UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO INSTITUTO DE QUÍMICA

Wesley dos Santos Kawafune

Acoplamento cruzado de aril-hidrazinas e arenotióis catalisado por paládio: uma investigação computacional

São Paulo Data de depósito: 17 de fevereiro de 2021.

Wesley dos Santos Kawafune

# Acoplamento cruzado de aril-hidrazinas e arenotióis catalisado por paládio: uma investigação computacional

### Versão corrigida

O original se encontra disponível na secretaria de pós-graduação do IQUSP.

Dissertação apresentada ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Ataualpa A. C. Braga

São Paulo 2021 Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletronico, 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

Г

K22a	Kawafune, Wesley dos Santos Acoplamento cruzado de aril-hidrazinas e arenotióis catalisado por paládio: uma investigação computacional / Wesley dos Santos Kawafune São Paulo, 2021. 107 p.
	Dissertação (mestrado) - Instituto de Química da Universidade de São Paulo. Departamento de Química Fundamental. Orientador: Braga, Ataualpa A. C.
	1. Química computacional. 2. Teoria do funcional de densidade. 3. Catálise. 4. Paládio. 5. Aril- hidrazinas. I. T. II. Braga, Ataualpa A. C., orientador.

Nome: KAWAFUNE, Wesley dos Santos

Título: Acoplamento cruzado de aril-hidrazinas e arenotióis catalisado por paládio: uma investigação computacional

Dissertação apresentada ao Instituto de Química da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em:	
	Banca ovaminadora
	Danca chammadora
Prof(a). Dr(a).	
Instituição:	
Julgamento:	
Prof(a). Dr(a).	
Instituição:	
Julgamento:	
Prof(a). Dr(a).	
Instituição:	
Julgamento:	

## Agradecimentos

Já são quase três anos que me matriculei como aluno de pós-graduação. Essa tem sido uma experiência enriquecedora, mas quem já passou por ela sabe que é cheia de percalços e que, para superá-los, o apoio das pessoas ao redor faz toda a diferença. Por isso, agradeço ao professor Ataualpa pela orientação, pela confiança e pelo ambiente de pesquisa sempre saudável e amistoso.

Agradeço aos meus colegas de laboratório por terem me ajudado desde o começo. Sinto falta da época que resolvíamos juntos as tarefas das disciplinas e de nossos almoços em grupo no bandejão. Em especial, agradeço ao Maurício e à Natália pelas discussões frutíferas e por me ensinarem os truques da busca de estados de transição, e à Ivanna, sempre realista, por lembrar sempre que a pós-graduação não é um fim, mas um meio.

Também sou grato ao Instituto de Química e à Universidade de São Paulo. O reconhecimento que o programa de pós-graduação em química possui é fruto de décadas de empenho e resistência da nossa comunidade acadêmica às condições mais adversas.

É necessário reconhecer o papel fundamental das agências de fomento à pesquisa. Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico pelo apoio financeiro e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo por financiar equipamentos em nosso laboratório. Também é necessário lembrar que o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

 ${\rm E}$  por último, por ém mais importante, à minha família, por me aturar e me a companhar nessa jornada de 28 anos.

"to travel hopefully is a better thing than to arrive" R. L. Stevenson<sup>1</sup>

### Resumo

KAWAFUNE, Wesley dos Santos. Acoplamento cruzado de aril-hidrazinas e arenotióis catalisado por paládio: uma investigação computacional. 2021. Dissertação (Mestrado em Ciências Programa: Química) – Instituto de Química, Universidade de São Paulo, 2021.

As aril-hidrazinas têm ganhado destaque nas reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio devido à reatividade, quimiosseletividade, amplo escopo e geração de subprodutos benignos – dinitrogênio e água – que possibilitam. No entanto, o mecanismo dessas reações é apenas vagamente conhecido, com poucos estudos experimentais ou computacionais. Nesta dissertação, a teoria do funcional de densidade e o modelo de amplitude de energia – conhecido em inglês por *energy span model* – foram empregados para propor um mecanismo factível para a reação de acoplamento cruzado carbono-enxofre de arilhidrazinas e arenotióis catalisada por paládio. Os resultados para fenil-hidrazina, tiofenol e trimetilfosfina como modelo químico e para o nível de teoria M06-L demonstraram que a adição oxidativa de fenil-hidrazina ao paládio têm barreira de energia impeditiva. Os cálculos também sugeriram que a formação do intermediário com dois centros de paládio(II), bastante comum em propostas mecanísticas de trabalhos de síntese, também tem demanda proibitiva de energia. Desse modo, a reação deve seguir um caminho alternativo. Foi proposto que a fenil-hidrazina pode ser oxidada a *cis*- ou *trans*-fenildiazeno, e que o *trans*-fenildiazeno reage com um intermediário  $\eta^2$ -peroxidopaládio(II) antes de a ativação da ligação C-N acontecer. A frequência de renovação – conhecida em inglês por turnover frequency – e a energia de ativação calculadas para esse mecanismo são coerentes com as condições experimentais. A reação teórica de acoplamento cruzado carbono-carbono de fenil-hidrazina e clorobenzeno catalisada por paládio também foi investigada, mas, nesse caso, o perfil de energia mostrou que o mecanismo estudado não é plausível. Esperava-se que a barreira de adição oxidativa fosse a mais alta, mas, no caminho de menor energia, a etapa de protonólise da ligação entre Pd-Cl é a mais proibitiva. A frequência de renovação calculada a partir do perfil de energia é praticamente nula e a energia de ativação é bastante alta, sugerindo que é improvável que essa reação seja catalisada segundo o mecanismo proposto.

**Palavras-chave**: Aril-hidrazinas. Arenotióis. Acoplamento cruzado. Catálise. Paládio. Teoria do funcional de densidade (DFT).

## Abstract

KAWAFUNE, Wesley dos Santos. Palladium-Catalysed Cross-Coupling of Arylhydrazines and Arenethiols: a Computational Investigation. 2021. Dissertation (Master of Sciences Programme: Chemistry) – Instituto de Química, Universidade de São Paulo, 2021.

Arylhydrazines have gained prominence in palladium-catalysed cross-coupling reactions due to their reactivity, chemoselectivity, broad scope and generation of the benign side-products dinitrogen and water. However, this reaction mechanism is only vaguely understood, with few experimental or computational studies. In this dissertation, density-functional theory and the energy span model were employed to propose a feasible mechanism for the palladium-catalysed, carbon-sulfur cross-coupling reaction of arylhydrazines and arenethiols. The results for phenylhydrazine, thiophenol and trimethylphosphine as the chemical model and the M06-L level of theory indicated that the oxidative addition to palladium has an impeditive energy barrier. The calculations also suggested that the formation of the two palladium(II)-centred complex, which is usually proposed as a plausible intermediate in synthesis works, also has a prohibitive energy demand. Therefore, the reaction should follow an alternative pathway. It is proposed that phenylhydrazine can be oxidized to *cis*- or *trans*-phenyldiazene, and that *trans*-phenyldiazene reacts with a  $\eta^2$ -peroxidopalladium(II) intermediate before the C-N bond is activated. The turnover frequency computed for this mechanism is consistent with experimental conditions. The theoretical, palladium-catalysed, carbon-carbon cross-coupling reaction of phenylhydrazine and thiophenol was also investigated, but in this case the energy profile showed that the mechanism is not plausible. The barrier for the oxidative addition step was expected to be the highest, but along the lowest energy pathway the Pd-Cl bond protonolysis step was the most prohibitive. The turnover frequency calculated from the energy profile was practically zero and the activation energy was very high, implying that it is unlikely that this reaction is catalysed according to the mechanism proposed.

**Keywords**: Arylhydrazines. Arenethiols. Cross-coupling. Catalysis. Palladium. Density-Functional Theory (DFT).

# Lista de esquemas

Esquema 1 –	Reação de acoplamento cruzado. Os fragmentos de um eletrófilo	
	orgânico $\mathbf{R}^1-\mathbf{X}$ e um nucleófilo organometálico $\mathbf{R}^2-\mathbf{M}'$ são acoplados	
	para formar $\mathbf{R}^1-\mathbf{R}^2$ numa reação catalisada pelo metal M	25
Esquema 2 $-$	Ciclo catalítico típico para reações de acoplamento cruzado catalisadas	
	por metais de transição	26
Esquema 3 –	Estrutura geral e alguns exemplos de fosfinas	28
Esquema 4 –	Haletos de alquila não são usados em reações de acoplamento cruzado	
	porque, depois da adição oxidativa ao catalisador $4$ , o intermediário	
	5 pode sofrer eliminação de hidreto- $\beta$ , formando 6 e um alqueno	
	indesejado	29
Esquema 5 $-$	Oxidação de aril-hidrazinas	30
Esquema 6 $-$	Os radicais formados na oxidação de hidrazinas são capturados por	
	TEMPO, indicando que essa reação é radicalar	30
Esquema 7 $-$	Os arildiazenos são intermediários da oxidação de aril-hidrazinas e	
	possuem mecanismo de oxidação radicalar	31
Esquema 8 $-$	Arilação de diaminas aromáticas por aril-hidrazinas	31
Esquema 9 $-$	Reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio. Quando as	
	aril-hidrazinas são usadas no lugar de haletos ou triflatos de arila,	
	dinitrogênio e água são gerados como subproduto	32
Esquema 10 $-$	Quimios seletividade de aril-hidrazinas bifuncionalizadas. $\ldots$ $\ldots$ $\ldots$	32
Esquema 11 –	Acoplamento cruzado do tipo Heck de aril-hidrazinas e olefinas cata-	
	lisado por paládio.	33
Esquema 12 $-$	Acoplamento cruzado de aril-hidrazinas e arenotióis catalisado por	
	paládio	33
Esquema 13 –	Mecanismo geralmente proposto para reações de acoplamento cruzado $\hfill \hfill \hfi$	
	de aril-hidrazinas catalisadas por paládio	34
Esquema 14 –	Ciclo catalítico típico para reações de acoplamento cruzado catalisadas $\hfill \hfill \hfil$	
	por metais de transição	42
Esquema 15 –	Mecanismo proposto para o acoplamento cruzado de fenil-hidrazina	
	e tiofenol catalisado por paládio.	98

## Lista de figuras

Figura 1 –	Comparação de perfis de energia para uma reação catalisada e não catalisada	36
Figura 2 –	Perfil de energia de reação catalisada contendo apenas patamares de	9.6
	energia de intermediários e estados de transição	36
Figura 3 –	Perfil de energia para a reação genérica $A + B \longrightarrow C + D$	38
Figura 4 –	Variação da constante de velocidade $k$ em função da energia de Gibbs	10
_	padrao de transição $\Delta G_c$ para temperaturas diferentes	40
Figura 5 –	Perfil de energia mostrando que $I_4 = I_1 + \Delta_r G^{\bullet}$	43
Figura 6 –	Representação da analogia entre a TOF e a lei de Ohm	44
Figura 7 –	Perfis de energia genéricos mostrando como extrair $\delta E_{kl}$	45
Figura 8 –	Perfil de energia genérico em que os estados determinantes da TOF não são consecutivos e $\delta E = \delta E_{12}$	46
Figura 9 –	Perfil de energia com dois estados de transição com graus de controle significativos.	50
Figura 10 –	Graus de controle de dois estados de transição em função da diferença dos respectivos $\delta E_{kl}$ .	51
Figura 11 –	Recorte de superfície de energia potencial com dois parâmetros geomé- tricos determinantes da energia.	54
Figura 12 –	Perfil de energia para a etapa de adição oxidativa de fenil-hidrazina, construído em função das energias de Gibbs e complementado com as energias potenciais, apresentadas entre parênteses	70
Figura 13 –	Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes à etapa de adição oxidativa de fenil-hidrazina. Distâncias interetômicas em ôngetröme	70
Figura 14 –	Perfil de energia para a oxidação aeróbica de fenil-hidrazina catalisada por paládio, construído em função das energias de Gibbs e complemen-	70
	tado com as energias potenciais, apresentadas entre parenteses.	72
Figura 15 –	Geometrias otimizadas para o intermediário $\eta^1$ -superoxidopaládio(I) <b>17</b> e para o intermediário $\eta^2$ -peroxidopaládio(II) <b>18</b> e pontos de cruzamento	
	de energia mínima. Distâncias interatômicas em ångströms	73
Figura 16 –	Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes à primeira etapa de protonólise do mecanismo de oxidação ae- róbica de fenil-hidrazina catalisada por paládio. Distâncias interatômicas	
	em ångströms.	73

Figura 17 –	Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes à segunda etapa de protonólise do mecanismo de oxidação ae- róbica de fenil-hidrazina catalisada por paládio. Distâncias interatômicas em ångströms.	74
Figura 18 –	Geometrias otimizadas dos intermediários e dos estados de transição referentes às etapas de descoordenação de <i>trans</i> -fenildiazeno do meca- nismo de oxidação aeróbica de fenil-hidrazina catalisada por paládio. Distâncias interatômicas em ångströms.	75
Figura 19 –	Perfil de energia para a oxidação aeróbica de fenil-hidrazina catalisada por paládio e tiofenol, construído em função das energias de Gibbs e	77
Figura 20 –	Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição refe- rentes à primeira etapa de protonólise da ligação Pd-O do mecanismo de oxidação aeróbica de fenil-hidrazina catalisada por paládio e tiofenol. Distâncias interatômicas em ångströms.	78
Figura 21 –	Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição refe- rentes à segunda etapa de protonólise da ligação Pd-O do mecanismo de oxidação aeróbica de fenil-hidrazina catalisada por paládio e tiofenol. Distâncias interatômicas em ångströms.	79
Figura 22 –	Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes à primeira etapa de protonólise da ligação Pd-S do mecanismo de oxidação aeróbica de fenil-hidrazina catalisada por paládio e tiofenol. Distâncias interatômicas em ångströms.	79
Figura 23 –	Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes à segunda etapa de protonólise da ligação Pd—S do mecanismo de oxidação aeróbica de fenil-hidrazina catalisada por paládio e tiofenol. Distâncias interatômicas em ångströms.	80
Figura 24 –	Perfil de energia para as etapas de descoordenação de <i>cis</i> -fenildiazeno do mecanismo de oxidação aeróbica de fenil-hidrazina catalisada por paládio e tiofenol, construído em função das energias de Gibbs e complementado com as energias potenciais, apresentadas entre parênteses.	80
Figura 25 –	Geometrias otimizadas dos intermediários e dos estados de transição referentes às etapas de descoordenação de <i>cis</i> -fenildiazeno do mecanismo de oxidação aeróbica de fenil-hidrazina catalisada por paládio e tiofenol.	
Figura 26 –	Distâncias interatômicas em ångströms	81
	com as energias potenciais, apresentadas entre parênteses	83

Figura 27 –	Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes à etapa de formação de aduto com dois centros de paládio. Distâncias interatômicas em ångströms.	83
Figura 28 –	Perfil de energia para as etapas de adição oxidativa de <i>cis</i> - e <i>trans</i> - fenildiazeno, construído em função das energias de Gibbs e complemen- tado com as energias potenciais, apresentadas entre parênteses	84
Figura 29 –	Geometrias otimizadas dos intermediários e dos estados de transição referentes às etapas de adição oxidativa de <i>cis</i> - e <i>trans</i> -fenildiazeno. Distâncias interatômicas em ångströms.	85
Figura 30 –	Perfil de energia para o acoplamento cruzado de fenildiazeno e tiofenol catalisado por paládio, construído em função das energias de Gibbs e complementado com as energias potenciais, apresentadas entre parênteses.	86
Figura 31 –	Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes à primeira etapa de protonólise do mecanismo de acopla- mento cruzado de <i>trans</i> -fenildiazeno e tiofenol catalisado por paládio. Distâncias interatômicas em ångströms.	87
Figura 32 –	Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes às etapa de ativação da ligação C-N do mecanismo de aco- plamento cruzado de <i>trans</i> -fenildiazeno e tiofenol catalisado por paládio. Distâncias interatômicas em ångströms.	88
Figura 33 –	Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes à segunda etapa de protonólise do mecanismo de acopla- mento cruzado de <i>trans</i> -fenildiazeno e tiofenol catalisado por paládio. Distâncias interatômicas em ångströms.	89
Figura 34 –	Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes à etapa de eliminação redutiva do mecanismo de acopla- mento cruzado de <i>trans</i> -fenildiazeno e tiofenol catalisado por paládio. Distâncias interatômicas em ångströms.	89
Figura 35 –	Perfil de energia para o acoplamento cruzado de <i>trans</i> -fenildiazeno e clorobenzeno catalisado por paládio, construído em função das energias de Gibbs e complementado com as energias potenciais, apresentadas entre parênteses.	92
Figura 36 –	Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes à etapa de adição oxidativa do mecanismo de acoplamento cruzado de <i>trans</i> -fenildiazeno e clorobenzeno catalisado por paládio. Distâncias interatômicas em ångströms.	93

Figura 37 –	Geometrias otimizadas dos intermediários e dos estados de transição	
	referentes às etapas protonólise do mecanismo de acoplamento cruzado	
	de trans-fenildiazeno e clorobenzeno catalisado por paládio. Distâncias	
	interatômicas em ångströms	93
Figura 38 –	Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição	
	referentes à etapa de ativação da ligação C $-{\rm N}$ do mecanismo de aco-	
	plamento cruzado de $\mathit{trans}\text{-fenildiazeno}$ e clorobenzeno catalisado por	
	paládio. Distâncias interatômicas em ångströms	94
Figura 39 –	Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição	
	referentes à etapa de eliminação redutiva do mecanismo de acoplamento	
	cruzado de $\mathit{trans}\text{-fenildiazeno}$ e clorobenzeno catalisado por paládio.	
	Distâncias interatômicas em ångströms.	94

## Lista de tabelas

Tabela 1 –	Contribuições dos resistores químicos com o resistor químico total, $x_{kl}$ ,	
	para oxidação aeróbica de fenil-hidrazina catalisada por paládio	76
Tabela 2 $\ -$	Contribuições dos resistores químicos com o resistor químico total, $x_{kl}$ ,	
	para a oxidação aeróbica de fenil-hidrazina catalisada por paládio e	
	tiofenol	82
Tabela 3 –	Contribuições dos resistores químicos com o resistor químico total, $x_{kl}$ ,	
	para o acoplamento cruzado de $\mathit{trans}\text{-fenildiazeno}$ e tiofenol catalisado	
	por paládio	90
Tabela 4 –	Contribuições dos resistores químicos com o resistor químico total,	
	$\boldsymbol{x}_{kl},$ para o acoplamento cruzado de $\textit{trans}\text{-fenildiazeno e clorobenzeno }$	
	catalisado por paládio	95

# Lista de abreviaturas e siglas

B88	Funcional de Becke 1988
DFT	Teoria do funcional de densidade
DFT-D	Método empírico de Grimme para correção da dispersão
GGA	Aproximação do gradiente generalizado
LDA	Aproximação da densidade local
LSDA	Aproximação da densidade de spin local
LYP	Funcional de Lee, Yang e Parr
M06	Funcional de Minnesota 2006 com 27% de troca exata
M06-2X	Funcional de Minnesota 2006 com 54% de troca exata
M06-HF	Funcional de Minnesota 2006 com 100% de troca exata
M06-L	Funcional de Minnesota 2006 local
MECP	Ponto de energia mínima de cruzamento
MGGA	Aproximação do gradiente metageneralizado
PBE	Funcional de Perdew, Burke e Ernzerhof
PBE0	Funcional híbrido de Perdew, Burke e Ernzerhof
TDI	Intermediário determinante da TOF
TDTS	Estado de transição determinante da TOF
TOF	Frequência de renovação
TON	Número de renovação
SDD	Pseudopotenciais de Stuttgart/Dresden
SEP	Superfície de energia potencial
VWN	Funcional de Vosco, Wilk e Nusair
$\omega B97X$	Funcional de Chai e Head-Gordon
$\omega B97X-D$	Funcional de Chai e Head-Gordon com dispersão empírica

## Sumário

1	Intr	odução	o	25
	1.1	Reaçõ	es de acoplamento cruzado	25
	1.2	Paládi	io, platina e níquel como catalisadores	26
	1.3	Fosfin	as	27
	1.4	Eletró	filos	29
	1.5	Aril-h	idrazinas	30
		1.5.1	Oxidação de aril-hidrazinas	30
		1.5.2	As aril-hidrazinas nas reações de acoplamento cruzado catalisadas	
			por paládio	31
	1.6	Objeti	ivos	34
2	Fun	damen	itos teóricos	35
	2.1	Catali	sadores e perfis de energia	35
	2.2	Teoria	a do estado de transição	37
	2.3	O mo	delo da amplitude de energia	40
		2.3.1	A frequência de renovação (TOF)	41
		2.3.2	O grau de controle	46
			2.3.2.1 Concentração de intermediários	48
		2.3.3	Energia de ativação	49
	2.4	A equ	ação de Schrödinger	52
		2.4.1	A aproximação de Born-Oppenheimer	53
	2.5	Super	fícies de energia potencial	54
	2.6	Teoria	a do funcional de densidade	57
		2.6.1	Os teoremas de Hohenberg-Kohn	57
		2.6.2	O método de Kohn-Sham	58
			2.6.2.1 A energia de Kohn-Sham	58
			2.6.2.1.1 A energia cinética	59
			2.6.2.1.2 A energia de atração elétron-núcleo	59
			2.6.2.1.3 A energia de repulsão elétron-elétron	60
			2.6.2.1.4 A energia eletrônica	60
			2.6.2.2 As equações de Kohn-Sham	61
		2.6.3	O significado dos orbitais de Kohn-Sham	62
		2.6.4	Aproximações do funcional energia de troca-correlação	63
			2.6.4.1 Aproximação da densidade local	63
			2.6.4.2 Aproximação do gradiente generalizado	63
			2.6.4.3 Aproximação do gradiente metageneralizado	64
			2.6.4.4 Funcionais híbridos	64

		2.6.4.5 Correções de dispersão	65
3	Met	odologia	67
4	Rest	ultados & discussão	69
	4.1	Adição oxidativa de fenil-hidrazina	69
	4.2	Oxidação aeróbica de fenil-hidrazina catalisada por paládio	71
	4.3	Oxidação aeróbica de fenil-hidrazina catalisada por paládio e ti ofenol $\ .$ .	76
	4.4	Formação de aduto com dois centros de paládio (II) $\ \ \ldots \ \ldots \ \ldots \ \ldots \ \ldots$	82
	4.5	Adição oxidativa de <i>cis</i> - e <i>trans</i> -fenildiazeno	84
	4.6	Acoplamento cruzado de ${\it trans}$ -fenildiazeno e tiofenol catalisado por paládio	85
	4.7	Acoplamento cruzado de $\mathit{trans}\text{-fenildiazeno}$ e clorobenzeno catalisado por	
		paládio	91
5	Con	clusão	97
Re	ferêr	ncias	99

# 1

### Introdução

### 1.1 Reações de acoplamento cruzado

A síntese orgânica moderna dificilmente seria a mesma sem as reações catalisadas de acoplamento cruzado. Essas reações estão entre os métodos mais versáteis de formar ligações carbono-carbono por ocorrerem sob condições brandas, com rendimento e seletividade altos. Elas são tão importantes que algumas delas, desenvolvidas na segunda metade do século XX, como as de Heck, Suzuki, e Negishi, se tornaram nomes familiares a químicos por serem usadas rotineiramente em laboratórios de pesquisa e processos industriais.<sup>2–4</sup>

As reações de acoplamento cruzado permitem ligar fragmentos oriundos de eletrófilos orgânicos e nucleófilos organometálicos que são pouco ou não-reativos na ausência de catalisador (Esquema 1). Os catalisadores dessas reações são complexos de coordenação de metais de transição tardia presentes no meio homogêneo da reação.<sup>5–7</sup>

Esquema 1 – Reação de acoplamento cruzado. Os fragmentos de um eletrófilo orgânico  $R^1-X$  e um nucleófilo organometálico  $R^2-M'$  são acoplados para formar  $R^1-R^2$  numa reação catalisada pelo metal M.



O Esquema 2 ilustra o mecanismo típico dessas reações,<sup>5–8</sup> que consiste em três etapas gerais: adição oxidativa, transmetalação e eliminação redutiva.

Na adição oxidativa, o complexo catalítico de baixa valência **1** sofre adição de  $R^1-X$ . Dois elétrons não-ligantes do metal participam de duas ligações novas no intermediário **2**; consequentemente, seu estado de oxidação sobe de  $M^m$  para  $M^{m+2}$ . Essa etapa é favorecida por ligantes pequenos, pois o impedimento estérico em torno do catalisador aumenta com





Fonte: (5–8).

o preenchimento de sítios de coordenação, e por ligantes doadores de densidade eletrônica, pois quanto mais nucleofílico for o metal, maior será a tendência de ele se oxidar.<sup>7,9</sup>

A transmetalação é a etapa característica das reações de acoplamento cruzado.<sup>10,11</sup> Nela, o nucleófilo do reagente organometálico se coordena ao metal com formação do intermediário **3**, enquanto X<sup>-</sup> vai na direção oposta. A transmetalação é favorecida termodinamicamente se a eletronegatividade de M for maior que a de M'.<sup>9,12</sup> Portanto, é comum que M seja um metal de transição tardia e que M' seja um metal do bloco representativo. Os reagentes organometálicos mais comumente empregados são compostos de boro, alumínio, estanho, silício e zinco. Compostos de magnésio e de lítio também podem ser usados, mas alguns podem participar de reações laterais indesejadas porque reagem com muitos grupos funcionais.<sup>6</sup>

Na eliminação redutiva, o intermediário **3** libera o produto com a ligação carbonocarbono ou carbono-heteroátomo formada ao mesmo tempo que regenera o catalisador coordenativamente insaturado **1**. O estado de oxidação do metal baixa de  $M^{m+2}$  para  $M^m$ . Essa etapa é favorecida por ligantes monodentados volumosos e retiradores de elétrons ou ligantes bidentados com ângulos de mordida grandes. A eliminação redutiva requer que  $R^1$  e  $R^2$  estejam em posições relativas *cis*. Do contrário, os ligantes do metal terão de se reorganizar para satisfazer essa condição.<sup>7,9</sup>

### 1.2 Paládio, platina e níquel como catalisadores

O paládio é o metal de maior destaque nas reações de acoplamento cruzado catalisadas por metal de transição. Ele forma complexos estáveis dos tipos  $Pd^0$  ( $d^{10}$ ), de 18 elétrons, e  $Pd^{II}$  ( $d^8$ ), de 16 elétrons. O paládio alterna facilmente entre os estados de

oxidação Pd<sup>0</sup>/Pd<sup>II</sup>, o que significa que ele é adequado às etapas de adição oxidativa e eliminação redutiva. Além disso, o par Pd<sup>0</sup>/Pd<sup>II</sup> favorece processos com transferência de dois elétrons e, consequentemente, impede a geração de radicais reativos.<sup>13</sup> O paládio também é mais eletronegativo que os metais dos substratos organometálicos da reação de acoplamento cruzado, o que facilita a etapa de transmetalação. As reações catalisadas por paládio podem ser realizadas sob condições brandas e, muitas vezes, com o meio reacional exposto à atmosfera e à umidade.<sup>14</sup> Por tolerar vários grupos funcionais, o paládio permite dispensar etapas de proteção do substrato.

