

Estudo computacional sobre a reação de amidação mediada por carbodiimidas

Felipe Zauith Assad¹
Erika Ayumi Ito Rivero¹
Juan Andres²
Fabrício Ronil Sensato¹

¹ Universidade Federal de São Paulo - Unifesp,
Departamento de Química, Diadema, SP, Brasil

² Universitat Jaume I, Departament de Química Física
i Analítica, Castellon de la Plana, Espanha

e-mail: fabricio.sensato@unifesp.br

The acylation of amines to afford amide bonds is the most ubiquitous chemical reaction used by pharmaceutical industry in the development of new drugs. On large-scale applications, this chemical reaction is facilitated by coupling reagents, with carbodiimides being particularly noteworthy. Despite its widespread application, the molecular mechanism underlying this process remains poorly understood. In this study, the correspondent free energy profile was investigated through electronic structure calculations at DFT/B3LYP level.

A FORMAÇÃO DA LIGAÇÃO AMÍDICA

A ligação amídica exerce um papel notabilíssimo em sistemas biológicos, desde que ela conecta grupos de aminoácidos formando proteínas [1]. Ela está também presente em várias outras biomoléculas (DNA, RNA), bem como em um grande número de fármacos amplamente vendidos em todo o mundo como, por exemplo, Atorvastatina, Lisinopril, Valsartana e Diltiazem [2]. De fato, a ligação amídica está presente na estrutura de mais de 25% dos fármacos consumidos mundialmente [3]. Ainda, amidas exibem propriedades importantes como alta polaridade, estabilidade e diversidade conformacional que as fazem um dos mais valiosos grupos funcionais em praticamente todos os ramos da química orgânica.

Há, presentemente, várias rotas sintéticas de formação de amidas. Embora os métodos oxidativos a partir da oxidação de álcoois e aldeídos sejam também empregados, ligações amídicas são tipicamente sintetizadas através da união de ácidos carboxílicos e aminas. O método “ideal” para a síntese de amidas, dar-se-ia pela condensação direta de um ácido carboxílico e uma amina, com a formação de um equivalente de água como o único subproduto da reação. Entretanto, esse processo não é praticável sob condições brandas, desde que a reação é acompanhada de transferência de próton entre os reagentes levando à formação do correspondente carboxilato de amônio. Ainda, a condensação desses dois grupos funcionais não ocorre espontaneamente à temperatura ambiente. A eliminação da água (produto da condensação) ocorre apenas em altas temperaturas (acima de 200 °C), condição esta que é, em geral, deletéria para a integridade dos substratos. A formação da ligação amídica em condições de elevada economia de átomos é um dos maiores desafios sintéticos das indústrias química e farmacêutica [4].

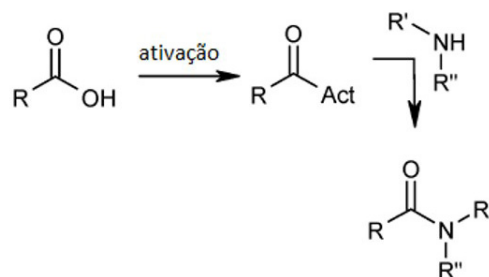
Formalmente, para sobrepujar esta adversidade empregam-se duas estratégias principais: i) direta condensação de ácidos carboxílicos e aminas com o emprego de catalisadores [5], especialmente, biocatalisadores e catalisadores ácido de Lewis baseados em boranos ou em metais de transição [6] ou ii) prévia ativação do ácido carboxílico – com o emprego de um reagente de acoplamento – em um processo no qual o grupo —OH do ácido carboxílico é substituído por um bom grupo de saída [7].

Dentre os principais catalisadores empregados na condensação direta estão aqueles que se baseiam nos

complexos metálicos de Zn, Ti, Zr, Ta e Mn, bem como aqueles baseados em organoboranos. Muito embora esses métodos tenham demonstrado considerável potencial, a adoção dessas metodologias em escala laboratorial ou industrial tem sido extremamente baixa desde que, em geral, têm aplicação sobre um limitado escopo de substratos e por não satisfazerem muitos dos critérios da química verde. Vários desses catalisadores requerem processos de múltiplas etapas, reações sob condições de refluxo usando, predominantemente, solventes aromáticos, uso não estequiométrico de ácido carboxílico e amina, uso de condições azeotrópicas ou de elevadas concentrações de desseccantes para a remoção de água. Ainda, em geral, tais métodos apresentam baixos valores de PMI (process mass intensity) [8]. As vantagens e desvantagens do uso de catalisadores na reação direta entre aminas e ácidos carboxílicos não ativados foram objetos de um artigo de “perspectiva” recente [9].

A ativação de ácidos carboxílicos ocorre usualmente mediante o uso de reagentes de acoplamento de modo a formar compostos como cloretos ácidos, anidridos, anidridos carbônicos e ésteres ativados (Esquema 1). Os ativadores são conhecidos como reagentes de acoplamento e a reação do intermediário ativado (agente acilante reativo) e a amina é chamada de reação de acoplamento. O uso de reagentes de acoplamento em reações de formação da ligação amídica tem sido revisado na literatura [2, 10-12].

Dentre os principais reagentes de acoplamento para a síntese de amidas, as carbodiimidas desempenham um papel de relevo. Algumas carbodiimidas têm sido usadas rotineiramente em aplicações de larga escala (acima de 100 mmol) em vista de sua disponibilidade, custo, processos de isolamento de subprodutos e considerações ambientais [12]. Dentre estas, têm papel destacado o DCC, o EDC, o DIC, PIC e PEC. As es-



Esquema 1. Processo de ativação para a formação da ligação amídica (Act = Cl, anidrido carbônico, etc).

estruturas moleculares dessas carbodiimidas são mostradas na Figura 1.

