

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**ORGANOCATÁLISE DE REAÇÕES S_N2 : UM ESTUDO *AB INITIO*
DA REAÇÃO DO ÍON CIANETO COM CLORETOS DE ALQUILA
EM DMSO E NA PRESENÇA DO 1,4-BENZENODIMETANOL**

Gizelle Inácio Almerindo

Florianópolis

2006

Gizelle Inácio Almerindo

**ORGANOCATÁLISE DE REAÇÕES S_N2: UM ESTUDO *AB INITIO*
DA REAÇÃO DO ÍON CIANETO COM CLORETOS DE ALQUILA
EM DMSO E NA PRESENÇA DO 1,4-BENZENODIMETANOL**

Dissertação submetida ao Curso de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina como parte dos requisitos para a obtenção do grau de *Mestre em Química*, área de concentração Físico-Química.

Florianópolis

2006

Gizelle Inácio Almerindo

**ORGANOCATÁLISE DE REAÇÕES S_N2: UM ESTUDO *AB INITIO* DA REAÇÃO DO ÍON
CIANETO COM CLORETOS DE ALQUILA EM DMSO NA PRESENÇA DO 1,4-
BENZENODIMETANOL**

Esta dissertação foi julgada e aprovada para a obtenção do título de **Mestre em Química**
no **Programa de Pós-Graduação em Química** da Universidade Federal de Santa
Catarina.

Florianópolis, 03 de fevereiro de 2006.

Prof.Dr. Faruk José Nome Aguilera
Coordenador do Programa

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Josefredo Rodriguez Pliego Jr.
Orientador
Departamento de Química
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. José Carlos Gesser
Departamento de Química
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Luis Fernando Dias Probst
Departamento de Química
Universidade Federal de Santa Catarina

Profa. Dra. Maria da Graça Nascimento
Departamento de Química
Universidade Federal de Santa Catarina

*Aos meus pais, João Jorge Almerindo e
Maria Helena Inácio Almerindo,
meu amor incondicional.*

AGRADECIMENTOS

À Deus, por seu sublime amor.

À minha família, por todo o amor e incentivo irrestritos em mais essa etapa da minha vida.

Ao Prof. Dr. Josefredo Rodriguez Pliego Jr., pelos preciosos ensinamentos, pelo excelente profissional e amigo.

Ao meu grande amor, Ricardo, por todo seu amor, amizade e paciência maiores que a distância.

Aos meus verdadeiros amigos, pelas risadas, pelos momentos que compartilhamos, pelas descobertas que fizemos, pelos sonhos que tivemos, por nossas conquistas.

À Profa. Dra. Stella Maris Rezende, pelo exemplo de profissional.

À todos os professores que contribuíram para a minha formação.

Ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) pela bolsa de mestrado concedida.

Ao Departamento de Química e à Pós-Graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina, pela acolhida e oportunidade de realização deste trabalho.

SUMÁRIO

Agradecimentos	iii
Lista de Figuras	vi
Lista de Tabelas	vii
Lista de Abreviaturas	viii
Resumo	ix
Abstract	x
Capítulo 1. Organocatálise	1
Capítulo 2. Reações S_N2 e E2	
2.1. Reação de Substituição Nucleofílica Bimolecular (S _N 2)	8
2.1.2. Efeito do Solvente	12
2.2. Eliminação Bimolecular	15
Capítulo 3. Métodos Teóricos	
3.1. Cálculos <i>ab initio</i>	
3.1.1. Mecânica Quântica	21
3.1.2. Equação de Schrödinger	21
3.1.2.1. Método de Hartree-Fock	23
3.1.2.2. Teoria da Perturbação de Møller-Plesset	25
3.1.2.3. Método CI (Configuration Interaction)	25
3.1.2.4. Teoria Coupled-Cluster	25
3.1.2.5. Teoria do Funcional de Densidade (DFT)	26
3.1.3. Conjunto de funções de base	27
3.1.3.1. Base Mínima ou single-zeta	29
3.1.3.2. Base dupla ou double-zeta (DZ)	29
3.1.3.3. Base triple-zeta-valence (TZ)	30
3.1.4. Funções de Polarização	30
3.1.5. Funções Difusas	31
3.1.6. Considerações finais	31
3.2. Efeito do Solvente	
3.2.1. Modelos Teóricos	32
3.2.2. Energia livre de solvatação	32
3.2.3. Modelos Contínuos: Formalismo	34
3.2.4. Modelo de Born	39
3.2.5. Modelos Contínuos: Implementações, confiabilidade e comparações	39

3.3. Teoria das Reações Químicas	42
Capítulo 4. Estudo Ab Initio da Reação do Íon CN^- com cloretos de Etila e Isopropila em Solução de DMSO	
4.1. Reação com Cloreto de Etila (Haleto Primário)	50
4.1.1. Introdução	50
4.1.2. Cálculos <i>ab Initio</i>	51
4.1.3. Resultados e Discussão	52
4.1.4. Conclusão	54
4.2. Reação com Cloreto de Isopropila (Haleto Secundário)	55
4.2.1. Introdução	55
4.2.2. Cálculos <i>ab Initio</i>	56
4.2.3. Resultados e Discussão	56
4.2.4. Conclusão	58
Capítulo 5. Estudo Ab Initio da Reação do Íon CN^- com Cloretos de Etila e Isopropila em Solução de DMSO catalisado pelo 1,4-benzenodimetanol	
5.1. Introdução	61
5.2. O Conceito Catalítico	62
5.3. Cálculos <i>ab initio</i>	63
5.4. Resultados e Discussão	64
5.4.1. Íon Cianeto com Cloreto de Etila	64
5.4.2. Íon Cianeto com Cloreto de Isopropila	68
5.5. Conclusão	70

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1: L – Prolina. _____	3
Figura 1.2: 1,4-benzenodimetanol (BDM). _____	4
Figura 1.3: Estado de transição S_N2 complexado pelo BDM. _____	5
Figura 2.1: Diagrama de energia livre para uma reação S_N2 clássica. _____	11
Figura 2.2: Primeira esfera de coordenação do íon hidróxido. _____	12
Figura 2.3: Estrutura espacial do DMSO otimizada em nível HF/6-31G(d). _____	15
Figura 2.4: Estados de transição <i>anti</i> e <i>syn</i> . _____	16
Figura 3.1: Demonstração da orientação das moléculas do solvente (dipolos) em torno do soluto. _____	34
Figura 3.2: Molécula de água imersa em uma cavidade de esferas sobrepostas. Solvatação pelo contínuo dielétrico. _____	35
Figura 3.3: Representação da interação soluto-solvente através das cargas de polarização do dielétrico. _____	36
Figura 3.4: Correlação entre valores de pK_a teórico e experimental. _____	40
Figura 3.5: Diagrama de energia para a reação hipotética entre A e B. _____	43
Figura 4.1: Estados de transição encontrados para a reação entre o íon cianeto e o cloreto de etila. _____	52
Figura 4.2: Estados de transição encontrados para a reação entre o íon cianeto e o cloreto de isopropila. _____	56
Figura 5.1: 1,4-benzenodimetanol. _____	61
Figura 5.2: Estabilização seletiva do estado de transição. _____	63
Figura 5.3: Estruturas otimizadas dos estados de transição catalisados. _____	64
Figura 5.4: Estruturas otimizadas dos complexos formados Cat...CN ⁻ e Cat...Cl ⁻ . _____	65
Figura 5.5: Perfil da energia livre da reação entre o íon cianeto e o cloreto de etila catalisada e não catalisada pelo 1,4-benzenodimetanol em DMSO. _____	67
Figura 5.6: Estruturas otimizadas dos estados de transição catalisados. _____	68
Figura 5.7: Perfil da energia livre da reação entre o íon cianeto e o cloreto de isopropila catalisada e não catalisada pelo 1,4-benzenodimetanol em DMSO. _____	69
Figura 5.8: Grupos -CF ₃ substituindo hidrogênios no fragmento -CH ₂ OH do BDM. _____	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1: Prolina e derivados da Prolina testados na reação aldólica assimétrica entre a acetona com o 4-nitrobenzaldeído. _____	3
Tabela 2.1: Energia livre de ativação (ΔG^\ddagger_g) para a reação S_N2 $CH_3COO^- + R-Cl$ em fase gasosa. _____	10
Tabela 2.2: Energias livres de solvatação de íons haletos (X^-) em DMSO calculadas pelo método PCM. _____	14
Tabela 2.3: Cálculo de cargas atômicas do DMSO. _____	14
Tabela 3.1: Número de funções obtidas para a molécula de H_2O com a base STO-3G. _____	29
Tabela 3.2: Número de funções obtidas para a molécula de H_2O com a base Double-Zeta. _____	30
Tabela 3.3: Número de funções obtidas para a molécula de H_2O com a base TZ. _____	30
Tabela 4.1: Propriedades de ativação e reação para a reação entre $CH_3CH_2Cl + CN^-$. _____	53
Tabela 4.2: Constantes de velocidade encontradas para as quatro reações mostradas no esquema 1. _____	54
Tabela 4.3: Propriedades de ativação e reação para o processo $(CH_3)_2CHCl + CN^-$. _____	57
Tabela 4.4: Constantes de velocidade encontradas para as duas reações apresentadas no esquema 1. _____	58
Tabela 5.1: Propriedades termodinâmicas em relação aos reagentes livres. _____	65
Tabela 5.2: Propriedades termodinâmicas em relação aos reagentes livres. _____	68

LISTA DE ABREVIATURAS

DMSO	Dimetilsulfóxido.
BDM	1,4-benzenodimetanol.
S _N 2	Substituição Nucleofílica Bimolecular.
S _N 1	Substituição Nucleofílica Unimolecular.
PCM	Polarizable Continuum Model.
E2	Eliminação Bimolecular.
DFT	Teoria do Funcional de Densidade.
SCF	método de campo autoconsistente.
HF	Hartree-Fock.
MP2	Teoria da Perturbação de Møller-Plesset de ordem 2.
MP3	Teoria da Perturbação de Møller-Plesset de ordem 4.
MP4	Teoria da Perturbação de Møller-Plesset de ordem.
CI	Configuration Interaction.
CC	Teoria Coupled-Cluster.
STO	Orbitais tipo Slater.
GTO	Funções tipo Gaussianas.
DZ	Base double-zeta.
TZ	Base triple-zeta-valence.
QM/MM	Mecânica Quântica/Mecânica Molecular.
TST	Teoria do Estado de Transição.

RESUMO

Um estudo detalhado dos possíveis caminhos da reação do íon cianeto com cloreto de etila em solução de DMSO foi realizado através de cálculos ab initio. A barreira de energia livre encontrada para a formação da nitrila foi de 24,1 kcal/mol, a qual está em excelente concordância com o valor experimental de 22,6 kcal/mol. A formação da isonitrila é menos favorável por 4,7 kcal/mol e o mecanismo E2 é menos favorável por 10 kcal/mol. Como consequência, tanto a formação da isonitrila como a reação E2 não são competitivas com a formação de nitrila. Em um segundo estudo, foi investigada teoricamente a reação S_N2 do íon cianeto com um cloreto secundário (isopropila) a fim compreender a diminuição do rendimento da nitrila encontrada experimentalmente quando comparada com de cloretos primários. A barreira de 28,0 kcal/mol encontrada mostra que este processo é cineticamente muito lento, e que a formação da isonitrila em relação à nitrila se torna mais favorável com uma diferença de energia livre de 3,3 kcal/mol. Estes resultados sugerem que tanto a barreira mais elevada quanto a maior competição com formação de isonitrila são os responsáveis pelo menor rendimento neste caso. Na última parte do trabalho, investigamos a ação do primeiro organocatalisador geral de reações S_N2, o 1,4-benzenodimetanol (BDM), sobre os sistemas apresentados acima. A atividade catalítica é baseada na formação de duas ligação de hidrogênio entre o catalisador e o estado de transição. O catalisador aumenta a velocidade das reações por um fator de 10². O efeito catalítico sobre a formação da isonitrila é menor em relação à formação de nitrila, de forma que o presente organocatalisador pode ser útil para aumentar a proporção de nitrilas em reações de cloretos secundários.

ABSTRACT

A careful theoretical study of the possible reaction pathways for the reaction between the cyanide ion and ethyl chloride in DMSO solution was performed. It was calculated a free energy barrier of 24.1 kcal/mol for nitrile formation, in excellent agreement with the experimental value of 22.6 kcal/mol. The isonitrile formation is less favorable by 4.7 kcal/mol, while the E2 mechanism is less favorable by 10 kcal/mol. Therefore, only the isonitrile formation will be observed, which was found experimentally. In the second study, we have investigated theoretically the cyanide ion reaction with a secondary chloride (isopropyl chloride). In this case, the free energy barrier for the nitrile formation was found to be 28.0 kcal/mol and the isonitrile formation is less favorable by 3.3 kcal/mol. These findings suggest that lower reaction rate combined with higher proportion of isonitrile are responsible for the modest experimental yield observed in the nitrile synthesis using secondary chlorides. In the final work, we have investigated the action of the first general organocatalyst for S_N2 reactions, 1,4-benzenedimethanol, for the studied systems. The catalytic activity is based on the formation of two hydrogen bonds between the catalysts and the S_N2 transition state. The catalyst increases the reaction rate by a factor of 10^2 . Therefore, the 1,4-benzenedimethanol induces selectivity in the nitrile formation, and could be useful for increasing the nitrile yields in the reactions involving secondary chlorides.

Capítulo 1

Organocatálise

Organocatálise é o uso de pequenas moléculas puramente orgânicas como catalisadores¹⁻⁷. Até recentemente, os catalisadores utilizados na produção de compostos orgânicos enantiomericamente enriquecidos em esfera acadêmica e industrial⁸ eram exclusivamente baseadas em duas categorias, sendo elas: complexos de metais de transição e enzimas. No entanto, a organocatálise tem despontado nos últimos cinco anos como uma terceira metodologia, sendo considerada uma das abordagens mais promissoras para controle de reações químicas, em especial em síntese catalítica assimétrica. Além do mais, trabalhos recentes mencionam os dias atuais como a “idade de ouro” da organocatálise, com grandes possibilidades de aplicação industrial^{1;8;9}.

O primeiro relato de uma reação orgânica assimétrica organocatalisada data de 1912, onde observou-se que os alcalóides quinina e quinidina eram capazes de uma pequena indução assimétrica na reação entre HCN e benzaldeído¹⁰. A área permaneceu sem expressão até o ano 2000, onde reportou-se que a prolina era capaz de um alto grau de indução assimétrica em reações aldólicas⁵.

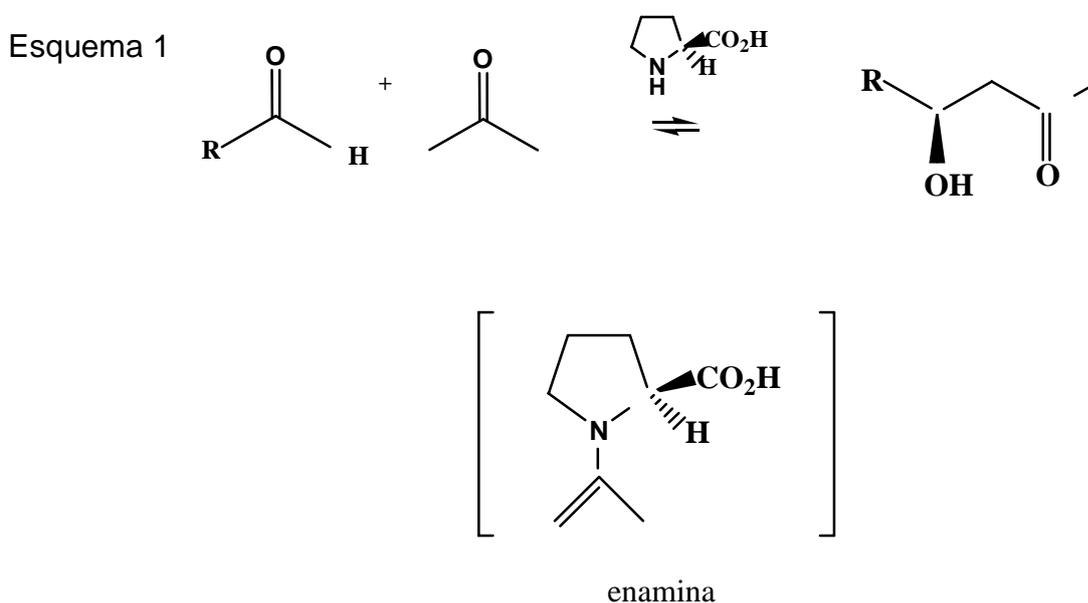
Estando ciente do grande desenvolvimento de catalisadores organometálicos e enzimas, assim como de sua eficiência, surge então a questão do porquê do uso e pesquisa na área de organocatalisadores e quais suas vantagens. Na tentativa de responder a essas questões, podemos argumentar que a busca por novos métodos que permitam preparar moléculas orgânicas com maior rendimento, maior eficiência, menor tempo, menor número de transformações, menor toxicidade e melhor seletividade é constante no meio acadêmico e científico. Em escala industrial, o custo da produção é também um fator muito importante. Por exemplo, o encarecimento de um fármaco está relacionado à obtenção do mesmo em sua forma enantiomericamente pura na síntese assimétrica. Este é um fator importante, já que alguns fármacos devem apresentar particularidade em sua estrutura, o que é de fundamental importância na atividade biológica. Além da indústria farmacêutica, são também necessários métodos eficientes para a preparação industrial de compostos

enantiomericamente enriquecidos na área de agroquímicos, intermediários sintéticos, entre outros.

Há importantes vantagens no uso de organocatalisadores.⁸ Essas pequenas moléculas orgânicas com atividade catalítica são geralmente estáveis, de baixo custo, não tóxicas e podem estar prontamente disponíveis para a utilização. Além do mais, as condições de reação são mais amenas quando comparadas a outros tipos de catálise, ou seja, não é necessário atmosfera de argônio, o meio não precisa ser totalmente anidro e não é necessário aquecimento ou resfriamento. Desta forma, a organocatálise se mostra um processo simples e prático⁷, sendo um grande atrativo para a indústria farmacêutica, pois nestes casos não se tolera a contaminação por metais de transição no produto final⁷.

Na pesquisa por novos catalisadores, o homem vêm explorando o desenvolvimento de catalisadores que possam levar a níveis de seletividade comparáveis àqueles observados para processos catalisados por enzimas, as quais são proteínas de elevado nível de organização¹¹. Neste âmbito, a organocatálise pode ser considerada como uma “versão mínima” das enzimas⁷.

Em relação à interação entre as moléculas existentes na reação, podemos classificar a organocatálise como catálise covalente ou não covalente⁷. Na catálise covalente, temos a formação de um intermediário entre o catalisador e o substrato. Um exemplo é a reação que envolve ativação nucleofílica de um grupo carbonílico por uma amina secundária através da formação de enaminas. Podemos mencionar, como um exemplo, a catálise de reações aldólicas através da prolina, a qual funciona como um organocatalisador (Esquema 1.1)^{5;7}.



A prolina (Figura 1.1) é um aminoácido natural, comercializada com o centro assimétrico controlado (quiralidade). Entretanto, a forma L é normalmente utilizada, e uma variedade de reações podem ser mediadas através deste simples aminoácido. Dentre esta variedade de reações, temos as reações catalíticas assimétricas aldólicas, que são importantes devido à formação de ligações C-C. A prolina se mostra um catalisador efetivo para algumas dessas reações aldólicas e isso é confirmado por vários estudos que mostram seu efeito catalítico¹²⁻¹⁵.

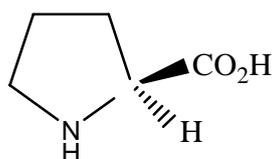
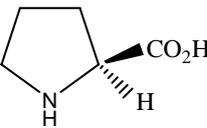
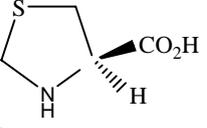
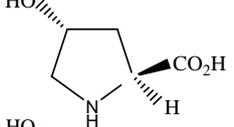
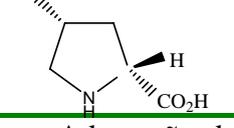


Figura 1.1: L – Prolina.

Catalisadores comerciais derivados da prolina foram testados por List e colaboradores⁵ em reações aldólicas assimétricas de acetona com 4-nitrobenzaldeído. O resultado de seu trabalho é mostrado na Tabela 1.1, que inclui também a própria prolina.

Tabela 1.1: Prolina e derivados da prolina testados na reação aldólica assimétrica entre a acetona com o 4-nitrobenzaldeído^a.

Catalisadores	Rendimento (%)	ee(%)
	68	76
	67	73
	85	78
	50	62

a – Adaptação dos dados de List B., Lerner R.A., Brabas III C.F., J.Am.Chem.Soc., 2000, 122, 2395 - 2396.

A prolina também catalisa a reação de Mannich com bom rendimento e seletividade¹⁶.