A platina é comumente encontrada nos estados de oxidação 0, II e IV e também participa de processos redox de dois elétrons. A platina é mais eletronegativa que o paládio e complexos de  $Pt^0$  são geralmente mais estáveis que os equivalentes de  $Pd^0$ . Logo, reações catalisadas por platina requerem condições mais severas devido à etapa de adição oxidativa mais difícil. Complexos de platina têm cinética de substituição muito mais lenta e formam ligações  $\sigma$  bastante estáveis com ligantes alquil e aril. A etapa de eliminação redutiva para a platina também é mais difícil se comparada ao ciclo com o paládio.<sup>15</sup>

Uma desvantagem compartilhada por paládio e platina é que ambos são metais preciosos e caros. Tendo isso em vista, o níquel, vizinho de cima do paládio na tabela periódica, despontou como uma alternativa muito mais barata. Assim como para o paládio, mecanismos de acoplamento cruzado envolvendo o par Ni<sup>0</sup>/Ni<sup>II</sup> são bastante difundidos. O níquel sofre adição oxidativa mais facilmente que o paládio devido à sua menor eletronegatividade. Mas, por outro lado, o níquel tem a etapa de eliminação redutiva dificultada.<sup>16</sup> Uma particularidade desse metal em relação ao paládio é a maior facilidade com que participa de processos com transferência de um elétron, gerando intermediários de camada aberta. Assim, a catálise com níquel pode gerar radicais e ocorrer por meio do par Ni<sup>I</sup>/Ni<sup>III</sup>.<sup>17</sup>

### 1.3 Fosfinas

As fosfinas terciárias desempenham uma função fundamental na catálise homogênea por metais de transição. Elas se ligam facilmente a metais de transição tardia e atuam, geralmente, como ligantes espectadores nos complexos catalíticos. Conforme ilustrado no Esquema 3, as fosfinas são encontradas nas formas mono-, bi-, tri- e polidentadas e com vários substituintes. A depender das características desses substituintes, é possível ajustar as propriedades do catalisador porque as fosfinas exercem dois efeitos sobre o centro metálico.<sup>18</sup>

O primeiro efeito é o estérico. As fosfinas modulam a reatividade do catalisador ao obstruir ou liberar o ataque ao metal por moléculas de substrato. Isto é, as fosfinas interferem na atividade catalítica. Fosfinas pequenas deixam o centro metálico exposto



Esquema 3 – Estrutura geral e alguns exemplos de fosfinas.

Fonte: (19, 20).

e favorecem mecanismos de substituição associativos. Por outro lado, fosfinas volumosas podem promover mecanismos dissociativos e inibir não somente reações laterais, mas também a decomposição do catalisador. As fosfinas também podem auxiliar na seletividade. Fosfinas grandes, por exemplo, podem forçar o substrato a adotar uma orientação específica no catalisador e favorecer um produto em detrimento de outros possíveis.<sup>19,21</sup>

O segundo efeito que as fosfinas exercem sobre o catalisador é o eletrônico. As fosfinas são ligantes doadores  $\sigma$  e aceptores  $\pi$ , i.e. a fosfina doa o seu par de elétrons isolados aos orbitais vazios do metal enquanto o metal doa à fosfina um de seus pares de elétrons d aos orbitais antiligantes  $\sigma^*$  da fosfina.<sup>20</sup> Os substituintes controlam os efeitos eletrônicos das fosfinas ao interferir na capacidade do átomo de fósforo de doar o par de elétrons e ao variar a energia dos orbitais antiligantes  $\sigma^*$ , alvos de retrodoação. Logo, quanto maior for a eletronegatividade do substituinte, menor será a capacidade doadora (basicidade  $\sigma$ ) e maior será a capacidade aceptora (acidez  $\pi$ ) resultante da fosfina.<sup>18,19</sup>

Embora as fosfinas sejam populares em reações de oxidação aeróbica catalisadas por paládio, elas podem ser oxidadas. Com efeito, o acetato de paládio  $Pd(OAc)_2$  catalisa a oxidação aeróbica de trifenilfosfina.<sup>22</sup> Tereniak, Landis e Stahl examinaram seis reações de oxidação aeróbica catalisadas por paládio e observaram, em cinco delas, que as fosfinas foram oxidadas parcialmente ou completamente. Eles sugeriram que a oxidação das fosfinas foi causada por intermediários de peróxidos reativos devido a esse processo cessar quando as reações haviam se completado. Eles também propuseram estratégias para prevenir a oxidação de fosfinas: usar fosfinas quelantes ou pouco lábeis e adicionar  $MnO_2$  para catalisar o desproporcionamento do peróxido de hidrogênio formado.<sup>23</sup> Portanto, é importante que o meio oxidante seja considerado no desenvolvimento de rotas sintéticas para prevenir a

degradação de fosfinas e a desativação do catalisador.

### 1.4 Eletrófilos

Cada reação de acoplamento cruzado se caracteriza por um nucleófilo: olefinas para a reação de Heck, compostos de zinco para a de Negishi e compostos de boro para a reação de Suzuki.<sup>24–26</sup> No entanto, os eletrófilos são geralmente os mesmos: haletos orgânicos. Os haletos de arila e de alquenila são os mais usados devido a duas razões. Primeiramente, os haletos de carbono sp<sup>2</sup> são mais reativos que os de carbono sp<sup>3</sup> na adição oxidativa a metais de transição. Em segundo lugar, como mostrado no Esquema 4, se o catalisador metálico **4** sofrer adição oxidativa de um haleto de alquila, o aduto **5** pode sofrer eliminação de hidreto- $\beta$  competitiva, formando o complexo de hidreto **6** e um produto olefínico não-acoplado.<sup>27</sup> Entre os haletos de arila, os iodetos e os brometos são os mais usados; os cloretos são menos reativos devido à ligação C-Cl mais forte.

Esquema 4 – Haletos de alquila não são usados em reações de acoplamento cruzado porque, depois da adição oxidativa ao catalisador **4**, o intermediário **5** pode sofrer eliminação de hidreto- $\beta$ , formando **6** e um alqueno indesejado.



Fonte: (27).

Os triflatos de arila formam uma classe alternativa de eletrófilos excelentes. O triflato é um grupo de partida não-básico fortemente retirador de elétrons que polariza a ligação C-OTf. Assim, os triflatos são ótimos substratos, com reatividade similar àquela de iodetos. Como desvantagem, a ligação C-OTf pode ser clivada por ataque nucleofílico promovido por base, aumentando a formação de subprodutos. Eles também podem ser hidrolisados sob temperatura ambiente; logo, eles precisam ser acondicionados em ambiente seco e refrigerado.<sup>28</sup>

Os sais de arenodiazônio formam outra classe de eletrófilos que tem ganhado destaque nas reações de acoplamento cruzado, sobretudo desde 1977 com a reação de Heck-Matsuda.<sup>29</sup> Os sais de arenodiazônio têm ótima reatividade porque o  $N_2$  é melhor que os haletos como grupo de partida. No entanto, o uso de sais de arenodiazônio tem inconvenientes. Alguns deles são instáveis sob temperatura ambiente e podem provocar explosões. O uso de sais de arenodiazônio também requer que um balanço ácido-base seja ajustado. Em reações de Heck-Matsuda, por exemplo, a presença de base resulta em piores rendimentos devido à dediazotização competitiva, mas, na sua ausência, o ácido

flurobórico, gerado em quantidade estequiométrica a partir do contraíon tetrafluoroborato, pode degradar produtos sensíveis.<sup>30</sup>

### 1.5 Aril-hidrazinas

#### 1.5.1 Oxidação de aril-hidrazinas

As aril-hidrazinas são moléculas orgânicas derivadas da hidrazina  $(H_2N-NH_2)$  e que vêm sendo estudadas desde o século XIX devido à facilidade com que sofrem oxidação.<sup>31,32</sup> Elas reagem com vários agentes oxidantes, como óxidos metálicos, benzoquinonas e dioxigênio. Os produtos são arenos e dinitrogênio, mas também são formadas biarilas em baixa quantidade (Esquema 5).<sup>33,34</sup>





Evidências indicam que a oxidação de aril-hidrazinas é radicalar. A formação de biarilas deve ocorrer numa etapa de terminação envolvendo dois radicais aril. Além disso, observa-se que esses radicais são capturados quando a oxidação de aril-hidrazinas é realizada na presença de *N*-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TEMPO),<sup>35,36</sup> conforme ilustra o Esquema 6.

Esquema 6 – Os radicais formados na oxidação de hidrazinas são capturados por TEMPO, indicando que essa reação é radicalar.



Fonte: (35, 36).

Os radicais observados advêm da oxidação de arildiazenos, tidos como intermediários da reação (Esquema 7). Esses são compostos instáveis que reagem entre si – em reações bimoleculares – e com outros compostos, como ácidos, bases e dioxigênio.<sup>37,38</sup> Os arildiazenos possuem isomeria configuracional, existindo ambos *cis*- e *trans*-arildiazenos. O confôrmero de menor energia do *trans*-fenildiazeno é planar, ao passo que, para o *cis*-fenildiazeno, a geometria mais estável tem ângulo diedro C-N=N-H de 40°.<sup>39</sup> Huang e Kosower propuseram que os isômeros se interconvertem por meio de um rearranjo bimolecular com transferência concertada de prótons.<sup>37</sup>

Esquema 7 – Os arildiazenos são intermediários da oxidação de aril-hidrazinas e possuem mecanismo de oxidação radicalar.



Devido à oxidação aeróbica de aril-hidrazinas gerar radicais aril em solução, esses compostos foram empregados em várias reações.<sup>41–44</sup> Em alguns casos, no entanto, pode ser necessário que o substrato a reagir com aril-hidrazinas esteja em concentrações muito mais altas. Em reações de arilação de diaminas aromáticas por aril-hidrazinas (Esquema 8), por exemplo, a concentração das diaminas era 20 vezes a de aril-hidrazinas nas condições otimizadas.<sup>35,45</sup>

Esquema 8 – Arilação de diaminas aromáticas por aril-hidrazinas.



Fonte: (45).

### 1.5.2 As aril-hidrazinas nas reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio

As aril-hidrazinas têm se destacado como substitutos de haletos de arila nas reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais. As aril-hidrazinas proveem as arilas necessárias por meio da ativação da ligação C-N, com formação de dois subprodutos benignos: dinitrogênio e água,<sup>40,46</sup> como mostrado no Esquema 9. Elas também permitem realizar reações com alta seletividade, pois podem ser oxidadas por dioxigênio sob condições brandas e temperaturas baixas.

Esquema 9 – Reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio. Quando as arilhidrazinas são usadas no lugar de haletos ou triflatos de arila, dinitrogênio e água são gerados como subproduto.



Esquema 10 – Quimiosseletividade de aril-hidrazinas bifuncionalizadas.



 $X = F, CI, Br, I, OMe, CN, NO_2 etc.$ 

Fonte: (46–50).

As aril-hidrazinas são mais reativas que os brometos e iodetos equivalentes, mas não tanto quanto os sais de arenodiazônio. Além disso, em moléculas bifuncionalizadas, o grupo hidrazinila reage seletivamente (Esquema 10).<sup>46–50</sup> Na reação com 4-bromofenil-hidrazina, por exemplo, o grupo brometo permanece no produto de acoplamento e pode ser explorado posteriormente.

Vários exemplos de reações de acoplamento cruzado com aril-hidrazinas estão disponíveis. O estudo seminal nesse campo foi realizado por Zhu *et al.*, sobre a reação de aril-hidrazinas e olefinas catalisada por paládio, mostrada no Esquema 11.<sup>47</sup> Empregando acetato de paládio, batocuproína, ácido acético e uma mistura de clorobenzeno e metanol como solvente, 33 exemplos foram obtidos com até 98% de rendimento. Foi observado que as aril-hidrazinas com grupos retiradores de elétrons eram mais reativas e que aquelas com grupo doadores requeriam um tempo maior de reação. Além disso, foi observada a tolerância a grupos funcionais na posição *orto*, a qual é incomum nas reações de sais de diazônio devido ao impedimento estérico.

Vários outros estudos em que as aril-hidrazinas são usadas como substratos em reações de acoplamento carbono-carbono e carbono-heteroátomo foram realizados. A referência (46) apresenta uma revisão desses trabalhos. Outro exemplo bastante interessante é o acoplamento cruzado carbono-enxofre de aril-hidrazinas e tiofenóis, mostrado no Esquema 11 – Acoplamento cruzado do tipo Heck de aril-hidrazinas e olefinas catalisado por paládio.



Esquema 12 – Acoplamento cruzado de aril-hidrazinas e arenotióis catalisado por paládio.



Esquema 12. Sob as condições experimentais otimizadas, acetato de paládio, triciclohexilfosfina e carbonato de sódio foram usados para produzir 25 exemplos de sulfetos de diarila funcionalizados com até 84% de rendimento. Além disso, em teste realizado nessas mesmas condições, mas com adição de TEMPO, foi observado que o rendimento não foi alterado, indicando que o mecanismo da reação catalisada por paládio não é radicalar.<sup>50</sup>

O Esquema 13 mostra o mecanismo que autores da literatura experimental comumente propõe para as reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio. Nele, o complexo bivalente de Pd<sup>0</sup> 7 é oxidado a Pd<sup>II</sup> por dioxigênio e ácido, dando origem ao intermediário 8. Este reage com a aril-hidrazina, gerando o complexo paladadiaziridina 9. O intermediário 9 reage com outro complexo de Pd<sup>0</sup>L<sub>2</sub> 7, que sofre adição oxidativa, formando o complexo bicentrado de Pd<sup>II</sup> 10 com a quebra da ligação C-N. Com a protonólise de 10, são gerados os intermediários 11 e 12. O intermediário 11 reage com O<sub>2</sub>, produzindo água, dinitrogênio e Pd<sup>0</sup>L<sub>2</sub>. O intermediário 12 pode reagir de várias formas, dependendo do nucleófilo. No caso de um composto organometálico, representado por R-M', ocorre a transmetalação, em que o fragmento orgânico é transferido ao paládio com formação do intermediário 13, seguida de eliminação redutiva, em que há liberação do produto e regeneração do catalisador.

No entanto, poucos estudos foram realizados para elucidar o mecanismo dessas reações, mesmo com o amplo escopo que elas possuem. No único estudo computacional de que se tem conhecimento, Sudharsan *et al.* investigaram o acoplamento carbono-carbono entre iodobenzeno e fenil-hidrazina. No entanto, além de não estar claro o tipo de energia usado para construir o perfil, as barreiras encontradas eram bastante altas, de



Esquema 13 – Mecanismo geralmente proposto para reações de acoplamento cruzado de aril-hidrazinas catalisadas por paládio.

Fonte: (47–49).

até  $41,3 \text{ kcal mol}^{-1.51}$  Desse modo, muitas dúvidas ainda pairam sobre como essas reações ocorrem. As aril-hidrazinas guardam um enorme potencial nas reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio e estudos mecanísticos aprofundados podem ampliar as vantagens de seletividade, reatividade e geração de subprodutos benignos em relação a outros substratos.

### 1.6 Objetivos

Os objetivos desta dissertação são:

- estudar aspectos do mecanismo de oxidação de aril-hidrazinas difundidos na literatura experimental,
- investigar se a formação de arildiazeno pode ser catalisada pelo paládio,
- e propor um mecanismo factível para a reação de acoplamento cruzado de arilhidrazinas e arenotióis catalisada por paládio.
# Fundamentos teóricos

# 2.1 Catalisadores e perfis de energia

Catalisador é uma substância usada em quantidades pequenas que aumenta a velocidade de uma reação química por permitir que ela ocorra ao longo de um caminho de menor energia. Como mostrado na Figura 1, o catalisador reage com os substratos formando intermediários cujas barreiras energéticas de formação, representadas por  $\Delta^{\pm}G_i$ , são menores que aquelas para os intermediários da reação não catalisada. Pela mesma razão, se uma reação tiver vários produtos possíveis, o catalisador favorece a formação daqueles cujos caminhos de reação forem os de menor energia e, consequentemente, altera a seletividade da reação. No caso de reações reversíveis, o catalisador acelera a reação em ambos os sentidos direto e inverso, mas não modifica a termodinâmica de equilíbrio. Ao término da reação, o catalisador se regenera de modo a totalizar a sua quantidade inicial.

Para entender como os catalisadores possibilitam que uma reação ocorra mais rapidamente, assim como explicar a seletividade proporcionada por eles, existem a via experimental – determinação de constantes de velocidade e identificação de intermediários, por exemplo – e a via computacional – modelagem de um ciclo catalítico por meio de teoria. Nesse último caso, o desenvolvimento de códigos químico-quânticos eficientes aliado à crescente capacidade computacional com que estes podem ser processados permite descrever sistemas complexos em tempo razoável e com exatidão satisfatória. Os métodos de maior destaque em estudos de reações orgânicas ou organometálicas são baseados na teoria do funcional de densidade, que em geral apresentam boa relação custo-benefício porque demandam recursos do mesmo nível que o método de Hartree-Fock ao mesmo tempo que consideram nativamente a correlação eletrônica.

Um dos principais resultados de um estudo computacional é o perfil de energia de Gibbs, que contém os intermediários e os estados de transição relevantes para o mecanismo (Figura 2). Esse tipo de representação se mostra bastante útil, pois permite fazer associações de estrutura, reatividade e energia, assim como identificar intermediários e estados de



Figura 1 – Comparação de perfis de energia para uma reação catalisada e não catalisada.

Fonte: o autor.

Figura 2 – Perfil de energia de reação catalisada contendo apenas patamares de energia de intermediários e estados de transição.





transição determinantes da atividade catalítica. Para verificar se um perfil de energia é factível ou amparado por resultados experimentais, a frequência de renovação (TOF) – conhecida em inglês por *turnover frequency* – prevista pelo perfil pode ser estimada por meio do modelo da amplitude de energia – conhecido em inglês por *energy span model*.

Neste capítulo, será feita uma exposição modesta dos princípios teóricos que fundamentam este trabalho. Iniciaremos delineando conceitos da dinâmica química. Primeiramente, a teoria do estado de transição, que estabelece uma conexão entre a constante de velocidade de uma etapa de reação com sua barreira de energia, será apresentada na seção 2.2. Em seguida, na seção 2.3, trataremos do modelo da amplitude de energia, que permite estimar a TOF de uma reação catalisada a partir do perfil de energia. Naturalmente, para conhecer o perfil de energia, é necessário que as energias de intermediários e estados de transição sejam conhecidas. Como os fenômenos moleculares são quânticos, esses resultados são fornecidos pela equação de Schrödinger, discutida na seção 2.4. Já na seção 2.5, será mostrado que busca das energias e geometrias de intermediários e estados de transição é realizada por meio de uma varredura localizada e sistemática das superfícies de energia potencial. Estas podem ser obtidas por meio da teoria do funcional de densidade, que usa a densidade eletrônica em vez da função de onda postulada pela equação de Schrödinger para encontrar a energia de moléculas. Essa teoria será desenvolvida na seção 2.6.

## 2.2 Teoria do estado de transição

A teoria do estado de transição é um modelo que permite racionalizar a constante de velocidade de reações químicas e foi elaborada por Eyring, Evans e Polanyi durante a década de 1930.<sup>52,53</sup> Nesta dedução, serão usados os termos *complexo ativado* e *estado de transição* de acordo com as recomendações da IUPAC.<sup>54</sup> O complexo ativado é definido como um arranjo de átomos correspondente a uma região de largura arbitrária centrada no topo da barreira e é denotado pelo símbolo  $\pm$ . O estado de transição é o complexo ativado correspondente ao topo da barreira, caracterizado por ter um único modo vibracional com frequência imaginária.

A teoria do estado de transição se assenta em cinco premissas principais:<sup>55</sup>

- 1. Os reagentes e os complexos ativados estão em equilíbrio.
- 2. Uma vez formados a partir dos reagentes, os complexos ativados dão origem apenas a produtos.
- As energias das moléculas dos reagentes conformam-se à distribuição de velocidades de Maxwell-Boltzmann.
- O movimento do sistema molecular sobre a coordenada de reação pode ser isolado de outros movimentos do estado de transição.
- 5. O movimento clássico do sistema molecular sobre a barreira é suficiente para descrever uma reação química.

Considere a reação genérica  $A + B \longrightarrow C + D$ , cujo perfil de energia está ilustrado na Figura 3. De acordo com a primeira premissa, os reagentes e os complexos ativados  $AB^{\dagger}$  estão em pré-equilíbrio e a reação é modelada em duas etapas.

$$A + B \rightleftharpoons AB^{\dagger} \longrightarrow C + D \tag{2.1}$$

A lei de velocidade de formação de C é

$$\frac{d[\mathbf{C}]}{dt} = k[\mathbf{A}][\mathbf{B}] \tag{2.2}$$



Figura 3 – Perfil de energia para a reação genérica A + B  $\longrightarrow$  C + D.

Fonte: o autor.

De acordo com a segunda premissa, os reagentes que adentram a região de largura ltem de abandoná-la como produtos. Se v for a velocidade dos complexos ativados, o tempo que eles demoram para percorrer  $l \in l/v$ . Assim, o número de travessias por unidade de tempo é o recíproco de l/v, isto é, a frequência  $\nu$  com que os complexos ativados transpõem a barreira. Devido a isso, a formação de C também pode ser escrita em função de  $\nu$  e da concentração dos complexos ativados [AB<sup>‡</sup>].

$$\frac{d[\mathbf{C}]}{dt} = \nu[\mathbf{AB}^*] \tag{2.3}$$

Igualando as Equações 2.2 e 2.3,

$$k = \nu \frac{[AB^{\dagger}]}{[A][B]} \tag{2.4}$$

A constante para o equilíbrio entre os reagentes e o estado de transição é

$$K_c = \frac{[AB^{\dagger}]/c^{\bullet}}{[A]/c^{\bullet}[B]/c^{\bullet}}$$
(2.5)

em que  $c^{\diamond}$  é a concentração do estado-padrão. Logo,

$$k = \frac{\nu K_c}{c^{*}} \tag{2.6}$$

Isto é, é possível expressar a constante de velocidade k em função de  $\nu$  e  $K_c$ . A velocidade v é a velocidade média das partículas se movendo no sentido de produtos, dada pela distribuição de Maxwell-Boltzmann.

$$v = \left(\frac{k_{\rm B}T}{2\pi m}\right)^{1/2} \tag{2.7}$$

A frequência  $\nu$  é a velocidade v das partículas dividida pela largura l. Logo,

$$\nu = \left(\frac{k_{\rm B}T}{2\pi m}\right)^{1/2} \frac{1}{l} \tag{2.8}$$

A termodinâmica estatística fornece  $K_c$  como

$$K_{c} = \frac{(q_{AB^{*}}/V)c^{*}}{(q_{A}/V)(q_{B}/V)} \exp\left(-\frac{E_{0}}{k_{B}T}\right)$$
(2.9)

em que  $q_A$  e  $q_B$  são as funções de partições de A e B, respectivamente,  $q_{AB^{\pm}}$  é a função de partição de  $AB^{\pm}$ ,  $E_0$  é a diferença das energias do ponto-zero entre o estado de transição e os reagentes,  $k_B$  é a constante de Boltzmann e T é a temperatura. A função de partição  $q_{AB^{\pm}}$  pode ser expressa pelo produto  $q_t q_{AB^{\pm}}^{\pm}$ , em que  $q_t$  é a função de partição translacional de  $AB^{\pm}$  sobre a coordenada de reação e  $q_{AB^{\pm}}^{\pm}$  é a função de partição que descreve  $AB^{\pm}$ omitindo o fator de movimento sobre a barreira. Para calcular  $q_t$ , considera-se o movimento de uma partícula de massa m numa caixa unidimensional de comprimento l

$$q_{\rm t} = \frac{(2\pi m k_{\rm B} T)^{1/2} l}{h} \tag{2.10}$$

Assim,  $q_{AB^{\ddagger}}$  é dada por

$$q_{\rm AB^*} = \frac{(2\pi m k_{\rm B} T)^{1/2} l}{h} q_{\rm AB^*}^{\dagger}$$
(2.11)

Substituindo esse resultado em 2.9,

$$K_{c} = \frac{(2\pi m k_{\rm B} T)^{1/2} l}{h} \frac{(q_{\rm AB^{*}}^{*}/V) c^{*}}{(q_{\rm A}/V)(q_{\rm B}/V)} \exp\left(-\frac{E_{0}}{k_{\rm B} T}\right)$$
(2.12)

Adicionando os resultados de 2.8 e 2.12 a 2.6,

$$k = \left(\frac{k_{\rm B}T}{2\pi m}\right)^{1/2} \frac{1}{l} \frac{(2\pi m k_{\rm B}T)^{1/2} l}{h} \frac{(q_{\rm AB^{\sharp}}^{*}/V) c^{\bullet}}{(q_{\rm A}/V)(q_{\rm B}/V)} \exp\left(-\frac{E_0}{k_{\rm B}T}\right)$$
(2.13)

É importante notar que a largura l, arbitrariamente definida, é cancelada. Agrupando os termos,

$$k = \frac{k_{\rm B}T}{hc^*} \frac{(q_{\rm AB^*}^*/V)c^*}{(q_{\rm A}/V)(q_{\rm B}/V)} \exp\left(-\frac{E_0}{k_{\rm B}T}\right)$$
(2.14)

Agora, definamos  $K_c^{\dagger}$ , a constante de equilíbrio entre os reagentes e o estado de transição sem o fator de movimento sobre a coordenada de reação.

$$K_{c}^{*} = \frac{(q_{\rm AB}^{*}/V)c^{*}}{(q_{\rm A}/V)(q_{\rm B}/V)} \exp\left(-\frac{E_{0}}{k_{\rm B}T}\right)$$
(2.15)

Conhecida a forma de  $K_c^{\pm}$ , a energia de Gibbs de transição é definida como

$$\Delta^{\dagger} G_c^{\bullet} = -RT \ln K_c^{\dagger} \tag{2.16}$$

Figura 4 – Variação da constante de velocidade k em função da energia de Gibbs padrão de transição  $\Delta^{\ddagger}G_{c}^{\bullet}$  para temperaturas diferentes.



em que foi usado o índice c em  $\Delta^{\sharp}G_{c}^{\diamond}$  para reforçar o estado-padrão de concentração. Logo,

$$k = \frac{k_{\rm B}T}{hc^{\bullet}} \exp\left(-\frac{\Delta^{\bullet}G_c^{\bullet}}{RT}\right) \tag{2.17}$$

mostrando que a cinética da reação pode ser entendida em termos de  $\Delta^{\pm}G_{c}^{\oplus}$ . Essa equação mostra que, com o aumento de  $\Delta^{\pm}G_{c}^{\oplus}$  ou de T, respectivamente, k diminui ou aumenta exponencialmente. O gráfico da Figura 4 ilustra esse resultado para quatro temperaturas. Se uma reação for realizada sob 298 K, por exemplo, k tem valor apreciável se  $\Delta^{\pm}G_{c}^{\oplus}$  for até 25 kcal mol<sup>-1</sup>; acima desse valor,  $\Delta^{\pm}G_{c}^{\oplus}$  é proibitivo e a etapa a que ele corresponde é extremamente lenta.<sup>56</sup> Na química computacional, no entanto, é comum ampliar esse limite até ~30 kcal mol<sup>-1</sup> para abrir margem para as incertezas dos cálculos.

