

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE QUÍMICA
Programa de Pós-Graduação em Química

BRUNO MORAES SERVILHA

**Estudos computacionais sobre reações de Heck-Matsuda
enantiosseletivas e intramoleculares**

Versão corrigida da tese conforme resolução CoPGr 5890. O original se encontra
disponível na Secretaria de Pós-Graduação do IQ-USP

São Paulo
Data do Depósito na SPG:
29/07/2019

BRUNO MORAES SERVILHA

**Estudos computacionais sobre reações de Heck
enantiosseletivas e intramoleculares**

Tese apresentada ao Instituto de Química da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Química

Orientador: Prof. Dr. Ataulpa Albert Carmo
Braga

São Paulo
2019

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

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

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

S491e Servilha, Bruno Moraes
 Estudos computacionais sobre reações de Heck
 enantioseletivas e intramoleculares / Bruno Moraes
 Servilha. - São Paulo, 2019.
 79 p.

Tese (doutorado) - Instituto de Química da
Universidade de São Paulo. Departamento de Química
Fundamental.
Orientador: Braga, Ataulpa Albert Carmo

1. Química computacional. 2. DFT. 3. Mecanismo de
reação. 4. Heck-Matsuda. 5. Paládio. I. T. II.
Braga, Ataulpa Albert Carmo, orientador.

Servilha, B. M., **Estudos computacionais sobre reações de Heck-Matsuda enantioselectivas e intramoleculares**. Tese apresentada ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Química.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Agradecimentos

Agradeço,

Aos meus pais, Ednalva e Ricardo, e à minha irmã Caroline, por todo amor e carinho dispensados e pelo apoio fundamental nessa jornada;

Ao Prof. Dr. Atualpa Albert Carmo Braga pela orientação, amizade e paciência durante estes anos;

A todos os colegas, antigos e atuais, do grupo de pesquisa pela amizade e cooperação dentro e fora do laboratório

Ao Vitor Hugo Menezes da Silva, pela colaboração no estudo das reações enantiosseletivas;

Ao Rafael Macedo de Vasconcelos Azevedo, a quem pude auxiliar durante a iniciação científica e aprender conjuntamente;

Ao Prof. Dr. Robert Paton e ao seu grupo de pesquisa na Universidade de Oxford, pela supervisão durante o estágio no exterior;

Ao Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia e ao seu grupo de pesquisa da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), em especial ao Ricardo Almir Angnes e à Juliana Manso Alves pela colaboração nos estudos experimentais que motivaram o desenvolvimento desta tese;

Ao Prof. Dr. Antonio Carlos Borin, ao Prof. Dr. Erick Leite Bastos e ao Prof. Dr. Mauro Carlos da Costa Ribeiro pelas críticas e sugestões a este trabalho, na ocasião do exame de qualificação;

Ao Prof. Dr. Timothy John Brocksom, e a todo o grupo do laboratório de Química Bioorgânica da Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), com quem pude muito aprender durante os primeiros anos de minha formação acadêmica;

À Superintendência de Tecnologia da Informação (STI) da Universidade de São Paulo e ao Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho (CENAPAD) pelos recursos computacionais utilizados;

À CAPES pela concessão da bolsa de Doutorado no Brasil e da bolsa de Doutorado-Sanduíche no exterior e à FAPESP pelos auxílios financeiros concedidos ao grupo de pesquisa.

Resumo

Bruno Moraes Servilha **Estudos computacionais sobre reações de Heck-Matsuda enantiosseletivas e intramoleculares**. 2019. 79 p. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

Neste trabalho foram propostos alguns estudos computacionais, empregando métodos baseados na Teoria do Funcional de Densidade (DFT), de modo a compreender as seletividades envolvidas em novos protocolos experimentais da reação de Heck-Matsuda desenvolvidos pelo grupo de pesquisa do Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia (IQ-UNICAMP).

Na primeira parte deste trabalho foram investigados os estados de transição associados à dessimetriação do ciclopent-3-enol. A seletividade na formação de cetonas ou alcoóis arilados e a enantiosseletividade destas reações foi racionalizada com base na orientação do grupo hidroxila do substrato e nas propriedades estéricas e eletrônicas do ligante quiral utilizado.

A segunda parte deste trabalho complementa os estudos envolvendo reações enantiosseletivas, desta vez investigando ciclopentiletanol como substrato. Os estados de transição associados à inserção migratória foram investigados nas diferentes conformações do substrato e interações não-covalentes pouco convencionais foram observadas.

Por fim, a terceira parte deste trabalho traz uma investigação sobre a regioseletividade envolvida em uma ciclização de um *O*-aril-alil-éter por meio de uma reação de Heck-Matsuda Intramolecular controlada pelo substrato.

Palavras-chave: Química Computacional, DFT, Mecanismo de reação, Heck-Matsuda, Paládio

Abstract

Bruno Moraes Servilha **Computational Studies on enantioselective and intramolecular Heck-Matsuda reactions**. 2019. 79 p. PhD Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

In this work, some computational studies, employing methods based on Density Functional Theory (DFT), were proposed in order to rationalize the selectivities involved in novel experimental protocols of Heck-Matsuda reactions developed by Prof. Carlos Roque Duarte Correia 's research group (IQ-UNICAMP).

On the first section of this work, transition states associated with the desymmetrization of cyclopent-3-enol were investigated. The selectivity on the formation of ketones and arylated alcohols and the enantioselectivity of these reactions were rationalized based on the orientation of the hydroxyl group from the substrate and on steric and electronic properties of the utilized ligand.

The second section of this work complement the studies involving enantioselective reactions, this time, investigating cyclopentylethanol as the substrate. Transition states of these reactions were investigated on different conformationd of the substrate and unusual non-covalent interactions were observed.

Finally, on the third section of this work, an investigation of the regioselectivity involved in a substrate-directed cyclization of a *O*-aryl-aryl-ether via an intramolecular Heck-Matsuda reaction.

Keywords: Computational Chemistry, DFT, Reaction Mecanism, Heck-Matsuda, Palladium

Lista de Figuras

Figura 1.1	Reação de Heck. R_1 e R_2 são grupos arílicos ou vinílicos. X é um haleto ou pseudohaleto.	17
Figura 1.2	Ciclo catalítico da reação de Heck (“mecanismo neutro”)	18
Figura 1.3	Ciclo catalítico da reação de Heck (“mecanismo catiônico”)	19
Figura 1.4	Síntese de indóis reportada por Mori [9] por meio de reação de Heck intramolecular	20
Figura 1.5	Adição estereoespecífica (<i>syn</i>) na etapa de inserção migratória	20
Figura 1.6	Primeiros exemplos de reações de Heck enantiosseletivas	21
Figura 1.7	Arilação do 2,3-diidrofurano reportada por Hayashi [12]	21
Figura 1.8	Racionalização da enantiosseletividade da arilação do 2,3 diidrofurano proposta por Hayashi e colaboradores [12]	22
Figura 1.9	Ciclo catalítico proposto para a arilação de aminas alílicas via reação de Heck-Matsuda [24]	23
Figura 1.10	Primeiros exemplos da reação de Heck-Matsuda enantiosseletiva reportados por Correia e Colaboradores [25]	23
Figura 1.11	Estratégia <i>redox-relay</i> da reação de Heck-Matsuda reportada por Sigman e Correia	24
Figura 4.1	Arilação de Heck-Matsuda do ciclopent-3-ol	45
Figura 4.2	Ciclo catalítico proposto para a formação do <i>cis</i> -4-arilciclopentenol	46
Figura 4.3	Ciclo catalítico proposto para a formação do ciclopent-3-ona	47
Figura 4.4	Estados de transição e energias associadas à arilação do ciclopent-3-enol em tolueno (T) e metanol (M). Energias relativas ao <i>TS2</i> , identificado como de menor energia, em kcal.mol. ⁻¹ . Distâncias em Å. Retirado da referência [56]	50
Figura 4.5	Estruturas otimizadas de TS1_{exo} e TS2_{endo} . Distâncias em Å. Cargas de Mulliken, NBO (entre parenteses e APT (entre colchetes. Retirado da referencia [56]	52
Figura 4.6	Arilação de Heck-Matsuda do 4-hidróxi-metilciclopenteno	54

Figura 4.7	Estados de transição e energias associadas à arilação do 4-hidróxi-ciclopenteno. Energias relativas ao TS2 empregando a metodologia SMD-M06L-def2SVP//M06L-631G(d), SDD(Pd)	56
Figura 4.8	Conformações do 4-hidróxi-metilciclopenteno. Distâncias em Å e energias em kcal.mol. ⁻¹ . Retirado da referência [57]	57
Figura 4.9	Energias relativas calculadas para os estados de transição dos conformeros de 23	57
Figura 4.10	Estado de transição associado a TS2A evidenciando as interações não-covalentes nessa estrutura. Distâncias em Å	58
Figura 4.11	Estado de transição associado a TS2B . Distâncias em Å	58
Figura 4.12	Estado de transição associado a TS2C . Distâncias em Å	59
Figura 4.13	Reações de Heck-Matsuda intramoleculares investigadas	60
Figura 4.14	Ciclo catalítico proposto para formação de benzofuranos via reação de Heck-Matsuda intramolecular de <i>O</i> -aril-alil-éteres	61
Figura 4.15	Estruturas dos intermediários 29a e 29b que precedem a etapa de inserção migratória	63
Figura 4.16	Modelo de Dewar-Chatt Duncanson	64
Figura 4.17	Perfis de reação para a inserção migratória de 27 empregando acetato (A) e metanol(B) como ligante espectador.	65
Figura 4.18	Perfis de reação para a inserção migratória de 29 empregando acetato como ligante espectador.	67
Figura 4.19	Perfis de reação para a inserção migratória de 29 empregando metanol como ligante espectador.	68

Lista de Abreviaturas e Siglas

APT	Atomic Polar Tensor
BLYP	Funcional de Becke, Lee, Yang e Parr
B3LYP	Funcional de três parâmetros de Becke, Lee, Yang e Parr
HF	Hartree–Fock
DFT	Density Functional Theory
ECP	Effective Core Potential
LDA	Local Density Approximation
LSDA	Local Spin Density Approximation
GGA	Generalized Gradient Approximation
GTO	Gaussian Type Orbital
HK	Hohenberg-Kohn
KS	Kohn-Sham
NBO	Natural Bonding Orbital
M06	Funcional de Minnesota 06
PCM	Polarizable Continuum Model
PW	Funcional de Perdew e Yang
SCRFF	Self Consistent Reaction Field
SDD	Pseudopotencial de Stuttgart-Dresden
SMD	Solvatation Model based on Density
STO	Slater Type Orbital
VWN	Funcional de Vosko, Wilk e Nusair
XC	Troca e Correlação

Sumário

1	Introdução	17
1.1	Reações de Heck: Aspectos Gerais	17
1.2	Mecanismo	18
1.3	Reações de Heck intramoleculares	19
1.4	Reações de Heck enantioseletivas	20
1.5	Reações de Heck-Matsuda	22
2	Fundamentos Teóricos	27
2.1	Introdução	27
2.2	Problema de Muitos Corpos	27
2.3	Aproximação de Born-Oppenheimer	28
2.4	Superfícies de Energia Potencial	29
2.5	Método Hartree-Fock	29
2.6	Métodos pós-Hartree-Fock	32
2.7	Funções de Base	32
2.8	Potenciais Efetivos de Carço	34
2.9	Teoria do Funcional de Densidade	34
2.9.1	Teoria de Kohn-Sham	36
2.9.2	Funcionais LDA e LSDA	38
2.9.3	Métodos GGA e <i>meta</i> -GGA	38
2.9.4	Funcionais Híbridos e a aproximação adiabática	39
2.10	Cálculo dos Efeitos de Solvatação	41
3	Objetivos	43
4	Resultados e Discussão	45
4.1	Arilação enantiosseletiva do ciclopentenol	45
4.1.1	Motivação	45
4.1.2	Procedimentos computacionais	48
4.1.3	Resultados	49
4.2	Arilação enantiosseletiva do 4-hidróxi-metilciclopenteno	54
4.2.1	Motivação	54

4.2.2	Procedimentos Computacionais	55
4.2.3	Resultados	56
4.3	Ciclização de <i>O</i> -aril-alil-éteres via reação de Heck-Matsuda Intramolecular	60
4.3.1	Motivação	60
4.3.2	Procedimentos computacionais	62
4.3.3	Resultados	63
5	Conclusão	71
	Referências	73
	Súmula Curricular	76

Capítulo 1

Introdução

g

1.1 Reações de Heck: Aspectos Gerais

As reações de acoplamento entre olefinas e haletos arílicos, ou vinílicos, catalisadas por paládio na presença de uma base (Figura 1.1) foram descobertas na década de 1970, de maneira independente, por Heck [1] e Mizoroki [2]. Desde então, as chamadas reações de Heck (ou Heck-Mizoroki) e suas variantes são utilizadas em síntese orgânica como uma importante ferramenta na construção de novas ligações carbono-carbono.

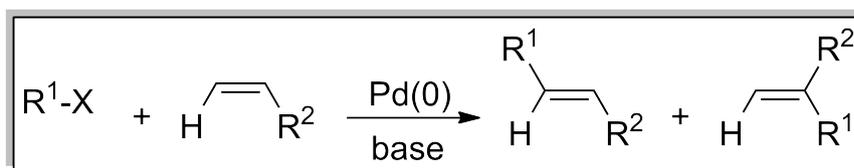


Figura 1.1: Reação de Heck. R_1 e R_2 são grupos arílicos ou vinílicos. X é um haleto ou pseudohaleto.

A reação de Heck pertence ao escopo das chamadas reações de acoplamento cruzado, as quais envolvem a união de dois componentes distintos por meio da formação de uma nova ligação σ através de catálise por metais de transição. Nesse contexto, as reações de acoplamento cruzado, mediadas por paládio, têm se destacado. Em 2010, as contribuições científicas de Richard Heck, juntamente com as de Ei-Ichi Negishi e de Akira Suzuki, levaram ao reconhecimento destes pesquisadores com o prêmio Nobel em Química pelo "desenvolvimento das reações de acoplamento cruzado em síntese orgânica" [3].

Uma das grandes vantagens da reação de Heck se refere ao grande escopo de substratos que podem ser utilizados, não se limitando a olefinas ativadas. Outro aspecto interessante é a ampla tolerância a diversos grupos funcionais presentes nos substratos, bem como à presença de água. Estas características possibilitam o aumento na escala de produção, o que é dificultado em outras reações de acoplamento cruzado, seja pelo uso de reagentes tóxicos, como as organoestanas, utilizadas no acoplamento de Stille, seja pelo uso de reagentes organometálicos de difícil manipulação, como os organozincatos empregados no acoplamento de Negishi [4].

1.2 Mecanismo

A proposta mecanística mais aceita [5–7] para as reações de Heck envolve essencialmente quatro etapas a partir de uma espécie cataliticamente ativa de paládio (0) com 14 elétrons de valência, coordenada a dois sítios de coordenação. Nesse sentido, fosfinas bidentadas e diaminas são os ligantes mais empregados. Na primeira etapa ocorre a adição oxidativa de um haleto (ou pseudohaleto) de arila (ou vinila), **2**, ao complexo de paládio (0), **1**, levando à formação de um intermediário arílico ou vinílico de paládio (II) com 16 elétrons de valência, **3**. Em seguida, a inserção migratória estereoespecífica (*syn*) do complexo aril-paládio à olefina leva à formação de um complexo σ -alquilpaládio, **4**. A regioseletividade desta etapa é determinada, principalmente, pela natureza dos substituintes da olefina, em geral favorecendo a adição do grupo contendo o paládio no sítio menos substituído. Posteriormente, a β -eliminação *syn* de hidreto dos intermediários leva às correspondentes olefinas. Por fim, a eliminação redutiva, promovida por uma base, regenera a espécie cataliticamente ativa de paládio. Na Figura 1.2 é representado o ciclo catalítico genérico dessa reação. Esse mecanismo é comumente chamado de “mecanismo neutro” e acredita-se que tenha lugar quando haletos são utilizados como eletrófilos.

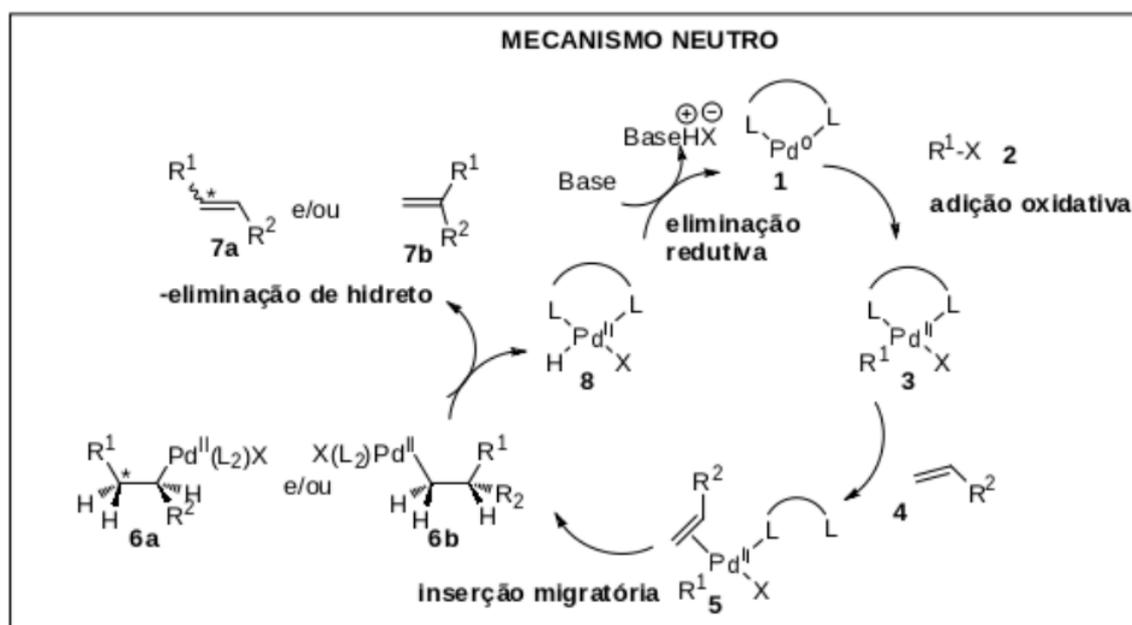


Figura 1.2: Ciclo catalítico da reação de Heck (“mecanismo neutro”)

Por outro lado, quando empregam-se triflatos e tosilatos, ao invés de haletos, como espécies eletrofílicas, ou quando sais de prata são utilizados como aditivos, o mecanismo destas reações de Heck envolve intermediários catiônicos de paládio, como **9**, **11** e **13**

representados na Figura 1.3. Nesse mecanismo, é importante observar que não ocorre a dissociação entre o metal e os ligantes na etapa de inserção migratória. Esse aspecto é especialmente importante no desenvolvimento de versões enantioseletivas da reação de Heck, que serão discutidas na próxima seção.

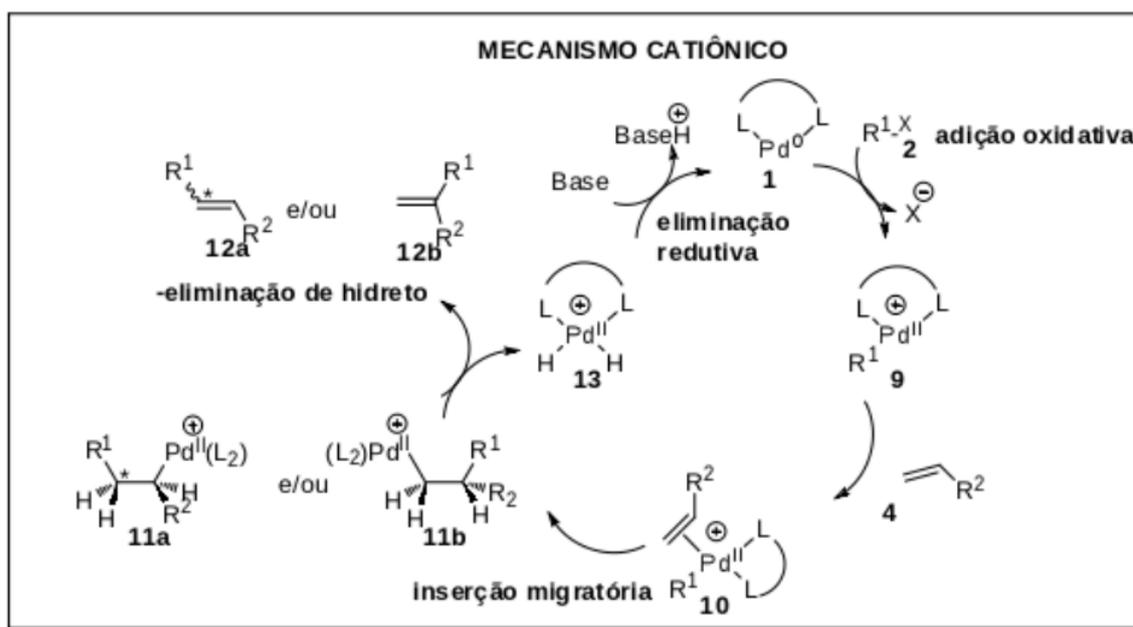


Figura 1.3: Ciclo catalítico da reação de Heck (“mecanismo catiônico”)

1.3 Reações de Heck intramoleculares

A versão intramolecular da reação de Heck permite a construção de núcleos carbocíclicos e heterocíclicos com diversos tamanhos de anel e vem sendo utilizada com sucesso na síntese de produtos naturais [8]

Uma das primeiras metodologias sintéticas envolvendo reações de Heck intramoleculares foi reportado em 1977 por Mori [9]. Neste trabalho foi reportado um procedimento para síntese de indóis por meio da ciclização de O-halo-N-alilanilidas utilizando acetato de paládio combinado com trifenilfosfina como catalisador.

