

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA**

Programa de Pós-Graduação em Química

FRANCISCO WANDERSON MOREIRA RIBEIRO

**ESTUDO DE REAÇÕES CATALÍTICAS POR
ESPECTROSCOPIA DE AÇÃO E MOBILIDADE IÔNICA
ACOPLADAS À ESPECTROMETRIA DE MASSAS**

Versão da Tese Corrigida

São Paulo
Data do Depósito na SPG:
08/06/2022

FRANCISCO WANDERSON MOREIRA RIBEIRO

**ESTUDO DE REAÇÕES CATALÍTICAS POR ESPECTROSCOPIA DE AÇÃO E
MOBILIDADE IÔNICA ACOPLADAS À ESPECTROMETRIA DE MASSAS**

*Tese apresentada ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo para obtenção do
Título de Doutor em Química.*

Orientador: Prof. Dr. Thiago Carita Correra.

São Paulo
2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica elaborada eletronicamente pelo autor, utilizando o programa desenvolvido pela Seção Técnica de Informática do ICMC/USP e adaptado para a Divisão de Biblioteca e Documentação do Conjunto das Químicas da USP

Bibliotecária responsável pela orientação de catalogação da publicação:
Marlene Aparecida Vieira - CRB - 8/5562

M482e Moreira Ribeiro, Francisco Wanderson
ESTUDO DE REAÇÕES CATALÍTICAS POR ESPECTROSCOPIA
DE AÇÃO E MOBILIDADE IÔNICA ACOPLADAS À
ESPECTROMETRIA DE MASSAS / Francisco Wanderson
Moreira Ribeiro. - São Paulo, 2022.
139 p.

Tese (doutorado) - Instituto de Química da
Universidade de São Paulo. Departamento de Química
Fundamental.
Orientador: Correra, Thiago Carita

1. Espectrometria de massas. 2. espectroscopia
de ions. 3. reações de ciclização. 4. diferenciação de
isômeros. 5. mobilidade iônica. I. T. II. Correra,
Thiago Carita, orientador.



Universidade de São Paulo
Instituto de Química

"Estudo de reações catalíticas por espectroscopia de ação e mobilidade iônica acopladas à espectrometria de massas"

FRANCISCO WANDERSON MOREIRA RIBEIRO

Tese de Doutorado submetida ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutor em Ciências - no Programa de Química.

Prof. Dr. Thiago Carita Correra
(Orientador e Presidente)

APROVADO(A) POR:

Prof. Dr. Erick Leite Bastos
IQ - USP

Prof. Dr. Antonio Eduardo Miller Crotti
FFCLRP - USP

Prof. Dr. Alessandro Rodrigues
UNIFESP - DIADEMA

SÃO PAULO
30 de junho de 2022

Para minha Família

AGRADECIMENTOS

A elaboração desta tese envolveu a contribuição de muitas pessoas sem as quais a realização desta pesquisa seria impossível.

A todos que, direta e indiretamente, contribuíram para realização deste trabalho, meu muito obrigado.

Aos meus primeiros mestres, meus pais Otávio e Dejanira.

Aos meus irmãos, Washington, Wellington e Alexandra por acreditarem em mim.

À minha namorada, Alana Maria, por todo o apoio ao longo desses anos, e por toda a sua paciência.

Ao Prof. Dr. Thiago Carita Correra, pela paciência do orientador, pela competência do pesquisador, exemplos para mim.

Ao Prof. Dr. Scott J. McIndoe, por todo o auxílio e ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Alessandro Rodrigues, pelo suporte que foi fundamental para que esta tese se tornasse possível.

Aos meus colegas do Laboratório MCPL, especialmente minha grande amiga Sharla, pelas conversas estimuladoras e amizade.

A todos os meus colegas do laboratório do prof. McIndoe, por toda a ajuda e por tornarem o ambiente receptivo.

À Universidade de São Paulo (USP), pela oportunidade de realizar esta pesquisa em suas dependências.

À University of Victoria (Uvic), pela infraestrutura utilizada em parte da presente pesquisa.

À Fapesp (2014/15962-5, 2015/08539-1, 2019/25634-9, 2021/06726-0, 2022/00498-8, 2017/18485-1; 2019/16026-5), Capes (23038.006960/2014-65) e Cnpq (305858/2020-3), pelo auxílio financeiro.

Ao Laboratório Nacional de Computação Científica - LNCC (LNCC/MCTI,
Brasil).

LUX

*Como noutra alvorada em que nos vimos,
sou quem, após atravessar o espaço,
abre-te a vista com dourado passo,
vinda de início dos solares cimos.*

*Sou a quem sondas, como a um velho amigo,
sobre as frestas que em feixes transpassei,
os prismas e as cavernas que vareei
antes que em raios desse em teu abrigo.*

*E embora eu ande a conquistar distância,
te acompanho com minha iluminância
e aclaro as vias onde te procuras.*

*E embora eu viva a perseguir lonjuras,
contigo fico enquanto sigo avante,
contigo fico enquanto vou distante.*

Washington Ribeiro

RESUMO

Ribeiro, F.W.M. Estudo de reações catalíticas por espectroscopia de ação e mobilidade iônica acopladas à espectrometria de massas. 2022. 136 páginas. Tese (Doutorado em Ciências – Programa: Química) – Instituto de Química, Universidade de São Paulo.

Nessa tese foram avaliados os mecanismos de reação de diferentes reações de ciclização por meio da técnica de espectrometria de massas acoplada a métodos de identificação de isômeros como a espectroscopia vibracional de íons no infravermelho (IRMPD), bem como à mobilidade iônica. Existem diversos tipos de reações de interesse comercial e sintético que precisam ter seus mecanismos elucidados, sobretudo as reações de ciclização. Nesta tese, discutimos de forma mais aprofundada a natureza de espécies isoméricas formadas durante as reações, o que é de difícil caracterização por técnicas corriqueiras de espectrometria de massas. Nesse contexto, o primeiro sistema estudado foi a síntese do monômero de benzoxazina (3,4-dihidro-2H-fenil-1,3-benzoxazina), com o intuito de esclarecer o mecanismo preferencial de formação desse monômero (incluindo o papel da catálise ácida) por meio da identificação de seus intermediários reacionais e subprodutos. Isso se faz relevante já que o desempenho das resinas de polibenzoxazina depende diretamente da etapa de produção de seu monômero. Como extensão desse projeto, avaliou-se, também, as possibilidades mecanísticas no que toca às primeiras etapas da reação de polimerização para a formação das benzoxazinas. O segundo sistema a ser estudado diz respeito a reações de ciclização por bromoaminação intramolecular promovida tanto por organocatalisadores derivados da tioureia e quinidina, quanto utilizando catalisadores metálicos de Pd/Cu. Para tanto, utilizaram-se métodos de amostragem direta em tempo real, permitindo que até mesmo reações em matrizes

complexas, como as realizadas com cargas altas de sais e ligantes, pudessem ser estudadas por espectrometria de massas. Do ponto de vista teórico, utilizaram-se métodos de busca conformacional seguidos de cálculos de estrutura eletrônica para elucidar os espectros vibracionais IRMPD adquiridos e o perfil energético das reações, além de métodos para cálculo das seções de choque colisionais para comparação direta com dados obtidos por mobilidade iônica. Com o desenvolvimento desta proposta, foi possível contribuir com o entendimento dos ciclos catalíticos dessas importantes reações, o que pode levar ao desenvolvimento de novos catalisadores e condições reacionais com melhoras expressivas no desempenho dessas mesmas reações, além de pavimentar o caminho para o estudo de outros sistemas químicos e biológicos pelo uso das técnicas aqui empregadas.

Palavras-chave: Espectrometria de massas; espectroscopia de íons; reações de ciclização; diferenciação de isômeros; mobilidade iônica.

ABSTRACT

Ribeiro, F.W.M. Study of catalytic reactions by action spectroscopy and ionic mobility coupled by mass spectrometry.2022. 136 pages. Thesis (PhD in Science – Program: Chemistry) – Institute of Chemistry, University of São Paulo.

The study of different cyclization reactions using mass spectrometry coupled with isomer identification methods such as infrared vibrational ion spectroscopy (IRMPD) and ion mobility will be discussed in this thesis. There are several types of reactions of commercial and synthetic interest need to have their mechanisms elucidated, especially cyclization reactions. In this thesis we discuss in a deeper level the nature of the isomeric species formed during the reactions, which is difficult to characterize by customary mass spectrometry techniques. The first system studied was the synthesis of the benzoxazine monomer (3,4-dihydro-2H-phenyl-1,3-benzoxazine) in order to clarify the preferential reaction pathways (including the role of acid catalysis) through the identification of its reaction intermediates and by-products. This is relevant given that the performance of polybenzoxazine resins depends directly on the stage of production of its monomer. The second system studied was the intramolecular bromoamination cyclization reactions promoted both by organocatalysts derived from thiourea and quinidine, and by metallic Pd/Cu catalysts. For this purpose, real-time direct sampling methods were used, allowing that even reactions in complex matrices, such as those carried out with high loads of salts and ligands, to be studied by mass spectrometry. From a theoretical point of view, conformational search methods followed by electronic structure calculations were used to elucidate the acquired IRMPD vibrational spectra and the energy profile of the reactions, in addition to methods for calculating the collisional cross sections for direct

comparison with data from ion mobility measurements. With the development of this proposal, it was possible to contribute to the understanding of the catalytic cycles of these important reactions, which can lead to the development of new catalysts and reaction conditions with significant improvements in the performance of these reactions, in addition to paving the way for the study of other chemical and biological system by the techniques used here.

Key words: Mass spectrometry; ion spectroscopy; cyclization reactions; isomer differentiation; ion mobility.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACN	Acetonitrila
API-IT	Ionização à Pressão Atmosférica – Armadilha de Íons (Atmosphere Pressure Ionization - Ion Trap)
CCS	Seção de Choque Colisional (Collision Cross Section)
CID	Dissociação Induzida por Colisão (Collision-Induced Dissociation)
DFT	Teoria do Funcional da Densidade (Density Functional Theory)
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial (Differential Scanning Calorimetry)
DESI-QMS	Ionização de Dessorção por Eletrospray – Espectrômetro de Massas Quadropolar (Desorption Electrospray Ionization – Quadrupole Mass Spectrometer)
dig	Digonal
DIMS	Differential Ion Mobility Spectrometry (Mobilidade Iônica Diferencial)
DTIMS	Mobilidade Iônica por Tubo de Arraste (Drift Tube Mobility Spectrometry)
<i>E</i>	Campo Elétrico
<i>E</i>₀	Energia no ponto zero
EHF	Energia de Fock
e	Carga unitária do elétron
eff	Eficiência de Fotofragmentação
FT-IR	Infravermelho por Transformada de Fourier (Fourier Transform Infrared Spectroscopy)

FWHM	Largura à Meia Altura (Full Width at Half Maximum)
ESI	Ionização por Eletrospray (Electrospray Ionization)
ESI-QTOF	Ionização por Electrospray – Tempo-de-Voo Quadrupolar (Electrospray Ionization – Quadrupole Time-of-Flight)
HF	Hartree-Fock
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (High Performance Liquid Chromatography)
IMS	Espectrometria de Mobilidade Iônica (Ion Mobility Spectrometry)
IRC	Coordenada Intrínseca de Reação (Intrinsic Reaction Coordinate)
IR	Radiação no Infravermelho (Infrared Radiation)
IRMPD	Dissociação por Múltiplos Fótons no Infravermelho (Infrared Multiple Photon Dissociation)
IVR	Redistribuição de Energia Vibracional Intramolecular (Intramolecular Vibrational Energy Redistribution)
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada (International Union of Pure and Applied Chemistry)
<i>K</i>	Mobilidade iônica
<i>k</i>	Constante de velocidade de reação
<i>k_B</i>	Constante de Boltzmann
<i>l</i>	Comprimento do tubo de arraste
<i>m</i>	Massa
M	Concentração Molar
<i>m/z</i>	Razão massa-carga
MeOH	Metanol
MS	Espectrometria de Massas (Mass Spectrometry)

MSⁿ	Espectrometria de massas de múltiplos estágios
<i>N</i>	Densidade numérica do gás de arraste
NBS	<i>N</i> -bromossuccinimida
OPA	Amplificador Óptico Paramétrico (Optical Parametric Amplifier)
OPO	Oscilador Paramétricos Óptico (Optical Parametric Oscillator)
P	Pressão
PCM	Modelo Contínuo Polarizável (Polarizable Continuum Model)
Eff	Eficiência de Fotofragmentação
PESI-QTOF	Sonda de Ionização por Electrospray (Probe Electrospray Ionization - Quadrupole Time-of-Flight)
PSI	Infusão de Amostra Pressurizada (Pressurized sample infusion)
QSAR	Relação Estrutura-Atividade Quantitativa (Quantitative Structure Active Relationship)
QSPR	Relação Estrutura-Propriedade Quantitativa (Quantitative Structure-Property Relationship)
RF	Radiofrequência (Radio Frequency)
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SMD	Modelo de Solvatação Baseado em Densidade (Solvation Model Based on Density)
<i>t</i>	Tempo
<i>T</i>	Temperatura
<i>td</i>	Tempo de arraste
tet	Tetraédrico
TFA	Ácido Trifluoroacético (Trifluoroacetic acid)
TQD	Detector Triplo Quadrupolo (Triple Quadrupole Detector)

trig	Trigonal
TS	Estado de Transição (Transition State)
TWIMS	Mobilidade Iônica de Ondas Móveis (Traveling Wave Ion Mobility Spectrometry)
UV	Radiação Ultravioleta
UVPD	Espectroscopia de Fotodissociação no Ultravioleta (Ultraviolet Photodissociation)
V	Potencial elétrico variável em radiofrequência
v	Velocidade de fluxo iônico
<i>vd</i>	Velocidade de arraste
z	Carga do íon
ΔG	Energia livre de Gibbs relativa
μ	Massa reduzida
Ω_D	Seção de choque colisional

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Regras de Baldwin de ciclização.....	23
Figura 2. Produto oriundo da reação de Combes.....	26
Figura 3. Estrutura do composto duplo helicoidal (I ₂ Cu ₄) ⁴⁺	26
Figura 4. Esquema da reação online. a) representação simplificada da montagem experimental, b) espectro de massas para o momento inicial da reação por amostragem periódica, c) espectro de massas para o momento final da reação por amostragem periódica, d) Intensidade de íons extraídas dos espectros de massas durante o andamento da reação.	33
Figura 5. Processo de dissociação utilizando espectroscopia de IRMPD.	39
Figura 6. Os diferentes tipos de espectrometria de mobilidade iônica.	44
Figura 7. Mecanismo de síntese das benzoxazinas.....	54
Figura 8. Mecanismo de síntese das benzoxazinas.....	55
Figura 9. Tipos diferentes de síntese das benzoxazinas.	56
Figura 10. Espectros de massas coletados ao longo da reação.....	58
Figura 11. Possível mecanismo obtido por meio da análise por ESI-MS e técnicas adicionais.....	59
Figura 12. Mecanismo para a formação dos isômeros com <i>m/z</i> 106.....	62
Figura 13. Reação de retorno do íon com H+H ⁺ dando origem ao intermediário G.....	63
Figura 14. Espectros de IRMPD dos intermediários reacionais e do produto final.	66
Figura 15. a) Reação com ácido catalítico de síntese de benzoxazina b) sem uso de ácido.	69
Figura 16. Espectros de massa de reações online, a) sem catálise ácida; b) com catálise ácida; c) com o uso de ácido logo no início da reação.	71

Figura 17. Esquema para a formação dos produtos e dos subprodutos Ic e IIc.....	72
Figura 18. Reação online usando 0,1% de ácido fórmico.	73
Figura 19. Reação online sem ácido.....	74
Figura 20. a) Produto IRMPD m/z 212. b) Teórico.	76
Figura 21. Mobilidade iônica do produto m/z 212.	77
Figura 22. Intermediários da síntese da reação de benzoxazina: a) com intermediários protonados, b) sem intermediários protonados.....	79
Figura 23. Estado de transição TSE.....	81
Figura 24. Posições reativas no processo de abertura do anel de oxazina descrita por Burke.	82
Figura 25. Processo de iniciação da polimerização das benzoxazinas.	84
Figura 26. I) Formação das polibenzoxazinas, II) Processo de reticulação das polibenzoxazinas.	86
Figura 27. Espectro de massas do processo de polimerização.	90
Figura 28. a) Espectro de IRMPD para a espécie com m/z 423; b) Cálculo de estrutura eletrônica para a mesma estrutura.	91
Figura 29. a) Espectro de IRMPD para a espécie com m/z 634; b) Cálculo de estrutura eletrônica para a mesma estrutura.	93
Figura 30. Mobilidade iônica das espécies com m/z 634.	95
Figura 31. Condições reacionais para ciclização do carbamato.	97
Figura 32. Esquerda - Mecanismo de reação de formação de 2a a partir de 1a na presença de carbamato $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, CuCl_2 e LiCl , Bu_4NOAc . Todas as espécies foram detectadas no modo negativo. Direita - Evolução da intensidade do íon vs. tempo de reação.....	99

Figura 33. Espectro de massa, a) reação online, b) CID do intermediário m/z 544 conforme proposta apresentada na Figura 28.	100
Figura 34. Espectro de massa, a) reação online, b) CID do intermediário m/z 508.	101
Figura 35. Propostas dos intermediários detectados.....	101
Figura 36. Propostas descritas pela literatura do intermediário reacional por Zhou e colaboradores para a espécie catalítica ativa da bromociclização promovida por N-bromosuccinamida.....	102
Figura 37. Organocatalisadores utilizados na reação de ciclização dos carbamatos....	104
Figura 38. Espectros de massa do catalisador e da reação depois finalizada.	105
Figura 39. a) IRMPD do carbamato sodiado, b) Espectro calculado	106
Figura 40.a) IRMPD do catalisador 2, b) Espectro calculado.	107
Figura 41. a) Espectro de IRMPD do intermediário m/z 507-509. b) Teórico com bromo no nitrogênio (azul), bromo no enxofre (vermelho). c) Perfil energético dos intermediários.	108
Figura 42. Ciclo-catalítico de ciclização do carbamato. a) IRMPD do intermediário B; b) Cálculo das frequências das espécies B e C; c) Proposta mecanística para a reação. ..	110

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Regras de Baldwin para ciclizações favoráveis e desfavoráveis.	24
Tabela 2. Resolução temporal para algumas reações utilizando diferentes tipos de instrumentos.	36
Tabela 3. Performances de analisadores de massas mais comuns.....	37
Tabela 4. Espectros experimentais de IRMPD e calculados (M06-2x/aug-cc-pVTZ)...	67

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	22
2	OBJETIVO.....	29
3	FUNDAMENTOS E METODOLOGIAS.....	30
3.1	Espectrometria de massas para o estudo de reações químicas.....	30
3.2	Estudo de reações em tempo real (PSI-ESI).....	31
3.3	Espectroscopia vibracional de íons em fase gasosa (IRMPD).....	37
3.4	Espectrometria de mobilidade iônica (IMS).....	41
3.5	Modelagem teórica.....	45
4	METODOLOGIAS TEÓRICAS E EXPERIMENTAIS.....	48
4.1	Procedimento experimental.....	48
4.2	Monitoramento da reação online.....	50
4.3	Espectroscopia vibracional de íons IRMPD.....	50
4.4	Espectrometria de Mobilidade Iônica.....	51
4.5	Cálculos teóricos.....	51
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	53
5.1	Mecanismo de formação das Benzoxazinas.....	53
5.1.1	Identificação dos intermediários por espectroscopia IRMPD.....	59
5.1.2	Síntese das benzoxazinas em meio ácido.....	68
5.1.3	Análise reacional da reação de síntese das benzoxazinas em tempo real	69
5.1.4	Identificação do produto de reação de formação do monômero de benzoxazina por espectroscopia IRMPD.....	74
5.1.5	Estudo de mobilidade iônica.....	76

5.1.6	Perfil energético reacional	78
5.1.7	Estudo do processo de polimerização das benzoxazina.....	81
5.2	Ciclização de carbamatos catalisadas por Pd/Cu	96
5.3	Organocatalisadores para bromociclização assimétrica.....	102
5.3.1	Estudo do meio reacional por ESI-MS	104
5.3.2	Caracterização dos intermediários por IRMPD	105
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	111
7	REFERÊNCIAS.....	113

1 INTRODUÇÃO

Reações de ciclização são entendidas como processos químicos que envolvem a formação de compostos cíclicos a partir de pelo menos uma nova ligação.(1) A complexidade desses compostos é normalmente avaliada pelos diferentes números de átomos que compõem o anel, sendo os mais comuns os de três a sete átomos, contendo ou não átomos diferentes do carbono, sendo, no primeiro caso, chamados de heterocíclicos.(1,2)

Os átomos de oxigênio, nitrogênio e enxofre são os heteroátomos encontrados em um grande número de compostos(3) que geralmente apresentam uma elevada aplicação tanto na química sintética como em diversos campos da indústria. Um alto número de moléculas são baseadas em heterociclos, dos quais podemos citar biomoléculas, como vitaminas, proteínas, hormônios, alcaloides de plantas, ácido nucleicos, antocianinas e flavonoides,(4,5) assim como medicamentos, antitumorais, anti-inflamatórios, antidepressivos, antibióticos, antivirais, para diabetes, além de agroquímicos tais quais fungicidas, herbicidas, agentes inseticidas, entre outros.(6)

Essa grande versatilidade de uso se justifica por conta das características, fotocromicas, solvatocromicas e propriedades luminescentes, entre outras, que tais heterociclos podem exibir.(7)

Sendo assim, é de interesse que métodos para a formação desses heterociclos sejam desenvolvidos, permitindo que novos compostos baseados nessas espécies sejam produzidos.

Para tanto, é fundamental a compreensão detalhada no nível molecular de como as reações de formação de heterocíclicos ocorrem.

Nesse cenário, Jack E. Baldwin propôs três regras para a formação de anéis, que englobam: i) o tamanho do anel (quantos átomos de carbono constituem o anel formado); ii) o fechamento do anel (exocíclico – ligação rompida encontra-se fora do anel – ou endocíclico – ligação rompida encontra-se dentro do anel) e iii) a hibridização do carbono que sofrerá o ataque na reação de ciclização (**Figura 1**).⁽⁸⁾

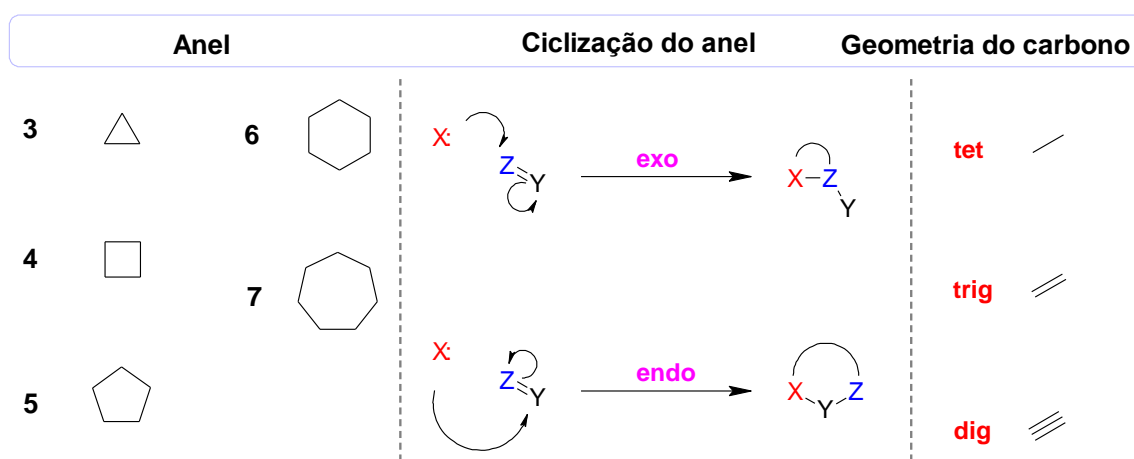


Figura 1. Regras de Baldwin de ciclização.

As observações feitas por Baldwin foram baseadas em análises experimentais, e são especialmente importantes para descrever a formação de anéis de 3 a 7 membros. Desse modo, é possível prever os tipos de ciclização favoráveis e desfavoráveis (**Tabela 1**). A primeira regra engloba estruturas tetraédricas, tet, em que Baldwin abordou ciclizações do tipo 3 a 7 exo-tet como procedimentos favorecidos e ciclizações do tipo 5 e 6 endo-tet como processos desfavorecidos. Para a segunda regra, que envolve compostos trigonais, trig, em ciclizações do tipo 3 a 7 exo-trig são favoráveis, ciclizações do tipo 3 a 6 endo-trig não são favoráveis e ciclizações do tipo 6 e 7 endo-trig são favoráveis. Para a terceira e última regra, que trata de sistemas digonais, dig, em que ciclizações que ocorrem *via* 3 e 4 exo-dig são desfavorecidas, ciclizações que ocorrem

via 5 a 7 exo-dig são favoráveis e ciclizações que ocorrem via 3 a 7 endo-dig são favoráveis.(9)

Regras de ciclização de Baldwin										
	3		4		5		6		7	
tipo	exo	endo	exo	endo	exo	endo	exo	endo	exo	endo
tet	V		V		V	X	V	X	V	
trig	V	X	V	X	V	X	V	V	V	V
dig	X	V	X	V	V	V	V	V	V	V

Tabela 1. Regras de Baldwin para ciclizações favoráveis e desfavoráveis.

Apesar de a descrição de Baldwin ser bastante completa, um conceito importante que a define como uma reação de ciclização ocorrerá: é a descrição da natureza do nucleófilo. Segundo a IUPAC, um nucleófilo é uma espécie que forma uma ligação com outra espécie, doando um par de elétrons.(1) Tal definição denota um aspecto mais abrangente da natureza nucleofílica das reações, isto é, as reações ácido-base, segundo as definições de Lewis. O conhecimento do aspecto ácido/básico que envolve as reações de ciclização é determinante para compreender como e se as reações ocorrerão, pois a natureza, tanto do centro nucleofílico, como do eletrofílico da própria molécula que sofrerá ciclização, é fundamental para que a reação ocorra.(10)

Isso é tão relevante que dentre as abordagens para a descrição mecanística de reações orgânicas, as reações do tipo ácido-base apresentam grande destaque. Assim, um elevado número dessas reações já foi abordado tanto na presença quanto na ausência de catalisadores,(11) permitindo o entendimento de processos relevantes para a síntese de diversos compostos, desde polímeros, medicamentos, inseticidas, herbicidas e catalisadores.(12) Esse tipo de reação, envolve ácido-base de Lewis ou mesmo de Bronsted-Lowry, podendo ser com/sem o uso de catalisadores.

O arcabouço moderno dessa teoria remonta às ideias de Lewis, que descreveu as espécies como base, ácido e aduto. A primeira se refere a compostos capazes de doar um par de elétrons, enquanto que a segunda, diz respeito a espécies aceptoras de pares eletrônicos.(13) A última é aquela espécie resultante da reação entre o ácido e a base. O conceito e a aplicação dos adutos faz-se relevante, por exemplo, nas reações catalíticas, especialmente as que envolvem metais, como também na química de organocatalisadores, no controle estereoquímico de muitos ligantes e tem como ponto de partida o processo de quelante entre o metal e a base de Lewis.(14) Um exemplo de espécies que são estudadas nesse contexto de reações ácido-base são as iminas, espécies nitrogenadas com hibridização sp^2 .(15)

Um importante passo para os estudos dos compostos imínicos foi iniciado por Hugo Schiff em 1864.(16) O processo estudado foi a condensação entre uma amina primária (anilina) e um aldeído (etanal, pentanal, benzaldeído e cinamaldeído) produzindo, enfim, alguns tipos de iminas via desidratação do aminoálcool intermediário.(17) O processo reacional de condensação (formação da imina ou também chamado base de Schiff) é controlado termodinamicamente, e, no caso de reações envolvendo aldeídos multifuncionais e aminas primárias, permitem a formação de estruturas complexas. Vale destacar que embora os estudos iniciais de síntese promovidos por Hugo Schiff tenham ocorrido de forma acidental, a metodologia sintética e aplicação desse tipo de composto é atualmente bem explanada e explorada na literatura científica. Apesar da síntese desse tipo de composto por Hugo Schiff, a primeira aplicação dada às iminas foi realizada por Alphonse Combes, o qual estudou o processo de coordenação com o cobre (Cu^{2+}). (18) O primeiro ligante para metal utilizado foi realizado em 1889 reagindo a etilenodiamina com dois equivalentes de acetilacetona, em uma reação bastante exotérmica, com formação de água e um composto branco cristalino, que após

adicionar acetato de cobre, fornecia o composto $C_{12}H_{18}N_2O_2Cu$. A **Figura 2** mostra a estrutura moderna descrita pelo trabalho do Combes.(18)

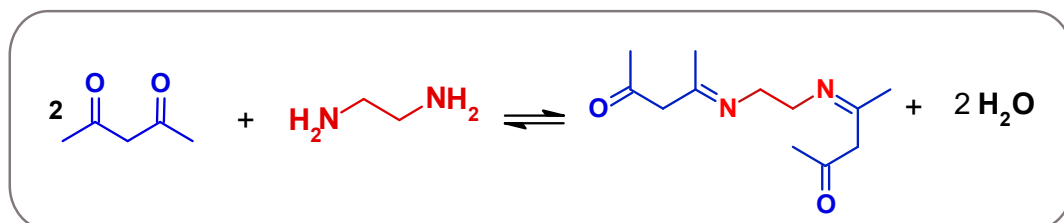


Figura 2. Produto oriundo da reação de Combes.

Nesse contexto, um exemplo moderno da aplicação das iminas como agente quelante de metais envolve a formação de estruturas em forma de hélices capazes de capturar determinados tipos de metais, dependendo da sua estrutura.

Um bom caso é ilustrado na **Figura 3**. As espécies que apresentam estruturas do tipo helicoidal [representado por (N∩N)] e podem atuar como agentes multiquelantes. Então, os Cu^+ se reúnem para dar a “configuração helicodal tetranuclear” de fita dupla coordenada $[Cu^I_4L_2]^{4+}$. Os quatro íons Cu^+ são posicionados ao longo do eixo da hélice, cada uma coordenada com os pontos de ligação que são essencialmente bases de Lewis.(19)

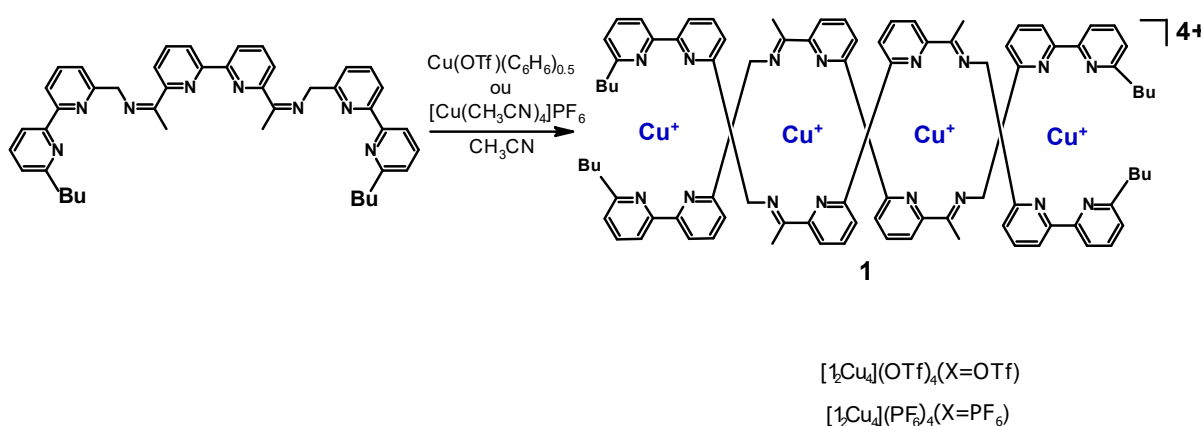


Figura 3. Estrutura do composto duplo helicoidal $(I_2Cu_4)^{4+}$.

Um campo de estudo/aplicação correlato aos agentes quelantes é o processo catalítico que envolve catálise metálica. O processo de ativação catalítica envolve especialmente a coordenação de compostos metálicos com o objetivo de alterar o mecanismo reacional e diminuir a barreira energética reacional, aumentando assim a velocidade da reação.(20) A aplicação desse tipo de processo catalítico é bastante amplo, podendo ser empregado especialmente nas áreas petroquímicas, química de processos e sistemas de controle de emissões automotivas.(21)

Um exemplo de reação catalítica é a reação epoxidação de Sharpless, um tipo específico de oxidação catalítica de álcoois alílicos em epóxidos quirais.(22) Fernandes e colaboradores estudaram como o mecanismo dessa reação ocorre utilizando espectrometria de massas e espectroscopia vibracional de íons em fase gasosa (IRMPD). O entendimento desse processo passa pela identificação das espécies formadas a partir de espécies pré-catalíticas de alcóxidos de Ti (IV) e tartaratos de alquila. Alicerçadas em estudos anteriores, especialmente sobre a natureza conformacional da estrutura ativa catalítica, foi possível obterem-se valiosas informações conformacionais e estruturais de tal processo.(23)

Uma opção de sistema que pode ser utilizado como catalisador é o que se convencionou chamar de organocatalisador, cuja função é a mesma dos catalisadores, baseados estes na coordenação de metais, sendo que sua estrutura é essencialmente orgânica.(24)

Outra característica dessas reações de catálise, sejam elas baseadas em centros metálicos ou em organocatalisadores, é a possibilidade de controle enantiosseletivo, que pode ser entendido como uma preferência na formação de um isômero óptico específico.(25) Nesse contexto, mesmo que o uso de moléculas orgânicas como

catalisadores tenha sido feito desde os primórdios da Química, sua aplicação na catálise enantiosseletiva só emergiu como um conceito importante em química orgânica nos anos 2000 e evoluiu para ser hoje um importante campo de pesquisa.(26–28)

Nesse cenário, os pesquisadores Benjamin List e David MacMillan foram laureados pelo Nobel de Química do ano de 2021, pelo desenvolvimento de uma nova metodologia de catálise aplicando organocatalisadores para controle estereoquímico – processo que ficou conhecido como organocatálise assimétrica.

O desenvolvimento desse conceito se deu por volta dos anos 2000, quando Benjamin List percebeu que mesmo as enzimas, que são moléculas extremamente grandes, utilizavam apenas uma pequena parte da sua estrutura para reagir, o sítio ativo. Para tentar provar sua tese, List fez uma reação simples de condensação aldólica, utilizando a prolina como catalisador, conseguindo assim excesso enantiomérico acima dos 75%.(28) No mesmo ano, 2000, David MacMillan publicou estudos enantiosseletivos de organocatálise para as reações de Diels-Alder, apresentando como intermediário reativo o íon imínio, o qual é o responsável pelo controle da estereoquímica da reação, apresentando desse modo ótimos rendimentos e excessos enantioméricos elevados.(27) A aplicação desse tipo de reação foi especialmente relevante para a indústria farmacêutica na síntese de novas drogas com a estereoquímica definida, colaborando assim para que desastres como a da talidomida não ocorram novamente.(29)

As reações enantioatalíticas tiveram impactos mais significativos no desenvolvimento de materiais sintéticos e na química orgânica nos últimos 30 anos. Entre os impactos, citem-se métodos baseados exclusivamente em catalisadores orgânicos quirais livres de metal como os mais significativos.

