

Universidade Federal de São João del-Rei – UFSJ

VIRGINIA CAMILA RUFINO

**INVESTIGAÇÃO DO MECANISMO ORGANOCATALÍTICO DA
ADIÇÃO DE NITROALCANOS A CETONAS α,β -INSATURADAS: UMA
ABORDAGEM TEÓRICA**

São João del-Rei – Minas Gerais

2019

VIRGINIA CAMILA RUFINO

**INVESTIGAÇÃO DO MECANISMO ORGANOCATALÍTICO DA
ADIÇÃO DE NITROALCANOS A CETONAS α,β -INSATURADAS: UMA
ABORDAGEM TEÓRICA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais da Universidade Federal de São João del-Rei, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientador: Dr. Josefredo Rodriguez Pliego Júnior

São João del-Rei

2019

Ficha catalográfica elaborada pela Divisão de Biblioteca (DIBIB)
e Núcleo de Tecnologia da Informação (NTINF) da UFSJ,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

R926i Rufino, Virginia Camila.
Investigação do mecanismo organocatalítico da adição
de nitroalcanos a cetonas α,β -insaturadas
uma abordagem teórica / Virginia Camila Rufino ;
orientador Josefredo Rodriguez Pliego Júnior. --
São João del-Rei, 2019.
78 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação
Multicêntrico em Química de Minas Gerais) --
Universidade Federal de São João del-Rei, 2019.

1. Reação tipo-Michael. 2. Organocatálise. 3.
Catálise básica. 4. Catálise imínio. 5. DFT. I.
Pliego Júnior, Josefredo Rodriguez , orient. II.
Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL-REI
Departamento de Ciências Naturais
Campus Dom Bosco, Praça Dom Helvécio, 74 –
Fábricas, São João del-Rei – MG CEP 36301-160
Secretaria: Sala A-2.17 Tel.: (32) 3379-5143
E-mail: ppgmq@ufs.edu.br



**PROGRAMA
DE PÓS-GRADUAÇÃO
MULTICÊNTRICO
EM QUÍMICA
DE MINAS GERAIS**

São João del-Rei, 14 de março de 2019

A dissertação “Investigação do Mecanismo Organocatalítico da Adição de Nitroalcanos a Cetonas α,β -insaturadas: Uma abordagem teórica”, elaborada por **Virginia Camila Rufino** e aprovada por todos os membros da Banca Examinadora, foi aceita pelo Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais, da Universidade Federal de São João del-Rei como requisito parcial à obtenção do título de

MESTRE EM QUÍMICA

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Josefredo Rodriguez Pliego Júnior - UFSJ
(Orientador)

Profa. Dra. Luciana Guimarães – UFSJ

Prof. Dr. Giovanni Wilson Amarante – UFJF

DEDICATÓRIA

Aos seres de luz com quem tive a oportunidade de momentaneamente a vida compartilhar. Especialmente, a mente por trás deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a minha família e amigos, que sempre forneceram apoio, compreensão e me auxiliaram, tanto o quanto possível, nesses anos de dedicação a Química.

Agradeço ao meu orientador, Dr. Josefredo Rodriguez Pliego Jr., pela dedicação, entusiasmo, apoio, compreensão e pelo auxílio na construção de conhecimento acadêmico, profissional e pessoal. Certamente sem ele esse trabalho não seria possível.

Agradeço a Dra. Stella Maris Resende, responsável pela minha iniciação ao mundo científico e conhecimento da Química Teórica.

Agradeço também ao Dr. Marcelo Siqueira Valle e Joana d'Arc Longatti Silva, pelos aprendizados a cada reunião de colegiado.

Aos meus colegas do LQTC, que de uma forma ou de outra, contribuíram para realização deste trabalho.

Ao Dr. Carlos Leandro Ribeiro, pelo auxílio durante essa trajetória.

As agências financiadoras CAPES, CNPq e FAPEMIG, pela bolsa e recursos ao laboratório.

Enfim, agradeço a todos, que direta, ou indiretamente, contribuíram para realização deste trabalho.

RESUMO

A reação de adição tipo-Michael é uma importante rota de formação de ligações carbono-carbono entre nitroalcanos e cetonas α,β -insaturadas. Catalisadores bifuncionais têm sido frequentemente aplicados a esse tipo de reação, o que evidencia a necessidade da compreensão do sistema reacional frente a esses catalisadores. Este trabalho de pesquisa teve como principais objetivos elucidar a reação de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona (reação tipo-Michael) catalisada por íon metóxido, piperidina e TMG considerando o efeito de solventes polares e apolares. Outro objetivo foi verificar a atuação do catalisador amina primária tiouréia bifuncional (APTB) sobre este sistema reacional. Dessa forma, utilizando-se da DFT, com os funcionais X3LYP e M06-2X, as funções de base ma-def2-SVP e ma-def2-TZVPP, e o modelo SMD de solvatação, a reação de Michael foi estudada e *insights* sobre a atuação da APTB foram obtidos. Inicialmente, foi investigado o mecanismo básico com os catalisadores íon metóxido e piperidina em metanol, cujas barreiras de ativação foram 21,1 e 25,1 kcal mol⁻¹, respectivamente. No entanto, também foi observado que um intermediário é termodinamicamente mais favorável de ser obtido do que o produto (portanto, um inibidor), o que foi melhor investigado com uma análise microcinética. A partir dessa análise, verificou-se que o ciclo catalítico leva a uma cinética muito mais lenta do que o uso de quantidades estequiométricas de metóxido. Tal fato se deve a uma barreira de ativação maior no ciclo catalítico. Por outro lado, ao considerar a piperidina como catalisador em tolueno (solvente apolar e aprótico), a reação se mostrou cineticamente desfavorável, com uma barreira de energia livre de 32,5 kcal mol⁻¹. O mesmo foi observado ao utilizar a TMG como catalisador em tolueno e THF, com barreiras de ativação com 31,8 e 32,8 kcal mol⁻¹, respectivamente, inviabilizando esta rota mecanística em solventes apolares. Como segunda rota mecanística, foi investigado um mecanismo via formação de um íon imínio em metanol tendo a piperidina como catalisador. Essa rota também se mostrou cineticamente desfavorável devido a uma barreira de ativação de 38,8 kcal mol⁻¹ para a formação do íon imínio a partir da eliminação de um íon hidróxido do intermediário carbinolamina. Dando sequência a próxima etapa do trabalho, investigamos a viabilidade da APTB estar atuando via um mecanismo básico, e apesar de dois diferentes modos de ativação terem sido investigados, todos se mostraram cineticamente inviáveis. Portanto, há outro modo de ativação associado a APTB, que até o momento ainda não está elucidado.

Palavras-chave: Reação tipo-Michael; Organocatálise; Catálise básica; Catálise imínio; DFT.

ABSTRACT

The Michael-type addition reaction is an important route for formation of carbon-carbon bonds between nitroalkanes and α,β -unsaturated ketones. Bifunctional catalysts have been frequently applied to this type of reaction, which evidences the need to understand the reaction system against these catalysts. The main objective of this research was to elucidate the addition reaction of nitromethane to 4-phenylbut-3-en-2-one (Michael-type reaction) catalyzed by methoxide ion, piperidine and TMG considering the effect polar and apolar solvents. Another objective was to verify the performance of the bifunctional primary amine-thiourea catalyst (APTB) on this reaction system. Thus, using DFT, with X3LYP and M06-2X functionals, ma-def2-SVP and ma-def2-TZVPP basis sets and the SMD solvation model, the Michael's reaction was studied and insights in the mechanism of APTB catalysis were obtained. Initially, it was investigated the base catalysis mechanism by methoxide ion and piperidine in methanol, whose activation barriers were 21.1 and 25.1 kcal mol⁻¹, respectively. However, it has also been observed that an intermediate is thermodynamically more favorable to be obtained than the product (working as an inhibitor), which was best investigated with a microkinetic analysis. From this analysis, it has been found that catalytic cycle leads to much slower kinetics than the use of stoichiometric amounts of methoxide ion. This is due to a higher activation barrier in the catalytic cycle. On the other hand, when considering piperidine as a catalyst in toluene (apolar and aprotic solvent), the reaction was kinetically unfavorable, with a free energy barrier of 32.5 kcal mol⁻¹. The same was observed when using TMG as a catalyst in toluene and THF, with activation barriers with 31.8 and 32.8 kcal mol⁻¹, respectively, making this mechanistic route inviable in apolar solvents. As a second mechanistic route, it was investigated the iminium ion formation in methanol, having piperidine as the catalyst. This route was also kinetically unfavorable due to an activation barrier of 38.8 kcal mol⁻¹ for the formation of the iminium ion from the elimination of a hydroxide ion from de carbinolamine intermediate. Following the next stage of this work, we investigated the feasibility of APTB to work via a base catalyzed mechanism, and although two different modes of activation were investigated, all were shown to be kinetically unviable. Therefore, we think that there is another mode of activation associated with APTB, which has not yet been elucidated.

Keywords: Michael-type reaction; Organocatalysis; Base catalysis; Iminium catalysis; DFT.

LISTA DE ABREVIACOES E SMBOLOS

APTB = Amina Primária Tioureia Bifuncional

ATTB = Amina Terciria Tioureia Bifuncional

Cat. = Catalisador

CPCM = Conductor-like Polarizable Continuum Model

Def2-SVP = Conjunto de base de valncia duplo-zeta com novas funções de polarizao

Def2-TZVPP = Conjunto de base triplo-zeta duplamente polarizado com novas funções de polarização

DFT = Teoria do Funcional da Densidade

Gn = Contribuições nucleares (movimento dos núcleos: translação, rotação, vibração) para energia livre de Gibbs

Gsol = Energia livre em solução

Gsolv = Energia livre de solvatação

ma = Minimamente aumenta (relaciona-se as funções de base, inclui-se funções difusas s e p)

MS = Estrutura de mínimo

M06-2X = Funcional de densidade hibrido meta-GGA

SMD = Solvent Model Density

TMG = Tetrametilguanidina

TS = Estado de transição

W = Potencial de força média

X3LYP = Funcional de densidade hibrido estendido de Xu e Goddard

LISTA DE ILUSTRAÇÕES OU FIGURAS

Figura 1. Gráfico do número de publicações em função do ano.	1
Figura 2. Aminocatalisadores aplicados recentemente a reação de Michael.	12
Figura 3. Solvatação por um contínuo dielétrico. Adaptado de (Pliego Jr, 2006).	22
Figura 4. Perfil de energia livre da reação de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona catalisada pelo íon metóxido em solução de metanol. Temperatura de 298,15 K e estado padrão de 1 mol/L.....	33
Figura 5. Estrutura do estado de transição TS1m.....	33
Figura 6. Modelo microcinético da reação apresentada no Esquema 2, tendo enona e nitrometano com concentrações de 1,0 mol/ L e íon metóxido com concentração de 1,0 mol/L. T = 298 K.....	36
Figura 7. Modelo microcinético da reação apresentada no Esquema 2, tendo enona e nitrometano com concentrações de 1,0 mol/ L e íon metóxido com concentração de 0,3 mol/L. T = 298 K.....	36
Figura 8. Modelo microcinético da reação apresentada no Esquema 2, tendo enona e nitrometano com concentrações de 1,0 mol/ L e íon metóxido com concentração de 0,1 mol/L. T = 298 K.....	37
Figura 9. Perfil de energia livre da reação de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona catalisada pela piperidina em solução de metanol. Temperatura de 298,15 K e estado padrão de 1 mol/L.	38
Figura 10. Modelo microcinético da reação apresentada no Esquema 2, tendo enona e nitrometano com concentrações de 1,0 mol/L e piperidina com concentração de 0,10 mol/L. T = 298 K.	40
Figura 11. Perfil de energia livre da reação de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona catalisada pela piperidina em tolueno. Temperatura de 298,15 K e estado padrão de 1 mol/L.	42
Figura 12. Estrutura do estado de transição TS1tol.....	42
Figura 13. Perfil de energia livre da reação de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona catalisada por TMG em tolueno. Temperatura de 298,15 K e estado padrão de 1 mol/L.....	43
Figura 14. Perfil de energia livre referente a primeira etapa da reação de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona catalisada por piperidina em metanol. Temperatura de 298,15 K e estado padrão de 1 mol/L.....	45

Figura 15. Perfil de energia livre referente a terceira rota que conduz ao intermediário carbinolamina da reação de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona catalisada por piperidina em metanol. Temperatura de 298,15 K e estado padrão de 1 mol/L.....	46
Figura 16. Perfil de energia livre para reação de formação do íon imínio até obtenção do produto final da reação de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona catalisada por piperidina em metanol. Temperatura de 298,15 K e estado padrão de 1 mol/L.....	51
Figura 17. Estado de transição TS2 em 2D e 3D.	51
Figura 18. Estado de transição TS3 em 2D e 3D.	51
Figura 19. Estado de transição TS4 em 2D e 3D.	52
Figura 20. Estado de transição TS5 em 2D e 3D.	52
Figura 21. Estado de transição TS6 em 2D e 3D.	52
Figura 22. Estado de transição TS6-MeOH em 2D e 3D.	53
Figura 23. APTB(a).....	54
Figura 24. APTB(b).....	55
Figura 25. APTB(c).....	55
Figura 26. Estrutura de estado de transição TS1-re.....	56
Figura 27. Estrutura de estado de transição TS1-si.	57
Figura 28. Estrutura de estado de transição TS2re.....	58
Figura 29. Estrutura de estado de transição TS2si.	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Determinação Teórica do pKa e energia livre de desprotonação.. ^a	31
Tabela 2. Propriedades termodinâmicas. ^a	34
Tabela 3. Constantes de velocidade para a reação catalisada pelo íon metóxido.....	34
Tabela 4. Constantes de velocidade para a reação catalisada pela piperidina.	39
Tabela 5. Propriedades termodinâmicas. ^a	41
Tabela 6. Propriedades termodinâmicas de reação e ativação para as primeiras etapas do mecanismo imínio. ^a	47
Tabela 7. Propriedades termodinâmicas de reação e ativação para as etapas a partir de MS1 do mecanismo imínio.. ^a	50
Tabela 8. Determinação da energia livre de solução relativa dos confômeros da APTB. ^a	55
Tabela 9. Determinação da energia livre de ativação em solução. ^a	57
Tabela 10. Determinação da energia livre de solução.. ^a	59

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Modos de ativação em organocatálise (a) ativação covalente e (b) ativação não-covalente.....	2
Esquema 2. Ativação assimétrica via base quirál.....	3
Esquema 3. Reação organocatalítica de adição de nitrometano a enona.	3
Esquema 4. Reações aldólicas organocatalíticas com prolina.....	5
Esquema 5. Estados de transição propostos por Hajos e Parrish.	5
Esquema 6. Reação de condensação aldólica.....	5
Esquema 7. Ciclo catalítico da prolina em uma reação aldólica.	6
Esquema 8. Enamina e oxazolidinona em uma reação de adição aldólica.....	8
Esquema 9. Reação Diels-Alder via íon íminio.	8
Esquema 10. Ciclo catalítico da reação de condensação de Knoevenagel entre acetilacetona e benzaldeído.....	9
Esquema 11. Mecanismo geral da reação de Michael catalisada por base.	10
Esquema 12. Reação de adição de nitrometano a enonas catalisado por sais de rubídio prolina.	10
Esquema 13. Reação de Michael catalisada por sais de amônio quaternário quirais.....	11
Esquema 14. Reação de Michael catalisada por derivados de imidazolina via mecanismo íminio.....	11
Esquema 15. Reação organocatalítica de adição de manolatos a nitroolefinas.....	13
Esquema 16. Modos de ativação propostos na literatura para APTB na reação de adição de manolatos a nitroolefinas.....	13
Esquema 17. Reação de adição de nitrometano a chalconas catalisada por cinchona alcaloide tiouréia bifuncional.....	14
Esquema 18. Reação de adição de nitrometano a enonas catalisada por tioureia quirál e seu modo de ativação.	15
Esquema 19. Reação de adição de nitroalcanos a enonas catalisada por uma amina primária quirál tiouréia.....	15
Esquema 20. Reação de adição de nitroalcanos a enonas catalisada por sulfonamida-tiouréia.	16
Esquema 21. Reação organocatalítica de adição de nitrometano a enonas.....	17
Esquema 22. Modo de ativação proposto por Mei et al para APTB na reação de adição de nitroalcanos a enonas.....	17

Esquema 23. Etapas envolvidas no mecanismo de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-em-2-ona catalisado por base em um solvente prótico e polar (metanol).....	32
Esquema 24. Ciclo catalítico da reação de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona catalisada pelo piperidina em solução de metanol.....	39
Esquema 25. Etapas envolvidas no mecanismo de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-em-2-ona catalisado por base em um solvente aprótico e apolar (tolueno).	41
Esquema 26. Ciclo catalítico da reação de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona catalisada pelo piperidina em solução.	44
Esquema 27. Primeira etapa da reação de Michael.	45
Esquema 28. Etapas referentes a um mecanismo iônico para reação de adição de Michael. .	46
Esquema 29. Etapas envolvidas na reação de Michael a partir do intermediário carbinolamina (MS1).....	49
Esquema 30. Reação organocatalítica de adição de nitrometano a enona.	53

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Modos de ativação em aminocatálise: Enamina versus Imínio	4
1.2 Reações de adição de nitroalcanos a compostos carbonílicos α,β -insaturados (enonas) ou reação de adição de Michael	9
1.3 Estudos teóricos e experimentais de catalisadores baseados em aminas e tiouréias bifuncionais na reação de Michael.....	12
1.4 Considerações a respeito da metodologia teórica	18
1.4.1 Desenvolvimento da Mecânica Quântica.....	18
1.4.2 Teoria do Funcional da Densidade – DFT	19
1.4.3 Funções de Base.....	20
1.4 Modelos de Solvatação	21
1.5 Ácidos e bases Bronsted-Lowry e os cálculos de pKa em metanol.....	22
1.6 Considerações sobre Cinética Química, Teoria do Estado de Transição, Catálise e Análise Microcinética	24
2. OBJETIVOS.....	27
2.1 Objetivos Gerais	27
2.2 Objetivos Específicos	27
3. METODOLOGIA.....	28
3.1 Cálculos de estrutura eletrônica	28
3.2 Determinação de pKa.....	28
3.3 Análise microcinética.....	29
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	30
4.1 INVESTIGAÇÃO DA REAÇÃO DE ADIÇÃO DE MICHAEL CATALISADA POR BASE.....	31
4.1.1 Reação de adição de Michael catalisada por base em metanol.....	31
4.1.1.1 Reação de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona catalisada pelo íon metóxido	32

4.1.1.2 Reação de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona catalisada pela piperidina	37
4.1.2 Reação de Michael em tolueno	40
4.1.2.1 Reação de adição de Michael catalisada por piperidina em tolueno	40
4.1.2.2 Reação de adição de Michael catalisada por base TMG em tolueno e THF	42
4.2 INVESTIGAÇÃO DO MECANISMO DE REAÇÃO DE MICHAEL VIA FORMAÇÃO DO ÍON IMÍNIO	44
4.3 INVESTIGAÇÃO DO MECANISMO DA REAÇÃO DE ADIÇÃO DE MICHAEL CATALISADO PELA AMINA-PRIMÁRIA TIURÉIA BIFUNCIONAL (APTB)	53
4.3.1 Análise Conformacional	53
4.3.2 Investigação do mecanismo – atuação do catalisador como base.....	55
4.3.2.1 Catálise básica – Eletrófilo ativado pela tiouréia e nucleófilo pela amina?	56
4.3.2.2 Catálise básica – Estabilização do nucleófilo pela tiouréia e interação do eletrófilo com o grupo amina	57
5.0 CONCLUSÕES	60
6.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61

1. INTRODUÇÃO

A utilização de moléculas orgânicas como catalisadores em reações orgânicas, na ausência de qualquer traço de metal, é conhecida como *organocatálise*. Apesar de já ser utilizada há algum tempo, somente no início do século XXI esse termo foi definido por MacMillan e colaboradores, impulsionando o desenvolvimento de novos trabalhos na área.^{1,2} Uma pesquisa no *Web of Science*, por exemplo, pelo termo *organocatalysis* revela um crescimento considerável do número de trabalhos desde essa data até os dias atuais. (Figura 1).

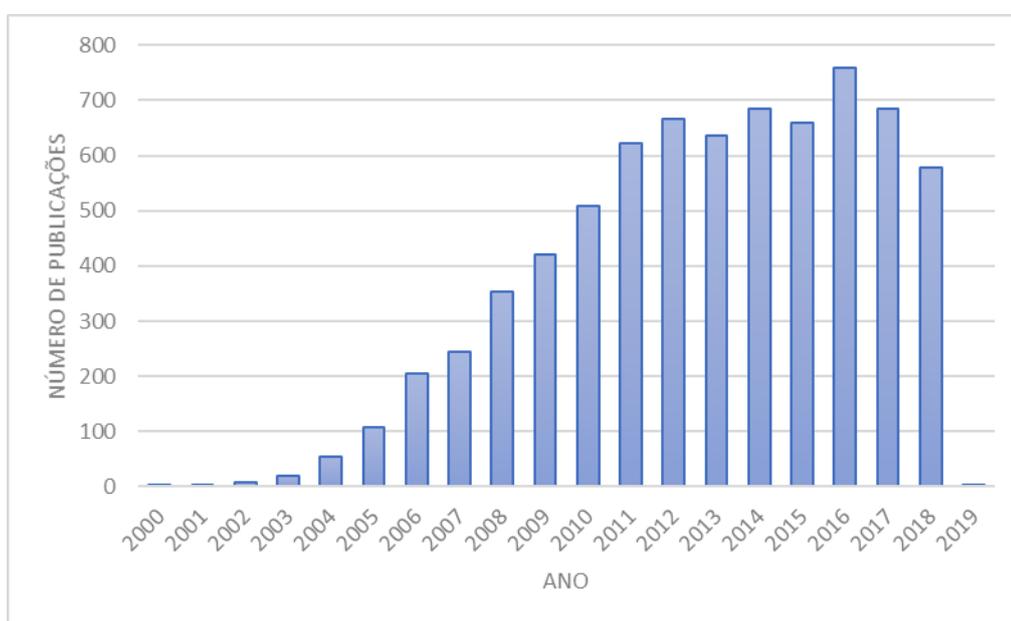
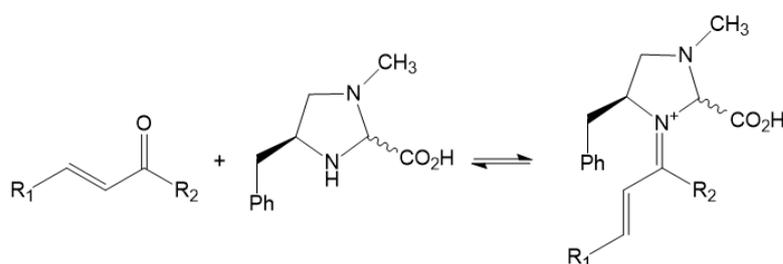


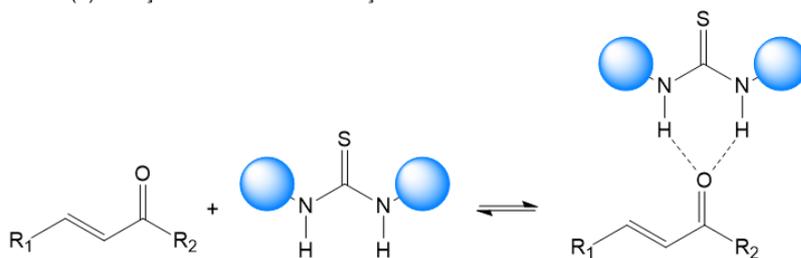
Figura 1. Gráfico do número de publicações em função do ano. Pesquisa realizada em: 01 de dezembro de 2018.

De uma maneira geral, utilizar organocatalisadores tem como vantagens: o baixo custo de aquisição ou na síntese, serem ambientalmente amigáveis, geralmente pouco tóxicos, não se necessitar de atmosferas inertes para se conduzir a reação como acontece para alguns metais, e por não haver a presença de metais diminui o risco de contaminação de produtos, principalmente farmacêuticos.³ Naturalmente, existem desvantagens, que, no entanto, podem ser melhoradas com o desenvolvimento de novas pesquisas. Talvez a mais significativa seja a quantidade de organocatalisador utilizada se comparada a catalisadores organometálicos, que é relativamente alta (usualmente 10 mol%) e que deve ser considerado no planejamento de uma síntese.⁴

Outro ponto que deve ser evidenciado é que, quando se utiliza qualquer tipo de catalisador, objetiva-se não só um aumento de velocidade de reação e maiores rendimentos, mas também a obtenção de compostos enantiomericamente puros. Nesse sentido, outro aspecto importante é a capacidade de transmitir informação quiral, também conhecida como indução assimétrica.⁵ Por meio de interações com o estado de transição, o catalisador assimétrico transmite sua quiralidade, permitindo a obtenção de um produto com estereoisomeria definida. Em organocatálise há duas formas possíveis de ativação: covalente e não covalente (geralmente ligações de hidrogênio ou formação de pares iônicos). No Esquema 1 ilustramos dois exemplos de ativação.