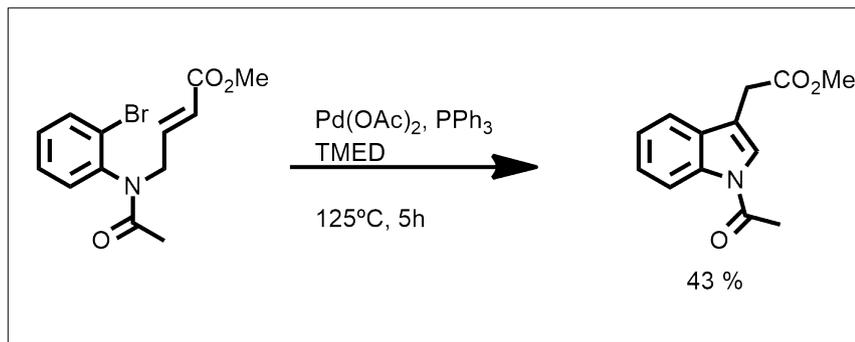


Figura 1.4: Síntese de indóis reportada por Mori [9] por meio de reação de Heck intramolecular

Um estudo computacional sobre o ciclo catalítico da reação acima foi publicado por Fleurat-Lessard [10] em 2014. Nessa investigação, a regiosseletividade na formação de indóis em detrimento de benzopiridinas, em um sistema modelo, foi atribuída a efeitos conformacionais do substrato na etapa de inserção migratória.

1.4 Reações de Heck enantiosseletivas

As reações de Heck enantiosseletivas, em sua grande parte, se valem de ligantes quirais como agentes de transferência de quiralidade. Nesses casos, é mais interessante que a reação se processe pelo mecanismo catiônico, uma vez que neste caso não ocorre o rompimento da ligação paládio-ligante, o que torna a transferência de quiralidade durante a reação mais eficiente [11, 13].

A etapa de inserção migratória é particularmente importante nas reações de Heck enantiosseletivas porque é nesse estágio que ocorre a transferência de quiralidade da espécie cataliticamente ativa de paládio (II) para o substrato. Evidências experimentais [14] mostram que a inserção migratória é uma adição *syn* estereoespecífica do complexo σ aril-paládio, formado na etapa de adição oxidativa, à dupla ligação carbono-carbono (Figura 1.5).

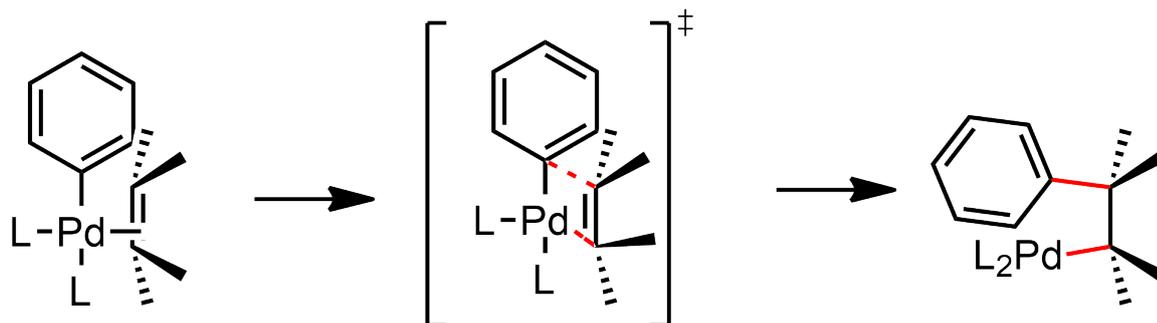


Figura 1.5: Adição estereoespecífica (*syn*) na etapa de inserção migratória

Os primeiros relatos na literatura envolvendo reações de Heck enantiosseletivas foram reportados por Shibasaki [15] e Overman [16] em 1989, com reações de Heck intramoleculares (Figura 1.6).

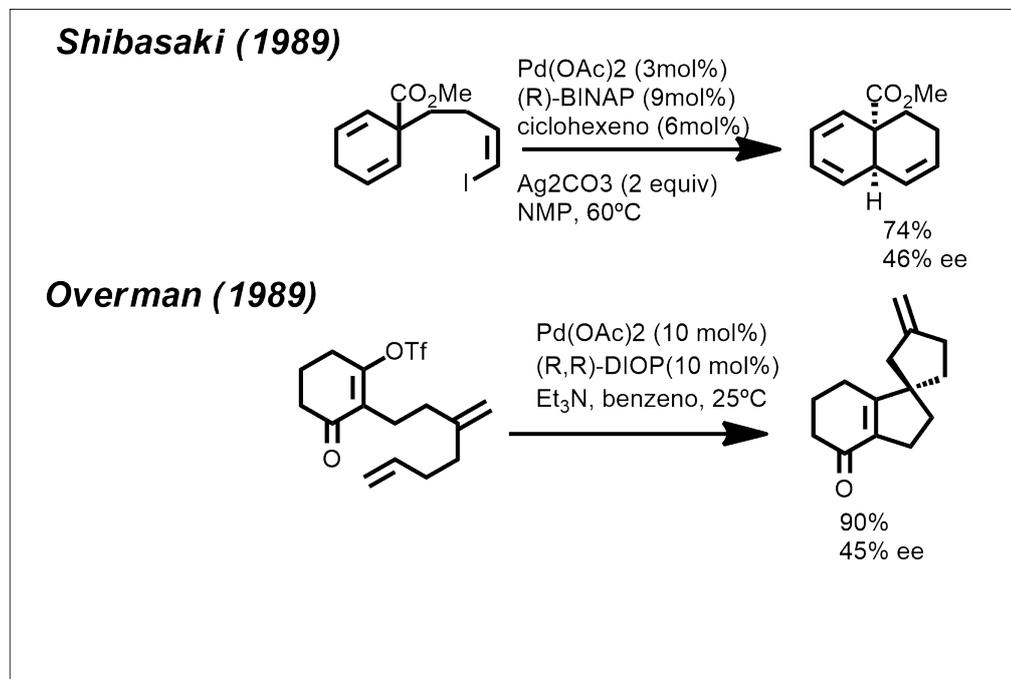


Figura 1.6: Primeiros exemplos de reações de Heck enantiosseletivas

Posteriormente, em 1991, Hayashi [12] reportou o primeiro exemplo de uma reação de Heck intermolecular. Neste estudo, a reação investigada foi a arilação do 2,3-diidrofurano (14) promovida por triflato de fenila. Nesta reação, além do 2,3-diidrofurano arilado, **16**, também foi formado em menor quantidade o 3,4-diidrofurano arilado, **17**, de configuração absoluta oposta à de **16** (Figura 1.7).

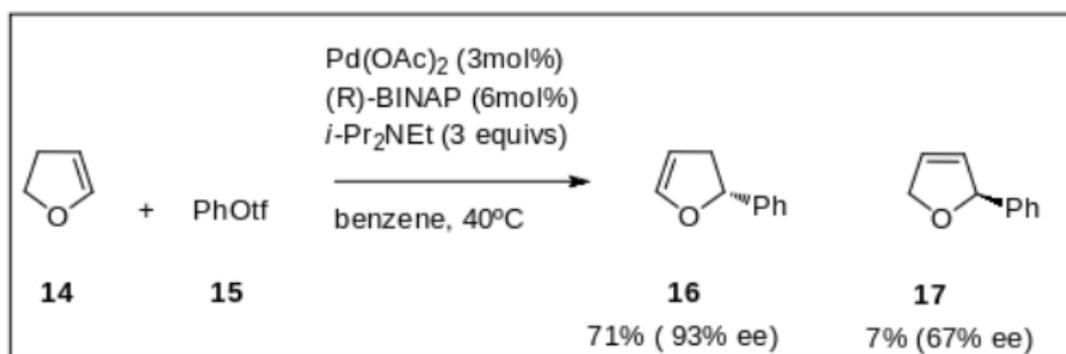


Figura 1.7: Arilação do 2,3-diidrofurano reportada por Hayashi [12]

A formação de ambos os produtos foi racionalizada por Hayashi em sua publicação

original e essa hipótese foi posteriormente corroborada por estudos experimentais por espectrometria de massas por Brown e colaboradores [17]. Inicialmente o complexo de paládio pode se inserir na olefina levando à formação dos intermediários **A** ou **B**. Interações estéricas desfavoráveis em **A** levam à reinserção da olefina, que após a β -eliminação do hidreto produz **16**. Já a formação do produto minoritário, **17** se dá pela β -eliminação direta do hidreto a partir de **B**. A estereosseletividade dessa reação se dá, portanto, pela resolução cinética dos complexos π enantioméricos **A** e **B** (Figura 1.8).

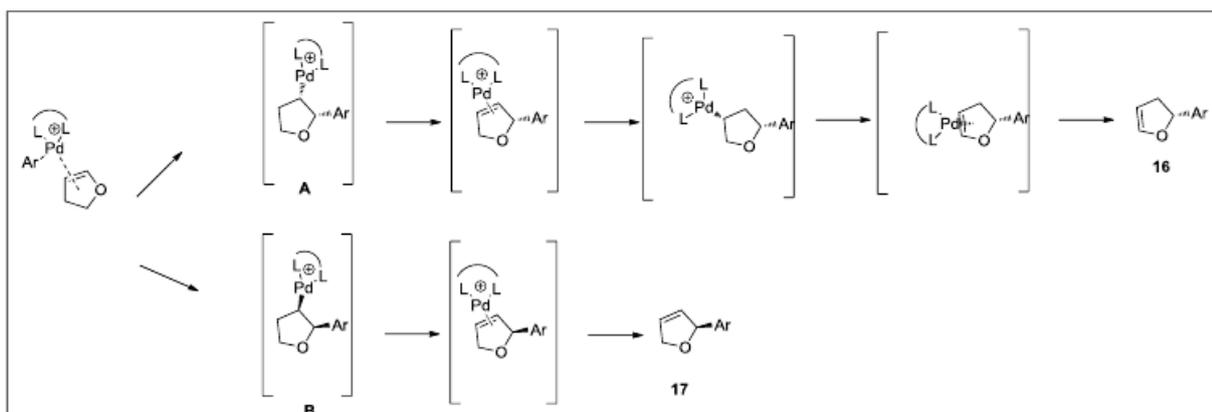


Figura 1.8: Racionalização da enantiosseletividade da arilação do 2,3 diidrofurano proposta por Hayashi e colaboradores [12]

Desde então, ligantes quirais do tipo *P,P* como bis-fosfinas e *P,N*, como as fosfino-oxazolininas, tem se destacado no desenvolvimento de metodologias sintéticas envolvendo reações de Heck enantiosseletivas [18].

1.5 Reações de Heck-Matsuda

As reações de Heck envolvendo sais de arenodiazônio como eletrófilos, conhecidas como reações de Heck-Matsuda [19] têm se destacado na literatura. Essas reações provavelmente se processam pelo mecanismo catiônico, devido à participação na adição oxidativa do cátion Ph-N_2^+ . Neste sentido, as pesquisas do Prof. Dr. Carlos Roque Duarte Correia (IQ-UNICAMP) tem se destacado no desenvolvimento de novas metodologias e aplicações sintéticas da reação de Heck-Matsuda [20].

Ligantes do tipo fosfina, comumente utilizados nas reações de Heck-Mizoroki, não são compatíveis com as condições experimentais da reação de Heck-Matsuda uma vez que são facilmente oxidados pelos sais de diazônio [21].

A coordenação do centro metálico contendo paládio em sítios adicionais do substrato

(reação controlada pelo substrato [22]) leva a um aumento considerável tanto na região, quanto na estereosseletividade nas reações de Heck-Matsuda [23]. Nesse sentido, um trabalho de Correia e colaboradores versando sobre a arilação de amidas e sulfonamidas alílicas empregando a reação de Heck-Matsuda foi um dos trabalhos pioneiros descrevendo esta estratégia [24]. Neste trabalho é sugerido que a coordenação simultânea do paládio à dupla ligação carbono-carbono e a um grupo carboxila favorece a inserção migratória na posição γ e a posterior β -eliminação de hidreto leva ao produto *trans* 1.9.

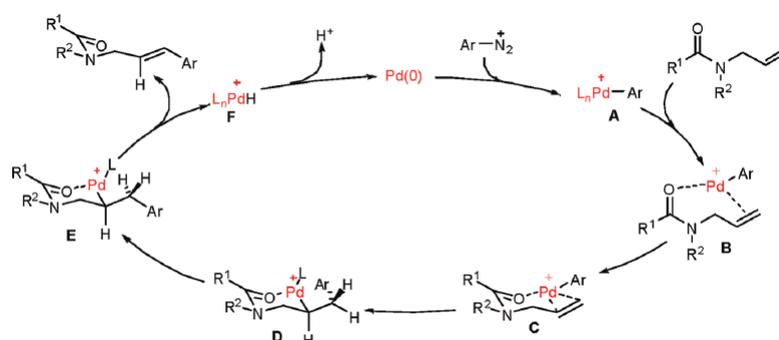


Figura 1.9: Ciclo catalítico proposto para a arilação de amina alílica via reação de Heck-Matsuda [24]

Em 2012 foram divulgados os primeiros resultados experimentais sobre reações de Heck-Matsuda enantiosseletivas pelo grupo de Correia, empregando um ligante simétrico, *N,N*, do tipo bis-oxazolona, com elevados rendimentos e enantiosseletividades [25]. (Figura 1.10).

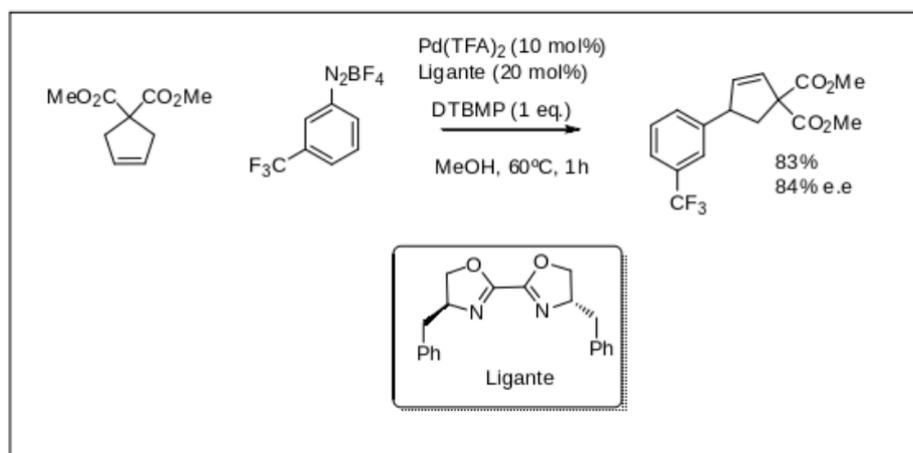


Figura 1.10: Primeiros exemplos da reação de Heck-Matsuda enantiosseletiva reportados por Correia e Colaboradores [25]

Posteriormente, o estudo da versão enantiosseletiva da reação de Heck-Matsuda foi estendido para a arilação de álcoois alílicos acíclicos por Correia. [26]. Uma investigação

semelhante foi publicada por Sigman e colaboradores poucos meses antes [27]. Surpreendentemente, as reações de Heck-Matsuda investigadas não levaram aos álcoois alílicos arilados, mas sim às cetonas β -ariladas, apresentando, tanto bons rendimentos, como alta enantiosseletividades. A formação destes compostos envolve etapas de reinserção migratória e β -eliminação a partir do primeiro complexo σ -alquilpaládio formado. A β -eliminação final leva então à formação da ligação dupla carbono-oxigênio (Figura 1.11).

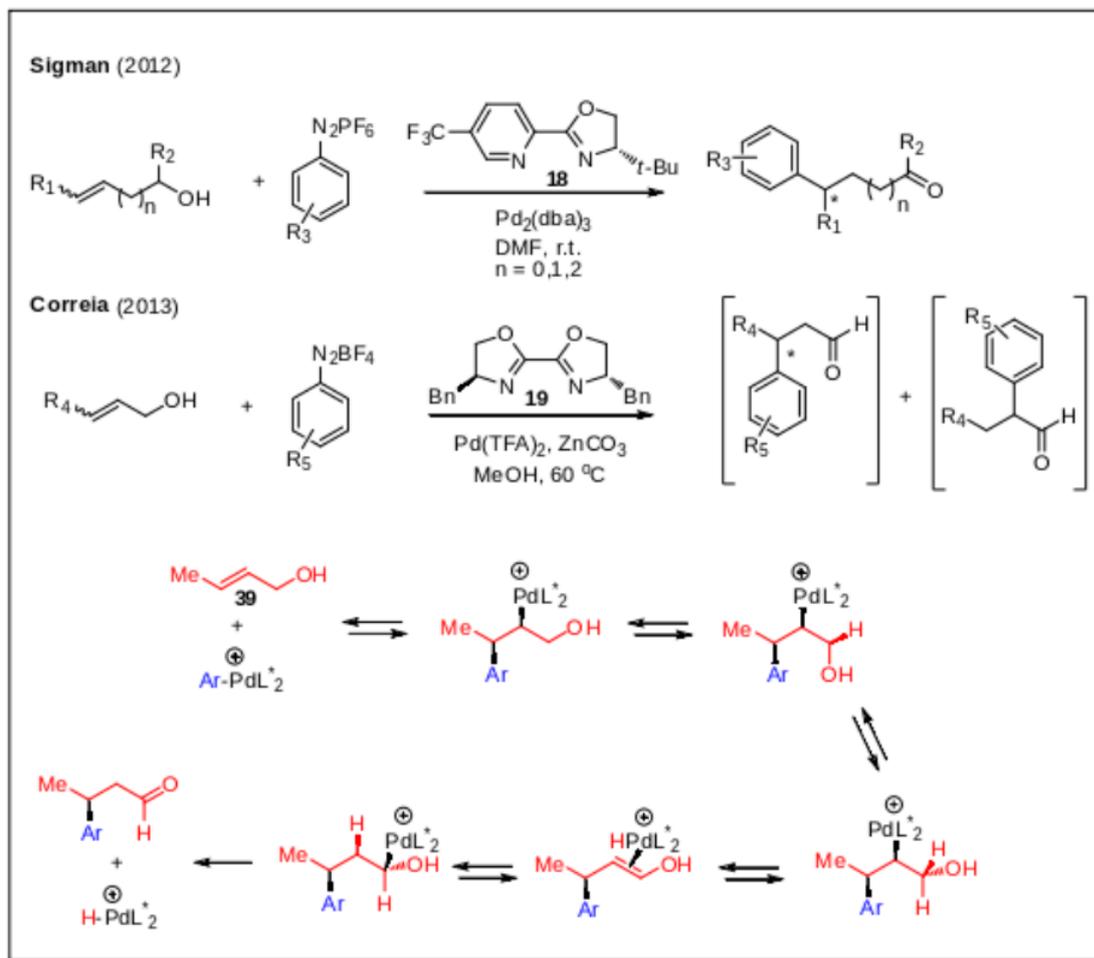


Figura 1.11: Estratégia *redox-relay* da reação de Heck-Matsuda reportada por Sigman e Correia

Essa reação é bastante interessante do ponto de vista sintético porque permite a criação de novos centros estereogênicos em posições remotas por meio da reação de Heck. Essa estratégia foi denominada por Sigman de “redox relay” (*transmissão redox*, em tradução livre). Estudos teóricos sobre este mecanismo foram publicados, de maneira independente, por Wang [28] e Sigman [29] em 2014. Nestes estudos, os ciclos catalíticos envolvidos tanto na formação dos álcoois alílicos e das cetonas ariladas, incluindo o processo *redox-relay* foram investigados utilizando-se métodos baseados na teoria do funcional de densidade (DFT). Em ambos os trabalhos chegou-se a conclusão de que a regioseletividade e a

estereosseletividade da reação deve-se a uma combinação de efeitos estéricos e eletrônicos associados ao ligante piridina-oxazolina (PyOx) e a sequência de etapas do processo *redox relay* ocorre por uma sequência de etapas com barreiras energéticas pequenas [30].