2 OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é compreender o mecanismo de diferentes reações de ciclização, utilizando como principais ferramentas a espectrometria de massas, a espectroscopia vibracional de íons em fase gasosa e a mobilidade iônica.

Mais especificamente, foram avaliadas as reações de síntese das benzoxazinas e seu processo de polimerização, assim como as reações de ciclização dos carbamatos utilizando catalisadores de paládio/cobre e organocatalisadores.

3 FUNDAMENTOS E METODOLOGIAS

Como mencionado anteriormente, o cerne desta tese é o estudo de alguns tipos específicos de reações de ciclização, mais especificamente: i) a síntese das benzoxazinas e, ii) a ciclização de carbamatos, tanto na presença quanto na ausência de catalisadores metálicos e organocatalisadores. Como será demonstrado ao longo deste trabalho, é fundamental a diferenciação dos isômeros formados durante a reação. Dessa forma, a espectrometria de massas acoplada à espectroscopia vibracional de íons em fase gasosa tornou-se imprescindível tanto para a determinação estrutural e por vezes conformacional das espécies formadas como para a identificação de quais eram os diferentes tipos de isômeros que estariam presentes no meio reacional. Outra ferramenta fundamental para determinar a composição isomérica é a espectrometria de mobilidade iônica acoplada à espectrometria de massas, o que permite determinar a presença de diferentes populações de isômeros, também sendo importante para uma comparação com a técnica de IRMPD. Isto posto, as próximas subseções abordarão as técnicas e metodologias utilizadas ao longo desse trabalho, de modo a permitir o entendimento dos resultados apresentados.

3.1 *Espectrometria de massas para o estudo de reações químicas*

Um tópico relevante desse projeto diz respeito à discussão de como o acompanhamento das reações pode ser feita por espectrometria de massas, tanto em tempo real (*online*),⁽³⁰⁾ como de forma *offline* por amostragem periódica. Grande parte das reações estudadas em laboratório ocorre na fase condensada, devido, basicamente, aos inúmeros compostos que estão em fase líquida ou sólida na temperatura ambiente, além do fato de que a maioria dos produtos consumidos e produzidos pela espécie humana

encontrarem-se nesses estados físicos.(31) Entretanto, a manipulação de espécies atômicas e moleculares é difícil de ser realizada em fase condensada, devido a sua neutralidade de carga, sendo que para isso normalmente são utilizados campos elétricos e magnéticos para a manipulação de íons em fase gasosa, os quais são detectados pela espectrometria de massas.

A espectrometria de massas é uma técnica analítica capaz de identificar e quantificar espécies de interesse a partir da medição de suas razões massa/carga (m/z). (32) A versatilidade dessa técnica é extremamente ampla, sendo utilizada em aplicações nas áreas de Geologia, Farmácia, Medicina, Astronomia, Química, entre outras. Dentre os inúmeros campos de pesquisa da espectrometria de massas na Química, o estudo de reações químicas se destaca especialmente devido à elevada sensibilidade, comparada a outras técnicas que são aplicadas para este mesmo fim. Uma das formas de estudar as reações químicas utilizando espectrometria de massas é o acompanhamento das reações de forma indireta (*offline*) por amostragem periódica. Esse procedimento é fundamentado na amostragem de alíquotas da reação em diferentes períodos de tempo enquanto a reação ocorre. Tal metodologia permite acompanhar a formação de intermediários, subprodutos e produtos reacionais ao longo do tempo. No entanto, existem alguns empecilhos ao utilizar esse procedimento no estudo reacional, como por exemplo, a inexatidão temporal, a incapacidade do acompanhamento contínuo da formação das espécies ao longo do tempo e a dificuldade de estudar reações muito rápidas.

3.2 *Estudo de reações em tempo real (PSI-ESI)*

O estudo das reações em tempo real permite obter informações relevantes no que se refere à formação de diversos compostos inseridos no meio reacional, diretamente *in*

situ, com a possibilidade da observação do consumo dos reagentes, surgimento de intermediários e subprodutos, e produtos ao longo do tempo. Com esse conhecimento é possível um estudo mais acurado, além da possibilidade de obtenção de informações cinéticas e até termodinâmicas do meio reacional, além de um maior controle dos sistemas estudados.(33)

Dessa maneira, o monitoramento de reações em tempo real utilizando ionização por eletrospray no espectrômetro de massas, permite um maior controle reacional, em razão do maior controle observacional das espécies reagentes que se formam ao longo da reação.(34) Além do mais, a elevada sensibilidade da técnica permite um maior controle na detecção de espécies que surgem ao longo do processo, tal avaliação seria demasiadamente complexa se fossem realizada em técnicas que utilizam a fase condensada para o estudo de reacional.

A **Figura 4(a-d)** demonstra de forma resumida como um aparato de sistema de reação *online* do tipo PSI (do inglês, *pressurized sample infusion*) funciona, desde a montagem do sistema até a obtenção dos dados reacionais.

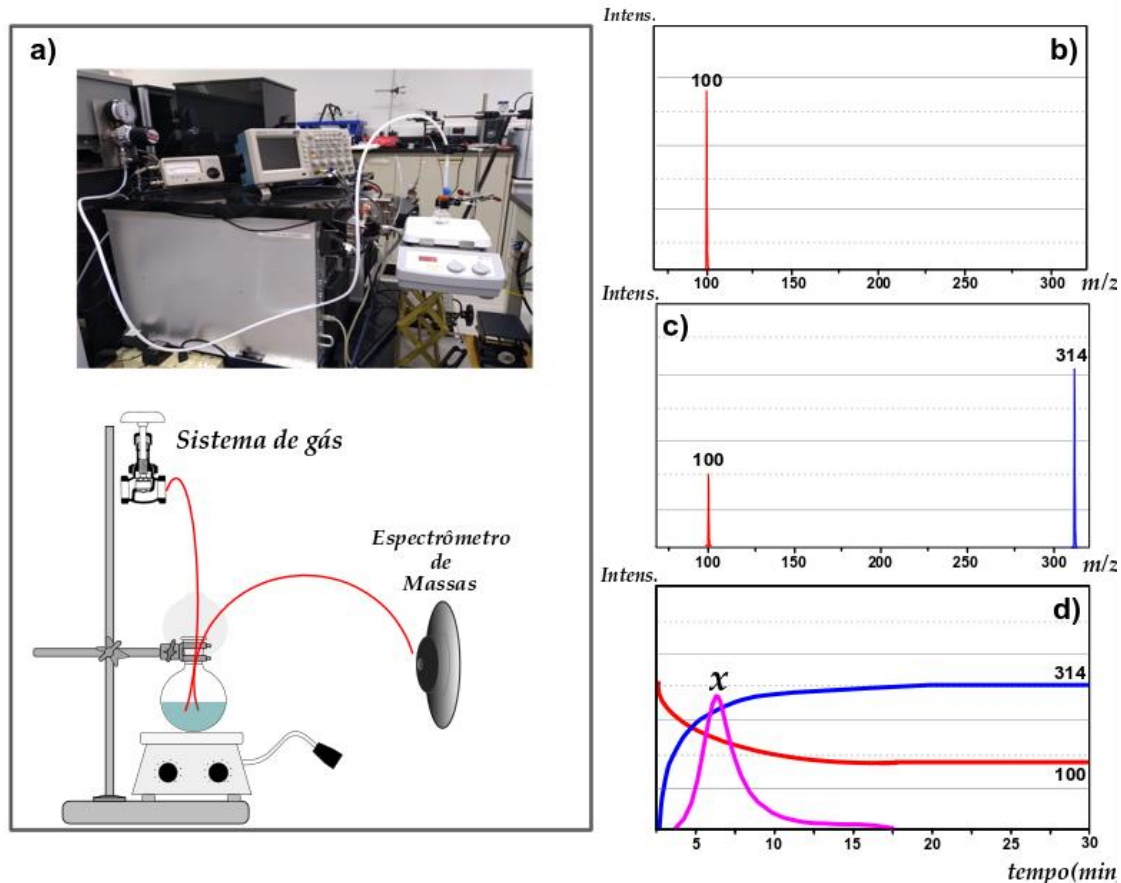


Figura 4. Esquema da reação online. a) foto do aparato de reação online, juntamente com a representação simplificada da montagem experimental, b) espectro de massas para o momento inicial da reação por amostragem periódica, c) espectro de massas para o momento final da reação por amostragem periódica, d) Intensidade de íons extraídas dos espectros de massas durante o andamento da reação.

A **Figura 4a** representa como é montado o arranjo experimental para a obtenção das informações reacionais ao longo do tempo. Pode-se dividir o sistema experimental de forma simplificada em três segmentos diferentes, são eles: sistema de gás, sistema reacional e espectrômetro de massas.

O sistema de gás controla qual pressão será acrescida ao balão reacional, de modo que esse controle aja de forma a definir, de maneira direta, o fluxo de amostras que alimentará a fonte de ionização do espectrômetro de massas. Logo, controla-se, por exemplo, a intensidade de sinal no espectrômetro de massas, já que elevando o fluxo reacional, maior será o fluxo de amostra entrando no equipamento. Assim, mais sinal será detectado pelo espectrômetro.

Outro ponto importante no sistema é o controle da reatividade do gás. Esse fato dependerá da reação estudada, dado que quando há necessidade de um gás reativo, pode-se utilizar um que, além de controlar o fluxo reacional, também terá o papel de reagente. McIndoe *et al.*, por exemplo, estudaram a reação de oxidação do composto metilaluminoxano e observaram como o processo de oxidação ocorre ao longo do tempo quando se adiciona oxigênio ao sistema reacional.(35) Para sistemas em que não se deseje adicionar gases reativos, utiliza-se gases inertes como nitrogênio.(36)

O segundo detalhe experimental consiste no preparo das condições reacionais. Um ponto importante é o trabalho com concentrações compatíveis com o espectrômetro de massas e com a reação em si. Concentrações baixas podem acarretar uma reação com velocidade baixa, sendo difícil a observação de intermediários e produtos. Entretanto, reações com concentrações muito elevadas levam à formação de produtos muito rápidos, dificultando a observação de intermediários. Além disso, ressalte-se o fato de que trabalhar com concentrações elevadas pode ocasionar problemas no próprio equipamento, tanto na formação de íon, quanto na saturação do sinal detectado.(37)

O terceiro e último componente do aparato experimental para acompanhar a reação online é o próprio espectrômetro de massas. A ionização por electrospray é ideal para esse tipo de estudo, devido à conservação estrutural das moléculas introduzidas no ambiente reacional.(38–40) O motivo que explica esse tipo de ionização ser tão importante para o estudo das reações é o fato de que quanto mais conservada a estrutura original das moléculas, mais confiança pode ser dada aos dados obtidos, no sentido de que a natureza da espécie observada em fase gasosa reflete corretamente a espécie presente em solução.(41)

As **Figura 4(b-d)** são exemplos fictícios de como as informações de reações em tempo real podem ser importantes, em comparação métodos clássicos de estudos de

reações *offline*, ou seja, quando se coletam alíquotas em diferentes tempos ao longo da reação. As **Figura 4(b-c)**, são alíquotas coletadas no início e final da reação, respectivamente. Ou seja, no início temos apenas o sinal do reagente com m/z 100, **Figura 4b**, no final da reação, **Figura 4c**. Constatamos que o sinal do reagente diminuiu, enquanto houve o surgimento do sinal do produto, com m/z 314. Ao utilizarmos essa metodologia de acompanhar a reação de forma *offline*, ter-se-ia detectado apenas esses dois sinais.

A **Figura 4d** mostra essa mesma reação, porém as informações coletadas foram realizadas de forma *online*. As intensidades a longo do tempo representam os sinais de espectros de massas obtidos em tempo real. Nesse caso, observa-se uma diminuição do reagente, m/z 100, ao passo em que houve um aumento do sinal dos produtos ao longo do tempo. Contudo, um sinal X apareceu entre o tempo de 3-17 min e esse sinal não seria observado com a coleta de dados ao longo de diferentes períodos de tempo. Então, perder-se-iam importantes informações acerca de compostos que seriam formados ao longo do tempo. Por isso, constatamos que o estudo de reação *online* é importante, ou seja, para não perdermos informações ao longo da reação.

Outro ponto relevante a ser discutido respeita à resolução temporal nos espectrômetros de massas, afinal, tal característica afeta a detecção de espécies que serão analisadas. Algumas características da fonte de ionização podem afetar o tempo de detecção da técnica, bem como a própria natureza das espécies presentes. Por exemplo, a ionização por eletrospray ou por fontes do tipo DESI podem influenciar parâmetros tais como cinética e o equilíbrio do sistema, devido à formação de microgotas que afetam de forma significativa a reatividade dos compostos envolvidos no processo reacional. Logo, a formação dessas gotas, que são altamente concentradas, promove, muitas vezes, reações paralelas, havendo a formação de compostos que dificilmente seriam formados em outros tipos de modos de ionização. A resolução temporal da espectrometria de massas, de forma

geral, depende, da taxa de formação e transporte de íons definida pela fonte de ionização utilizada e, também, da taxa de aquisição de espectros do equipamento. Portanto, a aquisição dos dados de uma análise de espectrometria de massas, apesar de ser muito rápida, não ocorre de forma contínua. A (Tabela 2) mostra alguns exemplos da resolução temporal de alguns tipos diferentes de instrumentos (conjunto de fontes e analisadores de massas), além de reações que foram estudadas por essas técnicas.(42)

Reação estudada	Intermediário	Tipo de instrumento	Resolução temporal
Oxidação de I ⁻	ISO ₃ ⁻	DESI-QMS	~ 1ms
Acetilação	Intermediários +	EESI-QTOF	<1s
Desproteção (Zemplém)	Intermediário desprotegido	API-IT	1 min
Formação da base de Schiff	Hemiacetal	PESI-QTOF	0,1 – 0,33s

Tabela 2. Resolução temporal para algumas reações utilizando diferentes tipos de instrumentos.

Na ionização por eletrospray, estima-se que o tempo de dessolvatação dos íons gira em torno de 1 ms. Uma vez que os íons são gerados, precisam ser transportados para os analisadores de massas, componentes importantes no funcionamento do espectrômetro. Em instrumentos modernos, pode-se incorporar um ou mais analisadores. Uma das vantagens de ter-se mais de um analisador em um equipamento refere-se à possibilidade de conduzirem-se processos diferentes, como por exemplo, fragmentar os íons em um sistema quadrupolar, enquanto tira-se proveito da alta resolução do segundo analisador. A Tabela 3 mostra como o tipo de analisador pode influenciar a resolução temporal de cada equipamento.(40) Os analisadores podem ser divididos em dois tipos diferentes: *i*) analisadores em único estágio, *ii*) analisadores em múltiplos estágios. Os analisadores com um único estágio, apresentam maior simplicidade do que aqueles com

múltiplos estágios, e podem inclusive, esses últimos, fornecer características estruturais. Observa-se, na Tabela 3, que o analisador afeta de forma significativa a resolução temporal da análise, contudo as características como, o modo de resolução e observações das análises, também comprometem o tempo de aquisição dos dados.

Analisador	Modo	Resolução temporal	Observação
<i>Triplo quadropolo</i>	Único estágio	15 ms	Uma unidade de resolução de massas
<i>Ion Trap</i>	Múltiplos estágios	<300 ms	Ciclos de trabalho curtos com múltiplas fragmentações
<i>Tempo de voo (TOF)</i>	Múltiplos estágios	< 1 ms	Fonte de MALDI-MS
<i>Orbitrap (ion trap)</i>	Múltiplos estágios	~ 20 ms	Alta resolução

Tabela 3. Performances de analisadores de massas mais comuns.

Apesar da espectrometria de massas ser uma poderosa técnica para o estudo de reações, há uma problemática sobre a especificação de isômeros, fato este que pode ser solucionado com técnicas auxiliares à citada. A espectroscopia vibracional de íons em fase gasosa (IRMPD) e espectrometria de mobilidade iônica são soluções para o estudo de compostos que possuem a mesma razão massa/carga, assim como será abordado nas próximas duas subseções.

3.3 *Espectroscopia vibracional de íons em fase gasosa (IRMPD)*

Espectroscopia de íons é uma relevante técnica contemporânea aplicada à determinação estrutural de diferentes espécies utilizando a espectrometria de massas como ferramenta seletora de íons.(43) Tal técnica tem como princípio fundamental a

dissociação do íon de interesse utilizando uma fonte sintonizável de radiação eletromagnética e, portanto, para que haja a aplicação dessa técnica é necessário que a espécie possua um cromóforo que absorva energia em determinados comprimentos de ondas.(44,45) Desse modo, a radiação empregada no processo de dissociação das moléculas pode ser dividida basicamente em dois tipos, a saber, ultravioleta (UVPD) e infravermelho (IRMPD).(43) A fotodissociação ultravioleta é normalmente baseada na interação de um único fóton, o qual possui energia suficiente para promover o processo de dissociação. Esse método, apesar de interessante para promover uma maior quantidade de caminhos de fragmentação quando comparado a outros métodos, bem como para aumentar a chance de identificação de espécies,(46) não fornece muitas informações sobre os cromóforos presentes nos íons, diferentemente do espectro IRMPD, dado que as bandas no IR são mais resolvidas à temperatura ambiente, sendo aplicável para análise dos cromóforos em uma gama maior de espécies.(47)

No processo de IRMPD, logo após a absorção de um fóton por um dos osciladores do íon e a redistribuição da energia em todos os níveis vibracionais, ocorre o aumento da energia interna do íon. Assim, após múltiplos processos de absorção e relaxação, há incrementos sucessivos de energia, elevando a energia do íon ao limiar de dissociação, até que a ligação mais lábil se rompa.(43) No caso dos experimentos realizados nessa tese, os íons são presos em um *ion trap* 3D, e podemos estimar que os íons estão inicialmente em equilíbrio térmico com a temperatura ambiente,(48) sendo armazenados por um determinado período de tempo, para que assim, possam interagir com a radiação IR no interior da armadilha de íons.(49)

De forma mais fundamental, podemos entender que quando os fótons no IR estão em ressonância com a transição fundamental de um modo vibracional, isto é, $v_0 \rightarrow v_1$, um fóton é absorvido de forma eficiente.(50) Contudo, as próximas transições, isto é, v_1

→ ν_2 , não estão em ressonância com a fonte de fótons, devido à reduzida diferença de energia entre os modos vibracionais, causada pela anarmonicidade. Tal processo é chamado de “limitação anarmônica”, a qual inviabiliza a dissociação por meio do processo do aumento consecutivo dos níveis de energia vibracional ($\nu_0 \rightarrow \nu_1 \rightarrow \nu_2 \dots \rightarrow$ processo de dissociação) (**Figura 5a**). Portanto, o processo dissociativo ocorre quando a espécie atinge a energia necessária para converter-se no estado de “transição dissociativo”, como demonstrado na **Figura 5b-c**, então a ligação mais lábil da molécula sofre cisão heterolítica. Todo o processo ocorre no interior do espectrômetro de massas, e se inicia ao escolher a espécie que sofrerá fragmentação, o íon precursor (**Figura 5c**). Dessa forma, pode-se dissociar o íon selecionado fornecendo energia pelos fótons no IR, como descrito anteriormente (**Figura 5e**). Uma vez que se tem o processo de fragmentação, é possível determinar a eficiência de fotofragmentação em função do comprimento de onda do fóton incidente e, assim, obter o espectro de IRMPD (**Figura 5f**).

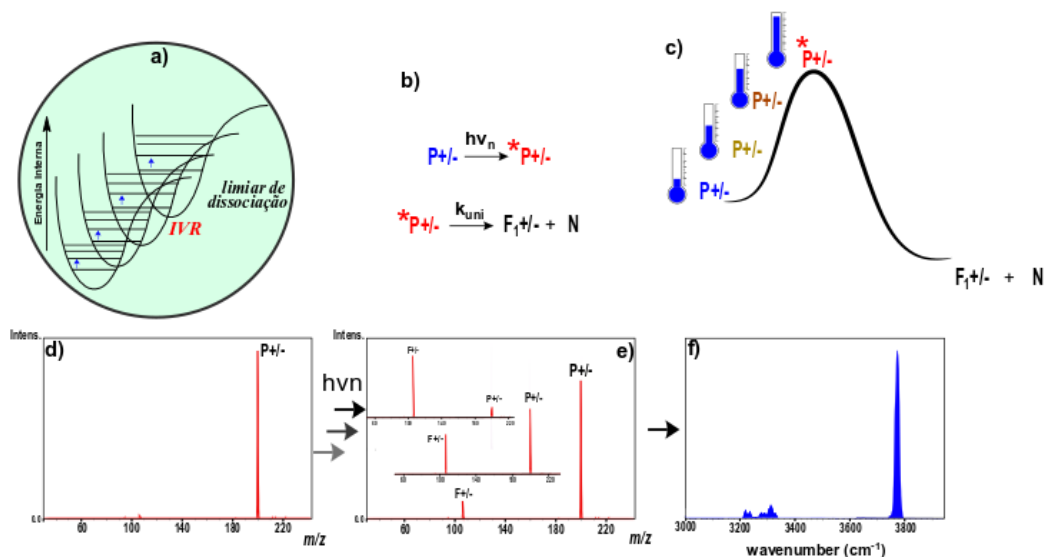


Figura 5. Processo de dissociação utilizando espectroscopia de IRMPD.

Como foi descrito anteriormente, a técnica de IRMPD é baseada em lentas e sequenciais absorções de fótons, causando um aumento gradativo da energia interna dos íons. Porém, em alguns casos, os íons podem ser dissociados utilizando baixas energias, por apresentarem baixos limites de dissociação. Por outro lado, elevados níveis de energias para o processo de dissociação não são acessíveis, devido à rápida redistribuição de energia (IVR). Além do mais, enquanto uma ligação absorve o fóton, esse grupo não necessariamente é o que irá dissociar-se, pois após a absorção a molécula redistribui a energia em todos os seus graus de liberdade vibracional.

Por considerar que a absorção de energia é o fator limitante nesse processo, é possível propor que a fragmentação assume uma posição de primeira ordem em relação ao íon pai e, dessa forma, a eficiência de fotofragmentação (*eff*), uma medida da extensão da dissociação do íon, pode ser calculado da seguinte forma:

$$eff = -\ln \left(\frac{I_{pai}}{I_{pai} + \sum I_{filhos}} \right)$$

Onde I_{pai} representa a intensidade do íon pai e $\sum I_{filhos}$ a intensidade de todos os íons fragmentos formados.

Um ponto importante a ser discutido é como íons selecionados estão presentes com diferentes populações moleculares derivadas da variação energética. De forma natural, existem diferentes confôrmeros (rotâmeros), por conta da distribuição térmica das espécies que estão armazenadas na armadilha de íons. Esse fato interfere diretamente na espessura da banda do espectro, sendo que, quanto menor a distribuição de rotâmeros de uma espécie, mais fina será a espessura de uma banda.⁽⁵¹⁾ Outro fator que muda profundamente a espessura da banda pode indicar interações intermoleculares das espécies presentes como, por exemplo, ligações de hidrogênio, que promovem uma

deslocalização da banda para o sentido do vermelho (desvio batocrômico), além do alargamento da banda. Por vezes, o espectro de IRMPD pode não ser suficiente para determinar qual é o isômero que está sendo estudado. Por exemplo, isômeros constitucionais de posição podem apresentar espectros com certa similaridade, quando as moléculas apresentam poucos grupos funcionais. Uma outra maneira de estudar essas unidades isoméricas é por meio da técnica de mobilidade iônica.

3.4 *Espectrometria de mobilidade iônica (IMS)*

A espectrometria de mobilidade iônica (IMS) baseia-se na separação dos íons de acordo com sua seção de choque colisional.(52) Trata-se de uma técnica analítica de separação dos íons que ganhou maior notoriedade nas últimas décadas, com o aparecimento de espectrômetros de massas comerciais com esta capacidade, apesar de ser conhecida desde o início dos anos 80 do século passado e sua teoria ter sido desenvolvida ainda no século XIX.(53) A aplicação desse procedimento é bastante diversificada, apresentando como principais campos de estudo a metabolômica, proteômica e glicômica, além de diversas outras áreas, como medicina e clínica diagnóstica, farmacológica, campo ambiental, indústria alimentícia e na pesquisa em geral.(54–57)

Na sua forma mais direta, implementada por meio de um tubo de arraste (ou *drift tube*), podemos entender que o fundamento básico da técnica é o princípio de que, de forma simplificada, quanto maior o íon, maior sua seção de choque, fazendo com que as espécies carregadas sob influência de um mesmo campo elétrico possuam arrastes e interações diferentes contra gases de arraste e, por consequência, apresentem diferentes velocidades.(58)

Considerando que a velocidade de fluxo iônico, v (ms^{-1}), é proporcional a mobilidade iônica, K ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1} \text{V}^{-1}$), e o campo elétrico aplicado, E (V cm^{-1}), temos que:

$$v = K * E, \quad (1)$$

Nesse contexto, é possível compreender que a seção de choque colisional, Ω_D , de uma certa espécie irá depender do seu tamanho, carga, momento de dipolo, interações específicas, entre outros efeitos. De forma geral, a mobilidade iônica é descrita como na equação de Mason-Schamp 2 abaixo, equação 2, (59) onde se pode observar que a seção de choque e a mobilidade iônica são duas grandezas inversamente proporcionais:

$$K = \left(\frac{3ez}{16N} \right) \left(\frac{2\pi}{\mu kT} \right)^{1/2} \frac{1}{\Omega_D}, \quad (2)$$

Onde e é a carga do elétron, $1,602 \times 10^{-19}$ C, z é a carga do íon, N é a densidade do gás de arraste, μ é a massa reduzida do gás de arraste, k é a constante de Boltzmann, T é a temperatura do gás de arraste, Ω_D é a seção de choque da espécie estudada. (59) Observe-se que alguns parâmetros são constantes dentro do tubo de arraste, tais como, temperatura e pressão. Porém, a mobilidade do íon em si, depende essencialmente da massa reduzida, carga e a seção de choque do íon, que por sua vez dependem do tamanho, forma e natureza do íon. (60)

Atualmente existe uma gama de técnicas de mobilidade iônica que são acopladas à espectrometria de massas e cada uma possui suas características próprias. No entanto, esses métodos apresentam o mesmo princípio básico, que é separar as espécies iônicas utilizando um gás de arraste na presença de um campo elétrico. (61)

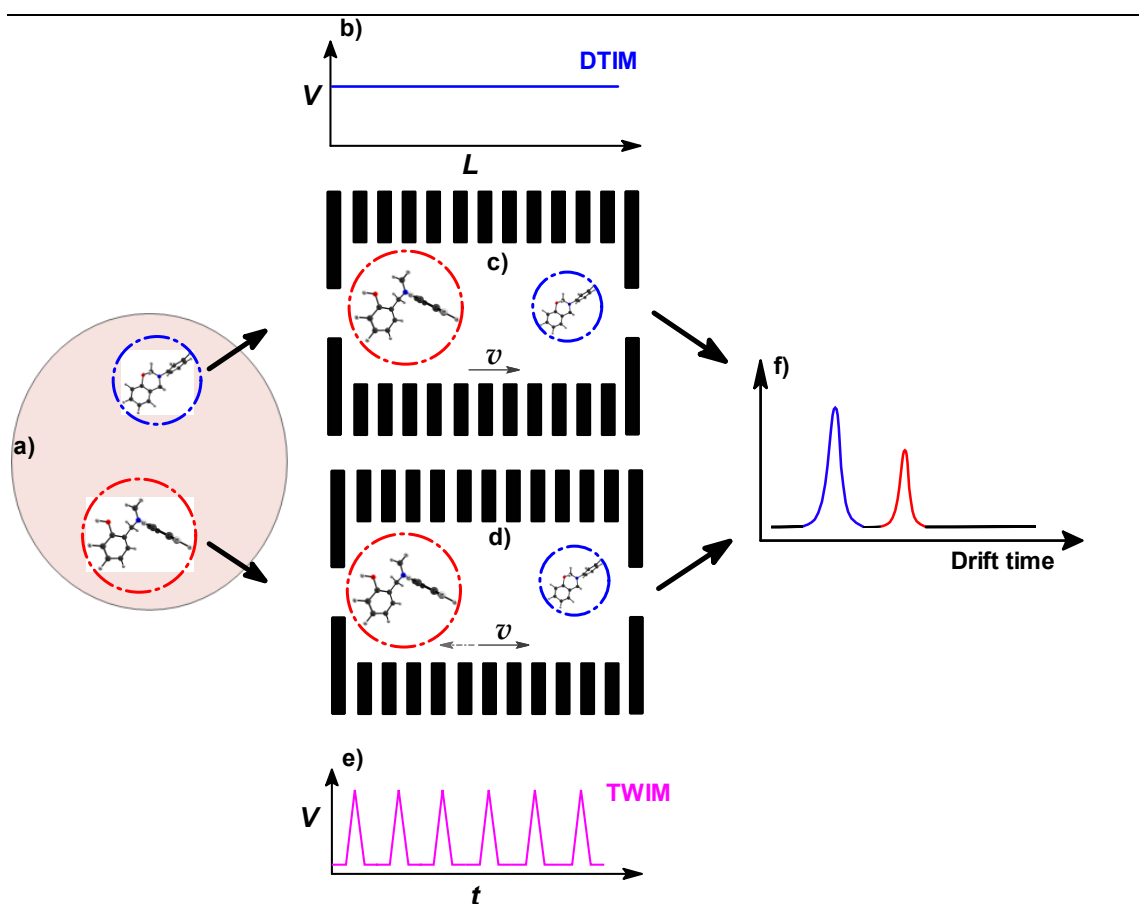
Para tanto, os íons são submetidos a um tubo de arraste que pode estar submetido a um campo elétrico estático (*Drift Tube Ion Mobility Spectrometry* - DTIM) ou variável (como na *Traveling Wave Ion Mobility Spectrometry* - TWIMS), (**Figura 6**) fazendo com que os íons interajam com o gás de arraste, processo que é, em última análise, o responsável pela separação das espécies.(62) Uma característica interessante do gás de arraste é a interação com a espécie que está em análise, sendo que, quanto maior a interação entre gás de arraste/íon, maior será o tempo de arraste da espécie. O uso de um campo elétrico estático no DTIM permite a medida da seção de choque colisional (CCS) de forma direta, enquanto a determinação dos íons em aparatos como campo elétrico variável dependem da calibração com padrões conhecidos para a obtenção do CCS, como no TWIMS, técnica aplicada para os estudos presentes nessa tese.(63)

O primeiro relato de uma técnica similar ao TWIMS como a de hoje foi implementado no equipamento comercial Synapt, da Waters, realizado por Giles *et al.*, em 2004, com alguns aspectos revistos e considerados em 2006.(64,65) e 2009, no design do Synapt G2, que incluiu mudanças em alguns potenciais de eletrodos e o uso de hélio como gás de arraste, permitindo uma maior resolução para a separação de íons por CCS.(66)

Diferentemente do campo elétrico uniforme utilizado no DTIMS, a TWIMS utiliza um campo elétrico oscilante para produzir um conjunto de ondas que empurram o íons através do gás de arraste em direção ao analisador de massas.(67) Além disso, o TWIMS utiliza o confinamento de radiofrequência, RF para focar o pacote de íons enquanto ele migra através da região do tubo de arraste, que fornece à espécie iônica aumento de sinal resultante da diminuição da difusão de íons.(68) (**Figura 6**)

A **Figura 6a** retrata um exemplo de duas moléculas com seções de choque diferentes, enquanto que na **Figura 6b** representa a relação entre a voltagem e o

comprimento do tubo de arraste para a DTIM que é estático ao longo da célula de arraste. Na **Figura 6d**, é apresentada uma representação da célula de arraste do equipamento TWIMS na qual campo elétrico cairia em ondas ao longo do tempo, o que é representado no gráfico da **Figura 6e**. Por fim, a **Figura 6f** representa a separação dos íons que apresentam diferentes seções de choque.



Autor: adaptado.(55)

Figura 6. Os diferentes tipos de espectrometria de mobilidade iônica.

3.5 Modelagem teórica

A procura pela modelagem molecular vem ocorrendo em processo de ascensão, decorrente esta, em parte, da crescente performance dos computadores nas últimas duas décadas(69,70) e, em parte, da popularização de pacotes computacionais. Até o final do século XX, a maior aplicação desses métodos computacionais se concentrava no auxílio à interpretação de resultados experimentais e na elaboração de modelos de prospecção de novas espécies com propriedades distintas desejáveis.(71,72) Nessa época, o mérito da modelagem molecular estava na habilidade de correlacionar propriedades importantes, tais como, reatividade, características físico-químicas, com a estrutura eletrônica.(73) A partir desses aspectos se tornou viável o desenvolvimento de algoritmos com capacidade de calcular uma determinada estrutura molecular e de obter assim propriedades com diferentes aspectos, como solventes, temperatura, pressão, etc.(74,75)

Com os resultados oriundos das modelagens envolvendo mecânica quântica, pode-se ter dois tipos de correlações estruturais. A primeira é a relação entre a estrutura e a atividade, QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationship*), (76) e a segunda relaciona-se com a estrutura e as propriedades, QSPR (*Quantitative Structure-Property Relationship*).(77) Nos últimos 20 anos, foi dada maior ênfase ao estudo de modelagem molecular de estados de transição e caminhos reacionais por meio da análise de superfícies de energia potenciais.(78,79)

Nesta tese, os espectros vibracionais e a energética das reações foram modeladas por cálculos de estrutura eletrônica, utilizando-se a teoria do funcional da densidade (DFT). Detalhes sobre o uso e implementação da DFT, nesse contexto, estão além do escopo da presente tese e podem ser consultados na literatura.(80,81) Contudo, vale

mencionar a importância da Teoria do Funcional da Densidade (*Density Functional Theory*, DFT) para a resolução de problemas de muitos corpos e como a densidade eletrônica pode ser usada para obter informações em diversos campos de estudo, tais como, bioquímica, biologia, ciência dos materiais, química quântica.(82,83)

Devido à complexidade da resolução da equação de Schrödinger, especialmente para a resolução da função de onda de corpos com N elétrons, tornou-se necessário o implemento de artifícios matemáticos para que haja uma solução possível para tal arranjo.(84) Nessa conjuntura, um dos métodos aproximativos possíveis é o Hartree-Fock (HF).(85)

A aproximação via Hartree-Fock consiste em levar em consideração o movimento independente dos elétrons. Essa premissa causa inúmeros efeitos. Como consequência, os elétrons estão inseridos em determinados orbitais, cada um se deslocando no interior de um campo médio integral dos outros elétrons.(86)

Desse modo, a metodologia de Hartree-Fock concebe uma aproximação da função de onda de N elétrons por um produto de N funções de onda de um elétron, e tal produto é descrito no determinante de Slater (ϕ_{SD}) abaixo.(86)

$$\phi_{SD} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_1(\vec{x}_1) & \chi_2(\vec{x}_1) & \dots & \chi_N(\vec{x}_1) \\ \chi_1(\vec{x}_2) & \chi_2(\vec{x}_2) & \dots & \chi_N(\vec{x}_2) \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ \chi_1(\vec{x}_N) & \chi_2(\vec{x}_N) & \dots & \chi_N(\vec{x}_N) \end{vmatrix} \quad (3)$$

Os termos $\chi_i(\vec{x}_i)$ são as funções spin-orbitais. Assim, uma vez conhecido ϕ_{SD} é possível correlacionar com a função de onda (Ψ_0) e, por fim, com o hamiltoniano da energia.(87)

Apesar de o determinante de Slater, retratar uma parte de um sistema de diversos elétrons, ele não pode ser considerado uma função de onda exata. Sendo assim, há uma

diferença na energia entre o método de Hartree-Fock (E_{HF}) e o valor exato de energia, a qual será sempre maior no método (HF).