# 2.3 O modelo da amplitude de energia

O modelo da amplitude de energia é fruto da necessidade perene de comparar os resultados de cálculos teóricos dos perfis de energia com resultados experimentais de reações catalisadas. Estabelecer essa conexão não é uma tarefa simples devido à natureza cíclica dos mecanismos de catálise, a qual deve ser considerada nos modelos teóricos. O modelo da amplitude de energia, proposto por Kozuch e Shaik, permite calcular a TOF a partir do perfil de energia do mecanismo.<sup>57</sup> Baseado na teoria do estado de transição e na aproximação do estado estacionário, o modelo revela que a TOF se trata de um fluxo químico semelhante à lei de Ohm. O modelo também trata da energia de ativação aparente para o caso em que apenas um intermediário e um estado de transição, não necessariamente consecutivos, controlam a TOF. Essa noção foi aprofundada por Mao e Campbell, que chegaram a uma relação de entalpias de intermediários e estados de transição ponderadas por seus respectivos graus de controle, permitindo assim calcular a energia de ativação aparente para o caso geral.<sup>58</sup>

A dedução a seguir preserva a mesma tônica da original.<sup>59–61</sup> Contudo, uma notação diferente será usada em algumas partes, alguns detalhes matemáticos serão expandidos e, sobretudo, um resultado do grau de controle do intermediário terá o sinal trocado devido ao uso da definição generalizada do grau de controle, possibilitando que ele seja usado no cálculo da energia de ativação aparente para qualquer perfil de energia – inclusive para aqueles que possuem mais de dois estados determinantes da velocidade.

## 2.3.1 A frequência de renovação (TOF)

A TOF é uma medida da atividade catalítica. Juntamente com o número de renovação (TON), ela é importante para avaliar a eficiência de um catalisador. A TOF pode ser definida como o número de vezes que o ciclo catalítico se renova dividido pelo tempo e pelo número de sítios ativos do catalisador. Kozuch discute com profundidade sobre definições da TOF na referência (62).

Consideremos o ciclo catalítico do Esquema 14, constituído de três intermediários I<sub>1</sub>, I<sub>2</sub> e I<sub>3</sub>. A constante de velocidade é designada por  $k_{ij}$ , em que o subíndice *i* indica o intermediário I<sub>i</sub> e o subíndice *j* indica o estado de transição TS<sub>j</sub> envolvidos na etapa. Para ilustrar,  $k_{21}$  é a constante de velocidade referente à transformação de I<sub>2</sub> em I<sub>1</sub> por meio do estado de transição TS<sub>1</sub>. Essa notação será útil adiante, quando a expressão para o grau de controle for deduzida. A aproximação do estado estado estacionário fornece três equações com três incógnitas, as concentrações [I<sub>1</sub>], [I<sub>2</sub>] e [I<sub>3</sub>].

$$\frac{d[\mathbf{I}_1]}{dt} = k_{21}[\mathbf{I}_2] + k_{33}[\mathbf{I}_3] - (k_{11} + k_{13})[\mathbf{I}_1] = 0$$
(2.18)

$$\frac{d[\mathbf{I}_2]}{dt} = k_{11}[\mathbf{I}_1] + k_{32}[\mathbf{I}_3] - (k_{22} + k_{21})[\mathbf{I}_2] = 0$$
(2.19)

$$\frac{d[\mathbf{I}_3]}{dt} = k_{22}[\mathbf{I}_2] + k_{13}[\mathbf{I}_1] - (k_{33} + k_{32})[\mathbf{I}_3] = 0$$
(2.20)

No entanto, uma dessas equações é redundante. Assim, outra relação entre as concentrações é necessária para que o sistema seja resolvido. Isso não é um problema,

Esquema 14 – Ciclo catalítico típico para reações de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição.



Fonte: o autor.

pois a concentração do catalisador [C] deve ser conhecida e a soma das concentrações dos intermediários deve ser igual a ela.

$$\sum_{i} [\mathbf{I}_i] = [\mathbf{C}] \tag{2.21}$$

Agregando 2.18, 2.19 e 2.21 em forma matricial,

$$\begin{bmatrix} -(k_{11}+k_{13}) & k_{21} & k_{33} \\ k_{11} & -(k_{22}+k_{21}) & k_{32} \\ 1 & 1 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} [I_1] \\ [I_2] \\ [I_3] \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ [C] \end{bmatrix}$$
(2.22)

Por esse ser um sistema não homogêneo  $\mathbf{CI} = \mathbf{J}$ , as concentrações  $[\mathbf{I}_i]$  podem ser encontradas pela regra de Cramer. Se  $\mathbf{C}_i$  for a matriz igual a  $\mathbf{C}$  com a coluna *i* substituída por  $\mathbf{J}$ , as concentrações  $[\mathbf{I}_i]$  são dadas por

$$[\mathbf{I}_i] = \frac{\det \mathbf{C}_i}{\det \mathbf{C}} \tag{2.23}$$

A concentração do catalisador adotada adiante será a concentração padrão de 1 mol L<sup>-1</sup>. A TOF pode ser calculada como o fluxo químico líquido entre dois dos intermediários, que entre  $I_1 \in I_2$  é

$$TOF = r_{11} - r_{21} = k_{11}[I_1] - k_{21}[I_2] = \frac{k_{11} \det \mathbf{C_1} - k_{21} \det \mathbf{C_2}}{\det \mathbf{C}}$$
(2.24)

Expandindo os determinantes,

$$\text{TOF} = \frac{k_{11}k_{22}k_{33} - k_{13}k_{32}k_{21}}{k_{21}k_{32} + k_{22}k_{33} + k_{21}k_{33} + k_{11}k_{32} + k_{13}k_{32} + k_{11}k_{33} + k_{11}k_{22} + k_{13}k_{22} + k_{13}k_{21}}$$
(2.25)

Convém observar que o numerador é composto pelo produto das três constantes de velocidade no sentido direto subtraído pelo produto das três constantes de velocidade no sentido inverso. O denominador é formado pela soma de nove produtos de duas constates. Assim, para o caso geral com n intermediários, o numerador da TOF é formado pela



Fonte: o autor.

subtração entre dois produtos de n constantes e, o denominador, pela soma entre  $n^2$ produtos de n-1 constantes. A equação da TOF pode ser transposta para a representação em energia por meio da teoria do estado de transição. Uma notação compacta será usada adiante para designar a energia de Gibbs dos intermediários  $(I_i)$  e dos estados de transição  $(T_j)$ .

$$k_{ij} = \frac{k_{\rm B}T}{h} e^{-\Delta^{*}G_{ij}/RT} = \frac{k_{\rm B}T}{h} e^{-(G_{j}^{\rm TS} - G_{i}^{\rm I})/RT} = \frac{k_{\rm B}T}{h} e^{-(T_{j} - I_{i})/RT}$$
(2.26)

Além disso, conforme ilustrado na Figura 5, é importante notar que

$$k_{13} = \frac{k_{\rm B}T}{h} e^{-(T_3 - I_4)/RT} \tag{2.27}$$

em que  $I_4$  é o mesmo que  $I_1$  deslocado verticalmente no perfil de energia pela variação da energia de Gibbs da reação  $(\Delta_r G^{\diamond})$ , i.e.  $I_4 = I_1 + \Delta_r G^{\diamond}$ . Logo,

$$k_{13} = \frac{k_{\rm B}T}{h} e^{-(T_3 - I_1 - \Delta_r G^*)/RT}$$
(2.28)

Substituindo 2.26 e 2.28 em 2.25, vem que

$$\text{TOF} = \frac{\left(\frac{k_{\rm B}T}{h}\right)^3 \left[e^{-(T_1 - I_1 + T_2 - I_2 + T_3 - I_3)/RT} - e^{-(T_3 - I_1 - \Delta_r G^{\diamond} + T_2 - I_3 + T_1 - I_2)/RT}\right]}{\left(\frac{k_{\rm B}T}{h}\right)^2 \left[e^{-(T_1 - I_2 + T_2 - I_3)/RT} + e^{-(T_2 - I_2 + T_3 - I_3)/RT} + \dots + e^{-(T_3 - I_1 - \Delta_r G^{\diamond} + T_1 - I_2)/RT}\right]}$$
(2.29)

Percebendo que a primeira exponencial do denominador, por exemplo, é

$$e^{-(T_1 - I_2 + T_2 - I_3)/RT} = e^{-(T_1 - I_2 + T_2 - I_3 + T_3 - I_1 - T_3 + I_1)/RT}$$
  
=  $e^{-(T_1 - I_1 + T_2 - I_2 + T_3 - I_3)/RT} e^{-(-T_3 + I_1)/RT}$   
=  $e^{-\sum_{i=1}^{3} (T_i - I_i)/RT} e^{(T_3 - I_1)/RT}$  (2.30)



Figura 6 – Representação da analogia entre a TOF e a lei de Ohm.

Fonte: o autor.

é possível fatorar  $e^{-\sum_{i=1}^{3} (T_i - I_i)/RT}$  dos termos no numerador e no denominador.

$$\text{TOF} = \frac{k_{\rm B}T}{h} \frac{e^{-\sum_{i=1}^{3} (T_i - I_i)/RT} \left(1 - e^{\Delta_r G^{\,\diamond}/RT}\right)}{e^{-\sum_{i=1}^{3} (T_i - I_i)/RT} \left[e^{(T_3 - I_1)/RT} + e^{(T_1 - I_1)/RT} + \dots + e^{(T_2 - I_3 + \Delta_r G^{\,\diamond})/RT}\right]}$$
(2.31)

De modo geral, a expressão final para a TOF é, então

$$\text{TOF} = \frac{k_{\rm B}T}{h} \frac{1 - e^{\Delta_r G^{\circ}/RT}}{\sum_{i=1}^{n_{\rm int}} \sum_{j=1}^{n_{\rm ts}} e^{(T_j - I_i + \delta G'_{ij})/RT}}$$
(2.32)

em que  $n_{\rm int}$  é o número de intermediários,  $n_{\rm ts}$  é o número de estados de transição e

$$\delta G'_{ij} = \begin{cases} 0, & \text{se } I_i \text{ antecede } T_j \\ \Delta_r G^{\circ}, & \text{se } I_i \text{ sucede a } T_j \end{cases}$$
(2.33)

Essa expressão pode ser melhor compreendida por meio de uma analogia com a lei de Ohm, I = V/R (Figura 6). Considerando TOF =  $\Delta/M$ , o numerador  $\Delta$  representa a força motriz do processo por ser função da variação da energia de Gibbs da reação  $\Delta_r G^{\circ}$ . O denominador M é constituído pela soma de *resistores cinéticos* ou *cinestores*  $M_{kl}$  determinados pelas energias de pares intermediário/estado de transição segundo

$$M_{kl} = e^{(T_l - I_k + \delta G'_{kl})/RT} = e^{\delta E_{kl}/RT}$$
(2.34)

em que  $\delta E_{kl}$  é a diferença de energia entre o intermediário k e o estado de transição  $l.^{61,63}$ Quanto maior for  $\delta E_{kl}$ , maior serão  $M_{kl}$  e M. Como o denominador M de 2.32 é a soma



Figura 7 – Perfis de energia genéricos mostrando como extrair  $\delta E_{kl}$ .

Fonte: o autor.

dos cinestores  $M_{kl}$ , ele remonta à resistência equivalente de um circuito de resistores em série e corresponde à resistência equivalente que o fluxo químico tem de superar para que a reação ocorra, pois é função de todas as diferenças de energia entre intermediários e estados de transição.<sup>57</sup>

Convém salientar que M é formado por todas as combinações possíveis de  $\delta E_{kl}$ , inclusive por aquelas em que o intermediário e o estado de transição não pertencem à mesma etapa. A Figura 7 mostra como  $\delta E_{kl}$  pode ser extraído de um perfil genérico com três intermediários e três estados de transição. Para I1,  $\delta E_{1l}$  corresponde às diferenças





#### Fonte: o autor.

de energia entre esse intermediário e os estados de transição. Como a natureza cíclica das reações catalisadas deve ser considerada avante do ponto de vista do intermediário,<sup>57</sup> convém justapor dois perfis para obter  $\delta E_{2l}$  e  $\delta E_{3l}$ . É importante frisar que é possível  $\delta E_{kl} < 0$  e, portanto,  $0 < M_{kl} < 1$ , conforme se observa para  $\delta E_{21}$  e  $\delta E_{23}$ . Isso significa que, ante os demais  $M_{kl}$ ,  $M_{21}$  e  $M_{23}$  são desprezíveis.

O  $\delta E = \max(\delta E_{kl})$  com maior influência sobre a TOF é chamado de *amplitude de energia*. Como a amplitude de energia pode corresponder a um par intermediário/estado de transição pertencentes a etapas diferentes do mecanismo, o conceito de etapa determinante da velocidade de reações catalisadas cai por terra e é suplantado pela noção de estados determinantes da TOF. Se considerarmos o perfil genérico da Figura 8 como exemplo,  $\delta E = \delta E_{12}$ , i.e. I1, da primeira etapa, é o intermediário determinante da TOF (TDI) e TS2<sup>‡</sup>, da segunda etapa, é o estado de transição determinante da TOF (TDTS). O significado de  $\delta E$  será explicado na subseção 2.3.3.

## 2.3.2 O grau de controle

Os mecanismos de reações catalisadas contêm múltiplas etapas e, frequentemente, é desejável saber o grau com que cada uma controla a velocidade de reação. Para avaliar uma etapa *i*, Campbell propôs variar  $k_i \in k_{-i}$  enquanto mantendo a constante de equilíbrio  $K_i$  e as demais constantes  $k_{j\neq i,-i}$  inalteradas, verificando o efeito dessa variação sobre a velocidade de reação. Essa medida foi chamada de grau de controle  $X_i$ , definida por

$$X_i = \frac{k_i}{r} \frac{\partial r}{\partial k_i} \tag{2.35}$$

em que r é a velocidade da reação.<sup>64,65</sup> Essa expressão mostra que quanto maior for  $|X_i|$ , maior será controle de  $k_i$  sobre a velocidade de reação. Lançando mão da teoria do estado de transição,  $X_i$  pode ser generalizado para além da constante de velocidade, passando a ser definido em função da energia de Gibbs para cada estado da reação.

$$X_i = \frac{\partial \ln r}{\partial (-G_i^{\circ}/RT)} = -\frac{RT}{r} \frac{\partial r}{\partial G_i^{\circ}}$$
(2.36)

em que  $G_i^{\diamond}$  é a energia de Gibbs em relação aos reagentes separados. Nessa abordagem,  $X_i$  é calculado variando  $G_i^{\diamond}$  enquanto mantendo  $G_{j\neq i}^{\diamond}$  constantes. Tomando r = TOF, calculemos, por exemplo, o grau de controle do estado de transição TS<sub>1</sub> do Esquema 14, lembrando que  $G_1^{\diamond \text{TS}} = T_1$ .

$$X_{\text{TOF},T_1} = -\frac{RT}{\text{TOF}} \frac{\partial \text{TOF}}{\partial T_1}$$
(2.37)

Com base em 2.25, definamos TOF =  $\Delta_k/M_k$ e diferenciemos a TOF em relação a  $T_1,$ 

$$X_{\text{TOF},T_1} = -RT \frac{M_k}{\Delta_k} \left[ \frac{1}{M_k} \frac{\partial \Delta_k}{\partial T_1} + \Delta_k \frac{\partial}{\partial T_1} \frac{1}{M_k} \right] = -RT \left[ \frac{1}{\Delta_k} \frac{\partial \Delta_k}{\partial T_1} + M_k \frac{\partial}{\partial T_i} \frac{1}{M_k} \right]$$
(2.38)

O cálculo das derivadas é facilitado ao reconhecer que a derivada de todo termo contendo  $k_{11}$ ou  $k_{21}$  é igual ao próprio termo multiplicado por -1/RT. Nos outros casos, as exponenciais não dependem de  $T_1$  e, portanto, têm derivada igual a zero. Separemos essa expressão em  $X_{\text{TOF},T_1} = A + B$ , com

$$A = -RT\frac{1}{\Delta_k}\frac{\partial\Delta_k}{\partial T_1} = -RT\frac{1}{\Delta_k}\left(-\frac{\Delta_k}{RT}\right) = 1$$
(2.39)

$$B = -RTM_k \frac{\partial}{\partial T_1} \frac{1}{M_k} = -\frac{k_{21}(k_{32} + k_{33} + k_{13}) + k_{11}(k_{32} + k_{33} + k_{22})}{M_k}$$
(2.40)

Somando e subtraindo  $M_k$  no numerador de B,

$$B = -\frac{M_k - k_{22}k_{33} - k_{13}k_{32} - k_{13}k_{22}}{M_k} = -1 + \frac{k_{22}k_{33} + k_{13}k_{32} + k_{13}k_{22}}{M_k}$$
(2.41)

Agregando os resultados de  $A \in B$ , vem que

$$X_{\text{TOF},T_1} = \frac{k_{22}k_{33} + k_{13}k_{32} + k_{13}k_{22}}{M_k}$$
(2.42)

Transpondo essa expressão para a representação em energia,

$$X_{\text{TOF},T_1} = \frac{e^{-(T_2 - I_2 + T_3 - I_3)/RT} + e^{-(T_3 - I_1 - \Delta_r G^{\diamond} + T_2 - I_3)/RT} + e^{-(T_3 - I_1 - \Delta_r G^{\diamond} + T_2 - I_2)/RT}}{e^{-(T_1 - I_2 + T_2 - I_3)/RT} + e^{-(T_2 - I_2 + T_3 - I_3)/RT} + \dots + e^{-(T_3 - I_1 - \Delta_r G^{\diamond} + T_1 - I_2)/RT}}$$
(2.43)

e fatorando  $e^{-\sum_{i=1}^{3} (T_i - I_i)/RT}$  conforme 2.31,

$$X_{\text{TOF},T_1} = \frac{e^{-\sum_{i=1}^{3} (T_i - I_i)/RT} \left[ e^{(T_1 - I_1)/RT} + e^{(T_1 - I_2 + \Delta_r G^{\diamond})/RT} + e^{(T_1 - I_3 + \Delta_r G^{\diamond})/RT} \right]}{e^{-\sum_{i=1}^{3} (T_i - I_i)/RT} \left[ e^{(T_3 - I_1)/RT} + e^{(T_1 - I_1)/RT} + \cdots + e^{(T_2 - I_3 + \Delta_r G^{\diamond})/RT} \right]}$$
(2.44)

Finalmente, o grau de controle de  $T_1$  sobre a TOF é

$$X_{\text{TOF},T_1} = \frac{\sum_{i=1}^{3} e^{(T_1 - I_i + \delta G'_{1i})/RT}}{\sum_{i=1}^{3} \sum_{j=1}^{3} e^{(T_j - I_i + \delta G'_{ij})/RT}}$$
(2.45)

em que  $\delta G'_{ij}$  é dado por 2.33. Extrapolando para o caso de  $n_{\text{int}}$  intermediários e  $n_{\text{ts}}$  estados de transição,

$$X_{\text{TOF},T_{l}} = \frac{\sum_{i=1}^{n_{\text{int}}} e^{(T_{l} - I_{i} + \delta G'_{il})/RT}}{\sum_{i=1}^{n_{\text{int}}} \sum_{j=1}^{n_{\text{ts}}} e^{(T_{j} - I_{i} + \delta G'_{ij})/RT}}$$
(2.46)

Analogamente, o grau de controle do intermediário é dado por

$$X_{\text{TOF},I_k} = -\frac{RT}{\text{TOF}} \frac{\partial \text{TOF}}{\partial I_k} = -\frac{\sum_{j=1}^{n_{\text{ts}}} e^{(T_j - I_k + \delta G'_{kj})/RT}}{\sum_{i=1}^{n_{\text{int}}} \sum_{j=1}^{n_{\text{ts}}} e^{(T_j - I_i + \delta G'_{ij})/RT}}$$
(2.47)

que, diferentemente de  $X_{\text{TOF},T_k}$ , possui sinal negativo. Cabe ressaltar que, no trabalho original, os graus de controle foram definidos em módulo.<sup>59</sup> Se a contribuição  $x_{kl}$  de um resistor químico  $M_{kl}$  (cf. 2.34) para a resistência total M for expressa como

$$x_{kl} = \frac{M_{kl}}{M} = \frac{e^{(T_l - I_k + \delta G'_{kl})/RT}}{\sum_{i=1}^{n_{\text{int}}} \sum_{j=1}^{n_{\text{ts}}} e^{(T_j - I_i + \delta G'_{ij})/RT}}$$
(2.48)

então os graus de controle  $X_{\text{TOF},T_l}$  e  $X_{\text{TOF},I_k}$  podem ser escritos como

$$X_{\text{TOF},T_l} = \sum_{k=1}^{n_{\text{int}}} x_{kl}$$
(2.49)

$$X_{\text{TOF},I_k} = -\sum_{l=1}^{n_{\text{ts}}} x_{kl}$$
(2.50)

#### 2.3.2.1 Concentração de intermediários

A partir de 2.23, a concentração  $[I_1]$  pode ser escrita como

$$[I_1] = [C] \frac{k_{21}k_{32} + k_{22}k_{33} + k_{21}k_{33}}{M_k}$$
(2.51)

Transpondo essa expressão para a representação em energia e fatorando o numerador e o denominador,

$$[I_{1}] = [C] \frac{e^{-\sum_{i=1}^{3} (T_{i}-I_{i})/RT} \left[ e^{(T_{3}-I_{1})/RT} + e^{(T_{1}-I_{1})/RT} + e^{(T_{2}-I_{1})/RT} \right]}{e^{-\sum_{i=1}^{3} (T_{i}-I_{i})/RT} \left[ e^{(T_{3}-I_{1})/RT} + e^{(T_{1}-I_{1})/RT} + \dots + e^{(T_{2}-I_{3}+\Delta_{r}G^{*})/RT} \right]}$$
(2.52)

vem que

$$[I_1] = [C] \frac{\sum_{j=1}^{3} e^{(T_j - I_1 + \delta G'_{j1})/RT}}{\sum_{i=1}^{3} \sum_{j=1}^{3} e^{(T_j - I_i + \delta G'_{ij})/RT}}$$
(2.53)

Reconhecendo que o quociente de somas é  $|X_{\text{TOF},I_1}|$ , de forma geral

$$[I_k] = |X_{\text{TOF}, I_k}|[C] \tag{2.54}$$

ou seja, no estado estacionário, a concentração de  $[I_k]$  é ponderada pelo módulo do grau de controle  $|X_{\text{TOF},I_k}|$ . Qualitativamente, o intermediário com maior  $|X_{\text{TOF},I_k}|$  será o mais abundante enquanto o sistema permanecer no estado estacionário.<sup>66</sup> Isso sugere que se esse intermediário for observado experimentalmente, haverá uma evidência empírica a favor do mecanismo proposto.

### 2.3.3 Energia de ativação

Ao calcular o grau de controle, pressupõe-se que os estados no perfil de energia influenciam a TOF diversamente. Na verdade, a maioria dos estados têm grau de controle nulo, com alguns poucos estados dominando a TOF. No caso de uma reação exergônica em que apenas um intermediário e um estado de transição têm graus de controle significativos, próximos de -1 e 1, respectivamente, eles são chamados de intermediário determinante da TOF (TDI) e de estado de transição determinante da TOF (TDTS). A região do perfil de energia compreendida por eles é chamada de *zona determinante da velocidade*. A expressão para a TOF pode ser aproximada por

$$TOF = \frac{k_{\rm B}T}{h}e^{-\delta E/RT}$$
(2.55)

em que  $\delta E$  é a amplitude de energia, dada por

$$\delta E = \begin{cases} T_{\text{TDTS}} - I_{\text{TDI}}, & \text{se TDI antecede TDTS} \\ T_{\text{TDTS}} - I_{\text{TDI}} + \Delta_r G^{\circ}, & \text{se TDI sucede a TDTS} \end{cases}$$
(2.56)

i.e. TDI e TDTS são os estados que maximizam  $\delta E$ . A equação 2.55 ilustra a *aproximação* da amplitude de energia e mostra que a TOF diminui exponencialmente com o aumento de  $\delta E$ , levando Kozuch a considerar  $\delta E$  como a energia de ativação aparente.<sup>57</sup>

No entanto, é possível que haja casos em que mais de um intermediário e/ou estado de transição tenham graus de controle apreciáveis, exigindo uma forma mais generalizada para calcular a energia de ativação aparente. O perfil da Figura 9 ilustra um exemplo. Nele, I1 é o TDI, mas ainda que  $TS1^{\ddagger}$  tenha energia menor que  $TS2^{\ddagger}$ , ambos têm graus de controle significativos.

Figura 9 – Perfil de energia com dois estados de transição com graus de controle significativos.



Fonte: o autor.