Capítulo 2

Fundamentos Teóricos

2.1 Introdução

Neste trabalho foram realizados estudos computacionais sobre alguns processos catalíticos envolvendo a reação de Heck-Matsuda. Nesse contexto, diversas abordagens podem ser utilizadas para estes sistemas, desde modelos baseados em mecânica clássica (mecânica molecular) até modelos baseados na resolução da equação de Schrödinger (métodos *ab initio*). Para compreender os processos de quebra e formação de ligações químicas das reações envolvidas nesse trabalho é necessária o emprego de metodologias que descrevam corretamente a estrutura eletrônica, deste modo este trabalho focou-se na utilização de métodos *ab initio*. [31, 32]

2.2 Problema de Muitos Corpos

Uma vez que o emprego de métodos *ab initio* se faz necessário, a equação de Schrödinger independente do tempo mostra-se como um importante ponto de partida para o desenvolvimento de modelos computacionais, obtendo-se, da sua resolução, a energia total do sistema.

$$\hat{H}\psi(\mathbf{r}_i; \mathbf{R}_\alpha) = E\psi(\mathbf{r}_i; \mathbf{R}_\alpha) \quad (2.2.1)$$

\hat{H} é o chamado operador hamiltoniano não relativístico. Esse termo contém todas as interações do sistema. Expandindo-se o operador \hat{H} tem-se:

$$\hat{H} = \hat{T}_{el} + \hat{T}_{nuc} + \hat{V}_{el-nuc} + \hat{V}_{nuc-nuc} + \hat{V}_{el-el} \quad (2.2.2)$$

Os dois primeiros termos da equação acima referem-se às energias cinéticas dos elétrons e dos núcleos, respectivamente, e, expressos em unidades atômicas, são dados por:

$$\hat{T}_{el} = \sum_{i=1}^N -12\nabla_{\mathbf{r}_i}^2 \quad (2.2.3)$$

$$\hat{T}_{nuc} = \sum_{i=1}^M \frac{-1}{2M_\alpha} \nabla_{\mathbf{R}_\alpha}^2 \quad (2.2.4)$$

$\nabla_{\mathbf{r}_i}^2$ e $\nabla_{\mathbf{R}_\alpha}^2$ são operadores laplacianos associados aos elétrons e aos núcleos, respectivamente, e correspondem à diferenciação implícita com relação às coordenadas do i -ésimo elétron e do α -ésimo núcleo.

Voltando à expressão 2.2.2, os próximos termos são associados a interações coulômbicas elétron-núcleo, núcleo-núcleo e elétron-elétron, respectivamente e são expressos, em unidades atômicas pelas equações abaixo:

$$\widehat{V}_{el-nuc}(\mathbf{r}_i; \mathbf{R}_\alpha) = \sum_{i=1}^M \sum_{\alpha=1}^N -\frac{Z_\alpha}{|\mathbf{R}_\alpha - \mathbf{r}_i|} \quad (2.2.5)$$

$$\widehat{V}_{nuc-nuc}(\mathbf{R}_\alpha; \mathbf{R}_\beta) = \sum_{\alpha=1}^M \sum_{\beta=1}^N -\frac{Z_\alpha Z_\beta}{|\mathbf{R}_\alpha - \mathbf{R}_\beta|} \quad (2.2.6)$$

$$\widehat{V}_{el-el}(\mathbf{r}_i; \mathbf{r}_j) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^N \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} \quad (2.2.7)$$

2.3 Aproximação de Born-Oppenheimer

Uma das principais aproximações utilizadas na resolução do problema de muitos corpos é a chamada aproximação de Born-Oppenheimer [33]. Essa aproximação considera que a energia cinética dos elétrons é muito maior do que a dos núcleos ($m_p/m_e \sim 1800$), deste modo, a função de onda associada a um determinado sistema pode ser expressa como o produto de uma função de onda eletrônica e função de onda nuclear.

$$\Psi(\mathbf{R}_\alpha; \mathbf{r}_i) = \psi_e(\mathbf{r}_i; \mathbf{R}_\alpha) + \psi_{nuc}(\mathbf{R}_\alpha) \quad (2.3.1)$$

O Hamiltoniano associado à função de onda eletrônica, ψ_e , por sua vez, pode ser reescrito como

$$\widehat{H}_{el} = \widehat{T}_{el} + \widehat{V}_{el-nuc}(\mathbf{r}_i; \mathbf{R}_\alpha) + \widehat{V}_{el-el}(\mathbf{r}_i; \mathbf{r}_j) \quad (2.3.2)$$

A partir da resolução da equação eletrônica de Schrödinger, representada abaixo, obtém-se a solução da parte nuclear considerando os núcleos sob ação do potencial gerado pelos elétrons.

$$\widehat{H}_{el}\psi_{el}(\mathbf{r}_i; \mathbf{R}_\alpha) = E_{el}\psi_{el}(\mathbf{r}_i; \mathbf{R}_\alpha) \quad (2.3.3)$$

Como consequência da aproximação de Born-Oppenheimer, considera-se que o termo

associado à energia cinética dos núcleos é constante e independente com relação aos elétrons. Essa condição é violada em sistemas onde há acoplamento entre níveis vibracionais e eletrônicos.

2.4 Superfícies de Energia Potencial

A partir da aproximação de Born-Oppenheimer pode-se definir a superfície de energia potencial de um sistema em termos de parâmetros relacionados às posições relativas dos átomos como distâncias e ângulos de ligação e ângulos de torção, dentre outros termos.

A investigação computacional de mecanismos de reação consiste em encontrar pontos estacionários associados às superfícies de energia potencial. Pontos de mínimo são associados a espécies químicas fisicamente estáveis (materiais de partida e intermediários), já pontos de sela na superfície de energia potencial estão associados a estados de transição, configurações com máximo de energia potencial na coordenada de reação.

2.5 Método Hartree-Fock

A equação de Schrödinger eletrônica, apesar de aproximada, apresenta solução exata apenas para sistemas contendo um único elétron. O termo de interação elétron-elétron, \widehat{V}_{el-el} , impossibilita a solução analítica para sistemas polieletrônicos.

Um método pioneiro para a resolução da equação de Schrödinger eletrônica foi proposto por Hartree e Fock na década de 1930. A função de onda Hartree-Fock é aproximada por um produto antissimetrizado de spin-orbitais contendo um único elétron, χ_i . A necessidade de antissimetria na função de onda eletrônica decorre da natureza dos elétrons como férmions. Este produto é usualmente representado como um determinante, conhecido como determinante de Slater.

$$\psi_{el}(\mathbf{r}_i; \mathbf{R}_\alpha) = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \chi_i(\mathbf{x}_1) & \chi_j(\mathbf{x}_1) & \dots & \chi_k(\mathbf{x}_1) \\ \chi_i(\mathbf{x}_2) & \chi_j(\mathbf{x}_2) & \dots & \chi_k(\mathbf{x}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_i(\mathbf{x}_n) & \chi_j(\mathbf{x}_n) & \dots & \chi_k(\mathbf{x}_n) \end{vmatrix} \quad (2.5.1)$$

O fator $\frac{1}{\sqrt{N!}}$ é a constante de normalização da função de onda eletrônica dado pela equação 2.5.1. Simplificadamente pode-se reescrever 2.5.1 como

$$\psi_{el}(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_n) = |\chi_i(\mathbf{x}_1)\chi_j(\mathbf{x}_2)\dots\chi_k(\mathbf{x}_n)| = |\chi_i\chi_j\dots\chi_n| \quad (2.5.2)$$

O modelo de Hartree-Fock considera o sistema como um conjunto de elétrons independentes sujeitos a um campo médio gerado pelos N-1 elétrons restantes. Deste modo, é definido para cada i-ésimo spin-orbital do sistema o chamado operador de um elétron, \hat{h}_i . Por fim, a energia eletrônica total do sistema é estimada a partir do somatória dos valores esperados de energia eletrônica dos spin-orbitais de um elétron.

$$\hat{h}_i = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 + \sum_{\alpha=1}^M \frac{Z_\alpha}{|\mathbf{R}_\alpha - \mathbf{r}_i|} \quad (2.5.3)$$

e então,

$$E_{el} = \langle \psi_{el} | \sum_{i=1}^N \hat{h}_i | \psi_{el} \rangle + \frac{1}{2} \langle \psi_{el} | \sum_i^N \sum_j^N \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} | \psi_{el} \rangle \quad (2.5.4)$$

Utilizando a notação 2.5.2, pode-se expressar 2.5.4 como:

$$E_{el} = \sum_{i=1}^N \langle \chi_i | \hat{h}_i | \chi_i \rangle + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (\langle \chi_j | \hat{J}_i | \chi_j \rangle - \langle \chi_j | \hat{K}_i | \chi_j \rangle) \quad (2.5.5)$$

onde

$$\hat{J}_i | \chi_j(\mathbf{x}_2) \rangle = \langle \chi_i(\mathbf{x}_1) | \frac{1}{r_{12}} | \chi_i(\mathbf{x}_1) \rangle \quad (2.5.6)$$

e

$$\hat{K}_i | \chi_j(\mathbf{x}_2) \rangle = \langle \chi_i(\mathbf{x}_1) | \frac{1}{r_{12}} | \chi_j(\mathbf{x}_1) \rangle \quad (2.5.7)$$

os operadores \hat{J} e \hat{K} são conhecidos como operador de Coulomb e de troca, respectivamente. \hat{J} está associado a interação eletrostática entre os elétrons e \hat{K} é um operador não local e sem análogo clássico associado à natureza antissimétrica da função de onda.

A energia E_{el} é obtida utilizando-se o método variacional. A energia do estado fundamental é obtida por meio da minimização de uma função de onda tentativa, $\tilde{\psi}$

$$\left(\frac{\partial E_{el}}{\partial \tilde{\psi}} \right) = 0 \quad (2.5.8)$$

encontrando-se o melhor conjunto de spin-orbitais que minimiza E_{el} , respeitando-se a condição de ortonormalização da função de onda ψ_{el} . O valor da energia eletrônica obtida pelo método variacional deve, necessariamente, ser maior ou igual do que a energia

eletrônica exata.

A partir das definições do operador de um elétron, da integral de Coulomb e da integral de troca, define-se então o operador de Fock, F_i , dado por:

$$\widehat{F}_i = \widehat{h}_i + \sum_{j=1}^{n/2} [2\widehat{J}_j - \widehat{K}_j] \quad (2.5.9)$$

Vale notar que nesta definição o operador de Coulomb é multiplicado por dois, uma vez que considera-se que cada orbital ocupado possui exatamente dois elétrons. Essa formulação do método Hartree-Fock é conhecida como RHF (*Restricted Hartree-Fock*).

O uso de combinações lineares de orbitais atômicos como funções de onda no método Hartree-Fock, como sugerido por Roothan e Hall [34], permitiram o desenvolvimento dos métodos computacionais em química, uma vez que transformou-se as equações integro-diferenciais do método de Hartree-Fock em equações matriciais. A partir de um conjunto de funções de base $\{g_\alpha\}$, que será definido na próxima seção, um orbital molecular $\phi_i(\mathbf{r})$ pode ser expandido como:

$$\phi_i(\mathbf{r}) = \sum_{\alpha}^{M_{base}} C_{i\alpha} g_\alpha(\mathbf{r}) \quad (2.5.10)$$

onde $C_{i\alpha}$ corresponde à contribuição do orbital atômico i para a construção do orbital molecular α

A equação de Hartree-Fock para esta função é dada por:

$$\widehat{F}_i \sum_{\alpha}^{M_{base}} C_{i\alpha} g_\alpha(\mathbf{r}) = \varepsilon_i \sum_{\alpha}^{M_{base}} C_{i\alpha} g_\alpha(\mathbf{r}) \quad (2.5.11)$$

Nessa expressão, g_α são funções centradas nos núcleos..

Em notação matricial, a equação 2.5.11, pode ser reescrita como

$$FC = SC\varepsilon \quad (2.5.12)$$

onde

$$F_{\alpha\beta} = \langle g_\alpha | \widehat{F} | g_\beta \rangle \quad (2.5.13)$$

e

$$S_{\alpha\beta} = \langle g_\alpha | g_\beta \rangle \quad (2.5.14)$$

são respectivamente os elementos da matriz de Fock e de recobrimento. Os coeficientes $C_{i\alpha}$ são dados na matriz C e ε é uma matriz diagonal que contém os valores de energia dos spin orbitais.

Resumidamente, o método de Hartree-Fock-Roothan-Hall consiste em a partir de uma matriz de Fock obtida de coeficientes $C_{i\alpha}$ iniciais fornecidos ou estimados, obtém-se por meio da diagonalização dessa matriz de Fock, um novo conjunto de coeficientes, que por sua vez, geram uma nova matriz de Fock. Esse procedimento iterativo se repete até um determinado limite de convergência.

2.6 Métodos pós-Hartree-Fock

A consideração do hamiltoniano contendo apenas um elétron leva à principal deficiência do método Hartree-Fock, uma vez que a interação instantânea entre os elétrons não é considerada. Essa interação, chamada de energia de correlação eletrônica, E_{corr} , e é definida como a diferença entre a energia eletrônica exata não relativística, E_{exata} e energia eletrônica obtida pelo método Hartree-Fock, E_{HF} (Equação 2.6.1).

$$E_{corr} = E_{exata} - E_{HF} \quad (2.6.1)$$

Nesse sentido, outros métodos computacionais foram desenvolvidos de modo a considerar a correlação eletrônica, incluindo os métodos baseados na Teoria do Funcional de Densidade, que serão abordados nas próximas seções deste capítulo.

Outros métodos computacionais baseados em função de onda também foram desenvolvidos, podendo ser citado, como exemplo, o método de interação de configurações (CI), o método *Coupled-Cluster* (CC), os métodos multiconfiguracionais baseados no campo auto-consistente (MCSCF) e a teoria de perturbação de Möller-Plesset (MP2), dentre outros [31, 32]

2.7 Funções de Base

Uma das principais aproximações nos métodos *ab initio* se refere ao conjunto de funções de base, isto é, o conjunto de funções matemáticas que é utilizado para descrever a função de onda eletrônica. Uma função desconhecida, como por exemplo, um orbital molecular,

pode ser escrita como uma combinação de funções geradas a partir de um conjunto de funções de base. Na extrapolação do limite para o conjunto de base completa (CBS), essa combinação contém infinitos termos e é uma representação exata da função de onda em estudo. Logo é necessário utilizar-se de aproximações para estas funções.

Na química computacional, dois tipos de funções de base são amplamente utilizados em cálculos de estrutura eletrônica: as funções STO (*Slater Type Orbitals*) e GTO (*Gaussian Type Orbitals*). Estas funções, expressas em coordenadas esféricas polares, têm a forma

$$STO : \chi_{\xi,n,l,m} = NY_{l,m}(\theta, \phi)r^{n-1}e^{-\xi r} \quad (2.7.1)$$

e

$$GTO : \chi_{\xi,n,l,m} = NY_{l,m}(\theta, \phi)r^{2n-2-l}e^{-\xi r^2} \quad (2.7.2)$$

onde N é uma constante de normalização, n , l , e m , são os números quânticos atribuídos aos orbitais atômicos hidrogenóides e $Y_{l,m}(\theta, \phi)$ é uma função do tipo harmônico esférico.

Funções do tipo STO, apesar de serem semelhantes à solução exata do átomo de hidrogênio (devido ao termo exponencial), não possuem nós radiais e as integrais envolvendo dois elétrons, utilizando essas funções de base, não possuem solução analítica, aumentando consideravelmente o custo computacional.

Nesse sentido, funções do tipo GTO são computacionalmente mais eficientes do que funções do tipo Slater, apesar de não descreverem tão bem a região próxima ao núcleo e ao decaimento mais rápido da função em comparação com a STO. De modo a minimizar esses problemas, funções do tipo GTO, em geral, são centradas no núcleo.

Costuma-se representar orbitais STO como uma combinação linear de GTOs. Esse procedimento é conhecido como contração do conjunto de funções de base. A base STO-3G, por exemplo, é composta por 3 funções gaussianas (chamadas de primitivas da função contraída).

Outro fator importante, além do tipo de função e da centralização da mesma, se refere ao número de funções a ser utilizado no conjunto de funções de base. Chama-se *base mínima* o menor número necessário de funções na representação de um conjunto de função de base. Para os átomos de hidrogênio e hélio, por exemplo, a base mínima corresponde a uma função do tipo s , já para o segundo período, a base mínima corresponde a duas

funções do tipo s (estas suficientes para lítio e berílio) e um conjunto de funções do tipo p (p_x , p_y e p_z), necessárias para os demais átomos.

Na prática, são utilizadas funções adicionais para além da base mínima de modo a representar de maneira mais realista a distribuição eletrônica em diferentes direções, o que é de fundamental importância, por exemplo, na descrição de ligações químicas.

Duplicando-se o número de funções de base de uma base mínima, um conjunto *dupla-zeta* (DZ) é gerado. Nesse sentido, um conjunto de funções de base do tipo DZ para o hidrogênio possui duas funções do tipo s ($1s$ e $1s'$), por exemplo. Conjuntos maiores podem ser obtidos analogamente, como, por exemplo, *tripla-zeta* (TZ), *quadrupla-zeta* (QZ) e assim por diante.

As conhecidas bases de Pople [35], como 3-21G, 6-31G e 6-31+G(d) são bases atômicas de valência desdobrada (*split valence*). Neste caso, as funções adicionais são incluídas apenas nos orbitais de valência, reduzindo consideravelmente o custo computacional com relação aos conjuntos *n-zeta* correspondentes.

2.8 Potenciais Efetivos de Carço

Um problema inerente aos conjuntos de funções de base apresentados na sessão anterior se refere à descrição de sistemas contendo elementos pesados, como metais de transição. Uma descrição realista destes sistemas necessitaria de conjuntos de funções de base consideravelmente mais extensos quando comparado aos elementos leves, além de levar em consideração efeitos relativísticos, como o acoplamento spin-órbita.

De modo a contornar essa dificuldade, potenciais efetivos de carço (ECP, do inglês, *Effective Core Potential*) foram desenvolvidos como uma alternativa à descrição completa do conjunto de função de base. Nessa estratégia, os elétrons do carço são modelados como uma função, o chamado potencial efetivo de carço (também chamado de pseudopotencial) e os elétrons de valência são tratados explicitamente.

Duas implementações populares de ECPs na literatura, são os pseudopotenciais de Hay e Wadt [36] (conhecidos pelo acrônimo LANL, de *Los Alamos National Laboratory*) e os pseudopotenciais de Stuttgart-Dresden (SDD) desenvolvidos por Dolg e colaboradores [37].

2.9 Teoria do Funcional de Densidade

Uma alternativa aos métodos baseados em função de onda, como o método de Hartree-Fock apresentado anteriormente, veio com o desenvolvimento dos métodos envolvendo a densidade eletrônica, $\rho(\mathbf{r})$, como quantidade fundamental na obtenção de propriedades atômicas e moleculares. Tais métodos são baseados na teoria do funcional de Densidade (*DFT - Density Functional Theory*)

Fundamentalmente, estes métodos partem da definição de densidade eletrônica, $\rho(\mathbf{r})$, como uma função densidade de probabilidade. Sendo, portanto, uma função não negativa e bem-comportada, dependente de apenas três coordenadas espaciais. A função é nula em distâncias grandes e, quando integrada em relação às coordenadas espaciais, fornece o número total de elétrons.

$$\rho(\mathbf{r}) \rightarrow \infty = 0 \quad (2.9.1)$$

$$\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = N \quad (2.9.2)$$

O desenvolvimento da teoria do funcional de densidade teve seu início com os trabalhos de Thomas [38] Fermi [39] na década de 1920. Esse modelo se baseia na descrição do sistema eletrônico como um gás de elétrons não interagentes, submetidos a um potencial externo gerado pelos núcleos e pela densidade eletrônica. Tal modelo não fornece uma descrição adequada de regiões próximas às regiões nucleares e, formalmente ignora os efeitos de troca e correlação. Esse método foi a primeira tentativa em descrever um sistema eletrônico como um problema em apenas 3 coordenadas espaciais.

