

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

VERÔNICA MARIA DO NASCIMENTO

**Estudo teórico de reações enantiosseletivas de Morita-Baylis-Hillman:
o efeito da base Hatakeyama**

Versão corrigida da Tese defendida

São Paulo

Data do Depósito na SPG:

26/07/2019

VERÔNICA MARIA DO NASCIMENTO

**Estudo Teórico de Reações Enantioseletivas de Morita-Baylis-Hillman:
O Efeito da base de Hatakeyama**

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

Orientador: Prof. Dr. Ataulpa A. C. 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

N244e Nascimento, Verônica Maria
Estudo teórico de reações enantiosseletivas de
Morita-Baylis-Hillman: o efeito da base Hatakeyama.
/ Verônica Maria Nascimento. - São Paulo, 2019.
142 p.

Tese (doutorado) - Instituto de Química da
Universidade de São Paulo. Departamento de Química
Fundamental.

Orientador: Braga, Ataulpa A. C.

1. Reação Morita-Baylis-Hillman. 2. DFT. 3.
Enantiosseletividade. 4. Busca Conformacional. . 5.
Estado de transição. I. T. II. Braga, Ataulpa A. C.
, orientador.

Agradecimentos

Agradeço,

à Educação Pública e Agências de fomento à pesquisa. A garantia de acesso e condições de permanecer na universidade contribuíram com o desenvolvimento desta formação alcançada. E à vida, por ter permitido o que parecia impossível.

À minha família, especialmente aos meus pais Maria e José, que se dedicaram muito e são parte valiosa de minha formação. Aos meus irmãos: Maria José, Ricardo, Cristina, Márcio e Tatiane, por serem bens tão preciosos.

Ao meu namorado, Luis, por ter sido um companheiro e grande amigo em momentos muito difíceis desse período, por todo apoio, força, amor e carinho.

Ao Carlos Augusto, por ter me acompanhado e apoiado em boa parte desse percurso.

Ao meu orientador, prof. Dr. Ataulpa A. C. Braga, pelo incentivo, discussões, desafios apresentados e apoio nas diversas situações vividas nesse período.

Aos meus colegas de laboratório, pelas discussões científicas e momentos de descontração.

Aos professores que participaram do meu processo de formação na FCT/UNESP, durante minha graduação, e na Universidade Federal do ABC, durante o mestrado.

Aos amigos da época da graduação e mestrado, que deixaram a vida mais leve. Especialmente, ao amigo Diego Moreli, que deixou uma imensa saudade e boas recordações de amizade.

Aos amigos Laís e Ronaldo, por acompanharem todos os momentos durante meu doutorado.

Aos amigos de infância Cláudio e Andréia, pelos anos de amizade.

Aos funcionários e professores do Instituto de Química da Universidade de São Paulo, que direta ou indiretamente contribuíram para minha formação.

À banca, pela atenção, discussão, apontamentos e correções.

Às agências de fomento CNPq e Fapesp, pelo financiamento.

"Por um mundo
onde sejamos
socialmente iguais,
humanamente diferentes e
totalmente livres"

Rosa Luxemburgo

Resumo

Nascimento, V. M. **Estudo Teórico de Reações Enantioseletivas de Morita-Baylis-Hillman: O Efeito da base de Hatakeyama**. 2019. 142p. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Química. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

A reação Morita-Baylis-Hillman (MBH) é considerada, indiscutivelmente, uma das mais poderosas e versáteis metodologias para a formação seletiva da ligação carbono-carbono. O controle da formação deste tipo de ligação tem grande importância na síntese orgânica, devido, principalmente, ao seu papel na construção de diversas classes de estruturas carbônicas. Neste trabalho, estudou-se a alta enantiosseletividade da reação MBH envolvendo o acrilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropila (HFIPA) e o *p*-nitrobenzaldeído. A reação é catalisada em presença da base β -isocupreidina (β -ICD), também conhecida como base de Hatakeyama. Experimentalmente foi observado que este tipo de base leva à formação do aduto de configuração *R* em 91% de excesso enantiomérico (*ee*). A tese focou, principalmente, no estudo comparativo entre a ação da base de Hatakeyama e a base quinidina. Esta última, mesmo sendo semelhante em seu volume, e também quiral, apresenta baixos valores de *ee*, ao contrário do observado com o uso da base de Hatakeyama.

Na tese estão descritos os procedimentos utilizados para a proposição do mecanismo de reação detalhado, com caminhos de reação mais favoráveis, tanto para a reação catalisada pela base de Hatakeyama, como por quinidina. As diferenças bastante significativas nas enantiosseletividades observadas nas reações são discutidas e explicadas por meio da análise dos resultados obtidos computacionalmente via métodos baseados na Teoria do Funcional de densidade (DFT). A busca do mecanismo da reação mais provável passou por uma detalhada busca conformacional dos estados estacionários presentes, principalmente para a obtenção dos estados de transição que podem ser formados nas duas primeiras etapas de reação: adição-1,4 e adição aldólica.

Na primeira etapa, a formação do primeiro intermediário *zwitteriônico*, pode conduzir à duas configurações, *E* e *Z*. Cada um dos enolatos formados na primeira etapa pode conduzir à formação de quatro enantiômeros, visto que a etapa de adição aldólica leva à formação de dois centros quirais. Assim, os intermediários possíveis da etapa de adição aldólica são: *E-RR*, *E-RS*, *E-SS*, *E-SR*, *Z-RR*, *Z-RS*, *Z-SS* e *Z-SR*. Desta forma, a segunda etapa é responsável pela formação da ligação σ C-C de interesse. Dentre os fatores analisados, os resultados demonstraram a importância da influência do grupo hidroxila (OH), que em

diferentes posições dos catalisadores estudados, podem conduzir à alta enantiosseletividade ou a uma mistura de enantiômeros. Também foi analisada a etapa mais polêmica, dentre as principais propostas do mecanismo para reação MBH, a etapa de transferência de prótons. Esta etapa foi analisada apenas para a base Hatakeyama, com o intermediário identificado como responsável pela alta enantiosseletividade (I4-*ERR*) e outros 3 modelos. Nesta etapa, observou-se mais uma vez, a influência do grupo hidroxila da base Hatakeyama e as interações intermoleculares do tipo ligação de hidrogênio na estabilização dos estados de transição.

Os resultados obtidos demonstraram que o cálculo DFT, combinado com ferramentas de busca conformacional, contribui com avanço da compreensão da versão assimétrica da reação MBH.

Palavras-chave: Morita-Baylis-Hillman, DFT, Química computacional, reações assimétricas, busca conformacional.

Abstract

Nascimento, V. M. **Theoretical Study of Morita-Baylis-Hillman Enantioselective Reactions: The Hatakeyama Base Effect**. 2019. 142p. PhD Thesis - Graduate Program in Chemistry. Instituto de Química, Universidade de São Paulo, São Paulo.

The Morita-Baylis-Hillman (MBH) reaction is arguably considered one of the most powerful and versatile methodologies for the selective carbon-carbon bond formation. Controlling the formation of this type of bond is of great importance in organic synthesis, mainly due to its role in the construction of several classes of carbonic structures. In this work, we studied the high enantioselectivity of the MBH reaction involving 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropyl acrylate (HFIPA) and *p*-nitrobenzaldehyde. The reaction is catalyzed in the presence of β -isocupreidine base (β -ICD), also known as Hatakeyama base. Experimentally it has been observed that this type of base leads to the formation of the *R* configuration adduct in 91% enantiomeric excess (ee). The thesis focused mainly on the comparative study between the action of Hatakeyama base and quinidine base. Although the latter is similar in volume, besides being also chiral, leads to low ee values, unlike that observed with the use of the Hatakeyama base.

The thesis describes the procedures used to propose the detailed reaction mechanism of the most favorable reaction pathways, both for the Hatakeyama base and quinidine catalyzed reaction. The very significant differences in the enantioselectivities observed in the reactions are discussed and explained by analyzing the results obtained computationally, via methods based on the density functional theory (DFT). The search for the most likely reaction mechanism went through a detailed conformational search of the present steady states, mainly to obtain the transition states that can be formed in the first two reaction steps, 1,4-addition and aldolic addition, reactions.

In the first stage, the formation of the first zwitterionic intermediate can lead to two configurations, *E* and *Z*. Each of the enolates formed in the first stage can lead to the formation of four enantiomers, since the aldolic addition stage leads to the formation of two chiral centers. Thus, the possible intermediates of the aldol addition step are: *E-RR*, *E-RS*, *E-SS*, *E-SR*, *Z-RR*, *Z-RS*, *Z-SS* and *Z-SR*. Thus, the second step is responsible for forming the σ C-C bond of interest. Among the analyzed factors, the results demonstrated the importance of the influence of the hydroxyl group (OH), which in different positions of the studied catalysts can lead to high enantioselectivity or a mixture of enantiomers. The

most controversial step was also analyzed, among the main proposals of the mechanism for reaction MBH, the proton transfer step. This step was analyzed only for the Hatakeyama base, with the intermediate identified as responsible for the high enantioselectivity (**I4-*ERR***), where it was possible to analyze 3 models. At this stage, we observed once again the influence of the Hatakeyama base hydroxyl group and the intermolecular interactions of hydrogen bonding type in the stabilization of transition states.

The results showed that the DFT calculation, combined with conformational search tools, contributes to the understanding of the asymmetric version of the MBH reaction.

Keywords: Morita-Baylis-Hillman, DFT, Computational chemistry, asymmetric reactions, conformational search.

Lista de Figuras

Figura 1.1	Espectros de massas obtido para reação MBH. A ESI-MS(/MS) íon de m/z 433, proposto por McQuade e B ESI-MS(/MS) íon de m/z 449, proposto por Aggarwal.	31
Figura 1.2	Imagem adaptada da referência, perfil de energia livre inicial (CCSD(T)/CBS1//B3LYP-D3(SMD) T=298 K, kcal/mol) para reação I. Valores de ΔG calculados com base nas energias eletrônicas B3LYP-D3(verde), M06-D3(rosa) e M06-2X(azul) são mostrados para comparação.	36
Figura 4.1	Fluxograma do método utilizado para obtenção dos TS's descritos nesta tese.	66
Figura 4.2	Exemplo de estrutura dos pontos estacionários, e sua relação com o TS.	68
Figura 4.3	Ciclo catalítico com a base Hatakeyama. As letras em vermelho indicam o centro estereogênico do aduto.	70
Figura 4.4	Estruturas dos TS's de menor energia para as configurações <i>SS</i> e <i>RS</i> , respectivamente.	70
Figura 4.5	Exemplo de resultado da busca conformacional com o programa Macromodel.	71
Figura 4.6	Exemplo do processo de eliminação de conformações pelo programa Macromodel. (a) Conformação rejeitada por alta energia; (b) identificação de estruturas iguais.	72
Figura 5.1	Ciclo catalítico da reação MBH com a base Hatakeyama. I, Etapa de adição 1,4; II, Etapa de adição aldólica; III, Etapa de transferência de próton; IV, Eliminação da base.	75
Figura 5.2	Reação entre 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil acrilato (HFIPA) e p-nitrobenzaldeído. (a) com a base catalítica β -isocupreidina (β -ICD); (b) com a base quinidina.	76
Figura 5.3	Reação de Adição 1,4 entre β -ICD e acrilato, formação dos primeiros intermediários zwitteriônicos, <i>E</i> e <i>Z</i>	77
Figura 5.4	Rotações que geram diferentes conformações para os primeiros intermediários zwitteriônicos, <i>E</i> e <i>Z</i> , com a base β -ICD.	77

Figura 5.5	Conformações geradas em diferentes rotações do diedro indicado em A, C(4)-C(5)-C(12)-O(21). B, C, D, F e G, são diferentes conformações de acordo com a rotação indicada do enolato <i>E</i> com a base β -ICD. Dados obtidos com o Programa Chem3D XML in, versão 18.1	78
Figura 5.6	Conformações possíveis para o enolato <i>E</i> , com a base β -ICD.	80
Figura 5.7	Conformações geradas em diferentes rotação do diedro C(4)-C(5)-C(12)-O(21), indicado em A. B, C, D, F e G, são umas das conformações, de acordo com a rotação indicada do enolato <i>Z</i> com a base β -ICD. Dados obtidos com o Programa Chem3D XML in.	81
Figura 5.8	Conformações possíveis dos primeiros intermediários zwitteriônicos, <i>E</i> e <i>Z</i> , com a base quinidina.	81
Figura 5.9	Conformações possíveis dos primeiros intermediários zwitteriônicos, <i>E</i> e <i>Z</i> , com a base quinidina.	82
Figura 5.10	Rotação do diedro O(21)-C(12)-C(5)-C(4) do enolato <i>E</i> com a base quinidina, de -180° a 64°	83
Figura 5.11	Rotação do diedro O(21)-C(12)-C(5)-C(4) do enolato <i>E</i> com a base quinidina. Energia em kcal/mol	84
Figura 5.12	Rotação do diedro O(21)-C(12)-C(5)-C(4) do enolato <i>E</i> com a base quinidina.	85
Figura 5.13	Rotação do diedro O(21)-C(12)-C(5)-C(4) do enolato <i>Z</i> com a base quinidina, para as conformações de menor energia.	86
Figura 5.14	Adutos com centro quiral <i>S</i> e <i>R</i> . Distância destacada em Å. diedros C(31)-C(1)-C(2)-O(4) destacados. Energias em kcal/mol, variação de energia potencial (em negrito) e variação de energia de Gibbs (<i>itálico</i>). As notações <i>E</i> e <i>Z</i> são referentes aos intermediários formados na etapa de adição aldólica, anteriores a etapa de eliminação que forma os adutos citados.	87
Figura 5.15	Ataque dos enolatos <i>Z</i> e <i>E</i> ao carbono do aldeído. Sendo <i>Re</i> e <i>Si</i> , respectivamente, sentidos horário e anti-horário (do átomo de Oxigênio (O) para o grupo fenila (Ph)).	88
Figura 5.16	Estrutura 2D para configuração <i>RR</i> , formados pela adição aldólica, da configuração <i>E</i> , com a base Hatakeyama.	89

Figura 5.17 Estruturas para obtenção de <i>R</i> e <i>S</i> possíveis na reação de adição aldólica com a base Hatakeyama, a partir da configuração <i>E</i> . Em vermelho está destacado o carbono quiral do aduto MBH formado.	89
Figura 5.18 Estrutura 2D para configuração <i>RR</i> , formados pela adição aldólica, da configuração <i>E</i> , com a base Quinidina	90
Figura 5.19 Reação de Adição 1,4 entre β -ICD e acrilato para formação dos primeiros intermediários zwitteriônicos, <i>E</i> e <i>Z</i>	91
Figura 5.20 Perfil da energia potencial. TS para formação do enolato <i>E</i> e seus intermediários, reação de adição 1,4, após busca conformacional mais detalhada. Energia potencial apresentada. Distâncias destacadas estão em angstrom (Å).	92
Figura 5.21 TS do enolato <i>Z</i> e seus intermediários, posterior a busca conformacional mais detalhada.	94
Figura 5.22 Perfil energético para formação dos enolatos <i>E</i> e <i>Z</i> com a base Hatakeyama. Energia potencial (negrito).	95
Figura 5.23 Estruturas obtidas da busca conformacional e otimizadas com DFT para o enolato <i>E</i> , etapa de adição 1,4 da reação MBH, com o catalisador quinidina. Energia potencial em kcal/mol. Distâncias em angstrom (Å).	96
Figura 5.24 Perfil da energia potencial em função do caminho reacional (C.R). Estruturas do TS e seus intermediários para o enolato <i>E</i> , etapa de adição 1,4 da reação MBH, com o catalisador quinidina. Após busca conformacional.	97
Figura 5.25 Estruturas do TS e seus intermediários para o enolato <i>E</i> , etapa de adição 1,4 da reação MBH, com o catalisador quinidina, após busca conformacional. A energia potencial descrita está em kcal/mol. As distâncias interatômicas destacadas estão em angstrom (Å).	98
Figura 5.26 Estruturas otimizadas para os TS obtidos na etapa 1 da reação de MBH, utilizando como catalisador quinidina. Enolatos <i>E</i> e <i>Z</i> , respectivamente. Posterior à busca conformacional no Macromodel.	100
Figura 5.27 Estruturas de TS e intermediário para o ataque de adição aldólica na configuração <i>E</i> , <i>RS</i> , onde <i>R</i> e <i>S</i> são estereoquímicas, respectivamente, do C(1) e C(73). Distâncias destacadas em angstrom (Å). Energias potencial (negrito) e livre (<i>italico</i>) em kcal/mol. Na representação atômica: Carbono (cinza); Oxigênio (esferas vermelhas); Nitrogênio (azul); Flúor (verde).	102

- Figura 5.28 Estruturas de TS e intermediário para o ataque de adição aldólica na configuração *E*, *SS*, onde *S* é a estereoquímica de ambos carbonos, C(1) e C(73), envolvidos na etapa de adição. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Energias potencial (*negrito*) e livre (*itálico*) em kcal/mol. Na representação atômica: carbono (cinza); oxigênio (esferas vermelhas); nitrogênio (azul); flúor (verde). 103
- Figura 5.29 Estruturas de TS e intermediário para o ataque de adição aldólica na configuração *E*, *RR*, onde *R* é a estereoquímica dos carbonos C(1) e C(73), que se ligam na etapa de adição. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Energias potencial (*negrito*) e livre (*itálico*) em kcal/mol. Na representação atômica: Carbono (cinza); Oxigênio (esferas vermelhas); Nitrogênio (azul); Flúor (verde). 105
- Figura 5.30 Estruturas de TS e intermediário para o ataque de adição aldólica na configuração *E*, *SR*, onde *S* e *R* são estereoquímicas, respectivamente, do C(1) e C(73), que se ligam na etapa de adição. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Energias potencial (*negrito*) e livre (*itálico*) em kcal/mol. Na representação atômica: Carbono (cinza); Oxigênio (esferas vermelhas); Nitrogênio (azul); Flúor (verde). 106
- Figura 5.31 Estruturas de TS e intermediário para o ataque de adição aldólica na configuração *E*, *SR*, onde *S* e *R* são estereoquímicas, respectivamente, do C(1) e C(73), que se ligam na etapa de adição. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Energias potencial (*negrito*) e livre (*itálico*) em kcal/mol. Na representação atômica: Carbono (cinza); Oxigênio (esferas vermelhas); Nitrogênio (azul); Flúor (verde). 107
- Figura 5.32 Estruturas de TS e intermediário para o ataque de adição aldólica na configuração *Z*, *RR*, onde *R* é a estereoquímica dos carbonos C(48) e C(64), que se ligam na etapa de adição. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Energias potencial (*negrito*) e livre (*itálico*) em kcal/mol. 108
- Figura 5.33 Estruturas de TS e intermediário para o ataque de adição aldólica na configuração *Z*, *SR*, onde *S* e *R* são estereoquímicas, respectivamente, do C(1) e C(73), que se ligam na etapa de adição. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Energias potencial (*negrito*) e livre (*itálico*) em kcal/mol. 109

Figura 5.34 Perfil energético para as configurações <i>E</i> e <i>Z</i> obtidas com o catalisador Hatakeyama. Em itálico, valor de ΔG em kcal/mol ⁻¹ . Linhas pretas: caminho da reação para formação do enantiômeros <i>R_R</i> , linhas azuis: <i>R_S</i> , linhas vermelhas: <i>S_S</i> e linhas rosas <i>S_R</i>	110
Figura 5.35 TS obtido após busca conformacional detalhada, com a configuração <i>Z</i> , do enantiômero <i>SS</i> com a base quinidina. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol.	112
Figura 5.36 TS e seus intermediários, obtidos após busca conformacional detalhada, com a configuração <i>Z</i> , dos enantiômero <i>SR</i> com a base quinidina. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol.	113
Figura 5.37 TS obtido após busca conformacional detalhada, configuração <i>Z</i> , dos enantiômero <i>RR</i> com a base quinidina. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol.	114
Figura 5.38 TS obtido após busca conformacional detalhada, com configuração <i>E</i> , dos enantiômero <i>RS</i> com a base quinidina. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol.	115
Figura 5.39 Perfil de energia potencial dos enantiômeros formados na etapa de adição aldólica, <i>RR</i> (linhas pretas), <i>RS</i> (linhas rosas), <i>SS</i> (linhas azuis) e <i>SR</i> (linhas vermelhas). Entre parênteses é descrito ΔG	116
Figura 5.40 Principais IBOs ativos ao longo da etapa de adição 1,4 da reação MBH com a base Hatakeyama. Cada IBO tem uma cor diferente. A fração de elétrons atribuídos a átomos individuais de cada IBO é vista junto dos respectivos átomos. A fração de elétrons para cada IBO soma dois.	118
Figura 5.41 Principais IBOs ativos ao longo da segunda etapa da reação MBH com a base Hatakeyama. Cada IBO tem uma cor diferente. A fração de elétrons atribuídos a átomos individuais de cada IBO é vista junto dos respectivos átomos. A fração de elétrons para cada IBO soma dois.	120
Figura 5.42 Principais IBOs ativos ao longo da primeira e segunda etapa da reação MBH com a base Hatakeyama. Cada IBO tem uma cor diferente. A fração de elétrons atribuídos a átomos individuais de cada IBO é vista junto dos respectivos átomos. A fração de elétrons para cada IBO soma dois.	122

Figura 5.43 Imagem adaptada. Ilustração da ΔG^\ddagger e da distribuição de Boltzmann para o cálculo do excesso enantiomérico (% <i>ee</i>). $\Delta G^\ddagger_{R/S}$ denota a diferença de energia livre entre os TS's pró- <i>R</i> e pró- <i>S</i>	123
Figura 5.44 TS obtido após busca conformacional detalhada, com configuração <i>E</i> , dos enantiômero <i>RR</i> com a base Hatakeyama. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol.	124
Figura 5.45 TS de 4 membros, obtido para transferência de prótons da reação MBH com a base Hatakeyama, a partir da configuração E-RR. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol. Frequência (freq) em cm^{-1}	127
Figura 5.46 Estruturas 3D e 2D do solvente dimetilformamida (DMF).	127
Figura 5.47 TS de transferência de próton, considerando ação do solvente DMF, ligado à carbonila do aldeído. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol. Frequência em cm^{-1}	128
Figura 5.48 TS de transferência de próton. obtido após busca conformacional detalhada, com configuração <i>E</i> , dos enantiômero <i>RR</i> com a base Hatakeyama. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol.	129
Figura 5.49 TS de transferência de próton. obtido após busca conformacional detalhada, com configuração <i>E</i> , dos enantiômero <i>SR</i> com a base Hatakeyama. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol.	131
Figura 5.50 Perfil da energia potencial da reação da reação MBH com a base Hatakeyama, com configuração <i>ERR</i> . Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol.	132
Figura A.1 TS do enolato <i>E</i> e seus intermediários, anterior a busca conformacional mais detalhada.	A5
Figura A.2 TS do enolato <i>Z</i> e seus intermediários, anterior a busca conformacional mais detalhada. Energia potencial apresentada em kcal/mol. Distâncias destacadas estão em angstrom (Å)	A6

Figura A.3	Enantiômeros SR e RR com a base catalítica Hatakeyama. Distâncias em angstrom (Å). Energia Potencial em kcal/mol. Ângulo do dihedro C(14)-C(15)-C(16)-O(18).	A7
Figura A.4	Enantiômeros SR e RR com a base catalítica Hatakeyama. Distâncias em angstrom (Å). Energia Potencial em kcal/mol. Ângulo do dihedro C(14)-C(15)-C(16)-O(18).	A8
Figura A.5	Estruturas dos TS's obtidos para os 4 enantiômeros na etapa de adição aldólica, na configuração <i>Z</i> , antes da busca conformacional detalhada.a) <i>SR</i> ; b) <i>SS</i> ; c) <i>RR</i> ; d) <i>RS</i> . As distâncias destacadas estão em Angstrom (Å) e os valores apresentados são valores de variação de energia potencial em <i>kcal.mol</i> ⁻¹ .	A9
Figura A.6	Conformações de enantiômeros <i>E</i> , formados na etapa de adição aldólica com configuração <i>SS</i> e <i>RR</i> com a base quinidina. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol. . . .	A10
Figura A.7	Conformações de enantiômeros <i>E</i> , formados na etapa de adição aldólica com configuração <i>SR</i> e <i>RS</i> com a base quinidina. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol. . . .	A11
Figura A.8	Conformações de enantiômeros <i>Z</i> , formados na etapa de adição aldólica com configuração <i>RS</i> e <i>SR</i> com a base quinidina. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol. . . .	A12
Figura A.9	Conformações de enantiômeros <i>Z</i> , formados na etapa de adição aldólica com configuração <i>RR</i> e <i>SS</i> com a base quinidina. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol. . . .	A13
Figura A.10	TS obtido inicialmente com a configuração <i>Z</i> , dos enantiômero <i>SR</i> , com a base quinidina. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol.Na abscisa é representado o caminho reacional, C.R.	A14
Figura A.11	TS obtido inicialmente com a configuração <i>Z</i> , dos enantiômero <i>SS</i> , com a base quinidina. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol.	A15
Figura A.12	TS obtido inicialmente com a configuração <i>Z</i> , dos enantiômero <i>SS</i> , com a base quinidina. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valorem kcal/mol, em negrito da ΔE e em itálico, ΔG	A16

Figura A.13 TS obtido inicialmente com a configuração *Z*, dos enantiômero *SS*, com a base quinidina. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol. A17

Figura A.14 TS obtido inicialmente com a configuração *E*, dos enantiômero *SS* e *RS*, com a base quinidina. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor de energia em kcal/mol, em negrito associado à ΔE e em itálico, ΔG A18

Lista de Esquemas

1	Escopo geral da reação Morita-Baylis-Hillman (MBH). GRE refere-se a grupos retiradores de elétrons.	27
2	Imagem adaptada do primeiro mecanismo da reação MBH, envolvendo acrilato (3) e um aldeído (4), catalisada por uma amina terciária (1)	28
3	Mecanismo da reação Morita-Baylis-Hillman, por McQuade e Aggarwal. Imagem adaptada	29
4	Modelo proposto por Aggarwal e colaboradores para explicar a reação MBH por autocatálise.	31
5	Primeira reação MBH estudada teoricamente, acrilonitrila e etanal, catalisada por PMe ₃	32
6	Imagem adaptada das Estruturas dos TS's da reação MBH estudadas por Harvey. Valor indicado de ΔE , em kcalmol ⁻¹ . TS3-4member, TS de 4 membros; TS3-hemi, TS proposto por McQuade, para formação do hemiacetal; TS3-MeOH, TS da reação modelo para autocatálise (Aggarwal).	33
7	Reação estudada teoricamente por Sunoj e colaboradores.	34
8	Reação estudada por Plata e Singleton.	35
9	Exemplos de adutos MBH, enantiômeros <i>R</i> e <i>S</i> . A numeração indica a seleção dos grupos ligados ao C, o número 1 indica o grupo com maior prioridade, estabelecida por estar ligado ao C com o átomo de maior número atômico.	36
10	As estruturas a) (<i>S</i>)-amlopidina; b) (<i>R</i>)-amlopidina.	37
11	Reação entre p-nitrobenzaldeído e 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil acrilato (HFIPA).	37
12	Estruturas da base quinidina e seus derivados, sintetizados e analisados por Hatakeyama. a) quinidina; de b) a d) está destacada de vermelho a variação dos grupos com relação a quinidina.	38
13	Catalisador sintetizado por Liu e colaboradores, juntamente com reação MBH estudada.	39
14	(a)Esquema adaptado da proposta apresentada por Hatakeyama e colaboradores.b) Modelos estudados nesta tese.	125

Lista de Abreviaturas e Siglas

β -ICD	β -isocupreidina
C.R.	Caminho Reacional
β -ICD	β -isocupreidina
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
ee	excesso enantiomérico
HF	Hartree–Fock
HFIPA	1,1,1,3,3,3-hexafluorisopropila
TS	<i>Transition State</i> ou Estado de transição
I1	Intermediário um
I2	Intermediário dois
MBH	Morita-Baylis-Hillman
RDS	Reaction Determination Step
ΔG	Variação de energia livre de Gibbs
ΔE	Variação de energia potencial
ΔZPE	Variação de energia do ponto zero
SCF	campo autoconsistente (<i>Self-Consistent Field</i>)
m/z	relação massa-carga
ESI	Espectrometria de massas com ionização eletrospray (Electrospray Ionization-Mass Spectrometry)
IBO	Intrinsic Bond Orbital

Sumário

1	Introdução	27
1.1	Mecanismos de Reação MBH	27
1.2	Reações Assimétricas	35
1.2.1	Versões Assimétricas da Reação MBH	37
2	Objetivos	41
3	Fundamentação Teórica	43
3.1	Aproximação de Born-Oppenheimer	43
3.2	Método Hartree-Fock	45
3.3	Teoria do Funcional de Densidade	51
3.4	Bases Atômicas	58
3.5	Efeito do Solvente	61
4	Metodologia	65
4.1	Proposição dos Estados de Transição	65
4.1.1	Etapas dos Cálculos	65
4.1.2	Análise da Enantiosseletividade	69
4.2	Busca Conformacional	69
4.3	IBO	73
5	Resultados e Discussão	75
5.1	Busca Conformacional	76
5.1.1	Etapa de Adição 1,4	76
5.1.2	Etapa de Adição aldólica	84
5.2	Estados de transição	91
5.2.1	Etapa de Adição 1,4	91
5.2.2	Etapa de Adição Aldólica	99
5.3	Análise IBO - <i>Intrinsic Bond Orbital</i>	117
5.4	Etapa 3: Transferência de Prótons	124
5.4.1	TS de 4 membros	126
5.4.2	Influência do Solvente Explícito	126
5.4.3	Transferência de Próton via base Hatakeyama	126

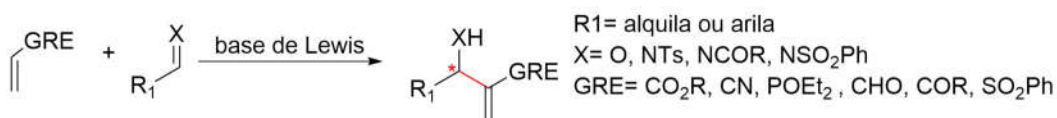
6 Conclusão	133
Referências	135
Súmula Curricular	139
APÊNDICES	A1
Apêndice A	A1
A.1 Etapa de Adição 1,4	A1
A.2 Adição Aldólica	A1
A.2.1 Base Hatakeyama	A1

Capítulo 1

Introdução

As reações para formação de ligação C-C são de extremo interesse em síntese de produtos naturais, fármacos e no desenvolvimento de materiais. Essas reações eram mais comumente realizadas utilizando-se catalisadores metálicos. A primeira reação organocatalisada por fosfinas terciárias entre um aceptor de Michael (acrilato de etila) e um composto carbonílico (acetaldeído), foi realizada por Ken-ichi Morita, em 1968 [1]. A reação foi explorada por Baylis e Hillman na presença de outros substratos, empregando aminas terciárias no lugar de fosfinas. Assim, surgiu a reação hoje conhecida como Morita-Baylis-Hillman (MBH), Esquema 1, uma das mais poderosas e versáteis metodologias de formação da ligação carbono-carbono. [2, 3]

A reação de MBH pode ser definida como uma reação de condensação entre carbonos eletrofílicos sp^2 , geralmente de um aldeído, e da posição α de uma olefina contendo grupos retiradores de elétrons (GRE), catalisada por uma amina terciária ou fosfina, levando à formação de uma nova ligação σ CC. Os adutos da reação de MBH podem ser utilizados como blocos sintéticos estratégicos em síntese de produtos naturais. [4–9]



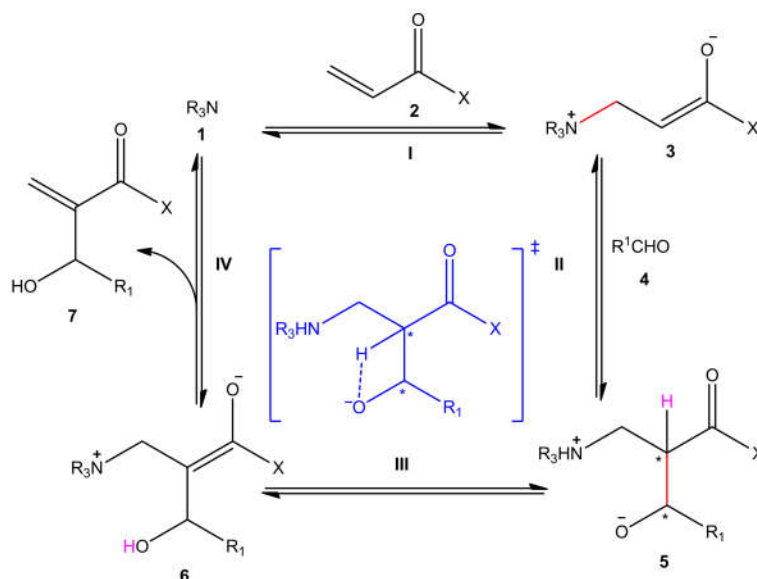
Esquema 1: Escopo geral da reação Morita-Baylis-Hillman (MBH). GRE refere-se a grupos retiradores de elétrons.

Como se pode observar, o produto resultante da reação MBH possui três grupos funcionais que coexistem em sua estrutura; um grupo hidroxila ou amino, uma ligação dupla e um grupo conjugado. Portanto, moléculas simples são transformadas em substratos únicos, propensos a uma grande diversidade de transformações químicas [10].

1.1 Mecanismos de Reação MBH

O estudo teórico de uma reação exige a compreensão das propostas mais aceitas para o mecanismo que rege o rearranjo dos átomos, quebra e formação das novas ligações químicas. A partir de estudos cinéticos Hills e Isaacs [11] apresentaram a primeira proposta de mecanismo para a reação MBH, que envolveria quatro etapas (Esquema 2).

No mecanismo apresentado no Esquema 2, etapa (I), ocorre uma adição-1,4 do catali-



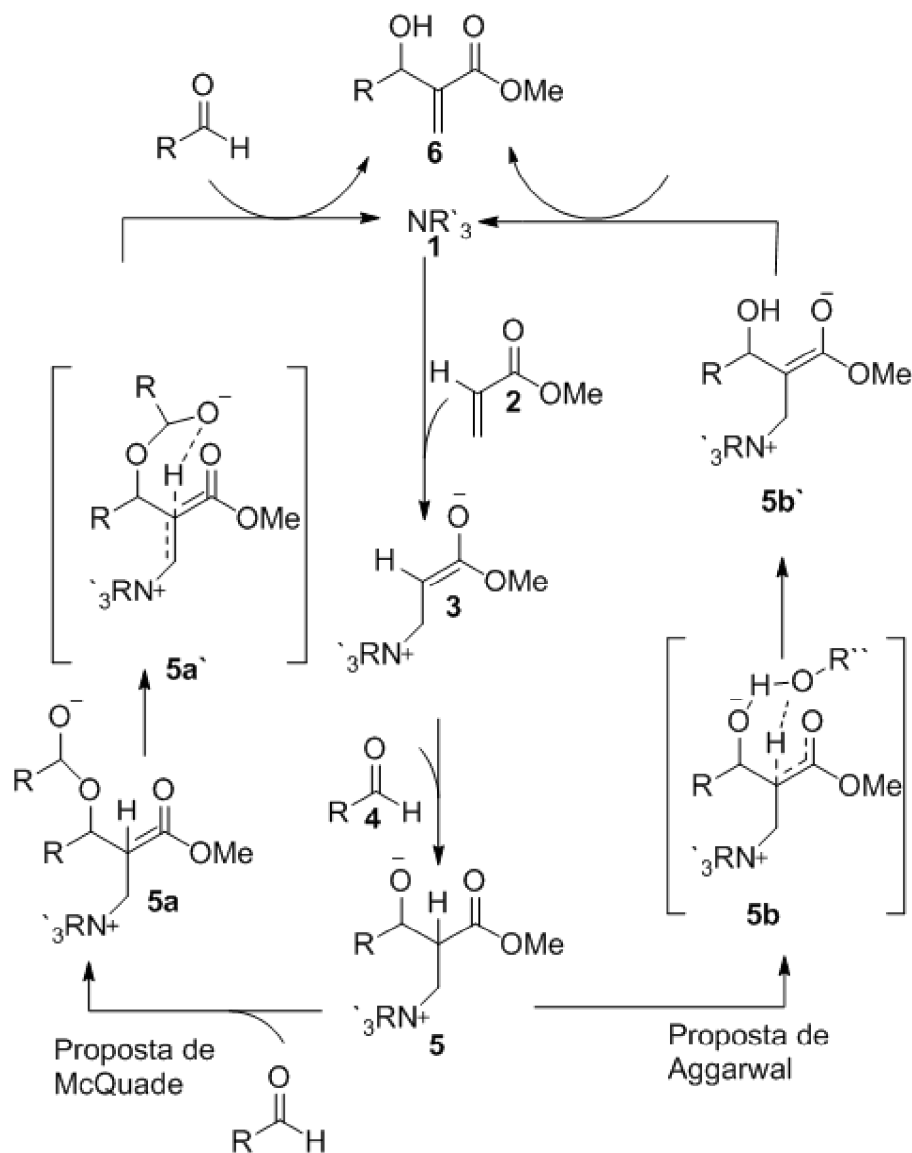
Esquema 2: Imagem adaptada do primeiro mecanismo da reação MBH, envolvendo acrilato (**3**) e um aldeído (**4**), catalisada por uma amina terciária (**1**) [11]

sador (amina terciária, **1**) ao sistema α,β -insaturado (acrilato, **2**), gerando o intermediário zwitteriônico (**3**). A condensação aldólica, etapa II, a princípio considerada lenta, ocorre entre **3** e o aldeído (**4**), gerando o alcóxido (**5**), que sofre uma transferência de hidrogênio na etapa **III**, com formação do estado de transição de quatro membros, que leva à formação do enolato (**6**). Na etapa IV ocorre a eliminação da base, com formação do produto β -hidróxi- α -metileno carbonilado (aduto de MBH, **7**), e regenerando o catalisador, concluindo o ciclo catalítico.

O debate em curso sobre o mecanismo de reação MBH tem sido alimentado com recentes contribuições tanto experimentais como teóricas [12–14]. Geralmente, o ciclo catalítico representado no Esquema 2 é aceito como proposta para o mecanismo da reação MBH. Entretanto, divergências, principalmente quanto à etapa determinante da velocidade da reação, têm sido levantadas nos últimos anos. As evidências mais recentes indicam que a transferência de próton, na produção de **6** a partir de **5**, consiste na etapa limitante da reação. [12–14]

As duas propostas mais aceitas para a transferência de próton foram sugeridas por McQuade [15] e Aggarwal [16], descritas no Esquema 3, baseadas em estudos cinéticos e isotópicos. As duas propostas alternativas refutam a direção intramolecular de transferência de próton anteriormente sugeridas, que se sustentavam em um estado de transição de 4 membros (etapa **III**, Esquema 2). Aggarwal relata seus experimentos principalmente em solventes próticos polares e McQuade em solventes apróticos. Com espectrometria de massas, Coelho e colaboradores [17] mostraram que há ocorrência de ambos processos, dependendo, especi-

almente, da concentração das espécies próticas no meio reacional.



Esquema 3: Mecanismo da reação Morita-Baylis-Hillman, por McQuade e Aggarwal. Imagem adaptada da referência [10, 15, 16].

O grupo de McQuade revisou a análise cinética, realizada por Hill e Isaacs, e observou uma não linearidade cinética desta reação com relação ao aldeído, ou seja, a etapa de adição aldólica seria de segunda ordem, consumindo duas moléculas de aldeído (Intermediário **5a** do Esquema 3). Também se observou um efeito isotópico cinético primário (KIE, do inglês *Kinetic Isotopic Effect*) significativo ($k_H/k_D=5,2$ em DMSO) para a abstração do próton em posição α -carbonila (intermediário **5**, Esquema 3), o que indica que esta etapa deve ser limitante para o ciclo catalítico da reação [15]. Tais dados diferem do reportado em 1986 por

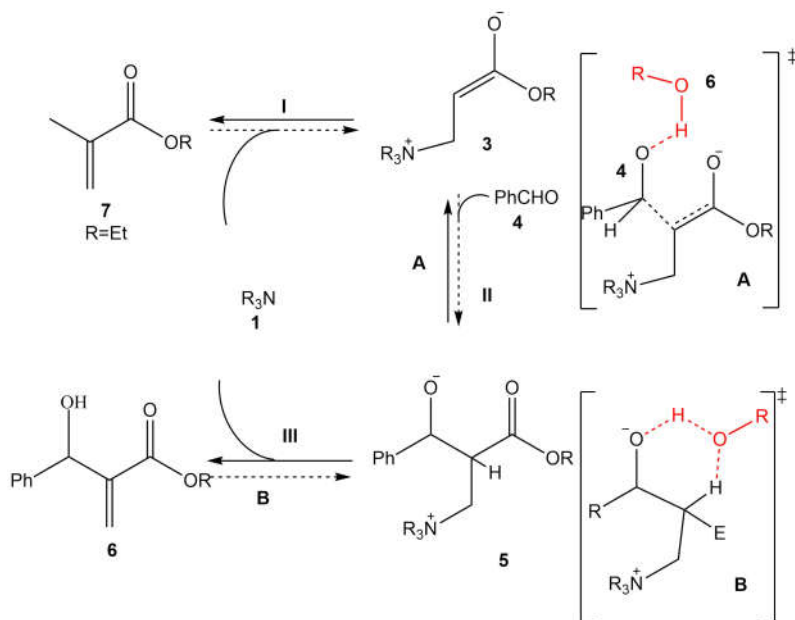
Hills e Isaacs, com $k_H/k_D = 1,03$ para a mesma etapa de abstração de hidrogênio [11]. As propostas apresentadas no Esquema 3 foram exploradas por diversos grupos de pesquisas, tanto experimentais quanto teóricos. [18–21]

Baseado nestes novos dados, McQuade sugeriu um novo mecanismo para a etapa de eliminação. Segundo ele, a reação ocorre como previsto anteriormente por Hills, Isaacs e Hoffman até a etapa de formação do intermediário **5** (Esquema 3). De acordo com McQuade, o alcóxido (**5**), resultante da adição aldólica do aza-enolato (**3**) ao aldeído (**4**), é incapaz de agir como base intramolecular, devido, principalmente, às restrições de natureza geométrica (formação de um intermediário cíclico de 4 membros). Desta forma, McQuade propõe uma nova interpretação para este mecanismo, que envolveria uma segunda molécula de aldeído. Nesta interpretação, o alcóxido formado na etapa de condensação aldólica realiza um ataque nucleofílico na carbonila de uma segunda molécula de aldeído, conduzindo à formação de um hemiacetal (**5a**), que pode sofrer uma transferência de próton, via estado de transição cíclico de seis membros (**5a'**), o qual apresenta menor energia comparado ao obtido na proposta inicial. Assim, os resultados obtidos indicam que a etapa de eliminação, e não a adição aldólica, deveria ser o passo limitante da etapa da reação. O estado de transição **5a'** perde uma molécula de aldeído para fornecer o aduto de MBH **6**.

Ainda no Esquema 3, Aggarwal e colaboradores [22], também realizaram experimentos de cinética da reação MBH e chegaram à mesma conclusão que McQuade, mas somente em seu início (≤ 20 % de conversão). Neste experimento, os autores monitoraram o valor de KIE durante todo o processo de reação, e observaram que ocorre uma alteração do valor do KIE na etapa de transferência de próton, de $k_H/k_D=5,2$ para $k_H/k_D=1$, , como constatado por Hills e Isaacs. O que é explicado pelo aumento da concentração do aduto no meio, desta forma, é proposto que ocorre autocatálise, e a transferência de próton é favorecida pelo aduto MBH, como observado no TS **5b** do Esquema 3. A autocatálise se dá em todo o ciclo, e pode ser melhor ilustrada no Esquema 4.

Nos Esquemas 4, **A** e **B** representam estados de transição auxiliados pelo aduto MBH nas etapas de adição aldólica e transferência de próton, respectivamente.

Natureza Dualística da reação MBH: Em 2009, Coelho e colaboradores [17] realizaram estudos por Espectrometria de massas com ionização eletrospray ou ESI-MS (Electrospray Ionization-Mass Spectrometry) e chegaram a conclusão que tanto a proposta de McQuade quanto a de Aggarwal são possíveis de serem observadas na reação MBH. Na Figura 1.1 estão ilustrados os espectros de massas reportados.



Esquema 4: Modelo proposto por Aggarwal e colaboradores para explicar a reação MBH por auto-catálise. [16]

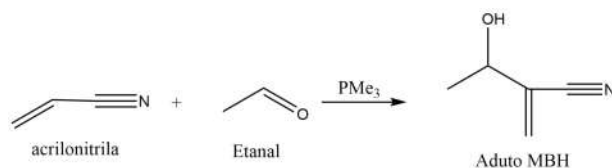


Figura 1.1: Espectros de massas obtido para reação MBH. A ESI-MS(/MS) íon de m/z 433, proposto por McQuade e B ESI-MS(/MS) íon de m/z 449, proposto por Aggarwal [17]

Na Figura 1.1- **A**, observa-se a formação de intermediário com segunda molécula de aldeído, com relação massa-carga igual a 433 ($m/z= 433$), como proposto por McQuade [15], e Figura 1.1-**B**, com uso de fonte externa de prótons, observa-se a formação de intermediário que favorece a transferência de prótons e eliminação da base de Lewis ($m/z= 449$), como proposto por Aggarwal [16]. A interceptação e caracterização dos intermediários com relação m/z 433 e 449 demonstram a natureza dualística da etapa de transferência de prótons da reação MBH [10].

Estudos Teóricos da Reação Morita-Baylis-Hillman: Diversas metodologias computacionais, baseadas na química quântica, foram e continuam sendo aplicadas no esforço de esclarecer as controvérsias mecanicistas da MBH. Nesta seção, discutiremos metodologias computacionais ilustrativas e suas contribuições para a compreensão do mecanismo de MBH.

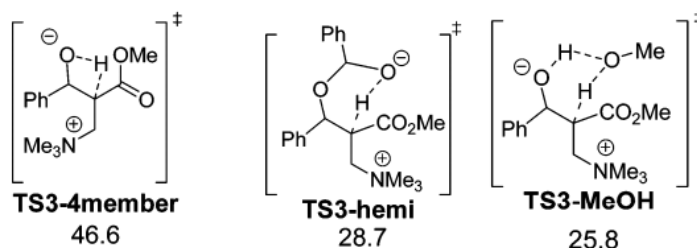
O primeiro estudo teórico da reação MBH ocorreu com Xu [23] e envolvia a catálise por fosfina (PMe_3) da reação entre acrilonitrila e etanal (Esquema 5), com nível de teoria B3LYP/6-311+G(d), com efeito do solvente diclorometano a partir do modelo IEF-PCM, por cálculo pontual de estruturas otimizadas na fase gasosa. Os resultados confirmaram as quatro etapas principais: adição 1,4 adição aldólica, transferência de próton e eliminação, e a etapa de transferência de próton foi identificada como etapa limitante da reação.



Esquema 5: Primeira reação MBH estudada teoricamente, acrilonitrila e etanal, catalisada por PMe_3 .

A compreensão do mecanismo da reação MBH teve grande contribuição de estudos teóricos, a exemplo dos estudos de Harvey em colaboração com o Aggarwal [16]. Harvey, utilizando o nível de teoria B3LYP/6-31+G*, sob efeito de solvente contínuo (mais detalhes no Capítulo 3), estudou a reação MBH na ausência de solvente prótico, e observou que o TS3 (estado de transição para a etapa de transferência de próton) com 4 membros, como proposto por Hills e Isaacs, tem uma energia de $46,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (Esquema 6-**TS3-4member**); com o efeito da segunda molécula de aldeído, como reportado por McQuade, a energia do TS3 é de $28,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (Esquema 6-**TS3-hemi**). Ele também fez o estudo com metanol, uma reação modelo que simula a ação do aduto MBH na autocatálise, e obtém a energia de TS3 igual a $25,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (Esquema 6-**TS3-MeOH**). Assim, a transferência de próton por meio de

um TS de quatro membros, com maior impedimento estérico, Esquema 6 é energeticamente desfavorável, como já apontado por McQuade e Aggarwal.

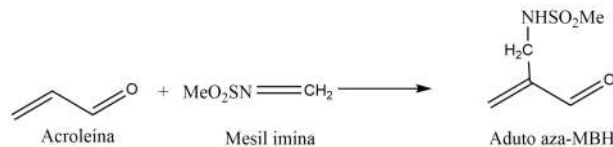


Esquema 6: Imagem adaptada das Estruturas dos TS's da reação MBH estudadas por Harvey [16]. Valor indicado de ΔE , em kcal mol^{-1} . TS3-4member, TS de 4 membros [11]; TS3-hemi, TS proposto por McQuade [15], para formação do hemiacetal; TS3-MeOH, TS da reação modelo para autocatálise (Aggarwal [22]).

Cantillo e colaboradores também reportaram o estudo computacional do mecanismo da reação MBH [14], utilizando o nível de teoria M06-2X/6-311G(d,p) para simular o caminho de reação. Os resultados obtidos pelos autores estavam de acordo com as evidências experimentais da reação MBH. Sobre as propostas de McQuade e Aggarwal, observaram que não há divergências, mas, que dependendo das condições de reação ambas podem ser obtidas, e, que dependendo da quantidade de espécies próticas e do progresso (início ou final da reação), pode-se ter o caminho apontado por McQuade ou por Aggarwal.

Sunoj e colaboradores [24] realizaram o primeiro estudo computacional sobre o mecanismo da reação aza-MBH (versão que substitui aldeído por grupo amina). Empregando os níveis de teoria de CBS-4M (abordagem de função de onda) e mPW1K, eles investigaram a reação entre acroleína e mesil imina (derivada de formaldeído) com trimetilamina ou trimetilfosfina como catalisadores, reação ilustrada no Esquema 7. As energias livres para as vias de reação revelaram que a inclusão de moléculas de cocatalisador polar diminui substancialmente as barreiras de ativação na formação da ligação C-C e também na etapa de transferência de prótons, apontada como etapa limitante da reação ou RDS (do inglês *Reaction Determination Step*). Ele constata ainda a similariedade das versões aza-MBH e MBH, apesar das iminas ativas utilizadas na reação aza-MBH serem evidentemente mais eletrofílica do que os aldeídos da reação MBH, o que faz com que a energia do TS para formação da ligação C-C seja ligeiramente inferior na reação aza-MBH com relação a MBH. Esta diferença foi significativa principalmente na etapa de transferência de prótons, com energia do TS muito menor do que na reação MBH. Isto pode ser explicado pela maior carga negativa no nitrogênio imino ligado ao grupo retirador de elétrons, assim como menor tensão na geometria do estado de

transição para a reação aza-MBH [24].

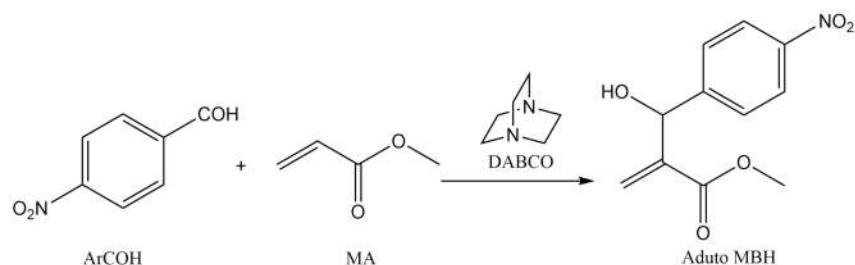


Esquema 7: Reação estudada teoricamente por Sunoj e colaboradores.

Em nosso grupo de pesquisa, também foi estudada a reação MBH [25, 26]. Em 2009 foi estudada a reação MBH catalisada por tiuréia, tanto teoricamente, via DFT, quanto experimentalmente, com análise de espectroscopia de massas. Os cálculos compararam o caminho da reação na presença e na ausência de tiuréia, concluindo que de fato a tiuréia atua como catalisador da reação. Lima Batista e colaboradores [26] estudaram o efeito de cocatalisadores próticos na reação aza-MBH. Neste artigo é observado o efeito do metanol como cocatalisador, que reduz significativamente a energia da reação MBH.

