

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**ESTUDO TEÓRICO DA REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO [3+2]
1,3-DIPOLAR PARA FORMAÇÃO DO ANEL ISOXAZOLINA
UTILIZANDO TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE E
MODELOS IMPLÍCITOS DE SOLVENTE**

Dissertação de Mestrado

JOSENE MARIA TOLDO

Porto Alegre

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

JOSENE MARIA TOLDO

**ESTUDO TEÓRICO DA REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO [3+2]
1,3-DIPOLAR PARA FORMAÇÃO DO ANEL ISOXAZOLINA
UTILIZANDO TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE E
MODELOS IMPLÍCITOS DE SOLVENTE**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do grau de Mestre em Química.

Prof. Dr. Paulo Fernando Bruno Gonçalves
Orientador

Porto Alegre, Março/2013.

A presente dissertação foi realizada inteiramente pelo autor, exceto as colaborações as quais serão devidamente citadas nos agradecimentos, no período entre Março de 2011 e Fevereiro de 2013, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul sob Orientação do Professor Doutor Orientador Paulo Fernando Bruno Gonçalves. A dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de Mestre em Química pela seguinte banca examinadora:

Comissão Examinadora:



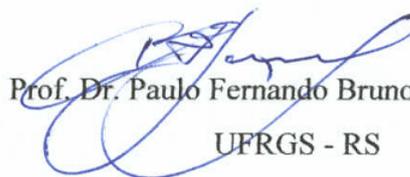
Prof. Dr. Rogério Custódio
UNICAMP-SP



Prof. Dr. Aloir Antonio Merlo
UFRGS - RS



Prof. Dr. Paolo Roberto Livotto
UFRGS - RS



Prof. Dr. Paulo Fernando Bruno Gonçalves
UFRGS - RS
Orientador

Mestranda Josene Maria Toldo

*“Conhecimento não é aquilo que você sabe, mas o
que você faz com aquilo que sabe.”*

Aldous Huxley

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Paulo Gonçalves pela paciência e aprendizado.

Ao professor Aloir, que sempre me ajudou e contribuiu para o desenvolvimento desse trabalho.

Aos professores do grupo de Química Teórica pelos ensinamentos e apoio teórico e computacional.

Aos professores da banca examinadora que gentilmente aceitaram o convite.

Aos colegas do grupo de Química Teórica pela amizade e ajuda.

À minha família que sempre me apoiou.

Ao meu namorado Marcelo e sua família, pelo apoio, paciência e compreensão.

A todos aqueles que de alguma maneira contribuíram para a concretização desse trabalho.

Ao CNPq pelo apoio financeiro concedido.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	V
LISTA DE ESQUEMAS.....	X
LISTA DE TABELAS.....	XI
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	XIII
RESUMO.....	XV
ABSTRACT.....	XVI
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. A REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO [3+2] 1,3-DIPOLAR	1
1.2. A TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE NA PREVISÃO TEÓRICA DOS MECANISMOS DE REAÇÕES 13DC.....	4
1.3. A INCLUSÃO DO SOLVENTE NOS CÁLCULOS DE MECANISMOS DE REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO	6
1.4. OBJETIVOS.....	9
1.4.1. Objetivos gerais.....	9
1.4.2. Objetivos específicos.....	9
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	10
2.1. A TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE (DFT).....	10
2.1.1. Funcionais de troca-correlação.....	14
2.1.2. Funcionais B3LYP, PBE1PBE e CAM-B3LYP	17
2.2. SUPERFÍCIE DE ENERGIA POTENCIAL E PONTOS ESTACIONÁRIOS.....	19
2.2.1. Pontos estacionários: reagentes, produtos e estados de transição.....	19
2.2.2. Caracterização dos pontos estacionários: frequências reais e imaginárias	20
2.2.3. Coordenada de reação intrínseca.....	22
2.3. CORREÇÕES PARA A ENERGIA	23
2.3.1. Energia do ponto zero (ZPE).....	23
2.3.2. Erro de superposição de base (BSSE)	25
2.4. O MÉTODO NBO.....	27
2.5. A INCLUSÃO DO SOLVENTE NOS CÁLCULOS QUÍMICO-QUÂNTICOS: MODELOS CONTÍNUOS	28
2.6. REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR.....	32
2.6.1. Análise dos orbitais de fronteira para reações envolvendo óxidos de nitrila e alcenos monossustituídos	38
2.6.2. Um novo modelo para reatividade: modelo da distorção/interação do estado de transição	40
2.6.3. Reações entre o óxido de nitrila e o etileno substituído	45
3. PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL	48
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	51
4.1. ANÁLISE CONFORMACIONAL E PERFIL ENERGÉTICO DA REAÇÃO	51
4.1.1. Análise conformacional dos reagentes	51

4.1.2.	Análise da estrutura do primeiro estado de transição	55
4.1.3.	O efeito da inclusão das correções de energia BSSE e ZPE.....	65
4.1.4.	Parâmetros geométricos obtidos para o TS1	67
4.1.5.	Análise conformacional do cicloaduto 1:1	75
4.1.6.	Parâmetros geométricos obtidos para o cicloaduto 1:1	81
4.1.7.	Análise da coordenada de reação intrínseca (IRC 1).....	86
4.1.8.	Análise das estruturas de transição para formação do bisaduto 2:1	89
4.1.9.	O efeito da inclusão das correções de energia BSSE e ZPE.....	95
4.1.10.	Parâmetros geométricos para o TS2	96
4.1.11.	Análise conformacional do bisaduto 2:1	101
4.1.12.	Análise de coordenada de reação intrínseca (IRC 2).....	112
4.2.	ANÁLISE DOS ORBITAIS DE FRONTEIRA	115
4.2.1.	A Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira (FMO).....	115
4.2.2.	Análise dos orbitais de Kohn-Sham	118
4.2.3.	Análise da distorção e interação no primeiro estado de transição	119
4.2.4.	Análise NBO e dos orbitais atômicos para a primeira cicloadição.....	125
4.2.5.	Análise da distorção e interação no segundo estado de transição	129
5.	CONCLUSÕES.....	136
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	138
	APÊNDICES.....	147

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Procedimento autoconsistente utilizado na Teoria do Funcional da Densidade.	14
Figura 2: Escada de Jacó (<i>Jacob's Ladder</i>) dos funcionais de troca-correlação do DFT.....	17
Figura 3: (a) Representação de uma superfície de potencial eletrostático.....	19
Figura 4: Descrição de um IRC	22
Figura 5: Curva de energia potencial e níveis vibracionais (v).....	24
Figura 6: Efeito da solvatação em água de uma reação bimolecular (SN_2) entre o cloreto e o clorometano.....	29
Figura 7: Estruturas de ressonância e orbitais p dos 1,3-dipolos do tipo alila e propargila....	33
Figura 8: Exemplos dos mais importantes 1,3-dipolos.....	34
Figura 9: Classificação de Sustmann para as reações de cicloadição 1,3-dipolar.	35
Figura 10: Orbitais de fronteira para o óxido de formonitrila e para alcenos substituídos, onde C é um substituinte conjugado; Z é um substituinte retirador de elétrons e X é um substituinte doador de elétrons.	36
Figura 11: À direita, interação predominante entre os orbitais de fronteira de um óxido de nitrila e um alceno monossustituído. À esquerda, representação esquemática da estabilização do estado de transição devido à magnitude dos coeficientes dos orbitais.....	37
Figura 12: Orbitais π , calculados pelo método CNDO/2, em Houk <i>et al.</i> ²⁰	38
Figura 13: Orbitais de fronteira relevantes para o óxido de benzonitrila, apresentados em Vullo <i>et al.</i> ³⁰	40
Figura 14: Representação da relação entre a energia de ativação do estado de transição, a energia de interação e a energia de distorção.	43
Figura 15: Relação linear entre a energia de distorção total e a energia de ativação obtida na referência 45, utilizando B3LYP/6-31G(d).....	44
Figura 16: Conformação de mais baixa energia do ácido vinilacético: vista lateral à esquerda e vista frontal à direita.	52
Figura 17: Diferentes conformações obtidas para o ácido vinil acético (a) <i>s-trans</i> eclipsada, (b) <i>s-trans</i> bissectada e (c) <i>s-cis</i> eclipsada.	53
Figura 18: Representação da conformação de mais baixa energia obtida para o óxido de benzonitrila.....	53
Figura 19: Variação energética (em kcal.mol ⁻¹) das fases condensadas em relação à fase gasosa, para os dois reagentes da reação.....	55

Figura 20: Geometrias obtidas para o primeiro estado de transição. As energias relativas (E_{rel}) referem-se ao estado de transição de menor energia, em fase gasosa (FG) e com CPCM/THF, utilizando o funcional B3LYP/6-311+G(2d,p).....	56
Figura 21: Superfícies de potencial eletrostático mapeadas com B3LYP/6-311+G(2d,p), em fase gasosa.....	62
Figura 22: Energias das estruturas obtidas para o TS1, em relação àquela de menor energia, em fase gasosa e em cada um dos solventes, calculadas com PBE1PBE, B3LYP e CAM-B3LYP.....	64
Figura 23: Estruturas de transição obtidas através da otimização geométrica em fase gasosa, evidenciando os comprimentos das duas novas ligações sigma formadas (com os respectivos índices de Wiberg, entre parênteses), os ângulos entre $C_5-N_1-O_3$ e comprimentos das ligações C_2-C_3	68
Figura 24: Estruturas de transição e valores médios de comprimentos de ligações e ângulos obtidos através das otimizações geométricas com os solventes THF, acetonitrila e formamida. Estão representados os comprimentos das duas novas ligações sigma formadas (com os respectivos índices de Wiberg, entre parênteses), os ângulos entre $C_5-N_1-O_3$ e comprimentos das ligações C_2-C_3	73
Figura 25: Estruturas otimizadas para o cicloaduto, correspondentes aos quatro estados de transições analisados, e energias relativas (em kcal.mol^{-1}) à estrutura de mais baixa energia, em fase gasosa, com cada um dos funcionais.	75
Figura 26: Energias das estruturas obtidas para o produto 1, em relação àquela de menor energia, em fase gasosa e em cada um dos solventes, calculadas no nível PBE1PBE/6-311+G(2d,p).	76
Figura 27: Energias das estruturas obtidas para o produto 1, em relação àquela de menor energia, em fase gasosa e em cada um dos solventes, calculadas no nível B3LYP/6-311+G(2d,p).	77
Figura 28: Energias das estruturas obtidas para o produto 1, em relação àquela de menor energia, em fase gasosa e em cada um dos solventes, calculadas no nível CAM-B3LYP/6-311+G(2d,p).	77
Figura 29: Estruturas dos produtos e valores médios de comprimentos de ligações e ângulos obtidos através das otimizações geométricas com os solventes THF, acetonitrila e formamida. Estão representados os comprimentos das duas novas ligações sigma formadas, os ângulos entre $C_5-N_1-O_3$ e comprimentos das ligações C_2-C_3	82

Figura 30: Curvas de IRC obtidas a partir dos quatro estruturas encontradas para o primeiro estado de transição, utilizando B3LYP/6-311+G(2d,p), em fase gasosa.	87
Figura 31: Possíveis estruturas de transição que ocorrem a partir da reação entre o cicloaduto e o óxido de benzonitrila, em fase gasosa, e energias (em kcal.mol ⁻¹) em relação à geometria de menor energia.	90
Figura 32: Diferenças de energias das estruturas de transição, em relação à mais estável, em fase gasosa e com cada um dos solventes, utilizando o modelo CPCM e B3LYP/ 6-311+G(2d,p).	92
Figura 33: Energias dos estados de transição 2 em relação aos de menor energia, obtidas com os três funcionais utilizados nesse estudo, em fase gasosa, acima e em THF, abaixo.	94
Figura 34: Estruturas de transição α obtidas para o TS2, evidenciando os comprimentos das duas novas ligações formadas (com os respectivos índices de Wiberg, entre parênteses), o ângulo C ₆ -N ₂ -O ₄ , o comprimento da ligação C ₅ -N ₁ , o ângulo diedro C ₄ -C ₁ -C ₂ -O ₃ e a ligação de hidrogênio (quando houver) entre H ₆ -O ₃	97
Figura 35: Estruturas de transição β para o TS2, evidenciando os comprimentos das duas novas ligações formadas (com os respectivos índices de Wiberg, entre parênteses), o ângulo C ₆ -N ₂ -O ₄ , o comprimento a ligação C ₅ -N ₁ , o ângulo diedro C ₄ -C ₁ -C ₂ -O ₃ e a ligação de hidrogênio (quando houver) entre H ₆ -O ₃ ou H ₆ -O ₄	98
Figura 36: Variação na conformação do anel heterociclo, considerando: a) e b) aproximação do 1,3-dipolo pela face α ; c) e d) aproximação do 1,3-dipolo pela face β . Em destaque, estão as vistas laterais desses anéis e as energias relativas dos conformeros, em cada caso (ataque pela face α e β), calculados com B3LYP/6-311+G(2d,p), em fase gasosa.	103
Figura 37: Possíveis estruturas para o biciclo, obtidas em fase gasosa, e energias (em kcal.mol ⁻¹) em relação à geometria de menor energia.	104
Figura 38: Energias relativas das estruturas dos produtos, em relação a mais estável em fase gasosa e em cada um dos solventes, utilizando o modelo CPCM e o funcional B3LYP, com a base 6-311+G(2d,p).	106
Figura 39: Energias das estruturas encontradas para o biciclo, em relação à de menor energia, obtidas com os três funcionais utilizados nesse estudo, em fase gasosa, acima e em THF, abaixo.	107
Figura 40: Estruturas <i>cis</i> obtidas para o biciclo, evidenciando os comprimentos das duas novas ligações formadas, o ângulo C ₆ -N ₂ -O ₄ , o comprimento da ligação C ₅ -N ₁ , o ângulo diedro C ₄ -C ₁ -C ₂ -O ₃ e a ligação de hidrogênio (quando houver) entre H ₆ -O ₃	108

Figura 41: Estruturas <i>trans</i> obtidas para o biciclo, evidenciando os comprimentos das duas novas ligações formadas, o ângulo C ₆ -N ₂ -O ₄ , o comprimento da ligação C ₅ -N ₁ , o ângulo diedro C ₄ -C ₁ -C ₂ -O ₃ e a ligação de hidrogênio (quando houver) entre H ₆ -O ₃	109
Figura 42: Curvas de IRC obtidas a partir do TS2_α-anti e do TS2_β-anti, utilizando B3LYP/6-311+G(2d,p).	113
Figura 43: Formas obtidas para os orbitais moleculares de fronteira do óxido de benzonitrila (1,3-dipolo) e ácido vinilacético (dipolarófilo), utilizando B3LYP/6-311+G(2d,p).....	116
Figura 44: Forma dos orbitais LUMO+2 e respectivas energias obtidas em fase gasosa com o funcional B3LYP e a função de base a) 6-31G(d), b) 6-311G(2d,p), c) 6-311+G(2d,p) e d) 6-311++G(2d,p).....	117
Figura 45: Comparação entre as energias dos 10 últimos orbitais ocupados e 10 primeiros orbitais virtuais do óxido de benzonitrila, na geometria de mais baixa energia, feita entre diferentes níveis de cálculo.	118
Figura 46: Energias dos orbitais de fronteira distorcidos nas geometrias dos quatro estados de transição e na geometria do estado fundamental, em fase gasosa, com B3LYP/6-311+G(2d,p). À esquerda estão os orbitais do óxido de benzonitrila e à direita os orbitais do ácido vinilacético.....	122
Figura 47: À esquerda, formas e energias dos orbitais moleculares de fronteira do óxido de benzonitrila, na geometria do TS1_3,5-anti, em fase gasosa, utilizando B3LYP/6-311+G(2d,p). À direita, formas e energias dos orbitais moleculares de fronteira para o óxido de benzonitrila, na conformação linear, em fase gasosa.	123
Figura 48: À esquerda, formas e energias dos orbitais moleculares de fronteira do ácido vinilacético, na geometria do TS1_3,5-anti, em fase gasosa, utilizando B3LYP/6-311+G(2d,p). À direita, formas e energias dos orbitais moleculares de fronteira para o ácido vinilacético, na geometria de menor energia, em fase gasosa.....	124
Figura 49: Cargas atômicas naturais nos estados de transição que originarão o regioisômero 3,5-dissubstituído, calculadas no nível B3LYP/6-311+G(2d,p), em fase gasosa. Em destaque, os ângulos diedros formados entre o oxigênio do dipolo e o grupo na posição anti.....	127
Figura 50: Interação entre os orbitais moleculares de fronteira (de Kohn-Sham) a partir de suas geometrias nos estados de transição. As energias são dadas em eV.	130
Figura 51: À esquerda, formas e energias dos orbitais moleculares de fronteira do produto 1, nas geometrias do TS2_β-anti e TS2_β-out. À direita, formas e energias dos orbitais	

moleculares de fronteira para o produto 1, nas geometrias não distorcidas do PROD1_3,5-anti e PROD1_3,5-out. 130

Figura 52: Energias dos orbitais de fronteira distorcidos nas geometrias do segundo estado de transição e na geometria de menor energia para o produto, em fase gasosa, PROD1_3,5-anti. Todos os cálculos foram feitos com B3LYP/6-311+G(2d,p), em fase gasosa. À esquerda estão os orbitais do óxido de benzonitrila e à direita os orbitais do produto formado na primeira etapa da reação. 132

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Esquema geral de uma reação de cicloadição para obtenção do anel isoxazolina, evidenciando o estado de transição cíclico.	1
Esquema 2: Reação de cicloadição [3+2] 1,3-dipolar entre o óxido de benzonitrila (1) e o ácido vinilacético (2)	4
Esquema 3: Isoxazolininas possivelmente formadas a partir da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre um óxido	37
Esquema 4: Cicloadutos possíveis a partir da aproximação de um óxido de nitrila por qualquer uma das faces pró-quirais de uma olefina monossustituída.	45
Esquema 5: Modelo das três possíveis posições para os substituintes no carbono α , nas estruturas de transição: posições dentro (<i>in</i>), fora (<i>out</i>) ou <i>anti</i> à formação das novas ligações σ	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Comprimentos de ligação C ₃ =C ₂ (angstroms), ângulo diedro C ₃ -C ₂ -C ₁ -C ₄ (graus) e momentos de dipolo (debye) para o ácido vinil acético, obtidos com os diferentes funcionais, nas fases gasosa e condensadas.	52
Tabela 2: Principais comprimentos de ligação (em angstroms) C ₇ =N ₁ e N ₁ -O ₁ ; ângulo (graus) C ₇ -N ₁ -O ₁ e momentos de dipolo (debye) para o óxido de benzonitrila, obtidos com diferentes funcionais, nas fases gasosa e condensadas.	54
Tabela 3: Energias de ativação (kcal.mol ⁻¹) obtidas para as possíveis geometrias do estado de transição que dará origem ao monoadocto.	58
Tabela 4: Momentos de dipolo (D) dos estados de transição e respectivas diferenças entre a soma dos momentos de dipolo dos reagentes e estados de transição, calculados utilizando 6-311+G(2d,p).	61
Tabela 5: BSSE, diferenças de energias entre os estados de transição (ΔE), em relação ao mais estável e energias de ativação (E^\ddagger) utilizando PBE1PBE/6-311+G(2d,p).....	66
Tabela 6: BSSE, diferenças de energias entre os estados de transição (ΔE), em relação ao mais estável e energias de ativação (E^\ddagger) utilizando B3LYP/6-311+G(2d,p).	66
Tabela 7: BSSE, diferenças de energias entre os estados de transição (ΔE), em relação ao mais estável e energias de ativação (E^\ddagger) utilizando CAM-B3LYP/6-311+G(2d,p).....	66
Tabela 8: Principais comprimentos de ligações e ângulos envolvidos na formação das novas ligações para as quatro estruturas de transição, no nível PBE1PBE/6-311+G(2d,p)	69
Tabela 9: Principais comprimentos de ligações e ângulos envolvidos na formação das novas ligações para as quatro estruturas de transição, no nível B3LYP/6-311+G(2d,p)	69
Tabela 10: Principais comprimentos de ligações e ângulos envolvidos na formação das novas ligações para as quatro estruturas de transição, no nível CAM-B3LYP/6-311+G(2d,p)	71
Tabela 11: Diferenças de energias (em kcal.mol ⁻¹) entre produtos e reagentes em cada uma das metodologias utilizadas.	78
Tabela 12: Momentos de dipolo (D) dos produtos 1 e respectivas diferenças entre os momentos de dipolo dos produtos e a soma dos momentos de dipolo dos reagentes, calculados utilizando 6-311+G(2d,p).	79
Tabela 13: Principais comprimentos de ligações e ângulos envolvidos na formação das novas ligações para os quatro possíveis produtos, no nível PBE1PBE/6-311+G(2d,p)	83
Tabela 14: Principais comprimentos de ligações e ângulos envolvidos na formação das novas ligações para os quatro possíveis produtos, no nível B3LYP/6-311+G(2d,p).	84

Tabela 15: Principais comprimentos de ligações e ângulos envolvidos na formação das novas ligações para os quatro possíveis produtos, no nível CAM-B3LYP/6-311+G(2d,p).....	85
Tabela 16: Energias (em Hartree) correspondentes ao gráfico de coordenada de reação intrínseca, no nível B3LYP/6-311+G(2d,p), em fase gasosa.....	88
Tabela 17: BSSE, diferenças de energias (em kcal.mol ⁻¹) entre os estados de transição (ΔE), em relação ao mais estável utilizando B3LYP/6-311+G(2d,p).....	95
Tabela 18: Principais comprimentos de ligações e ângulos envolvidos na formação das novas ligações, para os sete possíveis estruturas de transição, em fase gasosa e em THF/CPCM, obtidos com os três funcionais.....	99
Tabela 19: Principais comprimentos de ligações e ângulos nas sete conformações obtidas para o biciclo, em fase gasosa e em THF/CPCM, com os funcionais PBEPBE, B3LYP e CAM-B3LYP e a função de base 6-311+G(2d,p).....	110
Tabela 20: Energias (em Hartree) correspondentes ao gráfico de coordenada de reação intrínseca, no nível B3LYP/6-311+G(2d,p), em fase gasosa.....	113
Tabela 21: Energias de ativação, distorção do dipolo, distorção do dipolarófilo, distorção total e interação para cada um dos quatro estados de transição encontrados, no nível B3LYP/6-311+G(2d,p).....	120
Tabela 22: Energias (em eV) dos orbitais de fronteira distorcidos do dipolo e dipolarófilo, obtidas para as 3 geometrias do primeiro estado de transição, em fase gasosa e com CPCM/THF.....	128
Tabela 23: Energias dos orbitais de fronteira (em eV) do óxido de benzonitrila e do produto 1, nas geometrias dos estados de transição e <i>gaps</i> de energia entre as interações do Tipo I e TipoIII. Todos os cálculos foram feitos no nível B3LYP/6-311+G(2d,p), em fase gasosa...	131
Tabela 24: Energias de ativação, distorção do dipolo, distorção do dipolarófilo, distorção total e interação para os estados de transição encontrados para a segunda etapa da reação, no nível B3LYP/6-311+G(2d,p).....	134

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

13DC	Reação de cicloadição 1,3-dipolar
LC	Cristal líquido
LCD	<i>Display</i> de cristal líquido
FMO	Orbitais Moleculares de Fronteira
HOMO	Orbital molecular de mais alta energia ocupado
LUMO	Orbital molecular de mais baixa energia desocupado
DFT	Teoria do Funcional da Densidade
ELF	Função de Localização Eletrônica
NBO	Orbitais Naturais de Ligação
B3LYP	Funcional de Becke, Lee, Yang e Parr
CCSD(T)	<i>Coupled-Cluster</i> com perturbação simples e dupla e tripla perturbativa
CBS	Método de conjunto de base completa
MP2	Teoria da perturbação de segunda ordem de Møller-Plesset
MP3	Teoria da perturbação de terceira ordem de Møller-Plesset
CC	<i>Coupled-Cluster</i>
PBE1PBE	Funcional de Perdew, Burke e Ernzerhof
CAM-B3LYP	<i>Coulomb-attenuating Method</i>
PCM	Modelo de contínuo polarizável
Reação DA	Reação de Diels-Alder
TS	Estado de transição
SASA	Área de superfície acessível ao solvente
BNO	Óxido de benzonitrila
THF	Tetrahidrofurano
ACN	Acetonitrila
FORM	Formamida
IEF-PCM	Formalismo de Equação integral do PCM
HF	Hartree-Fock
MP	Método perturbativo
HK	Hohenberg-Kohn
KS	Kohn-Sham

LDA	Aproximação de Densidade Local
LSDA	Método da Aproximação da Densidade de Spin Local
GGA	Aproximação do Gradiente Generalizado –
PW91	Funcional de Perdew-Wang-91
B88	Funcional de Becke 88
PES	Superfície de Energia Potencial
IRC	Coordenada de Reação Intrínseca
ZPE	Ponto Zero de Energia
ZPVE	Energia Vibracional do Ponto Zero
BSSE	Erro de Superposição do Conjunto de Base
CP	Correção de Contrapeso
NAO	Orbitais Atômicos Naturais
SCRF	Campo de Reação Autoconsistente
CPCM	<i>Conductor-like Polarizable Continuum Model</i>
COSMO	<i>Conductor-like Screening Model</i>
FG	Fase gasosa
OL	Ordem de Ligação
NPA	Análise da população Natural
PM6	<i>Parameterization Method 6</i>

RESUMO

As reações de cicloadição 1,3-dipolar são uma poderosa ferramenta para a síntese de uma variedade de anéis heterocíclicos de cinco membros. A cicloadição de óxidos de nitrila à olefinas, em particular, é de considerável interesse para a obtenção de isoxazolininas, que são intermediários versáteis na síntese de produtos naturais e de materiais com potencial aplicação como cristais líquidos. A Teoria do Funcional da Densidade foi utilizada para estudar o mecanismo da reação cicloadição [3+2] 1,3-dipolar que ocorre, inicialmente, entre o óxido de benzonitrila e o ácido vinilacético. Para tal, foram empregados os funcionais PBE1PBE, B3LYP e CAM-B3LYP, no nível 6-311+G(2d,p). O efeito do solvente foi avaliado através dos modelos PCM e CPCM, com os solventes THF, acetonitrila e formamida. A análise dos Orbitais Moleculares de Fronteira e do recente modelo da distorção e interação do estado de transição (TS), foram utilizadas para explicar a regioquímica dos produtos obtidos e a formação do bisaduto 2:1, originário de duas sucessivas cicloadições envolvendo o óxido de benzonitrila. Na primeira etapa da reação, os cálculos evidenciaram a formação do produto 3,5-disubstituído. Embora existam diferenças quantitativas nas barreiras de ativação e reação calculadas com os três diferentes funcionais, a previsão dos produtos majoritários e estados de transição mais favoráveis é a mesma, independentemente do funcional utilizado. Contudo, a conformação dos estados de transição e dos produtos intermediário e final da reação sofre uma pequena alteração com a inclusão do efeito do solvente. A energia de ativação nas duas cicloadições aumenta com o incremento da polaridade do solvente, porém, a possibilidade de formação de uma ligação de hidrogênio no estado de transição é responsável por uma diminuição na energia total de ativação. Esse resultado está diretamente vinculado à polaridade do TS. Quando comparados os resultados obtidos com os dois modelos de solvente, observou-se que ΔE^\ddagger e $\Delta E_{\text{reação}}$ são essencialmente as mesmas, embora as energias eletrônicas calculadas com CPCM sejam levemente inferiores às calculadas com PCM.

Palavras-Chave: cicloadição [3+2] 1,3-dipolar, efeito de solvente, Teoria do Funcional da Densidade.

ABSTRACT

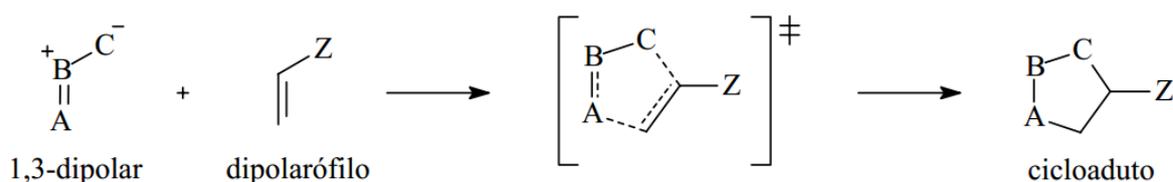
The 1,3-dipolar cycloaddition reactions are a powerful tool for synthesizing a wide range of 5-membered heterocyclic rings. Particularly, the cycloaddition of nitrile oxides to olefins is considerably interesting to obtain isoxazolines, which are versatile intermediaries in the synthesis of natural products and materials with potential application such as liquid crystals. The Density Functional Theory has been used to study the [3+2] 1,3-dipolar cycloaddition reaction mechanism that initially occurs between benzonitrile oxide and vinylacetic acid. To do that, PBE1PBE, B3LYP and CAM-B3LYP functionals have been used at level 6-311+G(2d,p). The solvent effect was evaluated through the PCM and CPCM models, with the THF, acetonitrile and formamide solvents. The analysis of the Frontier Molecular Orbitals and of the recent distortion and interaction model of transition state (TS) have been used to explain the regiochemistry of the products obtained and the formation of the bisadduct 2:1, which is originated from two successive cycloadditions involving benzonitrile oxide. In the first reaction step, the calculations showed the formation of the 3,5-disubstituted product. Although there are quantitative differences in the activation and reaction barriers calculated with the three different functionals, the forecasting of more favorable majoritary products and transition states is the same, no matter the functional used. However, the conformation of the transition states and of the final and intermediary products of the reaction is slightly changed by the inclusion of the solvent effect. The activation energy of both cycloadditions increases with the polarity increment of the solvent, but the possibility of formation of a hydrogen bond in the transition state is responsible for a reduction of the total activation energy. That result is directly linked to the TS polarity. When we compare the results obtained with the two solvent models, we observe that ΔE^\ddagger and $\Delta E_{\text{reaction}}$ are essentially the same, although the electronic energies calculated with CPCM are slightly smaller than the ones calculated with PCM.

Keywords: [3+2] 1,3-dipolar cycloaddition, Solvent effects, Density Functional Theory.

1. INTRODUÇÃO

1.1. A REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO [3+2] 1,3-DIPOLAR

As reações de cicloadições 1,3-dipolar (13DC) são uma poderosa ferramenta para a síntese de uma variedade de anéis heterocíclicos de cinco membros. Muitos desses compostos heterocíclicos são biologicamente ativos e possuem aplicações na ciência farmacêutica. A cicloadição de óxidos de nitrila à olefinas, em particular, é de considerável interesse para a obtenção de isoxazolinas,¹ que são substratos em muitos produtos com atividade biológica, como anti-inflamatórios^{2,3} e antibacterianos.⁴ Um esquema geral de uma reação de cicloadição para formação do anel isoxazolina está representado no Esquema 1.



Esquema 1: Esquema geral de uma reação de cicloadição para obtenção do anel isoxazolina, evidenciando o estado de transição cíclico.

Além de sua aplicação como intermediários na síntese de produtos farmacêuticos, o anel isoxazolina tem mostrado aplicação na produção de materiais sensíveis ao meio externo, de interesse tecnológico.⁵ A partir desse heterociclo, é possível sintetizar moléculas orgânicas, com propriedades interessantes, tais como materiais líquido-cristalinos, obtidos através da funcionalização de um cristal líquido (LC) que, devido aos desvios da linearidade, irão influenciar nas propriedades mesomórficas e no comportamento líquido-cristalino.⁶ Dentre as aplicações tecnológicas desses materiais, a mais difundida é em mostradores de cristais líquidos (LCD) e aplicações em semicondutores,⁷ devido à rápida resposta na presença de um campo elétrico. Embora isso ainda seja pouco difundido, a pesquisa nesse campo tem apresentado grande potencial na preparação de interessantes materiais orgânicos.^{5, 8, 9, 10, 11}

O mecanismo das reações de cicloadição, foi alvo de intenso debate na década de 60.^{12,13} Enquanto Huisgen¹⁴ desenvolvia uma detalhada racionalização sobre um mecanismo concertado, Firestone¹⁵ considerava que as reações 1,3-dipolar procediam em duas etapas,

com a formação de um intermediário dirradicalar. Ambos baseavam seus argumentos em uma série de fatos experimentais. Huisgen sustentou sua teoria com base nos resultados cinéticos e estereoquímicos, que envolviam os efeitos do solvente e dos substituintes; Firestone postulou um mecanismo dirradicalar, baseado na ausência dos efeitos do solvente, que envolvia a formação preferencial de uma das ligações σ , seguida de um intermediário radicalar instável, que ciclizaria rapidamente. Com base na estereoespecificidade da reação, a disputa foi resolvida em favor de Huisgen: o mecanismo da reação 1,3-dipolar entre o óxido de benzonitrila e o *trans*-dideuterado etileno resultava exclusivamente em uma *trans*-isoxazolina.¹⁶ Um intermediário dirradicalar permitiria uma rotação de 180° para a ligação terminal e, com isso, uma mistura de *cis* e *trans* isômeros seria esperada. Além disso, as barreiras energéticas para o mecanismo em duas etapas eram superiores ao mecanismo concertado.¹²

Um dos modelos mais utilizados para explicar a reatividade e seletividade das reações de cicloadição 1,3-dipolar é baseado na teoria dos orbitais moleculares de fronteira (FMO) que, comumente, envolve o estudo por métodos de mecânica quântica e propriedades eletrônicas dos reagentes isolados. Essa teoria se concentra na reatividade relativa e regioseletividade de uma série de alcenos com um dado 1,3-dipolo, e tem por base as diferenças energéticas encontradas entre os pares de orbitais de fronteira interagentes. De acordo com a teoria FMO, quando substituintes elétron doadores ou elétron receptores estão ligados diretamente aos dipolarófilos ou 1,3-dipolos, as energias e coeficientes dos orbitais de fronteira estão sujeitos à variações, que influenciam diretamente na reatividade e regioseletividade das reações de cicloadição. Nesse sentido, Sustmann aplicou a teoria FMO e classificou as reações em três tipos, dependendo da direção dominante da transferência de carga entre o HOMO e o LUMO dos reagentes.¹⁶

Utilizando os FMOs e a classificação de Sustmann é possível explicar uma das características mais comuns das reações de cicloadições 1,3-dipolar, que envolvem óxidos de nitrila e alcenos ricos ou deficientes de elétrons. Quando grupos elétron-doadores estão ligados ao alceno, as reações produzem somente isômeros 3,5-dissubstituídos; já se o alceno possui grupos retiradores de elétrons, observa-se uma seletividade parcialmente reversa, que dará origem à mistura dos regioisômeros 3,5 e 3,4-dissubstituídos.^{17,18,19}

A partir dos trabalhos pioneiros de Huisgen,^{13,14} evidenciando o mecanismo concertado das 1,3-DC, esse tipo de reação passou a ser bastante estudada teórica e experimentalmente. Considerações a respeito da regioquímica, baseadas na teoria dos orbitais moleculares de fronteira foram propostas por Houk, já no início da década de 1970^{20,21} e são,

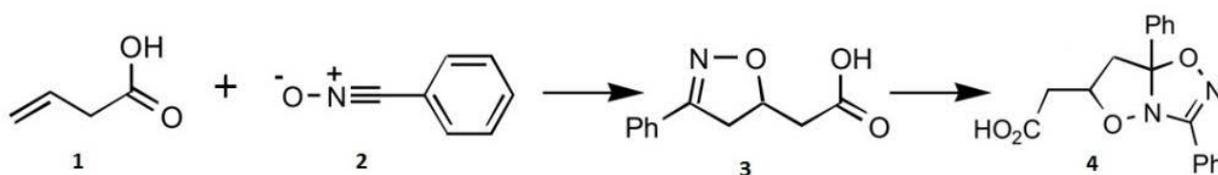
até hoje, utilizadas em diversos livros-texto.^{22, 23, 24, 25, 26} Nas últimas décadas, diversos trabalhos sobre as reações de cicloadições tem empregado a análise dos orbitais de fronteira, juntamente com métodos de primeiros princípios (*ab initio*) e Teoria do Funcional da Densidade (DFT), para fazer previsões teóricas dos mecanismos envolvidos nesse tipo de reação.^{27, 28, 29, 30, 31}

Além da análise dos orbitais de fronteira, uma metodologia frequentemente utilizada para prever a reatividade química nos processos de cicloadição é baseada nos descritores de reatividade,³² obtidos a partir da Teoria do Funcional da Densidade.³³ Essa teoria, embora possa ser relacionada com a FMO, não utiliza os orbitais, mas sim conceitos como eletronegatividade, afinidade química, dureza, maciez e potencial químico, que darão origem aos chamados *índices de reatividade* e às Funções de Fukui.ⁱ Essas quantidades são calculadas com base no fato de que a densidade eletrônica pode fornecer a energia e, portanto, todas as propriedades de um sistema químico.³⁴

Em uma série de artigos, Domingos, Pérez e colaboradores investigaram uma variedade de reações de cicloadição utilizando os índices de reatividade, o que permitiu classificar os mais importantes 1,3-dípolos com base na sua eletrofilicidade relativa.^{18, 35, 36, 37} Em trabalhos mais recentes, esses autores utilizam ainda a análise topológica da Função de Localização eletrônica (ELF)^{38, 39} para estudar as reações de cicloadição.^{40, 41, 42} Recentemente, Zhou e colaboradores utilizaram o método DFT e uma nova forma condensada para as Funções de Fukui, baseadas na ocupação dos orbitais naturais ligantes (NBO), para o entendimento das reações de cicloadição.⁴³

Um novo modelo para explicar a reatividade das reações 1,3-dipolares foi proposto recentemente por Ess e Houk.^{44, 45} Esse modelo se baseia na distorção que os reagentes, em especial os 1,3-dípolos, sofrem ao passar da conformação de menor energia para o estado de transição. Dessa forma, a energia de ativação seria composta pela energia necessária para distorcer os reagentes nas geometrias do estado de transição, somada à energia de interação entre eles. O presente trabalho também se utiliza desse modelo para explicar a regioquímica da reação que ocorre, inicialmente, entre o óxido de benzonitrila (**1**) e o ácido vinilacético (**2**), conforme representado no Esquema 2. Uma abordagem mais ampla dessa teoria será feita mais adiante.

ⁱ Uma descrição detalhada sobre a obtenção dos índices de reatividade e as Funções de Fukui pode ser encontrada no Capítulo 7 da referência 94 e nas referências 145 e 146.



Esquema 2: Reação de cicloadição [3+2] 1,3-dipolar entre o óxido de benzonitrila (1) e o ácido vinilacético (2).

1.2. A TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE NA PREVISÃO TEÓRICA DOS MECANISMOS DE REAÇÕES 13DC

A Teoria do Funcional da Densidade (DFT) é uma importante ferramenta para o estudo dos mecanismos de reações químicas. Um grande número de trabalhos envolvendo o estudo teórico das reações de cicloadição 1,3-dipolares têm sido publicados nos últimos tempos e o DFT, particularmente os funcionais híbridos, tem emergido como a escolha teórica em muitos casos.^{46, 47, 48, 49, 50} A sua popularidade provém do balanço entre o custo computacional e acurácia³³ quando comparados à outros métodos *ab initio* e à resultados experimentais. Uma grande parte desses estudos utiliza o funcional B3LYPⁱⁱ que, em geral, fornece resultados bastante razoáveis no estudo dos mecanismos de reações, em comparação à cálculos de mais alto nível, como CCSD(T)^{18,19, 51, 52, 53} ou CBS-QB3.⁴⁷

Ess e Houk investigaram quantitativamente as reações do etileno e acetileno com nove 1,3-dipolos, utilizando o método altamente acurado CBS-QB3.⁴⁷ Como não há resultados experimentais reportados para essas reações e somente sistemas muito pequenos podem ser tratados nesse nível de teoria, eles compararam as entalpias de ativação e de reação obtidas pelo CBS-QB3 com funcionais da DFT, como o B3LYP, e o método perturbativo MP2. O desvio médio absoluto encontrado para o primeiro, no nível de cálculo 6-31G(d), foi de 1,5 kcal.mol⁻¹ para as entalpias de ativação e de 2,4 kcal.mol⁻¹ para as entalpias de reação, enquanto o método perturbativo apresentou um erro sistemático, que subestimou as barreiras energéticas, em média, por 3,4 kcal.mol⁻¹.

Domingo *et al.* estudaram a reação entre o óxido de benzonitrila e diversos alcenos substituídos utilizando B3LYP/6-31G(d).¹⁸ Para validar a metodologia utilizada, compararam as energias obtidas nesse nível de teoria com as energias obtidas com MP3/6-

ii Cruzando os termos “B3LYP” e “cycloaddition” no Web of Science,¹⁴³ a pesquisa encontrou 636 artigos publicados.

31G(d)//B3LYP/6-31G(d) e CCSD(T)/6-31G(d)//B3LYP/6-31G(d).ⁱⁱⁱ Essa comparação indicou que o B3LYP fornecia energias de ativação e reação em razoável acordo com os custosos cálculos CC. Vullo *et al.*³⁰ avaliaram a cicloadição entre o óxido de benzonitrila e a acetonitrila, propino e propeno, utilizando MP2/6-31G(d) e B3LYP/6-31G(d). Com o MP2, encontraram barreiras energéticas menores para a reação com o propeno e maiores para a reação com a acetonitrila, correspondendo à escala de reatividade experimental. Com o B3LYP, encontraram barreiras energéticas muito próximas, não sendo possível prever a correta seletividade.

Outros funcionais, como PBE1PBE^{iv} e o mais recente, CAM-B3LYP,^v não são comumente empregados no estudo das reações de cicloadição. Esse último, combina as características positivas, como geometrias razoáveis, encontradas no B3LYP com correções de longo alcance, não descritas corretamente pelo B3LYP, e necessárias no cálculo de grandes cadeias carbônicas ou estados excitados.⁵⁴ Porém, além de ser relativamente novo, o CAM-B3LYP é computacionalmente mais custoso (cerca de duas vezes) que os funcionais híbridos, que não possuem correções para longas distâncias.

O funcional PBE1PBE é o mais utilizado na área de materiais e estado sólido.⁵⁵ Em princípio, o presente trabalho envolveria não somente o estudo mecanístico da reação de cicloadição que dará origem ao anel isoxazolina, mas também o estudo teórico das moléculas orgânicas sintetizadas a partir desse heterociclo, e que apresentaram longas cadeias alquílicas e comportamento líquido-cristalino.⁶ Como um cristal líquido combina as características de sólido e líquido, em uma determinada temperatura, o PBE1PBE foi um dos funcionais escolhidos para investigar o mecanismo da reação de cicloadição, que dará origem a esses novos materiais.⁵⁶ Por apresentarem longas cadeias alquílicas e uma espécie reagente dipolar, passível de formação de ligação de hidrogênio, o funcional CAM-B3LYP também foi testado.

iii A barra dupla indica que a otimização geométrica foi feita com B3LYP/6-31G(d) e o cálculo de energia molecular (*single point*) foi feito no nível que antecede a barra dupla.

iv Cruzando os termos “PBE1PBE” e “*cycloaddition*” no Web of Science,¹⁴³ a pesquisa encontrou somente um artigo publicado.

v Cruzando os termos “CAM-B3LYP” e “*cycloaddition*” no Web of Science,¹⁴³ a pesquisa não encontrou nenhum artigo publicado.

1.3. A INCLUSÃO DO SOLVENTE NOS CÁLCULOS DE MECANISMOS DE REAÇÃO DE CICLOADIÇÃO

Os efeitos dos solventes tem um papel importante nas reações químicas, influenciando diretamente no equilíbrio, seletividade e velocidade das reações. Cálculos químico-quânticos são, geralmente, realizados em moléculas simples ou complexas, que representam espécies isoladas, no vácuo. Como a maioria das reações químicas ocorrem em solução, tornou-se necessária a inclusão do solvente, de alguma forma, na previsão teórica de mecanismos, interações e propriedades moleculares. Nas últimas décadas, o desenvolvimento de diversos modelos computacionais permitiu a inclusão dos efeitos de solventes em cálculos de mecânica quântica, tornando possível o estudo de moléculas em solução. Entre eles, estão os Modelos de Contínuo Polarizável^{57, 58, 59, 60} que descrevem o solvente implicitamente, como um campo de reação homogêneo, com constante dielétrica definida, que se encontra ao redor do soluto.

Os efeitos de solvente nas reações 1,3-dipolar são menos explorados e, geralmente, menores que nas reações de Diels-Alder (DA).^{46, 61} Uma notável diferença é que, enquanto as reações DA são aceleradas por solventes polares, como a água,^{46, 61} as reações 1,3-DC são levemente retardadas pelo aumento da polaridade do meio.^{62, 63} Essa característica provém do fato de que, em geral, os estados de transição (TS) das 1,3-DC são menos polares que os reagentes, enquanto as reações de Diels-Alder, que procedem via TS polar, são mais sensíveis aos efeitos de solvente.⁶¹

A explicação para a aceleração das reações de Diels-Alder em água está associada aos efeitos hidrofóbicos e, principalmente, à catálise pela ligação de hidrogênio. Os efeitos hidrofóbicos aceleram a velocidade da reação pela redução da área de superfície acessível ao solvente (SASA) dos reagentes durante a cicloadição. Além disso, em uma reação de Diels-Alder com demanda normal de elétrons, a energia do LUMO do dienófilo, com grupos π aceptores, é diminuída pela ligação de hidrogênio, facilitando a interação com o HOMO do dieno. Essa interação faz com que o estado de transição seja mais polarizado que os reagentes, facilitando a ligação de hidrogênio entre as moléculas de solventes e o heteroátomo, no estado de transição e, portanto, diminuindo a energia de ativação.^{33, 63}

De acordo com Padwa, os efeitos dos solventes nas reações de cicloadição 1,3-dipolares do óxido de benzonitrila (BNO) e derivados são notavelmente pequenos.²⁵ Engberts *et al.*,⁶⁴ realizaram um estudo cinético experimental envolvendo as reações 1,3-DC entre o

BNO e diversos dipolarófilos ricos (ER) e deficientes em elétrons (ED), em vários solventes orgânicos e em água. Como resultado, encontraram que as reações que envolvem um dipolarófilo ER, ocorrem de 3-10 vezes mais rápido em água do que na maioria dos solventes orgânicos. Já as reações que envolvem dipolarófilos ED são levemente desaceleradas em água. Posteriormente, Engberts *et al.*⁶³ estudaram a cinética das reações do BNO com uma série de maleimidaz *N*-substituídas e o ciclopenteno, em água e solventes orgânicos, que evidenciou a importância da polaridade do solvente e das ligações de hidrogênio no controle cinético das reações de cicloadição 1,3 dipolar.

O efeito do solvente nas reações 1,3DC também tem sido estudado teoricamente. Benchouk *et al.*⁴⁶ utilizaram DFT e o modelo de contínuo polarizável (PCM), com diversos solventes, para explicar os resultados experimentais obtidos por Engberts *et al.*⁶³ Eles encontraram que o aumento na polaridade do solvente leva a uma diminuição na velocidade da reação de cicloadição, devido à baixa polaridade do estado de transição. A solvatação explícita, envolvendo a coordenação de uma molécula de água ao BNO, coloca em evidência a importância da ligação de hidrogênio e explica a modesta aceleração dessa reação em água.

Houk e Hu¹⁹ investigaram os efeitos do solvente e do substituinte na regioseletividade da cicloadição entre o óxido de nitrila e alcinos elétron deficientes, utilizando B3LYP/6-31G(d) e o modelo PCM, em água e tetracloreto de carbono. Eles encontraram que a formação da 5-isoxazolina é acelerada pelo aumento na polaridade do solvente, pois o TS é mais polar que a soma dos reagentes, enquanto a formação do regioisômero 4-substituído é retardada por solventes polares, já que o TS é menos polar que os reagentes.

Domingos *et al.*⁶⁵ estudaram a influência do solvente na reação entre o BNO eletrofilicamente ativado e a 3-metilenoftalamina, utilizando o PCM. Eles avaliaram a possibilidade de um mecanismo concertado e dirradicalar e concluíram que, no primeiro caso, um estado de transição altamente polar é esperado, enquanto no mecanismo em duas etapas, não há apreciável transferência de carga e, portanto, a presença de solventes polares não deve afetar a reação.

Os modelos de solvente derivados do PCM são os mais utilizados para o estudo computacional dos mecanismos de reações das reações 1,3DC. Foram encontrados na literatura tanto artigos utilizando o PCM^{vi} quanto utilizando o CPCM, mas nenhuma

^{vi} Hoje em dia, o modelo padrão do PCM envolve o formalismo integral e é chamado de IEF-PCM, porém, na maioria das vezes, é referido apenas como PCM.

referência comparativa entre esses dois modelos, no tratamento desses sistemas. Nesse sentido, o presente trabalho avaliou a reação apresentada no Esquema 2 em fase gasosa e utilizando os dois modelos contínuos acima citados. Para avaliar a influência da polaridade do solvente, foram empregados três solventes com constantes dielétricas distintas: tetrahidrofurano (THF), acetonitrila (ACN) e formamida (FORM). O solvente foi tratado somente de forma implícita, não sendo possível, portanto, distinguir entre solventes próticos e apróticos e, conseqüentemente, não permitindo avaliar o efeito de uma ligação de hidrogênio entre as moléculas de reagentes e o solvente.

1.4. OBJETIVOS

1.4.1. Objetivos gerais

O objetivo geral desse trabalho é o evidenciar o mecanismo da reação de cicloadição entre o óxido de benzonitrila e o ácido vinilacético, empregando metodologias da química quântica computacional, em especial a Teoria do Funcional da Densidade e os modelos contínuos de solvente.

1.4.2. Objetivos específicos

- 1) Avaliar as energias dos reagentes, produtos e estados de transição, obtidas utilizando os funcionais B3LYP, PBE1PBE e CAM-B3LYP;
- 2) Comparar o efeito da solvatação dos reagentes, produtos e estados de transição através dos modelos contínuos de solvente PCM e CPCM;
- 3) Avaliar o efeito da polaridade do meio no mecanismo da reação;
- 4) Comparar as mudanças nas geometrias, obtidas para os pontos estacionários, com os diferentes funcionais e a influência da solvatação nas mesmas;
- 5) Utilizar a Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira e a Teoria da Distorção e Interação do Estado de Transição para explicar a regioseletividade da reação.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. A TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE (DFT)

A Mecânica Quântica teve como marco inicial os anos de 1925, quando o físico Werner Heisenberg desenvolveu a mecânica matricial. Posteriormente, em 1926, Erwin Schrödinger, baseando-se nas idéias de De Broglie, desenvolveu a mecânica ondulatória e propôs a equação que hoje leva seu nome. Essa equação determina a função de onda de um sistema, seja ele um átomo, molécula ou sólido, e contém toda a informação necessária para determinar as propriedades desse sistema.⁶⁶ Contudo, são poucos os sistemas físicos que possuem solução analítica. Diante desse problema, foram desenvolvidas algumas formas aproximadas para se resolver a Equação de Schrödinger, dentre as quais, umas das mais populares, e que serviu de ponto de partida para o desenvolvimento de outros métodos, é a aproximação de Hartree-Fock (HF). Com o grande avanço da computação nas últimas décadas, métodos mais precisos para o cálculo da função de onda e que incluem o efeito da correlação eletrônica foram implementados. Porém, esses métodos são bastante custosos computacionalmente. A partir da utilização da densidade como variável básica para o cálculo da função de onda, a Teoria do Funcional da Densidade (DFT), ressurgiu na década de 60, a partir dos trabalhos de Hohenberg, Kohn e Sham.^{67, 68} O DFT surgiu como uma alternativa para a incorporação do efeito da correlação no cálculo da função de onda, aliando assim, acurácia e menor custo computacional comparado a outros métodos que utilizam correlação eletrônica.

A premissa que deu origem aos métodos DFT é que a energia eletrônica de uma molécula pode ser calculada a partir da densidade eletrônica, ao invés da função de onda. O interesse nesse método surgiu do fato que, enquanto a função de onda eletrônica com N elétrons é uma função de $3N$ coordenadas espaciais e N coordenadas de spin, a densidade eletrônica é apenas dependente de três coordenadas espaciais.⁶⁹ Isso otimiza o procedimento computacional, permitindo o cálculo de sistemas com grande número de átomos, inviável de ser calculada por métodos que resolvem a função de onda.

O precursor da moderna Teoria do Funcional da Densidade foi o modelo desenvolvido por Thomas e Fermi, em 1927,^{70, 71} que utilizando-se de argumentos estatísticos, aproximava a distribuição de um número de elétrons uniformemente distribuídos em um espaço infinito e homogêneo, por um funcional de energia cinética, somado a um funcional de repulsão eletrônica. Esse modelo ficou conhecido por *Aproximação do Gás Uniforme de Elétrons* e foi

posteriormente aperfeiçoado por Dirac,⁷² que incorporou a energia de troca (parte quântica) à energia potencial de Coulomb (parte clássica). Isso resultou em um funcional para a energia, conhecido por Funcional de Thomas-Fermi-Dirac. A partir de então, outras contribuições foram feitas^{73, 74} e, em 1964, Hohenberg e Kohn⁶⁷ propuseram, dois teoremas que marcam o início do desenvolvimento da moderna Teoria do Funcional da Densidade. O primeiro Teorema estabelece que *o potencial externo é um funcional único da densidade eletrônica*, de tal forma que a energia de um sistema eletrônico pode ser determinada pela densidade eletrônica:

$$E[\rho(\mathbf{r})] = E_{elec} \quad (2.1.1)$$

Em outras palavras, não existem duas densidades eletrônicas que gerem o mesmo potencial externo. Como a densidade eletrônica determina o potencial externo e o número de elétrons, o Hamiltoniano do sistema é, conseqüentemente, determinado.³⁴ Como a energia eletrônica é calculada através da resolução da Equação de Schrödinger, $\hat{H}_{BO}\Psi = \hat{E}\Psi$, conhecendo-se o Hamiltoniano do sistema, a energia de um sistema pode ser calculada a partir da densidade eletrônica.⁷⁵

O Segundo Teorema estabelece que, *havendo qualquer aproximação da densidade eletrônica, a energia total será sempre maior ou igual à energia exata do sistema*, ou seja, a energia calculada obedece ao Teorema Variacional. Portanto, a densidade verdadeira é aquela que minimiza o funcional da energia.

Os dois teoremas de Hohenberg e Kohn (HK) mostram, portanto, que é possível determinar o estado fundamental de um sistema com um dado potencial externo, utilizando-se da densidade eletrônica e, com isso, obter a energia eletrônica exata do sistema, de forma muito mais simples e menos custosa computacionalmente do que o cálculo da função de onda. Essa relação custo-benefício popularizou o método DFT como uma poderosa ferramenta para cálculos de sistemas de muitos átomos.⁵³

A consideração de que a energia é um funcional da densidade eletrônica total, onde $\rho(\mathbf{r})$ é uma função dependente das coordenadas espaciais e a energia, por sua vez, é dependente dos valores de $\rho(\mathbf{r})$, levou Kohn e Sham⁶⁸ a formularem algumas equações. Nessas equações, denominadas *Equações de Kohn-Sham*, o problema de N elétrons pode ser resolvido através de um sistema de equações autoconsistentes, muito semelhantes às equações de Hartree-Fock e que, como tal, também podem ser resolvidas iterativamente.⁶⁹

Na formulação de Kohn-Sham (KS), a densidade eletrônica é expressa como uma combinação linear de funções de base. A função de onda será aproximada por um produto antissimetrizado de N funções de onda de um elétron, representado por um determinante de Slater. Essas funções de onda monoelétrônicas devem ser ortonormais e são chamadas de orbitais de Kohn-Sham (KS), χ_i .³⁴ É a densidade eletrônica obtida a partir desse determinante que será usada para computar a energia.⁷⁶ As equações de Kohn-Sham possuem a forma:

$$\hat{h}_i^{KS} \chi_i = \varepsilon_i \chi_i \quad (2.1.2)$$

em que o operador de Kohn-Sham (\hat{h}_i^{KS}) desempenha um papel idêntico ao do operador de Fock e, portanto, pode ser expresso como a soma de operadores de um elétron, em um sistema fictício de elétrons não interagentes. Dessa forma, a energia é obtida de modo similar ao método HF, com as equações de um elétron descrevendo sistemas de muitos elétrons.

O operador de um elétron de KS, por sua vez, é definido como sendo a soma da energia cinética, T , e de um potencial efetivo, $V_{eff}(\mathbf{r})$ (que é funcional da densidade eletrônica), também conhecido como potencial de Kohn-Sham:

$$\hat{h}_i^{KS} = T_{ni} + V_{eff}(\mathbf{r}) \quad (2.1.3)$$

$$\hat{h}_i^{KS} = -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + V_{ne}(\mathbf{r}) + V_{ee}(\mathbf{r}) + V_{XC} \quad (2.1.4)$$

O primeiro termo à direita representa a energia cinética que, em se tratando de um sistema de elétrons que não interagem, é apenas a energia cinética de um único elétron, que não é afetado pelos demais. Os dois termos seguintes, que fazem parte do potencial efetivo, são o termo de atração elétron-núcleo, $V_{ne}(\mathbf{r})$ e o termo de repulsão elétron-elétron, $V_{ee}(\mathbf{r})$, ambos com analogia clássica e que são escritos como:

$$V_{ne}(\mathbf{r}) = \sum_k^{nucleo} \frac{Z_k}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{R}_k|} \quad (2.1.5)$$

$$V_{ee}(\mathbf{r}) = \int \frac{\rho(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}'|} d\mathbf{r}' \quad (2.1.6)$$

O último termo da equação 2.1.4 é o chamado de termo de troca e correlação e, diferentemente dos anteriores, não possui analogia clássica. Esse termo é definido como:

$$V_{XC} = \frac{\delta E_{XC}}{\delta \rho} \quad (2.1.7)$$

Esse termo incorpora os efeitos de correlação eletrônica (troca e correlação), não descritos pela Teoria de Hartree-Fock e é onde residem as principais aproximações feitas na Teoria do Funcional da Densidade, já que a forma correta desse termo não é conhecida. A diferença crucial entre esses dois métodos é que o DFT, em princípio, fornece a densidade eletrônica exata do sistema, uma vez que as equações de Kohn-Sham, em tese, incorporam totalmente os efeitos de correlação eletrônica, no termo de troca-correlação.³⁴

A conexão entre um sistema hipotético e o sistema real pode ser estabelecida escolhendo-se o potencial efetivo, de forma que a densidade eletrônica resultante seja igual à densidade eletrônica no estado fundamental. Como a densidade é então conhecida, a densidade eletrônica (aproximada), de um sistema de N elétrons, é definida em termos das funções de um elétron:⁷⁷

$$\rho_0(\mathbf{r}) = \rho_{KS}(\mathbf{r}) = \sum_i^N |\chi_i(\mathbf{r})|^2 \quad (2.1.8)$$

e a energia eletrônica do estado fundamental, para um sistema de N elétrons, com uma dada configuração nuclear, pode ser escrita como o somatório dos operadores de um elétron:

$$E[\rho(\mathbf{r})] = T_{ni}[\rho(\mathbf{r})] + V_{ne}[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] + E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] \quad (2.1.9)$$

O procedimento de Kohn-Sham envolve, então, minimizar a energia, em termos da densidade eletrônica, a partir de um procedimento autoconsistente, equivalente a resolver uma Equação de Schrödinger monoelétrica, mas com um potencial efetivo. A Figura 1 exemplifica esse procedimento, que tem início a partir de uma densidade criteriosamente escolhida, com o qual se calcula o primeiro potencial efetivo. Esse potencial é então introduzido nas Equações de Kohn-Sham, que resolvidas, fornecem os orbitais de KS com os quais se calcula a nova densidade e as energias. Essa nova densidade dará origem a um novo potencial que permitirá a continuidade do ciclo auto-consistente até a convergência,

que tem por critério, geralmente, as diferenças de energia total ou de densidade eletrônica entre o ciclo atual e o ciclo anterior.⁶⁹

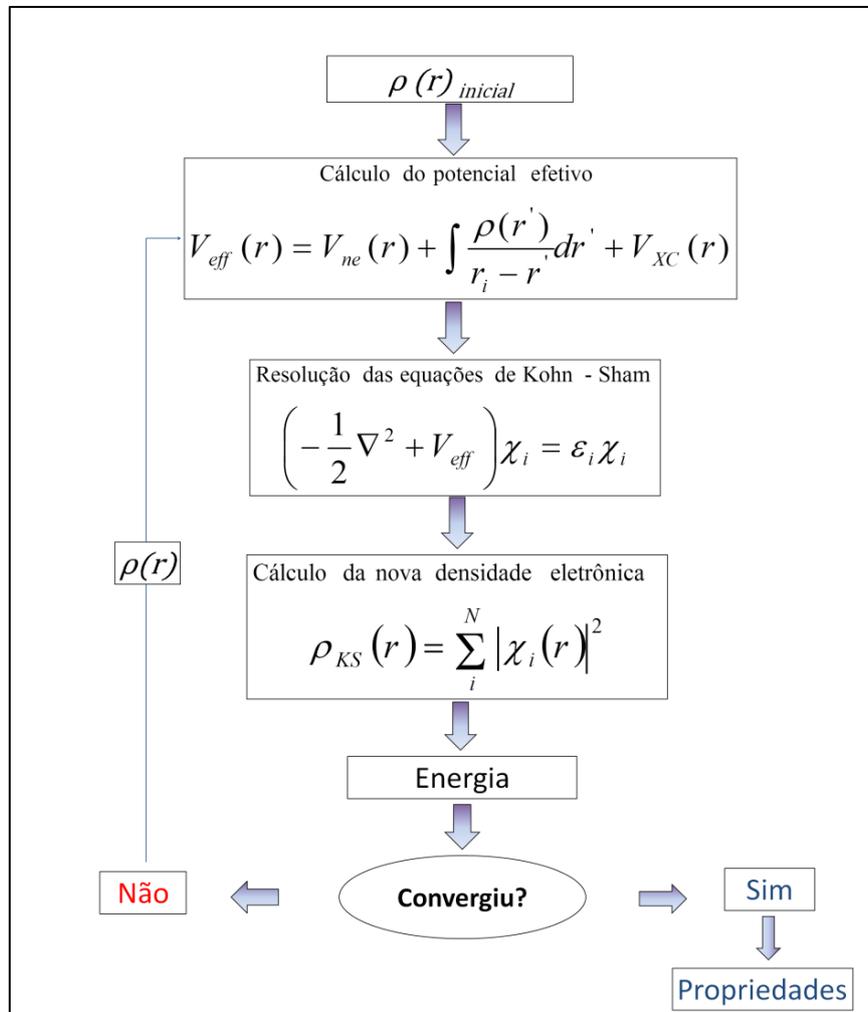


Figura 1: Procedimento autoconsistente utilizado na Teoria do Funcional da Densidade.

