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@ufsj.edu.br

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM QUÍMICA DE MINAS GERAIS

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL-REI

LUIS FELIPE DE RESENDE

FLUORAÇÃO NUCLEOFÍLICA COM KF MEDIADO POR 18-COROA-6: INVESTIGAÇÃO TEÓRICA DO EFEITO DA MICRO-SOLVATAÇÃO NA SELETIVIDADE

São João del-Rei

08/2024

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@ufsj.edu.br

LUIS FELIPE DE RESENDE

FLUORAÇÃO NUCLEOFÍLICA COM KF MEDIADO POR 18-COROA-6: INVESTIGAÇÃO TEÓRICA DO EFEITO DA MICRO-SOLVATAÇÃO NA SELETIVIDADE

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais da Universidade Federal de São João del-Rei, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Química. Orientador: Prof. Dr. Josefredo Rodriguez Pliego Júnior.

Área de concentração: Físico-Química

São João del-Rei

08/2024

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@ufsj.edu.br

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM QUÍMICA DE MINAS GERAIS

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)

Resende, Luis Felipe de Resende.
R433f FLUORAÇÃO NUCLEOFÍLICA COM KF MEDIADO POR 18 COROA-6: INVESTIGAÇÃO TEÓRICA DO EFEITO DA MICRO SOLVATAÇÃO NA SELETIVIDADE / Luis Felipe de Resende Resende ; orientador Josefredo Rodriguez Pliego Júnior Pliego. -- São João del-Rei, 2024.
116 p.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais) -- Universidade Federal de São João del-Rei, 2024.

1. Modelagem de mecanismos de reações SN2 e E2 de fluoração nucleofílica com KF(18C6) e micro-solvatação por álcoois volumosos e fluorados.. I. Pliego, Josefredo Rodriguez Pliego Júnior, 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@ufsj.edu.br

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM QUÍMICA DE MINAS GERAIS

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO JOÃO DEL-REI
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM QUÍMICA DE MINAS GERAIS

OUTROS Nº 1374 / 2024 - PPGMQ-MG (13.31)

Nº do Protocolo: 23122.022466/2024-61

São João del-Rei-MG, 05 de agosto de 2024.

A dissertação **"FLUORAÇÃO NUCLEOFÍLICA COM KF MEDIADO POR 18- COROA-6: INVESTIGAÇÃO TEÓRICA DO EFEITO DA MICRO-SOLVATAÇÃO NA SELETIVIDADE",** elaborada por **LUIS FELIPE DE RESENDE** 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

(Assinado digitalmente em 06/08/2024 10:24)
JOSEFREDO RODRIGUEZ PLIEGO JUNIOR
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
DCNAT (12.12)
Matrícula: 1623600

(Assinado digitalmente em 06/08/2024 10:55)
LUIZ GUILHERME MACHADO DE MACEDO
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
CCO (10.02)
Matrícula: 1712829

(Assinado digitalmente em 06/08/2024 10:28)
ELOAH PEREIRA ÁVILA
ASSINANTE EXTERNO
CPF: 334.203.338-03

Visualize o documento original em **https://sipac.ufsj.edu.br/public/documentos/index.jsp** informando seu número: **1374**, ano: **2024**, tipo: **OUTROS**, data de emissão: **05/08/2024** e o código de verificação: **225f248884**

AGRADECIMENTOS

À todas as pessoas que estiveram ao meu lado ao longo destes dois anos, meus pais, ao meu orientador, Prof. Dr. Josefredo Rodriguez Pliego Júnior, por todo o suporte, e, especialmente, à minha noiva, Letícia Ferreira Magalhães.

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@ufsj.edu.br

RESUMO

A química de compostos organofluorados apresenta uma alta disparidade entre o número de moléculas fluoradas que ocorrem naturalmente, via plantas e micro-organismos, e a ampla faixa de variedades estruturais e aplicações que estes compostos apresentam atualmente, fazendo com que a química organofluorada seja denominada como uma área estritamente sintética. Hoje, estima-se que cerca de 25% dos fármacos são organofluorados e na faixa de 30 – 40% dos agroquímicos contêm flúor. Outras aplicações estendem-se a dispositivos optoeletrônicos, baterias, fragrâncias, polímeros e materiais em geral. Neste trabalho, foi feita uma modelagem computacional do mecanismo de reações por Catálise por Transferência de Fase (CTF) utilizando o sistema éter 18-coroa-6/KF investigando diferentes efeitos de micro-solvatação por $t-ButOH$, $t-ButOHF_3$ e diol volumoso para fluoração nucleofílica alifática utilizando bromopropano e 2-bromopropano como substratos. Enquanto solventes polares apróticos favorecem reações S_N2, a baixa solubilidade do KF é um fator limitante. Éteres coroa juntamente com álcoois podem tanto atuar no aumento de solubilidade do sal como também no aumento de seletividade destas reações, uma vez que a micro-solvatação com espécies doadoras de ligação de hidrogênio reduz a basicidade do íon fluoreto. Desta forma, os álcoois foram investigados a fim de avaliar seu efeito na razão de produtos S_N2/E2. Nos sistemas investigados, para bromopropano, a micro-solvatação por $t-ButOH$ aumentou a quimiosseletividade para S_N2, com as diferenças nas barreiras de energias livres observáveis, $\Delta\Delta G^{\ddagger}_{obs}$, passando de 0,7 $kcal\ mol^{-1}$ para 2,5 $kcal\ mol^{-1}$ em relação aos sistema sem o álcool. Para $t-ButOHF_3$, a diferença em $\Delta\Delta G^{\ddagger}_{obs}$ aumentou para 3,6 $kcal\ mol^{-1}$, tornando os produtos S_N2 favoráveis em quase 100%. Para o DIOL, a diferença foi ainda maior, de 4,0 $kcal\ mol^{-1}$. Passando para o substrato secundário, houve duas inversões de quimiosseletividade, pois enquanto no sistema sem os álcoois a via TS(E2*anti*) é favorável em 1,2 $kcal\ mol^{-1}$, com a introdução de qualquer álcool a via TS(S_N2) se torna favorável, em 0,9, 1,7 e 2,2 $kcal\ mol^{-1}$ para $t-ButOH$, $t-ButOHF_3$ e DIOL, respectivamente. Além disso, um aumento na cinética da reação (S_N2) do íon F^- foi observado para todos os sistemas com exceção de $t-ButOH$ com bromopropano.

ABSTRACT

The chemistry of organofluorine compounds exhibit a high disparity between the number of naturally occurring fluorinated molecules, via plants and microorganisms, and the wide range of structural varieties and applications these compounds currently possess, establishing organofluorine chemistry as a strictly synthetic area. Today, it is estimated that around 25% of pharmaceuticals are organofluorinated, and approximately 30–40% of agrochemicals contain fluorine. Other applications extend to optoelectronic devices, batteries, fragrances, polymers, and materials in general. In this work, computational modeling of the reaction mechanisms by Phase Transfer Catalysis (PTC) using the 18-crown-6 ether/KF system was performed, investigating different micro-solvation effects by $t-ButOH$, $t-ButOHF_3$, and bulky diol for aliphatic nucleophilic fluorination using bromopropane and 2-bromopropane as substrates. While polar aprotic solvents favor S_N2 reactions, the low solubility of KF is a limiting factor. Crown ethers, along with alcohols, can both increase the solubility of the salt and enhance the selectivity of these reactions, as micro-solvation with hydrogen bond donor species reduces the basicity of the fluoride ion. Therefore, the alcohols were investigated to evaluate their effect on the S_N2/E2 product ratio. In the systems investigated, for bromopropane, micro-solvation by $t-ButOH$ increased the chemoselectivity for S_N2, with the differences in observed free energy barriers, $\Delta\Delta G^{\ddagger}_{obs}$, ranging from 0.7 $kcal\ mol^{-1}$ to 2.5 $kcal\ mol^{-1}$ compared to the system without alcohol. For $t-ButOHF_3$, the difference in $\Delta\Delta G^{\ddagger}_{obs}$ increased to 3.6 $kcal\ mol^{-1}$, making the S_N2 products favorable by almost 100%. For the DIOL, the difference was even greater, at 4.0 $kcal\ mol^{-1}$. Moving to the secondary substrate, there were two inversions of chemoselectivity, as in the system without alcohols, the TS(E2*anti*) pathway is favorable by 1.2 $kcal\ mol^{-1}$, whereas with the introduction of any alcohol, the TS(S_N2) pathway becomes favorable by 0.9, 1.7, and 2.2 $kcal\ mol^{-1}$ for $t-ButOH$, $t-ButOHF_3$, and DIOL, respectively. Additionally, an increase in the reaction kinetics (S_N2) of the F^- ion was observed for all systems except for $t-ButOH$ with bromopropane.

Lista de abreviações e símbolos

5’-CIDA	5’-cloro-5’-desoxiadenosina
5-fluor-5-desoxi-D-ribose	5’-FDA
5-fluorulacila	5-FU
CH_3COOH	Ácido acético
ACP	*Acyl Carrier Protein*
NH_2R	Amina
NH3	Amônia
E_{ae}	Afinidade eletrônica
GGA	Aproximação de Gradiente Generalizado
AO	*Atomic Orbitals*
BDMb	1,4-bis(2-hidroxi-2-propil)benzeno
RBr	Brometo de alquila
CTF	Catálise por Transferência de Fase
CFC’s	Clorofluorcarbonetos
CoA	Coenzima A
C-PCM	Conductor Like Polarizable Continuum Model
COSMO	Conductor Like Screening Model
DFT	Density Functional Theory
DMA	Dimetilacetamida
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
ECF	*Eletroquemical Fluorination*
E2	Eliminação Bimolecular
ΔE_{def}	Energia de deformação
DH°	Energia de dissociação de ligação
I	Energia de Ionização
ΔG_{ENP}	Energia livre eletrostática
ΔG_{solv}	Energia livre de solvatação
ΔH_{diss}	Entalpia de dissociação

HLD	Enzimas Haloalcanos Desalogenases
EtOH	Etanol
$C_2H_5NH_2$	Etilamina
RF	Fluoretos Alifáticos
ArF	Fluoretos Aromáticos
FDA	*Food and Drug Administration*
GTO's	*Gaussian Type Orbitals*
HFC's	Hidrofluorocarbonetos
HOO^-	Hidroperóxido
HO^-	Hidróxido
HOMO	*Highest Occupied Molecular Orbital*
HB-PTC	*Hydrogen Bond – Phase Transfer Cathalysis*
IEF-PCM	*Integral Equation Formalism – Polarizable Continuum Model*
LG	*Leaving Group*
LCAO	*Linear Combination of Atomic Orbitals*
LDA	*Local Density Approximation*
LUMO	*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*
HCOOMe	Metanoato de metila
CH_3O^-	Metóxido
PDIOL	neopentilglicol
PCM	*Polarizable Continuum Method*
PTFE	Politetrafluoroetileno
P_e	Ponto de Ebulição
P_f	Ponto de Fusão
PET	*Positron Emission Tomography*
$W(\vec{r})$	Potencial de força média
PES	*Potential Energy Surface*
r_F	Raio atômico do Flúor
SAM	S-adenosil-L-metionina

SCF	*Self-Consistent Field*
STO's	*Slater Type*
SMD	*Solvation Model Density*
S_N2	Substituição Nuceofília Bimolecular
SES	*Solvent Excluded Surface*
TFE	Tetrafluoroetileno
HS^-	Tiol
TS	*Transition State*
CF_3	Trifluorometilados
vdW	*Van der Waals*

Lista de Figuras

Figura 1: Moléculas organofluoradas de ocorrência natural e meio ao qual ocorrem, plantas e micro-organismos. Abreviações: 5-FU + 4 Deriv. (5-fluorouracilas e seus 4 derivados caracterizados); 5'-FDA (5'-fluoro-5'-desoxifluoradenosina) SAM (S-adenosilmetionina). Círculos tracejados indicam estruturas tidas como caracterizadas erroneamente. A figura representa um compilado das referências [2,4-7], sendo a referência base [6]..…… 2

Figura 2: Primeiros relatos de algumas reações importantes para o desenvolvimento da química de compostos organofluorados, assim como os cientistas responsáveis e o ano em que foram relatadas...…….…….…….…….…….... 9

Figura 3: a) Número de fármacos aprovados pelo FDA por década desde a introdução do primeiro fármaco em 1954. Estima-se atualmente que cerca de 25% dos fármacos são fluorados e constituem-se, principalmente, de fluoretos aromáticos, trifluorometilados e alifáticos. b) Propriedades influenciadas pela introdução de flúor em um fármaco. Referências [48,61-63].…….…….…….…….. 15

Figura 4: Superfície de Energia Potencial (PES) para quimiosseletividade entre mecanismos S_N2 e E2 em fase gasosa e em fase condensada. Adaptado de [71].…….....17

Figura 5: Mecanismos estereoespecíficos predominantes em S_N2 e E2. Adaptado de [28].…….…….…….…….…….…….…….…...19

Figura 6: a) estabilidade relativa de isômeros constitucionais de alcenos através de hidrogenação via catálise heterogênea. Adaptado de [93]. b) Como as estruturas dos brometos de alquila influenciam na quimiosseletividade das reações. Adaptado de [69].…….…….…….…….…….…….…….…….…...….25

Figura 7: Diferenças em energia livre para as PES de reações SN_2 do tipo íon molécula em fase gasosa, em solventes polares apróticos e solventes próticos. A diferença entre as superfícies representa a energia livre de solvatação. Adaptado de [103]. ……....29

Figura 8: Perfil de energia livre em fase condensada para a quimiosseletividade entre S_N2 e E2 com bromopropano como substrato. O processo com t–ButOH também foi incluído.……..…..60

Figura 9: Estruturas otimizadas do intermediário KF(18C6), à esquerda, e do produto de reação KBr(18C6) em fase gasosa..……. 61

Figura 10: Estruturas dos estados de transição para o sistema sem t–ButOH.…… 62

Figura 11: Estruturas otimizadas do intermediário KF(18C6)–TBOH, à esquerda, e do produto de reação KF(18C6)–TBOH em fase gasosa.…….... 65

Figura 12: Estruturas otimizadas em fase gasosa dos estados de transição com TBOH. ……66

Figura 13: Perfil de energia livre em fase condensada para a quimiosseletividade entre S_N2 e E2 com 2-bromopropano como substrato. O processo com t–ButOH também foi incluído.……...68

Figura 14: Estruturas dos estados de transição para o sistema com 2-bromopropano sem t–ButOH.…….....69

Figura 15: Estruturas otimizadas em fase gasosa dos estados de transição na reação com 2-bromopropano e TBOH.…….....70

Figura 16: Perfil de energia livre em fase condensada para a quimiosseletividade entre S_N2 e E2 com bromopropano como substrato. O processo com t–ButolHF_3 também foi incluído.…….....73

Figura 17: Estruturas otimizadas em fase gasosa dos estados de transição na reação com bromopropano e TBOHF_3.…….74

Figura 18: Perfil de energia livre em fase condensada para a quimiosseletividade entre S_N2 e E2 com bromopropano como substrato. O processo com t–ButOHF$_3$ também foi incluído.……76

Figura 19: Estruturas otimizadas em fase gasosa dos estados de transição na reação com 2-bromopropano e TBOHF$_3$.……..77

Figura 20: Estruturas otimizadas do intermediário KF(18C6)–DIOL, à esquerda, e do produto de reação KBr(18C6)–DIOL em fase gasosa..……..78

Figura 21: Perfil de energia livre em fase condensada para a quimiosseletividade entre S_N2 e E2 com bromopropano como substrato. O processo com DIOL também foi incluído.……..80

Figura 22: Estruturas otimizadas em fase gasosa dos estados de transição na reação com bromopropano e DIOL.……81

Figura 23: Perfil de energia livre em fase condensada para a quimiosseletividade entre S_N2 e E2 com 2-bromopropano como substrato. O processo com DIOL também foi incluído.……84

Figura 24: Estruturas otimizadas em fase gasosa dos estados de transição na reação com bromopropano e DIOL.……85

Lista de Tabelas

Tabela 1: Dados cinéticos e termodinâmicos para a reação com bromopropano e t–ButOH.……..59

Tabela 2: Dados cinéticos para a reação com 2-bromopropano e t–BuOH. Os dados seguem o padrão da tabela 1.…….68

Tabela 3: Dados cinéticos para a reação com bromopropano e t–ButOHF_3. Os dados seguem o padrão da tabela 1.……...72

Tabela 4: Dados cinéticos para a reação com 2-bromopropano e t–BuOHF_3. Os dados seguem o padrão da tabela 1.……...76

Tabela 5: Dados cinéticos para a reação com bromopropano e DIOL. Os dados seguem o padrão da tabela 1.……..79

Tabela 6: Dados cinéticos para a reação com 2-bromopropano e DIOL. Os dados seguem o padrão da tabela 1.……...83

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 1
1.1 Contexto Histórico e Motivações 1
1.2 Reações de Substituição Nucleofílica Bimolecular (S_N2) e Eliminação Bimolecular (E2). 16
1.3 Efeito do Solvente, Fluoração Nucleofílica e Catálise por Transferência de Fase (CTF).. 28
2 SUPERFÍCIE DE ENERGIA POTENCIAL (PES) E CÁLCULOS *SINGLE POINT* 35
3 CÁLCULOS DE ESTRUTURA ELETRÔNICA 41
3.1 Método de Hartree-Fock 41
3.2 Teoria do Funcional de Densidade (DFT) 48
4 OBJETIVOS 56
5. MÉTODOS COMPUTACIONAIS 57
6. RESULTADOS E DISCUSSÕES 58
6.1 Reações com terc-butanol (t-ButOH ou TBOH) 58
6.2 Reações com t-ButOH fluorado ($TBOHF_3$) 71
6.3 Reações com 2,3-dimetilbutano-2,3-diol (DIOL) 78
7 CONCLUSÕES 85
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 86

