



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ESTUDO COMPUTACIONAL DA METILAÇÃO DE  
NITRONATOS  $[R^1R^2CNO_2]^-$  EM SOLUÇÃO: MECANISMO E  
SELETIVIDADE**

**Vitocley Bezerra de Moraes**

**RECIFE**

**Janeiro, 2019**

**Vitocley Bezerra de Moraes**

**ESTUDO COMPUTACIONAL DA METILAÇÃO DE  
NITRONATOS  $[R^1R^2CNO_2]^-$  EM SOLUÇÃO: MECANISMO E  
SELETIVIDADE**

Dissertação de mestrado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Química  
como parte dos requisitos para obtenção do  
título de Mestre em Química pela  
Universidade Federal Rural de Pernambuco

**ORIENTADORA: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Juliana Angeiras Batista da Silva  
(CAA -UFPE)**

**CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Ricardo Luiz Longo (dQF -UFPE)**

**CO-ORIENTADOR: Dr. Ayyaz Mahmood (dQF -UFPE)**

**RECIFE**

**Janeiro, 2019**



**Vitocley Bezerra de Moraes**

**ESTUDO COMPUTACIONAL DA METILAÇÃO DE  
NITRONATOS  $[R^1R^2CNO_2]^-$  EM SOLUÇÃO: MECANISMO E  
SELETIVIDADE**

DISSERTAÇÃO AVALIADA E APROVADA PELA BANCA EM

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Juliana Angeiras Batista da Silva (CAA-UFPE)

Orientadora

---

Prof. Dr<sup>o</sup>. Ricardo Luiz Longo (dQF-UFPE)

Co-Orientador

Banca Examinadora:

---

Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>o</sup>. Juliano Carlo Rufino de Freitas (CES – UFCG)

1<sup>o</sup> Examinador (a)

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Elizete Ventura do Monte (CCEN – UFPB)

2<sup>o</sup> Examinador (a)

---

Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>o</sup>. Hécio José Batista (DQ-UFRPE)

Suplente

## Dedicatória

Dedico este trabalho a uma pessoa simples do interior de Pernambuco, da cidade de Buenos Aires, anteriormente conhecida como Jacu. Era cortador de cana de açúcar, veio ao Recife buscar melhoria de vida. Construiu sua família ao lado de uma mulher batalhadora que começou a vida de trabalho ainda na infância, 9 anos de idade. Juntos em um bar de nome Come em Pé, no bairro de Peixinhos em Olinda, pessoas iletradas educaram e sustentaram 6 filhos, sendo o terceiro mais velho este que faz a presente dedicatória. Jonas do Come em Pé, como era assim conhecido, terminou sua jornada nessa terra em 4 de agosto de 2018, após muitas lutas de internações hospitalares. Eternas saudades e lembranças nos restaram, mas exemplo de trabalho, honestidade e humanidade nos relegou. Uma poesia em seu funeral foi recitada de autoria deste filho que o homenageia nesse trabalho de dissertação, e adaptado pelo poeta Silvano Lira, “Jonas Guerreiro na Vida, Gigante na Morte”. É o mote que define a personalidade desse homem. Grato porque da sua maneira nos ajudou a sermos os cidadãos que somos, lembro-me do orgulho que o mesmo tinha ao me referir a seus clientes: “este é o meu professor”. Obrigado Pai, por tudo que você fez em vida contribuindo para minha formação, certamente você estaria muito mais orgulhoso dessa nova etapa cumprida em minha jornada.

“A vida é uma peça de teatro que não permite ensaios. Por isso, cante, chore, dance, ria e viva intensamente, antes que a cortina se feche e a peça termine sem aplausos”.

Charlie Chaplin

## Agradecimentos

À Deus, por sua bondade em todo tempo e sua infinita graça. Aos meus pais, Jonas Bezerra de Moraes (*In Memoriam*) e Valtenice Maria da Conceição, pelo amor a mim devotado durante toda a minha vida, seus ensinamentos e exemplos de honestidade e trabalho são seus maiores legados. À minha esposa, Mayanne, por seu companheirismo, paciência e pelo encorajamento para continuar estudando, pois em alguns momentos difíceis precisei parar, mas seu apoio me fez tomar o caminho de volta e chegar à conclusão deste trabalho. Aos meus filhos Sophia e Vinícius, certamente as maiores motivações pra retomar o caminho da pós-graduação. Aos meus orientadores Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Juliana Angeiras e Prof. Dr. Ricardo Longo, pelo privilégio a mim concedido por fazer parte nesse período do conceituado grupo de Química Teórica e Computacional do DQF/UFPE. Além disso, pelo privilégio da orientação por grandes professores, excelentes pesquisadores e, acima de tudo, verdadeiros pais científicos. Ao pesquisador Dr. Ayyaz Mahmood por ter contribuído bastante no desenvolvimento deste trabalho logo em seu início na co-orientação. Ao Professor Hélcio José Batista, por ter cedido um espaço e acesso as máquinas em seu laboratório de Química Teórica (LAQTEO), facilitando a realização deste estudo. Aos pesquisadores Dr. Yaicel Proenza e MSc. Eivson Darlivam, pela amizade e por tirarem bastantes dúvidas quanto ao uso do SO Linux Ubuntu, além de resolverem problemas de acesso aos clusters Mangue e Newman quando surgiam. Aos amigos do LAQTEO, Rodrigo Barroncas e Lucas Belém pelos estudos em grupo das disciplinas do curso. Aos meus amigos de trabalho, Edmilson Ramos, Lidiane Lima, Prof. Alex Silva, Prof. Luciano Azevedo, Arquimedes Moraes e Jaqueline Morais, pelo companheirismo e parcerias estabelecidas nesse período. À todos que de maneira direta ou indireta participaram dessa formação, minha profunda gratidão.

## Resumo

Nitronatos são nucleófilos ambidentados obtidos pela desprotonação de organonitratos e são importantes intermediários em síntese orgânica na formação de ligação C–C e C–O. Neste trabalho foi realizado um estudo computacional das reações de metilação de nitronatos do tipo  $[R^1R^2CNO_2]^-$  com os agentes metilantes  $CH_3Cl$ ,  $CH_3I$ ,  $(CH_3)_3O^+$  e MeOBs ( $p\text{-BrPhSO}_3CH_3$ ), em fase gás e em solução (DCM, THF,  $CCl_4$  e DMF), com o objetivo de se investigar os fatores relevantes para a determinação da regioseletividade (*O*-metilação versus *C*-metilação) e da esterosseletividade (*E:Z*) na *O*-metilação, tanto para alquilnitronatos (em que  $R^1 = H$ ,  $R^2 = CH_3$ ) quanto para arilnitronatos (em que  $R^1 = H$ ,  $R^2 = X\text{-Ph}$  com  $X = H, MeO$  e  $NO_2$ ). Foram utilizados métodos baseados na teoria do funcional de densidade (DFT), em particular, o funcional M06-2X, e o efeito do solvente foi considerado com o modelo de solvatação SMD. O estudo revelou que alquilnitronatos reagindo com agentes metilantes cujo átomo de carbono central é um ácido mais macio, por exemplo,  $CH_3I$ , têm o caminho da *C*-metilação como preferencial cinética e termodinamicamente, pois o átomo de carbono no nitronato é uma base mais macia que os átomos de oxigênio. Mudando-se a natureza do agente metilante para ácidos mais duros, muda-se a regioseletividade *C:O*, pois o caminho da *O*-metilação passa a ser cineticamente preferencial. Também, os efeitos do solvente nas seletividades das reações não podem ser desconsiderados, uma vez que, para o sistema  $[R^1R^2CNO_2]^- + CH_3Cl$ , cresce a tendência para a *O*-metilação quando aumenta a polaridade do solvente aprótico, sendo este mecanismo cineticamente preferencial. Também devido à estabilização dos produtos pelo efeito solvente, tanto os produtos da *C*-metilação, quanto os produtos da *O*-metilação são bastante exergônicos, de modo que a dependência da seletividade (determinada a partir das diferenças na altura das barreiras de ativação) nas reações, torna-se maior. Para os arilnitronatos em fase gás e em solução, a reação ocorre preferencialmente com ataque do carbono do agente metilante pelo oxigênio do nucleófilo, sendo as energias de ativação da *O(E)*-metilação menores. Isto pode ser atribuído à conjugação entre o anel aromático e o carbânion do nitronato, visto que a reatividade nucleofílica decresce com a delocalização de cargas, tornando o ataque pelo carbono menos reativo. No entanto, com o agente metilante  $CH_3I$ , a seletividade da reação continua tendo o canal da *C*-metilação como preferencial cinética e termodinamicamente em fase gás. Isto mostra uma predominância do efeito do agente metilante sobre o efeito dos grupos  $R^1$  e  $R^2$  no nitronato. Grupo doador de elétrons ligado ao anel aromático na posição *para* estabiliza ainda mais o estado de transição da *O*-metilação em relação ao da *C*-metilação, em concordância com as observações experimentais. Logo, a metodologia computacional utilizada consegue reproduzir as tendências observadas experimentalmente e nos estudos teóricos e computacionais disponíveis na literatura.

**Palavras Chaves:** nitronatos, mecanismos, S<sub>N</sub>2, seletividade, DFT, SMD, e PES.

## Abstract

Nitronates are ambidentate nucleophiles obtained by deprotonation of organonitrates and are important intermediates in organic synthesis in the formation of C-C and C-O bonding. In this work, a computational study of the nitronate methylation reactions of type  $[R^1R^2CNO_2]^-$  with the methylating agents CH<sub>3</sub>Cl, CH<sub>3</sub>I, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>O<sup>+</sup> and MeOBs (p-BrPhSO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), in gas phase and in solution (DCM, THF, CCl<sub>4</sub> and DMF), in order to investigate the relevant factors for the determination of regioselectivity (*O*-methylation versus *C*-methylation) and esteroselectivity (*E:Z*) in *O*-methylation, both for alkylnitronates (where R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub>) and for arylnitronates (where R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = X-Ph with X = H, MeO and NO<sub>2</sub>). We have used methods based on density functional theory (DFT), in particular the functional M06-2X, were used, and the solvent effect was considered with the SMD solvation model. The study has shown that alkylnitronates reacting with methylating agents whose central carbon atom is a softer acid, for example CH<sub>3</sub>I, have the *C*-methylation pathway as kinetic and thermodynamically preferred, since the carbon atom in the nitronate is a softer base than the oxygen atoms. By changing the nature of the methylating agent to harder acids, the *C:O* regioselectivity is changed, since the *O*-methylation pathway becomes kinetically preferential. Also, the effects of the solvent on the selectivities of the reactions can not be disregarded, since for the  $[R^1R^2CNO_2]^- + CH_3Cl$  system the tendency for *O*-methylation increases when the polarity of the aprotic solvent increases, this mechanism being kinetically preferential. Also due to the stabilization of the products by the solvent effect, both the *C*-methylation products and the *O*-methylation products are quite exergonic, so that the dependence of the selectivity (determined from differences in the height of the activation barriers) in the reactions, it becomes larger. For the arylnitronates in the gas phase and in solution, the reaction occurs preferentially with the attack of the carbon of the methylating agent by the oxygen of the nucleophile, the energies of activation of *O(E)*-methylation being smaller. This can be attributed to the conjugation between the aromatic ring and the carbanion of the nitronate, as the nucleophilic reactivity decreases with the delocalization of charges, making the attack by the carbon less reactive. However, with the CH<sub>3</sub>I methylating agent, the selectivity of the reaction continues to have the *C*-methylation channel as kinetic preferential and thermodynamically in the gas phase. This shows a predominance of the effect of the methylating agent on the effect of the R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> groups on the nitronate. Electron donor group attached to the aromatic ring at the *para* position further stabilize the transition state of *O*-methylation over that of *C*-methylation, in accordance with the experimental observations. Therefore, the computational methodology used



can reproduce the trends observed experimentally and in the theoretical and computational studies available in the literature.

**Keywords:** nitronates, mechanisms,  $S_N2$ , selectivity, DFT, SMD and PES.

## Sumário

1. Introdução.....	19
2. Objetivos.....	23
2.1 Objetivo Geral.....	23
2.2 Objetivos Específicos.....	23
3. Fundamentação Teórica.....	24
3.1 Efeito do Solvente e a Reatividade Intrínseca.....	24
3.2 Natureza do solvente.....	26
3.3 Reatividade química: cinética e termodinâmica de mecanismos de reação.....	28
3.4 Reações de Substituição Nucleofílica $S_N$ .....	30
3.5 Teoria HSAB.....	36
3.6 Controle cinético versus termodinâmico na formação dos produtos.....	37
3.7 Nitronatos.....	39
4. Metodologia.....	44
4.1 Métodos de Estrutura Eletrônica.....	44
4.1.1 Método Hartree-Fock.....	46
4.1.2 Métodos Pós-Hartree-Fock.....	49
4.2 Teoria do Funcional de Densidade.....	53
4.3 Conjuntos de Função de Base.....	56
4.3.1 Bases de Pople.....	57
4.3.2 Funções de base consistentes com a correlação.....	58
4.4 Efeito do Solvente – Modelo SMD.....	59
4.5 Metodologia Estática.....	63
4.5.1 Superfícies de Energia Potencial.....	64
4.5.2 Teorias do Estado de Transição (TST) e RRKM.....	65
4.6 Procedimento Computacional.....	68
5. Resultados e Discussão.....	73

5.1. Reações $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Y}$ .....	74
5.1.1 Estruturas moleculares.....	74
5.1.2 Perfis de energia potencial das reações.....	84
5.2 Sistemas $[\text{PhCHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Y}$ (Y = Cl, I e <i>p</i> -BrPhSO <sub>3</sub> ).....	109
5.2.1 Estruturas Moleculares das Reações.....	109
5.2.2 Perfis de Energia das Reações.....	113
5.3 Efeito do Grupo Substituente.....	120
6. Considerações Finais.....	126
7. Referências bibliográficas.....	130

## Lista de siglas e abreviaturas

Aug	Argumento de conjunto de funções difusas
B2PLYP	Becke (B) duplamente Híbrido (2) Parameter Lee, Yang e Parr
B3LYP	Becke 3-parameter Lee-Yang-Parr
BOA	<i>Born-Oppenheimer Approximation</i>
CBS	Complete Basis Set
CC	Coupled Cluster
cc	Consistência na correlação
CCl <sub>4</sub>	tetraclorometano
CCSD(T)	CC with Single and Double excitations with Perturbative Triples
CI	<i>configuration interaction</i>
DCM	Diclorometano
DFA	<i>Density Functional Approximations</i>
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
DMF	N,N-Dimetilformamida
FT ICR	Fourier transform ion cyclotron resonance
GGA	Generalized Gradient Approximation
GTO	<i>Gaussian Type Orbitals</i>
HF	<i>Hartree-Fock</i>
HSAB	<i>Hard and Soft Acids and Bases</i>
IRC	<i>Intrinsic Reaction Coordinate</i>
LDA	Local Density Approximation
M06-2X	M06 with doubled HF Exchange (2X)
MBPT	<i>Many-Body Perturbation Theory</i>
MeOBs	<i>p</i> -bromo-benzenossulfonato de metila
MP2	Møller Plesset de segunda ordem
NPE	<i>Nonhomogeneous Poisson Equation</i>
P	<i>Products</i>
PC	<i>Products Complex</i>
PC@C	Complexo dos Produtos no canal da C-metilação
PC@O (E)	Complexo dos Produtos no canal da O (E)-metilação
PC@O (Z)	Complexo dos Produtos no canal da O (Z)-metilação
PCM	<i>Polarizable Continuum Model</i>

PEP	<i>Potential Energy Profile</i>
PES	Potential Energy Surface
pV	Polarized Valence
R	<i>Reactants</i>
RC	<i>Reactants Complex</i>
RC@C	Complexo dos Reagentes no canal da C-metilação
RC@O (E)	Complexo dos Reagentes no canal da O (E)-metilação
RC@O (Z)	Complexo dos Reagentes no canal da O (Z)-metilação
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RRKM	Rice-Ramspeger-Kassel-Marcus
SCF	Self-Consistent Field
SCRf	<i>Self-Consistent Reaction Field</i>
S <sub>N</sub> 1	Substituição Nucleofílica unimolecular (1)
S <sub>N</sub> 2	Substituição Nucleofílica Bimolecular (2)
STO	<i>Slater Type Orbitals</i>
THF	tetraidrofurano
TS	<i>Transition State</i>
TS@C	Estado de Transição no canal da C-metilação
TS@O (E)	Estado de Transição no canal da O (E)-metilação
TS@O (Z)	Estado de Transição no canal da O (Z)-metilação
TST	Transition State Theory
TZ	Tripo-Zeta

## Lista de Figuras e Tabelas

<b>Figura 1.1</b> Esquema da reação de alquilação de nitronatos enfatizando a regioselectividade: C-alquilação e O-alquilação, na qual para esta última, pode-se obter produtos com estereoquímica <i>E</i> e/ou <i>Z</i> .....	20
<b>Figura 1.2</b> p-Bromo-benzenossulfonato de metila (MeOBs).....	21
<b>Figura 3.1</b> Esquema de reação dos efeitos mecanísticos do solvente. Extraído de (PLIEGO JR.; RIVEROS, 2002).....	25
<b>Figura 3.2</b> PEP de um mecanismo de reação íon-dipolo S <sub>N</sub> 2 nas em: a) fase gás, b) solvente aprótico e c) solvente prótico. Adaptado de (GARVER et al., 2010).....	28
<b>Figura 3.3</b> Perfil de energia do mecanismo S <sub>N</sub> 2 em fase gás e em solução da reação termoneutra íon-molécula. Adaptado de (CHABINYC et al., 1998). ....	32
<b>Figura 3.4</b> Perfil de energia potencial de uma reação S <sub>N</sub> 2 exotérmica em fase gás com barreira central. Adaptado de (LAERDAHL; UGGERUD, 2002).....	33
<b>Figura 3.5</b> Caminhos de reação S <sub>N</sub> 2 tipo Walden (backside) e com retenção de configuração (frontside). Adaptado de (BENTO; BICKELHAUPT, 2008). ....	34
<b>Figura 3.6</b> Ilustração dos principais pontos estacionários na superfície de energia potencial de um mecanismo S <sub>N</sub> 2 em fase gás e as estruturas associadas. Adaptado de (MAHMOOD, 2015). ....	35
<b>Figura 3.7</b> Diagrama de energia representando a formação de produtos obtidos por meio de um mecanismo reacional com controle termodinâmico e com controle cinético. Adaptado de (MAHMOOD, 2015). ....	38
<b>Figura 3.8</b> Reações regioselectivas de cetonas assimétricas após desprotonação por base (B <sup>-</sup> ), com intermediários enolatos (1) e (2), gerando produtos regioisoméricos (1) e (2) com o eletrófilo E.....	39
<b>Figura 3.9</b> Reação de Henry ou nitro-aldol, ataque nucleofílico pelo carbânion do nitronato. ....	40
<b>Figura 3.10</b> Fragmento 1,3-dipolar e reações cíclicas. Adaptado de (IOFFE, 2008). ....	41
<b>Figura 3.11</b> Nitronatos receptores de ligação de hidrogênio com biomoléculas de tio-uréia (1) e de bicíclis guanidíneos (2). Extraído de (LINTON; GOODMAN; HAMILTON, 2000). ...	41
<b>Figura 3.12</b> Tautomerismo aci-nitro ou triângulo de Hantzsch. Extraído de (IOFFE, 2007). ....	42
<b>Figura 3.13</b> Aumento da constante de velocidade relativa associada à C-metilação com o aumento do impedimento estérico no carbânion em fase gás. Adaptado de (MAHMOOD, 2015). ....	43

<b>Tabela 4.1</b> Constantes dielétricas e classificação da natureza polar dos solventes. ....	44
<b>Figura 4.1</b> Superfície de energia potencial dos movimentos nucleares. Extraído de (SZABO; OSTLUND, 1996).....	46
<b>Figura 4.2</b> Solvatação pelo modelo do contínuo dielétrico da molécula do formaldeído. Extraído de (PLIEGO JR., 2006).....	61
<b>Figura 4.3</b> Representação topológica da superfície de energia potencial (PES). Os pontos amarelos são os pontos críticos, denotando máximos e mínimos, linhas em vermelho são as coordenadas de reação intrínsecas (IRCs). Extraído de (PROENZA, 2016). ....	64
<b>Figura 5.1.1 a</b> Estruturas dos pontos estacionários dos canais de reação $S_N2@C$ , $S_N2@OE$ e $S_N2@OZ$ para a reação $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Cl}$ , obtidos com o nível de teoria M06-2X/6-31+G(d). Distâncias de ligação em $10^{-10}$ m (Å).....	75
<b>Figura 5.1.1 b</b> Estruturas dos pontos estacionários dos canais de reação $S_N2@C$ , $S_N2@OE$ e $S_N2@OZ$ para a reação $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Cl}$ , obtidos com o nível de teoria B2PLYP/6-31+G(d). Distâncias de ligação em $10^{-10}$ m (Å).....	76
<b>Figura 5.1.2</b> Estruturas dos pontos estacionários dos canais de reação $S_N2@C$ , $S_N2@OE$ e $S_N2@OZ$ para a reação $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{I}$ , obtidos com o nível de teoria M06-2X/LANL2DZdp(I)/6-31+G(d). Distâncias de ligação em $10^{-10}$ m (Å).....	77
<b>Figura 5.1.3</b> Estruturas dos pontos estacionários dos canais de reação $S_N2@C$ , $S_N2@OE$ e $S_N2@OZ$ para a reação $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + (\text{CH}_3)_3\text{O}^+$ , obtidos com o nível de teoria M06-2X/6-31+G(d). Distâncias de ligação em $10^{-10}$ m (Å).....	78
<b>Figura 5.1.4</b> Estruturas dos pontos estacionários dos canais de reação $S_N2@C$ , $S_N2@OE$ e $S_N2@OZ$ para a reação $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + p\text{-BrPhSO}_3\text{CH}_3$ (MeOBs), obtidos com o nível de teoria M06-2X/6-31+G(d). Distâncias de ligação em $10^{-10}$ m (Å).....	79
<b>Tabela 5.1.1.1</b> Frequências imaginárias ( $\text{cm}^{-1}$ ) calculadas no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d) para os estados de transição relativos aos mecanismos $S_N2@C$ , $S_N2@OE$ e $S_N2@OZ$ das reações em fase gás do $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^-$ com diferentes agentes metilantes.....	83
<b>Figura 5.1.5</b> Natureza planar da metila intermediária (no TS), movimento ‘guarda-chuva’, nos mecanismos $S_N2@C$ , $S_N2@OE$ e $S_N2@OZ$ . ....	84
<b>Tabela 5.1.2.1</b> Variação na energia de Gibbs entre o complexo dos reagentes e os reagentes separados ( $\Delta_{RC}G$ ), energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) e energia de Gibbs de reação (em $\text{kJ mol}^{-1}$ ), para a reação $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Cl}$ obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/6-31+G(d) e B2PLYP/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica,	

M06-2X/aug-cc-pVTZ e B2PLYP/aug-cc-pVTZ, para os cálculos das energias eletrônicas absolutas, e B3LYP/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação. .... 87

**Tabela 5.1.2.2** Variação na energia de Gibbs entre o reagente complexo e os reagentes separados ( $\Delta_{RC}G$ ), energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) e energia de Gibbs de reação (em  $\text{kJ mol}^{-1}$ ), para a reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{I}$  obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/LANL2DZdp(I)/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ e -PP(I), para os cálculos das energias eletrônicas absolutas, e B3LYP/LANL2DZdp(I)/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação. .... 89

**Tabela 5.1.2.3** Variação na energia de Gibbs entre o reagente complexo e os reagentes separados ( $\Delta_{RC}G$ ), energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) e energia de Gibbs de reação (em  $\text{kJ mol}^{-1}$ ), para a reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + (\text{CH}_3)_3\text{O}^+$  obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ, para os cálculos das energias eletrônicas absolutas, e B3LYP/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação. .... 90

**Tabela 5.1.2.4** Variação na energia de Gibbs entre o reagente complexo e os reagentes separados ( $\Delta_{RC}G$ ), energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) e energia de Gibbs de reação (em  $\text{kJ mol}^{-1}$ ), para a reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{MeOBS}$  obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ, para os cálculos das energias eletrônicas absolutas, e B3LYP/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação. .... 91

**Figura 5.1.7** Comparação dos perfis de energia potencial para a reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Cl}$  em fase gás e solução: DCM (a), THF (b),  $\text{CCl}_4$  (c) e DMF (d), obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ, para os cálculos das energias eletrônicas, e B3LYP/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação. As energias em destaque estão em  $\text{kJ mol}^{-1}$ . .... 93

**Figura 5.1.8** Perfis de energia potencial para a reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{I}$  em fase gás e solução: DCM (a), THF (b),  $\text{CCl}_4$  (c) e DMF (d), obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/LANL2DZdp(I)/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ e -PP(I), para os cálculos das energias eletrônicas, e B3LYP/LANL2DZdp(I)/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação. Energias em  $\text{kJ mol}^{-1}$ . .... 95

**Figura 5.1.9** Comparação dos perfis de energia potencial para a reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{Me}_3\text{O}^+$  em fase gás e solução: DCM (a), THF (b),  $\text{CCl}_4$  (c) e DMF (d), obtidos nos níveis de



teoria: M06-2X/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ, para os cálculos das energias eletrônicas absolutas, e B3LYP/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação. Energias em $\text{kJ mol}^{-1}$ .....	97
<b>Figura 5.1.10</b> Perfis de energia potencial para a reação $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + p\text{-BrPhSO}_3\text{CH}_3$ em fase gás e solução: DCM (a), THF (b), $\text{CCl}_4$ (c) e DMF (d), obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ, para os cálculos das energias eletrônicas absolutas, e B3LYP/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação. Energias em $\text{kJ mol}^{-1}$ .....	99
<b>Figura 5.2.1</b> Estruturas dos pontos estacionários dos canais de reação $\text{S}_{\text{N}}2@C$ , $\text{S}_{\text{N}}2@OE$ e $\text{S}_{\text{N}}2@OZ$ para a reação $[\text{PhCHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Cl}$ , obtidos com o nível de teoria M06-2X/6-31+G(d). Distâncias de ligação em $10^{-10}$ m (Å).....	110
<b>Figura 5.2.2</b> Estruturas dos pontos estacionários dos canais de reação $\text{S}_{\text{N}}2@C$ , $\text{S}_{\text{N}}2@OE$ e $\text{S}_{\text{N}}2@OZ$ para a reação $[\text{PhCHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{I}$ , obtidos com o nível de teoria M06-2X/LANL2DZdp(I)/6-31+G(d). Distâncias de ligação em $10^{-10}$ m (Å).....	111
<b>Figura 5.2.3.</b> Estruturas dos pontos estacionários dos canais de reação $\text{S}_{\text{N}}2@C$ , $\text{S}_{\text{N}}2@OE$ e $\text{S}_{\text{N}}2@OZ$ para a reação $[\text{PhCHNO}_2]^- + \text{MeOBs}$ , obtidos com o nível de teoria M06-2X/6-31+G(d). Distâncias de ligação em $10^{-10}$ m (Å).....	112
<b>Tabela 5.2.2.1</b> Variação na energia de Gibbs entre o reagente complexo e os reagentes separados ( $\Delta_{\text{RC}}G$ ), energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) e energia de Gibbs de reação (em $\text{kJ mol}^{-1}$ ), para a reação $[\text{PhCHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Cl}$ obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ, para os cálculos das energias eletrônicas absolutas, e B3LYP/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação.....	114
<b>Figura 5.2.4</b> Híbridos de ressonância do carbânion do nitronato com o anel aromático.....	116
<b>Tabela 5.2.2.2</b> Variação na energia de Gibbs entre o reagente complexo e os reagentes separados ( $\Delta_{\text{RC}}G$ ), energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) e energia de Gibbs de reação (em $\text{kJ mol}^{-1}$ ), para a reação $[\text{PhCHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{I}$ obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/LANL2DZdp(I)/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ e -PP(I), para os cálculos das energias eletrônicas absolutas, e B3LYP/LANL2DZdp(I)/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação.....	117
<b>Tabela 5.2.2.3</b> Variação na energia de Gibbs entre o reagente complexo e os reagentes separados ( $\Delta_{\text{RC}}G$ ), energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) e energia de Gibbs de reação (em $\text{kJ mol}^{-1}$ ), para a reação $[\text{PhCHNO}_2]^- + \text{MeOBs}$ obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/6-	

31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/6-311++G(d,p), para os cálculos das energias eletrônicas absolutas, e B3LYP/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação..... 118

**Tabela 5.3.1.** Energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) e, entre parênteses, energia de Gibbs de reação ( $\Delta_r G$ ) (ambos em  $\text{kJ mol}^{-1}$ ) das reações  $[\text{XArCHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Cl}$  (X = H, *p*-MeO e *p*-NO<sub>2</sub>) obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ, para os cálculos das energias eletrônicas absolutas, e B3LYP/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação em DCM..... 121

**Tabela 5.3.2** Energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) e, entre parênteses, energia de Gibbs de reação ( $\Delta_r G$ ) (ambos em  $\text{kJ mol}^{-1}$ ) das reações  $[\text{XArCHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Cl}$  (X = H, *p*-MeO e *p*-NO<sub>2</sub>) obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ, para os cálculos das energias eletrônicas absolutas, e B3LYP/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação em THF. .... 123

**Tabela 5.3.3** Energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) e, entre parênteses, energia de Gibbs de reação ( $\Delta_r G$ ) (ambos em  $\text{kJ mol}^{-1}$ ) das reações  $[\text{XArCHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Cl}$  (X = H, *p*-MeO e *p*-NO<sub>2</sub>) obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ, para os cálculos das energias eletrônicas absolutas, e B3LYP/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação em CCl<sub>4</sub>. .... 124

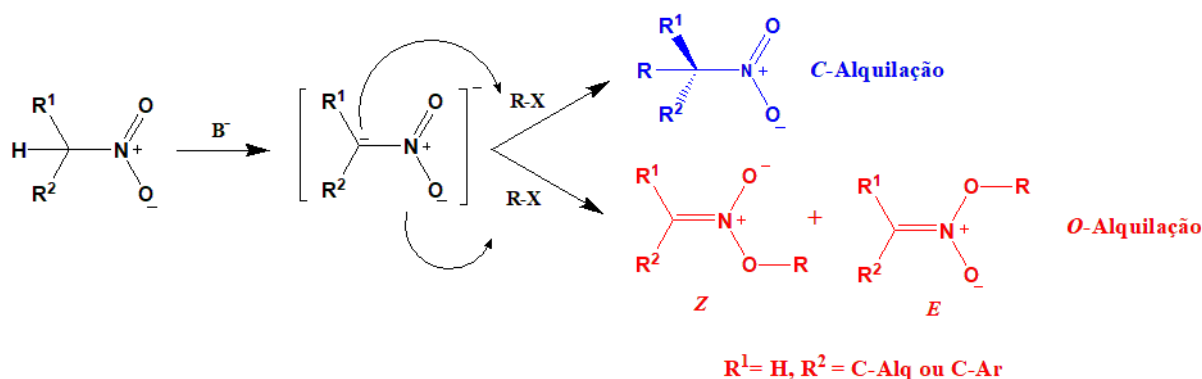
**Tabela 5.3.4.** Energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) e, entre parênteses, energia de Gibbs de reação ( $\Delta_r G$ ) (ambos em  $\text{kJ mol}^{-1}$ ) das reações  $[\text{XArCHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Cl}$  (X = H, *p*-MeO e *p*-NO<sub>2</sub>) obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ, para os cálculos das energias eletrônicas absolutas, e B3LYP/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação em DMF. .... 124

## 1. Introdução

O estudo das tendências na reatividade química e sua correlação com parâmetros moleculares e estruturais é um dos principais objetivos da físico-química orgânica. Dados de velocidades de reação tem se acumulado ao longo dos anos através do suporte experimental para propor mecanismos de reação. Por outro lado, o aporte teórico e computacional tem produzido métodos cada vez mais sofisticados para cálculos de reatividade química que minimizam as discrepâncias entre dados teóricos e experimentais, permitindo uma maior interação entre teoria e experimento (RIVEIROS et al., 1985). Assim, compreender como os mecanismos de reação estão correlacionados com as propriedades moleculares (perfis energéticos e efeitos estruturais) e grandezas macroscópicas - seletividade e cinética (HASE, 1994; HENRIKSEN; HANSEN, 2008) permite entender os fatores que controlam a seletividade da reação visando ajustar as condições para maximizar o rendimento dos produtos de interesse e minimizar a formação de subprodutos (CHABINYC et al., 1998).

Da química teórica e computacional, a metodologia mais comumente empregada para se investigar os possíveis mecanismos de uma reação está baseada na metodologia estática (BAER; HASE, 1996), a saber, caminhos de menor energia (IRC, do inglês *Intrinsic Reaction Coordinate*) em superfícies de energia potencial (PES, do inglês *Potential Energy Surface*) e teorias estatísticas, como as teorias do estado de transição (TST, do inglês *transition state theory*) e de teoria Rice-Ramspeger-Kassel-Marcus (RRKM) (TRUHLAR; GARRETT; KLIPPENSTEIN, 1996). Na contemporaneidade, os trabalhos mais relevantes da literatura em química são resultados da parceria entre teoria e experimento (DE SOUZA et al., 2012; RIVEROS et al., 1998).

No âmbito desse trabalho, destacam-se processos de alquilação de nitronatos  $[R^1R^2CNO_2]^-$ , que são importantes em síntese orgânica, pois permite formar compostos com novas ligações C-C ou C-O de maneira seletiva a partir de alquil ou arilnitratos (KORNBLUM; BROWN, 1964; MAHMOOD; TEIXEIRA; LONGO, 2015; SAKATA et al., 2012). Isto vem do fato que nitronatos são nucleófilos ambidentados e podem, portanto, levar aos produtos da C-alquilação:  $R^1R^2RCNO_2$  e da O-alquilação:  $R^1R^2C=N(O)OR$ , conforme ilustrado na Figura 1.1.



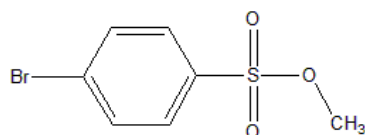
**Figura 1.1** Esquema da reação de alquilação de nitronatos enfatizando a regioseletividade: C-alquilação e O-alquilação, na qual para esta última, pode-se obter produtos com estereoquímica *E* e/ou *Z*.

Os produtos *O*-alquilados podem apresentar isomeria *E* ou *Z* de ésteres nitrônicos, que, no passado, eram obtidos: (i) através de reações de nitrocompostos com diazometano, (ii) por alquilação de sais de metais alcalinos de nitrocompostos e (iii) por meio de tratamento de sais de prata de nitrocompostos com iodo-alcanos. Porém, novas sínteses foram desenvolvidas para obtenção de ésteres nitrônicos, especialmente por meio do tratamento de sais de nitro parafinas com fluoroboratos de trialquil-oxônio, conforme ilustra a equação química 1.01.

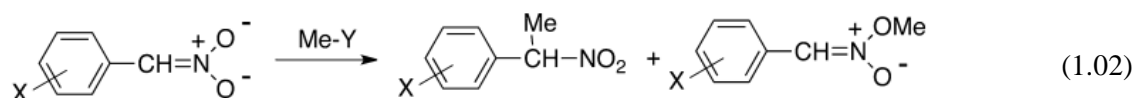


em que  $RR^1CHNO_2R^2$  são os diferentes produtos (ésteres nitrônicos) obtidos a partir de diferentes grupos  $R$  e  $R^1$ , que, por exemplo, no trabalho desenvolvido por Kornblum e Brown (1964), consistiram em  $R$ 's alquílicos e arílicos. nos quais foram obtidos exclusivamente isômeros *E*:*Z* da *O*-alquilação em solução. A identificação dos produtos foi realizada por meio da técnica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), o qual demonstrou que o produto majoritário da *O*-alquilação foi o isômero *E* quando em solução.

Recentemente, a cinética em solução da metilação de  $[X\text{-ArCHNO}_2]^-$ , em que  $X$  é um grupo substituinte no anel aromático, foi determinada experimentalmente para vários grupos ativadores e desativadores ( $X = p\text{-MeO}, p\text{-Me}, m\text{-Me}, H, p\text{-Cl}, m\text{-F}, m\text{-Cl}, p\text{-CF}_3, m\text{-NO}_2$ ) e modelada computacionalmente com o método de química computacional B3LYP/6-31+G(d) (SAKATA et al., 2012). A equação química 1.02 ilustra as reações da metilação de  $[X\text{-ArCHNO}_2]^-$  em solução (dimetilformamida – DMF, DMF 80% v/v e MeOH 90% v/v), sendo Me-Y o agente metilante, nesse caso, o *p*-Bromo-benzenossulfonato de metila MeOBs (Figura 1.2).



**Figura 1.2** p-Bromo-benzenossulfonato de metila (MeOBs).



Medidas experimentais de  $^1\text{H-RMN}$  permitiram determinar que os produtos da *O*-metilação (*E* e *Z*) são exclusivos. Porém, a modelagem computacional da reação de arilnitronatos substituídos com MeCl e MeOSO<sub>2</sub>Me em fase gás forneceu o caminho reacional associado à *C*-metilação como sendo aquele que possui maior exotermicidade (de 54 a 63 kJ mol<sup>-1</sup> mais estável) em relação aos produtos da *O*-metilação, enquanto que os canais da *O*-metilação possuem menores barreiras de energia de ativação (de 8 a 17 kJ mol<sup>-1</sup> mais baixas) em relação à da *C*-metilação. Com relação à estereosseletividade *Z:E*, a ordem da reatividade da *O*-metilação reproduzida pelo método quântico, apresentou o mecanismo da *O(Z)*-Metilação com menor barreira de energia ativação em relação ao caminho da *O(E)*-Metilação. Contudo, a modelagem computacional foi realizada apenas com o método B3LYP/6-31+G(d) e em fase gás, além de não ser utilizada o reagente metilante MeOBs. Por isso, é importante mencionar que esta modelagem (SAKATA et al., 2012) foi limitada, pois utilizou somente um método de química quântica e não considerou os efeitos do solvente.

Entretanto, um aspecto relevante do trabalho de Sakata e colaboradores (2012) é que se a regioseletividade for modificada para favorecer a *C*-alquilação, então, há a possibilidade de gerar produto quiral (*R* ou *S*)-R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>MeCNO<sub>2</sub> para o caso em que R<sup>1</sup> ≠ R<sup>2</sup> ≠ Me, como pode ser observado na Figura 1.1. Por isso, é importante determinar a origem da regioseletividade e da estereosseletividade da metilação de nitronatos. Para isso, métodos de química quântica computacional são ferramentas úteis e complementares para a determinação do mecanismo e da seletividade de reações. Nesse sentido, nosso grupo de Química Teórica e Computacional vem estudando reações químicas inorgânicas e orgânicas, utilizando várias abordagens e uma variedade de métodos de estrutura eletrônica (DA HORA; LONGO; DA SILVA, 2012; DE CARVALHO et al., 2017; DE SOUZA et al., 2012, 2014, 2016; DOS SANTOS et al., 2011; PROENZA et al., 2014; PROENZA; DE SOUZA; LONGO, 2016, 2017) incluindo a metilação de nitronatos (MAHMOOD; LONGO, 2016; MAHMOOD; TEIXEIRA; LONGO,

2015). Recentemente, Mahmood, Texeira e Longo (2015) estudaram a metilação de nitronatos do tipo  $[R^1R^2CNO_2]^-$ , pelo agente metilante  $CH_3I$  em fase gás por métodos computacionais a fim de entender a origem da reatividade e regioselectividade dessas reações. Nesse estudo, foram avaliados os efeitos de quatro nucleófilos diferentes:  $R^1 = R^2 = H$  (1),  $R^1 = CH_3$  e  $R^2 = H$  (2),  $R^1 = R^2 = CH_3$  (3), e  $R^1 + R^2 = c-(CH_2)_2$  (4), no qual o último deles corresponde a um nitronato cíclico, utilizando métodos computacionais de referência como o *ab initio* MP2/CBS, teoria Rice-Ramspeger-Kassel-Marcus (RRKM), e simulações cinéticas. A modelagem mostrou que o caminho reacional da C-metilação é termodinamicamente e cineticamente preferencial em relação à O-metilação. A reatividade para os diferentes nitronatos foi estabelecida com base nas energias de ativação ( $\Delta^\ddagger E$ ) e teve a seguinte ordem: (4)  $[10,6 \text{ kJ mol}^{-1}] \gg$  (3)  $[21,3 \text{ kJ mol}^{-1}] >$  (2)  $[25,8 \text{ kJ mol}^{-1}] >$  (1)  $[29,9 \text{ kJ mol}^{-1}]$ . Essa sequência na reatividade está em acordo com a reatividade experimental e pode ser explicada por diferenças no caráter  $sp^3$  do átomo de carbono central e pela maior piramidalização da estrutura do nitronato cíclico, que diminui a frequência vibracional imaginária correspondente ao movimento do estado de transição que conecta os reagentes aos produtos na superfície de energia potencial, o que diminui a barreira de energia de ativação do mecanismo. A regioselectividade foi explicada pela maior exotermicidade da C-metilação em relação à O-metilação (MAHMOOD; TEIXEIRA; LONGO, 2015).

Em 2016, Mahmood e Longo realizaram um estudo sistemático desses sistemas com métodos de referência (CCSD(T)/CBS e MP2/aug-cc-pvtz) e métodos da teoria do funcional de densidade (DFT) com os funcionais híbridos B3LYP, M06-2X e B2PLYP. O estudo mostrou que, entre os funcionais estudados, o M06-2X teve resultados mais acurados, concordando com os métodos de referência (MAHMOOD; LONGO, 2016).

Logo, a compreensão da origem da regioselectividade da alquilação de nitronatos (C-alquilação vs. O-alquilação) é relevante para expandir o escopo das aplicações destas reações. Por exemplo, em fase gás a C-metilação de alquilnitronatos é preferencial, enquanto em solução a O-metilação de alquil e arilnitronatos é preferencial. Também o efeito dos nucleófilos e dos agentes metilantes na regioselectividade e estereoselectividade. Além disso, a determinação de uma metodologia adequada e de menor demanda computacional, bem como dos efeitos relevantes a serem incluídos na modelagem computacional desses sistemas pode auxiliar na modelagem de sistemas similares.

## 2. Objetivos

### 2.1 Objetivo Geral

Compreender e estabelecer os fatores que controlam a seletividade nas reações com nitronatos alquílicos e arílicos a fim de propor novas condições reacionais que possam controlar a regioseletividade (C-metilação ou O-metilação) e a estereosseletividade (*E* ou *Z* para a O-metilação e *R* ou *S* para a C-metilação).

### 2.2 Objetivos Específicos

- Validar a metodologia M06-2X/6-31+G(d) para a obtenção das estruturas moleculares e correção térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ, para os cálculos das energias eletrônicas, e SMD-B3LYP/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação.
- Verificar os efeitos do modelo químico: íon nitronato versus par-iônico;
- Estabelecer a origem da regioseletividade (C- versus O-metilação) da alquilação de nitronatos;
- Investigar a dependência da regioseletividade com:
  - i) o solvente (polar, apolar, prótico, aprótico),
  - ii) o agente metilante ( $\text{Me}_3\text{O}^+$ , MeOBs, MeX); e
  - iii) a natureza do nitronato (alquil versus aril).

### 3. Fundamentação Teórica

#### 3.1 Efeito do Solvente e a Reatividade Intrínseca

Apesar do conhecimento acumulado sobre mecanismos de reação, a questão da reatividade intrínseca, que presume tratar o sistema livre do efeito solvente é um problema presente em muitos estudos, pois sabe-se que a cinética de uma reação pode ser influenciada pelo efeito do solvente (GARVER et al., 2010; REICHARDT, 2003; RIVEROS; MARÍA JOSÉ; TAKASHIMA, 1985; TONDO; PLIEGO, 2005). Portanto, torna-se relevante estabelecer o papel do solvente no sistema (HASE, 1994). O estudo da reatividade intrínseca foi possível a partir da década de 1960, quando modificações nas técnicas de espectrometria de massa foram empregadas para estudos de reações químicas íon-molécula em fase gás (FRANKLIN, 1972; HARRISON; THYNNE, 1967; MOSELEY et al., 1969). Dentre essas, destacam-se as técnicas: *Flowing Afterglow* (BOHME; YOUNG, 1970; FERGUSON; MOESMAN, 1969), a espectrometria de massa de alta pressão e a espectrometria de massa com ressonância íon ciclôtrônica e transformada de Fourier (FT ICR, do inglês *Fourier transform ion cyclotron resonance*) (COMISAROV; MARSHALL, 1974; McDONALD; CHOWDHURY, 1982; NIBBERING, 1990; WILKINS et al., 1989;). Para isto, o contínuo aperfeiçoamento de técnicas experimentais tem expandido e estendido o horizonte desse campo de estudo (RIVEIROS et al., 1998). Assim, através dessas técnicas foi possível estabelecer os principais efeitos do solvente.

A influência do solvente causa algumas mudanças no sistema com respeito ao estudo em fase gás, tais como: (i) energéticas; (ii) dinâmicas e mecanicistas. Por exemplo, há uma grande diferença na energia livre de dissociação ( $\Delta G_{298\text{ K}}^0$ ) da reação de auto-protólise da água em fase gás e solução (RIVEIROS et al., 1985), conforme mostrado nas equações 3.01 e 3.02.



Uma diferença energética ainda mais expressiva ocorre nas reações de dissociação do ácido clorídrico em fase gás e em solução (Eqs. 3.03 e 3.04).

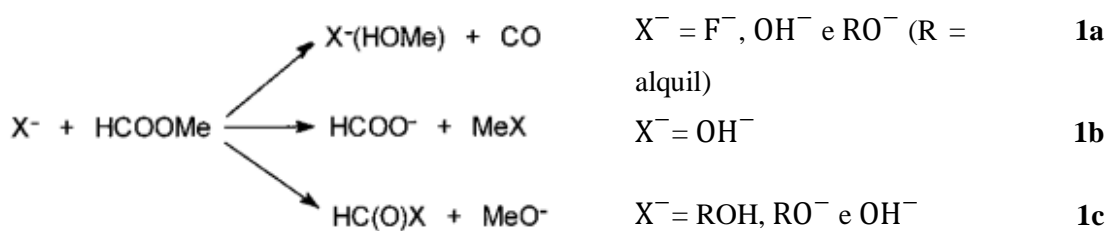






Enquanto em solução a dissociação do ácido clorídrico é um processo espontâneo e de grande extensibilidade (ácido forte), o processo de dissociação do gás hidrocloreídico é não espontâneo e altamente endergônico (CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, 2012).

Quanto aos efeitos mecanísticos e dinâmicos, as velocidades das reações em solução e em fase gás são bem distintas, pois a natureza do solvente e sua constante dielétrica podem afetar bastante a interação no sistema íon-dipolo (GARVER et al., 2010) e, portanto, alterar o mecanismo de uma reação (PLIEGO; RIVEROS, 2002). Um exemplo clássico da influência do solvente na mudança do mecanismo de uma reação ocorre entre o formiato de metila HCOOMe e um nucleófilo  $X^-$  (por exemplo,  $\text{OH}^-$ ,  $\text{F}^-$ ,  $\text{RO}^-$  e  $\text{NH}_2^-$ ), como ilustrado na Fig. 3.1.



**Figura 3.1** Esquema de reação dos efeitos mecanísticos do solvente. Extraído de (PLIEGO JR.; RIVEROS, 2002).

Em fase gás, foram observados produtos relativos ao mecanismo de Riveros (1a) e à reação  $\text{S}_{\text{N}}2$  (1b) (PLIEGO JR., 2006; PLIEGO; RIVEROS, 2002), enquanto em solução ocorre o mecanismo de acil transferência bimolecular conhecido como  $\text{B}_{\text{AC}}2$  (1c) (ANSLYN; DOUGHERTY, 2006).

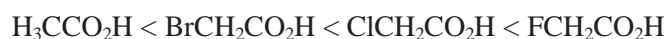
Outro exemplo no qual o efeito do solvente é bastante explorado está relacionado com a ordem de acidez em fase gás de álcoois alifáticos. Por meio de reações de transferência de próton investigada utilizando espectrometria FT ICR sob condições de quase vácuo ( $10^{-5}$  Torr), foi obtida a seguinte ordem de acidez:  $(\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{OH} > (\text{CH}_3)_3\text{COH} > (\text{CH}_3)_2\text{CHOH} > \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} > \text{CH}_3\text{OH} > \text{H}_2\text{O}$  e  $(\text{CH}_3)_3\text{COH} \approx n\text{-C}_5\text{H}_{11}\text{OH} \approx n\text{-C}_4\text{H}_9\text{OH} > n\text{-C}_3\text{H}_7\text{OH} > \text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$  (BRAUMAN; BLAIR, 1970), enquanto em solução, álcoois alifáticos mais substituídos ou de cadeias mais longas são menos ácidos (CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, 2012; SMITH; MARCH, 2007; SOLOMONS, T.W.G; FRYHLE, 2011).

Wiberg e colaboradores (2000), por meio de cálculos de estrutura eletrônica *ab initio* com o modelo de solvatação implícita SCI PCM, simularam as mudanças de acidez relativa em ácidos haloacéticos em fase gás e em solvente polar aprótico (WIBERG et al., 2000). Também, por meio de cálculos de mecânica estatística com o método Monte Carlo foi possível simular a acidez relativa em solução aquosa. A modelagem computacional identificou as seguintes ordens de acidez relativa:

Em Gás,



Em solução aquosa,



Percebe-se que a reatividade é muito influenciada pelo meio e, portanto, as energias relativas dos reagentes, estruturas dos estados de transição e produtos sofrem influenciam do efeito solvente (LAERDAHL; UGGERUD, 2002).

