UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

“A utilização da química computacional em processos químicos
relacionados à ionização por *electrospray*”

Ricardo Vessecchi Lourenço

Tese de Doutorado

Prof. Dr. Sérgio Emanuel Galembeck

Orientador

Auxílio Financeiro: FAPESP

RIBEIRÃO PRETO – SP

2009

FICHA CATALOGRÁFICA

Lourenço, Ricardo Vessecchi

“A utilização da química computacional em processos químicos relacionados à ionização por *electrospray*”.

Ribeirão Preto, 2009.

295p.: il.; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Química

Orientador: Galembeck, Sérgio Emanuel.

1. Termoquímica computacional. 2. Espectrometria de massas. 3. Reações isodésmicas. 4. Dissociação em fase gasosa.

Autor: Ricardo Vessecchi Lourenço

Título: A utilização da química computacional em processos químicos relacionados à ionização por *electrospray*

Prof(a) Dr(a)

Prof(a) Dr(a)

Prof(a) Dr(a)

Prof(a) Dr(a)

Prof. Dr. Sérgio E. Galembeck
Orientador

Trabalho defendido e aprovado pela Comissão Julgadora em ____/____/2009

Poema 3

Agir pela não-interferência

Não exaltes os homens eminentes.
Para que não surja rivalidade entre o povo.
Não exiba os tesouros raros,
Para que o povo não os ambicione.
Não desperte as cobiças,
Para que as almas não sejam profanadas.
O governo do sábio não desperta paixões,
Mas procura manter o povo na sobriedade,
E dar-lhe as coisas necessárias.
Não lhe oferece erudição,
Mas dá-lhe cultura do coração.
O sábio governa pelo não-agir.
E tudo permanece em ordem.

Poema 11

A atuação do invisível no visível

Trinta raios convergentes no centro
Tem uma roda,
Mas somente os vácuos entre os raios
É que facultam seu movimento.
O oleiro faz um vaso, manipulando a argila,
Mas é o oco do vaso que lhe dá utilidade.
Paredes são massas com portas e janelas,
Mas somente o vácuo entre as massas
Lhes dá utilidade-
Assim, são as coisas físicas,
Que parecem ser o principal,
Mas o seu valor está no metafísico.

Tao Te Ching – Lao Tsé

Que o povo não tenha astúcia nem ganância de modo que os que conspirem não ousem agir. “Tao Te Ching – Lao Tsé”

AGRADECIMENTOS

À Divindade Cósmica que mesmo perante as imperfeições mundanas nos rega com sua luz.

À minha família por definir o verdadeiro conceito de comunhão.

Ao Prof. Dr. Sérgio Galembeck pela orientação, amizade, conhecimento, discussões e confiança no trabalho desenvolvido.

Ao Prof. Dr. Norberto Peporine Lopes pela amizade, colaboração e críticas nas discussões sobre os estudos de espectrometria de massas.

À Fapesp pelo auxílio financeiro.

Ao departamento de Química da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras, pela dedicação de seus funcionários, professores e colegas de pós-graduação.

Aos amigos do laboratório de Química Quântica Computacional, pela convivência e paciência durante esses anos.

Aos amigos do Laboratório de Química Orgânica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto pela amizade.

Ao Prof. Dr. Antonio E. M. Crotti pela colaboração e discussões.

Ao Prof. Dr. Carlos A. Carollo pelo auxílio nas análises de espectrometria de massas.

Ao Dr. Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento (Dr Paulão, PhD) pelas críticas, sugestões e discussões, rodeadas de cervejas artesanais e chope.

Aos Doutores Renato Parreira e Giovanni Caramori pela convivência, amizade e discussões científicas.

Aos demais amigos e colegas, que ao longo desses anos têm cada vez mais consolidado os laços de fraternidade.

RESUMO

VESSECCHI, R. **A utilização da química computacional em processos químicos relacionados à ionização por *electrospray*** 2009. 295 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

Nas últimas décadas, o desenvolvimento das técnicas de ionização à pressão atmosférica impulsionou a espectrometria de massas, na caracterização e elucidação estrutural de compostos de grande massa molecular. O surgimento dessas técnicas foi o responsável pela amplitude nas aplicações e estudos de espectrometria de massas, sendo a ionização por *electrospray* a mais versátil dentre essas fontes de ionização. O caráter eletrolítico da fonte de ionização por *electrospray* permite-se obter íons provenientes de três processos químicos: i) ácido-base; ii) redox e iii) complexação. A extensão com que cada um desses processos ocorrerá dependerá de fatores relacionados à operação da fonte de ionização e grandezas termoquímicas do analito.

O notável progresso em técnicas experimentais, processamento de dados e integração entre as mais diversas áreas de aplicação da química, tem estimulado e beneficiado a aplicação da química teórica em estudos de reações em fase gasosa. A aplicação da química computacional fornece uma compreensão quantitativa das variações estruturais e energéticas dos possíveis íons formados durante a ionização da amostra, permitindo também a compreensão das possíveis vias de dissociação. É neste sentido, que o sinergismo entre a aplicação de conceitos derivados da química quântica pode auxiliar nas análises de espectrometria de massas.

O objetivo desta tese foi o de se aplicar os modelos fundamentados na mecânica quântica para obtenção de grandezas termoquímicas relacionadas aos fenômenos que ocorrem durante as análises de espectrometria de massas por *electrospray*.

Inicialmente, a comparação entre métodos *ab initio*, modelos compostos e aqueles embasados na teoria do funcional de densidade foram empregados nos cálculos das grandezas termoquímicas para a γ -butirolactona e 2-pirrolidinona, com a finalidade de se obter parâmetros termoquímicos de alta qualidade. Os modelos compostos G2, G2(MP2), CBS-Q, CBS-QB3 e os métodos B3LYP, B3P86, B98, PW91PW91 e MP2 foram testados. Os valores obtidos para a entalpia de formação, afinidade protônica e basicidade em fase gasosa para essas duas moléculas foram comparados aos dados experimentais disponíveis na literatura. Os melhores resultados para os valores de entalpia de formação foram obtidos ao se empregar o modelo B3LYP/6-31+G(d,p). A afinidade protônica e basicidade em fase gasosa foram mais bem descritas por B3LYP e G2(MP2).

Posteriormente, foram estudadas a 1,4-benzoquinona, 1,4-naftoquinona, bem como seus derivados (2-acetilamina-1,4-naftoquinona; 2-propionilamina-1,4-naftoquinona; 2-butilamina-1,4-naftoquinona, 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona, 2-succinilamina-1,4-naftoquinona e lapachol). A escolha do modelo teórico empregado foi realizada por se comparar as geometrias, afinidade protônica, basicidade em fase gasosa, energia de ionização e afinidade eletrônica obtidos para a 1,4-benzoquinona com aqueles disponíveis na literatura. O modelo B3LYP/6-31+G(d,p) foi o mais exato com relação as grandezas termoquímicas supracitadas, assim, este modelo foi empregado no cálculo dessas mesmas grandezas para a 1,4-naftoquinona e seus derivados.

A influência do substituinte na estrutura eletrônica dessas moléculas protonadas, desprotonadas, oxidadas, reduzidas e cationizadas foi estudada utilizando-se análises energéticas, geométricas, eletrônicas e topológicas. O desenvolvimento desses estudos compreendeu as análises das grandezas termoquímicas e análises da densidade eletrônica

pelos métodos NBO (*Natural Bond Orbital*), NSA (*Natural Steric Analysis*), NRT (*Natural Resonance Theory*) e AIM (*Atoms in molecules*).

A ionização por *electrospray* e a dissociação induzida por colisão foram realizadas para os derivados da 1,4-naftoquinona, sendo analisados suas moléculas protonadas, desprotonadas, reduzidas, oxidadas e cationizadas com Na^+ . As vias mecanísticas de dissociação foram embasadas nas análises da superfície de energia obtidas pelo cálculo das energias de Gibbs e entalpias.

ABSTRACT

VESSECCHI, R. **The use of computational chemistry in the studies of chemical processes involved in electrospray ionization.** 2009. 295 f. Thesis - Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

In recent decades, the development of atmospheric ionization techniques improved mass spectrometry, principally for characterization and structural elucidation of high-molecular weight compounds. The development of spray ionization was responsible for the spread of applications and studies of mass spectrometry, where the electrospray ionization is the most versatile among the ionization sources.

The electrolytic character of electrospray source allows obtaining ions by three different chemical processes: i) acid-base; ii) redox and, iii) metal complexation. These processes will occur through several factors which can be related to the ionization source and thermochemical parameters of analyte.

The notable progress of experimental analyses, computational data and the integration between several areas of chemical application have stimulated the use of theoretical chemistry at gas-phase studies. Computational chemistry can furnish a quantitative understanding of the structure and energy of possible ions during the ionization process. For this reason, the synergism between the concepts from quantum chemistry and gas-phase chemistry can help mass spectrometry analysis.

The main purpose of this thesis was the application of several quantum mechanical models to obtain thermochemical parameters which can be related to mass spectrometry phenomena.

Firstly, the comparison between *ab initio*, composite model and DFT methods were employed to obtain the thermochemical parameters to γ -butyrolactone e 2-

pyrrolidinona, in order to obtain high performance of thermochemical parameters. The composite G2, G2(MP2), CBS-Q and, the B3LYP, B3P86, B98, PW91PW91 and MP2 methods were tested. The calculated values were compared to experimental values reported in the literature. The best results for enthalpies of formation were obtained when B3LYP/6-31+G(d,p) model was employed. The proton affinity and gas-phase basicity were better described by using of B3LYP and G2(MP2).

Secondly, the studies with quinones were performed, where the 1,4-benzoquinone, 1,4-naphthoquinone and its derivatives (2-acylamino-1,4-naphthoquinone; 2-propionylamino-1,4-naphthoquinone; 2-butyrylamino-1,4-naphthoquinone; 2-benzoylamino-1,4-naphthoquinone; 2-succinylamino-1,4-naphthoquinone and, lapachol) were studied. A search for a theoretical model was made to compare the geometries, proton affinity, gas-phase basicity, ionization energy and electron affinity to 1,4-benzoquinone with those reported in the literature. The most accurate results were obtained by using of B3LYP/6-31+G(d,p). Thus, this model was applied in all studies with 1,4-naphthoquinone derivatives.

The influence of substituent groups on electronic structure of protonated, deprotonated, reduced, oxidized and cationized molecules were studied by energetic, geometrics, electronics and topological analyses. The development of these studies and the determination of the thermochemical parameters and wave function analysis was achieved by means of Natural Bond Orbitals, Natural Steric Analysis, Natural Resonance Theory and Atoms in Molecules

The electrospray ionization and gas-phase collision-induced dissociation were made for the 1,4-naphthoquinone derivatives by analyzing their protonated, deprotonated species, the radicalar and sodiated ones. The main fragmentation pathways were elucidated on the basis of the energy surface by using Gibbs energies and enthalpies.

Sumário

	Página
Resumo	v
Abstract	viii
Apresentação da tese	1
1. Introdução	3
1.1. Espécies geradas durante a ionização por <i>electrospray</i>	3
1.2. A Dissociação Induzida por Colisão (CID) e os espectros EM/EM	5
1.3. A química computacional e os estudos das espécies em fase gasosa: as grandezas termoquímicas	10
2. Objetivos	14
Capítulo I – Grandezas termoquímicas para a γ -butirolactona e 2-pirrolidinona: entalpias de formação, reações isodésmicas, afinidade protônica e basicidade em fase gasosa	15
I-1. Introdução	16
I-1.1. Grandezas termoquímicas para a 2-pirrolidinona e γ -butirolactona	16
I-2. Métodos Computacionais	19
I-3. Resultados e Discussão	20
I-3.1. Entalpias de formação para a γ -butirolactona e 2-pirrolidinona por reações isodésmicas	20
I-3.2. Afinidade protônica (AP) e basicidade em fase gasosa (BG) para γ -butirolactona	26
I-4. Conclusões	32
Capítulo II – Compostos quinonóides: 1,4-benzoquinona; 1,4-naftoquinona e derivados	34
II-1. Introdução	35
II-1.1. Quinonas e Naftoquinonas	35
II-2. Materiais e Métodos	39
II-2.1. Métodos Computacionais empregados no estudo das 1,4-naftoquinonas	39
II-2.2. Análises de Espectrometria de Massas	43
II-2.2.1. Preparação das amostras	43
II-2.2.2. Ionização por <i>electrospray</i> e dissociação induzida por colisão	43
II-3. Resultados e Discussão	44
II-3.1. Entalpias de formação	44
II-3.1.1. Entalpias de formação para 1,4-benzoquinona e 1,4-naftoquinona	44
II-3.1.2. Entalpias de formação para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas	47
II-3.2. Afinidades eletrônicas e Energias de ionizações	51
II-3.2.1. Afinidades eletrônicas e Energias de ionização para a 1,4-benzoquinona, 1,4-naftoquinona e derivados.	51
II-3.2.2. Afinidade eletrônica para ânions duplamente carregados (AE ₂)	57
II-3.3. Densidade de spin para os radicais da 1,4-naftoquinona e seus derivados	60
II-3.3.1. Densidade de spin para os ânions radicais [Q] [•]	61
II-3.3.2. Densidade de spin para os cátions Radicais [Q] ^{•+}	62
II-3.4. A procura pelo sítio de protonação	63
II-3.4.1. Análise das funções de Fukui	63
II-3.4.2. HOMO para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas	68
II-3.5. Afinidade protônica e basicidade em fase gasosa para as quinonas	70
II-3.5.1. Afinidade protônica e basicidade em fase gasosa para a 1,4-benzoquinona	70
II-3.5.2. Afinidade protônica e basicidade em fase gasosa para as 1,4-naftoquinonas	71
II-3.6. Entalpia de dissociação da ligação	74
II-3.7. Geometrias	77
II-3.7.1. Geometria para a 1,4-benzoquinona	77
II-3.7.2. Geometrias de equilíbrio para os derivados da 1,4-naftoquinona	79
II-3.7.2.1. Alterações com relação à cadeia lateral	79
II-3.7.3. Alterações na geometria frente à protonação	82

II-3.7.4. Alteração na geometria para os ânions deprotonados no N	84
II-3.7.5. Alteração na geometria para os ânions desprotonados no C α carbonílico	86
II-3.7.6. Geometria para os ânions radicais das 1,4-naftoquinonas	88
II-3.7.7. Geometria para os cátions radicais das 1,4-naftoquinonas	90
II-3.8. Análises NRT para 1,4-benzoquinona, 1,4-naftoquinona e derivados	91
II-3.9. Cargas atômicas	93
II-3.10. Estudo dos Mecanismos de fragmentação	95
II-3.10.1. Estudo do mecanismo de fragmentação das moléculas protonadas [M+H] ⁺	96
II-3.10.1.1. 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas	96
II-3.10.1.2. Estudo do mecanismo de protonação e fragmentação do lapachol	118
II-3.10.2. Estudo do mecanismo de fragmentação das moléculas desprotonadas [M-H] ⁻	124
II-3.10.2.1. Acidez em fase gasosa para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinona	124
II-3.10.2.2. Estudo do mecanismo de fragmentação das 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas desprotonadas	126
II-3.10.2.2.1. Proposta para a formação dos íons <i>m/z</i> 199, <i>m/z</i> 173 e <i>m/z</i> 170	137
II-3.10.2.2.2. Proposta para a formação dos íons de <i>m/z</i> 172 e <i>m/z</i> 145	143
II-3.10.2.3. Dissociação induzida por colisão para o lapachol desprotonado	147
II-3.10.3. Estudo do mecanismo de fragmentação dos ânions radicais	152
II-3.10.3.1. 2-acilaminas-1,4-naftoquinona	152
II-3.10.3.2. Dissociação induzida por colisão para o ânion radical do lapachol	162
II-3.10.4. Mecanismo de fragmentação do cátion radical da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona	165
II-3.10.5. Estudo da interação com cátions de metais alcalinos (Na ⁺)	170
II-3.10.5.1. Análise do sítio de cationização para a 1,4-benzoquinona e 1,4-naftoquinona	172
II-3.10.5.2. Análise do sítio de cationização para os derivados da 1,4-naftoquinona	174
II-3.10.5.3. Mecanismo de fragmentação para moléculas cationizadas	180
II-3.11. Análise Topológica da Densidade Eletrônica – AIM	182
II-3.11.1. Moléculas neutras e moléculas protonadas	184
II-3.11.1.1. 1,4-benzoquinona e 1,4-naftoquinona	184
II-3.11.1.2. 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas neutras e protonadas	190
II-3.11.2. Moléculas Desprotonadas	201
II-3.11.3. Análise AIM para a 1,4-benzoquinona, 1,4-naftoquinona e derivados cationizados com sódio	206
II-3.11.3.1. 1,4-benzoquinona e 1,4-naftoquinona	206
II-3.11.3.2. 2-acilaminas-1,4-naftoquinona	211
II-3.11.3.3. Relação entre a densidade no BCP (O-Na ⁺) e afinidade catiônica	219
II-3.12. Aromaticidade pelo critério HOMA	221
II-3.13. Análise dos Orbitais Naturais de Ligação (NBO)	226
II-3.13.1. 1,4-benzoquinona e 1,4-naftoquinona	226
II-3.13.2. Derivados da 1,4-naftoquinona	234
II-3.13.3. Interações atrativas para a cadeia lateral das 1,4-naftoquinonas substituídas	238
II-3.14. Análise NSA	240
II-3.14.1. Interações repulsivas da porção quinonóide	240
II-3.14.2. Interações repulsivas para a cadeia lateral.	243
II-4. Conclusões	244
II-5. Referências Bibliográficas	249
Apêndice A – Estudo com derivados da γ -butirolactona	270
Apêndice B – Lista de publicações	272

Índice de Esquemas

Esquema . Título	página
Esquema 1. Esquema hipotético relacionando as possíveis grandezas termoquímicas em fase gasosa e os íons formados durante a ionização por <i>electrospray</i> . EI é a energia de ionização e AE a afinidade eletrônica.	5
Esquema 2. Estabilização por ressonância dos cátions alil e benzil.	8
Esquema 3. Estabilização dos íons oxônio, acílio, nitrônio e nitrênio pela interação entre o par de elétrons isolados de um heteroátomo e o orbital vazio do carbono adjacente.	8
Esquema 4. Reações isodémicas propostas para o cálculo das entalpias de formação da γ -butirolactona, (A) e (B), 2-pirrolidinona, (C).	19
Esquema 5. Sítio de protonação para a γ -butirolactona.	20
Esquema 6. Proposta para reação isodémica utilizando resultados experimentais e teóricos pela reação (5).	21
Esquema 7. Rota sintética dos derivados da 2-acilamina-1,4-naftoquinona. ¹⁵⁷	37
Esquema 8. Reação isodesmótica para a 1,4-naftoquinona.	45
Esquema 9. Equação para o cálculo da entalpia de reação isodémica para 1,4-naftoquinona	46
Esquema 10. Reações isodesmicas, (D) e (E), para o cálculo da entalpia de formação das 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas. O grupo R indica o substituinte.	47
Esquema 11. Variação da energia de ionização para os derivados da 1,4-naftoquinona.	52
Esquema 12. Três possíveis mecanismos para redução eletroquímica de 1,4-naftoquinonas.	54
Esquema 13. Ordem decrescente para AE ₂ dos ânions das 1,4-naftoquinonas.	60
Esquema 14. Possíveis estruturas de ressonância para amida protonada.	64
Esquema 15. Estrutura da 1,4-benzoquinona neutra (Q1) e protonada (Q1H ⁺). Essa equação foi utilizada para os cálculos de afinidade protônica e basicidade em fase gasosa.	70
Esquema 16. Reação isodémica para o cálculo da BDE da ligação N-H. A BDE= BDE(H ₂ N-H) + $\Delta H_{\text{reação}}$. O valor para a BDE (H ₂ N-H) foi obtido no NIST. ⁶²	76
Esquema 17. Reação isodémica para o cálculo da BDE da ligação C _{α} -H. BDE= BDE(H ₃ C-H) + $\Delta H_{\text{reação}}$. O valor da BDE(H ₃ C-H) foi obtido no NIST. ⁶²	76
Esquema 18. Duas estruturas de ressonância das 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas. O R indica a cadeia lateral.	80
Esquema 19. Estrutura de ressonância para a ligação amida das 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas.	81
Esquema 20. Ângulo entre a cadeia lateral e a molécula neutra. α antes da protonação e β após protonação.	82
Esquema 21. Estrutura de ressonância para o ânion radical da 1,4-naftoquinona, Q2 [•] .	88
Esquema 22. Principais estruturas de ressonância para a 1,4-benzoquinona obtidas por NRT.	91
Esquema 23. Mecanismo para a ressonância do anel quinonóide formação do enolato.	92
Esquema 24. Mecanismo para a ressonância do anel quinonóide formando um íon acílio dipolar.	92
Esquema 25. Principais estruturas de ressonância para a 1,4-naftoquinona obtidas pela análise NRT.	92
Esquema 26. Mecanismo para principais estruturas de ressonância para a 1,4-naftoquinona.	93
Esquema 27. Proposta da estrutura para o íon [M+H] ⁺ das 2-acilamina-1,4-naftoquinonas.	103
Esquema 28. Proposta de fragmentação para os íons [Q+H] ⁺ . Onde R = -CH ₃ ; -CH ₂ CH ₃ , -CH ₂ CH ₂ CH ₃ , -Ph.	104
Esquema 29. Proposta para formação do íon <i>m/z</i> 174.	106

Esquema 30. Duas possíveis rotas de fragmentação para os íons $[M+H]^+$ das 2-acilaminas-1,4-naftoquinona.	108
Esquema 31. Duas formas de equilíbrio tautomérico para os íons m/z 174.	108
Esquema 32. Propostas de fragmentação para os íons m/z 174 (adaptado da referência 22). Valores em itálico são energias de Gibbs relativas ao íon (a1). * valores são entalpias relativas ao íon (a1). Todos os valores estão em kcal.mol ⁻¹ .	110
Esquema 33. Superfície de energia para a fragmentação dos íons $M+H^+$ das 1,4-naftoquinonas. Valores em negrito são energias de Gibbs para a reação a 298 K; valores em itálico são energias de Gibbs relativas a (a1), em kcal.mol ⁻¹	111
Esquema 34. Superfície de energia para a fragmentação dos íons $[M+H]^+$ das 1,4-naftoquinonas. Valores em itálico são entalpias relativas a (a1). Valores em negrito são entalpias da reação a 298 K. Todos os valores estão em kcal.mol ⁻¹ .	112
Esquema 35. Energética para os mecanismos propostos para a fragmentação dos íons $[M+H]^+$, Rota 2. Entalpias da reação a 298 K em negrito; em itálico as entalpias relativas a (a);	114
Esquema 36. Energética para os mecanismos propostos para a fragmentação dos íons $[M+H]^+$, rota 2. Em negrito são energias de Gibbs a 298 K para reação; em itálico estão as energias de Gibbs relativas a (a1). Todos valores estão em kcal.mol ⁻¹ .	115
Esquema 37. Energética para os mecanismos propostos para a fragmentação dos íons $[M+H]^+$, rota 3. Entalpias a 298 K em negrito; em itálico as entalpias relativas aos íons m/z 174, (a2). Ec são energias críticas. Todos valores em kcal.mol ⁻¹ .	116
Esquema 38. Energética para os mecanismos propostos para a fragmentação dos íons $[M+H]^+$, Rota 3. Energia de Gibbs a 298 K em negrito; em itálico são as energias de Gibbs relativas. Todos valores são relativos ao íon (a1).	117
Esquema 39. Três possíveis estruturas do lapachol protonado. Os valores em itálico indicam a energia de Gibbs relativa entre os isômeros, * são entalpias relativas, e basicidade em fase gasosa, em negrito , todos os valores estão em kcal.mol ⁻¹ .	119
Esquema 40. Proposta de fragmentação para o íon $[M+H]^+$ do lapachol a partir do isômero Q8A . Os valores entre parênteses são energias de Gibbs relativas em kcal.mol ⁻¹ Valores com * são entalpias relativas em kcal.mol ⁻¹ Q8A2 é um estado de transição.	121
Esquema 41. Superfície de energia para a fragmentação do lapachol protonado. Os valores entre parênteses referem-se à energia de Gibbs relativa, em kcal.mol ⁻¹ .	121
Esquema 42. Superfície de energia para a fragmentação do lapachol protonado, os valores entre parênteses referem-se às entalpias relativas, em kcal.mol ⁻¹ .	122
Esquema 43. Proposta de fragmentação para a molécula de lapachol protonado, a partir do isômero Q8C .	123
Esquema 44. Escala da acidez em fase gasosa para os derivados da 2-acilamina-1,4-naftoquinona.	126
Esquema 45. Energia relativa de Gibbs a 298,15 K entre os isômeros $[M-H]$. Todos os valores estão em kcal.mol ⁻¹ .	129
Esquema 46. Duas rotas alternativas propostas para a fragmentação dos íons $[M-H]^+$ embasados em seus espectros de IES-EM/EM.	135
Esquema 47. Superfície de energia para os ânions da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona. Todos os valores estão em kcal.mol ⁻¹ Valor entre parênteses são: * energia de Gibbs relativa a 298 K, ** entalpia relativa a 298 K e ***relativa (E+ZPE). Energia absolutas para A1 : $G_{298} = -742,510472$, $H_{298} = -742,451452$, $E+ZPE = -742,465952$. TS1 é um estado de transição que conecta A1 e A2 .	136
Esquema 48. Formação do íon de m/z 199, B , a partir da clivagem direta da ligação amida. Energias de Gibbs relativas, em itálico. Entalpias relativas em negrito. Todos os valores são dados em kcal.mol ⁻¹	138
Esquema 49. Proposta para a formação dos íons de m/z 199 a partir da ciclização de A1 . Valores em itálico são energias de Gibbs relativas e * são entalpias relativas. Os valores sobre as setas são energias críticas com relação aos estados de transição. Todos os valores estão em kcal.mol ⁻¹	

Esquema 50. Superfície de energia para a fragmentação da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona desprotonada. Os valores em itálico indicam energias de Gibbs relativas a 298,15 K; * valores indicam as entalpias relativas a 298,15 K. Todos os valores estão em kcal.mol ⁻¹ . Ec é a energia crítica para a formação de TS3 .	141
Esquema 51. Mecanismos de fragmentação para os íons <i>m/z</i> 199 e formação do íon com <i>m/z</i> 170. Todos os valores são energias de Gibbs relativas a B1 . TS4 e TS5 são estados de transição que conectam B1 , B2 e B3 .	142
Esquema 52. Proposta para a formação dos íons <i>m/z</i> 173. a partir do íon [M-H] ⁺ . Suas duas estruturas com maior contribuição na ressonância.	143
Esquema 53. Mecanismo de fragmentação para os ânions desprotonados no N. Valores em itálico são as energias de Gibbs relativas a 298 K e * são as entalpias relativas a 298 K. Todos os valores em kcal.mol ⁻¹ . Valores sobre as setas são as energias críticas para a reação.	144
Esquema 54. Mecanismo de fragmentação para os ânions desprotonados no N. Valores em itálico são as energias de Gibbs relativas a 298 K e * são as entalpias relativas a 298 K. Todos os valores em kcal.mol ⁻¹ . Ec é a energia crítica para a reação.	146
Esquema 55. Mecanismo de fragmentação para os ânions desprotonados no C _α , íon A2 . Valores em itálico são as energias de Gibbs relativas a 298 K e * são as entalpias relativas a 298 K. Todos os valores em kcal.mol ⁻¹ . Ec é a energia crítica para a reação	147
Esquema 56. Reação de desprotonação para o lapachol Q8 , ΔG _{acid} = 314,74 kcal.mol ⁻¹ e ΔH _{acid} = 322,79 kcal.mol ⁻¹ .	148
Esquema 57. Proposta de fragmentação para o ânion lapacholato, valores entre parênteses são as energias de Gibbs relativas a 298 K. Valores em itálico são as entalpias relativas a 298 K. Todos os valores estão em kcal.mol ⁻¹	150
Esquema 58. Superfície de energia para o mecanismo de fragmentação do íon [Q8-H] ⁺ . Todos os valores são energias de Gibbs relativas, em kcal.mol ⁻¹ .	150
Esquema 59. Possíveis estruturas de ressonância para os ânions radicais das 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas.	158
Esquema 60. Propostas para a formação do íon de <i>m/z</i> 200 a partir do ânion radical das 1,4-naftoquinonas. Valores são as energias de Gibbs relativas, entre parênteses são as entalpias relativas. Todos os valores estão em kcal.mol ⁻¹ .	159
Esquema 61. Mecanismo de fragmentação para o ânion radical das 2-acetilaminas-1,4-naftoquinona. Formação do íon <i>m/z</i> 173. Valores entre parênteses são ΔG ₂₉₈ e valores em itálico são ΔH ₂₉₈ , em kcal.mol ⁻¹ .	161
Esquema 62. Mecanismo para formação do íon de <i>m/z</i> 173 a partir da redução em C(4)-O(2).	161
Esquema 63. Estruturas de ressonância para o ânion radical do lapachol, segundo os resultados da densidade de spin de Mulliken.	163
Esquema 64. Mecanismos de fragmentação para o ânion radical do lapachol, Q8[•] . Formação dos íons de <i>m/z</i> 187. Via b, ΔG ₂₉₈ = 56,46 kcal.mol ⁻¹ . valores entre parênteses são energias de Gibbs relativas a 298 K. * são entalpias relativas a 298 K. Todos os valores estão em kcal.mol ⁻¹ .	164
Esquema 65. Mecanismo de fragmentação para o cátion radical da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona. Formação do íon <i>m/z</i> 173. ΔG ₂₉₈ = 27,30 kcal.mol ⁻¹ , ΔH ₂₉₈ = 37,15 kcal.mol ⁻¹ e Δ(E+ZPE) = 35,15 kcal.mol ⁻¹ .	168
Esquema 66. Mecanismo de fragmentação em EI-EM proposto para as 2-acilamina-1,4-naftoquinona, adaptado da referência. ¹⁵⁸	169
Esquema 67. Proposta do mecanismo de fragmentação do lapachol sodiado. (a) ΔG ₂₉₈ = 6,68 kcal.mol ⁻¹ e ΔH ₂₉₈ = 19,45 kcal.mol ⁻¹ . (b) ΔG ₂₉₈ = 13,27 kcal.mol ⁻¹ e ΔH ₂₉₈ = 26,57 kcal.mol ⁻¹ .	182
Esquema 68. Estruturas de ressonância para a 1,4-benzoquinona protonada.	186
Esquema 69. Estrutura de ressonância para a 1,4-naftoquinona protonada.	188
Esquema 70. Estrutura de ressonância para os derivados da 2-acilamina-1,4-naftoquinona. O R indica a cadeia carbônica lateral.	196
Esquema 71. Estruturas de ressonância para 1,4-benzoquinona complexada por sódio.	209

Esquema 72. Estrutura de ressonância para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas cationizadas com Na ⁺ em O(2)	215
Esquema 73. Estrutura de ressonância para o sistema Na ⁺ -lapachol.	217
Esquema 74. Estrutura de ressonância para lapachol complexado por sódio.	218
Esquema 75. Estruturas das 1,4-naftoquinonas indicando o anel A e B para o cálculo de HOMA. Q1 , 1,4-benzoquinona; Q2 , 1,4-naftoquinona; Q3 , 2-acetilamina-1,4-naftoquinona; Q4 , 2-propionilamina-1,4-naftoquinona; 5 , 2-butilamina-1,4-naftoquinona; Q6 , 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona; Q7 , 2-succinilamina-1,4-naftoquinona; Q8 , lapachol.	222
Esquema 76. Representação do plano horizontal às 1,4-naftoquinonas	237

Índice de Figuras

Figura . Título	página
Figura 1. Estrutura da γ -butirolactona, L1 , 2-pirrolidina, L2 .	16
Figura 2. Gráfico do erro entre os valores experimentais da AP e calculados pelos modelos químico-quânticos.	28
Figura 3. Gráfico do erro entre os valores experimentais da GB e calculados pelos modelos químico-quânticos.	30
Figura 4. Estrutura das principais quinonas naturais utilizadas desde a antiguidade.	35
Figura 5. Estruturas dos derivados quinonóides. 1,4-benzoquinona, Q1 ; 1,4-naftoquinona, Q2 ; 2-acetilamina-1,4-naftoquinona, Q3 ; 2-propionilamina-1,4-naftoquinona, Q4 ; 2-butililamina-1,4-naftoquinona, Q5 ; 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona, Q6 ; 2-succinilamina-1,4-naftoquinona, Q7 ; e lapachol, Q8 .	38
Figura 6. Estruturas dos derivados quinonóides. 2-acetilamina-1,4-naftoquinona, Q3 ; 2-propionilamina-1,4-naftoquinona, Q4 ; 2-butililamina-1,4-naftoquinona, Q5 ; 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona, Q6 ; 2-succinilamina-1,4-naftoquinona, Q7 ; e lapachol, Q8 .	43
Figura 7. Relação entre os valores de $\Delta H_{f,298}$ e o número de átomos de carbono na cadeia lateral. No gráfico (a) os valores de $\Delta H_{f,298}$ são relativos à reação (D), no (b) os valores de $\Delta H_{f,298}$ são relativos à reação (E). A linearidade para o gráfico (a) foi obtida como sendo 0,998, com desvio padrão de 0,40 kcal.mol ⁻¹ . Para o gráfico (b) a linearidade foi de 0,999, com desvio padrão de 0,29 kcal.mol ⁻¹ .	50
Figura 8. Gráfico da energia de ionização adiabática pelo número de átomos de carbono no substituinte.	53
Figura 9. Voltamograma cíclico para a 2-butililamina-1,4-naftoquinona. (A) com relação à velocidade de varredura. (B) voltamogramas em meio prótico. O sentido da varredura é horário, onde a primeira onda é a formação das espécies M [•] e a segunda as espécies M ^{2•} . (adaptados da referência 202).	55
Figura 10. Estrutura dos derivados da 1,4-naftoquinona onde os átomos estão numerados. R ₁ e R ₂ indicam substituintes nas posições C(2) e C(3).	61
Figura 11. Estrutura da 2-acilamina-1,4-naftoquinona com respectivos átomos numerados. R ₁ indica o substituinte na cadeia lateral.	67
Figura 12. HOMO para a 1,4-benzoquinona, HOMO_ Q1 e 1,4-naftoquinona, HOMO_ Q2	68
Figura 13. HOMO para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona, HOMO_ Q3 , e HOMO para a 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona, HOMO_ Q4	68
Figura 14. HOMO para a 2-propionilamina-1,4-naftoquinona, HOMO_ Q5 e HOMO para a 2-butililamina-1,4-naftoquinona, HOMO_ Q6 .	69
Figura 15. HOMO para a 2-succinilamina-1,4-naftoquinona, HOMO_ Q7 , e HOMO para o lapachol, HOMO_ Q8 .	69
Figura 16. Relação entre a basicidade em fase gasosa e o número de átomos de carbono pertencentes à cadeia lateral nas 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas.	72
Figura 17. Exemplo da correlação linear entre a afinidade protônica e a energia de ionização adiabática para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas. A regressão linear é 0,98427.	73
Figura 18. Estrutura da 1,4-benzoquinona e respectivas ligações.	77
Figura 19. Comprimento das ligações para os derivados da 1,4-naftoquinona.	79
Figura 20. Numeração dos átomos para os derivados protonados da 1,4-naftoquinona. O R indica a cadeia carbônica para cada derivado (Figura 5).	83
Figura 21. Numeração para os derivados da 1,4-naftoquinona desprotonados no átomo N. O R indica a cadeia carbônica para cada derivado (Figura 5).	85
Figura 22. Numeração para as 2-acilamina-1,4-naftoquinona desprotonadas no C _{α} carbonílico. O R indica a cadeia carbônica.	86
Figura 23. Gráfico das cargas atômicas naturais para os derivados da 1,4-naftoquinona. Os valores das cargas atômicas estão em elétrons.	94
Figura 24. Espectro IES-EM para a (A) 2-propionilamina; (B) 2-acetilamina; (C) 2-butililamina e (D) 2-succinilamina-1,4-naftoquinona a 2,5kV.	96
Figura 25. Espectro IES-EM, modo positivo, para a 2-propionilamina-1,4-naftoquinona. [M+H] ⁺ = 230, [M+Na] ⁺ = 252 e [M+K] ⁺ = 268.	98
Figura 26. Gráfico da variação da intensidade dos íons com a E _{lab} para a 2-propionilamina-1,4-naftoquinona. Para os derivados Q3 , Q5 os resultados foram semelhantes.	100
Figura 27. Gráfico da variação da intensidade dos íons com a E _{lab} para a 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona.	100
Figura 28. Espectro IES-EM/EM na E _{lab} de 20eV (N ₂) para o íon [M+H] ⁺ da 2-propionilamina-1,4-naftoquinona.	101

Figura 29. Espectro IES-EM/EM na E_{lab} de 10eV (N_2) para o íon $[M+H]^+$ da 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona.	102
Figura 30. Estrutura das 2-acetilamina-1,4-naftoquinona obtidas pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p). Q3 neutra e Q3H⁺ protonada.	103
Figura 31. Espectro IES-EM/EM para o íon m/z 174, $E_{lab} = 20$ eV.	107
Figura 32. Espectro IES-EM/EM para o íon $[M+H]^+$ do lapachol, m/z 243, na energia de colisão de 14 eV.	118
Figura 33. Hidrogênios ácidos, Ha e Hb para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas	127
Figura 34. Gráfico da energia resolvida para os íons fragmentos da 2-propionilamina-1,4-naftoquinona.	131
Figura 35. Espectro IES-EM/EM, obtido com energia de colisão de 20eV, para o íon $[M-H]^-$ da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona.	132
Figura 36. Espectro IES-EM/EM, obtido com energia de colisão de 20eV, para o íon $[M-H]^-$ da 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona.	133
Figura 37. Espectro IES-EM/EM para o íon de m/z 199 da 2-butirilamina-1,4-naftoquinona, obtido com energia de colisão de 20eV.	134
Figura 38. Espectro IES-EM/EM para o íon $[Q8-H]^-$ do lapachol na energia de colisão de 20eV.	149
Figura 39. Espectro IES-EM (modo negativo) da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona em acetonitrila	154
Figura 40. Espectro IES-EM (modo negativo) da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona em acetonitrila/água (1:1)	155
Figura 41. Espectro IES-EM/EM (modo negativo) da 2-propionilamina-1,4-naftoquinona em acetonitrila, na $E_{lab} = 18$ eV (N_2).	156
Figura 42. Espectro IES-EM/EM (modo negativo) da 2-propionilamina-1,4-naftoquinona em acetonitrila, na $E_{lab} = 18$ eV (Ar).	157
Figura 43. Espectro IES-EM/EM para o íon $[Q8]^\bullet$ do lapachol na E_{lab} 20 eV (N_2).	162
Figura 44. Espectro IES-EM para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona, obtido em modo positivo.a) espectro IES-EM b) espectro IES-EM expandido na região de m/z 211 a 218.	166
Figura 45. Espectro IES-EM modo positivo para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona, $E_{lab} = 10$ eV.	167
Figura 46. Três estruturas iniciais para a otimização da 1,4-naftoquinona complexada com sódio. A) Na^+ em C(1); B) Na^+ em C(2) e C) Na^+ em O(1).	173
Figura 47. Estrutura otimizada para a 1,4-naftoquinona sodiada. O átomo de Na^+ esta coplanar ao anel quinonóide, a uma distância de 2,113 Å.	173
Figura 48. Estruturas iniciais para a otimização da 1,4-naftoquinona sodiada. A) C(1) e B) O(2).	174
Figura 49. Estruturas otimizadas para a 1,4-naftoquinona complexo Na^+ , a) com $C=O$; b) com sistema π e c) com sistema π , vista por outro ângulo.	174
Figura 50. Estruturas iniciais para o cálculo do complexo Na^+ e 2-acilamina-1,4-naftoquinona.	175
Figura 51. Energia de Gibbs relativa (298 K), em kcal.mol ⁻¹ , para os possíveis complexos da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona com Na^+ .	175
Figura 52. Energia de Gibbs relativa (298 K), em kcal.mol ⁻¹ , para os possíveis complexos da 2-succinilamina-1,4-naftoquinona com Na^+ .	177
Figura 53. Energia de Gibbs relativa (298 K), em kcal.mol ⁻¹ , para os possíveis complexos do lapachol com Na^+ .	177
Figura 54. Espectro IES-EM/EM para o íon $[Q8+Na]^+$ na energia de 13 eV.	181
Figura 55. Gráfico molecular para a 1,4-benzoquinona. a) neutra e b) protonada. Os pontos críticos de ligação (BCPs) são denotados por pontos vermelhos, os pontos críticos de anel por pontos amarelos (RCPs).	184
Figura 56. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) pelos BCPs das ligações, para Q1 e Q1H⁺	185
Figura 57. Gráfico molecular para a 1,4-naftoquinona. (a) neutra e (b) protonada. Os pontos críticos de ligação (BCPs) são denotados por pontos vermelhos, os pontos críticos de anel por pontos amarelos (RCPs).	186
Figura 58. Gráfico da densidade eletrônica, em u. a., pelos BCPs das ligações.	188
Figura 59. Gráfico molecular para a 2-propionilamina-1,4-naftoquinona neutra e os principais BCPs numerados. Os pontos críticos de ligação (BCPs) são denotados por pontos vermelhos, os pontos críticos de anel por pontos amarelos (RCPs). Para as demais naftoquinonas estudadas foi estabelecida à mesma numeração.	191
Figura 60. Relação entre ρ_b no BCP($C=O$) para os derivados da 1,4-naftoquinona. Q2 1,4-naftoquinona; Q3 2-acetilamina; Q4 2-propionilamina; Q5 2-butirilamina; Q6 2-benzoilamina e Q7 2-succinilamina.	195
Figura 61. Relação entre ρ_b nos BCPs do anel B para a 1,4-naftoquinona e seus derivados. Q2 1,4-naftoquinona; Q3 2-acetilamina; Q4 2-propionilamina; Q5 2-butirilamina; Q6 2-benzoilamina e Q7 2-succinilamina.	195
Figura 62. Gráfico molecular para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona protonada e os principais BCPs numerados. Para as demais naftoquinonas estudadas foi estabelecida a mesma numeração.	197
Figura 63. Gráfico de ρ_b par aos BCPs da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona neutra e protonada.	199
Figura 64. Gráfico da densidade eletrônica para o BCP da ligação 17 ($N-C_\alpha$).	200
Figura 65. Gráfico da densidade eletrônica para o BCP das ligações ($C_\alpha-H$) e ($N-H$).	201
Figura 66. Gráfico molecular para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona desprotonada no N, e os principais BCPs numerados. Para as demais naftoquinonas estudadas foi estabelecida à mesma numeração.	202

Figura 67. Relação entre ρ_b nos BCPs da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona neutra e desprotonada no N.	203
Figura 68. Gráfico molecular para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona desprotonada no $C_{\square}$ e os principais BCPs numerados. Para as demais naftoquinonas estudadas foi estabelecida a mesma numeração.	204
Figura 69. Relação entre ρ_b nos BCPs da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona neutra e desprotonada no $C_{\square}$.	206
Figura 70. Gráfico molecular para a 1,4-benzoquinona cationizada em O(2).	207
Figura 71. Gráfico da densidade eletrônica nos BCPs das ligações para a 1,4-benzoquinona. Cinza referente à molécula neutra, Q1 preto referente à molécula complexada com Na^+ , Q1_O(1)Na⁺	208
Figura 72. Gráfico molecular para 1,4-naftoquinona cationizada, Q2_O2Na⁺	209
Figura 73. Gráfico da densidade eletrônica no BCPs das ligações da 1,4-naftoquinona. Preto: neutra; azul: complexada por sódio em O(1) e roxo: complexada por sódio no sistema π .	211
Figura 74. Gráficos moleculares para o íon Q3_O(2)Na⁺ e para o íon Q3_N(1)Na⁺	212
Figura 75. Relação entre a densidade eletrônica nos BCPs dos dois íons da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona cationizada.	214
Figura 76. Gráficos moleculares para lapachol complexado por sódio.	215
Figura 77. Relação entre a densidade eletrônica nos BCPs da molécula de lapachol neutra, Q8 e cationizadas por sódio, Q8_O(2)Na⁺ e Q8_O(1)Na⁺ .	217
Figura 78. Gráfico da afinidade catiônica, em kcal.mol ⁻¹ , pela densidade eletrônica no BCP da ligação O(2)-Na ⁺ para as 1,4-naftoquinonas.	220
Figura 79. Relação da afinidade catiônica e densidade eletrônica no BCP da ligação O(2)-Na ⁺ . A regressão linear é de 0,999 e o desvio padrão de 0,01.	220
Figura 80. Estrutura e respectivos átomos numerados para: Q1 , 1,4-benzoquinona; Q2 , 1,4-naftoquinona.	227
Figura 81. a) $\pi_{C2-C3} \rightarrow \pi^*_{C1-O1}$ para Q1 .	229
Figura 82. a) $\pi_{C2-C3} \rightarrow \pi^*_{C4-O2}$; b) $\pi_{C2-C3} \rightarrow \pi^*_{C1-O1}$ para Q2 .	230
Figura 83. a) $\pi_{C9-C10} \rightarrow \pi^*_{C4-O2}$; b) $\pi_{C4a-C8a} \rightarrow \pi^*_{C1-O1}$ para Q2 .	230
Figura 84. a) $n_{pO1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$ para Q1 . b) $n_{pO1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$ para Q2	231
Figura 85. a) $\pi_{C4-O(2)} \rightarrow \pi^*_{C2-C3}$; b) $\pi_{C4-O2} \rightarrow \pi^*_{C4a-C8a}$ para Q2 .	231
Figura 86. a) $\pi_{C1-O1} \rightarrow \pi^*_{C4a-C8a}$; b) $\pi_{C1-O1} \rightarrow \pi^*_{C1-C2}$ para Q2 .	232
Figura 87. $\pi_{C1-O1} \rightarrow \pi^*_{C2-C3}$ para 1,4-naftoquinona.	232
Figura 88. a) $n_{pO1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$, $\Delta E^{(2)} = 19,38$ kcal.mol ⁻¹ . b) $n_{sO1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$, $\Delta E^{(2)} = 1,93$ kcal.mol ⁻¹	233
Figura 89. a) $\pi_{C4a-C8a} \rightarrow \pi^*_{C7-C8}$ para 1,4-naftoquinona. b) $\pi_{C7-C8} \rightarrow \pi^*_{C5-C6}$ para 1,4-naftoquinona.	233
Figura 90. $\pi_{C5-C6} \rightarrow \pi^*_{C4a-C8a}$ para a 1,4-naftoquinona.	233
Figura 91. a) $n_{pO1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$; b) $n_{pO1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C8a}$ para a 1,4-naftoquinona.	234
Figura 92. a) $n_{pO1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C8a}$; b) $n_{pO1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$ para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona.	235
Figura 93. $n_{pO2} \rightarrow \sigma^*_{C4-C4a}$ para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona	236
Figura 94. a) $\pi_{C7-C8} \rightarrow \pi^*_{C5-C6}$ b) $\pi_{C7-C8} \rightarrow \pi^*_{C4a-C8a}$ para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona.	236
Figura 95. a) $\pi_{C5-C6} \rightarrow \pi^*_{C7-C8}$ b) $\pi_{C5-C6} \rightarrow \pi^*_{C4a-C8a}$ para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona.	236
Figura 96. a) $\pi_{C4a-C8a} \rightarrow \pi^*_{C1-O1}$, $\Delta E^{(2)} = 21,85$ kcal.mol ⁻¹ . b) $\pi_{C2-C3} \rightarrow \pi^*_{C1-O1}$, $\Delta E^{(2)} = 18,44$ kcal.mol ⁻¹ .	237
Figura 97. a) $\pi_{C4a-C8a} \rightarrow \pi^*_{C4-O2}$, $\Delta E^{(2)} = 16,42$ kcal.mol ⁻¹ . b) $\pi_{C2-C3} \rightarrow \pi^*_{C4-O2}$, $\Delta E^{(2)} = 20,44$ kcal.mol ⁻¹ .	238
Figura 98. Estrutura da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona e respectivos números para os átomos.	239
Figura 99. Interação atrativa $n_{pN1} \rightarrow \pi^*_{C1'-O3}$ para 2-acetilamina-1,4-naftoquinona. $n_{pN} \rightarrow \sigma^*_{C2-C3}$ para 2-acetilamina-1,4-naftoquinona.	239
Figura 100. a) $n_{pO3} \rightarrow \sigma_{N1-C1'}$ para 2-acetilamina-1,4-naftoquinona. b) $n_{pO3} \rightarrow \sigma_{C1'-C2'}$ para 2-acetilamina-1,4-naftoquinona.	240
Figura 101. a) Interação NLMOs $\sigma_{C1-C2} \leftrightarrow n_{pO1}$ para 1 ; b) $\sigma_{C1-C2} \leftrightarrow n_{pO1}$ para Q2	241
Figura 102. Interação repulsiva $\sigma_{C1-C2} \leftrightarrow n_{pO1}$; 2-acetilamina-1,4-naftoquinona.	241
Figura 103. a) $\sigma_{3-C4} \leftrightarrow n_{pO2}$ para Q2 ; b) $\sigma_{3-C4} \leftrightarrow n_{pO2}$ para Q3 .	242
Figura 104. a) $\pi_{C4a-C8a} \leftrightarrow \pi_{C7-C8}$ para Q2 ; b) $\pi_{C4a-C8a} \leftrightarrow \pi_{C7-C8}$ para Q3 .	242
Figura 105. $\pi_{C4a-C8a} \leftrightarrow \pi_{C5-C6}$ para Q3 .	243
Figura 106. a) Interação repulsiva $\sigma_{N1-C1'} \leftrightarrow n_{pO3}$. b) Interação repulsiva $n_{sN1} \leftrightarrow \pi_{C2-C3}$	244
Figura 107. a) Interação repulsiva $\sigma_{C1'-C2'} \leftrightarrow n_{pO3}$. b) Interação repulsiva $\pi_{C1'-O3} \leftrightarrow n_{pN1}$.	244

Índice de Tabelas

Tabela – Título	Página
Tabela 1 - Entalpia de formação experimental a 298,15 K, em kcal.mol ⁻¹ * para as moléculas envolvidas nas reações isodésmicas propostas.	22
Tabela 2 - Resultados obtidos para a entalpia da reação (A), ΔH_{rx} , (esquema 4) e entalpia de formação, ΔH_f , da γ -butirolactona, L1 em kcal.mol ⁻¹ . $\Delta H_{rx}(exp) = 33,93$ kcal.mol ⁻¹ e $\Delta H_f(exp) = -87,23$ kcal.mol ⁻¹ .	23
Tabela 3 - Resultados obtidos para a entalpia da reação (B), ΔH_{rx} , esquema 4, entalpia de formação da γ -butirolactona, ΔH_f , e erro, em kcal.mol ⁻¹ . O $\Delta H_{rx}(exp) = 24,64$ kcal.mol ⁻¹ .	24
Tabela 4 - Resultados obtidos para a entalpia da reação isodésmica (C), ΔH_{rx} , entalpia de formação da 2-pirrolidinona e erro absoluto em kcal.mol ⁻¹ , esquema 4. Valor experimental $\Delta H_f = -47,18$ kcal.mol ⁻¹ . ⁶²	26
Tabela 5 - Afinidade protônica, AP, para a γ -butirolactona, e erros com relação ao experimental, ΔAP , em kcal.mol ⁻¹ , a 298 K e 1 atm., H_{298} absoluta em Hartree, (AP(exp) = 200,8 kcal.mol ⁻¹). ^{61,62}	27
Tabela 6 - Basicidade em fase gasosa, GB, para a γ -butirolactona (Esquema 3), e erros com relação ao experimental, ΔGB , em kcal.mol ⁻¹ , a 298 K e 1 atm, (GB(exp) = 193,10 kcal.mol ⁻¹). G_{298} absoluta em Hartree.	29
Tabela 7 - Basicidade em fase gasosa, GB, afinidade protônica, AP, para a γ -butirolactona, e diferença em relação aos valores experimentais, ΔGB e ΔPA , em kcal.mol ⁻¹ , a 298 K e 1 atm, (AP(exp) = 200,80 kcal.mol ⁻¹ ; GB(exp) = 193,10 kcal.mol ⁻¹). Entalpias absolutas, H, e Energias de Gibbs absolutas, G, em Hartree.	31
Tabela 8 - Entalpia de formação a 298,15 K, (kcal.mol ⁻¹) para as moléculas envolvidas na reação homodesmótica da 1,4-naftoquinona.	46
Tabela 9 - Entalpias de formação, em Hartree, para as moléculas envolvidas na reação homodésmica proposta para a 1,4-naftoquinona, obtidas pelo método B3LYP.	46
Tabela 10 - Entalpia de formação da 1,4-naftoquinona, ΔH_f , erro com relação ao experimental, $\Delta \Delta H_f$, em kcal.mol ⁻¹ , obtida a partir da reação homodesmótica.	46
Tabela 11 - Valores para as entalpias de formação experimental, obtidos da referência 62, (kcal.mol ⁻¹), para os substituintes propostos na reação isodésmica do esquema.	48
Tabela 12 - Entalpia das reações isodésmicas (D), $\Delta H_{reação}$, e entalpias de formação calculados, $\Delta H_f^{calculado}$, (kcal.mol ⁻¹), para os derivados da 2-acilamina-1,4-naftoquinona empregando B3LYP/6-31+G(d,p).	48
Tabela 13 - Entalpia das reações isodésmicas propostas (E), $\Delta H_{reação}$, e entalpias de formação calculados, $\Delta H_f^{calculado}$, (kcal.mol ⁻¹), para os derivados da 2-acilamina-1,4-naftoquinona empregando B3LYP/6-31+G(d,p).	48
Tabela 14 - Energias de ionização calculadas, EI, para a 1,4-benzoquinona e 1,4-naftoquinona, e erro com relação ao valor experimental, ΔEI , em eV. Os valores experimental são 10,0±0,1 eV e 9,5 eV, respectivamente. ⁶²	51
Tabela 15 - Energia de ionização para os derivados da 1,4-naftoquinonas calculados pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	52
Tabela 16 - Valores das afinidades eletrônicas, AE, em eV, calculada pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p) para as 1,4-naftoquinonas.	56
Tabela 17 - Energia, em Hartree, e afinidade eletrônica, AE ₂ , para diânions (M ²⁻) das 1,4-naftoquinonas.	59
Tabela 18 - Densidade de spin pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p) para os ânions radicais da 1,4-naftoquinona e seus derivados.	61
Tabela 19 - Densidades de spin para os cátions radicais da 1,4-naftoquinona e seus derivados	62
Tabela 20 - Funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f^- , para os derivados da 1,4-naftoquinona.	67
Tabela 21 - Afinidades protônicas (AP), basicidade em fase gasosa (GB) e erro dessa grandezas, entre parênteses, com relação ao experimental (AP _{exp} = 191,0 kcal.mol ⁻¹ e GB _{exp} = 183,9 kcal.mol ⁻¹) ⁶² em kcal.mol ⁻¹ .	70
Tabela 22 - Valores da afinidade protônica (AP) e basicidade em fase gasosa (GB) calculadas para a 1,4-naftoquinona e seus derivados pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p), em kcal.mol ⁻¹ .	71
Tabela 23 - Valores da entalpia da reação (esquema 16 e equação (14)), entalpia de dissociação da ligação e erro, em kcal.mol ⁻¹ , para a dissociação da ligação N-H.	76
Tabela 24 - Valores da entalpia da reação (esquema 15), entalpia de dissociação da ligação e erro, em kcal.mol ⁻¹ , para a dissociação da ligação C α -H.	76
Tabela 25 - Comprimentos de ligação para 1,4-benzoquinona (figura 18), erro com relação ao experimental entre parênteses, ²⁵¹ em Å.	77
Tabela 26 - Comprimentos de ligação para o ânion radical da 1,4-benzoquinona, em Å, erro com relação ao experimental, em Å, e erro percentual entre parênteses.	78

Tabela 27 - Comprimentos de ligação, em Å, para os derivados da 1,4-naftoquinona. Os números estão relacionados com as estruturas da figura 5 e esquema 3.	80
Tabela 28 - Valores dos ângulos α e β e variação (α - β), em graus, para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinona	82
Tabela 29 - Comprimentos de ligação, em Å, para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinona protonadas no nitrogênio, Figura 20.	83
Tabela 30 - Comprimentos de ligação, em Å, para as 2-acilamina-1,4-naftoquinona desprotonadas no átomo de N (Figura 21).	85
Tabela 31 - Comprimento de ligação, em Å, para os derivados da 2-acilamina-1,4-naftoquinona desprotonados no átomo de C_{α} , Figura 22	87
Tabela 32 - Comprimento das ligações, em Å, para os ânions radicais dos derivados da 1,4-naftoquinona.	89
Tabela 33 - Comprimento das ligações, em Å, para os cátions radicais dos derivados da 1,4-naftoquinona.	90
Tabela 34 - Massas observadas nos espectros IES-EM obtidos em analisador TOF para as 1,4-naftoquinonas.	99
Tabela 35 - Íons observados nos espectros IES-EM/EM para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas. Os valores em parênteses são os erros com relação à massa exata (em unidades de massa atômica, u).	99
Tabela 36 - Valores dos comprimentos da ligação N-C(O), em Å, para as 2-acilaminas neutras e protonadas.	104
Tabela 37 - Energia de Gibbs e entalpia, em kcal.mol ⁻¹ , para a formação dos íons R-CO ⁺ calculada por B3LYP/6-31+G(d,p)	105
Tabela 38 - Energias absolutas, em Hartree, para os íons m/z 174.	109
Tabela 39 - Valores dos parâmetros obtidos pela análise AIM para os isômeros do lapachol em u.a.	120
Tabela 40 - ΔG_{acidez} e ΔH_{acidez} para a desprotonação da ligação X-H, em kcal.mol ⁻¹ , calculadas pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	125
Tabela 41 - Cargas NPA para os hidrogênios da 2-acilaminas-1,4-naftoquinona pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p).	128
Tabela 42 - Íons observados nos espectro IES-EM/EM para os íons [M-H] ⁺ , sua massa exata, em u. Intensidade dos íons entre parênteses. Q3 , Q4 , Q5 e Q6 são os compostos estudados. A, B, C, D e F são os íons observados nos espectros IES-EM/EM e suas respectivas fórmulas moleculares.	130
Tabela 43 - Intensidades relativas, em %, e massa molecular dos íons observados no espectro IES-EM/EM do lapachol na energia de colisão de 20eV.	149
Tabela 44 - Principais íons observados nos espectros IES-EM/EM dos ânions radicais, valores de m/z em unidades de massa atômica, u .	157
Tabela 45 - Íons observados no espectro IES-EM/EM do ânion radical do lapachol na $E_{\text{lab}} = 20\text{eV}$ (N_2).	163
Tabela 46 - Energias absolutas para os íons Q8a e Q8b do ânion radical lapachol.	164
Tabela 47 - Energias de Gibbs relativas, em kcal.mol ⁻¹ para os complexos 1,4-naftoquinonas-Na ⁺ .	176
Tabela 48 - Afinidade Protônica, AP, e Afinidade catiônica, AC, para a 1,4-benzoquinona, 1,4-naftoquinona e derivado, valores em kcal.mol ⁻¹	179
Tabela 49 - Propriedades nos BCPs da 1,4-benzoquinona neutra, Q1 , e protonada, Q1H⁺ , em u. a. (figura 55).	185
Tabela 50 - Propriedades dos BCPs, em u.a., para a 1,4-naftoquinona (figura 57a).	187
Tabela 51 - Propriedades dos BCPs, em u. a., para a 1,4-naftoquinona protonada (figura 57b).	187
Tabela 52 - Valores de ρ_b , e $\nabla^2\rho_b$, em u.a., para os BCPs das ligações O-H ⁺ e basicidade em fase-gasosa (GB), em kcal.mol ⁻¹ .	189
Tabela 53 - Valores das densidades de energia total, G(r), cinética, H(r), e potencial, V(r), em u. a. para a ligação* O(1)-	192
Tabela 54 - Valores das densidades de energia total, G(r), cinética, H(r), e potencial, V(r), em u. a. para a ligação* O(3)-	193
Tabela 55 - Propriedades dos BCPs, em u. a., para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona.	193
Tabela 56 - Propriedades dos BCPs, em u.a., para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona protonada.	198
Tabela 57 - Valores das densidades de energia total, G(r), cinética, H(r), e potencial, V(r), em u. a. para a ligação* O(1)-	198
Tabela 58 - Valores das densidades de energia total, G(r), cinética, H(r), e potencial, V(r), em u. a. para a ligação* O(1)-	198
Tabela 59 - Propriedades dos BCPs, em u. a., para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona desprotonada.	203
Tabela 60 - Propriedades dos BCPs, em u. a., para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona desprotonada no C_{α} .	205
Tabela 61 - Parâmetros AIM, em u.a., para a 1,4-benzoquinona complexada com sódio, figura 69.	208
Tabela 62 - Parâmetros AIM para 1,4-naftoquinona cationizada em O(1), em u.a.	210
Tabela 63 - Parâmetros AIM para 1,4-naftoquinona cationizada no sistema π , em u.a.	210
Tabela 64 - Parâmetros obtidos da análise AIM para o íon Q3_O(2)Na⁺ .	212
Tabela 65 - Parâmetros obtidos da análise AIM para o íon Q3_N(1)Na⁺ .	213
Tabela 66 - Parâmetros AIM, em u. a., para o lapachol sodiado em O(2), Q8_O(2)Na⁺ .	216
Tabela 67 - Parâmetros AIM, em u. a., para o lapachol sodiado O(1), Q8_O(1)Na⁺ .	216

Tabela 68 - Valores das densidades de energia total, $G(r)$, cinética, $H(r)$, e potencial, $V(r)$, em u. a. para a ligação* O-Na ⁺ ,	218
Tabela 69 - Valores das densidades de energia total, $G(r)$, cinética, $H(r)$, e potencial, $V(r)$, em u. a. para a ligação* O-Na ⁺ ,	218
Tabela 70 - Valores de HOMA, GEO e EN para as moléculas neutras. Os anéis A e B estão indicados no esquema 75.	223
Tabela 71 - Valores de HOMA, GEO e EN para as moléculas desprotonadas no átomo de nitrogênio.	224
Tabela 72 - Valores de HOMA, GEO e EN para as moléculas desprotonadas no C _α .	224
Tabela 73 - Valores de HOMA, GEO e EN para as moléculas desprotonadas na OH.	225
Tabela 74 - Valores de HOMA, GEO e EN para as moléculas protonadas.	225
Tabela 75 - Energia de estabilização de segunda ordem, $\Delta E^{(2)}$, em kcal.mol ⁻¹ , diferenças de energia entre orbitais, ϵ_i - ϵ_j , e elementos da matriz de Fock, $F(i,j)$, em u.a., para a 1,4-benzoquinona.	227
Tabela 76 - Energia de estabilização de segunda ordem, $\Delta E^{(2)}$, em kcal.mol ⁻¹ , diferenças de energia entre orbitais, ϵ_i - ϵ_j , e elementos da matriz de Fock, $F(i,j)$, em u.a., para a 1,4-naftoquinona.	229
Tabela 77 - Valores de $\Delta E^{(2)}$ das principais interações NBOs, em kcal.mol ⁻¹ , para as 1,4-naftoquinonas.	235
Tabela 78 - Energia de estabilização, $\Delta E^{(2)}$, em kcal.mol ⁻¹ , para as interações da cadeia lateral das 1,4-naftoquinonas.	239
Tabela 79 - Principais interações repulsivas, ΔE , em kcal.mol ⁻¹ , para a 1,4-benzoquinona e derivados da 1,4-naftoquinonas	241
Tabela 80 - Interações NLMOs, em kcal.mol ⁻¹ , para a cadeia lateral das 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas.	243

Lista de Abreviaturas

- IES – ionização por *electrospray*
- IES-EM – ionização por *electrospray* acoplada a espectrometria de massas
- EM/EM – espectrometria de massas acoplada a espectrometria de massas
- NQ – naftoquinona
- DFT – *Density Functional Theory*
- AP – afinidade protônica
- GB – basicidade em fase gasosa
- GB_{exp} - valor experimental da basicidade em fase gasosa
- EI – energia de ionização
- AE – afinidade eletrônica
- BDE – *Bond Dissociation Enthalpy* - entalpia de dissociação de ligação
- RI – Reação Isodésmica
- RH – Reação Homodésmica
- HOMO – Highest Occupied Molecular Orbital
- LUMO – Lowest Unoccupied Molecular Orbital
- E_{ox} – potencial de oxidação
- E_{red} – potencial de redução
- AIM – *Atoms in Molecules*
- NBO – *Natural Bond Orbital*
- NPA – *Natural Population Analysis*
- BCP - *Bond Critical Point*
- BP - *Bond Path*
- NRT - *Natural Resonance Theory*
- IRC - *Intrinsic Reaction Coordinate*
- HOMA - *Harmonic Oscillator Model of Aromaticity*

Apresentação da Tese

Desde o século passado, vários métodos e técnicas para a obtenção de parâmetros moleculares aplicando-se a química quântica a sistemas multi-eletrônicos foram desenvolvidos. Este desenvolvimento foi fortemente impulsionado não só pelos avanços na computação, tanto em equipamentos como em técnicas de programação, mas também pelo desenvolvimento de novos métodos computacionais e aperfeiçoamento daqueles já existentes. No presente, parâmetros como a energia de um sistema em uma dada geometria e as frequências vibracionais, dentre outros, podem auxiliar na determinação da estrutura e das propriedades químicas de intermediários e de possíveis estados de transição para um dado caminho de reação, além de assistirem na obtenção de correlações entre as entalpias de reação e a temperatura, efeitos isotópicos e as energias de dissociação.

