas em campos de força.⁴⁰ Essa abordagem integrada permite estudar reações enzimáticas de forma detalhada, como demonstrado nos trabalhos pioneiros de Warshel e Levitt.^{54,55} Alguns campos de força amplamente utilizados em química computacional e simulações moleculares são: AMBER,⁵⁶ CHARMM,⁵⁷ GROMOS,⁵⁸ OPLS⁵⁹ e MMFF.⁶⁰

Nesses estudos, o sítio ativo da enzima, onde ocorre a reação química, é tratado utilizando métodos quânticos, enquanto o restante da enzima, o solvente e outras regiões do sistema são descritos pelo campo de força (Figura 9).⁴⁰ Essa divisão

de trabalho computacional otimiza os recursos necessários para simular sistemas biológicos complexos, preservando tanto a precisão quanto a eficiência.

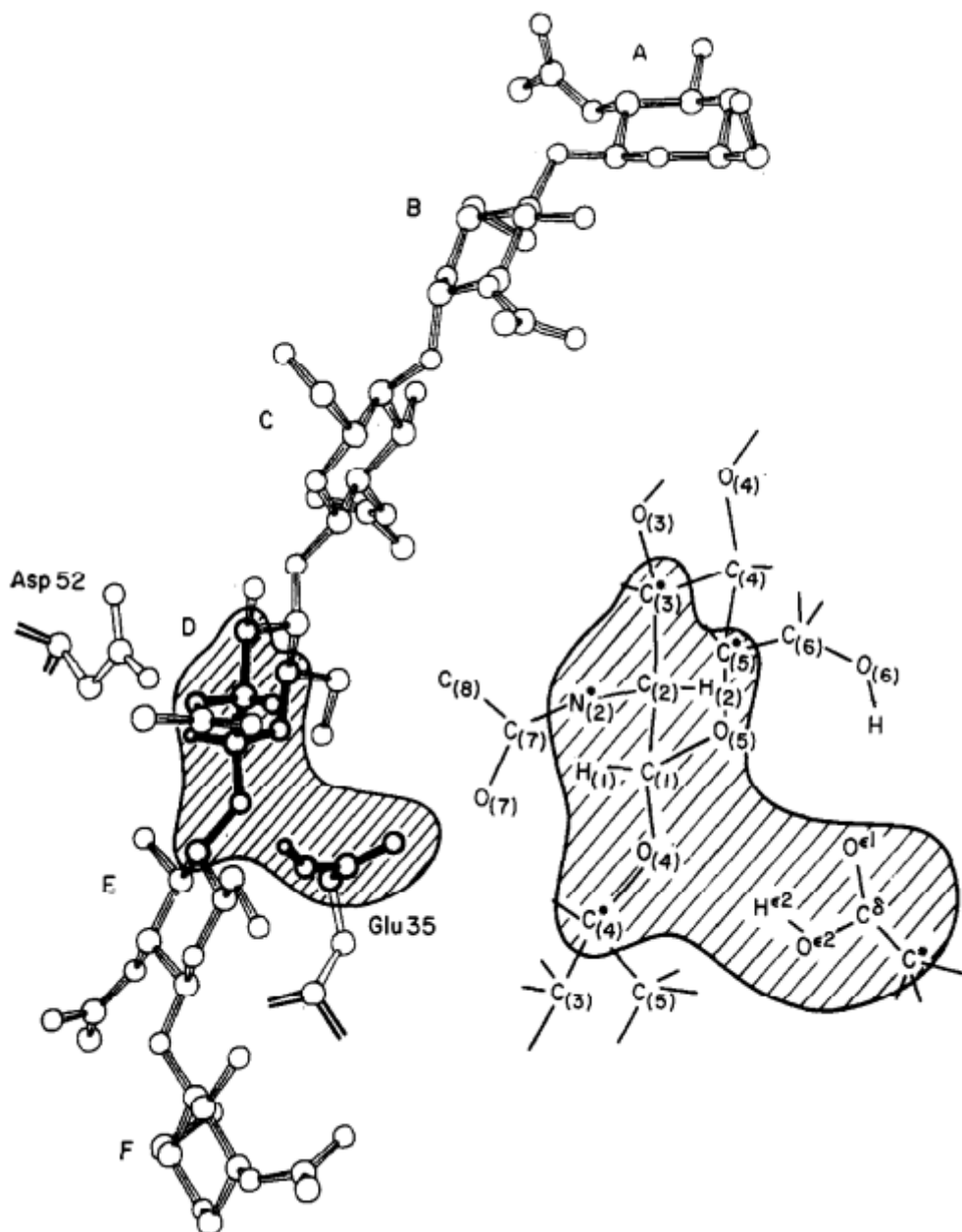


Figura 9 – Sistema da Isoenzima utilizando o sistema híbrido QM/MM com regiões quânticas (orbitais) e clássicas (linhas)⁶¹.

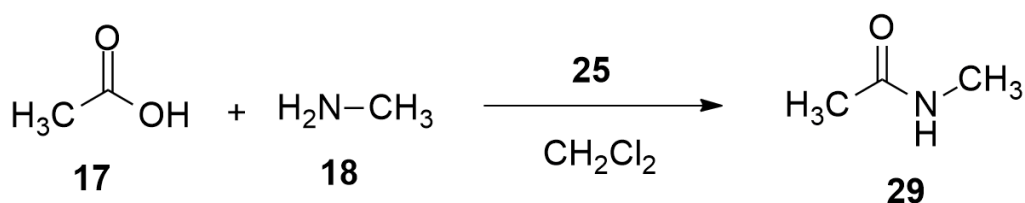
Além de Warshall,⁶¹ simulações diferentes foram realizadas por Almetwali⁵¹ para investigar o caráter de acidez de diversos arilborônicos na catálise e síntese de amidas. Nesse caso, o intuito do trabalho complementou os estudos de Hall,²⁹ demonstrando quais eram os melhores substituintes para realizarem a catálise com boro. Outros estudos como os de Marcielli⁴⁶ e Wang,⁶² estudaram um mecanismo da

reação calculando as frequências nos pontos estacionários e gerando a energia livre de Gibbs, nos passos reacionais propostos.

Além dos métodos DFT³⁷ e Hartree-Fock⁴⁰ serem utilizados para cálculos envolvendo densidade eletrônica, uma outra metodologia conhecida como Teoria Funcional da Densidade com ligação rígida (DFTB)^{63,64} foi desenvolvida para reduzir cálculos computacionais, simplificando os cálculos com método semiempírico, enquanto mantém a robustez e precisão dos dados. Assim, um dos métodos que realiza isso é GFN2-xTB, onde preenche a lacuna entre métodos *ab initio* mecânica quântica (QM) e Campos de Força (FF).⁶⁵

2.2.2 - Estudos das simulações do Boro

Tommaso Marcelli em 2010, publicou um artigo que estuda o mecanismo de amidas com ácidos arilborônicos e ácido bórico, usando (Teoria Funcional da Densidade) DFT, realizando cálculos de frequência no ponto estacionário com a base funcional B3LYP e MPW1K. Escolhendo acetato e metilamina, como os reagentes de sua simulação (Esquema 17)



Esquema 17 – Reação estudada por Marcelli⁴⁶

Porém, Tommaso Marcelli estuda a catálise com outros compostos. (Figura 10)

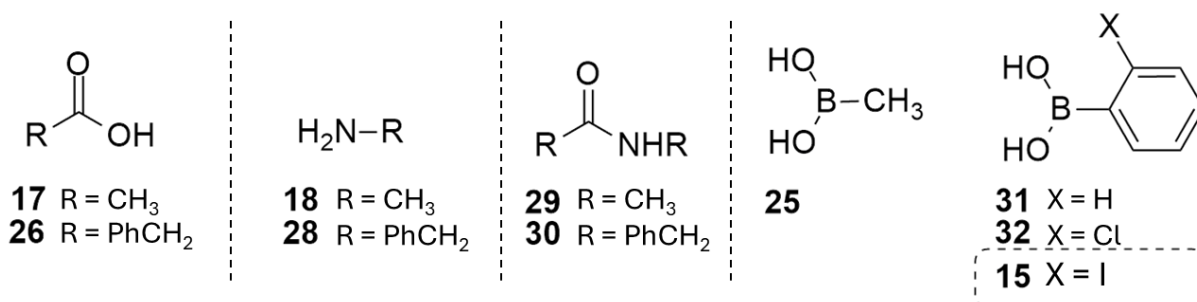
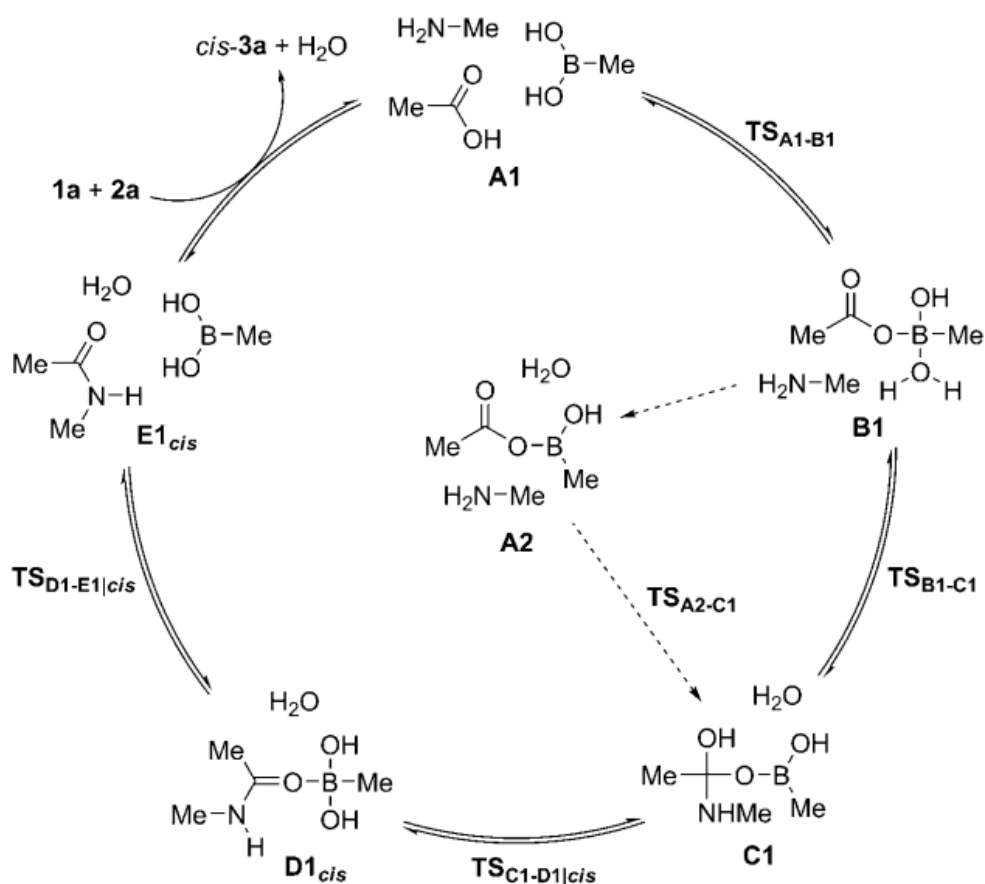


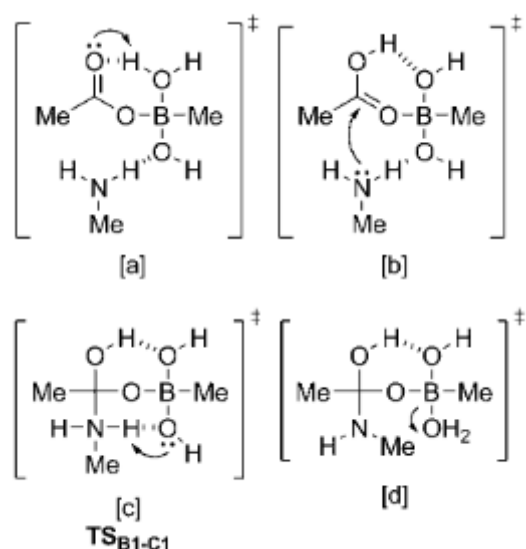
Figura 10 – Compostos usados nos cálculos de por Marcelli⁴⁶ (adaptado)

A reação foi analisada em diversos pontos estacionários, primeiro a geração do intermediário **TS_{A1-B1}** para formação da ligação C-N, eliminação da água resultando no intermediário hemiaminal **TS_{C1-D1cis}** e saída da amida do complexo de boro **TS_{D1-E1cis}** (Esquema 18).



Esquema 18 – Ciclo catalítico proposto por Marcelli⁴⁶ com uma baixa barreira de energia

O ciclo inicia com o ácido **17**, amina **18** e ácido metilborônico **25** transferindo um próton para formação de água e ligação B-O, com uma barreira em 7,6 kcal/mol sendo um processo rápido contradizendo estudos anteriores⁶⁶ formando uma molécula de água. A partir do ponto **B1** existem dois caminhos: **A2** para **C1** com apenas o intermediário TS_{A2-C1} possuindo uma barreira de 24,5 kcal/mol e o caminho direto TS_{B1-C1} com uma barreira de 22,2 kcal/mol (Esquema 13). O caminho direto passa pelos seguintes passos: [a] transferência do próton da hidroxila do boro para o oxigênio da carbonila, [b] formação da ligação C-N, [c] transferência do próton da amina para o oxigênio, [d] dissociação da água do átomo do boro (Esquema 18).



Esquema 19 – Proposta de mecanismo feita por Marcelli em **TS_{B1-C1}**

Um fator contribuinte para eliminação da água e formação da ligação amida, se deve as repulsões estéricas. Então, para observar o quanto ela contribuía no passo chave da reação, Marcelli comparou as energias dos estados de transição do ácido fenilborônico em conformação *cis* e *trans* (Figura 11).

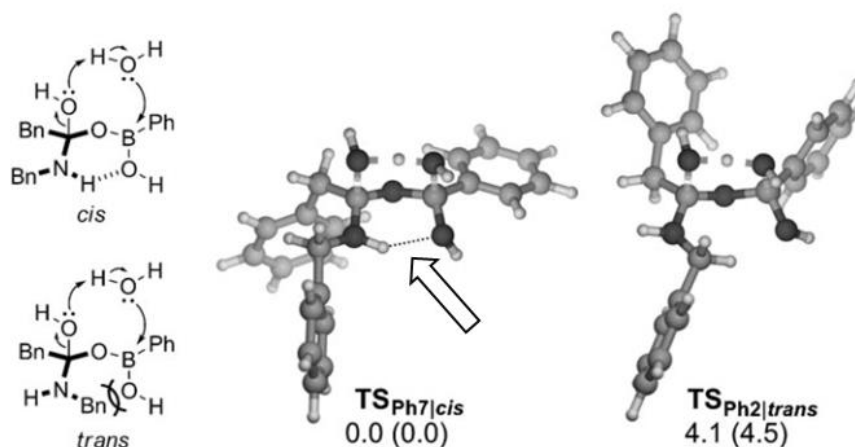


Figura 11 – Comparação das energias de ponto estacionário de **18**, **20** e **22** nos estados de transição para os conformeros *cis* e *trans*. Bn = Benzila – retirado de Marcelli⁴⁶

Isso ocorre devido da interação N-H—O-H intramolecular na conformação *cis*, enquanto na *trans*, a amida sofre impedimento estérico entre a benzila e o grupo hidróxido, tornando o ataque nucleofílico menos favorável (Figura 11).