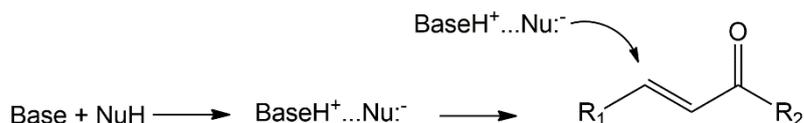
(a) ativação covalente via formação de um íon imínio.



(b) ativação não-covalente via ligações de hidrogênio.

Esquema 1. Modos de ativação em organocatálise (a) ativação covalente e (b) ativação não-covalente.

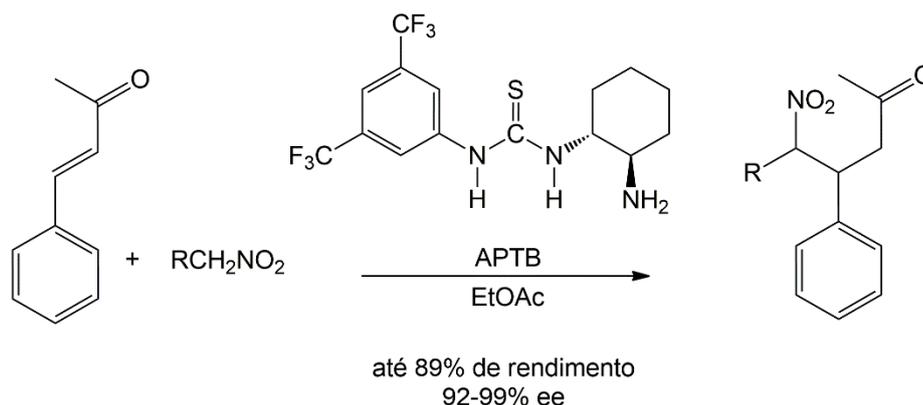
Uma forma de indução assimétrica envolve a formação de um par iônico a partir de uma desprotonação realizada por uma base quiral, gerando o nucleófilo, que também permite uma discriminação enantiosseletiva das faces (Esquema 2).⁶ Ainda, a possibilidade de catalisadores ativarem simultaneamente eletrófilos e nucleófilos, assim chamados de bifuncionais, vem sendo explorada, como pode ser verificado em alguns trabalhos de revisão.⁷⁻¹²



Esquema 2. Ativação via base.

Nesse contexto, existindo diferentes modos de ativação para esses catalisadores, é essencial identificar qual está associado a cada sistema reacional em específico. Além de ser uma maneira de compreender melhor a reação, pode facilitar seu controle, assim como modificação, e por último o design de novos catalisadores que sejam mais eficazes.

Um exemplo importante de reação é a adição 1,4-conjugada de nitroalcanos a cetonas α,β -insaturadas (enonas), também conhecida como reação de adição tipo-Michael.^{13,14} Em um artigo de 2009, Wang e colaboradores conduziram o estudo da mesma, fazendo-se o uso de uma amina primária tiouréia bifuncional (APTB), obtendo não só bons rendimentos, mas também altas enantiosseletividades.¹⁵ (Esquema 3) Neste mesmo trabalho os autores sugerem uma atuação via base, na qual tiouréia estabiliza o eletrófilo (enona) via ligações de hidrogênio e a amina ativa o nitroalcano, nucleófilo da reação. Todavia, de acordo com nosso conhecimento, essa reação com o uso da APTB não está bem elucidada, não havendo mecanismos ou perfis de energia livre completos para a mesma, capaz de explicar as observações experimentais.



Esquema 3. Reação organocatalítica de adição de nitrometano a enona.

Considerando o fato de que a atuação de um catalisador está diretamente relacionada ao sistema reacional e a maneira com a qual interage com o mesmo, uma importante forma de compreensão é o estudo da reação utilizando-se de catalisadores estruturalmente mais simples,

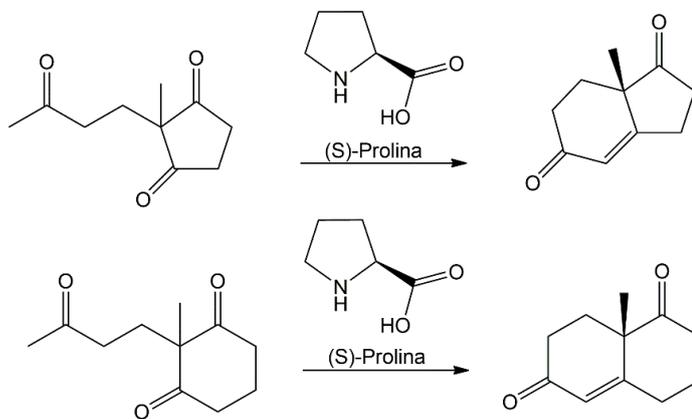
que, no entanto, por apresentar funcionalidades similares a um catalisador mais complexo (como a APTB) permite a obtenção de *insights* sobre os modos de ativação e sobre o mecanismo envolvido. Diante dessa contextualização, neste trabalho foi proposto o estudo da reação tipo-Michael apresentada no Esquema 3, explorando mecanismos completos, diagramas de energia livre e ciclos catalíticos. Inicialmente, foi investigado um mecanismo básico, com os catalisadores íon metóxido e piperidina, tendo metanol como o solvente, e catalisado por piperidina e tetrametilguanidina (TMG) com os solventes tolueno e THF. Parte desse trabalho foi publicado recentemente.¹⁶ Em sequência, foi investigada a viabilidade de um mecanismo via formação de um intermediário íon imínio com a piperidina como catalisador, que está apresentada na segunda parte dos Resultados e Discussão. A viabilidade observada para a rota via catálise básica abriu a possibilidade da mesma estar envolvida na ativação da APTB. Dessa forma, como terceira parte dos Resultados e Discussão apresentamos o estudo da catálise básica da APTB, partindo inicialmente de uma análise conformacional do catalisador. Além disso, dividimos a introdução em subseções, na qual apresentamos uma breve revisão sobre os modos de ativação comuns em aminocatálise, estudos sobre as amino-tiouréias bifuncionais, a reação tipo-Michael além de subseções específicas relacionadas a metodologia baseada na Teoria do Funcional da Densidade e modelos de solvatação que foram utilizados neste trabalho.

1.1 Modos de ativação em aminocatálise: Enamina versus Imínio

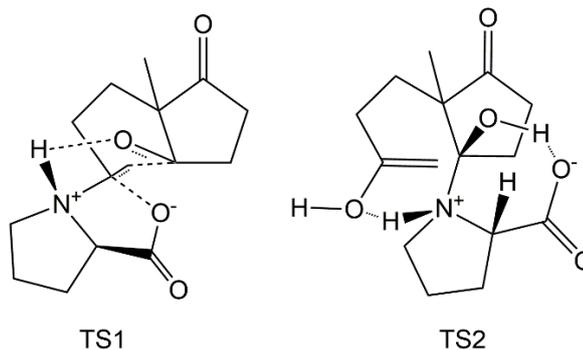
Muitos organocatalisadores possuem um grupo amina em sua estrutura, e quando estes estão associados a funcionalização assimétrica de compostos carbonílicos são assim chamados de aminocatalisadores.¹⁷ Há ainda diferentes tipos de funcionalização, como a α -funcionalização, associada ao mecanismo enamina e a β -funcionalização, a qual envolve o mecanismo imínio. Entre os exemplos mais proeminentes desses tipos de catalisadores, podemos destacar a prolina¹⁸⁻²¹ e a imidazolina²², as quais marcaram o desenvolvimento da aminocatálise e dos principais nomes de pesquisadores por trás dela, como List, Barbas III, MacMillan e Jorgensen. Por estarem associados a estes catalisadores, os modos de ativação mais comuns, enamina e imínio, serão brevemente abordados aqui.

Como já mencionado anteriormente, em meados de 2000 renasceram as pesquisas com moléculas orgânicas como catalisadoras de reações de síntese assimétrica. No entanto a primeira síntese assimétrica organocatalítica com prolina foi conduzida na década de 1970 por dois diferentes grupos de pesquisa industriais.^{23,24} A reação de ciclização aldólica assimétrica

está resumida no Esquema 4. Diferentes condições reacionais foram utilizadas por esses grupos de pesquisa, como também diferentes quantidades de catalisador. No entanto, esses pesquisadores obtiveram bons rendimentos e altas enantiosseletividades. No trabalho de Hajos e Parrish²⁴ os autores ainda sugerem dois diferentes modos de ativação, conforme Esquema 5.

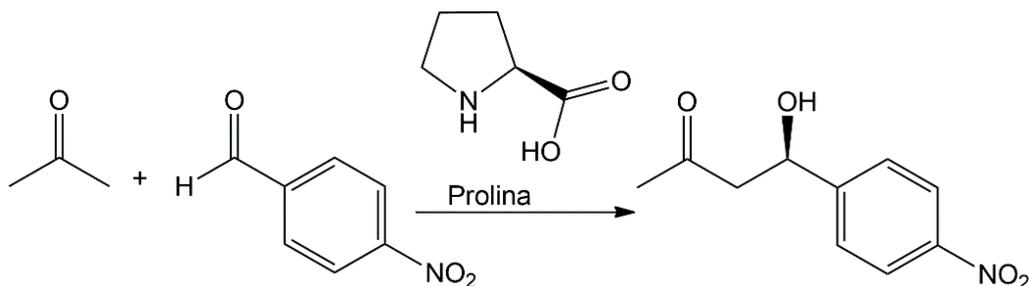


Esquema 4. Reações aldólicas organocatalíticas com prolina.

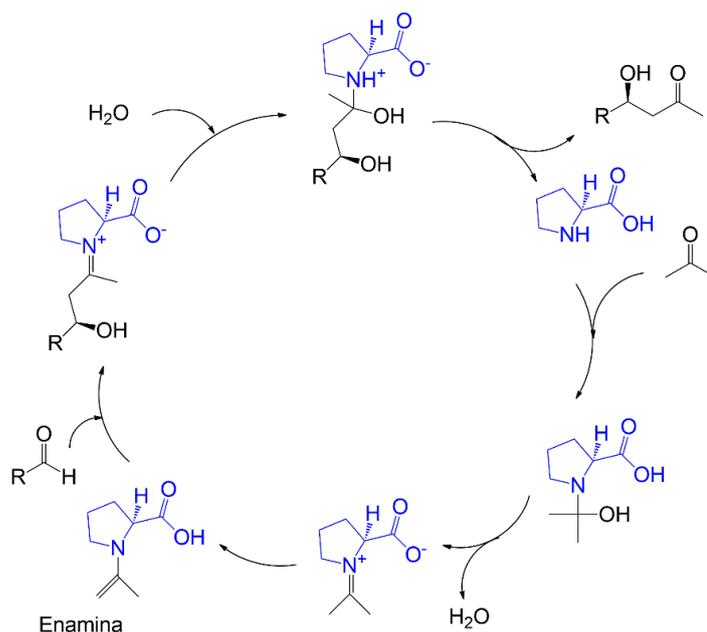


Esquema 5. Estados de transição propostos por Hajos e Parrish.²⁴

Cerca de três décadas mais tarde, List, Lerner e Barbas III, utilizando a prolina como catalisador, conduziram uma reação aldólica, com bons rendimentos e boas enantiosseletividades (Esquema 6). Os mesmos autores sugerem um mecanismo de atuação da prolina via formação de um intermediário enamina, que explicaria essa reação, conforme é resumido no ciclo catalítico no Esquema 7.¹⁸



Esquema 6. Reação de condensação aldólica.



Esquema 7. Ciclo catalítico da prolina em uma reação aldólica.

Como pode ser observado no Esquema 7, um mecanismo enamina, como no caso em específico acima, inicia com a formação de uma ligação carbono-nitrogênio entre catalisador e a cetona, havendo a formação também de um novo grupo hidroxila na estrutura. A formação desse intermediário é seguida por uma desidratação, formando um intermediário zwitterônico, que então permite a formação do intermediário enamina. Essa enamina então é suficientemente ativa para reagir com o aldeído, formando uma segunda espécie zwitterônica. A molécula de água liberada anteriormente entra novamente no ciclo catalítico, formando o intermediário final. Por último, o produto final enantiosseletivo é formado e o catalisador é reconstituído. Um trabalho publicado em 2007 por List e colaboradores explica de forma completa o conceito desse tipo de catálise.²⁵

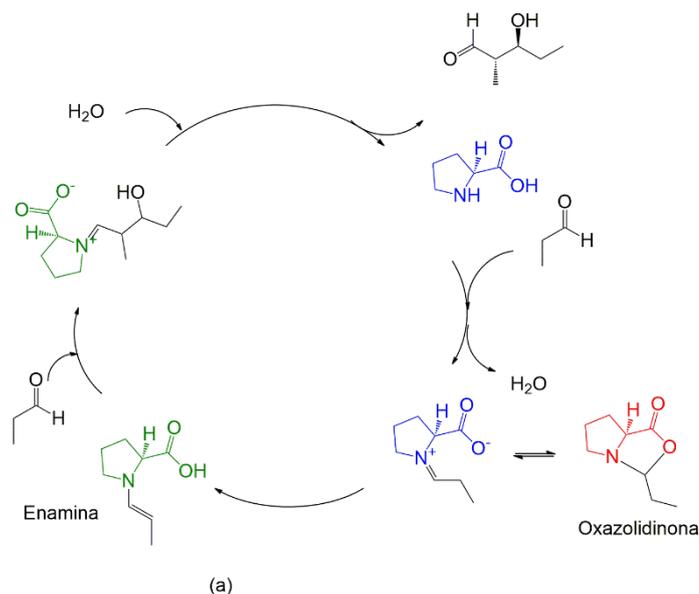
Como geralmente reações orgânicas envolvem etapas determinantes de velocidade, em um mecanismo enamina não é diferente. Na reação estudada por List e colaboradores a formação do estado de transição entre enamina e aldeído aromático, a formação da ligação carbono-carbono seria o principal responsável pela seletividade observada.

Apesar de contribuições experimentais serem de grande importância para organocatálise, recursos e técnicas experimentais disponíveis por vezes são limitadas ou insuficientes para explicar o que de fato está ocorrendo em nível microscópico. Neste sentido, aliar métodos teóricos e experimentais se torna uma importante via de estudar de forma

completa uma reação.²⁶ A Teoria do Funcional da Densidade foi aplicada de forma eficaz no estudo dos modos de ativação e dos mecanismos responsáveis pela seletividade da reação. Houk e colaboradores, por exemplo, publicaram uma série de trabalhos no qual, utilizando-se do funcional B3LYP e do conjunto de base 6-31G*, determinaram os estados de transição mais prováveis de estarem ocorrendo na reação de condensação aldólica catalisada por prolina, e evidenciaram o papel fundamental do átomo de hidrogênio da hidroxila (na molécula de prolina) para a diminuição da barreira de ativação, e com isso, a reação catalisada.²⁷⁻²⁹

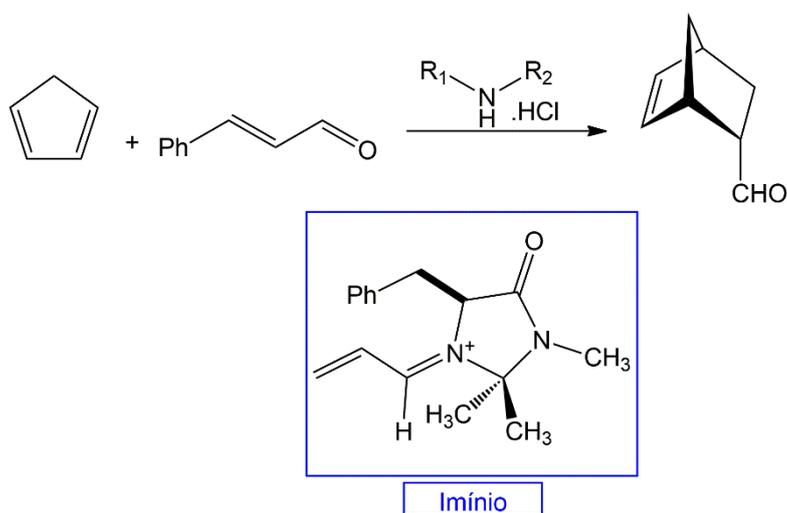
A possibilidade de haver diferentes mecanismos, assim como modos de ativação para esse tipo de reação (adição aldólica) tendo a prolina como catalisador foi constantemente investigada ao longo dos anos. O que é esperado, para maioria das reações, visto que novas evidências ou uma revisão das já bem fundamentadas permite uma melhor compreensão a nível molecular do que se observa macroscopicamente, e verificar se há ou não rotas competitivas. Como o interesse principal desta seção é apresentar os modos de ativação enamina e íminio, iremos comentar brevemente a respeito da reação de condensação aldólica catalisada por prolina, em níveis mais atuais, de acordo com a literatura conhecida.

Em 2010, Sharma e Sunoj, considerando a hipótese levantada experimentalmente de que poderia haver dois mecanismos, enamina e oxazolidinona, envolvidos na reação aldólica catalisada por prolina, estudaram detalhadamente esses mecanismos, com perfis de energia livre completos usando o funcional B3LYP e a função de base 6-31+G**. No Esquema 8 apresentamos o ciclo catalítico enamina e o intermediário oxazolidinona, que seria formado a partir do intermediário zwitterionico. Resumidamente, os autores verificaram que, de fato, é o mecanismo enamina responsável pela reação de condensação aldólica catalisada por prolina, tanto em termos termodinâmicos, cinéticos e até esteroespecíficos. Mais detalhes podem ser verificados nas referências.^{30,31}



Esquema 8. Enamina e oxazolidinona em uma reação de adição aldólica.

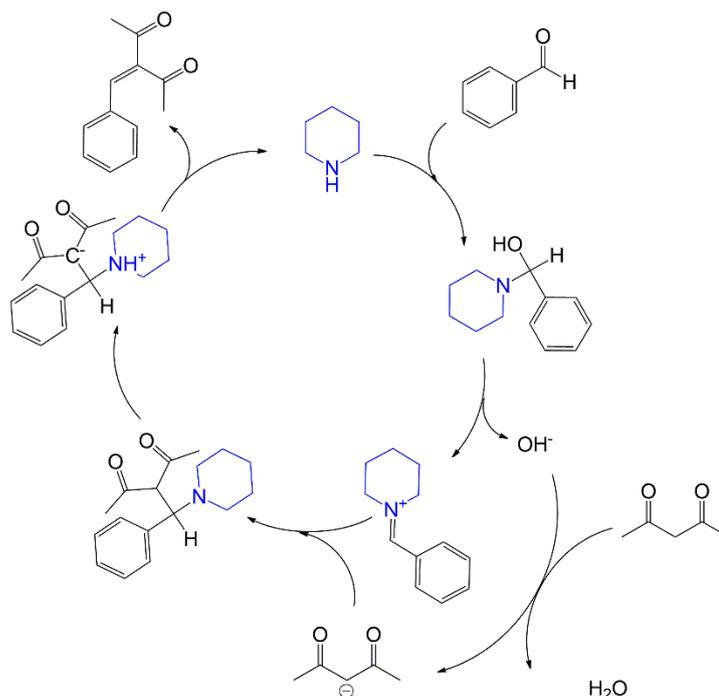
Por outro lado, o mecanismo via íon íminio em organocatálise foi proposto pela primeira vez em 2000 por MacMillan e colaboradores em uma reação Diels-Alder catalisada por aminas quirais (Esquema 9).²¹ Como pode ser observado pela Figura 6, essas reações geralmente requerem um ácido como cocatalisador. Além disso, a ativação proporcionada pela formação de íons íminio deve-se ao maior caráter eletrófilico destas espécies se comparada aos compostos carbonílicos que a deram origem, tornando-as susceptíveis ao ataque nucleofílico.³²



Esquema 9. Reação Diels-Alder via íon íminio.

É interessante destacar um outro trabalho recente que possui uma abordagem detalhada em termos mecanísticos e com perfis de energia livre completos em uma reação de aminocatalíse. Em 2017, Pliego e colaboradores conduziram um estudo teórico e experimental

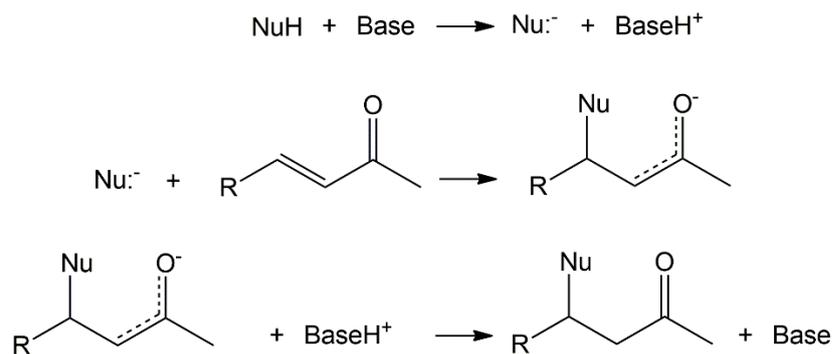
da reação de condensação de Knoevenagel entre acetilacetona e benzaldeído catalisada por piperidina em metanol. Foi verificado que a etapa determinante de velocidade é a formação do intermediário íon imínio, apesar de haverem estados de transição com barreiras tão altas quanto.³³ Baseado nesse trabalho, fizemos um resumo da reação via ciclo catalítico, conforme Esquema 10, e deve-se destacar que a metodologia utilizada naquele estudo serviu de inspiração para a presente investigação.



Esquema 10. Ciclo catalítico da reação de condensação de Knoevenagel entre acetilacetona e benzaldeído.

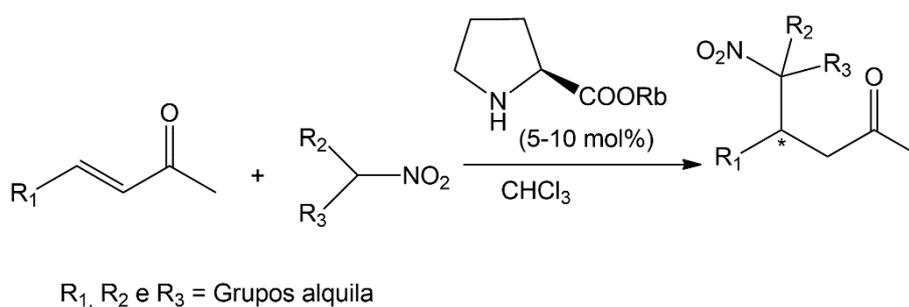
1.2 Reações de adição de nitroalcanos a compostos carbonílicos α,β -insaturados (enonas) ou reação de adição tipo-Michael

Reações de adição 1,4-conjugadas ou reação de adição de Michael são uma importante rota de formação de ligação carbono-carbono entre nitroalcanos e compostos carbonílicos, principalmente cetonas α,β -insaturadas (enonas).^{13,14} Da forma clássica, a reação é realizada em solvente prótico e na presença de uma base como catalisador, seguindo um mecanismo tal como proposto no Esquema 11.³⁴

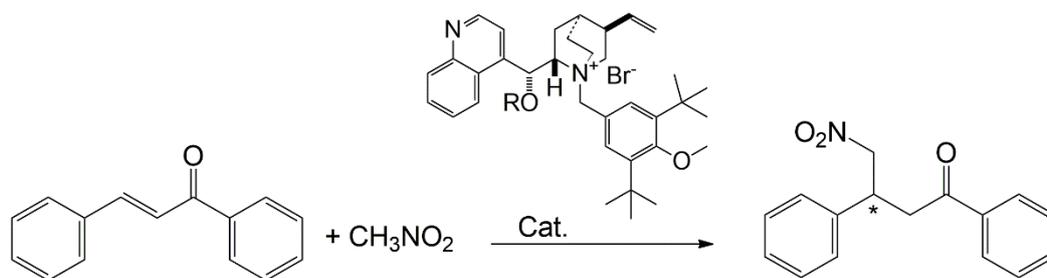


Esquema 11. Mecanismo geral da reação de Michael catalisada por base.