Comumente, nos estudos de estrutura eletrônica molecular utiliza-se como modelo uma molécula isolada no vácuo. Há, portanto, certas similaridades entre estas condições e as condições de baixas pressões no interior de um espectrômetro de massas, onde ocorrem vários fenômenos em fase gasosa. Neste contexto, é possível utilizar estes métodos para se estimar uma série de parâmetros de interesse de um espectroscopista de massas, auxiliando na compreensão tanto dos fenômenos de geração de íons como nos processos de fragmentação dos mesmos.

Em processos de ionização, por exemplo, é possível se obter parâmetros como a energia de ionização adiabática, basicidade e afinidade protônica, entre outros. No caso de substâncias que apresentam vários grupos funcionais ácidos e/ou básicos em suas estruturas, muitas vezes é difícil se identificar qual é o sítio mais suscetível a protonação ou a desprotonação, mesmo que a literatura possua extensas compilações sobre a acidez e a basicidade em fase gasosa. Em princípio, a suscetibilidade à protonação apresentada

por dois grupos funcionais diferentes em uma mesma estrutura química pode ser estimada a partir da diferença entre suas basicidades em fase gasosa, calculadas por modelos computacionais.

Nesta tese é apresentada a utilização de parâmetros derivados da teoria dos orbitais moleculares para a compreensão e discussão de processos que ocorrem em espectrometria de massas, tais como os fenômenos de ionização empregando-se a ionização por *electrospray* e a fragmentação dos íons de compostos orgânicos em fase gasosa. O intuito é mostrar como os conhecimentos de química orgânica e os dados obtidos por métodos computacionais podem ser utilizados em sinergia. Dessa forma, os mecanismos de dissociação deixarão de ser baseados em propostas especulativas e possuirão fundamentos científicos mais sólidos.

A tese é apresentada em dois capítulos, sendo o primeiro, relacionado à procura pelo modelo computacional mais exato para a obtenção de grandezas termoquímicas da γ -butirolactona e 2-pirrolidinona. No segundo, ao estudo de alguns compostos quinonóides através do emprego da ionização por *electrospray* acoplada a espectrometria de massas e da química computacional. Cada capítulo possui uma introdução sobre as moléculas estudadas, discussões e conclusões dos resultados obtidos. No final da tese, são apresentadas as conclusões gerais e as referências bibliográficas. Uma breve introdução foi redigida com intuito de familiarizar o leitor aos possíveis temas relacionados à espectrometria de massas, química em fase gasosa e a química computacional.

1. Introdução

1.1. Espécies geradas durante a ionização por *electrospray*

Nas últimas duas décadas a aplicação da espectrometria de massas teve seu advento impulsionado pelas técnicas de ionização à pressão atmosférica. Segundo McLafferty, a espectrometria de massas teve sua aplicabilidade relacionada ao surgimento de técnicas de *spray*, sendo a ionização por *electrospray* a responsável por esse apogeu.¹ A ionização por *electrospray* (IES) foi um marco no desenvolvimento das técnicas de ionização à pressão atmosférica. Moléculas anteriormente não passíveis de serem ionizadas, como por exemplo, espécies termolábeis e/ou de grande massa molecular podem ser ionizadas sem complicações por IES.²⁻⁴ Os íons na IES podem ser gerados por três diferentes processos: reações do tipo ácido-base (Brønsted-Lowry), reações de complexação com cátions ou ânions e reações redox.^{2,5} A extensão com que cada um desses processos pode ocorrer dependerá de diversos parâmetros, sejam eles, experimentais ou relacionados à estrutura e função das moléculas a serem analisadas.^{2,5-7}

O fenômeno que pode ser considerado para compreensão total da ionização por *electrospray* é seu caráter eletroquímico.⁸ Em relação aos processos eletroquímicos envolvidos, a fonte de ionização por *electrospray* pode ser considerada como uma célula eletrolítica à corrente controlada (*controlled current cell*) (CCE).⁸ No entanto, para que a fonte de ionização opere como célula eletrolítica, vários fatores devem ser considerados, tais como: velocidade de fluxo da solução no capilar; magnitude da corrente IES (i_{IES}) e o potencial redox das espécies em solução.^{8,9} Nestas condições, a fonte IES poderá atuar como uma CCE, oxidando ou reduzindo o analito, gerando íons moleculares, $M^{+\bullet}$ ou $M^{\bullet-}$. Porém, a concentração de prótons, os quais reagem com as moléculas neutras para

formar os íons $[M+H]^+$, também dependerão da natureza eletrolítica da fonte. Conforme indica a equação abaixo, a oxidação da água é responsável pela diminuição do pH do meio. Esta diminuição de pH é descrita por Van Berkel *et al.*,¹⁰ onde tais pesquisadores demonstraram que o pH diminui de 4 unidades em sistemas não tamponados e dependentes da corrente i_{IES} :

As análises por IES-EM foram, primeiramente, limitadas a espécies iônicas em solução, devido à funcionalidade e aos possíveis sítios de protonação, como por exemplo, em biomoléculas.⁴ Contudo, devido às reações eletroquímicas que ocorrem durante a ionização da amostra, analitos neutros podem ser ionizados. Deste modo, é importante o conhecimento prévio das grandezas termoquímicas das várias espécies presentes na amostra, como por exemplo, a afinidade protônica e/ou a energia de ionização de agentes contaminantes, como também, a formação e estabilidade dos *clusters* formados a partir do sistema solvente.¹¹⁻¹³

Compostos que sofrem oxidação eletroquímica possuem baixos valores de potencial de oxidação (E_{ox}), e características estruturais que permitem a estabilização do cátion formado. O mesmo poderá acontecer para a fonte operada em modo-negativo, onde a ocorrência dos ânions radicais dependerá do potencial de redução (E_{red}) ou afinidade eletrônica dos ânions a serem formados.¹⁴

Para uma melhor compreensão dos processos químicos inerentes ao processo de ionização por *electrospray*, o conhecimento prévio do comportamento das espécies presentes no analito e a influência de como cada parâmetro experimental interferirão nos resultados obtidos devem ser extensivamente explorados. As reações do tipo ácido-base são constantemente as mais abundantes no processo de ionização por *electrospray* gerando espécies $[M+H]^+$ ou $[M-H]^-$.¹³ A protonação ocorre, na maioria dos casos, no

sítio nucleofílico da molécula, contudo, para aquelas que possuem diversos sítios passíveis de protonação, a acomodação do próton pode acontecer em maior proporção em um determinado local, o qual pode ser determinado considerando-se a reatividade do composto.¹⁵⁻¹⁹

No tocante a complexação com metais, tal processo pode ocorrer simultaneamente ao processo de protonação/desprotonação. Assim, nos espectros IES-EM pode-se observar o íon principal (*quasi*-molecular) seguido por seus adutos complexados ora por Na^+ e K^+ , ora por Cl^- . No caso de moléculas com conformações cíclicas, como por exemplo, os antibióticos poliéteres ionóforos, apenas os adutos com metais alcalinos são observados.²⁰⁻²² A resposta para essa observação pode estar na baixa afinidade protônica e basicidade dessas substâncias.²³

Diversos parâmetros podem ser utilizados para explicar os múltiplos fenômenos químicos os quais ocorrerão durante a etapa de ionização da amostra, como a reatividade do sistema solvente,²⁴ o potencial redox,²⁵ a afinidade protônica e/ou a basicidade em fase gasosa,²⁶ por exemplo, como indicado pelo esquema abaixo:

Esquema 1. Esquema hipotético relacionando as possíveis grandezas termoquímicas em fase gasosa e os íons formados durante a ionização por *electrospray*. EI é a energia de ionização e AE a afinidade eletrônica.

O conhecimento desses parâmetros é importante para a interpretação e caracterização dos íons gerados na ionização por *electrospray*.

1.2. A Dissociação Induzida por Colisão (CID) e os espectros EM/EM

A elucidação estrutural de compostos orgânicos é uma ferramenta relevante na caracterização de novas substâncias de origem sintética e/ou natural. Dentre as técnicas que possibilitam tal aplicação, a espectrometria de massas vem se consolidando ao longo dos anos devido ao avanço nas técnicas de ionização à pressão atmosférica,² reações em fase gasosa (íon – molécula)²⁷ e também, a versatilidade na hifenação entre técnicas cromatográficas e análises sequenciais de espectrometria de massas (EM/EM).²⁸

O mecanismo de fragmentação seja induzido por colisão²⁹ e/ou por dissociação na fonte de ionização³⁰ pode ser elucidado com certa precisão, pois para determinados grupos substituintes a sequência de sucessivos passos de fragmentação irão originar íons-filhos semelhantes.³¹ Contudo, a dificuldade em se elucidar o mecanismo para moléculas estruturalmente mais complexas, esta relacionada às transformações dinâmicas, as quais ocorrem durante a difusão das espécies em direção ao analisador (formação de íons meta-estáveis, rearranjos, etc).³² A região de baixa pressão pode induzir à fragmentação espontânea (*gas-phase ion dissociation*) dos íons formados na região de pressão quase atmosférica, assim iniciando a degradação dos íons formados.³⁰

Não há dúvida que dentre os métodos de ativação de íons, a dissociação induzida por colisão é a mais empregada hoje em dia.^{29,33} Esta técnica baseia-se na ativação de um íon por colisão com gás inerte (na maioria dos estudos gases nobres e /ou N₂). A energia cinética transferida pelo gás de colisão é transformada em energia interna, a qual é distribuída entre os vários níveis de energia. A fragmentação se deve ao fato da energia interna suprir a energia crítica para a fragmentação (ou dissociação), através da ativação de um ou mais modos vibracionais.

Os íons gasosos da amostra que apresentam conteúdo de energia interna suficiente para se fragmentar são decompostos em íons de m/z menor. Em princípio, várias são as reações de fragmentação que podem ocorrer. Dentre estas reações aquela que possuir a maior constante de velocidade, k , produzirá o maior número de íons fragmentos por unidade de tempo.^{34,35} Dependendo da energia interna do íon fragmento formado, este pode fragmentar-se novamente, originando outros íons fragmentos de m/z menor. Íons mais estáveis, ou com valores mais altos de E_c , energia crítica, tendem a serem mais intensos no espectro de massas, porém nem sempre as reações de fragmentação mais rápidas levam à formação de íons fragmento intensos.³⁶

Considerando-se que as reações de fragmentação são consecutivas, ou seja, o íon fragmento formado pode se fragmentar novamente, dependendo de sua energia interna, é de suma importância se conhecer a estrutura de pelo menos um destes íons – a do íon precursor ou a do íon fragmento – bem como a diferença de massa entre eles, para que a estrutura do outro íon possa ser inferida com base na reação de fragmentação envolvida.³⁶ Em casos em que a estrutura de uma substância é conhecida e o que se deseja é estabelecer as rotas de fragmentação, o primeiro passo é determinar a estrutura do íon inicialmente formado. A natureza deste íon depende basicamente dos processos químicos envolvidos na fonte de ionização.

Uma vez identificada a natureza e a estrutura dos íons formados na fonte de ionização, é preciso analisar a diferença de massas entre estes íons, íons precursores, e os íons fragmentos formados devido às reações de fragmentação. Considerando-se que o íon fragmento formado pode se decompor novamente, é de suma importância identificar a reação de fragmentação envolvida, uma vez que, a partir dela, a estrutura do íon fragmento formado pode ser identificado. Além disso, quando se dispõe de uma série de

substâncias que conservam entre si um núcleo estrutural comum, porém com substituintes diferentes em posições diversas do esqueleto carbônico, é possível se determinar a presença ou a ausência de um substituinte, ou mesmo identificá-lo em uma dada região da estrutura molecular onde ocorre uma determinada reação de fragmentação.³⁷⁻³⁹

Reações de fragmentação espontânea, $\Delta G_{298} < 0$, tendem a produzir íons relativamente estáveis, que geralmente são intensos no espectro de massas.⁴⁰ Uma análise dos artigos publicados na literatura revela que a maioria dos picos base se refere a íons em cuja a carga está deslocalizada, como por exemplo íons alílicos ou tropílicos, ou estabilizada pela interação de um orbital de um heteroátomo, geralmente N ou O, com o orbital vazio do carbono adjacente, como íons acílios, oxônios e imônios,⁴¹ conforme ilustrado nos esquemas 2 e 3.

Esquema 2. Estabilização por ressonância dos cátions alil e benzil.

Esquema 3. Estabilização dos íons oxônio, acílio, nitrônio e nitrênio pela interação entre o par de elétrons isolados de um heteroátomo e o orbital vazio do carbono adjacente.

Apesar de muitos íons estáveis em solução serem também estáveis em fase gasosa, nem sempre é possível se prever a sua estabilidade em fase gasosa a partir da sua estabilidade em solução. Isso se deve ao fato de que o solvente exerce um efeito pronunciado na estabilização dos íons,^{42,43} conforme evidenciado pelos estudos sobre a basicidade de aminas⁴⁴ e acidez de álcoois em fase gasosa.⁴⁵ Estes estudos demonstraram que, em fase gasosa, a ordem de acidez de álcoois e basicidade de aminas é inversa daquela verificada em solução, visto que a estabilidade das espécies conjugadas, desprotonadas e protonadas, é afetada pela interação com o solvente.

Neste contexto, a interpretação do espectro de massas baseada exclusivamente em conceitos clássicos de química orgânica pode resultar em conclusões equivocadas quanto à estrutura e à estabilidade dos íons precursores e dos íons fragmento.⁴¹ A utilização de conceitos químicos na elucidação dos mecanismos de fragmentação (CID-EM/EM) podem induzir a erros no tocante à estabilidade dos íons formados, pois a análise energética e as frequências vibracionais dentre outros parâmetros influenciam na elucidação do mecanismo mais favorável energeticamente, auxiliando na identificação dos intermediários e estados de transição. É nesse sentido, que a utilização da química quântica computacional aliada aos conceitos básicos de química funciona como ferramenta essencial em tais análises.⁴⁶ A dificuldade em se obter bibliotecas de espectros (para técnicas mais atuais de ionização, como por exemplo, *electrospray*) faz com que os mecanismos elucidados com embasamento teórico sejam de grande interesse para os diversos usuários dessa técnica. Com isso, observou-se um aumento do número de artigos científicos que empregam a química computacional em sinergia com a química de fase gasosa, na interpretação dos espectros de massas e elucidação das vias mecanísticas de fragmentação. Parâmetros como as frequências vibracionais e as energias relativas podem auxiliar na identificação dos intermediários e dos estados de

transição envolvidos em uma dada reação de fragmentação, bem como na determinação das vias de fragmentação, ou caminhos de reação, energeticamente mais favorecidas.⁴⁷ Estes métodos permitem também prever as estruturas e as energias relativas de íons isoméricos, possibilitando a identificação daqueles que são mais estáveis e que têm, portanto, maior participação na distribuição populacional dos íons formados.⁴⁸

Em resumo, a interpretação do espectro de massas inicia-se pela determinação do sítio de protonação/desprotonação, cationização/anionização ou oxidação/redução. Posteriormente, determina-se a estrutura eletrônica e as grandezas termoquímicas do íon formado (ou de um íon precursor de interesse), traçando-se um paralelo entre as possíveis reações de fragmentação e a estabilidade dos íons fragmentos que podem ser formados a partir dele.

A importância da utilização de métodos computacionais combinados à espectrometria de massas pode ser exemplificada por alguns estudos de fragmentação recentemente publicados.⁴⁹⁻⁵² Nestes estudos, modelos teóricos foram utilizados na determinação da estrutura e da energia do íon precursor, dos estados de transição e íons fragmentos.

1.3. A química computacional e os estudos das espécies em fase gasosa: as grandezas termoquímicas

A principal vantagem das análises de espectrometria de massas se deve a ausência do sistema solvente.⁵³ Tal ausência confere às moléculas estudadas propriedades intrínsecas, as quais podem ser obtidas experimentalmente e/ou computacionalmente.^{54,55} A termoquímica dos íons em fase gasosa possui aplicação prática na espectrometria de massas,⁵⁶ como evidenciado no diagrama do esquema 1.

Comparando os efeitos da protonação em fase gasosa, com a mesma reação em fase líquida, pode-se concluir que a protonação em fase gasosa ocorre para a espécie não solvatada.⁵⁵ Porém, em fase condensada esta envolve prótons solvatados, os quais geralmente são relacionados aos seus ácidos e bases conjugados.^{56,57} Assim, para uma reação hipotética em meio aquoso, equação (2), onde $H^+_{(aq)}$ representa o íon hidrônio hidratado, por exemplo: $H_3O(H_2O)_n^+$, a acidez ou a basicidade em solução é determinada pelos efeitos de solvatação entre as moléculas envolvidas na reação (principalmente carregadas), onde a concentração de cada espécie que contribuirá para o cálculo da constante de equilíbrio dependerá da sua atividade.⁵⁷

É sabido que a basicidade em fase gasosa é freqüentemente diferente da mesma em fase líquida e, a compreensão destas grandezas é um ponto relevante na físico-química orgânica.⁵⁵⁻⁵⁷, como demonstrado por Brauman e Blair⁴⁵ nos estudos da acidez de álcoois.

As grandezas termoquímicas em fase gasosa são frequentemente reportadas como sendo as diferenças molares entre a entalpia ou energia de Gibbs dos produtos e reagentes, em uma dada reação.⁵⁸ Assim, tais grandezas são nomeadas de acordo com a sua aplicação, ou seja, relacionadas com os íons gerados após uma dada reação, como por exemplo, a energia ou entalpia para a dissociação de um próton pode ser denominada acidez.⁵⁸ Nos próximos parágrafos serão definidos alguns fundamentos para obtenção das grandezas termoquímicas em fase gasosa.

A energia de ionização adiabática (EI) de um átomo ou molécula é a energia envolvida na remoção de um elétron a partir de uma espécie neutra em fase gasosa,⁵⁸ como indicado na equação (3):

Análoga a esta energia, é aquela liberada quando um elétron é adicionado a uma molécula, a qual é denominada afinidade eletrônica (AE). A afinidade eletrônica reflete a estabilidade do ânion radical formado em uma dada reação.^{58,59}

A medida da basicidade ou acidez em fase gasosa é dada em termos da basicidade nesta mesma fase (GB) e da afinidade protônica (AP).^{24,54,55,58} Como definição, consideremos a equação hipotética de protonação:

Em termos fundamentais, a GB é o valor negativo da energia de Gibbs para a reação, enquanto que, a AP será o valor negativo da entalpia da mesma.⁵⁶ Contudo, mesmo com os avanços nas técnicas de ionização e estudos em fase gasosa, a medida direta dessas grandezas não é sempre possível.⁶⁰ Historicamente, as primeiras medidas experimentais foram realizadas para compostos mono-funcionalizados e, com o advento das novas técnicas de ionização, baseados na protonação, as análises dessas grandezas por espectrometria de massas foi estendida a moléculas poli-funcionalizadas.¹⁹

Desde a década de 80, os valores de AP e GB vêm sendo estimados para uma grande variedade de moléculas orgânicas, sendo estes valores compilados na revisão de Hunter e Lias.⁶¹ Novos dados experimentais têm sido adicionados ao patrimônio das grandezas termoquímicas em fase gasosa, sendo disponibilizados no NIST (*National Institute of Standards and Technology*).⁶² Diversos métodos experimentais podem ser utilizados para a obtenção de tais grandezas, como por exemplo, calorimetria, métodos de equilíbrio, método cinético e a ressonância ciclotrônica de íons, ICR (*ion cyclotron resonance*).⁶³⁻⁶⁵ O principal obstáculo frente às análises experimentais deve-se às propriedades físico-químicas das moléculas estudadas, como a termolabilidade. Além disso, outras fontes de erros devem ser consideradas nas análises experimentais,

podendo citar, a isomerização, a presença de impurezas, uma termalização incompleta, ou estados de não-equilíbrio.^{17, 24,66-68}

Devido às limitações encontradas nessas análises, métodos computacionais vêm sendo cada vez mais utilizados para obtenção de tais parâmetros, uma vez que novos modelos para cálculos termoquímicos tem surgido, fornecendo dados termoquímicos cada vez mais próximos dos experimentais.^{69,70} O emprego de modelos teóricos fornece informações ao nível molecular que contribuem para uma melhor interpretação e refinamento dos resultados experimentais. Conseqüentemente, é importante se estabelecer comparações entre os resultados teóricos e experimentais para os vários sistemas químicos, pois o desempenho de um dado modelo não é uniforme para as várias classes de compostos químicos.^{54,71}

O enorme progresso da química computacional nas duas últimas décadas foi um fator crucial para o desenvolvimento das diversas áreas da química.^{72,73} Como consequência, a química computacional tornou-se uma técnica complementar, a qual pode ser utilizada por diferentes pesquisadores das mais diversas áreas da ciência.^{73,74,75} Contudo, mesmo que a utilização de programas computacionais tenha se popularizado, pela simplicidade no seu uso, o emprego destes por não especialistas é muito perigoso, pelo risco do emprego de técnicas que não são as mais apropriadas para os problemas em questão.

A aplicação da química computacional na obtenção de grandezas termoquímicas para os estudos de espectrometria de massas tem se mostrado como uma ferramenta útil e em alguns casos mandatória. Uma melhor compreensão da utilização dos diversos modelos teóricos na química dos íons em fase gasosa foi explorada em recente artigo de revisão.⁷¹ A combinação entre as diferentes técnicas de espectrometria de massas e cálculos teóricos possibilitou estudos nos seguintes tópicos, dentre outros: a

caracterização de novas estruturas, predição dos isômeros estáveis, a estimativa das energias relativas, formulação dos possíveis mecanismos de reação, obtenção das entalpias de formação dos intermediários envolvidos em cada etapa do possível mecanismo, dentre outras grandezas termoquímicas.^{54,71}

2. Objetivos

Os objetivos dessa tese são:

- A procura pelo melhor modelo computacional para obtenção de grandezas termoquímicas de compostos carbonílicos.
- Calcular os valores das entalpias de formação para os compostos estudados.
- Obter o sítio de reatividade molecular.
- Calcular a afinidade protônica e basicidade em fase gasosa.
- Calcular a energia de ionização e afinidade eletrônica.
- Realizar a análise da densidade eletrônica pelos métodos AIM e NBO para as moléculas e alguns de seus fragmentos.
- Comparar os resultados obtidos das análises de IES-EM e IES-EM/EM com os dados computacionais, mostrando a aplicabilidade da química computacional como ferramenta nos estudos de espectrometria de massas

**Capítulo I – Grandezas termoquímicas para a γ -butirolactona e 2-pirrolidinona:
entalpias de formação, reações isodésmicas, afinidade protônica e
basicidade em fase gasosa.**

I-1. Introdução

I-1.1. Grandezas termoquímicas para a 2-pirrolidinona e γ - butirolactona

A obtenção de grandezas termoquímicas aplicando-se modelos químicos-quânticos tem aumentado nos últimos anos, principalmente pela exatidão dos resultados obtidos.^{69,76,77} Embora, exista um grande número de métodos computacionais para a obtenção de grandezas termoquímicas, os testes críticos realizados para consolidação de cada modelo incluíram poucas moléculas poli-funcionalizadas, como exemplo, o conjunto de moléculas utilizadas para a parametrização dos modelos compostos Gn e CBS,^{78,79} onde apenas oito moléculas foram consideradas na obtenção da afinidade protônica, sendo estas mono-funcionalizadas.^{78,79} Embora, em alguns testes para obtenção de grandezas termoquímicas sejam empregadas moléculas com certa complexidade estrutural, aquelas que possuem substituintes ou funções orgânicas estão presentes em número restrito.⁶⁹ Assim, como etapa inicial do desenvolvimento do projeto, realizou-se uma análise de vários dos modelos computacionais disponíveis para a obtenção de algumas grandezas termoquímicas para a γ -butirolactona e 2-pirrolidinona, figura 1. A escolha por essas duas moléculas deve-se ao fato de possuírem uma ligação éster e amida, respectivamente, sendo as duas cíclicas e suas grandezas termoquímicas consolidadas e disponíveis no banco de dados termoquímicos do NIST.⁶²

Figura 1. Estrutura da γ -butirolactona, **L1**, 2-pirrolidinona, **L2**.

A 2-pirrolidinona e a γ -butirolactona (figura 1) pertencem a uma classe de moléculas cíclicas que ocorrem naturalmente, mas o interesse na síntese de seus derivados é promissora.⁸⁰ Tais moléculas têm recebido grande atenção, pois apresentam importantes propriedades químicas, bioquímicas e farmacêuticas, como por exemplo, flavorizantes em alimentos⁸¹ e inúmeras atividades medicinais, como, antibiótica,⁸² antifúngica⁸² e analgésica.⁸³

Lactonas são ésteres cíclicos e possuem inúmeros átomos de carbono em sua constituição, porém, o interesse dos pesquisadores em lactonas com anéis de três a cinco átomos de carbono, se deve a sua alta reatividade e difícil obtenção.^{84,85} O estudo da reatividade de lactonas deve-se principalmente a sua atuação em meios biológicos, uma vez que inúmeras moléculas de interesse possuem lactonas em sua composição.⁶⁴ Analogamente, as lactamas, como a pirrolidinona, são amidas cíclicas, as quais possuem maior basicidade quando comparada as lactonas com mesmo número de átomos de carbono.

A basicidade intrínseca de uma série de lactonas saturadas e insaturadas foi calculada utilizando o modelo G2(MP2,SVP), e os erros absolutos situaram-se dêem torno de 3 kJ.mol⁻¹.⁸⁶ Segundo este trabalho, a basicidade das lactonas insaturadas é maior que a das lactonas saturadas, sendo os efeitos de ressonância responsáveis por tal estabilidade. Com exceção da β -propiolactona, as lactonas são geralmente mais básicas que os ésteres alifáticos correspondentes (mesmo número de átomos de carbono) e sua basicidade aumenta com o tamanho do anel.⁸⁷ A aditividade em sua basicidade deve-se principalmente aos efeitos eletrônicos/estruturais da molécula após protonação.⁸⁸

De maneira semelhante, a basicidade em fase gasosa, GB, de lactamas, cetonas e amidas foi obtida pelo emprego de técnicas de espectrometria de massas e os resultados estão em boa concordância com aqueles obtidos por MP2/6-31G(d).⁸⁹ Mais

recentemente, estudos utilizando os funcionais híbridos B3PW1 e B3LYP foram realizados para os possíveis dímeros da 2-pirrolidinona, dentre outras lactamas, bem como se considerou a influência da estabilidade dessas moléculas perante a ocorrência de ligações de hidrogênio intramoleculares.^{90,91}

O estudo das grandezas termoquímicas de lactonas e seus derivados vem crescendo nos últimos anos, e alguns trabalhos comparação resultados computacionais e experimentais.⁹²⁻⁹⁴ Bouchoux e colaboradores têm devotado uma grande parte de seus trabalhos em se compreender a reatividade de compostos carbonílicos,^{19,52,95} sendo que muito desses trabalhos versaram sobre lactonas.

O conhecimento das grandezas termoquímicas intrínsecas e do método computacional que apresente menores erros em relação aos resultados experimentais é de grande valia para futuros estudos da estabilidade e reações em fase gasosa dessa classe de compostos. Embora o emprego de métodos baseados na teoria DFT, *ab initio* e modelos compostos na análise das grandezas termoquímicas e reatividade de lactonas, lactamas e seus derivados (saturados, insaturados e substituídos) tenha sido empregados com êxito,^{50,51,92-95} o número de trabalhos descrevendo uma procura sistemática pelo modelo computacional mais exato, ainda é pequeno. Assim, torna-se crucial a verificação de quais modelos teóricos são mais úteis para investigar a reatividade dessas moléculas e seus derivados.

A necessidade em se avaliar alguns modelos computacionais para obtenção das grandezas termoquímicas, deve-se principalmente ao nosso interesse em se estudar compostos carbonílicos de maior complexidade estrutural em espectrometria de massas.

No presente capítulo as entalpias de formação para a γ -butirolactona e 2-pirrolidinona (figura 1) foram obtidas através das reações isodésmicas apresentadas no esquema 4. As afinidades protônicas e basicidades em fase gasosa foram calculadas por

uma série de modelos computacionais para a γ -butirolactona e comparadas aos valores experimentais descritos na literatura.^{61,62}

I-2. Métodos Computacionais

Inicialmente foram propostas três reações isodésmicas (esquema 4) para a obtenção das entalpias de formação da 2-pirrolidinona e γ -butirolactona.

Esquema 4. Reações isodémicas propostas para o cálculo das entalpias de formação da γ -butirolactona, (A) e (B), 2-pirrolidinona, (C).

Todas as moléculas envolvidas nas reações tiveram seus confôrmeros mais estáveis otimizados, onde um valor de mínimo na superfície de energia potencial foi caracterizado através do cálculo de suas frequências vibracionais utilizando os *softwares* GAUSSIAN 98⁹⁶ e GAUSSIAN 03.⁹⁷ Foram utilizados os modelos químicos CBS-Q, CBS-4, CBS-QB3,⁷⁹ G3, G2, G2(MP2),⁷⁸ vários métodos embasados na teoria do funcional de densidade, B3LYP,^{98,99} PBE1PBE,¹⁰⁰ PW91PW91, *m*PW1PW91,¹⁰¹ B3P86,¹⁰² e B98¹⁰³ com o conjunto de funções de bases: 6-31G(d), 6-31+G(d), 6-31G(d,p), 6-31+G(d,p), 6-31++G(d,p), 6-311G(d), 6-311+G(d), 6-311G(d,p), 6-31+G(d,p), 6-311++G(d,p)^{104,105} *aug-cc-pVDZ* e *aug-cc-pVTZ*,¹⁰⁶ assim como, o método MP2,¹⁰⁷ para os mesmos conjuntos de funções de base. As entalpias de reação foram calculadas para as reações isodésmicas e posteriormente os valores das entalpias de formação para a 2-pirrolidinona e para a γ -butirolactona foram obtidas. As afinidades protônicas e basicidades em fase gasosa foram calculadas a 298,15 K e 1 atm, através da

reação da molécula neutra com o próton, resultando na molécula protonada para a γ -butyrolactona e os resultados obtidos comparados aos valores experimentais descritos na literatura.^{61,62} Em condições padrão, a entalpia e entropia do próton são $H(H^+) = 1,48$ kcal.mol⁻¹ e $S(H^+) = 26,01$ cal.mol⁻¹.K⁻¹, respectivamente. A energia de Gibbs para o próton será $G(H^+) = -6,28$ kcal.mol⁻¹.¹⁰⁸ O sítio de protonação é o oxigênio carbonílico, como demonstrado em estudos combinando-se cálculos teóricos e espectrometria de massas,^{50,51} esquema 5.

Esquema 5. Sítio de protonação para a γ -butirolactona.

I-3. Resultados e Discussão

I-3.1. Entalpias de formação para a γ -butirolactona e 2-pirrolidinona por reações isodésmicas

Inicialmente foram obtidas as entalpias de formação para os compostos envolvidos nas reações isodésmicas propostas (esquema 4). Posteriormente, os valores para as entalpias de reação foram calculados com base nos dados experimentais^{61,62} e comparados aos resultados obtidos pelos modelos teóricos computacionais (tabelas 2, 3 e 4).

Embora, a química computacional possa ser empregada a qualquer sistema, os erros inerentes aos cálculos termoquímicos podem conduzir a desvios com relação aos valores experimentais.⁵³ Com intuito de se minimizar os erros nos cálculos das entalpias de formação, reações isodésmicas são empregadas frequentemente na obtenção destas

grandezas para moléculas orgânicas ou inorgânicas.¹⁰⁹⁻¹¹⁶ Reações isodésmicas são reações hipotéticas nas quais se conservam o número de ligações químicas e seu caráter.¹¹⁷ A combinação entre valores teóricos e experimentais garante a aplicabilidade dessas reações, pois é esperado que os erros computacionais inerentes à correlação eletrônica e conjunto de funções de base, os quais serão específicos para uma dada ligação química serão cancelados em ambos os lados da reação.¹¹⁰⁻¹¹⁷ Devido à dificuldade em se formular reações isodémicas, as quais se combinem moléculas cujas entalpias de formação experimentais sejam disponíveis em bancos de dados termoquímicos, o emprego de reações *quasi*-isodésmicas pode ser realizado, porém, os resultados obtidos são menos exatos, quando comparado aos emprego de reações isodésmicas/homodésmicas.¹¹⁶

Tomando como exemplo a reação (5), pode-se obter as entalpias de formação para a molécula M, onde inicialmente o ΔH_{rx} é calculado através dos resultados obtidos pela aplicação dos modelos computacionais e, posteriormente, combinam-se os valores teóricos com os valores experimentais como descritos no esquema 6.

$$\Delta H_{rx} = [H_{fC}^{teorico} + H_{fD}^{teorico}] - [H_{fA}^{teorico} + H_{fM}^{teorico}]$$

$$\Delta H_{fM} = -\Delta H_{rx} - \Delta H_{fA}^{experimental} + \Delta H_{fC}^{experimental} + \Delta H_{fD}^{experimental}$$

Esquema 6. Proposta para reação isodémica utilizando resultados experimentais e teóricos pela reação (5).

Tabela 1 - Entalpia de formação experimental a 298,15 K, em kcal.mol⁻¹* para as moléculas envolvidas nas reações isodésmicas propostas.

Composto	$\Delta H_{\text{formação}}$
metano	-17,89
metil-amida	-56,96
metil-amina	-5,38
etano	-20,03
2-pirrolidinona	-47,18
amônia	-10,90
éter dimetílico	-44,00
etanal	-42,67
γ -butirolactona	-87,23
2-propanona	-52,22

*webbook.nist.gov/chemistry – Chase, M.W., Jr., *NIST-JANAF Thermochemical Tables, Fourth Edition*, J. Phys. Chem. Ref. Data, Monograph 9, 1998, 1-1951.⁶²

Para calcular a entalpia de formação da γ -butirolactona duas reações foram propostas: uma reação isodésmicas, (A), e uma reação homodésmica, (B). Reações homodésmicas pertencem a uma subclasse das reações isodésmicas, onde o caráter de cada ligação e hibridização de cada átomo envolvido é conservado.^{117,118} Ventura e Segovia propuseram em seus estudos um grande número de reações isodésmicas para um dado composto, com intuito de se conhecer aquela que fornecesse melhores resultados frente aos experimentais.¹¹⁰

Tabela 2 - Resultados obtidos para a entalpia da reação (A), ΔH_{rx} , (esquema 4) e entalpia de formação, ΔH_f , da γ -butirolactona, **L1** em kcal.mol⁻¹. $\Delta H_{rx}(\text{exp}) = 33,93$ kcal.mol⁻¹ e $\Delta H_f(\text{exp}) = -87,23$ kcal.mol⁻¹.

Modelo	ΔH_{rx}	$\Delta \Delta H_{rx}$	ΔH_f	$\Delta \Delta H_f$	Modelo	ΔH_{rx}	$\Delta \Delta H_{rx}$	ΔH_f	$\Delta \Delta H_f$
B3LYP/6-31G(d)	34,17	0,24	-87,90	-0,67	B3P86/6-31G(d)	35,74	1,81	-89,47	-2,24
B3LYP/6-31+G(d)	32,80	-1,13	-86,53	0,70	B3P86/6-31+G(d)	34,35	0,42	-88,08	-0,85
B3LYP/6-31G(d,p)	34,46	0,53	-88,18	-0,95	B3P86/6-31G(d,p)	36,08	2,15	-89,81	-2,58
B3LYP/6-31+G(d,p)	33,46	-0,47	-87,19	0,04	B3P86/6-31+G(d,p)	34,83	0,90	-88,55	-1,32
B3LYP/6-31++G(d,p)	33,36	-0,57	-87,09	0,14	B3P86/6-31++G(d,p)	34,74	0,81	-88,05	-0,82
B3LYP/6-311G(d,p)	34,66	0,73	-87,96	-0,73	B3P86/avg-cc-pVDZ	33,53	-0,40	-87,26	-0,03
B3LYP/6-311+G(d,p)	33,16	-0,53	-86,47	0,76	B3P86/avg-cc-pVTZ	35,11	1,18	-88,83	-1,61
B3LYP/6-311++G(d,p)	33,12	-0,56	-86,43	0,80	PW91PW91/6-31G(d)	35,68	1,75	-88,70	-1,47
B3LYP/avg-cc-pVDZ	32,07	-1,86	-85,80	1,43	PW91PW91/6-31+G(d)	34,38	0,45	-87,51	-0,28
mPW1PW91/6-31G(d)	35,68	1,75	-88,99	-1,50	PW91PW91/6-31G(d,p)	36,05	2,12	-89,05	-1,82
mPW1PW91/6-31+G(d)	34,38	0,45	-87,69	-1,76	PW91PW91/6-31+G(d,p)	34,90	0,97	-88,09	-0,87
mPW1PW91/6-31G(d,p)	36,05	2,12	-89,35	-0,46	PW91PW91/6-31++G(d,p)	34,80	0,87	-87,94	-0,71
mPW1PW91/6-31+G(d,p)	34,90	0,97	-88,21	-2,12	PW91PW91/avg-cc-pVDZ	33,60	-0,33	-86,47	-0,76
mPW1PW91/6-31++G(d)	34,80	0,87	-88,11	-0,98	PW91PW91/avg-cc-pVTZ	35,20	1,27	-88,44	-1,20
mPW1PW91/avg-cc-pVDZ	33,60	-0,33	-86,91	-0,88	B98/6-31G(d)	34,23	0,30	-87,54	0,31
mPW1PW91/avg-cc-pVTZ	35,20	1,27	-88,51	0,32	B98/6-31+G(d)	32,91	-1,02	-86,22	-1,01
PBE1PBE/6-31G(d)	35,60	1,67	-88,91	-1,28	B98/6-31G(d,p)	34,57	0,64	-87,88	0,65
PBE1PBE/6-31+G(d)	34,24	0,31	-87,55	-1,68	B98/6-31+G(d,p)	33,55	-0,37	-86,86	-0,37
PBE1PBE/6-31G(d,p)	35,94	2,01	-89,25	-0,32	B98/6-31++G(d,p)	33,46	-0,47	-86,77	-0,46
PBE1PBE/6-31+G(d,p)	34,91	0,98	-88,22	-2,02	MP2/6-31G(d)	38,12	4,19	-91,43	-1,21
PBE1PBE/6-31++G(d,p)	34,81	0,88	-88,12	-0,99	MP2/6-31+G(d)	36,26	2,33	-89,57	-4,20
PBE1PBE/6-31++G(d,p)	33,61	-0,32	-86,91	-0,89	MP2/6-31G(d,p)	37,17	3,24	-90,47	-2,34
PBE1PBE/avg-cc-pVDZ	35,09	1,16	-88,40	0,32	MP2/6-31+G(d,p)	35,64	1,71	-88,97	-3,24
G3	36,56	2,63	-89,87	-1,17	MP2/6-31++G(d,p)	35,34	1,41	-88,65	-1,74
G2	36,40	2,47	-90,13	-2,90	MP2/avg-cc-pVDZ	35,43	1,5	-88,73	-1,42
G2(MP2)	35,92	1,99	-89,65	-2,42	CBS-4	35,99	2,06	-89,72	-2,49
CBS-Q	36,95	3,02	-90,68	-3,45	CBS-QB3	35,73	1,80	-89,46	-2,23

Os resultados obtidos para os métodos DFT foram os mais precisos se comparados aos modelos químicos compostos, uma vez que os resultados descritos tiveram um erro menor que 1,0 kcal.mol⁻¹, tabelas 2 e 3. O emprego de funções difusas aumenta a exatidão para os métodos B3LYP e B3P86, pois os resultados obtidos pelas bases 6-31G(d) e 6-31G(d,p) são maiores que aqueles obtidos para os conjuntos de funções de base 6-31+G(d,p) e 6-31++G(d,p). O mesmo comportamento foi observado para os métodos PW91PW91 e *m*PW1PW91. Assim, de maneira geral, dentre os métodos DFT empregados, os valores de entalpias de formação mais exatos foram obtidos com o uso do B3LYP, independente dos conjuntos de funções de base empregados.

Os modelos químicos G3, G2, G2(MP2) e CBS-Q revelaram erros absolutos acima de 2 kcal.mol⁻¹. Embora esses modelos compostos tenham sido desenvolvidos

para a obtenção de grandezas termoquímicas com alta exatidão, os erros podem ser atribuídos ao cálculo das frequências vibracionais, que para tais modelos emprega-se HF/6-31G(d).^{71,78}

Em primeira instância os erros obtidos pelos modelos Gn podem ser comparados com aqueles obtidos por MP2, uma vez que, os modelos químicos utilizam esse método em uma de suas etapas de otimização.^{71,78}

Tabela 3 - Resultados obtidos para a entalpia da reação (B), ΔH_{rx} , esquema 4, entalpia de formação da γ -butirolactona, ΔH_f , e erro, em kcal.mol⁻¹. O ΔH_{rx} (exp) = 24,64 kcal.mol⁻¹.

Modelo	ΔH_{rx}	$\Delta\Delta H_{rx}$	ΔH_f	$\Delta\Delta H_f$	Modelo	ΔH_{rx}	$\Delta\Delta H_{rx}$	ΔH_f	$\Delta\Delta H_f$
B3LYP/6-31G(d)	25,14	0,50	-87,73	0,50	B3P86/6-31G(d)	26,37	1,73	-88,96	1,30
B3LYP/6-31+G(d)	23,23	-1,41	-85,82	1,41	B3P86/6-31+G(d)	24,40	-0,24	-86,99	-0,24
B3LYP/6-31G(d,p)	25,27	0,63	-87,88	0,65	B3P86/6-31G(d,p)	26,53	1,89	-89,12	1,89
B3LYP/6-31+G(d,p)	25,17	0,53	-87,78	0,55	B3P86/6-31+G(d,p)	24,69	0,05	-87,29	0,06
B3LYP/6-31++G(d,p)	23,60	-1,04	-86,19	-1,04	B3P86/6-31++G(d,p)	24,66	0,02	-87,23	0,02
B3LYP/6-311G(d,p)	25,54	0,60	-88,13	0,90	B3P86/ <i>aug-cc-pVDZ</i>	23,79	-0,85	-86,38	0,85
B3LYP/6-311+G(d,p)	23,60	-1,34	-86,19	-1,04	PW91PW91/6-31G(d)	26,09	1,45	-88,68	1,45
B3LYP/ <i>aug-cc-pVDZ</i>	22,71	-1,93	-85,30	-1,93	PW91PW91/6-31+G(d)	29,10	4,46	-91,69	4,46
B3LYP/ <i>aug-cc-pVTZ</i>	24,62	-0,02	-87,21	-0,02	PW91PW91/6-31G(d,p)	30,96	6,32	-93,55	6,32
mPW1PW91/6-31G(d)	26,40	1,76	-88,99	1,76	PW91PW91/6-31+G(d,p)	24,63	-0,01	-87,21	-0,02
mPW1PW91/6-31+G(d)	24,51	-0,13	-87,10	-0,13	PW91PW91/6-31++G(d,p)	24,56	-0,08	-87,15	-0,08
mPW1PW91/6-31G(d,p)	26,58	1,94	-89,17	1,94	PW91PW91/ <i>aug-cc-pVDZ</i>	23,54	-1,1	-86,11	1,12
mPW1PW91/6-31+G(d,p)	24,83	0,19	-87,42	0,19	PW91PW91/ <i>aug-cc-pVTZ</i>	25,31	0,67	-87,88	0,65
mPW1PW91/6-31++G(d)	24,79	0,15	-87,38	0,15	B98/6-31G(d)	25,19	0,55	-87,78	0,55
mPW1PW91/ <i>aug-cc-pVDZ</i>	24,55	-0,09	-87,14	-0,09	B98/6-31+G(d)	23,29	-1,35	-85,88	1,35
mPW1PW91/ <i>aug-cc-pVTZ</i>	25,90	1,26	-88,49	1,26	B98/6-31G(d,p)	25,36	0,72	-87,95	0,72
PBE1PBE/6-31G(d)	26,20	1,56	-88,79	1,56	B98/6-31+G(d,p)	23,72	-0,92	-86,31	0,92
PBE1PBE/6-31+G(d)	24,28	-0,36	-86,87	0,36	B98/6-31++G(d,p)	23,67	-0,97	-86,26	0,97
PBE1PBE/6-31G(d,p)	26,36	1,72	-88,95	1,72	B98/ <i>aug-cc-pVDZ</i>	24,03	-0,61	-86,61	0,62
PBE1PBE/6-31+G(d,p)	24,69	0,05	-87,28	0,05	B98/ <i>aug-cc-pVTZ</i>	24,80	0,16	-87,39	0,16
PBE1PBE/6-31++G(d,p)	24,65	0,01	-87,24	0,01	MP2/6-31G(d)	28,23	3,59	-90,82	3,59
PBE1PBE/ <i>aug-cc-pVDZ</i>	24,38	-0,26	-86,97	0,26	MP2/6-31+G(d)	25,53	0,89	-88,13	0,90
PBE1PBE/ <i>aug-cc-pVTZ</i>	25,64	1,00	-88,23	1,00	MP2/6-31G(d,p)	27,64	3,00	-90,23	3,00
G3	26,65	2,01	-89,24	2,01	MP2/6-31+G(d,p)	25,24	0,60	-87,83	0,60
G2	26,37	1,73	-88,96	1,73	MP2/6-31++G(d,p)	24,99	0,35	-87,58	0,35
G2(MP2)	26,00	1,36	-88,59	1,36	MP2/ <i>aug-cc-pVDZ</i>	25,69	1,05	-88,29	1,09
CBS-Q	26,53	1,89	-89,12	1,89	CBS-Q	26,17	1,53	-88,76	1,53

Quando comparados os erros para a entalpia da reação homodesmótica, $\Delta\Delta H_{rx}$, nota-se que tais erros possuem mesma magnitude dos erros obtidos para a entalpia de formação da molécula, ΔH_f . Assim, para moléculas que não possuíssem valores de entalpia de formação bem definidos experimentalmente, tais valores poderiam ser estimados levando em consideração a magnitude dos erros para a entalpia da reação

homodésmica proposta. Os modelos B3P86/6-31++G(d,p), B3P86/6-31+G(d,p), PBE1PBE1/6-31+G(d,p) e PBE1PBE1/6-31++G(d,p) forão os de maior exatidão. Os maiores erros em relação aos valores experimentais devem-se à aplicação de funções de base sem funções difusas para ambos os métodos DFT e MP2. Semelhante ao caso da reação (A), para a reação (B) o método B3LYP também resultou em valores próximos ao experimental, onde os conjuntos de funções de base 6-31+G(d,p) e *aug-cc-pVTZ* conduziram a valores $\Delta\Delta H_f$ de aproximadamente 0,50 e 0,02 kcal.mol⁻¹, respectivamente.

A dependência do conjunto de funções de base nos erros obtidos pelos métodos DFT foi examinada em artigos recentemente publicados.¹¹⁹⁻¹²³ Assim, com o intuito de se compreender a influência de conjunto de funções de base com triplo zeta de valência, o conjunto 6-311 foi empregado nos cálculo com B3LYP. Os resultados obtidos para as entalpias de formação são menos exatos que aqueles obtidos pelo conjunto de funções de base 6-31. Estes resultados podem ser examinados nas tabelas 2 e 3, e no artigo publicado por Vessecchi e Galembeck.¹¹⁹

Com base nos resultados descritos na tabela 4, as entalpias de formação da 2-pirrolidinona foram melhores descritos pelos modelos: MP2/6-31G(d,p), MP2/6-31G(d), B3P86/6-31++G(d,p), PW91PW91/*aug-cc-pVTZ*, *mPW1PW91/aug-cc-pVTZ*, G2 e G2(MP2). Todos estes modelos forneceram resultados com erros absolutos menores que 1 kcal.mol⁻¹ em relação ao valor experimental. A dispersão dos resultados obtidos pode estar relacionada à escolha da reação isodésmica para o cálculo da entalpia de formação para a 2-pirrolidinona. Assim, a geometria otimizada com o método MP2 foi importante para a obtenção das entalpias de formação para a 2-pirrolidinona, uma vez que estas são empregadas em G2 e G2(MP2).

Tabela 4 - Resultados obtidos para a entalpia da reação isodésmica (C), ΔH_{rx} , entalpia de formação da 2-pirrolidinona e erro absoluto em kcal.mol⁻¹, esquema 4. Valor experimental, $\Delta H_f = -47,18$ kcal.mol⁻¹.⁶²

Modelo	ΔH_{rx}	$\Delta\Delta H_{rx}$	ΔH_f	$\Delta\Delta H_f$	Modelo	ΔH_{rx}	$\Delta\Delta H_{rx}$	ΔH_f	$\Delta\Delta H_f$
B3LYP/6-31G(d)	6,18	-3,26	-43,92	-3,26	B3P86/6-31G(d)	6,68	-2,76	-44,42	-2,76
B3LYP/6-31+G(d)	7,23	-2,21	-44,97	-2,21	B3P86/6-31+G(d)	7,65	-1,79	-45,40	-1,78
B3LYP/6-31G(d,p)	6,25	-3,19	-43,99	-3,19	B3P86/6-31G(d,p)	7,41	-2,03	-45,15	-2,02
B3LYP/6-31+G(d,p)	7,55	-1,89	-45,29	-1,89	B3P86/6-31+G(d,p)	7,84	-1,60	-45,58	-1,59
B3LYP/6-31++G(d,p)	7,48	-1,96	-45,22	-1,95	B3P86/6-31++G(d,p)	8,73	-0,71	-46,47	0,71
B3LYP/aug-cc-pVDZ	7,18	-2,26	-44,92	-2,26	B3P86/aug-cc-pVDZ	7,68	-1,76	-45,42	-1,76
B3LYP/aug-cc-pVTZ	7,87	-1,57	-45,61	-1,57	B3P86/aug-cc-pVTZ	8,52	-0,92	-46,16	-1,02
mPW1PW91/6-31G(d)	6,64	-2,80	-44,38	-2,80	PW91PW91/6-31G(d)	6,21	-3,23	-43,95	-3,22
mPW1PW91/6-31+G(d)	7,70	-1,74	-45,44	-1,74	PW91PW91/6-31+G(d)	7,46	-1,98	-45,20	-1,98
mPW1PW91/6-31G(d,p)	7,39	-2,05	-45,13	-2,05	PW91PW91/6-31G(d,p)	6,36	-3,08	-44,11	-3,07
mPW1PW91/6-31+G(d,p)	7,93	-1,51	-45,67	-1,51	PW91PW91/6-31+G(d,p)	7,74	-1,70	-45,49	-1,69
mPW1PW91/6-31++G(d,p)	7,90	-1,54	-45,64	-1,54	PW91PW91/6-31++G(d,p)	7,66	-1,78	-45,40	-1,78
mPW1PW91/aug-cc-pVDZ	7,74	-1,70	-45,48	-1,70	PW91PW91/aug-cc-pVDZ	7,39	-2,05	-45,14	-2,04
mPW1PW91/aug-cc-pVTZ	8,55	-0,89	-46,29	0,89	PW91PW91/aug-cc-pVTZ	9,18	-0,26	-46,92	-0,26
PBE1PBE/6-31G(d)	7,10	-2,34	-44,17	-3,08	B98/6-31G(d)	7,28	-2,16	-45,02	2,16
PBE1PBE/6-31+G(d)	7,45	-1,99	-45,19	-1,99	B98/6-31+G(d)	7,59	-1,85	-45,33	1,85
PBE1PBE/6-31G(d,p)	7,16	-2,28	-44,90	-2,28	B98/6-31G(d,p)	7,42	-2,02	-45,16	2,02
PBE1PBE/6-31+G(d,p)	7,80	-1,64	-45,54	-1,64	B98/6-31+G(d,p)	7,91	-1,53	-45,65	1,53
PBE1PBE/6-31++G(d,p)	7,77	-1,67	-45,51	-1,67	B98/6-31++G(d,p)	7,88	-1,56	-45,62	1,56
PBE1PBE/6-31+G(d,p)	7,60	-1,84	-45,34	-1,84	MP2/6-31G(d)	10,30	0,86	-48,05	0,87
PBE1PBE/6-31++G(d,p)	7,10	-2,34	-44,17	-3,08	MP2/6-31+G(d)	10,52	1,08	-48,26	1,08
G3	10,60	1,16	-48,34	1,16	MP2/6-31G(d,p)	9,51	0,07	-47,25	0,08
G2	10,40	0,96	-48,15	-0,97	MP2/6-31+G(d,p)	10,98	1,54	-48,72	1,54
G2(MP2)	10,28	0,84	-48,02	-0,84	MP2/6-31++G(d,p)	10,98	1,54	-48,72	1,54
CBS-Q	10,96	1,52	-48,70	-1,52	MP2/6-31+G(d,p)	11,16	1,72	-48,90	1,72
CBS-QB3	14,46	5,02	-52,20	-5,02	MP2/6-31+G(d,p)	10,62	1,18	-48,36	-1,18

I-3.2. Afinidade protônica (AP) e basicidade em fase gasosa (GB) para γ -butirolactona

Os modelos B3P86, B3LYP e PW91PW91 foram aqueles que forneceram valores para a AP da γ -butirolactona com menores erros, quando comparado aos valores experimentais. Os conjuntos de funções de base 6-31+G(d,p) e 6-31++G(d,p) são aqueles que fornecem resultados mais próximos aos valores experimentais (tabela 5). Os resultados menos satisfatórios foram obtidos quando o conjunto de funções de base 6-31G(d,p) foi empregado, independente do método químico-quântico aplicado. O emprego de funções difusas fornece melhores resultados para os métodos DFT quando acompanhadas de funções de polarização para todos os átomos, incluindo os átomos de hidrogênio. Quando funções de base difusas foram utilizadas apenas para os átomos diferentes dos de hidrogênios, as grandezas termoquímicas obtidas foram subestimadas com relação ao valor experimental, como pode ser observado pela análise do gráfico da

figura 2 e pela tabela 5. Em se tratando dos modelos compostos, os modelos G2 e G2(MP2) foram os mais exatos quando comparado aos valores experimentais, onde os erros obtidos foram -0,51 e -0,30 kcal.mol⁻¹, respectivamente (tabela 5).

Tabela 5 - Afinidade protônica, AP, para a γ -butirolactona, e erros com relação ao experimental, ΔAP , em kcal.mol⁻¹, a 298 K e 1 atm, H_{298} absoluta em Hartree, ($AP_{\text{exp}} = 200,8$ kcal.mol⁻¹).^{61,62}

Model	H_{298} neutra	H_{298} protonada	AP (kcal.mol ⁻¹)	ΔAP (kcal.mol ⁻¹)
B3LYP/6-31G(d)	-306,387465	-306,708062	202,66	1,86
B3LYP/6-31+G(d,p)	-306,409660	-306,728011	201,25	0,45
B3LYP/6-31++G(d,p)	-306,409756	-306,728136	201,27	0,47
B3LYP/ <i>aug-cc-pVDZ</i>	-306,431324	-306,749583	201,19	0,39
B3P86/6-31G(d)	-307,215017	-307,535231	202,42	1,62
B3P86/6-31+G(d,p)	-307,233537	-307,553325	202,15	1,35
B3P86/6-31++G(d,p)	-307,233630	-307,553462	202,18	1,38
B3P86/ <i>aug-cc-pVDZ</i>	-307,257930	-307,577934	202,29	1,49
PBE1PBE/6-31G(d)	-306,046030	-306,365702	202,08	1,28
PBE1PBE/6-31+G(d,p)	-306,065197	-306,384521	201,86	1,06
PBE1PBE/6-31++G(d,p)	-306,065295	-306,384661	201,89	1,09
PBE1PBE/ <i>aug-cc-pVDZ</i>	-306,090350	-306,600118	202,35	1,55
PW91PW91/6-31+G(d,p)	-306,303775	-306,620091	199,97	-0,83
PW91PW91/6-31++G(d,p)	-306,303896	-306,620243	199,99	-0,81
MP2/6-31G(d,p)	-305,505988	-305,827412	203,18	2,38
MP2/6-31+G(d,p)	-305,524348	-305,838072	198,34	-2,45
MP2/6-31++G(d,p)	-305,525135	-305,838950	198,40	-2,40
<i>m</i> PW1PW91/6-31+G(d,p)	-306,331186	-306,651597	202,54	1,74
<i>m</i> PW1PW91/6-31++G(d,p)	-306,331287	-306,651743	202,57	1,77
G2	-305,995758	-306,312573	200,28	-0,51
G2(MP2)	-305,988283	-306,305440	200,50	-0,30
CBS-Q	-306,006712	-306,322617	199,71	-1,09
G1	-305,992515	-306,307878	199,37	-1,43
CBS-QB3	-306,009009	-306,324592	199,51	-1,29
B98/6-31+G(d)	-306,283612	-306,598717	199,21	-1,59
B98/6-31+G(d,p)	-306,291404	-306,612307	202,85	2,05
B98/6-31++G(d,p)	-306,291499	-306,612437	202,87	2,07
B98/ <i>aug-cc-pVDZ</i>	-306,316625	-306,637506	202,84	2,04

Figura 2. Gráfico do erro entre os valores experimentais da AP e calculados pelos modelos químico-quânticos.

O funcional B3LYP forneceu valores mais exatos para a AP da γ -butirolactona quando os conjuntos de funções de bases 6-31+G(d,p); 6-31++G(d,p) e *aug-cc-pVDZ* foram utilizadas. Inúmeros trabalhos têm demonstrado a aplicabilidade e eficiência do método no cálculo de grandezas termoquímicas em fase gasosa. Em alguns casos, o modelo B3LYP é mais exato que os modelos compostos G2 e G2(MP2). Assim, nossos resultados estão em concordância com estes estudos prévios.^{124,125} Um exemplo, é a obtenção da basicidade e acidez para etil-, vinil- e etinilarsinos, onde comparou-se o método B3LYP como o modelo G2, os autores concluíram que a eficiência do método B3LYP está em aceitação com os valores experimentais.¹²⁶

Da mesma forma, Burk e colaboradores testaram o funcional B3LYP empregando vários conjuntos de funções de base, e os resultados mais exatos para valores de acidez e basicidade foram obtidos quando conjunto de funções de base com

funções de polarização e funções difusas foram empregadas,¹²⁷ o que está em aceitação com os resultados obtidos (tabela 5 e figura 2). A não utilização de funções difusas implica em valores superestimados para AP, quando métodos DFT são empregados. Em contraste a estes resultados, os modelos compostos subestimam os valores de AP para a γ -butirolactona (tabela 5 e figura 2).

Os valores de GB calculados para a γ -butirolactona estão apresentados na tabela 6. Novamente, os modelos B3LYP/6-31+G(d,p), B3LYP/6-31++G(d,p), B3LYP/*aug-cc-pVDZ*, G2, and G2(MP2) forneceram os melhores resultados. Todos os métodos DFTs empregando a função de base 6-31G(d,p) superestimam os valores de GB, como pode ser observado pela análise do gráfico da figura 3.

Tabela 6 - Basicidade em fase gasosa, GB, para a γ -butirolactona (esquema 5), e erros com relação ao experimental, Δ GB, em kcal.mol⁻¹, a 298 K e 1 atm, (GB_{exp} = 193,10 kcal.mol⁻¹). G₂₉₈ absoluta em Hartree.

Modelo	G ₂₉₈ (neutra)	Gprotonada	GB	Δ GB
B3LYP/6-31+G(d,p)	-306,444417	-306,763122	193,71	0,61
B3LYP/6-31++G(d,p)	-306,444517	-306,763254	193,73	0,63
B3LYP/ <i>aug-cc-pVDZ</i>	-306,466133	-306,784763	193,66	0,56
B3P86/6-31G(d)	-307,249670	-307,570236	194,88	1,78
B3P86/6-31+G(d,p)	-307,268225	-307,588346	194,60	1,50
B3P86/6-31++G(d,p)	-307,268323	-307,588490	194,63	1,53
B3P86/ <i>aug-cc-pVDZ</i>	-307,292667	-307,613003	194,73	1,63
PBE1PBE/6-31+G(d,p)	-306,099837	-306,419484	194,30	1,20
PBE1PBE/6-31++G(d,p)	-306,099941	-306,419632	194,33	1,23
PW91PW91/6-31+G(d,p)	-306,338663	-306,655322	192,43	-0,67
PW91PW91/6-31++G(d,p)	-306,338788	-306,655484	192,45	-0,65
PW91PW91/ <i>aug-cc-pVDZ</i>	-306,362782	-306,679405	192,40	-0,69
mPW1PW91/6-31+G(d)	-306,357946	-306,672763	191,27	-1,83
mPW1PW91/6-31+G(d,p)	-306,365831	-306,686569	194,99	1,89
mPW1PW91/6-31++G(d,p)	-306,365937	-306,686723	195,02	1,92
mPW1PW91/ <i>aug-cc-pVDZ</i>	-306,391206	-306,712110	195,09	1,99
G1	-306,027458	-306,343242	191,88	-1,22
G2	-306,030701	-306,347936	192,79	-0,31
G2(MP2)	-306,023227	-306,340804	193,00	-0,10
CBS-Q	-306,041499	-306,357788	192,19	-0,90
CBS-4	-306,094830	-306,409527	191,20	-1,90
CBS-QB3	-306,043790	-306,359709	191,96	-1,14
B98/6-31+G(d)	-306,318364	-306,633821	191,67	-1,43
B98/6-31+G(d,p)	-306,326167	-306,647419	195,31	2,21

Figura 3. Gráfico do erro entre os valores experimentais da GB e calculados pelos modelos químico-quânticos.

Com o intuito de se compreender o efeito de funções de base com zeta triplo de valência com a adição de funções de polarização e difusas na obtenção dos parâmetros termoquímicos de interesse, aplicou-se o método B3LYP com as funções de base 6-311G e com aquelas desenvolvidas por Dunning, *aug-cc-pVTZ*. O comportamento observado para a 6-311G é similar aquele observado para o conjunto de funções de bases 6-31, como pode ser observado pela análise da tabela 7. Com relação aos modelos B3LYP/6-311+G(d,p), B3LYP/6-311++G(d,p) e B3LYP/*aug-cc-pVTZ*, todos os resultados são muito próximos.

Tabela 7 - Basicidade em fase gasosa, GB, afinidade protônica, AP, para a γ -butirolactona, e diferença em relação aos valores experimentais, Δ GB e Δ PA, em kcal.mol⁻¹, a 298 K e 1 atm, (AP_{exp} = 200,80 kcal.mol⁻¹; GB_{exp} = 193,10 kcal.mol⁻¹). Entalpias absolutas, H, e Energias de Gibbs absolutas, G, em Hartree.