Sobre as reações via catálise não covalente, as quais envolvem ligações de hidrogênio, podemos mencionar um trabalho recente, onde o 1,4-benzenodimetanol (BDM), apresentado na Figura 1.2, atua como catalisador em uma reação S_N2 ¹⁷. Neste trabalho, Pliego concebeu um novo efeito do solvente através da solvatação seletiva do estado de transição da reação de esterificação do íon acetato com cloreto de etila^{17;18} em solução de DMSO contendo o BDM. O catalisador estabilizou o estado de transição através de duas ligações de hidrogênio com os centros da carga negativa, de forma a baixar a barreira de ativação. A Figura 1.3 mostra o estado de transição S_N2 complexado pelo BDM. O resultado foi promissor, mostrando que o catalisador é ativo em reações S_N2 , levando a uma aceleração desta reação por um fator de 10^3 a 25°C [†]. A ação do catalisador foi determinada puramente através de cálculos *ab initio*¹⁷.

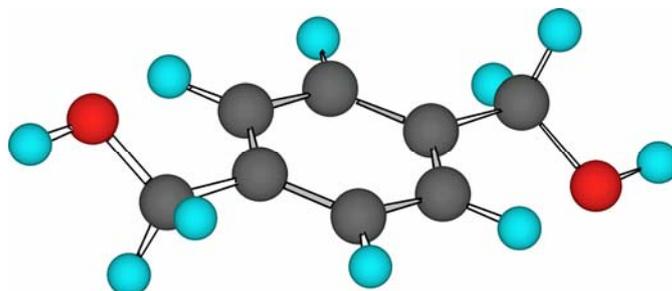


Figura 1.2: 1,4-benzenodimetanol (BDM).

[†] Concentração do catalisador a 1 mol/L

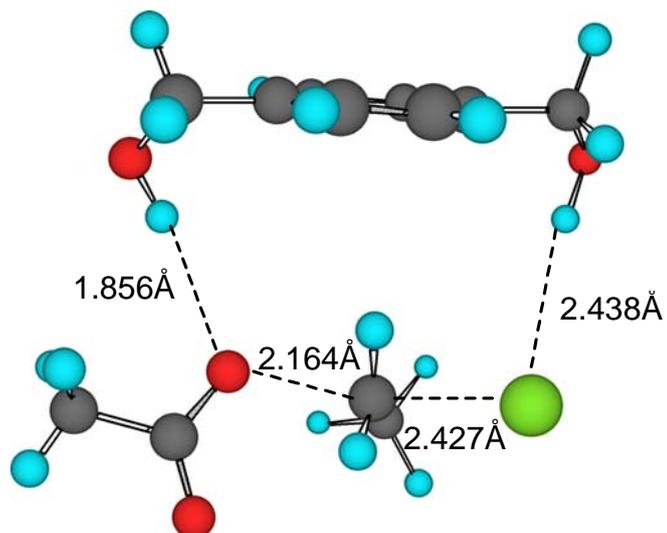


Figura 1.3: Estado de transição S_N2 complexado pelo BDM.

Para finalizar, devemos mencionar que a organocatálise é uma área que oferece uma oportunidade excepcional de estudos computacionais, os quais, aliados a estudos experimentais, podem levar a grandes avanços no controle de reações químicas.

Bibliografía

- (1.) Dalko, P. I.; Moisan, L. In the Golden Age of Organocatalysis. **Angewandte Chemie-International Edition**, v. 43, p. 5138-5175. 2004.
- (2.) Pihko, P. M. Activation of Carbonyl Compounds by Double Hydrogen Bonding: An Emerging Toll in Asymmetric Catalysis. **Angewandte Chemie-International Edition**, v. 43, p. 2062-2064. 2004.
- (3.) Groger, H. Catalytic Enantioselective Strecker Reactions and Analogous Syntheses. **Chemical Reviews**, v. 103, p. 2795-2827. 2003.
- (4.) Schreiner, P. R. Metal-free Organocatalysis through Explicit Hydrogen Bonding Interactions. **Chemical Society Reviews**, v. 32, p. 289-296. 2003.
- (5.) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. Proline-catalysed Direct Asymmetric Aldol Reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 122, p. 2395-2396. 2000.
- (6.) Rouhi, M. A. A Renaissance in Organocatalysis. **Science & Technology**, v. 82, p. 41-45. 2004.
- (7.) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis*. 2005; p -440.
- (8.) Blaser, H.-U.; Pugin, B.; Spindler, F. Progress in Enantioselective Catalysis Assessed from an Industrial Point of View. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 231, p. 1-20. 2005.
- (9.) Houk, K. N.; List, B. Asymmetric Organocatalysis. **Accounts of Chemical Research**, v. 37, p. 487. 2004.
- (10.) Fiske, W. S.; Bredig, G. **Biochemische Zeitschrift**, v. 46, p. 7-23. 1912.
- (11.) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. Privileged Chiral Catalysts. **Science**, v. 299, p. 1691-1693. 2003.
- (12.) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. Asymmetric Synthesis of Bicyclic Intermediates of Natural Product Chemistry. **Journal of Organic Chemistry**, v. 39, p. 1615. 1974.
- (13.) Agami, C.; Puchot, C.; Sevestre, H. Mechanism of the Proline-Catalyzed Enantioselective Aldol Reaction, Recent Advances **Bulletin de La Societe Chimique de France**, v. 3, p. 499-507. 1988.
- (14.) Seebach, D.; Boes, M.; Naef, R.; Schweizer, W. B. Alkylation of Amino-Acids Without Loss of the Optical -Activity - Preparation of Alpha-Substituted Proline Derivatives - A Case of Self-Reproduction of Chirality. **Journal of the American Chemical Society**, v. 105, p. 5390-5398. 1983.
- (15.) Rizzi, G. P. Evidence for an Azomethine Ylide Intermediate in Carbonyl-Assisted Decarboxylation of Sarcosine - A Novel Synthesis of DL-

Phenylephrine Hydrochloride. **Journal of Organic Chemistry**, v. 35, p. 2069. 1970.

- (16.) Córdova, A. The Direct Catalytic Asymmetric Mannich Reaction. **Accounts of Chemical Research**, v. 37, p. 102-112. 2004.
- (17.) Pliego, J. R. Design of an Organocatalyst for Ion-molecule S_N2 Reactions: A New Solvent Effect on the Reaction Rate Predicted by Ab Initio Calculations. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 239, p. 228-234. 2005.
- (18.) Almerindo, G. I.; Tondo, D. W.; Pliego, J. R. Ionization of Organic Acids in Dimethyl Sulfoxide Solution: A Theoretical Ab Initio Calculation of the pK(a) Using a New Parametrization of the Polarizable Continuum Model. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 108, p. 166-171. 2004.

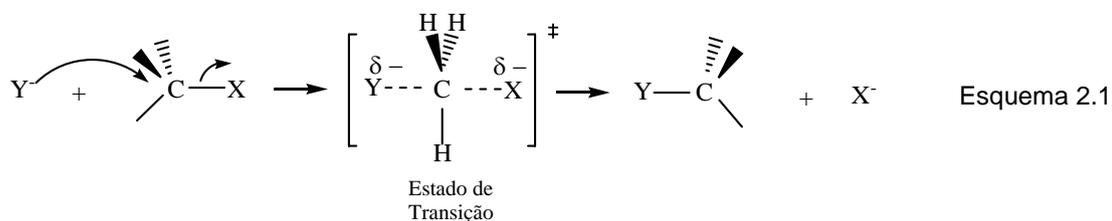
Capítulo 2

Reações S_N2 e E2

2.1. Reação de Substituição Nucleofílica Bimolecular (S_N2)

As Reações de Substituição Nucleofílica Bimolecular (S_N2) são de enorme importância em química orgânica¹⁻³, com larga utilização na indústria de química fina. Estão presentes também no sistema biológico dos organismos vivos, como por exemplo, a reação de metilação na formação do hormônio adrenalina. Entre as reações de substituição nucleofílica podemos ter as reações via mecanismo S_N1 ou S_N2, mas as reações que ocorrem através do mecanismo S_N2 são uma das mais importantes para a síntese orgânica³.

Devido à sua importância, estas reações foram largamente estudadas experimentalmente no passado, e têm recebido muita atenção nos dias atuais, em estudos teóricos e experimentais⁴⁻¹². No presente trabalho, será dada ênfase às reações via mecanismo S_N2 para carbono saturado. Esta reação pode ser exemplificada pelo Esquema 2.1:



Nesta situação, o nucleófilo Y, carregado negativamente ataca um haleto de alquila no carbono com hibridização sp³, que está ligado ao haleto X, resultando desta forma no deslocamento do halogênio (X), que é o grupo de saída. Nesta transformação, o nucleófilo, que possui um par de elétrons não compartilhados, usa-os para formar uma nova ligação com o carbono. Isto permite que o grupo de saída deixe a molécula com o par de elétrons ao qual se ligava ao carbono. No estado de transição, a hibridização do átomo de carbono deixa de ser sp³ e passa a ser sp². As ligações σ entre os três hidrogênios (grupos substituintes) e o átomo de carbono mostram uma disposição trigonal planar, fazendo entre si ângulos de 120°. As ligações parciais do grupo de saída e do nucleófilo resultam da sobreposição dos

lobos do orbital p do carbono que fazem entre si um ângulo de 180° e são perpendiculares ao plano formado pelos três outros orbitais do carbono. Portanto, a geometria do estado de transição mostra uma bipirâmide trigonal com um carbono pentacoordenado[†].

Pode-se verificar no mecanismo formulado por Hughes e Ingold¹³ (Esquema 2.1) que o produto da reação tem configuração oposta à do reagente, ou seja, há inversão de configuração, a qual é chamada de inversão de Walden. Essa evidência estereoquímica está muito bem estabelecida para um mecanismo S_N2 e, na falta de outras provas que possam estabelecer este mecanismo, toma-se a inversão total da configuração como indicativa da ocorrência de reação S_N2 .

Além da estereoquímica, pode-se confirmar a ocorrência de uma reação S_N2 pela cinética e efeito da estrutura na reatividade. Cineticamente, tanto o nucleófilo como o substrato estão envolvidos na etapa determinante da velocidade, que satisfaz a equação 2.1 para uma cinética de segunda ordem:

$$v = k[RX][Y] \quad (2.1)$$

Esta expressão, portanto, mostra uma cinética de primeira ordem em relação a cada componente. Deve ser salientado que uma cinética de segunda ordem nem sempre é encontrada experimentalmente, pois, pode-se ter uma cinética de pseudoprimeira ordem como mostra a equação:

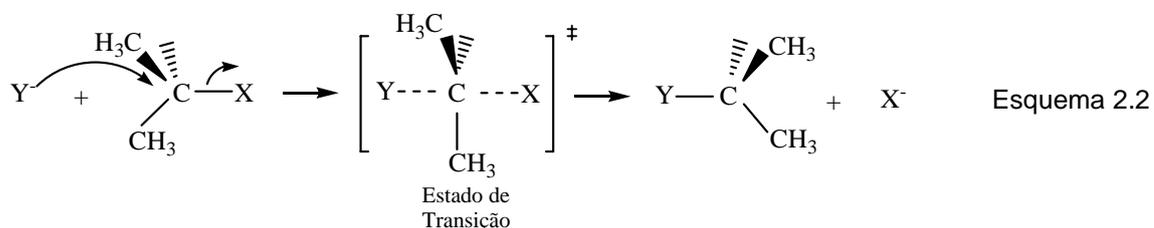
$$v = k[RX] \quad (2.2)$$

Isto é verificado quando se tem um grande excesso de nucleófilo ou se o solvente for o próprio nucleófilo, sendo chamado de reação de solvólise. No entanto, ainda temos uma reação bimolecular.

Em relação ao efeito da estrutura na reatividade, estudos acerca da velocidade da reação revelaram o efeito da estrutura na reatividade de vários substratos^{1-3;14-16}. Desta forma, a estrutura de um substrato influencia na velocidade da reação, e isso pode ser compreendido ao se comparar a estrutura do estado de transição do esquema 2.1 com a estrutura de um estado de transição mostrado no

[†] Esta é uma situação idealizada. Na realidade, ocorrem distorções na geometria.

Esquema 2.2. No Esquema 2.1, temos um estado de transição com os hidrogênios formando entre si ângulos de 120° e, se esses hidrogênios forem substituídos por grupos maiores, como por exemplo, dois grupos metilas, podemos perceber um maior efeito estérico em volta do átomo de carbono que faz ligação com o átomo de halogênio (Esquema 2.2). Estes grupos tornam a parte onde ocorre o ataque nucleofílico mais inacessível e, com isso, a energia do estado de transição é maior, tornando a reação mais lenta, quando comparada à reação do Esquema 2.1, onde o estado de transição tem menor impedimento estérico. Portanto, a presença dos grupos metilas no Esquema 2.2 mostra uma diferença maior na energia livre entre o reagente e o estado de transição.



Uma investigação teórica da reação S_N2 entre o íon acetato e cloretos de alquila mostra o efeito da estrutura do substrato na velocidade da reação¹⁷. Neste trabalho, os autores mostraram que, ao se aumentar a complexidade dos cloretos de alquila, a reatividade diminuiu. A Tabela 2.1 mostra as energias livre de ativação calculadas para a reação S_N2 em fase gasosa: $\text{CH}_3\text{COO}^- + \text{R-Cl}$.

Tabela 2.1: Energia livre de ativação (ΔG_g^\ddagger) para a reação S_N2 $\text{CH}_3\text{COO}^- + \text{R-Cl}$ em fase gasosa.

-R	ΔG_g^\ddagger ^a
Metila	10,33
Etila	12,36
isopropila	15,04
terc-butila	21,40

a – unidades em kcal/mol, 298,15 K, estado padrão de 1 mol/L.

Muito embora possamos ter uma reação S_N2 direta e sem a presença de intermediários, como mostra o Esquema 2.1, vale ressaltar que pode-se obter também um mecanismo S_N2 com a presença de intermediários³. No entanto, o diagrama de energia livre para um mecanismo S_N2 clássico, apresentado na figura 2.1 mostra que a reação ocorre em uma única etapa, e com um único estado de transição.

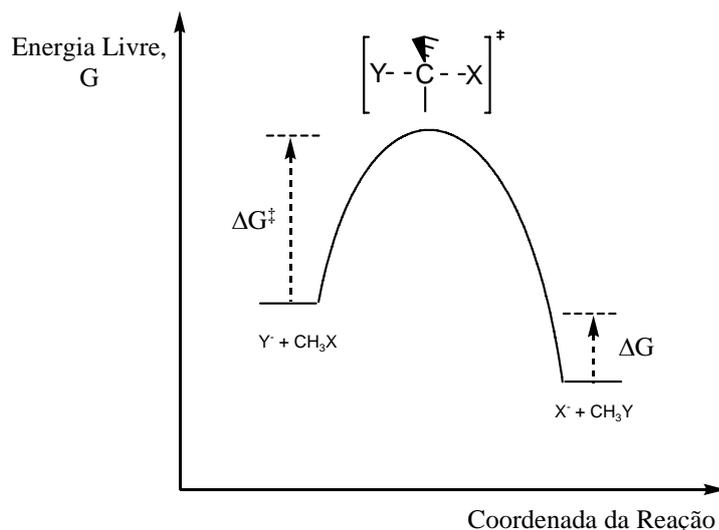


Figura 2.1: Diagrama de energia livre para uma reação S_N2 clássica.

Um outro fator importante numa reação S_N2 é o efeito nucleofílico, que a diferencia de um mecanismo S_N1 . A diferença é que, num mecanismo S_N2 , a concentração e a natureza do nucleófilo tem influência direta na velocidade. Tendo em vista o Esquema 2.1, temos o nucleófilo negativamente carregado, mas poderíamos ter também uma espécie neutra. Ao se comparar uma espécie carregada negativamente e seu ácido conjugado, em geral a espécie com carga negativa como é melhor nucleófilo.

Dentre as muitas espécies nucleofílicas, existem também os nucleófilos ambidentados, que podem reagir via mecanismo S_N2 por mais de um sítio reativo, levando a diferentes produtos. Um nucleófilo ambidentado importante é o íon cianeto, cuja reação S_N2 com haletos de alquila leva à formação de ligações C-C. Neste nucleófilo, tanto o átomo de carbono como o de nitrogênio podem agir como sítio reativo, fornecendo como produtos nitrilas ou isonitrilas. No caso de nucleófilos

ambidentados, é difícil controlar o produto gerado, e desenvolvimentos nesta direção são muito bem vindos.

2.1.2. Efeito do Solvente

A cinética de uma reação química é importante para aplicações sintéticas e o solvente tem um papel central neste aspecto. Dois avanços importantes na condução de reações S_N2 foram a descoberta, em meados do século XX, da aceleração de reações ânion-molécula em solventes apróticos dipolares¹⁸, e o desenvolvimento de catálise por transferência de fase¹⁹ na década de 70. Isto permitiu a condução destas reações em um tempo mais curto e, em certos casos, à temperatura ambiente, o que aumenta sua seletividade.

A polaridade do solvente é um fator importante na condução de reações S_N2 . Tudo depende da comparação entre estado inicial dos reagentes e do estado de transição. Se ocorrer formação de carga no estado de transição, solventes polares favorecerão S_N2 , mas se ocorrer dispersão ou destruição da carga, a reação será dificultada por solventes polares¹.

Nas reações S_N2 em solventes apróticos, os elétrons dos ânions ficam mais susceptíveis para a reação, pois estes solventes não possuem hidrogênios ácidos. Com isso, não ocorre a formação de ligações de hidrogênio tornando os ânions mais reativos por serem mais básicos e mais nucleofílicos¹. Em contrapartida, ao analisar a Figura 2.2, podemos determinar o que acontece com um nucleófilo carregado negativamente na presença de um solvente prótico. Esta Figura esta baseada em um trabalho de Pliego e Riveros, os quais determinaram através de cálculos *ab initio* que, em solução aquosa, a primeira esfera de coordenação ao redor do íon hidróxido pode ser composta por até quatro moléculas de água²⁰. Nesta Figura, podemos verificar que a camada de moléculas de solvente prótico à sua volta dificulta o ataque nucleofílico.

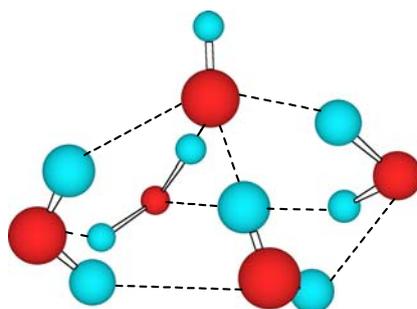


Figura 2.2: Primeira esfera de coordenação do íon hidróxido²⁰.

Analisando solventes próticos e apróticos em relação ao estado de transição de uma reação deste tipo, Carey e colaboradores² argumentam que existem evidências de que, nas reações S_N2 , os estados de transição são melhor solvatados em solventes dipolares apróticos do que em solventes próticos. Isso é normalmente encontrado na literatura. Neste ponto, podemos comparar o efeito da solvatação do estado de transição e do nucleófilo na velocidade da reação. Como mencionado anteriormente, o nucleófilo é mais reativo em solventes apróticos polares e, mesmo que o estado de transição seja mais solvatado por solventes apróticos polares, a solvatação do ânion vai ser um fator muito mais importante na condução da reação²¹.

No entanto, um trabalho de Tondo e Pliego, feito através de cálculos teóricos, mostrou que a energia livre de solvatação para as espécies por eles estudadas numa reação S_N2 mostraram uma maior solvatação dos estados de transição em um solvente prótico (água) do que em dipolar aprótico (DMSO)⁸. Desta forma, solventes polares apróticos são bons solventes para reações S_N2 do tipo ânion-molécula, pois aumentam a nucleoficidade de ânions presentes nestes solventes e estabilizam espécies de carga positiva (contra-íon), favorecendo a solubilidade do sal inorgânico.

Diferentes ânions mostram graus diferentes de solvatação. Os íons haletos em fase gasosa normalmente mostram uma ordem de reatividade em reações S_N2 igual a: $F^- > Cl^- > Br^- > I^-$. Entretanto, ao se incluir o efeito de um solvente como o DMSO, esta diferença tende a diminuir. Isso pode ser verificado através das energias livre de solvatação calculadas utilizando-se do modelo contínuo de solvatação (PCM)²². O íon fluoreto é o que possui a carga mais concentrada, o que favorece uma maior solvatação comparada aos outros haletos. Já no íon iodeto, a carga está mais dispersa, e é conseqüentemente menos solvatado. A Tabela 2.2 mostra valores da energia livre de solvatação de íons haletos em DMSO²².

Tabela 2.2: Energias livres de solvatação de íons haletos (X⁻) em DMSO calculadas pelo método PCM.²²

X ⁻	ΔG_{solv}
F ⁻	-84.9
Cl ⁻	-65.3
Br ⁻	-62.2
I ⁻	-57.1

a – Unidades em kcal mol⁻¹, estado padrão de 1 mol L⁻¹.