Dessa forma, é possível descrever o parâmetro chamado energia de correlação, que pode ser conceituado como a diferença entre a energia exata do estado fundamental com a energia calculada utilizando o método Hartree-Fock. De certa forma, pode-se entender que a energia de correlação como um desvio, sendo que os diversos métodos são criados para diminuir tal erro.(88)

A ideia fundamental da DFT é trabalhar com um sistema de interação de diversos elétrons, o qual pode ser estudado através da densidade eletrônica, em vez de considerar a função de onda.(89,90) Nesse contexto, para um sistema de múltiplos elétrons, N elétrons, que se repelem entre si e que obedecem ao princípio da exclusão de Pauli, insere-se uma variável base no sistema que depende das três coordenadas espaciais.(91) Então, o que ocorre é uma substituição de interações individuais por interações globais, em que uma quantidade N de elétrons é substituída por sua densidade eletrônica.(92)

A obtenção de parâmetros como energia livre, de espécies de interesse, reagentes, produtos, intermediários reacionais e estados de transição é fundamental para o entendimento de um mecanismo reacional. Nesse contexto, o uso da DFT se consolidou especialmente por sua relativa precisão quando comparados aos dados experimentais,(93,94) além do fato do tempo computacional ser reduzido, se comparado a outros métodos de mesma eficácia. No entanto, o ponto forte do método DFT é a sua ampla aplicação em diversos campos de análises, sendo normalmente aplicada para a análise conformacional, obtenção de espectros vibracionais, assim como muitas para outras propriedades, com considerável precisão.(45)

4 METODOLOGIAS TEÓRICAS E EXPERIMENTAIS

Nesta seção serão apresentados os métodos teóricos e experimentais aplicados durante os estudos realizados nessa tese.

4.1 *Procedimento experimental*

A reação de síntese da benzoxazina (3,4-dihidro-2H-3-fenil-1,3-benzoxazina) foi realizada a partir do procedimento mais difundido na literatura e empregado industrialmente.(95,96) Para essa síntese, adicionou-se 5,3 mmol de anilina (Sigma, $\geq 99,5\%$) e formaldeído (Sigma, 37%) (10,6 mmol) sob agitação por 4 horas a temperatura de 22 °C, utilizando acetato de etila (Sigma) como solvente, 10 mL. O controle da temperatura se deu por meio de uma chapa aquecedora (Fisatom, modelo 752A), utilizada para aquecer água destilada, meio no qual tanto o termômetro usado para ajuste automático da temperatura quanto o balão reacional estavam imersos. Após as 4h iniciais, adicionou-se 5,3 mmol de fenol (Sigma, $\geq 99,5\%$) ao meio reacional, que foi novamente mantido sob agitação por mais 4 horas. No caso dos experimentos de amostragem periódica, alíquotas de 10 μL foram retiradas em intervalos de tempo de uma hora, e imediatamente após algum reagente ter sido adicionado à mistura. As alíquotas foram, diluídas até uma concentração de $\sim 10^{-5}$ mol/L em ACN e, em seguida, analisadas por infusão direta por ESI-MS² por meio de um espectrômetro de massas do tipo *ion trap* AmaZon SL modificado.(45) Em algumas amostras, foi adicionado ácido fórmico (1,0 μL , Sigma-Aldrich), para que houvesse melhora na detecção. Todos os experimentos foram realizados no modo de alta resolução (*Enhanced mode* – FWHM=0.2) e se utilizou como calibrante tunemix ESI-L calibrant mixture (Agilent). Para o processo de

polimerização, empregou-se a temperatura de 70 °C, de forma mais branda possível, e o procedimento durou 4 horas. Para o estudo tanto de síntese das benzoxazinas como para sua polimerização utilizou-se o modo positivo, para o estudo de ciclização dos carbamatos também foi empregado essa mesma polaridade. Contudo, o estudo de ciclização dos carbamatos utilizando catalisadores metálicos foi aplicado o modo negativo.

Com a finalidade de aumentar as intensidades de alguns íons de intermediários inicialmente não detectados, fez-se uso de uma fonte de alta-tensão externa (Glassman OS/BH50RO.19XM6) ao espectrômetro de massas (DC/AC) ajustada em ~6.5 KV e com corrente máxima limitada a 0,2 μ A.

Para a ciclização do carbamato com catálise metálica, o substrato específico e as condições de reação foram realizadas adicionando-se reagentes sob agitação magnética separadamente, a cada 2 minutos, permitindo que a reação evoluísse após cada adição. A um frasco contendo 10 mL de CH_3CN , 0,02 mol/L (1,0 mL) de carbamato, foi adicionado (0 min) e, em seguida, após 2 min, uma solução do catalisador $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (0,004 mmol em 1,0 mL de CH_3CN) diluído para uma concentração final de carbamato de 5%. A seguir, 20 nmol/L (1,0 mL) de acetato de tetrabutilamônio foram adicionados em 4 min; e 30,0 μ mol/L (1,0 mL) de CuCl_2 foram adicionados em 6 min. Finalmente, 0,07 mol/L (1,0 mL) de LiCl foram adicionados após 8 min do início do experimento. A reação foi mantida a 70 °C, por um tempo total de 20 min. No entanto, para a ciclização dos carbamatos empregando organocatalisadores, ou seja, para a síntese de 5-bromo-4-fenil-3-tosil-1,3-oxazinan-2-ona, utilizou-se 0,04 mmol de carbamato com 0,06 mmol de NBS com 0,004 mmol de diferentes organocatalisadores a -78 °C por 18 horas sob agitação. O solvente utilizado para a reação foi clorofórmio:tolueno (2:1) em um total de 1 mL. Durante a reação, retiraram-se alíquotas em diferentes tempos, porém se percebeu que o simples fato de submeter a amostra ao contato da atmosfera fez com que o sinal do

intermediário se tornasse muito baixo. Então, retirou-se uma única alíquota ao final da reação, para que, aliado o uso da fonte externa, fosse possível observar o intermediário reacional.

4.2 *Monitoramento da reação online*

A reação foi acompanhada por espectrometria de massa (*Waters Acquity Triple Quadrupole Detector*, TQD), usando o método de amostragem contínua (ESI-PSI), aplicando 5 psi de N₂ ao recipiente de reação para extrair o meio de reação através de tubulação de PEEK que fornece o meio de reação para a fonte ESI, em um fluxo estimado de 40 µL/min. Os parâmetros de MS utilizados foram os seguintes: tensão capilar 3,0 kV; voltagem do cone 15 kV; tensão de extração 3,0 V; fonte de temperatura 90 °C; taxa de fluxo de gás 100 L/h, número de varreduras 5. Experimentos de dissociação induzida por colisão (CID) foram realizados com argônio (99,999%) com a energia de excitação na faixa de 5 a 40 V. Utilizou-se acetonitrila como solvente da reacional.

4.3 *Espectroscopia vibracional de íons IRMPD*

Os espectros de IRMPD, empregado tanto para as amostras que possuíam isômeros constitucionais como para outros íons reagentes, foram registrados na faixa de 2200-4000 cm⁻¹, acoplado um oscilador amplificador paramétrico óptico KDP/KTP (OPO/OPA; *LaserVision* 14–21 mJ/pulso, resolução de 3,7 cm⁻¹). A eficiência de fotofragmentação em um determinado comprimento de onda ν , PE ν , foi calculada de acordo com a equação $Eff = -\ln((P\nu)/(P\nu + \sum Pj\nu))$, onde P ν representa a intensidade do íon parental em um dado comprimento de onda; ν e P $j\nu$ representam as intensidades do íon

do fragmento no mesmo comprimento de onda v . A potência do feixe de laser foi medida usando um medidor de potência *SpectraPhysics* 407A.

4.4 *Espectrometria de Mobilidade Iônica*

Para as análises de mobilidade iônica, utilizou-se o equipamento Synapt G2-Si (Waters), operado no modo de íon positivo a uma voltagem capilar de -1,95 kV, uma voltagem de cone de amostragem de 20 V e uma voltagem de deslocamento de fonte de 40 V. Nesses experimentos todas as soluções foram feitas em acetonitrila e injetadas via bomba de seringa a 20 $\mu\text{L}/\text{min}$. Os valores teóricos simulados de seção de choque das espécies estudadas foram realizadas pelo software IMOS(97) em suas condições padrão, utilizando o N_2 como gás de arraste.(98)

4.5 *Cálculos teóricos*

Inicialmente, estudaram-se as conformações de cada intermediário fazendo-se uso do software Spartan16,(99), utilizado como campo de força MMFF94, e então escolheu-se aquela de menor energia relativa. Para esse confôrmero, foi otimizado o pacote computacional Gaussian 09,(100) ao nível de cálculo B3LYP/6-311+G(d,p), e assim esses confôrmeros, reotimizados, ao nível de cálculo M06-2X/aug-cc-pVdZ para o cálculo das frequências das benzoxazinas. A metodologia descrita foi utilizada baseada em estudos prévios que mostraram uma maior concordância das frequências calculadas com os espectros experimentais de IRMPD.(45)

Todos os cálculos de mecânica quântica foram realizados usando o pacote computacional Gaussian09 (Revisão C.01)(100), empregando o funcional híbrido B3LYP

(101) para otimizações no nível 6-311++G(d,p)(102) em 353,15 K. O algoritmo de Berny padrão em coordenadas redundantes e critérios padrão de convergência foram empregados. Para cada mínimo otimizado, a análise de frequência mostrou a ausência de frequências imaginárias, enquanto cada estado de transição mostrou uma única frequência imaginária. Obtiveram-se todas as estruturas de estados de transição (TSs) usando a *keyword* QST3. Todos os estados de transição foram confirmados seguindo a coordenada de reação em ambas as direções pelo cálculo de coordenada de reação interna (IRC), além da inspeção visual das frequências imaginárias. A energia de solvatação foi modelada com o modelo contínuo polarizável (PCM) na densidade eletrônica (SMD), com CH₃CN como solvente a 353,15 K, aplicados em todos os cálculos de ponto único (mediante as estruturas previamente experienciadas). Todas as energias reportadas são energias de Gibbs relativas em kJ mol⁻¹, obtidas a partir de cálculos de um único ponto no modelo de solvatação contínua SMD utilizando o funcional B3LYP e o conjunto de base 6-311++G(d,p). As representações estruturais 3D foram geradas usando o software ChemCraft.(98,103,104). Para os cálculos da reação de ciclização dos carbamatos com organocatalisadores, empregou-se a metodologia m06-2X/6-31G(d,p).(45)

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Mecanismo de formação das Benzoxazinas

Benzoxazinas são compostos que apresentam em sua estrutura um ou mais anéis de oxazina (um anel de seis membros com heteroátomos de nitrogênio e oxigênio em sua estrutura) condensados a um anel benzênico.(105) A primeira benzoxazina foi sintetizada em 1944 por Holly e Cope,(106) a partir da condensação do formaldeído com *o*-hidroxibenzilamina. O processo de síntese desses compostos é extremamente diversificado, com inúmeras rotas sintéticas.(107,108) No entanto, a rota sintética mais comum envolve a condensação de um fenol, uma amina primária e formaldeído.(95,109)

Devido a seu elevado grau de design sintético, aliado a uma série de características singulares, tais como, ausência de catalisadores e subprodutos tóxicos durante sua síntese, além de elevados rendimentos, as benzoxazinas são amplamente empregadas em diversos campos de estudo, por exemplo, sistemas antimicrobianos,(110) sistemas bactericidas,(111) medicina,(112) materiais aeroespaciais,(113) polímeros.(107,114)

Para a rota sintética mais empregada de síntese das benzoxazinas, que se utiliza de um fenol, uma amina primária e formaldeído como reagentes de partida, o rendimento é influenciado por inúmeros fatores, tais como, o uso do solvente, a natureza da amina, a presença de grupos doadores ou retiradores no anel benzênico, tempo reacional e temperatura.(115) Burke foi um dos pioneiros em propor um mecanismo para essa reação. Essa proposta considera que inicialmente se gera *N,N*-dihidroxi-dimetilamina (I), a partir da reação de duas moléculas de formaldeído e uma molécula de amina (**Figura 7**), que é, então convertida em 2-(*N*-hidroximetil-*N*-amina substituída)metilfenol (base de

Mannich) (II) (**Figura 7**) Então, a benzoxazina (III) é formada via reação de desidratação (etapa 3).(105,114)

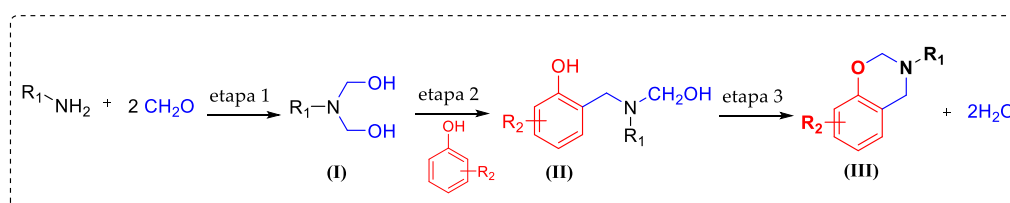


Figura 7. Mecanismo de síntese das benzoxazinas.(105,116)

Gu *et al.*, em 2015, estudaram as etapas de síntese da reação acima com o objetivo de elucidar e entender seus mecanismos. O processo de caracterização dos intermediários reacionais foi realizado com um Cromatógrafo Líquido de Alta Performance (HPLC), e os intermediários foram posteriormente caracterizados estruturalmente por Ressonância Magnética Nuclear (RMN), ¹³C e ¹H e Espectrometria de Massas (ESI-MS). A caracterização dos intermediários foi realizada depois do término do tempo reacional. Com isso, foi possível caracterizar subprodutos e relacioná-los com a formação de intermediários reacionais. Apenas o intermediário 2-((aminofenil))metilfenol foi observado, sendo que outra rota sintética foi traçada relacionando a formação de triazina com a formação da benzoxazina.(116)

Outro mecanismo descrito na literatura é a formação da benzoxazina mediante a utilização de catalisadores alcalinos. Porém, esse mecanismo carece de embasamento experimental.(105) A **Figura 8** mostra um mecanismo também descrito na literatura, em que inicialmente há a formação do íon imínio (Ia) por meio da reação entre uma molécula de amina primária e uma de formaldeído. Então se adiciona o fenol, que deve ter posições orto livres, formando o composto (IIa). Por último, adiciona-se um mol de formaldeído, dando origem a benzoxazina (IIIa). O mecanismo descrito apresenta várias

incongruências, por exemplo, o fato do uso de catalisadores alcalinos levar a eliminação de grupos OH⁻, ilustrando que essa reação carece de estudos experimentais.

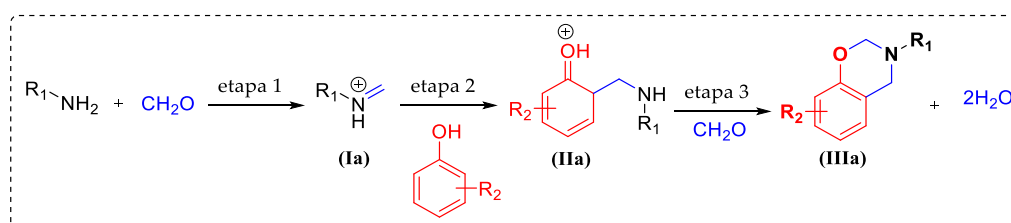


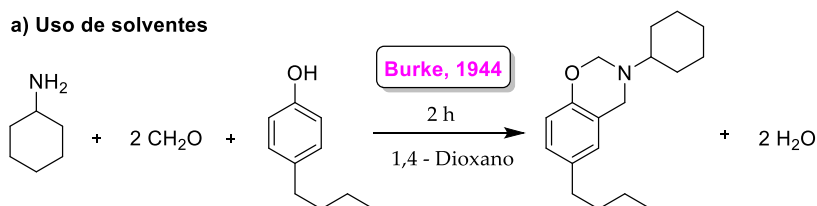
Figura 8. Mecanismo de síntese das benzoxazinas.

As benzoxazinas com substituintes em carbonos metilênicos (anel de oxazina, carbonos sp³ – as mais comuns) podem ser sintetizadas de maneiras diferentes, demonstrando assim a elevada diversidade de rotas reacionais que pode ser empregado para produzir esse tipo de composto. A **Figura 7**, demonstra alguns exemplos de métodos que podem ser empregados para produzir as benzoxazinas.

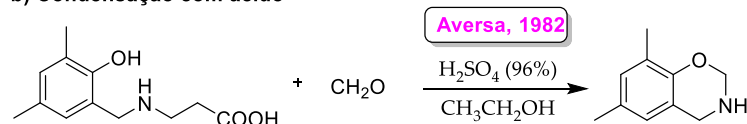
Na **Figura 9a**, é possível observar o uso de solventes para a síntese das benzoxazinas. Tal procedimento experimental é comum para a síntese desse tipo de composto, por outro lado, também é possível a síntese sem o uso de solventes, procedimento esse chamado “*solvent free*”.(115) Outra metodologia menos usual para a obtenção dos monômeros é por condensação ácida utilizando ácidos fortes como ácido sulfúrico como catalisador (**Figura 9b**). (117) Uma outra abordagem ainda possível é uma rota sintética utilizando compostos muito reativos, como bases estabilizadas por metais (**Figura 9c**). (118) Por exemplo, A benzoxazina, 3,4-dihidro-2H-1,3-benzoxazina, foi sintetizada por *orto*-litação dirigida de fenóis e por litiação de cadeia lateral de fenóis substituídos, respectivamente, em um único recipiente por reação com *N*, *N*-bis [(benzotriazol-1-il) metil] aminas como a espécie 1,3-biseletrófilo (**Figura 9c**). (118)

Literatura:

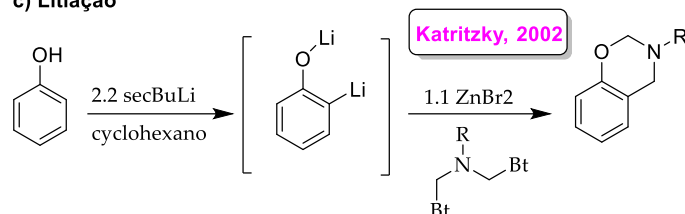
a) Uso de solventes



b) Condensação com ácido



c) Litação



d) Presente trabalho

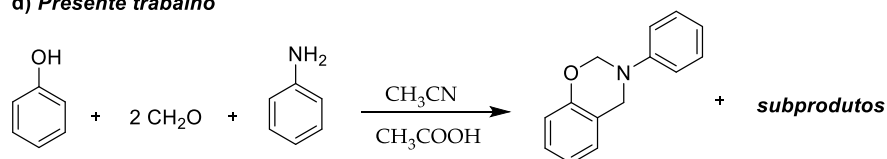


Figura 9. Tipos diferentes de síntese das benzoxazinas.

Dessa forma, decidiu-se analisar o mecanismo reacional descrito nas **Figura 7-8)** para a produção de benzoxazinas a partir da espectrometria de massas. Para tanto, acionamos alíquotas da reação de síntese das benzoxazinas em tempos distintos no espectrômetro de massas pelo método de infusão direta.

A **Figura 10a** mostra o espectro de massas apenas da anilina, sendo o sinal em m/z 94 referente à anilina protonada, enquanto o sinal m/z 77 é correspondente ao íon fenílico (C_6H_5^+), possivelmente formado por fragmenta na própria fonte. A **Figura 10b** apresenta o surgimento do sinal m/z 106 logo após adição do formaldeído à anilina. Esse sinal permaneceu constante ao longo de toda a reação, sugerindo seu acúmulo em solução

e, portanto, uma baixa reatividade para a espécie relacionada ao sinal detectado. A **Figura 10c** mostra que o sistema reacional mudou pouco durante 4 horas de reação. A **Figura 10d** expõe que, ao adicionar o fenol, nenhuma mudança foi percebida e o espectro de massas detectado permaneceu praticamente sem mudanças durante 2 horas. Após 3 horas da adição dos três reagentes, começou a ser possível observar os sinais m/z 200 e 212 (**Figura 10e**). Quatro horas depois, esses sinais alcançaram intensidade máxima, enquanto o sinal correspondente a anilina diminuiu consideravelmente de intensidade, sendo pois, inteiramente consumida.

Para verificar a presença de outras espécies no meio reacional, verificou-se a influência do uso de uma fonte de tensão externa e do uso do emissor do electrospray em distâncias e posições distintas em relação ao espectrômetro de massas. Com o uso da fonte externa, foi possível observar os sinais m/z 124, 136 e 230, cuja relevância para o mecanismo será discutida a seguir. (**Figura 11**)

Experimentos utilizando diversas condições, tais como angulação do spray, voltagem aplicada, distância do spray até o espectrômetro de massas, bem como intensidade de corrente elétrica aplicada, mistura de solvente e aplicação de ácido, foram realizados para verificar que esses parâmetros não eram os responsáveis pela observação desses sinais, ainda que nessas condições os íons tenham sido observados, mesmo que com intensidades mais ou menos elevadas.

A **Figura 11** mostra dois tipos possíveis de mecanismos que podem ocorrer de acordo com as relações m/z encontradas com ESI-MS. Ao identificar duas possíveis rotas reacionais, em que dois intermediários de cada uma dessas rotas apareceram (intermediário D e G), realizou-se a análise por espectroscopia IRMPD em cada um dos intermediários encontrados para determinação de suas naturezas.

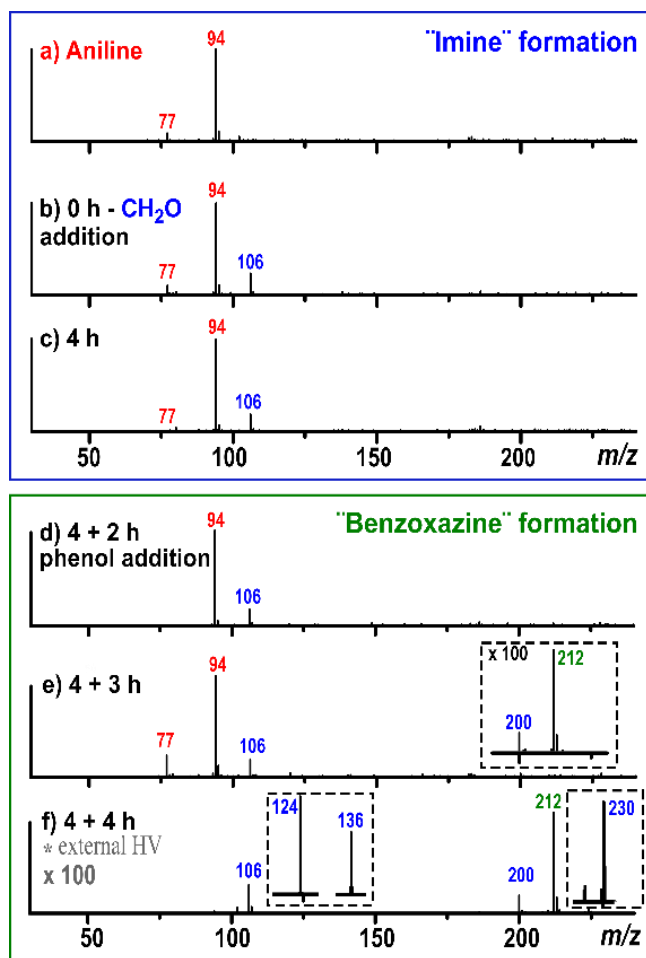


Figura 10. Espectros de massas coletados ao longo da reação.

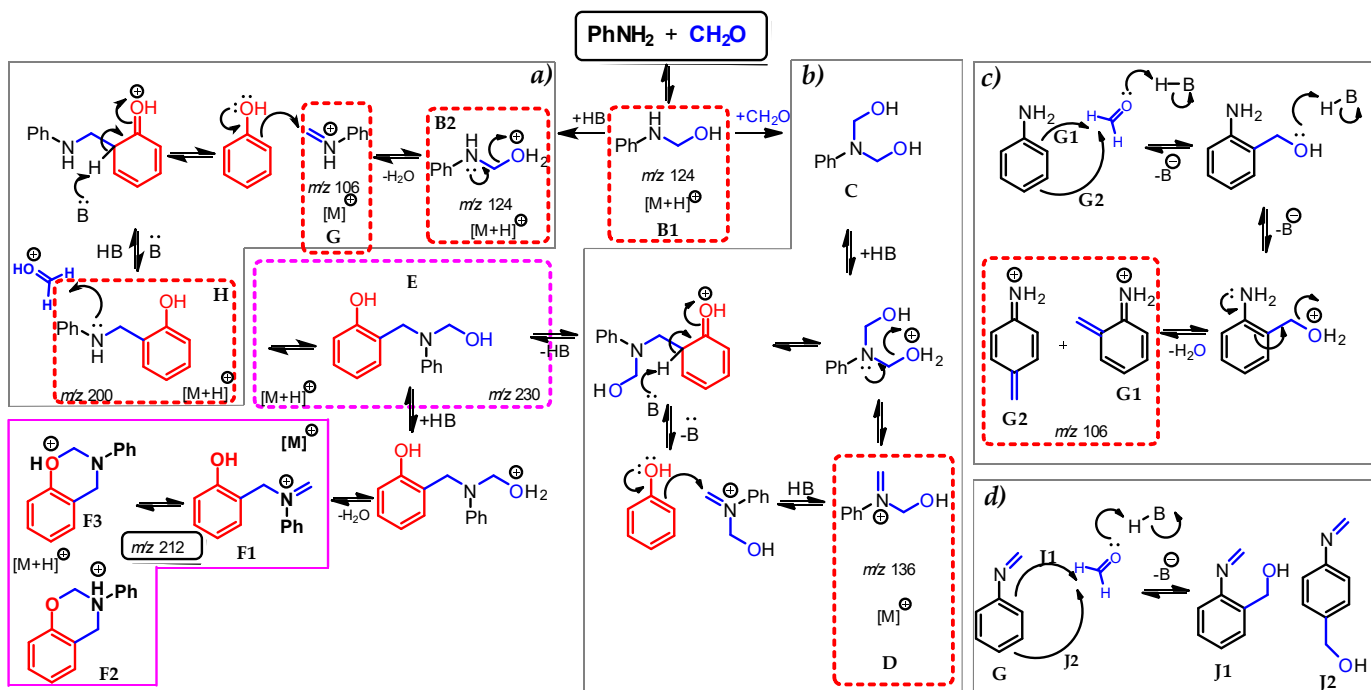


Figura 11. Possível mecanismo obtido por meio da análise por ESI-MS e técnicas adicionais.

5.1.1 Identificação dos intermediários por espectroscopia IRMPD

O primeiro intermediário avaliado e caracterizado por IRMPD foi aquele que possui a razão massa/carga (m/z) 124 (intermediário B1), dado que sua identificação é importante por ser uma espécie comum aos dois mecanismos descritos anteriormente (**Figura 11**), além do fato desse intermediário nunca ter sido caracterizado antes nesse tipo de reação.(105,116)

A **Figura 14a** representa o espectro experimental de IRMPD, vermelho, e o espectro teórico, cinza, associados ao intermediário B1. As bandas 3258 e 3302 cm^{-1} são referentes aos estiramentos simétrico e antissimétrico da ligação N-H, respectivamente, enquanto o espectro calculado apresentou os sinais 3269 e 3315 cm^{-1} para essas mesmas bandas. Por fim, a banda referente ao estiramento da ligação O-H foi observada experimentalmente em 3659 cm^{-1} , sendo prevista em 3680 cm^{-1} pelos cálculos teóricos realizados.

De maneira similar, a **Figura 14b** abaixo retrata o espectro teórico, cinza, e experimental, vermelho, do intermediário H, protonado (m/z 200). No espectro calculado foram observados os estiramentos O-H fenólico em 3635 cm^{-1} , ao passo que os estiramentos simétrico e antissimétrico, tiveram suas frequências calculadas em 3293 e 3335 cm^{-1} , respectivamente. Os estiramentos da ligação simétrico e assimétrico CH_2 , foram observados em 3012 , 2928 cm^{-1} , respectivamente, com menor intensidade. Constatou-se uma grande similaridade entre os espectros teóricos e experimentais. Por exemplo, para o espectro de IRMPD, a banda referente ao estiramento O-H, apresentou frequência de 3688 cm^{-1} , enquanto os estiramentos antimétrico e simétrico referentes as ligações NH_2 foram observadas em 3323 e 3264 cm^{-1} , respectivamente. Os estiramentos antissimétricos e simétrico das ligações CH_2 , por sua vez, apresentaram-se na região em 3206 e 3136 cm^{-1} , de forma respectiva. Esses dados confirmam a natureza desse intermediário, que já havia sido caracterizado pela literatura com outras técnicas analíticas. Porém, cabe ressaltar que não existia descrição com a espécie iônica, muito menos com espectroscopia IRMPD.(119) Ademais, tal concordância ilustra a validade da espectroscopia IRMPD para a análise de intermediários reacionais.

A **Figura 14c** mostra o espectro teórico e experimental do intermediário E (m/z 230). O espectro teórico, cinza, representou as bandas referentes ao O-H, tanto alcoólico como fenólico, os sinais 3676 , 3697 cm^{-1} , nessa ordem, enquanto o sinal da ligação N-H foi detectado em 3232 cm^{-1} e os sinais menos intensos nas regiões de 3015 , 2920 cm^{-1} foram atribuídos a sinais tanto dos estiramentos antissimétricos e simétrico, como decorrentes das ligações CH_2 e estiramentos das ligações Ar-H. Todavia, os sinais referentes ao espectro experimental, vermelho, apresentaram elevada correspondência com as bandas do espectro teórico, com sinais 3665 e 3642 cm^{-1} , das ligações fenólica e

alcoólica, respectivamente. Enquanto a ligação N-H, foi calculado como uma banda em 3177 cm^{-1} .

A **Figura 14d** retrata o espectro de IRMPD da espécie com m/z 106 que, a princípio, foi atribuída como o imínio intermediário G, pela razão massa/carga dessa espécie e as propostas da literatura que indicavam a participação dessa espécie no mecanismo. O espectro teórico dessa espécie é observado na **Figura 14d** (espectro em cinza). Observou-se uma discordância muito acentuada entre os osciladores correspondentes a cada banda dos espectros, especialmente porque o espectro experimental apresentou duas bandas, fato este totalmente dissonante com o espectro calculado. Para explicar esse resultado, sugerimos uma reação secundária em que moléculas de anilina reagem nas posições *orto* e *para*, dando origem a um composto que também possui m/z 106. Essa espécie, entretanto, não é um intermediário da reação de benzoxazina, e sim uma espécie que pode dar início a um processo de polimerização.(120) (**Figura 12**) Esse comportamento só foi constatado com a técnica de IRMPD já que com o ESI-MS não é possível fazer essa distinção, devido a mesma razão massa/carga das espécies em questão, mesmo com o uso de analisadores de massas de alta resolução. A **Figura 14d** (inferior) ilustra espectros teóricos de um possível subproduto oriundo de uma reação entre anilina e formaldeído, descrito anteriormente na literatura. O espectro vibracional da **Figura 14d** revelou duas bandas a primeira em 3404 cm^{-1} e a segunda 3566 cm^{-1} referentes aos estiramentos antissimétricos e simétricos do grupo $=\text{NH}_2$. O espectro teórico, **Figura 14d** (inferior), também revelou as bandas $3413, 3525\text{ cm}^{-1}$, resultantes dos estiramentos simétricos e antissimétricos das ligações $=\text{NH}_2$, para a espécie G1, apresentando grande similaridade com o espectro experimental com duas bandas $3404, 3566\text{ cm}^{-1}$, enquanto que seu isômero de posição apresenta também duas bandas as 3410 e 3521 , decorrentes dos estiramentos simétricos e assimétrico do $=\text{NH}_2$.

Os dados sugerem que o íon imínio não foi detectado devido a sua grande reatividade, possivelmente sendo formado e logo consumido. Entretanto, evidências secundárias de sua formação são discutidas a seguir, por conta da detecção de outras espécies a serem discutidas que dependeriam do aspecto formativo.

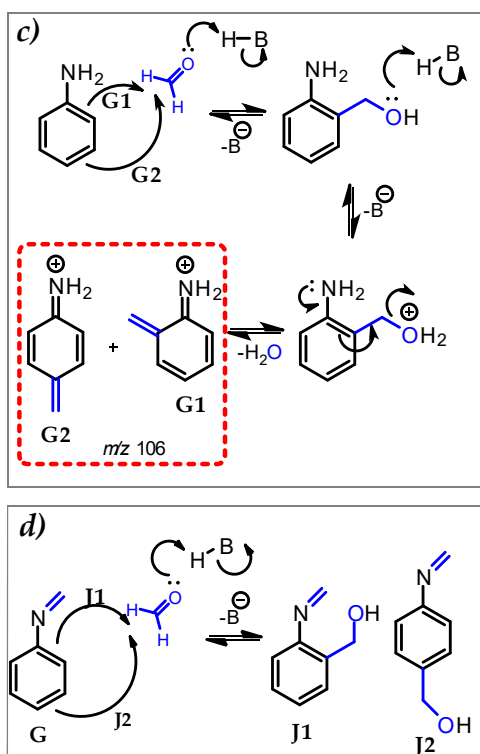


Figura 12. Mecanismo para a formação dos isômeros com m/z 106.

Contudo, foi realizado outro experimento com o intuito de verificar o papel do íon imínio nesse mecanismo. Inicialmente, isolou-se o intermediário de m/z 200 (H) e, então, submeteu-se esta espécie ao processo de fragmentação induzida por colisão (CID), dando origem ao intermediário G, m/z 106. (Figura 13) Esse produto de fragmentação foi então analisado por espectroscopia IRMPD, Figura 14d (superior), em azul, apresentando, agora, grande similaridade com o espectro teórico, com apenas uma banda em 3404 cm^{-1} , assim como o espectro teórico, que também apresentou uma banda em 3342 cm^{-1} .

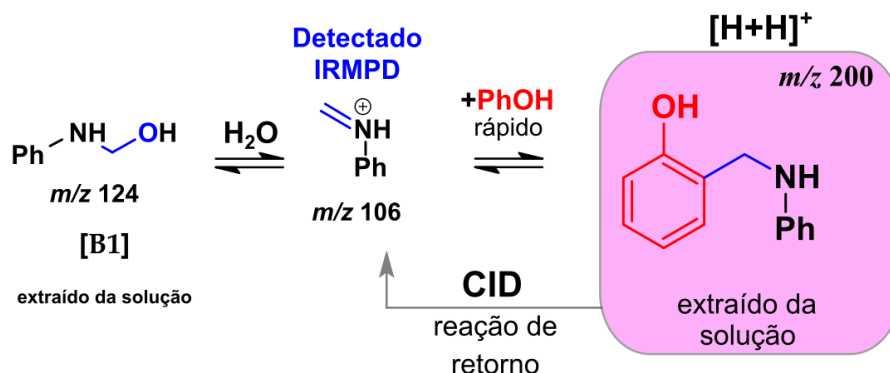


Figura 13. Reação de retorno do íon com $H+H^+$ dando origem ao intermediário G.