Modelo	H _{neutra}	H _{protonada}	G _{neutra}	G _{protonada}	AP	Δ AP	GB	Δ GB
B3LYP/6-311G(d)	-306,470838	-306,779996	-306,499450	-306,815027	195,48	5,32	191,75	1,35
B3LYP/6-311+G(d)	-306,472795	-306,783591	-306,507527	-306,818667	196,51	4,29	188,96	4,14
B3LYP/6-311G(d,p)	-306,473019	-306,794628	-306,507731	-306,829680	203,30	-2,49	195,74	-2,65
B3LYP/6-311+G(d,p)	-306,480857	-306,797999	-306,515596	-306,833080	200,49	0,31	192,94	0,16
B3LYP/6-311++G(d,p)	-306,480953	-306,798150	-306,515695	-306,833247	200,52	0,28	192,99	0,11

Mesmo que os fatores de escalonamento sejam recomendados para o cálculo das frequências vibracionais e energias de ponto-zero, ZPE, nossos resultados indicaram que o uso desses fatores sempre conduziu a valores distantes dos experimentais. Assim, os erros obtidos pelos modelos CBS podem ser atribuídos ao uso desses fatores, uma vez que este modelo composto os emprega. Outro teste foi se considerar as frequências anarmônicas. Contudo, o aumento do custo computacional foi relevante, além de reduzir as entalpias de protonação de aproximadamente 1,0 kcal.mol⁻¹. Assim, de maneira geral essa contribuição foi nula, pelo cancelamento dessa contribuição nas equações isodésmicas. Isso encontra-se em concordância com os resultados descritos por De Yonker e colaboradores.¹²⁸

Os fatores de escalonamento são propostos para um determinado método e conjunto de funções de bases, assim se o método não descreve o sistema estudado de maneira satisfatória, dificilmente incrementar os cálculos de frequência vibracional resulta em alguma melhoria nos resultados. Por esses aspectos, alguns pesquisadores defendem a idéia de que os fatores de escalonamento devem ser direcionados para um grupo específico de moléculas.¹²⁶⁻¹²⁸

Em continuidade aos estudos com derivados lactônicos, a AP e GB foram obtidas para oito derivados da γ -butirolactona, com o modelo B3LYP/6-31+G(d,p). O estudo do mecanismo de fragmentação para tais derivados foi embasado em termos das energias de Gibbs e entalpias para as reações propostas. Tais resultados foram obtidos em colaboração com outros grupos de pesquisa. Assim, estes não são apresentados nesse capítulo, sendo disponibilizados no Apêndice A.

I-4. Conclusões

Os valores das entalpias de formação para a γ -butirolactona obtidos através da reação isodésmica (A) foram mais precisos quando se empregaram os funcionais B3LYP, PW91PW91, PBE1PBE1 e B98, se comparados aos modelos compostos G2, G2MP2 e CBS-Q. Para a reação homodesmótica (B), os funcionais também resultaram em valores mais precisos, onde os erros absolutos foram menores que $0,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ quando utilizamos o conjunto de funções de base 6-31+G(d,p). Para a 2-pirrolidinona, os valores da entalpia de formação, obtidos pela reação isodésmica (C) possuem menor erro absoluto em relação ao valor experimental $(-47,17 \pm 0,73 \text{ kcal.mol}^{-1})^{62}$ para os modelos MP2/6-31G(d,p) e PW91PW91/*aug-cc-PVTZ*, com 0,08 e $-0,26 \text{ kcal.mol}^{-1}$, respectivamente.

No tocante aos valores da afinidade protônica e basicidade em fase gasosa para a γ -butirolactona, para a primeira grandeza os modelos B3LYP/6-31+G(d,p), B3LYP/6-31++G(d,p) e B3LYP/*aug-cc-pVDZ*, foram mais satisfatórios, com erro absoluto de 0,45, 0,47 e 0,39, respectivamente; embora os modelos químicos G2, G2(MP2) também resultem em valores próximos aos experimentais, $-0,51$ e $-0,30 \text{ kcal.mol}^{-1}$ respectivamente, para esta grandeza. Ainda com relação aos resultados obtidos para a

afinidade protônica, os valores obtidos para o conjunto de funções de base 6-31G(d,p) foram superestimados, contribuindo, assim, para o aumento no erro médio absoluto.

A basicidade em fase gasosa é subestimada pelo conjunto de funções de base 6-31+G(d), independentemente do método utilizado.

A divergência entre os resultados obtidos pelos vários métodos empregados no cálculo das grandezas termoquímicas, permite se concluir que existe uma necessidade em se testar cada modelo para uma dada classe de compostos e de propriedades.

Capítulo II – Compostos quinonóides: 1,4-benzoquinona; 1,4-naftoquinona e derivados

II-1. Introdução

II-1.1. Quinonas e Naftoquinonas

As quinonas pertencem a uma classe de produtos naturais que desempenham função primordial na cadeia transportadora de elétrons e estão presentes na maioria dos seres vivos, onde mediam processos de respiração e/ou fotossíntese.^{129,130} O interesse por novas moléculas derivadas desta classe está relacionado ao fato de que apresentam as mais variadas atividades biológicas.^{131,132} A redução das quinonas aos seus radicais, é o ponto relevante de sua atividade, pois estes ânions radicais ao reagirem ainda na mitocôndria, são responsáveis pela sua toxicidade.¹³¹⁻¹³³

Historicamente, as quinonas tiveram seu primeiro destaque pelo uso como corantes e na medicina popular. Com valor econômico, é citado o uso de preparações de raízes de *Rubia tinctorum* (Madder), que possui uma significativa quantidade de alizarina (figura 4-A), bem como, pastas produzidas a partir de folhas de *Lawsonia inermis* (Henna), figura 4-B, que desde a antiguidade são utilizadas como corantes em cosméticos e têxteis.^{130,134}

Figura 4. Estrutura das principais quinonas naturais utilizadas desde a antiguidade.

Em relação ao uso medicinal destacam-se a plumbagina (figura 4-C) e o Lapachol (figura 4-D). A pumblagina, extraída de espécies *Plumbago*, é utilizada tradicionalmente na medicina popular na Índia, no tratamento de males do estômago.¹³⁴ Representando os produtos naturais latino-americanos dessa classe, temos o lapachol.

Essa quinona é encontrada em várias espécies das famílias Bignoniaceae, Verbenaceae e Proteaceae,¹³⁵ tendo sido mencionado pela primeira vez em 1858.^{136,137} Sua extração da serragem da madeira de várias espécies de ipês (*Tabebuia* sp) é fácil e apresenta bom rendimento,¹³⁸ sendo utilizado no tratamento de certos tipos de câncer (medicamento fabricado pelo Laboratório Farmacêutico do Estado de Pernambuco - LAFEP).¹³⁷ Nos últimos anos, novas naftoquinonas vêm sendo sintetizadas, devido à busca por substâncias com estruturas semelhantes à do lapachol.^{131-133,140}

Assim, o grande interesse em se conhecer a química das quinonas vem crescendo ao longo dos anos e estudos associados a avaliações biológicas levaram a caracterização de várias atividades como moluscocida, tripanocida, anticancerígena, cercaricida e anti-malária.¹⁴⁰⁻¹⁵⁰ A correlação entre parâmetros eletroquímicos, bioquímicos e clínicos têm sido investigados para o desenvolvimento de estratégias redox-terapêuticas.¹³³ O estudo do comportamento redox de 1,4-naftoquinonas vem sendo aplicado para se compreender o mecanismo de ação dessas moléculas, cujas atividades biológicas descritas são dependentes de sua redução.¹³¹⁻¹³³

Os trabalhos pioneiros desenvolvidos com derivados quinonóides revelaram que a presença de heteroátomos nas posições C(2) e C(3) do anel quinonóide aumentam significativamente as atividades biológicas, uma vez que os substituintes desempenham papel fundamental na reatividade do sistema quinonóide frente à sua redução.¹⁵¹ Um considerável número de 1,4-naftoquinonas contendo substituintes como aminas, amidas e outros derivados têm sido associados ao aumento nas atividades biológicas descritas.¹⁵² Sabendo-se então que a presença de heteroátomos pode favorecer a atividade biológica de compostos quinonóides, a síntese por novos derivados tornou-se promissora, e alguns grupos de pesquisa têm devotado um grande interesse na obtenção

de diferentes derivados da 1,4-naftoquinona.¹⁵³ Moléculas como os derivados da 2-acilamina-1,4-naftoquinona foram obtidas pelo Prof. Dr. José Norberto Callegari Lopes,¹⁵⁴ seguindo o método proposto por Fieser & Fieser.^{141,142,154,155} Esta síntese foi realizada partindo-se do 1-naftol, tendo como intermediários o 2,4-dinitro-1-naftol (amarelo de *Martius*), o 2,4-diamino-1-naftol e o dicloridrato de 2,4-diamino-1-naftol, esquema 7. Posteriormente, esses intermediários foram substituídos na posição 2, de acordo com o radical a ser introduzido.¹⁵⁶ Esses substituintes podem ser cadeias alquílicas ou aromáticas, ou também outros grupos funcionais, como por exemplo, carboxilatos^{155,157,158}

Esquema 7. Rota sintética dos derivados da 2-acilamina-1,4-naftoquinona.¹⁵⁷

As substâncias sintetizadas (**Q3-Q7**) demonstraram atividade larvica para *Aedes aegypti* e moluscicida para *Biomphalaria glabrata*,^{157,158} sendo suas estruturas apresentadas na figura 5. Mais recentemente, estas moléculas emergiram como protótipos no tratamento de células tumorais, como demonstrado no recente trabalho realizado pelo grupo de Costa-Lotufo e colaboradores.¹⁵⁹

Figura 5. Estruturas dos derivados quinonóides. 1,4-benzoquinona, **Q1**; 1,4-naftoquinona, **Q2**; 2-acetilamina-1,4-naftoquinona, **Q3**; 2-propionilamina-1,4-naftoquinona, **Q4**; 2-butilamina-1,4-naftoquinona, **Q5**; 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona, **Q6**; 2-succinilamina-1,4-naftoquinona, **Q7**; e lapachol, **Q8**.

Reações químicas relacionadas com o potencial redox podem ocorrer em moléculas estudadas pela ionização por *electrospray* acoplada a espectrometria de massas.⁶ Neste sentido, o estudo de moléculas com potenciais redox conhecidos pode revelar novos parâmetros envolvidos no processo de ionização por *electrospray*.

O interesse em se estudar moléculas com sistema redox comportado é tema atual e está em desenvolvimento através de projetos que visam relacionar as mais diversas áreas da química, podendo cita o Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia de Processos Redox em Biomedicina, Redoxoma, visando compreender a reatividade química dentre outros objetivos.¹⁶⁰

Em meados do século XX, Thomson alertava sobre a dificuldade na identificação de compostos quinonóides, devido às propriedades físico-químicas dessas moléculas.¹³⁰

Recentemente, alguns métodos espectrométricos têm sido aplicados à análise de quinonas, podendo citar, ionização por elétrons (IE-EM),¹⁶¹ matriz assistida com dessorção/ionização a laser MALDI-TOF,¹⁶² ionização química à pressão atmosférica (APCI),¹⁶³ fotoionização (PIMS)^{164,165} e ionização por *electrospray*.⁴⁹ O mecanismo de fragmentação de cátions radicais de quinonas é conhecido por apresentar perdas consecutivas de monóxido de carbono, CO.¹⁶⁶⁻¹⁶⁹ Além disso, o mecanismo de fragmentação de 1,4-naftoquinonas e antraquinonas substituídas também foram estabelecidos empregando-se IE-EM.¹⁶⁶⁻¹⁶⁹ Porém, os estudos empregando a ionização por *electrospray* e dissociação induzida por colisão sugerem que 1,4-naftoquinonas protonadas sofram rearranjos para a eliminação de seus substituintes, não sendo observado a eliminações de CO.⁴⁹

Assim, como objetivo principal deste capítulo, será abordado o estudo computacional e experimental de derivados da 1,4-naftoquinonas, figura 5, cujos estudos em fase gasosa através da ionização por *electrospray* acoplada à espectrometria de massas sejam de interesse a síntese e/ou a caracterização de novos compostos dessa classe. A correlação entre os processos de ionização por *electrospray* e valores de potencial redox foi explorada, sendo de extrema importância o conhecimento de grandezas termoquímicas para compreensão dos mecanismos de ionização/fragmentação em fase gasosa.

II-2. Materiais e Métodos

II-2.1. Métodos Computacionais empregados no estudo das 1,4-naftoquinonas

As otimizações das geometrias de todos os subsistemas foram realizadas nos programas Gaussian 98⁹⁶ e Gaussian 03⁹⁷ utilizando a teoria do funcional de densidade com o funcional híbrido B3LYP.^{98,99} Para os radicais empregou-se o método DFT

irrestrito, com o mesmo funcional (UB3LYP). Em todos os estudos, o conjunto de funções de bases empregadas foram 6-31+G(d,p),^{104,105} em virtude dos testes prévios desenvolvidos para se conhecer o melhor modelo para obtenção das grandezas de interesse. Para os ânions radicais, o quadrado do operador momento angular de spin $\langle S^2 \rangle$ foi computado como sendo aproximadamente 0.75, concluindo-se que a contaminação de spin foi muito pequena.¹⁷⁰

A opção “tight” foi utilizada na otimização de todas as geometrias, para se obter estruturas das moléculas neutras, cátions e ânions as quais fossem realmente mínimos na superfície de energia potencial, já que essa opção diminui de cem vezes os critérios de convergência das forças (força máxima = 0,000015 u. a.) e deslocamentos máximos (deslocamento máximo = 0,000060 u. a.) e dos desvios quadráticos médios dessas grandezas (RMS = 0,000010 u. a. e 0,000040 u. a., respectivamente). A natureza do ponto estacionário foi determinada com base nas frequências vibracionais harmônicas.

As cargas atômicas foram obtidas pelo método NPA (*Natural Population Analysis*),¹⁷¹ as quais são obtidas a partir da densidade eletrônica.

A análise da densidade de spin foi realizada para os ânions radicais ($M^{\bullet-}$) e cátions radicais ($M^{\bullet+}$) através da análise populacional de Mulliken,¹⁷² onde os resultados são compatíveis com aqueles obtidos por Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR).¹⁷³ Assim, é possível se prever a região da molécula aonde o elétron desemparelhado estará concentrado.

As afinidades protônicas, AP, basicidades em fase gasosa, GB, e acidez em fase gasosa, ΔG_{acidez} , foram obtidas de acordo com as equações de protonação/desprotonação das moléculas estudadas, equação (4), considerando a entalpia e energia de Gibbs para o próton. Em condições padrão, a entalpia e entropia do próton são $H(H^+) = 1,48$

kcal.mol^{-1} e $S(\text{H}^+) = 26,01 \text{ cal.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$, respectivamente. A energia de Gibbs para o próton será $G(\text{H}^+) = -6,28 \text{ kcal.mol}^{-1}$.¹⁰⁸

O cálculo da energia de ionização adiabática, EI, foi realizado através da diferença entre a energia do cátion radical e da energia da molécula neutra, considerando-se os valores da energia de ponto zero.⁵⁸ Para a obtenção dos valores da afinidade eletrônica, AE, considerou-se a diferença de energia entre o ânion radical e a molécula neutra.

O valor da entalpia de dissociação da ligação (BDE) foi computado de duas maneiras: envolvendo um ciclo termodinâmico¹⁷⁴ e através de uma reação isodésmica.¹⁷⁵

As densidades eletrônicas foram analisadas pelo método NBO (*Natural Bond Orbital*)¹⁷⁶ no programa NBO 5.0,¹⁷⁷ que se encontra interfaciado com o pacote de programas GAUSSIAN 98.⁹⁶

As interações atrativas foram analisadas através do método de orbitais naturais de ligação, NBOs,¹⁷⁶ e as interações repulsivas pelas análises NSA, (*Natural Steric Analysis*).¹⁷⁸ Para a visualização dos NBOs e NLMOs¹⁷⁸ (*Natural Localized Molecular Orbitals*) foi utilizado o programa Molekel 4.5¹⁷⁹ e para o desenho das estruturas químicas empregou-se os programas ChemCraft¹⁸⁰ e JMol 9.0¹⁸¹

As estruturas de ressonância foram obtidas através de cálculos NRT (*Natural Resonance Theory*),^{182,183} também com o uso do programa NBO 5.0. A teoria de ressonância natural realiza uma análise da densidade eletrônica molecular em termos de estruturas de ressonância e pesos além de determinar as ordens de ligação e valências, as quais se relacionam com os conceitos da teoria clássica de ressonância.^{182,183}

As modificações na aromaticidade foram avaliadas através do método HOMA, *Harmonic Oscillator Model of Aromaticity*,^{184,185} que utiliza os comprimentos de ligação entre átomos situados em um anel como critério para avaliação desse parâmetro. Esse índice utiliza os conceitos de comprimento de ligação ótimo, R_{opt} , ao invés de valores médios de comprimentos ou ordens de ligação. O HOMA permite separar dois termos que descrevem diferentes contribuições para o decréscimo da aromaticidade: (i) devido à alternância dos comprimentos de ligação, EN ¹⁸⁵ e (ii) devido ao aumento ou diminuição dos comprimentos de ligação com relação ao valor R_{opt} , GEO .¹⁸⁵

A análise topológica da densidade eletrônica, $\rho(r)$, foi realizada com a utilização da teoria AIM.¹⁸⁶⁻¹⁸⁹ A idéia central desta teoria é que a topologia da densidade eletrônica contém informações sobre a situação das ligações químicas, a qual pode ser elucidada através da análise matemática de $\rho(r)$. A análise de qualquer função escalar, como $\rho(r)$, consiste na determinação de pontos em que as primeiras derivadas da função, $\nabla\rho(r)$, são nulas. No caso da densidade eletrônica, estes pontos são denominados pontos críticos (CPs: Critical Points). De acordo com a teoria de Bader, a condição necessária e suficiente para dois átomos interagirem é a presença de um ponto crítico de ligação, BCP (Bond Critical Point), entre os mesmos. Além disso, os valores da densidade $\rho(r)$, do laplaciano $\nabla^2\rho(r)$ e da elipticidade (ϵ) em um BCP são utilizados para avaliar as variações da densidade eletrônica e a natureza da ligação química. Os cálculos foram efetuados utilizando-se o programa AIM2000.¹⁹⁰

Os mecanismos de fragmentação foram elucidados com base nas superfícies de energia de Gibbs relativas a 298 K, ΔG_{298} , e também nas entalpias relativas a 298 K, ΔH_{298} . Os produtos de cada reação de dissociação e seus respectivos estados de transição foram obtidos e a energia relativa ao íon precursor da via proposta. A

caracterização do estado de transição (TS) foi realizada pelo método desenvolvido por Schlegel e colaboradores, *Synchronous Transit Guided Quasi-Newton*, STQN, onde um TS com apenas uma frequência imaginária foi obtido.¹⁹¹ A conectividade entre o TS, o íon precursor e os íons produtos foi obtida através do algoritmo da coordenada intrínseca da reação (IRC).¹⁹²

II-2.2. Análises de Espectrometria de Massas

II-2.2.1. Preparação das amostras

Todos os compostos em questão (figura 6) foram recristalizados em acetona e solubilizados em acetonitrila:água (1:1) na concentração de 1 mg.ml⁻¹. As soluções foram sonicadas por meio minuto e diluídas de dez vezes em acetonitrila (grau HPLC).

Figura 6. Estruturas dos derivados quinonóides. 2-acetilamina-1,4-naftoquinona, **Q3**; 2-propionilamina-1,4-naftoquinona, **Q4**; 2-butirilamina-1,4-naftoquinona, **Q5**; 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona, **Q6**; 2-succinilamina-1,4-naftoquinona, **Q7**; e lapachol, **Q8**.

II-2.2.2. Ionização por *electrospray* e dissociação induzida por colisão

As análises foram realizadas em um aparelho Ultro-TOF-Q Bruker Daltonics equipado com uma fonte de ionização por *electrospray*. Todas as soluções foram

inseridas através de bomba de infusão com fluxo de $1 \mu\text{l}.\text{min}^{-1}$. Os espectros IES-EM foram obtidos operando o espectrômetro em modo positivo (energia de 3,5kV), para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas e lapachol (figura 6) para os íons $[\text{M}+\text{H}]^+$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ e $[\text{M}+\text{K}]^+$. Em modo negativo obtiveram-se os íons $[\text{M}-\text{H}]^-$ e os ânions radicais $\text{M}^{\bullet-}$.

A dissociação induzida por colisão (CID) foi realizada através da colisão com N_2 , variando-se a energia de colisão de 0 a 30 eV e os íons resultantes analisados em alta resolução pelo tempo de voo (TOF). Os gráficos da energia resolvida (E_{lab}) foram obtidos para se conhecer a influência da energia interna dos íons observados e suas intensidades nos espectros EM/EM.¹⁹³ A energia ótima para a fragmentação das moléculas protonadas e desprotonadas foi obtida como sendo 20 eV.

A partir destes resultados foram propostas as possíveis vias de fragmentação para as moléculas protonadas e desprotonadas. Em alguns experimentos, foi possível analisar a via de fragmentação do íon produto (pseudo EM/EM), assim, possibilitando compreender as vias mecânicas.

II-3. Resultados e Discussão

II-3.1. Entalpias de formação

II-3.1.1. Entalpias de formação para 1,4-benzoquinona e 1,4-naftoquinona

Inicialmente, a escolha pelo melhor método computacional para a obtenção das grandezas termoquímicas relacionadas à interpretação, seja do processo de ionização, seja da fragmentação induzida dessas moléculas, encorajou-nos a escolher duas moléculas cíclicas, as quais haviam sido analisadas por IES-EM/EM, fazendo assim, uma vasta procura pelo método mais exato na obtenção das grandezas termoquímicas de interesse.¹¹⁹ Posteriormente, os modelos que resultaram em valores mais exatos foram aplicados a outros sistemas, como derivados lactônicos, quinonóides, dentre outros. A

difficuldade em se obter experimentalmente a afinidade protônica e basicidade em fase gasosa para tais substâncias é o ponto chave para uma pesquisa mais detalhada e confiável na obtenção dos mesmos. Vários pesquisadores têm buscado, com auxílio da química computacional, desenvolver modelos eficientes que apresentem resultados mais precisos no cálculo de grandezas termoquímicas, tendo sido buscada uma precisão inferior a $1,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$.^{69,76-79}

No caso da 1,4-naftoquinona, foi proposta uma reação homosdésmica (esquema 8) para o cálculo da entalpia de formação. Os métodos que resultaram em maior exatidão nos estudos realizados com a γ -butirolactona foram novamente testados para a 1,4-naftoquinona, com intuito de se confirmar nossos resultados para aquele composto.

Assim, para 1,4-naftoquinona a entalpia de formação foi obtida através da reação homodesmótica abaixo, com base nos dados da tabela 8 e esquema 9.

Esquema 8. Reação isodesmótica para a 1,4-naftoquinona.

De maneira semelhante à realizada para a γ -butirolactona e 2-pirrolidinona, as entalpias de formação para a 1,4-naftoquinona foram obtidas e comparadas aos resultados experimentais, tabela 10, quando disponíveis em bancos de dados termoquímicos.⁶²

Tabela 8 - Entalpia de formação a 298 K, (kcal.mol⁻¹) para as moléculas envolvidas na reação homodesmótica da 1,4-naftoquinona.

Moléculas	ΔH_f
Benzeno	19,82
1,4-benzoquinona	-29,00
Eteno	12,54
1,4-naftoquinona	-23,30

*dados obtidos de webbook.nist.gov/chemistry

$$\Delta H_{\text{reação}}: \Delta H_f(\text{benzoquinona}) + \Delta H_f(\text{benzeno}) - \{\Delta H_f(\text{eteno}) + \Delta H_f(\text{naftoquinona})\}$$

$$\Delta H_{\text{reação}}: (-29,00 + 19,82) - (12,54 - 23,30) \text{ kcal.mol}^{-1}$$

$$\Delta H_{\text{reação}}: 1,58 \text{ kcal.mol}^{-1}$$

Esquema 9. Equação para o cálculo da entalpia de reação isodésmica para 1,4-naftoquinona

Tabela 9 - Entalpias de formação, em Hartree, para as moléculas envolvidas na reação homodésmica proposta para a 1,4-naftoquinona, obtidas pelo método B3LYP.

Modelo			CH ₂ CH ₂		$\Delta H_{\text{reação}}$ (kcal.mol ⁻¹)
B3LYP/6-31G(d)	-534,973199	-232,142589	-78,532250	-381,359136	2,34 (0,76)*
B3LYP/6-31+G(d)	-534,994968	-232,153034	-78,538191	-381,378160	1,23 (-0,35)*
B3LYP/6-31G(d,p)	-534,982706	-232,152270	-78,538699	-381,365361	2,37 (0,79)*
B3LYP/6-31+G(d,p)	-535,004476	-232,162647	-78,544675	-381,384368	1,34 (-0,24)*
B3LYP/6-31++G(d,p)	-535,004556	-232,162703	-78,544737	-381,384493	1,32 (-0,26)*

* valores entre parênteses são os erros em kcal.mol⁻¹ entre experimental e calculado.**Tabela 10** - Entalpia de formação da 1,4-naftoquinona, ΔH_f , erro com relação ao experimental, $\Delta\Delta H_f$, em kcal.mol⁻¹, obtida a partir da reação homodesmótica.

Modelo	ΔH_f (calculado)	$\Delta\Delta H_f$
B3LYP/6-31G(d)	-24,06	0,76
B3LYP/6-31+G(d)	-22,95	-0,35
B3LYP/6-31G(d,p)	-24,09	0,79
B3LYP/6-31+G(d,p)	-23,06	-0,24
B3LYP/6-31++G(d,p)	-23,03	-0,21

* valor experimental: -23,30 kcal.mol⁻¹

O método B3LYP foi o que demonstrou melhores resultados dentre os métodos DFT, contudo para os modelos químicos (Gn e CBS) não foi possível testar a reação

homodesmótica devido ao custo computacional exigido por esses métodos. Fica evidente que os modelos B3LYP/6-31+G(d,p) e B3LYP/6-31++G(d,p) fornecem resultados mais próximos aos valores experimentais para a entalpia da reação homodésmica proposta e entalpia de formação da 1,4-naftoquinona (tabelas 9 e 10). Para os derivados da 1,4-naftoquinona, optou-se por obter os valores de ΔH_f aplicando o modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

II-3.1.2. Entalpias de formação para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas

Os estudos com derivados da 1,4-naftoquinona foram realizados para as estruturas apresentadas na figura 5. Com o objetivo de obter os valores das entalpias de formação para os derivados da 2-acilamina-1,4-naftoquinona foram propostas duas reações isodésmicas (esquema 10).

Esquema 10. Reações isodésmicas, **(D)** e **(E)**, para o cálculo da entalpia de formação das 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas. O grupo R indica o substituinte.

Com base nos dados das tabelas 8 e 11, os valores para as entalpias das reações (D) e (E) e entalpias de formação para cada derivado da 1,4-naftoquinona foram obtidos, tabelas 12 e 13.

Tabela 11 - Valores para as entalpias de formação experimental, obtidos da referência 62, (kcal.mol⁻¹), para os substituintes propostos nas reações isodésmicas do esquema 10.

Amida (substituinte)	$\Delta H_f(\text{experimental})$
Acetamida	-56,96
Propilamida	-61,89
Butiramida	-66,72
Benzamida	-24,12
Succinamida	-147,60

Tabela 12 - Entalpia das reações isodésmicas (**D**), $\Delta H_{\text{reação}}$, e entalpias de formação calculadas, ΔH_f calculado, (kcal.mol⁻¹), para os derivados da 2-acilamina-1,4-naftoquinona empregando B3LYP/6-31+G(d,p).

Molécula	$\Delta H_{\text{reação}} \text{ calculado}$	$\Delta H_f \text{ calculado}$
2-acetilamina-1,4-naftoquinona	-5,69	-75,85
2-propionilamina-1,4-naftoquinona	-5,01	-78,46
2-butilamina-1,4-naftoquinona	-5,14	-83,17
2-benzoilamina-1,4-naftoquinona	-5,10	-40,60
2-succinilamina-1,4-naftoquinona	-4,26	-164,89

Tabela 13 - Entalpia das reações isodésmicas propostas (**E**), $\Delta H_{\text{reação}}$, e entalpias de formação calculadas, ΔH_f calculado, (kcal.mol⁻¹), para os derivados da 2-acilamina-1,4-naftoquinona empregando B3LYP/6-31+G(d,p).

Molécula	$\Delta H_{\text{reação}} \text{ calculado}$	$\Delta H_f \text{ calculado}$
2-acetilamina-1,4-naftoquinona	-7,03	-73,09
2-propionilamina-1,4-naftoquinona	-6,35	-78,74
2-butilamina-1,4-naftoquinona	-6,48	-83,40
2-benzoilamina-1,4-naftoquinona	-6,44	-40,84
2-succinilamina-1,4-naftoquinona	-5,60	-165,16

O valor da entalpia de formação para a 2-succinilamina-1,4-naftoquinona, tabelas 12 e 13, é o mais negativo quando comparado aos valores obtidos para as outras 1,4-naftoquinonas estudadas, sendo liberada maior quantidade de calor em sua formação.

Alguns autores relacionam os valores de ΔH_f para uma série de moléculas com o número de átomos substituintes,¹⁹⁴ porém em alguns casos, a linearidade entre o incremento nos valores de ΔH_f se dá com relações logarítmicas dos números de átomos da cadeia lateral.¹⁹⁵ Algumas grandezas termoquímicas seguem a regra de aditividade e apresentam variação linear com o número de átomos, ligações ou substituintes.¹⁹⁶ Dentre estas quantidades, podemos citar: a capacidade calorífica e entalpias de formação de

espécies neutras.¹⁹⁷ Outras relações possíveis devem-se ao número de elétrons presentes em cada molécula analisada,¹⁹⁸ ou possíveis ligações de hidrogênio intra-moleculares.¹⁹

Não foi possível se estabelecer uma regra de aditividade para os valores de $\Delta H_{f,298}$ para as 1,4-naftoquinonas substituídas, apenas as **Q3**, **Q4** e **Q5** seguem regra de aditividade linear para os valores de $\Delta H_{f,298}$ e aumento da cadeia lateral, como pode ser observado pela análise da figura 7.

Figura 7. Relação entre os valores de $\Delta H_{f,298}$ e o número de átomos de carbono na cadeia lateral. No gráfico (a) os valores de $\Delta H_{f,298}$ são relativos à reação (D), no (b) os valores de $\Delta H_{f,298}$ são relativos à reação (E). A linearidade para o gráfico (a) foi obtida como sendo 0,998, com erro de 0,40 kcal.mol⁻¹. Para o gráfico (b) a linearidade foi de 0,999, com erro de 0,29 kcal.mol⁻¹.

II-3.2. Afinidades eletrônicas e Energias de ionização

II-3.2.1. Afinidades eletrônicas e Energias de ionização para a 1,4-benzoquinona, 1,4-naftoquinona e derivados.

As energias de ionização, EI, para a 1,4-naftoquinona e 1,4-benzoquinona (figura 5 - estruturas **Q1** e **Q2**) foram obtidas e comparadas aos valores experimentais (tabela 14), onde o modelo B3LYP/6-31+G(d,p) forneceu os valores mais exatos. É importante mencionar que os valores obtidos para a energia de ionização empregando-se o Teorema de Koopmans¹⁹⁹ foram subestimadas com erros de aproximadamente 45 kcal.mol⁻¹, para **Q1** e **Q2**. Assim, esses resultados foram omitidos, sendo explorados apenas os resultados obtidos pela energia da reação de oxidação.

Tabela 14 - Energias de ionização calculadas, EI, para a 1,4-benzoquinona e 1,4-naftoquinona, e erro com relação ao valor experimental, ΔEI , em eV. Os valores experimentais são 10,0 $\pm$ 0,1 eV e 9,5 eV, respectivamente.⁶²

	1,4-benzoquinona		1,4-naftoquinona	
Modelo	EI	ΔEI	EI	ΔEI
B3LYP/6-31+G(d,p)	9,80	0,20	9,43	0,07
B3LYP/6-31++G(d,p)	9,80	0,20	9,27	0,23

Freqüentemente, as espécies produzidas pelos processos de ionização “duros” ou pelos produtos das reações íon-molécula são radicais ou espécies de camada aberta, ou possuem um ou mais elétrons desemparelhados. O tratamento teórico para tais espécies apresenta algumas peculiaridades que justificam sua análise separada. Deve-se utilizar um conjunto de funções de base contendo funções difusas, devido ao fato de que os elétrons desemparelhados apresentam-se mais distantes do núcleo, quando comparados aos elétrons emparelhados. Um outro problema quando tratamos de espécies de camada

aberta é a contaminação de spin. A contaminação de spin pode causar problemas nos cálculos, um exemplo foi na aplicação de MP2 para o cátion $C_2H_4O^{+\bullet}$, onde a significativa contaminação de spin afetou a otimização da geometria.⁵³

Assim, os cálculos da energia para as espécies de camada aberta foram realizados empregando o modelo UB3LYP/6-31+G(d,p). A EI foi estimada através da diferença de energia entre o cátion radical e a molécula neutra.

Tabela 15 - Energia de ionização para os derivados da 1,4-naftoquinonas calculados pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Molécula	$E(Q^{+\bullet})$	$E(Q)$	ΔE	EI (eV)
Q3	-742,731295	-743,043392	-0,312097	8,49
Q4	-782,024293	-782,334922	-0,310629	8,45
Q5	-821,316382	-821,625323	-0,308941	8,41
Q6	-934,438415	-934,741551	-0,303136	8,25
Q7	-970,593318	-970,905712	-0,312394	8,50
Q8	-805,233738	-805,526498	-0,292760	7,97

*Os valores da energia (E) estão em Hartree.

Dentre os derivados estudados, o lapachol é a molécula com menor valor de EI (tabela 15). Sendo assim, é aquela com maior facilidade em se oxidar, quando comparado às outras naftoquinonas estudadas nesse trabalho. Com relação aos derivados das 2-acilaminas-1,4-naftoquinona, a 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona é a molécula mais redutora. Esse fato pode ser caracterizado pela maior conjugação entre o sistema quinonóide e a cadeia lateral. Para uma melhor compreensão dos resultados obtidos, pode-se utilizar o esquema 11. O aumento no valor da energia de ionização indica a dificuldade na formação do íon $M^{+\bullet}$.

Esquema 11. Variação da energia de ionização para os derivados da 1,4-naftoquinona.

Figura 8. Gráfico da energia de ionização adiabática pelo número de átomos de carbono no substituinte.

Para moléculas que contêm apenas átomos de carbono no substituinte da posição C(2) (**Q3**, **Q4**, **Q5** e **Q6** – figura 5), foi possível correlacionar os valores de EI com o número de átomos de carbono, mesmo que para **Q6** o ponto está distante dos demais. Embora, na maioria dos casos, a convergência dos valores para algumas grandezas termoquímicas com o número de átomos ocorra de maneira assintótica, pois a estabilização da carga deve-se a vários efeitos.¹⁹ A correlação linear para o gráfico da figura 8 é 0,997 com desvio padrão de 0,01 eV.

A relação entre grandezas termoquímicas em fase gasosa e a formação de espécies durante o processo de ionização é um tema atual,²⁶ principalmente nas análises por IES.²⁰⁰ Porém, alguns pesquisadores argumentam que os fenômenos decorrentes dos processos de ionização em IES, devem-se exclusivamente a grandezas em fase líquida.²⁰¹

Um dos interesses em se conhecer os valores dos potenciais de redução (E_{red}) é a sua correlação com a formação dos radicais $Q^{\bullet}$ observados nos estudos de espectrometria de massas.⁹⁻¹⁴ Assim, a influência de cada substituinte nos valores de potencial de redução e afinidade eletrônica é de interesse para as análises de espectrometria de massas. Nos próximos parágrafos discutir-se-á a formação dos ânions radicais para as 1,4-naftoquinonas em fase líquida. Posteriormente, as análises da AE serão evidenciadas.

A redução em meio aprótico para 1,4-naftoquinonas substituídas foi estudada por Abreu e colaboradores,¹⁵⁰ onde a influência do grupo lateral nas posições C(2) e C(3) foram evidenciados. O grupo de pesquisa mencionado relaciona a atividade *in vitro* de 1,4-naftoquinonas com seus potenciais de redução obtidos em meio aprótico.

Esquema 12. Três possíveis mecanismos para redução eletroquímica de 1,4-naftoquinonas.

De modo geral, os compostos substituídos nas posições C(2) e C(3) são reduzidos mais facilmente do que os correspondentes monossustituídos. No entanto, sua instabilidade nas condições experimentais, seja do ponto de vista da solubilidade, impede um estudo eletroquímico mais aprofundado para um grande número de moléculas. Do ponto de vista eletroquímico, a facilidade de clivagem da C-R₁, pode ser estabelecida da seguinte maneira: Br>OTs>I>Cl>ONO₂>OCHO>OAc>OH. A comparação do comportamento eletroquímico das quinonas monossustituídas

estudadas em função do grupo substituinte, permitiu classificá-las em três grupos diferentes (esquema 12):

- Grupo A: apresentam redução típica de quinonas;
- Grupo B: mecanismo mais complexo dependente da velocidade de varredura, com redução preliminar na C-X, levando à formação de intermediários reativos;
- Grupo C: redução no grupo quinonoídico e cisão de ligação após a entrada de um ou dois elétrons.

Estes estudos permitiram concluir que a estabilidade dos radicais formados durante eletroredução dependerá da cadeia lateral.¹⁵⁰ Nos estudos voltamétricos realizados durante o meu mestrado,²⁰² permitiu se conhecer a relação entre os valores para os potenciais redox das 1,4-naftoquinonas em questão (figura 5). De maneira geral, todas as 2-acilaminas-1,4-naftoquinona apresentaram duas ondas voltamétricas, as quais são relacionadas à redução/oxidação das carbonilas quinonóidicas (figura 9). Através da análise pelas equações de Randles-Sevick²⁰³ e Nicholson-Shaim,²⁰⁴ foi possível se identificar que o processo é controlado por difusão, e que a redução/oxidação destas naftoquinonas é reversível.^{205,206}

Figura 9. Voltamograma cíclico para a 2-butilamina-1,4-naftoquinona, **Q5**. (A) com relação à velocidade de varredura. (B) voltamogramas em meio prótico. O sentido da varredura é horário, onde a primeira onda é a formação das espécies $M^{\bullet}$ e a segunda as espécies $M^{2\bullet}$. (adaptados da referência 202).

A influência do sistema solvente, também foi avaliada, e é ponto fundamental na compreensão da formação das espécies duplamente carregadas. O solvente prótico pode formar ligações de hidrogênio com o radical formado.^{207,208} A variação na velocidade de varredura (figura 9-A) não afeta significativamente os valores dos potenciais redox. Por esses fatores, foi que escolhemos as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas para as análises de IES-EM.

Os cálculos das AE foram conduzidos com intuito de se comparar a estabilidade dos íons $M^{\bullet}$ observados nos espectros IES-EM para as naftoquinonas estudadas. A necessidade de se conhecer a estabilidade dos ânions formados é importante para de elucidar o mecanismo de fragmentação dessas espécies.

Tabela 16 - Valores das afinidades eletrônicas, AE, em eV, calculadas pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p) para as 1,4-naftoquinonas.

Molécula	AE	E_{red}^{**}
1,4-naftoquinona	1,90 (0,1) [*]	
2-acetilamina-1,4-naftoquinona	2,14	-0,51
2-proponilamina-1,4-naftoquinona	2,12	-0,56
2-butilamina-1,4-naftoquinona	2,14	-0,52
2-benzoilamina-1,4-naftoquinona	2,22	-0,47
2-succinilamina-1,4-naftoquinona	2,23	
Lapachol	1,96	

* Valor experimental 1,8 eV⁶². ** E_{red} vs $Ag^+/AgCl_{sat.}$ ²⁰²

Como a afinidade eletrônica pode ser correlacionada à estabilidade do ânion radical formado, é possível notar que os derivados 2-succinilamina-1,4-naftoquinona e 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona possuem o maior valor dessa grandeza e assim, maior estabilidade do ânion formado.

Esses dados podem ser comparados aos obtidos para o E_{red} , a fim de se relacionar a facilidade da formação do radical e sua estabilidade em fase gasosa. Em fase líquida, a formação dos radicais $[M^{\bullet}]$ acontece mais espontaneamente para a 2-benzoilamina, uma

vez que valores mais positivos de E_{red} indicam o oxidante mais forte. Tais resultados estão em concordância com aqueles descritos para a AE, tabela 16. De maneira análoga, os potenciais de redução para os outros derivados com cadeias alquílicas, são muito próximos,²⁰² como os valores de suas afinidades eletrônicas.

Para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas, assim como, para a molécula de lapachol a obtenção das afinidades eletrônicas é importante para o conhecimento das possíveis espécies formadas através da redução. A formação de ânions radicais durante o processo de ionização por *electrospray* ainda é pouco conhecido. É válido salientar que o mecanismo de fragmentação destes ânions radicais através da ionização por *electrospray* seguida por dissociação induzida por colisão também é um de nossos objetivos. Assim, o conhecimento da estrutura eletrônica e energética dessas espécies pode auxiliar nesses estudos sequenciais.

II-3.2.2. Afinidade eletrônica para ânions duplamente carregados (AE₂)

A obtenção de espécies com cargas múltiplas é um dos tópicos mais relevantes das análises de espectrometria de massas por *electrospray*.^{2,4,209,210} O interesse na obtenção de espécies com múltiplas cargas (M^{n+} ou M^{n-}), deve-se principalmente à análise de moléculas de alto peso molecular, como proteínas e fulerenos,²¹¹ ou de complexos organometálicos, como por exemplo porfirinas.^{212,213}

Espécies radicalares,²¹⁴ cátions ou ânions distônicos,²¹⁵ são de interesse nos estudos de espectrometria de massas, no tocante à reatividade intrínseca em fase gasosa.²¹⁶ Embora as reações entre estas espécies possam ocorrer no sítio aonde a carga ou o elétron desemparelhado se localizam, em alguns casos, ambos os sítios são reativos.²¹⁷ Neste sentido, o conhecimento da localização do elétron desemparelhado e o

sítio de estabilização da carga devem ser sugeridos e/ou identificados.²¹⁷ Embora espécies com cargas múltiplas sejam de interesse dos pesquisadores, a obtenção destas para moléculas orgânicas de baixo peso molecular ainda é escassa e, apenas íons radicalares (cátions ou ânions) monocarregados têm sido formados e caracterizados em fase gasosa.²¹⁸

A obtenção de espécies com múltiplas cargas, para moléculas orgânicas depende da manutenção da fonte de *electrospray* como uma célula eletrolítica^{5-14,26} e somente moléculas com potenciais redox,²⁶ energias de ionização e afinidades eletrônicas apropriados podem sofrer tais reações.²⁶

Durante o período de realização do atual projeto, um artigo de revisão foi publicado comparando-se a ionização por *electrospray* a uma célula eletrolítica, onde o sinergismo entre resultados teóricos e experimentais foi evidenciado.²⁶ Neste artigo foram descritas as principais classes de compostos que produziam espécies iônicas radicalares, e que a formação de ânions radicais ocorriam apenas para fulerenos e para a tetracianoquinona.^{26,219} Assim, nossos estudos foram conduzidos à compreensão deste fenômeno para as 1,4-naftoquinonas, pois, em alguns casos, a transferência das espécies ionizadas para fase gasosa conduz à fragmentação espontânea dos radicais formados,^{220,221} uma vez que tal condição depende da estabilidade do radical em ambas as fases. Por este motivo, escolheu-se estudar moléculas com sistemas redox reversíveis e estáveis, como são as 1,4 naftoquinonas.²⁰⁶ Os valores dos potenciais de redução em sistema solvente, para as 1,4-naftoquinonas, foram obtidos através da técnica de voltametria cíclica.²⁰²

As afinidades eletrônicas, AE, para a formação de ânions radicalares foram calculadas pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p) e apresentadas na tabela 16, restando se discutir apenas a formação de diânions (M^{2-}).

A afinidade eletrônica é definida como a energia liberada na redução de uma dada espécie.¹¹⁷ Assim, a facilidade em tal espécie se reduzir deve-se a altos valores de AE. Para ânions com múltiplas cargas a AE pode ser obtida através da seguinte equação, onde a variação de energia será a AE.

Embasado nos resultados da tabela 17, é possível se prever que a 2-succinilamina é a molécula que mais facilmente formará diânions em fase gasosa. A substituição na posição C(2) do anel quinonóide diminui a afinidade eletrônica para formação das espécies duplamente carregadas, exceto para a 2-succinilamina, cujo efeito é contrário.

Tabela 17 - Energia, em Hartree, e afinidade eletrônica, AE₂, para diânions (M²⁻) das 1,4-naftoquinonas.

Molécula	E(Q [•])	E(Q ²⁻)	AE ₂ (eV)	-E _{red2} * (V)
1,4 naftoquinona	-535,124060	-535,141259	2,87	-
2-acetilamina	-743,122176	-743,036182	2,34	0,87
2-propionilamina	-782,412724	-782,327989	2,31	0,90
2-butililamina	-821,704087	-821,619836	2,29	0,99
2-benzoilamina	-934,823061	-934,751550	1,95	1,07
2-succinilamina	-970,987715	-970,844529	3,90	-
Lapachol	-805,598661	-805,510900	2,39	-

*Valores experimentais para o segundo potencial de redução, obtidos por voltametria cíclica em acetonitrila, empregando como eletrodo referência Ag/AgCl_{sat}.²⁰²

Este efeito pode ser atribuído à estabilização das cargas formais pela molécula devido à deslocalização eletrônica. Para a 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona, a formação do ânion radical é mais estável devido à estabilização do elétron desemparelhado por ressonância. Em contraste, a formação do diânion é desestabilizada, o que pode ser atribuído à quebra de ressonância no sistema.

O esquema a seguir ilustra a facilidade da dupla redução, para a série de naftoquinonas estudadas, onde se nota que esta ocorrerá mais facilmente para a 2-succinilamina, esquema 13.

Esquema 13. Ordem decrescente para AE_2 dos ânions das 1,4-naftoquinonas.

Comparando-se os valores do E_{red} para a formação de espécies duplamente negativas (diânions), aquele que apresenta o valor mais negativo, indica a molécula mais redutora, e por consequência a dificuldade em ser reduzida. Os valores obtidos para a AE_2 estão em concordância com aqueles descritos pela análise do E_{red} , tabela 17.

II-3.3. Densidade de spin para os radicais da 1,4-naftoquinona e seus derivados

Os cálculos da densidade de spin de Mulliken¹⁷² foram realizados para a 1,4-naftoquinona e para seus derivados. Estes resultados serão mais bem explorados quando os mecanismos de fragmentação dos ânions radicais por EM/EM forem elucidados, pois, o conhecimento da localização do elétron desemparelhado pode permitir que se proponha o mecanismo de fragmentação.

Em fase líquida, quando se estuda a redução de 1,4-naftoquinonas é nas carbonilas quinonóides que se supõe estar localizado o elétron desemparelhado.¹³³ Contudo, essa afirmação só pode ser precisa se relacionar os valores dos potenciais redox obtidos, com aqueles descritos na literatura. A oxidação/redução acontece em um determinado valor de potencial, o qual pode ser atribuído a certo sítio na molécula estudada (por exemplo: carbonila na posição 1 e 4).^{132,206} Embora a redução aconteça preferencialmente nas carbonilas quinonóides, existe certa influência dos grupos

substituintes nas posições C(2) e C(3), o que indicará qual das carbonilas se reduzirá preferencialmente.^{131,150}

II-3.3.1. Densidade de spin para os ânions radicais [Q][•]

As densidades de spin de Mulliken foram obtidas para os ânions radicais da 1,4-naftoquinona e os derivados, figura 5, empregando o modelo UB3LYP/6-31+G(d,p). Os resultados obtidos são listados na tabela 18, seguindo a numeração dos átomos, como demonstrado na figura 10.

Figura 10. Estrutura dos derivados da 1,4-naftoquinona onde os átomos estão numerados. R₁ e R₂ indicam substituintes nas posições C(2) e C(3).

Tabela 18 - Densidade de spin pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p) para os ânions radicais da 1,4-naftoquinona e seus derivados.

átomo	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8
C(1)	0.063	0.144	0.156	0.156	0.139	0.154	0.088
C(2)	0.125	0.012	0.004	0.001	-0.009	-0.001	0.162
C(3)	0.129	0.142	0.176	0.167	0.189	0.176	0.023
C(4)	0.053	0.054	0.017	0.030	0.021	0.028	0.062
C(4a)	0.054	0.087	0.074	0.075	0.102	0.072	0.047
C(5)	0.009	-0.021	-0.017	-0.025	-0.023	-0.024	-0.014
C(6)	0.026	0.065	0.064	0.066	0.059	0.064	0.054
C(7)	0.027	0.006	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007
C(8)	0.001	0.042	0.051	0.044	0.038	0.044	0.038
C(8a)	0.047	0.011	0.005	0.016	0.009	0.016	0.022
O(1)	0.241	0.225	0.225	0.225	0.216	0.224	0.283
O(2)	0.241	0.232	0.232	0.233	0.235	0.235	0.172

A análise da densidade de spin para os ânions radicais (tabela 18) nos leva a concluir que o elétron desemparelhado encontra-se localizado entre os átomos de oxigênio, O(2) e O(1) e entre os átomos C(3) e C(1). A densidade de spin é maior entre

os átomos de oxigênio quando comparado aos átomos de carbono, o que suporta a evidência de que a deslocalização dependerá da posição do substituinte, como foi sugerido na discussão das geometrias de equilíbrio para os ânions radicais, seção II-3.7.6. Para o lapachol, a densidade de spin é mais bem concentrada nos átomos O(1), O(2) e C(2).

II-3.3.2. Densidade de spin para os Cátions Radicais [Q]^{•+}

Para os cátions radicais das 1,4-naftoquinonas, a densidade de spin também foi calculada pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p), sendo que os resultados estão dispostos na tabela 19.

Tabela 19 - Densidades de spin para os cátions radicais da 1,4-naftoquinona e seus derivados

átomo	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8
C(1)	-0.030	-0.002	0.001	0.002	0.004	0.001	-0.020
C(2)	0.026	-0.085	-0.111	-0.103	-0.114	-0.101	0.200
C(3)	0.026	0.721	0.726	0.712	0.665	0.707	0.158
C(4)	-0.030	-0.205	-0.192	-0.177	-0.157	-0.015	-0.034
C(4a)	0.064	0.086	0.082	0.072	0.064	0.077	0.026
C(5)	0.002	-0.049	-0.051	-0.047	-0.041	-0.051	-0.014
C(6)	-0.001	0.080	0.075	0.074	0.056	0.079	0.028
C(7)	-0.001	0.025	0.022	0.020	0.015	0.023	0.030
C(8)	0.002	-0.016	-0.013	-0.012	-0.009	-0.172	-0.014
C(8a)	0.064	0.058	0.055	0.049	0.037	0.056	0.035
O(1)	0.423	-0.036	-0.036	-0.036	-0.033	-0.036	0.015
O(2)	0.423	0.125	0.129	0.130	0.125	0.126	0.021

Para a 1,4-naftoquinona e 2-acilaminas-1,4-naftoquinona (figura 5), o carbono da posição 3 possui densidade de spin significativa, o que pode ser atribuído a forma distônica do radical. Para os íons M^{•+}, em contraste aos íons M[•], a posição O(2) possui maior densidade de spin quando comparada a carbonila na posição O(1).

II-3.4. A procura pelo sítio de protonação

II-3.4.1. Análise das funções de Fukui

A primeira etapa para a interpretação e análise de moléculas onde a protonação/desprotonação possa acontecer deve-se à procura pelo sítio de reatividade molecular.^{53,54} Neste caso, a análise das cargas atômicas e orbitais de fronteira podem ser de grande utilidade. Contudo, a confiabilidade na localização dos possíveis sítios de reação pode ser mais bem interpretada pela análise das funções de Fukui²²². Mais recentemente, o sítio de reação de amidas alifáticas foi proposto embasado nestas funções, concordando com resultados experimentais de RMN.⁵⁵

Do ponto de vista da reatividade, a função de Fukui é um descritor que indica quão propensa a densidade eletrônica está em sofrer variações em um dado ponto do espaço, aceitando ou doando elétrons.²²³ A função de Fukui tem sido formalmente definida como sendo a derivada da densidade eletrônica com relação ao número de elétrons do sistema, com potencial externo constante, para se compensar as cargas nucleares (positivas) no sistema,^{224,225} como demonstrado na equação (7).

$$f = [\delta\rho(r)/\delta N]_{v(r)} \quad (7)$$

A aplicação da aproximação da diferença finita para $f(r)$ condensada em uma dada região atômica (k)²²³ conduz às seguintes equações:

$$f_k^+ = \rho_k(N+1) - \rho_k(N) \quad (8)$$

$$f_k^- = \rho_k(N) - \rho_k(N-1) \quad (9)$$

onde ρ_k é a população eletrônica de um átomo k obtida para espécies neutras com N elétrons, em espécies aniônicas com $N+1$ elétrons e, catiônicas com $N-1$ elétrons. f_k^+ é utilizada para analisar os sítios reativos para o ataque nucleofílico onde um elétron é

adicionado ao sistema. Em contraste, f_k^- é usada para analisar o sítio reativo para ataque eletrofílico onde um elétron é retirado do sistema.^{223,224}

Por outro lado, essas funções podem ser estimadas do ponto de vista dos orbitais de fronteira,²²⁵ uma vez que estes estão relacionados à reatividade molecular:

$$f_k^+ \approx f_{k, \text{LUMO}} = |\psi^{\alpha k}_{\text{LUMO}}|^2 + |\psi^{\beta k}_{\text{LUMO}}|^2 = \rho^{\alpha k}_{\text{LUMO}} + \rho^{\beta k}_{\text{LUMO}} \quad (10)$$

$$f_k^- \approx f_{k, \text{HOMO}} = |\psi^{\alpha k}_{\text{HOMO}}|^2 + |\psi^{\beta k}_{\text{HOMO}}|^2 = \rho^{\alpha k}_{\text{HOMO}} + \rho^{\beta k}_{\text{HOMO}} \quad (11)$$

O sítio de protonação poderia ser obtido através do cálculo da diferença de energia de protonação entre a molécula neutra e as possíveis espécies protonadas, energia relativa. Porém, o custo computacional pode se tornar muito elevado quando a molécula a ser estudada possui inúmeros sítios passíveis de protonação. Assim, busca-se obter os sítios mais favoráveis à reação, através de descritores apropriados em combinação com técnicas experimentais.²²⁶

A protonação pode ser facilmente investigada quando se aliam técnicas de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e cálculos químicos-quânticos, os quais podem auxiliar na interpretação dos resultados. Um problema encontrado nessas análises é a influência do sistema solvente na transferência de próton. Nos estudos com tioamidas, amidas e ácidos carboxílicos, as energias relativas juntamente com as variações nos parâmetros de RMN foram comparadas e, os resultados obtidos satisfatórios.⁵⁵ Do ponto de vista clássico, moléculas contendo funções amidas são protonadas preferencialmente no átomo de O carbonílico, esquema 14, onde a estrutura resultante é estabilizada por ressonância.²²⁷

Esquema 14. Possíveis estruturas de ressonância para amida protonada.

Contudo, deve-se levar em consideração o fato de que o mecanismo proposto para a protonação das amidas estar relacionado à sua hidrólise, onde o solvente (no caso água) estabiliza o íon formado. Os trabalhos realizados por Bagno e colaboradores, demonstram que a protonação pode não ocorrer no átomo de oxigênio, quando os estudos estão sendo realizados em fase gasosa.⁵⁵ Para a análise do sítio de protonação em fase gasosa, os efeitos da hibridização do sítio de protonação devem ser considerados, pois orbitais atômicos *s* possuem menor energia que orbitais atômicos *p* em um dado átomo e, a eletronegatividade dos orbitais hibridizados aumenta com seu caráter *s*.²²⁸ Assim, quando o par isolado responsável pela basicidade é localizado em um orbital híbrido, deve-se levar em consideração a sua hibridização. Em orbitais híbridos que apresentam um maior caráter *s*, o par de elétrons está mais compacto, dificultando assim, sua protonação e, por conseqüência diminuindo sua basicidade. Em contraste, é esperado que a afinidade protônica de moléculas decresça com o aumento do caráter *s* no sítio reativo. Por esta razão, inúmeros trabalhos têm identificado que átomos com hibridização sp^3 são mais básicos que aqueles com hibridização sp^2 e sp .²²⁹⁻²³² Assim, no caso da protonação de amidas em fase gasosa, o nitrogênio é o sítio de protonação.

Para derivados nicotinóides,^{231,232} por exemplo, foi demonstrado que a protonação ocorre preferencialmente no N pirrólico, sp^3 , quando este encontra-se substituído, de maneira similar aos resultados obtidos para as mesmas moléculas em solução. Entretanto, na ausência de substituintes, a protonação ocorre no nitrogênio piridinico, sp^2 . Outros derivados da nicotina foram estudados e, os resultados experimentais obtidos por espectrometria de massas aliados aos resultados obtidos por modelos teóricos estão em concordância, sugerindo que ligações de hidrogênio intramolecular e efeito do substituinte são responsáveis pelo aumento da reatividade em um dado sítio de protonação.²³²

Mais recentemente, as análises por IES-EM/EM de fosfinas revelaram que a protonação acontecia no átomo de P e não no de oxigênio, entretanto, os autores argumentam que a protonação neste sítio deve-se as possíveis ligações de hidrogênio formadas pelo átomo de oxigênio.²³³ Tal argumento poderia ser utilizado, se uma busca pelos sítios de protonação fosse realizada e os resultados fossem anômalos aos esperados. Outro exemplo deve-se a protonação em sistemas $\text{CH}_2=\text{CHX}$ e HCCX , onde X são elementos dos grupos 15-17. A estabilidade das espécies formadas obtidas por modelos embasados na teoria de orbitais moleculares demonstra que estas moléculas tendem a serem protonadas no C_β quando $\text{X}=\text{N}$, O e S. A protonação no heteroátomo é menos favorecida, porque resultará em uma carga formal no heteroátomo, impossibilitando sua deslocalização por ressonância.^{234,235} Bouchoux, em recente artigo de revisão, lista alguns efeitos responsáveis pela estabilidade das espécies protonadas, sendo estes efeitos: ressonância, polarizabilidade, hibridização, dentre outros.¹⁹

Em se tratando de espectrometria de massas, a colisão com gás inerte pode, na maioria dos casos promover a migração do próton a regiões mais favoráveis termodinamicamente, apesar da protonação ocorrer inicialmente no sítio reativo molecular.^{38,236} Neste caso, nem sempre o sítio de protonação é o local exato para iniciar a proposta de mecanismo de fragmentação, cabendo ao usuário não só conhecer os diversos sítios nucleofílicos, assim como, interpretar as possíveis estabilidades dos intermediários formados durante o processo de migração\ estabilização do próton. Em recente trabalho, o estudo de derivados micosporínicos demonstrou que o íon de maior energia era o precursor da rota de fragmentação analisada.²³⁷

Assim, inicialmente devem-se obter as funções de Fukui que regem o ataque de um eletrófilo,²²² analisando os possíveis sítios de protonação. A densidade do HOMO na topologia da molécula também deve ser analisada, prevendo os sítios mais susceptíveis

do ponto de vista espacial. Sequencialmente, a energia dos possíveis íons protonados deve ser obtida, para que um paralelo entre a estabilidade possa ser traçado. Desta maneira, é possível se compreender quais efeitos, os quais foram discutidos anteriormente, influenciariam a região a ser protonada.

Testando o sítio de protonação para a 1,4-benzoquinona e 1,4-naftoquinona os resultados foram relacionados aos esperados pelos conceitos fundamentais de química orgânica, ou seja, o oxigênio da carbonila quinonóide é o sítio mais favorável a protonação. Para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas a análise dos índices nucleofílicos atômicos obtidos pelo método semi-empírico PM3 indicou o átomo de nitrogênio como sítio mais básico da molécula.⁴⁹ Para confirmar estes resultados utilizando métodos DFT, calculamos as funções de Fukui, como descrito por Contreras *et al.*²²² utilizando o modelo B3LYP/6-31+G(d,p), figura 11 e tabela 20, e comparamos os resultados obtidos com a densidade do HOMO para cada molécula estudada.

Figura 11. Estrutura da 2-acilamina-1,4-naftoquinona com respectivos átomos numerados. R₁ indica o substituinte na cadeia lateral.

Tabela 20 - Funções de Fukui que regem o ataque eletrofílico, f^- , para os derivados da 1,4-naftoquinona.

Átomo	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8
O(1)	0.003060	0.003327	0.003301	0.003453	0.002865	0.015862
O(2)	0.038635	0.040613	0.062950	0.060995	0.037873	0.031338
O(3)	0.056746	0.050685	0.092078	0.050095	0.050638	0.124252
N(1)	0.239750	0.246618	0.243822	0.231537	0.235646	

Pelos resultados da tabela 20 é possível se concluir que o sítio nucleofílico mais provável para a acomodação do próton é o átomo de nitrogênio, independente do

derivado estudado, uma vez que as funções de Fukui que regem o ataque de um eletrófilo são maiores para este átomo. Entretanto, a energia relativa entre os possíveis isômeros para cada sítio de protonação foi calculada, para se confirmar os resultados descritos pelos índices de reatividade de Fukui. Tais resultados serão abordados nas próximas seções.

II-3.4.2. HOMO para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas

Analisei os orbitais de fronteira para as 1,4-naftoquinonas a fim de se traçar um paralelo entre os sítios de reatividade obtidos através desses orbitais com os resultados obtidos pelas funções de Fukui. Esses orbitais estão apresentados nas figuras 12 a 15.

Figura 12. HOMO para a 1,4-benzoquinona, HOMO_Q1, e 1,4-naftoquinona, HOMO_Q2.

Figura 13. HOMO para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona, HOMO_Q3, e HOMO para a 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona, HOMO_Q4.

Figura 14. HOMO para a 2-propionilamina-1,4-naftoquinona, HOMO_Q5 e HOMO para a 2-butilamina-1,4-naftoquinona, HOMO_Q6.

Figura 15. HOMO para a 2-succinilamina-1,4-naftoquinona, HOMO_Q7, e HOMO para o lapachol, HOMO_Q8.

Qualitativamente, os sítios mais prováveis de protonação para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas serão os átomos de N(1) e o C(3) vicinal a carbonila na posição C(4). Combinando esses resultados com aqueles obtidos pelas análises da função de Fukui para o ataque de um eletrófilo, f^+ , é necessário se calcular a energia para as espécies protonadas nesses dois sítios, para se conhecer qual dos íons será termodinamicamente mais estável. Para o lapachol, a protonação foi estudada nos oxigênios carbonílicos, bem como na hidroxila da posição C(2).

II-3.5. Afinidade protônica e basicidade em fase gasosa para as quinonas

II-3.5.1. Afinidade protônica e basicidade em fase gasosa para a 1,4-benzoquinona

Inicialmente, as afinidades protônicas e basicidade em fase gasosa foram obtidas para 1,4-benzoquinona, uma vez que os dados experimentais para tais grandezas são consolidados.^{61,62} Embasados nos resultados previamente obtidos para outras moléculas de nosso interesse, testaram-se os modelos B3LYP/6-31+G(d,p), B3LYP/6-31++G(d,p), CBS-Q, G2 e G2(MP2), esquema 15 e tabela 21.

Esquema 15. Estrutura da 1,4-benzoquinona neutra (**Q1**) e protonada (**Q1H⁺**). Essa equação foi utilizada para os cálculos de afinidade protônica e basicidade em fase gasosa.

Tabela 21 - Afinidades protônicas (AP), basicidade em fase gasosa (GB) e erro dessas grandezas, entre parênteses, com relação ao experimental ($\text{AP}_{\text{exp}} = 191,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e $\text{GB}_{\text{exp}} = 183,9 \text{ kcal.mol}^{-1}$)⁶² em kcal.mol^{-1} .

Modelo	AP	GB
B3LYP/6-31+G(d,p)	190,80 (-0,20)	184,69 (0,78)
B3LYP/6-31++G(d,p)	190,85 (-0,25)	184,72 (0,82)
G2	191,22 (0,22)	185,00 (1,10)
G2(MP2)	191,27 (0,27)	185,06 (1,16)
CBS-Q	192,68 (1,68)	186,47 (2,57)

O modelo B3LYP/6-31+G(d,p) foi o mais exato para o cálculo da AP e GB para a 1,4-benzoquinona, o que confirma a escolha por esse método para o cálculo das grandezas termoquímicas para os derivados da 1,4-naftoquinona.

II-3.5.2. Afinidade protônica e basicidade em fase gasosa para as 1,4-naftoquinonas

Os valores para as AP e GB foram obtidos através da variação de entalpia e energia de Gibbs para a reação de protonação das 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas. Considerando-se que as funções de Fukui regem o ataque de um eletrófilo e o HOMO, a protonação foi dirigida ao átomo de nitrogênio, no caso das acilaminas e, no O(1) no tocante ao lapachol, embora outros sítios de protonação foram explorados. Quando se comparou a energia relativa entre os isômeros protonados no N e O(2), notou-se que a protonação no N gera os íons mais estáveis, com uma diferença de aproximadamente 20 kcal.mol⁻¹. A protonação em O(1) não era estável, sendo que durante a otimização da geometria, o próton migrava para o átomo de N, produzindo íons semelhantes à protonação direta no N. Assim, os valores obtidos para a AP e GB são relativos à protonação no N.

Tabela 22 - Valores da afinidade protônica (AP) e basicidade em fase gasosa (GB) calculadas para a 1,4-naftoquinona e seus derivados pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p), em kcal.mol⁻¹.