De acordo com a literatura, um dos primeiros trabalhos que conduziu a adição de nitrometano a uma enona cíclica foi realizado por Alvarez e Wren na década de 1970, utilizando-se da tetrametilguanidina (TMG) como catalisador e obtendo 84% de rendimento.³⁵ Outro exemplo interessante de adição de nitrometano a enonas, neste caso acíclicas e cíclicas, foi conduzido por Yamaguchi e colaboradores com sais de prolinato de rubídio como catalisadores. Sendo um dos primeiros trabalhos a considerar a síntese assimétrica de nitroacetonas, foram obtidos bons rendimentos, apesar de apresentarem enantiosseletividade relativamente baixa (Esquema 12).³⁶ Sais de amônio quaternário quirais também já foram utilizados como catalisadores por transferência de fase de forma a obter moderadas enantioseletividades na reação de adição tipo-Michael, conforme está apresentado no Esquema 13.³⁷



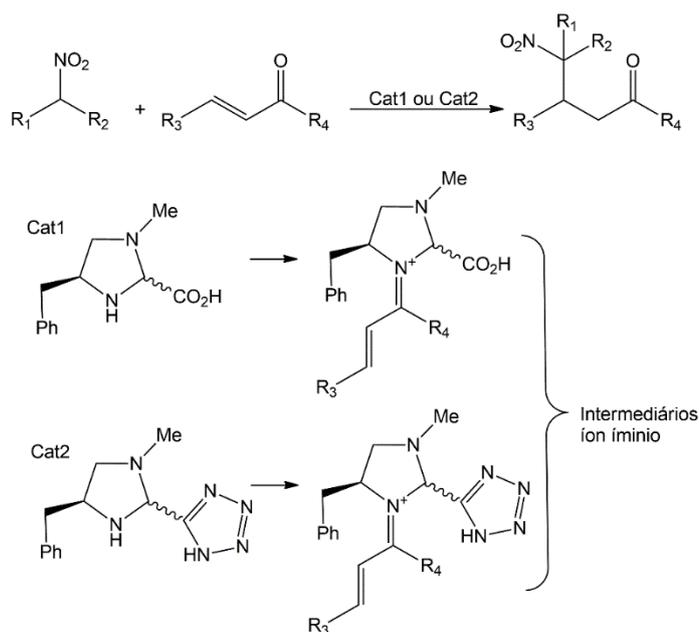
Esquema 12. Reação de adição de nitrometano a enonas catalisado por sais de rubídio prolina.



Esquema 13. Reação tipo-Michael catalisada por sais de amônio quaternário quirais.

Dentre os catalisadores que se destacaram na reação de adição de Michael podemos citar as imidazolininas (cat1), estudada principalmente por Jorgensen e colaboradores. Em um de seus trabalhos, por exemplo, os autores sugerem que devido a estereoquímica do produto obtido, ocorre uma ativação, não por base, mas sim devido a formação de um intermediário íon íminio entre o catalisador e a enona.²² Em outro artigo, os autores sintetizaram uma imidazolidina-tetrazol (cat2), a qual aplicada a reação de adição de Michael, observou-se um aumento considerável no excesso enantiomérico. Sugere-se que tal catalisador, também ativa a reação via formação de um intermediário íon imínio.³⁸ Os detalhes estão resumidos no Esquema 14.

Nos últimos anos, o design de catalisadores para a reação de adição de Michael tem se voltado principalmente para compostos com a presença de um grupo amina, além de potenciais doadores de ligações de hidrogênio, como tioureias e esquamidas. Na Figura 2 são apresentados alguns exemplos de aminocatalisadores aplicados a reação de Michael.³⁹⁻⁴³



Esquema 14. Reação de Michael catalisada por derivados de imidazolinina via mecanismo íminio.

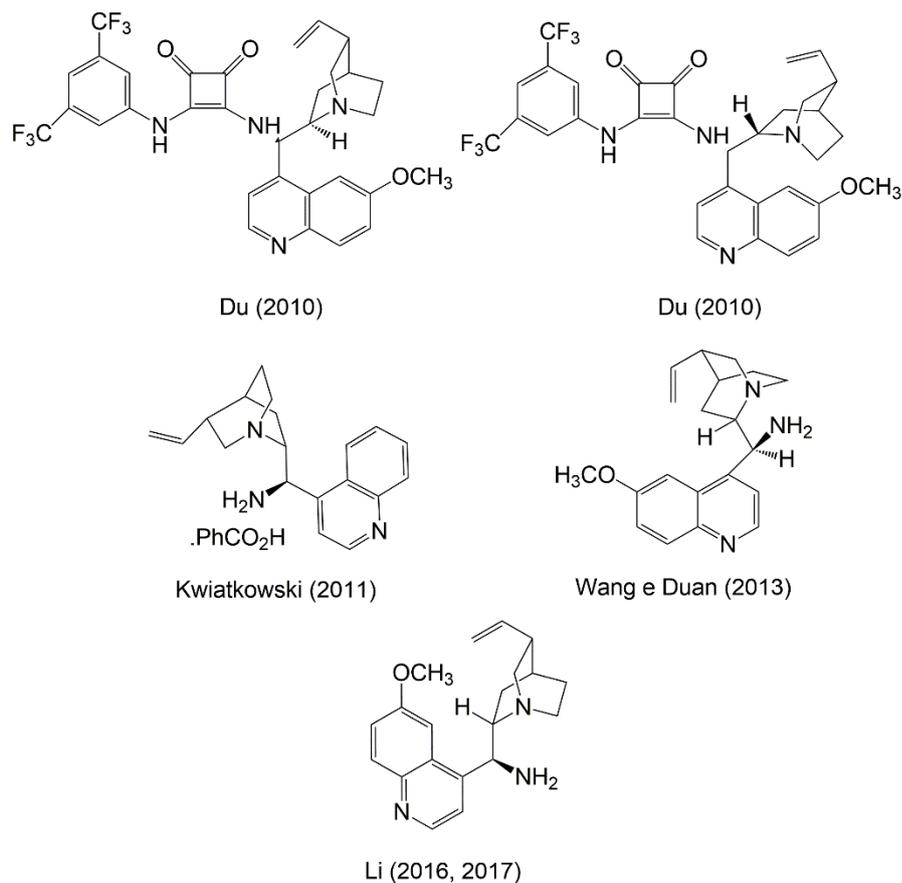


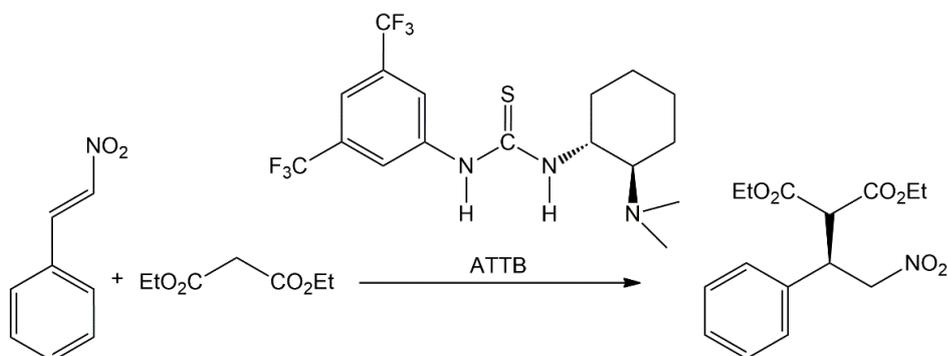
Figura 2. Aminocatalisadores aplicados recentemente a reação de Michael.

1.3 Estudos teóricos e experimentais de catalisadores baseados em amins e tiouréias bifuncionais na reação de Michael

Um catalisador bifuncional geralmente é composto por uma base (aminas, por exemplo), um grupo doador de ligações de hidrogênio (uréias e tiouréias), além de um centro quiral, responsável pela enantiosseletividade do produto, de forma que, no processo de formação do estado de transição (TS) ambos nucleófilo e eletrófilo são ativados simultaneamente, conduzindo não só a um aumento de velocidade, mas também a uma enantiosseletividade.^{8,44} A ativação do eletrófilo, que permite o ataque nucleofílico, comumente ocorre por meio de ligações de hidrogênio, as quais diminuem a densidade eletrônica da espécie.⁴⁵

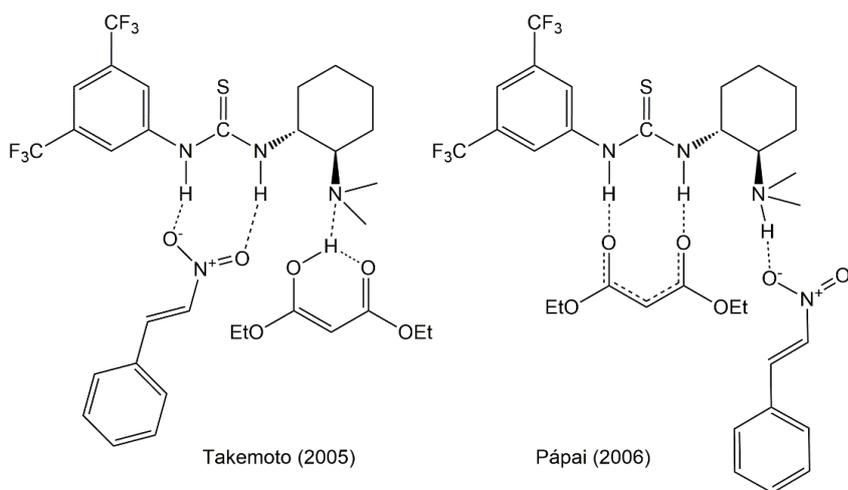
Com o intuito de projetar um catalisador com essas características, Takemoto e colaboradores publicaram em 2003 um artigo no qual, além de um grupo tiouréia, com hidrogênios fortemente ácidos, introduziu uma unidade básica, uma amina terciária.

Naturalmente, diferentes estruturas foram testadas e a que mostrou melhores resultados para reação de adição de manolatos a nitroolefinas (Esquema 1), apresentando-se altamente enantiosseletiva, foi a amina-terciária tiouréia bifuncional (ATTB) cuja estrutura está apresentada no Esquema 15.⁴⁶



Esquema 15. Reação organocatalítica de adição de manolatos a nitroolefinas.

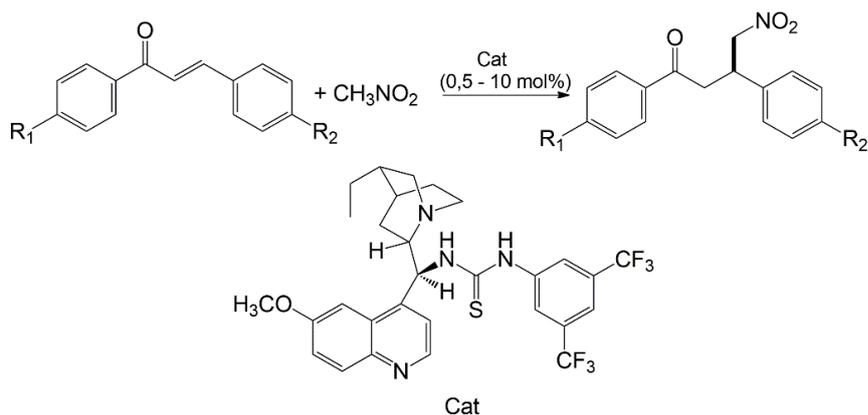
Como modo de ativação, em um outro trabalho Takemoto e colaboradores sugerem que a amina ativa o nucleófilo (manolato) e tiouréia ativa o eletrófilo (nitroolefina) via ligações de hidrogênio, em uma ativação simultânea dos reagentes. (Esquema 10).⁴⁷ A atuação desse catalisador também foi investigada via DFT por Pápai e colaboradores, fazendo o uso do funcional B3LYP, funções de base 6-31G*, 6-311++G* e o modelo PCM de solvatação. Esses autores propõem um mecanismo alternativo, no qual a amina protonada interage com a nitroolefina e tioureia ativa o manolato, o nucleófilo. (Esquema 16)⁴⁸



Esquema 16. Modos de ativação propostos na literatura para ATTB na reação de adição de manolatos a nitroolefinas.

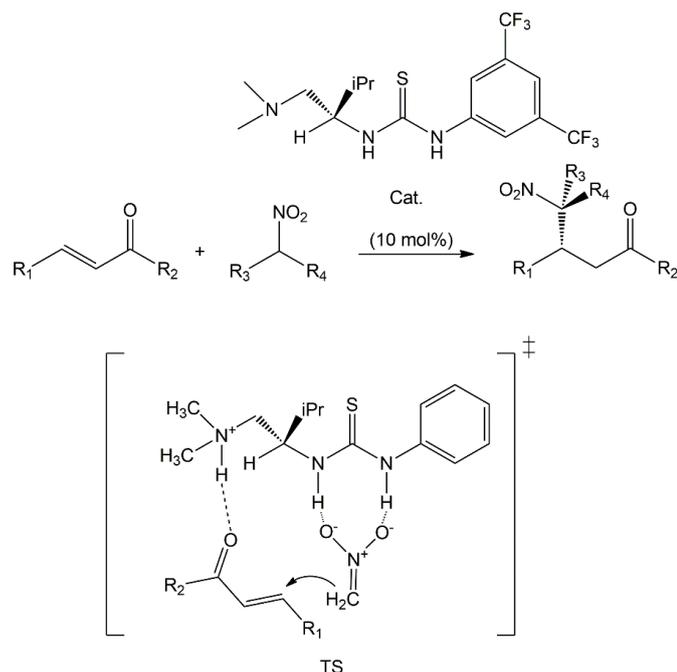
Um ponto importante a ser evidenciado nesta etapa do trabalho é que existem inúmeras revisões sobre o assunto, e não se pretende aqui esgotar este tópico. Dessa forma, pelo fato da ATTB ser o primeiro catalisador bifuncional com essas duas funções orgânicas em específico, inúmeros trabalhos foram realizados, não só em termos de elucidação do mecanismo, como também na aplicação do mesmo em diferentes sistemas reacionais. Em um exemplo recente, Cholewiak e colaboradores conduziram a reação de nitroalcano a chalconas, em que um dos catalisadores utilizados foi a ATTB. observou-se que ao se aplicar altas pressões, resultou em altos rendimentos, assim como altas enantiosseletividades.⁴⁹

Em 2005, Soós e colaboradores conduziram a reação de adição conjugada assimétrica de nitrometano a chalconas com catalisadores derivados de cinchona alcaloide tiouréia bifuncional, obtendo altas enantiosseletividades. No Esquema 17 está apresentado o sistema reacional e a estrutura do catalisador por eles sintetizado. No entanto, neste trabalho os autores não investigaram os mecanismos por trás dessa reação.⁵⁰



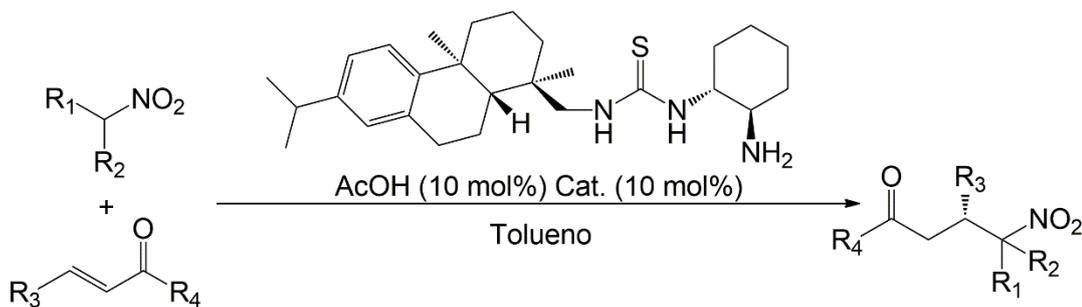
Esquema 17. Reação de adição de nitrometano a chalconas catalisada por cinchona alcaloide tiouréia bifuncional.

Em um trabalho de 2011, Manzano et al. conduziram uma investigação teórica (nível de teoria: B3LYP/3-21G*) e experimental da adição de nitrocompostos a enonas catalisada por diferentes tiouréias quirais. Inicialmente foi testada a viabilidade de diferentes estruturas de catalisador tioureia e derivados de 1,2-diaminas, mas a que apresentou melhores resultados foi a derivada da L-valina, a qual foi utilizada nas etapas seguintes do estudo. Por meio dos estudos computacionais da etapa de formação da ligação carbono-carbono (etapa enantiodeterminante), os autores verificaram que a ativação ocorre por meio da interação da amina protonada com o grupo carbonila (básica) e da tioureia com o íon nitronato. (Esquema 18)⁵¹



Esquema 18. Reação de adição de nitrometano a enonas catalisada por tiourea quiral e seu modo de ativação.

A adição conjugada assimétrica de nitroalcanos a enonas, catalisada por uma amina primária quiral tiouréia de forma altamente enantiosseletiva foi realizada por Guo et al e aplicada na síntese de (R)-Baclofen e (R)-Phenibut com altos rendimentos e excelentes enantiosseletividades, Detalhes da reação estão apresentadas no Esquema 19 abaixo.⁵²

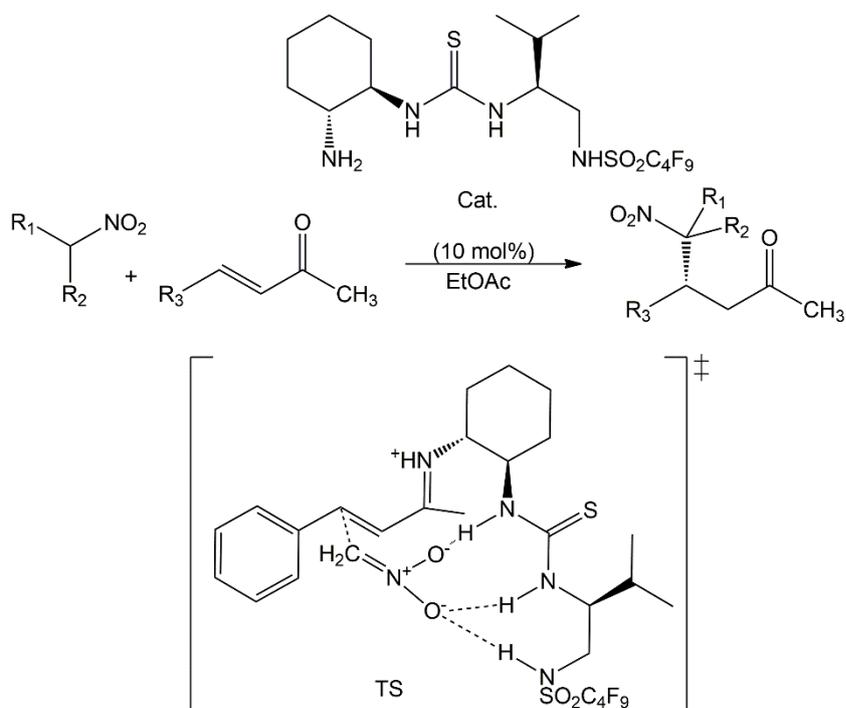


Esquema 19. Reação de adição de nitroalcanos a enonas catalisada por uma amina primária quiral tiouréia.

Outro trabalho publicado recentemente também conduziu o estudo da adição conjugada assimétrica de nitroalcanos a enonas. Todavia, o catalisador é uma estrutura derivada da sulfonamida-tiouréia, o que permitiu altos rendimentos e enantiosseletividades. A partir do catalisador que apresentou melhores resultados, as condições de reação foram otimizadas, sendo o melhor solvente o acetato de etila. Além disso, com base na estrutura dos produtos

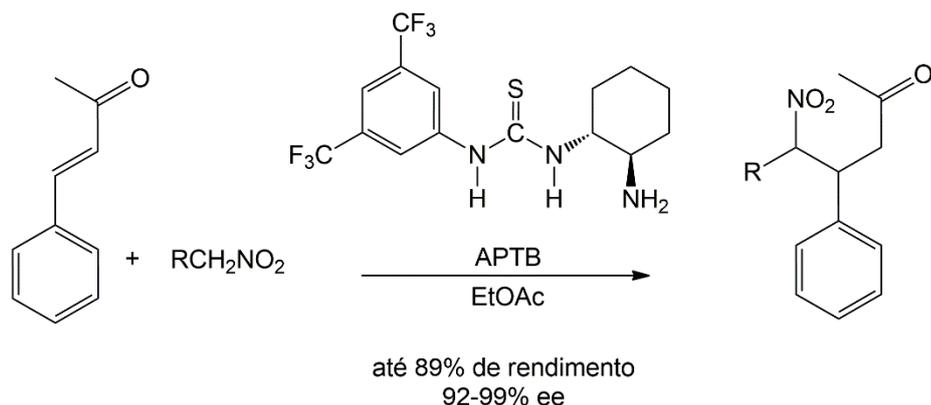
obtidos, os autores sugerem um estado de transição, no qual forma-se como intermediário um íon eníminio (obtido por meio da condensação da enona com a amina primária) e nitrometano é estabilizado por ligações de hidrogênio com a tioureia e o grupo sulfonamida. (Esquema 20).

53



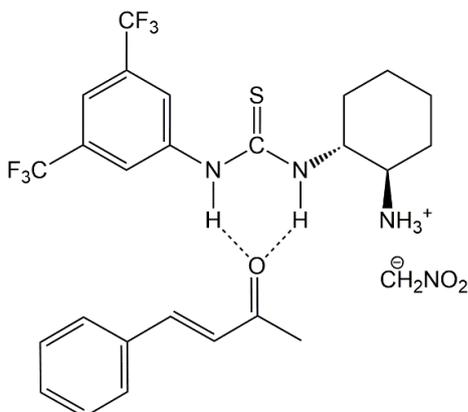
Esquema 20. Reação de adição de nitroalcanos a enonas catalisada por sulfonamida-tiouréia.

Apesar de ser uma reação amplamente estudada experimentalmente com catalisadores baseados em amina tiouréia, os mecanismos nem sempre estão muito bem elucidados. Um exemplo importante é a amina primária tiouréia bifuncional (APT_B), proposta em 2009 por Wang e colaboradores, na reação de adição enantiosseletiva de nitroalcanos a cetonas α,β -insaturadas (enonas), e estudada por nós neste trabalho. No Esquema 21 é apresentado o sistema reacional.¹⁵



Esquema 21. Reação organocatalítica de adição de nitrometano a enonas.

Esse catalisador (APTB), em específico, apresentou bons rendimentos e altas enantiosseletividades, apesar do tempo de reação ser de 5 dias. Os autores desse trabalho ainda propõem uma ativação básica, via amina primária protonada do nitroalcano e uma ativação do eletrófilo (enona) por meio de ligações de hidrogênio com a tioureia, conforme Esquema 22.



Esquema 22. Modo de ativação proposto por Mei et al para APTB na reação de adição de nitroalcanos a enonas.

No entanto, apesar de uma ativação básica da APTB estar próxima aos modos de ativação já propostos para essa classe de catalisadores, quando Wang e colaboradores estudaram esse sistema reacional com a ATTb, a reação não ocorreu. Porém, é fato conhecido, e bem estabelecido na literatura que a ATTb ativa os substratos exatamente via base. Poderia se levantar a hipótese de outro modo de ativação estar associado a APTB e esses substratos, como uma ativação eletrofílica covalente por meio da formação de um íon imínio, proposta que até então não há estudos.

1.4 Considerações a respeito da metodologia teórica

1.4.1 Desenvolvimento da Mecânica Quântica

A inabilidade de explicar alguns fenômenos como o espectro eletrônico do átomo de hidrogênio, o efeito fotoelétrico, a radiação do corpo negro, entre outros impulsionaram a busca por explicações que a mecânica clássica não fornecia, o que permitiu o desenvolvimento das bases da mecânica quântica. Considerado um dos fundadores da Mecânica Quântica, Max Planck, no ano de 1900, supôs que os átomos do corpo negro só poderiam emitir luz em quantidades $h\nu$, onde h é chamada de constante de Planck (cujo valor é $6,626 \times 10^{-34}$ J.s) e ν é a frequência.⁵⁴ Alguns anos mais tarde, 1905, Albert Einstein aplicou o conceito de quantização da energia a radiação eletromagnética, explicando o efeito fotoelétrico, e supôs que a energia era composta por partículas, os fótons e que cada fóton possui uma energia.

$$E = h\nu \quad \text{Equação 1}$$

Bohr aplicou o conceito parcialmente ao propor um modelo semi-clássico para o átomo de hidrogênio. Devido as limitações do modelo de Bohr e ao fato de explicar somente o átomo de hidrogênio havia-se a necessidade e proposta de novos modelos, como o foi feito por Erwin Schrödinger em 1926 ao propor a mecânica quântica ondulatória.⁵⁴

Segundo a mecânica quântica ondulatória de Schrödinger a energia de um sistema químico (átomo) pode ser obtida a partir de uma equação de autovalores, tal como na equação 2,

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad \text{Equação 2}$$

Onde \hat{H} é o operador hamiltoniano e tem a seguinte forma,

$$\hat{H} = \frac{-\hbar^2}{2m} \nabla^2 + \hat{V}(x) \quad \text{Equação 3}$$

Para o átomo de Hélio, por exemplo, temos o seguinte hamiltoniano,

$$\hat{H} = \frac{-\hbar^2}{2m_e} \nabla_1^2 - \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_2^2 - \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r_1} - \frac{Ze^2}{4\pi\epsilon_0 r_2} + \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{12}} \quad \text{Equação 4}$$

onde os dois primeiros termos são referentes a energia cinética do elétron 1 e 2. O terceiro e quarto são referentes à energia potencial de atração entre elétron 1 e núcleo, e elétron 2 e núcleo, respectivamente. Já o último termo é referente a energia potencial de repulsão intereletrônica,

termo tal que impede a resolução analítica da equação de Schrödinger para átomos polieletrônicos e moléculas.