Em 2015, Plata e Singleton [19] publicaram um estudo detalhado do mecanismo da reação MBH baseado em dados experimentais, entre *p*-nitrobenzaldeído e acrilato de metila, catalisada por DABCO (estruturas ilustradas no Esquema 8), em metanol. Neste estudo foi incluída avaliação de efeito isotópico cinético (KIE) de ^{13}C dos estados de transição, e a determinação de um perfil quase completo da energia livre de Gibbs a partir da estabilidade dos intermediários, e a partir de considerações de equilíbrio ácido-base, velocidade da etapa de transferência de prótons. Os autores concluem que a reação ocorre em 5 etapas: (1) adição 1,4; (2) adição aldólica; (3) protonação do intermediário alcóxido pelo metanol; (4) formação do enolato pelo metóxi (MeO^-); (5) eliminação. Constando que, a 25 $^\circ\text{C}$, a etapa (4) é a RDS, e etapa (2) parcialmente limitante, enquanto a baixa temperatura a etapa (2) torna-se RDS. Os autores apontam que as principais propostas sobre o mecanismo MBH obtidas por métodos teóricos não estão em total concordância com os experimentais, questionando principalmente os resultados com base nos cálculos DFT. Os questionamentos de Plata e Singleton se baseiam em: a) a etapa de transferência de prótons envolve simplesmente um mecanismo de equilíbrio ácido-base e não um processo próton-shuttle, como frequentemente sugerido por estudos teóricos; b) Correções entrópicas, que muitas vezes não são devidamente calculadas na fase condensada (em solvente), o que pode levar a previsão de energia livre muito alta; c) os modelos teóricos tradicionais baseados em DFT e modelo de solvatação contínua (solvente implícito) não são capazes de mimetizar o meio reacional em reações polares complexas (formação de intermediários zwitteriônicos, como reação MBH). Os autores

reconhecem os métodos computacionais como ferramentas muito importantes para estudar o mecanismo reacional, e que as reações MBH representam um sistema desafiador para química teórica. Eles reconhecem os avanços experimentais e teóricos consideráveis na compreensão da reação MBH, mas afirmam que ainda há muito o que se investigar na reação MBH.



Esquema 8: Reação estudada por Plata e Singleton.

No final de 2017, Harvey, Sunoj e colaboradores [13] publicaram um artigo em resposta aos questionamentos de Singleton [19], estudando as mesmas reações sob um estudo computacional com métodos mais precisos e obtiveram resultados consistentes com os experimentais nas diferentes etapas da reação MBH, com margem de erro de 1-5 kcal/mol com relação aos dados experimentais (menor que as obtidas nos resultados relatados por Singleton, como ilustrado na Figura 1.2) na reação entre metil-acrilato (MA) e *p*-nitrobenzaldeído (pNBA), catalisada por 1,4-diazabicyclo[2.2.2] octano (DABCO), em metanol. Os dados obtidos, em negrito, são comparados com resultados experimentais, em vermelho e com os principais funcionais DFT.

Eles reconhecem a importância do trabalho de Singleton, e dos cuidados necessários no estudo computacional da reação MBH, mas seus dados demonstram a eficácia do uso das ferramentas computacionais para explorar e compreender os mecanismos de reações complexas, como a MBH. E os dados obtidos demonstram, apesar das diferenças entre o funcionais, que a tendência energética da reação é coerente com os dados experimentais.

1.2 Reações Assimétricas

Como citado anteriormente, a aplicação dos adutos MBH como blocos sintéticos, tão importantes para obtenção de produtos naturais e fármacos, está diretamente relacionada ao fato de serem moléculas pequenas que contém um carbono quiral, ou seja, um carbono ligado a quatro grupos diferentes (Esquema 9), o que lhes confere um grande potencial de transformação. Entretanto, a quiralidade pode ser uma faca de dois gumes. Ao mesmo tempo que proporciona essa diversidade, também pode gerar misturas de isômeros ópticos, com a

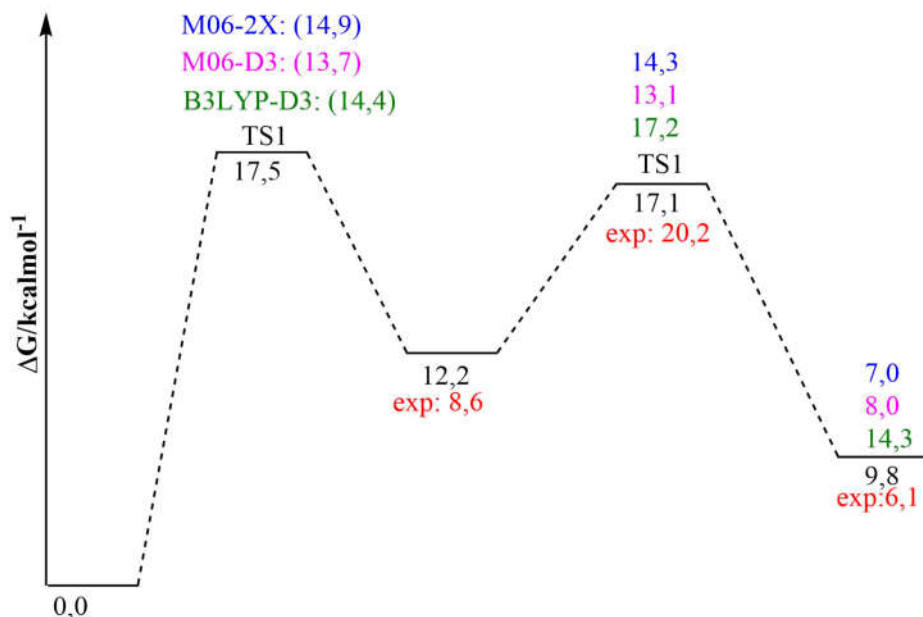
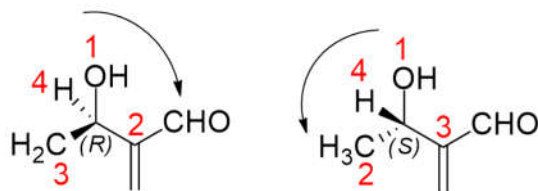


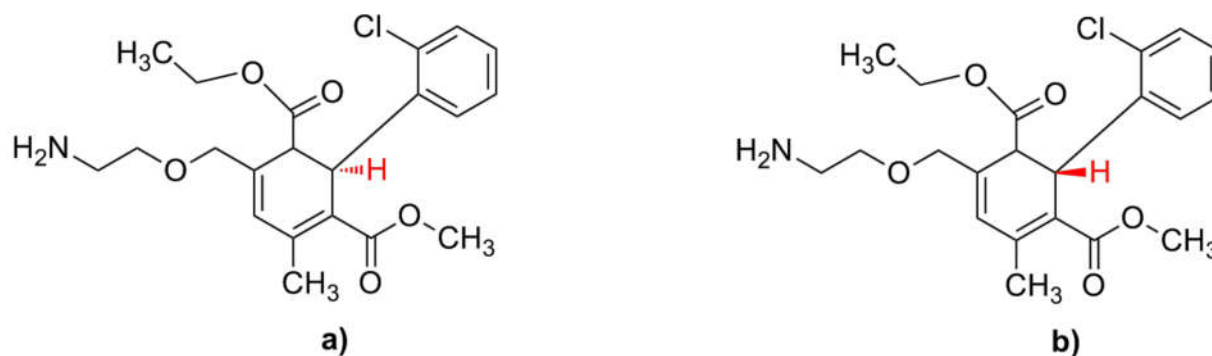
Figura 1.2: Imagem adaptada da referência, perfil de energia livre inicial (CCSD(T)/CBS1//B3LYP-D3(SMD) T=298 K, kcal/mol) para reação I. Valores de ΔG calculados com base nas energias eletrônicas B3LYP-D3, M06-D3 e M06-2X são mostrados para comparação. [13]

geração de isômeros indesejados e difíceis de serem separados. Por exemplo, Shenzhi Lai e colaboradores [27] mostraram a separação da Amlodipina, medicamento prescrito para o tratamento da angina crônica e para controle de hipertensão, que atua controlando os canais de entrada de Ca^{2+} da membrana celular. Terapeuticamente, a Amlopidina é usada como uma mistura racêmica, ou seja, mesma quantidade de (*S*)-amlodipina (Esquema 10-a) e de (*R*)-amlodipina (Figura 10-b). Porém, (*S*)-amlodipina bloqueia 2000 vezes mais os canais do que (*R*)-amlodipina, sendo mais interessante para a indústria farmacêutica comercializar o (*S*)-amlodipina puro, o que é um desafio, visto que a síntese desse medicamento gera os dois enantiômeros.



Esquema 9: Exemplos de adutos MBH, enantiômeros *R* e *S*. A numeração indica a seleção dos grupos ligados ao C, o número 1 indica o grupo com maior prioridade, estabelecida por estar ligado ao C com o átomo de maior número atômico.

Para evitar misturas racêmicas, pode-se aplicar métodos de separação de isômeros ou buscar rotas sintéticas que conduzam a um único enantiômero.

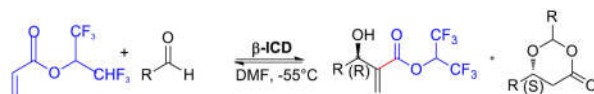


Esquema 10: As estruturas a) (*S*)-amlopidina; b) (*R*)-amlopidina.

A análise experimental das reações é um bom ponto de partida para a escolha de meios reacionais enantiosseletivos, mas nos últimos anos a combinação de técnicas experimentais e computacionais têm mostrado um grande avanço na compreensão de diversos mecanismos reacionais, dentre eles o da reação MBH [14, 21, 26].

1.2.1 Versões Assimétricas da Reação MBH

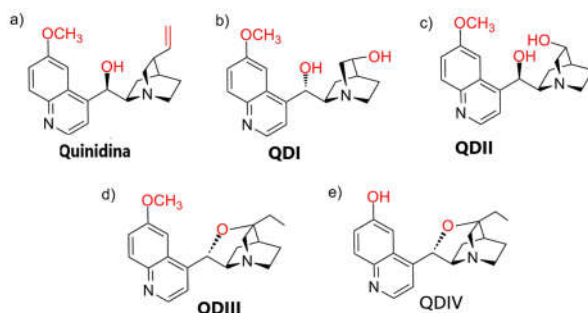
No Esquema 11 é apresentada a versão assimétrica da reação MBH com o catalisador β -isocupreídina (β -ICD ou base Hatakeyama, Esquema 12-e), em N,N-dimetilformamida (DMF) envolvendo *p*-nitrobenzaldeído e acrilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropila (HFIPA), resultando na formação de um centro quiral *R*.



Esquema 11: Reação entre *p*-nitrobenzaldeído e 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil acrilato (HFIPA).

Esta reação foi obtida por Hatakeyama e colaboradores em 1999 [28]. Neste trabalho, Hatakeyama sintetiza, a partir da base quinidina, 4 catalisadores em busca de enriquecimento enantiomérico de produto da reação da reação, cujas estruturas são apresentadas no Esquema 12.

Hatakeyama analisou cada um dos catalisadores, relatando tempo de reação, solvente, rendimento reacional e, principalmente, os excessos enantioméricos (*ee*). Para os catalisadores representados nos Esquemas 12-**b** e 12-**c**, os resultados não foram satisfatórios, ambos exigiram 72 horas de reação, baixo rendimento e a configuração dos adutos não foi possível de ser determinada. As diferenças observadas entre os dois catalisadores foram muito pequenas, assim a configuração *R* ou *S* do grupo hidroxila (**OH**), ligado ao carbono secundário, não é responsável pela enantiosseletividade da reação estudada. A estrutura 12-**d** exibiu notável



Esquema 12: Estruturas da base quinidina e seus derivados, sintetizados e analisados por Hatakeyama. a) quinidina; de b) a d) está destacada de vermelho a variação dos grupos com relação a quinidina.

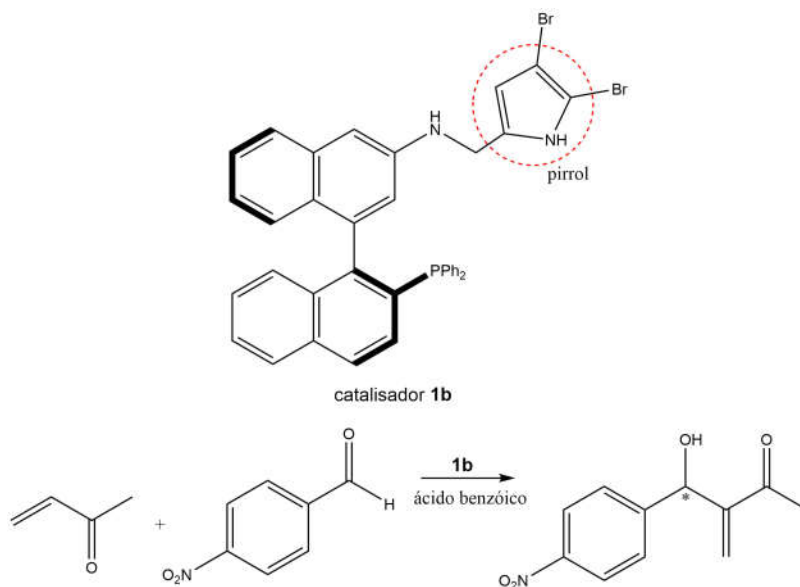
atividade catalítica (1 hora de reação), em solvente dimetilformamida (DMF) a -55°C , mas com baixo *ee* dos adutos obtidos. Já 12-e, QDIV, ou β -ICD, com mesma temperatura e mesmo solvente do 12-d, manteve o mesmo desempenho catalítico e com *ee* de 91% para configuração *R*. Isto mostra que o grupo OH, presente na estrutura 12-e, é essencial no mecanismo que conduz à alta enantiosseletividade dessa reação.

Para essa mesma reação, envolvendo estudos realizados experimentalmente pelo grupo do professor Fernando Coelho, da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), demonstraram que a quinidina, à temperatura ambiente e em solvente tetrahydrofurano (THF), levaram à formação equimolar dos enantiômeros *R* e *S*.

A alta seletividade na presença da β -ICD, em contraste com a obtenção de uma mistura racêmica com a quinidina como catalisador, representa um interessante sistema que, a partir do entendimento detalhado dos mecanismos de reação, contribui para a compreensão do real papel destes catalisadores na busca de reações eficientes e com alta seletividade. A mistura racêmica da quinidina é um fenômeno que permite compreender o papel dos catalisadores na busca de reações com alta seletividade. O principal objetivo desta tese é explorar computacionalmente os mecanismos reacionais que conduzem à alta enantiosseletividade da β -ICD em relação aos processos onde se tem a presença da quinidina.

Recentemente, a alta enantiosseletividade da reação MBH foi estudada experimentalmente por Liu e colaboradores [29]. Eles analisaram uma série de pirróis, com base nas estruturas que possibilitam organocatálise enantiosseletiva trifuncional, que contém basicamente: um nucleófilo para iniciar a reação, uma amina, base de Bronsted, para responder ao equilíbrio de acidez externa (com acréscimo de ácido na reação), com a hidroxila ligada ao grupo aromático, ácido de Bronsted para interações de ligação de hidrogênio, para estabilização dos intermediários. Os pirróis modificados foram utilizados na reação MBH, com

adição de ácido. Foram alcançados melhores resultados para o catalisador **1b** (Esquema 13), com conversão acima de 95% e 88% de *ee*, em 3 horas de reação, com adição do ácido benzóico (pKa= 4,2).



Esquema 13: Catalisador sintetizado por Liu e colaboradores, juntamente com reação MBH estudada.

Capítulo 2

Objetivos

O objetivo principal desta tese é compreender, a partir de química computacional, o que pode levar à alta enantiosseletividade da reação Morita-Baylis-Hillman (MBH) [28] em presença da base catalítica β -isocupreidina, também chamada de Hatakeyama. Além de entender os aspectos químicos envolvidos também se espera, com o desenvolvimento desta tese, propor metodologias computacionais sistemáticas e suficientemente robustas para a predição de processos enantiosseletivos semelhantes em sistemas análogos.

De modo a atingir o objetivo principal, este trabalho pretende comparar a alta enantiosseletividade da base Hatakeyama com processos semelhantes em presença da base quinidina, onde a seletividade é completamente perdida, sendo experimentalmente obtidas misturas racêmicas. Este estudo comparativo visa compreender o papel dos diferentes grupos e rearranjos estruturais dos catalisadores e como estes interagem com os substratos no processo de estabilização dos estados de transição e intermediários.

Capítulo 3

Fundamentação Teórica

Como demonstrado anteriormente, os cálculos químicos quânticos, especialmente os métodos baseados na Teoria do Funcional de Densidade (DFT), fornecem um conjunto diversificado de ferramentas poderosas na compreensão do ciclo mecanístico das reações MBH. É de fundamental importância saber como usar corretamente essas ferramentas e, mais importante, conhecer suas limitações e potencial para aplicações no contexto do mecanismo de MBH. Por isso, neste Capítulo abordaremos brevemente: a solução da equação Schrodinger para sistemas moleculares, aproximação de Born-Oppenheimer, método Hartree-Fock, bases atômicas e Teoria do Funcional de Densidade (DFT), bases conceituais dos cálculos realizados durante o desenvolvimento desta tese.

A descrição dos sistemas contendo átomos e moléculas é realizada aplicando a equação de Schrödinger, em sua forma independente do tempo [30,31]:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (3.0.1)$$

em que \hat{H} é o operador Hamiltoniano, Ψ é a função de onda e E é a energia. A equação expressa que a energia total de um dado estado quântico é descrita pela função de onda. Ela possibilita determinar quaisquer propriedades de um sistema em um estado estacionário.

Em sistemas moleculares, estes cálculos se tornam mais complexos devido ao movimento dos átomos. Isso exige a adoção de aproximações e métodos capazes de explorar computacionalmente as propriedades físico-químicas. Esses métodos serão abordados neste capítulo.

3.1 Aproximação de Born-Oppenheimer

O Hamiltoniano de um sistema eletrônico molecular, com N núcleos e n elétrons, desprezando os efeitos relativísticos e independente do tempo, é dado, em unidades atômicas, por:

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{T}_N + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{NN} \quad (3.1.1)$$

onde, os dois primeiros termos correspondem aos operadores energia cinética dos elétrons (\hat{T}_e) e dos núcleos (\hat{T}_N), respectivamente. O terceiro termo descreve o potencial de atração

eletrostática entre núcleos e elétrons (\hat{V}_{Ne}). E os dois últimos termos tratam do potencial de repulsão encontrados, respectivamente, entre os elétrons (\hat{V}_{ee}) e entre os núcleos (\hat{V}_{NN}). Os termos da equação acima podem ser descritos como

$$\hat{T}_e = - \sum_{i=1}^n \frac{1}{2m_e} \nabla_i^2 \quad (3.1.2)$$

$$\hat{T}_N = - \sum_{A=1}^N \frac{1}{2m_A} \nabla_A^2 \quad (3.1.3)$$

$$\hat{V}_{Ne} = - \sum_{A=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_A}{|R_A - r_i|} \quad (3.1.4)$$

$$\hat{V}_{ee} = \sum_{i=1}^n \sum_{j<1}^n \frac{1}{|r_i - r_j|} \quad (3.1.5)$$

$$\hat{V}_{NN} = \sum_{B<A}^N \sum_A^N \frac{Z_A Z_B}{|R_A - r_B|} \quad (3.1.6)$$

sendo, i e j a representação dos elétrons; A e B correspondem aos núcleos atômicos; m_A , a massa do núcleo A ; r_i , r_j , R_A e R_B , são as coordenadas dos elétrons i e j e dos núcleos A e B , respectivamente; Z_A e Z_B é o número atômico do átomo A e B , respectivamente.

A aproximação de Born-Oppenheimer (BO) se baseia na diferença entre as massas do núcleo e do elétron, e como isso interfere em seus movimentos. Ou seja, se a massa do próton é cerca de 1800 vezes maior que a de um elétron, no movimento nuclear, os elétrons se movem instantaneamente quando comparados ao núcleo. O que pode ser observado, matematicamente, analisando as equações 3.1.2 e 3.1.3, com a massa sendo parte do denominador, quanto maior a massa, menor o termo de energia cinética. Assim, a aproximação BO considera que a energia cinética dos elétrons é muito maior que a dos núcleos, desta forma, a função de onda associada a um determinado sistema pode ser descrita como a soma da função de onda eletrônica e função de ondar nuclear, descrita abaixo:

$$\Psi(R, r) = \psi_{nuclear}(R) + \psi_{el}(r, R) \quad (3.1.7)$$

em que o primeiro termo computa o comportamento nuclear e a segunda para descrever o comportamento eletrônico, considerando posição nuclear fixa. Assim, o hamiltoniano eletrônico, \hat{H}_{el} , é expresso como:

$$\hat{H}_{el} = \hat{T}_{el} + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} \quad (3.1.8)$$

desta forma, o sistema descrito apenas na perspectiva dos elétrons simplifica a resolução da equação de função de onda para moléculas:

$$\hat{H}_{el}\Psi_{el}(r; R) = E_{el}\Psi_{el}(r; R) \quad (3.1.9)$$

em que $\Psi_{el}(r; R)$ é a função de onda eletrônica, que depende das coordenadas dos elétrons e parametricamente das posições nucleares. E_{el} é a energia dos elétrons. Para o cálculo de energia total do sistema é necessário somar E_{el} ao potencial de repulsão dos núcleos, \hat{V}_{NN} , onde a posição nuclear é constante:

$$E_{total} = E_{el}(R) + \sum_A^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{|R_A - R_B|} \quad (3.1.10)$$

A equação 3.1.10 expressa a definição de superfície de energia potencial, SEP, que é a energia dos elétrons somada ao termo de repulsão nuclear. Essa é uma breve apresentação da aproximação de Born-Oppenheimer, que permite analisar as probabilidades da função de onda para uma variedade de sistemas.

Apesar disso, para sistemas com mais de um elétron, o cálculo para obtenção da função de onda Ψ_{el} se torna mais complexo devido ao potencial de interações entre elétrons, \hat{V}_{ee} . Para resolver esta questão, foi desenvolvido o método Hartree-Fock (HF).

3.2 Método Hartree-Fock

A solução da equação de Schrödinger em sistemas polieletrônicos foi viabilizada pela aproximação do método Hartree-Fock. Não se obtém um valor de energia exato ao aplicar o

método HF, mas sua consistência e praticidade para implementação computacional fez com que se tornasse talvez o principal ponto de partida para diversas abordagens que analisam sistemas com muitos elétrons. Por isso, neste capítulo apresentamos uma breve introdução do método HF, que pode ser aprofundada nas referências [30, 32, 33].

O Hamiltoniano de um único elétron (i), atuando em um outro elétron (j) é descrito como:

$$\hat{h}_i = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{j=1}^N \frac{Z_j}{|r_i - R_j|} \quad (3.2.1)$$

em que N é o número total de núcleos. Para a equação 3.2.1 satisfazer a Equação de Schrödinger é necessário que:

$$\hat{h}_i \Psi_i = E_i \Psi_i \quad (3.2.2)$$

Baseando-se no modelo de partículas independentes, que permite abordar o conceito de separação de variáveis, é possível construir funções de onda multieletrônicas como produto de funções monoelétrônicas:

$$\Psi_{el}(X_1, X_2, \dots, X_n) \Rightarrow \chi^i(X_1) \chi^j(X_2) \dots \chi^k(X_n) \quad (3.2.3)$$

em que $\chi_k(X_n)$ é a função que descreve o comportamento um elétron, indica o spin-orbital, e pode ser descrita como:

$$\chi(X) = \begin{cases} \phi(\vec{r})\alpha(\omega) \\ \text{ou} \\ \phi(\vec{r})\beta(\omega) \end{cases} \quad (3.2.4)$$

ou seja, χ é o produto entre a função espacial, $\phi(\vec{r})$, e uma das funções de spins, $\alpha(\omega)$ ou $\beta(\omega)$. Orbital é conhecido como função de onda de um elétron. Spin é o momento angular intrínseco de uma partícula, sem um análogo clássico. O elétron (férmion) apresenta spin com dois valores possíveis, $+1/2$ e $-1/2$, denotados, respectivamente, como $\alpha(\omega)$ e $\beta(\omega)$. De acordo

com os princípios de exclusão de Pauli, dois elétrons não podem possuir o mesmo conjunto dos quatro números quânticos. A partir destes princípios, tem-se que cada orbital pode possuir apenas dois elétrons, visto que são partículas idênticas (férmions), devem ocupar o mesmo orbital de forma antissimétrica.

Para atender aos critérios de antissimetria, seguindo os princípios de exclusão de Pauli, Slater propõe escrever Ψ_{el} como um determinante:

$$\Psi_{el}(X_1, X_2, \dots, X_n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \chi_i(X_1) & \chi_j(X_1) & \dots & \chi_k(X_1) \\ \chi_i(X_2) & \chi_j(X_2) & \dots & \chi_k(X_2) \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \chi_i(X_n) & \chi_j(X_n) & \dots & \chi_k(X_n) \end{vmatrix} \quad (3.2.5)$$

onde $\frac{1}{\sqrt{n!}}$ é o fator de normalização. A equação 3.2.5 pode ser reescrita como:

$$\Psi_{el}(X_1, X_2, \dots, X_n) = | \chi_i(X_1)\chi_j(X_2)\dots\chi_k(X_n) | = | \chi_i\chi_j\dots\chi_k | \quad (3.2.6)$$

Com o determinante de Slater, a função de onda eletrônica satisfaz a antissimetriação, tendo a permutação de dois elétrons, com a troca de duas linhas e, conseqüentemente, mudança no sinal do determinante, enquanto duas colunas iguais, ou seja, dois elétrons associados ao mesmo spin-orbital, resultaria em um determinante nulo.

A energia eletrônica da equação de Schrödinger para um estado descrito pelo determinante de Slater é dada por:

$$E_{el} = \langle \Psi_{el} | \hat{H}_{el} | \Psi_{el} \rangle \quad (3.2.7)$$

$$E_{el} = \left\langle \Psi_{el} \left| - \sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_A}{|r_i - R_A|} + \frac{1}{2} \sum_i \sum_j \frac{1}{|r_i - r_j|} \right| \Psi_{el} \right\rangle \quad (3.2.8)$$

$$E_{el} = \left\langle \Psi_{el} \left| -\sum_{i=1}^n \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_A}{|r_i - R_A|} \right| \Psi_{el} \right\rangle + \frac{1}{2} \left\langle \Psi_{el} \left| \sum_i^n \sum_j^n \frac{1}{|r_i - r_j|} \right| \Psi_{el} \right\rangle \quad (3.2.9)$$

$$E_{el} = \left\langle \Psi_{el} \left| \sum_{i=1}^n \left(-\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{|r_i - R_A|} \right) \right| \Psi_{el} \right\rangle + \frac{1}{2} \left\langle \Psi_{el} \left| \sum_i^n \sum_j^n \frac{1}{|r_i - r_j|} \right| \Psi_{el} \right\rangle \quad (3.2.10)$$

Observa-se na equação 3.2.10 que o termo entre parênteses expressa \hat{h}_i , como mostrado na equação 3.2.1, e pode ser reescrita como

$$E_{el} = \left\langle \Psi_{el} \left| \sum_{i=1}^n \hat{h}_i \right| \Psi_{el} \right\rangle + \frac{1}{2} \left\langle \Psi_{el} \left| \sum_i^n \sum_j^n \frac{1}{|r_i - r_j|} \right| \Psi_{el} \right\rangle \quad (3.2.11)$$

Com a equação oriunda do determinante de Slater, 3.2.7, tem-se:

$$E_{el} = \sum_{i=1}^n \langle \chi_i | \hat{h}_i | \chi_i \rangle + \frac{1}{2} \sum_i^n \sum_j^n \langle \chi_j | \hat{J}_i | \chi_j \rangle - \langle \chi_j | \hat{K}_i | \chi_j \rangle \quad (3.2.12)$$

onde, \hat{J} e \hat{K} são, respectivamente os operadores de Coulomb e Troca, dados por

$$\hat{J}_i | \chi_j(X_2) \rangle = \left\langle \chi_i(X_i) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_i(X_1) \right\rangle | \chi_j(X_2) \rangle \quad (3.2.13)$$

e

$$\hat{K}_i | \chi_j(X_2) \rangle = \left\langle \chi_i(X_i) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \chi_j(X_1) \right\rangle | \chi_i(X_2) \rangle \quad (3.2.14)$$

\hat{J} está relacionado à interação de Coulomb entre os elétrons ao redor de um núcleo com o outro núcleo J. \hat{K} está associado com a natureza antissimétrica dos elétrons, e surge da aproximação da combinação linear dos orbitais atômicos para formar o orbital molecular, mas não possui análogo clássico.

O cálculo da energia eletrônica é realizado aplicando o princípio variacional, que parte do conceito de que a melhor Ψ_{el} do sistema é a que fornece menor energia possível e que existe um limite para a energia obtida, a energia do estado fundamental. Esse processo se dá variando os orbitais e mantendo o vínculo da ortogonalidade, usando a técnica dos multiplicadores de Lagrange, que resulta em um conjunto de equações, chamadas de equações de Hartree-Fock:

$$\hat{F}_i|\chi_i\rangle = \varepsilon_i|\chi_i\rangle \quad (3.2.15)$$

$$\hat{F}_i|\chi_i\rangle = \hat{h}_i + \sum_j^n (\hat{J} - \hat{K}_j) \quad (3.2.16)$$

Na equação 3.2.15 ε_i é a energia do spin-orbital χ_i , enquanto \hat{F}_i é o operador de Fock. Na 3.2.16, \hat{F}_i é o de operador de Fock de um elétron.

As equações de Hartree Fock não podem ser resolvidas para um orbital específico, sem determinar os demais. A solução se dá de forma iterativa, por isso também são conhecidas como campo autoconsistente ou SCF, do inglês *Self-Consistent Field*. O valor obtido para a equação 3.2.10 não é exato, pois considera a energia para repulsão eletrônica como uma média, assumindo que a distribuição espacial dos elétrons é expressa pelo conjunto dos orbitais. [30, 31, 33]

O método SCF foi melhorado pela proposta de Roothaan [34], que expande um orbital molecular, ϕ_i , como um conjunto de funções de base, g_α , orbitais atômicos conhecidos:

$$\phi_i(r) = \sum_\alpha^M C_{i\alpha} g_\alpha(r) \quad (3.2.17)$$

onde M é o número de funções do conjunto g_α e $C_{i\alpha}$ são os coeficientes a se determinar. Esta construção é conhecida como combinação linear dos orbitais atômicos (LCAOs, do inglês *Linear Combination of atomic orbitals*). A equação 3.2.15 não especifica a localização da função de base. Com isso, a equação HF pode ser reescrita como:

$$\hat{F}_i \sum_\alpha^M C_{i\alpha} g_\alpha(r) = \varepsilon_i \sum_\alpha^M C_{i\alpha} g_\alpha(r) \quad (3.2.18)$$

Obtendo-se a equação Hartree-Fock-Roothaan:

$$FC = SC\epsilon \quad (3.2.19)$$

onde

$$F_{\alpha\beta} = \langle g_\alpha | \hat{F} | g_\beta \rangle \quad (3.2.20)$$

e

$$S_{\alpha\beta} = \langle g_\alpha | g_\beta \rangle \quad (3.2.21)$$

em que $F_{\alpha\beta}$ são elementos da matriz Fock, F, e $S_{\alpha\beta}$ se refere aos elementos da matriz de superposição (S). $C_{i\alpha}$ estão organizados na matriz C e ϵ é uma matriz diagonal que contém as energias orbitais a partir de:

$$F_{\alpha\beta} = \langle g_\alpha | \hat{h} | g_\beta \rangle + \sum_{\gamma\delta}^M D_{\gamma\delta} \left(\left\langle g_\alpha g_\gamma \left| \frac{1}{r_{12}} \right| g_\beta g_\delta \right\rangle - \left\langle g_\alpha g_\gamma \left| \frac{1}{r_{12}} \right| g_\delta g_\beta \right\rangle \right) \quad (3.2.22)$$

e é possível expressar os elementos da matriz de Fock em termos de uma matriz densidade, $D_{\gamma\delta}$:

$$D_{\gamma\delta} = \sum_j^{OM} C_{\gamma j} C_{\delta j} \quad (3.2.23)$$

em que OM significa os orbitais moleculares ocupados.

Assim, quanto maior o número de átomos do sistema, maior o valor de M, e maior o custo computacional do método HF. Considerando que, na equação Hartree-Fock-Roothaan, com 4 matrizes, M x M cada, o custo computacional varia com M^4 integrais. Isso fará com que o método tenha diversas limitações, apesar de determinar a função de onda aproximada para vários sistemas multieletrônicos complexos. Considerar que o campo médio, criado por n-1 elétrons e por núcleos, atua sobre um elétron, faz com que a interação instantânea

elétron-elétron seja ignorada, o que prejudica a descrição de processos químicos que envolvem, principalmente, as ligações químicas. Desta forma, a resolução da equação HF não fornece a solução exata da equação de Schrödinger não-relativística. A diferença entre a energia de HF e a energia exata é chamada de energia de correlação eletrônica, E_{corr} , expressa como:

$$E_{corr} = E_{HF} - E_{exata} \quad (3.2.24)$$

Com o objetivo de obter a energia de correlação, diversos métodos foram desenvolvidos para a descrição da estrutura eletrônica, conhecidos como pós-Hartree-Fock. Estes métodos podem ser divididos nos baseados em função de onda, como *coupled cluster* (cc), interação de configuração (CI), etc., e, os baseados na densidade eletrônica, como a teoria do funcional de densidade [35–38]. No desenvolvimento da tese foi utilizado a teoria do funcional de densidade.

3.3 Teoria do Funcional de Densidade

A teoria do funcional de densidade (DFT), do inglês *Density Functional Theory*, busca modelar o efeito da correlação eletrônica por um funcional de densidade eletrônica. A densidade eletrônica passa a ser a parte fundamental para descrição das propriedades atômicas e moleculares.

Para a química computacional, o método DFT introduz o conceito de orbitais como funções matemáticas para um elétron, além de possibilitar o cálculo computacional de sistemas moleculares maiores. Visto que, enquanto a complexidade de uma função de onda aumenta exponencialmente com o número de elétrons, a densidade eletrônica tem o mesmo número de variáveis, independente do tamanho do sistema. Uma função de onda para um sistema de n elétrons contém $4n$ variáveis, três coordenadas espaciais e uma de spin para cada elétron. A densidade eletrônica é o quadrado da função de onda, integrado sobre $n-1$ elétrons coordenados, e cada densidade de spin depende apenas de três coordenadas espaciais, independente do número de elétrons.

O formalismo do DFT surgiu em 1964 com Hohenberg e Kohn (HK), que publicaram dois teoremas [39]:

1) *O potencial externo (V_{ext}) é um funcional único de densidade eletrônica ($\rho(r)$) além de uma constante aditiva.* Ou seja, a densidade eletrônica de um sistema determina o potencial externo e o número de elétrons, N , e conseqüentemente, o Hamiltoniano do sistema. [36].

Assim, o cálculo da energia do sistema, mediante a resolução da equação de Schrödinger:

$$\hat{H}_{BO}\Psi = E\Psi \quad (3.3.1)$$

e a energia de um sistema é determinada pela densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$, sendo definida como:

$$E = E_v[\rho] \quad (3.3.2)$$

onde o índice v explicita a dependência com o potencial externo $v(r)$.

2) *Havendo qualquer aproximação da densidade eletrônica, $\tilde{\rho}$, de modo que:*

$$\tilde{\rho} \geq 0 \quad (3.3.3)$$

e

$$\int \tilde{\rho} dr = N \quad (3.3.4)$$

a energia total será sempre maior ou igual a energia exata do sistema, ou seja, $E[\int \tilde{\rho}] \geq E[\rho] = E_0$.

Desta forma, pode-se definir um funcional universal:

$$F[\rho] = \left(\Psi | \hat{T} + \hat{V}_e | \Psi \right) \quad (3.3.5)$$

onde T (energia cinética) e V_e (energia potencial) são aplicados universalmente a todos os sistemas eletrônicos [36].

Os teoremas de HK mostraram que a densidade eletrônica, ρ , determina a posição do núcleo, e que essa densidade será a mesma para sistemas com os elétrons interagindo ou não (equação 3.3.6).

$$\rho_{ni} = \rho_i \quad (3.3.6)$$

em que ρ_{ni} e ρ_i são densidades eletrônicas de sistemas com elétrons não-interagentes e interagentes, respectivamente, ambos estão no estado fundamental.

A partir disso, Kohn e Sham [40] elaboram uma teoria para construção de um funcional universal, usando como referência um sistema hipotético não-interagente.

A energia de um sistema atômico ou molecular em seu estado fundamental pode ser descrita como

$$E_0 = \min_{\rho \rightarrow N} \left(E[\rho(r)] + \int \rho(r) V_{Ne} dr \right) \quad (3.3.7)$$

Dividindo o funcional energia obtém-se

$$E[\rho(\vec{r})] = T[\rho(\vec{r})] + J[\rho(\vec{r})] + V_{Ne} + E_{XC}[\rho(\vec{r})] \quad (3.3.8)$$

em que o primeiro termo mostra a contribuição de energia cinética dos elétrons não-interagentes; J, trata da interação de Coulomb entre elétrons; V_{Ne} , interação entre núcleo e elétrons; e E_{XC} representa a energia de correlação e troca. A densidade entre colchetes indica que os termos referidos são funcionais dela.

Os termos correlação e troca estão associados à contribuições energéticas não clássicas, como mostrado na equação 3.3.9, que engloba a correção da energia cinética e a repulsão dos elétrons enquanto partículas interagentes, como dado em um sistema real.

$$E_{XC}[\rho] \equiv (T_r[\rho] - T[\rho]) + (E_{ee} - J[\rho]) = T_c[\rho] + E_{ncl}[\rho] \quad (3.3.9)$$

em que $T_r[\rho]$ e $T_c[\rho]$ representam, respectivamente, energia cinética real e termo de correção da energia cinética; E_{ee} , energia de interação entre elétrons, $E_{ncl}[\rho]$, energias não-clássicas.

Para sistemas com elétrons não interagentes T, J e V_{Ne} são descritos, respectivamente, como

$$T = -\frac{1}{2} \sum_i^N \langle \varphi_i | \nabla^2 | \varphi_i \rangle \quad (3.3.10)$$

$$J[\rho(\vec{r})] = \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} \quad (3.3.11)$$

$$V_{Ne}[\rho(r)] = \sum_k^N \int \frac{Z_k}{|r - r_k|} \rho(r) dr \quad (3.3.12)$$

Assim, reescrevendo a expressão de 3.3.8, tem-se:

$$E[\rho(\vec{r})] = T[\rho] + J[\rho] + E_{XC}[\rho] + V_{Ne} \quad (3.3.13)$$

$$E[\rho(\vec{r})] = -\frac{1}{2} \sum_i^N \langle \varphi_i | \nabla^2 | \varphi_i \rangle + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} + \sum_k^N \int \frac{Z_k}{|r - r_k|} \rho(r) dr + E_{XC}[\rho] \quad (3.3.14)$$

A partir daí, obtém-se a expressão do funcional energia para dois elétrons, que possibilita obter a densidade como um determinante de Slater:

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^{n_{el}} \langle \chi_i | \chi_i \rangle \quad (3.3.15)$$

Utilizando do método variacional para minimizar a energia, assim como no método HF, que pode ser melhor demonstrado na referência [41] é possível obter equações de pseudo-autovalor, equação 3.3.16. O operador de Kohn–Sham (KS), \hat{h}_i^{KS} , pode assim, ser relacionado como a soma da energia cinética de um elétron e um potencial efetivo, V_s , na equação 3.3.17.

$$\hat{h}_i^{KS} \chi_i = \varepsilon_i \chi_i \quad (3.3.16)$$

$$\hat{h}_i^{KS} = -\frac{1}{2} \nabla^2 + V_s(\vec{r}) \quad (3.3.17)$$

onde V_s pode ser descrito como

$$V_s = \int \frac{\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} d\vec{r}_2 + V_{XC}(\vec{r}_1) - \sum_k^N \frac{Z_k}{r_{1k}} \quad (3.3.18)$$

em que, V_{XC} é um funcional derivativo em relação à densidade, relacionado a energia de correlação e troca, E_{XC} , que, como citado anteriormente, não abrange apenas a energia de correlação e troca, mas, também, a correção da energia cinética entre sistemas com elétrons não-interagentes e sistemas reais. Este potencial pode ser descrito como

$$V_{XC} \equiv \frac{\delta E_{XC}}{\delta \rho} \quad (3.3.19)$$

A teoria de KS mostrou que o estado fundamental de um sistema pode ser determinado por um dado potencial externo, usando a densidade eletrônica tridimensional como variável básica, ao invés de usar a função de onda de N-elétrons, que é muito mais complexa. Mas, por não ser possível obter um valor exato para E_{XC} , a equação de KS não pode resultar em um valor exato da equação de Schrödinger para um sistema com muitos elétrons, e, assim, analogamente ao observado para o método HF, é possível obter-se um valor aproximado de forma iterativa.

A busca pela acurácia da E_{XC} levou ao desenvolvimento de diferentes métodos baseados no DFT. A aproximação densidade local (LDA - do inglês *Local Density Approximation*) utiliza um sistema hipotético, considerando a densidade local com um gás homogêneo de elétrons, tratado como um sistema uniforme. A E_{XC} passa a ser descrita como:

$$E_{XC}^{LDA} = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{XC}[\rho(\vec{r})] d\vec{r} \quad (3.3.20)$$

em que ε_{XC} é a soma das contribuições de correlação (X) e troca (C) de cada partícula do gás de elétrons, com densidade $\rho(\vec{r})$, podendo ser expressa como:

$$\varepsilon_{XC} = \varepsilon_X + \varepsilon_C \quad (3.3.21)$$

Como demonstrado por Slater

$$\varepsilon_X = -\frac{3}{4} \sqrt[3]{\frac{3\rho(\vec{r})}{\pi}} \quad (3.3.22)$$

O mesmo modelo de gás de elétrons uniforme, trata de spin-polarizado com a aproximação LSDA (*Local Spin Density Approximation*), expressa na equação 3.3.23.

$$E_{XC}^{LSDA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{XC}(\rho_\alpha(\vec{r}), \rho_\beta(\vec{r})) d\vec{r} \quad (3.3.23)$$

Para resolver as aproximações das equações 3.3.20 e 3.3.23 ainda era necessária uma expressão para o termo de correlação eletrônica, ε_C . O que se deu por meio de fórmulas de interpolação analítica, construídas com base em um cálculo de energia, empregando métodos numéricos. Assim, os dados de correlação são obtidos sobre um gás uniforme de elétrons, baseados no trabalho de Ceperley e Alder, 1980 [42].

O funcional E_{XC} com aproximação apenas local não aborda, adequadamente, as propriedades dos sistemas moleculares. Por isso, foi incorporada à LSDA as contribuições relacionadas ao gradiente, com a aproximação GGA (do inglês *Generalized Gradient Approximation*), e a E_{XC} pode ser descrita como:

$$E_{XC}^{GGA}[\rho_\alpha, \rho_\beta] = \int f(\rho_\alpha, \rho_\beta, \nabla\rho_\alpha, \nabla\rho_\beta) d\vec{r} \quad (3.3.24)$$

e

$$E_X^{GGA} = E_X^{LDA} - \sum_\sigma \int F(s_\sigma) \rho_\sigma^{4/3}(\vec{r}) d\vec{r} \quad (3.3.25)$$

onde F é a função em relação ao gradiente de densidade reduzido, σ .

$$s_\sigma(\vec{r}) = \frac{|\nabla\rho_\sigma(\vec{r})|}{\rho_\sigma^{4/3}(\vec{r})} \quad (3.3.26)$$

em que s_σ é um parâmetro para meio não-homogêneo, no modelo de gás homogêneo de elétrons, $s_\sigma = 0$.

É comum utilizar para obtenção do GGA um termo do LDA, como observado na equação 3.3.25. A exemplo de um dos primeiros métodos GGA, proposto por A. D. Becke (B ou B88), dado por:

$$F^B = \frac{\beta s_\sigma^2}{1 + 6\beta s_\sigma \sinh^{-1} s_\sigma} \quad (3.3.27)$$

em que β é um parâmetro empírico, ele foi determinado como 0,0042 por mínimos quadrados, ajustado às energias de troca exatamente conhecidas dos átomos de gás raros hélio por meio de radônio. Além das regras de soma, esse parâmetro foi projetada para recuperar a densidade de energia de troca assintoticamente longe de um sistema finito [43].

Desta mesma forma, vários funcionais GGA surgiram para calcular a densidade de energia de correlação, como o LYP (dos criadores Lee, Yang e Parr) e o BLYP, combinação do LYP com o de Becker [34, 37, 43, 44].

O avanço do GGA conduziu ao meta-GGA, a exemplo dos funcionais B95 e B98, que permite que E_{XC} dependa da derivada segunda da densidade ($\nabla^2 \rho$), ou, ainda, de uma densidade de energia cinética, τ , que pode ser definida como [43]:

$$\tau(\vec{r}) = \sum_i^{\text{ocupado}} \frac{1}{2} |\nabla \phi_i(\vec{r})|^2 \quad (3.3.28)$$

em que ϕ_i são os orbitais de KS.

Além desses, há os funcionais híbridos, que adicionam o termo de troca exato de HF (E_X^{HF}) ao funcional GGA, como o B3LYP. Similarmente, os meta híbridos adicionam E_X^{HF} ao funcional meta-GGA, como o M06-2X, desenvolvido por Donald Truhlar da Universidade de Minnessota, que tem a energia de correlação e troca descrita da seguinte forma [37, 43]:

$$E_{XC}^{hib} = \frac{X}{100} E_X^{HF} + \left(1 - \frac{X}{100}\right) E_X^{DFT} + E_C^{DFT} \quad (3.3.29)$$

em que X é a porcentagem da troca HF no funcional; E_X^{DFT} é a energia de troca do DFT local e E_C^{DFT} é a energia de correlação eletrônica do DFT local.

Na referência [45] é analisado o funcional M06-2X, onde comparado com os funcionais da família M06, possui o dobro de funcional de troca não-localizado. Como um funcional

meta-híbrido, o M06-2X depende de três variáveis: densidade de spin (ρ_σ), densidade de spin reduzida (s_σ), e energia cinética (τ_σ), aplicando as mesmas equações 3.3.26 e 3.3.28.

O funcional de correlação no M06 e M06-2X é baseado nos M05 e VSXC, que trata de forma diferente spins opostos (emparelhados) e spins paralelos, descritos detalhadamente na referência [45]. A diferença entre os dois funcionais é que o M06-2X tem o dobro dos termos de densidade de troca, ou seja, na equação 3.3.29, enquanto M06 tem o valor de X=27, o do M06-2X tem X=54, por isso a notação (2X).

Os detalhes de parametrização desses funcionais são descritos na referência [45]. Neste artigo, propriedade de interação a longa distância, energia de dissociação, afinidade de prótons em sistemas π -conjugados demonstraram uma boa performance para o funcional M06-2X. A resposta do funcional M06-2X a sistemas com alta polarizabilidade, como os π -conjugados, faz com que este funcional seja um bom candidato para o estudo de mecanismos de reações orgânicas via DFT. Para interações a longa distância, importante para o sistema estudado nesta tese, os funcionais M06-2X, M05-2X, M06-HF e M05 mostraram bons resultados [45]. Por isso, foi utilizado o M06-2X no desenvolvimento desta tese.

3.4 Bases Atômicas

Nesta sessão, discutiremos sobre os conjuntos de bases atômicas, que, como apresentado anteriormente, são aplicados na expansão do conjunto dos orbitais moleculares.

As equações HF para sistemas químicos menores, altamente simétricos, podem ser resolvidas numericamente pelo mapeamento das funções orbitais sobre um conjunto de uma grade de pontos, a exemplo dos átomos hidrogenóides, ou seja, possui apenas 1 elétron e 1 núcleo, como H e He^{+1} , seus orbitais podem ser descritos, em unidades atômicas e coordenadas esféricas, da seguinte forma:

$$\phi_{nml}(r\theta\varphi) = \sqrt{\left(\frac{2Z}{n}\right)^3 \frac{(n-l-1)!}{2n[(n+l)!]^3} \left(\frac{2Z}{r}\right)^l} L_{n-l-1}^{2l+1} \left(\frac{2Z}{n}r\right) e^{-\frac{Zr}{n}} Y_{lm}(\theta, \varphi) \quad (3.4.1)$$

Na equação 3.4.1 n , m e l representam os números quânticos associados, respectivamente, à energia, à componente z do momento angular orbital e ao momento angular orbital; Z é a carga do núcleo. As funções L_{n-l-1}^{2l+1} correspondem ao polinômio associado de Laguerre com $n-l-1$ nós radiais e $Y_{lm}(\theta, \varphi)$ representa o harmônico, simultaneamente autofunção do operador momento angular orbital \hat{L}^2 , que possui autovalor $l(l+1)$, e sua componente z , \hat{L}_z , com autovalor m , em unidades atômicas. O termo $e^{-\frac{Zr}{n}}$ expressa que as funções apresentam

decaimento exponencial, uma de suas principais características. [37, 38, 41]

Para analisar orbitais moleculares, com base na equação 3.4.1, é considerado que as funções de onda de um elétron (orbitais) de um átomo multieletrônico se assemelhe às de átomos hidrogenóides e que, o comportamento dos átomos isolados, se assemelham, quando em uma molécula. Entretanto, isso implicaria em omitir algumas propriedades dos átomos quando ligados. Para minimizar esse problema, são utilizados os orbitais do tipo Slater (STO - do inglês *Slater Type Orbital*), onde polinômios da parte radial da equação 3.4.1 é expandida, obtendo-se

$$g_{\alpha}^{STO}(r, R_{a_{\alpha}}) = N_{\alpha}^{STO} Y_{l_{\alpha} m_{\alpha}}^{c,s}(\theta_{a_{\alpha}}, \varphi_{a_{\alpha}}) |r - R_{a_{\alpha}}|^{n_{\alpha}-1} e^{\xi_{\alpha}|r - R_{a_{\alpha}}|} \quad (3.4.2)$$

em que N_{α}^{STO} é a constante de normalização; ξ_{α} é um parâmetro ajustável; a_{α} indica o núcleo em que a função está centrada; l_{α} , m_{α} e $n_{\alpha} - 1$ podem ser considerados números quânticos; $Y_{l_{\alpha} m_{\alpha}}^{c,s}$ é o harmônico esférico real, que carrega a dependência angular, com os seguintes termos harmônicos para cosseno (c) e seno (s), respectivamente:

$$\tilde{Y}_{l_{\alpha} m_{\alpha}}^{c,r}(\theta_{a_{\alpha}}, \varphi_{a_{\alpha}}) = \frac{Y_{l_{\alpha} m_{\alpha}} + Y_{l_{\alpha} m_{\alpha}}^*}{\sqrt{2}} \propto P_{l_{\alpha}}^{m_{\alpha}}(\cos\theta_{a_{\alpha}}) \cos(m_{\alpha}\varphi_{a_{\alpha}}) \quad (3.4.3)$$

$$\tilde{Y}_{l_{\alpha} m_{\alpha}}^{s,r}(\theta_{a_{\alpha}}, \varphi_{a_{\alpha}}) = -i \frac{Y_{l_{\alpha} m_{\alpha}} - Y_{l_{\alpha} m_{\alpha}}^*}{\sqrt{2}} \propto P_{l_{\alpha}}^{m_{\alpha}}(\cos\theta_{a_{\alpha}}) \sin(m_{\alpha}\varphi_{a_{\alpha}}) \quad (3.4.4)$$

onde, $P_{l_{\alpha}}^{m_{\alpha}}$ são funções que representam os polinômios de Legendre. Os índices a_{α} nas coordenadas esféricas, $\theta_{a_{\alpha}}$ e $\varphi_{a_{\alpha}}$, remetem que elas têm origem em $R_{a_{\alpha}}$.

Além da STO, também são usados os orbitais do tipo gaussianiana (GTO - do inglês *Gaussian Type Orbital*):

$$g_{\alpha}^{GTO}(r, R_{a_{\alpha}}) = N_{\alpha}^{GTO} \tilde{Y}_{l_{\alpha} m_{\alpha}}^{c,s}(\theta_{a_{\alpha}}, \varphi_{a_{\alpha}}) |r - R_{a_{\alpha}}|^{l_{\alpha}} e^{-\xi_{\alpha}|r - R_{a_{\alpha}}|^2} \quad (3.4.5)$$

A diferença da STO para GTO está no termo exponencial elevado ao quadrado, $e^{-\xi_{\alpha}|r - R_{a_{\alpha}}|^2}$, que faz com que as funções diminuam acentuadamente seus valores de r e tenham suas derivadas anuladas para $r = 0$, que simplifica a resolução das integrais, tornando a GTO mais aplicada nos cálculos de estrutura eletrônica.

Uma função GTO isolada é chamada de primitiva, e quando combinadas são classificadas como funções contraídas, sendo indicadas, respectivamente por parênteses e colchetes.