Apesar das carbodiimidas serem extensivamente empregadas como agentes ativantes, o correspondente mecanismo molecular de formação da ligação amídica não é suficientemente conhecido. A Figura 2 exibe um mecanismo conjecturado para a formação da ligação amídica usando a carbodiimida DCC [2, 10, 13]. Nesta idealização, inicialmente a carbodiimida interage com o ácido carboxílico gerando o intermediário *O*-acilureia (evento doravante denominado de *reaction step 1*, RS1). Esse intermediário pode levar à formação de vários produtos diferentes: i) pode formar

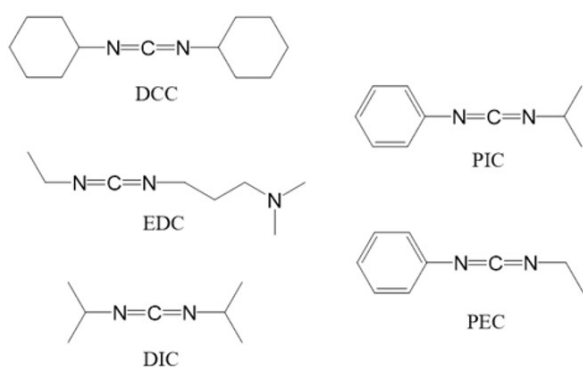


Figura 1. Principais carbodiimidas usualmente empregadas em processos industriais de formação da ligação amídica.

a amida desejada via acoplamento direto com uma amina (RS2) - este processo é acompanhado pela formação do subproduto diciclohexilureia, DCU, o qual é usualmente insolúvel no meio reacional podendo ser removido por filtração; ii) pode levar à formação de uma *N*-acilureia através de um rearranjo intramolecular (RS3) ou iii) pode, em excesso de ácido carboxílico, formar um anidrido simétrico (via RS4), o qual reage com a amina (via RS5) formando a correspondente amida – além do subproduto DCU.

ESTE ESTUDO

À parte as propostas idealizadas encontradas na literatura, o perfil energético associado ao mecanismo molecular de formação da ligação amídica não é, ainda, suficientemente conhecido. Por outro lado, cálculos de estrutura eletrônica - baseados na mecânica quântica - podem fornecer detalhada descrição sobre as modificações eletrônicas, estruturais, bem como a variação energética que acompanha a conversão de reagentes em produtos. Esses resultados podem ser convenientemente explorados laboratorialmente tanto para maximizar a formação dos produtos desejados, como para minimizar a formação de subprodutos indesejados. Neste estudo, nós escrutinamos computacionalmente, via cálculos de estrutura eletrônica, o

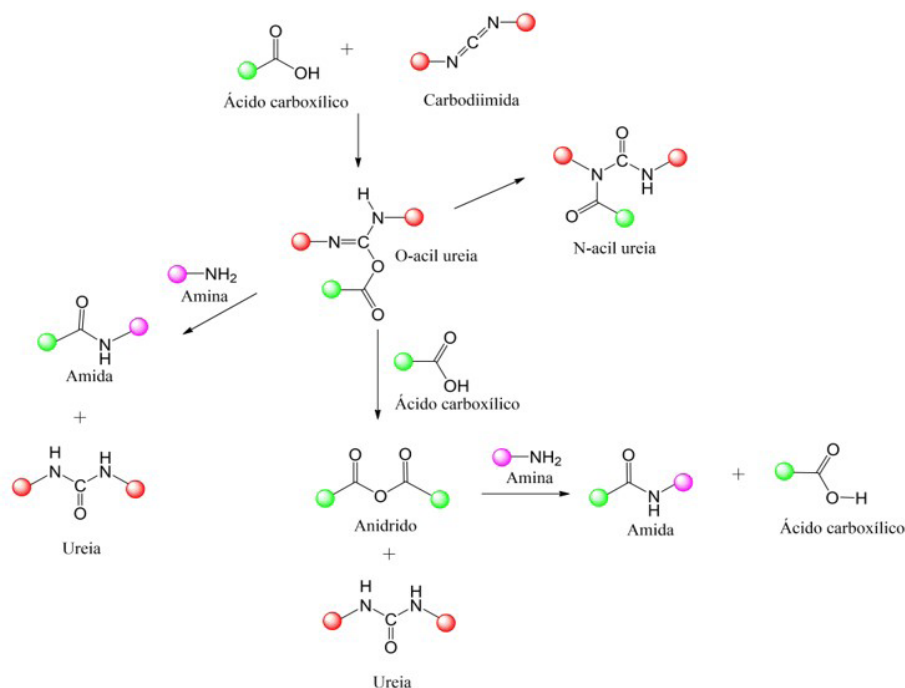


Figura 2. Espécies químicas envolvidas na formação da ligação amídica mediada por carbodiimidas.

mecanismo molecular de formação da ligação amídica com o uso de carbodiimidas. Como estratégia geral, as geometrias de equilíbrio de reagentes, estados de transição (TS) e produtos foram inicialmente otimizadas com o programa XTB 6.6.0 (Extended Tight Binding) [14] em nível semiempírico GNF2-xTB [15] seguido de análise conformacional com o programa CREST (Conformer-Rotamer Ensemble Sorting Tool) [16] a fim de determinar a conformação mais estável. As geometrias assim obtidas foram adotadas como aquelas de partida para os cálculos DFT (*density functional theory*) em nível B3LYP [17] com o conjunto de base 6-311+G(2df,2p). Os cálculos foram realizados com o programa GAUSSIAN 09 [18].

Na Figura 3 é apresentada a notação empregada nesse estudo para a identificação dos substituintes do ácido carboxílico e da amina. Assim, neste trabalho considerou-se os ácidos carboxílicos para os quais $R^1 = -H$ (ácido metanoico), $-CH_3$ (ácido etanoico), $-C_6H_5$ (ácido benzoico). Para a amina, $R^2 = -CH_3$ (metilamina); $-CH_2CH_3$ (etilamina) e $-C_6H_5$ (anilina). Assim, da combinação dos substituintes supracitados o mecanismo de formação da ligação amídica foi considerado, explicitamente, para nove amidas: metilformamida, metilacetamida, metilbenzamida, etilformamida, etilacetamida, etilbenzamida, N-fenilformamida, N-fenilacetamida e N-fenilbenzamida. As carbodiimidas consideradas no presente estudo são aquelas apresentadas na Figura 1, notadamente, DIC, EDC, DCC, PIC e PEC.