Diante desse contexto, foi necessária a busca por métodos de aproximação, entre eles, o método Hartree-Fock, onde há uma literatura bem descrita e completa, e que não será apresentada aqui, mas pode ser verificada em livros texto como “Modern Quantum Chemistry” dos autores Szabo e Ostlund ou mesmo no livro “Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular” de Nelson Morgon e Kaline Coutinho. A Teoria do Funcional da Densidade será apresentada a seguir.

1.4.2 Teoria do Funcional da Densidade – DFT

A Teoria do Funcional da Densidade (DFT), é, atualmente, um dos principais métodos de cálculo de energia eletrônica de sistemas químicos, que possui um custo computacional relativamente mais acessível se comparado a outros métodos como os *ab initio*.⁵⁵ A origem de seus teoremas se deu em 1964, no artigo intitulado: “*Inhomogeneous electron gas*” de autoria de Hohenberg e Kohn.⁵⁶ Nele, os autores assumiram que em uma caixa há um conjunto de elétrons que está sob a influência de um potencial externo ($v(r)$) e interações de repulsão de Coulomb. Utilizando de *reductio at absurdum*, eles conseguiram comprovar que o potencial externo determina um funcional único para a densidade eletrônica ($\rho(r)$), permitindo então calcular a energia em função dessa aproximação.

Ainda, nesse mesmo artigo, os autores definiram que,

$$E[\rho]=F[\rho]+\int \rho(r)v(r)dr \quad \text{Equação 5}$$

Onde,

$$F[\rho] = \langle \Psi | \hat{T} + \hat{V} | \Psi \rangle \quad \text{Equação 6}$$

Assumindo o método variacional, uma densidade eletrônica tentativa fornecerá um limite superior de energia ao do estado fundamental,

$$E=E[\rho]=F[\rho]+\int \rho(r)v(r)dr \leq E[\tilde{\rho}]=F[\tilde{\rho}]+\int \tilde{\rho}(r)v(r)dr \quad \text{Equação 7}$$

Ao considerar que as interações de Coulomb são de longo alcance, as mesmas podem ser separadas e a equação acima se torna

$$E = E[\rho] = \int \rho(r)v(r)dr + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r)\rho(r')}{|r-r'|} d^3r d^3r' + G[\rho] \quad \text{Equação 8}$$

Onde $G[\rho]$ é um funcional da densidade, tal como $F[\rho]$

Dessa forma, conhecendo-se $\rho(r)$ é possível calcular a energia eletrônica de um sistema químico.

No ano seguinte, Kohn e Sham apresentaram um método para calcular a energia em função de $\rho(r)$, no artigo intitulado “*Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects*”.⁵⁷ Inicialmente, eles propõem a separação de $G[\rho]$ em duas componentes,

$$G[\rho] = T_s[\rho] + E_{xc}[\rho] \quad \text{Equação 9}$$

O primeiro termo da direita é a energia cinética de um sistema de elétrons que não interagem e o segundo termo é a energia de troca e correlação. Como apresentado detalhadamente no artigo, há todo um procedimento matemático, que em resumo, permite calcular a energia de um sistema de elétrons que interagem a partir de um sistema de elétrons independentes,

$$E = \sum \varepsilon_i - \frac{1}{2} \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{|r_1-r_2|} dr_1 dr_2 + E_{xc}[\rho] - \int \rho(r)v_{xc}(r)dr \quad \text{Equação 10}$$

Portanto é necessário apenas determinar a forma do funcional de troca e correlação $E_{xc}[\rho]$ para se calcular a energia eletrônica.⁵⁵

Ao longo dos anos, inúmeros funcionais da densidade foram sendo propostos, entre eles podemos citar o B3LYP, PBE, X3LYP, M06-2X, sendo que, estes dois últimos foram os selecionados para este trabalho.

1.4.3 Funções de Base

Orbitais atômicos e moleculares ($\Psi_v(r)$) podem ser construídos via um conjunto de funções matemáticas ou mais conhecidas como funções de base ($f_v(r)$). Matematicamente, temos que:

$$\Psi_v(r) = \sum_{v=1}^n c_{vi} f_v(r) \quad \text{Equação 11}$$

onde c_{vi} são coeficientes a serem determinados, $f_v(r)$ são as funções de base e n é o número de funções do conjunto.^{55,58,59}

Dessa forma, se utilizasse um número infinito de funções, os orbitais seriam descritos de forma exata. Como isso não é possível, faz-se o uso de funções de base finito que descreva bem esses orbitais, além de dever possuir um custo computacional acessível, entre outros requisitos.⁵⁸

Funções do tipo gaussiana são extensivamente utilizadas em conjuntos de base. Elas possuem a seguinte forma:

$$f(\mathbf{r}) = Kx^i y^j z^k e^{-\alpha r^2} \quad \text{Equação 12}$$

em que o expoente α controla a largura da função gaussiana, e i, j e k são números inteiros, cujo valor da combinação numérica irá definir o tipo de orbital. Em outras palavras, se a soma dos índices i, j e k for 0, tratar-se-á de uma função do tipo s , se igual a 1, do tipo p , e assim por diante.^{55,58}

Pode-se utilizar uma combinação linear destas funções. As funções resultantes dessa combinação $\Psi_v(\mathbf{r})$ são funções contraídas e as funções utilizadas para obtê-las $f(\mathbf{r})$ são chamadas de funções de base primitivas. Dessa forma, um conjunto de base mínimo é o conjunto que apenas uma função contraída é utilizada para descrever cada orbital ocupado. Quando duas funções contraídas são utilizadas, tem-se os conjuntos de base duplo-zeta, três, triplo-zeta e assim por diante. Além disso, os conjuntos de funções de base podem ser aumentados com funções com maior momento angular, chamadas de funções de polarização. Pode-se também incluir funções difusas, cujos expoentes são menores, permitindo que o orbital se estenda para mais distante do núcleo.^{58,59}

1.4.4 Modelos de Solvatação

A maior parte das reações em química orgânica ocorre em solução, que basicamente é uma mistura homogênea de soluto(s) em menor concentração e solventes(s) em maior concentração. A interação do solvente pode ser mais intensa, como íons em solventes próticos polares, ou ter um efeito mínimo, como moléculas em solventes apolares. Esta interação afeta o sistema reacional (rendimentos, velocidades, seletividades, ...).⁶⁰ Considerando esses pontos, é de fundamental importância que o efeito do solvente seja levado em consideração em cálculos de energia livre de Gibbs.

Dentre as maneiras de se considerar o efeito do solvente, os modelos implícitos (contínuos) têm sido uns dos mais utilizados. Nestes modelos, o solvente é representado como um contínuo dielétrico, descrevendo principalmente interações eletrostáticas (dipolos, quadrupolos,...). Ainda, as cavidades onde o soluto estaria inserido são definidas, e ao redor está o contínuo dielétrico, tal como ilustrado na Figura 3.⁶¹

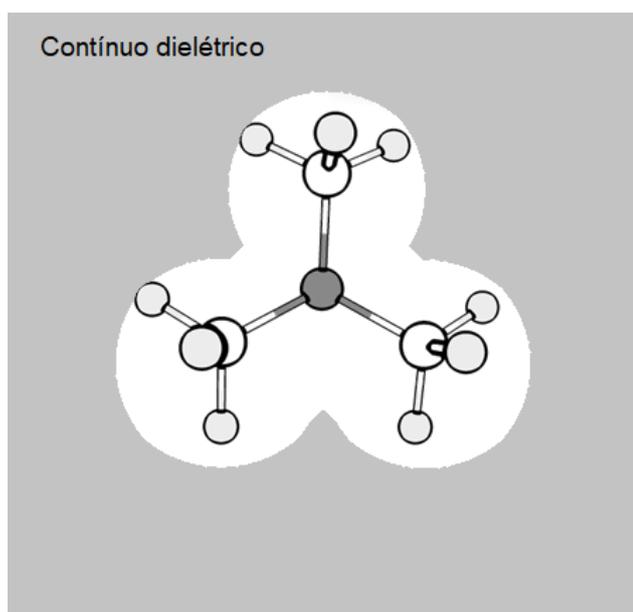


Figura 3. Solvatação por um contínuo dielétrico. Adaptado de (Pliego Jr, 2006).

No modelo PCM (“Polarizable Continuum Model”), as cavidades são obtidas por meio de esferas sobrepostas a cada átomo, e utiliza-se do método de cargas aparentes para obter o potencial eletrostático gerado pelo dielétrico.⁶¹ Já o modelo SMD (“Solvent Model Density”), assim como no caso do anterior, o solvente é representado por um contínuo dielétrico, podendo utilizar o PCM para a parte eletrostática, mas também inclui interações não eletrostáticas como formação de cavidade no solvente e energia de dispersão (de curto alcance).⁶²

1.5 Ácidos e bases Bronsted-Lowry e os cálculos de pKa em metanol

Por definição, ácidos de Bronsted-Lowry são espécies que comportam-se como doadores de prótons, tal como em equação 13. Por outro lado, bases Bronsted-Lowry são espécies que comportam-se como receptoras de prótons, equação 14,



Como essas reações ácido-base ocorrem em solução, e, portanto, na presença de um solvente (SH), podem ser reescritas. Para um ácido, a equação 15 apresenta o equilíbrio com SH, o que conduz a uma constante de acidez K_a , equação 16



$$K_a = [\text{A}^-][\text{SH}_2^+]/[\text{HA}] \quad \text{Equação 16}$$

Para bases, pode-se considerar o equilíbrio como em equação 17 e um K_b como em equação 18,



$$K_b = [\text{BH}^+][\text{S}^-]/[\text{B}] \quad \text{Equação 18}$$

Considerando o fato de que, aqui SH se refere a um solvente prótico, como o metanol, por exemplo, e que são reações de alta relevância para química orgânica, é de interesse conhecer o comportamento de diferentes substâncias quando esse solvente é utilizado. Uma das formas é considerar o pKa.⁶⁰

Uma das maneiras de se obter essa propriedade é, ao invés de se considerar um equilíbrio com o solvente, é considerar um equilíbrio com uma espécie de referência, uma espécie âncora, cujo ambiente de solvatação seja similar ao da espécie que se pretende determinar o pKa.⁶³ Esse esquema é conhecido como esquema de troca de próton, e para um ácido, assumimos o seguinte equilíbrio,



Em um trabalho recente, Pliego e coautores consideraram o fenol como âncora,⁶³



Como o fenol possui um pKa em metanol bem estabelecido na literatura, 14,33, a determinação da energia livre em solução para reação com HA poderia permitir a determinação do pKa de HA,

$$pK_a(\text{HA}) = \frac{\Delta G_{\text{sol}}^*}{RT \cdot \ln(10)} + pK_a(\text{PhOH}) \quad \text{Equação 21}$$

No entanto, ao considerarem a determinação do valor de pKa para 24 diferentes compostos, foi observado desvios relativamente altos. Com o modelo SMD, em específico, o erro foi de 2,56 unidades de pKa. Considerando que um modelo ideal deve possuir uma relação linear com valores teóricos e experimentais, os autores propõem uma correção empírica, equação 22, a qual reduz o erro RMS consideravelmente, para 0,68 unidades de pKa, fornecendo valores muito mais precisos para pKa. (Para mais detalhes ver ⁶³)

$$pK_a(\text{HA corrigido}) = 5,691 + 0,6025pK_a(\text{HA}) \quad \text{Equação 22}$$

Por outro lado, podemos também obter o pKa de bases por meio do esquema de troca de prótons com uma espécie referência,



E de forma similar, o pKa,

$$pK_a(\text{BH}^+) = \frac{\Delta G_{\text{sol}}^*}{RT \cdot \ln(10)} + pK_a(\text{RefH}) \quad \text{Equação 24}$$

No mesmo estudo mencionado anteriormente, os autores também consideram um procedimento similar para obter uma correção empírica e consequentemente, um valor mais preciso para pKa de bases. No entanto, nesse ponto os autores consideram a amônia como espécie referência, e, como também já comentado, valores mais acurados necessitam de ambientes de solvatação o mais próximo o possível da espécie que desejasse determinar o pKa. Como a amônia não apresenta esse ambiente próximo a nenhuma espécie considerada neste trabalho, não utilizamos da correção empírica apresentada no artigo de Pliego. ⁶³

1.6 Considerações sobre Cinética Química, Teoria do Estado de Transição, Catálise e Análise Microcinética

O estudo das mudanças na composição de um sistema químico com o tempo é conhecido como Cinética Química. Ainda, por definição, a *velocidade de reação R* está associada a concentração relativa ao consumo dos reagentes ou formação dos produtos em um determinado intervalo de tempo. Considerando uma reação química hipotética (Equação 25) do reagente A

com coeficiente estequiométrico a e do reagente B com coeficiente estequiométrico b , formando c mols do produto C , a *velocidade de reação* R pode ser dada, tal como equação 26.



$$R = -\frac{1}{a} \frac{d[A]}{dt} = -\frac{1}{b} \frac{d[B]}{dt} = \frac{1}{c} \frac{d[C]}{dt} \quad \text{Equação 26}$$

É importante destacar que a determinação da velocidade de uma reação química, na maioria dos casos, não é algo simples, e irá depender de cada caso em específico. Uma outra possibilidade de se apresentar a dependência das velocidades com a concentração, de uma forma empírica, é por meio da equação de velocidade. Novamente considerando a reação hipotética (Equação 25), e que R é proporcional a ambas concentrações de A e B , temos,

$$R \propto [A]^m [B]^n \quad \text{Equação 27}$$

onde m e n são as ordens de reação com respeito a A e B respectivamente. Substituindo por uma constante de proporcionalidade k , também chamada de constante de velocidade, obtemos

$$R = k[A]^m [B]^n \quad \text{Equação 28}$$

A ordem total de reação é dada pela soma das ordens de reação m e n . De uma maneira mais simples, as reações podem ser de zero ordem global, de primeira ordem global, de segunda ordem global e de diversas outras ordem cada vez mais complexas.⁶⁴

Importantes contribuições foram dadas a partir do desenvolvimento da Teoria do Estado de Transição, a qual, em suma, assumindo a hipótese *quasi-equilibrium*, e um formulação matemática rigorosa, permite associar a constante de velocidade a energia livre de ativação para etapas elementares, tal como na equação abaixo.⁶⁴

$$k = \frac{k_b T}{h} e^{-\Delta G^\ddagger / RT} \quad \text{Equação 29}$$

Onde k_b é a constante de Boltzmann, h é a constante de Planck, T é a temperatura de 298,15 K, R é a constante dos gases e ΔG^\ddagger é a energia livre de ativação.

Outro ponto importante a ser considerado é a utilização de catalisadores, que, por definição são substâncias que conduzem um aumento de velocidade de uma reação e não são consumidos no processo.⁶⁵ Em catálise homogênea, em específico, o catalisador encontra-se disperso uniformemente em solução, onde destaca-se a importância das concentrações das

espécies.⁶⁴ Nesse sentido, modelos que conduzissem a um melhor acordo entre dados experimentais e teóricos foram sendo desenvolvidos e entre eles está a modelagem microcinética, que permite introduzir efeitos da concentração (dados experimentais) em uma análise de catálise homogênea via métodos teóricos (os quais permitem a determinação das constantes de velocidade) permitindo a verificação das mudanças da concentração de cada espécie ao decorrer da reação. ⁶⁶

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

O objetivo geral deste trabalho é uma compreensão detalhada do mecanismo de reação de adição tipo-Michael de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona utilizando organocatalisadores e analisar o efeito do solvente.

2.2 Objetivos Específicos

Destacamos os seguintes objetivos específicos:

- Compreender o mecanismo de reação de adição tipo-Michael de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona, obter o perfil de energia livre e analisar a cinética da reação, considerando a atuação do catalisador como base em metanol (íon metóxido e piperidina) e em tolueno (piperidina), e atuando via formação do íon imínio (piperidina) em metanol;
- Compreender a atuação da amino-tiouréia primária como catalisador bifuncional dessa reação. Um estudo termodinâmico e cinético da mesma.

3. METODOLOGIA DE EXECUÇÃO

3.1 Cálculos de estrutura eletrônica

Inicialmente foram conduzidos cálculos de otimização de geometria, utilizando o funcional X3LYP⁶⁷ e a função de base ma-def2-SVP⁶⁸ para oxigênio e nitrogênio e def2-SVP⁶⁹ para o restante dos átomos. O efeito do solvente foi considerado, nessas otimizações, por meio da utilização do modelo SMD⁶², com contribuição eletrostática obtida por meio do CPCM para os solventes metanol e tolueno. Para obtenção de valores de energia mais acurados, cálculos de energia no ponto foram conduzidos no nível M06-2X/def2-TZVPP, com a observação de que, para os átomos oxigênio e nitrogênio, foi utilizado o conjunto de base ma-def2-TZVPP.⁶⁸⁻⁷⁰

Cálculos de frequência vibracional harmônica foram conduzidos também no nível X3LYP/ma-def2-SVP, em sistemas menores com efeito do solvente pelo SMD e em sistemas maiores, em fase gasosa. Esses cálculos foram realizados com a utilização do Programa Orca 4.^{71,72} Frequências imaginárias não possuem sua contribuição nuclear computada em determinadas estruturas, o que leva a necessidade, de quando tais frequências são observadas, seja feita uma correção manual, para que os graus de liberdade sejam os mesmos nos reagentes e produtos. Além disso, tal programa considera toda estrutura com o número de simetria 3, o qual também deve ser corrigido para cada energia livre obtida.

Dessa forma, a energia livre em solução pode ser obtida conforme equação abaixo:

$$\Delta G_{\text{sol}} = \Delta E_{\text{ele}} + \Delta G_{\text{n}} + \Delta \Delta G_{\text{solv}} \quad \text{Equação 30}$$

Onde o primeiro termo é referente a energia eletrônica obtida no nível M06-2X/ma-def2-TZVPP. O segundo termo é referente as contribuições nucleares (translação, vibração e rotação) para energia livre obtidas no nível X3LYP/ma-def2-SVP para o estudo com a APTB e SMD/X3LYP/ma-def2-SVP para os estudos com piperidina e íon metóxido. E o último termo é a energia livre de solvatação obtida no nível SMD/X3LYP/ma-def2-SVP.

3.2 Determinação de pKa

A determinação dos valores de pKa de espécies como o nitrometano em metanol foram conduzidas por meio da utilização de um esquema de troca de próton com uma espécie referência, cujo pKa é conhecido em metanol, nesse caso, utilizamos o fenol, pKa de 14,33, conforme equação 31. Dessa forma, por meio da utilização desse esquema, é possível calcular o valor de pKa, conforme equação 32, e seu valor mais acurado (correção empírica), a partir da

equação 4.⁶³ É importante destacar que, ΔG_{sol} (equação 33) é obtido por meio de cálculos teóricos, conforme apresentado na seção anterior.



$$pKa(HA) = \frac{\Delta G_{sol}^*}{RT \cdot \ln(10)} + pKa(PhOH) \quad \text{Equação 32}$$

$$pKa(HA \text{ corrigido}) = 5,691 + 0,6025pKa(HA) \quad \text{Equação 33}$$

Para obtenção da energia livre de desprotonação, equação (34), de moléculas que já possuem o pKa experimental avaliados na literatura em metanol, piperidina e metanol, utilizamos a equação (35).



$$\Delta G_{sol} = RT \ln 10 \cdot pKa(HA) \quad \text{Equação 35}$$

3.3 Análise microcinética

Uma aproximação de um modelo microcinético pode ser conduzida para as reações em metanol utilizando íon metóxido e piperidina como bases. Por meio da utilização da Teoria do Estado de Transição, e a energia livre das barreiras de cada etapa, pode-se obter as constantes de velocidade, conforme equação 29.

Para processos onde ocorre troca de prótons, utilizamos a relação entre a constante de equilíbrio e as constantes de velocidade direta e reversa,

$$K_{eq} = \frac{k_+}{k_-} \quad \text{Equação 36}$$

Considerando o íon metóxido e piperidina atuando como bases, uma análise microcinética foi feita utilizando o programa Kintecus.⁷³ Já para catálise imínio com piperidina, foi considerada a análise da etapa determinante de velocidade.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo de mecanismos envolvidos em uma reação, a qual é conduzida por catalisadores de estrutura e atuação complexas, tal como a APTB, pode ser inicialmente realizado a partir da compreensão da reação de catalisadores estruturalmente mais simples. Em outras palavras, a APTB (Esquema 3), além de possuir o grupo tiouréia, cuja atuação já está bem estabelecida na literatura, por ser um ótimo doador de ligações de hidrogênio,⁴⁵ possui também um grupo amina, cuja atuação dependerá de cada reação em específico. Como trata-se de uma amina primária, e geralmente compostos com esse grupo possuem um caráter básico, uma das possíveis maneiras de interação do mesmo com os substratos seria a partir de uma troca de prótons, ou seja, atuaria como base, como de fato é observado com ATTB, anteriormente citada. Da mesma forma, aminas primárias (e secundárias) podem conduzir a formação de intermediários, denominados íons imínio, o que deixa aberta a possibilidade de uma segunda via de mecanismo estar associada a APTB e a reação tipo-Michael, aqui estudada. E considerando que a APTB é um catalisador com uma massa molar considerável, utilizar catalisadores menores, cuja atuação seja similar, pode fornecer *insights* sobre rotas mecanísticas e o perfil de energia livre associado, com um custo computacional menor. Dessa forma, se via imínio ou via base forem viáveis para essa reação, justificaria o estudo da atuação da APTB por meio das mesmas. No mesmo sentido, a utilização de solventes de caráter opostos, um polar e prótico, metanol, e outro apolar e aprótico, tolueno, permite obter o efeito do solvente sobre a termodinâmica e cinética da reação.

Nesse contexto, nesta primeira parte dos Resultados e Discussão (4.1), apresentamos o estudo da reação de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona catalisado por base, em metanol, e em tolueno.

A segunda parte dos Resultados e Discussão (4.2), é realizada uma investigação da reação tipo-Michael, em metanol, via mecanismo de formação do íon imínio. Conduzimos este estudo apenas em metanol, pois esta rota envolve a formação de espécie carregadas e, utilizando a piperidina, dificilmente a termodinâmica e cinética em solvente apolar seria favorável.

A terceira parte (4.3) é referente ao estudo do mecanismo tendo a APTB como catalisador. Na primeira subseção apresentamos uma análise conformacional da APTB. Na segunda e terceira subseções apresentamos a investigação do mecanismo via base da APTB.

4.1 INVESTIGAÇÃO DA REAÇÃO DE ADIÇÃO TIPO-MICHAEL CATALISADA POR BASE

4.1.1 Reação de adição de Michael catalisada por base em metanol

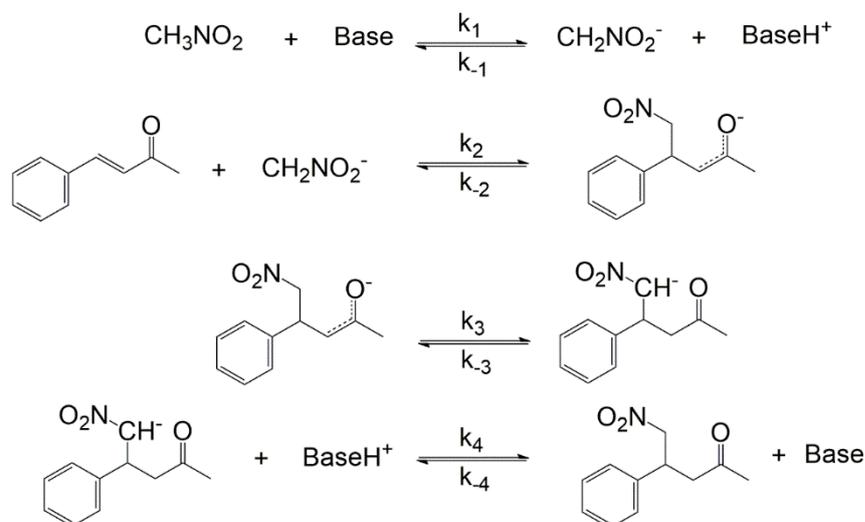
A reação tipo-Michael foi inicialmente estudada em um solvente polar e prótico, o metanol. Foram selecionadas duas bases, uma mais forte, o íon metóxido e uma de força média, a piperidina (ver valores de pKa em Tabela 1). Ambos os casos, conforme pode ser visto no esquema geral apresentado a seguir, (Esquema 23), promovem a reação via desprotonação do nitrometano, o qual passa atuar como nucleófilo, dando sequência as próximas etapas de reação. Inicialmente é feita a determinação do pKa do nitrometano, e as energias livres de solução envolvidas nos processos de desprotonação com as bases utilizadas (Tabela 1). Após, dividimos em mais algumas subseções, separando o tipo de análise e a base utilizada.