Mao e Campbell verificaram que a amplitude de energia geralmente é uma boa aproximação para a energia de ativação em casos de catálise homogênea, mas não necessariamente em casos de catálise heterogênea.<sup>58</sup> Desse modo, deduziram uma expressão geral a partir das definições da energia de ativação e do grau de controle, chegando a

$$E_a = RT + \sum_k X_k H_k^{\diamond} \tag{2.57}$$

que mostra que, tomando as entalpias dos reagentes como referência, a energia de ativação aparente é a soma de RT com as entalpias dos estados – intermediários, estados de transição e produtos – ponderadas pelos respectivos graus de controle.<sup>58</sup>

De fato, nos casos de catálise homogênea, a aproximação de Kozuch também é boa quando há mais de um intermediário e/ou estado de transição com graus de controle apreciáveis, pois necessariamente o  $\delta E_{kl}$  correspondente tem de ser similar a  $\delta E$ , i.e. a diferença de energia  $\Delta \delta E$  tem de ser pequena. No caso da Figura 9,  $\Delta \delta E$  é a diferença entre  $\delta E_{11}$  e  $\delta E_{12}$ .

$$\Delta \delta E = \delta E_{12} - \delta E_{11} \tag{2.58}$$

Como  $M_{11} \gg M_{21} + M_{31}, M_{12} \gg M_{22} + M_{32}$ , e  $M \approx M_{11} + M_{22}$ , pode-se escrever

$$X_{\text{TOF},T_1} \approx \frac{e^{\delta E_{11}}}{e^{\delta E_{11}} + e^{\delta E_{12}}} = \frac{1}{1 + e^{\delta E_{12} - \delta E_{11}}} = \frac{1}{1 + e^{\Delta \delta E}}$$
(2.59)

$$X_{\text{TOF},T_2} \approx \frac{e^{\delta E_{12}}}{e^{\delta E_{11}} + e^{\delta E_{12}}} = \frac{1}{e^{\delta E_{11} - \delta E_{12}} + 1} = \frac{1}{1 + e^{-\Delta\delta E}}$$
(2.60)

Mas multiplicando o numerador e o denominador de 2.60 por  $e^{\Delta \delta E}$  e depois somando e subtraindo 1 no numerador,

$$X_{\text{TOF},T_2} \approx \frac{1}{1 + e^{-\Delta\delta E}} = \frac{e^{\Delta\delta E}}{e^{\Delta\delta E} + 1} = \frac{1 - 1 + e^{\Delta\delta E}}{e^{\Delta\delta E} + 1} = 1 - \frac{1}{1 + e^{\Delta\delta E}} = 1 - X_{\text{TOF},T_1} \quad (2.61)$$

ou seja,  $X_{\text{TOF},T_1}$  complementa  $X_{\text{TOF},T_2}$  de modo que a soma de ambos seja 1.

Figura 10 – Graus de controle de dois estados de transição em função da diferença dos respectivos  $\delta E_{kl}$ .



Fonte: o autor.

O gráfico das funções  $X_{\text{TOF},T_1}$  e  $X_{\text{TOF},T_2}$ , na Figura 10, mostra que quanto mais diferentes  $\delta E_{11}$  e  $\delta E_{12}$  forem, menor será o grau de controle de TS1<sup>\*</sup> e maior será o de TS2<sup>\*</sup>. A partir de  $\Delta \delta E = 3 \text{ kcal mol}^{-1}$ ,  $X_{\text{TOF},T_1} < 0.05 \text{ e } X_{\text{TOF},T_2} > 0.95$ , ou seja, mesmo para uma diferença de energia pequena, o peso de TS1<sup>\*</sup> sobre a energia de ativação é muito menor que o de TS2<sup>\*</sup> e, por isso,  $E_a \approx \delta E$ .

Portanto, um perfil de energia factível obedece a duas condições se considerarmos a temperatura de 298 K. A primeira, imposta pela teoria do estado de transição, é que a barreira de energia de uma etapa não deve superar  $25 \text{ kcal mol}^{-1}$ . A segunda, ditada pelo modelo da amplitude de energia, é que a amplitude de energia não deve superar  $25 \text{ kcal mol}^{-1}$ , <sup>60</sup> ou ~30 kcal mol<sup>-1</sup>, admitida a devida margem para incertezas de métodos químico-computacionais. Caso contrário, o perfil de energia indica que a energia de ativação aparente é proibitiva e que a reação requer condições drásticas para que o produto seja formado com velocidade satisfatória, o que, em princípio, contraria o propósito de se usar o catalisador.

# 2.4 A equação de Schrödinger

A mecânica quântica surgiu no início do século XX devido à mecânica clássica falhar em descrever partículas microscópicas. Para elas, os experimentos mostravam que a energia não variava continuamente – como para partículas macroscópicas –, mas discretamente, sendo determinada por números inteiros. Para explicar esse comportamento, Schrödinger propôs uma equação de onda em que é postulada a existência da função de onda  $\Psi$ , a qual encerra toda a informação sobre o sistema. As quantidades mensuráveis sobre ele, i.e. os observáveis, são extraídas de  $\Psi$ , na forma de autovalores, por meio de operadores. O operador usado para extrair a energia total E é o hamiltoniano, representado por  $\hat{H}$ .

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \tag{2.62}$$

A função de onda  $\Psi$  per se é fisicamente desprovida de significado, mas Born interpretou  $|\Psi^*\Psi|d\tau$  como a probabilidade de encontrar uma partícula dentro do elemento de volume  $d\tau$  localizado em um dado ponto (x, y, z). O hamiltoniano é formado pela soma das contribuições de energia cinética e de energia potencial. Dessa forma, a equação de Schrödinger é o análogo quântico da lei da conservação de energia. Para uma molécula de N átomos e n elétrons, o hamiltoniano é

$$\hat{H} = -\frac{1}{2}\sum_{i=1}^{n} \nabla_{i}^{2} - \frac{1}{2}\sum_{A=1}^{N} \frac{1}{M_{A}} \nabla_{A}^{2} - \sum_{i=1}^{n} \sum_{A=1}^{N} \frac{Z_{A}}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^{n} \sum_{j>i}^{n} \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^{N} \sum_{B>A}^{N} \frac{Z_{A}Z_{B}}{r_{AB}}$$
(2.63)

em que, em unidades atômicas de Hartree, o primeiro termo é a energia cinética dos nelétrons, o segundo termo é a energia cinética dos N núcleos, o terceiro termo é a energia potencial de atração elétron-núcleo, o quarto termo é a energia potencial de repulsão intereletrônica e o quinto termo é a energia de repulsão internuclear. Além disso,  $M_A$ e  $Z_A$  representam, respectivamente, a massa e a carga do núcleo A; e  $r_{\alpha\beta} = |\mathbf{r}_{\alpha} - \mathbf{r}_{\beta}|$ representa a distância entre  $\mathbf{r}_{\alpha} = (x_{\alpha}, y_{\alpha}, z_{\alpha})$  e  $\mathbf{r}_{\beta} = (x_{\beta}, y_{\beta}, z_{\beta})$ . A equação de Schrödinger independente do tempo é, portanto,

$$\hat{H}\psi_{\mathrm{mol}}(\{\mathbf{r}_i\},\{\mathbf{r}_A\}) = E\psi_{\mathrm{mol}}(\{\mathbf{r}_i\},\{\mathbf{r}_A\})$$
(2.64)

em que E é um autovalor de energia e  $\psi_{mol}(\{\mathbf{r}_i\}, \{\mathbf{r}_A\})$ , a função de onda molecular correspondente, a qual depende tanto das coordenadas eletrônicas como das nucleares.

Os termos de energia cinética dos elétrons e dos núcleos dependem apenas de partículas individuais e são calculados prontamente. Por outro lado, os termos de energia potencial dependentes das coordenadas de duas partículas, característicos do problema de muitos corpos, complicam a resolução da equação de Schrödinger. Para iniciar, o potencial de atração elétron-núcleo impede que as partes eletrônicas e nucleares de  $\psi_{mol}({\mathbf{r}_i}, {\mathbf{r}_A})$ sejam separadas, i.e. que  $\psi_{mol}({\mathbf{r}_i}, {\mathbf{r}_A})$  seja escrita como o produto de uma função de onda eletrônica e uma função de onda nuclear,  $\psi_{el}({\mathbf{r}_i})\psi_{nuc}({\mathbf{r}_A})$ . Assim, a equação de Schrödinger não pode ser resolvida analiticamente e os cálculos para mais de duas partículas podem ser realizados apenas de forma aproximada.

## 2.4.1 A aproximação de Born-Oppenheimer

Felizmente, é possível separar o movimento eletrônico do nuclear se a mistura de estados eletrônicos causada pela interação elétron-núcleo for desprezível. Como os núcleos são muito mais massivos que os elétrons – 1836 vezes para <sup>1</sup>H, o caso mais desfavorável –, classicamente, os elétrons se movimentam com velocidade muito maior que os núcleos. Ou seja, na escala de tempo de movimento dos elétrons, os núcleos permanecem aproximadamente imóveis. Percebendo isso, Born e Oppenheimer mostraram que, de fato, para esses casos, o produto da função de onda eletrônica pela função de onda nuclear é uma boa aproximação para a função de onda molecular.

$$\psi_{\text{mol}}(\{\mathbf{r}_i\}, \{\mathbf{r}_A\}) = \psi_{\text{el}}(\{\mathbf{r}_i\}; \{\mathbf{r}_A\})\psi_{\text{nuc}}(\{\mathbf{r}_A\})$$
(2.65)

em que  $\psi_{\rm el}({\mathbf{r}_i}; {\mathbf{r}_A})$  depende parametricamente das coordenadas nucleares  ${\mathbf{r}_A}$ . Com os núcleos considerados fixos, o termo de energia cinética nuclear desaparece. A equação de Schrödinger pode ser escrita como

$$\left[\hat{H}_{\rm el} + V_{\rm nuc}\right]\psi_{\rm el}(\{\mathbf{r}_i\};\{\mathbf{r}_A\}) = E(\mathbf{r}_A)\psi_{\rm el}(\{\mathbf{r}_i\};\{\mathbf{r}_A\})$$
(2.66)

em que  $\hat{H}_{\rm el}$  é o hamiltoniano eletrônico

$$\hat{H}_{\rm el} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^{n} \sum_{A=1}^{N} \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^{n} \sum_{j>i}^{n} \frac{1}{r_{ij}}$$
(2.67)

e  $V_{\text{nuc}}$  é o termo de repulsão internuclear

$$V_{\rm nuc} = \sum_{A=1}^{N} \sum_{B>A}^{N} \frac{Z_A Z_B}{r_{AB}}$$
(2.68)

O termo  $V_{\text{nuc}}$  depende apenas das coordenadas nucleares e é uma constante que desloca o valor de energia eletrônica  $E_{\text{el}}(\mathbf{r}_A)$  para totalizar a energia do sistema. Para cada configuração nuclear, a energia eletrônica pode ser calculada isoladamente e o termo de repulsão internuclear, somado posteriormente. Ou seja, é possível escrever a equação de Schrödinger eletrônica

$$\hat{H}_{\rm el}\psi_{\rm el}(\{\mathbf{r}_i\};\{\mathbf{r}_A\}) = E_{\rm el}(\mathbf{r}_A)\psi_{\rm el}(\{\mathbf{r}_i\};\{\mathbf{r}_A\})$$
(2.69)

em que  $E_{\rm el}$  é a energia eletrônica e, conforme adiantado,

$$E(\mathbf{r}_A) = E_{\rm el}(\mathbf{r}_A) + V_{\rm nuc} \tag{2.70}$$

Se os núcleos de uma molécula mudarem de posição, os elétrons se ajustam instantaneamente, seguindo o movimento nuclear adiabaticamente. Para cada conjunto de coordenadas nucleares, a aproximação de Born-Oppenheimer pode ser empregada para resolver a equação de Schrödinger eletrônica, resultando em outros valores  $E_{\rm el}(\mathbf{r}_A)$  e, por conseguinte,  $E(\mathbf{r}_A)$ . Esses valores variam suavemente como função dos parâmetros geométricos  $\mathbf{r}_A$  da molécula, constituindo uma superfície de energia potencial (SEP), mostrada na Figura 11 para o caso genérico em que apenas dois parâmetros são variados.



Figura 11 – Recorte de superfície de energia potencial com dois parâmetros geométricos determinantes da energia.

Fonte: o autor.

# 2.5 Superfícies de energia potencial

A Figura 11, na verdade, é um retrato simplificado de uma realidade complexa, pois, para moléculas de três ou mais átomos  $(N \ge 3)$ , as SEPs são funções de 3N - 6 coordenadas internas da molécula: distâncias interatômicas, ângulos e diedros. Devido à essa natureza multidimensional, seria mais adequado chamá-las de *hipersuperfícies* de energia potencial, mas, reconhecido isso, abster-nos-emos de fazê-lo doravante por questão de simplicidade.

As SEPs são fundamentais para o estudo computacional de reações porque permitem entender a reatividade de sistemas químicos. No entanto, mapear grandes extensões de uma SEP está longe de ser rotina no estudo de sistemas de interesse experimental devido ao alto custo computacional. Mesmo modelos químicos reduzidos podem ultrapassar 100 elétrons, e o cálculo de um número significativo de pontos da SEP seria inviável. Felizmente, nem todo ponto da SEP é igualmente importante. Apenas alguns deles são necessários para entender uma etapa de reação: aqueles referentes às geometrias de intermediários e estado de transição, os pontos estacionários. Considerando uma molécula cujos N átomos são localizados por meio de coordenadas cartesianas  $q_i$ , um ponto estacionário é definido como o ponto  $\mathbf{p}$  em que a inclinação da SEP, em todas as 3N direções, é zero; ou seja, o ponto em que o vetor gradiente da energia é igual ao vetor zero  $\mathbf{0}$ .

$$\nabla E(\mathbf{p}) = \begin{bmatrix} \frac{\partial E}{\partial q_1}(\mathbf{p}) & \frac{\partial E}{\partial q_2}(\mathbf{p}) & \cdots & \frac{\partial E}{\partial q_{3N}}(\mathbf{p}) \end{bmatrix}^{\mathrm{T}} = \mathbf{0}$$
(2.71)

Os pontos estacionários são os pontos da SEP em que a força – o negativo da primeira derivada da energia potencial – sobre os átomos da molécula é zero cada uma das 3N direções.<sup>67</sup> Isso significa que, nesses pontos, a geometria se encontra em condição de equilíbrio, que pode ser estável ou instável. Essa discussão será aprofundada adiante.

Para atribuir os pontos estacionários a intermediários e estados de transição, é necessário analisar a concavidade nesses pontos. Isso significa calcular todas as derivadas parciais de segunda ordem da energia. A matriz que comporta essas  $(3N)^2$  derivadas é conhecida como hessiana, **H**.

$$\mathbf{H} = \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 E}{\partial q_1^2}(\mathbf{p}) & \frac{\partial^2 E}{\partial q_1 \partial q_2}(\mathbf{p}) & \cdots & \frac{\partial^2 E}{\partial q_1 \partial q_{(3N)}}(\mathbf{p}) \\ \frac{\partial^2 E}{\partial q_2 \partial q_1}(\mathbf{p}) & \frac{\partial^2 E}{\partial q_2^2}(\mathbf{p}) & \cdots & \frac{\partial^2 E}{\partial q_2 \partial q_{(3N)}}(\mathbf{p}) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial^2 E}{\partial q_{(3N)} \partial q_1}(\mathbf{p}) & \frac{\partial^2 E}{\partial q_{(3N)} \partial q_2}(\mathbf{p}) & \cdots & \frac{\partial^2 E}{\partial q_{(3N)}^2}(\mathbf{p}) \end{bmatrix}$$
(2.72)

Ao ser diagonalizada, a hessiana fornece informações sobre os modos normais da geometria do ponto **p**: a matriz de autovetores com dados de direções **Q** e a matriz diagonal de autovalores de constantes de força **K**, i.e.  $\mathbf{H} = \mathbf{Q}\mathbf{K}\mathbf{Q}^{-1}$ .

$$\mathbf{H} = \begin{bmatrix} q_{11} & q_{12} & \cdots & q_{1(3N)} \\ q_{21} & q_{22} & \cdots & q_{2(3N)} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ q_{(3N)1} & q_{(3N)2} & \cdots & q_{(3N)(3N)} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} k_{11} & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & k_{22} & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & k_{(3N)(3N)} \end{bmatrix} \mathbf{Q}^{-1}$$
(2.73)

Convém salientar a diferença entre  $\mathbf{H} \in \mathbf{K}$ . É comum a hessiana também ser chamada de *matriz de constantes de força* porque, classicamente, a constante de força é a derivada de segunda ordem da energia potencial. No entanto, a hessiana não deve ser confundida com a matriz  $\mathbf{K}$ , que, por sua vez, é a matriz diagonal de autovalores de  $\mathbf{H}$ que contém as 3N constantes de força dos modos normais da molécula. A depender de a molécula ser linear ou não, cinco ou seis constantes de força em  $\mathbf{K}$  são quase nulas e correspondem a cinco ou seis autovetores em  $\mathbf{Q}$  relativos às direções de modos translacionais e rotacionais. As 3N - 5 ou 3N - 6 constantes força  $k_{ij}$  restantes em **K** correspondem aos demais autovetores em **Q**, referentes às direções dos modos normais de vibração.<sup>67,68</sup>

Os pontos estacionários da SEP de interesse para estudo de reações químicas são os mínimos e os pontos de sela de primeira ordem. Os mínimos correspondem a reagentes, produtos e intermediários de reação.<sup>67</sup> Os intermediários são espécies formadas durante a reação que são produtos de uma etapa e reagentes de outra, tendo sido completamente consumidos quando a reação termina. Num mínimo da SEP, todos os elementos da matriz de constates de força em **K** são positivos, significando que todos os modos normais de vibração têm forças restauradoras.<sup>68</sup> Em tese, isso indica que a espécie caracterizada no mínimo da SEP é estável para ser detectada experimentalmente.

Os pontos de sela de primeira ordem representam os estados de transição. O estado de transição é o ponto do topo do caminho de menor energia que conecta os reagentes e os produtos de uma etapa de reação. O ponto de sela de primeira ordem é caracterizado por ser um mínimo em todas as direções, à exceção de uma, na qual é um máximo, que corresponde à coordenada de reação.<sup>67</sup> Isso significa que todas as constantes de força em **K** são positivas, sendo apenas uma delas negativa. Enquanto as constantes de força positivas correspondem a modos normais de vibração com forças restauradoras, a constante de força negativa caracteriza o modo vibracional instável de conversão do estado de transição em reagentes ou produtos.<sup>68</sup>

Localizar esses pontos estacionários é tarefa rotineira para o químico computacional. Esse trabalho é feito usando algoritmos computacionais de otimização de geometria. Para encontrar os intermediários, são realizados cálculos de minimização de energia feitos utilizando uma geometria inicial próxima – é aqui que entra a intuição química. É necessário confirmar que todas as frequências da geometria resultante são reais. Encontrar estados de transição é um pouco mais complicado, pois se deve minimizar a energia em todas as direções, com exceção daquela referente à coordenada de reação, que deve ser maximizada. O cálculo de frequências do estado de transição deve apontar apenas um resultado imaginário, o qual deve corresponder ao modo normal da vibração de transição, o vetor de transição. Conhecidas as frequências dos intermediários e estados de transição, elas podem ser usadas para calcular a energia do ponto zero e as correções térmicas usadas para obter resultados termoquímicos, como a entalpia e a energia de Gibbs.<sup>69</sup> Além disso, é necessário confirmar que o estado de transição conecta reagentes e produtos pelo caminho de menor energia entre eles. Para isso, é feito o cálculo de coordenada intrínseca de reação, que consiste em calcular pontos do caminho de máximo declive em coordenadas ponderadas pela massa partindo do estado de transição a ambos os sentidos dos reagentes e dos produtos.<sup>67,70</sup>

# 2.6 Teoria do funcional de densidade

A função de onda eletrônica é desprovida de significado físico e somente revela um resultado observável quando perscrutada por um operador quântico. Dependentes de 3n coordenadas espaciais e n coordenadas de spin, as funções de onda se tornam mais complexas conforme o número de elétrons n aumenta. Tendo isso em vista, seria desejável encontrar um substituto para a função de onda que seja mensurável e mais simples. O substituto proposto foi a distribuição de densidade eletrônica  $\rho$ , que pode ser determinada por difração de raios-X ou de elétrons<sup>71</sup> e depende de apenas três coordenadas espaciais  $\mathbf{r} = x, y, z$ . A teoria quântica formulada em torno de  $\rho(\mathbf{r})$  passou a ser conhecida como teoria do funcional de densidade (DFT), a qual serviu de embasamento para alguns dos principais métodos químico-computacionais para cálculo de estrutura eletrônica.

### 2.6.1 Os teoremas de Hohenberg-Kohn

Os teoremas de Hohenberg-Kohn<sup>72</sup> representam o marco inicial da DFT moderna. Essas formulações estabeleceram as bases teóricas sobre as quais a DFT se desenvolveu, mostrando que a energia eletrônica pode ser conhecida por meio da densidade eletrônica em vez da função de onda.

O primeiro teorema demonstra que a densidade eletrônica determina univocamente o potencial externo  $v(\mathbf{r}_i)$  causado pelos núcleos. O potencial externo  $v(\mathbf{r}_i)$  é o potencial a que o elétron *i* está exposto e que é produzido pelas cargas dos núcleos, as quais são externas ao sistema de elétrons interagentes. Portanto, pode-se escrever

$$v(\mathbf{r}_i) = -\sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_A|}$$
(2.74)

em que  $r_{iA} = |\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_A|$  é a distância entre o elétron *i* e o núcleo *A*, recordando que  $\mathbf{r}_A$  são constantes na aproximação de Born-Oppenheimer e, por isso, o potencial externo é função apenas das coordenadas eletrônicas  $\mathbf{r}_i$ . O operador de atração elétron-núcleo em 2.67 se torna

$$\hat{V}_{\rm ne} = \sum_{i=1}^{n} v(\mathbf{r}_i) \tag{2.75}$$

Para provar primeiro teorema, Hohenberg e Kohn supuseram que, para o estado fundamental degenerado, dois potenciais externos  $v(\mathbf{r}) \in v'(\mathbf{r})$ , diferentes por mais que uma constante, implicam a mesma densidade eletrônica  $\rho_0$ . Se  $E \in E'$  são as energias do estado fundamental para os hamiltonianos que contêm  $v(\mathbf{r}) \in v'(\mathbf{r})$ , respectivamente, e se as densidades eletrônicas  $\rho_0(\mathbf{r}) \in \rho'_0(\mathbf{r})$  correspondentes às autofunções de onda do estado fundamental desses hamiltonianos são iguais, pelo teorema variacional, E + E' < E + E'. Esse resultado absurdo mostra que a suposição inicial é falsa e que a densidade eletrônica do estado fundamental determina univocamente o potencial externo. Como corolário, o potencial externo também determina o hamiltoniano eletrônico e suas autofunções, energias e outras propriedades moleculares. A energia do estado fundamental é um funcional de  $\rho_0(\mathbf{r})$ , i.e.  $E_0 = E[\rho_0(\mathbf{r})]$ , em que os colchetes denotam essa relação funcional.

O segundo teorema de Hohenberg-Kohn afirma que se n é o número de elétrons e  $\rho(\mathbf{r})$  é uma função de densidade eletrônica não negativa que satisfaz  $\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = n$ para todo  $\mathbf{r}$ , a energia do estado fundamental  $E_0$  é igual a  $E[\rho_0(\mathbf{r})]$ , em que  $\rho_0(\mathbf{r})$  é a densidade eletrônica que minimiza o funcional energia. Com efeito, pode-se escrever  $E[\rho(\mathbf{r})] \geq E[\rho_0(\mathbf{r})]$  e concluir que esse teorema é, essencialmente, o análogo do teorema variacional para a DFT.

## 2.6.2 O método de Kohn-Sham

Embora o primeiro teorema de Hohenberg-Kohn mostre que a energia de uma molécula pode ser calculada se a densidade eletrônica do estado fundamental  $\rho_0$  for conhecida, ele não orienta como  $\rho_0$  pode ser encontrada e tampouco descreve a forma do funcional energia. Em 1965, Kohn e Sham propuseram um formalismo para calcular a energia análogo ao método de Hartree-Fock.<sup>73</sup> A genialidade desse esquema reside em considerar um sistema fictício de elétrons não interagentes que produz a mesma densidade do sistema real. O sistema de referência permite calcular a maior parte da energia e os desvios do comportamento não interagente são contabilizados a parte pelo funcional energia de troca-correlação.

#### 2.6.2.1 A energia de Kohn-Sham

A energia eletrônica para o estado fundamental pode ser calculada por meio do valor de energia esperado dado pelo hamiltoniano eletrônico (cf. 2.67) e pela função de onda do estado fundamental,  $\psi_0$ .

$$E = \langle \psi_0 | \hat{T} | \psi_0 \rangle + \langle \psi_0 | \hat{V}_{ne} | \psi_0 \rangle + \langle \psi_0 | \hat{V}_{nn} | \psi_0 \rangle$$
(2.76)

Pelo primeiro teorema de Hohenberg-Kohn,  $\psi_0$  é determinada pela distribuição de densidade eletrônica do estado fundamental  $\rho_0$ . Consequentemente, o valor médio para cada tipo de energia é um funcional de  $\rho_0$ .

$$E[\rho_0] = \langle T[\rho_0] \rangle + \langle V_{\rm ne}[\rho_0] \rangle + \langle V_{\rm ee}[\rho_0] \rangle$$
(2.77)

Assim, a energia eletrônica pode ser calculada a partir da densidade se for possível expressar  $\langle T[\rho_0] \rangle$ ,  $\langle V_{\rm ne}[\rho_0] \rangle$  e  $\langle V_{\rm ee}[\rho_0] \rangle$ . Para fazê-lo, Kohn e Sham definiram um sistema de referência de elétrons não interagentes cuja densidade  $\rho_{\rm ref}$  é igualada à densidade do sistema real no estado fundamental  $\rho_0$  por um potencial externo  $v_{\rm ref}(\mathbf{r}_i)$ . O sistema não interagente contabiliza a maior parte da energia e é descrito analiticamente, e um termo de energia à parte agrega desvios do modelo ante o comportamento real. A função de onda para o sistema não interagente no estado fundamental  $\psi_{0,\text{ref}}$  pode ser escrita exatamente com um único determinante de Slater populado por spin-orbitais de Kohn-Sham  $\chi_j^{\text{KS}}(\mathbf{r}_k) = \phi_i^{\text{KS}}(\mathbf{r}_k)\sigma(\mathbf{r}_k)$ 

$$\psi_{0,\text{ref}} = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{vmatrix} \chi_1^{\text{KS}}(\mathbf{r}_1) & \chi_2^{\text{KS}}(\mathbf{r}_1) & \cdots & \chi_n^{\text{KS}}(\mathbf{r}_1) \\ \chi_1^{\text{KS}}(\mathbf{r}_2) & \chi_2^{\text{KS}}(\mathbf{r}_2) & \cdots & \chi_n^{\text{KS}}(\mathbf{r}_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \chi_1^{\text{KS}}(\mathbf{r}_n) & \chi_2^{\text{KS}}(\mathbf{r}_n) & \cdots & \chi_n^{\text{KS}}(\mathbf{r}_n) \end{vmatrix}$$
(2.78)

em que  $\sigma(\mathbf{r}_k)$  é a função de spin  $\alpha(\mathbf{r}_k)$  ou  $\beta(\mathbf{r}_k)$ , e  $\phi_i^{\text{KS}}(\mathbf{r}_k)$  são os orbitais ortonormais de Kohn-Sham, cujas energias  $\varepsilon_i^{\text{KS}}$  são autoestados do operador de um elétron de Kohn-Sham  $\hat{h}_i^{\text{KS}}$ , cuja forma será mostrada na subseção 2.6.2.2.

$$\hat{h}_i^{\rm KS} \phi_i^{\rm KS} = \varepsilon_i^{\rm KS} \phi_i^{\rm KS} \tag{2.79}$$

#### 2.6.2.1.1 A energia cinética

Lancemos mão dessa ideia para calcular o termo de energia cinética. Definamos  $\Delta \langle T[\rho_0] \rangle$  como a diferença de energia entre o sistema de referência não interagente e o sistema real.

$$\Delta \langle T[\rho_0] \rangle = \langle T[\rho_0] \rangle - \langle T[\rho_0] \rangle_{\text{ref}}$$
(2.80)

Apesar de não ser claro como a energia cinética pode ser escrita em termos da densidade, o sistema de referência permite escrevê-la exatamente em termos da função de onda monodeterminantal. Assim,  $\langle T[\rho_0] \rangle_{\text{ref}}$  é dada por

$$\langle T[\rho_0] \rangle_{\text{ref}} = \left\langle \psi_{0,\text{ref}} \left| \sum_{i=1}^n -\frac{1}{2} \nabla_i^2 \right| \psi_{0,\text{ref}} \right\rangle$$
(2.81)

que, pelas regras de Slater-Condon, é o mesmo que

$$\langle T[\rho_0] \rangle_{\text{ref}} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \langle \phi_i^{\text{KS}}(1) | \nabla_1^2 | \phi_i^{\text{KS}}(1) \rangle$$
(2.82)

ou seja, a energia cinética para elétrons não interagentes é igual à soma das energias cinéticas de cada elétron.