### 3.2 Natureza do solvente

A maioria das reações orgânicas ocorre em solução, por isso, é importante conhecer como os solventes afetam o curso e a velocidade das reações. Existem profundas diferenças entre solventes próticos, que contém hidrogênio ligado a átomos pequenos e muito eletronegativos (oxigênio, nitrogênio ou enxofre) e formam ligações de hidrogênio, daqueles chamados apróticos, em que não há átomos de hidrogênio ligados à átomos eletronegativos e, portanto, não apresentam interações por ligação de hidrogênio. Os solventes polares têm elevadas constantes dielétricas, enquanto que os apolares apresentam baixos valores dessa propriedade.

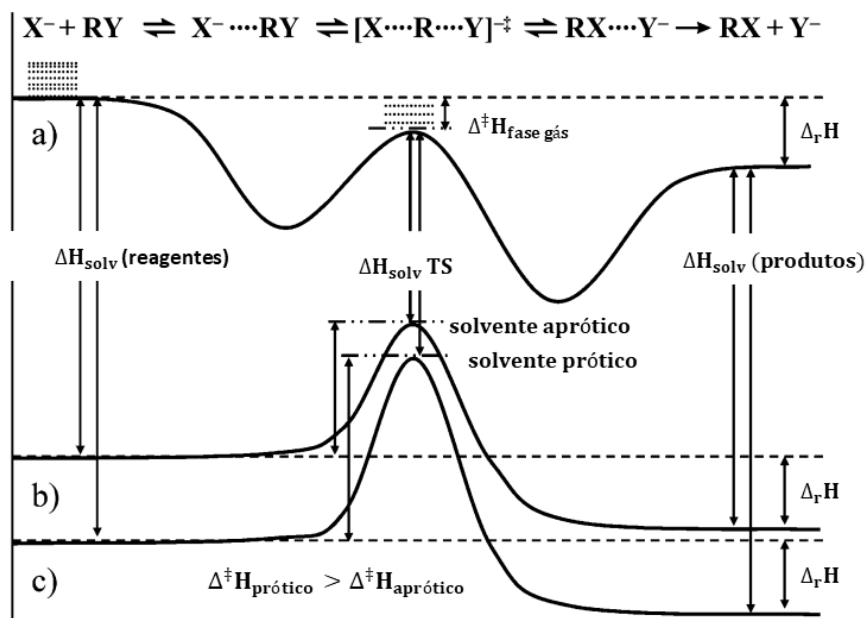
Diferenças entre solventes polares e apolares têm efeitos significativos na velocidade das reações. A constante dielétrica, geralmente, cresce com o aumento do momento de dipolo e a polarizabilidade do solvente, responsáveis pela geração de dipolo permanente e induzido, e que se orientam sob ação de campo elétrico externo. Além disso, a constante dielétrica de um solvente é um bom indicador da sua habilidade de acomodação da separação de cargas de um soluto. Portanto, a interação soluto-solvente depende das estruturas moleculares de ambas as espécies. Aqueles solventes classificados como apolares apróticos não são muito eficazes na estabilização de sistemas que apresentam separação de cargas, pois possuem momento dipolo pequeno e não interagem por ligação de hidrogênio. Logo, se o sistema demandar

separação de cargas no estado de transição (TS do inglês *Transition State*), então, para esse caso, a reação é mais lenta em solvente aprótico apolar do que em solventes próticos ou apróticos polares. Por outro lado, quando há uma menor distribuição de cargas com sinais opostos no TS (neutralização de cargas), então, solventes apolares favorecem a reação (CAREY; SUNDBERG, 2007).

Os efeitos do solvente em reações com diferentes tipos de distribuição de cargas podem ser resumidas da seguinte maneira: *i*) o crescimento na polaridade do solvente resulta no aumento da velocidade das reações  $S_N1$  em que as cargas estão separadas no TS e o reagente é neutro  $R-X$ ; *ii*) o crescimento na polaridade do solvente resulta em crescimento na velocidade de reações  $S_N2$  neutras em que há separação de cargas opostas no TS; *iii*) o crescimento na polaridade do solvente resulta em diminuição na velocidade de reações  $S_N2$  íon-molécula ( $Y^- + R - X$ ) em que as cargas estão mais dispersas no TS; e *iv*) o crescimento na polaridade do solvente resulta em grande decréscimo na velocidade de reações  $S_N2$  íon-íon ( $Y^- + R - X^+$ ) ( $X^* + R - Y^*$ ) em que as cargas são anuladas no TS (REICHARDT, 2003).

Dessa forma, ao mudar a polaridade do solvente, aumentando-a ou diminuindo-a, a velocidade da reação crescerá ou decrescerá em razão do TS ser mais ou menos dipolar que os reagentes, respectivamente. Em mecanismos de reação íon-dipolo  $S_N2$ , as cargas no TS se dispersam entre o grupo de entrada e o de saída,  $Y^- + R - X \rightarrow [Y^{\delta^-} \cdots R \cdots X^{\delta^-}]^\ddagger$ , logo, ocorre um leve decréscimo da distribuição de cargas e, conseqüentemente, uma diminuição na velocidade de reação (REICHARDT, 2003).

Outros aspectos relevantes da natureza do solvente estão relacionados com os perfis de energia potencial de um sistema íon-molécula em um mecanismo  $S_N2$  quando em fase gás (a), solvente aprótico (b) e solvente prótico (c). Os perfis de energia potencial (PEP, do inglês *potential energy profiles*) da figura 3.1 mostram a estabilização do sistema por meio da solvatação em diferentes solventes (próticos e apróticos). As energias relativas mostram que o solvente influencia a altura da barreira de energia, pois solventes próticos em reação íon-dipolo leva a uma maior energia de ativação. Além disso, existem diferenças de energias de solvatação entre os pontos estacionários do perfil de energia potencial, a saber: reagentes, estado transição e produtos. Por exemplo, o estado de transição tem uma estabilização por solvatação menor do que os reagentes e produtos devido à dispersão das cargas. Em razão disso, as alturas das barreiras em solução são maiores do que em fase gás, por conseguinte, as reações em solução são mais lentas (GARVER et al., 2010).



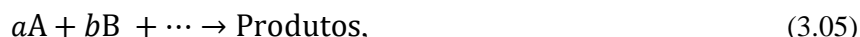
**Figura 3.2** PEP de um mecanismo de reação íon-dipolo SN2 nas em: a) fase gás, b) solvente aprótico e c) solvente prótico. Adaptado de (GARVER et al., 2010).

Nesse sentido, estudos de reações íon-molécula em solução e em fase gás tem se concentrado em como vários nucleófilos, grupos de saída e efeitos dos substituintes afetam a reatividade, e como esses vários fatores determinam a cinética, o mecanismo e a distribuição relativa dos produtos (ALMERINDO; PLIEGO, 2005; GRONERT, 2001; KAHN; BRUICE, 2003; TONDO; PLIEGO, 2005).

### 3.3 Reatividade química: cinética e termodinâmica de mecanismos de reação

O mecanismo de uma reação é a sequência de processos elementares que explica como os reagentes se transformam em produtos e está associado a uma lei de velocidade da reação. Esses eventos elementares não se subdividem em etapas menos complexas e, por isso, são os blocos de construção de qualquer reação (MAHMOOD, 2015). Através do conhecimento do mecanismo, pode-se determinar a seletividade de um processo reacional, além de se determinar efeitos do substituinte, do solvente e efeitos isotópicos, bem como outras propriedades cinéticas.

Dada uma reação qualquer,



sua lei de velocidade,  $v$ , é dada pela equação,

$$v = k[A]^\alpha[B]^\beta \dots \quad (3.06)$$

em que a velocidade da reação é proporcional à concentração das espécies reagentes que participam da etapa determinante da reação elevadas as suas respectivas ordens ( $\alpha, \beta, \dots$ ) e  $k$  é o coeficiente de velocidade. A ordem global é a soma das ordens individuais de cada espécie (UPADHYAY, 2006; WRIGHT, 2004). A lei (empírica) de velocidade expressa na Eq. (3.06) também pode depender de outras espécies, por exemplo, algum produto formado, bem como do pH ou da concentração do íon hidrogênio,  $[H_3O^+]$ .

A lei de velocidade expressa na Eq. (3.06) deve ser explicada qualitativa e quantitativamente pelo mecanismo da reação descrito por uma sequência de etapas elementares uni- ou bimolecular. Etapas elementares trimoleculares (ou termoleculares) envolvem o encontro simultâneo de três espécies químicas o que é muito pouco provável e, portanto, dificilmente os mecanismos propostos envolvem tais etapas. Logo, as teorias das velocidades das reações são restritas às etapas elementares uni- ou bimoleculares, apesar da teoria do estado de transição poder ser aplicada às reações trimoleculares (ou termoleculares). De fato, essa teoria foi utilizada com sucesso para mostrar que certas reações, em fase gás, apresentam mecanismo trimolecular e não um mecanismo pré-equilíbrio bimolecular (LAIDLER, 1987). As reações unimoleculares podem ser, geralmente, descritas pela teoria Rice-Ramspeger-Kassel-Marcus (RRKM), enquanto as reações bimoleculares pelas teorias das colisões e do estado de transição. Na teoria de colisões, por exemplo, a velocidade de uma reação bimolecular é dado por:

$$v_2 = P\sigma \left( \frac{8k_B T}{\pi\mu} \right)^{1/2} e^{-E_a/RT} \rho_A \rho_B, \quad (3.07)$$

em que  $P$  é o fator estérico que, na maioria dos casos, diminui o valor da constante de velocidade ( $k_2$ ) associada com a lei de velocidade  $v_2 = k_2[A][B]$ ;  $\sigma$  é a seção reta de choque, o termo  $\left( \frac{8k_B T}{\pi\mu} \right)^{1/2}$  corresponde à velocidade média relativa entre as moléculas reagentes,  $k_B$  é

a constante de Boltzmann,  $T$  é a temperatura e  $\mu$  é a massa reduzida; o termo  $e^{-E_a/RT}$  corresponde ao fator de Boltzmann e  $\rho_i = N_i/V$  às densidades em número das espécies reagentes, com  $N_i$  o número de espécies  $i$ . Essa abordagem para as reações bimoleculares assume que as moléculas colidem como se fossem esferas rígidas. No entanto, uma colisão será efetiva apenas se a energia cinética excede um valor crítico  $E_0$  associado à energia de ativação ( $E_a$ ) da reação. Além disso, nem toda colisão irá resultar em reação, mesmo que tenha energia suficiente, porque, a depender do sistema, pode haver uma faixa de orientação relativa na qual os reagentes devem estar para que, de fato, a colisão leve à reação. Isto porque tratar as espécies químicas como esferas rígidas não são adequadas para estudar reações químicas. Pode ser importante para a viscosidade e difusão de gases, mas para reatividade química é preciso considerar se a orientação, além da energia, é adequada para que ocorra quebra/formação de ligação na formação do(s) produto(s). Esse requerimento estérico sugere que seja introduzido o fator  $P$  da equação 3.07.

Note que a teoria das colisões apresenta limitações significativas, pois depende de grandezas que precisam ser determinadas fora da teoria, por exemplo, o fator estérico (ou estéreo)  $P$  e a energia crítica ou de ativação  $E_a$ . Uma alternativa então é a teoria do estado de transição (TST do inglês *Transition State Theory*) que fornece interpretações mais diretas dos efeitos moleculares sobre a velocidade da reação e tornou-se a principal teoria para descrever reações bimoleculares, enquanto a teoria RRKM pode ser considerada a versão da TST para reações unimoleculares. A seguir, serão apresentados dois tipos de mecanismos uni- e bimolecular importantes em Química Orgânica.

### 3.4 Reações de Substituição Nucleofílica $S_N$

Mecanismos de substituição nucleofílica são estudados há mais de 100 anos (WALDEN, 1893). Porém, os trabalhos de Hughes e Ingold (GLEAVE; HUGHES; INGOLD, 1935) merecem destaques devido à relevância quanto ao entendimento do mecanismo dessas reações. Estes pesquisadores introduziram uma distinção entre dois mecanismos de substituição nucleofílica: unimolecular  $S_N1$  e bimolecular  $S_N2$ . A principal diferença entre esses mecanismos está associada com a cinética de quebra e formação de ligação entre as espécies interagentes, nucleófilo e substrato.

O mecanismo  $S_N1$  possui uma etapa determinante da velocidade da reação que é unimolecular. Esta consiste da eliminação do grupo de saída e formação de um carbocátion estável. Subsequentemente, o intermediário estável sofre o ataque nucleofílico para formação

do produto em uma etapa rápida. Assim, o mecanismo  $S_N1$  é cineticamente de primeira ordem, pois a etapa determinante só depende da concentração do substrato. Por outro lado, o mecanismo  $S_N2$  se caracteriza por ser de segunda ordem global (LAERDAHL; UGGERUD, 2002). Nesse sentido, a velocidade de reação depende da concentração de ambas espécies reagentes. Também, a cinética de segunda ordem resulta da inversão do estado de transição (inversão de Walden), em que o nucleófilo desloca o grupo de saída em um mecanismo concertado.

No mecanismo  $S_N2$  o substrato é atacado pelo nucleófilo do lado oposto ao grupo de saída. Em solução, a reação ocorre em uma única etapa, sem formação de intermediário. Portanto, nesse mecanismo, a quebra e formação de ligação ocorre simultaneamente entre as espécies reagentes. Em razão disso, a cinética da reação  $RX + Y \rightarrow X + RY$  é de primeira ordem para cada componente e de segunda ordem global, como mostra a equação 3.08.

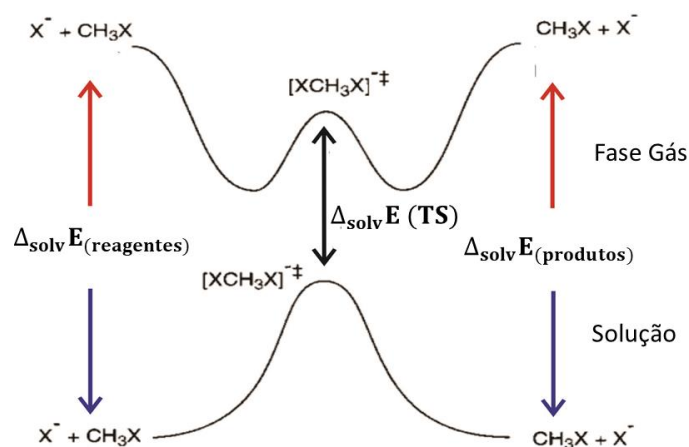
$$v_{S_N2} = k[RX][Y] \quad (3.08)$$

Quanto à estrutura do estado de transição, se caracteriza por possuir o átomo de carbono central e os três grupos substituintes ligados a ele, em um mesmo plano, numa geometria trigonal (distorcida), enquanto os grupo de entrada Y e de saída X formam uma estrutura quase linear com o carbono central. Dessa forma, o TS nesse mecanismo apresenta uma geometria bipiramidal trigonal e este é bem conhecido como TS tipo guarda-chuva (BENTO; BICKELHAUPT, 2008).

De fato, os mecanismos de substituição  $S_N1$  e  $S_N2$  são casos limites e, portanto, competem entre si. Os produtos  $S_N2$  serão majoritários em sistemas que o átomo de carbono está ligado a grupos pouco volumosos, pois ficará mais acessível para sofrer o ataque do nucleófilo, ou seja, o substrato tem menor impedimento estérico. Enquanto que, no mecanismo  $S_N1$ , quando grupos mais volumosos estiverem ligados ao átomo de carbono central, ocorre uma maior estabilização do carbocátion e este mecanismo é preferencial. O meio (fase gás, solvente, força iônica, etc.) também afeta significativamente o caminho de reação preferencial das reações de substituição nucleofílica.

Reações de substituição nucleofílica bimolecular são muito importantes em síntese orgânica (SMITH; MARCH, 2007). No decorrer do tempo, vários estudos experimentais e teóricos foram desenvolvidos para explorar as tendências na reatividade, bem como a natureza da superfície de energia potencial (PES, do inglês *Pontential Energy Surface*) de reações  $S_N2$

(BENTO; BICKELHAUPT, 2008). A obtenção das barreiras de energia associadas a um determinado mecanismo, baseado na PES em uma metodologia estática, pode auxiliar na determinação das velocidades de reação em um dado mecanismo e, assim, também no próprio entendimento dos mecanismos de reação. Em particular, o mecanismo  $S_N2$  em reações íon-molécula, em fase gás, apresentam dois poços de energia correspondentes à estabilização dos complexos íon-dipolo dos reagentes e produtos na superfície de energia potencial (BRAUMAN, 1995; LAERDAHL; UGGERUD, 2002; OLMSTEAD; BRAUMAN, 1977), diferentemente da reação em solução, que, geralmente, não apresenta tal estabilização dos complexos íon-dipolo, ou seja, o perfil de energia da reação em solução a reação não possui poços (PARKER; LI; HAO, 2014). A figura 3.3 ilustra o perfil de energia de uma reação íon-molécula  $S_N2$ , conhecida como termoneutra (LAERDAHL; UGGERUD, 2002), em que o nucleófilo e o grupo de saída correspondem à mesma espécie química (X).

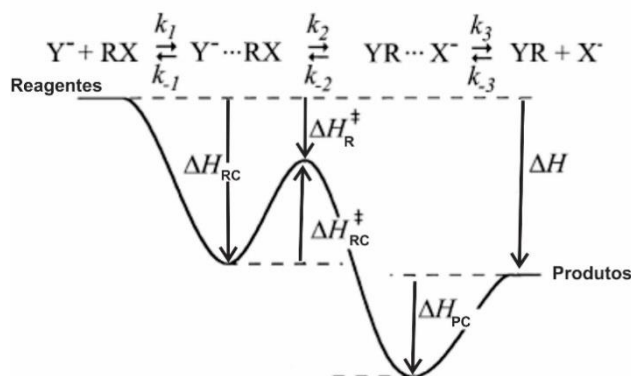


**Figura 3.3** Perfil de energia do mecanismo  $S_N2$  em fase gás e em solução da reação termoneutra íon-molécula. Adaptado de (CHABINYC et al., 1998).

O perfil de energia da reação termoneutra em fase gás apresenta dois poços de mesma energia, ou seja, os complexos íon-dipolo têm as mesmas estruturas. Outro detalhe que merece destaque é a estabilização do sistema pelo efeito do solvente, que sugere uma energia de solvatação ( $\Delta_{\text{solv}}E$ ) negativa, pois os reagentes são um íon e uma espécie polar. Tanto as reações  $S_N2$  termoneutras (Fig. 3.3), quanto as reações  $S_N2$  exotérmicas (Fig. 3.4) são bastante exploradas tanto ponto de vista experimental quanto do teórico (BARLOW; VAN DOREN;



BIERBAUM, 1988; CHABINYC et al., 1998; DEPUY et al., 1990; LAERDAHL; UGGERUD, 2002; OLMSTEAD; BRAUMAN, 1977; VAYNER et al., 2004). Exemplo de uma reação exotérmica está mostrada por meio do perfil de energia potencial (PEP, do inglês *Potential Energy Profile*) na figura 3.4.



**Figura 3.4** Perfil de energia potencial de uma reação SN2 exotérmica em fase gás com barreira central. Adaptado de (LAERDAHL; UGGERUD, 2002).

Note que, na figura 3.4,  $k_1$  é a constante de velocidade de uma pré-reação para a formação de um intermediário, um complexo íon-dipolo  $Y^- \cdots CH_3X$ , denominado complexo-reagente ou complexo dos reagentes (RC, do inglês *Reactants Complex*), com elevada estabilidade relativa aos reagentes e um poço de energia dado por  $\Delta H_{RC}$ , que corresponde à variação de entalpia entre o reagente complexo e os reagentes separados. Se o RC se dissociar, regenerando os reagentes, a reação possui constante de velocidade da reação inversa ( $k_{-1}$ ). Se houver um rearranjo do RC e a reação prosseguir, de tal forma que se atinja a barreira de energia igual a  $\Delta H_{RC}^\ddagger$ , com constante de velocidade  $k_2$ , cujo ponto de sela que surge na superfície de energia potencial nesse ponto caracteriza o estado de transição,  $Y^{\delta-} \cdots R^{\delta+} \cdots X^{\delta-}$  (TS, do inglês *Transition State* - ver seção 4.5.2). A partir desse ponto, na superfície de energia potencial, este complexo íon-dipolo pode recruzar a barreira central, se reisomerizando no RC, ou se dissociar e formar os produtos ( $k_3$ ), ou complexo-produto ou complexo dos produtos,  $YR \cdots X^-$  (PC, do inglês *Products Complex*). Ainda sobre o perfil mostrado na figura 3.3, considerando a condição de estado-estacionário, a constante de velocidade observada para um mecanismo S<sub>N</sub>2 pode ser aproximada por

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_1 k_2 k_3}{k_{-1} k_{-2} + k_{-1} k_3 + k_2 k_3} = k_{\text{col}} \varphi \quad (3.09)$$

em que  $\varphi$  é a eficiência da reação e  $k_{\text{col}}$  é a constante de colisão, que também pode ser aproximada por  $k_1 = k_{\text{col}}$  (LAERDAHL; UGGERUD, 2002). Se um mecanismo S<sub>N</sub>2 é

altamente exergônico, então, pode-se desprezar a constante  $k_{-2}$  e a eficiência da reação será calculada em função de uma razão  $k_{-1}/k_2$  (eq. 3.10) (PELLERITE; BRAUMAN, 1980):

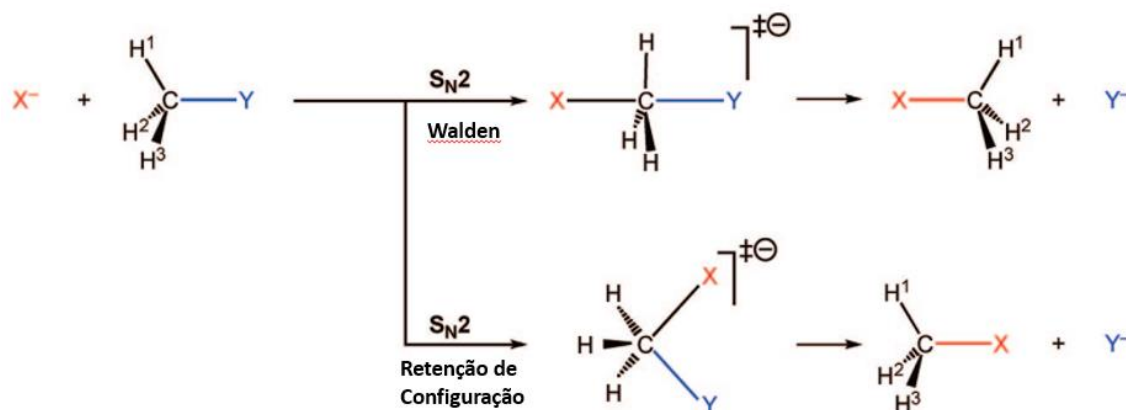
$$k_{\text{obs}} = k_1\varphi \cong \frac{k_1k_2k_3}{k_{-1}k_3 + k_2k_3} = k_1 \frac{k_2}{k_{-1} + k_2} \quad (3.10)$$

e, portanto,

$$\varphi = \frac{k_2}{k_{-1} + k_2} = \frac{1}{1 + k_{-1}/k_2} \quad (3.11)$$

Por sua vez, a grandeza  $\Delta^\ddagger H_R$  pode ser relacionada à razão  $k_{-1}/k_2$  usando as teorias estatísticas baseadas na metodologia estática (TST e RRKM), a ser discutida na seção 4.5.

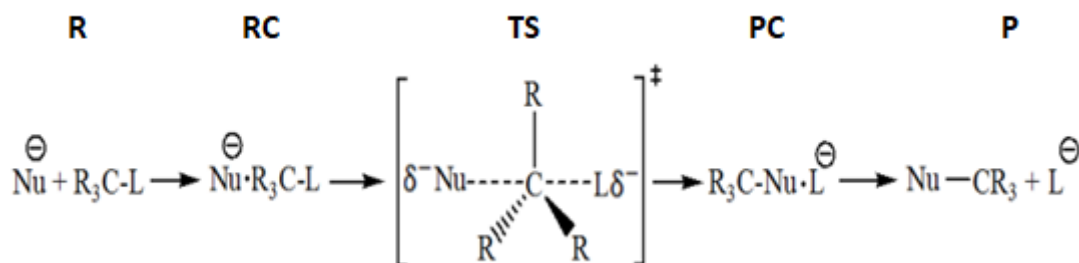
Do ponto de vista do estado de transição, dois caminhos  $S_N2$  são identificados: com inversão de configuração tipo Walden (regular) e com retenção de configuração, como ilustra o esquema da figura 3.5, em que geralmente o deslocamento regular (Walden) tem menor barreira de energia com relação ao de retenção.



**Figura 3.5** Caminhos de reação  $S_N2$  tipo Walden (backside) e com retenção de configuração (frontside). Adaptado de (BENTO; BICKELHAUPT, 2008).

A figura 3.6 mostra, de forma mais ilustrativa, os cinco pontos estacionários da PES no mecanismo  $S_N2$  em fase gás, a saber: reagentes (R, reactants), RC, TS, PC e produtos (P, products). Nesse esquema, o tipo de reação íon-molécula, consiste de um nucleófilo aniônico e um substrato neutro, mas outras combinações são possíveis em um mecanismo  $S_N2$ . Nesse sentido, as reações de substituição bimolecular são de quatro tipos: nucleófilo aniônico/substrato neutro, nucleófilo aniônico/substrato catiônico, nucleófilo neutro/substrato

neutro, nucleófilo neutro/substrato catiônico (CAREY; SUNDBERG, 2007; KATRITZKY; BRYCKI, 1990; LAERDAHL; UGGERUD, 2002; SMITH; MARCH, 2007).



**Figura 3.6** Ilustração dos principais pontos estacionários na superfície de energia potencial de um mecanismo S<sub>N</sub>2 em fase gás e as estruturas associadas. Adaptado de (MAHMOOD, 2015).

Existem diversos fatores que influenciam no curso e na velocidade da reação S<sub>N</sub>2. Os fatores primários estão associados com a natureza dos grupos de entrada Y<sup>-</sup> (nucleófilo) e de saída X<sup>-</sup> (nucleófugo), bem como o grupo alquil (RX) do substrato. Em adição a esses, acrescenta-se a contribuição do solvente. Para desvendar os fatores moleculares intrínsecos, reações em condições de quase vácuo são realizadas. Computacionalmente, simular as reações em fase gás apresentam vantagens óbvias. Dessa maneira, é possível estudar o efeito do solvente nos mecanismos S<sub>N</sub>2 (OCHRAN; UGGERUD, 2007).

Vários estudos experimentais e teóricos foram e estão sendo desenvolvidos para elucidar os fatores que influenciam a eficiência do mecanismo S<sub>N</sub>2. Dentre a gama de trabalhos encontrados na literatura, destaca-se o de Vayner e colaboradores, que revelou como a energia de ativação varia com o efeito estérico, tanto em fase gás quanto em solvente polar (VAYNER et al., 2004). Bento e Bickelhaupt (2008), usando teoria do funcional de densidade no nível ZORA-OLYPT/TZ2P no estudo dos mecanismos S<sub>N</sub>2 de Walden (*backside*) e de retenção de configuração (*frontside*), mostraram que a nucleoficidade é determinada pela capacidade doadora de elétrons do nucleófilo e a eficiência do grupo de saída deriva diretamente da força de ligação entre o átomo central e o grupo abandonador. Outro aspecto relevante é o efeito da eletronegatividade dos grupos substituintes ligados ao átomo de carbono.

Dos livros textos da química orgânica mais utilizados em cursos de graduação (CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, 2012; SOLOMONS, T.W.G; FRYHLE, 2011)

sabe-se que o efeito estérico é um dos principais fatores que determina a velocidade da reação  $S_N2$ . Assim sendo, o mecanismo  $S_N2$  é favorecido cineticamente em relação ao mecanismo  $S_N1$  em decorrência da classificação do átomo de carbono central na seguinte ordem: carbono primário (rápido) > carbono secundário >> carbono terciário (muito lento). Em carbono terciário o mecanismo favorecido é o  $S_N1$ .

Nesse trabalho, foram estudadas as reações de substituição nucleofílica bimolecular de nitronatos com diferentes substratos. Os nitronatos ou azinatos são ânions derivados dos nitrocompostos e reagem como nucleófilos ambidentados. Foram avaliadas as reações com alquil e arilnitronatos. Os diferentes substratos são amplamente empregados na literatura e podem ser classificados como ácidos duros ou macios, de acordo com a teoria de ácidos duros e macios (HSAB, do inglês *Hard and Soft Acids and Bases*).

### 3.5 Teoria HSAB

Do ponto de vista termodinâmico e cinético, ácidos duros preferencialmente reagem com bases duras, enquanto ácidos macios reagem com bases macias (PEARSON, 1963; TORRENT-SUCARRAT et al., 2010). Uma consequência disso fica evidenciada na competição entre os mecanismos  $S_N2$  e  $S_N1$ , em que num mecanismo  $S_N1$  um nucleófilo duro ataca o carbocátion que é um ácido duro, por outro lado, em um mecanismo  $S_N2$ , o nucleófilo macio ataca o átomo de carbono central que é um ácido macio. Em casos de nucleófilos ambidentados, o átomo mais eletronegativo é uma base mais dura. Logo, a competição entre os mecanismos  $S_N2$  e  $S_N1$  leva em conta a eletronegatividade do átomo nucleofílico. Por exemplo, no ânion ambidentado  $CN^-$  o ataque com o N favorece o mecanismo  $S_N1$ , enquanto o ataque pelo C favorece o mecanismo  $S_N2$  (MAYR; BREUGST; OFIAL, 2011; SMITH; MARCH, 2007), pois o nitrogênio é mais duro que o carbono.

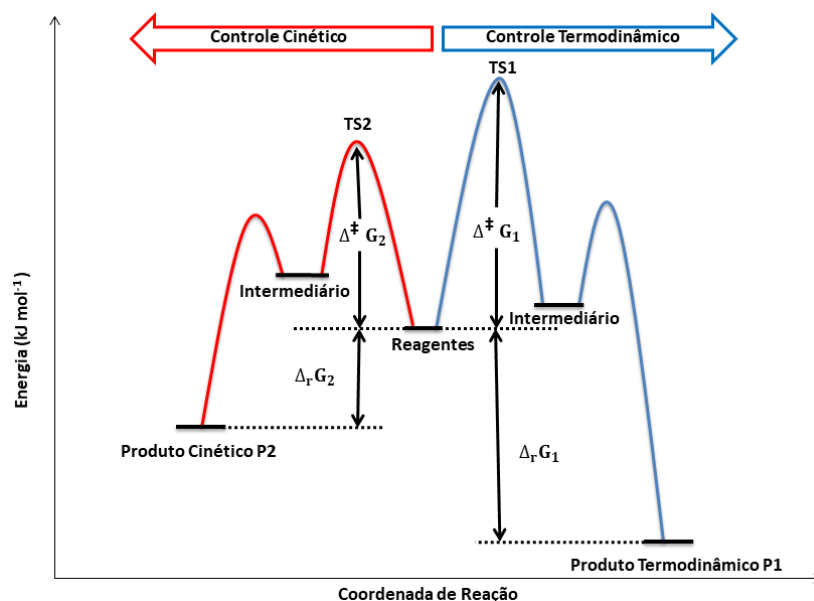
Ácidos duros (aceitadores de elétrons ou eletrófilos) têm tamanhos relativamente pequenos, possuem cargas positivas elevadas e não são facilmente polarizáveis. Por outro lado, os ácidos macios têm propriedades inversas, ou seja, são espécies altamente polarizáveis. De outra maneira, as bases duras são pouco polarizáveis, possuem átomos pequenos e altamente carregados (AYERS; PARR; PEARSON, 2006).

A química dos ácidos e bases duros e macios são conceitos importantes para explicar reatividade química. No entanto, o que controla a seletividade são fatores cinéticos e/ou termodinâmicos. Como os conceitos duro-duro e macio-macio são previstos governar a

reatividade, tanto pelo controle cinético quanto pelo controle termodinâmico, e não há uma forma de se determinar o perfil da reação, não é esperado determinar se um produto é cinético ou termodinâmico (MAYR; BREUGST; OFIAL, 2011). Portanto, faz-se necessário a compreensão dos fatores que estabelecem o controle termodinâmico ou cinético numa reação (BERSON, 2006).

### 3.6 Controle cinético versus termodinâmico na formação dos produtos

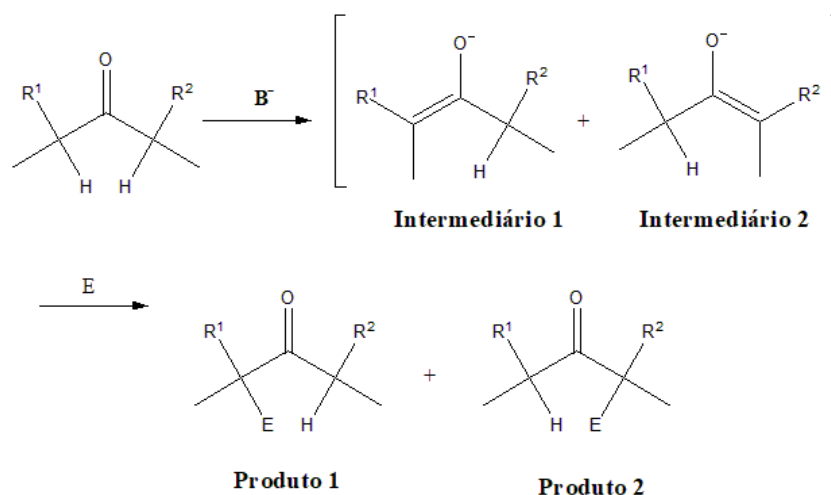
A proporção dos produtos numa reação pode ser governada pelo equilíbrio termodinâmico. A diferença de estabilidade relativa entre os produtos, isto é, a variação de energia de Gibbs da reação ( $\Delta_r G$ ) determinará como os produtos estarão distribuídos. Alternativamente, a proporção dos produtos pode ser controlada pela velocidade de formação dos produtos, quando esta propriedade governa a reação, o controle cinético é estabelecido. Em outras palavras, para as reações reversíveis o controle será termodinâmico e a proporção dos produtos é dada pela diferença entre as energias de Gibbs das reações de formação de cada produto, enquanto que para reações irreversíveis, o controle será cinético, ou seja, a proporção dos produtos depende das velocidades relativas da formação de cada produto. Nesse caso, de acordo com a teoria do estado de transição, a quantidade de produtos que competem dependem da barreira de ativação relativa na PEP ( $\Delta^\ddagger G$ ) (CAREY; SUNDBERG, 2007). O controle termodinâmico ou cinético é função das condições as quais o sistema está submetido; com a mudança dessas condições diferentes rendimentos e proporções de produtos ou até mesmo a exclusividade de um deles pode ser obtido. Por exemplo, algumas reações precisam ser submetidas a aquecimento por algumas horas, enquanto outras são conduzidas em baixas temperaturas. Para explicar o comportamento de cada sistema, é necessário compreender os perfis de energia potencial nas reações, se a seletividade pode ser explicada cinética ou termodinamicamente, então, diz-se que a reação segue um comportamento estatístico. Caso contrário, diz-se que o comportamento é não estatístico e métodos dinâmicos precisam ser utilizados (DE SOUZA et al., 2012; PROENZA; DE SOUZA; LONGO, 2016). A figura 3.7 mostra os PEPs que caracterizam a seletividade esperada pelo controle cinético ou termodinâmico de uma dada reação.



**Figura 3.7** Diagrama de energia representando a formação de produtos obtidos por meio de um mecanismo reacional com controle termodinâmico e com controle cinético. Adaptado de (MAHMOOD, 2015).

Nos PEPs ilustrados na figura 3.7 quando o controle da reação é cinético, espera-se que o produto P2 seja formado majoritariamente, pois apresenta menor energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G_2$ ). Quando o controle é termodinâmico, no equilíbrio o P1 será majoritário, pois é mais estável que o produto P2 (BERSON, 2006). Reações rápidas, com tempos mais curtos, geralmente, favorecem os produtos cinéticos, enquanto reações lentas podem atingir o equilíbrio mais facilmente e têm produtos termodinâmicos majoritários. Portanto, o controle reacional (cinético ou termodinâmico) estará sujeito aos fatores externos ao sistema, tais como: tempo, temperatura, pressão, solvente, entre outras (MAHMOOD, 2015).

Estudos com cetonas assimétricas sugerem que se formam dois regioisômeros mediante a formação de intermediários enolatos regioseletivos, importantes intermediários para formação de ligação C–C em síntese orgânica, como ilustra a figura 3.8.



**Figura 3.8** Reações regioseletivas de cetonas assimétricas após desprotonação por base ( $\text{B}^-$ ), com intermediários enolatos (1) e (2), gerando produtos regioisoméricos (1) e (2) com o eletrófilo E. Adaptado de (D'ANGELO, 1976).

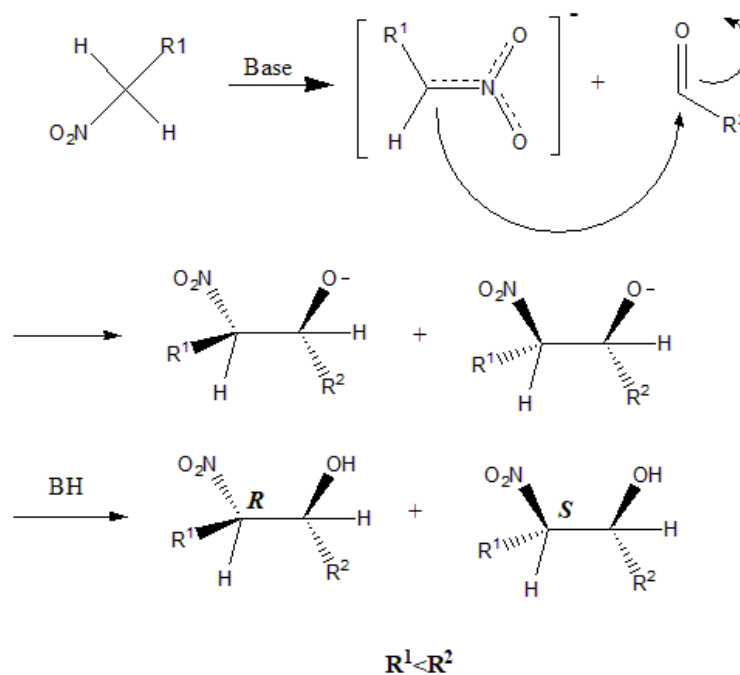
Essa formação de produtos regioseletiva constitui um problema, pois se forma uma mistura de produtos regioisoméricos. Por isso, D'Angelo (1976) utilizou diferentes métodos para controlar a regioseletividade baseado em fatores cinéticos ou termodinâmicos, a fim de entender quais produtos (1 ou 2) são cinéticos ou termodinâmicos, de modo que se obtenha o regioisômero de interesse. Portanto, dadas as condições de dominância, serão obtidos os produtos majoritários 1 ou 2 advindos dos intermediário 1 ou 2, respectivamente (D'ANGELO, 1976).

Dessa modo, sempre que a composição dos produtos alcançar o equilíbrio e depender da estabilidade relativa, o controle será termodinâmico. Se a composição dos produtos for governada pela velocidade de reação, o controle é cinético (CAREY; SUNDBERG, 2007). Assim, baseada nos PEPs, a investigação do controle das seletividades em reações  $\text{S}_{\text{N}}2$  com nucleófilos ambidentados como os nitronatos ou azinatos torna-se importante para aplicar e ampliar o escopo dessas reações.

### 3.7 Nitronatos

A desprotonação de nitroalcanos,  $\text{R}^1\text{R}^2\text{CHNO}_2$ , pode ser feita na fase gás ou em solução sob condições controladas (BREUER; AURICH; NIELSEN, 1989; ROSINI, 1991). Como resultado, geram-se ânions conhecidos como nitronatos ou azinatos,  $[\text{R}^1\text{R}^2\text{CNO}_2]^-$ , que, por sua natureza ambidentada, são importantes intermediários em métodos de síntese, especialmente para formação de ligação C–C e C–O (IOFFE, 2008; SAKATA et al., 2012). Classicamente, uma maneira de formar ligação C–C pode ser alcançada por meio da reação

de nitro-aldol ou reação de Henry, entre nitroalcanos e compostos carbonílicos, para formar  $\beta$ -nitro-álcoois (LUZZIO, 2001; ONO, 2001). Em geral, a reação de Henry (figura 3.9) fornece, além dos produtos enantioméricos *R* ou *S* representados no esquema, diastereoisômeros *E* ou *Z* através do ataque nucleofílico pelos oxigênios. Desse modo, na composição dos produtos dessa reação, uma mistura de diastereoisômeros e enantiômeros pode ser obtida (ONO, 2001).



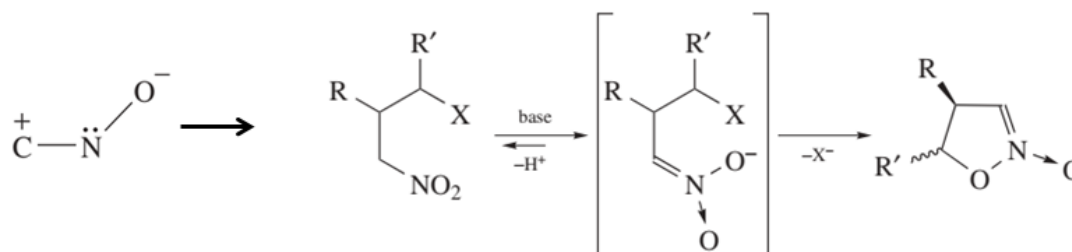
**Figura 3.9** Reação de Henry ou nitro-aldol, ataque nucleofílico pelo carbânion do nitronato.

Apesar da reação de Henry ser útil na formação de ligação C–C e C–O, metilações de nitronatos com outros substratos são também úteis e possibilita a formação de compostos *C*-alquilados e/ou *O*-alquilados (SAKATA et al., 2012). Os produtos da *C*-alquilação podem gerar misturas enantioméricas (*R*:*S*), enquanto que a *O*-alquilação geram misturas de estereoisômeros (*E*:*Z*). Estabelecer quais fatores tornam os produtos da *C*-alquilação ou *O*-alquilação majoritários é importante para o planejamento e síntese de compostos desejados.

De fato, a química de derivados dos compostos nitro tem grande importância em processos sintéticos (SAKATA et al., 2012). Além dos fatores supracitados, o alto estado de oxidação do grupo  $-\text{NO}_2$ , confere propriedades físicas e químicas de consequências muito relevantes. A principal delas é a capacidade retirar de elétrons por meio dos efeitos dipolares e mesoméricos, quando conjugados com grupos aromáticos ou olefínicos (DENMARK; COTTELL, 2002). Todas as classes de compostos que apresentam o fragmento  $\text{C}^+-\text{N}-\text{O}^-$

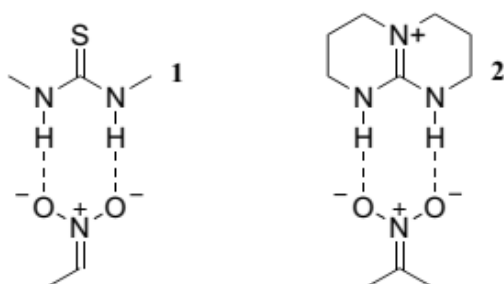


(figura 3.10) são excelentes reagentes em reações de ciclo adição 1,3-dipolar, sendo essas reações de cicloadição consideradas poderosos métodos modernos de síntese para formar compostos heterocíclicos e polifuncionais (IOFFE, 2008).



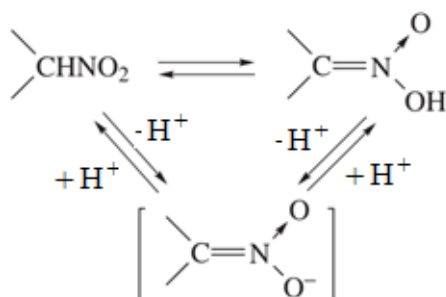
**Figura 3.10** Fragmento 1,3-dipolar e reações cíclicas. Adaptado de (IOFFE, 2008).

Estes compostos são importantes intermediários em síntese de moléculas bioativas, tais como aminoácidos, alcalóides e amino-açúcares (TABOLIN et al., 2017), além de atuarem como receptores em ligação de hidrogênio conforme ilustrado na figura 3.11 (LINTON; GOODMAN; HAMILTON, 2000).



**Figura 3.11** Nitronatos receptores de ligação de hidrogênio com biomoléculas de tio-uréia (1) e de biclos guanidíneos (2). Extraído de (LINTON; GOODMAN; HAMILTON, 2000).

Em solução, ácidos nitrônicos, nitrocompostos e nitronatos estão em um equilíbrio lábil, conhecido como triângulo de Hantzsch ou tautomerismo aci-nitro, conforme ilustrado na Figura 3.12 (IOFFE, 2008). Portanto, nota-se que nitronatos são intermediários reativos gerados pela desprotonação de nitrocompostos ou de ácidos nitrônicos.

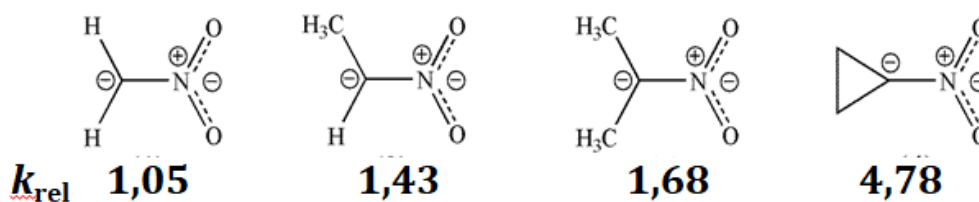


**Figura 3.12** Tautomerismo aci-nitro ou triângulo de Hantzsch. Extraído de (IOFFE, 2007).

Estrutura eletrônica e estabilidade de nitroalcanos desprotonados (nitronatos) têm atraído considerável interesse (KATO et al., 2004). Por exemplo, na década de 1980, cálculos utilizando métodos de estrutura eletrônica com pequenos conjuntos de funções de base, do tipo STO-3G, para o ânion do nitrociclopropano  $[(\text{CH}_2)_2\text{CNO}_2]^-$ , mostrou ser um tripleto no estado fundamental, em contraste com o  $[\text{H}_2\text{CNO}_2]^-$  e  $[(\text{CH}_3)_2\text{CNO}_2]^-$ , que são singletos (WAGNER; BOCHE, 1983). Kato e colaboradores (2004), utilizando a técnica ‘*flowing afterglow*’, estudaram reações de desprotonação de nitroalcanos alquílicos alifáticos e cíclicos em fase gás com as bases  $\text{OH}^-$ ,  $\text{CH}_3\text{O}^-$  e  $\text{HOO}^-$  e verificaram que a constante de velocidade e rendimento de reação são maiores para o ânion hidróperóxido. Por sua vez, os nitronatos gerados nas reações de desprotonação foram submetidos a estudos de reatividade com  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{CS}_2$  e  $\text{SO}_2$ . Reação de substituição nucleofílica bimolecular  $\text{S}_{\text{N}}2$  foi observada para o  $\text{CH}_3\text{I}$ , enquanto que produtos  $\text{CS}_2\text{O}^-$  e  $\text{SO}_3^-$  são formados. A reação  $\text{S}_{\text{N}}2$  tem maior constante de velocidade.

Nas reações  $[\text{R}^1\text{R}^2\text{CNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{I}$  em fase gás estudadas por Kato e colaboradores (2004), em que  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$  (1),  $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{CH}_3$  (2),  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$  (3),  $\text{R}^1 + \text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_2$  (4), observou-se que a constante de velocidade de formação do  $\text{I}^-$  aumenta à medida que os grupos Rs são estericamente mais impedidos. Por isso, os investigadores concluíram que os produtos observados eram da *O*-metilação, dado que não há impedimento estérico no oxigênio e grupos volumosos estabilizaria o carbânion. No entanto, no trabalho de Mahmood, Texeira e Longo (2015) foi observado que o aumento dessa constante de velocidade se deve a outros efeitos associados ao mecanismo da *C*-metilação, como maior piramidalização no TS da *C*-metilação à medida que os Rs são mais volumosos ou cíclico, caso do grupo (4). Esse efeito estrutural diminui a frequência vibracional no TS do mecanismo da *C*-metilação, que, por consequência, torna a barreira de ativação mais suave (menor). Sendo assim, segundo Mahmood, Texeira e Longo (2015), os produtos da *C*-

metilação são cineticamente e termodinamicamente preferenciais, e com o crescimento do impedimento estérico cresce a velocidade associada ao canal da C-metilação, como mostra o esquema abaixo (Fig. 3.13).



**Figura 3.13** Aumento da constante de velocidade relativa associada à C-metilação com o aumento do impedimento estérico no carbânion em fase gás. Adaptado de (MAHMOOD, 2015).

Os trabalhos mais relevantes que motivaram esse estudo (KORNBLUM; BROWN, 1964; MAHMOOD; LONGO, 2016; MAHMOOD; TEIXEIRA; LONGO, 2015; SAKATA et al., 2012), discorreram sobre reações  $S_N2$  tendo os nitronatos como nucléofilos ambidentados e os substratos que apresentassem bons grupos de saída. Esses substratos, que são amplamente explorados na literatura de reações  $S_N2$ , também denominados agentes metilantes, são as espécies  $CH_3Cl$ ,  $CH_3I$ ,  $Me_3O^+$  e  $p\text{-BrPhSO}_3CH_3$  (MeOBs). Essas reações já foram simuladas e estudadas experimentalmente em fase gás e em solução com vários solventes. Sabe-se que o efeito do solvente pode mascarar a reatividade intrínseca e modificar a seletividade de uma reação (GARVER *et al.*, 2010). Portanto, estabelecer uma metodologia computacional que elucide a origem da regioselectividade da C- e O-alkilação e a estereoseletividade *E:Z* (O-alkilação), determinando os fatores essenciais para controlar essa seletividade, é fundamental para acrescentar ao escopo dessas reações.