Molécula	AP	GB
1,4-naftoquinona	200,53	193,14
2-acetilamina-1,4-naftoquinona	186,70	175,53
2-propionilamina-1,4-naftoquinona	189,07	176,39
2-butilamina-1,4-naftoquinona	189,63	177,73
2-benzoilamina-1,4-naftoquinona	195,50	188,80
2-succinilamina-1,4-naftoquinona	189,49	182,52
lapachol	213,69	208,84

Com base nos valores obtidos para tais grandezas termoquímicas, nota-se que a molécula de 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona é a mais básica em relação às outras 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas estudadas, tabela 22. Em relação ao número de carbonos na cadeia lateral, foi possível notar que para a série homóloga estudada, **Q3**, **Q4**, **Q5** e **Q6**, a afinidade protônica aumenta linearmente com a adição de cada átomo de carbono

na cadeia lateral (figura 16), como evidenciado por Holmes em seus estudos de protonação.^{194,195,238} Entretanto, este não é o caso das grandezas termoquímicas de espécies carregadas: entalpia de formação de íons, energia de ionização e afinidade protônica, onde a habilidade de se estabilizar a carga no sistema não segue uma regra linear.¹⁹⁷ A relação linear entre a AP e o tamanho da molécula tem sido explorada para séries de aminas primárias e amino-álcoois, onde a correlação linear é excelente.¹⁹

Figura 16. Relação entre a basicidade em fase gasosa e o número de átomos de carbono pertencentes à cadeia lateral nas 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas.

A regressão linear para o gráfico da figura 16 é de 0,9917 e o erro de aproximadamente 0,59 kcal.mol⁻¹. Contudo, deve-se ressaltar que o ponto para **Q6** está afastado dos demais.

A obtenção de grandezas termoquímicas relacionadas à protonação em fase gasosa (AP e GB) tem sido utilizada para estabelecer relações empíricas entre afinidade protônicas e outras propriedades das moléculas consideradas. Neste sentido, vários

tratamentos têm sido desenvolvidos para relacionar a AP com elétrons de valência,²³⁹⁻²⁴¹ elétrons de caroço^{242,243} e energia de ionização.²³⁹⁻²⁴³ Esta idéia surgiu basicamente da observação de que a AP e EI dependem da diferença de energia entre espécies, as quais diferem em carga. Assim, buscou-se propor uma correlação entre as afinidades protônicas calculadas para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas e as energias de ionização para as mesmas moléculas em questão, figura 17.

Figura 17. Exemplo da correlação linear entre a afinidade protônica e a energia de ionização adiabática para as 2-acilaminas-,14-naftoquinonas. A regressão linear é 0,98427.

É importante ressaltar que os efeitos da protonação, energéticos ou estruturais, dependem da natureza do sítio receptor do próton (pares de elétrons isolados, sistemas π conjugados, eletronegatividade) e fatores relacionados com a parte restante da molécula, de maneira geral, efeito dos substituintes, polarizabilidade, ligações de hidrogênio intramoleculares e ressonância.^{240,244} Os mesmos efeitos podem ser responsáveis pela

estabilidade do cátion radical formado. Assim, a correlação entre essas duas grandezas nem sempre é possível. Por este motivos, a análise de outros parâmetros obtidos a partir da abordagem teórica serão discutidos, podendo citar a análise topológica da densidade eletrônica,^{187,188} para se compreender os efeitos da protonação nas 1,4-naftoquinonas.

II-3.6. Entalpia de dissociação da ligação

A entalpia de dissociação da ligação (*Bond Dissociation Enthalpy* - BDE) é uma grandeza que pode ser relacionada à facilidade da cisão homolítica para uma dada ligação.¹⁷⁵ Em sistemas biológicos esta grandeza se deve, em grande parte pela dissociação das ligações X-H, onde H• é liberado.²⁴⁵

A formação de radicais e sua eliminação estão intimamente ligadas à atividade antioxidante e estresse oxidativo.²⁴⁶ Assim, os antioxidantes podem interagir nos processos de oxidação por dois mecanismos, os quais envolvem duas reações [reações (12) e (13)], onde um átomo de H da molécula antioxidante (AH) é transferido para a espécie reativa de oxigênio (ROO•). Com isso, baixos valores na BDE da ligação A-H podem auxiliar na compreensão da atividade antioxidante, uma vez que intensidade da ligação A-H interferirá na velocidade da reação (12).²⁴⁷

Outro parâmetro para a interpretação da atividade antioxidante está embasado na seguinte equação:

É possível notar que a energia de ionização também será um importante parâmetro para quantificar a atividade antioxidante. Neste sentido, Ingold e colaboradores²⁴⁸ demonstraram que a atividade antioxidante dependeria de BDE e EI.

Mais recentemente, Popelier^{249,250} estudou as relações estrutura-propriedades para inúmeros polifenóis e outros produtos naturais, conseguindo estabelecer uma relação entre a variação da BDE e os valores de pKa e EI.

Outra aplicação da BDE é na química de explosivos,^{175,250} uma vez que, a eliminação de H• pode ser a etapa inicial para as reações radicalares em cadeia. Empregando diversos modelos computacionais e inúmeros azóis com potencial explosivo, Da Silva *et al.*, sugerem que o funcional B3LYP com o conjunto de funções de bases 6-31+G(d) é o que melhor descreve os valores de BDE com relação aos experimentais.¹⁷⁵

O cálculo da BDE não é simples, pois embora a BDE possa ser considerada como a energia da reação $RH \rightarrow H\bullet + \bullet R$, problemas com a otimização de geometria dos radicais e energias de atomização podem dificultar a obtenção de valores próximos aos experimentais, além do fato de que a energia de correlação será diferente entre os dois lados da reação, o que implica no uso de reações isodésmicas.^{175,249,250}

Alguns pesquisadores obtiveram experimentalmente a BDE para alguns compostos através de um ciclo termodinâmico, do qual se participam a acidez, a energia de ionização e a afinidade eletrônica, equação (14). Este ciclo também é empregado para o cálculo da BDE através de modelos computacionais.^{174,175}

$$BDE(R-H) = \Delta H_{acidez} - EI(H^+) + AE(R\bullet) \quad (14)$$

ΔH_{acidez} é a entalpia da reação de desprotonação, EI a energia de ionização do próton (313,6 kcal.mol⁻¹) e AE a afinidade eletrônica do radical formado. A partir de tais valores, a BDE pode ser obtida.

A entalpia de dissociação da ligação N-H foi computada de duas maneiras diferentes. Uma empregando-se um ciclo termodinâmico, equação (14), e a outra uma reação isodésmica (esquema 16). Os resultados obtidos estão dispostos na tabela 23.

Esquema 16. Reação isodésmica para o cálculo da BDE da ligação N-H. A BDE = BDE(H₂N-H) + ΔH_{reação}. O valor para a BDE (H₂N-H) foi obtido no NIST.⁶²

Tabela 23 - Valores da entalpia da reação, ΔH_{reação}, entalpia de dissociação da ligação, BDE, e erro, em kcal.mol⁻¹, para a dissociação da ligação N-H, esquema 16 e equação 14.

Molécula	ΔH _{reação}	BDE isodésmica ^(a)	BDE ciclo ^(b)	Δ(BDE)
Q3	-3,10	103,90	102,59	-1,32
Q4	-3,30	103,70	102,38	-1,32
Q5	-3,35	103,65	102,33	-1,32
Q6	-4,83	102,17	100,85	-1,32
Q7	-2,97	104,03	102,71	-1,32

(a) usando-se o esquema 16

(b) usando-se a equação (14)

Esquema 17. Reação isodésmica para o cálculo da BDE da ligação C_α-H. BDE = BDE(H₃C-H) + ΔH_{reação}. O valor da BDE(H₃C-H) foi obtido no NIST.⁶²

Para o cálculo da BDE da ligação C_α-H empregou-se a reação isodésmica, esquema 17, e o ciclo termodinâmico, equação 14. Os valores obtidos por estes dois métodos são mais bem compreendidos pela análise da tabela 24.

Tabela 24 - Valores da entalpia da reação (esquema 17), entalpia de dissociação da ligação e erro, em kcal.mol⁻¹, para a dissociação da ligação C_α-H.

Molécula	ΔH _{reação}	BDE (CH ₄)	BDE isodésmica ^(a)	BDE ciclo ^(b)	Δ(BDE)
Q3	-8,78	104,80	96,02	95,80	-0,23
Q4	-15,25	104,80	89,55	89,32	-0,23
Q5	-14,91	104,80	89,89	89,66	-0,23
Q6	11,94	104,80	92,86	92,63	-0,23

(a) usando o esquema 17

(b) usando a equação 14

A cisão da ligação C-H é facilitada quando comparada à ruptura homolítica da ligação N-H, pois a primeira é menos polar que a última. Os valores obtidos pelo ciclo termodinâmico são qualitativamente iguais àqueles obtidos pela reação isodésmica (tabelas 23 e 24). Para a ligação N-H a BDE é de aproximadamente 102 kcal.mol⁻¹, enquanto que para a C_α-H é de aproximadamente 90 kcal.mol⁻¹. Assim, para as 1,4-naftoquinonas substituídas, a ligação com maior probabilidade em se romper é a C-H. Contudo, quando comparamos os valores de acidez (cisão heterolítica) nota-se que a ligação N-H é a mais facilmente rompida, conduzindo à formação do íon [M-H]⁻ de menor energia relativa, ou seja, maior estabilidade termodinâmica, o que pode ser explicado pelo seu caráter polar, como explorado na seção II-3.10.2.

II-3.7. Geometrias

II-3.7.1. Geometria para a 1,4-benzoquinona

A análise das geometrias para a 1,4-benzoquinona foi realizada comparando-se os valores obtidos pela técnica de difração de raios-X recentemente publicados²⁵¹ e os valores obtidos aplicando-se os modelos químico-quânticos.

Figura 18. Estrutura da 1,4-benzoquinona e respectivas ligações.

Tabela 25 - Comprimentos de ligação para 1,4-benzoquinona (figura 18), erro com relação ao experimental entre parênteses,²⁵¹ em Å.

Ligação	Experimental*	B3LYP/6-31+G(d,p)	PW91PW91/6-31+G(d,p)	G2	CBS-Q
C(1)-O(1)	1,223	1,227 (0,004)	1,239 (0,016)	1,236 (0,013)	1,229 (0,006)
C(1)-C(2)	1,473	1,487 (0,014)	1,486 (0,013)	1,479 (0,006)	1,486 (0,013)
C(2)-C(3)	1,334	1,345 (0,011)	1,345 (0,011)	1,348 (0,014)	1,353 (0,019)

²⁵¹ Lü, J.-M. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128(51), 16708.

Analisando-se os erros obtidos para a geometria da 1,4-benzoquinona em comparação com cada modelo empregado, pode-se concluir que o modelo B3LYP/6-31+G(d,p) é o que fornece melhores resultados (tabela 25). Os modelos compostos G2 e CBS-Q têm erros maiores que aqueles apresentados pelos métodos funcionais de densidade. Isso pode ser explicado através do método empregado na otimização de geometria para cada um deles. No modelo composto G2 a geometria é inicialmente otimizada com HF/6-31G(d) e re-otimizada com o modelo MP2/6-31G(d),⁷⁹ enquanto que, o modelo CBS-Q a geometria é otimizada apenas no nível MP2/6-31G(d⁺),⁷⁸ sendo similar ao modelo G2, diferenciando-se apenas pelos expoentes das funções de polarização.²⁵² Em nenhum desses modelos compostos, a geometria é otimizada por um método DFT, o que poderia explicar os erros em relação aos valores experimentais.

Lü e colaboradores estudaram também a geometria dos ânions formados a partir da redução da 1,4-benzoquinona.²⁵¹ Eles obtiveram dois valores experimentais para as ligações em questão. Os resultados obtidos pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p) foram comparados a estes dois valores experimentais, os quais foram denominados como experimental (1) e experimental (2) na tabela 26.

Tabela 26 - Comprimentos de ligação para o ânion radical da 1,4-benzoquinona, em Å, erro com relação ao experimental, em Å, e erro percentual entre parênteses.

Ligação	Experimental*(1)	Experimental (2)	B3LYP/6-31+G(d,p)	Erro (1)	Erro (2)
C(1)-O(1)	1,271	1,267	1,273	0,002 (0,15%)	0,005 (0,47%)
C(1)-C(2)	1,428	1,439	1,452	0,024 (1,68%)	0,013 (0,90%)
C(2)-C(3)	1,356	1,354	1,375	0,019 (1,38%)	0,021 (1,55%)

*²⁵¹ Lü, J.-M. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128(51), 16708.

O modelo teórico apresentado permite obter valores próximos aos valores experimentais para a geometria da molécula neutra e do ânion radical da 1,4-benzoquinona (tabelas 25 e 26). Assim, o modelo B3LYP/6-31+G(d,p) forneceu a melhor geometria juntamente com os parâmetros termoquímicos de interesse, como

evidenciado nas seções com os cálculos da afinidade protônica, basicidade em fase gasosa, energia de ionização e afinidade eletrônica para a 1,4-benzoquinona e 1,4-naftoquinona.

II-3.7.2. Geometrias de equilíbrio para os derivados da 1,4-naftoquinona

As geometrias de equilíbrio para a 1,4-naftoquinona, **Q2**, e seus derivados foram obtidas pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p), onde as alterações frente a substituição, protonação, desprotonação, oxidação e redução foram avaliadas

II-3.7.2.1. Alterações com relação à cadeia lateral

Nesta seção, discutir-se-á a alteração na geometria das moléculas neutras com relação à cadeia lateral como substituintes nas posições C(2) e C(3) do anel quinonóide. Com base no esquema a seguir, pode-se relacionar a respectiva ligação e seu comprimento em ângstrons (tabela 27).

Figura 19. Comprimento das ligações para os derivados da 1,4-naftoquinona.

Para as ligações do anel A (ligações C(8)-C(7), C(7)-C(6), C(6)-C(5), C(5)-C(4a) e C(4a)-C(8a)) a variação nos comprimentos de ligação com a substituição é muito pequena. O mesmo é observado para a ligação C(4)-C(4a) do anel B (com variação de 0,006 Å). Tal observação pode ser explicada com base nas estruturas de ressonância da 1,4-naftoquinona e seus derivados. As duas principais estruturas de

ressonância são não equivalentes no anel B, em contraste com o anel A. Assim, nota-se que as variações dos comprimentos de ligação são imperceptíveis no primeiro.

Tabela 27 - Comprimentos de ligação, em Å, para os derivados da 1,4-naftoquinona. Os números estão relacionados com as estruturas da figura 5 e figura 19.

Ligação	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8
C(1)-C(2)	1,485	1,505	1,506	1,505	1,506	1,505	1,500
C(2)-C(3)	1,345	1,359	1,359	1,359	1,360	1,359	1,369
C(3)-C(4)	1,485	1,469	1,468	1,468	1,468	1,469	1,484
C(4)-C(4a)	1,493	1,499	1,499	1,499	1,499	1,499	1,495
C(5)-C(4a)	1,400	1,397	1,397	1,397	1,397	1,397	1,398
C(6)-C(5)	1,395	1,396	1,396	1,396	1,396	1,396	1,396
C(7)-C(6)	1,401	1,400	1,400	1,400	1,400	1,400	1,400
C(8)-C(7)	1,395	1,394	1,394	1,394	1,394	1,394	1,395
C(8)-C(8a)	1,400	1,401	1,401	1,401	1,401	1,401	1,400
C(1)-C(8a)	1,493	1,479	1,479	1,480	1,479	1,479	1,487
C(4a)-C(8a)	1,411	1,408	1,408	1,408	1,408	1,409	1,406
C(1)-O(1)	1,227	1,230	1,231	1,230	1,230	1,230	1,223
C(4)-O(2)	1,227	1,230	1,230	1,230	1,230	1,231	1,232

No anel B, a substituição no C(2) conduz a um estiramento das ligações C(1)-C(2) e C(2)-C(3), em contraste com o observado para as ligações C(1)-C(8a) e C(3)-C(4). O mesmo ocorre para a molécula de lapachol, a qual é substituída nas posições C(2) e C(3) do anel quinonóide. Para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas a ressonância é influenciada pela ligação amida na posição C(2), o que induz o aumento nas ligações descritas. O par de elétrons isolado do nitrogênio entra em conjugação com o sistema π do anel B gerando uma estrutura de ressonância dipolar (b) (esquema 18).

Esquema 18. Duas estruturas de ressonância das 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas. O R indica a cadeia lateral.

Os resultados descritos na tabela 27 estão em concordância com aqueles obtidos pela análise topológica da densidade eletrônica, onde se observou um decréscimo na densidade eletrônica das ligações C(1)-O(1), C(2)-O(2) e C(2)-C(3), (seção II-3.11.1).

O ângulo diedro entre o plano do anel quinonóide e da cadeia lateral, é semelhante para todos os derivados, indicando a coplanaridade entre esses grupos (próximos a 180°). As carbonilas na posição C(1) e C(4) do anel quinonóide apresentam comprimentos de ligação praticamente iguais, com exceção do lapachol, que apresenta a carbonila na posição C(1)=O(1) mais curta que C(4)=O(2). Isso se deve ao fato dessa molécula (figura 5, estrutura **Q8**) ser substituída no C(2) por uma hidroxila. O par de elétrons isolado desse grupo entraria em conjugação com o sistema quinonóide e a carga negativa seria estabilizada no O(2). Para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas substituídas na posição C(2) com uma amida, a ressonância com o anel B (esquema 18) não será intensa devido à ressonância do grupo amida, a qual irá competir com a ressonância do par de elétrons do nitrogênio para com o anel quinonóide, esquema 19.

Esquema 19. Estrutura de ressonância para a ligação amida das 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas.

Pelo esquema 19 pode-se sugerir que o comprimento das carbonilas C(1)-O(1) e C(4)-O(2) se manterão praticamente inalterados para os derivados substituídos por uma função amida.

II-3.7.3. Alterações na geometria frente à protonação

A protonação no átomo de N (no caso das 2-acilaminas-1,4-naftoquinona - figura 5) interfere na disposição da cadeia lateral, pois esta é torsionada devido à mudança de hibridização após a protonação. Nesse sentido, a discussão da geometria destes cátions será abordada inicialmente pela comparação entre os ângulos que tem como átomo central o nitrogênio do grupo amida, como indicado no esquema 20.

Esquema 20. Ângulo entre a cadeia lateral e a molécula neutra. α , antes da protonação e β , após protonação.

Tabela 28 - Valores dos ângulos α e β e variação ($\alpha-\beta$), em graus, para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinona.

Molécula	Neutra (α)	Protonada (β)	($\alpha-\beta$)
2-acetilamina-1,4-naftoquinona	127,0	114,9	12,1
2-propionilamina-1,4-naftoquinona	120,0	114,5	5,5
2-butilamina-1,4-naftoquinona	120,0	114,5	5,5
2-benzoilamina-1,4-naftoquinona	120,0	115,0	5,0
2-succinilamina-1,4-naftoquinona	128,3	115,8	12,5

Os valores dos ângulos após protonação diminuem o que concorda com o aumento do caráter *p* do átomo de nitrogênio protonado (tabela 28). A protonação resulta na torção da cadeia lateral em direção ao sistema quinonóide, como previsto nas discussões do mecanismo de fragmentação desses compostos.⁴⁹ O aumento do caráter *p* também é evidenciado pela diminuição do ângulo e H-N-C(O), os quais são de aproximadamente 120,0° para as moléculas neutras e 108,8° para os derivados protonados.

Figura 20. Numeração dos átomos para os derivados protonados da 1,4-naftoquinona. O R indica a cadeia carbônica para cada derivado (figura 5).

Tabela 29 - Comprimentos de ligação, em Å, para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinona protonadas no nitrogênio, figura 20.

Ligação	Q3H ⁺	Q4H ⁺	Q5H ⁺	Q6H ⁺	Q7H ⁺
C(1)-C(2)	1,496	1,497	1,497	1,505	1,505
C(2)-C(3)	1,337	1,337	1,338	1,359	1,359
C(3)-C(4)	1,502	1,501	1,501	1,468	1,469
C(4)-C(4a)	1,489	1,489	1,489	1,499	1,499
C(5)-C(4a)	1,396	1,396	1,396	1,397	1,397
C(6)-C(5)	1,399	1,399	1,399	1,396	1,396
C(7)-C(6)	1,399	1,399	1,399	1,400	1,400
C(8)-C(7)	1,395	1,395	1,395	1,394	1,394
C(8)-C(8a)	1,402	1,402	1,402	1,401	1,401
C(1)-C(8a)	1,463	1,464	1,464	1,480	1,479
C(4a)-C(8a)	1,418	1,418	1,418	1,408	1,409
C(1)-O(1)	1,235	1,234	1,234	1,235	1,235
C(4)-O(2)	1,220	1,220	1,220	1,221	1,220

Comparando-se os comprimentos das ligações das moléculas protonadas (tabela 29), todos os íons apresentam comprimentos de ligações semelhantes para o anel A. Contudo, quando se comparam os valores das ligações para o anel B, a 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona, **Q6H⁺**, e a 2-succinilamina-1,4-naftoquinona, **Q7H⁺**, apresentam alguns comprimentos de algumas ligações diferentes dos outros três derivados estudados (2-acetilamina, **Q3H⁺**, 2-propionilamina, **Q4H⁺**, e 2-butilamina-1,4-naftoquinona, **Q5H⁺**), mas semelhantes entre si. Observa-se o estiramento das ligações C(1)-C(8a), C(1)-C(2) e C(4)-C(4a), e um encurtamento das ligações C(3)-C(4).

Quando se compara a geometria do anel A para as moléculas neutras e seus cátions, esta praticamente não se altera. Os valores constantes para os comprimentos de

ligação do anel A também podem ser explicados pela ressonância da porção benzênica, a qual não será afetada pela protonação no átomo de nitrogênio da cadeia lateral.

Para o anel B, a protonação tem influência apenas no comprimento das ligações C(2)-C(3) e C(3)-C(4). A primeira se alonga enquanto que a última se reduz. Isso pode indicar que a perda de conjugação do par de elétrons isolados do N(sp²) leva a uma redução do caráter de dupla ligação em C(2)-C(3) e a um aumento em C(3)-C(4).

Com relação às carbonilas (tabela 29), após a protonação, as ligações aumentam aproximadamente de 0,02 Å para a carbonila C(1)-O(1), a qual está próxima ao átomo de N(sp³) deficiente em elétrons, sugerindo que a cadeia lateral tenha um efeito sacador.

As alterações no comprimento da ligação amida serão discutidas durante a realização das propostas mecanísticas e fragmentação, uma vez que a dissociação dos derivados da 1,4-naftoquinona possa ocorrer pela cisão desta ligação.

II-3.7.4. Alteração na geometria para os ânions deprotonados no N

A desprotonação no átomo de N acontece apenas para os derivados da 2-acilamina-1,4-naftoquinona (figura 5-estruturas **Q3**, **Q4**, **Q5**, **Q6** e **Q7**).

Analogamente ao que ocorre quando se protona o átomo de nitrogênio, a desprotonação influencia apenas as ligações do anel B. As ligações C(4a)-C(8a) e C(3)-C(4) diminuem da ordem de 0,05Å, ao passo que, as demais ligações aumentam (tabela 30).

Figura 21. Numeração para os derivados da 1,4-naftoquinona desprotonados no átomo N. O R indica a cadeia carbônica para cada derivado (figura 5).

Tabela 30 - Comprimentos de ligação, em Å, para as 2-acilamina-1,4-naftoquinona desprotonadas no átomo de N (figura 21).

Ligação	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7
C(1)-C(2)	1,525	1,526	1,526	1,524	1,524
C(2)-C(3)	1,399	1,400	1,399	1,396	1,396
C(3)-C(4)	1,433	1,433	1,433	1,436	1,436
C(4)-C(4a)	1,507	1,507	1,507	1,507	1,506
C(5)-C(4a)	1,400	1,400	1,400	1,400	1,400
C(6)-C(5)	1,396	1,396	1,396	1,395	1,395
C(7)-C(6)	1,401	1,401	1,401	1,401	1,401
C(8)-C(7)	1,395	1,395	1,395	1,395	1,395
C(8)-C(8a)	1,402	1,402	1,402	1,402	1,401
C(1)-C(8a)	1,503	1,503	1,503	1,502	1,503
C(4a)-C(8a)	1,404	1,404	1,405	1,404	1,404
C(1)-O(1)	1,225	1,225	1,225	1,225	1,225
C(4)-O(2)	1,250	1,250	1,250	1,248	1,248

As carbonilas (C(1)-O(1) e C(4)-O(2)) sofrem um estiramento quando comparadas a estas ligações para as moléculas neutras (tabela 30). Todos os ânions estudados apresentaram valores iguais para o comprimento da ligação C(1)-O(1). Em contraste, para as carbonilas na posição C(4) observa-se um aumento no comprimento da ligação. Deste modo, a desprotonação contribui para um aumento nos comprimentos das ligações carbonilas nas duas posições, C(1) e C(4). Esses dados sugerem que o par de elétrons livre incrementa a ressonância de parte da porção quinonóide, ou entre as ligações N-C(2), C(2)-C(3), C(3)-C(4) e C(4)-O(2). Estes resultados estão em concordância com aqueles descritos pela análise topológica da densidade eletrônica na seção II-3.11.2. A densidade eletrônica em C(4)-O(2) decresce com a desprotonação no

átomo de N, o mesmo comportamento é observado para as ligações C(1)-C(2) e C(2)-C(3), sugerindo a ressonância do par de elétrons do N com o anel quinonóide.

II-3.7.5. Alteração na geometria para os ânions desprotonados no C $_{\alpha}$ carbonílico

A desprotonação no carbono alfa carbonílico (cadeia lateral) fornece um ânion menos estável energeticamente, quando comparado aquele oriundo da desprotonação no átomo de nitrogênio (será abordado com mais detalhe na discussão sobre acidez em fase gasosa, seção II-3.10.2.1.). Como observado para a desprotonação no átomo de N, o anel A não sofre alterações significativas na geometria, as quais são evidentes apenas para o anel B do sistema quinonóide.

Figura 22. Numeração para as 2-acilamina-1,4-naftoquinona desprotonadas no C $_{\alpha}$ carbonílico. O R indica a cadeia carbônica.

A desprotonação neste átomo acontece apenas para a série homóloga dos derivados das 2-acilamina-1,4-naftoquinona (2-acetilamina-1,4-naftoquinona, **Q3**, 2-propionilamina-1,4-naftoquinona, **Q4**, e 2-butilamina-1,4-naftoquinona, **Q5**), pois apenas estas moléculas possuem átomos de hidrogênio α -carbonílicos (tabela 31).

Tabela 31 - Comprimento de ligação, em Å, para os derivados da 2-acilamina-1,4-naftoquinona desprotonados no átomo de C_{α} , figura 22

Ligação
	Q3	Q4	Q5
C(1)-C(2)	1,503	1,500	1,501
C(2)-C(3)	1,391	1,392	1,391
C(3)-C(4)	1,430	1,429	1,429
C(4)-C(4a)	1,507	1,505	1,506
C(5)-C(4a)	1,400	1,401	1,401
C(6)-C(5)	1,395	1,394	1,394
C(7)-C(6)	1,403	1,403	1,403
C(8)-C(7)	1,393	1,393	1,393
C(8)-C(8a)	1,403	1,404	1,403
C(1)-C(8a)	1,483	1,482	1,482
C(4a)-C(8a)	1,408	1,409	1,409
C(1)-O(1)	1,236	1,239	1,238
C(4)-O(2)	1,251	1,253	1,252

O comprimento das ligações C(4a)-C(8a) e C(3)-C(4) diminuem (tabela 31), e as demais ligações aumentam com a desprotonação, de maneira análoga ao observado para os ânions desprotonados no átomo de nitrogênio, tabela 30. O aumento no comprimento das ligações C(3)-C(4) e C(4a)-C(8a) podem ser atribuídos ao acúmulo de densidade eletrônica nestas, após a desprotonação em C_{α} , como identificado pela análise topológica da densidade eletrônica pelo método AIM.¹⁸⁷

As carbonilas quinonóides se alongam com a desprotonação no C_{α} ou no N. Este fato se deve ao aumento na conjugação entre os átomos O(2)-C(4), C(4)-C(3), C(3)-C(2), C(2)-N, N-C(O) e C(O)- C_{α} , uma vez que o par de elétrons livre do carbânion formado poderá se conjugar com a ligação amida, que por sua vez está em ressonância com o sistema quinonóide (tabela 31).

De maneira geral, a desprotonação no átomo de carbono contribui para um aumento nos comprimentos de ligação das carbonilas quinonóides, assim como em algumas ligações do anel B.

II-3.7.6. Geometria para os ânions radicais das 1,4-naftoquinonas

As análises das geometrias e a comparação entre resultados experimentais empregando modelos computacionais para as moléculas de trimetil-benzoquinona e plastoquinona foram realizados por Wise e colaboradores empregando o modelo B3LYP/6-31G(d).²⁵³ Seus estudos concordam com os resultados experimentais, embora a utilização de funções difusas poderiam complementar seus resultados, pois faz-se necessário uma melhor descrição dos elétrons desemparelhados para ânions radicais.²⁵⁴ Em conclusão, seus estudos demonstram que os ânions radicais possuem estruturas semelhantes, independente dos substituintes localizados na posição C(3) (no caso da plastoquinona).²⁵³

As alterações na geometria frente à redução são pronunciadas para as ligações do anel B quando se compara as ligações para as mesmas 1,4-naftoquinonas neutras (tabela 27). Comparando os comprimentos das principais ligações para a 1,4-naftoquinona neutra e para seu ânion radical, nota-se que os valores dos comprimentos das ligações carbonila sofrem um ligeiro aumento (0,04Å), de maneira análoga, as ligações C(1)-C(2) e C(3)-C(4), também aumentam (tabela 32). Por outro lado, a ligação C(2)-C(3) tem seu comprimento diminuído. As alterações nos comprimentos dessas ligações podem ser atribuídas à estrutura de ressonância do ânion radical, pela formação de um ânion distônico, esquema 21.

Esquema 21. Estrutura de ressonância para o ânion radical da 1,4-naftoquinona, $Q2^{\bullet-}$.

No tocante aos resultados obtidos para os ânions radicais das 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas, **Q3[•]**, **Q4[•]**, **Q5[•]**, **Q6[•]** e **Q7[•]**, as ligações C(1)-C(2), C(3)-C(4) diminuem, enquanto que as ligações C(2)-C(3), C(1)-O(1), C(2)-O(4) aumentam quando comparadas às mesmas ligações das espécies neutras (tabelas 27 e 32). Esses resultados podem ser atribuídos à mesma estrutura de ressonância descrita para o ânion radical da 1,4-naftoquinona, esquema 21. As alterações nos comprimentos de ligações para as carbonilas da 1,4-benzoquinona, após redução, foram obtidas por L $\ddot{u}$,²⁵¹ onde um valor médio foi estabelecido como sendo 0,045-0,049Å. Estes resultados estão em concordância com os valores obtidos nesse trabalho, tabela 32.

Tabela 32 - Comprimento das ligações, em Å, para os ânions radicais dos derivados da 1,4-naftoquinona.

Ligação	Q2[•]	Q3[•]	Q4[•]	Q5[•]	Q6[•]	Q7[•]	Q8[•]
C(1)-C(2)	1,439	1,454	1,454	1,454	1,455	1,453	1,446
C(2)-C(3)	1,383	1,384	1,384	1,384	1,385	1,384	1,405
C(3)-C(4)	1,439	1,440	1,440	1,440	1,439	1,440	1,456
C(4)-C(4a)	1,478	1,480	1,480	1,480	1,481	1,480	1,476
C(5)-C(4a)	1,411	1,409	1,409	1,409	1,409	1,409	1,409
C(5)-C(6)	1,388	1,388	1,388	1,388	1,387	1,387	1,387
C(6)-C(7)	1,412	1,412	1,412	1,412	1,413	1,413	1,412
C(7)-C(8)	1,388	1,387	1,387	1,387	1,389	1,388	1,389
C(8)-C(8a)	1,411	1,414	1,414	1,414	1,412	1,412	1,411
C(1)-C(8a)	1,478	1,458	1,458	1,458	1,459	1,459	1,470
C(4a)-C(8a)	1,425	1,425	1,425	1,425	1,424	1,424	1,421
C(1)-O(1)	1,268	1,276	1,276	1,276	1,276	1,275	1,265
C(4)-O(2)	1,268	1,264	1,264	1,264	1,263	1,263	1,263
C(1)-O(3)		1,234	1,235	1,235	1,237	1,236	
C(2)-N(1)		1,407	1,407	1,407	1,404	1,408	

Quando se compara a variação na geometria dos ânions **Q3[•]**, **Q4[•]**, **Q5[•]**, **Q6[•]** e **Q7[•]** com a molécula não substituída, **Q2[•]**, nota-se que as ligações vizinhas à carbonila, C(1)-C(2), C(1)-C(8a) são aquelas que mais aumentam em comprimento. Este resultado pode ser indicativo de que o sítio de redução das 1,4-naftoquinonas substituídas seja a

carbonila na posição C(1). Esse resultado pode ser comparado àquele descrito para as densidades de spin de Mulliken, na seção II-3.3.

II-3.7.7. Geometria para os cátions radicais das 1,4-naftoquinonas

As variações na geometria quando se comparam as moléculas neutras com seus respectivos cátions radicais são semelhantes para todas as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas analisadas. Ao se comparar as variações na geometria dos derivados da 1,4-naftoquinona frente à oxidação, nota-se que as ligações C(1)-O(1) e C(4)-O(2) sofrem um pequeno decréscimo de aproximadamente 0,007 e 0,005 Å, respectivamente (tabelas 27 e 33). O mesmo é observado para as ligações C(4)-C(4a), C(5)-C(8a), C(8)-C(8a) e C(1)-C(8a).

Tabela 33 - Comprimento das ligações, em Å, para os cátions radicais dos derivados da 1,4-naftoquinona.

Ligação	Q2 ^{•+}	Q3 ^{•+}	Q4 ^{•+}	Q5 ^{•+}	Q6 ^{•+}	Q7 ^{•+}
C(1)-C(2)	1,485	1,530	1,530	1,531	1,528	1,530
C(2)-C(3)	1,345	1,407	1,408	1,408	1,407	1,407
C(3)-C(4)	1,485	1,480	1,479	1,479	1,480	1,480
C(4)-C(4a)	1,493	1,487	1,487	1,487	1,488	1,487
C(5)-C(4a)	1,400	1,395	1,395	1,395	1,396	1,395
C(6)-C(5)	1,395	1,398	1,398	1,398	1,397	1,396
C(7)-C(6)	1,401	1,407	1,406	1,406	1,406	1,406
C(8)-C(7)	1,395	1,391	1,391	1,391	1,392	1,391
C(8)-C(8a)	1,400	1,406	1,406	1,405	1,404	1,406
C(1)-C(8a)	1,493	1,464	1,464	1,464	1,464	1,464
C(4a)-C(8a)	1,411	1,424	1,424	1,423	1,421	1,424
C(1)-O(1)	1,227	1,223	1,223	1,223	1,225	1,223
C(4)-O(2)	1,227	1,225	1,226	1,226	1,226	1,225

Esses resultados podem ser mais bem interpretados pela análise da densidade de spin de Mulliken, a qual foi discutida na seção II-3.3. Por se comparar as variações nos comprimentos das ligações dos cátions radicais obtidos pelas moléculas substituídas (Q3^{•+}, Q4^{•+}, Q5^{•+}, Q6^{•+} e Q7^{•+}) com o cátion radical da 1,4-naftoquinona, Q2^{•+} nota-se

que não há variação significativa nos valores dos comprimentos das ligações C(1)-O(1) e C(2)-O(4).

II-3.8. Análises NRT para 1,4-benzoquinona, 1,4-naftoquinona e derivados

As análises NRT (*Natural Resonance Theory*)^{182,183} permitem se conhecer a contribuição de todas as estruturas de ressonância para a estabilidade da molécula estudada.

A principal estrutura de ressonância para a 1,4-benzoquinona (esquema 22, **(1a)**) é a estrutura de Lewis para o composto, que tem um peso de aproximadamente 60%.

Esquema 22. Principais estruturas de ressonância para a 1,4-benzoquinona obtidas por NRT.

As demais estruturas obtidas são dipolares, o que diminui sua estabilidade e conseqüentemente a porcentagem da sua contribuição. A formação da estrutura de ressonância **(1b)** deve-se à formação do enolato (esquemas 22 e 23), onde a carga negativa está estabilizada na carbonila, com a formação de um carbocátion em *orto*. Tal estrutura contribui com 4,22% e é quadruplamente degenerada.

Esquema 23. Mecanismo para a ressonância do anel quinonóide formação do enolato.

Outras estruturas de ressonância observadas são inerentes à ressonância do par de elétrons do oxigênio, formando um íon acílio com carga positiva sobre este átomo, rompendo a ligação da carbonila e formando um carbânion vinílico (esquema 24).⁴¹

Esquema 24. Mecanismo para a ressonância do anel quinonóide formando um íon acílio dipolar.

Para a 1,4-naftoquinona as duas estruturas com maior contribuição devem-se à ressonância da porção benzênica da 1,4-naftoquinona (esquemas 25 e 26).

Esquema 25. Principais estruturas de ressonância para a 1,4-naftoquinona obtidas pela análise NRT.

Esquema 26. Mecanismo para principais estruturas de ressonância para a 1,4-naftoquinona.

As demais estruturas de ressonância para a 1,4-naftoquinona são dipolares e duplamente degeneradas, pela ressonância do anel A, com 4,80 e 3,61%. Pela formação do enolato, as contribuições são muito pequenas com 2,51% (esquema 25).

Para os derivados da 1,4-naftoquinona a estrutura de ressonância com maior contribuição é a mesma apresentada para a 1,4-naftoquinona (esquema 26).

II-3.9. Cargas atômicas

Nesta seção serão comparadas as cargas atômicas naturais (NPA) obtidas pela análise da densidade eletrônica.¹⁷¹ Serão consideradas apenas as cargas dos átomos pertencentes ao anel quinonóide, para que se compreenda o efeito do substituinte na distribuição das cargas atômicas. As cargas naturais da 1,4-naftoquinona, **Q2**, foram obtidas pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p) e comparadas às cargas atômicas das 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas.

De acordo com o gráfico da figura 23, observa-se certo padrão na distribuição das cargas atômicas para os derivados da 1,4-naftoquinona. A pequena variação nas cargas atômicas para estes derivados indica que os grupos substituintes agem de maneira semelhante na distribuição das cargas atômicas do anel quinonóide.

Para os átomos C(5), C(6), C(7) e C(8), nota-se que as cargas naturais permanecem praticamente constantes, com relação à substituição. Esses átomos apresentam valores negativos de suas cargas naturais.

Os átomos C(1) e C(4), os quais são ligados a O(1) e O(2), respectivamente, possuem carga natural positiva. Este efeito deve-se ao fato dos carbonos carbonílicos terem sua densidade eletrônica diminuída pelo efeito da polarização da carbonila.

Figura 23. Gráfico das cargas atômicas naturais para os derivados da 1,4-naftoquinona. Os valores das cargas atômicas estão em elétrons.

A variação mais evidente com relação à substituição deve-se à carga natural do átomo C(2), o qual apresenta carga negativa quando não substituído. O aumento na carga natural do átomo C(2) pode ser relacionado ao efeito elétron-sacador do átomo de nitrogênio.

De maneira geral, a análise das cargas atômicas confirma que a substituição no átomo C(2) influencia a distribuição de cargas no anel quinonóide.

II-3.10. Estudo dos Mecanismos de fragmentação

A dissociação induzida por colisão é a mais divulgada dentre as técnicas de ativação de íons, sendo amplamente aplicada em análises estruturais por EM.^{36,38,255} Entretanto, tomando como base os mecanismos de fragmentação de compostos orgânicos protonados ou deprotonados, poucas fontes são disponíveis para a elucidação desses mecanismos. Apenas pequenas bibliotecas de espectros para íons-fragmentos têm sido descritas e atingem uma faixa de apenas 400 compostos.²⁵⁶ Por outro lado, a análise estrutural baseada nos espectros obtidos por CID de peptídeos protonados ou desprotonados e outras biomoléculas, como por exemplo, proteínas é ampla e bem documentada, onde grandes bibliotecas de espectros para tais compostos encontram-se disponíveis.²⁵⁷ Todavia, a análise dos espectros EM/EM para várias classes de compostos sejam de origem sintética e/ou natural é necessária para fornecer informações sobre seus possíveis caminhos de fragmentação, auxiliando assim, sua caracterização estrutural.

Alguns grupos de pesquisa têm devotado parte de seus trabalhos na elucidação estrutural de compostos orgânicos embasados em seus espectros EM/EM.^{27,31,39,49,88} Assim, como parte do desenvolvimento do atual projeto, os mecanismos de fragmentação dos derivados da 1,4-naftoquinona foram estudados embasados nas análises obtidas por IES-EM/EM e análises energéticas por modelos teóricos.

II-3.10.1. Estudo do mecanismo de fragmentação das moléculas protonadas $[M+H]^+$

II-3.10.1.1. 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas

Os espectros IES-EM das 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas (Q3, Q4, Q5, Q6 e Q7) demonstraram que a intensidade da molécula protonada era dependente da variação da voltagem do cone de amostragem e energia aplicada ao capilar, quando as análises foram realizadas em um analisador triplo quadrupolar.^{49,202} Para todos os compostos, as moléculas protonadas tiveram a mais alta intensidade nos espectros na energia de 2,5kV. Todos os espectros obtidos mostram como pico base a molécula protonada, sendo observados picos referentes às moléculas cationizadas para a 2-succinilamina-1,4-naftoquinona, figura 24.

Figura 24. Espectro IES-EM para a (A) 2-propionilamina; (B) 2-acetilamina; (C) 2-butilamina e (D) 2-succinilamina-1,4-naftoquinona a 2,5kV.

O íon produto de m/z 174 foi observado em todos os espectros, exceto para a 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona, sendo este característico da dissociação na fonte de ionização (*in-source dissociation*). O mecanismo de fragmentação das 2-acilaminas-1,4-

naftoquinonas foi elucidado com base nos íons fragmentos obtidos por IES-CID-EM/EM, em um analisador triplo-quadrupolar.⁴⁹ Os espectros IES-EM/EM foram obtidos e todas as moléculas exibiram como pico base o íon de m/z 174, exceto a 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona, **Q6**. Também foram observados os íons de m/z 146 e m/z 105. A energética para cada via proposta foi embasada nas energias relativas dos íons de m/z 146 calculadas por MP2/6-311G(d,p)//B3LYP/6-31G(d,p). Os sítios de protonação para tais moléculas foram sugeridos com base nos índices de nucleofilicidade atômica, pelo cálculo das energias, cargas atômicas e geometrias obtidas pelo método semi-empírico PM3.⁴⁹

Para se confirmar essas propostas, as análises de IES-EM/EM foram realizadas em alta resolução, para que se confirmassem os resultados obtidos em baixa resolução.⁴⁹ Neste sentido, todas as moléculas foram novamente examinadas e seu mecanismo de fragmentação confirmado com base nos resultados das análises em alta resolução, sendo que a energética de fragmentação foi sugerida a partir das energias de Gibbs calculadas no nível B3LYP/6-31+G(d,p).

Os íons observados nos espectros IES-EM obtidos através de um analisador por tempo-de-vôo (TOF) são semelhantes àqueles observados nas análises em baixa resolução, figuras 24 e 25. É importante ressaltar que as intensidades dos íons observados são diferentes, uma vez que a distribuição de energia interna dos íons obtidos por *electrospray* é facilmente modificada, resultando em diferentes intensidades dos íons nos espectros,²⁵⁸ figura 25.

Figura 25. Epectro IES-EM, modo positivo, para a 2-propionilamina-1,4-naftoquinona. $[M+H]^+ = 230$, $[M+Na]^+ = 252$ e $[M+K]^+ = 268$.

Para todos os espectros obtidos nas condições descritas na seção experimental, a intensidade do íon $[M+Na]^+$ foi maior que a da molécula protonada, $[M+H]^+$. Os íons observados nos espectro IES-EM estão dispostos na tabela 34. Os resultados das análises de espectrometria de massas em alta resolução foram semelhantes àqueles obtidos nas análises em um analisador triplo quadrupolar (baixa resolução), sendo observados íons de iguais razões massa/carga (m/z).

Tabela 34 – Massas dos íons observados nos espectros IES-EM, em u , obtidos em analisador TOF para as 1,4-naftoquinonas.

	Q3		Q4		Q5		Q6	
Íon observado	Massa Obtida	Massa exata	Massa Obtida	Massa exata	Massa Obtida	Massa exata	Massa Obtida	Massa exata
M ⁺ *	215,0831	215,05769	*		*		*	
[M+H] ⁺	216,0671	216,06552	230,0817	230,08117	244,0983	244,09682	278,0822	278,08117
[M+Na] ⁺	238,0472	238,04746	252,0634	252,06311	266,0983	266,07876	300,0638	300,06311
[M+K] ⁺	254,0212	254,0214	268,0372	268,03705	282,0561	282,0527	316,0398	316,03705

* não observado

Os íons [M+H]⁺ foram selecionados e fragmentados por CID, para que os espectros IES-EM/EM fossem obtidos. Os resultados foram comparados às estruturas propostas para cada íon e a diferença entre a massa obtida experimentalmente e a massa exata foi analisada, confirmando assim, a fórmula molecular para cada fragmento (tabela 35).

Tabela 35 - Íons observados nos espectros IES-EM/EM para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas. Os valores em parênteses são as intensidades relativas. Valores em unidades de massa atômica, u .

Molécula	[M+H] ⁺	C ₁₀ H ₈ NO ₂ ⁺ 174,05495*	C ₉ H ₈ NO ⁺ 146,06004*	C ₇ H ₅ O ⁺ 105,03349*
Q3	(216,06552) (15,1)	174,0544 (100)	146,0573 (6,7)	105,0283 (11,8)
Q4	230,0782 (230,08117)* (35,4)	174,0523 (100)	146,0563 (15,0)	105,0283 (54,9)
Q5	244,0975 (244,09682)* (28,6)	174,0544 (100)	146,0573 (14,3)	105,02198 (32,1)
Q6	278,0792 (278,08117)* (28,6)	-	-	105,0283 (100)
Q7	274,0853 (25,12)	174,0544 (100)	146,0573 (14,3)	105,02198 (32,1)

*massa exata em relação ao isótopo 12 do átomo de C. – não observado

Os espectros IES-EM/EM para as 1,4-naftoquinona protonadas, [Q+H]⁺, foram obtidos variando-se a E_{lab} , onde a maior intensidade do íon produto foi obtida em 20eV, figura 26.

Figura 26. Gráfico da variação da intensidade dos íons com a E_{lab} para a 2-propionilamina-1,4-naftoquinona. Para os derivados **Q3**, **Q4**, **Q5** e **Q7** os resultados foram semelhantes.

Figura 27. Gráfico da variação da intensidade dos íons com a E_{lab} para a 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona.

Todos os espectros IES-EM/EM são semelhantes para as moléculas que possuem átomos de hidrogênio alfa-carbônicos (figura 28). Os íons fragmento observados (m/z 174, m/z 146 e m/z 105) são os mesmos quando comparamos a 2-

acetilamina, 2-propionilamina e 2-butilamina (figura 28, tabela 35). Enquanto que, para a 2-benzoilamina o único íon observado é o de m/z 105 (figura 29, tabela 35).

Figura 28. Espectro IES-EM/EM na E_{lab} de 20 eV (N_2) para o íon $[M+H]^+$ da 2-propionilamina-1,4-naftoquinona.

Figura 29. Espectro IES-EM/EM na E_{lab} de 10 eV (N_2) para o íon $[\text{M}+\text{H}]^+$ da 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona.

Todas as moléculas protonadas, exceto a 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona (**Q6**), exibiram como íon majoritário o de m/z 174, resultante da eliminação da cadeia lateral. No caso de **Q6**, o íon produto de maior intensidade foi o de m/z 105. Estes dados sugerem que diferentes substituintes poderiam conduzir a diferentes processos de fragmentação.

Vessecchi e colaboradores⁴⁹ demonstraram que o íon de m/z 174 é proveniente da abstração de um hidrogênio ácido da cadeia lateral (hidrogênio alfa carbonílico) o que não seria possível para a 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona, pois esta não possui tais hidrogênios. Os mecanismos propostos evidenciavam que a cadeia lateral sofreria uma torsão angular e, que o próton seria abstraído pela carbonila da posição C(1) do anel quinonóide (esquema 27).

Esquema 27. Proposta da estrutura para o íon $[M+H]^+$ das 2-acilamina-1,4-naftoquinonas.

Assim, a primeira avaliação com relação à estrutura do íon protonado obtido pelo modelo teórico foi analisar as alterações na geometria da cadeia lateral após a protonação. A torsão na cadeia lateral deve-se ao fato da hibridização do átomo de nitrogênio ter seu caráter p aumentado após protonação. Na figura 30, as estruturas da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona neutra, **Q3**, e protonada, **Q3H⁺**, podem ser comparadas. A distância entre o H alfa carbonílico e a carbonila na posição C(1) é semelhante para as outras naftoquinonas estudadas. A análise das variações na geometria do anel quinonóide foi discutida na seção II-3.7.3.

Figura 30. Estrutura das 2-acetilamina-1,4-naftoquinona obtidas pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p). **Q3** neutra e **Q3H⁺** protonada.

A partir dos dados da tabela 35, dois possíveis canais de fragmentação foram propostos: i) dependente do H alfa-carbonílicos e ii) eliminação direta da cadeia lateral.

Os primeiros estudos com estes derivados foram circunstanciais para demonstrar que a cadeia lateral está intimamente ligada ao processo de fragmentação.⁴⁹ Sendo assim, pelo fato da 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona não possuir hidrogênios alfa-carbonílicos (hidrogênios ácidos) seu processo de fragmentação é diferente daquele observado para os demais derivados.⁴⁹

Analisando a geometria da cadeia lateral, após a protonação, a 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona, **Q6H⁺**, é a molécula que tem o maior estiramento da ligação amida e esta ligação é rompida durante o processo de dissociação (tabela 36). A análise topológica da densidade eletrônica pelo método AIM mostra que a densidade eletrônica para a ligação N-C(O) diminui com a protonação e que para **Q6H⁺** a densidade eletrônica diminui em maior proporção, seção II-3.11.1.2. Tais resultados são indicativos do enfraquecimento da ligação amida para a 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona, o que facilitaria a formação do íon *m/z* 105, esquema 28.

Tabela 36 - Valores dos comprimentos da ligação N-C(O), em Å, para as 2-acilaminas neutras e protonadas.

Molécula	Neutra	Protonada
2-acetilamina-1,4-naftoquinona	1,387	1,589
2-propionilamina-1,4-naftoquinona	1,389	1,601
2-butilamina-1,4-naftoquinona	1,388	1,606
2-benzoilamina-1,4-naftoquinona	1,387	1,628
2-succinilamina-1,4-naftoquinona	1,385	1,589

Esquema 28. Proposta de fragmentação para os íons **[Q+H]⁺**. Onde R = -CH₃; -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -Ph.

A formação de íons acílios a partir da migração do par de elétrons isolado do átomo de oxigênio da carbonila lateral promoveria a formação de uma ligação tripla, onde a carga no átomo de nitrogênio seria anulada após rompimento da ligação amida (esquema 28). Assim, a fragmentação dos íons protonados ocorreria pelo mecanismo no qual o anel quinonóide (2-amina-1,4-naftoquinona) seria eliminado como uma molécula neutra, resultando nos íons acílios. Este mecanismo, em primeira instância ocorreria para todos os derivados; contudo, seria mais importante para a 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona pelo fato desta molécula não possuir hidrogênios alfa-carbonílicos e também, seu íon acílio ser estabilizado por ressonância. Para confirmar essa hipótese, a energia de Gibbs e entalpias para a reação de formação dos íons acílios a 298 K foram calculadas empregando o modelo B3LYP/6-31+G(d,p), tabela 37.

Tabela 37 - Energia de Gibbs e entalpia, em kcal.mol⁻¹, para a formação dos íons R-CO⁺ calculada por B3LYP/6-31+G(d,p).

Molécula	ΔH_{298}	ΔG_{298}
2-acetilamina-1,4-naftoquinona	26,53	8,12
2-propionilamina-1,4-naftoquinona	23,29	3,61
2-butilamina-1,4-naftoquinona	20,97	1,37
2-benzoilamina-1,4-naftoquinona	16,02	3,51

Pelos valores das entalpias para as reações de formação dos íons acílios, é possível se concluir que para a 2-benzoilamina esta reação ocorreria com maior facilidade, pois o valor de ΔH_{298} é menor. Tais resultados podem ser comparados àqueles descritos por Tu e colaboradores nos estudos com amidas²⁵⁹ e chalconas²⁶⁰ onde os canais de dissociação dependem da afinidade protônica do íon formado e/ou da sua estabilidade por ressonância do íon acílio pelo rompimento da ligação amida.

McLennan mostrou em seus estudos com triprofanos que a diferença entre valores de ΔH_{298} e ΔG_{298} deveriam ser considerados com cautela, pois a energia de Gibbs pode não ser atribuída de maneira correta devido ao não-equilíbrio térmico durante o processo de CID.²⁶¹

Os derivados que possuem os hidrogênios alfa-carbônicos demonstram os mesmos fragmentos, sendo estes de m/z 174, m/z 146 (provenientes do anel quinonóide) e o íon resultante da cadeia lateral (consequência da migração do par de elétrons do O e rompimento da ligação amida, após a protonação no átomo de N), veja espectro figura 28. Como os derivados **Q3**, **Q4** e **Q5** demonstram semelhantes fragmentos em seus espectros IES-EM/EM, um mesmo processo de fragmentação foi proposto para estes compostos.

A segunda proposta de fragmentação para os íons $[M+H]^+$ baseou-se na abstração do hidrogênio alfa-carbônico da cadeia lateral pelo par de elétrons da carbonila quinonóide da posição C(1), formando o íon m/z 174 (esquema 29). Contudo, nos primeiros estudos esse mecanismo era apenas embasado na acidez destes hidrogênios e especulava-se o fato de que a cadeia lateral sofria uma ligeira torção após a protonação.⁴⁹ Pela análise topológica da densidade eletrônica, figura 61 e tabela 56, foi observado uma possível ligação de hidrogênio entre o H alfa-carbônico e o átomo de oxigênio em C(1), sendo um indicativo da ciclização para o mecanismo proposto.

Esquema 29. Proposta para formação do íon m/z 174.

Para se confirmar a origem dos íons fragmentos (m/z 146 e m/z 105), o íon m/z 174 foi selecionado no primeiro analisador e ativado por colisão, confirmando que os íons m/z 146 e m/z 105 são originados a partir do mesmo precursor (figura 31).

Figura 31. Espectro IES-EM/EM para o íon m/z 174, $E_{\text{lab}} = 20$ eV.

Embasado nos resultados previamente descritos, o mecanismo de fragmentação para as moléculas protonadas das 2-acilaminas-1,4-naftoquinona poderá ser esboçado seguindo a proposta do esquema 30.

Esquema 30. Duas possíveis rotas de fragmentação para os íons $[\text{M}+\text{H}]^+$ das 2-acilaminas-1,4-naftoquinona.

O íon de m/z 174 pode apresentar um equilíbrio tautomérico (esquema 31) e a partir de desses tautômeros, os mecanismos de fragmentação e formação dos íons m/z 146 e m/z 105 foram propostos. O esquema abaixo representa o equilíbrio tautomérico para o íon m/z 174.

Esquema 31. Duas formas de equilíbrio tautomérico para os íons m/z 174.

As energias relativas para esses dois íons de m/z 174, os quais serão denominados íons **(a1)** e **(a2)** foram calculadas pelo método B3LYP/6-31+G(d,p). A procura por um estado de transição o qual conectasse esses dois cátions de m/z 174 foi realizada através de um algoritmo apropriado¹⁹¹ e o possível estado de transição foi caracterizado por possuir apenas uma frequência vibracional imaginária. A conectividade entre produto, reagente e estado de transição foi obtida pelo algoritmo da coordenada intrínseca da reação (*intrinsic reaction coordinate*).¹⁹²

As energias de Gibbs absolutas, entalpias e energias absolutas corrigidas com energia de ponto-zero para os íons **(a1)**, **(a2)** e **(a1)'** podem ser comparadas pela análise da tabela 38.

Tabela 38 - Energias absolutas, em Hartree, para os íons de m/z 174.

	(a1)	(a1)'	(a2)	Ts_(a1)_(a2)
G	-590,728329	-590,725960	-590,726601	-590,723194
H	-590,679691	-590,678408	-590,679898	-590,677599
E+ZPE	-590,691084	-590,689943	-590,690986	-590,688123

Em nosso trabalho publicado no *Journal of Mass Spectrometry*,⁴⁹ três mecanismos de fragmentação foram propostos para a formação dos íons especificados (m/z 174, m/z 146 e m/z 105), onde a via mais provável de fragmentação foi elucidada com base na estabilidade do íon m/z 146 ((b1), (b2) e (b3)) (menos intenso no espectro IES-EM/EM), onde a energia relativa dos isômeros foi calculada pelo modelo MP2/6-311G(d,p). Contudo, a energia de apenas um íon não possibilita sugerir a via de fragmentação mais favorável, mesmo que este fragmento seja um ponto chave desta via (como por exemplo: um íon diagnóstico). Assim, os cálculos das energias de Gibbs e entalpias para cada íon sugerido se fazem necessários, assim como o cálculo da energia crítica para cada etapa de fragmentação (esquema 32).

Considerando-se os valores de energia de Gibbs relativas e entalpias relativas para as vias de fragmentação, é necessário salientar que as superfícies de energia para estas vias possuem o mesmo.²⁶¹ Segundo Yañez,²⁶² faz-se necessário o conhecimento deste comportamento nas superfícies de ΔG_{298} e ΔH_{298} para que variações na entropia sejam consideradas.

Esquema 32. Propostas de fragmentação para os íons m/z 174 (adaptado da referência 49). Valores em *itálico* são energias de Gibbs relativas ao íon (**a1**). * valores são entalpias relativas ao íon (**a1**). Todos os valores estão em kcal.mol⁻¹.

Na rota 1, o próton está localizado inicialmente no O(1), formando um íon hidroxônio, (**a1'**), com energia relativa de Gibbs de 1,5 kcal.mol⁻¹. Posteriormente, o próton é extraído pelo rompimento da ligação C(1)-C(8a), formando-se um íon acílio, o qual elimina uma molécula de CO (28 unidades de massa atômica) pela assistência do par de elétrons do átomo de nitrogênio, esquema 32, **ts_a1'_b1**. A formação de (**b1**) a partir de (**a1**) requer aproximadamente 26,31 kcal.mol⁻¹, resultando em um íon (**b1**) com energia de Gibbs relativa de 27,81 kcal.mol⁻¹ ($\Delta H_{298} = 41,51$ kcal.mol⁻¹). A formação de

um íon acílio de m/z 105, íon **(C)**, inicia-se através do par de elétrons de O(2), por eliminar um fragmento neutro com 41 unidades de massa (C_2H_3N). A etapa **(b1)** $\rightarrow$ **(C)** é endotérmica com $\Delta H_{298} = 24,08 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Este mecanismo pode ser mais bem compreendido pela análise das superfícies de energias relativas, esquemas 33 e 34.

Esquema 33. Superfície de energia para a fragmentação dos íons $[M+H]^+$ das 1,4-naftoquinonas. Valores em negrito são energias de Gibbs para a reação a 298 K; valores em itálico são energias de Gibbs relativas a (a1), em kcal.mol^{-1}

Esquema 34. Superfície de energia para a fragmentação dos íons $[M+H]^+$ das 1,4-naftoquinonas. Valores em *itálico* são entalpias relativas a (a1). Valores em **negrito** são entalpias da reação a 298 K. Todos os valores estão em kcal.mol⁻¹.

Com relação às rotas 2 e 3, estas se iniciam pela formação do íon (**a2**), o qual possui energia de Gibbs relativa de 1,8 kcal.mol⁻¹. A energia crítica para a transferência de próton, **ts_a1_a2**, foi computada como sendo 3,22 kcal.mol⁻¹, esquema 32. A transferência de próton entre os íons (**a1**) e (**a2**) pode ocorrer facilmente devido à hipótese do próton móvel, uma vez que este próton pode encontrar-se em uma distância de equilíbrio entre os dois centros, no caso N(1) e O(1). Após a formação do íon (**a2**), um próton é retirado do íon amônio pelos elétrons π da ligação C(2)-C(3), formando o íon (**a3**), onde energia é liberada, $\Delta G_{298} = -4,83$ kcal.mol⁻¹ e $\Delta H_{298} = -5,83$ kcal.mol⁻¹. A energia crítica para esta etapa foi calculada como sendo 105,03 kcal.mol⁻¹ (4.55 eV). Pela migração do par de elétrons de O(2), a ligação C(3)-C(4) é rompida e a carga no N estabilizada, formando-se o íon (**a4**), esquema 32.

Na rota 2, o íon (**a4**) elimina CO através da assistência do par de elétrons do N, para que (**b2**) seja formado. A energia crítica calculada para a ciclização é de aproximadamente 65 kcal.mol^{-1} , passando por um estado de transição, **ts_a4_b2**, onde os elétrons π da ligação C(2)-C(3) formam uma ligação com C(8a), para a eliminação de CO. O íon resultante (**b2**), possui energia relativa de $-9,80 \text{ kcal.mol}^{-1}$, rearranjando-se a (**b4**). A etapa (**b4**) $\rightarrow$ (**b5**) requer uma migração 1,2 de hidrogênio, a qual não será estável, uma vez que (**b4**) é um carbocátion terciário, e o íon (**b5**) um carbocátion secundário. Porém, a energia crítica para a migração 1,2 de hidrogênio²⁶³ foi calculada como sendo $39,95 \text{ kcal.mol}^{-1}$, resultando em um íon de maior energia, (**b5**), sendo esta etapa caracterizada como endotérmica ($\Delta H_{298} = 32,73 \text{ kcal.mol}^{-1}$). A formação de (**b6**) ocorre pela migração do par de elétrons de O(1) a partir do íon (**b5**), para a formação de um ion benzílo, substituído por uma amina α,β -insaturada e essa etapa é endotérmica ($\Delta H_{298} = -15,70 \text{ kcal.mol}^{-1}$). A formação de (C) ocorrerá pela eliminação de CHCNH_2 , como molécula neutra, em uma etapa desfavorável energeticamente, com valores positivos de ΔH_{298} e ΔG_{298} , esquemas 35 e 36.

Na rota 3, o íon (**a4**) ocorre de maneira análoga ao descrito para rota 2, diferenciando-se apenas na formação de (**b3**), a qual ocorre pelo ataque o par de elétrons da amina ao C(8a), através de uma ciclização, para a formação do íon de m/z 145. A energia crítica para esta ciclização é da ordem de 80 kcal.mol^{-1} (sendo aproximadamente 15 kcal.mol^{-1} maior em relação a formação de (**b2**)). O íon (**b3**) é formado com energia de Gibbs relativa de $11,11 \text{ kcal.mol}^{-1}$, sendo necessárias $22,67 \text{ kcal.mol}^{-1}$ para a formação de (C), esquemas 37 e 38.

Esquema 35. Energética para os mecanismos propostos para a fragmentação dos íons $[M+H]^+$, rota 2. Entalpias da reação a 298 K em negrito; em *italico* as entalpias relativas a **(a1)**;

Esquema 36. Energética para os mecanismos propostos para a fragmentação dos íons $[M+H]^+$, rota 2. Em negrito são energias de Gibbs a 298 K para reação; em itálico estão as energias de Gibbs relativas a (a1). Todos os valores estão em kcal.mol⁻¹.

Esquema 37. Energética para os mecanismos propostos para a fragmentação dos íons $[M+H]^+$, rota 3. Entalpias a 298 K em negrito; em itálico as entalpias relativas aos íons m/z 174, (a2). Ec são energias críticas. Todos os valores em kcal.mol⁻¹.

Esquema 38. Energética para os mecanismos propostos para a fragmentação dos íons $[M+H]^+$, rota 3. Energia de Gibbs a 298 K em negrito; em *italico* são as energias de Gibbs relativas. Todos os valores são relativos ao íon **(a1)**.

II-3.10.1.2. Estudo do mecanismo de protonação e fragmentação do lapachol

As análises de ionização por *electrospray* e fragmentação por CID da molécula protonada do lapachol, Q8H^+ , foram realizadas de maneira análoga à dos outros derivados da 1,4-naftoquinona. Em seu espectro IES-EM foi possível identificar os íons $[\text{M}+\text{H}]^+$; $[\text{M}+\text{Na}]^+$; $[\text{M}+\text{K}]^+$ e o dímero $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ como anteriormente descrito nas análises em baixa resolução em um triplo quadrupolo.²⁰² Para se compreender o mecanismo de fragmentação do íon $[\text{M}+\text{H}]^+$ para o lapachol, este foi selecionado e fragmentado na energia de colisão de 14 eV empregando N_2 , figura 32.