Para descrever as ligações entre os átomos, que envolvem os elétrons de valência, são utilizadas funções chamadas *split-valence*, que significa valência desdobrada. Bases desse tipo, amplamente utilizadas, são as de forma geral $k-nlmG$, propostas por Pople e coautores [46]. O k em frente do traço indica a quantidade usada de primitivas para representar os orbitais do núcleo do átomo. Os índices nlm , depois do traço, indicam quantas funções dos orbitais de valência são divididos e, quantos GTOs são usados para sua representação. Dois valores (nl) indicam uma base dupla zeta de valência (*Valence Double Zeta* - VDZ), enquanto três valores (nlm) indicam uma base tripla zeta. Os valores antes de G (para Gaussian) indicam as funções s e p na base; as funções polarização são colocadas depois do G .

Por exemplo, $6-31G$, onde os orbitais centrais (do core) são descritos por uma única função, que resultou da combinação de 6 gaussianas; a parte interior dos orbitais de valência é uma contração de três gaussianas, enquanto que a parte exterior da valência é representada por uma gaussiana não-contraída. Há também as bases de Pople $3-21G$, $6-311G$, $6-31+G(d)$. Nesta última, o símbolo "+" representa as bases difusas, e o "d" bases de polarização de simetria d, ambos conjuntos de bases são aplicados a átomos pesados. O papel da difusa é melhorar a flexibilidade na descrição da densidade eletrônica em regiões distantes do núcleo, por exemplo em moléculas aniônicas; e as de polarização, que possuem simetria distinta do orbital descrito, descrevem as deformações dos orbitais envolvidos na ligação química. A comparação entre as bases se dá pelo número de primitivas utilizadas, por exemplo, designação da base 6-31G do carbono ($10s4p$) \rightarrow $[3s2p]$, enquanto para 3-21G é ($6s3p$) \rightarrow $[3s2p]$. Apesar das duas bases terem o mesmo número de funções de bases contraídas, a representação da primeira é melhor por usar mais primitivas. [37]

Para cada conjunto de bases podem ser adicionadas funções difusa e/ou polarização. Funções difusas são normalmente funções s e $p(p_x, p_y, p_z)$, são representadas antes de G . Elas podem ser denotadas por "+" ou "++", com o primeiro + indicando o conjunto de difusa das funções s e p nos átomos pesados, e o segundo + indicando a função difusa s adicionada aos hidrogênios. Funções de polarização são indicadas após o G , entre parênteses, com uma denominação separada para átomos pesados e hidrogênio, separadas entre vírgula. Por exemplo **6-31+G(d)** é uma base *split-valence* com apenas um conjunto de funções difusas sp para os átomos pesados, e um conjunto de funções de polarização do tipo d para

os átomos pesados [34, 37].

Quando apenas um conjunto de funções de polarização é usado, também recebe a notação "*", assim 6-31+G(d) e 6-31+G(d,p), também podem ser encontradas, respectivamente, como 6-31+G* e 6-31+G**. [34, 37]

Estes tipos de conjunto de base têm mais restrição porque o mesmo expoente é usado para as funções *s* e *p* na valência, o que faz aumentar a eficiência computacional, embora diminua a flexibilidade do conjunto de bases. Os expoentes e coeficientes de contração são otimizados para átomos por procedimento variacional, no nível Hartree Fock (HF).

3.5 Efeito do Solvente

Na química computacional, o efeito do solvente é analisado a partir de modelo de solvente (ou *solvent model*), um método que explica o comportamento de fases condensadas solvatadas. [47, 48] Tais modelos permitem melhor precisão do que ocorre no meio reacional, e em alguns casos, como em sistemas com intermediários zwitteriônicos (composto químico eletricamente neutro, mas que possui cargas opostas em diferentes átomos), presentes na reação MBH, o efeito do solvente é muito importante.

Os modelos de solvatação podem ser usados de duas maneiras: de forma explícita, onde simula as moléculas do solvente em meio aos reagentes, e de forma implícita, também conhecido como modelo de solvatação contínua, onde o solvente é representado como um meio dielétrico com tensão superficial no limite soluto-solvente [48].

A quantidade fundamental mais importante que descreve a interação de um soluto com um solvente circundante é a energia livre da G_S^0 de solvatação. Essa quantidade também é chamada de energia livre de transferência, e refere-se à mudança de energia livre de uma molécula A que sai da fase gasosa e entra na fase condensada. Esta energia livre pode ser determinada a partir da constante de equilíbrio que descreve a partição de A entre as fases gasosa e condensada de acordo com:

$$\Delta G_S^0(A) = \lim_{[A]_{solv} \rightarrow 0} \left\{ -RT \ln \frac{[A]_{solv_{eq}}}{[A]_{gas_{eq}}} \right\} \quad (3.5.1)$$

onde o limite é atribuído para garantir o comportamento de uma "solução ideal" em equilíbrio. Por se tratar de energia livre, é importante ficar atento às concentrações no estado padrão, normalmente os estudos teóricos utilizam 1 M tanto em fase gasosa quanto em fase condensada.

Diferentes efeitos físicos contribuem para o processo geral de solvatação; destes, os componentes mais importantes são interações eletrostáticas, alterações na dispersão e mudanças na estrutura do solvente [34].

Quando um soluto é imerso em um solvente, sua distribuição de carga interage com a do solvente. Em um modelo contínuo, em vez de representar explicitamente a distribuição de carga do solvente, substituí-se por um campo elétrico contínuo que representa uma média estatística sobre todos os graus de liberdade do solvente no equilíbrio térmico. Esse campo é geralmente chamado de 'campo de reação' nas regiões do espaço ocupado pelo soluto, uma vez que deriva da reação do solvente à presença do soluto.

É comum encontrar o uso do Modelo Contínuo Polarizável (PCM - do inglês "*Polarizable Continuum Model*") desenvolvido em 2005 por Tomasi e colaboradores [47]. Mas, em 2009 Cramer e Truhlar [48] desenvolveram o modelo contínuo SMD, que tornou-se a metodologia vastamente utilizada, por fornecer resultados precisos para solutos carregados e neutros. O desenvolvimento dessas metodologias computacionais são aprofundadas nas referências [34, 47, 48].

Nesta tese foi aplicado o método SMD (*do inglês Solvent Model-Density*). *Density*, por ser um modelo baseado na densidade eletrônica do soluto. SMD é considerado um modelo de solvatação universal, que significa que pode ser aplicado a qualquer soluto, carregado ou não, ou em qualquer solvente ou meio líquido que sejam conhecidas algumas propriedades chaves (principalmente, constante dielétrica, índice de refração, tensão superficial e parâmetros ácido-base). O modelo SMD foi parametrizado com um conjunto de treinamento de 2821 dados de solvatação, incluindo 112 energias iônicas livres de solvatação aquosa, 220 energias livres de solvatação para 166 íons em acetonitrila, metanol e dimetilsulfóxido, 2346 energias livres de solvatação para 318 solutos neutros em 91 solventes (90 solventes orgânicos não aquosos e água) e 143 energias livres de transferências para 93 solutos neutros em água e 15 solventes orgânicos [48].

Uma das formas de analisar o efeito do solvente é por meio de cálculo pontual, ou seja, otimizando as geometrias em fase gasosa e posteriormente fazer cálculo em meio solvatado para analisar a energia. Ainda existe alguma controvérsia se os efeitos do solvente devem ser levados em consideração durante a otimização das geometrias ou a partir de cálculos pontual sobre as geometrias otimizadas na fase gasosa. Cantillo e Kappe [14], e também Aggarwal e Harvey [16], relataram estudos em que todas as geometrias foram otimizadas, incluindo correções do efeito do solvente. Posteriormente, Harvey [49] e Sunoj [50] observaram que a

inclusão do modelo contínuo de solvente não produz mudanças significativas nas barreiras de ativação. A reação do MBH também foi estudada por Sunoj e colaboradores na presença de solvente explícito em conjunto com os cálculos de PCM [51, 52]. Eles observaram que a etapa de transferência de prótons foi a mais sensível à presença de solventes próticos explícitos, prevendo em alguns casos que o RDS geral é a reação de adição aldólica em vez da transferência de prótons [52, 53], como concluído nas principais propostas de mecanismo da reação MBH. [10] Nesta tese, optou-se a realizar todos os cálculos com efeito do solvente. Inicialmente, houve tentativas de busca dos TS's em meio gasoso, mas não houve sucesso. Além disso, diante da complexa estrutura de um TS zwitteriônico, o cálculo com efeito do solvente se mostrou relevante, principalmente considerando o estudo realizado por Sunoj e colaboradores [52].

Capítulo 4

Metodologia

Os sistemas analisados neste trabalho possuem entre 63 e 82 átomos, o que influenciou na escolha da teoria do funcional de densidade (DFT). Esse método é utilizado por possibilitar precisão química para sistemas com um número de átomos superior a 20, correspondendo a um custo computacional muito menor quando comparado aos métodos correlacionados tradicionais.

Todas as otimizações foram realizadas com aplicação do GAUSSIAN 09 [54]. Os cálculos com o funcional de Truhlar M06-2X [45] e com a base de Pople 6-31+G(d). As otimizações foram calculadas incluindo o efeito de solvatação por meio do método de solvente contínuo SMD [48].

4.1 Proposição dos Estados de Transição

O objetivo principal da tese é compreender a alta enantiosseletividade atribuída à reação entre acrilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil (HFIPA) e *p*-nitrobenzaldeído, catalisada com a base Hatakeyama (ou β -ICD), em comparação a mistura racêmica observada para a base quinidina. Para compreender como a estrutura da base Hatakeyama se diferencia da quinidina e proporciona uma reação assimétrica, foi realizada a busca dos estados de transição que envolvem principalmente a etapa de formação da ligação σ C-C, adição aldólica (Figura 4.3), e as energias e estruturas que permitam a compreensão da reação MBH assimétrica.

Nesta sessão serão apresentadas e discutidas as etapas para obtenção dos resultados obtidos nesta tese.

4.1.1 Etapas dos Cálculos

Na Figura 4.1 é apresentado um fluxograma dos passos executados para análise do caminho da reação MBH com as bases catalíticas de Hatakeyama, quinidina e exemplo de inputs utilizados.

Uma das maiores dificuldades, no desenvolvimento desta tese, foi a busca conformacional, apontada em vermelho, etapa 1 da Figura 4.1. A busca do estado de transição (TS) inicialmente foi realizada após busca conformacional manual, mas as dificuldades encontradas na obtenção dos TS's, e resultados que não eram condizentes com os valores experimentais, exigiram uma busca conformacional mais detalhada, via programa Macromodel.

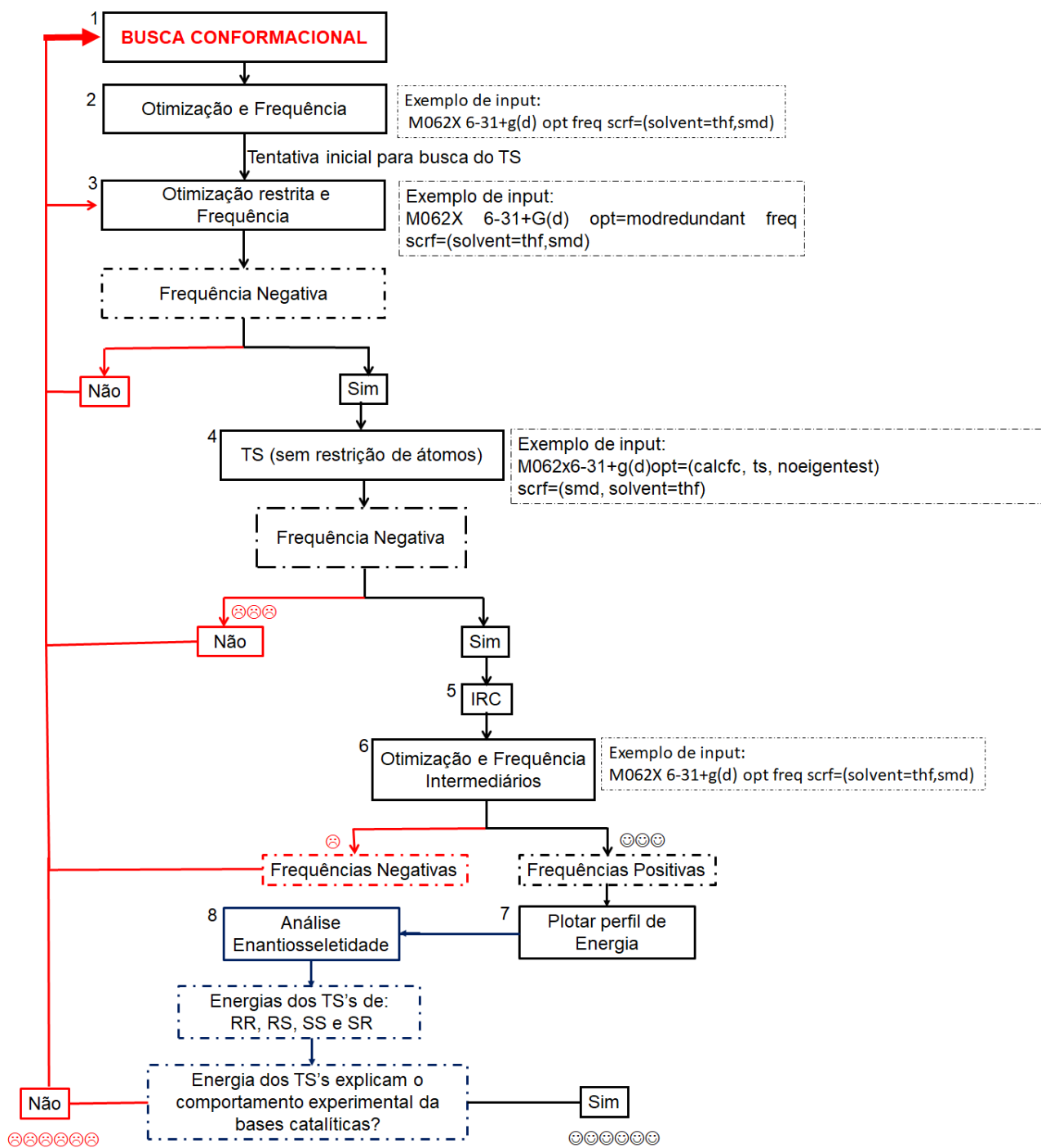


Figura 4.1: Fluxograma do método utilizado para obtenção dos TS's descritos nesta tese.

Na etapa 2 (Figura 4.1), após busca conformacional foi executado cálculo de otimização e frequência de algumas estruturas obtidas, para verificar se apresentavam o mesmo comportamento após cálculo com DFT, metodologia escolhida. Exemplo do input utilizado nesta etapa é apresentado na Figura 4.1, onde opt, para cálculo de otimização e freq, cálculo de frequência.

Na etapa **3** (Figura 4.1), o TS é estimado partindo de uma otimização restrita, congelando os átomos da ligação de interesse. Por exemplo, para os TS's envolvendo a formação da ligação σ C-C (com distância de ligação de 1,54 Å), era realizado um cálculo de otimização restrita e de frequência, congelando os dois átomos de carbono em uma distância de 1,9 Å. Para congelar os átomos envolvidos, usa-se o comando "opt=modredundant", descrito no exemplo do input (etapa **3**, Figura 4.1).

Após o cálculo convergido, analisava-se os valores de frequência, se houvesse apenas uma frequência negativa, localizada no vetor da ligação de interesse, seguia-se para a etapa **4** (Figura 4.1), cálculo do TS, sem restrição dos átomos. O TS é obtido, observando-se convergência no cálculo de otimização, e, que entre os valores de frequências, haja apenas uma negativa no vetor de interesse, ou seja, entre os dois átomos de carbono que envolvem a ligação a ser formada (olhar exemplo da Figura 4.2, **TS** (C-C= **2,14** Å), com única frequência negativa de **-184,31 cm⁻¹**). Além da única frequência negativa, para certificar-se que realmente se trata de um TS, é necessário realizar o cálculo de **IRC** (do inglês *Intrinsic Reaction Coordinate*), etapa **5** da Figura 4.1, onde foi verificado se o **TS** se conecta aos intermediários anteriores e posteriores à sua formação. O exemplo de input na etapa **5** indica dois cálculos, considerando os comandos *reverse* e *forward*, que respectivamente significam, caminho de formação dos intermediários anterior e posterior.

Por exemplo, na Figura 4.2, para formação da ligação σ C-C, compara-se a distância de ligação dos átomos de carbonos envolvidos. Em **IRC-I1**, a distância obtida para o C-C é de **2,87** Å, maior que a do **TS** (**2,14** Å), indicando o caminho para formação do intermediário anterior à formação do TS, **I1**. Em **IRC-I2**, distância entre C-C igual a **1,66** Å, houve aproximação dos átomos, em relação ao **TS**, indicando o caminho mais próximo para a formação da ligação C-C, representada pelo do intermediário **I2**.

Na etapa 6, Figura 4.1, a formação dos intermediários foi realizada por cálculo de otimização e frequência das coordenadas obtidas do **IRC**, para, respectivamente, minimizar a energia e verificar se todas as frequências obtidas são positivas. Esse passo é necessário, visto que os intermediários devem ser pontos mínimos de energia com relação ao **TS**. No exemplo da Figura 4.2, representa a otimização e frequência de **IRC-I1** e **IRC-I2**, resultando, respectivamente, em **I1** e **I2**, ambos otimizados e com todas as frequências positivas.

Na etapa **7** do fluxograma da Figura 4.1, com os dados de energias potencial, Gibbs, ponto zero e entalpia, foi possível construir o perfil de energia da etapa de reação analisada. Neste trabalho foram executadas as etapas **I**, **II** e **III** para a base Hatakeyama e **I** e **II**, para

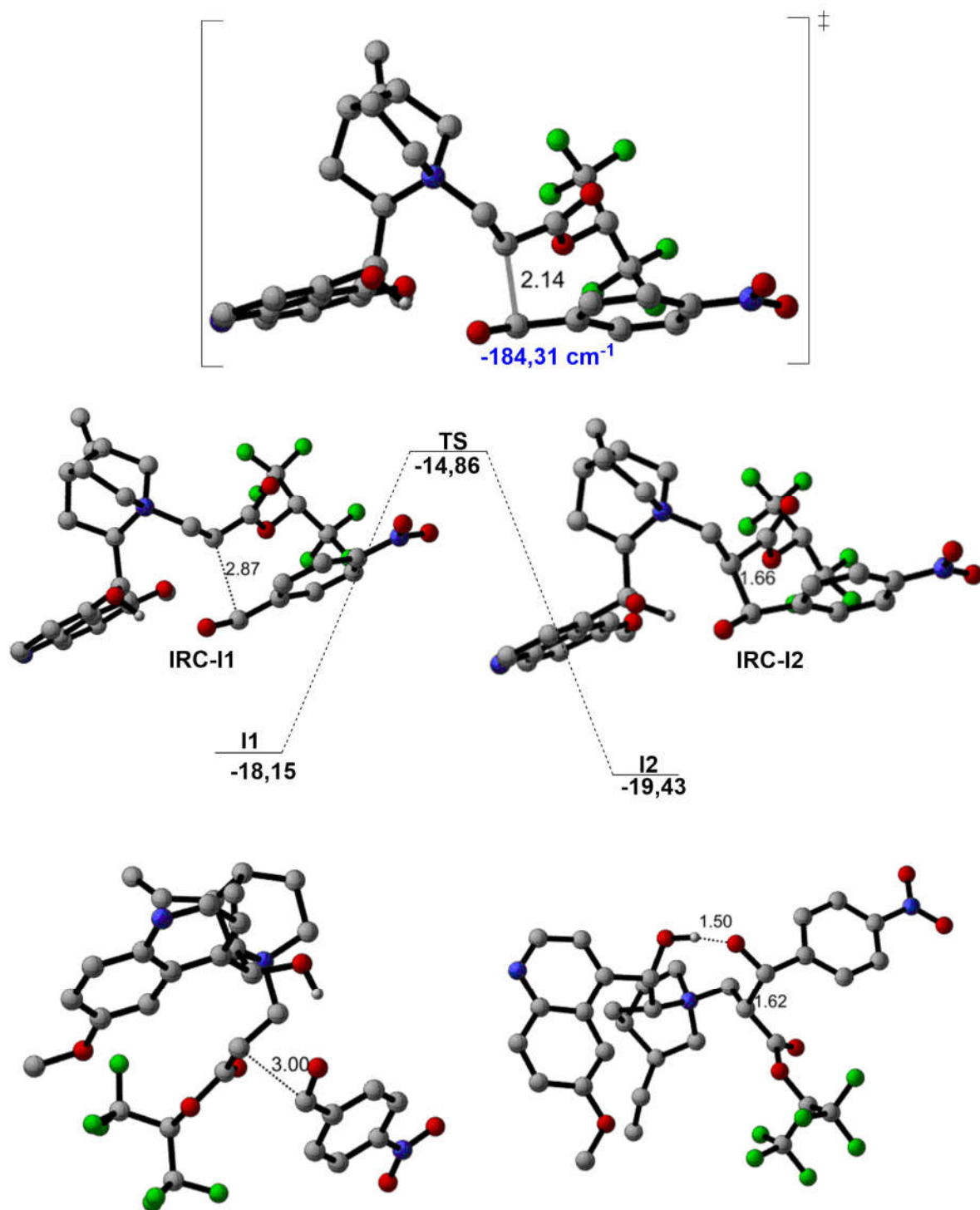


Figura 4.2: Exemplo de estrutura dos pontos estacionários, e sua relação com o TS.

a base quinidina (Figura 4.3). Para cada etapa da reação MBH estudada, o processo descrito na Figura 4.1 foi executado, possibilitando uma análise do comportamento energético e sua relação com as geometrias moleculares.

Erros comuns durante a busca dos TS's ocorreram principalmente na etapa **2**, Figura

4.1, foram eles: (i) não obter nenhuma frequência negativa; (ii) duas ou mais frequências negativas; (iii) frequência negativa fora do vetor de interesse. Na ocorrência desses erros, era necessário retomar a busca conformacional inicial (etapa **1**, Figura 4.1), ou fazer pequenas alterações na conformação da estrutura de partida para o **TS** (etapa **2**, Figura 4.1).

A etapa **7** da Figura 4.1 será discutida na próxima sessão, onde é descrito como foi analisada a enantiosseletividade, observada experimentalmente para a base Hatakeyama e, mistura de enantiômeros, da base quinidina.

4.1.2 Análise da Enantiosseletividade

As moléculas estudadas nesta tese são muito complexas, os problemas apresentados se referiram principalmente à busca conformacional, nas etapas de adição 1,4 da reação MBH (etapa **I** da Figura 4.3) e adição aldólica (etapa **II** da reação MBH). Apesar de a enantiosseletividade ser definida na etapa **II**, compreender como se comportava os sistemas, anterior à adição do aldeído, fez com que uma busca conformacional detalhada também fosse realizada na etapa **I**.

A adição aldólica conduz a formação de 4 enantiômeros (*RR*, *RS*, *SS* e *SR*), mas apenas *RR* (**5**, Figura 4.3) e *SR* (**5'**, Figura 4.3) podem conduzir à formação do aduto *R*, obtido experimentalmente para a base Hatakeyama (ou β -ICD). A análise é realizada comparando as energias dos TS's gerados pelas quatro configurações, onde a alta enantiosseletividade da base β -ICD indica que os TS's responsáveis pela formação de *RR* e *SR* sejam os de menor energia, com relação aos TS's de intermediários *SS* e *RS*, como representados na Figura 4.4.

O mecanismo da Figura 4.3, descrito para a base β -ICD, também serve para analisar a base quinidina. Mas, como a quinidina conduz à uma reação racêmica, ou seja, com mistura de enantiômeros, após a etapa **II**, foi considerada a formação dos 4 enantiômeros possíveis (*RR*, *RS*, *SS* e *SR*). As energias dos TS's foram comparadas, analisando como o mecanismo favorece a formação dos intermediários que conduzem aos adutos *R* e *S*. Para a formação dos dois adutos da quinidina, podia-se esperar os TS's menos energéticos de duas ou das quatro configurações.

4.2 Busca Conformacional

Os erros descritos da etapa 2, Figura 4.1, e resultados de energia que não eram conclusivos na etapa de análise de seletividade da reação (descrita na sessão anterior), conduziram à utilização de uma ferramenta que realizasse, de forma mais eficiente e criteriosa, a busca conformacional dos sistemas estudados. A busca conformacional passou a ser realizada com

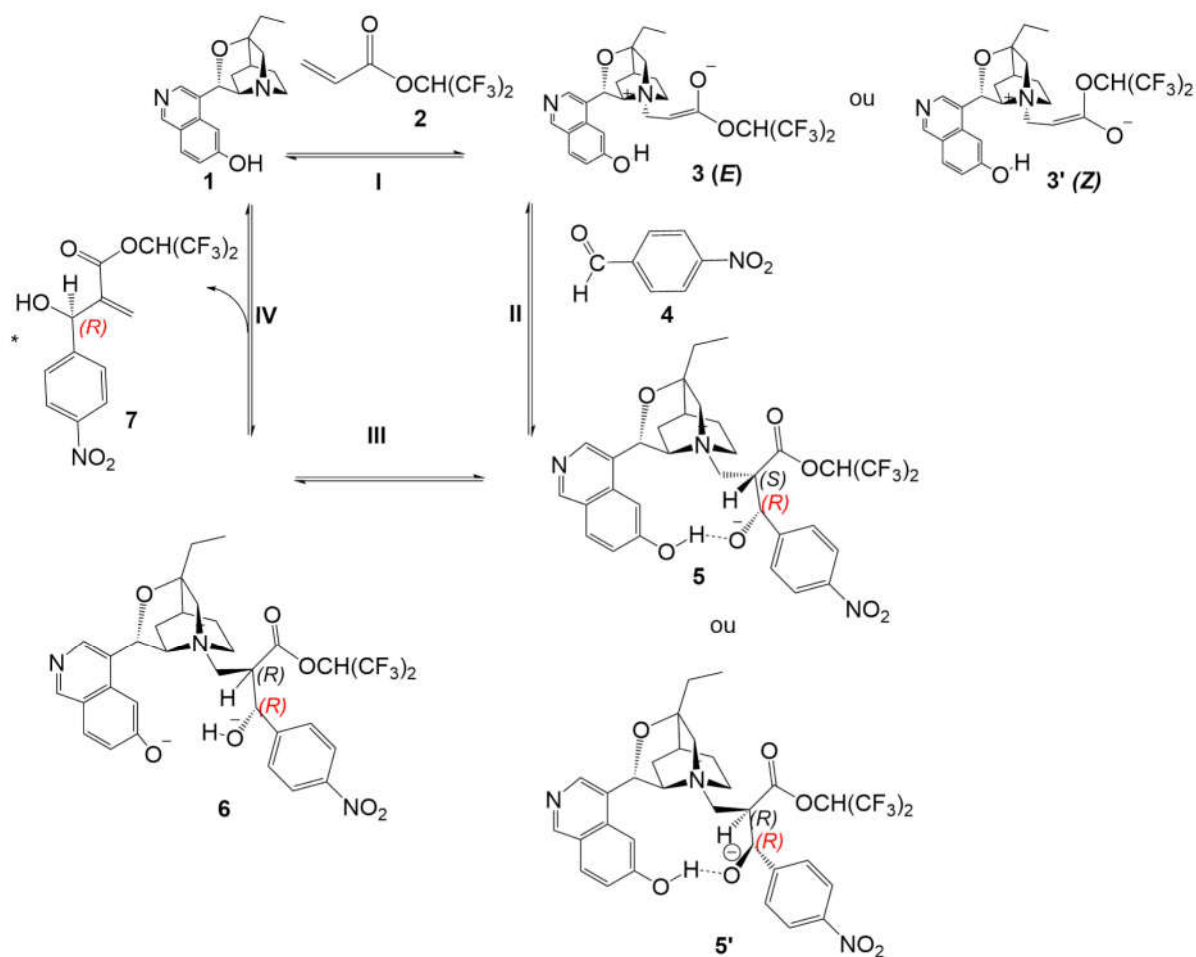


Figura 4.3: Ciclo catalítico com a base Hatakeyama. As letras em vermelho indicam o centro estereogênico do aduto.

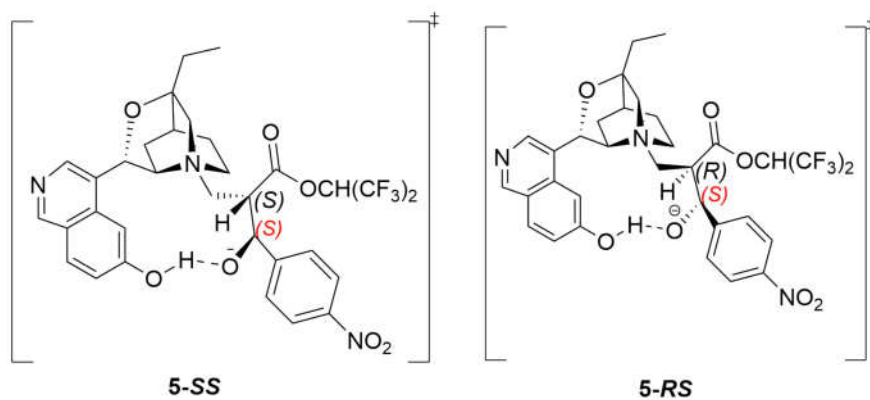


Figura 4.4: Estruturas dos TS's de menor energia para as configurações *SS* e *RS*, respectivamente.

o programa de busca conformacional Macromodel [55], reportado na literatura na busca conformacional com sistemas similares [56–58].

A modelagem molecular do programa Macromodel é baseada em campo de força. Esta metodologia é aplicada para examinar conformações moleculares, movimento molecular e

interações intermoleculares para uma ampla gama de diferentes materiais, incluindo moléculas. Neste trabalho, foi utilizado o campo de força OPLS_2008. O OPLS (Potencial Otimizado para Simulações Líquidas), desenvolvido primeiramente por Jorgensen e colaboradores [59,60], um dos primeiros modelos em que os parâmetros foram extensivamente otimizados para reproduzir propriedades termodinâmicas do estado líquido para uma variedade de pequenas moléculas orgânicas. Esse esforço produziu um conjunto central de parâmetros não vinculados (van der Waals) [59].

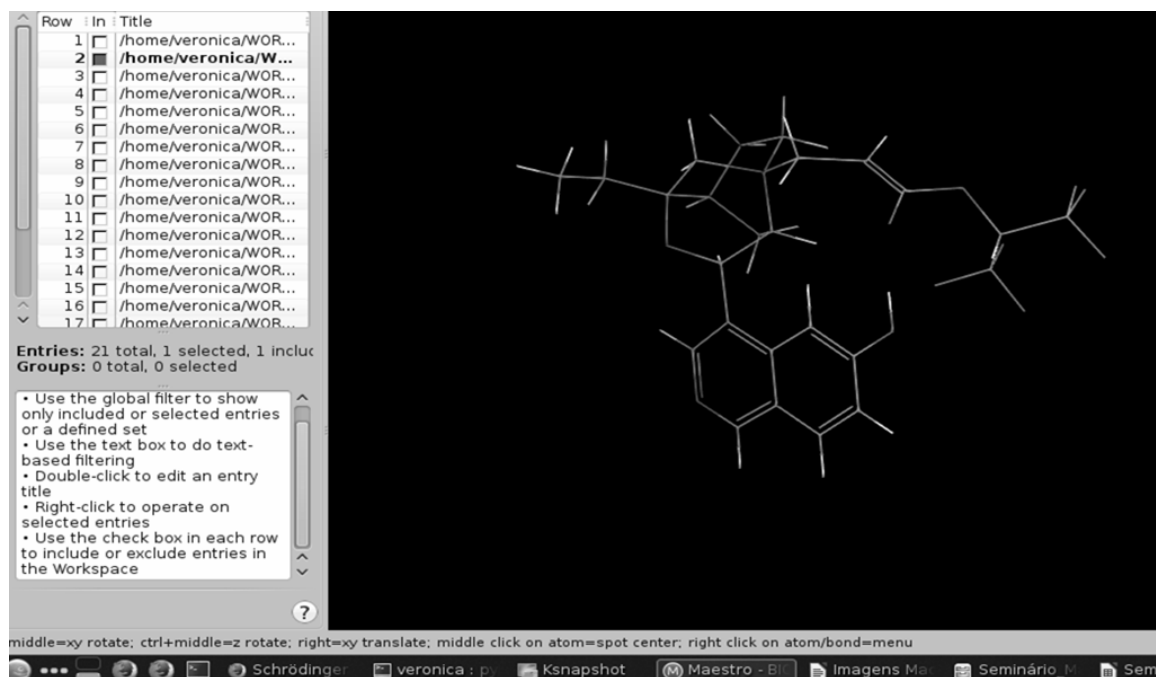


Figura 4.5: Exemplo de resultado da busca conformacional com o programa Macromodel.

A partir de estruturas já otimizadas no DFT, a busca no Macromodel foi realizada, sem efeito de solvente, definindo ângulos de torção (exemplo na Figura 4.5). O resultado da busca gera centenas de conformações, mesmo quando fixado ângulos, mas, o programa elimina as conformações que se repetem em estrutura e/ou energia, reduzindo a quantidade de conformações possíveis, como mostra, a Figura 4.6, em **(a)**, conformação rejeitada por alta energia e em **(b)** identificação de estruturas iguais.

Ao deixar as estruturas rotacionar livremente, os sistemas estudados variaram de 21, na etapa de adição 1,4, a 55 conformações (Etapa de adição aldólica). Na Figura 4.5 é ilustrada a tela de resultado da busca para o enolato *E* (Etapa **I**, da Figura 4.3), que gerou 21 conformações possíveis.

Das estruturas obtidas pelo Macromodel, antes de escolher qual seria utilizada para busca do TS (etapa **2**, Figura 4.1), algumas foram submetidas a cálculo de otimização e

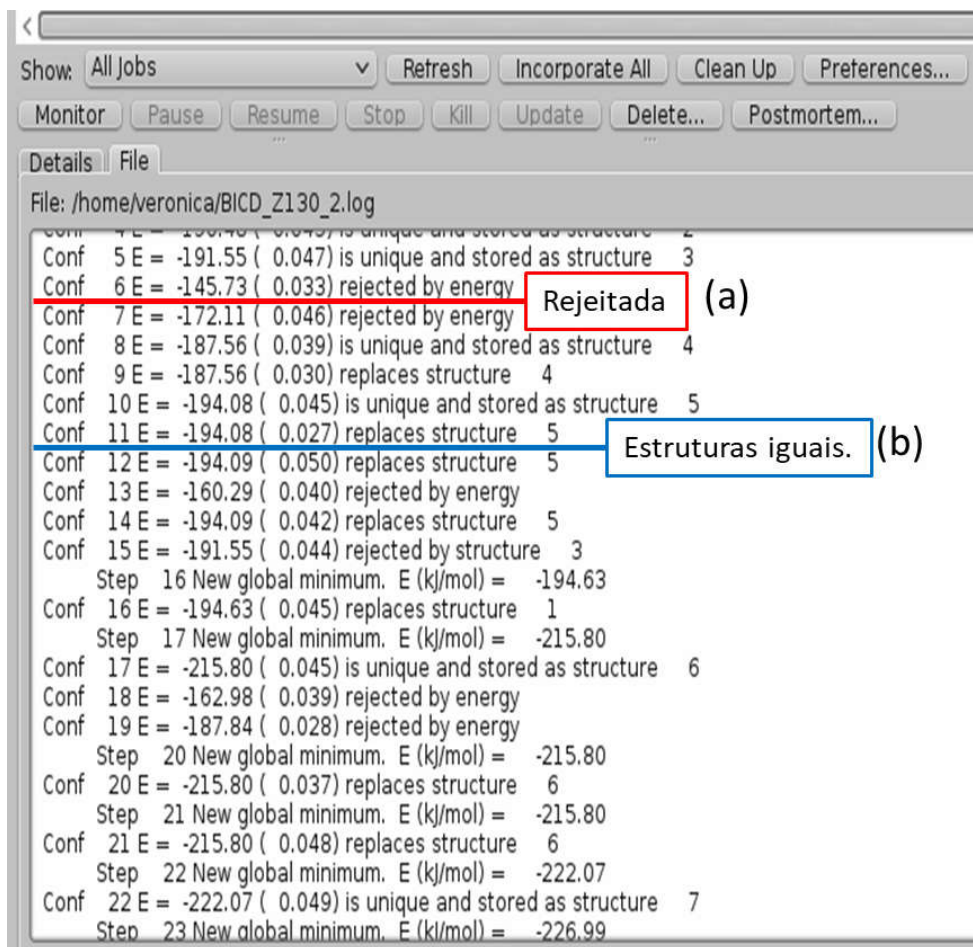


Figura 4.6: Exemplo do processo de eliminação de conformações pelo programa Macromodel. (a) Conformação rejeitada por alta energia; (b) identificação de estruturas iguais.

frequência via DFT, com a metodologia abordada inicialmente (M06-2X/6-31+G(d), em meio solvatado, com o métodos smd). Esse procedimento foi realizado para verificar se há alteração na estabilização das estruturas ao modificar o cálculo de mecânica molecular, realizada pelo Macromodel, para mecânica quântica, com DFT.

O critério abordado na escolha das conformações que seriam utilizadas, para serem testadas no DFT, se deu analisando as estruturas e suas energias, como o programa faz uma tabela na ordem crescente de energia (ordem numerada na Figura 4.5), comparava-se as energias das primeiras conformações. Inicialmente, para verificar se as últimas estruturas tabeladas de fato não eram as mais estáveis, analisou-se um número maior de estruturas, principalmente verificando os saltos energéticos e as maiores mudanças na conformação. Apesar de a utilização do programa facilitar e ampliar a quantidade de conformações mais estáveis, e diminuir os erros de geometria na busca do TS (etapa 2, Figura 4.1), algumas alterações das energias conformacionais, dadas pelas tabelas do Macromodel, foram observadas no cálculo

com DFT.

4.3 IBO

Os dados obtidos no cálculo via DFT para as etapas I e II da reação MBH com a base Hatakeyama foram submetidos à análise IBO (do inglês *intrinsic bond orbital*) [61, 62]. Foi utilizado o programa IboView [61–63] para realizar as análises IBO usando o nível de teoria DFT / PBE / def2-SV(P) [64–66] com o conjunto de base auxiliar univ-JFIT [65]. Essa nova abordagem foi aplicada com sucesso para estudar a estrutura eletrônica e os efeitos estabilizadores de uma variedade de sistemas químicos [67–70], por meio de uma interpretação quantitativa das ligações químicas em sua estrutura; essa análise é feita atribuindo-se os elétrons em um IBO duplamente ocupado a átomos individuais. Além disso, também nos permite seguir o fluxo de elétrons ao longo de um caminho de reação. Portanto, a abordagem do IBO leva a uma conexão direta entre conceitos químicos intuitivos e química quântica.

Capítulo 5

Resultados e Discussão

A reação MBH foi estudada focando nas duas primeiras etapas de reação, adição 1,4 e adição aldólica, I e II da Figura 5.1.

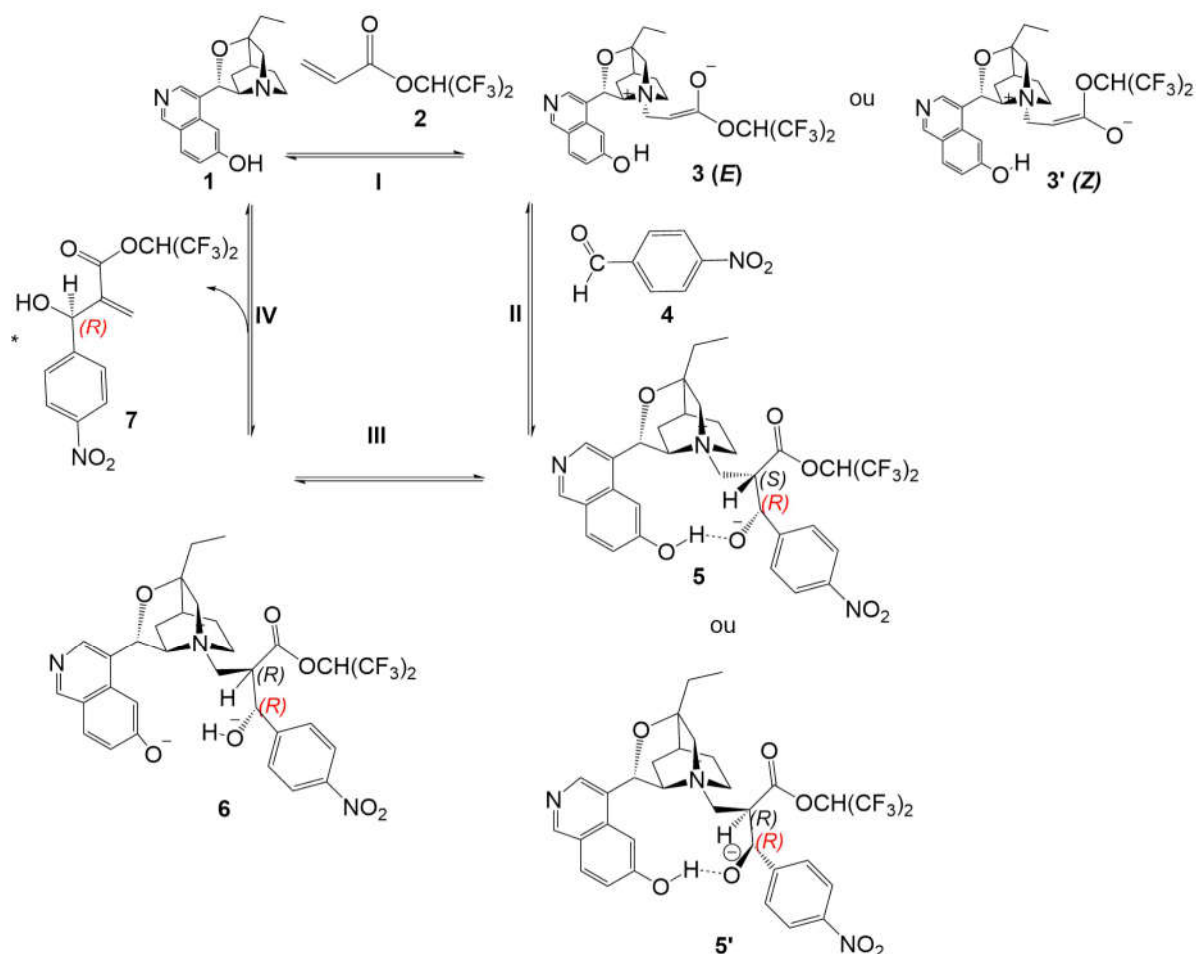


Figura 5.1: Ciclo catalítico da reação MBH com a base Hatakeyama. I, Etapa de adição 1,4; II, Etapa de adição aldólica; III, Etapa de transferência de próton; IV, Eliminação da base.

As reações MBH estudadas computacionalmente estão descritas na Figura 5.2, em que é descrita a reação de MBH baseada nos dados experimentais reportados por Hatakeyama [28] (enantiosseletividade com a base Hatakeyama) e obtidos em colaboração com o grupo de pesquisa do professor Fernando Coelho, da UNICAMP (mistura racêmica com a base quinidina). Em **(a)**, observa-se que, com catálise promovida pela base de Hatakeyama, β -ICD, obtém-se apenas o aduto MBH com configuração *R*, enquanto na reação **(b)**, catalisada pela quinidina, obtém-se tanto o enantiômero *R* quanto *S*. Para compreender, o que conduz

catalisadores volumosos e quirais a uma diferença tão alta de enantiosseletividade, analisou-se as conformações possíveis nas duas primeiras etapas da reação, adição 1,4 e adição aldólica, esta última em que forma o centro estereogênico de interesse.

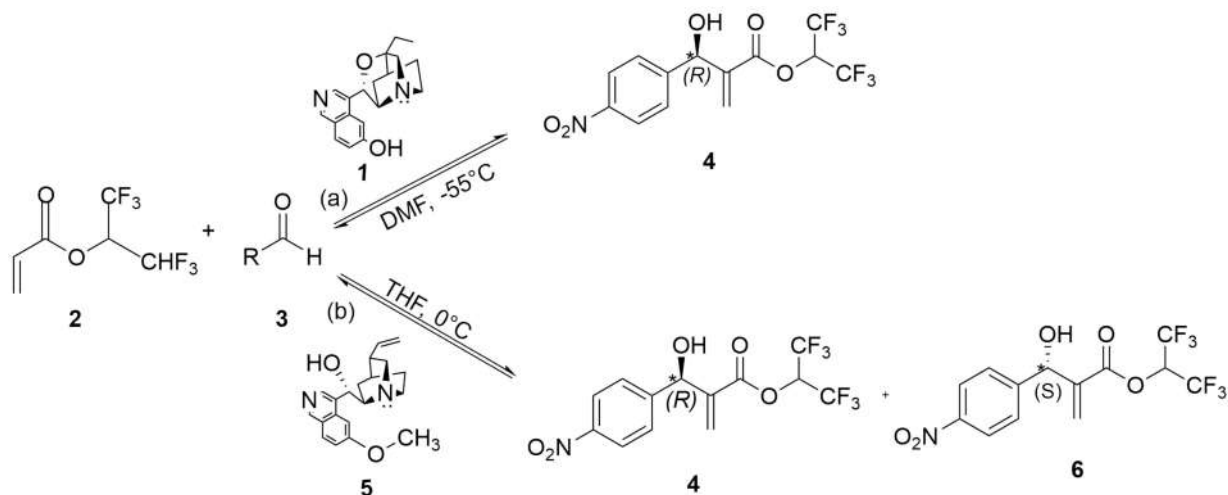


Figura 5.2: Reação entre 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropil acrilato (HFIPA) e p-nitrobenzaldeído. (a) com a base catalítica β-isocupreidina (β-ICD); (b) com a base quinidina.

Para a compreensão do mecanismo reacional, além da busca conformacional, fez-se uma busca do estado de transição (TS) para cada etapa, considerando todas as conformações possíveis, tanto para base Hatakeyama quanto para a quinidina. A obtenção dos TS's torna possível a análise das barreiras energéticas que conduzem à alta enantiosseletividade ou à mistura racêmica, dependendo da base presente no meio reacional.

5.1 Busca Conformacional

5.1.1 Etapa de Adição 1,4

Base Hatakeyama

Nesta etapa, ocorre a adição entre a base catalítica e o acrilato (Figura 5.3), com formação do primeiro intermediário zwitteriônico, com duas configurações possíveis: *E* e *Z*. Na Figura 5.3 são apresentadas as reações e as configurações para a base Hatakeyama (β-ICD).

Além das duas configurações possíveis, apontadas na Figura 5.3, há diferentes conformações que podem ser geradas para as configurações *E* e *Z*, como as ilustradas na Figura 5.4. Se observa que para cada configuração, *E* e *Z*, é possível ter diversas conformações como consequência da rotação dos grupos presentes nos intermediários.

Inicialmente, uma busca manual foi realizada considerando os efeitos estéricos e as possíveis interações intermoleculares, mas, diante dos graus de liberdades dos grupos destacados

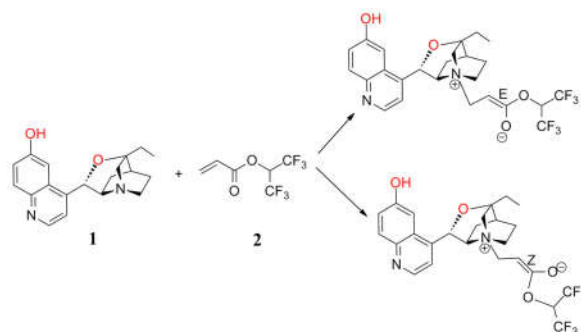


Figura 5.3: Reação de Adição 1,4 entre β -ICD e acrilato, formação dos primeiros intermediários zwitteriônicos, *E* e *Z*.

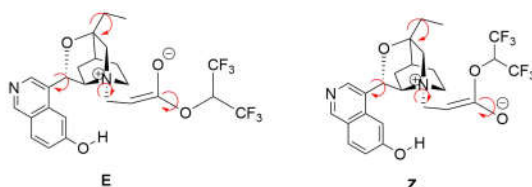


Figura 5.4: Rotações que geram diferentes conformações para os primeiros intermediários zwitteriônicos, *E* e *Z*, com a base β -ICD.

na Figura 5.4, apenas uma busca manual impossibilitaria uma análise sistemática, além de exigir um tempo que inviabilizaria a conclusão do trabalho. Exemplos das inúmeras conformações possíveis podem ser observadas nas Figuras 5.5, 5.6 e 5.7, onde as rotações de apenas um dos diedros da molécula gera diversas conformações dos enolatos *E* e *Z*, respectivamente.

Na Figura 5.5, **A** é o modelo que indica o ângulo rotacionado, destacado em vermelho. **B**, **C**, **D**, **E**, **F** e **G**, são apenas algumas das dezenas de geometrias geradas para o enolato *E*, e se observa que em algumas faixas de ângulos, as torções do diedro conduzem à conformações de baixa energia (0^0 - 40^0). O aumento da energia em alguns pontos podem ser explicados pela impedimento estérico, que em alguns casos é possível de projetar intuitivamente, quando, por exemplo, tem-se grupos um pouco maiores, como o biciclo e o éster. Mas quando a molécula é muito complexa, as rotações geram impedimentos difíceis de serem preditos sem uma ferramenta computacional, como as diferenças entre **C**(-55^0) e **D**(6^0), onde a proximidade dos átomos de hidrogênio (**C**) geram uma maior energia do que em **D**, apesar de, em ambos os casos, os grupos biciclo e ésteres estarem de lados opostos. No caso de **G** (180^0), os maiores grupos estão paralelos e a baixa energia, provavelmente, resultado de interações intermoleculares.

Observa-se que a rotação de 180^0 , apenas do diedro C(4)-C(5)-C(12)-O(21), gera diversas conformações de baixa energia e, quando esta rotação se dá considerando diferentes posições

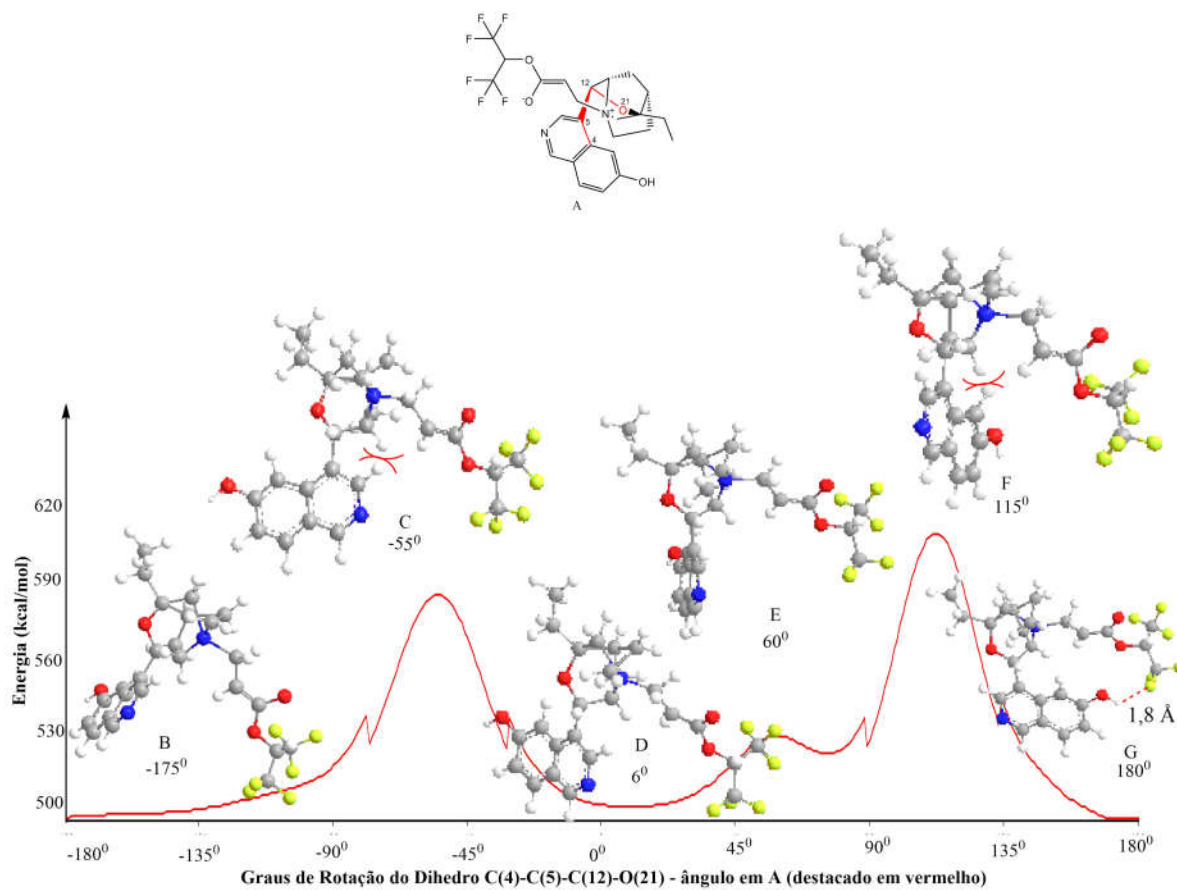


Figura 5.5: Conformações geradas em diferentes rotações do diedro indicado em A, C(4)-C(5)-C(12)-O(21). B, C, D, F e G, são diferentes conformações de acordo com a rotação indicada do enolato *E* com a base β -ICD. Dados obtidos com o Programa Chem3D XML in, versão 18.1

ou rotações de outros grupos estas possibilidades de conformações aumentam ainda mais. Esta complexidade pode levar à conclusões equivocadas quanto à geometria molecular mais estável ao rotacionar um dos ângulos, sem uma análise criteriosa dos demais graus de liberdade, como mostra a Figura 5.6, onde os mesmos ângulos do diedro C(4)-C(5)-C(12)-O(21) possuem energias diferentes das obtidas na Figura 5.5.