1 INTRODUÇÃO

1.1 Contexto Histórico e Motivações

O flúor, $^{19}_{9}F$, é o 13º elemento mais abundante da crosta terrestre ($\sim 0{,}63\ g\ Kg^{-1}$) e representa o halogênio de maior quantidade (Cl: 20º; Br: 62º e I: 64º),[1-3] sendo encontrado majoritariamente na forma de minerais, como fluorita (CaF_2), anfibólio ($A_{0-1}B_2C_5T_8O_{22}F$), criolita (Na_3AlF_6), mica [$(AB_{2-3}[X,Si]_4)_{10}F_2$], sellaite ($MgF_2$) e fluoroapatita [$Ca_5(PO_4)_3F$], contidos, principalmente, em rochas ígneas e sedimentares com concentrações de flúor na faixa de $0{,}27-0{,}74\ g\ Kg^{-1}$.[1,3,4] Apesar do teor de flúor ser consideravelmente maior do que de cloro ($0{,}01-0{,}18\ g\ Kg^{-1}$), por exemplo, a maioria dos fluoretos minerais estão presentes em formas insolúveis, apresentando baixa biodisponibilidade.[4] Em contraste, concentrações de cloretos em águas do mar podem chegar a $19{,}0\ g\ Kg^{-1}$, enquanto fluoretos apresentam concentrações ínfimas de $\sim 1{,}0\ \mu g\ Kg^{-1}$.[4] A despeito da abundância de fluoretos minerais na crosta terrestre, pelo que se sabe até o momento, a escassa variedade estrutural de compostos organofluorados de ocorrência natural são restritos aos mecanismos de biossínteses em plantas e micro-organismos (**Figura 1**), sendo nenhuma caracterizada contendo mais de um átomo de flúor em sua estrutura e nenhuma proveniente do reino animal.[2-7]

O composto organofluorado de ocorrência natural mais comum é o fluoroacetato, identificado pela primeira vez em 1943 por Marais em plantas *Dichapetalum cymosum*,[8] da África do Sul, como um composto relativamente tóxico. Porém, pode ser identificado em mais de 40 plantas tropicais e subtropicais das famílias *Malpighiaceae*, *Fabaceae*, *Dichapetalaceae*, *Rubiaceae* e *Bignoniaceae*,[6] majoritariamente espalhadas pela África, América do Sul (*Palicourea margravii*) e Oceania (*Acacia georginae*).[2-7] Além disso, apresentam concentrações de flúor na faixa $0{,}50-8{,}0\ g\ Kg^{-1}$ de peso seco ($8{,}0\ g\ Kg^{-1}$ para o caso especial de *D. braunii* que pode acumular concentrações excepcionais de fluoracetato em folhas jovens).[4,7] Fluoroacetato também é produzido por alguns micro-organismos, como *Norcardia brasilienses*, *Actinopolyspora mzabensis*, *Streptomyces xinghaiensis* e, a principal, *Streptomyces cattleya*.[6] Em plantas, fluoroacetato é formado

pela decomposição de fluoroacetil coenzima A (fluoroacetil-CoA) para formar fluoroacetato e CoASH (coenzima A), catalisada por enzimas tioesterases no início do ciclo do ácido cítrico, ou ciclo de Krebs.[2,4,6,7]

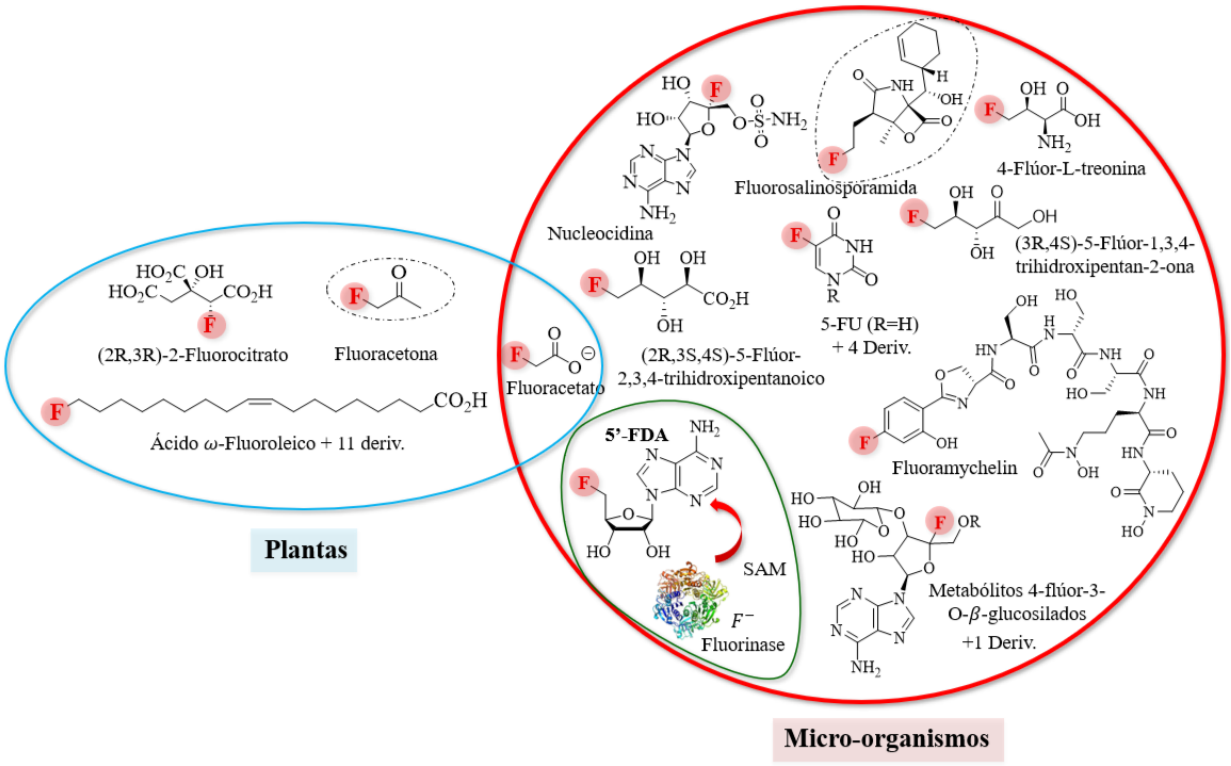


Figura 1: Moléculas organofluoradas de ocorrência natural e meio ao qual ocorrem, plantas e micro-organismos. Abreviações: 5-FU + 4 Deriv. (5-fluorouracilas e seus 4 derivados caracterizados); 5'-FDA (5'-fluoro-5'-desoxifluoradenosina) SAM (S-adenosilmetionina). Círculos tracejados indicam estruturas tidas como possivelmente caracterizadas erroneamente. A figura representa um compilado das referências [2,4-7], sendo a referência base [6].

A habilidade de plantas biossintetizarem compostos organofluorados como metabólitos secundários durante o ciclo do ácido cítrico é tida, principalmente, como um mecanismo de defesa para herbívoros adquirido durante o processo evolutivo.[4,6,7] A toxicidade relatada em plantas que produzem, e acumulam, fluoroacetato é geralmente atribuída à formação de (2R,3R)-2-fluorocitrato.[2-7] Especialmente no Brasil, cerca de 500.000 bovinos morrem ao ano por morte súbita causada por plantas venenosas, *P. margravii* e *Amorimia rigida* estão entre elas.[9] Inicialmente, fluoroacetato é convertido em fluoroacetil-CoA pela enzima acetil-CoA sintase e, então, o estereoisômero (2R,3R) do ácido 2-fluorocitrato é formado através da reação estereoespecífica entre fluoroacetil-

CoA e oxaloacetato catalisada pela enzima citrato sintase.[2,4-7] O (2R,3R)-2-fluorocitrato é o único estereoisômero, compostos que apresentam mesma fórmula molecular mas com arranjos espaciais diferentes no carbono assimétrico,[10] obtido no ciclo biológico e é o único a apresentar elevado grau de toxicidade, isso porque o composto é um competidor inibidor da enzima aconitase, que sucede a enzima citrato sintase no ciclo do ácido cítrico, impedindo a interconverção de citrato para isocitrato.[2,4-7]

Outro organofluorado de ocorrência natural em plantas é o ácido ω-fluoroleico, sendo 11 derivados reconhecidos,[2] identificado primeiramente em sementes da planta africana *Dichapetalum toxicarium* em 1959 por Peters e Hall.[11] Assim como fluoroacetato e (2R,3R)-2-fluorocitrato, é relativamente tóxico, menos do que fluorocitrato, e sua biossíntese é primeiramente atribuída à fluoroacetil-CoA, que participa do estágio inicial da rota de síntese de ácidos graxos pela reação com malonil-ACP (do inglês, *Acyl Carrier Protein*, ou Proteína Carregadora de Acilas) para consequente formação de fluorlipídios.[4,7] As sementes da planta podem conter flúor orgânico em até $1800\ \mu g\ g^{-1}$ de peso seco, porém em concentrações insignificantes de fluoroacetato.[4,7] Cerca de 80% dos organofluorados totais presentes nas sementes de *D. toxicarium* são constituídos do ácido ω-fluoroleico, com traços de seus derivados, e compreenderem cerca de 3% do óleo da semente.[4,7] Por fim, a fluoroacetona foi identificada por Peters e Shorthouse em 1967 na planta *Acacia georginae*.[12] O composto volátil, assim como o ácido ω-fluoroleico, é biossintetizado no início da rota de síntese de ácidos graxos pela reação de fluoroacetil-CoA com malonil-ACP.[4]

Mecanismos biossintéticos para formação de ligações C–F, e fisiológicos dos metabólitos fluorados, em plantas ainda não são bem estabelecidos na literatura, pois até o momento não existem evidências experimentais sobre a via de biossíntese do fluoroacetato e a enzima pela qual ocorre, a não ser a partir de fluoracetil-CoA por enzimas tioesterases que, aliás, possuem alta especificidade por substratos fluorados.[4,6,7,9,13] As outras estruturas de moléculas fluoradas de ocorrência natural, (2R,3R)-2-fluorcitrato, ácido ω-fluoroleico e fluoroacetona, são relatadas como metabólitos do fluoroacetato.[4,,6,14] Assim, uma hipótese seria de que a ligação C–F primordial ocorreria na biossíntese do fluoracetato, mas nenhum mecanismo de síntese

convincente foi confirmado.[14] Entre as possíveis vias questionadas, estão: **a)** Existência de enzimas fluorinases (discutidas adiante) em plantas, pois são capazes de mediar formação de ligações C–F em micro-organismos. Porém, nunca foram detectadas em plantas e intermediários que ocorrem por esta via, além de outros produtos, não foram identificados;[6,14,15] **b)** Formação de fluoracetato a partir de piruvato. Apesar de ser mostrado que a planta *D. cymosum* pode realizar esta conversão, ainda não foram encontradas tanto a rota de biossíntese quanto a enzima responsável;[14] **c)** Formação, primeiramente, de fluoracetil-CoA através do ataque nucleofílico (discutido no próximo tópico) do íon fluoreto, F^-, ao acetil-CoA por mecanismo de enolatos. Entretanto, até o limite de detecção de 1 $nmol\ g^{-1}$ de peso fresco, não foi detectável qualquer fluoracetato.[14,16]

Solos aos quais plantas como *A. georginae*, *D. toxicarium* e *D. cymosum* se desenvolvem geralmente são ricos em fluoretos minerais, além das raízes possuírem concentrações relevantes de organofluorados.[3,4,7] Muito já se questionou se a ligação C–F, na verdade, fosse formada por micro-organismos que vivem simbioticamente nas raízes das plantas e que poderiam depositar organofluorados nestas raízes.[4] Entretanto, ainda que este processo possa ocorrer, também foi demonstrado que fluoroacetato é formado mesmo em culturas estéreis (sem contato com micro-organismos do meio) de *A. georginae* na presença de fluoretos F^-.[4,14,17] Além disso, algumas plantas podem acumular fluoracetato mesmo quando o fluoreto inorgânico total do solo é muito baixo e, mesmo em condições ambientais homogêneas, plantas podem produzir fluoracetato em concentrações distintas.[9,14]

Considerando que na planta *D. toxicarium* o fluoracetato é identificado primordialmente nas folhas enquanto as sementes são ricas em ácidos ω-fluoroleicos,[4,7] a hipótese mais aceita nestes casos é que o fluoreto seja depositado em paredes celulares nas raízes para consequente formação de organofluorados. Assim, o fluoracetato é transportado para partes superiores da planta pelo fenômeno de translocação, visto que, também, folhas das partes mais aéreas das plantas possuem maiores concentrações de fluoracetato em relação às folhas mais próximas ao solo.[3,4,14] Portanto, apesar da capacidade latente de plantas biossintetizarem fluoracetato, ou fluoracetil-CoA, ainda há

duas principais lacunas a serem preenchidas por evidências concretas, a rota de biossíntese da ligação C–F primordial e a enzima, ou enzimas, responsável pelo processo.[14]

Como mencionado anteriormente, fluoroacetato também é sintetizado por micro-organismos e sua rota de biossíntese foi elucidada pela primeira vez em 2002 na bactéria *Streptomyces cattleya* por O'Hagan et al.[18] com a caracterização da enzima fluorinase, também chamada de 5'-fluor-5'-desoxiadenosina (5'-FDA) sintase,[6] responsável por mediar a formação de ligações C–F em micro-organismos.[6,15] Fluorinases também foram detectadas nos actinomicetos *N. brasilienses*, *A. mzabensis* e *S. xinghaiensis*.[6] Em *S. cattleya*, a enzima é responsável por catalisar a reação entre F^- e S-adenosil-L-metionina (SAM) para formar 5'-FDA (processo destacado na **Figura 1**), o intermediário responsável por gerar fluoroacetato e outros metabólitos fluorados.[6,9,15,18] A reação ocorre por uma via de Substituição Nucleofílica Bimolecular (S_N2), principal via de biossíntese da fluorinase para realizar ligações C–F, entre o íon fluoreto e o carbono ligado ao átomo de enxofre positivamente carregado, $C-S^+$.[6,15] O mecanismo é suportado por cálculos QM/MM (combinação de métodos de Mecânica Quântica/Mecânica Molecular, do inglês, *Quantum Mechanics/Molecular Mechanics*) e evidenciam que a fluorinase é responsável pela estabilização de íons F^- através de três ligações de hidrogênio (por dois grupos hidroxilas, ROH, e uma amina, R_2NH).[19,20] Além disso, o F^- possui estabilização extra pela carga positiva do átomo de enxofre, R_3S^+, da SAM.[6] Este conjunto de interações eletrostáticas são cruciais para estabilização do íon F^- no processo de dessolvatação por moléculas de água, H_2O, na etapa prévia à formação do Estado de Transição (TS, do inglês, *Transition State*).[6,19,20]

O processo de fluoração nucleofílica via fluorinase e SAM merece destaque especial na **Fig. 1** pois 5'-FDA é responsável por gerar os principais organofluorados naturais provenientes de micro-organismos.[6,15] Juntamente com fluoroacetato, também é formada como produto final a 4-fluoro-L-treonina (**Fig. 1**, direita superior), o único aminoácido fluorado descoberto de ocorrência natural e que possui atividade antibiótica.[6,15] Ainda na bactéria *S. cattleya* foi identificado o ácido (2R,3S,4S)-5-fluor-2,3,4-trihidroxipentanoico por O'Hagan et al. em 2015 e classificou o metabólito como

um intermediário em potencial para a formação de outros organofluorados ainda não identificados.[21] Confirmando esta hipótese, em 2020 foi identificado o metabólito 5-fluor-5-desoxi-D-ribulose (5-FDRul) em culturas de *S. cattleya* por Deng e colaboradores,[22] o qual é formado através do mesmo intermediário que é formado o ácido pentanoico identificado em 2015, a 5-fluor-5-desoxi-D-ribose (5-FDR).[21,22] Estas evidências fortalecem a hipótese de que haja uma única via de biossíntese em *S. cattleya* para formação de metabólitos fluorados,[6] mas apesar de haver boas correlações entre produtos e intermediários, uma proposta mecanística geral ainda não foi elucidada.