Unindo todos os cálculos Marcelli representou em um único gráfico todos os cálculos de energia potencial obtidos com **17**, **18** e **25** (Figura 12).

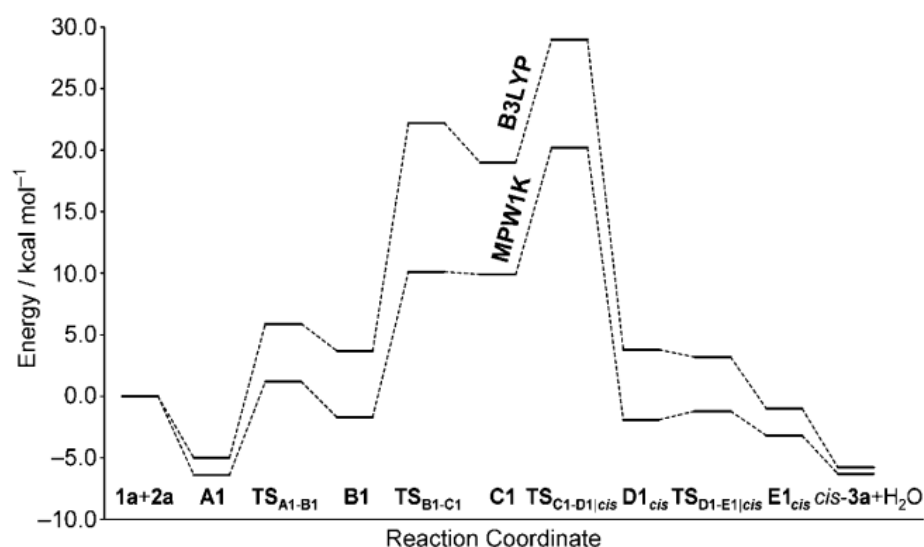
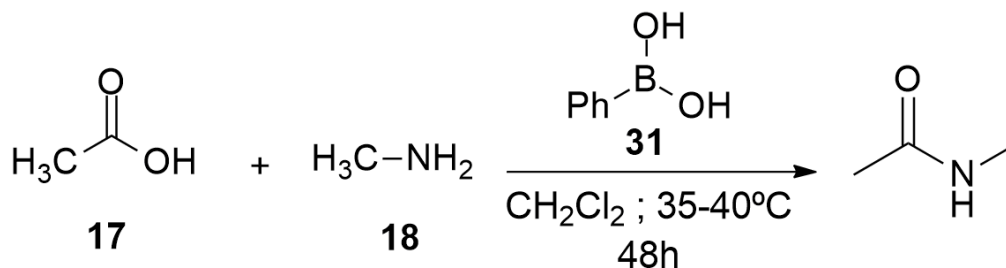


Figura 12 –Gráfico da reação com energia de potencial estacionário

O valor da barreira de energia da reação foi calculado subtraindo **TS_{D1-C1/cis}** de **A1**, sendo 26,6 kcal/mol para MPW1K e 34,0 kcal/mol para B3LYP. Esses cálculos foram investigados similarmente para **15**, **31** e **32** usando **17** como ácido e **18** como amina. Os resultados foram 28,1 kcal/mol (**31**); 27,2 kcal/mol (**32**); 26,4 kcal/mol (**15**), evidenciando que quando ($X = Cl$ ou I) a barreira de energia diminui pela curta distância entre o hidrogênio e o halogênio, formando um ângulo de 90° entre o halogênio e o hidrogênio, gerando um estado de transição com um anel de seis membros. Assim, esses intermediários conseguem favorecer um ataque de uma base de Lewis, no caso o ácido fenilborônico (**31**).

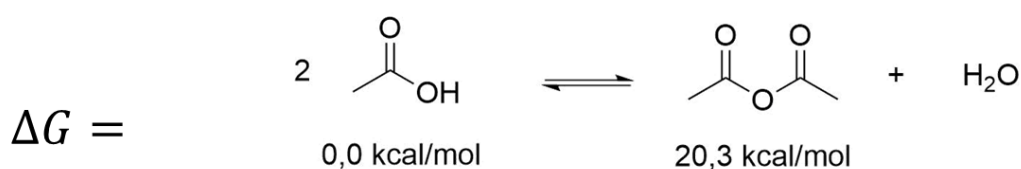
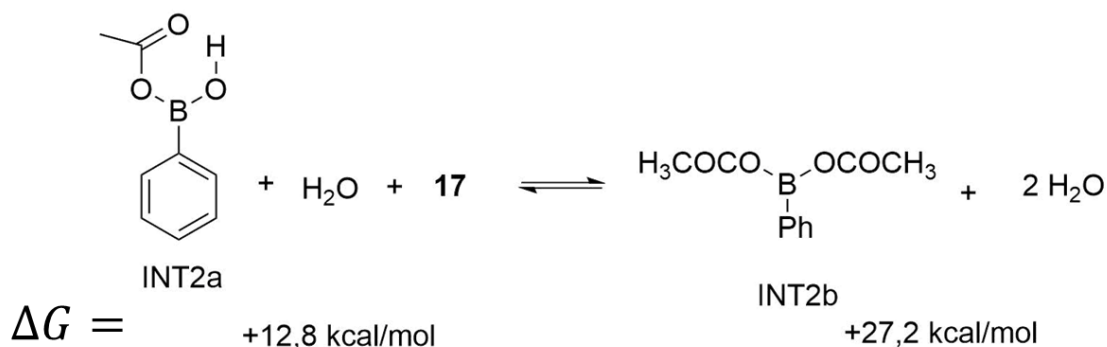
Em 2013 Wang⁶² e seus colaboradores realizaram também cálculos de frequência em ponto estacionário com otimização de geometria, se aproximando da energia livre de Gibbs

A reação estudada foi a catálise do ácido fenilborônico na síntese de amidas com ácido acético e metilamina, retirada do Hall.⁴⁸ É mencionado que inicialmente se forma o intermediário ácido aciloxiborônico, para posteriormente a formação da ligação amida (Esquema 19).



Esquema 20 – Reação estudada por Wang⁶²

Porém, antes de realizarem os cálculos para todos os passos, Wang e colaboradores analisaram qual era a conformação mais estável entre **17** e **17**; **17** e **31** além da energia para formação do anidrido acético, com o intuito de verificar se esse valor está entre o intermediário **INT2a** (+12,8 kcal/mol) e **INT2b** (+27,2 kcal/mol) (Esquema 20).



Esquema 21 – Comparação de energia do anidrido com os catalisadores **INT2a** e **INT2b**

Assim como a energia de formação do anidrido está entre **INT2a** e **INT2b**, eles afirmam que não se forma **INT2b** e consideram **INT2a** o intermediário chave para se clivar a ligação C-O gerando **INT3a**. Assim, eliminaram **INT2b** por ter uma maior barreira de energia

Além disso, calculou-se diferentes barreiras de energia do intermediário **TS4a** com os halogênios (F, Cl, Br, I) e hidrogênio, para compreender o motivo da alta atividade catalítica sobre os seus homólogos, descrito experimentalmente (Tabela 4).⁴⁸

	X = H	X = F	X = Cl	X = Br	X = I
$\Delta G^\ddagger$ (TS4) ^a	119,13	109,51	105,75	107,84	107,42

^a Relativo aos intermediários ácidos mono(aciloxi)borônicos – kJ/mol

Tabela 4 – Barreiras de energia para formação da ligação amida a partir do ácido alcóxiborônico⁶²

Conforme a tabela 4, **16** está entre o ácido orto-fluorfenilborônico e orto-clorofenilborônico não condizendo com o meio empírico. Assim, por não usar uma base com todos os elétrons, usou-se a base potencial LANL2DZ somente com os elétrons de valência do iodo. Porém, olhando para o **INT2a** se percebe que não há uma interação do anel com o orbital sp^2 vacante do boro, enquanto no **TS4a** o benzeno está vertical em relação ao boro, possibilitando uma sobreposição dos orbitais sp^2 do iodo com o p do boro. Resultando em uma mais estabilidade do intermediário e menor barreira energética.

Então, para fins comparativos de energia, além de ter se reproduzido os passos de Marcielli⁶⁷ com o ácido fenilborônico **31**, realizou-se os cálculos no mesmo sistema de frequência em ponto estacionário com ácido metilborônico (Figura 13).

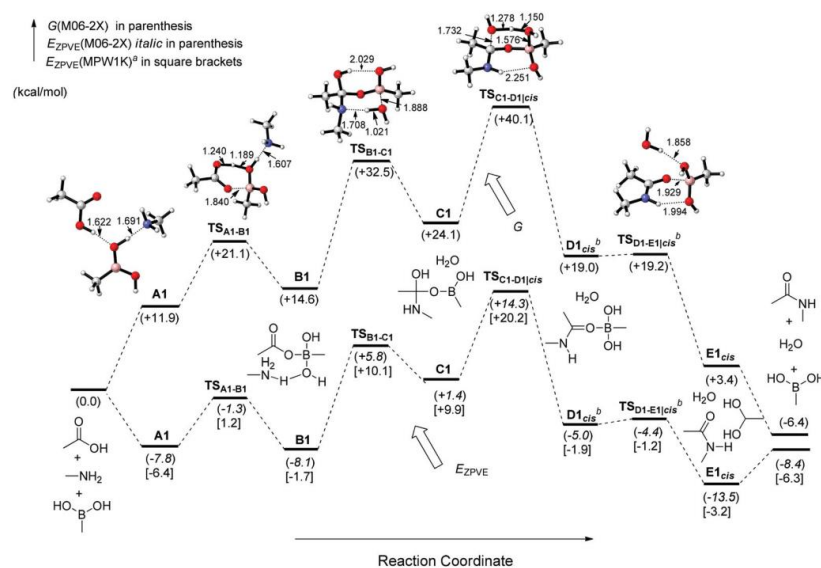


Figura 13 – Cálculos de potencial de energia para o mecanismo (Esquema 18) comparando com o de Marcielli⁶²

Conforme a figura 13, os passos reacionais na rota inferior se devem ao Marcielli,⁴⁶ e a superior aos de Wang. Nesse caso, relatou-se que devido as ligações de hidrogênio entre as moléculas, as barreiras de energia livre de Gibbs são maiores que as moléculas separadas. E, analisando apenas o passo **B1**, os autores questionam sobre a água se manter no sistema, pois ela deveria ser removida para formar o intermediário, e por consequência, formar a ligação amida sem reagir aos outros passos subsequentes. Assim, a barreira de energia global foi 28,1 kcal/mol.

3. JUSTIFICATIVA

Desde a descoberta do ácido acetil salicílico, diversas substâncias bioativas foram sendo desenvolvidas para complementar o planejamento de fármacos e cálculos mecanísticos para validar o meio empírico. Com isso, o desenvolvimento de novos fármacos e a otimização de metodologias é uma das formas de contribuir para o desenvolvimento de métodos mais eficientes na síntese de amidas; sendo a ligação amida presente em 25% dos fármacos conhecidos em 1999.¹⁵ Além disso, em 2005 a Mesa Redonda Farmacêutica do Instituto de Química Verde da Sociedade Americana de Química (ACS GCIPR) determinou como prioridade desenvolver metodologias de síntese de amidas evitando reagentes com pouca economia atômica⁶⁸ visto que as ligações amida estão presentes em grande parte dos fármacos. Nesse sentido, desenvolver uma nova metodologia seguindo essa premissa de uma química mais verde, se torna necessário, visto a alta quantidade de resíduos e pouca economia atômica que outras metodologias bem conhecidas promovem.

Assim, a metodologia proposta em si é inovadora por propor uma adaptação da metodologia de Tang,⁴⁷ com a utilização do ácido bórico (**10**) como catalisador com um reagente desidratante, além de dispensar um condensador de refluxo e utilizar um solvente menos tóxico. Com o desenvolvimento dessa pesquisa aplicada, será possível otimizar outras metodologias conhecidas, aperfeiçoando o conhecimento científico e a produção industrial brasileira. Além disso, estima-se realizar cálculos computacionais com a base híbrida GFn2-xTB, gerando dados mais robustos e auxiliando no processo de triagem das reações, reduzindo tentativas sem estudo de predições de estruturas (*in sílico*) prévias, complementando a síntese na redução de custos sobre sistemas que com barreiras de energia muito elevadas.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Realizar uma metodologia inovadora para obtenção de amidas utilizando catálise com ácido bórico, permitindo a obtenção de uma quimioteca e a realização de cálculos computacionais no estudo mecanístico da reação

4.2 Objetivos Específicos

- Estudar a possibilidade da obtenção de amidas a partir de ácidos carboxílicos e aminas com catálise de ácido bórico em acetonitrila com remoção química de água.
- Purificar e caracterizar os compostos obtidos
- Realizar simulações híbridas de QC/MM para estudar o mecanismo da catálise com ácido borônico
- Avaliar a influência do catalisador na trajetória de energia de reação
- Comparar outros métodos computacionais e estabelecer a viabilidade desses diante da reação.
- Analisar a caracterização molecular por técnicas espectroscópicas (Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio, Infravermelho e Espectroscopia de Massas em Cromatografia de Ultra Resolução)

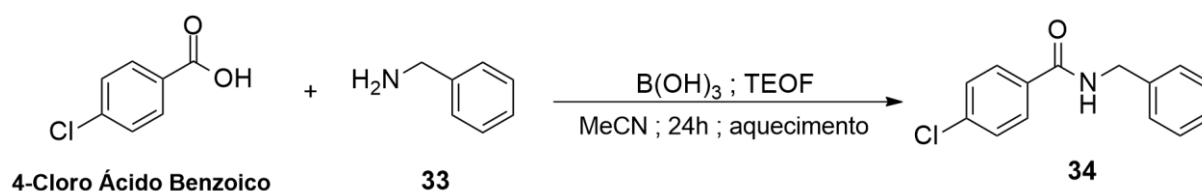
5. METODOLOGIA E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

5.1 Síntese do 4-Cloro-N-fenilbenzilamida

A síntese dos derivados da primeira amida escolhida, inicialmente, foi feita com 4-cloro-ácido benzoico e benzilamina em diferentes proporções estequiométricas (Tabela 5). Todas as reações foram feitas com o grupo colaborador de pesquisa da UFRGS, no laboratório de catálise molecular (LaMoCa) chefiado pelo professor Dr. Paulo H. Schneider, sob supervisão da orientadora deste TCC.