Uma importante observação é que o íon nitronato é um nucleófilo bidentado, de forma que poderia se esperar a formação de uma ligação C-O, tanto quanto uma ligação C-C. No entanto, ao investigarmos a possibilidade de formação de C-O, a partir do ataque do átomo de oxigênio ao carbono β , o correspondente produto não é um mínimo na superfície de potencial de força média. Tal observação está de acordo com resultados experimentais referentes a quimiosseletividade do íon nitronato.⁷⁴

Tabela 1. Determinação Teórica do pKa e energia livre de desprotonação..^a

Espécies	M06-2X ^b	ΔG_n	$\Delta \Delta G_{solv}^c$	ΔG_{sol}^d	pKa
$CH_3NO_2 \rightarrow CH_2NO_2^- + H^+$	3,67	0,30	-4,66	-0,69	14,02
Processos	pKa	ΔG_{sol}			
$CH_3OH \rightarrow CH_3O^- + H^+$	18,30 ^e	24,96			
$PiperidinaH^+ \rightarrow Piperidina + H^+$	11,07 ^f	15,10			
$CH_3NO_2 \rightarrow CH_2NO_2^- + H^+$	14,02 ^g	19,12			
$2CH_3OH \rightarrow CH_3O^- + CH_3OH_2^+$	18,30 ^e	26,86			
$H_2O \rightarrow OH^- + H^+$	21,55 ^h	29,40			
$(CH_3)_3NH^+ \rightarrow (CH_3)_3N + H^+$	9,80 ^f	13,37			

^a Unidades em kcal mol⁻¹. Estado padrão de 1 mol L⁻¹ para todos os processos. Otimizações de geometria e frequências obtidas no nível SMD/X3LYP/ma-def2-SVP. ^b Usando o conjunto de base ma-def2-TZVPP. ^c Efeito do solvente obtido no nível de teoria SMD/X3LYP/ma-def2-SVP. ^d Energia livre de solução. ^e75. ^f76. ^g16. ^h77



Esquema 23. Etapas envolvidas no mecanismo de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona catalisado por base em um solvente prótico e polar (metanol).

4.1.1.1 Reação de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona catalisada pelo íon metóxido

A reação entre nitrometano e 4-fenilbut-3-en-2-ona (enona) foi inicialmente estudada utilizando uma base relativamente forte em metanol, o íon metóxido. As etapas envolvidas no mecanismo dessa reação estão apresentadas no Esquema 23 e o perfil de energia livre completo na Figura 4. A reação se inicia pela formação do íon nitronato, via desprotonação do nitrometano pelo íon metóxido. Por meio da utilização dos valores de pKa, apresentados na Tabela 1, podemos obter o valor de energia livre de solução envolvida nesse processo, o qual é 5,8 kcal mol⁻¹ mais favorável em relação aos reagentes.

A segunda etapa do mecanismo é o ataque no íon nitronato a enona, conduzindo ao TS1m, com uma energia livre de 21,1 kcal mol⁻¹, ou seja, a reação é cineticamente favorável. A estrutura desse TS1m está apresentada na Figura 5 abaixo. Ultrapassada essa barreira, observa-se a formação de MS1m, com uma energia livre de 6,8 kcal mol⁻¹ em relação ao íon nitronato e enona. Como trata-se de uma reação conduzida em solvente polar, essa espécie rapidamente sofre uma isomerização, levando a obtenção de MS2m, com uma energia livre de -7,8 kcal mol⁻¹ em relação a enona e ao íon nitronato. Após, ocorre a protonação de MS2m, levando a formação do produto, P1a, -3,5 kcal mol⁻¹ mais estável em relação aos reagentes enona e nitrometano.

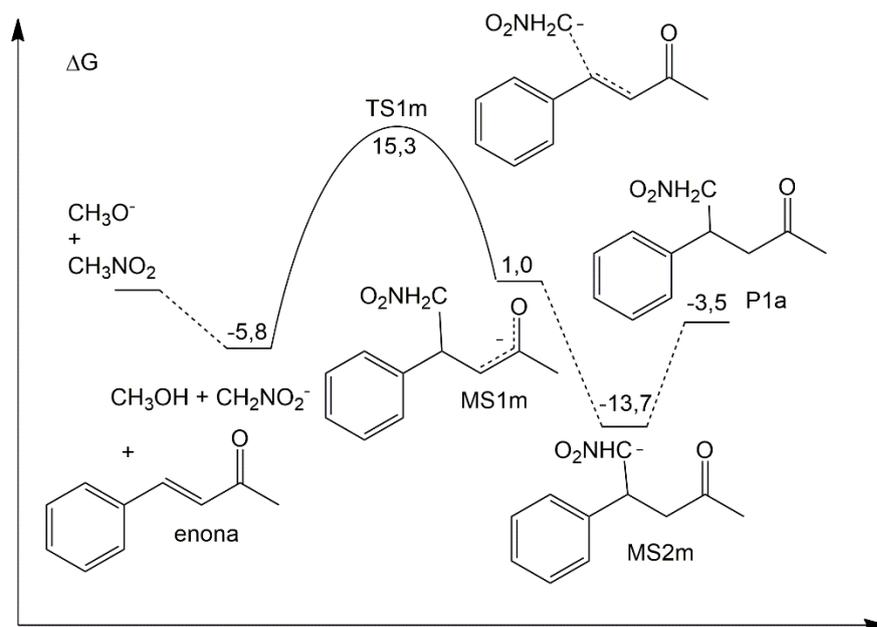


Figura 4. Perfil de energia livre da reação de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona catalisada pelo íon metóxido em solução de metanol. Temperatura de 298,15 K e estado padrão de 1 mol/L.

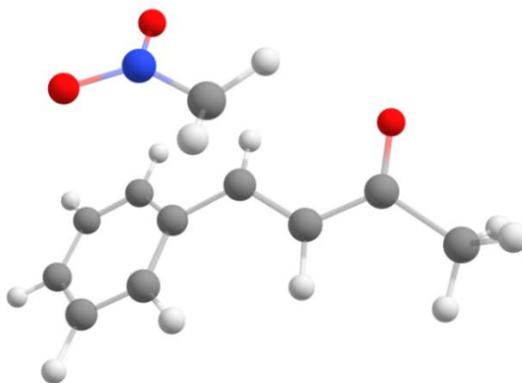


Figura 5. Estrutura do estado de transição TS1m.

A análise do perfil de energia livre (Figura 4), evidencia que MS2m é o principal produto obtido quando se utiliza quantidades estequiométricas do íon metóxido. Porém, ao se usar quantidades catalíticas dessa base, o ciclo catalítico requer que a mesma seja reconstituída, como pode ser visto nos seguintes processos,



Obtemos, portanto, a seguinte reação resultante,



Dessa forma, a barreira total é $21,1 + 4,4 = 25,5 \text{ kcal mol}^{-1}$ quando quantidades catalíticas dessa base é utilizada. MS2m atua, nesse contexto, como um inibidor da reação catalítica.

Tabela 2. Propriedades termodinâmicas.^a

Processos	W	ΔE_{ele}^b	ΔG_n	$\Delta \Delta G_{\text{solv}}^c$	ΔG_{sol}^d
Enona + $\text{CH}_2\text{NO}_2^- \rightarrow \text{TS1m}$	12,17	-9,13	12,02	18,22	21,11
Enona + $\text{CH}_2\text{NO}_2^- \rightarrow \text{MS1m}$	1,32	-26,46	14,01	19,26	6,81
Enona + $\text{CH}_2\text{NO}_2^- \rightarrow \text{MS2m}$	-13,93	-23,60	13,56	2,22	-7,83
Enona + $\text{CH}_3\text{NO}_2 \rightarrow \text{P1a}$	-10,87	-20,31	14,85	1,97	-3,50

^a Unidades em kcal mol^{-1} . Estado padrão de 1 mol L^{-1} para todos os processos. Otimizações de geometria e frequências obtidas no nível SMD/X3LYP/ma-def2-SVP. ^b Cálculos no ponto no nível M06-2X/ma-def2-TZVPP. ^c Efeito do solvente obtido no nível de teoria SMD/X3LYP/ma-def2-SVP. ^d Energia livre em solução.

O comportamento geral da reação pode ser melhor observado por meio de uma análise microcinética, calculando a constante cinética de cada etapa elementar. Dessa forma, a análise foi realizada considerando quantidades estequiométricas dos reagentes, enona e nitrometano (1 mol L^{-1}) e variações da concentração da base, o íon metóxido. A Tabela 3 apresenta as constantes de velocidade para essa reação.

Tabela 3. Constantes de velocidade para a reação catalisada pelo íon metóxido.

Etapa (n)	kn (unidades em $\text{mol L}^{-1}\text{s}^{-1}$)
1	$1,00 \times 10^7$
-1	$5,24 \times 10^2$
2	$2,09 \times 10^{-3}$
-2	$2,05 \times 10^2$
3	$1,00 \times 10^9$
-3	$1,86 \times 10^{-2}$
4	$3,51 \times 10^{-1}$
-4	$1,00 \times 10^7$

Inicialmente (Figura 6), foi considerado uma concentração de $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ para o íon metóxido. Considerando o fato de MS2m ser gerado a partir do íon metóxido e nitrometano, a

reação possui uma cinética de segunda ordem (ordem global) entre íon nitronato e enona, conduzindo a 94% de conversão à MS2m em 2h de reação.

Já a Figura 7 apresenta o comportamento cinético da reação quando utilizado $0,30 \text{ mol L}^{-1}$ de íon metóxido, com duas regiões distintas. A primeira, até aproximadamente 2h, corresponde a formação de íon nitronato, 30 mol%, considerando a quantidade de base utilizada. A segunda região, corresponde a geração de íon nitronato dependente da concentração de MS2m em solução, o qual é praticamente constante. A cinética dessa segunda região é relativamente lenta, observando-se um pequeno aumento na concentração de P1a e uma concentração quase constante de íon nitronato ($0,001 \text{ mol L}^{-1}$), após 20h, apenas 44% de enona é convertida em MS2m e P1a.

Quando se diminui a quantidade de base para $0,1 \text{ mol L}^{-1}$ (10 mol%) (Figura 8), também se observa duas regiões com comportamentos distintos. A primeira, assim como no caso anterior, há um comportamento estequiométrico na formação de íon nitronato, 10%, devido a quantidade de base. Após, a continuidade da reação é dependente do ciclo catalítico, que requer a formação de íon nitronato a partir de MS2m. Com uma cinética relativamente lenta (observa-se caráter constante no gráfico) após 5 dias, apenas 35% de enona é convertida em MS2m e P1a.

De uma maneira geral, quando se utiliza quantidades catalíticas de base, a análise microcinética e o perfil de energia livre revelam que bases são catalisadores para essa reação. Inicialmente ocorre uma rápida formação de íon nitronato, que é dependente da concentração de base e após, há uma redução considerável da velocidade, que é justificada, como pode ser observado no perfil de energia livre, por MS2m ser o produto mais favorável de ser obtido (assim, um inibidor). Observa-se também que a velocidade é substancialmente aumentada quando utilizadas concentrações de base estequiométricas e que, quando esse caso, apenas o produto termodinamicamente mais favorável, MS2m, é obtido.

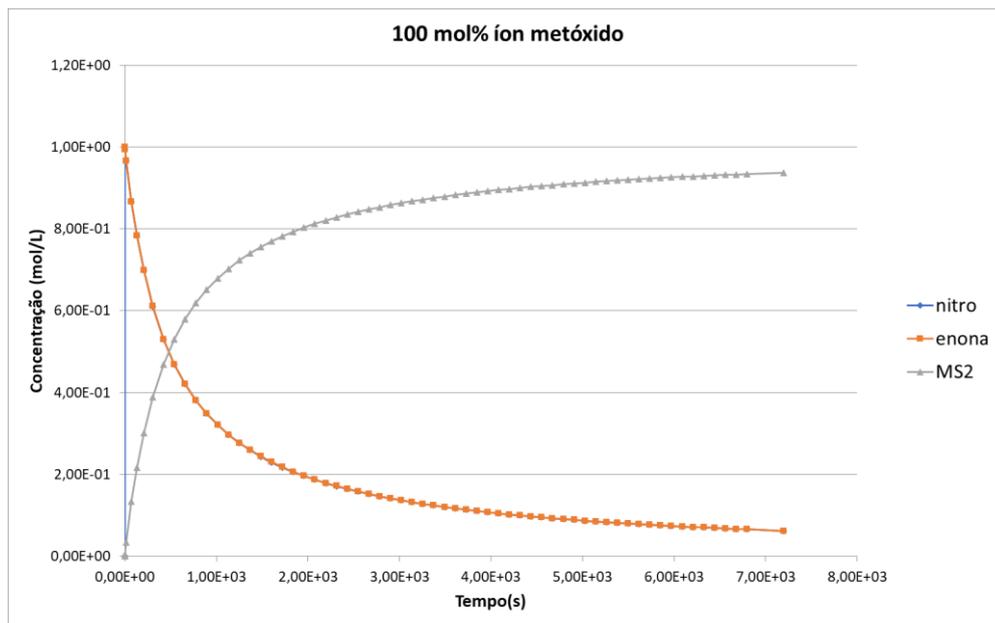


Figura 6. Modelo microcinético da reação apresentada no Esquema 2, tendo enona e nitrometano com concentrações de 1,0 mol/ L e íon metóxido com concentração de 1,0 mol/L. T = 298 K.

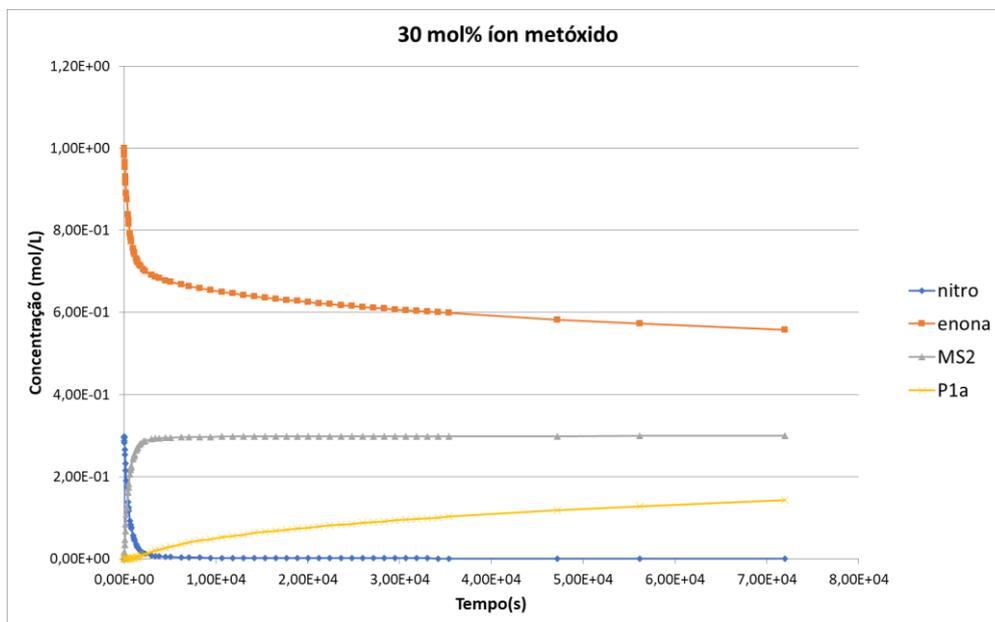


Figura 7. Modelo microcinético da reação apresentada no Esquema 2, tendo enona e nitrometano com concentrações de 1,0 mol/ L e íon metóxido com concentração de 0,3 mol/L. T = 298 K.

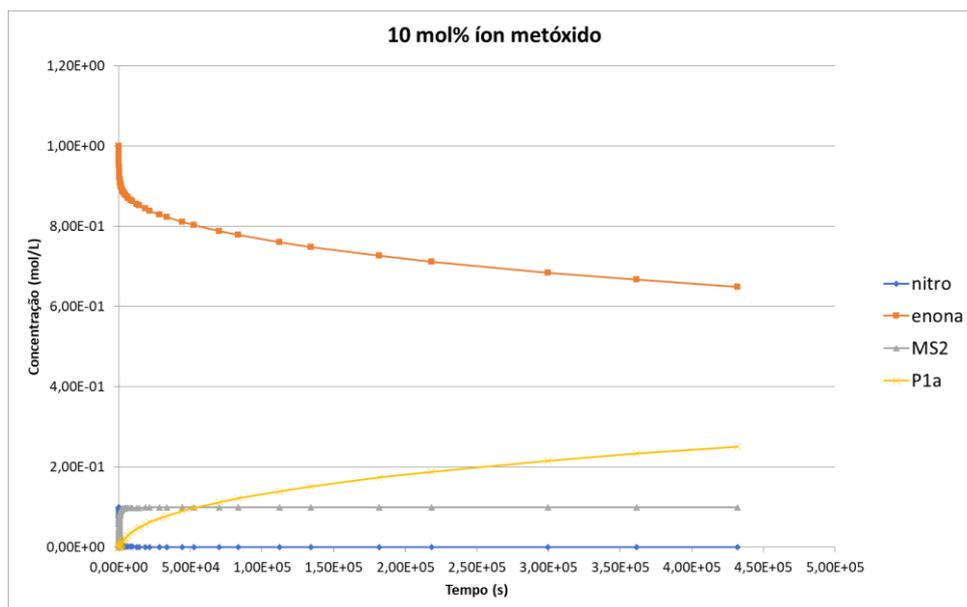


Figura 8. Modelo microcinético da reação apresentada no Esquema 2, tendo enona e nitrometano com concentrações de 1,0 mol/ L e íon metóxido com concentração de 0,1 mol/L. T = 298 K.

4.1.1.2 Reação de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona catalisada pela piperidina

A utilização de um catalisador como a piperidina, um aminocatalisador, permite uma melhor compreensão de como uma amina afeta o perfil de energia livre e, conseqüentemente, a cinética da reação aqui estudada. Dessa forma, apesar do fato de que o íon metóxido ter permitido uma compreensão melhor e obtenção dessas variáveis, é interessante estudar como a estrutura do catalisador e sua função orgânica afetam uma reação. Nessa seção em específico, será descrita a atuação desse catalisador como base em solvente polar, metanol. Nas próximas seções, será estudada a atuação desse catalisador em um solvente apolar e também via mecanismo íon imínio.

Análise semelhante pode ser feita para utilização de piperidina como base nessa reação. Por meio dos valores de pKa de nitrometano e piperidina (Tabela 1), pode-se calcular a energia livre em solução envolvida nos processos de desprotonação e formação do íon nitronato (equação (6) – Seção 3.1). Nesse caso, observa-se que a utilização de uma base como a piperidina, mais fraca que o íon metóxido, possui uma energia livre de 4,0 kcal mol⁻¹ acima dos reagentes, gerando pequenas quantidades de íon nitronato em solução.

Em sequência ocorre o ataque do íon nitronato a enona, conduzindo a TS1p, 21,1 kcal mol⁻¹ acima dessas espécies. O produto dessa etapa é o MS1p, com uma energia livre de 6,8 kcal mol⁻¹. Esse produto, MS1p, se isomeriza rapidamente, levando a formação de MS2p, -7,8 kcal mol⁻¹ mais estável em relação a nitronato e enona. Como etapa final, MS2p é protonado pelo solvente ou mesmo pela reação com piperidina protonada, levando a formação do produto final P1a, -3,5 kcal mol⁻¹ mais estável em relação aos reagentes iniciais.

O perfil de energia livre para reação com essa base está apresentado a seguir (Figura 9). Com uma barreira de 25,1 kcal mol⁻¹ (estequiométrico), a utilização de piperidina ou de íon metóxido (25,5 kcal mol⁻¹ no ciclo catalítico) como catalisadores leva a uma cinética de reação semelhante.

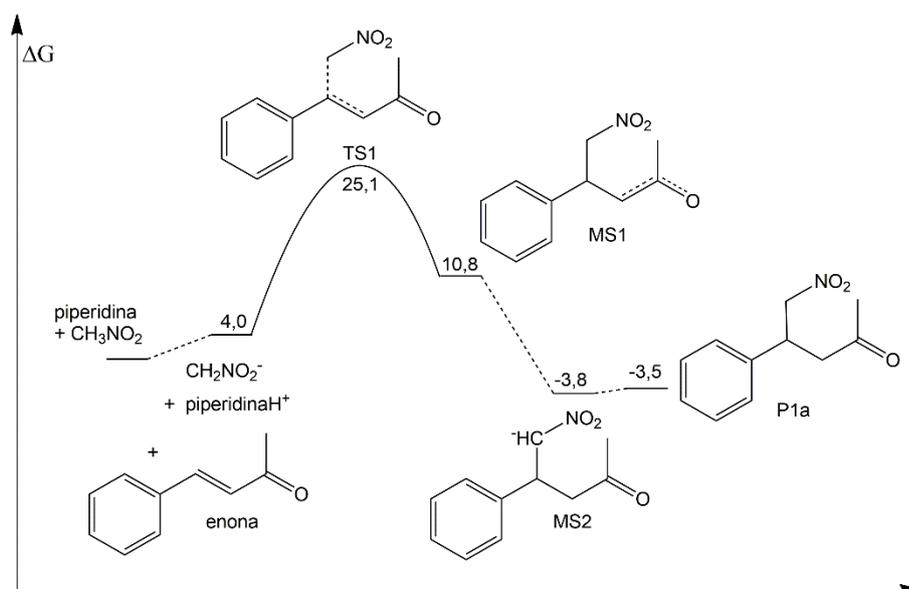
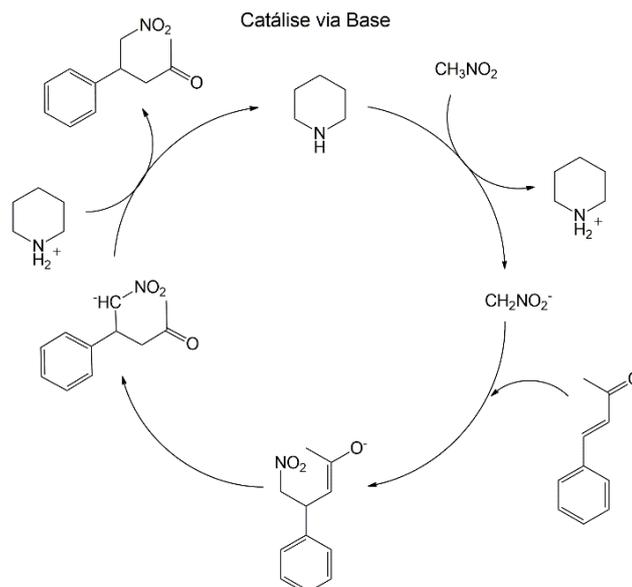


Figura 9. Perfil de energia livre da reação de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona catalisada pela piperidina em solução de metanol. Temperatura de 298,15 K e estado padrão de 1 mol/L.

Assim como na reação catalisada por íon metóxido, observa-se que, termodinamicamente, a formação de MS2p é mais favorável em relação a P1a, e, portanto, torna-se um leve inibidor neste caso. É evidente que se quantidades estequiométricas de piperidina forem utilizadas, MS2p estará presente em equilíbrio com P1a. Todavia, se quantidades catalíticas de piperidina forem utilizadas, é necessário que MS2p gere P1a, reconstituindo o catalisador, o que conseqüentemente permite que o íon nitronato seja formado e assim por diante, em um ciclo, tal como Esquema 24.



Esquema 24. Ciclo catalítico da reação de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona catalisada pela piperidina em solução de metanol.

Se uma análise microcinética é realizada, tendo como parâmetros as concentrações estequiométricas de $1,0 \text{ mol L}^{-1}$ para os reagentes, enona e nitrometano, e uma concentração de $0,10 \text{ mol L}^{-1}$ para piperidina, um gráfico tal como apresentado na Figura 10 é obtido. Pode ser observado a formação de MS2p, que assume uma concentração constante de $0,08 \text{ mol L}^{-1}$. No decorrer da reação, observa-se um contínuo aumento na formação de P1a e a diminuição da concentração de enona. No entanto, após 5 dias, apenas 30 % de conversão da enona é observado, 5 % menor se as mesmas quantidades catálicas de íon metóxido forem utilizadas.

Tabela 4. Constantes de velocidade para a reação catalisada pela piperidina.