Um composto organofluorado que possui amplo espectro de atividade antibiótica é a nucleocidina (**Fig. 1**, esquerda superior), identificada pela primeira vez em 1957 na bactéria *Streptomyces calvus* de solos da Índia, porém o uso clínico é restringido devido sua toxicidade.[6,15] Na mesma bactéria também foram identificados os intermediários metabólitos 4-fluor-3-O-β-glucosilados (**Fig. 1**, inferior) que são consumidos previamente à formação da nucleocidina e só foram identificados em 2019.[23] Até o momento, só foi encontrado um composto fluorado principal em organismos marinhos, que é a 5-fluorulacila (5-FU), mais 4 derivados identificados, caracterizados em 2003 em esponjas do mar *Phakellia fusca* da China Meridional,[5,24] que exibe considerável atividade inibidora tumoral e tem sido aplicada com êxito no tratamento de câncer de mama humano.[5] Entretanto, as 5-FU, juntamente com a fluoroacetona, são citadas por alguns autores como prováveis compostos identificados erroneamente como metabólitos fluorados de ocorrência natural.[2,15] Para 5-FU, a principal hipótese é de que o organismo às tenha sintetizado através de intermediários de efluentes industriais, isto porque existe boa correlação estrutural com outros fármacos conhecidos e devido ao mecanismo enzimático para introdução de fluoretos em heterocíclicos ser desconhecida em micro-organismos.[15] Em relação à volátil fluoroacetona, esta foi isolada por condensação como um derivado de dinitrofenilhidrazona, porém é instável à eliminação do fluoreto orgânico. Assim, ambos metabólitos requerem recaracterizações.[15]

Outra estrutura passível de verificação é a fluorsalinosporamida, derivada da salinosporamida, relatada no micro-organismo do mar *Salinispora tropica* em 2008 por Moore e Eustáquio.[25] A rota de biossíntese é equivalente à da *Streptomyces cattleya* com

exceção da enzima, pois naquela está presente a clorinase, responsável por catalisar a reação S_N2 entre íon cloreto, Cl^-, e SAM para gerar 5'-CIDA (5'-cloro-5'-desoxiadenosina), equivalente clorado da 5'-FDA.[15] Contudo, enquanto a fluorinase pode catalisar reações de substituição nucleofílica tanto com F^- quanto Cl^-, o mesmo não ocorre com a clorinase que só realiza reações de deslocamento com cloreto devido aos diferentes sítios de reação destas enzimas, maior parte devido ao fato da clorinase não oferecer estabilização suficiente ao íon F^- no processo de dessolvatação.[15,26] A estrutura indicada na **Fig. 1**, superior, foi obtida na bactéria *Salinispora tropica* na presença de fluorinase na qual gerou fluorsalinosporamida.[15] Porém, por ser um organismo marinho, a bactéria pode ter desenvolvido a biossíntese de metabólitos clorados durante o processo evolutivo devido a concentração insignificante de fluoretos em relação a cloretos em águas do mar, $[Cl^-]/[F^-] \sim 10^7$,[4] mas não se conclui que a rota do organofluorado não ocorra e ainda pode estar atrelado aos limites de detecção para a presença da enzima fluorinase.[15]

Por fim, o derivado de *Amychelin*, *fluoramychellin*,[6] identificado como um sideróforo (responsável por capturar ferro(III), Fe^{3+}, e ferro(II), Fe^{2+}, do meio através do efeito quelato) da bactéria *Amycolatopsis methanolica*.[27-29] Autores relatam a formação do derivado fluorado *in vivo* na presença de F^- e que, inclusive, é utilizado como antibiótico.[29] Hoje, biocatálise é largamente empregada para o desenvolvimento de fármacos fluorados,[6] um exemplo é a própria fluorinase, na qual é aplicada engenharia genética para ampliar a síntese de organofluorados sintéticos,[6,15] visto que fluorinase exibe baixa atividade catalítica em substratos "não-nativos", que não ocorrem naturalmente.[6,30] Diferentes genes da fluorinase são utilizados para síntese de radiofármacos fluorados para aplicações em Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET, do inglês, *Positron Emission Tomography*) por imagem molecular.[30] Além disso, a descoberta da rota de biossíntese de metabólitos fluorados em plantas, principalmente da enzima responsável por formar a ligação C–F, pode impulsionar ainda mais a aplicação de fármacos organofluorados.[6]

A química de compostos organofluorados apresenta uma alta disparidade entre o número de moléculas fluoradas que ocorrem naturalmente (aproximadamente 30

compostos, produtos e intermediários) e a ampla faixa de variedades estruturais e aplicações que estes compostos apresentam atualmente,[31] além de haver centenas de milhares compostos orgânicos de ocorrência natural caracterizados presentemente.[2] Ainda, outros haletos orgânicos "naturais" são consideravelmente mais abundantes que organofluorados, Cl: 2150, Br: 1850 e I: 95.[31] Enquanto a não ocorrência natural da molécula homonuclear elementar, F_2, é associada à sua alta reatividade e por formar ligações altamente estáveis com heteroátomos – pela relação de causa e efeito entre o pequeno raio atômico ($r_F = 50\ pm$) e alta repulsão intereletrônica, consequentemente possuindo relativa baixa energia de ligação ($\Delta H_{diss} = 37{,}9\ kcal\ mol^{-1}$) –,[32,33] sua baixa ocorrência natural em compostos orgânicos é tida como consequência do elevado grau de solvatação do ânion F^- por moléculas de água ($\Delta G_{solv} = -116{,}7\ kcal\ mol^{-1}$, Energia Livre de Solvatação: diferença no potencial químico, ou trabalho necessário, para transferência da fase gasosa para condensada) diminuindo sua reatividade nucleofílica.[34-36] Uma consequência direta de sua alta basicidade e consequente formação de fortes ligações de hidrogênio.[35,36] Assim, a química organofluorada é denominada como uma área estritamente sintética.

Embora faça aproximadamente 80 anos desde a primeira identificação de um organofluorado de ocorrência natural, fluoracetato, na planta *Dichapetalum cymosum*,[8] reações químicas envolvendo fluoretos minerais são relatadas desde pelo menos o séc. XVI, mais precisamente em 1529 por Georgius Agricola pela descrição da fluorita (CaF_2) como capaz de diminuir pontos de fusão, P_f, de sólidos.[33] No séc. XVII, foi obtido o ácido fluorídrico, HF, através da reação entre fluorita e ácido sulfúrico ($CaF_2 + H_2SO_4 \rightarrow 2\ HF + CaSO_4$) e utilização em gravações em vidros.[33,37] Embora sendo caracterizado apenas em 1771 por Scheele, que, aliás, é responsável, também, pelas caracterizações de tetrafluoreto de silício, SiF_4, e ácido fluorsilícico, H_2SiF_6, além de demonstrar propriedades de fluorescência em CaF_2, originando o termo "fluorescência".[33,38] Já a síntese de organofluorados teve seus primeiros relatos em meados de 1800, antes mesmo do flúor elementar ser isolado por Moissan, em 1886,[39] pela eletrólise de uma mistura fundida de HF/KHF_2 com fluoreto de potássio, KF, em uma célula eletroquímica de Platina e Irídio, $Pt \parallel Ir$, a -50 °C.[40] A primeira síntese de um organofluorado foi relatada

por Dumas e colaboradores em 1835, na qual prepararam fluorometano a partir do dimetilsulfato [$(CH_3O)_2SO_2 + 2\ KF \rightarrow 2\ CH_3F + K_2SO_4$].[37,41]

Outras reações são consideradas um marco para o desenvolvimento dos compostos organofluorados, como a primeira Substituição Nucleofílica Bimolecular (S_N2) por troca de halogênios (**Figura 2, a**) relatada por Alexander Borodin em 1862.[42] A primeira síntese de um fluoreto de arila foi realizada por Schmitt et al. através de uma diazofluoração do p-benzenossulfonato (**Figura 2, b**) e caracterizado em 1877 por Lenz.[37,41] Outros métodos de obtenção de fluoretos aromáticos foram desenvolvidas por Schiemann, conhecido como método Balz-Schiemann (1927),[43] e por Gottlieb em 1936.[44] O primeiro consistia na formação de sais de diazônio a partir de aminas aromáticas e, então, decompostos em ácido fluobórico [$ArNH_2 \rightarrow ArN_2^+X^- \rightarrow ArN_2^+BF_4^- \rightarrow ArF + N_2 + BF_3$]; o segundo relatando a primeira Substituição Nucleofílica Aromática, S_NAr, por troca de halogênios utilizando KF (**Figura 2, c**). Estas reações químicas citadas são reconhecidas por formarem a base do desenvolvimento industrial da química organofluorada.[37] Entretanto, permaneceu relativamente subdesenvolvida até a Segunda Guerra Mundial devido a dificuldades relacionadas a alta reatividade do flúor, como reações altamente exotérmicas ocasionando vários acidentes laboratoriais na época.[37,41] Mas ainda assim, outros desenvolvimentos importantes surgiram no cenário pré-guerra.

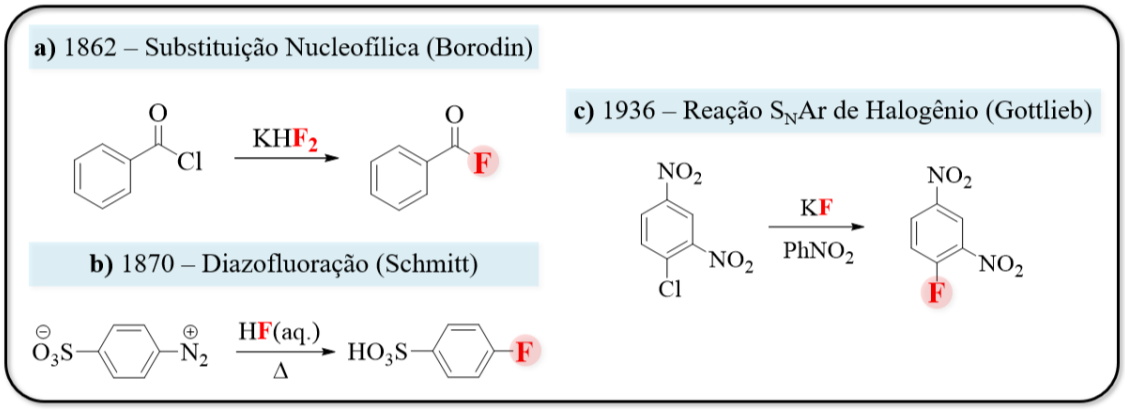


Figura 2: Primeiros relatos de algumas reações importantes para o desenvolvimento da química de compostos organofluorados, assim como os cientistas responsáveis e o ano em que foram relatadas. Adaptado de [37].

Talvez um dos processos históricos mais bem conhecido sobre compostos organofluorados foi a busca por alternativas aos refrigeradores convencionais até o início do séc. XX, alguns sendo inflamáveis, corrosivos e tóxicos (muitos constituídos por dióxido de enxofre, SO_2, e amônia, NH_3).[37] Pesquisadores da *General Motors* em 1928, então, estudaram propriedades físico-químicas de moléculas que caracterizariam efeito inerte aos refrigerantes e pequenas moléculas fluoradas alifáticas, com temperaturas de ebulição, P_e, na faixa de 0 a -40℃, como CCl_2F_2 ($P.e. = -29{,}8$℃), cumpriam o requisito, o qual foi obtido pela reação entre tetraclorometano e fluoreto de antimônio(III) e catalisador cloreto de antimônio(V), $SbCl_5$, ($CCl_4 + SbF_3 \rightarrow CCl_2F_2$).[35,37,40] Posteriormente, a *DuPont* foi contatada para fabricação do produto em escala comercial. Assim, estas empresas fundaram a *Kinetic Chemicals Inc.*, que comercializou o produto como Freon®-12 em 1931, também conhecido como CFC-12, de Clorofluorcarbonetos (CFC's).[32,35,37,40]

Em 1974,[45] Molina e Rowland publicaram o trabalho sobre diminuição da camada de ozônio (O_3) e foram laureados com o Nobel em 1995. A hipótese de que a geração de cloro radicalar, $Cl\cdot$, catalisada por raios UV na estratosfera, de acordo com as **Equações 1** a **3**, decompunha O_3 em moléculas de oxigênio, O_2, foi confirmada.[45] Assim, o reconhecimento do trabalho culminou no assinado Protocolo de Montreal em 1987 e na Lei do Ar Limpo dos EUA em 1990 que proibira a fabricação de Freons® convencionais.[35] Posteriormente, foram substituídos pelos hidrofluorocarbonetos (HFC's) pela reação de hidro-halogenação em fase gasosa entre Tricloroetileno, C_2HCl_3, e HF por catálise heterogênea utilizando cromo, Cr, como descrito na **Equação 4**.[32,35,37]

$$CCl_2F_2 \xrightarrow{UV} CF_2Cl\cdot + Cl\cdot \qquad (1)$$

$$Cl\cdot + O_3 \rightarrow ClO\cdot + O_2 \qquad (2)$$

$$ClO\cdot + O_3 \rightarrow Cl\cdot + 2O_2 \qquad (3)$$

$$CCl_2 = CHCl + HF \xrightarrow{Cr(s)} CF_3CH_2F \qquad (4)$$

A produção comercial de Freons® é reconhecida como a primeira aplicação comercial de moléculas organofluoradas.[37] Além disso, formaram a base para o descobrimento dos primeiros fluoropolímeros, em especial o politetrafluoroetileno (PTFE), descoberto acidentalmente por Roy J. Plunkett, da *DuPont*, em 1938 através da polimerização do gás tetrafluoroetileno (TFE) por um processo catalítico envolvendo Ferro, Fe, em um cilindro com alta pressão interna.[46] O TFE foi sintetizado pela decloração do Freon®-114 ($CClF_2CClF_2$) com zinco, Zn.[37] Entretanto, a síntese de fluoroplásticos em larga escala ainda era excessivamente cara e o PTFE só foi produzido comercialmente em 1946 como Teflon®, um polímero inerte, termoestável e de baixo coeficiente de atrito que possui inúmeras aplicações atualmente.[32,35,37,40]

Metodologias para produções em larga escala de compostos organofluorados de alto peso molecular (líquidos e sólidos) foram inicialmente desenvolvidas durante o Projeto Manhattan, no qual o hexafluoreto de urânio (UF_6) era utilizado para obtenção dos isótopos $^{235}_{92}U$ e $^{238}_{92}U$ do urânio e consequente construção da bomba atômica.[35,37,40] Propriedades de perfllluorocarbonetos líquidos foram inicialmente estudadas por Simons e Block,[47] e propriedades como materiais inertes, selantes, refrigerantes e resistentes ao contato de UF_6 levaram ao desenvolvimento de métodos como fluoração catalítica por F_2 e processo de fluoreto metálico ($RH + 2\,CoF_3 \rightarrow RF + HF + 2\,CoF_2$, $\Delta H_r = -52\ kcal\ mol^{-1}$) para produção em larga escala de perfluorocarbonetos, utilizados no processo de difusão gasosa de UF_6 e obtenção do isótopo físsil $^{235}_{92}U$.[37,40] Outra metodologia importante desenvolvida durante o Projeto Manhattan foi a perfluoração eletroquímica (ECF, do inglês, *Electroquemical Fluorination*), porém permaneceu como segredo de estado até o final da Segunda Guerra.[37,40] Produtos orgânicos perfluorados eram majoritariamente obtidos devido a inexistência de metodologias para fluoração seletiva na época.

Após a Segunda Guerra Mundial (1945), o interesse pelas propriedades físico-químicas de moléculas fluoradas não só cresceu na área de materiais, mas também na área de moléculas bioativas. No início dos anos 1950, compostos organofluorados eram utilizados como inaladores anestésicos em animais. Em 1953, o fluroxeno ($CF_3CH_2OCH = CH_2$) foi o primeiro fluoroanestésico testado clinicamente, seguido por

Fluothane® (Fluotano®, $CF_3CHClBr$), comercializado em 1956 e revolucionaram o campo da anestesiologia.[40] Além desta, na área de farmacologia, fludrocortisona, ou Florinef, sintetizado por Fried em 1953,[49] foi o primeiro fármaco a ser comercializado para o tratamento de insuficiência adrenal, síndrome adrenogenital e hipotensão postural, em 1954.[48] O trabalho pioneiro de Fried instaurou o desenvolvimento de fármacos organofluorados a fim de potencializar propriedades farmacológicas de uma molécula com a introdução de flúor.[35]

Concomitantemente com o desenvolvimento da relação entre estrutura e reatividade de compostos organofluorados, abordagens sintéticas para fluoração seletiva também foram sendo desenvolvidas. Alguns exemplos são: fluoração nucleofílica, fluoração eletrofílica, fluoração radicalar e fluoração eletroquímica.[50] Dentro de cada classe, ainda existem diferentes metodologias de acordo com a fonte de flúor utilizada, substrato e tipo de catalisador, como Catálise por Transferência de Fase (CTF), que será abordada neste trabalho, e catálise via metais de transição.[50] Para fluoração nucleofílica, por exemplo, utilização de haletos de alquila como substratos são largamente empregados na indústria através da reação de troca de halogênios, comumente referenciada como *halex*, do inglês, *halogen exchenge*.[37,50] Os principais desafios relacionados à fluoração por este mecanisco são sobre a fonte nucleofílica de flúor e o efeito do solvente, que serão abordados mais adiante. Métodos para fluoroaromáticos incluem trifluorometilação e reações S_NAr via catálise por metais de transição.[50]

Aplicações de organofluorados impulsionaram ainda mais pesquisas acadêmicas sobre propriedades físico-químicas fundamentais, enriquecimento estrutural e obtenção de maior grau de sofisticação para química fina, alcançando outras áreas científicas. Até o final dos anos 90 e início dos anos 2000, inúmeros *reviews* e livros sobre propriedades, desenvolvimento e aplicações de compostos organofluorados foram publicados em decorrência da quantidade de estudos sendo realizados e publicados por laboratórios independentes.[1,2,5,32,37,40,41] Muitos não foram referenciados aqui. Alguns trabalhos citam o início do séc. XXI como sendo o "renascimento" da química organofluorada. Com a descoberta da primeira enzima fluorada (5'–FDA) em 2002 por O'Hagan et al.[18] e em 2003 com a criação do periódico *Journal of Fluorine Chemistry*, enfatizaram, ainda mais,

a importância de organofluorados e impulsionaram mais pesquisas fundamentais sobre moléculas fluoradas, tanto em quesitos computacionais quanto experimentais.[32]