O ano de 1964 é conhecido como o ano de nascimento da teoria do funcional de densidade moderna devido ao trabalho seminal de Hohenberg e Kohn publicado nesse ano [40]. Neste trabalho foram propostos dois teoremas:

i) Existe uma correspondência única entre a densidade eletrônica do estado fundamental, $\rho(\mathbf{r})$, e o potencial externo gerado pelos núcleos, $V_{ext}(\mathbf{r})$, para qualquer sistema eletrônico.

ii) O funcional $E_i[\rho]$ assume seu valor mínimo no estado fundamental, assim para qualquer densidade que obedeça a equação (2.9.2), $E_i[\rho] \geq E_0$.

Considerando-se a aproximação de Born-Oppenheimer, pode-se inferir então que a

energia eletrônica é um funcional da densidade eletrônica dado por:

$$E[\rho] = T[\rho] + V_{el-el}[\rho] + V_{el-nuc}[\rho] \quad (2.9.3)$$

onde $T[\rho]$ é o funcional da energia cinética, $V_{el-el}[\rho]$ é o funcional da interação intereletrônica e $V_{el-nuc}[\rho]$ é o funcional da interação elétron-núcleo. Os dois primeiros termos da soma são independentes do potencial externo e podem ser resumidos em uma nova variável, o funcional de Hohenberg-Kohn, $F_{HK}[\rho]$

$$E[\rho] = F_{HK}[\rho] + V_{el-nuc}[\rho] = F_{HK}[\rho] + \int \rho(\mathbf{r})V_{el-nuc}d\mathbf{r} \quad (2.9.4)$$

onde

$$F_{HK}[\rho] = T[\rho] + V_{el-el}[\rho] \quad (2.9.5)$$

Em princípio, sabendo-se a forma de $F_{HK}[\rho]$ seria possível obter a solução exata não-relativística para qualquer sistema, de acordo com o primeiro teorema. Na prática, porém, a forma desse funcional é desconhecida. A energia do sistema então deve ser calculada variacionalmente a partir de uma função densidade tentativa, $\tilde{\rho}$, cujo valor é limitado inferiormente pela energia exata, como afirmado no segundo teorema.

$$E_0 \leq E[\tilde{\rho}] = T[\tilde{\rho}] + V_{el-el}[\tilde{\rho}] + V_{el-nuc}[\tilde{\rho}] \quad (2.9.6)$$

2.9.1 Teoria de Kohn-Sham

Em 1965, Kohn e Sham, propuseram a introdução de orbitais na teoria do funcional de densidade, o que foi de fundamental importância na popularização destes métodos na química computacional. [41]

No formalismo de Kohn-Sham, o termo correspondente à energia cinética é dividido em duas partes: uma calculada de maneira exata considerando um sistema de elétrons não-interagentes, representado por um determinante de Slater, T_s , e um termo de correção.

$$T_s = \sum_{i=1}^N \langle \varphi_i | \frac{1}{2} \nabla^2 | \varphi_i \rangle \quad (2.9.7)$$

Onde $|\varphi_i\rangle$ é um spin-orbital monoelétrônico. Os funcionais correspondentes às interações coulômbicas elétron-elétron, $J[\rho]$, e elétron-núcleo, $V_{el-nuc}[\rho]$, são dados por:

$$J[\rho] = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r_i)\rho(r_j)}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} d(r_i)d(r_j) \quad (2.9.8)$$

e

$$V_{el-nuc}[\rho] = - \sum_a^M \int \frac{Z_a \rho(r)}{|R_a - r|} dr \quad (2.9.9)$$

Deste modo, o funcional da energia eletrônica para o sistema real pode ser descrito como:

$$E[\rho(\mathbf{r})] = T_s[\rho] + J[\rho] + V_{el-nuc}[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad (2.9.10)$$

O termo $E_{xc}[\rho]$, chamado de funcional de troca e correlação, contém todos os termos desconhecidos e é definido como:

$$E_{xc}[\rho] \equiv (T[\rho] - T_s[\rho]) + (V_{el-el}[\rho] - J[\rho]) \quad (2.9.11)$$

A primeira diferença na definição de $E_{xc}[\rho]$ representa o termo de correção da energia cinética (entre a energia cinética real e energia cinética aproximada dada por T_s) e a segunda diferença expressa a correção da energia potencial (dada pela diferença entre a energia de repulsão eletrônica real e a interação clássica dada por $J[\rho]$).

Aplicando-se o método variacional à equação (2.9.10), podem-se encontrar spin-orbitais χ_i que minimizam a energia, e, analogamente ao método Hartree-Fock, pode-se definir o operador de Kohn-Sham de um elétron como:

$$\hat{h}_i^{KS} = -\frac{1}{2}\nabla^2 - \sum_a^M \frac{Z_a}{r_{1a}} + \int \frac{\rho(r_2)}{r_{12}} d(r_2) + V_{XC} \quad (2.9.12)$$

Onde V_{XC} é o potencial de troca e correlação.

Se as formas exatas de E_{XC} e V_{XC} fossem conhecidas, o método de Kohn-Shan forneceria a energia eletrônica não-relativística exata do sistema.

Na prática, a energia é obtida de maneira iterativa, de forma análoga ao método Hartree-Fock. Uma função densidade eletrônica é definida, a partir da qual se define um potencial efetivo, que é utilizado para resolver as equações de Kohn-Sham e obter um conjunto de spin-orbitais χ_i , que, por sua vez, fornecem uma nova densidade eletrônica. O processo se repete até a convergência.

Em contraste ao método Hartree-Fock, a correlação eletrônica é introduzida pelo potencial de troca e correlação. Esse funcional não possui uma forma analítica definida e os diferentes métodos DFT diferem-se, fundamentalmente, pela definição desse funcional. Os termos de troca e correlação podem ser analisados separadamente.

$$E_{XC}[\rho] = E_X[\rho] + E_C[\rho] \quad (2.9.13)$$

2.9.2 Funcionais LDA e LSDA

Os primeiros esforços na definição de funcionais de troca e correlação fundamentaram-se na descrição local da densidade eletrônica como um gás de elétrons homogêneo. Na literatura, essa aproximação recebeu o acrônimo LDA (*Local Density Approximation*).

$$E_{XC}^{LDA} = \int f(\rho)d(\mathbf{r}) = E_X^{LDA}[\rho] + E_C^{LDA}[\rho] \quad (2.9.14)$$

O potencial de troca é definido analogamente ao método de Thomas, Fermi e Dirac e o potencial de correlação é obtido numericamente empregando fórmulas de interpolação sobre esse modelo. Os funcionais de Vosko, Wilk e Nusair (VWN) [42] e o de Perdew e Yang (PW) [43] são dois dos funcionais LDA mais utilizados.

$$E_X^{LDA}[\rho] = -\frac{3}{4}\left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \int \rho^{4/3}(\mathbf{r})d(\mathbf{r}) \quad (2.9.15)$$

Pode-se estender a aproximação LDA para sistemas de camada aberta relaxando a condição de que a densidade eletrônica é dada pela soma das densidades de spin α e β . Desse modo chega-se à aproximação LSDA (*Local Spin Density Approximation*).

$$E_X^{LSDA}[\rho] = -2^{1/3}\frac{3}{4}\left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \int [\rho_\alpha^{4/3} + \rho_\beta^{4/3}](\mathbf{r})d(\mathbf{r}) \quad (2.9.16)$$

Estes métodos têm pouca utilidade em Química Computacional, uma vez que, consideram a densidade eletrônica como homogênea e, portanto, falham na descrição dos processos envolvendo a quebra e a formação de ligações químicas.

2.9.3 Métodos GGA e *meta*-GGA

Um outro conjunto de funcionais DFT leva em conta não só a densidade eletrônica, ρ , mas também o seu gradiente, $\nabla\rho$, na construção do funcional de troca e correlação. Esses funcionais são mais realistas do que os funcionais L(S)DA uma vez que não contam com

a homogeneidade da densidade eletrônica. Essa aproximação é conhecida na literatura como aproximação GGA (*Generalized Gradient Approximation*). O funcional de troca e correlação GGA, $E_{XC}^{GGA}[\rho]$, pode então ser definido como:

$$E_{XC}^{GGA}[\rho] = \int f(\rho, \nabla\rho) d(\mathbf{r}) = E_X^{GGA}[\rho] + E_C^{GGA}[\rho] \quad (2.9.17)$$

Onde $E_X^{GGA}[\rho]$ é o funcional de troca e $E_C^{GGA}[\rho]$ é o funcional de correlação

O funcional de troca dos funcionais GGA pode ser expresso, a partir do funcional LDA, como:

$$E_X^{GGA}[\rho] = E_X^{LDA}[\rho] - \sum_{\sigma} \int F(s_{\sigma}) \rho_{\sigma}^{4/3}(\mathbf{r}) d(\mathbf{r}) \quad (2.9.18)$$

onde F é uma função cujo argumento é o gradiente da densidade reduzida para o spin σ

$$s_{\sigma}(\mathbf{r}) = \frac{|\nabla\rho_{\sigma}(\mathbf{r})|}{\rho_{\sigma}^{4/3}(\mathbf{r})} \quad (2.9.19)$$

Um funcional de troca e correlação bastante difundido na comunidade de química computacional é o funcional BLYP, obtido da combinação do funcional de troca de Becke [44], obtido a partir de uma correção do funcional de troca LSDA, e o funcional de correlação de Lee, Yang e Parr [45], que foi parametrizado a partir de dados conhecidos para o átomo de hélio.

Uma terceira classe de funcionais considera, além da densidade eletrônica, ρ e de seu gradiente, $\nabla\rho$, na descrição do funcional de troca e correlação, os termos correspondentes à energia cinética ($\tau(\mathbf{r})$) dos elétrons (dado pelo laplaciano da densidade eletrônica, $\nabla\rho^2$)

$$\tau(\mathbf{r}) = \frac{1}{2} \sum_i^{N(\text{ocupado})} |\nabla\varphi_i^2(\mathbf{r})| \quad (2.9.20)$$

Os chamados funcionais *meta*-GGA são, portanto, funcionais da densidade eletrônica, de seu gradiente e da densidade de energia cinética.

$$E_{XC}^{meta-GGA}[\rho] = \int f(\rho, \nabla\rho, \tau) d(\mathbf{r}) \quad (2.9.21)$$

2.9.4 Funcionais Híbridos e a aproximação adiabática

De acordo com a definição de Kohn-Sham, o funcional de troca e correlação contém a diferença de energia cinética do sistema real e de um modelo de partículas não-interagentes. Essa diferença pode ser expressa na chamada equação da conexão adiabática:

$$E_{XC}[\rho] = \int_0^1 V_{XC}^\lambda[\rho] d\lambda \quad (2.9.22)$$

onde λ é o parâmetro da força de acoplamento entre os sistemas (com valores entre 0 e 1) e $V_{XC}^\lambda[\rho]$ é a contribuição não clássica para a interação elétron-elétron. No limite $\lambda = 0$, o funcional de troca e correlação é idêntico para o sistema não-interagente de Kohn-Sham e, para $\lambda = 1$, o funcional expressa o sistema real.

Uma estratégia utilizada de modo a se obter um funcional de troca e correlação mais acurado envolve a utilização do funcional de troca exato, E_X^{exato} , oriundo do método Hartree-Fock e o uso de aproximações apenas onde o método HF falha, isto é, na obtenção do funcional de correlação, E_C^{KS} . Funcionais obtidos por essa estratégia são conhecidos como *funcionais híbridos*.

$$E_{XC} = E_X^{exato} + E_C^{KS} \quad (2.9.23)$$

Um dos funcionais híbridos mais conhecidos vem da junção do funcional de troca híbrido de Becke [46] de três parâmetros determinados empiricamente (B3) com o funcional de correlação de Lee, Yang e Parr (LYP). [45].

$$E_{XC}^{B3LYP} = aE_X^{exato} + (1 - a)E_X^{LSDA} + b\Delta E_X^{B88} + cE_C^{LYP} + (1 - c)E_C^{VWN} \quad (2.9.24)$$

Onde $a = 0,20$, $b = 0,72$ e $c = 0,80$ são parâmetros ajustados para um conjunto de dados termoquímicos (G1), utilizando-se também do funcional de troca B88, o termo de correlação não-local LYP, e o funcional de correlação local VWN. O funcional B3LYP, [47] desde sua proposição em 1994, tem sido muito utilizado pela comunidade química, em especial no estudo de mecanismo de reações orgânicas [48]. O uso predominante desse funcional tem caído nos últimos anos devido a exposição das deficiências desse funcional, principalmente no que se refere ao tratamento de interações não-covalentes e

na subestimação de barreiras energéticas.

Mais recentemente, os chamados funcionais de Minnesota, desenvolvidos por Truhlar e colaboradores [49] na Universidade de Minnesota (EUA) tem sido bastante utilizados na química computacional. diferentemente do funcional B3LYP, nestes funcionais é possível obter uma descrição razoável de interações não-covalentes devido à parametrização implícita destes funcionais. A família de funcionais M06, que foi utilizada para realizar os estudos mecanísticos deste trabalho, apresenta 4 funcionais, a saber:

- M06L: funcional puro (isto é, sem troca HF). Um funcional rápido e eficiente para estudos termoquímicos e cinéticos em sistemas com metais de transição
- M06: funcional híbrido com 27% de troca HF, utilizado principalmente para estudos termoquímicos de sistemas orgânicos e organometálicos. É o mais versátil da família.
- M06-2X: funcional híbrido com 54% de troca HF. Funcional útil para estudo de sistemas contendo interações não-covalentes envolvendo sistemas orgânicos.
- M06-HF: funcional híbrido com 100% de troca HF. Útil para analisar sistemas envolvendo auto-interação elevada, como complexos de transferência de carga, e no estudo de transições eletrônicas no escopo da Teoria do Funcional de Densidade dependente do Tempo (TD-DFT)

2.10 Cálculo dos Efeitos de Solvatação

Neste trabalho, e em boa parte dos sistemas químicos, as reações investigadas experimentalmente foram executadas em solução. A consideração de moléculas individuais de solvente no meio reacional encareceria muito o custo computacional dos métodos aqui apresentados.

Uma alternativa computacionalmente eficiente para este problema é o tratamento do solvente como um meio contínuo. Nesse sentido, o método de solvatação implícita SCRF [50] (*Self Consistent Reaction Field*), o mais utilizado na literatura, considera o solvente como um meio uniformemente polarizável com constante dielétrica ϵ . O soluto é inserido em uma cavidade no contínuo dielétrico e a sua presença causa uma polarização da distribuição de carga no meio, que por sua vez, polariza a distribuição de carga no soluto, estabilizando eletrostaticamente o meio como um todo.

A energia de solvatação do método SCRF pode ser calculada como a soma de diferentes contribuições energéticas:

$$\Delta G_{solv} = \Delta G_{cav} + \Delta G_{disp} + \Delta G_{rep} + \Delta G_{elec} \quad (2.10.1)$$

ΔG_{cav} está associado ao custo energético da inclusão do soluto na cavidade do meio dielétrico, ΔG_{disp} corresponde às interações dispersivas (atrativas) entre soluto e solvente. Já ΔG_{rep} está associada a repulsão eletrostática entre regiões de contato soluto-solvente e ΔG_{elec} corresponde à estabilização eletrostática do soluto na cavidade.

No escopo do método SCRF, vários modelos de solvatação foram desenvolvidos, sendo o modelo PCM (*Polarizable Continuum Model*) um dos mais populares. Neste modelo, a cavidade do soluto é definida como um conjunto de esferas interligadas centradas nos átomos. Uma evolução atual do modelo PCM, desenvolvida por Cramer e Truhlar [51] é o modelo SMD (*Solvation Model based on Density*) que utiliza, para além do modelo PCM, raios parametrizados para a construção das cavidades e inclui termos não eletrostáticos à energia de solvatação. Este modelo foi utilizado em todos estudos desta tese.

Capítulo 3

Objetivos

O objetivo principal deste trabalho foi, por meio de métodos computacionais baseados na Teoria do Funcional de Densidade, buscar compreender os mecanismos de reação e as seletividades associadas em três metodologias sintéticas desenvolvidas pelo grupo do Prof. Carlos Roque Duarte Correia (IQ-UNICAMP).

Na seção seguinte, para cada metodologia investigada, será apresentada uma breve motivação com os dados experimentais obtidos seguido dos estudos computacionais desenvolvidos para esta tese.

Capítulo 4

Resultados e Discussão

4.1 Arilação enantiosseletiva do ciclopentenol

4.1.1 Motivação

Em 2014, o grupo do professor Carlos Roque Duarte Correia divulgou os primeiros estudos relacionados à dessimetração do ciclopenten-3-ol (**18**), via arilação de Heck- Matsuda [52]. Nesta primeira investigação, foram obtidos dois produtos: 4-aryl-ciclopentenóis, **21**, como produtos majoritários, e 3-aryl-ciclopentanonas, **22** (Figura 4.1). Os alcoóis arílicos foram formados com rendimentos de moderados e bons, mas com elevados excessos enantioméricos. Estes produtos são apontados como mais interessantes do ponto de vista sintético em relação às cetonas, uma vez que possuem dois centros estereogênicos com configuração relativa definida.

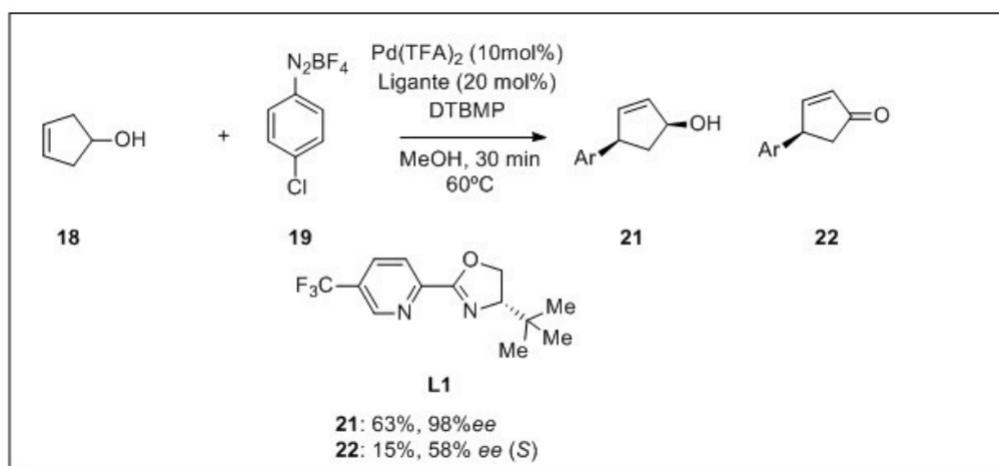


Figura 4.1: Arilação de Heck-Matsuda do ciclopent-3-ol

O ligante quiral **L1**, uma piridino-oxazolina foi o que apresentou melhores resultados na reação de Heck-Matsuda investigada, fornecendo o melhor excesso enantiomérico (82 % ee) do álcool, este mesmo ligante foi utilizado por Sigman em suas primeiras investigações sobre a transmissão redox em reações de Heck-Matsuda enantiosseletivas.

A racionalização desta alta enantiosseletividade, formulada inicialmente por Correia e colaboradores na publicação de 2014 [52], supõe que a orientação da hidroxila em relação ao centro metálico determina a regioseletividade da inserção migratória e o grupo volumoso da porção oxazolinica do ligante contralaria a enantiosseletividade.

Com a hidroxila em uma posição próxima ao centro metálico, como no intermediário **C** e no estado de transição **D** da Figura 4.2 a formação do álcool **19a** se daria pelo ciclo catalítico abaixo.