## 4. Metodologia

Para investigar os fatores que controlam as seletividades nas reações de nitronatos  $[R^1R^2CNO_2]^-$  foram selecionados substituintes alquila e arila  $R^1 = H$  e  $R^2 = CH_3$  e  $XC_6H_4$  ( $X = H, MeO$  e  $NO_2$ ) com diferentes agentes metilantes  $CH_3-Y$  ( $Y = Cl, I, Me_2O^+$  e  $p-Br-C_6H_4SO_3$ ) em fase gás e solução – com os solventes apróticos diclorometano (DCM, do inglês Dichloromethane), tetraidrofurano (THF, do inglês tetrahydrofuran), tetracloreto de carbono ( $CCl_4$ ) e o dimetilformamida (DMF, do inglês N,N-Dimethylformamide). A tabela 4.1 classifica esses solventes quanto a sua polaridade através das suas respectivas constantes dielétricas.

**Tabela 4.1** Constantes dielétricas e classificação da natureza polar dos solventes.

Solvente	Polaridade	Constante Dielétrica ( $\epsilon$ ) a 30 °C	Ref.
DCM	Ligeiramente Polar	8,65	(SCHORNACK; ECKERT, 1970)
THF	Ligeiramente Polar	7,25	(CRUTCHFIELD; GIBSON; HALL, 1953)
$CCl_4$	Apolar	2,24	
DMF	Polar	35,86	(LEADER; GORMLEY, 1951)

Foi utilizada a metodologia estática baseada na PES que emprega métodos de estrutura eletrônica para encontrar os pontos estacionários ao longo da coordenada intrínseca de reação (IRC, do inglês *Intrinsic Reaction Coordinate*) que são caracterizados por parâmetros geométricos e energéticos para os diferentes canais da reação.

### 4.1 Métodos de Estrutura Eletrônica

Os métodos de estrutura eletrônica são utilizados para resolver a equação de Schrödinger eletrônica não relativística e independente do tempo para sistemas com muitos elétrons. A dinâmica de sistemas multi-eletrônicos e multinucleares é complexa e soluções exatas da equação de Schrödinger para tais sistemas não são factíveis. Por isso, são necessárias algumas aproximações. A primeira delas é desprezar o acoplamento entre os movimentos de elétrons e núcleos. Isto permite resolver a parte eletrônica da equação de

Schrödinger tendo as posições dos núcleos como parâmetros (fixas), conhecida como aproximação de Born-Oppenheimer (BOA, do inglês *Born-Oppenheimer Approximation*). Porém, nem todo sistema pode ter o acoplamento entre núcleos e elétrons negligenciado, apenas naqueles em que a escala temporal dos movimentos eletrônicos e nucleares tiverem grandes diferenças e/ou quando a diferença entre duas ou mais PES possíveis para determinados sistemas diminuem ou se aproximam.

Através da BOA, pode-se resolver a equação de Schrödinger eletrônica não relativística e independente do tempo:

$$\hat{H}_{\text{ele}}\Phi_{\text{ele}} = E_{\text{ele}}\Phi_{\text{ele}}, \quad (4.01)$$

em que  $\Phi_{\text{ele}}$  é a função de onda eletrônica que depende explicitamente do conjunto das coordenadas dos elétrons  $\{\mathbf{r}_i\}$  e parametricamente do conjunto das coordenadas dos núcleos  $\{\mathbf{R}_A\}$ , ou seja,

$$\Phi_{\text{ele}} = \Phi_{\text{ele}}(\{\mathbf{r}_i\}; \{\mathbf{R}_A\}), \quad (4.02)$$

e  $\hat{H}_{\text{ele}}$  é o operador hamiltoniano eletrônico, que considera a energia cinética dos elétrons, os elétrons sob a ação do campo produzido pelas cargas nucleares e as interações repulsivas elétron-elétron. Logo, nessa aproximação os núcleos são considerados cargas pontuais e apenas é levado em conta um potencial eletrostático produzido por eles (COUTINHO; MORGON, 2007; CRAMER, 2004; SZABO; OSTLUND, 1996). Em unidades atômicas o hamiltoniano eletrônico é expresso como

$$\hat{H}_{\text{ele}} = -\frac{1}{2}\sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{A=1}^{N_n} \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} \quad (4.03)$$

em que  $N$  é o número de elétrons,  $N_n$  é o número de núcleos,  $\nabla_i^2 = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2}$  é operador laplaciano,  $Z_A$  é a carga do núcleo  $A$ ,  $r_{iA} = |\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_A|$  é a distância entre o elétron  $i$  e o núcleo  $A$ , e  $r_{ij} = |\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|$  é a distância entre os elétrons  $i$  e  $j$ .

No hamiltoniano nuclear ( $\hat{H}_{\text{nuc}}$ ), os termos que contém coordenadas eletrônicas são dados em função de um valor médio:

$$\hat{H}_{\text{nuc}} = -\sum_{A=1}^{N_n} \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + \langle \hat{H}_{\text{ele}} \rangle + \sum_{A=1}^{N_n-1} \sum_{B>A}^{N_n} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (4.04)$$

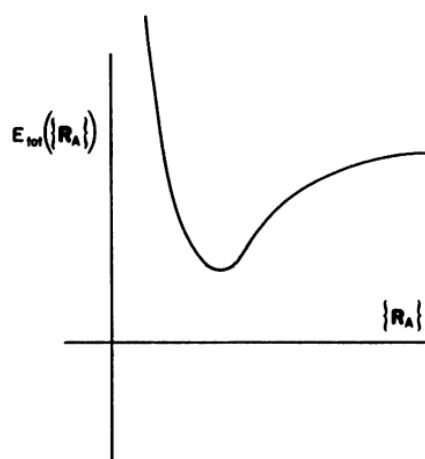
em que  $\langle \dots \rangle$  representa a o valor médio sobre as coordenadas eletrônicas e, portanto, esse torna-se uma função das coordenada nucleares. Este valor médio corresponde à energia eletrônica,  $E_{\text{ele}}(\{R_A\})$ , e, portanto, a equação 4.04 pode reescrita como

$$\hat{H}_{\text{nuc}} = - \sum_{A=1}^{N_n} \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 + E_{\text{ele}}(\{R_A\}) + \sum_{A=1}^{N_n-1} \sum_{B>A}^{N_n} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (4.05)$$

A energia total  $E_{\text{total}}$  passa a ser dada pela equação 4.06:

$$E_{\text{total}} = E_{\text{ele}}(\{R_A\}) + \sum_{A=1}^{N_n-1} \sum_{B>A}^{N_n} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (4.06)$$

O gráfico da energia total em função dos parâmetros nucleares fornece uma superfície de energia potencial para o movimento nuclear representado na figura 4.1.



**Figura 4.1** Superfície de energia potencial dos movimentos nucleares. Extraído de (SZABO; OSTLUND, 1996).

Além da aproximação Born-Oppenheimer, são necessárias aproximações adicionais resolver o problema de sistemas com muitos elétrons. Desse fato, diversos métodos de estrutura eletrônica surgiram, sendo o Hartree-Fock-Roothaan um dos mais conhecidos e utilizados (SZABO; OSTLUND, 1996).

#### 4.1.1 Método Hartree-Fock

O método Hartree-Fock utiliza um conjunto de funções de um elétron (spin-orbitais),  $\{\phi_i(i)\}$ , em que o subscrito  $i$  indexa o spin-orbital, enquanto  $(i)$  representa as coordenadas espaciais e de spin ( $\alpha$  ou  $\beta$ ) do elétron  $i$ . Nesse método, a função de onda eletrônica ( $\Phi_{\text{HF}}$ ) é

expressa como um produto antissimetrizado dos spin-orbitais, o que garante a propriedade de antissimetria dos f ermions (spin semi-inteiro). Essa fun ao   compactamente expressa como um determinante (de Slater),

$$\Phi_{\text{HF}} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \phi_1(1) & \phi_2(1) & \dots & \phi_N(1) \\ \phi_1(2) & \phi_2(2) & \dots & \phi_N(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \phi_1(N) & \phi_2(N) & \dots & \phi_N(N) \end{vmatrix}, \quad (4.07)$$

em que o fator  $\frac{1}{\sqrt{N!}}$    a constante de normaliza ao.

O princípio variacional mostra que a energia obtida por uma fun ao de onda aproximada (ou fun ao tentativa), tal como a fun ao  $\Phi_{\text{HF}}$ ,   estacionária com respeito a todos os parâmetros variacionais, como o conjunto das fun oes  $\{\phi_i\}$ . O teorema variacional impõe que os spin-orbitais  $\phi_i$  sejam fun oes ortonormalizadas que satisfaçam as condi oes de contorno apropriadas para o problema de interesse, de modo que o valor esperado do operador Hamiltoniano   um limite superior para a energia exata do estado fundamental ( $\langle \Phi | H | \Phi \rangle \geq E_{\text{exata}}$ ). Nesse sentido, a idéia do método Hartree-Fock   combinar o princípio variacional com a suposi ao de que a fun ao de onda ( $\Phi_{\text{HF}}$ ) que descreve o sistema molecular   um determinante de Slater. Assim, aplicando o princípio variacional ao conjunto de fun oes monoeltr nicas ortonormais, obt m-se a equa ao de Hartree-Fock (can nica), (Parágrafo confuso! Ajeitar).

$$\hat{f}_i \phi_i = \varepsilon_i \phi_i, \quad (4.08)$$

em que  $\varepsilon_i$    a energia orbital e  $\hat{f}_i$    o operador de Fock associado ao elétron  $i$ , que contém a cinética desse elétron, a atra ao do elétron ao campo eletrostático dos núcleos e um potencial efetivo ( $\hat{v}_i^{\text{HF}}$ ) atuando nesse elétron gerado pelos demais elétrons,

$$\hat{f}_i = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^{N_n} \frac{Z_A}{r_{iA}} + \hat{v}_i^{\text{HF}}, \quad (4.09)$$

Note que o potencial efetivo  $\hat{v}_i^{\text{HF}}$  depende dos demais spin-orbitais e, portanto, o operador de Fock também depende de todos os spin-orbitais,  $\hat{f}_i \equiv \hat{f}_i(\{\phi_i\})$ . Logo, a equa ao de Hartree-Fock, Eq. (4.08),   não linear e normalmente   resolvida de maneira iterativa. Ou seja,   fornecido inicialmente um conjunto de spin-orbitais que   então utilizado para construir o operador de Fock e resolver a equa ao de Hartree-Fock que fornece um novo conjunto de spin-orbitais que   então utilizado para construir um novo operador de Fock e

assim por diante. Esse procedimento, denominado de método de campo autoconsistente (SCF, do inglês *Self Consistent Field*), é iterado até que a autoconsistência seja alcançada. Ou seja, até que a diferença da energia eletrônica entre o ciclo atual e o anterior seja menor que um valor pré-estabelecido. Além desse critério de convergência, outros podem ser utilizados, como o desvio quadrático médio da densidade eletrônica, por exemplo. As soluções do método SCF são os spins-orbitais  $\{\phi_i\}$  e as energias orbitais  $\{\varepsilon_i\}$ .

Ainda, o operador fetivo  $\hat{v}_i^{\text{HF}}$  é separado em dois termos, o primeiro referente à interação coulômbica elétron-elétron e o segundo está associado ao caráter antissimétrico da função de onda eletrônica, chamado de operador de troca (SZABO; OSTLUND, 1996):

$$\hat{f} = \hat{h}(1) + \hat{v}_{\text{Coulomb}} + \hat{v}_{\text{troca}} \quad (4.10)$$

A aproximação Hartree-Fock torna o problema de muitos elétrons em um problema mono-elétron efetivo, em que a repulsão elétron-elétron é tratada por um potencial médio  $\hat{v}_i^{\text{HF}}$ .

Apesar das simplificações obtidas pela aproximação Hartree-Fock, a demanda computacional para construir o operador de Fock e resolver a equação de Hartree-Fock é muito elevada devido ao grande número de integrais que tem que ser calculadas numericamente. Para amenizar esse problema é comum, nos métodos de estrutura eletrônica, realizar a expansão dos spins-orbitais em um conjunto de funções de base (ou orbitais atômicos), a saber

$$\phi_i(i) = \sum_{\mu=1}^M c_{i\mu} \chi_{\mu}, \quad (4.11)$$

em que  $\{\chi_{\mu}\}$  é o conjunto de funções de base com  $M$  componentes e  $c_{i\mu}$  são os coeficientes variacionais (ou coeficientes dos orbitais moleculares). Com isso, a equação de Hartree-Fock, agora denominada de Hartree-Fock-Roothaan, torna-se uma equação matricial, com o operador de Fock representado na forma matricial e denominado de matriz de Fock. Esse problema matricial é então solucionado por métodos tradicionais de análise numérica de matrizes, tais como, diagonalização.

As limitações do método HF primeiramente se relacionam com a imprecisão associada à expansão em um conjunto de funções de base finito. Um conjunto de funções de base completo deve possuir um número infinito de funções, o que torna um cálculo real inviável.



Entretanto, pode-se mostrar que a energia eletrônica se torna constante, até um certo número de algarismos significativos, quando  $M$  é finito, mas grande o suficiente. Esse valor de  $M$  é denominado de limite Hartree-Fock. Uma segunda limitação se deve à suposição de que a função de onda empregada para descrever o sistema molecular pode ser representada por um único determinante de Slater. Tal suposição leva à descrição por um potencial efetivo médio da interação elétron-elétron, em que cada elétron interage com o campo médio gerado pelos outros elétrons (COUTINHO; MORGON, 2007). Dessa forma, os detalhes das interações entre pares de elétrons (correlação eletrônica) são desconsiderados. A diferença entre a energia exata (não relativística) e a energia HF corresponde à energia de correlação eletrônica:

$$E_{\text{corr}} = E_{\text{exata}} - E_{\text{HF}}, \quad (4.12)$$

Apesar da energia de correlação eletrônica  $E_{\text{corr}}$  representar uma pequena fração da energia total, ela é essencial para descrever quantitativamente várias propriedades eletrônicas e moleculares, tais como reações químicas. Por isso, os métodos considerados pós-Hartree-Fock tentam resgatar ao máximo essa energia de correlação a fim de se obter resultados mais precisos e consistentes.

#### 4.1.2 Métodos Pós-Hartree-Fock

##### 4.1.2.1 Interação de Configuração

Métodos *ab initio* (do latim, de primeiros princípios) que incluem correlação eletrônica são computacionalmente mais robustos, pois a função de onda exigida é multi-determinantal, gerando resultados que são sistematicamente mais próximos da solução exata da equação de Schrödinger. Os métodos pós-HF seguem três abordagens diferentes no tratamento do efeito de correlação: métodos da interação de configuração (CI, do inglês *configuration interaction*), métodos baseados na teoria de perturbação de muitos corpos (MBPT, *Many-Body Perturbation Theory*) e os métodos de agregados-acoplados (CC, do inglês *coupled cluster*).

A função de onda tentativa CI está baseada no princípio variacional e é escrita na forma de uma combinação linear de determinantes de Slater (COUTINHO; MORGON, 2007; JENSEN, 2007; POPLÉ; SEEGER; KRISHNAN, 1977),

$$\Phi_{\text{CI}} = a_0 \Phi_{\text{HF}} + \sum_S a_S \Phi_S + \sum_D a_D \Phi_D + \sum_T a_T \Phi_T + \dots = \sum_{i=0} a_i \Phi_i, \quad (4.13)$$

em que  $\phi_i$  é a  $i$ -ésima configuração excitada do sistema com relação ao estado de referência, geralmente,  $\phi_{\text{HF}}$ , e os coeficientes ( $a_i$ ) associados às configurações de  $\phi_i$  são determinados variacionalmente.

Se tomarmos a função de onda  $\phi_{\text{HF}}$  como referência, a função de onda  $\Phi_{\text{CI}}$  pode ser visualizada como a expansão de um vetor numa base de  $N$ -partículas formadas por determinantes de Slater. Dada uma base atômica, esses determinantes podem ser gerados como todas as possíveis excitações dos elétrons de um ou mais orbitais ocupados para os orbitais virtuais gerados por essa base. Nesse sentido, criou-se uma terminologia para expressar o nível de excitação dos elétrons. Por exemplo, CISD (simples e duplas) que designa excitações simples e duplas a partir do determinante Hartree-Fock. Se a expansão CI for truncada para incluir apenas as excitações simples, duplas, triplas e quádruplas teríamos o modelo CISDTQ. Um conjunto completo de todas as possíveis excitações na expansão geraria uma interação de configuração completa (*Full-CI*, do inglês). No entanto, o cálculo CI-completo é computacionalmente intratável, mesmo para moléculas pequenas. Já os CI-truncados (CIS, CID, CISD, CISDT, CISDTQ, etc.) são modelos tratáveis e utilizados computacionalmente (COUTINHO; MORGON, 2007).

Um aprimoramento importante para os métodos de interação de configuração foi obtido com a otimização dos spins orbitais para cada configuração e a determinação dos seus coeficientes de forma variacional. A partir disto, resultam os métodos multi-configuracionais de campo auto consistente (MCSCF, do inglês *Multiconfigurational Self Consistent Field*). Os métodos CI acoplados aos multiconfiguracionais originaram os modelos multirreferência (MR-CI, do inglês *Multireference Configurational Interaction*). O método MR-CISD, por exemplo, é um dos métodos mais acurados e com aplicação bem difundida na atualidade. No entanto, devido a seu custo computacional ser alto, suas aplicações se restringem a processos envolvendo estados excitados (reações fotoquímicas, etc.) de sistemas pequenos.

Uma das limitações dos métodos CI está na dificuldade de tratar problemas corriqueiros em Química com grande precisão pela alta demanda computacional, visto que, mesmo se recorrendo a diferentes tipos de truncamentos, qualquer expansão pode ainda ser relativamente de um custo considerável. Para aplicações práticas, o número de configurações consideradas é limitado, isto resulta num resgate da energia de correlação insatisfatória (COUTINHO; MORGON, 2007). Outra limitação importante dos métodos CI é que não

apresentam consistência de tamanho (do inglês, *size-extensive*), o que gerou expressões aproximadas que tentam corrigir essa limitação.

#### 4.1.2.2 Métodos perturbativos e acoplados agregados

Por outro lado, as formulações baseadas em teorias perturbativas geram os métodos *ab initio* mais utilizados, por resgatar a correlação eletrônica com menor custo computacional (CRAMER, 2004). A aproximação baseada em teoria de perturbação de muitos corpos (MBPT, do inglês *Many-Body Perturbation Theory*) é descrita matematicamente separando-se o operador hamiltoniano  $\hat{H}$  em duas partes: uma de referência ( $\hat{H}_0$ ) ou não-perturbado e outra correspondente à perturbação ( $\hat{H}'$ ). A MBPT parte da premissa que existe um  $\hat{H}_0$  que difere pouco de  $\hat{H}$  (eq. 4.14). Logo, o termo  $\lambda\hat{H}'$  é bem menor que  $\hat{H}_0$ :

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \lambda\hat{H}', \quad (4.14)$$

em que  $\lambda$  é o parâmetro de ordem (JENSEN, 2007). Outra premissa é que a equação de Schrödinger para o hamiltoniano de referência pode ser resolvida de forma exata (MØLLER; PLESSET, 1934), pois a função de onda  $\Phi_0$  e a energia  $E_0$  são conhecidas (eq. 4.15):

$$\hat{H}_0\Phi_0 = E_0\Phi_0. \quad (4.15)$$

O operador hamiltoniano não perturbado ( $\hat{H}_0$ ) pode ser escrito como a soma de operadores de Fock ( $\hat{f}_i$ ) monoelétrônicos:

$$\hat{H}_0 = \sum_i^N \hat{f}_i \quad (4.16)$$

fornecendo a teoria de perturbação de Møller-Plesset (MP).

O método consiste então em realizar a expansão em série de potências no parâmetro de ordem  $\lambda$  da função de onda

$$\Phi_i = \lambda^0\phi_0 + \lambda^1\phi_1 + \lambda^2\phi_2 + \lambda^3\phi_3 + \dots \quad (4.17)$$

e da energia

$$E_i = \lambda^0E_0 + \lambda^1E_1 + \lambda^2E_2 + \lambda^3E_3 + \dots \quad (4.18)$$

Inserindo essas expansões na equação de Schrödinger eletrônica, juntamente com a expressão particionada do hamiltoniano (eq. 4.14), pode obter uma equação polinomial em  $\lambda$  que levam às equações de ordem zero, de primeira ordem, de segunda ordem, etc. Por exemplo, um cálculo MP2 ( $\lambda = 2$ ) inclui correções de até segunda ordem tanto à  $\Phi_0$  quanto à  $E_0$ . Assim,

para  $\lambda = 3, 4$  e  $5$ , teremos os métodos MP3, MP4 e MP5, respectivamente. Os métodos da teoria MP têm menores demandas computacionais que os métodos CI, além de serem extensivos, mas não são variacionais.

Nos últimos anos houve uma grande popularização das técnicas MP por causa da enorme disponibilidade computacional, tendo suas implementações disponibilizadas em vários programas computacionais de fácil acesso, principalmente o MP2. Este tem alcançado extraordinários desempenhos com excelentes resultados (COUTINHO; MORGON, 2007).

Uma abordagem alternativa da MBPT são os métodos CC (ČÍŽEK, 1966). Em métodos de perturbação são adicionadas correções de todos os tipos (S, D, T, Q, etc.) à função de referência para uma determinada ordem de perturbação (2, 3, 4, ...). Por outro lado, métodos CC inclui um determinado tipo de correção (S ou D ou T etc.) para uma ordem infinita (JENSEN, 2007). A hipótese fundamental do método CC é tratar a correlação eletrônica separando o sistema em vários aglomerados (“clusters”) de poucos elétrons, calculando-se a interação entre os elétrons do mesmo aglomerado e depois entre os “clusters”. Portanto, descreve-se a função de onda CC (COUTINHO; MORGON, 2007) como:

$$\Phi_{CC} = e^{\hat{T}} \Phi_0, \quad (4.19)$$

em que  $\hat{T}$  é o operador de *cluster* que atua na função de onda de referência gerando todos os determinantes de Slater excitados. Sendo  $\hat{T}$ ,

$$\hat{T} = \hat{T}_1 + \hat{T}_2 + \dots + \hat{T}_p. \quad (4.20)$$

e a exponencial do operador do *cluster*  $\hat{T}$  é dada pela série

$$e^{\hat{T}} = 1 + \hat{T} + \frac{\hat{T}^2}{2} + \frac{\hat{T}^3}{6} + \dots + \frac{\hat{T}^p}{p!} + \dots = \sum_{p=0}^{\infty} \frac{\hat{T}^p}{p!} \quad (4.21)$$

O operador do *cluster*  $\hat{T}$  deve ser truncado em um certo tamanho de agregado, caso contrário, o cálculo computacional para um CC completo se torna impraticável. Ao truncarmos o operador do *cluster* em  $\hat{T} \cong \hat{T}_1$ ,  $\hat{T} \cong \hat{T}_2$ ,  $\hat{T} \cong \hat{T}_1 + \hat{T}_2$ , tem-se os métodos aproximados CCS (excitação simples), CCD (excitações duplas), CCSD (simples e duplas), respectivamente (CRAWFORD & SCHAEFER-III, 2007). A ação do operador  $e^{\hat{T}}$  em  $\Phi_0$  fornece uma combinação linear de determinantes de Slater que inclui tanto as soluções para função de onda de referência, quanto todas as excitações eletrônicas dos spins-orbitais ocupados para os desocupados (eq. 4.22).

$$\hat{H}e^{\hat{T}}\Phi_0 = E_{CC}e^{\hat{T}}\Phi_0 \quad (4.22)$$

Devido aos dispendiosos processos computacionais dos métodos CC, as excitações triplas são incluídas de forma perturbada, isto é, não-iterativa, dando origem aos métodos CCSD(T) que são muito empregados hoje em cálculos *ab initio* de química computacional, sendo referência em cálculos de estrutura eletrônica de moléculas com camada fechada.

## 4.2 Teoria do Funcional de Densidade

Os métodos baseados na teoria do funcional de densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*) têm produzido resultados comparáveis aos métodos *ab initio* MP2, por exemplo, baseados na teoria de função de onda, mas com um custo computacional consideravelmente menor. Em razão disso, trabalho de dissertação teve seu desenvolvimento baseado em métodos da DFT.

A DFT é um importante método para o estudo de estrutura eletrônica de sólidos e moléculas. Propriedades termoquímicas e espectroscópicas, estruturas de estado de transição, barreiras de ativação, propriedades eletrônicas e moleculares (momento de dipolo, etc.), eram problemas antes tratados apenas por métodos HF e pós-HF (ZIEGLER, 1991), são agora estudados com funcionais de densidade eletrônica e estão muitas vezes em melhor concordância com os resultados experimentais disponíveis. Para sistemas de tamanhos considerados entre moderado e grande, com mais de 20 átomos, obtém-se resultados com uma precisão aceitável e com custo computacional que corresponde a uma fração daqueles tradicionais métodos *ab initio* correlacionados, MP e CC (COUTINHO; MORGON, 2007).

A DFT difere conceitualmente das técnicas baseadas em função de onda ao fazer uso de um funcional da densidade eletrônica para descrever um sistema multi-eletrônico. Ou seja, há um teorema (HOHENBERG; KOHN, 1964) que demonstra que a energia de um sistema eletrônico no estado fundamental,  $E$ , é um funcional único da densidade eletrônica,  $\rho(r)$ , a saber,

$$E \equiv E[\rho(r)]. \quad (4.23)$$

Entretanto, esse e outros teoremas não fornecem esse funcional. Atualmente, considera-se um sistema fictício com  $N$  elétrons independentes com a mesma densidade eletrônica que o sistema real (KOHN; SHAM, 1965). Nesta abordagem, a parte dos elétrons independentes (energia cinética  $E_K[\rho(r)]$ , repulsão média elétron-elétron  $E_{ee}[\rho(r)]$  e atração elétron-núcleo  $E_{ne}[\rho(r)]$ ) é resolvida exatamente. Os demais termos referentes à troca e à

correlação, bem como correções da energia cinética dos elétrons interagentes estão incluídos na contribuição de troca-correlação  $E_{XC}[\rho(r)]$ . Desse modo, no formalismo Kohn-Sham, a energia do estado fundamental,  $E[\rho(r)]$ , fica expressa como uma soma das energias da parte dos elétrons independentes e não independentes (KOHN; BECKE; PARR, 1996),

$$E[\rho(r)] = E_K[\rho(r)] + E_{ne}[\rho(r)] + E_{ee}[\rho(r)] + E_{XC}[\rho(r)], \quad (4.24)$$

O funcional da energia de troca-correlação resgata as contribuições energéticas reais que não estão incluídas no sistema modelo. Aplicando o teorema variacional à equação 4.24, obtém-se as equações auto-consistentes de Kohn-Sham:

$$\left[ -\frac{1}{2}\nabla_i^2 + v(r) + \int \frac{\rho(r')}{|r-r'|} dr' + V_{XC}(r) \right] \phi_i^{KS} = \varepsilon_i \phi_i^{KS}, \quad (4.25)$$

com

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^N (\phi_i^{KS}(r))^* \phi_i^{KS}(r), \quad (4.26)$$

e

$$V_{XC}(r) = \frac{\delta E_{XC}[\rho(r)]}{\delta \rho(r)}, \quad (4.27)$$

em que  $\phi_i^{KS}$  são os orbitais de Kohn-Sham e  $V_{XC}(r)$  é o potencial de troca-correlação. Note que  $V_{XC}(r)$  é a derivada funcional da energia de troca-correlação com relação à densidade eletrônica. Note, entretanto, que o funcional de troca-correlação  $E_{XC}[\rho(r)]$  é desconhecido e somente algumas propriedades exatas desse funcional foram estabelecidas. Logo, vários funcionais de densidade aproximados têm sido propostos (DFA, do inglês *Density Functional Approximations*). Nesse sentido, contínuos progressos têm sido alcançados no sentido de melhorar o  $E_{XC}[\rho(r)]$ . Dentre as primeiras aproximações desenvolvidas estão aquelas que consideram somente a densidade local (LDA, do inglês *Local Density Approximation*) (KOHN; SHAM, 1965) e aquelas que incluem, adicionalmente, a aproximação do gradiente generalizado (GGA, do inglês *Generalized Gradient Approximation*) (LANGRETH; PERDEW, 1980; PERDEW; BURKE; ERNZERHOF, 1996). Os métodos LDA não obtiveram bons desempenhos em várias áreas da química, pois embora descrevessem bem as geometrias, muitas propriedades moleculares não foram tratadas adequadamente. Por outro lado, os funcionais baseados na GGA ao incluir a primeira derivada da densidade e correções assintóticas, foram o primeiro passo para que os métodos DFT passassem a ser utilizados em Química satisfatoriamente, alcançando resultados bastante promissores (COHEN; MORI-

SÁNCHEZ; YANG, 2012). Existem muitos funcionais de troca do tipo GGA, sendo os mais comumente utilizados o B88 (BECKE, 1988) e o PBE (PERDEW; BURKE; ERNZERHOF, 1996).

O próximo grande avanço foi alcançado com a inclusão de uma fração da energia de troca Hartree-Fock (ou exata) no funcional de troca-correlação, dando origem aos funcionais híbridos globais (*Global Hybrids*). Dentre eles, destacam-se o Becke 3-parâmetros + Lee-Yang-Parr ou funcional B3LYP (BECKE, 1993), que apresenta três parâmetros obtidos de ajustes a dados termodinâmicos (B3 – Becke, 1988) e do funcional de correlação de Lee-Yang-Parr (LYP) (LEE; YANG; PARR, 1988). Este funcional fornece resultados bem satisfatórios para uma ampla gama de sistemas e aplicações e, por isso, se tornou bastante popular (LEE; YANG; PARR, 1988; STEPHENS et al., 1994). Embora novas ideias tenham sido introduzidas com funcionais de diferentes complexidades, o B3LYP ainda é o mais comumente utilizado (COHEN; MORI-SÁNCHEZ; YANG, 2012). O desempenho alcançado pelos melhoramentos do funcional B3LYP, por exemplo, trouxe avanços significativos em muitas áreas da química (COHEN; MORI-SÁNCHEZ; YANG, 2012).

Alguns funcionais foram desenvolvidos com alto nível de parametrização, mas sem o devido rigor teórico. Truhlar e colaboradores têm combinado e expandido as idéias de parametrização para um grande número de espécies quimicamente importantes. Além disso, esses funcionais incluem correções além do GGA (híbridos) e foram parametrizados para incluir metais de transição e não metais, dando origem aos funcionais basedos na família M06: M06-L, M06, M06-2X e M06-HF (ZHAO; TRUHLAR, 2006, 2008). O M06-2X é um funcional híbrido altamente não localizado, com o dobro da quantidade do termo de troca não local (2X) e parametrizado apenas para sistemas não metálicos. Ao comparar a família M06 com 12 outros funcionais, bem como com a teoria HF em cálculos de propriedades atômicas e moleculares (dados de energia termoquímica, dados cinéticos, ligações de metais de transição, energia de excitação de metal, etc.) o funcional M06-2X foi recomendado para aplicações envolvendo termoquímica de elementos representativos, cinética, interações não covalentes, energias de excitação da camada de valência, entre outros (ZHAO; TRUHLAR, 2008).

Um novo funcional da densidade duplamente híbrido (DH, do inglês *doubly hybrid*) conhecido como B2PLYP foi desenvolvido para aplicações gerais em química, baseado na combinação do termo de troca e correlação que vem do padrão GGA de Becke (B) com o de Lee, Yang e Parr (LYP), que inclui parte da energia de troca Hartree-Fock e ainda acrescenta

uma parcela de energia de correlação calculada com o método MP2. De acordo com testes já realizados, o B2PLYP pode ser considerado um funcional adequado para propósitos gerais em química, sendo obtidos resultados satisfatórios e promissores para barreiras de estados de transição, comprimentos de ligação de equilíbrio, frequências vibracionais harmônicas para moléculas diatômicas e complexos de metais de transição (GRIMME, 2006). Desde então, vários funcionais duplamente híbridos foram desenvolvidos e testados com grande sucesso. Entretanto, a demanda computacional desses funcionais é bem maior que dos funcionais híbridos, pois incluem cálculos MP2 que envolvem os orbitais virtuais.

Dessa maneira, os métodos da DFT possibilitaram estudos de diversos sistemas com muitos átomos, sem elevados custos computacionais e com resultados satisfatórios. Por isso, os investigadores fazem uso dos funcionais de densidade extensivamente em química computacional, o que têm gerado um vasto espectro de aplicações (GONZALES et al., 2001; PEACH et al., 2006; YU, 2012; ZAHN; MACFARLANE; IZGORODINA, 2013). Nesse trabalho, foram utilizados os funcionais híbridos B3LYP, B2PLYP e M06-2X combinados com dois diferentes conjuntos de funções de base.

### 4.3 Conjuntos de Função de Base

Uma das aproximações inerentes a quase todos os métodos *ab initio* é a introdução de um conjunto de funções de base, no qual se expande os spin-orbitais. Para aplicações prática, esse conjunto é finito (ou seja, incompleto) e o tipo de base e natureza das funções utilizadas influenciam na acurácia do cálculo.

Os conjuntos de funções de base comumente usados em cálculos de estrutura eletrônica são classificados em dois tipos: *i*) orbitais tipo Slater (STO, do inglês *Slater Type Orbitals*) (SLATER, 1930) e *ii*) orbitais tipo gaussianas (GTO, do inglês *Gaussian Type Orbitals*) (BOYS, 1950). Os STOs são funções normalizadas ( $N_n$ ) com uma parte angular (os harmônicos esféricos,  $Y_{l,m}(\theta, \varphi)$ ) e uma parte radial que tem dependência polinomial e exponencial,

$$\chi_{n,l,m}(r, \theta, \varphi; \zeta) = N_n Y_{l,m}(\theta, \varphi) r^{n-l} e^{-\zeta r} \quad (4.28)$$

Com o crescimento do número de funções, o cálculo STO converge rapidamente. Entretanto, os cálculos de integrais de três e quatro centros não são resolvidos analiticamente. Em métodos nos quais as integrais de três e quatro centros são desprezadas e/ou parametrizadas



(semi-empíricos) é comum o uso das funções STO. Por outro lado, as funções GTO (eq. 4.29) são mais fáceis de implementar computacionalmente e, portanto, são mais utilizadas em métodos de estrutura eletrônica, apesar de não satisfazer corretamente as condições assintóticas para  $r \rightarrow 0$  e  $r \rightarrow \infty$ .

$$\chi_{n,l,m}(r, \theta, \varphi; \alpha) = N_n Y_{l,m}(\theta, \varphi) r^{2n-2-l} e^{-\alpha r^2} \quad (4.29)$$

A eq. 4.29 (funções GTOs) também pode ser expressa em coordenadas cartesianas.

A escolha da base (STO/GTO) é definida a partir do sistema e do nível de acurácia que se queira alcançar. Um conjunto de funções de base pequeno emprega funções capazes de apenas descrever sistemas com um mínimo de orbitais ocupados, sendo denominado um conjunto de funções de base mínimo ou ‘*Single Zeta*’ (SZ). O termo zeta se deve à letra grega na exponencial STO. Assim, se um único conjunto de orbitais estão presentes, estes podem ser descritos por um conjunto de base mínimo. Uma função de base duplo-zeta (DZ) duplica o número de orbitais de valência, enquanto uma função triplo-zeta (TZ) representa bem os elementos da segunda linha da tabela periódica, pois contém três vezes o número de funções de base que uma SZ. Entretanto, sistemas moleculares, nos quais as densidades eletrônicas esféricas dos átomos isolados são distorcidas, requerem funções com momentos angulares maiores que aqueles necessário para descrever os átomos no estado fundamental. Essas funções de base são denominadas de funções de polarização. Alguns sistemas possuem elétrons fracamente ligados, tais como ânions ou estados excitados ou quando são bastante polarizáveis, nesse caso é necessário incluir funções com expoentes pequenos para aumentar sua extensão espacial. Essas funções são denominadas de funções difusas. Nesse sentido, as bases de Pople com contrações de funções e o conjunto de funções de base consistentes com a correlação são muito utilizadas em química computacional.

#### 4.3.1 Bases de Pople

As bases pequenas geram resultados pouco precisos e não são adequadas para pesquisas semiquantitativas. Desta forma, faz-se necessário escolher um conjunto de funções de base que melhor represente a densidade eletrônica do sistema. Nos conjuntos de funções de base de Pople, cada orbital de valência é representado por mais de uma função de base, na forma de combinação linear fixa de funções gaussianas primitivas (PGTO) (HEHRE; STEWART; POPLE, 1969). Os conjuntos de base tipo k-nlmG projetados pelo grupo do Pople, em que o k indica o grau de contração a ser usado em uma função gaussiana para representar orbitais internos, o número de dígitos após o hífen indica o número de funções de

base por orbital de valência e o valor de cada dígito denota o grau de contração a ser usado em uma dada função de base de valência. O conjunto de funções de base 6-31G (HEHRE; DITCHFIELD; POPLÉ, 1972), por exemplo, significa que os orbitais internos serão representados por uma função de base com contração igual de seis primitivas, os dois dígitos após o hífen indicam que se trata de um conjunto de base do tipo duplo zeta, ou seja, cada orbital de valência é representado por duas funções gaussianas obtidas da contração de três e de uma função primitiva.

Aos conjuntos de funções de base, podem ser adicionadas funções difusas (FRISCH; POPLÉ; BINKLEY, 1984) e/ou funções de polarização (FRANCL et al., 1982). As difusas são representadas pelo sinal + ou ++ antes do G, em que o primeiro sinal indica um conjunto de difusas s e p em átomos diferentes de hidrogênio e o segundo acrescenta uma função difusa s aos átomos de hidrogênio. Por outro lado, as funções de polarização são indicadas após o G com uma designação separada para os átomos de hidrogênio e os outros átomos. Implica em adicionar um momento angular maior do que aquele dos elétrons de valência do sistema. Por exemplo, a base 6-31+G(d) é uma base de valência dividida (duplo zeta), definida com um conjunto s e p de funções difusas para todos os átomos (exceto hidrogênio) e uma única função de polarização do tipo d para todos os átomos, exceto hidrogênio (JENSEN, 2017).

#### 4.3.2 Funções de base consistentes com a correlação

O conjunto de funções de base consistente com a correlação (cc, do inglês *correlation consistent*) foram especialmente desenvolvidas para métodos de estrutura eletrônica que incluem os efeitos da correlação eletrônica. Os expoentes de base são otimizados no nível CISD e as populações dos orbitais naturais são utilizadas para construir os conjuntos das contrações. As nomenclaturas seguem: cc-pVDZ, cc-pVTZ, cc-pVQZ, cc-pV5Z, etc. (JENSEN, 2017) ou de forma geral: (aug)-cc-pVnZ, em que “aug” representa a inclusão de funções difusas (equivalente a “+” de Pople), “p” indica a inclusão de funções de polarização, e n = D,T,Q, 5, 6, ..., indica dois, três, quatro, etc., conjuntos de funções para descrever os orbitais de valência. Esses conjuntos têm alcançado excelentes resultados em cálculos de estrutura eletrônica (DAVIDSON; FELLER, 1986; HALKIER et al., 1998; WOON; DUNNING, 1994). O conjunto (aug)-cc-pVnZ apresenta hierarquia e convergência bem testada e é utilizado em métodos de extrapolação para conjunto completo de funções de base.

No caso em que a molécula tem átomos pesados, ou melhor, átomos com elevados números atômicos, é comum utilizar funções de base com potencial efetivo de caroço (ECP,

do inglês *Effective Core Potential*), em que os elétrons internos (ou de caroço) são representados por um potencial efetivo e, portanto, são tratados de forma implícita. Além de diminuir o número de elétrons tratados explicitamente e assim diminuir a demanda computacional, o ECP pode incluir efeitos relativísticos que são relevantes para os elétrons internos. O átomo de iodo no agente alquilante ( $\text{CH}_3\text{I}$ ) é descrito por uma função de base com ECP.

#### 4.4 Efeito do Solvente – Modelo SMD

A análise de sistemas moleculares em solução é de grande importância para a físico-química, dado o grande número de sistemas estudados em fase condensada. O estudo do efeito do solvente de um sistema que contém moléculas do soluto e um grande número de moléculas do solvente pode ser feito através de cálculos da mecânica quântica. Para isso, são necessários tratamentos com simulações estatísticas e funções de distribuição (TOMASI; MENNUCCI; CAMMI, 2005).

Um modelo ideal é aquele que descreve com exatidão as interações soluto-solvente e solvente-solvente. O tratamento do solvente como um meio contínuo que envolve o soluto, levou à geração dos modelos contínuos de solvatação, que substituem os graus de liberdade de parte do sistema por uma função de distribuição. Dessa maneira, os graus de liberdade são tratados continuamente. Isso reduz os custos computacionais quando comparado com tratamentos em que as moléculas do solvente são tratadas explicitamente, pois quase toda demanda de cálculo é despendida em configurações das moléculas do solvente, quando o comportamento de interesse é o do soluto (ROUX; SIMONSON, 1999). Para isso, diversos modelos de solvatação implícita foram desenvolvidos desde àquele introduzido por Onsager (1936).

No modelo de campo de reação, Onsager considera que o soluto está envolvido por um meio contínuo com constante dielétrica  $\epsilon_r$  e preenche uma cavidade esférica com raio  $a$ . O campo elétrico está associado com o momento dipolo que polariza o meio, de maneira que a energia de interação ( $V_{int}$ ) entre o dipolo ( $\mu$ ) e o campo de reação ( $E_R$ ) é dada por:

$$V_{int} = -\mu E_R = -\frac{1}{4\pi\epsilon_0 a^3} \frac{2(\epsilon_r - 1)}{2\epsilon_r + 1} \mu^2 \quad (4.30)$$

Nessa expressão, nota-se que a estabilização depende: *i*) da magnitude do momento de dipolo; *ii*) da constante dielétrica do solvente; e *iii*) do tamanho da molécula (raio da cavidade  $a$ ). Por isso, meios com constantes dielétricas maiores interagem com solutos com

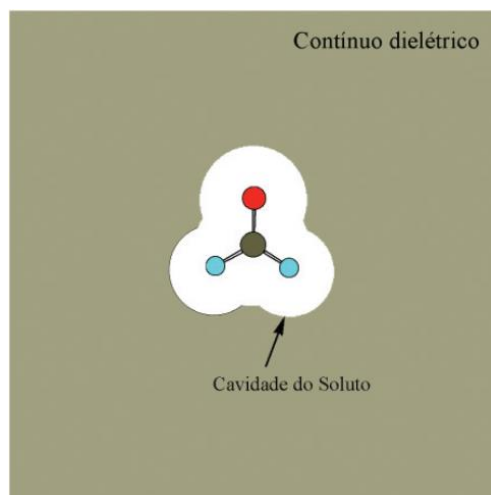
maior momento de dipolo. Em síntese, no modelo de solvatação de Onsager (ONSAGER, 1936), o soluto é aproximado por um dipolo polarizável, e a interação eletrostática entre o meio polarizável e o dipolo é expresso em termos de um campo eletrostático que tem origem na polarização do meio dielétrico. Essa interação ocorre na fronteira de uma cavidade esférica. No entanto, dada a simplicidade do modelo de Onsager, Marcus e colaboradores (HSU; SONG; MARCUS, 1997) usam o modelo contínuo de polarização que determina a energia solvatação dependente do tempo ( $E^{\text{solv}}(t)$ ), resultante da interação do dipolo do soluto com o campo de reação gerado pelo solvente, conforme equação:

$$E^{\text{solv}}(t) = -\mu(t)R(t), \quad (4.31)$$

em que  $R(t)$  é o campo de reação dependente do tempo  $t$  e o  $\mu(t)$ , o momento de dipolo dependente do tempo do soluto. Recentemente, aproximação desenvolvida por Marcus foi reformulada por Igrosso (IGROSSO, MENNUCCI & TOMASI, 2003), dentro de um modelo contínuo com o protocolo de equações integrais IEF-PCM (CANCÈS; MENNUCCI; TOMASI, 1997; MENNUCCI; CANCÈS; TOMASI, 1997; TOMASI; MENNUCCI; CANCÈS, 1999) que acopla os conceitos clássicos (NPE, do inglês *Nonhomogeneous Poisson Equation*) com a descrição quântica e se obtém a energia de solvatação como resultado da interação de um potencial de superfície gerado pelo soluto e uma distribuição de cargas aparentes do solvente,

$$E^{\text{solv}}(t) = -\mathbf{V}_{\text{el}}^{\dagger} \mathbf{q}_{\text{el}}(t), \quad (4.32)$$

em que  $\mathbf{V}_{\text{el}}^{\dagger}$  são vetores do potencial elétrico do soluto na superfície e  $\mathbf{q}_{\text{el}}$  são as cargas aparentes do solvente (INGROSSO; MENNUCCI; TOMASI, 2003). O modelo introduzido por Onsager é limitado devido à cavidade ser esférica e não considerar outras formas de interações eletrostáticas, além da interação entre o momento de dipolo do soluto e o campo de reação do gerado pelo solvente. Por isso, o modelo PCM desenvolvido por Truhlar e colaboradores, como apresentado nas equações de 4.33, 4.34 e 4.37 é um modelo mais geral, pois, além de incluir outras interações eletrostáticas que contribui para a energia livre de solvatação, a cavidade é formada pela superposição de esferas centradas nos átomos das moléculas do soluto, sendo mais adequado para tratar as diferentes formas dos solutos. A figura 4.2 ilustra tais modelos.



**Figura 4.2** Solvatação pelo modelo do contínuo dielétrico da molécula do formaldeído. Extraído de (PLIEGO JR., 2006).

Nesse modelo, a distribuição de cargas do soluto interage com o campo de reação no dielétrico contínuo (solvente) na superfície da cavidade, que causa uma mudança na polarização do soluto, chamado reação de campo autoconsistente (SCRF, *Self-Consistent Reaction Field*) (MARENICH; CRAMER; TRUHLAR, 2009). A energia livre de solvatação ( $\Delta_{\text{solv}}G$ ) é calculada pela soma

$$\Delta_{\text{solv}}G = \Delta_{\text{pol}}G + \Delta_{\text{cav}}G + \Delta_{\text{disp}}G, \quad (4.33)$$

em que  $\Delta_{\text{pol}}G$ ,  $\Delta_{\text{cav}}G$ ,  $\Delta_{\text{disp}}G$  são as variações de energia livre referentes à polarização eletrostática soluto-solvente, o termo relacionado com a formação da cavidade dentro do dielétrico contínuo (solvente) e as interações de dispersão soluto-solvente, respectivamente.

O potencial total da interação eletrostática soluto-solvente deve satisfazer a equação não homogênea de Poisson (NPE, do inglês *Nonhomogeneous Poisson Equation*), estando diretamente relacionado com a densidade eletrônica do sistema (FRISCH et al., 2009). Portanto, o campo de reação autoconsistente pode ser obtido por integração numérica da NPE utilizando cálculo quântico da densidade eletrônica do soluto.

As soluções da NPE que empregam densidade contínua de cargas resultarão em modelos de solvatação contínua. Um exemplo de tais modelos é o modelo do contínuo polarizável (PCM, do inglês *Polarizable Continuum Model*) (MARENICH; CRAMER; TRUHLAR, 2009; TOMASI; MENNUCCI; CAMMI, 2005). Cálculos de energia (*single point*), de gradiente (otimização de estrutura) e da hessiana (estado de transição) usando o

modelo PCM com métodos HF e DFT podem ser feitos em diversos programas de química computacional, dentre eles destacamos o programa Gaussian09 (FRISCH et al., 2009).

Várias formulações do PCM incluem o protocolo do formalismo de equação integral (IEF-PCM, do inglês *Integral Equation Formalism*) (CANCÈS; MENNUCCI; TOMASI, 1997). No entanto, os métodos baseados na NPE têm incertezas associadas devido à definição, tamanho e forma da cavidade do soluto. Assim sendo, a propriedade mais relevante dos modelos PCM é a cavidade do soluto. O cálculo da cavidade é definido através da superposição de esferas centradas nos átomos das moléculas do soluto (MENNUCCI; CAMMI, 2007).

Um recente modelo universal de solvatação contínua SMD foi desenvolvido pelo grupo do Truhlar e é baseado na densidade eletrônica do soluto e num modelo contínuo do solvente definido pelas constantes dielétricas e as tensões nas superfícies atômicas, cuja contribuição eletrostática para energia livre de solvatação surge de um tratamento SCRF que envolve as soluções da NPE e do protocolo IEF-PCM (CANCÈS; MENNUCCI; TOMASI, 1997; MENNUCCI; CANCEÈS; TOMASI, 1997; TOMASI; MENNUCCI; CANCEÈS, 1999). Nesse modelo, a energia livre de solvatação padrão, definida como a variação de energia devido à transferência da fase gás para a fase condensada, é descrita nos termos da equação 4.34 (MARENICH; CRAMER; TRUHLAR, 2009).

$$\Delta G_S^0 = \Delta G_{\text{ENP}} + G_{\text{CDS}} + \Delta G_{\text{conc}}^0 \quad (4.34)$$

O subscrito ENP denota a contribuição dos componentes eletrônicos (E), de relaxação nuclear (N) e de polarização (P). A energia ENP consiste da diferença entre a energia total da fase gás calculada na estrutura de equilíbrio e a energia total em fase gás calculada na estrutura de equilíbrio em fase líquida. Se a geometria assumida em fase gás for a mesma em fase líquida, então, o termo ENP fica aproximado por EP ( $\Delta G_{\text{EP}}$ ). O termo CDS corresponde à variação de energia com a cavitação do solvente (C), a energia de dispersão (D) e as possíveis alterações na estrutura do solvente (S). Enquanto que o termo “conc” corresponde a uma mudança do estado padrão na fase gás ( $10^5$  Pa) para o estado padrão na fase líquida ( $1 \text{ mol L}^{-1}$ ).