A ligação C–F é a ligação simples mais forte na química orgânica, sendo o fluorometano, CH_3F, possuindo uma entalpia padrão de formação, $\Delta_f H^\circ_{298} = -234{,}3\ kcal\ mol^{-1}$ (NIST-JANAF),[51,52] e com energia de dissociação de ligação, $DH^\circ_{298} = \sim 115\ kcal\ mol^{-1}$ no composto $CH_3{-}F$.[53] Em 1932,[54] Linus Pauling estabeleceu a formulação clássica para escala de "eletronegatividade", medida relativa da tendência de um átomo atrair elétrons para si em uma ligação química.[10] Pela definição de Pauling, a energia necessária para dissociar uma ligação A–B, E_{AB}, é definida pela média das energias de dissociações das ligações homonucleares, E_{AA} e E_{BB} (**Equação 5**), sendo a diferença em relação ao valor experimental de E_{AB} dado como termo de correção iônica, Δ° (**Equação 6**).[52,55-57] Atribuindo o valor de $\chi = 2{,}1$ para o átomo de hidrogênio, Pauling pôde conferir ao flúor o maior valor de eletronegatividade entre todos os elementos, $\chi = 4$, devido a importantes consequências de ligações $C{-}F$, como forte caráter iônico devido à natureza eletrostática da ligação e alta polarização de ligação.[52,57,58] Posteriormente, Robert Mulliken (1934) emerge com o estabelecimento da eletronegatividade em termos absolutos por dados espectroscópicos,[59] como afinidade eletrônica, E_{ae} (mudança em energia quando um átomo, ou molécula, adquire um elétron para formar um íon, **Equação 7**),[10] e energia de ionização, I (energia mínima necessária para remover um elétron de um átomo até a distância que não haja energia potencial entre o íon e elétron, **Equação 8**),[10] obtendo-se a eletronegatividade, **Equação 9**, como uma média entre associação (E_{ae}) e dissociação (I) de um elétron na camada de valência em um átomo, ou molécula.[52,56,57] Como exemplo para F, os valores na **Equações 7**–**9** foram considerados por Mulliken.[59]

$$E_{AB} = \frac{1}{2}(E_{AA} + E_{BB}) + \Delta^\circ_P \quad (5)$$

$$\Delta^\circ_P = (\chi^A_P - \chi^B_P)^2 \quad (6)$$

$$E_{ae}: \quad F + e \rightarrow F^- \quad 4{,}13\ eV \quad (7)$$

$$I: \quad F \rightarrow F^+ + e \quad 17{,}32\ eV \quad (8)$$

$$\chi_{M,F} = \frac{1}{2}(E_{ae} + I) = 10{,}73\ eV \qquad (9)$$

A estabilidade termodinâmica das ligações $C-F$ pode conferir propriedades únicas às moléculas e inércia à reações paralelas.[52] Devido esta estabilidade, ligações $C-F$ conferem às moléculas bioativas excelente estabilidade metabólica devido a energia requeria para dissociar a ligação $C-F$ e formar $C-O$.[52,58] Além das ligações $C-F$ também conferirem alta estabilidade térmica e resistência a intempéries em moléculas. Além disso, devido aos valores de comprimento de ligação $C-F$ $(1{,}35\ \dot{A})$ e raio de van der Waals do flúor $(1{,}47\ \dot{A})$ estarem entre os comprimentos de ligação $C-H$ $(1{,}09\ \dot{A})$ e $C-O$ $(1{,}43\ \dot{A})$ e de raios, H $(1{,}2\ \dot{A})$ e O $(1{,}52\ \dot{A})$, a substituição de grupos O^- e OH por F podem conferir efeitos isoeletrônicos à moléculas bioativas, conferindo maior estabilidade ou potencializando propriedades sem alterar significantemente fatores estereoquímicos.[52,58] Em fármacos e agroquímicos fluorados, as propriedades caracterizadas pela introdução de F em moléculas se estendem às já citadas, como modulação de pK_a, permeabilidade em membranas, vias metabólicas, propriedades farmacocinéticas, lipofilicidade e influência na interação enzima-substrato.[40,48,52,58]

Além disso, reações S_N2 também são empregadas na síntese de radiofármacos fluorados, nos quais o isótopo radioativo do flúor, ${}^{18}_{9}F$ (com tempo de meia-vida, $t_{1/2} = 109{,}8\ min.$, tempo para que o número de partículas de um átomo, ou concentração de uma substância, decaia pela metade),[10,60] é utilizado em PET por imagem molecular para detecção de tumores e doenças neuronais.[60] A **Figura 3 a)** apresenta a evolução das aplicações de flúor na indústria farmacêutica, com o número de fármacos aprovados pelo FDA (do inglês, *Food and Drug Administration*) por década juntamente com o primeiro fármaco fluorado introduzido no mercado, a fludrocortisona, ou Florinef®, em 1954, citada anteriormente.[48,61,62] Atualmente, estima-se que cerca de 25% dos fármacos são fluorados e são subdivididos principalmente em fluoretos aromáticos, ArF, alifáticos, RF, e trifluorometilados, CF_3. Outros grupos incluem $ROCF_3$, $alquilCF_3$, $alquilCF_2$, entre outros.[48,61-63]

Além de fármacos, na faixa de 30 – 40% dos agroquímicos contêm flúor e outras aplicações incluem dispositivos optoeletrônicos, baterias, fragrâncias e várias outras aplicações na área de materiais.[48,64,65] E como já citado, a introdução de um átomo de flúor em um fármaco já existente pode potencializar propriedades e respostas químicas referente ao meio (**Figura 3**, **b**).[48,61,62] Com novos avanços em metodologias eficientes, seletivas e de baixo custo para reações de fluoração, espera-se que o potencial de produtos farmacêuticos e agroquímicos fluorados aumente no futuro.[62] Novos progressos em trabalhos teóricos e experimentais podem ajudar a aumentar a descoberta de fármacos à base de flúor, incluindo desenvolvimento de reações assimétricas para obtenção de enantiômeros.[37,60] Com isso, pesquisas fundamentais se tornaram essenciais devido à complexidade de metodologias existentes e alguns mecanismos, em termos termodinâmicos e cinéticos, ainda podem ser extensivamente abordados.

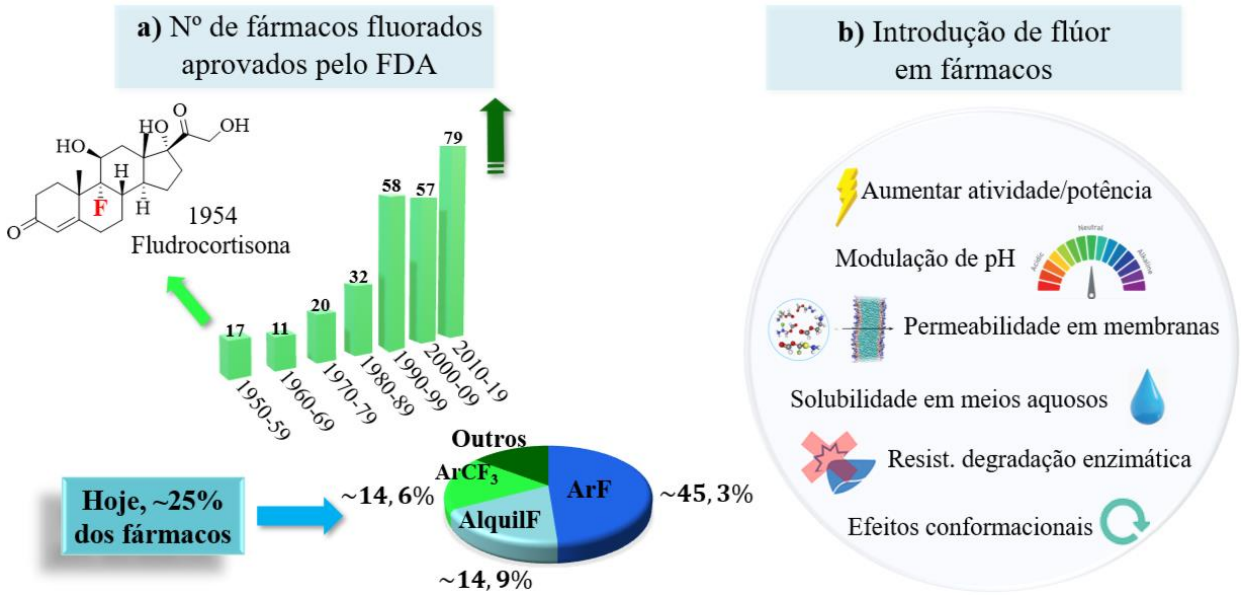


Figura 3: **a)** Número de fármacos aprovados pelo FDA por década desde a introdução do primeiro fármaco em 1954. Estima-se atualmente que cerca de 25% dos fármacos são fluorados e constituem-se, principalmente, de fluoretos aromáticos, trifluorometilados e alifáticos. **b)** Propriedades influenciadas pela introdução de flúor em um fármaco. Referências [48,61-63].

1.2 Reações de Substituição Nucleofílica Bimolecular (S_N2) e Eliminação Bimolecular (E2)

Reações S_N2 e de Eliminação Bimolecular, E2, representam classes fundamentais de reações na química orgânica e são tidas como um dos conjuntos de reações mais bem estabelecidas na literatura, tanto em fase gasosa e em solução, quanto por estudos experimentais e teóricos.[60,66-77] Reações S_N2 estão presentes em vários mecanismos biológicos importantes, sendo um exemplo a clivagem hidrolítica de ligações carbono-halogênio catalisadas por enzimas haloalcano desalogenases (HLD's) para conversão de haloalcanos em álcoois.[60] Como já citadas, reações S_N2 também são predominantes na biossíntese de organofluorados por micro-organismos utilizando a enzima fluorinase e por plantas através de enzimas tioesterases para conversão de fluoroacetato em fluoracetil-CoA.[6,13] Além disso, reações S_N2 são largamente empregadas na indústria como metodologias de síntese e sua relevância também é refletida em abordagens educacionais.[60]

A dinâmica de reações S_N2 e E2 do tipo íon-molécula diferem, primeiramente, não só em termos de Estados de Transição (TS, do inglês, *Transition State*, ponto estacionário sobre a Superfície de Energia Potencial onde a energia potencial do sistema nucleófilo-substrato é máxima ao longo de um caminho de energia mínima ou um estado em que ocorre a quebra e formação de ligações que caracterizam a transição entre reagentes e produtos na coordenada mais estável de reação)[10] e distribuição de produtos,[10] mas também em termos de Superfície de Energia Potencial (PES, *Potential Energy Surface*, superfície de energia potencial 3D da energia eletrônica em relação às coordenadas nucleares) entre as fases gasosa e condensada (**Figura 4**).[68,70,78] Em fase gasosa, de modo geral, estas reações prosseguem via a formação de um potencial de poço duplo através da formação de complexos de natureza eletrostática (íon-dipolo) e possuem energias de ligações na faixa de $10 - 25\ kcal\ mol^{-1}$.[70,72,78,79] Em solução, a nova PES é governada pelo potencial de força média, $W(\vec{r})$, uma medida da variação de energia livre entre dois estados dependendo dos graus de liberdade, geralmente em uma coordenada de reação.[34,81] Na transferência para a fase condensada, $W(\vec{r})$ depende da energia do soluto, E_s indicado na **Fig. 4**, e da energia livre de solvatação, $\Delta G_{solv}(\vec{r})$.[34,80,81]

Assim, estruturas não existentes em fase gasosa podem ser detectáveis em solução devido a um W mais estável em consequência da contribuição negativa de $\Delta G_{solv}(\vec{r})$ em sistemas íon-molécula.[34,81,82] Porém, as velocidades de reações íon-molécula em fase condensada podem ser 10 ordens de magnitude mais lentas do que em fase gasosa.[70,71,78] $W(\vec{r})$ pode aplicado para verificar a variação em energia livre entre pares iônicos na coordenada de reação em fase condensada, como mostra a **Equação 10**, no qual possui maiores consequências em solventes de baixa constante dielétrica, ε, que pode levar a maiores formações de agregados e pares iônicos mais fortemente associados eletrostaticamente.[34,81] Na equação, $q_i q_j$ são as cargas dos íons e R a distância entre eles.

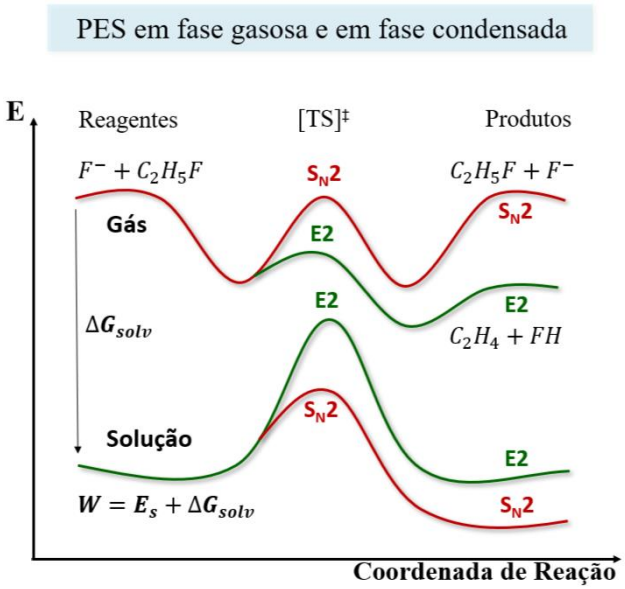


Figura 4: Superfície de Energia Potencial (PES) para quimiosseletividade entre mecanismos S_N2 e E2 em fase gasosa e em fase condensada. Adaptado de [71].

$$W(R) = \frac{1}{\varepsilon}\frac{1}{4\pi\varepsilon_\circ}\frac{q_i q_j}{R} \quad (10)$$

Reações em solução podem ocorrer via formação de complexos como na fase gasosa, porém este efeito é consideravelmente suprimido pela esfera de solvatação.[71,73,78] O sistema estudado computacionalmente por Bickelhaupt representado pela **Fig. 4**, $F^- + C_2H_5F$,[71] apresenta um complexo em fase gasosa estável ($-10{,}6\ kcal\ mol^{-1}$), enquanto

o mesmo complexo duplamente solvatado por moléculas de HF leva à energia (W) de interação de $0{,}7\ kcal\ mol^{-1}$.[71] Como reações S_N2 do tipo íon-molécula ocorrem essencialmente via interações eletrostáticas, em um meio dielétrico (solvente polar) a constante dielétrica do solvente, ε, pode reduzir a intensidade do campo elétrico do íon/partícula/molécula levando a menores energias de ligação no complexo na transferência gás-líquido.[83] Outros fatores importantes na transferência gás-líquido são as respectivas estabilidades dos estados de transição e na quimiosseletividade para os produtos destas reações (seletividade para um determinado produto em relação a outro),[71,79] no qual há inversão na transferência (**Fig. 4**). Antes de elucidar tais consequências, uma abordagem prévia destes mecanismos é necessária, nos quais os mecanismos predominantes para tais reações são mostrados na **Figura 5**.

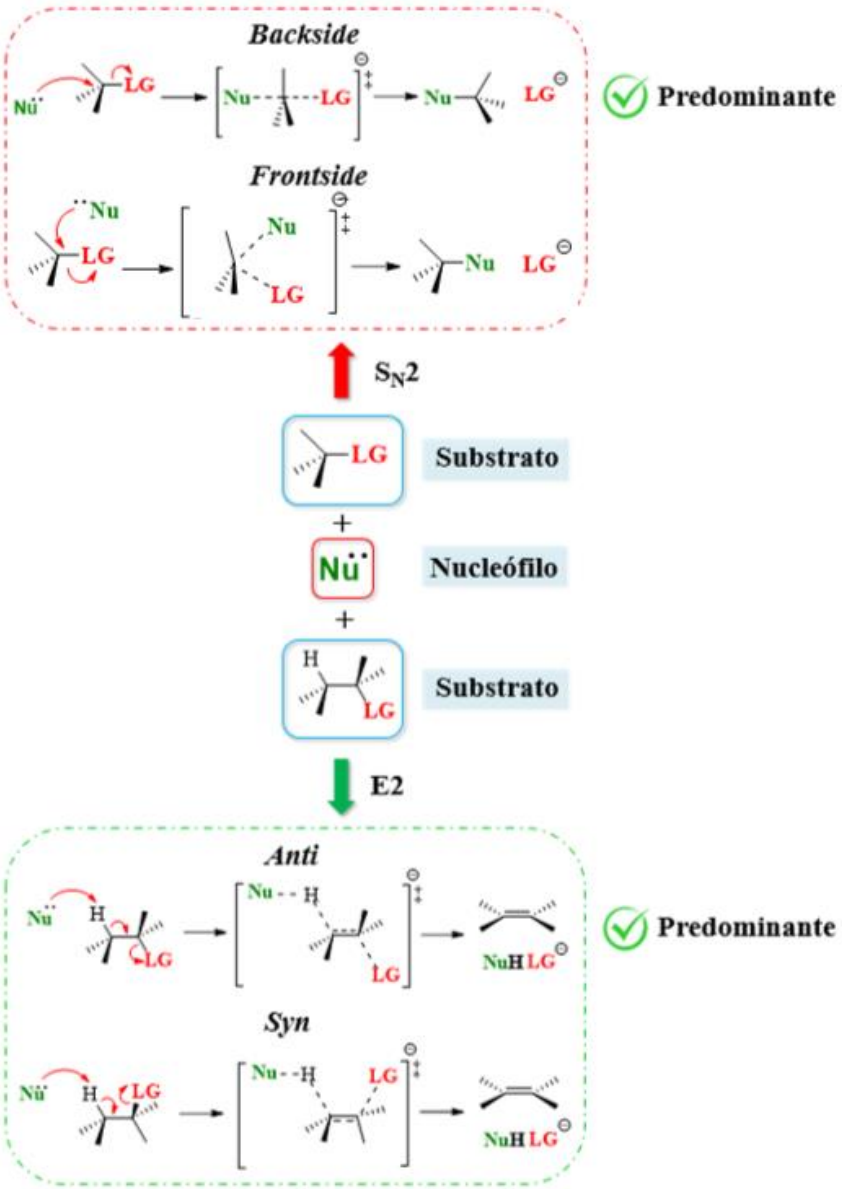


Figura 5: Mecanismos estereoespecíficos predominantes em S_N2 e E2. Adaptado de [28].