2.1.1. Funcionais de troca-correlação

Embora o Teorema de Hohenberg-Kohn prove que existe um funcional que relaciona a densidade eletrônica com a energia e que essa energia é exata, a forma desse funcional não é conhecida. O problema está no termo de troca-correlação, que não é passível de derivação,

sendo apenas um “ajuste matemático” proposto com base no comportamento dos sistemas reais. É esse termo que diferencia a grande quantidade de funcionais propostos.

A introdução do efeito da correlação eletrônica no modelo de gás de elétrons, leva a uma aproximação mais geral, conhecida por Método da Aproximação da Densidade Local (*LDA – Local Density Approximation*). Esse método é uma representação simplificada do potencial de troca-correlação com caráter local. Ele assume que a densidade é uma função que varia lentamente, e que como tal, cada região da molécula comporta-se como um gás uniforme de elétrons. Isso faz com que o LDA apresente sérios problemas quando utilizado em sistemas reais, que não se comportam como gás homogêneo, pois superestima a energia de correlação em aproximadamente 100%.⁷⁸ Com esse método era possível tratar apenas sistemas de camadas fechadas (*closed-shell*), enquanto o seu sucessor, o LSDA, ou método da Aproximação da Densidade de Spin Local, permitia o tratamento de camadas abertas (*open-shells*), ou seja, camadas com elétrons desemparelhados, por supor a densidade local de spin aproximadamente constante.

A não homogeneidade da densidade eletrônica em um sistema finito pode ser medida através de seu gradiente. Uma das aproximações utilizadas para corrigir o potencial LDA, introduzindo as chamadas correções não-locais, é a chamada GGA, (Aproximação do Gradiente Generalizado – *Generalized Gradient Approximation*), que inclui não só a densidade eletrônica, mas a também a sua derivada.⁷⁷ Existem vários métodos que utilizam a aproximação GGA e, frequentemente, são referidos como métodos não-locais, fornecendo erros menores que 1% para a energia de troca.⁷⁸ Esses funcionais possuem a forma:

$$E_x^{GGA}[\rho] = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{1/3} \int \rho^{4/3}(r) F(s) dr \quad (2.1.10)$$

e se diferenciam somente pelo termo $F(s)$,^{vii} onde o parâmetro s representa o gradiente de densidade e indica a não-homogeneidade do sistema. Se $F(s)=1$, a equação acima apresenta a mesma forma da aproximação LDA. Existe, atualmente, um grande número de funcionais de troca GGA, entre os quais, os mais populares são os propostos por Perdew e Wang (PW91) e Becke (B88, ou simplesmente, B). A expressão matemática para o funcional de correlação geralmente possui formas analíticas bem mais complicadas do que para o funcional de troca, e

^{vii} O termo $F(s)$ é uma função, cujo $s = \frac{|\nabla\rho(r)|}{(2k_f\rho(r))}$ e $k_f = (3\pi^2\rho)^{1/3}$.

que fogem a qualquer motivação baseada em princípios físicos.³⁴ Entre os funcionais de correlação, os mais utilizados são os propostos por Lee, Yang e Parr (LYP) e Perdew (PW91).

Embora as formas analíticas para os funcionais de troca-correlação (E_{xc}) e correlação (E_c) não sejam conhecidas, existem resultados razoavelmente precisos da correlação por elétron da densidade do gás homogêneo. Esses resultados são obtidos através do Método Monte Carlo, aproximações de fase aleatória (*random phase*) etc., de modo que é possível obter expressões analíticas para (E_c) a partir de interpolações para o ajuste desses valores.⁷⁸ Atualmente existe uma gama de funcionais de troca-correlação que, de modo geral, apresentam alguns parâmetros que são otimizados para reproduzir algumas das características dos funcionais exatos, ou são ajustados para reproduzir a energia de troca-correlação obtidas por outros métodos quânticos.³⁴ Por outro lado, funcionais como o PBE, proposto por Perdew, Burke e Ernzerhof,⁷⁹ não possuem parâmetros empíricos.

Posteriormente aos métodos GGA, surgiram os métodos *meta-GGA*, que, além da derivada primeira, utilizam derivadas de segunda ordem do gradiente da densidade, além de levar em conta a densidade de energia cinética de um sistema de elétrons que não interagem.⁸⁰ Esses métodos são ditos de conexão adiabática, onde não ocorre mudança do estado quântico com a mudança na configuração do sistema, ou seja, o sistema permanece na mesma superfície de energia potencial. Os métodos de conexão adiabática consistem em conectar, adiabaticamente, o sistema de N elétrons que interagem ($\lambda=1$) ao sistema de N elétrons que não interagem ($\lambda=0$), de forma que a densidade eletrônica permaneça igual à densidade exata para qualquer valor intermediário de λ entre 0 e 1.³⁴ No limite onde $\lambda=0$, não há interação entre os elétrons e, conseqüentemente, nenhuma correlação eletrônica. Além disso, como a função de onda exata nesse caso, é um determinante de Slater composto pelos orbitais de KS, a energia de troca é exatamente aquela dada pela teoria de Hartree-Fock que, por sua vez, despreza os efeitos de correlação eletrônica. Assim, se os orbitais de Kohn-Sham são idênticos aos orbitais HF, a troca exata é precisamente a energia de troca calculada pela função de onda HF.⁷⁷

A ideia central dos métodos híbridos é incluir parte do termo de troca exato do método Hartree-Fock em um funcional GGA. Assim, os métodos híbridos HF/DFT incluem informações não-locais dos orbitais ocupados, através da adição de parte do efeito de troca exato de Fock. Com isso, há uma melhora significativa nos funcionais de troca-correlação, favorecendo os estados de spin alto, que possuem máxima multiplicidade de spin. Contudo, o custo computacional desses métodos é mais elevado, em comparação aos anteriores, visto que

é necessário o cálculo das integrais de quatro centros, já que o termo de troca exato precisa ser calculado. Mesmo assim, os funcionais híbridos apresentam uma boa relação entre acurácia e custo computacional de modo que têm sido a escolha no estudo de diversos sistemas químicos.

Os funcionais híbridos dependem apenas dos orbitais ocupados. O estágio de desenvolvimento atual compreende funcionais meta-híbridos-GGA que incluem uma dependência também dos orbitais virtuais de Kohn-Sham.⁸¹ Esses funcionais dependem da energia de troca do método HF, da densidade e do gradiente da densidade e da densidade de energia cinética.⁵³ São consideravelmente melhores no cálculo das barreiras energéticas e energias de atomização. Os funcionais meta-híbridos-GGA representam o quinto degrau da “Escada de Jacó” (que aparece na literatura como *Jacob’s Ladder*) dos funcionais da DFT, que representa a evolução dos funcionais, como pode ser visto na Figura 2.^{81,82}

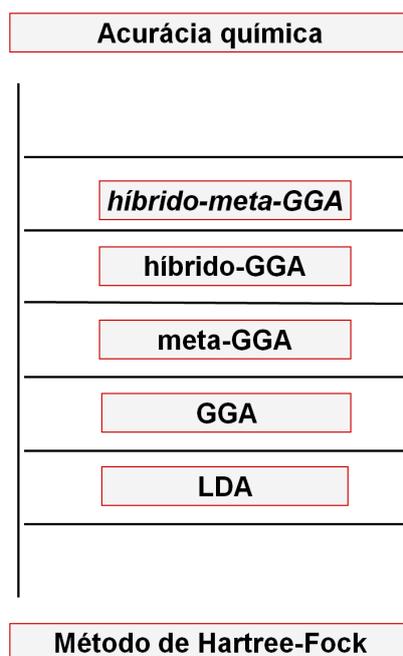


Figura 2: Escada de Jacó (*Jacob’s Ladder*) dos funcionais de troca-correlação do DFT.

2.1.2. Funcionais B3LYP, PBE1PBE e CAM-B3LYP

Sendo o termo E_{xc} de forma analítica desconhecida, o principal problema de se trabalhar com os métodos DFT é a correta escolha do funcional utilizado nos cálculos, de acordo com o tipo de sistema que se quer estudar. Um funcional que se popularizou bastante

para cálculos de numerosos sistemas químicos, inclusive nas reações de cicloadições, foi o B3LYP, cuja parte de troca (B3) foi proposta por Becke⁸³ e a parte de correlação (LYP) por Lee, Yang e Parr.⁸⁴ Esse funcional possui a forma:

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1 - a)E_x^{LSDA} + aE_x^{HF} + b\Delta E_x^B + (1 - c)E_c^{LSDA} + cE_c^{LYP} \quad (2.1.11)$$

onde a , b e c foram parametrizados para os valores 0,20, 0,72 e 0,81, respectivamente, e a parte não-local é expressa pelo termo E_c^{LYP} .⁷⁵ Esses parâmetros foram otimizados a partir de comparações com os resultados experimentais, para determinados sistemas.⁷⁷

Outro funcional bastante utilizado, principalmente na área de materiais e sólidos,⁵⁵ é o PBE1PBE, que utiliza 25% de troca HF e 75% de correlação GGA.^{79,85,86} Como já mencionado anteriormente, esse funcional não contém parâmetros empíricos. O percentual da contribuição de troca HF é de 0,25 e foi escolhido com base nos argumentos da Teoria da Perturbação. Por não apresentar parâmetros otimizados, esse funcional é frequentemente chamado de PBE0.⁷⁵ Além disso, todos os parâmetros são constantes fundamentais. Esse modelo apresenta resultados satisfatórios para propriedades magnéticas, eletrônicas e vibracionais de moléculas, quando comparados aos funcionais da DFT que incluem extensiva parametrização.⁸⁷

Tanto o B3LYP quanto o PBE1PBE são funcionais híbridos. Porém, apesar de incluírem uma parte de troca de Hartree-Fock no termo de troca-correlação do DFT, tornam-se bastante imprecisos a grandes distâncias, pois sua parte de troca não-coulombica decresce rapidamente.³⁴ Dessa forma, esses métodos não têm sucesso ao tratar a polarizabilidade de grandes cadeias, já que encontram dificuldade em tratar interações fracas, bem como sistemas fortemente correlacionados e estados excitados. Além disso, superestimam os *gaps* nos sólidos.^{54,88}

O mais recente dos funcionais testados nesse trabalho, o *Coulomb-attenuating Method*, conhecido como CAM-B3LYP,⁸⁹ é também um funcional híbrido, mas inclui correções para longas distâncias. Esse funcional combina as qualidades do já bem estabelecido B3LYP com as correções de longo alcance, permitindo assim, uma melhor descrição de sistemas fracamente interagentes e excitações para estados de Rydberg. Para as interações de troca de curto alcance, combina um parâmetro de 0,19 de troca HF (aE_x^{HF}) mais $0,81 b\Delta E_x^B$ e para as interações de longo alcance utiliza 0,65 HF (aE_x^{HF}) mais $0,35 b\Delta E_x^B$. A região intermediária é suavemente descrita através de uma função de erro padrão, com parâmetro de 0,33.⁵⁴

2.2. SUPERFÍCIE DE ENERGIA POTENCIAL E PONTOS ESTACIONÁRIOS

A superfície de energia potencial (PES) é um conceito importante na química computacional. Ela especifica como a energia de um determinado sistema molecular varia à medida que são feitas pequenas alterações em sua estrutura. A superfície de energia potencial é um artifício capaz de relacionar estrutura molecular e energia resultante.

Do ponto de vista teórico, as etapas envolvidas no estudo das reações químicas consistem em caracterizar reagentes, produtos e estados de transição e avaliá-los na superfície de energia potencial.⁷⁵ Uma representação dessa superfície encontra-se na Figura 3. Reações com barreiras energéticas muito altas são menos suscetíveis a ocorrer, enquanto reações com barreiras energéticas inferiores são mais prováveis. Por exemplo, uma condensação bimolecular, que envolve a formação de duas novas ligações entre as espécies reagentes, pode proceder de forma concertada, com somente uma estrutura de transição ou em mais de uma etapa, com dois estados de transição. Para afirmar que um processo envolve duas diferentes estruturas de transição pressupostas, é necessário mapear a trajetória do sistema na PES.⁷⁵

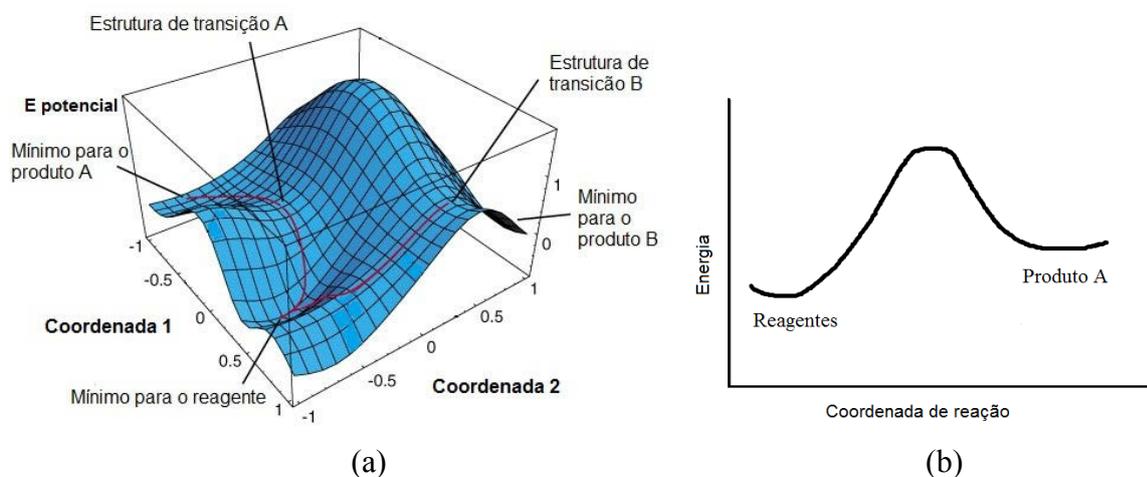


Figura 3: (a) Representação de uma superfície de potencial eletrostático. O trajeto traçado pela linha é o caminho de mínima energia na superfície. Se a coordenada 2 for removida, tem-se o mapa em duas dimensões (b) e, ao longo da coordenada 1, tem-se a coordenada de reação, que representa as geometrias moleculares ao longo do caminho de reação.

2.2.1. Pontos estacionários: reagentes, produtos e estados de transição

Pode-se definir o caminho de reação como sendo o percurso descendente, a partir do estado de transição, na direção dos reagentes e produtos na PES. Para se ter conhecimento da

barreira energética que separa os reagentes do estado de transição, bem como os estados inicial e final da reação, é necessário calcular a energia em alguns pontos da PES: os pontos de mínimo e o ponto de sela, chamados de pontos críticos. Os pontos críticos possuem a primeira derivada de energia com respeito à R , que é a distância de ligação entre dois átomos, igual a zero e são, portanto, pontos estacionários. Neles a força sobre os átomos é zero, pois sendo o gradiente o negativo da força, o comprimento de ligação de equilíbrio é aquele cujo valor de R é tal que, as forças sobre os átomos são nulas e a energia é mínima. Os pontos de mínimo podem ser distinguidos dos outros pontos através do cálculo da segunda derivada da energia.⁹⁰ Nesse caso, tem-se:

$$\left(\frac{d^2E}{dR^2}\right) > 0 \text{ para mínimos} \quad \left(\frac{d^2E}{dR^2}\right) = 0 \text{ para assíntotas} \quad \left(\frac{d^2E}{dR^2}\right) < 0 \text{ para máximos}$$

2.2.2. Caracterização dos pontos estacionários: frequências reais e imaginárias

Utilizando coordenadas cartesianas, a energia de uma molécula depende das posições (x , y , z) de todos os átomos e todos os componentes do gradiente devem ser zero em um ponto estacionário. A diagonalização da matriz da segunda derivada de energia com respeito à posição, chamada de matriz Hessiana, permite a caracterização desses pontos estacionários, dando origem a um conjunto de coordenadas chamadas de coordenadas normais, que são uma combinação dos deslocamentos cartesianos em cada átomo. Esses elementos da diagonal, os autovalores, permitem identificar a natureza do ponto crítico. Seis desses autovalores (ou cinco, se a molécula for linear)^{viii} serão zero (ou próximos à zero, devido a erros numéricos) e correspondem aos graus de liberdade translacionais e rotacionais da molécula.⁵³ Isso acontece porque como esses movimentos não alteram a geometria molecular (e com isso a energia potencial) a segunda derivada da energia, com respeito à posição, é nula. Se todos os outros autovalores remanescentes forem positivos, a estrutura é um mínimo local.⁹⁰

Se uma das coordenadas normais provocar alteração no comprimento de ligação, e com isso na energia, a segunda derivada será diferente de zero e o movimento será similar a uma vibração molecular. As coordenadas normais estão então, relacionadas com os modos

^{viii} Uma molécula linear possui $3N-5$ graus de liberdade vibracional, enquanto uma molécula não-linear possui $3N-6$ graus de liberdade vibracional.

vibracionais e os autovalores da matriz são as constantes de força de vibração (k_i), relacionados com a frequência vibracional (ν_i) por:⁹⁰

$$\nu_i = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k_i}{\mu}} \quad (2.2.1)$$

onde μ é a massa reduzida. Dessa forma, é fácil ver que, um modo vibracional com uma constante de força negativa dará origem a uma frequência imaginária, indicando que o movimento descrito pelo modo vibracional correspondente diminuirá a energia. Isso significa que a estrutura não é estável. Assim, se houver um, e somente um autovalor da matriz Hessiana menor que zero, a estrutura será um estado de transição e se caracterizará por uma frequência imaginária.

O estado de transição é uma estrutura que requer um mínimo de energia para converter reagentes em produtos. Dessa forma, é um ponto de sela (*saddle point*) de primeira ordem na superfície de potencial eletrostático. Um ponto de sela é definido como sendo o ponto de mais alta energia ao longo da coordenada de reação, ao mesmo tempo em que é o ponto de mais baixa energia na direção perpendicular ao caminho de reação, como pode visto na Figura 3. Da mesma forma que os mínimos, os pontos de sela são pontos estacionários, com todas as forças sobre os átomos iguais a zero, visto que a primeira derivada é igual à zero. Diferentemente dos mínimos, porém, possuem uma segunda derivada negativa e o autovetor com autovalor negativo corresponde à coordenada de reação.

A conexão do estado de transição com os pontos de mínimo pode ser feita através de um procedimento conhecido como *steepest descent* ou “descida mais acentuada”. Nesse procedimento, a estrutura de partida é a do estado de transição deslocada ao longo do modo normal de vibração correspondente à frequência imaginária. O trajeto obtido nessa minimização é o caminho de mínima energia (MEP) para a reação. Se esse caminho é expresso em coordenadas ponderadas pela massa, tem-se a coordenada intrínseca de reação (IRC),⁹¹ que resulta em um determinado conjunto de estruturas otimizadas em cada ponto, ao longo da reação.⁹² Para um átomo, as coordenadas cartesianas ponderadas pela massa são simplesmente as coordenadas cartesianas escalonadas pela raiz quadrada da massa atômica.⁷⁵

2.2.3. Coordenada de reação intrínseca

Um cálculo de IRC examina o caminho de reação, a partir de uma estrutura de transição, em uma superfície de potencial eletrostático. Com ele, é possível determinar a energia, bem como a geometria do sistema reagente. A mudança de energia ao longo do IRC fornece a forma da barreira potencial.⁹¹ Dessa forma, um IRC é geralmente retratado como um gráfico da energia potencial *versus* a raiz quadrada média das massas ponderadas pelo deslocamento das coordenadas cartesianas, relativos a alguma geometria de referência, geralmente o TS, usualmente denotado por s , como pode ser visto na Figura 4.⁹⁰ Fisicamente, o IRC é a solução da equação de movimento dos núcleos, que se movem sobre a PES com uma velocidade infinitesimal.⁹³

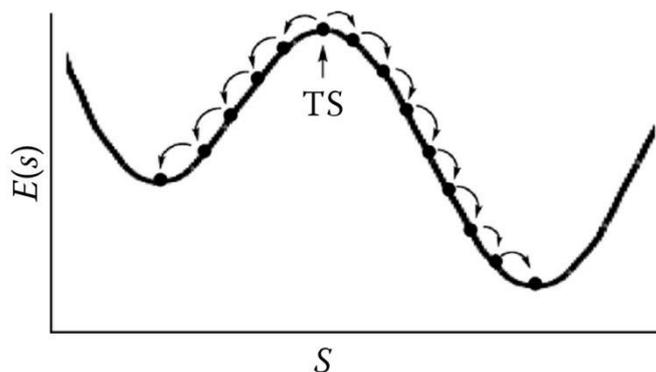


Figura 4: Descrição de um IRC: dois caminhos de descida mais acentuada (*steepest descent*) a partir do TS.

O IRC é então utilizado para verificar se um determinado estado de transição está, de fato, conectando as estruturas de menor energia, encontradas para os reagentes e produtos, desde que a minimização irá encontrar estruturas próximas às de partida (mínimos locais ou globais).⁹⁰ Além disso, o cálculo do IRC é uma boa maneira de identificar eventuais intermediários de reação ou processos que podem envolver mecanismos concertados ou duas diferentes estruturas de transição.⁷⁵ Uma vez confirmadas as estruturas dos TS e produtos, pode-se computar as energias de ativação para a reação, através da comparação das energias dos reagentes e estados de transição, devidamente corrigidas.⁹²

2.3. CORREÇÕES PARA A ENERGIA

2.3.1. Energia do ponto zero (ZPE)

A energia eletrônica de um átomo ou molécula é a energia de um ponto estacionário, na superfície de Born-Oppenheimer.^{ix} Ela é a soma da energia dos elétrons devido ao seu movimento (energia cinética), da energia devido à atração elétron-núcleo e da energia de repulsão elétron-elétron (energia potencial).⁷⁵ A energia total da molécula, contudo, envolve não somente os elétrons, mas também os núcleos, que contribuem para a parte da energia potencial, devido à repulsão internuclear e para a parte da energia cinética, devido ao movimento nuclear.⁹⁴ Esse movimento persiste mesmo próximo a 0 K, pois mesmo nessa temperatura, a energia vibracional não é zero.⁹⁰ A correção da energia eletrônica de uma molécula, a fim de considerar o efeito dessas persistentes vibrações moleculares é denominada energia vibracional do ponto zero (ZPVE – *zero-point vibrational energy*) ou simplesmente de energia do ponto zero (ZPE – *zero-point energy*).⁹⁰ Para uma diatômica:

$$E_{vib}(0) = \frac{1}{2} h\nu = ZPE \quad (2.3.1)$$

O ZPE é, essencialmente, a soma das energias de cada modo normal de vibração. Ele é adicionado às energias correspondentes aos pontos estacionários da superfície de Born-Oppenheimer. Portanto, o ponto zero de energia para a equação de Schrödinger de um átomo ou molécula é normalmente dado como a energia dos elétrons e núcleos em repouso, a uma separação infinita. Para a obtenção do ZPE, o procedimento consiste em calcular os modos normais de vibração, através de cálculos de frequência, e somar as energias para cada modo. Portanto, o ZPE é válido somente para um ponto e pode ser usado para corrigir a energia total de uma estrutura otimizada. Adicionando o ZPE, a energia interna total de uma molécula diatômica, a 0 K, também chamada de energia total, é dada por:⁹⁰

$$E_0 = E_{elet} + ZPE \quad (2.3.2)$$

^{ix} A aproximação de Born-Oppenheimer considera que os núcleos são estacionários pois, devido as suas massas, a velocidade dos elétrons é muito superior à velocidade dos núcleos.

Na Figura 5 está representada a curva de energia potencial e os níveis de energia vibracionais para uma molécula diatômica. É possível observar que, mesmo no nível mais baixo ($v=0$), a molécula possui energia vibracional. Essa vibração incessante sobre um comprimento de ligação de equilíbrio (r_e) acontece porque a molécula sempre possui energia cinética (T) ou energia potencial (V): quando o comprimento de ligação passa pela posição de equilíbrio, $V=0$, enquanto no limite da amplitude vibracional, $T=0$. Em todas as outras posições, tanto T como V não são nulos.⁹⁴ O ZPE é representado, então, como a diferença de energia até o ponto de mínimo da curva, o “poço” de energia potencial.

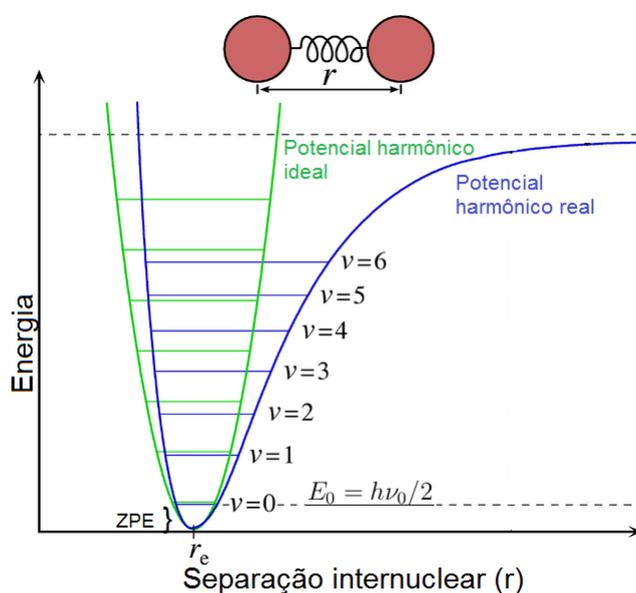


Figura 5: Curva de energia potencial e níveis vibracionais (v). No nível vibracional zero a energia é dada por $E_0 = \frac{1}{2} h\nu$ e o ZPE é a correção de energia até o mínimo da curva. r_e é a distância de ligação de equilíbrio entre os dois núcleos.

As energias relativas dos isômeros conformacionais podem ser comparadas apenas em termos das suas energias totais, sem correções. Contudo, para se obter resultados mais precisos, o ZPE deve ser levado em conta, embora sua obtenção requeira cálculos de frequência, mais custosos que as otimizações de geometria.⁹⁴

2.3.2. Erro de superposição de base (BSSE)

Quando a energia de um dímero é comparada com a energia de dois monômeros não interagentes, a diferença entre esses dois sistemas pode ser definida como a energia de interação entre eles:

$$\Delta E_{int}(AB) = E_{AB}^{AB}(AB) - E_A^A(A) - E_B^B(B) \quad (2.3.3)$$

Um exemplo disso seria a comparação energética entre um dímero de água e duas moléculas de H₂O. Desconsiderando qualquer outra força intermolecular, a diferença energética entre elas (ΔE_{int}) seria a própria energia de estabilização, obtida devido à presença das ligações de hidrogênio.⁹⁴ Contudo, existe um problema quando essa simples subtração é feita. Quando o cálculo do complexo AB é realizado, as funções de base (orbitais atômicos) de B estão disponíveis para A . Então, A em AB possui um conjunto de base maior que para o átomo isolado A , da mesma forma que B possui um conjunto de base maior que em B isolado. Assim, em AB , cada um dos dois componentes pode utilizar as funções de base do outro. Como resultado, há mais funções de base empregadas no cálculo do complexo do que em cada uma das espécies separadamente.⁷⁵ Isso leva a uma superestimação da energia de ligação.⁹⁰ Esse fenômeno é chamado de *erro de superposição do conjunto de base* (BSSE, do inglês, *basis set superposition error*).

A maior flexibilidade do conjunto de base para o complexo proporciona uma estabilização de energia artificial deste, em relação à soma das energias individuais de cada uma das espécies.⁷⁶ O erro de superposição de conjunto de base é maior na obtenção de energias de Van der Waals e ligações de hidrogênio. No primeiro caso é porque as interações são fracas, o que leva a um erro em torno de 30 a 40% e, no segundo caso, é porque uma espécie interfere na descrição da densidade eletrônica da outra. No limite de um conjunto de base exato (conjunto de base infinito), diz-se que não há mais erro de superposição. Portanto, o erro é diminuído com o aumento do conjunto de base.⁷⁶

Um dos procedimentos utilizados para correção do BSSE é chamado correção de contrapeso (*counterpoise correction* - CP), desenvolvido por Boys e Bernardi.⁹⁵ Nesse método, os cálculos dos componentes A e B são feitos utilizando orbitais “fantasmas” (*ghost orbitals*), que são funções de bases não acompanhadas pelos átomos, ou seja, desprovidas de núcleo e elétrons. Esses orbitais atômicos fantasmas são especificados para A , nas posições

que seriam ocupadas pelos vários átomos de B em AB e possuem número atômico zero, mas as mesmas funções de base de um átomo real de B . Dessa forma, não há efeito dos núcleos atômicos ou elétrons extra em A , apenas a disponibilidade das funções de base de B . O mesmo acontece para os orbitais de A em B .

A quantidade a qual a espécie A é artificialmente estabilizado pelas funções de base extra da espécie B (e vice versa), pode ser estimada por:

$$E_{BSSSE}(A) = E_A^{AB}(A) - E_A^A(A) \quad (2.3.4)$$

$$E_{BSSSE}(B) = E_B^{AB}(B) - E_B^B(B) \quad (2.3.5)$$

onde a energia da espécie A , com seu próprio conjunto de base, é subtraída da energia da espécie A , que utiliza o conjunto de base do complexo, assumindo que as geometrias de A e B não sofrem alterações quando se aproximam uma da outra. O mesmo ocorre para B . A energia de A com o conjunto de base do complexo deve ser, necessariamente, menor que a energia da cada espécie com seu próprio conjunto de base:

$$E_A^{AB}(A) < E_A^A(A), \text{ então, } E_A^{BSSSE} < 0 \quad (2.3.6)$$

ou seja, o erro é estabilizante. Quando esse erro (Equações 2.3.4 e 2.3.5) é subtraído da energia de interação, definida na Equação (2.3.3), tem-se a energia corrigida pelo contrapeso (*CP correction*):

$$\Delta E_{int}^{CP}(AB) = E_{AB}^{AB} - E_A^{AB} - E_B^{AB} \quad (2.3.7)$$

A correção *CP*, em teoria, é desnecessária para grandes conjuntos de base. Entretanto, aplicações práticas tem mostrado uma significativa melhora nos resultados, quando incluída essa correção, mesmo para grandes conjuntos de bases.⁷⁶ O uso da correção de contrapeso é recomendado para o cálculo acurado das energias obtidas por métodos *ab initio*.

2.4. O MÉTODO NBO

Os métodos de orbitais naturais de ligação (NBO, *Natural Bond Order*) compreendem um conjunto de algoritmos que permitem a descrição da função de onda de um elétron em termos comumente utilizados pelos químicos: estruturas de Lewis, cargas, ordens de ligação, tipo de ligação, hibridização, ressonância, interações doador-aceptor, etc.⁹⁶ Ao invés de utilizar os orbitais moleculares diretamente, o NBO utiliza orbitais naturais, que são autofunções de primeira ordem da matriz densidade reduzida.⁷⁶ Integrando-se essa matriz sobre uma coordenada, obtém-se o número de elétrons, enquanto a integração da matriz densidade de segunda ordem sobre duas coordenadas fornece o número de pares de elétrons. A matriz densidade de um elétron é utilizada para se definir a forma dos orbitais atômicos naturais (NAOs) em uma molécula e derivar as ligações químicas a partir da densidade eletrônica entre os átomos.⁹⁶

O processo de localização dos orbitais naturais de ligação compreende uma sequência de passos e transformações dos orbitais. No passo inicial, os orbitais que estão quase totalmente associados a um único átomo, como os orbitais do cerne e pares isolados, são localizados e então chamados de orbitais atômicos naturais (NAOs). Após, os orbitais envolvidos na ligação (ou os antiligantes) entre os pares de átomos são localizados, utilizando somente o conjunto de bases dos orbitais atômicos (AOs) desses átomos. Finalmente, os orbitais remanescentes são identificados como orbitais do tipo Rydberg. O resultado é que, exceto para contribuições muito pequenas de outros AOs, todos os NAOs e orbitais de Rydberg são descritos utilizando o conjunto de base dos orbitais atômicos de um único átomo e todos os orbitais naturais de ligação são descritos utilizando o conjunto de base de orbitais atômicos de dois átomos (no caso de ressonância ou outros efeitos de deslocalização, são requeridos orbitais *deslocalizados* sobre mais de dois átomos).⁷⁵ Assim, a análise NBO fornece uma imagem orbital, que, gerada pelo Programa *NBOView*,⁹⁷ é o mais próximo possível de uma estrutura de Lewis clássica, para uma molécula.⁷⁵

A principal vantagem de se utilizar os orbitais localizados é que essa metodologia minimiza o efeito quântico (de troca) e maximiza o efeito de Coulomb. O esquema de localização leva a expressões compactas das propriedades atômicas e de ligação química, além de permitir a atribuição de hibridização, revelando a porcentagem de contribuição de caráter *s*, *p*, *d* e *f*.⁷⁵ Os orbitais localizados podem ser integrados para se obter as cargas atômicas nos átomos e a análise populacional pode ser feita através da derivação parcial das

cargas atômicas. A análise do peso das funções de base e propriedades nodais permite que esses orbitais transformados sejam classificados como ligantes, não ligantes, antiligantes, cerne e Rydberg.⁷⁶ O conjunto de orbitais de base mínima natural, correspondentes aos orbitais preenchidos ou semi preenchidos, possuirá alta ocupação, enquanto os orbitais de Rydberg terão ocupações muito baixas. A quantidade de orbitais atômicos naturais é dependente do conjunto de base utilizado.

Os orbitais naturais de ligação são então, orbitais localizados, de poucos centros, que descrevem o padrão de ligações moleculares de forma similar às estruturas de Lewis, com pares de elétrons e elétrons não ligantes, de maneira compacta e mais acurada possível.⁹⁸ Outro recurso disponível na análise NBO é a avaliação das ligações formadas no estado de transição. Essa análise é possível a partir da inclusão de uma palavra-chave na rota de cálculo do NBO, que resultará na obtenção dos Índices de Wiberg. Esses índices fornecem uma estimativa da ordem de ligação e podem ser usados para verificar a conjugação e interpretar as mudanças que ocorrem na estrutura eletrônica, durante a formação das ligações.⁹⁹ Dessa forma, em um estado de transição concertado, é possível verificar se as duas ligações estão sendo formadas de maneira síncrona, ou se uma das ligações está mais adiantada em relação à outra.

2.5. A INCLUSÃO DO SOLVENTE NOS CÁLCULOS QUÍMICO-QUÂNTICOS: MODELOS CONTÍNUOS

Cálculos químico-quânticos são geralmente realizados em moléculas simples ou complexos. Essas espécies isoladas representam uma única molécula ou complexo em fase gasosa. Como a maioria das reações químicas ocorrem em solução, tornou-se necessária a inclusão do solvente, de alguma forma, nos cálculos computacionais, pois sabe-se que o equilíbrio e cinética podem ser alterados drasticamente, de acordo com a natureza do solvente.

O efeito da solvatação nas reações químicas é tratado de acordo com o ciclo termodinâmico: dependendo dos valores relativos de energias livres de solvatação dos reagentes, produtos e estados de transição, as constantes de equilíbrio e velocidade da reação podem mudar em ambas as direções, algumas vezes por fatores bastante grandes. A Figura 6 ilustra o efeito da solvatação em uma reação S_N2 , em fase gasosa e condensada. Nesse caso, a solvatação das moléculas separadas é consideravelmente maior que a solvatação do estado de

transição, o que é suficiente para que a barreira de ativação seja consideravelmente maior em fase condensada.¹⁰⁰

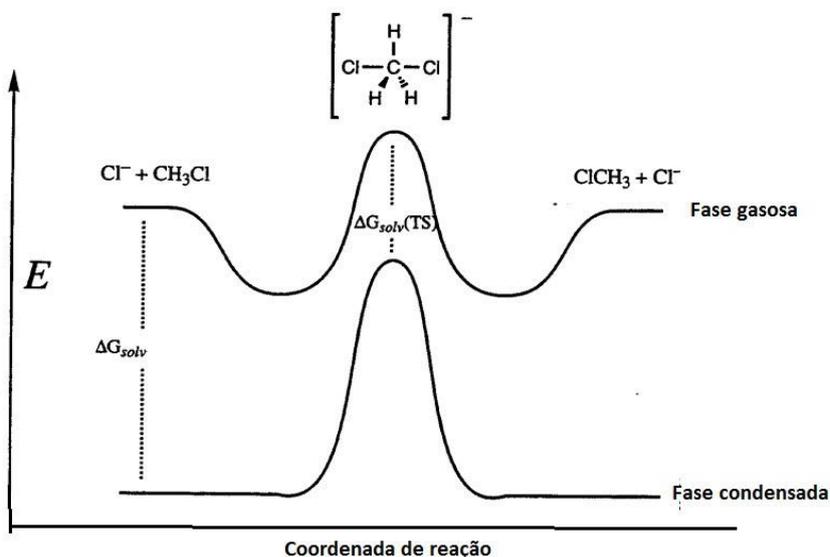


Figura 6: Efeito da solvatação em água de uma reação bimolecular ($\text{S}_\text{N}2$) entre o cloreto e o clorometano.
 Fonte: Cramer, C. J., Truhlar, D. G.. *Reviews in Computational Chemistry*, Vol 6, Ed: K.B. Lipkowitz e D. B. Boyd, VCH Publishers, New York, 1995.

Existe uma energia de interação entre soluto e solvente. Isso faz com que as propriedades do soluto dependentes da energia, como a geometria, frequências vibracionais, energia total e espectro eletrônico, dependam do solvente. A presença do solvente, em especial, um solvente polar, pode estabilizar o soluto, permitindo uma maior separação de cargas na molécula. Isso resulta em mudanças não só na energia, mas também em um deslocamento da densidade eletrônica e propriedades associadas.⁷⁶ A polarização do soluto aumenta com o aumento da constante dielétrica do solvente. Estritamente falando, as mudanças que ocorrem devido ao processo de solvatação, são resultado das interações mecânico-quânticas entre soluto e solvente, que devem ser avaliadas sobre todas as possibilidades de arranjo das moléculas de solvente, de acordo com os princípios da mecânica estatística.

A energia de solvatação está associada ao *bulk* do solvente e à primeira camada de solvatação. A contribuição do *bulk* está associada às interações eletrostáticas com o soluto, devidas à constante dielétrica do solvente. A modificação na interação das cargas é responsável pelos deslocamentos na densidade eletrônica, tanto quanto permitido pela polarizabilidade de soluto. Na região onde a molécula encontra o solvente há outros efeitos

associados. A primeira é a energia de cavitação, que é a energia necessária para afastar as moléculas de solvente a fim de criar uma cavidade para o soluto. A segunda é a força de atração e repulsão entre as moléculas de solvente e soluto, que compreendem interações de Van der Waals (dispersão e repulsão) e ligações de hidrogênio. Considerando esses efeitos, as moléculas de solvente na primeira camada de solvatação se rearranjam de modo a maximizar as interações atrativas e minimizar as interações repulsivas.

O tratamento mais correto para a modelagem química em solução seria inserir as moléculas de solvente explicitamente, ao redor do soluto e, então, calcular a energia de todas as possíveis configurações do sistema. Através de cálculos de Dinâmica Molecular ou Monte Carlo, isso pode ser feito, e o resultado será uma média temporal das trajetórias ou média de *ensemble* das propriedades de interesse.¹⁰¹ Contudo, esses métodos são baseados nas equações de movimento de Newton, e como tal, não descrevem propriedades de origem mecânico-quânticas, que devem ser, necessariamente, computadas através dos orbitais, como a formação e quebra das ligações. A inclusão explícita das moléculas do solvente em cálculos dessa natureza é extremamente custosa e inviável, visto que as moléculas de solvente na primeira camada de solvatação interagem com as da segunda e assim por diante, o que influenciará na distribuição de cargas do soluto. Mais viável, porém também bastante custosa, é a inclusão de algumas moléculas de solvente, cuidadosamente posicionadas em sítios reativos do soluto, como por exemplo, moléculas de água próximas à hidroxilas.

Os modelos contínuos surgiram para contornar essas dificuldades e permitir a descrição dos efeitos do solvente dentro da abordagem da mecânica quântica. O estímulo inicial surgiu do reconhecimento de que descrição do potencial eletrostático gerado pela distribuição de cargas da molécula poderia representar uma ferramenta analítica válida para estudar as interações intermoleculares.⁶⁰ Todos os modelos contínuos possuem uma dependência da equação de Poisson^x não homogênea, para expressar o potencial como uma função da densidade de carga e da constante dielétrica. Diversos modelos contínuos determinam o campo de reação por soluções numéricas da equação de Poisson, visto que a solução analítica é possível apenas para sistemas bastante simplificados.⁷⁵

Nos modelos contínuos, o solvente é descrito como um campo elétrico contínuo, isotrópico e homogêneo,¹⁰² com permissividade relativa (ϵ) constante, representando uma

^x A equação de Poisson, da eletrostática clássica, descreve a interação entre a densidade de carga e um contínuo dielétrico. A equação é válida para situações onde um meio dielétrico circundante responde de forma linear à incorporação de carga.

média estatística sobre todos os graus de liberdade do solvente, em equilíbrio térmico.⁷⁵ O Hamiltoniano do sistema pode ser reduzido a um Hamiltoniano do soluto (\hat{H}_0) perturbado por um potencial (\hat{V}_r), descrito por um campo de reação, gerado pela interação soluto-solvente, ou seja, pela reação do solvente à distribuição de cargas do soluto:

$$(\hat{H}_0 + \hat{V}_r)\Psi = E\Psi \quad (2.5.1)$$

A distribuição de cargas no soluto implica em uma polarização do solvente e o solvente polarizado exerce um campo de reação no soluto, que se polariza em resposta ao campo do solvente. Polarizações sucessivas são geradas até que não haja mais modificações no campo de reação, em um procedimento autoconsistente, que é numericamente solucionado, de forma iterativa, chamado de Campo de Reação Auto-Consistente (do inglês, *Self-Consistent Reaction Field* -SCRF). O operador do campo de reação é descrito em termos de um conjunto de cargas aparentes dispersas sobre a interface soluto-solvente (cavidade).

Sendo o Hamiltoniano do sistema perturbado por um potencial, \hat{V}_r , os modelos contínuos se diferenciam na maneira como esse potencial é construído e no tratamento dos componentes não eletrostáticos. Dois desses modelos, bastante utilizados e comumente empregados para previsão teórica de mecanismos de cicloadições são o IEF-PCM^{57, 60} e o CPCM.^{59, 103} Ambos utilizam o formalismo integral e determinam a cavidade molecular a partir da união de uma série de esferas sobrepostas, centradas em cada átomo, cujos raios são dados pelos raios de Van der Waals, multiplicados por um fator, em média, de 1,2. A cavidade é, então, uma interface artificial que separa a região que contém o soluto da restante, caracterizada pela constante dielétrica do solvente.¹⁰² Essa cavidade é dividida em um grande número de elementos de superfície e um ponto de carga é associado a cada um desses elementos, que são chamados de *tesserae* (termo em inglês que define mosaico). Os pontos de carga representam a polarização do solvente e a magnitude de cada superfície de carga é proporcional ao gradiente do campo elétrico no ponto.

O Modelo de Contínuo Polarizável (PCM) começou a ser desenvolvido pelo grupo de Tomasi, na década de 80 e, em 1997, foi aperfeiçoado por Cancès, Mennucci e Tomasi⁵⁷ que utilizaram o formalismo integral para resolver as equações, o que facilita calcular os gradientes e propriedades de resposta linear.^{xi} Essa nova versão do PCM foi denominada IEF-

^{xi} O efeito da perturbação é proporcional à magnitude da perturbação.

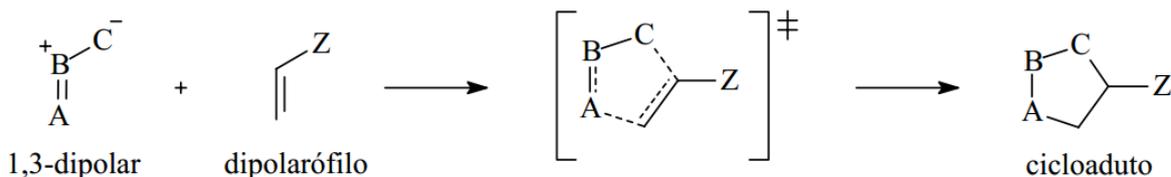
PCM (do inglês, *Integral Equation Formalism version of Polarizable Continuum Model*), e é a versão padrão na maioria dos *softwares*, sendo normalmente referido somente como PCM.⁶⁰ Essa é a versão é geralmente utilizada para dielétricos isotrópicos e anisotrópicos e soluções iônicas. De modo geral, a distribuição de cargas do soluto polariza o dielétrico e induz novas cargas aparentes sobre a superfície da cavidade que envolve o soluto. Essas cargas induzidas geram um campo de reação que é então introduzido no Hamiltoniano do soluto, como uma perturbação.

A principal diferença entre o PCM e o CPCM é que as equações no primeiro são resolvidas para o limite de um isolante, enquanto no segundo, são resolvidas para o limite de um condutor.⁷⁵ O CPCM é, na verdade, uma adaptação do COSMO para o PCM.⁵⁹ O COSMO (*Conductor-like Screening Model*) é um modelo contínuo que utiliza as condições de contorno de um condutor, para o cálculo da polarização das cargas da molécula, ao invés das condições de um dielétrico, utilizada no PCM.¹⁰⁴ Esse modelo é considerado extremamente eficiente, mais robusto e menos sensível aos erros de carga periférica que o modelo desenvolvido para o dielétrico.^{xii} Além disso, o CPCM é menos custoso computacionalmente do que o PCM, que possui uma expressão mais complicada para o cálculo do funcional da energia livre e cujo número de passos necessários para convergência é superior.¹⁰⁴ Dessa forma, o CPCM é mais indicado para sistemas com muitos átomos. Em geral, o CPCM dá resultados similares ao PCM, mas é mais apropriado para solventes polares.

2.6. REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR

As reações pericíclicas de cicloadição são processos químicos, de natureza concertada, caracterizadas pela aproximação de dois componentes, que possuem elétrons π , para a formação de duas novas ligações σ , dando origem a um produto cíclico, conforme representado no Esquema 1.¹⁰⁵ Devido a sua natureza concertada, postula-se que a reação avança na coordenada de reação, em direção a um único estado de transição, que possui baixa separação de cargas. Isso implica em estados de transição compactados e cíclicos mantidos às custas da energia térmica ou fotoquímica.¹⁰⁶

^{xii} Um problema no PCM é que a densidade de carga do soluto vai para zero no infinito. Com isso, a função de onda do soluto se estende para além da cavidade e a soma das cargas na superfície não é igual às cargas do soluto, o que dá origem às “caudas de carga.”



Esquema 1: Esquema geral de uma reação de cicloadição para obtenção do anel isoxazolina, evidenciando o estado de transição cíclico

As reações de cicloadição 1,3-dipolar são uma importante ferramenta para síntese de anéis heterociclos de cinco membros, como o anel isoxazolina, formado a partir da reação de um alceno (dipolarófilo) e uma espécie 1,3-dipolar, denominada 1,3-dipolo. Uma espécie 1,3-dipolar é definida como sendo uma estrutura de Lewis que possui um sistema π contendo dois orbitais preenchidos e um orbital vazio, de forma que os elétrons possam estar deslocalizados sobre esses os átomos.²³ A designação *1,3-dipolo* surge do fato de que, ao menos, uma estrutura de ressonância terá as cargas opostas separadas em uma relação *1,3*, ou seja, nos átomos terminais do dipolo.²³ Assim, uma reação de cicloadição é definida como [3+2] 1,3-dipolar por envolver, na formação do anel heterocíclico, um 1,3-dipolo com 3 átomos e um dipolarófilo contendo 2 átomos.

De acordo com Huisgen,¹³ as espécies dipolares podem ser divididas em duas categorias: uma isoeletrônica com o ânion alila e outra isoeletrônica com o ânion propargila/alenila e estão representadas na Figura 7. A primeira é caracterizada por possuir quatro elétrons deslocalizados em três orbitais p_z perpendiculares ao plano do dipolo. Além disso, possui uma forma curva e suas estruturas de ressonância podem ser representadas por uma ligação simples ou uma ligação dupla com o átomo central, que pode ser nitrogênio, oxigênio ou enxofre.^{16, 107}

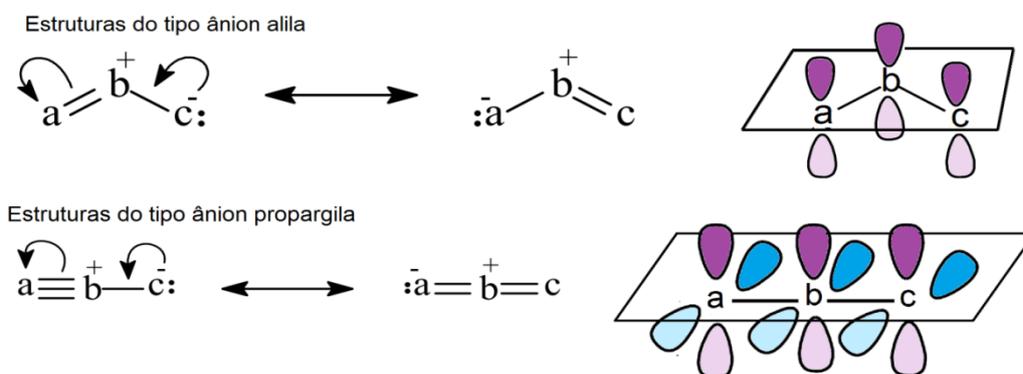


Figura 7: Estruturas de ressonância e orbitais p dos 1,3-dipolos do tipo alila e propargila.

Os 1,3-dipolos do tipo ânion propargil/alênico possuem um orbital π extra, localizado no plano ortogonal aos orbitais moleculares do tipo alila, e que não estão diretamente envolvidos nas estruturas de ressonância e reações do dipolo. Possuem forma linear e o átomo central é limitado ao nitrogênio. As estruturas de ressonância possuem uma dupla ligação ou uma ligação tripla com o átomo central.^{16, 107} Exemplos dos mais importantes dipolos dessas duas categorias podem ser vistos na Figura 8, onde as seis primeiras estruturas são exemplos de dipolo do tipo propargila e as doze últimas são exemplos de dipolo do tipo alila.¹

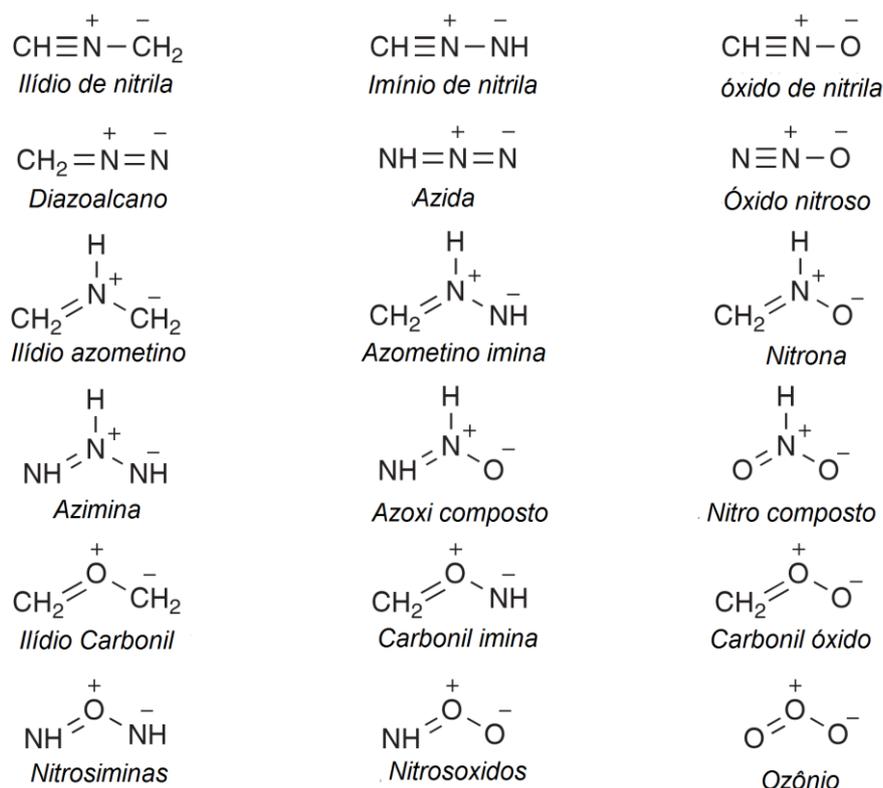


Figura 8: Exemplos dos mais importantes 1,3-dipolos. As seis primeiras estruturas são isoeletrônicas com o ânion propargil e as demais são isoeletrônicas com o ânion alila.

As reações 1,3-DC envolvem quatro elétrons π , provenientes do dipolo, e dois elétrons π pertencentes ao alceno/alcino. Se a reação procede via mecanismo concertado e é termicamente permitida, de acordo com as regras de Woodward-Hoffmann, e descrita como $[\pi_s^4 + \pi_s^2]$.¹⁰⁷ Isso significa que três orbitais p_z do 1,3-dipolo e dois orbitais p_z do alceno se combinam suprafacialmente.

O estado de transição concertado das reações 1,3-dipolar é controlado pelos orbitais de fronteira dos substratos. A partir da Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira é também

possível explicar a régio e estereoquímica do produto formado. Sustmann classificou as cicloadições 1,3-dipolares em três tipos, com base nas diferenças relativas de energias entre os FMO, ²¹ conforme está representado na Figura 9. As reações do Tipo I ocorrem com a interação do HOMO_{dipolo} com o LUMO_{dipolarófilo} e são ditas HO-controladas. As reações do tipo II são HO-, LU-controladas, ou seja, as interações de ambos os tipos são grandes, e as reações do Tipo III são LU-controladas, com maior interação entre o LUMO_{dipolo} e HOMO_{dipolarófilo}.

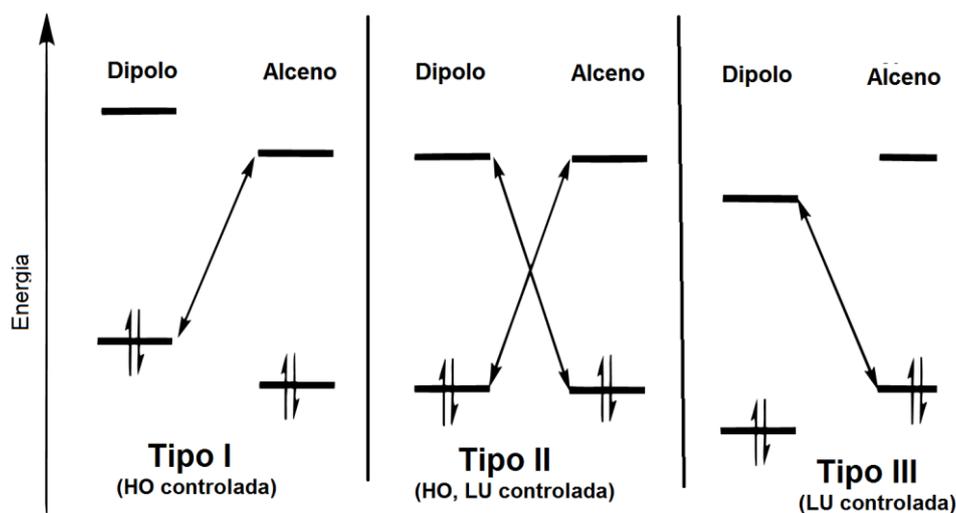


Figura 9: Classificação de Sustmann para as reações de cicloadição 1,3-dipolar.

O tipo de interação dominante será dado pela diferença relativa de energia entre os orbitais de fronteira dos reagentes. Quando a diferença de energia é muito próxima, a reação pode ser simultaneamente controlada por ambos. Contudo, essas diferenças podem variar conforme o grupo substituinte em ambas as espécies. Substituintes que ligados ao dipolo, aumentem a energia do HOMO (X, C) ou ligados ao dipolarófilo, baixem a energia do LUMO (C,Z) irão acelerar as reações HO-controladas e desacelerar as reações LU-controladas. Contrariamente, substituintes que baixem a energia do LUMO do dipolo (C,Z) ou aumentem a energia do HOMO do dipolarófilo (X, C) irão acelerar as reações LU-controladas e desacelerar as reações HO-controladas. ¹⁰⁸

As cicloadições que envolvem óxidos de benzonitrila são algumas vezes do tipo II, devido à relativamente baixa energia do orbital HOMO do dipolo, embora sejam melhor classificadas como do Tipo III. ^{16, 21} A Figura 10 apresenta os orbitais de fronteira para o

óxido de nitrila mais simples, o óxido de formonitrila, e para alcenos substituídos. Substituintes C são conjugados, como vinil e fenil, e promovem um abaixamento da energia do LUMO e um aumento na energia do HOMO; substituintes Z possuem retirador de elétrons, como CHO, CN, NO₂, e por isso, baixam a energia tanto do HOMO, como do LUMO; substituintes do tipo X, são doadores de elétrons, como OEt, Me₂N, alquila etc., e são responsáveis por um aumento na energia de ambos os orbitais de fronteira.¹

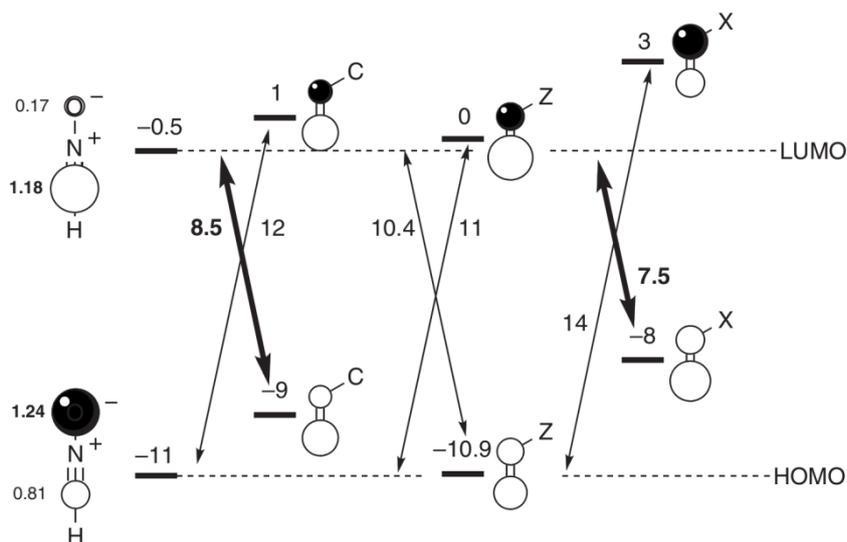
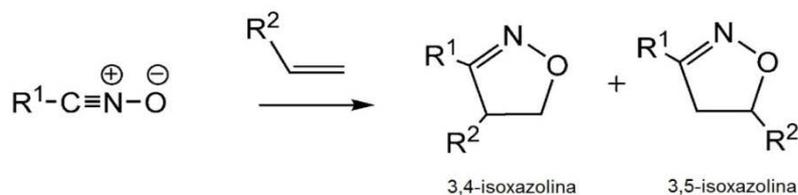


Figura 10: Orbitais de fronteira para o óxido de formonitrila e para alcenos substituídos, onde C é um substituinte conjugado; Z é um substituinte retirador de elétrons e X é um substituinte doador de elétrons. As energias dos orbitais moleculares e as diferenças energéticas entre os orbitais de fronteira são dadas em eV. Fonte: Fleming, I. Molecular orbitals and organic chemistry reaction. Reference edition. Wiley: 2010.

A partir da Figura 10, é possível visualizar que a presença de um grupo doador de elétrons ligado ao alceno favorecerá uma reação do tipo III, que envolverá o HOMO do alceno e o LUMO do dipolo. Da mesma forma que ocorre no dipolarófilo, a presença de um grupo substituinte retirador de elétrons ou conjugado (como no caso do óxido de benzonitrila) no dipolo, irá baixar a energia do LUMO e dessa forma, favorecer ainda mais a interação do tipo III.

Assim como as reações de Diels-Alder (DA), o mecanismo concertado das reações leva em conta muitos aspectos da estereoquímica e regioquímica. Com alguns 1,3-dipolos, dois possíveis isômeros são formados e resultam das duas diferentes orientações das moléculas reagentes. Quando dipolarófilos e 1,3-dipolos são assimétricos, como os exemplificados na Figura 10, dois regioisômeros são possíveis, devido às duas possibilidades de orientação da cicloadição: a isoxazolina cujos substituintes estão no C3 e C4 e a isoxazolina onde os substituintes estão no C3 e C5,¹ de acordo com o Esquema 3.



Esquema 3: Isoxazolinias possivelmente formadas a partir da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre um óxido de nitrila e um alceno substituído.

Um fator determinante para a formação desses regioisômeros são os grupos substituintes ligados ao alceno e ao dipolo. Espera-se que reações contendo alcenos ricos em elétrons resultem em somente 3,5-regioisômeros, enquanto reações contendo alcenos deficientes de elétrons resultem em uma mistura de 3,4 e 3,5-regioisômeros.^{1,24} A cicloadição à alcenos monossustituídos ocorre, preferencialmente, na face do alceno estericamente menos impedida no estado de transição, e a seletividade aumenta com o aumento do tamanho do grupo *R* ligado ao centro quiral.²⁶

Contudo, a análise da regioseletividade das reações de cicloadição 1,3-dipolar, através dos FMOs requer informações sobre a energia e coeficientes atômicos dos orbitais de fronteira do 1,3-dipolo e do dipolarófilo. Conforme pode ser visto na Figura 10, a interação predominante será entre o LUMO do dipolo e o HOMO do dipolarófilo, pois o *gap* de energia é mais baixo. Observando os coeficientes dos orbitais (Figura 11), percebe-se que o coeficiente no LUMO é maior no carbono do óxido de nitrila, enquanto o maior coeficiente no HOMO do alceno está no carbono terminal. O regioisômero preferencial será então, aquele cujos átomos com maiores coeficientes terminais possam se sobrepor, o que, no caso do exemplo acima, originará um regioisômero 3,5-dissubstituído.¹⁰⁸

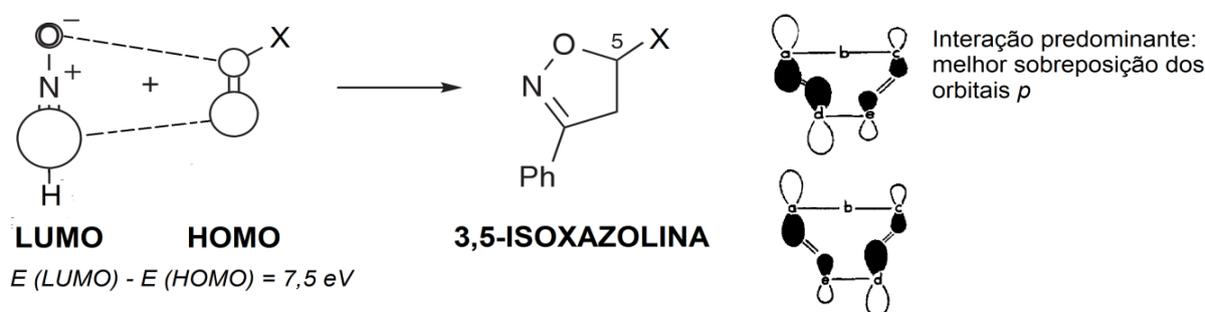


Figura 11: À direita, interação predominante entre os orbitais de fronteira de um óxido de nitrila e um alceno monossustituído. À esquerda, representação esquemática da estabilização do estado de transição devido à magnitude dos coeficientes dos orbitais.