Figura 32. Espectro IES-EM/EM para o íon $[\text{M}+\text{H}]^+$ do lapachol, m/z 243, na energia de colisão de 14 eV.

Analisando o espectro IES-EM/EM, o pico base refere-se ao íon de m/z 187, porém, um íon importante é o de m/z 225, o qual pode ser atribuído à molécula de

lapachol protonada após eliminação de uma molécula de água. Tal íon, m/z 225, sugere que a protonação ocorra na hidroxila da posição C(2), formando uma espécie $-H_2O^+$, o qual é um ótimo grupo abandonador. Contudo, para que se sugerisse o mecanismo de protonação e se conhecesse o íon $[Q8+H]^+$, a estabilidade de cada isômero protonado foi calculada pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Assim, comparou-se a estabilidade dos três possíveis isômeros do lapachol protonado, sendo no O(1), **Q8A**, no O(2), **Q8B**, e hidroxila, **Q8C**, esquema 39. A partir destes isômeros foram sugeridos os possíveis mecanismos de fragmentação.

Esquema 39. Três possíveis estruturas do lapachol protonado. Os valores em *itálico* indicam a energia de Gibbs relativa entre os isômeros, * são entalpias relativas, e basicidade em fase gasosa, **em negrito**, todos os valores estão em kcal.mol⁻¹.

O íon obtido pela protonação no átomo de oxigênio da posição C(4), **Q8A**, é mais estável que seus isômeros **Q8B** e **Q8C** (esquema 39). Contudo, a diferença energética entre os isômeros **Q8A** e **Q8B** é muito pequena, 1,78 kcal.mol⁻¹ e está dentro da faixa de erro do modelo utilizado.

Embasado nos resultados dos espectros IES-EM/EM e, devido à pequena diferença de energia entre os isômeros **Q8A** e **Q8B**, os resultados obtidos pelas análises da densidade eletrônica através do método AIM⁴³ foram comparados para os isômeros da molécula de lapachol protonada, para posteriormente se sugerir qual será o íon-pai para a via mecanística proposta. Comparando-se os valores obtidos para ρ_{O-H}^+ , pode-se concluir que a protonação na carbonila da posição C(4)-O(2) é mais favorável

quando comparada aos outros isômeros, uma vez que $\rho_{\text{O-H}^+}$ para esta interação possui maior valor, tabela 39. Comparando-se a interação entre o átomo de hidrogênio da hidroxila, posição C(2), e o átomo de carbono vinílico da cadeia lateral, esta possui maior densidade eletrônica para o íon **Q8C**, tabela 39. As demais interações serão discutidas na seção II-3.11.1.

Tabela 39 - Valores dos parâmetros obtidos pela análise AIM para os isômeros do lapachol em u.a.

Isômeros	O-H ⁺		H-C=C	
	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
Q8A	0,340	-2,08	0,028	0,05
Q8B	0,360	-2,12	0,034	0,06
Q8C	0,290	-1,64	0,046	0,04

A partir destes resultados, duas vias mecanísticas foram sugeridas. A primeira para a formação dos íons de m/z 187 e 159, os quais seriam resultantes da fragmentação do íon **Q8A**, e conseqüentemente, a segunda pela eliminação de água e formação do íon m/z 225 a partir do íon **Q8C**.

A primeira via proposta sugere que a fragmentação ocorra para o íon **Q8A**, através de uma reação pericíclica,^{227,263} através de um rearranjo sigmatrópico, o íon **Q8A** se rearranja para o íon **Q8A1**, passando por um estado de transição planar, **Q8A2**, com energia crítica de 57,09 kcal.mol⁻¹, onde o rearranjo do átomo de hidrogênio da hidroxila⁴⁴ rompe a ligação alílica eliminando C₄H₈ como fragmento neutro, com $\Delta G_{298} = 22,63$ kcal.mol⁻¹ e $\Delta H_{298} = 35,79$ kcal.mol⁻¹, esquema 40.

Assim, é formado o íon m/z 187, que através de uma contração no anel de seis membros, elimina CO e fornece o fragmento m/z 159. Esta etapa é exotérmica com $\Delta H_{298} = -5,50$ kcal.mol⁻¹ e $\Delta G_{298} = -16,60$ kcal.mol⁻¹. A reação pericíclica poderia ser

considerada comparando-se os valores de ρ para esta interação, o qual é maior para o íon precursor **Q8A**, esquemas 41 e 42.

A segunda via mecanística ocorre pela eliminação direta de uma molécula de H_2O . Tal via foi sugerida através de duas propostas a partir do íon **Q8C**, como pode ser observado no esquema 41.

Esquema 40. Proposta de fragmentação para o íon $[M+H]^+$ do lapachol a partir do isômero **Q8A**. Os valores entre parênteses são energias de Gibbs relativas em kcal.mol^{-1} . Valores com * são entalpias relativas em kcal.mol^{-1} . **Q8A2** é um estado de transição.

Esquema 41. Superfície de energia para a fragmentação do lapachol protonado. Os valores entre parênteses referem-se à energia de Gibbs relativa, em kcal.mol^{-1} .

Esquema 42. Superfície de energia para a fragmentação do lapachol protonado, os valores entre parênteses referem-se às entalpias relativas, em kcal.mol⁻¹.

Esquema 43. Proposta de fragmentação para a molécula de lapachol protonado, a partir do isômero **Q8C**.

A primeira etapa de fragmentação para a via **Q8C** $\rightarrow$ **Q8C1** acontece pela eliminação de uma molécula de H_2O formando um carbocátion vinílico, **Q8C1**. Este carbocátion é instável e tende a se estabilizar através da transferência de hidrogênio alílico da cadeia lateral (esquema 43, **Q8C1** $\rightarrow$ **Q8C1'**), restabelecendo a conjugação

entre a cadeia lateral e o anel quinonóide. O íon **Q8C1'** elimina CO, por uma reação de contração de anel, formando o íon **Q8C2''**, que por sua vez, tende ao seu tautômero mais estável, onde o próton está localizado na carbonila da posição **Q8C1**.

A segunda proposta se inicia pela migração do par de elétrons isolado do oxigênio da carbonila na posição C(1). Tal evento produz um íon acílio, rompendo a ligação C(1)-C(2), formando uma ligação tripla entre C(2)-C(3) e, posteriormente eliminando a molécula de água. O rompimento da ligação C(1)-C(2) e a formação do íon acílio facilitam a eliminação de uma molécula de CO, pela formação de um anel de cinco membros, **Q8C2'**. O íon **Q8C2'** é um carbocátion vinílico, o qual é estabilizado pela migração do par de elétrons π para a cadeia lateral, que forma um sistema conjugado pelo íon **Q8C2''**. De maneira análoga à via **Q8C1**, a via **Q8C2** tende ao equilíbrio tautomérico de próton estabilizando o íon **Q8C2''**.

II-3.10.2. Estudo do mecanismo de fragmentação das moléculas desprotonadas

II-3.10.2.1. Acidez em fase gasosa para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinona

A desprotonação é um evento muito importante na química, pois a transferência de próton é fundamental em várias áreas, podendo influenciar de forma decisiva a velocidade de passagem de uma molécula através de uma membrana, por exemplo.²⁶⁴ Do ponto de vista químico, a desprotonação em fase líquida é relacionada a valores de pK_a , o qual por sua vez está relacionado à energia de Gibbs da desprotonação ($\Delta G = -RT \ln K_a$).⁵⁵ Esta grandeza pode ser obtida experimentalmente através da reação de desprotonação de uma molécula-alvo por uma base. Em fase gasosa, alguns métodos podem ser aplicados para a obtenção da basicidade, como por exemplo, o cinético e o de equilíbrio.^{65,72}

Análoga a basicidade em fase gasosa, a energia de Gibbs de desprotonação (acidez) (ΔG_{acidez}) é obtida pela diferença entre as energias de Gibbs da molécula neutra, seu ânion e o próton pela seguinte equação:

Do mesmo modo, a entalpia de desprotonação também é calculada. Para os estudos em fase gasosa, tal grandeza auxilia a interpretação da estabilidade dos ânions formados a partir da cisão heterolítica da ligação X-H e nos revela a energia necessária para o rompimento da ligação química (tabela 40).

Tabela 40 - ΔG_{acidez} e ΔH_{acidez} para a desprotonação da ligação X-H, em kcal.mol⁻¹, calculadas pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Molécula	$\Delta G (\text{C}_\alpha\text{-H})$	$\Delta H (\text{C}_\alpha\text{-H})$	$\Delta G (\text{N-H})$	$\Delta H (\text{N-H})$
2-acetilamina-1,4-naftoquinona	344,78	351,34	328,13	337,57
2-propionilamina-1,4-naftoquinona	342,64	349,76	329,41	337,51
2-butililamina-1,4-naftoquinona	341,69	349,06	329,20	337,34
2-benzoilamina-1,4-naftoquinona			324,50	332,44
2-succinilamina-1,4-naftoquinona	326,35*	332,82*	326,06	333,96

* hidrogênio do carboxilato

Em se tratando dos derivados da 2-acilamina-1,4-naftoquinona, a energia de Gibbs para a reação de desprotonação é menor em relação à mesma grandeza para a formação do ânion desprotonado no $\text{C}_\alpha\text{-H}$ sugerindo, mais uma vez que o próton deve ser removido da ligação N-H. Deste modo, os íons provenientes da dissociação induzida por colisão para os derivados estudados terão seus mecanismos elucidados com base na formação de $[\text{M-H}]^-$, a partir do rompimento dessa ligação.

Comparando-se a acidez para os derivados estudados, notamos que a benzoilamina é a mais ácida entre os outros derivados, sendo que seu próton é mais facilmente retirado. Deste modo, considerando apenas a desprotonação no átomo de nitrogênio, pode-se relacionar a acidez das moléculas estudadas como apresentado pelo esquema 44.

Esquema 44. Escala da acidez em fase gasosa para os derivados da 2-acilamina-1,4-naftoquinona.

Os valores da entalpia da reação de desprotonação são qualitativamente iguais àqueles obtidos pela energia de Gibbs para a mesma reação (tabela 40). Assim, a entalpia da reação é menor quando a desprotonação acontece no nitrogênio.

Estes resultados serão comparados àqueles obtidos pelas cargas NPA para os dois possíveis sítios de desprotonação, durante a discussão sobre o mecanismo de fragmentação dos íons $[M-H]^-$, a seguir.

II-3.10.2.2. Estudo do mecanismo de fragmentação das moléculas 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas desprotonadas

A fragmentação de íons negativos gerados por *electrospray* foi durante muitos anos aplicada apenas às moléculas com grupos funcionais ácidos, os quais seriam facilmente desprotonados.² Em grande parte, os trabalhos encontrados para a fragmentação e estudos de acidez foram realizados para fenóis, flavonóides, ácidos carboxílicos e seus derivados.²⁶⁵⁻²⁶⁷ Porém, em recente publicação Levsen²⁶⁸ e colaboradores estudaram a fragmentação de íons negativos para outros compostos, dentre os quais algumas aminas aromáticas e policíclicas. Nestes estudos, a procura pelo sítio de desprotonação não foi realizada, pois as moléculas estudadas não possuíam complexidades estruturais, ou seja, os grupos funcionais eram doadores de próton já evidenciados. Seus resultados experimentais foram comparados àqueles obtidos pelo

modelo químico CBS-QB3, fornecendo assim, importantes resultados para usuários de técnicas EM/EM.

Contudo, a dificuldade em se analisar moléculas operando a fonte de ionização por *electrospray* em modo negativo se deve ao fato de não se conhecer o real sítio de desprotonação para moléculas multi-funcionalizadas.⁵⁵

Assim, a primeira questão quanto aos estudos com os ânions oriundos da desprotonação das 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas e do lapachol era localizar qual próton seria retirado da molécula. No caso do lapachol, os resultados de espectrometria de massas indicavam que o hidrogênio da hidroxila substituinte na posição C(2) do anel quinonóide seria abstraído com mais facilidade. Em se tratando das 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas, a primeira impressão era que os hidrogênios α -carbonílicos deveriam ser abstraídos com maior facilidade.

Com o intuito de se conhecer o principal sítio de desprotonação para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas, três critérios foram adotados: i) análise das cargas atômicas; ii) acidez em fase gasosa, ΔG_{acidez} e iii) energia relativa entre os isômeros. Embasado nos resultados obtidos pelas cargas naturais (tabela 41), dois sítios de desprotonação seriam os mais prováveis, sendo estes o hidrogênio da ligação N-H e o H α -carbonílico, os quais serão rotulados como Ha e Hb, respectivamente (figura 33).

Figura 33. Hidrogênios ácidos, Ha e Hb para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas.

Tabela 41 - Cargas NPA para os hidrogênios das 2-acilaminas-1,4-naftoquinona pelo modelo B3LYP/6-31+G(d,p).

Moléculas	Ha	Hb
Q3	0,460	0,276
Q4	0,458	0,262
Q5	0,459	0,269
Q6	0,456	-

Comparando as cargas NPA, tabela 41, e as energias relativas para os ânions formados pela desprotonação nestas posições (esquema 45), foi possível sugerir qual seria o sítio mais provável para a desprotonação. As cargas NPA revelam que o átomo de hidrogênio da ligação N-H é mais ácido que o hidrogênio α -carbonílico, para todas as moléculas estudadas. A ordem da ligação e o caráter iônico obtidos pelas análises NRT também revelam a facilidade da cisão heterolítica da ligação N-H. O aumento do caráter iônico para a ligação N-H indica a facilidade em sua cisão heterolítica quando comparada à cisão homolítica. Estes resultados aliados àqueles obtidos para os valores de ΔG_{acidez} indicam como sítio reativo o átomo de hidrogênio da ligação N-H.

Tais resultados são semelhantes àqueles obtidos por Dasilva e colaboradores,¹⁷⁵ onde os estudos de compostos N-heterocíclicos suportam a hipótese de que a ligação N-H seja mais fraca que a ligação C-H. Para se confirmar esta sugestão, a estabilidade relativa entre as formas desprotonadas nestes dois sítios foi calculada empregando-se o modelo B3LYP/6-31+G(d,p). Para todas as moléculas os resultados são similares e o íon energeticamente mais estável foi aquele obtido pela desprotonação no átomo de nitrogênio (esquema 45). A diferença de energia de Gibbs entre os isômero é de aproximadamente 12 kcal.mol^{-1} , sendo a desprotonação em C_{α} desfavorecida do ponto de vista energético.

Esquema 45. Energia relativa de Gibbs a 298,15 K entre os isômeros $[M-H]^-$. Todos os valores estão em kcal.mol^{-1} .

A 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona não está representada no esquema acima, pois esta não possui hidrogênios α -carbonílicos, o que sugere que sua desprotonação deve ocorrer apenas no hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio. A desprotonação ocorrerá preferencialmente no átomo de nitrogênio, uma vez que este se encontra ligado ao átomo de hidrogênio mais ácido da molécula, em concordância com as cargas NPA obtidas para tais átomos (tabela 41) e acidez em fase gasosa (tabela 40). Apenas para a 2-succinilamina-1,4-naftoquinona, a desprotonação deverá ocorrer no átomo de hidrogênio do carboxilato, uma vez que a carga NPA é maior em módulo e esse é o sítio mais ácido de Brönsted da molécula.²²⁷

Os espectros IES-EM para os derivados da 2-acilamina-1,4-naftoquinona exibiram como íons majoritários as moléculas desprotonadas, $[M-H]^-$ e seu ânions radicais, $M^{\bullet-}$. A intensidade com que cada um desses íons é observado nos espectros IES-EM será discutida durante as análises do mecanismo de fragmentação dos ânions radicais, restando para o momento discutir apenas a formação e dissociação dos $[M-H]^-$.

Os espectros IES-EM/EM para os compostos **Q3-Q6** desprotonados exibem íons fragmentos semelhantes. Os dados espectrais obtidos por fragmentar os íon $[M-H]^-$ estão resumidos na tabela 42. Com relação aos espectros IES-EM/EM (figuras 35 e 36), todos os derivados demonstraram como pico base o íon de m/z 199 (maior intensidade no espectro), tabela 42. Analisando-se a diferença de massas entre os íons $[M-H]^-$ e os de m/z 199, conclui-se que este íon é formado a partir do íon pai, $[M-H]^-$ pela eliminação radicalar de $R^\bullet$, para formar o íon **B**. A relação entre a intensidade dos íons obtidos nos espectros e a energia colisional aplicada nas análises pode ser mais bem compreendida pela análise do gráfico de energia resolvida, figura 34.

Tabela 42 - Íons observados nos espectro IES-EM/EM para os íons $[M-H]^-$, sua massa exata, em u . Intensidade dos íons entre parênteses. **Q3, Q4, Q5 e Q6** são os compostos estudados. **A, B, C, D e F** são os íons observados nos espectros IES-EM/EM e suas respectivas fórmulas moleculares.

Íon	Massa exata	Q3	Q4	Q5	Q6
$[M-H]^-$		214,0486	228,0659	242,0800	276,0657
A		(12)	(30)	(28)	(56)
$C_{11}H_5NO_3^{\bullet-}$	199,02749	199,0267	199,0254	199,0251	199,0252
B		(100)	(100)	(100)	(100)
$C_{10}H_5O_3^-$	173,0244	173,0213	173,0252	173,0252	173,0217
C		(5)	(10)	(2)	(94)
$C_{10}H_6NO_2^-$	172,0404	172,0404	172,0374	172,0382	*
D		(8)	(11)	(7)	
$C_{10}H_4NO_2^-$	170,02475	170,0227	170,0211	170,0207	170,0209
E		(28)	(42)	(37)	(5)
$C_9H_5O_2^-$	145,0295	145,0254	145,0252	145,0252	145,0260
F		(7)	(7)	(7)	(23)

- não observado

Figura 34. Gráfico da energia resolvida para os íons fragmentos da 2-propionilamina-1,4-naftoquinona.

Figura 35. Espectro IES-EM/EM, obtido com energia de colisão de 20 eV, para o íon $[M-H]^-$ da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona.

A principal diferença nos espectros IES-EM/EM dos compostos em questão, deve-se ao espectro da 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona, **Q6**, o qual exibe o fragmento **C** (m/z 173) com uma intensidade relativa de 94 %, figura 36.

Figura 36. Espectro IES-EM/EM, obtido com energia de colisão de 20 eV, para o íon $[M-H]^-$ da 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona.

Esta diferença é a primeira indicação de que a cadeia lateral poderá influenciar na fragmentação dos íons $[M-H]^-$. O mesmo ocorre para a fragmentação em modo positivo da 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona (esquema 26), pois a eliminação da cadeia lateral é favorecida pela estabilização por ressonância do íon acílio gerado. Além disso, essa eliminação é favorecida por essa molécula não possuir H alfa-carbônicos.^{49,202} Os dados espectrais obtidos para **Q3**, **Q4** e **Q5** mostram que a intensidade do íon **E** maior que do íon **C**. Por outro lado, para **Q6** estas intensidades estão trocadas, tabela 42.

A formação do íon **C** poderá ocorrer pela eliminação de $\bullet CN$ (26 unidades de massas) a partir do íon **B**, ou pela eliminação neutra de RCN a partir do íon **A**.

Com o intuito de se compreender a formação dos íons no processo de dissociação, o íon **B** (m/z 199) foi gerado por dissociação na fonte de ionização e fragmentado por CID, figura 37.

Figura 37. Espectro IES-EM/EM para o íon de m/z 199 da 2- butirilamina-1,4-naftoquinona, obtido com energia de colisão de 20 eV.

Os principais íons fragmentos observados nos espectros EM/EM do íon **B** foram os íons **E** (m/z 170) e m/z 160. A eliminação de $\bullet\text{CHO}$ (29 unidades de massa atômica) a partir do íon **B** conduz à formação do íon **E** (m/z 170). É importante notar que o íon **C** não é observado durante a fragmentação do íon **B**, figura 37. Assim, a formação do íon **C** ocorre a partir da dissociação do íon **A**.

Analisando os espectros IES-EM/EM dos íons $[\text{M-H}]^-$, outro canal de fragmentação pode ser evidenciado pela formação dos íons de m/z 172 (**D**) e m/z 145 (**F**), uma vez que estes íons não são observados na dissociação do íon m/z 199. Os íons

D são observados nos espectros de **Q3**, **Q4** e **Q5**, e ele pode ser considerado como um indicativo dos hidrogênios α -carbonílicos presentes no substituinte 2-acilamina. Nos estudos com as mesmas 1,4-naftoquinonas protonadas, $[M+H]^+$, foram propostos os íons fragmentos de m/z 174 e m/z 146 como indicativo dos hidrogênios α -carbonílicos. Estes íons servem como diagnóstico para a cadeia lateral.⁴⁹ Com relação aos estudos com as moléculas protonadas, o íon de m/z 174 não é observado para a 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona, o mesmo ocorre para o íon m/z 172 para o estudo dos ânions, tabela 42. Assim, a não observação destes íons nos espectros IES-EM/EM das 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas pode ser atribuída à ausência de hidrogênios α -carbonílicos.

Embasado nos resultados descritos acima, diferentes caminhos de fragmentação foram propostos para os compostos analisados. O primeiro consiste na formação dos íons **B**, **C** e **E**; e um segundo, conduzindo aos íons **D** e **F**, esquema 46.

Esquema 46. Duas rotas alternativas propostas para a fragmentação dos íons $[M-H]^-$ embasados em seus espectros de IES-EM/EM.

Os íons $[M-H]^-$ podem ser formados pela desprotonação no C_α ou N, embora a desprotonação no átomo de N conduza ao isômero mais estável do ponto de vista energético, como discutido anteriormente. Em recente trabalho, Tian e Kass demonstraram que a coexistência entre diversas espécies desprotonadas deve ser considerada durante as análises EM/EM.²⁶⁹ Embora, alguns autores prefiram considerar a formação de uma única espécie mais estável, a qual pode se rearranjar, através de

migrações de próton (em alguns casos $-\text{CH}_3$), para espécies mais reativas.^{270,271} Assim, são propostas inúmeras espécies conectadas à espécie de menor energia (mínimo global) por estados de transição.²⁷⁰

Por tais razões, considerando a coexistência das duas espécies desprotonadas, as quais foram denominadas **A1** e **A2**. Um estado de transição, **TS1**, o qual conectasse esses dois íons foi proposto utilizando os algoritmos apropriados IRC (coordenada intrínseca da reação)¹⁹² e STQN (*Synchronous Transit-Guided Quasi-Newton*),¹⁹¹ esquema 47.

A partir desses resultados, as propostas de fragmentação foram analisadas com base na possível formação de **A1** ou **A2** e suas dissociações.

Esquema 47. Superfície de energia para os ânions da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona. Todos os valores estão em kcal.mol^{-1} . Valores entre parênteses são: * energia de Gibbs relativa a 298 K, ** entalpia relativa a 298 K e ***relativa (E+ZPE). Energias absolutas para **A1**: $G_{298} = -742,510472$, $H_{298} = -742,451452$, $E+ZPE = -742,465952$, em Hartree. TS1 é um estado de transição que conecta **A1** e **A2**.

A energia crítica para a interconversão de **A1** a **A2** é de aproximadamente 57 kcal.mol^{-1} para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona, sendo observado um decréscimo de 2

kcal.mol⁻¹ para os compostos **Q4** e **Q5**. Embora, a energia requerida para a transferência de próton seja próxima ao valor máximo de energia transferida por CID, quando se considera $E_{\text{lab}} = 20$ eV; não se pode descartar a possibilidade de colisões múltiplas durante o processo de EM/EM. Assim, o mecanismo de fragmentação pode ser iniciado pelas espécies desprotonadas no C_{α} .

II-3.10.2.2.1. Proposta para a formação do íon m/z 199, m/z 173 e m/z 170

Os caminhos de fragmentação do íon **A1** produzem íons comuns observados para todos os compostos analisados. A formação de m/z 199 não ocorreria para os íons **A2**, pois a desprotonação em C_{α} não conduziria a eliminação de $R\bullet$. A eliminação da cadeia lateral, para a formação do íon m/z 199 deve ocorrer por uma cisão homolítica, na qual um radical ($R\bullet$) é eliminado. Por outro lado, se a desprotonação ocorresse preferencialmente no hidrogênio alfa-carbonílico, o íon formado teria m/z 200.

Devido à intensidade dos íons m/z 199 para todos os derivados estudados (tabela 42), duas afirmações podem ser feitas. A primeira, é que este íon deve ser formado de maneira simples, onde a molécula não sofra rearranjos (formação de íons meta-estáveis)²⁷² e, a segunda, que sua intensidade deve ser relacionada à sua estabilidade.³⁸

É esperado que moléculas desprotonadas (camada fechada) dissociem-se em um íon com número par de elétrons e uma molécula neutra, ao invés de um íon com número ímpar de elétrons e um radical.^{268,273} Embora a regra do elétron-par seja verdadeira para uma grande parte das dissociações envolvendo espécies de camada fechada (ânions/cátions),²⁷⁴ várias exceções têm sido documentadas. Algumas exceções foram observadas para estudos com ânions, como por exemplo, nos estudos com nitro-compostos,²⁷⁵ aminas,²⁷⁶ amidas²⁷⁶ e alguns flavonóides.²⁷⁷ O mesmo foi observado em

nossas análises em IES-EM/EM para micosporinas protonadas,²³⁷ onde a eliminação de $\bullet\text{CH}_3$ foi observada para todos os derivados. Em seu artigo de revisão,²⁷⁸ Karni e Mandelbaum apontam que a dissociação de alguns íons primários gerados por EI-EM também são exceções à regra do elétron-par.

Assim, sugere-se que a formação dos íons **B** (m/z 199), os quais são os mais intensos íons fragmentos nos espectros EM/EM, ocorram pela dissociação do íon **A1**, através da eliminação de $\text{R}\bullet$.

A eliminação direta de $\text{R}\bullet$ a partir de **A1** ocorreria com o rompimento da ligação $\text{C}_\alpha\text{-C}(\text{O})$, com entalpia de $27,36 \text{ kcal.mol}^{-1}$ para **Q3**, a qual decresce para **Q4** e **Q5**. Para **Q6** a entalpia para esta reação é de aproximadamente 40 kcal.mol^{-1} . A energia de Gibbs calculada para esta etapa possui o mesmo comportamento, esquema 48.

Esquema 48. Formação do íon de m/z 199, **B**, a partir da clivagem direta da ligação amida. Energias de Gibbs relativas, em *itálico*. Entalpias relativas em **negrito**. Todos os valores são dados em kcal.mol^{-1}

Embora a formação de **B** a partir de **A1**, seja plausível do ponto de vista energético, a eliminação de uma espécie com 29 unidades de massa atômica ($\bullet\text{CHO}$) e formação de m/z 170, não seria tão simples a partir desta proposta de fragmentação. Assim, outras propostas para a formação dos íons de m/z 199 foram consideradas, como esboçado no esquema 49.

Esquema 49. Proposta para a formação dos íons de m/z 199 a partir da ciclização de A1. Valores em *itálico* são energias de Gibbs relativas e * são entalpias relativas. Os valores sobre as setas são energias críticas com relação aos estados de transição. Todos os valores estão em kcal.mol^{-1}

Em um primeiro passo, um anel de cinco membros é formado pelo ataque nucleofílico dos elétrons π da carbonila da cadeia lateral (acilamina) ao C_{β} , do sistema α,β -insaturado da quinona, C(3). A ciclização de **A1**→**A1'** ocorre através de um TS planar, **TS2**, com energia crítica de $41,20 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Os valores das entalpias para a formação de **A1'** foram calculados com sendo aproximadamente 27 kcal.mol^{-1} para **Q3**, **Q4** e **Q5**. Para a 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona, **Q6**, este valor é de aproximadamente 20 kcal.mol^{-1} . Os valores para as energias de Gibbs para estas reações seguem comportamento semelhante.

O íon enolato **A1'** pode isomerizar-se ao íon **A1''**, o qual é mais estável do ponto de vista termodinâmico, por uma transferência 1,2 de hidrogênio entre C(3) e C(2). A fim de se conectar **A1'** e **A1''**, um estado de transição, **TS3**, foi proposto para conversão destes dois enolatos (esquemas 49). Nossos cálculos indicaram que a barreira

de energia para este passo é de 44,90 kcal.mol⁻¹. A energia de Gibbs relativa entre estes enolatos (**A1'** e **A1''**) é menor que 10 kcal.mol⁻¹ para todos os íons estudados. Assim, a formação do íon de *m/z* 199 foi sugerida a partir da fragmentação de ambos **A1'** e **A1''**. A reação de dissociação **A1' → B1** é energeticamente desfavorecida, quando comparada a reação de dissociação **A1'' → B2**, esquema 49.

Após a formação de **A1''**, R• é eliminado, esse passo necessita de 8,65 kcal.mol⁻¹ no caso da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona, **Q3**. Para a 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona, **Q6**, a energia de Gibbs necessária para tal evento é de 21,81 kcal.mol⁻¹.

A etapa de fragmentação **A1' → B1** ocorre com 68,17 kcal.mol⁻¹ para **Q3**, tendo um acréscimo nos valores de energia de Gibbs e entalpia para os outros derivados, o que caracterizaria a via **A1' → B1** como favorecida energeticamente. Os valores das entalpias relativas para **B1** são maiores que 104 kcal.mol⁻¹, indicando assim que trata-se de um processo endotérmico. Quando se compara a estabilidade dos íons **B1** e **B2**, conclui-se que **B2** é o mais estável, com um valor de $\Delta G_{\text{relativa}} = -54,00$ kcal.mol⁻¹, sendo que a energia crítica para converter **B1** em **B2** é 10,71 kcal.mol⁻¹. Assim, a formação dos íons *m/z* 199 deve ocorrer através da via **A1'' → B2** ou **A1 → B**, uma vez que a dissociação **A1' → B1** é um processo mais energético.

O esquema 49 pode ser mais bem compreendido pela análise do esquema 50, onde se sugere a proposta para o mecanismo de formação de *m/z* 199.

Esquema 50. Superfície de energia para a fragmentação da 2-acetilamina-1,4-nqftoquinona desprotonada. Os valores em itálico indicam energias de Gibbs relativas a 298,15 K; * valores indicam as entalpias relativas a 298,15 K. Todos os valores estão em kcal.mol⁻¹. Ec é a energia crítica para a formação de **TS3**.

Propõe-se que o íon m/z 199 é distônico.²⁷⁹ Íons distônicos são aqueles que apresentam alto grau de separação dos sítios de carga e spin.²⁷⁹ Tomazela e colaboradores estudaram recentemente espécies distônicas e distonóides²⁸⁰ e seus resultados permitem que se conclua que as análises obtidas por espectrometria de massas podem ser corroboradas pelos resultados obtidos pelo modelo B3LYP/6-311+G(d,p). As análises das densidades de spin de Mulliken¹⁷² foram realizadas para os possíveis isômeros do íon m/z 199 para se identificar os sítios de carga e spin. A intensidade dos íons de m/z 199 nos espectros IES-EM/EM pode ser interpretada em termos das possíveis estruturas, as quais estes íons possam adquirir, esquema 51.

Esquema 51. Mecanismos de fragmentação para os íons m/z 199 e formação do íon com m/z 170. Todos os valores são energias de Gibbs relativas a **B1**. **TS4** e **TS5** são estados de transição que conectam **B1**, **B2** e **B3**.

Uma transferência de hidrogênio pode ocorrer entre **B1** e **B2** via um estado de transição, **TS4**, onde a formação de **B2** é um processo exotérmico ($\Delta H_{298} = -55,40$ kcal.mol⁻¹). A formação de **B3** a partir de **B2** ocorre por uma transferência de hidrogênio, conduzindo a espécies conjugadas.

A dissociação de **B2** e **B3** via eliminação radicalar de $\bullet\text{CN}$ (26 unidades de massa atômica) ou $\bullet\text{CHO}$ (29 unidades de massa atômica) poderia resultar nos íons produtos **C** (m/z 173) e **E** (m/z 170), respectivamente. Entretanto, pela análise dos espectros EM/EM para os íons m/z 199 concluiu-se que estes não se dissociariam a **C** (figura 37), pela análise energética o rearranjo entre **B2** e **B3** é favorecido. A formação do íon **E** a partir do m/z 199 requer 153 kcal.mol⁻¹ (6,63 eV), o que poderia caracterizar sua baixa intensidade relativa nos espectros EM/EM. A formação de m/z 170 ocorre pelo reestabelecimento do sistema quinonóide e eliminação de $\bullet\text{CHO}$, esquema 48. A dificuldade na dissociação do íon de m/z 199 pode ser outro indicativo de sua estabilidade.

A formação do íon **C** (m/z 173) poderia ser sugerida a partir de **A1''** ou **B2**. Contudo, através das análises de EM/EM para m/z 199 constatou-se que este fragmento não seria formado. Assim, a formação do íon **C** ocorre pela a eliminação de R-CN a partir do íon **A1''**, onde a intensidade dos fragmentos depende da natureza da cadeia lateral, como esboçado no esquema 52. Para **Q6** este processo ocorreria mais facilmente, devido a estabilidade da molécula neutra formada (benzonitrila), sendo esta

a força motriz para a formação do fragmento especificado.²⁸¹ Como conclusão, a intensidade do íon m/z 173 no espectro da 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona seria maior quando comparada aos dos outros derivados estudados.

Esquema 52. Proposta para a formação dos íons m/z 173 a partir do íon $[M-H]^-$. Suas duas estruturas com maior contribuição na ressonância.

A formação do íon de m/z 145 (**F**) ocorre para **Q6** através da eliminação de CO, 28 u, a partir do íon **C**. Os cálculos indicam que este processo é exotérmico com -2,16 kcal.mol⁻¹. Para a 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona, a intensidade de m/z 145 pode estar relacionada à intensidade do seu precursor o íon **C**. Para os compostos **Q3**, **Q4** e **Q5**, o mecanismo para formação do íon **C** segue outra rota, a qual será discutida na próxima seção.

II-3.9.10.2.2.2. Proposta para a formação dos íons de m/z 172 e m/z 145

Com relação à coexistência dos dois possíveis isômeros para os íons $[M-H]^-$, **A1** e **A2**, duas principais rotas de fragmentação foram propostas para a formação dos íons **D** (m/z 172) e **F** (m/z 145) a partir de **A1** e **A2**. Estas duas principais rotas podem ser mais bem compreendidas por analisar o esquema 53.

Os íons produtos **D3** (m/z 172), os quais servem como diagnóstico para átomos de hidrogênios α -carbonílicos da cadeia lateral são formados por uma eliminação de ceteno ($R=C=O$) a partir de **A3**. Este mecanismo inicia-se por uma reação pericíclica, a qual envolve a participação dos hidrogênios alfa-carbonílicos, para que **A4** seja formado. Esta etapa é precedida por uma rotação de 180° da cadeia lateral (**A3**), o que propicia a proximidade espacial entre C(3) e o hidrogênio alfa-carbonílico em um anel de 6 membros (esquemas 50 e 51, **TS_A3**). A energia crítica para a formação de **TS_A3** é aproximadamente 50 kcal.mol^{-1} . A eliminação de ceteno (**A4** $\rightarrow$ **D3**) ocorre através de um processo endotérmico com aproximadamente 38 kcal.mol^{-1} e com esse valor decresce para as moléculas **Q4** e **Q5**, esquema 53.

Pela assistência de um par de elétrons do átomo de nitrogênio, uma nitrila é formada através do rompimento da ligação C(2)-C(3) e subsequente formação de um anel de 5 membros (**D4**), via um mecanismo concertado. Esta etapa passa por um estado de transição, **TS_D3_D4**, com energia crítica de $5,60 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Do ponto de vista termodinâmico, a formação de **D4** é espontânea, com $\Delta G_{298} = -16,61 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e $\Delta H_{298} = -16,61 \text{ kcal.mol}^{-1}$. A eliminação de HCN (**D4** $\rightarrow$ **F**) ocorre em um passo seguinte com $\Delta G_{298} = -15,70 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e $\Delta H_{298} = -5,24 \text{ kcal.mol}^{-1}$, esquemas 53 e 54.

Esquema 54. Mecanismo de fragmentação para os ânions desprotonados no N. Valores em *itálico* são as energias de Gibbs relativas a 298 K e * são as entalpias relativas a 298 K. Todos os valores em kcal.mol⁻¹. E_c é a energia crítica para a reação.

A formação de **D1**, **D2**, **D3** e **F** também podem ocorrer através da rota 2, proposta a partir da dissociação do íon **A2**, como demonstrado no esquema 53. O íon [M-H]⁻ desprotonado no C_α é formado com maior energia residual que o íon desprotonado no nitrogênio (esquema 53). Assim, este requer uma menor energia para eliminar a cadeia lateral, se fragmentando no íon *m/z* 172. Pela migração do par de elétrons do carbânion, o íon **A2** elimina a cadeia lateral como molécula neutra, onde a carga é estabilizada no átomo de nitrogênio, esquema 55, íon **D1**. Esta etapa não requer a formação de um estado de transição, pois a energia crítica para dissociações diretas é obtida pela diferença de energia entre produtos e reagentes, como demonstra Armentrout em uma recente publicação. A energia necessária para esta etapa é de aproximadamente 10 kcal.mol⁻¹, a qual pode ser fornecida pelo gás de colisão. A formação de **D3** se deve a abstração do átomo de hidrogênio da ligação -NH, pelos elétrons da ligação π, C(2)-C(3), **TS_D1_D3**. A energia crítica para a formação deste

TS é de aproximadamente 67,20 kcal.mol⁻¹. Após a formação do íon **D3**, a formação de **D4** e **F** acontecem pelo mesmo mecanismo descrito anteriormente, esquema 55.

Esquema 55. Mecanismo de fragmentação para os ânions desprotonados no C_α, íon **A2**. Valores em itálico são as energias de Gibbs relativas a 298 K e * são as entalpias relativas a 298 K. Todos os valores em kcal.mol⁻¹. Ec é a energia crítica para a reação

Com base nos resultados descritos para a fragmentação das 1,4-naftoquinonas desprotonadas, sugere-se que a primeira proposta seja a mais viável para a formação dos íons **D** e **F** observados nos espectros IES-EM/EM das moléculas em questão.

II-3.10.2.3. Dissociação induzida por colisão para o lapachol desprotonado

O lapachol exibe um sítio de desprotonação característico como o das hidroxi-naftoquinonas e alguns polifenóis,²⁸² o átomo de hidrogênio da hidroxila substituinte. Por analisar as cargas naturais dos hidrogênios do substituinte na posição C(3) (3,3-dimetil-butenil) e compará-las com a do hidrogênio da hidroxila (posição C(2)), é

possível se concluir que o hidrogênio da hidroxila é o mais ácido da molécula, sendo este o sítio de desprotonação, esquema 56.

Esquema 56. Reação de desprotonação para o lapachol **Q8**, $\Delta G_{\text{acid}} = 314,74 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e $\Delta H_{\text{acid}} = 322,79 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

Por comparar os valores da acidez em fase gasosa para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas e do lapachol, conclui-se que a acidez deste é maior em relação às 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas, com uma diferença acima de 10 kcal.mol^{-1} (tabela 40). As análises de espectrometria de massas para o lapachol operando-se a fonte de ionização em modo negativo, permitiram obter os íons desprotonados, $[M-H]^-$, e os ânions radicais $[M]^\bullet$, o que já era previsto, devido à afinidade eletrônica do composto estudado. Os erros obtidos com relação à massa exata foram de aproximadamente 5 ppm, sendo os resultados obtidos em alta resolução, confirmando-se a estrutura molecular.

Inicialmente, será discutido o mecanismo de fragmentação do íon $[M-H]^-$, e este será posteriormente comparado aos mecanismos propostos para a fragmentação do ânion radical, na seção II-3.10.3.2. Na figura 38, encontra-se o espectro IES-EM/EM para o íon $[M-H]^-$, m/z 241, do lapachol. O pico base é o de m/z 186 com 100% de intensidade relativa, sendo os demais íons fragmentos com baixas intensidades relativas (abaixo de 13%). Para uma melhor compreensão dos resultados obtidos, a tabela 43 foi confeccionada com base nos m/z e intensidades do espectro ESI-EM/EM.

Figura 38. Espectro IES-EM/EM para o íon $[Q8-H]^+$ do lapachol na energia de colisão de 20 eV.

Tabela 43 - Intensidades relativas, em %, e massa molecular dos íons observados no espectro IES-EM/EM do lapachol na energia de colisão de 20eV.

Íon	Massa Molecular*	Intensidade relativa (%)
$[Q8-H]^+$	241,0896	10,2
8A	226,0651	5,0
8B	218,0239	12,6
8C	198,0683	4,2
8D	186,0323	100
8E	145,0274	2,5

* em unidades de massa atômica

Esquema 57. Proposta de fragmentação para o ânion lapacholato, valores entre parênteses são as energias de Gibbs relativas a 298 K. Valores em *itálico* são as entalpias relativas a 298 K. Todos os valores estão em kcal.mol^{-1} .

Esquema 58. Superfície de energia para o mecanismo de fragmentação do íon $[Q8-H]^-$. Todos os valores são energias de Gibbs relativas, em kcal.mol^{-1} .

O íon de m/z 186 pode ser empregado como diagnóstico nas análises IES-EM/EM do lapachol, devido sua intensidade nos espectros IES-EM/EM quando comparado aos outros íons oriundos da fragmentação do lapachol. O mecanismo para a formação deste íon seguiu duas propostas, esquema 57. A primeira proposta foi embasada na eliminação da cadeia lateral (55 unidades de massa atômica) pela cisão homolítica entre os átomos de carbono C(1)'-C(2)', a energia de Gibbs para esta etapa foi calculada como sendo 59,08 kcal.mol⁻¹. Como observado nas análises dos ânions das 2-acilaminas-1,4-naftquinonas, o ânion [Q8-H]⁻ dissocia-se formando um ânion radical distônico, mz 186, **8D**, esquema 57.

A segunda proposta sugere a eliminação de -CH₃ a partir do íon [Q8-H]⁻, para formar o íon **8A**. Este, por subsequente eliminação de etino produziria o íon **8D**. A formação de **8A** requer maior energia que a formação direta de **8D**, pela primeira proposta de fragmentação dos íons [Q8-H]⁻. Do ponto de vista termodinâmico, as reações que envolvam o rompimento direto de ligações, como por exemplo, mecanismos concertados e induzidos por efeitos de ressonância ocorrem, na sua maioria, de maneira direta, sem passar por estados de transição. Um exemplo é a eliminação do cátion benzílio pela dissociação direta da benzilpiridina, nesses casos, a energia crítica para o processo de fragmentação é computada como sendo uma função de estado, pela diferença das entalpias entre os produtos e reagente. Se compararmos a eliminação direta de •CH₃, à eliminação de radical vinila e ou a formação do estado de transição para o íon lapacholato, a eliminação do radical vinila é termodinamicamente favorecida, com aproximadamente 10kcal.mol⁻¹ a menos que as outras duas etapas, esquemas 57 e 58.

Para a formação do íon de m/z 198, **Q8C**, um estado de transição foi proposto, entre o íon lapacholato e seu tautômero, o íon iso-lapacholato, [**8a**]⁻, e a energia crítica

para interconversão entre essas duas espécies calculada como sendo $72,86 \text{ kcal.mol}^{-1}$, esquema 54. O íon iso-lapacholato possui menor energia que o íon lapacholato. Estes resultados estão em concordância com os valores de pKa descritos,²⁸² onde o iso-lapacholato é mais ácido que o lapacholato. A partir do íon [8a]⁻, foi possível se propor a formação de **Q8C** através da cisão homolítica da ligação C(2)'-C(3)', pela análise do esquema 58.

II-3.10.3. Estudo do mecanismo de fragmentação dos ânions radicais

II-3.10.3.1. 2-acilaminas-1,4-naftoquinona

Ânions radicais são importantes intermediários reativos em um grande número de processo biorgânicos.²⁸³ Eles resultam da transferência de um elétron a uma molécula neutra, para obtenção de um intermediário, o qual possua uma carga e um radical. Por muitos anos, assumiu-se que a reatividade dos ânions radicais, em particular seu rearranjo e reações de dissociação eram similares às dos radicais neutros.²⁸⁴⁻²⁸⁷ Contudo, Tanko e colaboradores demonstraram que existem exceções, e que ambos os sítios de carga e spin governam a reatividade dos ânions radicais, principalmente em seus rearranjos.²⁸⁷

Existe um grande número de artigos científicos envolvendo ânions radicais, cuja clivagem resulta em espécies distônicas.^{200,284,287} Por outro lado, exemplos envolvendo a dissociação de ânions distônicos, cujos produtos da reação sejam um ânion radical e uma molécula neutra ainda são desconhecidos.²⁸⁸ A grande maioria dos artigos científicos relacionados à formação e reatividade de ânions radicais deve-se à sua caracterização em fase-condensada,²⁸⁴⁻²⁸⁷ o que indica que os estudos em fase gasosa de ânions radicais é um campo promissor.^{200,289}

Radicais gasosos são formados diretamente pelas técnicas clássicas de ionização, como por exemplo, na ionização por elétrons (IE) e/ou ionização química (CI); contudo, apenas cátions radicais são obtidos.

Recentemente, a obtenção de radicais durante o processo de ionização por *electrospray* tem sido divulgado na literatura.^{8,26,290} Embora, desde o surgimento desta técnica de ionização, a obtenção de íons de cargas múltiplas fosse uma das principais alternativas da ionização por *electrospray*,⁴ a obtenção de moléculas protonadas/desprotonadas era a diferença crucial entre as técnicas clássicas de ionização (IE e CI). Os estudos pioneiros desenvolvidos por Van Berkel e seus colaboradores foram circunstanciais para se compreender a formação de espécies radicalares durante a IES.^{8-10,12-14} Em recente artigo de revisão,²⁶ nosso grupo de pesquisa demonstrou as principais classes de moléculas orgânicas, as quais eram oxidadas/reduzidas durante o processo de ionização por *electrospray*, sendo também explorado neste artigo a influência dos parâmetros experimentais e de algumas grandezas termoquímicas moleculares na obtenção dos radicais em IES.²⁶ Embora existam inúmeras classes de compostos que demonstrem essa peculiaridade durante o processo de IES,²⁶ a obtenção de ânions radicais ainda é pouco divulgada.

Em EI-EM, a distribuição de energia interna e o ganho de energia média pela molécula ionizada não é afetada por condições experimentais. Em contraste, na fonte IES as condições experimentais interferem na distribuição de energia interna das moléculas, como demonstrado por Gabelica e De Pauw em seu artigo de revisão.³⁰ Vékey em seus trabalhos testou a influência da temperatura da dessolvatação e energia aplicada ao capilar na distribuição de energia interna,²⁹¹ e demonstrou por que os espectros obtidos com diferentes instrumentos podem conter diferenças significantes entre os íons obtidos, como por exemplo na intensidade dos íons observados.

Com intuito de se obter ânions radicais durante o processo de ionização por *electrospray*, foram escolhidas algumas 1,4-naftoquinonas, as quais seriam potenciais precursores de radicais em fase gasosa, uma vez que estas moléculas são dotadas de um sistema redox bem comportado, o que facilitaria a formação dos ânions radicalares. A obtenção destes ânions radicais foi explorada combinando-se efeitos do sistema solvente, variação na energia do cone potencial e energia aplicada ao capilar durante o processo de IES.²⁰² Para o momento, a necessidade em se caracterizar esses ânions radicais através da dissociação induzida por colisão faz-se necessário, para se compreender o mecanismo de fragmentação destes radicais e algumas peculiaridades sobre sua reatividade em fase gasosa.

Inicialmente todas as moléculas estudadas foram ionizadas por *electrospray* onde a influência do sistema solvente foi analisada através de experimentos com solventes prótico, CH₃CN/H₂O, e aprótico, CH₃CN. O balanço entre a formação do íon desprotonado e do íon molecular (ânion radical) foi explorada nas figuras 39 e 40.

Figura 39. Espectro IES-EM (modo negativo) da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona em acetonitrila

Figura 40. Espectro IES-EM (modo negativo) da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona em acetonitrila/água (1:1)

A intensidade dos íons radicalares e moléculas desprotonadas foram racionalizadas em termos do sistema solvente. As análises em solvente aprótico exibiram como íon mais intenso os ânions radicalares, demonstrando um balanço na formação das duas espécies, de maneira semelhante aos observados para polienos.²⁹²

As análises EM/EM foram realizadas em baixa e alta resolução, empregando um analisador triplo-quadrupolar e um Q-TOF. Todos os espectros exibiram como íons mais intensos os de m/z 200. Nas análises em TOF, um número maior de íons são observados nos espectros IES-EM/EM, como demonstrado na figura 41, devido a energia aplicada durante a CID.

Todos os íons $M^{\bullet-}$ exibiram em seus espectros IES-EM/EM como pico base o íon de m/z 200, tabela 44. Comparando-se estes resultados com aqueles obtidos para a dissociação dos ânions $[M-H]^-$, onde todas as moléculas estudadas exibiram como pico base o de m/z 199. É possível sugerir que a diferença de uma unidade de massa possa

estar relacionada à desprotonação e, que a fragmentação ocorra por um mecanismo semelhante àquele sugerido para os ânions radicais. No tocante a dissociação dos ânions radicais, a regra do elétron-ímpar pode estar sendo obedecida, e a eliminação radicalar da cadeia lateral ($\bullet R$), produziria um íon filho de camada fechada, o de m/z 200.

Figura 41. Espectro IES-EM/EM (modo negativo) da 2-propionilamina-1,4-naftoquinona em acetonitrila, na $E_{\text{lab}} = 18 \text{ eV}$ (N_2).

Figura 42. Espectro IES-EM/EM (modo negativo) da 2-propionilamina-1,4-naftoquinona em acetonitrila, na $E_{\text{lab}} = 18 \text{ eV}$ (Ar).

Os resultados obtidos para as análises IES-EM/EM podem ser mais bem compreendidos pela análise da tabela 44.

Tabela 44 - Principais íons observados nos espectros IES-EM/EM dos ânions radicais, valores de m/z em unidades de massa atômica, u .

Íon	Q3	Q4	Q5
$Q^{\bullet-}$	215,0545 (52,17)	229,0688 (37,4)	243,0872 (73,0)
A	200,0289 (100)	200,0278 (100)	200,0366 (100)
B	174,0537 (44,8)	174,0522 (52,0)	174,0522 (22,0)
C	173,0450 (33,9)	173,0450 (61,7)	173,0450 (28,0)
D	160,1133 (52,2)	160,1133 (36,5)	160,1153 (67,8)
E	124,6169 (20,0)	124,6169 (13,9)	124,6188 (26,8)
F	93,5631 (20,0)	93,5631 (13,9)	93,5645 (26,8)
G	66,9518 (14,8)	66,9518 (8,70)	66,9524 (17,0)

O íon mais intenso nos espectro IES-EM/EM dos ânions radicais das 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas foi o de m/z 200 para as análises efetuadas em um analisador Q-TOF, empregando como gás de colisão N_2 . Em contraste, para as análises realizadas em um analisador triplo-quadrupolar, os íons mais intensos eram os de m/z 173, quando se aplicou Ar como gás de colisão. A distribuição de energia cinética para a colisão com Ar é maior do que aquela transferida pela colisão com N_2 , como identificado nos estudos realizados por De Pauw e Gabelica.³⁰ Assim, é possível se explicar a variação entre os espectros IES-EM/EM obtidos. Para o analisador Q-TOF, os espectros EM/EM apresentaram um número maior de íons, os quais não foram considerados, devido sua baixa intensidade relativa. Assim, o mecanismo de fragmentação dos ânions radicais foi embasado apenas na formação do íon m/z 200, o qual é utilizado como diagnóstico para a formação dos ânions radicais em relação à formação da molécula desprotonada, como discutido anteriormente.

Com base nas possíveis estruturas de ressonância que estes ânions radicais possam adquirir, esquema 59, foram propostas três vias mecanísticas para a formação dos íons de m/z 200.

Esquema 59. Possíveis estruturas de ressonância para os ânions radicais das 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas.

As duas primeiras propostas baseiam-se na redução da carbonila C(1)-O(1), onde o elétron desemparelhado estaria localizado no átomo O(1) e a carga formal

negativa no C(1). A terceira baseia-se na redução da carbonila da cadeia lateral, o que facilitaria a eliminação de $\bullet R$ por uma clivagem alfa, esquema 60.

Esquema 60. Propostas para a formação do íon de m/z 200 a partir do ânion radical das 1,4-naftoquinonas. Valores são as energias de Gibbs relativas, entre parênteses são as entalpias relativas. Todos os valores estão em kcal.mol^{-1} .

A primeira via ocorreria pela abstração do hidrogênio da ligação N-H (hidrogênio mais ácido na molécula), e pela subsequente eliminação de $\bullet R$ e formação de dupla ligação entre N-C. A energia de Gibbs para esta reação foi calculada como sendo $78,63 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (3,40 eV), esquema 60.

A segunda via ocorre pela formação de um anel de 5 membros, para eliminar $\bullet R$ através da clivagem homolítica da ligação C(O)-R, formando o íon planar. Esta etapa ocorre com $\Delta H_{298} = 46,28 \text{ kcal.mol}^{-1}$ para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona e, este valor decresce para as demais 1,4-naftoquinonas da série homóloga (**Q4** e **Q5**). A energia de Gibbs calculada para esta fragmentação é de $35,85 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (1,55 eV), sendo aproximadamente 8% da E_{lab} , esquema 57. Kanawati demonstrou em seus estudos que até 26% da energia cinética do gás possa ser transferida ao íon após colisão,^{293,294} embora, considerando apenas simples colisões, a energia cinética máxima transferida pelo gás seria de 2,07 eV.

Duas propostas para a formação dos íons m/z 173 foram sugeridas, uma embasada na redução de C(1)-O(1), a outra, na redução de C(4)-O(2), esquema 61. A eliminação do substituinte na posição C(2) foi evidenciada nos estudos de Abreu e colaboradores^{146,150} realizados para 1,4-naftoquinonas em acetonitrila, como discutido na seção II-3.2.1 onde a redução é responsável pela eliminação do substituinte.

A eliminação de ceteno ($R=C=O$) ocorreria através da formação de um anel de 7 membros entre o átomo de hidrogênio alfa-carbonílico e O(1) e, pela transferência desse átomo, formando uma ligação O-H. Este mecanismo é semelhante àquele descrito para a formação do íon de m/z 174, para as 1,4-naftoquinonas protonadas, seção II-3.10.1. Esse mecanismo é competitivo com relação à formação de íon de m/z 200, esquema 60.

Esquema 61. Mecanismo de fragmentação para o ânion radical das 2-acetilaminas-1,4-naftoquinona. Formação do íon m/z 173. Valores entre parênteses são ΔG_{298} e valores em itálico são ΔH_{298} , em kcal.mol^{-1} .

Por comparar os valores de ΔG_{298} e ΔH_{298} para a formação dos íons m/z 200 e m/z 173, é possível se concluir que a formação de m/z 200 ocorra com menor energia relativa, sendo mais facilitada, o que poderia sugerir a intensidade deste íon nos espectros EM/EM dos ânions radicais, esquemas 60e 61.

Um outro mecanismo foi proposto para formação dos íons de m/z 173, embasado na redução da carbonila C(4)-O(2). Porém, a formação de m/z 173 é mais endotérmica que para a proposta descrita acima. Nesta proposta, a formação da ligação O-H se daria em O(2), pela formação de um anel de 8 membros, pela clivagem homolítica da ligação C_{α} -H e clivagem da ligação amida, como demonstra o esquema 62.

Esquema 62. Mecanismo para formação do íon de m/z 173 a partir da redução em C(4)-O(2).

II-3.10.3.2. Dissociação induzida por colisão para o ânion radical do lapachol

Os íons observados na análise IES-EM/EM do ânion radical do lapachol, $\text{Q8}^\bullet$ são semelhantes aos observados nas análises dos íons $[\text{Q8-H}]^-$. A diferença de 1 unidade de massa atômica, 1 u , para cada pico no espectro EM/EM indica que o mecanismo de fragmentação deve ser semelhante àquele descrito para os íons $[\text{M-H}]^-$, a diferença está no caso do radical, pois a regra do elétron ímpar para a dissociação é obedecida. Os resultados obtidos pela análise IES-EM/EM, figura 43, estão dispostos na tabela 45.

Figura 43. Espectro IES-EM/EM para o íon $[\text{Q8}]^\bullet$ do lapachol na E_{lab} 20 eV (N_2).

Tabela 45 - Íons observados no espectro IES-EM/EM do ânion radical do lapachol na $E_{\text{lab}} = 20 \text{ eV (N}_2\text{)}$.

Íon	m/z^*	Intensidade relativa (%)
Q8^{•-}	242	25,2
B	227	8,4
C	219	11,8
D	214	7,6
E	199	2,6
F	187	100
G	160	2,6

Esquema 63. Estruturas de ressonância para o ânion radical do lapachol, segundo os resultados da densidade de spin de Mulliken.

Embasado nos resultados obtidos para a densidade de spin de Mulliken, o ânion radical do lapachol foi considerado como sendo um ânion distônico,²⁷⁹ onde a carga negativa está localizada no O(2), enquanto que o elétron desemparelhado encontra-se no O(1). A partir desses resultados, foram propostas as vias de fragmentação para este ânion, onde se priorizou a proposta do mecanismo para a formação do íon de m/z 187, o mais intenso no espectro IES-EM/EM. Três rotas mecanísticas foram propostas, embasadas em dois diferentes íons pai, esquema 64. Um estado de transição, tabela 46, o qual conecta os dois íons foi proposto, com base nos resultados obtidos por QST2¹⁹¹ e coordenada intrínseca da reação.¹⁹²

Tabela 46 -. Energias absolutas para os íons **Q8a** e **Q8b** do ânion radical lapachol.

	Q8a	Q8b	TS_Q8a_Q8b
G	-805,598059	-805,606308	-805,600619
H	-805,535502	-805,543285	-805,540382
E+ZPE	-805,552924	-805,560613	-805,556884

Esquema 64. Mecanismos de fragmentação para o ânion radical do lapachol, **Q8^{•-}**. Formação dos íons de *m/z* 187. Via b, $\Delta G_{298} = 56,46 \text{ kcal.mol}^{-1}$. valores entre parênteses são energias de Gibbs relativas a 298 K. * são entalpias relativas a 298 K. Todos os valores estão em kcal.mol^{-1} .

A eliminação de um radical vinílico pode ocorrer diretamente pela cisão homolítica da ligação C(1)'-C(2)', formando o íon de *m/z* **187_b**. O ânion formado pela

assistência do elétron desemparelhado ocorre através de um mecanismo concertado via formação de uma dupla ligação em C(1)-C(2) e C(3)-C(1)', conjugada com a carga negativa em C(1)-O(1). Esta etapa requer $56,46 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (2,44 eV), sendo aproximadamente 12% da E_{lab} . A transferência de um átomo de H da hidroxila é espontânea do ponto de vista termodinâmico, uma vez que o íon resultante, **Q8[•]_2**, é mais estável, sendo negativo o valor de sua energia de Gibbs relativa. A formação do íon de m/z **187_b** a partir do íon 2 requer aproximadamente a mesma energia (50 kcal.mol^{-1}), sendo que as duas propostas de fragmentação são energeticamente equivalentes, esquema 64.

II-3.10.4. Mecanismo de fragmentação do cátion radical da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona

Dentre as 1,4-naftoquinonas estudadas por IES-EM, apenas a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona exibiu em seu espectro o cátion radical, **Q⁺**, figura 44-a.

Figura 44. Espectro IES-EM para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona, obtido em modo positivo. a) espectro IES-EM b) espectro IES-EM expandido na região de m/z 211 a 218.

O espectro foi ampliado na região entre os m/z 211 e m/z 218, para uma melhor visualização do pico referente ao íon molecular da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona, figura 44-b

O íon de m/z 215 foi selecionado e fragmentado na $E_{\text{lab}} = 10$ eV, onde o espectro IES-EM/EM foi obtido. Com base nos íons observados neste espectro o mecanismo de fragmentação foi proposto, figura 45 e esquema 65.

Figura 45. Espectro IES-EM modo positivo para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona, $E_{\text{lab}} = 10$ eV.

Esquema 65. Mecanismo de fragmentação para o cátion radical da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona. Formação do íon m/z 173. $\Delta G_{298} = 27,30 \text{ kcal.mol}^{-1}$, $\Delta H_{298} = 37,15 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e $\Delta(E+ZPE) = 35,15 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

A proposta para o mecanismo de fragmentação do cátion radical da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona é semelhante àquela formulada para a formação dos íons de m/z 174 à partir dos íons $[M+H]^+$ e dos íons de m/z 173 para os ânions radicais. A eliminação da cadeia lateral como molécula neutra (eliminando um ceteno com 42 u) ocorre pela abstração do hidrogênio alfa-carbonílico, através da formação de um anel com 7 membros e subsequente cisão homolítica da ligação amida, esquema 65.

Comparando essa proposta com aquela embasada nos espectros obtidos em IE-EM,^{157,158} nota-se que os íons obtidos são semelhantes àqueles obtidos em IES-EM/EM. Como a transferência de energia é maior nas análises por EI-EM, os espectros de massas possuem um maior número de fragmentos. Na figura a seguir, está esboçada a proposta para a formação dos íons fragmentos observados nos espectros EI-EM, os quais foram elucidados pelo Prof. Dr. José Norberto Callegari Lopes.¹⁵⁸ Embora, a proposta de fragmentação é plausível para interpretar os íons oriundos das análises de EI-EM, é possível notar que não há uma descrição do mecanismo envolvidos em algumas etapas, como por exemplo, a formação dos íons de m/z 146, esquema 66. A formação do íon de m/z 173 ocorreria através do rearranjo de um átomo de hidrogênio da cadeia lateral (porção alquílica) para o átomo de nitrogênio, com a cisão da ligação amida. Esta etapa requer uma migração do tipo 1,3 de hidrogênio, a qual dependerá de um estado de transição para que a transferência do átomo de hidrogênio possa ocorrer.

Em análises de EI esse rearranjo é possível devido à alta energia durante o processo de ionização, o que daria prioridade a ocorrência de rearranjos e fragmentações das moléculas analisadas.^{36,281}

Esquema 66. Mecanismo de fragmentação em EI-EM proposto para as 2-acilamina-1,4-naftoquinona, adaptado da referência.¹⁵⁸

II-3.10.5. Estudo da interação com cátions de metais alcalinos (Na^+)

A interação com cátions de metais alcalinos durante o processo de ionização por *electrospray* é um dos processos químicos inerentes ao mecanismo de ionização,^{2,5} pois algumas moléculas exibem apenas íons oriundos deste processo.⁷ As relações entre a intensidade dos diferentes íons gerados durante o processo de ionização, sejam estes: molécula protonada/desprotonada, molécula cationizada/anionizada ou molécula oxidada/reduzida podem ser interessantes do ponto de vista da caracterização estrutural, principalmente para aquelas as quais possuem esqueleto comum e diferentes substituintes,²⁹⁵ uma vez que as análises de espectrometria de massas permitem o estudo destas espécies.