O modelo SMD é descrito fisicamente pela teoria eletrostática de meios dielétricos (não condutores) em que o meio é descrito pela permissividade  $\epsilon$ , que em meios homogêneos isotrópicos é um escalar constante, mas para meios não homogêneos é uma função escalar da

posição. Assim, o potencial elétrico  $\Phi$  para um meio homogêneo isotrópico deve ser a solução da equação de Poisson,

$$\varepsilon \nabla^2 \Phi = -4\pi\rho_f, \quad (4.35)$$

em que  $\rho_f$  consiste na densidade de cargas livres, que terá tratamento explícito. Para um meio não homogêneo a equação de Poisson trata a permissividade como uma função escalar e, então, a equação 4.36 é uma NPE.

$$\nabla(\varepsilon \nabla \Phi) = -4\pi\rho_f \quad (4.36)$$

Nesta equação,  $\rho_f$  é a densidade de cargas do soluto. Uma solução da NPE acoplada à descrição quântica é obtida após se obter o potencial elétrico através da polarização do contínuo (solvente) e a polarização do soluto. Desta maneira, a contribuição eletrostática para a energia livre de solvatação fica aproximada por

$$\Delta G_{EP} = \langle \Psi | H^{(0)} - \frac{e}{2} \varphi | \Psi \rangle + \frac{e}{2} \sum_k Z_k \varphi_k - \langle \Psi^{(0)} | H^{(0)} | \Psi^{(0)} \rangle, \quad (4.37)$$

em que  $\varphi_k$  é o campo de reação,  $Z_k$  é o número atômico do átomo  $k$ ,  $\Psi^{(0)}$  e  $H^{(0)}$  são a função de onda e o hamiltoniano eletrônicos na fase gás, respectivamente, e  $\Psi$  é a função de polarização eletrônica do soluto na solução (CRAMER; TRUHLAR, 2001). A equação 4.37 inclui ainda a polarização do solvente pelo soluto e a distorção do soluto pelo efeito de polarização.

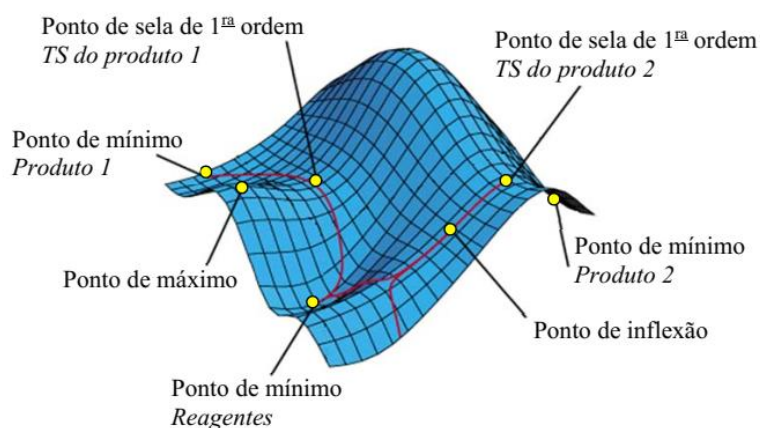
O modelo SMD está implementado no programa Gaussian09 (FRISCH et al., 2009) e usa o algoritmo GEPOL (PASCUAL-AHUIR; SILLA, 1990) para cálculo das interações soluto-solvente na superfície de fronteira entre o contínuo do solvente e a cavidade do soluto. As esferas dos átomos para criar a cavidade do soluto foram parametrizadas para reproduzir dados experimentais de solvatação de centenas de moléculas neutras e de íons moleculares em inúmeros solventes. Também inclui um conjunto de parâmetros otimizados a partir de seis métodos de estrutura eletrônica, três deles sendo: DFT/M05-2X, DFT/B3LYP/6-31G\* e HF/6-31G\* (MARENICH; CRAMER; TRUHLAR, 2009).

#### 4.5 Metodologia Estática

Uma das principais ferramentas para estudar os mecanismos das reações em química teórica e computacional se baseia em dois procedimentos complementares: *i*) a determinação e análise da PES e *ii*) a aplicação das teorias estatísticas, como TST e RRKM.

#### 4.5.1 Superfícies de Energia Potencial

Na PES se discute o mecanismo de uma reação através de parâmetros estruturais e energéticos de determinados pontos estacionários descritos ao longo da IRC. Na IRC, o TS conecta reagentes aos produtos por meio de um caminho de energia mínima, de maneira que na topologia de uma PES se verificam regiões de máximos (colinas) e de mínimo (vales). O pico da colina (cujo ponto está relacionado ao TS) divide a superfície em duas depressões (que caracterizam estados intermediários ou estados complexos). Ao observar a superfície de energia potencial 3-D em torno desse ponto, percebe-se a semelhança com a sela de cavalo, por isso, matematicamente o ponto de máximo é definido como ponto de sela. A figura 4.3 ilustra a topologia de uma superfície de energia potencial.



**Figura 4.3** Representação topológica da superfície de energia potencial (PES). Os pontos amarelos são os pontos críticos, denotando máximos e mínimos, linhas em vermelho são as coordenadas de reação intrínsecas (IRC). Extraído de (PROENZA, 2016).

Quimicamente, quando a reação ocorre, a energia interna das moléculas varia, indo de um vale a um pico na PES e, em seguida, cai novamente em um vale vizinho. O ponto estrutural máximo na curva ao longo desse caminho é chamado de estado de transição (TS, do inglês *Transition State*) (ANSLYN; DOUGHERTY, 2006). Assim, o curso da reação é representado por um movimento na superfície de energia potencial de um vale (reagentes) a outro (produtos) passando por um ponto de máximo (estado de transição) e o sistema tende a se mover ao longo de um caminho de mínima energia (IRC). Da seção 4.1, foi abordada a aproximação BO, na qual a energia eletrônica ( $E_{ele}$ ) é uma função da posição dos núcleos. Logo, a PES representa a dependência da energia total do sistema com as coordenadas dos núcleos. Assim, a aproximação BO separa o movimento eletrônico do movimento rotacional/vibracional molecular (BAER; HASE, 1996).



Um caminho de reação intrínseco ou de mínima energia pode ser encontrado a partir do ponto de sela, caminhando na direção dos reagentes e dos produtos em passos infinitesimais (BAER; HASE, 1996). Esse movimento traça um caminho de descida seguindo a direção negativa do vetor gradiente em coordenadas generalizadas  $q_i$ . O vetor gradiente negativo é dado por

$$v_i = \frac{dq_i}{dS} = -c \frac{dV}{dq_i} \quad (i = 1, 2, \dots, 3N_n), \quad (4.38)$$

em que  $V$  é a função que gera a superfície de energia potencial,  $c$  é a constante de normalização do vetor  $v_i$ . No ponto de sela, a derivada da energia com respeito à coordenada cartesiana deve ser zero. A diferença de energia entre o ponto de sela e o ponto de mínimo (reagentes ou reagente complexo) é conhecida como energia de ativação ( $\Delta E^\ddagger$ ). Este parâmetro é muito importante para os cálculos estatísticos de constantes de velocidade (TST e RRKM).

As coordenadas estruturais dos sistemas moleculares estão num espaço  $3N_n - 6$  ou  $3N_n - 5$  (moléculas lineares), em que  $N_n$  corresponde ao número de átomos da molécula (ANSLYN; DOUGHERTY, 2006). Reações que envolvam moléculas poliatômicas formam hipersuperfícies de espaços multidimensionais que são difíceis, se não impossíveis, de se visualizar (BAER; HASE, 1996; LAIDLER, 1987). Na prática, a representação gráfica fica viável se considerar uma ou duas coordenadas internas e manter as demais em seus respectivos valores de equilíbrio. Desta forma, a PES pode ser representada por um gráfico 2-D.

#### 4.5.2 Teorias do Estado de Transição (TST) e RRKM

As teorias estatísticas são ferramentas úteis para estimar as constantes de velocidade a partir das energias relativas de barreiras de ativação e das funções de partição moleculares, sendo fundamentais para descrever as seletividades nos mecanismos de reação. Na teoria estado de transição (TST, do inglês *Transition State Theory*) (TRUHLAR; HASE; HYNES, 1983), o estado de transição (TS, do inglês *Transition State*) é identificado como o ponto (um ponto de sela) que separa a região dos reagentes daquela dos produtos, no espaço de configuração ou mais conhecido espaço de fase (PECHUKAS, 1981). A hipótese fundamental da TST é que existe uma hipersuperfície com duas propriedades no espaço de fase: (i) o espaço está dividido em dois vales (depressões), a dos reagentes e a dos produtos, separadas por uma superfície divisora onde se encontra o TS – ponto de sela, e (ii) trajetórias que

cruzam a superfície divisora na direção dos produtos, originam-se dos reagentes e são termalizados ou capturados no estado de produtos, isso significa que a superfície não bifurca. Esta é mais conhecida como a hipótese do não recruzamento ou do gargalo dinâmico. Nesta hipersuperfície pode ter diferentes cumes para diferentes caminhos da reação (TRUHLAR; GARRETT; KLIPPENSTEIN, 1996; WIGNER, 1937).

Na abordagem da TST fornecida pela mecânica estatística, as trajetórias que cruzam a superfície divisora (TS) ou hiperplano na direção dos produtos são reativas. Portanto, a velocidade de reação nessa abordagem é interpretada como o número de trajetórias que cruzam o hiperplano por unidade de tempo. Além disso, a TST também pressupõe que *i*) a partição da energia entre as moléculas dos reagentes seguem uma distribuição de Boltzmann, isto é, estão em equilíbrio térmico, *ii*) que o TS está em quase-equilíbrio com os reagentes e, por conseguinte, também segue uma distribuição de Boltzmann e, por fim, *iii*) o TS deve conter uma única frequência imaginária. Essa frequência imaginária é interpretada como um grau de liberdade translacional, cujo movimento direto e reverso implica na coordenada que conecta os reagentes aos produtos (CRAMER, 2004; LAIDLER, 1987). A equação da TST para o cálculo da constante de velocidade  $k_{\text{TST}}(T)$  baseada no *ensemble* canônico é dada por:

$$k_{\text{TST}}(T) = \frac{k_{\text{B}}T}{h} K_{\text{eq}}^{\ddagger} = \frac{k_{\text{B}}T}{h} e^{-\Delta^{\ddagger}G/RT} = \frac{k_{\text{B}}T}{h} \left( \frac{Q^{\ddagger}}{Q_{\text{R}}} \right) e^{-E_{\text{a}}/RT} \quad (4.39)$$

em  $k_{\text{B}}$ ,  $h$  e  $R$  são as constantes de Boltzmann, de Planck e dos gases, respectivamente;  $T$  é a temperatura constante no ensemble canônico;  $K_{\text{eq}}^{\ddagger}$  é a constante de quase-equilíbrio entre o TS e os reagentes;  $\Delta^{\ddagger}G$  é a energia de Gibbs de ativação;  $Q^{\ddagger}$  e  $Q_{\text{R}}$  são as funções de partição do TS e reagentes, nessa mesma ordem, calculadas na aproximação do oscilador harmônico e de rotor rígido (CRAMER, 2004) e  $E_{\text{a}}$  é a energia de ativação da reação (LAIDLER; KLING, 1983; UPADHYAY, 2006). Portanto,  $k_{\text{TST}}(T)$  pode ser calculado usando alternativamente  $\Delta^{\ddagger}G$  ou as funções de partição moleculares. A constante  $K_{\text{eq}}^{\ddagger}$  é denominada de quase-equilíbrio, pois exclui, assim como a função de partição  $Q^{\ddagger}$ , a contribuição do grau de liberdade associado à constante de força negativa (ou frequência vibracional imaginária).

A teoria de Rice-Ramsperger-Kassel-Marcus (RRKM) (KASSEL, 1928; MARCUS, 1952; RICE; RAMSPERGER, 1928) é basicamente a teoria do estado de transição aplicada às reações unimoleculares. Portanto, as hipóteses da teoria RRKM sublinham as da TST para sistemas unimoleculares e tem seu foco no complexo ativado (HENRIKSEN; HANSEN,

2008). Por tratar sistemas unimoleculares, a RRKM utiliza o formalismo da mecânica estatística com *ensemble* microcanônico, isto é, as moléculas no *ensemble* tem a mesma energia interna total ( $E$ ). A interpretação para o cálculo da constante de velocidade considera que a energia interna total das moléculas deve ser superior à energia crítica ( $E^\ddagger$ ), que corresponde à altura da barreira de energia da reação. Desta forma, a constante de velocidade de uma reação unimolecular  $k_{\text{RRKM}}(E)$  na teoria RRKM depende da energia interna total ( $E$ ) das moléculas e do momento angular ( $J$ ), sendo expressa pela razão entre o número de estados acessíveis para o complexo ativado e a densidade de estados dos reagentes (HENRIKSEN; HANSEN, 2008; LEVINE, 2005),

$$k_{\text{RRKM}}(E) = \frac{G^\ddagger(E - E_0 - E_r^\ddagger)}{hN(E - E_r)}, \quad (4.40)$$

em que  $G^\ddagger(E - E_0 - E_r^\ddagger)$  é o número de estados roto-vibracionais do TS e  $N(E - E_r)$  é a densidade dos estados roto-vibracionais dos reagentes, ambos com correções para o movimento rotacional;  $E (= E_v + E_r)$  corresponde à energia roto-vibracional;  $E_0$  é a energia do estado fundamental do TS relativa à energia do estado fundamental dos reagentes, em que se leva em conta a energia do ponto zero (ZPE, do inglês *zero-point energy*);  $E - E_0 = E^\ddagger + E_r^\ddagger$ , em que  $E^\ddagger$  é a energia disponível no complexo ativado sem a energia rotacional.

A subtração dos fatores  $E_r^\ddagger$  e  $E_r$  na determinação do número de estados do TS e dos reagentes, respectivamente, é uma correção para o movimento rotacional devido ao fato que nem sempre uma reação unimolecular conserva o momento angular, que seria um dos pressupostos das reações unimoleculares. Numa reação de dissociação, por exemplo, o complexo ativado por estar com a ligação mais estendida, então, o momento de inércia é maior do que o da molécula reagente. Então, o princípio de conservação de momento requer que a molécula reagente não mude a magnitude de seu número quântico de momento angular total  $J$  e a energia rotacional do complexo ativado ( $E_r^\ddagger$ ) é, portanto, menor que a da molécula reagente ( $E_r$ ), de acordo com:

$$E_J = \frac{\hbar^2}{2I} J(J + 1) \quad (4.41)$$

em que  $\hbar = h/2\pi$  e  $I$  é o momento de inércia da espécie.

Como a energia interna total do sistema é conservada, a diferença de energia rotacional entre o TS e o reagente é distribuída na forma de graus de liberdade vibracional para o complexo ativado (HENRIKSEN; HANSEN, 2008). Para que se conserve a energia interna total e o

momento num processo unimolecular, a correção na equação da RRKM é necessária (BAER; HASE, 1996; LOURDERAJ; HASE, 2009).

#### 4.6 Procedimento Computacional

Todos os resultados apresentados nesse trabalho foram obtidos de cálculos realizados nas máquinas do Laboratório de Química Computacional e Teórica (LQTC) do dQF-UFPE e do Laboratório de Química Teórica (LAQTEO) do DQ-UFRPE, por meio de ferramentas da química computacional implementadas programa Gaussian09 (FRSICH *et al.*, 2009).

Para a construção, manipulação e visualização das estruturas moleculares, foi utilizado o programa GaussView 5.0.8 (FRISCH; NIELSEN; HOLDER, 2000). Para a modelagem de reações de metilação de nitronatos em fase gás e em solução, foram utilizados métodos de estrutura eletrônica, tais como a teoria do funcional de densidade, e o modelo de solvatação implícita SMD, através da metodologia estática baseada em superfícies de energia potencial (PES).

Para cada sistema reacional foram encontrados os pontos críticos ao longo da coordenada intrínseca de reação (IRC), para cada canal de reação investigado, a saber: a metilação pelo ataque do carbânion do nitronato (C-metilação) e a metilação pelos ataques dos oxigênios do grupo nitro com estereosseletividade (OE- e OZ-metilação). Portanto, a determinação dos pontos estacionários nos três canais de reação para cada sistema, seguiram as seguintes etapas computacionais:

- i) Otimização das estruturas dos reagentes (produtos) e dos complexos intermoleculares dos reagentes (produtos).

O procedimento de otimização de geometria tenta encontrar um mínimo na superfície de energia potencial. No entanto, podem existir em determinados sistemas, estruturas com diferentes mínimos que correspondem a diferentes conformações ou isômeros estruturais. Também em sistemas multicomponentes (reacionais), os mínimos podem corresponder a reagentes e produtos ou complexos intermoleculares dos reagentes e dos produtos. A minimização de uma estrutura é realizada em várias etapas, nas quais, em cada ponto do ciclo de otimização, se calcula o gradiente e a energia. O gradiente fornece a direção em que a energia decresce mais rapidamente ao longo da superfície de energia potencial e a inclinação do declive para o próximo passo. A otimização se completa ao atingir os critérios de

convergência. O algoritmo de Berny é o procedimento padrão de otimização de geometria implementado no programa Gaussian09 e possui quatro critérios de convergência:

- ✓ As forças (gradientes) devem ser essencialmente zero. O componente máximo da força deve ficar abaixo de determinado valor limite (0,00045 a.u.);
- ✓ A raiz quadrada da média quadrática das forças deve ser nula, ou melhor, menor que uma tolerância definida (0,0003 a.u.);
- ✓ O desvio geométrico entre a geometria atual e do ciclo anterior calculado deve ser menor que um valor limite (0,0018 a.u.); e
- ✓ A raiz quadrada da média quadrática dos desvios geométricos deve ser menor que 0,0012 a.u.;

Por sua vez, o cálculo de frequências vibracionais, também realizado nesse trabalho junto com a otimização, depende da segunda derivada da energia com relação às coordenadas nucleares (FORESMAN; FRISCH, 1996) e, portanto, fornece observáveis importantes no estudo de reações, tais como constante de força, caracterização da natureza do ponto estacionário na PES (máximo, mínimo ou ponto de sela), correções térmicas das energias e da ponto zero, propriedades termodinâmicas (entalpia e entropia), entre outros. A matriz contendo as segundas derivadas da energia com relação às  $3N_n$  coordenadas cartesianas dos núcleos, denominada de matriz hessiana, é calculada e diagonalizada. Os seis menores autovalores correspondem às três translações e às três rotações da molécula e devem ser muito próximos de zero. De fato, esse critério de proximidade ao zero é importante para estabelecer se a geometria está otimizada adequadamente, especialmente, para complexos intermoleculares.

Os cálculos de otimização de geometria e frequências vibracionais foram realizados com os funcionais da DFT M06-2X e B2PLYP e os conjuntos de função de base 6-31+G(d). As estruturas dos reagentes e produtos devem ser pontos de mínimo, ou seja, devem possuir todas as frequências vibracionais reais (positivas). A partir das estruturas dos reagentes, são obtidas as estruturas do complexo intermolecular dos reagentes (RC – *Reactants Complex*), na qual é direcionado o ataque do nucleófilo (nitronato) ao substrato (agente metilante), aproximando-se o centro nucleofílico ao centro eletrofílico a uma distância de ligação e em um ângulo que sejam adequados para uma estrutura complexa deste tipo, e que foi utilizada como estrutura inicial no procedimento de otimização.

ii) Algoritmo para varredura da PES – *Scan*

Obtidas as estruturas dos RCs de cada sistema, foi utilizado o algoritmo de varredura da superfície de energia potencial, denominado *scan*, implementado no programa Gaussian09. Nesse procedimento, deve ser especificado o número de pontos ao longo da coordenada da reação escolhida, nos casos em questão, os números dos átomos que irão formar ligação nucleófilo-carbono do agente metilante.

Após o procedimento de *scan*, a estrutura com maior energia ao longo da varredura é utilizada para a localização (otimização) da geometria do estado de transição. Para isso é utilizado um algoritmo especial que utiliza a matriz hessiana, que deve conter somente uma constante de força negativa. Esse algoritmo procura o máximo ao longo desse modo normal e o mínimo ao longo dos outros modos normais com constantes de força positivas. Os mesmos critérios de convergência para uma estrutura de mínimo são considerados na otimização da geometria do estado de transição.

## iii) Coordenada Intrínseca de Reação (IRC)

A partir da geometria do TS encontrada, um cálculo de coordenada intrínseca de reação é realizado, com a finalidade de determinar o caminho de mínima energia que conecta um dado reagente ou intermediário ao produto. Cada IRC representa um canal da reação e o conjunto de IRCs constituem os perfis de energia (potencial) da reação (PEPs). A IRC relaciona parâmetros estruturais e energéticos ao longo da coordenada de reação. Uma das principais suposições das teorias estatísticas é que a reação deve se proceder ao longo da coordenada intrínseca de reação, que define o caminho de reação. Os dados obtidos a partir dessas análises podem ser úteis para explicar e racionalizar muitos resultados cinéticos (CRAMER, 2004).

## iv) Cálculos de otimização e frequências vibracionais dos complexos intermoleculares dos produtos e dos produtos.

A geometria correspondente ao ponto final da IRC na direção dos produtos é utilizada como a geometria inicial para o procedimento de otimização da estrutura correspondente complexo intermolecular dos produtos (PC, do inglês *Products Complex*). Uma vez obtida a estrutura do PC, é realizado o cálculo das frequências vibracionais. O PC é então separado nas subunidades que são otimizadas separadamente gerando as estruturas dos produtos separados.

v) Cálculos de energia (*single point*) dos pontos estacionários ao longo da IRC

Todas as estruturas obtidas para cada caminho de reação foram submetidas ao cálculo de energia (SP, do inglês *single point*), que fornece a energia eletrônica daquele ponto da coordenada de reação. Esses cálculos foram realizados com o conjunto de funções de base do tipo aug-CC-pVTZ, que é maior que aquele utilizado nos procedimentos descritos anteriormente, utilizando os funcionais M06-2X e B2PLYP.

## vi) Cálculos do Efeito Solvente (SMD)

Os efeitos do solvente foram simulados com o modelo SMD utilizando a palavra chave “SCRF=(SMD, solvent=nome do solvente)”. O SCRF é utilizado para simular de forma implícita (dielétrico contínuo) os efeitos da solvatação de sistemas em solução. O soluto (nesse caso, o sistema reacional) fica dentro de uma cavidade no solvente gerada a partir do soluto, conforme abordado na fundamentação teórica (Seção 4.4). As propriedades obtidas com o efeito do solvente dessa forma foram calculadas no nível de teoria B3LYP/6-31+G(d).

Nesse formalismo, a energia de Gibbs padrão de solvatação,  $\Delta_{\text{sol}}G^{\circ}$ , consiste na diferença entre a energia SMD (*single point*),  $E_{\text{SMD}}$ , do soluto no solvente e a energia eletrônica (*single point*) do soluto isolado (fase gás),  $E_{\text{g}}$ , a saber,  $\Delta_{\text{sol}}G^{\circ} = E_{\text{SMD}} - E_{\text{g}}$ , que devem ser realizados no mesmo nível de teoria, nesse caso, B3LYP/6-31+G(d). A geometria utilizada nesse cálculo foi aquela do ponto crítico no perfil de reação e é a mesma para o solvente e fase gás. O efeito do solvente corresponde à estabilização do sistema com relação à fase gás, por isso, a energia de solvatação é negativa. Os solventes utilizados nessa abordagem foram diclorometano (DCM), tetraidrofurano (THF), tetracloro-metano ( $\text{CCl}_4$ ) e *N,N'*-dimetil-formamida.

## vii) Obtenção da energia de Gibbs

Para a determinação dos fatores termodinâmicos e cinéticos relevantes que expliquem a seletividade observada, para todos os caminhos de reação de todas as reações investigadas foram calculadas as energias de Gibbs em fase gás e em solução de todos os pontos críticos encontrados. Computacionalmente, a energia de Gibbs da espécie X em solução pode ser obtida como

$$G_{\text{sol}}(X) = E_{\text{ele}}(X) + E_{\text{thermal}} + \Delta_{\text{sol}}G(X) \quad (4.42)$$

em que  $E_{\text{ele}}$  é a energia eletrônica obtida do cálculo de energia (*single point*) da estrutura otimizada usando um conjunto de funções de base grande (aug-cc-PVTZ) e o funcional DFT M06-2X,  $E_{\text{thermal}}$  é a correção térmica obtida a partir do cálculo de frequências vibracionais usando um conjunto de funções base médio (6-31+G(d)), e  $\Delta_{\text{sol}}G$  é a energia de Gibbs de solvatação obtida com o modelo contínuo polarizável (SMD).

No caso dos sistemas contendo o átomo de iodo, o mesmo procedimento computacional foi utilizando, mas foi adotado o potencial efetivo de caroço ECP LANL2DZdp (HAY; WADT, 1985), enquanto os demais átomos foram tratados com o conjunto de bases 6-31+G(d), e nos cálculos de energia eletrônica SP o átomo de iodo foi descrito pelo conjunto de bases e ECP aug-cc-pVTZ-PP (PETERSON et al., 2006) e os demais átomos pelo conjunto de funções de base aug-cc-pVTZ.

Com isso, os valores de energia de Gibbs de reação ( $\Delta_r G^\circ$ ), energia livre dos reagentes complexos e energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) puderam ser obtidos para as reações investigadas, considerando todos os canais ou caminhos de reação já discutidos



## 5. Resultados e Discussão

Superfícies de energia potencial e simulações cinéticas de reações íon molécula  $S_N2$  têm sido amplamente exploradas por métodos computacionais *ab initio* e DFT (BENTO; SOLA; BICKELHAUP, 2008; MERRILL; GRONERT; KASS, 1997; XIE; ZHANG; HASE, 2015). Cálculos de entalpias de deprotonação (KATO et al., 2004) e frequências vibracionais de nitroalcanos, por exemplo, mantém excelentes acordos com os valores experimentais (BODENBINDER et al., 1994; MAKSYUTENKO et al., 2015). Em razão da concordância entre a modelagem computacional usando DFT e os dados experimentais encontrados na literatura, como também devido à demanda computacional ser menor para os métodos DFT e os resultados encontrados serem bastantes satisfatórios quando comparados às modelagens computacionais realizadas com métodos *ab initio*, também foi utilizado nesse estudo o método DFT.

Neste capítulo serão discutidos os resultados obtidos acerca das reações  $S_N2$  tendo como nucleófilos os ânions nitronatos  $[R^1R^2CNO_2]^-$  ligados a carbonos alifáticos, do tipo  $[CH_3CHNO_2]^-$  e arílicos substituídos na posição *para* (*p*-), do tipo  $[XArCHNO_2]^-$ , em que  $X = H, p\text{-MeO}, p\text{-NO}_2$  e como substratos ou agentes metilantes ( $R-Y$ ), as espécies clorometano  $CH_3Cl$ , iodometano  $CH_3I$ , trimetiloxônio  $Me_3O^+ = (CH_3)_3O^+$  e o MeOBs  $p\text{-BrPhSO}_3CH_3$ . Foram simuladas as reações em um ambiente livre do efeito solvente (gás) e em solução (DCM, THF,  $CCl_4$  e DMF). Foram considerados três mecanismos distintos, como já mencionados, a saber: *C*-metilação ou @*C*, *O(E)*-metilação ou @*O(E)* e *O(Z)*-metilação ou @*O(Z)*.

Na seção 5.1 estão discutidos os resultados obtidos para as reações entre o nitronato alquílicos  $[CH_3CHNO_2]^-$  com diferentes agentes metilantes. Na seção 5.2 estão apresentados e discutidos os resultados para os nitronatos arílicos do tipo  $[HPhCHNO_2]^-$ ; e, por fim, na seção 5.3 estão discutidos os resultados do efeito do grupo substituinte em nitronatos arílicos substituídos do tipo  $[XArCHNO_2]^-$ , em que  $X = H, p\text{-MeO}, p\text{-NO}_2$ .

Os resultados serão apresentados e discutidos de forma a considerar os seguintes aspectos para que contribuam na investigação da dependência da regioselectividade com:

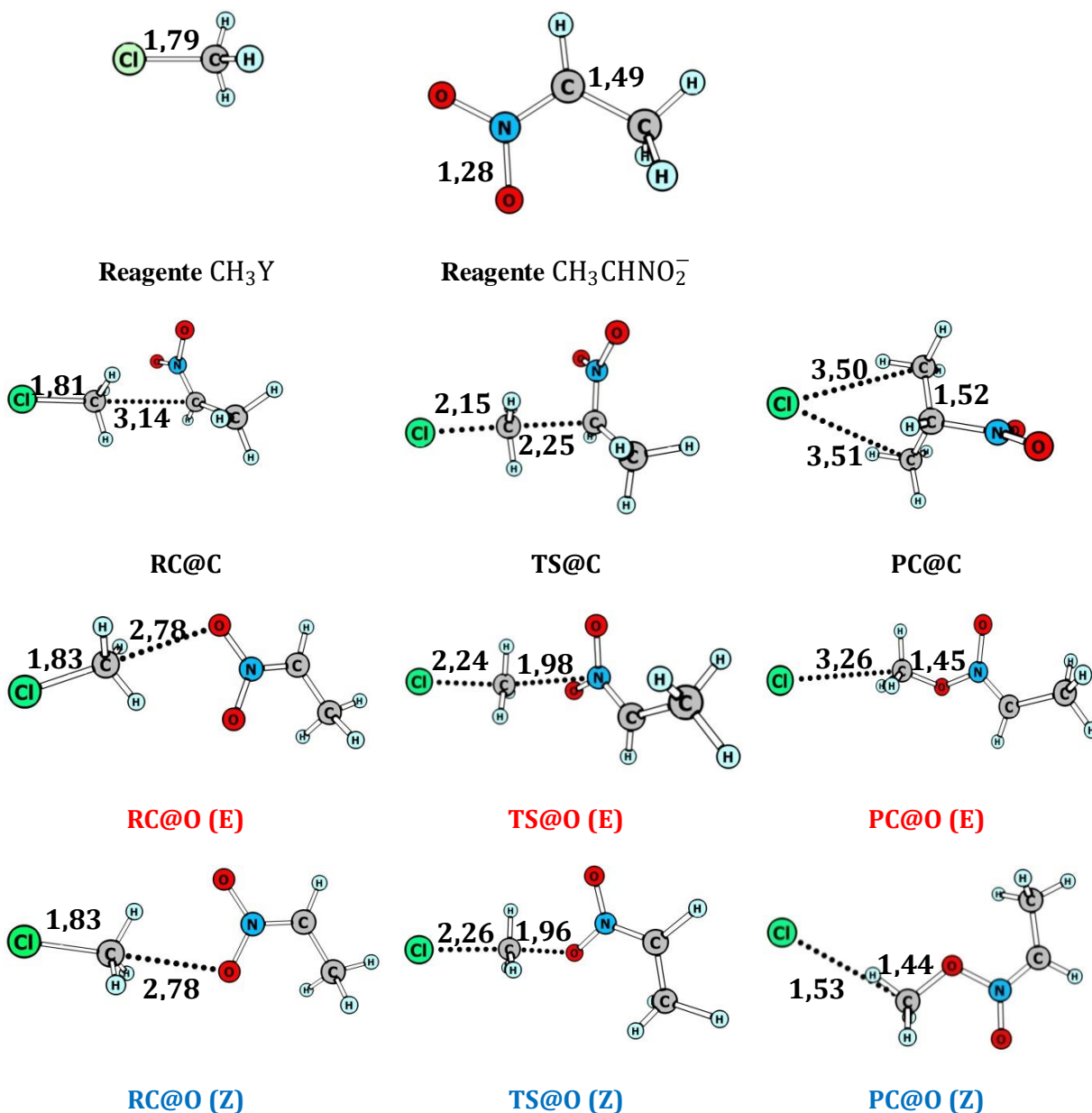
- i) Solvente (polar, pouco polar e apolar aprótico)
- ii) Agente metilante ( $Me_3O^+$ , MeOBs, MeCl, MeI); e
- iii) Natureza do nitronato (alquil e aril).

Com isso, espera-se estabelecer a origem da regioselectividade (C- versus O-metilação) da alquilação de nitronatos; além de validar um método para a determinação da energia de ativação da C- e O-metilação de nitronatos em fase gás e solução.

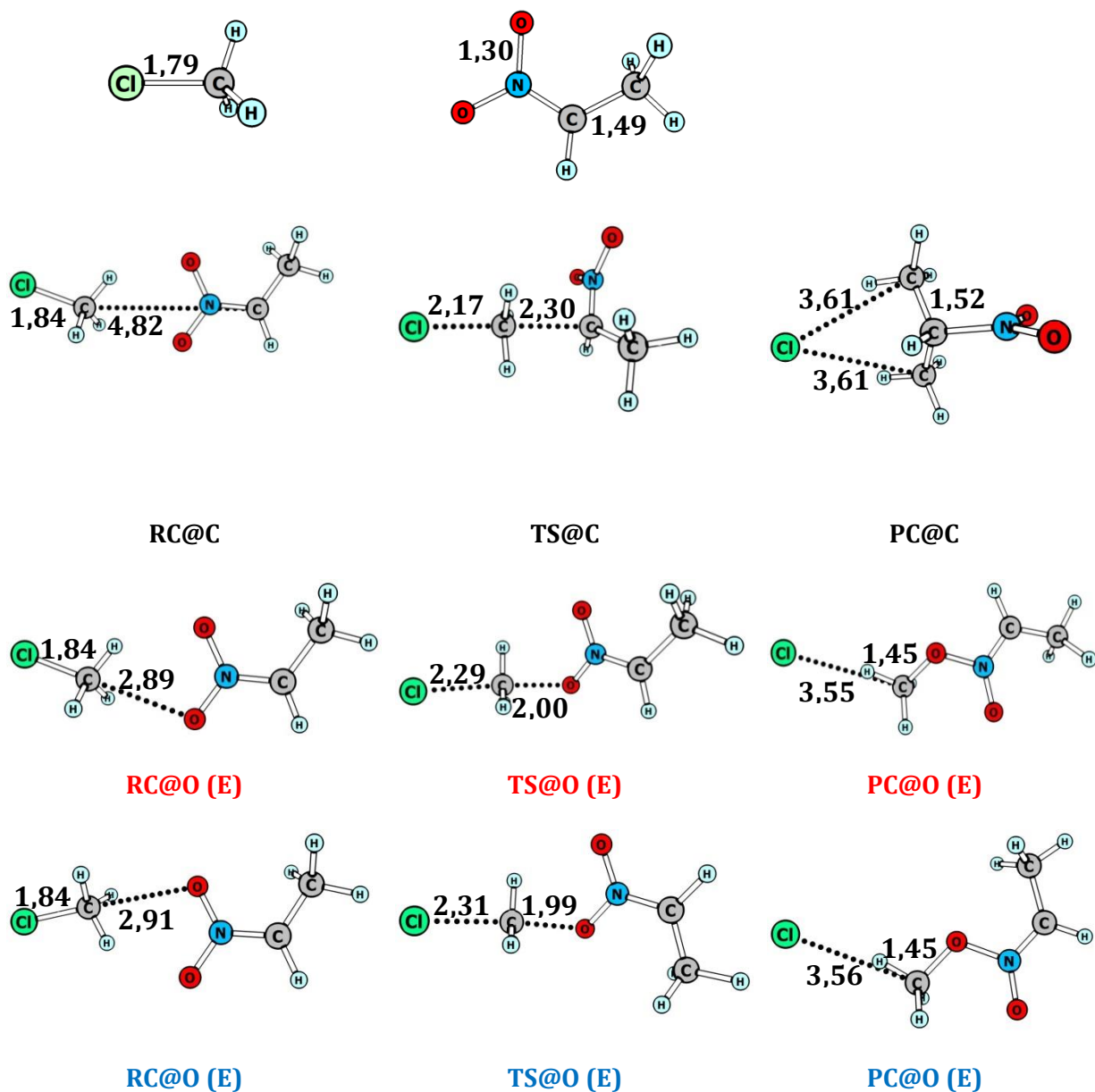
## 5.1. Reações $\text{CH}_3\text{CHNO}_2^- + \text{CH}_3\text{Y}$

### 5.1.1 Estruturas moleculares

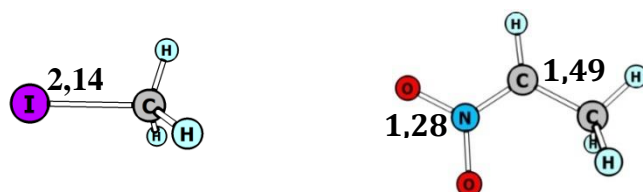
As figuras 5.1.1 (a e b) a 5.1.4 mostram as estruturas moleculares obtidas ao longo da IRC dos seguintes pontos estacionários: reagentes, RC, TS e PC, para os diferentes canais reacionais considerados: @C, @O(E) e @O(Z) da reação  $\text{CH}_3\text{CHNO}_2^- + \text{CH}_3\text{Y}$  com  $\text{Y} = \text{Cl}, \text{I}, \text{Me}_3\text{O}^+, p\text{-BrPhSO}_3$  (MeOBs) utilizando o funcional M06-2X. Os pontos críticos da reação  $\text{CH}_3\text{CHNO}_2^- + \text{CH}_3\text{Cl}$  também foram obtidos com o funcional B2PLYP, por isso, estão representados nas figuras 5.1.1 a e 5.1.1 b, respectivamente.

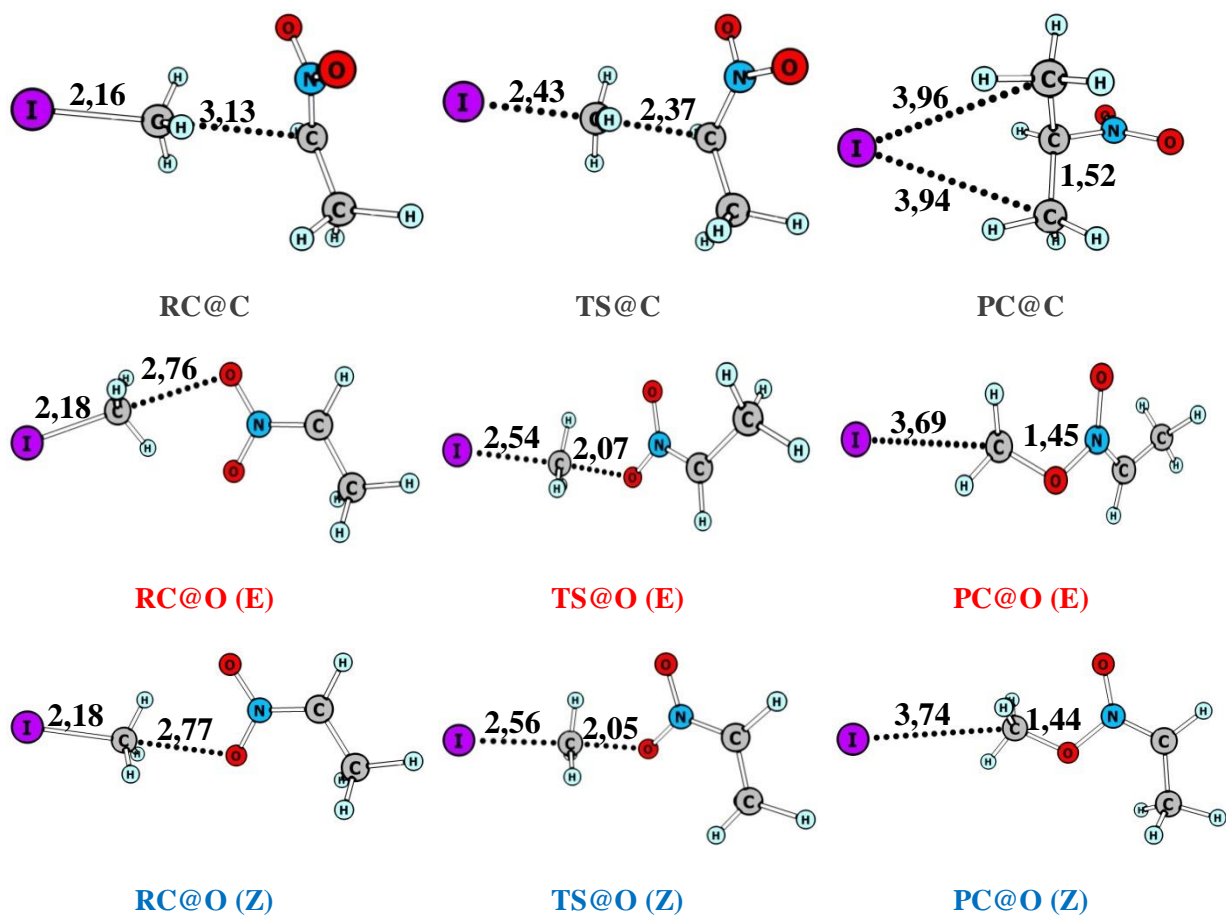


**Figura 5.1.1 a** Estruturas dos pontos estacionários dos canais de reação  $\text{S}_{\text{N}}2@C$ ,  $\text{S}_{\text{N}}2@O(E)$  e  $\text{S}_{\text{N}}2@O(Z)$  para a reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Cl}$ , obtidos com o nível de teoria M06-2X/6-31+G(d). Distâncias de ligação em  $10^{-10}$  m (Å).

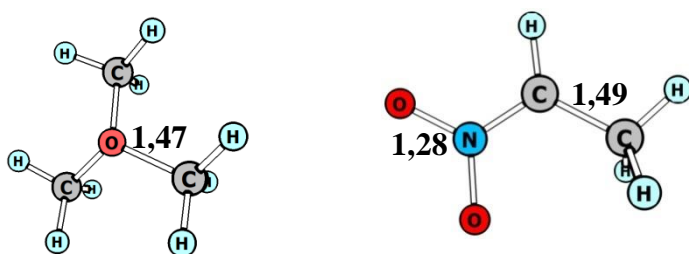


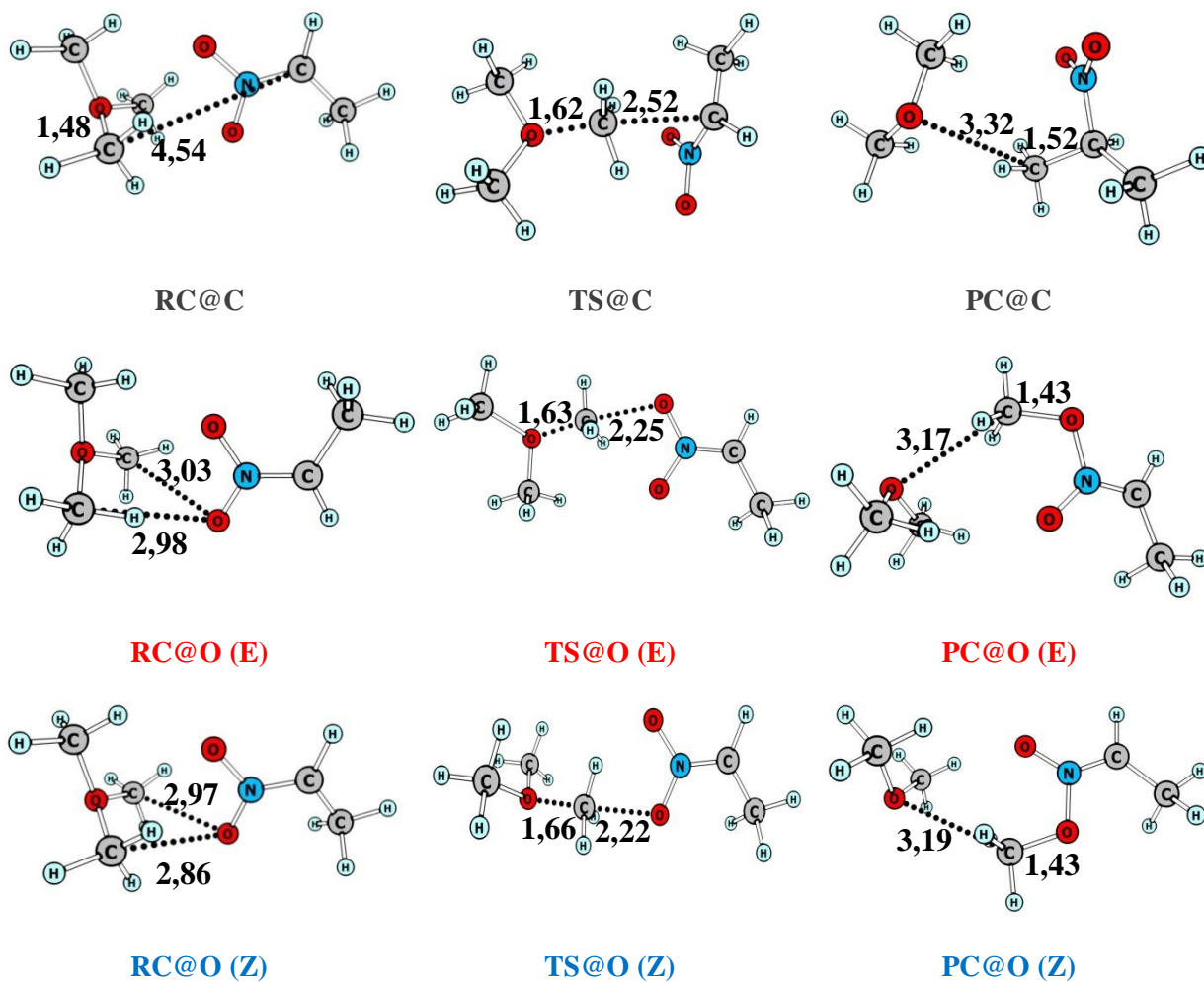
**Figura 5.1.1 b** Estruturas dos pontos estacionários dos canais de reação  $S_N2@C$ ,  $S_N2@O(E)$  e  $S_N2@O(Z)$  para a reação  $[CH_3CHNO_2]^- + CH_3Cl$ , obtidos com o nível de teoria B2PLYP/6-31+G(d). Distâncias de ligação em  $10^{-10}$  m (Å).



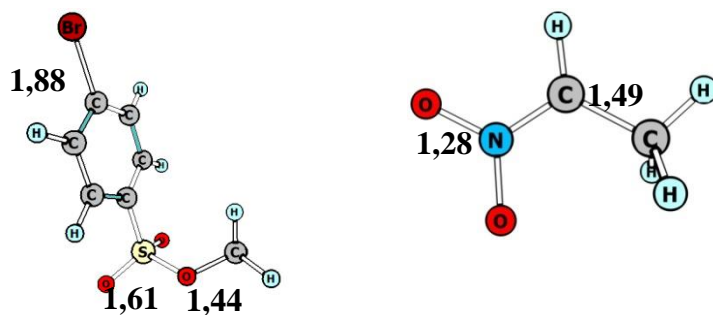


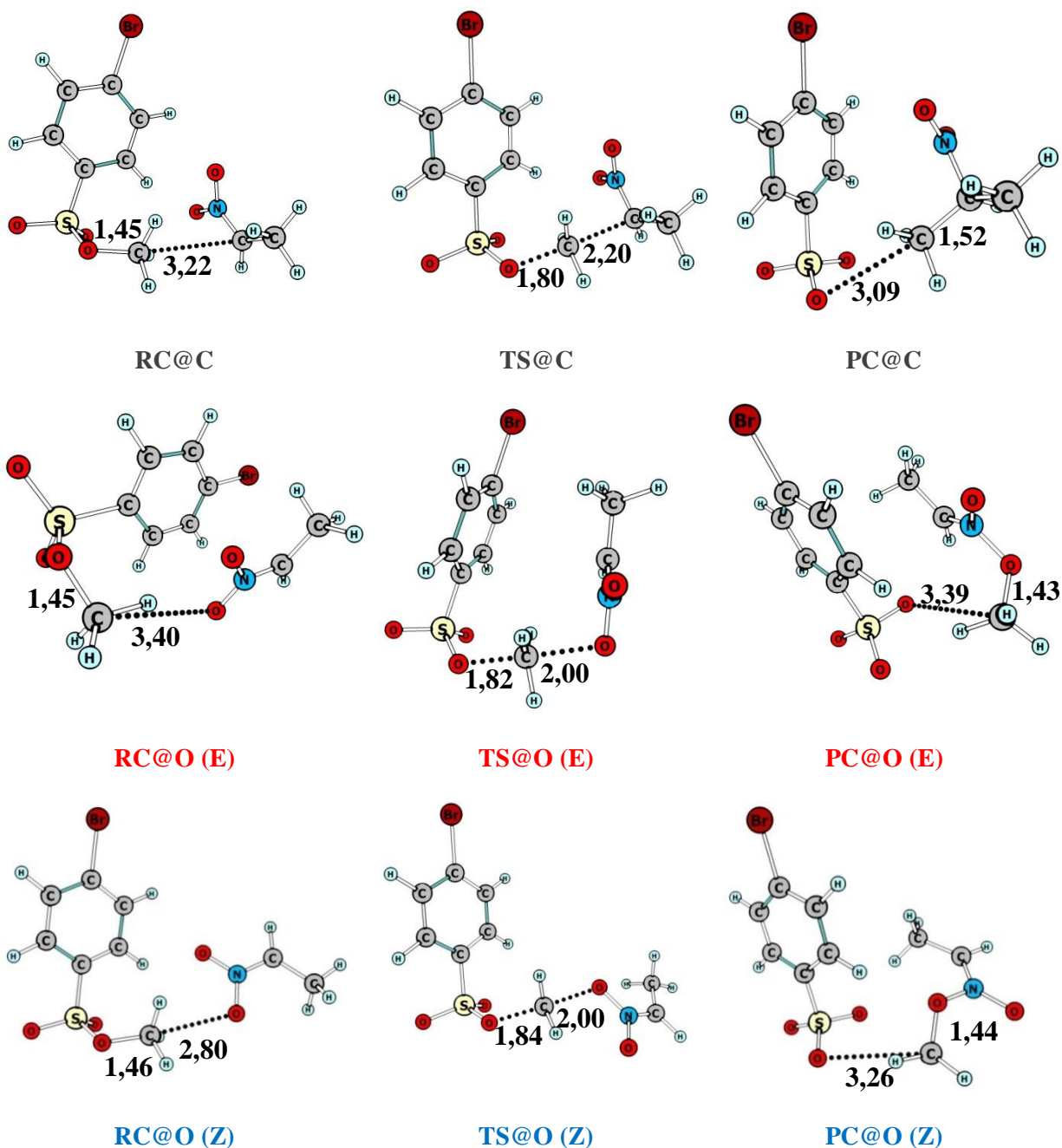
**Figura 5.1.2** Estruturas dos pontos estacionários dos canais de reação  $S_N2@C$ ,  $S_N2@O(E)$  e  $S_N2@O(Z)$  para a reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{I}$ , obtidos com o nível de teoria M06-2X/LANL2DZdp(I)/6-31+G(d). Distâncias de ligação em  $10^{-10}$  m (Å).