2.6.1. Análise dos orbitais de fronteira para reações envolvendo óxidos de nitrila e alcenos monossustituídos

Já na década de 70, cálculos realizados por Houk *et al.*,²⁰ utilizando a metodologia CNDO/2, investigaram a natureza da regioselectividade de alguns 1,3-dipolos mais comuns à alcenos substituídos, através da análise das energias dos orbitais de fronteira e dos coeficientes dos átomos envolvidos nas reações de cicloadição 1,3-dipolar. A Figura 12 mostra os coeficientes e energias dos orbitais π de fronteira em comparação ao ânion alila (a), apresentadas no referido artigo. Embora os planos nodais apresentados pelas três espécies sejam similares, há um abaixamento considerável na energia dos orbitais ligantes, que é devido à eletronegatividade dos átomos de nitrogênio e oxigênio nos dipolos (b) e (c). A chave para a explicação da regioselectividade nas reações 1,3-dipolares está nas magnitudes desiguais dos coeficientes terminais dos orbitais de fronteira. Para o óxido de formonitrila, também chamado de ácido fulmínico, o orbital HOMO possui um coeficiente no oxigênio sempre de 30 a 110% maior que o do carbono, enquanto no LUMO, o coeficiente do carbono é sempre consideravelmente maior (100 – 220%) que o do oxigênio, tendo magnitude similar ao coeficiente no nitrogênio.

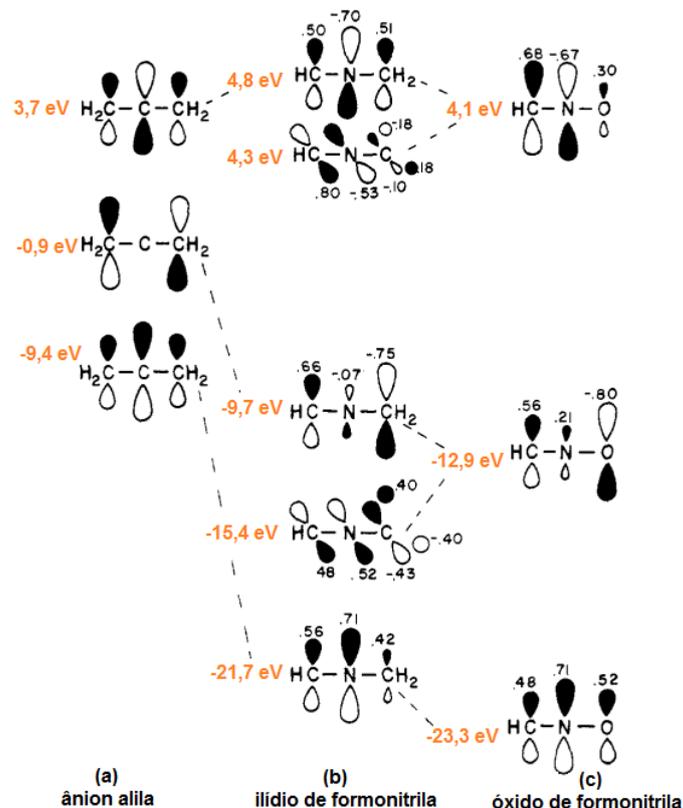


Figura 12: Orbitais π , calculados pelo método CNDO/2, em Houk *et al.*²⁰

Além disso, os autores também constataram que as energias dos orbitais HOMO permanecem praticamente constantes, enquanto as energias dos orbitais LUMO variam de acordo com a geometria do dipolo, sendo a de menor energia, a linear. Uma outra característica importante desses sistemas, apontada por Houk, é que para ídrios de formonitrila e outros dipolos similares com simetria C_{2v} , o LUMO não é o orbital π desocupado de mais baixa energia, e sim um pseudo orbital π , mais localizado entre os átomos (H)C e N e inclinado no plano molecular. A Figura 12 mostra esses orbitais, com energias de 4,3 eV e -15,4 eV.

Vários anos após o artigo de Houk, análises da regioselectividade baseada nas funções de Fukui condensadas por átomo, feitas por Domingo *et al.*¹⁸ mostraram que para explicar a reatividade do óxido de benzonitrila, é necessário analisar as funções de Fukui eletrofílica e nucleofílica para cada átomo, nos primeiros orbitais virtuais e últimos orbitais ocupados. Essa análise indicou que os orbitais interagentes serão o HOMO-1 e o LUMO+2, pois estes possuem funções de Fukui muito maiores que o HOMO e o LUMO. Assim, o átomo de oxigênio seria o sítio mais favorável de ataque eletrofílico no HOMO-1 ($f_k^- = 0,545$) enquanto o ataque nucleofílico seria no carbono do orbital LUMO+2 ($f_k^+ = 0,415$). Esse resultado corrobora aqueles feitos vários anos antes, por Houk, com poder e metodologia computacional bastante inferior, que aponta os orbitais de fronteira sendo aqueles com simetria b_{2g} , justamente a simetria correspondente aos orbitais HOMO-1 e LUMO+2, encontradas no artigo.

Uma justificativa, apontada por Vullo *et al.*³⁰ é que no caso de moléculas contendo vários orbitais π , em uma estreita faixa de energia, a aproximação baseada no HOMO e LUMO não pode explicar corretamente a reatividade. No caso de moléculas contendo ligações triplas, por exemplo, há dois orbitais π energeticamente degenerados. A Figura 13 apresenta os orbitais de fronteira calculados por Vullo *et al.*, através da metodologia B3LYP/6-31G(d). Conforme a simetria dos orbitais, ambos os pares, HOMO/LUMO e HOMO+2/LUMO+2, são potencialmente adequados para interagir com um dipolarófilo, mas somente a análise da geometria do estado de transição da reação pode revelar quais orbitais serão utilizados para a formação das ligações.

Na reação do óxido de benzonitrila com a acetonitrila, a geometria do estado de transição para a formação do isômero mais estável, o 3,5-dissubstituído, revelou que o grupo fenila deve estar no plano do anel heterocíclico formado na reação.³⁰ Isso implica que a reação não envolve os orbitais HOMO ou LUMO e sim os orbitais HOMO+2 ou LUMO+2.

Dessa forma, a unidade CNO permanece conjugada com o sistema π do substituinte fenila durante o decorrer da reação, e essa estabilização por ressonância parece compensar a escolha de um orbital energeticamente menos favorável.³⁰

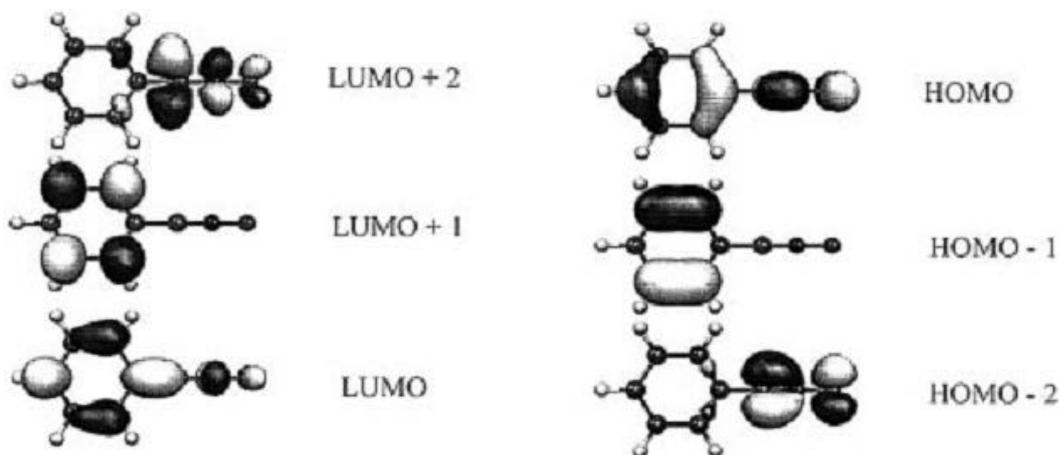


Figura 13: Orbitais de fronteira relevantes para o óxido de benzonitrila, apresentados em Vullo et al.³⁰

Embora a análise dos orbitais moleculares de fronteira apresente um bom entendimento sobre a regioseletividade das reações 1,3DC, há muitos casos específicos em que essa análise não fornece o completo esclarecimento sobre a reação. **23** Fatores estereo-eletrônicos possuem um importante papel na regioseletividade da cicloadição. Porém na análise FMO, as repulsões eletrônicas entre os átomos não são consideradas, embora muitas vezes sejam determinantes para o controle regioquímico. Além disso, da mesma forma que nas reações de Diels-Alder, as reações são usualmente de controle cinético, de forma que a energia do estado de transição controla a reação.

2.6.2. Um novo modelo para reatividade: modelo da distorção/interação do estado de transição

Recentemente, Ess e Houk propuseram um novo modelo para explicar a reatividade e as barreiras de ativação das reações de cicloadição 1,3-dipolar, baseado nas energias de distorção e interação dos dipolos e dipolarófilos.^{44, 45} A motivação inicial para essa proposta surgiu da incapacidade de se explicar as pequenas diferenças nas barreiras energéticas entre o acetileno e o etileno com alguns dos 1,3-dipolos mais comuns, pela teoria do FMO. As reações desses dipolarófilos com três das mais importantes classes de 1,3-dipolo definidas por

Huisgen (diazônios, nitrilas e azometinos), foram estudadas pelo método CBS-QB3.^{xiii 47} As barreiras energéticas altamente acuradas foram obtidas para os seis primeiros 1,3-dipolos apresentados anteriormente na Figura 8, classificados como isoeletrônicos do ânion propargila, e os três dipolos seguintes, isoeletrônicos do ânion alila, com o acetileno e o etileno.

De acordo com as previsões qualitativas da Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira, os autores encontraram um decréscimo monotônico linear na barreira de ativação indo dos óxidos para as iminas e finalmente para os ilídios. Esse resultado está em concordância com o pequeno decréscimo nos *gaps* HOMO-LUMO esperado para esses dipolos.⁴⁵ Contudo, o ilídio de nitrila apresentou um desvio em relação ao comportamento linear dos demais dipolos, com energias cerca de 6 kcal.mol⁻¹ maiores do que as previstas pelo modelo FMO.

Além disso, as entalpias de ativação encontradas para o etileno e o acetileno, com um dado dipolo, diferiam em cerca de 1,5 kcal.mol⁻¹, em quase todos os casos, em contradição ao esperado com base na análise dos orbitais de fronteira. A FMO prevê que o eteno reaja substancialmente mais rápido, já que possui o HOMO de maior energia (-10,5 eV) e o LUMO de mais baixa energia (1,5 eV) que os correspondentes orbitais do acetileno (respectivamente, -11,5 eV e 2,5 eV). Apesar das reações com o eteno e acetileno possuírem barreiras de ativação muito similares, as entalpias de reação diferem por valores próximos a 16 kcal.mol⁻¹ em favor do acetileno, quando não há formação de cicloadutos aromáticos, e por valores próximos a 32 kcal.mol⁻¹, quando há a possibilidade de formação de cicloadutos aromáticos.

A mudança de um cicloaduto aromático para um não aromático em cada série de dipolos é a causa do acentuado desvio da linearidade apresentado quando plotado um gráfico de ΔH^\ddagger em função de ΔH_{reac} . Este resultado está em completa contradição com a relação entre reatividade e termodinâmica, proposta por Dimroth-Bronsted-Marcus. À reações mais exotérmicas deveria estar associado um decréscimo na barreira de ativação, de modo que a grande estabilização causada pela formação de um produto aromático deveria ser refletida em uma estabilização também do estado de transição. Assim, Ess e Houk concluíram que a excelente correlação linear, apresentada pela série dos diazônios com etilenos e azometinos

^{xiii} O método CBS-QB3 é altamente acurado e foi desenvolvido com base na ideia de que a maior fonte de erro nos cálculos mecânico-quânticos é devido à truncagem do conjunto de bases. Dessa forma, os métodos CBS extrapolam para o limite do conjunto de base completo utilizando convergência assintótica calculada no nível MP2.

com etilenos e acetilenos, poderia refletir a correlação termodinâmica com alguma outra quantidade mais fundamental relacionada ao próprio estado de transição.⁴⁵

As geometrias das estruturas de transição também são muito pouco dependentes da geometria do dipolarófilo. De fato, as estruturas no estado de transição, calculadas para o etileno e para o acetileno são muito similares. Os comprimentos de ligações C–C nos dipolarófilos são somente 0,03-0,06 Å maiores no estado de transição do que nos reagentes e mudam somente 0,01-0,02 Å ao longo da série.⁴⁵ Já para os dipolos, cada estado de transição envolve uma significativa curvatura em relação ao ângulo apresentado no estado fundamental. Assim, os estados de transição com os dipolos da série azometino betaínas são consistentes com o modelo concertado para dipolos do tipo alila, mas os dipolos classificados por Huisgen como tipo propargila, possuem um acentuado desvio da linearidade no estado de transição, a fim de permitir o alinhamento e melhor sobreposição dos orbitais que darão origem às novas ligações. Dessa forma, na reação com o acetileno, o sistema π fora do plano tem a possibilidade de interagir, mas não leva a uma estabilização extra do estado de transição. Isso implica que o TS para duas famílias de reações (alcenos e alcinos) tem o mesmo grau de avanço para um dado dipolo, em contradição com o postulado de Hammond que prevê estados de transição mais parecidos com os reagentes para as reações mais exotérmicas.

A fim de racionalizar os resultados acima, Ess e Houk propuseram um novo modelo para explicar a reatividade dos 1,3-dipolos.^{44, 45} Nele, a energia de ativação é decomposta em dois componentes principais, a energia de distorção (ΔE_d^\ddagger) e a energia de interação (ΔE_i^\ddagger). A energia de distorção é a energia necessária para distorcer, separadamente, o dipolo e o dipolarófilo das suas geometrias de equilíbrio para as suas geometrias do estado de transição e a energia de interação é a interação entre os fragmentos distorcidos. A primeira envolve as mudanças geométricas e eletrônicas necessárias para distorcer os reagentes nas geometrias do estado de transição, ou seja, engloba os estiramentos das ligações, decréscimo ou aumento nos ângulos e ângulos diedros entre outros. A energia de interação, por sua vez, é composta pelas repulsões de troca de Pauli, pela estabilização eletrostática, polarização e efeitos covalentes dos orbitais nas estruturas do estado de transição.¹⁰⁹

Como os componentes específicos não são particionados, a energia de distorção é calculada como a diferença de energia entre cada um dos reagentes otimizados e a energia computada para o seu respectivo fragmento distorcido. A energia de interação é então calculada como a diferença entre a energia de ativação (dada pela diferença de energia entre o

estado de transição e a soma dos reagentes) e a energia de distorção sendo, geralmente, um termo negativo:

$$\Delta E^\ddagger = \Delta E_d^\ddagger + \Delta E_i^\ddagger \quad (2.6.1)$$

e a Figura 14 mostra uma representação da relação entre as energias de distorção, interação e a ativação. A energia de distorção é negligenciada no tratamento FMO e é independente dos efeitos termodinâmicos. A maior parte da energia de distorção (80%) provém da deformação do 1,3-dipolo. A distorção do 1,3-dipolo envolve sempre uma curvatura do mesmo, o que leva a uma predição, confirmada por cálculos de dinâmica,^{xiv} que a reação deve proceder mais facilmente se a vibração *bend* (deformação angular) for seletivamente excitada termicamente.

110

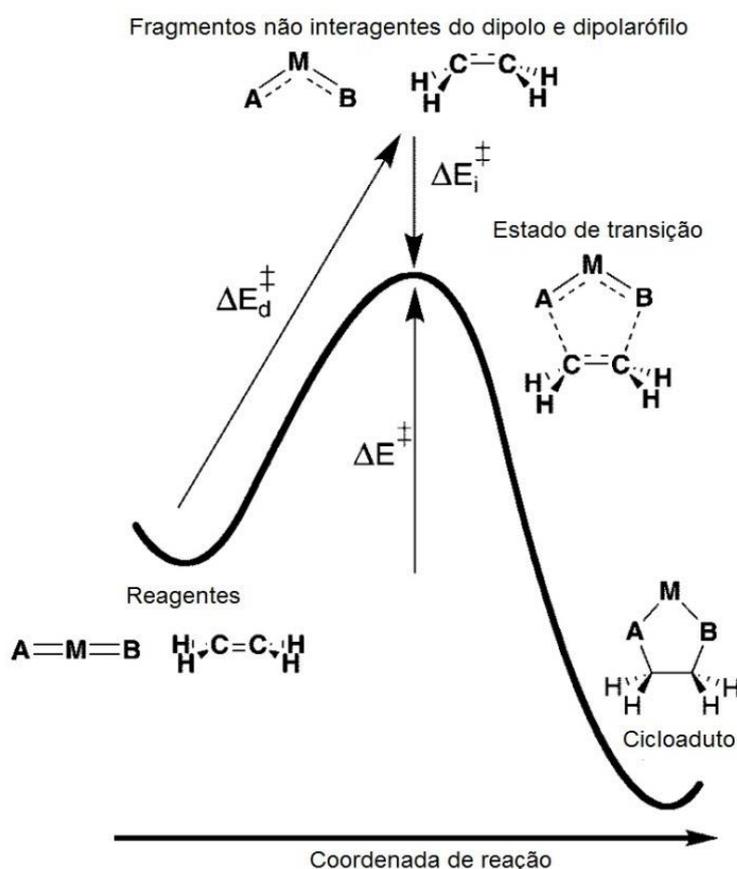


Figura 14: Representação da relação entre a energia de ativação do estado de transição, a energia de interação e a energia de distorção.

^{xiv} Os referidos cálculos foram realizados utilizando a versão customizada do Programa Venus, em que o Gaussian 03 foi utilizado para computar as energias e gradientes no nível B3LYP/6-31G(d).

Uma relação linear é obtida ao plotar a energia de distorção total *versus* a energia de ativação, como pode ser visto na Figura 15.⁴⁵ A relação representada foi obtida a partir da reação para os nove 1,3-dipolos citados anteriormente, com o eteno e o acetileno, no nível B3LYP/6-31G(d). É importante ressaltar que o desvio médio absoluto obtido quando esse método foi comparado com o CBS/QB3 foi de 1,5 kcal.mol⁻¹.⁴⁷ Isso indica que uma maior barreira energética é resultado de uma maior distorção na geometria dos reagentes. Dipolos com grupos altamente eletroretiradores tendem a aumentar a barreira energética e a distorção do estado de transição.

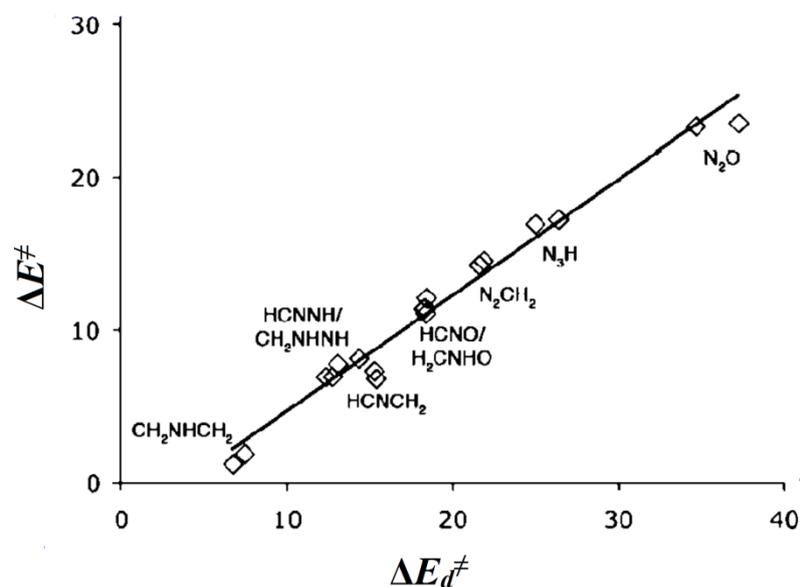


Figura 15: Relação linear entre a energia de distorção total e a energia de ativação obtida na referência 45, utilizando B3LYP/6-31G(d). $\Delta E^{\ddagger} = 0,75 \Delta E_{d^{\ddagger}} - 2,9$. $R^2 = 0,97$.

A energia de distorção está relacionada com a estabilidade do 1,3-dipolo. As estruturas de ressonância do tipo $X=Y^+-Z^-$ são mais estabilizadas conforme aumenta a eletronegatividade do átomo Z. Dessa forma, a ordem de estabilidade dos orbitais ligantes é a seguinte: óxidos > iminas > ilídios. Essa também é a ordem dos maiores *gaps* HOMO-LUMO, que se deve, principalmente à menor energia do HOMO, que possui coeficientes maiores nos átomos X e Z, enquanto no LUMO, esses coeficientes são relativamente menores. Consequentemente é mais difícil distorcer os óxidos e a energia de distorção é, portanto, maior. Como resultado da distorção, há um estreitamento do *gap* HOMO/LUMO em relação ao esperado pela análise dos FMOs.⁴⁵

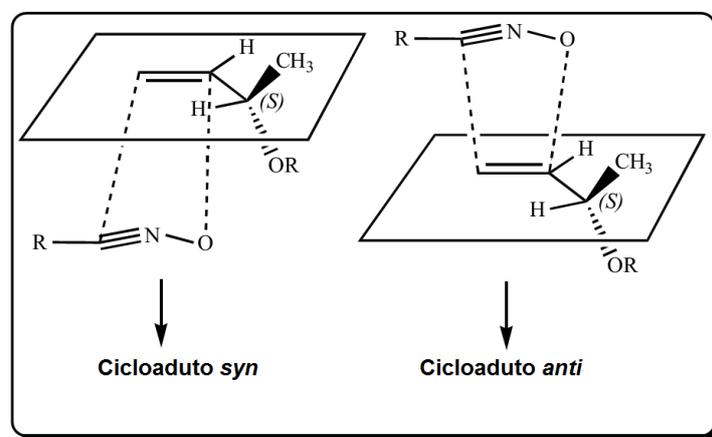
A partir dessa teoria, a energia para distorcer o dipolo e o dipolarófilo nas suas geometrias do estado de transição é o principal fator que controla a reatividade de diferentes

1,3-dipolos. Para uma série de dipolarófilos substituídos, a energia de distorção do 1,3-dipolo é aproximadamente constante, então o fator que controla a reatividade é a energia de interação, que é diferenciada pela extensão das interações HOMO/LUMO.^{44, 45}

Embora os pilares dessa teoria tenham sido construídos a partir de 2007, ainda não há muitos trabalhos que se utilizam dela para explicar a reatividade nas reações de cicloadição 1,3-dipolares. A maioria dos trabalhos publicados ainda estão relacionados ao grupo do professor Houk, que utilizam essa nova teoria para avaliar, por exemplo, a reatividade em alcenos e alcinos tensionados,¹¹¹ a formação de fulerenos e nanotubos,¹¹² as reações de Diels-Alder,^{113, 114} entre outros,^{109, 115, 116, 117} além dos já citados anteriormente. Outros artigos interessantes são os publicados por Engels *et al.* que discutem o controle da reatividade nas reações 1,3-dipolar¹¹⁸ com base nos argumentos sustentados por Houk *et al.* e investigam o caráter dirradical da reação 1,3-dipolar com alcenos e alcinos.¹¹⁹

2.6.3. Reações entre o óxido de nitrila e o etileno substituído

Na reação que ocorre entre um óxido de nitrila e o etileno monossustituído, há a possibilidade de ataque por qualquer uma das faces pró-quirais (diasterofaces) da olefina, o que resulta em quatro possíveis conformações, duas delas originando a isoxazolina 3,4-dissubstituída e outras duas originando a isoxazolina 3,5-dissubstituída.²⁶ Dessa forma, pode haver a aproximação do dipolo pela face onde se encontra o substituinte, dando origem ao aduto *syn*, e pela face menos impedida, que originará o aduto *anti*, conforme mostrado no Esquema 4.¹²⁰

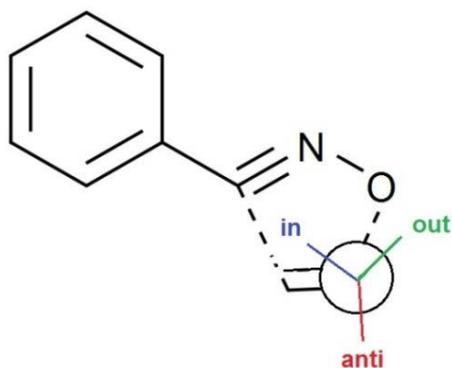


Esquema 4: Cicloadutos possíveis a partir da aproximação de um óxido de nitrila por qualquer uma das faces pró-quirais de uma olefina monossustituída.

Através de cálculos DFT, utilizando o funcional B3LYP, Houk *et al.* mostraram que para a reação 1,3-dipolar diastereosseletiva entre óxidos de nitrila e alcoóis homoalílicos quirais, o produto favorecido será o *anti*, numa razão de 1,7:1.⁵⁰ Contudo, esse resultado é superestimado em favor desse produto, visto que, experimentalmente, uma baixa seletividade é observada. Recentemente, um trabalho experimental, envolvendo a reação entre óxidos de aril-nitrilas à 3-hidróxi- e 3-acrilóxi but-1-enos mostrou que para essa reação a diastereosseletividade sempre favorece o produto *syn*.¹²⁰ Padwa aponta que para as cicloadições diastereodiferenciáveis, tais como as que envolvem alcenos α -quirais, o isômero majoritário geralmente resulta da aproximação que favorece a face π , que mostra alta reatividade devido à efeitos estereoeletrônicos.²⁶

A seletividade nas reações de cicloadição foi explicada por Houk *et al.*⁵⁰ utilizando a análise conformacional das estruturas de transição. Eles propuseram um modelo de estado de transição que compreende a estereosseletividade das cicloadições de óxidos de nitrila a uma variedade de alcenos que contêm substituintes alílicos ou grupos hidroxil, alcóxi ou unidades relacionadas.¹²¹ Quando o alceno é α -substituído, além da possibilidade de formação dos regioisômeros 3,4- e 3,5- por qualquer uma das faces, deve-se avaliar a posição relativa dos grupos ligados ao carbono α . Dessa forma, se o carbono alfa tiver quatro substituintes diferentes, para cada um dos regioisômeros haveria seis possíveis estruturas de transição, três para cada face.⁵⁰

As estruturas de transição possuem uma preferência pelas formas pseudo-estreladas e os grupos substituintes ligados ao carbono alfa, podem assumir três diferentes posições, conforme está representado no Esquema 5.⁵⁰ A diferente reatividade das duas faces foi observada com éteres alílicos quirais e então racionalizada em termos da posição dos substituintes, com o maior deles orientado na posição *anti*. Este efeito foi denominado “*inside alkoxy effect*”^{26, 121} e reside no fato que substratos com substituintes α -alcóxi preferem orientar esse grupo na posição *in* (do inglês *inside*), enquanto os grupos alquila tem preferência pela orientação *anti*. Já os grupos hidroxila tendem a preferir a posição *out* (do inglês *outside*), devido à possibilidade de formação de uma ligação de hidrogênio com o oxigênio do óxido de nitrila.⁵⁰ Esse efeito é útil para prever a estereosseletividade de uma gama de reações eletrofílicas com éteres alílicos quirais.



Esquema 5: Modelo das três possíveis posições para os substituintes no carbono α , nas estruturas de transição: posições dentro (*in*), fora (*out*) ou *anti* à formação das novas ligações σ .

A preferência dos grupos alcóxi pela posição *in* pode ser racionalizada em termos das interações secundárias dos orbitais de fronteira. Quando um grupo alcóxi alílico está ligado ao alceno e o grupamento alcóxi alinhado na posição *anti*, o $-\text{CHROR}'$ passa a ter caráter retirador de elétrons.^{26, 121} Isso acontece devido à sobreposição dos orbitais $\sigma^*_{\text{C-O}}$ com os orbitais $\pi_{\text{C=C}}$, responsável por uma desestabilização do estado de transição, devido à diminuição da densidade eletrônica nos orbitais π do alceno. Já quando a ligação C-OMe está na posição *in*, a sobreposição dos orbitais $\sigma^*_{\text{C-O}}$ com os orbitais $\pi_{\text{C=C}}$ é minimizada. O grupo alquila tem uma preferência pela posição *anti*, a fim de minimizar os efeitos estereo-eletrônicos e permitir a hiperconjugação entre os orbitais $\sigma_{\text{C-H}}$ ou $\sigma_{\text{C-C}}$ com os orbitais $\pi^*_{\text{C=C}}$, que estabiliza o estado de transição.¹²¹

3. PROCEDIMENTO COMPUTACIONAL

O mecanismo da reação entre o óxido de benzonitrila e o ácido vinilacético, proposto no Esquema 2, foi estudado teoricamente utilizando o programa Gaussian 09.¹²² Uma análise conformacional prévia envolveu a otimização geométrica, em fase gasosa, de reagentes, produtos e estados de transição, com o método semi empírico PM6,¹²³ devido ao seu custo computacional bastante reduzido em comparação ao DFT. As estruturas que obtiveram menores energias foram então submetidas às otimizações geométricas, em fase gasosa, com os funcionais B3LYP, PBE1PBE e CAM-B3LYP utilizando a base 6-311+G(2d,p).

Os efeitos de solventes foram considerados utilizando os modelos IEF-PCM e CPCM e os solventes tetrahidrofurano (THF), acetonitrila (ACN) e formamida (FORM), com as opções padrão do programa Gaussian 09. As moléculas em fase gasosa tiveram suas geometrias reotimizadas com os solventes implícitos, com o mesmo conjunto de base, 6-311+G(2d,p). Para a primeira reação de cicloadição foram utilizados os solventes THF, ACN e formamida, com os dois modelos de solvente. Para a segunda cicloadição, que dará origem a um bisaduto 2:1, os cálculos foram realizados somente em fase gasosa e com o modelo CPCM, com a constante dielétrica do THF.

Para o óxido de benzonitrila, foram feitos cálculos empregando as funções de base 6-31G(d) e 6-311G(2d,p) e o funcional B3LYP, a fim de comparar com os orbitais moleculares de fronteira (FMO) obtidos no nível 6-311+G(2d,p). Para tal, também foram calculadas as energias dos orbitais do BNO, empregando o método de Hartree-Fock e o CCSD(T) com a função de base 6-311+G(2d,p).

Todos os pontos estacionários foram confirmados através do cálculo das frequências vibracionais. Os pontos de mínimo foram caracterizados através da obtenção de frequências positivas somente, enquanto para os estados de transição uma, e somente uma, frequência negativa (imaginária), correspondente ao ponto de sela, foi obtida. Essa frequência, por sua vez, deve corresponder ao movimento dos átomos no sentido da formação das duas novas ligações. Todas as análises vibracionais foram realizadas nas geometrias previamente otimizadas. Para o cálculo do TS foram utilizadas as seguintes palavras-chave: `OPT=(TS,CalcFC,NoEigenTest)`.

As análises vibracionais também permitiram a obtenção das correções para o ponto zero de energia (ZPE). Essas correções foram consideradas para computar as diferenças nos valores obtidos para as energias relativas e de ativação.

Uma vez conhecidos os estados de transição, cálculos de coordenada de reação intrínseca de reação (IRC) foram realizados a fim de traçar o perfil energético que conecta os estados de transição aos reagentes e produtos. Todos os IRCs foram calculados no nível B3LYP/6-311+G(2d,p), em fase gasosa e utilizando o algoritmo padrão implementado no programa Gaussian 09, o HPC (*Hessian-based Predictor-corrector integrator*).^{124, 125} Esse algoritmo é muito preciso e utiliza a aproximação quadrática local baseada na Hessiana para prever o componente e um integrador modificado de Bulirsch-Stoer para a parte do corretor.¹²⁶

Para os IRCs gerados a partir dos estados de transição 1, foram calculados 20 pontos na direção dos reagentes e 20 pontos na direção dos produtos. Devido à convergência, para o TS1_3,4-anti e TS1_3,5-anti foram obtidos somente 18 e 16 passos, respectivamente, na direção dos produtos. As palavras-chave utilizadas foram:

IRC=(maxpoints=20,CalcFC)

onde CalcFC especifica que as constantes de força são computadas apenas no primeiro ponto e maxpoints=20 indica o número de passos do cálculo em ambas as direções (FORWARD e REVERSE). O sistema de coordenadas utilizadas, bem como o tamanho do passo, foram os definidos como padrão no programa Gaussian 09, respectivamente, coordenadas cartesianas ponderadas pela massa (MW) e 10.

Para o segundo estado de transição da reação o IRC foi calculado somente para as duas geometrias de menor energia. Foram utilizados 30 pontos na direção dos reagentes e 30 pontos na direção dos produtos, porém, nessa última, o cálculo convergiu antes que o número total de passos estipulado fosse atingido. Foi utilizado o funcional B3LYP com a função de base 6-311+G(2d,p), em fase gasosa.

Todos os orbitais reportados e visualizados são orbitais de Kohn-Sham, ou seja, obtidos a partir de métodos DFT, e visualizados através do programa Chemcraft.¹²⁷ Os coeficientes dos orbitais, em percentual foram gerados a partir do Programa AOMix^{128, 129} e visualizados pelo Programa Chimera.¹³⁰

As estruturas eletrônicas dos pontos estacionários e cargas naturais atômicas foram analisadas pelo método NBO.¹³¹ Foram utilizados os três funcionais que estão no escopo desse trabalho, juntamente com o conjunto de base 6-311+G(2d,p), no programa NBO 3.1,¹³² implementado no Gaussian 09. Para obtenção dos índices de Wiberg foram inseridas no input do cálculo as palavras-chave: POP=NBOread e no final do arquivo: \$nbo bndidx \$end.

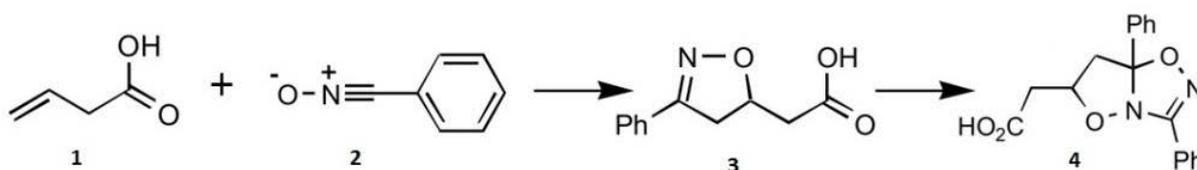
Nos fragmentos referentes aos reagentes com as geometrias dos estados de transição, em fase gasosa, foram calculados os erros de superposição de base. Para tal, utilizou-se os funcionais B3LYP, PBE1PBE e CAM-B3LYP e a função de base 6-311+G(2d,p) para o primeiro estado de transição e somente o funcional B3LYP para o segundo estado de transição.

Para a análise das energias de distorção e interação foram realizados cálculos de energia molecular (*single-points*) nos fragmentos referentes a cada um dos reagentes, nas suas geometrias dos estados de transição calculados. Para isso, foi utilizado o nível de cálculo B3LYP/6-311+G(2d,p).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. ANÁLISE CONFORMACIONAL E PERFIL ENERGÉTICO DA REAÇÃO

A reação de cicloadição 1,3-dipolar representada no Esquema 2 foi avaliada através de três funcionais, B3LYP, PBE1PBE e CAM-B3LYP, no nível 6-311+G(2d,p). Para a primeira etapa da reação, que dará origem ao cicloaduto 1:1, foram feitas as otimizações geométricas com os três funcionais mencionados acima. Foram utilizados os modelos de solvente PCM e CPCM, em três solventes com constantes dielétricas diferentes, THF ($\epsilon=7,43$), acetonitrila ($\epsilon=35,69$) e formamida ($\epsilon=108,94$), com o objetivo de avaliar as possíveis mudanças no perfil energético da reação, com a inclusão do solvente. Já na segunda etapa da reação, que dará origem ao cicloaduto 2:1, somente o funcional B3LYP e o modelo de solvente CPCM foram utilizados. É importante ressaltar que a estequiometria da reação será mantida.



Esquema 2: Reação de cicloadição [3+2] 1,3-dipolar entre o óxido de benzonitrila (1) e o ácido vinilacético (2).

4.1.1. Análise conformacional dos reagentes

A Figura 16 mostra a geometria de equilíbrio observada para o ácido vinilacético, o dipolarófilo da reação. A Tabela 1 mostra os ângulos diedros entre os carbonos $C_3-C_2-C_1-C_4$, comprimentos de ligação entre $C_3=C_2$ do ácido vinil acético e momentos de dipolo obtidos pelos diferentes funcionais, em fase gasosa e condensadas. Como pode se observar, não existem grandes variações geométricas entre as diferentes metodologias empregadas. Os comprimentos de ligações se mantêm praticamente constantes, entre 1,32 e 1,33 Å. Já o ângulo diedro entre os carbonos sofre uma diminuição de cerca de 6,0 graus, ao se passar da fase gasosa para a condensada. Essa diferença é refletida nos momentos de dipolo, que são cerca de 0,5 D menores em fase gasosa. Dessa forma, o ângulo diedro médio entre os carbonos e os momentos de dipolos médios são, respectivamente, de 133,7 graus e 1,6 D, em fase gasosa e de 126,4 graus e 2,2 D em fase condensada.

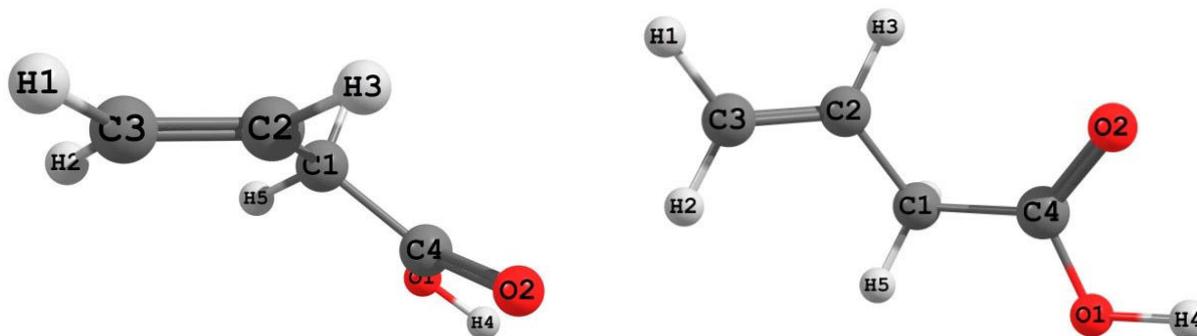


Figura 16: Conformação de mais baixa energia do ácido vinilacético: vista lateral à esquerda e vista frontal à direita.

Tabela 1: Comprimentos de ligação $C_3=C_2$ (angstroms), ângulo diedro $C_3-C_2-C_1-C_4$ (graus) e momentos de dipolo (debye) para o ácido vinil acético, obtidos com os diferentes funcionais, nas fases gasosa e condensadas.

NÍVEL DE CÁLCULO		GAS	CPCM/ THF	PCM/ THF	CPCM/ ACN	PCM/ ACN	CPCM/ FORM	PCM/ FORM
PBE1PBE	$C_3=C_2$	1,32	1,33	1,33	1,33	1,33	1,33	1,33
	$C_3-C_2-C_1-C_4$	133,44	127,25	128,49	126,33	126,54	126,18	126,24
	μ	1,6	2,1	2,1	2,2	2,2	2,3	2,2
B3LYP	$C_3=C_2$	1,33	1,33	1,33	1,33	1,33	1,33	1,33
	$C_3-C_2-C_1-C_4$	132,13	126,53	127,56	125,69	125,85	125,55	125,60
	μ	1,5	2,1	2,1	2,2	2,2	2,2	2,2
CAM-B3LYP	$C_3=C_2$	1,32	1,32	1,32	1,32	1,32	1,32	1,32
	$C_3-C_2-C_1-C_4$	132,64	126,55	127,65	125,75	125,92	125,60	125,66
	μ	1,6	2,1	2,1	2,2	2,2	2,3	2,3

A partir da Figura 16, é possível observar que a conformação de menor energia obtida para o ácido vinilacético apresenta uma geometria não planar, com um ângulo diedro entre os quatro átomos de carbono, de cerca de 130,0 graus, o que significa que um dos hidrogênios (H_5) ligados ao C_1 está aproximadamente eclipsado com a ligação dupla. Nesse caso, ao contrário do que se poderia esperar inicialmente, as ligações duplas não estão coplanares, como representado na Figura 17(b). Os cálculos mostraram que a estrutura onde as ligações duplas do alceno e da carbonila estão em posição *trans* e coplanares apresenta uma frequência imaginária, além de ser desestabilizada por, no mínimo, $1,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Isso indica que essa estrutura é um estado de transição entre as duas conformações degeneradas da forma representada na Figura 17 (a), a de menor energia.

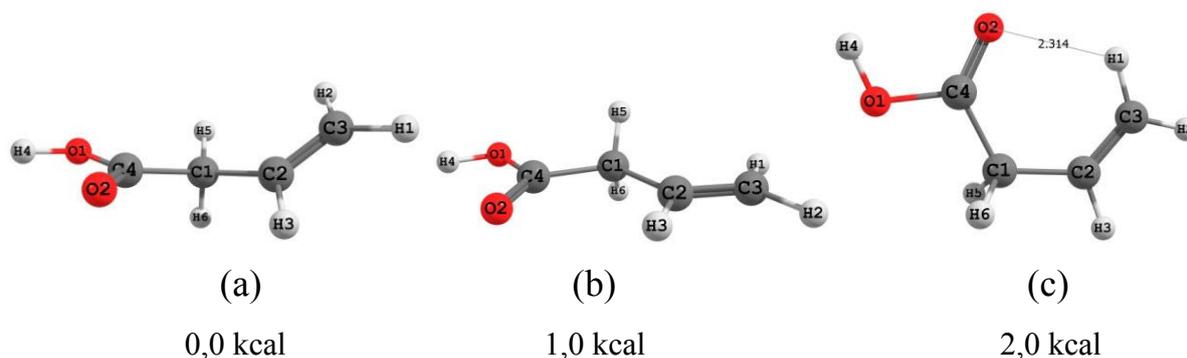


Figura 17: Diferentes conformações obtidas para o ácido vinil acético (a) *s-trans* eclipsada, (b) *s-trans* bissectada e (c) *s-cis* eclipsada. Diferenças de energias obtidas com B3LYP/6-311+G(2d,p), em fase gasosa. As estruturas *s-trans* e *s-cis* referem-se às posições relativas da ligação simples (s) e da dupla C=C.

De acordo com a literatura,²³ as conformações onde a ligação dupla do alceno está eclipsada com um hidrogênio, como na letra (a), são mais estáveis do que as bissectadas (letra b), devido às repulsões entre o hidrogênio H₃ e o grupo substituinte no C₁, quando esses se encontram eclipsados. Na letra (c) está representado o conformero *s-cis* com a ligação dupla do alceno eclipsada com a ligação C₁–C₄, e onde as ligações duplas se encontram coplanares. Essa estrutura é desfavorecida por 2,0 kcal.mol⁻¹ em relação *s-trans* eclipsada, utilizando B3LYP/6-311+G(2d,p), em fase gasosa, além de também apresentar uma frequência imaginária. Nesse nível de teoria, o conformero (a) apresenta um ângulo diedro de 8,2 graus entre os átomos C₃-C₂-C₁-H₅ e um ângulo de diedro de 16,7 graus entre os átomos O₂-C₄-C₁-C₂, indicando também a preferência dos grupos substituintes estarem eclipsados à ligação C=O, conforme esperado pela literatura, o que permite aos substituintes nos carbonos C₄ e C₂ estarem em posição *anti*.

A Figura 18 representa a conformação de mais baixa energia obtida para o óxido de benzonitrila, o dipolo da reação. Essa conformação possui um plano molecular, o plano do anel aromático, e simetria C_{2v}.

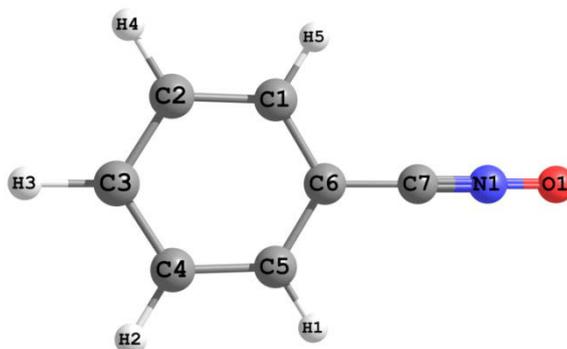


Figura 18: Representação da conformação de mais baixa energia obtida para o óxido de benzonitrila.

A partir da Tabela 2 é possível observar que, da mesma forma que no ácido vinil acético, os comprimentos de ligações e ângulos praticamente não sofrem alterações, quando calculados pelos diferentes funcionais, modelo de solvente e solventes. Dessa forma, o comprimento de ligação médio entre os átomos $C_1 \equiv N_1$ e N_1-O_1 são, respectivamente, 1,15 Å e 1,22 Å e o ângulo $C_7 \equiv N_1-O_1$ é próximo de 180,0 graus, indicando a linearidade do 1,3-dipolo, na sua geometria de mais baixa energia. Os valores encontrados para as distâncias de ligação $C_1 \equiv N_1$ e N_1-O_1 são muito próximos aos valores experimentais obtidos para o ácido fulmínico (HCON), determinados a partir de espectroscopia de microondas ($r_{CN} = 1,16$ Å e $r_{NO} = 1,21$ Å).^{133, 134} Cálculos feitos por Houk *et al.*,²⁰ ainda na década de 70, utilizando a metodologia CNDO/2, obtiveram, para o ácido fulmínico, os valores de 1,21 Å para r_{CN} e 1,22 Å para r_{NO} .

Tabela 2: Principais comprimentos de ligação (em angstroms) $C_7=N_1$ e N_1-O_1 ; ângulo (graus) $C_7-N_1-O_1$ e momentos de dipolo (μ , em debye) para o óxido de benzonitrila, obtidos com diferentes funcionais, nas fases gasosa e condensadas.

		GAS	CPCM/ THF	PCM/ THF	CPCM/ ACN	PCM/ ACN	CPCM/ FORM	PCM/ FORM
PBE1PBE	C_7-N_1	1,16	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15
	N_1-O_1	1,20	1,21	1,21	1,21	1,21	1,21	1,21
	$C_7-N_1-O_1$	179,99	179,97	179,97	179,97	179,97	179,97	179,97
	μ	4,6	6,0	5,9	6,2	6,2	6,2	6,2
B3LYP	C_7-N_1	1,16	1,16	1,16	1,16	1,16	1,16	1,16
	N_1-O_1	1,21	1,22	1,22	1,23	1,23	1,23	1,23
	$C_7-N_1-O_1$	179,99	179,97	179,97	179,97	179,97	179,97	179,97
	μ	4,7	6,2	6,1	6,4	6,4	6,5	6,5
CAM-B3LYP	C_7-N_1	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15
	N_1-O_1	1,21	1,22	1,22	1,22	1,22	1,22	1,22
	$C_7-N_1-O_1$	179,99	179,97	179,97	179,97	179,97	179,97	179,97
	μ	5,0	6,5	6,5	6,8	6,8	6,8	6,8

A maior diferença encontrada entre os cálculos foi para os momentos de dipolo calculados em fase gasosa e condensada. Enquanto o momento de dipolo em fase gasosa é em média 4,8 D, nas fases condensadas esse valor sobe para, em média, 6,4 D, de acordo com o esperado. Além disso, o funcional CAM-B3LYP é o que fornece os maiores valores para o momento de dipolo, seguido pelo B3LYP e por último o PBE1PBE.

Analisando as variações energéticas entre a fase gasosa (FG) e condensadas, representadas na Figura 19 é possível observar que, em fase gasosa, as energias para ambos os

reagentes são superiores àquelas obtidas nas fases condensadas. Contudo, entre os dois modelos de solvente, a diferença de energia é pequena e diminui com o aumento da constante dielétrica do solvente. Com o THF, a diferença de energia total entre o CPCM e PCM é de 0,20 kcal.mol⁻¹ para o óxido de benzonitrila e de 0,30 kcal.mol⁻¹ para o ácido vinil acético. Já com a acetonitrila, essas diferenças são, respectivamente, de 0,05 e 0,08 kcal.mol⁻¹ e com formamida a diferença é de apenas 0,02 – 0,03 kcal.mol⁻¹.

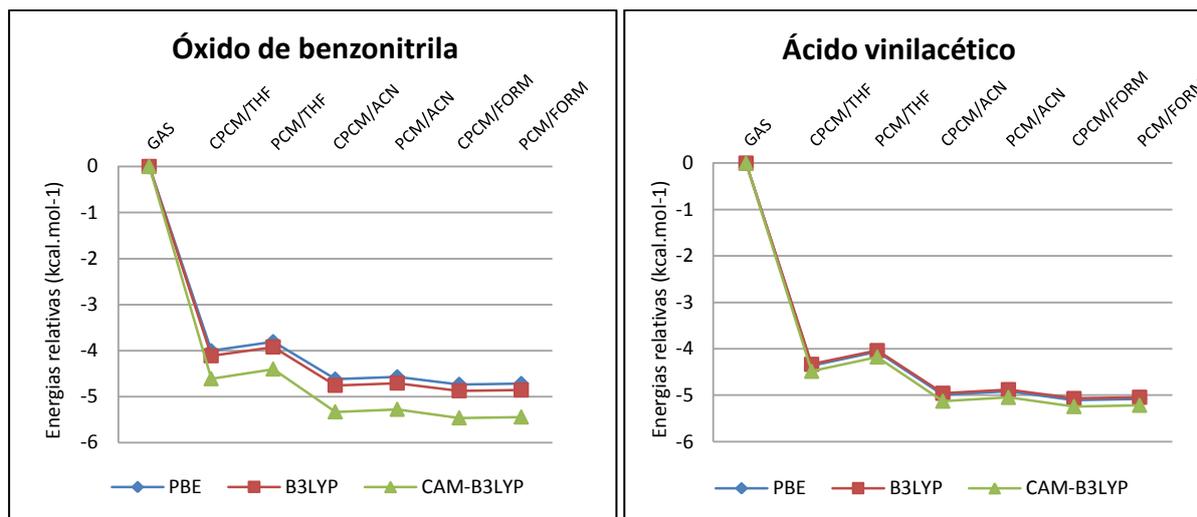


Figura 19: Variação energética (em kcal.mol⁻¹) das fases condensadas em relação à fase gasosa, para os dois reagentes da reação.

4.1.2. Análise da estrutura do primeiro estado de transição

Para o cálculo das estruturas de transição que darão origem ao cicloaduto 1:1, foram considerados a possibilidade de formação dos dois regioisômeros, a aproximação do dipolo pelas duas faces do dipolarófilo e a possibilidade de formação dos três rotâmeros estrelados.^{24, 50} Apesar do ácido vinilacético não possuir um carbono α -quiral, sua estrutura não é planar. Dessa forma, pode haver diferença na geometria do estado de transição calculado através da aproximação do dipolo em cada uma das faces. Para facilitar os cálculos, a estereoquímica do carbono pró-quiral do alceno foi mantida, já que ambos estereoisômeros devem possuir a mesma energia. Considerando também a possibilidade de formação de uma ligação de hidrogênio entre o hidrogênio da hidroxila e o oxigênio do 1,3-dipolo, foram calculadas sete possíveis estruturas para o estado de transição que dará origem ao monoaduto. Essas estruturas estão representadas na Figura 20. Os cálculos dessas sete geometrias foram

realizados utilizando o funcional B3LYP no nível 6-311+G(2d,p), em fase gasosa e com o modelo de solvente CPCM, utilizando o THF. A geometria do estado de transição 3,4-out não foi obtida, pois ela se converte, durante a otimização, na geometria 3,4-anti.

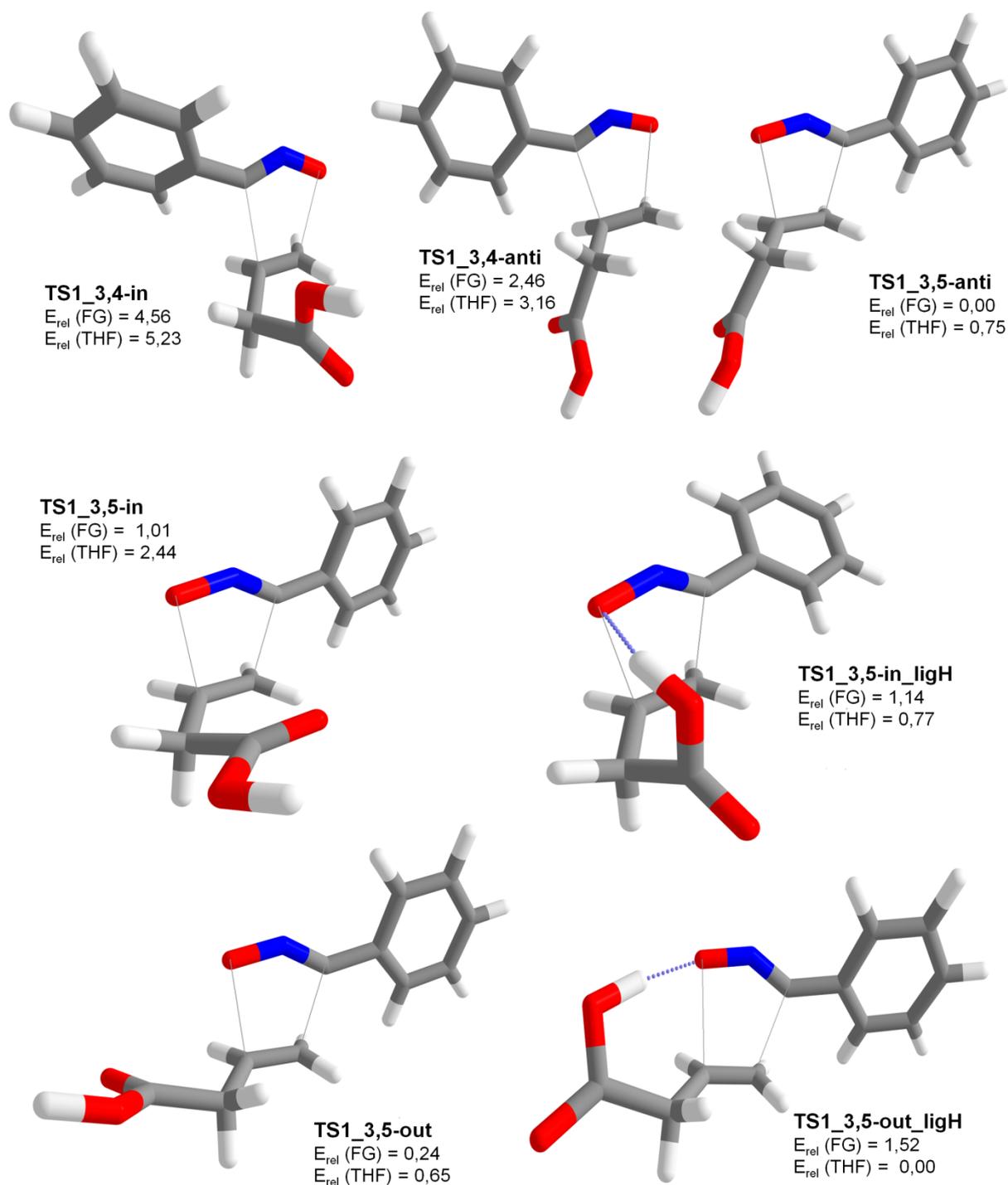


Figura 20: Geometrias obtidas para o primeiro estado de transição. As energias relativas (E_{rel}) referem-se ao estado de transição de menor energia, em fase gasosa (FG) e com CPCM/THF, utilizando o funcional B3LYP/6-311+G(2d,p). E_{rel} são dadas em kcal.mol^{-1} .

A Figura 20 também contém as diferenças de energias, em kcal.mol^{-1} , em relação aos estados de transição de mais baixa energia, em fase gasosa e utilizando CPCM com o THF como solvente, obtidos com o B3LYP. É possível observar que, em fase gasosa, não há nenhuma preferência pelas geometrias contendo a ligação de hidrogênio, pois essas formas possuem energias superiores a $1,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$, em relação a mais estável. Porém, quando o efeito de solvente é incorporado no cálculo, os estados de transição que contêm uma ligação de hidrogênio entre a hidroxila do dipolarófilo e o oxigênio do 1,3-dipolo são estabilizados, especialmente o rotâmero TS1_3,5-out_ligH, que passa a ser então, o mais estável.

Quando comparadas as energias dos estados de transição, tanto em fase gasosa como em fase condensada, aqueles que darão origem ao regioisômero 3,4- possuem energias significativamente superiores aos que darão origem ao regioisômero 3,5-, o que está de acordo com a literatura.¹ Além disso, as diferenças energéticas entre os regioisômeros 3,4-anti e 3,4-in, em relação ao regioisômero mais estável, em ambas as fases, aumenta quando o efeito do solvente é incluído. Para o TS1_3,4-anti, essas diferenças são iguais a 2,46 e 3,16 kcal.mol^{-1} em fase gasosa e com THF, respectivamente, e para TS1_3,4-in são iguais a 4,56 e 5,23 kcal.mol^{-1} em fase gasosa e condensada, respectivamente. Esse último rotâmero foi o que apresentou as maiores energias, entre todas as geometrias calculadas para o estado de transição.

Através das energias relativas para a formação do regioisômero 3,5-, pode-se constatar que as formas estreladas onde o grupo $-\text{COOH}$ está na posição *in*, apresentam energias superiores a $1,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$, quando comparadas ao TS1_3,5-anti, o mais estável em fase gasosa. Quando o efeito de solvente é adicionado, o TS1_3,5-in_ligH é estabilizado, enquanto o TS1_3,5-in é desestabilizado. Isso ocorre devido à formação da ligação de hidrogênio no TS1_3,5-in_ligH, que apresenta agora, uma diferença de energia de $0,77 \text{ kcal.mol}^{-1}$, em relação ao estado de transição mais estável, o TS1_3,5-out_ligH, que é, em fase condensada, o mais estável entre eles.

O rotâmero que apresentou menor energia, em fase gasosa, foi o que possui o grupo $-\text{COOH}$ na posição *anti*. O TS1_3,5-out apresentou uma energia $0,24 \text{ kcal.mol}^{-1}$ superior ao de menor energia e o TS1_3,5-out_ligH, que se esperaria ser o mais estável, apresentou uma energia $1,52 \text{ kcal.mol}^{-1}$ superior ao TS1_3,5-anti. Contudo, com a inclusão do efeito de solvente no cálculo, o estado de transição mais estável passa a ser o TS1_3,5-out_ligH, conforme reportado na literatura, para a reação com o álcool homoalílico.⁵⁰

Considerando a preferência do grupo –COOH pelas posições *anti*, em fase gasosa e *out* (para a formação da 3,5-isoxazolina), com o modelo de contínuo polarizável, foram calculados os estados de transição referentes às estruturas TS1_3,5-*anti*, TS1_3,5-*out*, TS1_3,5-*out_ligH* e TS1_3,4-*anti* com os três funcionais propostos nesse estudo. Essas estruturas tiveram suas geometrias otimizadas em fase gasosa e utilizando CPCM e PCM, com os solventes THF, acetonitrila e formamida.

Tabela 3: Energias de ativação (kcal.mol⁻¹) obtidas para as possíveis geometrias do estado de transição que dará origem ao monoado. Os valores entre parênteses e em itálico se referem às energias com correções ZPE. Em negrito estão destacados os menores valores obtidos em fase gasosa e com cada um dos solventes.