O solvente DMSO é especialmente interessante, pelo fato de solvatar cátions fortemente e permitir a presença de ânions "livres" em solução. Com relação à sua estrutura eletrônica, foi determinado em um de nossos trabalhos as cargas atômicas para cada átomo que compõe a molécula de DMSO²³. Na Tabela 2.3, temos os valores das cargas para cada átomo. Nota-se que o oxigênio concentra cargas negativas, enquanto o enxofre tem carga positiva, e os grupos metila, carga total levemente positiva.

Tabela 2.3: Cálculo de cargas atômicas do DMSO.

Átomos	Cargas ^a
C	-0.3204
S	0.3269
O	-0.5210
C	-0.3197
H	0.1112
H	0.1485
H	0.1578
H	0.1108
H	0.1482
H	0.1578

a – unidades de carga do elétron. Cálculos ab initio em nível HF/6-31+G(d)

A habilidade de solvatação do DMSO também está ligada à sua geometria espacial, conforme mostrado na Figura 2.3.

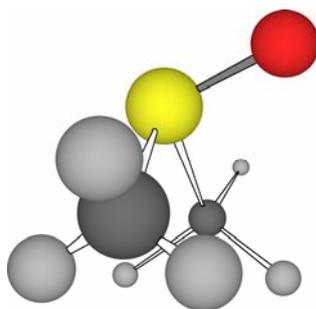


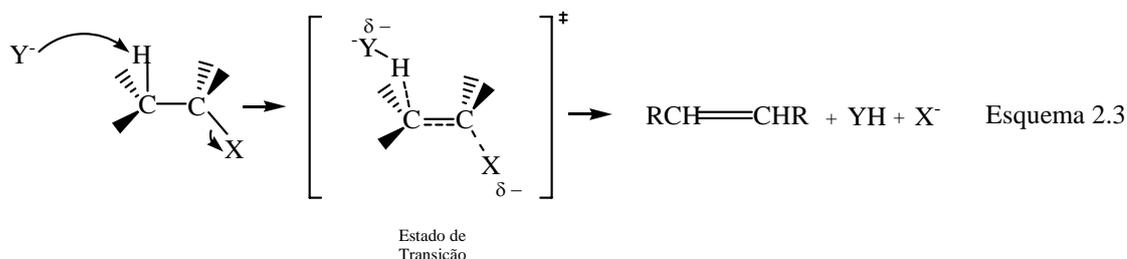
Figura 2.3: Estrutura espacial do DMSO otimizada em nível HF/6-31G(d).

O DMSO²⁴ também é biodegradável, não venenoso e não corrosivo, o que é de grande relevância para o conceito da “química verde”. No entanto, apesar de suas vantagens na condução de reações S_N2, podem acontecer alguns problemas na separação dos produtos formados e na purificação, pois este solvente é miscível com água e possui um alto ponto de ebulição (189°C).

2.2. Eliminação Bimolecular

As Reações S_N2 são normalmente acompanhadas por reações de eliminação bimolecular (E2). Neste sentido, considerável atenção tem sido dada e muitas investigações^{1-3;16;16;25-27} tem sido realizadas recentemente, pois predições corretas podem ser muito úteis para síntese orgânica.

Considerando neste momento a reação E2, podemos explicar melhor essa questão ao analisarmos novamente o nucleófilo do Esquema 2.1, e termos o Y⁻ atuando também como base, conduzindo uma reação de eliminação bimolecular (E2), sob certas condições. Isso levará, em princípio, a uma competição entre reações de substituição (Y⁻ agindo como nucleófilo) e eliminação (Y⁻ agindo como base). Uma reação E2 está ilustrada no Esquema 2.3 abaixo¹:



Neste esquema, a base retira o próton do carbono β que, agora dispendo o par de elétrons deixado pelo próton, forma uma nova ligação com o carbono α, ou

seja, uma ligação π . Na medida em que essa ligação π vai sendo formada, a ligação entre o carbono e o halogênio começa a se romper. Desta forma, o que permite que o grupo de saída deixe a molécula é a formação da ligação π .

Cineticamente, tanto a base como o substrato estão envolvidos na etapa determinante da velocidade, satisfazendo a Equação 2.3 para uma cinética de segunda ordem:

$$v = k[RX][Y^-] \quad (2.3)$$

O mecanismo da reação E2 envolve um estado de transição bimolecular, onde a remoção do próton pela base e a saída do nucleóforo ocorrem em uma única etapa. Neste momento, podemos explicar a dependência do mecanismo E2 em relação à estereoquímica, natureza do grupo de saída e a natureza da base. O estado de transição pode envolver estereoquímica (arranjos)¹ *syn* ou *anti*, sendo o arranjo *anti* predominante em sistemas acíclicos e em reações que envolvam bons grupos de saída, como íons haleto. No entanto, em condições especiais, a eliminação *syn* pode prevalecer²⁸. Na Figura 2.4 temos estados de transição *syn* e *anti*, e podemos relatar que, para ocorrer estereoquímica *anti*, é necessário que o próton e o grupo de saída estejam em posições axiais.

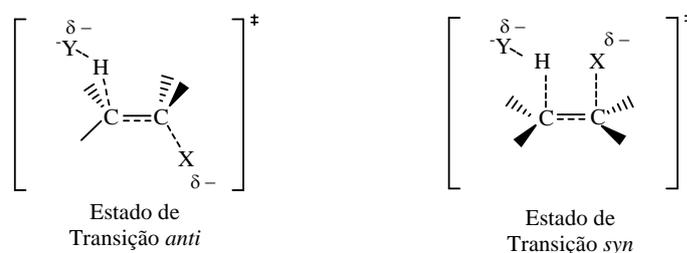


Figura 2.4: Estados de transição *anti* e *syn*.

Segundo Cho e colaboradores²⁶, a reação de eliminação do (E) e (Z)-benzaldeído O-pivaloximas ocorre via mecanismo E2 e a velocidade da eliminação *anti* do isômero Z é 20.000 vezes mais rápida do que a velocidade da eliminação *syn* do isômero E. Em um trabalho subsequente, eles mostram em detalhes as diferenças dos estados de transição encontrados para as eliminações *syn* e *anti*²⁹. Vale lembrar que a predominância entre eliminações *syn* e *anti* ainda estão sob investigação¹.

Já a proporção de isômeros cis e trans dos alcenos formados em reações E2 dependem do grupo de saída. Quando se utiliza haletos se têm predominantemente isômeros trans^{30;31} e isso se deve à maior estabilidade dos alcenos trans. Mas ao se utilizar grupos de saídas volumosos, ocorre um aumento na proporção de isômeros cis.

A natureza do carbono também é um fator importante na competição S_N2 e E2. Nos substratos primários, a substituição se dá rapidamente, e a eliminação, mais devagar. Assim, quando a substituição e a eliminação forem concorrentes, a proporção da eliminação aumenta quando a estrutura do substrato passa de primário para secundário e deste para terciário. Muitos substratos terciários formam quase exclusivamente alcenos, nestas condições. Essa concorrência determina a seleção de reagentes para a síntese de Williamson do éter *terc*-butílico e etílico.³

A influência exercida por Y envolve componentes eletrônicos e estéricos. Em resumo, bases volumosas favorecem reações E2, porque, devido ao seu volume, não podem reagir por S_N2 e, além disso, favorecem termodinamicamente a formação de alcenos menos favorecidos.

Finalmente, mencionamos que os reagentes utilizados tanto para eliminação E2 e S_N2 são os mesmos, já que ambas as reações exigem reagentes com bons grupos de saída, mas a força da base é que vai determinar o favorecimento de um mecanismo em relação ao outro. Muitos nucleófilos, como o íon hidróxido, são bases muito fortes, e acabam favorecendo a eliminação. Já bons nucleófilos que, no entanto, são bases fracas acabam favorecendo a substituição.

Portanto, a eliminação E2 é importante por causa de sua competição com reações S_N2, e também é um método eficiente para a preparação de alcenos. Além da estrutura do substrato; a natureza do grupo de saída, natureza da base, o efeito do solvente são também fatores importantes para o mecanismo E2.

Bibliografía

- (1.) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry: Structure and Mechanisms Part A*; New York: Plenum: 1983; p -823.
- (2.) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry Part: B*; New York: Plenum: 1983; p -965.
- (3.) March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*; New York: J. Wiley: 1985; p -1346.
- (4.) Fang, Y.; Gao, Y.; Ryberg, P.; Eriksson, J.; Kolodziejska-Huben, M.; Dybala-Defratyka, A.; Madhavan, S.; Danielsson, R.; Paneth, P.; Matsson, O.; Westaway, K. C. Experimental and Theoretical Multiple Kinetic Isotope Effects for an S_N2 Reaction. An Attempt to Determine Transition-state Structure and the Sability of Theoretical Methods to Predict Experimental Kinetic Isotope Effects. **Chemistry-A European Journal**, v. 9, p. 2696-2709. 2003.
- (5.) Gonzales; J.M.; Cox III, S. R.; Brown, S. T.; Allen, D. W.; Schaefer III, H. F. Assessment of Density Functional Theory for Model S_N2 Reactions: CH₃X + F⁻ (X = F, Cl, CN, OH, SH, NH₂, PH₂). **Journal of Physical Chemistry A**, v. 105, p. 11327-11346. 2001.
- (6.) Smiley, R. A.; Arnold, C. Aliphatic Nitriles from Alkyl Chlorides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 25, p. 257-258. 1960.
- (7.) Friedman, L.; Shechter, H. Preparation of Nitriles from Halides and Sodium Cyanide. An Advantageous Nucleophilic Displacement in Dimethyl Sulfoxide. **Journal of Organic Chemistry**, v. 25, p. 877-879. 1960.
- (8.) Tondo, D. W.; Pliego, J. R. Modeling Protic to Dipolar Aprotic Solvent Rate Acceleration and Leaving Group Effects in S_N2 Reactions: A Theoretical Study of the Reaction of Acetate Ion With Ethyl Halides in Aqueous and Dimethyl Sulfoxide Solutions. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 109, p. 507-511. 2005.
- (9.) Acevedo, O.; Jorgensen, W. L. Solvent Effects and Mechanism for a Nucleophilic Aromatic Substitution from QM/MM Simulations. **Organic Letters**, v. 6, p. 2881. 2004.
- (10.) Kahn, K.; Bruice, T. C. Comparison of Reaction Energetics and Leaving Group Interactions During the Enzyme-catalyzed and Uncatalyzed Displacement of Chloride from Haloalkanes. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 107, p. 6876. 2003.
- (11.) Kormos, B. L.; Cramer, C. J. Solvation Effects on Alternative Nucleophilic Substitution Reaction Paths for Chloride/allyl Chloride and Gamma-methylated Congeners. **Journal of Organic Chemistry**, v. 68, p. 6375. 2003.
- (12.) Yamataka, H.; Aida, M. An Ab Initio MO Study on the Hydrolysis of Methyl Chloride with Explicit Consideration of 13 Water Molecules. **Chemical Physics Letters**, v. 289, p. 105. 1998.

- (13.) Cowdrey; Hughes; Ingold; Masterman; Scott **Journal of the Chemical Society**, p. 1252. 1937.
- (14.) Bentley, T. W.; Roberts, I. Structural and Solvent Effects on Rates of Solvolysis of Secondary Alkyl Substrates - An Update. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 18, p. 96-100. 2005.
- (15.) Masson, E.; Leroux, F. The Effect of Ring Size on Reactivity: The Diagnostic Value of 'Rate Profiles'. **Helvetica Chimica Acta**, v. 88, p. 1375-1386. 2005.
- (16.) Gronert, S. Gas Phase Studies of the Competition between Substitution and Elimination Reactions. **Accounts of Chemical Research**, v. 36, p. 848-857. 2003.
- (17.) Tondo, D. W. Estudo Teórico das Reações S_N2 entre o Íon Acetato em Solventes H_2O e DMSO. 2004. *Monografia de Graduação em Química - Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina.*
- (18.) Parker, A. J. Protic-Dipolar Aprotic Solvent Effects on Rates of Bimolecular Reactions. **Chemical Reviews**, v. 69, p. 1-32. 1969.
- (19.) Starks, C. M.; Liotta, C. *Phase Transfer Catalysis. Principles and Techniques.* 1978.
- (20.) Riveros, J. A.; Pliego, J. R. Ab Initio Study of the Hydroxide Ion-water Clusters: An Accurate Determination of the Thermodynamic Properties for the Processes $nH_2O + OH^- = HO^-(H_2O)_n$ ($n=1-4$). **Journal of Chemical Physics**, v. 112, p. 4045-4052. 2000.
- (21.) Haberfield, P.; Clayman, L.; Cooper, J. S. Enthalpies of Transfer of S_N2 and S_NAR Transition States from a Protic to a Dipolar Aprotic Solvent. **Journal of the American Chemical Society**, v. 91, p. 787. 1969.
- (22.) Pliego, J. R.; Riveros, J. M. Parametrization of the PCM Model for Calculating Solvation Free Energy of Anions in Dimethyl Sulfoxide Solutions. **Chemical Physics Letters**, v. 355, p. 543-546. 2002.
- (23.) Almerindo, G. I. Cálculo do pK_a de Ácidos Orgânicos de Carbono e Nitrogênio em Dimetilsulfóxido: Teste de uma Nova Parametrização do Modelo PCM. 2003. *Monografia de Graduação em Química - Departamento de Química, Universidade Federal de Santa Catarina.*
- (24.) Reichardt, C. *Solvents and Effects Solvent in Organic Chemistry.* 1988; p - 534.
- (25.) Coke, J. P.; Cooke, M. P. Elimination Reactions .2. Hofmann Elimination in Bicyclic Compounds. **Journal of the American Chemical Society**, v. 89, p. 6701. 1967.
- (26.) Cho, R. B.; Cho, S. N.; Mackay, G. I. Elimination Reactions of (E)- and (Z)-Benzaldehyde O-Benzoyloximes. Transition-State Differences for the Syn and

Anti Eliminations Forming Nitriles. **Journal of Organic Chemistry**, v. 62, p. 2230-2233. 1997.

- (27.) Gronert, S.; Pratt, L. M.; Mogali, S. Substituent Effects in Gas-phase Substitutions and Eliminations: beta-Halo Substituents. Solvation Reverses S(N)2 Substituent Effects. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, p. 3081. 2001.
- (28.) Coke, J. P.; Cooke, M. P. Elimination Reactions .2. Hofmann Elimination in Bicyclic Compounds. **Journal of the American Chemical Society**, v. 89, p. 6701. 1967.
- (29.) Cho, R. B.; Chung, S. H.; Cho, S. N. Elimination Reactions of (E)- and (Z)-Benzaldehyde O-Benzoyloximes. Transitions State Differences for the Syn- and Anti-Eliminations Forming Nitriles. **Journal of Organic Chemistry**, v. 63, p. 4685-4690. 1998.
- (30.) Brown, H. C.; Kliminsch, R. L. Preferential Formation of cis Olefin in an E2 Elimination. **Journal of the American Chemical Society**, v. 87, p. 5517. 1965.
- (31.) Feit, I. N.; Saunders, W. H. Jr. Mechanisms of Elimination Reactions .13. Effect of Base, Solvent, and Structure of Product Ratios in Elimination Reaction of Some Secondary Tosylates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 92, p. 1630. 1970.

Capítulo 3

Métodos Teóricos

3.1. Cálculos *ab initio*

3.1.1. Mecânica Quântica

Uma das maiores realizações intelectuais ocorridas no século XX foi o desenvolvimento da mecânica quântica,^{1;2} que concedeu ao ser humano fundamentos necessários ao estudo e entendimento do comportamento dos sistemas químicos. Com este desenvolvimento, surge uma nova abordagem para a química; a química quântica, que através da resolução da equação de Schrödinger, possibilita a descrição de sistemas atômicos e moleculares. Aliás, Dirac já havia mencionado em 1929 a seguinte opinião a respeito da mecânica quântica³: “As leis necessárias para uma teoria matemática englobando grande parte dos fenômenos físicos e toda a química são agora completamente conhecidas. A dificuldade para a aplicação destas leis é que elas se apoiam em equações matemáticas muito complicadas de serem solucionáveis.”

Ao analisarmos esta frase do ponto de vista atual, sabemos que, com o desenvolvimento dos computadores e dos programas de química quântica, esta chegou a um patamar em que é considerada uma ferramenta extremamente útil na análise e interpretação de dados experimentais, assim como na obtenção de informações que não estão disponíveis em experimentos.

3.1.2. Equação de Schrödinger

A descrição do movimento dos núcleos e elétrons é descrita de forma altamente acurada pela equação de Schrödinger:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (3.1)$$

Nesta equação, Ψ é a função de onda, E é a energia associada a esta função e o termo \hat{H} é o operador matemático (hamiltoniano) de \square com respeito às

coordenadas de cada elétron. A equação de Schrödinger não tem solução analítica para sistemas moleculares, mas pode ser resolvida por métodos aproximados.

A equação de Schrödinger independente do tempo para um sistema com n elétrons e m núcleos pode ser escrita como:

$$H\Psi(R, r) = E\Psi(R, r) \quad (3.2)$$

onde R representa as coordenadas dos m núcleos e r as coordenadas dos n elétrons. O operador hamiltoniano é descrito neste caso, como:

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^n \frac{1}{2m_i} \nabla_i^2 - \sum_{k=1}^m \frac{1}{2m_k} \nabla_k^2 - \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^m \frac{Z_k}{r_{ik}} + \sum_{i=1}^n \sum_{j>1}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{k=1}^m \sum_{l>k}^m \frac{Z_k Z_l}{R_{kl}} \quad (3.3)$$

sendo o termo $\frac{1}{2m_i} \nabla_i^2$ um operador diferencial que representa a energia cinética.

Todos os outros termos são as interações eletrostáticas no sistema. No termo $\frac{1}{r_{ij}}$, as coordenadas dos elétrons i e j estão acopladas (energia potencial de repulsão elétron-elétron); em $\frac{1}{R_{kl}}$ coordenadas dos núcleos k e l estão acopladas (energia potencial repulsão núcleo-núcleo). Em $\frac{1}{r_{ik}}$, coordenadas do elétron i e núcleo k estão acopladas (energia potencial interação núcleo-elétron).

Tendo em vista que estão presentes termos eletrônicos e nucleares, é necessário considerá-los separadamente para simplificar os cálculos. A aproximação de Born-Oppenheimer considera a separação entre movimentos nucleares e eletrônicos pelo fato do movimento nuclear ser muito mais lento do que o eletrônico. Desta forma, os elétrons criam uma energia potencial efetiva para o movimento dos núcleos². O Hamiltoniano pode ser descrito pela equação 3.4:

$$\hat{H} = \hat{T}_{\text{núcleos}}(R) + \hat{H}_{\text{elétrons}}(R, r) \quad (3.4)$$

Com a função Ψ representada por:

$$\psi(\mathbf{R},\mathbf{r})=\theta_{\text{núcleos}}(\mathbf{R})\phi_{\text{elétrons}}(\mathbf{R},\mathbf{r}) \quad (3.5)$$

Mesmo com essa separação das variáveis, percebeu-se que a equação de Schrödinger não tem solução analítica para sistemas moleculares, e neste caso faz-se uso de métodos aproximados que são baseados em teoremas matemáticos. Esses métodos são chamados *ab initio*⁴, e permitem obter soluções acuradas da equação de Schrödinger.

Os cinco métodos *ab initio* mais usados, e que serão analisados separadamente são: Método de Hartree-Fock, Teoria de Perturbação de Moller-Plesset, Método CI (Configuration Interaction), Teoria Coupled-Cluster, Teoria do Funcional de Densidade (DFT) †.

Além desses, existem também os métodos aproximados que permitem a inclusão de parâmetros empíricos a fim de simplificar os cálculos. Esses métodos são chamados de semi-empíricos⁴ e são menos precisos e confiáveis devido essa inclusão de parâmetros.

3.1.2.1. Método de Hartree-Fock

No método de Hartree-Fock, cada elétron movimenta-se sob a ação de um campo médio (v^{HF}) resultante da presença dos demais elétrons. A função de onda eletrônica é dada por um determinante de Slater:

$$\Phi_{\text{elétron}}(r_1, \dots, r_n; R) = |\chi(1)\chi(2)\dots\chi(n)\rangle \quad (3.6)$$

onde, χ são os orbitais-spins, ou seja, o produto do orbital espacial $\Phi(r_1)$ com a função de spin $\alpha(1)$ (ou $\beta(1)$). Temos, portanto:

$$\begin{aligned} \chi(1) &= \Phi(r_1)\alpha(1) \\ \text{ou} & \\ \chi(1) &= \Phi(r_1)\beta(1) \end{aligned} \quad (3.7)$$

Em seguida, aplica-se o método variacional à função $\Phi_{\text{elétrons}}(r_1, \dots, r_n; R)$, de modo a minimizar a energia E do sistema com relação aos orbitais-spins, o que leva à equação de Hartree-Fock :

† Muitos autores não consideram a DFT um método *ab initio*.

$$\hat{f}(k)\phi_i(r_j) = E_i\phi_i(r_j) \quad (3.8)$$

onde a função de elétron 1 ($\phi_i(r_j)$) é uma autofunção do operador de Fock, definido como:

$$f(j) = -\frac{1}{2}\tilde{N}_j^2 - \sum_{k=1}^m \frac{Z_j}{r_{jk}} + u^{HF}(j) \quad (3.9)$$

Vale lembrar que o termo u^{HF} na equação 3.9 representa o campo médio resultante da presença dos outros elétrons e depende das funções ϕ_i relativas a cada elétron.