Com relação aos processos, os quais ocorrem durante a ionização da amostra, a cationização é um processo que ocorre em grande extensão em análises de biomoléculas, sejam de pequena ou grande massa molecular.² O estudo do mecanismo pelo qual esses cátions reagem com as moléculas é o objetivo principal nos estudos das interações moleculares em fase gasosa. Existem na literatura vários artigos que empregam a combinação entre espectrometria de massas e métodos computacionais na investigação da estrutura de moléculas de interesse biológico coordenadas com íons metálicos, principalmente metais alcalinos.²⁹⁶⁻³⁰² A adição de outras espécies catiônicas à solução, como por exemplo, metais de transição também é explorada pelos pesquisadores e usuários da espectrometria de massas.^{301,302}

O fenômeno de cationização induz ao rearranjo da densidade eletrônica, sendo que em alguns casos, a dissociação da molécula pode ser induzida pela cationização da mesma.²⁹⁸⁻³⁰⁰ A dependência do sítio de localização do cátion pode induzir aos

diferentes canais de fragmentação²⁹⁸⁻³⁰⁰ Outro aspecto se deve ao tamanho do cátion metálico, o que conduz a diferentes estabilidades dos confôrmeros.^{303,304}

A formação de uma ligação covalente pela protonação gera um forte campo que polariza a molécula neutra, sendo a densidade eletrônica rearranjada entre as diferentes ligações químicas.⁷² No caso da interação de moléculas neutras com cátions da família IA, por exemplo, Li^+ , Na^+ e K^+ , a interação é essencialmente eletrostática.³⁰⁵ Assim, nestes casos, a quantidade de carga transferida do cátion metálico para a espécie neutra é pequena, embora não seja descartado o aumento da polarização da mesma.^{305,306}

As consequências da cationização têm sido estudadas através da análise topológica da densidade eletrônica e seus laplacianos, por se aplicar o método AIM.³⁰⁷ Em um estudo sistemático entre formamidina, formamida e mono-cátions, a redistribuição de cargas no sistema foi observada e os efeitos foram qualificados como sendo eletrostáticos, embora o caráter covalente das ligações formadas entre as moléculas neutras e os cátions não pudesse ser negligenciado.³⁰⁷ Como conclusão, estes estudos demonstram que os efeitos de enfraquecimento/fortalecimento das interações entre o centro ativo da espécie neutra e os cátions metálicos dependem do caráter covalente da interação.³⁰⁷

É importante mencionar que quando a reação entre um ácido e a uma base é eletrostática, como no caso de Li^+ , a regra da estrutura não-clássica (íons cuja estrutura parece violar as regras “clássicas” de ligação química, onde alguns átomos podem se tornar hipervalentes) pode ser importante.³⁰⁸ Em alguns casos não há uma correlação entre afinidade catiônica e protônica,³⁰⁹ e existem situações em que a associação dos metais monocationicos ocorre entre dois sítios básicos moleculares.³⁰⁸⁻³¹⁰

As aplicações da cationização na análise por IES-EM têm sido as mais diversas, como a análise de ácidos orgânicos em biodiesel pela intensidade do íon nos espectros

de massas,^{311,312} e a análise de enantiômeros.^{313,314} Em grande parte dos trabalhos onde a estrutura da molécula complexada por sódio (sodiada) ainda é desconhecida, faz-se a aplicação da química computacional para se identificar os possíveis sítios de interação molécula-cátion.

O interesse em se conhecer o sítio de interação molecular deve-se principalmente, ao fato de que algumas espécies serem mais estáveis em suas formas cationizadas. A energia de interação entre o cátion metálico e o sítio de complexação é o primeiro passo para se identificar e caracterizar tais interações. A procura pelo sítio de complexação pode ser dificultada, quando se estuda moléculas que possuam um grande número de sítios passíveis a complexação como, por exemplo, -OH, -NH₂, -COOH, dentre outros. Assim, comparando as energias entre os possíveis isômeros para cada complexo, analisando as cargas atômicas derivadas do potencial eletrostático é possível se identificar os sítios passíveis à complexação, embora seja necessário se considerar a análise da termoquímica de complexação.

II-3.10.5.1. Análise do sítio de cationização para a 1,4-benzoquinona e 1,4-naftoquinona

Para a 1,4-benzoquinona, a procura pelo sítio passível de cationização deu-se da seguinte maneira. O Na⁺ foi colocado perpendicularmente ao plano da molécula a uma distância de 2,5 Å, para os seguintes átomos: C(1), C(2) e O(2). Como esperado, todos os confôrmeros otimizados apresentam o átomo Na⁺ ligado ao oxigênio carbonílico, o que concorda com as análises do potencial eletrostático e pela nucleofilicidade deste átomo, figura 46.

Figura 46. Três estruturas iniciais para a otimização da 1,4-naftoquinona complexada com sódio. A) Na^+ em C(1); B) Na^+ em C(2) e C) Na^+ em O(1).

A geometria otimizada para o complexo Na^+ -1,4-benzoquinona foi obtida pela interação entre O(1)- Na^+ , figura 47.

Figura 47. Estrutura otimizada para a 1,4-naftoquinona sodiada. O átomo de Na^+ está coplanar ao anel quinonóide, a uma distância de 2,113 Å.

A procura pelo sítio de complexação da 1,4-naftoquinona deu-se de maneira análoga à efetuada para a 1,4-benzoquinona, figuras 46 e 48. Embora todos os átomos de carbono foram testados como possíveis sítios de cationização, apenas dois isômeros de menor energia foram obtidos; um pela cationização no oxigênio quinonóide, o outro pela interação no sistema π do anel A. Nota-se, pela figura 49, que para a cationização no sistema π com Na^+ , se dá perpendicularmente ao plano da molécula.

Figura 48. Estruturas iniciais para a otimização da 1,4-naftoquinona sodiada. A) C(1) e B) O(2).

Figura 49. Estruturas otimizadas para a 1,4-naftoquinona complexo Na^+ , a) com $\text{C}=\text{O}$; b) com sistema π e c) com sistema π , vista por outro ângulo.

3.10.5.2. Análise do sítio de cationização para os derivados da 1,4-naftoquinona

Nas análises IES-EM foi possível se observar que os derivados da 1,4-naftoquinona apresentavam a molécula cationizada com Na^+ como pico base em seus espectros. Isso pode ser observado na figura 25, da seção II-3.10.1. e pelos dados da tabela 34. Assim, buscou-se através da aplicação da química computacional se conhecer os possíveis sítios de cationização com Na^+ . Inicialmente, serão discutidos os principais conformeros obtidos pela interação com Na^+ , para posteriormente se analisar os valores da afinidade por Na^+ .

Os possíveis sítios de cationização para os derivados da 1,4-naftoquinona foram obtidos de maneira análoga à empregada para a 1,4-naftoquinona, onde, o cátion Na^+ foi posicionado perpendicular ao plano da molécula estudada, a uma distância de 2,5 Å, e a

otimização da geometria conduzida procurando-se um mínimo na superfície de energia potencial, figura 50.

Figura 50. Estruturas iniciais para o cálculo do complexo Na^+ e 2-acilamina-1,4-naftoquinona.

Figura 51. Energia de Gibbs relativa (298 K), em kcal.mol^{-1} , para os possíveis complexos da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona com Na^+ .

Do ponto de vista termodinâmico, a cationização no átomo de oxigênio (C(4)-O(2)) é o confômero de menor energia, quando comparado aos outros possíveis sítios. Para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas, **Q3**, **Q4**, **Q5** e **Q6**, as geometrias otimizadas para as moléculas complexadas por sódio são semelhantes às demonstradas na figura

51, bem como os resultados obtidos pela análise da energia relativa entre cada conformero, como pode ser observado pela análise da tabela 47.

Tabela 47 - Energias de Gibbs relativas, em kcal.mol⁻¹ para os complexos 1,4-naftoquinonas-Na⁺.

Molécula	N(1) Na ⁺	O(1) Na ⁺	O(2) Na ⁺	O(3) Na ⁺
Q3	1,26	13,83	0,0	3,85
Q4	0,10	13,31	0,0	3,71
Q5	0,60	13,28	0,0	3,24
Q6	0,09	0,09	0,0	3,02

Para as moléculas **Q3**, **Q4**, **Q5** e **Q6** foram encontradas 4 diferentes espécies para a cationização com Na⁺. Os isômeros mais estáveis são formados pela cationização no átomo de O(2). O segundo mais estável é formado pela interação entre os oxigênios O(1) e O(3), tabela 47. A interação entre dois átomos é semelhante àquelas observadas nos estudos com Li⁺.³⁰⁸

A caracterização das ligações molécula-cátion será discutida em termos dos parâmetros obtidos através da análise topológica da densidade eletrônica.

Para os derivados **Q7** e **Q8** foram obtidos outros conformeros mais estáveis, como pode ser observado pela análise das figuras 52 e 53. Para a 2-succinilamina-1,4-naftoquinona, o sítio mais estável para a cationização são as carbonilas da cadeia lateral, figura 52, íon **Q7_O(4)Na⁺**.

Figura 52. Energia de Gibbs relativa (298 K), em kcal.mol⁻¹, para os possíveis complexos da 2-succinilamina-1,4-naftoquinona com Na⁺.

Para o lapachol a cationização se dá entre os átomos O(1) e o oxigênio da hidroxila, figura 53.

Figura 53. Energia de Gibbs relativa (298 K), em kcal.mol⁻¹, para os possíveis complexos do lapachol com Na⁺.

As medidas das afinidades catiônicas refletem a força intrínseca da ligação cátion-molécula, sendo possível uma comparação direta entre resultados experimentais e teóricos.^{315,316} Armentrout e Rodgers tem aplicado esta metodologia para se compreender as interações em pequenas moléculas, para posteriormente expandi-la a sistemas mais complexos.^{316,317,318}

A afinidade catiônica, AC, pode ser computada através da variação de entalpia para a reação de cationização.

A obtenção desta grandeza experimentalmente, pode ser relacionada à variação da energia de Gibbs, pois por se aplicar o método cinético, o regime de isoentropia pode ser atribuído.⁶⁵

Análoga à afinidade protônica, a afinidade catiônica expressa quão propensa uma molécula está em se complexar com o cátion analisado. É possível traçar um paralelo entre a AP e AC; contudo, alguns estudos têm demonstrado que nem sempre estas grandezas se correlacionam,^{319,320} uma vez que, os complexos com cátions mono-carregados, podem ser de origem eletrostática, a protonação se dá pela formação de uma ligação covalente entre o próton e o sítio susceptível à protonação. Na tabela 48, estão demonstrados os valores da afinidade catiônica e da afinidade protônica para as moléculas estudadas. Os erros de superposição de base (BSSE)³²¹ foram estimados nos cálculos da afinidade catiônica pelo método de *counterpoise* (CP).³²²

Tabela 48 - Afinidade Protônica, AP, e Afinidade catiônica, AC, para a 1,4-benzoquinona, 1,4 naftoquinona e derivado, valores em kcal.mol⁻¹

Molécula	AP	AC	BSSE
Q1	190,80	29,38	0,24
Q2	200,53	31,99	0,87
Q3	186,70	39,24	0,86
Q4	189,07	39,65	0,88
Q5	189,63	39,85	0,88
Q6	195,50	40,44	0,88
Q7	189,49	35,66	0,86
Q8	213,69	40,32	1,21

BSSE para os adutos.

Feller e co-autores³²³, assim como Ohannesian e colaboradores³²⁴ demonstraram em seus trabalhos que a aproximação de *counterpoise* pode gerar erros significativos quando comparados aos valores experimentais. Estes autores concluem que os valores descritos para afinidades catiônicas sem a correção de BSSE são mais próximos dos experimentais. Armentrout e Heaton³¹⁵ analisaram os erros obtidos para complexos entre Na⁺, aminoácidos e amidas, onde os valores de BSSE variam entre 0,71 e 1,19 kcal.mol⁻¹. Tais resultados estão em concordância com os resultados demonstrados na Tabela 48, para as AC dos derivados quinonóides, onde os valores do BSSE para os complexos com metais alcalinos é pequeno

Como discutido na seção II-3.5.2., tabela 22, a afinidade protônica é menor para os derivados da 1,4-naftoquinona quando comparada à molécula não substituída. A protonação ocorre no átomo de N da cadeia lateral e causa uma alteração em sua conformação. Em contraste ao observado para a AP, a afinidade catiônica por Na⁺, aumenta para os derivados da 1,4-naftoquinona quando comparada à molécula não substituída. O aumento da afinidade catiônica pode ser atribuído ao aumento da densidade eletrônica em C(4)-O(2) após a substituição, como será discutido na seção II-3.11.3.

Não foi possível se estabelecer uma relação entre os valores de AC e AP. Apenas para a 1,4-benzoquinona e 1,4-naftoquinona esses valores aumentam linearmente. Este resultado se deve ao fato da protonação estar ocorrendo no mesmo sítio em que ocorre a cationização. Entretanto, a variação entre a AC e o número de átomos de carbono no substituinte para **Q3**, **Q4**, **Q5** e **Q6** seguem regra de aditividade como observado para a afinidade protônica (a linearidade obtida foi de 0,986, com desvio padrão de 0,10 kcal.mol⁻¹). O mesmo foi observado para a relação entre AC e AP para estes derivados.

II-3.10.5.3. Mecanismo de fragmentação para moléculas cationizadas

As análises IES-EM/EM foram obtidas para todos os derivados da 1,4-naftoquinonas complexadas por sódio. No entanto, não foi observado um padrão de fragmentação para as moléculas estudadas. Devido ao grande número de íons fragmentos observados para as moléculas **Q3**, **Q4**, **Q5**, **Q6** e **Q7**, não foi possível elucidar o mecanismo de fragmentação para estas, sendo assim, apenas para o lapachol o mecanismo foi proposto embasado na informação obtida no espectro IES-EM/EM.

O íon [M+Na]⁺ foi selecionado e fragmentado por CID utilizando N₂ como gás de colisão na energia de 13 eV, figura 54, para que o mecanismo fosse elucidado. A proposta para o sítio de interação do cátion Na⁺ foi embasada nos resultados obtidos para a energia relativa entre os íons isoméricos propostos, esquema 64.

Figura 54. Espectro IES-EM/EM para o íon $[Q8+Na]^+$ na energia de 13 eV.

Dois mecanismos de fragmentação foram propostos, como demonstrado no esquema 67. Embasado na interação entre o cátion metálico com O(1) e O(3), através de uma reação pericíclica, $CH=C(CH_3)_2$ é eliminado, pela via (a). A energia de Gibbs para esta reação foi calculada como sendo $6,68 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Para a reação (b), $CH_2=C(CH_3)_2$ é eliminado por um mecanismo análogo, porém partindo do íon complexado em O(2). A energia de Gibbs para a via (b) foi calculada como sendo $13,27 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

Esquema 67. Proposta do mecanismo de fragmentação do lapachol sodiado. (a) $\Delta G_{298} = 6,68 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e $\Delta H_{298} = 19,45 \text{ kcal.mol}^{-1}$. (b) $\Delta G_{298} = 13,27 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e $\Delta H_{298} = 26,57 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

Pela análise dos resultados, é possível se concluir que o mecanismo de fragmentação se dá pela via (a), a partir da interação do cátion metálico com O(1) e O(3).

II-3.11. Análise Topológica da Densidade Eletrônica – AIM

Um dos mais importantes aspectos das reações íon-molécula é a reorganização da densidade eletrônica em uma molécula quando esta reage com um íon, ou se ioniza (como, por exemplo, nos processos de oxidação, redução ou protonação).⁵⁴ O conhecimento da distribuição da densidade eletrônica no sistema é importante para a química dos íons em fase gasosa, e esse conhecimento pode ser adquirido por análises apropriadas das densidades eletrônicas obtidas por métodos químico-quânticos computacionais.¹⁸⁷

A teoria de Átomos em Moléculas, AIM (*Atoms in molecules*) desenvolvida por Bader (1990) é embasada na análise topológica da densidade eletrônica.¹⁸⁶⁻¹⁸⁹ A

comparação entre os valores da densidade eletrônica no ponto crítico de ligação (*bond critical point* – BCP) para espécies neutras e sua equivalentes protonadas vem sendo correlacionada com a basicidade da substância a ser estudada. Em um estudo com anilinas substituídas Graña *et al.* (2005) compararam $\rho(\text{C-N})$ e $\rho(\text{N-H})$ e demonstraram que os compostos mais básicos possuem maiores valores de $\rho(\text{N-H})$.³²⁵ A influência nas propriedades da densidade eletrônica deve ser explorada, pois a protonação em um heteroátomo pode resultar na não uniformidade da distribuição de carga pela molécula.³²⁶

A teoria AIM foi aplicada para se analisar a densidade eletrônica em todos os pontos críticos da 1,4-benzoquinona, **Q1**, 1,4-naftoquinona, **Q2** e 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas (**Q3**, **Q4**, **Q5**, **Q6** e **Q7**). As densidades eletrônicas foram determinadas com o modelo B3LYP/6-31+G(d,p). As topologias obtidas estão em concordância com a regra de Poincaré-Hopf.³²⁷

As análises de Bader foram realizadas com base na compreensão da variação da densidade eletrônica para cada molécula (figura 5), seus cátions e ânions. Serão discutidas inicialmente, as variações da densidade eletrônica no BCP das moléculas neutras em comparação aos BCP da 1,4-naftoquinona, procurando-se verificar a correlação entre as variações da densidade eletrônica no anel quinonóide com os substituintes da cadeia lateral. Posteriormente, discutir-se-ão a variação da densidade eletrônica com relação a protonação e desprotonação, ou seja, a formação dos íons $[\text{M}+\text{H}]^+$ e $[\text{M}-\text{H}]^-$, respectivamente. Para uma melhor compreensão dos resultados obtidos, gráficos da variação da densidade eletrônica nos BCPs serão apresentados com intuito de facilitar a comparação entre tais variações após protonação/desprotonação.

As análises AIM para as 1,4-naftoquinonas foram divididas por região da molécula, onde variações nos parâmetros derivados da densidade eletrônica foram

consideradas. Assim, as ligações químicas para o anel quinonóide foram estudadas através da análise dos BCPs, iniciando-se pela 1,4-naftoquinona neutra e comparando-se com os derivados da 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas. Posteriormente, foram analisadas as variações nas propriedades da densidade eletrônica frente à protonação, desprotonação e cationização com Na^+

II-3.11.1. Moléculas neutras e moléculas protonadas

II-3.11.1.1. 1,4-benzoquinona e 1,4-naftoquinona

A 1,4-benzoquinona foi analisada e comparada a 1,4-naftoquinona (figuras 55 e 57), pois dentre as quinonas estudadas essas duas moléculas têm como sítio de protonação a carbonila do sistema quinonóide.

Figura 55. Gráfico molecular para a 1,4-benzoquinona. a) neutra e b) protonada. Os pontos críticos de ligação (BCPs) são denotados por pontos vermelhos, os pontos críticos de anel por pontos amarelos (RCPs).

Tabela 49 - Propriedades nos BCPs da 1,4-benzoquinona neutra, **Q1**, e protonada, **Q1H⁺**, em u. a. (figura 55).

Ligação	BCP	Q1		Q1H ⁺	
		ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$
C(1)-C(2)	(1)	0,273	-0,699	0,291	-0,791
C(2)-C(3)	(2)	0,344	-1,009	0,339	-0,988
C(3)-C(4)	(3)	0,273	-0,699	0,269	-0,686
C(4)-C(5)	(4)	0,273	-0,699	0,271	-0,693
C(5)-C(6)	(5)	0,344	-1,009	0,340	-0,990
C(1)-C(6)	(6)	0,273	-0,699	0,293	-0,811
C(1)-O(1)	(7)	0,399	0,142	0,331	-0,081
C(4)-O(2)	(3)	0,399	0,142	0,406	0,235
O(1)-H ⁺	(9)			0,349	-2,130

Figura 56. Gráfico da densidade eletrônica (em u. a.) pelos BCPs das ligações, para **Q1** e **Q1H⁺**

Com base na tabela 49 e através do gráfico da figura 56, nota-se que as propriedades obtidas para os BCPs (2), (3), (4), (5) e (8) sofrem variações desprezíveis. Para os BCPs das ligações (1) e (6), os valores de ρ_b aumentam após a protonação, e os valores do laplaciano decrescem indicando acúmulo de densidade eletrônica nestes

BCPs, devido a protonação na carbonila vizinha a estas ligações. O acúmulo de densidade eletrônica nessas ligações pode ser interpretado através das seguintes estruturas de ressonância (esquema 68).

Esquema 68. Estruturas de ressonância para a 1,4-benzoquinona protonada.

Com relação ao BCP (7), C(1)-O(1), um decréscimo de ρ_b é esperado, uma vez que esta ligação estará doando densidade eletrônica para a ligação O-H, figura 56.

Figura 57. Gráfico molecular para a 1,4-naftoquinona. (a) neutra e (b) protonada. Os pontos críticos de ligação (BCPs) são denotados por pontos vermelhos, os pontos críticos de anel por pontos amarelos (RCPs).

Tabela 50 - Propriedades dos BCPs, em u.a., para a 1,4-naftoquinona (figura 57a).

Ligação	BCPs	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	ε
C(1)-C(2)	(1)	0,274	-0,702	0,082
C(2)-C(3)	(2)	0,343	-1,003	0,287
C(3)-C(4)	(3)	0,274	-0,702	0,082
C(4)-C(4a)	(4)	0,269	-0,672	0,091
C(5)-C(4a)	(5)	0,311	-0,842	0,178
C(5)-C(6)	(6)	0,313	-0,861	0,190
C(6)-C(7)	(7)	0,311	-0,849	0,187
C(7)-C(8)	(8)	0,313	-0,861	0,190
C(8)-C(8a)	(9)	0,311	-0,842	0,178
C(1)-C(8a)	(10)	0,299	-0,671	0,091
C(4a)-C(8a)	(11)	0,305	-0,808	0,177
C(1)-O(1)	(12)	0,397	0,112	0,050
C(4)-O(2)	(13)	0,397	0,112	0,050

Tabela 51 - Propriedades dos BCPs, em u. a., para a 1,4-naftoquinona protonada (figura 57 b).

Ligação	BCP	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	ε
C(1)-C(2)	(1)	0,293	-0,809	0,117
C(2)-C(3)	(2)	0,340	-0,995	0,256
C(3)-C(4)	(3)	0,249	-0,700	0,063
C(4)-C(4a)	(4)	0,268	-0,666	0,085
C(5)-C(4a)	(5)	0,317	-0,879	0,182
C(5)-C(6)	(6)	0,311	-0,857	0,151
C(6)-C(7)	(7)	0,312	-0,864	0,164
C(7)-C(8)	(8)	0,316	-0,876	0,193
C(8)-C(8a)	(9)	0,303	-0,802	0,170
C(1)-C(8a)	(10)	0,293	-0,789	0,149
C(4a)-C(8a)	(11)	0,298	-0,777	0,163
C(1)-O(1)	(12)	0,325	-0,125	0,091
C(4)-O(2)	(13)	0,404	0,190	0,074
O(1)-H ⁺	(14)	0,354	-2,129	0,010
H-H ⁺	(15)	0,012	0,052	-0,974

Figura 58. Gráfico da densidade eletrônica, em u. a., pelos BCPs das ligações.

Para as 1,4-naftoquinonas neutra e protonada (tabelas 50 e 51), só se observa a variação em ρ_b e $\nabla^2\rho$ no anel B. Os BCPs das ligações (1) e (13) sofrem acúmulo de densidade eletrônica, após protonação, o que também pode ser atribuído à estrutura de ressonância, onde a carga está estabilizada no C(3) (esquema 69).

Esquema 69. Estrutura de ressonância para a 1,4-naftoquinona protonada.

Nos BCPs das ligações (3) e (12) ρ_b apresenta um decréscimo com a protonação. De maneira análoga ao observado para a 1,4-benzoquinona, o BCP (12) da ligação C=O protonada é que apresenta maiores variações em todas as propriedades (figura 58).

O BCP (15), o qual aparece apenas na molécula protonada (figura 57b), é muito próximo ao RCP indicando sua instabilidade, a qual também pode ser caracterizada pela curvatura no caminho de ligação entre os dois átomos. A curvatura no caminho de ligação também pode ser um indicativo da instabilidade do BCP analisado, pois uma interação estruturalmente estável deve apresentar o caminho de ligação, BP, (*bond path*) igual ao comprimento da ligação.³²⁸ Embora, a diferença entre o caminho de ligação BP e o comprimento da ligação para a interação em questão seja de 0,1 Å, a sua instabilidade pode ser indicada por outros parâmetros. Uma interação é estruturalmente instável, uma vez que o BCP possa ser destruído por uma interação com o RCP.³³⁰

Um outro parâmetro de estabilidade é a elipticidade, ε , pois valores pequenos na elipticidade indicam interações estáveis.³²⁹ Embora a existência de um BCP e do conseqüente BP implique em uma interação atrativa segundo a teoria AIM, Poater e colaboradores contestaram a afirmação de que existem interações estabilizadoras entre hidrogênios em posição *orto* de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos.^{330,331} Freitas e Galembeck³³² sugerem que a existência de um BCP e do BP relacionado a este indique uma interação, mas não implica que esta seja necessariamente atrativa, sendo essa posição adotada por nosso laboratório.³³³

Tabela 52 - Valores de ρ_b , e $\nabla^2\rho_b$, em u.a., para os BCPs das ligações O-H⁺ e basicidade em fase-gasosa (GB), em kcal.mol⁻¹.

Molécula	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	GB
1,4-benzoquinona	0,349	-2,130	184,69
1,4-naftoquinona	0,354	-2,129	193,14

A correlação entre ρ_b nos BCPs da ligação O-H⁺ foi analisado com base nos valores da basicidade em fase gasosa (tabela 52). Como descrito por Graña,³²⁵ é possível relacionar os valores de GB e ρ_b , onde moléculas com maior valores de ρ_b no

BCP da ligação de protonação são mais básicas. Assim, sabe-se que a 1,4-naftoquinona é mais básica que a 1,4-benzoquinona.

II-3.11.1.2. 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas neutras e protonadas

A análise AIM para as 2-acilamina-1,4-naftoquinonas (**Q3**, **Q4**, **Q5**, **Q6** e **Q7**) demonstra que os parâmetros obtidos possuem semelhante comportamento.

Em termos da teoria AIM uma interação pode ser identificada pela presença de um ponto crítico de ligação (BCP), que conecta dois átomos diferentes.³²⁸ Entretanto, a natureza dessa interação deve ser identificada pela análise dos parâmetros obtidos pela teoria AIM. Como um exemplo, o BCP (16), que acontece entre o átomo de oxigênio da carbonila na posição C(1) do anel quinonóide e o átomo de hidrogênio da ligação amida (figura 59). Analisando os gráficos moleculares das 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas neutras (figura 59), nota-se a ocorrência de uma ligação de hidrogênio N-H---O.

Alguns parâmetros obtidos pela análise topológica de ρ_b são aplicados a análise de possíveis ligações de hidrogênio.¹⁸⁹ Um critério adotado é a ocorrência de um BCP, com valores positivos de ρ_b e $\nabla^2\rho_b$. O BP para essa interação é curvo, sendo característica de uma ligação instável, mesmo que a diferença entre o BP e a distância O(1)---H, $d_{O(1)---H}$, é pequena. Outra característica deste BCP são os valores pequenos e positivos para $\nabla^2\rho$, os quais indicam a possibilidade de uma ligação de hidrogênio.

Figura 59. Gráfico molecular para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona neutra e os principais BCPs numerados. Os pontos críticos de ligação (BCPs) são denotados por pontos vermelhos, os pontos críticos de anel por pontos amarelos (RCPs). Para as demais naftoquinonas estudadas foi estabelecida a mesma numeração.

Outros parâmetros obtidos pela análise de Bader, como por exemplo, as densidades de energia locais no BCP podem ser utilizadas para caracterizar uma interação segundo a teoria de Bader.¹⁸⁶ O teorema virial no BCP é expresso por:

$$1/4\nabla^2\rho_b = 2G(r) + V(r) \quad (16)$$

e relaciona o Laplaciano da densidade eletrônica ($\nabla^2\rho_b$) com as densidades de energia cinética, $G(r)$, e potencial, $V(r)$, as quais são positiva e negativa, respectivamente. Como uma regra geral, o valor de $\nabla^2\rho_b$ é negativo para interações de caráter covalente, sendo positivo para ligações de caráter iônico. Por outro lado, a densidade de energia total nos BCPs, $H(r)$, pode ser usada para qualificar interações fracas.^{334,335} A densidade de energia total, $H(r)$ é dada pela soma de $G(r)$ e $V(r)$, segundo a equação:

$$H(r) = G(r) + V(r) \quad (17)$$

O sinal de $H(r)$ irá depender de qual contribuição, potencial ou cinética, prevalece localmente no BCP. Por exemplo, casos em que $H(r)$ são negativos refletem a predominância da densidade de energia potencial, o que caracteriza a estabilização de carga eletrônica acumulada no BCP, uma propriedade de interações covalentes. O emprego combinado dos parâmetros obtidos pelas análises AIM, como por exemplo, ρ_b , $\nabla^2\rho_b$, ε e $H(r)$ podem sugerir o comportamento das interações no BCP, classificando-as como fortes ou fracas.

Os valores positivos para as densidades de energia cinética, $H(r) > 0$, são indicativos de ligações de hidrogênio que não apresentam caráter covalente, tabelas 53 e 54. A razão $-G/V$ é proposta como sendo um indicador de interações de camada fechada ou aberta com compartilhamento de elétrons. Se os valores obtidos para esta razão forem maiores que 1, a interação é não-covalente, valores entre 0,5 e 1 indicam que a interação é parcialmente covalente e, valores menores que 0,5 serão indicativos de interações covalentes. Sendo assim, por analisar os valores obtidos para $-G/V$, tabelas 53 e 54, pode se concluir que as interações O(1)-H são não-covalentes.

A densidade eletrônica nestes BCPs é pequena, tabela 55, bem como os valores de seus laplacianos, sendo indicativo de interações fracas. O mesmo pode ser observado para a interação entre o átomo de oxigênio da carbonila lateral e o hidrogênio vinílico do anel quinonóide (BCP (22)), a qual deve ser uma ligação de hidrogênio C-H---O.

Tabela 53 - Valores das densidades de energia total, $H(r)$, cinética, $G(r)$, e potencial, $V(r)$, em u. a. para a ligação * O(1)-

Molécula	G	H	V	-G/V
2-acetilamina-1,4-naftoquinona	0,0205	0,0016	-0,0189	1,0847
2-propionilamina-1,4-naftoquinona	0,0205	0,0016	-0,0189	1,0847
2-butilamina-1,4-naftoquinona	0,0204	0,0016	-0,0188	1,0851
2-benzoilamina-1,4-naftoquinona	0,0209	0,0015	-0,0193	1,0829
2-succinilamina-1,4-naftoquinona	0,0205	0,0016	-0,0189	1,0847

*para as 2-acilaminas.

Tabela 54 - Valores das densidades de energia total, $H(r)$, cinética, $G(r)$, e potencial, $V(r)$, em u. a. para a ligação* O(3)

Molécula	G	H	V	-G/V
2-acetilamina-1,4-naftoquinona	0,0130	0,0013	-0,0117	1,1111
2-propionilamina-1,4-naftoquinona	0,0132	0,0013	-0,0119	1,1092
2-butililamina-1,4-naftoquinona	0,0132	0,0013	-0,0119	1,1092
2-benzoilamina-1,4-naftoquinona	0,0135	0,0013	-0,0122	1,1066
2-succinilamina-1,4-naftoquinona	0,0130	0,0013	-0,0117	1,1111

*para as 2-acilaminas.

Para as moléculas neutras a densidade eletrônica concentra-se principalmente nos BCPs das carbonilas (12), (13) e (18). Analisando os gráficos da figura 61 é possível se notar que a densidade eletrônica entre BCPs equivalentes não é afetada por mudanças conformacionais, o que está em concordância com a teoria AIM.¹⁸⁶

Tabela 55 - Propriedades dos BCPs, em u. a., para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona.

Ligação	BCPs	ρ_b	$\nabla^2 \rho_b$	ε
C(1)-C(2)	(1)	0,266	-0,663	0,100
C(2)-C(3)	(2)	0,332	-0,954	0,298
C(3)-C(4)	(3)	0,280	-0,723	0,110
C(4)-C(4a)	(4)	0,267	-0,662	0,083
C(5)-C(4a)	(5)	0,312	-0,852	0,179
C(5)-C(6)	(6)	0,313	-0,859	0,186
C(6)-C(7)	(7)	0,311	-0,850	0,187
C(7)-C(8)	(8)	0,314	-0,863	0,193
C(8)-C(8a)	(9)	0,310	-0,838	0,180
C(1)-C(8a)	(10)	0,275	-0,702	0,100
C(4a)-C(8a)	(11)	0,306	-0,817	0,176
C(1)-O(1)	(12)	0,394	0,100	0,035
C(4)-O(2)	(13)	0,396	0,074	0,053
C(2)-N(1)	(14)	0,306	-0,929	0,060
N(1)-H	(15)	0,340	-1,838	0,043
O(1)-H	(16)	0,023	0,089	0,407
N(1)-C(1)'	(17)	0,306	-0,954	0,094
C(1)'-O(3)	(18)	0,406	-0,001	0,102
C(1)'-C $_{\alpha}$	(19)	0,256	1,912	0,068
C $_{\alpha}$ -H	(20)	0,278	-0,954	0,008
C $_{\alpha}$ -H	(20')	0,278	-0,954	0,008
C(3)-H(3)	(21)	0,291	-1,120	0,018
O(3)-H(3)	(22)	0,016	0,058	0,139

As alterações da densidade eletrônica com relação ao grupo substituinte foram analisadas. Geralmente, os valores de ρ_b para os BCPs das ligações do anel A não sofreram variações com relação a substituição. Contudo, os BCPs do anel B sofrem algumas variações nas densidades eletrônicas obtidas pela análise topológica.

Os valores de ρ_b para os BCPs das carbonilas têm um decréscimo e esse efeito é mais pronunciado para o BCP da carbonila na posição C(1), a qual sofre maior influência do grupo lateral (figura 60). Este decréscimo no valor de ρ_b pode ser relacionado ao aumento no comprimento da ligação carbonila (como discutido nas análises de geometria), o que ocasionaria uma diminuição da densidade eletrônica.

De modo geral, a substituição nas 1,4-naftoquinonas resulta em diminuição da densidade eletrônica em alguns BCPs das ligações do anel B (figura 61). Pela substituição no C(2), as variações nos valores de ρ_b para os BCPs do anel B são praticamente constantes, o que se deve aos grupos substituintes serem amidas com diferença apenas no número de átomos de carbono. Os efeitos relacionados à cadeia lateral devem-se, em grande parte, à ligação amida e não à cadeia carbônica, o que explicaria os valores constantes de ρ_b nos BCPs das moléculas substituídas.

Figura 60. Relação entre ρ_b no BCP(C=O) para os derivados da 1,4-naftoquinona. **Q2** 1,4-naftoquinona; **Q3** 2-acetilamina; **Q4** 2-propionilamina; **Q5** 2-butililamina; **Q6** 2-benzoilamina e **Q7** 2-succinilamina.

Figura 61. Relação entre ρ_b nos BCPs do anel B para a 1,4-naftoquinona e seus derivados. **Q2** 1,4-naftoquinona; **Q3** 2-acetilamina; **Q4** 2-propionilamina; **Q5** 2-butililamina; **Q6** 2-benzoilamina e **Q7** 2-succinilamina.

Quando analisamos os valores de ρ_b para os BCPs do anel B e comparamos à densidade eletrônica para a 1,4-naftoquinona **Q2**, é possível se notar que para os BCPs das ligações (1) e (4) o decréscimo no valor de ρ_b é mínimo, ocorrendo em maior proporção para o BCP das ligações (2) e (10), figura 61. Apenas para o BCP da ligação (3) ocorre um acúmulo da densidade eletrônica, quando da substituição na posição C(2) do anel quinonóide. Este acúmulo pode ser também evidenciado pelos valores dos laplacianos da densidade eletrônica (tabela 55) e relacionados às estruturas canônicas de ressonância (esquema 70).

Esquema 70. Estrutura de ressonância para os derivados da 2-acilamina-1,4-naftoquinona. O R indica a cadeia carbônica lateral.

Com relação às moléculas protonadas e a torsão na cadeia lateral, um caminho de ligação entre o hidrogênio alfa-carbonílico e o oxigênio da carbonila na posição C(1) é observado (BCP (21)), sugerindo uma interação entre esses dois átomos (figura 62). Esse BP pode indicar uma ligação de hidrogênio C-H---O ou uma interação estérica entre o hidrogênio e o oxigênio. Como discutido anteriormente, essa ligação pode ser caracterizada pelos valores de ρ_b , $\nabla^2\rho_b$ e H . (tabelas 56 e tabelas 57 e 58). Os valores negativos para H sugerem que estas interações possuam um caráter covalente parcial. O ponto crítico de ligação (22), observado na molécula neutra (figura 58), não ocorre para a molécula protonada, sugerindo a ausência da interação entre o átomo de hidrogênio vinílico com a carbonila da cadeia lateral, figura 62. Isso pode ser atribuído à

torsão na cadeia lateral após a protonação, com um conseqüente aumento da distância entre esses dois átomos.

Figura 62. Gráfico molecular para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona protonada e os principais BCPs numerados. Para as demais naftoquinonas estudadas foi estabelecida a mesma numeração.

Tabela 56 - Propriedades dos BCPs, em u.a., para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona protonada.

Ligação	BCPs	ρ_b	$\nabla^2 \rho_b$	ϵ
C(1)-C(2)	(1)	0,274	-0,700	0,113
C(2)-C(3)	(2)	0,364	-1,150	0,321
C(3)-C(4)	(3)	0,265	-0,660	0,062
C(4)-C(4a)	(4)	0,275	-0,701	0,100
C(5)-C(4a)	(5)	0,325	-0,925	0,181
C(5)-C(6)	(6)	0,319	-0,898	0,166
C(6)-C(7)	(7)	0,323	-0,925	0,176
C(7)-C(8)	(8)	0,320	-0,904	0,176
C(8)-C(8a)	(9)	0,322	-0,910	0,178
C(1)-C(8a)	(10)	0,285	-0,751	0,117
C(4a)-C(8a)	(11)	0,312	-0,851	0,174
C(1)-O(1)	(12)	0,402	0,151	0,036
C(4)-O(2)	(13)	0,414	0,273	0,075
C(2)-N(1)	(14)	0,245	-0,637	0,013
N(1)-H	(15)	0,332	-1,822	0,005
N(1)-H	(15')	0,340	-1,867	0,002
O(1)-H	(16)	0,029	0,098	0,228
N(1)-C(1)'	(17)	0,212	-0,401	0,037
C(1)'-O(3)	(18)	0,441	0,498	0,127
C(1)'-C $_{\alpha}$	(19)	0,264	-0,671	0,059
C $_{\alpha}$ -H $_{\alpha}$	(20)	0,286	-1,041	0,015
H $_{\alpha}$ -O(1)	(21)	0,006	0,023	0,596

Tabela 57 - Valores das densidades de energia total, H(r), cinética, G(r), e potencial, V(r), em u. a. para a ligação* O(1)-

Molécula	G	H	V	-G/V
2-acetilamina-1,4-naftoquinona	0,0239	-0,0005	-0,0233	1,0258
2-propionilamina-1,4-naftoquinona	0,0239	-0,0005	-0,0234	1,0214
2-butililamina-1,4-naftoquinona	0,0238	-0,0006	-0,0232	1,0259
2-benzoilamina-1,4-naftoquinona	0,0272	-0,0004	-0,0276	0,9855
2-succinilamina-1,4-naftoquinona	0,0269	-0,0005	-0,0274	0,9818

*para as 2-acilaminas.

Tabela 58 - Valores das densidades de energia total, H(r), cinética, G(r), e potencial, V(r), em u. a. para a ligação* O(1)-

Molécula	G	H	V	-G/V
2-acetilamina-1,4-naftoquinona	0,0049	-0,0010	-0,0039	1,2564
2-propionilamina-1,4-naftoquinona	0,0044	-0,0009	-0,0035	1,2571
2-butililamina-1,4-naftoquinona	0,0044	-0,0009	-0,0035	1,2571

*para as 2-acilaminas.

A protonação aumenta a densidade eletrônica nos anéis A e B, a qual pode ser verificada pelo aumento nos valores de ρ_b nos RCPs desses anéis. Os valores de ρ_b para todos os BCPs das ligações aumentam, exceto para o BCP (3), no qual ocorre um decréscimo na densidade eletrônica. Para o BCP (14), C(2)-N(1), o decréscimo de ρ_b é mais pronunciado (figura 63 e tabela 56), uma vez que a protonação no átomo de nitrogênio impede a ressonância entre o par de elétrons deste átomo com o anel quinonóide. Este fato pode ser atribuído ao aumento no comprimento da ligação C-N após a protonação, corroborando os resultados obtidos para a geometria dessas moléculas.

Figura 63. Gráfico de ρ_b para aos BCPs da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona neutra e protonada.

Comparando-se a densidade eletrônica do BCP (17), da ligação C_{α} -N(1), após a protonação (figura 64), observa-se um decréscimo para todos os derivados, porém em maior proporção para a 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona, **Q6**, indicando o seu enfraquecimento. Estes resultados estão em concordância ao aumento no comprimento dessa ligação após a protonação.

Figura 64. Gráfico da densidade eletrônica para o BCP da ligação 17 ($N-C_{\alpha}$).

Figura 65. Gráfico da densidade eletrônica para o BCP das ligações (C $_{\alpha}$ -H) e (N-H).

Para as moléculas neutras, a densidade eletrônica no ponto crítico da ligação N-H (15) é maior do que a observada no BCP da ligação C $_{\alpha}$ -H (20) (figura 65). Estes dados estão em concordância com aqueles obtidos pela análise da BDE (seção II-3.6.), onde a dissociação homolítica da ligação N-H é mais energética que a ligação C $_{\alpha}$ -H, sendo a segunda, mais fraca.

II-3.11.2. Moléculas desprotonadas

A variação das propriedades relacionadas à análise topológica foi observada comparando-se os íons desprotonados no átomo de nitrogênio e C $_{\alpha}$ com as moléculas neutras. Posteriormente, as propriedades foram comparadas entre estes dois isômeros desprotonados.

No tocante às moléculas desprotonadas no nitrogênio (figura 66), todos os derivados da 2-acilamina-1,4-naftoquinona tiveram comportamento semelhante àquele demonstrado no gráfico da figura 67. Os BCPs para as ligações do anel A não sofrem variação na densidade eletrônica e no laplaciano, quando comparado aos mesmos BCPs para a molécula neutra (figura 67). Com relação ao anel B, os BCPs das ligações (10), (1), (2), (4) e (13) apresentam um decréscimo no valor de ρ_b quando comparados aqueles da molécula neutra.

Figura 66. Gráfico molecular para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona desprotonada no N, e os principais BCPs numerados. Para as demais naftoquinonas estudadas foi estabelecida à mesma numeração.

Tabela 59 - Propriedades dos BCPs, em u. a., para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona desprotonada.

Ligação	BCPs	ρ_b	$\nabla^2 \rho_b$	ε
C(1)-C(2)	(1)	0,257	-0,626	0,093
C(2)-C(3)	(2)	0,309	-0,827	0,236
C(3)-C(4)	(3)	0,296	-0,786	0,182
C(4)-C(4a)	(4)	0,263	-0,646	0,077
C(5)-C(4a)	(5)	0,311	-0,844	0,173
C(5)-C(6)	(6)	0,312	-0,853	0,199
C(6)-C(7)	(7)	0,309	-0,839	0,201
C(7)-C(8)	(8)	0,313	-0,854	0,203
C(8)-C(8a)	(9)	0,310	-0,835	0,179
C(1)-C(8a)	(10)	0,265	-0,651	0,080
C(4a)-C(8a)	(11)	0,309	-0,834	0,168
C(1)-O(1)	(12)	0,397	0,173	0,029
C(4)-O(2)	(13)	0,379	-0,099	0,038
C(2)-N(1)	(14)	0,343	-1,180	0,090
N(1)-C(1)'	(15)	0,333	-1,165	0,109
C(1)'-O(3)	(16)	0,383	-0,074	0,070
C(1)'-C $_{\alpha}$	(17)	0,252	-0,606	0,070
C(3)-H(3)	(18)	0,289	-1,085	0,031
O(3)-H(3)	(19)	0,019	0,066	0,078

Figura 67. Relação entre ρ_b nos BCPs da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona neutra e desprotonada no N.

No ponto crítico da ligação em C(1)-O(1) observa-se um pequeno acúmulo de densidade eletrônica. Em contraste, verifica-se um decréscimo desse mesmo parâmetro para a carbonila C(4)-O(2). O BCP (14) tem um maior acúmulo de ρ_b na espécie desprotonada quando comparado com a molécula neutra, o que pode ser atribuído ao fato do átomo de nitrogênio possuir dois pares de elétrons isolados, o que contribui para um incremento na ressonância deste átomo com o sistema quinonóide. A ressonância entre o par de elétrons isolado do nitrogênio contribuiria para a diminuição do comprimento das ligações C(2)-N(1) e C(3)-C(4), o que explicaria as variações de ρ_b em seus BCPs, (3) e (14), figura 67 e tabela 30 da seção II-3.7.4.

Figura 68. Gráfico molecular para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona desprotonada no C_α e os principais BCPs numerados. Para as demais naftoquinonas estudadas foi estabelecida a mesma numeração.

Para os íons desprotonados no C_α , figura 68, os pontos críticos das ligações (1), (5), (6), (7), (8), (9) e (10) não sofrem alterações na densidade eletrônica quando comparados àqueles das moléculas neutras (tabela 60, figura 69). Todos os derivados

têm comportamento semelhante com relação às propriedades derivadas da análise topológica, e podem ser comparadas ao gráfico da figura 69.

Tabela 60 - Propriedades dos BCPs, em u. a., para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona desprotonada no C_α .

Ligação	BCPs	ρ_b	$\nabla^2 \rho_b$	ε
C(1)-C(2)	(1)	0,267	-0,662	0,108
C(2)-C(3)	(2)	0,312	-0,857	0,255
C(3)-C(4)	(3)	0,297	-0,789	0,196
C(4)-C(4a)	(4)	0,262	-0,641	0,083
C(5)-C(4a)	(5)	0,311	-0,845	0,171
C(5)-C(6)	(6)	0,313	-0,856	0,198
C(6)-C(7)	(7)	0,309	-0,837	0,197
C(7)-C(8)	(8)	0,314	-0,858	0,206
C(8)-C(8a)	(9)	0,309	-0,830	0,181
C(1)-C(8a)	(10)	0,274	-0,694	0,098
C(4a)-C(8a)	(11)	0,307	-0,821	0,167
C(1)-O(1)	(12)	0,389	0,066	0,025
C(4)-O(2)	(13)	0,379	-0,123	0,048
C(2)-N(1)	(14)	0,329	-0,915	0,121
N(1)-H	(15)	0,343	-1,843	0,041
N1-C(1)'	(16)	0,258	-0,714	0,073
C(1)'-O(3)	(17)	0,383	-0,348	0,103
C(1)'-C(2)'	(18)	0,312	-0,853	0,352
O(1)---H	(19)	0,022	0,087	0,583
C(3)-H	(20)	0,289	-1,093	0,030
H-O(3)	(21)	0,017	0,056	0,079

Figura 69. Relação entre ρ_b nos BCPs da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona neutra e desprotonada no C_α .

Com a desprotonação, os valores de ρ_b para (2), (12) e (13) diminuem, em contraste com os resultados para as moléculas desprotonadas no nitrogênio. O BCP (14) tem um acúmulo de ρ_b , de maneira similar aos derivados desprotonados no nitrogênio, figuras 67 e 69.

II-3.11.3. Análise AIM para a 1,4-benzoquinona, 1,4-naftoquinona e derivados cationizados com sódio

II-3.11.3.1. 1,4-benzoquinona e 1,4-naftoquinona

Todo evento químico que ocorre com moléculas multi-funcionalizadas é caracterizado pela reorganização de cargas após a reação, seja esta cationização ou protonação. A redistribuição da densidade eletrônica vem sendo uns dos eventos mais estudados para se compreender quais ligações são fortalecidas e/ou enfraquecidas por um processo químico. As mudanças estruturais são corroboradas pelas variações

energéticas, e tais estudos são focados na compreensão dos íons formados durante os processos de ionização que precedem as análises de espectrometria de massas.⁵⁴ Assim, buscou-se analisar principalmente as ligações O-Na^+ para as moléculas estudadas durante o presente projeto. Contudo, faz-se necessário a comparação entre os parâmetros obtidos para as análises AIM das moléculas neutras e cationizadas, para que um paralelo entre a variação da densidade eletrônica possa ser traçado.

Nesta seção, serão abordadas as principais alterações na densidade eletrônica após a complexação com o cátion sódio. Inicialmente, discutir-se-ão os resultados obtidos pela análise topológica da densidade eletrônica para a 1,4-benzoquinona e 1,4-naftoquinona. Posteriormente, as discussões serão atribuídas aos derivadados da 1,4-naftoquinona.

Figura 70. Gráfico molecular para a 1,4-benzoquinona cationizada em O(2).

Tabela 61 - Parâmetros AIM, em u.a., para a 1,4-benzoquinona complexada com sódio, figura 69.

BCP	ρ_b	$\nabla^2 \rho_b$	ε
O(1)-Na ⁺	0,029	0,227	0,085
C(1)-C(2)	0,280	-0,734	0,098
C(2)-C(3)	0,342	-1,000	0,283
C(3)-C(4)	0,272	-0,693	0,070
C(4)-C(5)	0,277	-0,693	0,070
C(5)-C(6)	0,342	-1,000	0,283
C(6)-C(1)	0,280	-0,734	0,098
C(4)-O(2)	0,403	0,188	0,073
C(1)-O(1)	0,373	0,065	0,015

Figura 71. Gráfico da densidade eletrônica nos BCPs das ligações para a 1,4-benzoquinona. Cinza referente à molécula neutra, **Q1** preto referente à molécula complexada com Na⁺, **Q1_O(1)Na⁺**.

A variação da densidade eletrônica nos BCPs da 1,4-benzoquinona complexada com sódio, figura 70, ocorre em maior proporção para o BCP da ligação C(1)-O(1) quando comparada à molécula neutra, figura 71.

Para os demais BCPs do anel quinonóide a variação da densidade eletrônica é quase que nula, sendo observado um pequeno acúmulo da densidade eletrônica nos BCPs

da ligações C(1)-C(6) e C(1)-C(2). Por outro lado, um pequeno descréscimo se dá nos BCPs das ligações C(3)-C(4) e C(5)-C(6). Estes resultados podem ser relacionados às possíveis estruturas de ressonância da 1,4-benzoquinona complexada por sódio, esquema 71.

Esquema 71. Estruturas de ressonância para 1,4-benzoquinona complexada por sódio.

Figura 72. Gráfico molecular para 1,4-naftoquinona cationizada, Q2_O2Na⁺.

Tabela 62 - Parâmetros AIM para 1,4-naftoquinona cationizada em O(1), em u.a.

Ligação	BCP	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	ε
O(1)-Na ⁺		0,030	0,238	0,073
C(1)-C(2)	(1)	0,281	-0,736	0,098
C(2)-C(3)	(2)	0,343	-1,004	0,278
C(3)-C(4)	(3)	0,272	-0,698	0,069
C(4)-C(4a)	(4)	0,270	-0,674	0,089
C(5)-C(4a)	(5)	0,314	-0,859	0,179
C(5)-C(6)	(6)	0,313	-0,861	0,171
C(6)-C(7)	(7)	0,312	-0,859	0,178
C(7)-C(8)	(8)	0,314	-0,866	0,190
C(8)-C(8a)	(9)	0,308	-0,831	0,180
C(1)-C(8a)	(10)	0,279	-0,720	0,116
C(4a)-C(8a)	(11)	0,302	-0,795	0,174
C(1)-O(1)	(12)	0,370	0,025	0,022
C(4)-O(2)	(13)	0,402	0,158	0,064

Tabela 63 - Parâmetros AIM para 1,4-naftoquinona cationizada no sistema π , em u.a.

Ligação	BCP	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	ε
C(1)-C(2)	(1)	0,276	-0,711	0,085
C(2)-C(3)	(2)	0,341	-0,993	0,278
C(3)-C(4)	(3)	0,276	-0,711	0,085
C(4)-C(4a)	(4)	0,262	-0,642	0,079
C(5)-C(4a)	(5)	0,307	-0,820	0,173
C(5)-C(6)	(6)	0,310	-0,838	0,188
C(6)-C(7)	(7)	0,306	-0,822	0,182
C(7)-C(8)	(8)	0,310	-0,838	0,188
C(8)-C(8a)	(9)	0,307	-0,820	0,174
C(1)-C(8a)	(10)	0,262	-0,642	0,079
C(4a)-C(8a)	(11)	0,305	-0,807	0,174
C(1)-O(1)	(12)	0,402	0,148	0,066
C(4)-O(2)	(13)	0,402	0,147	0,066

A análise topológica da densidade eletrônica quando se compara a 1,4-naftoquinona neutra e cationizada, na ligação C(1)-O(1), figura 72, nos revela que a densidade no anel A torna-se constante, sendo alterada apenas em alguns BCPs das ligações do anel B. Um decréscimo no valor de ρ_b para os BCPs das ligações C(1)-O(1) e C(1)-C(8a) são observados, figura 73.

Figura 73. Gráfico da densidade eletrônica no BCPs das ligações da 1,4-naftoquinona. Preto: neutra; azul: complexada por sódio em O(1) e roxo: complexada por sódio no sistema π .

Para a interação do cátion Na^+ com o sistema π , nota-se que há uma pequena variação na densidade eletrônica dos BCPs do anel B. Um decréscimo no valor de ρ_b para C(1)-C(8a) também é notado. Em contraste ao observado para a cationização em O(1), ρ_b torna-se inalterada para C(1)-O(1), figura 73.

II-3.11.3.2. 2-acilaminas-1,4-naftoquinona

As análises AIM para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas resultaram em iguais variações nos parâmetros obtidos para a análise topológica. Sendo assim, discutir-se-à apenas os resultados obtidos para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona, porém, as discussões dos resultados podem ser atribuídas ao demais derivados.

Figura 74. Gráficos moleculares para o íon **Q3_O(2)Na⁺** e para o íon **Q3_N(1)Na⁺**.

Tabela 64 - Parâmetros obtidos da análise AIM para o íon **Q3_O(2)Na⁺**.

Ligação	BCP	ρ_b	$\nabla^2 \rho_b$	ϵ
C(1)-C(2)	(1)	0,261	-0,642	0,080
C(2)-C(3)	(2)	0,327	-0,934	0,281
C(3)-C(4)	(3)	0,293	-0,783	0,153
C(4)-C(4a)	(4)	0,274	-0,698	0,100
C(5)-C(4a)	(5)	0,312	-0,847	0,186
C(5)-C(6)	(6)	0,312	-0,857	0,180
C(6)-C(7)	(7)	0,313	-0,863	0,182
C(7)-C(8)	(8)	0,313	-0,861	0,176
C(8)-C(8a)	(9)	0,312	-0,849	0,181
C(1)-C(8a)	(10)	0,276	-0,705	0,101
C(4a)-C(8a)	(11)	0,304	-0,803	0,178
C(1)-O(1)	(12)	0,400	0,152	0,048
C(4)-O(2)	(13)	0,366	-0,044	0,016
C(1')-O(3)'	(18)	0,408	0,054	0,104
O(1)-HN	(16)	0,022	0,087	0,509
O(2)-Na ⁺	(23)	0,032	0,242	0,037

As análises AIM para os derivados da 1,4-naftoquinona foram realizadas apenas para os íons mais estáveis do ponto de vista termodinâmico, sendo aquele em que ocorra a interação O(2)-Na⁺ e N(1)-Na⁺, como demonstrado na figura 74. Por se analisar os BPs para as 2-acilaminas neutras, figura 59, e os BPs para o íon formado pela interação do cátion Na⁺ com O(2), figura 74, observou-se os semelhantes BPs, H--O(1) e H--O(3), os quais foram caracterizados como sendo ligações de hidrogênio intramoleculares, pela análise de ρ_b , $\nabla \rho$ e H. Análoga a 1,4-naftoquinona, as 2-

acilaminas-1,4-naftoquinonas não sofrem alterações na densidade eletrônica frente a cationização com sódio, para os BCPs do anel A, independente do isômero analisado, tabelas 64, 65 e figura 75. No anel B, algumas alterações são observadas, principalmente para as ligações vizinhas ao sítio de cationização com sódio (C(2)-O(4)) e às ligações vizinhas à carbonila (C(3)-C(4) e C(4)-C(4a)). Os resultados obtidos para as moléculas **Q4**, **Q5** e **Q6** são semelhantes aos descritos para **Q3**.

Tabela 65 - Parâmetros obtidos da análise AIM para o íon **Q3** N(1)Na^+ .

BCP	BCP	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	ε
O(1)-Na		0,024	0,169	0,071
O(3)-Na		0,028	0,200	0,067
C(1)-C(2)	(1)	0,268	-0,670	0,115
C(2)-C(3)	(2)	0,341	-0,992	0,321
C(3)-C(4)	(3)	0,274	-0,702	0,081
C(4)-C(4a)	(4)	0,273	-0,691	0,093
C(5)-C(4a)	(5)	0,313	-0,856	0,179
C(5)-C(6)	(6)	0,313	-0,862	0,173
C(6)-C(7)	(7)	0,312	-0,859	0,177
C(7)-C(8)	(8)	0,314	-0,865	0,187
C(8)-C(8a)	(9)	0,308	-0,830	0,180
C(1)-C(8a)	(10)	0,275	-0,696	0,116
C(4a)-C(8a)	(11)	0,304	-0,803	0,176
C(1)-O(1)	(12)	0,384	0,052	0,013
C(4)-O(2)	(13)	0,401	0,129	0,066
C(1')-O(3)	(18)	0,390	-0,095	0,051

Figura 75. Relação entre a densidade eletrônica nos BCPs dos dois íons da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona cationizada.

Por comparar os dois possíveis íons complexados por sódio da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona nota-se que a densidade eletrônica para os BCPs das ligações pertencentes ao Anel B permanecem constantes, sendo observado que para o íon **Q3_N(1)Na⁺** a densidade eletrônica nos BCPs das ligações C(1)-C(2), C(2)-C(3) e C(4)-O(2) possuem maior acúmulo que para as mesmas ligações para o íon **Q3_O(2)Na⁺**. Em contraste, o BCP da ligação C(1)-O(1) possui menor acúmulo de densidade eletrônica. Esses resultados sugerem que a densidade eletrônica é influenciada apenas nas ligações vizinhas ao aduto com o cátion. Essas alterações podem ser atribuídas a um maior peso da estrutura de ressonância dipolar, esquema 72.

Esquema 72. Estrutura de ressonância para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas cationizadas com Na^+ em O(2)

Para os íons do lapachol comparou-se a variação da densidade eletrônica com relação aos isômeros cationizados em O(1) e O(2), figuras 76. De maneira semelhante ao observado para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas, os íons provenientes da cationização do lapachol com Na^+ não sofrem alterações significativas nos valores da densidade eletrônica dos BCPs do anel A, (5), (6), (7), (8) e (9). As principais alterações devem-se às ligações pertencentes ao anel B, como evidenciado pela análise do gráfico da figura 77 e das tabelas 66 e 67.

Figura 76. Gráficos moleculares para lapachol complexado por sódio.

Tabela 66 – Parâmetros AIM, em u. a., para o lapachol sodiado em O(2), **Q8**_O(2)Na⁺.

Ligação	BCP	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	ε
O(2)-Na		0,032	0,259	0,071
O(3)H-C		0,028	0,057	0,199
C(1)-C(2)	(1)	0,264	-0,663	0,094
C(2)-C(3)	(2)	0,325	-0,910	0,304
C(3)-C(4)	(3)	0,288	-0,742	0,173
C(4)-C(4a)	(4)	0,272	-0,685	0,101
C(5)-C(4a)	(5)	0,310	-0,838	0,189
C(5)-C(6)	(6)	0,313	-0,858	0,189
C(6)-C(7)	(7)	0,313	-0,861	0,183
C(7)-C(8)	(8)	0,313	-0,863	0,177
C(8)-C(8a)	(9)	0,312	-0,852	0,180
C(4a)-C(8a)	(10)	0,306	-0,813	0,179
C(1)-C(8a)	(11)	0,274	-0,696	0,095
C(1)-O(1)	(12)	0,406	0,207	0,067
C(4)-O(2)	(13)	0,364	-0,038	0,024
C(2)-O(3)	(14)	0,317	-0,249	0,031
O(3)-H	(15)	0,341	-1,967	0,014

Tabela 67 - Parâmetros AIM, em u. a., para o lapachol sodiado O(1), **Q8**_O(1)Na⁺.

Ligação	BCP	ρ_b	$\nabla^2\rho_b$	ε
O(1)-Na		0,028	0,192	0,023
O(3)-Na		0,021	0,133	0,046
O(3)H-C		0,030	0,055	0,168
C(1)-C(2)	(1)	0,277	-0,719	0,136
C(2)-C(3)	(2)	0,337	-0,969	0,335
C(3)-C(4)	(3)	0,266	-0,651	0,094
C(4)-C(4a)	(4)	0,269	-0,673	0,090
C(5)-C(4a)	(5)	0,314	-0,858	0,183
C(5)-C(6)	(6)	0,312	-0,857	0,172
C(6)-C(7)	(7)	0,312	-0,859	0,180
C(7)-C(8)	(8)	0,314	-0,865	0,185
C(8)-C(8a)	(9)	0,309	-0,834	0,178
C(4a)-C(8a)	(10)	0,305	-0,808	0,176
C(1)-C(8a)	(11)	0,282	-0,735	0,118
C(1)-O(1)	(12)	0,380	0,010	0,009
C(4)-O(2)	(13)	0,400	0,135	0,057
C(2)-O(3)	(14)	0,277	-0,324	0,012
O(3)-H	(15)	0,332	-1,886	0,019

Figura 77. Relação entre a densidade eletrônica nos BCPs da molécula de lapachol neutra, **Q8** e cationizadas por sódio, **Q8_O(2)Na⁺** e **Q8_O(1)Na⁺**.

Para o íon proveniente da cationização em O(2), **Q8_O(2)Na⁺**, a densidade eletrônica nos BCPs (1), (2), (11) e (13) decrescem, enquanto que um acúmulo em ρ_b é observado para os BCPs (3), (10), (12) e (14). Esta observação pode ser mais bem interpretada por se considerar a estrutura de ressonância do esquema 73.

Esquema 73. Estrutura de ressonância para o sistemas Na⁺-lapachol.

Com relação ao íon **Q8**_O(1)Na⁺, figura 76, é observado que nos BCPs (1), (2), (10) e (13), os valores de ρ_b aumentam. Em contraste, os BCPs (3), (11), (12) e (14) tem seus valores de ρ_b diminuídos, como comsubstanciada pela análise da estrutura de ressonância do esquema 74.

Esquema 74. Estrutura de ressonância para lapachol complexado por sódio.

Para uma melhor compreensão das interações entre Na⁺ e os átomos de O carbonílicos, a análise da densidade de energia total nos BCPs foi realizada. Os resultados obtidos estão disponíveis nas tabelas 68 e 69.

Tabela 68 - Valores das densidades de energia total, G(r), cinética, H(r), e potencial, V(r), em u. a. para a ligação* O-Na⁺,

Molécula	G	H	V	-G/V
1,4-benzoquinona	0,0449	0,0118	-0,0331	1,3565
1,4-naftoquinona	0,0474	0,0122	-0,0352	1,3466
2-acetilamina-1,4-naftoquinona	0,0486	0,0118	-0,0367	1,3243
2-propionilamina-1,4-naftoquinona	0,0489	0,0119	-0,0370	1,3216
2-butilamina-1,4-naftoquinona	0,0490	0,0119	-0,0370	1,3243
2-benzoilamina-1,4-naftoquinona	0,0491	0,0119	-0,0372	1,3199
2-succinilamina-1,4-naftoquinona	0,0492	0,0120	-0,0372	1,3226
lapachol	0,0516	0,0130	-0,0385	1,3403

*para as 2-acilaminas e para o lapachol considerou-se as interações O(2)-Na⁺

Tabela 69 - Valores das densidades de energia total, G(r), cinética, H(r), e potencial, V(r), em u. a. para a ligação* O-Na⁺,

	O(1)-Na			O(3)-Na		
	G	H	V	G	H	V
Q3	0,0344	0,0085	-0,0260	0,0400	0,0098	-0,0304
Q4	0,0344	0,0085	-0,0260	0,0402	0,0098	-0,0304
Q5	0,0344	0,0084	-0,0259	0,0405	0,0098	-0,0307
Q6	0,0339	0,0083	-0,0256	0,0404	0,0097	-0,0307
Q7	0,0355	0,0088	-0,0267	0,0404	0,0098	-0,0306

Para as interações entre o átomo de Na^+ e a carbonila quinonóide, os valores de $H(r)$ são sempre positivos, tabelas 68 e 69, o que indica o caráter iônico da ligação $\text{O}-\text{Na}^+$. Esta observação pode ser atribuída aos dois isômeros de menor energia obtidos para a cationização das moléculas estudadas.

II-3.11.3.3. Relação entre a densidade no BCP ($\text{O}-\text{Na}^+$) e afinidade catiônica

A possibilidade em se relacionar os parâmetros obtidos pela análise topológica da densidade eletrônica com grandezas termoquímicas é de interesse nos estudos de reatividade em fase gasosa. A correlação entre ρ_b da interação molécula-cátion e afinidades catiônicas são de interesse nos estudos para séries de compostos, principalmente onde as análises experimentais são de difícil realização. Por esse motivo, buscou-se relacionar os parâmetros obtidos pela análise AIM, com as afinidades catiônicas para a 1,4-benzoquinona, 1,4-naftoquinona e seus derivados.