ΔE^\ddagger (kcal.mol ⁻¹)	FASE GASOSA	CPCM/ THF	PCM/ THF	CPCM/ ACN	PCM/ ACN	CPCM/ FORM	PCM/ FORM
3,5-out							
PBE1PBE	13,98 <i>(14,63)</i>	15,22 <i>(15,83)</i>	15,22 <i>(15,88)</i>	15,38 <i>(15,99)</i>	15,39 <i>(15,99)</i>	15,41 <i>(16,03)</i>	15,41 <i>(16,03)</i>
B3LYP	17,22 <i>(17,93)</i>	18,47 <i>(19,15)</i>	18,49 <i>(19,23)</i>	18,62 <i>(19,29)</i>	18,63 <i>(19,32)</i>	18,65 <i>(19,32)</i>	18,65 <i>(19,33)</i>
CAM-B3LYP	17,44 <i>(18,19)</i>	18,95 <i>(19,69)</i>	18,97 <i>(19,77)</i>	19,14 <i>(19,88)</i>	19,15 <i>(19,90)</i>	19,17 <i>(19,91)</i>	19,18 <i>(19,92)</i>
3,5-out_ligH							
PBE1PBE	15,27 <i>(16,09)</i>	14,52 <i>(15,35)</i>	14,56 <i>(15,45)</i>	14,36 <i>(15,16)</i>	14,37 <i>(15,16)</i>	14,33 <i>(15,11)</i>	14,33 <i>(15,11)</i>
B3LYP	18,50 <i>(19,44)</i>	17,81 <i>(18,72)</i>	17,86 <i>(18,83)</i>	17,64 <i>(18,54)</i>	17,66 <i>(18,57)</i>	17,61 <i>(18,51)</i>	17,62 <i>(18,52)</i>
CAM-B3LYP	18,54 <i>(19,51)</i>	18,07 <i>(19,06)</i>	18,12 <i>(19,13)</i>	17,93 <i>(18,90)</i>	17,94 <i>(18,93)</i>	17,90 <i>(18,87)</i>	17,90 <i>(18,88)</i>
3,5-anti							
PBE1PBE	13,86 <i>(14,46)</i>	15,38 <i>(15,98)</i>	15,35 <i>(15,96)</i>	15,63 <i>(16,19)</i>	15,62 <i>(16,19)</i>	15,68 <i>(16,23)</i>	15,67 <i>(16,23)</i>
B3LYP	16,99 <i>(17,66)</i>	18,56 <i>(19,47)</i>	18,54 <i>(19,26)</i>	18,82 <i>(19,50)</i>	18,81 <i>(19,51)</i>	18,87 <i>(19,55)</i>	18,87 <i>(19,55)</i>
CAM-B3LYP	17,33 <i>(18,04)</i>	19,22 <i>(19,93)</i>	19,19 <i>(19,96)</i>	19,53 <i>(20,22)</i>	19,52 <i>(20,24)</i>	19,59 <i>(20,27)</i>	19,58 <i>(20,28)</i>
3,4-anti							
PBE1PBE	15,61 <i>(16,49)</i>	17,53 <i>(18,09)</i>	17,49 <i>(18,12)</i>	17,74 <i>(18,34)</i>	17,74 <i>(18,32)</i>	17,78 <i>(18,38)</i>	17,78 <i>(18,37)</i>
B3LYP	19,45 <i>(20,33)</i>	20,97 <i>(21,69)</i>	20,96 <i>(21,66)</i>	21,18 <i>(21,91)</i>	21,18 <i>(21,91)</i>	21,22 <i>(21,94)</i>	21,22 <i>(21,94)</i>
CAM-B3LYP	19,47 <i>(20,47)</i>	21,43 <i>(22,15)</i>	21,40 <i>(22,18)</i>	21,67 <i>(22,35)</i>	21,66 <i>(22,37)</i>	21,71 <i>(22,37)</i>	21,71 <i>(22,37)</i>

A Tabela 3 apresenta as energias de ativação obtidas para a reação. Os valores entre parênteses e em itálico referem-se às energias de ativação, considerando as correções do ponto zero de energia (ZPE) e os demais, às energias de ativação sem correções. Cálculos de frequência confirmaram esses estados de transição através da obtenção de uma frequência imaginária. Essas frequências possuem valores entre -398,56 e -432,24 cm^{-1} quando utilizado o B3LYP, entre -404,33 e -441,06 cm^{-1} com o PBE1PBE e entre -461,81 e -504,38 cm^{-1} utilizando o CAM-B3LYP.

Comparando as barreiras energéticas obtidas através dos três funcionais, é possível observar que os resultados obtidos com CAM-B3LYP e B3LYP são bastante similares, principalmente em fase gasosa, onde são essencialmente os mesmos. Quando essas energias são comparadas com as obtidas com o funcional PBE1PBE, percebe-se que tanto em fase gasosa como em fase condensada, as energias de ativação são menores, diferenciando-se, geralmente, por mais de 3,0 kcal.mol^{-1} . A proximidade dos resultados obtidos entre os dois primeiros métodos citados é esperada, devido à similaridade entre os dois funcionais, visto que o CAM-B3LYP inclui as correções de longo alcance do termo de troca do B3LYP.⁵⁴ Por outro lado, o PBE1PBE não possui parâmetros otimizados por resultados experimentais,⁷⁵ o que pode explicar a diferença encontrada.

A partir da Tabela 3 é também possível observar que, em concordância com os resultados preliminares, o estado de transição mais favorável, em fase gasosa, é o TS1_3,5-anti, enquanto em fase condensada é o TS1_3,5-out_ligH. Essa preferência energética é a mesma para os três funcionais e não se altera com a inclusão da correção de energia do ponto zero. A inclusão da correção ZPE apenas aumenta um pouco a barreira energética da reação, mas na grande maioria dos casos, essa diferença é inferior a 1,0 kcal.mol^{-1} .

Entre os estados de transição que darão origem à 3,5-isoxazolina, o TS1_3,5-anti é favorecido, em fase gasosa, por uma pequena diferença de energia (entre 0,15 e 0,26 kcal.mol^{-1}), frente ao TS1_3,5-out. Já a diferença energética, quando comparada ao TS1_3,5-out_ligH, é próxima a 1,5 kcal.mol^{-1} , variando levemente entre os funcionais. Adicionando o efeito de solvente ao cálculo, o estado de transição preferencial passa a ser o que contém a ligação de hidrogênio, em todos os solventes e métodos utilizados, da mesma forma que nos resultados preliminares, onde foi utilizado somente o funcional B3LYP, com o CPCM e THF como solvente.

Além disso, à medida que a constante dielétrica do solvente é aumentada, o estado de transição que contém a ligação de hidrogênio vai sendo mais favorecido, especialmente

quando o funcional CAM-B3LYP é empregado. Quando o solvente é a formamida, que possui uma constante dielétrica no valor de 108,94, o TS1_3,5-out_ligH é favorecido por mais de 1,0 kcal.mol⁻¹, com todos os funcionais utilizados, quando o ZPE é desconsiderado. Ao incluir a correção do ponto zero de energia, apenas o TS1_3,5-out, calculado com os funcionais PBE1PBE e B3LYP, diferem do mais estável por menos de 1,0 kcal.mol⁻¹, com $\Delta\Delta E^\ddagger$ respectivamente, de 0,92 e 0,81 kcal.mol⁻¹. Quando se avalia a reação em acetonitrila ($\epsilon=35,69$), essa seletividade em favor da ligação de hidrogênio diminui, mantendo-se um pouco abaixo da unidade, quando as correções ZPE são incluídas. Já em THF ($\epsilon=7,43$), tanto o TS1_3,5-out_ligH como o TS1_3,4-anti diferem do estado de transição mais estável por menos de 1,0 kcal.mol⁻¹, sendo o *anti* um pouco mais alto em energia que os demais.

Comparando o estado de transição que dará origem a 3,4-isoxazolina com os estados de transição que darão origem à 3,5-isoxazolina, vê-se que o primeiro é notavelmente desfavorecido em todas as metodologias utilizadas. O TS1_3,4-anti apresenta uma diferença energética, em relação ao estado de transição mais estável, próxima a 3,5 kcal.mol⁻¹ em formamida, diferença essa que também diminui com o decréscimo da constante dielétrica do solvente, mantendo-se, porém, superior a 2,5 kcal.mol⁻¹. Esses resultados estão de acordo com os apresentados na literatura^{18, 19} que afirmam que o produto 3,5-isoxazolina será favorecido se o dipolarófilo for rico em elétrons, enquanto uma mistura de 3,4- e 3,5-regioisômero será esperada quando alcenos com sistemas π elétron-deficientes são utilizados.

Cálculos comparando as energias dos orbitais de fronteira do ácido vinilacético e do eteno,^{xv} mostraram que os orbitais HOMO e LUMO do primeiro possuem energias levemente superiores às do eteno. Dessa forma, o grupo -CH₃COOH ligado diretamente a um dos carbonos *sp*₂ do dipolarófilo, tem caráter levemente doador de elétrons, favorecendo a formação da 3,5-isoxazolina, devido ao aumento na energia do HOMO do e aos coeficientes dos átomos envolvidos na formação das ligações, discutidos posteriormente.¹

Observando as energias em fase gasosa e com efeito de solventes, é possível constatar que há um leve incremento na energia de ativação com o aumento da polaridade do solvente em todos os estados de transição calculados, exceto naquele que contém a ligação de hidrogênio. Essa pequena variação de energia está de acordo com o reportado na literatura,⁴⁶ que indica que as reações 13DC podem mostrar uma dependência reversa na constante de velocidade com a polaridade do meio, sendo mais lentas em meios polares,^{46, 135, 136} Isso

^{xv} Os cálculos para o eteno foram realizados empregando o funcional B3LYP com a função de base 6-311+G(2d,p).

acontece devido ao caráter menos polar do estado de transição, quando comparado aos reagentes. Além disso, as reações de cicloadição 1,3-dipolar são descritas como sendo pouco sensíveis às mudanças na polaridade do solvente.²⁵

O caráter mais ou menos polar da reação pode ser observado ao comparar a soma dos momentos de dipolo dos reagentes com os momentos de dipolo obtidos para os estados de transição, apresentados na Tabela 4. De fato, quando essa comparação é feita, os estados de transição TS1_3,5-out, TS1_3,5-anti e TS1_3,4-anti, apresentam polaridade menor que a soma da polaridade dos reagentes, o que é evidenciado pelo valor negativo, dado entre parênteses na tabela. Essa diferença é próxima a 2,0 D para o TS1_3,5-out, entre 2,8 e 3,6 D para o TS1_3,4-anti e entre 2,3 e 3,8 D para o TS1_3,5-anti, variando levemente entre os funcionais. Para o TS1_3,5-out_ligH, no entanto, a diferença nos momentos de dipolo entre reagentes e estado de transição apresenta um valor positivo, próximo a 3,0 D, significando ser este mais polar que a soma dos reagentes. Isso explica as diferenças observadas no perfil das energias de ativação, que diminuem levemente com a inclusão e polaridade do solvente, ao invés de aumentar, como nos demais. Assim, se o estado de transição for mais polar que os reagentes, um aumento na polaridade do solvente deve causar uma diminuição na energia de ativação.¹³⁷

Tabela 4: Momentos de dipolo (em D) dos estados de transição e respectivas diferenças entre o momento de dipolo do estado de transição e a soma dos momentos de dipolo dos reagentes, calculados utilizando 6-311+G(2d,p).

	μ ($\Delta\mu = \mu$ (estado de transição) – μ (reagentes))			
	Fase gasosa	CPCM_THF	CPCM_ACN	CPCM_FORM
TS1_3,5-out				
PBE1PBE	4,3 (-1,9)	5,9 (-2,2)	6,3 (-2,1)	6,4 (-2,1)
B3LYP	4,3 (-1,9)	6,1 (-2,2)	6,5 (-2,1)	6,5 (-2,2)
CAM-B3LYP	4,6 (-2,0)	6,5 (-2,1)	6,8 (-2,2)	6,9 (-2,2)
TS1_3,5-out_ligH				
PBE1PBE	9,0 (2,8)	11,2 (3,1)	11,6 (3,2)	11,6 (3,1)
B3LYP	9,0 (2,8)	11,2 (2,9)	11,6 (3,0)	11,7 (3,0)
CAM-B3LYP	9,4 (2,8)	11,7 (3,1)	12,1 (3,1)	12,2 (3,1)
TS1_3,5-anti				
PBE1PBE	3,9 (-2,3)	4,9 (-3,2)	5,1 (-3,3)	5,1 (-3,4)
B3LYP	3,7 (-2,3)	4,8 (-3,2)	5,1 (-3,3)	5,1 (-3,4)
CAM-B3LYP	4,0 (-2,6)	5,1 (-3,5)	5,3 (-3,7)	5,3 (-3,8)
TS1_3,4-anti				
PBE1PBE	2,8 (-3,4)	5,3 (-2,8)	5,6 (-2,8)	5,7 (-2,8)
B3LYP	3,1 (-3,1)	5,3 (-3,0)	5,6 (-3,0)	5,7 (-3,0)
CAM-B3LYP	3,0 (-3,6)	5,6 (-3,0)	6,0 (-3,0)	6,1 (-3,0)

Para o TS1_{3,5-out}, tanto as energias de ativação, como os momentos de dipolo se mantêm aproximadamente constantes, nas fases condensadas. Na fase gasosa, as energias de ativação são um pouco menores, enquanto a diferença entre os momentos de dipolo dos reagentes e do estado de transição é um pouco menor. Essas diferenças refletem a maior solvatação dos reagentes do que do TS, o que provoca um aumento na energia de ativação quando o solvente é incluído no cálculo. O mesmo ocorre para o TS1_{3,5-anti}, cujo estado de transição, menos polar que o anterior, sofre uma estabilização ainda menor. Para o TS1_{3,5-out_ligH}, entretanto, a diminuição da barreira energética e aumento nas diferenças entre os dipolos, é o resultado da maior solvatação do estado de transição.

Com base nas energias de ativação e examinando as superfícies de potencial eletrostático e as variações nos momentos de dipolo dadas anteriormente, é possível fornecer uma explicação para as mudanças que ocorrem quanto à preferência conformacional do estado de transição, ao passar do vácuo para o campo de reação.¹¹¹ Como pode ser visto na Figura 21, os isômeros *anti* apresentam as regiões com alta densidade mais afastadas, enquanto nos isômeros *out* essas regiões se encontram mais próximas entre si, o que resulta em momentos dipolares maiores.

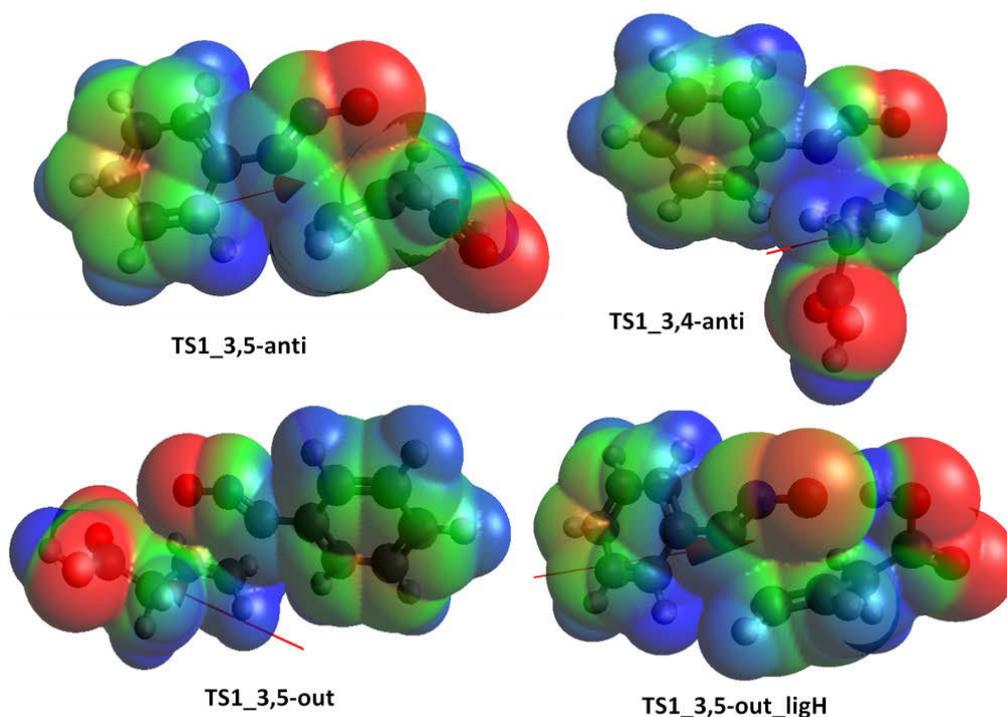


Figura 21: Superfícies de potencial eletrostático mapeadas com B3LYP/6-311+G(2d,p), em fase gasosa. As cores vermelhas correspondem a regiões de alta densidade eletrônica e as regiões azuis às regiões de baixa densidade eletrônica.

Em fase gasosa, o TS1_{3,5-anti} é o que possui menor energia de ativação e menor momento dipolar, entre os regioisômeros 3,5. Ao incorporar o efeito de solvente, esse estado de transição passa de uma polaridade média de 3,9 D para uma polaridade média de 5,1 D, o que representa uma diferença de 1,2 D. Essa diferença, entretanto, é bem menor que a apresentada pelos outros estados de transição. A polaridade média do TS1_{3,5-out} é de 4,4 D em fase gasosa e 6,4 D em fase condensada; a do TS1_{3,4-anti} é de 2,9 D em fase gasosa e 5,6 D em fase condensada e a do TS1_{3,5-out_ligH} é de 9,1 D em fase gasosa e 11,65 D com a inclusão do solvente. Dessa forma, a solvatação estabilizaria menos o TS1_{3,5-anti} do que os outros estados de transição, e, conseqüentemente um aumento relativo na energia de ativação seria esperado.

É importante ressaltar que a inclusão do efeito de solvente é responsável por uma diminuição de energia tanto dos reagentes como dos complexos ativados e um aumento no momento de dipolo é esperado em ambos. Porém, sendo menos estabilizado, o TS1_{3,5-anti} deixaria de ser o estado de transição preferencial da reação e este passaria a ser o TS1_{3,5-out_ligH}. Isso ocorre, pois além deste ter caráter mais polar, possui uma ligação de hidrogênio que ajuda na sua estabilização. Poder-se-ia supor então, que em fase gasosa, um dos fatores que determinam o estado de transição preferencial é o eletrostático.

Cabe ressaltar que nos modelos contínuos o solvente é descrito implicitamente, como um campo de reação no qual o soluto está envolto. Dessa forma, as metodologias utilizadas nesse trabalho para simular o efeito do solvente na reação não são capazes de prever possíveis ligações de hidrogênio entre as moléculas reagentes e as moléculas do solvente.

A Figura 22 apresenta as diferenças relativas de energias entre as quatro estruturas obtidas para o estado de transição, em relação à estrutura de menor energia (representado no gráfico com valor igual à zero), para cada um dos três funcionais. Comparando as energias totais, corrigidas pelo ZPE, dadas pelo CPCM e PCM, é possível observar que a variação entre eles é bastante pequena e os resultados das barreiras energéticas para os dois modelos são bastante similares. Além disso, o comportamento do gráfico é muito similar para os três funcionais e a estrutura que contém a ligação de hidrogênio é largamente estabilizada ao se incluir o efeito de solvente, enquanto as demais são, relativamente, desestabilizadas. Utilizando o funcional CAM-B3LYP, essa estrutura é ainda mais favorecida, sendo que, nos solventes mais polares, a diferença energética entre ela e as demais é de, no mínimo, 1,0 kcal.mol⁻¹.

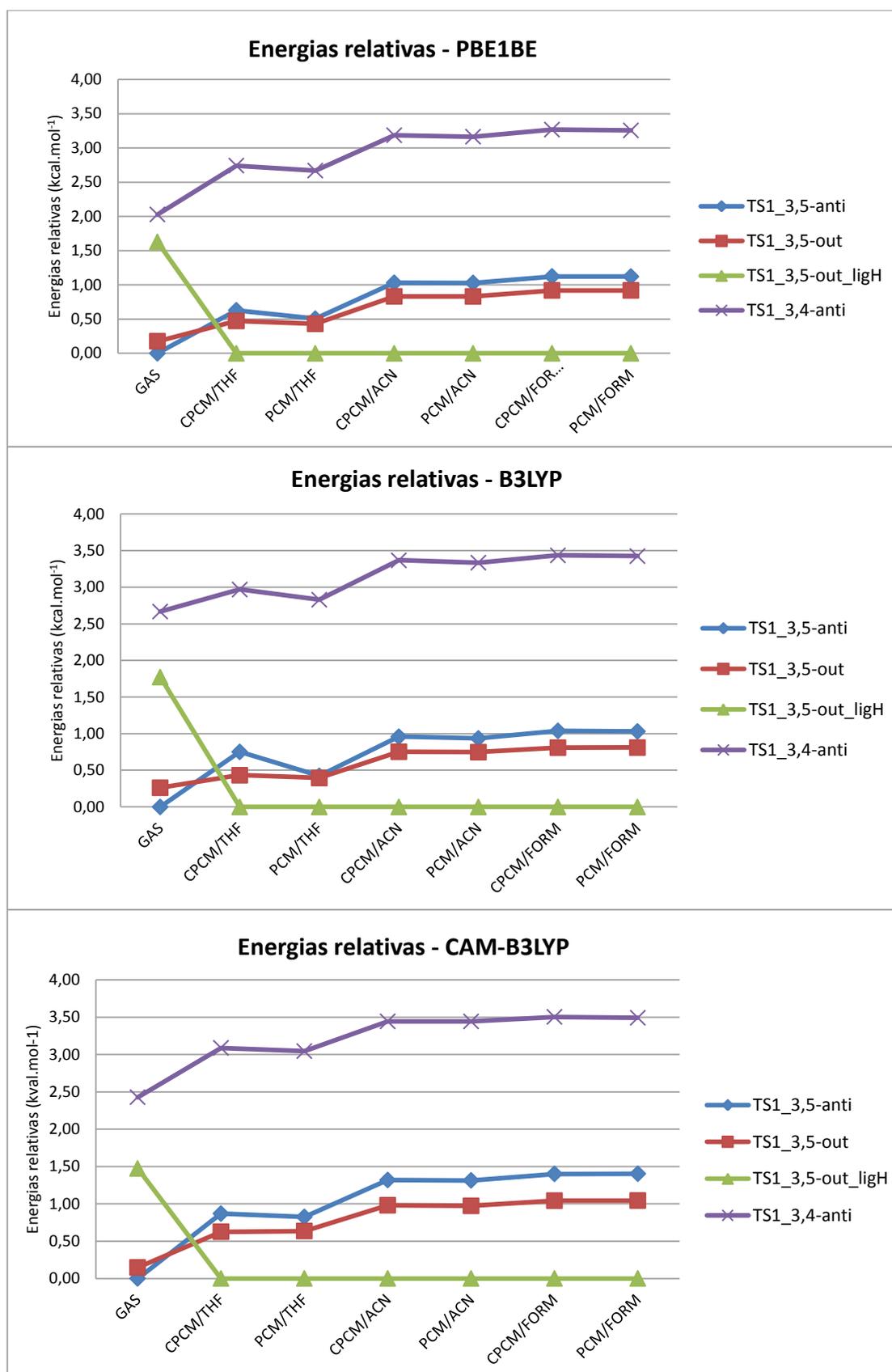


Figura 22: Energias das estruturas obtidas para o TS1, em relação àquela de menor energia, em fase gasosa e em cada um dos solventes, calculadas com PBE1PBE, B3LYP e CAM-B3LYP. As energias incluem correção ZPE.

Uma comparação entre as energias obtidas com os dois modelos de solvente, permite observar que, da mesma forma que nos reagentes, à medida que a constante dielétrica aumenta, a diferença energética entre o CPCM e o PCM vai se tornando um pouco menor. Essa diferença é cerca 0,05 kcal.mol⁻¹ em formamida, 0,13 kcal.mol⁻¹ em acetonitrila e 0,50 kcal.mol⁻¹ em THF. Além disso, a diferença, em relação à fase gasosa, também aumenta conforme a constante dielétrica do meio é aumentada, como o esperado, visto que a solvatação das moléculas polares aumenta. Como essa diferença é muito pequena, estatisticamente as energias são iguais e pode-se considerar apenas a tendência observada.

Embora as barreiras de ativação sejam essencialmente as mesmas para os dois métodos, em um dado solvente, as energias obtidas através do emprego do CPCM são um pouco mais negativas do que aquelas obtidas com PCM.

4.1.3. O efeito da inclusão das correções de energia BSSE e ZPE

Para os estados de transição obtidos em fase gasosa, foram realizados cálculos de correção de contrapeso, a fim de verificar se o erro de superposição de base poderia influenciar nos resultados obtidos anteriormente, modificando o estado de transição preferencial da reação. As Tabelas 5, 6 e 7 apresentam as diferenças de energias entre os estados de transição, em relação ao mais estável, obtidas em fase gasosa, empregando os funcionais PBE1PBE, B3LYP e CAM-B3LYP, respectivamente, bem como as energias de ativação e os BSSE. Nessas tabelas, a variação de energia total entre os estados de transição é dada por: ΔE_{TOTAL} , que desconsidera qualquer correção; ΔE_{ZPE} , que inclui a energia do ponto zero; ΔE_{CP} , representando a energia corrigida pelo BSSE; e ΔE_{CP+ZPE} , que inclui as correções da energia do ponto zero e BSSE. Os mesmos subscritos são válidos para as energias de ativação.

O estado de transição de menor energia permanece sendo o TS1_3,5-anti, em todos os funcionais, independentemente das correções utilizadas. As diferenças obtidas, considerando somente a correção do ponto zero ou somente a correção do erro de superposição de base são, essencialmente, as mesmas, porém um pouco superiores ao ΔE_{TOTAL} . Ao incluir ambas as correções, as diferenças energéticas entre os estados de transição são um pouco maiores, desfavorecendo ainda mais o TS1 que contém a ligação de hidrogênio.

Tabela 5: BSSE, diferenças de energias entre os estados de transição (ΔE), em relação ao mais estável e energias de ativação (E^\ddagger), considerando: ΔE_{TOTAL} = energia total sem correções; E_{ZPE} = energia total com a inclusão do ZPE; E_{CP} = energia total incluindo a correção do BSSE; E_{CP+ZPE} = energia total incluindo a correção do BSSE e ZPE. BSSE, ΔE e E^\ddagger são dados em kcal.mol⁻¹ utilizando PBE1PBE/6-311+G(2d,p). Os mesmos subscritos são válidos para E^\ddagger .

	Diferença de energias obtidas com PBE1PBE/6-311+G(2d,p)					Energias de ativação obtidas com PBE1PBE/6-311+G(2d,p)		
	BSSE	ΔE_{TOTAL}	ΔE_{ZPE}	ΔE_{CP}	ΔE_{CP+ZPE}	E^\ddagger_{CP+ZPE}	E^\ddagger_{ZPE}	E^\ddagger_{TOTAL}
TS1_3,5-anti	0,644	0,00	0,00	0,00	0,00	15,10	14,46	13,86
TS1_3,5-out	0,736	0,13	0,18	0,22	0,27	15,37	14,63	13,98
TS1_3,5-out_ligH	0,853	1,42	1,63	1,63	1,84	16,94	16,09	15,27
TS1_3,4-anti	0,803	1,75	2,03	1,88	2,16	17,26	16,49	15,61

Tabela 6: BSSE, diferenças de energias entre os estados de transição (ΔE), em relação ao mais estável e energias de ativação (E^\ddagger), considerando: ΔE_{TOTAL} = energia total sem correções; ΔE_{ZPE} = energia total com a inclusão do ZPE; ΔE_{CP} = energia total incluindo a correção do BSSE; ΔE_{CP+ZPE} = energia total incluindo a correção do BSSE e ZPE. BSSE, ΔE e E^\ddagger são dados em kcal.mol⁻¹, utilizando B3LYP/6-311+G(2d,p). Os mesmos subscritos são válidos para E^\ddagger .

	Diferença de energias com B3LYP/6-311+G(2d,p)					Energias de ativação obtidas com B3LYP/6-311+G(2d,p)		
	BSSE	ΔE_{TOTAL}	ΔE_{ZPE}	ΔE_{CP}	ΔE_{CP+ZPE}	E^\ddagger_{CP+ZPE}	E^\ddagger_{ZPE}	E^\ddagger_{TOTAL}
TS1_3,5-anti	0,575	0,00	0,00	0,00	0,00	18,24	17,66	16,99
TS1_3,5-out	0,645	0,24	0,26	0,30	0,33	18,57	17,93	17,22
TS1_3,5-out_ligH	0,781	1,52	1,77	1,72	1,98	20,22	19,44	18,50
TS1_3,4-anti	0,658	2,46	2,67	2,54	2,75	20,99	20,33	19,45

Tabela 7: BSSE, diferenças de energias entre os estados de transição (ΔE), em relação ao mais estável e energias de ativação (E^\ddagger), considerando: ΔE_{TOTAL} = energia total sem correções; ΔE_{ZPE} = energia total com a inclusão do ZPE; ΔE_{CP} = energia total incluindo a correção do BSSE; ΔE_{CP+ZPE} = energia total incluindo a correção do BSSE e ZPE. BSSE, ΔE e E^\ddagger são dados em kcal.mol⁻¹, utilizando CAM-B3LYP/6-311+G(2d,p). Os mesmos subscritos são válidos para E^\ddagger .

	Diferença de energias com CAM- B3LYP/6-311+G(2d,p)					Energias de ativação obtidas com CAM-B3LYP/6-311+G(2d,p)		
	BSSE	ΔE_{TOTAL}	ΔE_{ZPE}	ΔE_{CP}	ΔE_{CP+ZPE}	E^\ddagger_{CP+ZPE}	E^\ddagger_{ZPE}	E^\ddagger_{TOTAL}
TS1_3,5-anti	0,588	0,00	0,00	0,00	0,00	18,63	18,04	17,33
TS1_3,5-out	0,666	0,11	0,15	0,19	0,23	18,85	18,19	14,44
TS1_3,5-out_ligH	0,796	1,21	1,47	1,42	1,68	20,31	19,51	18,54
TS1_3,4-anti	0,702	2,14	2,43	2,24	2,53	21,15	20,47	19,47

De fato, o estado de transição que apresenta maior erro de superposição de base é o que contém a ligação de hidrogênio, apresentando valores entre 0,781 e 0,853 kcal.mol⁻¹, dependendo do funcional utilizado. O TS1_3,5-anti, além de ser o mais estável, também possui o menor valor para o BSSE, provavelmente devido à melhor distribuição espacial entre os átomos, o que diminui a repulsão eletrônica. Os valores obtidos para os erros de superposição de base são muito similares entre os funcionais.

As energias de ativação aumentam, conforme a inclusão das correções. Ao comparar E^{\ddagger}_{TOTAL} com E^{\ddagger}_{CP+ZPE} , observa-se um aumento de energia que varia de 1,24 kcal.mol⁻¹ a 1,77 kcal.mol⁻¹. Assim, a inclusão das correções ZPE e BSSE, embora não altere a preferência conformacional do estado de transição, é necessária para se calcular com acurácia as energias de ativação.

Os resultados apresentados anteriormente evidenciam o efeito do tamanho do conjunto de base. Como a base utilizada nos cálculos era 6-311+G(2d,p), não eram esperados erros de superposição de base muito grandes, o que, de fato, ocorreu. Dessa forma, nos níveis de cálculo trabalhados, a inclusão da correção para o BSSE não altera de forma significativa os resultados, permanecendo o TS1_3,5-anti como o estado de transição preferencial em fase gasosa.

4.1.4. Parâmetros geométricos obtidos para o TS1

As estruturas de transição obtidas em fase gasosa estão representadas na Figura 23, juntamente com comprimentos de ligações e ângulo C=N-O, calculados através dos três funcionais utilizados nesse trabalho. Esses valores também estão apresentados nas Tabelas 8, 9 e 10 juntamente com os valores obtidos utilizando-se os modelos de solvente. Os números entre parênteses na figura representam as respectivas ordens de ligações (OL), dadas pelos índices de Wiberg e calculados pelo método NBO.¹³¹

Da mesma forma que para os reagentes, observa-se que os comprimentos de ligações e ângulos apresentam praticamente os mesmos valores quando comparados entre os diferentes solventes e modelos de campo de reação. Contudo, esses valores são levemente alterados em função do funcional utilizado.

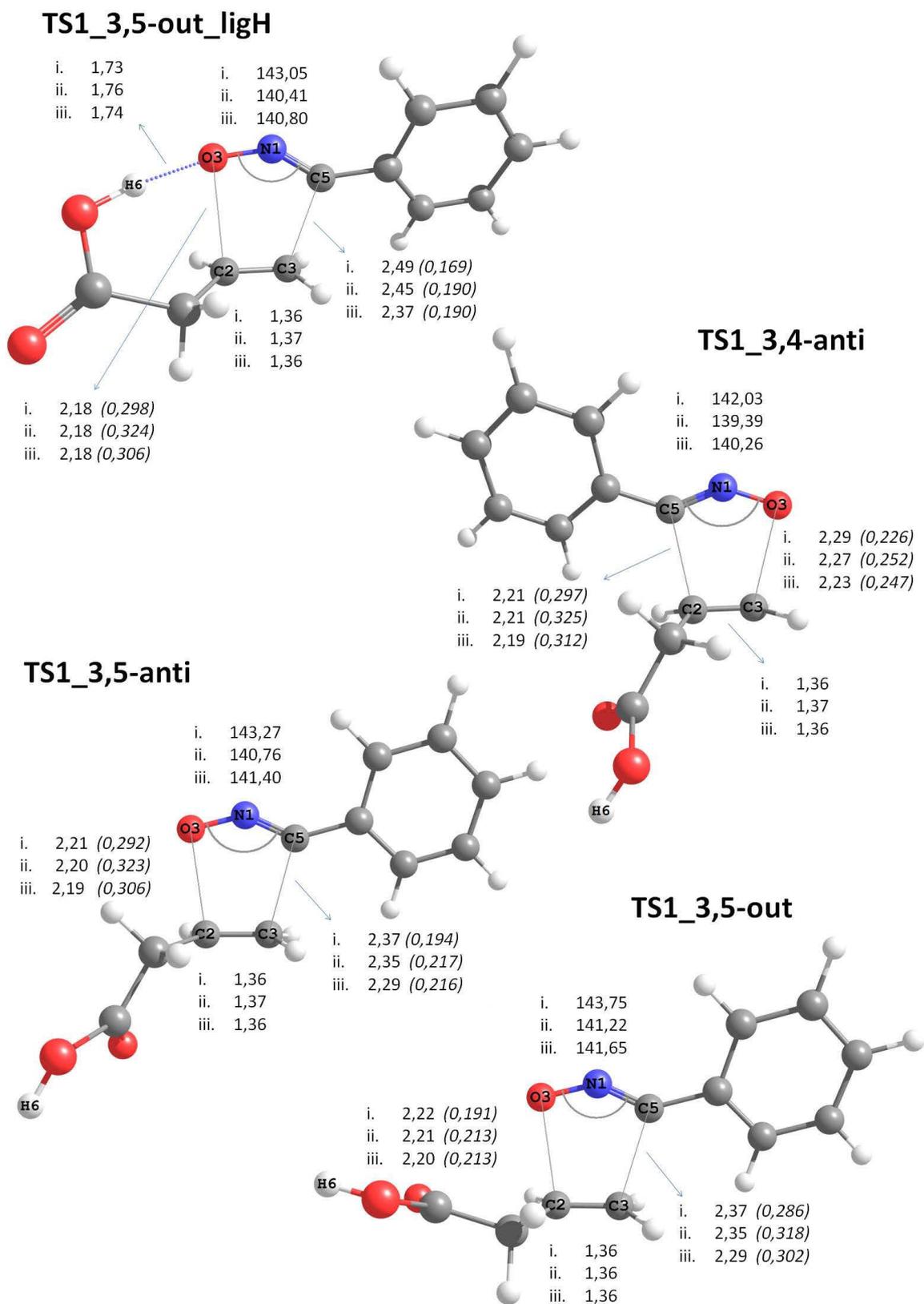


Figura 23: Estruturas de transição obtidas através da otimização geométrica em fase gasosa, evidenciando os comprimentos das duas novas ligações sigma formadas (com os respectivos índices de Wiberg, entre parênteses), os ângulos entre $C_5-N_1-O_3$ e comprimentos das ligações C_2-C_3 . Os funcionais utilizados são por: i) PBE1PBE, ii) B3LYP e iii) CAM-B3LYP. Todos os comprimentos de ligações são dados em angstroms e os ângulos em graus.

Tabela 8: Principais comprimentos de ligações e ângulos envolvidos na formação das novas ligações para as quatro estruturas de transição, no nível PBE1PBE/6-311+G(2d,p) .

GEOMETRIA (PBE1PBE)	FASE GASOSA	CPCM/ THF	PCM/ THF	CPCM/ ACN	PCM/ ACN	CPCM/ FORM	PCM/ FORM
TS1_3,5-anti							
Distância C ₅ -C ₃ (Å)	2,21	2,20	2,20	2,19	2,19	2,19	2,19
Distância C ₂ -O ₃ (Å)	2,37	2,39	2,39	2,39	2,39	2,39	2,39
Distância C ₂ =C ₃ (Å)	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36
Ângulo C ₅ -N ₁ -O ₃ (graus)	143,27	142,98	143,00	142,87	142,88	142,85	142,85
Ordem ligação C ₅ -C ₃	0,292	0,294	0,294	0,294	0,295	0,295	0,295
Ordem ligação C ₂ -O ₃	0,194	0,188	0,188	0,187	0,187	0,187	0,187
TS1_3,5-out							
Distância C ₅ -C ₃ (Å)	2,22	2,21	2,21	2,21	2,21	2,21	2,21
Distância C ₂ -O ₃ (Å)	2,37	2,40	2,40	2,40	2,40	2,40	2,40
Distância C ₂ =C ₃ (Å)	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36
Ângulo C ₅ -N ₁ -O ₃ (graus)	143,75	143,40	143,41	143,16	143,20	143,12	143,13
Ordem ligação C ₅ -C ₃	0,286	0,287	0,287	0,286	0,287	0,287	0,287
Ordem ligação C ₂ -O ₃	0,191	0,181	0,182	0,180	0,180	0,180	0,180
TS1_3,5-out_ligH							
Distância C ₅ -C ₃ (Å)	2,18	2,15	2,15	2,14	2,14	2,14	2,14
Distância C ₂ -O ₃ (Å)	2,49	2,53	2,53	2,54	2,54	2,54	2,54
Distância O ₃ -H ₆ (Å)	1,74	1,65	1,65	1,64	1,64	1,63	1,63
Distância C ₂ =C ₃ (Å)	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36
Ângulo C ₅ -N ₁ -O ₃ (graus)	143,05	142,01	142,13	141,79	141,71	141,74	141,71
Ordem ligação C ₅ -C ₃	0,298	0,309	0,309	0,311	0,311	0,311	0,311
Ordem ligação C ₂ -O ₃	0,169	0,160	0,161	0,159	0,159	0,158	0,159
TS1_3,4-anti							
Distância C ₅ -C ₃ (Å)	2,21	2,21	2,21	2,21	2,21	2,21	2,21
Distância C ₂ -O ₃ (Å)	2,29	2,30	2,30	2,30	2,30	2,30	2,30
Distância C ₂ =C ₃ (Å)	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36
Ângulo C ₅ -N ₁ -O ₃ (graus)	142,03	141,13	141,17	140,93	140,90	140,90	140,90
Ordem ligação C ₅ -C ₃	0,297	0,289	0,289	0,289	0,289	0,289	0,289
Ordem ligação C ₂ -O ₃	0,226	0,222	0,222	0,222	0,222	0,221	0,221

Tabela 9: Principais comprimentos de ligações e ângulos envolvidos na formação das novas ligações para as quatro estruturas de transição, no nível B3LYP/6-311+G(2d,p) .

GEOMETRIA (B3LYP)	FASE GASOSA	CPCM/ THF	PCM/ THF	CPCM/ ACN	PCM/ ACN	CPCM/ FORM	PCM/ FORM
TS1_3,5-anti							
Distância C ₅ -C ₃ (Å)	2,20	2,19	2,19	2,18	2,18	2,18	2,18
Distância C ₂ -O ₃ (Å)	2,35	2,38	2,38	2,38	2,38	2,38	2,38
Distância C ₂ =C ₃ (Å)	1,37	1,37	1,37	1,37	1,37	1,37	1,37
Ângulo C ₅ -N ₁ -O ₃ (graus)	140,76	140,29	140,34	140,16	140,19	140,14	140,15
Ordem ligação C ₅ -C ₃	0,323	0,325	0,325	0,325	0,325	0,325	0,325
Ordem ligação C ₂ -O ₃	0,217	0,208	0,208	0,207	0,207	0,207	0,207
TS1_3,5-out							
Distância C ₅ -C ₃ (Å)	2,21	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20	2,20
Distância C ₂ -O ₃ (Å)	2,35	2,39	2,38	2,39	2,39	2,40	2,40
Distância C ₂ =C ₃ (Å)	1,37	1,37	1,37	1,36	1,36	1,36	1,36
Ângulo C ₅ -N ₁ -O ₃ (graus)	141,22	140,68	140,69	140,52	140,56	140,49	140,51
Ordem ligação C ₅ -C ₃	0,318	0,318	0,319	0,318	0,318	0,318	0,318
Ordem ligação C ₂ -O ₃	0,213	0,201	0,202	0,199	0,199	0,198	0,198
TS1_3,5-out_ligH							
Distância C ₅ -C ₃ (Å)	2,18	2,15	2,15	2,14	2,14	2,14	2,14
Distância C ₂ -O ₃ (Å)	2,45	2,50	2,49	2,51	2,50	2,51	2,51
Distância O ₃ -H ₆ (Å)	1,76	1,67	1,67	1,65	1,65	1,65	1,65
Distância C ₂ =C ₃ (Å)	1,37	1,37	1,37	1,37	1,37	1,37	1,37
Ângulo C ₅ -N ₁ -O ₃ (graus)	140,41	139,24	139,18	139,03	139,02	138,99	138,98
Ordem ligação C ₅ -C ₃	0,324	0,336	0,337	0,339	0,338	0,339	0,339
Ordem ligação C ₂ -O ₃	0,190	0,180	0,182	0,178	0,178	0,177	0,178
TS1_3,4-anti							
Distância C ₅ -C ₃ (Å)	2,21	2,21	2,21	2,21	2,21	2,21	2,21
Distância C ₂ -O ₃ (Å)	2,27	2,28	2,28	2,28	2,28	2,28	2,28
Distância C ₂ =C ₃ (Å)	1,37	1,37	1,37	1,37	1,37	1,37	1,37
Ângulo C ₅ -N ₁ -O ₃ (graus)	139,39	138,49	138,47	138,34	138,34	138,31	138,31
Ordem ligação C ₅ -C ₃	0,325	0,319	0,319	0,319	0,319	0,319	0,319
Ordem ligação C ₂ -O ₃	0,252	0,247	0,247	0,246	0,246	0,245	0,245

Tabela 10: Principais comprimentos de ligações e ângulos envolvidos na formação das novas ligações para as quatro estruturas de transição, no nível CAM-B3LYP/6-311+G(2d,p) .

GEOMETRIA (CAM-B3LYP)	FASE GASOSA	CPCM/ THF	PCM/ THF	CPCM/ ACN	PCM/ ACN	CPCM/ FORM	PCM/ FORM
TS1_3,5-anti							
Distância C ₅ -C ₃ (Å)	2,20	2,18	2,18	2,18	2,18	2,18	2,18
Distância C ₂ -O ₃ (Å)	2,29	2,31	2,31	2,32	2,32	2,32	2,32
Distância C ₂ =C ₃ (Å)	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36
Ângulo C ₅ -N ₁ -O ₃ (graus)	141,37	140,77	140,81	140,63	140,65	140,61	140,62
Ordem ligação C ₅ -C ₃	0,306	0,309	0,309	0,309	0,309	0,309	0,309
Ordem ligação C ₂ -O ₃	0,216	0,209	0,209	0,207	0,207	0,207	0,207
TS1_3,5-out							
Distância C ₅ -C ₃ (Å)	2,21	2,19	2,19	2,18	2,18	2,18	2,18
Distância C ₂ -O ₃ (Å)	2,29	2,32	2,32	2,33	2,33	2,33	2,33
Distância C ₂ =C ₃ (Å)	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36
Ângulo C ₅ -N ₁ -O ₃ (graus)	141,65	140,90	140,98	140,62	140,65	140,61	140,61
Ordem ligação C ₅ -C ₃	0,302	0,304	0,304	0,304	0,304	0,304	0,304
Ordem ligação C ₂ -O ₃	0,213	0,202	0,203	0,200	0,201	0,200	0,200
TS1_3,5-out_ligH							
Distância C ₅ -C ₃ (Å)	2,18	2,14	2,14	2,14	2,14	2,13	2,13
Distância C ₂ -O ₃ (Å)	2,37	2,42	2,41	2,42	2,42	2,43	2,43
Distância O ₃ -H ₆ (Å)	1,74	1,64	1,64	1,62	1,63	1,62	1,62
Distância C ₂ =C ₃ (Å)	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36
Ângulo C ₅ -N ₁ -O ₃ (graus)	140,80	139,21	139,28	138,91	138,94	138,85	138,86
Ordem ligação C ₅ -C ₃	0,306	0,319	0,319	0,321	0,321	0,321	0,321
Ordem ligação C ₂ -O ₃	0,190	0,180	0,181	0,178	0,178	0,177	0,178
TS1_3,4-anti							
Distância C ₅ -C ₃ (Å)	2,19	2,20	2,20	2,19	2,19	2,19	2,19
Distância C ₂ -O ₃ (Å)	2,23	2,24	2,24	2,24	2,25	2,24	2,24
Distância C ₂ =C ₃ (Å)	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36	1,36
Ângulo C ₅ -N ₁ -O ₃ (graus)	140,26	139,14	139,11	138,96	138,98	138,83	138,85
Ordem ligação C ₅ -C ₃	0,312	0,302	0,303	0,302	0,302	0,302	0,302
Ordem ligação C ₂ -O ₃	0,247	0,240	0,241	0,239	0,239	0,240	0,240

A Figura 24 apresenta as estruturas de transição, equivalentes às obtidas em fase gasosa, porém empregando os modelos de contínuo polarizável. Nela também constam os valores médios obtidos entre os cálculos com efeito de solvente encontrados para aos comprimentos de ligações e ângulo indicados, bem como os valores para a ordem de ligação, apresentados entre parênteses. Em comparação com as estruturas encontradas em fase gasosa, pode-se observar que não há grande alteração nas geometrias, ao se incluir o efeito de solvente.

Um dos principais aspectos a serem observados são os comprimentos das novas ligações que estão sendo formadas entre os átomos C_5-C_3 e C_2-O_3 , em cada uma das estruturas de transição. Em fase gasosa, as distâncias entre os átomos C_5-C_3 variam entre 2,22 Å e 2,18 Å, dependendo do funcional utilizado e da geometria do TS, enquanto as distâncias entre os átomos C_2-O_3 variam entre 2,48 Å e 2,23 Å. Com isso, é possível constatar que a formação das novas ligações se dá de maneira assíncrona, com a ligação entre os carbonos sendo formada primeiro. Os valores dos índices de Wiberg, relativos a essas ligações, quantificam a ordem de ligação entre os átomos e corroboram a assincronicidade observada com os comprimentos de ligações. A ordem de ligação C_5-C_3 é sempre superior à C_2-O_3 , apresentando valores entre 0,325 e 0,286 e entre 0,252 e 0,169, respectivamente, dependendo do funcional. Isso indica que a ligação C-C é formada antes que a ligação C-O e que a reação deve ter início com um ataque nucleofílico do carbono não substituído do alceno ao átomo de carbono do 1,3-dipolo.

Esse comportamento assimétrico não é alterado ao se incluir no cálculo o campo de reação do solvente. Mesmo não sendo observada nenhuma mudança significativa na geometria das estruturas, a inclusão do solvente é responsável por pequenas variações nas distâncias e ângulos entre os átomos. Nota-se, por exemplo, que a distância entre C_5-C_3 diminui levemente nas estruturas TS1_3,5-anti e TS1_3,5-out, enquanto no TS1_3,5-out_ligH uma diminuição mais significativa é observada (de 2,18 Å para 2,14 Å) enquanto no TS1_3,4-anti, permanece praticamente inalterada. Já as distâncias entre C_2-O_3 sofrem um pequeno acréscimo com a adição do solvente. Novamente, a estrutura TS1_3,4-anti é a que sofre uma variação menos perceptível, com um aumento médio no comprimento de ligação de apenas 0,01 Å. A estrutura de transição que tem seus valores mais afetados pelo campo de reação é o TS1_3,5-out_ligH, que passa de um valor médio de 2,43 Å para um valor médio de 2,48 Å.

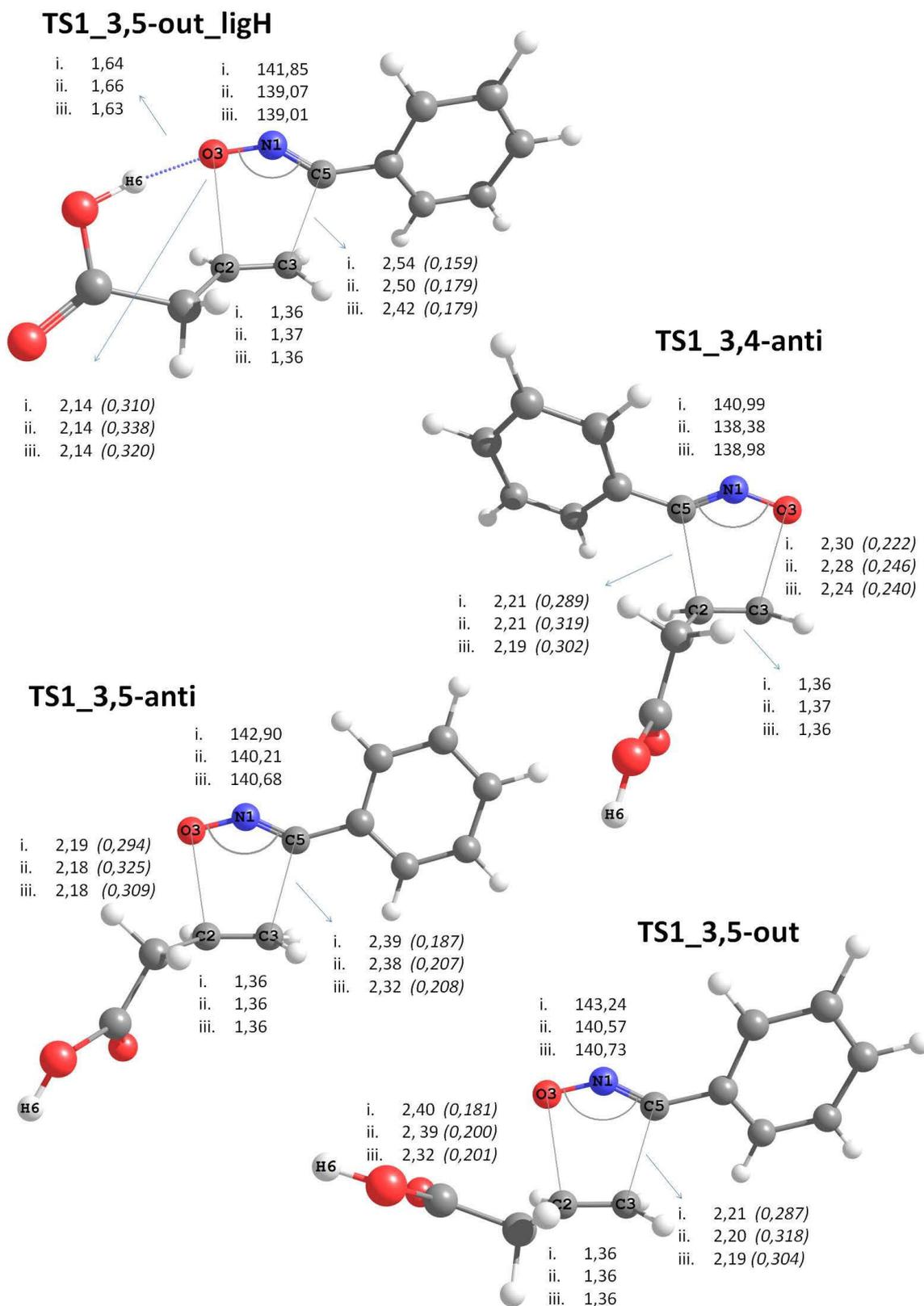


Figura 24: Estruturas de transição e valores médios de comprimentos de ligações e ângulos obtidos através das otimizações geométricas com os solventes THF, acetonitrila e formamida. Estão representados os comprimentos das duas novas ligações sigma formadas (com os respectivos índices de Wiberg, entre parênteses), os ângulos entre C₅-N₁-O₃ e comprimentos das ligações C₂-C₃. Os funcionais utilizados são: i) PBE1PBE, ii) B3LYP e iii) CAM-B3LYP. Todos os comprimentos de ligações são dados em angstroms e os ângulos em graus.

A diminuição do comprimento de ligação deve resultar em um aumento na ordem de ligação entre os átomos. De fato, quando é utilizado o funcional PBE1PBE, que dá origem às estruturas com ligações mais longas no TS, as ordens de ligações são menores do que com os outros funcionais. No entanto, embora as distâncias de ligações obtidas com o B3LYP sejam maiores que as obtidas com CAM-B3LYP, as ordens de ligações dadas para C_5-C_3 , com o primeiro funcional, são sempre maiores do que as dadas pelo segundo. Para a ligação C_2-O_3 os índices de Wiberg calculados por esses dois funcionais são essencialmente os mesmos, exceto para a estrutura 3,4-anti, onde o valor obtido com o CAM-B3LYP permanece sendo menor do que o obtido com o B3LYP.

É interessante atentar para no estado de transição que contém a ligação de hidrogênio, o comprimento de ligação C_5-C_3 é menor, o que reflete em um valor maior na ordem de ligação, em comparação às demais estruturas do TS1. Além disso, nessa estrutura, as distâncias C_2-O_3 são maiores, e portanto as OL menores. Isso indica que o TS1_3,5-out_ligH possui um caráter mais assíncrono que os demais, devido à ligação de hidrogênio diretamente envolvida no estado de transição.

Além disso, a distância entre o oxigênio do óxido de benzonitrila e o H_6 é a que mais sofre alteração ao passar da fase gasosa para a condensada, variando de uma média de 1,74 Å para 1,64 Å. Ambas caracterizam uma ligação de hidrogênio intramolecular forte e essa diminuição do comprimento da ligação de hidrogênio deve contribuir para a maior estabilização da estrutura TS1_3,5-out_lig_H, quando o efeito de solvente é incluído.

A distância entre os carbonos do alceno se mantém aproximadamente constante, com um valor em torno de 1,36 Å, e a variação se deve mais ao funcional utilizado do que ao processo de solvatação. As maiores distâncias $C_2=C_3$ são calculadas com B3LYP, enquanto as calculadas com PBE1PBE e CAM-B3LYP são bastante próximas. Da mesma forma, o ângulo $C_5=N_1-O_3$ não é muito alterado com a adição do solvente, mas sofre uma variação maior de acordo com o funcional utilizado. O PBE1PBE é o que fornece os ângulos maiores, em média de 2,0 a 3,0 Å superiores aos outros dois funcionais, cujos valores são bastante próximos e em torno de 140,0 graus.

Assim como nos reagentes, a mudança da fase gasosa para condensada não altera de forma significativa as geometrias, e o estado de transição permanece sendo concertado, porém assíncrono, mesmo com os efeitos dos solventes, com todos os funcionais utilizados.

4.1.5. Análise conformacional do cicloaduto 1:1

Com base nos quatro estados de transição calculados para essa cicloadição, avaliou-se as energias relativas dos produtos originários desses TSs. A Figura 25 apresenta as geometrias dos produtos, bem como as energias em relação à estrutura de menor energia, obtida com cada um dos funcionais, em fase gasosa.

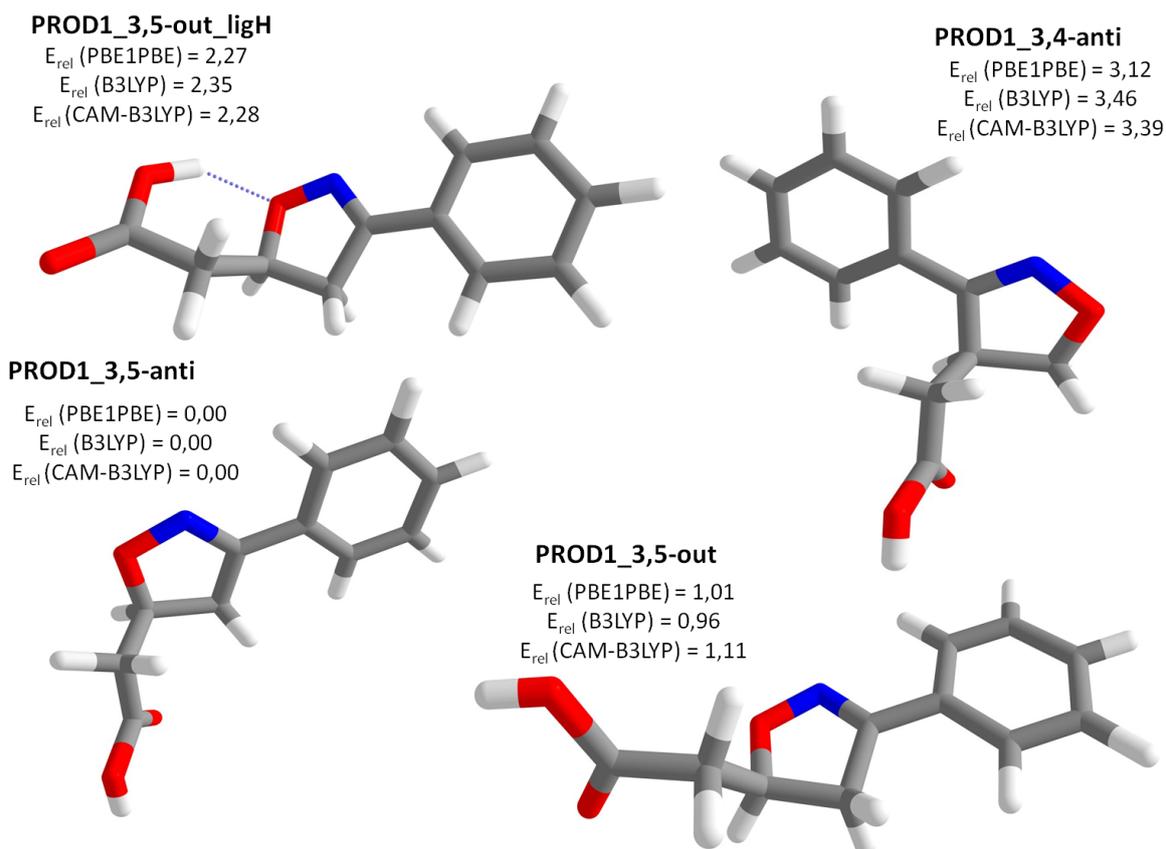


Figura 25: Estruturas otimizadas para o cicloaduto, correspondentes aos quatro estados de transições analisados, e energias relativas (em kcal.mol^{-1}) à estrutura de mais baixa energia, em fase gasosa, com cada um dos funcionais. As energias incluem as correções ZPE.

A partir dos valores encontrados para as energias relativas, é possível observar que, em fase gasosa, o produto mais estável é o PROD1_3,5-anti, independentemente do funcional utilizado. A diferença energética, em relação às demais estruturas é superior a $1,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$, exceto para o PROD1_3,5-out, calculado com B3LYP, que apresenta um valor de $0,96 \text{ kcal.mol}^{-1}$. Assim, em fase gasosa, tanto o PROD1_3,5-anti, como o respectivo estado de transição, seriam mais estáveis que os demais, o que implicaria ser este o produto da primeira etapa da reação.

Contudo, ao adicionar o efeito de solvente, a estrutura energeticamente mais favorável é alterada. Nas Figuras 26, 27 e 28 são apresentadas comparações entre as energias relativas, em fase gasosa e em cada uma das fases condensadas. Cada um dos gráficos representa as variações obtidas com um dos funcionais. É possível observar que o comportamento dos três gráficos é bastante similar. A maior separação energética entre as estruturas ocorre em fase gasosa. Ao incluir o efeito de solvente, a estrutura PROD1_3,5-anti deixa de ser a mais estável e a estrutura PROD1_3,5-out assume essa posição. A diferença energética desta para as outras estruturas é pequena, sendo, na maioria das vezes, próxima a 0,30 kcal.mol⁻¹, embora, em THF possua essencialmente o mesmo valor encontrado para a estrutura PROD1_3,5-anti. Percebe-se, que com o aumento da polaridade do solvente, há um leve incremento na energia do PROD1_3,5-anti, enquanto há um decréscimo, também pequeno, na estrutura que contém a ligação de hidrogênio. Esse decréscimo de energia do PROD1_3,5-out_ligH é mais pronunciado no cálculo realizado com o funcional CAM-B3LYP, pois este descreve melhor as ligações de hidrogênio, que somam estabilidade ao sistema.

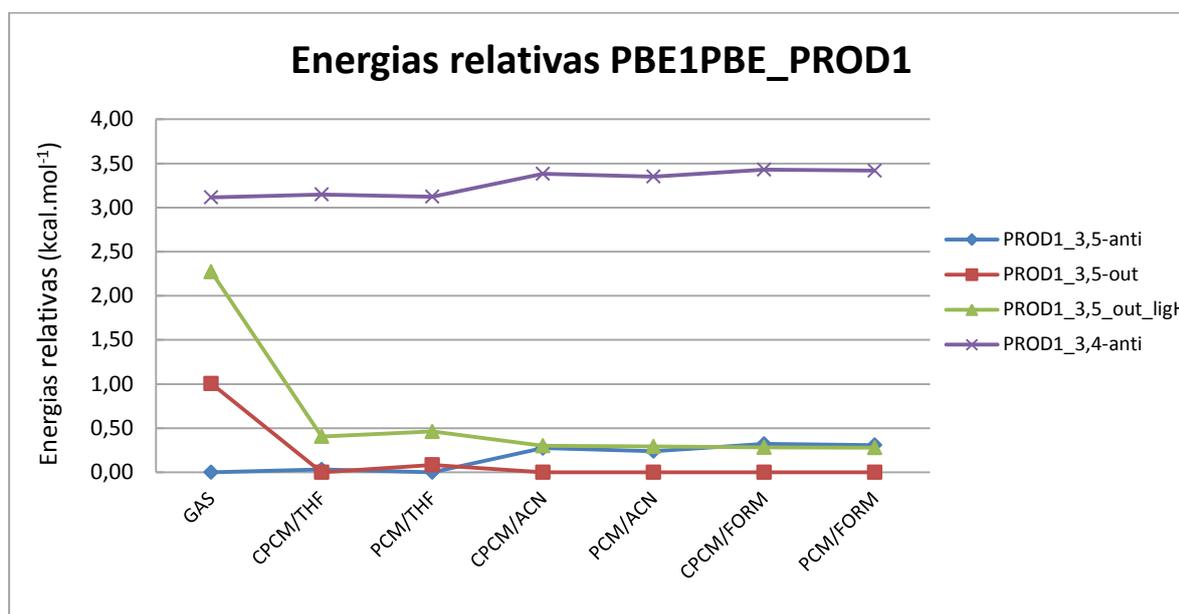


Figura 26: Energias das estruturas obtidas para o produto 1, em relação àquela de menor energia, em fase gasosa e em cada um dos solventes, calculadas no nível PBE1PBE/6-311+G(2d,p). As energias incluem correção ZPE.