#### 2.6.2.1.2 A energia de atração elétron-núcleo

Calculemos o termo de atração elétron-núcleo. O operador referente a essa interação, dado por 2.75 é

$$\hat{V}_{\rm ne} = -\sum_{i=1}^{n} \sum_{A=1}^{N} \frac{Z_A}{r_{iA}} = \sum_{i=1}^{n} v(\mathbf{r}_i)$$
(2.83)

Como  $v(\mathbf{r}_i)$  é uma função de  $\mathbf{r}_i \in \psi_0$  é a função de onda total, o valor médio de energia pode ser expresso em função da densidade  $\rho_0$  (cf. referência (74))

$$\left\langle \psi_0 \left| \sum_{i=1}^n v(\mathbf{r}_i) \right| \psi_0 \right\rangle = \int \rho_0(\mathbf{r}) v(\mathbf{r}) d\mathbf{r}$$
(2.84)

Adicionando o potencial externo,

$$\langle V_{\rm ne}[\rho_0] \rangle = -\sum_{A=1}^{N} \left[ Z_A \int \frac{\rho_0(\mathbf{r}_1)}{r_{1A}} d\mathbf{r}_1 \right]$$
(2.85)

ou seja, para calcular  $\langle V_{\rm ne}[\rho_0] \rangle$  basta integrar a energia potencial de atração de um núcleo pelo elemento de carga infinitesimal  $dq = -e\rho_0(\mathbf{r}_1)d\mathbf{r}_1$  e somar essas energias para todos os núcleos.

#### 2.6.2.1.3 A energia de repulsão elétron-elétron

Assim como foi feito para o caso do termo de energia cinética, definamos  $\Delta \langle V_{ee}[\rho_0] \rangle$ como o desvio de energia repulsão eletrônica entre o sistema não interagente de referência e o sistema real como

$$\Delta \langle V_{\rm ee}[\rho_0] \rangle = \langle V_{\rm ee}[\rho_0] \rangle - \langle V_{\rm ee}[\rho_0] \rangle_{\rm ref}$$
(2.86)

em que  $\langle V_{\text{ee}}[\rho_0] \rangle_{\text{ref}}$  é a soma da energia de repulsão coulombiana entre os elementos de carga infinitesimais  $dq_1 = -e\rho(\mathbf{r}_1)d\mathbf{r}_1$  e  $dq_2 = -e\rho(\mathbf{r}_2)d\mathbf{r}_2$ .

$$\langle V_{\rm ee}[\rho_0] \rangle_{\rm ref} = \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2$$
(2.87)

É necessário dividir a integral por dois para que as repulsões entre pares seja contabilizada apenas uma vez. Também convém apontar que esse termo possui um inconveniente. Considere o caso simples de uma nuvem eletrônica formada por um único elétron. Ao somar as energias de repulsão entre os elementos de carga distintos dessa nuvem, será obtido um resultado maior que zero. Isso não deveria ocorrer, pois *a priori* um elétron não interage consigo mesmo. Esse problema é conhecido como erro de autointeração e também acomete sistemas polieletrônicos. Assim, para que o sistema real seja descrito adequadamente, o erro de autointeração tem de ser neutralizado pelo termo  $\Delta \langle V_{ee}[\rho_0] \rangle$ .

#### 2.6.2.1.4 A energia eletrônica

Incorporando os termos de energia em 2.82, 2.85 e 2.87 e respectivos desvios à 2.77

$$E[\rho_{0}] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^{n} \langle \phi_{i}^{\text{KS}}(1) | \nabla_{1}^{2} | \phi_{i}^{\text{KS}}(1) \rangle - \sum_{A=1}^{N} \left[ Z_{A} \int \frac{\rho_{0}(\mathbf{r}_{1})}{r_{1A}} d\mathbf{r}_{1} \right] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_{1})\rho(\mathbf{r}_{2})}{r_{12}} d\mathbf{r}_{1} d\mathbf{r}_{2} + \Delta \langle T[\rho_{0}] \rangle + \Delta \langle V_{\text{ee}}[\rho_{0}] \rangle$$

$$(2.88)$$

Os três primeiros termos à direita da igualdade são prontamente calculados. Os termos  $\Delta \langle V_{\rm ee}[\rho_0] \rangle = \Delta \langle V_{\rm ee}[\rho_0] \rangle$  representam a energia de troca-correlação que falta ao sistema de referência para descrever o sistema real. Eles são desconhecidos e representam o maior desafio à DFT. Definindo o funcional energia de troca-correlação por

$$E_{\rm xc}[\rho_0] \equiv \Delta \langle T[\rho_0] \rangle + \Delta \langle V_{\rm ee}[\rho_0] \rangle \tag{2.89}$$

2.88 se torna

$$E[\rho_0] = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \langle \phi_i^{\text{KS}}(1) | \nabla_1^2 | \phi_i^{\text{KS}}(1) \rangle - \sum_{A=1}^N \left[ Z_A \int \frac{\rho_0(\mathbf{r}_1)}{r_{1A}} d\mathbf{r}_1 \right] + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(\mathbf{r}_1)\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 + E_{\text{xc}}[\rho_0]$$

$$(2.90)$$

Essa expressão de energia é exata. Apesar de desconhecido, o funcional  $E_{\rm xc}$  existe, de acordo com o primeiro teorema de Hohenberg-Kohn. Se um dia ele for encontrado, será possível descrever o sistema real exatamente, mas enquanto isso não acontece,  $E_{\rm xc}[\rho_0]$  é calculada por meio de aproximações.

#### 2.6.2.2 As equações de Kohn-Sham

Recordemos que a densidade do sistema de referência não interagente e do sistema real são iguais por definição.

$$\rho_0(\mathbf{r}) = \rho_{\rm ref}(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^n |\phi_i^{\rm KS}(\mathbf{r})|^2$$
(2.91)

Conforme o segundo teorema de Hohenberg-Kohn, a energia do estado fundamental pode ser encontrada variando  $\rho$  de modo que o funcional  $E[\rho]$  seja minimizado e a integral da densidade sobre todo o espaço seja igual ao número de elétrons

$$\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = n \tag{2.92}$$

Incluindo a somatória de 2.91 em 2.90 e minimizando  $E[\rho]$  segundo o método dos multiplicadores de Lagrange  $\varepsilon$ 

$$\delta\left\{E[\rho] - \varepsilon\left[\int\rho(\mathbf{r})d\mathbf{r} - n\right]\right\} = 0 \tag{2.93}$$

vem que as equações de um elétron de Kohn-Sham são

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla_{i}^{2}-\sum_{A=1}^{N}\frac{Z_{A}}{r_{1A}}+\int\frac{\rho(\mathbf{r}_{2})}{r_{12}}d\mathbf{r}_{2}+v_{\mathrm{xc}}(1)\right]\phi_{i}^{\mathrm{KS}}(1)=\varepsilon_{i}^{\mathrm{KS}}\phi_{i}^{\mathrm{KS}}(1)$$
(2.94)

Ao confrontar 2.79 com 2.94, percebe-se que a forma do operador um elétron de Kohn-Sham é

$$\hat{h}_{i}^{\text{KS}} = -\frac{1}{2}\nabla_{i}^{2} - \sum_{A=1}^{N} \frac{Z_{A}}{r_{1A}} + \int \frac{\rho(\mathbf{r}_{2})}{r_{12}} d\mathbf{r}_{2} + v_{\text{xc}}(1)$$
(2.95)

em que o potencial de troca-correlação  $v_{\rm xc}$ é a derivada funcional^{75} da energia de troca-correlação

$$v_{\rm xc} \equiv \frac{\delta E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]}{\delta \rho(\mathbf{r})} \tag{2.96}$$

Para encontrar os orbitais de Kohn-Sham  $\phi_i^{\text{KS}}$ , as equações 2.94 são resolvidas num processo similar ao método de Hartree-Fock. Assim como o operador de Fock, o operador de Kohn-Sham  $\hat{h}_i^{\text{KS}}$  depende dos orbitais (cf. 2.96 e 2.91); logo, as equações de Kohn-Sham também são resolvidas iterativamente. Para estimar  $v_{\text{xc}}$ , um "chute" da densidade eletrônica molecular  $\rho(\mathbf{r})$  pode ser gerado a partir das densidades eletrônicas individuais dos átomos. Essa estimativa de  $v_{\text{xc}}$  é usada nas equações de Kohn-Sham para avaliar os orbitais de Kohn-Sham  $\phi_i^{\text{KS}}$  iniciais. Esses orbitais são usados para obter uma densidade eletrônica melhorada, a qual será usada para encontrar um  $v_{\text{xc}}$  novo e aprimorado. Esse processo é repetido até que as variações em  $\varepsilon_i^{\text{KS}}$  e  $\phi_i^{\text{KS}}$  se tornem desprezíveis ou, em outras palavras, até que  $\varepsilon_i^{\text{KS}}$  e  $\phi_i^{\text{KS}}$  se tornem autoconsistentes. Com a convergência de  $\phi_i^{\text{KS}}$ , podem ser calculadas a densidade  $\rho_0$  e a energia eletrônica do estado fundamental  $E_0[\rho_0]$ .

## 2.6.3 O significado dos orbitais de Kohn-Sham

A DFT mostra que a energia eletrônica estado fundamental pode ser conhecida à revelia de sua função de onda. A rigor, a DFT usaria apenas densidades eletrônicas para determinar propriedades de moléculas. Como mencionado anteriormente, entretanto, os teoremas de Hohenberg-Kohn não orientam como  $\rho_0$  pode ser encontrada. Para fazê-lo, o método de Kohn-Sham propõe o sistema de elétrons não interagentes e lança mão de um determinante de Slater preenchido por orbitais moleculares que são usados para encontrar  $\rho_0$ , abordagem essa que pode ser considerada como uma transação de purismo por aplicabilidade da DFT.

Uma dúvida que pode pairar é se esses orbitais de Kohn-Sham gozam de algum significado físico. Estritamente, a resposta é não. Os orbitais de Kohn-Sham descrevem exatamente apenas o sistema fictício, ao passo que a função de onda para o sistema real necessita de mais de um determinante de Slater para contabilizar a correlação eletrônica.<sup>76</sup> No entanto, eles podem ser úteis qualitativamente. Os orbitais de Kohn-Sham ocupados são similares aos de Hartree-Fock e o orbital ocupado de maior energia fornece o negativo da energia de ionização molecular.<sup>77</sup> Portanto, é comum que eles sejam usados em discussões sobre reatividade e propriedades moleculares.<sup>78</sup>

## 2.6.4 Aproximações do funcional energia de troca-correlação

#### 2.6.4.1 Aproximação da densidade local

Proposta por Kohn e Sham, a aproximação da densidade local (LDA)<sup>73</sup> para o funcional energia de troca-correlação  $E_{\rm xc}^{\rm LDA}$  considera apenas as densidades em elementos de volume infinitesimais. A energia de troca-correlação por partícula de cada elemento  $\varepsilon_{\rm xc}(\rho)$  é tomada como aquela de um gás de elétrons homogêneo de mesma densidade  $\rho$ . Somando sobre todo o volume da molécula

$$E_{\rm xc}^{\rm LDA}[\rho] = \int \rho(\mathbf{r}) \varepsilon_{\rm xc}(\rho) d\mathbf{r}$$
(2.97)

em que  $\varepsilon_{\rm xc}(\rho)$  pode ser dividida em energia de troca  $\varepsilon_{\rm x}$  e energia de correlação  $\varepsilon_{\rm c}$ .

$$\varepsilon_{\rm xc} = \varepsilon_{\rm x} + \varepsilon_{\rm c}$$
 (2.98)

A energia de troca  $\varepsilon_x$ , interpretada como a energia de troca de um elétron num gás homogêneo de densidade  $\rho$ , é expressa como

$$\varepsilon_{\rm x} = -\frac{3}{4} \left(\frac{3\rho(\mathbf{r})}{\pi}\right)^{1/3} \tag{2.99}$$

Uma expressão analítica para a energia de correlação  $\varepsilon_c$  é desconhecida, mas, a partir das simulações do gás de elétrons homogêneo pelo método de Monte-Carlo por Ceperley e Alder,<sup>79</sup> uma forma altamente precisa foi obtida por Vosco, Wilk e Nusair (VWN).<sup>80</sup> Os funcionais de troca-correlação locais e são raramente usados em aplicações químicas porque descrevem bem apenas sistemas cujas densidades eletrônicas variam muito lentamente com a posição e por não oferecerem uma precisão maior que a do método de Hartree-Fock.

A LDA foi desenvolvida para sistemas de camada fechada, atribuindo pares de elétrons de spins opostos ao mesmo orbital espacial  $\phi_i^{\text{KS}}$ . Para sistemas de camada aberta, um esquema análogo ao método de Hartree-Fock irrestrito foi proposto. A aproximação de densidade de spin local (LSDA) permite que cada elétron tenha seu próprio orbital espacial  $\phi_{i\alpha}^{\text{KS}}$  e  $\phi_{i\beta}^{\text{KS}}$  e o funcional de troca-correlação depende das densidades de spin  $\rho_{\alpha}$  e  $\rho_{\beta}$ .

$$E_{\rm xc}^{\rm LSDA}[\rho_{\alpha},\rho_{\beta}] = \int \rho(\mathbf{r})\varepsilon_{\rm xc}(\rho_{\alpha},\rho_{\beta})d\mathbf{r}$$
(2.100)

#### 2.6.4.2 Aproximação do gradiente generalizado

Como a LDA e a LSDA são inadequadas para sistemas que apresentam variação de  $\rho$  com a posição, foi elaborada uma aproximação mais sofisticada que considera tanto a densidade do elemento de volume infinitesimal como também o seu gradiente, conhecida como aproximação do gradiente generalizado (GGA). Incluir o gradiente da densidade permite contabilizar efeitos que variações da densidade ao longo do espaço têm sobre a energia. Os funcionais GGA possuem uma função f dependente de  $\rho_{\alpha}$ ,  $\rho_{\beta}$ ,  $\nabla \rho_{\alpha}$ ,  $\nabla \rho_{\beta}$ , a qual é integrada sobre todo o volume para encontrar  $E_{\rm xc}^{\rm GGA}$ , segundo

$$E_{\rm xc}^{\rm GGA}[\rho_{\alpha},\rho_{\beta}] = \int f(\rho_{\alpha},\rho_{\beta},\nabla\rho_{\alpha},\nabla\rho_{\beta})d\mathbf{r}$$
(2.101)

O funcional  $E_{\rm xc}^{\rm GGA}$  também pode ser dividido em uma soma de contribuições de energia de troca  $E_{\rm x}^{\rm GGA}$  e energia de correlação  $E_{\rm c}^{\rm GGA}$ , com  $|E_{\rm x}^{\rm GGA}| \gg |E_{\rm c}^{\rm GGA}|$ . Um exemplo de funcional GGA de energia de troca  $E_{\rm x}^{\rm GGA}$  é o B88, de Becke,<sup>81</sup> e um exemplo de funcional GGA de energia de correlação  $E_{\rm x}^{\rm GGA}$  é o LYP, de Lee, Yang e Parr.<sup>82</sup> Um funcional GGA puramente teórico e bastante difundido no campo da física do estado sólido é o PBE, de Perdew, Burke e Ernzerhof.<sup>83</sup>

#### 2.6.4.3 Aproximação do gradiente metageneralizado

A aproximação GGA pode ser refinada incorporando a ela os laplacianos das densidades de spin  $\rho_{\sigma}$  e/ou uma quantidade a ela relacionada conhecida por densidade de energia cinética  $\tau_{\sigma}$ , a qual depende dos gradientes dos orbitais de Kohn-Sham  $\phi_{i\sigma}^{\text{KS}}$  ocupados,

$$\tau_{\sigma} \equiv \frac{1}{2} \sum_{i} |\nabla \phi_{i\sigma}^{\rm KS}|^2 \tag{2.102}$$

em que o subíndice  $\sigma$  denota a função de spin  $\alpha(\mathbf{r})$  ou  $\beta(\mathbf{r})$ . Essa abordagem é conhecida como aproximação do gradiente metageneralizado (MGGA). Assim como  $E_{\rm xc}^{\rm GGA}$ , o funcional  $E_{\rm xc}^{\rm MGGA}$  depende de uma função f que tem como argumentos  $\rho_{\alpha}$ ,  $\rho_{\beta}$ ,  $\nabla \rho_{\alpha}$ ,  $\nabla \rho_{\beta}$ , com a diferença de que também são considerados  $\nabla^2 \rho_{\alpha}$ ,  $\nabla^2 \rho_{\beta}$ , e/ou de  $\tau_{\alpha}$ ,  $\tau_{\beta}$ .

$$E_{\rm xc}^{\rm MGGA}[\rho_{\alpha},\rho_{\beta}] = \int f(\rho_{\alpha},\rho_{\beta},\nabla\rho_{\alpha},\nabla\rho_{\beta},\nabla^{2}\rho_{\alpha},\nabla^{2}\rho_{\beta},\tau_{\alpha},\tau_{\beta})d\mathbf{r}$$
(2.103)

Alguns exemplos de funcionais MGGA usados popularmente em química computacional foram desenvolvidos pelo grupo de Truhlar na Universidade de Minnesota, como M06, M06-L e M06-2X.<sup>84</sup>

#### 2.6.4.4 Funcionais híbridos

Os elétrons do sistema de referência não possuem repulsão coulombiana, mas, devido à exclusão de Pauli, possuem a interação de troca característica de férmions. Essa interação pode ser usada para calcular a energia de troca do sistema real ao incorporar a  $E_x$  um termo de energia oriundo do método de Hartree-Fock, denominado *troca de Hartree-Fock* ou *troca exata*. Funcionais que o incluem são chamados de *híbridos*. A troca de Hartree-Fock  $E_x^{\text{HF}}$  desses funcionais compreende uma soma de integrais de troca de Hartree-Fock populadas por orbitais de Kohn-Sham. Assim,

$$E_{\rm x}^{\rm HF} \equiv -\frac{1}{4} \sum_{i=1}^{n} \sum_{j=1}^{n} \left\langle \phi_i^{\rm KS}(1) \phi_j^{\rm KS}(2) \left| \frac{1}{r_{12}} \right| \phi_j^{\rm KS}(1) \phi_i^{\rm KS}(2) \right\rangle$$
(2.104)

em que o coeficiente de 1/4 é usado para compensar integrais redundantes.<sup>85</sup> Esse formalismo é embasado no método da conexão adiabática, que mostra que a energia de troca-correlação  $E_{\rm xp}$  pode ser considerada como a soma ponderada de ambas a energia de energia de troca de Hartree-Fock, exata para o sistema não interagente, e da energia de troca-correlação da DFT, a qual compensa a discrepância entre os sistemas de referência e real.<sup>86</sup> Funcionais híbridos se enquadram no nível GGA ou mais alto e consideram a energia de troca como sendo, total ou parcialmente, a troca de Hartree-Fock. Os funcionais de Minnesota M06-L (puro) e M06, M06-2X e M06-HF (híbridos) têm, respectivamente, 0%, 27%, 54% e 100% de troca de Hartree-Fock.<sup>84</sup>

O funcional híbrido mais empregado na química computacional é resultado de uma modificação realizada por Stephens et al.<sup>87</sup> do funcional B3PW91 de Becke,<sup>88</sup> a qual consistiu em substituir o funcional de energia de correlação  $E_{\rm x}^{\rm PW91}$  por  $E_{\rm x}^{\rm LYP}$ . Esse novo funcional ficou conhecido como B3LYP, cuja expressão de energia é dada por

$$E_{\rm xc}^{\rm B3LYP} = aE_{\rm x}^{\rm HF} + (1-a)E_{\rm x}^{\rm LSDA} + b\Delta E_{\rm x}^{\rm B88} + cE_{\rm x}^{\rm LYP} + (1-c)E_{\rm x}^{\rm VWN}$$
(2.105)

em que a = 0,20, b = 0,72 e c = 0,81 são três parâmetros que foram ajustados a dados experimentais de energia de atomização molecular, o que justifica o número "3" no nome do funcional.

Há também um funcional híbrido derivado do PBE, conhecido como PBE0.<sup>89</sup> Neste, a energia de troca  $E_{\rm x}$  é dividida em uma razão 3:1 entre a energia de troca do PBE  $E_{\rm x}^{\rm PBE}$  e a energia de troca de Hartree-Fock  $E_{\rm x}^{\rm HF}$ .

$$E_{\rm xc}^{\rm PBE0} = 0.75 E_{\rm x}^{\rm PBE} + 0.25 E_{\rm x}^{\rm HF} + E_{\rm c}^{\rm PBE}$$
(2.106)

#### 2.6.4.5 Correções de dispersão

Uma deficiência compartilhada por essas aproximações para o funcional  $E_{\rm xc}[\rho_0]$  é o tratamento precário do efeito de correlação de longo alcance devido às forças de dispersão de London. Essa dispersão é causada por flutuações aleatórias da densidade eletrônica em partes do sistema, que geram dipolos momentâneos, e pela resposta a essas flutuações em outras partes do sistema, que geram dipolos induzidos que interagem com os primeiros. Essas interações inter- e intramoleculares explicam fenômenos como o empilhamento  $\pi$  de anéis benzênicos, a interação atrativa entre dois átomos de argônio e a estrutura das moléculas de DNA.<sup>90,91</sup> Para muitos funcionais, essa deficiência advém da parametrização baseada em conjuntos de dados que contêm apenas energias de atomização para moléculas pequenas, para as quais efeitos de dispersão são menos significativos.

Uma forma de abordar esse problema sem tornar proibitivo o custo computacional consiste em incluir um termo de correção empírico ao término de um ciclo autoconsistente de Kohn-Sham. Conhecido como DFT-D, esse método, desenvolvido por Grimme, é hoje amplamente utilizado em sua terceira versão, a DFT-D3.<sup>92</sup> Nela,  $E_{\text{disp}}$  é dependente das distâncias  $r_{AB}$  entre todos os pares de átomos A e B, cujos recíprocos à sexta e à oitava potências contabilizam interações de longo e médio alcance, respectivamente. Assim,  $E_{\text{disp}}$  é escrita como

$$E_{\rm disp} = \sum_{A=1}^{N} \sum_{B>A}^{N} \sum_{n=6,8}^{N} s_n \frac{C_n^{AB}}{r_{AB}^n} f_n^{\rm damp}(r_{AB})$$
(2.108)

em que cada par de átomos tem um coeficiente  $C_n^{AB}$  próprio,  $s_n$  é um termo de ponderação e  $f_n^{\text{damp}}(r_{AB})$  é uma função de amortecimento que faz  $E_{\text{disp}}$  ir para zero conforme  $r_{AB}$ tende a zero. Os valores dos coeficientes  $C_n^{AB}$  são dependentes do sistema e, por isso, são calculados em tempo real. Como cada aproximação para  $E_{\text{xc}}[\rho_0]$  se comporta de uma forma nos regimes de médio e longo alcance – por exemplo, PBE e PBE0 são atrativos, ao passo que BLYP e B3LYP são repulsivos –,<sup>91</sup> os termos  $s_n$  precisam ser ajustados e definidos para cada funcional. Uma tabela com valores para esses termos pode ser encontrada no site do Gaussian.<sup>93</sup> Como o aprimoramento do método DFT-D é um trabalho contínuo, uma nova versão está disponível, a DFT-D4.<sup>94</sup>

Uma abordagem alternativa é corrigir um funcional existente incluindo o efeito de dispersão, conforme foi feito ao incluir no funcional  $\omega$ B97X, de Chai e Head-Gordon,<sup>95</sup> uma correção de dispersão amortecida de Grimme, criando o  $\omega$ B97X-D.<sup>96</sup> Outra possibilidade são os funcionais que não tratam a dispersão explicitamente, mas que são altamente parametrizados, como os de Minnesota. Os funcionais da família M06, por exemplo, têm bom desempenho ante interações não covalentes.<sup>84</sup>

# Metodologia

Todos os cálculos foram realizados por meio do programa Gaussian 09 (revisão D.01).97 O funcional Minnesota 2006 local (M06-L) foi escolhido por ser um MGGA puro altamente parametrizado que assume efeitos de dispersão e por ter sido desenvolvido para o tratamento de sistemas organometálicos.<sup>98</sup> Ele tem sido amplamente utilizado em estudos computacionais de reacões catalisadas por paládio.<sup>99-102</sup> O pseudopotencial de Stuttgart/Dresden (SDD)<sup>103</sup> foi usado para contabilizar os elétrons de valência e os efeitos relativísticos dos elétrons do caroço do paládio e o conjunto de funções de base de Pople  $6-31+G(d,p)^{104-110}$  para os demais átomos. A função difusa foi inclusa para tratar adequadamente os possíveis ânions que fossem propostos durante a investigação mecanística. As geometrias dos pontos estacionários foram calculadas sem restrição de simetria e confirmadas por meio da verificação frequências vibracionais harmônicas. Coordenadas intrínsecas de reação foram usadas para verificar a conexão entre os intermediários e estados de transição correspondentes. Os cálculos foram realizados em fase gasosa porque essa foi considerada uma boa aproximação, uma vez que dados experimentais indicaram que a reação ocorre com o maior rendimento em tolueno, solvente de baixa constante dielétrica.<sup>50</sup> Todos os cálculos termoquímicos foram realizados para a temperatura de 298,15 K e para o estado padrão de 1,00 mol  $L^{-1}$ . Os pontos de cruzamento de energia mínima (MECP) entre superfícies de energia potencial adiabáticas foram calculados usando o algoritmo desenvolvido por Harvey et al.<sup>111</sup> e implementado no programa de Rodríguez-Guerra et al.<sup>112</sup> Os sistemas químicos adotados consistiam, à medida da necessidade, dos substratos fenil-hidrazina, tiofenol e clorobenzeno e do ligante trimetilfosfina. A bis(trimetilfosfina)paládio(0) foi considerada a forma ativa do catalisador. Os perfis de energia tomam como referência as espécies infinitamente separadas. O visualizador de moléculas CYLview<sup>113</sup> foi usado para gerar as figuras das geometrias otimizadas. Nelas, os átomos são representados em branco (H), cinza (C), azul (N), vermelho (O), laranja (P), amarelo (S), verde (Cl) e azul-esverdeado (Pd).