**Figura 5.1.3** Estruturas dos pontos estacionários dos canais de reação  $\text{S}_{\text{N}}2@C$ ,  $\text{S}_{\text{N}}2@O(E)$  e  $\text{S}_{\text{N}}2@O(Z)$  para a reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + (\text{CH}_3)_3\text{O}^+$ , obtidos com o nível de teoria M06-2X/6-31+G(d). Distâncias de ligação em  $10^{-10}$  m (Å).





**Figura 5.1.4** Estruturas dos pontos estacionários dos canais de reação  $S_N2@C$ ,  $S_N2@O(E)$  e  $S_N2@O(Z)$  para a reação  $[CH_3CHNO_2]^- + p\text{-BrPhSO}_3CH_3$  (MeOBs), obtidos com o nível de teoria M06-2X/6-31+G(d). Distâncias de ligação em  $10^{-10}$  m (Å).

Os valores experimentais obtidos por cristalografia de raios-X, difração de nêutrons (ALLEN et al., 1987) e espectroscopia na região de micro-ondas (MALLINSON, 1975) para os comprimentos das ligações C–Cl, C–I, C–O,  $C_{Ar}$ –Br, C–C e S–O são, respectivamente, 1,790 Å (ALLEN et al., 1987), 2,136 Å (MALLINSON, 1975), 1,416 Å (dialquil éter), 1,899 Å, 1,513 Å, e 1,580 Å (ALLEN et al., 1987). O comprimento da ligação simples N–O é 1,46 Å, enquanto que para a ligação N=O é 1,20 Å, sendo calculado o comprimento N–O(R) em

função da ordem de ligação ( $n$ ) através da relação  $R_n = 1,460 - \ln n$  (JOHNSTONE et al., 2010), em que para  $n \cong 1,5$ ,  $R \cong 1,30$ . O erro absoluto entre os valores experimentais e os calculados nesse trabalho, portanto, variam entre 0,01 Å em  $C_{Ar}-Br$  a 0,03 Å em  $S-O$  ambos na espécie MeOBs. O valor de referência para a ligação  $C-O$  (ALLEN et al., 1987), cujo erro é de aproximadamente 0,05 Å, está relacionado com um dialquil éter. No caso do trimetiloxônio ( $Me_3O^+$ ), a carga formal positiva sobre o átomo de oxigênio eletronegativo enfraquece a ligação  $C-O$ , tornando-a com maior comprimento. A estrutura do produto  $Me_2O$  encontrado tem distância  $C-O$  1,41 Å igual ao registrado por ALLEN et al. (1987). Portanto, as distâncias de ligação nos reagentes obtidas com os funcionais M06-2X e B2PLYP estão em ótima concordância com os dados experimentais.

À medida que o nitronato (nucleófilo) se aproxima do substrato ( $MeY$  - agente metilante), a ligação  $Me-Y$  ( $Y = Cl, I, Me_2O^+$  e  $p-BrPhSO_3$ ) começa a se romper, e a ligação  $C-C$  ou  $C-O$  entre o carbono da metila do substrato e o carbono ou oxigênio nucleofílico começa a se formar, levando à estrutura do estado de transição. Nas reações tendo como agentes metilantes os halogenetos de metila (ou halometanos) percebe-se que as estruturas dos TSs@C têm comprimentos de ligação parciais  $C \cdots X$  ( $Cl$  e  $I$ ) menores com relação aos TSs@O ( $E$  ou  $Z$ ). Por exemplo, com o funcional M06-2X, o sistema  $[CH_3CHNO_2]^- + CH_3Cl$  tem distância  $C \cdots Cl$  igual a 2,15 Å no TS@C, enquanto nos TS@O ( $E$ ) e TS@O ( $Z$ ) têm distâncias  $C \cdots Cl$  de 2,24 Å e 2,26 Å. Isto significa que os TSs@O nessas reações são mais tardios ou mais parecidos estruturalmente com os produtos do que os TSs@C. Assim, pode-se dizer também que os TSs@C são mais parecidos com os reagentes do que os TSs@O e, por isso, são denominados TSs precoces, de acordo com as definições postuladas por Hammond, que descrevem a estrutura de estados de transição em reações orgânicas (CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, 2012; HAMMOND, 1955; SMITH; MARCH, 2007). Dos postulados de Hammond, sabe-se que TSs precoces estão relacionados às reações bastante exotérmicas e, geralmente, que possuem baixas barreiras de energia de ativação, enquanto que TSs tardios estão relacionados às reações endotérmicas. Os detalhes energéticos das reações serão discutidos na próxima seção. No caso dos agentes metilantes  $Me_3O^+$  e MeOBs, nota-se que nos TSs@C as distâncias  $C \cdots X$  ( $X = OMe_2$  e  $OSO_2Ph-p-Br$ ) nesses substratos continuam menores com relação aos TSs@O, no entanto, as diferenças das distâncias  $C \cdots O$  entre TS@C e TS@O ( $E$  e  $Z$ ) são menores comparadas aos sistemas com os reagentes metilantes  $CH_3Cl$  e  $CH_3I$ . Na Figura 5.1.4, nota-se que os comprimentos da ligação



$C \cdots OSO_2Ph-p-Br$  no  $TS@C$ ,  $TS@O(E)$  e  $TS@O(Z)$  são 1,80 Å, 1,82 Å e 1,84 Å, respectivamente. Logo, comparado aos sistemas com halogenetos de metila, o  $TS@C$  é menos precoce em relação aos  $TS@O$ .

Por sua vez, os complexos dos produtos têm distâncias de ligação C–C ou C–O diferentes daquelas dos produtos separados. Por exemplo, na reação  $CH_3CHNO_2^- + CH_3Cl$ , o produto da C-metilação ( $(CH_3)_2CHNO_2^-$ ) tem distância C–C igual a 1,522 Å, enquanto no respectivo produto complexo essa distância de ligação é 1,520 Å (os valores mostrados nas figuras estão arredondados para a segunda casa decimal). Essa diferença de 0,002 Å corresponde aos efeitos de interação do grupo de saída com o produto da C-Metilação.

Os  $RC@Cs$  das reações com  $CH_3Cl$  obtidos usando o funcional duplamente híbrido B2PLYP (Fig. 5.1.1 b) e com a espécie  $Me_3O^+$  usando o funcional M06-2X, apresentaram geometrias de equilíbrio semelhantes às aquelas observadas nos  $RCs@O$ . Como se observa na figura 5.1.1 b, a distância de interação  $C \cdots C$  obtida entre substrato e nucleófilo no  $RC@C$  foi 4,82 Å. Essa distância difere bastante das demais distâncias obtidas. Isto revela que a configuração estrutural para esse complexo íon-dipolo encontrado com o método B2PLYP/631+G(d) não seja um ponto estacionário na superfície de energia potencial, enquanto que o  $RC@C$  na reação com o trimetiloxônio deve estar em pré-equilíbrio com os complexos dos mecanismos associados à O-metilação.

No trabalho de Mahmood e Longo (2016), que avaliou a combinação de 26 funcionais DFT e método MP2 com diferentes conjuntos de funções de base/ECPs para a obtenção de energias de ativação e energias de reação em reações de metilação de nitronatos, os funcionais híbrido B3LYP e duplo híbrido B2PLYP apresentaram desvios com relação ao método de referência CCSD(T)/CBS(D,T)//MP2/aug-cc-pVTZ, mudando, inclusive, a seletividade da reação  $[(CH_3)_2CNO_2]^- + CH_3I$ . Pabis e colaboradores, por sua vez, estudando mecanismos  $E_2$  e  $S_N2$  no sistema  $ClO^- + CH_3CH_2Cl$  em solução aquosa, usando métodos DFT, dentre os quais M06-2X/6-31+G(d), B3LYP/6-31+G(d) e um método de referência MP2/aug-cc-pVDZ, observaram que as distâncias de ligação obtidas para os estados de transição na PES utilizando o funcional B3LYP estão superestimadas com relação aos valores de referência, enquanto o M06-2X tem uma boa concordância tanto energeticamente quanto estruturalmente com o método de referência e com os resultados experimentais, embora o custo computacional tenha sido 30% maior com relação ao funcional B3PLYP (PABIS et al., 2009).

Embora a geometria de equilíbrio para o RC@C do sistema tendo como agente metilante o íon  $\text{Me}_3\text{O}^+$  não esteja com o dipolo orientado pelo carbono do nucleófilo e sim pelos átomos de oxigênio, uma possível interpretação para esse resultado é dada pelo fato de existir no trimetiloxônio três centros eletrofílicos suscetíveis ao ataque pelo nucleófilo ambidentado (nitronato). Sendo assim, o cálculo converge para uma estrutura de mínima energia que deve estar em pré-equilíbrio com os RC@O(E) e RC@O(Z). Cálculos utilizando a metodologia RRKM são importantes para elucidar a existência deste tipo de pré-equilíbrio.

Todos os pontos estacionários foram caracterizados por análise vibracional, isto é, uma vez que um ponto estacionário é encontrado, são realizados cálculos da constante de força para cada um dos  $3N_n - 6$  modos vibracionais, tratando-se de moléculas não lineares. Se a estrutura corresponde a um mínimo na PES (reagentes, produtos, complexos), todos os valores de frequência são positivos, entretanto, para TS's, um dos  $3N_n - 6$  modos vibracionais corresponde a uma constante de força (ou frequência vibracional imaginária) e deve conectar reagentes e produtos através da IRC. Em química computacional, de modo geral, a análise vibracional se fundamenta na aproximação do oscilador harmônico para os sistemas moleculares, que está baseada nas soluções obtidas pela equação de Schrödinger para os movimentos vibracionais harmônicos. Para sistemas moleculares unidimensionais (moléculas diatômicas) (JENSEN, 2007), a energia pode ser derivada pela expansão em série de Taylor em torno da posição de equilíbrio,  $R_0$ , com  $R$  sendo a distância internuclear, de acordo com a equação:

$$E(R) = E(R_0) + \frac{dE}{dR}(R - R_0) + \frac{1}{2} \frac{d^2E}{dR^2}(R - R_0)^2 + \dots \quad (5.01)$$

em que o primeiro termo pode ser tomado como zero (é a energia do ponto zero - ZPE, do inglês *Zero Point Energy*), o segundo termo, o gradiente de energia, é zero, visto que a expansão é realizada em torno da geometria de equilíbrio, e os termos de mais altas ordens incluem as correções anarmônicas. Mantendo apenas a termo quadrático (aproximação harmônica), a energia pode ser aproximada por

$$E(\Delta R) \cong \frac{1}{2} \frac{d^2E}{dR^2} \Delta R^2 = \frac{1}{2} k \Delta R^2, \quad (5.02)$$

em que  $k$  corresponde à constante de força. Os níveis de energia vibracionais ( $\epsilon_n$ ) obtidos pela resolução da equação de Schrödinger para um oscilador harmônico em uma dimensão,

equivalente a um sistema diatômico, frequências vibracionais ( $\nu$ ) e massa reduzida ( $\mu$ ) são dadas, respectivamente, por

$$\varepsilon_n = \left(n + \frac{1}{2}\right) h\nu, \quad (5.03)$$

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}}, \quad (5.04)$$

e

$$\mu = \frac{m_1 m_2}{m_1 + m_2}. \quad (5.05)$$

As frequências vibracionais apresentadas na tabela 5.1.1.1 foram calculadas no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d) e representam o modo vibracional de dissociação do TS para formar o complexo dos produtos (PC), ou, no sentido reverso, para retornar ao complexo dos reagentes.

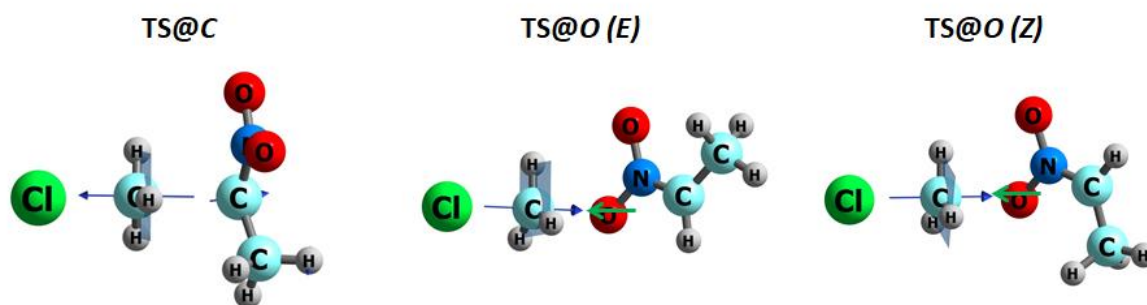
**Tabela 5.1.1.1** Frequências imaginárias ( $\text{cm}^{-1}$ ) calculadas no nível de teoria M06-2X/6-31+G(d) para os estados de transição relativos aos mecanismos  $S_N2@C$ ,  $S_N2@O(E)$  e  $S_N2@O(Z)$  das reações em fase gás do  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^-$  com diferentes agentes metilantes.

	$\text{CH}_3\text{Cl}$	$\text{CH}_3\text{I}$	$\text{Me}_3\text{O}^+$	$p\text{-BrPhSO}_3\text{CH}_3$
$[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^-$	$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )			
TS@C	-552,56	-448,79	-382,74	-683,76
TS@O(E)	-531,88	-470,98	-269,46	-623,99
TS@O(Z)	-531,06	-490,79	-318,25	-608,29

Ao observar as PESs para essas reações em fase gás nas figuras 5.1.7 a, 5.1.8 a, 5.1.9 a e 5.1.10 a e comparar com a tabela 5.1.1.1, nota-se que existe uma correlação da altura da barreira de energia livre de Gibbs com a magnitude das frequências imaginárias. De modo geral, frequências imaginárias de menor magnitude (menor valor em módulo) correspondem a barreiras de menor energia, uma exceção é observada com o reagente metilante  $\text{CH}_3\text{Cl}$ , em que a maior magnitude da frequência imaginária foi encontrada no TS@C, enquanto a altura da barreira do mecanismo  $S_N2@C$  é menor em relação aos mecanismos  $S_N2@O(E)$  e  $S_N2@O(Z)$  (Fig. 5.1.7, PES em fase gás). Essas observações são compreensíveis, visto que a magnitude da frequência está relacionada com a constante de força, que é a medida da curvatura da superfície de energia potencial (eq. 5.04) (JENSEN, 2007). Então, uma curvatura íngreme (barreira mais alta), estaria associada à maiores constantes de força e, portanto, com frequências imaginárias maiores. De outra maneira, uma curvatura mais suave (superfície

mais plana em torno dessa região), corresponde a uma menor constante de força associado ao TS nessa PES e isso implica em menor frequência imaginária. Entretanto, em acordo com a equação 5.04, a frequência vibracional também é afetada pela massa dos átomos envolvidos da vibração que são dadas pela massa reduzida (eq. 5.05). Por isso, alguns cuidados precisam ser tomados nessas correlações, principalmente quando os caminhos reacionais são distintos.

Outro detalhe interessante observado nas estruturas moleculares diz respeito à configuração do TS. A geometria dos TSs nas reações formam estruturas bipiramidais, em que a metila nos TSs apresenta estrutura plana, típica do mecanismo concertado  $S_N2$  do tipo Walden (“backside”) (BENTO; BICKELHAUPT, 2008). Nota-se, no entanto, que os TSs nos mecanismos de reação para o sistema  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{Me}_3\text{O}^+$  são mais precoces comparativamente aos demais sistemas, resultando em TSs com os átomos de H das metilas mais fora do plano, como ilustra a figura 5.1.5.



**Figura 5.1.5** Natureza planar da metila intermediária (no TS), movimento ‘guarda-chuva’, nos mecanismos  $S_N2@C$ ,  $S_N2@O(E)$  e  $S_N2@O(Z)$ .

### 5.1.2 Perfis de energia potencial das reações

Primeiramente, algumas considerações serão feitas a seguir acerca dos modelos utilizados, como foram realizados os cálculos e como os resultados estão expressos nas tabelas e gráficos ao longo do texto.

No diagrama de energia hipotético da figura 5.1.6 para uma reação em fase gás (à esquerda) e em solução (à direita) estão mostradas algumas características e propriedades que auxiliarão na discussão dos diagramas para os sistemas sob investigação. Por exemplo, nota-se que em fase gás se formam complexos intermoleculares que são mais estáveis que os reagentes ou produtos separados, visto que essas espécies são estruturas mantidas por interações intermoleculares. Em consequência disso, todas as estruturas podem estar em equilíbrio entre si e com relação aos reagentes, para os casos em que a diferença de energia de

Gibbs entre os RCs e reagentes ( $\Delta_{RC}G$ ) forem pequenas. Em destaque nos diagramas, estão mostrados os parâmetros termodinâmicos ( $\Delta G$ ) calculados neste trabalho e discutidos ao longo do texto, a saber:

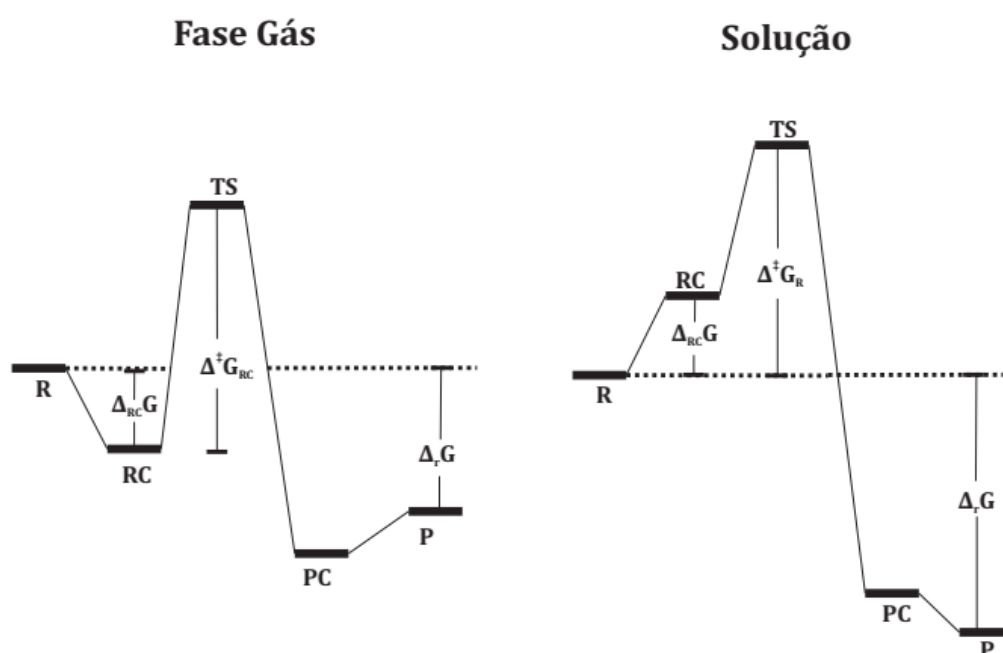
$\Delta^{\ddagger}G_{RC}$ : Energia de Gibbs de ativação. Em fase gás, corresponde à diferença de energia entre o TS e o RC,

$\Delta^{\ddagger}G_R$ : Energia de Gibbs de ativação. Em solução, corresponde à diferença de energia entre o TS e os R's,

$\Delta_{RC}G$ : Diferença de energia de Gibbs do RC em relação aos R's. No caso das espécies em solução, em geral, esse valor será positivo (não há estabilização), e

$\Delta_rG$ : Energia de Gibbs de reação. Diferença de energia entre os produtos e os reagentes.

Vale ressaltar que nas tabelas e nos PEPs discutidos ao longo do texto, são apenas mostrados os valores de ativação em termos do símbolo  $\Delta^{\ddagger}G$ , mas que deve ficar entendido que, em fase gás, correspondem aos valores de  $\Delta^{\ddagger}G_{RC}$ , e, em solução,  $\Delta^{\ddagger}G_R$ .



**Figura 5.1.6** Diagrama de energia de um sistema típico em fase gás e solução. Em destaque, os parâmetros termodinâmicos ( $\Delta G$ ) calculados neste trabalho e discutidos ao longo do texto.

A justificativa de que a energia de Gibbs de ativação deve ser calculada para os reagentes em solução e em fase gás com relação ao complexo dos reagentes é apresentada a seguir.

Considere uma reação bimolecular genérica,



em que I corresponde à espécies complexas (RC ou PC), A e B às espécies reagentes e P, aos produtos. A velocidade da reação é calculada com respeito à formação dos produtos da seguinte forma (ANSLYN; DOUGHERTY, 2006):

$$v = \frac{d[P]}{dt} = k_2[I], \quad (5.07)$$

e a lei de velocidade da reação para esse mecanismo complexo pode ser determinada considerando a aproximação de estado-estacionário para o intermediário I:

$$[I] = \frac{k_1[A][B]}{k_{-1} + k_2}. \quad (5.08)$$

Através da equação 5.08 e observando o diagrama de energia em fase gás (Fig. 5.1.6), nota-se que se  $\Delta_{RC}G$  for grande, então  $k_{-1}$  é pequeno e a reação reversa é muito lenta. Logo, as barreiras de energia de ativação serão calculadas com relação ao complexo dos reagentes, como em:

$$[RC]k_2 \cong k_1[A][B]. \quad (5.09)$$

Caso  $\Delta_{RC}G$  seja pequeno, o complexo dos reagentes estará em equilíbrio com os reagentes, por isso, a barreira deve ser calculada com relação aos reagentes. Mecanismos de reações  $S_N2$  em solução comumente não formam espécies complexas. Logo, a barreira de ativação será calculada com respeito aos reagentes. De maneira geral, tem-se que:

$$v = \frac{d[P]}{dt} = \frac{k_1k_2}{k_{-1} + k_2} [A][B], \quad (5.10)$$

e, ao combinar a equação 3.18 com a 5.10, obtém-se a equação 5.11:

$$\frac{d[P]}{dt} = k_{\text{obs}}[A][B], \quad (5.11)$$

em que  $k_{\text{obs}}$  é a constante de velocidade observada. Da teoria do estado de transição e através equação 5.11, tem-se que

$$k_{\text{obs}} = \frac{k_{\text{B}}T}{\hbar} e^{-\Delta^\ddagger G_{\text{obs}}/RT} \quad (5.12)$$

ou seja, como queríamos mostrar, em casos em que a diferença da variação de energia livre de Gibbs entre os reagentes e os complexos dos reagentes ( $\Delta_{\text{RC}}G = \Delta^\ddagger G_1 - \Delta^\ddagger G_{-1}$ ) é muito pequena, a barreira de energia de ativação observada ( $\Delta^\ddagger G_{\text{obs}}$ ) é aproximada por  $\Delta^\ddagger G_{\text{R}}$ . Por outro lado, quando  $\Delta_{\text{RC}}G = \Delta^\ddagger G_1 - \Delta^\ddagger G_{-1}$  é grande (muito negativo), o  $\Delta^\ddagger G_{\text{obs}}$  é obtido por meio da diferença entre a energia livre de ativação do TS e a do complexo dos reagentes ( $\Delta^\ddagger G_{\text{RC}}$ ).

Os perfis de energia potencial (PEPs) foram calculados com o método M06-2X/aug-cc-pVTZ//M06-2X/6-31+G(d), em que as estruturas moleculares foram obtidas utilizando um conjunto menor de funções de base (6-31+G(d)) e as energias (SP) com conjuntos de funções de base do tipo consistente com a correlação triplo zeta (aug-cc-pVTZ). O efeito do solvente foi simulado com o modelo de solvatação implícita universal SMD com o funcional global híbrido B3LYP combinado com o conjunto de funções de base 6-31+G(d). Nas tabelas de 5.1.2.1 a 5.1.2.4, encontram-se os parâmetros termodinâmicos calculados para essas reações com diferentes agentes metilantes, considerando os diferentes caminhos das reações investigados nesse trabalho:  $S_{\text{N}}2@C$ ,  $S_{\text{N}}2@O(E)$  e  $S_{\text{N}}2@O(Z)$ , com as considerações feitas acima. Com exceção dos dados apresentados na tabela 5.1.2.1, no qual o funcional B2PLYP foi também utilizado para a obtenção das estruturas moleculares e dos perfis de energia potencial, os métodos descritos acima foram utilizados. Nas figuras 5.1.7 a 5.1.10 estão mostrados os perfis de energia potencial (em fase gás e em solução, para comparação) para as reações  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Y}$ , em que  $\text{Y} = \text{Cl, I, Me}_3\text{O}^+$  e  $p\text{-BrPhSO}_3$ , respectivamente, em DCM (a), THF (b),  $\text{CCl}_4$  (c) e DMF (d).

**Tabela 5.1.2.1** Variação na energia de Gibbs entre o complexo dos reagentes e os reagentes separados ( $\Delta_{\text{RC}}G$ ), energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) e energia de Gibbs de reação (em  $\text{kJ mol}^{-1}$ ), para a reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Cl}$  obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/6-31+G(d) e B2PLYP/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ e B2PLYP/aug-cc-pVTZ, para os cálculos das energias eletrônicas absolutas, e B3LYP/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação.

[CH <sub>3</sub> CHNO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup> + CH <sub>3</sub> Cl	
$S_{\text{N}}2@C$	B2PLYP

Fase Gás <sup>a)</sup>	$\Delta_{RC}G$	-8,17	-9,90
	$\Delta^\ddagger G$	58,87	80,66
	$\Delta_{r}G$	-116,1	-124,60
	<b>S<sub>N</sub>2@O (E)</b>		
	$\Delta_{RC}G$	-15,67	-9,32
	$\Delta^\ddagger G$	67,15	64,95
	$\Delta_{r}G$	-28,48	-35,12
	<b>S<sub>N</sub>2@O (Z)</b>		
	$\Delta_{RC}G$	-15,18	-10,27
	$\Delta^\ddagger G$	74,07	69,95
	$\Delta_{r}G$	-19,40	-26,61
	DCM	<b>S<sub>N</sub>2@C</b>	
$\Delta_{RC}G$		27,60	26,19
$\Delta^\ddagger G$		97,10	118,00
$\Delta_{r}G$		-155,40	-163,38
<b>S<sub>N</sub>2@O (E)</b>			
$\Delta_{RC}G$		29,70	35,25
$\Delta^\ddagger G$		95,11	99,63
$\Delta_{r}G$		-62,65	-68,60
<b>S<sub>N</sub>2@O (Z)</b>			
$\Delta_{RC}G$		31,13	34,05
$\Delta^\ddagger G$		101,93	103,76
$\Delta_{r}G$		-53,52	-59,81
THF	<b>S<sub>N</sub>2@C</b>		
	$\Delta_{RC}G$	24,83	23,63
	$\Delta^\ddagger G$	90,30	111,31
	$\Delta_{r}G$	-164,66	-172,85
	<b>S<sub>N</sub>2@O (E)</b>		
	$\Delta_{RC}G$	25,72	31,56
	$\Delta^\ddagger G$	88,24	92,56
	$\Delta_{r}G$	70,68	-76,93
	<b>S<sub>N</sub>2@O (Z)</b>		
	$\Delta_{RC}G$	26,54	30,22
	$\Delta^\ddagger G$	94,90	96,42
	$\Delta_{r}G$	-61,51	-68,08
CCl <sub>4</sub>	<b>S<sub>N</sub>2@C</b>		
	$\Delta_{RC}G$	13,67	12,06
	$\Delta^\ddagger G$	76,52	97,13
	$\Delta_{r}G$	-149,03	-157,36
	<b>S<sub>N</sub>2@O(E)</b>		
	$\Delta_{RC}G$	15,58	16,71
	$\Delta^\ddagger G$	74,86	79,04
	$\Delta_{r}G$	57,05	-63,48
	<b>S<sub>N</sub>2@O (Z)</b>		
	$\Delta_{RC}G$	11,54	15,31



	$\Delta^\ddagger G$	82,00	83,17
	$\Delta_r G$	-47,98	-54,84
	<b>S<sub>N</sub>2@C</b>		
	$\Delta_{RC} G$	28,20	27,24
	$\Delta^\ddagger G$	94,62	115,79
	$\Delta_r G$	-169,80	-177,93
	<b>S<sub>N</sub>2@O (E)</b>		
	$\Delta_{RC} G$	30,98	36,69
DMF	$\Delta^\ddagger G$	92,70	97,08
	$\Delta_r G$	-74,77	-80,94
	<b>S<sub>N</sub>2@O (Z)</b>		
	$\Delta_{RC} G$	31,72	35,47
	$\Delta^\ddagger G$	99,22	100,85
	$\Delta_r G$	-65,50	-71,96

a) As barreiras em fase gás são calculadas com relação aos complexos dos reagentes

**Tabela 5.1.2.2** Variação na energia de Gibbs entre o reagente complexo e os reagentes separados ( $\Delta_{RC} G$ ), energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) e energia de Gibbs de reação (em kJ mol<sup>-1</sup>), para a reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{I}$  obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/LANL2DZdp(I)/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ e -PP(I), para os cálculos das energias eletrônicas absolutas, e B3LYP/LANL2DZdp(I)/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação.

[CH <sub>3</sub> CHNO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup> + CH <sub>3</sub> I					
	Fase Gás a)	DCM	THF	CCl <sub>4</sub>	DMF
<b>S<sub>N</sub>2@C</b>					
$\Delta_{RC} G$	-7,62	30,71	27,90	16,72	30,99
$\Delta^\ddagger G$	28,93	77,26	71,12	54,21	76,37
$\Delta_r G$	-178,21	-187,97	-197,66	-189,21	-200,75
<b>S<sub>N</sub>2@O (E)</b>					
$\Delta_{RC} G$	-14,24	35,58	31,36	15,60	36,49
$\Delta^\ddagger G$	36,86	80,09	73,13	55,40	78,96
$\Delta_r G$	-69,72	-74,10	-82,62	-76,32	-84,59
<b>S<sub>N</sub>2@O (Z)</b>					
$\Delta_{RC} G$	-12,10	37,46	33,33	17,64	38,40

$\Delta^\ddagger G$	39,74	85,11	77,83	60,32	83,60
$\Delta_r G$	-78,18	-82,60	-91,07	-84,82	-92,97

<sup>a)</sup> As barreiras em fase gás são calculadas com relação aos complexos dos reagentes ( $\Delta_{RC}G$ ).

**Tabela 5.1.2.3.** Variação na energia de Gibbs entre o reagente complexo e os reagentes separados ( $\Delta_{RC}G$ ), energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) e energia de Gibbs de reação (em  $\text{kJ mol}^{-1}$ ), para a reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + (\text{CH}_3)_3\text{O}^+$  obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ, para os cálculos das energias eletrônicas absolutas, e B3LYP/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação.

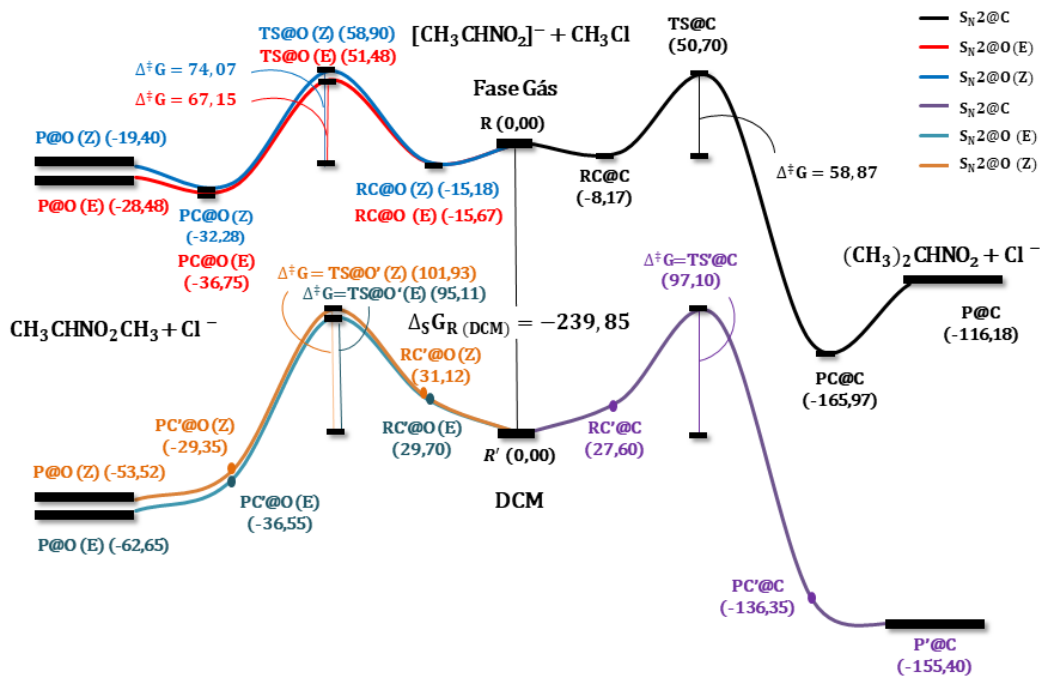
	$[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + (\text{CH}_3)_3\text{O}^+$				
	Fase Gás <sup>a)</sup>	DCM	THF	$\text{CCl}_4$	DMF
<b><math>S_N2@C</math></b>					
$\Delta_{RC}G$	-374,95	26,84	8,76	-126,70	54,28
$\Delta^\ddagger G$	59,15	37,60	23,35	-93,26	60,49
$\Delta_r G$	-704,21	-277,26	-301,62	-447,68	-251,85
<b><math>S_N2@O (E)</math></b>					
$\Delta_{RC}G$	-397,84	0,58	-17,24	-151,48	27,84
$\Delta^\ddagger G$	48,34	25,72	9,65	-117,38	51,98
$\Delta_r G$	-616,55	-184,53	-207,67	-355,74	-156,85
<b><math>S_N2@O (Z)</math></b>					
$\Delta_{RC}G$	-407,21	-5,40	-23,49	-158,95	22,03
$\Delta^\ddagger G$	55,33	25,80	9,10	-118,99	52,08
$\Delta_r G$	-610,85	-178,78	-201,88	-350,04	-150,96

<sup>a)</sup> As barreiras em fase gás são calculadas com relação aos complexos dos reagentes ( $\Delta^\ddagger G_{RC}$ ).

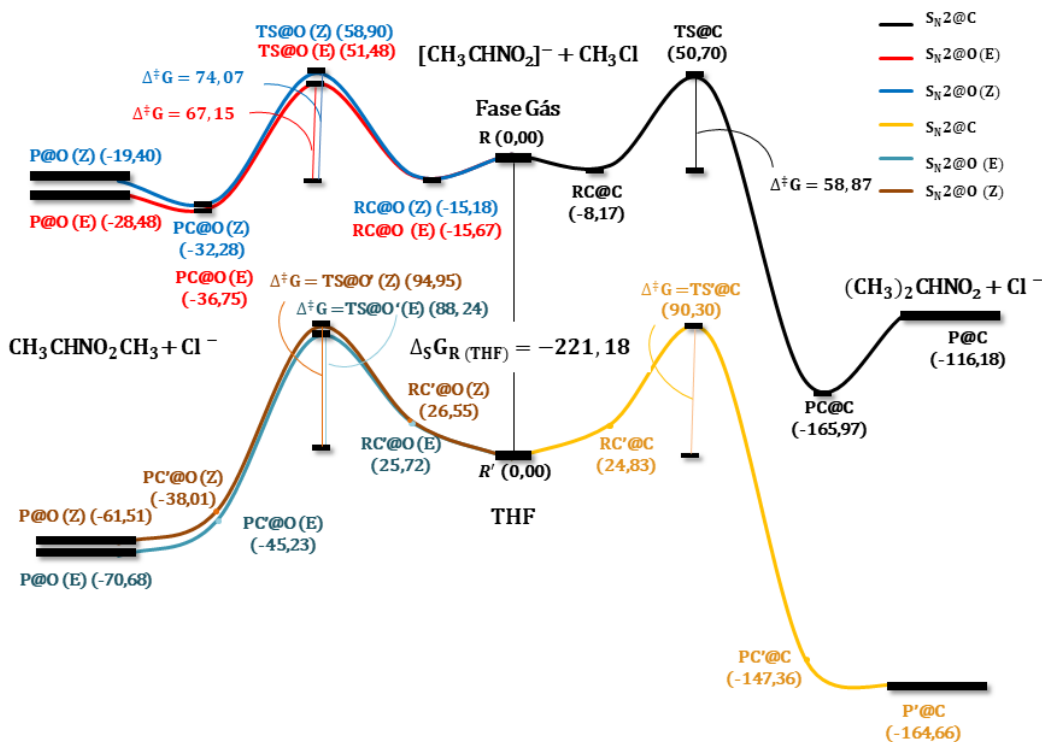
**Tabela 5.1.2.4.** Variação na energia de Gibbs entre o reagente complexo e os reagentes separados ( $\Delta_{RC}G$ ), energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) e energia de Gibbs de reação (em  $\text{kJ mol}^{-1}$ ), para a reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{MeOBs}$  obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ, para os cálculos das energias eletrônicas absolutas, e B3LYP/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação.

	$[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{MeOBs}$				
	Fase Gás a)	DCM	THF	$\text{CCl}_4$	DMF
<b><math>S_N2@C</math></b>					
$\Delta_{RC}G$	-55,83	26,13	19,67	-6,14	28,12
$\Delta^\ddagger G$	80,98	109,25	102,19	75,94	110,75
$\Delta_r G$	-224,39	-191,33	-196,41	-206,11	-193,70
<b><math>S_N2@O (E)</math></b>					
$\Delta_{RC}G$	-53,16	30,85	24,62	-0,64	33,22
$\Delta^\ddagger G$	81,05	101,64	95,62	73,48	102,64
$\Delta_r G$	-136,70	-98,60	-102,46	-114,15	-98,70
<b><math>S_N2@O (Z)</math></b>					
$\Delta_{RC}G$	-53,57	31,44	25,08	-2,62	34,48
$\Delta^\ddagger G$	78,27	102,46	96,59	71,02	105,19
$\Delta_r G$	-134,65	-96,50	-100,32	-112,11	-96,46

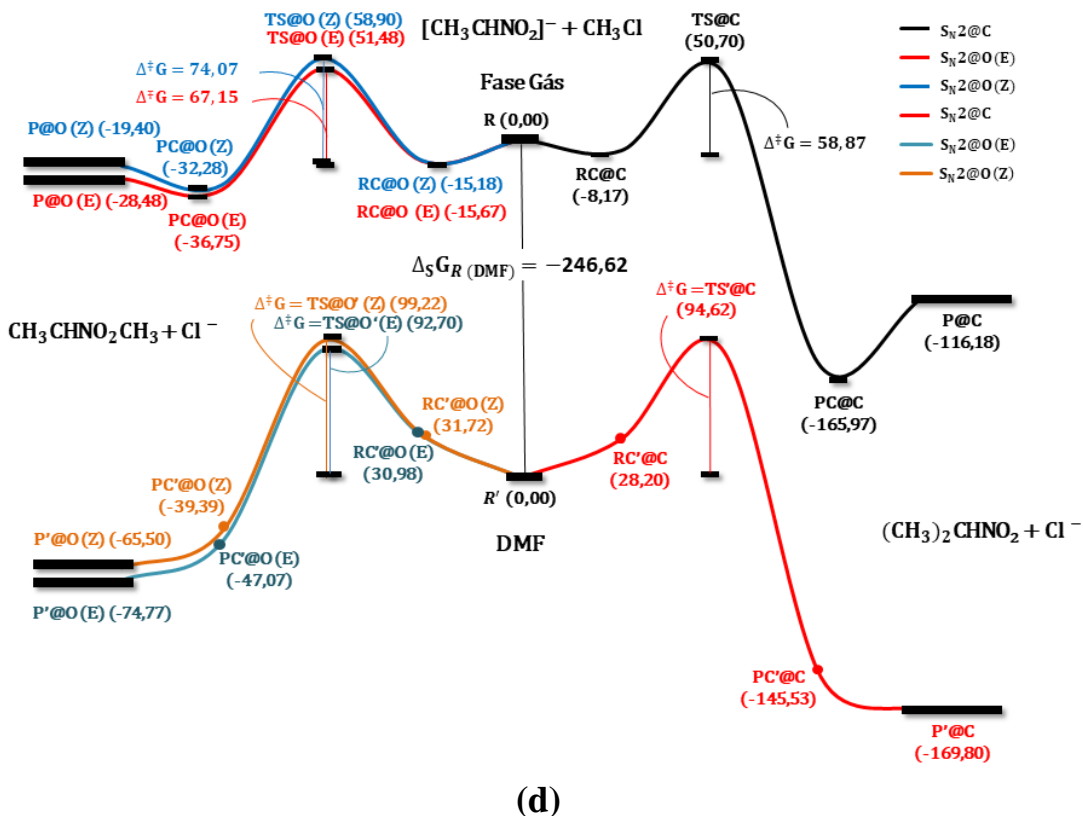
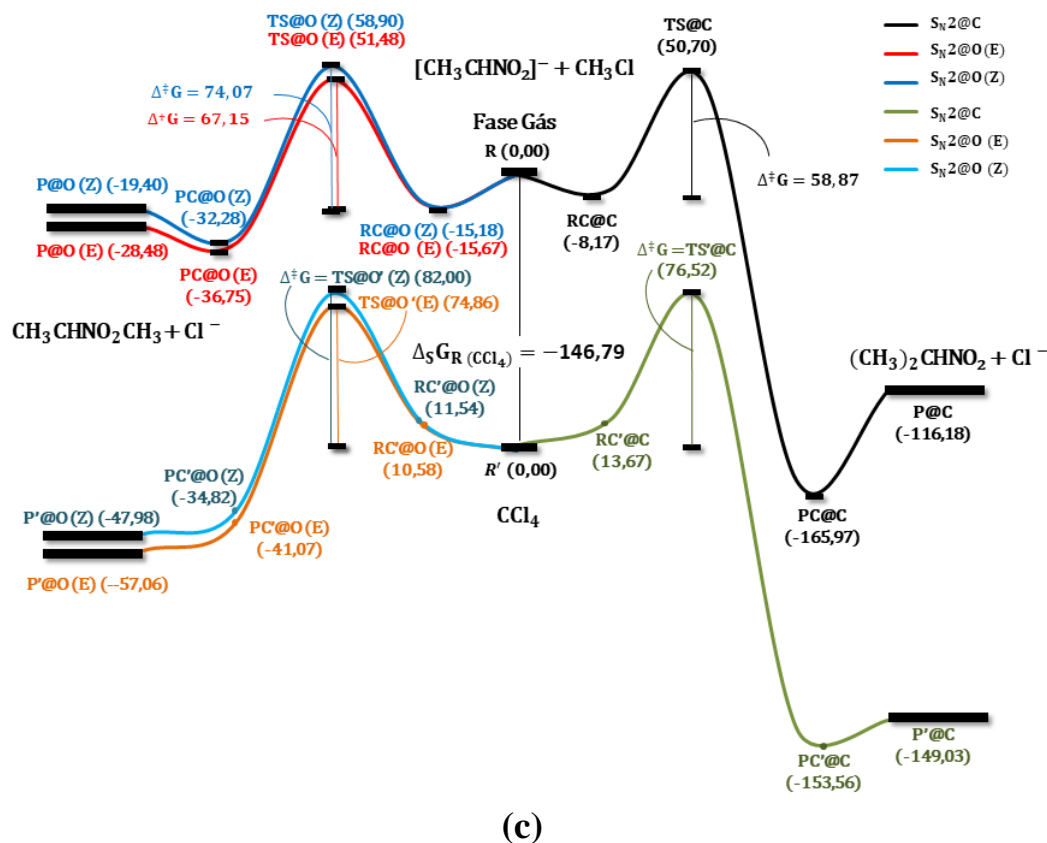
a) As barreiras em fase gás são calculadas com relação aos complexos dos reagentes ( $\Delta^\ddagger G_{RC}$ ).



(a)

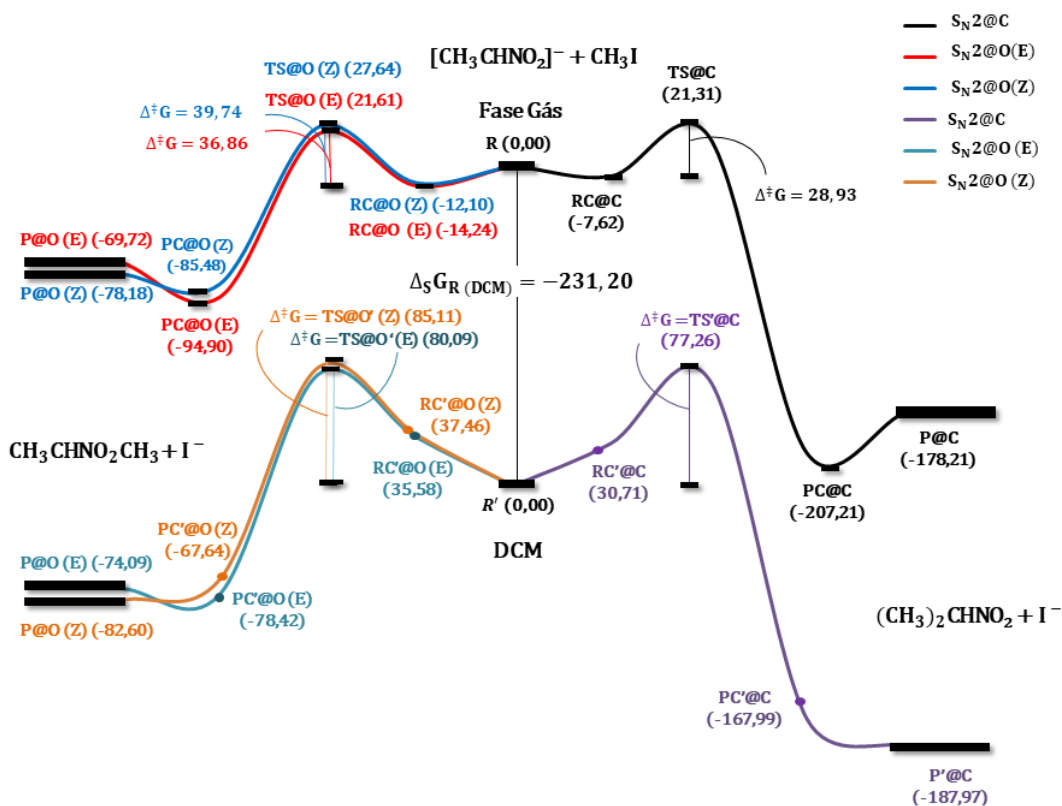


(b)

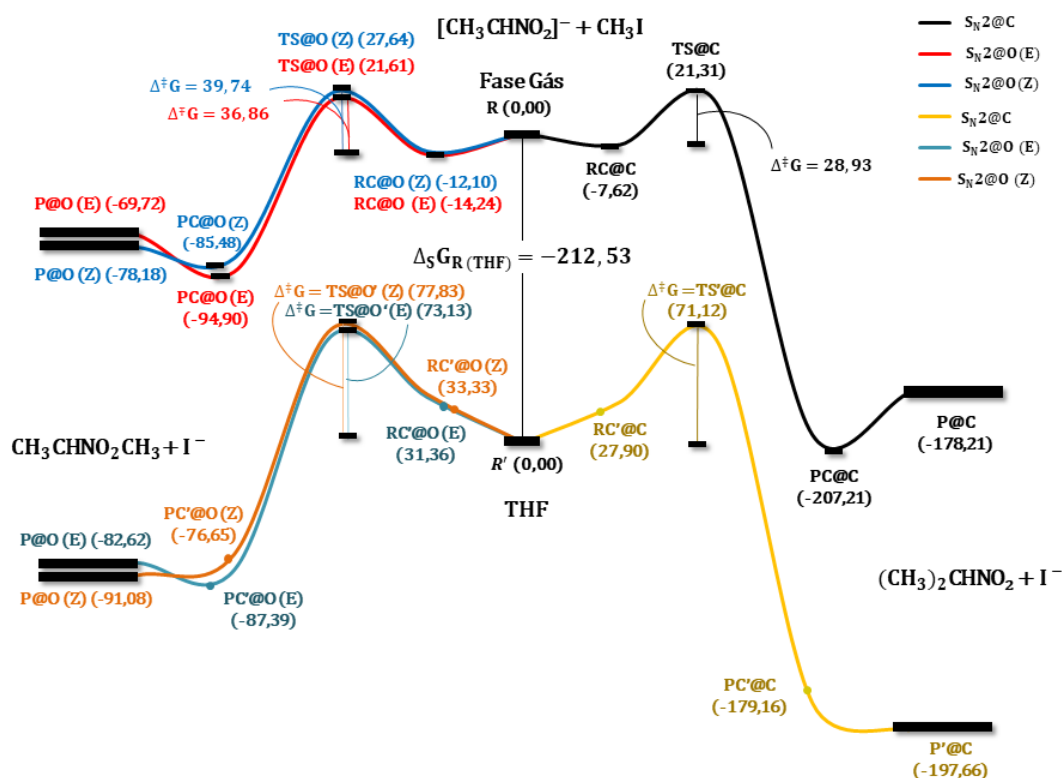


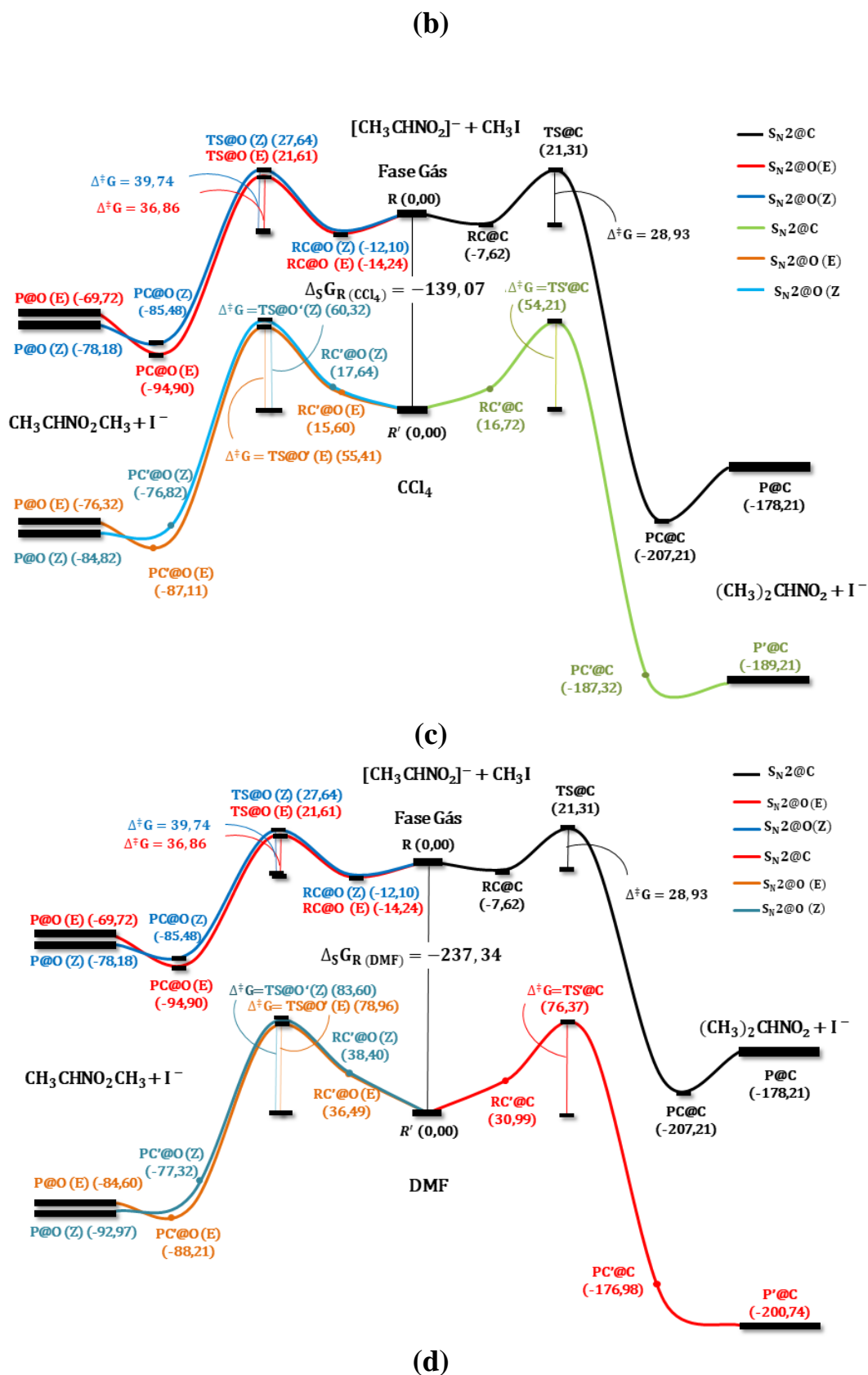
**Figura 5.1.7** Comparação dos perfis de energia potencial para a reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Cl}$  em fase gás e solução: DCM (a), THF (b),  $\text{CCl}_4$  (c) e DMF (d), obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica,

M06-2X/aug-cc-pVTZ, para os cálculos das energias eletrônicas, e B3LYP/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação. As energias em destaque estão em  $\text{kJ mol}^{-1}$ .