A Figura 5.6 mostra o resultado de diferentes conformações geradas, desta vez modificando outros grupos da molécula. As moléculas **B1**, **C1**, **D1** e **E1** são estruturas com os mesmos ângulos diedro C(4)-C(5)-C(12)-O(21) que na Figura 5.5, para comparação da energia entre as duas buscas. Em **C1** (-27,91 kcal/mol), é a estrutura de mais baixa energia, enquanto **C** (Figura 5.5) é uma das estruturas de maior energia, indicada pelo primeiro pico da Figura 5.5. Isso demonstra a necessidade de uma busca mais detalhada para a molécula.

Na Figura 5.7, uma análise semelhante à realizada para o enolato *E* foi feita para o enolato *Z* da base β -ICD.

Analisando-se qualitativamente as energias das conformações possíveis para o enolato *Z*, observa-se que são muito maiores que as obtidas para as conformações possíveis do enolato *E* (Figura 5.5). Esse poderia ser um critério para avançar na busca dos estados de transição da reação apenas com o enolato *E*, mas com as divergências encontradas entre os dados das Figuras 5.5 e 5.6 fez-se necessária uma nova busca, mais criteriosa, para compreender o mecanismo de reação que leva à alta enantiosseletividade atribuída à base β -ICD nesta reação. Além disso, de acordo com Mansilla e colaboradores [71], resultados experimentais indicam a maior estabilidade termodinâmica do produto de configuração *Z*. Segundo os autores, isto ocorre pelo favorecimento da interação entre a carga negativa do oxigênio e os hidrogênios α do íon ônio na configuração *cis*. Desta forma, não se deve seguir com os estudos apenas com a configuração *E*, descartando a configuração *Z*.

Quinidina

Como o estudo é comparativo entre as bases catalíticas, o mesmo procedimento para analisar a etapa de adição 1,4 da reação MBH aplicado à base Hatakeyama foi realizado com a base quinidina (Figura 5.3), de forma análoga, consideram-se as possíveis conformações sugeridas pela Figura 5.8.

Na Figura 5.9 é ilustrada a estrutura do enolado *E* da quinidina com os átomos numerados, indicando o ângulo do diedro O(21)-C(12)-C(5)-C(4), que foi analisado na busca conformacional, para considerar impedimento estérico e possíveis ligações intermoleculares.

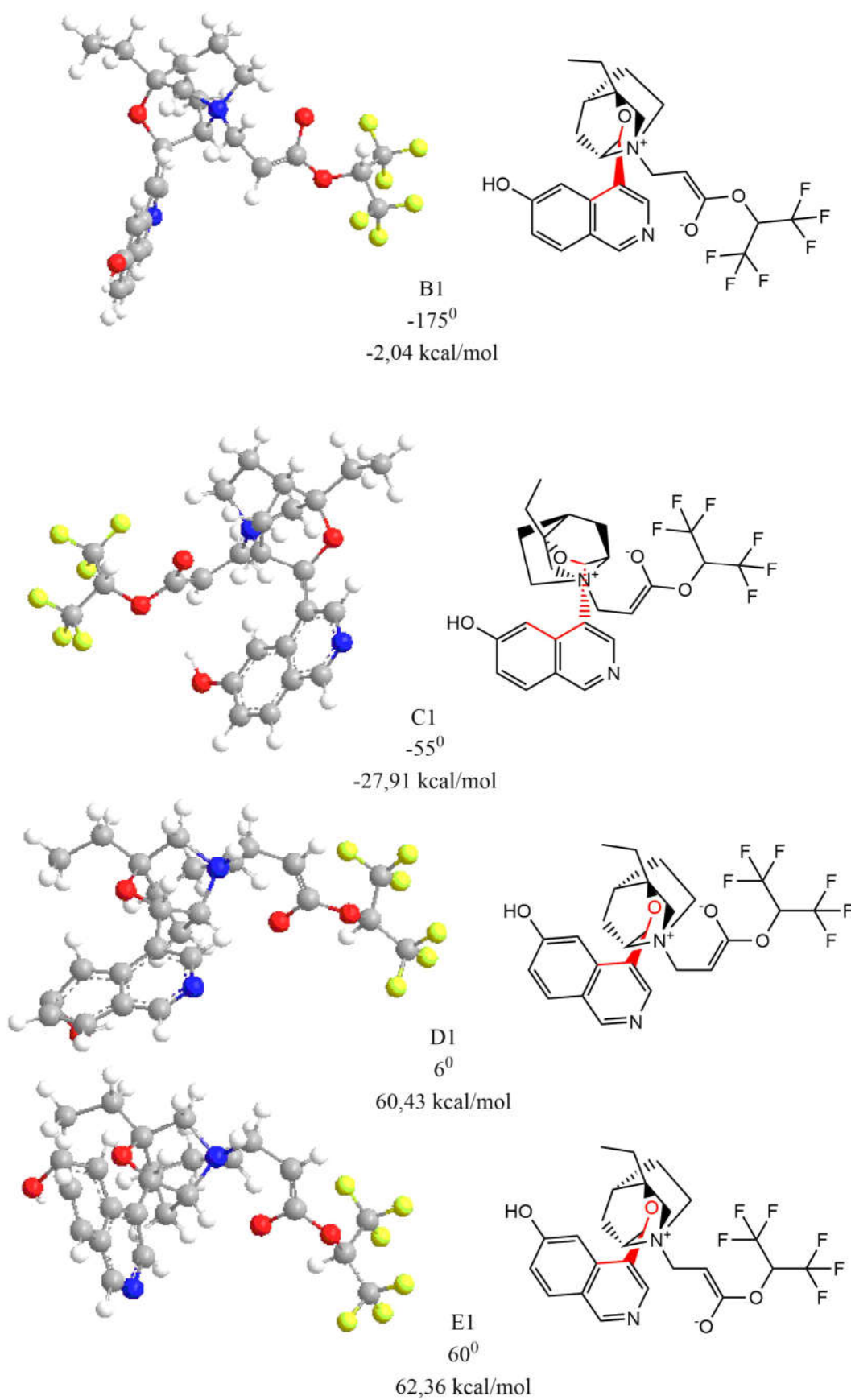


Figura 5.6: Conformações possíveis para o enolato *E*, com a base β -ICD.

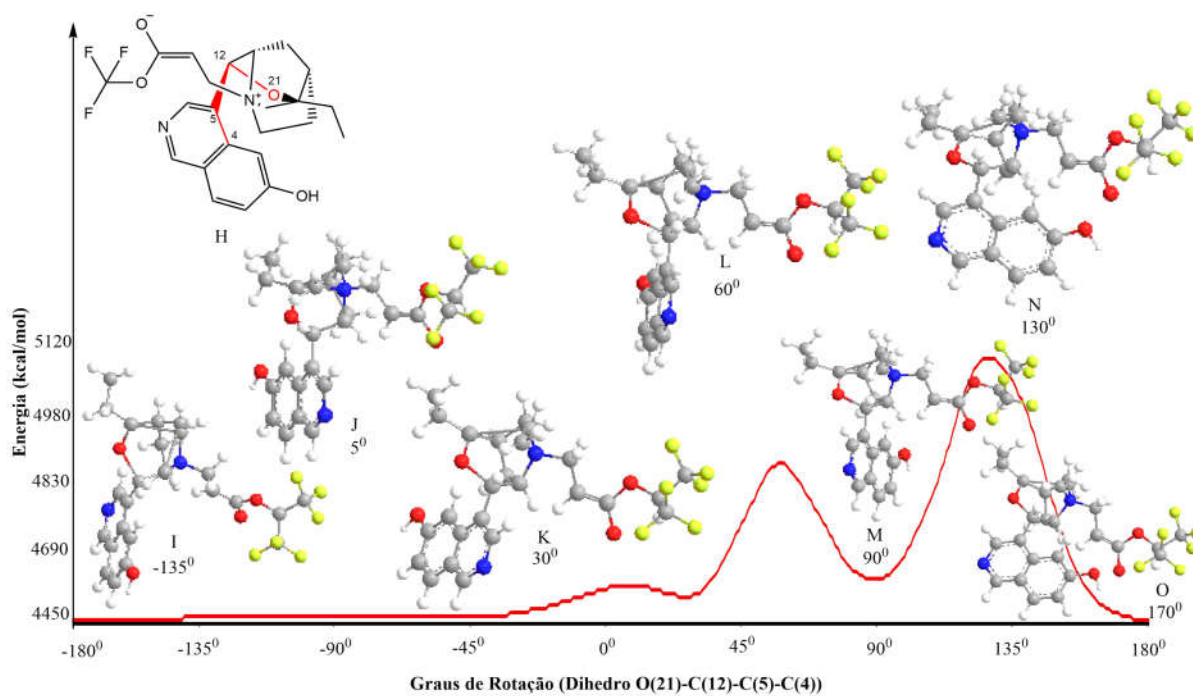


Figura 5.7: Conformações geradas em diferentes rotação do diedro C(4)-C(5)-C(12)-O(21), indicado em A, B, C, D, F e G, são umas das conformações, de acordo com a rotação indicada do enolato *Z* com a base β -ICD. Dados obtidos com o Programa Chem3D XML in.

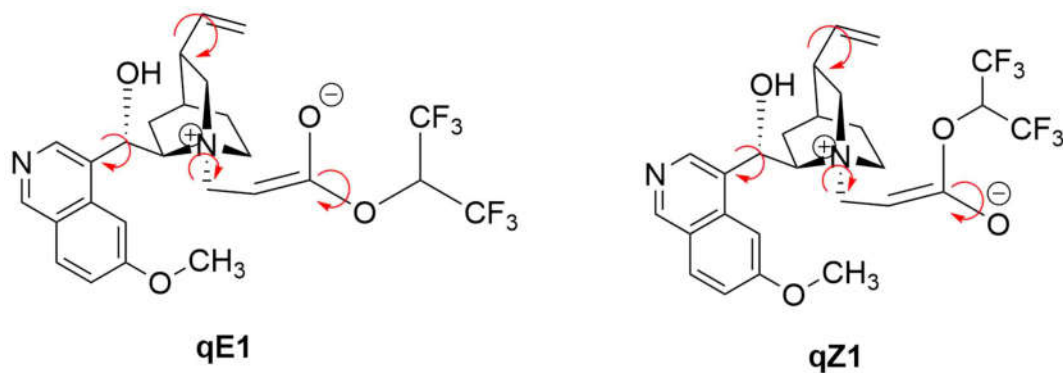


Figura 5.8: Conformações possíveis dos primeiros intermediários zwitteriônicos, *E* e *Z*, com a base quinidina.

Algumas das estruturas obtidas estão apresentadas nas Figuras 5.10 e 5.11.

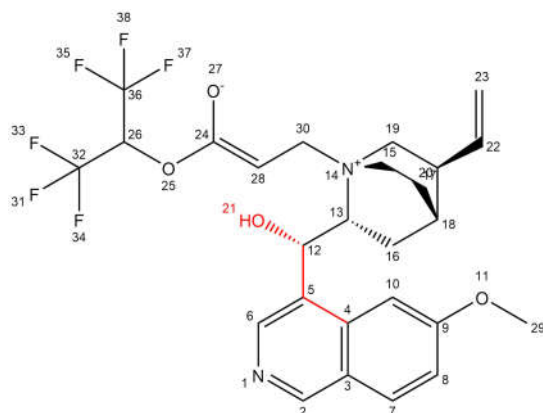


Figura 5.9: Conformações possíveis dos primeiros intermediários zwitteriônicos, *E* e *Z*, com a base quinidina.

As Figuras 5.10 e 5.11 são geometrias obtidas apenas para o diedro O(21)-C(12)-C(5)-C(4), de **P** até **Y**, com o enolato *E* da base quinidina. Em **V** (90° , 581,10 kcal/mol), **X** (137° , 554,57 kcal/mol) e **U** (64° , 513,04 kcal/mol), Figura 5.10, são exemplos de estruturas com impedimentos estéricos que conduzem à altos valores de energia. Os mesmos ângulos de rotação, analisados nas Figuras 5.10 e 5.11, foram verificados, observando-se o movimento de outros grupos, como apontam as estruturas obtidas na Figura 5.12.

Na Figura 5.12, **P1**, **Q1** e **R1** indicam exemplos de diferentes conformações mantendo-se os ângulos do diedro O(21)-C(12)-C(5)-C(4) do enolato *E* com a base quinidina, analisados em P, Q e R da Figura 5.10, modificando a posição dos demais grupos. Em **P1** (-180°) tem uma energia muito maior que a de **R1** (-135°), diferente da relação entre P (-180° , 140,98 kcal/mol) e R (-135° , 140,28 kcal/mol), na Figura 5.11, onde as estruturas possuem energia aproximadamente iguais.

Análise similar ao enolato *E* também foi realizada para o enolato *Z* com a base quinidina. Algumas das estruturas de menor energia obtidas estão ilustradas na Figura 5.13.

Na Figura 5.13, a descrição do ângulo está relacionado ao diedro O(21)-C(12)-C(5)-C(4). Em **R-94** (-94° , 1,71 kcal/mol), possui energia menor que as demais estruturas, que pode ser explicada pela distância H...F (2,9 Å), possibilitando uma interação intermolecular. Mas, analisando **Pz** (180° , 7,02 kcal/mol), **Qz** (-135° , 5,42 kcal/mol) e **Rz** (-90° , 8,72 kcal/mol), Figura 5.13, com as diferenças energética de 1,6 kcal/mol, entre **Pz**(-180°) e **Qz**(-135°), e 1,7 kcal/mol entre **Rz**(-90°) e **Pz**(-180°), conclui-se que a minimização de energia realizada pelo Programa Chem3D não é suficiente para concluir qual dessas estruturas é favorecida.

As limitações desta busca conformacional inicial conduziu à utilização do Programa Ma-

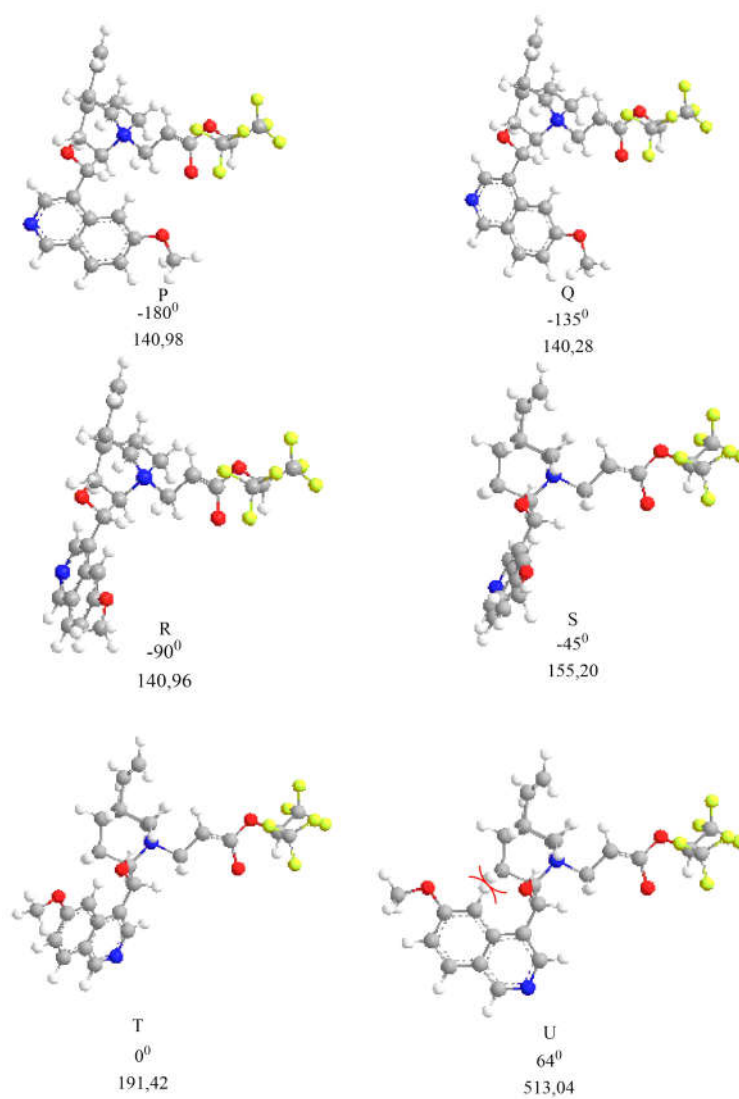


Figura 5.10: Rotação do diedro O(21)-C(12)-C(5)-C(4) do enolato *E* com a base quinidina, de -180° a 64° .

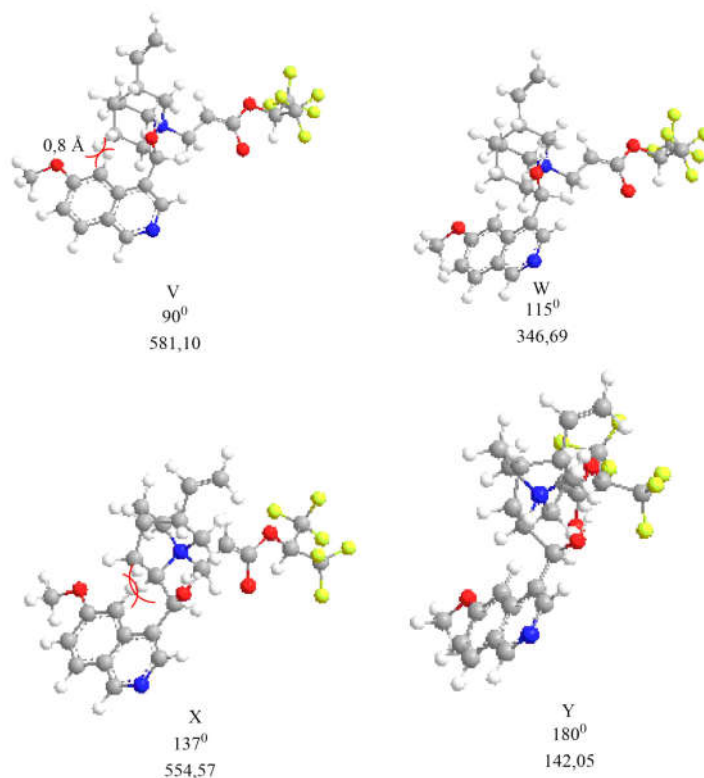


Figura 5.11: Rotação do diedro O(21)-C(12)-C(5)-C(4) do enolato *E* com a base quinidina. Energia em kcal/mol

cromodel para uma busca criteriosa das estruturas moleculares, principalmente ao considerar que a etapa de adição aldólica torna o sistema estudado mais complexo.

5.1.2 Etapa de Adição aldólica

Adição aldólica é a segunda etapa do mecanismo de reação MBH, onde a nova ligação σ C-C é formada, ou seja, onde é gerado o novo centro quiral *R*, como observado em adutos *E-R* e *Z-R*, ilustrados na Figura 5.14; e centro quiral *S*, indicados em Adutos *E-S* e *Z-S*, na Figura 5.14. Ou seja, é a etapa que exige maior precisão das conformações de menor energia dos enantiômeros.

Na Figura 5.14 são apresentadas as estrutura obtidas após cálculo de otimização e frequência para os adutos *R* e *S*, considerando as configurações *E* e *Z*, notação utilizada por serem formados a partir dos intermediários que têm esta configuração, formados na adição aldólica, anterior à eliminação da base catalítica.

Analisando-se os adutos: *E-S* ($\Delta E = -16,7$ kcal/mol, $\Delta G = -2,4$ kcal/mol); *Z-S* ($\Delta E = -17,2$ kcal/mol, $\Delta G = -2,5$ kcal/mol); *E-R* ($\Delta E = -17,5$ kcal/mol, $\Delta G = -2,2$ kcal/mol) e

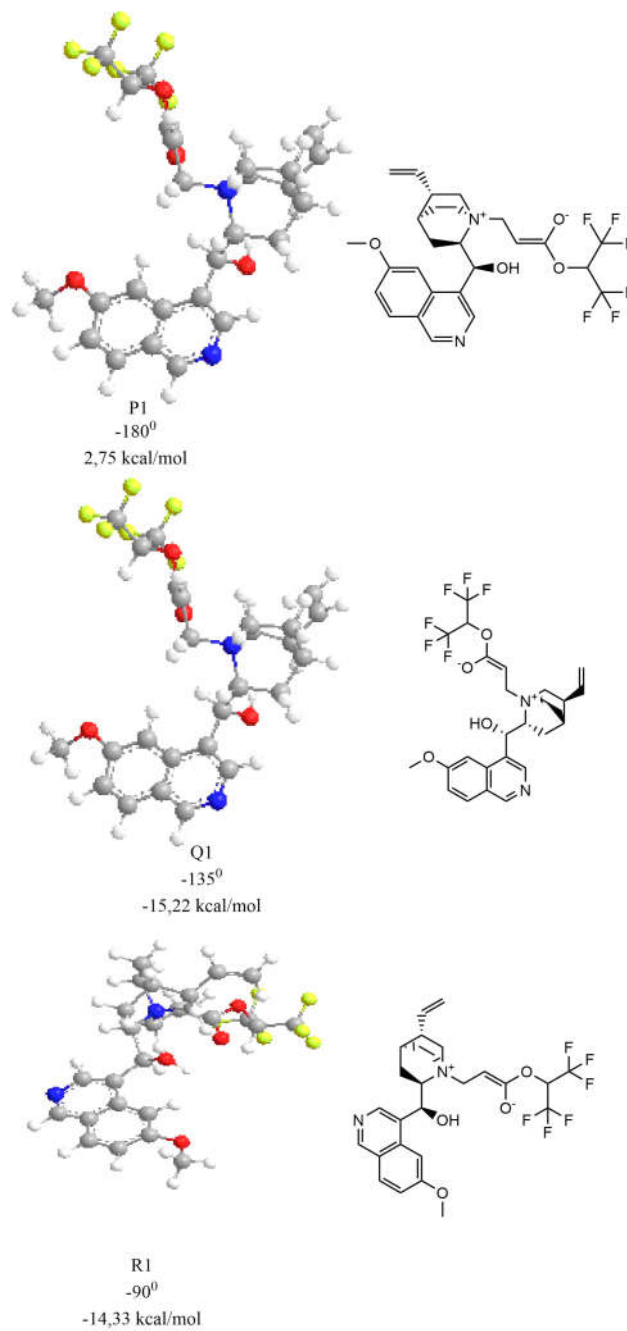


Figura 5.12: Rotação do diedro O(21)-C(12)-C(5)-C(4) do enolato *E* com a base quinidina.

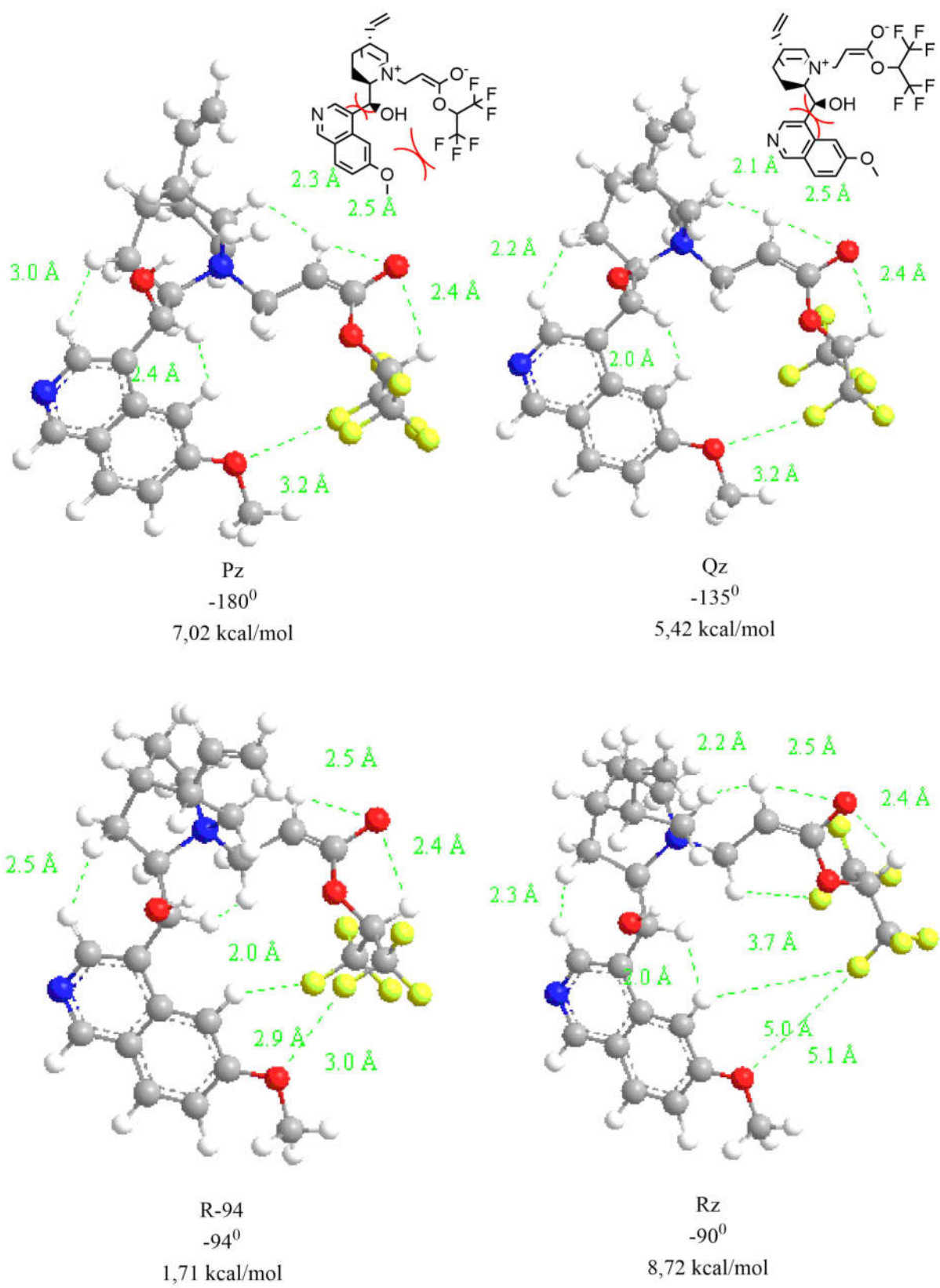


Figura 5.13: Rotação do diedro O(21)-C(12)-C(5)-C(4) do enolato *Z* com a base quinidina, para as conformações de menor energia.

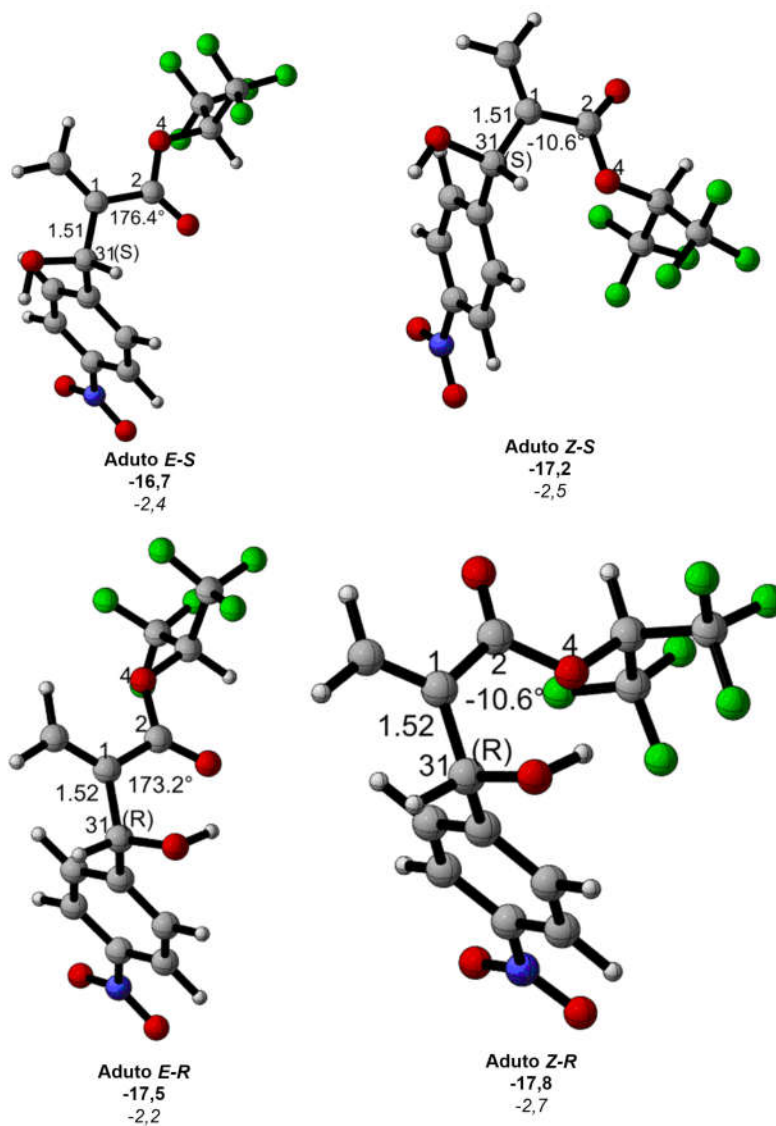


Figura 5.14: Adutos com centro quiral *S* e *R*. Distância destacada em Å. diedros C(31)-C(1)-C(2)-O(4) destacados. Energias em kcal/mol, variação de energia potencial (**em negrito**) e variação de energia de Gibbs (*italico*). As notações *E* e *Z* são referentes aos intermediários formados na etapa de adição aldólica, anteriores a etapa de eliminação que forma os adutos citados.

Z-R ($\Delta E = -17,8$ kcal/mol, $\Delta G = -2,7$ kcal/mol) observa-se que não é possível definir qual será a configuração do aduto formado simplesmente analisando suas energias, visto que os de menor energia, que conduzem a *S* e *R* são **Aduto Z-S** e **Aduto Z-R**, respectivamente, com diferença energética de $\Delta(\Delta E) = 0,6$ kcal/mol e $\Delta(\Delta G) = 0,2$ kcal/mol. Estas diferenças são muito pequenas, podem expressar o erro de artefato de cálculo, e levam a conclusão de formação tanto dos adutos de configuração *R* e *S* de forma quase equimolar. Desta forma, é necessário analisar na etapa de adição aldólica, como se dá a formação desses adutos, via caminho de reação, pela energia do estado de transição [72].

Quando analisamos a etapa de adição aldólica, cada enolato *E* e *Z*, formados na etapa 1, podem gerar 4 enantiômeros (*RR*, *RS*, *SS* e *SR*). Isso ocorre porque após a adição aldólica há formação de dois centros quirais, onde cada um pode ter duas configurações possíveis: *R* ou *S*, dependendo da face que será realizada a adição. Na Figura 5.15 é dado um exemplo do ataque ao carbono pró-quiral do aldeído.

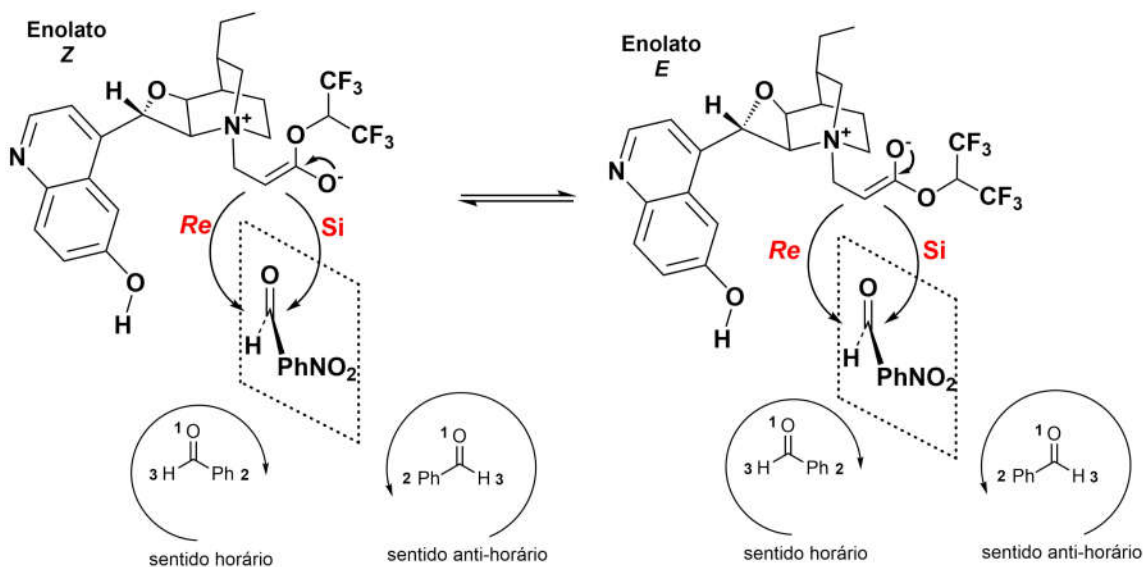


Figura 5.15: Ataque dos enolatos *Z* e *E* ao carbono do aldeído. Sendo *Re* e *Si*, respectivamente, sentidos horário e anti-horário (do átomo de Oxigênio (**O**) para o grupo fenila (**Ph**)).

Na Figura 5.15, *Re* e *Si* são faces do carbono trigonal pró-quiral do aldeído, que são, respectivamente, considerados como sentido horário (que gera *R*) e anti-horário (que gera *S*), partindo do átomo de maior para o de menor número atômico, ligados ao carbono pró-quiral. A ilustração é apenas para faces do aldeído, mas isso também ocorre para a face do enolato, por isso, na etapa de adição aldólica, há formação de dois centros quirais. Assim, para cada catalisador estudado, é possível 8 estados de transição (TS's) de menor energia, que podem ser responsáveis pela alta enantiosseletividade da base β -isocupreidina (β -ICD),

e, mistura racêmica da base quinidina.

Se, na etapa de adição 1,4, para cada catalisador, as configurações *E* e *Z* possibilitam as diversas conformações, a adição aldólica deixa a estrutura da molécula ainda mais complexa, com a geração de dois centros quirais. Os resultados da busca conformacional manual da etapa de adição aldólica, considerando o *feeling* químico, estão apresentados no Anexo I desta tese, a partir daqui serão apresentadas as conformações de menor energia obtidas com o auxílio do Programa Macromodel.

Base Hatakeyama

Na etapa de adição aldólica, com a base Hatakeyama, é formado um intermediário zwitteriônico de 79 átomos. Na Figura 5.16 é ilustrada uma de suas configurações, a *RR*.

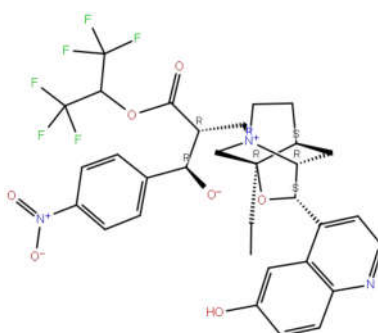


Figura 5.16: Estrutura 2D para configuração *RR*, formados pela adição aldólica, da configuração *E*, com a base Hatakeyama.

Na Figura 5.17 reproduzimos as estruturas relacionadas aos 4 principais enantiômeros para a base Hatakeyama.

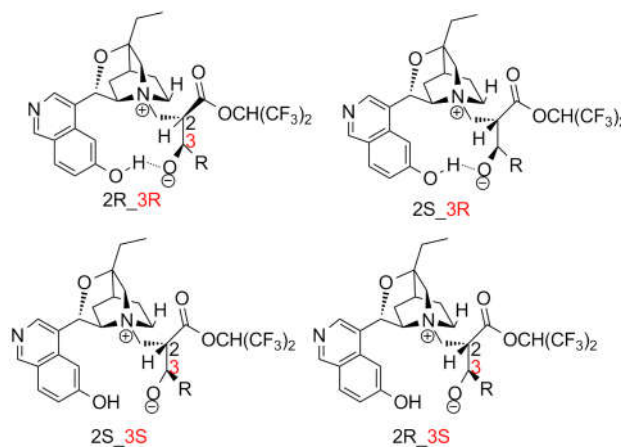


Figura 5.17: Estruturas para obtenção de *R* e *S* possíveis na reação de adição aldólica com a base Hatakeyama, a partir da configuração *E*. Em vermelho está destacado o carbono quiral do aduto MBH formado.

Quando analisa-se individualmente apenas a configuração da Figura 5.16, um sistema com relevantes questões de impedimento estérico e interações intermoleculares, a busca para esta única configuração torna-se complexa.

Após tentativas de buscas conformacionais sem êxito, para compreender como se organizam estes átomos, em configurações e conformações, foi realizada a busca conformacional com o Macromodel (ver 4), que na adição aldólica envolvendo o enolato *E-RR*, Figura 5.16 sem fixação de ângulos de rotação, gerou 1220 conformações. Destas foram rejeitadas: 220 por forças de van der Waals; 814 estruturas minimizadas duplicadas, restando 16 conformações possíveis.

Base Quinidina

Na etapa de adição aldólica com a base quinidina há 82 átomos no sistema. A busca foi realizada similarmente à realizada com a base Hatakeyama. Na Figura 5.18 estão ilustradas parte das configurações analisadas, com exemplo dos enantiômeros *RR*, *SS*, *RS* e *SR*.

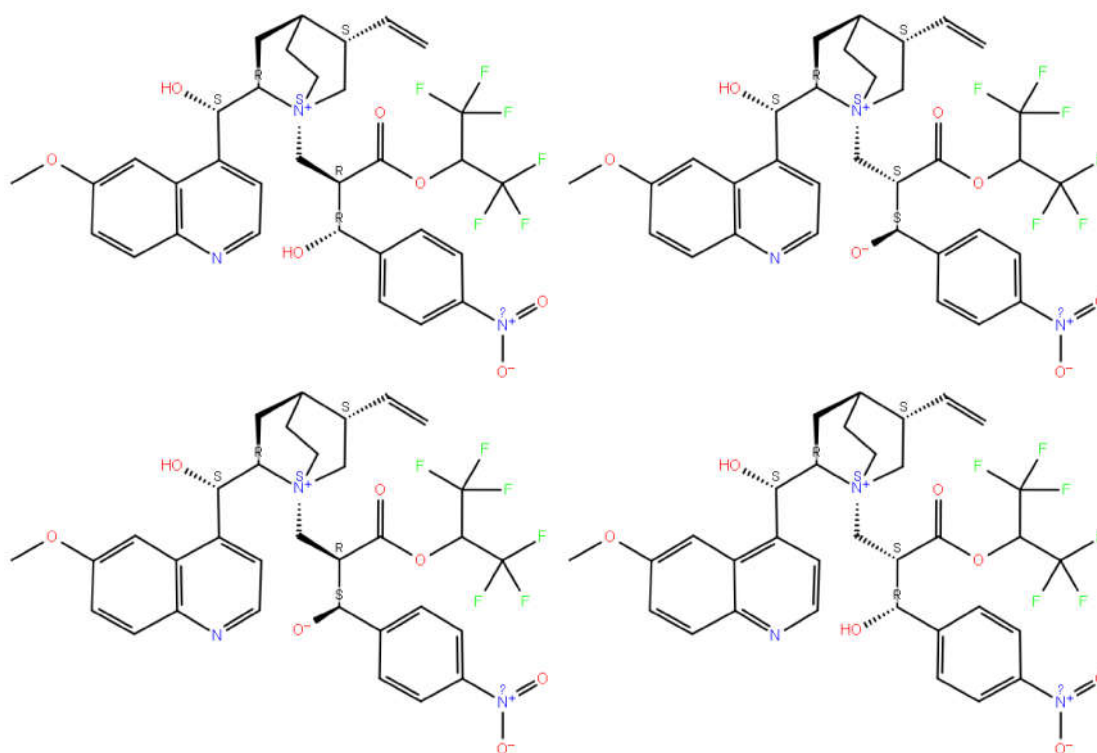


Figura 5.18: Estrutura 2D para configuração *RR*, formados pela adição aldólica, da configuração *E*, com a base Quinidina

Cada uma das quatro configurações descritas na Figura 5.18 podem gerar diversas conformações. A busca conformacional foi realizada similarmente à da base Hatakeyama.

5.2 Estados de transição

Após busca conformacional, as estruturas obtidas de menor energia foram otimizadas com o Gaussian 09 usando o funcional M06-2X com o conjunto de base 6-31+G(d) e modelo de solvente contínuo SMD, com parâmetros para dimetilformamida (DMF) com a base Hatakeyama e tetrahidrofurano (THF) para a reação com a base quinidina; seguindo o cálculo de frequência com o mesmo nível de teoria. Os solventes utilizados foram de acordo com o reportado por Hatakeyama [28].

Os resultados apresentados nesta etapa são dos estados de transição obtidos posteriores a uma busca conformacional detalhada. Esta etapa é muito importante na compreensão do mecanismo reacional que define a enantiosseletividade das reações químicas. Vale destacar que, os dados obtidos apenas na busca conformacional não são suficientes para traçar um perfil energético que explique a enantiosseletividade da base Hatakeyama ou da mistura de enantiômeros da base quinidina.

5.2.1 Etapa de Adição 1,4

Base Hatakeyama:

Os primeiros intermediários *zwiteriônicos* da reação MBH são formados na etapa de adição 1,4 (primeira etapa) e estão ilustrados na Figura 5.19, com as configurações *E*, maiores grupos em posições opostas com relação a dupla ligação e, configuração *Z*, maiores grupos posicionados de forma paralela em relação à dupla ligação. A busca conformacional serviu tanto para analisar a possibilidade de diversas conformações, apontadas na sessão anterior, com o grau de liberdade dos grupos que possuem ligações simples, como para tentar verificar quais das configurações (*E* ou *Z*) são mais estáveis.

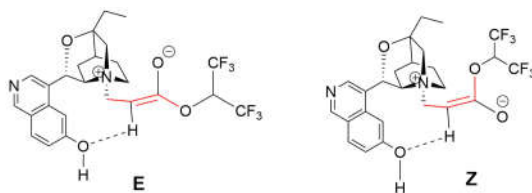


Figura 5.19: Reação de Adição 1,4 entre β -ICD e acrilato para formação dos primeiros intermediários *zwiteriônicos*, *E* e *Z*.

A busca conformacional no Macromodel do enolato *E* com a base Hatakeyama resultou em 21 geometrias. Após otimização no DFT, foi encontrado o TS e seus intermediários, ilustrados na Figura 5.20.

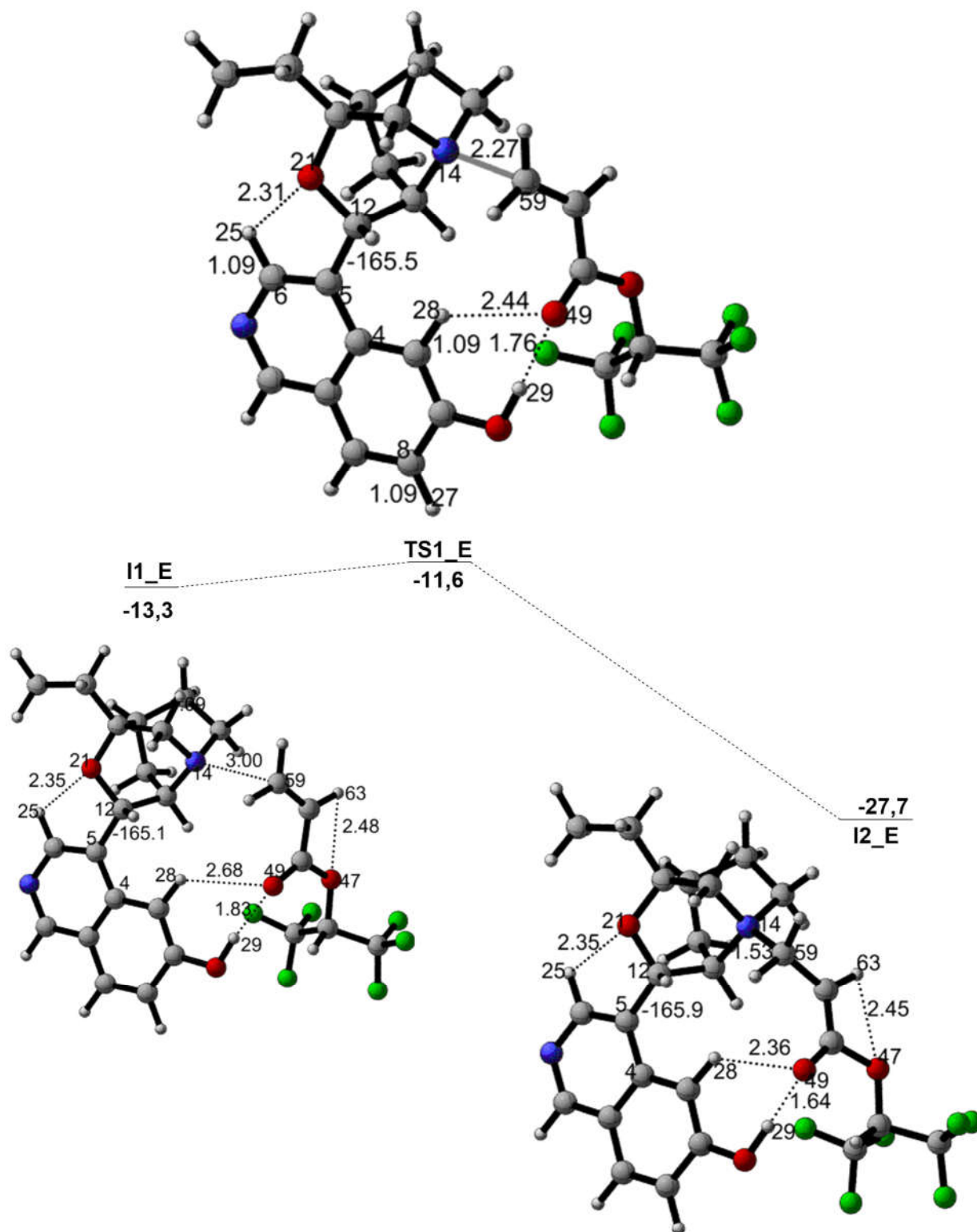


Figura 5.20: Perfil da energia potencial. TS para formação do enolato *E* e seus intermediários, reação de adição 1,4, após busca conformacional mais detalhada. Energia potencial apresentada. Distâncias destacadas estão em angstrom (\AA).

Na Figura 5.20 observa-se que a maior estabilização de **I1_E** pode ser explicada pelas interações intermoleculares, destacadas entre: O(49)⋯H(29)= 1,83 Å; O(49)⋯H(28)= 2,68 Å; O(47)⋯H(63)= 2,48 Å; O(21)⋯H(25)= 2,25 Å. A estrutura do **TS** é mais próxima do intermediário anterior, com energia de ativação igual a 1,7 kcal/mol. O ângulo do diedro O(21)-C(12)-C(5)-C(4) é de -165,1^o em **I1_E**; -165,5^o em **TS1_E** e -165,9^o em **I2_E**. Estes ângulos estão próximos do demonstrado com Chem3D (Figura 5.5), mas a busca detalhada se deu diretamente utilizando o programa Macromodel, por identificar de forma mais eficiente e sistemática as alterações diante de pequenas alterações nos ângulos de rotação (como visto na Figura 5.6) e ser mais utilizado em trabalhos reportados na literatura [56].

Considerando dados da literatura [71], principalmente em trabalhos descritos por Aggarwal, Harvey e colaboradores [16], em seu estudo computacional (no nível de teoria B3LYP/6-31+G */ THF) da reação de MBH, quando os autores relataram que o estado de transição mais estável da etapa de formação da ligação C-C correspondia à adição aldólica no enolato de configuração *Z*, governado por força das interações dipolo-dipolo, com estabilização eletrostática maior que em *E*, o estudo conformacional para análise da configuração *Z* não foi descartada desta tese. E os mesmos passos executados para busca do enolato *E* foram realizadas para encontrar a conformação de menor energia para o enolato *Z*.

Na Figura 5.21 é ilustrado o perfil enérgico obtido para o enolato *Z*, com a base Hatakeyama.

Na Figura 5.21 as interações intermoleculares tanto nos intermediários (**I1-Z** e **I2-Z**) quanto no TS favorecem a estabilização da estrutura [73]. A exemplo das interações destacadas em **TS1-Z** (Figura 5.21), em: O(21)⋯C(25)= 2,29 Å; O(49)⋯H(29)= 1,78 Å; O(49)⋯H(28)= 2,88; O(47)⋯H(61)= 2,42 Å. O diedro destacado na busca com Macromodel é o mesmo observado com o Chem3D, O(21)-C(12)-C(5)-C(4), entre o intermediário anterior ao TS (**I1-Z**), e o posterior ao TS (**I2-Z**), variou de -161,9^o a -157,9^o.

A comparação entre as duas configurações não levam a uma conclusão da etapa ser seletiva para *E* ou *Z*, visto que a energia de ativação (1,0 kcal/mol (*Z*) e 1,7 kcal/mol (*E*)), e a comparação entre as energias dos TS's, **TS1_E**, ΔE= -11,6 kcal/mol (Figura 5.20)) e **TS1-Z**, ΔE= -12,12 kcal/mol (Figura 5.21), indicam que os dois enolatos podem se formar na reação, de forma não seletiva, e que considerando os erros de artefatos de cálculo pode-se ter uma mistura quase equimolar.

Na Figura 5.22 é ilustrado o perfil energético que resume os dados obtidos na etapa de adição 1,4 para formação dos primeiros intermediários zwitteriônicos de menor energia para

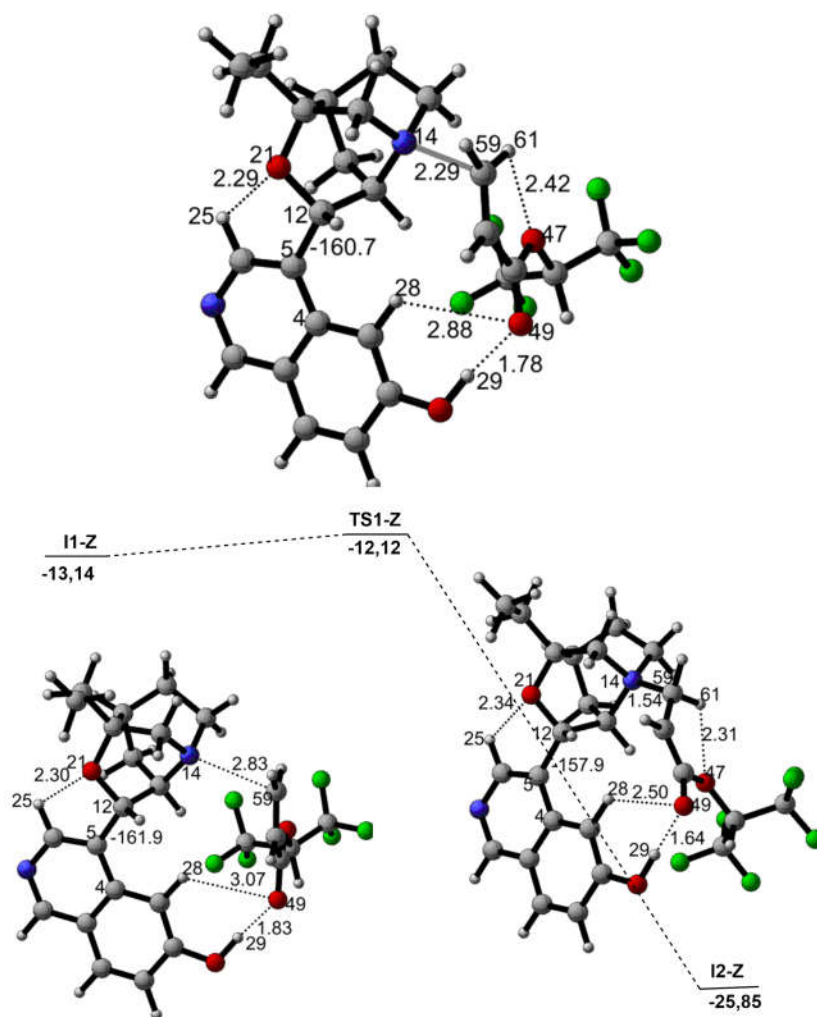


Figura 5.21: TS do enolato *Z* e seus intermediários, posterior a busca conformacional mais detalhada.

as configurações *E* e *Z*. O gráfico está em função da energia potencial (ΔE).