PERFIL ENERGÉTICO ASSOCIADO À FORMAÇÃO DA LIGAÇÃO AMÍDICA

Esse estudo perscruta a viabilidade energética do mecanismo idealizado de formação da ligação amídica (ver Figura 2). Inicialmente, investigou-se a formação do éster intermediário *O*-acilureia pela interação do ácido carboxílico com a correspondente carbodiimida. A Figura 4 mostra, como um exemplo, a estrutura molecular do estado de transição formado pela interação, via RS1, do ácido fórmico ($R^1 = -H$) com a carbodiimida DIC (esferas cinza, azul, vermelha e branca representam, respectivamente, os átomos de carbono, nitrogênio, oxigênio e hidrogênio). Nesse processo, o oxigênio da carbonila do ácido adiciona-se ao carbono central da carbodiimida. Cálculos de IRC (*intrinsic reaction coordinate*) revelam que simultaneamente ocorre a transferência do hidrogênio da carboxila

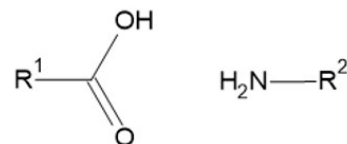


Figura 3. Notação empregada nesse estudo.



Figura 4. Estrutura molecular do TS associado à formação do éster *O*-acilureia, via RS1.

ao nitrogênio vicinal. Como resultado, obtém-se um TS cíclico de 6 membros. As estruturas dos TSs para a formação dos intermediários *O*-acilureia oriundos das demais combinações de ácidos carboxílicos ($R^1 = -H$, $-CH_3$ e $-C_6H_5$) e carbodiimidas (DIC, DCC, PIC, PEC e EDC) são muito similares, diferindo apenas na magnitude das distâncias interatômicas. A Figura 5 exibe os valores de ΔG° (à esquerda) e $\Delta G^\ddagger$ para esses processos. Deveria ser comentado que devido à assimetria, nas carbodiimidas PIC, PEC e EDC os átomos de nitrogênio não são equivalentes. Nesses casos, há duas possibilidades a se considerar. A formação do *O*-acilureia pode ser acompanhada pela interação do hidrogênio carboxílico a um ou a outro átomo de nitrogênio da carbodiimida. Em particular, o nitrogênio próximo ao substituinte mais volumoso é, doravante, designado como N' . Assim, por exemplo, em EDC(N') (Figura 5) significa que o hidrogênio da carboxila é transferido para o nitrogênio ligado ao grupo 2-metilaminopropil.

Uma análise da Figura 5 revela que para todas as combinações de carbodiimida e ácido carboxílico, o processo via RS1 (formação do intermediário *O*-acilureia) é endergônico. Os valores de ΔG° estão intervalos entre 5,8 kcal/mol (para o EDC(N') + ácido etanoico) e 9,6 kcal/mol (PIC(N') + ácido benzoico). Em realidade, para os três ácidos considerados, o processo via

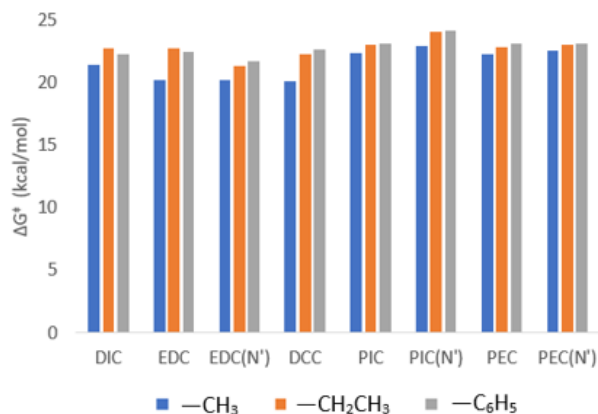
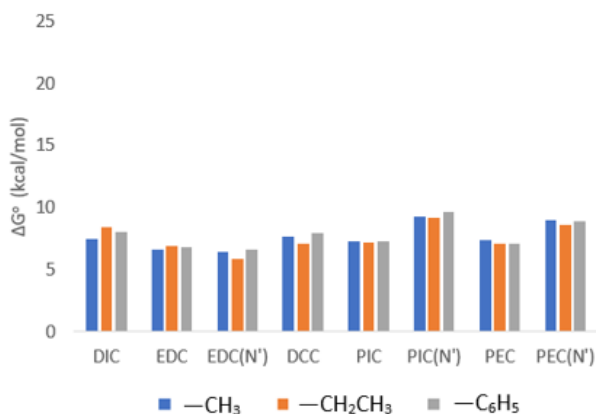


Figura 5. Representação, em histograma, dos valores, em kcal/mol, de ΔG° e $\Delta G^\ddagger$ para RS1.

EDC(N') é o menos endergônico, enquanto aqueles, via PIC(N'), são os mais endergônicos, muito embora as diferenças em energia livre sejam bastante modestas. Para uma mesma carbodiimida, a reação com o ácido etanoico é a menos endergônica, exceto para os processos mediados por DIC e EDC, quando se torna a mais endergônica. Outrossim, as energias livre de ativação, $\Delta G^\ddagger$, estão compreendidas dentro de um estreito intervalo de valores, a saber, entre 20 e 23 kcal/mol. Para o processo mediado por DIC e EDC, $\Delta G^\ddagger$ aumenta na ordem (de R₁): —H < —C₆H₅ < —CH₃, enquanto para todas as demais carbodiimidas o aumento de $\Delta G^\ddagger$ se dá na seguinte sequência: —H < —CH₃ < —C₆H₅.