A utilização do método de Hartree-Fock implicou no uso do método de campo autoconsistente (SCF)⁵, que é capaz de obter soluções para as funções de onda do sistema a partir de uma função tentativa. Essa função tentativa é obtida a partir de uma estimativa inicial da função de onda, a qual é aperfeiçoada iterativamente até convergir. Devido à existência de sistemas moleculares com um número maior de elétrons, foi necessário a inclusão das equações de Roothaan no método Hartree-Fock. Essa inclusão permitiu a representação das funções de onda através de um conjunto de funções de base⁶. Esse conjunto de funções de base permite uma descrição mais adequada dos orbitais moleculares para cálculos computacionais e será apresentado com mais detalhes posteriormente.

Ao considerarmos um sistema real, onde os elétrons interagem um com os outros de forma instantânea, podemos perceber que o método aqui apresentado não é o ideal para se fazer previsões químicas. Essa evidência induz a um erro entre a energia exata do sistema e a obtida pelo método de Hartree-Fock. A diferença entre essas energias é chamada de energia de correlação (ΔE_{corr}), e é representada pela equação 3.10:

$$\Delta E_{corr} = E_{exata} - E_{HF} \quad (3.10)$$

Em conclusão, o método de Hartree-Fock é uma ótima primeira aproximação e é amplamente utilizado para se determinar geometrias. Sua função é responsável por 99% da energia total de um sistema e é o ponto de partida para os outros 3 métodos que incluem a correlação eletrônica descritas a seguir.

3.1.2.2. Teoria da Perturbação de Møller-Plesset

Este método foi proposto por Christian Møller e Milton Plesset na década de 30⁷. Para a construção deste método, os autores fizeram uso da teoria de Rayleigh-Schrödinger, que diz que um operador hamiltoniano pode ser escrito como:

$$\hat{H} = \hat{H}^o + \lambda V$$

(3.11)

onde o H^o é considerado um operador de ordem zero (solução Hartree-Fock), λV a perturbação e λ a intensidade da perturbação. Para a resolução de problemas que se parecem com algum sistema que possui solução exata essa teoria se torna muito útil. Tendo em mãos as correções das energias e funções de onda do sistema com solução exata podemos obter as energias e funções de onda do sistema a ser resolvido. A sigla MPn é a forma utilizada para identificar o uso dessa teoria⁵ e o termo n significa o grau ou ordem de perturbação, podendo ser de ordem 2 (MP2), 3 (MP3) ou 4 (MP4).

Shi e Boyd mostraram em seu trabalho⁸ o efeito da correlação eletrônica de segunda ordem (MP2) em reações S_N2 e evidenciaram a necessidade da inclusão da correlação, pois grandes diferenças foram encontradas nas estruturas otimizadas com os métodos Hartree-Fock e MP2.

3.1.2.3. Método CI (Configuration Interaction)

O método CI é outra forma de se incluir a correlação eletrônica⁵. No entanto, esse método não é muito utilizado devido ao grande número de configurações gerado, sendo limitado para sistemas pequenos. Entre as variantes do método CI temos: o full CI, CIS, CISD, CISDTQ. O full CI corresponde a uma solução exata da equação de Schrödinger para um certo conjunto de funções de base, mas é muito caro computacionalmente, o que inviabiliza a sua utilização em sistemas com muitos átomos.

3.1.2.4. Teoria Coupled-Cluster

Com esta teoria, a função de onda é gerada a partir de operadores de “clusters” operando na função de onda de Hartree-Fock, como mostra a equação abaixo:

$$\Psi_{CC} = e^{\hat{T}} \Psi_{HF} \quad (3.12)$$

O termo \hat{T} é o operador de cluster que permite incluir todas as excitações possíveis de uma vez só. Em uma das variantes, o método CCSD, é incluído excitações simples e duplas conectadas. Já em uma segunda variante, o método CCSD(T), o termo das excitações triplas é incluído explicitamente.

Considerando os métodos aqui apresentados, temos a ordem crescente⁹ de qualidade mostrada abaixo:

$$HF < MP2 < MP3 < CISD < CCSD < MP4 < CCSD(T) < CISDTQ < full CI$$

No entanto, ao tentar escolher um melhor método, é importante saber que essa escolha depende de vários fatores, como: a natureza da molécula, recursos computacionais, tempo de cálculo, análise criteriosa do sistema, etc.

3.1.2.5. Teoria do Funcional de Densidade (DFT)

Em 1927, Thomas e Fermi propuseram uma abordagem diferente e simples para a obtenção da energia eletrônica. Ao invés de utilizar funções de onda que possuem $3N$ coordenadas (N igual ao número de elétrons) eles utilizaram a densidade eletrônica (ρ), que é definida em 3 dimensões. Desta forma, eles reduziram o número de integrais utilizadas para descrever um sistema, proporcionando redução de recursos computacionais. Neste caso, a energia total (E) de um sistema é descrita como um funcional da densidade eletrônica (ρ), como mostra a equação:

$$E[\rho] = T[\rho] + V_{Ne}[\rho] + V_{ee}[\rho] \quad (3.13)$$

O primeiro termo da equação é a energia cinética, o segundo termo é a energia potencial de interação elétron-núcleo e o terceiro termo é a energia potencial de repulsão elétron-elétron.

Por cerca de 30 anos, a aproximação de Thomas e Fermi não despertou muito interesse na comunidade científica, provavelmente por falta de rigor matemático. No entanto, na década de 60, Hohenberg e Kohn publicam trabalhos mostrando que existe um funcional da densidade eletrônica para uma molécula no estado fundamental. A energia de troca (E_{troca}) foi incluída nesse modelo, pois elétrons com mesmo spin ficam mais separados, e a energia tende a cair. Desta forma, o efeito da troca que está ligado ao spin é adicionado na equação 3.13 para se obter a energia total, levando a um funcional da forma:

$$E[\rho] = T[\rho] + V_{Ne}[\rho] + V_{ee}[\rho] + E_{troca}[\rho] + E_{corr}[\rho] \quad (3.14)$$

Os funcionais diferem pelos dois últimos termos, chamados funcionais de troca e correlação, e os nomes são compostos conforme os funcionais usados. Por exemplo, o funcional de troca de Becke recebe o símbolo B e o de correlação de Lee, Yang e Parr o termo LYP. A combinação destes dois funcionais é denominado BLYP. Outro funcional muito popular é o B3LYP, que inclui termos de troca exatos no funcional BLYP. Esse funcional tem proporcionado melhores resultados em cálculos em química computacional. Nesse sentido, podemos mencionar o trabalho de Gonzales e colaboradores¹⁰, reportado em 2001. Dos diversos funcionais utilizados, concluiu-se que o funcional híbrido B3LYP é superior na descrição de estados de transição para reações S_N2 .

A grande disseminação da utilização da DFT em laboratórios de pesquisa se deve-se à introdução direta da correlação desde o início dos cálculos e à obtenção de resultados superiores quando comparados ao método HF. O ganho computacional também é bem maior quando comparados a outros métodos correlacionados.

3.1.3. Conjunto de funções de base

Considerando o que foi mencionado na seção 3.1.2.1, será agora enfatizado as funções de base que foram incluídas no Método de Hartree-Fock por Roothaan para descrever os orbitais⁶. A equação 3.15 descreve como os orbitais ψ são representados com esse conjunto de funções de base (ϕ_μ):

$$\psi(r) = \sum_{\mu=1}^k C_{\mu} \phi_{\mu}(r) \quad (3.15)$$

onde C_{μ} são os coeficientes. Uma melhor descrição dos orbitais é feita expandindo-se as funções de base em torno dos núcleos, e isso é feito através de uma combinação linear de orbitais atômicos para se ter o orbital molecular.

A forma dessas funções é muito importante para uma boa convergência. Os orbitais tipo Slater (STO)⁵ são similares aos orbitais obtidos da equação de Schrödinger para o hidrogênio. Neste caso, as funções de base são descritas como funções radiais na forma de exponenciais ($r^{n-1}e^{-\alpha r}$), e uma parte angular representada pelos harmônicos esféricos ($Y_l^m(\theta, \varphi)$).

$$\phi_{nlm} = r^{n-1} e^{-\alpha r} Y_l^m(\theta, \varphi) \quad (3.16)$$

Na equação acima, n, l, m são números quânticos e α é o expoente orbital. Deste modo, o orbital 1s é representado através de uma função de base como mostra a equação:

$$\phi_{1s} = e^{-\alpha r} \quad (3.17)$$

Boys¹¹ mostrou que as funções de base podem ser expandidas por funções gaussianas, ou seja, funções matemáticas que permitem uma maior facilidade no cálculo das integrais em relação às STO. Neste caso, temos as funções tipo Gaussianas (GTO)⁵ e um orbital desse tipo $\phi_i(r_j)$ é descrito como:

$$\phi_i(r_j) = \sum_{\mu=1}^K C_{\mu} g_{\mu}(r_j) \quad (3.18)$$

onde C_{μ} são um conjunto de coeficientes e g_{μ} a função gaussiana.

Logo, essa função gaussiana pode ser descrita como:

$$g_{\mu} = g_{ijk} = N x^i y^j z^k e^{-a r^2} \quad (3.19)$$

onde $i + j + k =$ número quântico l ;

N é a constante de normalização;

x, y, z as coordenadas cartesianas que incluem variação angular;

$e^{-a r^2}$ a exponencial que representa a parte radial.

Por exemplo, podemos ter uma gaussiana do tipo s , se os termos i, j e k forem todos iguais a zero.

$$\phi_{1s} = e^{-a r^2} \quad (3.20)$$

Existem diversos tipos de conjuntos de funções de base e a seguir relatamos alguns.

3.1.3.1. Base Mínima ou single-zeta

Cada orbital atômico até a camada de valência é representado por apenas 1 função de base (gaussiana).

Exemplo: STO-3G

Ao analisarmos a molécula de água com essa base temos um total de sete funções como mostrado na Tabela 3.1.

Tabela 3.1: Número de funções obtidas para a molécula de H_2O com a base STO-3G.

Átomo	Configuração	Número de funções
H	$1s^1$	1 função s
H	$1s^1$	1 função s
O	$1s^2 2s^2 2p^4$	2 funções s 3 funções p (p_x, p_y, p_z)

3.1.3.2. Base dupla ou double-zeta (DZ)

Cada orbital de valência é representado por duas funções de base, mas cada orbital interno continua a ser representado por apenas uma função de base para a água. A tabela 3.2 nos fornece um total de 13 funções ao se utilizar esse tipo de base. Comparando-se essa base com a single-zeta melhores resultados são obtidos quando comparados aos experimentais.

Exemplos: 6-31G e 3-21G

Tabela 3.2: Número de funções obtidas para a molécula de H₂O com a base Double-Zeta.

Átomo	Configuração	Número de funções
H	1s ¹	2 funções s
H	1s ¹	2 funções s
O	1s ² 2s ² 2p ⁴	1 função s (orbital interno) 2 funções s (orbital de valência) 6 funções p (p _x , p _y , p _z) (valência)

3.1.3.3. Base triple-zeta-valence (TZ)

Cada orbital de valência é representado por 3 funções e os orbitais internos são obtidos pela combinação de funções GTO, com exceção do hidrogênio. Com esta base, são obtidas 19 funções de base para a água (tabela 3.3).

Exemplo: 6-311G

Pople e colaboradores¹² desenvolveram esse tipo de base para vários elementos da tabela periódica. Eles também verificaram a dependência entre as funções gaussianas e os resultados obtidos para diversos sistemas.

Tabela 3.3: Número de funções obtidas para a molécula de H₂O com a base TZ.

Átomo	Configuração	Número de funções
H	1s ¹	3 funções s
H	1s ¹	3 funções s
O	1s ² 2s ² 2p ⁴	1 função s (orbital interno) 3 funções s (orbital de valência) 9 funções p (p _x , p _y , p _z) (valência)

3.1.4. Funções de Polarização

Outra questão a ser analisada em cálculos teóricos é a distorção na nuvem eletrônica que ocorre na formação de uma espécie molecular em relação ao ambiente atômico. A adição de funções de polarização nas funções de base utilizadas inclui essa questão. Nas funções de base 6-31G(d,p), DZP e 6-311G(d,p) o termo d significa a inclusão de orbitais de polarização para átomos pesados e o termo p para o hidrogênio.

3.1.5. Funções Difusas

Além das funções de polarização existem também as difusas, que são importantes na representação de ânions, pois a nuvem eletrônica destes expande-se consideravelmente em relação ao átomo neutro. O termo + na base 6-31+G(d) indica a presença de funções difusas no cálculo.

3.1.6. Considerações finais

Graças ao desenvolvimento das metodologias aqui apresentadas e do avanço tecnológico dos microprocessadores, verifica-se atualmente uma forte interação entre químicos teóricos e experimentais. Essa interação por ser vista em várias áreas da química, como:

- Bioquímica: Planejamento racional de fármacos, estudos de interação enzima/substrato, etc.
- Orgânica: Entendimento de mecanismo de reações e ocorrência de reações paralelas; intermediários de curto tempo de vida, estados de transição que são praticamente inacessíveis com métodos tradicionais de análise; na análise estrutural, como por exemplo, de ciclodextrinas; efeitos do solvente, obtenção de espectros de RMN; etc.
- Físico-química: Obtenção de parâmetros termodinâmicos e cinéticos, na interpretação de espectros moleculares, na obtenção de propriedades estruturais, etc.
- Inorgânico: estudo de complexo de metais de transição, catálise.
- Química analítica: em especiação química, estudos de compostos de interesse ambiental, no uso de métodos espectroscópicos de análise.

3.2. Efeito do Solvente

3.2.1. Modelos Teóricos

Ao analisarmos a química e a bioquímica, podemos perceber que parte considerável das reações envolvidas ocorre em fase líquida. Há muito sabe-se da importância do solvente na condução de reações químicas, o qual afeta a velocidade das reações e determina a formação dos produtos.¹³⁻²¹ Desta forma, modelos teóricos capazes de incluir o efeito que o meio exerce nas reações são de grande valor.

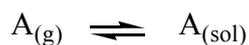
Os modelos teóricos do solvente podem ser classificados em três categorias: Modelo do Contínuo Dielétrico²²⁻²⁵, simulação de líquidos com potenciais obtidos da combinação Mecânica Quântica/Mecânica Molecular (QM/MM)²⁶, e o Modelo baseado na Teoria de Equações Integrais para líquidos²⁷. Dentre estes modelos, podemos destacar o modelo em que o solvente é considerado um contínuo dielétrico que circunda o soluto⁵. Este é muito difundido ao se estudar reações em solução devido à sua praticidade, e por considerar várias propriedades importantes na interação soluto-solvente, como:

- a constante dielétrica,
- a distribuição de cargas no soluto,
- tamanho e forma da cavidade.

Será apresentada abaixo uma discussão sobre termodinâmica de solvatação e sobre o formalismo dos modelos contínuos.

3.2.2. Energia livre de solvatação

O grau da interação soluto-solvente pode ser quantificada pela energia livre de solvatação. Baseado em argumentos mecânico-estatísticos, Ben-Naim²⁸⁻³⁰ propôs uma definição de energia livre de solvatação que mede de forma mais realista a interação soluto-solvente. Podemos definir esta energia livre considerando um soluto A em equilíbrio entre as fases gasosa e líquida³¹, como mostra o esquema 3.1. Este equilíbrio leva a equação 3.21, a qual define a energia livre de solvatação (ΔG_{solv})³⁰:



Esquema 3.1

$$K_{eq} = \frac{[A_{sol}]}{[A_g]} = e^{-\Delta G^*_{solv} / RT} \quad (3.21)$$

O símbolo * representa o estado padrão de 1 mol/L e [A] é a concentração do soluto A.

Os potenciais químicos do soluto na fase gasosa ($\mu_g(A)$) e na fase líquida ($\mu_{sol}(A)$) são apresentados pela equações 3.22 e 3.23, respectivamente:

$$\mu_g(A) = \mu_g^*(A) + RT \ln[A_g] \quad (3.22)$$

$$\mu_{sol}(A) = \mu_{sol}^*(A) + RT \ln[A_{sol}] \quad (3.23)$$

Usando a condição geral de equilíbrio que diz que o potencial químico (μ) de uma substância é o mesmo em duas fases distintas, o esquema 3.1 leva à equação:

$$\mu_{sol}(A) - \mu_g(A) = 0 \quad (3.24)$$

A energia livre de solvatação (ΔG_{solv}), por sua vez, está intimamente associada com o potencial químico (μ), que mostra como o mesmo se modifica ao se inserir um soluto A em um sistema (fase gasosa ou em solução)³²:

$$\mu = \left(\frac{\partial G}{\partial n} \right)_{T,p} \quad (3.25)$$

A fim de termos o ΔG_{solv}^* determinado pelo modelo contínuo, devemos combinar as equações 3.21 e 3.24:

$$\mu_{sol}^*(A) - \mu_g^*(A) = \Delta G_{solv}^*(A) \quad (3.26)$$

Desta forma, combinando as equações 3.23 e 3.26, obtemos a forma final do potencial químico do soluto A em fase líquida:

$$\mu_{\text{sol}}(A) = \mu_{\text{g}}^*(A) + \Delta G_{\text{solv}}^*(A) + RT \ln[A_{\text{sol}}] \quad (3.27)$$

3.2.3. Modelos Contínuos: Formalismo

Nesta seção, vamos discutir o modelo contínuo e como obter o ΔG_{solv}^* por este método³¹. Inicialmente, devemos considerar que a interação do soluto com o meio ocorre através de forças intermoleculares⁵, como:

- eletrostáticas,
- dispersão,
- repulsão de troca.

Usualmente, as forças eletrostáticas são as mais importantes, enquanto os termos de dispersão e repulsão tendem a se cancelar. Iremos discutir somente a inclusão de forças eletrostáticas. Ao inserirmos um soluto A com carga negativa em um solvente X, as moléculas do solvente se orientam em torno do soluto. Isto pode ser visto na Figura 3.1, onde podemos verificar que os dipolos que representam as moléculas do solvente estão orientados eletrostaticamente em torno do soluto.

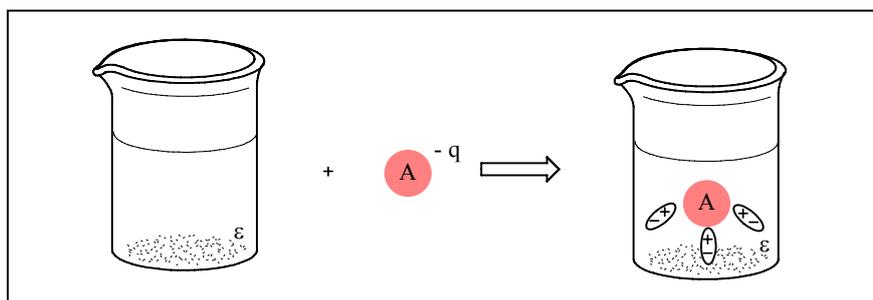


Figura 3.1: Demonstração da orientação das moléculas do solvente (dipolos) em torno do soluto.

No modelo contínuo, o solvente é considerado como constituído por um contínuo de dipolos pontuais. Cada ponto no espaço tem um vetor de polarização ($\vec{\rho}$) por unidade de volume, como mostra a equação:

$$\vec{\rho} = \frac{1}{\Delta V} \sum_i \langle \mu_x \rangle \quad (3.28)$$

sendo ΔV o volume da região e μ_x , o momento de dipolo da molécula do solvente.

Na aproximação de resposta linear, o vetor de polarização ($\vec{\rho}$) é representado pela equação:

$$\vec{\rho} = \chi \vec{E} \quad (3.29)$$

sendo χ uma constante que depende do meio e \vec{E} , o campo elétrico gerado pelo soluto e pela polarização do solvente.

Além da constante dielétrica do solvente e da distribuição de cargas no soluto, é necessário definir outras propriedades da interação soluto-solvente, como o tamanho e a forma da cavidade do soluto. O tamanho da cavidade deve ser definido empiricamente e é geralmente baseado no desvio da energia livre de solvatação teórica e experimental. Na Figura 3.2 temos as cavidades obtidas através de esferas centradas nos átomos para a molécula de água. Nota-se que as esferas se sobrepõem de modo a fornecer as cavidades de forma realistas.