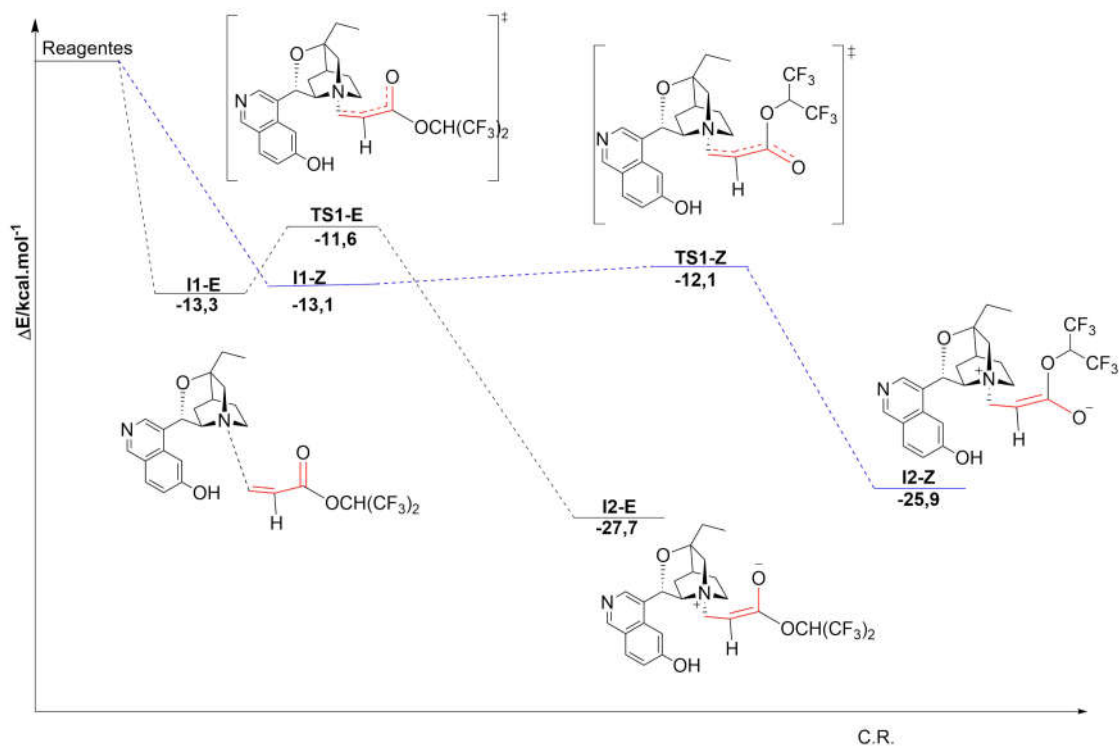


Figura 5.22: Perfil energético para formação dos enolatos *E* e *Z* com a base Hatakeyama. Energia potencial (negrito).

Quinidina

Por ser um estudo comparativo entre as bases β -ICD e quinidina, também foram analisados os TS's da etapa de adição 1,4 para quinidina com as conformações de menor energia para *E* e *Z*.

Algumas das estruturas obtidas, após a busca conformacional com o Macromodel e otimização com o DFT, estão ilustradas na Figura 5.23, para o enolato *E* da quinidina. A partir delas iniciou o processo de busca do TS de menor energia e de seus intermediários.

As Figuras 5.24 e 5.25 são apresentadas como exemplo da busca conformacional realizada no cálculo de TS, alterando o ângulo do diedro O(45)-C(43)-C(47)-C(49), sendo igual a 31,4^o em **qTS1-E** (Figura 5.24), e -164,4^o em **qTS1-E-Ma** (Figura 5.25).

Em **qTS1-E-Ma** (Figura 5.25) com distância entre os átomos envolvidos nesta etapa da reação, N(37)-C(16), igual a 2,11 Å. Em **qTS1-E-Ma** (Figura 5.25) há interações intermoleculares entre: O(4)⋯H(44) = 2,24 Å; O(45)⋯H(33) = 2,52 Å e O(5)⋯H(2) = 2,46 Å. Em **qTS1-E** (Figura 5.24) estão identificadas as interações O(45)⋯H(17) = 2,54 Å; O(4)⋯H(64) = 2,39 Å; O(5)⋯H(2) = 2,47 Å. Apesar de **qTS1-E** possuir o mesmo número de interações que

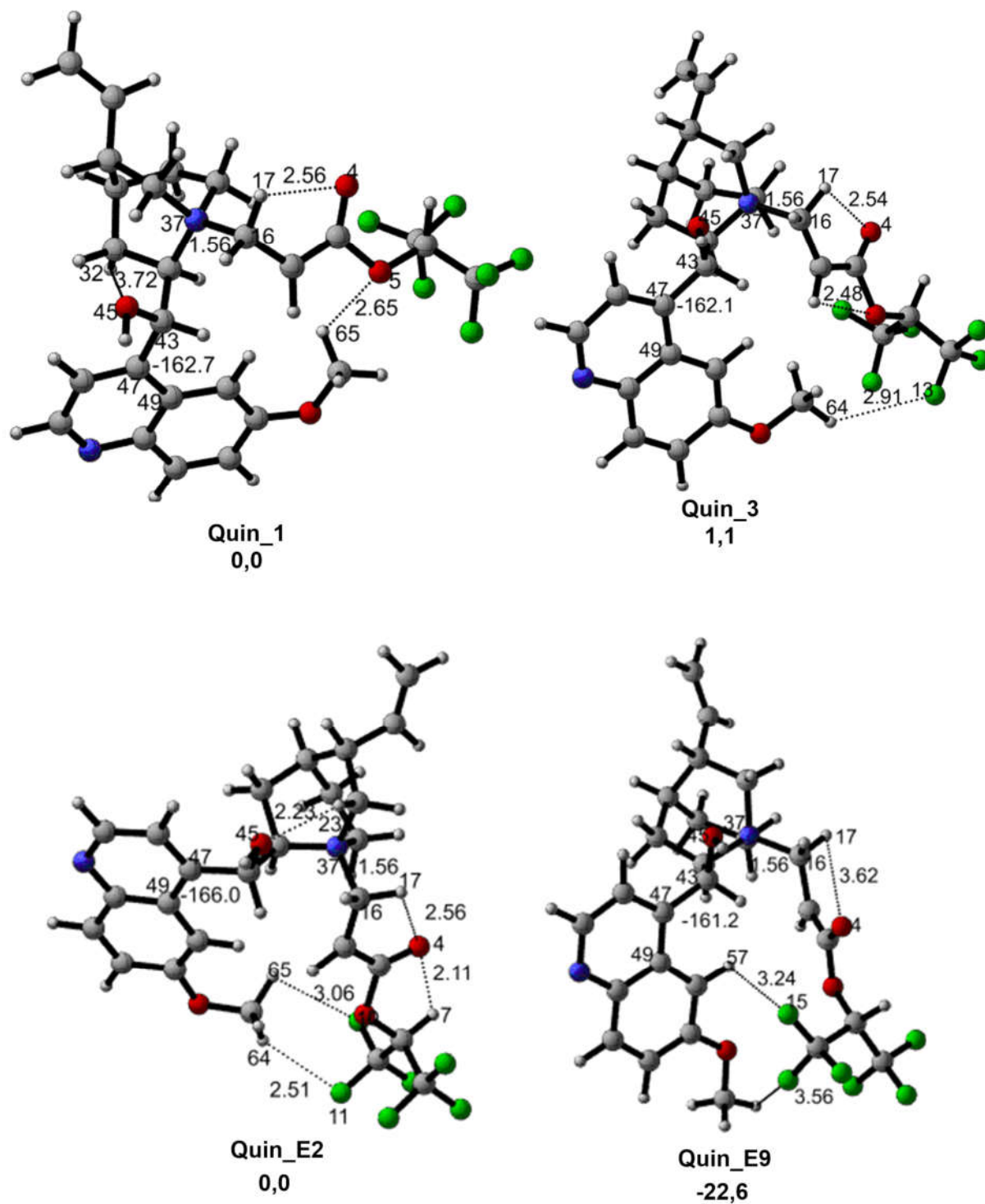


Figura 5.23: Estruturas obtidas da busca conformacional e otimizadas com DFT para o enolato *E*, etapa de adição 1,4 da reação MBH, com o catalisador quinidina. Energia potencial em kcal/mol. Distâncias em angstrom (\AA).

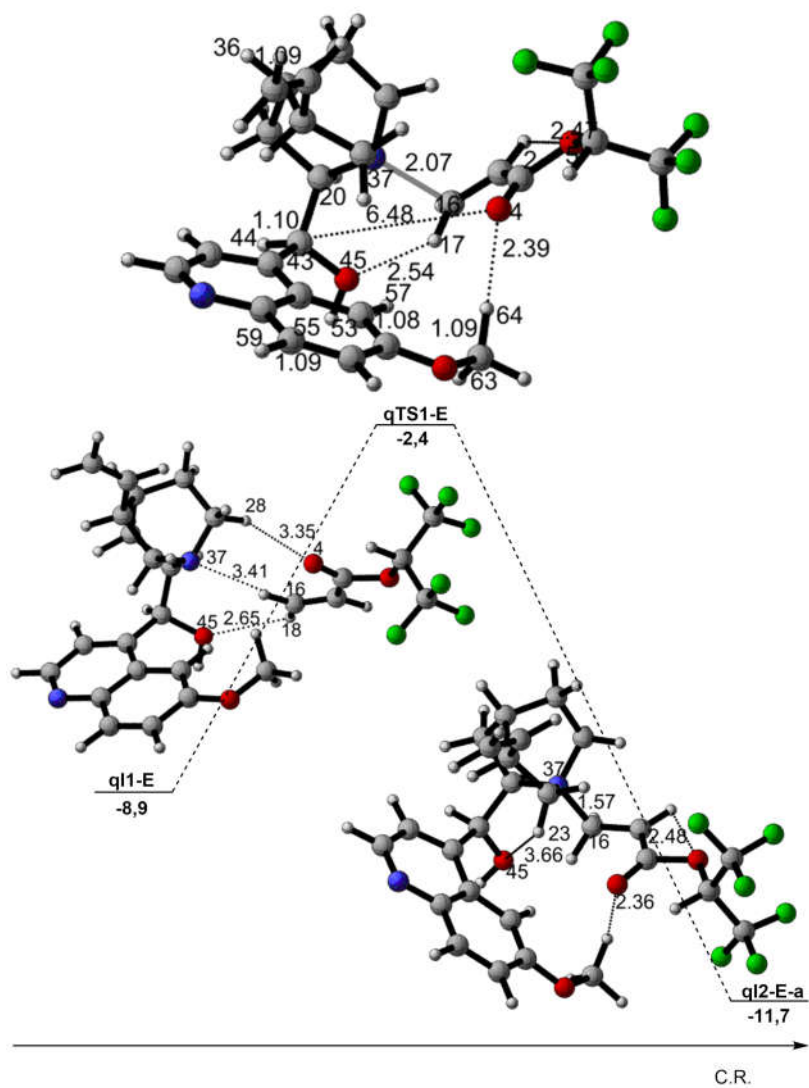


Figura 5.24: Perfil da energia potencial em função do caminho reacional (C.R). Estruturas do TS e seus intermediários para o enolato *E*, etapa de adição 1,4 da reação MBH, com o catalisador quinidina. Após busca conformacional.

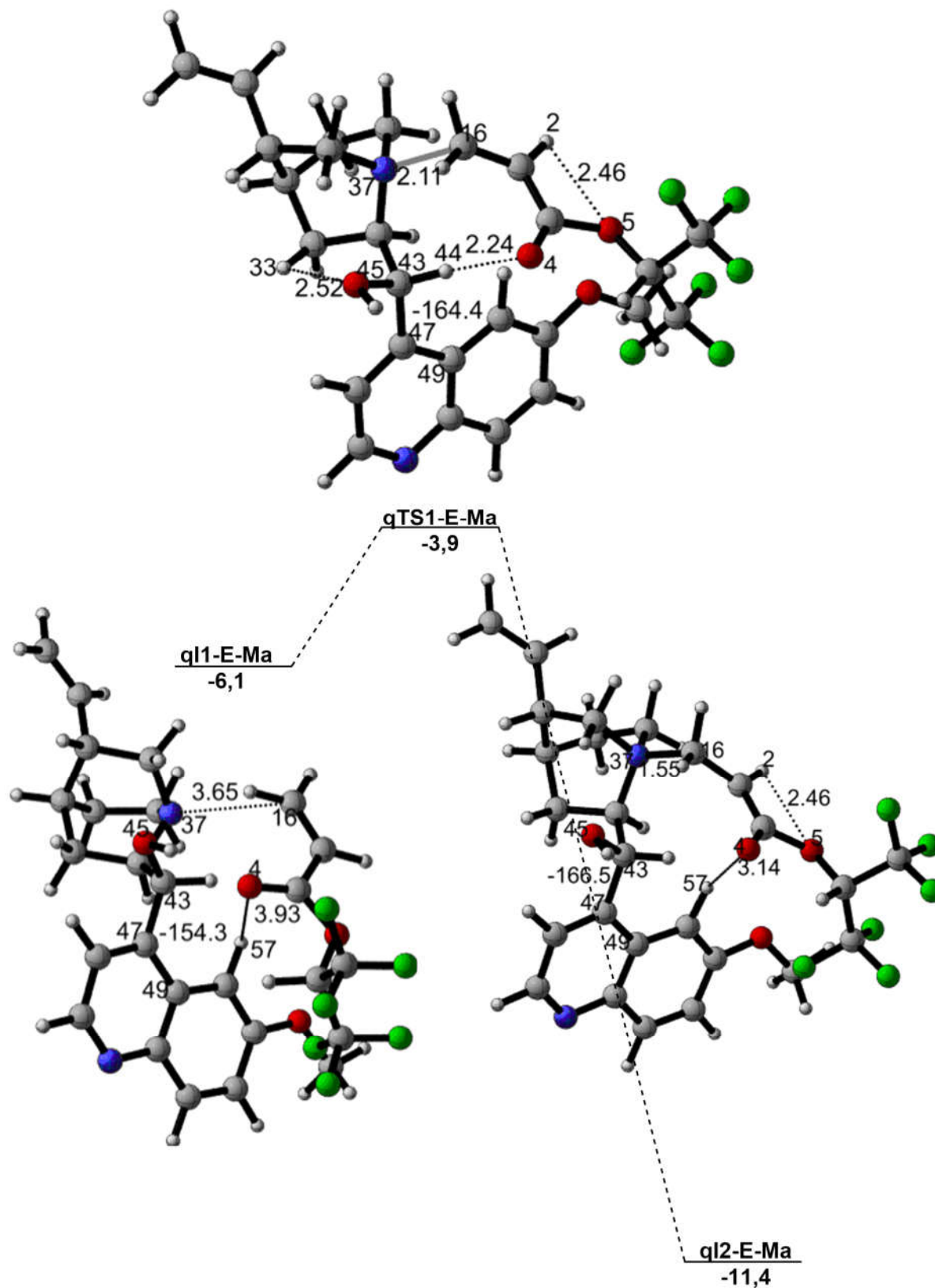


Figura 5.25: Estruturas do TS e seus intermediários para o enolato *E*, etapa de adição 1,4 da reação MBH, com o catalisador quinidina, após busca conformacional. A energia potencial descrita está em kcal/mol. As distâncias interatômicas destacadas estão em angstrom (Å).

qTS1-E-Ma, a ausência de interação entre O(4) e H(44), com distância de 6,48 Å, parece fazer muita diferença na estabilização da molécula, visto que, em **qTS1-E-Ma** esta interação conduz à formação de um TS de oito membros envolvendo (N(37)···C(16)= 2,11Å e O(4)···H(44)= 2,24 Å), enquanto **qTS1-E** é um TS de seis membros entre N(37)-C(16)-H(17)-O(45)-C(43)-C(20). As barreiras energéticas de **qTS1-E** e **qTS1-E-Ma** são, respectivamente, de 6,5 kcal/mol e 2,2 kcal/mol.

Da mesma forma, foram analisadas as conformações possíveis para o enolato de configuração *Z* da quinidina, com um dos perfis obtidos apresentado na Figura 5.26.

Em **qTS1-Z-a** (Figura 5.26), com a distância de ligação a ser formada, N(37)-C(16), é uma geometria mais instável que as observadas em **qTS1-Z-a** e **qTS1-E** (Figura 5.24) e **qTS1-E-Ma** (Figura 5.25), com $\Delta E = -0,6$ kcal/mol. Esta menor estabilidade da geometria do enolato *Z* pode ser atribuída à ausência de interações intermoleculares eficazes na estabilização da geometria, ou seja, as interações O(4)···H(2)= 2,64 Å; O(4)···H(7)= 2,17 Å; F···H= 2,84 Å, não conseguem levar à estabilização do enolato *Z* com a base quinidina. As distâncias destacadas entre os átomos de flúor (em verde) e os átomos de hidrogênio, a exemplo de F(15)···H(57)= 4,32 Å, são distâncias muito longas para serem atribuídas à interação dipolo-dipolo.

Apesar do objetivo principal desta tese estar direcionado à adição aldólica, os resultados obtidos na etapa de adição 1,4, com a possibilidade de formação dos enolatos *E* e *Z* com a base Hatakeyama, tornou-se necessário, para uma busca conformacional mais criteriosa, estudar a formação do segundo intermediário zwitteriônico considerando os ataques aldólicos nas configurações presentes no meio reacional, ou seja, 4 possibilidades para *E* e 4 possibilidades para *Z*, como será mostrado e discutido na próxima sessão.

5.2.2 Etapa de Adição Aldólica

A notação *E* e *Z* que será utilizada nesta etapa da reação, adição aldólica, foi uma forma de organizar as conformações que têm as posições dos grupos semelhantes aos intermediários da etapa de adição-1,4 com tais configurações, mas após a etapa de adição aldólica não há a dupla ligação, que é referência para as configurações *E* e *Z*.

Base Hatakeyama

Após busca conformacional detalhada, primeiramente analisou-se o ataque à configuração *E* com a base Hatakeyama, expostos nas Figuras 5.27, 5.29, 5.28, 5.30. Após obtê-los e analisá-los, como estratégia para reduzir o número de cálculos, diante de uma busca tão

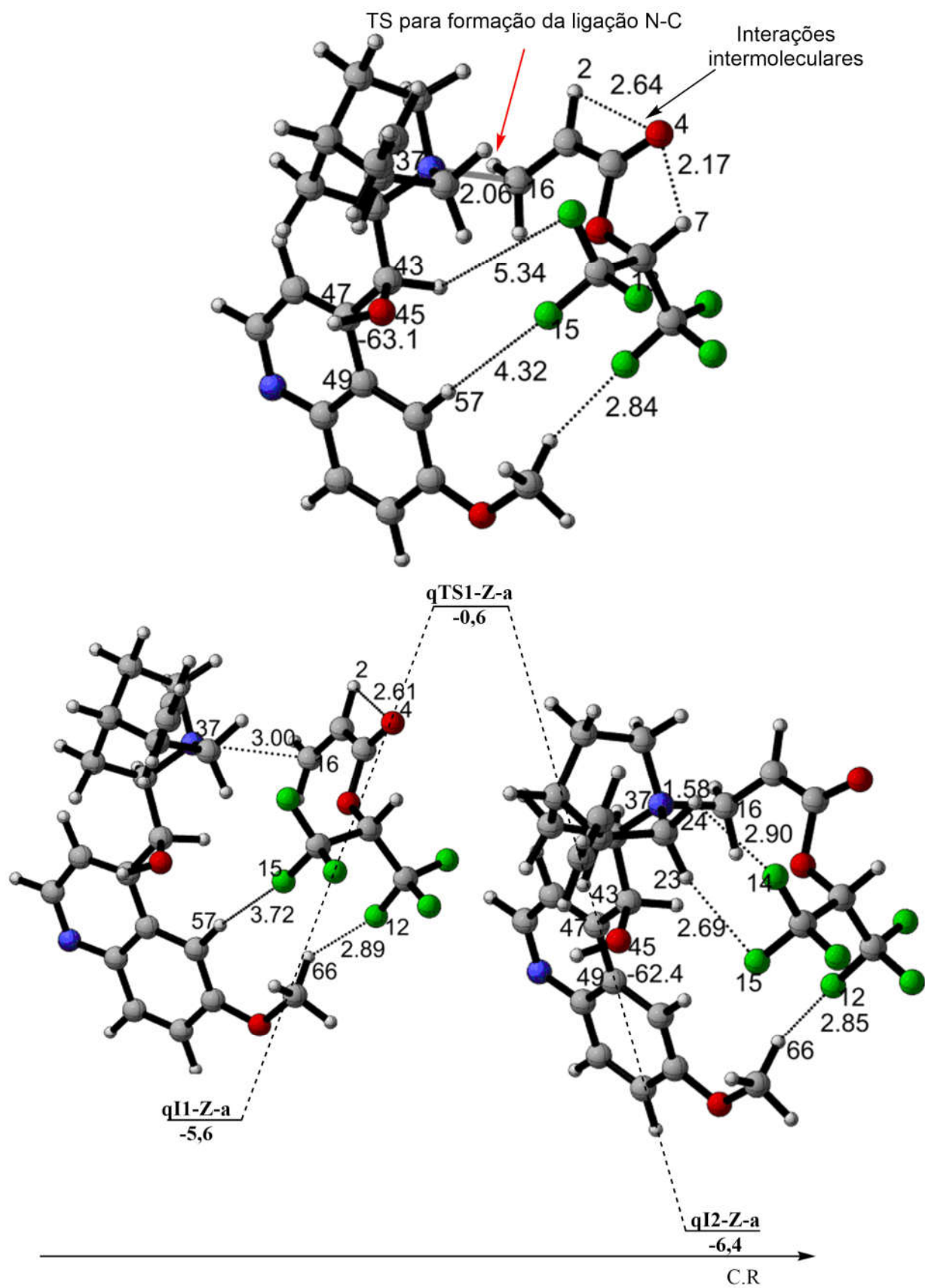


Figura 5.26: Estruturas otimizadas para os TS obtidos na etapa 1 da reação de MBH, utilizando como catalisador quinidina. Enolatos E e Z, respectivamente. Posterior à busca conformacional no Macromodel.

custosa por causa do tamanho do sistema, adotou-se a comparação das energias obtidas para a configuração *Z* apenas dos TS's que formam *R*, ou seja, os enantiômeros *Z-RR* e *Z-SR*, ilustrados na Figura 5.32 e 5.33. As variações de energias calculadas são em relação aos reagentes separados.

As etapas de adição aldólica que conduzem à formação do aduto *S* foram analisadas a partir dos dados das Figuras 5.27 e 5.28. Na Figura 5.27, **I3-E-RS** ($\Delta E = -26,2$ kcal), é o intermediário anterior à formação do TS, obtido após cálculo de IRC a partir do **TS2-E-RS**. O **TS2-E-RS** ($\Delta E = -21,0$ kcal/mol e $\Delta G = 2,5$ kcal/mol), estado de transição da segunda etapa da reação MBH, com ataque ao enolato *E* (caracterizado pelo ângulo de 177° entre o diedro C(16)-C(1)-C(3)-O(5)), nas faces que geram os enantiômeros, *R*, **C(1)**, e *S*, **C(73)**, que se ligam após adição aldólica. Nenhuma interação intermolecular é detectada na estrutura deste TS. **I4-E-RS** (Figura 5.27) é o intermediário formado na etapa de adição aldólica.

Na Figura 5.28, o **TS2-E-SS**, $\Delta E = -24,8$ kcal/mol, $\Delta G = -1,6$ kcal/mol, possui ângulo do diedro **C(16)-C(1)-C(3)-O(5)** igual 150° ; estereoquímicas de **C(1)** e **C(73)**, ambas *S*, com distância de ligação igual a $1,99 \text{ \AA}$. Observa-se interação intermolecular entre os O(4)-H(76), com distância de interatômica de $1,79 \text{ \AA}$. Esta interação intermolecular favorece a estabilização do TS, que é maior que a observada em **TS2-E-RS** (Figura 5.27), mas menor do que a observada para **TS2-E-RR** (Figura 5.29).

As etapas de adição aldólica que conduzem à formação do aduto *R*, foram analisadas a partir dos dados das Figuras 5.29 e 5.30.

Na Figura 5.29, **TS2-E-RR** é o estado de transição obtido para as estereoquímicas *R* dos carbonos **C(1)** e **C(73)** com $\Delta E = -30,3$ kcal/mol e distância entre átomos de C(1)-C(73) = $2,35 \text{ \AA}$. A barreira energética, ou energia de ativação, observada é muito baixa, no valor de $1,1$ kcal/mol. Assim, a formação do TS ocorre facilmente. **I4-E-RR** é o intermediário que caracteriza a formação da ligação C(1)*R*-C(73)*R*, com distância de ligação igual a $1,6 \text{ \AA}$. É uma etapa que ocorre de forma exergônica, com energia as energias de Gibbs de $-9,0$ kcal/mol (**I3-E-RR**) e $-18,7$ kcal/mol (**I4-E-RR**); com esta diferença energética, a formação de **I4-E-RR** é favorecida.

Na Figura 5.30, observa-se que **TS2-E-SR** possui $\Delta E = -28,6$ kcal/mol e $\Delta G = -4,9$ kcal/mol. A formação do intermediário anterior, **I3-E-SR**, com $\Delta E = -30,8$ kcal/mol, $\Delta G = -10,1$ kcal/mol e com distâncias C(1)-C(73) que caracterizam o complexo de van der Waals formado, anterior ao TS. **I4-E-SR**, intermediário pós TS, apresenta distância de ligação

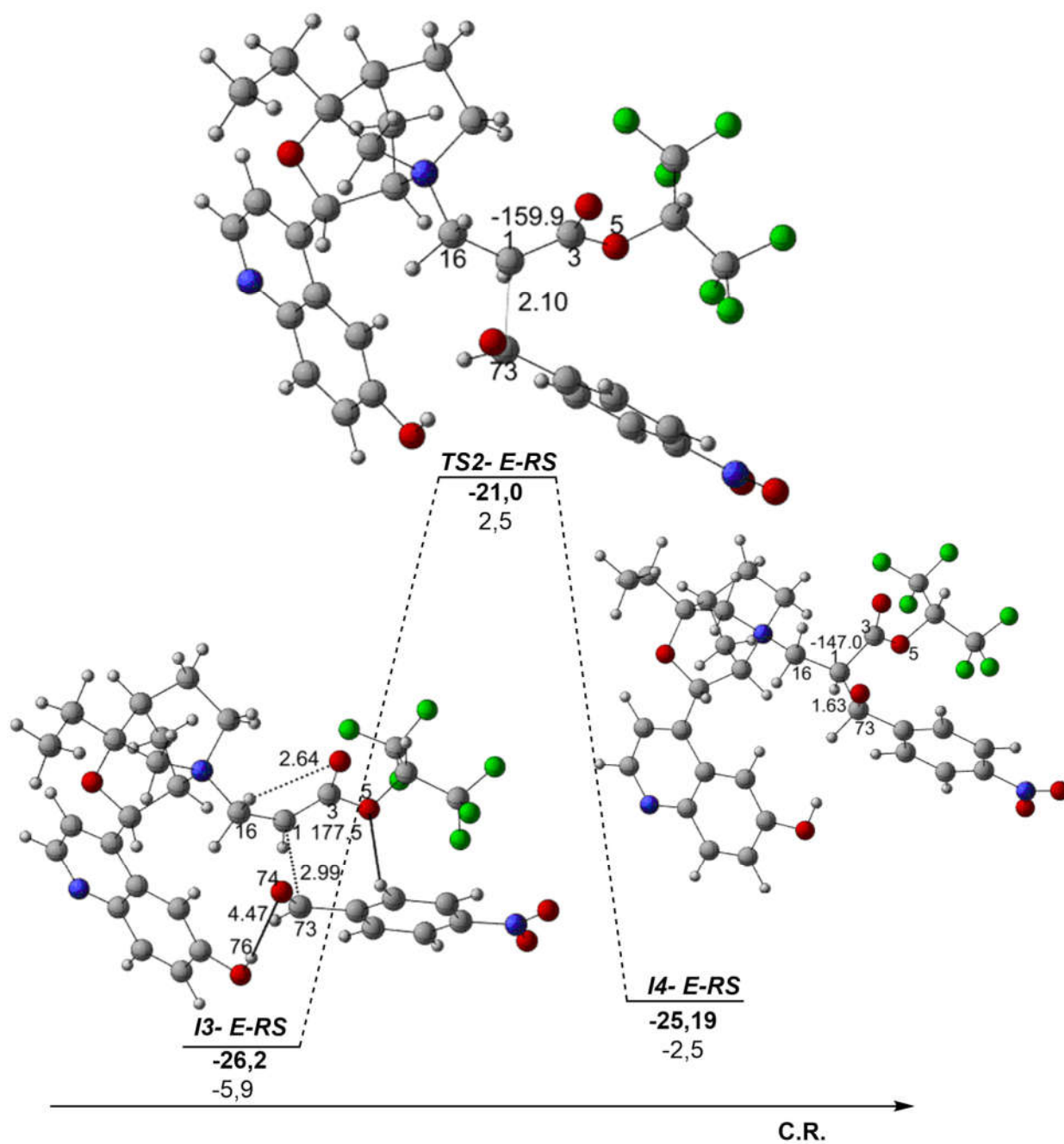


Figura 5.27: Estruturas de TS e intermediário para o ataque de adição aldólica na configuração *E, RS*, onde *R* e *S* são estereoquímicas, respectivamente, do C(1) e C(73). Distâncias destacadas em angstrom (Å). Energias potencial (*negrito*) e livre (*itálico*) em kcal/mol. Na representação atômica: Carbono (cinza); Oxigênio (esferas vermelhas); Nitrogênio (azul); Flúor (verde).

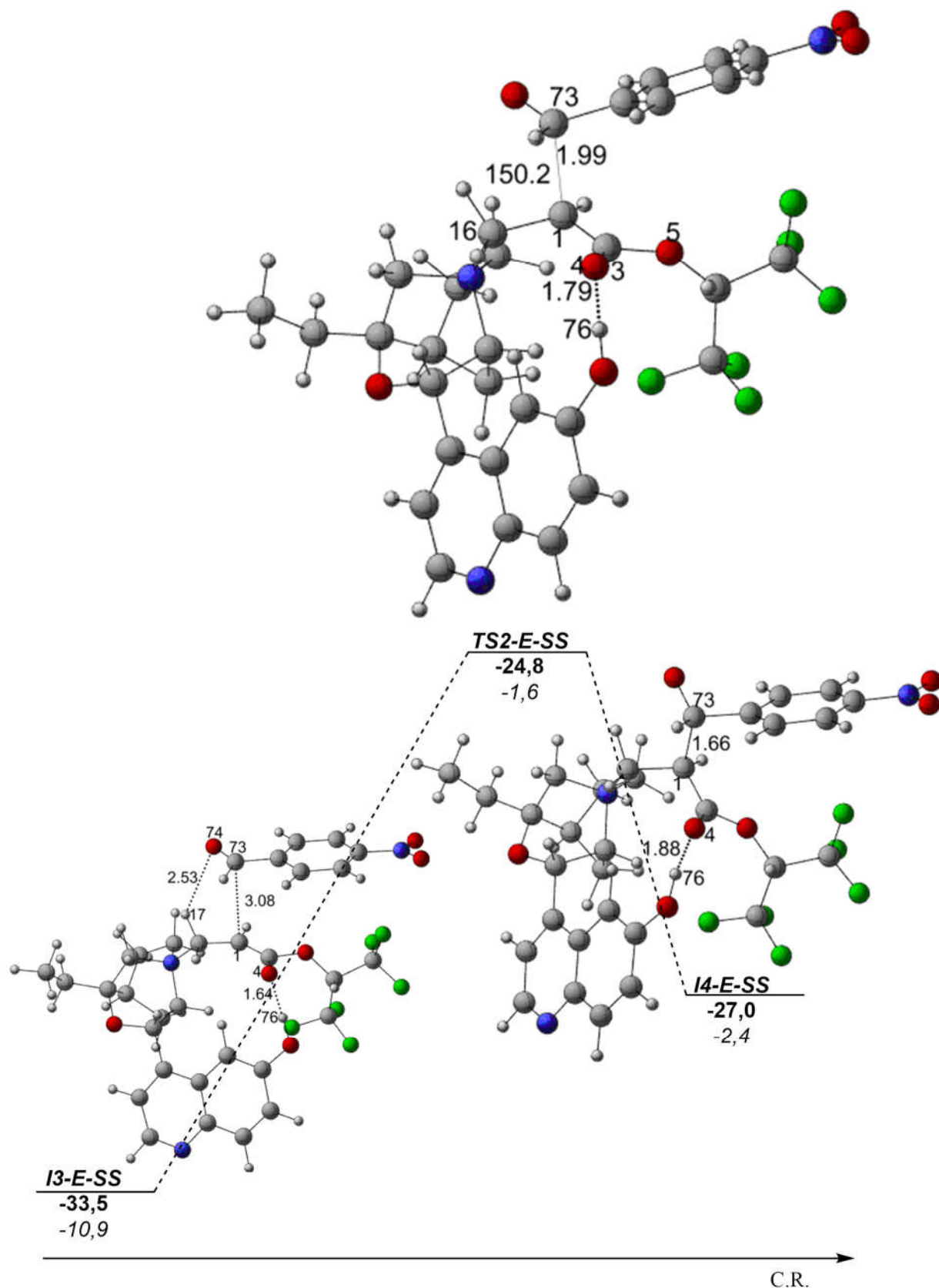


Figura 5.28: Estruturas de TS e intermediário para o ataque de adição aldólica na configuração *E, SS*, onde *S* é a estereoquímica de ambos carbonos, C(1) e C(73), envolvidos na etapa de adição. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Energias potencial (*negrito*) e livre (*itálico*) em kcal/mol. Na representação atômica: carbono (cinza); oxigênio (esferas vermelhas); nitrogênio (azul); flúor (verde).

entre $C(1)S-C(73)R= 1,62 \text{ \AA}$, indicando a formação dos dois centros estereogênicos (S e R).

Utilizando o princípio de Curtin-Hammett [74], a comparação para análise da enantiosseletividade da base Hatakeyama se deu comparando as energias apenas dos TS's obtidos para as quatro configurações possíveis. Para a formação unicamente de R , a diferença energética entre os TS's que formam S e R devem ser alta o suficiente para favorecer apenas as configurações que conduzem à R , como é descrito no perfil de energia para TS2-E-SS e TS2-E-RR na Figura 5.31, com diferença de 5,4 kcal/mol entre o que formará S (**TS2-E-SS**) e R (**TS2-E-RR**).

Com as menores energias dos **TS2-E-RR** (Figura 5.29) e **TS2-E-SR**, conclui-se que ambos os caminhos podem levar à formação de R , apesar de ocorrer preferencialmente a partir de **TS2-E-RR**, com diferença de energia potencial de 1,7 kcal/mol entre os TS's, e análise da energia de ativação de 1,1 kcal/mol para **TS2-E-RR** e 2,2 kcal/mol para **TS2-E-SR**.

Nas Figuras 5.32 e 5.33 estão expostos os dados para verificar se o ataque na adição aldólica ocorre pela configuração Z , com a base Hatakeyama, para a formação dos TS's de **Z-RR** e **Z-SR**.

Na Figura 5.32, o **TS2-Z-RR**, com $\Delta E= -21,0$ kcal/mol, $\Delta G= 3,0$ kcal/mol, distância de ligação $C(48)-C(64)$ igual a $1,92 \text{ \AA}$, com distâncias relativamente longas entre $O(75)-H(62)= 2,23 \text{ \AA}$ e $O(49)-H(29)= 1,76 \text{ \AA}$, o que poderia explicar como as interações intermoleculares observadas não conseguem estabilizar a configuração R do $C(64)$. Os intermediários formados **I3-Z-RR** e **I4-Z-RR** indicam que a energia de ativação para formação do TS é de 9,5 kcal/mol.

Na Figura 5.33, **TS2-Z-SR** possui $\Delta E= -26,4$ kcal/mol, $\Delta G= 13,2$ kcal/mol, e distância de ligação entre $C(1)-C(73)= 2,36 \text{ \AA}$. A energia de ativação é baixa, de apenas 1 kcal/mol. Mas, em relação aos TS's obtidos para configuração E de menor energia, que conduzem ao aduto R (**TS2-E-RR**, da Figura 5.29), **TS2-Z-SR** possui maior energia. Diante da maior energia obtida para o TS que conduz ao aduto R na configuração Z , a busca dos TS's com as configurações **Z-RS** e **Z-SS** não foi realizada, e seguiu-se o estudo computacional da reação com a configuração E , como será discutido na Etapa 3, sobre a transferência de próton na reação MBH para a base Hatakeyama.

Na Tabela 5.1 estão resumidas as variações de energia potencial (ΔE), variação de energia no ponto zero, ΔZPE , ΔG e Energia de Ativação (EA) dos TS's obtidos para os enantiômeros de configuração E .

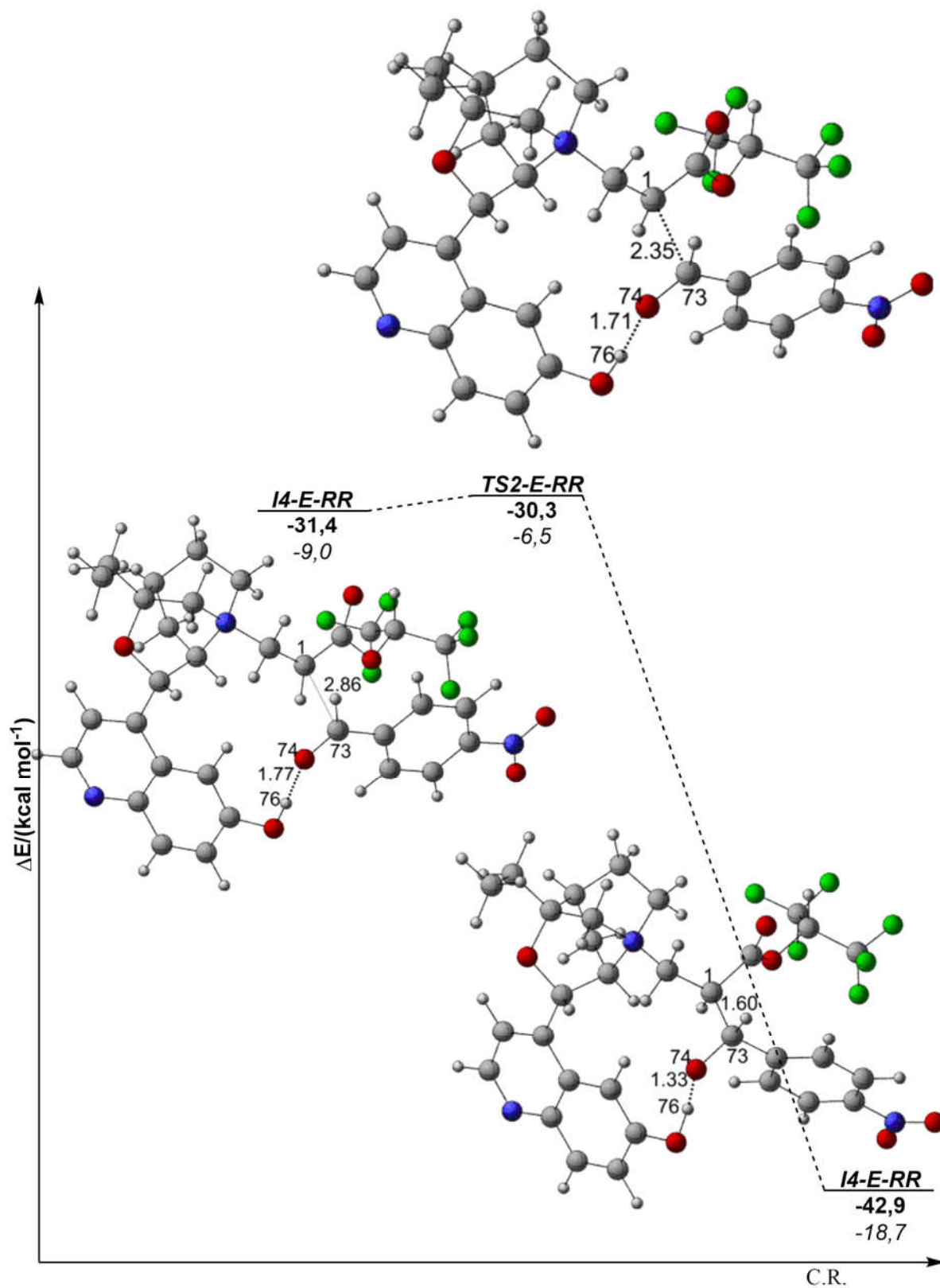


Figura 5.29: Estruturas de TS e intermediário para o ataque de adição aldólica na configuração *E, RR*, onde *R* é a estereoquímica dos carbonos C(1) e C(73), que se ligam na etapa de adição. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Energias potencial (*negrito*) e livre (*itálico*) em kcal/mol. Na representação atômica: Carbono (cinza); Oxigênio (esferas vermelhas); Nitrogênio (azul); Flúor (verde).

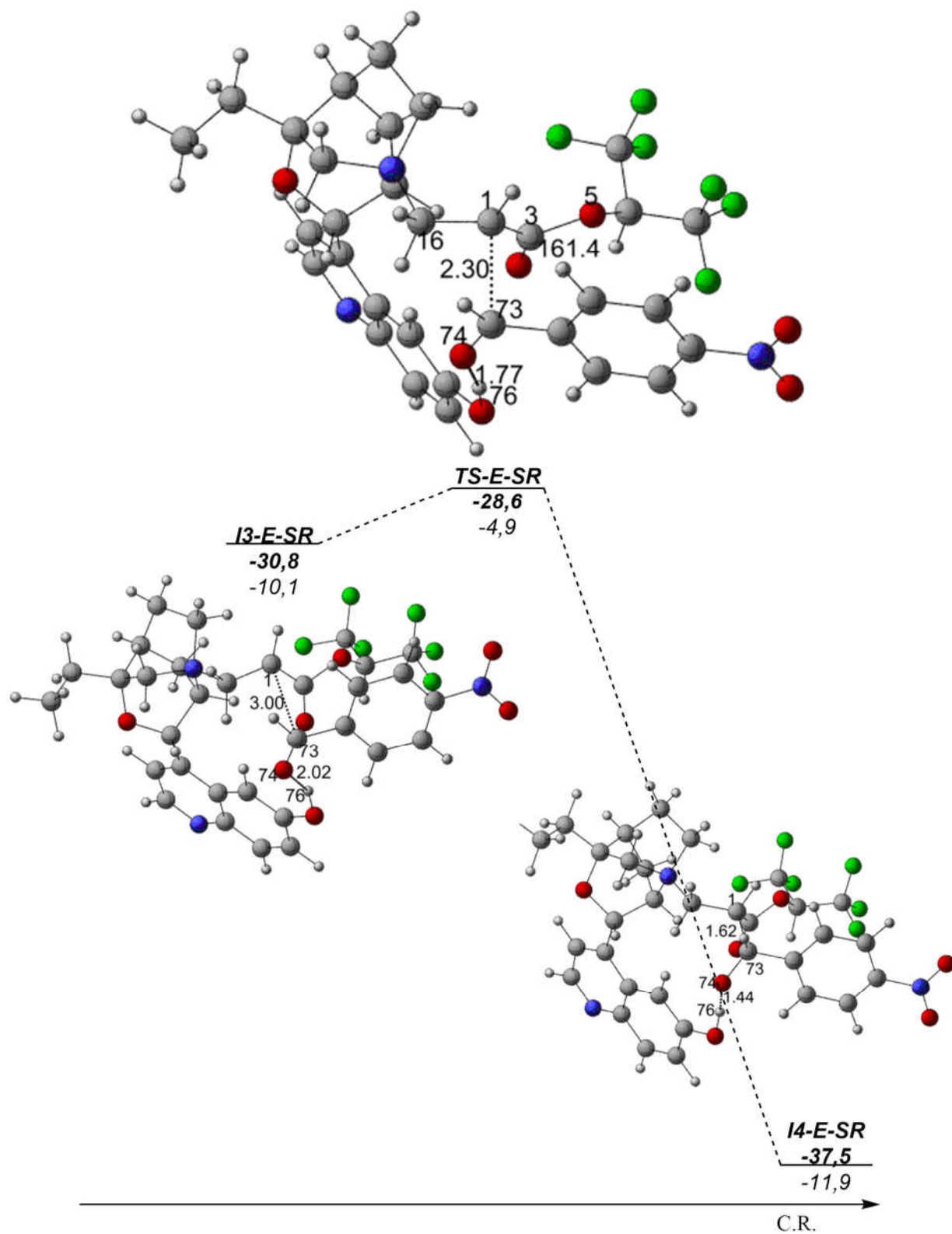


Figura 5.30: Estruturas de TS e intermediário para o ataque de adição aldólica na configuração *E*, *SR*, onde *S* e *R* são estereoquímicas, respectivamente, do C(1) e C(73), que se ligam na etapa de adição. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Energias potencial (*negrito*) e livre (*itálico*) em kcal/mol. Na representação atômica: Carbono (cinza); Oxigênio (esferas vermelhas); Nitrogênio (azul); Flúor (verde).

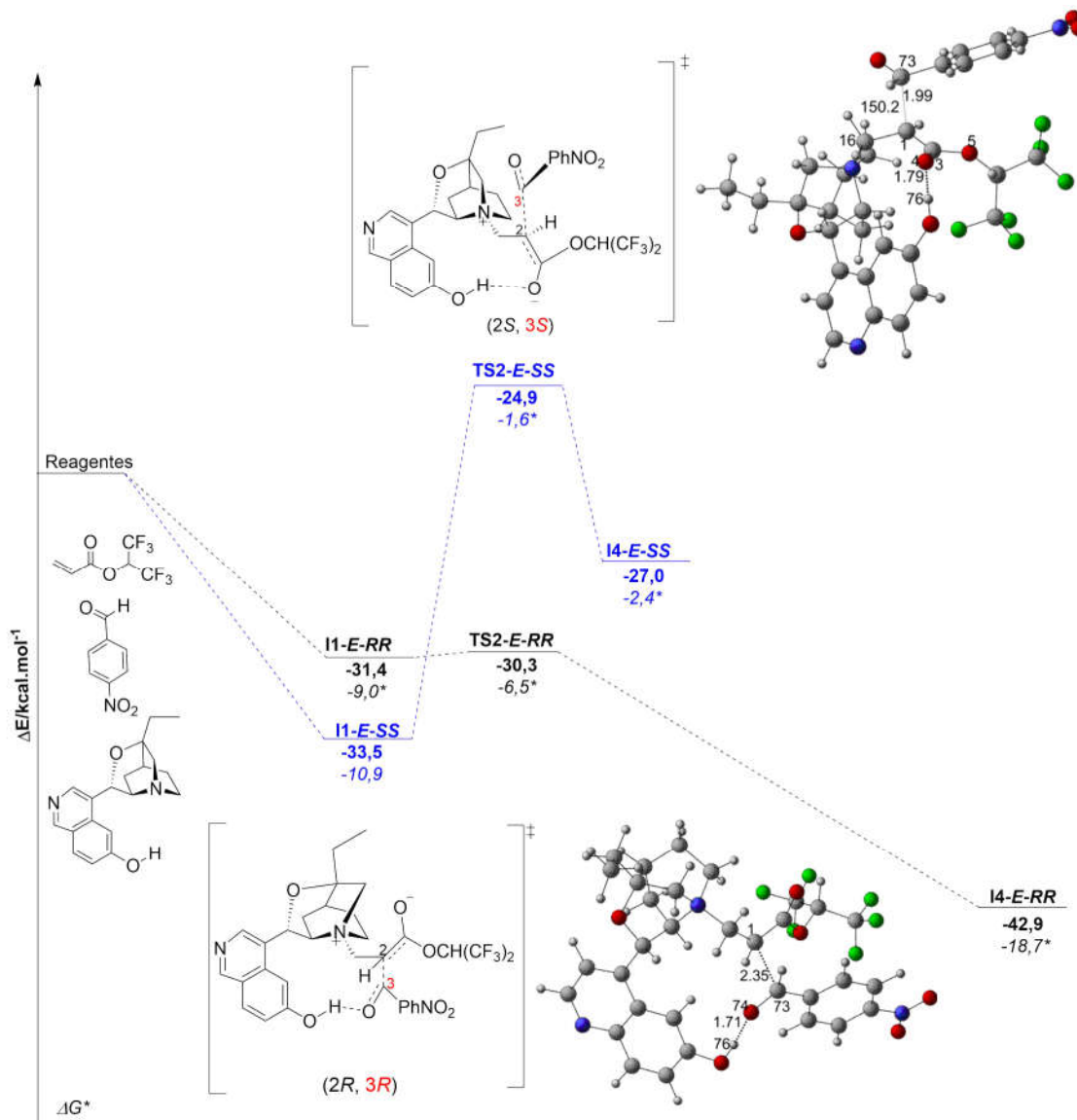


Figura 5.31: Estruturas de TS e intermediário para o ataque de adição aldólica na configuração *E*, *SR*, onde *S* e *R* são estereoquímicas, respectivamente, do C(1) e C(73), que se ligam na etapa de adição. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Energias potencial (*negrito*) e livre (*itálico*) em kcal/mol. Na representação atômica: Carbono (cinza); Oxigênio (esferas vermelhas); Nitrogênio (azul); Flúor (verde).

Tabela 5.1: ΔE (potencial)/kcal.mol⁻¹, ΔZPE , ΔG e Energia de Ativação (EA) em kcal.mol⁻¹ dos TS's dos enantiômeros *E* para o catalisador β -ICD.