A **Figura 14e** mostra uma comparação entre o espectro de IRMPD experimental e espectros teóricos de diferentes isômeros do íon com m/z 136. O espectro teórico do íon m/z 136, que supostamente seria do intermediário D, não apresentou similaridade com o espectro teórico obtido para essa espécie (**Figura 14e**, espectro em cinza). Então, com essa divergência, foi realizado um estudo teórico para avaliar a natureza dessa espécie, cuja razão m/z também era 136. Após algumas considerações, foi proposto que a espécie observada seria oriunda de uma reação entre o intermediário G (m/z 106) e uma molécula de formaldeído, dando origem ao subproduto que também possui essa mesma relação m/z . **Figura 14e** (inferior) expressa os cálculos teóricos das estruturas isoméricas do íon m/z 136. A **Figura 14e** apresentou duas bandas muito intensas, a primeira em 3389 cm^{-1} , referente ao estiramento N-H, e a outra em 3648 cm^{-1} , decorrente do estiramento da ligação O-H. Os outros sinais menos intensos são correspondentes a vibrações CH_2 (simétrico e assimétricos), e estiramentos ArH. Contudo, a **Figura 14e**(inferior) retrata o espectro teórico das espécies propostas e protonadas, J1 e J2, que também são isômeros de posição. Quando o intermediário G reage com a molécula de formaldeído, têm-se duas

posições possíveis para tal processo. Então, originam-se os subprodutos J1 e J2, em que a espécie J1 é a oriunda da reação na posição *orto*, enquanto a J2 é da posição *para*. A espécie J1 apresentou duas bandas principais, a primeira em 3710 cm^{-1} , em decorrência do estiramento do grupo OH, e outra em 3338 cm^{-1} , decorrente do estiramento da ligação =NH, ao passo que a espécie J2, apresentou também duas bandas, a primeira em 3330 cm^{-1} e a segunda em 3731 cm^{-1} , com a mesma classificação da espécie anterior. Nesse contexto, conclui-se que o intermediário D, que daria suporte ao caminho mecanístico b, não foi encontrado, dado que a espécie que possuía m/z 136, observado por ESI-MS, foi atribuída a outra estrutura.

A **Figura 14f** mostra tanto o espectro experimental de IRMPD como o teórico para a molécula de benzoxazina, como para os isômeros formados ao ser protonada, como será discutido ao longo desta tese.

Os espectros teóricos [**Figura 14f(inferior)**] mostraram grande coincidência com o experimental. A **Figura 14f**, inferior, condizente ao monômero de benzoxazina calculado, apresentou sinais referentes ao estiramento da ligação N-H do anel oxazínico em 3250 cm^{-1} , enquanto o espectro experimental apresentou uma banda em 3251 cm^{-1} . Por outro lado, os estiramentos assimétricos e simétricos das ligações CH₂ do espectro teórico da molécula de benzoxazina foram observados em $3018, 2913\text{ cm}^{-1}$. No espectro experimental, apareceram duas bandas com números de onda $3044, 3128\text{ cm}^{-1}$. A **Figura 14f** (inferior) mostra o espectro teórico do monômero de benzoxazina com o anel de oxazina aberta, cinza, espécie F1. Nessa estrutura, o estiramento O-H fenólico apareceu em 3680 cm^{-1} , enquanto na região em 3009 cm^{-1} é referente ao estiramento CH₂ simétrico e assimétrico. Por último, observou-se uma banda em 3471 cm^{-1} , oriunda do estiramento da ligação OH do anel oxazínico protonado, que no espectro teórico, **Figura 14f** (inferior), rosa, apresentou uma banda em 3442 cm^{-1} , espécie F3.

Dessa forma, a proposta que se faz é que existe uma mistura isomérica de compostos que possuem a mesma razão m/z 212. Esse fato contradiz muitos artigos publicados em que, para a confirmação de síntese desse monômero, utiliza-se ESI-MS.(105) Tendo em vista que a espécie que normalmente é relatada por parte dos autores é o monômero protonado no nitrogênio, e não as três espécies que foram encontradas. Vale a pena atentar a que esse tipo de composto não pode ser caracterizado com técnicas de espectrometria de massas que utilizam elevadas temperaturas, devido à característica intrínseca desses compostos que polimerizam a temperaturas maiores do que 100 °C. Então, o que os pesquisadores fazem em sua grande maioria é recorrer a uma técnica de ionização mais branda, como ESI e, como essas moléculas não ionizam facilmente, adiciona-se uma pequena quantidade de ácido à amostra que imediatamente é protonada, formando a mistura de três isômeros com m/z 212. Uma discussão mais aprofundada sobre a presença desses isômeros será realizada mais a frente, com foco principal nesse isômero específico.

A **Tabela 4** apresenta a comparação das bandas dos espectros experimentais de IRMPD e das espécies calculadas, todos as bandas são oriundas da **Figura 14**.

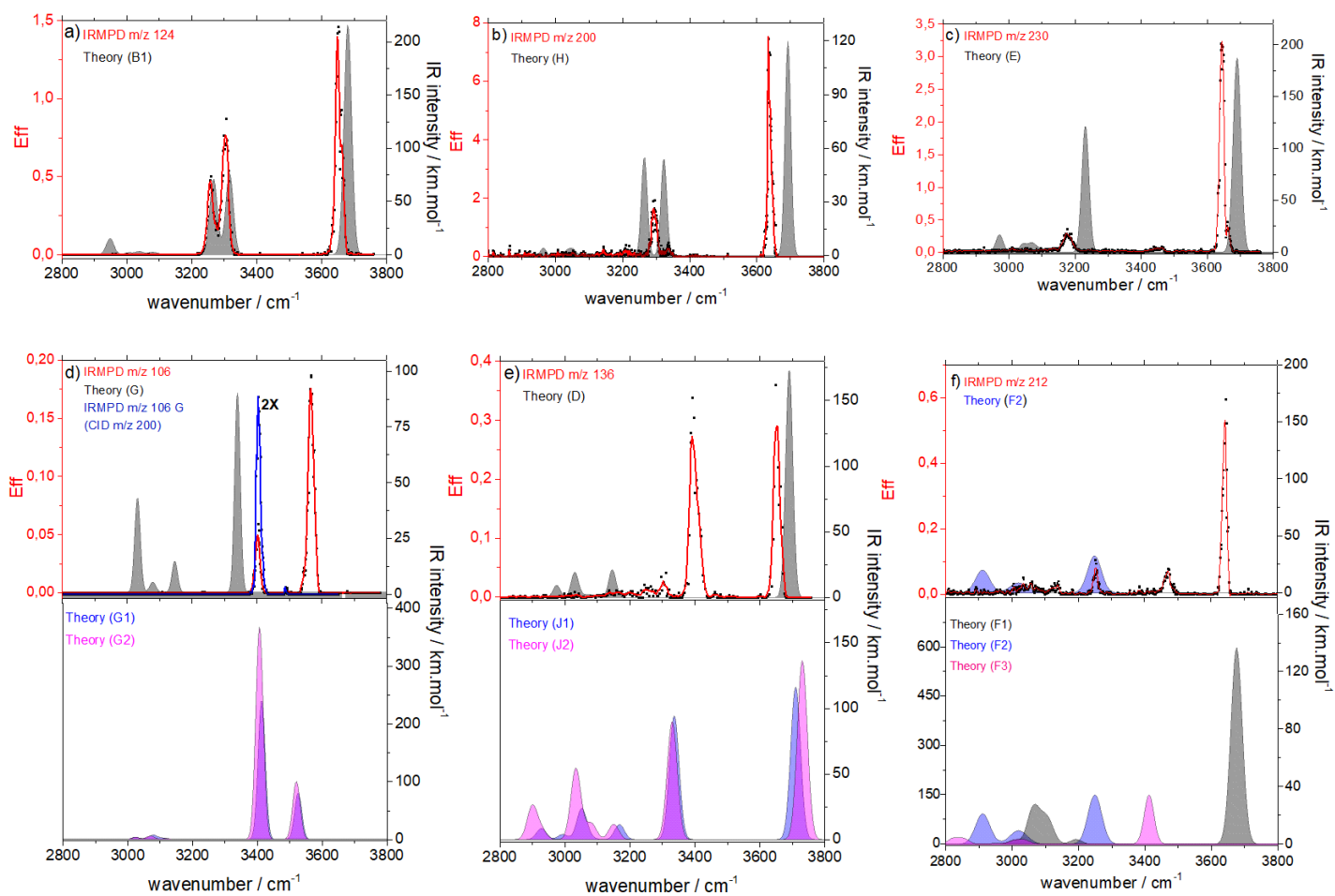


Figura 14. Espectros de IRMPD dos intermediários reacionais e do produto final.

<i>m/z</i>	Número de onda / cm ⁻¹		Modos vibracionais
	Exp.	Teoria (Espécies)	
124	3258	3269 (B1)	Sim NH ₂ σ
	3302	3315 (B1)	Asim NH ₂ σ
	3659	3680 (B1)	OH σ
106	3404	3413 (G1), 3410 (G2)	Sim NH ₂ σ
	3566	3525 (G1), 3521 (G2)	Asim NH ₂ σ
106 CID	3404	3342 (G)	NH σ
200	3293	3264 (H)	Sim NH ₂ σ
	3335	3323 (H)	Asim NH ₂ σ
	3635	3688 (H)	OH σ
136	3389	3338 (J1), 3330 (J2)	NH σ
	3648	3710 (J1), 3731 (J2)	OH σ
	-	3691, 3148, 3032 (D) ^a	-
230	3177	3232 (E)	NH σ
	3642	3676 (E)	OH álcool σ
	3665	3697 (E)	OH fen σ
212	3044	3023 (F2), 3010 (F1)	Assim, sim CH ₂ σ
	3128	3113 (F1)	Assim CH ₂
	3251	3250 (F2)	NH anel σ
	3471	3442 (F3) ^b	OH anel σ
	3642	3680 (F1)	OH fenolσ

^aBandas para a espécie D

Tabela 4. Espectros experimentais de IRMPD e calculados (M06-2x/aug-cc-pVTZ).

5.1.2 Síntese das benzoxazinas em meio ácido

A **Figura 15** mostra o mecanismo proposto para a formação da benzoxazina sob catálise ácida e sem catálise ácida. Os mecanismos propostos foram baseados no trabalho de Ribeiro(121) e Ishida.(105) Ambas as propostas dependem da reação da amina primária (anilina) com uma molécula de formaldeído, que no mecanismo *a* é protonada e no *b* não. Dois mecanismos de reação que começam na formação da N-hidroximetilamina [B1; B2], observados como o íon positivo de m/z 124 (B2) ou como o intermediário neutro B1, são mostrados na **Figura 15 (a-b)**, respectivamente. Esses intermediários reagem por meio de duas vias: *a*) via catálise ácida, *b*) sem catálise ácida. A desidratação do intermediário B2 dá origem ao intermediário imínio (G), enquanto esta mesma reação dá origem a uma amina neutra (Gb). Esta espécie possui um carbono eletrofílico que é suscetível a uma substituição eletrofílica aromática pelo fenol, formando o intermediário H, que é o mesmo para ambos os mecanismos. A próxima etapa é a reação do intermediário H com uma molécula de formaldeído, originando o intermediário Ea, espécie protonada, ou esse mesmo intermediário na forma neutra, espécie E, que por final sofre desidratação gerando o intermediário F1, que se cicliza para formar as benzoxazinas F2/F3 ou Fb para o mecanismo b.

O uso de vários tipos diferentes de ácidos foi descrito na literatura, para melhorar o rendimento da formação de benzoxazinas ou mesmo para permitir que a reação ocorra.(19,122) Yuyuan Deng *et al.* relataram um estudo cinético sobre a formação de 3,4-dihidro-2H-3-fenil-1,3-benzoxazina e descreveram que a concentração de benzoxazina durante a reação sob catalisador ácido é consistente com uma desidratação de metileno glicol catalisada por ácido, sendo a etapa de controle de taxa na reação geral entre uma base de Mannich e formaldeído para formar benzoxazina. Normalmente não é

necessário adicionar ácidos para atingir a síntese de benzoxazina, porque o fenol é ácido o suficiente para promover a catálise ácida.

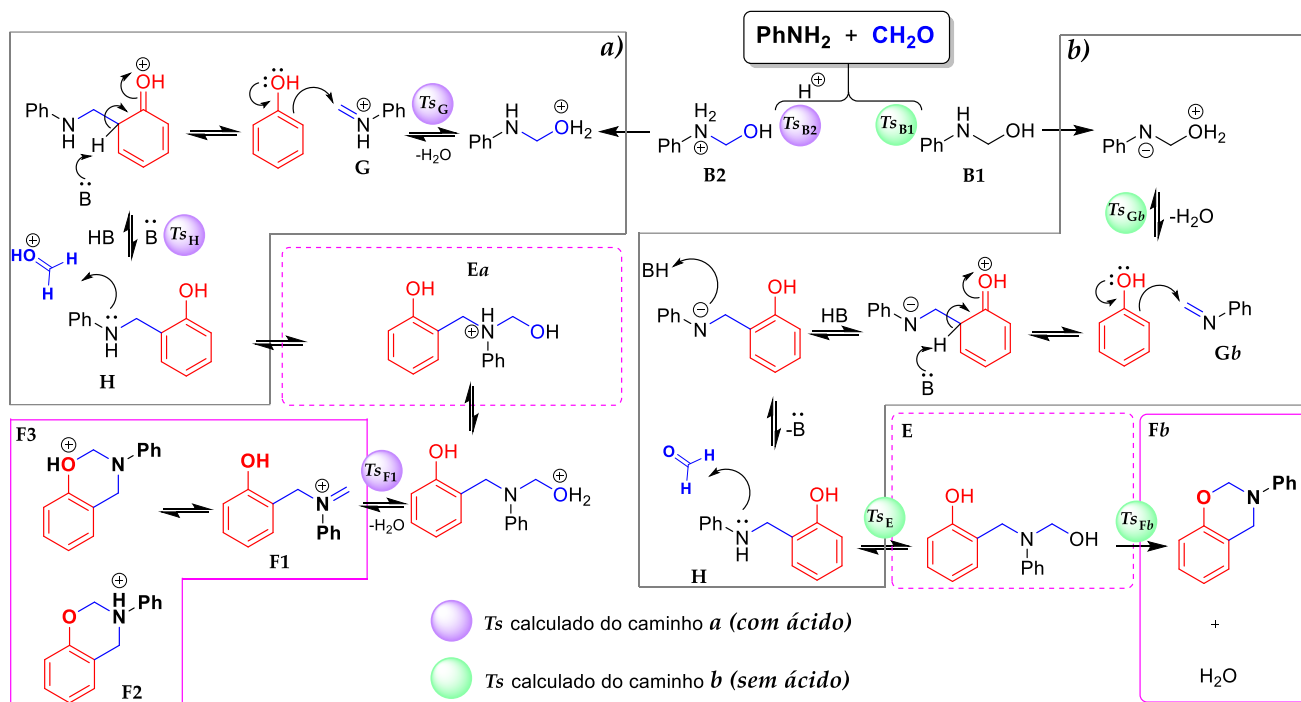


Figura 15. a) Reação com ácido catalítico de síntese de benzoxazina b) sem uso de ácido.

5.1.3 Análise reacional da reação de síntese das benzoxazinas em tempo real

A análise das reações “offline” é um importante parâmetro para o estudo reacional, todavia pode não ser possível acompanhar o surgimento dos intermediários/subprodutos e da cinética reacional com essa metodologia. Portanto, o acompanhamento “online” pode ser uma poderosa ferramenta para acompanhar como as reações ocorrem.

A **Figura 16a** se refere à reação *online* em acetonitrila nos últimos 2 min de reação sem catálise ácida, enquanto a **Figura 16b** diz respeito à reação *online* em acetonitrila com ácido fórmico (0,01%, ácido fórmico), nos últimos 2 min de reação.

A **Figura 16a** mostra alguns sinais relacionados à reação de formação de benzoxazina. A anilina protonada, por exemplo, apresenta-se como um sinal em *m/z* 94

[PhNH₃]⁺, *m/z* 106 e denota anilina e intermediário (G), enquanto que o íon de *m/z* 105 refere-se a um aduto de sódio e duas moléculas de CH₃CN, [Na(NCMe)₂]⁺. Os sinais *m/z* 209 e 315 são o resultado da reação entre a anilina e o formaldeído (**Figura 16b**) no qual a espécie Ic refere-se aos subprodutos. Os outros intermediários e o produto da reação da benzoxazina descritos anteriormente por infusão direta não foram observados nesses experimentos. Os intermediários G, H+Na⁺, Ea, foram detectados quando o catalisador ácido é usado (**Figura 16**), ocasião na qual o produto em suas formas F1, F2, F3, também foi detectado. A anilina *m/z* 94 também foi observada, assim como no experimento na ausência de ácido. Um ponto importante é que o uso de ácido promove uma alteração significativa na formação de subprodutos (Ic, IIc), os quais são observados em intensidades maiores. Nessas condições, surgem íons diferentes, como (IIc), (Ic), pois a adição de ácido promove uma maior reatividade das espécies envolvidas, de modo que após 50 min quase toda a anilina é consumida. (**Figura 16**)

Para confirmar a natureza dessas estruturas, experimentos de CID (dissociação induzida por colisão) foram realizados.

Como foi mencionado, a **Figura 16** exibe o espectro de massas da mesma reação, sendo que a **Figura 16a** mostra a reação de síntese das benzoxazinas sem o uso de ácido, enquanto a **Figura 16b** descreve a mesma reação anterior. Porém adicionou-se ácido ao final de reação e, por último, a **Figura 16c** representa a reação com catálise ácida, desde o início, com o ácido fórmico na catálise reacional. Observa-se que sem o uso de ácido, além do sinal da anilina protonada, *m/z* 94, notam-se vários sinais referentes ao próprio solvente, *m/z* 105, decorrente do solvente sodiado, etc. No entanto, também é possível observar o sinal do intermediário imínio, *m/z* 106, além do sinal *m/z* 315, apesar de ser um sinal de baixa intensidade. Por outro lado, com o uso de catálise ácida, nota-se a presença de todos os intermediários, além do mais, surgem alguns sinais que não foram

observados na reação *offline*, em que se adicionou o ácido imediatamente antes de analisar as amostras por ESI-MS, diferentemente do estudo em tempo real em que a inserção do catalisador ácido foi no início da reação.

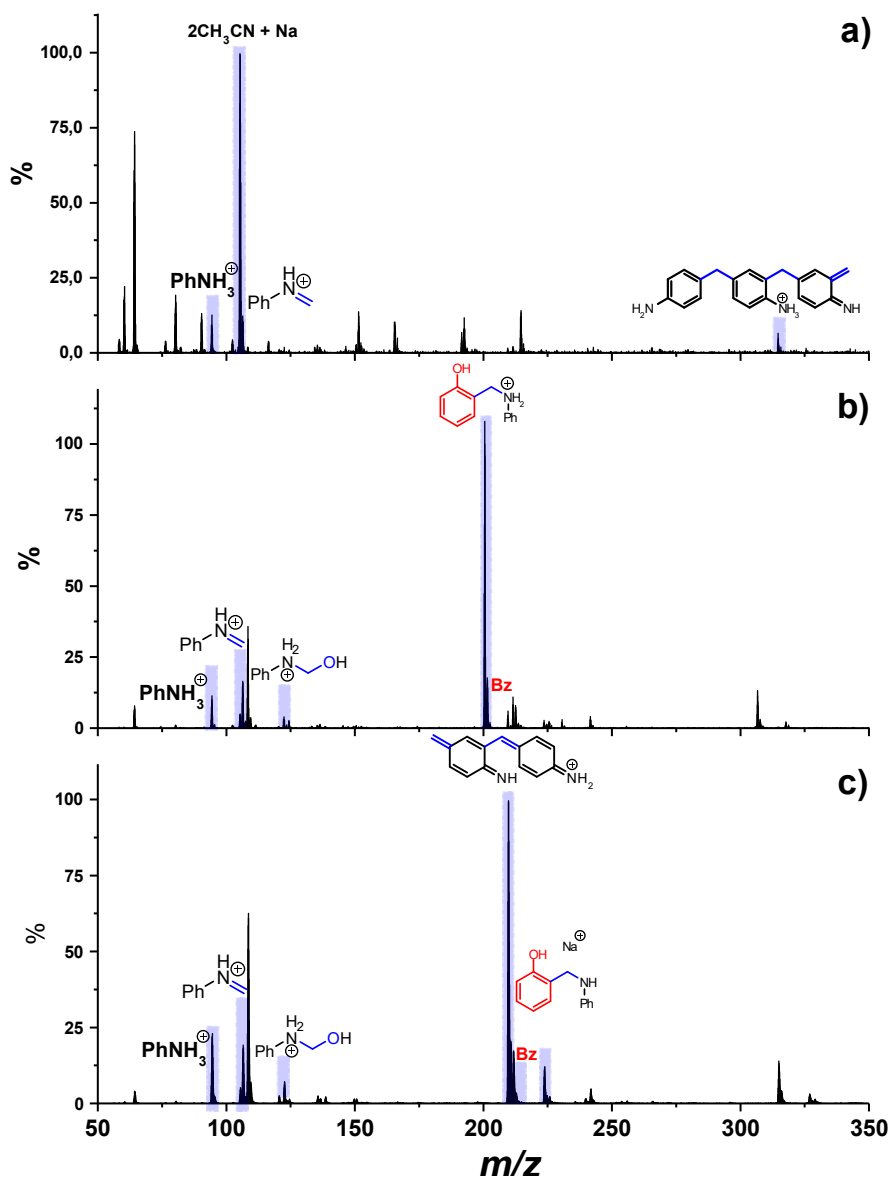


Figura 16. Espectros de massa de reações online, a) sem catálise ácida; b) com catálise ácida; c) com o uso de ácido logo no início da reação.

A **Figura 17** retrata as duas possibilidades de reações usando fenol, anilina e formaldeído. A primeira é a formação de benzoxazinas, na qual normalmente ácido é adicionado para melhorar o processo de ionização, mas a maioria dos artigos descreve

apenas a formação do composto F2 (**Figura 17**)(18) como resultado final da reação de síntese. Crescentini *et al.*,(108) descrevem a formação de subprodutos (Ic, IIc) usando MALDI-MS para demonstrar que a reação pode produzir o composto IIc a partir de Ic. Outro fato interessante é o aparecimento do composto Ic, em ambos os procedimentos, com/sem o uso do ácido fórmico, enquanto o composto IIa só aparece com o uso do ácido fórmico. É importante ressaltar que a intensidade do composto Ic, apesar de aparecer na **Figura 16a**, não é intensa como observada no espectro da **Figura 16b**.

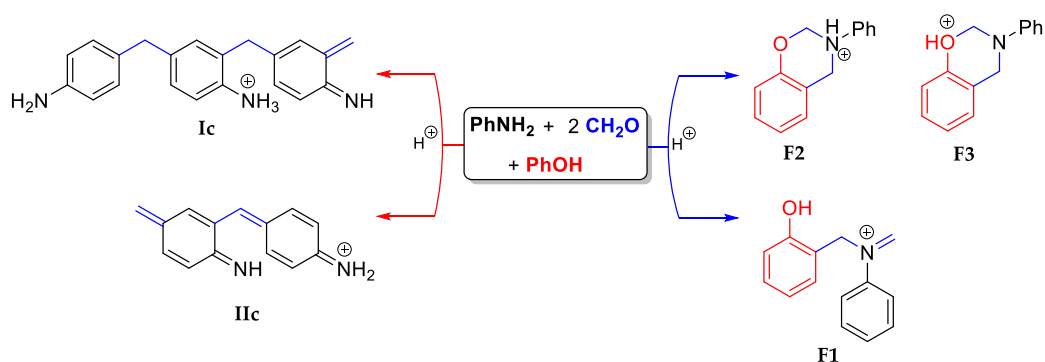


Figura 17. Esquema para a formação dos produtos e dos subprodutos Ic e IIc.

A síntese do composto 3,4-dihidro-2H-3-fenil-1,3-benzoxazina foi estudada nas condições previamente descritas. Observa-se que a intensidade da anilina protonada (m/z 94, vermelho) diminui drasticamente após 30 min, enquanto a reação sem condições ácidas leva a uma alta intensidade da anilina. Nos primeiros minutos, começa o surgimento dos intermediários, sendo que apenas o intermediário com m/z 106 apresentou alta intensidade, ao passo que os demais intermediários apresentaram baixa intensidade em comparação com a anilina protonada. Os intermediários mostraram estabilização no crescimento do sinal após 30 min (sugerindo que a reação havia alcançado um equilíbrio). Os subprodutos de m/z 209, 315 apareceram com considerável intensidade, permanecendo após 16 min de reação (**Figura 18**).

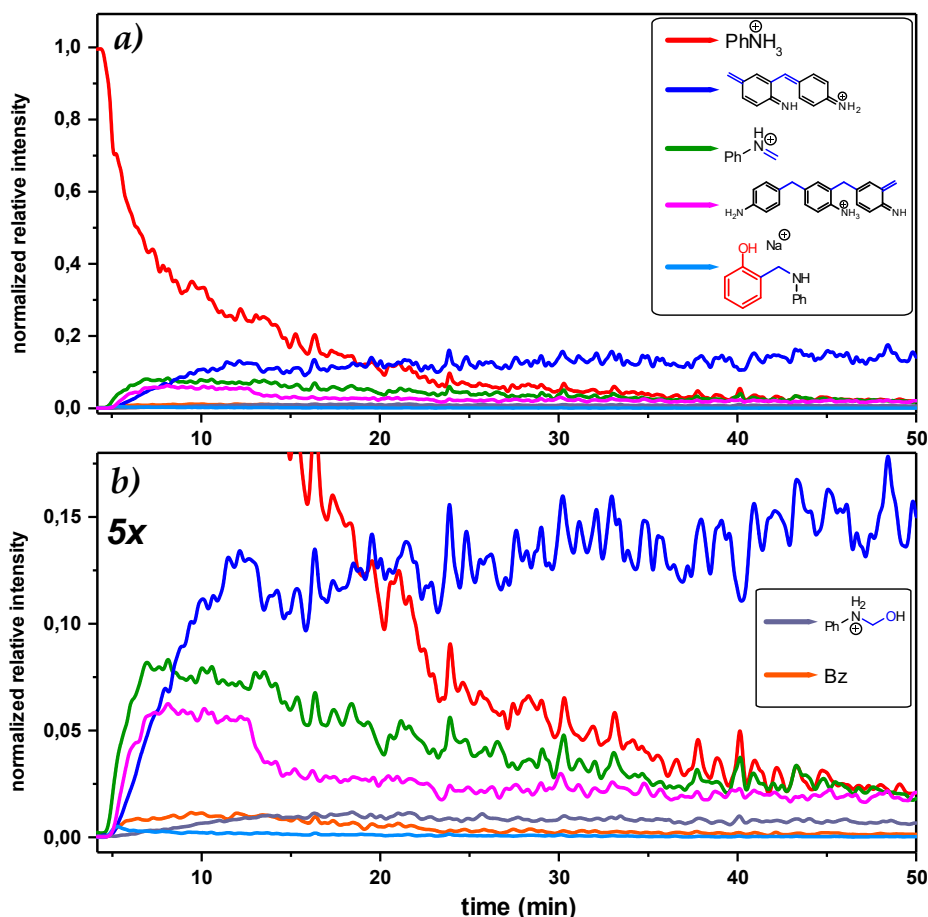


Figura 18. Reação online usando 0,1% de ácido fórmico.

A **Figura 19(a-b)** mostra a reação online sem o catalisador ácido. O importante a notar é que a intensidade de m/z 94 diminuiu com o tempo. No entanto, detectou-se apenas o sinal do segundo intermediário, m/z 106, e os outros intermediários não puderam ser detectados. A **Figura 19b** está com ampliação de 23x. Percebe-se que é a formação do íon imínio ocorre mesmo sem a adição do ácido fórmico. Entretanto, não foi possível detectar outros intermediários importantes na formação das moléculas de benzoxazina. A adição de ácido promove a ionização de espécies que são difíceis de ionizar e faz com que o equilíbrio da reação mude também, influenciando a velocidade da reação.

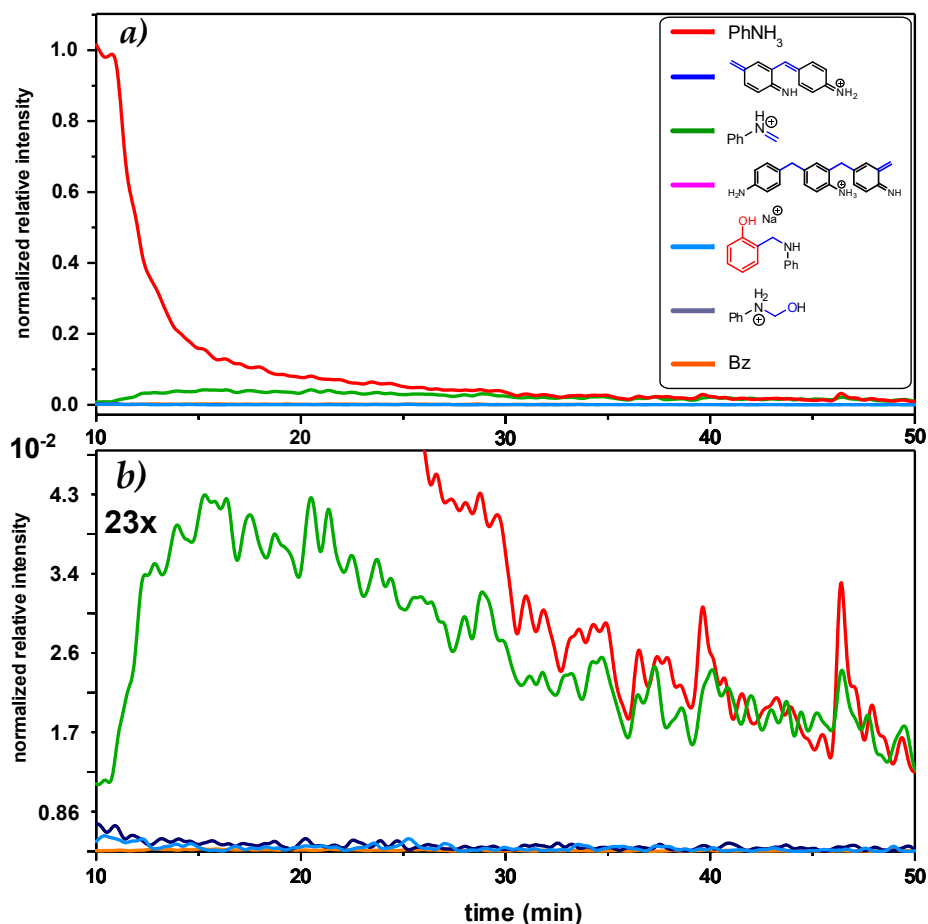


Figura 19. a) Reação online sem ácido; b) Ampliação da região com menor intensidade.

5.1.4 Identificação do produto de reação de formação do monômero de benzoxazina por espectroscopia IRMPD

A análise do espectro IRMPD do íon com m/z 212 (**Figura 20**) também exibiu resultados interessantes que revelam percepções sobre a estrutura do íon, atribuída principalmente ao produto final da formação da benzoxazina. O espectro experimental desse íon consiste em, majoritariamente, três bandas distintas em 3251, 3471 e 3642 cm^{-1} , enquanto os espectros teóricos para o monômero de benzoxazina protonado em nitrogênio mostram um único estiramento NH em 3250 cm^{-1} . Os estiramentos antissimétricos e simétricos do grupo CH_2 da benzoxazina protonada foram previstos em 2913 e 3023 cm^{-1} , atribuídos às bandas experimentais em 3028 e 3056 cm^{-1} . As bandas adicionais foram

atribuídas à presença de um intermediário de anel aberto, cujo estiramento fenólico OH foi previsto em 3680 cm^{-1} .

A banda larga em 3471 cm^{-1} não é passível de explicação pelo produto protonado ou pelo intermediário de anel aberto, o que sugere que a protonação da benzoxazina pode ocorrer não apenas no átomo de nitrogênio, o local mais básico da molécula. Portanto, o átomo de oxigênio também pode ser protonado, dando origem às espécies com protonado em oxigênio no anel de benzoxazina e um oscilador adicional na região de alta frequência (3442 cm^{-1}) do espectro vibracional. Como pode ser visto na **Figura 20b**, os espectros previstos obtidos pela combinação de isômeros têm grande semelhança com os espectros IRMPD experimentais. No entanto, as proporções relativas dos isômeros não podem ser avaliadas diretamente a partir desses resultados, pois os coeficientes de absorção individuais e as extensões de fragmentação de cada espécie não são conhecidos.

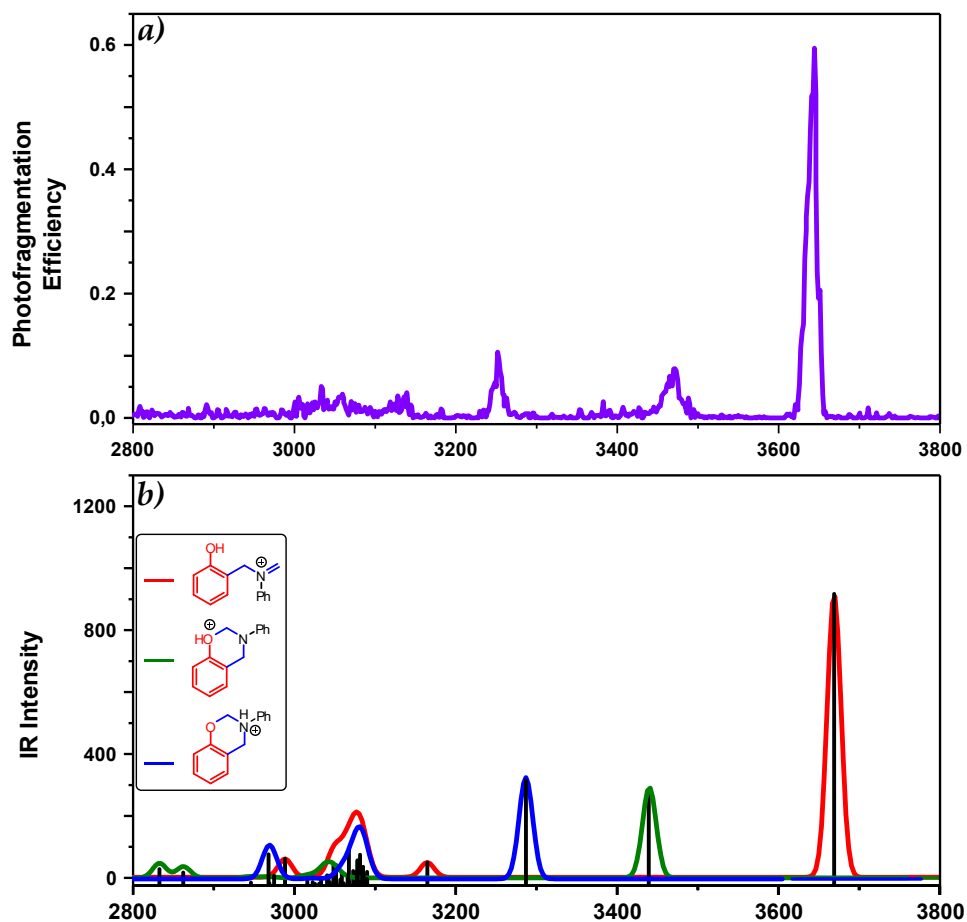


Figura 20. a) Produto IRMPD m/z 212. b) Teórico.