Uma vez formado, o éster intermediário *O*-acilureia pode, então, reagir com uma amina, via RS2, formando a amida de interesse e a correspondente ureia (ver Figura 2). A Figura 6 mostra, como um exemplo, o TS associado à reação da metilamina com o éster intermediário derivado da carbodiimida DIC e do ácido metanoico. Este TS está associado ao ataque do nitrogênio amínico à carbonila do intermediário, o qual ocasiona um alongamento da distância interatômica C—O, indicando um movimento em favor da ruptura da correspondente ligação química. Em adição, o ataque nucleofílico do nitrogênio da amina ao carbono da carboxila, favorece a transferência do hidrogênio amínico ao nitrogênio vicinal no *O*-acilureia. Como consequência, tem-se um estado de transição cíclico de 6 membros.

A Figura 7 revela, na forma de um histograma, os valores de ΔG° e $\Delta G^\ddagger$, para RS2, para todas as combinações possíveis de ésteres *O*-acilureia e aminas consideradas no presente estudo.

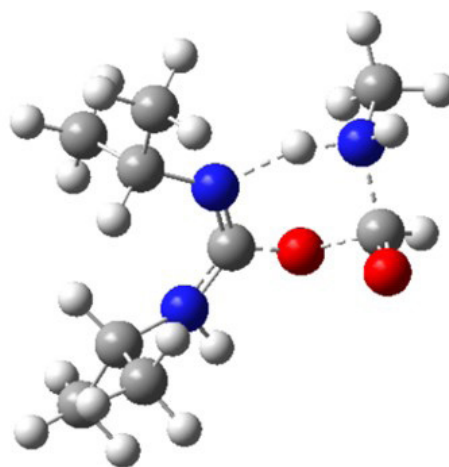


Figura 6. Estrutura molecular do TS associado a RS2.

Na Figura 7, o “asterisco” que sucede o acronismo distintivo da carbodiimida enfatiza tratar-se do éster daquela carbodiimida (resultado da sua reação com o ácido carboxílico) e não da carbodiimida propriamente dita. Assim, as colunas em azul se referem ao éster *O*-acilureia derivado do ácido metanoico, as de cor laranja do ácido etanoico e as de cor cinza do ácido benzoico. Os substituintes das aminas (R²) aparecem na parte inferior da Figura 7. Cada conjunto de colunas separado por uma linha tracejada vermelha, refere-se a uma dada carbodiimida precursora.

Todos os processos são exergônicos e os valores estão compreendidos entre -16 e -30 kcal/mol. Algumas tendências podem ser observadas a partir da Figura 7. De um modo geral, as reações mais favoráveis termodinamicamente são aquelas envolvendo o intermediário PEC(N')*, EDC* e EDC(N')*. As aminas metilamina e etilamina exibem similar comportamento,

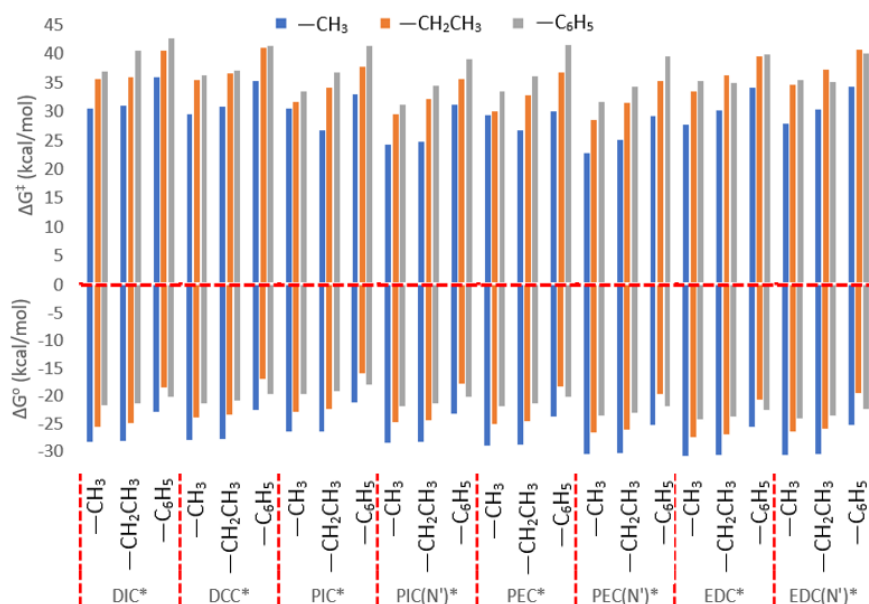


Figura 7. Valores de ΔG° e $\Delta G^\ddagger$, em kcal/mol, para RS2.

enquanto a anilina é a menos reativa do ponto de vista termodinâmico. As reações envolvendo o intermediário *O*-acilureia derivado do ácido metanoico (de qualquer carbodiimida) e qualquer amina, são as mais favorecidas termodinamicamente. Dentro de um dado conjunto de intermediários (compreendido entre as linhas vermelhas tracejadas na Figura 7), observa-se que para a metilamina e a etilamina ΔG° diminui (do menos para o mais negativo) na seguinte ordem de substituinte ácido do intermediário: $-\text{C}_6\text{H}_5 > -\text{CH}_3 > -\text{H}$, enquanto para a anilina o ordenamento se dá como: $-\text{CH}_3 > -\text{C}_6\text{H}_5 > -\text{H}$. Os valores de energia livre de ativação, $\Delta G^\ddagger$, estão intervalados entre, aproximadamente, 25 e 40 kcal/mol. De uma forma geral e com respeito à amina, a energia livre de ativação cresce na seguinte ordem metilamina < etilamina < anilina. Com relação ao substituinte do intermediário (ácido carboxílico precursor), $\Delta G^\ddagger$ cresce como segue: $-\text{H} < -\text{CH}_3 < -\text{C}_6\text{H}_5$. O intermediário $\text{PIC}(\text{N}')^*$ é o que está associado aos valores mais baixos de $\Delta G^\ddagger$.

Como supracitado (ver Figura 2), um evento químico indesejado que ocorre devido à alta reatividade do *O*-acilureia e que reduz o rendimento do processo é a formação de uma *N*-acilureia, via RS3. Este processo é claramente um rearranjo intramolecular (isomerização) do *O*-acilureia em *N*-acilureia. Para estabelecer as condições que minimizem a produção do *N*-acilureia é mandatório conhecer os parâmetros físico-químicos associados à sua formação.