# Resultados & discussão

Neste capítulo serão analisados os perfis de energia para os mecanismos propostos para a reação de acoplamento cruzado de aril-hidrazinas e arenotióis catalisado por paládio. Figuras das geometrias otimizadas de quase todas as espécies são apresentadas para facilitar a análise e compreensão de detalhes que serão explorados. Iniciaremos com a análise da adição oxidativa de fenil-hidrazina na seção 4.1. Como a barreira para essa etapa é impeditiva, o mecanismo alternativo de oxidação aeróbica de fenil-hidrazina por paládio é apresentado na seção 4.2. O mecanismo do tiofenol atuando como cocatalisador nessa mesma reação segue na seção 4.3. A formação do intermediário com dois centros de paládio é tratada na seção 4.4. Já na seção 4.5, a adição oxidativa de *cis*- e *trans*-fenildiazeno é apresentada. As barreiras altas de energia para essas etapas instigaram a proposta de um mecanismo de acoplamento cruzado de fenildiazeno e tiofenol sem ela, que segue na seção 4.6. A seção 4.7 encerra o capítulo com a análise de um mecanismo para a reação teórica de acoplamento cruzado de *trans*-fenildiazeno e clorobenzeno.

# 4.1 Adição oxidativa de fenil-hidrazina

O perfil de energia para a etapa de adição oxidativa de fenil-hidrazina está ilustrado na Figura 12. As geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição envolvidos nessa etapa estão ilustradas na Figura 13. Quando o catalisador  $Pd^{0}(PMe_{3})_{2}$  14 interage com a fenil-hidrazina, o complexo de van der Waals 15 é formado com liberação de 2,9 kcal mol<sup>-1</sup>. O estado de transição **TS15-16** mostra a fenil-hidrazina coordenada ao paládio e a ligação C-N sendo ativada. No intermediário fenil(hidrazinido)paládio(II) 16, a ligação C-N já está rompida. A barreira de energia para a adição oxidativa de fenil-hidrazina ao paládio de 43,9 kcal mol<sup>-1</sup> é altamente proibitiva. Isso demonstra que ela é extremamente lenta e que pode haver alternativas mecanísticas com demanda de energia menor para a oxidação de fenil-hidrazinas. Figura 12 – Perfil de energia para a etapa de adição oxidativa de fenil-hidrazina, construído em função das energias de Gibbs e complementado com as energias potenciais, apresentadas entre parênteses.



Fonte: o autor.

Figura 13 – Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes à etapa de adição oxidativa de fenil-hidrazina. Distâncias interatômicas em ångströms.


## 4.2 Oxidação aeróbica de fenil-hidrazina catalisada por paládio

O perfil de energia da oxidação catalisada de fenil-hidrazina é mostrado na Figura 14. No primeiro passo, o catalisador  $Pd^{0}(PMe_{3})_{2}$  14 é oxidado por dioxigênio tripleto e forma o intermediário 17. O intermediário tripleto 17 é um estado excitado, 4,3 kcal mol<sup>-1</sup> mais energético que o intermediário singleto 18. A Figura 15 mostra as geometrias otimizadas de ambos. Observou-se que 17 tem distâncias interatômicas Pd-O diferentes, uma de 2,38 Å e outra de 2,29 Å. A distância entre os átomos de oxigênio de 1,29 Å é coerente com o comprimento médio de ligação O=O, de 1,21 Å. Além disso, as densidades de spin de 0,744 e 0,743 para os átomos de oxigênio mais afastado e mais próximo do paládio, respectivamente, indicam que a molécula de O<sub>2</sub> se mantém radicalar no intermediário 17 e que este tem caráter  $\eta^{1}$ -superoxidopaládio(I). O intermediário singleto 18, por outro lado, tem distâncias interatômicas Pd-O iguais e mais curtas, de 2,03 Å. A ligação O-O, com 1,39 Å, se aproxima ao comprimento de uma ligação simples, cuja média é 1,48 Å. Essas características confirmam que 18 tem configuração  $\eta^{2}$ -peroxidopaládio(II).<sup>114-116</sup>

A transformação de 17 em 18 é um processo fora do escopo da aproximação adiabática porque envolve a mudança de estado de spin do complexo catalítico. A barreira para essa transformação ocorrer pode ser estimada ao considerar que a intersecção entre duas superfícies de energia potencial adiabáticas determina uma hiperlinha. O ponto de menor energia sobre essa hiperlinha é onde se estima que a probabilidade de mudança de estado spin é máxima, sendo conhecido como ponto de energia mínima de cruzamento (MECP). No caso da conversão de 17 em 18, a energia potencial convergiu em  $-8.2 \text{ kcal mol}^{-1}$  para cálculos do MECP partindo das geometrias otimizadas de ambos os estados. No entanto, esses cálculos convergiram em MECPs diferentes, mostrando-se determinados pela geometria inicial. O MECP calculado a partir de 17 tem ligações Pd-O de comprimentos distintos, de 2,22 Å e 2,26 Å, enquanto o MECP calculado a partir de 18, as mesmas ligações tem comprimentos iguais, de 2,24 Å. Em ambos, a ligação O-O tem comprimento de 1,31 Å. Apesar das discrepâncias, as distâncias interatômicas mencionadas são intermediárias entre aquelas de 17 e 18, mostrando que a mudança de estado de spin ocorre conforme os átomos se rearranjam geometricamente. Embora as correções térmicas – e, portanto, a energia de Gibbs – não tenham sido calculadas porque o cálculo de frequências é realizado apenas em pontos estacionários, é possível inferir que a barreira para esse processo seja desprezível, corroborando a literatura experimental.<sup>50,117,118</sup>

Nas duas próximas etapas, a fenil-hidrazina se coordena ao paládio e as duas ligações Pd-O são clivadas pela transferência de prótons (Figura 16). No intermediário (fenil-hidrazina-N')dioxigeniopaládio(II) **19**, uma ligação de hidrogênio intramolecular é estabelecida entre um dos hidrogênios terminais da fenil-hidrazina e o átomo



Figura 15 – Geometrias otimizadas para o intermediário  $\eta^1$ -superoxidopaládio(I) **17** e para o intermediário  $\eta^2$ -peroxidopaládio(II) **18** e pontos de cruzamento de energia mínima. Distâncias interatômicas em ångströms.





Figura 16 – Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes à primeira etapa de protonólise do mecanismo de oxidação aeróbica de fenilhidrazina catalisada por paládio. Distâncias interatômicas em ångströms.



Fonte: o autor.

Figura 17 – Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes à segunda etapa de protonólise do mecanismo de oxidação aeróbica de fenilhidrazina catalisada por paládio. Distâncias interatômicas em ångströms.



Fonte: o autor.

não coordenado do dioxigênio. No estado de transição **TS19-20**, a distância N-H se alonga, de 1,05 Å para 1,18 Å, enquanto a distância O-H se encurta, de 1,78 Å para 1,36 Å, indicando que o próton está sendo transferido. No intermediário (fenil-hidrazinido-N')[hidrogenoperóxido(1-)]paládio(II) **20**, a ligação O-H está formada, mas o hidrogênio do hidrogenoperóxido(1-) mantém interação com átomo de nitrogênio a que estava ligado. A ligação Pd-N diminui de 2,29 Å para 2,15 Å, sugerindo que ela se fortalece, ao passo que a ligação N-N permanece praticamente inalterada, em ~1,42 Å. Contrariando expectativas, observou-se que o **TS19-20** estava 1,0 kcal mol<sup>-1</sup> abaixo de **19**. No entanto, a energia potencial de **TS19-20** é 2,4 kcal mol<sup>-1</sup> mais alta que a de **19**, mostrando que o algoritmo de otimização do estado de transição operou corretamente. Dadas as energias similares de ambos, essa etapa, provavelmente, ocorre sem barreira.

A próxima etapa se refere à segunda protonólise (Figura 17). Em **21**, há outra ligação de hidrogênio, esta vez entre o hidrogênio ligado ao nitrogênio substituído e o oxigênio do hidrogenoperóxido(1–) coordenado ao paládio. A geometria de **TS21-22** também indica a transferência de próton, pois a distância N–H vai de 1,03 Å a 1,37 Å e a O–H, de 1,96 Å a 1,14 Å. Em **22**, o nitrogênio substituído se coordena ao paládio ao mesmo tempo que estabelece uma interação com a molécula de peróxido de hidrogênio recémformada. A ligação N–N varia pouco de **21** para **22**, de 1,40 Å para 1,36 Å, permanecendo entre o caráter de uma ligação simples, com 1,45 Å, e dupla, com 1,24 Å. A barreira de energia para essa etapa é de 9,8 kcal mol<sup>-1</sup>. Geometricamente, a similaridade entre **21** e **TS21-22** é maior que a entre este e **22**, indicando que **TS21-22** é um estado de transição prematuro. Isso é coerente com o postulado de Hammond,<sup>119</sup> pois **21** e **TS21-22** são também mais próximos energeticamente que **TS21-22** e **22**.

Com a liberação da molécula de peróxido de hidrogênio em 22, que no perfil de

Figura 18 – Geometrias otimizadas dos intermediários e dos estados de transição referentes às etapas de descoordenação de *trans*-fenildiazeno do mecanismo de oxidação aeróbica de fenil-hidrazina catalisada por paládio. Distâncias interatômicas em ångströms.



Fonte: o autor.

energia foi considerada se desproporcionando em  $O_2$  e  $H_2O$ , forma-se a paladadiaziridina 23. Esse intermediário foi inicialmente proposto por Zhu *et al.* com base em estudos de espectrometria de massas<sup>47</sup> e na caracterização cristalográfica de paladadiaziridinas realizada por Muñiz e Nieger.<sup>120</sup>

Existem duas formas possíveis por que o *trans*-fenildiazeno pode se dissociar (Figura 18). Pela primeira, o nitrogênio terminal se afasta do paládio seguido pelo nitrogênio substituído. As distâncias Pd-N se alongam de 2,16 Å e 2,19 Å em **23** a 2,74 Å e 2,37 Å em **TS23-24**. A ligação N-N se encurta, indo de 1,35 Å a 1,28 Å, adquirindo caráter de dupla. No intermediário **24**, o *trans*-fenildiazeno está mais distante e Pd<sup>0</sup>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> readota a geometria linear. A barreira de energia para essa etapa é de 8,4 kcal mol<sup>-1</sup>.

Pela segunda forma, o nitrogênio ligado à fenila se descoordena antes do nitrogênio terminal. De **23** para **TS23-25**, as distâncias Pd–N aumentam para 2,28 Å e 2,67 Å, enquanto a ligação N–N diminui para 1,30 Å. No intermediário **25**, o centro metálico e o *trans*-fenildiazeno estão mais separados. Para essa etapa, a barreira é de 5,3 kcal mol<sup>-1</sup>, i.e.  $3,1 \text{ kcal mol}^{-1}$  mais baixa que pela etapa correspondente ao **TS23-24**. Considerando que a entropia de ambos os estados de transição é aproximadamente a mesma, a menor barreira

para **TS23-25** se deve à contribuição entálpica mais significativa da interação Pd-N do nitrogênio terminal que aquela entre o nitrogênio substituído e o paládio em **TS23-24**. É possível que ambos os isômeros *cis*- e *trans*-fenildiazeno sejam formados, dependendo do sítio a que a fenil-hidrazina se coordena no intermediário **19** e da barreira de energia para inversão do nitrogênio substituído.

A variação da energia de energia de Gibbs para oxidação aeróbica de fenil-hidrazina é -35,4 kcal mol<sup>-1</sup>. A amplitude de energia para o perfil de energia da Figura 14, devida ao intermediário **21** e **TS21-22**, é de 9,9 kcal mol<sup>-1</sup>. A TOF, considerando todos os estados, é de  $1,3 \times 10^9$  h<sup>-1</sup>. A Tabela 1 mostra as contribuições dos resistores químicos com o resistor químico total,  $x_{kl}$ , considerando o caminho de menor energia. Os pares **21/TS21-22** e **23/TS23-25** respondem, respectivamente, por 96,7 e 2,8% do resistor químico total. O **TS21-22** tem o maior grau de controle, com 0,967, seguido por **TS23-25**, com 0,028. Os graus de controle dos intermediários são -0,967 para **21** e -0,030 para **23**, indicando que **21** é o intermediário mais concentrado no regime de estado estacionário. A energia de ativação aparente calculada usando os graus de controle e entalpias (cf. 2.57) é de 9,9 kcal mol<sup>-1</sup>, o mesmo valor da amplitude de energia. Esses resultados permitem concluir que o mecanismo delineado no perfil da Figura 14 é extremamente favorecido e que a catálise ocorre em condições de baixa demanda energética.

	TS19-20	TS21-22	TS23-25
14	0,000	0,000	0,000
<b>17</b>	0,000	0,000	0,000
<b>18</b>	0,002	0,000	0,000
<b>19</b>	$0,\!000$	0,000	0,000
<b>20</b>	$0,\!000$	0,000	0,000
<b>21</b>	$0,\!000$	0,967	0,000
<b>22</b>	0,000	0,000	0,000
<b>23</b>	0,002	0,000	0,028
<b>25</b>	0,000	0,000	0,000

Tabela 1 – Contribuições dos resistores químicos com o resistor químico total,  $x_{kl}$ , para oxidação aeróbica de fenil-hidrazina catalisada por paládio.

Fonte: o autor.

### 4.3 Oxidação aeróbica de fenil-hidrazina catalisada por paládio e tiofenol

As Figuras 19 e 24 apresentam o perfil de energia da oxidação aeróbica de fenilhidrazina catalisada por paládio e tiofenol. O tiofenol é considerado como cocatalisador



4.3.

Fonte: o autor.

Figura 20 – Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes à primeira etapa de protonólise da ligação Pd–O do mecanismo de oxidação aeróbica de fenil-hidrazina catalisada por paládio e tiofenol. Distâncias interatômicas em ångströms.



porque é consumido e regenerado durante a reação. A primeira etapa é a oxidação de  $Pd^{0}(PMe_{3})_{2}$  e formação do complexo  $\eta^{2}$ -peroxidopaládio(II) **18**, descrita na seção 4.2.

Em seguida, ambas as ligações Pd–O de **18** sofrem protonólise (Figura 20). Quando este interage com uma molécula de tiofenol, a energia livre de Gibbs diminui para -12, 3 kcal mol<sup>-1</sup> e o intermediário **26** é formado. A distância O–H de 1,81 Å indica que exite uma interação entre o tiofenol e o complexo. Para formar o estado de transição **TS26-27**, a ligação S–H aumenta, de 1,39 Å para 1,62 Å e a ligação O–H diminui, de 1,81 Å para 1,29 Å. Superada a barreira de energia de 3,0 kcal mol<sup>-1</sup>, forma-se o intermediário benzenotiolato[hidrogenoperóxido(1–)]paládio(II) **27**. O **TS26-27** é um estado de transição prematuro e coerente com o postulado de Hammond,<sup>119</sup> pois tem energia e geometria mais próximas às de **26** que às de **27**.

A segunda protonólise também se inicia com a interação de uma molécula de tiofenol com o complexo (Figura 21). No intermediário **28**, a distância O-H entre o oxigênio coordenado do hidrogenoperóxido(1-) e o hidrogênio ligado ao enxofre do tiofenol é de 1,83 Å. No estado de transição **TS28-29**, ela diminui para 1,33 Å, enquanto a ligação S-H aumenta, chegando a 1,55 Å. Com a formação da ligação O-H, um ligante dihidrogenoperóxido ocupa um dos sítios de coordenação de **29**. Essa etapa também demanda 3,0 kcal mol<sup>-1</sup>.

Os dois próximos passos consistem na protonólise das ligações Pd-S. A fenilhidrazina substitui o di-hidrogenoperóxido no intermediário **30** (Figura 22). Para este se converter no estado de transição **TS30-31**, a ligação N-H aumenta, de 1,03 Å para 1,48 Å, e a distância S-H diminui, de 2,43 Å para 1,52 Å. Uma molécula de tiofenol é regenerada no intermediário **31**. A barreira de energia para essa etapa é 5,3 kcal mol<sup>-1</sup>.

Após a liberação do tiofenol, ocorre a segunda protonólise da ligação Pd-S (Fi-

Figura 21 – Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes à segunda etapa de protonólise da ligação Pd–O do mecanismo de oxidação aeróbica de fenil-hidrazina catalisada por paládio e tiofenol. Distâncias interatômicas em ångströms.



Fonte: o autor.

Figura 22 – Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes à primeira etapa de protonólise da ligação Pd–S do mecanismo de oxidação aeróbica de fenil-hidrazina catalisada por paládio e tiofenol. Distâncias interatômicas em ångströms.



Fonte: o autor.

gura 23). No intermediário **32**, o benzenotiolato interage com o hidrogênio geminal à fenila do fenil-hidrazinido. Para atingir a geometria do **TS32-33**, a ligação N-H se alonga, de 1,05 Å para 1,37 Å, ao passo que a distância S-H se encurta, de 2,19 Å para 1,60 Å. Para que isso ocorra, a demanda de energia é bastante baixa, 0,4 kcal mol<sup>-1</sup>. O intermediário **33** é um complexo de interação entre a paladadiaziridina e a molécula de tiofenol.

Assim como observado para o *trans*-fenildiazeno na seção 4.2, o *cis*-fenildiazeno pode se dissociar de suas formas. A Figura 24 mostra o perfil de energia e a Figura 25 ilustra as geometrias otimizadas de intermediários para essas etapas. Se o nitrogênio terminal se afastar do paládio e for seguido pelo nitrogênio substituído, as distâncias Pd-N aumentam de 2,16 Å e 2,19 Å em **34** para 2,57 Å e 2,37 Å em **TS34-35**. A ligação N-N diminui, indo de 1,34 Å a 1,28 Å, adquirindo caráter de dupla N=N. Em **35**, o nitrogênio

Figura 23 – Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes à segunda etapa de protonólise da ligação Pd–S do mecanismo de oxidação aeróbica de fenil-hidrazina catalisada por paládio e tiofenol. Distâncias interatômicas em ångströms.



Figura 24 – Perfil de energia para as etapas de descoordenação de *cis*-fenildiazeno do mecanismo de oxidação aeróbica de fenil-hidrazina catalisada por paládio e tiofenol, construído em função das energias de Gibbs e complementado com as energias potenciais, apresentadas entre parênteses.



Fonte: o autor.

Figura 25 – Geometrias otimizadas dos intermediários e dos estados de transição referentes às etapas de descoordenação de *cis*-fenildiazeno do mecanismo de oxidação aeróbica de fenil-hidrazina catalisada por paládio e tiofenol. Distâncias interatômicas em ångströms.



Fonte: o autor.

substituído está a 2,51 Å do paládio e  $Pd^{0}(PMe_{3})_{2}$  readota a geometria linear. A barreira de energia para essa etapa é de 9,5 kcal mol<sup>-1</sup>.

Se o nitrogênio o nitrogênio ligado à fenila se descoordenar antes do nitrogênio terminal, em **TS34-36**, as distâncias Pd–N se alongam para 2,25 Å e 2,66 Å, enquanto a ligação N–N retrai para 1,29 Å. Em **36**, o centro metálico e o *cis*-fenildiazeno estão mais distantes. Para essa etapa, a barreira é de 6,0 kcal mol<sup>-1</sup>, i.e. 3,5 kcal mol<sup>-1</sup> mais baixa que pela etapa correspondente ao **TS34-35**. Logo, a etapa referente ao **TS34-36** deve ser mais favorável devido à menor demanda de energia. Com a descoordenação de *cis*-fenildiazeno, o catalisador se regenera e o ciclo se encerra. Assim como observado na seção 4.2, a formação de *trans*-fenildiazeno também deve ser possível, dependendo do sítio do intermediário **28** a que a fenil-hidrazina se coordena e da barreira de energia para inversão do nitrogênio substituído.

A variação da energia de Gibbs para oxidação aeróbica de fenil-hidrazina com formação de *cis*-fenildiazeno é  $-30,2 \text{ kcal mol}^{-1}$ . A amplitude de energia do perfil das Figuras 19 e 24 é 22,7 kcal mol<sup>-1</sup> e a TOF é  $4,7 \times 10^{-1} \text{ h}^{-1}$ . A Tabela 2 lista as contribuições

dos resistores químicos com o resistor químico total. O único par com contribuição significativa para o resistor químico total é **30/TS34-36**, com 99,6%. O **TS34-36** tem grau de controle igual a 1,000 e, portanto, responde por todo o grau de controle dos estados de transição. O intermediário **30** é o único com grau de controle significativo, de -0,996. Desse modo, infere-se que praticamente toda a concentração do catalisador está na forma de **30** durante o regime de estado estacionário. A energia de ativação calculada a partir dos graus de controle e das entalpias é de 49,0 kcal mol<sup>-1</sup>. Esse valor é mais que o dobro da amplitude de energia. Essa diferença é devida ao peso que as entalpias de **30** e **TS34-36** têm sobre a expressão da energia de ativação. A entalpia de **30** é -88,7 kcal mol<sup>-1</sup>, bastante baixa devido à interação do paládio com dois ligantes benzenotiolato, e a de **TS34-36** é -40,2 kcal mol<sup>-1</sup>, em que as mesmas interações são inexistentes. Apesar da discrepância, esses resultados indicam que a oxidação catalisada de fenil-hidrazina sem o tiofenol atuando como cocatalisador, apresentada na seção 4.2, deve ser o caminho preferencial, pois ambas a amplitude de energia e a energia de ativação são muito mais baixas.

Tabela 2 –	Contribuições	dos resistor	es químicos	s com o	$\operatorname{resistor}$	químico	total, $x_{kl}$ ,	para a
	oxidação aeró	bica de fenil	-hidrazina	catalisa	da por p	paládio e	tiofenol.	

	<b>TS26-27</b>	<b>TS28-29</b>	<b>TS30-31</b>	TS32-33	<b>TS34-36</b>
14	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
17	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>18</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>26</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>27</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>28</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>29</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
30	0,000	0,000	0,000	0,000	0,996
<b>31</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,004
<b>32</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
33	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>34</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
36	$0,\!000$	0,000	0,000	0,000	0,000

Fonte: o autor.

#### 4.4 Formação de aduto com dois centros de paládio(II)

São comuns, em trabalhos experimentais, propostas mecanísticas envolvendo a formação de um intermediário com dois centros de paládio resultante da adição oxidativa de um intermediário paladadiaziridina ao catalisador de paládio reduzido.<sup>47–49</sup> Os resultados para essa etapa estão dispostos nas Figuras 26 e 27. Quando **23** interage com  $Pd^{0}(PMe_{3})_{2}$ , o intermediário **37** se forma com queda desprezível de energia, 1,5 kcal mol<sup>-1</sup>. Em relação à **23**, as ligações da paladadiaziridina Pd-N vão de ~2,16 Å para ~2,40 Å em **37**, ao

Figura 26 – Perfil de energia para a etapa de formação de aduto com dois centros de paládio, construído em função das energias de Gibbs e complementado com as energias potenciais, apresentadas entre parênteses.



Fonte: o autor.

Figura 27 – Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes à etapa de formação de aduto com dois centros de paládio. Distâncias interatômicas em ångströms.



Fonte: o autor.

passo que a ligação N-N permanece em ~1,35 Å. As distâncias entre os átomos da paladadiaziridina e de Pd<sup>0</sup>(PMe<sub>3</sub>)<sub>2</sub> são relativamente grandes, com Pd-C a 2,65 Å, Pd-N a 2,82 Å e Pd-Pd a 2,89 Å. Essas distâncias diminuem significativamente no estado de transição de adição oxidativa **TS37-38**, em que Pd-C mede 2,09 Å e Pd-N, 2,33 Å, mas Pd-Pd aumenta levemente, para 2,95 Å. Como a ligação C-N está sendo ativada, ela aumenta de 1,43 Å para 1,87 Å. No aduto **38**, o carbono e o nitrogênio que estavam ligados ocupam sítios de coordenação adjacentes e o paládio da paladiaziridina original forma um complexo  $\pi$  com a ligação de mais forte caráter N=N.

No entanto, a barreira de energia para essa etapa é  $43,7 \text{ kcal mol}^{-1}$ , considerada altamente proibitiva. Somando-se a isso que  $Pd^0(PMe_3)_2$  está presente no meio reacional em concentração catalítica e que a fração majoritária dessa concentração pode corresponder ao catalisador no estado de repouso, realisticamente é mais provável que  $Pd^0(PMe_3)_2$  reaja com o substrato que forme o aduto **38**. Desse modo, esse resultado desabona propostas mecanísticas envolvendo a etapa de adição oxidativa para a formação do intermediário com dois centros de paládio.

#### 4.5 Adição oxidativa de cis- e trans-fenildiazeno

O perfil de energia para as etapas de adição oxidativa de *cis*- e *trans*-fenildiazeno são mostradas na Figura 28. Na Figura 29 estão dispostas as geometrias otimizadas dos intermediários e dos estados de transição. Na etapa de adição oxidativa de *cis*-fenildiazeno,

Figura 28 – Perfil de energia para as etapas de adição oxidativa de *cis*- e *trans*-fenildiazeno, construído em função das energias de Gibbs e complementado com as energias potenciais, apresentadas entre parênteses.