Comparando os valores da densidade eletrônica na ligação $\text{O}(2)-\text{Na}^+$, com os valores obtidos para a afinidade catiônica obtida para a cationização em $\text{O}(2)$, tabela 48, pode-se concluir que a afinidade catiônica aumenta linearmente com a densidade eletrônica da ligação $\text{O}(2)-\text{Na}^+$, figura 78. O coeficiente de correlação para essa regressão é de 0,999 e o desvio padrão de aproximadamente $0,04 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

Figura 78. Gráfico da afinidade catiônica, em kcal.mol⁻¹, pela densidade eletrônica no BCP da ligação O(2)-Na⁺ para as 1,4-naftoquinonas.

Figura 79. Relação da afinidade catiônica e densidade eletrônica no BCP da ligação O(2)-Na⁺. A regressão linear é de 0,999 e o desvio padrão de 0,01.

Para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinona a afinidade catiônica por sódio tem seu valor acrescido linearmente, figura 79, independente da natureza do substituinte na cadeia lateral, em contraste ao observado para afinidade protônica dos derivados da 2-acilamina-1,4-naftoquinona, onde se observou apenas a linearidade para **Q3**, **Q4** e **Q5**

II-3.12. Aromaticidade pelo critério HOMA

Um dos critérios mais conhecidos de aromaticidade é a regra de Hückel,³³⁶ onde um composto aromático possui $4n + 2$ elétrons π , com n inteiro. Contudo, com base em resultados experimentais e dados teóricos, outros critérios são aceitos para se definir a aromaticidade.³³⁷ Deve-se considerar também que a aromaticidade é um fenômeno multidimensional, pois é possível se definir a aromaticidade geométrica, magnética e eletrônica.³³⁸

Diversos modelos são empregados para a quantificação da aromaticidade, como por exemplo, NICS (*Nucleus-Independent Chemical Shift*),³³⁹ que mede a aromaticidade magnética, HOMA (*Harmonic Oscillator Model of Aromaticity*),^{184,185} que possui componentes geométricos e energéticos, e PDI (*Para-Delocalization Local Index*),³⁴⁰ que quantifica a aromaticidade eletrônica. Em nossos estudos, os parâmetros geométricos obtidos para os derivados da 1,4-naftoquinona por B3LYP/6-31+G(d,p) foram empregados nos cálculos da aromaticidade pelo critério HOMA.¹⁸⁴ Os detalhes do cálculo da aromaticidade pelo critério HOMA podem ser encontrados nos métodos computacionais, seção II-2.1.

Nossos resultados estão dispostos de seguinte maneira: Para as moléculas neutras, os valores de HOMA foram comparados aos valores obtidos para a 1,4-benzoquinona e 1,4-naftoquinona (esquema 75), permitindo assim, a interpretação da influencia da cadeia lateral na aromaticidade de cada molécula estudada.

Os índices de HOMA, GEO e EN foram obtidos para a molécula como um todo, o qual se denominou “HOMA global”. Além disso, tais índices foram obtidos para a porção benzenóide e quinonóide das 1,4-naftoquinonas, denominados “HOMA anel A” e “HOMA anel B” respectivamente.

De maneira geral, a 1,4-benzoquinona é uma molécula anti-aromática, uma vez que esta molécula segue a definição proposta por Breslow³⁴¹, possuindo $4n$ elétrons π , o que está em concordância com os resultados obtidos por HOMA, tabela 70. Despotovic e colaboradores³⁴² quantificaram a aromaticidade para uma série de 1,4-benzoquinonas. Estes autores mostraram que a 1,4-benzoquinona é uma molécula não aromática, embasados nos valores de NICS, e concluíram que para a maioria das quinonas estudadas a aromaticidade aumenta com a protonação e pode ser comparada a valores de afinidade protônica.

Esquema 75. Estruturas das 1,4-naftoquinonas indicando o anel A e B para o cálculo de HOMA. **Q1**, 1,4-benzoquinona; **Q2**, 1,4-naftoquinona; **Q3**, 2-acetilamina-1,4-naftoquinona; **Q4**, 2-propionilamina-1,4-naftoquinona; **Q5**, 2-butililamina-1,4-naftoquinona; **Q6**, 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona; **Q7**, 2-succinilamina-1,4-naftoquinona; **Q8**, lapachol.

Tabela 70 - Valores de HOMA, GEO e EN para as moléculas neutras. Os anéis A e B estão indicados no esquema 75.

Molécula	Anel A			Anel B			Global		
	HOMA	GEO	EN	HOMA	GEO	EN	HOMA	GEO	EN
Q1				-0,843	0,688	1,155			
Q2	0,953	0,007	0,039	-0,857	0,802	1,055	-0,026	0,623	0,403
Q3	0,962	0,005	0,033	-0,808	0,713	1,094	0,002	0,587	0,410
Q4	0,962	0,005	0,033	-0,811	0,717	1,094	0,000	0,589	0,410
Q5	0,962	0,005	0,033	-0,809	0,714	1,097	0,002	0,588	0,410
Q6	0,962	0,005	0,033	-0,809	0,709	1,100	0,002	0,586	0,412
Q7	0,960	0,006	0,035	-0,810	0,710	1,100	0,001	0,586	0,412
Q8	0,969	0,004	0,027	-0,894	0,696	1,197	-0,045	0,597	0,447

Comparando-se os valores obtidos para o HOMA anel B, tabela 70, os derivados da 1,4-naftoquinona, **Q2**, **Q3**, **Q4**, **Q5**, **Q6**, **Q7** e **Q8** possuem mesma magnitude dos valores da 1,4-benzoquinona, **Q1**. Contudo, ocorre um pequeno decréscimo nos valores do HOMA, que pode ser atribuído à variação do termo GEO, o qual depende da alternância das ligações π . Em contraste, o anel A apresenta uma grande aromaticidade, com valores próximos a 1. Cabe mencionar que esse é o valor da aromaticidade do benzeno. Nas moléculas substituídas ocorre um aumento na aromaticidade deste anel quando comparadas a 1,4-naftoquinona.

Em termos globais, as 1,4-naftoquinonas estudadas são não-aromáticas (HOMA global ≈ 0) e a contribuição do termo GEO é maior que a contribuição do termo EN. De maneira geral, as 1,4-naftoquinonas substituídas na posição C(2), 2-acilaminas, possuem valores de HOMA global positivos e próximos a zero, contudo, para o lapachol, tal valor é ligeiramente negativo (HOMA Global = -0,045).

De modo geral, apenas os parâmetros HOMA, EN e GEO do anel B e Global são afetados pela protonação e/ou desprotonação. Estudos com aminobenzoquinonas demonstraram que estas são mais estáveis que benzoquinonas e que os derivados protonados tendem a uma maior estabilidade, pela diminuição do caráter anti-aromático.³⁴³

Tabela 71 - Valores de HOMA, GEO e EN para as moléculas desprotonadas no átomo de nitrogênio.

Molécula	Anel A			Anel B			Global		
	HOMA	GEO	EN	HOMA	GEO	EN	HOMA	GEO	EN
Q3	0,962	0,003	0,035	-1,085	0,681	1,405	-0,152	0,626	0,526
Q4	0,962	0,003	0,035	-1,098	0,681	1,418	-0,159	0,629	0,530
Q5	0,961	0,003	0,036	-1,099	0,681	1,417	-0,159	0,629	0,530
Q6	0,963	0,003	0,034	-1,073	0,681	1,392	-0,145	0,625	0,520
Q7	0,964	0,003	0,033	-1,073	0,681	1,392	-0,144	0,627	0,518

A desprotonação das moléculas **Q3**, **Q4**, **Q5**, **Q6** e **Q7** poderá ocorrer no átomo de nitrogênio e nesse caso a aromaticidade do anel A é constante e não sofre alterações (Tabela 71). Para o anel B, a anti-aromaticidade aumenta, com valores de HOMA maiores que -1,073, enquanto que, para as moléculas neutras os valores são próximos a -0,800. O termo EN é o que mais se altera, o que condiz com o aumento no comprimento das ligações do anel B após a desprotonação. Em termos globais, os valores de HOMA se tornam mais negativos com a desprotonação no átomo de nitrogênio.

Quando a desprotonação acontece no átomo de carbono na posição alfa em relação à carbonila, a antiaromaticidade do anel B sofre um decréscimo, tabela 72, em contraste com aquelas observações feitas para moléculas desprotonadas no átomo de nitrogênio, tabela 71. Os valores de HOMA global são próximos de zero, porém são positivos, em contraste com aqueles obtidos para os ânions desprotonados no átomo N.

Tabela 72 - Valores de HOMA, GEO e EN para as moléculas desprotonadas no C_α.

Molécula	Anel A			Anel B			Global		
	HOMA	GEO	EN	HOMA	GEO	EN	HOMA	GEO	EN
Q3	0,954	0,007	0,039	-0,657	0,546	1,111	0,080	0,492	0,427
Q4	0,950	0,008	0,041	-0,598	0,515	1,083	0,112	0,468	0,420
Q5	0,952	0,008	0,040	-0,617	0,529	1,089	0,102	0,478	0,420

As moléculas **Q7** e **Q8** podem ser desprotonadas nas suas hidroxilas, e análogo a desprotonação no átomo de nitrogênio, a variação nos parâmetros do HOMA são mais pronunciados para o anel B, tabela 73. O HOMA global possui valores mais negativos os quais podem ser atribuídos ao aumento nos valores de EN.

Tabela 73 - Valores de HOMA, GEO e EN para as moléculas desprotonadas na OH.

Molécula	Anel A			Anel B			Global		
	HOMA	GEO	EN	HOMA	GEO	EN	HOMA	GEO	EN
Q7	0,963	0,004	0,033	-0,792	0,670	1,122	-0,271	0,636	0,635
Q8	0,959	0,003	0,038	-1,334	0,698	1,635	-0,288	0,683	0,605

Os critérios HOMA são diferentes quando a protonação ocorre no átomo de nitrogênio, como é o caso das 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas, quando comparados aos valores obtidos para as moléculas cuja protonação ocorra na carbonila quinonóide, O(1). Tal efeito pode ser mais bem visualizado quando os valores de HOMA das moléculas **Q1**, **Q2** e **Q8** são comparados àqueles para as moléculas **Q3**, **Q4**, **Q5**, **Q6** e **Q7**, Tabela 76. Para as moléculas **Q1**, **Q2** e **Q8** o HOMA global é positivo, enquanto que para os demais os valores são ligeiramente negativos.

Tabela 74 - Valores de HOMA, GEO e EN para as moléculas protonadas.

Molécula	Anel A			Anel B			Global		
	HOMA	GEO	EN	HOMA	GEO	EN	HOMA	GEO	EN
Q1				-0,360	0,898	0,462			
Q2	0,906	0,035	0,057	-0,364	0,603	0,761	0,263	0,444	0,293
Q3	0,938	0,015	0,047	-0,889	0,872	1,017	-0,043	0,653	0,390
Q4	0,938	0,015	0,047	-0,895	0,872	1,022	-0,047	0,655	0,392
Q5	0,938	0,015	0,047	-0,891	0,863	1,028	-0,044	0,650	0,394
Q6	0,942	0,014	0,044	-0,846	0,855	0,990	-0,019	0,641	0,377
Q7	0,938	0,015	0,047	-0,883	0,871	1,012	-0,040	0,652	0,388
Q8	0,918	0,028	0,055	-0,354	0,554	0,798	0,239	0,437	0,324

Estes resultados estão em concordância àqueles descritos por Despotovic,³⁴² que verificou que a protonação na carbonila quinonóide é estabilizada por ressonância, resultando em um aumento da aromaticidade e em uma maior estabilidade a molécula protonada quando comparada à molécula neutra.

De maneira geral, os valores de HOMA global após a protonação são afetados para todas as moléculas estudadas. Contudo, o efeito para as moléculas protonadas na carbonila é mais pronunciado, pois a protonação neste sítio influencia a ressonância no anel B, contribuindo para o alongamento ou encurtamento nos comprimentos das

ligações e/ou a alternância das mesmas, o que reflete na maior variação do termo GEO se comparado ao EN. Assim, o parâmetro HOMA é alterado e o termo GEO apresenta a maior variação.

II-3.13. Análise dos Orbitais Naturais de Ligação (NBO)

II-3.13.1. 1,4-benzoquinona e 1,4-naftoquinona

A análise dos orbitais naturais de ligação, NBOs, foi aplicada à 1,4-benzoquinona, 1,4-naftoquinona e seus derivados, com o intuito de se avaliar as principais interações estabilizadoras que ocorrem entre os NBOs formalmente ocupados e vazios. A numeração dos átomos empregada na análise NBO é a mesma apresentada na figura 80.

As análises da função de onda pelo método NBO foram realizadas com o intuito de se conhecer as principais interações atrativas, as quais ocorrem no sistema quinonóide e suas alterações frente à substituição nas posições C(2) e C(3) desta região molecular. Os resultados obtidos por tal análise são discutidos em termos da energia de estabilização de segunda ordem, $\Delta E^{(2)}$.

Inicialmente, as análises NBO foram realizadas para a 1,4-benzoquinona e 1,4-naftoquinona. Em seguida, estas foram estendidas para os derivados da 1,4-naftoquinona.

Os diferentes valores de $\Delta E^{(2)}$ podem ser explicados em termos da diferença de energia entre os NBOs doadores e aceptadores, $\varepsilon_i - \varepsilon_j$, e do elemento da matriz de Fock, $F(i,j)$, através da expressão:

$$\Delta E^{(2)} = q_i \frac{F(i,j)^2}{\varepsilon_i - \varepsilon_j} \quad (18)$$

Onde q_i é a ocupação do orbital doador.

Figura 80. Estrutura e respectivos átomos numerados para: **Q1**, 1,4-benzoquinona; **Q2**, 1,4-naftoquinona.

Tabela 75 - Energia de estabilização de segunda ordem, $\Delta E^{(2)}$, em kcal.mol⁻¹, diferenças de energia entre orbitais, $\epsilon_i - \epsilon_j$, e elementos da matriz de Fock, $F(i,j)$, em u.a., para a 1,4-benzoquinona.

Doador NBO	Receptor NBO	$\Delta E^{(2)}$	$\epsilon_i - \epsilon_j$	$F(i,j)$
π_{C2-C3}	π^*_{C4-O2}	17,99	0,29	0,065
π_{C2-C3}	π^*_{C1-O1}	17,99	0,29	0,065
π_{C4-O2}	π^*_{C2-C3}	6,49	0,41	0,046
π_{C4-O2}	π^*_{C5-C6}	6,49	0,41	0,046
π_{C5-C6}	π^*_{C4-O2}	17,99	0,29	0,065
π_{C5-C6}	π^*_{C1-O1}	17,99	0,29	0,065
σ_{C5-H3}	σ^*_{C1-C6}	4,47	0,96	0,059
σ_{C4-C5}	σ^*_{C5-H3}	3,28	1,14	0,055
σ_{C6-H4}	σ^*_{C1-C2}	3,23	0,96	0,050
σ_{C6-H4}	σ^*_{C4-C5}	4,47	0,96	0,059
n_{pO1}	σ^*_{C1-C2}	19,38	0,69	0,104
π_{C1-O1}	π^*_{C2-C3}	6,49	0,41	0,046
n_{sO1}	σ^*_{C1-C2}	1,93	1,13	0,042
σ_{C1-C2}	σ^*_{C3-H2}	3,28	1,14	0,055
σ_{C2-C3}	σ^*_{C4-O2}	2,13	1,34	0,048

Para a 1,4-benzoquinona, tabela 75, as interações atrativas com maior energia de estabilização ocorrem entre o par de elétrons isolado do átomo de oxigênio e a ligação σ entre o carbono da carbonila e o C_α . As interações entre ligações π , sejam estas $C=C$ e

C=O, também apresentam alto valor de $\Delta E^{(2)}$, quando comparadas a outras interações entre NBOs existentes na molécula em questão, figura 81.

Quando se compara as interações entre os NBOs da 1,4-benzoquinona com os da 1,4-naftoquinona, tabelas 75 e 76, nota-se que as interações $\pi_{C-C} \rightarrow \pi^*_{C-O}$, figuras 81 e 82, sofrem aumento nos valores de $\Delta E^{(2)}$, para a 1,4-naftoquinona, onde as interações do tipo $\pi_{C4a-C8a} \rightarrow \pi^*_{C1-O1}$ são ligeiramente maiores, o que pode ser atribuído à diminuição da diferença de energia entre os orbitais e a um aumento do elemento da matriz de Fock, que é proporcional ao elemento da matriz de recobrimento, segundo a teoria qualitativa de orbitais moleculares¹⁷⁶, figura 83.

Tabela 76 - Energia de estabilização de segunda ordem, $\Delta E^{(2)}$, em kcal.mol⁻¹, diferenças de energia entre orbitais, $\epsilon_i - \epsilon_j$, e elementos da matriz de Fock, $F(i,j)$, em u.a., para a 1,4-naftoquinona.

Doador NBO	Receptor NBO	$\Delta E^{(2)}$	$\epsilon_i - \epsilon_j$ (u.a.)	$F(i,j)$ (u.a.)
$\pi_{C4a-C8a}$	π^*_{C4-O2}	18,20	0,27	0,066
$\pi_{C4a-C8a}$	π^*_{C1-O1}	18,20	0,27	0,066
$\pi_{C4a-C8a}$	π^*_{C7-C8}	18,33	0,28	0,066
$\pi_{C4a-C8a}$	π^*_{C5-C6}	18,33	0,28	0,066
π_{C2-C3}	π^*_{C4-O2}	18,06	0,30	0,066
π_{C2-C3}	π^*_{C1-O1}	18,06	0,30	0,066
π_{C7-C8}	$\pi^*_{C4a-C8a}$	20,64	0,28	0,068
π_{C7-C8}	π^*_{C5-C6}	18,89	0,28	0,066
π_{C5-C6}	$\pi^*_{C4a-C8a}$	20,64	0,28	0,068
π_{C5-C6}	π^*_{C7-C8}	18,89	0,28	0,066
np_{O1}	σ^*_{C1-C2}	19,01	0,69	0,104
np_{O1}	σ^*_{C1-C8a}	19,96	0,70	0,107
π_{C4-O2}	π^*_{C2-C3}	6,55	0,40	0,046
np_{O2}	σ^*_{C4-C4a}	19,96	0,70	0,107
np_{O2}	σ^*_{C3-C4}	19,01	0,69	0,104
np_{C4-O2}	$\pi^*_{C4a-C8a}$	5,06	0,40	0,044
np_{C1-O1}	$\pi^*_{C4a-C8a}$	5,06	0,40	0,044
π_{C1-O1}	π^*_{C1-C2}	6,54	0,40	0,046

Figura 81: a) $\pi_{C2-C(3)} \rightarrow \pi^*_{C1-O1}$ para Q1.

Figura 82. a) $\pi_{C2-C3} \rightarrow \pi^*_{C4-O2}$, b) $\pi_{C2-C3} \rightarrow \pi^*_{C1-O1}$ para **Q2**.

Figura 83. a) $\pi_{C9-C10} \rightarrow \pi^*_{C4-O2}$; b) $\pi_{C4a-C8a} \rightarrow \pi^*_{C1-O1}$ para **Q2**.

As interações atrativas entre $n_{pO1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$, figura 84, possuem valores de $\Delta E^{(2)}$ de aproximadamente $19,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$, para a 1,4-benzoquinona e 1,4-naftoquinona, tabelas 75 e 76. A variação nos valores para tal interação deve-se à ocupação do orbital doador (q_i), uma vez que os valores de $\epsilon_i - \epsilon_j$ e $F(i,j)$ são idênticos para as duas interações. A interação $n_{pO1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C8a}$ é mais estabilizada devido a um ligeiro aumento nos valores de $F(i, j)$, com $\Delta E^{(2)}$ de $19,96 \text{ kcal.mol}^{-1}$, tabela 76.

Figura 84. a) $n_{pO1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$ para **Q1**. b) $n_{pO1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$ para **Q2**.

As interações entre os orbitais $\pi_{C1-O1} \rightarrow \pi^*_{C4a-C8a}$ e $\pi_{C2-O4} \rightarrow \pi^*_{C4a-C8a}$ possuem o mesmo valor de $\Delta E^{(2)} = 5,06 \text{ kcal.mol}^{-1}$, devido à simetria molecular da 1,4-naftoquinona, o mesmo foi identificado para as interações $\pi_{C1-O1} \rightarrow \pi^*_{C2-C3}$, e $\pi_{C2-O4} \rightarrow \pi^*_{C2-C3}$, $\Delta E^{(2)} = 6,55 \text{ kcal.mol}^{-1}$, figuras 85 e 86. A maior intensidade nas interações $\pi_{C1-O1} \rightarrow \pi^*_{C2-C3}$ e $\pi_{C2-O4} \rightarrow \pi^*_{C2-C3}$ pode ser atribuída a um aumento nos valores dos elementos da matriz de Fock. Para a 1,4-benzoquinona, figura 87, tais interações são degeneradas com valores de $\Delta E^{(2)} = 6,49 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Os diferentes valores obtidos para estas interações podem ser atribuídos à variação nos valores de $\epsilon_i - \epsilon_j$, tabelas 75 e 76.

Figura 85. a) $\pi_{C4-O(2)} \rightarrow \pi^*_{C2-C3}$, b) $\pi_{C4-O2} \rightarrow \pi^*_{C4a-C8a}$ para **Q2**.

Figura 86. a) $\pi_{\text{C1-O1}} \rightarrow \pi^*_{\text{C4a-C8a}}$. b) $\pi_{\text{C1-O1}} \rightarrow \pi^*_{\text{C1-C2}}$ para **Q2**.

Figura 87. $\pi_{\text{C1-O1}} \rightarrow \pi^*_{\text{C2-C3}}$ para 1,4-naftoquinona.

Devido à diferença de energia dos orbitais dos pares isolados do oxigênio, os valores de $\Delta E^{(2)}$ para as interações estabilizadoras, $n_{\text{pO}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C1-C2}}$, são dez vezes maiores que aquelas as quais envolvem os orbitais n_{sO} , figura 88.

Figura 88. **a)** $n_{pO1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$, $\Delta E^{(2)} = 19,38 \text{ kcal.mol}^{-1}$. **b)** $n_{sO1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$, $\Delta E^{(2)} = 1,93 \text{ kcal.mol}^{-1}$

As variações nos valores obtidos para as interações da 1,4-naftoquinona estão relacionadas a presença do anel aromático (figuras 89 e 90). De acordo com os valores da tabela 76, a variação nos valores das interações do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, que ocorrem para a 1,4-naftoquinona pode ser explicada pela variação nos valores de $F(i,j)$.

Figura 89. **(a)** $\pi_{C4a-C8a} \rightarrow \pi^*_{C7-C8}$ para 1,4-naftoquinona. **(b)** $\pi_{C7-C8} \rightarrow \pi^*_{C5-C6}$ para 1,4-naftoquinona.

Figura 90. $\pi_{C5-C6} \rightarrow \pi^*_{C4a-C8a}$ para a 1,4-naftoquinona.

As interações de maior energia para a 1,4-naftoquinona acontecem entre as ligações do sistema π conjugado, seguidas pelos orbitais dos pares de elétrons isolados dos átomos de oxigênio, n_{pO} , e as os orbitais σ^*_{C-C} (figura 91). Nessa molécula, as interações entre os NBOs da porção benzênica, $\pi \rightarrow \pi^*$, possuem a mesma magnitude das interações do tipo $n_{pO} \rightarrow \sigma^*$ (tabela 76), o que contribui para uma maior estabilidade da 1,4-naftoquinona em comparação à 1,4-benzoquinona.

Figura 91. a) $n_{pO1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$; b) $n_{pO1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C8a}$ para a 1,4-naftoquinona.

II-3.13.2. Derivados da 1,4-naftoquinona

As principais interações observadas nas moléculas em questão (figura 5) são do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$, envolvendo orbitais pertencentes a um mesmo anel aromático. Contudo, as interações entre os pares isolados do átomo de oxigênio com os orbitais π^* da porção quinonóide também possuem energia de estabilização da mesma ordem daquelas observadas para as interações $\pi \rightarrow \pi^*$, sendo estas aproximadamente $19,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (tabelas 76 e 77). Em um estudo recente, Caramori e Galembeck demonstraram que as interações estabilizadoras entre orbitais $\pi \rightarrow \pi^*$ de um mesmo grupo fenileno dos [2,2]ciclofanos possuem magnitude de aproximadamente $20,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$.^{333,344}

Tabela 77 - Valores de $\Delta E^{(2)}$ das principais interações NBOs, em kcal.mol⁻¹, para as 1,4-naftoquinonas.

Interações	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7
$n_{pO1} \rightarrow \pi^*_{C1-C2}$	19,38	19,01	19,38	19,37	19,39	19,21	19,30
$n_{pO1} \rightarrow \pi^*_{C1-C8a}$	19,38	19,96	18,78	18,78	18,79	18,73	18,78
$n_{pO2} \rightarrow \pi^*_{C4-C4a}$		19,96	20,56	20,56	20,56	20,56	20,54
$\pi_{C5-C6} \rightarrow \pi^*_{C4a-C8a}$		20,64	21,86	21,86	21,84	21,87	21,88
$\pi_{C7-C8} \rightarrow \pi^*_{C4a-C8a}$		20,64	19,64	19,60	19,62	19,59	19,69
$\pi_{C7-C8} \rightarrow \pi^*_{C5-C6}$		18,89	19,21	19,23	19,22	19,23	19,21
$\pi_{C5-C6} \rightarrow \pi^*_{C7-C8}$		18,89	18,65	18,65	18,66	18,65	18,64
$\pi_{C4a-C8a} \rightarrow \pi^*_{C1-O1}$		18,20	21,81	21,87	21,80	21,92	21,81
$\pi_{C4a-C8a} \rightarrow \pi^*_{C4-O2}$		18,20	16,42	16,38	16,41	16,37	16,48
$\pi_{C2-C3} \rightarrow \pi^*_{C1-O1}$		18,06	18,44	18,36	18,39	18,44	18,30
$\pi_{C2-C3} \rightarrow \pi^*_{C4-O2}$		18,06	20,44	20,75	20,61	20,61	20,63
$\pi_{C4a-C8a} \rightarrow \pi^*_{C5-C6}$		18,33	17,76	17,77	17,77	17,75	17,74
$\pi_{C4a-C8a} \rightarrow \pi^*_{C7-C8}$		18,33	18,89	18,93	18,91	18,93	18,85
$\pi_{C1-O1} \rightarrow \pi^*_{C2-C3}$		6,55	5,25	5,24	5,25	5,21	5,28
$\pi_{C4-O2} \rightarrow \pi^*_{C2-C3}$		6,54	6,43	6,39	6,41	6,42	6,44

Pelos dados da tabela 77, é possível se observar que para as 1,4-naftoquinonas substituídas **Q3**, **Q4**, **Q5**, **Q6**, **Q7**, figura 5, ocorre um decréscimo de aproximadamente 1,0 kcal.mol⁻¹ nos valores de $\Delta E^{(2)}$ para as interações do tipo $n_{pO1} \rightarrow \pi^*_{C1-C8a}$, independente do substituinte na posição C(2). Este decréscimo no valor de $\Delta E^{(2)}$ quando comparadas às mesmas interações para a 1,4-naftoquinona pode ser caracterizado pela variação nos valores de $\epsilon_i - \epsilon_j$, os quais são 0,70 u.a. para a 1,4-naftoquinona e 0,72 u.a. para seus derivados (figuras 92 e 93)

Figura 92. a) $n_{pO1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C8a}$. b) $n_{pO1} \rightarrow \sigma^*_{C1-C2}$ para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona.

Figura 93. $n_{O2} \rightarrow \sigma^*_{C4-C4a}$ para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona.

As interações do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ do anel benzênico são degeneradas para a 1,4-naftoquinona, porém, para as moléculas substituídas, a não simetria da molécula contribui para as alterações nos valores destas interações, figuras 94 e 95.

Figura 94. **a)** $\pi_{C7-C8} \rightarrow \pi^*_{C5-C6}$ **b)** $\pi_{C7-C8} \rightarrow \pi^*_{C4a-C8a}$ para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona.

Figura 95. **a)** $\pi_{C5-C6} \rightarrow \pi^*_{C7-C8}$ **b)** $\pi_{C5-C6} \rightarrow \pi^*_{C4a-C8a}$ para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona.

A substituição no C(2) diminui as interações estabilizadoras do tipo $\pi \rightarrow \pi^*$ de aproximadamente $1,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ quando comparadas as mesmas para a 1,4-naftoquinona, tabela 77. Tais alterações ocorrem apenas para as interações $\pi_{C7-C8} \rightarrow \pi^*_{C5-C6}$, enquanto que para a interação $\pi_{C5-C6} \rightarrow \pi^*_{C7-C8}$ os valores de $\Delta E^{(2)}$ são quase que inalterados, tabela 77.

Se imaginássemos um plano que dividisse as ligações C(2)-C(3), C(4a)-C(8a) e C(6)-C(7), a porção acima deste se alteraria quando comparada à região inferior ao mesmo para todas 1,4-naftoquinonas substituídas no C(2) (esquema 76). Tal fato poderia explicar os valores das interações que envolvam a região acima do plano, e a diferença nos valores de $\Delta E^{(2)}$ para a região inferior ao plano. Tal diferença afetaria a diferença de energia entre os orbitais, como pode ser evidenciado pelos valores de $\Delta E^{(2)}$, tabela 77 e equação (18). Para as interações que ocorrem na região superior ao plano, a diferença de energia entre os orbitais diminui, o que justifica o aumento nos valores de $\Delta E^{(2)}$, figuras 96 e 97.

Esquema 76. Representação do plano horizontal às 1,4-naftoquinonas

Figura 96. a) $\pi_{C4a-C8a} \rightarrow \pi^*_{C1-O1}$, $\Delta E^{(2)} = 21,85 \text{ kcal.mol}^{-1}$. b) $\pi_{C2-C3} \rightarrow \pi^*_{C1-O1}$, $\Delta E^{(2)} = 18,44 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

Figura 97. a) $\pi_{C4a-C8a} \rightarrow \pi^*_{C4-O2}$, $\Delta E^{(2)} = 16,42 \text{ kcal.mol}^{-1}$. b) $\pi_{C2-C3} \rightarrow \pi^*_{C4-O2}$, $\Delta E^{(2)} = 20,44 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

II-3.13.3. Interações atrativas para a cadeia lateral das 1,4-naftoquinonas substituídas

As principais interações da cadeia lateral para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas (figura 98) são do tipo $n_{pN1} \rightarrow \pi^*_{C1'-O3}$, figura 99, com valores de $\Delta E^{(2)}$ que variam entre 52,84 e 54,58 kcal.mol^{-1} , tabela 78. Para tais interações, as diferenças nos valores de $\Delta E^{(2)}$ são relacionados aos elementos da matriz de Fock, os quais variam, enquanto que as diferenças de energia entre os orbitais permanecem constantes para quaisquer moléculas estudadas.

Outras interações são observadas para a cadeia lateral e todas envolvem orbitais da ligação amida, figuras 99 e 100.

Figura 98. Estrutura da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona e respectivos números para os átomos.

Tabela 78 - Energia de estabilização, $\Delta E^{(2)}$, em kcal.mol⁻¹, para as interações da cadeia lateral das 1,4-naftoquinonas.

Interações	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7
$n_{pN1} \rightarrow \pi^*_{C1'-O3}$	53,67	53,00	52,84	52,92	54,58
$n_{pN1} \rightarrow \pi^*_{C2-C3}$	37,68	38,58	38,15	38,30	37,57
$n_{pO3} \rightarrow \sigma^*_{N1-C1'}$	27,48	27,54	27,57	26,82	27,15
$n_{pO3} \rightarrow \sigma^*_{C1'-C2'}$	19,21	19,96	19,27	19,05	19,66

A interação $n_{pN1} \rightarrow \pi^*_{C2-C3}$, a qual acontece entre o par de elétrons do orbital n_{pN1} e orbital π^*_{C2-C3} , com $\Delta E^2 = 37,68$ kcal.mol⁻¹, para a 2-acetilamina-1,4-naftoquinona, figura 99.

Figura 99. a) $n_{pN} \rightarrow \pi^*_{C2-C3}$ para 2-acetilamina-1,4-naftoquinona. b) Interação atrativa $n_{pN1} \rightarrow \pi^*_{C1'-O3}$ para 2-acetilamina-1,4-naftoquinona.

As demais interações são observadas entre os orbitais n_{pO3} e os orbitais das ligações $\sigma^*_{N1-C1'}$ e $\sigma^*_{C1'-C2'}$, tabela 78. As interações do tipo $n_{pO3} \rightarrow \sigma_{N1-C1'}$ são aproximadamente 10 kcal.mol^{-1} mais intensas que as interações do tipo $n_{pO3} \rightarrow \sigma_{C1'-C2'}$, pois as interações $n_{pO3} \rightarrow \sigma_{N1-C1'}$ indicam a conjugação da ligação amida, figura 100.

Figura 100. a) $n_{pO3} \rightarrow \sigma_{N1-C1'}$ para 2-acetilamina-1,4-naftoquinona. b) $n_{pO3} \rightarrow \sigma_{C1'-C2'}$ para 2-acetilamina-1,4-naftoquinona.

II-3.14. Análise NSA

II-3.14.1. Interações repulsivas da porção quinonóide

As principais interações que contribuem para a desestabilização das moléculas analisadas (figura 5) são listadas nas formas dos orbitais deslocalizados, NLMOs, obtidos pelas análises NSA.¹⁷⁸ De maneira análoga às interações estabilizadoras, obtidas pela análise dos NBOs, a análise dos NLMOs permitiu verificar que os orbitais σ do sistema quinonóide e os pares isolados dos oxigênios carbonílicos são os que mais contribuem para tais interações (tabela 79). Comparando-se as energias obtidas pela análise NSA entre a 1,4-benzoquinona e 1,4-naftoquinona, as interações do tipo $\sigma \leftrightarrow n_{pO}$ aumentam de aproximadamente $1,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$, (tabela 79 e figura 101).

Quando as 1,4-naftoquinonas são substituídas na posição C(2), tem-se um efeito semelhante, porém apenas para as interações entre o par de elétrons do O(1). As interações desestabilizadoras entre o orbital σ_{C3-C4} e o par isolado do orbital n_{pO2} ,

diminui para as 1,4-naftoquinonas substituídas **Q3**, **Q4**, **Q5**, **Q6** e **Q7** quando comparadas a 1,4-naftoquinona, **Q2**, tabela 79.

Tabela 79 - Principais interações repulsivas, ΔE , em kcal.mol⁻¹, para a 1,4-benzoquinona e derivados da 1,4-naftoquinonas.

Interações	Moléculas						
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7
$\sigma_{C1-C2} \leftrightarrow n_{pO1}$	15,56	16,83	16,38	16,49	16,49	16,46	16,53
$\sigma_{C3-C4} \leftrightarrow n_{pO2}$	15,56	16,38	15,77	15,70	15,74	15,74	15,79
$\pi_{C4a-C8a} \leftrightarrow \pi_{C7-C8}$		8,85	10,02	10,03	10,02	10,03	10,02
$\pi_{C4a-C8a} \leftrightarrow \pi_{C5-C6}$		8,85	7,62	7,61	7,62	7,61	7,62

Figura 101. a) Interação NLMOs $\sigma_{C1-C2} \leftrightarrow n_{pO1}$ para **Q1**; b) $\sigma_{C1-C2} \leftrightarrow n_{pO1}$ para **Q2**.

A substituição na posição C(2) aumenta a energia das interações repulsivas do tipo $\sigma_{C1-C2} \leftrightarrow n_{pO1}$, figura 102, as quais tendem à mesma magnitude daquelas que ocorrem para a 1,4-naftoquinona, tabela 79.

Figura 102. Interação repulsiva $\sigma_{C1-C2} \leftrightarrow n_{pO1}$; 2-acetilamina-1,4-naftoquinona.

A interação $\sigma_{C3-C4} \leftrightarrow n_{pO2}$ para as moléculas substituídas possui a mesma magnitude daquela que acontece para a 1,4-benzoquinona. Assim, percebe-se que a substituição aumenta as interações repulsivas, as quais podem ser caracterizadas pelo efeito doador da cadeia lateral no sistema quinonóide, figura 103 e tabela 79.

Figura 103. a) $\sigma_{C4-C4a} \leftrightarrow n_{pO2}$ para **Q2**; b) $\sigma_{C3-C4} \leftrightarrow n_{pO2}$ para **Q3**.

As principais interações repulsivas da porção benzênica para os NLMOs das 1,4-naftoquinonas substituídas podem ser visualizados nas figura 104 e 105. As interações repulsivas, as quais envolvem os orbitais da porção benzênica das 1,4-naftoquinonas aumentam na região onde a molécula é substituída, $\pi_{C9-C10} \leftrightarrow \pi_{C7-C8}$. Em contraste, as interações dos NLMOs, $\pi_{C9-C10} \leftrightarrow \pi_{C5-C6}$ diminuem quando se comparam as 1,4-naftoquinonas substituídas com a 1,4-naftoquinona não substituída, tabela 79.

Figura 104. a) $\pi_{C4a-C8a} \leftrightarrow \pi_{C7-C8}$ para **Q2**; b) $\pi_{C4a-C8a} \leftrightarrow \pi_{C7-C8}$ para **Q3**.

Figura 105. $\pi_{C4a-C8a} \leftrightarrow \pi_{C5-C6}$ para Q3.

II-3.14.2. Interações repulsivas para a cadeia lateral.

As análises NSA para os orbitais da cadeia lateral permitem concluir que as interações que mais contribuem para a desestabilização ocorrem entre o orbital n_{pN1} e o orbital π_{C2-C3} do anel quinonóide, seguidas por interações entre $\sigma_{C1'-C2'} \leftrightarrow n_{pO3}$; $\sigma_{N1-C1'} \leftrightarrow n_{pO3}$ e $\pi_{C1'-O3} \leftrightarrow n_{pN1}$, tabela 80 e figuras 106 e 107.

Tabela 80 - Interações NLMOs, em kcal.mol^{-1} , para a cadeia lateral das 2-acilaminas-1,4-naftoquinonas.

Interações	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7
$n_{pN1} \leftrightarrow \pi_{C2-C3}$	15,37	15,44	15,44	15,39	15,35
$\sigma_{N1-C1'} \leftrightarrow n_{pO3}$	13,35	14,49	14,47	14,80	14,43
$\sigma_{C1'-C2'} \leftrightarrow n_{pO3}$	14,89	14,72	14,52	13,40	14,53
$\pi_{C1'-O3} \leftrightarrow n_{pN1}$	13,54	13,10	13,23	13,41	13,35

Os valores obtidos para estas interações são ligeiramente constantes para todas as moléculas estudadas, exceto para a interação $\sigma_{N1-C1'} \leftrightarrow n_{pO3}$ da 2-acetilamina-1,4-naftoquinona, figura 106. Isso se deve ao fato desta molécula ter apenas um átomo de carbono alifático em sua cadeia lateral, o que lhe confere um menor caráter doador quando comparada às outras moléculas substituídas. O mesmo ocorre para a interação

$\sigma_{C1'-C2'} \leftrightarrow n_{pO3}$ da 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona, onde a ligação $C(1)'\text{-}C(2)'$ é uma ligação entre a carbonila da cadeia lateral e o anel aromático, tabela 80.

Figura 106. a) Interação repulsiva $\sigma_{N1-C1'} \leftrightarrow n_{pO3}$. b) Interação repulsiva $n_{sN1} \leftrightarrow \pi_{C2-C3}$

Figura 107. a) Interação repulsiva $\sigma_{C1'-C2'} \leftrightarrow n_{pO3}$. b) Interação repulsiva $\pi_{C1'-O3} \leftrightarrow n_{pN1}$.

II-4. Conclusões

Nesse trabalho foram estudados derivados quinonóides através da técnica de ionização por *electrospray* acoplada a espectrometria de massas sequencial. Os resultados obtidos pelas análises de espectrometria de massas foram comparados àqueles obtidos pela aplicação da química computacional.

A procura pelo melhor modelo para obtenção das grandezas termoquímicas para a 1,4-benzoquinona também resultou na confirmação de que o modelo B3LYP/6-31+G(d,p) foi o mais exato frente aos resultados experimentais. Assim, este modelo foi aplicado para o cálculo das entalpias de formação, afinidade eletrônica, energia de

ionização, afinidade protônica, entalpia de dissociação da ligação e basicidade em fase gasosa para os derivados da 1,4-naftoquinona.

Para as 2-acilaminas-1,4-naftoquinona a correlação entre os índices das funções de Fukui e os orbitais de fronteira e a energia relativa entre os isômeros protonados sugere que a protonação acontecerá no átomo de nitrogênio. Enquanto que para o lapachol, a protonação ocorrerá preferencialmente no átomo de oxigênio da hidroxila. Os valores obtidos para a afinidade protônica e basicidade em fase gasosa indicam que a molécula mais básica, dentro da série estudada, é a 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona. Quando comparamos a série homóloga, tais propriedades têm seus valores acrescidos linearmente em relação ao número de carbonos da cadeia lateral.

Os resultados para a entalpia de dissociação da ligação (BDE) para N-H e C-H, mostram que a ligação C-H é mais facilmente rompida quando comparada à ligação N-H, para a liberação de H•.

Com relação aos valores da afinidade eletrônica, os derivados 2-succinilamina-1,4-naftoquinona e 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona são as moléculas que possuem maior valor, assim sendo, são reduzidas aos seus ânions radicais com maior facilidade. Os valores da afinidade eletrônica estão em concordância com os valores do potencial de redução, E_{red} , obtidos por voltametria cíclica.

Comparando-se os resultados obtidos para a energia de ionização das 1,4-naftoquinonas em questão, foi possível se concluir que o lapachol é a molécula com maior facilidade em se oxidar, quando comparada aos outros derivados.

O mecanismo de fragmentação para os derivados da 1,4-naftoquinona (2-acilaminas) pode ocorrer por duas vias distintas, independentemente do íon precursor. Com relação aos estudos IES-EM/EM para as moléculas protonadas, as duas vias de fragmentação dependem exclusivamente da cadeia lateral, onde a presença de

hidrogênios alfa-carbônicos é que sustentarão as propostas. Para todas as moléculas os íons fragmentos m/z 174, m/z 146 e m/z 105 foram observados, exceto para a 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona, a qual não possui hidrogênios alfa-carbônicos. Assim, estes íons podem servir de diagnóstico para futuras análises de novos derivados da 1,4-naftoquinona. As variações na geometria e densidade eletrônica nos BCPs da ligação amida foram indicativos da formação dos íons acílios, os quais ocorrem em maior intensidade para a 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona.

O mecanismo de fragmentação do lapachol foi elucidado com base nos espectros IES-EM/EM de sua molécula protonada, $[M+H]^+$. Três isômeros foram sugeridos para esta, com base em dados termoquímicos. A partir destes resultados, duas vias mecanísticas foram sugeridas. A primeira indica que a fragmentação deve ocorrer através de uma reação pericíclica, e a segunda pela eliminação de uma molécula de água.

Em modo negativo, as análises IES-EM/EM também sugerem duas possíveis rotas de fragmentação e, mais uma vez, intimamente relacionadas à cadeia lateral e hidrogênios ácidos.

O sítio de desprotonação foi sugerido através das análises de cargas atômicas NPA, estabilidade energética da desprotonação e acidez em fase gasosa. Para todas as moléculas, o sítio de desprotonação foi indicado como sendo o átomo de nitrogênio da cadeia lateral.

Os íons fragmentos observados nos espectros IES-EM/EM foram os mesmos para a série homóloga quando comparada a 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona, m/z 199, m/z 173, m/z 145. Apenas se diferenciam pela intensidade do íon fragmento de m/z 173. Conclui-se que este íon é mais intenso para a 2-benzoilamina-1,4-naftoquinona devido à sua estabilidade por ressonância. O pico mais intenso no espectro de massas *tandem* foi

o de m/z 199 com 100% de intensidade. Este íon é resultante da eliminação radicalar da porção alílica da cadeia lateral.

No tocante ao lapachol, a principal via de fragmentação ocorre após a desprotonação da hidroxila da posição C(2), com eliminação direta da cadeia lateral, através de uma cisão homolítica.

Os estudos IES-EM permitiram também se obter os ânions radicais para as 1,4-naftoquinonas, os quais foram selecionados e analisados por EM/EM. A intensidade dos radicais formados é dependente do sistema solvente utilizado, sendo que em solvente aprótico a intensidade dos ânions radicais é maior. Todas as 1,4-naftoquinonas analisadas demonstraram como pico base o íon de m/z 200. Três vias de fragmentação foram propostas para a formação deste íon, a partir dos ânions radicais.

As análises AIM mostraram que a densidade eletrônica no anel quinonóide varia com o substituinte na posição C(2). As carbonilas sofrem uma depleção da densidade eletrônica nos BCPs quando comparadas às carbonilas da 1,4-naftoquinona. Os BCPs das ligações C $_{\alpha}$ -H possuem maiores valores de ρ_b quando comparados aos BCPs das ligações N-H, o que está em concordância com a BDE para estas ligações.

Com a protonação, a ligação amida tem seus valores de ρ_b diminuídos, sugerindo assim a diminuição da densidade eletrônica e enfraquecimento dessa ligação. Estes resultados estão em concordância com análises geométricas e os resultados de espectrometria de massas.

Através das análises da densidade de spin, foi possível sugerir que o elétron desemparelhado, para os íons radiculares, está concentrado nas carbonilas do anel quinonóide. Estes resultados serão utilizados na próxima etapa do projeto, onde os mecanismos de fragmentação para estas espécies serão elucidados.

Comparando-se os resultados da afinidade eletrônica para a redução das 1,4-naftoquinonas e formação dos diânions, é possível se concluir que a 2-succinilamina-1,4-naftoquinona será a molécula que mais facilmente formará seus ânions com cargas duplas em fase gasosa. Este efeito pode ser atribuído à estabilização das cargas formais pela molécula devido a deslocalização eletrônica.

A quantificação da aromaticidade pelo critério HOMA permite se concluir que os valores obtidos para esta grandeza do anel B, para os derivados da 1,4-naftoquinona, possuem mesma magnitude daqueles para a 1,4-benzoquinona. Contudo, para a 1,4-naftoquinona, ocorre um pequeno decréscimo nos valores do HOMA, que pode ser atribuído à variação do termo GEO, o qual depende da alternância das ligações π . Em contraste, o anel A apresenta uma grande aromaticidade, com valores próximos a 1. Nas moléculas substituídas ocorre um aumento na aromaticidade deste anel quando comparadas a 1,4-naftoquinona. A aromaticidade varia com a protonação/desprotonação apenas para o anel quinononóide.

As análises dos orbitais naturais de ligação permitem que se conclua que as principais interações estabilizadoras para a 1,4-naftoquinona acontecem entre as ligações do sistema π conjugado, seguidas pelos orbitais dos pares de elétrons isolados dos átomos de oxigênio, n_{pO} , e as os orbitais σ^*_{C-C} . Com relação à cadeia lateral, as interações do tipo $n_{pN1} \rightarrow \pi^*_{C1'-O3}$, são as mais intensas, com valores de $\Delta E^{(2)}$ que variam entre 52,84 e 54,58 kcal.mol⁻¹. As demais interações são observadas entre os orbitais n_{pO3} e os orbitais das ligações $\sigma^*_{N1-C1'}$ e $\sigma^*_{C1'-C2'}$.

As principais interações que contribuem para a desestabilização das moléculas analisadas acontecem entre os orbitais σ do sistema quinonóide e os pares isolados dos oxigênios carbonílicos.

Em conclusão, esse trabalho demonstrou que a utilização da química computacional pode ser útil para a elucidação de diferentes aspectos do mecanismo de ionização por *electrospray*, assim como na análise energética das vias mecanísticas para a dissociação em fase gasosa de moléculas orgânicas.

II-5. Referências Bibliográficas

1. McLafferty, F. W. Mass spectrometry across sciences. *PNAS*, **2008**, 105(47), 18088-18089.
2. Cole, R. B. (editor). *Electrospray Mass Spectrometry: fundamentals, instrumentation & applications*. New York: John Wiley & Sons., **1997**, 65-105pp.
3. Duarte, M. F. Espectrometria de massas de electrospray - Técnica do presente e do futuro *Bulletin da Sociedade Portuguesa de Química*, **2001**, 80, 36-42.
4. Fenn, J. B.; Mann, M.; Meng, C. K.; Wong, S. F.; Whitehouse, C. M. Electrospray ionization for mass-spectrometry of large biomolecules *Science*, **1989**, 246 (4926):6471. Fenn, J. B. Making elephants fly: Electrospray ionization for mass spectrometry. *Abstract Papers of the American Chemical Society*. 2003, 225: U108-Part 1.
5. Crotti, A. E. M.; Vessecchi, R.; Lopes, J. L. C.; Lopes, N. P. Espectrometria de massas com ionização por “electrospray”: processos químicos envolvidos na formação de íons de substâncias orgânicas de baixo peso molecular. *Quím. Nova*, **2006**, 39(2), 287-292.
6. De La Mora, J. F.; Van Berkel, G. J.; Enke, C. G.; Cole, R. B.; Martinez-Sanchez, M.; Fenn, J. B. Electrochemical processes in electrospray ionization mass spectrometry. *J. Mass Spectrom.*, **2000**, 35 (8), 939-952.
7. Lopes, N. P.; Stark, C. B. W.; Hong, H. Gates, P. J. Stauton, J. A study of the effect of pH, solvent system, cone potential and the addition of crown ethers on the formation of the monensin protonated parent ion in electrospray mass spectrometry. *Analyst*, **2001**, 126 (10), 1630-1632.
8. Van Berkel, G. J.; Zhou, F. Characterization of an electrospray ion source as a controlled-current electrolytic cell. *Anal. Chem.*, **1995**, 67, 2916-2923. Rohner, T. C.; Lion, N.; Giralt, H. H. Electrochemical and theoretical aspects of electrospray ionisation. *Phys Chem. Chem Phys*, **2004**, 6, 3056-3068.
9. De La Mora, J. F. The effect of charge emission from electrified liquid cones. *J. Fluid. Mech.* **1992**, 243, 561-574.
10. Van Berkel, G. J.; Zhou, F. M.; Aronson, J. T. Changes in bulk solution pH caused by the inherent controlled-current electrolytic process of an electrospray ion source. *Int. J. Mass Spectrom.* **1997**, 162, 55-62.
11. Kertez, V.; Van Berkel, G. J. Minimizing analyte electrolysis in an electrospray emitter. *J. Mass Spectrom.*, **2001**, 36, 204-210.
12. Van Berkel, G. J.; Giles, G. E.; Bullock, J. S.; Gray, L. J. Computational simulation of redox reactions within a metal electrospray emitter. *Anal. Chem.* **1999**, 71, 5288-5296.
13. Amad, M. H.; Cech, N. B.; Jackson, G. S.; Enke, C. G. Importance of gas-phase proton affinities in determining the electrospray ionization response for analytes and solvents. *J. Mass Spectrom.*, **2000**, 35, 784-789.

14. Van Berkel, G. J.; McLuckey, S.A.; Glish, G. Electrochemical origin of radical cations observed in electrospray ionization mass spectra. *Anal. Chem.*, **1992**, 64, 1586-1593. Bard, A. J.; Ledwith, A.; Shine, H. J. In *Advances in Physical Organic Chemistry*; Gold, V., Bethell, D., Eds.; Academic Press: New York, **1976**; Vol. 13, p 155-278.
15. Bell, R. P. *The proton in Chemistry*. Cornell University Press: Ithaca, NY, **1959**.
16. Zehe, M. J.; Ball, D. W. Theoretical and experimental determination of the proton affinity of $(\text{CF}_3\text{CH}_2)_2\text{O}$ NASA/TM, **1998**-208508. (gltrs.grc.nasa.gov/reports/1998/TM1998-20858.pdf.)
17. Meot-Ner (Mautner), M. The proton affinity scale, and effects of ion structure and solvation. *Int. J. Mass Spectrom.*, **2003**, 227(3), 525.
18. Deakyne, C.A. Proton affinities and gas-phase basicities: theoretical methods and structural effects. *Int. J. Mass Spectrom.*, **2003**, 227, 601-616.
19. Bouchoux, G. Gas-phase basicities of polyfunctional molecules. Part 1: theory and methods. *Mass Spectrom Rev.* **2007**, 26, 775-835.
20. Stark, C. B. W.; Lopes, N. P.; Fonseca, T. The effect of ruthenium(III) chloride on the formation of protonated parent ions in electrospray mass spectrometry. *Chem. Comm.*, **2003**, 7 (21), 2732-2733.
21. Lopes, N. P.; Stark, C. B. W.; Hong, H. Gates, P. J.; Staunton, J. Fragmentation studies on monensin A and B by accurate-mass electrospray tandem mass spectrometry. *Rapid Comm Mass Spectrom.*, **2002**, 16 (5), 414-420.
22. Lopes, N. P.; Stark, C. B. W.; Gates, P. J.; Stauton J. Fragmentation studies on lasalocid acid by accurate mass electrospray mass spectrometry. *Analyst*, **2002**, 127 (4), 1224-1227.
23. Gerson, S.H.; Worley, S. D.; Border, N.; Kaminski, J. J; Flechter, T. W. Photoelectron-spectra of some heterocyclic-compounds which contain N, O, Cl and Br *Journal Electron. Spectrosc. Relat. Phenom.* **1978**, 13, 421-434.
24. Gal, J. F.; Maria, P. C.; Raczynska, E. D. Thermochemical aspects of proton transfer in the gas phase *J. Mass Spectrom.*, **2000**, 36, 699-716.
25. Van Berkel, G. J.; Zhou, F. M.; Observation of gas-phase molecular dications formed from neutral organics in solution via the controlled-current electrolytic process inherent to electrospray. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, **1996**, 7(2), 157-162.
26. Vessecchi, R.; Crotti, A. E. M.; Guaratini, T.; Colepiccolo, P.; Galembeck, S. E.; Lopes, N. P. Radical ion generation processes of organic ompounds in electrospray ionization mass spectrometry. *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, **2007**, 4, 75-87. Van Berkel, G. J.; Kertesz, V. Using the electrochemistry of the electrospray ion source. *Anal. Chem.* **2007**, 1, 5510-5520.
27. Eberlin, M. N.; Kotiaho, T.; Shay, B. J.; Yang, S. S.; Cooks, R. G. Gas-phase cl^+ affinities of pyridines determined by the kinetic method using multiple-stage $[\text{ms}(3)]$ mass-spectrometry *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2457-2465
28. Gates, P. J. ; Santos, M. D. ; Gobbo-Neto, L.; Carollo, C. A.; Crotti, A E M; Vessecchi, R.; Lopes, N P . Mass spectrometry ionisation techniques and applications for the analysis of organic compounds. Currents Methods in medicinal Chemistry and Biological Physics. 661 ed. Kerala: RESEARCH SIGNPOST, 2006, v. 37, 1-19.
29. McLuckey, S. A. Principles of collisional activation in analytical mass-spectrometry. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1992**, 3, 599-614.

30. Gabelica, V.; De Pauw, E. Internal energy and fragmentation of ions produced in electrospray sources. *Mass Spectrom. Rev.* **2005**, 24, 566-587.
31. Crotti, A. E. M.; Lopes, J. L. C.; Lopes, N. P. Triple quadrupole tandem mass spectrometry of sesquiterpene lactones: a study of goyazensolide and its congeners. *J. Mass Spectrom.* **2005**, 40(8), 1030-1034.
32. Kentamaa, H. I.; Cooks, R. G. Tautomer characterization by energy resolved mass-spectrometry - dimethyl phosphite and dimethyl phosphonate ions *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 1881-1886.
33. Baker, M.; Gabryelski, W.; Collision induced dissociation of deprotonated glycolic acid *Int. J. Mass Spectrom.* **2007**, 262, 128-135.
34. Hammes, G. G. Em *Principles of Chemical Kinetics*. Academic Press, New York, **1978**, 89-106.
35. Smith, K. M. Em *Understanding mass spectra - a basic approach*, 2 edn. Wiley-Interscience 2004, 111.
36. McLafferty, F. W.; Turecek, F. Em *Interpretation of Mass Spectra*, 4th edn. University Science Books: Mill Valley, CA, 1993; p. 117. McLafferty, F. W.; Turecek, F. Em *Interpretation of Mass Spectra*, 4th edn. University Science Books: Mill Valley, CA, **1993**, p. 51.
37. Rida, M.; Meslouhi, H. E.; Es-safi, N. -E.; Essassi, E. M. Banoub, J. Gas-phase fragmentation study of novel synthetic 1,5-benzodiazepine derivatives using electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Rapid Comm. Mass Spectrom.* **2008**, 22, 2253-2268.
38. Levsen, K. Em *Fundamental Aspects of Organic Mass Spectrometry*. Verlag Chemie: Weinheim, 1978; 138 (collision process), 92 (energy dependence of CID products).
39. Furtado, N. A. J. C.; Vessecchi, R.; Tomaz, J. C.; Galembeck, S. E.; Bastos, J. K.; Lopes, N. P.; Crotti, A. E. M. Fragmentation of diketopiperazines from *Aspergillus fumigatus* by electrospray ionization tandem mass spectrometry (ESI-MS/MS). *J. Mass Spectrom.* **2007**, 41, 1279-1286.
40. Breslow, R. Organic reaction mechanism: An introduction. W. A. Benjamin, Inc. London, 1965, 20-32.
41. Sykes, P. Em *A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry*. **1985**, 6 ed. Longman Scientific and Technical: New York, 416pp. Carey, F. Em *Organic Chemistry*, 4th edition, McGrall-Hill, New York, **2000**, 736-858.
42. Taft, R. Protonic acidities and basicities in the gas-phase and in solution - substituent and solvent effects *Prog. Phys. Org. Chem.* **1983**, 14, 247-350.
43. Beak, P. Energies and alkylations of tautomeric heterocyclic-compounds - old problems new answers *Acc. Chem. Res.* **1977**, 10, 186-192.
44. Brauman, J. I.; Blair, L. K. Gas-phase acidities of amines. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93(16), 3911. Brauman, J. I.; Riveros, J. M. Blair, L. K.; Gas-phase basicities of amines *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3914.
45. Brauman, J. I.; Blair, L. K. Alkyl substituent effects on gas-phase acidities - influence of hybridization *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4315. Brauman, J. I.; Blair, L. K. Gas-phase acidities of alcohols *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5986.
46. Schlegel, H. B. Em *New Theoretical Concepts for Understanding Organic Chemistry Reactions*. Bertrán, J. ed. Kluwer Academic Pubs: Netherlands, **1989**, 33-35.
47. Gonzalez, C.; Schlegel, H. B.; *J. Chem. Phys.* **1989**, 90, 1154

48. Nobes, R. H.; Radom, L.; Rationalization of scrambling processes among $[c2h3o]^+$ ions. *Org. Mass Spectrom.* **1986**, 21, 407-409.
49. Vessecchi, R.; Nascimento, P. G. B. D.; Lopes, J. N. C.; Lopes, N. P.; Fragmentation studies of synthetic 2-acylamino-1,4-naphthoquinones by Electrospray Ionization Mass Spectrometry. *J. Mass Spectrom.* **2006**, 41, 1219-1225
50. Bouchoux, G.; Leblanch, D.; Mó, O.; Yanez, M.; Structural effects on the intrinsic basicities of α,β -unsaturated lactones and ketones *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8439-8448.
51. Crotti, A. E. M.; Fonseca, T.; Hong, H.; Stauton, J.; Galembeck, S. E.; Lopes, N. P.; Gates, P. J.; The fragmentation mechanism of five-membered lactones by electrospray ionisation tandem mass spectrometry. *Int. J. Mass Spectrom.* **2004**, 203, 271.
52. Eberlin, M. N.; Morgon, N. H.; Yang, S. S.; Shay, B. J.; Cooks, R. G.; Polar $[4+2(+)]$ diels-alder cycloaddition to nitrilium and immonium ions in the gas-phase - applications of multiple stage mass-spectrometry in a pentaquadrupole instrument *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **1995**, 6, 1-10.
53. Radom, L. Chemistry by computer: a theoretical approach to gas phase ion chemistry. *Org. Mass Spectrom.*, **1991**, 26, 359-373.
54. Alcamí, M.; Mó, O.; Yáñez, M. Computational chemistry: a useful (sometimes mandatory) tool in mass spectrometry studies. *Mass Spectrom. Rev.*, **2001**, 20, 195-245.
55. Bagno, A.; Scorrano, G. Selectivity in proton transfer, hydrogen bonding, and solvation. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 609-616. Bagno, A.; Bujnicki, B.; Bertrand, S.; Comuzzi, C.; Dorigo, F.; Janvier, P. Scorrano, G. Site of protonation of carboxylic and non-carboxylic amides in the gas phase and in water *Chem. Eur. J.* **1999**, 5(2): 523.
56. Stewart, R. Em *The Proton: Applications to organic Chemistry*; Academic Press: New York, **1985**.
57. Taft, R.W. *Progress in Physical Organic Chemistry*. **1983**, 14, 247-350. Schlegel, H. B. Em *New Theoretical Concepts for Understanding Organic Chemistry Reactions*. Bertrán, J. ed. Kluwer Academic Pubs: Netherlands, **1989**, 33-35.
58. Ervin, K. M. Experimental techniques in gas-phase ion thermochemistry. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 391-444.
59. Foresman, J. B.; Frisch, A. Em *Exploring Chemistry with electronic structure methods*. 2th Edition, Gaussian Inc, Pittsburg, **1996**, 301p.
60. Cacace, F. Gas-phase ion chemistry in the 21st century. *Pure App. Chem.* **1997**, 2, 227, 229.
61. Hunter, E. P. L.; Lias, S. G. Evaluated gas phase basicities and proton affinities of molecules: An update. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **1998**, 27, 413-656.
62. National Institute of Standards and Technology (NIST), webbook.nist.gov/chemistry.
63. Fattahi, A.; Liz, L.; Thian, Z.; Kass, S. R. The heat of formation of cyclobutadiene. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 4984-4988.
64. Abboud, J. -L. M.; Cañada, T.; Homan, H.; Notario, R.; Cativiela, C.; Diaz de Villegas, M. D.; Bordoje, M. C.; Mó, O.; Yáñez, M. S-phase basicities of β -lactams and azetidines - cyclization effects - an experimental and theoretical study *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4728-4736.
65. Cooks, R. G.; Patrick, J. S.; Kotiaho, T.; McLuckey, S. A. Thermochemical determinations by the kinetic method. *Mass Spectrom. Rev.* **1994**, 13, 287-339.