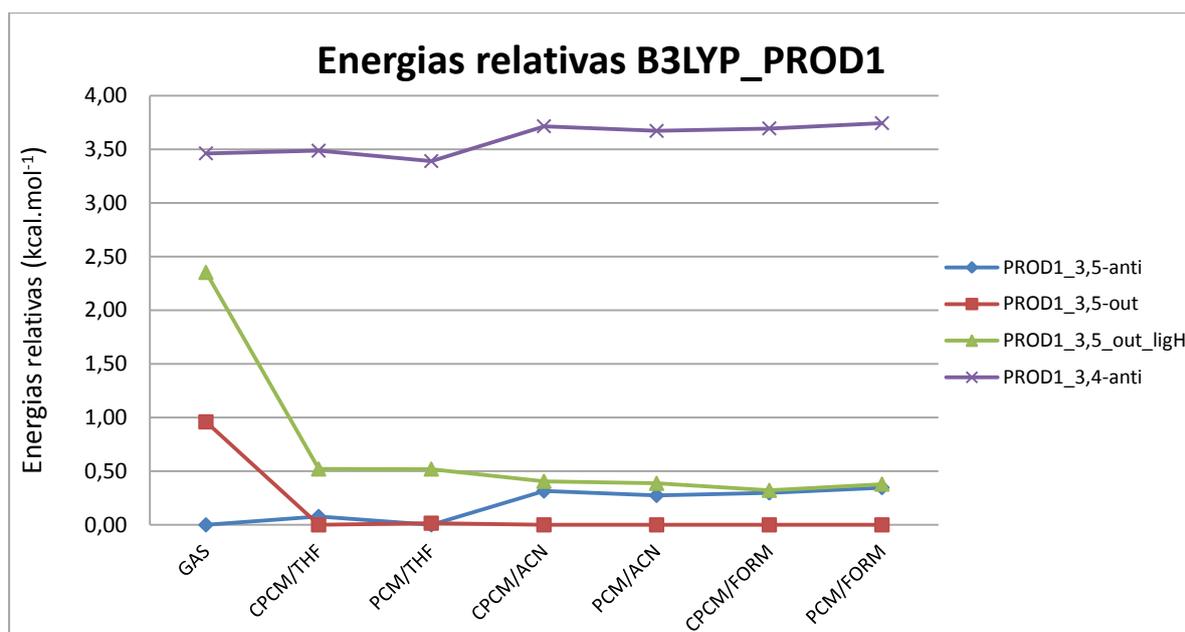


Figura 27: Energias das estruturas obtidas para o produto 1, em relação àquela de menor energia, em fase gasosa e em cada um dos solventes, calculadas no nível B3LYP/6-311+G(2d,p). As energias incluem correção ZPE.

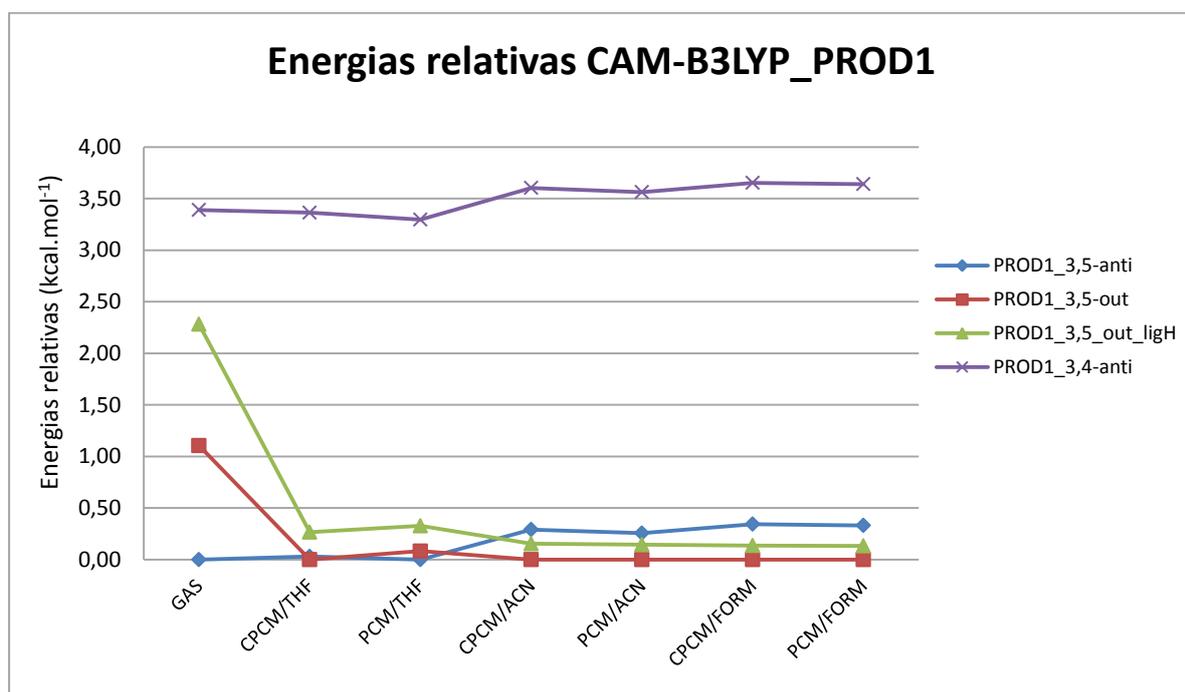


Figura 28: Energias das estruturas obtidas para o produto 1, em relação àquela de menor energia, em fase gasosa e em cada um dos solventes, calculadas no nível CAM-B3LYP/6-311+G(2d,p). As energias incluem correção ZPE.

A Tabela 11 apresenta as diferenças energéticas entre os produtos e os reagentes (ΔE_{reac}) correspondentes às quatro conformações do produto, utilizando os três funcionais. Os

valores encontrados, considerando a correção do ponto zero de energia são dados em itálico e entre parênteses, abaixo dos valores isentos de correção.

Comparando os valores de ΔE_{reac} do PROD1_3,4-anti com as demais estruturas, observa-se que esta apresenta sempre energias maiores e essas diferenças são superiores a 3,0 kcal.mol⁻¹. Isso significa que a formação do regioisômero 3,4- não é termodinamicamente favorável, além de apresentar energia de ativação consideravelmente superior à requerida para a formação da 3,5-isoxazolina. Além disso, embora em pequena proporção, o produto 3,4- vai sendo mais desfavorecido energeticamente, conforme a polaridade do meio aumenta.

Tabela 11: Diferenças de energias (em kcal.mol⁻¹) entre produtos e reagentes em cada uma das metodologias utilizadas. Os valores em itálico e entre parênteses são referentes às energias corrigidas pelo ZPE. Em negrito, estão destacadas as menores energias, em cada caso.

PRODUTO	FASE GASOSA	CPCM/ THF	PCM/ THF	CPCM/ ACN	PCM/ ACN	CPCM/ FORM	PCM/ FORM
3,5-out							
PBE1PBE	-46,45 <i>(-42,28)</i>	-46,49 <i>(-42,26)</i>	-46,33 <i>(-42,09)</i>	-46,54 <i>(-42,31)</i>	-46,49 <i>(-42,26)</i>	-46,55 <i>(-42,32)</i>	-46,53 <i>(-42,30)</i>
B3LYP	-35,13 <i>(-31,04)</i>	-35,14 <i>(-31,03)</i>	-34,97 <i>(-30,85)</i>	-35,19 <i>(-31,06)</i>	-35,14 <i>(-31,00)</i>	-35,14 <i>(-31,00)</i>	-35,18 <i>(-31,04)</i>
CAM-B3LYP	-44,53 <i>(-40,30)</i>	-44,23 <i>(-39,96)</i>	-44,06 <i>(-39,77)</i>	-44,23 <i>(-39,95)</i>	-44,18 <i>(-39,89)</i>	-44,24 <i>(-39,95)</i>	-44,22 <i>(-39,93)</i>
3,5-out_ligH							
PBE1PBE	-45,50 <i>(-41,02)</i>	-46,43 <i>(-41,86)</i>	-46,32 <i>(-41,71)</i>	-46,59 <i>(-42,01)</i>	-46,56 <i>(-41,97)</i>	-46,61 <i>(-42,04)</i>	-46,60 <i>(-42,02)</i>
B3LYP	-34,06 <i>(-29,65)</i>	-35,02 <i>(-30,50)</i>	-34,89 <i>(-30,34)</i>	-35,17 <i>(-30,65)</i>	-35,14 <i>(-30,61)</i>	-35,20 <i>(-30,68)</i>	-35,19 <i>(-30,66)</i>
CAM-B3LYP	-43,70 <i>(-39,12)</i>	-44,36 <i>(-39,69)</i>	-44,24 <i>(-39,53)</i>	-44,46 <i>(-39,79)</i>	-44,43 <i>(-39,75)</i>	-44,48 <i>(-39,81)</i>	-44,47 <i>(-39,80)</i>
3,5-anti							
PBE1PBE	-47,40 <i>(-43,29)</i>	-46,42 <i>(-42,23)</i>	-46,39 <i>(-42,17)</i>	-46,22 <i>(-42,04)</i>	-46,22 <i>(-42,02)</i>	-46,19 <i>(-42,00)</i>	-46,19 <i>(-41,99)</i>
B3LYP	-36,00 <i>(-32,00)</i>	-35,03 <i>(-30,95)</i>	-34,99 <i>(-30,86)</i>	-34,84 <i>(-30,74)</i>	-34,83 <i>(-30,72)</i>	-34,80 <i>(-30,70)</i>	-34,80 <i>(-30,70)</i>
CAM-B3LYP	-45,58 <i>(-41,41)</i>	-44,17 <i>(-39,93)</i>	-44,15 <i>(-39,86)</i>	-43,91 <i>(-39,66)</i>	-43,91 <i>(-39,64)</i>	-43,86 <i>(-39,60)</i>	-43,86 <i>(-39,60)</i>
3,4-anti							
PBE1PBE	-44,43 <i>(-40,17)</i>	-43,43 <i>(-39,12)</i>	-43,41 <i>(-39,05)</i>	-43,24 <i>(-38,93)</i>	-43,24 <i>(-38,91)</i>	-43,21 <i>(-38,89)</i>	-43,21 <i>(-38,88)</i>
B3LYP	-32,70 <i>(-28,54)</i>	-31,76 <i>(-27,54)</i>	-31,72 <i>(-27,47)</i>	-31,59 <i>(-27,34)</i>	-31,57 <i>(-27,32)</i>	-31,55 <i>(-27,31)</i>	-31,55 <i>(-27,30)</i>
CAM-B3LYP	-42,35 <i>(-38,02)</i>	-41,00 <i>(-36,59)</i>	-40,97 <i>(-36,56)</i>	-40,76 <i>(-36,34)</i>	-40,75 <i>(-36,33)</i>	-40,71 <i>(-36,29)</i>	-40,71 <i>(-36,29)</i>

Embora se espere uma maior semelhança nos resultados obtidos com B3LYP e CAM-B3LYP, este último apresentou valores muito mais parecidos com os calculados com o PBE1PBE. Este, por sua vez, foi o que apresentou os valores mais negativos para as energias, sendo em torno de $2,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ inferiores aos apresentados pelo CAM-B3LYP. Já com o B3LYP, os valores encontrados para ΔE_{reac} são cerca de $9,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ superiores aos obtidos com CAM-B3LYP.

A inclusão do ZPE é responsável por uma significativa alteração nas energias de reação, quando comparadas àquelas sem a inclusão da correção do ponto zero. Em média, percebe-se um aumento em torno de $4,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$, com todos os funcionais, bem mais expressivo do que o incremento na energia de ativação que, na maioria das vezes, era inferior a $1,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$. No caso dos estados de transição, a inclusão do ZPE não alterava a preferência conformacional do TS1. No entanto, a inclusão do ZPE no cálculo das energias de reação é responsável por uma variação de energia, que acarretaria em uma alteração na ordem de estabilidade das conformações do produto.

De acordo com a Tabela 11, as três conformações do regioisômero 3,5-dissubstituído possuem energias muito próximas, com diferenças de no máximo $0,18 \text{ kcal.mol}^{-1}$, quando é desconsiderada a correção do ponto zero. Ao ser incluído o ZPE, essa diferença aumenta um pouco, sendo próxima a $0,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ para a estrutura que contém a ligação de hidrogênio. Para o PROD1_3,5-anti, no entanto, a inclusão do ZPE faz com que o resultado se aproxime mais em energia do produto mais estável.

Quando comparados os resultados dos cálculos realizados com CPCM e PCM, pode-se observar que os valores de ΔE_{reac} são essencialmente os mesmos, embora haja uma pequena tendência aos valores encontrados com CPCM serem levemente mais negativos (na ordem de $0,02 \text{ kcal.mol}^{-1}$ e, portanto insignificantes, pois estão dentro do erro experimental). Dessa forma, tomando os resultados das energias de ativação dados anteriormente e da variação de energia de reação, pode-se chegar à conclusão que ambos os métodos, PCM e CPCM fornecem resultados muito similares.

Da mesma forma que no estado de transição, onde a barreira energética é menor em fase gasosa e em solventes menos polares, exceto para a estrutura que contém a ligação de hidrogênio, a energia de reação também é influenciada pela polaridade do solvente e momento dipolar do produto. A Tabela 12 apresenta os momentos dipolares obtidos em fase gasosa e com cada um dos solventes, utilizando o CPCM, bem como as diferenças entre os dipolos dos produtos e a soma dos dipolos dos reagentes (entre parênteses, em itálico).

Tabela 12: Momentos de dipolo (D) dos produtos 1 e respectivas diferenças entre os momentos de dipolo dos produtos e a soma dos momentos de dipolo dos reagentes, calculados utilizando 6-311+G(2d,p).

	μ ($\Delta\mu = \mu$ (TS) – μ (reagentes))			
	FASE GASOSA	CPCM_THF	CPCM_ACN	CPCM_FORM
PROD1_3,5-out				
PBE1PBE	3,8 (-2,4)	5,6 (-2,5)	6,0 (-2,4)	6,0 (-2,5)
B3LYP	3,9 (-2,3)	5,8 (-2,5)	6,2 (-2,4)	6,2 (-2,5)
CAM-B3LYP	4,1 (-2,5)	5,9 (-2,7)	6,3 (-2,7)	6,4 (-2,7)
PROD1_3,5-out_ligH				
PBE1PBE	7,1 (0,9)	8,8 (0,7)	9,1 (0,7)	9,1 (0,6)
B3LYP	7,2 (1,0)	9,0 (0,7)	9,3 (0,7)	9,3 (0,6)
CAM-B3LYP	7,4 (0,8)	9,1 (0,5)	9,4 (0,4)	9,4 (0,3)
PROD1_3,5-anti				
PBE1PBE	2,6 (-3,6)	3,6 (-4,5)	3,8 (-4,6)	3,9 (-4,6)
B3LYP	2,7 (-3,5)	3,7 (-4,6)	3,9 (-4,7)	4,0 (-4,7)
CAM-B3LYP	2,7 (-3,9)	3,8 (-4,8)	4,0 (-5,0)	4,0 (-5,1)
PROD1_3,4-anti				
PBE1PBE	3,2 (-3,0)	4,4 (-3,7)	4,7 (-3,7)	4,7 (-3,8)
B3LYP	3,3 (-2,9)	4,6 (-3,7)	4,8 (-3,8)	4,9 (-3,8)
CAM-B3LYP	3,4 (-3,2)	4,7 (-3,9)	4,9 (-4,1)	5,0 (-4,1)

Os valores de ΔE_{reac} obtidos, em fase gasosa, referentes às estruturas PROD1_3,5-anti e PROD1_3,4-anti são, em média, 1,0 kcal.mol⁻¹ mais negativos do que os em fase condensada. Esses valores tendem a diminuir conforme aumenta a polaridade do solvente. Ao observar os momentos de dipolo para essas duas estruturas, percebe-se que possuem momento de dipolo inferior à soma dos momentos de dipolo dos reagentes (caracterizado pelo número negativo entre parênteses, na Tabela 12). Dessa forma, os reagentes são mais estabilizados pelo solvente do que o produto, e essa diferença aumenta conforme aumenta a constante dielétrica do solvente.

Ao contrário, quando comparados os efeitos do solvente no produto com a ligação de hidrogênio, observa-se que o ΔE_{reac} de reação vai se tornando levemente mais negativo com o incremento na polaridade do solvente. Essa estrutura apresenta momentos dipolares elevados e superiores à soma dos produtos (nota-se que o valor entre parênteses é positivo). Assim, um aumento na polaridade do meio deve estabilizar o produto mais do que estabilizará os reagentes e, conseqüentemente, o ΔE_{reac} deve ser mais negativo em solventes mais polares. Já para o PROD1_3,5-out, a diferença de energia entre produtos e reagentes permanece essencialmente constante.

Assim, se o produto apresentar momento dipolar maior que a soma dos reagentes, será mais estabilizado pelos solventes polares. Um aumento na constante dielétrica do solvente favorecerá ainda mais a solvatação do produto, o que irá acarretar em uma diminuição de energia do mesmo.

Embora na maioria dos casos a diferença energética entre as quatro possíveis conformações para o produto seja muito pequena, pode-se resumir essa preferência da seguinte forma:

- FASE GASOSA: preferência pelo PROD1_3,5-anti;
- THF/CPCM: preferência pelo PROD1_3,5-out;
- THF/PCM: preferência pelo PROD1_3,5-anti, exceto utilizando CAM-B3LYP sem incluir a correção do ponto zero;
- ACN/CPCM/PCM: preferência pelo PROD1_3,5-out (utilizando ZPE) e pelo PROD1_3,5-out_ligH (desconsiderando o ZPE);
- FOR/CPCM/PCM: preferência pelo PROD1_3,5-out (utilizando o ZPE) e pelo PROD1_3,5-out-ligH (desconsiderando o ZPE).

Portanto, considerando as barreiras energéticas impostas pelo estado de transição e a preferência conformacional do produto, pode-se inferir que, em fase gasosa a estrutura de transição será a TS1_3,5-anti e o respectivo produto, PROD1_3,5-anti, será o rotâmero majoritário. Ao incluir o efeito de solvente no cálculo, a estrutura de transição que fornecerá a menor barreira energética será a TS1_3,5-out_ligH, que possui uma ligação de hidrogênio. Entretanto, a estabilização adicional dessa ligação de hidrogênio não é suficiente para fazer com que o PROD1_3,5-out_ligH seja o produto majoritário da reação, visto que a correção do ponto zero deve ser incluída, e assim, o PROD1_3,5-out é o que predomina.

4.1.6. Parâmetros geométricos obtidos para o cicloaduto 1:1

Na Figura 29 estão novamente representadas as estruturas obtidas para os produtos da cicloadição, porém contendo informações sobre os comprimentos de ligações e ângulos diretamente envolvidos nas novas ligações. Esses valores são as médias obtidas entre as fases condensadas, com os três funcionais utilizados nesse trabalho. As alterações nesses valores, de acordo com o solvente e o modelo utilizado, bem como a variação entre as fases gasosa e condensadas, podem ser vistas nas Tabelas 13, 14 e 15.

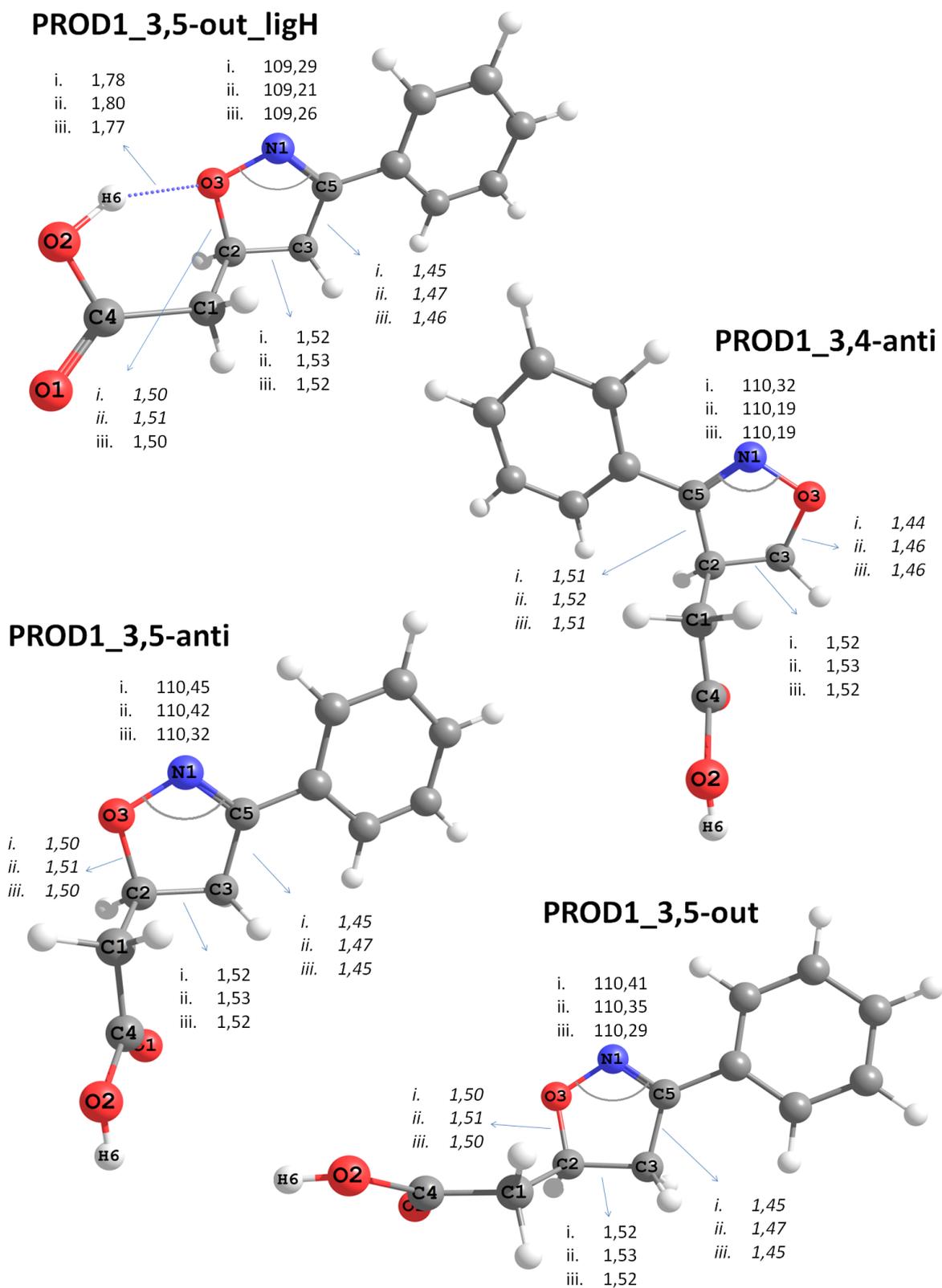


Figura 29: Estruturas dos produtos e valores médios de comprimentos de ligações e ângulos obtidos através das otimizações geométricas com os solventes THF, acetonitrila e formamida. Estão representados os comprimentos das duas novas ligações sigma formadas, os ângulos entre C₅-N₁-O₃ e comprimentos das ligações C₂-C₃. Os funcionais utilizados são: i) PBE1PBE, ii) B3LYP e iii) CAM-B3LYP. Todos os comprimentos de ligações são dados em angstroms e os ângulos em graus.

Tabela 13: Principais comprimentos de ligações e ângulos envolvidos na formação das novas ligações para os quatro possíveis produtos, no nível PBE1PBE/6-311+G(2d,p) .

GEOMETRIA (PBE1PBE)	FASE GASOSA	CPCM/ THF	PCM/ THF	CPCM/ ACN	PCM/ ACN	CPCM/ FORM	PCM/ FORM
TS1_3,5-anti							
Distância C ₅ -C ₃ (Å)	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Distância C ₂ -O ₃ (Å)	1,45	1,45	1,45	1,45	1,45	1,45	1,45
Distância C ₂ =C ₃ (Å)	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52
Ângulo C ₅ -N ₁ -O ₃ (graus)	110,50	110,46	110,46	110,45	110,45	110,45	110,45
TS1_3,5-out							
Distância C ₅ -C ₃ (Å)	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Distância C ₂ -O ₃ (Å)	1,45	1,45	1,45	1,45	1,45	1,45	1,45
Distância C ₂ =C ₃ (Å)	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52
Ângulo C ₅ -N ₁ -O ₃ (graus)	110,60	110,44	110,44	110,40	110,41	110,40	110,40
TS1_3,5-out_ligH							
Distância C ₅ -C ₃ (Å)	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Distância C ₂ -O ₃ (Å)	1,45	1,45	1,45	1,45	1,45	1,45	1,45
Distância O ₃ -H ₆ (Å)	1,84	1,78	1,78	1,77	1,77	1,77	1,77
Distância C ₂ =C ₃ (Å)	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52
Ângulo C ₅ -N ₁ -O ₃ (graus)	109,58	109,31	109,33	109,28	109,28	109,27	109,27
TS1_3,4-anti							
Distância C ₅ -C ₃ (Å)	1,51	1,51	1,51	1,51	1,51	1,51	1,51
Distância C ₂ -O ₃ (Å)	1,44	1,44	1,44	1,44	1,44	1,44	1,44
Distância C ₂ =C ₃ (Å)	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52
Ângulo C ₅ -N ₁ -O ₃ (graus)	110,37	110,33	110,32	110,32	110,32	110,32	110,32

Tabela 14: Principais comprimentos de ligações e ângulos envolvidos na formação das novas ligações para os quatro possíveis produtos, no nível B3LYP/6-311+G(2d,p).

GEOMETRIA (B3LYP)	FASE GASOSA	CPCM/ THF	PCM/ THF	CPCM/ ACN	PCM/ ACN	CPCM/ FORM	PCM/ FORM
TS1_3,5-anti							
Distância C ₅ -C ₃ (Å)	1,51	1,51	1,51	1,51	1,51	1,51	1,51
Distância C ₂ -O ₃ (Å)	1,46	1,46	1,46	1,47	1,47	1,47	1,47
Distância C ₂ =C ₃ (Å)	1,53	1,53	1,53	1,53	1,53	1,53	1,53
Ângulo C ₅ -N ₁ -O ₃ (graus)	110,52	110,43	110,44	110,41	110,41	110,41	110,41
TS1_3,5-out							
Distância C ₅ -C ₃ (Å)	1,51	1,51	1,51	1,51	1,51	1,51	1,51
Distância C ₂ -O ₃ (Å)	1,46	1,47	1,46	1,47	1,47	1,47	1,47
Distância C ₂ =C ₃ (Å)	1,53	1,53	1,53	1,53	1,53	1,53	1,53
Ângulo C ₅ -N ₁ -O ₃ (graus)	110,54	110,37	110,36	110,35	110,35	110,34	110,34
TS1_3,5-out_ligH							
Distância C ₅ -C ₃ (Å)	1,51	1,51	1,51	1,51	1,51	1,51	1,51
Distância C ₂ -O ₃ (Å)	1,46	1,47	1,47	1,47	1,47	1,47	1,47
Distância O ₃ -H ₆ (Å)	1,87	1,81	1,81	1,80	1,80	1,80	1,80
Distância C ₂ =C ₃ (Å)	1,53	1,53	1,53	1,53	1,53	1,53	1,53
Ângulo C ₅ -N ₁ -O ₃ (graus)	109,54	109,24	109,27	109,19	109,19	109,18	109,18
TS1_3,4-anti							
Distância C ₅ -C ₃ (Å)	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52
Distância C ₂ -O ₃ (Å)	1,45	1,46	1,45	1,46	1,46	1,46	1,46
Distância C ₂ =C ₃ (Å)	1,53	1,53	1,53	1,53	1,53	1,53	1,53
Ângulo C ₅ -N ₁ -O ₃ (graus)	110,27	110,20	110,19	110,19	110,19	110,18	110,18

Tabela 15: Principais comprimentos de ligações e ângulos envolvidos na formação das novas ligações para os quatro possíveis produtos, no nível CAM-B3LYP/6-311+G(2d,p).

GEOMETRIA (CAM-B3LYP)	FASE GASOSA	CPCM/ THF	PCM/ THF	CPCM/ ACN	PCM/ ACN	CPCM/ FORM	PCM/ FORM
TS1_3,5-anti							
Distância C ₅ -C ₃ (Å)	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Distância C ₂ -O ₃ (Å)	1,45	1,45	1,45	1,45	1,45	1,45	1,45
Distância C ₂ =C ₃ (Å)	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52
Ângulo C ₅ -N ₁ -O ₃ (graus)	110,41	110,32	110,34	110,31	110,32	110,31	110,31
TS1_3,5-out							
Distância C ₅ -C ₃ (Å)	1,51	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50	1,50
Distância C ₂ -O ₃ (Å)	1,45	1,45	1,45	1,45	1,45	1,45	1,45
Distância C ₂ =C ₃ (Å)	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52
Ângulo C ₅ -N ₁ -O ₃ (graus)	110,48	110,31	110,32	110,28	110,28	110,27	110,27
TS1_3,5-out_ligH							
Distância C ₅ -C ₃ (Å)	1,51	1,50	1,51	1,50	1,50	1,50	1,50
Distância C ₂ -O ₃ (Å)	1,45	1,45	1,45	1,46	1,46	1,46	1,46
Distância O ₃ -H ₆ (Å)	1,84	1,78	1,78	1,77	1,77	1,77	1,77
Distância C ₂ =C ₃ (Å)	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52
Ângulo C ₅ -N ₁ -O ₃ (graus)	109,55	109,29	109,30	109,25	109,25	109,24	109,24
TS1_3,4-anti							
Distância C ₅ -C ₃ (Å)	1,51	1,51	1,51	1,51	1,51	1,51	1,51
Distância C ₂ -O ₃ (Å)	1,44	1,44	1,44	1,44	1,44	1,44	1,44
Distância C ₂ =C ₃ (Å)	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52	1,52
Ângulo C ₅ -N ₁ -O ₃ (graus)	110,25	110,19	110,19	110,19	110,18	110,18	110,18

Observa-se que os comprimentos de ligações e ângulos mantêm-se aproximadamente os mesmos ao se passar do vácuo para o modelo de solvente e que as diferenças entre os funcionais também são bastante pequenas. As maiores semelhanças são encontradas entre o PBE1PBE e o CAM-B3LYP que na maioria das vezes, apresentam os mesmos valores para os comprimentos de ligações e os ângulos variam apenas por alguns décimos de graus. O B3LYP, em geral apresenta comprimentos de ligações de 1,0 a 2,0 angstroms maiores, porém o ângulo $C_5-N_1-O_3$ é muito próximo ao encontrado com os demais funcionais.

A partir dos resultados acima, é possível verificar que a escolha do funcional ou do modelo de solvente exerce uma influência muito menor nas distâncias e ângulos entre os átomos no cicloaduto do que no estado de transição. Isso é compatível com o fato de que os funcionais são parametrizados para o estado fundamental. Além disso, os parâmetros geométricos supracitados diferem por no máximo 0,02 Å para os comprimentos de ligações e alguns décimos de graus para o ângulo $C_5-N_1-O_3$, entre as quatro diferentes estruturas possíveis para o produto. A diferença mais significativa está no PROD1_3,5-out_ligH, cujo ângulo $C_5-N_1-O_3$ é cerca de um grau menor que as demais estruturas. Contudo, essas diferenças podem ser consideradas insignificantes, pois estão dentro do erro experimental, que é de 1,0 kcal.mol⁻¹.

4.1.7. Análise da coordenada de reação intrínseca (IRC 1)

Uma vez conhecidos os estados de transição, cálculos de coordenada de reação intrínseca foram realizados a fim de traçar o perfil energético que conecta os estados de transição aos reagentes e produtos. Os cálculos foram iniciados a partir de cada um dos TS e seguiram em ambas as direções, a dos reagentes e a dos produtos, verificando assim, se o TS encontrado é o que liga corretamente os pontos de mínimo, obtidos através das otimizações de geometria. Esse tipo de cálculo também é para a verificação da formação de possíveis complexos durante a coordenada de reação.

Os IRCs foram gerados a partir das conformações encontradas para o primeiro estado de transição, com 20 passos na direção dos produtos e reagentes. Para o TS1_3,4-anti, foram obtidos apenas 18 passos na direção dos produtos, enquanto para o TS1_3,5-anti, foram obtidos somente 16 passos nessa mesma direção. Isso se deve ao fato de que, nesses pontos, as novas ligações sigma já estão formadas. Em ambos, porém, os 20 passos na direção dos reagentes foram completados.

Os cálculos confirmaram que não há formação de intermediários entre reagentes e produtos e a reação entre o óxido de benzonitrila e o ácido vinilacético ocorre através de um mecanismo concertado, porém assíncrono. A Figura 30 apresenta as curvas de IRC obtidas para os quatro estados de transição. Nela pode-se observar que os menores valores energéticos, bem como a menor barreira de ativação, são encontrados na curva que diz respeito ao TS1_3,5-anti, o produto favorecido em fase gasosa.

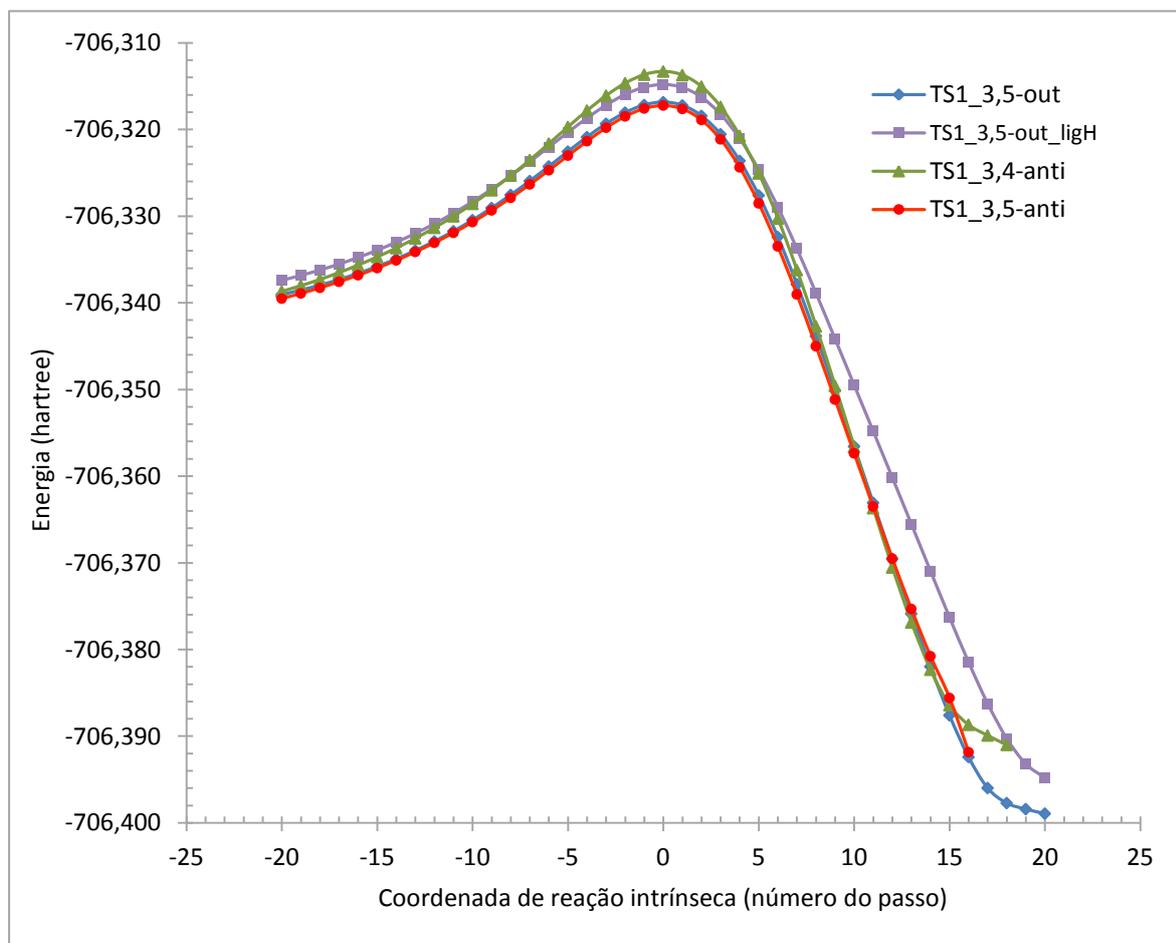


Figura 30: Curvas de IRC obtidas a partir dos quatro estruturas encontradas para o primeiro estado de transição, utilizando B3LYP/6-311+G(2d,p), em fase gasosa.

A Tabela 16 apresenta as energias, em Hartree, correspondentes aos estados de transição, ao último ponto do cálculo de IRC (em cada uma das direções), a energia dos produtos respectivos e a soma de energia dos reagentes, dadas no nível B3LYP/6-311+G(2d,p), em fase gasosa. É possível observar que no passo -20 o TS1_3,5-out_ligH é o que possui a maior diferença energética, 4,32 kcal.mol⁻¹, em relação à soma dos reagentes. Isso é devido à posição do H₆, orientado na direção oposta ao oxigênio da carbonila

(formando um ângulo diedro H–O–C=O de 180,0 graus), posição esta que é energeticamente desfavorável. A diferença de energia do ponto -20 para os reagentes nos outros estados de transição está entre 3,0 e 3,5 kcal.mol⁻¹. Nesse ponto, o ângulo C–N–O do dipolo já está próximo a 180,0 graus e a geometria do ácido vinil acético se assemelha àquela do ponto de mínimo. A distância entre os átomos C₅–C₃ e O₃–C₂ é de 3,09 Å e 2,99 Å, respectivamente, ao partir da estrutura de transição TS1_3,5-anti.

Tabela 16: Energias (em Hartree) correspondentes ao gráfico de coordenada de reação intrínseca, no nível B3LYP/6-311+G(2d,p), em fase gasosa.

	Energia TS1	Energia da coordenada -20	Soma da energia dos reagentes	da Energia da coordenada 20	Energia dos produtos
TS1_3,5-anti	-706,317222	-706,339503	-706,344295	-706,391835 ^{a)}	-706,401663
TS1_3,5-out	-706,316845	-706,339055	-706,344295	-706,398924	-706,400273
TS1_3,5_out-ligH	-706,314807	-706,337405	-706,344295	-706,394814	-706,398571
TS1_3,4-anti	-706,313306	-706,338680	-706,344295	-706,390999 ^{b)}	-706,396404

a) Energia obtida no passo 18.

b) Energia obtida no passo 16.

O cálculo na direção dos reagentes, partindo do TS1_3,5-anti, foi estendido até 40 pontos, mas convergiu somente até o trigésimo, o número máximo de passos possíveis para essa geometria. Nesse ponto, a energia encontrada, foi de -706,343589 H, muito próxima à soma da energia dos reagentes e as distâncias entre os átomos que darão origem às novas ligações são de 3,49 Å (C₅–C₃) e 3,24 Å (O₃–C₂).

Seguindo a coordenada de reação na direção dos produtos, encontra-se para o último passo os valores energéticos mostrados na Tabela 16. Nesse ponto, a formação das ligações sigma já está praticamente completa e a energia se aproxima daquela encontrada para os respectivos produtos, no mesmo nível de cálculo. Para o TS1_3,5-out, por exemplo, essa diferença é igual à apenas 0,85 kcal.mol⁻¹ e as ligações C₃–C₅ e C₂–O₃ já possuem os mesmos valores encontrados para o produto final. No TS1_3,5-anti a diferença de energia é de 6,17 kcal.mol⁻¹, a maior encontrada. Essa maior diferença de energia, em relação ao produto, é devido à posição do grupo –CH₃COOH, que forma um ângulo diedro com o oxigênio do anel de 141,2 graus, enquanto esse mesmo ângulo diedro no produto otimizado corresponde a 171,1 graus.

Os cálculos de IRC também permitem observar que a formação da ligação C–C ocorre antes da formação da ligação C–O, partindo de qualquer uma das estruturas de transição. De

acordo com a análise NBO discutida anteriormente, o TS1_3,5-out_ligH, é o que possui a maior diferença entre as ordens de ligações C₂-O₃ e C₃-C₅, o que implica em uma maior assimetria na formação das ligações. Quando é feita a análise das estruturas geradas ao longo da coordenada de reação, pode-se verificar que, de fato, a formação da ligação entre o carbono e o oxigênio ocorre nove passos após a ligação C₃-C₅, enquanto nas demais estruturas, isso se dá em menos de seis passos. No IRC do TS1_3,4-anti, onde a diferença entre os índices de Wiberg para essas duas ligações é menor, a formação da ligação entre os carbonos ocorre apenas dois passos antes.

4.1.8. Análise das estruturas de transição para formação do bisaduto 2:1

De acordo com a análise dos orbitais de fronteira, que será discutida posteriormente, o produto final da reação não será o cicloaduto e sim um bisaduto, originário da reação entre a 3,5-isoxazolina, formada a partir dos reagentes iniciais, e o óxido de benzonitrila. Esse resultado está em concordância com o experimental,⁶ que obtém como único produto da reação, o bisaduto 2:1.

Devido à semelhança entre os resultados obtidos com os dois modelos de solvente na primeira etapa, optou-se por prosseguir os cálculos somente utilizando o CPCM. Com o funcional B3LYP, os cálculos foram realizados em fase gasosa e incluindo o efeito de solvente, empregando o THF, acetonitrila e a formamida. A partir desses resultados, pode-se observar que o estado de transição que obteve menor energia difere entre o cálculo no vácuo e com o campo de reação, mas é o mesmo com a alteração da constante dielétrica do meio. Assim, devido ao custo computacional, as simulações com os funcionais PBE1PBE e CAM-B3LYP foram procedidas somente em fase gasosa e utilizando o CPCM em THF.

Como a formação da 3,4-isoxazolina, na primeira etapa da reação, apresentou energias de ativação bastante superiores ao do seu isômero 3,5-, na etapa seguinte, foram calculados somente os estados de transição envolvendo a 3,5-isoxazolina. Nessa etapa, o óxido de benzonitrila poderá se aproximar e interagir com qualquer uma das faces, α e β , do cicloaduto 1:1. Assim, considerando que tanto a conformação do produto com a ligação de hidrogênio, quanto os rotâmeros *anti* e *out* possam ser o dipolarófilo, foram calculados os TS correspondentes à interação do dipolo por ambas as faces desses rotâmeros, além de uma possível conformação que permite uma ligação de hidrogênio com o oxigênio do dipolo. As

geometrias obtidas para essas estruturas, bem como as energias relativas à estrutura de menor energia, em fase gasosa, com cada um dos funcionais, estão representadas na Figura 31.

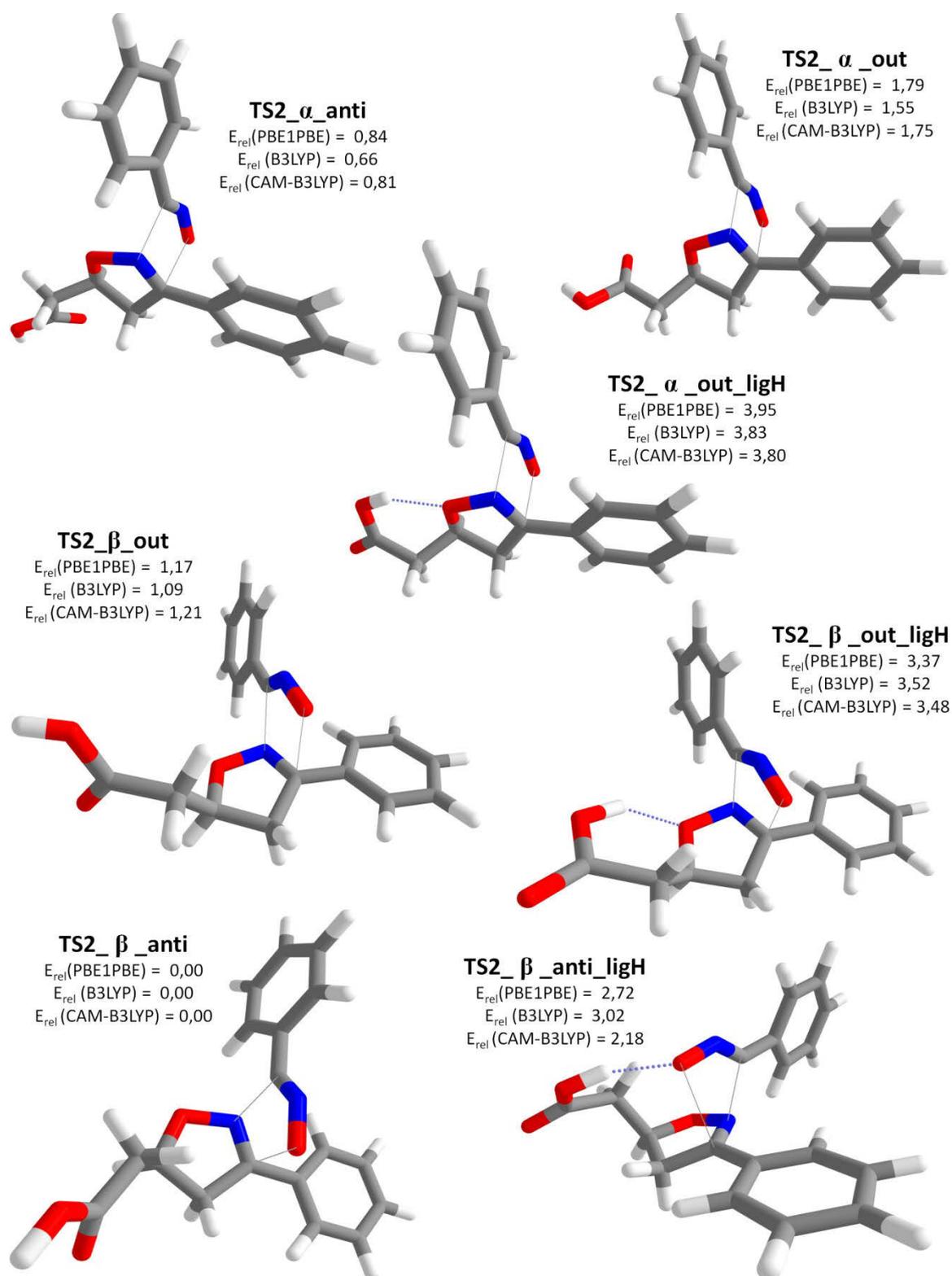


Figura 31: Possíveis estruturas de transição que ocorrem a partir da reação entre o cicloaduto e o óxido de benzonitrila, em fase gasosa, e energias (em kcal.mol⁻¹) em relação à geometria de menor energia.

As primeiras três estruturas representam a aproximação do óxido de benzonitrila pela face contrária à que contém o grupo $-\text{CH}_2\text{COOH}$, denominada face α , dando origem ao TS2_ α -anti, TS2_ α -out e TS2_ α -out_ligH. As demais estruturas apresentam a entrada do dipolo pela mesma face onde se encontra o grupo substituinte na posição 5-substituída do anel, a face β , resultando nas geometrias denominadas TS2_ β -out, TS2_ β -out_ligH, TS2_ β -anti e TS2_ β -anti_ligH. Essa última estrutura corresponde ao rotâmero *anti*, porém com o hidrogênio da hidroxila apontado para o oxigênio do dipolo, de modo a permitir uma interação.

Observa-se que o estado de transição que apresentou menor energia foi o TS2_ β -anti, independentemente da escolha do funcional. O rotâmero da 3,5-isoxazolina, nessa estrutura de transição, corresponde ao que apresentou menor energia no TS1 e conformação mais estável do produto 1, em fase gasosa. Quando o dipolo se aproxima dessa mesma estrutura do produto pela outra face, a energia encontrada possui um valor entre 0,66 e 0,84 kcal.mol⁻¹. Contudo, essa é a única estrutura de transição que difere da mais estável por menos de 1,0 kcal.mol⁻¹, em fase gasosa. Esse resultado corrobora os resultados apresentados anteriormente, que apontam para o TS1_3,5-anti como sendo o único produto da reação, em fase gasosa, visto que este estado de transição difere dos demais por mais de 1,0 kcal.mol⁻¹ e o produto respectivo também é o mais estável.

As estruturas TS2_ β -out_ligH e TS2_ β -out_ligH correspondem aos confôrmeros da 3,5-isoxazolina, que contêm uma ligação de hidrogênio intramolecular. Em fase gasosa, tanto o TS1 quanto o produto 1, correspondentes a essa conformação, são desfavorecidos energeticamente por diferenças superiores a 1,0 kcal.mol⁻¹. Para a formação do bicyclo, as estruturas contendo essa ligação de hidrogênio são as mais desfavorecidas, apresentando energias superiores a 3,0 kcal.mol⁻¹, em relação a mais estável.

A estrutura TS2_ β -anti_ligH, que apresenta o grupo $-\text{COOH}$ na posição *anti*, mas que permite uma ligação de hidrogênio com o oxigênio do dipolo, também apresentou energias consideravelmente mais elevadas. Isso significa que a obtenção de um estado de transição mais compacto, com a possível estabilização através de uma ligação de hidrogênio, não é suficiente para fazer deste, o estado de transição preferencial da reação.

A Figura 32 apresenta as diferenças energéticas obtidas para as sete geometrias calculadas para o segundo estado de transição, em relação à estrutura mais favorável obtida no vácuo e em cada um dos solventes, utilizando o modelo CPCM e incluindo as correções do ponto zero. Observa-se que a adição do solvente é responsável por uma diminuição nas

diferenças energéticas entre as estruturas do estado de transição. A estabilização mais significativa ocorre nas que contêm uma ligação de hidrogênio, em decorrência do caráter bastante polar que possuem. Porém, essa estabilização não é suficiente para fazer com que essas estruturas apresentem energias inferiores às demais. Isso indica que, mesmo que o produto da primeira cicloadição contenha a ligação do hidrogênio, no TS2 essa ligação não tem nenhum efeito estabilizante. Dessa forma, nenhuma dessas três estruturas deve corresponder à geometria correta do segundo estado de transição.

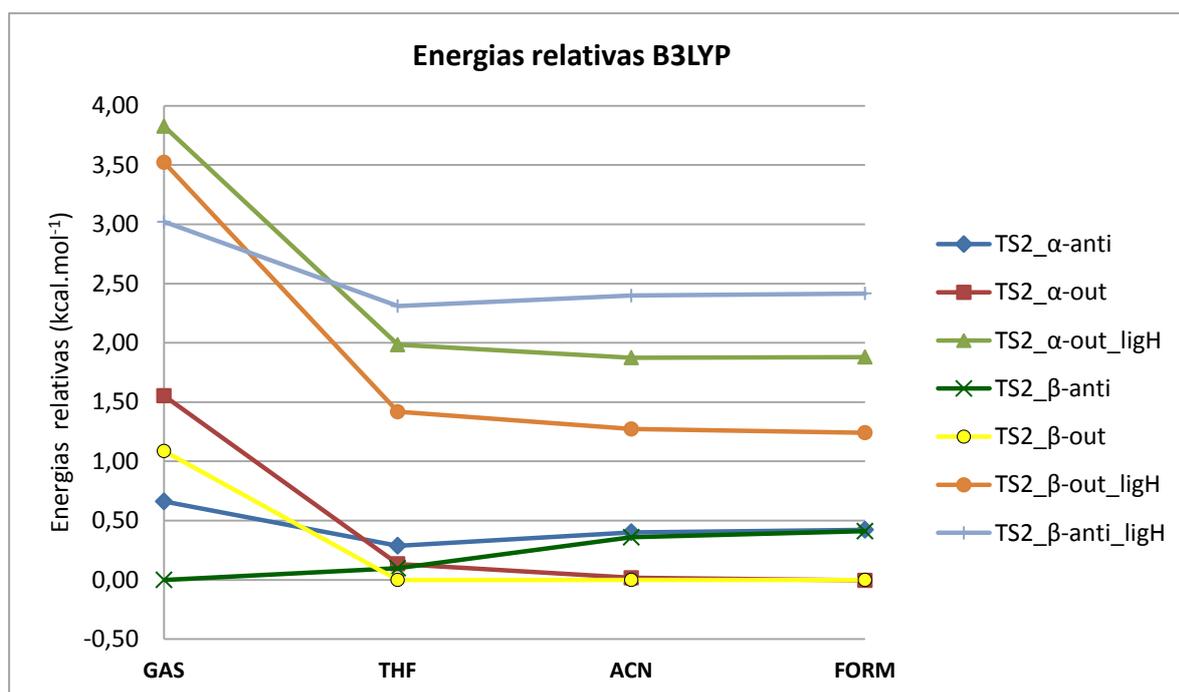


Figura 32: Diferenças de energias das estruturas de transição, em relação à mais estável, em fase gasosa e com cada um dos solventes, utilizando o modelo CPCM e B3LYP/ 6-311+G(2d,p).

Similarmente ao que ocorre no TS1, as geometrias onde o grupo carboxilato está em oposição ao oxigênio do anel isoxazolina são as mais estáveis em fase gasosa, mas, com a inclusão do solvente, as estruturas que apresentam esse mesmo grupo na posição *out*, passam a serem as mais estáveis. Dessa forma, em THF e nos demais solventes, o TS2_β-out é o mais estável, seguido pelo TS2_α-out. Contudo, a diferença de energia entre eles é insignificante. Considerando a correção do ponto zero, essa diferença é de 0,14 kcal.mol⁻¹ em THF, 0,02 kcal.mol⁻¹ em ACN e nula em formamida. As estruturas TS2_β-anti e TS2_α-anti, apesar de sofrerem um aumento de energia, ainda se mantêm com energias relativas inferiores à unidade, mas bastante próximas entre si. Observa-se, com isso, que um aumento na constante

dielétrica do solvente faz com que a aproximação do óxido de benzonitrila por qualquer um das faces do produto, seja ele *anti* ou *out*, torne-se igualmente provável, não sendo possível distinguir se o produto majoritário será *cis* ou *trans*.

Contudo, sabe-se que, experimentalmente⁵⁶ a reação é realizada em tetrahidrofurano ou diclorometano, pois além de serem solventes polares apróticos, apresentam baixos pontos de ebulição, respectivamente, 65,0°C e 40,0°C.¹³⁸ Esses dois solventes possuem polaridades muito próximas, diferentemente da acetonitrila que, apesar de ser um solvente polar aprótico, possui momento dipolar bastante superior, além de ter ponto de ebulição igual a 81,6°C. A formamida, por sua vez, é um solvente polar prótico e bastante polar. Se fosse utilizada experimentalmente, teria o mesmo efeito que a água: protonaria o oxigênio do dipolo. No entanto, nos modelos contínuos, não há qualquer interação intermolecular entre solvente e soluto, pois o solvente é descrito somente como um campo elétrico contínuo e homogêneo. Dessa forma, os cálculos que utilizam esses modelos não são capazes de distinguir entre solventes próticos e apróticos. A formamida foi utilizada tão somente como um caso limite para avaliar a influência da polaridade do meio na reação, visto que ela possui constante dielétrica bastante elevada.

Considerando os aspectos experimentais, a simulação que melhor reproduz os resultados é a que utiliza o THF como solvente. Através dela é possível inferir que, sendo a reação de controle cinético, seria obtida uma mistura dos quatro confôrmeros: TS2_β-anti, TS2_α-anti, TS2_α-out e TS2_β-out, sendo este último, o majoritário. Também é importante salientar que, nessas condições, os estados de transição, cuja entrada do dipolo se dá pela mesma face do substituinte, a face β, são levemente mais estáveis que as conformações onde a entrada se dá pela face α.

Devido ao custo computacional os cálculos dos estados de transição e respectivos produtos, com os funcionais PBE1PBE e CAM-B3LYP, foram feitos somente em fase gasosa e em THF. Para tal, considerou-se a similaridade dos resultados obtidos entre os funcionais, na primeira etapa da reação, que seguem a mesma tendência energética conforme o aumento da polaridade do solvente.

Na Figura 33 estão representadas as energias das estruturas encontradas para o TS2, em relação à de mais baixa energia, utilizando os três funcionais. No primeiro gráfico dessa figura essa comparação é feita em fase gasosa e no gráfico seguinte é feita empregando o CPCM e o THF.

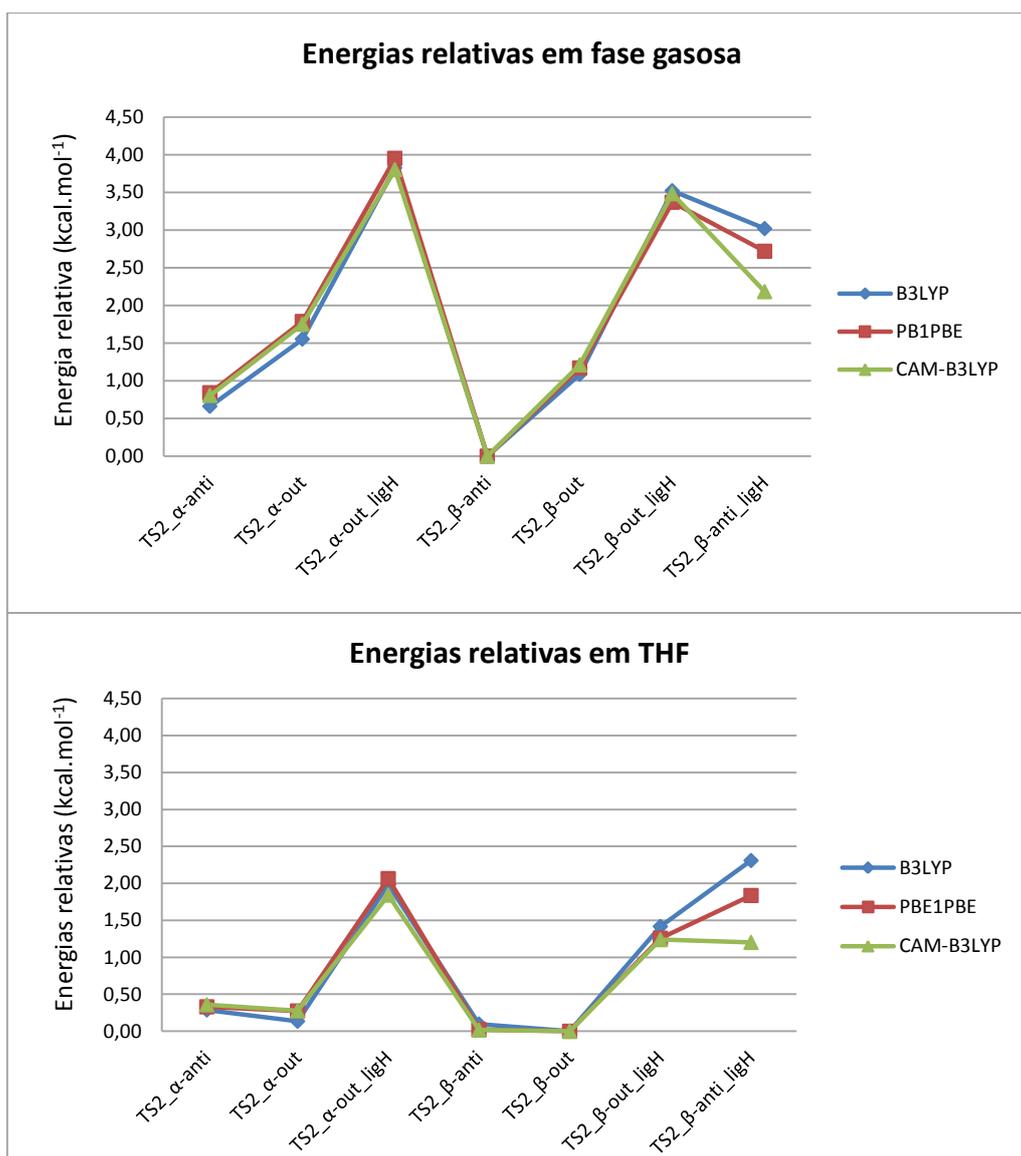


Figura 33: Energias dos estados de transição 2 em relação aos de menor energia, obtidas com os três funcionais utilizados nesse estudo, em fase gasosa, acima e em THF, abaixo.

É possível observar que a mudança no funcional praticamente não altera as variações de energias encontradas, em nenhuma das fases, mas que para o TS2_β-anti_ligH há uma alteração maior nas energias relativas. Para esse TS, o B3LYP é o funcional que produz as maiores diferenças de energias que, em fase gasosa, são próximas a 3,0 kcal.mol⁻¹, enquanto o CAM-B3LYP é o que fornece as menores diferenças, próximas a 2,2 kcal.mol⁻¹. Ao ser incluído o efeito do solvente, as energias relativas de ambos diminuem, mas a diferença entre eles é agora, próxima a 1,1 kcal.mol⁻¹.

Como a variação de energia entre os funcionais é pequena, espera-se que o estado de transição de menor energia seja o mesmo (ou que haja uma diferença ínfima de energia)

encontrado utilizando o B3LYP. De fato, em fase gasosa, a diferença de energia entre os estado de transição é maior do que em fase condensada e, no primeiro caso, o TS2_β-anti é o preferencial da reação, seguido do outro TS2, de energia cerca de 0,6 – 0,8 kcal.mol⁻¹ maior, cujo rotâmero anti é “atacado” pela face α.

Além de diminuir a diferença energética entre os estados de transição, a inclusão do solvente altera o estado de transição preferencial, que passa a ser o TS2_β-out, conforme discutido anteriormente. De fato, os únicos TS que apresentam energias relativas superiores a 1,0 kcal.mol⁻¹ são os que apresentam uma ligação de hidrogênio. Entre os demais, aqueles onde o óxido de benzonitrila se adiciona pela face mais impedida são levemente favorecidos, enquanto a distinção entre os rotâmeros TS2_β-out e TS2_β-anti, diferentemente do que acontece em fase gasosa, passa a ser praticamente nula.

4.1.9. O efeito da inclusão das correções de energia BSSE e ZPE

Cálculos de erro de superposição de base também foram realizados para o TS2, utilizando o funcional B3LYP, a fim de verificar se a inclusão do BSSE afetaria a preferência conformacional do estado de transição. A Tabela 17 apresenta as energias relativas, considerando somente as energias totais, sem correções (ΔE_{TOTAL}), as energias corrigidas pelo ZPE (ΔE_{ZPE}), as energias corrigidas pelo BSSE (ΔE_{CP}) e as energias incluindo ambas as correções (ΔE_{CP+ZPE}).

Tabela 17: BSSE, diferenças de energias (em kcal.mol⁻¹) entre os estados de transição (ΔE), em relação ao mais estável, considerando: ΔE_{TOTAL} = energia total sem correções; ΔE_{ZPE} = energia total com a inclusão do ZPE; ΔE_{CP} = energia total incluindo a correção do BSSE; ΔE_{CP+ZPE} = energia total incluindo a correção do BSSE e ZPE. O funcional utilizado foi o B3LYP/6-311+G(2d,p).