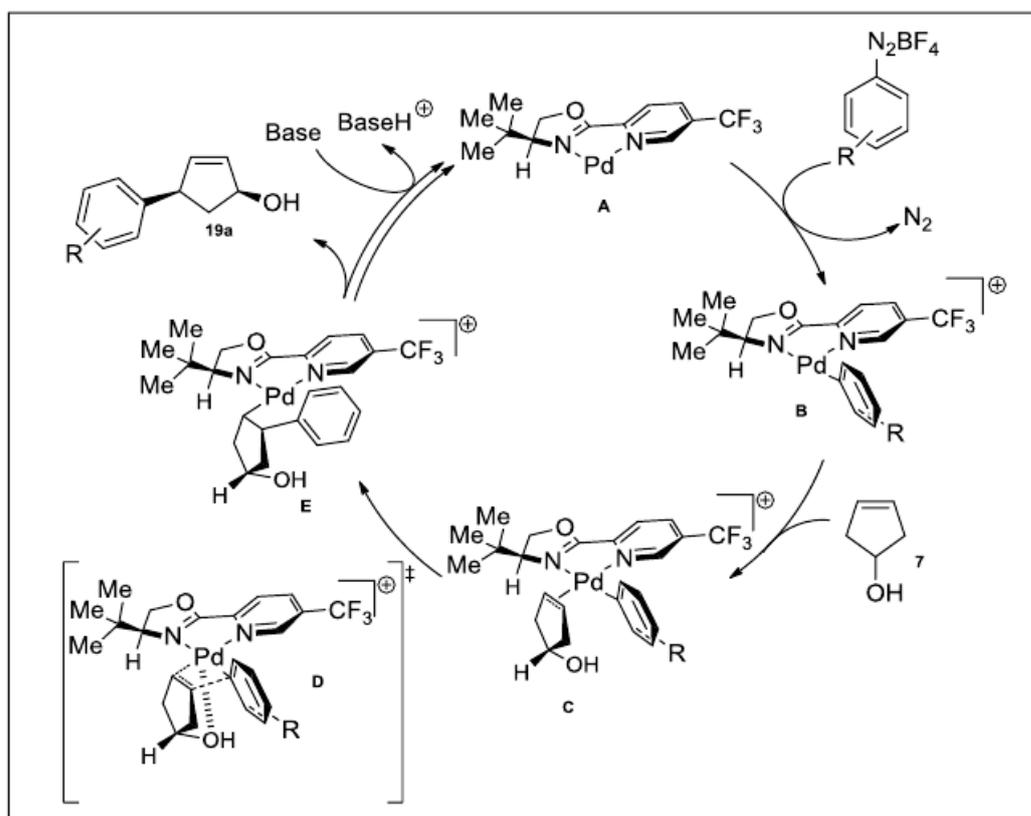


Figura 4.2: Ciclo catalítico proposto para a formação do *cis*-4-arilciclopentanol

Nessa proposta, ocorre a adição oxidativa do sal de diazônio ao complexo de Pd(0) **A**, formando **B**, um complexo cationico que participa da inserção migratória do ciclopent-3-ol. Após a formação de um complexo π , **3** entre o complexo de paládio e o substrato, supõe-se que a inserção migratória ocorra por meio do estado de transição **D**, de modo que a hidroxila do substrato esteja fracamente ligada ao paládio. Após β -eliminação de hidreto e eliminação redutiva, obtém-se o álcool **19a** e regenera-se **A**.

Por outro lado, com a hidroxila distante do centro metálico tem-se a formação da cetona arilada **18b** por meio de um processo *redox-relay* como mostrado no ciclo catalítico proposta na Figura 4.3.

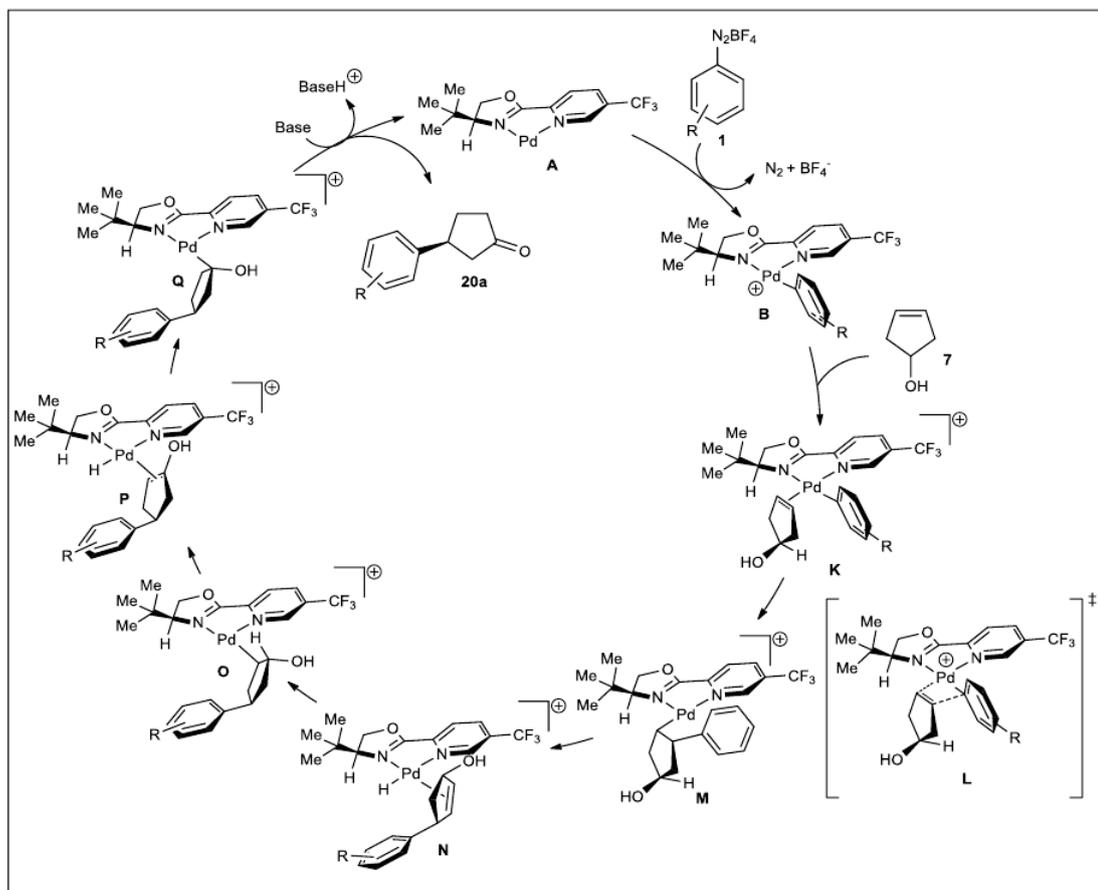


Figura 4.3: Ciclo catalítico proposto para a formação do ciclopent-3-ona

Nessa proposta, após a adição oxidativa em **A** e a formação do intermediário **K**, a inserção migratória do substato ocorre por meio do estado de transição **L**, que apresenta a hidroxila distante do centro metálico. Após a formação de **M**, ocorre uma reinserção do paládio ao substrato, levando a **N**, seguido novamente de uma etapa de inserção e desinserção, levando finalmente ao intermediário enólico **Q**, que leva ao álcool **20a**.

Estudos posteriores ao da dessimetração do ciclopenten-3-ol [56] mostraram que a utilização de solventes menos polares levaram a um aumento significativo da enantiosseletividade da reação. A condição ótima obtida por Correia e colaboradores foi o uso da mistura binária tolueno:metanol na proporção 98:2, levando aos melhores excessos enantioméricos.

De modo a compreender a enantiosseletividade desta reação de Heck- Matsuda, a preferência pela formação do álcool em detrimento à formação da cetona e a influência do(s) solvente(s) na enantiosseleção foi realizada uma investigação sobre os estados de transição envolvidos na etapa de inserção migratória. Os resultados serão apresentados nas próximas seções.

4.1.2 Procedimentos computacionais

Todos os cálculos de estrutura eletrônica foram baseados na teoria do funcional de densidade (DFT); Os estados de transição foram completamente otimizados em fase gasosa com o funcional M06L [49], adequado para a descrições termoquímicas, cinéticas e de interações não covalentes em sistemas contendo metais de transição. A base 6-31G(d) foi adotada para os átomos leves e o pseudopotencial relativístico SDD [37] para o paládio. Cálculos de frequência foram realizados em todas as estruturas otimizadas de modo a verificar a presença de um único valor imaginário de frequência, característico do estado de transição. Coordenadas Íntrínsecas de reação foram obtidos para todos os estados de transição de modo a novamente confirmar a natureza destas estruturas. Cálculos pontuais em ambos os solventes (metanol e tolueno foram realizados empregando o método SMD [51]. As energias aqui discutidas são energias de Gibbs corrigidas a 298 K e 1 atm. Energias relativas são expressas em kcal.mol⁻¹. Todos os cálculos foram realizados no pacote Gaussian 09 versão D.01

4.1.3 Resultados

Foram encontrados todos os oito possíveis estados de transição que levam tanto à cetona como ao álcool. Essas estruturas tem origem em três fatores, a saber:

- a orientação do ligante PyOx com relação ao grupo arila e ao ciclopent-3-enol
- a orientação endo ou exo do substrato frente ao centro metálico
- a face pró-quiral (*Re* ou *Si*) da olefina em que ocorrerá a inserção migratória.

Neste estudo, considerou-se que o princípio de Curtin-Hammett [53] poderia ser aplicado ao sistema, isto é: os intermediários que precedem a etapa de inserção migratória estão em um equilíbrio rápido, de modo que a interconversão entre estes possuem barreiras pequenas. Deste modo, infere-se que a seletividade da reação é guiada pela diferença de energia entre os estados de transição que competem entre si.

As energias dos estados de transição em metanol (M) e tolueno (T) estão esquematizadas na Figura 4.4

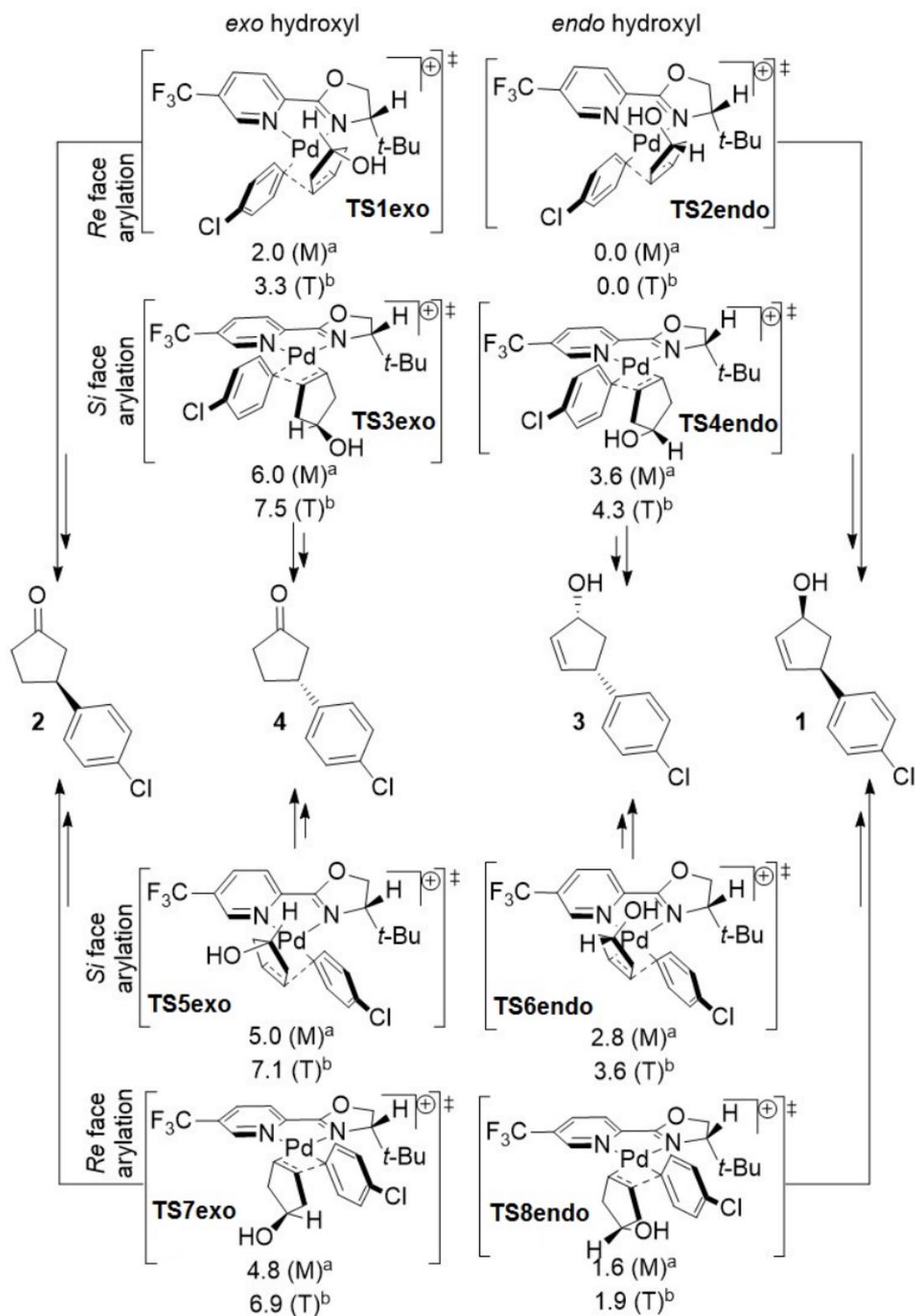
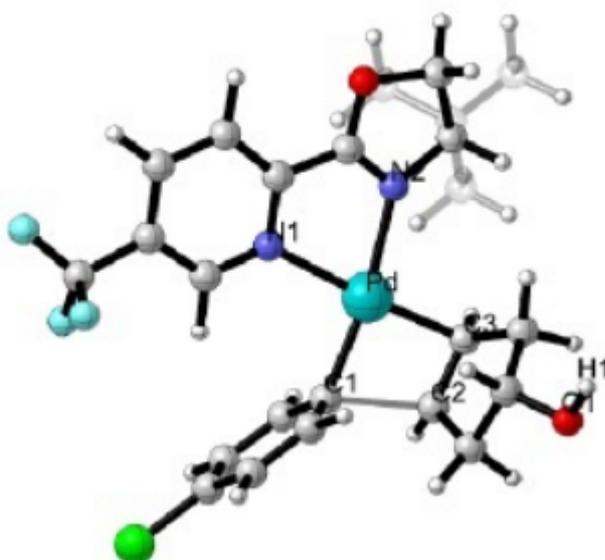


Figura 4.4: Estados de transição e energias associadas à arilação do ciclopent-3-enol em tolueno (T) e metanol (M). Energias relativas ao *TS2*, identificado como de menor energia, em kcal.mol.⁻¹. Distâncias em Å. Retirado da referência [56]

Os estados de transição **TS1exo** e **TS2endo** são os de menor energia dentre as oito estruturas encontradas e se diferenciam unicamente pela orientação do grupo hidroxila do ciclopent-3-enol. Confirmando a racionalização inicialmente proposta pelo grupo de Correia [52], o grupo hidroxila exerce um papel fundamental na seletividade da formação do álcool arilado em detrimento à cetona. A interação do tipo íon-dipolo entre a hidroxila do substrato e o centro metálico favorece **TS2endo** em 2-3 kcal.mol⁻¹ em relação a **TS1exo**. É interessante observar que a diferença energética calculada entre os estados de transição aumenta substancialmente quando utilizou-se tolueno como o meio contínuo dielétrico. Isso é justificado pela maior disponibilidade do grupo hidroxila, que, quando em metanol, está menos disponível eletronicamente para o centro metálico, devido às ligações de hidrogênio com o solvente. Na figura 4.5 estão representadas as estruturas otimizadas de **TS1exo** e **TS2endo**. A natureza da interação do tipo íon-dipolo foi corroborada com a estimativa das cargas pontuais no paládio e no oxigênio da hidroxila usando-se os métodos de Mulliken, NBO (*Natural Bond Orbital*) [54] e APT (*Atomic Polar Tensor*) [55]. Em todos os casos foi observado um valor negativo para a carga no átomo de oxigênio e um valor positivo para a carga no átomo de paládio, o que indica que esta interação eletrostática é atrativa e contribui para a estabilização relativa deste estado de transição frente a **TS1exo**.

TS1exo

N1-Pd = 2.239
 N2-Pd = 2.183
 C1-Pd = 2.070
 C3-Pd = 2.074
 C1-C2 = 2.092
 O1-H1 = 0.966

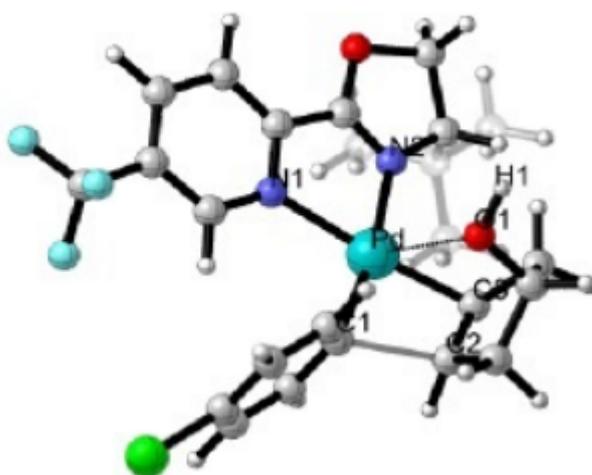


O1 = -0.703
 (-0.747)
 [-0.973]

Pd = +0.506
 (+0.407)
 [+0.666]

TS2endo

N1-Pd = 2.232
 N2-Pd = 2.189
 C1-Pd = 2.074
 C3-Pd = 2.074
 O1-Pd = 2.974
 C1-C2 = 2.090
 O1-H1 = 0.968



O1 = -0.674
 (-0.758)
 [-0.906]

Pd = +0.532
 (+0.410)
 [+0.699]

Figura 4.5: Estruturas otimizadas de **TS1exo** e **TS2endo**. Distâncias em Å. Cargas de Mulliken, NBO (entre parenteses e APT (entre colchetes. Retirado da referencia [56]

Nos trabalhos iniciais de Sigman [29] e Wang [28], foi observado que, nas estruturas de menor energia, o ligante PyOX se orienta de modo que a porção piridínica do mesmo fique *cis* ao grupo arila. Essa orientação proporciona a existência de uma interação não covalente do tipo C-H π entre uma das ligações C-H da porção piridínica com o anel aromático do arilante. Este padrão, conforme esperado, também se confirmou nesse estudo, uma vez que **TS1exo** e **TS2endo** apresentam essa configuração.

A preferência pela adição à face *Re* deve-se ao fato de que essa face é a menos impedida, fazendo-se que os substratos se afastem do grupo *tert*-butila do ligante. De fato, os estados de transição correspondentes a inserção migratória na face *Si* (em especial, **TS3exo** e **TS5exo**) são os estados de transição menos acessíveis energeticamente.

Também é interessante observar que as diferenças energéticas em tolueno (T) são significativamente maiores que em metanol (M), uma vez que em metanol a hidroxila do substrato está menos disponível para interagir com o centro metálico devido às ligações de hidrogênio entre os grupos hidroxila do substrato e do solvente. Já em tolueno, a interação entre hidroxila e paládio parece ser mais intensa, o que justifica a maior seletividade quando considera-se esse solvente como o contínuo dielétrico. Experimentalmente, a melhor enantiosseletividade foi observada quando se empregou uma mistura 98:2 (tolueno:metanol). Acredita-se que a quantidade traço de metanol ajude a solubilizar o substrato e, conseqüentemente, melhorar a seletividade da reação.

Os resultados desta parte do trabalho foram publicados no periódico *Journal of Organic Chemistry* [56]

4.2 Arilação enantiosseletiva do 4-hidróxi-metilciclopenteno

4.2.1 Motivação

Dando continuidade às investigações sobre reações de Heck-Matsuda enantiosseletivas e de modo a ampliar o escopo dessa reação, investigou-se a dessimetrização do 4-hidróxi-metilciclopenteno, esse substrato se diferencia daquele estudado na anterior pela presença de um grupo metileno adicional entre o anel ciclopenteno e o grupo hidroxila. Empregando-se o ligante simétrico **L2**, do tipo pirimidino-bisoxazolina e otimizando as condições experimentais, foi possível realizar a dessimetrização deste substrato com até 96 % de excesso enantiomérico empregando-se o sal de diazônio acetilado **24**. Essa reação foi utilizada como modelo para investigar a seletividade da reação (Figura 4.6). Estudos iniciais foram também realizados com o sal de diazônio **19**, que não foi explorado experimentalmente, apesar disso, o análogo bromado apresentou resultados similares ao de **24**.