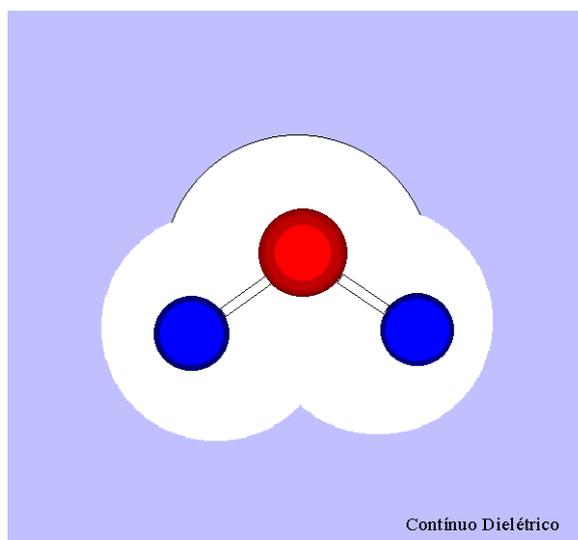


Figura 3.2: Molécula de água imersa em uma cavidade de esferas sobrepostas. Solvatação pelo contínuo dielétrico.

Com a definição do tamanho e da forma das cavidades, podemos determinar o potencial eletrostático do contínuo dielétrico (φ_d) num ponto \vec{R} .

$$\varphi_d = \frac{1}{4\pi\epsilon_o} \int \frac{\rho(\vec{R}-\vec{r})}{|\vec{R}-\vec{r}|^3} dV_r \quad (3.30)$$

onde \vec{r} é a posição de um dipolo. Passamos, neste momento, a considerar cargas sobre a superfície como mostra a Figura 3.3, ao invés de dipolos.

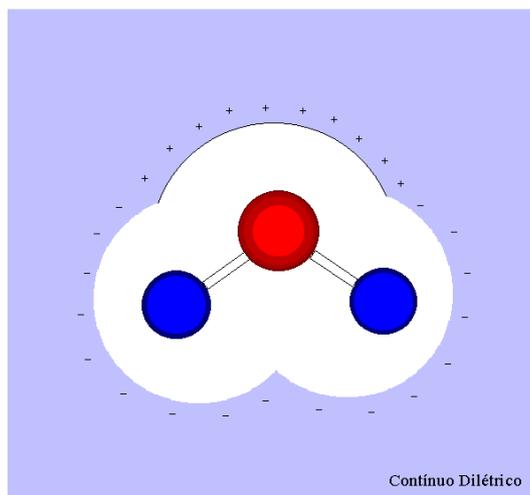


Figura 3.3: Representação da interação soluto-solvente através das cargas de polarização do dielétrico.

Juntamente com formalismos matemáticos necessários, a equação 3.30 se torna mais útil na forma:

$$\varphi_d(\mathbf{R}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_o} \int_{s_1} \frac{\sigma_s(\mathbf{r})}{|\mathbf{R} - \mathbf{r}|} dA_r \quad (3.31)$$

O termo σ_d é a densidade de carga, que está relacionada com o potencial eletrostático através da equação³³:

$$\sigma_s(\mathbf{r}) = (\epsilon - 1)\epsilon_o \frac{d\varphi}{dn} \quad (3.32)$$

onde \hat{n} é o vetor direção.

Com o potencial eletrostático do contínuo dielétrico (φ_d), podemos agora calcular o ΔG_{solv}^* . Para isso vamos analisar a equação 3.27:

$$\mu_{\text{sol}}(A) = \mu_g^*(A) + \Delta G_{\text{solv}}^* + RT \ln[A_{\text{sol}}] \quad (3.27)$$

Nesta equação, o termo $\mu_g^*(A)$ e $RT \ln[A_{\text{sol}}]$ estão relacionados aos movimentos translacionais do soluto e à concentração. Mas ao considerarmos o soluto fixo num ponto, esses termos podem ser desconsiderados, levando à equação:

$$\mu_{\text{sol}}(A) = \Delta G_{\text{solv}}^* \quad (3.33)$$

Agora vamos relacionar o ΔG_{solv}^* com trabalho³², pois o mesmo é o trabalho reversível para levar o soluto na fase gasosa para uma posição fixa no solvente. Portanto, temos a equação 3.34:

$$\mu_{\text{sol}}^*(A) - \mu_{\text{g}}^*(A) = W_{\text{sol}} - W_{\text{g}} = \Delta G_{\text{solv}}^* \quad (3.34)$$

Podemos visualizar melhor essa afirmativa ao apresentarmos o Esquema 3.2 que mostra o trabalho para descarregar o soluto em fase gasosa e o trabalho para carregá-lo em fase líquida.



Vale lembrar que, quando o soluto está descarregado, não existe interação com o dielétrico. O trabalho para carregar o soluto é apresentado na equação 3.35, que mostra que o potencial eletrostático (φ_d) gerado varia linearmente com o parâmetro λ , o qual vai de 0 à 1, ou seja, representa o ato de carregar o soluto em fase gasosa ou em solução. Assim, está relacionado com os elementos de carga (q) no volume do soluto.

$$dW = \int \varphi(r, \lambda).dq \quad (3.35)$$

O elemento dq é obtido pela densidade de carga (ρ) em um determinado volume dV_r , variando em função de λ como mostra a equação 3.36:

$$dq = (\rho(r).dV_r)d\lambda \quad (3.36)$$

Logo, a equação 3.35 pode ser escrita como:

$$dW = \int \varphi(\mathbf{r}, \lambda) \cdot \rho(\mathbf{r}) dV_r d\lambda \quad (3.37)$$

Substituindo o potencial eletrostático $\varphi(\mathbf{r}, \lambda)$ por $\lambda\varphi(\mathbf{r})$, temos agora a equação:

$$dW = \int \lambda\varphi(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})dV_r d\lambda \quad (3.38)$$

Ao integrar o parâmetro λ de 0 a 1, obtemos o trabalho (W) completo:

$$W = \int_0^1 \lambda d\lambda \int \varphi(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})dV_r \quad (3.39)$$

A segunda integral corresponde à integral de volume e, como $\int_0^1 \lambda d\lambda = \frac{1}{2}$, a equação

3.39 se torna:

$$W = \frac{1}{2} \int \varphi(\mathbf{r})\rho(\mathbf{r})dV_r \quad (3.40)$$

Essa equação fornece tanto o trabalho em solução (equação 3.41) como em fase gasosa (equação 3.42):

$$W_g = \frac{1}{2} \int \varphi_A(\mathbf{R})\rho(\mathbf{R})dV \quad (3.41)$$

$$W_{sol} = \frac{1}{2} \int [\varphi_A(\mathbf{R}) + \varphi_d(\mathbf{R})]\rho(\mathbf{r})dV_r \quad (3.42)$$

Como, $\Delta G_{sol}^* = W_{sol} - W_g$,

finalmente chegamos ao ΔG_{sol}^* calculado pelo modelo contínuo:

$$\Delta G_{\text{solv}}^* = \frac{1}{2} \int \varphi_d(r) \rho(r) dV_r \quad (3.43)$$

Muito embora tenhamos usado somente as interações eletrostáticas para representar a interação do soluto com o meio, é necessário lembrar que existem também os termos não eletrostáticos (forças de dispersão e repulsão de troca) que podem ser importantes para prever barreiras de ativação em solução aquosa^{5;34}. No entanto, estes termos somados não devem ser maiores do que uma ou duas kcal/mol.

3.2.4. Modelo de Born

Na seção anterior, ao definirmos o modelo contínuo, fizemos uso da constante dielétrica do solvente, da distribuição de cargas do soluto e do tamanho e forma da cavidade. Com estas informações, podemos agora fazer uso de um modelo analítico como o de Born^{5;35} para um melhor entendimento do modelo contínuo. Neste caso específico, temos um íon esférico, onde a energia livre de solvatação está relacionada com o raio do íon pela equação:

$$\Delta G_{\text{solv}} = \frac{-1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q^2}{2R_{\text{ion}}} (1 - \epsilon^{-1}) \quad (3.44)$$

O termo q é a carga do íon, ϵ é a constante dielétrica do solvente e R , o raio do íon. Esta equação provê uma idéia da relação entre raio, carga, constante dielétrica e energia livre de solvatação, e demonstra que, com o aumento da carga, têm-se uma maior interação entre a espécie em questão (íon) e o solvente. Por outro lado, com um raio menor, a solvatação será maior.

3.2.5. Modelos Contínuos: Implementações, confiabilidade e comparações

O modelo contínuo é uma aproximação, onde moléculas explícitas do solvente são representadas por um contínuo dielétrico. Para funcionar adequadamente, é necessário a introdução de um certo empirismo, que se traduz na definição da cavidade do soluto, a qual varia conforme o solvente^{5;25}. Para solventes

não aquosos, uma parametrização adequada das cavidades para descrever íons não podia ser feita até recentemente, devido à ausência de dados experimentais de energia livre de solvatação de íons orgânicos nestes solventes. Entretanto, em um trabalho recente³⁶, Pliego e Riveros divulgaram pela primeira vez dados extensos de solvatação de íons orgânicos em dimetilsulfóxido (DMSO). Em seguida, eles fizeram a primeira parametrização de um modelo contínuo, o PCM (Polarizable Continuum Model), para descrever a solvatação de ânions em DMSO²⁵. A parametrização foi validada no cálculo de pK_a de compostos orgânicos realizada por nosso grupo de pesquisa³⁷, cujos resultados mostraram que a mesma é adequada para se estudar reações ânion-molécula em DMSO^{16,38}, ou seja, mostraram a confiabilidade do modelo contínuo para este solvente. A Figura 3.4 mostra a correlação entre os valores de pK_a teóricos e experimentais para 41 ácidos orgânicos com diferentes grupos funcionais, onde o hidrogênio ionizável está ligado ao carbono, oxigênio, nitrogênio, enxofre ou flúor.

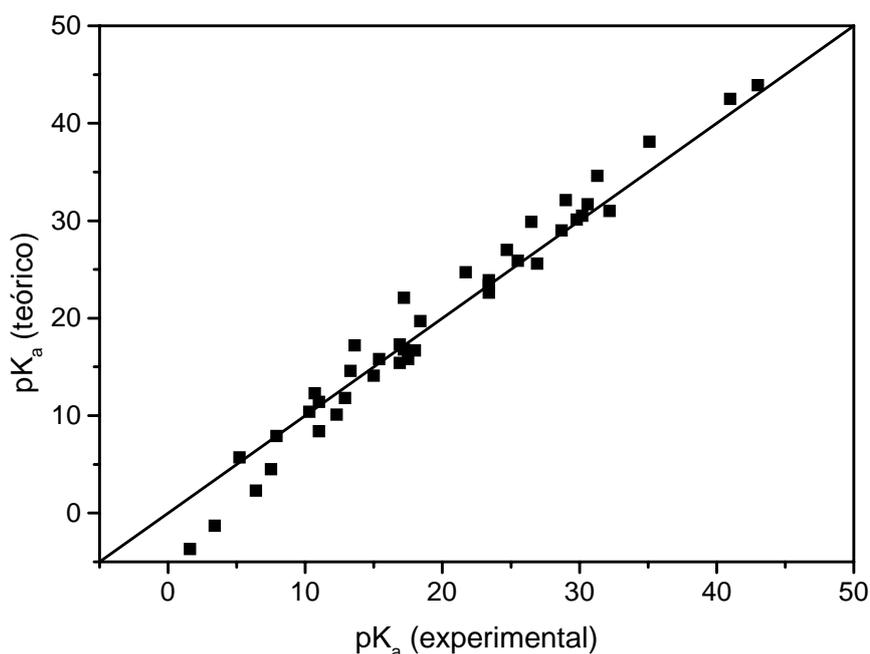


Figura 3.4: Correlação entre valores de pK_a teórico e experimental³⁷.

Ao abordarmos os modelos contínuos nesta seção, mencionamos acima o modelo contínuo PCM desenvolvido por Tomasi e colaboradores³⁹⁻⁴³, mas podemos citar

outros exemplos que também fazem uso desse formalismo, como: o modelo de Chipman⁴⁴, o modelo SMx desenvolvido por Cramer, Truhlar e colaboradores⁴⁵⁻⁴⁷, entre outros. Esses modelos diferem na forma de tratar o problema eletrostático e na definição da cavidade, assim como no tratamento da densidade de carga do soluto. Dentre estes modelos, o PCM é o mais utilizado por ser mais sofisticado e realista. A cavidade do soluto está relacionada com o raio do átomo, o potencial eletrostático é obtido através do modelo das cargas aparentes da superfície e a densidade de carga é calculada por métodos *ab initio*.

3.3. Teoria das Reações Químicas

A Teoria do Estado de Transição (TST)^{5;48;49} foi formulada nos anos 30 e se tornou muito difundida pelo fato de estabelecer uma forma de pensar acerca dos processos químicos. A TST tem uma fundamentação rigorosa em mecânica estatística, e pode ser utilizada para se calcular constantes cinéticas por primeiros princípios. Contribuições de cientistas como Evans, Eyring, Polanyi e Wigner foram de grande importância no desenvolvimento dessa Teoria. Abaixo, apresentaremos uma derivação simplificada da mesma.

Ao considerarmos, por exemplo, uma reação bimolecular envolvendo reagentes hipotéticos A e B para dar um produto C, podemos fazer uso dos seguintes postulados⁴⁸ da Teoria do Estado de Transição⁴⁸:

Postulado 1: No curso da reação dos reagentes A e B, haverá um máximo de energia, onde as moléculas dos reagentes atingem um ponto de aproximação e de deformação tão grande que uma mínima deformação extra faz o sistema avançar para a formação dos produtos C.

Postulado 2: Neste máximo de energia encontra-se o Estado de Transição AB^\ddagger , que está em equilíbrio com os reagentes A e B.

Com base nestes postulados, temos no decorrer de uma reação entre A e B um máximo de energia, correspondendo a estrutura AB^\ddagger como mostra o esquema. 3.3:



Na Figura 3.5, temos um diagrama de energia que mostra como a energia do sistema varia ao longo da coordenada da reação.

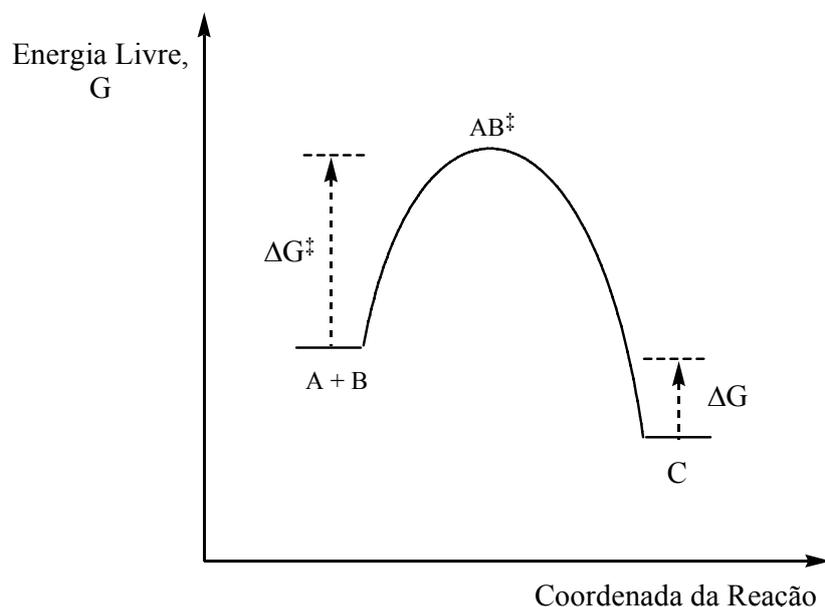


Figura 3.5: Diagrama de energia para a reação hipotética entre A e B.

Na TST, a velocidade da reação é determinada pela passagem dos reagentes através do máximo de energia AB^\ddagger . Para determinar a velocidade com que isto acontece, vamos admitir que o estado de transição AB^\ddagger está em equilíbrio com os reagentes A e B, como mostra a equação 3.44, a qual fornece a constante de equilíbrio (K^\ddagger):

$$K^\ddagger = \frac{[AB^\ddagger]}{[A][B]} \quad (3.44)$$

sendo $[AB^\ddagger]$ a concentração das espécies ativadas, e $[A]e[B]$ a concentração das espécies A e B, respectivamente. Em seguida, determinamos a velocidade da reação em relação à formação dos produtos e obtemos a seguinte equação de velocidade:

$$\frac{d[C]}{dt} = k_* [AB^\ddagger] \quad (3.45)$$

Substituindo a $[AB^\ddagger]$ fornecida pela equação 3.44 na equação 3.45, chegamos a equação:

$$\frac{d[C]}{dt} = k_+ K^\ddagger [A][B] \quad (3.46)$$

Sabendo-se que a equação de velocidade de segunda ordem é dada por:

$$v = -\frac{d[A]}{dt} = k_2 [A][B] \quad (3.47)$$

Como $\frac{d[C]}{dt} = -\frac{d[A]}{dt}$, chegamos a equação:

$$k_2 = k_+ K^\ddagger \quad (3.48)$$

Como a constante de equilíbrio está relacionada com a energia livre ($K^\ddagger = e^{-(\Delta G^\ddagger)/RT}$), temos a equação 3.48 na forma:

$$k_2 = k_+ e^{-(\Delta G^\ddagger)/RT} \quad (3.49)$$

A constante de velocidade (k_+) pode ser vista como a constante de decaimento do estado de transição, sendo igual a $\frac{k_B T}{h}$, que a 25°C é correspondente a $6 \times 10^{12} \text{s}^{-1}$. Este valor é o mesmo para todos os estados de transição que evoluem para a formação do produto. Sua derivação rigorosa é mais complicada e vamos referir o leitor à literatura na área⁵⁰.

Finalmente, substituindo $\frac{k_B T}{h}$ na equação 3.49 chegamos à equação de Eyring, que fornece a constante de velocidade para a reação:

$$k = \frac{k_B T}{h} e^{-(\Delta G^\ddagger)/RT} \quad (3.50)$$

onde k_B é a constante de Boltzmann;

h é a constante de Planck;

T , a temperatura (298,15 K);

e R , a constante dos gases perfeitos ($8,314 \text{ JK}^{-1}\text{mol}^{-1}$).

A energia livre de cada espécie, incluindo a do estado de transição, pode ser calculada via mecânica estatística e cálculos *ab initio*. Desta forma, utilizando métodos baseados em primeiros princípios, podemos determinar as constantes cinéticas de cada etapa elementar de uma reação. Isto vai ser essencial para fazermos previsões de atividade catalítica por primeiros princípios, realizadas nesta dissertação.

Bibliografia

- (1.) McQuarrie, D. A.; Simom, J. D. *Physical Chemistry: A Molecular Approach*; University Science Books: Sausalito, 1997.
- (2.) McQuarrie, D. A. *Quantum Chemistry* University Science: Sausalito, 1983; p - 517.
- (3.) Segre, E. *Dos raios X aos Quarks*. 1980.
- (4.) Dykstra, C. E. *Ab Initio Calculation of the Structures and Properties of Molecules* Amsterdam, 1988; p 275.
- (5.) Cramer, C. J. *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*. 2002; p -542.
- (6.) Roothan, C. C. New Developments in Molecular Orbital Theory. **Reviews of Modern Physics**, v. 23, p. 69. 1951.
- (7.) Moller, C.; Plesset, M. Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems. **Physical Review**, v. 46, p. 618. 1934.
- (8.) Shi, Z.; Boyd, R. J. An Ab Initio Study of Model S_N2 Reactions with Inclusion of Electron Correlation Effect Trough Second-order Moller-Plesset Perturbation Calculations. **Journal of the American Chemical Society**, v. 112, p. 6789-6796. 1990.
- (9.) Kormos, B. L.; Cramer, C. J. Solvation Effects on Alternative Nucleophilic Substitution Reaction Paths for Chloride/allyl Chloride and Gamma-methylated Congeners. **Journal of Organic Chemistry**, v. 68, p. 6375. 2003.
- (10.) Gonzales; J.M.; Cox III, S. R.; Brown, S. T.; Allen, D. W.; Schaefer III, H. F. Assessment of Density Functional Theory for Model S_N2 Reactions: $CH_3X + F^-$ ($X = F, Cl, CN, OH, SH, NH_2, PH_2$). **Journal of Physical Chemistry A**, v. 105, p. 11327-11346. 2001.
- (11.) Boys, S. F. Electronic Wave Functions .1. A General Method of Calculation for the Stationary States of any Molecular System. **Proceedings of the Royal Society of London Series A-Mathematical and Physical Sciences**, p. 542. 1950.
- (12.) Pople, J. A.; Head-Gordon, M.; Raghavachari, K. Quadratic Configuration-Interaction - A General Technique for Determining Electron Correlation Energies. **Journal of Chemical Physics**, v. 87, p. 5968. 1987.
- (13.) Reichardt, C. *Solvents and Effects Solvent in Organic Chemistry*. 1988; p - 534.