O mecanismo predominantemente encontrado em reações do tipo S_N2 (**Fig. 5**) ocorre através do ataque de um nucleófilo (íon ou molécula que possui par de elétrons a ser doado) ao carbono possuindo uma carga parcial positiva, C^{α}, pelo lado oposto à ligação polarizada com o grupo de saída (LG, do inglês, *leaving group*).[66-69,71-78] Este mecanismo, denominado *Backside attack*, é um mecanismo estereoespecífico favorável sobre o *Frontside attack* (ataque do nucleófilo de forma adjacente à ligação $C-LG$), visto que este último ocorre via severo impedimento estérico em um carbono sp^3 e ocorre em

poucos casos, como em adição oxidativa por metais de transição.[71,84] Enquanto a via *Frontside* ocorre por retenção de configuração para formação dos produtos, em *Backside attack* sempre haverá inversão de configuração passando por uma geometria bipiramidal trigonal no TS.[71,84] Iremos direcionar as discussões neste trabalho para *Backside attack*. A interação nucleófilo-substrato se dá, geralmente, pela interação entre os orbitais HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) do nucleófilo e LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) do substrato, ou orbital σ^* da ligação $C-LG$, e esta interação é responsável pela reversão da estabilidade dos TS's na transferência para solução (**Fig. 4**).[71,77,79] Apesar de não apresentados aqui, dependendo das estruturas dos reagentes e condições de reação, há vários outros mecanismos que podem ocorrer em configurações S_N2 e estão mais relacionados às particularidades de sistemas e são consideravelmente menos relatados.[85]

Mecanismos de eliminação E2 podem ocorrer pelas configurações *anti* (**Fig. 5,** seta abaixo) e *syn*, neste último a abstração do próton ocorre adjacentemente ao grupo de saída. Devido a efeitos estéricos, a configuração *anti* é predominante tanto em fase gasosa quanto em solução e o favorecimento de *syn* ocorre em poucos casos, como em aminas secundárias em que o TS(*syn*) pode ser estabilizado por ligações de hidrogênio extras com o grupo de saída no estado de transição.[69,71,77,84,86] Ainda, o mecanismo *anti* pode ocorrer via E2H (interação da base exclusivamente com o próton) ou E2H-E2C (enquanto há interação $base-H^{\beta}$, pode haver certo grau de covalência entre $base-C^{\alpha}$).[71,79] Neste trabalho, estaremos preocupados em estabelecer os mecanismos S_N2 (*Backside*), E2 (*anti*) e E2 (*syn*) considerando, em eliminações, E2H.

A formação do TS nestas reações pode ser entendida como a soma da energia de tensão de ativação, ΔE_{def} (energia de deformação do substrato e nucleófilo para a formação da geometria do TS), e da energia de interação dos fragmentos.[71,72,79] No sistema $F^- + C_2H_5F$, o TS para eliminação do próton via E2 (**Fig. 4** e **Fig. 5**) é substancialmente distorcido e alongado, $\Delta E_{def} = 126\ kcal\ mol^{-1}$, enquanto que para S_N2 o TS é menos alongado e mais compacto, $\Delta E_{def} = 31\ kcal\ mol^{-1}$.[71] Entretanto, como bases iônicas são comparavelmente instáveis em fase gasosa, a energia de

deformação é compensada pela maior interação linear, e estabilização, entre os orbitais HOMO–LUMO no TS(E2) em fase gasosa. Em um TS(S_N2), esta interação é enfraquecida entre o orbital HOMO do nucleófilo e o orbital σ^* da ligação $C-LG$, LUMO, justamente pela menor ΔE_{def} e consequente maior impedimento estérico.[71,77,79] Assim, competições entre S_N2 e E2 em reações do tipo íon-molécula em fase gasosa predominantemente ocorrem via eliminação (**Fig. 4**).[70-73,77,79]

Enquanto o termo basicidade se refere a atração termodinâmica para prótons através do deslocamento do equilíbrio químico com um doador de prótons, geralmente H_2O,[84] a "nucleofilicidade" se relaciona com a capacidade de um íon, átomo ou molécula participar de uma reação de Substituição Nucleofílica, S_N.[10,77,84] Assim, o termo basicidade é associado ao mecanismo E2 pela remoção do $H-C^{\beta}$, enquanto a nucleofilicidade ao mecanismo S_N2, mas todo nucleófilo também é acompanhado por sua basicidade intrínseca.[71,79,85] Em um sistema solvatado, o orbital HOMO de alta energia da base é consideravelmente estabilizado e a energia de deformação, ΔE_{def}, torna-se desfavorável para a formação do TS(E2), tornando a via TS(S_N2) mais acessível em solução.[71,79] Portando, bases mais fortes (HOMO de mais alta energia) tenderá à eliminações, enquanto uma base mais fraca (HOMO de mais baixa energia) serão mais propensas à reações de substituição.[71]

Além disso, enquanto em fase gasosa, em grande parte para íons F^-, as barreiras de energia intrínseca dos TS's, $\Delta E^{\ddagger}$, para reações íon-molécula ocorrem em valores negativos em relação aos reagentes (**Fig. 4**), pois o TS parte do complexo estável e no caso da **Fig. 4** a via S_N2 gera um potencial simétrico devido à substituição nucleofílica "identidade", $F^- + C_2H_5F$ ($Nu = LG = F^-$). Em fase condensada (discutida mais detalhadamente no próximo tópico), as barreiras de energia ocorrem com valores positivos em relação aos reagentes.[70-72,77,79] Entretanto, vários outros sistemas estudados computacionalmente de reações S_N2, E2 e Substituição Nucleofílica Aromática, S_NAr, indicam que a formação dos TS's com energias menores que as energias relativas dos reagentes está mais atrelada a íons pequenos e de carga localizada, especialmente F^-, em que as barreiras de energia livre de Gibbs intrínsecas, $\Delta G_g^{\ddagger}$, (fase gasosa) foram negativas

em $-7{,}8\ kcal\ mol^{-1}$ (S_N2 entre F^- e 2-Clorobutano, $CH_3CHClCH_2CH_3$) e $-11{,}4\ kcal\ mol^{-1}$ para E2 na mesma reação.[34] Por outro lado, valores positivos para $\Delta G_g^{\ddagger}$ foram obtidos para íons de maior dispersão de carga relativa ao F^-, como cianeto, CN^- (S_N2, E2 e S_NAr), tiolato, PhS^- (S_N2), nitrônio, NO_2^- (S_N2), e metóxido, CH_3O^- (S_NAr).[34] Já para sistemas íon-molécula em solução, como íons pequenos de carga localizada, como MeO^-, hidroxila, OH^-, ou F^-, são consideravelmente mais solvatados do que íons de carga deslocalizada, como em íon fenóxido, PhO^-, e PhS^-, em fase condensada íons que possuem relativamente pequenos volumes são mais solvatados do que seu respectivo TS, em que há deslocalização de carga, levando a maiores valores para $\Delta E^{\ddagger}$.[34,71,79,87] Mais sobre efeito do solvente será discutido no próximo tópico.

A formação do estado de transição está diretamente relacionada com a cinética da reação que, por sua vez, determina a razão entre produtos S_N2 e E2 quando estes são termodinamicamente favoráveis.[34] Em relação à cinética, estas reações são ditas bimoleculares pelo fato de tanto o nucleófilo quanto o substrato formarem o respectivo TS "concertado" (formação-quebra de ligações $Nu-C$ e $C-LG$ de forma simultânea).[69,71,84] Se uma reação química ocorre via múltiplas etapas, a cinética se relaciona com aquela que possui um maior valor para $\Delta E^{\ddagger}$, ou etapa determinante de velocidade. A velocidade de reação para uma reação S_N2 elementar de segunda ordem é dada, primeiramente, pela velocidade instantânea de decaimento das concentrações dos reagentes e para formação de produtos como descrito pela **Equação 11**, obtidas como tangentes no gráfico de concentração x tempo de reação, os sinais negativos indicam a inclinação (decaimento dos reagentes e formação dos produtos).[84,88] Também, as velocidades de reações são frequentemente observadas como sendo proporcionais às concentrações dos reagentes, sendo a constante de proporcionalidade, k, denominada constante cinética de reação (**Equação 12**).[88] A **Eq. 12** é determinada experimentalmente e é chamada de Lei de Velocidade de segunda ordem, para o caso S_N2 e E2, sendo primeira ordem em cada um dos reagentes, ou também podem ser expressas como pseudo-primeira ordem (**Equação 13**), já que ocorrem via excesso de nucleófilo ou substrato.[84,88] A **Eq. 13** está representada como excesso de nucleófilo, pois sua

concentração permanece praticamente constante ao longo da reação química e é considerada na constante cinética observável, k_{obs}.[67,77,84,88]

$$Vel. = -\frac{1}{v_S}\frac{d[S]}{dt} = -\frac{1}{v_{Nu}}\frac{d[Nu]}{dt} = \frac{1}{v_P}\frac{d[P]}{dt} \quad (11)$$

$$Vel. = k\,[S][Nu] \quad (12)$$

$$Vel. = k_{obs}\,[S] \quad (13)$$

A constante cinética de reação, k, em fase condensada também é relacionada com a barreira de energia livre de Gibbs, $\Delta G^{\ddagger}$, segundo a Teoria do Estado de Transição formulada inicialmente por Eyring em 1935.[89] De forma mais simplista, partindo do pressuposto da formação de um equilíbrio entre a concentração do TS e as concentrações dos reagentes previamente à formação do produto (**Equações 14** e **15**), pode-se expressar a velocidade da reação como na **Equação 16** e igualando à Lei de Velocidade da **Eq. 12** obtemos a constante cinética em termos da frequência de vibração do TS para formação do produto a partir da função de partição (funções estatísticas que estabelecem um *link* entre propriedades de átomos/moléculas/sólidos para sistemas termodinâmicos macroscópicos em equilíbrio) vibracional na descrição da termodinâmica estatística,[10] v, e do equilíbrio de formação do TS, $K^{\ddagger}$ (**Equações 17** e **18**).[89-92] Assim, o equilíbrio é relacionado com a Energia Livre de Gibbs padrão (**Equação 19**) para obtenção da equação final da Teoria do Estado de Transição, **Equação 20**, em que k_B é a constante de Boltzmann, h constante de Planck, e R a constante dos gases ideais.[34,66,88-92] Além disso, o tempo de reação pode ser facilmente obtido pelas Leis de Velocidades Integradas. Entretanto, em reações de múltiplas etapas, a análise cinética é complexa e só é possível através aproximações, como estado estacionário ou de quase-equilíbrio, ou análise microcinética.[75,82,88] Reações unimoleculares (S_N1 e E1) não serão abordadas.

$$S + Nu \leftrightarrows TS^{\ddagger} \rightarrow P \quad (14)$$

$$K^{\ddagger} = \frac{[TS]^{\ddagger}}{[S][Nu]} \quad (15)$$

$$Vel. = v\,[TS]^{\ddagger} = v\,[S][Nu]K^{\ddagger} \quad (16)$$

$$v\,K^{\ddagger}\,[S][Nu] = k\,[S][Nu] \quad (17)$$

$$k(T) = v\,K^{\ddagger} \quad (18)$$

$$K^{\ddagger} = e^{-\Delta G^{\circ}/RT} \quad (19)$$

$$k(T) = \frac{k_B T}{h}\, e^{-\Delta G^{\ddagger}_{sol}/RT} \quad (20)$$

Em relação a distribuição de produtos, como citado anteriormente, aqueles via S_N2 ocorrem por inversão de configuração dos reagentes (**Fig. 5**, acima),[66] já os produtos formados via E2 possuem mais implicações. Como o principal produto destas reações são alcenos, estes obedecem preferencialmente a regra de Zaitsev, em que o produto majoritário é o alceno mais substituído.[69,84] A **Figura 6 a)** apresenta entalpias padrão de reação, $\Delta_r H^{\circ}$, para hidrogenações via catálise heterogênea de alcenos isoméricos.[93] O valor mais positivo para 2-metil-2-buteno indica a maior estabilidade intrínseca do alceno mais substituído.[84,93] Esta maior estabilidade reside na maior estabilização por hiperconjugação, ideia de que pode haver interações eletrônicas entre ligações σ e σ^* e entre σ e π^* no TS que os grupos alquilas, Ex.: $-CH_3$, diretamente ligados à formação da ligação dupla proporcionam, já que orbitais sp^2 são mais eletronegativos por natureza do que orbitais sp^3 devido ao maior caráter s de orbitais híbridos sp^2.[84] A estabilidade dos alcenos substituídos também é refletida na quimiosseletividade da reação, como apresenta a **Fig. 6 b)** para reações entre íons CH_3O^- e brometos de alquila,[69] em que as eliminações E2 são mais favoráveis conforme substratos mais substituídos por $\alpha-CH_3$.[69,84,93-94] Entretanto, bases mais volumosas, como $t-BuO^-$, ou grupos de saída fracos como sais de amônio quaternários, favorecem a eliminação Hoffman, na qual a formação do alceno menos substituído é favorecida em que o efeito estérico, principalmente, é predominante.[84,89,95]

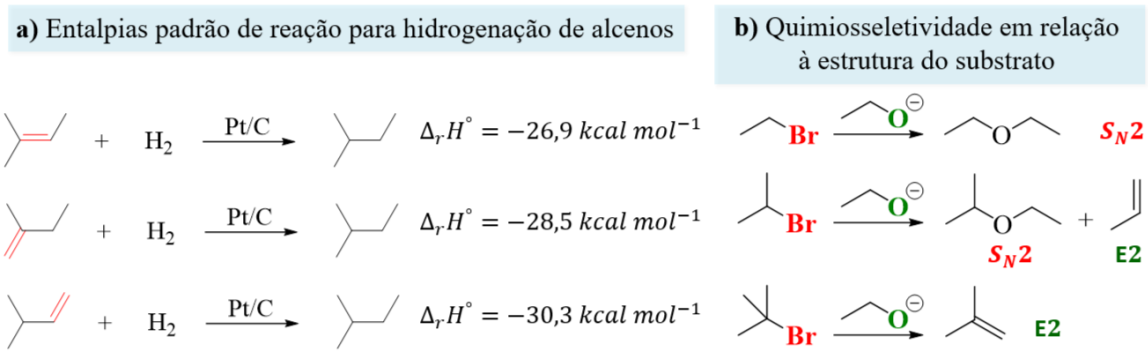


Figura 6: **a)** Estabilidade relativa de isômeros constitucionais de alcenos através de hidrogenação via catálise heterogênea. Adaptado de [93]. **b)** Como as estruturas dos brometos de alquila influenciam na quimiosseletividade das reações. Adaptado de [69].