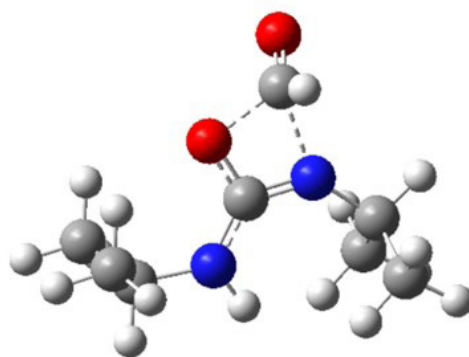


Figura 8. Representação genérica da estrutura molecular do TS associado à etapa RS3.

Assim, nós temos também caracterizado a coordenada de reação associada à interconversão dessas duas substâncias. A Figura 8 mostra, como um exemplo, a estrutura molecular do TS associado à conversão do *O*-acilureia, derivado do DIC e do ácido metanoico, no correspondente *N*-acilureia, enquanto a Figura 9 exibe os respectivos valores de ΔG° (azul) e $\Delta G^\ddagger$ (laranja) para RS3. Todos os processos investigados são exergônicos (ca. -5 a -20 kcal/mol) e demandam uma energia livre de ativação entre, aproximadamente, 15 e 25 kcal/mol. Estes valores corroboram a relevância desse evento químico na formação da ligação amídica mediada por carbodiimidas, uma vez que são competitivos com os demais caminhos reacionais.

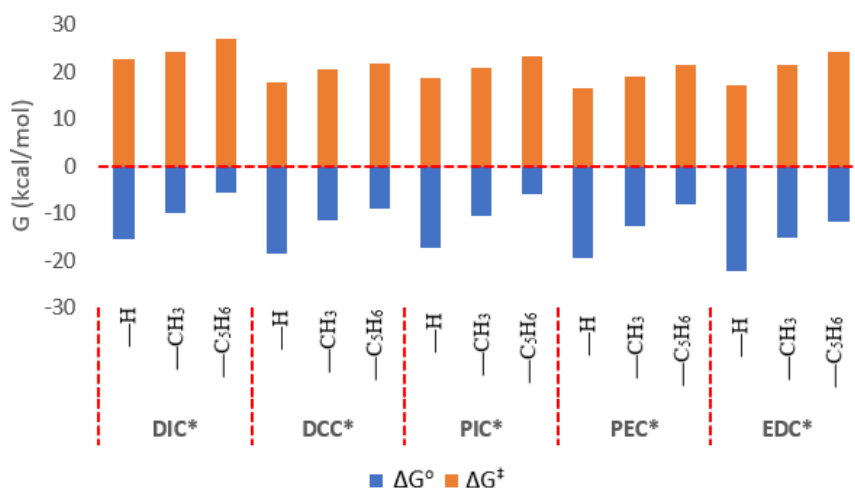


Figura 9. Valores de ΔG° e $\Delta G^\ddagger$ para RS3.

Observa-se na Figura 9 que, para um dado core de intermediário (de mesma carbodiimida precursora), ao passo que há um aumento na energia livre de ativação - no sentido $\text{—H} < \text{—CH}_3 < \text{—C}_6\text{H}_5$ - verifica-se, concomitantemente, um aumento na energia livre de reação (torna-se menos negativa). Tal comportamento ajusta-se qualitativamente ao postulado de Hammond de modo que podemos prognosticar que a precocidade dessa reação diminui (torna-se mais tardia) no sentido inverso $\text{—H} > \text{—CH}_3 > \text{—C}_6\text{H}_5$. Em geral, os valores de $\Delta G^\ddagger$ são maiores para os intermediários DIC*, enquanto PEC* exhibe os menores valores (para os mesmos substituintes).

Conforme supracitado a amida pode ser obtida, via carbodiimidas, empregando-se excesso de ácido carboxílico (ver Figura 2). Nesse caso, o intermediário *O*-acilureia é atacado por uma segunda molécula de ácido carboxílico, via RS4. A estrutura molecular calculada para o correspondente estado de transição é mostrada na Figura 10 para, como um exemplo, a reação do DIC* (éster *O*-acilureia derivado do par DIC/ácido metanoico) com uma molécula adicional (excesso) do mesmo ácido. Nesse processo o oxigênio carbonílico do ácido carboxílico ataca o carbono do éster (intermediário *O*-acilureia, DIC*). O processo é acompanhado por transferência de hidrogênio da carboxila ao nitrogênio imínico. O cálculo de IRC confirma que o TS conecta os reagentes e produtos esperados (ureia + anidrido). Os valores de ΔG° e $\Delta G^\ddagger$ para RS4 são apresentados na Figura 11. Todos os processos são exergônicos, sendo que os valores de ΔG° estão compreendidos entre -9 e -13 kcal/mol. Já os valo-

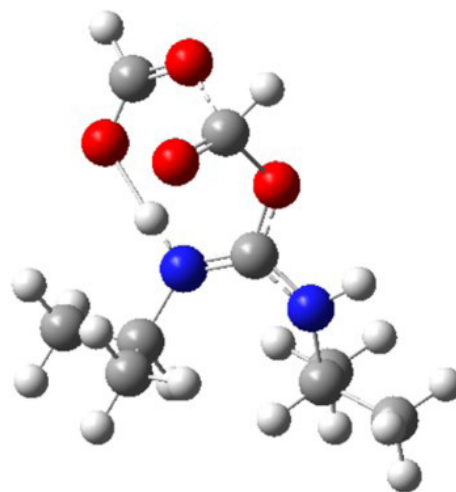


Figura 10. Estrutura molecular do TS associado à etapa RS4.