	4-Cloro Ácido Benzóico	B(OH) ₃	Benzilamina (15)	TEOF	4-Cloro-N- fenilbenzilamida (16)
Entrada 1 (mmol)	0,156 g (1 mmol)	0,208g (2 mmol)	0,1605 g (1,5 mmol)	0,222 g (1,5 mmol)	0,211g (1 mmol)
Entrada 2 (mmol)	0,156 g (1 mmol)	0,208g (2 mmol)	0,107 g (1 mmol)	0,222 g (1,5 mmol)	0,211 g (1 mmol)
Massa molar (g mol⁻¹)	156,57	61,83	107,15	148,2	211,10

Tabela 5 - Reagentes utilizados na síntese do 4-Cloro-N-fenilbenzilamida



Esquema 22 - Síntese de amidas proposta com catálise de ácido bórico

Para a realização da síntese foi montado um sistema de atmosfera inerte de argônio em um tubo selado de Schlenk em uma das entradas, enquanto na outra foi colocado um escape para o ar. O tubo foi flambado com uma pistola de ar quente, fazendo com que o ar saísse pelo escape superior enquanto o argônio, por ser mais denso, passa a ocupar todo o tubo. Esse processo foi realizado três vezes, a fim de assegurar que todo ar saísse do tubo. O uso do tubo selado dispensa o uso de condensador de refluxo, simplificando a metodologia (Figura 14)

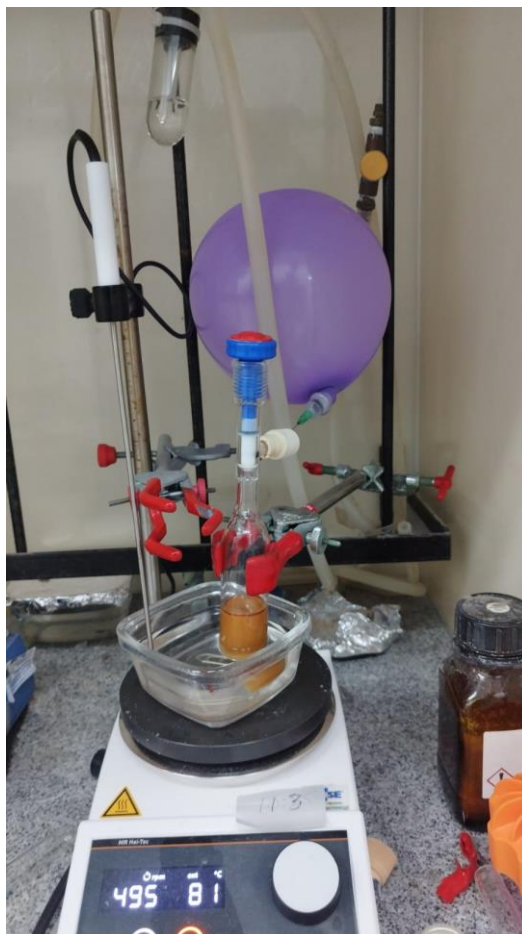


Figura 14 – Sistema de atmosfera inerte que dispensa condensador de refluxo

Tanto a acetonitrila (CH_3CN) quanto a benzilamina foram secas com peneira molecular de $4\text{\AA}$ antes de serem adicionadas no meio reacional. Para assegurar a purificação dos compostos, tratou-se os dois reagentes com destilação por arraste a vapor.

O tubo selado vazio foi colocado em um banho de óleo com uma chapa de aquecimento à 100°C , adicionou-se 4-Cloro ácido benzoico, $\text{B}(\text{OH})_3$, 10 mL de acetonitrila e benzilamina através do uso de seringas. A reação ficou sob agitação, com aquecimento de 100°C e refluxo com um agitador magnético. Após 2 horas do início da reação adicionou-se o TEOF para assegurar a retirada da água, que é um produto secundário, depois do ataque nucleofílico da amina. Manteve-se o meio reacional em agitação até o dia seguinte. Sendo, posteriormente, conduzida a extração com ácido e base e purificação.

Com intuito de testar a nova metodologia, foi-se realizado a síntese do esquema **19** com duas estequiometrias diferentes, tendo o 4-cloro-ácido benzoico como reagente limitante.

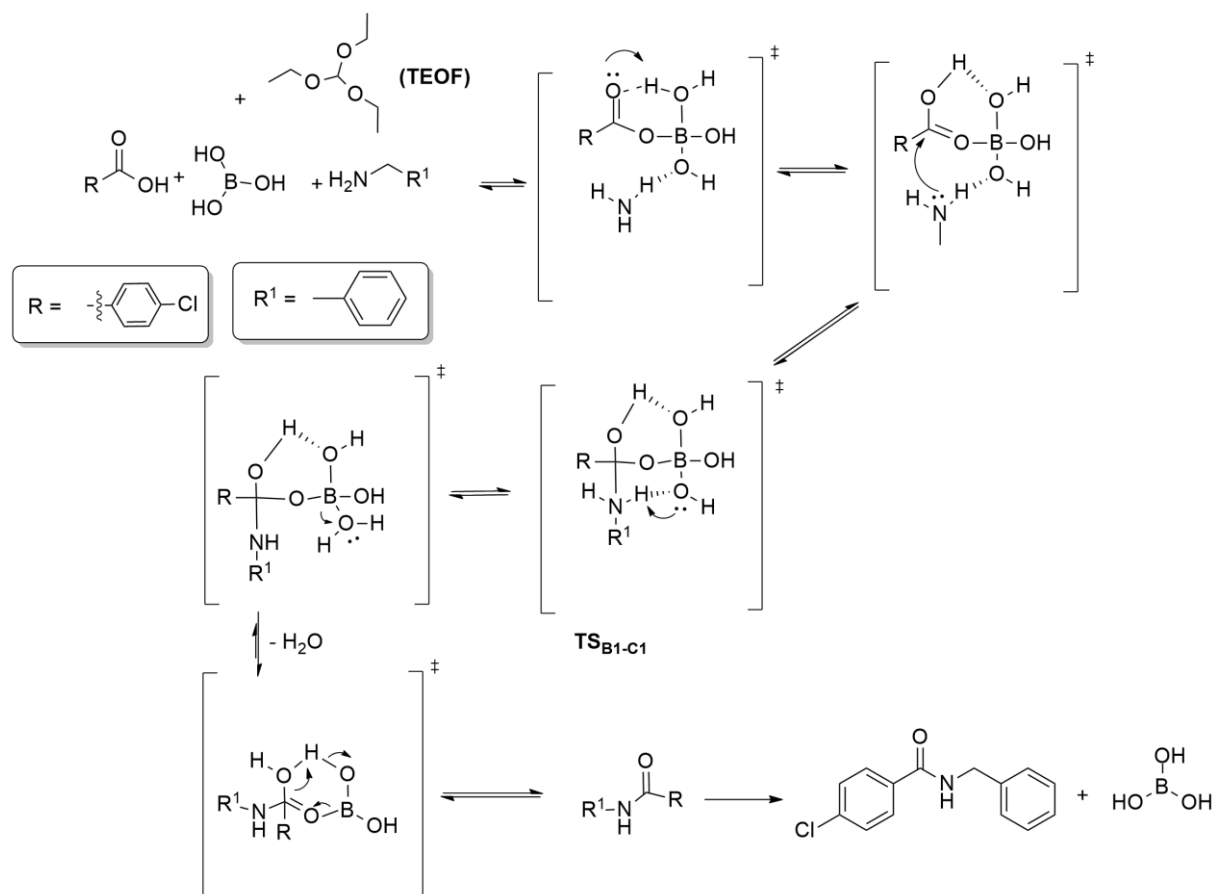
A reação proposta, portanto, é inovadora, visto que se utiliza o TEOF como um grupo desidratante, enquanto a literatura utiliza seivas moleculares de $4\text{\AA}^8$ ou Dean-Stark⁶⁹ para remoção de água, e acetonitrila como solvente verde, diferentemente do tolueno.⁴⁴ Os únicos parâmetros mantidos, além dos reagentes, foi a temperatura.

Devido as diversas tentativas para obtenção do produto, poucas reações resultaram na sua formação. Assim, a massa dos reagentes e o rendimento dos produtos estão descritos conforme a tabela 6.

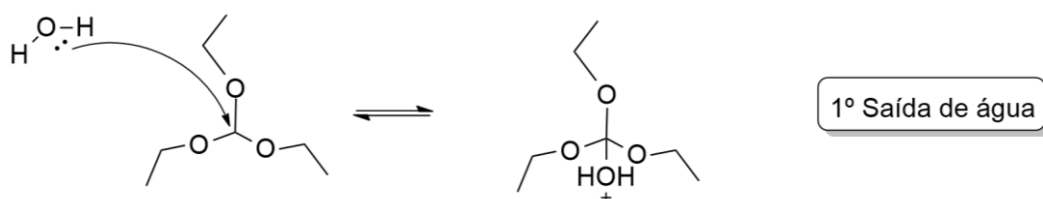
	4-cloro ácido benzoico	B(OH) ₃	Benzilamina	TEOF	Produto	Rendimento
16a	0,159g (1 mmol)	0,218g (2 mmol)	0,1962g (1,5 mmol)	0,221g (1,5 mmol)	0,0060g (0,028 mmol)	3,8 %
16b	0,161g (1 mmol)	0,222g (2 mmol)	0,1962g (1,5 mmol)	0,221g (1,5 mmol)	0,0225g (0,091 mmol)	14,4 %
16c	0,158g (1 mmol)	0,230g (2 mmol)	0,1962g (1,5 mmol)	0,221g (1,5 mmol)	0,0084g (0,034 mmol)	5,3 %
16d	0,167g (1 mmol)	0,222g (2 mmol)	0,1962 (1,5 mmol)	0,221g (1,5 mmol)	0,0105g (0,042 mmol)	6,7 %

Tabela 6 – Tabela contendo as massas dos reagentes, produtos e os rendimentos das reações

Por conta de a metodologia ser inédita, realizou-se a proposta de mecanismo sobre a interação da reação estudada. Onde, primeiramente, o ácido carboxílico interage com o ácido bórico formando um intermediário de 6 membros, com a abstração de um próton e posteriormente, com a aproximação da amina – essa amina ataca o carbono mais deficiente em elétrons, no caso o carbono carbonílico, e por consequência perde um próton para a hidroxila do ácido bórico (**TS_{B1-C1}**). Em seguida, há uma perda de água formada pela hidroxila pelo Trietilortoformato (TEOF) (Esquema 24) com subsequência de um rearranjo intramolecular do estado de transição, resultando na formação da amida e regeneração do catalisador (Esquema 23).



Esquema 23 - Proposta de mecanismo da catálise de com 9 e Ácido-4-Cl-Benzoico e Benzilamina



Esquema 24 - Proposta de mecanismo da retirada de água pelo TEOF

Houve poucas reações com produto, devido à quebra de rotina de trabalho e por causa da catástrofe climática durante o desenvolvimento da metodologia, além da dificuldade em se encontrar um parâmetro reacional que se resulta em um produto puro. Infelizmente, não houve tempo hábil para otimização das condições reacionais, devido a perda de produto durante o processo de purificação em coluna Flash, como também a perda durante o processo de tratamento líquido-líquido.

5.2 Extração e Purificação

Foi realizado uma extração líquido-líquido em um funil de separação, utilizando ácido clorídrico (HCl) 1M e Hidróxido de Sódio (NaOH) 5M, separando a fase orgânica da fase aquosa. A extração foi feita 3 vezes na fase aquosa; colocando-se acetato de etila (AcOEt), logo após o HCl, para separar a solução em duas fases. A fase orgânica foi secada com sulfato de magnésio (MgSO_4), que absorveu a água remanescente na solução, sendo filtrado posteriormente.

Em seguida, colocou o filtrado em um balão de reação e acoplou-se no rota-evaporador. Após o solvente ter sido evaporado resultou-se em um líquido viscoso, o balão então foi acoplado numa bomba de auto vácuo para retirar os resquícios de água.

Nas primeiras tentativas realizou-se coluna em cromatografia flash como método de purificação, porém percebeu-se que após o seu uso, o produto obtido não aparecia na cromatografia em camada delgada (CCD); levando a conclusão de que o produto ficava na coluna.

Assim, trocou-se o método de purificação pela recristalização em etanol à quente na reação **16a** e **16b**. Em um béquer, sobre uma chapa de aquecimento, colocou-se o etanol e por gotejamento foi-se adicionando-o enquanto agitava-se o sistema. O mesmo foi feito para **16c** e **16d**, porém a tentativa com etanol não foi promissora, assim alternou-se o processo para hexano e diclorometano. Em seguida, tampou-se o sistema com papel filme e papel alumínio colocando direto na geladeira.

Para se analisar se os produtos foram formados fez-se a CCD diluindo o material de partida e o bruto reacional, em forma de cristal, para comparar o fator de retenção (R_f) ao longo da eluição. Inicialmente, utilizou-se uma solução de 70% de acetato para 30% de hexano, e observou-se uma boa condição de arraste, com uma mancha em altura semelhantes ao 4-Cloro ácido benzóico e da Benzilamina. Entretanto, se observa a formação de outras manchas entre as duas do material de partida, ilustrado conforme a figura 15; figura 16 e figura 17.

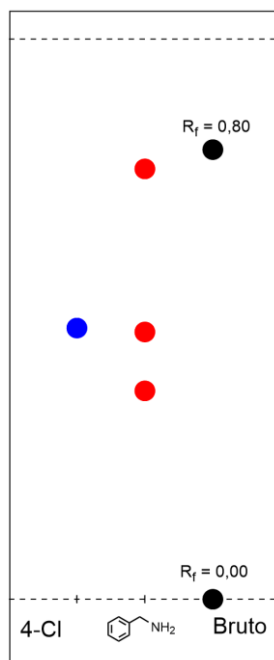


Figura 15 – CCD dos materiais de partida e do bruto reacional – **16b**

O Rf Bruto reacional da reação **16b** foi 0,80, enquanto a benzilamina teve 0,77. Essa pequena diferença, levou a conclusão de que o sólido poderia ser a benzilamina. Assim, revelou-se a placa no iodo (I_2) e percebeu-se que apenas a benzilamina reagia com o agente oxidante, resultando em uma mancha alaranjada na placa cromatográfica (Figura 16)



Figura 16– CCD da reação **16b** revelada em iodo (I_2)

Para uma melhor confirmação de que a mancha de fato não era benzilamina, outro teste foi feito com uma solução de vanilina e ácido sulfúrico (H_2SO_4), mergulhando a placa de CCD na solução e queimando-a com uma pistola de ar quente. Após ter sido queimada, apenas a aplicação que continha amina perdeu pigmentação (Figura 17).