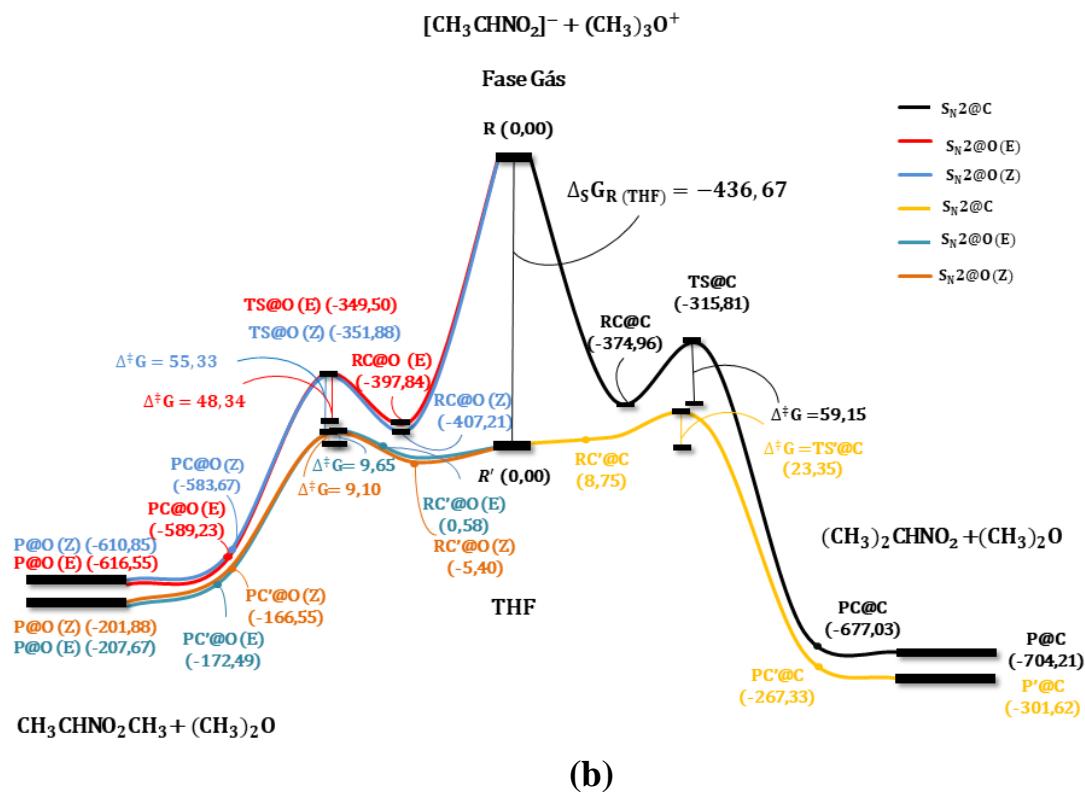
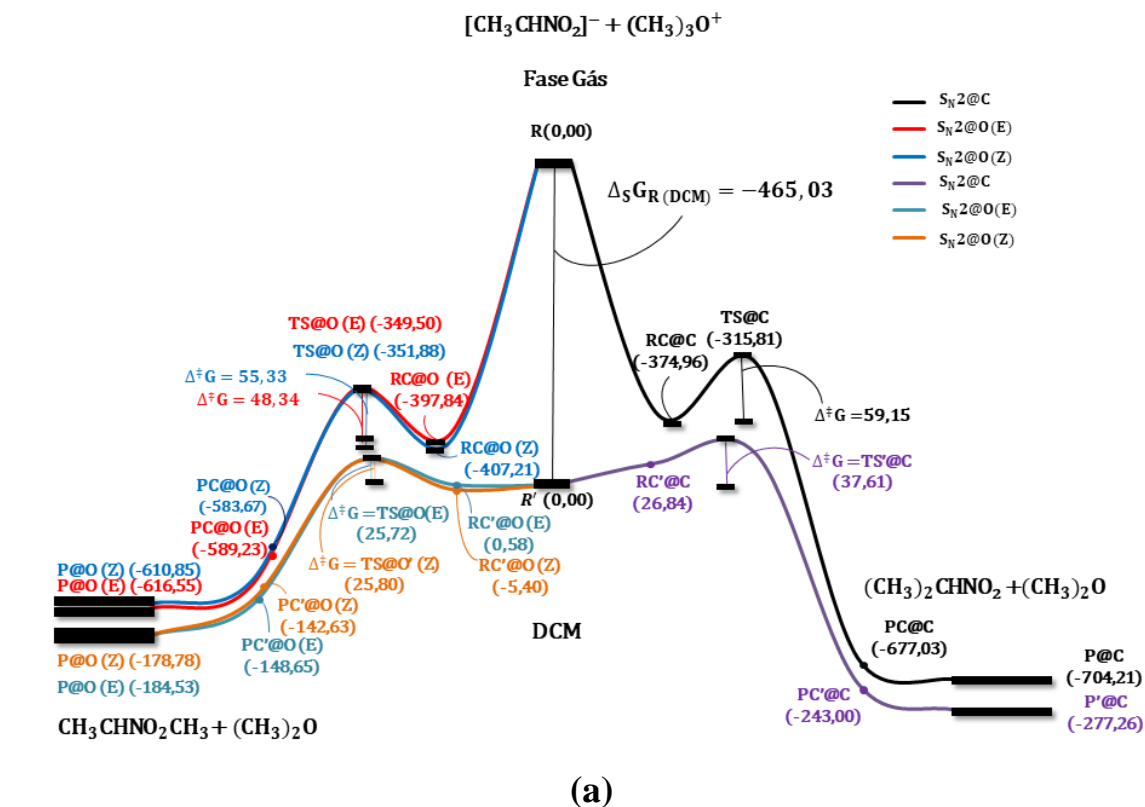
(a)



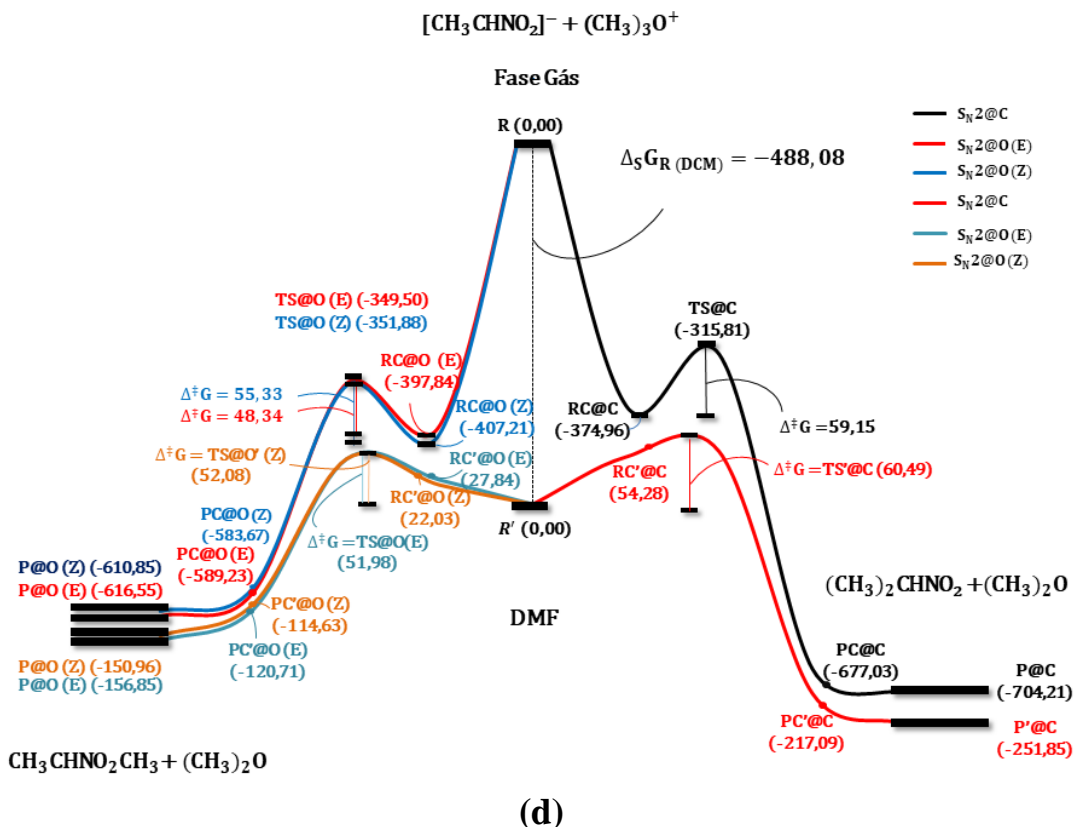
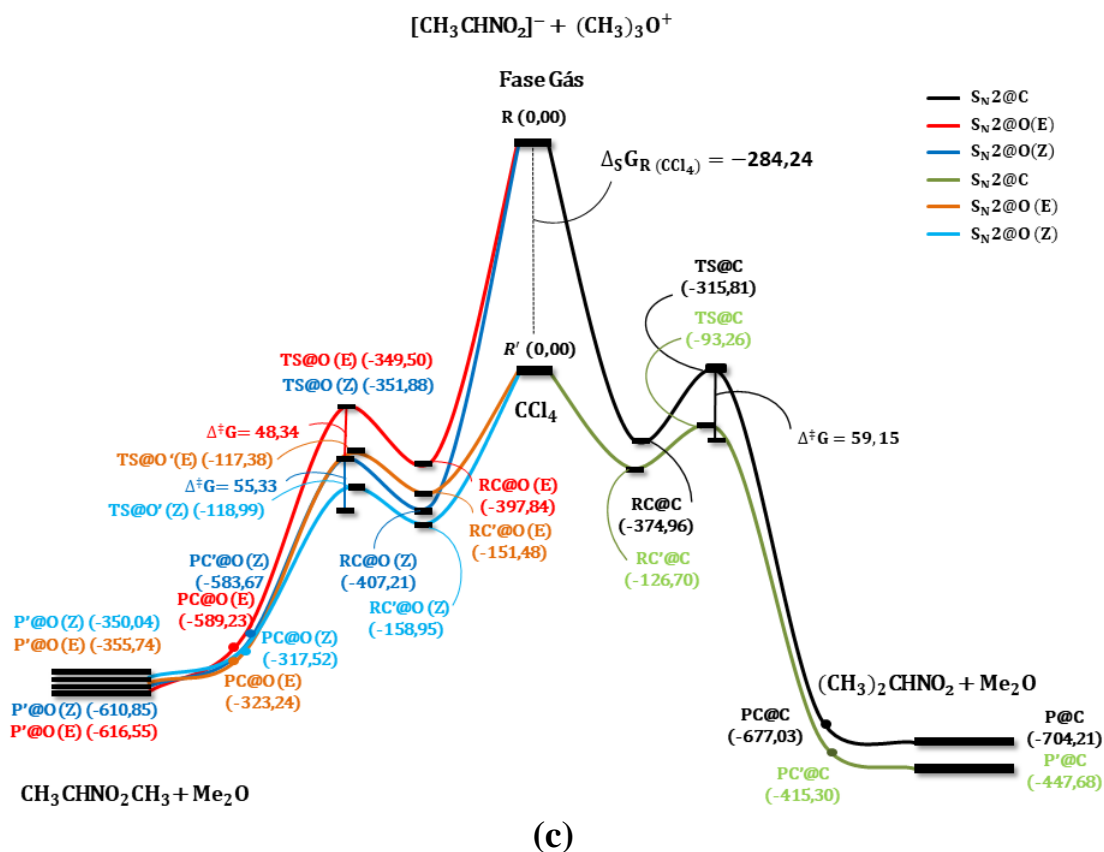


**Figura 5.1.8** Perfis de energia potencial para a reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{I}$  em fase gás e solução: DCM (a), THF (b),  $\text{CCl}_4$  (c) e DMF (d), obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/LANL2DZdp(I)/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica,

M06-2X/aug-cc-pVTZ e -PP(I), para os cálculos das energias eletrônicas, e B3LYP/LANL2DZdp(I)/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação. Energias em  $\text{kJ mol}^{-1}$ .

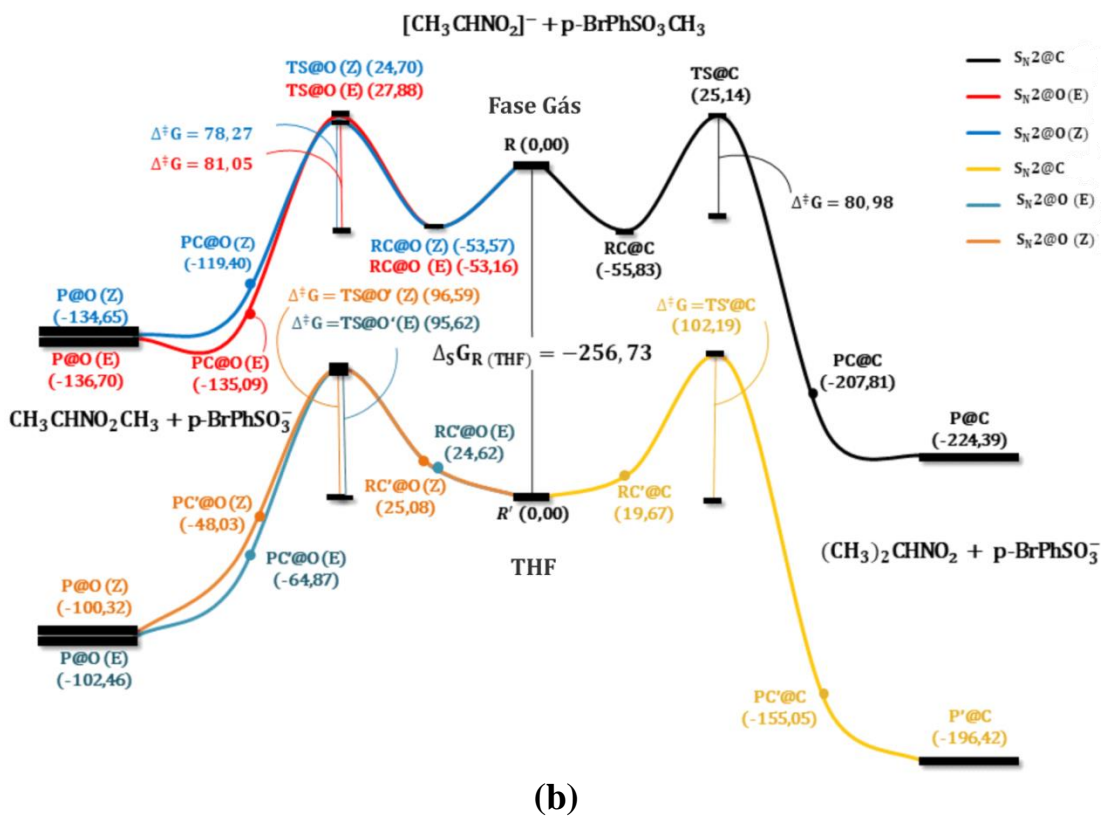
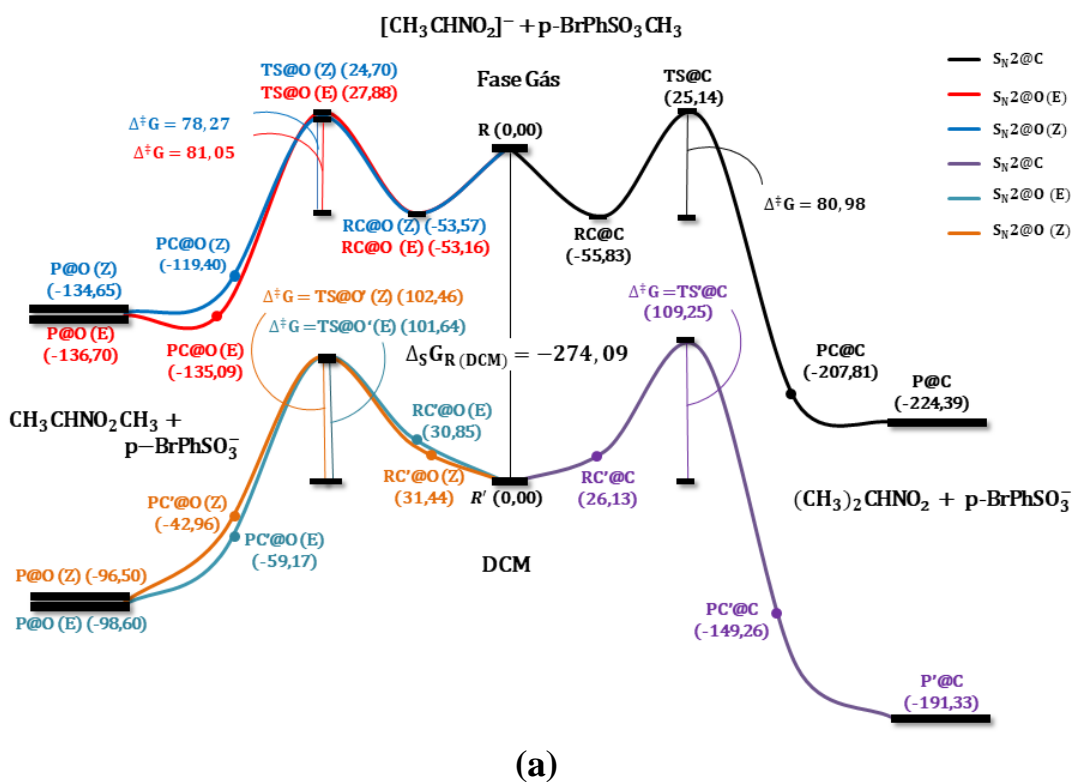


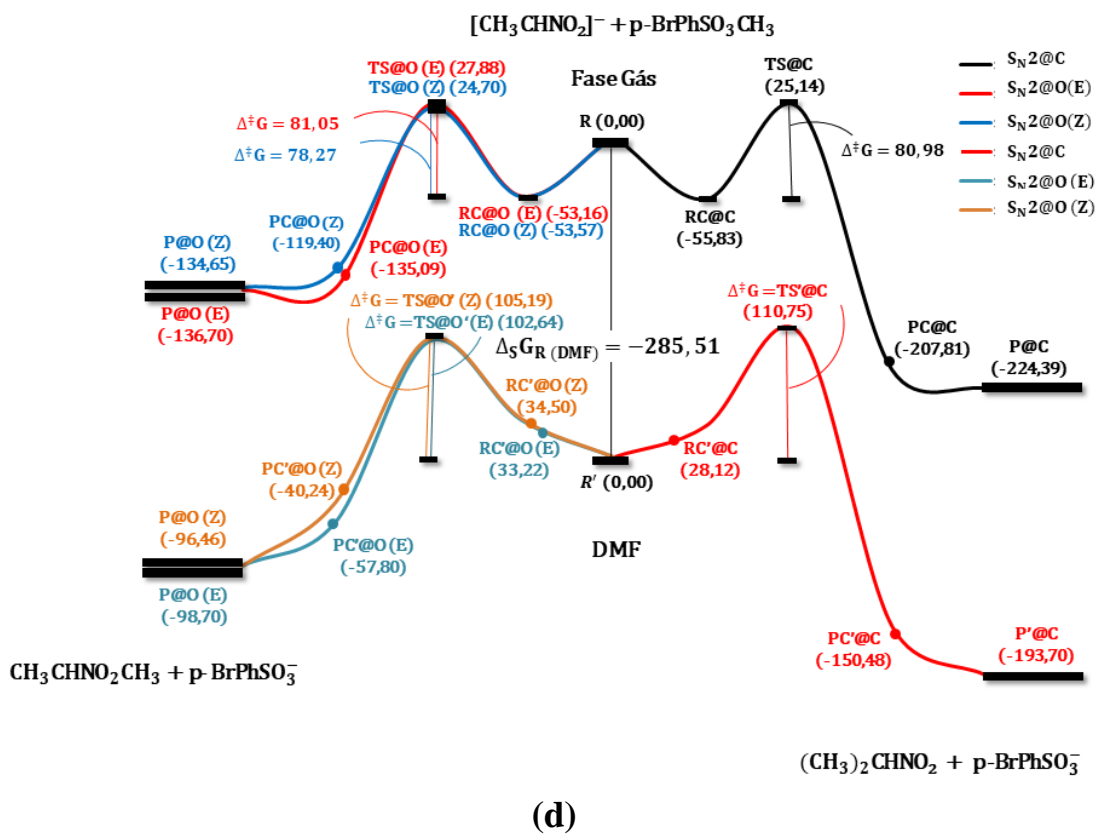
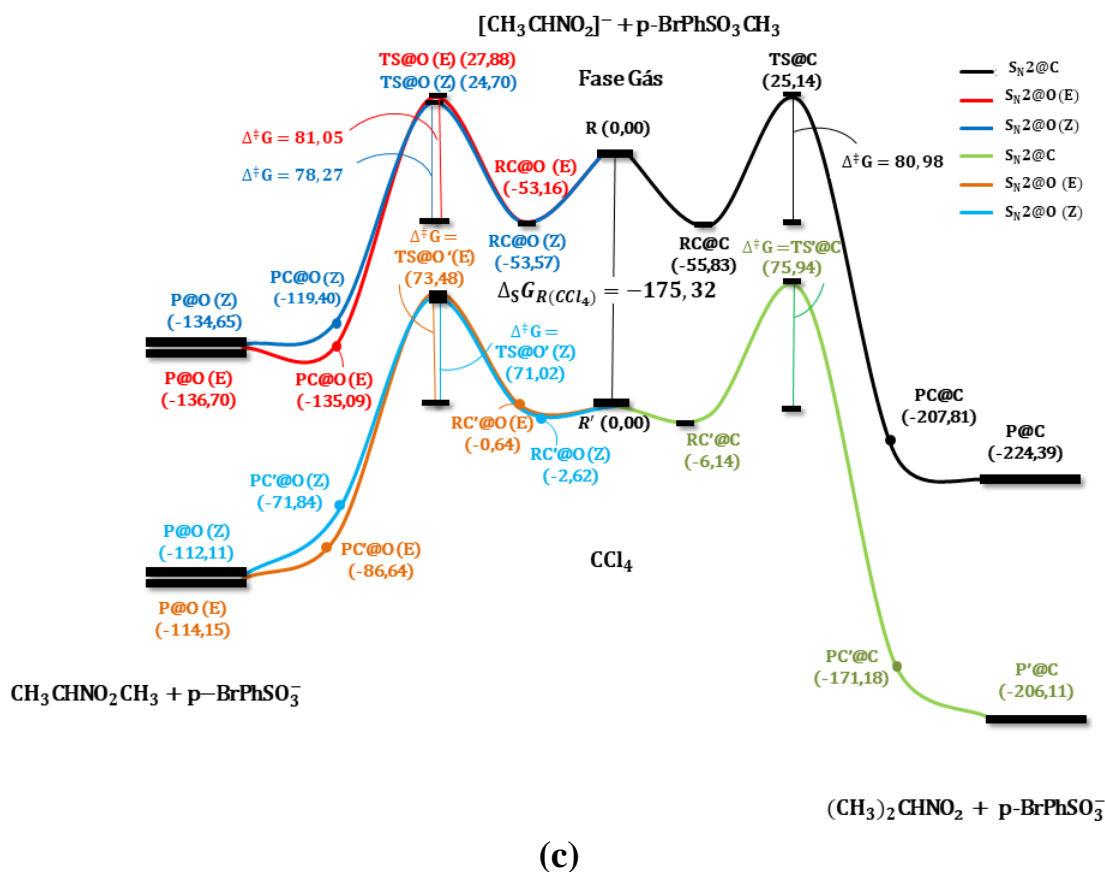




**Figura 5.1.9.** Comparação dos perfis de energia potencial para a reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{Me}_3\text{O}^+$  em fase gás e solução: DCM (a), THF (b),  $\text{CCl}_4$  (c) e DMF (d), obtidos nos níveis de teoria:

M06-2X/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ, para os cálculos das energias eletrônicas absolutas, e B3LYP/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação. Energias em  $\text{kJ mol}^{-1}$ .





**Figura 5.1.10** Perfis de energia potencial para a reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + p\text{-BrPhSO}_3\text{CH}_3$  em fase gás e solução: DCM (a), THF (b),  $\text{CCl}_4$  (c) e DMF (d), obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ, para os cálculos das energias eletrônicas absolutas, e B3LYP/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação. Energias em  $\text{kJ mol}^{-1}$ .

Nota-se nos perfis de energia potencial que as reações em fase gás apresentam um comportamento típico de um mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2$  nesse estado de fase, isto é, um modelo que possui uma barreira única com um duplo poço (DE SOUZA et al., 2012; MANIKANDAN; ZHANG; HASE, 2012; MERRILL; GRONERT; KASS, 1997; OLMSTEAD; BRAUMAN, 1977; PROENZA; DE SOUZA; LONGO, 2017). O duplo poço resulta das interações íon-dipolo ou íon-íon entre as espécies reagentes (produtos) formando complexo dos reagentes (produtos). Nessas reações, pela natureza ambidentada do nucleófilo, três canais de reação foram avaliados: os mecanismos em que ocorre ataque nucleofílico através do carbono do nitronato  $\text{S}_{\text{N}}2@C$  e dos oxigênios  $\text{S}_{\text{N}}2@O (E)$  e  $\text{S}_{\text{N}}2@O (Z)$  gerando a regioseletividade  $C:O$  e a estereosseletividade  $O(E):O(Z)$ .

Os complexos dos reagentes ( $\text{RC}@O$ ) da  $O$ -metilação são ligeiramente mais estáveis que aqueles formados na  $C$ -metilação ( $\text{RC}@C$ ) para as reações com os agentes alquilantes  $\text{CH}_3\text{Cl}$  e  $\text{CH}_3\text{I}$ , enquanto que na reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{Me}_3\text{O}^+$  há uma maior diferença entre as energias dos complexos do par iônico. Na reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + p\text{-BrPhSO}_3\text{CH}_3$ , se observa que esses pontos estacionários são praticamente degenerados. Logo, nos mecanismos com os agentes metilantes  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_3\text{I}$  e com o  $p\text{-BrPhSO}_3\text{CH}_3$  pode existir um pré-equilíbrio entre as espécies complexas, que não afeta a seletividade da reação. Os reagentes complexos formados nas reações íon-molécula, isto é, com os agentes metilantes  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_3\text{I}$  e  $p\text{-BrPhSO}_3\text{CH}_3$  possuem barreiras na reação reversa (volta para os reagentes), com constante  $k_{-1}$ , menor que as barreiras do TS. Isto implica que pode existir um equilíbrio entre os complexos íon-dipolo (RCs) e os reagentes. Porém, para a reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{Me}_3\text{O}^+$ , devido à alta estabilização dos RCs, a barreira da reação reversa é muito alta e, portanto, um equilíbrio entre os complexos dos reagentes e reagentes possivelmente não ocorrerá. Um tratamento adequado para tais previsões, entretanto, deve ser feito por meio da teoria RRKM, e, portanto, é uma das perspectivas desse trabalho.

A alta estabilização dos pontos estacionários observada no perfil de energia potencial da reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{Me}_3\text{O}^+$  está associada com os efeitos de interação íon-íon, que são mais intensos (maior magnitude) que as interações íon-dipolo. De modo geral, a

estabilização dos complexos dos reagentes na fase gás mostra que essas espécies são formadas com um excesso de energia interna. Em razão disso, as espécies complexas têm energia suficiente para alcançar a configuração do TS, especialmente àquelas que possuem barreiras de energia mais suaves (GARVER et al., 2010). Em seguida, com o movimento de dissociação da ligação C–Y, as espécies complexas dos produtos (PC) começam a se formar. Os produtos complexos e produtos formados nas reações em fase gás exibem maior exergonicidade no caminho  $S_N2@C$  em relação ao mecanismo  $S_N2@O$ , atribuído às diferenças entre as energias de ligação C–C e C–O ao se formarem os produtos da C-metilação e O-metilação, respectivamente (MAHMOOD; TEIXEIRA; LONGO, 2015). Outra razão para tal diferença pode ser deduzida do princípio de Bell-Evans-Polanyi (EVANS; POLANYI, 1935; ROY; GOEDECKER; HELLMANN, 2008), que relaciona a energia de Gibbs de reação ( $\Delta_r G$ ) com a energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) numa equação linear,

$$\Delta^\ddagger G = \alpha_1 + \alpha_2 \Delta_r G, \quad (5.14)$$

em que  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  são constantes que dependem do declive na superfície de energia potencial. Portanto, de acordo com esse princípio, grandes exergonicidades geralmente estão associadas à baixas barreiras de energia de ativação. Note que quanto maior a diferença nas barreiras de energia (nas reações com os agentes metilantes  $CH_3Cl$  e  $CH_3I$ ) entre os mecanismos  $S_N2@C$  e  $S_N2@O$ , maior a diferença obtida entre as energias de Gibbs de reação para os produtos da C-metilação e O-metilação. Na reação com o substrato MeOBS em fase gás, as diferenças entre as barreiras  $S_N2@C$  e  $S_N2@O$  são relativamente menores e as diferenças na exergonicidade dos mecanismos  $S_N2@C$  e  $S_N2@O$  também são de menor magnitude.

Quando os mecanismos de reação são ambos exergônicos, os fatores cinéticos podem controlar as reações. Isto é, a seletividade pode ser explicada através da diferença de altura das barreiras de energia. Verifica-se dos resultados obtidos que as energias de Gibbs de ativação  $\Delta^\ddagger G$  são menores para os caminhos de reação  $S_N2@C$  em relação aos mecanismos  $S_N2@O$ , quando os agentes alquilantes são  $CH_3Cl$  e  $CH_3I$ , enquanto que para *p*-BrPhSO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> e Me<sub>3</sub>O<sup>+</sup> a seletividade muda para a O-metilação. Isso mostra que, em fase gás, o efeito do agente metilante é um fator que controla a regioquímica, bem como a estereoquímica, visto que na reação com o substrato neutro *p*-BrPhSO<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, o caminho preferencial é a *O*(*Z*)-metilação, enquanto com o cátion eletrofílico Me<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, a energética mostra que o produto majoritário é o estereo-isômero *E*.

Um detalhe importante no estudo da reatividade é a correlação dos parâmetros estruturais e moleculares com os energéticos. Um dos princípios que permite fazer essa

correlação é o de Hammond (HAMMOND, 1955), em que se classifica estados de transição como precoces e tardios. Reações com TSs precoces são fortemente exotérmicas, enquanto TSs tardios estão presentes em reações  $S_N2$  endotérmicas ou pouco endotérmicas (ANSLYN; DOUGHERTY, 2006; CAREY; SUNDBERG, 2007; HAMMOND, 1955; SMITH; MARCH, 2007). Como discutidos na seção 5.1.1 sobre as estruturas moleculares, os TSs@C verificados nas reações são mais precoces que os TSs@O. Desta maneira, de acordo com o princípio de Hammond, os estados de transição dos mecanismos  $S_N2@C$  são mais parecidos com os reagentes e, portanto, são fortemente exotérmicas. Por outro lado, as estruturas dos TSs@O se assemelham às dos produtos, sendo os estados de transição tardios e os mecanismos  $S_N2@O$  são reações menos exotérmicas.

Na literatura, a tendência na seletividade da reação  $[CH_3CHNO_2]^- + CH_3I$  em fase gás foi observada experimentalmente (KATO et al., 2004) e computacionalmente com métodos de referência (MAHMOOD; TEIXEIRA; LONGO, 2015) em que o mecanismo  $S_N2@C$  é cineticamente e termodinamicamente preferencial (menor barreira e maior exergonicidade). Entretanto, com a metodologia empregada nesse trabalho a estabilização dos RCs obtida para essa reação mostrou ser menor que a do método de referência do trabalho de Mahmood, Texeira e Longo (2015). Porém, no trabalho de avaliação do desempenho de vários funcionais DFT e método MP2 combinados com diferentes conjuntos de funções de base (*benchmark*) de Mahmood e Longo em 2016, nota-se que o funcional M06-2X combinado com o conjunto de funções de base aug-cc-pVTZ apresenta uma menor estabilização dos RCs relativos ao método de referência CCSD(T)/CBS(D,T)//MP2/aug-cc-pVTZ (MAHMOOD; LONGO, 2016). Isto mostra que a mudança de método pode superestimar as energias dos complexos dos reagentes, mas não afeta a seletividade nessas reações em fase gás. Como também observado nesse trabalho, o funcional M06-2X apresentou maior precisão com relação ao método de referência do que os demais funcionais avaliados, e as geometrias são muito próximas daquelas calculadas com os métodos mais precisos.

Resumindo os dados energéticos obtidos mostrados nas tabelas e nos perfis de energia para as reações investigadas e avaliadas até aqui, observam-se as seguintes tendências na regioselectividade das reações em fase gás:

i) Na reação  $[CH_3CHNO_2]^- + CH_3Cl$ , o caminho  $S_N2@C$  (58,87 kJ mol<sup>-1</sup>) (Fig. 5.1.7 a) tem uma barreira de energia 8,3 kJ mol<sup>-1</sup> menor que para o mecanismo  $S_N2@O(E)$  (67,15 kJ mol<sup>-1</sup>) e o P@C é 87,70 kJ mol<sup>-1</sup> é mais estável que o P@O(E), sendo o caminho  $S_N2@C$  cinética e termodinamicamente preferencial;

ii) Na reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{I}$ , a seletividade é muito semelhante à reação anterior, pois o caminho  $\text{S}_{\text{N}}2@C$  ( $28,93 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) (Fig. 5.1.8 a) tem uma barreira de energia  $7,9 \text{ kJ mol}^{-1}$  menor que para o mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2@O(E)$  ( $36,86 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) e o  $\text{P}@C$  é  $108,49 \text{ kJ mol}^{-1}$  mais estável que o  $\text{P}@O(E)$ , sendo o caminho  $\text{S}_{\text{N}}2@C$  cinética e termodinamicamente preferencial;

iii) Na reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{Me}_3\text{O}^+$ , o caminho  $\text{S}_{\text{N}}2@O(E)$  ( $48,34 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) (Fig. 5.1.9 a) tem uma barreira de energia  $10,8 \text{ kJ mol}^{-1}$  menor que para o mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2@C$  ( $59,15 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), sendo ambos mecanismos fortemente exergônicos, com  $\text{P}@C$  em  $-704,21 \text{ kJ mol}^{-1}$  e  $\text{P}@O(E)$  em  $-616,55 \text{ kJ mol}^{-1}$ . Neste caso, a barreira de ativação determina a seletividade da reação;

iv) Na reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + p\text{-BrPhSO}_3\text{CH}_3$ , o caminho  $\text{S}_{\text{N}}2@O(Z)$  ( $78,27 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) (Fig. 5.1.10 a) tem uma barreira de energia  $2,7 \text{ kJ mol}^{-1}$  menor que para o mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2@C$  ( $80,98 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) e o  $\text{P}@C$  ( $-224,39 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) é  $89,74 \text{ kJ mol}^{-1}$  mais estável que o  $\text{P}@O(Z)$  ( $-134,65 \text{ kJ mol}^{-1}$ ); no entanto, ambos são bastantes exergônicos, sugerindo que o produto da  $O(Z)$ -metilação seja levemente majoritário em fase gás.

A origem dessas tendências se deve à natureza dos agentes metilantes, pois o átomo de carbono central está ligado à diferentes grupos nos diferentes substratos, que confere um caráter ácido-base duro-macio diferente. De acordo com a teoria de ácidos e bases duros e macios, o átomo de carbono central numa reação  $\text{S}_{\text{N}}2$  é um ácido macio. Também, em nucleófilos ambidentados o átomo menos eletronegativo é a base mais macia (MAYR; BREUGST; OFIAL, 2011; SMITH; MARCH, 2007). Portanto, no nitronato o átomo de carbono é uma base mais macia do que os átomos de oxigênio. Logo, agentes metilantes considerados ácidos mais macios, como o  $\text{CH}_3\text{I}$ , reagem mais facilmente com o nitronato, sendo atacado pelo carbono do nitronato ( $C$ -metilação) do que pelo oxigênio. Apesar da tendência da  $C$ -metilação ser observada também para o  $\text{CH}_3\text{Cl}$ , que é um ácido menos macio que o  $\text{CH}_3\text{I}$ , pode-se perceber que a barreira de energia de ativação nas reações em fase gás são maiores para o  $\text{CH}_3\text{Cl}$  do que para o agente alquilante  $\text{CH}_3\text{I}$ . Assim, à medida que a dureza do ácido aumenta, cresce a tendência da seletividade para o  $O$ -metilação. Isto pode ser observado com o  $p\text{-BrPhSO}_3\text{CH}_3$ . Por outro lado, pelo fato do  $\text{Me}_3\text{O}^+$  ser o ácido mais duro devido ao efeito da carga e da eletronegatividade sobre o átomo de carbono central, nota-se que os caminhos da  $O$ -metilação são preferenciais.

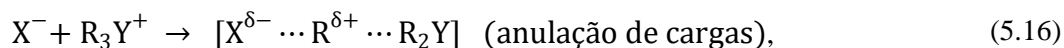
Os PEPs das reações  $\text{S}_{\text{N}}2$  em solução apresentaram, de maneira geral, um perfil de uma única barreira, sem duplo poço, característicos de reações em solução, de acordo a

literatura (FRIDGEN et al., 2005; GARVER et al., 2010). Exceção a esse carácter da PES foi observada nas reações entre  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^-$  e  $\text{Me}_3\text{O}^+$  em  $\text{CCl}_4$ . A natureza apolar do solvente faz com que o par iônico não sofra os efeitos do solvente de maneira eficiente, de forma que as fracas interações soluto-solvente resultem numa configuração de superfície de energia potencial semelhante a de fase gás. Outra característica importante que se nota nos PEPs em solução são as barreiras de ativação mais elevadas do que em fase gás para as reações com  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_3\text{I}$  e  $p\text{-BrPhSO}_3\text{CH}_3$ . Isso decorre, do fato de uma quantidade de energia considerável ser liberada quando reagentes e produtos são colocados em solução pelo efeito de solvatação das cargas localizadas. Sabe-se que no estado de transição de reações  $\text{S}_{\text{N}}2$  íon-molécula, as cargas estão dispersas (HUGHES; INGOLD, 1935) e a energia de solvatação no TS é muito menor. Esse fenômeno também pode ser observado nas PEPs, pois as energias de solvatação nos reagentes têm maior magnitude que nos TSs. Essa alta estabilização dos reagentes e produtos, e pequena estabilização dos estados de transição levam às maiores barreiras em solução do que em fase gás (GARVER et al., 2010). Por isso, a cinética em solução é mais lenta. Por outro lado, um comportamento inverso se observa na reação do par iônico  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- \cdots \text{Me}_3\text{O}^+$  quando modelados em solventes pouco polares (DCM e THF) e apolar ( $\text{CCl}_4$ ).

De acordo com as regras de Hughes e Ingold (1935), a mudança da densidade de cargas entre reagentes e o TS, bem como o aumento da polaridade do solvente terão implicações nas velocidades de reação e, por conseguinte, nas barreiras de energia, visto que, tanto em reações  $\text{S}_{\text{N}}2$  íon-molécula



quanto em reações  $\text{S}_{\text{N}}2$  íon-íon



a densidade de cargas é menor no TS. Logo, nota-se que a tendência em DMF (solvente polar aprótico) é ter barreiras de energias de ativação maiores, dado ao fato que a *N,N*-dimetilformamida ter o maior momento de dipolo entre os solventes analisados. De acordo com a TST (eq. 5.12), nota-se que a constante de velocidade observada ( $k_{\text{obs}}$ ) é proporcional à  $e^{-\Delta^\ddagger G_{\text{obs}}/RT}$ . Portanto, quanto menor a velocidade da reação, maior deve ser a altura da barreira.

Na tabela 5.1.2.5 estão listadas as energias de solvatação dos agentes metilantes investigados nas reações com o  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^-$ .



**Tabela 5.1.2.5.** Energia livre de solvação  $\Delta_{\text{solv}}G_{\text{R}}$  dos agentes metilantes (em kJ/mol) utilizados nas reações em solução (DCM, THF,  $\text{CCl}_4$  e DMF) com o etilnitronato. Os cálculos foram nos níveis de teoria: M06-2X/6-31+G(d) para as estruturas e B3LYP/6-31+G(d) no cálculo SMD (efeito do solvente).

	$[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Y}$				
	Y	Cl	I	$\text{Me}_2\text{O}^+$	<i>p</i> -BrPhSO <sub>3</sub>
	$\Delta_{\text{solv}}G$ (kJ/mol)				
<b>DCM</b>		-239,85	-232,20	-465,03	-274,09
<b>THF</b>		-221,18	-212,53	-436,67	-256,73
<b><math>\text{CCl}_4</math></b>		-146,79	-139,07	-284,24	-175,32
<b>DMF</b>		-246,62	-237,34	-488,08	-285,51

Da tabela 5.1.2.5 e também dos gráficos (figuras 5.1.7 - 5.1.10), nota-se que tanto nas reações íon-dipolo ( $Y = \text{Cl}, \text{I}$  e *p*-BrPhSO<sub>3</sub>) quanto na reação de par iônico ( $Y = \text{Me}_2\text{O}^+$ ), no solvente DMF (mais polar) os sistemas têm maior energia de solvatação e no solvente  $\text{CCl}_4$  (apolar), menor energia, isso porque solventes polares ou pouco polares irão estabilizar melhor o íon-dipolo ou o par iônico. A magnitude das energias de solvatação, por sua vez, são maiores para sistemas com maiores momentos de dipolo e constantes dielétricas. Por exemplo, o par iônico tem maior magnitude de energia de solvação em todos os solventes, seguido do sistema com  $Y = p\text{-BrPhSO}_3$  e do agente metilante  $\text{CH}_3\text{Cl}$ , que é mais polar que o  $\text{CH}_3\text{I}$ , visto que o Cl é mais eletronegativo.

Quando um conjunto de cargas pontuais, moléculas com um momento dipolo permanente ou qualquer configuração de átomos em reações químicas forem colocados em um solvente descrito como um meio contínuo polarizável, ocorre: *i*) a estabilização da energia do sistema e *ii*) cresce o momento dipolo, dependendo da polarizabilidade (HENRIKSEN; HANSEN, 2008). Isto é descrito quantitativamente pelo modelo de campo de reação de Onsager (1936) (Eq. 4.30, ver seção 4.4).

Apesar das limitações, o modelo de Onsager permite algumas racionalizações, tais como: *(i)* se o soluto for carregado, a energia de solvatação é muito maior que àquela obtida para solutos neutros; *(ii)* para solutos neutros polares, a energia de solvatação aumenta com o aumento da magnitude do momento de dipolo e diminui com o aumento da cavidade (tamanho do soluto).

Por essas razões, as energias de solvatação obtidas estão de acordo com o modelo de Onsager, visto que, entre os sistemas íon-dipolo, verifica-se que a reação com o MeOBs

possui maior energia de solvatação. A grande diferença na energia de solvatação da reação com o par iônico se deve à razão de ser um soluto de espécies carregadas. Entre os agentes metilantes halogenados, a reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{I}$  ocupa uma cavidade esférica com maior raio, o que diminui a magnitude da energia de solvatação.

Além dessas características observadas nos PEPs que tipificam as reações em solução, como o efeito do solvente muda a regioselectividade e estereoseletividade, sendo a investigação desse efeito um dos objetivos desse trabalho, e a seguir estão resumidas as tendências observadas para as reações em solução:

*i)* Na reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Cl}$ , o mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2@O(E)$  tem barreira de ativação ligeiramente menor que o mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2@C$  ( $2,0 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) e aproximadamente  $7,0 \text{ kJ mol}^{-1}$  menor que o mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2@O(Z)$ , em DCM, THF,  $\text{CCl}_4$  e DMF (Figs. 5.1.7 a - d). Porém, os produtos da *C*-metilação são mais exergônicos, sendo cerca de  $100,0 \text{ kJ/mol}$  mais estável que os produtos da *O(E e Z)*-metilação;

*ii)* Na reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{I}$ , o mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2@C$  tem barreira de ativação ligeiramente menor que o mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2@O(E)$ , entre  $2,0$  e  $3,0 \text{ kJ mol}^{-1}$ , e  $6,0$  a  $7,0 \text{ kJ mol}^{-1}$  menor que o mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2@O(Z)$  em DCM, THF,  $\text{CCl}_4$  e DMF (Figs. 5.1.8 a-d). Os produtos da *C*-metilação são mais exergônicos, sendo cerca de  $110,0 \text{ kJ mol}^{-1}$  mais estável que os produtos da *O(E e Z)*-metilação;

*iii)* Na reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{Me}_3\text{O}^+$ , o mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2@O(E)$  tem barreira de energia quase degenerada,  $0,1$  a  $0,9 \text{ kJ mol}^{-1}$ , com o mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2@O(Z)$  e ambos os mecanismos da *O*-metilação têm barreiras consideravelmente menores, entre  $10,0$ – $20,0 \text{ kJ mol}^{-1}$ , que o mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2@C$  em DCM, THF,  $\text{CCl}_4$  e DMF (Figs. 5.1.9 a-d). Nota-se que no solvente  $\text{CCl}_4$  há a formação de um complexo dos reagentes, no entanto, o valor de  $\Delta^\ddagger G$  relativo aos reagentes, mostra que o TS mais estável é  $\text{TS}@O(Z)$  ( $-119,0 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) seguido do  $\text{TS}@O(E)$  ( $-117,4 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), e o menos estável é o  $\text{TS}@C$  ( $-93,3 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). Os cálculos RRKM bem como um estudo sistemático para avaliar o desempenho de métodos selecionados serão importantes para elucidar a reatividade desse sistema em solvente apolar e qual a melhor metodologia para descrevê-la. Embora os produtos da *C*-metilação sejam mais exergônicos, mantendo uma estabilidade entre  $90,0$ – $100,0 \text{ kJ mol}^{-1}$  em relação aos produtos da *O(E e Z)*-metilação, esses últimos também são produtos muito exergônicos;

*iv)* Na reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + p\text{-BrPhSO}_3\text{CH}_3$ , o mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2@O(E)$  tem barreira de energia quase degenerada,  $\cong 1,0 \text{ kJ mol}^{-1}$ , com o mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2@O(Z)$  e menor,  $\cong 7,0 \text{ kJ mol}^{-1}$ , que o mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2@C$  em DCM e THF (Figs 5.1.10 a-b). Em  $\text{CCl}_4$  (Fig. 5.1.10 c), a

barreira da *O(Z)*-metilação é ligeiramente menor,  $\cong 2,4 \text{ kJ mol}^{-1}$ , que a da *O(E)*-metilação e também menor ( $\cong 5,0 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) que a obtida pelo mecanismo  $S_N2@C$ . Já em DMF (Fig. 5.1.10 d), o mecanismo  $S_N2@O(E)$  possui menor barreira de ativação que os mecanismos  $S_N2@O(Z)$  e  $S_N2@C$  por  $2,6 \text{ kJ mol}^{-1}$  e  $8,1 \text{ kJ mol}^{-1}$ , respectivamente. Os produtos da *C*-metilação são mais exergônicos do que àqueles da *O(E e Z)*-metilação em cerca de  $100,0 \text{ kJ mol}^{-1}$ , embora todos sejam produtos fortemente exergônicos.