res de $\Delta G^\ddagger$ estão intervalados entre 18 e 28 kcal/mol. É meritório destacar que nos casos dos intermediários de carbodiimidas assimétricas (PIC e PEC), apenas os processos nos quais o hidrogênio do ácido carboxílico é transferido para o N' foi possível caracterizar a estrutura molecular do TS. Os TSs associados à transferência para o N, não puderam ser caracterizados (não foi possível obter a convergência da função de onda para esses sistemas). Com respeito ao intermediário EDC* foi possível caracterizar a transferência do hidrogênio para ambos os nitrogênios. No entanto, os resultados são muito semelhantes de modo que apenas o mais reativo (transferência ao nitrogênio N) foi incluído na Figura 11. Uma análise dos resultados revela que, para um core de intermediário

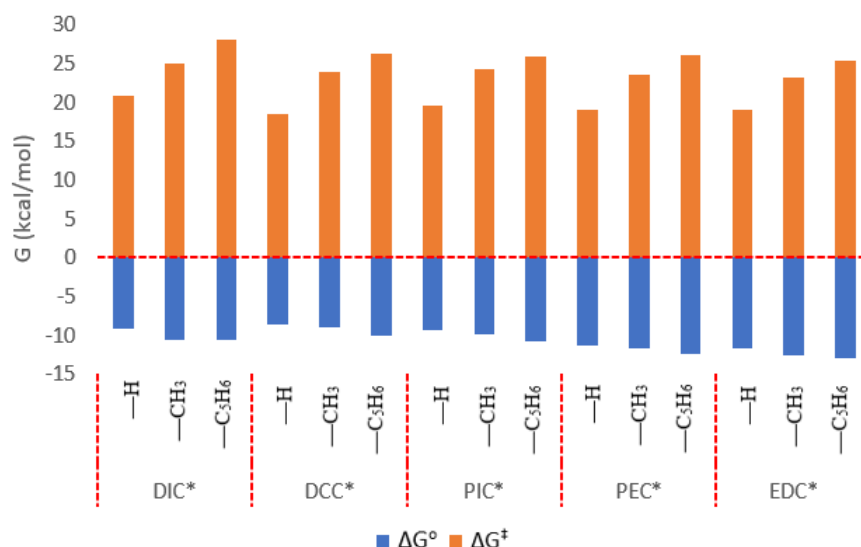


Figura 11. Valores de ΔG° e $\Delta G^\ddagger$ para RS4.

(ou seja, independentemente do ácido carboxílico precursor do O-acilureia), há uma correlação entre ΔG° e $\Delta G^\ddagger$: quando maior $\Delta G^\ddagger$, mais negativo é ΔG° . Ainda, nesses recortes de sistemas, os valores de ΔG° decrescem (do menos para o mais negativo) na seguinte ordem de ácido carboxílico (R¹): $-\text{H} > -\text{CH}_3 > -\text{C}_6\text{H}_5$, enquanto os valores de $\Delta G^\ddagger$ aumentam no mesmo sentido: $-\text{H} < -\text{CH}_3 < -\text{C}_6\text{H}_5$. De um modo geral e para um dado R1, os intermediários EDC* estão associados aos menores valores de ΔG° , enquanto os intermediários DCC*, aos maiores (menos negativos). Para $\Delta G^\ddagger$, os valores máximos estão conectados ao DIC*. Já os valores mínimos dependem da natureza química do ácido carboxílico.

O anidrido simétrico formado, via RS4, pode sofrer posterior amidacção, via RS5, guiando à formação da ligação amídica. A estrutura molecular do estado de transição calculada para este processo é exibida na Figura 12 para, como um exemplo, o anidrido fórmico e a metilamina. Neste processo o nitrogênio da amina ataca o átomo de carbono do anidrido em direção ao estabelecimento da ligação amídica. Concomitantemente, um hidrogênio amínico é transferido para a carbonila levando à formação do ácido fórmico. A Figura 13 mostra os valores de energia livre de reação e de ativação para todos os sistemas investigados (RS5). Observa-se que os valores de ΔG° estão entre -9 e -19 kcal/mol, enquanto os de $\Delta G^\ddagger$ entre 18 e 35 kcal/mol. Ainda, os parâmetros cinético e termodinâmico para as aminas metilamina e etilamina são muito semelhantes (para um dado ácido carboxí-

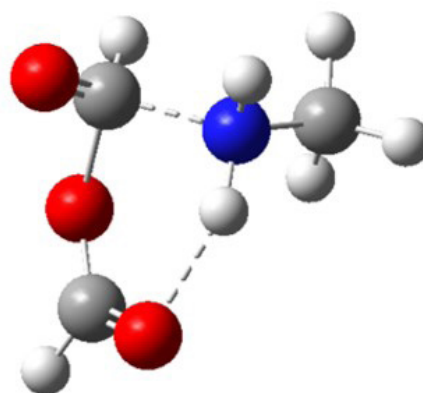


Figura 12. Estrutura molecular do TS associado à etapa RS5.

lico). Os valores de ΔG° diminuem na seguinte ordem (do menos para o mais negativo): anilina > etilamina $\approx$ metilamina, enquanto $\Delta G^\ddagger$ aumenta na sequência: metilamina $\approx$ etilamina < anilina. Para um dado conjunto de aminas, tanto os valores de ΔG° quanto os de $\Delta G^\ddagger$ aumentam no sentido ácido fórmico ($-\text{H}$) < ácido acético ($-\text{CH}_3$) < ácido benzoico ($-\text{C}_6\text{H}_5$).

PERFIL REACIONAL COMPLETO DA REAÇÃO

A Figura 14 mostra um perfil energético completo envolvendo os caminhos reacionais RS1 (azul), RS2 (vermelho), RS3 (verde), RS4 (amarelo) e RS5 (roxo). Embora seja uma representação genérica, a magnitude dos valores são aqueles para o sistema DIC + ácido metanoico + metilamina.