Diferença de energias obtidas com B3LYP/6-311+G(2d,p)					
	BSSE	ΔE_{TOTAL}	ΔE_{ZPE}	ΔE_{CP}	ΔE_{CP+ZPE}
TS2_α-anti	1,16	0,77	0,66	0,73	0,62
TS2_α-out	1,18	1,59	1,55	1,56	1,52
TS2_α-out_ligH	1,22	3,71	3,83	3,74	3,85
TS2_β-anti	1,18	0,00	0,00	0,00	0,00
TS2_β-out	1,22	1,06	1,09	1,12	1,15
TS2_β-out_ligH	1,31	3,24	3,52	3,35	3,64
TS2_β-anti_ligH	1,38	2,31	3,02	2,51	3,22

Apesar do erro de superposição de base ser maior no segundo estado de transição do que no primeiro, a inclusão da correção BSSE praticamente não altera as diferenças energéticas entre os TS. As diferenças aparecem somente na segunda casa decimal, exceto para a estrutura que contém a ligação de hidrogênio diretamente envolvida no estado de transição, onde a inclusão do ZPE também é mais significativa, embora não altere a preferência conformacional.

4.1.10. Parâmetros geométricos para o TS2

As Figura 34 e Figura 35 apresentam outra perspectiva das estruturas de transição, cuja entrada do dipolo se dá pelas faces α e β , respectivamente. Nelas estão evidenciados os comprimentos das duas novas ligações sigma formadas, bem como os respectivos índices de Wiberg, obtidos em fase gasosa, com os três funcionais. Além disso, são mostrados os ângulos formados pelo dipolo nos estados de transição, os comprimentos das ligações N_1-C_5 , os ângulos diedros formados entre os carbonos do grupo substituintes e o oxigênio do anel e a ligação de hidrogênio, quando houver. A Tabela 18 apresenta esses valores tanto em fase gasosa, como com o THF.

Entre os comprimentos de ligação, a distância entre os átomos C_5 e O_4 é a que mais sofre variação, ao se passar do vácuo para o solvente, sendo essa diferença em torno de 0,15 Å, exceto no TS2_β-anti_ligH, onde é reduzida pela metade. Nos estados de transição obtidos pelo ataque na face α , essa distância é sempre menor do que pela face β , o que se reflete diretamente nas ordens de ligações, maiores para os TS2_α do que para os TS2_β. Além disso, dentro de cada um dos grupos, α e β , nas estruturas que contêm a ligação de hidrogênio proveniente do primeiro estado de transição, a distância C_5-O_4 é inferior e, conseqüentemente, a OL um pouco superior. Contrariamente, o TS2_β-anti_ligH, possui o menor valor para a ordem de ligação C_5-O_4 , especialmente em fase gasosa, pois a ligação de hidrogênio formada entre o H_6 e o O_4 acaba por retardar a formação da nova ligação sigma. Ao se incluir o solvente, a ordem de ligação deste TS2 também diminui, porém não na mesma proporção que nos demais TS. Embora a distância entre os átomos C_5 e O_4 seja muito similar quando calculada com os funcionais PBE1PBE e B3LYP, quando o CAM-B3LYP é utilizado, esses valores são levemente menores.

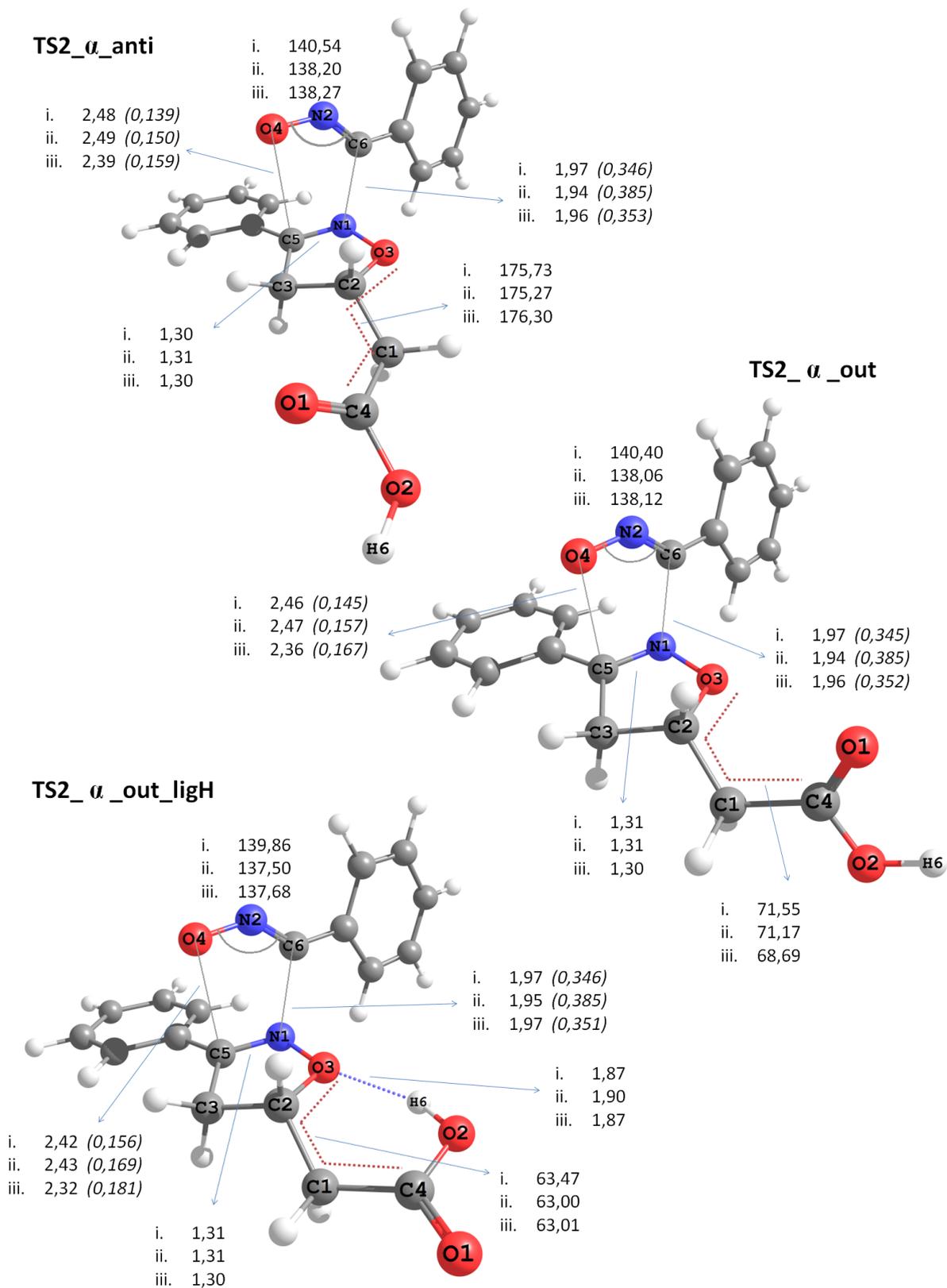


Figura 34: Estruturas de transição α obtidas para o TS2, evidenciando os comprimentos das duas novas ligações formadas (com os respectivos índices de Wiberg, entre parênteses), o ângulo $C_6-N_2-O_4$, o comprimento da ligação C_5-N_1 , o ângulo diedro $C_4-C_1-C_2-O_3$ e a ligação de hidrogênio (quando houver) entre H_6-O_3 . Os funcionais utilizados são: i) PBE1PBE, ii) B3LYP e iii) CAM-B3LYP. Todos os comprimentos de ligações são dados em angstroms e os ângulos em graus e se referem às estruturas em fase gasosa.

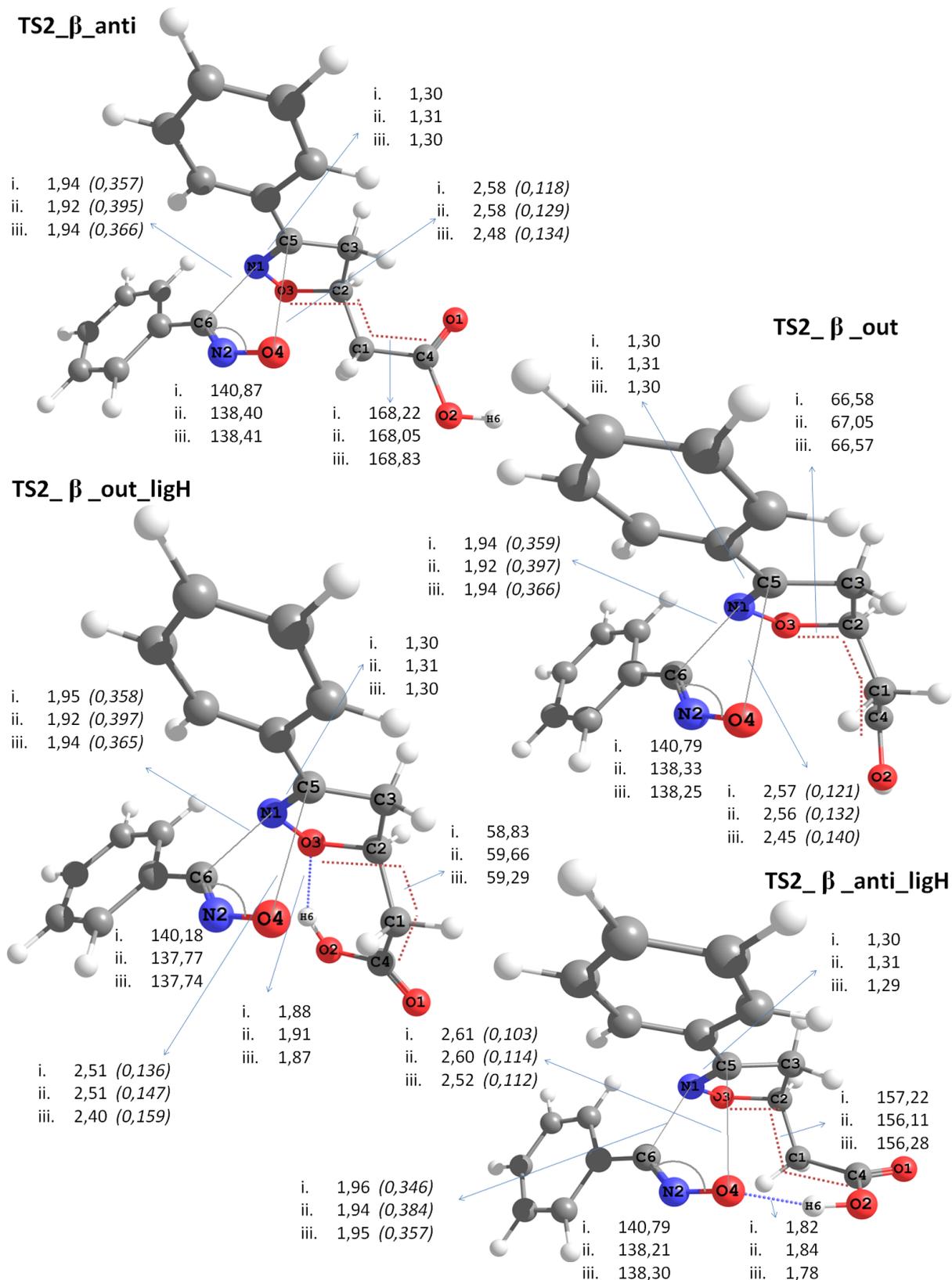


Figura 35: Estruturas de transição β para o TS2, evidenciando os comprimentos das duas novas ligações formadas (com os respectivos índices de Wiberg, entre parênteses), o ângulo C₆-N₂-O₄, o comprimento a ligação C₅-N₁, o ângulo diedro C₄-C₁-C₂-O₃ e a ligação de hidrogênio (quando houver) entre H₆-O₃ ou H₆-O₄. Os funcionais utilizados são: i) PBE1PBE, ii) B3LYP e iii) CAM-B3LYP. Todos os comprimentos de ligações são dados em angstroms e os ângulos em graus e se referem às estruturas em fase gasosa.

Tabela 18: Principais comprimentos de ligações e ângulos envolvidos na formação das novas ligações, para as sete possíveis estruturas de transição, em fase gasosa e em THF/CPCM, obtidos com os três funcionais.

GEOMETRIA	PBE1PBE		B3LYP		CAM-B3LYP	
	FASE	CPCM	FASE	CPCM	FASE	CPCM
	GASOSA	THF	GASOSA	THF	GASOSA	THF
TS2_α_anti						
Distância C ₅ -O ₄ (Å)	2,48	2,62	2,49	2,65	2,39	2,52
Distância C ₆ -N ₁ (Å)	1,97	1,95	1,94	1,93	1,96	1,94
Distância C ₅ =N ₁ (Å)	1,30	1,30	1,31	1,31	1,30	1,30
Ângulo C ₆ -N ₂ -O ₄ (graus)	140,54	141,27	138,20	139,01	138,27	138,89
Diedro C ₄ -C ₁ -C ₂ -O ₃ (graus)	175,73	173,17	175,27	172,63	176,30	173,68
Ordem ligação C ₅ -O ₄	0,139	0,111	0,150	0,114	0,159	0,120
Ordem ligação C ₆ -N ₁	0,346	0,351	0,385	0,390	0,353	0,360
Momento dipolar (D)	2,7	4,5	2,8	5,0	2,8	4,7
TS2_α_out						
Distância C ₅ -O ₄ (Å)	2,46	2,60	2,47	2,63	2,36	2,51
Distância C ₆ -N ₁ (Å)	1,97	1,95	1,94	1,93	1,96	1,95
Distância C ₅ =N ₁ (Å)	1,31	1,30	1,31	1,31	1,30	1,30
Ângulo C ₆ -N ₂ -O ₄ (graus)	140,40	141,19	138,06	138,93	138,12	138,81
Diedro C ₄ -C ₁ -C ₂ -O ₃ (graus)	71,55	69,02	71,17	68,69	71,00	68,76
Ordem ligação C ₅ -O ₄	0,145	0,114	0,157	0,118	0,167	0,124
Ordem ligação C ₆ -N ₁	0,345	0,350	0,385	0,388	0,352	0,359
Momento dipolar (D)	2,8	4,8	3,1	5,4	2,9	5,0
TS2_α_out_ligH						
Distância C ₅ -O ₄ (Å)	2,42	2,53	2,43	2,56	2,32	2,44
Distância C ₆ -N ₁ (Å)	1,97	1,96	1,95	1,93	1,97	1,95
Distância H ₆ -O ₃ (Å)	1,87	1,85	1,90	1,88	1,87	1,84
Distância C ₅ =N ₁ (Å)	1,31	1,30	1,31	1,31	1,30	1,30
Ângulo C ₆ -N ₂ -O ₄ (graus)	139,86	140,39	137,50	138,12	137,68	138,08
Diedro C ₄ -C ₁ -C ₂ -O ₃ (graus)	63,47	61,30	63,00	60,17	63,01	60,89
Ordem ligação C ₅ -O ₄	0,156	0,130	0,169	0,133	0,181	0,142
Ordem ligação C ₆ -N ₁	0,346	0,349	0,385	0,391	0,351	0,3594
Momento dipolar (D)	6,1	7,4	6,2	7,7	6,4	7,8
TS2_β_anti						
Distância C ₅ -O ₄ (Å)	2,58	2,73	2,58	2,74	2,48	2,64
Distância C ₆ -N ₁ (Å)	1,94	1,93	1,92	1,91	1,94	1,92
Distância C ₅ =N ₁ (Å)	1,30	1,30	1,31	1,30	1,30	1,29
Ângulo C ₆ -N ₂ -O ₄ (graus)	140,87	141,80	138,40	139,36	138,41	139,39
Diedro C ₄ -C ₁ -C ₂ -O ₃ (graus)	168,22	168,29	168,05	168,39	168,83	169,06
Ordem ligação C ₅ -O ₄	0,118	0,093	0,129	0,097	0,134	0,097
Ordem ligação C ₆ -N ₁	0,357	0,361	0,395	0,398	0,366	0,3704
Momento dipolar (D)	1,3	2,2	1,5	2,6	1,6	2,7

TS2_β_out						
Distância C ₅ -O ₄ (Å)	2,57	2,75	2,56	2,73	2,45	2,65
Distância C ₆ -N ₁ (Å)	1,94	1,93	1,92	1,91	1,94	1,92
Distância C ₅ =N ₁ (Å)	1,30	1,30	1,31	1,30	1,30	1,29
Ângulo C ₆ -N ₂ -O ₄ (graus)	140,79	141,95	138,33	139,34	138,25	139,45
Diedro C ₄ -C ₁ -C ₂ -O ₃ (graus)	66,58	64,51	67,05	65,35	66,57	64,68
Ordem ligação C ₅ -O ₄	0,121	0,090	0,132	0,098	0,140	0,0956
Ordem ligação C ₆ -N ₁	0,359	0,363	0,397	0,397	0,366	0,3715
Momento dipolar (D)	1,5	2,8	1,8	3,3	1,7	
TS2_β_out_ligH						
Distância C ₅ -O ₄ (Å)	2,51	2,64	2,51	2,67	2,40	2,56
Distância C ₆ -N ₁ (Å)	1,95	1,93	1,92	1,91	1,94	1,92
Distância H ₆ -O ₃ (Å)	1,88	1,83	1,91	1,86	1,87	1,83
Distância C ₅ =N ₁ (Å)	1,30	1,30	1,31	1,30	1,30	1,29
Ângulo C ₆ -N ₂ -O ₄ (graus)	140,18	140,89	137,77	138,62	137,74	138,50
Diedro C ₄ -C ₁ -C ₂ -O ₃ (graus)	58,83	57,09	59,66	57,90	59,29	56,77
Ordem ligação C ₅ -O ₄	0,136	0,109	0,147	0,111	0,159	0,115
Ordem ligação C ₆ -N ₁	0,358	0,363	0,397	0,401	0,365	0,374
Momento dipolar (D)	6,8	8,8	7,0	9,3	7,1	9,3
TS2_β_anti_ligH						
Distância C ₅ -O ₄ (Å)	2,61	2,67	2,60	2,69	2,52	2,60
Distância C ₆ -N ₁ (Å)	1,96	1,96	1,94	1,94	1,95	1,95
Distância H ₆ -O ₄ (Å)	1,82	1,73	1,84	1,75	1,78	1,70
Distância C ₅ =N ₁ (Å)	1,30	1,30	1,31	1,30	1,29	1,29
Ângulo C ₆ -N ₂ -O ₄ (graus)	140,79	141,27	138,21	138,89	138,30	138,98
Diedro C ₄ -C ₁ -C ₂ -O ₃ (graus)	157,22	155,07	156,11	152,88	156,28	153,56
Ordem ligação C ₅ -O ₄	0,103	0,090	0,114	0,094	0,112	0,092
Ordem ligação C ₆ -N ₁	0,346	0,344	0,384	0,381	0,357	0,355
Momento dipolar (D)	6,6	8,4	6,7	8,6	7,1	9,9

A distância entre os átomos C₆ e N₁ é menos sensível à adição do solvente e à mudança do funcional. Em geral, os valores encontrados com o PBE1PBE e o CAM-B3LYP são os mesmos e, no máximo, 0,02 Å superiores aos encontrados com o B3LYP. Essa diferença é sentida na ordem de ligação C₆-N₁ que, utilizando o B3LYP fornece valores superiores aos demais funcionais. Percebe-se também, que os comprimentos de ligação C₆-N₁ apresentados pelas estruturas TS2_α são um pouco maiores do que os apresentados pelas estruturas TS2_β, e que a adição do solvente é responsável por um encurtamento da ligação de cerca de 0,2 Å, exceto para o TS2_β-anti_ligH, onde permanece constante.

A partir desses resultados, pode-se constatar que os estados de transição que ocorrem pela adição do 1,3-dipolo face β são mais assíncronos que os que ocorrem pela face α , visto que as ordens de ligação C_6-N_1 são maiores do que para as C_5-O_4 . Isso pode ser explicado pela maior repulsão eletrônica nas estruturas cujo ataque do óxido de benzonitrila se dá pela mesma face onde se encontra o grupo $-COOH$. Essa assincronicidade na formação da ligação é ainda mais acentuada quando o efeito de solvente é adicionado no cálculo.

O ângulo formado pelos átomos $C_6-N_2-O_4$ é bastante similar entre as sete estruturas apresentadas. A sua variação com a adição do solvente também é pouco significativa e a mudança mais perceptível, embora também pequena, é com o funcional. Em geral, os ângulos obtidos com o PBE1PBE são cerca de dois graus superiores aos obtidos com os outros dois funcionais, que apresentam essencialmente os mesmos valores. Os ângulos diedros $C_4-C_1-C_2-O_3$ são pouco afetados pela mudança no funcional, mas diminuem cerca de dois graus com a adição do solvente. As distâncias $C_5=N_1$ são aproximadamente constantes, mantendo-se entre 1,29 e 1,31 angstroms.

Os momentos de dipolo calculados com PBE1PBE são mais baixos que os calculados pelos demais funcionais, tanto em fase gasosa, como em fase condensada. Os calculados com B3LYP e CAM-B3LYP são bastante próximos e, apenas na estrutura que contém a ligação de hidrogênio interferindo diretamente no estado de transição, há um aumento mais significativo no valor atribuído ao momento dipolar. Os TS que não contêm qualquer espécie de ligação de hidrogênio apresentam um momento dipolar, no mínimo, 3,0 debye inferior aos que contêm. As espécies *anti* são menos polares que as espécies *out*. Isso explica a maior estabilização dessas ao se incluir o campo de reação no cálculo e com o incremento na polaridade do solvente. A polaridade elevada das estruturas que apresentam uma ligação de hidrogênio também é responsável pela maior estabilização dessas com a inclusão do solvente.

4.1.11. Análise conformacional do bisaduto 2:1

A partir dos valores de energia eletrônica encontrados para os estados de transição apresentados acima, poder-se-ia esperar uma mistura de produtos correspondentes à aproximação do dipolo por cada uma das faces do monoaduto, tanto em fase gasosa, quanto com o campo de reação do solvente. Contudo, a interação mais favorável, seria aquela cujo 1,3-dipolo interage através da face oposta ao hidrogênio na posição 5 da isoxazolina. Com

isso, foram calculadas as geometrias possíveis para o bisaduto, considerando as duas possibilidades de interação entre o dipolo e o dipolarófilo.

Como visto anteriormente, a formação do segundo anel se dá a partir da adição do óxido de benzonitrila na ligação C=N do anel isoxazolina, formado na primeira cicloadição. Para a formação do bisaduto, o nitrogênio do anel, o centro nucleofílico, “ataca” o carbono eletrofílico do dipolo e o oxigênio, por sua vez, doa elétrons para o carbono pró-quiral, ligado ao anel aromático, que é o centro eletrofílico do heterociclo. Dessa forma a ligação dupla existente no primeiro anel é rompida, e com isso, a certa planaridade que existia nesse anel, em função da dupla ligação é perdida. Isso dá origem a um anel heterocíclico de cinco membros que, por possuir somente ligações sigma, apresenta um ou dois átomos fora do plano, de forma análoga ao que acontece no ciclopentano.

No ciclopentano há uma tensão angular muito baixa, mas uma considerável tensão torcional, responsável pelo desvio da planaridade, que faz com que esse anel apresente duas conformações de mais baixa energia: envelope e meia-cadeira.²³ Na primeira, apenas um átomo está fora do plano, enquanto na segunda, há três átomos coplanares. Essas conformações são próximas em energia, convertendo-se rapidamente uma na outra, através de um processo chamado pseudo-rotação.²³

Tendo por base essas informações, foram comparadas as energias das quatro conformações do bisaduto, referentes aos estados de transição de menor energia, variando-se a conformação do anel heterocíclico para cada uma delas. Nesses cálculos, foi empregado somente o funcional B3LYP, no nível 6-311+G(2d,p), em fase gasosa. Essas conformações são mostradas na Figura 36.

É possível observar que, para todas as geometrias obtidas, o anel heterocíclico apresenta a conformação envelope, mas as conformações onde o C₂ está fora do plano são mais estáveis do que as que apresentam o O₃ fora do plano. Entre as estruturas (a) e (b) a diferença de energia é de 3,44 kcal.mol⁻¹. Isso pode ser explicado pela maior repulsão eletrônica sofrida em (b), devido à proximidade entre o grupo substituinte e o anel aromático.

Para o produto formado a partir da interação pela face β, a diferença de energia entre os dois confôrmeros é menor, mas a estrutura (c) é favorecida por 1,03 kcal.mol⁻¹. A diferença entre as conformações do anel é menor para a aproximação do dipolo pela face β. Isso se deve à fatores eletrônicos, pois (c) apresenta uma estrutura mais fechada do que (d), então, o efeito da repulsão eletrônica é maior e deve contrabalancear a preferência pela forma envelope com C₂ fora do plano.

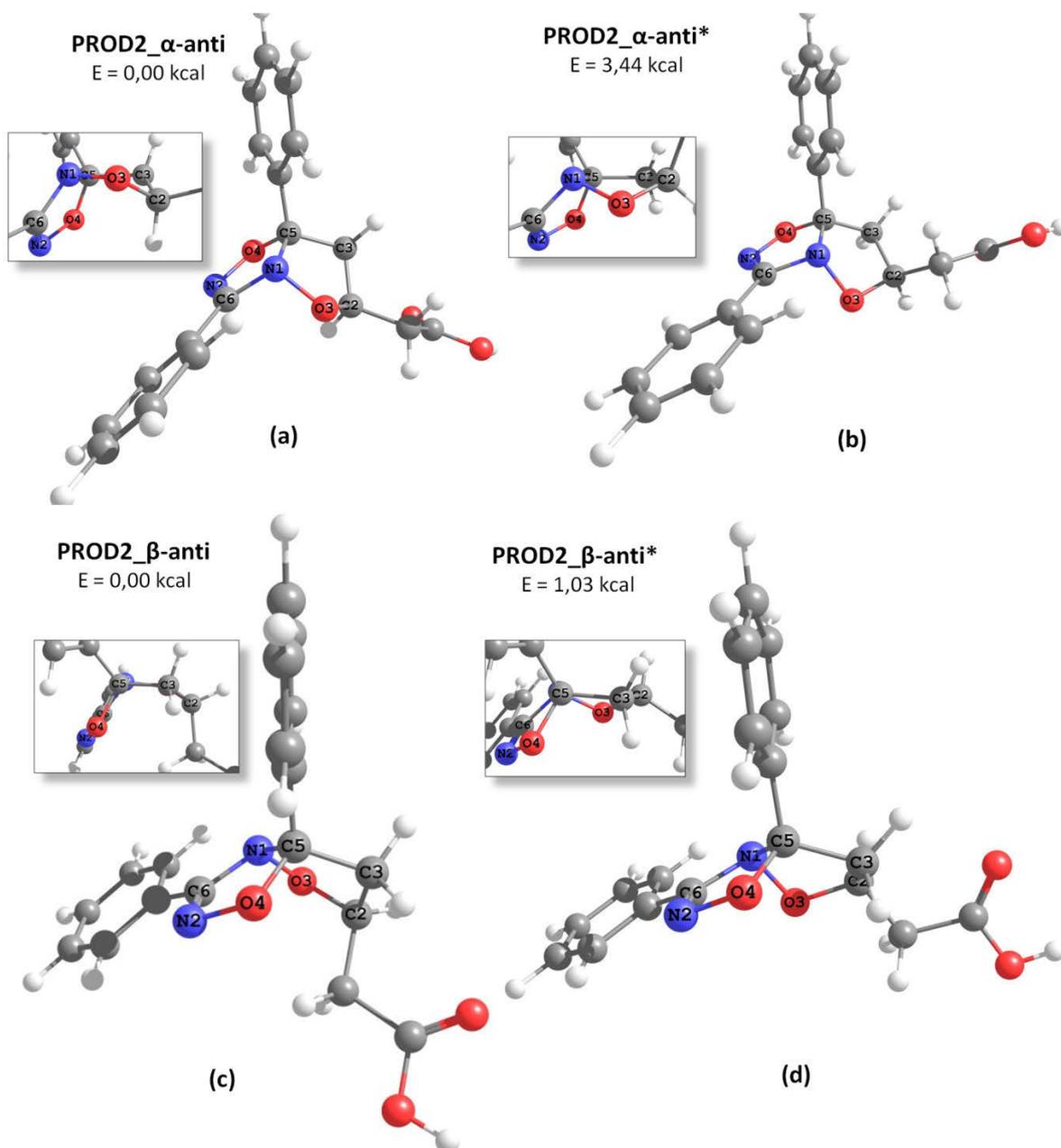


Figura 36: Variação na conformação do anel heterociclo, considerando: a) e b) aproximação do 1,3-dipolo pela face α ; c) e d) aproximação do 1,3-dipolo pela face β . Em destaque, estão as vistas laterais desses anéis e as energias relativas dos conformêros, em cada caso (ataque pela face α e β), calculados com B3LYP/6-311+G(2d,p), em fase gasosa.

Com isso, fica claro que, em ambos os casos, a conformação preferencial do anel heterocíclico, formado na primeira etapa da reação, é a envelope com o C₂ fora do plano. Este, por sua vez, está orientado na direção contrária ao anel aromático ligado ao C₅. A etapa seguinte deste trabalho consistiu, então, na verificação das energias e geometrias obtidas para o bisaduto, considerando as sete geometrias encontradas para os estados de transição e a conformação mais estável para o anel heterocíclico. Essas geometrias são mostradas na Figura 37.

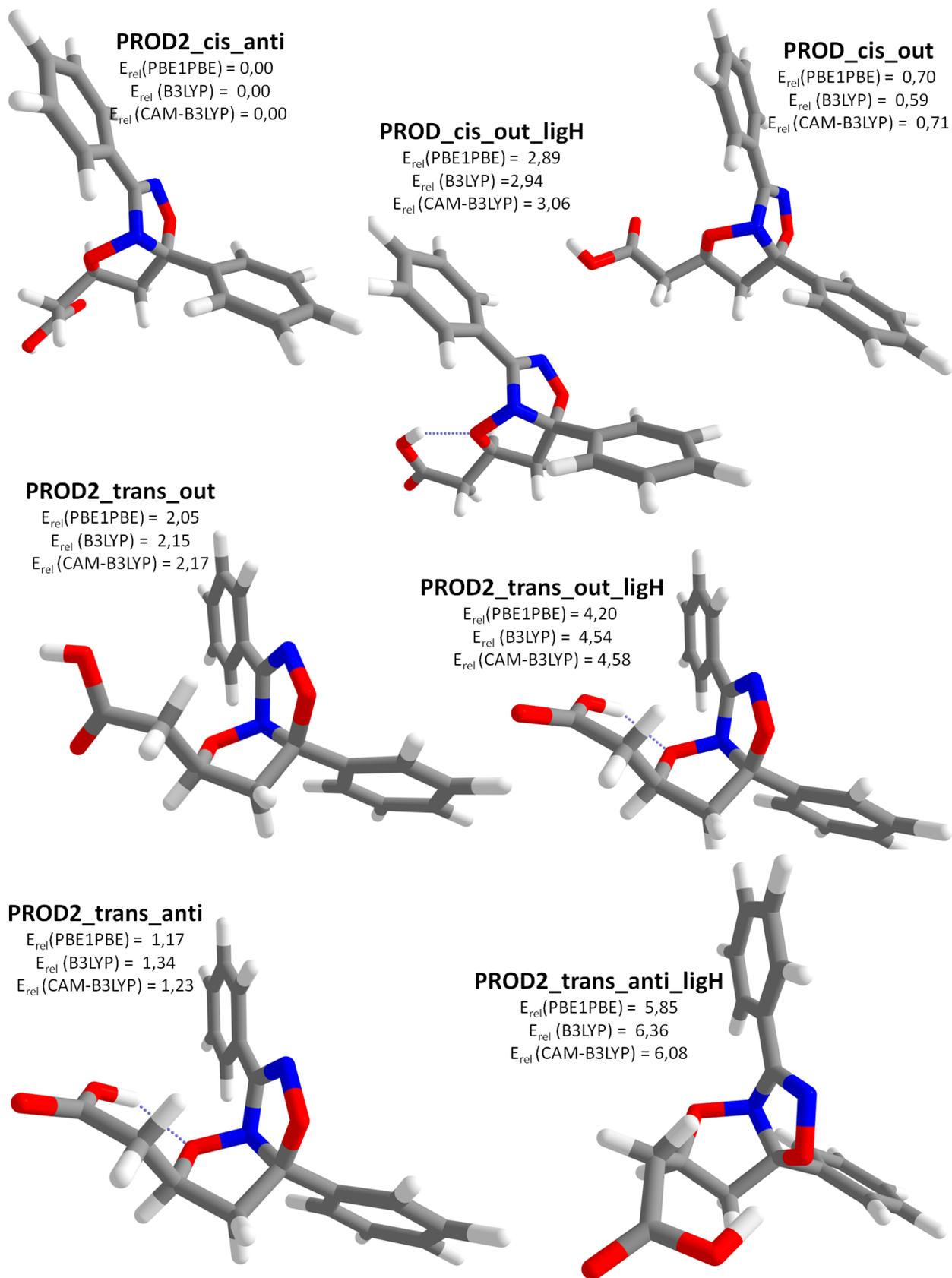


Figura 37: Possíveis estruturas para o biciclo, obtidas em fase gasosa, e energias (em kcal.mol^{-1}) em relação à geometria de menor energia.

A partir das energias calculadas em relação ao conformero mais estável, obtidas através dos três funcionais utilizados nesse trabalho, percebe-se que há um favorecimento das estruturas *cis* frente às *trans*. As estruturas *cis* e *trans* referem-se à orientação relativa do anel aromático ligado ao C₅ e do grupo substituinte –COOH. Também se observa que os rotâmeros *anti* são mais baixos em energia do que os rotâmeros *out*, enquanto aqueles que apresentam ligação de hidrogênio possuem energias relativas superiores. Essa preferência do rotâmero *anti* em fase gasosa é a mesma observada para o TS1, PROD1 e TS2.

Contudo, a otimização das estruturas do TS2 aponta como menos energético o estado de transição cuja entrada do dipolo se dá pela face β , enquanto a otimização do produto 2 indica que o produto de menor energia é o formado a partir do ataque do dipolo pela face α , que origina o isômero *cis*. Para o isômero *trans*, mesmo a menor energia relativa, 1,17 kcal.mol⁻¹ encontrada para o PROD2_*trans_out*, é superior a 1,0 kcal.mol⁻¹.

Na Figura 38 são mostradas as energias relativas do biciclo em fase gasosa e em cada um dos solventes, utilizando-se o B3LYP/6-311+G(2d,p). Em fase gasosa o produto favorecido é o rotâmero PROD2_*cis_anti*, seguido pelo PROD2_*cis_out* que apresenta uma energia, em média 0,66 kcal.mol⁻¹ superior. Ao se incluir o efeito de solvente no cálculo, as estruturas onde o grupo –COOH se encontra na posição *out* são, em geral, estabilizadas, enquanto as estruturas que apresentam esse mesmo grupo na posição *anti* são desestabilizadas. Esse mesmo resultado já havia sido observado anteriormente para o TS1, produto 1 e TS2 e a explicação encontra-se no caráter mais ou menos polar das estruturas. Isso explica também a maior diminuição de energia nas estruturas que contêm a ligação de hidrogênio com o oxigênio do heterociclo que, por serem mais polares, são mais estabilizadas quando o efeito de solvente é adicionado.^{xvi}

Quanto ao bisaduto contendo a ligação de hidrogênio proveniente da segunda etapa da reação (PROD2_*trans_anti_ligH*), constatou-se que o mesmo apresenta energias superiores a 5,0 kcal.mol⁻¹ em relação à estrutura de mais baixa energia encontrada, tanto no vácuo como com a inclusão do solvente. Dessa forma, essa ligação não será observada nem no produto final, nem no estado de transição, por não estabilizar suficientemente nenhum dos dois. O mesmo ocorre para os produtos contendo a ligação de hidrogênio proveniente da primeira cicloadição (PROD2_*cis_out_ligH* e PROD2_*trans_out_ligH*). Apesar do estado de transição que origina essa última ser cineticamente competitivo, termodinamicamente nenhum dos dois

^{xvi} Os momentos de dipolo apresentados por cada uma das estruturas, com os três funcionais utilizados nesse trabalho, encontram-se mais adiante, junto à tabela que contém os comprimentos de ligações e ângulos.

produtos é favorecido, por apresentarem energias superiores a $1,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$, em relação ao conformero de mais baixa energia encontrado.

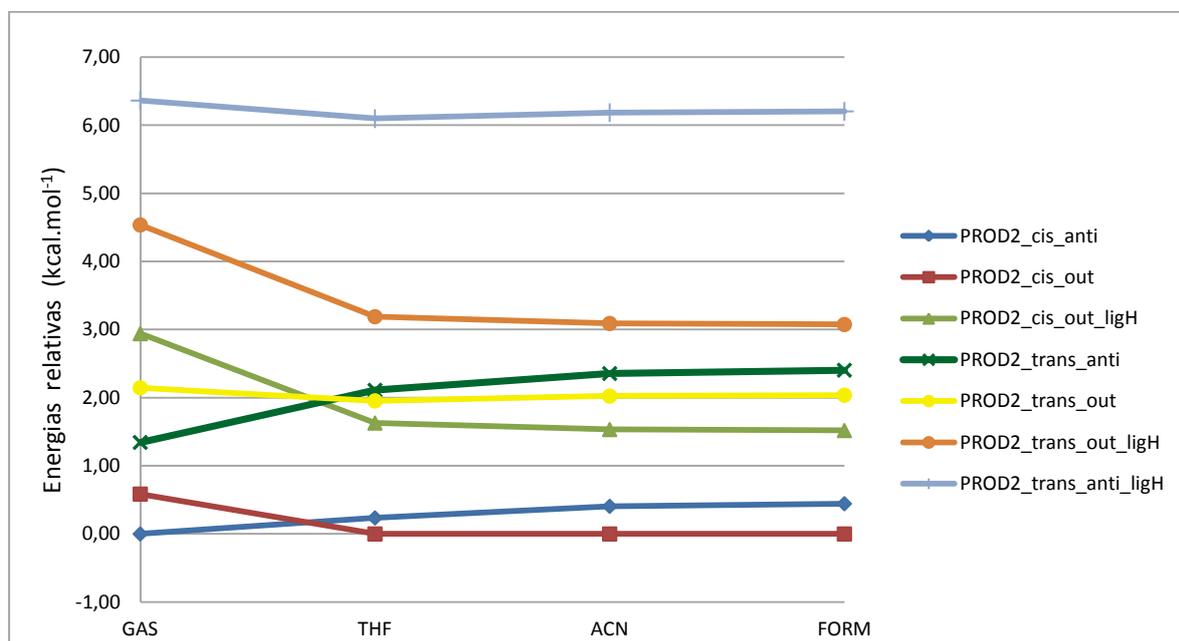


Figura 38: Energias relativas das estruturas dos produtos, em relação a mais estável em fase gasosa e em cada um dos solventes, utilizando o modelo CPCM e o funcional B3LYP, com a base 6-311+G(2d,p).

Com a adição do solvente, apesar da mudança no rotâmero de menor energia, as duas estruturas termodinamicamente mais estáveis continuam sendo as mesmas, porém agora, a diferença de energia entre elas é levemente inferior à diferença encontrada em fase gasosa.

A Figura 39 mostra uma comparação entre as energias relativas obtidas para o biciclo, com os três funcionais e variação destas com a inclusão do efeito de solvente. Como pode se observar, os resultados obtidos com os três funcionais são muito similares. A diferença mais notável está no último ponto do gráfico, que diz respeito à estrutura que contém a ligação de hidrogênio com o oxigênio do dipolo. Uma variação similar foi encontrada ao fazer essa mesma comparação para o TS2 (Figura 33), porém nela, o CAM-B3LYP forneceu energias inferiores, enquanto o mesmo não foi observado para o produto 2. Nele, o PBE1PBE é o que fornece as menores energias, embora a diferença entre os funcionais seja estreita. Além disso, o TS $_{\beta}$ -anti_ligH é, em fase gasosa, o mais estabilizado, entre os estados de transição que contém uma ligação de hidrogênio, enquanto o produto respectivo é sempre o mais instável entre as possíveis estruturas encontradas.

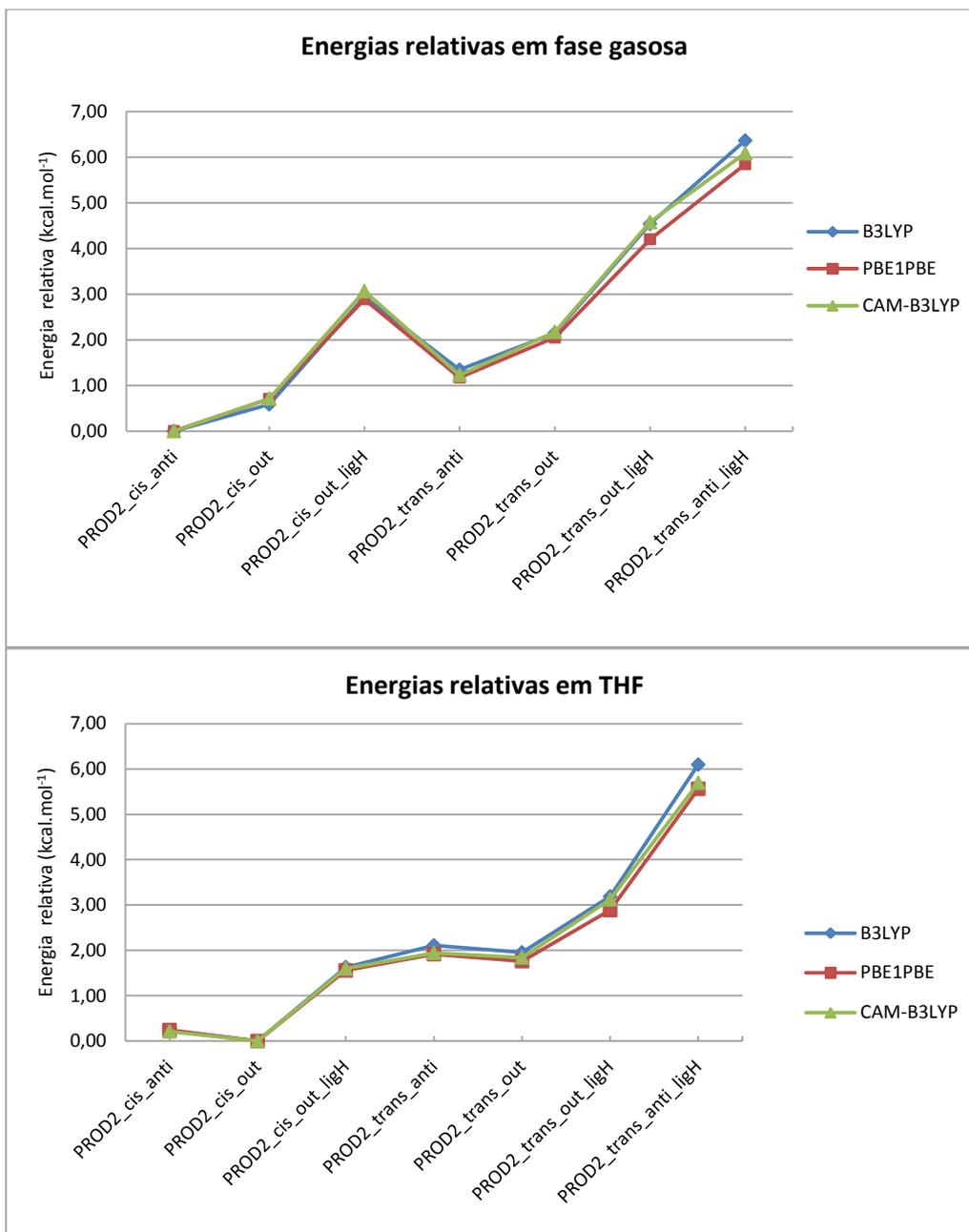


Figura 39: Energias das estruturas encontradas para o biciclo, em relação à de menor energia, obtidas com os três funcionais utilizados nesse estudo, em fase gasosa, acima e em THF, abaixo.

As Figuras 40 e 41 apresentam as geometrias e alguns comprimentos de ligações e ângulos para o biciclo. Na Figura 40 estão os produtos formados a partir da aproximação do óxido de benzonitrila pela face α da isoxazolina, enquanto na Figura 41 estão os produtos formados com a entrada do dipolo pela face β . Os valores apresentados nessas figuras correspondem aos obtidos com os três funcionais em fase gasosa, enquanto na Tabela 19 estão os valores encontrados tanto em fase gasosa, quanto em fase condensada.

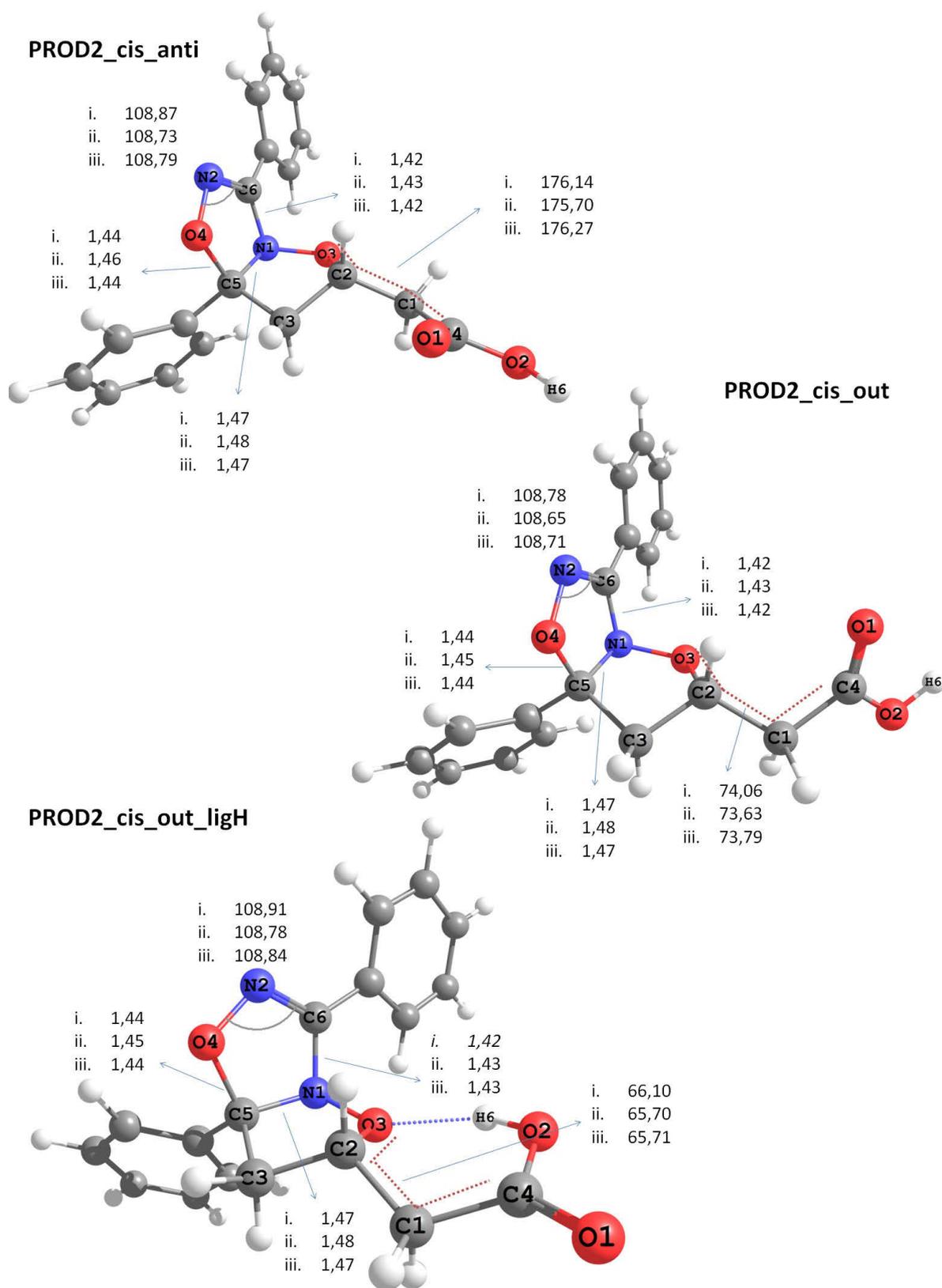


Figura 40: Estruturas *cis* obtidas para o biciclo, evidenciando os comprimentos das duas novas ligações formadas, o ângulo $C_6-N_2-O_4$, o comprimento da ligação C_5-N_1 , o ângulo diedro $C_4-C_1-C_2-O_3$ e a ligação de hidrogênio (quando houver) entre H_6-O_3 . Os funcionais utilizados são: i) PBE1PBE, ii) B3LYP e iii) CAM-B3LYP. Todos os comprimentos de ligações são dados em angstroms e os ângulos em graus. Os valores são correspondentes à fase gasosa.

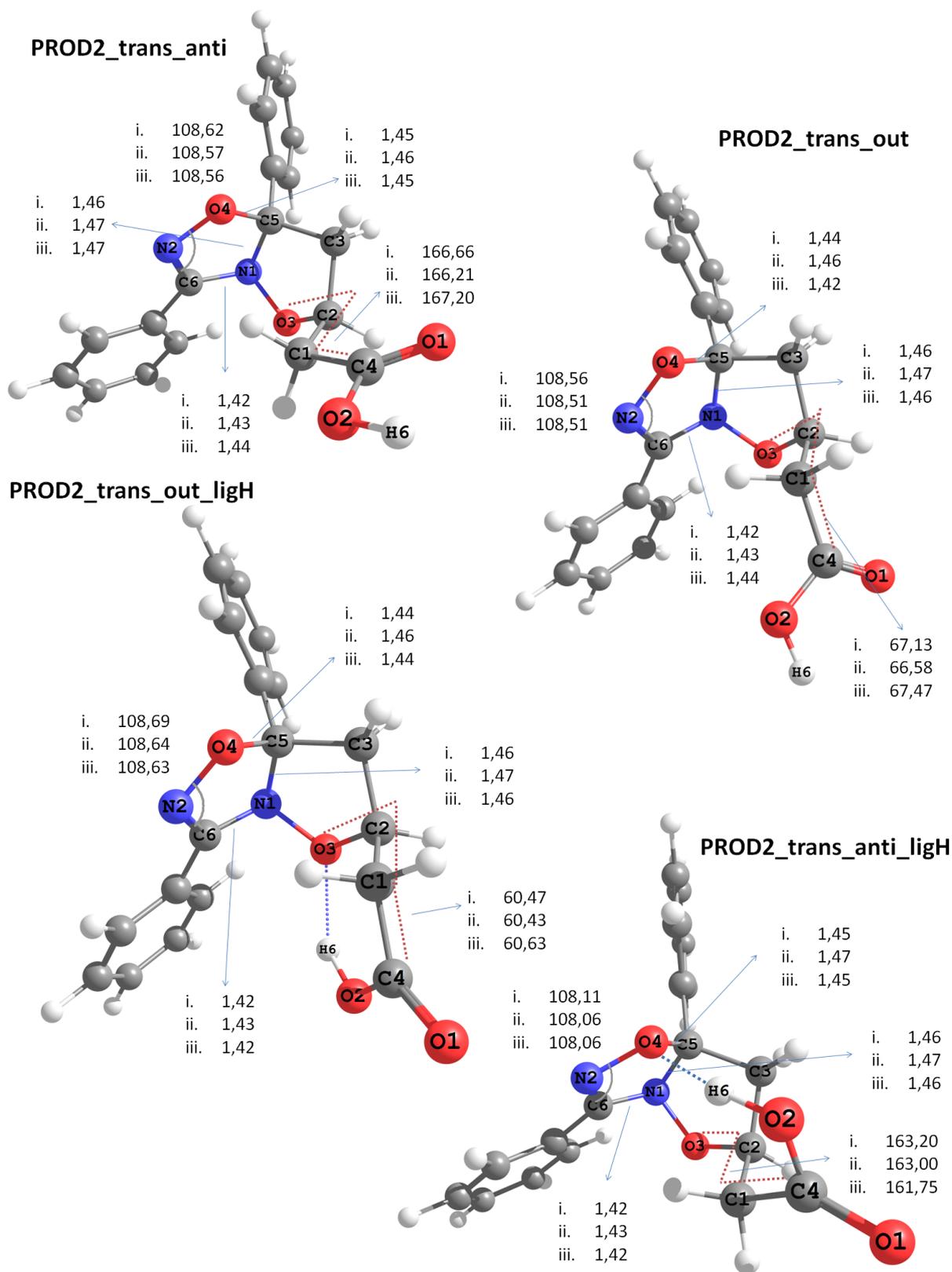


Figura 41: Estruturas *trans* obtidas para o biciclo, evidenciando os comprimentos das duas novas ligações formadas, o ângulo C₆-N₂-O₄, o comprimento da ligação C₅-N₁, o ângulo diedro C₄-C₁-C₂-O₃ e a ligação de hidrogênio (quando houver) entre H₆-O₃. Os funcionais utilizados são: i) PBE1PBE, ii) B3LYP e iii) CAM-B3LYP. Todos os comprimentos de ligações são dados em angstroms e os ângulos em graus. Os valores são correspondentes à fase gasosa.

Tabela 19: Principais comprimentos de ligações e ângulos nas sete conformações obtidas para o biciclo, em fase gasosa e em THF/CPCM, com os funcionais PBEPBE, B3LYP e CAM-B3LYP e a função de base 6-311+G(2d,p).

GEOMETRIA	PBE1PBE		B3LYP		CAM-B3LYP	
	FASE GASOSA	CPCM THF	FASE GASOSA	CPCM THF	FASE GASOSA	CPCM THF
PROD2_cis_anti						
Distância C ₅ -O ₄ (Å)	1,44	1,45	1,46	1,46	1,44	1,45
Distância C ₆ -N ₁ (Å)	1,42	1,42	1,43	1,43	1,42	1,42
Distância C ₅ =N ₁ (Å)	1,47	1,47	1,48	1,48	1,47	1,47
Ângulo C ₆ -N ₂ -O ₄ (graus)	108,87	108,82	108,73	108,67	108,79	108,73
Diedro C ₄ -C ₁ -C ₂ -O ₃ (graus)	176,14	174,26	175,70	174,09	176,27	174,48
Momento dipolar (D)	3,0	4,2	2,9	4,1	3,0	4,2
PROD2_cis_out						
Distância C ₅ -O ₄ (Å)	1,44	1,45	1,45	1,46	1,44	1,44
Distância C ₆ -N ₁ (Å)	1,42	1,42	1,43	1,43	1,42	1,42
Distância C ₅ =N ₁ (Å)	1,47	1,47	1,48	1,48	1,47	1,47
Ângulo C ₆ -N ₂ -O ₄ (graus)	108,78	108,75	108,65	108,67	108,71	108,67
Diedro C ₄ -C ₁ -C ₂ -O ₃ (graus)	74,06	71,73	73,63	71,78	73,79	71,54
Momento dipolar (D)	3,1	4,3	3,0	4,3	3,1	4,3
PROD2_cis_out_ligH						
Distância C ₅ -O ₄ (Å)	1,44	1,44	1,45	1,46	1,44	1,44
Distância C ₆ -N ₁ (Å)	1,42	1,42	1,43	1,43	1,43	1,42
Distância H ₆ -O ₃ (Å)	1,88	1,85	1,90	1,87	1,88	1,85
Distância C ₅ =N ₁ (Å)	1,47	1,47	1,48	1,48	1,47	1,47
Ângulo C ₆ -N ₂ -O ₄ (graus)	108,91	108,91	108,79	108,78	108,84	108,83
Diedro C ₄ -C ₁ -C ₂ -O ₃ (graus)	66,10	64,44	65,70	64,48	65,71	63,89
Momento dipolar (D)	4,8	5,4	4,8	5,5	4,9	5,4
PROD2_trans_anti						
Distância C ₅ -O ₄ (Å)	1,45	1,45	1,46	1,46	1,45	1,45
Distância C ₆ -N ₁ (Å)	1,42	1,42	1,43	1,43	1,42	1,42
Distância C ₅ =N ₁ (Å)	1,46	1,46	1,47	1,47	1,47	1,47
Ângulo C ₆ -N ₂ -O ₄ (graus)	108,62	108,62	108,57	108,53	108,56	108,54
Diedro C ₄ -C ₁ -C ₂ -O ₃ (graus)	166,66	166,36	166,21	165,58	167,20	166,63
Momento dipolar (D)	1,0	1,5	1,0	1,5	1,1	1,6
PROD2_trans_out						
Distância C ₅ -O ₄ (Å)	1,44	1,45	1,46	1,46	1,44	1,45
Distância C ₆ -N ₁ (Å)	1,42	1,42	1,43	1,43	1,42	1,42
Distância C ₅ =N ₁ (Å)	1,46	1,46	1,47	1,47	1,46	1,47
Ângulo C ₆ -N ₂ -O ₄ (graus)	108,56	108,54	108,51	108,49	108,51	108,47
Diedro C ₄ -C ₁ -C ₂ -O ₃ (graus)	67,13	64,71	66,58	64,00	67,47	65,00
Momento dipolar (D)	0,6	1,2	0,6	1,2	0,6	1,2

PROD2_trans_out_ligH						
Distância C ₅ -O ₄ (Å)	1,44	1,45	1,46	1,46	1,44	1,45
Distância C ₆ -N ₁ (Å)	1,42	1,42	1,43	1,43	1,42	1,42
Distância H ₆ -O ₃ (Å)	1,89	1,84	1,91	1,86	1,89	1,84
Distância C ₅ =N ₁ (Å)	1,46	1,46	1,47	1,47	1,46	1,46
Ângulo C ₆ -N ₂ -O ₄ (graus)	108,69	108,70	108,64	108,64	108,63	108,64
Diedro C ₄ -C ₁ -C ₂ -O ₃ (graus)	60,47	58,14	60,43	58,38	60,63	58,58
Momento dipolar (D)	5,5	6,6	5,6	6,8	5,6	6,7
PROD2_trans_anti_ligH						
Distância C ₅ -O ₄ (Å)	1,45	1,46	1,47	1,47	1,45	1,45
Distância C ₆ -N ₁ (Å)	1,42	1,42	1,43	1,43	1,42	1,42
Distância H ₆ -O ₄ (Å)	2,02	1,94	2,06	2,00	1,99	1,91
Distância C ₅ =N ₁ (Å)	1,46	1,46	1,47	1,47	1,46	1,46
Ângulo C ₆ -N ₂ -O ₄ (graus)	108,11	108,06	108,06	107,97	108,06	107,96
Diedro C ₄ -C ₁ -C ₂ -O ₃ (graus)	163,20	161,25	163,00	161,33	161,75	159,81
Momento dipolar (D)	5,3	6,4	5,4	6,5	5,5	6,6

Da mesma forma que para o primeiro produto, o intermediário da reação, observa-se que os comprimentos de ligações e ângulos apresentados, em geral, sofrem pouca variação quando comparados entre as diferentes estruturas e mesmo entre os diferentes funcionais. Entre os funcionais, o B3LYP é o que apresenta comprimentos de ligações cerca de 0,01 Å superiores aos demais, enquanto o PBE1PBE e o CAM-B3LYP apresentam os mesmos valores, na maioria das vezes. Essa diferença pode ser considerada desprezível.

Observa-se que os valores obtidos para as estruturas *trans* e *cis*, na Tabela 19 também são muito próximos. O valor que mais difere entre essas estruturas é o da ligação C₅-O₄, levemente mais curta para as estruturas *trans*. A estrutura que apresenta maiores diferenças é o PROD2_trans_anti_ligH, que possui um ângulo C₆-N₂-O₄ cerca de 0,5 graus inferior aos demais e a ligação C₅-O₄ em média 0,01 Å maior. Esses resultados são em consequência da ligação de hidrogênio entre o H₆ e o O₄, presente nessa estrutura. Essa, por sua vez, apresenta um valor próximo a 2,0 Å, em fase gasosa e, mas diminui cerca de 0,05 Å quando o efeito de solvente é incluído. As ligações de hidrogênio no PROD2_cis_out_ligH e PROD2_trans_out_ligH são essencialmente idênticas e próximas a 1,90 Å em fase gasosa e 1,85 Å em THF.

O ângulo formado entre os átomos C=N-O, referente ao fragmento do dipolo possui um valor cerca de 2,0 graus inferior no produto 2, em comparação com esse mesmo fragmento no produto 1. Isso se deve ao fato de que, no primeiro caso, o óxido de benzonitrila se adiciona a uma ligação dupla entre carbono e nitrogênio, enquanto na primeira etapa, a

cicloadição envolve um alceno. A ligação simples formada entre C₅ e N₁ é mais curta, possuindo um valor médio de 1,47 Å, enquanto a ligação formada entre o C₃ e C₂, na primeira etapa, possui um valor médio de 1,52 Å.

Analisando os momentos dipolares percebe-se que as estruturas menos polares são as duas *trans* que não possuem ligação de hidrogênio. Todas as estruturas têm seus momentos de dipolo aumentados em THF, mas as estruturas *trans*, por possuírem momentos de dipolo mais baixos, em fase gasosa (0,6 D para PROD2_trans_out e 1,0 D para a PROD2_trans_anti), são menos estabilizadas quando o solvente é adicionado. Já as conformações que possuem ligação de hidrogênio são também as que possuem momento dipolar mais elevado, de modo que a PROD2_trans_out_ligH, ($\mu = 5,5$ D, em fase gasosa) é a mais estabilizada ao passar para a fase condensada.

Embora praticamente não haja diferença nos comprimentos de ligações e ângulos calculados em fase gasosa e em THF, há uma pequena variação no ângulo diedro C₄-C₁-C₂-O₃. Esse ângulo faz referência à posição do grupo -COOH em relação ao oxigênio contido no anel formado na primeira etapa da reação. As estruturas *anti* apresentam um ângulo C₄-C₁-C₂-O₃ mais próximo a 180,0 graus, enquanto nas estruturas *out* esses grupos estão em posição *gauche*, isto é, com ângulo diedro próximo à 60,0 graus.

4.1.12. Análise de coordenada de reação intrínseca (IRC 2)

Uma vez conhecidos os estados de transição, cálculos de coordenada de reação intrínseca foram realizados, a partir dos dois estados de transição de menor energia obtidos em fase gasosa, o TS2_α-anti e o TS2_β-anti, que diferem entre si por menos de 1,0 kcal.mol⁻¹. A partir dos estados de transição, foram calculados trinta pontos a direção dos reagentes e 30 pontos na direção dos produtos. Devido à convergência, para o TS2_β-anti, foi possível obter somente vinte e oito pontos na direção dos produtos, enquanto para o TS2_α-anti foram obtidos vinte e dois pontos. Os cálculos foram realizados com o funcional B3LYP e a função de base 6-311+G(2d,p), em fase gasosa, e evidenciaram a assincronicidade da reação prevista pelos índices de Wiberg, já que a ligação C-N é formada vários passos antes da ligação C-O (mais exatamente, 18 passos antes, para o produto *trans* e 15 passos antes para o produto *cis*), utilizando as condições padrão do Gaussian 09.