Figura 17 – CCD dos materiais de partida e do bruto reacional **16b**, após aplicação da vanilina

Após as análises, pesou-se o bruto em um frasquinho de ampola (Figura 18) para calcular o rendimento e enviou o bruto para o espectro de Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (^1H RMN).



Figura 18– Brutos reacionais **16b**, **16c** e **16d** guardados em ampolas

5.3 Caracterização do produto 4-Cloro-N-Fenilbenzilamida

Todos os espectros de RMN ^1H foram solubilizados em clorofórmio deuterado (CDCl_3) em um espectrômetro Bruker 400 MHz. Assim realizou-se a análise da molécula **16a** sendo apresentada e discutida a seguir (Figura 19).

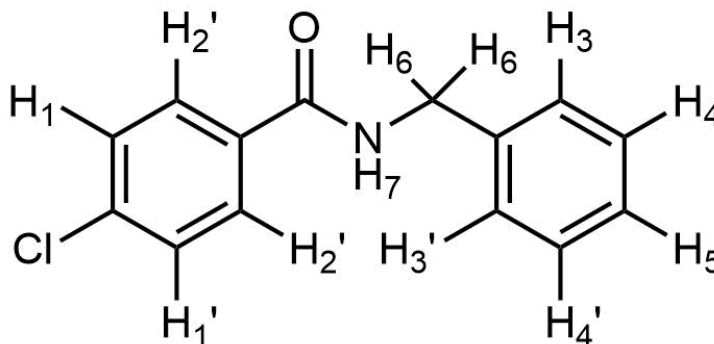


Figura 19 – Estrutura do produto analisado no espectro de RMN

A espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) mede a energia emitida dos núcleos quando esses absorvem energia sob a influência de um campo magnético externo β_0 . No caso, todo núcleo possui uma rotação sobre um eixo angular e, quando um campo magnético orienta os núcleos e incide uma radiação de radiofrequência sobre eles, os núcleos mudam a sua direção de rotação sobre o próprio eixo e absorvem energia.⁷⁰ Ao absorver essa energia há uma mudança no spin magnético de menor energia (N_α) para um estado de maior energia (N_β),⁷¹ fenômeno conhecido como ressonância.⁷⁰ O hidrogênio por exemplo, sai do momento de spin $+\frac{1}{2}$ para $-\frac{1}{2}$, e quando esse núcleo retorna para o estado fundamental, ele irradia a energia recebida para um detector que gera o espectro.⁷¹

Devido às nuvens eletrônicas de valência que circundam os núcleos, cada núcleo estará sujeito a um campo magnético distinto, diretamente influenciado pelo seu ambiente químico. Como as nuvens eletrônicas blindam o núcleo do campo magnético β_0 , quanto mais densidade eletrônica acima dele, mais blindado ele se torna. E com isso menos deslocamento aparecerá no espectro, região chamada de campo baixo. Núcleos com menos densidade eletrônica serão menos desblindados e serão mais deslocados no espectro, em regiões chamadas de campo alto.⁷⁰

Essas medidas de deslocamento são feitas por parte por milhão (ppm) na coordenada x. O deslocamento químico é feito a partir do padrão interno, o tetrametilsilano (TMS) convencionado 0 (ppm).

Como cada hidrogênio terá um efeito sob o campo β_0 , será possível elucidar se existe a presença desses hidrogênios no espectro, corroborando a presença do produto.

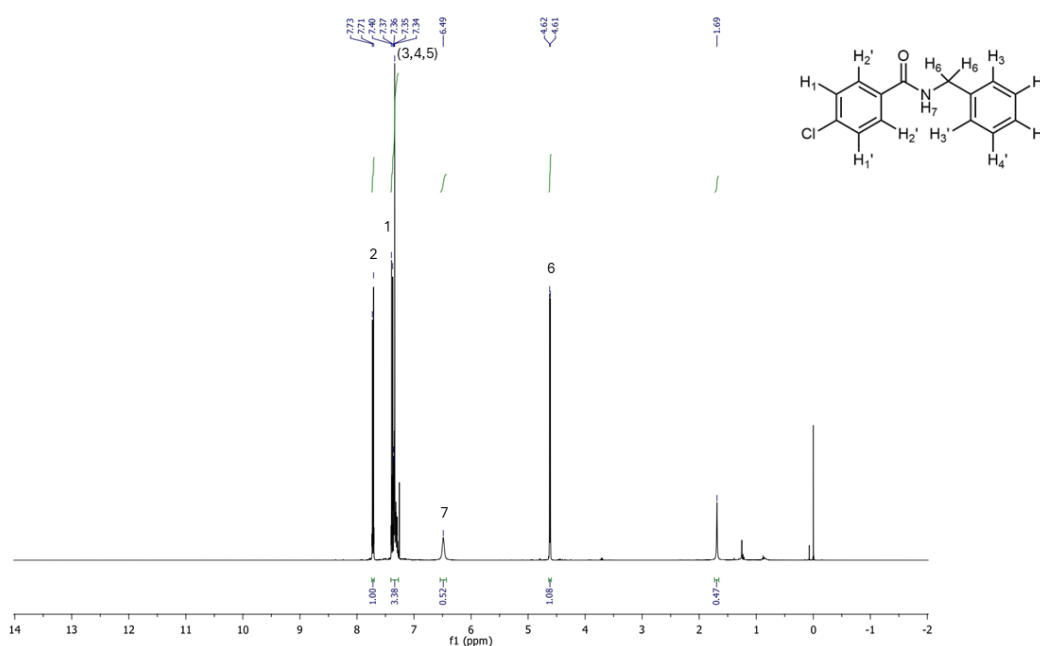


Figura 20 – Espectro de RMN ^1H do produto **16a** feito em CDCl_3 , 400 MHz

Analisando o espectro RMN de ^1H do produto **16a**, observam-se sinais relacionados a 12 hidrogênios, cujas atribuições são sugeridas como sendo: o dubleto com integral referente a 2 hidrogênios, e deslocamento químico em 7.72 ppm são relacionados aos dois hidrogênios H_2 e H_2' é atribuído aos hidrogênios do anel aromático adjacentes a função amida. O sinal apresenta esse deslocamento devido a presença da carbonila adjacente, o que torna esses hidrogênios (H_2) mais desblindados (Figura 15). O dubleto com deslocamento químico de 7.38 ppm corresponde aos hidrogênios H_1 e H_1' com integral igual a 2. O multiplete com integral referente a 5 hidrogênios tem um deslocamento de 7.315 ppm e é atribuído aos hidrogênios do anel aromático ligado ao nitrogênio da função amida. Essa atribuição está de acordo com a região 6.5-8.0 ppm, característica dos hidrogênios aromáticos.⁷⁰ O singlete largo, com integral referente a 1 hidrogênio e com deslocamento químico em 6.49 ppm, corresponde ao hidrogênio H_7 característico a hidrogênios ligados ao nitrogênio da função amida.⁷⁰ Esse alargamento no sinal se deve ao longo tempo de relaxação,⁷⁰ indicando uma troca lenta de N-H.⁷¹ O sinal referente aos hidrogênios H_6 com integral para 2

hidrogênios, se apresenta como dubleto, com deslocamento dos sinais em 4.62 ppm e 4.61 ppm com uma constante de acoplamento com H₇ de 4.62 Hz (Figura 20).

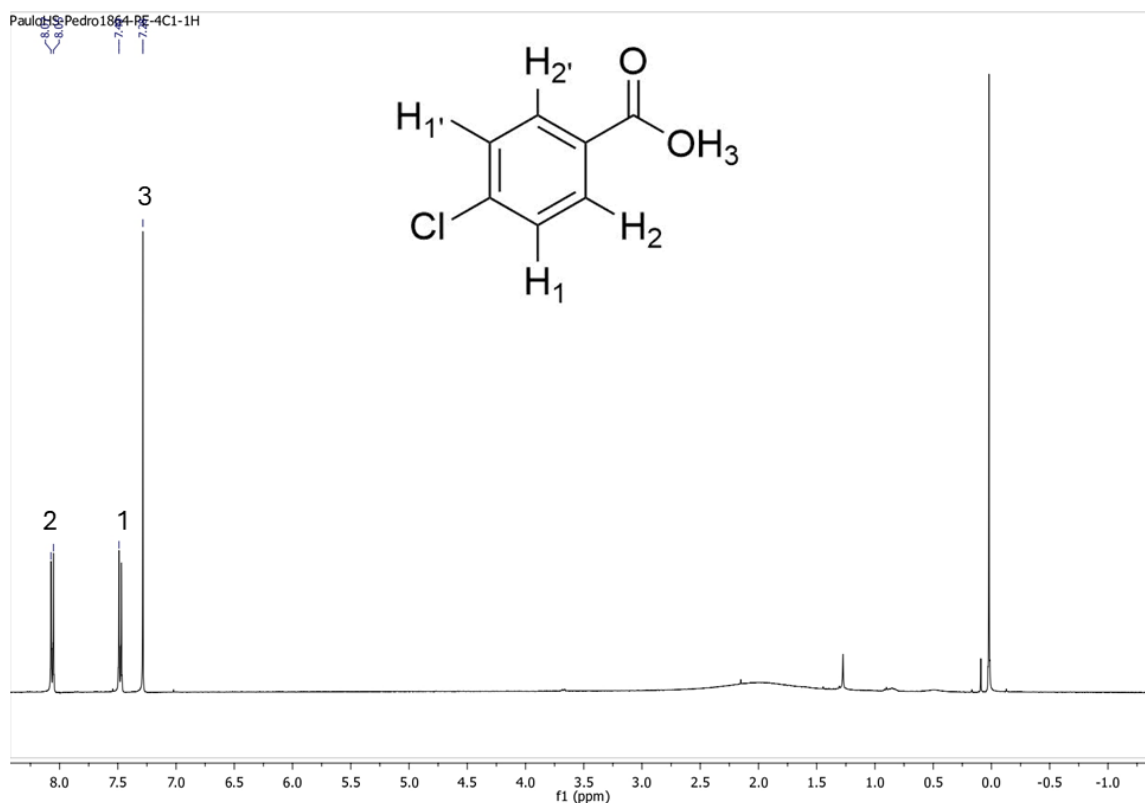


Figura 21 – RMN de ¹H do material de partida 4-Cloro ácido benzóico

Comparando os deslocamentos do material de partida com o produto obtido **16a** observa-se diferenças nos deslocamentos, onde H₂ apresenta um sinal no deslocamento de 8.06 ppm, enquanto o H₁ apresenta um sinal no deslocamento de 7.48 ppm (Figura 21). Uma das evidências de que se obteve o produto, se deve na mudança de deslocamento químico de H₂ pela troca de um ácido carboxílico, um grupo retirador de elétrons mais forte,⁷⁰ para uma amida, um grupo retirador de elétrons mais fraco,⁷⁰ deslocando o hidrogênio de 8.06 ppm para 7.72 ppm, região dos aromáticos.

Em suma, o espectro obtido traz uma grande semelhança com o espectro presente no material suplementar da referência de Jiang,⁷² o que nos leva concluir que de fato obtivemos o composto com a metodologia proposta, principalmente por conta do sinal dos hidrogênios H₆.

5.4 Análise Computacional mecanística da reação por QC/MM

5.4.1 - Construção dos modelos

Assim, como todos os sistemas possuem uma deficiência no átomo de boro, passou-se para a construção do sistema inicial com o software Avogadro desenhando as moléculas do sistema de partida (Figura 22). Inicialmente desenhou-se as moléculas do sistema de partida B1 de Marcelli⁴⁶ no software Avogadro, gerando as coordenadas do sistema.

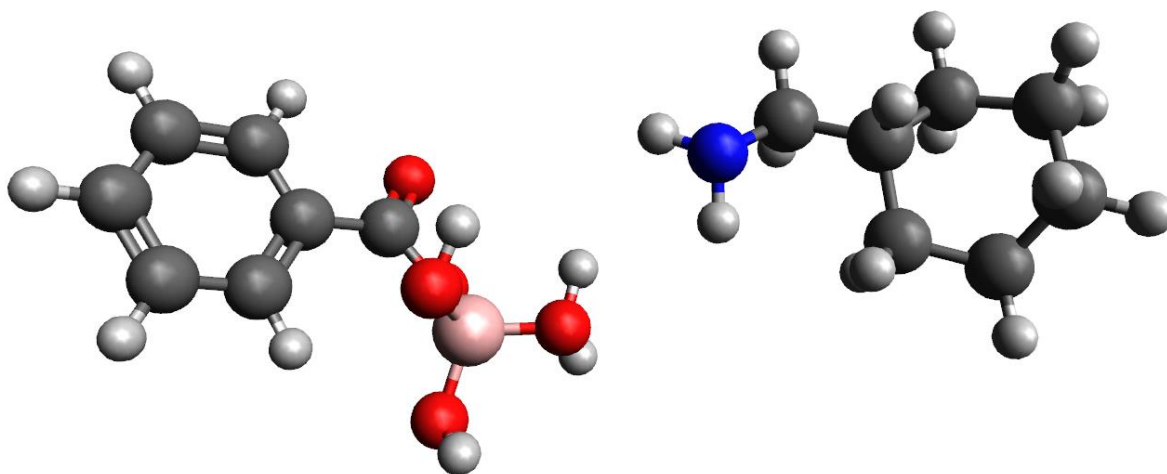
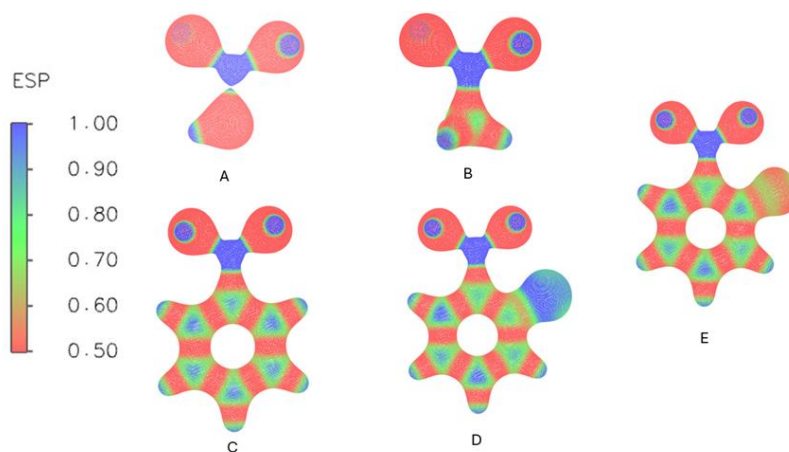


Figura 22 – Estado de transição do passo B1 de Marcelli⁴⁶

Para averiguar se todos os catalisadores possuíam um centro deficiente em elétrons no átomo de boro, calculou-se o mapa potencial de superfície eletrostático (ESP) para as estruturas dos catalisadores utilizados por Marcelli⁴⁶ (Figura 8). O intuito desses cálculos se deve em visualizar os pontos mais deficientes em elétrons (azul), e os pontos com excesso de elétrons (vermelho).⁶⁸ Além disso, permitem prever os sítios reativos da molécula⁶⁹ e, acima de tudo, comparar os catalisadores e observar a influência de seus substituintes (Figura 23).