Etapa (n)	kn (unidades em $\text{mol L}^{-1}\text{s}^{-1}$)
1	$1,00 \times 10^3$
-1	$8,84 \times 10^5$
2	$2,09 \times 10^{-3}$
-2	$2,05 \times 10^2$
3	$1,00 \times 10^7$
-3	$1,86 \times 10^{-4}$
4	$5,93 \times 10^6$
-4	$1,00 \times 10^7$

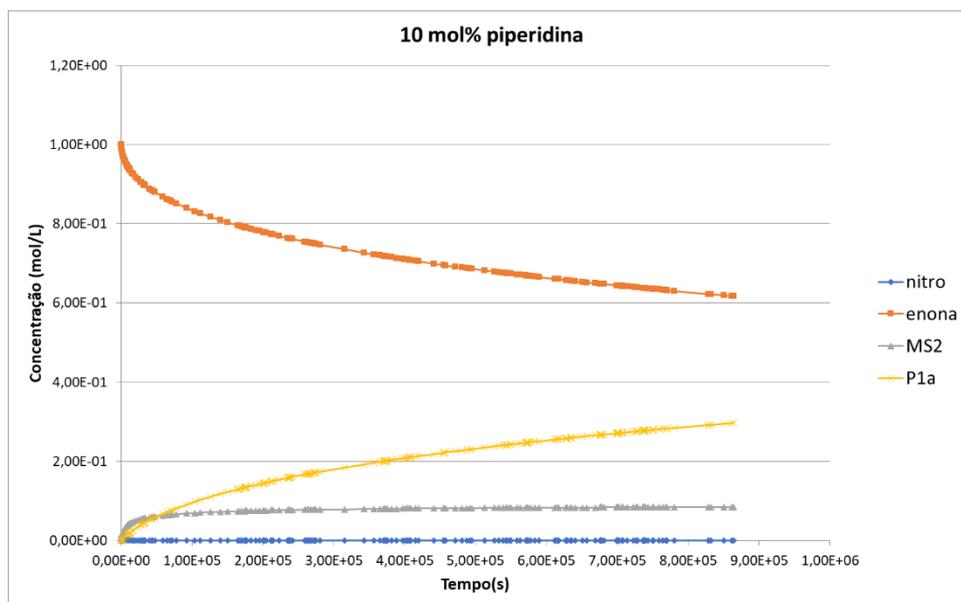


Figura 10. Modelo microcinético da reação apresentada no Esquema 2, tendo enona e nitrometano com concentrações de 1,0 mol/L e piperidina com concentração de 0,10 mol/L. T = 298 K.

4.1.2 Reação tipo-Michael em tolueno

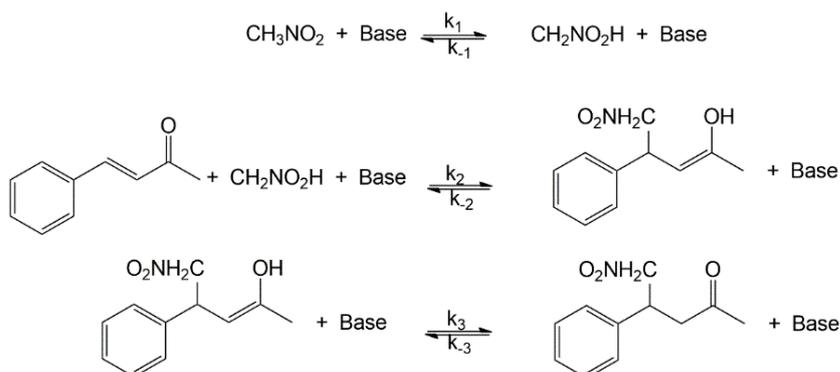
Uma análise da literatura, assim como de textos bases em química orgânica, físico-química, cinética química, entre outros, deixa evidente que o solvente pode determinar a viabilidade da reação, como também o produto que será formado e a velocidade que os processos envolvidos em seu mecanismo irão ocorrer. Consequentemente, é preciso compreender também o mecanismo da reação aqui estudada, em um solvente apolar, o qual não permite a formação de espécies iônicas.

Iniciamos o estudo nas três primeiras seções a seguir com a reação tendo a piperidina como base. Nas seções que as seguem, utilizamos uma base, em teoria, um pouco mais forte, a tetrametilguanidina (TMG). Apresentamos em ambos os casos, o mecanismo, o perfil de energia livre e uma análise da etapa determinante de velocidade envolvidas nas reações catalíticas.

4.1.2.1 Reação de adição tipo-Michael catalisada por piperidina em tolueno

A reação em solvente apolar tem início com a isomerização, de CH_3NO_2 a $\text{CH}_2\text{NO}_2\text{H}$, processo tal que requer uma energia de $13,2 \text{ kcal mol}^{-1}$ acima dos reagentes. Formado esse isômero, a próxima etapa do mecanismo, ocorre a formação de um TS, envolvendo $\text{CH}_2\text{NO}_2\text{H}$, enona e piperidina. Como pode ser observado na figura, ocorre o ataque de $\text{CH}_2\text{NO}_2\text{H}$ ao carbono β da enona, ao mesmo tempo que piperidina atua como um catalisador bifuncional,

desprotonando $\text{CH}_2\text{NO}_2\text{H}$ e protonando o oxigênio da enona. Obtêm-se um nitroálcool (P1b) como produto dessa etapa, com uma energia de $5,8 \text{ kcal mol}^{-1}$ acima dos reagentes. Esse produto sofre rápida isomerização, formando P1a, com energia de $-3,4 \text{ kcal mol}^{-1}$ em relação aos reagentes iniciais. As etapas envolvidas neste mecanismo estão apresentadas no Esquema 25, o perfil de energia livre na Figura 11 e TS1tol na Figura 12.



Esquema 25. Etapas envolvidas no mecanismo de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-em-2-ona catalisado por base em um solvente aprótico e apolar (tolueno).

Tabela 5. Propriedades termodinâmicas.^a

Espécies	W	ΔE_{ele}^b	ΔG_n	$\Delta \Delta G_{\text{solv}}^c$	ΔG_{sol}^d
$\text{CH}_3\text{NO}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{NO}_2\text{H}$	15,47	12,45	-0,49	1,28	13,24
Piperidina + Enona + $\text{CH}_2\text{NO}_2\text{H} \rightarrow \text{TS1tol}$	-6,64	-9,32	26,37	2,19	19,24
Enona + $\text{CH}_3\text{NO}_2 \rightarrow \text{P1b}$	-0,27	-13,02	15,54	3,30	5,82
Enona + $\text{CH}_3\text{NO}_2 \rightarrow \text{P1a}$	-10,47	-19,57	14,45	1,72	-3,40
TMG + Enona + $\text{CH}_3\text{NO}_2 \rightarrow \text{TS-TMG}$	6,03	2,67	25,75	3,36	31,79

^a Unidades em kcal mol^{-1} . Estado padrão de 1 mol L^{-1} para todos os processos. Otimizações de geometria e frequências obtidas no nível SMD/X3LYP/ma-def2-SVP. ^b Cálculos no ponto no nível M06-2X/ma-def2-TZVPP. ^c Efeito do solvente obtido no nível de teoria SMD/X3LYP/ma-def2-SVP. ^d Energia livre em solução.

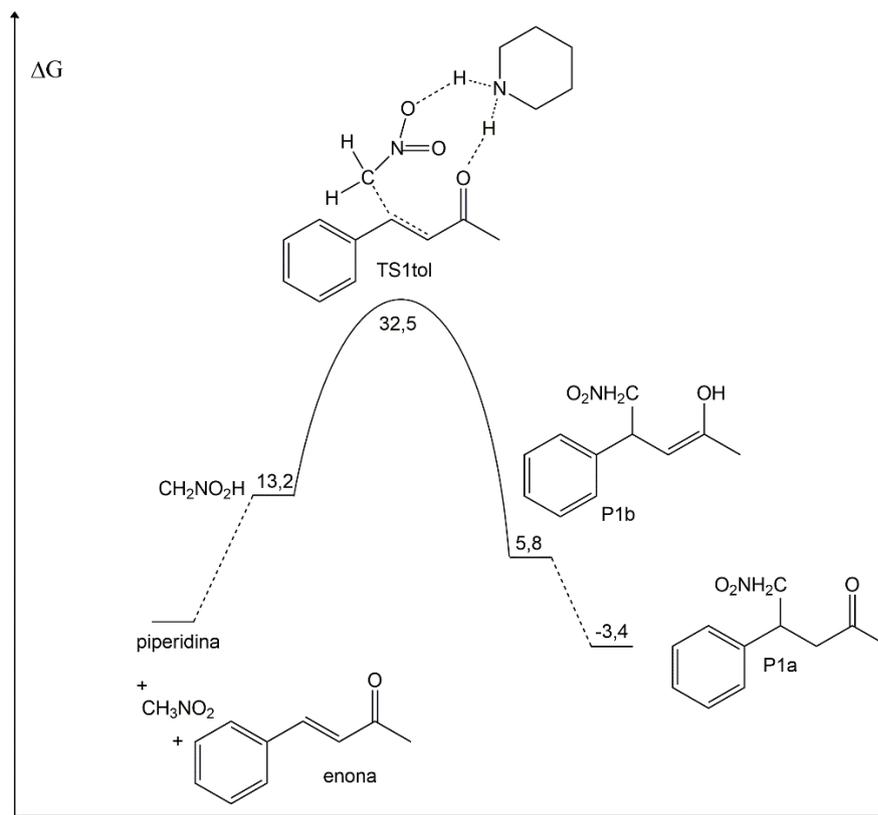


Figura 11. Perfil de energia livre da reação de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona catalisada pela piperidina em tolueno. Temperatura de 298,15 K e estado padrão de 1 mol/L.

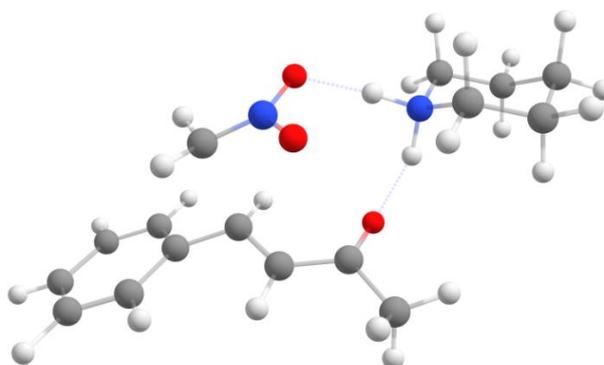


Figura 12. Estrutura do estado de transição TS1tol.

Como pode ser observado na figura 12, apesar da termodinâmica da reação ser favorável, a cinética é muito lenta, tendo a piperidina como base (barreira de 32,5 kcal mol⁻¹) em um solvente apolar como tolueno. Dessa forma, a seguinte lei cinética para reação é proposta, com base nas espécies envolvidas no estado de transição:

$$\frac{d[enona]}{dt} = -k[enona][nitrometano][base]$$

4.1.2.2 Reação de adição tipo-Michael catalisada por base TMG em tolueno e THF

A observação de um TS com energia livre acima de 30 kcal mol⁻¹ deixou evidente que seria necessário uma diminuição da barreira para mesma ocorrer em um solvente apolar. Inicialmente, testamos se uma base mais forte, como o TMG poderia atuar de forma catalítica, assim como a piperidina em tolueno. O mecanismo é semelhante ao apresentado anteriormente. Ao analisar a energia livre envolvida na formação do respectivo TS, verifica-se comportamento semelhante ao da piperidina, uma barreira acima de 31,8 kcal mol⁻¹ (ver Figura 20). Portanto, pode-se se observar com esses resultados, que, aparentemente trata-se mais de um efeito do solvente, do que da força da base utilizada.

Para verificação da influência do solvente sobre a energia envolvida no mecanismo de reação tipo-Michael em um solvente aprótico, visto que, como descrito na seção anterior, não é uma influência da base, foi testado outro solvente aprótico, porém mais polar, o THF. O mecanismo é semelhante ao em tolueno, todavia, observa-se uma barreira de 32,8 kcal mol⁻¹, que não torna a reação viável nesse solvente.

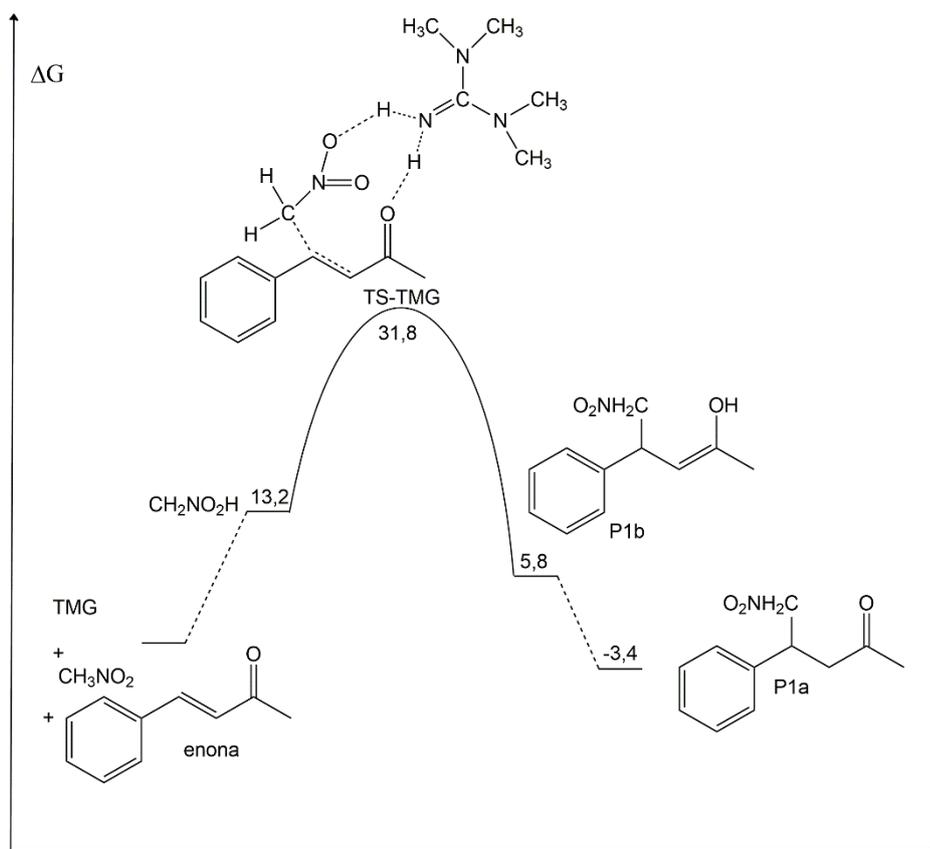
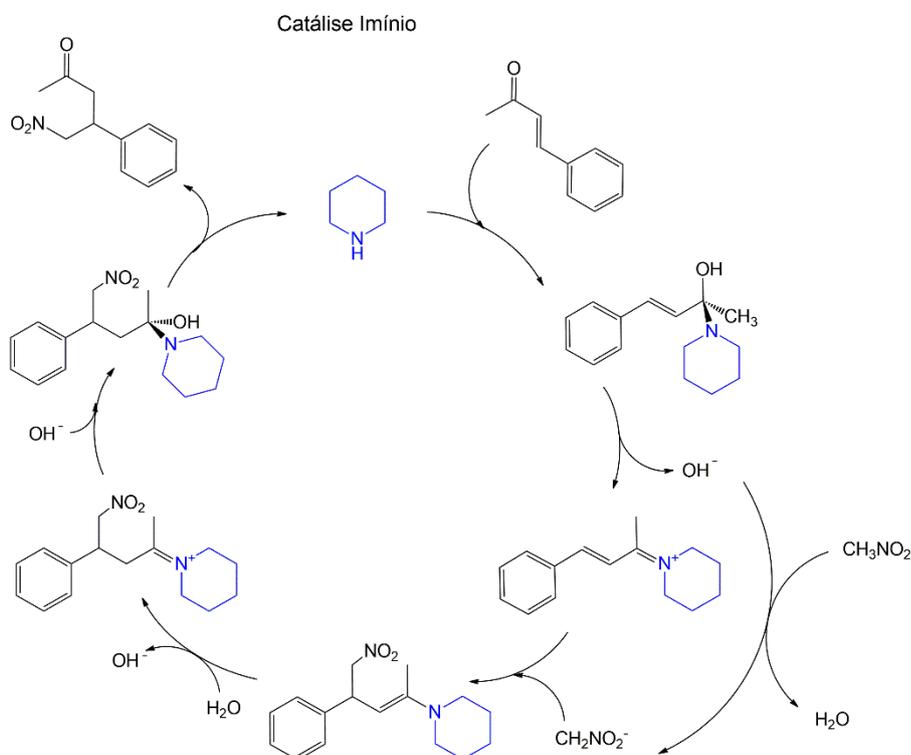


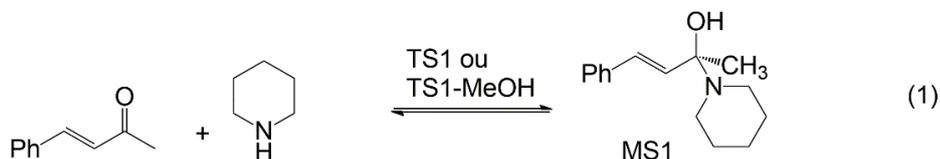
Figura 13. Perfil de energia livre da reação de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona catalisada por TMG em tolueno. Temperatura de 298,15 K e estado padrão de 1 mol/L.

4.2 INVESTIGAÇÃO DO MECANISMO DE REAÇÃO TIPO-MICHAEL VIA FORMAÇÃO DO ÍON IMÍNIO

O mecanismo pode ser resumido via ciclo catalítico, tal como apresentado no Esquema 26. A reação tem início com a formação do intermediário carbonilamina MS1 via estado de transição (TS). Três caminhos foram investigados, os quais poderiam conduzir a formação de MS1. O primeiro envolve o ataque direto do nitrogênio da piperidina ao carbono da carbonila da enona, onde ocorre uma transferência simultânea do próton, TS1. Tal TS requer uma energia livre de $35,3 \text{ kcal mol}^{-1}$ para ser ultrapassado, o que torna este caminho inviável cineticamente. Uma segunda possibilidade é o ataque da piperidina a enona com uma molécula de metanol atuando como catalisador bifuncional, facilitando a transferência de prótons entre as espécies envolvidas nesse TS, chamado TS1-MeOH. TS1-MeOH possui uma energia livre de $28,1 \text{ kcal mol}^{-1}$, que é reduzida a $26,2 \text{ kcal mol}^{-1}$ se considerado o metanol líquido puro como estado padrão. Ultrapassado TS1-MeOH a espécie MS1 seria então observada, com energia livre de $9,9 \text{ kcal mol}^{-1}$ (Tabela 6) Essa etapa está apresentada no Esquema 27 e o perfil de energia livre na Figura 14.



Esquema 26. Ciclo catalítico da reação de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona catalisada pela piperidina em solução.



Esquema 27. Primeira etapa da reação de Michael.

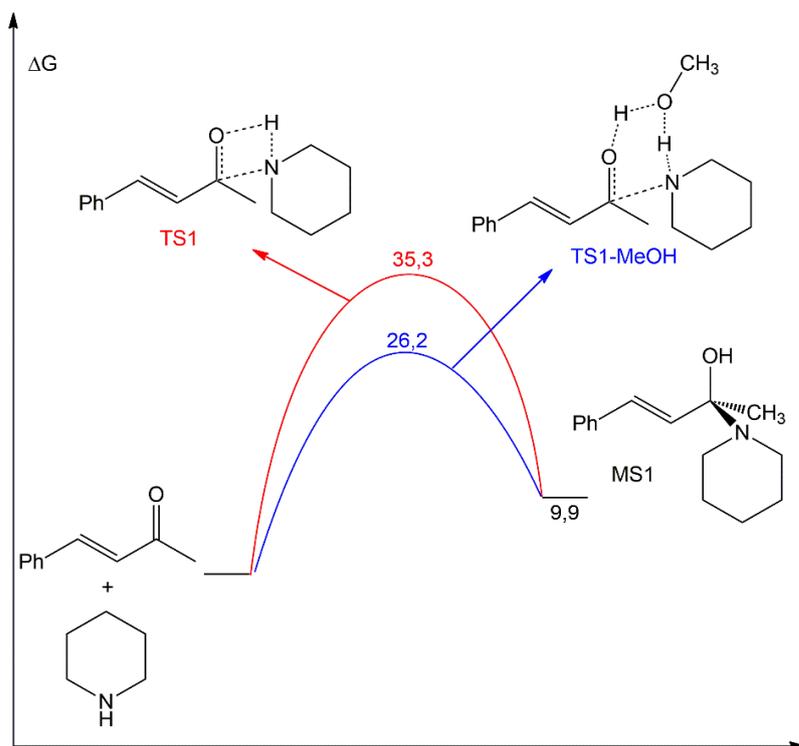
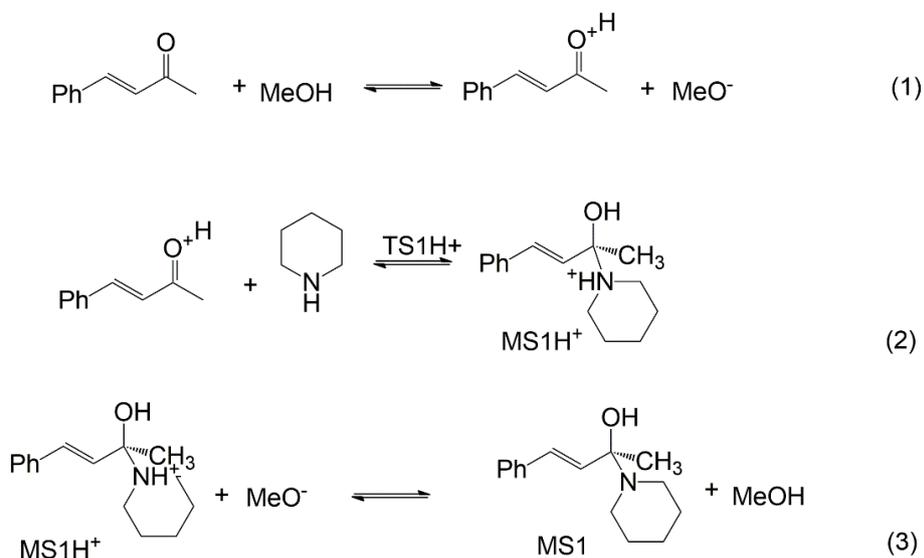


Figura 14. Perfil de energia livre referente a primeira etapa da reação de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona catalisada por piperidina em metanol. Temperatura de 298,15 K e estado padrão de 1 mol/L.

Um terceiro caminho também pode ser considerado, cujas etapas estão apresentadas no Esquema 28. Considerando uma constante troca de prótons entre o solvente e os reagentes, inicialmente ocorreria a protonação da enona por uma molécula de metanol, com uma energia livre de 20,0 kcal mol⁻¹. Em sequência haveria a formação de um TS, TS1H⁺ entre enona protonada e piperidina, com o ataque do átomo de nitrogênio ao carbono da carbonila, o que envolveria uma energia livre de 28,6 kcal mol⁻¹. Após atravessar esse TS, forma-se um intermediário protonado MS1H⁺, com energia livre de 12,0 kcal mol⁻¹(Tabela 6). O íon metóxido formado anteriormente promoveria a desprotonação dessa espécie formando MS1 e

reconstituindo uma molécula de metanol. O perfil de energia livre considerando este processo está apresentado na Figura 15.



Esquema 28. Etapas referentes a um mecanismo iônico para reação de adição de Michael.

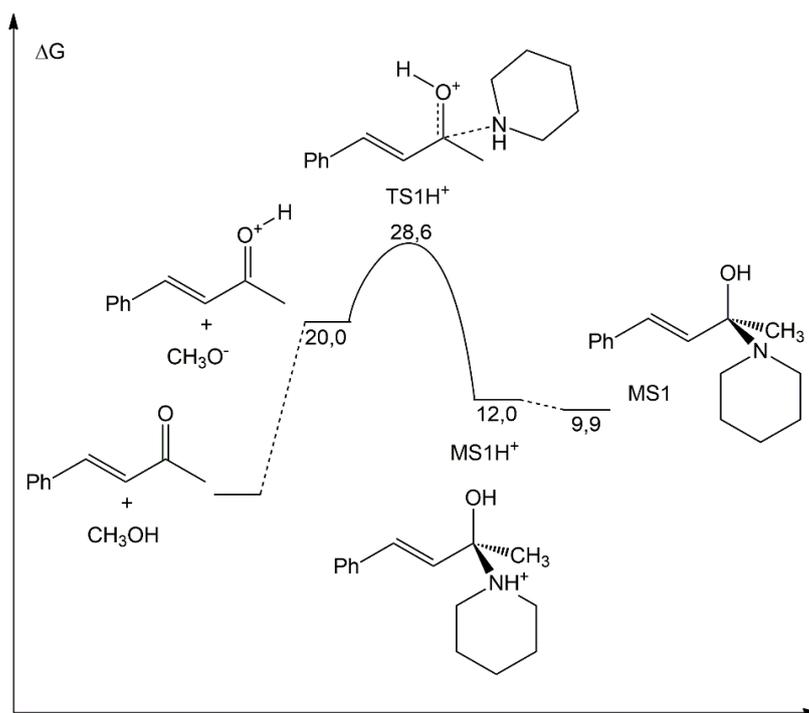


Figura 15. Perfil de energia livre referente a terceira rota que conduz ao intermediário carbinolamina da reação de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona catalisada por piperidina em metanol. Temperatura de 298,15 K e estado padrão de 1 mol/L.