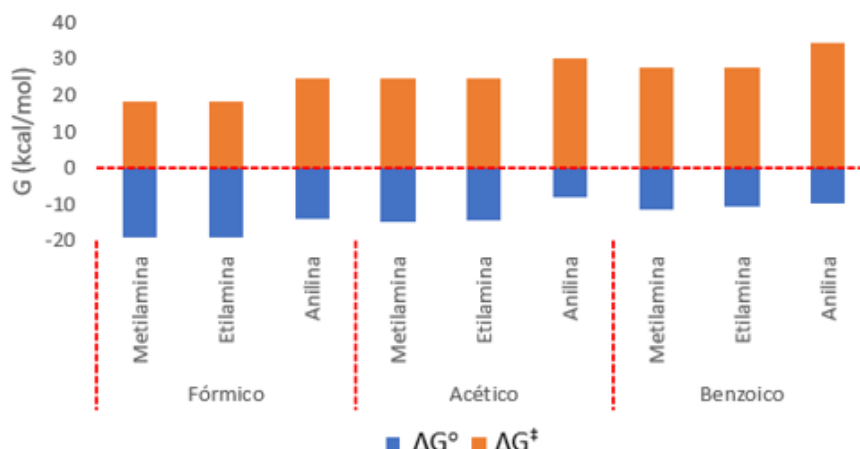


Figura 13. Valores de ΔG° e $\Delta G^\ddagger$, em kcal/mol, para RS5.

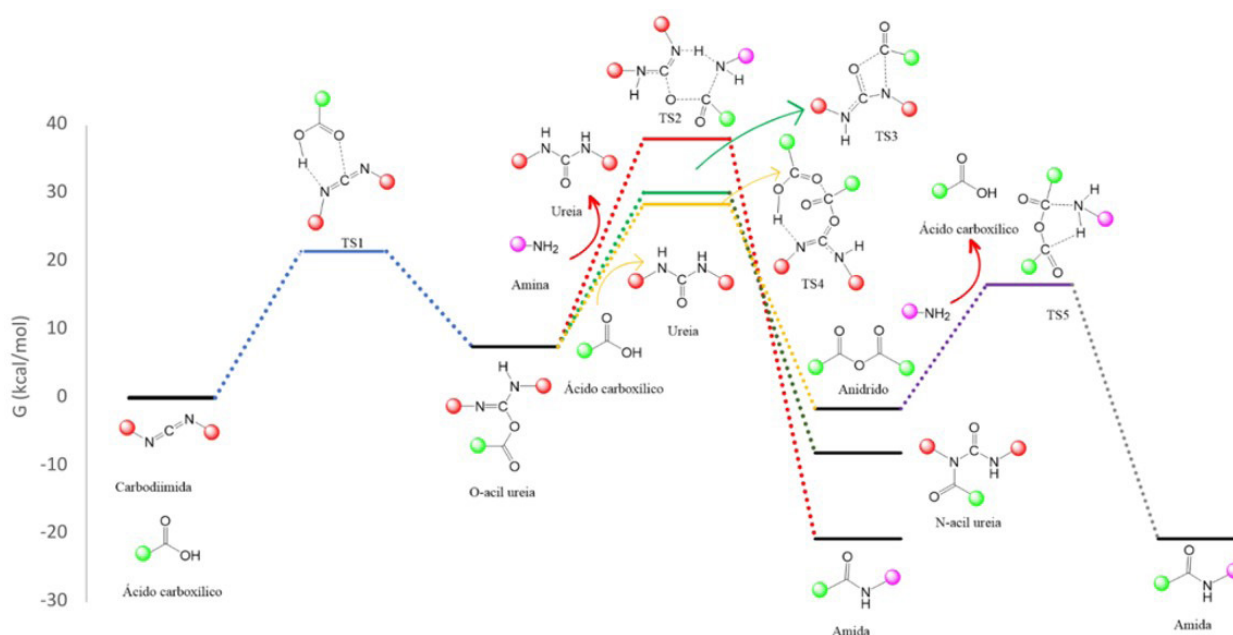


Figura 14. Perfil energético completo contemplando RS1, RS2, RS3, RS4 e RS5.

Para o processo de formação da amida, via RS1 e RS2, o segundo caminho reacional é a etapa determinante da velocidade [19]. No contexto desse perfil reacional, para que RS1 fosse a etapa determinante da velocidade, seria necessário que $\Delta G^\ddagger(\text{RS1}) > \Delta G^\circ(\text{RS1}) + \Delta G^\ddagger(\text{RS2})$. Uma análise combinada dos resultados apresentados nas Figuras 5 e 7 revela que tal condição, no entanto, nunca é satisfeita (para os sistemas investigados nesse estudo).

Em excesso de ácido carboxílico, o mecanismo constituído pelas etapas RS1, RS4 e RS5 torna-se especialmente relevante. Uma comparação entre os perfis reacionais i) RS1 + RS2 e ii) RS1 + RS4 + RS5, mostra que ii) é cineticamente favorecido com respeito a i). Desde

que as etapas RS1, RS4 e RS5 são cineticamente competitivas, a etapa determinante da velocidade associada ao perfil ii) dependerá da natureza química da carbodiimida, do ácido carboxílico e da amina. É importante destacar que em excesso ou não de ácido carboxílico, a isomerização do intermediário O-acilureia em N-acilureia, via RS3, é um processo bastante competitivo que diminui a eficiência da formação de amidas via carbodiimidas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O mecanismo de formação da ligação amídica pela condensação de ácidos carboxílicos e aminas, media-

da por carbodiiminas inicia-se pela formação do éster intermediário *O*-acilureia (ΔG° entre 6 e 10 kcal/mol; $\Delta G^\ddagger$ entre -20 e -23 kcal/mol – dependendo da natureza química da amina, ácido carboxílico e carbodiimida. Uma vez formado, o intermediário *O*-acilureia pode reagir i) diretamente com a amina levando à formação da amida e da correspondente ureia (ΔG° entre -16 e -30 kcal/mol; $\Delta G^\ddagger$ entre 25 e 40 kcal/mol) ou ii) primeiramente, com uma adicional molécula do ácido formando um anidrido simétrico (ΔG° entre -9 e -13 kcal/mol; $\Delta G^\ddagger$ entre 18 e 28 kcal/mol), o qual, por seu turno, reage com a amina produzindo a amida desejada (ΔG° entre -9 a -19 kcal/mol; $\Delta G^\ddagger$ entre 18 e 35 kcal/mol). Uma reação lateral importante é a isomerização do intermediário *O*-acilureia no correspondente *N*-acilureia (ΔG° entre -5 e -20 kcal/mol; $\Delta G^\ddagger$ entre 15 e 25 kcal/mol).