5.1.5 Estudo de mobilidade iônica

Um aspecto importante para a reação de síntese da benzoxazina é a formação de isômeros que podem influenciar pontos importantes na aplicação desses compostos, uma vez que esses isômeros possuem propriedades diferentes entre si e influenciam no processo de polimerização da resina. A **Figura 21** mostra o espectro de mobilidade iônica da espécie m/z 212. A deconvolução espectral dos gráficos foi realizada usando o software Origin 9 e apresenta três picos principais referentes às três espécies isoméricas. A primeira espécie com tempo de arraste de 3,490 ms refere-se ao monômero de benzoxazina protonado no nitrogênio, enquanto o tempo de arraste de 4,005 ms concerne

ao monômero com oxigênio protonado, o último sinal de tubo de arraste em 5,526 ms refere-se ao monômero aberto.

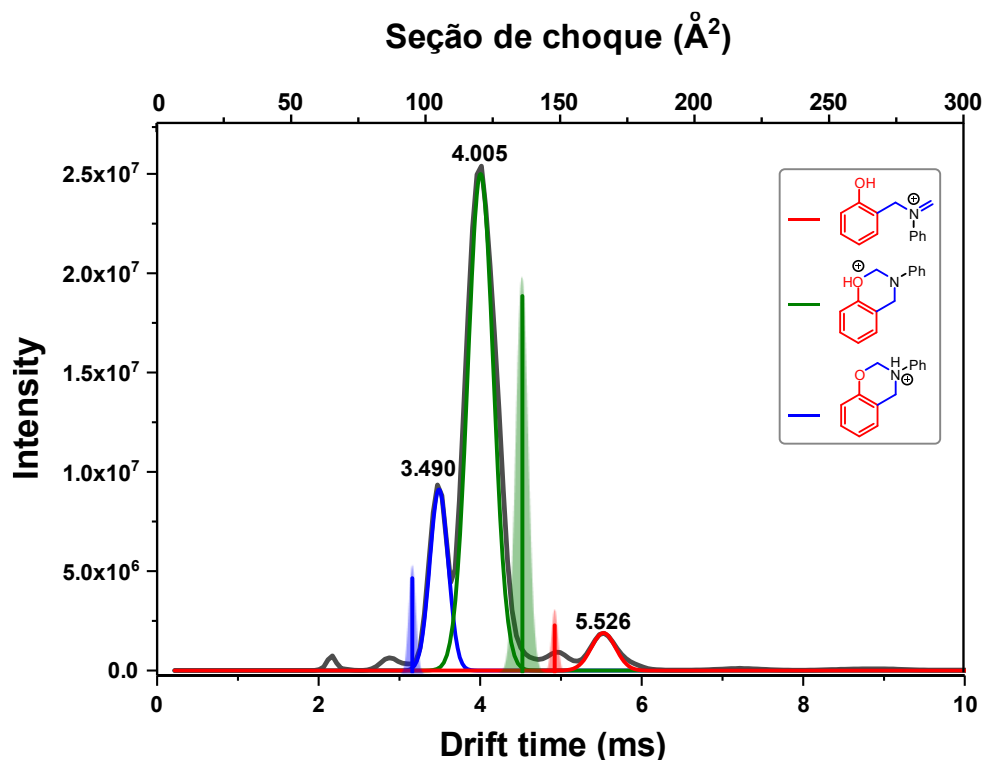


Figura 21. Mobilidade iônica do produto m/z 212.

As três populações observadas na **Figura 21** só puderam ser determinadas devido aos resultados oriundos dos espectros de IRMPD, juntamente com as correlações teóricas das frequências vibracionais. Como foi observado no espectro de IRMPD, as três populações detectadas no espectro de mobilidade iônica foram correlacionadas aos cálculos de seção de choque e mostraram que a espécie protonada no nitrogênio possui seção de choque de 94 \AA^2 , já a molécula protonada no oxigênio do anel oxazínico possui seção de choque de 135 \AA^2 , por último a molécula de benzoxazina aberta possui seção de choque colisional de 147 \AA^2 .

5.1.6 Perfil energético reacional

A **Figura 22** mostra a energia livre (kJ/mol) de Gibbs , calculada a 353,15 K, dos reagentes, intermediários, estados de transição e produtos para os caminhos reacionais propostos tanto na presença (**Figura 22a**) quanto na ausência (**Figura 22b**) de catalisador ácido. A exergonicidade geral do caminho catalisado por ácido de -127,8 kJ/mol é bastante reduzida para -4,3 kJ/mol sem catalisador. O mecanismo na presença de catalisador também mostra todos os intermediários com energia inferior aos reagentes, sugerindo que esse mecanismo é espontâneo, ao contrário do que se observa na **Figura 22b**, que já exhibe intermediários de alta energia, com todos os intermediários com energia positiva.

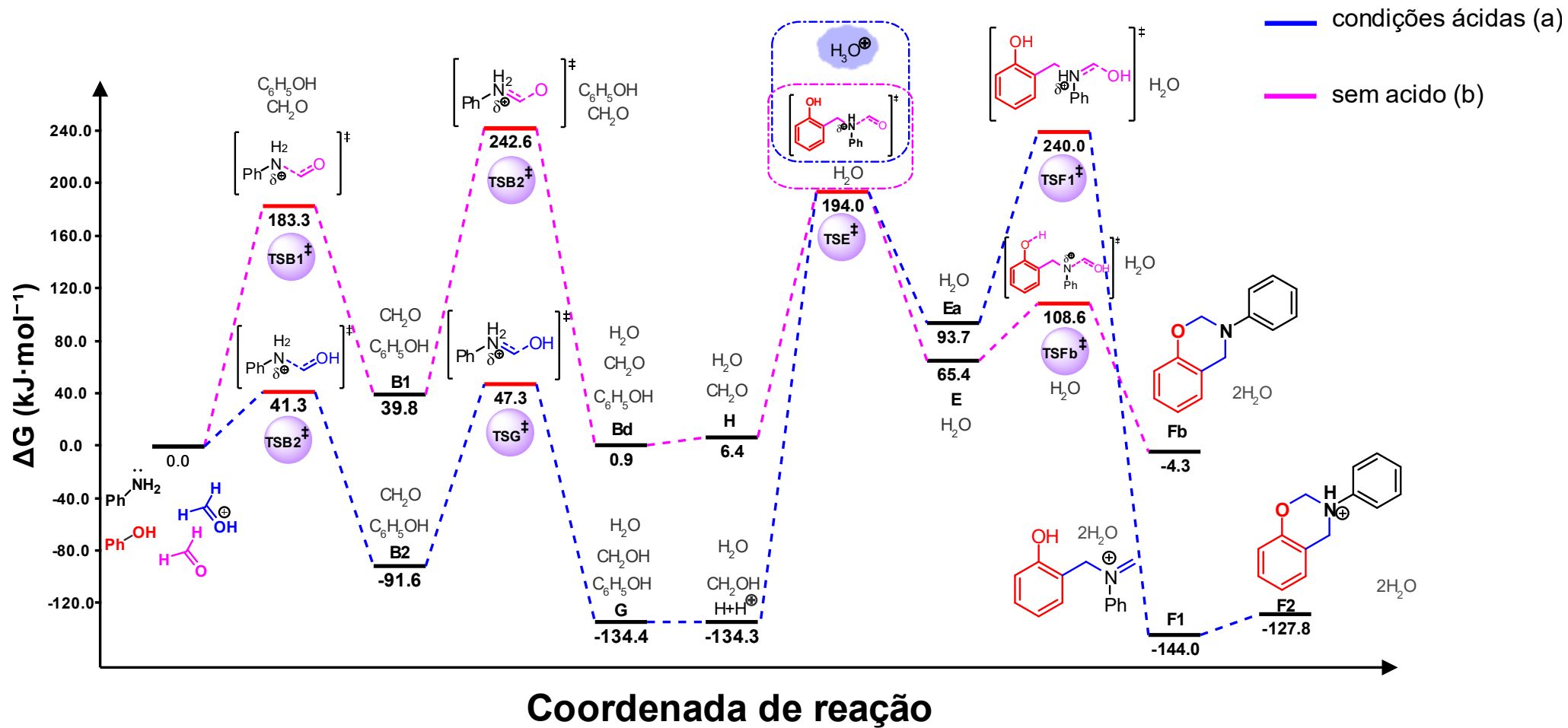


Figura 22. Intermediários da síntese da reação de benzoxazina: a) com intermediários protonados, b) sem intermediários protonados.

Um critério muito importante no estudo da reação é o parâmetro de energia dos intermediários. Normalmente, reações em que a formação de intermediários requerem muita energia para sua síntese, reações endotérmicas, são mais difíceis de ocorrer do que reações em que os intermediários são formados exotermicamente, ou seja, em que suas energias são menores do que seus respectivos compostos de partida.(109)

A **Figura 22a** mostra que a energia de formação do primeiro estado de transição possui +41,3 kJ / mol de energia, enquanto o segundo estado de transição tem +47,3 kJ/mol de energia. Isto vale tanto o intermediário B2 quanto o G têm baixa energia livre de -91,6 e -134,4 kJ/mol, respectivamente. A seguir, pode-se observar que a energia de formação do intermediário H com o formaldeído protonado é de -134,3 kJ/mol. O estado de transição TsF1, apresenta energia de 240,0 kJ/mol como muito elevada.

A **Figura 22a** mostra a energia dos intermediários e o estado de transição da síntese de imina e benzoxazina sem um catalisador ácido. A **Figura 22a** mostra que a energia de formação do primeiro intermediário tem 183,3 kJ/mol de energia, enquanto o segundo intermediário tem 242,6 kJ/mol de energia. Os cálculos da **Figura 22** exprimem que, sem a adição de ácido, todos os intermediários têm maior energia que os protonados, enquanto o intermediário que apresentou menor energia foi o F1, com energia de 144 kJ/mol.

Apesar das sucessivas tentativas de encontrar um estado de transição para a reação do intermediário H com o formaldeído protonado, o citado estado de transição não foi constatado com sucesso. Apesar do estado de transição TSE apresentar energia elevada, há possivelmente uma ligação de hidrogênio entre o oxigênio do formaldeído com o hidrogênio da espécie H que está ligado ao nitrogênio, estabilizando assim o estado de transição. (**Figura 23**) Ocorre que, a protonação do formaldeído promove um

impedimento dessa interação, não permitindo a formação da condição de transição em questão. Dessa forma, TSE é compartilhado por ambos os caminhos reacionais.

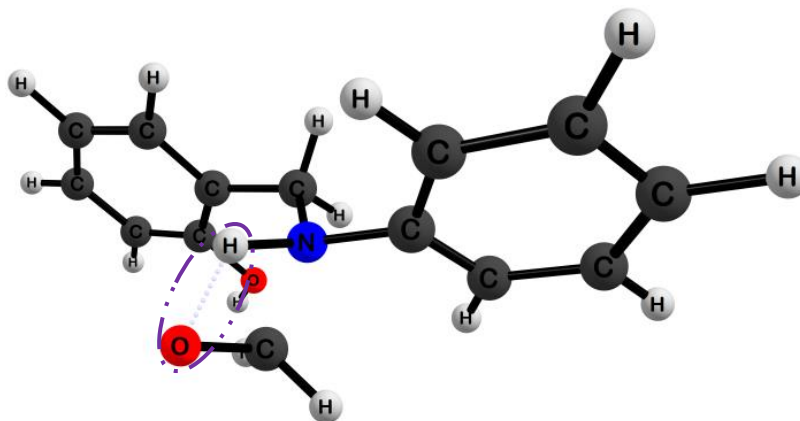


Figura 23. Estado de transição TSE.

5.1.7 Estudo do processo de polimerização das benzoxazina

A forma polimerizada das benzoxazinas, polibenzoxazinas, é de resinas fenólicas relativamente novas, se comparadas às tradicionais resinas, como a epóxi, por exemplo.(105) Esse tipo de polímeros tem chamado atenção por conta das suas propriedades, tais como, excelentes propriedades mecânicas, baixa absorção de umidade, considerável resistência térmica, ininflamável e fácil processo de obtenção da matriz polimérica.(123)

Estudos envolvendo difração de raio-X revelaram uma conformação preferencial das moléculas de benzoxazinas baseadas em anéis oxazínicos que possuem estrutura de semi-cadeira destorcida.(124) Tal estrutura resulta em uma tensão do anel, favorecendo assim o processo de abertura do anel oxazínico quando se dá a submissão a determinadas condições, como temperatura elevada.(124–126) Além do mais, devido à basicidade tanto

do oxigênio como do nitrogênio do anel oxazínico a própria espécie protonada pode atuar como potencial espécie iniciadora de polimerização, o que fará com que a espécie carregada funcione como uma iniciadora do processo de polimerização via o mecanismo catiônico.

Burke *et al.* estudou as posições reativas dos monômeros de benzoxazina, e com as posições *orto* e *para* livre para reagir, observou que em uma reação de aminoalquilação ocorre preferencialmente a posição *orto*, com apenas uma pequena quantidade de produto em posição *para* também formada. Os autores racionalizaram a preferência da reação na posição *orto* pela formação de uma ligação de hidrogênio entre o nitrogênio do anel oxazínico e o hidrogênio do composto fenólico.(127) (**Figura 24**) A fim de explicar tal preferência, foi sugerida a formação de um intermediário estabilizado com uma ligação de hidrogênio intramolecular.(127)

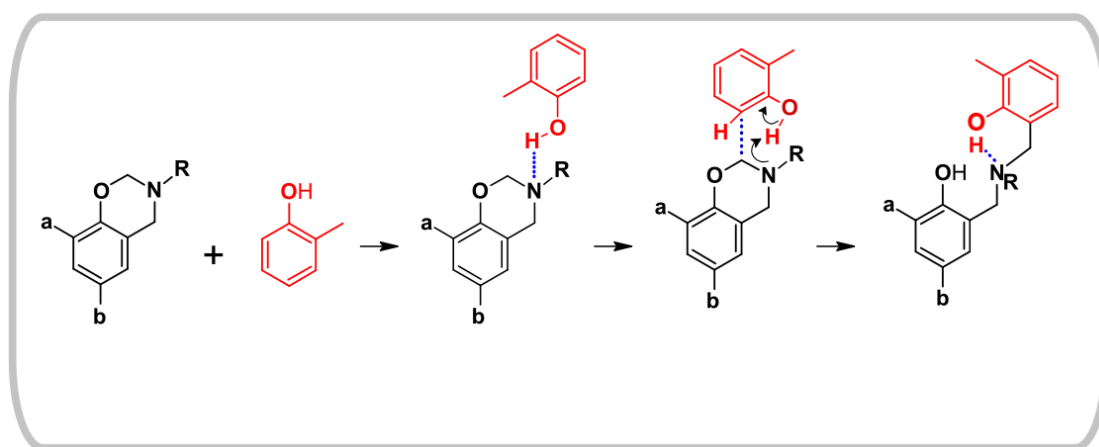


Figura 24. Posições reativas no processo de abertura do anel de oxazina descrita por Burke.

É relevante destacar que o a polimerização das resinas de benzoxazinas não está elucidada de forma completa, sendo carente de resultados experimentais e teóricos.(128)

Um dos primeiros relatos sobre as primeiras etapas do processo de polimerização foi realizado por McDonagh e Smith, em 1968, momento no qual os autores estavam estudando o processo tautomérico das benzoxazinas e ainda não se conhecia a formação

de polímeros de benzoxazina. A espécie estudada era a benzoxazina do tipo 3,4-dihidro-2H-1,3-benzoxazina; a qual, ao ser protonada, sofria o prototropismo do nitrogênio para o oxigênio e então a molécula sofria abertura de anel produzindo seu isômero com estrutura imínica.(129) Uma característica interessante desse estudo foi o processo experimental empregado. De forma bastante perspicaz, os autores utilizaram resultados oriundos das técnicas de RMN e Infravermelho, empregando o uso de ácido trifluoroacético (TFA) para obter as espécies isoméricas.

No entanto, o mecanismo para o processo da abertura de anel foi inicialmente proposto por Dunkers e Ishida.(130) Nesse contexto, o efeito da adição de diferentes ácidos, tanto fortes como fracos, foram acompanhadas por espectroscopia de Infravermelho por transformada de Fourier (FT-IR). Tanto o aparecimento quanto o desaparecimento de bandas foram utilizadas para avaliar o processo de cura da resina. Por exemplo, os autores descrevem a banda em 1050 cm^{-1} como associada à presença do anel de oxazina, enquanto a banda em 813 cm^{-1} é associada ao anel aromático trissubstituído. O desaparecimento ou diminuição dessas duas bandas são associadas ao processo de polimerização, tendo em vista que as estruturas polimerizadas não possuem tais bandas. Contudo, devido à limitação experimental, a determinação de forma mais precisa dessas bandas foi comprometida.

O processo de polimerização pode ocorrer por via térmica, apresentando um intervalo de diferentes *onsets* de temperaturas de polimerização de, $180 - 250\text{ }^{\circ}\text{C}$.(105) Porém, o processo de iniciação polimérica ocorre em temperaturas mais baixas, sendo muitas vezes difícil de detectá-lo com técnicas analíticas tradicionais que apresentem baixa sensibilidade a nível molecular, como algumas técnicas calorimétricas, dentre estas, a calorimetria exploratória diferencial, DSC.

A **Figura 25** representa, de forma reduzida, um mecanismo reacional no processo de polimerização das benzoxazinas. Uma vez que a molécula de benzoxazina, *Fb*, está presente para iniciar o processo, um processo de equilíbrio entre a forma aberta e a fechada ocorre, como previamente identificado nesse trabalho por IRMPD e IMS. Desse modo, uma molécula com estrutura cíclica pode atacar uma molécula com estrutura aberta, promovendo, assim, a primeira espécie de iniciação do processo de polimerização.(105,114)

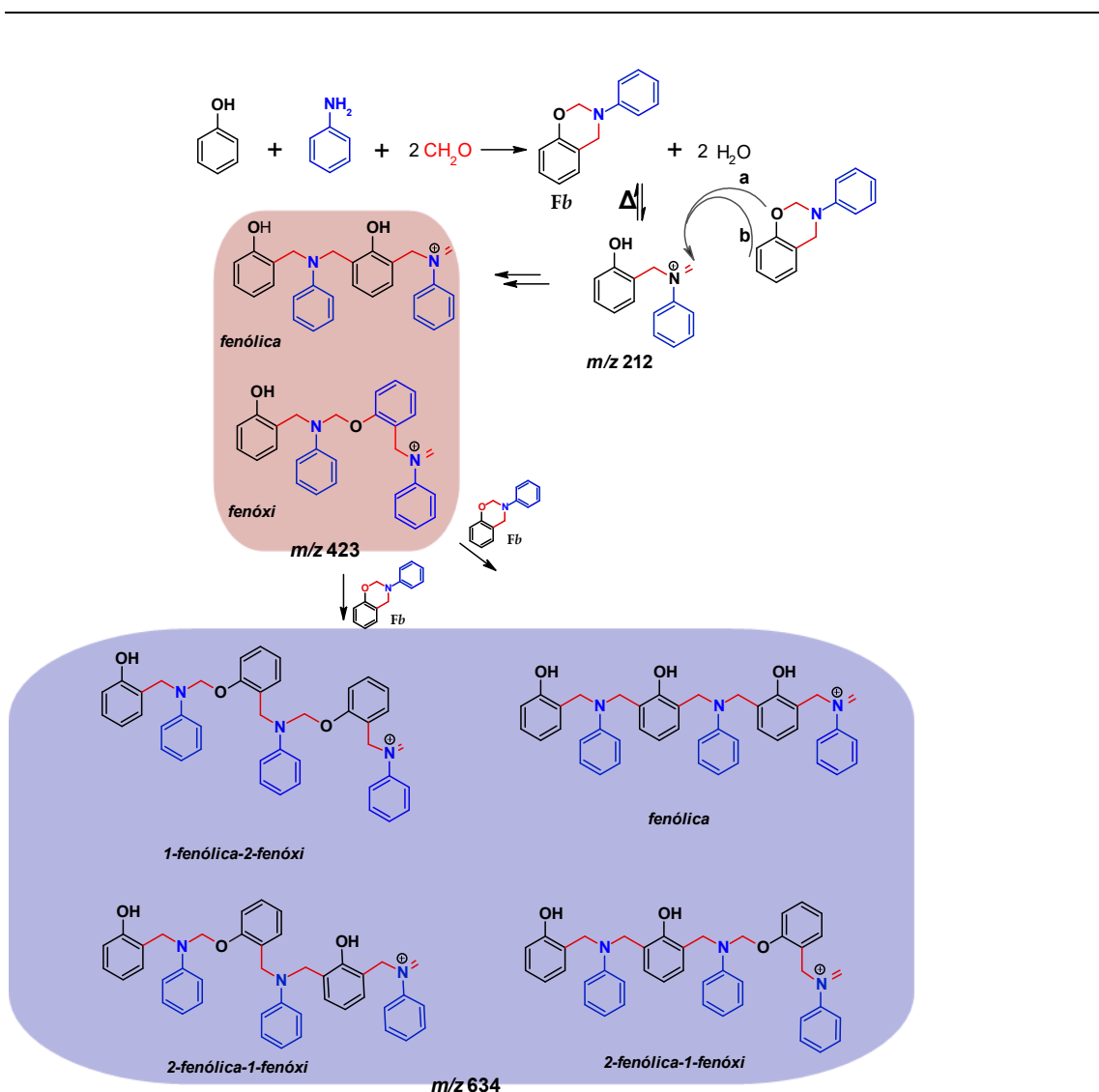


Figura 25. Processo de iniciação da polimerização das benzoxazinas.

Existem no mínimo duas possibilidades principais para o do ataque nucleofílico da molécula de benzoxazina. A **Figura 26** mostra as duas possibilidades de ataque, sendo que a primeira possibilidade envolve o ataque do oxigênio no átomo de carbono sp^2 , já a segunda indica o ataque da posição *orto* do anel aromático

Contudo, Lu Han *et al.*, apresentaram outros desdobramentos possíveis para o processo de polimerização, além dos apontados como tradicionais para a polimerização da molécula, 3,4-dihidro-2H-fenil-1,3-benzoxazina. As outras posições aromáticas também estão sujeitas ao ataque nucleofílico, promovendo o processo de polimerização. Ainda que esse estudo careça de informações físico-químicas mais amplas, tal pesquisa abriu uma importante discussão a respeito de como ocorre o processo de polimerização.(113)

Um outro campo de estudo envolve a aplicação de substâncias que diminuam a temperatura de cura dos monômeros de benzoxazinas. A cura das benzoxazinas do tipo, 1,3-benzoxazinas, por emprego de aquecimento, tem sido o foco de pesquisa ao longo de quase 30 anos desde os primeiros experimentos de síntese desses polímeros realizados por Ishida *et al.* Porém, como foi dito, a elucidação do processo de polimerização permanece pouco estudada.

O ponto primordial do início do processo de polimerização consiste na protonação no oxigênio do anel oxazínico, o que promove a abertura do anel dando origem a uma espécie iônica. Então as próximas etapas são as substituições aromáticas.

O emprego de catalizadores como, fenóis, íons amônio, ácido de Lewis, epóxidos, bases de Lewis, tiois, é importante, uma vez que as temperaturas elevadas utilizadas para polimerizar toda a amostra, normalmente implicam decomposição e exigem uma quantidade bastante elevada de energia térmica. Esse fato compromete a estrutura dos

polímeros, levando assim a compostos com propriedades diferentes e até mesmo a um certo grau de degradação.(131)

Nesse contexto, a abertura do anel seguida por uma substituição também pode ser correlacionada com a adição dos catalisadores (**Figura 26**). Contudo, cada composto age de certa maneira, devido a suas próprias características. Por exemplo, ácidos fortes doam com facilidade seus prótons, e isto promove a abertura do anel de oxazina, acompanhada pela adição da parte carregada negativamente do próprio ácido. Notadamente, o monômero nessa situação age como nucleófilo abstraindo o próton com seu par de elétrons do nitrogênio. Por outro lado, também é possível que tal composto também funcione como eletrófilo, por conta do seu carácter eletrofílico no carbono sp^2 entre o oxigênio e nitrogênio, ainda mais considerando a tensão do anel.(**Figura 26**)

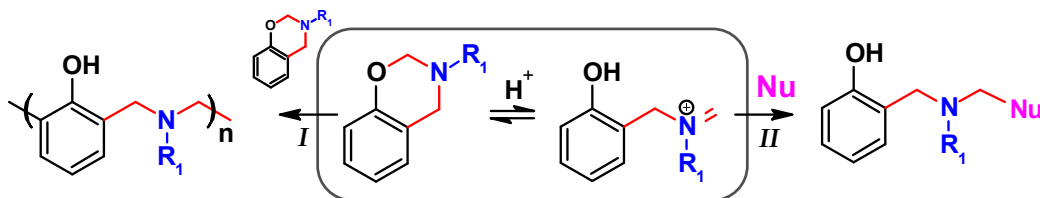


Figura 26. I) Formação das polibenzoxazinas, II) Processo de reticulação das polibenzoxazinas.

Nesse ponto, cabe ressaltar que existem diversas definições diferentes encontradas na literatura para o que se entende por compostos oligoméricos. Seguindo o entendimento de diversos autores, e compreensão que será considerada nesta tese, os oligômeros serão considerados como espécies oriundas da reação de duas ou mais espécies monoméricas com tamanho limitado em comparação com os polímeros.(132)

No contexto desse projeto específico, as espécies monoméricas são moléculas de benzoxazina aromática do tipo, 1,3-benzoxazinas, sendo o primeiro oligômero o

composto com m/z 423.(133) O ponto chave no processo de propagação consiste em qual é o ponto de inicialização do processo polimérico. As possibilidades descritas por parte da literatura consistem basicamente em dois tipos. A primeira considera um ataque do oxigênio no carbono eletrofílico, sp^2 , (caminho a, **Figura 25**), levando assim à formação de um oligômero com estrutura fenóxi. Entretanto, o caminho b leva em consideração a reatividade da posição *orto*, isto é, o anel aromático da benzoxazina nucleofílica, levando à formação do composto com estrutura fenólica.(105)

Já para o segundo oligômero, m/z 634, há um maior número de possibilidades de espécies que poderão ser formadas. Apesar de haver o mesmo questionamento de quais estruturas devem ser favorecidas durante o processo, fica claro o maior número de possibilidades de espécies com diferentes configurações, ou seja, há uma maior complexidade estrutural envolvida na formação da espécie. Por conseguinte, é possível haver a formação de espécies apenas com estrutura fenólica, enquanto que a de um composto com apenas estrutura fenóxi não é possível, pois necessariamente deve haver uma molécula de benzoxazina aberta para ser o sítio eletrofílico e iniciar, desse modo, o processo de polimerização.(**Figura 25**) Além da estrutura puramente fenólica, também se faz possível a formação de espécies com dois monômeros com estrutura com dois monômeros com estrutura fenólica, mas só é possível ocorrer a formação com um dos monômeros com uma única estrutura fenóxi. (**Figura 25**)

O questionamento que fica é o de que apenas a posição *orto* é reativa, se há uma série de pontos que podem agir como nucleófilo na benzoxazina. Soto *et al.* estudaram como diversos diversos sítios reativos podem contribuir para a formação das polibenzoxazinas, e como esse processo promove modificações na estrutura polimérica. (134,135)

O processo com maior número de posições reativas conduz a estruturas bem mais complexas do que as oriundas de apenas uma posição determinada, com apenas um centro nucleofílico, para reagir. A formação de espécies mais reticuladas torna os polímeros com maior resistência, alterando suas propriedades mecânicas. Estudos que envolvam uma visão mais aprofundada a nível molecular desse processo de polimerização ainda são escassos, principalmente devido à complexidade do assunto o qual requer uma gama de diferentes conhecimentos. De qualquer maneira, o melhor entendimento desses processos se faz fundamental pois não apenas pode dar início a uma nova geração de polibenzoxazinas, como também pode contribuir para o surgimento de outros catalisadores e agentes de reticulação.

Nesse contexto, as espécies envolvidas nessa primeira etapa de polimerização também foram avaliadas neste projeto.

A **Figura 27** mostra o espectro de massas de uma solução tratada termicamente para promover polimerização das benzoxazinas. Nesse estudo, o processo de polimerização foi realizado de forma mais branda possível, de modo que fosse possível o acompanhamento das espécies oligoméricas e subprodutos da reação. O fato de a reação ser mantida por 70 °C durante 4 h já foi suficiente para iniciar a polimerização, mas não para completá-la, como pode ser observado na **Figura 27**.

A **Figura 27** exhibe o espectro de massas completo da reação de síntese das benzoxazinas. Devido à complexidade do meio, é possível separar três regiões distintas de acordo com as espécies formadas. A primeira é a região que apresenta as espécies envolvidas na formação do monômero de benzoxazina a partir de fenol, anilina e formaldeído. Além da presença da própria benzoxazina (m/z 212), também são observados os intermediários já descritos anteriormente.

A segunda região é composta pelas espécies que têm participação na formação dos oligômeros, sendo os sinais dessas espécies representadas pelos íons m/z 423 e 634, importantes para o entendimento do processo de polimerização. Outros oligômeros com massa maior também estão presentes, mas não foram, até o momento, caracterizados devido ao incremento da complexidade das espécies formadas, gerando espectros de IRMPD muito poluídos, com poucas informações para o processo de polimerização. Nessa região, observam-se espécies com um intervalo de massas de 93 Da, que são oriundos de espécies cuja espécie reagente é o fenol, além de outra série de íons com diferença de 14 Da, que são derivados do formaldeído como reagente.

A terceira região é representada por uma faixa intermediária na qual se observa a presença de íons relacionados à formação dos subprodutos. Apesar de ser considerado pouco importante para o estudo das benzoxazinas, o entendimento desse processo de formação direciona a importantes informações, especialmente no que se refere a reatividade dos monômeros que influenciam o processo de polimerização, sendo relevante para a avaliação de aceleradores e reticuladores.

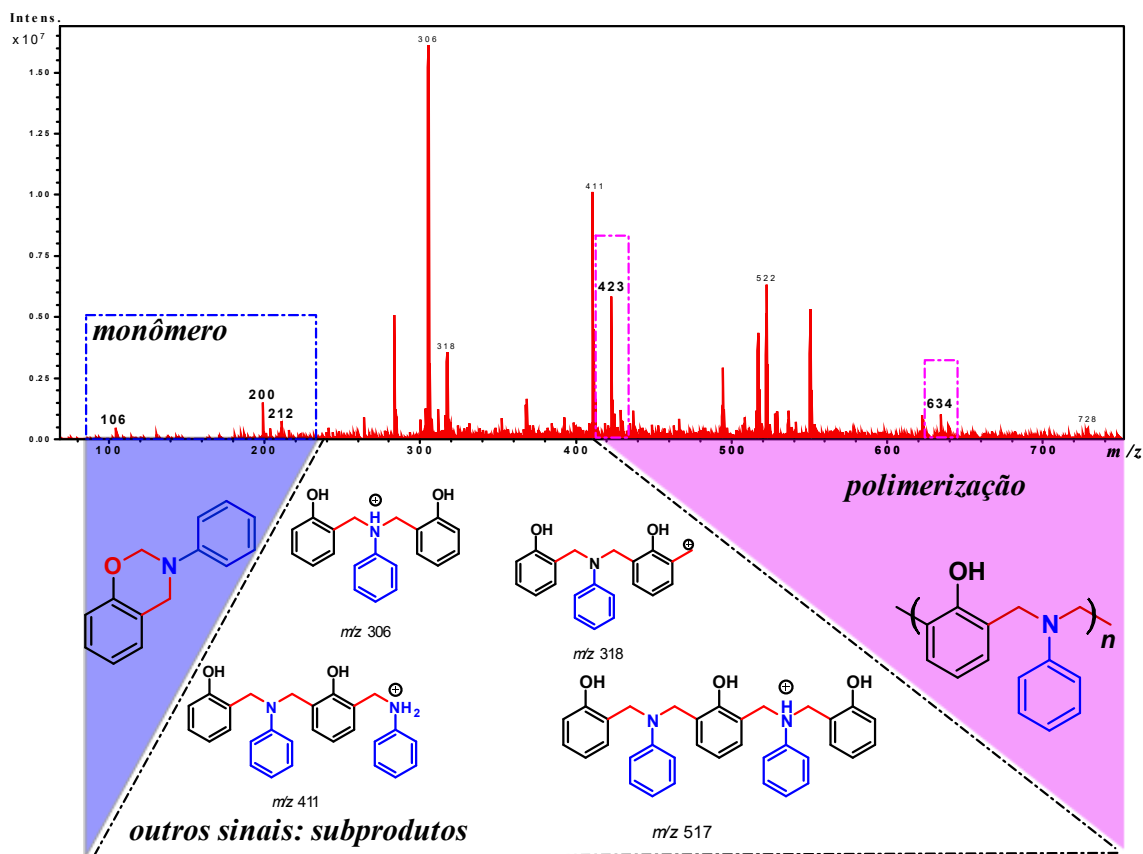


Figura 27. Espectro de massas do processo de polimerização.

A **Figura 28** refere-se ao oligômero com m/z 423, sendo que na **Figura 28a** é apresentado o espectro IRMPD dessa espécie. A **Figura 28b** é proveniente do cálculo das frequências dos dois isômeros avaliados, estrutura fenólica (azul) e fenóxi (vermelho). O espectro de IRMPD apresentou duas bandas principais, a primeira em 3513 cm^{-1} , cujo espectro teórico apresentou similaridade com a espécie com estrutura fenólica, com a banda referente aos dois estiramentos O-H da molécula em 3485 cm^{-1} . Ressalte-se que essa banda é mais larga. As simulações mostram que a banda citada banda é composta de dois osciladores que estão muito próximos, em 3488 e 3476 cm^{-1} , e são referentes ao estiramento simétrico e antissimétrico das ligações de O-H, os quais, por sua vez, dizem respeito ao anel fenólico. Ainda, nota-se, por causa de interações do tipo ligações de hidrogênio, promove-se um deslocamento para o vermelho, similar ao deslocamento batocrômico, enquanto a outra banda experimental 3642 cm^{-1} é referente ao estiramento

OH da espécie fenóxi, que é mais fina, pois é formada apenas com um único oscilador, já que nessa estrutura isomérica torna-se difícil interações do tipo ligações de hidrogênio intramolecular, em concordância com a banda em 3703 cm^{-1} observada no espectro calculado.

Contudo, a informação mais importante é a de que no início do processo de polimerização não há preferência de formação de nenhuma espécie em detrimento de outra, pois há formação de espécies tanto com estrutura fenólica como fenóxi.