Vale destacar que para a reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Cl}$ , nota-se que em solução a tendência de mudança na seletividade para a *O*-metilação cresce com o efeito do solvente, visto que as barreiras de energia do mecanismo  $S_N2@O(E)$  são ligeiramente menores que as do mecanismo  $S_N2@C$  em solução, assim como as exergonicidades dos produtos da *O*-metilação. Já para a reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{I}$ , em fase gás e solução, o caminho  $S_N2@C$  é preferencial, contudo, as diferenças entre as barreiras em solução são menores comparadas com a barreira obtida em fase gás. No trabalho de tese de Mahmood (2015), foi realizada uma modelagem computacional da reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{I}$  em DCM utilizando duas combinações do método MP2 com conjuntos de funções de base: 6-31+G(d) para os átomos de C, H, O e N e para o átomo de I o conjunto de funções bases e o ECP LANL2DZdp; e a base aug-cc-pVTZ para C, H, O e N e para o I aug-cc-pVTZ-PP. O estudo apontou o caminho  $S_N2@C$  como preferencial, mas a diferença entre as barreiras de energia foram menores para o método com o conjunto menor de funções base. Porém, a modelagem com o método B2PLYP/6-31+G(d) da reação com o agente alquilante  $\text{CH}_3\text{I}$  em DCM apontou o mecanismo  $S_N2@O(E)$  como ligeiramente preferencial. Tendo em vista que o método MP2 é um método de referência, o funcional B2PLYP com uma base relativamente pequena (6-31+G(d)) não é representativo, isto é, pode não concordar com métodos mais acurados. Por outro lado, o presente trabalho no qual utilizou o funcional M06-2X e o modelo de solvatação SMD mostrou concordância com a modelagem utilizando métodos mais robustos (MP2 e PCM).

Com relação à reação com o trimetiloxônio  $\text{Me}_3\text{O}^+$ , evidências experimentais mostram que a reação de metilação do  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^-$  com o  $\text{Me}_3\text{O}^+$  em solução (diclorometano – DCM) fornece exclusivamente os produtos da *O*-metilação, a saber, os ésteres nitrônicos  $\text{CH}_3\text{CH}=\text{N}(\text{O})\text{OCH}_3$  com configurações *E* e *Z* (KORNBLUM; BROWN, 1964). A análise de dados de  $^1\text{H}$ -RMN dos produtos mostrou apenas dois quartetos na região de hidrogênio vinílico, um com deslocamento químico em  $\delta$  5,91 e o outro em 6,25. Baseados na razão entre as áreas correspondentes aos átomos de hidrogênio vinílicos, segue que ambos foram

produzidos numa razão de 5:1, entretanto, não se pôde determinar qual isômero (*E* ou *Z*) foi majoritário, ou seja, a estereoquímica não foi determinada. Um estudo computacional da reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{Me}_3\text{O}^+$  também foi realizado no trabalho de tese de Mahmood (2015), com o método B2PLYP/6-311+G(d,p) em diclorometano utilizando o modelo PCM para tratar os efeitos do solvente. Nossos resultados mostram que os mecanismos  $\text{S}_{\text{N}}2@O(E)$  e  $\text{S}_{\text{N}}2@O(Z)$  têm barreiras de ativação de cerca de  $10,0 \text{ kJ mol}^{-1}$  menores que o mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2@C$ ; e as exergonicidades registradas nessa dissertação também concordam com àquelas determinadas por Mahmood em 2015 ( $\text{P}@C$  mais estável que  $\text{P}@O(E)$  e  $\text{P}@O(Z)$  por cerca de  $100,0 \text{ kJ mol}^{-1}$ ). Entretanto, com o método B2PLYP/6-31+G(d), as barreiras obtidas por Mahmood (2015) em DCM foram negativas; e com o método MP2 a regioseletividade mudou favorecendo a *C*-metilação.

A reação com o MeOBs em solução mostrou a mesma tendência na seletividade das reações que a encontrada por Sakata e colaboradores (2012) para as reações de nitronatos com anéis substituídos de derivados do fenil-nitrometano  $[\text{X-ArCHNO}_2]^-$  com MeOBs em DMF, solução aquosa de DMF 80% (v/v) e solução aquosa de MeOH 90% (v/v). Os produtos obtidos no trabalho de Sakata et al. foram analisados por  $^1\text{H-RMN}$  em solventes deuterados e os resultados mostram que foram detectados apenas produtos da *O*-metilação, obtidos como uma mistura de isômeros *E* e *Z*. Sakata e colaboradores (2012) modelaram a reação de arilnitronatos substituídos com MeCl e MeOSO<sub>2</sub> em fase gás com o funcional B3LYP e verificaram que os mecanismos da *O*-metilação são cineticamente favorecidos (menor barreira) que o da *C*-metilação. No entanto, a reação via *C*-metilação é mais exotérmica do que pelas vias da *O*-metilação. Com relação à estereoquímica, o produto com isomeria *Z* foi obtido como sendo  $18,9 \text{ kJ mol}^{-1}$  mais estável que o isômero *E*. Entretanto, além da modelagem computacional desenvolvida por tais pesquisadores ter sido realizada em fase gás, desconsiderando os efeitos do solvente, o método B3LYP/6-31+G\* é bastante limitado para estudar a cinética de reações, como observado no estudo que avaliou diferentes combinações de funcionais DFT e o método MP2 com diferentes conjuntos de base (*benchmark*) realizado por Mahmood e Longo (2016), que mostrou que, além do B3LYP fornecer uma seletividade diferente daquela observada para a reação de nitronatos alquílicos ( $[\text{R}^1\text{R}^2\text{CHNO}_2]^-$ ) com  $\text{CH}_3\text{I}$  em fase gás, vários dados mostraram que este funcional possui um desempenho distante dos parâmetros de robustez e precisão em relação aos métodos de referência.

Ainda, Sakata e pesquisadores verificaram que, para os ânions derivados do fenil-nitrometano substituídos reagindo com o MeOBs, a natureza do solvente não influencia na

seletividade *C:O*. Nota-se dos gráficos apresentados nas figuras 5.1.10 *a* a 5.1.10 *b* que nas reações do  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^-$  com MeOBs, os mecanismos da *O*-metilação são preferenciais por também serem bastante exergônicos e possuírem menores barreiras de energia livre de ativação que o mecanismo da *C*-metilação. Portanto, para essas reações temos que os efeitos dos agentes metilantes são mais importantes que os efeitos do solvente na seletividade *C:O*, visto que em fase gás e solução apenas para a reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Cl}$  se verificou uma tendência de mudança da seletividade para a *O*-metilação. De fato, a observação mais relevante foi a de que em se mudando o agente metilante para ácidos mais duros, observa-se que a seletividade muda de *C*- para a *O*-metilação.

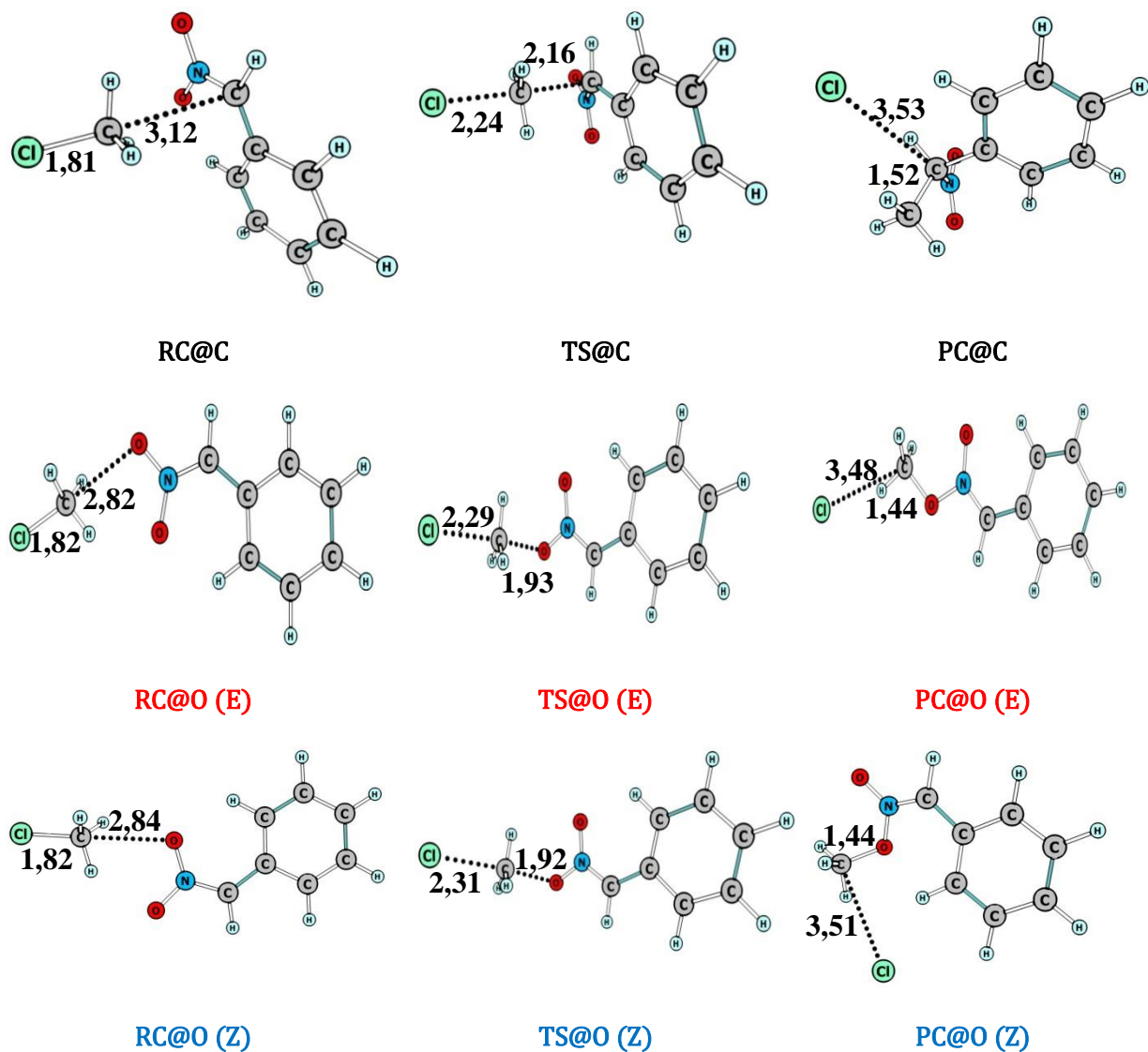
Embora as observações dos sistemas reacionais formados por nitronatos alquílicos mostrem a mesma tendência daquela observada por Sakata e colaboradores (2012), a comparação adequada deve ser feita para as reações com nitronatos arílicos substituídos. Por isso, nas seções 5.2 e 5.3 estão apresentados e discutidos os resultados obtidos para as reações de metilação de nitronatos arílicos e arílicos substituídos.

## 5.2 Sistemas $[\text{PhCHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Y}$ ( $\text{Y} = \text{Cl, I e } p\text{-BrPhSO}_3$ )

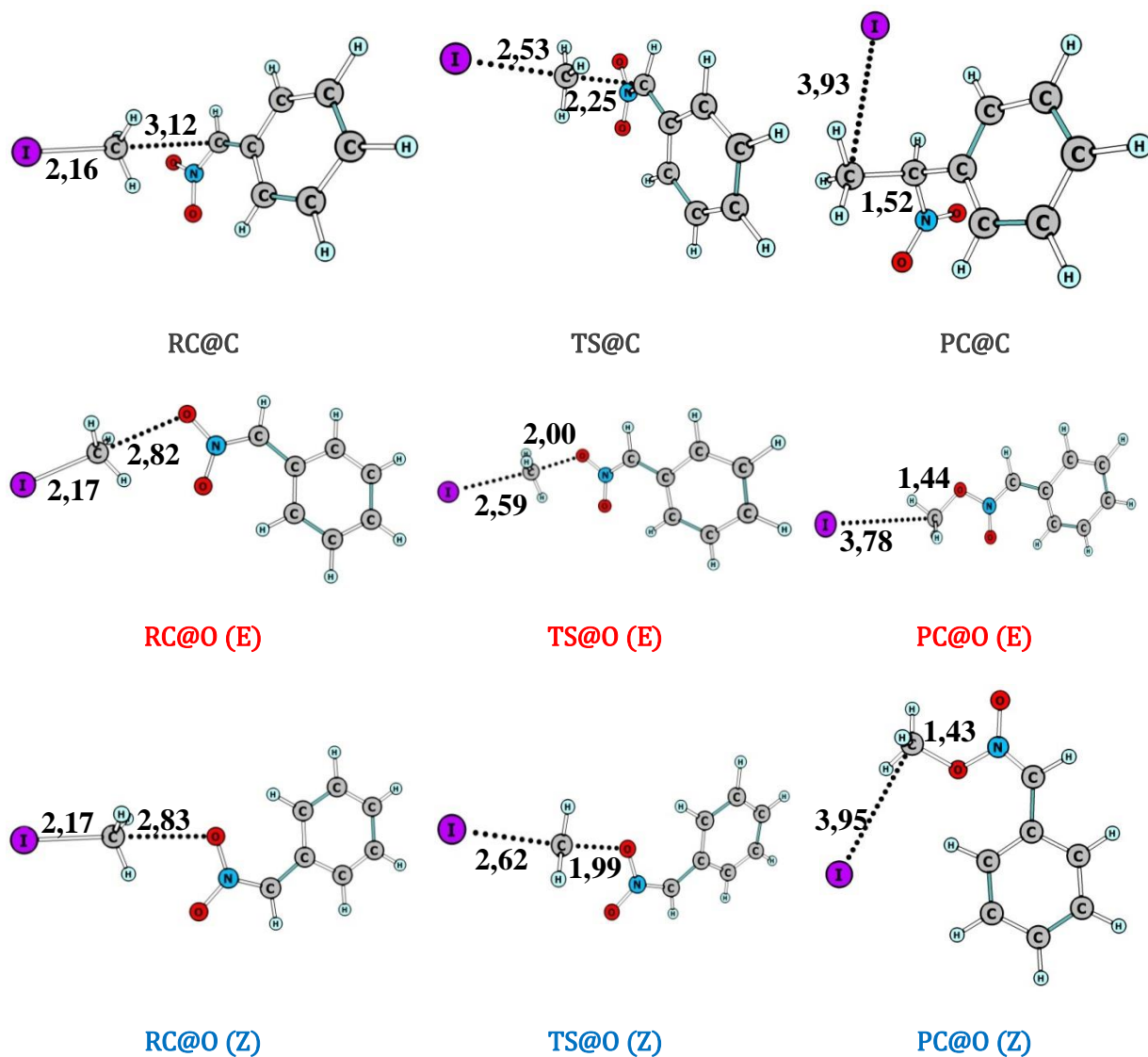
Para as reações discutidas nessa seção, análises similares àquelas realizadas na seção 5.1 são feitas. No entanto, o foco dessa seção está na investigação do efeito do grupo arílico no nitronato  $[\text{PhCHNO}_2]^-$  nas reações de metilação, observando-se como o anel aromático influencia nas seletividades dessas reações em relação aos resultados obtidos para o nitronato  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^-$ , discutidos na seção 5.1. Em razão de não terem sido encontradas as estruturas dos pontos estacionários na PES da reação  $[\text{PhCHNO}_2]^- + \text{Me}_3\text{O}^+$  com o conjunto de funções de base 6-31+G(d), nessa seção não será apresentada essa reação. Isto sugere que talvez um conjunto de funções de base pequeno não seja adequado para tratar esse sistema.

### 5.2.1 Estruturas Moleculares das Reações

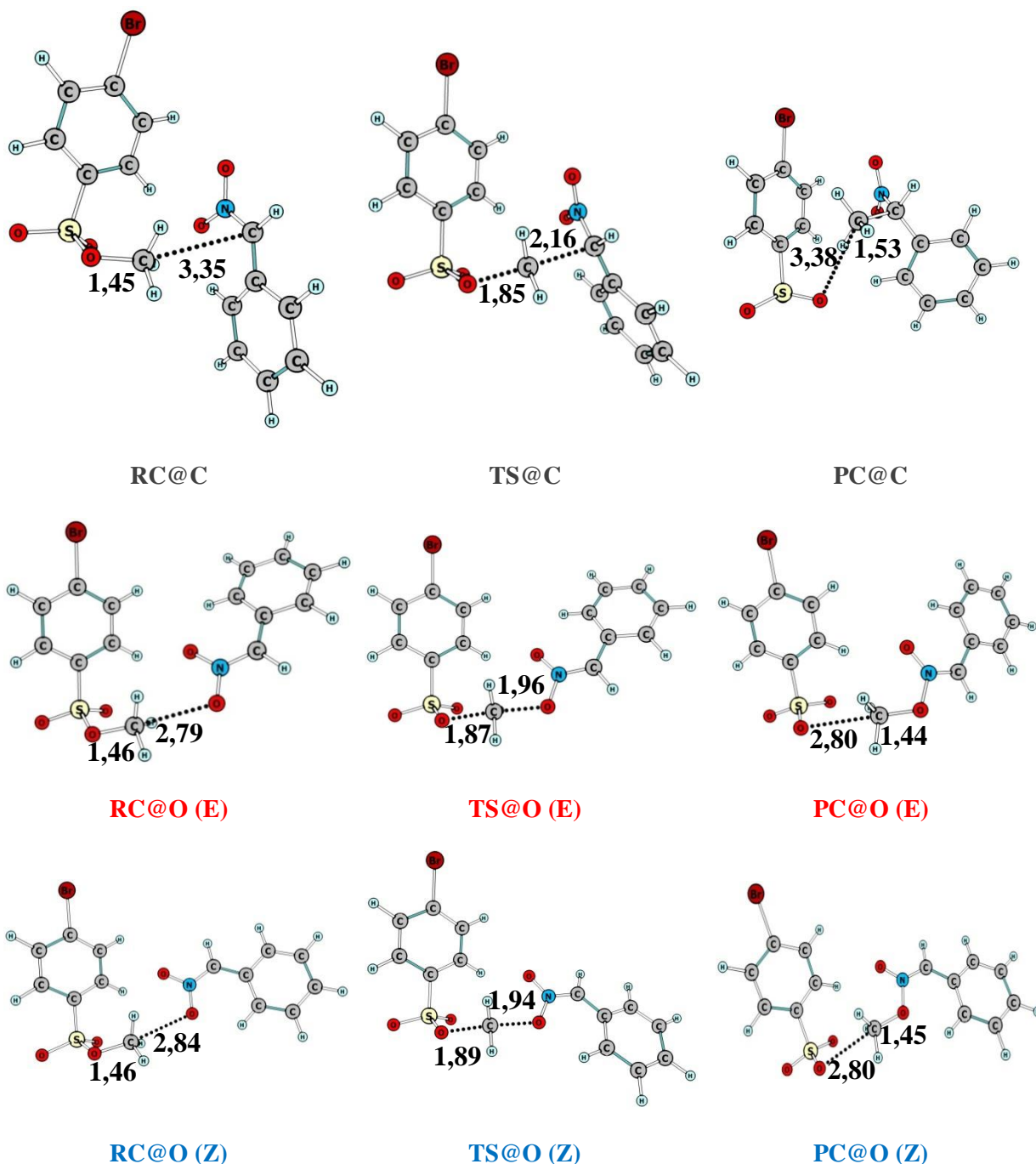
As figuras 5.2.1 a 5.2.3 mostram as estruturas obtidas dos principais pontos estacionários na coordenada intrínseca das reações (IRC)  $[\text{PhCHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Cl}$ ,  $[\text{PhCHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{I}$  e  $[\text{PhCHNO}_2]^- + \text{MeOBs}$ , respectivamente.



**Figura 5.2.1** Estruturas dos pontos estacionários dos canais de reação  $S_N2@C$ ,  $S_N2@O(E)$  e  $S_N2@O(Z)$  para a reação  $[\text{PhCHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Cl}$ , obtidos com o nível de teoria M06-2X/6-31+G(d). Distâncias de ligação em  $10^{-10}$  m (Å).



**Figura 5.2.2** Estruturas dos pontos estacionários dos canais de reação  $S_N2@C$ ,  $S_N2@O(E)$  e  $S_N2@O(Z)$  para a reação  $[\text{PhCHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{I}$ , obtidos com o nível de teoria M06-2X/LANL2DZdp(I)/6-31+G(d). Distâncias de ligação em  $10^{-10}$  m (Å).



**Figura 5.2.3.** Estruturas dos pontos estacionários dos canais de reação  $S_N2@C$ ,  $S_N2@O(E)$  e  $S_N2@O(Z)$  para a reação  $[\text{PhCHNO}_2]^- + \text{MeOBs}$ , obtidos com o nível de teoria M06-2X/6-31+G(d). Distâncias de ligação em  $10^{-10}$  m (Å).

As estruturas dos complexos dos reagentes obtidas para os sistemas arílicos mostram que as distâncias C–Y, em Y = Cl, I e O (no MeOBs), são próximas daquelas obtidas com o nitronato alquílico  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^-$ . Nota-se, por exemplo, na reação com o agente metilante MeOBs, que as distâncias de ligação C–O nos RCs são cerca de 1,45 Å, tanto nos alquil



quanto nos arilnitronatos. Nas estruturas dos TSs dos arilnitronatos se observa que as diferenças nas ligações parciais  $C\cdots Y$ , entre os mecanismos  $S_N2@C$ ,  $S_N2@O(E)$  e  $S_N2@O(Z)$  diminuem ligeiramente comparadas aos dos alquil nitronatos, sendo essas estruturas dos TSs menos precoces do que aquelas encontradas nos sistemas com nitronato alquílico. Isso sugere que os mecanismos  $S_N2@C$  sejam menos exotérmicos para os sistemas arílicos. Quanto mais precoce é um estado de transição, mais energia é liberada na formação da ligação ( $C-C$  ou  $C-O$ ) e, portanto, mais exotérmicos são os produtos da reação, segundo os postulados de Hammond.

A energética dessas reações, discutida na próxima seção, tem correlação com os parâmetros estruturais. Por exemplo, percebe-se que na reação com MeOBs a distância  $C-C$  (3,35 Å) no canal de reação  $S_N2@C$  está mais distante na estrutura do RC do que aquelas observadas na ligação  $C-O$ , (em  $RC@O(E)$  é 2,74 Å e em  $RC@O(Z)$  é 2,84 Å). Essa distância  $C-C$  de 3,35 Å é, inclusive, maior que as distâncias  $C-C$  nos RCs das reações dos arilnitronatos com os reagentes  $CH_3I$  e  $CH_3Cl$ . Em fase gás, essa maior distância pode requerer mais passos na coordenada de reação e que demande mais energia interna para que reagentes se aproximem para formar o estado de transição e transpor a barreira para alcançar a configuração dos produtos.

### 5.2.2 Perfis de Energia das Reações

Nas tabelas de 5.2.2.1 a 5.2.2.3, encontram-se os parâmetros termoquímicos calculados para as reações do  $[PhCHNO_2]^-$  com diferentes agente metilantes, considerando os diferentes caminhos das reações investigados nesse trabalho:  $S_N2@C$  e  $S_N2@O(E e Z)$  e as considerações feitas na seção 5.1.2.

Da tabela 5.2.2.1, nota-se que o sistema em fase gás  $[PhCHNO_2]^- + CH_3Cl$  apresenta para o mecanismo  $S_N2@O(E)$  uma barreira de energia de ativação de apenas cerca de 1,3 kJ/mol mais estável que o canal de reação  $S_N2@C$ . Entretanto, o produto da  $C$ -metilação é cerca de 60–90 kJ mol<sup>-1</sup> mais estável que os produtos da  $O$ -metilação, sendo, por esse motivo, o mecanismo  $S_N2@C$  termodinamicamente preferencial, visto que os mecanismos da  $O$ -metilação são, inclusive, endergônicos. Por isso, o controle da reação em fase gás deve ser termodinâmico. Na estereosseletividade  $O(E):O(Z)$ , o mecanismo  $S_N2@O(E)$  é preferencial cinética e termodinamicamente. Em solução, a diferença entre a energia de Gibbs de ativação dos mecanismos  $S_N2@O(E)$  e  $S_N2@C$  varia de 2,0 kJ mol<sup>-1</sup> em DMF a 2,8 kJ mol<sup>-1</sup> em  $CCl_4$ . Quanto aos produtos, em solução, todos possuem energia de Gibbs menores em relação aos

reagentes separados. No trabalho de Sakata e colaboradores (2012), o sistema foi estudado em fase gás e os produtos da *O*-metilação calculados apresentaram entalpia maior que a dos reagentes separados, ou seja,  $\Delta_r H > 0$  (endotérmico). O fato de que em solução os produtos da *O*-metilação calculados apresentarem  $\Delta_r G < 0$  (exergônico) mostra que os efeitos do solvente não podem ser desprezados no estudo da regioselectividade *C:O*.

**Tabela 5.2.2.1.** Variação na energia de Gibbs entre o reagente complexo e os reagentes separados ( $\Delta_{RC}G$ ), energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) e energia de Gibbs de reação (em kJ mol<sup>-1</sup>), para a reação  $[\text{PhCHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Cl}$  obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ, para os cálculos das energias eletrônicas absolutas, e B3LYP/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação.

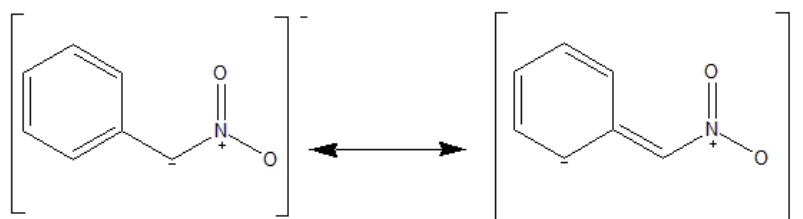
	[PhCHNO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup> + CH <sub>3</sub> Cl				
	Fase Gás a)	DCM	THF	CCl <sub>4</sub>	DMF
<b>S<sub>N</sub>2@C</b>					
$\Delta_{RC}G$	0,75	27,35	25,71	17,28	28,44
$\Delta^\ddagger G$	84,31	110,21	105,44	98,92	107,44
$\Delta_r G$	-48,56	-120,14	-125,00	-99,84	-133,00
<b>S<sub>N</sub>2@O(E)</b>					
$\Delta_{RC}G$	-5,87	29,56	26,72	14,36	31,09
$\Delta^\ddagger G$	83,98	107,62	103,15	96,13	105,47
$\Delta_r G$	+24,74	-40,73	-44,80	-22,33	-51,46
<b>S<sub>N</sub>2@O(Z)</b>					
$\Delta_{RC}G$	-4,80	30,36	27,69	15,39	31,99
$\Delta^\ddagger G$	87,06	111,30	106,46	99,30	108,90
$\Delta_r G$	+38,17	-29,05	-32,73	-9,79	-39,47

a) Todas as barreiras de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) estão calculadas com relação aos reagentes ( $\Delta^\ddagger G_R$ ).

Como abordado na seção anterior, as reações de arilnitronatos substituídos com os agentes metilantes MeCl e MeOSO<sub>2</sub> foram modeladas computacionalmente em fase gás com o método B3LYP/6-31G\* por Sakata e colaboradores (2012). Este estudo computacional revelou que as barreiras de energia da *O*-metilação são menores, 4–7 kJ mol<sup>-1</sup>, que da *C*-metilação. Por outro lado, os produtos da *C*-metilação são mais estáveis, 54–63 kJ mol<sup>-1</sup>, em relação aos produtos *O(E)* e *O(Z)*, sendo o produto com isomeria *Z* mais estável por 18,9 kcal

$\text{mol}^{-1}$  que o produto com isomeria *E* (SAKATA et al., 2012). Entretanto, cálculos MP2/6-311+G(d,p) e B2PLYP/6-311+G(d,p) realizados por Mahmood (2015) mostram ser o produto com isomeria *E*, (*E*)-PhCH=N(O)OCH<sub>3</sub>, mais estável por 15,5 kcal mol<sup>-1</sup>, que aquele com configuração *Z*. Em solução (DMF) e em fase gás, os cálculos MP2/6-311+G(d,p) mostraram que o produto com estereoquímica *E* continua sendo o mais estável. Portanto, destaca-se que a metodologia computacional empregada por Sakata e colaboradores (2012), além de considerar apenas a reação em fase gás, desprezando o efeito do solvente, o método de química computacional empregado no estudo (B3LYP/6-31+G(d)) apresenta alguns desvios com relação a métodos de referência, conforme discutido no trabalho de Mahmood e Longo (2016).

A mudança do grupo R<sup>1</sup> = CH<sub>3</sub> para R<sup>1</sup> = Ph altera a seletividade em fase gás, pois na reação do [CH<sub>3</sub>CHNO<sub>2</sub>]<sup>-</sup> com MeCl o canal de reação preferencial cinética e termodinamicamente é o que leva à C-metilação, conforme apresentado na seção 5.1, enquanto que com o aril-nitronato, muda-se a tendência para a *O*-metilação. Destaca-se outro efeito do grupo aromático ligado ao nitronato: os produtos formados são menos estáveis que os reagentes separados, ou seja,  $\Delta_r G$  são mais positivos. Esses efeitos estão certamente associados com a alta delocalização eletrônica no anel e devido aos efeitos de conjugação entre o anel aromático e o carbânion do nitronato, visto que a reatividade nucleofílica decresce com a delocalização de cargas, efeito que foi observado por Bohme e Yong em (BOHME; YOUNG, 1970). A mesma tendência foi observada em estudos das reações em fase gás de nitratos de metila com ânions de compostos metilênicos, dentre os quais estão os benzílicos substituídos X-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>2</sub><sup>-</sup> (RICCI, 1997). Além disso, foram encontrados relatos dessa tendência em livros textos de Físico-Química Orgânica (ANSLYN; DOUGHERTY, 2006) e de Química Orgânica (CAREY; SUNDBERG, 2007). Portanto, o grupo fenil ligado ao carbânion o estabiliza, tornando-o menos reativo e a reação se torna cineticamente menos favorecida (maior barreira de ativação). Mecanismos com maiores barreiras, segundo o princípio de Bell-Evans-Polanyi, geralmente são mais endotérmicos. Isto explica também as diferenças das barreiras de energia de ativação nas reações em fase gás entre o sistema alquílico, entre 58–75 kJ mol<sup>-1</sup>, e arílico, entre 83–85 kJ mol<sup>-1</sup>. A figura 5.2.4 apresenta duas estruturas de ressonância do nitronato arílico que explica a maior estabilização desse tipo de carbânion.



**Figura 5.2.4** Híbridos de ressonância do carbânion do nitronato com o anel aromático.

De fato, experimentalmente apenas os produtos da *O*-metilação foram identificados por  $^1\text{H}$ -RMN na reação entre  $[\text{PhCHNO}_2]^-$  e substrato MeOBs em DMF, solução aquosa de DMF 80% (v/v) e solução aquosa de MeOH 90% (v/v) (SAKATA et al., 2012). O agente metilante MeCl é um ácido mais macio que o MeOBs na reação com o nitronato. Em razão disso, espera-se que o reagente metilante metil *p*-bromo-benzenossulfonato seja mais reativo que o MeCl e, portanto, tenha maior tendência para formar produtos *O*-metilados, de acordo com os dados experimentais.

Na tabela 5.2.2.2 estão mostrados os resultados com o sistema que tem como substrato o iodometano e como nucleófilo o arilnitronato com  $\text{R}^1 = \text{Ph}$  e  $\text{R}^2 = \text{H}$ . Em fase gás, a seletividade permanece tendo como caminho preferencial o mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2@C$ . Porém, em solução, nota-se uma leve mudança na regioseletividade para a *O*-metilação, em que a diferença mais expressiva é observada no solvente apolar  $\text{CCl}_4$ . A barreira de ativação do mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2@O(E)$  em tetraclorometano é  $2,7 \text{ kJ mol}^{-1}$  menor que para o mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2@C$ . Ao comparar os alquil e arilnitronatos, verifica-se que nas reações desses com o reagente metilante  $\text{CH}_3\text{I}$ , o efeito do grupo R altera ligeiramente a tendência na seletividade da reação, visto que no sistema  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{I}$ , o efeito do solvente não muda a seletividade da reação. Nesse caso, a interação ácido macio-base macia entre o carbono do substrato e o carbânion do nitronato, respectivamente, possivelmente controla a seletividade da reação. Em contrapartida, em nitronatos ligados ao fenil se percebe que a estabilização do carbânion associada com o efeito do solvente mostra uma tendência para a mudança na seletividade favorecendo a formação de produtos da *O*-metilação.

**Tabela 5.2.2.2** Variação na energia de Gibbs entre o reagente complexo e os reagentes separados ( $\Delta_{RC}G$ ), energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) e energia de Gibbs de reação (em kJ mol<sup>-1</sup>), para a reação  $[\text{PhCHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{I}$  obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/LANL2DZdp(I)/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ e -PP(I), para os cálculos das energias eletrônicas absolutas, e B3LYP/LANL2DZdp(I)/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação.

$[\text{PhCHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{I}$					
	Fase Gás a)	DCM	THF	CCl <sub>4</sub>	DMF
<b>S<sub>N</sub>2@C</b>					
$\Delta_{RC}G$	-1,11	26,91	25,22	16,85	27,64
$\Delta^\ddagger G$	54,28	91,03	86,25	75,56	89,60
$\Delta_r G$	-111,50	-153,67	-158,98	-140,98	-164,94
<b>S<sub>N</sub>2@O(E)</b>					
$\Delta_{RC}G$	-5,67	32,80	30,01	17,38	34,15
$\Delta^\ddagger G$	56,89	89,30	84,61	72,89	88,47
$\Delta_r G$	-38,17	-74,23	-78,75	-63,44	-83,37
<b>S<sub>N</sub>2@O(Z)</b>					
$\Delta_{RC}G$	-2,44	35,73	33,05	20,56	37,12
$\Delta^\ddagger G$	60,10	96,60	91,41	79,61	95,36
$\Delta_r G$	-24,68	-62,49	-66,62	-50,84	-71,32

a) As barreiras de energia de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) em fase gás são relativas aos complexos dos reagentes.

Identificar a influência dos grupos R ligados ao carbono do nitronato no controle da seletividade da reação é relevante para se obter os produtos desejados. Foi observado, por exemplo, que em reações do nitrato de metila com ânions de compostos cetônicos, nitrílicos, toulênicos com substituição no anel e metil-piridínicos a seletividade C:O é alterada quando se muda o grupo R (RICCI, 1997). Isto foi percebido claramente nas reações entre nitrilas alifáticas do tipo R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>CCN<sup>-</sup>, em que R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H (1), R<sup>1</sup> = H e R<sup>2</sup> = Et (2) e R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = CH<sub>3</sub> (3), e o nitrato de metila, nas quais três produtos foram detectados por FT-ICR, a saber: os do mecanismo E<sub>CO2</sub> (transferência de próton com formação do grupo carbonil), S<sub>N</sub>2@C-C (mecanismo S<sub>N</sub>2 com ataque no carbono do nitrato de metila) e S<sub>N</sub>2@C-N (mecanismo de nitratação S<sub>N</sub>2 com ataque no nitrogênio do nitrato de metila). A seletividade observada no experimento tem o mecanismo S<sub>N</sub>2@C-C como preferencial para o nucleófilo nitrílico em (1) e o caminho E<sub>CO2</sub> preferencial para (3) (RICCI, 1997).

Também a investigação do efeito dos grupos R é importante para a determinação dos fatores que alteram a seletividade da reação. No trabalho realizado por Mahmood, Texeira e Longo (2015), verificou-se uma menor barreira de ativação com o grupo R cíclico ( $R^1 + R^2 = c-(CH_2)_2$ ) ligado ao grupo nitro. Isto resulta de uma mudança no caráter  $sp^3$  do átomo de carbono central e da maior piramidalização no TS do nitronato cíclico. Consequentemente, a frequência vibracional imaginária do estado de transição diminui em magnitude e a barreira de energia é menor. Entretanto, nas reações de alquilnitronatos com  $CH_3I$  em fase gás a energética das reações revelou que grupos mais volumosos ou com tensão de anel ligados ao carbono negativo, torna-o mais reativo, isto é, com menor barreira de ativação (MAHMOOD; TEIXEIRA; LONGO, 2015).

Por fim, para a reação  $PhCHNO_2^- + MeOBs$ , os dados apresentados na tabela 5.2.2.3, obtidos a partir da modelagem computacional com o funcional M06-2X e os conjuntos de funções de base 6-31+G(d) e 6-311++G(d,p), para cálculos de estruturas e energias, respectivamente, bem como o funcional global híbrido B3LYP/6-31+G(d) com o modelo de solvatação SMD para simular o efeito do solvente, mostram concordância com dados experimentais, uma vez que apenas os produtos da O-metilação foram detectados por  $^1H$ -RMN (SAKATA et al., 2012) nas reações dos arilnitronatos substituídos com MeOBs em DMF, solução aquosa de DMF 80% (v/v) e solução aquosa de MeOH 90% (v/v).

**Tabela 5.2.2.3** Variação na energia de Gibbs entre o reagente complexo e os reagentes separados ( $\Delta_{RC}G$ ), energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) e energia de Gibbs de reação (em kJ

$\text{mol}^{-1}$ ), para a reação  $[\text{PhCHNO}_2]^- + \text{MeOBs}$  obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/6-311++G(d,p), para os cálculos das energias eletrônicas absolutas, e B3LYP/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação.

[PhCHNO <sub>2</sub> ] <sup>-</sup> + MeOBs					
	Fase Gás a)	DCM	THF	CCl <sub>4</sub>	DMF
<b>S<sub>N</sub>2@C</b>					
$\Delta_{\text{RC}}G$	-41,43	21,29	16,88	-2,76	23,44
$\Delta^\ddagger G$	91,74	109,66	105,68	87,39	111,67
$\Delta_{\text{r}}G$	-164,01	-159,59	-159,77	-159,93	-159,92
<b>S<sub>N</sub>2@O(E)</b>					
$\Delta_{\text{RC}}G$	-36,81	27,39	23,17	1,86	30,42
$\Delta^\ddagger G$	80,08	106,74	102,94	81,23	110,55
$\Delta_{\text{r}}G$	-81,19	-74,39	-74,28	-77,13	-73,10
<b>S<sub>N</sub>2@O(Z)</b>					
$\Delta_{\text{RC}}G$	-40,08	26,46	22,12	-0,18	29,81
$\Delta^\ddagger G$	84,05	107,18	103,48	82,02	110,99
$\Delta_{\text{r}}G$	-67,27	-62,23	-61,73	-64,11	-60,63

<sup>a)</sup>As barreiras de energia de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) em fase gás são relativas aos complexos dos reagentes.

Sakata e colaboradores (2012) observaram que natureza do solvente (aprótico-DMF, prótico-MeOH/H<sub>2</sub>O) não influencia na seletividade C:O para os arilnitronatos em solução. A partir dos resultados obtidos nesse trabalho, nota-se que o sistema de reação que tem como espécies reagentes o nitronato derivado do nitroetano e o MeOBs (Fig. 5.1.10) em fase gás, apresenta a seguinte ordem de reatividade:  $S_{\text{N}2@O(Z)} > S_{\text{N}2@C} \approx S_{\text{N}2@O(E)}$ , no entanto, as barreiras são energeticamente próximas. Para o arilnitronato tendo como grupo substituinte X = H, a reatividade muda, sendo a seletividade em termos de barreira de energia de ativação para ambos canais da O-metilação mais favorecidos com respeito ao da C-metilação, seguindo a ordem:  $S_{\text{N}2@O(E)} > S_{\text{N}2@O(Z)} > S_{\text{N}2@C}$  em DCM, THF e CCl<sub>4</sub>; em DMF, percebe-se uma menor diferença nas barreiras de energia entre os canais de reação, tornando quase degenerados os estados de transição.

Entretanto, vale ressaltar que o conjunto de funções de base utilizado pode ter subestimado as diferenças energéticas de barreiras de energia entre os canais da reação. Uma

vez que para o sistema  $\text{PhCHNO}_2^- + \text{MeOBs}$ , os cálculos de energia (*single point*) foram feitos com o conjunto de funções de base 6-311++G(d,p), enquanto que em todos os demais sistemas foi utilizado o conjunto aug-cc-pVTZ, que é maior comparado ao 6-311++G(d,p). No trabalho de Mahmood e Longo (2016) verificou-se que melhores acordos quantitativos dos funcionais DFT em relação ao método de referência CCSD(T)/CBS(D,T)//MP2/aug-cc-pVTZ são alcançados com DFT/aug-cc-pVTZ quando comparado com o DFT/aug-cc-pVDZ. Enfatiza-se que o conjunto de funções de base aug-cc-pVDZ é considerado um conjunto de tamanho médio.

### 5.3 Efeito do Grupo Substituente

Hammett, em 1930, notou que existe uma relação linear entre a acidez de ácidos benzóicos substituídos e a velocidade de muitas reações químicas. A partir deste sistema aromático, tem-se a possibilidade de observar (medir) o efeito eletrônico de substituinte livre da influência de efeitos estéricos. Porém, isso somente no caso de substituintes nas posições *meta* e *para*. Por exemplo, a velocidade de hidrólise de etilbenzoatos substituídos segue a eq. 5.17 (HAMMETT, 1937; LIU et al., 2004):

$$\log \frac{k_X}{k_H} = \rho \sigma_X \quad (5.17)$$

em que  $k_X$  e  $k_H$  é a constante de velocidade da reação com o grupo substituinte X e com H (hidrogênio), respectivamente. Com esta equação, pode-se obter o valor de  $\sigma_X$  (sigma de Hammett), referente ao efeito de substituinte X. A sensibilidade ao efeito de substituinte é dada pelo valor de  $\rho$  (CAREY; SUNDBERG, 2007). A equação de Hammett pode ser expressa em termos da energia livre da seguinte maneira:

$$\frac{-m(\Delta G_X - \Delta G_H)}{2,3RT} = \frac{-(\Delta^\ddagger G_X - \Delta^\ddagger G_H)}{2,3RT} = m\Delta\Delta G = \Delta\Delta^\ddagger G = \sigma_X \quad (5.18)$$

em que  $m$  é a inclinação da reta. Essa correlação linear considera que a mudança na energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) causada pela introdução de uma série de grupos substituintes é proporcional àquela verificada na variação da energia de Gibbs de ionização ( $\Delta_r G$ ) que é causada pela mesma série de substituintes no ácido benzóico. Por isso, denomina-se a equação 5.18 de relação linear de energia livre (WILLIAMS, 2003).

A nucleofilicidade aumenta com grupos ativadores ( $\Delta^\ddagger G_X < \Delta^\ddagger G_H$ ) na posição *para*, sendo o  $\sigma_{para}$  é mais negativo e o nucleófilo é mais reativo. Logo, a barreira de energia de ativação é menor para esse substituinte. Grupos desativadores ou reitiradores na posição *para* atraem a densidade de elétrons, diminuindo a nucleofilicidade. Nesse sentido, grupos



retiradores tornam a reação mais lenta (menor  $k_{\text{obs}}$ , maior  $\Delta^\ddagger G_X$ ), assim o sigma de Hammett é mais positivo.

Assim, o objetivo de se investigar as reações de nitronatos arílicos substituídos do tipo  $[\text{XArCHNO}_2]^-$ , em que  $X = \text{H}, p\text{-MeO}, p\text{-NO}_2$ , com o agente metilante  $\text{CH}_3\text{Cl}$  foi de observar se existe alguma correlação do efeito do substituinte na reatividade com o parâmetro de Hammett. Os resultados obtidos mostram que, independente da polaridade do solvente, as barreiras de energia de ativação para a *O*-metilação são maiores quando um grupo desativador ( $-\text{NO}_2$ ) está ligado ao anel aromático na posição *para*, e menor quando um grupo ativador ( $-\text{OMe}$ ) for o substituinte. Isso pode ser atribuído ao fato de que o efeito dos grupos doadores e retiradores diminuem mais a reatividade do carbânion em relação aos oxigênios (mais eletronegativos). Doadores aumentam a densidade de elétrons em torno dos oxigênios, retiradores mais a densidade no carbânion do que nos oxigênios. Nas tabelas 5.3.1 a 5.3.4, os dados apresentados de energia de Gibbs de ativação e energia de Gibbs de reação mostram como o efeito do grupo substituinte influencia na reatividade em cada solvente avaliado (DCM, THF,  $\text{CCl}_4$  e DMF), respectivamente.

Vale ressaltar os valores de energia de Gibbs de ativação, diferentemente do que foi discutido nas seções 5.1 e 5.2, foi calculada, em fase gás, como em relação aos reagentes separados, visto que no sistema com o grupo substituinte  $p\text{-NO}_2$ , os RCs estão acima dos reagentes. Nos sistemas com  $X = \text{H}$  e  $\text{MeO}$ , os RCs não estão muito estabilizados em relação aos reagentes. Nos trabalhos de Mahmood (2015) e Sakata e colaboradores (2012), as energias de Gibbs de ativação também foram calculadas dessa forma.

**Tabela 5.3.1.** Energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) e, entre parênteses, energia de Gibbs de reação ( $\Delta_r G$ ) (ambos em  $\text{kJ mol}^{-1}$ ) das reações  $[\text{XArCHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Cl}$  ( $X = \text{H}, p\text{-MeO}$  e  $p\text{-NO}_2$ ) obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ, para os cálculos das energias

eletrônicas absolutas, e B3LYP/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação em DCM.

X	C-metilação		O-metilação (E)		O-metilação (Z)	
	DCM	Fase Gás	DCM	Fase Gás	DCM	Fase Gás
H	110,2(-120)	85,3(-48,6)	107,6(-40,7)	84,0(+24,7)	111,3(-29,0)	87,1(+38,2)
<i>p</i> -MeO	118,0(-138)	97,7(-62,4)	95,7(-57,6)	78,6(+12,5)	103,0(-44,1)	84,9(+27,6)
<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	121,5(-90,5)	114,3(+23,9)	116,4(-15,2)	110,1(+90,9)	124,9(-0,72)	119,9(+108)

Observa-se que o efeito do grupo doador aumenta a nucleofilicidade do ambiente formado pelos átomos de oxigênio, visto que para X = *p*-MeO os mecanismos da O-metilação são cineticamente mais favorecidos que o mecanismo da C-metilação em gás e em solução cerca de 20 kJ mol<sup>-1</sup>, enquanto que para X = H essa diferença é pequena (1,5 kJ mol<sup>-1</sup>). Observa-se também que o grupo ativador aumenta a exergonicidade, como previsto pela equação de Hammett (eq. 5.21). Como foi verificado na seção 5.2, o sistema ArCHNO<sub>2</sub><sup>-</sup> + CH<sub>3</sub>Cl possui o canal de reação S<sub>N</sub>2@C termodinamicamente preferencial em fase gás, porém, para X = *p*-MeO a seletividade muda na fase gás, pois os produtos da O-metilação são favorecidos cinética e termodinamicamente. Por outro lado, o grupo retirador *p*-NO<sub>2</sub>, como previsto pela equação de Hammett, eleva a barreira de energia, assim como aumenta o caráter endergônico da reação com relação ao nitronato arílico com X = H. O grupo retirador de elétrons *p*-NO<sub>2</sub> aumenta a endergonicidade da reação tanto em fase gás quanto em solução. Observa-se, portanto, que grupos desativadores do anel aromático em fase gás aumenta a tendência da seletividade para a C-metilação, uma vez que as barreiras de ativação entre os canais da reação são próximas, isto é, a barreira do mecanismo S<sub>N</sub>2@O(E) é apenas 4,2 kJ mol<sup>-1</sup> menor que para o caminho da C-metilação, enquanto o produto com isomeria E é cerca de 70 kJ mol<sup>-1</sup> mais endergônico. Em solução (DCM), apesar dos produtos serem mais estáveis que os reagentes separados, os produtos da O-metilação continuam menos estáveis com o grupo retirador de elétrons que o da C-metilação. As tabelas 5.3.2 a 5.3.4, que contém os resultados obtidos para os solventes, THF, CCl<sub>4</sub> e DMF, respectivamente, mostram tendências semelhantes às encontradas em DCM.

**Tabela 5.3.2.** Energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) e, entre parênteses, energia de Gibbs de reação ( $\Delta_r G$ ) (ambos em  $\text{kJ mol}^{-1}$ ) das reações  $[\text{XArCHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Cl}$  ( $X = \text{H}$ ,  $p\text{-MeO}$  e  $p\text{-NO}_2$ ) obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ, para os cálculos das energias eletrônicas absolutas, e B3LYP/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação em THF.

X	C-metilação		O-metilação (E)		O-metilação (Z)	
	THF	Fase Gás	THF	Fase Gás	THF	Fase Gás
H	105,4(-125)	85,3(-48,6)	103,2(-44,8)	84,0(+24,7)	106,5(-32,7)	87,1(+38,2)
<i>p</i> -MeO	113,6(-143)	97,7(-62,4)	91,4(-62,0)	78,6(+12,5)	98,2(-48,1)	84,9(+27,6)
<i>p</i> -NO <sub>2</sub>	118,0(-92,5)	114,3(+23,9)	113,0(-16,7)	110,1(+90,9)	121,6(-1,83)	119,9(+108)

Em tetracloreto de carbono, a seletividade da reação com o grupo doador (*p*-MeO) permanece favorecendo o mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2@O(E)$ , semelhante aos demais solventes. Na tabela 5.3.3, nota-se, entretanto, que, com um grupo retirador (*p*-NO<sub>2</sub>), os produtos da *O*-metilação são endergônicos em solução. Assim, grupos substituintes, na posição *para*, que são fortes retiradores de elétrons, em solvente apolar, acentuam ainda mais a endergonicidade dos produtos. Além disso, as barreiras de energia livre de ativação no sistema com o grupo substituinte *p*-NO<sub>2</sub> no solvente CCl<sub>4</sub> são ligeiramente maiores nos três canais de reação, em relação aos  $\Delta^\ddagger G$  observados em DCM, THF e DMF.

Nota-se que em DMF (tabela 5.3.4), um dos solventes empregados no trabalho de Sakata e colaboradores (2012), os produtos da *O*-metilação são mais estáveis que os reagentes separados e as barreiras de ativação são menores quando comparadas com o canal da *C*-metilação. Possivelmente, com o reagente MeOBs, empregado no trabalho de Sakata e colaboradores (2012), essas diferenças de barreira de energia e energia de reação são maiores pelas razões que discutiremos a seguir.