Fonte: o autor.

Figura 29 – Geometrias otimizadas dos intermediários e dos estados de transição referentes às etapas de adição oxidativa de *cis*- e *trans*-fenildiazeno. Distâncias interatômicas em ångströms.



Fonte: o autor.

a geometria do intermediário **39** indica que apenas o nitrogênio substituído está coordenado ao paládio. O estado de transição **TS39-40** se forma com demanda de 28,9 kcal mol<sup>-1</sup>. Isso sugere que a adição oxidativa de *cis*-fenildiazeno pode ocorrer, mas é lenta, e propostas mecanísticas que a envolvam só serão factíveis se não contiverem intermediários mais estáveis que as espécies separadas antes do término do ciclo. Caso contrário, a amplitude de energia será proibitiva. Já na adição oxidativa de *trans*-fenildiazeno, o intermediário que precede o estado de transição é a paladadiaziridina **41**, 5,6 kcal mol<sup>-1</sup> mais estável que as espécies separadas. A barreira de energia para essa etapa, referente ao **TS41-42**, é de 40,6 kcal mol<sup>-1</sup>; logo, a adição oxidativa de *trans*-fenildiazeno deve ser altamente improvável e um caminho alternativo deve ser seguido para que a ligação C–N seja ativada.

#### 4.6 Acoplamento cruzado de *trans*-fenildiazeno e tiofenol catalisado por paládio

O perfil de energia para o acoplamento cruzado de fenildiazeno e tiofenol catalisado por paládio na presença de oxigênio está ilustrado na Figura 30. A primeira etapa consiste na formação do aduto  $\eta^2$ -peroxidopaládio(II) **18**, apresentada na seção 4.2. A segunda etapa é a protonólise da ligação Pd-O, provocada pelo hidrogênio ligado ao nitrogênio do



Figura 31 – Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes à primeira etapa de protonólise do mecanismo de acoplamento cruzado de *trans*-fenildiazeno e tiofenol catalisado por paládio. Distâncias interatômicas em ångströms.



trans-fenildiazeno (Figura 31). Em 43, esse hidrogênio interage com o átomo descoordenado do dioxigênio. Para chegar ao estado de transição TS43-44, a ligação N-H aumenta de 1,04 Å para 1,14 Å ao mesmo tempo que a distância O-H cai de 1,82 Å para 1,37 Å. No intermediário fenildiazenido[hidrogenoperóxido(1-)]paládio(II) 44, a ligação O-H está plenamente formada e, em contraste com o que foi observado em 20 e 22, a distância N-H é muito grande para que haja uma ligação de hidrogênio. Durante a etapa, a ligação O-O se alonga de 1,34 Å em 43 para 1,45 Å em 44, valor similar à média de comprimento de uma ligação O-O simples. A ligação N-N, por sua vez, se encurta levemente, de 1,27 Å para 1,23 Å. O perfil de energia mostra que 43 e TS43-44 são isoenergéticos e que, portanto, essa etapa ocorre sem barreira.

Na etapa subsequente, a ligação C-N é ativada e o fenil se coordena ao paládio (Figura 32). Em **45**, o catalisador tem um sítio de coordenação vazio, mas a distância Pd-C de 2,40 Å sugere que ele seja estabilizado pela interação do paládio com o carbono substituído do fenildiazenido. No estado de transição **TS45-46**, essa distância se reduz para 2,27 Å, enquanto C-N aumenta, de 1,49 Å para 1,69 Å, indicando a transferência da fenila. No complexo dinitrogêniofenil[hidrogenoperóxido(1-)]paládio(II) **46**, a ligação entre os nitrogênios mede 1,11 Å, indicando que tem caráter de N $\equiv$ N. Essa etapa demanda 2,2 kcal mol<sup>-1</sup> e é bastante exergônica devido à formação das ligações Pd-C e N $\equiv$ N, essa última extremamente estável.

Também foi avaliada a possibilidade em que ambas as fosfinas permanecem na esfera de coordenação. As distâncias interatômicas de interesse dessa etapa são bastante parecidas com aquelas observadas para os equivalentes com uma fosfina **45**, **TS45-46** e **46**. Em **47**, o átomo de fósforo da fosfina interage com um sítio axial do paládio, com a distância Pd-P em 3,64 Å. Essa distância diminui ao longo da etapa, sendo 3,48 Å no

Figura 32 – Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes às etapa de ativação da ligação C-N do mecanismo de acoplamento cruzado de *trans*-fenildiazeno e tiofenol catalisado por paládio. Distâncias interatômicas em ångströms.



estado de transição **TS47-48** e 3,42 Å no intermediário **48**. A barreira de 1,6 kcal mol<sup>-1</sup> é bastante similar àquela calculada para o **TS45-46**.

Com a extrusão de dinitrogênio e a coordenação de tiofenol, a próxima etapa é a segunda protonólise de uma ligação Pd-O (Figura 33). O intermediário **49** é estabilizado pela interação entre o hidrogênio ligado ao enxofre e o oxigênio coordenado do hidrogenoperóxido(1–). No estado de transição **TS49-50**, a ligação S–H se alonga, de 1,41 Å para 1,48 Å, enquanto a ligação O–H se encurta, de 1,73 Å para 1,49 Å. No intermediário benzenotiolato(di-hidrogenoperóxido)fenilpaládio(II) **50**, a ligação Pd–S é menor e a distância Pd–O é maior que em **49**, indicando, respectivamente, o fortalecimento e o enfraquecimento dessas ligações. O perfil de energia indica que o estado de transição **TS49-50** é 1,7 kcal mol<sup>-1</sup> mais estável que **49** em termos de energia de Gibbs, mas ambos são praticamente isoenergéticos em termos de energia potencial. Isso sugere que essa etapa de protonólise ocorre com facilidade e que o intermediário **49** não se acumula no regime de estado estacionário.

À descoordenação de di-hidrogenoperóxido e desproporcionamento do peróxido de

Figura 33 – Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes à segunda etapa de protonólise do mecanismo de acoplamento cruzado de *trans*-fenildiazeno e tiofenol catalisado por paládio. Distâncias interatômicas em ångströms.



Fonte: o autor.

Figura 34 – Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes à etapa de eliminação redutiva do mecanismo de acoplamento cruzado de *trans*-fenildiazeno e tiofenol catalisado por paládio. Distâncias interatômicas em ångströms.





hidrogênio sucede a etapa de eliminação redutiva (Figura 34). Um ligante trimetilfosfina retorna à esfera de coordenação do paládio no intermediário benzenotiolatofenilpaládio(II) **51**. No estado de transição **TS51-52**, o benzenotiolato e o fenil se aproximam, de modo que a distância S–C seja 1,96 Å. De **51** para **TS51-52**, o comprimento da ligação Pd–S permanece em ~2,41 Å, ao passo que a ligação Pd–C aumenta de 2,06 Å para 2,24 Å. O intermediário **52** é o complexo de interação de van der Waals entre o catalisador regenerado e a molécula de sulfeto de difenila. A barreira de energia para a eliminação redutiva é 19,1 kcal mol<sup>-1</sup>, a maior entre as etapas do perfil.

Devido à variação de energia de Gibbs de -87,8 kcal mol<sup>-1</sup>, o acoplamento cruzado

	<b>TS43-4</b> 4	<b>TS45-46</b>	<b>TS49-50</b>	<b>TS51-52</b>
14	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>17</b>	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>18</b>	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>43</b>	0,000	0,000	0,000	0,000
44	0,000	1,000	0,000	0,000
<b>45</b>	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>46</b>	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>49</b>	0,000	0,000	0,000	0,000
50	0,000	0,000	0,000	0,000
51	0,000	0,000	0,000	0,000
52	0,000	0,000	$0,\!000$	0,000

Tabela 3 – Contribuições dos resistores químicos com o resistor químico total,  $x_{kl}$ , para o acoplamento cruzado de *trans*-fenildiazeno e tiofenol catalisado por paládio.

Fonte: o autor.

de trans-fenildiazeno e tiofenol é bastante favorecido termodinamicamente. A amplitude de energia para o perfil é  $26.5 \text{ kcal mol}^{-1}$  e a TOF, levando em conta os estados do caminho de menor energia, é  $7.1 \times 10^{-4} h^{-1}$ . A Tabela 3 mostra que o único resistor químico que contribuiu significativamente com o resistor químico total foi aquele formado pelo par 44/TS45-46. Logo, o grau de controle de TS45-46 é 1,000 e o grau de controle de 44 é -1,000, indicando que esse é o único intermediário que se acumula no regime de estado estacionário. A energia de ativação em função das entalpias e dos graus de controle, é de  $37,5 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Ela destoa substancialmente da amplitude de energia porque a entalpia de 44 é -37,0 kcal mol<sup>-1</sup> menor que a de **TS45-46**, provavelmente devido à interação com a fosfina. Ao considerar a etapa referente ao estado de transição TS47-48, com duas fosfinas, no lugar daquela referente ao **TS45-46**, a amplitude de energia é 27,5 kcal mol<sup>-1</sup>, a TOF é  $1.7\times10^{-4}\,\mathrm{h^{-1}}$ e a energia de ativação calculada a partir das entalpias e dos graus de controle é 28,9 kcal mol<sup>-1</sup>. Logo, apesar de as amplitudes de energia serem similares para ambos os casos, a energia de ativação sugere que o caminho passando por TS47-48 é mais favorável e que há uma tendência de ambas as trimetilfosfinas permanecerem na esfera de coordenação do paládio na etapa de ativação da ligação C-N. De modo geral, esses resultados indicam que o mecanismo proposto é factível e que a atividade catalítica é baixa a 298,15 K, mas pode ser aumentada se o sistema reacional for mantido sob aquecimento, o que corrobora resultados experimentais.<sup>50</sup>

### 4.7 Acoplamento cruzado de *trans*-fenildiazeno e clorobenzeno catalisado por paládio

A Figura 35 apresenta o perfil de energia do mecanismo proposto para o acoplamento cruzado de *trans*-fenildiazeno e clorobenzeno. A primeira etapa é a adição oxidativa de clorobenzeno a  $Pd^{0}(PMe_{3})_{2}$  (Figura 36). O intermediário **53** é o complexo de interação de van der Waals do clorobenzeno com o catalisador. A ligação C-Cl aumenta de 1,75 Å para 1,98 Å no estado de transição **TS53-54**, indicando que ela está sendo rompida. A barreira de energia para formação do intermediário cloridofenilpaládio(II) **54** é de 16,8 kcal mol<sup>-1</sup>. Esperava-se que essa barreira fosse a mais alta do perfil, pois, em geral, cloretos de arila são pouco reativos em reações de acoplamento cruzado devido à alta demanda de energia para clivar a ligação C-Cl na etapa de adição oxidativa.

A etapa seguinte é a protonólise da ligação Pd–Cl provocada pelo hidrogênio vicinal à fenila do *trans*-fenildiazeno (Figura 37). Foram investigados dois caminhos possíveis: um em que uma das fosfinas se descoordena do paládio e outro em que as duas fosfinas permanecem coordenadas. No primeiro caminho, o nitrogênio substituído do *trans*-fenildiazeno se coordena ao paládio e forma o intermediário **55**. Para formar o estado de transição **TS55-56**, a distância N–H aumenta, de 1,04 Å para 1,73 Å, e a distância Cl–H diminui de, 2,43 Å para 1,35 Å. A distância Pd–Cl também cresce, de 2,38 Å para 3,02 Å, indicando que o clorido está se descoordenando do complexo. O intermediário fenil( $\eta^2$ -fenildiazenido-N,N')paládio(II) **56** é um complexo  $\pi$  de interação do paládio com a ligação N=N. Também convém observar que o HCl formado aponta o átomo de hidrogênio para um dos sítios axiais do paládio. A barreira para essa etapa de 37,7 kcal mol<sup>-1</sup> é altamente impeditiva.

No segundo caminho, a partir da interação do complexo com o *trans*-fenildiazeno, o clorido é deslocado para uma das posições axiais em **57**. Ao chegar ao estado de transição **TS57-58**, distância N-H aumenta significativamente, de 1,05 Å para 2,71 Å, ao mesmo tempo que a distância Cl-H diminui, de 2,22 Å para 1,32 Å. A distância Pd-H de 2,27 Å sugere uma interação fraca que estabiliza o **TS57-58**. Em **58**, o HCl também interage com paládio em um dos sítios axiais, mas o complexo  $\pi$  não é formado, pois o paládio se mantém ligado apenas ao nitrogênio substituído. A barreira de energia de 27,1 kcal mol<sup>-1</sup> também é alta, mas é menor que a da etapa com o paládio coordenado a uma fosfina.

A etapa que segue a saída do HCl e descoordenação de uma fosfina é a ativação da ligação C-N (Figura 38). No intermediário **59**, o paládio interage com o carbono substituído do fenildiazenido por meio de seu sítio vazio. Ao se formar, o estado de transição **TS59-60**, a distância Pd-C se reduz, de 2,41 Å para 2,30 Å e a ligação C-N aumenta, de 1,50 Å para 1,70 Å. O fenil ocupa o sítio vazio no intermediário dinitrogêniobis(fenil)paládio(II) **60**. Neste, a distância entre os nitrogênios de 1,12 Å é coerente com uma ligação tripla



Figura 36 – Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes à etapa de adição oxidativa do mecanismo de acoplamento cruzado de *trans*fenildiazeno e clorobenzeno catalisado por paládio. Distâncias interatômicas em ångströms.



Figura 37 – Geometrias otimizadas dos intermediários e dos estados de transição referentes às etapas protonólise do mecanismo de acoplamento cruzado de *trans*fenildiazeno e clorobenzeno catalisado por paládio. Distâncias interatômicas em ångströms.



Fonte: o autor.

Figura 38 – Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes à etapa de ativação da ligação C–N do mecanismo de acoplamento cruzado de *trans*-fenildiazeno e clorobenzeno catalisado por paládio. Distâncias interatômicas em ångströms.



Figura 39 – Geometrias otimizadas dos intermediários e do estado de transição referentes à etapa de eliminação redutiva do mecanismo de acoplamento cruzado de *trans*-fenildiazeno e clorobenzeno catalisado por paládio. Distâncias interatômicas em ångströms.



N=N. A demanda de energia para essa etapa é de  $1,0 \text{ kcal mol}^{-1}$ , mostrando que, uma vez formado o intermediário **59**, ele reage prontamente.

Com a extrusão de dinitrogênio e recoordenação de um ligante fosfina, a última etapa é a eliminação redutiva com formação de bifenila (Figura 39). Partindo do intermediário bisfenilpaládio(II) **61** para o **TS61-62**, a distância entre os carbonos coordenados das fenilas se encurta, de 2,76 Å para 2,00 Å, evidenciando a formação da ligação C-C. O intermediário **62** é o complexo de interação de van der Waals entre a molécula de bifenila e o catalisador. A barreira de energia para essa etapa é de 10,9 kcal mol<sup>-1</sup>.

A variação de energia de Gibbs de -60,0 kcal mol<sup>-1</sup> mostra que o cruzado de trans-

	<b>TS53-5</b> 4	<b>TS57-58</b>	<b>TS59-60</b>	<b>TS61-62</b>
14	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>53</b>	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>54</b>	0,000	0,000	$0,\!557$	0,000
<b>57</b>	0,000	0,000	$0,\!443$	0,000
<b>58</b>	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>59</b>	0,000	0,000	0,000	0,000
60	0,000	0,000	0,000	0,000
<b>61</b>	0,000	0,000	0,000	0,000
62	0,000	0,000	0,000	0,000

Tabela 4 – Contribuições dos resistores químicos com o resistor químico total,  $x_{kl}$ , para o acoplamento cruzado de *trans*-fenildiazeno e clorobenzeno catalisado por paládio.

Fonte: o autor.

fenildiazeno e clorobenzeno é uma reação espontânea. No entanto, considerando o caminho de menor energia, a amplitude de energia é  $42,2 \text{ kcal mol}^{-1}$  e a TOF,  $1,4 \times 10^{-15} \text{ h}^{-1}$ . A partir da Tabela 4, os estados que têm maior grau de controle sobre a TOF são **TS59-60**, com 1,000, **54**, com -0,557, e **57**, com -0,443. A energia de ativação aparente em função dos graus de controle e das entalpias é  $42,7 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Esses resultados sugerem que a energia de ativação para o perfil de energia da Figura 35 é muito alta e que a catálise pode não ocorrer segundo o mecanismo. Espera-se que, em um mecanismo mais adequado, a etapa de adição oxidativa seja a mais impeditiva.

# Conclusão

O mecanismo da catálise aeróbica por paládio do acoplamento cruzado de fenilhidrazina e tiofenol foi estudado usando a DFT. Os resultados indicaram que a cinética de adição oxidativa fenil-hidrazina é excessivamente lenta. Além disso, a catálise deve ocorrer em duas partes: a oxidação da fenil-hidrazina a *cis*- ou *trans*-fenildiazeno e o acoplamento do *trans*-fenildiazeno com o tiofenol, resumidos no Esquema 15. A oxidação de fenilhidrazina catalisada por paládio deve ocorrer rapidamente porque tem TOF bastante alta e amplitude de energia e energia de ativação baixas. No mecanismo proposto, o catalisador 14 é oxidado por dioxigênio, formando o intermediário  $\eta^2$ -peroxidopaládio(II) 18. Após a entrada da fenil-hidrazina na esfera de coordenação do paládio, as duas próximas etapas são referentes à protonólise das duas ligações Pd-O e envolvem os intermediários 19 e 21. Com a descoordenação de di-hidrogenoperóxido, que deve se desproporcionar em O<sub>2</sub> e H<sub>2</sub>O, forma-se o intermediário paladadiaziridina 23. Após a descoordenação de fenildiazeno, o catalisador 14 é regenerado.

O mecanismo envolvendo o tiofenol como cocatalisador também foi estudado, mas, apesar de discrepantes, a amplitude de energia e a energia de ativação sugeriram que esse não deve ser o caminho preferencial. Além disso, foi demonstrado que a etapa de adição oxidativa da paladiaziridina 23 ao catalisador 14 é proibitiva, que a adição oxidativa de *cis*-fenildiazeno ocorre lentamente e que a adição oxidativa de *trans*-fenildiazeno tem barreira de energia altamente impeditiva.

Os resultados indicaram que, no mecanismo de acoplamento cruzado de transfenildiazeno e tiofenol, o catalisador 14 também reage com o dioxigênio, formando o intermediário 18. Na etapa de protonólise da ligação Pd-O subsequente, 18 reage com trans-fenildiazeno formando o intermediário 44. Após a ativação da ligação C-N, que deve ocorrer preferencialmente com ambas as fosfinas presentes na esfera de coordenação do paládio, segue a extrusão de dinitrogênio. Com a coordenação de tiofenol e descoordenação de uma das fosfinas, o intermediário 49 é formado. À segunda protonólise da ligação Pd-O sucedem a substituição do di-hidrogenoperóxido pela fosfina, formando 51. Na



Esquema 15 – Mecanismo proposto para o acoplamento cruzado de fenil-hidrazina e tiofenol catalisado por paládio.

Fonte: o autor.

etapa de eliminação redutiva de **51**, o produto sulfeto de difenila é formado e o catalisador **14** é regenerado. Devido à TOF e à energia de ativação estimadas em  $1.7 \times 10^{-4} \,\mathrm{h^{-1}}$ 28,9 kcal mol<sup>-1</sup>, respectivamente, essa reação deve requerer aquecimento para que o sulfeto de difenila seja produzido com velocidade satisfatória.

O mecanismo da catálise aeróbica do acoplamento cruzado carbono-carbono de fenil-hidrazina com clorobenzeno também foi investigado. Contrariando as expectativas, a adição oxidativa do clorobenzeno não foi a etapa com a barreira mais alta. Considerando o caminho de menor energia, em que não ocorre a descoordenação de fosfina do catalisador, a etapa com maior demanda de energia é a protonólise da ligação Pd-Cl. Contudo, a amplitude de energia bastante elevada e a TOF praticamente nula não deram suporte ao mecanismo.

# Referências

- STEVENSON, R. L. El Dorado. In: Virginibus Puerisque and Other Papers. London: C. Kegan Paul & Co., 1881. P. 190. Citado 1 vez na página 7.
- 2 PRASHAD, M. Palladium-Catalyzed Heck Arylations in the Synthesis of Active Pharmaceutical Ingredients. In: Organometallics in Process Chemistry. Berlin: Springer, 2004. P. 181–203. DOI: 10.1007/b11771. Citado 1 vez na página 25.
- 3 BIAJOLI, A. F. P. et al. Recent Progress in the Use of Pd-Catalyzed C-C Cross-Coupling Reactions in the Synthesis of Pharmaceutical Compounds. J. Braz. Chem. Soc., v. 25, p. 2186–2214, 2014. DOI: 10.5935/0103-5053.20140255. Citado 1 vez na página 25.
- 4 OKUDA, Y.; NISHIHARA, Y. Natural Product Synthesis. In: Applied Cross-Coupling Reactions. Edição: Yasushi Nishihara. Berlin: Springer, 2013. P. 43–83. DOI: 10. 1007/978-3-642-32368-3\_3. Citado 1 vez na página 25.
- 5 CRABTREE, R. H. Homogeneous Catalysis. In: The Organometallic Chemistry of the Transition Metals. Hoboken: Wiley, 2005. cap. 9, p. 235–273. DOI: 10.1002/ 0471718769.ch9. Citado 2 vezes nas páginas 25, 26.
- 6 SPESSARD, G. O.; MIESSLER, G. L. Applications of Organometallic Chemistry to Organic Synthesis. In: Organometallic Chemistry. 2. ed. New York: OUP, 2010. cap. 12, p. 584–587. Citado 3 vezes nas páginas 25, 26.
- 7 BOCHMANN, M. Homogeneous Catalysis with Organometallic Transition Metal Complexes. In: Organometallics and Catalysis. Oxford: OUP, 2015. cap. 3, p. 299–368. Citado 4 vezes nas páginas 25, 26.
- 8 GARCÍA-MELCHOR, M. et al. Computational Perspective on Pd-Catalyzed C–C Cross-Coupling Reaction Mechanisms. Acc. Chem. Res., v. 46, n. 11, p. 2626–2634, 2013. DOI: 10.1021/ar400080r. Citado 1 vez nas páginas 25, 26.
- 9 TSUJI, J. Basic Chemistry of Transition Metal Complexes and Their Reaction Patterns. In: *Transition Metal Reagents and Catalysts*. Chichester: Wiley, 2003. cap. 2, p. 7–26. DOI: 10.1002/0470854766.ch2. Citado 3 vezes na página 26.
- 10 BRAGA, A. A. C. et al. Computational study of the transmetalation process in the Suzuki-Miyaura cross-coupling of aryls. J. Organomet. Chem., v. 691, n. 21, p. 4459-4466, 2006. DOI: 10.1016/j.jorganchem.2006.02.015. Citado 1 vez na página 26.
- BRAGA, A. A. C.; UJAQUE, G.; MASERAS, F. A DFT Study of the Full Catalytic Cycle of the Suzuki–Miyaura Cross-Coupling on a Model System. *Organometallics*, v. 25, n. 15, p. 3647–3658, 2006. DOI: 10.1021/om060380i. Citado 1 vez na página 26.

- 12 NEGISHI, E.-I. Methods of Preparation of Organometallic Compounds. In: Organometallics in Organic Synthesis. [S.l.]: Wiley, 1980. v. 1 cap. 2, p. 54–56. Citado 1 vez na página 26.
- KÖHLER, K.; WUSSOW, K.; WIRTH, A. S. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions – A General Introduction. In: *Palladium-Catalyzed Coupling Reactions*. Weinheim: Wiley, 2013. cap. 1, p. 1–30. DOI: 10.1002/9783527648283.ch1. Citado 1 vez na página 27.
- 14 TSUJI, J. The Basic Chemistry of Organopalladium Compounds. In: Palladium Reagents and Catalysts. Chichester: Wiley, 2005. cap. 1, p. 1–26. DOI: 10.1002/ 0470021209.ch1. Citado 1 vez na página 27.
- CLARKE, M. L. Recent advances in homogeneous catalysis using platinum complexes. *Polyhedron*, v. 20, n. 3, p. 151–164, 2001. DOI: 10.1016/s0277-5387(00)00634-3. Citado 1 vez na página 27.
- 16 TASKER, S. Z.; STANDLEY, E. A.; JAMISON, T. F. Recent advances in homogeneous nickel catalysis. *Nature*, v. 509, n. 7500, p. 299–309, 2014. DOI: 10.1038/nature13274. Citado 1 vez na página 27.
- 17 CORNELLA, J.; GÓMEZ-BENGOA, E.; MARTIN, R. Combined Experimental and Theoretical Study on the Reductive Cleavage of Inert C–O Bonds with Silanes: Ruling out a Classical Ni(0)/Ni(II) Catalytic Couple and Evidence for Ni(I) Intermediates. J. Am. Chem. Soc., v. 135, n. 5, p. 1997–2009, 2013. DOI: 10.1021/ja311940s. Citado 1 vez na página 27.
- 18 CRABTREE, R. H. Carbonyls, Phosphine Complexes, and Ligand Substitution Reactions. In: *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*. Hoboken: Wiley, 2005. cap. 4, p. 87–124. DOI: 10.1002/0471718769.ch4. Citado 2 vezes nas páginas 27, 28.
- 19 ROTHENBERG, G. Homogeneous Catalysis. In: *Catalysis*. [S.l.]: Wiley, 2008. cap. 3, p. 77–125. DOI: 10.1002/9783527621866.ch3. Citado 2 vezes na página 28.
- 20 GILLESPIE, J. A. et al. Phosphorus Ligand Effects in Homogeneous Catalysis and Rational Catalyst Design. In: *Phosphorus(III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis*. Chichester: Wiley, 2012. cap. 1, p. 1–26. DOI: 10.1002/ 9781118299715.ch1. Citado 1 vez na página 28.
- 21 BOCHMANN, M. Organometallic Compounds of Transition Metals. In: Organometallics and Catalysis. Oxford: OUP, 2015. cap. 2, p. 102–104. Citado 1 vez na página 28.
- 22 CHUL, W. L. et al. Palladium-catalyzed oxidation of triphenylphosphine. J. Mol. Catal., v. 80, n. 1, p. 31–41, 1993. DOI: 10.1016/0304-5102(93)87107-j. Citado 1 vez na página 28.
- 23 TERENIAK, S. J.; LANDIS, C. R.; STAHL, S. S. Are Phosphines Viable Ligands for Pd-Catalyzed Aerobic Oxidation Reactions? Contrasting Insights from a Survey of Six Reactions. ACS Catal., v. 8, n. 4, p. 3708–3714, 2018. DOI: 10.1021/acscatal. 8b01009. Citado 1 vez na página 28.
- 24 HECK, R. F.; NOLLEY, J. P. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. J. Org. Chem., v. 37, n. 14, p. 2320– 2322, 1972. DOI: 10.1021/jo00979a024. Citado 1 vez na página 29.