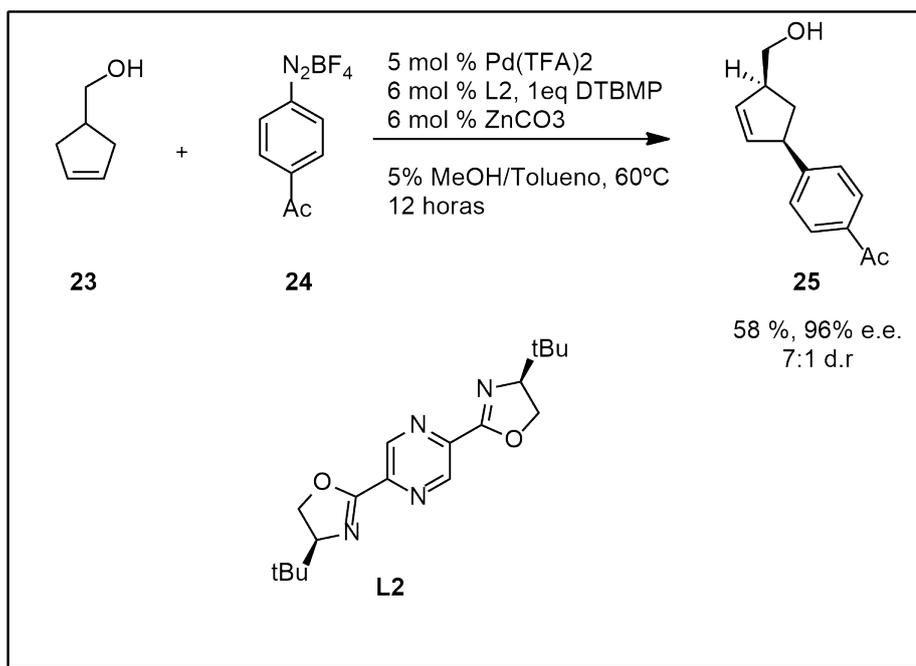


Figura 4.6: Arilação de Heck-Matsuda do 4-hidróxi-metilciclopenteno

4.2.2 Procedimentos Computacionais

Todos os cálculos de estrutura eletrônica foram baseados na teoria do funcional de densidade (DFT); Os estados de transição foram completamente otimizados em fase gasosa com o funcional M06 e M06L [49], adequado para a descrições termoquímicas, cinéticas e de interações não covalentes em sistemas contendo metais de transição. A base 6-31+G(d,p) foi adotada para os átomos leves e o pseudopotencial relativístico SDD [37] para o paládio. Cálculos de frequência foram realizados em todas as estruturas otimizadas de modo a verificar a presença de um único valor imaginário de frequência, característico do estado de transição. Coordenadas Intrínsecas de reação foram obtidos para todos os estados de transição de modo a novamente confirmar a natureza destas estruturas. Cálculos pontuais em tolueno foram realizados empregando o método SMD [51] e as bases de Ahlrich de valência desdobrada (def2-SVP) e quadrupla-zeta (def2-QZVP) para todos os átomos. As energias aqui discutidas são energias de Gibbs corrigidas a 298 K e 1 atm. Energias relativas são expressas em kcal.mol⁻¹. Todos os cálculos foram realizados no pacote Gaussian 09 versão D.01

4.2.3 Resultados

Em um primeiro momento dessa investigação e de maneira análoga ao discutido na seção anterior, foram encontrados oito estados de transição associados a dessimetrização de **23** com o sal de diazônio **19**. Estes resultados são apresentados na figura 4.10

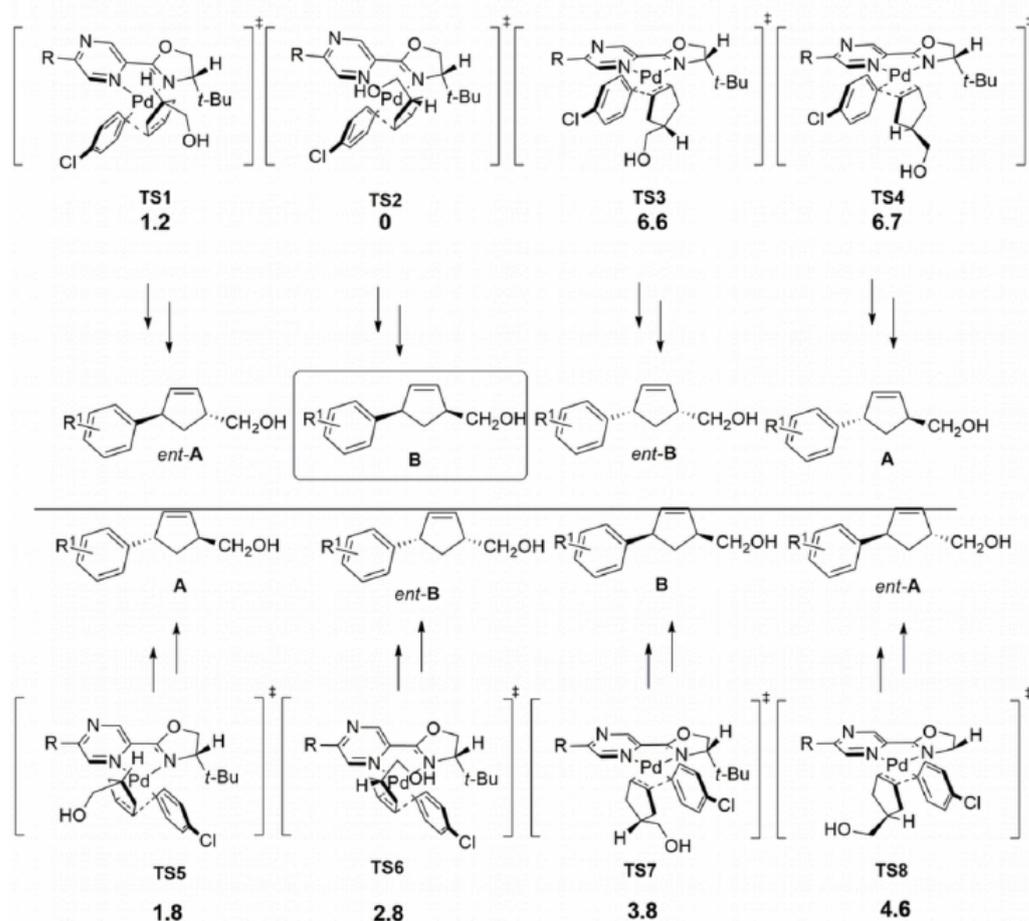


Figura 4.7: Estados de transição e energias associadas à arilação do 4-hidróxi-ciclopenteno. Energias relativas ao **TS2** empregando a metodologia SMD-M06L-def2SVP//M06L-631G(d), SDD(Pd)

Como observado na seção anterior o estado de transição contendo a hidroxila orientada ao centro metálico, com a porção piridínica do ligante *cis* ao grupo arila e direcionada à face pró-quiral menos impedida da dupla ligação é o que apresenta menor energia.

De modo a obter resultados mais precisos, descrevendo mais adequadamente as interações não-covalentes deste sistema, seguiu-se as próximas etapas deste estudo utilizando o funcional híbrido M06 com o conjunto de funções de base 6-31+G(d).

Uma complicação adicional deste sistema surge das diferentes conformações que o substrato **23** pode adotar na sua forma livre e nos estados de transição associados à

etapa de inserção migratória. Deste modo, foi realizado uma comparação entre as duas conformações mais estáveis desse ciclopenteno (Figura 4.8).

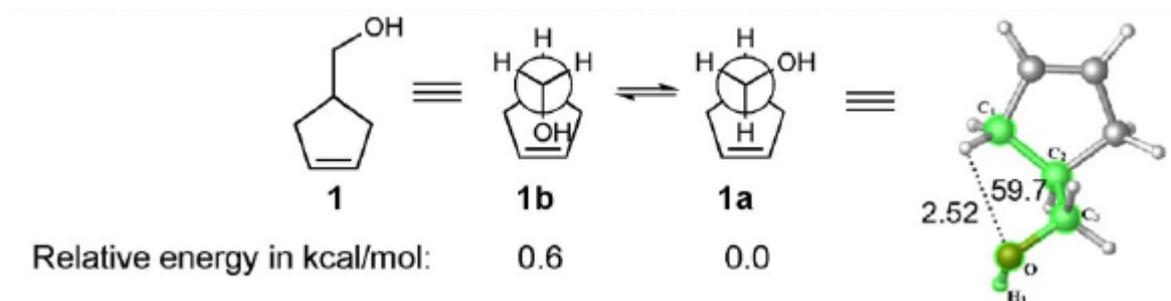


Figura 4.8: Conformações do 4-hidróxi-metilciclopenteno. Distâncias em Å e energias em kcal.mol⁻¹. Retirado da referência [57]

O confômero com a hidroxila próxima à dupla ligação, (**1b**) é desestabilizado em cerca de 0.6 kcal.mol⁻¹ com relação ao confômero de menor energia devido à uma interação repulsiva entre estes grupos do tipo *gauche*-butano como evidenciado na figura 4.8.

Na inserção migratória, porém, observa-se que dentre os confôrmeros do estado de transição associados a **TS2**, esse custo energético é compensado devido à interação íon-dipolo entre o centro metálico e a hidroxila, como discutido na seção anterior. Adicionalmente observa-se também uma ligação de hidrogênio não clássica entre uma ligação C-H da piridina do ligante com a hidroxila, com uma distância de aproximadamente 3 Å (Figura 4.9).

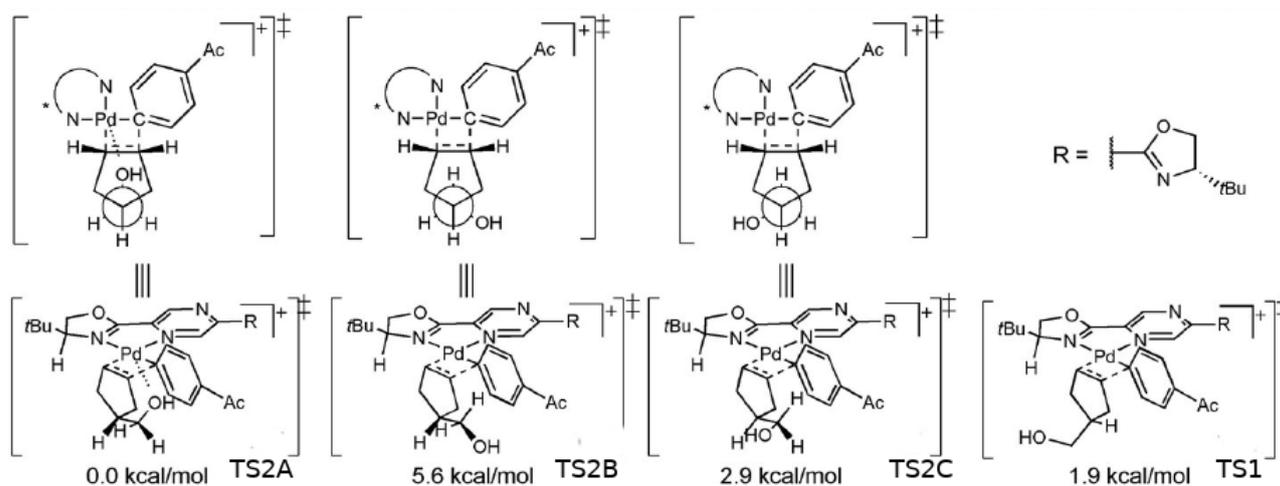


Figura 4.9: Energias relativas calculadas para os estados de transição dos confôrmeros de **23**

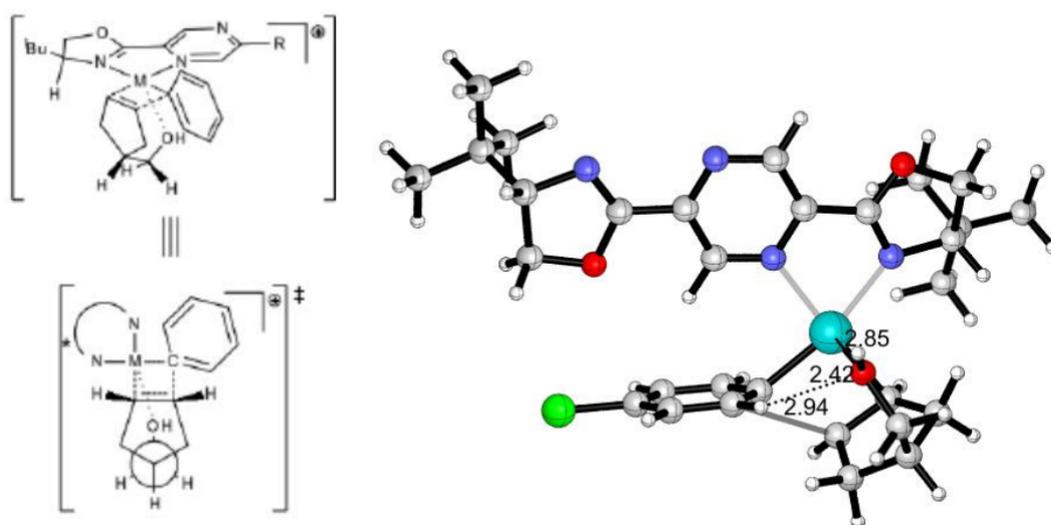


Figura 4.10: Estado de transição associado a **TS2A** evidenciando as interações não-covalentes nessa estrutura. Distâncias em Å

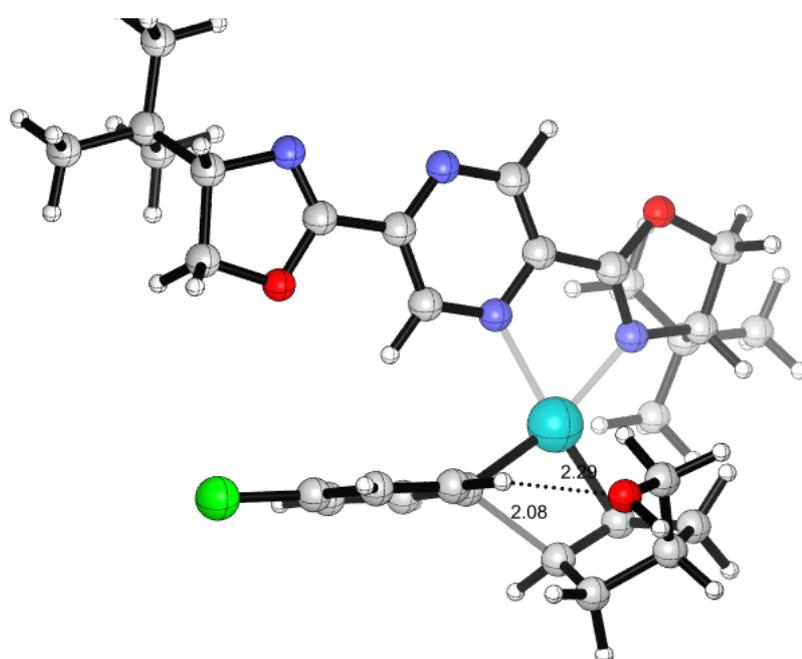


Figura 4.11: Estado de transição associado a **TS2B**. Distâncias em Å

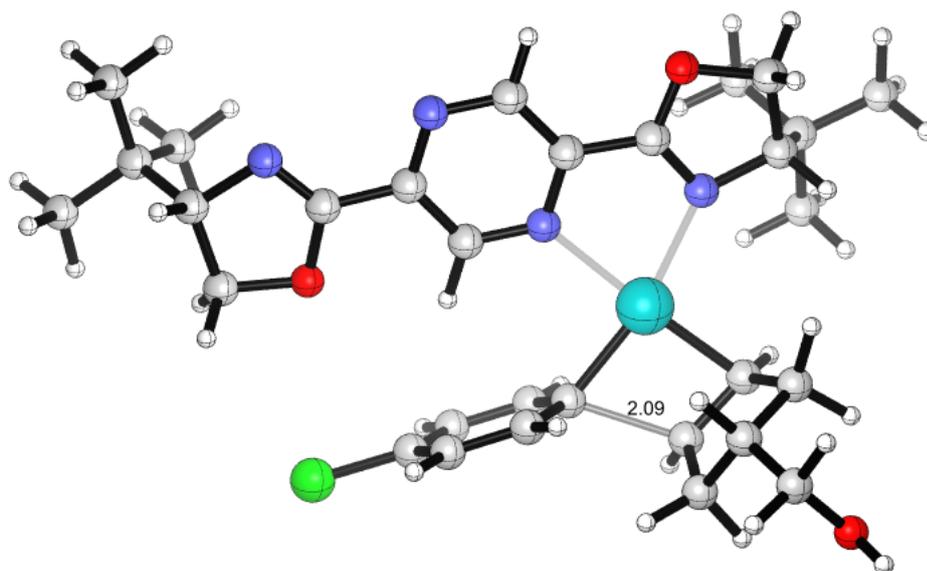


Figura 4.12: Estado de transição associado a **TS2C**. Distâncias em Å

Os resultados desta parte do trabalho foram publicados no periódico *Chemistry- A European Journal* [57]

4.3 Ciclização de *O*-aryl-alil-éteres via reação de Heck-Matsuda Intramolecular

4.3.1 Motivação

Em 2010, o grupo do professor Carlos Roque Duarte Correia divulgou os primeiros exemplos da reação de Heck-Matsuda intramolecular empregando *O*-diazofenil alil éteres como substratos, levando à formação de compostos benzo-heterocíclicos (benzofuranos e benzopiranos) em rendimentos de bons a moderados [58] em reações sem ligante. A regioselectividade destas reações se mostrou dependente do tipo de substrato utilizado. Para o substrato modelo, **26** na qual a dupla ligação é terminal, foi observado exclusivamente a formação do benzofurano **27**, ao passo que para o substrato **28**, onde a dupla ligação é conjugado a um grupo carbometóxi, observou-se majoritariamente a formação do benzopirano **29** (4.13). Os produtos e também foram formados em outras condições reacionais como produtos minoritários. O ciclo catalítico proposto para a formação de **27** é mostrada no esquema 4.15.