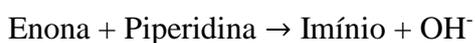
Tabela 6. Propriedades termodinâmicas de reação e ativação para as primeiras etapas do mecanismo imínio.^a

Entrada	Processo	W ^b	ΔE_{ele}^c	ΔG_n^d	$\Delta \Delta G_{\text{solv}}^e$	ΔG_{sol}^f
1	enona + piperidina → MS1	6,26	-8,60	14,42	4,06	9,88
2	enona + piperidina → TS1	31,65	25,92	12,03	-2,62	35,33
3	enona + piperidina + metanol → TS1-MeOH	14,72	1,10	24,65	2,35	28,10 (26,2) ^g
4	enona + CH ₃ OH ₂ ⁺ → EnonaH ⁺ + CH ₃ OH	-7,58	-35,93	-0,75	31,76	-4,92
5	enona + CH ₃ OH → EnonaH ⁺ + CH ₃ O ⁻					21,94 (20,0) ^g
6	enonaH ⁺ + piperidina → TS1H ⁺	-0,07	-12,14	13,02	8,04	8,65
7	enonaH ⁺ + piperidina → MS1H ⁺	-10,32	-25,77	15,77	2,01	-7,99

^a Unidades em kcal mol⁻¹. Estado padrão de 1 mol L⁻¹ para todas as espécies. Valores em parênteses corresponde ao estado padrão de metanol puro. ^b Potencial de força obtido no nível SMD/X3LYP/ma-def2-SVP. ^c Cálculos no ponto no nível M06-2X/ma-def2-TZVPP. ^d Contribuições nucleares para energia livre. ^e Efeito do solvente (metanol) no nível de teoria SMD/X3LYP/ma-def2-SVP. ^f Energia livre em solução. ^g Estado padrão de líquido puro para metanol.

Havendo a possibilidade desses dois TSs, TS1H⁺ e TS1-MeOH, ambos cineticamente viáveis, apesar do primeiro ser menos favorável que o segundo, forma-se MS1. As etapas subsequentes estão resumidas no Esquema 29 e o perfil de energia livre correspondente na Figura 16. A partir dessa espécie inicia-se a próxima etapa, a formação do intermediário íon imínio a partir da eliminação do íon hidróxido via TS2, o qual possui uma energia livre de 28,9 kcal mol⁻¹ acima de MS1. Como MS1 possui uma energia livre de 9,9 kcal mol⁻¹ em relação aos reagentes, a barreira total de TS2 é na verdade de 38,8 kcal mol⁻¹ em relação aos mesmos, o que é cineticamente inviável, o que também inviabiliza o mecanismo imínio para esta reação. Os intermediários íon imínio e íon hidróxido formados possuem uma energia livre de 17,7 kcal mol⁻¹ em relação aos reagentes. (Tabela 7) A Figura 17 apresenta a estrutura em 2D e 3D associada a este estado de transição, TS2.

Em sequência, como próxima etapa o íon hidróxido conduz a formação do íon nitronato a partir da desprotonação de nitrometano, com uma energia livre de -10,3 kcal mol⁻¹ calculada a partir da utilização dos valores de pKa de H₂O e CH₃NO₂ (Tabela 1). Neste sentido, se considerarmos as seguintes reações,



$$\Delta G = 17,7 \text{ kcal mol}^{-1}$$



Obtemos, portanto, a seguinte reação resultante



Ou seja, imínio, nitronato e H₂O possuem uma energia livre de 7,5 kcal mol⁻¹ em relação aos reagentes. A formação de duas espécies carregadas conduz a próxima etapa da reação que é a formação da ligação carbono-carbono entre nitronato e imínio, formando MS2, com energia livre de 2,9 kcal mol⁻¹. Para formação dessa espécie, o sistema atravessa inicialmente um estado de transição, TS3, com energia livre de 20,7 kcal mol⁻¹ acima de MS2, e, portanto, 23,6 kcal mol⁻¹ em relação aos reagentes iniciais. (Tabela 7) A Figura 18 apresenta a estrutura em 2D e 3D associada a este estado de transição, TS3.

Em sequência, a água que havia sido liberada em uma etapa anterior conduz a protonação de MS2, formando um segundo íon imínio, MS3 e um íon hidróxido. Esta etapa possui uma energia livre de 17,3 kcal mol⁻¹ (entrada 4 da Tabela 7) em relação aos reagentes e foi calculada a partir da combinação das entradas 2 e 3 da Tabela 7. A formação desse segundo íon imínio também requer a passagem por um estado de transição TS4 (Figura 19), com energia livre de 32,4 kcal mol⁻¹, cineticamente inviável. (Tabela 7)

Na próxima etapa é formado o nitroaminoálcool final, MS4 a partir do ataque do íon hidróxido a MS3, com energia livre de 6,6 kcal mol⁻¹. O estado de transição necessário à essa etapa, TS5 (Figura 20), possui uma barreira alta, de 34,3 kcal mol⁻¹. (Tabela 7)

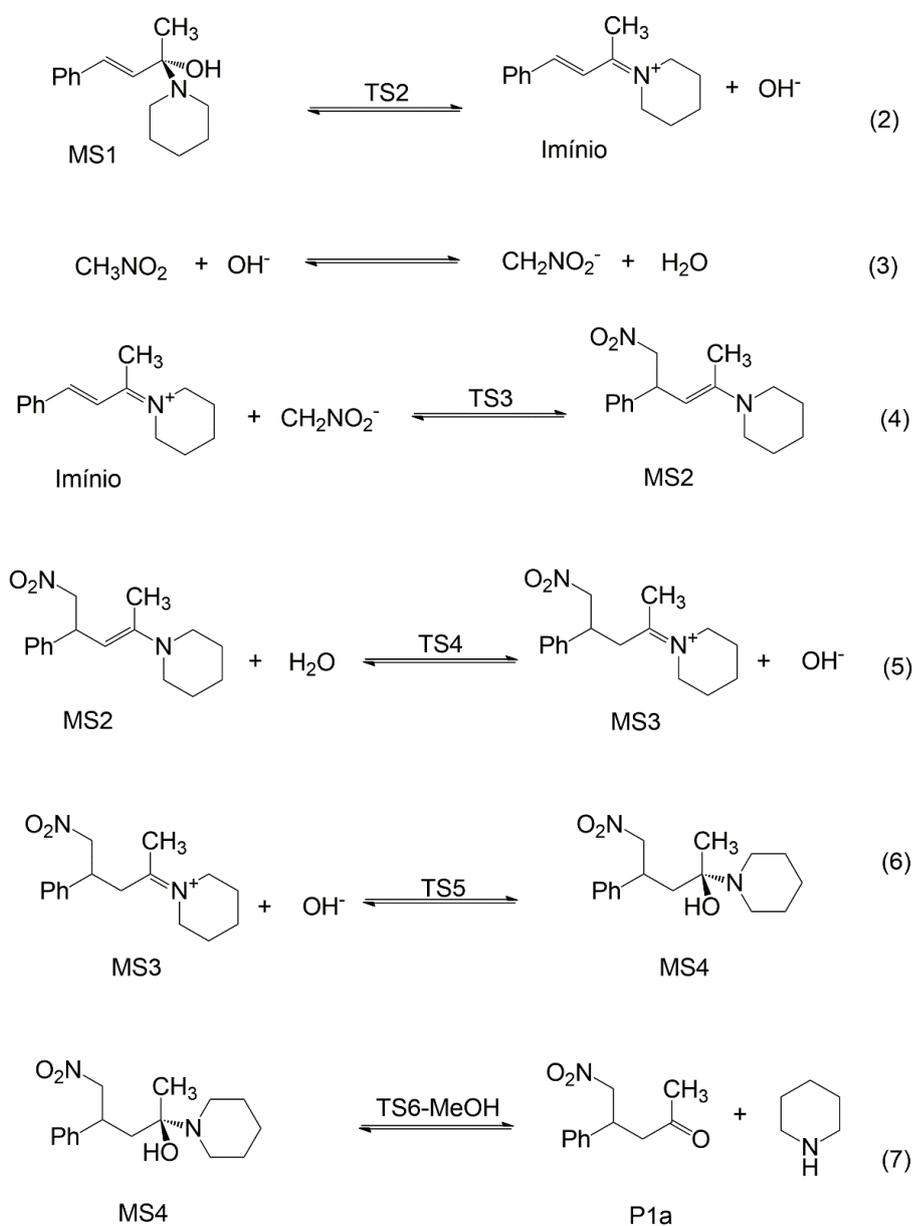
Por fim, na última etapa, ocorre a formação da nitrocetona, o produto final (P1a) e a reconstituição do catalisador, a piperidina. Para tanto, o sistema deve atravessar um estado de transição. A primeira possibilidade de estrutura de TS, TS6 (Figura 21), é a eliminação direta da piperidina, a qual, em termos de energia livre, é cineticamente desfavorável por 36,5 kcal mol⁻¹. A segunda possibilidade envolve uma molécula de metanol atuando como co-catalisador bifuncional na troca de prótons, TS6-MeOH (Figura 22). Considerando o estado padrão de metanol puro, obtêm-se uma barreira de 24,5 kcal mol⁻¹. O produto P1a, possui energia livre de -3,5 kcal mol⁻¹ em relação aos reagentes. (Tabela 7)

Uma melhor compreensão do mecanismo imínio pode ser feita a partir da observação do perfil de energia livre completo como apresentado na Figura 16. Observa-se que a etapa que mais contribui como determinante de velocidade é a formação do íon imínio via TS2, com

energia livre de 38,8 kcal mol⁻¹. Dessa forma, usando a aproximação do estado estacionário, obtêm-se a seguinte lei cinética:

$$\frac{d[enona]}{dt} = -k[enona][piperidina]$$

Por meio da utilização da equação 29 (Seção 1.6) obtêm-se uma constante cinética k de $2,2 \times 10^{-16} \text{ mol L}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Este resultado mostra que a reação não deve proceder pelo mecanismo imínio, sendo um processo que ocorre exclusivamente via mecanismo de catálise básica.



Esquema 29. Etapas envolvidas na reação de Michael a partir do intermediário carbinolamina (MS1).

Tabela 7. Propriedades termodinâmicas de reação e ativação para as etapas a partir de MS1 do mecanismo imínio..^a

Entrada	Processo	W ^b	ΔE_{ele}^c	ΔG_n^d	$\Delta \Delta G_{\text{solv}}^e$	ΔG_{sol}^f
1	MS1 → TS2	19,48	53,23	-2,09	-22,25	28,89
2	enona + piperidina + (CH ₃) ₃ NH ⁺ → imínio + (CH ₃) ₃ N + H ₂ O	2,65	-16,18	0,40	17,49	1,71
3	H ₂ O + (CH ₃) ₃ N → OH ⁻ + (CH ₃) ₃ NH ⁺	-	-	-	-	16,03
4	enona + piperidina → imínio + OH ⁻	-	-	-	-	17,74
5	CH ₃ NO ₂ + OH ⁻ → CH ₂ NO ₂ ⁻ + H ₂ O	-	-	-	-	-10,27
6	enona + piperidina + CH ₃ NO ₂ + → CH ₂ NO ₂ ⁻ + imínio + H ₂ O	-	-	-	-	7,47
7	Enona + piperidina + CH ₃ NO ₂ → MS2 + H ₂ O	-1,20	-15,36	17,25	0,98	2,87
8	MS2 → TS3	14,95	31,20	-1,69	-8,81	20,69
9	MS2 + H ₂ O → TS4	14,62	57,32	8,39	-36,22	29,49
10	MS2 + (CH ₃) ₃ NH ⁺ → MS3 + (CH ₃) ₃ N	-2,57	-16,54	-0,78	15,67	-1,65
11	Enona + piperidina + CH ₃ NO ₂ → MS3 + OH ⁻	-	-	-	-	17,25
12	MS2 + H ₂ O → TS5	17,57	47,71	9,96	-26,28	31,40
13	Enona + piperidina + CH ₃ NO ₂ → MS4	-4,84	-29,82	29,90	6,56	6,64
14	Enona + Piperidina + CH ₃ NO ₂ → TS6	24,45	8,14	28,13	0,21	36,48
15	Enona + Piperidina + CH ₃ NO ₂ + metanol → TS6-MeOH	4,64	-15,62	40,45	1,55	26,38 (24,5) ^g
16	Enona + CH ₃ NO ₂ → P1a	-10,87	-20,31	14,85	1,97	-3,50

^a Unidades em kcal mol⁻¹. Estado padrão de 1 mol L⁻¹ para todas as espécies. Valores em parênteses corresponde ao estado padrão de metanol puro. ^b Potencial de força obtido no nível SMD/X3LYP/ma-def2-SVP. ^c Cálculos no ponto no nível M06-2X/ma-def2-TZVPP. ^d Contribuições nucleares para energia livre. ^e Efeito do solvente (metanol) no nível de teoria SMD/X3LYP/ma-def2-SVP. ^f Energia livre de solução. ^g Estado padrão de líquido puro para metanol.

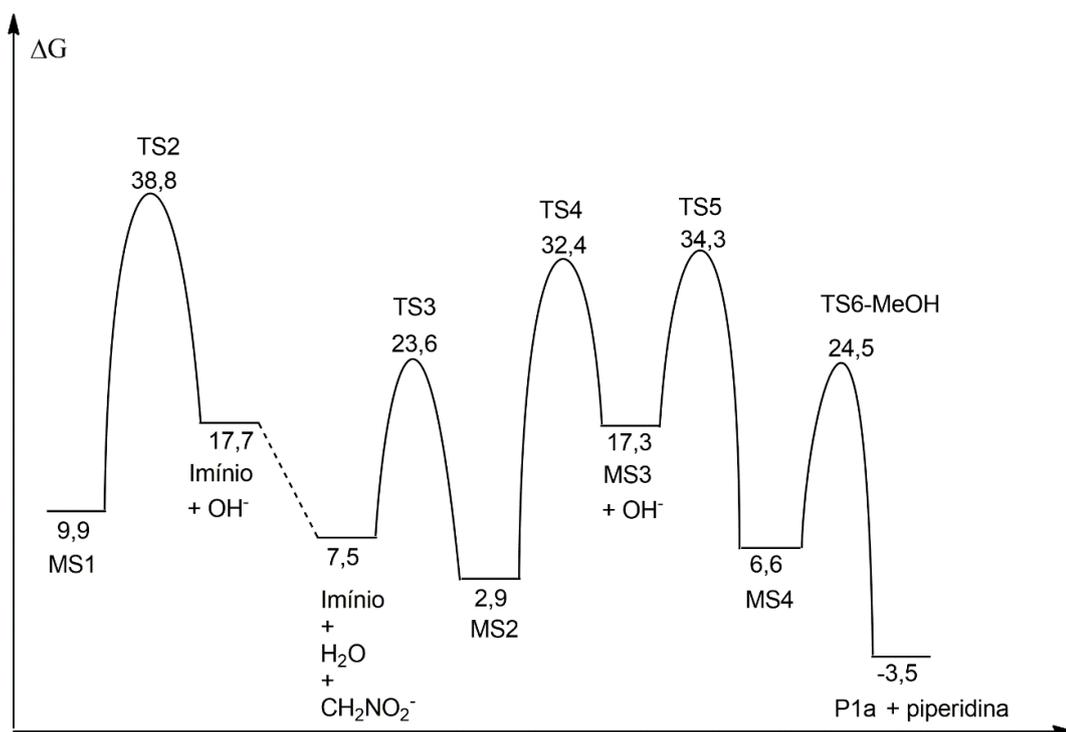


Figura 16. Perfil de energia livre para reação de formação do íon imínio até obtenção do produto final da reação de adição de nitrometano a 4-fenilbut-3-en-2-ona catalisada por piperidina em metanol. Temperatura de 298,15 K e estado padrão de 1 mol/L.

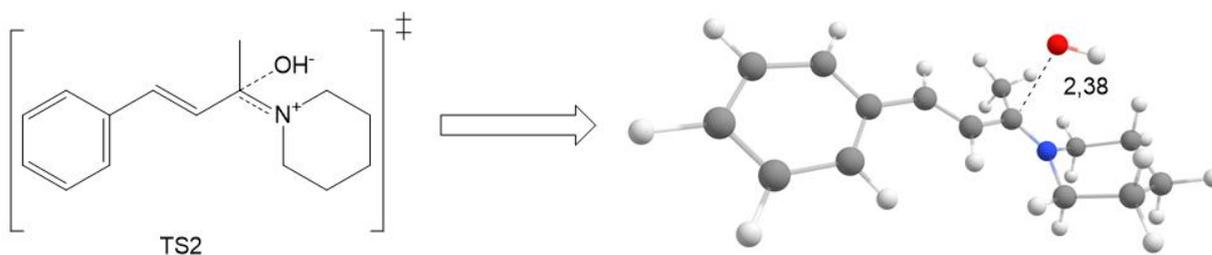


Figura 17. Estado de transição TS2 em 2D e 3D.

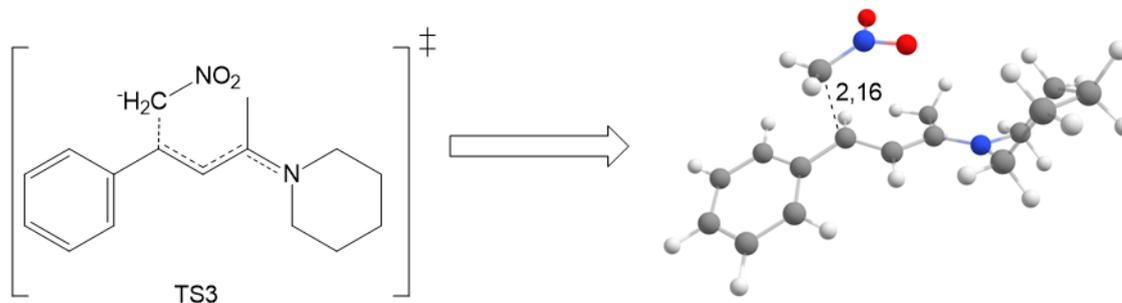


Figura 18. Estado de transição TS3 em 2D e 3D.

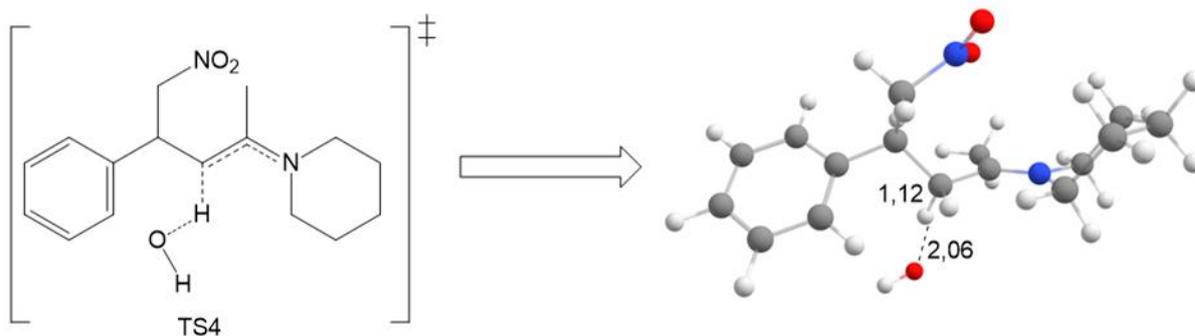


Figura 19. Estado de transição TS4 em 2D e 3D.

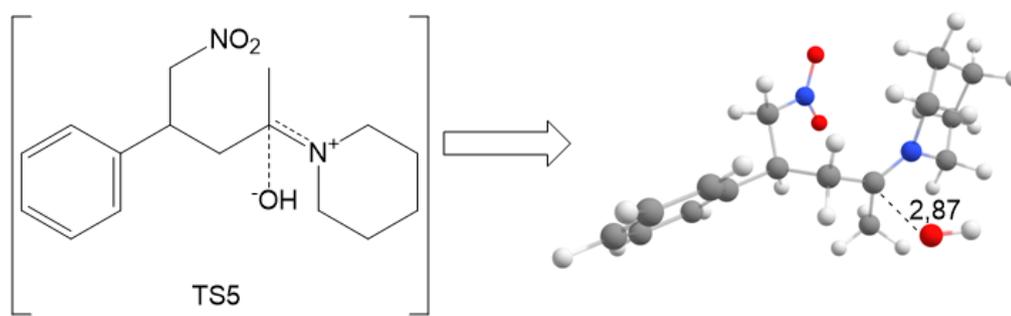


Figura 20. Estado de transição TS5 em 2D e 3D.

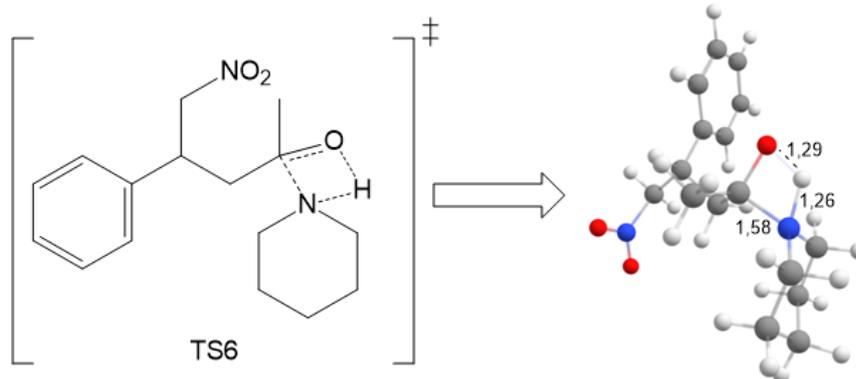


Figura 21. Estado de transição TS6 em 2D e 3D.

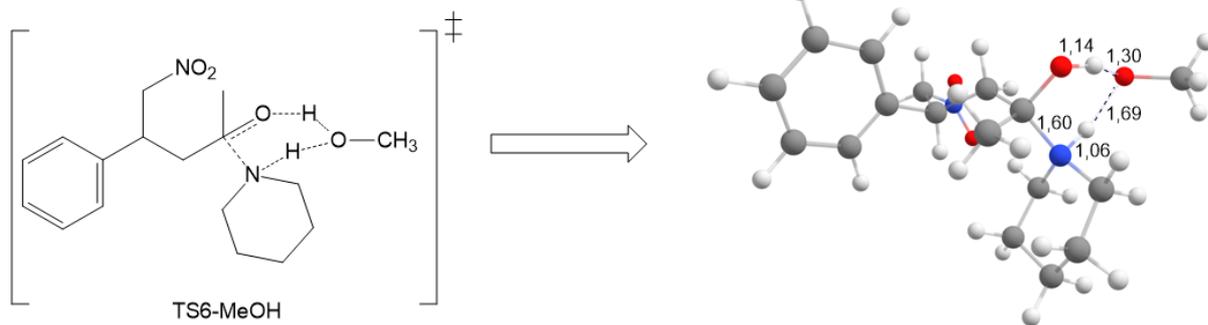
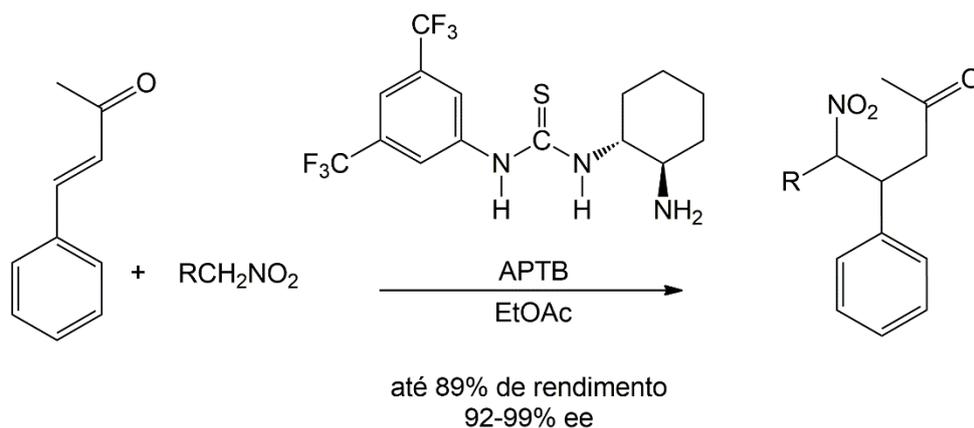


Figura 22. Estado de transição TS6-MeOH em 2D e 3D.