TS	ΔE	ΔZPE	ΔG	EA
<i>E-RR</i>	-30,3	-19,9	-6,5	1,1
<i>E-RS</i>	-21,0	-10,7	2,5	5,2
<i>E-SS</i>	-24,9	-14,3	-1,6	8,7
<i>E-SR</i>	-28,7	-18,4	-4,9	2,2

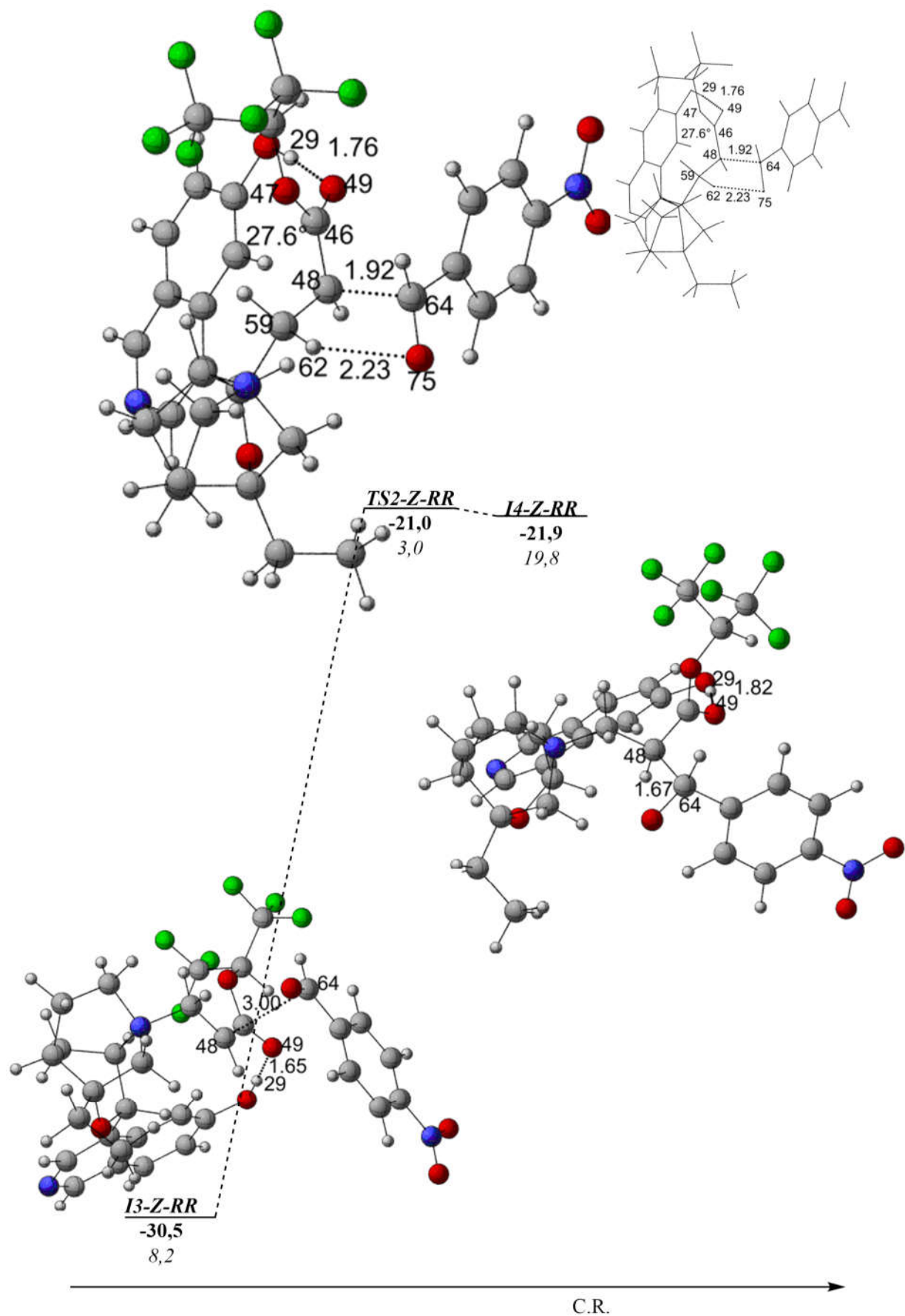


Figura 5.32: Estruturas de TS e intermediário para o ataque de adição aldólica na configuração *Z, RR*, onde *R* é a estereoquímica dos carbonos C(48) e C(64), que se ligam na etapa de adição. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Energias potencial (*negrito*) e livre (*itálico*) em kcal/mol.

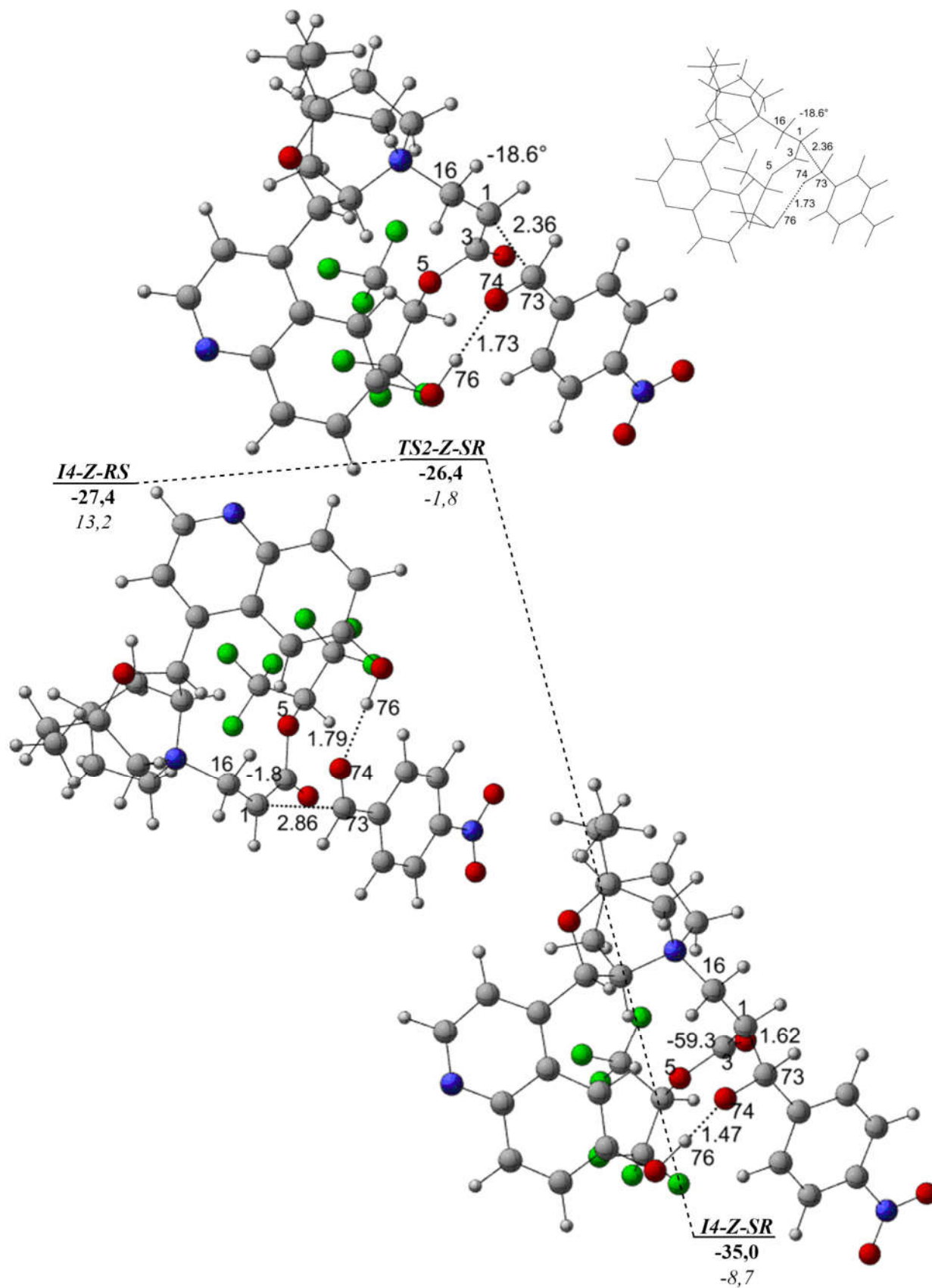


Figura 5.33: Estruturas de TS e intermediário para o ataque de adição aldólica na configuração *Z, SR*, onde *S* e *R* são estereoquímicas, respectivamente, do C(1) e C(73), que se ligam na etapa de adição. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Energias potencial (*negrito*) e livre (*itálico*) em kcal/mol.

Na Figura 5.34 e na Tabela 5.1, observa-se que a tendência energética observada para energia potencial ocorre na variação de energia no ponto zero (ZPE). Com menor energia para *E-RR* (-19,9 kcal/mol), seguido de *E-SR* (-18,4 kcal/mol) e *E-SS* (-14,3 kcal/mol), com maior energia de ZPE para *E-RS* (-10,7 kcal/mol).

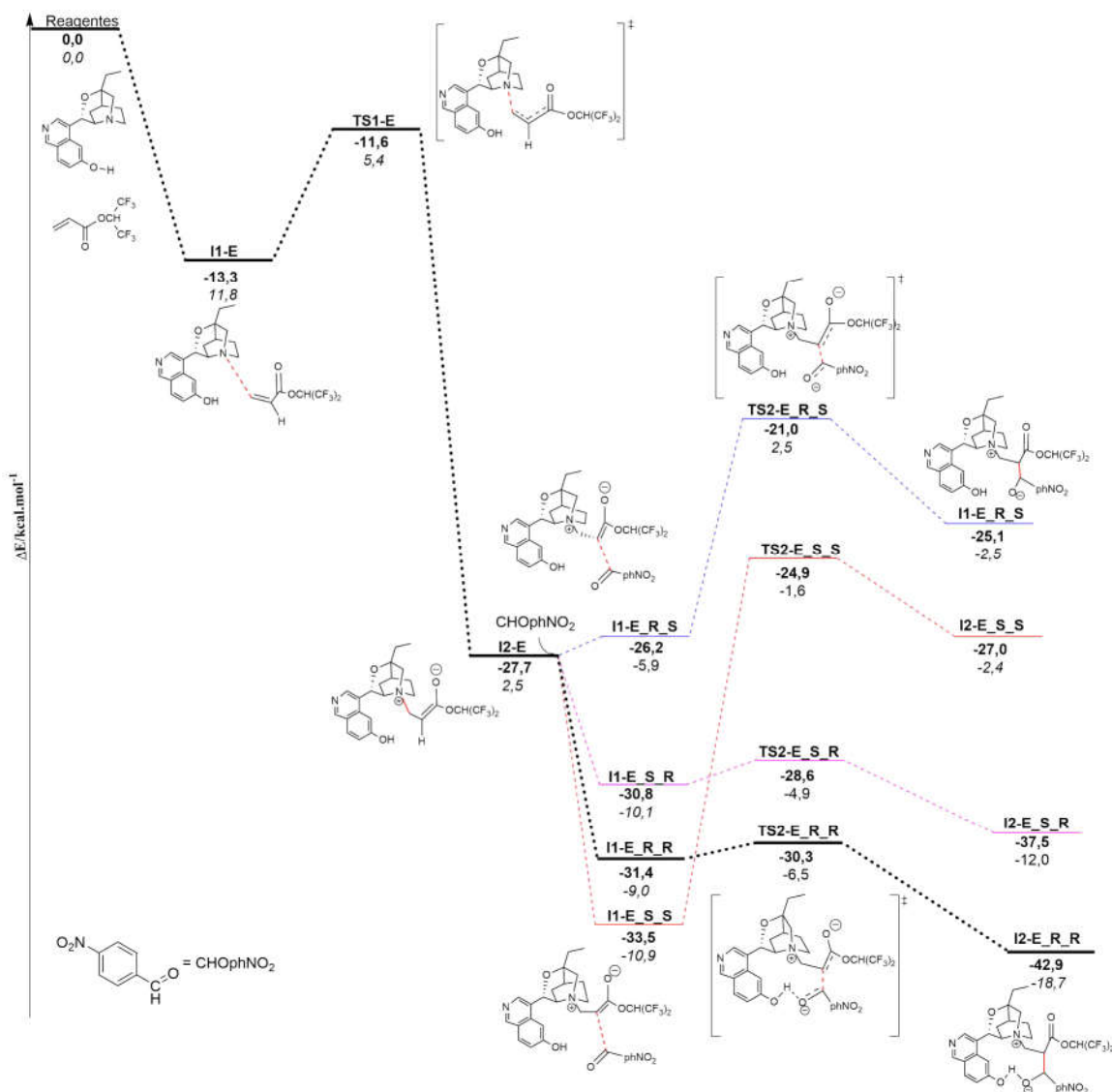


Figura 5.34: Perfil energético para as configurações *E* e *Z* obtidas com o catalisador Hatakeyama. Em itálico, valor de ΔG em kcal.mol^{-1} . Linhas pretas: caminho da reação para formação do enantiômeros R_R, linhas azuis: R_S, linhas vermelhas: S_S e linhas rosas S_R.

Quinidina

Similar aos estudo dos TS's da etapa de adição aldólica com a base Hatakeyama, foi realizada a busca dos TS's com a base quinidina.

Nas Figuras 5.35, 5.36, 5.37 e 5.38 estão ilustrados os perfis de energia, com TS's e seus respectivos intermediários, após busca conformacional detalhada.

Na Figura 5.35, **TS2-qZSS-b** ($\Delta E = -9,4$ kcal/mol, $\Delta G = 3,5$ kcal/mol e $\Delta ZPE = -4,4$ kcal/mol) é um dos caminhos que conduz à formação do aduto *S*. Entre os TS's analisados, após busca conformacional mais detalhada, é o que possui o TS de maior energia relativa. O ângulo do diedro O(30)-C(28)-C(S)-C(26) = -27° caracteriza o ataque ao enolato de configuração *Z* (intermediário formado na etapa anterior, de adição 1,4).

Nas Figuras 5.36 e 5.37 são ilustrados os perfis de energia potencial para formação do intermediário que conduz à formação do aduto *R*.

Na Figura 5.36, **TS2-qZSR-b**, com $\Delta E = -13,9$ kcal/mol, $\Delta G = 3,2$ kcal/mol, $\Delta ZPE = -7,7$ kcal/mol e distância entre C(S)⋯C(R) = 1,91 Å, e energia de ativação de 6,4 kcal/mol. Possui menor energia potencial e no ponto zero (ZPE) que o **TS2-qZSS-b** (-9,4 kcal/mol, Figura 5.36). As linhas tracejadas entre os átomos indicam interações intermoleculares entre O⋯H, com distâncias de 2,2 a 2,58 Å.

Na Figura 5.37, **TS2-qZRR-b** apresenta $\Delta E = -16,5$ kcal/mol, $\Delta G = 0,2$ kcal/mol e $\Delta ZPE = -10,2$ kcal/mol (distância entre C(R)⋯C(R) = 2,16 Å). Ao comparar **TS2-qZRR-b** com **TS2-qZSR-b** ($\Delta E = -13,9$ kcal/mol, Figura 5.36), apesar de ambos conduzirem à formação do carbono quiral *R*, o primeiro será energeticamente favorecido. Observa-se que em **TS2-ZRR-b** a interação entre a hidroxila da quinidina, que possui o H(71) e o átomo O(52) do aldeído, com distância O(52)⋯H(71) = 1,94 Å, enquanto que em **TS2-qZSR-b**, a conformação leva à uma distância O(52)⋯H(71) = 4,82 Å, o que dificulta uma interação intermolecular mais forte, do tipo ligação de hidrogênio, que favoreceria a maior estabilização da geometria molecular.

Na Figura 5.38, **TS2-qERS-b** ($\Delta E = -14,9$ kcal/mol, $\Delta G = -0,6$ kcal/mol e $\Delta ZPE = -9$ kcal/mol) forma um dos intermediários que conduzirá ao aduto *S*, assim como **TS2-qZSS-b** (Figura 5.35). Mas os dados energéticos de **TS2-ERS-b** demonstram que é mais estável que **TS2-qZSS-b**, o que pode ser confirmado também pelas interações intermoleculares presentes em **TS2-qERS** (indicadas pela distância destacadas pelas linhas tracejadas, que variam de 2,05 a 2,55 Å, entre os átomos de O⋯H). Pela distância de ligação entre O(52)⋯H(71) = 1,92 Å, em **TS2-qERS-b**, constata-se a importância de conformações que promovem interações do tipo ligação de hidrogênio, como também verificado em **TS2-qZRR-b** (Figura 5.37) e na conformação de mais baixa energia com a base Hatakeyama (**TS2-E-RR**, Figura 5.29).

Os dados de energias das conformações de menor energia que conduzem ao aduto *R*

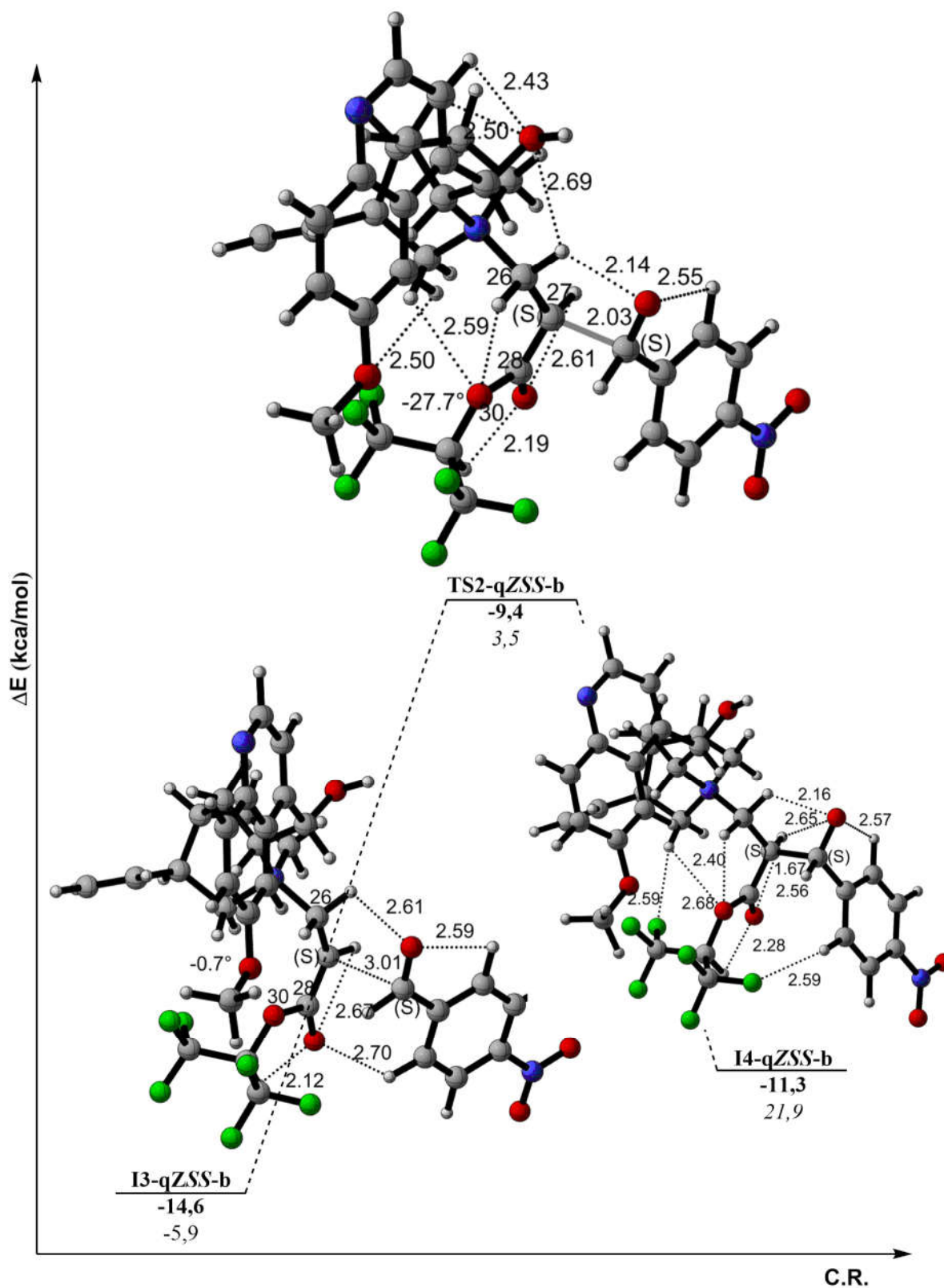


Figura 5.35: TS obtido após busca conformacional detalhada, com a configuração Z, do enantiômero *SS* com a base quinidina. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol.

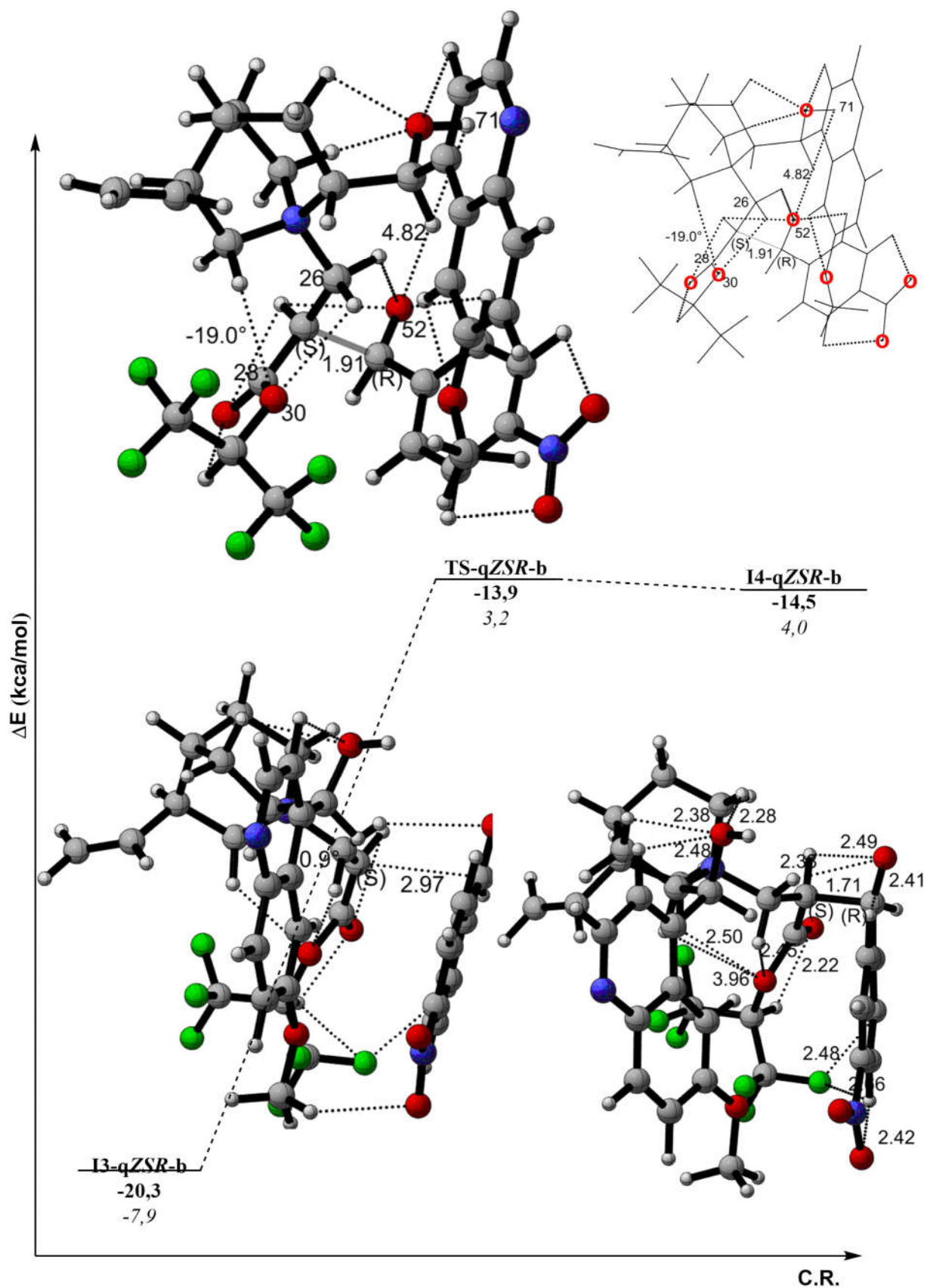


Figura 5.36: TS e seus intermediários, obtidos após busca conformacional detalhada, com a configuração *Z*, dos enantiômero *SR* com a base quinidina. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol.

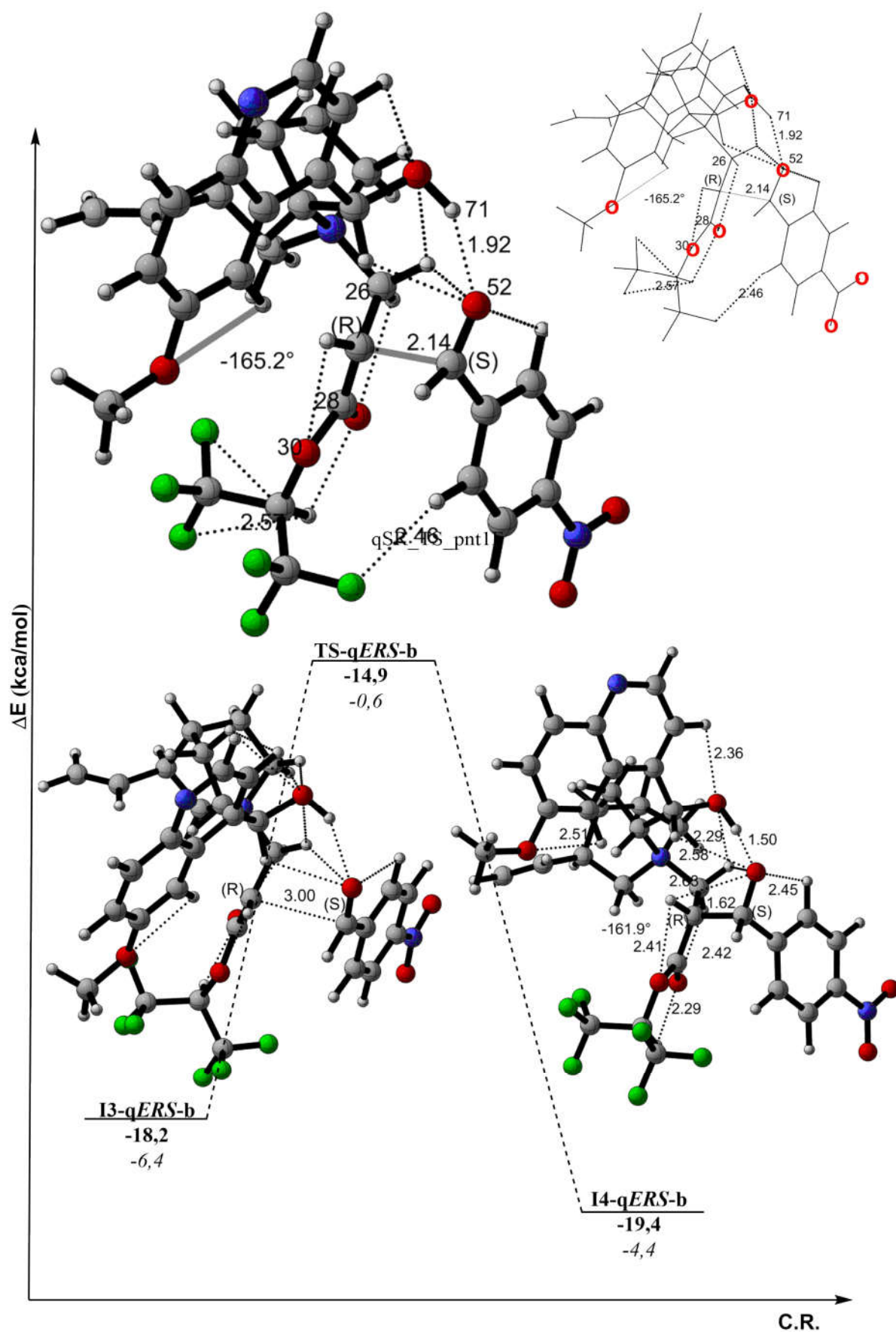


Figura 5.38: TS obtido após busca conformacional detalhada, com configuração *E*, dos enantiômero *RS* com a base quinidina. Distâncias destacadas em angstrom (\AA). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol.

(**TS2-qZRR-b**, Figura 5.37) e *S* (**TS2-qERS-b**, Figura 5.38) com $\Delta(\Delta E) = 1,6$ kcal/mol; $\Delta(\Delta G) = 0,8$ kcal/mol e $\Delta(\Delta ZPE) = 1,2$ kcal/mol, estas diferenças estão dentro do erro do método, o que indica a possibilidade de formação de ambos, assim ainda não é possível precisar as proporções das espécies *R* e *S*. Apesar de não ser possível concluir que ocorrerá uma mistura racêmica, as diferenças energéticas indicam a tendência do caminho reacional conduzir à formação dos adutos com estereoquímica *R* e *S*, como observado experimentalmente.

Na Tabela 5.2 estão resumidas as variações de energia potencial (ΔE), variação de energia no ponto zero, ΔZPE , ΔG e Energia de Ativação (EA) dos TS's obtidos para os enantiômeros de configuração *E*.

Tabela 5.2: ΔE (potencial)/kcal.mol⁻¹, ΔZPE , ΔG e Energia de Ativação (EA) em kcal.mol⁻¹ dos TS's dos enantiômeros *E* para o catalisador quinidina.

TS	ΔE	ΔZPE	ΔG	EA
TS2-qZRR-b	-16,5	-10,2	0,2	5,5
TS2-qERS-b	-14,9	-8,9	-0,6	3,3
TS2-qZSS-b	-9,4	-4,4	3,5	5,2
TS2-qZSR-b	-13,9	-7,7	3,2	6,4

Na Figura 5.39 está ilustrado o perfil de energia potencial para a reação MBH, após busca conformacional.

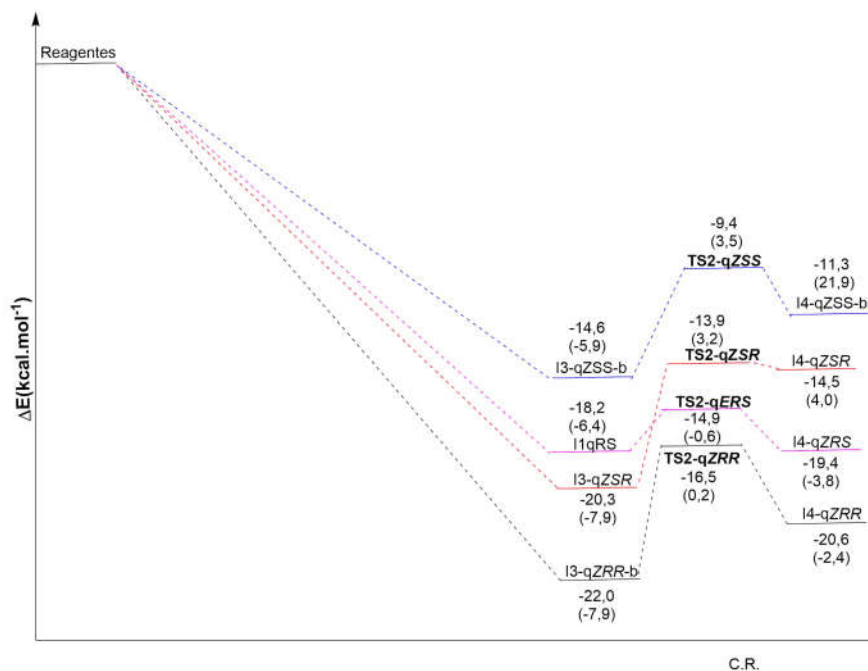


Figura 5.39: Perfil de energia potencial dos enantiômeros formados na etapa de adição aldólica, RR (linhas pretas), RS (linhas rosas), SS (linhas azuis) e SR (linhas vermelhas). Entre parênteses é descrito ΔG .

5.3 Análise IBO - *Intrinsic Bond Orbital*

As etapas de adição 1,4 (I) e aldólica (II) da reação MBH com a base Hatakeyama foram analisadas por IBO (do inglês *Intrinsic bond orbital*) [61], empregando o programa IboView. Esta análise auxilia na compreensão do comportamento dos orbitais e das cargas dos átomos envolvidos na formação da ligação C-C.

A etapa de adição 1,4 descrita na Figura 5.40 é caracterizada pela formação da ligação entre os átomos N¹⁴ e C⁵⁹. Os IBO's que caracterizam esse evento estão representados em verde, roxo e azul e correspondem aos orbitais que mais se transformam ao longo dessa etapa. Conforme revelado pela análise, ocorre um rearranjo dos elétrons sobre o sistema π -conjugado do acrilato ao longo da reação. O fluxo de elétrons que acompanha o mecanismo pode ser quantitativamente interpretado em termos das frações de elétrons vistos na Figura 5.40. A formação da ligação vista no **TS1-E** envolve o rearranjo dos elétrons não ligados do N¹⁴ (IBO em verde) e os elétrons π do acrilato, principalmente. A ligação formada, N¹⁴-C⁵⁹, no intermediário **I2-E** caracteriza a formação do primeiro intermediário zwitteriônico; isso é evidente no IBO em azul que apresenta um aumento da carga localizada sobre o O⁴⁹, de 1,42 em **I1-E** para 1,61 em **I2-E**.

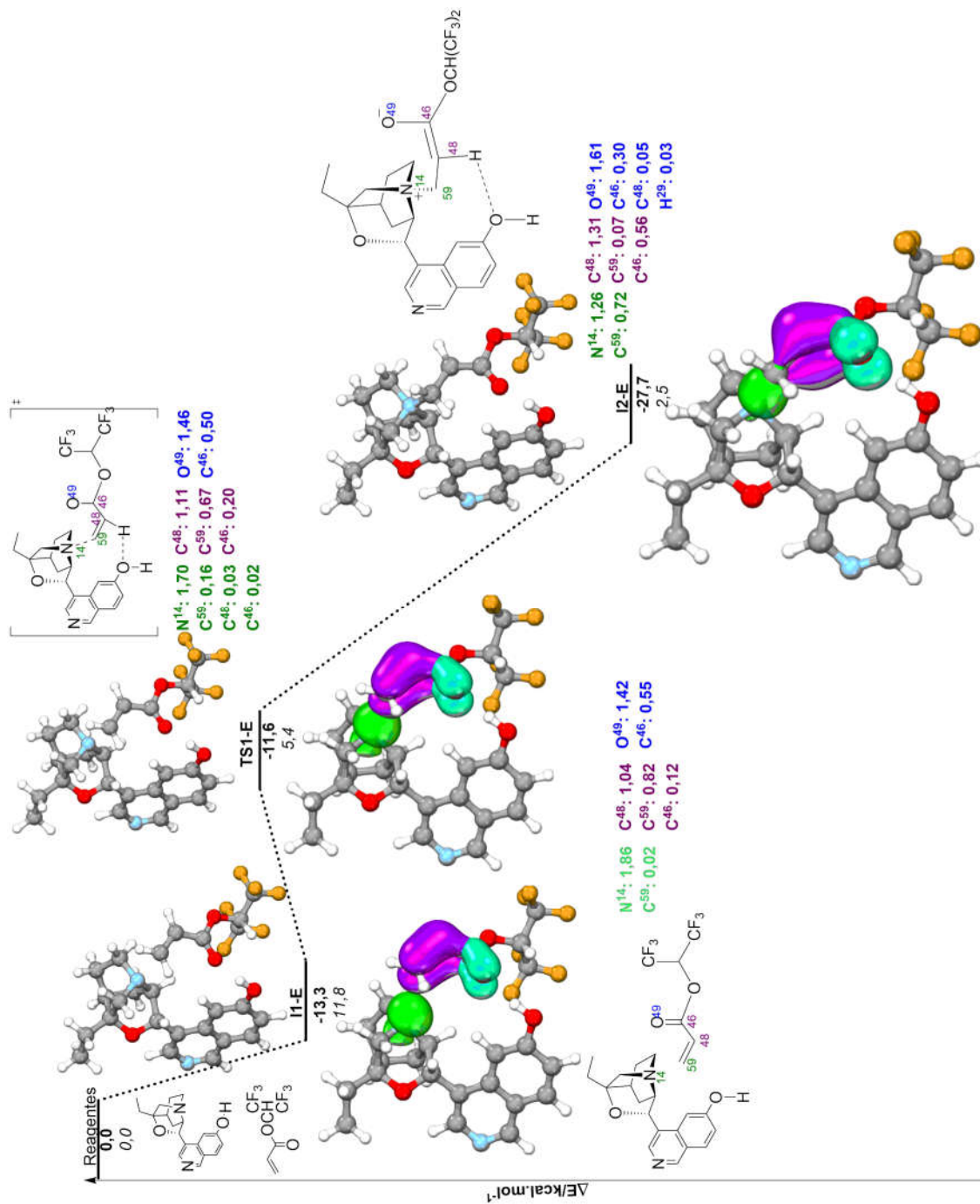


Figura 5.40: Principais IBOs ativos ao longo da etapa de adição 1,4 da reação MBH com a base Hatakeyama. Cada IBO tem uma cor diferente. A fração de elétrons atribuídos a átomos individuais de cada IBO é vista junto dos respectivos átomos. A fração de elétrons para cada IBO soma dois.

Na Figura 5.41 temos os principais IBOs associados à etapa de adição aldólica. Essa etapa envolve a formação da ligação σ C-C, entre C¹ e C⁷³. De acordo com os valores observados, o fluxo de elétrons para estabilização do **TS2-E-RR** tem contribuição dos C¹(1,23) e C⁷³(0,24 e 0,51), além das contribuições dos átomos O⁷⁴(1,45), envolvido na interação intermolecular O—H, e dos átomos C³(0,33) e C¹⁶(0,07), adjacentes aos átomos da ligação C-C a ser formada. Em **I4-E-RR** (Figura 5.41), com a ligação C¹-C⁷³ já formada, o IBO que anteriormente caracteriza uma ligação π já não é identificado. O segundo intermediário zwitteriônico possui uma carga localizada evidenciada pelo IBO em laranja, O⁷⁴(1,81).

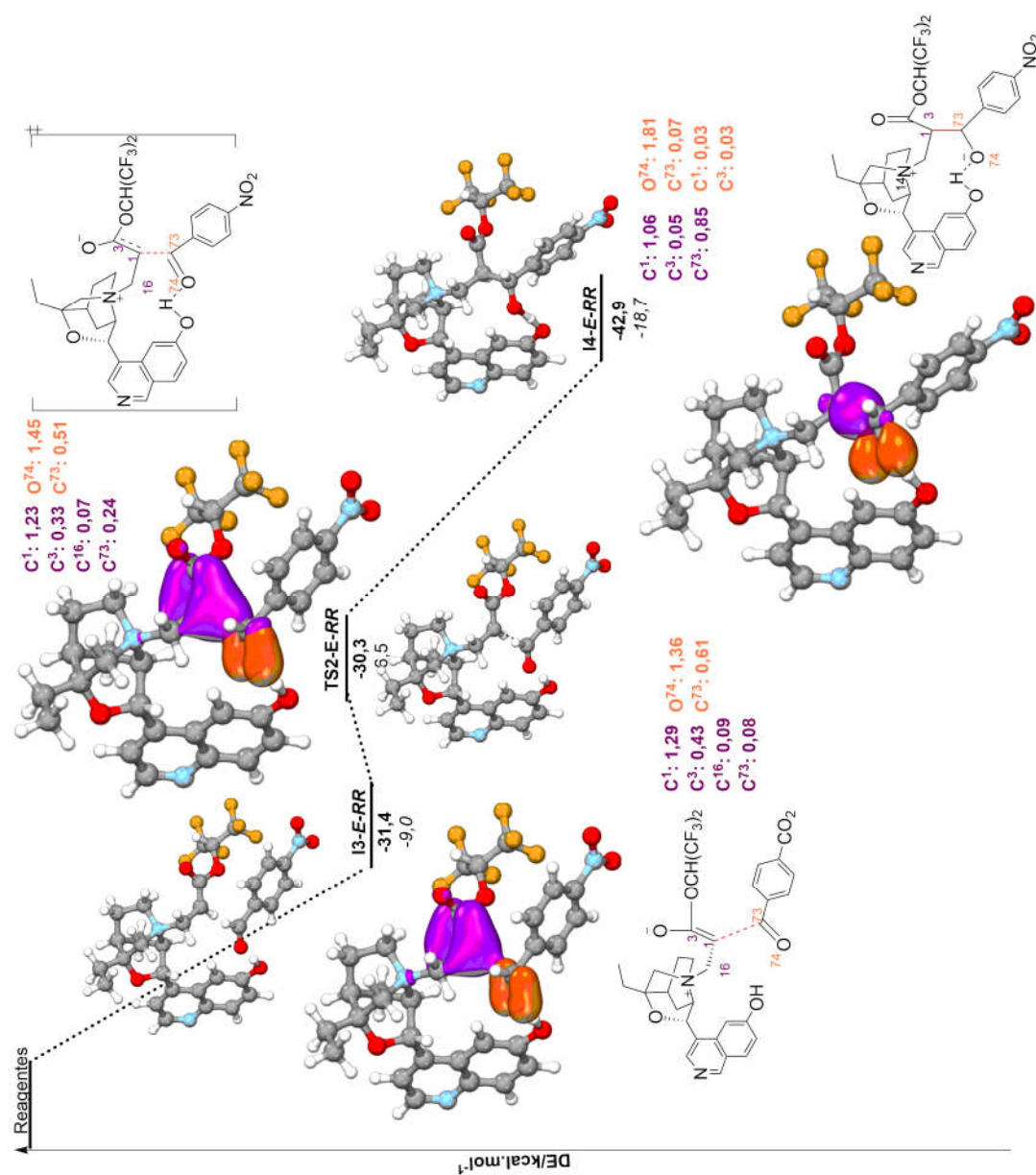


Figura 5.41: Principais IBOs ativos ao longo da segunda etapa da reação MBH com a base Hatakeyama. Cada IBO tem uma cor diferente. A fração de elétrons atribuídos a átomos individuais de cada IBO é vista junto dos respectivos átomos. A fração de elétrons para cada IBO soma dois.

Na Figura 5.42 é apresentado o perfil energético das duas primeiras etapas da reação MBH, onde observa-se o fluxo de elétrons do início da reação até a etapa que define a alta enantiosseletividade. Observa-se no perfil energético a contribuição da participação do carbono ligado ao grupo retirador de elétrons, C⁴⁶ na etapa de reação 1,4, e C³, na etapa de adição aldólica (com números diferentes, pois na alteração da molécula o programa altera a numeração dos átomos).

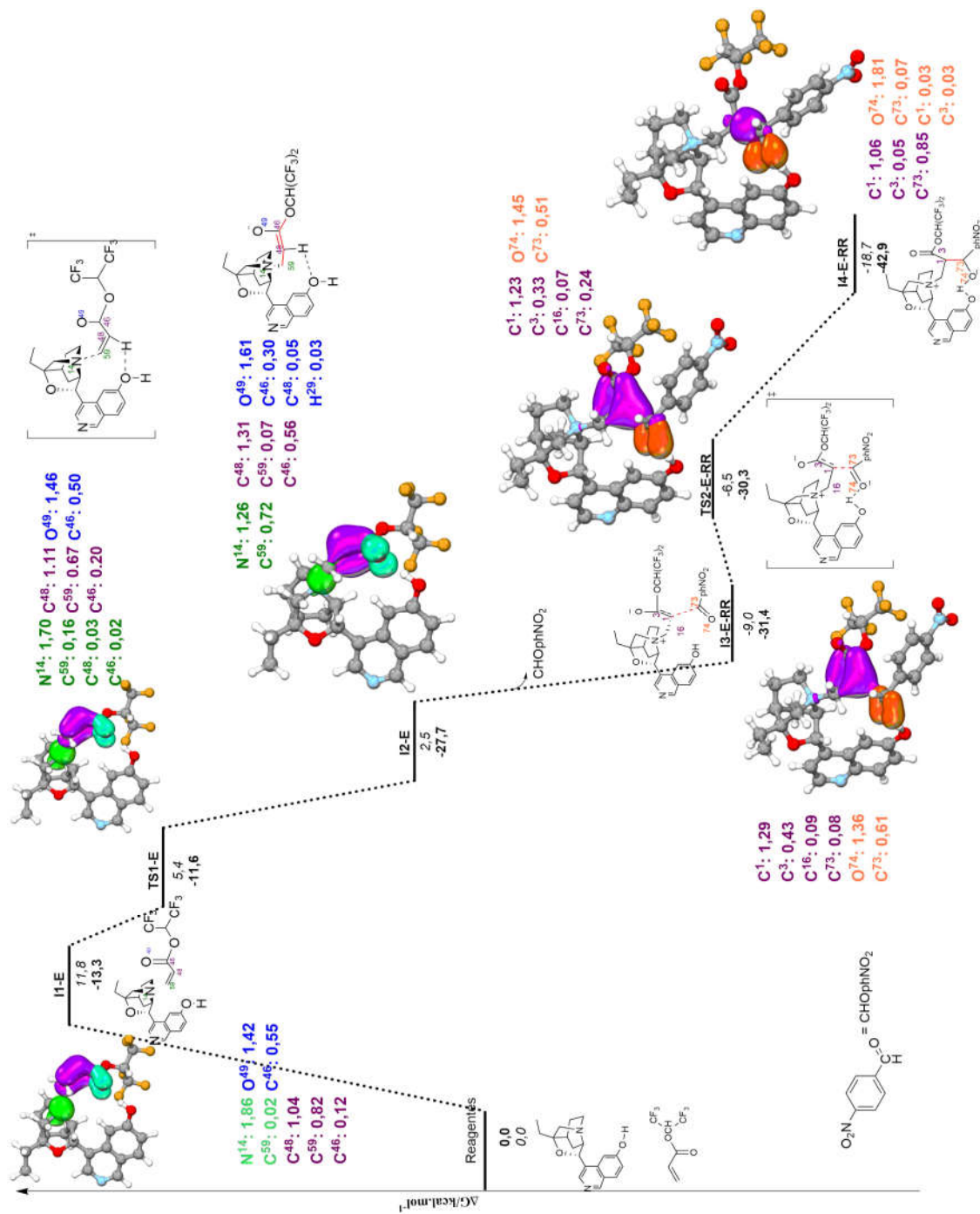


Figura 5.42: Principais IBOs ativos ao longo da primeira e segunda etapa da reação MBH com a base Hatakeyama. Cada IBO tem uma cor diferente. A fração de elétrons atribuídos a átomos individuais de cada IBO é vista junto dos respectivos átomos. A fração de elétrons para cada IBO soma dois.

A Figura 5.42 aponta que a formação do intermediário I4-E-RR concede ao sistema maior estabilização, com redução das energia potencial e de Gibbs, o que pode explicar o tempo da reação estudada, relatada por Hatakeyama [28] de uma hora a $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$, enquanto com a quinidina a $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ocorre em 24 horas de duração. Isto está de acordo com a Equação 5.3.1, que afirma que uma variação, mesmo pequena, de ΔG pode modificar exponencialmente a constante de velocidade da reação.

$$k(T) = \frac{k_b T}{hc^0} e^{-\Delta^\ddagger G^0/RT} \quad (5.3.1)$$

Os dados do IBO corroboram com o cálculo DFT, onde a formação do intermediário aldol de configuração **ERR**, responsável pela formação do aduto *R*, envolve maior estabilização do TS pela hidroxila presente no catalisador Hatakeyama, o que não é observado para os que conduzem à formação do aduto *S*, como mostrado na Tabela 5.3, e reafirmado pela expressão de excesso enantiomérico ilustrado na Figura 5.43. Além disso, observa-se também, a influência do grupo retirador de elétrons, localizado no acrilato para formação do primeiro intermediário zwitteriônico (enolato), que justifica a utilização da presença dessas espécies na reação MBH. Desta forma, concluí-se que, a análise IBO pode ser uma ferramenta que auxilia o estudo teórico dos mecanismos de reações.

Tabela 5.3: ΔE (potencial)/ kcal.mol^{-1} , ΔZPE , ΔG e Energia de Ativação (EA) em kcal.mol^{-1} dos TS's dos enantiômeros *E* para o catalisador β -ICD.

TS	ΔG
<i>E</i> -RR	-6,5
<i>E</i> -SS	-1,6

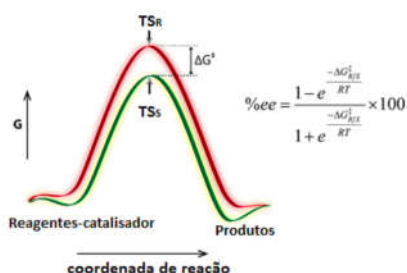


Figura 5.43: Imagem adaptada [72]. Ilustração da ΔG^\ddagger e da distribuição de Boltzmann para o cálculo do excesso enantiomérico (% ee). $\Delta G^\ddagger_{R/S}$ denota a diferença de energia livre entre os TS's pró-*R* e pró-*S*. [72]

5.4 Etapa 3: Transferência de Prótons

Após obter a conformação e o TS que explicasse como ocorre a alta enantiosseletividade da base Hatakeyama em comparação com a mistura de enantiômeros da base quinidina, seguiu-se o estudo da reação MBH com a base Hatakeyama em uma das etapas mais polêmicas da reação: a etapa de transferência de próton. Nesta etapa, há 4 propostas mais frequentes na literatura: Hills e Isaacs, a partir de um TS de quatro membros [11]; McQuade, com a segunda molécula de aldeído auxiliando na transferência de prótons (em solventes que não são próticos) [15]; Aggarwal, que concorda com McQuade até 20% de conversão, e após isso ocorre por processo de autocatálise [16]; e, em 2015, Singleton, que defende que o processo ocorre por equilíbrio ácido-base, sem formação do TS que conduz à transferência do próton [19]. No Esquema 14 são ilustradas as três estruturas estudadas nesta tese.

Com o objetivo de compreender como ocorre a transferência auxiliada pela base Hatakeyama, foram realizados estudos computacionais de algumas das principais propostas aceitas, partindo do intermediário **I4-E-RR** (Figura 5.44).

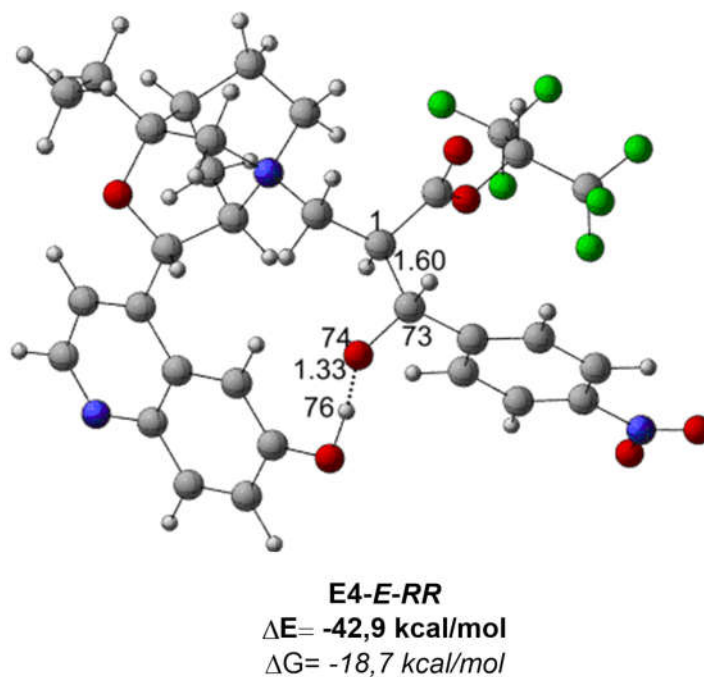
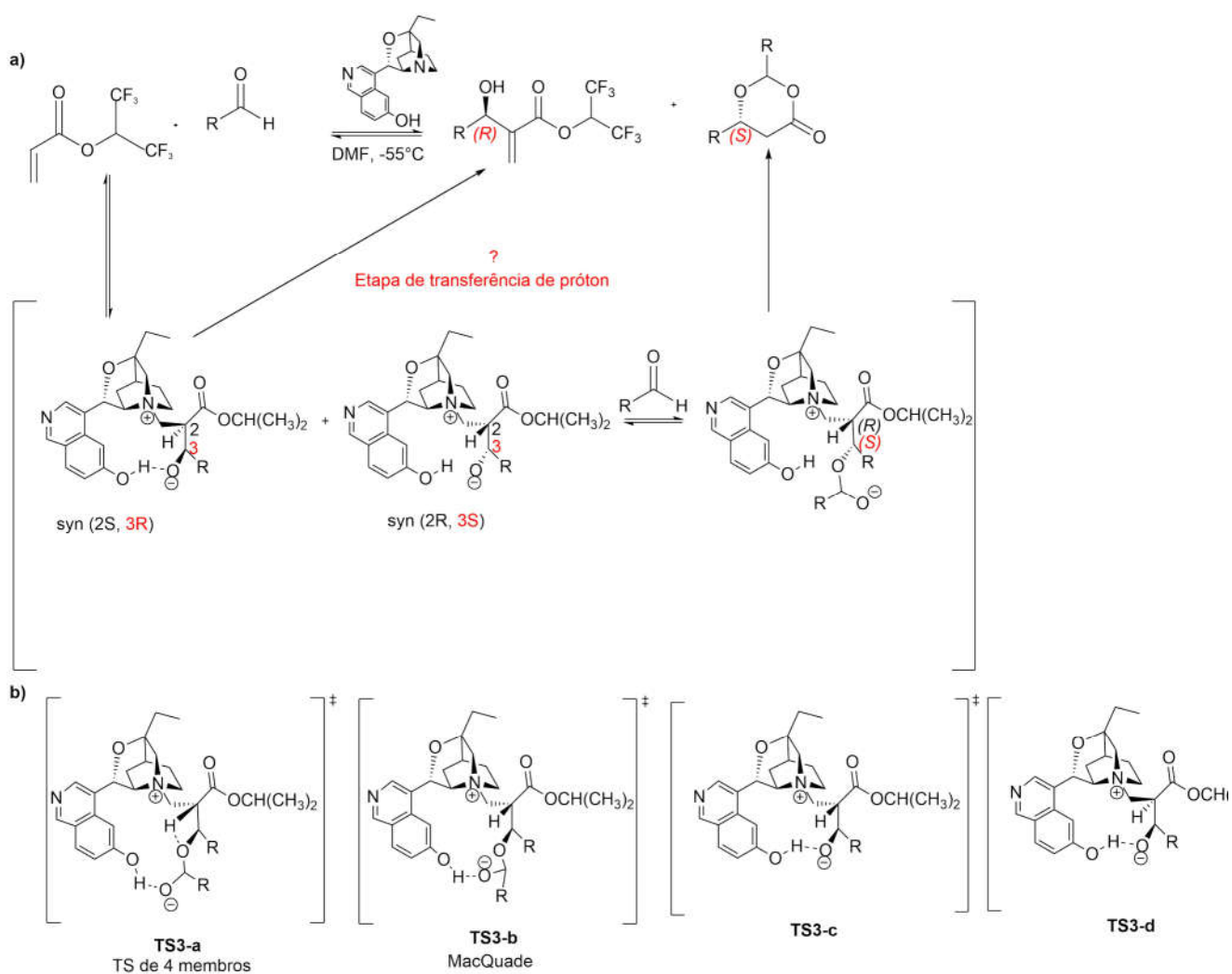


Figura 5.44: TS obtido após busca conformacional detalhada, com configuração *E*, dos enantiômero *RR* com a base Hatakeyama. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol.