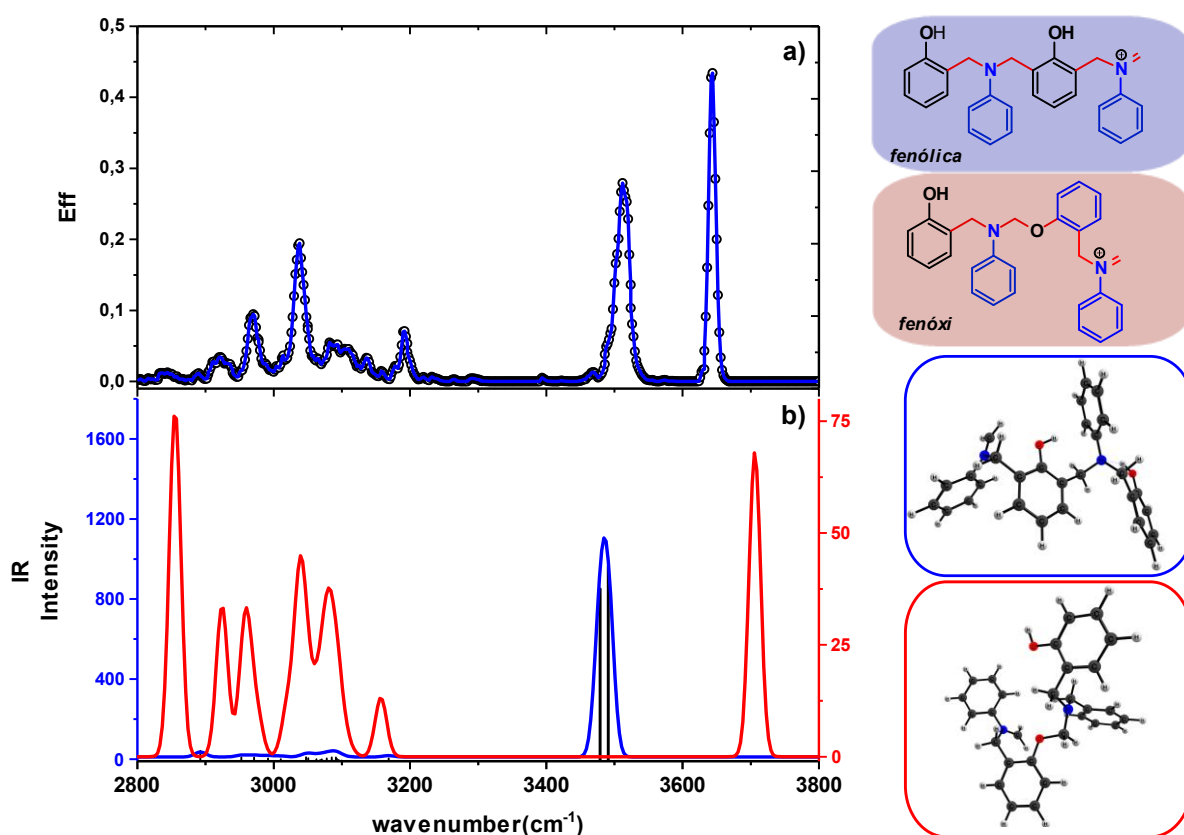


Figura 28. a) Espectro de IRMPD para a espécie com m/z 423; b) Cálculo de estrutura eletrônica para a mesma estrutura.

A **Figura 29a** mostra o espectro de IRMPD experimental do trímero com m/z 634, enquanto a **Figura 29b**, representa o cálculo das frequências dos isômeros que possuem estrutura fenólica, bem como o que possui duas unidades fenóxi e uma fenólica.

É interessante notar que o isômero calculado com estrutura fenólica apresentou todos os osciladores OH em regiões distintas do espectro. Ao observar com atenção, percebe-se que o espectro experimental de IRMPD também apresenta três regiões diferentes.

A primeira região, mais poluída, entre 2800 e 3140 cm^{-1} , **Figura 29a**, apresenta uma região com várias bandas com elevada intensidade, condizente com espécies com diversos hidrogênios aromáticos ou espécies com ligação de hidrogênio muito pronunciada. Nessa mesma região, o espectro calculado apresentou uma banda em 3118 cm^{-1} , referente ao estiramento simétrico de duas hidroxilas interagentes. A segunda banda é a mais difícil de notar. Iniciada em 3390 cm^{-1} , prolonga-se até 3600 cm^{-1} de forma muito achatada, similar a bandas características de ligação de hidrogênio. O cálculo, **Figura 29**, mostrou que essa banda, que no espectro teórico foi observada em 3321 cm^{-1} , é decorrente do estiramento antissimétrico das três hidroxilas. Além disso, a característica mais interessante desse oscilador é que ele interage em 3 sítios distintos, o que condiz com o aspecto largo e achatado das bandas observadas experimentalmente. A terceira banda, em 3653 cm^{-1} , não apresentou nenhum deslocamento ou alargamento, tendo sido atribuída à banda relativa ao estiramento OH o qual não interage com nenhuma outra hidroxila, sendo observada em 3568 cm^{-1} no espectro calculado.

Contudo, o número de bandas em regiões entre 2800 e 3200 cm^{-1} sugere a presença de outra espécie. O isômero com duas estruturas fenóxi e uma fenólica apresentou uma maior similaridade com o espectro experimental de IRMPD, isto resultou em algumas características interessantes.

O primeiro ponto a ser destacado é a presença da única banda fenólica no espectro de IRMPD ter apresentado excelente correspondência com o espectro calculado. Tal oscilador foi localizado na região de 3640 cm^{-1} , com uma maior similaridade do que a

banda correspondente da estrutura fenólica. Outro fato interessante é que a região das vibrações dos hidrogênios aromáticos do espectro calculado foi observada entre 2800 e 3100 cm^{-1} , apresentando uma maior intensidade em relação com o a espécie com somente estrutura fenólica.

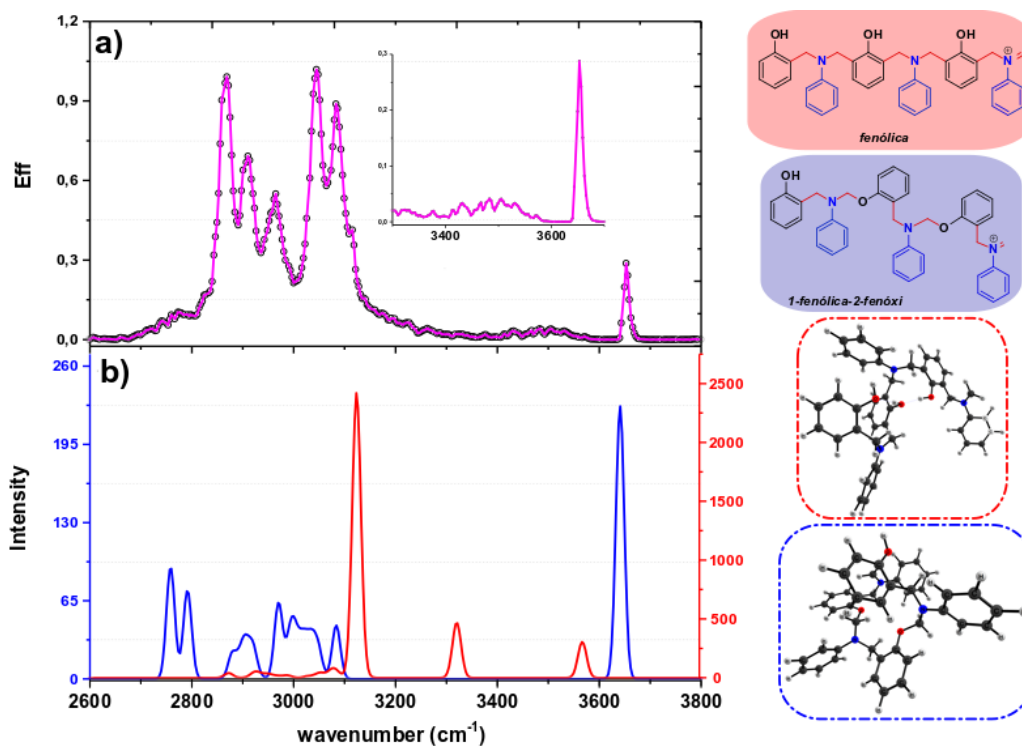


Figura 29. a) Espectro de IRMPD para a espécie com m/z 634; b) Cálculo de estrutura eletrônica para a mesma estrutura.

Essa proposta de uma mistura de espécies foi avaliada por mobilidade iônica, como apresentado na **Figura 30**. Nessa figura, é possível observar o espectro de mobilidade iônica da espécie com m/z 634 que apresenta dois sinais: o primeiro em 5,37 ms, de menor intensidade, em 6,56 ms.

Cabe ressaltar que esse tempo de arraste da primeira população é compatível com espécies de menor massa molecular, como a própria benzoxazina aberta. Por exemplo, o tempo de arraste do subproduto, com m/z 318, apresentou um tempo de arraste de 5,751 ms, maior, inclusive, do que a segunda espécie oligomérica.

Isso sugere que a primeira espécie apresenta um arranjo mais compacto, com menor seção de choque colisional (CCS). Essa população de menor CCS pode ser importante para entender o caminho de desenvolvimento do polímero dado, que espécies mais compactas apresentam menor disponibilidade de pontos reativos para sofrerem reticulação, provocando assim alteração nas características finais dos polímeros.(7)

O que provoca esse menor volume molecular são as interações intramoleculares existentes em cada isômero.(123) Quanto mais fortes forem essas interações mais compactas serão essas moléculas. Desse modo, é notório que o número de hidroxilas disponíveis para os oligômeros benzoxazínicos afetam diretamente em sua CCS, devido ao número de ligações intramoleculares.

Entende-se, portanto, que os isômeros com estrutura fenólica serão mais compactos. Um exemplo dessa característica pode ser observada na **Figura 30**, em que o primeiro pico do espectro de mobilidade iônica é relacionado à espécie com estrutura fenólica. Contudo, os outros isômeros dessas espécies com duas estruturas fenólicas também podem ter sido formados e, devido a difícil separação dessas espécies com CCS similares, podem apresentar-se como um único sinal com intensidade elevada. Já a espécie com apenas uma estrutura fenólica foi relacionada ao último pico por conta da menor disponibilidade de sítios para a formação de ligações intramoleculares. **A Figura 30** apresenta também a deconvolução espectral do espectro de mobilidade iônica representando uma relação de área de 1:4,7 entre as populações. Esse fato corrobora com a discussão sobre mistura de isômeros, agrupados em espécie com maior ou menor interação intramolecular. Apesar da proporção das espécies não apresentar a proporção dos isômeros de 1:3 como se espera pela discussão anterior, não se pode descartar a possibilidade de outros pontos reativos da molécula de benzoxazina permitirem a

formação de moléculas com menor CCS que elevam a proporção das espécies de maior tempo de arraste.

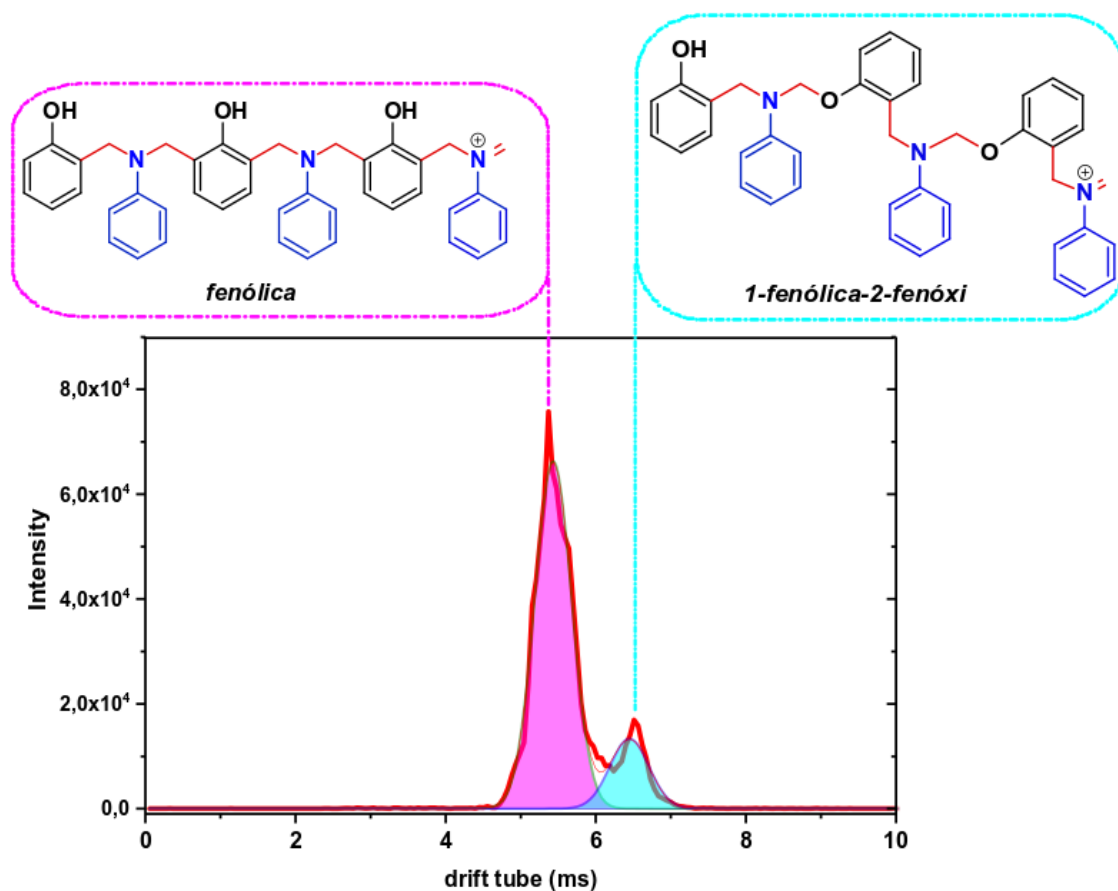


Figura 30. Mobilidade iônica das espécies com m/z 634.

5.2 *Ciclização de carbamatos catalisadas por Pd/Cu*

A ciclização de carbamatos sob condições oxidativas catalisadas por paládio/cobre emergiu como uma ferramenta poderosa na química orgânica sintética.(136,137)

Apesar dos estudos recentes explorando esse tipo de reação, elas ainda são muito menos exploradas do que as monofuncionalizações de alcenos, por exemplo. Essa disparidade pode ser atribuída à reação de eliminação de β -hidreto de intermediários Pd (II)-carbono, complicando a instalação do segundo grupo funcional.(138)

Abordagens para superar este desafio incluem o uso de oxidantes apropriados que são capazes de conduzir a eliminação redutiva na ligação Pd-C e produzir uma nova funcionalização.(139,140) Essas estratégias de difuncionalização também se mostraram eficazes com alta diastereosseletividade, fornecendo compostos com estereoquímica definida, informação importante para modificações funcionais.

Estudos recentes envolvendo a aminometalação de carbamatos alílicos e compostos análogos para a síntese de oxazolidinonas, lactamas e ureia, produzindo nitrogênio vicinal e grupos cloro, foram demonstrados por diversos autores. Bach divulgou com sucesso a aminocloração de radical catalisada por Fe (II) de uma série de alcenos.(141) Em 2015, Xu caracterizou uma aminocloração enantiosseletiva de derivados de hidroxilamina por Fe (II)(142) e Lu relatou um dos primeiros estudos envolvendo a aminocloração intramolecular de olefinas catalisadas por Pd (II).(143) Christie demonstrou o papel crucial dos oxidantes em combinação com Pd (II), ao relatar a produção de oxazolidinonas a partir de carbamatos alílicos usando uma combinação de Pd (II) e Cu (II).(137). Apesar desses sucessos, a difuncionalização catalisada por paládio de alcenos 1,2-dissubstituídos é conhecida por ser difícil. Já os os métodos de

aminocloração atuais geralmente sofrem de escopo de substrato limitado, pois muitos dos métodos relatados são restritos a alcenos terminais. Nesse contexto, estudo a caracterização mecanística da ciclização de carbamatos utilizando complexos de paládio e cobre como precursores de catalisadores (**Figura 31**).

A proposta de estudo para o presente tópico é a elucidação do mecanismo para a reação de ciclização de carbamatos, identificando os intermediários reativos, utilizando a técnica de espectrometria de e cálculos de estrutura eletrônica.

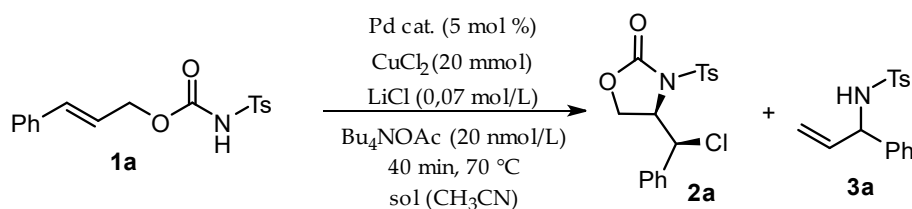


Figura 31. Condições reacionais para ciclização do carbamato.

A fim de obter conhecimentos mais profundos sobre o mecanismo da amino-cloro-difuncionalização de carbamatos alílicos e intermediários de reação, avaliou-se a mistura de reação por injeção direta ESI-MS/MS do meio de reação de ciclização **1a** mediada por PdCl₂ (CH₃CN)₂ para a formação de **2a**, conforme resumido na **Figura 32**. Esses resultados (**Figura 32**, esquerda) mostram um ciclo catalítico simplificado com base na descrição teórica proposta em colaboração com o professor Alessandro Rodrigues (UNIFESP Diadema), destacando as espécies propostas para participar do mecanismo como derivado dos íons observados por espectrometria de massa em tempo real (reação *online*).

A reação se inicia com a coordenação do carbamato **1a**, observado como o íon com m/z 330 no modo ESI negativo. Esses compostos possuem características ácidas, fato

importante para a compreensão mecanística dessa reação. Após a adição de $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (pré-catalisador) (**Figura 32**, à direita), pode-se observar a detecção imediata de $[\text{PdCl}_3]^-$, um íon que iniciará o processo de catálise coordenando com o carbamato, então, em seguida ocorre a formação do primeiro intermediário que possui m/z 544, atribuído à espécie Int-C'/Int-F' (Int: Intermediário). As atribuições foram confirmadas por MS^2 , bem como os outros íons relatados como o isômero Int-D'/Int-H', formado após a ciclização. As espécies Int-C'/Int-F' e Int-D'/Int-H' são isômeros estes são impossíveis de diferenciar apenas usando espectrometria de massa. Int-E'/Int-I' (m/z 508) é formado a partir da perda de HCl de Int-C'/Int-F', de acordo com cálculos teóricos.

Adições subsequentes de $[\text{Bu}_4\text{N}][\text{OAc}]$ e CuCl_2 não mostraram nenhuma mudança significativa nas intensidades de íons, a não ser por um pequeno incremento na intensidade de $[\text{PdCl}_3]^-$ causada pela adição de Cl^- ao sistema em 6 min (**Figura 32**, à direita). No entanto, experimentos de controle constataram que a reação só ocorreria se $[\text{Bu}_4\text{N}][\text{OAc}]$ e CuCl_2 estivessem presentes no meio de reação antes da adição de LiCl. A mudança mais significativa observada, além do aumento do sinal do $[\text{PdCl}_3]^-$, foi o decaimento lento do intermediário Int-E'/Int-I' com m/z 508 acompanhado da formação do produto **2a**, com m/z 336 (**Figura 32**, esquerda). A adição de LiCl também aumentou o sinal do carbamato desprotonado, uma vez que a alta concentração de cloreto pode facilitar o aumento do sinal do carbamato desprotonado.(144,145)

Os experimentos descritos acima só foram possíveis após um estudo aprofundado com diferentes concentrações de cada espécie, dado que alguns componentes apresentavam sinais muito intensos que dificultavam as observações de algumas espécies. Somente após essa etapa inicial de otimização foi possível obter os dados que permitiram representar esse mecanismo, conforme o descrito na **Figura 32**.

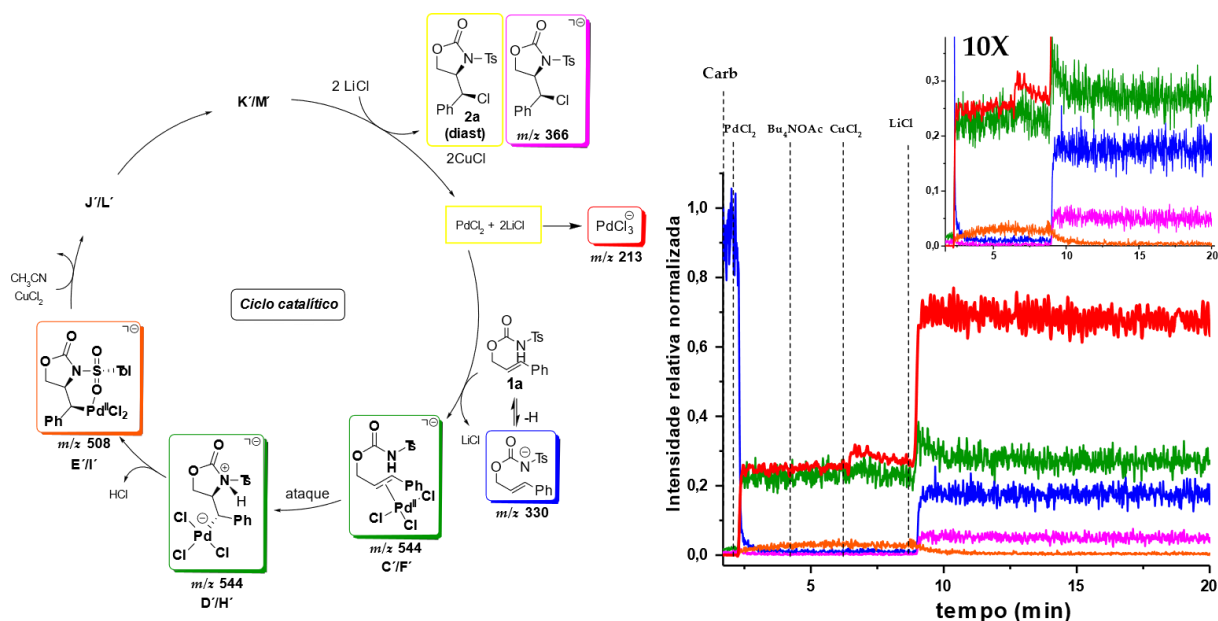


Figura 32. Esquerda - Mecanismo de reação de formação de 2a a partir de 1a na presença de carbamato $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, CuCl_2 e LiCl , Bu_4NOAc . Todas as espécies foram detectadas no modo negativo. Direita - Evolução da intensidade do íon vs. tempo de reação.

A **Figura 33a** mostra o espectro de massa da mistura de reação após 20 minutos. Conforme pode ser visto, o sinal m/z 544 se refere ao carbamato com coordenação de paládio (C'/F' ou D'/H'). O pico base é m/z 213, que se refere ao $[\text{PdCl}_3]^-$. No entanto, a **Figura 33b** mostra o CID do intermediário com m/z 544, no qual se observa a perda de uma molécula de HCl e a formação do composto com m/z 508. Int-E'/Int-I', e $[\text{PdCl}_3]^-$. As estruturas foram confirmadas por CID, e uma proposta estrutural é descrita na **Figura 33**.

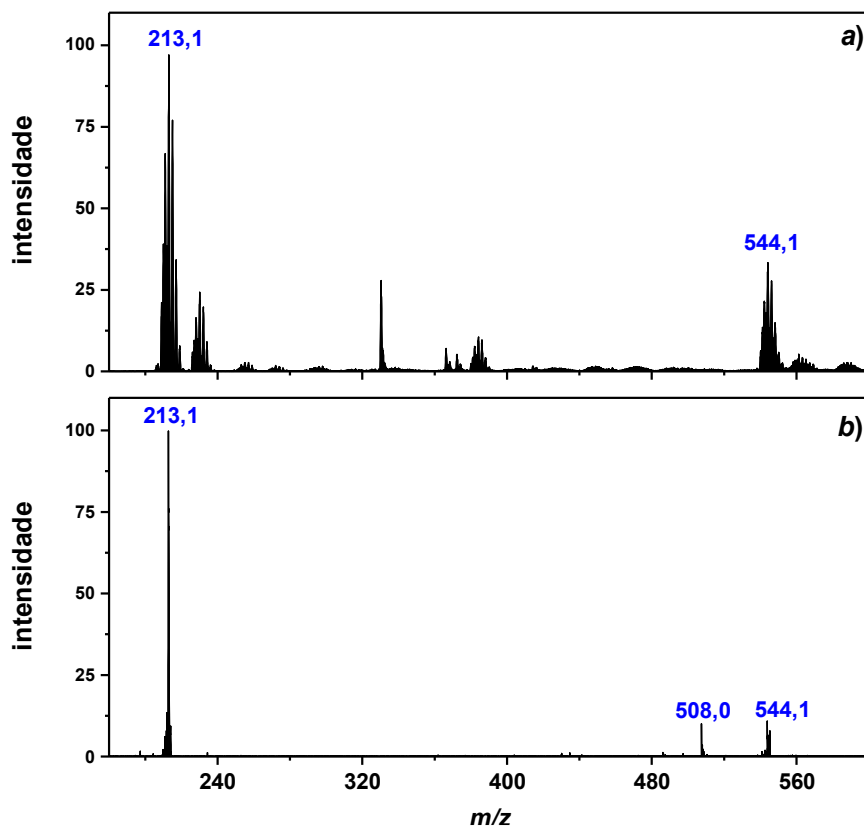


Figura 33. Espectro de massa, a) reação online, b) CID do intermediário m/z 544 conforme proposta apresentada na **Figura 28**.

A **Figura 34a** mostra o espectro de massa obtida pela média entre 7 a 8 min, quando o intermediário m/z 508 apresenta intensidade máxima. Todavia, o produto não foi formado antes da adição de LiCl, ou seja, a reação só se completa ao adicionar todos os reagentes, enquanto a **Figura 34b** apresenta o espectro de massa do íon produto do composto inter-E'/int-I', que está de acordo com a estrutura proposta (**Figura 35**).

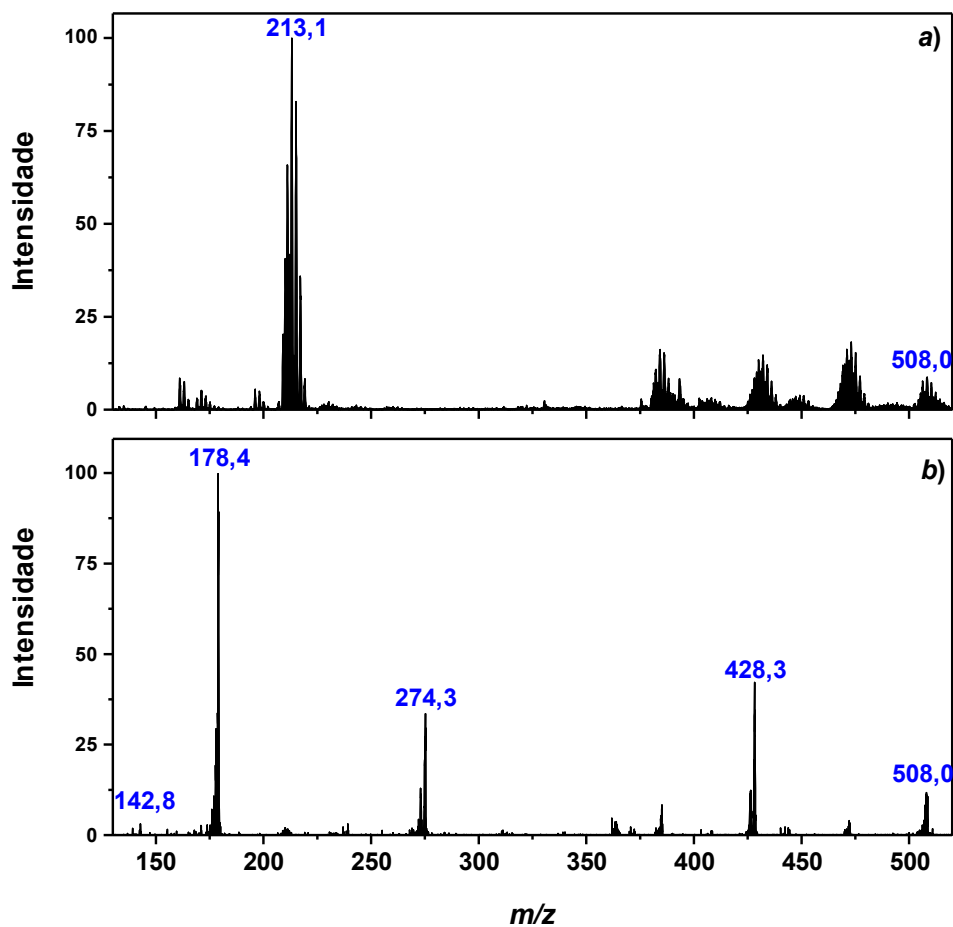


Figura 34. Espectro de massa, a) reação online, b) CID do intermediário m/z 508.

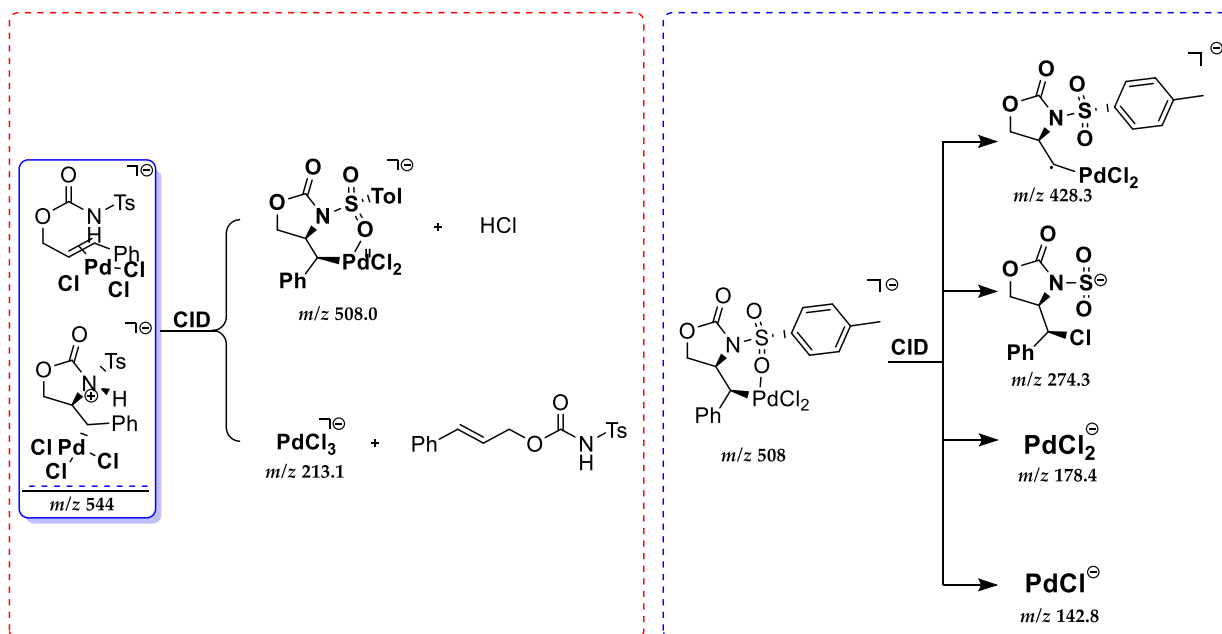


Figura 35. Propostas dos intermediários detectados.

5.3 Organocatalisadores para bromociclicização assimétrica

Reações de haloaminação enantiosseletivas, promovidas por organocatalisadores, têm como principal aplicação o preparo de intermediários sintéticos para a síntese de diversos tipos de compostos. Um exemplo é, a síntese de compostos de origem natural que possuem estruturas complexas.

Trabalhos descritos por Zhou e colaboradores relataram o uso de organocatalisadores na bromoaminação direta de álcoois alílicos.(26) Nesse trabalho, os autores demonstram que organocatalisadores derivados de tioureias e de alcaloides chinchona levam a adição vicinal e regioseletiva dos átomos de bromo e nitrogênio a álcoois alílicos. Apesar das propostas feitas, tanto o mecanismo quanto a estrutura catalítica ativa não foram verificados por estudos mais detalhados. Enquanto Zhou *et al.* mostraram a possibilidade de uma ligação S-Br, Cheng *et al.* sugeriram a possibilidade da abstração do bromo pelo nitrogênio.(26,136) (**Figura 36**)

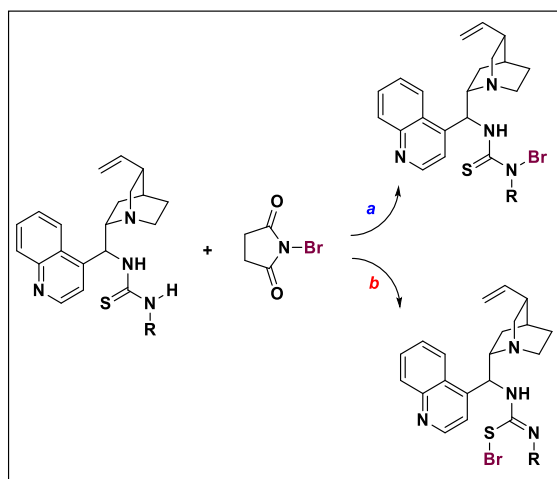


Figura 36. Propostas descritas pela literatura do intermediário reacional por Zhou e colaboradores para a espécie catalítica ativa da bromociclicização promovida por N-bromosuccinamida.

Posto isso, o presente se dedicou a verificar a validade das propostas presentes na literatura pela avaliação da reação descrita nas condições apontadas Zhou e colaboradores, através da amostragem em momentos sucessivos durante as 18 horas de reação e avaliação das amostras por ESI-MS, bem como por meio das técnicas de diferenciação de espécies já exploradas nessa tese.

Para tanto, foi necessário avaliar as condições experimentais que permitissem esse estudo. A metodologia mais eficiente foi aquela que deixava a reação em longos períodos de tempo, acima de quatro horas, para então retirar uma alíquota do meio reacional. A reação com tempo de 10 horas correspondeu ao lapso em que a concentração dos intermediários estava mais intensa, ao passo que sob tempos inferiores de duas horas, as intensidades se encontravam baixas.

Com as condições experimentais já otimizadas, foi possível detectar a formação de alguns intermediários de reação, algo inédito na literatura para esse tipo de reação.

Inicialmente, foi averiguado qual o intermediário responsável pela transferência do Br^+ ao alceno e pela promoção da quiralidade e, ainda, em que sítio reativo de fato ocorre a transferência do bromo. De forma complementar, foi estudado a basicidade dos compostos reacionais, algo relevante para entender o aspecto reativo de cada composto.

Além disso, como já foi discutido, há possibilidade dos intermediários serem formados por meio da abstração do bromo pelo organocatalisador. Além disso, a literatura ainda descreve uma terceira possibilidade, que é a formação de um composto ternário, de modo que os três compostos, organocatalisador, NBS e carbamato formem intermediário que dá origem ao produto final. Essa última proposta também foi levada em consideração a se observar as espécies reativas.(26)

O estudo das tioureias, assim como dos carbamatos, permitiu compreender aspectos relevantes do processo catalítico. Por exemplo, a alguns detalhes envolvendo equilíbrio tautomérico, por parte das espécies envolvidas, foi dada uma atenção especial, especialmente devido à estrutura desses compostos propiciar esse tipo de equilíbrio, podendo assim gerar mais de uma espécie reativa e exercer alguma participação no processo reacional.(146)

Os organocatalisadores utilizados estão representados abaixo. Outras possibilidades foram testadas, porém os resultados mais relevantes se deram com os catalisadores citados (**Figura 37**). Esta tese discutirá apenas o uso dos catalisadores (1 e 2), embora se saiba que existam estudos com os diversos outros catalisadores.