Apesar das correlações feitas até agora terem sido direcionadas majoritariamente às interações HOMO-LUMO, há diversos fatores que podem afetar a dicotomia de reações S_N2 e E2 e, consequentemente, o perfil de energia livre, dentre eles estão: natureza do nucleófilo, natureza do substrato, concentrações de ambos, natureza do grupo de saída, tipo de átomo central eletrofílico, natureza dos substituintes aos carbonos C^{α} e C^{β}, do solvente empregado, efeitos estereoquímicos, efeitos de conjugações e efeitos externos como ligações de H.[66,68,69,71,77] Como os estados de transição S_N2 são relativamente compactos e menos alongados que aqueles em E2, são mais sensíveis a impedimentos estereoquímicos. Assim, substituintes alquilas, como $-CH_3$, nos carbonos C^{α} e C^{β} provocam aumento, mais para o primeiro, em $\Delta E^{\ddagger}$ devido ao impedimento estérico. Para E2 este efeito é contrário, a adição de grupos $-CH_3$ pode causar estabilização do TS(E2) devido ao efeito de hiperconjugação mencionado e consequente estabilização do carbocátion ligeiramente formado no C^{β} durante a formação do TS.[66,68,71,77,79]

A natureza do nucleófilo, como mencionado, está relacionada à propensão de um átomo/íon/molécula doar o par de elétrons do orbital HOMO (atuando como uma base de Lewis), sendo a nucleofilicidade correlacionada com tendências em reações S_N que são atribuídas às propriedades do nucleófilo.[84] Além disso, várias propriedades podem afetar a "nucleofilicidade", como: **I)** energia de solvatação do nucleófilo (próximo tópico); **II)** a estabilidade da ligação sendo formada com o carbono, pois a maior força de ligação

nucleófilo-substrato pode gerar estabilização do TS; **III)** eletronegatividade do átomo nucleofílico. Já que reações por deslocamento, S_N2, requerem doação de densidade eletrônica, maiores eletronegatividades são desfavoráveis devido aos elétrons estarem mais atraídos ao núcleo pela maior energia potencial elétron-núcleo;[84] **IV)** polarizabilidade do átomo nucleofílico, como descrito no item anterior, maior polarizabilidade (maior distorção da densidade eletrônica frente um campo elétrico externo) e, portanto, maior capacidade de formar ligações covalentes, tendem a ser melhores nucleófilos;[84] e **V)** efeito estérico de grupos volumosos no nucleófilo, pois nucleófilos mais "impedidos" estericamente irão aumentar a energia de ativação de um TS de geometria bipiramidal trigonal.[69,71,84]

Como a nucleofilicidade não é uma propriedade química que pode ser medida diretamente, determinações empíricas de nucleofilicidade requerem correlações com velocidades relativas de reações de um reagente padrão com vários nucleófilos. Uma das principais medidas sobre nucleofilicidade é a determinação da constante de nucleofilicidade, n, tomando a metanólise do iodeto de metila, CH_3I, como reação padrão em metanol, CH_3OH, como solvente à 25 °C, **Equação 21**. Íons F^- apresentam um comportamento dual de alta reatividade nucleofílica, mais relacionada à estabilidade de ligações $C-F$, e alta basicidade devido a fatores como alta eletronegatividade e consequente baixa polarizabilidade, sendo $n_{CH_3I} = 2{,}7$ utilizando F^- como nucleófilo e possuindo um $pKa = \sim 3{,}5$ do ácido conjugado, HF.[71,84] No sistema de Bickelhaupt, $F^- + C_2H_5F$,[71] a preferência por E2 se dá mesmo em meio micro-solvatado por duas moléculas de HF, pois, por ser um íon pequeno e possuir alta razão carga/volume (alta eletronegatividade) é considerado uma base extremamente reativa em fase gasosa.[71,77] Como exemplo, a reatividade nucleofílica para reações S_N2 e S_NAr em solventes polares apróticos segue a ordem: $S^- \gg C^- > O^- \geq N^-$, enquanto a basicidade para estas substâncias segue uma ordem diferente: $C^- > S^- > N^- > O^-$, indicando que a alta polarizabilidade do S^- como íon nucleofílico em compostos como $C_6H_5S^-$ e RS^- possui maior contabilização para a nucleofilicidade.[94]

$$n_{CH_3I} = log \frac{k_{Nu}}{k_{CH_3OH}} \; em \; CH_3OH, 25\ ^{\circ}C \qquad (21)$$

Tomando halogênios como exemplo, em solventes polares próticos, a nucleofilicidade segue a tendência: $F^- < Cl^- < Br^- < I^-$, devido a maior solvatação de íons pequenos; enquanto em solventes polares apróticos, a nucleofilicidade segue ordem inversa, a mesma para basicidade.[72,84,95] Estudos teóricos evidenciam o fato de que $\Delta E^{\ddagger}$ para reações entre metanoato de metila ($HCOOMe$) e F^- e Cl^- como nucleófilos em fase gasosa segue a tendência $F^- \ll Cl^-$, tornando o íon fluoreto mais reativo.[96] Vários outros nucleófilos aniônicos ou neutros podem ser utilizados, como hidróxidos (HO^-), tióis (HS^-), metóxido (CH_3O^-), hidroperóxidos (HOO^-), aminas primárias, secundárias e terciárias (NH_2R), amônia (NH_3), entre outros.[77]

A utilização de halogênios como grupos de saída, LG, segue uma ordem inversa aos nucleófilos em solventes polares apróticos. A habilidade de um grupo agir como grupo de saída está diretamente relacionada com a força de ligação $C-LG$, ou entalpia padrão de formação, ΔH_f°. Como as energias de dissociação de ligação $C-X$ ($X = F$, Cl, Br e I) na série dos halogênios segue a ordem: 128,1; 94,9; 66,9 e ~50 $kcal\ mol^{-1}$,[97] os valores de $\Delta E^{\ddagger}$ diminuem ao longo da série de substratos: $CH_3F > CH_3Cl > CH_3Br > CH_3I$.[77] Por isso, brometo é largamente utilizado como grupos de saída em metodologias de reações S_N2. Além de poderem ser utilizados aminas (NH_2), hidróxidos (OH), fosfina (PH_2), tiol (SH), arsina (AsH_2), selenol (SeH) e mesilatos ($R-OSO_2CH_3$).[77] Adicionalmente, outros átomos além do carbono podem ser propensos a um ataque de um nucleófilo, como N, P e Si.[76] Porém estas dinâmicas de reações não entrarão na discussão deste trabalho e outros efeitos de solvatação e ligações de H. serão discutidos adiante.

1.3 Efeito do Solvente, Fluoração Nucleofílica e Catálise por Transferência de Fase (CTF).

Dentre os efeitos mencionados que podem influenciar no perfil de energia livre de reações S_N2 e E2, o efeito do solvente pode ser considerado um fenômeno predominante para a reatividade. Assim como citado, a quimiosseletividade, geralmente, sofre inversão na transferência gás–solução, como em reações entre brometos de alquila, RBr, e etóxido de sódio, Na^+EtO^-, que ocorrem majoritariamente via E2 em fase gasosa, mas em solução de $EtOH$ anidro, uso de RBr primários ocorrem com 90% para produtos via S_N2.[97,98] Além disso, reatividades de ânions em fase gasosa são consideravelmente estabilizadas em fase condensada devido a energia livre de solvatação, ΔG^*_{solv}. Para íons F^-, valores de ΔG^*_{solv} varia de $-117{,}0\ kcal\ mol^{-1}$ em H_2O para $-88{,}0\ kcal\ mol^{-1}$ em acetonitrila, CH_3CN.[34,99]

Estabelecendo um *link* com a **Fig. 4**, a **Figura 7** apresenta as diferenças em energia libre de Gibbs esquemáticas em termos de PES para fase gasosa, para solventes polares apróticos e em solventes polares próticos para reações S_N2 do tipo íon-molécula.[103] Como dito anteriormente, em fase gasosa estas reações, geralmente, ocorrem via formação de um potencial de poço duplo através da formação de complexos eletrostáticos em fase gasosa.[71,103] A separação vertical entre as superfícies refletem a energia livre de solvatação, ΔG_{solv}, dos reagentes, TS's e produtos, ou seja, a energia liberada no processo de transferência da fase gasosa para condensada.[103] Nucleófilos "duros" (pequenos e de carga localizada – conceito de ácido-base de Pearson) tender a ser mais solvatados por ligações de hidrogênio em solventes próticos do que ânions mais volumosos ou difusos.[84,103] Já a formação de cargas difusas e dispersas nos estados de transição levam a uma energia livre de solvatação mais positiva em relação aos reagentes, levando a uma barreira de energia livre $\Delta G^{\ddagger}_{sol}$ mais alta, efeito mais acentuado em solventes próticos devido ao maior grau de solvatação do par nucleófilo/substrato, como indicado na **Fig. 7**.[71,84,103] Portanto, solventes polares apróticos são mais recomendáveis para reações S_N2 íon-molécula pois contribuem com uma menor energia livre de solvatação e contribuindo

com um fator entrópico para a reação pelo menor grau de solvatação do par nucleófilo/substrato.[71,84,103]

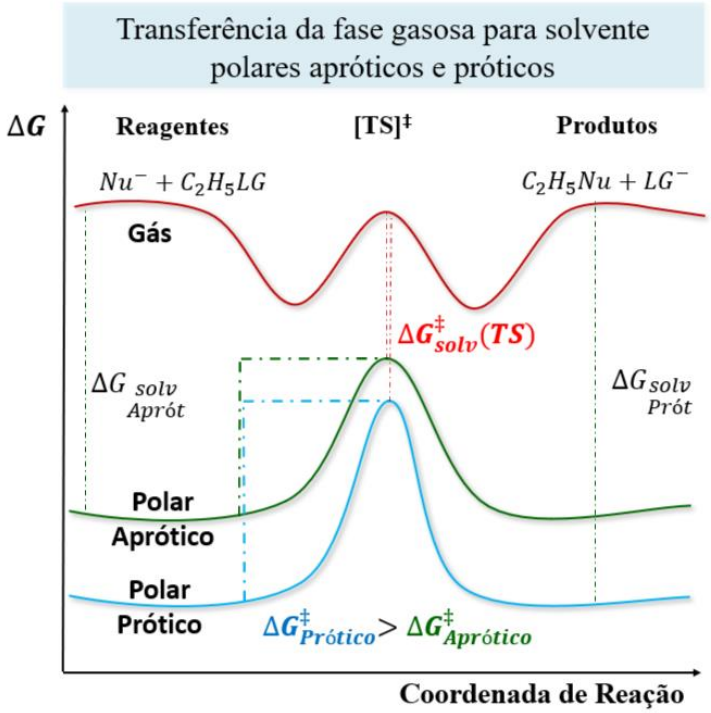


Figura 7: Diferenças em energia livre para as PES de reações S_N2 do tipo íon molécula em fase gasosa, em solventes polares apróticos e solventes próticos. A diferença entre as superfícies representa a energia livre de solvatação. Adaptado de [103].

Portanto, através da **Fig. 7**, observa-se que solventes polares próticos, como água (H_2O), etanol ($EtOH$), ácido acético (CH_3COOH) e etilamina ($C_2H_5NH_2$), retardam a cinética de reações S_N2 devido à alta energia livre associada à solvatação do par nucleófilo/substrato. Por outro lado, solventes polares são cruciais para separação do par iônico e solvatar menos os íons. Por isso, solventes polares apróticos, como acetonitrila (CH_3NC), dimetilsulfóxido ($DMSO$), dimetilformamida (DMF) e dimetilacetamida (DMA), são altamente recomendáveis em termos cinéticos e termodinâmicos.[34,103] Além disso, dentre os solventes polares apróticos, cinética de reações S_N2 do tipo íon-molécula são aceleradas conforme a polaridade do solvente diminui. Entretanto, solventes pouco polares podem levar à formação de pares iônicos e agregados que podem limitar a cinética e ciclos catalíticos. Assim, existe uma janela de solvatação ideal em que há uma mínima

barreira de energia livre, $\Delta G^{\ddagger}$, sem consideráveis consequências laterais que possam retardar a cinética.[34,103]

A energia livre de solvatação é a propriedade termodinâmica que representa o grau de interação soluto-solvente e pode ser separada em duas contribuições físicas distintas pelo modelo SMD (do inglês, *Solvation Model Density*), conforme descrita na **Equação 22**. O primeiro termo, ΔG_{CDS}, descreve a variação da energia livre associada à cavitação do solvente, juntamente com interações de dispersão-repulsão e possíveis alterações no local da estrutura do solvente (em casos de solvatação explícita). O segundo termo, ΔG_{ENP}, denota a energia livre eletrostática. Se usarmos o potencial químico gasoso a 1 atm, faz-se necessária a correção para o estado padrão de 1 $mol\ L^{-1}$ para reações em fase condensada, que equivale a 1,89 $kcal\ mol^{-1}$.[100,101] O potencial químico de um soluto A em fase gasosa a 1 $mol\ L^{-1}$ se relaciona com o potencial químico a 1 atm pela **Equação 23**. Como o potencial químico é definido pela variação da energia livre de Gibbs em relação ao número de mols à pressão e temperatura constantes, **Equação 24**, o potencial químico em solução pode ser relacionado com a energia livre de solvatação (**Equação 25**). Assim, a energia livre de solvatação descreve o efeito do solvente sobre a reação química, como cinética e seletividade, pois $\mu^*_{sol} - \mu^*_g = \Delta G^*_{solv}$.[34,100,102]

$$\Delta G^*_{solv} = \Delta G_{CDS} + \Delta G_{ENP} \qquad (22)$$

$$\mu^*_g(A) = \mu^{\circ}_g(A) + 1{,}89\ kcal\ mol^{-1} \qquad (23)$$

$$\mu = \left(\frac{dG}{dn}\right)_{P,T} \qquad (24)$$

$$\mu^*_{sol.}(A) = \mu^*_g(A) + \Delta G^*_{solv} \qquad (25)$$

Dentre os modelos computacionais utilizados para descrição de ΔG^*_{solv}, aqueles em que o solvente é tratado como um contínuo dielétrico são, geralmente, os mais empregados, como SMD e PCM (*Polarizable Continuum Method*).[101,104] Nestes modelos o solvente é tratado não como moléculas explícitas, como em métodos de Dinâmica Molecular e Monte Carlo, mas sim como um contínuo dielétrico dado pela constante dielétrica do solvente, ε. Para o cálculo de $\Delta G^*_{solv.}$ utilizando SMD, o termo $\Delta G_{CDS.}$ está

relacionado com parâmetros de tensões superficiais atômicas, área de superfície acessível do solvente que é obtida pela sobreposição de esferas de Van der Waals nos átomos de soluto, assim como outros parâmetros experimentais, como índices de refração. Para a contribuição eletrostática, $\Delta G_{ENP.}$, são empregados outros métodos, como IEF-PCM (*Integral-Equation-Formalism Polarizable Continuum Model*), C-PCM (*Conductor-Like Polarizable Continuum Model*), utilizado neste trabalho, e COSMO (*Conductor-Like Screening Model*).

A interação eletrostática soluto-solvente é dada pela energia potencial eletrostática formada pelas cargas aparentes de superfície sobre a cavidade do soluto, que representa o dielétrico, com as cargas do soluto. Há dois principais tipos de cavidades do soluto criadas para o cálculo da contribuição eletrostática, tipo van der Waals (vdW) e Superfície Excluída do Solvente (SES). Para o tipo vdW, as cavidades são construídas através de esferas de Van der Waals, que se sobrepõem, centradas nos átomos do soluto, enquanto para SES as cavidades são formadas por superfícies mais "lisas" (interseções menos abruptas entre esferas de van der Waals). O potencial eletrostático formado entre cargas de superfície e a densidade eletrônica do soluto depende de r_{ij}^{-1} (sendo r_{ij} a distância entre as cargas i e j) que quando $r_{ij} \rightarrow 0$ (cargas se sobrepõem), resulta em uma maior interação eletrostática soluto-solvente, levando a valores mais negativos de ΔG^*_{solv}. O potencial é calculado de maneira iterativa através da equação de Poisson não-homogênea pelos métodos IEF-PCM e C-PCM. Além do mais, o modelo SMD e os do tipo PCM podem ser combinados para melhor descrição de $\Delta G^*_{solv.}$[101,102,105-107] O modelo SMD mostra boa correlação para reações entre moléculas neutras, com erros em torno de $1\ kcal\ mol^{-1}$,[106] enquanto apresentam consideráveis desvios na previsão do aumento da velocidade de reação passando de solventes próticos para solvente polares apróticos, enquanto PCM com cavidades adequadas fornece resultados melhores nestes casos.[105]

Retornando à visão experimental destas reações, a tendência de reatividade nucleofílica para halogênios mencionada no tópico anterior relaciona a maior nucleofilicidade para F^- em solventes polares apróticos. Porém, a principal problemática relacionada a obtenção de organofluorados alifáticos por esta metodologia é em relação à fonte nucleofílica de flúor, já que sais como KF e CsF possuem solubilidades

consideravelmente limitadas nestes solventes em decorrência da alta energia de rede destes cristais (entalpia de rede do KF: $\Delta H_{rede} = -194{,}1\ kcal\ mol^{-1}$), sendo a solubilidade do KF em $DMSO$ a 25℃ de $8\ mg/100\ mg$.[108,109] Contudo, metodologias para fluoração nucleofílica utilizando sais de fluoretos de metais alcalinos, M^+F^- ($M = K^+$ ou Cs^+), são promissoras devido ao custo, especialmente KF, e eficiência atômica.[36,50,110] Outras fontes nucleofílicas de flúor, como DAST, Deoxo-Flúor, fluoreto de prata(I) (AgF) ou fluoreto de prata(II) (AgF_2), sofrem de reatividade limitada, difíceis condições de reação, custo elevado e alguns sendo tóxicos. Também, fluoretos metálicos, MF, são extremamente superiores às fontes eletrofílica de flúor, como N-fluorobenzenossulfonimida ($NFSI$) e Selectfluor, que são altamente oxidativas, podem promover reações laterais e originam subprodutos. Além destas reações necessitarem de catalisadores como metais de transição, ácidos de Lewis ou organocatalisadores.[36,50,111]

Em 1974, Liotta e Harris introduziram a química dos "*naked anions*", fazendo uso de um contra-cátion constituído de potássio complexado com um macrociclo (éter 18-coroa-6) para solubilizar o KF, e tornar o íon F^- "livre", reativo, em acetonitrila (CH_3CN) e tolueno ($C_6H_5CH_3$) como solventes.[112] Porém, estudos computacionais evidenciaram que os íons F^- ainda são complexados ao metal por interações eletrostáticas e não "livres" em solução.[113] A solubilização do sal em solventes polares apróticos pela complexação de um contra-cátion caracteriza o protocolo da CTF, classicamente atribuída a ativação de uma espécie iônica através do transporte da fase aquosa para solventes orgânicos, transferência líquido-líquido. Uso de macrociclos, como éteres-coroa, fazem parte da CTF por transferência sólido-líquido de sais de fluoretos de metais alcalinos. Entretanto, enquanto a reatividade nucleofílica do F^- aumenta através da CTF, este aumento é acompanhado por uma maior basicidade, fazendo com que estas reações ainda apresentem altas formações de produtos via eliminações.[36,60,75,110,113-115]