Esquema 14: a) Esquema adaptado da proposta apresentada por Hatakeyama e colaboradores [28]. b) Modelos estudados nesta tese.

5.4.1 TS de 4 membros

Na Figura 5.45 é ilustrado o perfil energético obtido para o TS com quatro membros, onde hidrogênio é transferido do C(R), próximo ao grupo éster, para o oxigênio do grupo aldeído. Como reações similares reportadas na literatura [10,14–16], o TS com quatro membros, proposto inicialmente por Hills e Isaac, possui uma barreira de energia potencial extremamente alta. Com TS3-a ($\Delta E = -3,2$ kcal/mol, $\Delta G = 18$ kcal/mol e $\Delta ZPE = 5,0$ kcal/mol), apresenta uma barreira de $\Delta(\Delta E) = 40,1$ kcal/mol; $\Delta(\Delta G) = 35$ kcal/mol. Esta alta demanda energética também pode ser evidenciada pela estrutura distorcida do **TS3-a**, onde observa-se uma grande torção da ligação C(R)–H(2) (**I5-a**) para promover a transferência do hidrogênio. Esta energia de ativação indica que a transferência de prótons não ocorrerá por este caminho de reação, desta forma foram estudados outros modelos, que serão discutidos a seguir.

5.4.2 Influência do Solvente Explícito

A etapa de transferência de próton também foi estudada considerando a influência do solvente, de forma explícita na estrutura. Foi considerado que a dimetilformamida, indicada na Figura 5.46, age como a segunda molécula de aldeído, proposta por McQuade [15], **TS3-c**, ilustrado na Figura 14. Na Figura 5.47 é ilustrado o perfil energético com relação a ΔE .

Em **I5-ERR-c** observa-se que o H(76) originalmente da hidroxila da base Hatakeyama está ligado ao O(91) do DMF, com distância H(76)—O(91) = 1,03 Å. O O(74) do aldeído está ligado com o C(DMF), com distância de 1,44 Å. **TS3-c** ($\Delta E = -12,2$ kcal/mol e $\Delta G = 28,4$ kcal/mol) possui uma barreira de energia, partindo de I4-ERR ($\Delta E = -42,9$ kcal/mol), muito alta. Ao analisar o intermediário **I5-ERR-c**, com $\Delta E = -24,4$ kcal/mol e $\Delta G = 18,6$ kcal/mol, significa que para alcançar a formação da ligação entre o DMF e o intermediário I4-ERR a reação sofreria um alto custo energético, ao menos, quando se analisa a conformação indicada na Figura 5.47.

5.4.3 Transferência de Próton via base Hatakeyama

Na Figura 5.48, é apresentado o perfil energético para etapa de transferência de prótons considerando a saída do próton da base Hatakeyama para o oxigênio da carbonila.

TS3-b, Figura 5.48, representa uma etapa sem barreira para a transferência de H, possuindo o mesmo valor de variação de energia potencial do seu intermediário anterior, diferenciando levemente quanto à energia livre de Gibbs, $\Delta(\Delta G) = 0,7$ kcal/mol, o que na prática

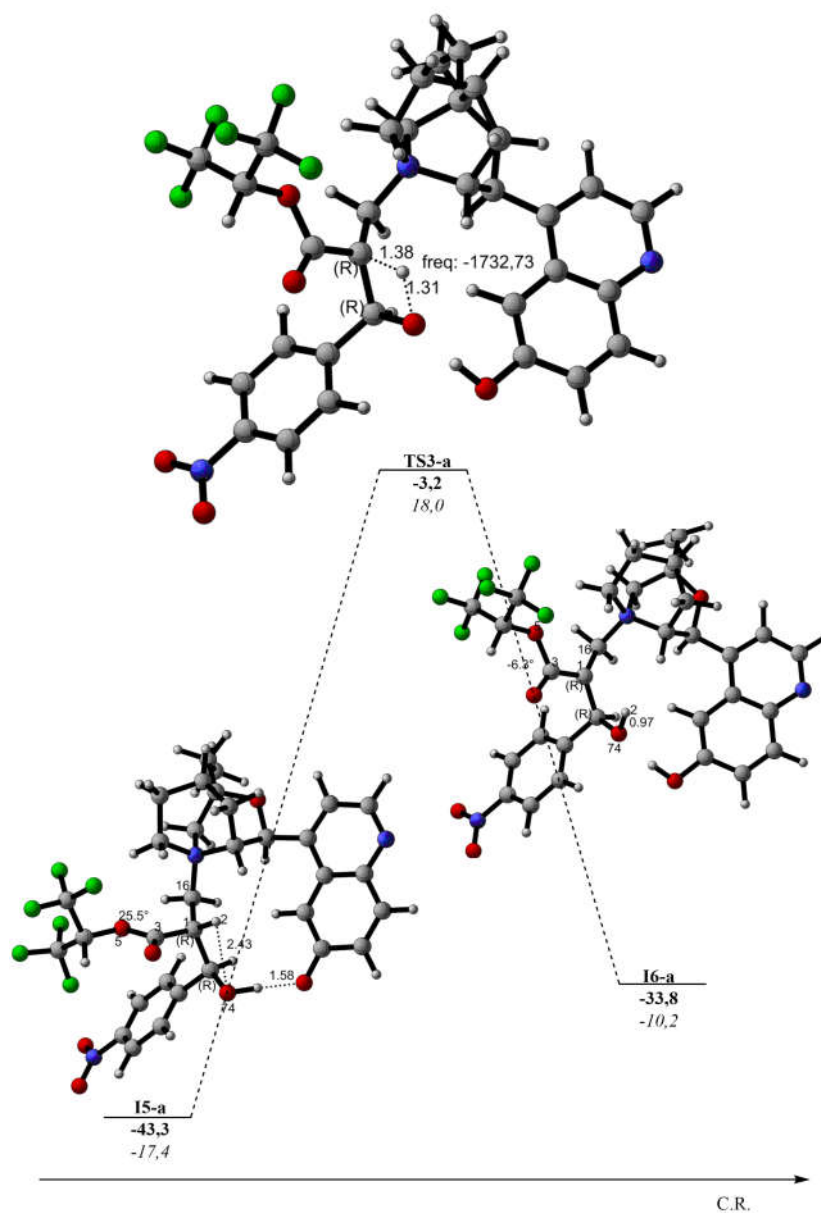


Figura 5.45: TS de 4 membros, obtido para transferência de prótons da reação MBH com a base Hatakeyama, a partir da configuração E-RR. Distâncias destacadas em angstrom (\AA). Valor em **negrito** da ΔE e em *itálico*, ΔG , em kcal/mol. Frequência (freq) em cm^{-1} .

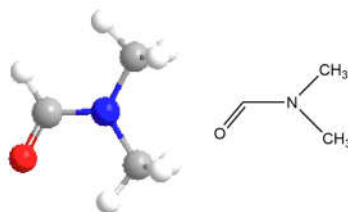


Figura 5.46: Estruturas 3D e 2D do solvente dimetilformamida (DMF).

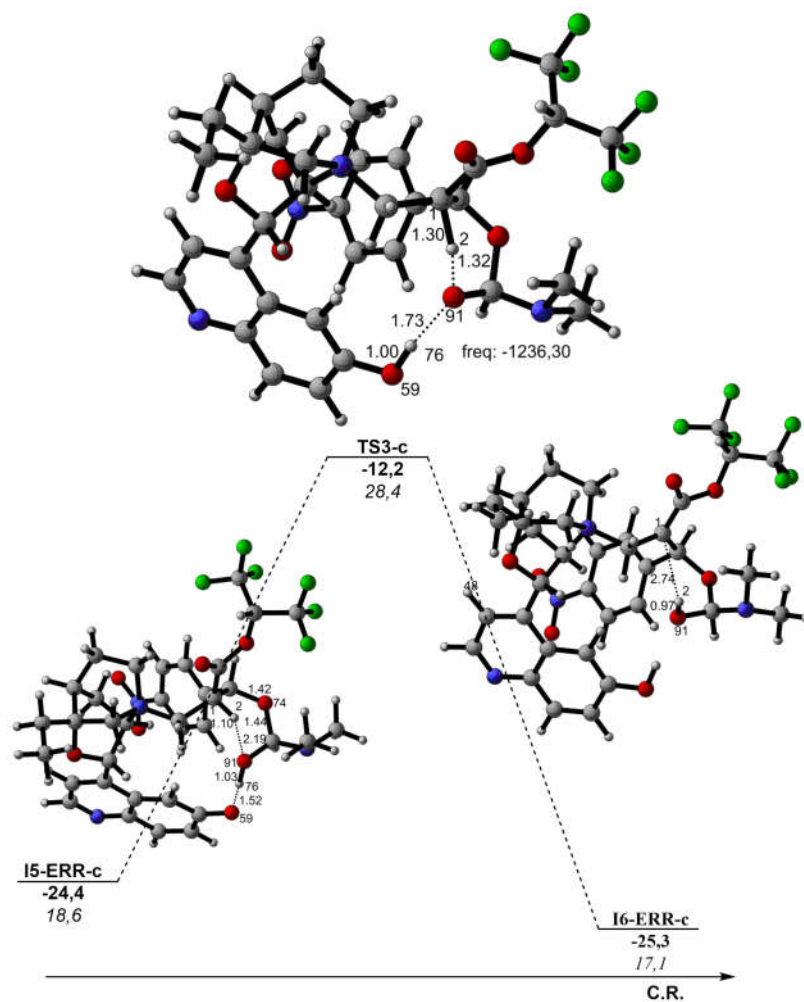


Figura 5.47: TS de transferência de próton, considerando ação do solvente DMF, ligado à carbonila do aldeído. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol. Frequência em cm^{-1} .

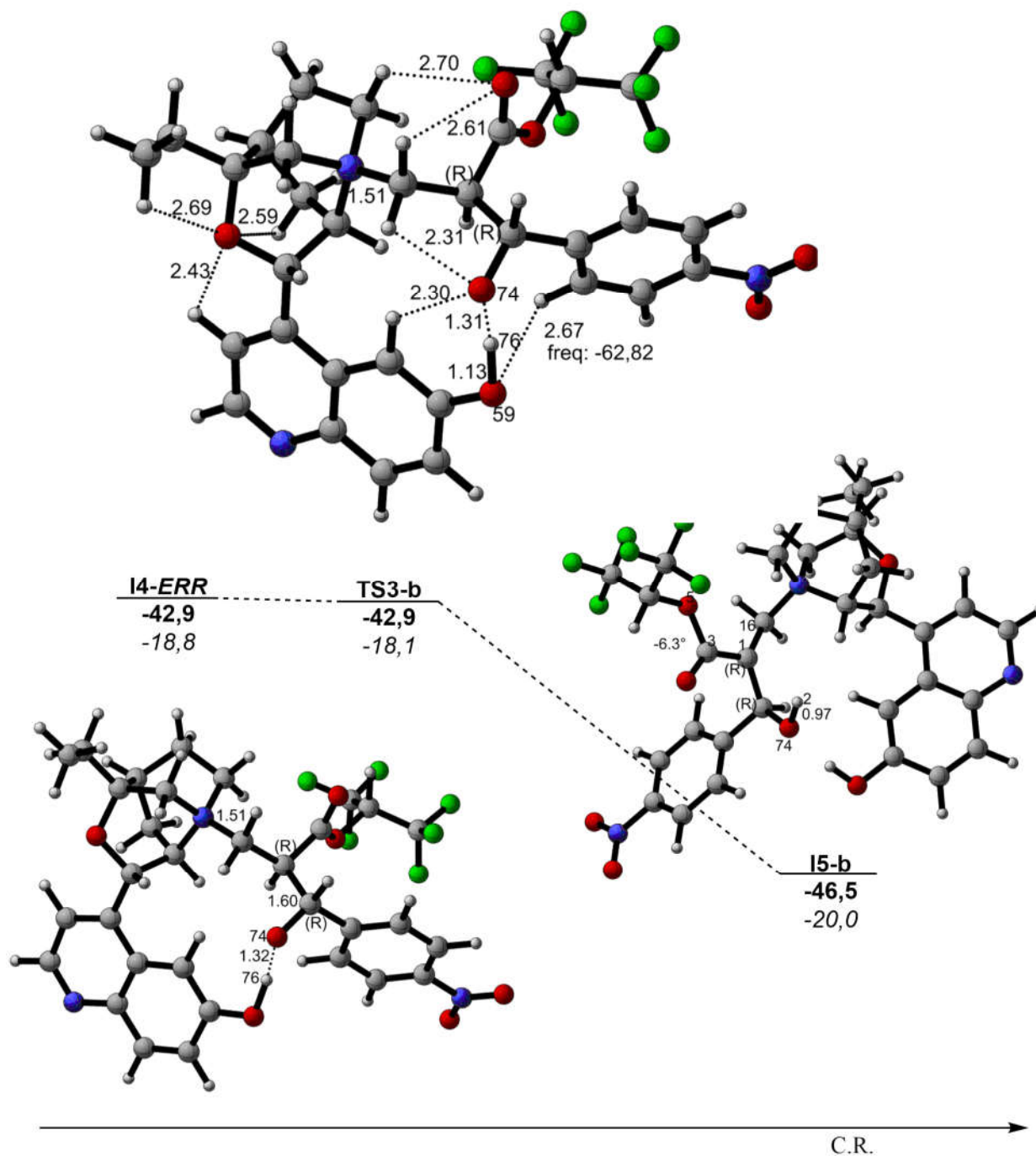


Figura 5.48: TS de transferência de próton. obtido após busca conformacional detalhada, com configuração *E*, dos enantiômero *RR* com a base Hatakeyama. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol.

também não é uma diferença significativa. O TS é identificado pela variação nas distâncias entre O(74)—H(76), que no caminho reacional varia de 1,32 Å(**I4-ERR**), passando para 1,31 Å(**TS3-b**), até 1,02 Å(**I5-b**). As estruturas **I4-ERR** e **TS3-b** são realmente muito parecidas, mas **TS3-b** foi bem caracterizado, obtendo-se apenas uma frequência imaginária ($-62,82 \text{ cm}^{-1}$), além do cálculo IRC conectando **TS3-b** aos intermediários **I4-ERR** (obtido na etapa de reação anterior, adição aldólica) e ao intermediário de protonação do oxigênio da carbonila (proveniente do aldeído da etapa anterior, Figura 5.44).

Na Figura 5.49 é ilustrado o estudo do TS considerando o intermediário **I4-E-SR**, que também conduz à formação do aduto observado experimentalmente *R*. Mas a energia do **TS3-d** ($\Delta E = -37,2 \text{ kcal/mol}$, $\Delta G = -12,1 \text{ kcal/mol}$) é maior que **TS3-b** (Figura 5.48)

Na proposta apresentada por Hatakeyama [28] (Figura 14) ocorre pela configuração ESR, os cálculos obtidos não condizem com esta proposta, mas diante de um sistema tão complexo não é possível descartar a possibilidade de ação do solvente, ou alteração na conformação que favoreça o caminho apontado no modelo.

Dos resultados obtidos para transferência de prótons, a via de protonação da carbonila aldólica pelo próton da hidroxila (**TS3-b**, Figura 5.48) foi a que demonstrou menor energia. A etapa de transferência de prótons neste sistema é bastante complexa, principalmente pelo tamanho do sistema. Apesar de algumas tentativas com alguns modelos, não foi obtido o caminho de transferência do próton de interesse, recuperação do próton da base, e eliminação da base. Os indícios conduzem à possibilidade da transferência e recuperação do próton da base ocorrerem via equilíbrio ácido-base, como indicada no trabalho reportado por Singleton [19].

Na Figura 5.50 é ilustrado o ciclo catalítico, de acordo com os dados obtidos.

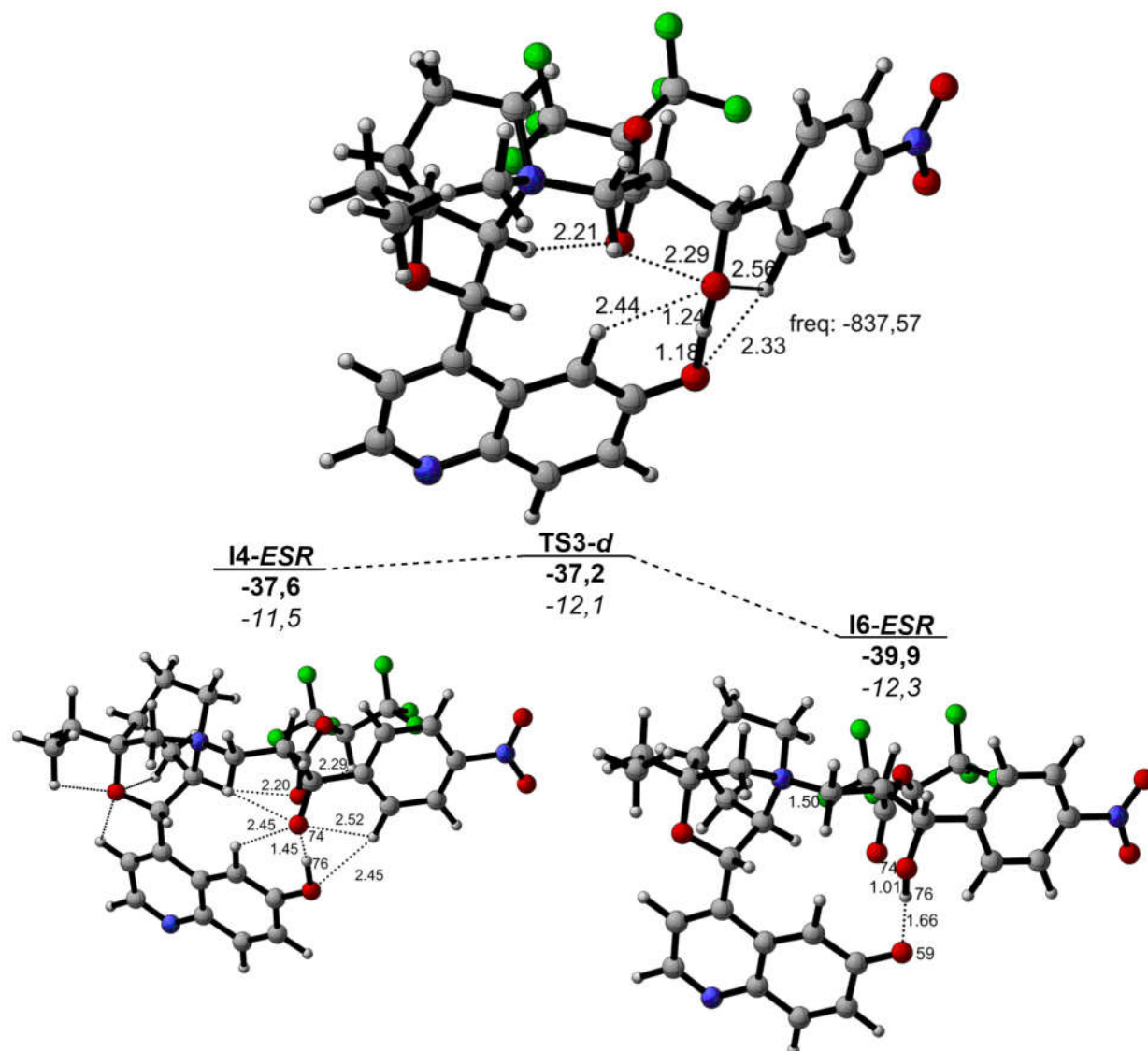


Figura 5.49: TS de transferência de próton. obtido após busca conformacional detalhada, com configuração *E*, dos enantiômero *SR* com a base Hatakeyama. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol.

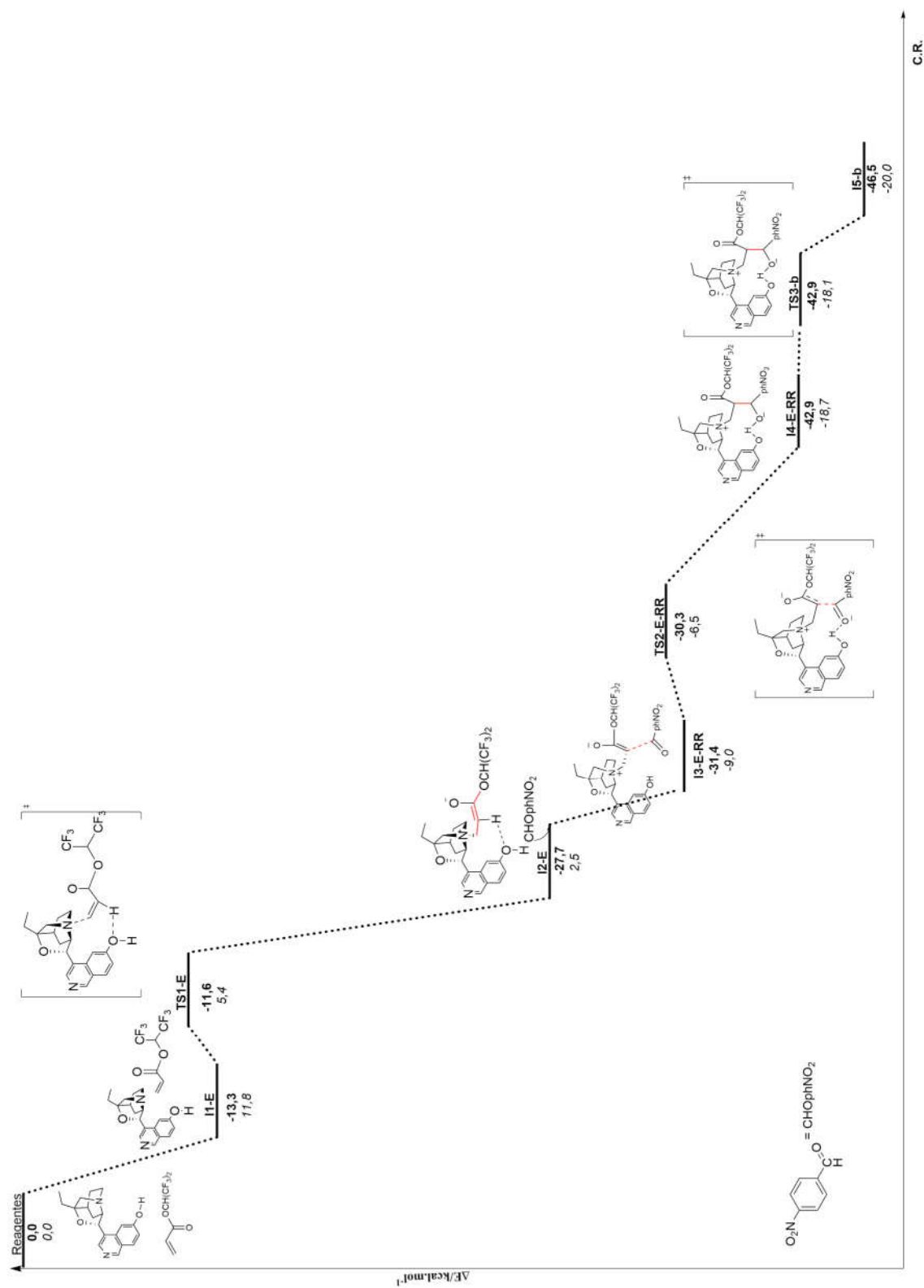


Figura 5.50: Perfil da energia potencial da reação da reação MBH com a base Hatakeyama, com configuração *ERR*. Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol.

Capítulo 6

Conclusão

Neste trabalho, foi estudada a reação Morita-Baylis-Hillman (MBH), entre o acrilato 1,1,1,3,3,3-hexafluorosopropila (HFIPA) e o p-nitrobenzaldeído, catalisadas pela base Hatakeyama, com alta enantiosseletividade, em comparação à quinidina, que leva à mistura racêmica.

Os resultados mostraram a importância do grupo hidroxila (OH), e a estrutura menos flexível da base Hatakeyama para um mecanismo reacional altamente assimétrico. O estudo computacional comparativo com a quinidina, que possui o grupo metóxi (OMe) e uma hidroxila no meio da sua estrutura (que a torna mais flexível), possibilitou racionalizar os resultados experimentalmente obtidos por Hatakeyama em 1999 [28], mas que continuam em discussão nos dias de hoje. Com os dados obtidos é possível propor modificações ou síntese de novos catalisadores, ou a utilização de diferentes substratos para a reação, contribuindo com a síntese de novos blocos sintéticos.

Esta tese demonstra de maneira contundente a necessidade de estratégias robustas, sistemáticas e criteriosas para determinar o perfil energético mais favorável. Todas as possíveis conformações que podem formar as configurações *E* e/ou *Z*, ou enantiômeros *R* e/ou *S*, devem ser computacionalmente testadas. As ferramentas que auxiliam na busca conformacional contribuem com a agilidade e confiabilidade do trabalho, visto que é imprescindível a conformação mais estável para a determinação do estado de transição adequado, principalmente ao se trabalhar com sistemas com dezenas de átomos, tendo bases catalíticas volumosas e quirais, como as desta tese.

Apesar da importância, a busca conformacional dos intermediários não substitui o cálculo para a obtenção do estado de transição (TS). A energia dos intermediários, formados nas várias etapas da reação, não é suficiente para explicar a seletividade dos processos, sendo necessário estudar-se a cinética, as barreiras de ativação dos mecanismos sugeridos.

Os resultados obtidos nesta tese mostraram que cálculos baseados na Teoria do Funcional de Densidade, associado a uma criteriosa busca conformacional, possibilitam a compreensão do caminho reacional preferencial, assim como os fatores que promovem alta enantiosseletividade das reações.

A base Hatakeyama em comparação à base quinidina é mais rígida e possui um grupo hidroxila que permite estabilizar o TS que forma o intermediário responsável pelo aduto

R. Ao mesmo tempo, ao analisarmos a quinidina, o grupo hidroxila, localizada no centro da base (estrutura mais flexível) possibilita estabilização dos estados de transição de *R* e *S* com os substratos utilizados. Assim, a proposta de novos catalisadores para reações assimétricas devem possuir grupos que garantam interações intermoleculares estrategicamente posicionados, em conformações criteriosamente analisadas para estabilização de uma única configuração.

Referências

- [1] K.-i. Morita, Z. Suzuki e H. Hirose, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **41**, 2815 (1968).
- [2] L. Chang, S. Thorimbert e L. Dechoux, *Organic & biomolecular chemistry* **17**, 2784 (2019).
- [3] D. Basavaiah e P. Thamizharasi, *EUROPEAN JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY*, 5135 (2017).
- [4] V. S. Silva, T. A. Tolentino, T. C. A. F. Rodrigues, F. F. M. Santos, D. F. S. Machado, W. A. Silva, H. C. B. de Oliveira e A. H. L. Machado, *Organic & biomolecular chemistry* **17**, 4498 (2019).
- [5] S. H. Han, A. K. Pandey, H. Lee, S. Kim, D. Kang, Y. H. Jung, H. S. Kim, S. Hong e I. S. Kim, *Organic Chemistry Frontiers* **5**, 3210 (2018).
- [6] L.-W. Jin, F. Jiang, K.-W. Chen, B. Du, G.-J. Mei e F. Shi, *Organic & Biomolecular Chemistry* (2019).
- [7] S. Zhao, Z.-L. Chen, X. Rui, M.-M. Gao e X. Chen, *Synlett* **30**, 703 (2019).
- [8] R. C. Barcelos, L. A. Zeoly, M. T. Rodrigues, B. R. Ferreira, M. N. Eberlin e F. Coelho, *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly* **146**, 1557 (2015).
- [9] D. Basavaiah, A. J. Rao e T. Satyanarayana, *Chemical Reviews* **103**, 811 (2003), PMID: 12630854.
- [10] M. S. Santos, J. T. M. Correia, A. P. L. Batista, M. T. Rodrigues, A. A. C. Braga, M. N. Eberlin e F. Coelho, *Mechanistic Options for the Morita-Baylis-Hillman Reaction*, chapter 7, pp. 191–232, John Wiley & Sons, Ltd, 2016.
- [11] J. S. Hill e N. S. Isaacs, *Tetrahedron letters* **27**, 5007 (1986).
- [12] R. A. Verdier, J. H. Mikkelsen e A. T. Lindhardt, *Organic Process Research & Development* **22**, 1524 (2018).
- [13] Z. Liu, C. Patel, J. N. Harvey e R. B. Sunoj, *Physical Chemistry Chemical Physics* **19**, 30647 (2017).
- [14] D. Cantillo e C. O. Kappe, *The Journal of organic chemistry* **75**, 8615 (2010).
- [15] K. E. Price, S. J. Broadwater, H. M. Jung e D. T. McQuade, *Organic Letters* **7**, 147 (2005).
- [16] R. Robiette, V. K. Aggarwal e J. N. Harvey, *Journal of the American Chemical Society* **129**, 15513 (2007).
- [17] G. W. Amarante, H. M. S. Milagre, B. G. Vaz, B. R. Vilachã Ferreira, M. N. Eberlin e F. Coelho, *The Journal of Organic Chemistry* **74**, 3031 (2009), PMID: 19284756.
- [18] J. Lee, D. Singh e H.-J. Ha, *Organic & biomolecular chemistry* **16**, 8048 (2018).
- [19] R. E. Plata e D. A. Singleton, *Journal of the American Chemical Society* **137**, 3811 (2015).

- [20] G. Yan, A. J. Borah e L. Wang, *Organic & biomolecular chemistry* **12**, 6049 (2014).
- [21] R. Rajeev e R. B. Sunoj, *Organic & biomolecular chemistry* **9**, 2123 (2011).
- [22] V. K. Aggarwal, S. Y. Fulford e G. C. Lloyd-Jones, *Angewandte Chemie International Edition* **44**, 1706 (2005).
- [23] J. Xu, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **767**, 61 (2006).
- [24] D. Roy, C. Patel e R. B. Sunoj, *The Journal of organic chemistry* **74**, 6936 (2009).
- [25] G. W. Amarante, M. Benassi, H. M. Milagre, A. A. Braga, F. Maseras, M. N. Eberlin e F. Coelho, *Chemistry–A European Journal* **15**, 12460 (2009).
- [26] A. P. de Lima Batista, F. Coelho e A. A. Braga, *Theoretical Chemistry Accounts* **135**, 186 (2016).
- [27] S. Lai, S. Tang, J. Xie, C. Cai, X. Chen e C. Chen, *Journal of Chromatography A* **1490**, 63 (2017).
- [28] Y. Iwabuchi, M. Nakatani, N. Yokoyama e S. Hatakeyama, *Journal of the American Chemical Society* **121**, 10219 (1999).
- [29] S. S. Eliseenko e F. Liu, *Tetrahedron* **75**, 518 (2019).
- [30] D. A. McQuarrie, *Quantum chemistry*, volume 1, University Science Books, 2016.
- [31] A. P. de Lima Batista, Estudo teórico do radical CAs e da adsorção de As e AsH₃ na superfície C(100) do diamante.
- [32] C. J. Cramer, *Essential of Computational Chemistry. Theories and Models*, Wiley, second^a edição, 2004.
- [33] A. Szabo e N. S. Ostlund, *Modern quantum chemistry: introduction to advanced electronic structure theory*, Courier Corporation, 2012.
- [34] C. J. Cramer, *Essentials of computational chemistry: theories and models*, Wiley, 2005.
- [35] K. Ramachandran, G. Deepa e K. Namboori, *Computational chemistry and molecular modeling: principles and applications*, Springer Science & Business Media, 2008.
- [36] Editado por N. H. Morgon e K. Coutinho, *Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular*, Editora Livraria da Física, 2007.
- [37] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, Wiley, 2^a edição, 2007.
- [38] C. J. Cramer, *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, Wiley, 2^a edição, 2004.
- [39] P. Hohenberg e W. Kohn, *Phys. Rev.* **136**, B864 (1964).
- [40] W. Kohn e L. J. Sham, *Phys. Rev.* **140**, A1133 (1965).
- [41] M. C. H. Wolfram Koch, *A chemist's guide to density functional theory*, Wiley - VCH, 2001.

- [42] D. M. Ceperley e B. J. Alder, *Phys. Rev. Lett.* **45**, 566 (1980).
- [43] T. Clark, *A handbook of computational chemistry: A practical guide to chemical structure and energy calculations*, Wiley-Interscience, 1985.
- [44] A. P. de Lima Batista e F. R. Ornellas, *Chemical Physics Letters* **523**, 43 (2012).
- [45] Y. Zhao e D. G. Truhlar, *Theoretical Chemistry Accounts* **120**, 215 (2008).
- [46] F. Jensen, *Introduction to Computational Chemistry*, Wiley, 2^a edição, 2006.
- [47] J. Tomasi, B. Mennucci e R. Cammi, *Chemical reviews* **105**, 2999 (2005).
- [48] A. V. Marenich, C. J. Cramer e D. G. Truhlar, *The Journal of Physical Chemistry B* **113**, 6378 (2009).
- [49] J. N. Harvey, *Faraday Discussions* **145**, 487 (2010).
- [50] C. Patel e R. B. Sunoj, *The Journal of organic chemistry* **75**, 359 (2009).
- [51] D. Roy e R. B. Sunoj, *Chemistry—A European Journal* **14**, 10530 (2008).
- [52] R. B. Sunoj e M. Anand, *Physical Chemistry Chemical Physics* **14**, 12715 (2012).
- [53] D. Roy e R. B. Sunoj, *Organic letters* **9**, 4873 (2007).
- [54] M. Frisch, G. Trucks, H. Schlegel, G. Scuseria, M. Robb, J. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. Petersson et al., *Gaussian Inc., Wallingford, CT* (2009).
- [55] Schrödinger Release 2016-1: MacroModel, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2016.
- [56] M. N. Grayson e K. Houk, *Journal of the American Chemical Society* **138**, 1170 (2016).
- [57] R. Ribić, I. Kodrin, I. Biljan, M. Paurević e S. Tomić, *Structural Chemistry* **30**, 743 (2019).
- [58] M. G. Gündüz, M. N. Tahir, S. Armaković, C. Ö. Koçak e S. J. Armaković, *Journal of Molecular Structure* (2019).
- [59] W. L. Jorgensen, D. S. Maxwell e J. Tirado-Rives, *Journal of the American Chemical Society* **118**, 11225 (1996).
- [60] E. Harder, W. Damm, J. Maple, C. Wu, M. Reboul, J. Y. Xiang, L. Wang, D. Lupyan, M. K. Dahlgren, J. L. Knight et al., *Journal of chemical theory and computation* **12**, 281 (2015).
- [61] G. Knizia, *Journal of chemical theory and computation* **9**, 4834 (2013).
- [62] G. Knizia e J. E. Klein, *Angewandte Chemie International Edition* **54**, 5518 (2015).
- [63] L. Nunes dos Santos Comprido, J. E. Klein, G. Knizia, J. Kästner e A. S. K. Hashmi, *Angewandte Chemie International Edition* **54**, 10336 (2015).
- [64] F. Weigend e R. Ahlrichs, *Physical Chemistry Chemical Physics* **7**, 3297 (2005).
- [65] F. Weigend, *Journal of computational chemistry* **29**, 167 (2008).

- [66] J. P. Perdew, K. Burke e M. Ernzerhof, *Physical review letters* **77**, 3865 (1996).
- [67] W. Sun, X. Xia, C. Lu, X. Kuang e A. Hermann, *Physical Chemistry Chemical Physics* **20**, 23740 (2018).
- [68] H. Braunschweig, R. D. Dewhurst, J. O. C. Jiménez-Halla, E. Matito e J. H. Muessig, *Angewandte Chemie International Edition* **57**, 412 (2018).
- [69] M. A. Garcia, W. Frey, M. R. Ringenberg, M. Schwilk e R. Peters, *Chemical Communications* **51**, 16806 (2015).
- [70] W.-M. Ching, A. Zhou, J. E. Klein, R. Fan, G. Knizia, C. J. Cramer, Y. Guo e L. Que Jr, *Inorganic chemistry* **56**, 11129 (2017).
- [71] J. Mansilla e J. M. Saá, *Molecules* **15**, 709 (2010).
- [72] R. B. Sunoj, *Accounts of chemical research* **49**, 1019 (2016).
- [73] R. Lee, F. Zhong, B. Zheng, Y. Meng, Y. Lu e K.-W. Huang, *Organic & biomolecular chemistry* **11**, 4818 (2013).
- [74] J. I. Seeman, *Chemical Reviews* **83**, 83 (1983).
- [75] M. N. Grayson, Z. Yang e K. Houk, *Journal of the American Chemical Society* **139**, 7717 (2017).

Súmula Curricular

- Dados Pessoais

Nome: Verônica Maria do Nascimento

Local e data de nascimento: Lagoa do Itaenga-Pernambuco- 24/07/1984

- Educação

Escola Estadual Agamenon Magalhães, Ensino Fundamental, Tracunhaém - PE, 1994.

Escola Estadual Odete Maria de Freitas , Ensino Fundamental, Embu das Artes - SP, 1996.

Escola Estadual Jardim Silvia, Ensino Fundamental, Francisco Morato-SP, 1998.

Escola Estadual Prof. Celestina Valente Lengenfelder, Ensino Médio, Francisco Morato-SP, 2001.

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho - UNESP, Presidente Prudente-SP, 2010. Licenciatura em Química

Universidade Federal do ABC, Santo André-SP, 2014. Mestrado em Ciência e Tecnologia/Química.

Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, 2019. Doutorado em Química.

- Formação Complementar

III Advanced School on Biomolecular Simulation: Multiscale Methods from Fundamental Principles to Tutorials. Recife-PE, 2017.

Oficina: A Investigação Orientada e o ensino de química: minicursos temáticos, formação inicial de professores, atividades e tutoria no estágio supervisionado. II Encontro dos Núcleos de Ensino da Unesp e I Encontro PIBID, 2010.

Extensão universitária em Formação Complementar. (Carga horária: 112h). FCT-UNESP PRESIDENTE PRUDENTE, 2010.

Mini-curso: Bases Moleculares de Fotoquímica. XXII Congresso de Iniciação Científica da UNESP/FCT, 2010.

Oficina: Métodos eletroanalíticos. XXII Congresso de Iniciação Científica da UNESP/FCT, 2010.

Oficina: Bioquímica da Maturação de Queijos. I Simpósio de Pós-graduação em Química do IBILCE/UNESP-SJRP, 2010.

Workshop de Análises Térmicas. VII Semana da Física do Departamento de Física, Química e Biologia. FCT/UNESP. 2009.

Oficina de Elaboração de Resumos. Encontro dos Núcleos de Ensino da UNESP, Águas de Lindóia-SP 2008.

Treinamento para utilização do SciFinder Scholar-Chemical Abstracts Service- Portal Capes Periódicos, 2006.

- Congressos e Simpósios

16th International Congress of Quantum Chemistry, 2018.

Computational Catalysis for Sustainable Chemistry, 2018.

IV Semana da Licenciatura em Química do IFPE campus Barreiros, 2018.

46th World Chemistry Congress, IUPAC 2017.

XVIII Simpósio Brasileiro de Química Teórica, 2017.

VI Simpósio de Estrutura Eletrônica e Dinâmica Molecular, 2016.

XVIII Simpósio Brasileiro de Química Teórica, 2015.

II Encontro dos Núcleos de Ensino da Unesp e I Encontro PIBID, 2010.

I Simpósio de Pós-graduação em Química do IBILCE/UNESP-SJRP, 2010.

XXII Congresso de Iniciação Científica da UNESP/FCT.

II Encontro do Núcleo de Ensino de Presidente Prudente, 2009.

V Encontro Paulista de Pesquisa em Ensino de Química, 2009.

III Encontro do Núcleo de Ensino da Unesp de Presidente Prudente, 2009.

VII Semana da Física da FCT/UNESP, 2009.

Encontro dos Núcleos de Ensino, 2008

- Ocupação

Bolsista do Programa PROGRAD/UNESP, 2007 - 2010

Bolsista de Mestrado, UFABC, 09/2011 - 09/2013.

Bolsista de Doutorado, CNPq, 11/2014 - 07/2018.

- Publicações

Em preparo para submissão: MeSeLi x MeSeLi-BF₃-Promoted Regioselective Ring-Opening of 2,3-epoxy ester: Experimental and Theoretical Studies.

FRIN, KARINA P. M. ; NASCIMENTO, VERÔNICA M. . Rhenium(I) Polypyridine Complexes as Luminescence-Based Sensors for the BSA Protein. *Journal of the Brazilian Chemical Society* (Impresso), v. 27, p. 179/-185, 2015.

- Capítulos de Livros

NASCIMENTO, V. M.; LANFREDI, S. ; NOBRE, M. A. L. . Núcleos de Ensino da UNESP - Artigos 2009. 9. ed. São Paulo: Cultura Acadêmica: Pró-Reitoria de Graduação da UNESP, 2009. 13p.

BRITO, I. A. O. ; PORTUGAL, A. A. ; NASCIMENTO, V. M. ; NOBRE, M. A. L. ; LANFREDI, S. . A Química com Poucos Segredos: a Inter-relação da Química com o Cotidiano. In: Sheilla Zambello de Pinho; José Brás Barreto de Oliveira. (Org.). Núcleos de Ensino da Unesp: artigos 2008. 21ed. São Paulo: Cultura Acadêmica: Pró-Reitoria de Graduação da UNESP, 2008, v. , p. 345-357.

- Resumos em Congressos

V.M. Nascimento, C. Princival, A. A. Santos, A. A. C. Braga. Theoretical study of the synthesis of dimethylsulfide catalysed by tellurium compound. 16th International Congress of Quantum Chemistry, 2018, Menton-França.

V.M. Nascimento, C. Princival, A. A. Santos, A. A. C. Braga. Tellurium compound as a catalytic in synthesis of dimetilsulfide. Computational Catalysis for Sustainable Chemistry, 2018, Tarragona-Espanha.

V.M. Nascimento, , R. S. Galaverna, M. N. Eberlin, F. Coelho. Asymmetric Morita-Baylis-Hillman Reaction: A theoretical study of the β -isocupreidine. III Advanced School on Biomolecular Simulation, 2017, Recife-PE.

V.M. Nascimento, , R. S. Galaverna, M. N. Eberlin, F. Coelho. Estudo Teórico da Reação Morita-Baylis-Hillman com β -isocupreidina. VI SEEDMOL, 2016, Alto Paraíso de Goiás-GO.

V. M. Nascimento, A. P. L. Batista, F. Coelho, A. A. C. Braga. Influência do Ácido Fórmico no Mecanismo aza-Morita-Baylis-Hillman. 18^o Congresso Brasileiro de Catálise, 2015, Porto Seguro-BA.

V.M. Nascimento, , R. S. Galaverna, M. N. Eberlin, F. Coelho. Estudo Teórico das bases catalíticas β -isocupreidina e Quinidina na Reação Assimétrica Morita-Baylis-Hillman. XVIII Simpósio Brasileiro de Química Teórica, 2015, Pirenópolis-GO.

I. A. O. BRITO, L. PETRIS, V. M. NASCIMENTO, F. L. SERIBELI, L. O. SALMAZO, M. A. L. NOBRE. Seleção de Parâmetros Elétricos: Resistência e Capacitância em Blendas Biodiesel/Diesel para desenvolvimento de sensores. Congresso da Sociedade Brasileira de Química (SBQ), 2011, Florianópolis.

BI. A. O. BRITO, L. PETRIS, V. M. NASCIMENTO, F. L. SERIBELI, P. R. RUIZ, M. A. L. NOBRE. Determinação da Permissividade Dielétrica de Blendas Biodiesel/Diesel por Espectroscopia Dielétrica. Congresso da Sociedade Brasileira de Química (SBQ), 2011, Florianópolis-SC.

V. M. NASCIMENTO. Composto polipiridínico de rênio(I) altamente solúvel em água. Congresso da Sociedade Brasileira de Química (SBQ), 2013, Águas de Lindóia-SP.

- Outros

Produção de Vídeo: LANFREDI, S.; NOBRE, M. A. L.; PORTUGAL, A. A.; SOREAS, C. O. ; NASCIMENTO, V. M. Ciência no Cotidiano: a química com poucos segredos. 2009.

Organização de Eventos: NASCIMENTO, V. M.. III Encontro do Núcleo de Ensino da Unesp de Presidente Prudente. 2009.

Apêndice A

A.1 Etapa de Adição 1,4

Nestes anexos serão apresentadas os resultados com uma busca conformacional simplificada, fundamentada principalmente no efeito estérico.

Na Figuras A.1 estão apresentadas as estruturas dos estados de transição (TS) e dos intermediários zwitteriônicos de configuração *E* para β -ICD, anterior a busca conformacional detalhada.

Na Figura A.1, a conformação inicial, evitando impedimento estérico, com distanciamento dos maiores grupos da molécula, levou à formação de TS (-0,94) e intermediários, **I1** (-3,8 kcal/mol), **I2** (-12,6 kcal/mol) e energia de ativação ($\Delta(\Delta E)$) igual a 2,9 kcal/mol. As energias são maiores do que as apresentadas na Figura 5.20, obtidas após detalhada busca conformacional com o Macromodel.

Na Figura A.2 é ilustrado o primeiro perfil da etapa de adição 1,4 da reação MBH, para formação do enolato *Z* com a base Hatakeyama.

Na Figura A.2, **TS1** ($\Delta E = -1,2$ kcal/mol), **I1** ($\Delta E = -4,2$ kcal/mol) e **I2** ($\Delta E = -11,9$ kcal/mol). Um perfil de energia exotérmico, com barreira de ativação igual a 3,0 kcal/mol. Esta conformação estudada conduziu à variações de energia potencial superiores às obtidas após busca conformacional detalhada, ilustrada na Figura 5.21.

A.2 Adição Aldólica

A.2.1 Base Hatakeyama

Nas Figuras A.3 e A.4 estão ilustradas algumas das geometrias otimizadas considerando o intermediário gerado na etapa de adição aldólica, para as 4 configurações com a base β -ICD. Analisando **SS-b** ($\Delta E = -14,6$ kcal/mol), **RS-b** ($\Delta E = -15,8$ kcal/mol), Figura A.3, e **SR-b** ($\Delta E = -14,3$ kcal/mol), **RR-b** ($\Delta E = -12,4$ kcal/mol), o enantiômero *RS* possui menor energia do que *SS* e *SR*, esperando-se assim que esteja em maior proporção no meio reacional; *SS* e *SR* possuem energia para se formarem praticamente na mesma proporção, *RS* possui energia mais alta, estando em menor quantidade no meio. Se a enantiosseletividade for analisada pela energia desses enantiômeros, chega-se a conclusão de que não haverá alta enantiosseletividade com o uso do catalisador Hatakeyama, como indicado experimentalmente, e que com energia favorável para os precursores do aduto *S*, terá uma mistura com maior quantidade do aduto assimétrico *S*. Ou seja, não é possível, nesta reação, compreender

o que rege a alta enantiosseletividade simplesmente com otimização dos intermediários da etapa de adição aldólica.

Se, os dados obtidos tanto na busca dos enolatos da base β -ICD quanto dos enolatos da quinidina, mostraram a necessidade de uma busca conformacional que atendesse aos graus de liberdade e números de interações intermoleculares possíveis na molécula, após os dados da etapa de adição aldólica, concluiu-se a necessidade da utilização de uma ferramenta que promovesse uma busca conformacional mais detalhada, pois nos primeiros resultados as estruturas e energias obtidas para a base Hatakeyama não indicavam a enantiosseletividade alcançada experimentalmente, como será discutido nos resultados dos TS's obtidos para as bases Hatakeyama e quinidina.

Diante de um sistema com um número tão grande de átomos e grupos que levam à interações intermoleculares, a obtenção intuitiva das estruturas se torna algo mais arriscado no estudo de mecanismo de reação. Para melhor ilustrar isso, na Figura A.5 são demonstradas algumas estruturas que, inicialmente, foram utilizadas, para a reação com a base Hatakeyama, que levou ao conflito entre resultados experimentais e teóricos. A exemplo dos TS's obtidos inicialmente e ilustrados na Figura A.5, onde esperava-se uma diferença energética entre os que formam *R* e *S* para indicar a enantiosseletividade da etapa.

Na Figura A.5, a segunda letra aponta a configuração do aduto obtido, assim, **Z-*RS*** promove o éster de carbono quiral *S*, **Z-*SS*** resultará em *S*, **Z-*SR*** em *R*, e **Z-*RR*** em *R*.

Uma das primeiras buscas conformacionais manuais da etapa de adição aldólica com a base Hatakeyama conduziram às estruturas e energias descritas na Figura A.5. A análise foi realizada selecionando as configurações de menor energia, **Z-*RS*** (0,0 kcal/mol) e **Z-*SR***(0,2 kcal/mol), e descartando as de maior energia, **Z-*SS*** (5,8 kcal/mol) e **Z-*RR*** (5,7 kcal/mol), expostas na Figura A.5.

De acordo com os dados ***RS***(0,0 kcal.mol⁻¹) e ***SR***(0,2 kcal.mol⁻¹), enantiômeros de menor energia, que conduzem aos adutos *S* e *R*, respectivamente, com diferença energética extremamente pequenas, mostram que a reação pode gerar adutos *R* e *S*, não sendo coerente com a alta enantiosseletividade atribuída a esta reação.

Quinidina

Nas Figuras A.6 e A.7, são ilustradas uma das conformações inicialmente estudadas para os enantiômeros *SS*, *RR*, *RS* e *SR*, com configuração *E*, e nas Figuras A.8 e A.9 para *Z*.

Nas Figuras A.6, A.7, A.8 e A.9, observa-se que as configuração de menor energia são

qE-SS-a ($\Delta E = -2,8$ kcal/mol, $\Delta G = 10,5$ kcal/mol, Figura A.6) e **qZ-SS-a** ($\Delta E = -2,3$ kcal/mol, $\Delta G = 11,5$ kcal/mol, Figura A.9), seguidos de **qE-SR-a** ($\Delta E = 0,5$ kcal/mol, $\Delta G = 17,5$ kcal/mol, Figura A.7), **qZ-SR-a** ($\Delta E = 0,8$ kcal/mol, $\Delta G = 15,9$ kcal/mol, Figura A.8), **qZ-RR-a** ($\Delta E = 0,8$ kcal/mol, $\Delta G = 17,0$ kcal/mol, Figura A.9), **qZ-RS-a** ($\Delta E = 4,7$ kcal/mol, $\Delta G = 20,7$ kcal/mol, Figura A.8) e **qE-RR-a** ($\Delta E = 5,3$ kcal/mol, $\Delta G = 21,2$ kcal/mol, Figura A.6).

Após esta busca conformacional inicial foi realizada a busca dos TS's para as configurações *RR*, *RS*, *SS* e *SR*, para *E* e *Z*.

O perfil da Figura A.10, para configuração *Z-SR*, mostra uma etapa de reação endergônica, com **I3-qZSR-a** ($\Delta E = -4,8$ kcal/mol e $\Delta G = 27,2$ kcal/mol) e **I4-qZSR-a** ($\Delta E = 0,8$ kcal/mol e $\Delta G = 34,5$ kcal/mol). O **TS2-qZSR** ($\Delta E = 5,4$ kcal/mol e $\Delta G = 17,8$ kcal/mol), com energia de ativação igual a 10,2 kcal/mol. As distâncias interatômicas observadas em: O(4)···H(17) = 2,34 Å; O(3)···H(6) = 2,24 Å; O(44)···H(17) = 2,59 Å; O(44)···H(50) = 2,42 Å; O(70)···H(75) = 2,67 Å, não estão em região que favorecem maior estabilização de *SR*. A interação que poderia conferir maior estabilidade da configuração nesta conformação, entre O(3)—H(68) = 3,63 Å, possui uma distância muito maior do que as que possibilitam estas interações [75].