4.3 INVESTIGAÇÃO DO MECANISMO DA REAÇÃO DE ADIÇÃO TIPO-MICHAEL CATALISADO PELA AMINA-PRIMÁRIA TIURÉIA BIFUNCIONAL (APT_B)

4.3.1 Análise Conformacional

Inicialmente, foi conduzida uma análise conformacional, baseada em um artigo publicado em 2012, tendo como base a APT_B,⁷⁸ com objetivo de se obter a geometria mais estável para APT_B, catalisador o qual, já projetado experimentalmente, e relativamente bom em termos de enantiosseletividade, possui seu mecanismo e perfil de energia livre ainda não elucidados teoricamente (Esquema 30)



Esquema 30. Reação organocatalítica de adição de nitrometano a enona.

Nas figuras 23, 24 e 25 apresentamos as estruturas observadas e na Tabela 8 as energias relativas a cada conformero. Tais conformeros possuem estrutura que estão em bom acordo com catalisadores a base de tiouréia bifuncional e que possuem semelhante estrutura.

De fato, existem inúmeras conformações que a APTB pode apresentar, mas que possuem pequenas diferenças, com energias próximas uma da outra. Considerando esse ponto, apenas três conformações, as quais acreditamos ser as mais relevantes são as aqui apresentadas.

Iniciamos nossa análise com a conformação cataliticamente ativa (Figura 23), ou, a que mais contribui para estados de transição da reação. Tal conformero, possui seus hidrogênios ácidos, na mesma direção e sentido, o que a torna potencial em estados de transição, pois pode realizar ligações de hidrogênio mais efetivas com o substrato. Por não ocorrer tantas interações quanto possíveis com outros grupos desse catalisador, essa estrutura não é uma das mais estáveis.

A segunda estrutura (Figura 24), a qual acreditamos ser a mais estável, possui um número de ligações de hidrogênio intramolecular superior a estrutura (a), o que provavelmente contribui para esta estabilidade. No entanto, pode ser observado um impedimento estérico significativo nessa estrutura, o que dificulta sua interação com os substratos.

A estrutura APTB(c) (Figura 25) observações semelhantes a APTB(b) (Figura 24) podem ser feitas, e a menor estabilidade em relação a esta, deve-se, principalmente, as interações intramoleculares e posição dos grupos, uns em relação aos outros.

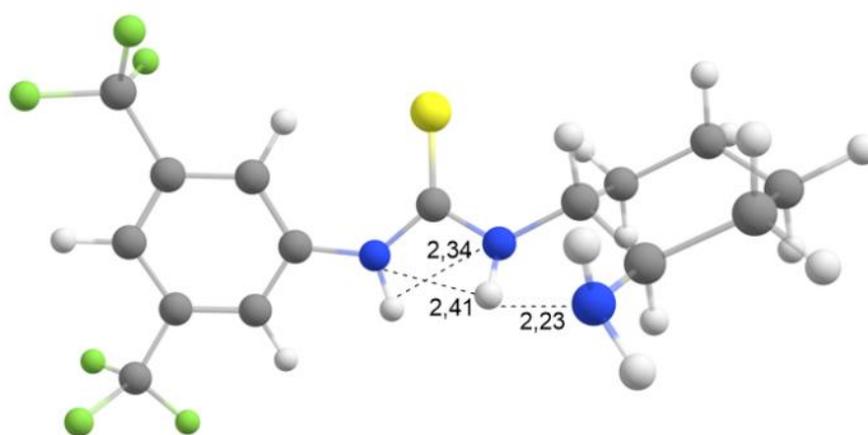


Figura 23. Estrutura de mínimo referente a conformação APTB(a)

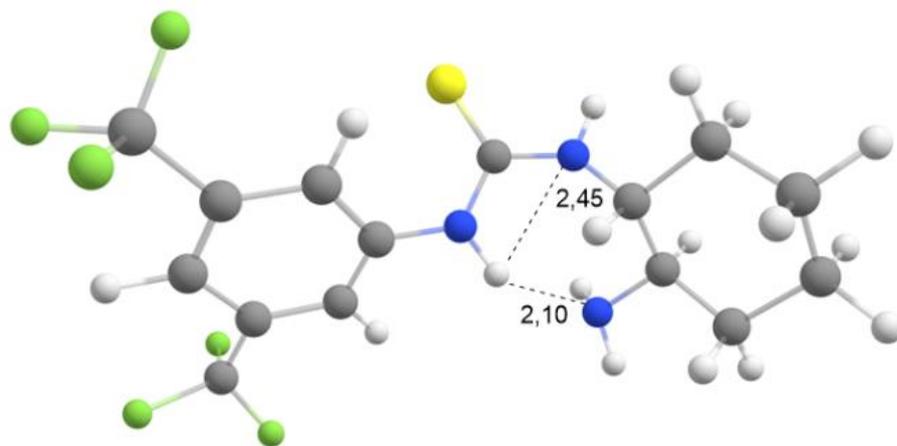


Figura 24. Estrutura de mínimo referente a conformação APTB(b).

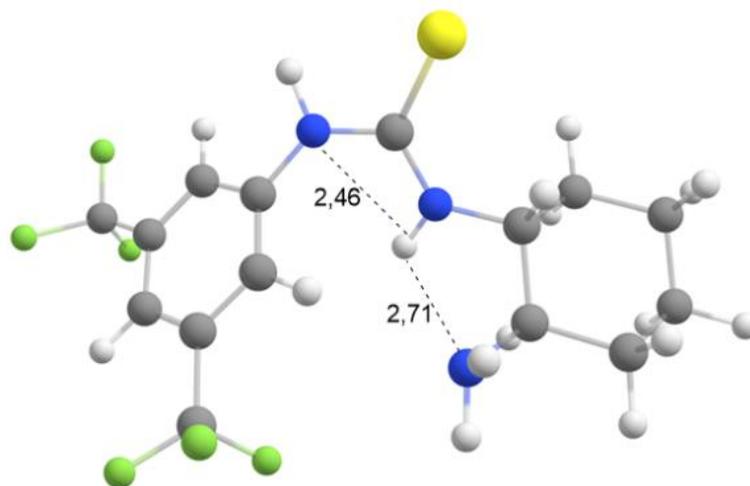


Figura 25. Estrutura de mínimo referente a conformação APTB(c)

Tabela 8. Determinação da energia livre de solução relativa dos confômeros da APTB.^a

Processos	ΔE_{ele}^b	ΔG_n	$\Delta \Delta G_{solv}^c$	ΔG_{sol}^d
APTB(a) → APTB(b)	-3,43	-0,02	-1,36	-4,81
APTB(a) → APTB(c)	-4,37	0,20	1,67	-4,54

^a Unidades em kcal mol⁻¹. Estado padrão de 1 mol L⁻¹ para todos os processos. Otimizações de geometria e frequências obtidas no nível X3LYP/ma-def2-SVP. ^b Cálculos no ponto no nível M06-2X/ma-def2-TZVPP. ^c Efeito do solvente obtido no nível de teoria SMD/X3LYP/ma-def2-SVP em etanoato de etila. ^d Energia livre em solução.

4.3.2 Investigação do mecanismo – atuação do catalisador como base

4.3.2.1 Catálise básica – Eletrófilo ativado pela tiouréia e nucleófilo pela amina?

Conforme proposto por Mei e colaboradores,¹⁵ o qual estudou experimentalmente a reação por nós analisada teoricamente, poderia haver uma atuação básica APTB, por meio da interação dos hidrogênios ácidos com a enona e da amina com o nitroalcano. Neste sentido, a amina primária formaria um par iônico com nitrometano, conduzindo a isomerização do mesmo e permitindo, dessa forma, a formação da ligação carbono-carbono com a enona. Obviamente, a formação de uma nova ligação carbono-carbono, requer a quebra da insaturação já existente, conduzindo a uma estrutura de ressonância, carregada negativamente, que, todavia, é estabilizada por ligações de hidrogênio com a tiouréia. Apresentamos este suposto estado de transição abaixo. Como existe a possibilidade de um ataque nucleofílico na face re ou si da enona, dois TSs são apresentados, TS1-re e TS1-si. (Ver Figuras 26 e 27)

Mas além das estruturas do estado de transição, é necessário conhecer as barreiras energéticas que precisam ser ultrapassadas para condução da reação. Como pode ser verificado na tabela 9 a seguir, apesar do ataque a face si ser mais favorável que a face re, as duas são cineticamente inviáveis.

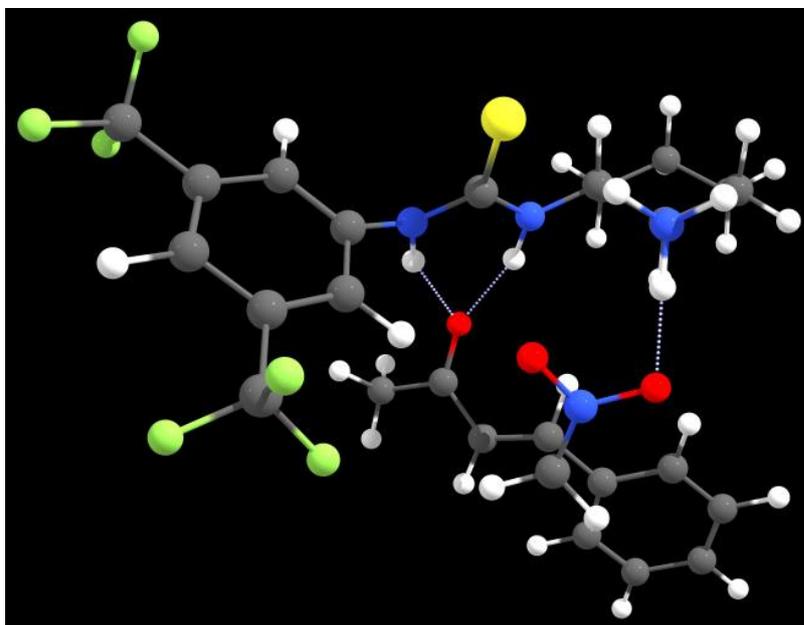


Figura 26. Estrutura de estado de transição TS1-re

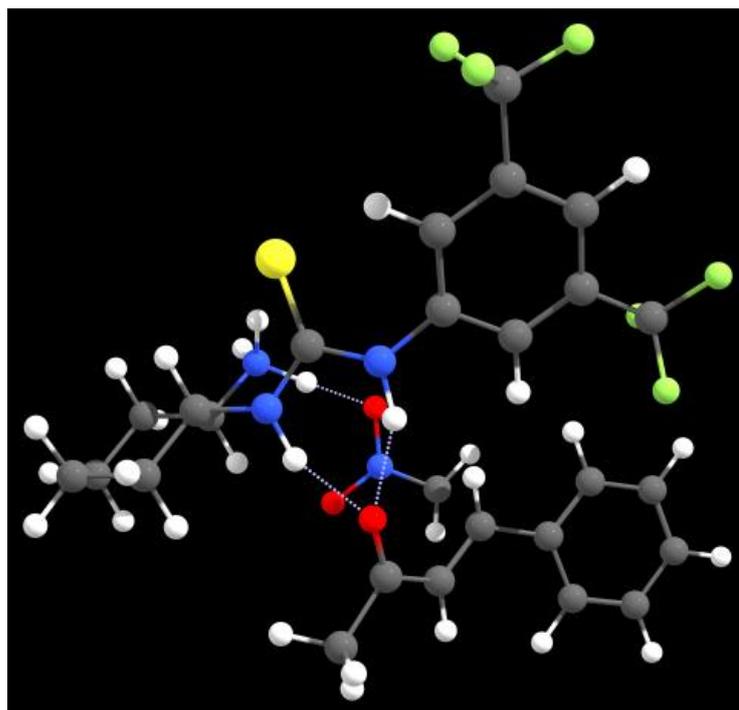


Figura 27. Estrutura de estado de transição TS1-si.

Tabela 9. Determinação da energia livre de ativação em solução.^a

Processos	ΔE_{ele}^b	ΔG_n	$\Delta\Delta G_{\text{solv}}^c$	ΔG_{solv}^d
APTB(b) + Enona + CH₃NO₂ → TS1re	7,60	28,74	8,07	44,41
APTB(b) + Enona + CH₃NO₂ → TS1si	0,19	28,21	10,38	38,78

^a Unidades em kcal mol⁻¹. Estado padrão de 1 mol L⁻¹ para todos os processos. Otimizações de geometria e frequências obtidas no nível X3LYP/ma-def2-SVP. ^b Cálculos no ponto no nível M06-2X/ma-def2-TZVPP. ^c Efeito do solvente obtido no nível de teoria SMD/X3LYP/ma-def2-SVP em etanoato de etila.

^d Energia livre de solução.

4.3.2.2 Catálise básica – Estabilização do nucleófilo pela tiouréia e interação do eletrófilo com o grupo amina

Há uma segunda possibilidade que considera uma atuação básica do catalisador, todavia, neste caso, a amina interage com a enona, e o eletrófilo e tiourea com o nitrometano, o

nucléofilo. ⁴⁸Assim como na seção anterior, também há duas possibilidades de formação de ligação carbono-carbono, pela face re e pela face si, está energeticamente mais estável. Verifica-se, porém, que esse caminho também não é cineticamente favorável, como pode ser visto na tabela 10 e nas figuras 28 e 29 abaixo.

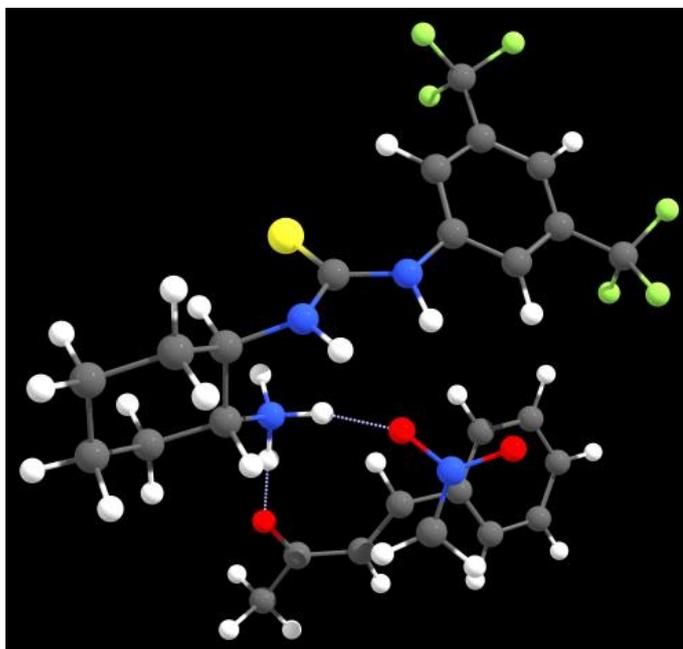


Figura 28. Estrutura de estado de transição TS2re.

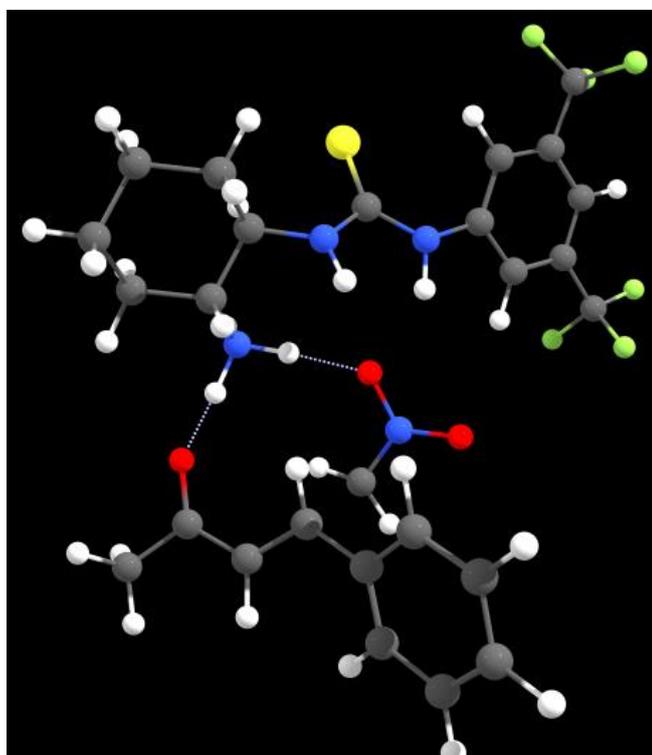


Figura 29. Estrutura de estado de transição TS2si.

Tabela 10. Determinação da energia livre de solução..^a

Processos	M06-2X^b	ΔG_n	$\Delta\Delta G_{\text{sol}}^c$	ΔG_{sol}^d
APT(b) + Enona + CH₃NO₂ → TS2re	1,41	29,09	10,06	40,56
APT(b) + Enona + CH₃NO₂ → TS2si	4,42	29,02	6,63	40,07

^a Unidades em kcal mol⁻¹. Estado padrão de 1 mol L⁻¹ para todos os processos. Otimizações de geometria e frequências obtidas no nível X3LYP/ma-def2-SVP. ^b Usando o conjunto de base ma-def2-TZVPP. ^c Efeito do solvente obtido no nível de teoria SMD/X3LYP/ma-def2-SVP em etanoato de etila. ^d Energia livre de solução.

5.0 CONCLUSÕES

Reações de adição 1,4-conjugadas são uma importante rota de formação de ligações carbono-carbono entre nitroalcanos e cetonas α,β -insaturadas. Geralmente conduzida por bases e mais recentemente, por catalisadores bifuncionais enantioseletivos, como a APTB. Nas duas primeiras partes deste trabalho, realizamos o estudo dessa reação, obtendo mecanismos, perfil de energia livre e ciclos catalíticos, com diferentes catalisadores, íon metóxido e piperidina, em metanol e piperidina e TMG em tolueno e THF considerando uma catálise básica e piperidina em metanol via catálise íon imínio. Observou-se que essa reação gera melhores resultados, em termos cinéticos, em solvente polar (metanol) se comparado a solventes apróticos (tolueno e THF) em uma catálise básica. Como segundo ponto, verificamos também a viabilidade de uma catálise íon imínio, a qual se mostrou cineticamente inviável devido a barreira necessária para atravessar um estado de transição para formação do íon imínio.

Com os insights obtidos nas duas primeiras partes deste trabalho, especificamente, a possibilidade de ocorrência de uma rota básica, iniciamos a verificação da mesma tendo a APTB como catalisador. Apesar de termos considerado 4 diferentes possibilidades de estados de transição via base com APTB, todos se apresentaram com barreiras de energia livre extremamente altas para ocorrência da reação por essa via, deixando aberta a possibilidade de um mecanismo alternativo ser responsável pelo modo de ativação da reação 1,4-conjugada catalisada pela APTB, o qual pretende-se conduzir a investigação em um próximo trabalho.

6.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455*, 304.
- (2) Alexakis, A. *CHIMIA* **2007**, *61*, 212.
- (3) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *38*, 9267.
- (4) Amarante, G. W.; Coelho, F. *Quim. Nova* **2009**, *32*, 469.
- (5) Sunoj, R. B. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1019.
- (6) Almaşi, D.; Alonso, D. A.; Nájera, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 299.
- (7) Tsakos, M.; Kokotos, C. G. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10199.
- (8) Takemoto, Y. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* **2010**, *58*, 593.
- (9) Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 785.
- (10) Serdyuk, O. V.; Heckel, C. M.; Tsogoeva, S. B. *Org. Biomol. Chem* **2013**, *11*, 7051.
- (11) Gröger, H. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 5246.
- (12) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566.
- (13) Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 933.
- (14) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 1701.
- (15) Mei, K.; Jin, M.; Zhang, S.; Li, P.; Liu, W.; Chen, X.; Xue, F.; Duan, W.; Wang, W. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2864.
- (16) Rufino, V. C.; Resende, S. M.; Pliego, J. R. *J. Mol. Model.* **2018**, *24*, 152.
- (17) Nielsen, M.; Worgull, D.; Zweifel, T.; Gschwend, B.; Bertelsen, S.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 632.
- (18) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
- (19) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336.
- (20) List, B. *Tetrahedron* **2002**, *28*, 5573.
- (21) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
- (22) Halland, N.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8331.
- (23) Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10*, 496.
- (24) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1615.
- (25) Mukherjee, S.; Yang, J. W.; Hoffmann, S.; List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471.
- (26) Sperger, T.; Sanhueza, I. A.; Schoenebeck, F. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1311.

- (27) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11273.
- (28) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12911.
- (29) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475.
- (30) Sharma, A. K.; Sunoj, R. B. *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 6517.
- (31) Sunoj, R. B. *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci* **2011**, *1*, 920.
- (32) Erkkilä, A.; Majander, I.; Pihko, P. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5416.
- (33) Dalessandro, E. V.; Collin, H. P.; Guimarães, L. G. L.; Valle, M. S.; Pliego, J. *R. J. Phys. Chem. B* **2017**, *121*, 5300.
- (34) Mattos, M. C. d.; Marzorati, L. *Quim. Nova* **1999**, *22*, 710.
- (35) Alvarez, F. S.; Wren, D. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 569.
- (36) Yamaguchi, M.; Igarashi, Y.; Reddy, R. S.; Shiraishi, T.; Hirama, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11223.
- (37) Kim, D. Y.; Huh, S. C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8933.
- (38) Prieto, A.; Halland, N.; Jørgensen, K. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3897.
- (39) Yang, W.; Du, D.-M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5450.
- (40) Kwiatkowski, P.; Dudziński, K.; Łyżwa, D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3624.
- (41) Liu, W.; Mei, D.; Wang, W.; Duan, W. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3791.
- (42) Liu, S.; Wang, Q.; Ye, L.; Shi, Z.; Zhao, Z.; Yang, X.; Ding, K.; Li, X. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5115.
- (43) Yao, Y.; Liu, Y.; Ye, L.; Chen, F.; Li, X.; Zhao, Z.; Li, X. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 2311.
- (44) Held, F. E.; Tsogoeva, S. B. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 645.
- (45) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520.
- (46) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672.
- (47) Takemoto, Y. *Org. Biomol. Chem* **2005**, *3*, 4299.
- (48) Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Pápai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151.
- (49) Cholewiak, A.; Adamczyk, K.; Kopyt, M.; Kasztelan, A.; Kwiatkowski, P. *Org. Biomol. Chem* **2018**, *16*, 4365.
- (50) Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967.
- (51) Manzano, R.; Andrés, J. M.; Álvarez, R.; Muruzábal, M. D.; de Lera, Á. R.; Pedrosa, R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5931.
- (52) Guo, X.-T.; Shen, J.; Sha, F.; Wu, X.-Y. *Synthesis* **2015**, *47*, 2063.

- (53) Kawada, M.; Nakashima, K.; Hirashima, S.-i.; Yoshida, A.; Koseki, Y.; Miura, T. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6986.
- (54) Levine, I. N.; New York, Prentice Hall: 1991.
- (55) Morgon, N. H.; Coutinho, K. *Métodos de química teórica e modelagem molecular*; Editora Livraria da Física: São Paulo, 2007.
- (56) Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864.
- (57) Kohn, W.; Sham, L. J. *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133.
- (58) Cramer, C. J. *Essentials of computational chemistry: theories and models*; John Wiley & Sons: West Sussex, 2013.
- (59) Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern quantum chemistry: introduction to advanced electronic structure theory*; Courier Corporation, New York, 2012.
- (60) Reichardt, C.; Welton, T. *Solvents and solvent effects in organic chemistry*; John Wiley & Sons: Weinheim, 2011.
- (61) Pliego Jr, J. R. *Quim. Nova* **2006**, *29*, 535.
- (62) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378.
- (63) Miguel, E. L. M.; Silva, P. L.; Pliego, J. R. *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 5730.
- (64) Steinfeld, J. I.; Francisco, J. S.; Hase, W. L. *Chemical kinetics and dynamics*; Prentice Hall Englewood Cliffs (New Jersey), 1989; Vol. 3.
- (65) Rothenberg, G. *Catalysis: concepts and green applications*; John Wiley & Sons, 2017.
- (66) Besora, M.; Maseras, F. *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci* **2018**, *8*, e1372.
- (67) Xu, X.; Zhang, Q.; Muller, R. P.; III, W. A. G. *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 014105.
- (68) Zheng, J.; Xu, X.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2011**, *128*, 295.
- (69) Weigend, F.; Ahlrichs, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297.
- (70) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215.
- (71) Neese, F. *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci* **2012**, *2*, 73.
- (72) Neese, F. *Wiley Interdiscip Rev Comput Mol Sci* **2018**, *8*, e1327.
- (73) Ianni, J. Kintecus, Windows version 5.00. <http://kintecus.com/>, 2014.
- (74) Sakata, T.; Seki, N.; Yomogida, K.; Yamagishi, H.; Otsuki, A.; Inoh, C.; Yamataka, H. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10738.
- (75) Pliego, J. R.; Miguel, E. L. M. *The J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 5129.
- (76) Rived, F.; Rosés, M.; Bosch, E. *Anal. Chim. Acta* **1998**, *374*, 309.

- (77) Dalessandro, E. V.; Collin, H. P.; Valle, M. S.; Pliego, J. R. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 57803.
- (78) Tárkányi, G.; Király, P.; Soós, T.; Varga, S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1918.