- (14.) Pliego, J. R.; Riveros, J. M. Free Energy Profile of the Reaction between the Hydroxide Ion and Ethyl Acetate in Aqueous and Dimethyl Sulfoxide Solutions: A Theoretical Analysis of the Changes Induced by the Solvent on the Different Reaction Pathways. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 108, p. 2520-2526. 2004.
- (15.) Pliego, J. R.; Riveros, J. M. A Theoretical Analysis of the Free-energy Profile of the Different Pathways in the Alkaline Hydrolysis of Methyl Formate in Aqueous Solution. **Chemistry-A European Journal**, v. 8, p. 1945-1953. 2002.
- (16.) Almerindo, G. I.; Pliego, J. R. Ab Initio Study of the S_N2 and E2 Mechanisms in the Reaction between the Cyanide Ion and Ethyl Chloride in Dimethyl Sulfoxide Solution. **Organic Letters**, v. 9, p. 1821-1823. 2005.
- (17.) Tondo, D. W.; Pliego, J. R. Modeling Protic to Dipolar Aprotic Solvent Rate Acceleration and Leaving Group Effects in S_N2 Reactions: A Theoretical Study of the Reaction of Acetate Ion with Ethyl Halides in Aqueous and Dimethyl Sulfoxide Solutions. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 109, p. 507-511. 2004.
- (18.) Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Implicit Solvation Models: Equilibria, Structure, Spectra, and Dynamics. **Chemical Reviews**, v. 99, p. 2161. 1999.
- (19.) Smiley, R. A.; Arnold, C. Aliphatic Nitriles from Alkyl Chlorides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 25, p. 257-258. 1960.
- (20.) Friedman, L.; Shechter, H. Preparation of Nitriles from Halides and Sodium cyanide. An Advantageous Nucleophilic Displacement in Dimethyl Sulfoxide. **Journal of Organic Chemistry**, v. 25, p. 877-879. 1960.
- (21.) Parker, A. J. Protic-Dipolar Aprotic Solvent Effects on Rates of Bimolecular Reactions. **Chemical Reviews**, v. 69, p. 1-32. 1969.
- (22.) Ruiz-López, M. F.; Rinaldi, D.; Bertrén, J. Nonequilibrium Solvent Effects on the $S(N)2$ Reaction using a Self-Consistent Reaction Field Continuum Model-Based on Multipole Expansions. **Journal of Chemical Physics**, v. 103, p. 9249. 1995.
- (23.) Tomasi, J.; Persico, M. Molecular-Interactions in Solution - An Overview of Methods Based on Continuous Distributions of the Solvent. **Chemical Reviews**, v. 94, p. 2027. 1994.
- (24.) Luque, F. J.; Curutchet, C.; Muñoz-Muriedas, J.; Bidon-Chanal, A.; Soteras, I.; Morreale, A.; Gelpi, J. L.; Orozco, M. Continuum Solvation Models: Dissecting the Free Energy of Solvation. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 5, p. 3827. 2003.
- (25.) Pliego, J. R.; Riveros, J. M. Parametrization of the PCM Model for Calculating Solvation Free Energy of Anions in Dimethyl Sulfoxide Solutions. **Chemical Physics Letters**, v. 355, p. 543-546. 2002.

- (26.) Mo, Y.; Gao, J. Ab Initio QM/MM Simulations with a Molecular Orbital-valence Bond (MOVB) Method: Application to an S(N)2 Reaction in Water. **Journal of Computational Chemistry**, v. 21, p. 1458. 2000.
- (27.) Huton.S.E.; Rossky, P. J.; Zichi, D. A. Hydration Effects on S_N2 Reactions - An Integral-Equation Study of Free-Energy Surfaces and Corrections to Transition-State Theory. **Journal of the American Chemical Society**, v. 111, p. 5680. 1989.
- (28.) Ben-Naim, A.; Marcus, Y. Solvation Thermodynamics of Nonionic Solutes. **Journal of Chemical Physics**, v. 81, p. 2016. 1984.
- (29.) Ben-Naim, A. Standard Thermodynamics of Transfer - Uses and Misuses. **Journal of Physical Chemistry**, v. 82, p. 792. 1978.
- (30.) Ben-Naim, A. *Solvation Thermodynamics*. New York, 1987.
- (31.) Pliego, J. R. Modelos Contínuos do Solvente: Fundamentos. **Química Nova**, v. no prelo, 2006.
- (32.) Atkins, P. W. *Físico-Química*. Oxford, 1999; p -252.
- (33.) Tomasi, J.; Persico, M. Molecular-Interactions in Solution - An Overview of Methods Bases on Continuous Distributions of the Solvent. **Chemical Reviews**, v. 94, p. 2027. 1994.
- (34.) Pliego, J. R. The Role of Nonelectrostatic Solvation to Chemical Reactions in Liquid Phase. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 16, p. 227-231. 2005.
- (35.) Simkin, B. Y.; Sheikhet, I. I. Great Britain, 1995.
- (36.) Pliego, J. R.; Riveros, J. M. Gibbs Energy of Solvation of Organic Ions in Aqueous and Dimethyl Sulfoxide Solutions. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 4, p. 1622-1627. 2002.
- (37.) Almerindo, G. I.; Tondo, D. W.; Pliego, J. R. Ionization of Organic Acids in Dimethyl Sulfoxide Solution: A Theoretical Ab Initio Calculation of the pK(a) Using a New Parametrization of the Polarizable Continuum Model. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 108, p. 166-171. 2004.
- (38.) Tondo, D. W.; Pliego, J. R. Modeling Protic to Dipolar Aprotic Solvent Rate Acceleration and Leaving Group Effects in S_N2 Reactions: A Theoretical Study of the Reaction of Acetate ion with Ethyl Halides in Aqueous and Dimethyl Sulfoxide Solutions. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 109, p. 507-511. 2005.
- (39.) Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J. Ab Initio Study of Solvated Molecules: A New Implementation of the Polarizable Continuum Model. **Chemical Physics Letters**, v. 255, p. 327. 1996.

- (40.) Miertus, S.; Tomasi, J. Approximate Evaluations of the Electrostatic Free-Energy and Internal Energy Changes in Solution Processes. **Chemical Physics**, v. 65, p. 239. 1982.
- (41.) Miertus, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. Electrostatic Interaction of a Solute with a Continuum - A Direct Utilization of Ab Initio Molecular Potentials for the Prevision of Solvent Effects. **Chemical Physics**, v. 55, p. 117. 1981.
- (42.) Tomasi, J.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Cappeli, C.; Corni, S. Molecular Properties in Solution Described with a Continuum Solvation Model. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 4, p. 5697. 2002.
- (43.) Tomasi, J.; Cammi, R.; Mennucci, B. Medium Effects on the Properties of Chemical Systems: An Overview of Recent Formulations in the Polarizable Continuum Model (PCM). **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 75, p. 783. 1999.
- (44.) Chipman, D. M. Energy Correction to Simulation of Volume Polarization in Reaction Field Theory. **Journal of Chemical Physics**, v. 116, p. 10129. 2002.
- (45.) Li, J.; Zhu, T.; Hawkins, G. D.; Winget, P.; Liodart, D. A.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 103, p. 9. 1999.
- (46.) Li, J.; Hawkins, G. D.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Universal Reaction Field Model Based on Ab Initio Hartree-Fock Theory. **Chemical Physics Letters**, v. 288, p. 293. 1998.
- (47.) Giesen, D. J.; Hawkins, G. D.; Liotard, D. A.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 98, p. 85. 1997.
- (48.) Logan, S. R. *Chemical Kinetics*. England, 1996; p -262.
- (49.) Atkins, P. W. *Físico-Química*. Rio de Janeiro, 1999; p -159.
- (50.) Steinfield, J. I.; Francisco, J. S.; Hase, W. L. *Chemical Kinetics and Dynamics*, Prentice-Hall. New jersey, 1989.

Capítulo 4

Estudo Ab Initio da Reação do Íon CN^- com cloretos de Etila e Isopropila em Solução de DMSO

4.1. Reação com Cloreto de Etila (Haleta Primário)

4.1.1. Introdução

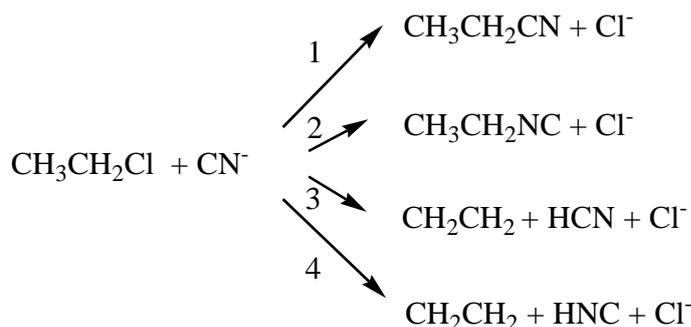
Entre as reações de substituição nucleofílica bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$), aquelas envolvendo o íon cianeto se destacam por levar a formação de ligações C-C. A nitrila formada como produto principal pode sofrer novas modificações funcionais posteriormente, levando a amidas, ácidos carboxílicos ou aminas.

Estudos experimentais indicam que reações do íon cianeto com haletos de alquila primário são lentas em solventes próticos como os álcoois, mas são consideravelmente aceleradas em solventes apróticos, como o dimetilsulfóxido (DMSO)¹⁻³. No caso de haletos primários, um alto rendimento na formação da correspondente nitrila é observado experimentalmente^{1,2}. Desde que reações $\text{S}_{\text{N}}2$ em geral competem com reações E2, este resultado sugere que o caminho de eliminação é de menor importância neste caso, mas não se conhece exatamente o quanto o mecanismo E2 é menos favorável. Além disto, o íon cianeto é um nucleófilo ambidentado, e tanto o átomo de carbono como o de nitrogênio podem agir como sítios reativos. Neste caso, a reação $\text{S}_{\text{N}}2$ pode levar, em princípio, tanto à formação da nitrila (R-CN) como da isonitrila (R-NC). A importância desta competição não é bem conhecida. A falta de uma melhor compreensão da importância de cada um destes caminhos nos levou a fazer o primeiro estudo teórico completo da reação do íon cianeto com um haleta de alquila. Deve-se mencionar que somente um estudo teórico da reação $\text{S}_{\text{N}}2$ entre o íon cianeto e cloreto de etila, levando à formação da nitrila, foi reportada⁴.

Desta forma, no presente trabalho, fizemos um estudo teórico completo e minucioso dos possíveis caminhos da reação entre o íon cianeto e o cloreto de etila em solução de DMSO. Este pode ser considerado como um sistema modelo para a interação do íon do cianeto com haletos de alquila primários. Os quatro caminhos de reação possíveis para este sistema estão apresentados no esquema 4.1, e cada

caminho está numerado. A reação 1 é uma reação S_N2 que leva à formação do cianeto de etila. A reação 2 é também uma reação via S_N2, mas produz a respectiva isonitrila. As reações 3 e 4 correspondem a reações de eliminação bimolecular (E2), envolvendo os átomos de carbono e nitrogênio do íon cianeto agindo como base.

Esquema 4.1



4.1.2. Cálculos *ab Initio*

As otimizações de geometria e análises das suas respectivas frequências harmônicas foram realizados em nível B3LYP/6-31G(d). Para se obter as energias de ativação, cálculos das energias eletrônicas foram realizados nos níveis MP2/6-311+G(2df,2p) e CCSD(T)/6-31+G(d). A aproximação de aditividade da energia de correlação foi utilizada para se obter a energia final em nível CCSD(T)/6-311+G(2df,2p), através da equação 4.1:

$$E_{\text{CCSD(T)/6-311+G(2df,2p)}} \approx E_{\text{CCSD(T)/6-31+G(d)}} + [\text{MP2}_{/6-311+G(2df,2p)} - \text{MP2}_{/6-31+G(d)}] \quad (4.1)$$

O efeito do solvente foi incluído através do modelo PCM (polarizable continuum model)⁵⁻⁷, juntamente com a parametrização de Pliego e Riveros desenvolvida para o solvente DMSO^{8;9}. Todos os cálculos *ab initio* em fase gasosa foram realizados utilizando o programa Gaussian 98¹⁰, enquanto que, para os cálculos PCM, fez-se uso do programa Gamess¹¹.

Os cálculos *ab initio* foram feitos com a utilização de dois computadores:

- AMD ATHLON XP 2600 com o sistema operacional Red Hat Linux;
- AMD ATHLON XP 2100 com o sistema operacional Windows 98.

Para a construção das espécies moleculares, fizemos uso do programa “Chem3D Ultra Versão 7.0” e para visualização das mesmas utilizamos o programa “Molden versão 3.8”.

4.1.3. Resultados e Discussão

Na Figura 4.1 estão mostrados os quatro estados de transição otimizados para as reações 1, 2, 3 e 4, sendo que alguns parâmetros geométricos em Angstrom (Å) estão indicados. Os dados termodinâmicos de reação e ativação, como energia e energia livre em fase gasosa, contribuição do solvente para a energia livre e energia livre em solução, estão apresentados na Tabela 4.1.

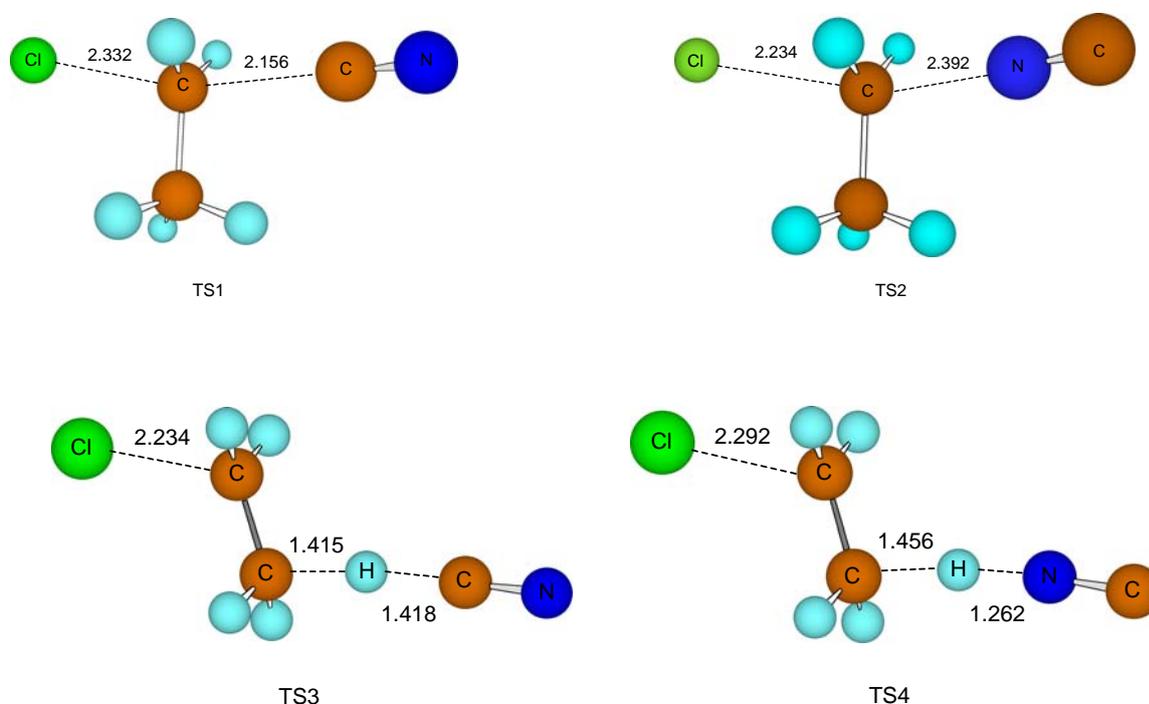


Figura 4.1: Estados de transição encontrados para a reação entre o íon cianeto e o cloreto de etila.

Como pode ser observado, a ordem da reatividade relativa encontrada na fase gasosa é a mesma que aquela determinada em solução, ou seja, os valores de ΔG_g^\ddagger e ΔG_{sol}^\ddagger seguem a mesma tendência. Em relação à contribuição do solvente, podemos notar um aumento na barreira de ativação por valores que variam de 14 a 18 kcal/mol. Nota-se, entretanto, que os caminhos de eliminação são menos

favorecidos pelo efeito do solvente. Para a energia da reação, o solvente tem um efeito menor, diminuindo a energia livre por até 5 kcal/mol.

Uma análise da Tabela 4.1 mostra que a reação de formação de nitrila é de longe a mais importante, com uma barreira de energia livre de ativação de 24.1 kcal/mol. O produto formado é termodinamicamente favorável por 30.3 kcal/mol. A segunda menor barreira é a da reação 2, que leva a formação da isonitrila. O valor da barreira da energia livre de 28.8 kcal/mol faz este caminho menos favorável por 4.7 kcal/mol em relação à reação 1. Além disto, a energia livre da reação é de somente -5.7 kcal/mol, indicando uma relativa reversibilidade desta reação. É interessante notar que o solvente estabiliza a estrutura TS1 mais do que a TS2. Consequentemente, na fase líquida, a formação da nitrila é mais favorável do que a formação da isonitrila, em comparação com a fase gasosa.

Tabela 4.1: Propriedades de ativação e reação para a reação entre $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Cl} + \text{CN}^-$.^a

Propriedades de Ativação				
	$\Delta E^{\ddagger b}$	$\Delta G_g^{\ddagger c}$	$\Delta\Delta G_{\text{solv}}^{\ddagger d}$	$\Delta G_{\text{sol}}^{\ddagger e}$
TS1	3,6	10,3	13,9	24,1
TS2	7,1	13,3	15,5	28,8
TS3	15,6	18,6	17,8	36,4
TS4	18,7	20,4	18,5	38,9

Propriedades de Reação				
	ΔE^b	ΔG_g^c	$\Delta\Delta G_{\text{solv}}^d$	ΔG_{sol}^e
1	-30,2	-26,2	-4,1	-30,3
2	-7,3	-3,6	-2,1	-5,7
3	2,9	-4,2	-4,7	-8,9
4	18,2	10,5	-3,6	7,0

^a Unidades em kcal/mol, 298,15K, estado padrão de 1 mol/L. ^b Energia de ativação e reação obtidas em nível CCSD(T)/6-311G(2df,2p) para as estruturas otimizadas no nível B3LYP/6-31G(d). ^c Energia livre na fase gasosa. ^d Contribuição do solvente (DMSO). ^e Energia livre em solução.

As reações 3 e 4, que correspondem ao mecanismo de eliminação, têm valores de ΔG^{\ddagger} muito altos, 36,4 e 38,9 kcal/mol, respectivamente em solução. Além disto, a reação 4 é termodinamicamente não favorável, com um ΔG_{sol} de 7.0 kcal/mol.

Portanto, somente a reação de eliminação através do caminho 3 é possível em termos termodinâmicos.

Nossa predição teórica da cinética desta reação pode ser comparada com um estudo experimental recente, reportado por Fang e colaboradores⁴. Eles determinaram experimentalmente a constante cinética para esta reação⁴ e chegaram a um valor de ΔG^\ddagger de 22,6 kcal/mol à 25°C. Pode-se notar que este valor está em excelente concordância com nossos cálculos, cujo valor é de 24,1 kcal/mol. O desvio de apenas 1,5 kcal/mol mostra a alta acuracidade de nossa metodologia.

Com os valores de ΔG^\ddagger obtidos, podemos determinar, via teoria do estado de transição, a constante cinética de cada reação estudada, como mostra a tabela 4.2. Com base nestes valores, podemos dizer que a nitrila será formada quantitativamente, enquanto que a isonitrila será formada em uma proporção menor do que 0.1%. Mesmo em temperaturas mais altas, a proporção da isonitrila não deve ultrapassar 1%.

Tabela 4.2: Constantes de velocidade encontradas para as quatro reações mostradas no esquema 1.^a

Reação	$k_{\text{teórica}}^a$
1	1.251×10^{-5}
2	5.000×10^{-9}
3	1.225×10^{-14}
4	2.027×10^{-16}

^a L.mol⁻¹.s⁻¹

4.1.4. Conclusão

Nossos resultados indicam que cloretos de alquila primários formam cianetos de alquila de forma quantitativa, e que reações E2 não são importantes. A principal reação paralela é a formação da isonitrila, mas a cinética deste caminho também é muito lenta, de forma que mesmo em temperaturas tão elevadas quanto 140°C, usadas em síntese, esta reação deve contribuir com menos de 1% na formação dos produtos. Nossos cálculos estão em perfeita concordância com dados experimentais, onde altos rendimentos (>90%) são obtidos em reação do íon cianeto com haletos de alquila primários.

Os resultados deste estudo foram publicados recentemente¹².

4.2. Reação com Cloreto de Isopropila (Cloreto Secundário)

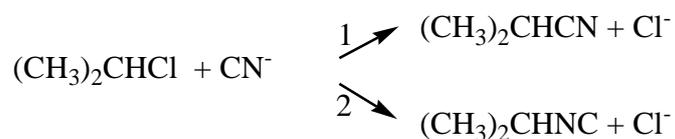
4.2.1. Introdução

O estudo realizado para o cloreto de alquila primário, apresentado na seção 4.1, é também relevante para reações com cloretos secundários¹². De fato, a barreira encontrada para a reação de eliminação é muito alta, e não deve mudar muito no caso de cloretos secundários. Isto pode ser compreendido se considerarmos que o íon cianeto é uma base muito fraca em DMSO, com um pK_a do ácido correspondente de apenas 12,9, enquanto que, para bases fortes, como o íon *t*-butóxido, o pK_a é de 32,2⁸.