	A	B	C	D	E
Composto	Ácido bórico	Ácido metilbórico	Ácido fenilborônico	Ácido orto-clorofenilborônico	Ácido orto-iodofenilborônico

Figura 23 - Mapa do Potencial de Energia Eletrostático - (Vermelho – excesso de elétrons); (Azul – deficiência de elétrons)

A partir da Figura 23, foi possível observar que todos os catalisadores possuem um centro de deficiência eletrônica centrado no átomo de boro, corroborando a sua acidez.

Em seguida, as cargas e as topologias, tanto da caixa quanto das coordenadas dos materiais de partida, foram calculadas no antechamber utilizando o método AM1BCC. As coordenadas iniciais da caixa de acetonitrila de 40Å de volume, conforme figura 30, foram geradas no software packmol, onde o sistema como um todo foi montado utilizando o campo de força GAFF no software tleap. Posteriormente, o sistema foi equilibrado por 1 nanosegundo no programa NAMD no ensemble NPT, onde número de partículas, pressão e temperatura são constantes, sendo 300K de temperatura. Diferente de Marcelli,⁴⁶ consideramos o solvente explícito,⁷³ no intuito de promover um fator de "empacotamento" dos reagentes com base nas forças de mecânica molecular¹¹ (Figura 24).

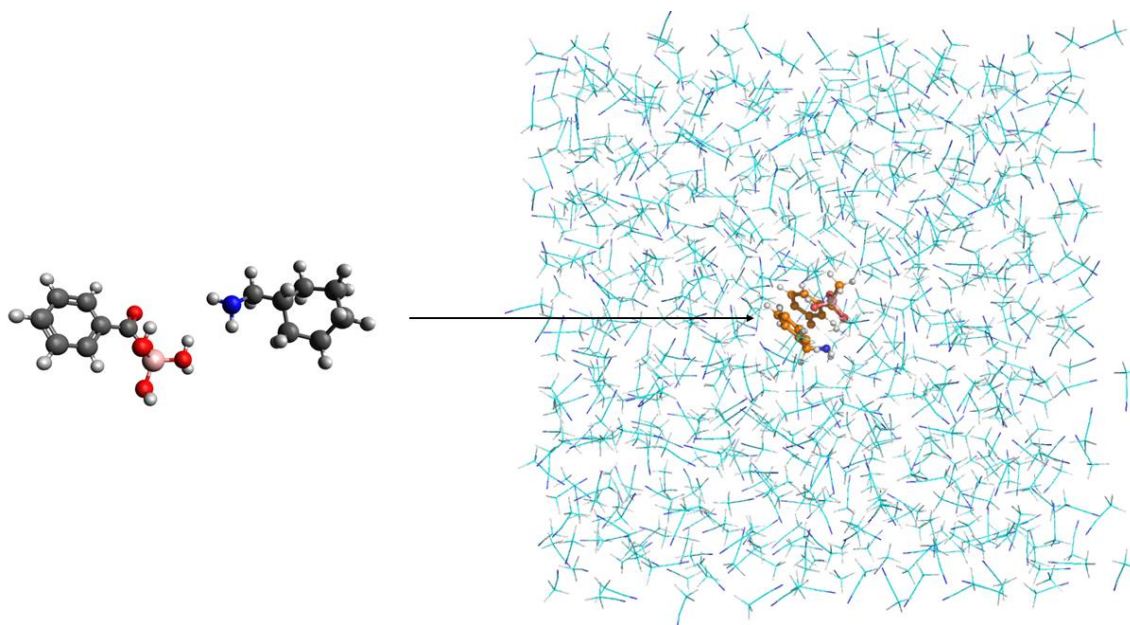


Figura 24– Ilustração do sistema sendo inserido na caixa de acetonitrila (40Å de volume)

5.4.2 - Cálculos híbridos de QC/MM

O software EasyHybrid funciona com a biblioteca de simulação gratuita de código aberto, chamada pDynamo.⁷⁴ Nesse software é possível utilizar os campos de força citados anteriormente, como o AMBER,⁵⁶ CHARMM,⁵⁷ e OPLS.⁵⁹ O desenvolvimento dessa ferramenta gráfica foi feita pelo Dr José Fernando Ruggiero Bachega em colaboração com Dr Luis Fernando Timmers, Dr Carlos Eduardo Sequeiros Borja e Drº Kai Niklas, além do auxílio do Dr. Martin Field e Dr. Troy Wymore para auxiliar estudantes a realizarem cálculos de química quântica computacional (Figura 25).

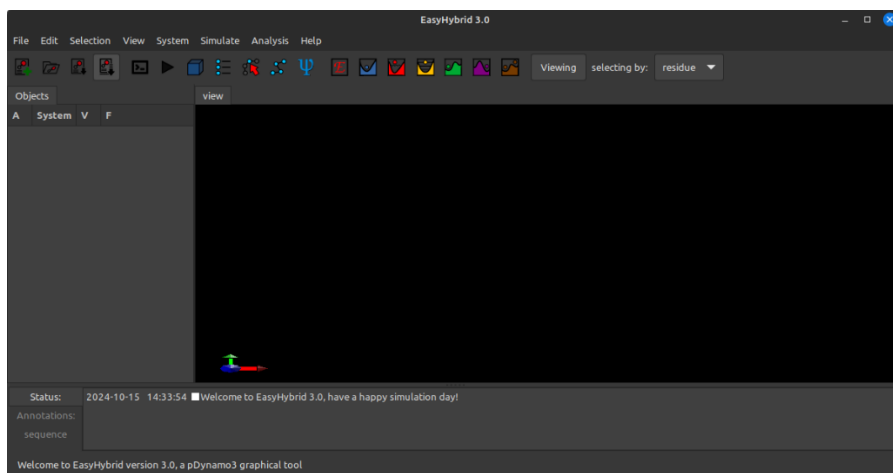


Figura 25 – Janela do Software EasyHybrid

No Easyhybrid, cada modelo inicial foi centralizado no átomo de B e a partir de 15Å de distância desse centro, os átomos foram fixados (cinzas). Em seguida, o método

GFN2-xTB⁶⁵ foi escolhido para descrever os átomos da região QC (átomos coloridos) (Figura 26)

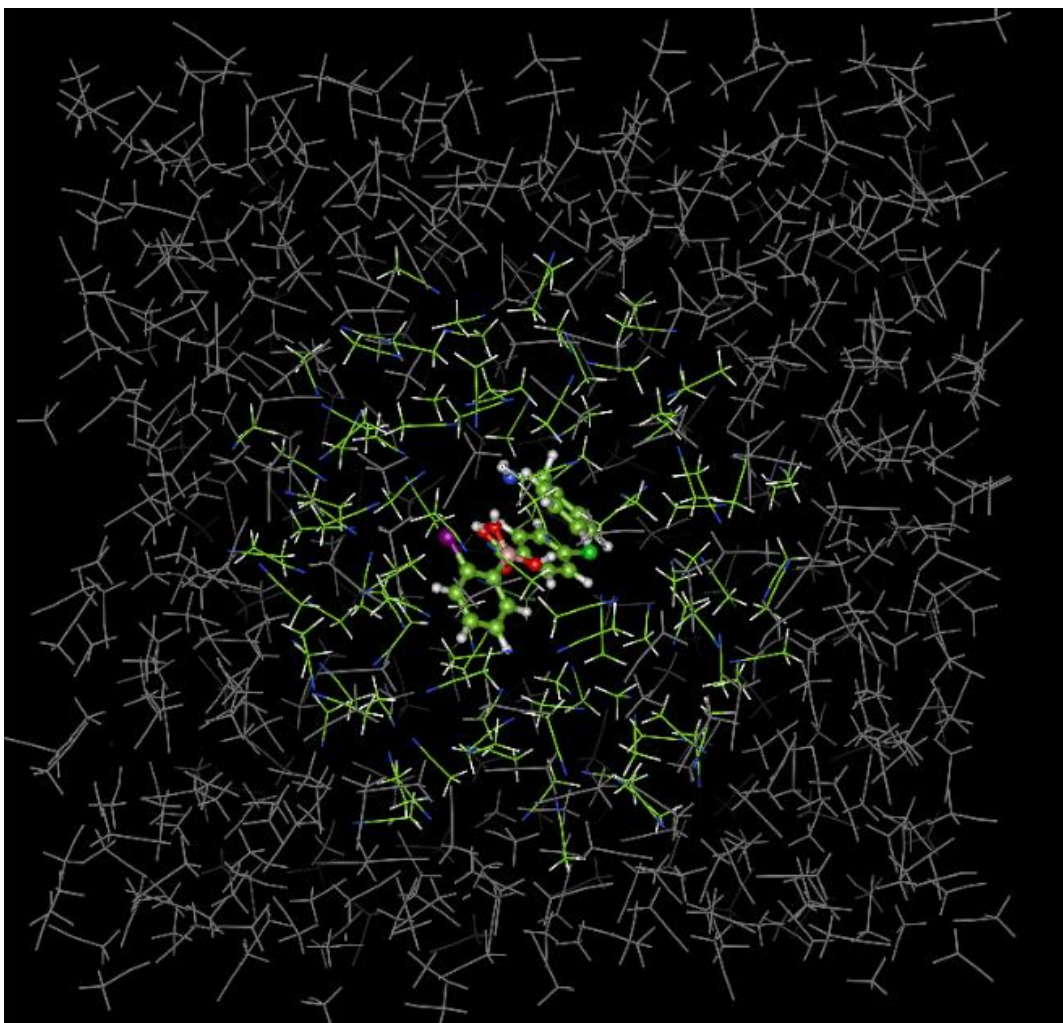


Figura 26 – Sistema QM com átomos fixados, a partir do raio de corte 15Å

Para a varredura da coordenada da reação uma das ferramentas disponíveis no software é o “*Potential energy scans*” (PES 1D e 2D).⁷⁵ O PES envolve uma combinação das distancias dos átomos, contraindo ou aumentando a sua ligação⁷⁵ conforme a equação 3.

$$r = (d1 - d2) - (d3 - d4)$$

Equação 3 – Fórmula da varredura da coordenada de reação

Basicamente, esse cálculo consiste em arrastar dois ou mais átomos quebrando ou formando ligações, convertendo reagentes (4-cloro ácido benzoico, ácido bórico e benzilamina) em produtos (4-N-fenilbenzilamida). Todos esses cálculos são feitos aplicando uma restrição potencial harmônica, um limite de quanto a energia potencial pode chegar, e após a soma ou a contração, o sistema é relaxado evitando colisões indesejadas.⁷⁶

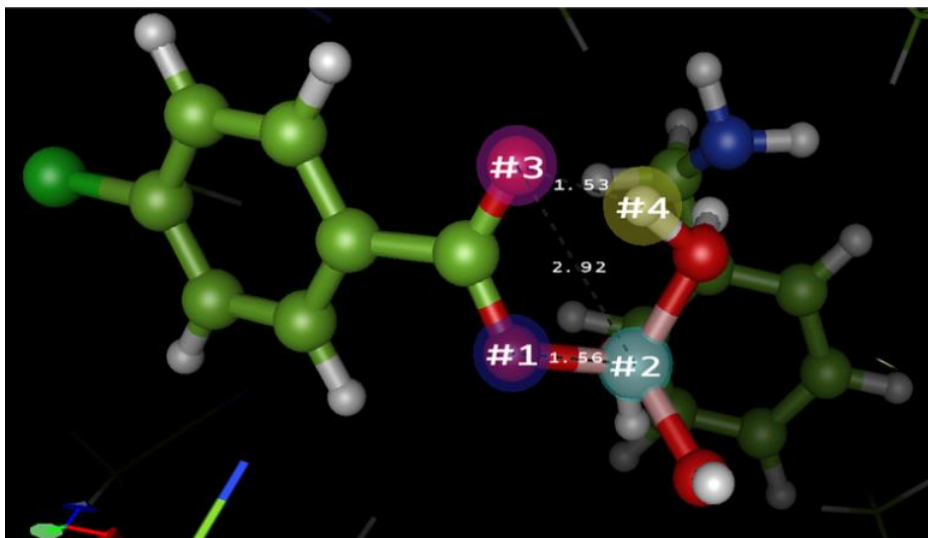


Figura 27 – Átomos QC selecionados para o cálculo da reação (PES)

Conforme a figura 28, a trajetória da reação foi varrida em uma coordenada de reação com 30 passo de 0,1Å aplicando uma força de restrição de 4000 Newtons, com uma otimização de geometria em cada passo.

Reaction Coordinate 1		Reaction Coordinate 2	
Coordinate Type:	multiple distance *4 atoms	Coordinate Type:	simple distance
Atom 1(index):	18 Name: O	Atom 1(index):	
Atom 2(index):	40 Name: B1	Atom 2(index):	
Atom 3(index):	20 Name: O1		
Atom 4(index):	30 Name: H3		
Step Size: 0.1		Step Size: 0.1	
Number of Steps: 30		Number of Steps: 10	
Force Constant: 4000		Force Constant: 4000	
Initial Distance: 0.10503904186831625		Initial Distance:	
Parameters Coordinates: new_coords Method: Conjugate Gradient Maximum interactions: 600 RMS Grad. Tolerance: 0.1 Number of CPUs: 1 Trajectory Name: 0-orto-iodo-fixed_XTB QC MODEL_QC4B_PES_scan Working Folder: Working Folder			

Figura 28 – Janela com os parâmetros do (PES)

Após os cálculos, o programa gera um gráfico de energia por passos reacionais representado na Figura 29.