**Tabela 5.3.3** Energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) e, entre parênteses, energia de Gibbs de reação ( $\Delta_r G$ ) (ambos em  $\text{kJ mol}^{-1}$ ) das reações  $[\text{XArCHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Cl}$  ( $X = \text{H}$ ,  $p\text{-MeO}$  e  $p\text{-NO}_2$ ) obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ, para os cálculos das energias eletrônicas absolutas, e B3LYP/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação em  $\text{CCl}_4$ .

X	C-metilação		O-metilação (E)		O-metilação (Z)	
	$\text{CCl}_4$	Fase Gás	$\text{CCl}_4$	Fase Gás	$\text{CCl}_4$	Fase Gás
H	98,9(-99,8)	85,3(-48,6)	96,1(-22,3)	84,0(+24,7)	99,3(-9,8)	87,1(+38,2)
$p\text{-MeO}$	108,9(-117)	97,7(-62,4)	86,8(-37,8)	78,6(+12,5)	93,1(-23,7)	84,9(+27,6)
$p\text{-NO}_2$	119,4(-50,0)	114,3(+23,9)	113,2(+22,0)	110,1(+90,9)	122,2(+37,7)	119,9(+108)

**Tabela 5.3.4.** Energia de Gibbs de ativação ( $\Delta^\ddagger G$ ) e, entre parênteses, energia de Gibbs de reação ( $\Delta_r G$ ) (ambos em  $\text{kJ mol}^{-1}$ ) das reações  $[\text{XArCHNO}_2]^- + \text{CH}_3\text{Cl}$  ( $X = \text{H}$ ,  $p\text{-MeO}$  e  $p\text{-NO}_2$ ) obtidos nos níveis de teoria: M06-2X/6-31+G(d), para a obtenção das estruturas moleculares e energia térmica, M06-2X/aug-cc-pVTZ, para os cálculos das energias eletrônicas absolutas, e B3LYP/6-31+G(d) para o cálculo das energias de solvatação em DMF.

X	C-metilação		O-metilação (E)		O-metilação (Z)	
	DMF	Fase Gás	DMF	Fase Gás	DMF	Fase Gás
H	107,4(-133)	85,3(-48,6)	105,5(-51,5)	83,98(+24,7)	108,9(-39,5)	87,1(+38,2)
$p\text{-MeO}$	114,9(-151)	97,7(-62,4)	92,7(-69,4)	78,6(+12,5)	99,8(-55,4)	84,9(+27,6)
$p\text{-NO}_2$	116,4(-108)	114,3(+23,9)	112,2(-29,8)	110,1(+90,9)	120,7(-15,3)	119,9(+108)

O agente metilante  $\text{MeCl}$  tem um grupo de partida ( $\text{Cl}^-$ ) menos estável que o  $p\text{-bromo-fenil-sulfonato}$  em MeOBs, logo, a cinética da reação  $\text{XPhCHNO}_2^- + \text{MeOBs}$  com grupos substituintes ativadores e desativadores do anel na posição *para* possivelmente deve revelar maior reatividade nesses sistemas com relação aos sistemas  $\text{XPhCHNO}_2^- + \text{CH}_3\text{Cl}$ , pois, conforme observado na seção 5.2, os mecanismos considerados para a reação  $\text{PhCHNO}_2^- + \text{MeOBs}$  possuem menores barreiras de ativação e produtos mais estáveis do que em  $\text{PhCHNO}_2^- + \text{CH}_3\text{Cl}$ . Apesar de se ter obtidos neste trabalho resultados para o sistema  $\text{HPhCHNO}_2^- + \text{MeOBs}$  com um conjunto de funções de base diferente 6-311++G(d), é

provável que com um conjunto de funções de base maior os pontos estacionários da PES sejam ainda mais estáveis. O estudo do efeito do grupo substituinte do sistema com o agente metilante MeOBs ainda está em andamento e é uma das perspectivas desse trabalho.

O trabalho de Sakata e colaboradores (2012) mostra que as constantes de velocidade observadas ( $k_{\text{obs}}$ ) para os produtos da *O*-metilação (exclusivos) na reação  $\text{XPhCHNO}_2^- + \text{MeOBs}$  em DMF e solução aquosa de DMF 80% (v/v), para  $\text{X} = p\text{-MeO}$ ,  $p\text{-Me}$ ,  $m\text{-Me}$ ,  $\text{H}$ ,  $p\text{-Cl}$ ,  $m\text{-F}$ ,  $m\text{-Cl}$ ,  $p\text{-CF}_3$ ,  $m\text{-NO}_2$ , apresentam maiores valores de  $k_{\text{obs}}$  com o grupo ativador  $p\text{-MeO}$  ( $k_{\text{obs}} = 2,00 \pm 0,08 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ ) e menor com o grupo  $m\text{-NO}_2$  ( $k_{\text{obs}} = 0,301 \pm 0,006 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ ), enquanto a constante de velocidade observada para  $\text{X} = \text{H}$  foi de  $1,24 \pm 0,05 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  (SAKATA et al., 2012). Essa tendência está de acordo com as constantes de Hammett ( $\sigma$ ), em que  $\sigma_{p\text{-MeO}} = -0,29$ ,  $\sigma_{\text{H}} = 0,00$  e  $\sigma_{m\text{-NO}_2} = 0,71$  (CAREY; SUNDBERG, 2007).

Considerando o efeito do grupo substituinte (doador e retirador), o estudo computacional realizado por Sakata e colaboradores (2012) utilizando o método B3LYP/6-31+G\* para avaliar o sistema  $\text{XPhCHNO}_2^- + \text{CH}_3\text{Cl}$  mostra que a entalpia de ativação ( $\Delta^\ddagger H$ ) para o canal da *O*-metilação cresce na seguinte ordem:  $p\text{-MeO}$  (0,0) >  $\text{H}$  (4,3) >  $p\text{-NO}_2$  (33,0), em que os números são as entalpia de ativação, em  $\text{kJ mol}^{-1}$ , relativas ao grupo  $p\text{-MeO}$ . Quanto à regiosseletividade da reação com o grupo doador de elétrons  $p\text{-MeO}$ , a  $\Delta^\ddagger H$  do mecanismo  $\text{S}_{\text{N}}2@O(E)$  é  $9,2 \text{ kJ mol}^{-1}$  menor que  $\text{S}_{\text{N}}2@C$ . Contudo, o canal da *C*-metilação tem produtos mais estáveis em cerca de  $63 \text{ kJ mol}^{-1}$  que os produtos da *O*-metilação.

Note que o presente estudo foi realizado com outro parâmetro termodinâmico,  $\Delta G$ . No entanto, a ordem da reatividade observada nos canais da *O*-metilação segue ordem:  $p\text{-MeO} > \text{H} > p\text{-NO}_2$ , tanto em fase gás quanto em solução, em concordância com as observações experimentais. Quanto à regiosseletividade, os canais de reação  $\text{S}_{\text{N}}2@O$  do sistema com grupo  $p\text{-MeO}$  têm energias livres de ativação entre  $15\text{--}20 \text{ kJ mol}^{-1}$  menores que para  $\text{S}_{\text{N}}2@C$ , também em concordância com o experimento. Portanto, esse estudo com o funcional M06-2X empregando o modelo de solvatação SMD obteve bom acordo com a literatura experimental e teórica. Além disso, foi possível detectar fatores relevantes na reatividade química, especialmente o efeito do agente metilante.

## 6. Considerações Finais

No presente estudo acerca da metilação dos nitronatos, cujo enfoque foram os mecanismos  $S_N2$  e as seletividades baseadas nos diferentes caminhos possibilitados pela natureza ambidentada do nitronato, a saber, a regioseletividade  $C:O$  e estereosseletividade  $O(E):O(Z)$ , procurou-se estabelecer uma metodologia adequada para a reprodução das observações experimentais e teóricas, tanto em fase gás quanto em solução, assim como que pudesse determinar os fatores relevantes para as seletividades observadas. Assim, entre os funcionais M06-2X e B2PLYP que foram utilizados para explorar os mecanismos e seletividades nessas reações, sendo que o funcional M06-2X apresentou melhor desempenho, produzindo resultados em bom acordo com aqueles encontrados na literatura. Nesse sentido, o nível de teoria M06-2X/aug-cc-pVTZ//M06-2X/6-31+G(d) juntamente com o modelo SMD-B3LYP/6-31+G(d) para tratar de forma implícita os efeitos dos solvente é uma metodologia adequada para estudar as reações de alquil-, aril- e arilnitronatos substituídos com diferentes agentes metilantes, reproduzindo adequadamente as seletividades em solução observadas e discutidas na literatura.

A reação  $S_N2$  íon-íon investigada nesse trabalho, nitronato com trimetiloxônio, apesar de ter sido descrita adequadamente em fase gás e em solventes pouco polares (DCM e THF) ou polar (DMF), observou-se no solvente apolar  $CCl_4$  poços característicos da formação de complexos dos reagentes em solução. Também ao se empregar metodologias diferentes para esses sistemas, a seletividade da reação muda. Logo, nitronatos em reações com agentes metilantes catiônicos precisam ser explorados pela metodologia estatística RRKM e avaliados por meio de um estudo *benchmark* para se estabelecer o melhor método que a descreva.

Quanto à regioseletividade  $C:O$  nas reações dos nitronatos alquílicos em que os átomos de carbono central nos substratos são ácidos mais macios ( $CH_3I$  e  $CH_3Cl$ ), os caminhos da  $C$ -metilação são preferenciais em fase gás e em solução. Porém, nas reações com o  $CH_3Cl$ , por ser um ácido mais duro que o  $CH_3I$ , observa-se que em solução cresce a tendência para a  $O$ -metilação. Os ácidos mais duros  $MeOBs$  e  $Me_3O^+$ , nessa sequência, tem uma melhor reatividade com o oxigênio do nucleófilo ambidentado (nitronato), visto que o átomo de oxigênio é uma base mais dura por ser mais eletronegativo que o átomo de  $C$ , direcionando assim a seletividade para a  $O$ -metilação. Por outro lado, em nitronatos com grupo aromático, os produtos de  $O$ -metilação com configuração  $E$  são cineticamente preferenciais, mudando-se ligeiramente a seletividade quando a reação ocorre com o agente

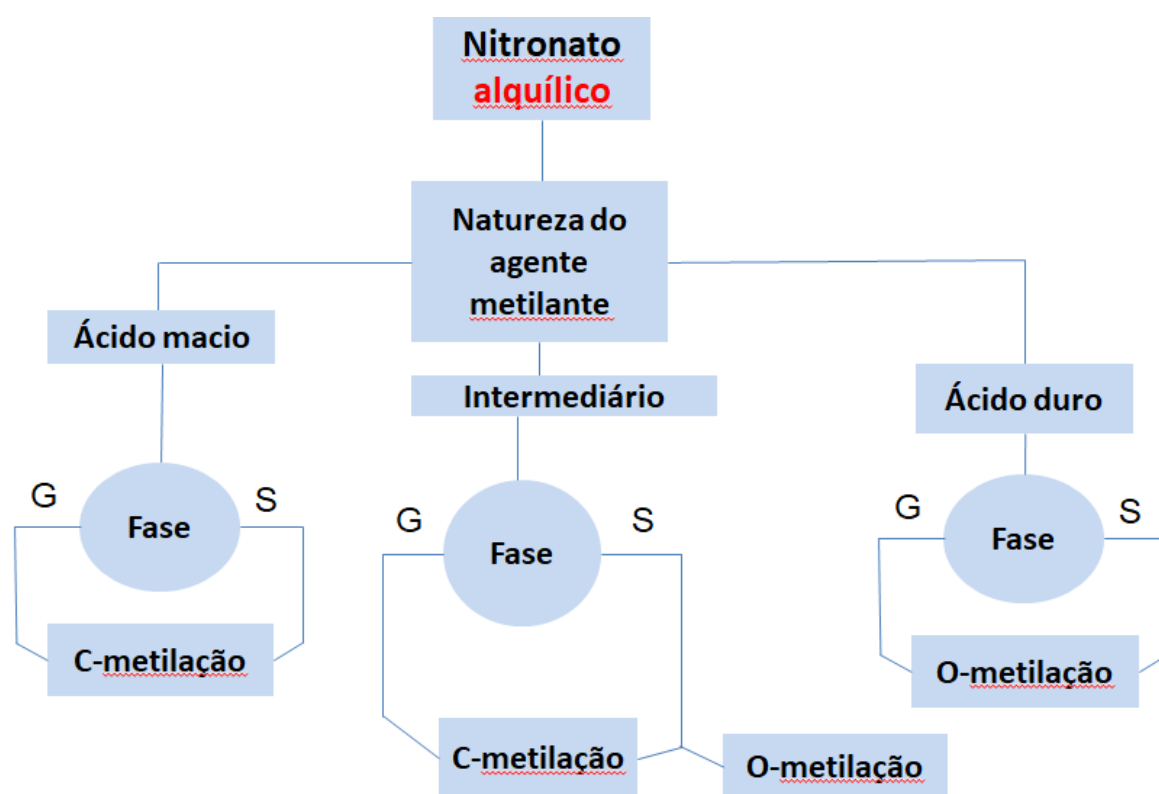
metilante CH<sub>3</sub>I em solução. Embora se verifique que os mecanismos da *O*-metilação que levam aos produtos com isomeria *Z*, para as reações com os substratos halogenados, têm maior barreira de energia de ativação que àqueles da *C*-metilação. Já a reação via *O*-metilação com MeOBs é cineticamente preferencial, além de também levar às reações exergônicas, mas não tanto quanto via *C*-metilação. Em acordo com a literatura experimental, nossos resultados apontam os produtos da *O*-metilação de arilnitronatos em solução com MeOBs como sendo exclusivos. Portanto, a metodologia estática baseada em superfícies de energia potencial é capaz de explicar a seletividade observada no experimento. Para as reações com os nitronatos substituídos, grupos doadores de elétrons (*p*-OMe) na posição *para* diminuem as barreiras de ativação comparados aos grupos retirados (*p*-NO<sub>2</sub>) e sem substituintes (X = H) nos mecanismos da *O*-metilação, aumentando as diferenças energéticas dessas barreiras comparadas com as dos mecanismos da *C*-metilação, enquanto que grupos retiradores têm efeitos contrários. Portanto, grupos doadores ligados ao anel aromático são importantes para controlar a regioseletividade nas reações. Quanto à estereosseletividade, o canal S<sub>N</sub>2@*O*(*E*) mostrou ser preferencial cineticamente e termodinamicamente em relação ao canal S<sub>N</sub>2@*O*(*Z*), contrariando a proposição obtida com o funcional B3LYP literatura.

O efeito do solvente mostrou ser importante na reatividade, pois combinado a outros fatores (agentes metilantes, grupos doadores/retiradores, e grupos R) são também responsáveis pela mudança de seletividade em relação à fase gás. Um exemplo disso é visto na reação [CH<sub>3</sub>CHNO<sub>2</sub>]<sup>-</sup> + MeCl que, em fase gás, a *C*-metilação é preferencial e em solução cresce a tendência para o mecanismo da *O*-metilação. Outro efeito do solvente marcante está associado com o aumento das barreiras de energia de ativação, principalmente em solventes polares. Sendo assim, os efeitos energéticos do solvente são importantes para controlar a cinética e termoquímica das reações.

Por fim, esse estudo abre a possibilidade de uma interação do grupo de pesquisa teórico-computacional com grupos experimentais visto que nucleófilos ambidentados como os ânions derivados dos nitrocompostos são amplamente utilizados devido à sua versatilidade, sendo importantes intermediários em reações de síntese para formar ligação C–C e C–O. Também, é cada vez mais crescente na atualidade o aporte computacional às pesquisas experimentais e essa interação teoria/experimento vem se mostrando cada vez mais forte, visto que as metodologias computacionais têm explorado propriedades que, muitas vezes, não são capazes de serem estudadas experimentalmente, além de ter uma capacidade preditiva e elucidativa para o experimento. Esse estudo gera perspectivas importantes na continuidade

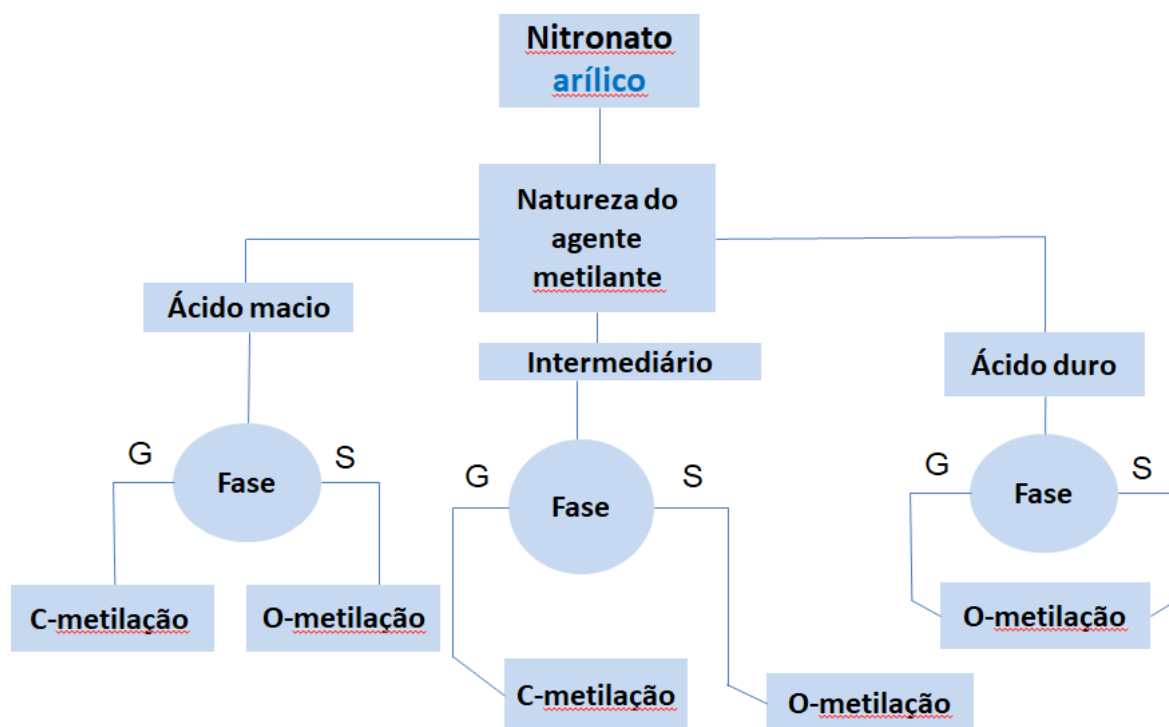
de estudos desses sistemas, não só de forma computacional, mas também experimental. De imediato, por exemplo, para a reação  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^- + \text{Me}_3\text{O}^+$ , devido à alta estabilização dos complexos dos reagentes em determinados tipos de solvente, a barreira da reação reversa é muito alta e, portanto, um equilíbrio entre os complexos dos reagentes e os reagentes possivelmente não ocorrerá. Assim, um tratamento adequado para tais previsões, entretanto, deve ser feito por meio da teoria RRKM. Também o estudo do efeito do grupo substituinte do sistema com o agente metilante MeOBs ainda está em andamento e é uma das perspectivas desse trabalho.

Os esquemas das Figuras 6.1 e 6.2 sintetizam as conclusões obtidas diagramaticamente.



**Figura 6.1** Esquema de síntese das conclusões obtidas acerca das reações entre o nitronato alquílicos  $[\text{CH}_3\text{CHNO}_2]^-$  com diferentes agentes metilantes em fase gás e solvente frente aos mecanismos via C-metilação ou O-metilação.





**Figura 6.2** Esquema de síntese das conclusões obtidas acerca das reações entre o nitronato arílico  $[\text{ArCHNO}_2]^-$ , com diferentes agentes metilantes em fase gás e solvente frente aos mecanismos via *C*-metilação ou *O*-metilação.

## 7. Referências bibliográficas

- ALLEN, F. H. et al. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, n. 12, p. S1, 1987.
- ALMERINDO, G. I.; PLIEGO, J. R. Ab initio study of the SN2 and E2 mechanisms in the reaction between the cyanide ion and ethyl chloride in dimethyl sulfoxide solution. **Organic Letters**, v. 7, n. 9, p. 1821–1823, 2005.
- ANSLYN, E. V.; DOUGHERTY, D. A. **Modern Physical Organic Chemistry**, University Science Books. USA: University Science Books, 2006.
- AYERS, P. W.; PARR, R. G.; PEARSON, R. G. Elucidating the hard/soft acid/base principle: A perspective based on half-reactions. **Journal of Chemical Physics**, v. 124, n. 19, 2006.
- BAER, T.; HASE, W. L. **Unimolecular Reaction Dynamics Theory and Experiments**. New York: Oxford University Press, Inc., 1996.
- BARLOW, S. E.; VAN DOREN, J. M.; BIERBAUM, V. M. The Gas-Phase Displacement Reaction of Chloride Ion with Methyl Chloride as a Function of Kinetic Energy. **Journal of the American Chemical Society**, v. 110, n. 21, p. 7240–7242, 1988.
- BECKE, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. **Physical Review A**, v. 38, n. 6, p. 3098–3100, 1988.
- BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. **The Journal of Chemical Physics**, v. 98, n. 7, p. 5648–5652, 1993.
- BENTO, A. P.; SOLA, M.; BICKELHAUP, F. M. E2 and SN2 Reactions of X<sup>-</sup> + CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>X (X = F, Cl); an ab Initio and DFT Benchmark Study. **Journal of Chemical Theory and computation**, v. 4, n. 6, p. 929–940, 2008.
- BENTO, P.; BICKELHAUPT, F. M. Nucleophilicity and Leaving-Group Ability in Frontside and Backside SN2 Reactions. **J. Org. Chem.**, v. 73, p. 7290–7299, 2008.
- BERSON, J. A. Kinetics, thermodynamics, and the problem of selectivity: The maturation of an idea. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 45, n. 29, p. 4724–4729, 2006.
- BODENBINDER, M. et al. A Gas-Phase and Matrix Isolation Study of the Equilibrium CH<sub>3</sub>ONO (cis) ⇌ CH<sub>3</sub>ONO (trans) by FTIR Spectroscopy. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 98, n. 26, p. 6441–6444, 1994.

- BOHME, D. K.; YOUNG, L. B. Kinetic Studies of the Reactions of Oxide, Hydroxide, Alkoxide, Phenyl, and Benzylic Anions with Methyl Chloride in the Gas Phase at 22.5°. **Journal of the American Chemical Society**, v. 92, n. 25, p. 7354–7358, 1970.
- BOYS, S. F. Electronic Wave Functions. I. A General Method of Calculation for the Stationary States of Any Molecular System. **Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences**, v. 200, n. 1063, p. 542–554, 1950.
- BRAUMAN, J. I. Some historical background on the double-well potential model. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 30, n. 12, p. 1649–1651, 1995.
- BRAUMAN, J. I.; BLAIR, L. K. Gas-Phase Acidities of Alcohols. **Journal of the American Chemical Society**, v. 92, n. 20, p. 5986–5992, 1970.
- BREUER, E.; AURICH, H. G.; NIELSEN, A. **Nitrones, nitronates and nitroxides**. New York: John Wiley & Sons, Inc, 1989.
- CANCÈS, E.; MENNUCCI, B.; TOMASI, J. A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to Isotropic and anisotropic dielectrics. **Journal of Chemical Physics**, v. 107, n. 8, p. 3032–3041, 1997.
- CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms**. Fifth ed. New York: Springer, 2007.
- CHABINYC, M. L. et al. Gas-Phase Ionic Reactions: Dynamics and Mechanism of Nucleophilic Displacements. **Science**, v. 279, n. March, 1998.
- ČÍŽEK, J. On the Correlation Problem in Atomic and Molecular Systems. Calculation of Wavefunction Components in Ursell-Type Expansion Using Quantum-Field Theoretical Methods. **The Journal of Chemical Physics**, v. 45, n. 11, p. 4256–4266, 1966.
- CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**. second ed. New York: Oxford University Press, 2012.
- COHEN, A. J.; MORI-SÁNCHEZ, P.; YANG, W. Challenges for density functional theory. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 1, p. 289–320, 2012.
- COUTINHO, K.; MORGON, N. H. **Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular**. 1ª ed. São Paulo: livraria da Física, 2007.
- CRAMER, C. J. **Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models**. Second ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2004.
- CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Implicit Solvation Models: Equilibria, Structure, Spectra, and Dynamics. **Chemical Reviews**, v. 99, n. 8, p. 2161–2200, 1999.
- CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Solvation Thermodynamics and the Treatment of

- Equilibrium and Nonequilibrium Solvation Effects by Models Based on Collective Solvent Coordinates. In: REDDY, M. R.; ERION, M. D. (Eds.). **Free Energy Calculations in Rotational Drug Design**. New York ed. [s.l.] Kluwer/Plenum, 2001. p. 63–95.
- CRUTCHFIELD, F. E.; GIBSON, J. A.; HALL, J. L. Dielectric Constant and Refractive Index from 20 to 35° and Density at 25° for the System Tetra-hydrofuran-Water. **Journal of the American Chemical Society**, v. 75, n. 23, p. 6044–6045, 1953.
- D'ANGELO, J. Tetrahedron report number 25. Ketone enolates: regiospecific preparation and synthetic uses. **Tetrahedron**, v. 32, n. 24, p. 2979–2990, 1976.
- DA HORA, G. C. A.; LONGO, R. L.; DA SILVA, J. B. P. Calculations of structures and reaction energy profiles of As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and As<sub>4</sub>O<sub>6</sub> species by quantum chemical methods. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 112, n. 20, p. 3320–3324, 2012.
- DAVIDSON, E. R.; FELLER, D. Basis Set Selection for Molecular Calculations. **Chemical Reviews**, v. 86, n. 4, p. 681–696, 1986.
- DE CARVALHO, L. P. et al. Chemoselective oxidation of unsaturated organosulfur, selenium and phosphorus compounds by molybdenum oxodiperoxo complexes: A computational investigation. **Inorganica Chimica Acta**, v. 467, p. 351–357, 2017.
- DE SOUZA, M. A. F. et al. Selectivity and mechanisms driven by reaction dynamics: The case of the gas-phase OH<sup>-</sup> + CH<sub>3</sub>ONO<sub>2</sub> reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 134, n. 46, p. 19004–19010, 2012.
- DE SOUZA, M. A. F. et al. Dynamic effects dictate the mechanism and selectivity of dehydration-rearrangement reactions of protonated alcohols [Me<sub>2</sub>(R)CCH(OH<sub>2</sub>)Me]<sup>(+)</sup> (R=Me, Et, iPr) in the gas phase. **Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)**, v. 20, n. 42, p. 13742–13754, 2014.
- DE SOUZA, M. A. F. et al. Revisiting the concept of the (a)synchronicity of diels-alder reactions based on the dynamics of quasiclassical trajectories. **Journal of Computational Chemistry**, v. 37, n. 8, p. 701–711, 2016.
- DENMARK, S. E.; COTTELL, J. J. Nitronates. In: PADWA, A.; PEARSON, W. H. (Eds.). . **Synthetic applications of 1,3-dipolar cycloaddition chemistry toward heterocycles and natural products**. Frist ed. New York: ohn Wiley & Sons, Inc., 2002. v. 59.
- DEPUY, C. H. et al. Gas-Phase S<sub>N</sub>2 and E2 Reactions of Alkyl Halides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 112, n. 24, p. 8650–8655, 1990.
- DOS SANTOS, V. M. L. et al. Thermochemistry of biodiesel oxidation reactions: A DFT

- study. **Fuel**, v. 90, n. 2, p. 811–817, 2011.
- EVANS, M. G.; POLANYI, M. Some applications of the transition state method to the calculation of reaction velocities, especially in solution. **Transactions of the Faraday Society**, v. 31, p. 875–894, 1935.
- FERGUSON, E. E.; MOESMAN, M. Measurement of the thermal energy reaction  $\text{NO}_2^+ + \text{NO} \rightarrow \text{NO}^+ + \text{NO}_2$ . **Chemical Physics Letters** v. 4, n. 2, p. 73–74, 1969.
- FORESMAN, J. B.; FRISCH, A. **Exploring Chemistry With Electronic Structure Methods**. Second ed. Pittsburgh: Gaussian, Inc. Pittsburgh, PA, 1996.
- FRANCL, M. M. et al. Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements. **The Journal of Chemical Physics**, v. 77, n. 7, p. 3654–3665, 1982.
- FRANKLIN, J. L. **Ion-Molecule Reactions**. First Edit ed. New York: PLENUM PRESS, 1972. v. 1
- FRIDGEN, T. D. et al. Potential energy surfaces for gas-phase  $\text{S}_{\text{N}}2$  reactions involving nitriles and substituted nitriles. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 109, n. 33, p. 7519–7526, 2005.
- FRISCH, A.; NIELSEN, A. B.; HOLDER, A. J. **GaussView**, Pittsburgh, 2000.
- FRISCH, M. J. et al. **Gaussian 09, Revision A.02, Gaussian Inc.**, Wallingford CT, 2009.
- FRISCH, M. J.; POPLE, J. A.; BINKLEY, J. S. Self-consistent molecular orbital methods 25. Supplementary functions for Gaussian basis sets. **The Journal of Chemical Physics**, v. 80, n. 7, p. 3265–3269, 1984.
- GARVER, J. M. et al. A direct comparison of reactivity and mechanism in the gas phase and in solution. **Journal of the American Chemical Society**, v. 132, n. 11, p. 3808–3814, 2010.
- GLEAVE, J. L.; HUGHES, E. D.; INGOLD, C. K. Mechanism of Substitution at a Saturated Carbon Atom. Part III. Kinetics of the Degradations of Sulphonium Compounds. **Journal of the Chemical Society**, n. 236, p. 3, 1935.
- GONZALES, J. M. et al. Assessment of density functional theory for model  $\text{S}_{\text{N}}2$  reactions:  $\text{CH}_3\text{X} + \text{F}^-$  ( $\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{CN}, \text{OH}, \text{SH}, \text{NH}_2, \text{PH}_2$ ). **Journal of Physical Chemistry A**, v. 105, n. 50, p. 11327–11346, 2001.
- GRIMME, S. Semiempirical hybrid density functional with perturbative second-order correlation. **Journal of Chemical Physics**, v. 124, n. 3, 2006.
- GRONERT, S. Mass spectrometric studies of organic ion/molecule reactions. **Chemical**

- Reviews**, v. 101, n. 2, p. 329–360, 2001.
- HALKIER, A. et al. Basis-set convergence in correlated calculations on Ne, N<sub>2</sub>, and H<sub>2</sub>O. **Chemical Physics Letters**, v. 286, n. 3–4, p. 243–252, 1998.
- HAMMETT, L. P. The Effect of Structure upon the Reactions of Organic Compounds. Benzene Derivatives. **Journal of the American Chemical Society**, v. 59, n. 1, p. 96–103, 1937.
- HAMMOND, G. S. A Correlation of Reaction Rates. **Journal of the American Chemical Society**, v. 77, n. 2, p. 334–338, 1955.
- HARRISON, A.G.; THYNNE, J. C. J. Concurrent ion-molecule reactions. III. Reactions in mixtures of HCl and HCN with D<sub>2</sub> and CD<sub>4</sub>. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 45, 1967.
- HASE, W. L. Simulations of Chemical Reactions: Applications to S<sub>N</sub>2 Nucleophilic Substitution. v. 266, n. 5187, p. 998–1002, 1994.
- HAY, P. J.; WADT, W. R. Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for the transition metal atoms Sc to Hg. **The Journal of Chemical Physics**, v. 82, n. 1, p. 270–283, 1985.
- HEHRE, W. J.; DITCHFIELD, K.; POPLE, J. A. Self-consistent molecular orbital methods. XII. Further extensions of gaussian-type basis sets for use in molecular orbital studies of organic molecules. **The Journal of Chemical Physics**, v. 56, n. 5, p. 2257–2261, 1972.
- HEHRE, W. J.; STEWART, R. F.; POPLE, J. A. Self-consistent molecular-orbital methods. I. Use of gaussian expansions of slater-type atomic orbitals. **The Journal of Chemical Physics**, v. 51, n. 6, p. 2657–2664, 1969.
- HENRIKSEN, N. E.; HANSEN, F. Y. **Theories of Molecular Reaction Dynamics The Microscopic Foundation of Chemical Kinetics**. First ed. New York: Oxford University Press, 2008.
- HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. **Physical Review**, v. 36, n. 3 B, p. B864–B871, 1964.
- HSU, C.-P.; SONG, X.; MARCUS, R. A. Time-Dependent Stokes Shift and Its Calculation from Solvent Dielectric Dispersion Data. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 101, n. 14, p. 2546–2551, 1997.
- HUGHES, D.; INGOLD, C. K. Mechanism of Substitution at a Saturated Carbon Atom. Part I V . A Discussion of Constitutional and Solvent Effects on the Mechanism, Kinetics, Velocity, and Orientation of Substitution. **Journal of the Chemical Society**, v. 55, n. 1,

- p. 244–255, 1935.
- INGROSSO, F.; MENNUCCI, B.; TOMASI, J. Quantum mechanical calculations coupled with a dynamical continuum model for the description of dielectric relaxation: Time dependent Stokes shift of coumarin C153 in polar solvents. **Journal of Molecular Liquids**, v. 108, n. 1–3, p. 21–46, 2003.
- IOFFE, S. L. Nitronates. In: FEUER, H. (Ed.). **Nitrile Oxides, Nitromes, and Nitronates in organic synthesis**. Second ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc, 2008.
- JENSEN, F. **Introduction to Computational Chemistry**. Third ed. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, 2017.
- JENSEN, K. J. **Introduction to Computational Chemistry**. Second ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2007.
- JOHNSTONE, R. A. W. et al. Bond energy/bond order relationships for N-O linkages and a quantitative measure of ionicity: The role of nitro groups in hydrogen-bonding. **Arkivoc**, v. 2010, n. 5, p. 142–169, 2010.
- KAHN, K.; BRUCE, T. C. Comparison of Reaction Energetics and Leaving Group Interactions during the Enzyme-Catalyzed and Uncatalyzed Displacement of Chloride from Haloalkanes. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 107, n. 28, p. 6876–6885, 2003.
- KASSEL, L. S. Studies in Homogenous Gas Reactions II Introduction of Quantum Theory. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 32, n. 7, p. 1065–1079, 1928.
- KATO, S. et al. Gas-Phase Ion–Molecule Reactions of Small Nitroalkanes and Their Deprotonated Anions. **European Journal of Mass Spectrometry**, v. 10, n. 2, p. 225–231, 2004.
- KATRITZKY, A. R.; BRYCKI, B. E. The mechanisms of nucleophilic substitution in aliphatic compounds. **Chemical Society Reviews**, v. 19, n. 2, p. 83–105, 1990.
- KOHN, W.; BECKE, A. D.; PARR, R. G. Density functional theory of electronic structure. **Journal of Physical Chemistry**, v. 100, n. 31, p. 12974–12980, 1996.
- KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. **Physical Review**, v. 140, n. 4A, p. A1133–A1138, 1965.
- KORNBLUM, N.; BROWN, R. A. The Synthesis and Characterization of Nitronic Esters. **Journal of the American Chemical Society**, v. 86, n. 13, p. 2681–2687, 1964.
- LAERDAHL, J. K.; UGGERUD, E. Gas phase nucleophilic substitution. **International Journal of Mass Spectrometry**, v. 214, n. 3, p. 277–314, 2002.

- LAILER, K. J. **Chemical Kinetics**. Third Edit ed. Índia: Pearson Education Inc., 1987.
- LAILER, K. J.; KLNG, M. C. The Development of Transition-State Theory. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 87, n. 15, p. 2657–2664, 1983.
- LANGRETH, D. C.; PERDEW, J. P. Theory of nonuniform electronic systems. I. Analysis of the gradient approximation and a generalization that works. **Physical Review B**, v. 21, n. 12, p. 5469–5493, 1980.
- LEADER, G. R.; GORMLEY, J. F. The Dielectric Constant of N-Methylamides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 73, n. 12, p. 5731–5733, 1951.
- LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. **Physical Review B**, v. 37, n. 2, p. 785–789, 1988.
- LEVINE, R. D. **Molecular Reaction Dynamics**. First ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2005.
- LINTON, B. R.; GOODMAN, M. S.; HAMILTON, A. D. Nitronate anion recognition and modulation of ambident reactivity by hydrogen-bonding receptors. **Chemistry - A European Journal**, v. 6, n. 13, p. 2449–2455, 2000.
- LIU, L. et al. Hammett equation and generalized Pauling's electronegativity equation. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, v. 44, n. 2, p. 652–657, 2004.
- LOURDERAJ, U.; HASE, W. L. Theoretical and computational studies of non-RRKM unimolecular dynamics. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 113, n. 11, p. 2236–2253, 2009.
- LUZZIO, F. A. The Henry reaction: recent examples. **Tetrahedron**, v. 57, n. 533, p. 915–945, 2001.
- MAHMOOD, A. **Computational Investigations of Reactivity and Selectivity of Methylation of Nitronates  $[R^1R^2CNO_2]^-$** . Recife: UFPE, 2015.
- MAHMOOD, A.; LONGO, R. L. Structural and relative energy assessments of DFT functionals and the MP2 method to describe the gas phase methylation of nitronates:  $[R^1R^2CNO_2]^- + CH_3I$ . **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 18, n. 25, p. 17062–17070, 2016.
- MAHMOOD, A.; TEIXEIRA, E. S.; LONGO, R. L. Understanding the Reactivity and Regioselectivity of Methylation of Nitronates  $[R^1R^2CNO_2]^-$  by  $CH_3I$  in the Gas Phase. **Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 16, p. 8198–8205, 2015.



- MAKSYUTENKO, P. et al. Lyman  $\alpha$  photolysis of solid nitromethane ( $\text{CH}_3\text{NO}_2$ ) and  $\text{D}_3$ -nitromethane ( $\text{CD}_3\text{NO}_2$ ) - Untangling the reaction mechanisms involved in the decomposition of model energetic materials. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 17, n. 11, p. 7514–7527, 2015.
- MALLINSON, P. D. The microwave spectrum of  $\text{CH}_2\text{DI}$ . **Journal of Molecular Spectroscopy**, v. 55, n. 1, p. 94–107, 1975.
- MANIKANDAN, P.; ZHANG, J.; HASE, W. L. Chemical dynamics simulations of  $\text{X}^- + \text{CH}_3\text{Y} \rightarrow \text{XCH}_3 + \text{Y}^-$  gas-phase  $\text{S}_{\text{N}}2$  nucleophilic substitution reactions. Nonstatistical dynamics and nontraditional reaction mechanisms. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 116, n. 12, p. 3061–3080, 2012.
- MARCUS, R. A. Unimolecular dissociations and free radical recombination reactions. **The Journal of Chemical Physics**, v. 20, n. 3, p. 359–364, 1952.
- MARENICH, A. V.; CRAMER, C. J.; TRUHLAR, D. G. Universal solvation model based on solute electron density and on a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 113, n. 18, p. 6378–6396, 2009.
- MAYR, H.; BREUGST, M.; OFIAL, A. R. Farewell to the HSAB treatment of ambident reactivity. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 50, n. 29, p. 6470–6505, 2011.
- MENNUCCI, B.; CAMMI, R. **Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Applications**. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2007.
- MENNUCCI, B.; CANCELÈS, E.; TOMASI, J. Evaluation of Solvent Effects in Isotropic and Anisotropic Dielectrics and in Ionic Solutions with a Unified Integral Equation Method: Theoretical Bases, Computational Implementation, and Numerical Applications. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 101, n. 49, p. 10506–10517, 1997.
- MERRILL, G. N.; GRONERT, S.; KASS, S. R. Systematic study of the potential energy surface for the base-induced elimination reaction of fluoride ion with ethyl fluoride using density functional theory. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 101, n. 2, p. 208–218, 1997.
- MØLLER, C.; PLESSET, M. S. Note on an approximation for many-electrons systems. **Physical Review**, v. 46, n. 1, p. 618–622, 1934.
- MOSELEY, J. T; GATLAND, I. R.; MARTIN, D. W.; MCDANIEL, E. W. Measurement of

- Transport Properties of Ions in Gases; Results for  $K^+$  Ions in  $N_2$ . **PHYSICAL REVIEW**, v. 178, 1969.
- OCHRAN, R. A.; UGGERUD, E.  $S_N2$  reactions with allylic substrates-Trends in reactivity. **International Journal of Mass Spectrometry**, v. 265, n. 2–3, p. 169–175, 2007.
- OLMSTEAD, W. N.; BRAUMAN, J. I. Gas-phase nucleophilic displacement reactions. **Journal of the American Chemical Society**, p. 4219–4228, 1977.
- ONO, N. **The Nitro Group in Organic Synthesis**. New York: Wiley-VCH, 2001.
- ONSAGER, L. Electric Moment of Molecule in Liquids. **Journal of American Chemical Society**, v. 58, p. 1486–1493, 1936.
- PARKER, V. D.; LI, Z.; HAO, W. Is the Single-Transition-State Model Appropriate for the Fundamental Reactions of Organic Chemistry? Experimental Methods and Data Treatment, Pertinent Reactions, and Complementary Computational Studies. In: **Advances in Physical Organic Chemistry**. New York: Elsevier Ltd, 2014.
- PASCUAL-AHUIR, J. L.; SILLA, E. GEPOL: An improved description of molecular surfaces. I. Building the spherical surface set. **Journal of Computational Chemistry**, v. 11, n. 9, p. 1047–1060, 1990.
- PEACH, M. J. G. et al. Assessment of a Coulomb-attenuated exchange-correlation energy functional. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 8, n. 5, p. 558–562, 2006.
- PEARSON, R. G. Hard and Soft Acids and Bases. **Journal of the American Chemical Society**, v. 85, n. 22, p. 3533–3539, 1963.
- PECHUKAS, P. Transition State Theory. **Annual Review of Physical Chemistry**, v. 32, n. 1, p. 159–177, 1981.
- PELLERITE, M. J.; BRAUMAN, J. I. Intrinsic Barriers in Nucleophilic Displacements. **Journal of the American Chemical Society**, v. 102, n. 19, p. 5993–5999, 1980.
- PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. **Physical Review Letters**, v. 77, n. 18, p. 3865–3868, 1996.
- PETERSON, K. A. et al. On the spectroscopic and thermochemical properties of ClO, BrO, IO, and their anions. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 110, n. 51, p. 13877–13883, 2006.
- PLIEGO, J. R.; RIVEROS, J. M. Theoretical study of the gas-phase reaction of fluoride and chloride ions with methyl formate. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 106, n. 2, p. 371–378, 2002.
- POPLE, J. A.; SEEGER, R.; KRISHNAN, R. Variational configuration interaction methods

- and comparison with perturbation theory. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 12, n. 11 S, p. 149–163, 1977.
- PROENZA, Y. G. et al. Assessment of density-functionals for describing the  $X^- + \text{CH}_3\text{ONO}_2$  gas-phase reactions with  $X = \text{F}, \text{OH}, \text{CH}_2\text{CN}$ . **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 16, n. 48, p. 26769–26778, 2014.
- PROENZA, Y. G.; DE SOUZA, M. A. F.; LONGO, R. L. Dynamical Bifurcation in Gas-Phase  $\text{XH}^- + \text{CH}_3\text{Y}$   $\text{S}_{\text{N}}2$  Reactions: The Role of Energy Flow and Redistribution in Avoiding the Minimum Energy Path. **Chemistry - A European Journal**, v. 22, n. 45, p. 16220–16229, 2016.
- PROENZA, Y. G.; DE SOUZA, M. A. F.; LONGO, R. L. Mechanism and selectivity of  $X^- + \text{CH}_3\text{ONO}_2$  ( $X = \text{NCCH}_2, \text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}_2,$  and  $\text{PhCH}_2$ ) multichannel gas phase reactions. **International Journal of Mass Spectrometry**, v. 418, p. 140–147, 2017.
- REICHARDT, C. **Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry**. 3rd. ed. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2003.
- RICCI, A. Reaction of  $\text{CH}_3\text{NO}_3$  with resonance stabilized anions the gas-phase counterpart of alkyl nitrate nitration in solution. **International Journal of Mass Spectrometry and Ion Processes**, v. 164, n. 1–2, p. 121–131, 1997.
- RICE, O. K.; RAMSPERGER, H. C. Theories of unimolecular Gas Reactions at low pressures. II. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 50, n. 1617, p. 617–619, 1928.
- RIVEROS, J. M. et al. Recent advances in the energetics and mechanisms of gas-phase ionic reactions. **Pure & Applied Chemistry**, v. 70, n. 10, p. 1969–1976, 1998.
- RIVEROS, J. M.; MARÍA JOSÉ, S.; TAKASHIMA, K. Gas-phase Nucleophilic Displacement Reactions. **Advances in Physical Organic Chemistry**, v. 21, p. 197–240, 1985.
- ROSINI, G. The Henry (Nitroaldol) Reaction. In: TROST, B. M.; FLEMING, I. (Eds.). **Comprehensive Organic Synthesis Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry**. First ed. New York: PERGAMON PRESS, 1991. v. 2p. 321–340.
- ROUX, B.; SIMONSON, T. Implicit solvent models. **Biophysical Chemistry**, v. 78, n. 1–2, p. 1–20, 1999.
- ROY, S.; GOEDECKER, S.; HELLMANN, V. Bell-Evans-Polanyi principle for molecular dynamics trajectories and its implications for global optimization. **Physical Review E - Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics**, v. 77, n. 5, p. 1–5, 2008.
- SAKATA, T. et al. Origin of regioselectivity in the reactions of nitronate and enolate

- ambident anions. **The Journal of organic chemistry**, v. 77, n. 23, p. 10738–44, 2012.
- SCHORNACK, L. G.; ECKERT, C. A. The effect of pressure on the density and dielectric constant of polar solvents. **Journal of Physical Chemistry**, v. 74, n. 15, p. 3014–3020, 1970.
- SLATER, J. C. Atomic Shielding Constants. **Physical Review**, v. 36, p. 57–64, 1930.
- SMITH, M. B. .; MARCH, J. **March's Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and Structure**. 6th. ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc, 2007.
- SOLOMONS, T.W.G; FRYHLE, C. **Organic Chemistry**. New Jersey: JOHN WILEY & SONS, INC, 2011.
- STEPHENS, P. J. et al. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. **The Journal of Physical Chemistry**, v. 98, n. 45, p. 11623–11627, 1994.
- SZABO, A.; OSTLUND, N. S. **Modern Quantum Chemistry Introduction to advanced electronic Structure Theory**. First ed. New York: Dover publications, Inc., 1966.
- TABOLIN, A. A. et al. Recent Advances in the Synthesis and Chemistry of Nitronates. **Synthesis (Germany)**, v. 49, n. 15, p. 3255–3268, 2017.
- TOMASI, J.; MENNUCCI, B.; CAMMI, R. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. **Chemical Reviews**, v. 105, n. 8, p. 2999–3093, 2005.
- TOMASI, J.; MENNUCCI, B.; CANCE`S, E. The IEF version of the PCM solvation method: An overview of a new method addressed to study molecular solutes at the QM ab initio level. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 464, n. 1–3, p. 211–226, 1999.
- TONDO, D. W.; PLIEGO, J. R. Modeling protic to dipolar aprotic solvent rate acceleration and leaving group effects in SN2 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, n. 3, p. 507–511, 2005.
- TORRENT-SUCARRAT, M. et al. On the applicability of local softness and hardness. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 12, n. 5, p. 1072–1080, 2010.
- TRUHLAR, D. G.; GARRETT, B. C.; KLIPPENSTEIN, S. J. Current status of transition-state theory. **Journal of Physical Chemistry**, v. 100, n. 31, p. 12771–12800, 1996.
- TRUHLAR, D. G.; HASE, W. L.; HYNES, J. T. Current Status of Transition-State Theory. **The Journal of physical Chemistry**, v. 87, n. 15, p. 2664–2682, 1983.
- UPADHYAY, S. K. **Chemical Kinetics and Reaction Dynamics**. New Delhi: Anamaya,

2006. v. 91
- VAYNER, G. et al. Steric retardation of  $S_N2$  reactions in the gas phase solution. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 29, p. 9054–9058, 2004.
- WAGNER, H.-U.; BOCHE, G. 84. Nitrocyclopropyl-Anion: A Triplet Ground State Molecule? **Helvetica Chimica Acta**, v. 66, n. 84, p. 842–844, 1983.
- WIBERG, K. B. et al. Origin of the inversion of the acidity order for haloacetic acids on going from the gas phase to solution. **Journal of Physical Chemistry A**, v. 104, n. 32, p. 7625–7628, 2000.
- WIGNER, E. The Transition State Method. **Trans. Faraday Soc.**, p. 29–41, 1937.
- WILLIAMS, A. **Free Energy Relationships in Organic and Bio-Organic Chemistry by Andrew Williams**. First ed. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2003.
- WOON, D. E.; DUNNING, T. H. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. IV. Calculation of static electrical response properties. **The Journal of Chemical Physics**, v. 100, n. 4, p. 2975–2988, 1994.
- WRIGHT, M. R. **An Introduction to Chemical Kinetics**. England: John Wiley & Sons, Ltd, 2004. v. 8
- XIE, J.; ZHANG, J.; HASE, W. L. Is there hydrogen bonding for gas phase  $S_N2$  pre-reaction complexes? **International Journal of Mass Spectrometry**, v. 378, p. 14–19, 2015.
- YU, F. Assessment of ab initio MP2 and density functionals for characterizing the potential energy profiles of the  $S_N2$  reactions at N center. **Journal of Computational Chemistry**, v. 33, n. 15, p. 1347–1352, 2012.
- ZAHN, S.; MACFARLANE, D. R.; IZGORODINA, E. I. Assessment of Kohn-Sham density functional theory and Møller-Plesset perturbation theory for ionic liquids. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 15, n. 32, p. 13664–13675, 2013.
- ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. **Journal of Chemical Physics**, v. 125, n. 19, 2006.
- ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 120, n. 1–3, p. 215–241, 2008.
- ZIEGLER, T. Approximate Density Functional Theory As a Practical Tool in Molecular

Energetics and Dynamics. **Chemical Reviews**, v. 91, n. 5, p. 651–667, 1991.