- 25 MIYAURA, N.; YAMADA, K.; SUZUKI, A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. *Tetrahedron Lett.*, v. 20, n. 36, p. 3437–3440, 1979. DOI: 10.1016/s0040-4039(01)95429-2. Citado 1 vez na página 29.
- 26 KING, A. O.; OKUKADO, N.; NEGISHI, E.-I. Highly general stereo-, regio-, and chemoselective synthesis of terminal and internal conjugated enynes by the Pd-catalysed reaction of alkynylzinc reagents with alkenyl halides. J. Chem. Soc., Chem. Commun., p. 683–684, 1977. DOI: 10.1039/c39770000683. Citado 1 vez na página 29.
- 27 CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. Organometallic chemistry. In: Organic Chemistry. 2. ed. Oxford: OUP, 2012. cap. 40, p. 1079. Citado 1 vez na página 29.
- 28 SO, C. M.; KWONG, F. Y. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of aryl mesylates. *Chem. Soc. Rev.*, v. 40, p. 4963–4972, 2011. DOI: 10.1039/c1cs15114b. Citado 1 vez na página 29.
- 29 KIKUKAWA, K.; MATSUDA, T. Reaction of Diazonium Salts with Transition Metals. I. Arylation of Olefins with Arenediazonium Salts Catalyzed by Zero Valent Palladium. *Chem. Lett.*, v. 6, n. 2, p. 159–162, 1977. DOI: 10.1246/cl.1977.159. Citado 1 vez na página 29.
- 30 DEAGOSTINO, A. et al. LIC-KOR promoted formation of conjugated dienes as useful building blocks for palladium-catalyzed syntheses. *Tetrahedron*, v. 61, n. 13, p. 3429– 3436, 2005. DOI: 10.1016/j.tet.2005.01.044. Citado 1 vez na página 30.
- 31 FISCHER, E. Ueber die Hydrazinverbindungen; Erste Abhandlung. Justus Liebigs Ann. Chem., v. 190, 1-2, p. 67–183, 1878. DOI: 10.1002/jlac.18781900104. Citado 1 vez na página 30.
- 32 BERTHELOT, M. Recherches sur la phénylhydrazine. Action de l'oxygène et action de l'eau; formation des sels. C. R. Acad. Sci., v. 119, p. 5–12, 1894. Citado 1 vez na página 30.
- 33 CHATTAWAY, F. D. CXXII.—The oxidation of hydrazines by free oxygen. J. Chem. Soc., Trans., v. 91, p. 1323–1330, 1907. DOI: 10.1039/ct9079101323. Citado 1 vez na página 30.
- 34 HARDIE, R. L.; THOMSON, R. H. 488. The oxidation of phenylhydrazine. J. Chem. Soc., p. 2512–2518, 1957. DOI: 10.1039/jr9570002512. Citado 1 vez na página 30.
- 35 TANIGUCHI, T. et al. Metal-free C-H arylation of aminoheterocycles with arylhydrazines. *Tetrahedron*, v. 72, n. 27, p. 4132–4140, 2016. DOI: 10.1016/j.tet.2016.05.056. Citado 2 vezes nas páginas 30, 31.
- 36 BRASLAU, R. et al. A Totally Radical Approach to the Control of Stereochemistry: Coupling of Prochiral Radicals with Chiral Nitroxyl Radicals. Angew. Chem., Int. Ed. Engl., v. 36, n. 3, p. 237–238, 1997. DOI: 10.1002/anie.199702371. Citado 1 vez na página 30.
- 37 HUANG, P.-K. C.; KOSOWER, E. M. Diazenes. III. Properties of phenyldiazene. J. Am. Chem. Soc., v. 90, n. 9, p. 2367–2376, 1968. DOI: 10.1021/ja01011a029. Citado 2 vezes na página 31.
- 38 KOSOWER, E. M. Monosubstituted diazenes (diimides). Surprising intermediates. Acc. Chem. Res., v. 4, n. 6, p. 193–198, 1971. DOI: 10.1021/ar50042a001. Citado 1 vez na página 31.

- 39 ZEVALLOS, J.; LETELIER, J. R.; TORO-LABBÉ, A. Reactivity of *trans-* and *cis-*Phenyldiazene Induced by the Internal Rotation of the Phenyl Group. J. Phys. Chem. A, v. 108, n. 46, p. 10186–10193, 2004. DOI: 10.1021/jp040321n. Citado 1 vez na página 31.
- 40 BALGOTRA, S. et al. Catalytic advances in direct functionalizations using arylated hydrazines as the building blocks. *Catal. Rev.*, v. 62, n. 3, p. 406–479, 2020. DOI: 10.1080/01614940.2019.1702191. Citado 1 vez na página 31.
- JIANG, T. et al. Air-promoted direct radical arylation of anilines with arylhydrazines. *Tetrahedron Lett.*, v. 55, n. 33, p. 4549-4552, 2014. DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.
   06.099. Citado 1 vez na página 31.
- 42 HOFMANN, J.; JASCH, H.; HEINRICH, M. R. Oxidative Radical Arylation of Anilines with Arylhydrazines and Dioxygen from Air. J. Org. Chem., v. 79, n. 5, p. 2314–2320, 2014. DOI: 10.1021/jo500063r. Citado 1 vez na página 31.
- RAVI, M. et al. Transition-Metal-Free C-3 Arylation of Quinoline-4-ones with Arylhydrazines. J. Org. Chem., v. 80, n. 10, p. 5369–5376, 2015. DOI: 10.1021/acs.joc. 5b00739. Citado 1 vez na página 31.
- TANIGUCHI, T. et al. Transition-Metal-Free and Oxidant-Free Cross-Coupling of Arylhydrazines with Disulfides: Base-Promoted Synthesis of Unsymmetrical Aryl Sulfides. J. Org. Chem., v. 82, n. 13, p. 6647–6655, 2017. DOI: 10.1021/acs.joc. 7b00767. Citado 1 vez na página 31.
- 45 TANIGUCHI, T. et al. Regioselective Radical Arylation of Aromatic Diamines with Arylhydrazines. *Synthesis*, v. 49, n. 07, p. 1623–1631, 2017. DOI: 10.1055/s-0036-1588921. Citado 1 vez na página 31.
- 46 HOSSEINIAN, A. et al. Arylhydrazines: novel and versatile electrophilic partners in cross-coupling reactions. RSC Adv., v. 8, p. 33828–33844, 2018. DOI: 10.1039/ c8ra06423g. Citado 3 vezes nas páginas 31, 32.
- ZHU, M.-K.; ZHAO, J.-F.; LOH, T.-P. Palladium-Catalyzed C–C Bond Formation of Arylhydrazines with Olefins via Carbon–Nitrogen Bond Cleavage. Org. Lett., v. 13, n. 23, p. 6308–6311, 2011. DOI: 10.1021/ol202862t. Citado 4 vezes nas páginas 32–34, 75, 82.
- 48 PENG, Z. et al. Palladium-Catalyzed Suzuki Cross-Coupling of Arylhydrazines via C-N Bond Cleavage. J. Org. Chem., v. 79, n. 6, p. 2733–2738, 2014. DOI: 10.1021/ jo500026g. Citado 2 vezes nas páginas 32, 34, 82.
- 49 ZHANG, H. et al. Palladium-catalyzed denitrogenative Hiyama cross-coupling with arylhydrazines under air. *Tetrahedron Lett.*, v. 56, n. 40, p. 5371–5376, 2015. DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.06.095. Citado 2 vezes nas páginas 32, 34, 82.
- 50 WANG, D. et al. Ligand-Promoted Palladium-Catalyzed Aerobic Oxidation Reactions. Chem. Rev., v. 118, n. 5, p. 2636–2679, 2018. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00334. Citado 5 vezes nas páginas 32, 33, 67, 71, 90.
- 51 SUDHARSAN, M. et al. Synthesis, Characterization and Theoretical Investigation on Thiazoline-Derived Palladium-Complexes-Catalyzed Denitrogenative Cross-Coupling of Aryl Halides with Arylhydrazines. *ChemistrySelect*, v. 4, n. 32, p. 9253–9261, 2019. DOI: 10.1002/slct.201902137. Citado 1 vez na página 34.
- 52 EYRING, H. The Activated Complex in Chemical Reactions. J. Chem. Phys, v. 3,
  n. 2, p. 107–115, 1935. DOI: 10.1063/1.1749604. Citado 1 vez na página 37.

- 53 EVANS, M. G.; POLANYI, M. Some applications of the transition state method to the calculation of reaction velocities, especially in solution. *Trans. Faraday Soc.*, v. 31, p. 875–894, 1935. DOI: 10.1039/tf9353100875. Citado 1 vez na página 37.
- 54 MULLER, P. Glossary of terms used in physical organic chemistry (IUPAC Recommendations 1994). Pure Appl. Chem., v. 66, n. 5, p. 1077–1184, 1994. DOI: 10.1351/pac199466051077. Citado 1 vez na página 37.
- 55 LAIDLER, K. J. Theories of Reaction Rates. In: *Chemical Kinetics*. 3. ed. New York: Prentice Hall, 1987. cap. 4, p. 80–136. Citado 1 vez na página 37.
- 56 RYU, H. et al. Pitfalls in Computational Modeling of Chemical Reactions and How To Avoid Them. *Organometallics*, v. 37, n. 19, p. 3228–3239, 2018. DOI: 10.1021/acs.organomet.8b00456. Citado 1 vez na página 40.
- 57 KOZUCH, S.; SHAIK, S. How to Conceptualize Catalytic Cycles? The Energetic Span Model. Acc. Chem. Res., v. 44, n. 2, p. 101–110, 2011. DOI: 10.1021/ar1000956. Citado 4 vezes nas páginas 41, 45, 46, 49.
- 58 MAO, Z.; CAMPBELL, C. T. Apparent Activation Energies in Complex Reaction Mechanisms: A Simple Relationship via Degrees of Rate Control. ACS Catal., v. 9, n. 10, p. 9465–9473, 2019. DOI: 10.1021/acscatal.9b02761. Citado 3 vezes nas páginas 41, 50.
- 59 KOZUCH, S.; SHAIK, S. A Combined Kinetic-Quantum Mechanical Model for Assessment of Catalytic Cycles: Application to Cross-Coupling and Heck Reactions. J. Am. Chem. Soc., v. 128, n. 10, p. 3355–3365, 2006. DOI: 10.1021/ja0559146. Citado 2 vezes nas páginas 41, 48.
- KOZUCH, S. Is There Something New Under the Sun? Myths and Facts in the Analysis of Catalytic Cycles. In: Understanding Organometallic Reaction Mechanisms and Catalysis. Weinheim: Wiley, 2014. cap. 9, p. 217–248. DOI: 10.1002/9783527678211. ch9. Citado 2 vezes nas páginas 41, 51.
- 61 \_\_\_\_\_. Steady State Kinetics of Any Catalytic Network: Graph Theory, the Energy Span Model, the Analogy between Catalysis and Electrical Circuits, and the Meaning of "Mechanism". *ACS Catal.*, v. 5, n. 9, p. 5242–5255, 2015. DOI: 10.1021/acscatal.5b00694. Citado 2 vezes nas páginas 41, 44.
- 62 KOZUCH, S.; MARTIN, J. M. L. "Turning Over" Definitions in Catalytic Cycles. ACS Catal., v. 2, n. 12, p. 2787–2794, 2012. DOI: 10.1021/cs3005264. Citado 1 vez na página 41.
- 63 UHE, A.; KOZUCH, S.; SHAIK, S. Automatic analysis of computed catalytic cycles. J. Comput. Chem., v. 32, n. 5, p. 978–985, 2011. DOI: 10.1002/jcc.21669. Citado 1 vez na página 44.
- 64 CAMPBELL, C. T. Future Directions and Industrial Perspectives Micro- and macrokinetics: Their relationship in heterogeneous catalysis. *Top. Catal.*, v. 1, n. 3, p. 353– 366, 1994. DOI: 10.1007/bf01492288. Citado 1 vez na página 46.
- 65 \_\_\_\_\_. The Degree of Rate Control: A Powerful Tool for Catalysis Research. ACS Catal., v. 7, n. 4, p. 2770–2779, 2017. DOI: 10.1021/acscatal.7b00115. Citado 1 vez na página 46.
- 66 KOZUCH, S. A refinement of everyday thinking: the energetic span model for kinetic assessment of catalytic cycles. WIREs Comput. Mol. Sci., v. 2, n. 5, p. 795–815, 2012. DOI: 10.1002/wcms.1100. Citado 1 vez na página 49.

- 67 SCHLEGEL, H. B. Geometry optimization. WIREs Comput. Mol. Sci., v. 1, n. 5, p. 790-809, 2011. DOI: 10.1002/wcms.34. Citado 5 vezes nas páginas 55, 56.
- 68 LEWARS, E. G. The Concept of the Potential Energy Surface. In: Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics. Cham: Springer, 2016. P. 9–49. DOI: 10.1007/978-3-319-30916-3\_2. Citado 3 vezes na página 56.
- 69 OCHTERSKI, J. W. *Thermochemistry in Gaussian*. Wallingford, 2000. Disponível em: https://gaussian.com/thermo/. Acesso em: 15 dez. 2020. Citado 1 vez na página 56.
- FUKUI, K. The path of chemical reactions the IRC approach. Acc. Chem. Res., v. 14,
   n. 12, p. 363–368, 1981. DOI: 10.1021/ar00072a001. Citado 1 vez na página 56.
- 71 BADER, R. F. W. Atoms in Chemsitry. In: Atoms in Molecules: A Quantum Theory. Oxford: OUP, 1994. cap. 1, p. 7. Citado 1 vez na página 57.
- 72 HOHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev.*, v. 136, b864– b871, 1964. DOI: 10.1103/physrev.136.b864. Citado 1 vez na página 57.
- KOHN, W.; SHAM, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.*, v. 140, a1133–a1138, 1965. DOI: 10.1103/physrev.140.a1133. Citado 2 vezes nas páginas 58, 63.
- 74 LEVINE, I. N. Theorems of Molecular Quantum Mechanics. In: *Quantum Chemistry*.
  7. ed. Upper Saddle River: Prentice Hall, 2014. cap. 14, p. 402–404. Citado 1 vez na página 60.
- 75 PARR, R. G.; YANG, W. Appendix A Functionals. In: *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. New York: OUP, 1989. P. 246–254. Citado 1 vez na página 62.
- 76 COHEN, A. J.; MORI-SÁNCHEZ, P.; YANG, W. Insights into Current Limitations of Density Functional Theory. *Science*, v. 321, n. 5890, p. 792–794, 2008. DOI: 10.1126/science.1158722. Citado 1 vez na página 62.
- BAERENDS, E. J.; GRITSENKO, O. V. A Quantum Chemical View of Density Functional Theory. J. Phys. Chem. A, v. 101, n. 30, p. 5383–5403, 1997. DOI: 10.1021/ jp9703768. Citado 1 vez na página 62.
- 78 STOWASSER, R.; HOFFMANN, R. What Do the Kohn-Sham Orbitals and Eigenvalues Mean? J. Am. Chem. Soc., v. 121, n. 14, p. 3414–3420, 1999. DOI: 10.1021/ ja9826892. Citado 1 vez na página 62.
- CEPERLEY, D. M.; ALDER, B. J. Ground State of the Electron Gas by a Stochastic Method. *Phys. Rev. Lett.*, v. 45, p. 566-569, 1980. DOI: 10.1103/physrevlett.45.
  566. Citado 1 vez na página 63.
- VOSKO, S. H.; WILK, L.; NUSAIR, M. Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis. *Can. J. Phys.*, v. 58, n. 8, p. 1200–1211, 1980. DOI: 10.1139/p80-159. Citado 1 vez na página 63.
- BECKE, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys. Rev. A*, v. 38, p. 3098–3100, 1988. DOI: 10.1103/physreva. 38.3098. Citado 1 vez na página 64.
- LEE, C.; YANG, W.; PARR, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B*, v. 37, p. 785–789, 1988. DOI: 10.1103/physrevb.37.785. Citado 1 vez na página 64.

- 83 PERDEW, J. P.; BURKE, K.; ERNZERHOF, M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Phys. Rev. Lett.*, v. 77, p. 3865–3868, 1996. DOI: 10.1103/physrevle tt.77.3865. Citado 1 vez na página 64.
- 84 ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other functionals. *Theor. Chem. Acc.*, v. 120, n. 1, p. 215–241, 2008. DOI: 10.1007/s00214-007-0310-x. Citado 3 vezes nas páginas 64–66.
- 85 LEVINE, I. N. Electron-Correlation Methods. In: *Quantum Chemistry*. 7. ed. Upper Saddle River: Prentice Hall, 2014. cap. 16, p. 552–572. Citado 1 vez na página 65.
- 86 CRAMER, C. J. Density Functional Theory. In: Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models. 2. ed. Chichester: Wiley, 2004. cap. 8, p. 264–266. Citado 1 vez na página 65.
- STEPHENS, P. J. et al. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. J. Phys. Chem., v. 98, n. 45, p. 11623–11627, 1994. DOI: 10.1021/j100096a001. Citado 1 vez na página 65.
- 88 BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. J. Chem. Phys, v. 98, n. 7, p. 5648–5652, 1993. DOI: 10.1063/1.464913. Citado 1 vez na página 65.
- 89 PERDEW, J. P.; ERNZERHOF, M.; BURKE, K. Rationale for mixing exact exchange with density functional approximations. J. Chem. Phys, v. 105, n. 22, p. 9982–9985, 1996. DOI: 10.1063/1.472933. Citado 1 vez na página 65.
- 90 JOHNSON, E. R.; MACKIE, I. D.; DILABIO, G. A. Dispersion interactions in densityfunctional theory. J. Phys. Org. Chem., v. 22, n. 12, p. 1127–1135, 2009. DOI: 10.1002/poc.1606. Citado 1 vez na página 65.
- 91 COHEN, A. J.; MORI-SÁNCHEZ, P.; YANG, W. Challenges for Density Functional Theory. *Chem. Rev.*, v. 112, n. 1, p. 289–320, 2012. DOI: 10.1021/cr200107z. Citado 2 vezes nas páginas 65, 66.
- 92 GRIMME, S. et al. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu. J. Chem. Phys., v. 132, n. 15, p. 154104, 2010. DOI: 10.1063/1.3382344. Citado 1 vez na página 66.
- 93 GAUSSIAN, INC. Density Functional (DFT) Methods. Wallingford, 2018. Disponível em: https://gaussian.com/dft/. Acesso em: 15 dez. 2020. Citado 1 vez na página 66.
- 94 CALDEWEYHER, E. et al. A generally applicable atomic-charge dependent London dispersion correction. J. Chem. Phys, v. 150, n. 15, p. 154122, 2019. DOI: 10.1063/ 1.5090222. Citado 1 vez na página 66.
- 95 CHAI, J.-D.; HEAD-GORDON, M. Systematic optimization of long-range corrected hybrid density functionals. J. Chem. Phys, v. 128, n. 8, p. 084106, 2008. DOI: 10.1063/1.2834918. Citado 1 vez na página 66.
- 96 \_\_\_\_\_. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, v. 10, p. 6615–6620, 2008. DOI: 10.1039/b810189b. Citado 1 vez na página 66.
- 97 FRISCH, M. J. et al. *Gaussian 09 (Revision D.01)*. Wallingford, 2009. Citado 1 vez na página 67.

- 98 ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. A new local density functional for main-group thermochemistry, transition metal bonding, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions. J. Chem. Phys, v. 125, n. 19, p. 194101, 2006. DOI: 10.1063/1.2370993. Citado 1 vez na página 67.
- 99 TAMANG, S. R. et al. Suzuki coupling catalyzed by chloro(2-[mesityl(quinolin-8-ylκN)boryl]-3,5-dimethylphenylmethyl-κC)palladium(II). *Tetrahedron*, v. 75, n. 16, p. 2365–2370, 2019. DOI: 10.1016/j.tet.2019.03.001. Citado 1 vez na página 67.
- LI, B.-W. et al. DFT Study on the Mechanism of Palladium(0)-Catalyzed Reaction of Aryl Iodides, Norbornene, and Di-tert-butyldiaziridinone. *Organometallics*, v. 38, n. 9, p. 2189–2198, 2019. DOI: 10.1021/acs.organomet.9b00168. Citado 1 vez na página 67.
- 101 CHEN, M.-T. et al. N, N'-bridged binuclear NHC palladium complexes: A combined experimental catalytic and computational study for the Suzuki reaction. Appl. Organomet. Chem., v. 34, n. 10, e5870, 2020. DOI: 10.1002/aoc.5870. Citado 1 vez na página 67.
- 102 LIU, J. et al. Tuning the Selectivity of Palladium Catalysts for Hydroformylation and Semihydrogenation of Alkynes: Experimental and Mechanistic Studies. ACS Catal., v. 10, n. 20, p. 12167–12181, 2020. DOI: 10.1021/acscatal.0c03614. Citado 1 vez na página 67.
- 103 ANDRAE, D. et al. Energy-adjusted ab initio pseudopotentials for the second and third row transition elements. *Theor. Chim. Acta*, v. 77, n. 2, p. 123–141, 1990. DOI: 10.1007/BF01114537. Citado 1 vez na página 67.
- 104 DITCHFIELD, R.; HEHRE, W. J.; POPLE, J. A. Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. IX. An Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules. J. Chem. Phys, v. 54, n. 2, p. 724–728, 1971. DOI: 10.1063/1. 1674902. Citado 1 vez na página 67.
- 105 HEHRE, W. J.; DITCHFIELD, R.; POPLE, J. A. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian-Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules. J. Chem. Phys, v. 56, n. 5, p. 2257–2261, 1972. DOI: 10.1063/1.1677527. Citado 1 vez na página 67.
- 106 CLARK, T. et al. Efficient diffuse function-augmented basis sets for anion calculations. III. The 3-21+G basis set for first-row elements, Li–F. J. Comput. Chem., v. 4, n. 3, p. 294–301, 1983. DOI: 10.1002/jcc.540040303. Citado 1 vez na página 67.
- HARIHARAN, P. C.; POPLE, J. A. The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies. *Theor. Chim. Acta*, v. 28, n. 3, p. 213–222, 1973. DOI: 10.1007/BF00533485. Citado 1 vez na página 67.
- 108 FRANCL, M. M. et al. Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarizationtype basis set for second-row elements. J. Chem. Phys, v. 77, n. 7, p. 3654–3665, 1982. DOI: 10.1063/1.444267. Citado 1 vez na página 67.
- 109 GORDON, M. S. et al. Self-consistent molecular-orbital methods. 22. Small splitvalence basis sets for second-row elements. J. Am. Chem. Soc., v. 104, n. 10, p. 2797– 2803, 1982. DOI: 10.1021/ja00374a017. Citado 1 vez na página 67.
- SPITZNAGEL, G. W. et al. An evaluation of the performance of diffuse functionaugmented basis sets for second row elements, Na-Cl. J. Comput. Chem., v. 8, n. 8, p. 1109–1116, 1987. DOI: 10.1002/jcc.540080807. Citado 1 vez na página 67.
- 111 HARVEY, J. N. et al. The singlet and triplet states of phenyl cation. A hybrid approach for locating minimum energy crossing points between non-interacting potential energy surfaces. *Theor. Chem. Acc.*, v. 99, n. 2, p. 95–99, 1998. DOI: 10.1007/s002140050309. Citado 1 vez na página 67.
- 112 RODRÍGUEZ-GUERRA, J.; FUNES-ARDOIZ, I.; MASERAS, F. *EasyMECP v0.3.2.* [S.l.]: Zenodo, 2018. DOI: 10.5281/zenodo.4293421. Citado 1 vez na página 67.
- 113 LEGAULT, C. Y. *CYLview*, 1.0b. [S.l.], 2009. Disponível em: http://www.cylview. org. Acesso em: 15 dez. 2020. Citado 1 vez na página 67.
- 114 LANDIS, C. R.; MORALES, C. M.; STAHL, S. S. Insights into the Spin-Forbidden Reaction between L<sub>2</sub>Pd<sup>0</sup> and Molecular Oxygen. J. Am. Chem. Soc., v. 126, n. 50, p. 16302–16303, 2004. DOI: 10.1021/ja044674b. Citado 1 vez na página 71.
- 115 POPP, B. V. et al. Reaction of Molecular Oxygen with an NHC-Coordinated Pd<sup>0</sup> Complex: Computational Insights and Experimental Implications. Angew. Chem. Int. Ed., v. 46, n. 4, p. 601–604, 2007. DOI: 10.1002/anie.200603667. Citado 1 vez na página 71.
- 116 TOLEDO, A. et al. Palladium-Catalyzed Aerobic Homocoupling of Alkynes: Full Mechanistic Characterization of a More Complex Oxidase-Type Behavior. ACS Catal., v. 8, n. 8, p. 7495–7506, 2018. DOI: 10.1021/acscatal.8b01540. Citado 1 vez na página 71.
- 117 KONNICK, M. M.; GUZEI, I. A.; STAHL, S. S. Characterization of Peroxo and Hydroperoxo Intermediates in the Aerobic Oxidation of N-Heterocyclic-Carbene-Coordinated Palladium(0). J. Am. Chem. Soc., v. 126, n. 33, p. 10212–10213, 2004. DOI: 10.1021/ ja046884u. Citado 1 vez na página 71.
- 118 YAMASHITA, M.; GOTO, K.; KAWASHIMA, T. Fixation of Both O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> from Air by a Crystalline Palladium Complex Bearing N-Heterocyclic Carbene Ligands. J. Am. Chem. Soc., v. 127, n. 20, p. 7294–7295, 2005. DOI: 10.1021/ja051054h. Citado 1 vez na página 71.
- 119 HAMMOND, G. S. A Correlation of Reaction Rates. J. Am. Chem. Soc., v. 77, n. 2,
  p. 334–338, 1955. DOI: 10.1021/ja01607a027. Citado 2 vezes nas páginas 74, 78.
- 120 MUÑIZ, K.; NIEGER, M. Catalytic Activation of N-N Multiple Bonds: A Homogeneous Palladium Catalyst for Mechanistically Unprecedented Reduction of Azo Compounds. Angew. Chem. Int. Ed., v. 45, n. 14, p. 2305–2308, 2006. DOI: 10.1002/anie. 200503875. Citado 1 vez na página 75.