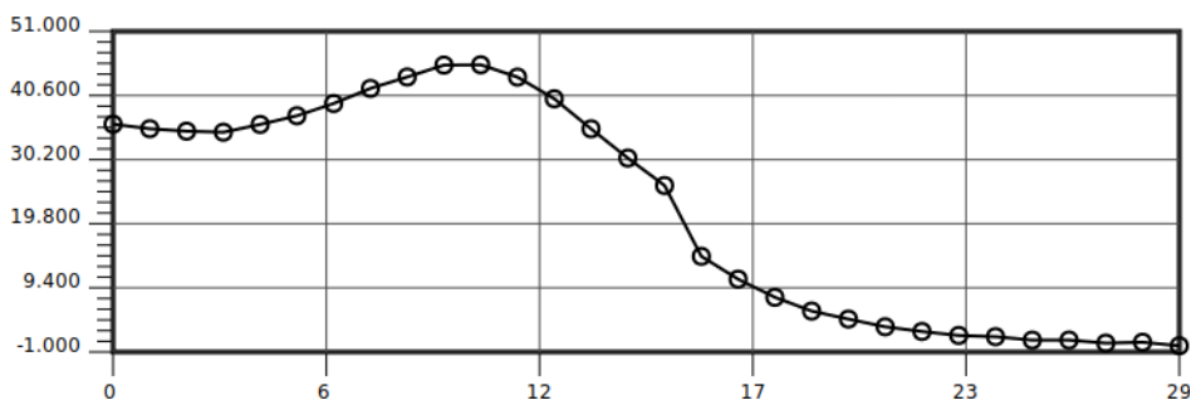


Figura 29 – Gráfico da varredura de coordenadas de reação (PES)

As coordenadas obtidas servem de entrada para os cálculos de energia livre. No caso da amostragem guarda-chuva “*umbrella sampling*”⁷⁷ os dados obtidos no PES serão utilizados para cálculos de energia livre ao longo da reação. Nesse sistema foi aplicado uma restrição harmônica nos átomos que fazem parte da coordenada de reação de 2700 Newtons. Assim, o sistema será conduzido pela perturbação das distancias de ligações até a formação do próximo estado de energia.⁷⁸ Uma das utilidades desse método é a facilidade em observar as diferenças de energia em eventos raros⁷⁹ como estados de transição ou enovelamento de proteínas.

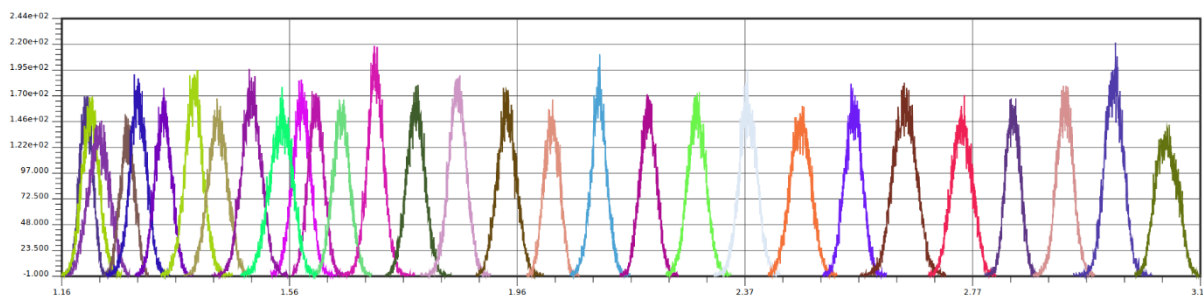


Figura 30 – Exemplo de Gaussianas no “Umbrella Sampling”

Ao longo das simulações, cada frame gera uma janela no progresso da reação será feito por janelas de probabilidade populacional, representado por uma Gaussiana. O melhor resultado obtido nos cálculos de cada frame será elencado como a energia daquele passo no sistema global (Figura 30). Essas janelas podem ser calculadas de forma independente e em paralelo,⁸⁰ enquanto se restringe a posição espacial do sistema⁸¹.

A maior diferença entre os sistemas de simulação, se deve no tipo de energia calculada, pois enquanto o (PES) fornece utiliza a energia potencial de uma coordenada de reação, para observar a quebra e formação de ligações através de

uma propriedade mecânica dos átomos, no caso a energia potencial elástica. E no “*umbrella sampling*”, utiliza-se a função de partição para calcular um tipo particular de energia livre, o potencial de energia média (*potential of mean force* - PMF). Essa energia permite o cálculo do estado de transição de um sistema ou mais sistemas, sendo útil para calcular a taxa de reação entre eles,⁸² conforme a equação 4.

$$U(\xi_0) = c - k_b T \ln \left(\frac{\int dR \delta(\xi(R) - \xi_0) e^{\left[\frac{-v(R)}{k_b T}\right]}}{\int dR e^{\left[\frac{-v(R)}{k_b T}\right]}} \right)$$

Equação 4 – Potencial de energia média

O símbolo ξ_0 representa os graus de liberdade de um átomo, como também as suas distâncias e ângulos; $\xi(R)$ é a função que relaciona os graus de liberdade com as coordenadas; k_b é a constante de Boltzmann; T será a temperatura e $-v(R)$ é a função da energia potencial do sistema com suas respectivas coordenadas. O motivo da equação 5 ser uma energia livre, se deve à essa ser semelhante a energia livre de Helmholtz, porém a média é feita em todos os graus de liberdade. Tendo isso em vista, torna-se mais usual descrever essa energia em torno da função de distribuição de probabilidade da coordenada $[\rho(\xi_0)]$, que possui a seguinte expressão:

$$\rho(\xi_0) = \frac{\int dR \delta(\xi(R) - \xi_0) e^{\left[\frac{-v(R)}{k_b T}\right]}}{\int dR e^{\left[\frac{-v(R)}{k_b T}\right]}}$$

Equação 5 – Função de distribuição da probabilidade da coordenada

Assim simplifica-se a equação 4 para:

$$U(\xi_0) = c' - k_b T \ln[\rho(\xi_0)]$$

Equação 6 – Equação simplificada do potencial de energia média

Com os cálculos feitos em cada passo reacional, é possível obter a média dos pontos de maior e menor energia na coordenada de reação e, por consequência obter a barreira de energia de cada sistema. No caso, extrapolou-se esses cálculos para cada um dos catalisadores de Marcelli⁴⁶ conforme as figuras 31, 32, 33, 34, 35:

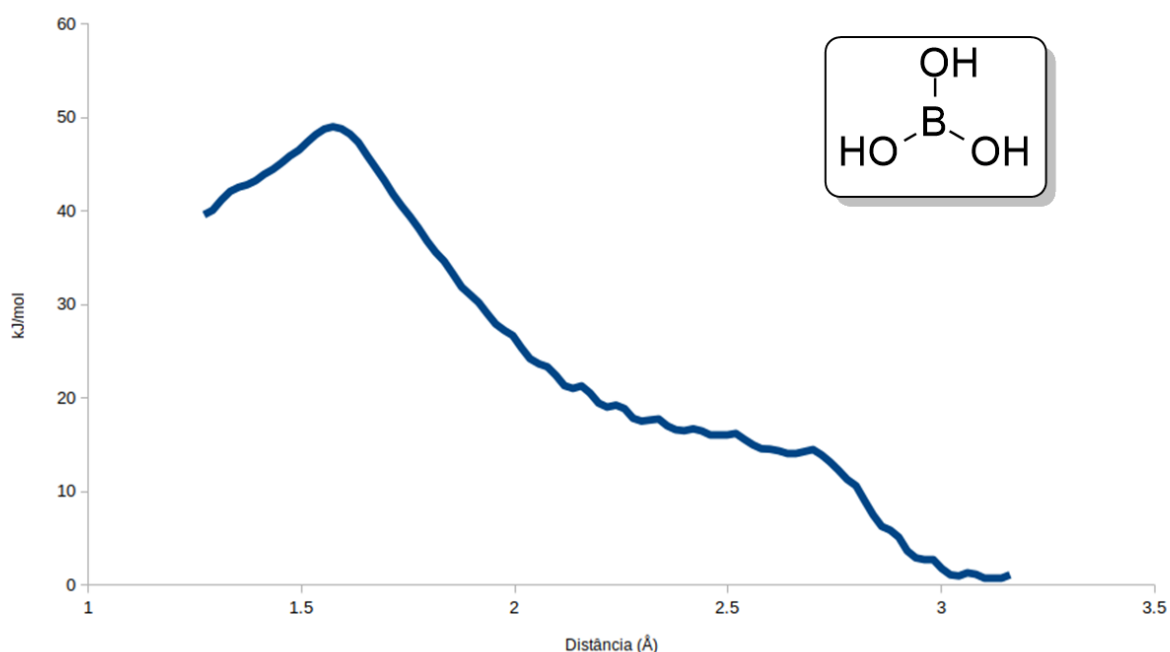
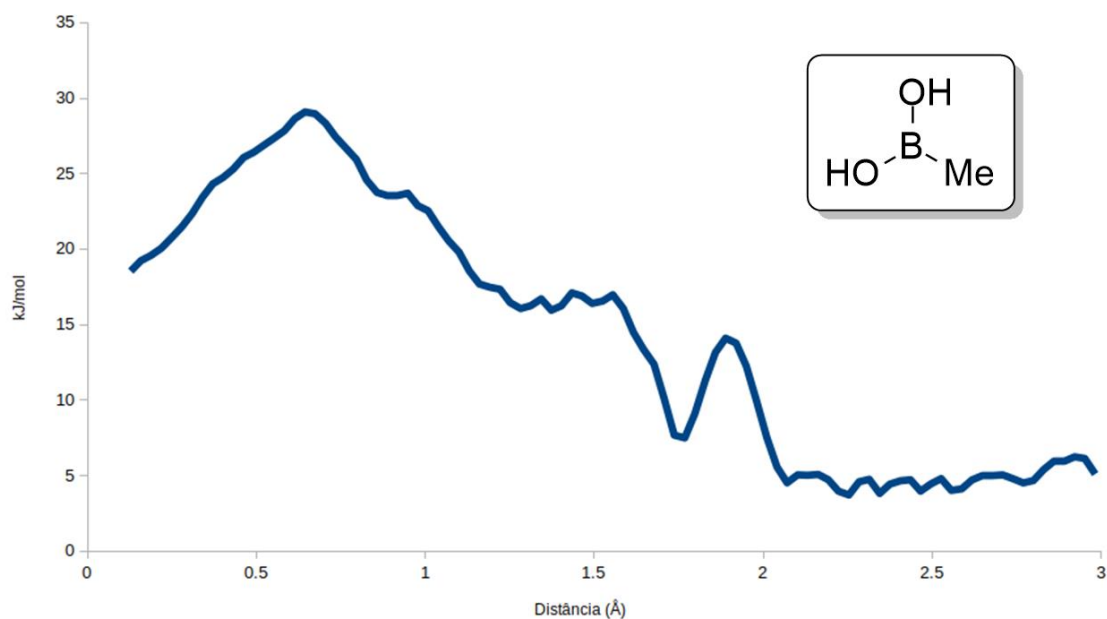
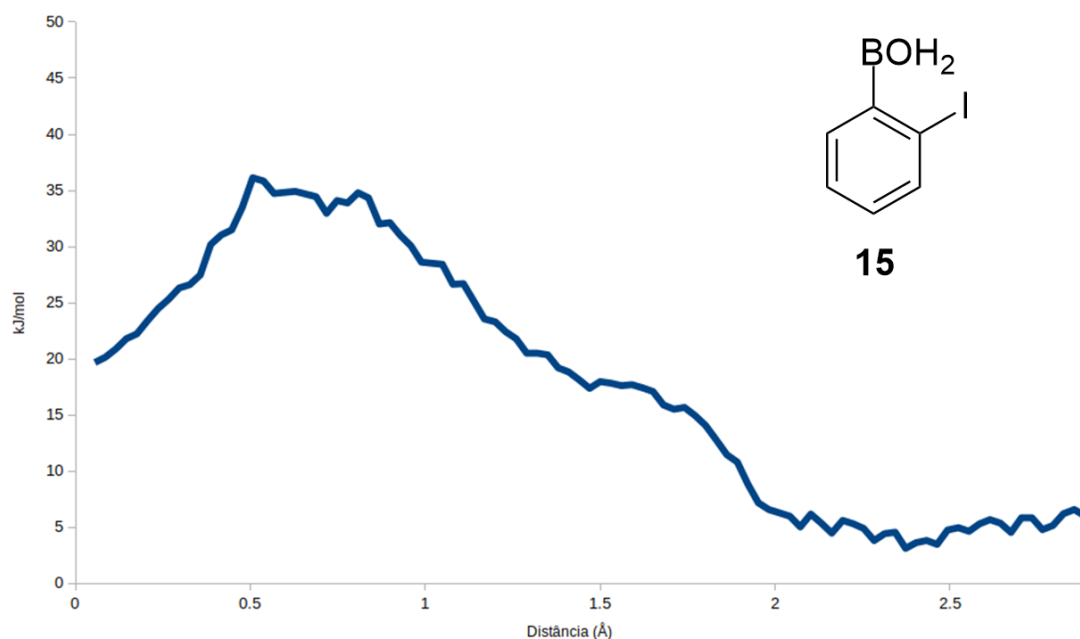


Figura 31 - Gráfico da barreira de energia **10 - B(OH)₃** (unidades em kJ/mol)

Na figura 30, observa-se a qualidade do resultado pela sobreposição das gaussianas, por conta de nenhum ponto ter lacunas nos cálculos de probabilidade e o final de uma janela sobrepor o início da próxima. Com isso, obtêm-se uma amostragem mais robusta em cada ponto da reação gerando o efeito “guarda-chuva”. Calculando a barreira de energia obteve-se 50,28 kJ/mol. Essa energia de ativação ainda se mostra válida para catálise, visto que a barreira calculada foi feita em solvente explícito e em outra base de dados xTB-2. Além disso, mesmo com a hipótese de Almetwali⁵¹ de que o ácido bórico é o menos ácido de Lewis dentro os análogos ao boro, percebe-se que a sua barreira de energia é mais alta, porém não o suficiente para impedir uma catálise quando comparado aos seus análogos (Tabela 7). Assim, entende-se que com esses valores *in silico* a catálise é possível e ela ocorre, conforme os dados empíricos (Tabela 6).



O valor da barreira, com o **25** nesse sistema resultou em 29,05 kJ/mol, enquanto Marcelli obteve 31,76 kJ/mol. Entretanto, percebeu-se uma variação nos valores de energia na distância 1,7Å à 2Å devido interação da benzilamina ao estado de transição hemiaminal (**9**). Porém, mesmo assim os valores são próximos à literatura, indicando a robustez do método mesmo com as suas diferenças tanto pela forma na qual se calcula as energias, como pelo número de átomos em cada sistema.