Na Figura A.11 é ilustrado o perfil para configuração *Z-SS* obtido inicialmente. Onde **I3-qZSS-a**, complexo de van der Waals, anterior ao TS, possui distância entre C(S)···C(S) igual a 3,00 Å, $\Delta E = -5,1$ kcal/mol, $\Delta G = 25,6$ kcal/mol. **TS2-qZSS-a**, com $\Delta E = 1,1$ kcal/mol, $\Delta G = 13,6$ kcal/mol e distância C(S)···C(S) = 2,16 Å. Assim, energia de ativação, $\Delta(\Delta E)$ é igual a 6,2 kcal/mol. **I4-qZSS-a** ($\Delta E = -2,2$ kcal/mol; $\Delta G = 12,3$ kcal/mol), por ser o intermediário de conclusão da etapa de adição aldólica, possui distância de ligação C(S)-C(S) = 1,69 Å. A etapa ocorre de forma exergônica, com $\Delta(\Delta G) = -13,3$ kcal/mol.

Na Figura A.11 são identificadas as distâncias interatômicas entre O···H em **TS2-qZSS-a** que podem levar à interações do tipo dipolo-dipolo. Nestas conformações, quando comparadas a **TS2-qZSR** ($\Delta E = 5,4$ kcal/mol, Figura A.10) as interações estão localizadas em átomos que permitem maior estabilização da configuração *Z-SS* do que as observadas em *Z-SR*, como as identificadas em: O(3)···H(68) = 2,95 Å; O(79)—H(16) = 2,06 Å; O(3)···H(75) = 2,62 Å; O(3)···H(66) = 2,61 Å.

Na Figura A.12 são apresentadas as conformações de mais baixa energia para o TS2, com configuração *Z-RR*. Observa-se que a rotação do dihedro de 50,9⁰ (**TS2-qZRR-a'**) para 28,2⁰ (**TS2-qZRR-a**) torna a conformação mais estável, pela maior quantidade de

interações intermoleculares, principalmente associadas a O \cdots H (com distâncias que variam de 2,12 a 2,63 Å).

Nas Figuras A.13 e A.14 são ilustradas algumas das configurações inicialmente obtidas para a configuração *E*.

Em **TS2-qESR-a**, Figura A.13, $\Delta E = -4,3$ kcal/mol, $\Delta G = 9,8$ kcal/mol, com dihedro O(4)-C(2)-C(1)-C(15) = $169,6^{\circ}$ e distância C(S) \cdots C(R) = 1,96 Å, possui algumas interações como entre: O(79) \cdots H(16) = 2,23 Å; O(79) \cdots H(28) = 2,57 Å; O(79) \cdots H(75) = 2,54 Å; O(3) \cdots H(45) = 1,94 Å; O(3) \cdots H(6) = 2,23 Å; O(3) \cdots H(17) = 2,48 Å, que podem justificar a menor energia quando comparado ao **TS2-qZSR-a** (Figura A.10) e **TS2-qZSS-a** (Figura A.11).

A diferença energética, que favorece a formação de **TS2-qESR-a** (Figura A.13) em relação a **TS2-qZSR-a** (Figura A.10), pode ser explicada pelas interações identificadas em **TS2-qESR-a**, que favorecem a estabilização da configuração *SR*, diferente das interações identificadas em **TS2-qZSR-a**,

Na Figura A.14, são duas configurações que conduzem à formação de *S*, mas **TS2-qESS-a** possui menor valor de ΔE (1,0 kcal/mol) e ΔG (13,9 kcal/mol) do que **TS2-qERS-a**, $\Delta E = 5,3$ kcal/mol e $\Delta G = 18,5$ kcal/mol, respectivamente. A diferença energética pode ser atribuída à distância entre os átomos O(79) \cdots H(16). Em **TS2-qESS-a** observa-se o valor de 2,04 Å, e ângulo O(79)-C(S)-H(16) = $53,4^{\circ}$, em (**TS2-qERS-a**) 2,42 Å, e ângulo O(79)-C(S)-H(16) = $68,7^{\circ}$, que levam à maior força de interação intermolecular do tipo dipolo-dipolo entre O(79) \cdots H(16) em **TS2-ESS-a**.

Essa busca não levou à uma pequena diferença de energia dos TS's responsáveis pelas configurações *R* e *S* que explicasse a mistura racêmica. Com os menores valores para **TS2-qESR-a** ($\Delta E = -4,3$ kcal/mol), Figura A.13), e **TS2-qESS** ($\Delta E = 1,0$ kcal/mol, Figura A.14), espera-se que haja seletividade para formação do aduto *R* com a base quinidina, e não mistura de enantiômeros como indica os dados experimentais.

Desta forma, foi necessária uma nova busca conformacional para retomar os cálculos de TS's responsáveis pelas 4 configurações de menor energia.

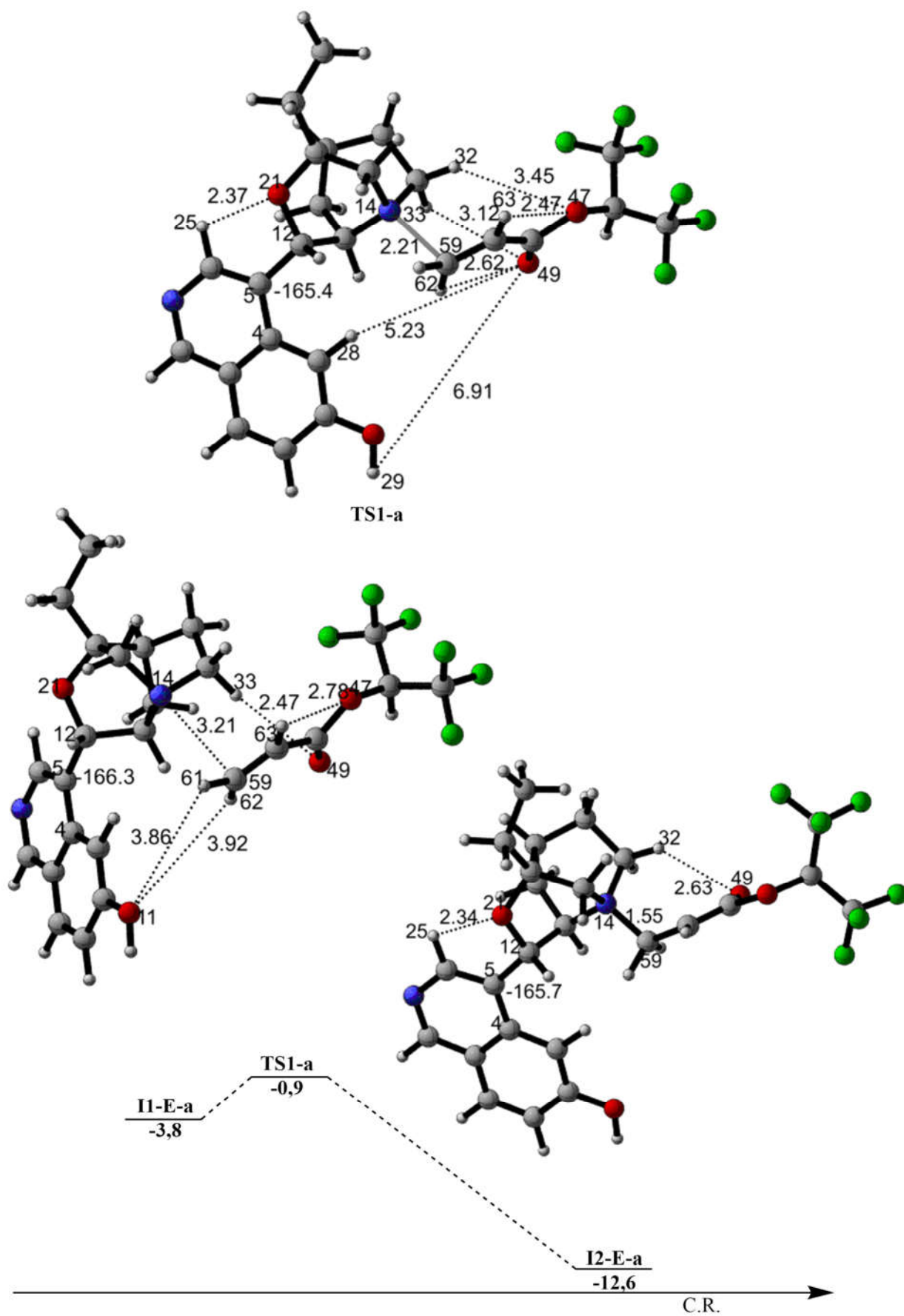


Figura A.1: TS do enolato *E* e seus intermediários, anterior a busca conformacional mais detalhada.

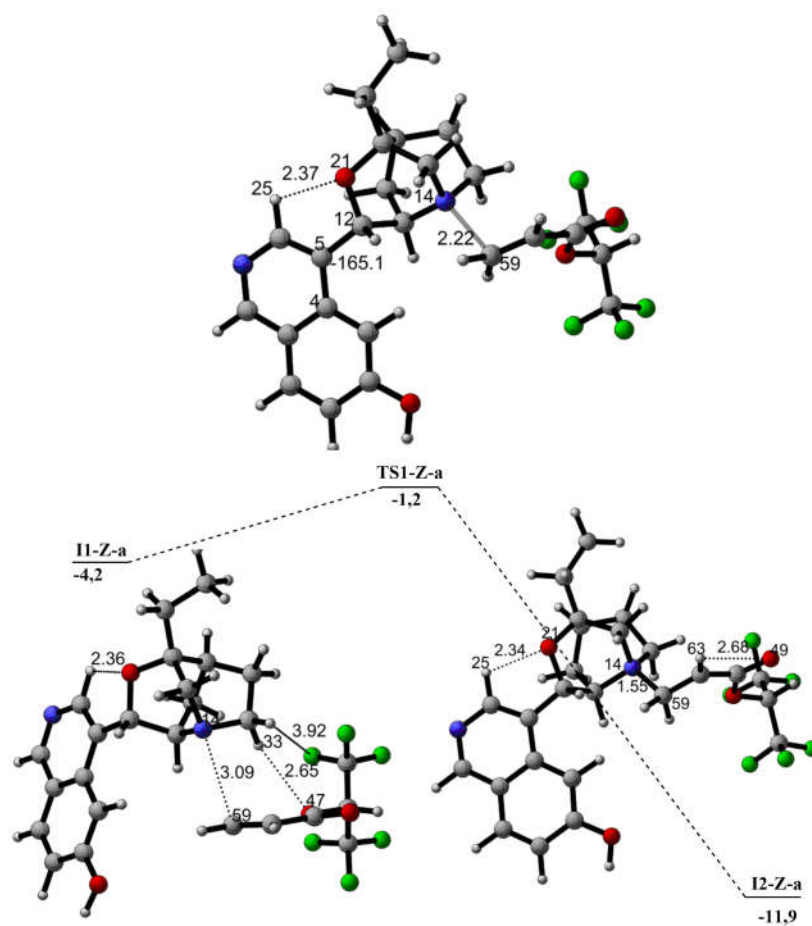


Figura A.2: TS do enolato Z e seus intermediários, anterior a busca conformacional mais detalhada. Energia potencial apresentada em kcal/mol. Distâncias destacadas estão em angstrom (\AA)

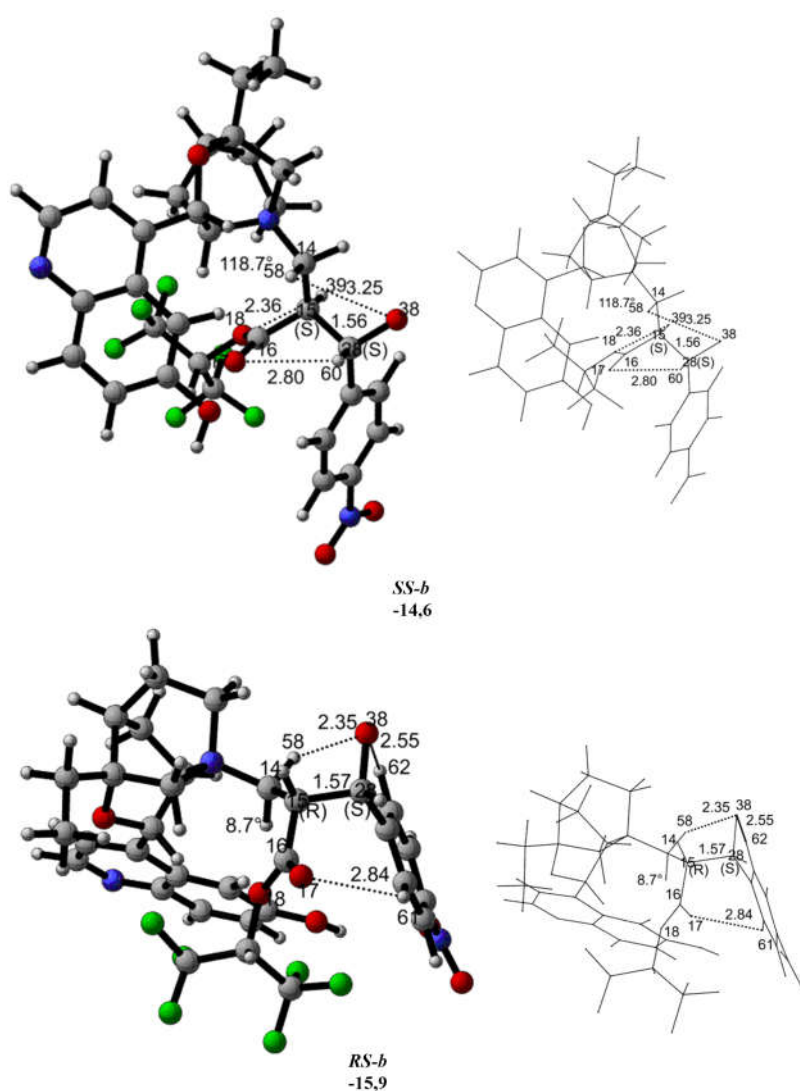


Figura A.3: Enantiômeros SR e RR com a base catalítica Hatakeyama. Distâncias em angstrom (Å). Energia Potencial em kcal/mol. Ângulo do dihedro C(14)-C(15)-C(16)-O(18).

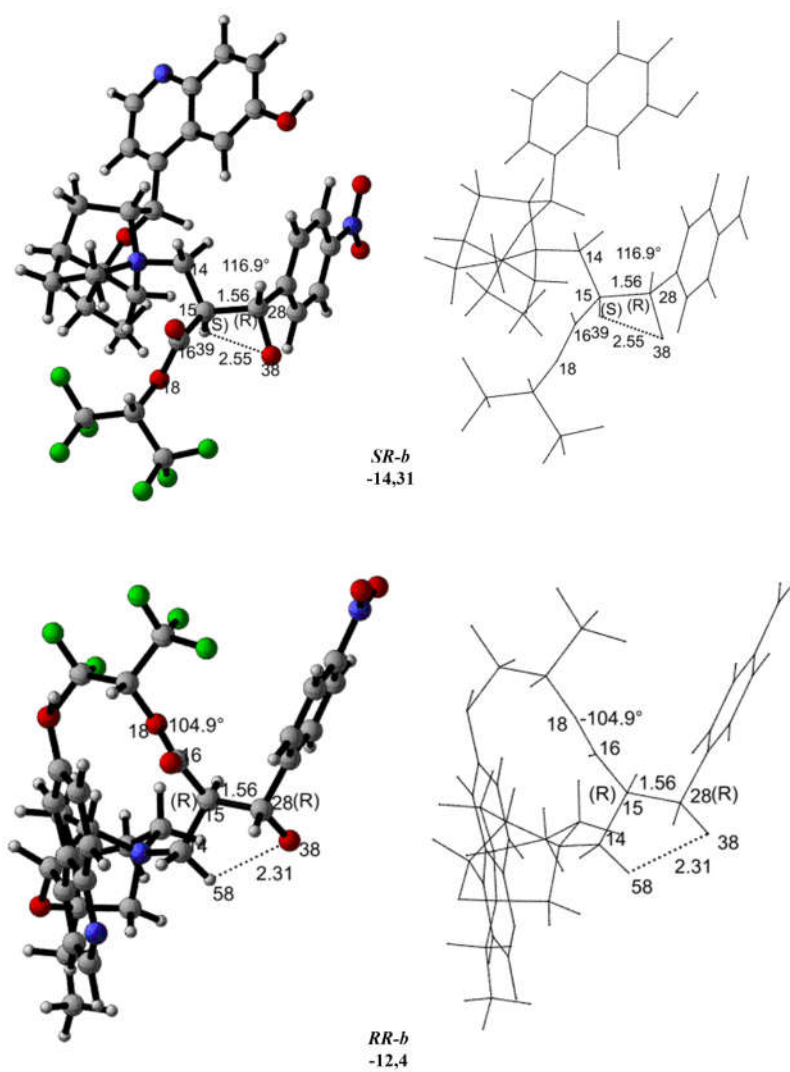


Figura A.4: Enantiômeros SR e RR com a base catalítica Hatakeyama. Distâncias em angstrom (Å). Energia Potencial em kcal/mol. Ângulo do dihedro C(14)-C(15)-C(16)-O(18).

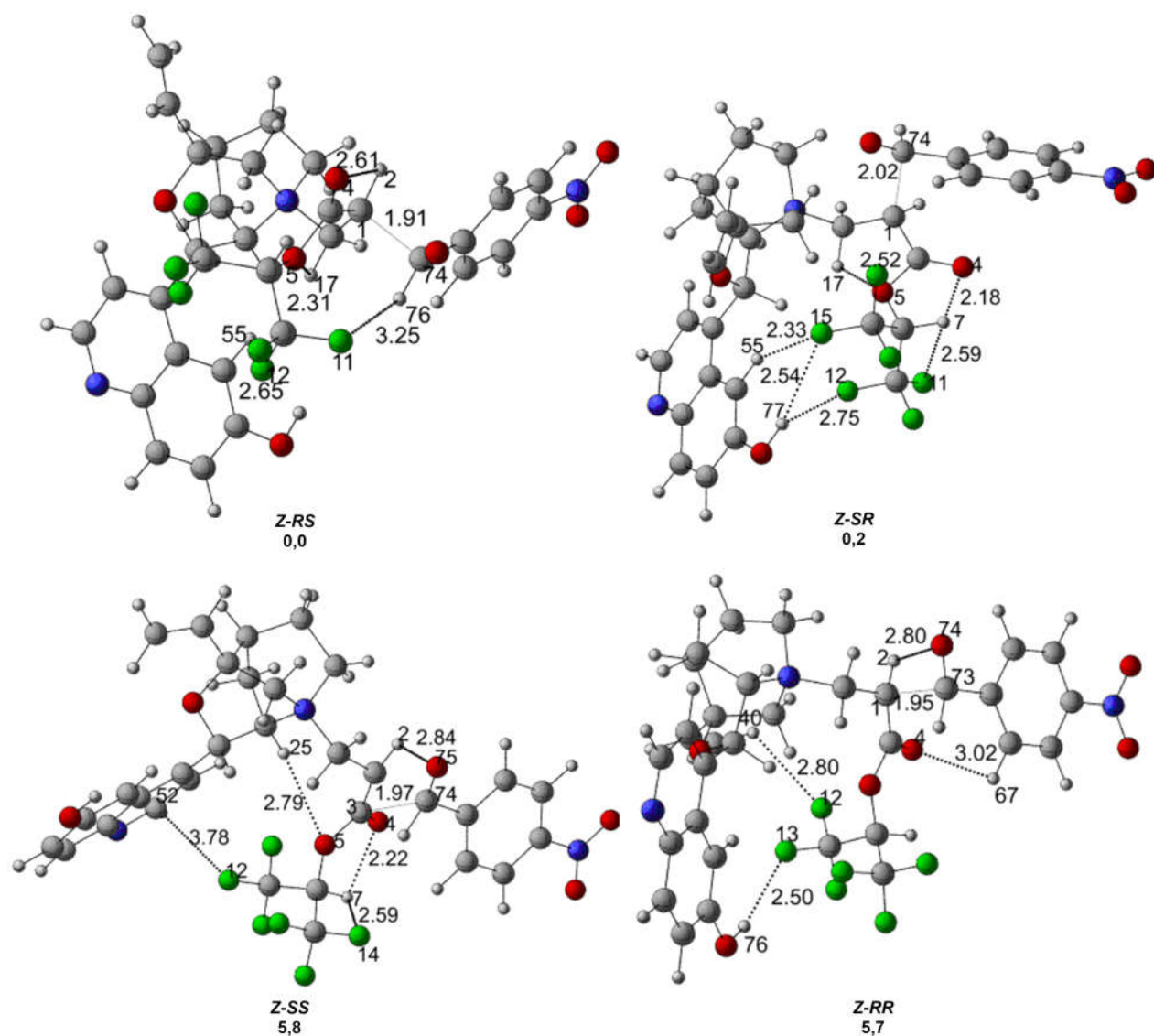


Figura A.5: Estruturas dos TS's obtidos para os 4 enantiômeros na etapa de adição aldólica, na configuração *Z*, antes da busca conformacional detalhada. a) *SR*; b) *SS*; c) *RR*; d) *RS*. As distâncias destacadas estão em Angstrom (\AA) e os valores apresentados são valores de variação de energia potencial em kcal.mol^{-1} .

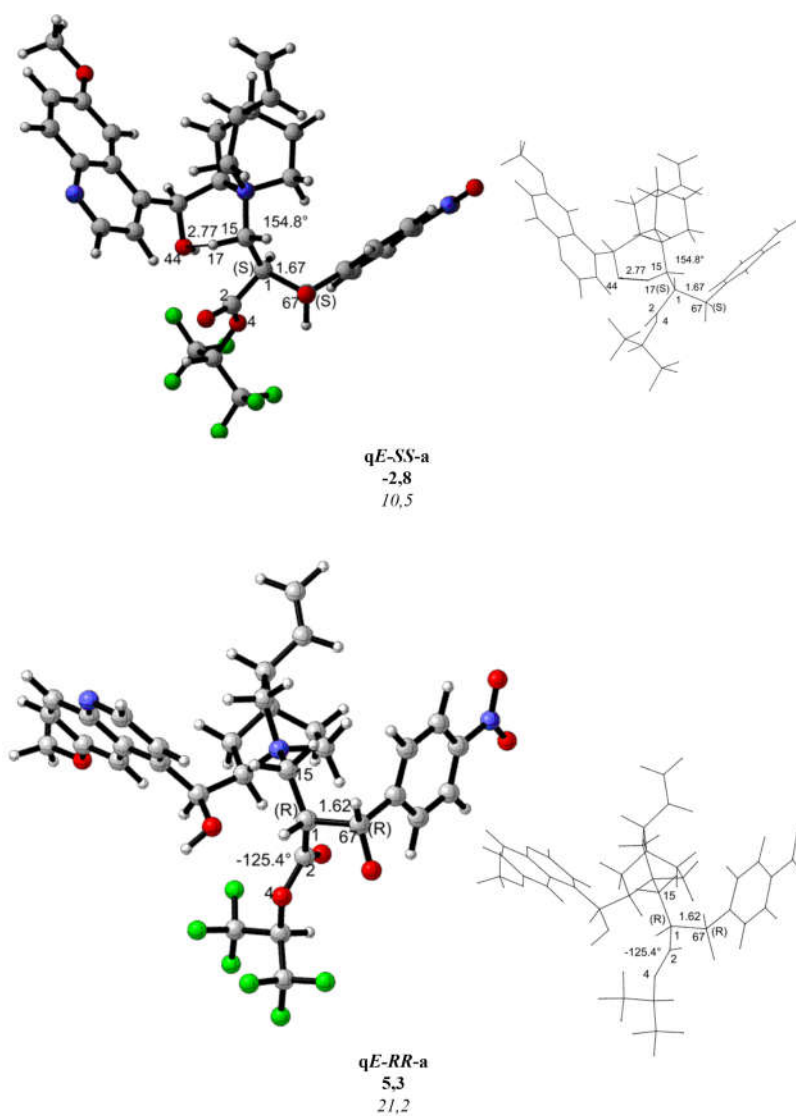
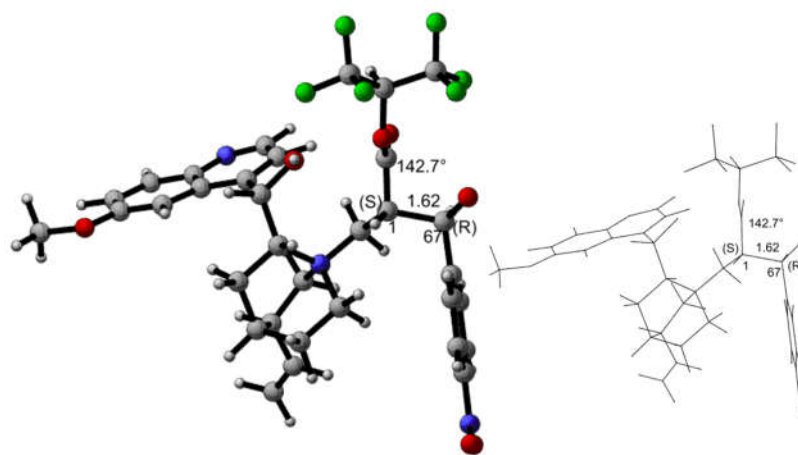
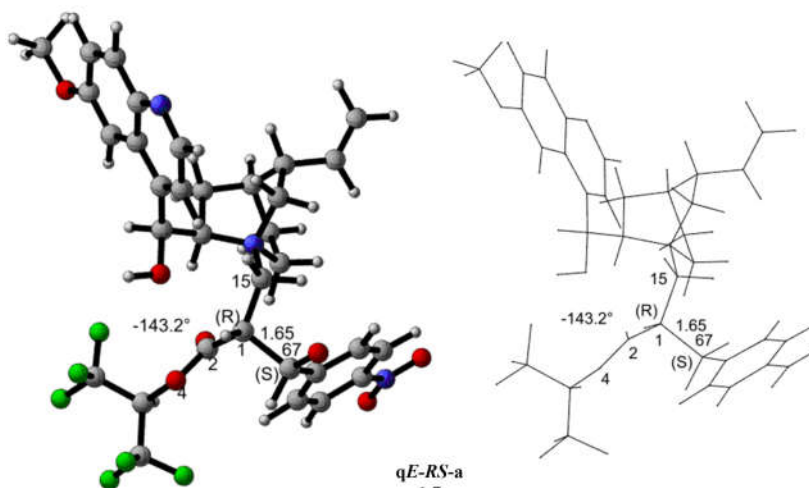


Figura A.6: Conformações de enantiômeros *E*, formados na etapa de adição aldólica com configuração *SS* e *RR* com a base quinidina. Distâncias destacadas em angstrom (\AA). Valor em **negrito** da ΔE e em *itálico*, ΔG , em kcal/mol.



qE-SR-a
0,5
17,5



qE-RS-a
1,7
17,3

Figura A.7: Conformações de enantiômeros *E*, formados na etapa de adição aldólica com configuração *SR* e *RS* com a base quinidina. Distâncias destacadas em angstrom (\AA). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol.

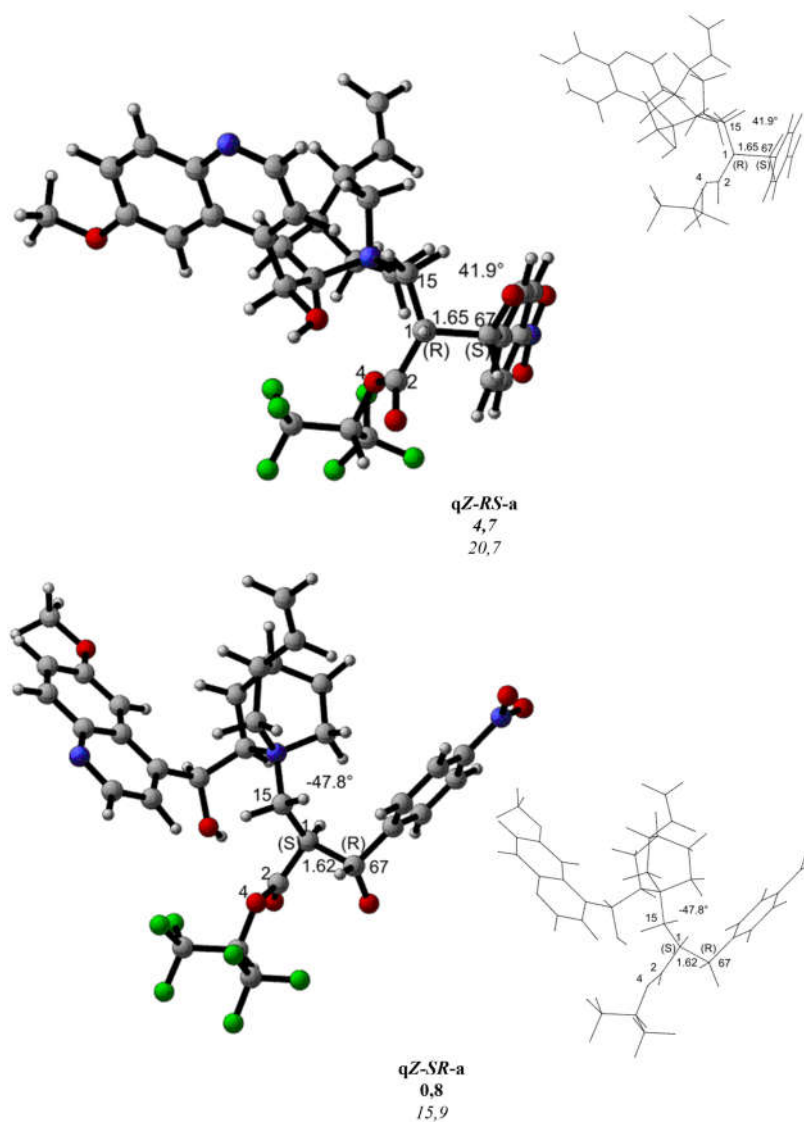


Figura A.8: Conformações de enantiômeros *Z*, formados na etapa de adição aldólica com configuração *RS* e *SR* com a base quinidina. Distâncias destacadas em angstrom (\AA). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol.

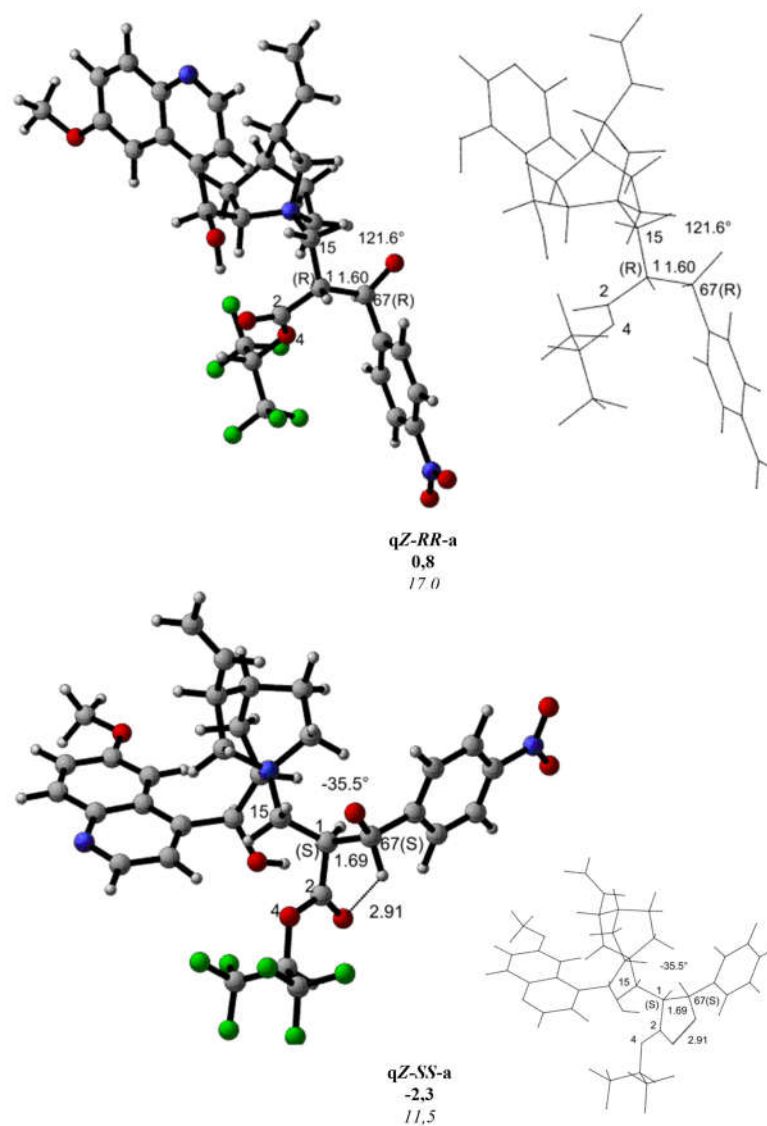


Figura A.9: Conformações de enantiômeros *Z*, formados na etapa de adição aldólica com configuração *RR* e *SS* com a base quinidina. Distâncias destacadas em angstrom (\AA). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol.

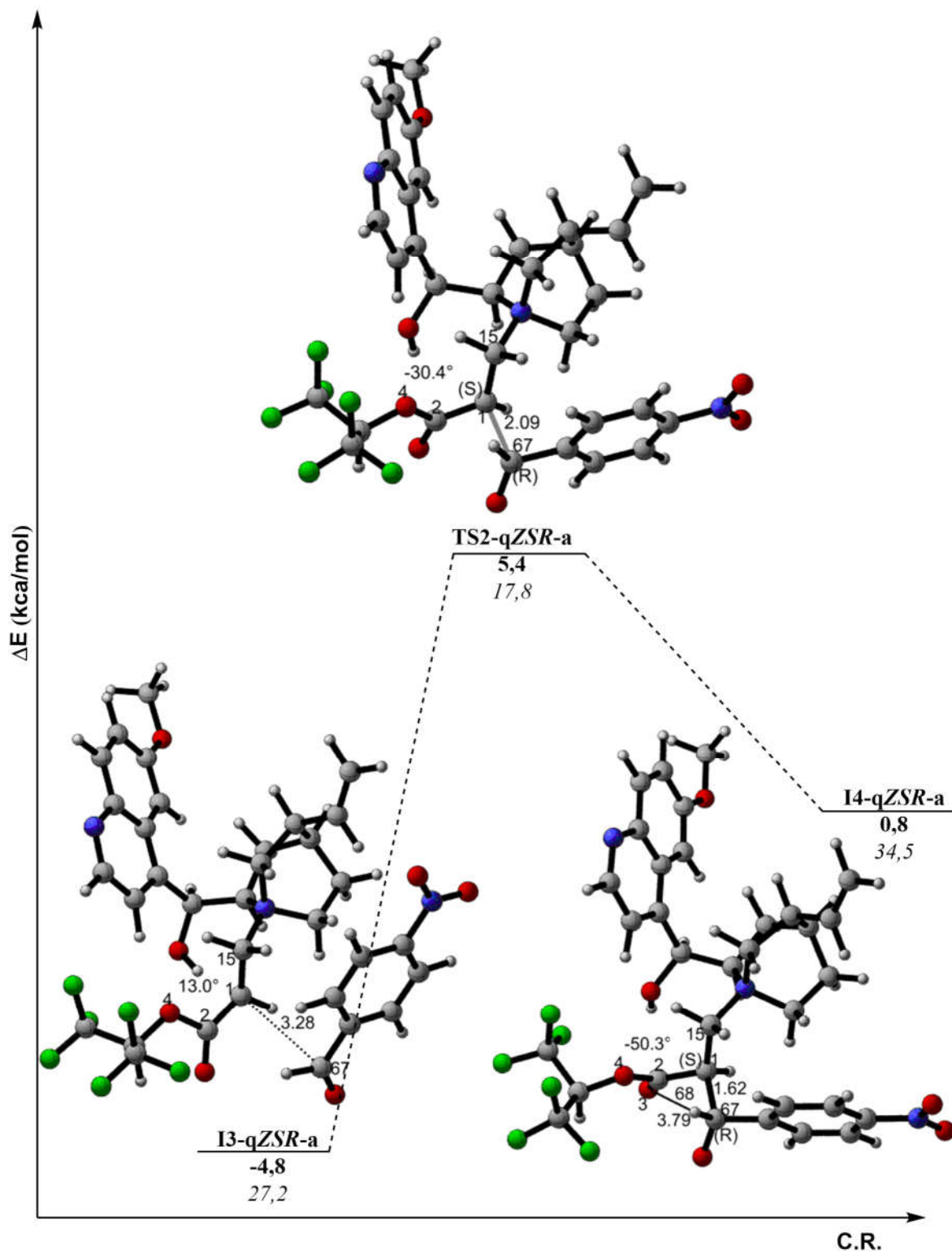


Figura A.10: TS obtido inicialmente com a configuração *Z*, dos enantiômero *SR*, com a base quinidina. Distâncias destacadas em angstrom (\AA). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol. Na abscisa é representado o caminho reacional, C.R.

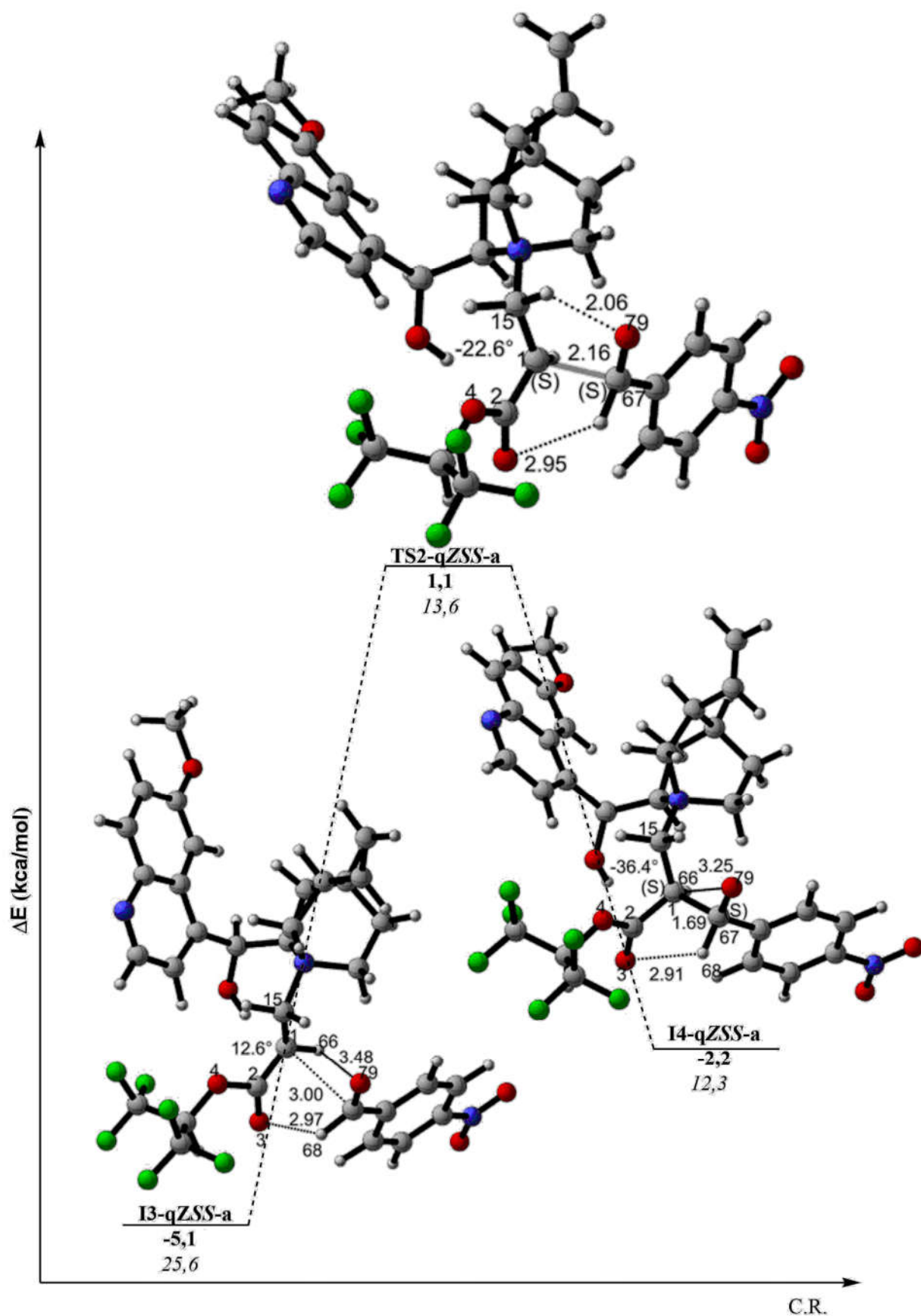


Figura A.11: TS obtido inicialmente com a configuração *Z*, dos enantiômero *SS*, com a base quinidina. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor em **negrito** da ΔE e em *itálico*, ΔG , em kcal/mol.

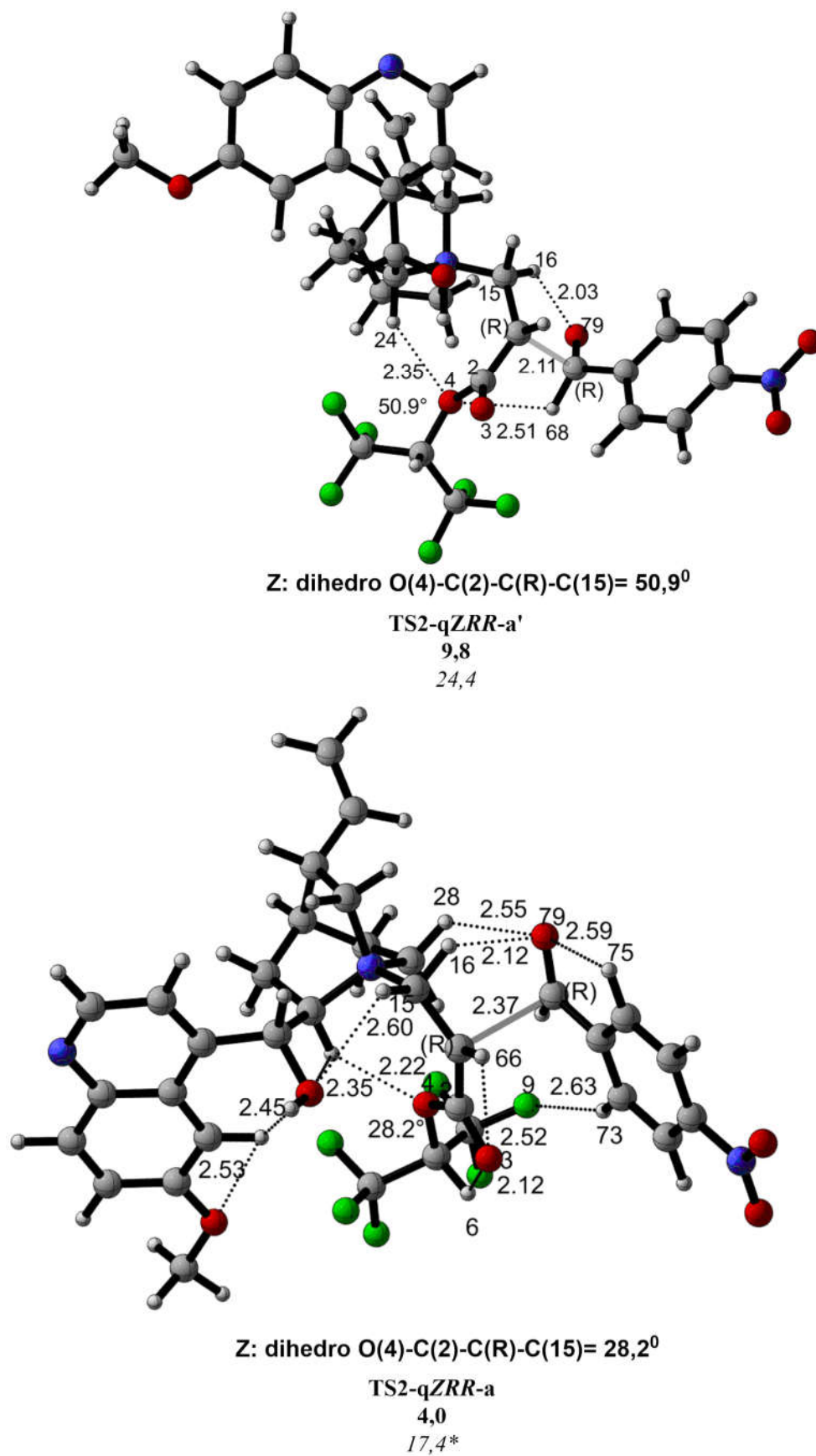


Figura A.12: TS obtido inicialmente com a configuração *Z*, dos enantiômero *SS*, com a base quini- dina. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valorem kcal/mol, em **ΔE** e em *ΔG* .

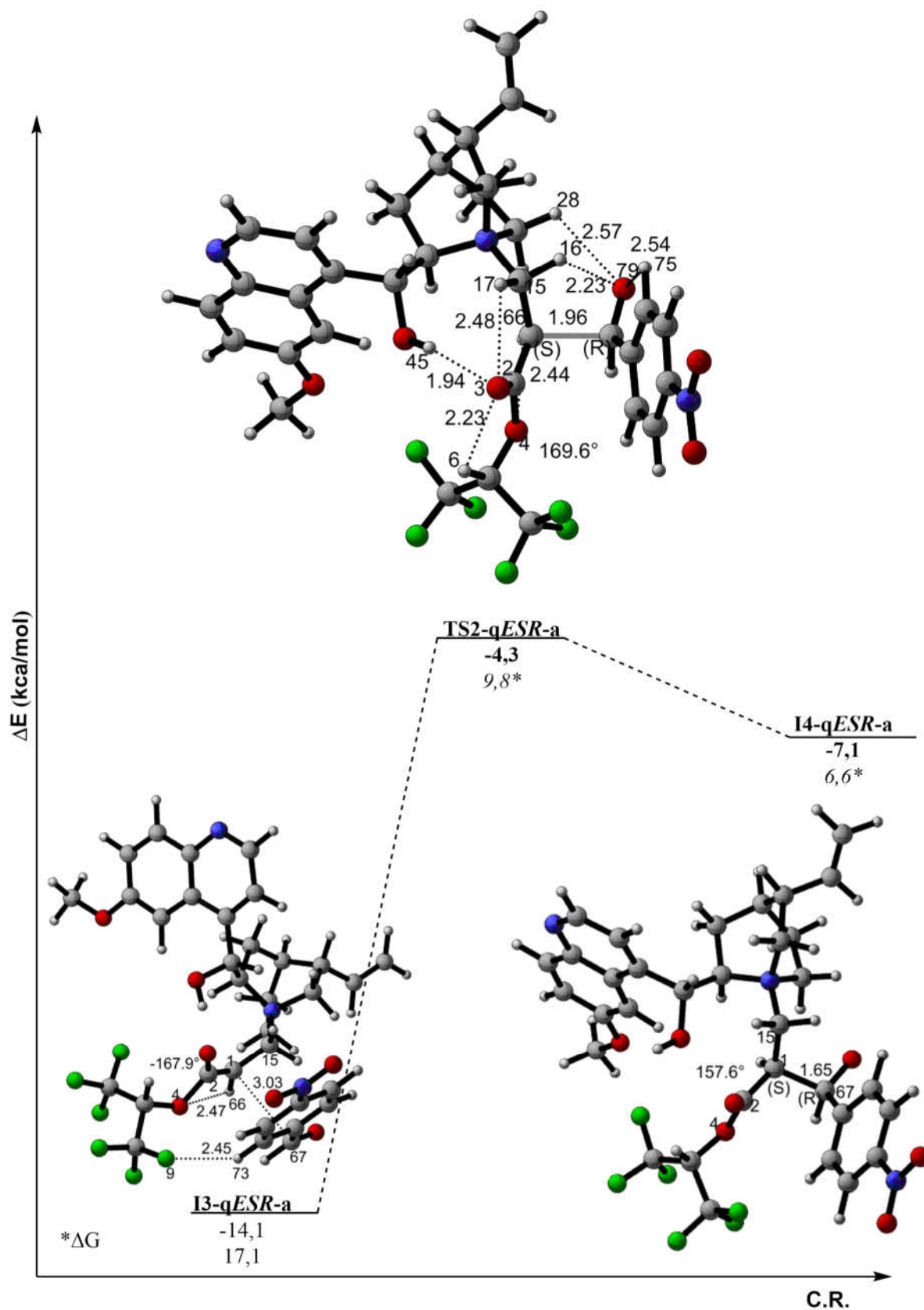


Figura A.13: TS obtido inicialmente com a configuração Z, dos enantiômero SS, com a base quinidina. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor em negrito da ΔE e em itálico, ΔG , em kcal/mol.

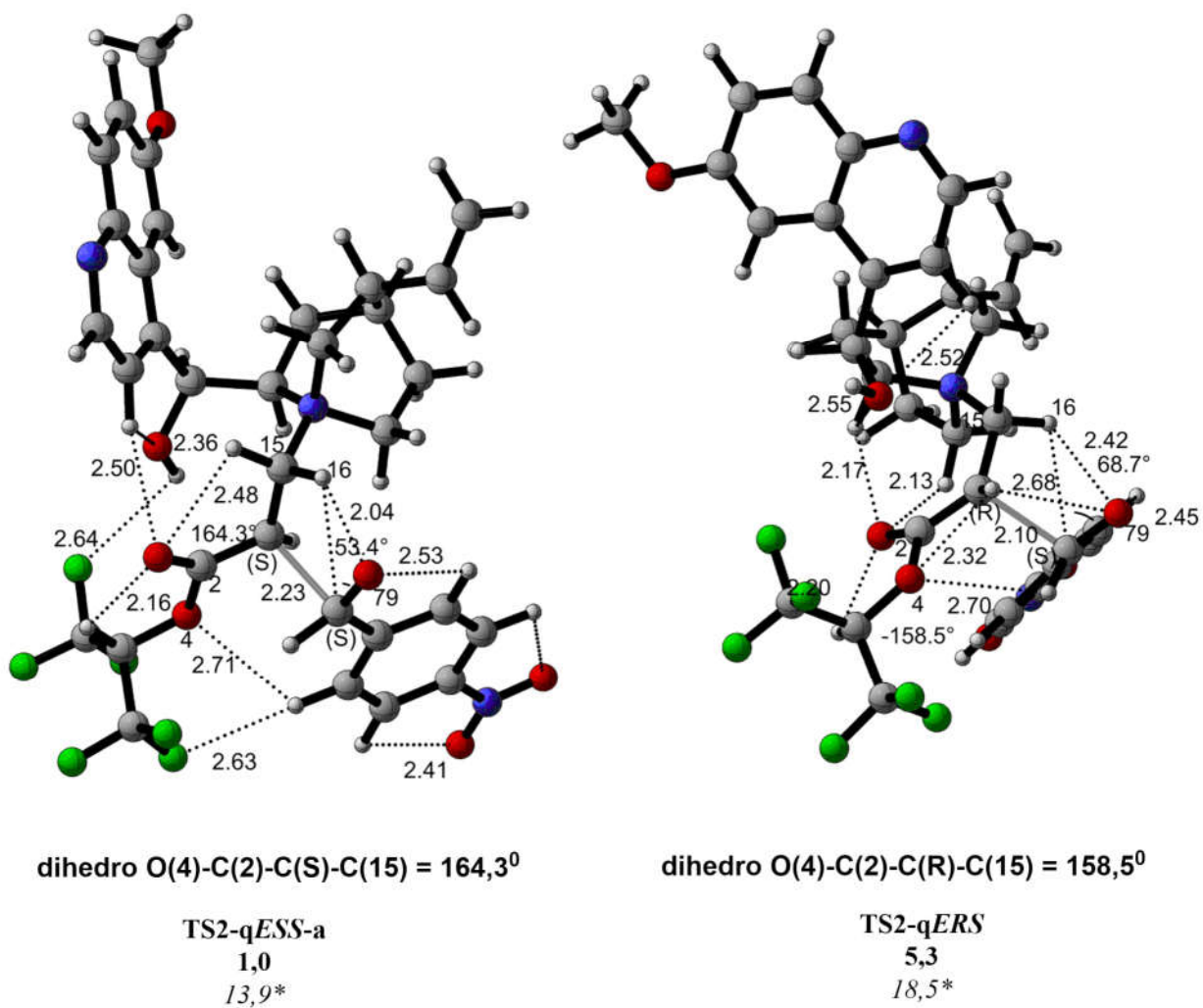


Figura A.14: TS obtido inicialmente com a configuração *E*, dos enantiômeros *SS* e *RS*, com a base quinidina. Distâncias destacadas em angstrom (Å). Valor de energia em kcal/mol, em negrito associado à ΔE e em itálico, ΔG .