Estudos experimentais mostram que reações entre o íon cianeto e haletos secundários levam a rendimentos moderados para a formação de nitrilas (~ 65%), mas com menor proporção em relação a haletos primários^{1;2}. Há duas possibilidades para explicar este rendimento menor: a primeira opção seria uma cinética muito mais lenta no caso de haletos secundários, de modo que a reação não seria completa. A segunda possibilidade seria a formação da isonitrila em maior proporção, diminuindo a formação da nitrila. O caminho via reação E2 foi descartado pelo fato de a barreira ser provavelmente tão elevada quanto no caso do cloreto primário.

Sendo assim, para investigarmos a diminuição deste rendimento encontrado experimentalmente, estudamos a reação S_N2 entre o íon cianeto e o cloreto de isopropila no solvente DMSO, o qual será apresentado nesta seção. No esquema 4.2 estão apresentados os caminhos de reação investigados. A reação 1 é uma reação S_N2 que leva à formação da nitrila, enquanto que a reação 2 é também uma reação S_N2 , mas produz a respectiva isonitrila.

Esquema 4.2



4.2.2. Cálculos *ab initio*

As otimizações de geometria e análises das suas respectivas frequências harmônicas foram realizados em nível B3LYP/6-31G(d). Para se obter as energias de ativação, cálculos das energias eletrônicas foram realizados nos níveis MP2/6-311+G(2df,2p) e MP4/6-31G(d). A aproximação de aditividade da energia de correlação foi utilizada para se obter a energia final em nível MP4/6-311+G(2df,2p), através da equação 4.2:

$$E_{\text{MP4/6-311+G(2df,2p)}} \approx E_{\text{MP4/6-31G(d)}} + [E_{\text{MP2/6-311+G(2df,2p)}} - E_{\text{MP2/6-31G(d)}}] \quad (4.2)$$

O efeito do solvente foi incluído através do modelo PCM (Polarizable Continuum Model)¹³⁻¹⁵, juntamente com a parametrização de Pliego e Riveros desenvolvida para o solvente DMSO^{8;16}. Todos os cálculos *ab initio* em fase gasosa foram realizados utilizando o programa Gaussian 98¹⁰, com exceção do cálculo de energia eletrônica MP4, que foi realizado no PC Gamess versão 6.0¹⁷. Para os cálculos PCM, fez-se uso do programa Gamess¹⁸.

Os computadores utilizados, assim como os “softwares”, foram os mesmos da seção 4.1.

4.2.3. Resultados e Discussão

Na Figura 4.2, estão apresentados os dois estados de transição otimizados para as reações estudadas, juntamente com alguns parâmetros geométricos em Angstrom (Å). As contribuições da energia livre de ativação e reação estão apresentados na Tabela 4.3.

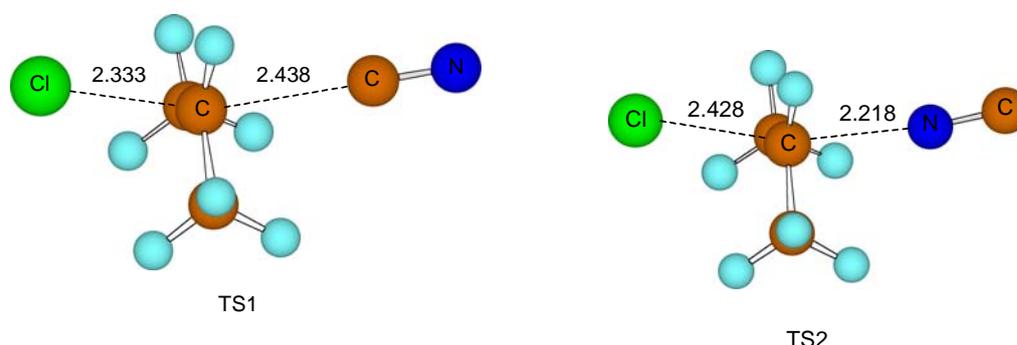


Figura 4.2: Estados de transição encontrados para a reação entre o íon cianeto e o cloreto de isopropila.

Tabela 4.3: Propriedades de ativação e reação para o processo $(\text{CH}_3)_2\text{CHCl} + \text{CN}^-$.^a

Propriedades de Ativação				
	$\Delta E^{\ddagger b}$	$\Delta G_g^{\ddagger c}$	$\Delta\Delta G_{\text{solv}}^{\ddagger d}$	$\Delta G_{\text{sol}}^{\ddagger e}$
TS1	8,5	14,7	13,3	28,0
TS2	10,8	16,6	14,8	31,3

Propriedades de Reação				
	ΔE^b	ΔG_g^c	$\Delta\Delta G_{\text{solv}}^d$	ΔG_{sol}^e
1	-28,0	-24,0	-3,8	-28,8
2	-7,0	-3,7	-2,0	-5,4

^a Unidades em kcal/mol, 298,15K, estado padrão de 1 mol/L. ^b Energia de ativação e reação obtidas em nível MP4/6-311+G(2df,2p) para as estruturas otimizadas no nível B3LYP/6-31G(d). ^c Energia livre na fase gasosa. ^d Contribuição do solvente (DMSO). ^e Energia livre em solução.

Analisando a Tabela 4.3, podemos verificar que a ordem da reatividade relativa encontrada na fase gasosa é a mesma que aquela determinada em solução. Em relação à contribuição do solvente, podemos notar um aumento na barreira de ativação de 13,3 e 14,8 kcal/mol para as reações 1 e 2, respectivamente. Novamente, observamos que o solvente produz uma barreira maior para a reação 2, a qual leva à formação da isonitrila. Para a energia da reação, o solvente tem um efeito menor, e a energia livre diminui por até 4 kcal/mol.

Os valores da energia livre de ativação apresentados na Tabela 4.3 mostram que, em solução de DMSO a reação 1, levando à formação da nitrila, possui a menor barreira de energia livre de ativação sendo de 28,0 kcal/mol. O produto é termodinamicamente favorável por 28,8 kcal/mol. A reação 2, que leva à formação da isonitrila, tem uma barreira de energia livre de 31,3 kcal/mol, enquanto que sua energia livre de reação é somente $-5,4$ kcal/mol. Pode-se notar que a reação $\text{S}_{\text{N}}2$ envolvendo o cloreto secundário é muito mais lenta do que no caso do cloreto primário. De fato, uma barreira de 28,0 kcal/mol torna este processo cineticamente muito lento.

Por outro lado, a formação da isonitrila em relação a nitrila também se torna mais favorável neste caso. A diferença de $\Delta G_{\text{sol}}^{\ddagger}$ cai de 4,7 kcal/mol no caso do cloreto de etila para 3,3 kcal/mol no caso do cloreto de isopropila. As constantes

cinéticas das duas reações estudadas estão na Tabela 2, e mostram que a isonitrila se forma numa proporção de 0,4% a 25 °C.

Tabela 4.4: Constantes de velocidade encontradas para as duas reações apresentadas no esquema 1.^a

Reação	$k_{\text{teórica}}^a$
1	$1,9 \times 10^{-8}$
2	$6,9 \times 10^{-11}$

^a L.mol⁻¹.s⁻¹

Em temperaturas mais altas (~ 140 °C), como usadas em síntese, a formação da isonitrila se torna mais importante, podendo ser estimada em 2%. Considerando o grau de incerteza em nossos cálculos, somos levados a pensar que a alta barreira de ativação, combinada com a maior competição devido à formação da isonitrila, seriam os responsáveis pelo rendimento mais baixo no caso da reação com cloretos secundários. Embora não tenha sido reportado a proporção de isonitrila formada na reação do 2-clorobutano com cianeto¹, no caso da reação com 2-bromobutano, foi reportado que o rendimento de nitrila é de 42%, e a mistura reacional apresentou cheiro desagradável, o que é característica da presença de isonitrila.

4.2.4. Conclusão

A reação do íon cianeto com cloretos de alquila secundários é muito mais lenta do que no caso de cloretos primários, e a proporção da isonitrila pode ser bastante significativa neste caso. Estes resultados explicam o rendimento mais baixo observado em reações de síntese de nitrilas secundárias quando comparadas com nitrilas primárias.

Bibliografía

- (1.) Friedman, L.; Shechter, H. Preparation of Nitriles from Halides and Sodium Cyanide. An Advantageous Nucleophilic Displacement in Dimethyl Sulfoxide. **Journal of Organic Chemistry**, v. 25, p. 877-879. 1960.
- (2.) Smiley, R. A.; Arnold, C. Aliphatic Nitriles from Alkyl Chlorides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 25, p. 257-258. 1960.
- (3.) Parker, A. J. Protic-Dipolar Aprotic Solvent Effects on Rates of Bimolecular Reactions. **Chemical Reviews**, v. 69, p. 1-32. 1969.
- (4.) Fang, Y.; Gao, Y.; Ryberg, P.; Eriksson, J.; Kolodziejska-Huben, M.; Dybala-Defratyka, A.; Madhavan, S.; Danielsson, R.; Paneth, P.; Matsson, O.; Westaway, K. C. Experimental and Theoretical Multiple Kinetic Isotope Effects for an S_N2 Reaction. An Attempt to Determine Transition-state Structure and the Ability of Theoretical Methods to Predict Experimental Kinetic Isotope Effects. **Chemistry-A European Journal**, v. 9, p. 2696-2709. 2003.
- (5.) Tomasi, J.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Cappeli, C.; Corni, S. Molecular Properties in Solution Described with a Continuum Solvation Model. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 4, p. 5697. 2002.
- (6.) Tomasi, J.; Cammi, R.; Mennucci, B. Medium Effects on the Properties of Chemical Systems: An Overview of Recent Formulations in the Polarizable Continuum Model (PCM). **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 75, p. 783. 1999.
- (7.) Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J. Ab Initio Study of Solvated Molecules: A New Implementation of the Polarizable Continuum Model. **Chemical Physics Letters**, v. 255, p. 327. 1996.
- (8.) Pliego, J. R.; Riveros, J. M. Gibbs Energy of Solvation of Organic Ions in Aqueous and Dimethyl Sulfoxide Solutions. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 4, p. 1622-1627. 2002.
- (9.) Pliego, J. R.; Riveros, J. M. Parametrization of the PCM Model for Calculating Solvation Free Energy of Anions in Dimethyl Sulfoxide Solutions. **Chemical Physics Letters**, v. 355, p. 543-546. 2002.
- (10.) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V.G.; Montgomery, J. A. J.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millan, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanavakkara, A.; Gonzales, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Chen, W.; Wong, M. W.;

Andres, J. L.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; e Pople, J. A. *Gaussian 98*. [Revision A.9]. 1998. Pittsburgh, PA.

- (11.) Schmidt, M. W.; Baldrige, K. K.; Boatz, J. A.; Elbert, S. T.; Gordon, M. S.; Jensen, J. H.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K. A.; Su, S.; Windus, T. L.; Dupuis, M.; Montgomery, J. A. J. General Atomic and Molecular Electronic-Structure System. **Journal of Computational Chemistry**, v. 14, p. 1347. 1993.
- (12.) Almerindo, G. I.; Pliego, J. R. Ab Initio Study of the S_N2 and E2 Mechanisms in the Reaction between the Cyanide Ion and Ethyl Chloride in Dimethyl Sulfoxide Solution. **Organic Letters**, v. 9, p. 1821-1823. 2005.
- (13.) Tomasi, J.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Cappeli, C.; Corni, S. Molecular Properties in Solution Described with a Continuum Solvation Model. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 4, p. 5697. 2002.
- (14.) Tomasi, J.; Cammi, R.; Mennucci, B. Medium Effects on the Properties of chemical systems: An Overview of Recent Formulations in the Polarizable Continuum Model (PCM). **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 75, p. 783. 1999.
- (15.) Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J. Ab Initio Study of Solvated Molecules: A New Implementation of the Polarizable Continuum Model. **Chemical Physics Letters**, v. 255, p. 327. 1996.
- (16.) Pliego, J. R.; Riveros, J. M. Parametrization of the PCM Model for Calculating Solvation Free Energy of Anions in Dimethyl Sulfoxide Solutions. **Chemical Physics Letters**, v. 355, p. 543-546. 2002.
- (17.) Granovsky, A. A. <http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html>. 2003.
- (18.) Schmidt, M. W.; Baldrige, K. K.; Boatz, J. A.; Elbert, S. T.; Gordon, M. S.; Jensen, J. H.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K. A.; Su, S.; Windus, T. L.; Dupuis, M.; Montgomery, J. A. J. General Atomic and Molecular Electronic-Structure System. **Journal of Computational Chemistry**, v. 14, p. 1347. 1993.

Capítulo 5

Estudo Ab Initio da Reação do Íon CN^- com Cloretos de Etila e Isopropila em Solução de DMSO catalisado pelo 1,4-benzenodimetanol

5.1. Introdução

A síntese de produtos de química fina em nível industrial usualmente envolve reações orgânicas tradicionais, das quais podemos destacar as reações $\text{S}_{\text{N}}2$. Entretanto, a eficiência na execução destas reações está longe de ser ideal, principalmente em uma época onde geração mínima de resíduos é altamente desejável. Os maiores problemas são a competição com reações $\text{E}2$ e a falta de regioseletividade. Desta forma, é altamente desejável o desenvolvimento de novos meios para conduzir esta classe de reações.

Recentemente, Pliego desenvolveu um novo conceito catalítico e utilizou métodos teóricos de alto nível para mostrar que o 1,4-benzenodimetanol (Figura 5.1) é um organocatalisador de reações $\text{S}_{\text{N}}2$ ^{1;2}. Os cálculos de Pliego mostraram que o 1,4-benzenodimetanol catalisa reações de esterificação de carboxilatos com cloretos de alquila primários, resultando em uma aceleração desta reação por um fator de 10^3 a 25°C . Embora também catalise reações $\text{E}2$, seu efeito é maior sobre reações $\text{S}_{\text{N}}2$, aumentando a seletividade do processo. Deste modo, a estrutura básica de uma nova classe de organocatalisadores foi identificada.

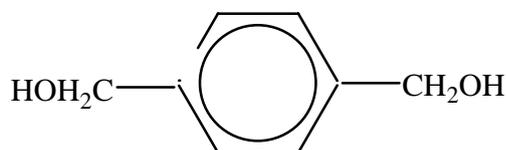
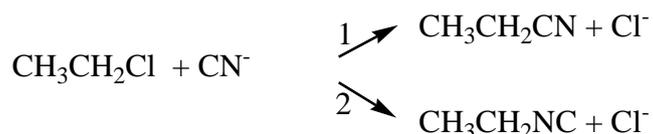


Figura 5.1: 1,4-benzenodimetanol.

No presente trabalho, investigamos a ação deste organocatalisador sobre as reações $\text{S}_{\text{N}}2$ estudadas e apresentadas nos capítulos anteriores. Numa primeira parte, foi investigada a ação do 1,4-benzenodimetanol sobre a reação $\text{S}_{\text{N}}2$ entre o íon cianeto e o cloreto de etila (Esquema 5.1). Vale lembrar que nosso estudo

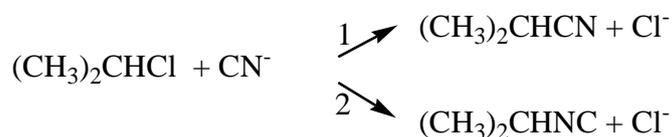
teórico acerca desta reação mostrou que somente a reação 1, que leva à formação da nitrila é observada, o que é de fato verificado experimentalmente. Entretanto, o estudo teórico também mostrou que o caminho levando a isonitrila (reação 2) está a apenas 4,7 kcal/mol acima em termos de energia livre³.

Esquema 5.1



Num segundo momento, foi investigada a ação do 1,4-benzenodimetanol sobre a reação S_N2 entre o íon cianeto e o cloreto de isopropila (Esquema 5.2). Ressaltamos que a reação do íon cianeto com cloretos de alquila secundários é muito mais lenta do que no caso de cloretos primários, e a proporção da isonitrila pode ser bastante significativa neste caso.

Esquema 5.2



5.2. O Conceito Catalítico

A aceleração de reações S_N2 em solventes apróticos pode ser feita através da estabilização seletiva do estado de transição, proporcionando uma diminuição na barreira de energia livre. Esta estabilização pode ser obtida através de duas ligações de hidrogênio ao centro de carga negativa do estado de transição, como mostra a Figura 5.1.

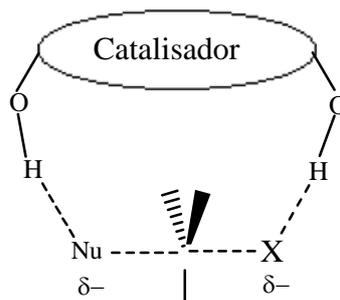


Figura 5.2: Estabilização seletiva do estado de transição

Para evitar a ocorrência da formação de ligações de hidrogênio fortes com o nucleófilo, o 1,4-benzenodimetanol possui uma estrutura que favorece a formação de duas ligações de hidrogênio com o estado de transição, e dificulta a formação de duas ligações de hidrogênio simultâneas com o nucleófilo, evitando dessa forma a diminuição do efeito catalítico. Isto se deve à distância adequada dos grupos hidroxílicos ligados ao anel aromático, como podemos verificar na Figura 5.1.

5.3. Cálculos *ab initio*

As otimizações de geometria e análises das suas respectivas frequências harmônicas foram realizados em nível B3LYP/6-31G(d). Para se obter as energias de ativação, cálculos das energias eletrônicas foram realizados nos níveis MP2/6-311+G(2df,2p) e MP4/6-31G(d). A aproximação de aditividade da energia de correlação foi utilizada para se obter a energia final em nível MP4/6-311+G(2df,2p), através da equação 5.1:

$$E_{\text{MP4/6-311+G(2df,2p)}} \approx E_{\text{MP4/6-31G(d)}} + [E_{\text{MP2/6-311+G(2df,2p)}} - E_{\text{MP2/6-31G(d)}}] \quad (5.1)$$

O efeito do solvente foi incluído através do modelo PCM (Polarizable Continuum Model)⁴⁻⁶, juntamente com a parametrização de Pliego e Riveros desenvolvida para o solvente DMSO^{7;8}. Todos os cálculos *ab initio* em fase gasosa foram realizados utilizando o programa Gaussian 98⁹, enquanto que, para os cálculos PCM e MP4, fez-se uso dos programas Gamess¹⁰ e PC Gamess¹¹, respectivamente.

Os computadores utilizados, assim como os “softwares” foram os mesmos da seção 4.1.2.

5.4. Resultados e Discussão

5.4.1. Íon Cianeto com Cloreto de Etila

Na Figura 5.2 estão mostrados os dois estados de transição S_N2 “complexados” com o catalisador para as reações 1 e 2 (Esquema 5.1), sendo que alguns parâmetros geométricos em Angstrom (Å) estão indicados. Os dados termodinâmicos de reação e ativação, como energia e energia livre em fase gasosa, contribuição do solvente para a energia livre e energia livre em solução, estão apresentados na Tabela 5.1.

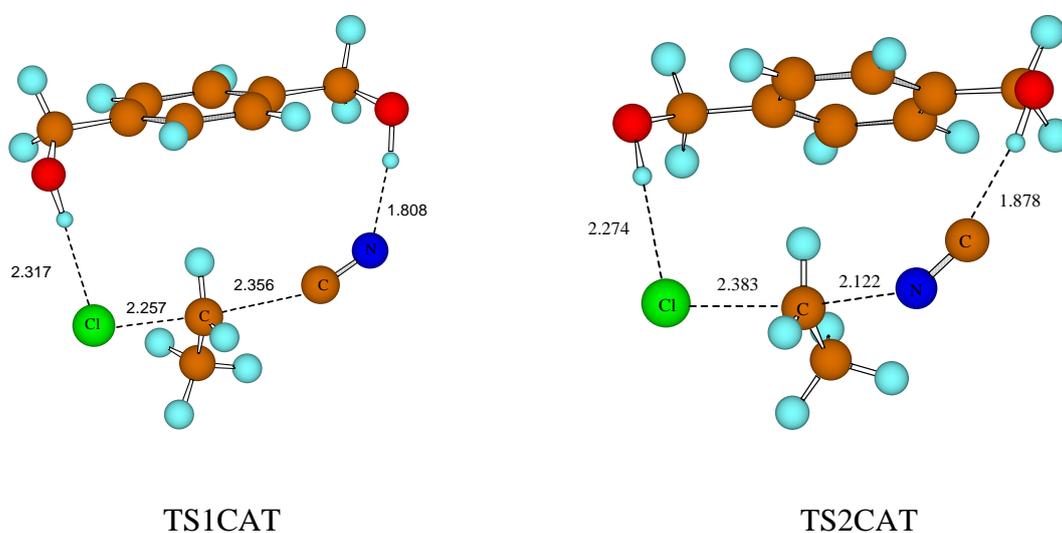


Figura 5.3: Estruturas otimizadas dos estados de transição catalisados.

Na Figura 5.3, temos as estruturas otimizadas para os complexos formados entre o nucleófilo e o catalisador (Cat...CN⁻), e também entre o grupo de saída e o catalisador (Cat...Cl⁻).