A Figura 42 apresenta as curvas de IRC obtidas e a Tabela 20 apresenta as energias, em Hartree, correspondentes aos estados de transição, ao último ponto do cálculo de IRC (em

cada uma das direções), a energia dos produtos e a soma de energia dos reagentes. O gráfico não está convergido na direção dos reagentes, mas observando-se as energias encontradas, percebe-se que a soma de energia dos reagentes (óxido de benzonitrila e PROD1_3,5-anti) é muito próxima à do ponto -30, de modo que pode-se considerar as duas moléculas como totalmente não interagentes. De fato, nesse ponto, a distância entre os átomos que formam as novas ligações é de 3,04 Å para a C–N e de 3,20 Å para a C–O e o ângulo no dipolo é de 177,6 graus.

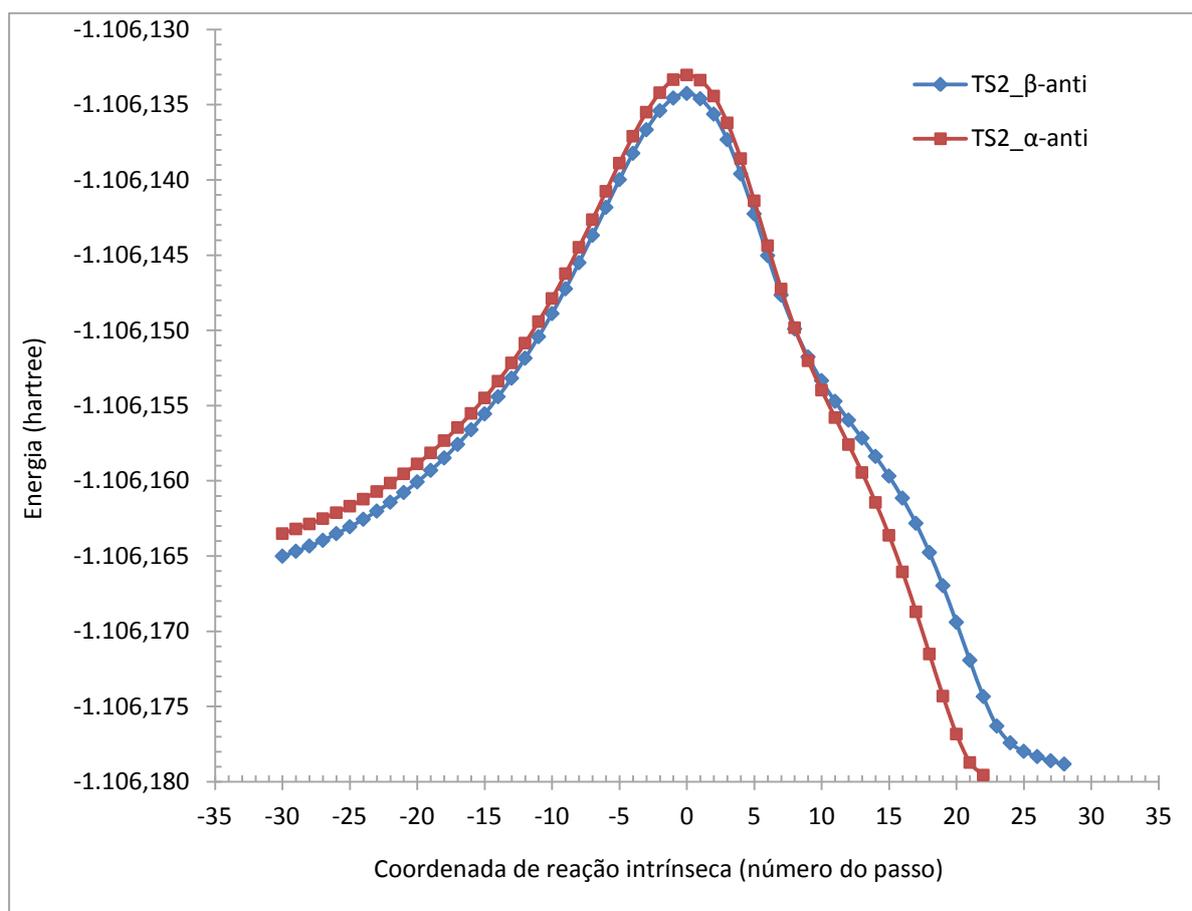


Figura 42: Curvas de IRC obtidas a partir do TS2_α-anti e do TS2_β-anti, utilizando B3LYP/6-311+G(2d,p).

Tabela 20: Energias (em Hartree) correspondentes ao gráfico de coordenada de reação intrínseca, no nível B3LYP/6-311+G(2d,p), em fase gasosa.

Estado de transição	Energia TS2	Energia da coordenada -30	Soma da energia dos reagentes	Energia da última coordenada	Energia dos produtos
TS2_α-anti	-1.106,133025	-1.106,163509	-1.106,162503	-1.106,179560 ^{a)}	-1.106,186970
TS2_β-anti	-1.106,134252	-1.106,165010	-1.106,162503	-1.106,178830 ^{b)}	-1.106,184975

^{a)} Energia obtida no passo 22.

^{b)} Energia obtida no passo 28.

Para o último passo na direção dos produtos, correspondente ao 28, a energia encontrada para o TS2_β-anti se afasta em 3,86 kcal.mol⁻¹ da energia obtida para o respectivo produto (PROD2_trans_anti). Nesse ponto, porém, as novas ligações já estão formadas e essa diferença é devida à posição relativa dos anéis benzênicos e à conformação do anel heterocíclico formado na primeira etapa da reação, que apresenta o carbono metilênico fora do plano. Porém, a otimização geométrica feita a partir desse ponto, gerou uma estrutura idêntica à PROD2_trans_anti, que apresenta o carbono metilênico no plano, enquanto o carbono ligado ao grupo substituinte está fora dele.

O IRC feito a partir do TS2_α-anti convergiu antes, na direção dos produtos. Nesse ponto a energia encontrada é 4,65 kcal.mol⁻¹ superior à geometria do produto correspondente otimizado, mas as novas ligações já estão formadas. A diferença se deve à rotação do anel aromático ligado ao C₅. No passo -30 a estrutura possui energia apenas 0,63 kcal.mol⁻¹ superior à soma dos reagentes.

Os cálculos dos IRCs confirmaram que não há formação de intermediários entre reagentes e produto, e a reação ocorre através de um mecanismo concertado e assíncrono, conforme previsto na literatura.¹⁰⁶ Comparando as duas curvas no gráfico, observa-se que a menor barreira energética é a obtida pela curva do TS2_β-anti, enquanto a curva correspondente ao TS2_α-anti fornece o produto de menor energia. Dessa forma, o produto obtido por essa reação dependerá do conhecimento do fator que controla a cicloadição: cinético ou termodinâmico.

Em contraste com as reações de Diels-Alder, que já estão muito bem estabelecidas na literatura como sendo de controle cinético,^{22, 23, 24, 25} ainda não está claro se as reações de cicloadição 1,3-dipolares são de controle cinético ou termodinâmico.²⁴ Todavia, alguns estudos experimentais¹³⁹ e/ou teóricos^{30, 140}, envolvendo óxidos de nitrila apontam para mecanismos controlados por via cinética. Além disso, também já foi reportada a preferência do ataque pela face β, a face mais impedida estericamente, devido à fatores torcionais (como a preferência por conformações estreladas e pela face côncava da conformação envelope em um ciclopenteno),¹⁴¹ que se sobrepõem aos fatores estéricos, e governam a estereosseletividade em diversos casos.¹⁴²

4.2. ANÁLISE DOS ORBITAIS DE FRONTEIRA

4.2.1. A Teoria dos Orbitais Moleculares de Fronteira (FMO)

A seletividade das reações de cicloadição 1,3-dipolar pode ser compreendida com base na análise dos orbitais moleculares de fronteira. Enquanto as reações que envolvem óxido de benzonitrila e alcenos com substituintes doadores de elétrons produzem somente regioisômeros 3,5-dissubstituídos, as reações que ocorrem com alcenos ligados à grupos retiradores de elétrons podem originar ambos os regioisômeros.^{18, 19}

Tendo em vista a teoria dos orbitais moleculares de fronteira, foram analisados os coeficientes e energias dos cinco últimos orbitais ocupados e dos cinco primeiros orbitais virtuais do óxido de benzonitrila e do ácido vinilacético. Para tal, as figuras desses orbitais, provenientes dos cálculos em fase gasosa, no nível B3LYP/6-311+G(2d,p), foram *renderizadas* e seis desses orbitais, os mais relevantes para a primeira cicloadição, são apresentados na Figura 43.

Analisando os orbitais do dipolarófilo, notamos que, tanto os dois últimos orbitais ocupados como os dois primeiros orbitais virtuais possuem simetria apropriada para interagir, respectivamente, com o primeiro orbital virtual e dois últimos orbitais ocupados do 1,3-dipolo. No entanto, de acordo com as geometrias encontradas para o estado de transição, pode se excluir as interações envolvendo tanto o HOMO quanto o LUMO do dipolo. Isso acontece porque no par HOMO/LUMO do dipolo o orbital π é ortogonal ao plano do anel aromático. Contudo, todas as geometrias dos estados de transição, apresentadas anteriormente, sugerem que o anel aromático do óxido de benzonitrila está no mesmo plano do anel heterocíclico formado. Assim, para o óxido de benzonitrila o par HOMO/LUMO não pode estar envolvido na formação das ligações.

Considerando a forma e coeficientes gerados para os orbitais de fronteira do dipolarófilo, percebe-se que o HOMO é um orbital π ligante, enquanto o LUMO+1 corresponde ao orbital π^* , com maior coeficiente no átomo de carbono não substituído. Já o HOMO-1 possui caráter ligante não somente na região do alceno, mas também na região do carbono sp_3 consecutivo. O LUMO, por sua vez, possui caráter antiligante na região da ligação dupla, mas parcialmente ligante entre os outros carbonos, com o lóbulo referente ao carbono substituído da dupla com coeficiente muito maior que o do carbono não substituído.

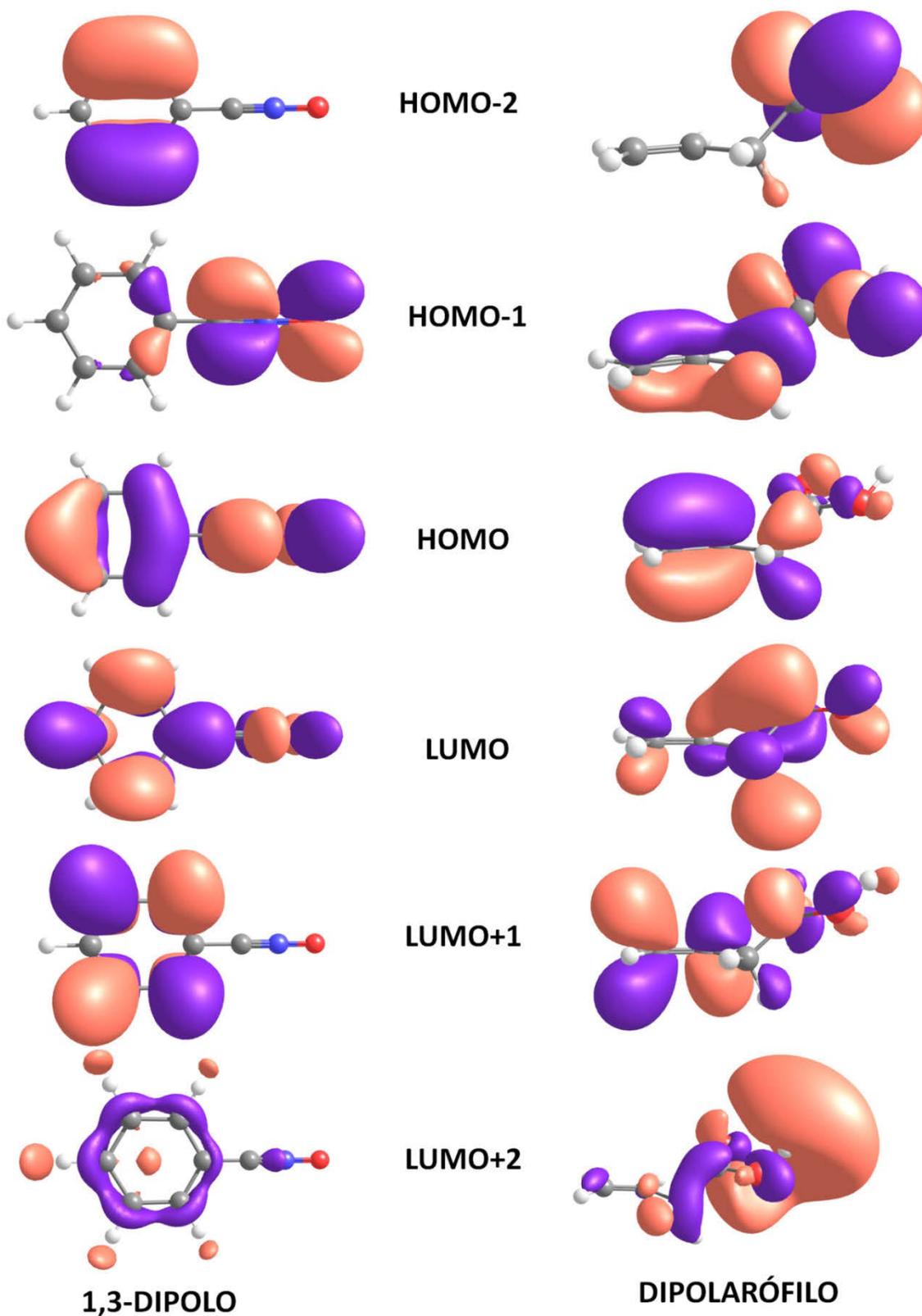


Figura 43: Formas obtidas para os orbitais moleculares de fronteira do óxido de benzonitrila (1,3-dipolo) e ácido vinilacético (dipolarófilo), utilizando B3LYP/6-311+G(2d,p).

O orbital HOMO-2 e LUMO+2 do dipolo são orbitais restritos ao anel aromático, com coeficientes nulos na região do dipolo, e que, por isso, não podem estar envolvidos na formação das novas ligações. Já o orbital HOMO-1 está localizado na região da ligação C≡N-O e possui simetria potencialmente adequada para interagir com algum orbital desocupado do dipolarófilo, segundo os estados de transição calculados.

Dessa forma, no nível de cálculo utilizado, não foi visualizado nenhum orbital virtual do óxido de benzonitrila com simetria adequada para interagir com o HOMO do dipolarófilo, de acordo com os três modelos de estados de transição encontrados. De posse dos resultados acima, poder-se-ia dizer que a única interação possível seria entre o HOMO-1 do óxido e o LUMO+1 do ácido, o que resultaria em uma reação do tipo I, em desacordo com o a literatura.^{18, 19, 20, 30} Porém, esse tipo de interação acontece somente quando o dipolarófilo possui um grupo suficientemente retirador de elétrons ligado ao alceno, pois a deficiência eletrônica baixa a energia dos orbitais de fronteira, desfavorecendo a reação do tipo III e dando origem à mistura de regioisômeros.¹

Com base nos divergentes resultados acima, foram efetuados cálculos no mesmo nível utilizado por alguns artigos na literatura,^{18, 30} B3LYP/6-31G(d), para averiguar se os orbitais encontrados nesse trabalho corresponderiam a aqueles publicados. Comparando os orbitais de Kohn-Sham gerados a partir desse cálculo, com obtidos anteriormente, observa-se que o único que sofreu significativa mudança foi o LUMO+2, justamente o apontado na literatura como responsável pela interação no óxido de benzonitrila. Diferentemente do cálculo com B3LYP/6-311+G(2d,p), os orbitais *p* no LUMO+2 estão no mesmo plano do anel aromático, sendo muito similares à forma apresentada por Vullo *et al.*³⁰ e em conformidade com os índices de Fukui calculados por Domingo *et al.*¹⁸. Esse orbital, apresentado na Figura 44, é claramente um π^* com os lóbulos ortogonais aos do LUMO e possui geometria adequada para interagir com o HOMO do dipolarófilo, de acordo com os estados de transição encontrados.

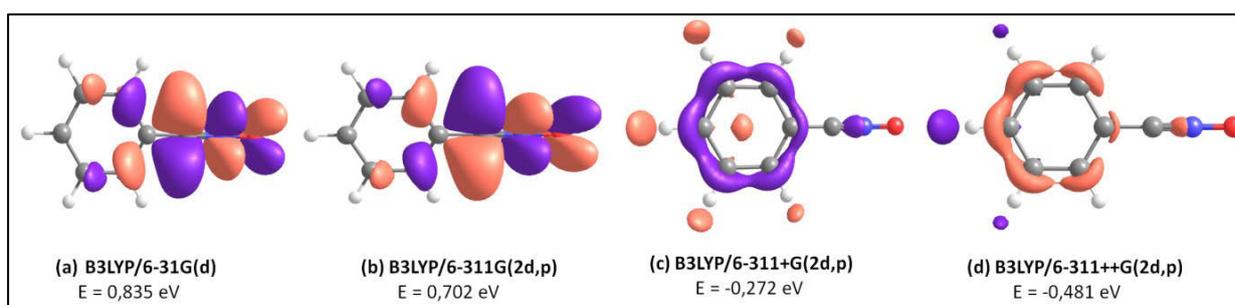


Figura 44: Forma dos orbitais LUMO+2 e respectivas energias obtidas em fase gasosa com o funcional B3LYP e a função de base a) 6-31G(d), b) 6-311G(2d,p), c) 6-311+G(2d,p) e d) 6-311++G(2d,p).

4.2.2. Análise dos orbitais de Kohn-Sham

A fim de entender qual o fator responsável pela grande diferença na forma dos orbitais LUMO+2, obtidos através dos conjuntos de base 6-31G(d) e 6-311+G(2d,p), cálculos utilizando as bases 6-311G(2d,p) e 6-311++G(2d,p) foram realizados, partindo-se da mesma geometria inicial. Comparando as formas obtidas pelos quatro níveis de cálculos, apresentadas na Figura 44 observa-se que a adição da difusa faz com que os coeficientes dos orbitais sejam bastante alterados e localizados principalmente, no anel aromático. Esse resultado indicaria a adição da função difusa poderia ser a responsável por um comportamento, qualitativamente anômalo, na descrição desses orbitais.

Para comparação, também foram calculados os orbitais do dipolo utilizando as metodologias HF/6-311+G(2d,p) e CCSD(T)/6-311+G(2d,p). A Figura 45 apresenta uma comparação entre as energias dos dez últimos orbitais ocupados e dos dez primeiros orbitais virtuais, feita entre os diferentes métodos e níveis de cálculo.

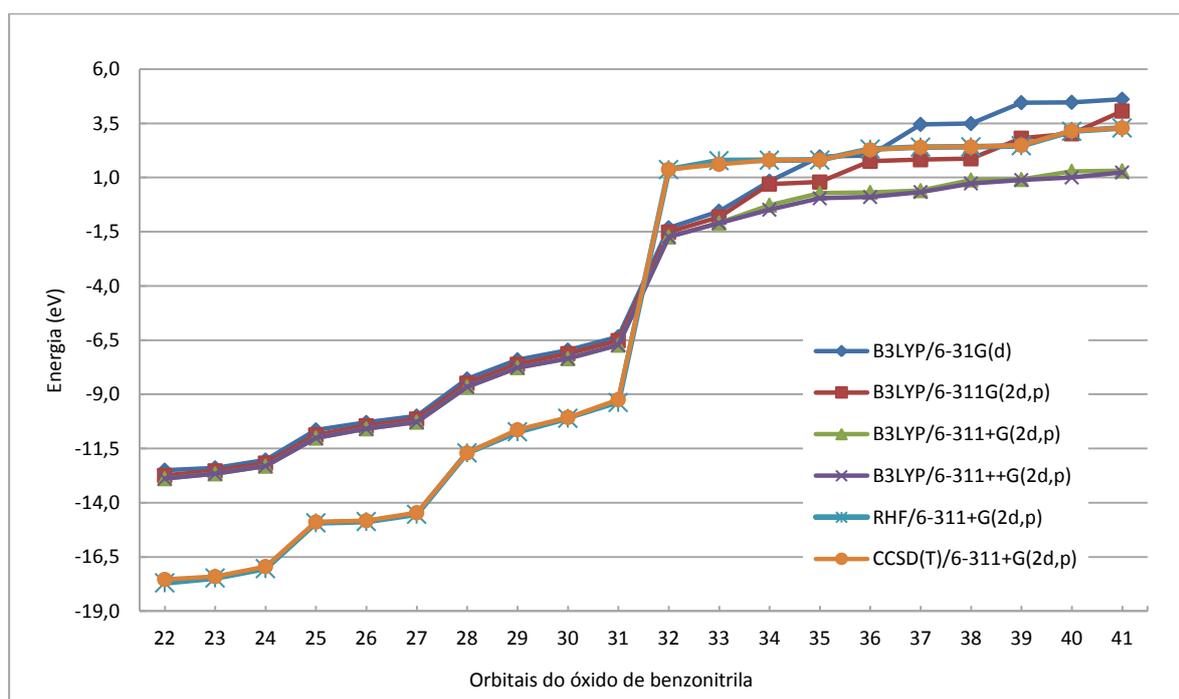


Figura 45: Comparação entre as energias dos 10 últimos orbitais ocupados e 10 primeiros orbitais virtuais do óxido de benzonitrila, na geometria de mais baixa energia, feita entre diferentes níveis de cálculo.

Utilizando o DFT, há uma semelhança muito grande entre a energia dos orbitais ocupados, porém a energia dos orbitais virtuais sofre uma variação maior, em virtude da

função de base utilizada, principalmente a partir do LUMO+2. Além disso, entre os orbitais 22 e 33 a simetria é a mesma para todas as funções de base, mas a partir do orbital 34, o LUMO+2, a forma dos orbitais varia de acordo com a função de base. Isso ocorre, provavelmente, devido à estreita faixa de energia em que os orbitais virtuais se encontram. Assim, a forma do orbital LUMO+2 encontrada nos cálculos sem a difusa é muito semelhante à forma do orbital LUMO+5, nos cálculos onde a difusa não está presente.

Os cálculos com as difusas levam a valores de energias próximos entre si, enquanto a mudança de uma *double zeta* para uma *triple zeta* e a inclusão da difusa são responsáveis por variações de energias mais bruscas. Utilizando o método DFT, os *gaps* de energia obtidos com os cálculos nos diferentes níveis são muito próximos, mas quando é utilizado o Hartree Fock restrito e o *coupled cluster*, a barreira energética entre o HOMO e o LUMO é bem mais alta, como pode ser visto no gráfico. As simetrias e formas dos orbitais obtidos com esses dois métodos são similares às obtidas com o DFT, para os orbitais ocupados, porém, para os orbitais virtuais, além da maior variação nas formas, a ordem energética em que se encontram também é alterada. Além disso, as energias obtidas para os orbitais com o RHF e o CCSD(T) são muito similares, mas, em sua maioria, muito diferentes das encontradas utilizando o DFT.

4.2.3. Análise da distorção e interação no primeiro estado de transição

De acordo com Ess e Houk^{44, 45} as barreiras de ativação nos mecanismos de reações 1,3DC estão relacionadas com a energia requerida para distorcer o dipolo e o dipolarófilo em suas geometrias no estado de transição (ΔE_d^\ddagger) e com a energia de interação entre eles (ΔE_i^\ddagger), no TS, sendo estritamente, a soma desses dois fatores. Em um estado de transição concertado, os dipolos devem estar em uma geometria que permita o alinhamento e sobreposição dos orbitais, levando diretamente ao cicloaduto. Assim, para obter a geometria do estado de transição é necessário distorcer o óxido de benzonitrila, e a energia necessária para essa distorção está relacionada com a estabilidade do 1,3-dipolo.

A fim de obter as formas e energias dos orbitais do dipolo, nas geometrias dos estados de transição, foram realizados cálculos de energia molecular, os fragmentos dos TSs correspondentes aos reagentes. Para tal, foi utilizado o funcional B3LYP, no nível 6-311+G(2d,p), no vácuo e CPCM, com os solventes THF, acetonitrila e formamida. Sabendo que a geometria de mais baixa energia do óxido é a que possui simetria C_{2v} , todas as energias

obtidas para os dipolos distorcidos são consideravelmente superiores. A diferença entre essas energias é a própria energia de distorção (ΔE_d^\ddagger).

A Tabela 21 apresenta as energias de ativação, distorção do óxido, distorção do ácido e interação entre os reagentes, obtidas para cada um dos estados de transição encontrados para a primeira cicloadição.

Tabela 21: Energias de ativação, distorção do dipolo, distorção do dipolarófilo, distorção total e interação para cada um dos quatro estados de transição encontrados, no nível B3LYP/6-311+G(2d,p). Energias em kcal.mol⁻¹, sem correções ZPE ou BSSE.

	E ativação	E dist_oxido	E dist_ácido	E interação	E dist_total
FASE GASOSA					
TS1_3,5-anti	16,99	19,47	4,42	-6,90	23,89
TS1_3,5-out	17,22	19,02	4,68	-6,48	23,71
TS1_3,5-out_ligH	18,50	19,77	10,98	-12,24	30,74
TS1_3,4-anti	19,45	20,88	5,60	-7,03	26,47
THF_CPCM					
TS1_3,5-anti	18,56	20,04	4,25	-5,73	24,29
TS1_3,5-out	18,47	19,64	4,63	-5,81	24,27
TS1_3,5-out_ligH	17,81	20,88	8,59	-11,66	29,47
TS1_3,4-anti	20,97	21,29	5,56	-5,87	26,85
ACN_CPCM					
TS1_3,5-anti	18,82	20,14	4,22	-5,55	24,37
TS1_3,5-out	18,62	19,73	4,62	-5,73	24,35
TS1_3,5-out_ligH	17,64	21,07	8,23	-11,66	29,30
TS1_3,4-anti	21,18	21,35	5,55	-5,72	26,90
FOR_CPCM					
TS1_3,5-anti	18,87	20,15	4,22	-5,50	24,37
TS1_3,5-out	18,65	19,75	4,63	-5,72	24,37
TS1_3,5-out_ligH	17,61	21,10	8,17	-11,66	29,27
TS1_3,4-anti	21,22	21,36	5,55	-5,69	26,91

Como já relatado anteriormente, em fase gasosa, o produto favorecido é o originário do TS1_3,5-anti, enquanto com a inclusão do solvente, os produtos favorecidos são os originários do TS1_3,5-out_ligH, estabilizados por uma ligação de hidrogênio. Esses, porém, possuem energias de interação e energias de distorção do ácido cerca de duas vezes superior às outras geometrias. A maior energia de distorção do ácido no TS1_3,5-out_ligH é devido à posição do hidrogênio da hidroxila, que está orientado para o lado oposto ao oxigênio da

carbonila, configuração esta, energeticamente menos estável. Por outro lado, a orientação desse hidrogênio permite uma estabilização através de uma ligação de hidrogênio com o oxigênio do 1,3-dipolo, aumentando, assim, a energia de interação entre os dois fragmentos. Contudo, em fase gasosa, essa estabilização não é suficiente para compensar o custo energético envolvido na distorção do dipolo e dipolarófilo e, como consequência, a energia de ativação para esse TS é superior aos outros dois que originarão a 3,5-isoxazolina. Em fase condensada, a energia de distorção do ácido é diminuída, assim como a energia de interação, porém agora a soma desses dois fatores é suficiente para fazer com que o estado de transição que contém a ligação de hidrogênio seja o preferencial.

A energia de distorção do óxido não varia muito quando comparada entre os diferentes estados de transição, mas possui um valor muito mais alto que a energia de distorção do dipolarófilo. Isso significa que é requerida uma energia muito superior para distorcer o óxido do estado fundamental, para a geometria do estado de transição. O estado de transição que apresenta a menor energia de distorção para o óxido é o TS1_3,5-out, pois é o que possui o maior ângulo entre os átomos C=N-O, ou seja, mais próximo a 180,0 graus, que é o valor correspondente a esse ângulo, na geometria do estado fundamental.

As energias obtidas para as fases condensadas são bastante próximas, porém, ao serem comparados com a fase gasosa, são um pouco superiores. A diferença mais marcante está na diminuição da energia de distorção do ácido, para o TS1_3,5_anti_ligH. Em geral, nessa mudança de fase, o aumento na energia de ativação é acompanhado por um aumento na energia de distorção do óxido e pela leve diminuição da energia de distorção do ácido, seguidos por um decréscimo na energia de interação que, no entanto, se mantém constante entre as fases condensadas. Assim, fica claro que a diferença na polaridade do solvente não influencia muito nos valores de energia obtidos, mas a mudança do vácuo para o campo de reação é bem mais acentuada, principalmente nos casos onde a ligação de hidrogênio está envolvida.

Na Figura 46 estão representadas as energias dos últimos orbitais ocupados e primeiros orbitais virtuais nas geometrias distorcidas e do estado fundamental, para o óxido de benzonitrila e para o ácido vinilacético, em fase gasosa.^{xvii} No óxido de benzonitrila, os orbitais nas geometrias distorcidas possuem energias entre 1,06 e 0,42 eV mais baixas que na geometria no estado fundamental. Essa variação, contudo, vai diminuindo conforme o nível

^{xvii} Uma tabela completa com os valores de energias dos orbitais, em fase gasosa e condensadas pode ser vista nos APÊNDICES A e B.

energético dos orbitais virtuais aumenta. De modo geral, para o 1,3-dipolo, as geometrias distorcidas possuem orbitais ocupados de mais alta energia e orbitais virtuais de energias inferiores. Isso implica em uma diminuição do *gap* HOMO/LUMO, de acordo com o reportado por Ess e Houk.^{44, 45}

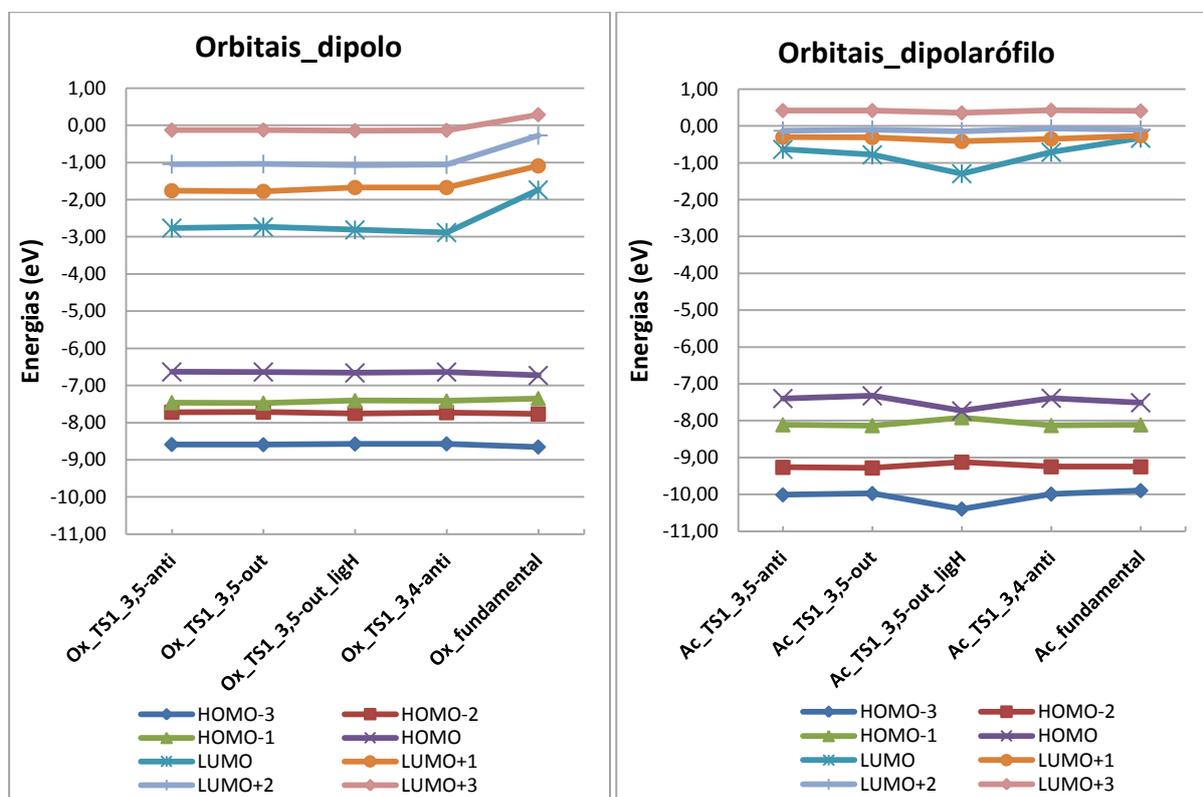


Figura 46: Energias dos orbitais de fronteira distorcidos nas geometrias dos quatro estados de transição e na geometria do estado fundamental, em fase gasosa, com B3LYP/6-311+G(2d,p). À esquerda estão os orbitais do óxido de benzonitrila e à direita os orbitais do ácido vinil acético.

Diferentemente do óxido de benzonitrila, que sofre uma pronunciada diminuição do *gap* HOMO/LUMO com a distorção da geometria, no dipolarófilo essa variação é menos pronunciada. De fato, entre a geometria do ácido no estado de menor energia e nos estados de transição, a energia dos orbitais é muito próxima. Isso concorda com o fato de que a energia de distorção para o dipolarófilo é bem inferior à do dipolo, ou seja, como não há grande variação na geometria do ácido, a energia dos orbitais é menos alterada. A maior diferença energética, em relação ao dipolarófilo em sua geometria mais estável, é vista nos orbitais do ácido na geometria que contém a ligação de hidrogênio. Nela, há um abaixamento tanto da energia do HOMO como da energia do LUMO.

Na Figura 46, o *gap* de energia observado para o ácido vinilacético é maior do que o do óxido de benzonitrila. Avaliando as energias dos orbitais de fronteira, a interação que parece ser favorecida é a doação de elétrons do HOMO do dipolarófilo para o LUMO do dipolo. Isso classificaria a reação como sendo Tipo III.

Deve-se agora, analisar a simetria dos orbitais que estarão envolvidos na reação. Para isso, as formas dos FMOS para os dois reagentes, nas geometrias dos estados de transição foram *renderizadas*. A Figura 47 mostra os orbitais moleculares de fronteira e respectivas energias, obtidos para o óxido, na geometria do TS1_3,5-anti, em fase gasosa, em comparação com os FMOs e energias obtidas para o óxido, na conformação de menor energia. Os fragmentos relativos ao óxido, nos demais estados de transição, apresentaram orbitais qualitativamente idênticos aos representados à esquerda da Figura 47.

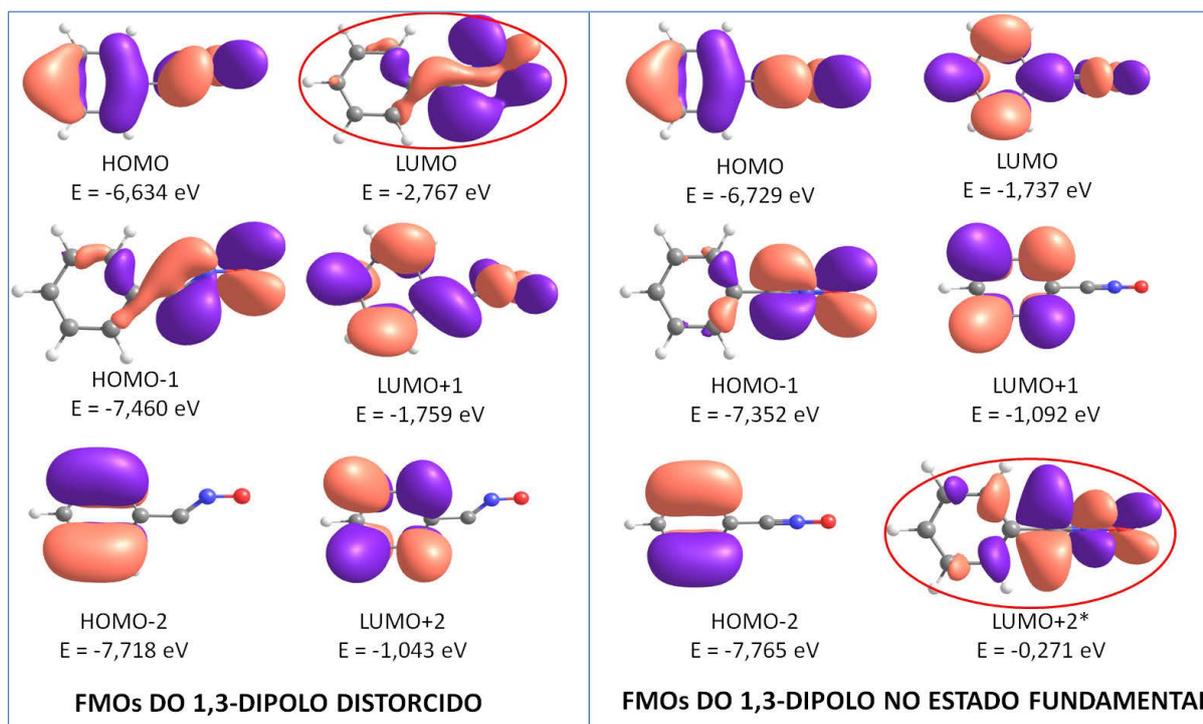


Figura 47: À esquerda, formas e energias dos orbitais moleculares de fronteira do óxido de benzonitrila, na geometria do TS1_3,5-anti, em fase gasosa, utilizando B3LYP/6-311+G(2d,p). À direita, formas e energias dos orbitais moleculares de fronteira para o óxido de benzonitrila, na conformação linear, em fase gasosa. *Energia do orbital LUMO+2, calculada em fase gasosa, com B3LYP/6-311+G(2d,p) e forma equivalente ao LUMO+2, calculado sem a difusa.

As formas e energias dos orbitais ocupados do óxido, na geometria do estado de transição e na molécula com simetria C_{2v} são similares, porém há uma mudança significativa na forma e energia do LUMO quando comparadas as duas geometrias, no nível 6-

311+G(2d,p). Conforme discutido anteriormente, espera-se uma diminuição de energia dos orbitais virtuais quando a geometria do dipolo é distorcida, resultando em um estreitamento do *gap* HOMO/LUMO. De acordo com a figura, no óxido distorcido, o LUMO, além de apresentar uma energia relativamente inferior, possui forma similar ao LUMO+2, encontrado nos cálculos sem a difusa e, portanto, geometria adequada para interagir com o HOMO do dipolarófilo. É importante salientar, que na geometria do estado de transição, tanto os cálculos com difusa, como os sem difusa, apresentaram as mesmas formas e ordem energética para os primeiros orbitais virtuais do 1,3-dipolo. Além disso, as energias e formas dos orbitais LUMO+1 e LUMO+2 do óxido distorcido são similares às energias e formas do LUMO e LUMO+1, respectivamente, do óxido não distorcido.

Na Figura 48 podem ser vistos os orbitais moleculares de fronteira e respectivas energias do dipolarófilo, na geometria do TS1_3,5-anti e na geometria de menor energia. Assim como no óxido de benzonitrila, a forma dos primeiros orbitais virtuais e dos últimos orbitais ocupados é muito similar quando comparadas as duas geometrias. Porém, nessa comparação, há uma considerável diminuição de energia do LUMO+1, que faz com que este orbital passe a ser o LUMO, na geometria distorcida. Apesar das mudanças na conformação do dipolarófilo nos demais estados de transição, em todas elas o HOMO permanece sendo um orbital molecular ligante $\pi_{C=C}$ perpendicular ao plano da ligação C=C.

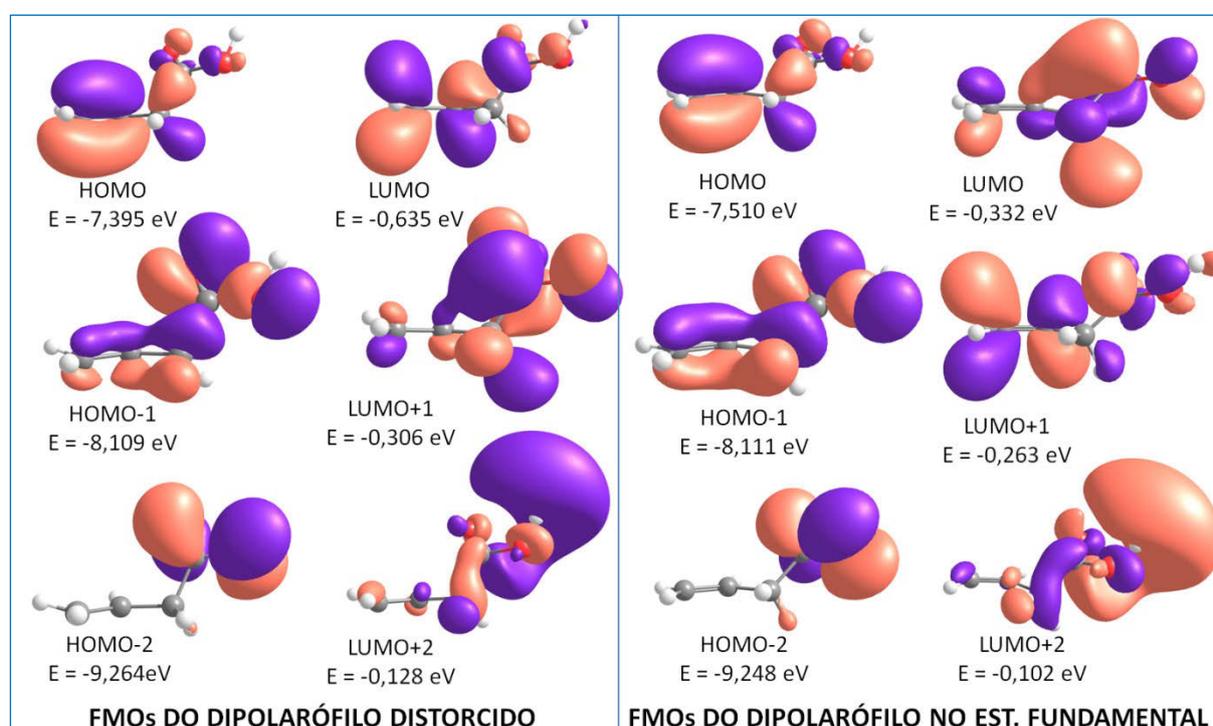


Figura 48: À esquerda, formas e energias dos orbitais moleculares de fronteira do ácido vinilacético, na geometria do TS1_3,5-anti, em fase gasosa, utilizando B3LYP/6-311+G(2d,p). À direita, formas e energias dos orbitais moleculares de fronteira para o ácido vinilacético, na geometria de menor energia, em fase gasosa.

De acordo com as representações dos orbitais de Kohn-Sham para os reagentes, nas geometrias do TS1_3,5-anti, as interações possíveis por simetria seriam entre o HOMO-1_{dipolo} e LUMO_{dipolarófilo} (reação do Tipo I) ou HOMO_{dipolarófilo} e LUMO_{dipolo} (reação do Tipo III).²¹ Os valores para os *gaps* de energia envolvidos nessas interações, são, respectivamente, 6,824 eV e 4,628 eV. Assim, a interação do Tipo III, controlada pelo LUMO do dipolo, seria largamente favorecida. Mesmo se a geometria do estado de transição fosse condizente com a orientação do HOMO do 1,3-dipolo, a interação entre o HOMO_{dipolo} e o LUMO_{dipolarófilo} forneceria um *gap* superior ao fornecido pela interação do Tipo III, com valor igual a 5,999 eV. Se a distorção do dipolo não fosse levada em conta, e fossem consideradas somente as interações entre o primeiro orbital virtual e o último orbital ocupado, essas energias seriam de 6,397 eV para a reação do Tipo I e de 5,773 eV na reação do Tipo III. Dessa forma, fica claro que a reação ocorre com transferência de elétrons do HOMO de ácido vinilacético para o LUMO do óxido de benzonitrila e que a distorção dos orbitais, além de permitir a correta sobreposição, é responsável por uma diminuição no *gap* de energia.

Sabendo que a transferência eletrônica é do HOMO_{dipolarófilo} para o LUMO_{dipolo}, os coeficientes dos átomos nos orbitais envolvidos na reação devem ser verificados. O regioisômero preferencial em uma cicloadição 1,3-dipolar será aquele cujos átomos com maiores coeficientes terminais possam se sobrepor.²¹ Uma análise da população de Mulliken (MPA) feita pelo programa AOMix,^{128, 129} mostrou que no LUMO do dipolo o coeficiente do carbono é de 34%, enquanto o do oxigênio é de 20% da população eletrônica total. Para o HOMO do ácido, a maior contribuição é do carbono não substituído da dupla (45,5%) enquanto o carbono substituído possui 37,7% da população eletrônica. Isso indica que a reação inicia com um ataque nucleofílico do carbono não substituído do alceno no carbono eletrofílico do dipolo e prossegue com o ataque do oxigênio do dipolo no carbono com menor coeficiente do alceno. O regioisômero obtido por essa interação será o 3,5-dissubstituído. Esse resultado corrobora o obtido pela análise das energias de ativação e reação, para a primeira etapa da reação, que mostram que o regioisômero 3,4-dissubstituído é desfavorecido cinética e termodinamicamente.

4.2.4. Análise NBO e dos orbitais atômicos para a primeira cicloadição

Para o estado de transição 1, entre os rotâmeros do regioisômero 3,5-dissubstituído, o 3,5-anti é favorecido em fase gasosa, enquanto o 3,5-out_ligH é favorecido quando o campo

de reação do solvente é adicionado. Essas preferências podem ser interpretadas em termos das interações entre os orbitais de fronteira e da análise das cargas naturais nos átomos, obtidas através da análise da população natural (NPA), gerada pelo do método NBO.¹³¹

Estritamente falando, a carga natural de um átomo é a diferença entre a carga nuclear e a população eletrônica total, chamada de *população natural total*. Essa, por sua vez, compreende a soma das populações naturais do cerne (mais comumente chamado de *core*), de valência e de Rydberg para cada átomo.⁹⁶ Cada uma dessas populações naturais é a resultado da ocupação eletrônica em cada orbital atômico que, em um cálculo químico-quântico, é dependente do número de funções gaussianas utilizadas para aproximação. Para o carbono, por exemplo, a população natural de valência deve ser próxima a quatro, pois é a soma das funções s e p que representam o número de elétrons presentes nos orbitais atômicos $2s$, $2p_x$, $2p_y$ e $2p_z$. Dessa forma, a análise da carga e população natural de um átomo oferece uma boa estimativa de quão nucleofílico ou eletrofílico é o seu caráter dando uma ideia das interações secundárias que podem ocorrer entre os orbitais, nos estados de transição.

A Figura 49 apresenta as cargas naturais dos átomos nas três estruturas de transição 1 que originarão a 3,5-isoxazolina. As variações nas cargas atômicas estão relacionadas com as interações dos orbitais, em cada uma das geometrias. De acordo com a literatura,^{26, 50, 121} grupos alquila tem preferência pela posição *anti* devido à interação $\sigma_{C-R} \rightarrow \pi^*_{C=C}$, o que aumenta a densidade eletrônica na região do alceno e estabiliza o estado de transição. Já os grupos alcóxi, preferem orientar-se na posição *in*, de modo a minimizar a sobreposição $\pi_{C=C} \rightarrow \sigma^*_{C-O}$, que desestabiliza o estado de transição, através da diminuição da densidade eletrônica da região da dupla ligação.¹²¹

No TS1_3,5-*anti*, o grupo $-COOH$ está na posição *anti*, o que permite a sobreposição dos orbitais $\pi_{C=C} \rightarrow \sigma^*_{C-COOH}$ e, conseqüentemente, diminui a densidade eletrônica na região do alceno. Com isso, a energia do HOMO também é diminuída, de forma semelhante ao que acontece quando um grupo substituinte retirador de elétrons está ligado ao alceno.¹ Porém, o ângulo diedro formado com o oxigênio do dipolo é de 145,83 graus, o que diminui a sobreposição desses orbitais, minimizando esse efeito. Apesar da desestabilização provocada por essa interação, a sobreposição do orbital *p* do oxigênio, com um par de elétrons não ligantes, paralelo ao σ^*_{C-COOH} permite uma estabilização adicional desse estado de transição, através da interação secundária desses orbitais.

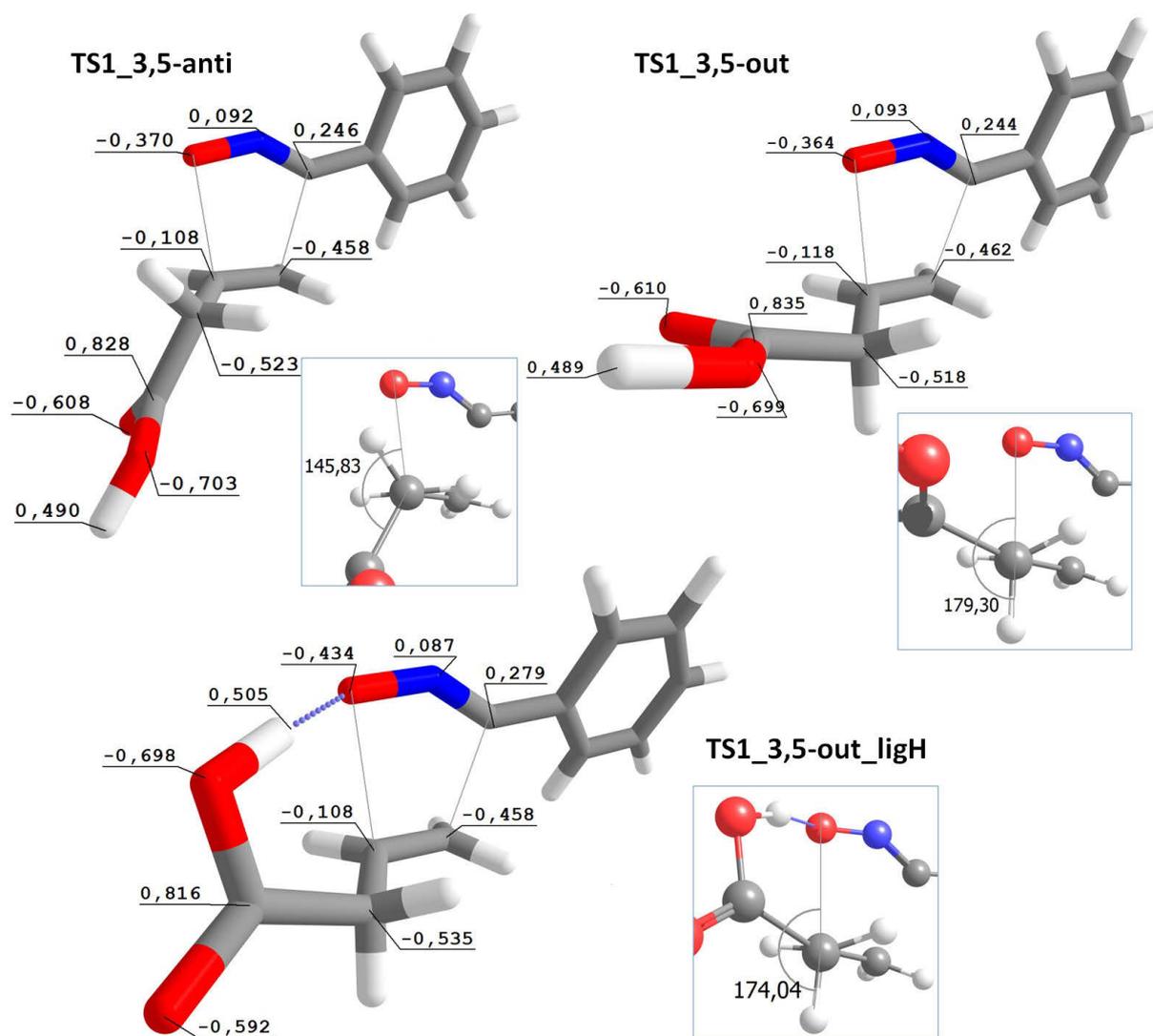


Figura 49: Cargas atômicas naturais nos estados de transição que originarão o regioisômero 3,5-dissubstituído, calculadas no nível B3LYP/6-311+G(2d,p), em fase gasosa. Em destaque, os ângulos diedros formados entre o oxigênio do dipolo e o grupo na posição *anti*.

No TS1_3,5-out quem ocupa a posição *anti*, formando um ângulo diedro próximo a 180,0 graus com o oxigênio do dipolo, é o hidrogênio. Isso permite uma interação entre $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=C}$, responsável por um aumento na densidade eletrônica do alceno e, conseqüentemente, por um aumento na energia do HOMO do dipolarófilo. De fato, quando as energias dos orbitais do dipolarófilo, nesses dois estados de transição, são comparadas (Tabela 22) percebe-se que o TS1_3,5-anti sempre apresenta um HOMO de energia inferior. Além disso, nesse estado de transição, as cargas naturais nos carbonos da ligação dupla são superiores, enquanto a carga natural do carbono ligado ao grupo -COOH é mais negativa.

Tabela 22: Energias (em eV) dos orbitais de fronteira distorcidos do dipolo e dipolarófilo, obtidas para as 3 geometrias do primeiro estado de transição, em fase gasosa e com CPCM/THF. Todos os cálculos foram feitos utilizando B3LYP/6-311+G(2d,p).

	DIPOLO		DIPOLARÓFILO		GAP	
	HOMO	LUMO	HOMO	LUMO	TIPO I	TIPO III
FASE GASOSA						
TS1_3,5-anti	-6,634	-2,767	-7,395	-0,635	-5,999	-4,628
TS1_3,5-out	-6,636	-2,734	-7,324	-0,782	-5,854	-4,590
TS1_3,5-out_ligH	-6,660	-2,812	-7,731	-1,296	-5,364	-4,920
THF_CPCM						
TS1_3,5-anti	-6,714	-2,881	-7,423	-0,654	-6,061	-4,542
TS1_3,5-out	-6,719	-2,856	-7,327	-0,726	-5,993	-4,470
TS1_3,5-out_ligH	-6,763	-2,988	-7,547	-0,996	-5,767	-4,559
ACN_CPCM						
TS1_3,5-anti	-6,730	-2,908	-7,430	-0,658	-6,072	-4,522
TS1_3,5-out	-6,738	-2,886	-7,328	-0,718	-6,020	-4,442
TS1_3,5-out_ligH	-6,783	-3,022	-7,511	-0,950	-5,832	-4,489
FOR_CPCM						
TS1_3,5-anti	-6,733	-2,912	-7,431	-0,659	-6,074	-4,519
TS1_3,5-out	-6,741	-2,893	-7,329	-0,716	-6,025	-4,436
TS1_3,5-out_ligH	-6,787	-3,029	-7,504	-0,942	-5,845	-4,475

Com isso, esperar-se-ia que o HOMO do TS1-3,5-out_ligH apresentasse energia superior ao HOMO encontrado para o TS1-3,5-anti, além de cargas mais negativas nos carbonos da dupla ligação. Porém, como pode ser visto na Tabela 22, isso não ocorre. Em fase gasosa, a diferença entre essas energias é de 0,34 eV. Uma possível explicação para isso está no caráter cíclico da transferência de carga no estado de transição, devido à ligação de hidrogênio, e na geometria do TS imposta por essa ligação. A ligação de hidrogênio é responsável por um aumento na carga negativa no oxigênio do dipolo. Esse, por sua vez, estabiliza o orbital σ^*_{C-H} através da doação de elétrons do orbital p , paralelo à ligação C-H, o que explica o aumento na carga negativa do carbono, que passa a ser de -0,535. O orbital σ da ligação C-H, na posição anti, pode então, doar elétrons para o $\pi^*_{C=C}$, aumentando a densidade eletrônica na região da ligação dupla. Todavia, o primeiro também está paralelo à ligação OC-COH, o que permite uma estabilização através da interação $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-OH}$ e explica a carga no carbono da carbonila, menos positiva nesse estado de transição do que nos demais. Dessa forma, na geometria do TS1_3,5-out_ligH, o grupo substituinte no alceno teria um

caráter de grupo retirador de elétrons, o que implica em um abaixamento na energia do HOMO e do LUMO, conforme o observado na Tabela 22.

A adição do solvente no cálculo faz com que esse abaixamento nas energias do HOMO e LUMO do dipolarófilo, na geometria do estado de transição, seja menos pronunciado. Devido às interações eletrostáticas que ocorrem em fase gasosa, o estado de transição com o grupo $-\text{COOH}$ na posição anti é favorecido, apesar da interação desestabilizante $\pi_{\text{C}=\text{C}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C}-\text{COOH}}$. Com a inclusão do solvente, o favorecimento da maior separação de cargas na molécula passa a ser menos pronunciado, devido à interação com o campo de reação do solvente, e o estado de transição preferencial passa a ser o estabilizado pela ligação de hidrogênio.

4.2.5. Análise da distorção e interação no segundo estado de transição

Avaliando os orbitais de fronteira do produto gerado na primeira etapa da reação, verificou-se que, todos os rotâmeros do produto 3,5-dissubstituído possuem o HOMO com energia superior ao HOMO do ácido vinil acético e simetria apropriada para interagir com os orbitais LUMO distorcidos do dipolo. Assim, a reação não para na isoxazolina formada a partir dos dois reagentes iniciais, mas é sucedida por uma segunda cicloadição, desta vez entre o óxido de benzonitrila e o produto formado na primeira etapa da reação, originando um bisaduto, como pode ser visto na Figura 50. Nessa figura é possível observar as energias (em eV) e forma dos orbitais moleculares de fronteira distorcidos, que possuem simetria apropriada para interagir, de acordo com os estados de transição calculados. Na reação do Tipo III, o *gap* HOMO/LUMO entre o óxido de benzonitrila e o ácido vinilacético é de 4,63 eV, enquanto o *gap* HOMO/LUMO entre o 1,3-dipolo e o produto da primeira cicloadição é de 3,41 eV.

O produto favorecido, em fase gasosa, seria o que contém o grupo $-\text{COOH}$ na posição anti, enquanto o produto favorecido, em fase condensada, seria o que possui o grupo $-\text{COOH}$ na posição out, e que no estado de transição é auxiliado pela ligação de hidrogênio. A Figura 51 mostra os orbitais HOMO e LUMO desses dois produtos, com a geometria de menor energia e com a geometria do segundo estado de transição. É possível observar que a forma dos orbitais, nesses dois casos, é muito similar, devido à baixa distorção da geometria do produto no estado de transição.

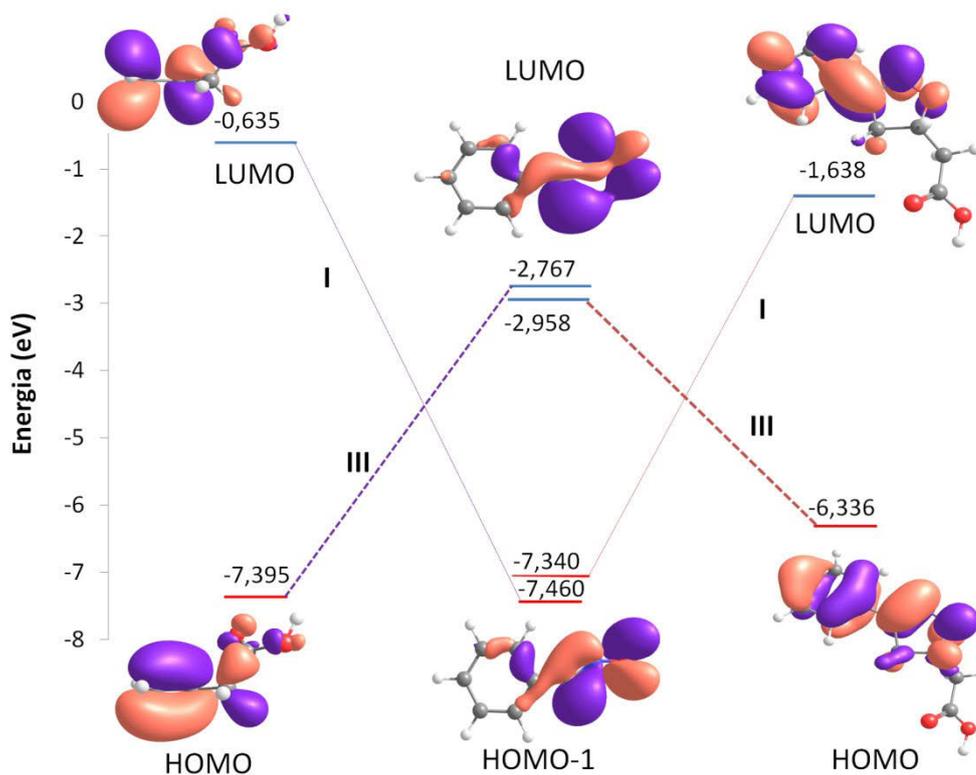


Figura 50: Interação entre os orbitais moleculares de fronteira (de Kohn-Sham) a partir de suas geometrias nos estados de transição. As energias são dadas em eV.

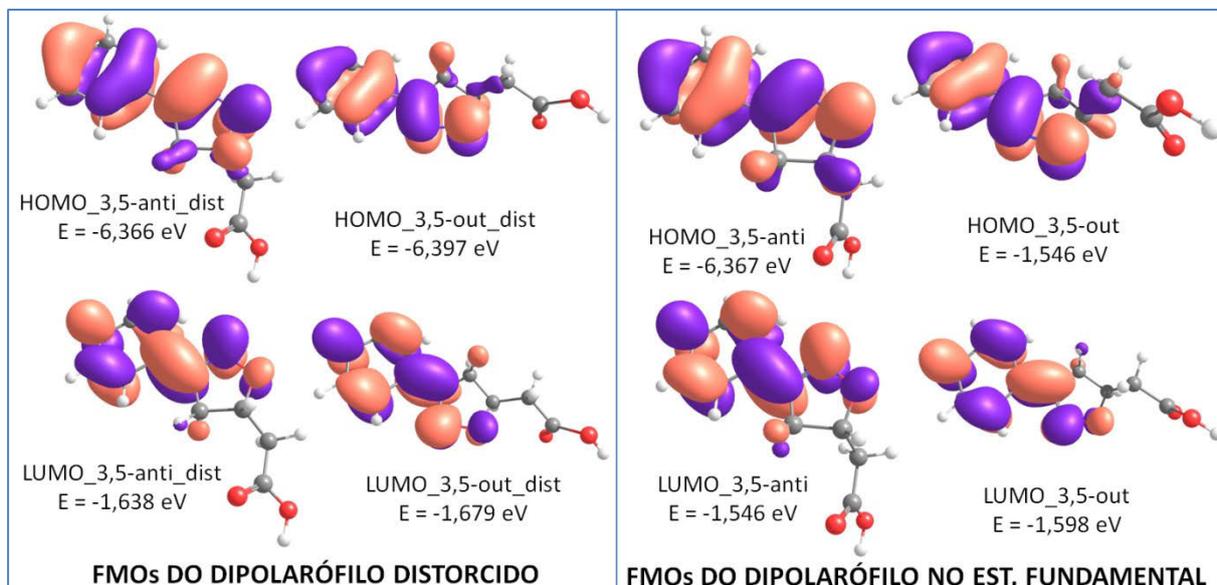


Figura 51: À esquerda, formas e energias dos orbitais moleculares de fronteira do produto 1, nas geometrias do TS2_{β-anti} e TS2_{β-out}. À direita, formas e energias dos orbitais moleculares de fronteira para o produto 1, nas geometrias não distorcidas do PROD1_{3,5-anti} e PROD1_{3,5-out}. Todos os cálculos foram feitos no nível B3LYP/6-311+G(2d,p), em fase gasosa.