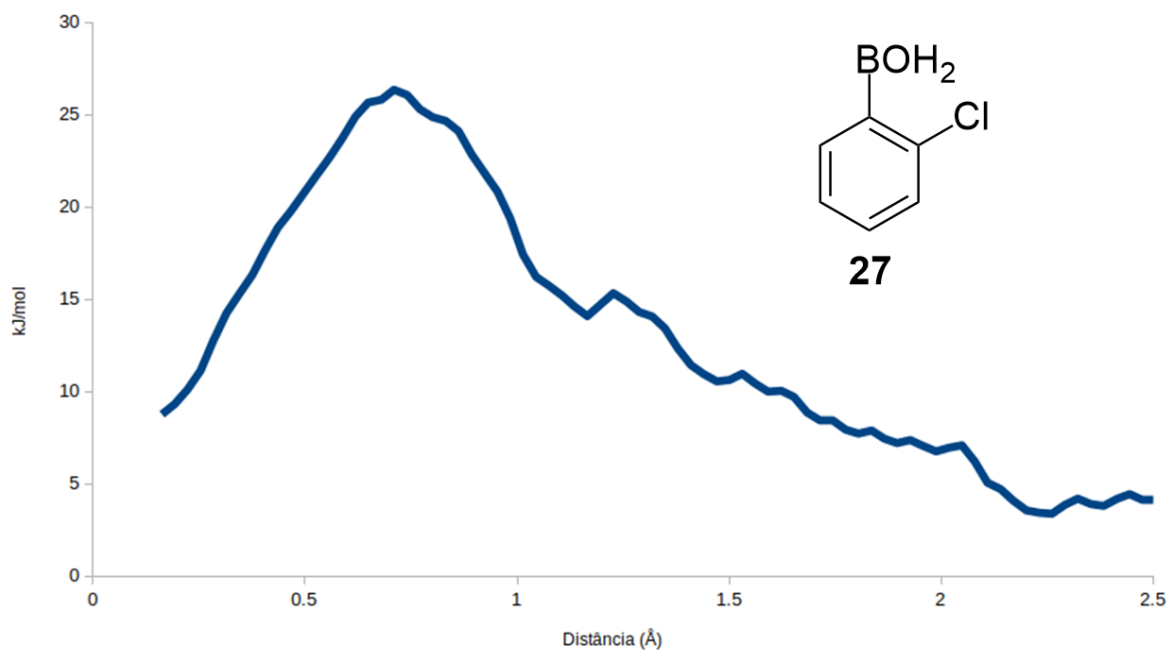


Figura 34- Gráfico barreira de energia **27** – Ácido orto-clorofenilborônico (unidades em kJ/mol)

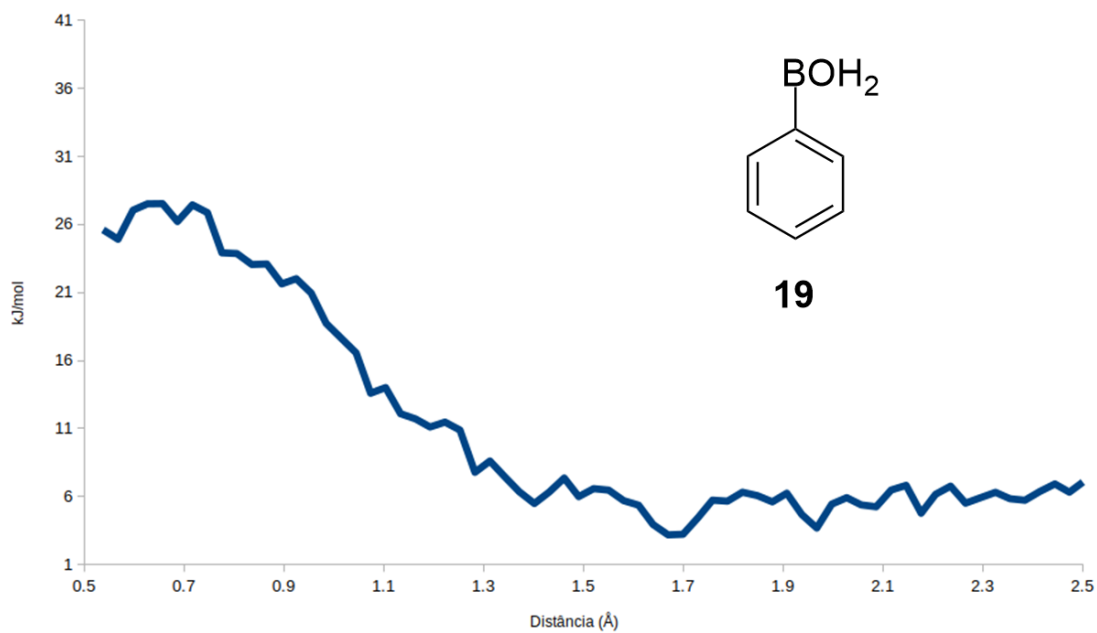


Figura 35 - Gráfico barreira de energia **19** – Ácido fenilarilborônico (unidades em kJ/mol)

Resumindo os valores das barreiras dos gráficos, compilou-se os resultados na tabela:

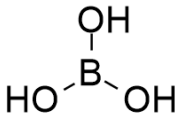
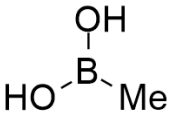
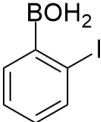
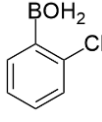
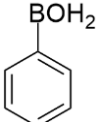
Composto	 10	 25	 15	 27	 19
kJ mol^{-1}	50,28	29,05	43,01	28,38	25,83

Tabela 7– Barreiras de energia livre obtidos para cada composto

No artigo de Wang,⁶² as barreiras para os catalisadores ácido orto-halo-fenilborônicos foram distintas das obtidas. O ácido-fenilarilborônico (**31**) obteve 119,13 kJ/mol; ácido orto-iodofenilborônico (**15**) obteve 107,42 kJ/mol; ácido orto-clorofenilborônico (**32**) obteve 105,75 kJ/mol. Como o artigo mimetizou os parâmetros de Marcelli, utilizando B3LYP e LANL2DZ como base de dados e calculando os pontos de frequência estacionários. Assim, mesmo os valores de Wang⁶² serem muito distintos dos obtidos no sistema deste trabalho, percebe-se que o ácido bórico (**10**) não difere na barreira de energia. Inclusive, se aproxima do ácido orto-iodofenilborônico (**15**) que é defendido por Hall como o melhor ácido orto-halofenilborônico, devido a interação do halogênio com o hidrogênio da hidroxila. Portanto, como Hall descreve empiricamente que o melhor catalisador em seu trabalho é (**15**),²⁹ levando posteriormente ao desenho o 2-iodo-5-metoxifenil borônico (**21**)²⁹ com a otimização das suas condições reacionais,²⁵ sendo que a barreira é similar ao do ácido bórico; é possível concluir que mesmo a barreira sendo acima, esse fato não é um impeditivo para se obter a catálise.

6. Conclusão e Perspectivas Futuras

No trabalho foram sintetizadas amidas com catálise de ácido bórico, reações importantes para validar os princípios da química verde e o desafio proposto pela Mesa Redonda Farmacêutica do Instituto de Química Verde da Sociedade Americana de Química (ACS GCIPR). A rota desenvolvida permite a obtenção de amidas com pouco rendimento, algo explorável em trabalhos futuros estudando formas de otimizar o rendimento e os métodos de purificação, através de mais tentativas de se obter o produto. Essas rotas sintéticas com maior caráter verde contribuem para o estudo de amidas, podendo inclusive substituir rotas mais utilizadas na indústria farmacêutica. Além disso, os estudos computacionais demonstram que é possível simular as etapas de reação indicadas por Marcelli,⁴⁶ com solvente explícito e campo de força, tornando os dados mais robustos e complementares ao trabalho de bancada. Com esses dados computacionais, foi possível comparar os dados de energia livre com a referência,⁴⁶ porém apenas para uma das etapas. Assim, nas perspectivas futuras pretende-se realizar todos os passos de Marcelli⁴⁶ para uma comparação total com o trabalho referido, principalmente o passo **B1** para **C1** que demonstram ser o passo determinante, além de otimizar o sistema com outros catalisadores, citados por Hall.⁸ Com os resultados de Almetwali,⁵¹ percebeu-se que analisar outros catalisadores em sistemas similares para formação de amidas é um tópico interessante de ser estudado para comparação com os resultados empíricos obtidos. Além disso, esses dados podem ser comparados promovendo a discussão sobre a estrutura do catalisador, e comparar a barreira de energia em cada um dos sistemas (Esquema 14). Ademais, Wang⁶² realiza cálculos sobre os catalisadores obtidos por Hall,⁸ inclusive sobre o melhor deles (2-iodo-5-metóxidofenil) ácido borônico (**16**). Esses cálculos também seriam interessantes de realizar de forma semelhante ao trabalho proposto nesse TCC, visto que complementaríamos os resultados empíricos obtidos pelos artigos.

7. Referências Bibliográficas:

- (1) Roughley, S. D.; Jordan, A. M. The Medicinal Chemist's Toolbox: An Analysis of Reactions Used in the Pursuit of Drug Candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*. May 26, 2011, pp 3451–3479. <https://doi.org/10.1021/jm200187y>.
- (2) Sabatini, M. T.; Boulton, L. T.; Sneddon, H. F.; Sheppard, T. D. A Green Chemistry Perspective on Catalytic Amide Bond Formation. *Nat Catal* **2019**, 2 (1), 10–17. <https://doi.org/10.1038/s41929-018-0211-5>.
- (3) Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. L.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y. Key Green Chemistry Research Areas—a Perspective from Pharmaceutical Manufacturers. *Green Chemistry* **2007**, 9 (5), 411–442. <https://doi.org/10.1039/b703488c>.
- (4) Carey, J. S.; Laffan, D.; Thomson, C.; Williams, M. T. Analysis of the Reactions Used for the Preparation of Drug Candidate Molecules. *Org Biomol Chem* **2006**, 4 (12), 2337–2347. <https://doi.org/10.1039/b602413k>.
- (5) Sewald, Norbert.; Jakubke, H.-Dieter. *Peptides: Chemistry and Biochemistry*; M. Dekker, 2003.
- (6) Roughley, S. D.; Jordan, A. M. The Medicinal Chemist's Toolbox: An Analysis of Reactions Used in the Pursuit of Drug Candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*. May 26, 2011, pp 3451–3479. <https://doi.org/10.1021/jm200187y>.
- (7) Manallack, D. T. *The PK a Distribution of Drugs: Application to Drug Discovery*; 2007.
- (8) Dennis G. Hall. *Boronic Acids*, 1st ed.; Wiley-VCH, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2011; Vol. 2.
- (9) Dunetz, J. R.; Magano, J.; Weisenburger, G. A. Large-Scale Applications of Amide Coupling Reagents for the Synthesis of Pharmaceuticals. *Organic Process Research and Development*. American Chemical Society February 19, 2016, pp 140–177. <https://doi.org/10.1021/op500305s>.
- (10) T.W Graham Solomons, C. B. F. S. A. S. *Organic Chemistry*, 12th ed.; John Wiley & Sons, 2016, Ed.; LTC - Livros Técnicos e Científicos Editora Ltda, 2016; Vol. 2.

- (11) Jonathan Clayden, N. G. S. W. P. W. *Organic Chemistry*, 2^o.; 2012; Vol. 1.
- (12) Cossy, J.; Pale-Grosdemange, C. *A CONVENIENT SYNTHESIS OF AMIDES FROM CARBOXYLIC ACIDS AND PRIMARY AMINES*; 1989; Vol. 30.
- (13) Gooßen, L. J.; Ohlmann, D. M.; Lange, P. P. The Thermal Amidation of Carboxylic Acids Revisited. *Synthesis (Stuttg)* **2009**, No. 1, 160–164. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1083277>.
- (14) Sabatini, M. T.; Boulton, L. T.; Sneddon, H. F.; Sheppard, T. D. A Green Chemistry Perspective on Catalytic Amide Bond Formation. *Nat Catal* **2019**, 2 (1), 10–17. <https://doi.org/10.1038/s41929-018-0211-5>.
- (15) DiMasi, J. A.; Grabowski, H. G.; Hansen, R. W. Innovation in the Pharmaceutical Industry: New Estimates of R&D Costs. *J Health Econ* **2016**, 47, 20–33. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012>.
- (16) Ferreira, L. E. M.; Ribeiro, R. S. A.; Madriaga, V. G. C.; Vasconcelos, S. C.; Shimabukuro, E. T. T.; Rossa, V.; Vieira, S. S.; Passos, F. B.; Lima, T. M. Uma breve revisão sobre a catálise por átomos isolados : conceitos e aplicações. *Quim Nova* **2022**, 45 (2), 194–206. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170822>.
- (17) Bernardo-Gusmão, K.; Pergher, S. B. C.; Dos Santos, E. N. Um Panorama Da Catálise No Brasil Nos Últimos 40 Anos. *Quim Nova* **2017**, 40 (6), 650–655. <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170083>.
- (18) R, R.; V, U.; D, L. Green Chemistry Concept: Applications of Catalysis in Pharmacuetical Industry. *Glob Drugs Ther* **2017**, 2 (4). <https://doi.org/10.15761/gdt.1000130>.
- (19) Busacca, C. A.; Fandrick, D. R.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. The Growing Impact of Catalysis in the Pharmaceutical Industry. *Advanced Synthesis and Catalysis*. August 2011, pp 1825–1864. <https://doi.org/10.1002/adsc.201100488>.
- (20) Lenardão, J.; Dabdoub, M. J.; Ferreira Batista, A. C.; Da, C.; Silveira, C. “GREEN CHEMISTRY”-OS 12 PRINCÍPIOS DA QUÍMICA VERDE E SUA INSERÇÃO NAS ATIVIDADES DE ENSINO E PESQUISA; 2003; Vol. 26.