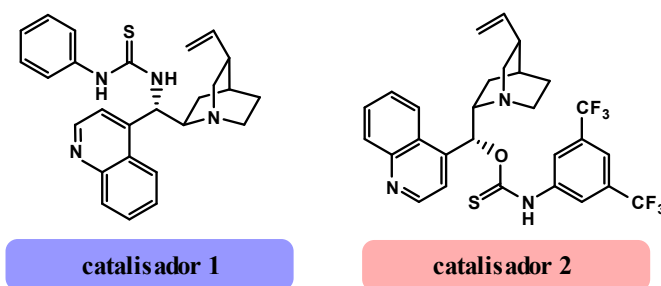


Figura 37. Organocatalisadores utilizados na reação de ciclização dos carbamatos.

5.3.1 Estudo do meio reacional por ESI-MS

A **Figura 38a** mostra o espectro de massas do **catalisador 1** protonado como o íon de m/z 429 ($[C_{26}H_{28}N_4S+H]^+$), sendo que os demais sinais menos intensos são decorrentes do processo de fragmentação do catalisador na fonte. A **Figura 38b** refere-se ao espectro de massas da mistura reacional após ter findado o tempo de reação de 18 horas. Observaram-se diversos sinais, sendo o sinal mais intenso, de m/z 410-412, proveniente do produto. É possível observar o padrão isotópico dos compostos

bromados(1:1). Esse mesmo padrão também foi observado no intermediário reacional que possui m/z 507-509, e intermediário 1, também foi detectado com intensidade elevada.

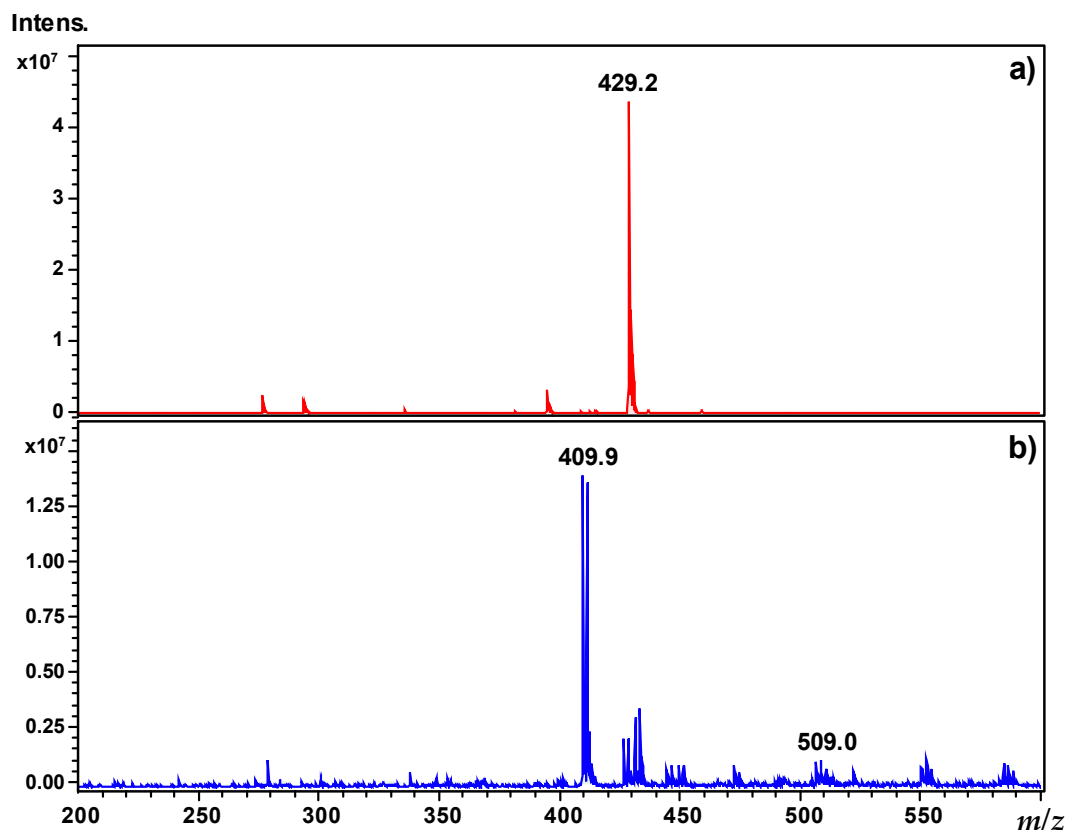


Figura 38. Espectros de massa do catalisador e da reação depois finalizada.

5.3.2 Caracterização dos intermediários por IRMPD

A **Figura 39a** mostra o espectro de IRMPD do carbamato(reagente) apresentando apenas uma banda em 3407 cm^{-1} . A **Figura 39b** apresenta o espectro calculado para o carbamato coordenado com sódio (dímero), pois um equilíbrio similar ao do tipo ceto-enólico pode ocorrer, equilíbrio tautomérico. As bandas em vermelho apresentam o grupo N-H em 3445 cm^{-1} , enquanto o segundo espectro, o azul, apresenta O-H com uma banda em 3655 cm^{-1} . A maior similaridade com a espécie com estrutura carbonilada, vermelho, faz com que se chegue à conclusão de que tal estrutura é preponderante entre as duas.

Contudo, a estrutura de carbamato hidroxilada é representada em ciclos catalíticos propostos pela literatura. (136) Relevar essa outra forma é essencial para as discussões presentes vistas mais à frente.

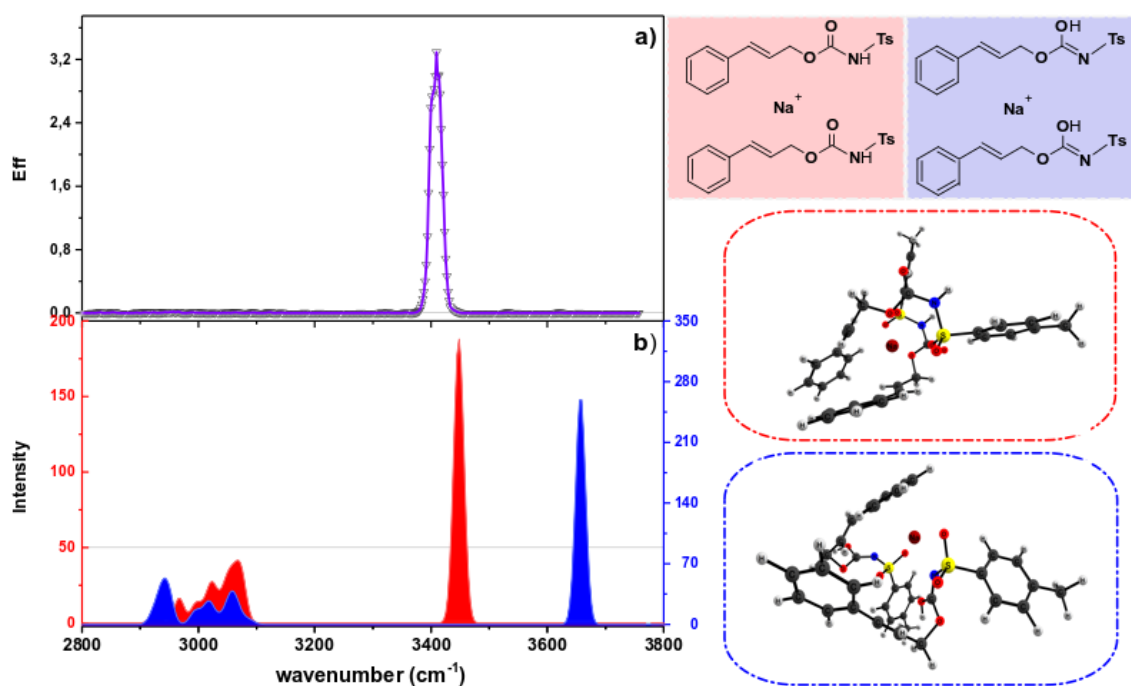


Figura 39. a) IRMPD do carbamato sodiado, b) Espectro calculado

A **Figura 40a** retrata o espectro de IRMPD do **catalisador 2**, com três bandas principais, a primeira em 3437, 3218 e a última em 2967 cm^{-1} . Segundo o cálculo teórico, **Figura 40b**, com protonação no anel do nitrogênio bicíclico, em 2439 cm^{-1} , a banda em 3246 cm^{-1} corresponde ao NH que está ligado ao anel aromático. Por último, as bandas em 2969 cm^{-1} que correspondem às bandas CH, aromáticos e estiramentos simétricos e assimétricos do carbono sp^3 (CH_2).

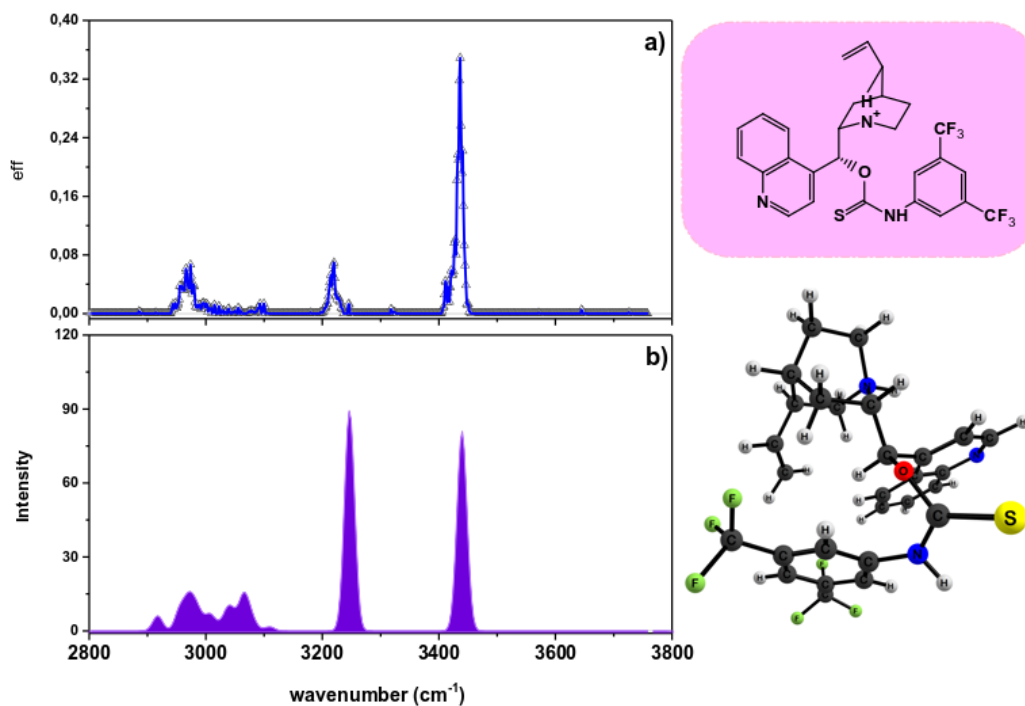


Figura 40. a) IRMPD do catalisador 2, b) Espectro calculado.

A **Figura 41(a-b)** mostra os espectros experimentais, tanto do intermediário 1-Br (m/z 507-509), como o espectro do intermediário calculado com inserção do bromo tanto no enxofre (vermelho) como no nitrogênio (azul). **Figura 41a** mostra o espectro de IRMPD com bandas em 3429, 3363 e 2971 cm^{-1} , e a **Figura 41b** retrata os espectros teórico do intermediário (**1-Br**), com o bromo ligado ao nitrogênio e ao enxofre, apresentando maior similaridade com o espectro teórico com o bromo ligado no enxofre, com bandas em 3400, 3277 e 2969 cm^{-1} . Então, entende-se que há um ataque nucleofílico promovido pelo átomo de enxofre, abstraindo assim o átomo de bromo do NBS. Se o Br estivesse adicionado ao N, haveria uma diferença muito acentuada, devido ao efeito de campo, promovido por um átomo grande, como o exposto na **Figura 41b**. A **Figura 41c** expressa que o intermediário com bromo ligado ao enxofre apresenta uma energia de 4,5 kJ/mol inferior ao que possui o bromo ligado no nitrogênio.

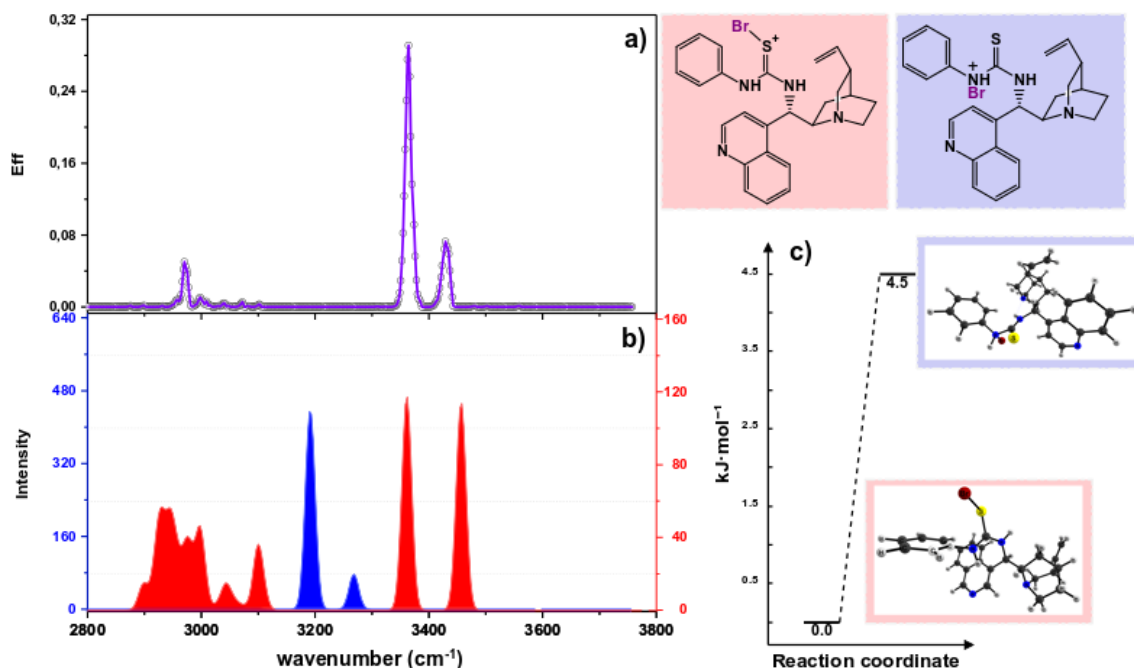


Figura 41. a) Espectro de IRMPD do intermediário m/z 507-509. b) Teórico com bromo no nitrogênio (azul), bromo no enxofre (vermelho). c) Perfil energético dos intermediários.

A **Figura 42a** expressa o espectro de IRMPD, apresentando quatro bandas principais, 3508, 3429, 3079 e 2959 cm^{-1} . A **Figura 42b** equivale aos espectros calculados dos intermediários **B** (vermelho) e **C** (azul), possuindo o mesmo m/z . O espectro teórico, referente a espécie **B**, apresentou as bandas, 3585, 3398 cm^{-1} , correspondente as bandas OH (carbamato), NH (**organocatalisador 2**), as bandas na região de 3030 cm^{-1} , correspondes às ligações CH. O espectro referente à espécie **C** apresentou as bandas, 3361, 2993 cm^{-1} , correspondentes às bandas NH (**organocatalisador 2**), NR_2H (**organocatalisador 2**), respectivamente.

A **Figura 42c** é o ciclo-catalítico proposto por Yeung, com as alterações obtidas por esse estudo. O ciclo catalítico se inicia com a troca entre o bromo do NBS e o hidrogênio ligado ao nitrogênio do grupo tiocarbamato do organocatalisador, formando assim intermediário 1-Br e liberando succinamida. Em seguida, o intermediário 1-Br se aproxima do carbamato (**4a**), para formação do íon bromônio (intermediário **B**). Ocorre

então o ataque do par de elétrons do nitrogênio ao carbono em destaque, originando o intermediário C, que por meio de migração de hidrogênio resulta no produto desejado com regeneração do organocatalisador.

Pode-se inferir, a partir dos resultados, que o espectro de IRMPD retrata uma mistura isomérica, que pode ser relacionada a isômeros que revelam dois momentos diferentes da reação. O primeiro momento dá-se quando o organotatalizador ainda está com o bromo em sua estrutura, ligado ao enxofre, como foi discutido em resultados anteriores, em posse assim da carga positiva, junto a essa espécie, interagindo, com ligação de hidrogênio, hidroxila-biciclo, representando desse modo o intermediário B. O segundo momento é quando ocorre a transferência do bromo para o carbamato e a ciclização já aconteceu, havendo assim a transferência do próton para o organocatalisador, regenerando-o, nesse momento as espécies ainda se mantêm unidas por ligação de hidrogênio, contudo, dessa vez, o biciclo está protonado

Vale a pena ressaltar que os cálculos abaixo são apenas propostas iniciais do processo reacional. Cálculos como métodos mais robustos e com estrutura de estado de transição ainda precisam ser realizados para permitir a discussão de como o estado de transição e a conformação das espécies envolvidas afetam o excesso enantiomérico dos produtos. A **Figura 42c** apresenta a proposta do ciclo catalítico derivada dos resultados obtidos.

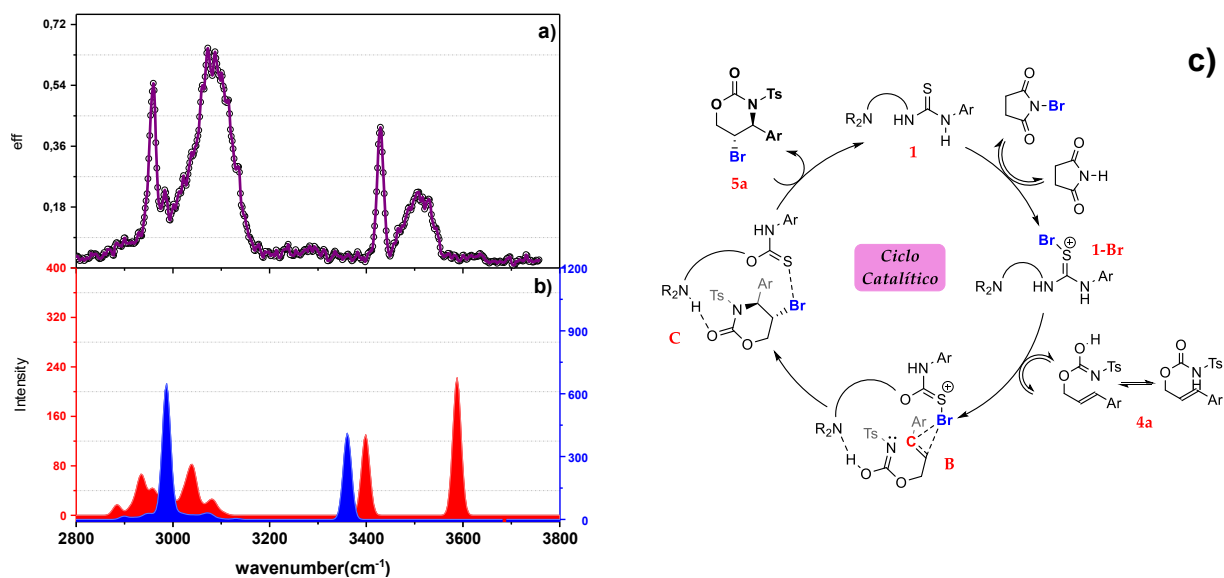


Figura 42. Ciclo-catalítico de ciclização do carbamato. a) IRMPD do intermediário B; b) Cálculo das frequências das espécies B e C; c) Proposta mecanística para a reação.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse trabalho envolveu o estudo mecanístico de diferentes reações de ciclização, como as reações de síntese e polimerização das benzoxazinas e reações de ciclização de carbamatos utilizando organotatalisadores e catalisadores de Pd.

A etapa inicial do projeto foi a reação de síntese das benzoxazinas. Pelo estudo de diferentes intermediários reacionais utilizando espectrometria de massas combinadas com espectroscopia IRMPD, foi possível determinar quais diferentes tipos de intermediários fazem parte da reação e quais espécies davam origem a outros tipos de produtos. Nesse cenário, cálculos preliminares de estrutura eletrônica foram fundamentais para determinar quais espectros de IRMPD pertenciam a qual tipo de moléculas por meio da referência das bandas. Posteriormente estudos de energia foram realizados para entender de forma mais concreta como esse tipo de reação ocorre e como diferentes aspectos, tais como a presença ácida, afeta na reação. Nas descrições posteriores, foi possível estudar de forma online como a síntese das benzoxazinas são afetadas no contexto da detecção dos intermediários utilizando espectrometria de massas. Por fim, estudou-se como o processo de polimerização é iniciado e como diferentes compostos isoméricos podem ser formados ao longo do processo, Ressalte-se que a formação de diferentes compostos isoméricos foi onipresente ao longo de toda a tese. Tal fato determinou a elucidação da presença de diferentes subprodutos que, possuíam a mesma razão massa/carga de intermediários citados pela literatura, e também foram fundamentais para o estudo da mistura de espécies do intermediário/produto m/z 212 (F1, F2 e F3)

Vale destacar que, com a detecção dos subprodutos oriundos da reação de síntese das benzoxazinas, houve uma contribuição significativa no entendimento de como tal reação ocorre. Aliado a isto, a compreensão das composições isoméricas também teve

destaque relevante, ainda mais, devido a sua importância para futuros estudos que envolvam compostos oxazínicos, especialmente, aqueles em que a contribuição da espectrometria de massas é mais significativa. Ainda, discutiu-se como é determinante a composição isomérica das benzoxazinas e como isso afeta o processo de polimerização e até na reticulação das polibenzoxazinas. Os resultados decorrentes da ciclização das benzoxazinas demonstraram ainda, uma correspondência em relação a teoria de ciclização de Baldwin, devido a formação de forma favorável de compostos cíclicos de seis membros com a formação de uma nova ligação no interior do anel.

Para a reação de ciclização de carbamatos utilizando espectrometria de massas, utilizando metodologia de reação online, foi possível acompanhar como os intermediários reacionais, são formados, especialmente através de reações do tipo coordenação seguida pela reação de eliminação, e por último a ciclização dos carbamatos.

Por último, foram estudadas as reações de ciclização de carbamatos utilizando organocatalizadores. Aqui, nesse tipo de reação, foi possível detectar os intermediários reacionais e provar em que ponto dos organocatalizadores ocorriam a transferência de bromo. Então, a última etapa desse tipo de reação deu-se através do acompanhamento da formação do intermediário final que envolvia uma estrutura cujas ligações de hidrogênio são fundamentais para a formação do produto final com estereoquímica definida. De acordo com os conceitos de Baldwin, o anel de seis membros é formado por meio de uma nova ligação no interior do anel, processo endocíclico, e ainda o carbono que sofre o ataque nucleofílico é trigonal plano, sendo assim, um processo favorável.

7 REFERÊNCIAS

1. Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications O (1997). O version (2019-) created by SJC. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the “Gold Book”). Vol. 62, Gold Book.
2. Liao Q, Yang X, Xi C. Copper-Catalyzed Domino Reactions for the Synthesis of Cyclic Compounds. *J Org Chem*. 2014;79(18):8507–15.
3. Senatore R, Malik M, Spreitzer M, Holzer W, Pace V. Direct and Chemoselective Electrophilic Monofluoromethylation of Heteroatoms (O-, S-, N-, P-, Se-) with Fluoriodomethane. *Org Lett*. 2020;22(4):1345–9.
4. Dias N, Goossens JF, Baldeyrou B, Lansiaux A, Colson P, Di Salvo A, et al. Oxoazabenz[de]anthracenes conjugated to amino acids: Synthesis and evaluation as DNA-binding antitumor agents. *Bioconjug Chem*. 2005;16(4):949–58.
5. Schulze-Kaysers N, Feuereisen MM, Schieber a. Phenolic compounds in edible species of the Anacardiaceae family – a review. *RSC Adv*. 2015;5(89):73301–14.
6. Zhu Z, Shao C, Guo Y, Feng J, Chen C, Yang H. Facile pathway to generate agrochemical nanosuspensions integrating super-high load, eco-friendly excipients, intensified preparation process, and enhanced potency. *Nano Res*. 2021;14(7):2179–87.
7. Goto M, Yajima T, Minami M, Sogawa H, Sanda F. Synthesis and Cross-Linking of a Benzoxazine-Containing Anthracene Moiety: Thermally Stable Photoluminescent Benzoxazine Resin. *Macromol (Washington, DC, United States)*. 2020;53(15):6640–8.
8. Kovacs E, Faigl F, Mucsi Z. Regio- and Diastereoselective Synthesis of 2-Arylazetidines: Quantum Chemical Explanation of Baldwin’s Rules for the Ring-

- Formation Reactions of Oxiranes. *J Org Chem*. 2020;85(17):11226–39.
9. Gilmore K, Mohamed RK, Alabugin I V. The Baldwin rules: revised and extended. *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci*. 2016;6(5):487–514.
 10. Czako G, Gyori T, Olasz B, Papp D, Szabo I, Tajti V, et al. Benchmark ab initio and dynamical characterization of the stationary points of reactive atom + alkane and SN2 potential energy surfaces. *Phys Chem Chem Phys*. 2020;22(8):4298–312.
 11. Guisnet M, Pinard L. Characterization of acid-base catalysts through model reactions. *Catal Rev Sci Eng*. 2018;60(3):337–436.
 12. Alhamad L, Alrashed A, Al Munif E, Miskimins J. Organic acids for stimulation purposes: a review. *SPE Prod Oper* [Internet]. 2020;35(4):952–78. Available at: <https://www.onepetro.org/journals/SPE Production - Operations/Preprint/Preprint>
 13. Lyu E-J, Paik S-H. Analysis of “Ignorance” in acid-base models contents of chemistry I and chemistry II textbooks & teacher’s guides in 2009 & 2015 revised curriculum. *J Korean Chem Soc* [Internet]. 2020;64(3):175–88. Available at: <http://journal.kcsnet.or.kr/>
 14. Liu B, Cui D, Tang T. Stereo- and Temporally Controlled Coordination Polymerization Triggered by Alternating Addition of a Lewis Acid and Base. *Angew Chemie, Int Ed*. 2016;55(39):11975–8.
 15. Patil RD, Adimurthy S. Catalytic methods for imine synthesis. *Asian J Org Chem*. 2013;2(9):726–44.
 16. Tidwell TT. Hugo (Ugo) Schiff, Schiff bases, and a century of β -lactam synthesis. *Angew Chemie, Int Ed*. 2008;47(6):1016–20.
 17. Liu C, Huang W, Zhang J, Rao Z, Gu Y, Jerome F. Formaldehyde in multicomponent reactions. *Green Chem*. 2021;23(4):1447–65.
 18. Fabbrizzi L. Beauty in Chemistry : Making Artistic Molecules with Schiff Bases.

- J Org Chem. 2020;85(19):12212–12226.
19. Furusho, Y.; Goto, H.; Itomi, K.; Katagiri, H.; Miyagawa T., Yashima E. Synthesis and optical resolution of a Cu(i) double-stranded helicate with ketimine-bridged tris(bipyridine) ligands. *Chem Commun.* 2011;47(35):9795–7.
 20. Zhang L, An K, Wang Y, Wu Y-D, Zhang X, Yu Z-X, et al. A Combined Computational and Experimental Study of Rh-Catalyzed C-H Silylation with Silacyclobutanes: Insights Leading to a More Efficient Catalyst System. *J Am Chem Soc.* 2021;143(9):3571–82.
 21. W. J. Burke, J. L. Bishop, E. L. Mortensen Glennie and WNB. A New Aminoalkylation Reaction. Condensation of Phenols with Dihydro-1,3-oxazines. *J Org Chem.* 1965;30(10):3423–7.
 22. Jaszczewska-Adamczak JA, Mlynarski J. Asymmetric Epoxidation of Enones Promoted by Dinuclear Magnesium Catalyst. *Adv Synth Catal.* 2021;363(17):4247–55.
 23. André Santos Fernandes PM and TCC. Evaluation of the Katsuki – Sharpless Epoxidation Precatalysts by ESI-FTMS, CID, and IRMPD Spectroscopy. *J Phys Chem A.* 2019;123(5):1022–1029.
 24. Demirbas N, Demirbas A. Organocatalyzed Heterocyclic Transformations In Green Media: A Review. *Curr Organocatalysis.* 2021;8(1):27–71.
 25. Qi J, Fan G-T, Chen J, Sun M-H, Dong Y-T, Zhou L. Catalytic enantioselective bromoamination of allylic alcohols. *Chem Commun (Cambridge, United Kingdom).* 2014;50(89):13841–4.
 26. Zhou L, Tan CK, Jiang X, Chen F, Yeung YY. Asymmetric bromolactonization using amino-thiocarbamate catalyst. *J Am Chem Soc.* 2010;132(44):15474–6.
 27. Ahrendt KA, Borths CJ, Macmillan DWC, January R V. New Strategies for

- Organic Catalysis : The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels - Alder Reaction. *J Am Chem Soc.* 2000;122(6):4243–4.
28. List B, Lerner RA, Iii CFB, Torrey N, Road P, Jolla L, et al. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *J Am Chem Soc.* 2000;122(13):2395–6.
29. Tokunaga E, Yamamoto T, Ito E, Shibata N. Understanding the Thalidomide Chirality in Biological Processes by the Self-disproportionation of Enantiomers. *Sci Rep.* 2018;8(1):1–7.
30. A Joshi, H Zijlstra, E Liles, R Concepcion, M Linnolahti JM. Real-time analysis of methylalumoxane formation. *ChemicalScience.* 2021;12(2):546–551.
31. Hidalgo JR, Brandan SA. Theoretical DFT studies on free base, cationic and hydrochloride species of narcotic tramadol agent in gas phase and aqueous solution. *Biointerface Res Appl Chem [Internet].* 2021;11(5):13064–88. Available at: <http://biointerfaceresearch.com>
32. Banerjee S, Zare RN. Syntheses of isoquinoline and substituted quinolines in charged microdroplets. *Angew Chemie - Int Ed.* 2015;54(49):14795–9.
33. Smirnov AS, Gribchenkova NA, Alikhanyan AS. Vaporization thermodynamics of In₂O₃ by Knudsen effusion mass spectrometry. The standard enthalpy of formation of In₂O(g). *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2021;35(15):e9127.
34. Ahmadi Z, Yunker LPE, Oliver G, McIndoe JS. Mechanistic features of the copper-free Sonogashira reaction from ESI-MS. *Dalt Trans.* 2015;44(47):20367–75.
35. Endres E, Zijlstra HS, Collins S, McIndoe JS, Linnolahti M. Oxidation of Methylalumoxane Oligomers: A Theoretical Study Guided by Mass Spectrometry. *Organometallics.* 2018;37(21):3936–42.
36. Papa Spadafora B, Moreira Ribeiro FW, Matsushima JE, Ariga EM, Omari I,

- Soares PMA, et al. Regio- and diastereoselective Pd-catalyzed aminochlorocyclization of allylic carbamates: scope, derivatization, and mechanism. *Org Biomol Chem*. 2021;19(25):5595–606.
37. Wei, Alan An Jung;Joshi, Anuj;Chen, Yuxuan; McIndoe JS. Strategies for avoiding saturation effects in ESI-MS. *Int J Mass Spectrom*. 2020;450:1–6.
38. Zijlstra HS, Linnolahti M, Collins S, McIndoe JS. Additive and Aging Effects on Methylalumoxane Oligomers. *Organometallics*. 2017;36(9):1803–9.
39. dos Santos RC, Amorim ADGN, Thomasi SS, Figueiredo FC, Carneiro CS, da Silva PRP, et al. Development of an electrolytic method to obtain antioxidant for biodiesel from cashew nut shell liquid. *Fuel*. 2015;144:415–22.
40. Yunker LPE, Ahmadi Z, Logan JR, Wu W, Li T, Martindale A, et al. Real-Time Mass Spectrometric Investigations into the Mechanism of the Suzuki – Miyaura Reaction. *Organometallics*. 2018;37(22):4297–308.
41. Carita Correra T, Santos Fernandes A, Mota Reginato M, Colucci Ducati L, Berden G, Oomens J. Probing the geometry reorganization from solution to gas-phase in putrescine derivatives by IRMPD, 1H-NMR and theoretical calculations. *Phys Chem Chem Phys*. 2017;19(35):24330–40.
42. Zhu W, Yuan Y, Zhou P, Zeng L, Wang H, Tang L, et al. The Expanding Role of Electrospray Ionization Mass Spectrometry for Probing Reactive Intermediates in Solution. *Molecules*. 2012;17(10):11507–37.
43. Roithova J. Characterization of reaction intermediates by ion spectroscopy. *Chem Soc Rev*. 2012;41(2):547–59.
44. Williams PE, Klein DR, Greer SM, Brodbelt JS. Pinpointing Double Bond and sn-Positions in Glycerophospholipids via Hybrid 193 nm Ultraviolet Photodissociation (UVPD) Mass Spectrometry. *J Am Chem Soc*.