Outros catalisadores macrociclos foram estudados experimentalmente e computacionalmente a fim de se obter maior seletividade e controle cinético, como criptantes, tiouréia 18-coroa-6, calixarenos, entre outros.[114-118] Pliego Jr. e Riveros estudaram via cálculos *ab initio* reações entre KF e $EtBr$ em tolueno e os cálculos estimaram 94% de seletividade para S_N2 utilizando 18-coroa-6, enquanto o sistema na

ausência de catalisador favorece majoritariamente via E2-*syn*. Além disso, as estruturas dos TS's mostraram que, além do macrociclo, 18C6, diminuir o valor da barreira de energia livre do sistema já solubilizado, $\Delta G^{\ddagger}$, de $24{,}26$ para $13{,}95\ kcal\ mol^{-1}$ e aumentar seletividade para S_N2, o cátion K^+ também favorece a via S_N2 por interação eletrostática com Br^- que se forma no estado de transição.[113] Interações eletrostáticas $K^+ - Br^-$ predominam em fase gasosa fazendo com que os TS's para E2*syn* e S_N2 sejam estabilizados pela interação entre K^+ e Br^- em relação à E2*anti*, além da alta basicidade do flúor em fase gasosa contribuir para via de eliminação. Em tolueno a via S_N2 é favorecida indicando a inversão de quimiosseletividade. Contudo, devido aos $P.e$ de solventes orgânicos limitarem as cinéticas de reações à temperatura não muito altas e ainda as reações apresentarem formação de produtos E2, somente utilização de éteres coroa ainda é dificultada em termos práticos, fazendo com que o emprego de agentes externos sejam requeridos para se obter uma cinética mais favorável e, principalmente, maior seletividade para S_N2.[36,113]

Em 2002, O'Hagan et. al descobriram que a obtenção do intermediário 5'-FDA via enzima fluorinase, discutida inicialmente, originada da bactéria *S. cattleya*, por uma reação S_N2 entre F^- e S-adenosil-L-metionina (SAM) é altamente seletiva para substituição nucleofílica em decorrência das ligações de $H.$ no estado de transição ($F^- \cdots H$), desmistificando o conceito clássico de que solventes polares próticos são altamente indesejáveis para reações S_N2 com nucleófilos que tendem a possuir alto grau de solvatação (maior razão carga/volume).[18,119-121] Com isso, Kim e colaboradores utilizaram vários outros agentes tanto solubilizadores quanto seletivos via ligações de $H.$, sendo a maior parte derivados de etilenoglicóis utilizando sais KF como reagentes. Polietilenoglicóis podem atuar tanto na solubilização (através de interações eletrostáticas entre oxigênios e íons K^+) quanto na seletividade (ligações de $H.$ pelos grupos hidroxilas, OH, afetam mais a basicidade dos íons F^- do que sua nucleofilicidade, aumentando a razão de produtos S_N2/E2).[120,121]

Posteriormente, Pliego Jr e colaboradores investigaram a combinação entre CTF por éter 18-coroa-6 e micro-solvatação por $t-BuOH$ em acetonitrila para fluoração nucleofílica utilizando KF e, de fato, ligações de $H.$ no TS são responsáveis por

catalisarem a reação, por apresentarem maior seletividade S_N2/E2, além de aumentarem a solubilidade do MF, apresentando um efeito sinérgico, ou seja, tanto o 18C6 quanto o álcool atuam na redução da barreira de energia livre observável, $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$.[116,120-122] Enquanto os íons F^- e $t-BuO^-$ apresentam basicidade comparável em fase gasosa, 366 e 368 $kcal\ mol^{-1}$ respectivamente, o pKa do HF em solução aquosa é de 3,2 e 19,2 para $t-BuOH$.[122] Com isso, íons $t-BuO^-$ são bases consideravelmente mais fortes que F^- em solução, fazendo com que íons F^-, apesar de também apresentarem menor nucleofilicidade pela solvatação de $t-BuOH$, este efeito é ainda maior sobre a basicidade do F^-, fazendo com que a razão S_N2/E2 aumente .[110,116,122,123]

Outros estudos foram conduzidos utilizando Catálise por Transferência de Fase via Ligações de Hidrogênio (HB-PTC, do inglês. *Hydrogen Bond – Phase Transfer Catalysis*), na qual outros grupos, como éteres coroa funcionalizados, BACCA, etilenoglicol e $t-BuOH$ foram empregados para aumentar a seletividade para S_N2.[116,120,121,124] Além disso, a reatividade de catalisadores segue a ordem: $PentaEG < 18C6 < criptante-[2,2,2]$. Posteriormente, Pliego Jr. et. al introduziram o conceito de diol volumoso, como 1,4-bis(2-hidroxi-2-propil)benzeno (BDMb) e 2,2-dimetilpropano-1,3-diol, ou neopentilglicol, (PDIOL), na reação entre $KF(18C6)$ e $EtBr$ em acetonitrila, nos quais dois grupos $-OH$ fazem ligações de $H.$ com os íons F^- e Br^- na formação do TS.[116] Além de apresentarem 46% de rendimento para BDMb, há formação de apenas traços de produtos E2 (3%). A utilização de álcoois e dióis juntamente com éteres coroa caracterizam, como dito, um efeito sinérgico, ambos atuando como agentes solubilizadores e catalisadores que, com o *design* apropriado, aumentam a razão S_N2/E2. Além disso, catalisadores assimétricos podem ser utilizados para obtenção de organofluorados enantioméricos.[117,120]

2 SUPERFÍCIE DE ENERGIA POTENCIAL (PES) E CÁLCULOS *SINGLE POINT*

Erwin Schrödinger, em 1926, estabeleceu a equação de onda da mecânica quântica.[125] Em seu trabalho sobre mecânica ondulatória de átomos e moléculas, um sistema de partículas submicroscópicas pode ser descrita através de uma função de onda, Ψ, em que nela está contido toda informação física sobre um sistema. Apesar da função de onda não ter significado físico em si, pode-se obter propriedades importantes de um sistema de partículas descrito por Ψ através da equação de autovalor (**Equação 26**), também chamada de equação de Schrödinger independente do tempo.[126] Nesta equação, $\hat{H}$ representa o operador hamiltoniano que descreve a operação matemática para obtenção da energia total do sistema de partículas, que é a soma das energias cinéticas e potenciais de todas as partículas do sistema. Em outras palavras, a equação de autovalor representa o operador $\hat{H}$ atuando sobre Ψ e fornecendo a mesma função (autofunção) acompanhada pela propriedade física descrita pelo operador (autovalor, determinado experimentalmente).[126]

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \qquad (26)$$

Como um sistema de partículas como elétrons, por exemplo, não possuem posição ou momento definidos, a descrição do sistema pela função de onda fornece uma interpretação probabilística sobre as propriedades do sistema.[126,127] Desta maneira, sendo Ψ uma autofunção do operador $\hat{H}$, para encontrar o valor médio de E experimentalmente, toma-se muitos sistemas idênticos e não interagentes entre si, cada um em um mesmo estado Ψ, e mede-se E em cada sistema.[127] Portanto, o cálculo de uma propriedade física de um sistema mecânico quântico passa por uma equação de valor médio, também referenciado como valor esperado, descrita pela **Equação 27** (também em notação de Dirac).[126] O operador hamiltoniano completo pode ser representado pela **Equação 28**, que contabiliza todas as energias cinéticas e potenciais do sistema de partículas e, como

estamos tratando um sistema de átomos e moléculas, contabilizamos no operador as contribuições de elétrons e núcleos.[127,128]

$$E = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle = \int \Psi^* \hat{H} \Psi d\tau \qquad (27)$$

$$\hat{H} = -\frac{1}{2}\sum_{i}^{N}\frac{\hbar^2}{2m_e}\nabla_i^2 - \frac{1}{2}\sum_{A}^{M}\frac{\hbar^2}{2M_A}\nabla_A^2 + \sum_{i}^{N}\sum_{j>i}^{N}\left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0}\right)\frac{1}{|r_i - r_j|} - \sum_{A}^{M}\sum_{i}^{N}\left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0}\right)\frac{Z_A}{|R_A - r_i|} + \sum_{A}^{M}\sum_{B>A}^{M}\left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0}\right)\frac{Z_A Z_B}{|R_A - R_B|} \qquad (28)$$

Na **Eq. 27**, a integral é sobre todas as coordenadas de cada elétron do sistema. No operador $\hat{H}$, o primeiro e segundo termos da equação se referem à energia cinética dos elétrons e núcleos, respectivamente, $\hat{T}_e$ e $\hat{T}_n$. O terceiro termo se trata da repulsão eletrostática de Coulomb entre elétrons, $\hat{V}_{ee}$, e o quarto termo representa a atração eletrostática entre elétron-núcleo, $\hat{V}_{en}$. Por fim, o último termo é a repulsão eletrostática entre núcleos, $\hat{V}_{nn}$.[126-128] Como soluções analíticas para a equação de Schrödinger só são possíveis para átomos hidrogenoides, pois um orbital atômico é, por definição, uma função de onda de um elétron, só são possíveis obtenções de soluções aproximadas para sistemas multieletrônicos. Com isso, as resoluções destas equações passam por aproximações, de certa forma essenciais para cálculos computacionais, para obtenção de funções que representam o menor valor possível para a energia do sistema.[126-128]

Talvez uma das aproximações mais fundamentais na tratamento do hamiltoniano descrito pela **Eq. 28** seja a Aproximação de Born-Oppenheimer, essencial para a construção da Superfície de Energia Potencial (PES).[127,128] Como a razão entre a massa do próton e a massa do elétron é quase mil e oitocentas vezes, m_p/m_e ~1800, a aproximação de Born-Oppenheimer desconsiderada o acoplamento elétron-núcleo separando, primeiramente, os movimentos nucleares e eletrônicos. Como o movimento dos elétrons se ajusta instantaneamente a qualquer movimento dos núcleos, considera-se os núcleos fixos no espaço e a resolução do operador hamiltoniano se dá pela interação

dos elétrons com núcleos fixos no espaço.[127,128] Portanto, na **Eq. 28**, o termo de energia cinética dos núcleos é zero, $\hat{T}_n = 0$, e o último termo da energia potencial de repulsão núcleo-núcleo se torna constante, $\hat{V}_{nn} = cte$. Reescrevendo o hamiltoniano molecular considerando as devidas aproximações e também em unidades atômicas $\left(e/\sqrt{4\pi\varepsilon_0} = 1\ u.a.\right)$, obtemos o hamiltoniano eletrônico do sistema, $\hat{H}_{el}$ (**Equação 29**), que descreve a energia dos elétrons em função das posições nucleares.[127,128]

$$\hat{H}_{el} = -\frac{1}{2}\sum_{i}^{N}\nabla_i^2 + \sum_{i}^{N}\sum_{j>i}^{N}\frac{1}{|r_i - r_j|} - \sum_{A}^{M}\sum_{i}^{N}\frac{Z_A}{|R_A - r_i|} + \sum_{A}^{M}\sum_{B>A}^{M}\frac{Z_A Z_B}{|R_A - R_B|} \qquad (29)$$

$$\hat{H}_{el} = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{en} + \hat{V}_{nn} \qquad (30)$$

A **Equação 30** fornece o hamiltoniano de forma compacta considerando cada termo do **Eq. 29** como seu respectivo operador. O hamiltoniano em si não depende dos spins dos elétrons, ou dos movimentos nucleares, e nas equações acima não são considerados nenhum acoplamento spin-órbita, em que a função de onda é descrita como um produto de funções radiais (orbitais) e de spin.[127,128] Portanto, o novo hamiltoniano depende das posições dos núcleos fixas e, portanto, a função de onda é uma função que depende explicitamente das coordenadas dos elétrons, $\vec{r}_i$, que por sua vez depende parametricamente das posições nucleares, $\vec{R}_a$. Assim, a cada nova coordenada nuclear temos um novo hamiltoniano eletrônico que fornece, como autovalor, a energia correspondente à energia eletrônica em função das coordenadas nucleares. Esta nova função, **Equação 31**, fornece a energia potencial dos elétrons em função dos núcleos e é responsável por gerar a PES.[126-,128]

$$\hat{H}_{el}\Psi(\vec{r}_i, \vec{R}_a) = E_{PES}^{R}\Psi(\vec{r}_i, \vec{R}_a) \qquad (31)$$

$$U_i\{R_a\} = E_i\{R_a\} \qquad (32)$$

A **Equação 32** relaciona a energia associada ao hamiltoniano eletrônico com a descrição de energia potencial dependente das coordenadas nucleares $U_i\{R_a\}$ em função de um dado estado eletrônico de índice i.[128] Esta condição é definida como movimento adiabático e está diretamente ligada a simulações computacionais para otimizações de geometria e é utilizada em estudos de reações químicas tanto em fase gasosa quanto em fase condensada.[129] O ponto de interesse em uma PES se dá justamente pela energia eletrônica do estado fundamental de um sistema molecular, ou atômico, que pode ser verificado por cálculos de variações (otimizações) que, para o caso de um ponto estacionário, ${dU_i\{R_a\}}/{_{dR}} = 0$.[128]

Tendo definidas as principais equações que governam a superfície de energia potencial, são empregados métodos de variações por análises de gradientes a fim de minimizar a energia eletrônica da molécula em função das geometrias moleculares (coordenadas nucleares).[127,128] Assim, é possível extrair propriedades termodinâmicas, como Energia Livre de Gibbs (ao qual estamos interessados) de estruturas otimizadas, além da própria energia eletrônica, discutida no próximo tópico, e de propriedades como momentos de dipolo, potenciais eletrostáticos, entre outras.[128] Cálculos de propriedades de geometrias otimizadas são comumente referenciados como *single point calculations*, ou seja, cálculos de propriedades relacionadas à um ponto (geometria) na PES. Devido a aproximação de Born-Oppenheimer, podemos dividir os cálculos relacionados à dependência direta com as coordenadas nucleares, como otimizações de geometria, cálculos de frequência e de solvatação daqueles dependentes diretamente da estrutura eletrônica.[126-128] Por isso, adiante, abordaremos de maneira mais simplista estes cálculos. No próximo tópico abordaremos os principais métodos de cálculos de estrutura eletrônica, no contexto deste trabalho.

Em relação às otimizações de geometria, um dos métodos de otimização utilizado é o procedimento de Newton-Raphson.[130,131] Considerando a função de energia potencial definida anteriormente, pode-se correlacioná-la com uma expansão de Taylor para a energia potencial truncada no segundo termo (quadrático) e, definindo em termos de matrizes, pode-se estabelecer a relação com a **Equação 33**.[130,131] Nesta equação, a

geometria referencial é dada por q^k, sendo g^k o vetor gradiente da função em relação às coordenadas nucleares (**Equação 34**) e H^k é denominada matriz Hessiana, a derivada segunda da função de energia potencial em relação às coordenadas nucleares, **Equação 35**.[127,130,131]

$$U(\boldsymbol{q}^{k+1}) = U(\boldsymbol{q}^k) + (\boldsymbol{q}^{k+1} - \boldsymbol{q}^k)\boldsymbol{g}^k + \frac{1}{2}(\boldsymbol{q}^{k+1} - \boldsymbol{q}^k)\boldsymbol{H}^k(\boldsymbol{q}^{k+1} - \boldsymbol{q}^k) \quad (33)$$

$$\boldsymbol{g}(\boldsymbol{q}) = \begin{bmatrix} \frac{\partial U}{\partial q_1} \\ \vdots \\ \frac{\partial U}{\partial q_N} \end{bmatrix} \quad (34)$$

$$\boldsymbol{H}_{ij}^k = \begin{bmatrix} \frac{\partial U^2}{\partial^2 q_i q_j} \\ \vdots \\ \frac{\partial U^2}{\partial^2 q_i q_N} \end{bmatrix} \quad (35)$$

Portanto, a fim de se determinar a geometria molecular que corresponde, de maneira mais aproximada possível, à geometria do estado fundamental, deve-se determinar, primeiro, o ponto extremo da PES, ou seja, a variação da função de energia potencial dever ser zero, $\partial U^{k+1}/q^{k+1} = 0$, ou ponto estacionário.[130,131] Além do ponto extremo, máximo ou mínimo, deve-se determinar os elementos da matriz Hessiana a fim de se determinar se aquele ponto sobre a PES se trata realmente de ser um mínimo sobre a função. Assim, tomando a derivada da função de energia potencial e simplificando a função, chegamos na **Equação 36**. Portanto, a condição de se determinar o ponto estacionário sobre a PES é de que o gradiente da função, g_i^{k+1}, seja igual à zero, e rearranjando a equação temos, por fim, a **Equação 37**.[130,131]

$$\boldsymbol{g}^{k+1} = \boldsymbol{g}^k + [H^k(\boldsymbol{q}^{k+1} - \boldsymbol{q}^k)] \quad (36)$$

$$\boldsymbol{q}^{k+1} = \boldsymbol{q}^k - (\boldsymbol{H}^k)^{-1}\boldsymbol{g}^k \quad (37)$$

Esta última equação fornece a descrição para a localização de pontos estacionários sobre a PES. De forma geral, partindo de uma estrutura de coordenadas $\boldsymbol{q}^k$, pode-se computar o seu vetor gradiente, $\boldsymbol{g}^k$ e sua matriz Hessiana, $\boldsymbol{H}^k$, e, então, selecionar uma nova coordenada nuclear, $\boldsymbol{q}^{k+1}$. Assim, o vetor gradiente para a nova estrutura, otimizada, deve ser zero.[130,131] Dentro do conceito de reações químicas, reagentes, intermediários e produtos são definidos como mínimos sobre a PES, enquanto estados de transições, TS's, são definidos como pontos máximos sobre a PES que conectam os pontos de mínimos sobre a coordenada de energia potencial mínima. Em outas palavras, os autovalores da matriz Hessiana serão todos positivos para reagentes, intermediários e produtos, enquanto terá um modo imaginário correspondendo ao TS, em que terá um autovetor negativo na coordenada de reação enquanto valor positivo para todas as outras coordenadas da PES.[127,130,131]