- (21) Wang, X. Challenges and Outlook for Catalytic Direct Amidation Reactions. *Nature Catalysis*. Nature Publishing Group February 1, 2019, pp 98–102. <https://doi.org/10.1038/s41929-018-0215-1>.
- (22) Wang, L.; Wang, N.; Zhang, W.; Cheng, X.; Yan, Z.; Shao, G.; Wang, X.; Wang, R.; Fu, C. Therapeutic Peptides: Current Applications and Future Directions. *Signal Transduct Target Ther* **2022**, 7 (1). <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00904-4>.
- (23) Aaron B. Lerner; Teh H. Lee. A New Method of Forming Peptide Bonds. *Journal of American Chemical Society* **1955**, 1, 77.
- (24) Commission on Environment, W. *Report of the World Commission on Environment and Development: Our Common Future Towards Sustainable Development 2. Part II. Common Challenges Population and Human Resources 4*.
- (25) Fatemi, S.; Gernigon, N.; Hall, D. G. A Multigram-Scale Lower E-Factor Procedure for MIBA-Catalyzed Direct Amidation and Its Application to the Coupling of Alpha and Beta Aminoacids. *Green Chemistry* **2015**, 17 (7), 4016–4028. <https://doi.org/10.1039/c5gc00659g>.
- (26) Dupont, J. *ECONOMIA DE ÁTOMOS, ENGENHARIA MOLECULAR E CATÁLISE ORGANOMETÁLICA BIFÁSICA: CONCEITOS MOLECULARES PARA TECNOLOGIAS LIMPAS*; 2000; Vol. 23.
- (27) Hall, D. G. Boronic Acid Catalysis. *Chemical Society Reviews*. Royal Society of Chemistry July 7, 2019, pp 3475–3496. <https://doi.org/10.1039/c9cs00191c>.
- (28) David Klein. *Química Orgânica*, 2º.; Gen; LTC, Ed.; John Wiley and Sons, Inc: Rio de Janeiro, RJ, 2016; Vol. 2.
- (29) Dennis G. Hall. Boronic Acids. In *Handbook of Computational Chemistry*; Wiley Library, Ed.; Wiley-VCH, 2011; Vol. 2, pp 1–711. https://doi.org/10.1007/978-94-007-6169-8_1-2.
- (30) Frankland, E.; Duppa, B. F. *Vorlaufige Notiz tiber Borathyl*; 1860.
- (31) Sabatini, M. T.; Boulton, L. T.; Sneddon, H. F.; Sheppard, T. D. A Green Chemistry Perspective on Catalytic Amide Bond Formation. *Nat Catal* **2019**, 2 (1), 10–17. <https://doi.org/10.1038/s41929-018-0211-5>.
- (32) Furikado, Y.; Nagahata, T.; Okamoto, T.; Sugaya, T.; Iwatsuki, S.; Inamo, M.; Takagi, H. D.; Odani, A.; Ishihara, K. Universal Reaction Mechanism

- of Boronic Acids with Diols in Aqueous Solution: Kinetics and the Basic Concept of a Conditional Formation Constant. *Chemistry - A European Journal* **2014**, *20* (41), 13194–13202. <https://doi.org/10.1002/chem.201403719>.
- (33) Lanigan, R. M.; Starkov, P.; Sheppard, T. D. Direct Synthesis of Amides from Carboxylic Acids and Amines Using B(OCH₂CF₃)₃. *Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78* (9), 4512–4523. <https://doi.org/10.1021/jo400509n>.
- (34) Michigami, K.; Sakaguchi, T.; Takemoto, Y. Catalytic Dehydrative Peptide Synthesis with Gem-Diboronic Acids. *ACS Catal* **2020**, *10* (1), 683–688. <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b03894>.
- (35) Morgon, N. H.; Coutinho, K. R. Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular. Editora Livraria da Física 2007.
- (36) C. C. J. Roothaan. New Developments in Molecular Orbital Theory. *Rev Mod Phys* **1951**, *23* (2), 69–89.
- (37) Chandra, A. K.; Nguyen, M. T. Use of DFT-Based Reactivity Descriptors for Rationalizing Radical Addition Reactions: Applicability and Difficulties. In *Faraday Discussions*; 2007; Vol. 135, pp 191–201. <https://doi.org/10.1039/b605667a>.
- (38) Christensen, A. S.; Kubař, T.; Cui, Q.; Elstner, M. Semiempirical Quantum Mechanical Methods for Noncovalent Interactions for Chemical and Biochemical Applications. *Chemical Reviews*. American Chemical Society May 11, 2016, pp 5301–5337. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00584>.
- (39) Zerner, M. C. *Semiempirical Molecular Orbital Methods*; 1991.
- (40) Nelson H. Morgon e Kaline Coutinho (Eds). *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular*, 1st ed.; Livraria de Física, Ed.; São Paulo, 2007; Vol. 1.
- (41) David W. Ball - Physical Chemistry-Wadsworth, Cengage Learning (2005).
- (42) Frank Jensen. *Introduction to Computational Chemistry*, 3^o.; WILEY, 2017.
- (43) Christopher J. Cramer. *Essentials of Computational Chemistry Theories and Models*, 1^o.; Wiley, Ed.; John Wiley & Sons, LTD: Minnesota, USA, 2002.

- (44) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *3,4,5-Trifluorobenzeneboronic Acid as an Extremely Active Amidation Catalyst*; 1996. <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>.
- (45) Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *3,4,5-Trifluorobenzeneboronic Acid as an Extremely Active Amidation Catalyst*; 1996. <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>.
- (46) Marcelli, T. Mechanistic Insights into Direct Amide Bond Formation Catalyzed by Boronic Acids: Halogens as Lewis Bases. *Angewandte Chemie - International Edition* **2010**, 49 (38), 6840–6843. <https://doi.org/10.1002/anie.201003188>.
- (47) Pingwah Tang. Discussion Addendum for: BORIC ACID CATALYZED AMIDE FORMATION FROM CARBOXYLIC ACIDS AND AMINES: N-BENZYL-4-PHENYLBUTYRAMIDE. *Organic Syntheses* **2012**, 89, 432. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.089.0432>.
- (48) Al-Zoubi, R. M.; Marion, O.; Hall, D. G. Direct and Waste-Free Amidations and Cycloadditions by Organocatalytic Activation of Carboxylic Acids at Room Temperature. *Angewandte Chemie - International Edition* **2008**, 47 (15), 2876–2879. <https://doi.org/10.1002/anie.200705468>.
- (49) Arce, G.; Carrau, G.; Bellomo, A.; Gonzalez, D. Greener Synthesis of an Amide by Direct Reaction of an Acid and Amine under Catalytic Conditions. *World Journal of Chemical Education* **2015**, 3 (1), 27–29. <https://doi.org/10.12691/wjce-3-1-4>.
- (50) Lenardão, J.; Dabdoub, M. J.; Ferreira Batista, A. C.; Da, C.; Silveira, C. “GREEN CHEMISTRY”-OS 12 PRINCÍPIOS DA QUÍMICA VERDE E SUA INSERÇÃO NAS ATIVIDADES DE ENSINO E PESQUISA; 2003; Vol. 26.
- (51) Almetwali, F. *Boronic Acid Catalysts in Amide Synthesis: Experimental and Computational Investigations*. <https://theses.hal.science/tel-04238275v1>.
- (52) Almetwali, F. *Boronic Acid Catalysts in Amide Synthesis: Experimental and Computational Investigations*. <https://theses.hal.science/tel-04238275v1>.
- (53) Wang, K.; Lu, Y.; Ishihara, K. The: Ortho -Substituent on 2,4-Bis(Trifluoromethyl)Phenylboronic Acid Catalyzed Dehydrative Condensation between Carboxylic Acids and Amines. *Chemical*

- Communications* **2018**, *54* (43), 5410–5413.
<https://doi.org/10.1039/c8cc02558d>.
- (54) Waecziel, A.; Levitt, M. *Theoretical Studies of Enzymic Reactions: Dielectric, Electrostatic and Steric Stabilization of the Carbonium Ion in the Reaction of Lysozyme*; 1976; Vol. 103.
- (55) Karplus, M.; Levitt, M. *Development of Mutiscale Models for Complex Chemical Systems*; Stockholm, Sweden, 2013.
- (56) Weiner, P. K.; Kollman, P. A. *AMBER: Assisted Model Building with Energy Refinement. A General Program for Modeling Molecules and Their Interactions*.
- (57) Brooks, B. R.; Bruccoleri, R. E.; Olafson, B. D.; States, D. J.; Swaminathan, S.; Karplus, M. *CHARMM: A Program for Macromolecular Energy, Minimization, and Dynamics Calculations**.
- (58) Scott, W. R. P.; Hünenberger, P. H.; Tironi, I. G.; Mark, A. E.; Billeter, S. R.; Fennen, J.; Torda, A. E.; Huber, T.; Krüger, P.; Van Gunsteren, W. F. The GROMOS Biomolecular Simulation Program Package. *Journal of Physical Chemistry A* **1999**, *103* (19), 3596–3607.
<https://doi.org/10.1021/jp984217f>.
- (59) Sweere, A. J. M.; Fraaije, J. G. E. M. Accuracy Test of the OPLS-AA Force Field for Calculating Free Energies of Mixing and Comparison with PAC-MAC. *J Chem Theory Comput* **2017**, *13* (5), 1911–1923.
<https://doi.org/10.1021/acs.jctc.6b01106>.
- (60) Halgren, T. A. Merck Molecular Force Field. I. Basis, Form, Scope, Parameterization, and Performance of MMFF94. *J Comput Chem* **1996**, *17* (5–6), 490–519.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-987X\(199604\)17:5/6<490::AID-JCC1>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-987X(199604)17:5/6<490::AID-JCC1>3.0.CO;2-P).
- (61) Warshell, A.; Levitt, M. Theoretical Studies of Enzymic Reactions: Dielectric, Electrostatic and Steric Stabilization of the Carbonium Ion in the Reaction of Lysozyme. *J. Mol. Biol* **1976**, *103*, 227–249.
- (62) Wang, C.; Yu, H. Z.; Fu, Y.; Guo, Q. X. Mechanism of Arylboronic Acid-Catalyzed Amidation Reaction between Carboxylic Acids and Amines. *Org Biomol Chem* **2013**, *11* (13), 2140–2146.
<https://doi.org/10.1039/c3ob27367a>.

- (63) Hourahine, B.; Aradi, B.; Blum, V.; Bonafé, F.; Buccheri, A.; Camacho, C.; Cevallos, C.; Deshayé, M. Y.; Dumitric, T.; Dominguez, A.; Ehlert, S.; Elstner, M.; Van Der Heide, T.; Hermann, J.; Irle, S.; Kranz, J. J.; Köhler, C.; Kowalczyk, T.; Kubař, T.; Lee, I. S.; Lutsker, V.; Maurer, R. J.; Min, S. K.; Mitchell, I.; Negre, C.; Niehaus, T. A.; Niklasson, A. M. N.; Page, A. J.; Pecchia, A.; Penazzi, G.; Persson, M. P.; Åttildeezáč, J.; Sánchez, C. G.; Sternberg, M.; Stöhr, M.; Stuckenberg, F.; Tkatchenko, A.; Yu, V. W. Z.; Frauenheim, T. DFTB+, a Software Package for Efficient Approximate Density Functional Theory Based Atomistic Simulations. *Journal of Chemical Physics* **2020**, *152* (12). <https://doi.org/10.1063/1.5143190>.
- (64) Oliveira, A. F.; Seifert, G.; Heine, T.; Duarte, H. A. *Density-Functional Based Tight-Binding: An Approximate DFT Method*; 2009; Vol. 20.
- (65) Bannwarth, C.; Ehlert, S.; Grimme, S. GFN2-XTB - An Accurate and Broadly Parametrized Self-Consistent Tight-Binding Quantum Chemical Method with Multipole Electrostatics and Density-Dependent Dispersion Contributions. *J Chem Theory Comput* **2019**, *15* (3), 1652–1671. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.8b01176>.
- (66) Arnold, K.; Davies, B.; Giles, R. L.; Grosjean, C.; Smith, G. E.; Whiting, A. To Catalyze or Not to Catalyze? Insight into Direct Amide Bond Formation from Amines and Carboxylic Acids under Thermal and Catalyzed Conditions. *Adv Synth Catal* **2006**, *348* (7–8), 813–820. <https://doi.org/10.1002/adsc.200606018>.
- (67) Marcelli, T. Mechanistic Insights into Direct Amide Bond Formation Catalyzed by Boronic Acids: Halogens as Lewis Bases. *Angewandte Chemie - International Edition* **2010**, *49* (38), 6840–6843. <https://doi.org/10.1002/anie.201003188>.
- (68) Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. L.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y. Key Green Chemistry Research Areas—a Perspective from Pharmaceutical Manufacturers. *Green Chemistry* **2007**, *9* (5), 411–442. <https://doi.org/10.1039/b703488c>.
- (69) Arkhipenko, S.; Sabatini, M. T.; Batsanov, A. S.; Karaluka, V.; Sheppard, T. D.; Rzepa, H. S.; Whiting, A. Mechanistic Insights into Boron-Catalysed

- Direct Amidation Reactions. *Chem Sci* **2018**, 9 (4), 1058–1072. <https://doi.org/10.1039/c7sc03595k>.
- (70) Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S.; Vyvyan, J. R. *INTRODUCTION TO SPECTROSCOPY*, 4th ed.; Cengage Learning, Ed.; Paulo Sergio Santos, Translator; Cengage Learning: Bellingham, Washington, 2012.
- (71) Robert M Silverstein ; Francis X. Webster ; David J. Kiemle. *Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos*, 7th ed.; LTC, Ed.; Rio de Janeiro, 2007; Vol. 1.
- (72) Jiang, L.; Yu, J.; Niu, F.; Zhang, D.; Sun, X. A High-Efficient Method for the Amidation of Carboxylic Acids Promoted by Triphenylphosphine Oxide and Oxalyl Chloride. *Heteroatom Chemistry* **2017**, 28 (2). <https://doi.org/10.1002/hc.21364>.
- (73) Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International. *Implicit Solvent*.
- (74) Bachega, J. F. R.; Timmers, L. F. S. M.; Assirati, L.; Bachega, L. R.; Field, M. J.; Wymore, T. GTKDynamo: A PyMOL Plug-in for QC/MM Hybrid Potential Simulations. *J Comput Chem* **2013**, 34 (25), 2190–2196. <https://doi.org/10.1002/jcc.23346>.
- (75) Bachega, J. F. R.; Timmers, L. F. S. M.; Assirati, L.; Bachega, L. R.; Field, M. J.; Wymore, T. GTKDynamo: A PyMOL Plug-in for QC/MM Hybrid Potential Simulations. *J Comput Chem* **2013**, 34 (25), 2190–2196. <https://doi.org/10.1002/jcc.23346>.
- (76) Martin J. Field; José Fernando Ruggiero Bachega; Carlos Sequeiros-Borja; Luis Fernando Timmers; Kai Niklas. *Reaction Coordinate Scans*. google.sites.
- (77) Hagen, G.; B. J. F. R. Avaliação in silico da enzima haloalcano desalogenase: Potenciais híbridos de Química Quântica/Mecânica Molecular (QC/MM) para o estudo mecanística da Sphingomonas paucimobilis UT26 (LinB). *J Mol Graph Model* **2022**, 1–5.
- (78) Martin Field; Luis Fernando Timmers; Carlos Sequeiros-Borja; Kai Niklas. *EasyHybrid*.
- (79) Laio, A.; Gervasio, F. L. Metadynamics: A Method to Simulate Rare Events and Reconstruct the Free Energy in Biophysics, Chemistry and Material

- Science. *Reports on Progress in Physics* **2008**, 71 (12).
<https://doi.org/10.1088/0034-4885/71/12/126601>.
- (80) Aho, N.; Groenhof, G.; Buslaev, P. Do All Paths Lead to Rome? How Reliable Is Umbrella Sampling Along a Single Path? *J Chem Theory Comput* **2024**, 20 (15), 6674–6686.
<https://doi.org/10.1021/acs.jctc.4c00134>.
- (81) Woo, H.-J.; Roux, B. B. *Calculation of Absolute Protein-Ligand Binding Free Energy from Computer Simulations*; 2005; Vol. 10.
www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0409005102.
- (82) Martin J. Field. *A Practical Introduction to the Simulation of Molecular Systems*, 2^o.; Cambridge University Press: Grenoble, France, 2007; Vol. 1.