66. Mautner, M.; Sieck, L. W. Proton affinity ladders from variable-temperature equilibrium measurements .1. A reevaluation of the upper proton affinity range *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4448-4460.
67. Harrison, A. G. The gas-phase basicities and proton affinities of amino acids and peptides *Mass Spectrom. Rev.* **1997**, 16, 201-217.
68. Sieck, L. W. Gas-phase proton affinity and protonation entropy scale between acetaldehyde and methyl acetate. An experimental evaluation and comparative analysis *J. Phys. Chem. A.* **1997**, 101, 8140-8145.
69. Zhao, Y.; Trhular, D. G. Density functionals with broad applicability in chemistry. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41(2), 157-167.
70. Grimme, S.; Steinmetz, Korth, M. How to compute isomerization energies of organic molecules with quantum chemical methods. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2118-2126.
71. Vessecchi, R.; Galembeck, S. E.; Lopes, N. P.; Nascimento, P. G. B. D.; Crotti, A. E. M. Aplicação da química quântica computacional no estudo de processos químicos envolvidos em espectrometria de massas *Quím. Nova*, **2008**, 31(4), 840-853.
72. Mó, O.; Yáñez, M.; Salpin, J.-Y.; Tortajada, J. Thermochemistry, bonding, and reactivity of Ni⁺ and Ni²⁺ in the gas phase *Mass Spectrom. Rev.* **2007**, 26, 474-516.
73. McLuckey, S. A.; Wells, M. Mass analysis at the advent of the 21st Century. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 571-606.
74. Denis, P. A.; Ventura, O. N.; Le, H. T.; Nguyen, M. T.; Density functional study of the decomposition pathways of nitroethane and 2-nitropropane *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2003**, 5, 1730.
75. Moraes, L. A. B.; Gozzo, F. C.; Eberlin, M. N.; Vainiolato, P. Transacetalization with acylium ions. A structurally diagnostic ion/molecule reaction for cyclic acetals and ketals in the gas phase *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5096-5103.
76. Smith, B. J.; Radom, L. Assigning absolute values to proton affinities - a differentiation between competing scales *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4885-4888.
77. Zhao, Y.; Schultz, N. E.; Truhlar, DG. Design of density functionals by combining the method of constraint satisfaction with parametrization for thermochemistry, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, 2, 364-382.
78. Curtiss, L. A.; Raghavachari, K.; Redfern, P.C.; Pople, J. A. Assessment of Gaussian-3 and density functional theories for a larger experimental test set *J. Chem Phys.* **2000**, 112, 7374-7383.. Curtiss, L. A.; Raghavachari, K. Gaussian-3 and related methods for accurate thermochemistry *Theor. Chem. Acc.* **2002**, 108, 61-70
79. Ochterski, J. W.; Petersson, G. A. Montgomery-Jr. A complete basis set model chemistry .5. Extensions to six or more heavy atoms *J. Chem. Phys.*, **1996**. 104, 2598.
80. Bronze-Uhle, ES.; de Sairre, M. I.; Donate, P. M. Frederico, D. Enantio selective hydrogenation of 4-(hydroxymethyl) furan-2(5H)-one derivatives *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 259, 103-107.
81. Shimoda, M., Yoshimura, Y.; Yoshimura, T.; Noda, K.; Osajima, Y. Volatile flavor compounds of sweetened condensed milk *J. Food Science.* **2001**, 66, 804-807.
82. Staunton, J. Weissman, K. J. Polyketide biosynthesis: a millennium review. *Nat Prod Rep.* **2001**, 18, 380-416

83. Borsato, M. L. C.; Graef, C. F. F.; Souza, G. E. P.; Lopes, N. P. Analgesic activity of the lignans from *Lychnophora ericoides* *Phytochemistry*, **2000**, 55, 809.
84. Dean, F. M. Em *Naturally occurring oxygen ring compounds*. Butterworths: London, **1963**.
85. Kaiser, E.T. *Prog. Bioorg Chem.* **1976**, 4, 239.
86. Bordoje, M. C.; Mó, O.; Yanez, M.; Herreros, M.; Abboud, J. L. M cyclization effects on the gas-phase basicities of esters and ethers - an experimental and mo study. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 7389-7396.
87. Esseffar, M.; Mó, O.; Yanez, M. Gas-phase reactivity of lactones: structure and stability of their Cu⁺ complexes. *Mol. Phys.* **2003**, 101, 1249-1258.
88. Uggerud, E. Properties and reactions of protonated molecules in the gas-phase - experiment and theory. *Mass Spectrom Rev*, **1992**, 11: 389-430.
89. Bouchoux, G.; Gal, J. F.; Maria, P. C. Szulejko, J. E.; McMahon, T. B.; Tortajada, J.; Luna, A. Yanez, M.; Mó, O. Gas-phase basicities of acid anhydrides. *J. Phys. Chem. A*, **1998**, 102, 9183-9192..
90. Shchavlev, A. E.; Pankratov, A. N.; Borodulin, V. B.; Chaplygina, O. A. DFT study of the monomers and dimers of 2-pyrrolidone: Equilibrium structures, vibrational, orbital, topological, and NBO analysis of hydrogen-bonded interactions. *J. Phys. Chem. A*, **2005**, 10982.
91. El Firdoussi, A.; Esseffar, M.; Bouab, W.; Abboud, J.-L. M.; Mó, O.; Yañez, M.; Ruasse, M. F. Density functional theory study of the hydrogen bond interaction between lactones, lactams, and methanol *J. Phys. Chem. A*, **2005**, 109, 9141-9148
92. Asensio, G.; Miranda, M. A.; Sabater, M. J.; Pérez-Prieto, J.; Simon-Fuentes, A.; Mello, R. C₅H₇O₂⁺ Ions: The correlation between their thermochemistry in Acid Solution and their chemistry in gas phase. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 964-968.
93. Amat, A. M.; Asensio, G.; Castelló, M. J.; Miranda, M. A.; Simon-Fuentes, A. C₄H₇O₂⁺ ions - thermochemistry in sulfuric-acid-solution and cims relationships. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4790.-4792
94. Asensio, G.; Miranda, M. A.; Pérez-Prieto, J.; Sabater, M. J.; Simon-Fuentes, A. C₅H₉O₂⁺ ions - the correlation between their thermochemistry in acidic solution and their chemistry in the gas-phase *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 6202-6206.
95. Akrou, A. Chikh, Z.; Djazi, F.; Elbannay, M.; Berruyer, F.; Bouchoux, G. Gas phase protonation of alpha, beta and gamma-dicarbonyls: Thermochemistry and structures *Int J. Mass Spectrom.* **2007**, 267, 63-80.
96. Gaussian 98, Revision A.x, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, Jr., R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, M. Head-Gordon, E. S. Replogle and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **1998**.
97. Gaussian 03, Revision C.02, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.;

- Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.2866.
98. Becke, A. D. Density-functional thermochemistry .3. The role of exact exchange *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648-5652
99. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the colle-salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron-density *Phys. Rev. B.* **1988**, *37*, 785-789.
100. Perdew, J. W.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Generalized gradient approximation made simple *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865-3868. Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Generalized gradient approximation made simple. *Phys. Rev. Lett.* **1997**, *78*, 1396.
101. Burke, K.; Perdew, J. P.; Wang, Y. *Em Electronic Density Functional Theory: Recent Progress and New Directions*, Ed. Dobson, J. F.; Vignale, G.; Das, M. P., Plenum, **1998**. Perdew, J. P.; Chevary, J. A.; Vosko, S. H.; Jackson, K. A.; Pederson, M. R.; Singh, D. J.; Fiolhais C. Atoms, molecules, solids, and surfaces - applications of the generalized gradient approximation for exchange and correlation *Phys. Rev. B.* **1992**, *46*, 6671-6687.
102. Perdew, J. P. Density-functional approximation for the correlation-energy of the inhomogeneous electron-gas *Phys. Rev. B.* **1986**, *33*, 8822-8824.
103. Schmider, H. L.; Becke, A. D. Optimized density functionals from the extended G2 test set *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 9624-9631.
104. Petersson, G. A.; Bennett, A.; Tensfeldt, T. G.; Al-Laham, M. A.; Shirley, W. A.; Mantzaris, J. A complete basis set model chemistry .1. The total energies of closed-shell atoms and hydrides of the 1st-row elements *J. Chem. Phys.* **1988**, *89*, 2193.
105. Krishnan, R.; Binkley Js, Seeger R, Pople Ja. Self-Consistent Molecular-Orbital Methods .20. Basis Set For Correlated Wave-Functions. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650-654.
106. Dunning, T.H. Gaussian-basis sets for use in correlated molecular calculations .1. The atoms boron through neon and hydrogen *J. Chem Phys.* **1989**, *90*, 1007-1023. Woon, D.E.; Dunning, T. H. Gaussian-basis sets for use in correlated molecular calculations .5. Core-valence basis-sets for boron through neon *J. Chem. Phys.*, **1995**, *103*, 4572-4585.
107. Moller, C.; Plesset, M. S. Note on an approximation treatment for many-electron systems *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618-622.
108. Range, K.; Riccardi, D.; Cui, Q.; Elstner, M.; York, D. M. Benchmark calculations of proton affinities and gas-phase basicities of molecules important in the study of biological phosphoryl transfer. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3070-3079.
109. Brittain, D. R. B.; Cy, L.; Gilbert, A. T. B.; Izgorodina, E. I.; Gill, P. M. W.; Coote, M. L. The role of exchange in systematic DFT errors for some organic reactions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 1138-1142.
110. Ventura, O. N.; Kieninger, M.; Cachau, R. E. Density functional computational thermochemistry: determination of the enthalpy of formation of sulfine, CH₂=S=O, at room temperature *Chem. Phys. Lett.* **2000**, *329*, 145-153.

111. Denis, P. A.; Ventura, O. N.; Density functional investigation of atmospheric sulfur chemistry. I. Enthalpy of formation of HSO and related molecules *Int. J. Quantum Chem.* **2000**, 80 439-453
112. Ventura, O. N.; Kieninger, M.; Cachau, R. E. Density functional and coupled-cluster calculations of isodesmic reactions involving fluorine oxides. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, 301, 331-335.
113. Ventura O. N.; Kieninger, M.; Cachau, R. E. Density functional theory is more accurate than coupled-cluster theory in the study of the thermochemistry of species containing the F-O bond. *J. Phys. Chem. A*, **1999**, 103, 147.
114. Hohlneicher, G.; Packschies, L.; Weber, J. σ - π energy separation in homodesmotic reactions. *Chem. Phys Chem.* **2005**, 6, 2541-2551.
115. Van Alem, K.; Sudholter, E. J. R.; Zuilhof, H. Quantum chemical calculations on α -substituted ethyl cations: a comparison between B3LYP and post-HF methods. *J. Phys. Chem. A*, **1998**, 102, 10860-10868.
116. Mó, O.; Yanez, M.; Elguero, J.; Roux, M. V.; Jiménez, P.; Dávalos, J. Z.; Ribeiro da Silva, M. A. V.; Ribeiro da Silva, M. D. M. C.; Cabildo, P.; Claramunt, R. Substituent effects on enthalpies of formation: benzene derivatives. *J. Phys. Chem A*, **2003**, 107, 366-371.
117. IUPAC Compendium of chemical terminology – The Gold Book. <http://goldbook.iupac.org>
118. Chen, P. C.; Chieh, Y. C.; Tzeng, S. C. *J. Mol Struct. – Theochem.* **2003**, 634, 215-224.
119. Vessecchi, R.; Galembeck, S. E. Evaluation of the enthalpy of formation, proton affinity and gas-phase basicity of γ -butyrolactone and 2-pyrrolidinone by isodesmic reactions *J. Phys. Chem. A*. **2008**, 112, 4060-4066.
120. Goldfeld, D. J.; Bochevarov, A. D.; Friesner, R. A. Localized orbital corrections applied to thermochemical error in density functional theory: The role of basis set and application to molecular reactions. *J. Chem. Phys.* **2008**, 129, 214105.
121. Wang, N.X.; Wilson, A. K. The behavior of density functionals with respect to basis set. I. The correlation consistent basis sets *J Chem Phys* **2004**, 121, 7632-7646.
122. Wang, N. X.; Wilson, A. K. Behaviour of density functionals with respect to basis set: II. Polarization consistent basis sets. *Mol Phys* **2005**, 103, 345-358.
123. Tirado-Rives, J; Jorgensen, W. L. Performance of B3LYP density functional methods for a large set of organic molecules. *J. Chem Theory Comput.* **2008**, 4, 297-306
124. Bouchoux, G.; Leblanc, D.; Bertrand, W.; McMahon, T. B.; Szulejko, J. E.; Berruyer-Penaud, F.; Mo, O.; Yanez, M. Protonation thermochemistry of selected hydroxy- and methoxycarbonyl molecules. *J. PA*, **2005**, 109, 11851-11859.
125. Smith, B. J.; Radom, L. An evaluation of the performance of density functional theory, MP2, MP4, F4, G2(MP2) and G2 procedures in predicting gas-phase proton affinities. *Chem. Phys. Lett.* **1994**, 231, 345-351.
126. Amekraz, B.; Tortajada, J.; Morizur, J. P.; Gonzalez, A. I.; Mo, O.; Yanez, M.; Leito, I.; Maria, P. C.; Gal, J. F. Experimental and theoretical study of the basicity of guanidine. The performance of DFT calculations vs high level ab initio approaches. *New J. Chem.* **1996**, 20, 1011-1021. Gonzalez, A. I.; Mo, O.; Yanez, M.; Leon, E.; Tortajada, J.; Morizur, J. P.; Leito, I.; Maria, P. C.; Gal, J. F. Basicity of acetamidine. Experimental and theoretical study *J. Phys. Chem* **1996**, 100, 10490-10496..
127. Burk, P.; Koppel, I. A.; Koppel, I.; Travníkova, X. Critical test of performance of B3LYP functional for prediction of gas-phase acidities and basicities. *Chem. Phys. Lett.* **2000**, 482-489.

128. DeYonker, N. J.; Cundari, T. R.; Wilson, A. K.; Sood, C. A.; Magers, D. H. Computation of gas-phase enthalpies of formation with chemical accuracy: The curious case of 3-nitroaniline *J. Mol. Struct.-Theochem.* **2006**, 775, 77-80.
129. Monks, T. J.; Hanzlik, R. P.; Cohen, G. M.; Ross, D.; Graham, D.G. Quinone chemistry and toxicity *Toxicol. Appl Pharm.* **1992**, 112, 2.
130. Thomson, R. H. Em *Naturally Occurring Quinones*, chapter 4, Academic Press: London, 2nd Ed., **1971**; 203p.
131. De Abreu, F. C.; Ferraz, P. A.; Goulart, M. O. F. Some applications of electrochemistry in biomedical chemistry. Emphasis on the correlation of electrochemical and bioactive properties *J. Braz Chem. Soc.* **2002**, 13, 19-35
132. Goulart, M. O. F.; Zani, C. L.; Tonholo, J. Freitas, L. R.; DeAbreu, F. C.; Oliveira, A. B.; Raslan, D. S.; Starling, S.; Chiari, E. Trypanocidal activity and redox potential of heterocyclic- and 2-hydroxy-naphthoquinones *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 2043-2048.
133. Hillard, E. A.; Abreu, F. C.; Ferreira, D. C. M.; Jaouen, G.; Goulart, M. O. F.; Amatore, C. Electrochemical parameters and techniques in drug development, with an emphasis on quinones and related compounds *Chem Comm.* 2008, 2612-2628.
134. Bentley, R.; Campbell, I. M. Em *The Chemistry of the Quinonoids Compounds*, Saul Patay (Ed). Wiley: New York, **1974**, 683-736.
135. Gibbs, R. D. *Chemotaxonomy of Flowering Plants*, University Press: Montreal, **1974**.
136. Arnaudon, G. *Comput. Rend.* **1858**, 46, 1152.
137. Silva, M. N.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na β -lapachona e derivados. *Quím. Nova*, **2003**, 26(3), 407-416.
138. Ferreira, V. F. *Química Nova na Escola*, **1996**, 4, 35.
139. Portela, M. P. M.; Villamil, S. H. F.; Perissinotti, L. J.; Stoppani, A. O. M. Redox cycling of o-naphthoquinones in trypanosomatids – Superoxide and hydrogen peroxide production. *Biochem. Pharmacol.* **1996**, 52, 1875-1882.
140. Ferraz, P. A. L.; De Abreu, F. C.; Pinto, A. V.; Glezer, V.; Tonholo, J.; Goulart, M. O. F., Electrochemical aspects of the reduction of biologically active 2-hydroxy-3-alkyl-1,4-naphthoquinones. *J. Electroanal. Chem.* **2001**, 507 (1-2): 275-286.
141. Fieser, L. F.; Fieser, M. Em *Advanced Organic Chemistry*, Chapman & Hall: New York, **1961**, 845-878.
142. Fieser, L. F.; Ettlinger, M. G.; Fawaz, G. Naphtoquinones antimalarials XV. Distribution between organic solvents and aqueous buffers. *J Am. Chem. Soc.*, **1948**, 3228-3232.
143. Li, Z. B.; Bao, Y. M.; Chen, H. B. A cytotoxic compound from the leaves of *Juglans mandshurica*. *Chin. Chem. Lett.* **2007**, 18, 846-848.
144. Ben Hamadi, N.; Msaddek, M. Synthesis and evolution of new isoxazolo-1,4-quinones of biologic interest. *Heterocyclic Comm.* **2006**, 12, 457-462.

145. Ferraz, P. A. L.; De Abreu, F. C.; Pinto, A. V.; Glezer, V.; Tonholo, J.; Goulart, M. O. F., Electrochemical aspects of the reduction of biologically active 2-hydroxy-3-alkyl-1,4-naphthoquinones. *J. Electroanal. Chem* **2001**, 507 (1-2), 275-286.
146. Abreu, F. C.; De Paula, F. S.; Dos Santos, A. F.; Sant'ana, A. E. G.; De Almeida, M. V.; Cesar, E. T.; Trindade, M. N.; Goulart, M. O. F., Synthesis, electrochemistry, and molluscicidal activity of nitroaromatic compounds: Effects of substituents and the role of redox potential, *Bioorg. Med. Chem.*, **2001** 9(3), 659-664.
147. Li, C-Y; Jenq, J. Kinetic-study of one-electron reduction of Aromatic quinones with aminoalkylamino side-chains in N,N-Dimethylformamide by square-wave voltammetry and allied techniques *Electrochim. Acta.***1991**, 36, 269-276.
148. Livertoux, M.-H.; Lagrange, P.; Minn, A. The superoxide production mediated by the redox cycling of xenobiotics in rat brain microsomes is dependent on their reduction potential *Brain Research.* **1996**,725, 207-216.
149. Silva Júnior, E.N.; de Moura, M. A. B. F.; Pinto, A. V.; Pinto, M. C. F. R.; de Souza, M. C. B. V. Araújo, A. J. Pessoa, C.; Costa-Lotufo, L.V.; Montenegro, R. C.; de Moraes, M. O.; Ferreira V.F. Goulart. M. O. F. *J. Braz. Chem Soc.in press*, publicado na web em 03/04/2009.
150. Abreu, F. C.; Lopes, A. C. O.; Monte, S. A.; Soares, N. A.; Goulart, M. O. F. The reduction of bromomethyl-3-methyl and 2,3-bis-bromomethyl-1,4-naphthoquinones, potential bioreductive alkylant agents. Electrochemical and computational studies. *J. Electroanal. Chem.* **2003**, 560, 79-86.
151. Desmarchelier, J. M.; Fukuto, T. R. Toxicological effects produced by some 1,3-benzodioxoles, catechols and quinones in *Culex* mosquito larvae. *J. Econ. Entomol.* **1974**, 67, 153-158.
152. Bayen, S.; Barooah, N.; Sarma, R. J.; Sen, T. K.; Karmakar, A. Baruah, J. B. Synthesis, structure and electrochemical properties of 2,5-bis(alkyl/aryl amino)1,4-benzoquinones and 2-aryl amino-1,4-naphthoquinones *Dyes and Pigments.* **2007**, 75, 770-775.
153. El-Kanzi, N. A. A.; Khalafallah, A. K.; Younis, M. Effect of iodine on the antimicrobial activity of new spiro and isolated beta-Lactam thiazolidinone derivatives *Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2007**, 182, 1163-1181. Tapia, R. A.; Cantuarias, L.; Cuéllar, M.; Villena, J. Microwave-assisted reaction of 2,3-dicloronaphthoquinones with aminopyridines. *J. Braz. Chem Soc.in press*, publicado na web em 03/04/2009.
154. Fieser, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, 49, 857.
155. Fieser, L. F.; Fieser, M. The tautomerism of the amino-naftoquinones. *J. Am. Chem. Soc.*, **1934**, 56, , 1565-1578.
156. Jetic, L.; Manning, G. Survey on electrochemical reduction of quinones, *J. Electroanal. Chem.*, 1970, 26 (2-3): 195-&.
157. Lopes, J. N. C.; Johnson, A. W., Grove, J. F, Bulhões, M. S. Síntese de derivados da 2-amino-1,4-Naftoquinonas e avaliação de suas atividades larvícida e moluscicida. *Ciência & Cultura* (São Paulo), **1977**; 29, 1145. Lopes, J. N. C.; Johnson, A. W.; Bulhões, M. S. Síntese de derivados de 2-aminociclopentano-1,3-diona e 2-amino-1,3-indadiona e avaliação de sua atividade praguicida. *Arg. Inst. Biol.*, São Paulo, **1977**, 44(1/2), 89-93.
158. Lopes, J. N. C. *Síntese de substâncias com atividade praguicida: derivados da 2-amido-1,3 e 1,4-dicetonas e ésteres da N-hidroximetilftalamida.* - Tese de Livre Docência - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo - 112pp, **1975**.
159. Bezerra, D. P.; Alves, A. P. N. N.; Alencar, N. M. N. ; Mesquita, R. O.; Lima, M. W.; Pessoa, C.; Moraes Filho, M. O. ; Lopes, J. N. C.; Lopes, N. P.; Costa-Lotufo, L. V. . Antitumor activity of two

- derivatives from 2-acylamine-1,4-naphthoquinone in mice bearing S180 tumor. *Journal of Experimental Therapeutics & Oncology*, **2008**, v. 7, p. 113-121.
160. Instituto Nacional de Ciência e tecnologia (INCT) de processos redox em biomedicina: Redoxoma. <http://www2.iq.usp.br/redoxoma/> acessada em 20 de março de 2009.
161. Mosi, A. A.; Reimer, K. J.; Eigendorf, G. K. Analysis of polyaromatic quinones in a complex environmental matrix using gas chromatography ion trap tandem mass spectrometry. *Talanta* **1997**, 44, 985-1001.
162. Lou, X. W.; Sinkeldam, R. W.; van Houts, W.; Nicolas, Y.; Janssen, P. G. A.; van Dongen, J. L. J.; Vekemans, J. A. J. M.; Meijer, E. W. Double cation adduction in matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry of electron deficient anthraquinone derivatives. *J. Mass Spectrom.* **2007**, 42, 293-303.
163. Geyer, R.; Peacock, A. D.; White, D. C.; Lytle, C. Van Berkel, G. J. Atmospheric pressure chemical ionization and atmospheric pressure photoionization for simultaneous mass spectrometric analysis of microbial respiratory ubiquinones and menaquinones. *J. Mass Spectrom.* **2004**, 39, 922-929.
164. Dale, M. J.; Jones, A. C.; Langridge-Smith, P. R. R.; Costello, K. F.; Cummins, P. G. Laser desorption laser photoionization time-of-flight mass spectrometry of dyes. *Anal. Chem.* **1993**, 65, 793-801.
165. Pan, Y.; Zhang, L.; Zhang, T.; Guo, H.; Hong, X.; Qi, F. Photoionization studies on various quinones by an infrared laser desorption/tunable VUV photoionization TOF mass spectrometry. *J. Mass Spectrom.* **2008**, 43, 1701-1710.
166. Becher, D.; Djerassi, C.; Moore, R. E.; Singh, H.; Scheuer, P. J. Mass spectrometry in structural and stereochemical problems .111. Mass spectrometric fragmentation of substituted naphthoquinones and its application to structural elucidation of echinoderm pigments *J. Org. Chem.*, **1966**, 3650-3662.
167. Di Mari, S. J.; Supple, J. H.; Rapoport, H. Mass spectra of naphthoquinones. Vitamin K1. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 1226.
168. Beynon, J. H.; Lester, G. R.; Willians, A. E. Some specific molecular rearrangements in the mass spectra of organic compounds. *J. Phys. Chem.* **1959**, 63, 1861.
169. Proctor, C. J.; Kralj, B.; Larka, E. A.; Porter, C. J.; Maquestiau, A.; Beynon, J. H. Studies of consecutive reactions of quinones in a reversed geometry mass-spectrometer *Org. Mass Spectrom.*, **1981**, 16, 312-322.
170. Cramer, C. J. The Fluorophosphoranyl Series - Theoretical Insights Into Relative Stabilities And Localization of spin *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 2439-2447.
171. Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, 83, 735.
172. Mulliken, R. S. Electronic population analysis on lcao-mo molecular wave functions .1. *J. Chem Phys.* **1955**, 23, 1833-1840. Mulliken, R. S. Electronic population analysis on lcao-mo molecular wave functions .2. Overlap populations, bond orders, and covalent bond energies. *J. Chem. Phys.* **1955**, 23, 1841-1846.
173. Drago, R. S. Em Physical Methods for Chemists. 2nd Ed. Electronic Paramagnetic Resonance Spectroscopy, **1992**, 360-401
174. Bowers, M. T. Em Gas Phase Ion Chemistry. Vol 2, Academic Press, London, **1979**, 343p.
175. Da Silva, G.; Moore, E. E.; Bozelli, J. W. Quantum chemical study of the structure and thermochemistry of the five-membered nitrogen-containing heterocycles and their anions and radicals *J. Phys. Chem. A.* **2006**, 110, 13979-13988.

176. Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. *Chem Rev.* **1988**, 88, 899-926.
177. NBO 5.0. Glendening, E. D.; Badenhoop, J. K.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Bohmann, J. A.; Morales, C. M.; Weinhold, F. Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison **2001**.
178. Badenhoop, J. K.; Weinhold, F. Natural bond orbital analysis of steric interactions *J. Chem. Phys.* **1997**, 107, 5406-5421.
179. Portmann, S.; Lüthi, H. P. MOLEKEL, An interactive Molecular Graphics Tool. *CHIMIA.* **2000**, 54, 766.
180. Zhurko, G. A.; Zhurko, D. A. ChemCraft Tool for treatment of the chemical data. www.chemcraftprog.com.
181. Jmol 9.0, An OpenScience Project, © Jmol Team, <http://jmol.sourceforge.net>, 2004.
182. Glendening, E. D.; Weinhold, F. Natural resonance theory: I. General formalism *J. Comput. Chem.* **1998**, 19, 593-609.
183. Glendening, E. D.; Weinhold, F. Natural Resonance Theory: II. Natural bond order and valency *J. Comput. Chem.* **1998**, 19, 610-627. Glendening, E. D.; Badenhoop, J. K.; Weinhold, F. Natural resonance theory: III. Chemical applications *J. Comput. Chem.* **1998**, 19, 628-646.
184. Kruszewski, J.; Krygowski, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 3839. Krygowski, T. M. Crystallographic studies of intermolecular and intramolecular interactions reflected in aromatic character of pi-electron systems. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1993**, 33, 70-78.
185. Cyranski, M. K.; Krygowski, T. M. Two sources of the decrease of aromaticity: Bond length alternation and bond elongation. Part I. An analysis based on benzene ring deformations. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 6205-6210. Krygowski, T. M.; Cyranski, M. Separation of the energetic and geometric contributions to the aromaticity of pi-electron carbocyclics. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 1713-1722.
186. Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules. A Quantum Theory*; Oxford University Press: Oxford, U. K., **1990**.
187. Bader, R. F. W. A quantum theory of molecular structure and its applications. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 893.
188. Bader, R. F. W. A bond path: A universal indicator of bonded interactions *J Phys. Chem. A.* **1998**, 102, 7314-7323.
189. Popelier, P. L. A. *Atoms in Molecules: An Introduction*; Pearson Education Limited, Edinburgh Gate, Harlow, England, **2000**.
190. Biegler-König, F.; Schönbohm, J. AIM 2000 version 2.0, copyright © 2002.
191. Schlegel, H. B. Optimization of equilibrium geometries and transition structures. *Adv. Chem. Phys.* **1987**, 67, 249-286.
192. Gonzalez, C.; Schlegel, H. B.; An improved algorithm for reaction path following. *J. Chem. Phys.* **1989**, 90, 2154-2161.
193. Harrison, A. G. Energy-resolved mass spectrometry: a comparison of quadrupole cell and cone-voltage collision-induced dissociation. *J. Mass Spectrom.* **1999**, 34, 1663-1670.

194. Holmes, I. J.; Lossing, F. P. Ionization energies of homologous organic-compounds and correlation with molecular-size. *Org. Mass Spectrom.* **1991**, 26, 537-541.
195. Holmes, I. J.; Lossing, F. P. Toward a general scheme for stimulating the heat of formation of organics compounds in the gas-phase. Part II. The effect of substitution at the charge bearing sites. *Can J. Chem.* **1982**, 60, 2365-2371.
196. Aubry, C.; Holmes, J. L. The effect of phenyl substitution on the thermochemistry of gas-phase ions and their neutral counterparts. *Eur. J. Mass Spectrom.* **2000**, 6, 369-376.
197. Benson, S. W. Thermochemical kinetics, 2nd Edition. New York: John Wiley & Sons. **1976**.
198. Miller, K. J. Additivity methods in molecular polarizability. *J. Am. Chem Soc.* 1990, 98, 2380-2385.
199. Koopmans, *Physica*, **1933**, 1, 104.
200. Reed, D. R.; Hare, M. C.; Fattahi, Chung, G.; Gordon, M. S.; Kass, S. α ,2-, α ,3-, and α ,4-dehydrophenol radical anions: formation, reactivity and energetics leading to the heats of formation of α ,2-, α ,3-, and α ,4-oxocyclohexadienylidene. *J. Am. Chem Soc.* **2003**, 125, 4643-4651.
201. Ehrmann, B. M.; Henriksen, T.; Cech, N. B. Relative importance of basicity in the gas phase and in solution for determining selectivity in electrospray ionization mass spectrometry *J. Am. Soc. Mass Spectrom.*, 2008, 19, 719-728.
202. Vessecchi, R. Estudo do potencial redox e fragmentação em IES_EM/EM de naftoquinonas. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. **2005**. 136f.
203. Bard, A. J.; Falkner, L. R. Em Electrochemical Methods-Fundamentals and Applications, New York: John Wiley & Sons, **2001**, 833p.
204. Nicholson, R. S.; Shain, I. *Anal. Chem.*, **1965**, 36, 1046.
205. Bockris, J. O. M.; Devanathan, M. A.; Muller, K. *Proc. R. Soc.*, **1963**, 55, A274.
206. Bockris, J. O. M.; Reddy, A. K. N. Modern Electrochemistry - An Introduction to an Interdisciplinary Area, Plenum Press, New York, 3 ed, vol 1 and 2, **1977**.
207. Gupta, N; Linschitz, H. Hydrogen-bonding and protonation effects in electrochemistry of quinones in aprotic solvents. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119 (27), 6384-6391.
208. Uno, B.; Okumura, N.; Goto, M; Kano, K., n-sigma charge-transfer interaction and molecular and electronic structural properties in the hydrogen-bonding systems consisting of p-quinone dianions and methyl alcohol. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65 (5), 1448-1455.
209. Neto, B. A. D.; Eberling, R. S.; Gonçalves, M. Gozzo, F. C.; Eberlin, M. N.; Dupont, J. Organoindate room temperature ionic liquid: Synthesis, physicochemical properties and application *Synthesi-Stuttgart*. **2004**, 8, 1155-1158.
210. Nizzi, K. E.; Amegayibor, F. S.; Nash, J. J.; Kenttamaa, H. I. Reactivity of the N-methylene-5,8-didehydroisoquinolinium triradical ion *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13152-13153.
211. Hodges, B. D. M.; Liang, X.; McLuckey, S. A. Generation of di-lithiated peptide ions from multiply protonated peptides via ion/ion reactions *Int. J. Mass Spectrom.* **2007**, 267, 183-189. Ioffe, I. N.; Avdoshenko, S. M.; Boltalina, O. V. Mass spectrometry, photoelectron spectroscopy, and quantum chemical studies of fluorofullerene dianions, *Int J. Mass Spectrom.* **2005**, 243, 223. Drewello, T; Frauendorf, H; Herzsuh, R. The formation of long-lived fluorofullerene dianions by direct electrospray ionization *Chem Phys Lett.* **2005**, 405, 93-96. Cammarata, V; Guo, T; Illies, A, Gas-phase observation of multiply charged C-60 anions *J. Phys Chem A.* **2005**, 109, 2765.
212. Xu, X.; Nolan, S. P.; Cole, R. B. Electrochemical oxidation and nucleophilic-addition reactions of metallocenes in electrospray mass-spectrometry. *Anal. Chem.* **1994**, 66, 119-125.

213. Vandell, V.; Limbach, P. A. Electrospray ionization mass spectrometry of metalloporphyrins. *J. Mass Spectrom.* **1998**, 33, 212-220.
214. Thoen, K. K.; Smith, R. L.; Nousianinen, J. J.; Nelson, E. D.; Kenttamaa, H. I. Charged phenyl radicals. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8669-8676.
215. Ramirez-Arizmendi, L. E.; Heidbrink, L. P.; Guler, H. I.; Kenttamaa, H. I. Reactivity of substituted charged phenyl radicals toward components of nucleic acids. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2272-2281.
216. Moraes, L. A. B.; Eberlin, M. N. Dehydrobenzoyl cations: Distonic ions with dual free radical and acylium ion reactivity *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 11136-11143.
217. Roithova, J.; Milko, P.; Ricketts, C. L.; Schroder, D.; Besson, T.; Dekoj, V.; Belohradsky. Dissociation reactions of free tetrapyrrolium tetracations and of their catenanes *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 10141-10148. Roithova, J.; Schroder, D.; Gruene, P.; Weiske, T.; Schwars, H. Structural aspects of long-lived $C_7H_8^{2+}$ dications generated by the electron ionization of toluene. *J. Phys. Chem. A.* **2006**, 110, 2970-2978.
218. Nachtigall, F. M.; Corilo, Y. E.; Cassol, C. C.; Eberling, G.; Morgon, N. H.; Dupont, J.; Eberlin, M. N. Multiply charged (Di-)radicals. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 151-154.
219. Kertesz, V.; Van Berkel, G. J. Monitoring ionic adducts to elucidate reaction mechanisms: reduction of tetracyanoquinodimethane and oxidation of triphenylamine investigated using on-line electrochemical/electrospray mass spectrometry. *J. Solid State Electrochem.* **2005**, 9, 390-397.
220. Dyson, P. J.; Khalaila, I.; Luetgen, S.; McIndoe, J. S.; Zhao, D. B. Direct probe electrospray (and nanospray) ionization mass spectrometry of neat ionic liquids. *Chem. Comm.* **2004**, 2204-2205.
221. Bini, R.; Bortoloni, O.; Chiappe, C.; Pieraccini, D.; Siciliano, T. Development of cation/anion "interaction" scales for ionic liquids through ESI-MS measurements. *J. Phys. Chem. B.* **2007**, 111, 598-604.
222. Contreras, R. R.; Fuentealba, P.; Galván, M.; Pérez, P. A direct evaluation of regional Fukui functions in molecules. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, 304, 405-413.
223. Ayers, P. W.; Parr, R. G. Variational principles for describing chemical reactions: The Fukui function and chemical hardness revisited. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2010-2018.
224. Parr, R. G.; Yang, W. Em Breslow, J. B.; Goodenough, Halpern, J.; Rowlinson, J. S.(editors), Density Functional Theory of Atoms and Molecules, The international Series of Monographs on Chemistry, Oxford Science Publications, Oxford, **1989**.
225. Yang, W.; Mortier, W. The use of global and local molecular-parameters for the analysis of the gas-phase basicity of amines *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5708-5711.
225. Chermette H. Chemical reactivity indexes in density functional theory *J. Comp. Chem.* **1999**, 20, 129-154.
226. Torrent-Sucarrat, M.; De Proft, F.; Geerlings, P.; Ayers, P. W. Do the local softness and hardness indicate the softest and hardest regions of a molecule? *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 8652-8660.
227. Carey, F. Em *Organic Chemistry*, **2000**, 285pp.
228. Graul, S. T.; Squires, R. R. The existence of alkyl carbanions in the gas-phase. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 110, 607-608.

229. Alcamí, M.; Mó, O.; Yanez, M. Modeling intrinsic basicities and acidities *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, 15, 174-186.
230. Frederick H. Hausheer, U. Chandra Singh, Jeffrey D. Saxe, John P. Flory, Kris B. Tufto. Thermodynamic and conformational characterization of 5-methylcytosine-versus cytosine-substituted oligomers in DNA triple helices: ab initio quantum mechanical and free energy perturbation studies. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114 (13), 5356-5362.
231. Graton, J.; Berthelot, M.; Gal, J. F.; Girard, S.; Laurence, C.; Lebreton, J.; Le Questel, J. Y.; Maria, P. C.; Naus, P. Site of protonation of nicotine and normicotine in the gas phase: Pyridine or pyrrolidine nitrogen? *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10552.
232. Koné, M.; Illien, B.; Laurence, C.; Gal, J. F.; Maria, P. C.; Are nicotinoids protonated on the pyridine or the amino nitrogen in the gas phase? *J. Phys. Org. Chem.* **2006**, 19, 104.
233. Ma, Y.; Liu, W.; Zhao, Y. Intramolecular four-membered ring rearrangements of 1-(N-benzyloxycarbonylamino)arylmethylphosphonate monoesters under electrospray ionization conditions *Int. J. Mass Spectrom.* **2006**, 248, 17-20.
234. Mo, O.; Yanez, M.; Decouzon, M.; Gal, J. F.; Maria, P. C.; Guillemin, J.-C. Gas-phase basicity and acidity trends in, α,β -unsaturated amines, phosphines, and arsines *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4653-4663.
235. Kabli, S.; van Beelen, E. S. E.; Ingermann, S.; Henriksen, L. Hammerum, S. The proton affinities of saturated and unsaturated heterocyclic molecules *Int. J. Mass Spectrom.* **2006**, 249-250, 370-378. Chan, B.; Del Bene, J. E.; Elguero, J.; Radom, L. On the relationship between the preferred site of hydrogen bonding and protonation *J. Phys. Chem. A* **2005**, 109, 5509-5517.
236. Sekiguchi, O.; Letzel, M. C.; Kuck, D. Uggerud, E. The unimolecular dissociation of protonated glyoxylic acid: Structure and dynamics of a step-by-step. *Int. J. Mass Spectrom.* **2006**, 255-256, 177-184.
237. Cardoso, K. H. M.; Vessecchi, R.; Carvalho, V. M.; Pinti, E.; Gates, P. J.; Colepicolo, P.; Galembeck, S. E.; Lopes, N. P. A theoretical and mass spectrometry study of the fragmentation of mycosporine-like amino acids. *Int. J. Mass Spectrom.*, **2008**, 273, 11-19.
238. Holmes, J. L. The correlation of thermochemical data. Gross, M. L. Caprioli, R. M.; Armentrout, P. (editores). *Encyclopedia of mass spectrometry*, Vol. 1. Amsterdam: Elsevier, pp. 434-440. **2003**.
239. Staley, R. H.; Kleckner, J. E.; Beauchamp, J. L. Relationship between orbital ionization energies and molecular properties. Proton affinities and photoelectron spectra of nitrile. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2081-2085.
240. Campbell, I.; Beauchamp, J. L.; Rempe, M.; Lichtenberger, D. L. Correlation of lone pair ionization energies with proton affinities of amino acids and related compounds. Site specificity of protonation. *Int. J. Mass Spectrom. Ion Proc.* **1992**, 117, 83-99.
241. Aue, D. H.; Webb, H. M.; Bowers, M. T. Quantitative proton affinities, ionization energies and hydrogen affinities of alkylamines *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 311-317.
242. Harrison, A. G. Linear free energy correlations in mass spectrometry. *J. Mass Spectrom.* **1999**, 34, 577-589.
243. Benoit, F. M.; Harrison, A. G. Predictive value of proton affinity. Ionization energy correlations involving oxygenated molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3980-3984.
244. Maksic, Z. B.; Vianello, R. Quest for the origin of basicity: Initial vs final effects in neutral nitrogen basis. *J. Phys. Chem. A* **2002**, 106, 419-430.

245. Li, M-J.; Liu, L.; Fu, Y.; Guo, Q-X. Accurate bond dissociation enthalpies of popular antioxidants predicted by the ONION-G3B3 method. *J. Mol. Struct. THEOCHEM.* **2007**, 815, 1
246. Niki, E. Free radicals in the 1900's: from in vitro to in Vivo. *Free Radical Res.* **2000**, 33, 693-704.
247. Morris, M. C.; Evans, D. A. *J. Am. Med. Assoc.* **2002**, 287, 3230.
248. Ingold, K. U.; DiLabio, G. A. Bond strengths: The importance of hyperconjugation *Org. Lett.* **2006**, 8, 5923-5925.
249. Singh, N. K.; Shaik, M. S.; O'Malley, P. J.; Popelier, P. L. A. Calculation of the relative acidities and oxidation potentials of para-substituted phenols. A model for alpha-tocopherol in solution *Org. Biom. Chem.* **2007**, 5, 1739-1743.
250. Chaudry, U. A.; Popelier, P. L. A. Estimation of pKa using topological molecular similarity descriptors: Application to carboxylic acids, anilines and phenols. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 233-241.
251. Lü, J.-M. Rosokha, S. V.; Neretin, I. S. Kochi, J. K. Quinones as electron acceptors. X-ray structure, spectral (EPR, UV-vis) characteristics and electron transfer reactivities of their reduced anion radical as separated vs contact ion pair. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128(51), 16708-16719.
252. Baboul, A. G.; Curtiss, L. A.; Redfern, P. C.; Raghavachari, K. Gaussian-3 theory using density functional geometries and zero-point energies *J. Chem. Phys.* **1999**, 110(16), 7650.
253. Wise, K. E.; Grafton, A. K.; Wheeler, R. A. Trimethyl-p-benzoquinone provides excellent structural, spectroscopic, and thermochemical models for plastoquinone-1 and its radical anion *J. Phys. Chem. A.* **1997**, 101, 1160-1165.
254. Cramer, C. J. Em *Essentials of Computational Chemistry – Theories and Models*, 2 ed., John Wiley and Sons, Chichester, **2004**, 194-195. Szabo, A.; Ostlund, N. S. Em *Modern Quantum Chemistry – Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. Dover publications, Inc. New York, **1996**, 108-149.
255. Levsen, K.; Schwarz, H. Gas-phase chemistry of collisionally activated ions *Mass Spectrometry Reviews* **1983**, 2, 77-148. Todd, F. J.; McLafferty, F. W. *Tandem Mass Spectrometry*, McLafferty, F. W. Ed.; Wiley: New York, 1983; p 149.
256. Weinmann, W.; Gergov, M.; Goerner, M. MS/MS libraries with triple quadrupole-tandem mass spectrometers for drug identification and drug screening. *Analysis*, **2000**; 28: 934-941A.
257. Kinter, M.; Sherman, N. Em *Protein Sequencing and Identification Using Tandem Mass Spectrometry*. John Wiley & Sons: New York, **2000**, 152-157pp.
258. Touboul, D.; Jecklin, M. C.; Zenobi, R. Ion internal energy distributions validate the charge residue model for small molecule ion formation by spray methods. *Rapid Comm Mass Spectrom.* **2008**, 22, 1062-1068.
259. Tu, Y.-P. Fragmentation of conjugated amides at the C-C(O) bond in electrospray mass spectrometry: a proton-bound dimeric intermediate identified by kinetic method. *Rapid Comm. Mass Spectrom.* **2004**, 18, 1345-1351.
260. Hu, N.; Tu, Y.-P.; Liu, Y.; Jiang, K.; Pan, Y. Dissociative protonation and proton transfers: fragmentation of α,β -unsaturated aromatic ketones in mass spectrometry. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3369-3376.
261. MacLennan, M.; Sutherland, K. N.; Orlova, G. Fragmentations and proton-transfer mechanisms of gaseous radical-cationic tryptophan: A theoretical study. *J. Mol Struct: Theochem.* **2007**, 822, 21-21

262. Yañez, M. comunicação pessoal
263. Caroll., F. A. Perspectives on structure and mechanism in organic chemistry, ITP, London, **1998**, 919p.
264. Bender, M. L.; Bergerson, R. L.; Komiyama, M. Em *The Bioorganic Chemistry of Enzymatic Catalysis*; Wiley, New York, **1984**. Richard, J. P.; Amyes, T. L.; Toteva, M. M. Formation and stability of carbocations and carbanions in water and intrinsic barriers to their reactions *Acc. Chem Res.* **2001**, 34, 981-988.
265. Li, Z.; Matus, M. H.; Velazquez, H. A.; Dixon, D. A.; Cassady, C. J. Gas-phase acidities of aspartic acid, glutamic acid, and their amino acid amides. *Int. J. Mass Spectrom.* **2007**, 265, 213.
266. De Brito, E. S.; De Araujo, M. C. P.; Lin, L. Z.; Harnly, J. Determination of the flavonoid components of cashew apple (*Anacardium occidentale*) by LC-DAD-ESI/MS. *Food Chem.* **2007**, 105(3), 1112-1118.
267. Bowie, J. H.; The fragmentations of even-electron organic negative-ions. *Mass Spectrom. Rev.* **1990**, 9, 349-379.
268. Levsen, K.; Schiebel, H.-M.; Terlouw, J. K.; Jobst, K. J.; Lende, M.; Preiß, A.; Thiele, H.; Ingendoh, A. Even-electron ions: a systematic study of the neutral species lost in the dissociation of quasi-molecular ions. *J. Mass Spectrom.* **2007**, 42, 1024-1044.
269. Tian Z, Kass SR. Does electrospray ionization produce gas-phase or liquid-phase Structures? *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 10842-10843.
270. Komaromi, I.; Somogyi, A.; Wysocki, V. H. Proton migration and its effect on the MS fragmentation of N-acetyl OMe proline: MS/MS experiments and ab initio and density functional calculations *Int. J. Mass Spectrom.* **2005**, 241, 315-323.
271. Koch, W.; Liu, B. Definitive characterization of the $C_3H_7^+$ potential energy surface. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 3479-3480.
272. Flammang, R.; Dechamps, N.; Boulvin, M. Gerbaux, P.; Nam, P. C.; Nguyen, M. T. On the loss of a methyl radical from metastable dimethyl terephthalate molecular ions *Int. J. Mass Spectrom.* **2007**, 261(3), 134-139. Nibbering, N. M. M. Four decades of joy in mass spectrometry. *Mass Spectrom. Rev.* **2006**, 25(6), 962-1017.
273. Thurman, E. M.; Ferrer, I.; Pozo, O. J.; Sancho, J. V.; Hernandez, F. The even-electron rule in electrospray mass spectra of pesticides. *Rapid Comm. Mass Spectrom.* **2007**, 21, 3855-3868.
274. Williams, J. P.; Nibbering, N. M. M.; Grenn, B. N.; Patel, V. J.; Scrivens, J. H. Collision-induced fragmentation pathways including odd-electron ion formation from desorption electrospray ionisation generated protonated and deprotonated drugs derived from tandem accurate mass spectrometry. *J Mass Spectrom* **2006**, 41, 1277-1286.
275. Danikiewicz, W.; Bienkowski, T.; Wojciechowski, K. Application of electrospray ionization mass spectrometry for studies of anionic sigma-adducts of aromatic nitrocompounds. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 931-934.
276. Thevis, M.; Schänzer, W.; Schmicker, H. Effect of the location of hydrogen abstraction on the fragmentation of diuretics in negative electrospray ionization mass spectrometry. *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2003**, 14, 658-670.
277. Es-Safi, N. -E.; Kerhoas, L.; Ducrot, P. -H. Application of positive and negative electrospray ionization, collision-induced dissociation and tandem mass spectrometry to a study of the

- fragmentation of 6-hydroxyluteolin 7-O-glucoside and 7-O-glucosyl-(1 → 3)-glucoside. *Rapid Comm Mass Spectrom.* **2005**, 19, 2734-2742.
278. Karni, M.; Mandelbaum, A. The even-electron rule. *Organic Mass Spectrometry* **1980**, 15, 53-64.
279. Hammerum, S. Distonic radical cations in gaseous and condensed phase. *Mass Spectrom. Rev.* **1988**, 7 123-202.
280. Tomazela, D. M.; Sabino, A. A.; Sparrapan, R.; Gozzo, F. C.; Eberlin, M. N. *Distonoid ions. J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2006**, 17(7), 1014.
281. Zins, E.-L.; Pepe, C.; Rondeau, D.; Rochut, S.; Galland, N.; Tabet, J. -C. Theoretical and experimental study of tropylium formation from substituted benzylium species. *J. Mass Spectrom.* **2009**, 44, 12-17.
282. Ossowski, T.; Goulart, M. O. F.; Abreu, F. C.; Santána, A. E.; Miranda, P. R. B.; Costa, C. O.; Liwo, A.; Falkowski, P.; Zarzeczanska, D. Determination of the pK(a) values of some biologically active and inactive hydroxyquinones *J. Braz. Chem. Soc.* **2008**, 19, 175-183.
283. Todres, Z. V. *Em Organic Ion Radical: Chemistry and Applications*, Marcel Dekker, New York, **2003**.
284. Stevenson, J. P.; Jackson, W. F.; Tanko, J. M. Cyclopropylcarbinyl-type ring openings. Reconciling the chemistry of neutral radicals and radical anions. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 4271-42781.
285. Tanko, J. M.; Phillips, J. P. Rearrangements of radical ions: What it means to be both a radical and an ion. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 6078-6079.
-
286. Chahma, M.; Li, X.; Phillips, P.; Schwartz, P.; Brammer, L. E.; Wang, Y.; Tanko, J. M. Activation/driving force relationships for cyclopropylcarbinyl → homoallyl-type rearrangements of radical anions *J. Phys. Chem. A*, 2005, 109, 3372-3382.
287. Tanko, J. M.; Li, X. Z.; Chahma, M.; Jackson, W. F.; Spencer, J. N. Cyclopropyl conjugation and ketyl anions: When do things begin to fall apart? *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 4181-4192
288. Donkers, R. L.; Workentin, M. S. Kinetics of dissociative electron transfer to ascaridole and dihydroascaridole - Model bicyclic endoperoxides of biological relevance *Chem Eur J.* **2001**, 7, 4012-4020.
289. Magri, D. C.; Workentin, M. S. A radical-anion chain mechanism initiated by dissociative electron transfer to bicyclo endoperoxide: Insight into the fragmentation chemistry of neutral biradicals and distonic radical anions. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 1698-1709.
290. Schäfer, M.; Drayß, M.; Springer, A.; Zacharias, P.; Meerholz, K. Radical cations in electrospray mass spectrometry: Formation of open-shell species, examination of the fragmentation behaviour in ESI-MSⁿ and reaction mechanism studies by detection of transient radical cations. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5162-5174.
291. Vékey, K. Internal energy effects in mass spectrometry. *J. Mass Spectrom.*, **1996**, 31, 445-463.
292. Guaratini, T.; Vessecchi, R.; Pinto, E.; Colepiccolo, P.; Lopes, N. P. Balance of xanthophylls molecular and protonated molecular ions in electrospray ionization. *J. Mass Spectrom.* **2005**, 40, 963-968.
293. Kanawati, B.; Joniec, S.; Winterhalter, R.; Moortgat, G. K. Mass spectrometry characterization of small oxocarboxylic acids and gas phase ion fragmentation mechanisms studied by electrospray triple quadrupole-MS/MS-TOF system and DFT theory. *Int. J. Mass Spectrom.* **2007**, 266, 97-113.
294. Kanawati, B.; Joniec, S.; Winterhalter, R. Moortgat, G. K. Mass spectrometry characterization of 4-oxopentanoic acid and gas-phase ion fragmentation mechanisms studied using a triple quadrupole and

- time-of-flight analyzer hybrid system and density functional theory. *Rapid Comm. Mass Spectrom.* **2008**, 22, 2269-2279.
295. Jegorov, A.; Paizs, B.; Kuzma, M.; Zabka, M.; Landa, Z.; Sulc, M.; Barrow, M. P.; Havlicek, V. Extraribosomal cyclic tetradepsipeptides beauverolides: profiling and modeling the fragmentation pathways. *J. Mass Spectrom.* **2004**, 39, 949-960.
296. Boys, B. L.; Konermann, L. Folding and assembly of hemoglobin monitored by electrospray mass spectrometry using an on-line dialysis system *J. Am. Soc. Mass Spectrom.* **2007**, 18, 8-16
297. Schafer, M.; Schmuck, C.; Geiger, L.; Hendrickson, C. L.; Marshal, A. G. Structurally related non-covalent complexes examined by quadrupole ion trap (QIT) MS2 and infrared multiphoton dissociation Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry IRMPD-FT-ICR MS: evidence for salt-bridge structures in the gas phase *Int. J. Mass Spectrom.*, **2004**, 237, 33-45.
298. Girod, M.; Carissan, Y.; Humbel, S.; Charles, L. Tandem mass spectrometry of doubly charged poly(ethylene oxide) oligomers produced by electrospray ionization *Int. J. Mass Spectrom.*, **2008**, 272, 1-11.
299. Okuno, S.; Kiuchi, M.; Arakawa, R. Structural characterization of polyethers using matrix-assisted laser desorption/ionization quadrupole ion trap time-of-flight mass spectrometry *Eur. J. Mass Spectrom.* 12, **2006**, 181-187.
300. Jackson, A. T.; Green, M. R.; Bateman, R. H. Generation of end-group information from polyethers by matrix-assisted laser desorption/ionisation collision-induced dissociation mass spectrometry *Rapid Comm Mass Spectrom.* **2006**, 20, 3542-3550.
301. Constantino, E.; Tortjada, J.; Sodupe, M.; Rodriguez-Santiago, L. Coordination properties of lysine interacting with Co(I) and Co(II). A theoretical and mass spectrometry Study. *J. Phys. Chem. A*, **2008**, 112, 12385-12393.
302. Constantino, E.; Rimola, A.; Rodrigues-Santiago, L.; Sodupe, M. Coordination properties of glycylglycine to Cu⁺, Ni⁺ and Co⁺. Influence of metal cation electronic configuration *New J. Chem.* **2005**, 29, 1585-1593.
303. Yu, S.; Lee, S.; Chung, G.; Oh, H. Tandem mass spectrometric evidence for the involvement of a lysine basic side chain in the coordination of Zn(II) ion within a zinc-bound lysine ternary complex. *Bull Korean Chem Soc.* **2004**, 25, 1477-1483.
304. Kish, M. M.; Wesdemiotis, C. Selective cleavage at internal lysine residues in protonated vs. metalated peptides *Int. J. Mass Spectrom.* **2003**, 227, 191-203.
305. Burda, J. V.; Sponer, J.; Hobza, P. Ab Initio study of the interaction of guanine and adenine with various mono- and bivalent metal cations (Li⁺, Na⁺, K⁺, Rb⁺, Cs⁺; Cu⁺, Ag⁺, Au⁺; Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, Ba²⁺; Zn²⁺, Cd²⁺, and Hg²⁺). *J. Phys. Chem.* **1996**, 100, 7250-7255.
306. Moision, R. M.; Armentrout, P. B. An experimental and theoretical dissection of potassium cation/glycine interactions. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, 6- 2588-2599.
307. Lamsabhi, A. M.; Mó, O. Yañez, M.; Salpin, J.-Y.; Haldys, V.; Tortjada, J.; Guillemin, J.-C. Ni⁺ reactions with aminoacrylonitrile, a species of potential astrochemical relevance. *J. Phys. Chem A*, **2008**, 112, 10509-10515.
308. Tian, Z.; Chan, B.; Sullivan, M. B.; Radom, L.; Kass, S. R. Lithium monoxide anion: A ground-state triplet with the strongest base to date. *PNAS*, **2008**, 72, 7647-7651.
309. Chuchani, G.; Mishima, M.; Notario, R.; Abboud, J.-L. M. Em *Advances in Quantitative Structure-Property Relationships*, vol 2, JAI Press, Stamford, CT, **1999**, 35-116.

310. Hoffner, G.; Hoppilliard, Y.; van der Rest, G.; Dansette, P.; Djian, P.; Ohanessian, G. [N^ε-(γ-glutamyl) lysine] as a potential biomarker in neurological diseases: New detection method and fragmentation pathways. *J. Mass Spectrom.* **2008**, 43, 459-469.
311. Abdelnur, P. V.; Eberlin, L. S.; De Sá, G. F.; De Souza, V.; Eberlin, M. N. Single-Shot Biodiesel Analysis: Nearly Instantaneous Typification and Quality Control Solely by Ambient Mass Spectrometry *Anal. Chem.* **2008**, 80, 7882-7886.
312. Catharino, R. R.; Milagre, H. M. S.; Saraiva, S. A.; Garcia, C. M.; Schuchardt, U. Eberlin M. N. Biodiesel typification and quality control by direct infusion electrospray ionization mass spectrometry fingerprinting. *Energy & Fuels*, **2007**, 21, 3698-3701.
313. Wu, L.; Meurer, E. C.; Cooks, R. G. Chiral Morphing and enantiomeric quantification in mixtures by mass spectrometry. *Anal. Chem.* **2004**, 76, 663-671.
314. Wu, L.; Cooks, R. G. Chiral analysis using the kinetic method with optimized fixed ligands: Applications to some antibiotics. *Anal. Chem.* **2003**, 75, 678-684.
315. Heaton, A. L.; Moision, R. M.; Armentrout, P. B. Experimental and theoretical studies of sodium cation interactions with the acidic amino acids and their amide derivatives. *J. Phys. Chem. A.* **2008**, 112, 3319-3327.
316. Rodgers, M. T.; Armentrout, P. B. Noncovalent metal-ligand bond energies as studied by threshold collision-induced dissociation. *Mass Spectrom. Rev.* **2000**, 19, 215-247.
317. Rodges, M. T.; Armentrout, P. B. Absolute binding energies of sodium ions to short chain alcohols, C_nH_{2n}+2O, n=1-4, determined by threshold collision-induced dissociation experiments and ab initio theory. *J. Phys. Chem. A.* **1999**, 103, 4955-4963.
318. Rodges, M. T.; Armentrout, P. B. An absolute sodium cation affinity scale: Threshold collision-induced dissociation experiments and ab initio theory *J. Phys. Chem. A.*, **2000**, 104, 2238-2247..
319. Corral, I.; M6, O.; Yanez, M.; Radom, L. Why are the Ca²⁺ and K⁺ binding energies of formaldehyde and Ammonia reversed with respect to their proton affinities? *J. Phys. Chem. A.* **2005**, 109, 6735-6742
320. Simon, P. An improved theoretical sodium cation affinity scale ? *J. Phys. Chem. A.* **2001**, 105, 9931-9938.
321. Boys, S. F.; Bernardi, F. Calculation of small molecular interactions by differences of separate total energies - some procedures with reduced errors *Mol. Phys.* **1970**, 19, 553-&.
322. Simon, S.; Duran, M.; Dannenberg, J. J. How does basis set superposition error change the potential surfaces for hydrogen bonded dimers? *J. Chem. Phys.* **1996**, 105, 11024-11031.
323. Feller, B. J. An extended basis-set ab-initio study of alkali-metal cation-water clusters. *J. Chem. Phys.* **1995**, 103, 3526-3542. Feller, D. A complete basis set estimate of cation-pi bond strengths: Na+(ethylene) and Na+(benzene). *Chem. Phys. Lett.* **2000**, 322, 543-548.
324. Mc Mahon, T. B.; Ohanessian, G. An experimental and ab initio study of the nature of the binding in gas-phase complexes of sodium ions *Chem Eur. J.* **2000**, 6, 2931-2941.
325. Graña, A. M.; Hermida-Ramón, J. M.; Mosquera, R. A. QTAIM interpretation of the basicity of substituted anilinas. *Chem. Phys. Lett.* **2005**, 412, 106.
326. Alkorta, I.; Picazo, O. Influence of protonation on the properties derived from electron density *Arkivoc.* **2005**, 9, 305-320

327. Bader, R. F. W.; Anderson, S. G.; Duke, A. J. Quantum topology of molecular charge-distributions .I *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1389-1395.
328. Biegler-Konig, F. W.; Nguyen-Dang, T. T.; Tal, Y.; Bader, R. F. W.; Duke, A. J. Calculation of the average properties of atoms in molecules. *J. Phys.Chem. B*, **1981**, 14, 2739-2751.
329. Matta, F.; Hernández-Trujillo, J.; Tang T.-H.; Bader, R. F. W. Hydrogen-hydrogen bonding: A stabilizing interaction in molecules and crystals. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1940-1951.
330. Poater, J.; Solà, M.; Bickelhaupt, F. M. Hydrogen-hydrogen bonding in planar biphenyl, predicted by atoms-in-molecules theory, does not exist. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 2889-2895.
331. Poater, J.; Solà, M.; Bickelhaupt, F. M. A model of the chemical bond must be rooted in quantum mechanics, provide insight, and possess predictive power. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 2902-2905.
332. Freitas, R. F.; Galembeck, S. E. Effect of C-H center dot center dot center dot S and C-H center dot center dot center dot Cl interactions on the conformational preference of inhibitors of TIBO family *Chem. Phys. Lett.* **2006**, 423, 131-137.
333. Caramori, G. F. Estudo Computacional de [2,2]ciclofanos. Tese de Doutorado. Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, **2006**, 169p.
334. Taylor, J. C.; Markhan, G. D. The bifunctional active site of S-adenosylmethionine synthetase - Roles of the active site aspartates *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 32909-32914.
335. Nakanishi, W. Hayashi, S. Narahara, K. Atoms-in-Molecules Dual Parameter Analysis of Weak to Strong Interactions: Behaviors of Electronic Energy Densities versus Laplacian of Electron Densities at Bond Critical Points *J. Phys. Chem. A*, **2008**, , 112, 13593-13599
336. Hückel, E. *Z. Phys.* **1931**, 70, 204.
337. von Ragué Schleyer, P.; Jiao, H. What is aromaticity? *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 209. von Ragué Schleyer, P. Introduction: Aromaticity. *Chem Rev.* **2001**, 101, 115-117.
338. King, R. B.; Three-dimensional aromaticity in polyhedral boranes and related molecules *Chem. Rev.* **2001**, 101, 1119-1152. Buhl, M.; Hirsch, A. Spherical aromaticity of fullerenes. *Chem. Rev.* **2001**, 101, 1153-1183.
339. Chen, Z.; Wannere, C. S.; Corminbouef, C.; Puchta, R.; von Ragué Schleyer, P. Nucleus-independent chemical shifts (NICS) as an aromaticity criterion *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3842-3888.
340. Poater, J.; Fradera, X.; Duran, M.; Solà. M. The delocalization index as an electronic aromaticity criterion: Application to a series of planar polycyclic aromatic hydrocarbons. *Chem Eur. J.* **2003**, 9, 400. Poater, J.; Fradera, X.; Duran, M.; Solà. M. *Chem Eur. J.* **2003**, 9, 1113.
341. Breslow, R. Small antiaromatic rings *Angew. Chem.* **1968**, 7, 565-&.
342. Despotovic, I.; Maksic, Z. B.; Vianello, R. Design of Bronsted neutral organic bases and superbases by computational DFT methods: Cyclic and polycyclic quinones and [3]carbonylradialenes. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 3402-3413.
343. Braunstein, P.; Siri, O.; Taquet, J.-P.; Rohmer, M.-M.; Bénard, M.; Welter, R. A 6 pi+6 pi potentially antiaromatic zwitterion preferred to a quinoidal structure: Its reactivity toward organic and inorganic reagents *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12246-12256.
344. Caramori, G. F.; Galembeck, S. E.; Laali, K. K. A computational study of [2.2]cyclophanes. *J. Org. Chem*, **2005**, 70, 3242-3250.

Apêndice A

Gas-phase fragmentation of γ -lactone derivatives by electrospray ionization tandem mass spectrometry **Scheme 1.** Preparation of β -methylbutenolide and β -methyl- γ -butyrolactone derivatives.*

Scheme 2. Relative Gibbs energies (italic numbers) and gas-phase basicity (Bold numbers) for the protonated species of compounds **1-6**. All the values are in kcal mol⁻¹. ** Values obtained with MP2/6-31+G(d,p)/B3LYP/6-31+G(d,p).

Apêndice B

Lista de Publicações

Os artigos listados são relacionados ao período que compreendeu a realização da tese

Vessecchi, R.; Carollo, C. A.; Lopes, J. N. C.; Crotti, A. E. M.; Lopes, N. P.; Galembeck, S. E. Gas-phase dissociation of 1,4-naphthoquinone derivative anions by electrospray ionization mass spectrometry. *J. Mass Spectrom.* **2009**, *in press*

Cardoso, K. H. M.; Vessecchi, R.; Galembeck, S. E.; Pinto, E.; Gates, P. J.; Colepicolo, P.; Lopes, N. P. A fragmentation study of di-acidic mycosporine-like amino acids in electrospray and nanospray mass spectrometry *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *in press*.

Vessecchi, R.; Galembeck, S. E. Evaluation of the enthalpy of formation, proton affinity, and gas-phase basicity of gamma-butyrolactone and 2-pyrrolidinone by isodesmic reactions. *J. Phys. Chem. A.* **2008**, 112, 4060-4066.

Vessecchi, R.; Galembeck, S. E.; Lopes, N. P.; Nascimento, P. G. B. D. N.; Crotti, A. E. M. Application of computational quantum chemistry to chemical processes involved in mass spectrometry. *Química Nova.* **2008**, 31, 840-853.

Cardoso, K. H. M.; Vessecchi, R.; Carvalho, V. M.; Pinto, E.; Gates, P. J.; Colepicolo, P.; Galembeck, S. E.; Lopes, N. P. A theoretical and mass spectrometry study of fragmentation of mycosporine-like amino acids. *Int. J. Mass Spectrom.* **2008**, 273, 11-19.

Vessecchi, R.; Crotti, A. E. M.; Guaratini, T.; Colepicolo P.; Galembeck, S. E.; Lopes, N. P. Radical ion generation processes of organic compounds in electrospray ionization mass spectrometry. *Mini Reviews in Organic Chemistry*, **2007**, 4, 75-87.

Furtado, N. A. J. C.; Vessecchi, R.; Tomaz, J. C.; Galembeck, S. E.; Bastos, J. K.; Lopes, N. P.; Crotti, A. E. M. Fragmentation of diketopiperazines from *Aspergillus fumigatus* by electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS/MS). *J. Mass Spectrom.* **2007**, 42, 1279-1286.

Mello, C.; Crotti, A. E. M.; Vessecchi, R.; Cunha, W. R. 2D Raman spectroscopy as an alternative technique for distinguishing oleanoic acid and ursolic acid. *J. Mol. Struct.*, **2006**, 799, 141-145.

Para maiores informações acesse:

<http://sistemas.usp.br/atena/atnCurriculoLattesMostrar?codpes=3146777>