AGRADECIMENTOS

Pesquisa desenvolvida com o auxílio do CENAPAD-SP (Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho em São Paulo), projeto UNICAMP / FINEP – MCTI e Servei d'Informatica da Universitat Jaume I.

REFERÊNCIAS

- [1] V.R. Pattabiraman, J.W. Bode, Rethinking amide bond synthesis, *Nature* 480 (2011) 471–479. <https://doi.org/10.1038/nature10702>.
- [2] E. Valeur, M. Bradley, Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents, *Chem. Soc. Rev.* 38 (2) (2009) 606–631. <https://doi.org/10.1039/b701677h>.
- [3] S.D. Roughley, A.M. Jordan, The medicinal chemist's toolbox: an analysis of reactions used in the pursuit of drug candidates, *J. Med. Chem.* 54(10) (2011) 3451–3479. <https://doi.org/10.1021/jm200187y>.
- [4] D.J.C. Constable, P.J. Dunn, J.D. Hayler, G.R. Humphrey, J.L. Leazer, R.J. Linderman, K. Lorenz, J. Manley, B.A. Pearlman, A. Wells, A. Zaks, T.Y. Zhang, Key green chemistry research areas – a perspective from pharmaceutical manufacturers. *Green Chem.* 9(5) (2007) 411–420. <https://doi.org/10.1039/b703488c>.
- [5] M. Todorovic, D.M. Perrin, 2018. Recent developments in catalytic amide bond formation. *Pept. Sci.* 112 (6), e24210. <https://doi.org/10.1002/pep2.24210>.
- [6] a) H. Lundberg, F. Tinnis, N. Selander, H. Adolfsson, Catalytic amide formation from non-activated carboxylic acids and amines. *Chem. Soc. Rev.* 43(8) (2014) 2714–2742. <https://doi.org/10.1039/c3cs60345h>. b) X. Wang, Challenges and outlook for catalytic direct amidation reactions, *Nat. Catal.* 2(2) (2019) 98–102. <https://doi.org/10.1038/s41929-018-0215-1>.
- [7] H. Charville, D.A. Jackson, G. Hodges, A. Whiting, M.R. Wilson, The uncatalyzed direct amide formation reaction – mechanism studies and the key role of carboxylic acid H-bonding, *Eur. J. Org. Chem.* 30 (2011) 5981–5990. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201100714>.
- [8] C. Jimenez-Gonzalez, C.S. Ponder, Q.B. Broxterman, J.B. Manley, Using the right Green yardstick: why process mass intensity is used in the pharmaceutical industry to drive more sustainable processes. *Org. Process Res. Dev.* 15(4) (2011) 912–917. <https://doi.org/10.1021/op200097d>.
- [9] M.T. Sabatini, L.T. Boulton, H.F. Sneddon, T.D. Sheppard, A green chemistry perspective on catalytic amide bond formation, *Nat. Catal.* 2(1) (2019) 10–17. <https://doi.org/10.1038/s41929-018-0211-5>.
- [10] A. El-Faham, F. Albericio, Peptide coupling reagents, more than a letter soup. *Chem. Rev.* 111(11) (2011) 6557–6602. <https://doi.org/10.1021/cr100048w>.
- [11] C. Montalbetti, V. Falque, Amide bond formation and peptide coupling, *Tetrahedron* 61(46) (2005) 10827–10852. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.08.031>.
- [12] J.R. Dunetz, J. Magano, G.A. Weisenburger, Large-scale applications of amide coupling reagents for the synthesis of pharmaceuticals. *Org. Process Res. Dev.* 20(2) (2016) 140–177. <https://doi.org/10.1021/op500305s>.
- [13] M. Mart, I. Karakaya, J. Jurczak, 2022. DCC mediated direct amidation of NSAID naproxen, ibuprofen and cetoprofen with secondary amines. *ChemistrySelect.* 7 (33), e20220243. <https://doi.org/10.1002/slct.202202436>.
- [14] C. Bannwarth, E. Caldeweyher, S. Ehlert, A. Hansen, P. Pracht, J. Seibert, S. Spicher, S. Grimme, 2021. Extended tight-binding quantum chemistry methods. *Wiley Interdisciplinary Reviews-Computational Molecular Science* 11 (2), e1493. <https://doi.org/10.1002/wcms.1493>.
- [15] C. Bannwarth, S. Ehlert, S. Grimme, 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.* 15(3) (2019) 1652–1671. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.8b01176>.
- [16] a) P. Pracht, F. Bohle, S. Grimme, Automated exploration of the low-energy chemical space with fast quantum chemical methods, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 22(14) (2020) 7169–7192. <https://doi.org/10.1039/c9cp06869d>; b) S. Grimme, Exploration of chemical compound, conformer, and reaction space with meta-dynamics simulations based on tight-binding quan-

- tum chemical calculations, *J. Chem. Theory Comput.* 15(5) (2019) 2847–2862. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.9b00143>.
- [17] a) A.D. Becke, Density–functional exchange–energy approximation with correct asymptotic–behavior, *Phys. Rev. A* 38(6) (1988) 3098–3100. <https://doi.org/10.1103/PhysRevA.38.3098>. b) A.D. Becke, Density–functional thermochemistry. 3. The role of exact exchange, *J. Chem. Phys.* 98(7) (1993) 5648–5652. <https://doi.org/10.1063/1.464913>.
- [18] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M. A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B.G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H.P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams–Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V.G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J.A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J.M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J.B. Foresman, D.J. Fox, Gaussian 09 - Revision C.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
- [19] J.R. Murdoch, What is the rate–limiting step of a multistep reaction? *J. Chem. Educ.* 58(1) 1981, 32–36. <https://doi.org/10.1021/ed058p32>.