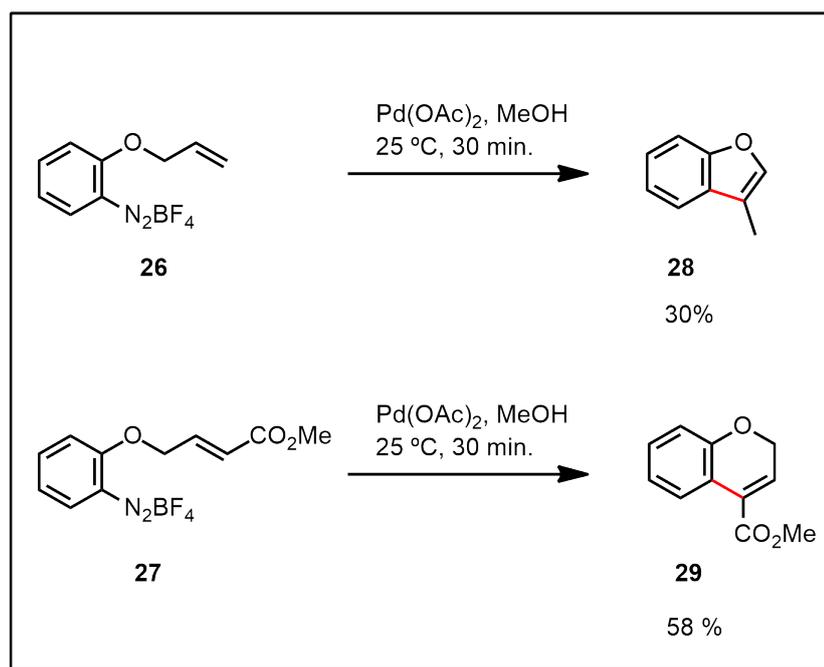


Figura 4.13: Reações de Heck-Matsuda intramoleculares investigadas

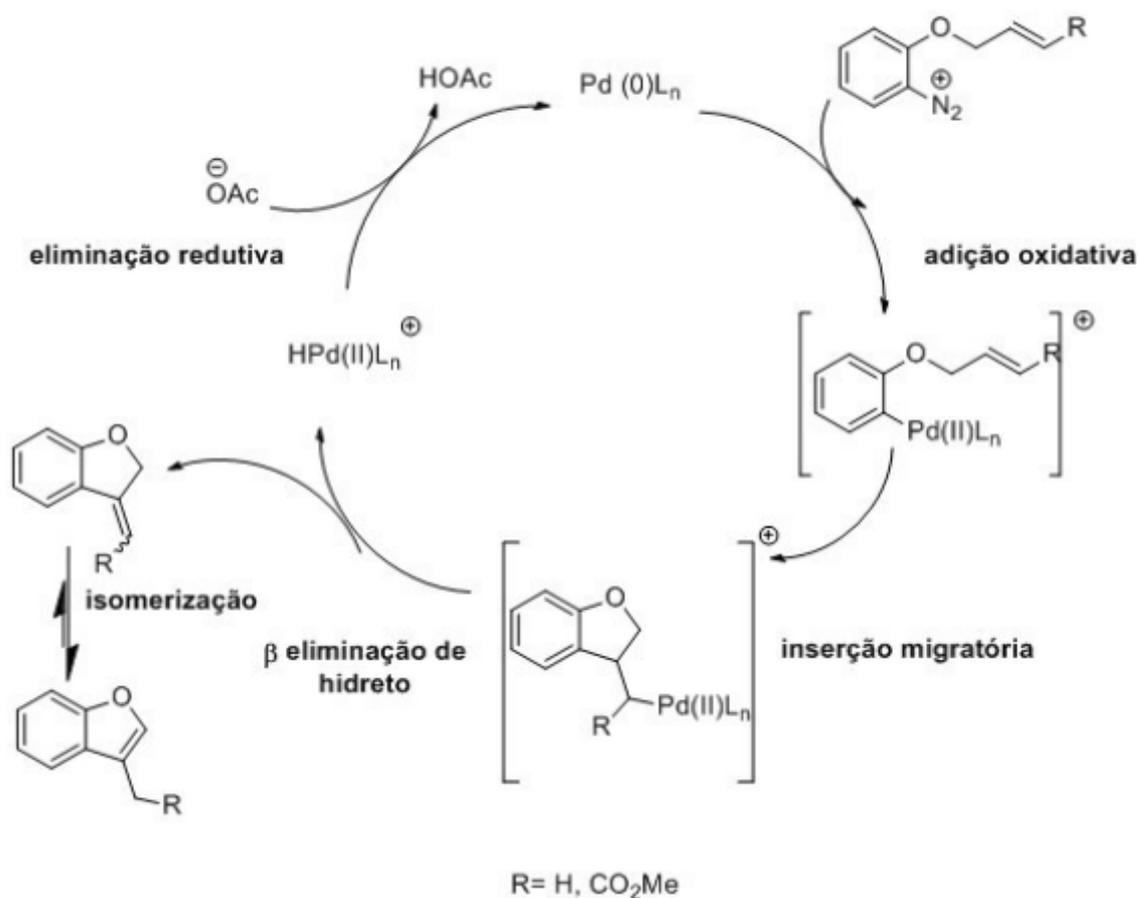


Figura 4.14: Ciclo catalítico proposto para formação de benzofuranos via reação de Heck-Matsuda intramolecular de *O*-aryl-alil-éteres

De modo a compreender a origem da regioseletividade destas reações, foi proposto um estudo computacional sobre o ciclo catalítico proposto por Correia e colaboradores [58] para ambos os substratos, com ênfase na etapa de inserção migratória, que é a etapa que determina a formação do anel do tipo benzofurano ou benzopirano. Além disso, para a etapa de inserção migratória, investigamos a influência de dois possíveis ligantes espectadores nessa reação que ocorre sem a presença de um ligante adicional. Os possíveis ligantes espectadores são acetato (como um ligante bidentado) e metanol nos perfis de reação nessa etapa. É importante observar que a utilização de acetato como ligante espectador implica em um sistema neutro, ao passo que ao se utilizar metanol, o sistema é catiônico.

4.3.2 Procedimentos computacionais

Todos os cálculos de estrutura eletrônica foram baseados na teoria do funcional de densidade (DFT); Os estados de transição foram completamente otimizados em fase gasosa com o funcional M06 [49], adequado para a descrições termoquímicas, cinéticas e de interações não covalentes em sistemas contendo metais de transição. A base 6-31+G(d,p) foi adotada para os átomos leves e o pseudopotencial relativístico SDD [37] para o paládio. Cálculos de frequência foram realizados em todas as estruturas otimizadas de modo a verificar a presença de um único valor imaginário de frequência, característico do estado de transição. Coordenadas Intrínsecas de reação foram obtidos para todos os estados de transição de modo a novamente confirmar a natureza destas estruturas. Cálculos pontuais em ambos os solventes (metanol e tolueno foram realizados empregando o método SMD [51]. As energias aqui discutidas são energias de Gibbs corrigidas a 298 K e 1 atm. Energias relativas são expressas em kcal.mol⁻¹. Todos os cálculos foram realizados no pacote Gaussian 09 versão D.01.

4.3.3 Resultados

A reação de Heck-Matsuda intramolecuar do substrato **26** se mostrou totalmente regioseletiva ao produto benzofurano **27**. Após a etapa de adição oxidativa, onde ocorre a formação do intermediário aril-paládio **29a** ou **29b**, a inserção migratória pode ocorrer tanto na posição α da olefina, levando ao benzofurano, ou na posição β levando ao produto benzopirano.

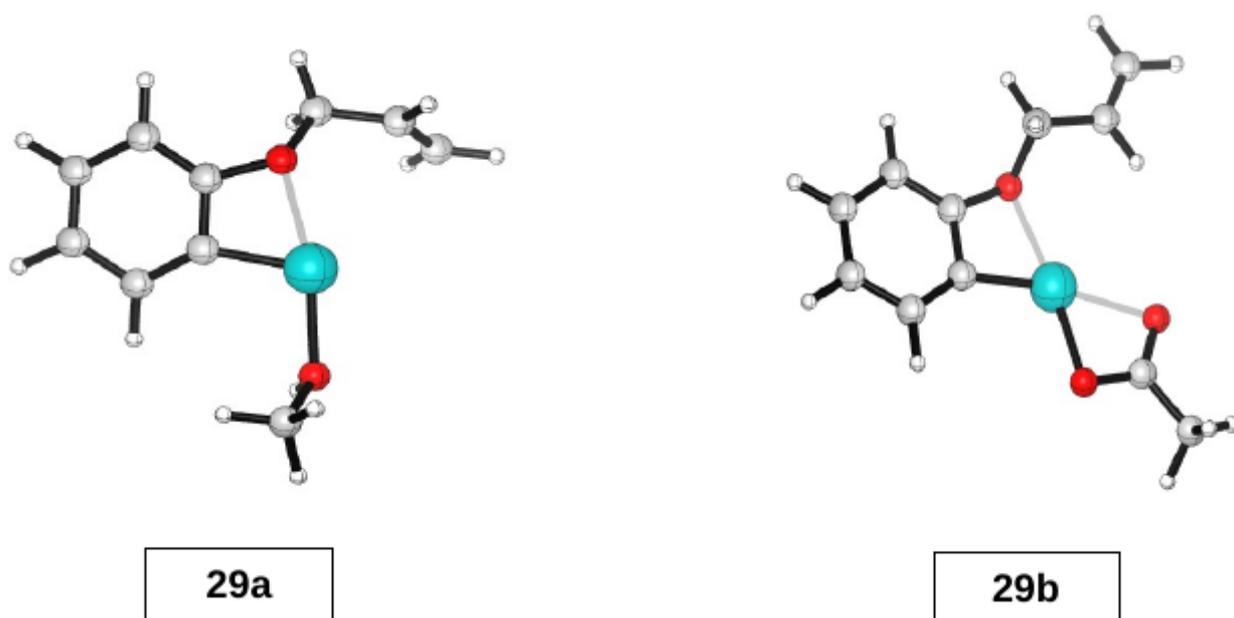


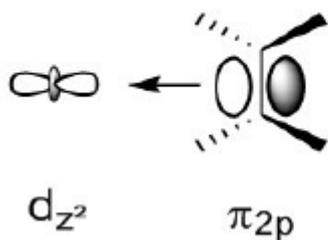
Figura 4.15: Estruturas dos intermediários **29a** e **29b** que precedem a etapa de inserção migratória

Nos intermediários aril-paládio **29a** e **29b**, o paládio encontra-se coordenado ao oxigênio do substrato, se apresentando como um composto do tipo oxa-paladaciclo. Intermediários similares, do tipo aza-paladaciclo foram descritos por Solé e Fernandez no estudo de ciclizações de orto -anilinoacetona e compostos análogos catalisadas por complexos de paládio [59].

A coordenação do paládio à dupla ligação leva à formação de dois intermediários que se diferem fundamentalmente no modo de coordenação do paládio à dupla ligação. No intermediário **30** que leva ao produto benzofurano, a ligação paládio-arila se encontra paralela à dupla ligação, já no intermediário **31**, que leva ao produto benzopirano, estas ligações estão perpendiculares entre si. A maior estabilidade de **31** em relação a **30** pode ser racionalizada pelo modelo de Dewar-Chatt-Duncanson [60] (Figura 4.16) que explica

como se dá a interação metal-olefina. Nesse modelo é proposto que a ligação metal-olefina provém de duas interações orbitais que ocorrem em sinergia: a doação do orbital π ligante da olefina para um orbital d vazio do metal e a doação de um orbital d preenchido do metal para o orbital π^* da olefina.

doação olefina-metal



doação metal - olefina

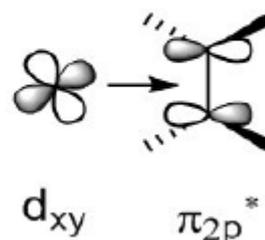


Figura 4.16: Modelo de Dewar-Chatt Duncanson

No mecanismo neutro, **31** é mais estável que **30**, por cerca de 5 kcal.mol^{-1} , já para o mecanismo catiônico, a diferença sobe para cerca de 8 kcal.mol^{-1} . Este aumento para a diferença energética entre os intermediários catiônicos deve-se a maior deficiência eletrônica destes intermediários em comparação com os intermediários neutros (Figura 4.17).

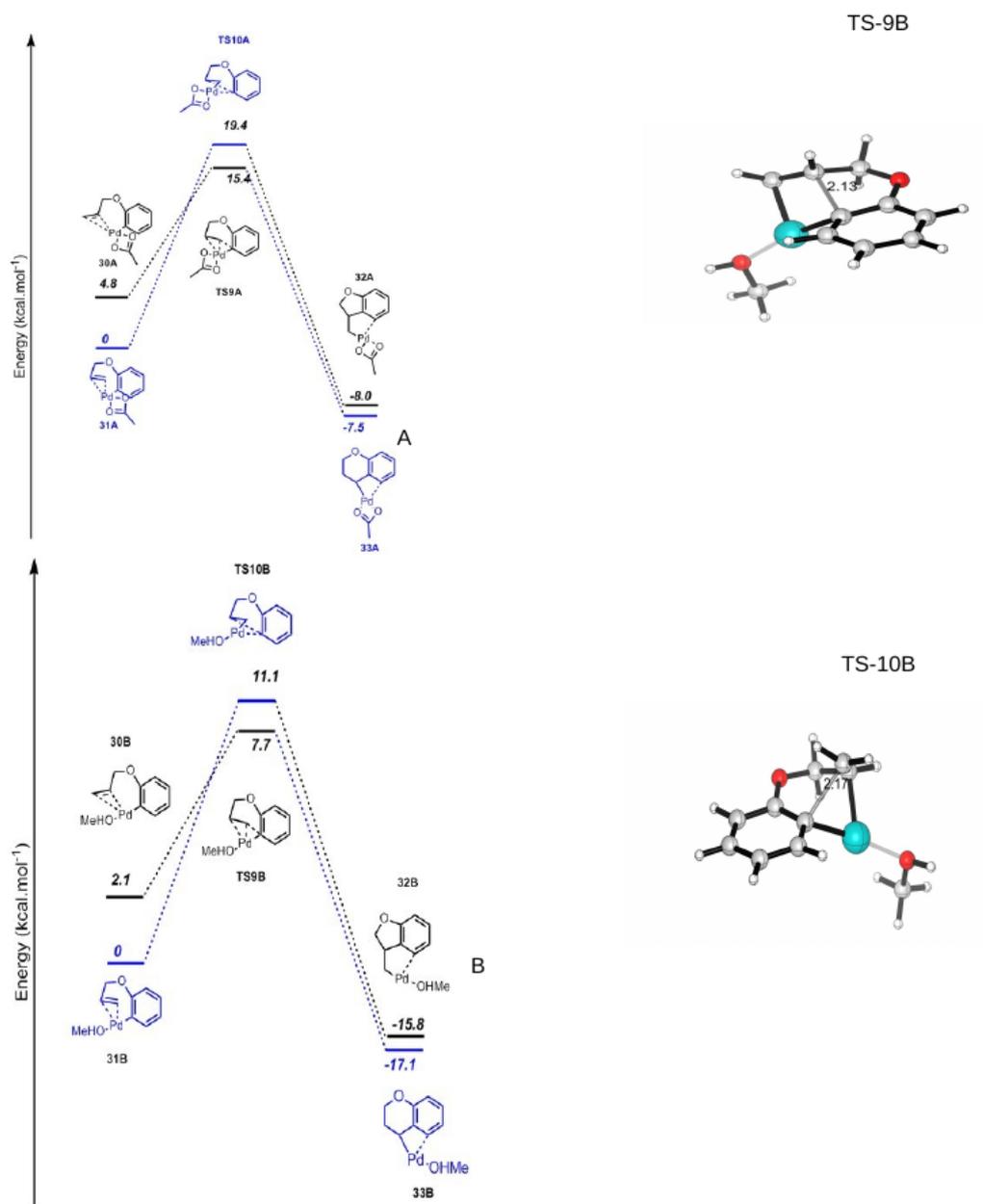


Figura 4.17: Perfis de reação para a inserção migratória de **27** empregando acetato (A) e metanol(B) como ligante espectador.

Por outro lado, para os estados de transição esta ordem é invertida. A energia do estado de transição **TS9**, é cerca de 3 kcal.mol⁻¹ menor do que a de **TS10** (4 kcal.mol⁻¹ para o mecanismo catiônico). Para que o intermediário **31** adote a estrutura de **TS10** a interação paládio-olefina presente nesta estrutura deve ser quebrada; o ângulo diedro C α -C β -Pd-C-arila passa de cerca de 90^o no intermediário para 50^o no estado de transição. Já para que **30** adote a estrutura de **TS9**, é necessário apenas a aproximação entre a dupla ligação e o centro metálico; o ângulo diedro *Calpha*-C β -Pd-C-arila praticamente não se altera, o que faz este estado de transição mais favorecido em relação a **TS10**. Deste modo, a formação do benzofurano **27** é favorecida em ambas as propostas de mecanismo (catiônica e neutra), o que está em pleno acordo com os resultados experimentais observados e com o estudo computacional de Fleurat-Lessard [10] citado na introdução desta tese. O mecanismo proposto para a reação de Heck-Matsuda intramolecular do substrato **27**, um éster alílico, difere significativamente quando comparado ao mecanismo do substrato **25**, uma olefina terminal. A reação de Heck-Matsuda intermolecular envolvendo ésteres alílicos já foi descrita por Correia e colaboradores [61]. Neste trabalho é mostrado que a coordenação do paládio com o oxigênio sp² do grupo éster controla a regioseletividade da reação para que a arilação ocorra no carbono β das olefinas. Os perfis energéticos para a etapa de inserção migratória do substrato **27**, tanto catiônico (A), como neutro (B), são apresentados nas figuras 4.18 e 4.19

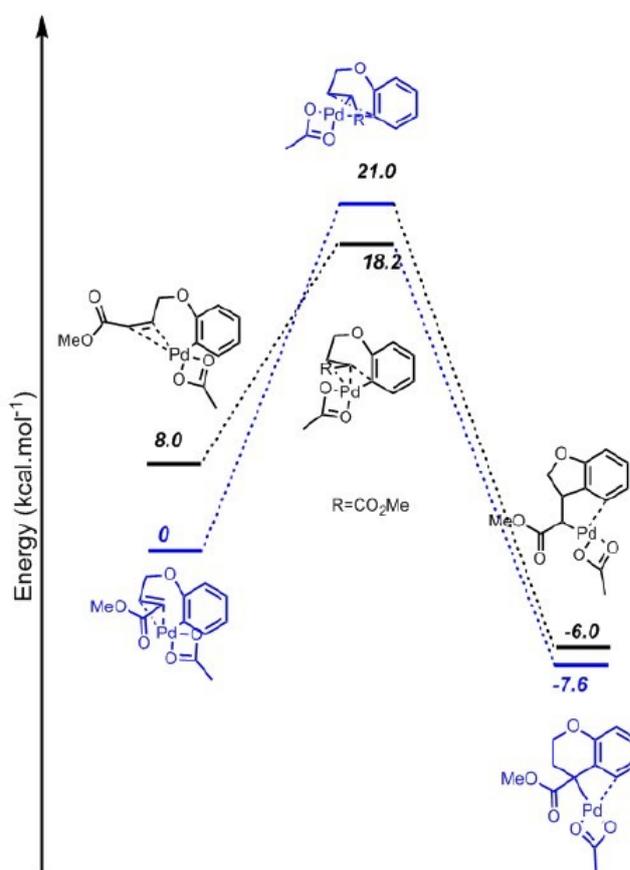


Figura 4.18: Perfis de reação para a inserção migratória de **29** empregando acetato como ligante espectador.

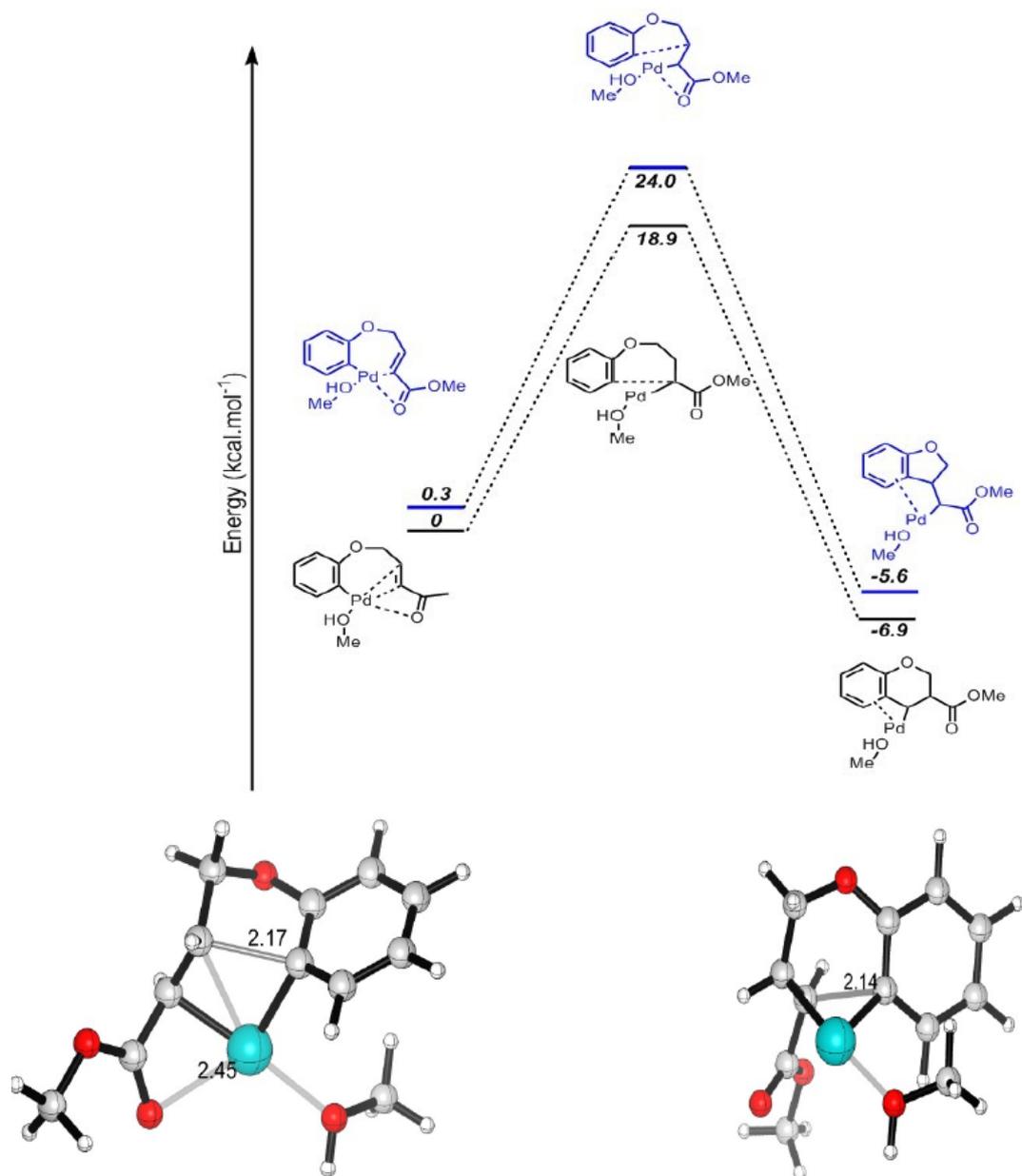


Figura 4.19: Perfis de reação para a inserção migratória de **29** empregando metanol como ligante espectador.