- 2017;139(44):15681–90.
45. Rodrigues-Oliveira AF, Ribeiro FWM, Cervi G, Correira TC. Evaluation of Common Theoretical Methods for Predicting Infrared Multiphotonic Dissociation Vibrational Spectra of Intramolecular Hydrogen-Bonded Ions. *ACS Omega*. 2018;3(8):9075–85.
 46. Siegel TP, Ekroos K, Ellis SR. Reshaping Lipid Biochemistry by Pushing Barriers in Structural Lipidomics *Angewandte. Angew Chemie*. 2019;58(20):6492–501.
 47. Maitre P, Scuderi D, Corinti D, Chiavarino B, Crestoni ME, Fornarini S. Applications of Infrared Multiple Photon Dissociation (IRMPD) to the Detection of Posttranslational Modifications. *Chem Rev (Washington, DC, United States)*. 2020;120(7):3261–95.
 48. Dyson PJ, McIndoe JS. Analysis of organometallic compounds using ion trap mass spectrometry. *Inorganica Chim Acta*. 2003;354:68–74.
 49. Bythell BJ, Hernandez O, Steinmetz V, Paizs B, Maitre P. Tyrosine side-chain catalyzed proton transfer in the YG a2 ion revealed by theory and IR spectroscopy in the fingerprint' and X-H (X = C, N, O) stretching regions. *Int J Mass Spectrom*. 2012;316–318:227–34.
 50. Polfer NC. Infrared multiple photon dissociation spectroscopy of trapped ions. *Chem Soc Rev*. 2011;40(5):2211–21.
 51. Dobi A, Hall C, Slutsky S, Yen Y-R, Aharmin B, Auger M, et al. Xenon purity analysis for EXO-200 via mass spectrometry. *Nucl Instruments Methods Phys Res Sect A Accel Spectrometers, Detect Assoc Equip*. 2012;675:40–6.
 52. Ridgeway ME, Lubeck M, Jordens J, Mann M, Park MA. Trapped ion mobility spectrometry: A short review. *Int J Mass Spectrom*. 2018;425:22–35.
 53. Fernandez-Maestre R. Ion mobility spectrometry: history, characteristics and

- applications. *Rev UDCA Actual Divulg Cient.* 2012;15(2):467–79.
54. Zhang X, Quinn K, Cruickshank-Quinn C, Reisdorph R, Reisdorph N. The application of ion mobility mass spectrometry to metabolomics. *Curr Opin Chem Biol.* 2018;42:60–6.
 55. Ross DH, Xu L. Determination of drugs and drug metabolites by ion mobility-mass spectrometry: A review. *Anal Chim Acta.* 2021;1154:338270.
 56. May JC, McLean JA. Ion Mobility-Mass Spectrometry: Time-Dispersive Instrumentation. *Anal Chem (Washington, DC, United States).* 2015;87(3):1422–36.
 57. Dodds JN, Baker ES. Ion Mobility Spectrometry: Fundamental Concepts, Instrumentation, Applications, and the Road Ahead. *J Am Soc Mass Spectrom.* 2019;30(11):2185–95.
 58. Wytenbach T, Bowers MT. Gas-phase conformations: the ion mobility/ion chromatography method. *Top Curr Chem.* 2003;225(Modern Mass Spectrometry):207–32.
 59. Valentine SJ, Liu X, Plasencia MD, Hilderbrand AE, Kurulugama RT, Koeniger SL. Developing liquid chromatography ion mobility mass spectrometry techniques. *Expert Rev Proteomics.* 2005;2(4):553–65.
 60. Stow SM, Causon TJ, Zheng X, Kurulugama RT, Mairinger T, May JC, et al. An Interlaboratory Evaluation of Drift Tube Ion Mobility-Mass Spectrometry Collision Cross Section Measurements. *Anal Chem (Washington, DC, United States).* 2017;89(17):9048–55.
 61. Yin J, Wu M, Lin R, Li X, Ding H, Han L, et al. Application and development trends of gas chromatography-ion mobility spectrometry for traditional Chinese medicine, clinical, food and environmental analysis. *Microchem J.*

- 2021;168:106527.
62. Naylor CN, Reinecke T, Ridgeway ME, Park MA, Clowers BH. Implications of Blanc's Law for Use in Trapped Ion Mobility Spectrometry. *J Am Soc Mass Spectrom.* 2021;32(8):2241–50.
 63. Gelb AS, Jarratt RE, Huang Y, Dodds ED. A Study of Calibrant Selection in Measurement of Carbohydrate and Peptide Ion-Neutral Collision Cross Sections by Traveling Wave Ion Mobility Spectrometry. *Anal Chem (Washington, DC, United States).* 2014;86(22):11396–402.
 64. Ruotolo BT, Giles K, Campuzano I, Sandercock AM, Bateman RH, Robinson C V. Evidence for Macromolecular Protein Rings in the Absence of Bulk Water. *Sci (Washington, DC, United States).* 2005;310(5754):1658–61.
 65. Ribas-Carbo M, Taylor NL, Giles L, Busquets S, Finnegan PM, Day DA, et al. Effects of water stress on respiration in soybean leaves. *Plant Physiol.* 2005;139(1):466–73.
 66. Mohapatra M, Anand S, Mishra BK, Giles DE, Singh P. Review of fluoride removal from drinking water. *J Environ Manage.* 2009;91(1):67–77.
 67. Bocos-Bintintan V, Ratiu IA. Fast Sensing of Hydrogen Cyanide (HCN) Vapors Using a Hand-Held Ion Mobility Spectrometer with Nonradioactive Ionization Source. *Sensors [Internet].* 2021;21(15):5045.
Available at: <https://www.mdpi.com/journal/sensors>
 68. Allen SJ, Bush MF. Radio-Frequency (rf) Confinement in Ion Mobility Spectrometry: Apparent Mobilities and Effective Temperatures. *J Am Soc Mass Spectrom.* 2016;27(12):2054–63.
 69. Alshehri AS, Gani R, You F. Deep learning and knowledge-based methods for computer-aided molecular design-toward a unified approach: State-of-the-art and

- future directions. *Comput Chem Eng.* 2020;141:107005.
70. Zhang J, Lei Y-K, Zhang Z, Chang J, Li M, Han X, et al. A Perspective on Deep Learning for Molecular Modeling and Simulations. *J Phys Chem A.* 2020;124(34):6745–63.
 71. El-Harbawi M. Air quality modelling, simulation, and computational methods: a review. *Environ Rev (Ottawa, ON, Canada).* 2013;21(3):149–79.
 72. Messersmith RE, Tovar JD. Assessment of the aromaticity of borepin rings by spectroscopic, crystallographic and computational methods: a historical overview. *J Phys Org Chem.* 2015;28(6):378–87.
 73. Wu Z, Yang L, Tang Y, Qiang Z, Li M. Dimethoate degradation by VUV/UV process: Kinetics, mechanism and economic feasibility. *Chemosphere.* 2021;273:129724.
 74. Mercero JM, Matxain JM, Lopez X, York DM, Largo A, Eriksson LA, et al. Theoretical methods that help understanding the structure and reactivity of gas phase ions. 2005;240:37–99.
 75. Wang M, Pan N. Predictions of effective physical properties of complex multiphase materials. *Mater Sci Eng R.* 2008;63:1–30.
 76. Dudek AZ, Arodz T, Galvez J. Computational methods in developing quantitative structure-activity relationships (QSAR): a review. *Comb Chem High Throughput Screen.* 2006;9(3):213–28.
 77. Jiang J, Duan W, Wei Q, Zhao X, Ni L, Pan Y, et al. Development of quantitative structure-property relationship (QSPR) models for predicting the thermal hazard of ionic liquids: A review of methods and models. *J Mol Liq.* 2020;301:112471.
 78. Houk KN, Cheong PH. Computational prediction of small-molecule catalysts. *NATURE|.* 2008;455(September):309–13.

79. Schenker S, Schneider C, Tsogoeva SB, Clark T. Assessment of Popular DFT and Semiempirical Molecular Orbital Techniques for Calculating Relative Transition State Energies and Kinetic Product Distributions in Enantioselective Organocatalytic Reactions. *J Chem Theory Comput.* 2011;7(11):3586–95.
80. Liao X, Lu R, Xia L, Liu Q, Wang H, Zhao K, et al. Density Functional Theory for Electrocatalysis. *Energy Environ Mater.* 2022;5(1):157–85.
81. Nagy A. Fisher information in density functional theory. *J Chem Phys.* 2003;119(18):9401–5.
82. Bochevarov AD, Harder E, Hughes TF, Greenwood JR, Braden DA, Philipp DM, et al. Jaguar : A High-Performance Quantum Chemistry Software Program with Strengths in Life and Materials Sciences. *Int J Quantum Chem.* 2013;113(18):2110–42.
83. Friesner RA. Ab initio quantum chemistry : Methodology and applications. *PNAS.* 2005;102(19):6648–53.
84. Carvalho LB De, Cordeiro W, Correa EDA. Solution of the 1d Schrödinger Equation for a Symmetric Well. *Rev Bras Ensino Física.* 2019;41:1–8.
85. Ruiz MB. Half-Projected Hartree – Fock method : History and application to excited states of the same symmetry as the ground state. *Int J Quantum Chem.* 2022;122(8):1–18.
86. Marie A, Kossoski F, Loos P-F. Variational coupled cluster for ground and excited states. *arXiv.org, e-Print Arch Phys [Internet].* 2021;1–16. Available at: <http://arxiv.org/archive/physics>
87. Bespalova TA. Hamiltonian Operator Approximation for Energy Measurement and Ground-State Preparation. *Phys Rev Appl [Internet].* 2021;10(1):1. Available at: <https://doi.org/10.1103/PRXQuantum.2.030318>

88. Saclay C De. Particle Transfer Reactions with the Time-Dependent Hartree-Fock Theory Using a Particle Number Projection Technique Time. *J Chem Phys*. 2010;105(19):1–4.
89. Schmidt M. Power functional theory for many-body dynamics. *Rev Mod Phys* [Internet]. 2022;94(1):15007.
Available at: <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.94.015007>
90. Bagayoko D. Understanding density functional theory (DFT) and completing it in practice. 2016;127104(November 2014).
Available at: <http://dx.doi.org/10.1063/1.4903408>
91. Gokhale AA, Kandoi S, Greeley JP, Mavrikakis M, Dumesic JA. Molecular-level descriptions of surface chemistry in kinetic models using density functional theory. *Chem Eng Sci*. 2004;59:4679–91.
92. Härtel A. The primitive model in classical density functional theory : beyond the standard mean-field approximation. *J Phys Condens Matter*. 2022;34:1–19.
93. Donnan PH, Mansoorabadi SO. Broken-Symmetry Density Functional Theory Analysis of the Ω Intermediate in Radical S - Adenosyl -. *J Am Chem Soc*. 2022;1254:3381–5.
94. Damej M, Hsissou R, Berisha A, Azgaou K, Sadiku M, Benmessaoud M. New epoxy resin as a corrosion inhibitor for the protection of carbon steel C38 in 1M HCl . experimental and theoretical studies (DFT , MC , and MD). *J Mol Struct* [Internet]. 2022;1254:132425.
Available at: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132425>
95. Kocaarslan A, Kiskan B, Yagci Y. Ammonium salt catalyzed ring-opening polymerization of 1,3-benzoxazines. *Polym (United Kingdom)* [Internet]. 2017;122:340–6. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.polymer.2017.06.077>

96. Daniela Iguchi, Seishi Ohashi, Ghizelle J.E. Abarro, Xienze Yin, Lu Han, Scott Winroth, Chris Scott, Molly Gleydura, Lin Jin, Nithya Kanagasagar, Chieri Lo, Carlos Rodriguez Arza, Pablo Froimowicz HI. Development of Hydrogen-Rich Benzoxazine Resins with Low Polymerization Temperature for Space Radiation Shielding. *ACS Omega*. 2018;3:11569–81.
97. Carlos Larri Andaluz. No Title. <http://www.imospedia.com/>. 2022. p. <http://www.imospedia.com/>.
98. Shrivastav V, Nahin M, Hogan CJ, Larriba-andaluz C. Benchmark Comparison for a Multi-Processing Ion Mobility Calculator in the Free Molecular Regime. *J Am Soc Mass Spectrom*. 2017;28:1540–51.
99. Wavefunction. Spartan'14 Tutorial and User's Guide. 2014;
100. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenb DJ. *Gaussian 09*, revision D.01. 2013.
101. Lagutschenkov A, Langer J, Berden G, Oomens J, Dopfer O. Infrared spectra of protonated neurotransmitters: dopamine. *Phys Chem Chem Phys*. 2011;13(7):2815–23.
102. Ding Y, Cui Y, Li T. New Views on the Reaction of Primary Amine and Aldehyde from DFT Study. *J Phys Chem A*. 2015;119(18):4252–4260.
103. Kune C, Haler JRN, Far J, Pauw E De. Effectiveness and Limitations of Computational Chemistry and Mass Spectrometry in the Rational Design of Target-specific Shift Reagents for Ion Mobility Spectrometry. *ChemPhysChem*. 2018;19:2921–30.
104. <https://www.chemcraftprog.com/>. No Title. <https://www.chemcraftprog.com/>.

2022. p. <https://www.chemcraftprog.com/>.
105. Ishida H, Agag T. Handbook of Benzoxazine Resins. Handbook of Benzoxazine Resins. 2011.
 106. Holly FW, Cope AC. Condensation Products of Aldehydes and Ketones with o-Aminobenzyl Alcohol and o-Hydroxybenzylamine. J Am Chem Soc. 1944;66(11):1875–9.
 107. Liu YL, Yu JM, Chou CI. Preparation and properties of novel benzoxazine and polybenzoxazine with maleimide groups. J Polym Sci Part A Polym Chem. 2004;42(23):5954–63.
 108. Lin CH, Chang SL, Hsieh CW, Lee HH. Aromatic diamine-based benzoxazines and their high performance thermosets. Polymer (Guildf) [Internet]. 2008;49(5):1220–9.
Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.polymer.2007.12.042>
 109. Martina K, Rotolo L, Porcheddu A, Delogu F, Bysouth SR, Cravotto G, et al. High throughput mechanochemistry: Application to parallel synthesis of benzoxazines. Chem Commun. 2017;54(5):551–4.
 110. Bollu R, Banu S, Bantu R, Reddy AG, Nagarapu L, Sirisha K, et al. Potential antimicrobial agents from triazole-functionalized 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ones. Bioorganic Med Chem Lett [Internet]. 2017;27(23):5158–62. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.10.061>
 111. de Brito MRM, Peláez WJ, Faillace MS, Militão GCG, Almeida JRGS, Argüello GA, et al. Cyclohexene-fused 1,3-oxazines with selective antibacterial and antiparasitic action and low cytotoxic effects. Toxicol Vitr [Internet]. 2017;44(April):273–9. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tiv.2017.07.021>
 112. Gupta N, Sharma S, Raina A, Dangroo NA, Bhushan S, Sangwan PL. Synthesis

- and anti-proliferative evaluation of novel 3,4-dihydro-2H-1,3-oxazine derivatives of bakuchiol. *RSC Adv.* 2016;6(108):106150–9.
113. Han L, Salum ML, Zhang K, Froimowicz P, Ishida H. Intrinsic self-initiating thermal ring-opening polymerization of 1,3-benzoxazines without the influence of impurities using very high purity crystals. *J Polym Sci Part A Polym. Chemistry* [Internet]. 2017;55(20):3434–45.
Available at: <http://doi.wiley.com/10.1002/pola.28723>
114. Ghosh NN, Kiskan B, Yagci Y. Polybenzoxazines-New high performance thermosetting resins: Synthesis and properties. *Prog Polym Sci.* 2007;32(11):1344–91.
115. Burke WJ. 3,4-Dihydro-1,3,2H-Benzoxazines. Reaction of p-Substituted Phenols with N,N- Dimethylolamines. *J Am Chem Soc.* 1949;71(2):609–12.
116. Zhang CX, Deng YY, Zhang YY, Yang P, Gu Y. Study on products and reaction paths for synthesis of 3,4-dihydro-2H-3-phenyl-1,3-benzoxazine from phenol, aniline and formaldehyde. *Chinese Chem Lett.* 2015;26(3):348–52.
117. Aversa MC, Giannetto P, Caristi C, Ferlazzo A. Behavior of an N-(o-hydroxybenzyl)- β -amino acid in the presence of dehydrating agents. Synthesis of a 3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazine. *J Chem Soc Chem Commun.* 1982;(8):469–70.
118. Katritzky AR, Xu Y, Jain R. A Novel Dilithiation Approach to 2,3,4,5-Tetrahydro-1,3-benzothiazepines. 2002;(23):8234–6.
119. Liu J. Synthesis, characterization, reaction mechanism and kinetics of 3,4-dihydro-2H-1,3-benzoxazine and its polymer [Internet]. 1995. Available at: https://etd.ohiolink.edu/ap/10?0::NO:10:P10_ACCESSION_NUM:case10627750

120. WiESNER I. Chromatographic Identification of some Intermediates of the Reaction of Aniline with Formaldehyde. *Chem Commun.* 1973;1473–7.
121. Francisco W. M. Ribeiro, André F. Rodrigues-Oliveira and TCC. Benzoxazine Formation Mechanism Evaluation by Direct Observation of Reaction Intermediates. *J Phys Chem A.* 2019;123(38):8179–8187.
122. Afrin S, Itsuno S. Synthesis of cinchona squaramide polymers by Yamamoto coupling polymerization and their application in asymmetric Michael reaction. *React Funct Polym* [Internet]. 2021;164(February):104913. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2021.104913>
123. Shen X, Cao L, Liu Y, Dai J, Liu X, Zhu J, et al. How Does the Hydrogen Bonding Interaction Influence the Properties of Polybenzoxazine? An Experimental Study Combined with Computer Simulation. *Macromolecules.* 2018;51:4782–99.
124. Li W, Jia X. Structures of Metal-Complex Polybenzoxazines and Effect of Metal Ions on the Polymerization, Degradation, and Catalysis. *Adv Emerg Polybenzoxazine Sci Technol.* 2017;chapter 15:245–63.
125. Zhang K, Han L, Froimowicz P, Ishida H. A Smart Latent Catalyst Containing *o*-Trifluoroacetamide Functional Benzoxazine: Precursor for Low Temperature Formation of Very High Performance Polybenzoxazole with Low Dielectric Constant and High Thermal Stability. *Macromolecules.* 2017;50(17):6552–60.
126. Oliveira R, Kotzebue LR V, Ribeiro FWM, Mota BC, Mazzetto SE, Ishida H, et al. Microwave-Assisted Solvent-Free Synthesis of Novel Benzoxazines: A Faster and Environmentally Friendly Route to the Development of Bio-Based Thermosetting Resins. 2017;3534–44.
127. Burke WJ, Bishop JL, Glennie ELM, Bauer WN. A New Aminoalkylation Reaction. Condensation of Phenols with Dihydro-1,3-dioxazines. *J Org Chem.*

- 1965;30(10):3423–7.
128. Martos A, Sebastián RM, Marquet J. Studies on the ring-opening polymerization of benzoxazines : Understanding the effect of the substituents. *Eur Polym J.* 2018;108(July):20–7.
 129. McDonagh AF, Smith HE. Ring-Chain Tautomerism of Derivatives of *o*-Hydroxybenzylamine with Aldehydes The Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Immonium Ions¹. *J Org Chem.* 1966;33(1):8–12.
 130. Dunkers JOY, Ishida H. Reaction of Benzoxazine-Based Phenolic Resins with Strong and Weak Carboxylic Acids and Phenols as Catalysts. *J Polym Sci Part A Polym Chem.* 1999;37(13):1913–21.
 131. Petrakova V V, Kireev V V, Onuchin D V, Sarychev IA, Shutov V V, Kuzmich AA, et al. Benzoxazine Monomers and Polymers Based on Synthesis and Characterization. *Polymer (Guildf).* 2021;13:1–19.
 132. Roth ME, Green O, Gnaim S, Shabat D. Dendritic , Oligomeric , and Polymeric Self-Immolative Molecular Amplification. *Chem Rev.* 2016;116(3):1309–1352.
 133. Han L, Salum ML, Zhang K, Froimowicz P, Ishida H. Intrinsic self-initiating thermal ring-opening polymerization of 1,3-benzoxazines without the influence of impurities using very high purity crystals. *J Polym Sci Part A Polym Chem.* 2017;55(20):3434–45.
 134. Marc Soto, Matthias Hiller HO and KK. Multifunctional Benzoxazines Feature Low Polymer Structures. *Polymers (Basel).* 2016;8(8):1–14.
 135. Martos A, Soto M, Schäfer H, Koschek K, Marquet J, Sebastián RM. Highly Crosslinked Polybenzoxazines from Monobenzoxazines : The Effect of Meta-Substitution in the Phenol Ring. *Polymers (Basel).* 2020;12(2):1–13.
 136. Cheng YA, Yu WZ, Yeung YY. Carbamate-Catalyzed Enantioselective

- Bromolactamization. *Angew Chemie - Int Ed.* 2015;54(41):12102–6.
137. S. Christie, A. Warrington CL. Complementary Reactions of Allylic Carbamates Using Palladium (II): Formation of Oxazolidinones or Allylic Amides from a Common Precursor. *ChemInform.* 2008;40(18):148–54.
138. Antoine Joosten, Andreas K. Å. Persson, Renaud Millet, Magnus T. Johnson J-EB. Palladium(II)-Catalyzed Oxidative Cyclization of Allylic Tosylcarbamates: Scope, Derivatization, and Mechanistic Aspects. *Chem - A Eur J.* 2012;18(47):15151–7.
139. Oble J, Poli G. Conference paper Palladium catalyzed oxidative aminations and oxylation : where are we ? *Pure Appl Chem.* 2016;88(4):381–9.
140. Shetgaonkar SE, Singh F V. Hypervalent Iodine Reagents in Palladium-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling Reactions. *Front Chem.* 2020;8:1–25.
141. Bach T, Schlummer B, Harms K. Intramolecular Iron (ii) -catalyzed Nitrogen Transfer Reactions of Unsaturated Alkoxy carbonyl Azides : A Facile and Stereoselective Route. *Chem - A Eur J.* 2001;7(12):2581–94.
142. Cheng-Liang Zhu, ‡a Jun-Shan Tian, ‡a Zhen-Yuan Gu, a, b Guo-Wen Xing b and HX. Iron(II)-Catalyzed Asymmetric Intramolecular Olefin Aminochlorination with Chloride Ion. *Chem Sci.* 2015;6:3044–3050.
143. Lei A, Lu X, Liu G. A novel highly regio- and diastereoselective haloamination of alkenes catalyzed by divalent palladium. *Tetrahedron Lett.* 2004;45(8):1785–8.
144. Mohammed OF, Pines D, Nibbering ETJ, Pines E. Base-induced solvent switches in acid-base reactions. *Angew Chemie, Int Ed.* 2007;46(9):1458–61.
145. Harmange-Magnani CS, Thach DQ, Haelsig KT, Maimone TJ. Syntheses of Complex Terpenes from Simple Polyprenyl Precursors. *Acc Chem Res.* 2020;53(4):949–61.
146. Claramunt RM, Lopez C, Sanz D, Elguero J, Alkorta I. Determination of the

tautomerism of albendazole desmotropes using solution and solid state NMR together with DFT theoretical calculations, both energies and chemical shifts. *J Mol Struct.* 2022;1261:132883.

CURRICULUM VITAE

Francisco Wanderson Moreira Ribeiro, PhD

Dados pessoais

Data de Nascimento: 30/06/1988

Local de Nascimento: Paracuru-Ce, Brasil

e-mail: wandersonm@usp.br

ORCID ID: [0000-0003-1049-6479](https://orcid.org/0000-0003-1049-6479)

Educação

Colégio, local, ano: Presidente Humberto de Alencar Castelo Branco, Fortaleza, Ceará, 2007-Ensino Médio

Graduação (Modalidade): Universidade, local, ano: Universidade Estadual do Ceará – UECE-Campos do Itaperi- Fortaleza – Ceará-2014.

Mestrado (Modalidade): Universidade Federal do Ceará – UFC – Campos do Pici – Fortaleza – Ceará – Mestrado em Química.

Ocupação

Bolsista de Doutorado, Fapesp (2017/18485-1; 2019/16026-5), vigência da bolsa:01/12/2017 a 30/06/2022.

Publicações

Artigos

1. **RIBEIRO, FRANCISCO WANDERSON MOREIRA; LAURENTINO, LARISSA DA SILVA; ALVES, CARLUCIO ROBERTO; BASTOS, MARIA DO SOCORRO ROCHA; COSTA, JOSÉ MARIA CORREIA DA; CANUTO, KIRLEY MATOS; FURTADO, ROSELAYNE FERRO.** Chemical modification of gum arabic and its application in the encapsulation of *Cymbopogon citratus* essential oil. *JOURNAL OF APPLIED POLYMER SCIENCE*, v. 132, p. n/a-n/a, 2015.

2. KOTZEBUE, LLOYD RYAN VIANA; **RIBEIRO, FRANCISCO WANDERSON MOREIRA**; SOMBRA, VENÍCIOS GONÇALVES; FEITOSA, JUDITH P.A. ; MELE, GIUSEPPE; MAZZETTO, SELMA ELAINE; LOMONACO, DIEGO. Spectral and thermal studies on the synthesis and catalyzed oligomerization of novel cardanol-based benzoxazines. POLYMER, v. 92, p. 189-200, 2016.

3 OLIVEIRA, JÉSSICA R.; KOTZEBUE, LLOYD R. V.; **RIBEIRO, FRANCISCO W. M.**; MOTA, BEATRIZ C.; ZAMPIERI, DÁVILA; MAZZETTO, SELMA E.; ISHIDA, HATSUO; LOMONACO, DIEGO . Microwave-assisted solvent-free synthesis of novel benzoxazines: A faster and environmentally friendly route to the development of bio-based thermosetting resins. JOURNAL OF POLYMER SCIENCE PART A-POLYMER CHEMISTRY, v. 55, p. 3534-3544, 2017.

4 **RIBEIRO, FRANCISCO WANDERSON MOREIRA**; KOTZEBUE, LLOYD RYAN VIANA ; OLIVEIRA, JÉSSICA RIBEIRO ; MAIA, FRANCISCO JONAS NOGUEIRA ; MAZZETTO, SELMA ELAINE ; LOMONACO, DIEGO . Thermal and mechanical analyses of biocomposites from cardanol-based polybenzoxazine and bamboo fibers. JOURNAL OF THERMAL ANALYSIS AND CALORIMETRY, v. 128, p. 1/1588-2926-9, 2017.

5 RODRIGUES-OLIVEIRA, ANDRÉ F. ; **M. RIBEIRO, FRANCISCO W.** ; CERVI, GUSTAVO ; C. CORRERA, THIAGO . Evaluation of Common Theoretical Methods for Predicting Infrared Multiphotonic Dissociation Vibrational Spectra of Intramolecular Hydrogen-Bonded Ions. ACS Omega, v. 3, p. 9075-9085, 2018.

6 **M. RIBEIRO, FRANCISCO W.**; RODRIGUES-OLIVEIRA, ANDRÉ F.; C. CORRERA, THIAGO. Benzoxazine Formation Mechanism Evaluation by Direct Observation of Reaction Intermediates. JOURNAL OF PHYSICAL CHEMISTRY A, v. 123, p. 8179-8187, 2019.

7 PAPA SPADAFORA, BRUNA; **MOREIRA RIBEIRO, FRANCISCO WANDERSON**; MATSUSHIMA, JULLYANE EMI; ARIGA, ELAINE MIHO; OMARI, ISAAC; SOARES, PRISCILA MACHADO ARRUDA; DE OLIVEIRA-SILVA, DIOGO; VINHATO, ELISÂNGELA; MCINDOE, J. SCOTT; CARITA CORRERA, THIAGO; RODRIGUES, ALESSANDRO . Regio- and diastereoselective Pd-catalyzed aminochlorocyclization of allylic carbamates: scope, derivatization, and mechanism. ORGANIC & BIOMOLECULAR CHEMISTRY, v. 19, p. 5595-5606, 2021.

Patentes

RIBEIRO, FRANCISCO WANDERSON MOREIRA. Célula solar com derivados do líquido da casca da castanha de caju (LCC). 2016, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020160086990, título: "Célula solar com derivados do líquido da casca da castanha de caju (LCC)" , Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 23/09/2016

Resumos Publicados em Congressos

1. Redação de Patentes, além dos guias + oficinas práticas. 2019.

2. 7th CONFERENCE ON MASS SPECTROMETRY. Lentes de transferência e correntes iônicas em espectrometria de massas: instrumentação, quantificação, mobilidade iônica e separação de íons em fase gasosa. 2018.
3. 7th CONFERENCE ON MASS SPECTROMETRY. Benzoxazine monomers formation and the role of IRMPD spectroscopy for mechanistic studies. 2018.
4. 7th CONFERENCE ON MASS SPECTROMETRY. 2018.
5. Workshop of advanced mass spectrometry. 2018.
6. XIV WORKSHOP EM FÍSICA MOLECULAR E ESPECTROSCOPIA. 2018.
7. XIV WORKSHOP EM FÍSICA MOLECULAR E ESPECTROSCOPIA. Estudo de organocatalisadores enantiosseletivos por espectrometria de massas e espectroscopia vibracional IRMPD. 2018.
8. 16a Feira Brasileira de Ciências e Engenharia,. COMISSÃO DE PRÉ-AVALIAÇÃO. 2017.
9. 46th World Chemistry Congress. ECO-FRIENDLY OF BIO-BASED BENZOXAZINES: A SUSTAINABLE ROUTE TO THE DEVELOPMENT OF NOVEL THERMOSET RESINS. 2017.

10. V SIMPÓSIO INTERNACIONAL SOBRE GERENCIAMENTO DE RESÍDUOS AGROPECUÁRIOS E AGROINDUSTRIAIS. ANÁLISE TÉRMICA DE POLIBENZOXAZINAS SINTETIZADAS A PARTIR DO LÍQUIDO DA CASTANHA DE CAJU PARA USO COMO REVESTIMENTO. 2017.

11. 3º ENCONTRO NORDESTE DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE POLÍMEROS. 2016.

12. XVIII SEMANA UNIVERSITÁRIA. Influência da metodologia de ensino no desenvolvimento do projeto: Ações construtivas do conhecimento químico nas escolas públicas. 2013.

13. XVIII SEMANA UNIVERSITÁRIA. Eletroposição de zinco em material de cobre. 2013.

14. 35 Reunião Anual (Sociedade Brasileira de Química). Avaliação da modificação química da goma arábica com trimetafosfato de sódio. 2012.

15. II Escola de Nanotecnologia Aplicada ao Agronegócio. Síntese de nanopartículas, Materiais Poliméricos, Processamento de Polímeros(Compósitos e Nanocompósitos), Técnicas de Caracterização de Polímeros (Compósitos e Nanocompósitos). 2012.

16. IX Escola de verão de química. Material semiconductor eletrodepositado para dispositivos fotovoltaicos. 2012.

- 17.** IX Escola de verão de química.Biocatálise. 2012.

- 18.** VI Workshop da Rede de Nanotecnologia Aplicada ao Agronegócio.Nanotecnologia Aplicada ao Agronegócio. 2012.

- 19.** XVII SEMANA UNIVERSITÁRIA DA UECE.Avaliação da modificação de goma arábica para aplicações em encapsulamento de bioativos. 2012.

- 20.** XVII SEMANA UNIVERSITÁRIA DA UECE.Caracterização Fitoquímica, atividade antioxidante e larvicida das folhas da Ruellia aspérula. 2012.

- 21.** XVII SEMANA UNIVERSITÁRIA DA UECE.Efeito da Complexação no potencial de redução do zinco. 2012.

- 22.** VIII Escola de Verão de Química (EVEQ). 2011.

- 23.** VIII Semana de Humanidades UFC/UECE. 2011.

- 24.** XVI Semana Universitária: (Inter) Nacionalização da Ciência e da Educação.Detecção e Mapeamento da Herbicida em Águas Destinadas ao Consumo. 2011.

Benzoxazine Formation Mechanism Evaluation by Direct Observation of Reaction Intermediates
Author: Francisco W. M. Ribeiro, André F. Rodrigues-Oliveira, Thiago C. Correra
Publication: The Journal of Physical Chemistry A
Publisher: American Chemical Society
Date: Sep 1, 2019
Copyright © 2019, American Chemical Society

PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE

This type of permission/license, instead of the standard Terms and Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from (COMPLETE REFERENCE CITATION). Copyright (YEAR) American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your RightsLink request. No additional uses are granted (such as derivative works or other editions). For any uses, please submit a new request.

If credit is given to another source for the material you requested from RightsLink, permission must be obtained from that source.

Benzoxazine Formation Mechanism Evaluation by Direct Observation of Reaction Intermediates
Author: Francisco W. M. Ribeiro, André F. Rodrigues-Oliveira, Thiago C. Correra
Publication: The Journal of Physical Chemistry A
Publisher: American Chemical Society
Date: Sep 1, 2019
Copyright © 2019, American Chemical Society

PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE

This type of permission/license, instead of the standard Terms and Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from (COMPLETE REFERENCE CITATION). Copyright (YEAR) American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your RightsLink request. No additional uses are granted (such as derivative works or other editions). For any uses, please submit a new request.

If credit is given to another source for the material you requested from RightsLink, permission must be obtained from that source.

Benzoxazine Formation Mechanism Evaluation by Direct Observation of Reaction Intermediates
Author: Francisco W. M. Ribeiro, André F. Rodrigues-Oliveira, Thiago C. Correra
Publication: The Journal of Physical Chemistry A
Publisher: American Chemical Society
Date: Sep 1, 2019
Copyright © 2019, American Chemical Society

PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE

This type of permission/license, instead of the standard Terms and Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from (COMPLETE REFERENCE CITATION). Copyright (YEAR) American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your RightsLink request. No additional uses are granted (such as derivative works or other editions). For any uses, please submit a new request.

If credit is given to another source for the material you requested from RightsLink, permission must be obtained from that source.

Benzoxazine Formation Mechanism Evaluation by Direct Observation of Reaction Intermediates
Author: Francisco W. M. Ribeiro, André F. Rodrigues-Oliveira, Thiago C. Correra
Publication: The Journal of Physical Chemistry A
Publisher: American Chemical Society
Date: Sep 1, 2019
Copyright © 2019, American Chemical Society

PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE

This type of permission/license, instead of the standard Terms and Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from (COMPLETE REFERENCE CITATION). Copyright (YEAR) American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your RightsLink request. No additional uses are granted (such as derivative works or other editions). For any uses, please submit a new request.

If credit is given to another source for the material you requested from RightsLink, permission must be obtained from that source.

Benzoxazine Formation Mechanism Evaluation by Direct Observation of Reaction Intermediates
Author: Francisco W. M. Ribeiro, André F. Rodrigues-Oliveira, Thiago C. Correra
Publication: The Journal of Physical Chemistry A
Publisher: American Chemical Society
Date: Sep 1, 2019
Copyright © 2019, American Chemical Society

PERMISSION/LICENSE IS GRANTED FOR YOUR ORDER AT NO CHARGE

This type of permission/license, instead of the standard Terms and Conditions, is sent to you because no fee is being charged for your order. Please note the following:

- Permission is granted for your request in both print and electronic formats, and translations.
- If figures and/or tables were requested, they may be adapted or used in part.
- Please print this page for your records and send a copy of it to your publisher/graduate school.
- Appropriate credit for the requested material should be given as follows: "Reprinted (adapted) with permission from (COMPLETE REFERENCE CITATION). Copyright (YEAR) American Chemical Society." Insert appropriate information in place of the capitalized words.
- One-time permission is granted only for the use specified in your RightsLink request. No additional uses are granted (such as derivative works or other editions). For any uses, please submit a new request.

If credit is given to another source for the material you requested from RightsLink, permission must be obtained from that source.

This service provides the legal rights to redistribute the content, it does not supply the copyrighted content itself. Price reflects the current conversion rate. X

1. Organic & biomolecular chemistry [🔗](#) 0.00 USD

Article: Regio- and Diastereoselective Pd-Catalyzed Aminohydroxylation of Allylic Carbamates: Scope, Derivatization, and Mechanism

ISSN	1477-0539	Publisher	ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY
Type of Use	Republish in a thesis/dissertation	Portion	Chart/graph/table/figure

[View Details](#)

[Remove](#)

2. Organic & biomolecular chemistry [🔗](#) 0.00 USD

Article: Regio- and Diastereoselective Pd-Catalyzed Aminohydroxylation of Allylic Carbamates: Scope, Derivatization, and Mechanism

ISSN	1477-0539	Publisher	ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY
Type of Use	Republish in a thesis/dissertation	Portion	Chart/graph/table/figure

[View Details](#)

[Remove](#)

3. Organic & biomolecular chemistry [🔗](#) 0.00 USD

Article: Regio- and Diastereoselective Pd-Catalyzed Aminohydroxylation of Allylic Carbamates: Scope, Derivatization, and Mechanism

ISSN	1477-0539	Publisher	ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY
Type of Use	Republish in a thesis/dissertation	Portion	Chart/graph/table/figure

[View Details](#)

[Remove](#)

4. Organic & biomolecular chemistry [🔗](#) 0.00 USD

Article: Regio- and Diastereoselective Pd-Catalyzed Aminohydroxylation of Allylic Carbamates: Scope, Derivatization, and Mechanism

ISSN	1477-0539	Publisher	ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY
Type of Use	Republish in a thesis/dissertation	Portion	Chart/graph/table/figure

[View Details](#)

[Remove](#)