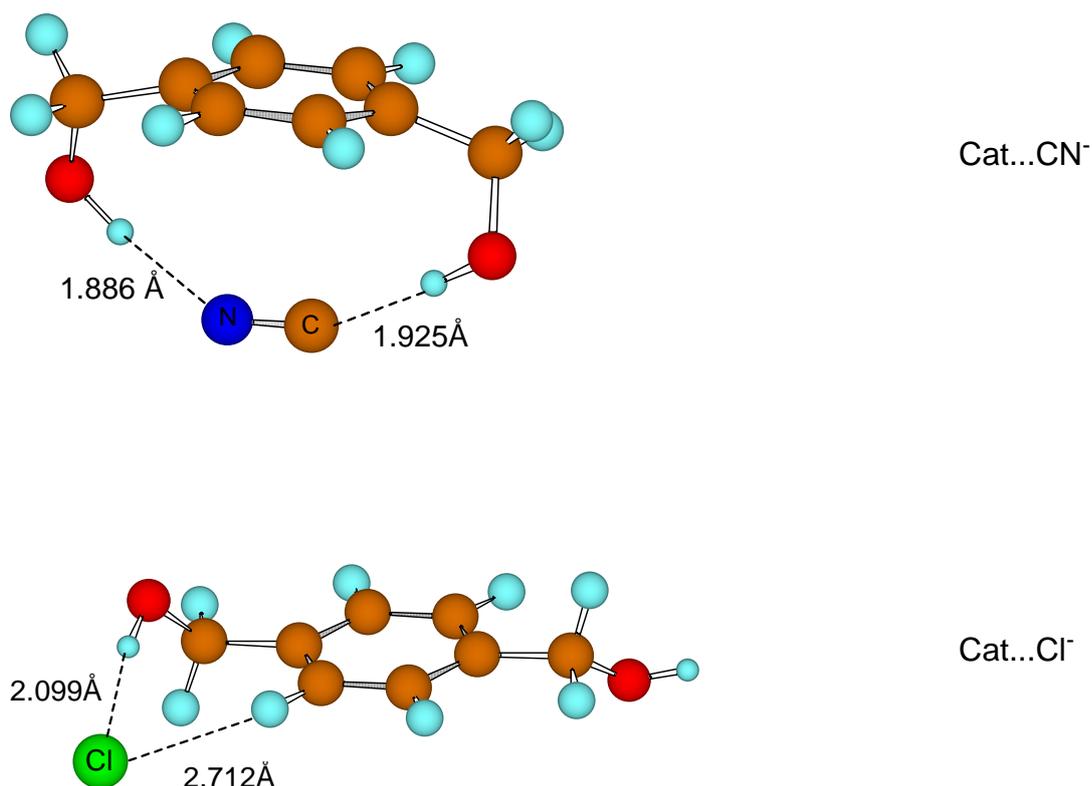


Figura 5.4: Estruturas otimizadas dos complexos formados Cat...CN⁻ e Cat...Cl⁻.

Tabela 5.1: Propriedades termodinâmicas em relação aos reagentes livres.^a

Espécies	ΔE^b	ΔG_g^c	$\Delta\Delta G_{\text{solv}}^d$	ΔG_{sol}^e
CAT...CN ⁻ + CH ₃ CH ₂ Cl	-27,35	-16,53	18,46	1,93
TS1	4,21	10,84	13,88	24,72
TS1CAT	-22,70	-4,39	26,52	22,13
CAT...Cl ⁻ + CH ₃ CH ₂ CN	-53,13	-43,47	9,48	-33,99
CAT + CH ₃ CH ₂ CN + Cl ⁻	-29,84	-25,84	-4,08	-29,91
TS2	7,67	13,88	15,47	29,35
TS2CAT	-18,76	0,25	27,39	27,64
CAT...Cl + CH ₃ CH ₂ NC	-29,91	-20,55	11,43	-9,12
CAT + CH ₃ CH ₂ NC + Cl ⁻	-6,62	-2,92	-2,12	-5,04

^a Unidades em kcal/mol, 298,15K, estado padrão de 1 mol/L. ^b Energia de ativação e reação obtidas em nível MP4/6-311G(2df,2p) para as estruturas otimizadas no nível B3LYP/6-31G(d). ^c Energia livre na fase gasosa. ^d Contribuição do solvente (DMSO). ^e Energia livre em solução.

No processo catalisado, ocorre inicialmente a formação do complexo entre o nucleófilo e o catalisador (Cat..CN⁻). Podemos ver na Figura 5.3 que o íon cianeto forma duas ligações de hidrogênio com o catalisador, mas este se deforma consideravelmente. Esta deformação é importante para não estabilizar muito o complexo e garantir a atividade catalítica. Em termos de energia livre em fase gasosa, o complexo é estável por 16,5 kcal/mol. Entretanto, ao considerarmos o efeito do solvente na formação deste complexo, observamos que o solvente aumenta a energia livre do complexo por 18,5 kcal/mol, resultando que o complexo tem uma energia livre em solução que é 1,9 kcal/mol acima dos reagentes. Desta forma, este não inibe a atividade catalítica. Outras estruturas do complexo foram estudadas, mas o mínimo reportado foi o que está aqui apresentado.

Na próxima etapa do mecanismo catalisado, temos a formação do estado de transição e a sua estabilização através da formação de duas ligações de hidrogênio com o catalisador (Figura 5.2). Em fase gasosa, para a reação que leva à formação da nitrila, o catalisador diminui a barreira em 15,2 kcal/mol. Porém, podemos verificar que, em solução, a barreira diminui em somente 2,6 kcal/mol, e isso se deve ao fato do efeito do solvente ser maior para o caminho catalisado do que para o não catalisado. Para a reação 2 em fase gasosa, temos uma diminuição na barreira de 13,6 kcal/mol. Novamente, o solvente tem um efeito maior sobre o processo catalisado, e a barreira de energia livre em solução diminui por apenas 1,7 kcal/mol.

Com a reação catalisada, temos a formação dos produtos e também a formação do complexo Cat...Cl⁻. O íon cloreto tem o centro de carga no complexo mais exposto ao solvente do que o íon cianeto complexado, o que proporciona uma maior estabilização do complexo Cat...Cl⁻.

O diagrama da energia livre de Gibbs para a reação catalisada e não catalisada entre íon cianeto e o cloreto de etila se encontra na Figura 5.4. Pode ser notado que a diminuição da barreira de energia livre para a reação 1 é de 2,6 kcal/mol. Em outras palavras, a velocidade da reação aumenta por um fator de 10^2 a 25 °C[†].

[†] Concentração do catalisador a 1 mol/L

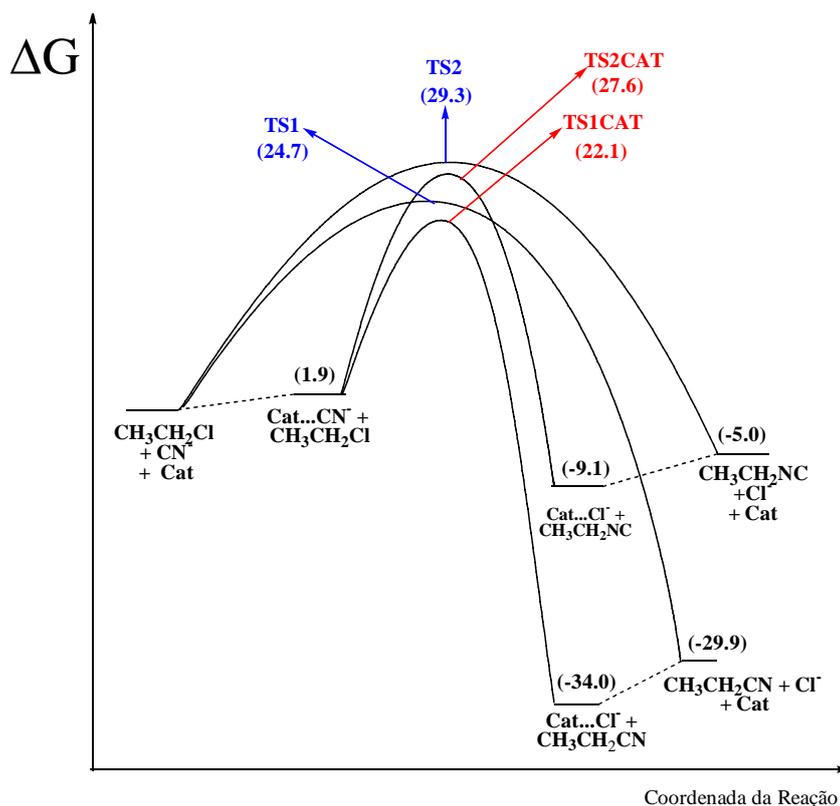


Figura 5.5: Perfil da energia livre da reação entre o íon cianeto e o cloreto de etila catalisada e não catalisada pelo 1,4-benzenodimetanol em DMSO.

Um fato que chama a atenção no presente estudo é o efeito diferenciado do catalisador sobre a formação da nitrila e da isonitrila. Enquanto que, no primeiro, a barreira diminui por 2,6 kcal/mol, no segundo caso, a diminuição é de somente 1,7 kcal/mol. A diferença de 0,9 kcal/mol produz uma indução da formação de nitrila e diminui consideravelmente a formação da isonitrila (por um fator de 5,1 a 25°C). Embora este resultado possa ser de menor importância para cloretos primários, é muito relevante no caso de cloretos secundários, onde a formação da isonitrila parece competir de forma significativa. Deste modo, o presente estudo sugere que o 1,4-benzenodimetanol produz um grau importante de seletividade nas reações do íon cianeto com cloretos de alquila. Na próxima seção, a catálise da reação de cloretos secundários será investigada.

5.4.2. Íon Cianeto com Cloreto de Isopropila

Na Figura 5.5, estão mostrados os dois estados de transição S_N2 “complexados” pelo catalisador para as reações 1 e 2 (Esquema 5.2), sendo que alguns parâmetros geométricos em Angstrom (Å) estão indicados. Os dados termodinâmicos de reação e ativação, como energia e energia livre em fase gasosa, contribuição do solvente para a energia livre e energia livre em solução, estão apresentados na Tabela 5.2.

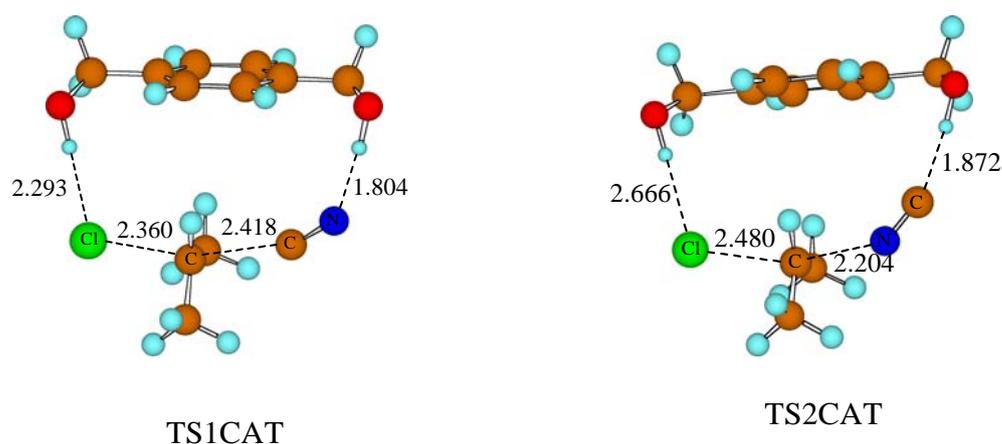


Figura 5.6: Estruturas otimizadas dos estados de transição catalisados.

Tabela 5.2: Propriedades termodinâmicas em relação aos reagentes livres.^a

Espécies	$\Delta E^{\ddagger b}$	$\Delta G_g^{\ddagger c}$	$\Delta \Delta G_{\text{solv}}^{\ddagger d}$	$\Delta G_{\text{sol}}^{\ddagger e}$
CAT...CN ⁻ + (CH ₃) ₂ CHCl	-27,35	-16,53	18,46	1,93
TS1	8,53	14,72	13,26	27,98
TS1CAT	-19,22	-0,87	26,33	25,46
CAT...Cl ⁻ + (CH ₃) ₂ CHCN	-51,25	-41,56	9,71	-31,85
CAT + (CH ₃) ₂ CHCN + Cl ⁻	-27,95	-23,92	-3,85	-27,77
TS2	10,75	16,56	14,75	31,31
TS2CAT	-16,33	2,40	26,75	29,16
CAT...Cl + (CH ₃) ₂ CHNC	-30,34	-21,01	11,56	-9,46
CAT + (CH ₃) ₂ CHNC + Cl ⁻	-7,04	-3,38	-2,00	-5,38

^a Unidades em kcal/mol, 298,15K, estado padrão de 1 mol/L. ^b Energia de ativação e reação obtidas em nível MP4/6-311G(2df,2p) para as estruturas otimizadas no nível B3LYP/6-31G(d). ^c Energia livre na fase gasosa. ^d Contribuição do solvente (DMSO). ^e Energia livre em solução.

Na Figura 5.3 temos as estruturas otimizadas para os complexos formados entre o nucleófilo e o catalisador (Cat...CN⁻), e também para o grupo de saída e o catalisador (Cat...Cl⁻).

Ao considerarmos o mecanismo catalisado, temos a formação do estado de transição, e a sua estabilização através da formação de duas ligações de hidrogênio com o catalisador (Figura 5.5). Em fase gasosa, para a reação que leva à formação da nitrila, a inclusão do catalisador leva a uma diminuição de 15,6 kcal/mol na barreira. Porém, podemos verificar que, em solução, a barreira diminui em somente 2,5 kcal/mol, e isso se deve ao fato do efeito do solvente ser maior para o caminho catalisado do que para o não catalisado. Para a reação 2 em fase gasosa, temos uma diminuição na barreira de 14,2 kcal/mol. Novamente, o solvente tem um efeito maior sobre o processo catalisado, e a barreira de energia livre em solução diminui por apenas 2,2 kcal/mol.

O diagrama da energia livre de Gibbs para a reação catalisada e não catalisada entre íon cianeto e o cloreto de isopropila se encontra na Figura 5.6.

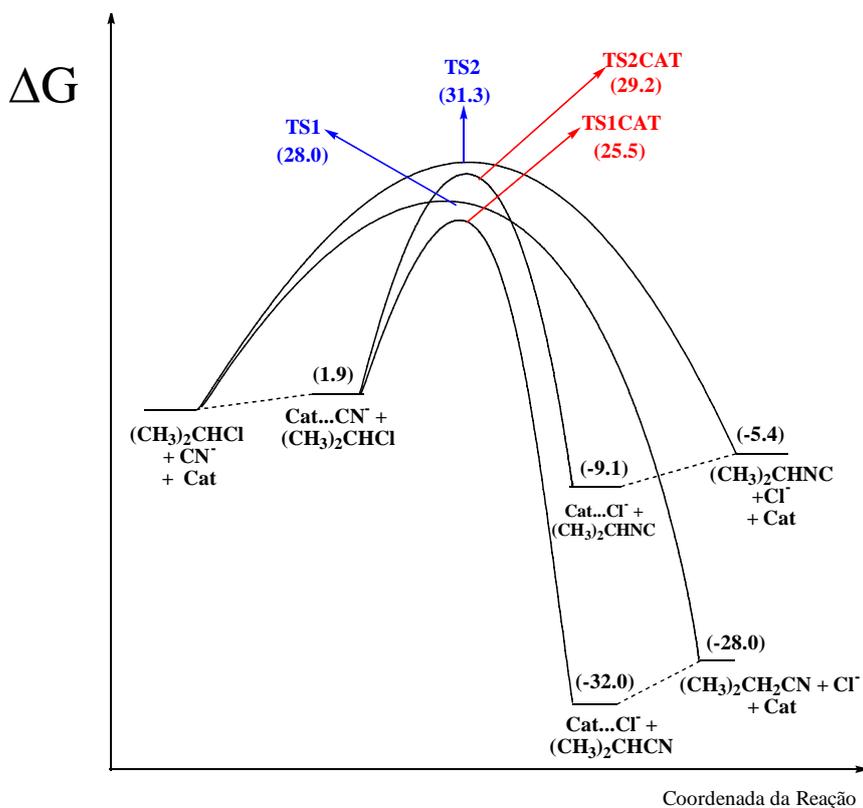


Figura 5.7: Perfil da energia livre da reação entre o íon cianeto e o cloreto de isopropila catalisada e não catalisada pelo 1,4-benzenodimetanol em DMSO.

Verificamos neste estudo que o efeito do catalisador sobre a formação da nitrila e da isonitrila diferem em somente 0,3 kcal/mol. No entanto, ainda que pequeno, temos um aumento relativo na constante cinética de formação da nitrila por um fator de 1,7 a 25 °C. Este resultado pode ser muito significativo quando a formação de isonitrila passa a ser relevante, como nossos estudos sugerem para reações de cloretos secundários. Entretanto, este efeito pode ser potencializado, bastando para isto a inclusão de grupos ativadores de ligação de hidrogênio no fragmento $-\text{CH}_2\text{OH}$, como por exemplo, grupos $-\text{CF}_3$, como mostra a figura 5.7.

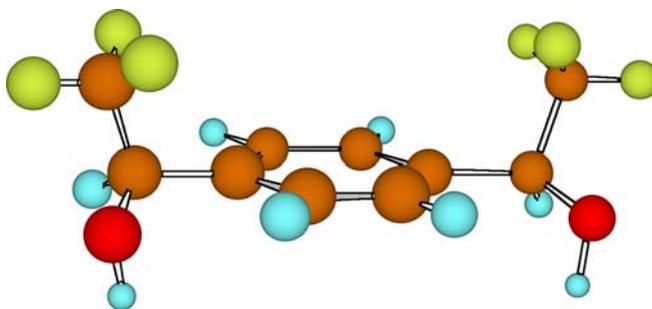


Figura 5.8: Grupos $-\text{CF}_3$ substituindo hidrogênios no fragmento $-\text{CH}_2\text{OH}$ do BDM.

5.5. Conclusão

O BDM é um organocatalisador para reações $\text{S}_{\text{N}}2$ entre o íon cianeto e cloretos de alquila primário e secundário em solventes apróticos. O catalisador diminui a barreira por cerca de 2,5 kcal/mol, aumentando a velocidade das reações por um fator de 10^2 . Entretanto, o efeito catalítico é maior para íons acetato, conforme reportado por Pliego¹. Outro aspecto importante é que o efeito catalítico é mais acentuado para a formação de nitrilas do que de isonitrilas, de modo que pode ser útil para aumentar a seletividade desta reação. A alteração na estrutura básica do 1,4-benzenodimetanol poderia potencializar este efeito, levando a maior seletividade, maior rendimento e menor tempo de reação para formação de nitrilas via reações $\text{S}_{\text{N}}2$. Estudos experimentais nesta área seriam muito bem vindos.

Bibliografía

- (1.) Pliego, J. R. Design of an Organocatalyst for Ion-molecule S_N2 Reactions: A New Solvent Effect on the Reaction Rate Predicted by Ab Initio Calculations. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 239, p. 228-234. 2005.
- (2.) Pliego, J. R. Patent BR PI 0403405-8 **2004**.
- (3.) Almerindo, G. I.; Pliego, J. R. Ab Initio Study of the S_N2 and E2 Mechanisms in the Reaction between the Cyanide Ion and Ethyl Chloride in Dimethyl Sulfoxide solution. **Organic Letters**, v. 9, p. 1821-1823. 2005.
- (4.) Tomasi, J.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Cappeli, C.; Corni, S. Molecular Properties in Solution Described with a Continuum Solvation Model. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 4, p. 5697. 2002.
- (5.) Tomasi, J.; Cammi, R.; Mennucci, B. Medium Effects on the Properties of Chemical Systems: An Overview of Recent Formulations in the Polarizable Continuum Model (PCM). **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 75, p. 783. 1999.
- (6.) Cossi, M.; Barone, V.; Cammi, R.; Tomasi, J. Ab Initio Study of Solvated molecules: A New Implementation of the Polarizable Continuum Model. **Chemical Physics Letters**, v. 255, p. 327. 1996.
- (7.) Pliego, J. R.; Riveros, J. M. Gibbs Energy of Solvation of Organic Ions in Aqueous and Dimethyl Sulfoxide Solutions. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 4, p. 1622-1627. 2002.
- (8.) Pliego, J. R.; Riveros, J. M. Parametrization of the PCM Model for Calculating Solvation Free Energy of Anions in Dimethyl Sulfoxide Solutions. **Chemical Physics Letters**, v. 355, p. 543-546. 2002.
- (9.) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V.G.; Montgomery, J. A. J.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millan, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanavakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. *Gaussian 98*. [Revision A.9]. 1998. Pittsburgh, PA.
- (10.) Schmidt, M. W.; Baldridge, K. K.; Boatz, J. A.; Elbert, S. T.; Gordon, M. S.; Jensen, J. H.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K. A.; Su, S.; Windus, T. L.; Dupuis, M.; Montgomery, J. A. J General Atomic and Molecular Electronic-

Structure System. **Journal of Computational Chemistry**, v. 14, p. 1347. 1993.

- (11.) Granovsky, A. A. <http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html>. 2003.