A Tabela 23 apresenta as energias encontradas para os orbitais de fronteira do produto formado na primeira etapa da reação, nas geometrias de equilíbrio e do segundo estado de transição. Nas geometrias de menor energia, em comparação com a energia do HOMO do ácido vinilacético, o HOMO do produto 1 possui uma energia 1,14 eV superior, enquanto o LUMO possui uma energia de 1,21 eV inferior. Isso resulta em um *gap* de energia inferior ao encontrado entre o óxido de benzonitrila e o ácido vinilacético. Isso resultará, então, em uma nova cicloadição, desta vez entre o HOMO do produto 1, cujo orbital $\pi_{C=N}$ ligante está orientado perpendicularmente ao plano do anel, e o LUMO do óxido de benzonitrila. Este possui forma muito similar à apresentada na Figura 47, já que a variação no ângulo C=N-O entre o TS1 e TS2 é muito pequena.

Tabela 23: Energias dos orbitais de fronteira (em eV) do óxido de benzonitrila e do produto 1, nas geometrias dos estados de transição e gaps de energia entre as interações do Tipo I e Tipo III. Todos os cálculos foram feitos no nível B3LYP/6-311+G(2d,p), em fase gasosa.

GEOMETRIAS	DIPOLO		DIPOLARÓFILO		GAP	
	HOMO	LUMO	HOMO	LUMO	TIPO I	TIPO III
TS2_α-anti	-6,623	-2,931	-6,367	-1,654	-4,968	-3,435
TS2_α-out	-6,621	-2,932	-6,397	-1,714	-4,907	-3,465
TS2_α-out_ligH	-6,615	-2,948	-6,888	-2,121	-4,494	-3,940
TS2_β-anti	-6,634	-2,958	-6,366	-1,638	-4,996	-3,408
TS2_β-out	-6,633	-2,959	-6,397	-1,679	-4,954	-3,437
TS2_β-out_ligH	-6,622	-2,967	-6,910	-2,098	-4,524	-3,943
TS2_β-anti_ligH	-6,653	-2,985	-6,665	-1,917	-4,736	-3,680
Geom, não-dist/PROD1	-6,729 ^{a)}	-1,737 ^{a)}	-6,367 ^{b)}	-1,546 ^{b)}	-5,183	-4,629
Geom não-dist/ÁCIDO	-6,729 ^{a)}	-1,737 ^{a)}	-7,510 ^{c)}	-0,332 ^{c)}	-6,397	-5,773

^{a)} FMOS do óxido na geometria linear; ^{b)} FMOS do PROD1_3,5-anti não distorcido; ^{c)} FMOS do ácido na geometria de mais baixa energia.

Na Figura 52 estão representadas as energias dos últimos orbitais ocupados e dos primeiros orbitais virtuais para o produto 1 e para o óxido de benzonitrila, nas geometrias do estado de transição 2 e de menor energia. Nos orbitais do óxido, percebe-se uma pronunciada diminuição da *gap* HOMO/LUMO ao passar da geometria linear para as geometrias nos estados de transição encontrados, de forma similar ao que ocorre na primeira etapa da reação. Os valores obtidos para as energias dos FMOS também são muito próximos aos encontrados para o óxido na geometria do primeiro estado de transição. Isso é condizente com o fato de

que a mudança no ângulo do dipolo, necessária para a correta sobreposição dos orbitais π , é próxima a dois graus, sendo este ângulo, um pouco menor no segundo estado de transição.

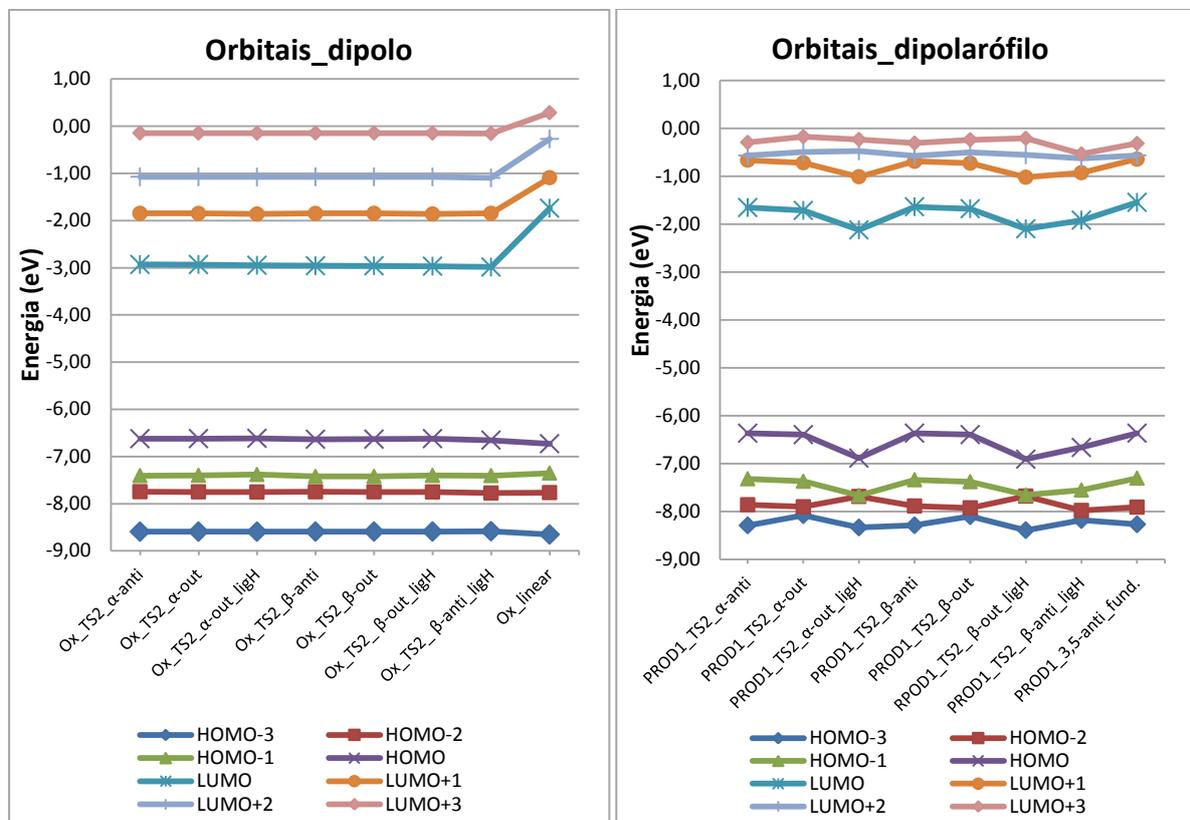


Figura 52: Energias dos orbitais de fronteira distorcidos nas geometrias do segundo estado de transição e na geometria de menor energia para o produto, em fase gasosa, PROD1_3,5-anti. Todos os cálculos foram feitos com B3LYP/6-311+G(2d,p), em fase gasosa. À esquerda estão os orbitais do óxido de benzonitrila e à direita os orbitais do produto formado na primeira etapa da reação.

Nos orbitais do produto 1 distorcido, o comportamento é semelhante ao observado para os orbitais do ácido vinilacético. Nas geometrias onde há alguma ligação de hidrogênio, tanto o HOMO quanto o LUMO possuem energias inferiores aos demais. Essa diminuição da energia é mais pronunciada nas geometrias PROD1_TS2_α-out_ligH e PROD1_TS2_β-out_ligH, onde a ligação de hidrogênio é aquela proveniente do primeiro estado de transição. Como discutido anteriormente, a geometria imposta para que essa ligação seja possível, permite uma interação secundária entre os orbitais, o que faz com que o grupo -COOH tenha comportamento similar à um grupo retirador de elétrons, diminuindo a densidade eletrônica da região da dupla ligação e, conseqüentemente, a energia do HOMO e do LUMO.

As energias dos orbitais nas geometrias do TS2_α-anti e TS2_β-anti são essencialmente as mesmas, visto que a diferença entre elas é a face com que o dipolo se aproxima para formar as novas ligações. O mesmo acontece entre as geometrias referentes ao TS2_α-out e TS2_β-out, que, no entanto, apresentam energias cerca de 0,03 eV menores que as geometrias anti.

A inclusão do solvente no cálculo não altera o comportamento dos orbitais, de forma que as geometrias que contém a ligação de hidrogênio continuam apresentando HOMO e LUMO de energias inferiores às demais.^{xviii} Todavia, a adição do campo de reação do solvente, faz com que essas diferenças sejam menos pronunciadas.

A Tabela 24 apresenta os valores de energias de ativação, distorção e interação da segunda etapa da reação em fase gasosa e com o campo de reação dos três solventes utilizados nesse estudo. O óxido de benzonitrila apresenta energias de distorção bastante superiores às apresentadas pelo produto 1. Isso acontece porque, da mesma forma que no estado de transição 1, o dipolo sofre uma distorção maior na geometria, pois o ângulo C=N-O sofre uma diminuição de cerca de quarenta graus para permitir a sobreposição dos orbitais que darão origem às novas ligações. Comparado à primeira etapa da reação, a energia de distorção do óxido, na segunda etapa, é um pouco superior, o que é condizente com a pequena diminuição do ângulo do dipolo na segunda etapa.

As energias de distorção para o produto 1 são, no geral, bastante baixas. Como esperado, as geometrias dos estados de transição *anti* e *out* são as que apresentam menores valores, seguidos pelas geometrias que contém a ligação de hidrogênio proveniente do TS1 e, por fim, a geometria PROD1_β-anti_ligH. Essa última é a conformação que permite uma ligação entre o hidrogênio da hidroxila e o oxigênio do 1,3-dipolo. Para tal, esse hidrogênio necessita estar posicionado na direção oposta ao oxigênio da carbonila, o que contribui significativamente para o aumento da energia dessa geometria, em relação à estrutura mais estável, que possui o oxigênio posicionado no sentido contrário.

^{xviii} Uma tabela com as energias dos orbitais de fronteira para as geometrias do TS2, utilizando o campo de reação CPCM com os solventes THF, ACN e formamida pode ser encontrada nos APÊNDICES C e D.

Tabela 24: Energias de ativação, distorção do dipolo, distorção do dipolarófilo, distorção total e interação para os estados de transição encontrados para a segunda etapa da reação, no nível B3LYP/6-311+G(2d,p). Energias em kcal.mol⁻¹, sem correções ZPE ou BSSE.

	E ativação	E dist_oxido	E dist_prod1	E interação	E dist_total
FASE GASOSA					
TS2_α-anti	18,50	22,52	1,56	-5,58	24,08
TS2_α-out	19,32	22,65	2,85	-6,18	25,50
TS2_α-out_ligH	21,44	23,26	4,73	-6,56	28,00
TS2_β-anti	17,73	22,52	1,46	-6,25	23,98
TS2_β-out	18,79	22,58	2,32	-6,11	24,90
TS2_β-out_ligH	20,96	23,13	3,64	-5,81	26,77
TS2_β-anti_ligH	20,04	23,04	10,39	-13,39	33,43
THF_CPCM					
TS2_α-anti	20,99	22,17	1,20	-2,38	23,37
TS2_α-out	20,91	22,21	1,28	-2,58	23,49
TS2_α-out_ligH	22,50	22,97	2,48	-2,95	25,45
TS2_β-anti	20,76	22,08	1,14	-2,46	23,22
TS2_β-out	20,67	22,09	0,96	-2,39	23,05
TS2_β-out_ligH	21,66	22,72	1,29	-2,35	24,01
TS2_β-anti_ligH	22,27	22,70	8,68	-9,11	31,38
ACN_CPCM					
TS2_α-anti	21,51	22,02	1,35	-1,86	23,37
TS2_α-out	21,23	22,01	1,13	-1,91	23,15
TS2_α-out_ligH	22,79	22,86	2,23	-2,29	25,09
TS2_β-anti	21,40	21,94	1,31	-1,84	23,25
TS2_β-out	21,07	21,90	0,90	-1,72	22,79
TS2_β-out_ligH	21,90	22,56	1,09	-1,75	23,65
TS2_β-anti_ligH	22,80	22,58	8,69	-8,47	31,27
FOR_CPCM					
TS2_α-anti	21,54	21,99	1,32	-1,76	23,31
TS2_α-out	21,23	21,97	1,05	-1,79	23,02
TS2_α-out_ligH	22,78	22,86	2,08	-2,16	24,94
TS2_β-anti	21,46	21,91	1,28	-1,74	23,20
TS2_β-out	21,09	21,86	0,82	-1,60	22,68
TS2_β-out_ligH	21,88	22,52	0,99	-1,64	23,52
TS2_β-anti_ligH	22,83	22,55	8,63	-8,35	31,18

Outro efeito dessa ligação de hidrogênio com o oxigênio do dipolo é o aumento da energia de interação, cerca de duas vezes superior à encontrada nas demais geometrias.

Contudo, esse aumento na energia de interação presente no TS2_β-anti_ligH não é suficiente para fazer com que este seja o estado de transição da reação. A energia de ativação para esse TS2 é 2,3 kcal.mol⁻¹ superior ao mais estável (sem inclusão de ZPE e BSSE) e, embora essa diferença diminua com o acréscimo do solvente, continua sendo grande o suficiente para excluir a hipótese de que seja o estado de transição preferencial.

5. CONCLUSÕES

A reação de cicloadição entre o ácido vinilacético e o óxido de benzonitrila foi estudada através da Teoria do Funcional da Densidade e da inclusão dos modelos contínuos de solvente. Os três funcionais utilizados apresentaram resultados muito próximos no cálculo das geometrias moleculares, principalmente as geometrias dos produtos e reagentes. No cálculo das barreiras energéticas, o PBE1PBE forneceu energias um pouco mais baixas que os demais. No cálculo das energias de reação as diferenças são mais pronunciadas com o B3LYP fornecendo os maiores valores, seguido pelo CAM-B3LYP e então pelo PBE1PBE. Apesar dessas diferenças, os três funcionais apontaram para o mesmo conformero preferencial, em todos os pontos estacionários da reação. Os cálculos com o CAM-B3LYP demoraram, em média, duas vezes mais do que os outros.

Após terem sido calculadas as energias dos reagentes, foram calculadas as energias dos produtos e das possíveis conformações que o estado de transição pode assumir, considerando a possibilidade da formação de dois regioisômeros. Observou-se que tanto o produto, como o estado de transição, para a formação da 3,4-isoxazolina são largamente desfavorecidos, enquanto três rotâmeros da 3,5-isoxazolina possuem energias mais próximas. Em fase gasosa, o rotâmero *anti* foi quem apresentou menor energia para o estado de transição e para o produto. Porém, com a inclusão do solvente essa preferência é alterada: o estado de transição de menor energia passa a ser o que contém a ligação de hidrogênio, enquanto o produto mais estável é o rotâmero 3,5-out. De modo geral, a inclusão do solvente, desfavorece as conformações *anti*. O incremento na polaridade do solvente favorece o estado de transição que contém a ligação de hidrogênio, mas o produto de mais baixa energia é o rotâmero out, sem a ligação de hidrogênio.

Na segunda etapa da reação, é possível a interação do óxido de benzonitrila com as ambas as faces do monoado. Contudo, a entrada do dipolo pela face que contém o grupo substituinte é levemente favorecida (face β). Observa-se, novamente, a preferência pelos rotâmeros *anti* em fase gasosa e pelos rotâmeros *out* nos cálculos com o solvente. Em fase gasosa, porém, obtém-se dois estados de transição com diferenças inferiores a $1,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (α -anti e β -anti), enquanto nas fases condensadas, obtém-se quatro estruturas que diferem em menos de $1,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ (α -anti, α -out, β -anti e β -out). Todas as estruturas de transição que contém uma ligação de hidrogênio, apesar de terem suas energias diminuídas com a inclusão do solvente, possuem energias superiores às demais estruturas. Portanto, mesmo que

influencie diretamente no estado de transição, a estabilização causada pela ligação de hidrogênio não é suficiente para fazer destes os TS preferenciais da reação.

Embora a geometria de menor energia para o estado de transição tenha sido aquela cuja entrada do dipolo se dá do mesma face do substituinte, termodinamicamente este não é o produto preferencial da reação. As conformações do produto provenientes da aproximação do 1,3-dipolo pela face α possuem energias, no mínimo, $1,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$ mais baixas. Todas as conformações do produto 2 que contêm uma ligação de hidrogênio possuem energias maiores. As correções BSSE e ZPE não alteram de forma significativa as preferências conformacionais encontradas.

As geometrias, ΔE^\ddagger e ΔE_{reac} calculadas com CPCM e PCM são bastante similares. Isso indica que a escolha entre esses modelos de solvente para o cálculo das reações de cicloadição não influencia nos resultados obtidos. Também não se observou diferenças no custo computacional envolvido no cálculo com os dois modelos de solvente.

Comparações entre os momentos de dipolo dos reagentes e estados de transição podem ser utilizadas para estimar os efeitos dos solventes nas reações. Em todos os casos onde a ligação de hidrogênio não está envolvida, os estados de transição são menos polares que os reagentes o que leva a um pequeno aumento na energia de ativação, com o incremento na polaridade do solvente.

A partir da análise dos orbitais de fronteira e da distorção e interação dos reagentes no estado de transição foi possível explicar a regioquímica observada. Considerando a distorção, constatou-se a pronunciada diminuição de energia do LUMO do dipolo, e a correta simetria dos orbitais envolvidos na formação das novas ligações, conforme a geometria do estado de transição.

Os coeficientes dos orbitais indicam quais são os centros eletrofílicos e nucleofílicos dos reagentes. No LUMO o átomo que possui maior coeficiente é o carbono do dipolo, enquanto o HOMO do dipolarófilo possui maior coeficiente no carbono não substituído do alceno. Assim, a primeira cicloadição inicia com o ataque nucleofílico deste no carbono do 1,3-dipolo, dando origem ao à isoxazolina 3,5-substituída. Após a formação do produto, o *gap* entre o HOMO deste e o LUMO do 1,3-dipolo distorcido possui energia menor do que na interação com o ácido vinilacético, resultando no bisaduto 2:1.

Cálculos de ordem de ligação e IRC evidenciaram o caráter assíncrono da formação das ligações, nos dois estados de transição, bem como a ausência de intermediários, comprovando o mecanismo concertado dessas reações.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fleming, I. *Molecular orbitals and organic chemical reactions: Reference edition*; Wiley, 2010.
2. Alam, A.; Pal, C.; Goyal, M.; Kundu, M. K.; Kumar, R.; Igbal, M. S.; Dey, S.; Bindu, S.; Sarkar, S.; Pal, U.; Maiti, N. C.; Adhikari, S.; Bandyopadhyay, U. Synthesis and bio-evaluation of human macrophage migration inhibitory factor inhibitor to develop anti-inflammatory agent. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 7365-7373.
3. Dravyakar, B. R.; Kawade, D. P.; Khedekar, P. B.; al., e. Design and syntheses of some new diphenylaminoisoxazolines as potent anti-inflammatory agent. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2008**, *47* (10), 1559-1567.
4. Shah, T.; Desai, V. Synthesis and antibacterial studies of some novel isoxazoline derivatives. *J. Serb. Chem. Soc.* **2007**, *72* (5), 443-449.
5. Tavares, A.; Merlo, A. A.; Paulo, S. H. 3-5-disubstituted isoxazolines as potential molecular kits for liquid-crystalline materials. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 889-897.
6. Tavares, A. *Isoxazolinias: uma classe de materiais avançados revisitada*; Tese de Doutorado; UFRGS: Porto Alegre, 2010.
7. Shimura, H.; Yoshio, M.; Hamasaki, A. Electric-field-responsive lithium-ion conductors of propylenecarbonate-based columnar liquid crystal. *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 1591-1594.
8. Tavares, A.; Livotto, P. R.; Gonçalves, P. F. B.; Merlo, A. A. 3-Arylisoxazolyl-5-carboxylic acid and 5-(hydroxymethyl)-3-aryl-isoxazoline as molecular platforms for liquid-crystalline materials. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20* (9), 1742-1752.
9. Tavares, A.; Ritter, O. M. S.; Vasconcelos, U. B.; Arruda, B. C.; Schrader, A.; Schneider, P. H.; Merlo, A. A. Synthesis of liquid-crystalline 3,5-diarylisoxazolines. *Liq. Cryst.* **2010**, *37* (2), 159-169.
10. A., P. J.; Vilela, G. D.; Schneider, P. H.; Ritter, O. M.; Merlo, A. A. Disubstituted 3,5-isoxazolines. An easy route to polymer liquid crystal materials. *Liq. Cryst.* **2008**, *35* (7), 833-840.
11. Tavares, A.; Schneider, P. H.; Merlo, A. A. 3,5-disubstituted isoxazolines as potential molecular kits for liquid-crystalline materials. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 889-897.

12. Houk, K. N.; Gonzalez, J. Pericyclic reaction transition states: passions and punctilios, 1935-1995. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 81-90.
13. Huisgen, R. The concerted nature of 1,3-dipolar cycloadditions and the question of diradical intermediates. *J. Org. Chem.* **1976**, *41* (3), 403-419.
14. Huisgen, R. On the mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions. A reply. *J. Org. Chem.* **1968**, *33* (6), 2291-2297.
15. Firestone, R. A. On the mechanism of 1,3-dipolar cycloadditions. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2285-2290.
16. Gothelf, K. V.; Jørgensen, A. Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863-909.
17. Sustmann, R. A simple model for substituent effects in cycloaddition reactions. I. 1,3-dipolar. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *29*, 2717-2720.
18. Domingo, L. R.; Chamorro, E.; Perez, P. An analysis of the reactivity of 1,3-dipolar cycloaddition reactions of benzonitrile N-oxides based on global and local electrophilicity and nucleophilicity indices. *European Journal of Organic Chemistry*, 2009, 3036 - 3044.
19. Hu, Y.; Houk, K. N. Quantitative predictions of substituent and solvent effects on the regioselectivities of nitrile oxide cycloadditions to electron-deficient alkynes. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8239 - 8243.
20. Houk, K. N.; Sims, J.; Duke, J. R. E.; Strozier, R. W.; George, J. K. Frontier molecular orbitals of 1,3 dipoles and dipolarophiles. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (22), 7287 - 7381.
21. Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R.; Luskus, L. J. The origin of reactivity, regioselectivity, and periselectivity in 1,3-dipolar cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7301-1315.
22. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. *Organic chemistry*, 1st ed.; Oxford UK, 2000.
23. Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry - Part A: Structure and mechanisms*, 5th ed.; Springer, 2007.
24. Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical reactions*; John-Wiley and Sons: New York, 1976.
25. Padwa, A. *1,3-dipolar cycloaddition chemistry*; John Wiley & Sons: New York, 1984; Vol. Vol. 2.

26. Padwa, A.; Pearson, W. H. *Synthetic applications of 1,3-dipolar cycloaddition chemistry toward heterocycles and natural products*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2002.
27. Rastelli, A. Ab initio study of the regiochemistry of 1,3-dipolar cycloadditions. Reactions of diazomethane and formonitrile oxide with ethene, propene, acrylonitrile, and methyl vinyl ether. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7425-7436.
28. Marakchi, K.; Kabbaj, O.; Komaha, N.; Jalal, R.; Esseffar, M. Ab initio and DFT studies on the mechanism of the 1,3-dipolar cycloaddition reaction between nitrene and sulfonylethene chloridre. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2003**, *620*, 271-281.
29. Zhao, H.; Li, X.; Ran, X.; Zhang, W. Theoretical study of reaction mechanism and regioselectivity of spiro-isoxazoline derivatives synthesized by intermolecular 1,3-dipolar cycloaddition. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2004**, *683*, 201-213.
30. Vullo, V.; Danks, T. N.; Wagner, G. Cycloaddition of benzonitrile oxide to acetonitrile, propyne and propene - A comparative theoretical study of the reaction mechanism and regioselectivity. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, No. 9, 2046 - 2052.
31. Acharjee, N.; Banerji, A.; Prange, T. DFT study of 1,3-dipolar cycloadditions of C,N-disubstituted aldonitrones to chalcones evidenced by NMR and X-ray analysis. *Monatsh Chem* **2010**, *141*, 1213-1221.
32. Yang, W.; Parr, R. G. Hardness, softness, and the fukui function in the electronic theory of metals and catalysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 6723-6726.
33. Ess, D. H.; Jones, G. O.; Houk, K. N. Conceptual, Qualitative, and Quantitative Theories of 1,3-Dipolar and Diels–Alder Cycloadditions Used in Synthesis. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2337-2361.
34. Duarte, H. A.; Rocha, W. R. *Teoria do Funcional da Densidade em Métodos de Química Teórica e modelagem molecular*; Editora Livraria da Física: São Paulo, 2007.
35. Pérez, P.; Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Contreras, R. Quantitative characterization of the global electrophilicity pattern of some reagents involved in 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3117-3125.
36. Domingo, L. R.; Fischer, T. A DFT study of the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition between hindered thiocarbonyl ylides and tetracyanoethylene. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5053-5058.
37. Aurell, M. J.; Domingo, L. R.; Pérez, P.; Contreras, R. A theoretical study on the

- regioselectivity of 1,3-dipolar cycloadditions using DFT-based reactivity indexes. *Tetrahedron* **2004**, *6*, 11503-11509.
38. Savin, A. The electron localization function (ELF) and its relatives: interpretations and difficulties. *J. Mol. Struct. (theochem)* **2005**, *727*, 127-131.
39. Fuentealba, P.; Florez, E.; Tiznado, W. Topological Analysis of the Fukui Function. *J. Chem. Theory Comput.* **2010**, *6*, 1470-1478.
40. Domingo, L. R.; Chamorro, E.; Pérez, P. Understanding the mechanism of non-polar Diels–Alder reactions. A comparative ELF analysis of concerted and stepwise diradical mechanisms. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5495-5504.
41. Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Pérez, P.; Sáez, J. A. Understanding the origin of the asynchronicity in bond-formation in polar cycloaddition reactions. A DFT study of the 1,3-dipolar cycloaddition reaction of carbonyl ylides with 1,2-benzoquinones. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 1334-1342.
42. Domingo, L. R.; Pérez, P.; Saéz, J. A. Origin of the synchronicity in bond formation in polar Diels–Alder reactions: an ELF analysis of the reaction between cyclopentadiene and tetracyanoethylene. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3841.
43. Zhou, P.; Ayers, P. W.; Liu, S.; Li, T. Natural orbital Fukui functional and application in understanding cycloaddition reaction mechanism. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, *14*, 9890-9896.
44. Ess, D. H.; Houk, K. N. Distortion/Interaction energy control of 1,3-dipolar cycloaddition reactivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10646 - 10647.
45. Ess, D. H.; Houk, K. N. Theory of 1,3-dipolar cycloadditions: distortion/interaction and frontier molecular orbitals models. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10187 - 10198.
46. Benchouk, W.; Mekelleche, S. M.; Silvi, B.; Aurell, M. J. Understanding the kinetic solvent effects on the 1,3-dipolar cycloaddition of benzonitrile N-oxide: a DFT study. *J. Phys Org. Chem.* **2011**, *24*, 611 - 618.
47. Ess, D. H.; Houk, K. N. Activation energies of pericyclic reactions: performance of DFT, MP2, and CBS-QB3 methods for the prediction of activation barriers and reaction energetics of 1,3-dipolar cycloadditions, and revised activation enthalpies for a standard set of hydrocarbon pericyclic reaction. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 9542-9553.
48. Moeinpour, F.; Bakavoli, M.; Davoodnia, A.; Morsali, A. Theoretical and experimental

- study on the regioselectivity of acrylonitrile and methylmethacrylate 1,3-dipolar cycloaddition to some nitrilimines. *J. Theor. Comput. Chem.* **2012**, *11* (1), 99-109.
49. Cao, Y.; Houk, K. N. Computational assessment of 1,3-dipolar cycloadditions to graphene. *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 1503-1508.
50. Luft, J. A. R.; Meleson, K.; Houk, K. N. Transition structures of diastereoselective 1,3-dipolar cycloadditions of nitrile oxides to chiral homoallylic alcohols. *Org. Lett.* **2007**, *9* (4), 555-558.
51. Nguyen, M. T.; Chandra, A. K.; Sakai, S.; Morokuma, K. Another look at the mechanism of the concerted 1,3-dipolar cycloaddition of fulminic acid to acetylene. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 65-69.
52. Lan, Y.; Zou, L.; Cao, Y.; Houk, K. N. Computational methods to calculate accurate activation and reaction energies of 1,3-dipolar cycloadditions of 24 1,3-dipoles. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 13906-13920.
53. Bacharach, S. M. *Computational Organic Chemistry*; John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, 2007.
54. Yanai, T.; Tew, D. P.; Handy, N. C. A new hybrid exchange-correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51-57.
55. Burke, K. Perspective on Density Functional Theory. *J. Chem. Phys.* **2012**, *136*, 150901.
56. Tavares, A.; Vilela, D. G.; Toldo, J.; Gonçalves, P. F. B.; Eccher, J.; Bechtold, I.; Sampaio, A. R.; Viscovini, R. C.; Schneider, P. H.; Merlo, A. A. The 2:1 cycloadducts from [3+2]1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxide and vinylacetic acid. Synthesis and liquid crystal behavior. *Liq. Crystals print* **2012**, *39* (2), 175-184.
57. Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3032-3041.
58. Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J. A new definition of cavities for the computation of solvation free energies by the polarizable continuum model. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 3210-3221.
59. Barone, V.; Cossi, M. Quantum calculation of molecular energies and energy gradients in solution by a Conductor Solvent Model. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1995-2001.

60. Tomasi, J.; Mennucci, B.; Cammi, R. Quantum mechanical continuum Solvation Models. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2999-3093.
61. Huisgen, R. Cycloadditions mechanism and the solvent dependence of rate. *Pure & Appl. Chem.* **1980**, *52*, 2283-2302.
62. Wijnen, J. W. *Cycloadditions in Aqueous Media*; Tese de doutorado; University of Groningen: Groningen, 1997.
63. Rispens, T.; Engberts, J. Kinetic solvent effects on 1,3-dipolar cycloadditions of benzonitrile oxide. *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 908-917.
64. Mersbergen, D. v.; Wijnen, J. W.; Engberts, J. B. F. N. 1,3-Dipolar Cycloadditions of Benzonitrile Oxide with Various Dipolarophiles in Aqueous Solutions. A Kinetic Study. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8801-8805.
65. Domingo, L. R.; Picher, M. T.; Arroyo, P.; Saéz, J. A. 1,3-Dipolar Cycloadditions of Electrophilically Activated Benzonitrile N-Oxides. Polar Cycloaddition versus Oxime Formation. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9319-9330.
66. Castro, M. A.; Canuto, S. O método Hartree-Fock. In *Métodos de Química Teórica e modelagem computacional*; Morgon, N. H., Coutinho, K., Eds.; Editora Livraria da Física: São Paulo, 2007; pp 1-27.
67. Hohenberg, P.; Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev. B* **1964**, *136*, B864 - B871.
68. Kohn, W.; Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133 - A1138.
69. Alcácer, L. *Introdução à Mecânica Quântica: com aplicações à Química Computacional moderna*; Editora Livraria da Física: São Paulo, 2012.
70. Thomas, L. H. The calculation of atomic fields. *Proc. Cambridge Phil. Soc* **1927**, *23* (5), 542-548.
71. Fermi, E. Un Metodo Statistico per la Determinazione di alcune Prioprietà dell'Atomo. *Rend. Accad. Naz. Lincei* **1927**, *6*, 602-607.
72. Dirac, P. A. M. Note on exchange phenomena in the Thomas-Fermi atom. *Proc. Cambridge Phil. Roy. Soc.* **1930**, *26* (3), 376-385.
73. Slater, J. C. Wave Functions in a Periodic Potential. *Phys. Rev.* **1937**, *51*, 846-851.
74. C., S. J. A simplification of the Hartree-Fock method. *Phys. Rev.* **1951**, *81*, 385.

75. Cramer, C. J. *Essentials of computational chemistry: theories and models*, 2nd ed.; John Wiley & Sons Ltd.; England, 2004.
76. Young, D. C. *Computational Chemistry: A practical guide for applying techniques to real-world problems*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2001.
77. Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*; John Wiley & Sons : Chichester, 1999; Vol. 1.
78. Morgon, N. H.; Custódio, R. Teoria do Funcional de Densidade. *Química Nova* **1995**, *18* (1), 44-55.
79. Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Generalized gradient approximation made simple. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865-3868.
80. Capelle, K. A bird's-eye view of density Functional Theory. *Brazilian Journal of Physics* **2006**, *36* (4A), 1318-1343.
81. Marques, M. A. L.; Oliveira, M. J. T.; Burnus, T. LIBXC: A library of exchange and correlation functionals for Density Functional Theory. *Comput. Phys. Commun.* **2012**, *183*, 2272-2281.
82. Fiolhais, C., Nogueira, F., Marques, M. A. L., Eds. *A primer in Density Functional Theory*; Springer-Verlag: Berlin, 2003; Vol. 620.
83. Becke, A. D. Density-Functional Exchange-Energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098-3100.
84. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B* **1988**, *98*, 785-789.
85. Perdew, J. P.; Burke, K.; Ernzerhof, M. Errata: Generalized gradient approximation made simple. *Phys. Rev. Lett.* **1997**, *78*, 1396.
86. Adamo, C.; Barone, V. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: the PBE0 model. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 6158-6169.
87. Liptak, M. D.; Shields, G. Comparison of Density Functional Theory predictions of gas-phase deprotonation data. *Int. J. Quantum Chem.* **2005**, *105*, 580-587.
88. Burke, K. Perspective on density functional theory. *J. Chem. Phys.* **2012**, *136*, 150901.
89. Yanai, T.; Tew, D. P.; Handy, N. C. A new Hybrid exchange-correlation functional using the Coulomb-attenuating method (CAM-B3LYP). *Chem. Phys. Lett.* **2004**, *393*, 51-57.

90. Jensen, J. H. *Molecular modeling basics*; CRC Press, 2010.
91. Fukui, K. The path of chemical reactions : the IRC approach. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363-368.
92. Foresman, J. B.; Frisch, A. *Exploring chemistry with electronic structure methods*, 2nd ed.; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1996.
93. <http://www.cobalt.chem.ucalgary.ca/group/IRC.html> (accessed Janeiro 06, 2013).
94. Lewars, E. *Computational chemistry: Introduction to the theory and applications of molecular and quantum mechanics*; Kluwer Academic Publishers: New York, 2004.
95. Boys, S. F.; Bernardi, F. The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors. *Mol. Phys.* **1970**, *19*, 553-566.
96. Glendening, E. D.; Landis, C. R.; Weinhold, F. Natural bond orbital methods. *WIREs Comput Mol Sci* **2012**, *2*, 1-42.
97. http://www.chem.wisc.edu/~nbo5/v_manual.htm (accessed Janeiro 06, 2013).
98. http://www.chem.wisc.edu/~nbo5/web_nbo.htm (accessed Janeiro 06, 2013).
99. Saeed, B. A.; Elias, R. S. A DFT study for the structures and electronic spectra of 2,3-dihydropyridine-4-ones. *Eur. J. Chem.* **2011**, *2* (4), 469-474.
100. Cramer, C. J.; Truhlar, D. Continuum Solvation Models: Classical and quantum mechanical implementations. In *Reviews in Computational Chemistry*; Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B., Eds.; VCH Publishers: New York, 1995; Vol. 6, pp 1-72.
101. Leach, A. *Molecular modeling: principles and applications*, 2nd ed.; Pearson: Inglaterra, 2001.
102. Gonçalves, P. F. B. *Novos modelos para cálculo de energia livre de solvatação em simulações de dinâmica molecular*; Tese de doutorado; UFRGS, 2003.
103. Cossi, M.; Rega, N.; Scalmani, G.; Barone, V. Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the C-PCM solvation model. *J. Comp. Chem.* **2003**, *24*, 669-681.
104. Pomelli, C. S. Cavity surfaces and their discretization. In *Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Applications*; Mennucci, B., Cammi, R., Eds.; John Wiley & Sons, LTd., 2007.
105. Fleming, I. *Pericyclic reactions*; Oxford University Press, 1998; Vol. 67.

106. Merlo, A. A. *Reações pericíclicas: uma sinfonia de moléculas e elétrons*; Editora da UFRGS: Porto Alegre, 2012.
107. Rauk, A. *Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry*, 2nd ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New York, 2001.
108. Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C.; Luskus, L. J. The origin of reactivity, regioselectivity, and periselectivity in 1,3-dipolar cycloadditions. *J. Amer. Chem. Soc.* **1973**, *90*, 7301-7315.
109. Ess, D. H. Distortion, interaction, and conceptual DFT perspectives of MO4-Alkene (M=Os, Re, Tc, Mn) cycloadditions. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1498-1508.
110. Xu, L.; Doubleday, C. E.; Houk, K. N. Dynamics of 1,3-dipolar cycloaddition reactions of diazonium betaines to acetylene and ethylene: bending vibrations facilitate reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2746-2748.
111. Schoenebeck, F.; Ess, D. H.; Jones, G. O.; Houk, K. N. Reactivity and regioselectivity in 1,3-dipolar cycloadditions of azides to strained alkynes and alkenes: a computational study. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8121-8133.
112. Osuna, S.; Houk, K. N. Cycloaddition reactions of butadiene and 1,3-dipoles to curved arenes, fullerenes, and nanotubes: theoretical evaluation of the role of distortion energies on activation barriers. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 13219-13231.
113. Krense, E. H.; Perry, E. W.; Jerome, S. V.; Maimone, T. J.; Baran, P. S.; Houk, K. N. Why a proximity-induced Diels-Alder reaction is so fast. *Org. Lett.* **2012**, *14* (12), 3016,3019.
114. Hayden, A. E.; Houk, K. N. Transition State distortion energies correlate with activation energies of 1,4-dihydrogenations and Diels-Alder cycloadditions of aromatic molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4084-4089.
115. Lan, Y.; Houk, K. N. Mechanism and stereoselectivity of the stepwise 1,3-dipolar cycloadditions between a thiocarbonyl ylide and electron-deficient dipolarophiles: a computational investigation. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17921-17927.
116. Paton, R. S.; Kim, S.; Ross, A. G.; Danishefsky, S. J.; Houk, K. N. Experimental Diels-Alder reactivities of cycloalkenones and cyclic dienes explained through transition-state distortion energies. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10366-10368.
117. Krense, E. H.; Houk, K. N.; Arndtsen, B. A.; Cyr, D. J. S. Cyclic 1,3-dipoles or acyclic

- phosphonium ylides? Electronic characterization of "Montréalones". *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10052-10053.
118. Engels, B.; Christl, M. What controls the reactivity of 1,3-dipolar cycloadditions? *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7968-7970.
119. Braida, B.; Walter, C.; Engels, B.; Hiberty, P. A clear correlation between the diradical character of 1,3-dipoles and their reactivity toward ethylene or acetylene. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7631-7637.
120. Abda, H.; Aouadi, K.; Gueyrard, D.; Praly, J.-P.; Msaddek, M. Study of the regio- and stereoselectivity of [3+2] cycloaddition of nitrile oxides to various racemic 3-acyloxy and 3-hydroxybut-1-enes. *Lett. Org. Chem.* **2012**, *9*, 96-100.
121. Houk, K. N.; Moses, S. R.; Wu, Y.-D.; Rondan, N. G.; Jäger, V.; Schohe, R.; Fronczek, F. R. Stereoselective nitrile oxide cycloadditions to chiral allyl ethers and alcohols. The "inside alkoxy" effect. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3880-3882.
122. Gaussian 09, Revision B.01. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2010**.
123. Stewart, J. J. P. MOPAC2012. Stewart Computational Chemistry, Version 12.157L. [HTTP://OpenMOPAC.net](http://OpenMOPAC.net).
124. Hratchian, H. P.; Schlegel, H. B. Accurate reaction paths using a Hessian based predictor-corrector integrator. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 165-169.

125. Hratchian, H. P.; Schlegel, H. B. Using Hessian updating to increase the efficiency of a Hessian based predictor-corrector reaction path following method. *J. Chem. Theory and Comput.* **2005**, *1*, 61-69.
126. http://www.gaussian.com/g_tech/g_ur/k_irc.htm (accessed Jan 08, 2013).
127. <http://www.chemcraftprog.com/>.
128. S.I.Gorelsky. AOMix Program. <http://www.sg-chem.net/>.
129. S.I.Gorelsky; Lever, A. B. *J.Organomet.Chem.* **2001**, *635*, 187-196.
130. EF, P.; TD, G.; CC, H.; GS, C.; DM, G.; EC, M.; TE, F. UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis. *J. Comp. Chem.* **2004**, *13*, 1605-1612.
131. Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Weinhold, F. NBO Version 3.1.
132. Carpenter, J. E.; Weinhold, F. *J. Mol. Struct.* **1988**, *41*, 169.
133. Winnewisser, K.; Bodenseh, H. K. *Z. Naturforsch. A* **1967**, *22*, 1724.
134. Bodenseh, H. K.; Winnewisser, K. *Z. Naturforsch. A* **1969**, *24*, 1966.
135. Jorgensen, W. L.; Repasky, M. P. Ab initio and Monte Carlo study of solvent effects on a 1,3-dipolar cycloaddition. *Faraday Discuss.* **1998**, *110*, 379-389.
136. Elender, K.; Riebel, P.; Weber, A.; Sauer, J. 1,3-dipolar cycloaddition reactions of stable bicyclic and monocyclic azomethine ylides: kinetic aspects. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4261-4265.
137. Repasky, M. P.; Jorgensen, W. Ab initio and Monte Carlo study of solvent effects on a 1,3-dipolar cycloaddition. *Faraday Discuss.* **1998**, *110*, 379-389.
138. Lide, D. R. *Handbook of chemistry and physics*; CRC Press, 2003-2004; Vol. 84.
139. Böhm, T.; Weber, A.; Sauer, J. Nonstereospecific 1,3-dipolar cycloadditions of azomethine ylides and enamines. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9535-9558.
140. Kuznetsov, M. L.; Kukushkin, V. Y.; Haukka, M.; Pombeiro, A. J. L. 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxides to free and Pt-bound nitriles: a theoretical study of the activation effect, reactivity, and mechanism. *Inorg. Chim. Acta* **2003**, *356*, 85-94.
141. Wang, H.; Kohler, P.; Overman, L. E.; Houk, K. N. Origins of stereoselectivities of dihydroxylations of cis-bicyclo[3.3.0]octenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16054-16058.

142. Cheong, P. H.-Y.; Yun, H.; Danishefsky, S. J.; Hounk, K. N. Torsional steering controls the stereoselectivity of epoxidation in the guanacastepene a synthesis. *Org. Lett.* **2006**, *8* (8), 1513-1516.
143. Web of Knowledge. <http://wokinfo.com/> (accessed Setembro 16/09/2012, 2012).
144. Chattaraj, P. K.; Roy, D. R. Update 1 of:Electrophilicity Index. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, PR46-PR74.
145. Chattaraj, P. K.; Giri, S.; Duley, S. Update 2 of:Electrophilicity Index. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, PR43-PR75.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Energias totais e dos orbitais de fronteira obtidas para o ácido vinilacético nas geometrias do TS1 e de menor energia, calculadas com B3LYP/6-311+G(2d,p).

GEOMETRIA	HOMO-3	HOMO-2	HOMO-1	HOMO	LUMO	LUMO+1	LUMO+2	LUMO+3	ENERGIA
FASE GASOSA									
Ac_3,5-anti	-0,368	-0,340	-0,298	-0,272	-0,023	-0,011	-0,005	0,015	-306,5764189
Ac_3,5-out	-0,367	-0,341	-0,299	-0,269	-0,029	-0,011	-0,004	0,015	-306,5759905
Ac_3,5-out_ligH	-0,382	-0,335	-0,291	-0,284	-0,048	-0,015	-0,005	0,013	-306,5659641
Ac_3,4-anti	-0,367	-0,340	-0,299	-0,272	-0,026	-0,013	-0,003	0,016	-306,5745337
Ac_C _{2v}	-0,364	-0,340	-0,298	-0,276	-0,012	-0,010	-0,004	0,015	-306,5834549
THF_CPCM									
Ac_3,5-anti	-0,366	-0,343	-0,301	-0,273	-0,024	-0,012	0,000	0,020	-306,583588
Ac_3,5-out	-0,365	-0,342	-0,302	-0,269	-0,027	-0,013	0,001	0,020	-306,582980
Ac_3,5-out_ligH	-0,373	-0,339	-0,297	-0,277	-0,037	-0,015	0,001	0,024	-306,576675
Ac_3,4-anti	-0,365	-0,342	-0,301	-0,273	-0,028	-0,011	0,001	0,020	-306,581499
Ac_C _{2v}	-0,362	-0,342	-0,301	-0,277	-0,013	-0,009	0,000	0,020	-306,590361
ACN_CPCM									
Ac_3,5-anti	-0,365	-0,343	-0,302	-0,273	-0,024	-0,012	0,000	0,020	-306,5846209
Ac_3,5-out	-0,365	-0,343	-0,302	-0,269	-0,026	-0,013	0,002	0,021	-306,5839842
Ac_3,5-out_ligH	-0,371	-0,340	-0,299	-0,276	-0,035	-0,016	0,002	0,025	-306,5782346
Ac_3,4-anti	-0,365	-0,343	-0,301	-0,273	-0,028	-0,011	0,001	0,021	-306,5825046
Ac_C _{2v}	-0,362	-0,343	-0,302	-0,277	-0,014	-0,009	0,001	0,020	-306,5913528
FOR_CPCM									
Ac_3,5-anti	-0,365	-0,343	-0,302	-0,273	-0,024	-0,012	0,001	0,020	-306,5848092
Ac_3,5-out	-0,365	-0,343	-0,302	-0,269	-0,026	-0,013	0,002	0,021	-306,5841593
Ac_3,5-out_ligH	-0,371	-0,340	-0,299	-0,276	-0,035	-0,016	0,002	0,025	-306,5785167
Ac_3,4-anti	-0,365	-0,343	-0,301	-0,273	-0,028	-0,011	0,001	0,021	-306,5826864
Ac_C _{2v}	-0,362	-0,343	-0,302	-0,277	-0,014	-0,009	0,001	0,020	-306,5915323

Valores de energias dos orbitais dados em unidades atômicas (a.u.). Valores de energias totais dados em Hartree.

APÊNDICE B – Energias totais e dos orbitais de fronteira obtidas para o óxido de benzonitrila nas geometrias do TS1 e de menor energia, calculadas com B3LYP/6-311+G(2d,p).

GEOMETRIA	HOMO-3	HOMO-2	HOMO-1	HOMO	LUMO	LUMO+1	LUMO+2	LUMO+3	ENERGIA
FASE GASOSA									
Ox_3,5-anti	-0,316	-0,284	-0,274	-0,244	-0,102	-0,065	-0,038	-0,005	-399,729806
Ox_3,5-out	-0,316	-0,284	-0,275	-0,244	-0,100	-0,065	-0,038	-0,005	-399,730522
Ox_3,5-out_ligH	-0,315	-0,285	-0,272	-0,245	-0,103	-0,061	-0,039	-0,005	-399,729339
Ox_3,4-anti	-0,315	-0,284	-0,272	-0,244	-0,106	-0,062	-0,039	-0,005	-399,727571
Ox_C _{2v}	-0,318	-0,285	-0,270	-0,247	-0,064	-0,040	-0,010	0,011	-399,760840
THF_CPCM									
Ox_3,5-anti	-0,314	-0,279	-0,278	-0,247	-0,106	-0,060	-0,033	0,005	-399,7354601
Ox_3,5-out	-0,314	-0,279	-0,278	-0,247	-0,105	-0,060	-0,033	0,005	-399,7360953
Ox_3,5-out_ligH	-0,313	-0,280	-0,276	-0,249	-0,110	-0,055	-0,034	0,005	-399,7341195
Ox_3,4-anti	-0,312	-0,280	-0,273	-0,249	-0,111	-0,049	-0,034	0,005	-399,7334723
Ox_C _{2v}	-0,317	-0,280	-0,277	-0,250	-0,061	-0,034	-0,003	0,012	-399,7673958
ACN_CPCM									
Ox_3,5-anti	-0,314	-0,279	-0,278	-0,247	-0,107	-0,059	-0,032	0,007	-399,7363202
Ox_3,5-out	-0,314	-0,279	-0,278	-0,248	-0,106	-0,058	-0,032	0,007	-399,7369808
Ox_3,5-out_ligH	-0,313	-0,279	-0,277	-0,249	-0,111	-0,053	-0,033	0,007	-399,7348464
Ox_3,4-anti	-0,312	-0,279	-0,274	-0,250	-0,112	-0,047	-0,033	0,006	-399,7343970
Ox_C _{2v}	-0,317	-0,279	-0,278	-0,251	-0,061	-0,033	-0,002	0,012	-399,7684202
FOR_CPCM									
Ox_3,5-anti	-0,3138	-0,2795	-0,2780	-0,2474	-0,1070	-0,0589	-0,0324	0,0069	-399,7364900
Ox_3,5-out	-0,3138	-0,2795	-0,2780	-0,2477	-0,1063	-0,0585	-0,0324	0,0070	-399,7371378
Ox_3,5-out_ligH	-0,3126	-0,2792	-0,2768	-0,2494	-0,1113	-0,0534	-0,0333	0,0068	-399,7349805
Ox_3,4-anti	-0,3119	-0,2791	-0,2740	-0,2496	-0,1119	-0,0474	-0,0333	0,0063	-399,7345715
Ox_C _{2v}	-0,3168	-0,2787	-0,27841	-0,25086	-0,0607	-0,03277	-0,00196	0,01162	-399,7686078

Valores de energias dos orbitais dados em unidades atômicas (a.u.). Valores de energias totais dados em Hartree.

APÊNDICE C – Energias totais e dos orbitais de fronteira obtidas para o produto 1 nas geometrias do TS2 e de menor energia, calculadas com B3LYP/6-311+G(2d,p).

GEOMETRIA	HOMO	HOMO	HOMO	HOMO	LUMO	LUMO	LUMO	LUMO	ENERGIA
	-3	-2	-1			+1	+2	+3	
FASE GASOSA									
TS2_α-anti	-0,305	-0,289	-0,269	-0,234	-0,061	-0,024	-0,021	-0,011	-706,3991762
TS2_α-out	-0,297	-0,290	-0,271	-0,235	-0,063	-0,026	-0,018	-0,006	-706,3971153
TS2_α-out_ligH	-0,306	-0,283	-0,282	-0,253	-0,078	-0,037	-0,017	-0,008	-706,3941220
TS2_β-anti	-0,305	-0,290	-0,270	-0,234	-0,060	-0,025	-0,021	-0,011	-706,3993355
TS2_β-out	-0,298	-0,291	-0,271	-0,235	-0,062	-0,027	-0,018	-0,009	-706,3979598
TS2_β-out_ligH	-0,308	-0,282	-0,281	-0,254	-0,077	-0,038	-0,020	-0,008	-706,3958618
TS2_β-anti_ligH	-0,301	-0,293	-0,278	-0,245	-0,070	-0,034	-0,023	-0,020	-706,3851073
PROD1_3,5-anti	-0,304	-0,291	-0,268	-0,234	-0,057	-0,024	-0,021	-0,012	-706,4016633
PROD1_3,5-out	-0,298	-0,292	-0,270	-0,236	-0,059	-0,026	-0,019	-0,008	-706,4002734
PROD1_3,5-anti_ligH	-0,310	-0,282	-0,280	-0,256	-0,074	-0,037	-0,020	-0,007	-706,3985705
PROD1_3,4-anti	-0,305	-0,291	-0,271	-0,236	-0,060	-0,028	-0,020	-0,013	-706,3964037
THF_CPCM									
TS2_α-anti	-0,305	-0,292	-0,271	-0,238	-0,064	-0,026	-0,018	-0,003	-706,41185027
TS2_α-out	-0,301	-0,292	-0,271	-0,238	-0,064	-0,026	-0,017	-0,001	-706,41171869
TS2_α-out_ligH	-0,300	-0,295	-0,274	-0,246	-0,070	-0,029	-0,018	0,000	-706,40980102
TS2_β-anti	-0,305	-0,292	-0,271	-0,238	-0,063	-0,063	-0,018	-0,004	-706,41194457
TS2_β-out	-0,301	-0,293	-0,271	-0,238	-0,063	-0,026	-0,017	-0,004	-706,41222564
TS2_β-out_ligH	-0,303	-0,293	-0,274	-0,248	-0,070	-0,029	-0,017	-0,002	-706,41170014
TS2_β-anti_ligH	-0,302	-0,294	-0,273	-0,243	-0,067	-0,028	-0,024	-0,024	-706,39992389
PROD1_3,5-anti	-0,305	-0,293	-0,270	-0,238	-0,060	-0,025	-0,018	-0,004	-706,41358065
PROD1_3,5-out	-0,301	-0,293	-0,270	-0,239	-0,060	-0,025	-0,017	-0,003	-706,41375894
PROD1_3,5-anti_ligH	-0,304	-0,292	-0,274	-0,250	-0,068	-0,028	-0,017	-0,001	-706,41355649
PROD1_3,4-anti	-0,305	-0,292	-0,271	-0,240	-0,061	-0,028	-0,017	-0,005	-706,40837600
ACN_CPCM									
TS2_α-anti	-0,305	-0,292	-0,271	-0,239	-0,064	-0,026	-0,018	-0,003	-706,41370434
TS2_α-out	-0,302	-0,293	-0,271	-0,238	-0,064	-0,026	-0,017	-0,001	-706,41404276
TS2_α-out_ligH	-0,299	-0,297	-0,273	-0,245	-0,069	-0,027	-0,019	0,001	-706,41230184
TS2_β-anti	-0,305	-0,292	-0,271	-0,239	-0,063	-0,026	-0,018	-0,004	-706,41376570
TS2_β-out	-0,302	-0,293	-0,271	-0,239	-0,063	-0,026	-0,017	-0,003	-706,41442256
TS2_β-out_ligH	-0,303	-0,294	-0,273	-0,248	-0,069	-0,028	-0,018	-0,001	-706,41411505
TS2_β-anti_ligH	-0,302	-0,294	-0,272	-0,242	-0,067	-0,027	-0,024	-0,008	-706,40200391
PROD1_3,5-anti	-0,305	-0,293	-0,270	-0,239	-0,061	-0,025	-0,018	-0,004	-706,41528867
PROD1_3,5-out	-0,302	-0,294	-0,270	-0,239	-0,061	-0,025	-0,017	-0,003	-706,41585084
PROD1_3,5-anti_ligH	-0,303	-0,294	-0,273	-0,249	-0,067	-0,027	-0,017	0,000	-706,41581929
PROD1_3,4-anti	-0,304	-0,292	-0,271	-0,241	-0,061	-0,027	-0,017	-0,005	-706,41010730
FOR_CPCM									
TS2_α-anti	-0,305	-0,292	-0,271	-0,239	-0,064	-0,026	-0,018	-0,002	-706,41403861
TS2_α-out	-0,302	-0,293	-0,271	-0,239	-0,064	-0,026	-0,017	-0,001	-706,41446965
TS2_α-out_ligH	-0,299	-0,297	-0,272	-0,245	-0,069	-0,027	-0,020	0,002	-706,41281557
TS2_β-anti	-0,305	-0,293	-0,271	-0,239	-0,063	-0,026	-0,018	-0,004	-706,41409407
TS2_β-out	-0,302	-0,293	-0,271	-0,239	-0,063	-0,026	-0,017	-0,003	-706,41482367

TS2_β-out_ligH	-0,303	-0,294	-0,273	-0,247	-0,068	-0,028	-0,018	-0,001	-706,41455563
TS2_β-anti_ligH	-0,302	-0,294	-0,272	-0,242	-0,067	-0,027	-0,024	-0,008	-706,40237968
PROD1_3,5-anti	-0,305	-0,293	-0,270	-0,239	-0,061	-0,025	-0,018	-0,004	-706,41559754
PROD1_3,5-out	-0,302	-0,294	-0,270	-0,239	-0,061	-0,025	-0,017	-0,003	-706,41613712
PROD1_3,5-anti_ligH	-0,303	-0,294	-0,272	-0,249	-0,067	-0,027	-0,018	0,000	-706,41623158
PROD1_3,4-anti	-0,304	-0,292	-0,271	-0,241	-0,061	-0,027	-0,016	-0,004	-706,41042087

Valores de energias dos orbitais dados em unidades atômicas (a.u.). Valores de energias totais dados em Hartree.

APÊNDICE D – Energias totais e dos orbitais de fronteira obtidas para o óxido de benzonitrila nas geometrias do TS2 e de menor energia, calculadas com B3LYP/6-311+G(2d,p).

GEOMETRIA	HOMO	HOMO	HOMO	HOMO	LUMO	LUMO	LUMO	LUMO	ENERGIA
	-3	-2	-1			+1	+2	+3	
FASE GASOSA									
TS2_α-anti	-0,316	-0,285	-0,272	-0,243	-0,108	-0,068	-0,039	-0,005	-399,724959
TS2_α-out	-0,316	-0,285	-0,272	-0,243	-0,108	-0,068	-0,039	-0,005	-399,724748
TS2_α-out_ligH	-0,316	-0,285	-0,271	-0,243	-0,108	-0,068	-0,040	-0,005	-399,723767
TS2_β-anti	-0,316	-0,285	-0,273	-0,244	-0,109	-0,068	-0,039	-0,005	-399,724960
TS2_β-out	-0,316	-0,285	-0,273	-0,244	-0,109	-0,068	-0,039	-0,005	-399,724861
TS2_β-out_ligH	-0,316	-0,285	-0,272	-0,243	-0,109	-0,068	-0,040	-0,005	-399,723982
TS2_β-anti_ligH	-0,315	-0,286	-0,272	-0,245	-0,110	-0,068	-0,040	-0,006	-399,724125
Óxido_linear	-0,318	-0,285	-0,270	-0,247	-0,064	-0,040	-0,010	0,011	-399,760840
THF_CPCM									
TS2_α-anti	-0,315	-0,280	-0,279	-0,247	-0,111	-0,067	-0,033	0,005	-399,732060
TS2_α-out	-0,315	-0,280	-0,279	-0,247	-0,111	-0,067	-0,034	0,005	-399,732008
TS2_α-out_ligH	-0,315	-0,279	-0,279	-0,246	-0,112	-0,067	-0,034	0,005	-399,730797
TS2_β-anti	-0,315	-0,281	-0,279	-0,247	-0,111	-0,067	-0,033	0,005	-399,732207
TS2_β-out	-0,315	-0,281	-0,279	-0,247	-0,111	-0,067	-0,033	0,005	-399,732191
TS2_β-out_ligH	-0,315	-0,280	-0,279	-0,247	-0,112	-0,067	-0,034	0,005	-399,731186
TS2_β-anti_ligH	-0,315	-0,280	-0,280	-0,248	-0,112	-0,067	-0,034	0,005	-399,731223
Óxido_linear	-0,317	-0,280	-0,277	-0,250	-0,061	-0,034	-0,003	0,012	-399,767396
ACN_CPCM									
TS2_α-anti	-0,315	-0,281	-0,278	-0,247	-0,111	-0,067	-0,032	0,007	-399,733325
TS2_α-out	-0,315	-0,281	-0,278	-0,247	-0,111	-0,067	-0,033	0,007	-399,733340
TS2_α-out_ligH	-0,315	-0,280	-0,278	-0,247	-0,112	-0,067	-0,033	0,007	-399,731993
TS2_β-anti	-0,315	-0,282	-0,278	-0,248	-0,112	-0,067	-0,032	0,007	-399,733457
TS2_β-out	-0,315	-0,282	-0,278	-0,248	-0,112	-0,067	-0,032	0,007	-399,733524
TS2_β-out_ligH	-0,315	-0,281	-0,278	-0,247	-0,113	-0,067	-0,033	0,007	-399,732469
TS2_β-anti_ligH	-0,315	-0,281	-0,279	-0,248	-0,112	-0,067	-0,033	0,006	-399,732440
Óxido_linear	-0,317	-0,279	-0,278	-0,251	-0,061	-0,033	-0,002	0,012	-399,768420
FOR_CPCM									
TS2_α-anti	-0,315	-0,282	-0,278	-0,247	-0,111	-0,067	-0,032	0,007	-399,733561
TS2_α-out	-0,315	-0,282	-0,278	-0,247	-0,111	-0,067	-0,032	0,007	-399,733594
TS2_α-out_ligH	-0,315	-0,281	-0,278	-0,247	-0,112	-0,067	-0,032	0,007	-399,732179
TS2_β-anti	-0,315	-0,282	-0,278	-0,248	-0,112	-0,067	-0,032	0,007	-399,733686
TS2_β-out	-0,315	-0,282	-0,278	-0,248	-0,112	-0,067	-0,032	0,007	-399,733773
TS2_β-out_ligH	-0,315	-0,282	-0,278	-0,247	-0,113	-0,067	-0,032	0,007	-399,732715
TS2_β-anti_ligH	-0,315	-0,282	-0,279	-0,248	-0,112	-0,067	-0,033	0,007	-399,732670
Óxido_linear	-0,317	-0,279	-0,278	-0,251	-0,061	-0,033	-0,002	0,012	-399,768608

Valores de energias dos orbitais dados em unidades atômicas (a.u.). Valores de energias totais dados em Hartree.

APÊNDICE E - Gráfico de coordenada de reação obtido com as estruturas mais estáveis, em fase gasosa e considerando o controle cinético na segunda reação de cicloadição.