A proposta do mecanismo neutro para a etapa de inserção migratória deste substrato não explica a formação preferencial do benzofurano, o perfil energético deste caminho reacional é semelhante ao do substrato **25** com a diferença de energia entre os complexos paládio-olefina e as energias dos estados de transição são um pouco maiores. Nesta proposta, o paládio encontra-se coordenado aos dois oxigênios do ligante acetato e não ao oxigênio sp² do grupo éster do substrato. Por outro lado, o perfil energético encontrado para o mecanismo catiônico mostra a tendência observada experimentalmente, com a preferência cinética pelo produto benzopirano. É importante observar que em ambos intermediários que antecedem a etapa de inserção migratória, o ângulo diedro é de cerca de 80° em decorrência da ligação entre o paládio e o oxigênio do grupo éster, sugerindo uma interação metal-olefina favorável nos dois compostos. Essa interação é responsável pelas energias relativamente próximas destes intermediários, ainda que o intermediário que leva ao benzopirano seja um pouco mais estável devido à uma ligação mais forte entre o paládio e o carbono *beta* neste composto. No estado de transição que leva ao benzofurano, a interação paládio-oxigênio é preservada, mas o ângulo diedro C α -C β -Pd-C-*arila* passa para cerca de 13°, o que leva a uma diminuição considerável da interação metal-olefina. Por outro lado, no estado de transição que leva ao benzopirano a interação paládio-oxigênio é perdida, mas a variação do ângulo diedro é de cerca de 30°, um valor bem menor do que para o estado de transição regioisomérico.

Em suma, somente a proposta do mecanismo catiônica explica satisfatoriamente a a regioseletividade para a reação do éster alílico **27**, além disso, as barreiras observadas para a etapa de inserção migratória para o mecanismo catiônico, em ambos os substratos, são menores do que para o mecanismo neutro, evidenciando que o mecanismo catiônico provavelmente opere em ambas as reações.

Capítulo 5

Conclusão

Neste trabalho foram realizados alguns estudos computacionais empregando DFT de modo a elucidar a seletividade reações de Heck-Matsuda em colaboração com o grupo do Professor Doutor Carlos Roque Duarte Correia (IQ-UNICAMP). As abordagens computacionais desenvolvidas no estudo das seletividades destas reações forneceu uma melhor compreensão dos mecanismos de reação e a otimização dos protocolos experimentais. No estudo das reações enantiosseletivas, interações não-covalentes entre os substratos e as espécies cataliticamente ativas de paládio (II) foram observadas e juntamente com as propriedades estéricas e eletrônicas dos ligantes quirais utilizados explicaram a elevada enantiosseletividade destas reações, bem como a formação preferencial de alcoóis arilados em detrimento à formação de cetonas ariladas.

A regioseletividade da reação de Heck-Matsuda intramolecular de dois substratos foi investigada e observou-se uma alteração na regioseletividade da reação pela adição de um grupo funcional, evidenciando mais um exemplo de controle pelo substrato em reações de Heck-Matsuda.

Como conclusão geral deste trabalho, pode-se dizer que os estudos computacionais aqui realizados forneceram novas perspectivas para a elucidação sobre o mecanismo e as seletividades associadas às reações de Heck-Matsuda e podem contribuir ativamente para o desenvolvimento de novas metodologias sintéticas. É importante ressaltar que as diferenças energéticas observadas nestes estudos computacionais apontaram corretamente as tendências observadas experimentalmente, mas em uma próxima etapa, *benchmarks* podem ser realizados de modo a obter valores que se aproximem do resultado experimental.

Como perspectiva para novos trabalhos, pretende-se desenvolver novos estudos sobre reações de Heck-Matsuda intramoleculares e enantiosseletivas e sobre reações de Heck-Matsuda enantiosseletivas em fase heterogênea.

Referências

- [1] R. Heck e J. Nolley Jr, *The Journal of Organic Chemistry* **37**, 2320 (1972).
- [2] T. Mizoroki, K. Mori e A. Ozaki, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **44**, 581 (1971).
- [3] C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot e V. Snieckus, *Angewandte Chemie International Edition* **51**, 5062 (2012).
- [4] J.-P. Corbet e G. Mignani, *Chemical reviews* **106**, 2651 (2006).
- [5] G. T. Crisp, *Chemical Society Reviews* **27**, 427 (1998).
- [6] J. P. Knowles e A. Whiting, *Organic & biomolecular chemistry* **5**, 31 (2007).
- [7] W. Rauf e J. M. Brown, *Chemical Communications* **49**, 8430 (2013).
- [8] A. B. Dounay e L. E. Overman, *Chemical reviews* **103**, 2945 (2003).
- [9] M. Mori, K. Chiba e Y. Ban, *Tetrahedron Letters* **18**, 1037 (1977).
- [10] R. Gruber e P. Fleurat-Lessard, *Organometallics* **33**, 1996 (2014).
- [11] M. Shibasaki, E. M. Vogl e T. Ohshima, *Advanced Synthesis & Catalysis* **346**, 1533 (2004).
- [12] F. Ozawa, A. Kubo e T. Hayashi, *Journal of the American Chemical Society* **113**, 1417 (1991).
- [13] D. Mc Cartney e P. J. Guiry, *Chemical Society Reviews* **40**, 5122 (2011).
- [14] B. M. Wheatley e B. A. Keay, *The Journal of organic chemistry* **72**, 7253 (2007).
- [15] Y. Sato, M. Sodeoka e M. Shibasaki, *The Journal of Organic Chemistry* **54**, 4738 (1989).
- [16] N. E. Carpenter, D. J. Kucera e L. E. Overman, *The Journal of Organic Chemistry* **54**, 5846 (1989).
- [17] K. K. Hii, T. D. Claridge e J. M. Brown, *Angewandte Chemie International Edition in English* **36**, 984 (1997).
- [18] M. P. Carroll e P. J. Guiry, *Chemical Society Reviews* **43**, 819 (2014).
- [19] K. Kikukawa e T. Matsuda, *Chemistry Letters* **6**, 159 (1977).
- [20] J. G. Taylor, A. V. Moro e C. R. D. Correia, *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, 1403 (2011).
- [21] S. Yasui, M. Fujii, C. Kawano, Y. Nishimura e A. Ohno, *Tetrahedron letters* **32**, 5601 (1991).
- [22] A. H. Hoveyda, D. A. Evans e G. C. Fu, *Chemical reviews* **93**, 1307 (1993).

- [23] C. C. Oliveira e C. R. D. Correia, Substrate-Directed Heck–Matsuda Arylations: From Curiosity to a Valuable Synthetic Tool, in *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*, volume 10, pp. 1–32, Elsevier, 2014.
- [24] P. Prediger, L. F. Barbosa, Y. Genisson e C. R. D. Correia, *The Journal of organic chemistry* **76**, 7737 (2011).
- [25] C. R. D. Correia, C. C. Oliveira, A. G. Salles Jr e E. A. Santos, *Tetrahedron Letters* **53**, 3325 (2012).
- [26] C. C. Oliveira, R. A. Angnes e C. R. D. Correia, *The Journal of organic chemistry* **78**, 4373 (2013).
- [27] E. W. Werner, T.-S. Mei, A. J. Burckle e M. S. Sigman, *Science* **338**, 1455 (2012).
- [28] Y. Dang, S. Qu, Z.-X. Wang e X. Wang, *Journal of the American Chemical Society* **136**, 986 (2014).
- [29] L. Xu, M. J. Hilton, X. Zhang, P.-O. Norrby, Y.-D. Wu, M. S. Sigman e O. Wiest, *Journal of the American Chemical Society* **136**, 1960 (2014).
- [30] M. J. Hilton, L.-P. Xu, P.-O. Norrby, Y.-D. Wu, O. Wiest e M. S. Sigman, *The Journal of organic chemistry* **79**, 11841 (2014).
- [31] F. Jensen, *Introduction to computational chemistry*, John Wiley & Sons, 2017.
- [32] C. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, Wiley, 2005.
- [33] M. Born e R. Oppenheimer, *Annalen der Physik* **389**, 457 (1927).
- [34] C. C. J. Roothaan, *Reviews of modern physics* **23**, 69 (1951).
- [35] J. D. Dill e J. A. Pople, *The Journal of Chemical Physics* **62**, 2921 (1975).
- [36] P. J. Hay e W. R. Wadt, *The Journal of Chemical Physics* **82**, 299 (1985).
- [37] M. Dolg, Relativistic effective core potentials, in *Theoretical and computational chemistry*, volume 11, pp. 793–862, Elsevier, 2002.
- [38] L. H. Thomas, The calculation of atomic fields, in *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, volume 23, pp. 542–548, Cambridge University Press, 1927.
- [39] E. Fermi, *Rend. Accad. Naz. Lincei* **6**, 32 (1927).
- [40] P. Hohenberg e W. Kohn, *Physical review* **136**, B864 (1964).
- [41] W. Kohn e L. J. Sham, *Phys. Rev.* **140**, A1133 (1965).
- [42] S. H. Vosko, L. Wilk e M. Nusair, *Canadian Journal of physics* **58**, 1200 (1980).
- [43] J. P. Perdew e Y. Wang, *Physical Review B* **45**, 13244 (1992).
- [44] A. D. Becke, *Physical review A* **38**, 3098 (1988).

- [45] C. Lee, W. Yang e R. G. Parr, *Physical review B* **37**, 785 (1988).
- [46] A. D. Becke, *The Journal of Chemical Physics* **98**, 5648 (1993).
- [47] P. Stephens, F. Devlin, C. Chabalowski e M. J. Frisch, *The Journal of Physical Chemistry* **98**, 11623 (1994).
- [48] A. Arrieta, C. María, A. de Cozar, M. A. Sierra e F. P. Cossio, *Synlett* **24**, 535 (2013).
- [49] Y. Zhao e D. G. Truhlar, *Theoretical Chemistry Accounts* **120**, 215 (2008).
- [50] J. Tomasi e M. Persico, *Chemical Reviews* **94**, 2027 (1994).
- [51] A. V. Marenich, C. J. Cramer e D. G. Truhlar, *The Journal of Physical Chemistry B* **113**, 6378 (2009).
- [52] R. A. Angnes, J. M. Oliveira, C. C. Oliveira, N. C. Martins e C. R. D. Correia, *Chemistry–A European Journal* **20**, 13117 (2014).
- [53] J. I. Seeman, *Chemical Reviews* **83**, 83 (1983).
- [54] A. E. Reed, L. A. Curtiss e F. Weinhold, *Chemical Reviews* **88**, 899 (1988).
- [55] P. Stephens, K. Jalkanen e R. Kawiecki, *Journal of the American Chemical Society* **112**, 6518 (1990).
- [56] J. de Oliveira Silva, R. A. Angnes, V. H. Menezes da Silva, B. M. Servilha, M. Adeel, A. A. Braga, A. Aponick e C. R. D. Correia, *The Journal of organic chemistry* **81**, 2010 (2016).
- [57] J. M. de Oliveira, R. A. Angnes, I. U. Khan, E. C. Polo, G. Heerdt, B. M. Servilha, V. H. Menezes da Silva, A. A. Braga e C. R. D. Correia, *Chemistry–A European Journal* **24**, 11738 (2018).
- [58] F. A. Siqueira, J. G. Taylor e C. R. D. Correia, *Tetrahedron Letters* **51**, 2102 (2010).
- [59] D. Solé Arjó, I. Fernández Cadenas e M. A. Sierra, *Chemistry-A European Journal*, 2012, vol. 18, p. 6950-6958 (2012).
- [60] "The Dewar-chatt-Duncanson bonding model of transition metal-olefin complexes examined by modern quantum chemical methods", in *Modern Coordination Chemistry: The Legacy of Joseph Chatt*, Editado por G. J. Leigh e a. F. G. Winterton, N.", pp. "111–122", "The Royal Society of Chemistry", "2002".
- [61] A. V. Moro, F. S. P. Cardoso e C. R. D. Correia, *Organic letters* **11**, 3642 (2009).

SÚMULA CURRICULAR

- Dados pessoais

Nome: Bruno Moraes Servilha

Data e Local de Nascimento: 22/01/1990 - São Paulo - SP - Brasil

- Formação

Universidade Federal de São Carlos, Bacharelado em Química, São Carlos - SP - 2012

Universidade Federal de São Carlos, Mestrado em Química Orgânica, São Carlos - SP - 2014 Título da Dissertação: Químio- Régio- e Estereosseletividade das reações de Diels-Alder de *para*-benzoquinonas: Um Estudo Teórico

Universidade de São Paulo, Doutorado em Ciências (Programa Química), São Paulo - SP - 2014 até o presente. Período Sanduíche na University of Oxford, Reino Unido de abril a setembro de 2017. Supervisão: Professor Robert Paton

- Ocupação

Bolsista de Mestrado CAPES 07/2012 a 07/2014

Bolsista de Doutorado CAPES 08/2014 a 08/2018

Bolsista do Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior (PDSE) da CAPES de março a setembro de 2017

- Artigos publicados

De'Oliveira, Juliana Manso ; Angnes, Ricardo Almir ; Khan, Ismat Ullah ; Polo, Ellen Christine ; Heerdt, Gabriel ; **Servilha, Bruno M.** ; Menezes'Da'Silva, Vitor H. ; Braga, Atualpa A. C. ; Correia, Carlos Roque Duarte . Enantioselective, Noncovalent, Substrate-Directable Heck-Matsuda and Oxidative Heck Arylations of Unactivated Five-Membered Carbocyclic Olefins. Chemistry-A European Journal, v. 24, p. 11738-11747, 2018.

De Oliveira Silva, Juliana ; Angnes, Ricardo A. ; Menezes da Silva, Vitor H. ; **Servilha, Bruno M.** ; Adeel, Muhammad ; Braga, Atualpa A. C. ; Aponick, Aaron ; Correia, Carlos Roque D. Intermolecular Noncovalent Hydroxy-Directed

Enantioselective Heck Desymmetrization of Cyclopentenol: Computationally Driven Synthesis of Highly Functionalized -4-Arylcyclopentenol Scaffolds. *Journal of Organic Chemistry*, v. 81, p. 2010-2018, 2016.

Uliana, Marciana P. ; **Servilha, Bruno M.** ; Alexopoulos, Olga ; De Oliveira, Kleber T. ; Tormena, Cláudio F. ; Ferreira, Marco A.B. ; Brocksom, Timothy J. . The Diels-Alder Reactions Of Para-Benzoquinone Nitrogen-Derivatives: An Experimental And Theoretical Study. *Tetrahedron (Oxford. Print)*, V. 70, P. 6963-6973, 2014.

- Capítulos de livro publicados

Brocksom, Timothy J. ; de Oliveira, Kleber T. ; Ferreira, Marco A. B. ; **Servilha, Bruno M.** . Essential Oils as Raw Materials in the Synthesis of Anti-cancer Drugs. *Bioactive Essential Oils and Cancer*. 1ed.: Springer International Publishing, 2015, v. , p. 81-109.

de Oliveira, Kleber T. ; **Servilha, Bruno M.** ; de C. Alves, Leandro ; Desiderá, André L. ; Brocksom, Timothy J. . The Synthesis of Seven-Membered Rings in Natural Products. *Studies in Natural Products Chemistry*. 42ed.: Elsevier, 2014, v. , p. 421-463.

- Participações em Congressos e Simpósios

XIX Simpósio Brasileiro de Química Teórica. 2017 (Simpósio).

VI Simpósio de Estrutura Eletrônica e Dinâmica Molecular. 2016 (Simpósio).

38^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. 2015 (Congresso)

XVIII Simpósio Brasileiro de Química Teórica. 2015 (Simpósio).

15th Brazilian Meeting on Organic Synthesis. 2013. (Congresso).

XIX CIC - Congresso de Iniciação Científica da UFSCar. 2011 (Congresso).

XVIII Congresso de iniciação Científica da UFSCar. 2010 (Congresso).

- Resumos publicados em Congressos e Simpósios

Bruno M. Servilha; Robert S. Paton ; Carlos, R. D. Correia ; Atualpa A. C. Braga . A DFT Study on the non-covalent interaction control on enantioselective

Heck-Matsuda Reactions. In: XIX Simpósio Brasileiro de Química Teórica, 2017, Águas de Lindóia. Simpósio Brasileiro de Química Teórica, 2017.

Servilha, Bruno M.; Martins, Rodrigo dos S. ; Andrade, Leandro H . Kinetic resolution of a beta-boron-carboxyl substrate: a DFT Study. In: VI Simpósio de Estrutura Eletrônica e Dinâmica Molecular, 2016, Alto Paraíso de Goiás. VI Simpósio de Estrutura Eletrônica e Dinâmica Molecular, 2016.

Bruno M. Servilha; Carlos, R. D. Correia ; Atualpa A. C. Braga . 'Regioselectivity in an intramolecular Heck-Matsuda reaction: A DFT Study. In: 38^a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2015, Águas de Lindóia. Anais de eventos da Sociedade Brasileira de Química, 2015.

Bruno M. Servilha; Carlos, R. D. Correia ; Atualpa A. C. Braga . Substrate control in an intramolecular Heck- Matsuda reaction: a DFT Study. In: XVIII Simpósio Brasileiro de Química Teórica, 2015, Pirenópolis. Anais do Simpósio Brasileiro de Química Teórica, 2015.

Servilha, Bruno M.; Donatoni, Maria C. ; de Oliveira, Kleber T. ; Ferreira, Marco A. B. ; Brocksom, Timothy J. . An experimental and theoretical study of the cycloaddition reactions of carbomethoxy para-benzoquinones with 6,6-dimethylfulvene. In: 15th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, 2013, Campos do Jordão. Blucher Chemistry Proceedings, 2013.

Donatoni, Maria C. ; Uliana, Marciana P. ; **Servilha, Bruno M.** ; de Oliveira, Kleber T. ; Brocksom, Timothy J. . Um Estudo Experimental e Teórico da Reação de Diels-Alder de Derivados de Para-Benzoquinonas.. In: 35a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2012, Águas de Lindóia. Anais de Eventos da Sociedade Brasileira de Química, 2012.

Servilha, Bruno M.; Uliana, Marciana P. ; de Oliveira, Kleber T. ; Brocksom, Timothy J. . Estudo Teórico Sobre a Reação de Diels-Alder de Para-Benzoquinonas e Seus Derivados Nitrogenados. In: XIX Congresso de Iniciação Científica da UFSCar, 2011, São Carlos. Anais de Eventos da UFSCar, 2011.

Uliana, Marciana P. ; **Servilha, Bruno M.** ; Brocksom, Timothy J. . Oxidação de N-tosil-para-amino fenóis a N-tosiliminas de para-benzoquinonas. In: XXIV Encontro Regional da SBQ-MG, 2010, Viçosa. Anais de Eventos da Sociedade

Brasileira de Química, 2010.

Servilha, Bruno M.; Uliana, Marciana P. ; Brocksom, Timothy J. . Síntese Eficiente de Mono-tosiliminas de Para-benzoquinonas. In: XVIII Congresso de Iniciação Científica da UFSCar, 2010, São Carlos. Anais de Eventos da UFSCar, 2010.

- Outros

Participação como Bolsista do Programa de Aperfeiçoamento ao Ensino (PAE) como estagiário/bolsista na disciplina QFL-4320 - Química Orgânica II, sob a supervisão do Prof. Dr. Erick Leite Bastos, no primeiro semestre de 2015

Participação como Bolsista do Programa de Aperfeiçoamento ao Ensino (PAE) como estagiário/bolsista na disciplina QFL-1242 - Físico-Química II, sob a supervisão do Prof. Dr. Atualpa Albert Carmo Braga, no primeiro semestre de 2016.