A utilização da matriz Hessiana como equação de autovalor permite obter informações importantes sobre dada molécula, como os modos normais de vibração, frequências vibracionais da molécula.[130,131] Como as definições das equações para determinação de propriedades como energia livre possuem maiores fundamentos dentro das definições da termodinâmica estatística a partir das funções de partição,[127] elas não serão abordadas aqui e serão expostas somente as equações finais utilizadas neste trabalho. Como exemplo, as contribuições dos movimentos de translação, rotação e vibração são obtidas através dos cálculos de frequências harmônicas que, pela descrição da termodinâmica estatística, podemos extrair a energia livre nuclear em fase gasosa, determinada previamente pela **Eq. 23** com o potencial químico definido pela **Eq. 24**.[127,130,131]

A energia livre molecular em fase gasosa, no estado padrão de $1\,mol\,L^{-1}$ (**Equação 38)** contabiliza as contribuições nucleares e eletrônicas (próximo tópico). Para se determinar a energia livre em fase condensada, **Equação 39**, inclui-se a energia livre de solvatação, ΔG_{solv}, discutida no tópico anterior. Em reações químicas, pode-se utilizar o conceito de energia livre padrão de formação, ΔG_f°, e determinar a variação de energia livre sobre cada etapa de uma reação química por lei de Hess. O mesmo é válido para a formação do estado de transição.[34,127]

$$G^*_{mol}(X) = E_{ele}(X) + G^*_{vrt} \qquad (38)$$

$$G^*_{sol}(X) = G^*_{mol}(X) + \Delta G^*_{solv}(X) \qquad (39)$$

3 CÁLCULOS DE ESTRUTURA ELETRÔNICA

3.1 Método de Hartree-Fock

O método, ou teoria, de Hartree-Fock representa um dos métodos mais fundamentais para cálculos de estrutura eletrônica de sistemas multieletrônicos. Como um orbital atômico, por definição, representa uma função de onda de um elétron, soluções analíticas (exatas) só são possíveis em casos de átomos hidrogenoides como dito anteriormente.[126,127] A proposta da teoria de Hartree-Fock é solucionar problemas de N elétrons tratando a função de onda total do sistema como um produto de N orbitais de um elétron (inicialmente com a aproximação de Hartree).[132] Nesta aproximação de Hartree não é levado em consideração a propriedade de antisimetria dos elétrons (propriedade dos férmions, $|s| = 1/2$, em que a função de onda total deve ser antissimétrica, inversão de sinal, sobre a troca de coordenadas entre par de elétrons).[132] Para uma completa descrição do sistema eletrônico de um átomo são incluídas as funções ortonormais $\alpha(\omega)$ e $\beta(\omega)$, que representam os autovalores, α e β, do operador de momento angular de spin, $\hat{S}_Z$, e são denominados spin *up* ($s = 1/2$) e *down* ($s = -1/2$), respectivamente. Portanto, os orbitais-spin são representados como o produto entre a função espacial e funções de spin para um elétron i, descrita nas **Equações 40** e **41**.[127,132]

$$\Psi_i(\vec{r}, \omega) = \varphi_i(\vec{r})\alpha(\omega) \qquad (40)$$

$$\Psi_i(\vec{r}, \omega) = \varphi_i(\vec{r})\beta(\omega) \qquad (41)$$

A propriedade de indistinguibilidade dos elétrons (férmions) origina um dos principais princípios no quesito de distribuição eletrônica, o Princípio de Exclusão de Pauli, que postula que um sistema de férmions indistinguíveis deve ser descrito por uma função de onda total antissimétrica.[126,127] Para o caso de N elétrons, em Hartree-Fock, a

função de onda total, Ψ, pode ser descrita por um determinante de Slater através de funções spin-orbital ortonormais de um elétron.[127,132] As colunas do determinante de Slater representam as funções de onda de um elétron, orbitais, enquanto as linhas representam as coordenadas dos elétrons. Para um sistema generalizado de N elétrons e N funções spin-orbital, o determinante de Slater pode ser descrito conforme a **Equação 42**. Além disso, no conceito de Teoria de Orbitais Moleculares, a função de onda molecular total é representada por $\Psi \approx \Phi$, sendo as funções de onda de um elétron, Ψ_i, (equações acima) representando as funções spin-orbitais moleculares, $\emptyset_i$.[126,127,132]

$$\Phi = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \emptyset_1(1) & \emptyset_2(1) & \dots & \emptyset_N(1) \\ \emptyset_1(2) & \emptyset_2(2) & \dots & \emptyset_N(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \emptyset_1(N) & \emptyset_2(N) & \dots & \emptyset_N(N) \end{vmatrix} \qquad (42)$$

Como o determinante de Slater considera a antissimetria de orbitais moleculares ortogonais, $\langle \emptyset_i | \emptyset_j \rangle = 1$ para $i = j$, sobre todas as possíveis permutações (trocas de coordenadas) dos elétrons ($N!$), a expressão para a função de onda molecular total, Φ, é normalmente expressa como um operador antissimetrizante, $\hat{A}$, atuando sobre a diagonal principal do determinante, Π, e, expandindo $\hat{A}$ como um somatório de permutações, obtêm-se as descrições das **Equações 43** e **44**.[126,127] Na equação do operador, p representa o número de pares de trocas (transposições) necessárias para se obter uma permutação específica e P representa o operador de permutação. O termo $(-1)^p$ assegura a natureza antissimétrica da função, uma vez que a troca de coordenadas de dois elétrons, $p = 1$, resulta na troca de sinal da função, $(-1)^p = -1$.[126,127]

$$\Phi = \hat{A}[\emptyset_1(1)\emptyset_2(2) \dots \emptyset_N(N)] = \hat{A}\Pi \qquad (43)$$

$$\hat{A} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \sum_{p=0} (-1)^p \hat{P} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \left[\hat{1} - \sum_{ij} \hat{P}_{ij} + \sum_{ijk} \hat{P}_{ijk} + \cdots \right] \qquad (44)$$

Na segunda igualdade da equação acima, o operador $\hat{1}$ caracteriza o operador identidade sem qualquer permutação, $p = 0$, o que leva à diagonal principal, Π. O somatório sobre $\hat{P}_{ij}$ gera todas as possíveis permutações sobre as coordenadas de dois elétrons, já o somatório sobre $\hat{P}_{ijk}$ representa as permutações de coordenadas de três elétrons, e assim por diante.[126,127] Neste trabalho estamos preocupados em destacar as principais equações em relação ao desenvolvimento da teoria de Hartree-Fock e, portanto, algumas formulações matemáticas serão omitidas. Como exemplo, para extrair a energia do determinante de Slater para a função de onda molecular, Φ, deve-se demonstrar que os operadores $\hat{A}$ e $\hat{H}$ comutam, $[\hat{A}, \hat{H}] = 0$, e que o operador $\hat{A}$ agindo duas vezes, $\hat{A}\hat{A}$, resulta no mesmo operador multiplicado pela raiz quadrada de N!, ou seja, $\hat{A}\hat{A}\Pi = \sqrt{N!}\,\hat{A}\Pi$.[126,127] Estas formulações não serão detalhadas.

Uma propriedade fundamental da mecânica quântica estabelece que a energia de uma função, como Φ, pode ser obtida calculando o valor esperado, ou valor médio, do operador hamiltoniano, $\hat{H}$, dividido pela norma desta função, cujo normalizada, $\langle\Phi|\Phi\rangle = 1$.[126,127] O princípio Variacional, **Equação 45**, afirma que qualquer função de onda aproximada possui uma energia acima, ou igual, à energia do estado fundamental (energia exata). A igualdade da equação abaixo só é atingida se a função de onda molecular for exatamente à do estado fundamental, E_0, mas como atingimos somente soluções aproximadas para sistemas multieletrônicos, as energias obtidas serão acima do estado fundamental.[126,127] Construindo uma função de onda teste em termos de coeficientes, pode-se obter a "melhor" função teste minimizando a energia como função destes coeficientes, ou parâmetros, $\frac{dW}{dc} = 0$. Agora podemos estabelecer uma expressão para energia em termos das permutações estabelecidas anteriormente, como mostrado nas relações da **Equação 46**.[126,127]

$$W = \frac{\langle\Phi|\hat{H}|\Phi\rangle}{\langle\Phi|\Phi\rangle} \geq E_0 \quad (45)$$

$$E = \langle\Phi|\hat{H}|\Phi\rangle = \langle\hat{A}\Pi|\hat{H}|\hat{A}\Pi\rangle = \sqrt{N!}\,\langle\Pi|\hat{H}|\hat{A}\Pi\rangle = \sum_p (-1)^p \langle\Pi|\hat{H}|\hat{P}\Pi\rangle \quad (46)$$

Considerando o hamiltoniano molecular completo e também a aproximação de Born-Oppenheimer em unidades atômicas, **Equações 29** e **30** (mostradas no tópico anterior e retomadas abaixo), a repulsão núcleo-núcleo, $\hat{V}_{nn}$, não depende das coordenadas dos elétrons e é constante para uma dada geometria molecular. A atração elétron-núcleo, $\hat{V}_{en}$, é um somatório de termos, cada um dependendo de apenas da coordenada de um elétron, sendo o mesmo para o termo de energia cinética dos elétrons, $\hat{T}_e$. A repulsão elétron-elétron, $\hat{V}_{ee}$, entretanto, depende das coordenadas de dois elétrons.[126,127,132]

$$\hat{H}_{el} = -\frac{1}{2}\sum_{i}^{N}\nabla_i^2 + \sum_{i}^{N}\sum_{j>i}^{N}\frac{1}{|r_i - r_j|} - \sum_{A}^{M}\sum_{i}^{N}\frac{Z_A}{|R_A - r_i|} + \sum_{A}^{M}\sum_{B>A}^{M}\frac{Z_A Z_B}{|R_A - R_B|} \quad (29)$$

$$\hat{H}_{el} = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} - \hat{V}_{en} + \hat{V}_{nn} \quad (30)$$

Como a energia expressa por um determinante de Slater depende das permutações conforme o número de índices de elétrons ($\hat{P}_{ij}$, $\hat{P}_{ijk}$, ...), separamos os termos do hamiltoniano molecular em termos dos índices dos elétrons (**Equações 47** e **48**). Portanto, obtemos o operador de um elétron, $\hat{h}_i$, que descreve o movimento do elétron i no campo, potencial, de todos os núcleos e o operador de dois elétrons $\hat{g}_{ij}$ que origina a repulsão elétron-elétron. Assim, estabelecemos a nova forma para o hamiltoniano, **Equação 49**, em termos dos índices eletrônicos.[126,127,132]

$$\hat{h}_i = -\frac{1}{2}\nabla_i^2 - \sum_{A}^{M}\frac{Z_A}{|R_A - r_i|} \quad (47)$$

$$\hat{g}_{ij} = \frac{1}{|r_i - r_j|} \quad (48)$$

$$\hat{H}_{el} = \sum_{i}^{N}\hat{h}_i + \sum_{j>i}^{N}\hat{g}_{ij} + \hat{V}_{nn} \quad (49)$$

Para o operador de um elétron, $\hat{h}_i$, somente o operador identidade, $\hat{1}$, fornece a contribuição diferente de zero, pois como os orbitais moleculares são ortonormais, permutações sobre o operador de um elétron irão zerar. A permutação sobre os orbitais moleculares, P_{12}, para o operador de um elétron é uma sobreposição de diferentes orbitais moleculares, ou seja, ortogonais. Estas considerações estão representadas pelas **Equações 50** e **51**, respectivamente.[126,127,132] Considerando o operador de dois elétrons, $\hat{g}_{ij}$, diferentemente de $\hat{h}_i$, tanto o operador $\hat{1}$ quanto o operador $\hat{P}_{ij}$ irão fornecer contribuições não negativas. O operador identidade, **Equação 52**, é referenciado como integral de Coulomb, J_{12}, e representa a repulsão clássica entre duas distribuições de cargas, $\emptyset_1^2(1)$ e $\emptyset_2^2(2)$, correspondentes aos dois elétrons, 1 e 2, em O.M. diferentes, 1 e 2, respectivamente. [126,127,132] Já considerando o operador de permutação entre os elétrons 1 e 2, $\hat{P}_{12}$, no operador de dois elétrons, $\hat{g}_{12}$, **Equação 53**, esta integral é chamada de integral de troca, K_{12}, e não possui um análogo clássico. Enquanto a integral de Coulomb, J_{12}, é diferente de zero para todos os pares de elétrons, a integral de troca, K_{12}, só fornece contribuições não negativas para spin-orbitais, $\emptyset_1$ e $\emptyset_2$, que possuem o mesmo spin. Para ordens superiores de permutações, $\hat{P}_{ijk} \dots \hat{P}_N$, haverá sobreposições de orbitais moleculares ortogonais e não irão contribuir para a energia total, além de não haver correspondência com o hamiltoniano.[126,127,132]

$$\langle \Pi | \hat{h}_1 | \Pi \rangle = \langle \emptyset_1(1) | \hat{h}_1 | \emptyset_1(1) \rangle \langle \emptyset_2(2) | \emptyset_2(2) \rangle \dots \langle \emptyset_N(N) | \emptyset_N(N) \rangle = h_1 \quad (50)$$

$$\langle \Pi | \hat{h}_1 | P_{12}\Pi \rangle = \langle \emptyset_1(1) | \hat{h}_1 | \emptyset_2(1) \rangle \langle \emptyset_2(2) | \emptyset_1(2) \rangle \dots \langle \emptyset_N(N) | \emptyset_N(N) \rangle = 0 \quad (51)$$

$$\langle \Pi | \hat{g}_{12} | \Pi \rangle = \langle \emptyset_1(1)\emptyset_2(2) | \hat{g}_{12} | \emptyset_1(1)\emptyset_2(2) \rangle \dots \langle \emptyset_N(N) | \emptyset_N(N) \rangle = J_{12} \quad (52)$$

$$\langle \Pi | \hat{g}_{12} | P_{12}\Pi \rangle = \langle \emptyset_1(1)\emptyset_2(2) | \hat{g}_{12} | \emptyset_2(1)\emptyset_1(2) \rangle \dots \langle \emptyset_N(N) | \emptyset_N(N) \rangle = K_{12} \quad (53)$$

As equações estabelecidas acima apresentam os O.M. tratando spins implicitamente, com exceção de $\hat{h}_1$ que não possui dependência de spins, e apresentam as principais equações da teoria de Hartree-Fock.[126,127] As equações abaixo apresentam as formas estendidas para as integrais acima, $\hat{h}_1$, J_{12} e K_{12}, considerando que os subscritos

i e j representam diferentes O.M. e os subscritos 1 e 2 os índices dos elétrons (**Equações 54**, **55** e **56**). Portanto, agora, podemos estabelecer uma expressão para a energia (**Equação 57**) considerando o hamiltoniano eletrônico, $\hat{H}_{el}$, definido anteriormente. Na equação da energia, o termo negativo $-K_{ij}$ surge devido a única permutação, $p = 1$, e, portanto, $(-1)^p = -1$, garantindo a antissimetria da função de onda.[126,127] Outra consideração importante é sobre os índices dos somatórios para os operadores de dois elétrons na **Eq. 57**. Quando a expressão para E é escrita na forma da **Eq. 57**, a integral de troca, K_{ij}, só depende de pares de elétrons em diferentes O.M. que possuem o mesmo spin, pois $j > 1$. Assim, a reformulação para a expressão da energia, **Equação 58**, permite que a energia de troca também inclua a correção de um elétron em um orbital interagindo com ele mesmo, pois o fator $^1/_2$ permite a dupla soma sobre todos os elétrons, $i = 1$ e $j = 1$, fazendo com que o termo de repulsão de Coulomb de um elétron com ele mesmo, J_{ii}, não cancele com K_{ii}.[126,127,132]

$$\langle \hat{h}_1 \rangle = \langle \emptyset_i(1) | \hat{h}_1 | \emptyset_i(1) \rangle = \int \emptyset_i^*(1) \left(-\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_A^M \frac{Z_A}{R_{A1}} \right) \emptyset_i(1) d\tau_1 \qquad (54)$$

$$\langle \hat{J}_{ij} \rangle = \langle \emptyset_i(1)\emptyset_j(2) | \hat{g}_{12} | \emptyset_i(1)\emptyset_j(2) \rangle = \int \emptyset_i^*(1)\emptyset_j^*(2) \left(\frac{1}{r_{12}} \right) \emptyset_i(1)\emptyset_j(2) d\tau_1 d\tau_2 \qquad (55)$$

$$\langle \hat{K}_{ij} \rangle = \langle \emptyset_i(1)\emptyset_j(2) | \hat{g}_{12} | \emptyset_j(1)\emptyset_i(2) \rangle = \int \emptyset_i^*(1)\emptyset_j^*(2) \left(\frac{1}{r_{12}} \right) \emptyset_j(1)\emptyset_i(2) d\tau_1 d\tau_2 \qquad (56)$$

$$E = \sum_i^N h_i + \sum_{i=1}^N \sum_{j>1}^N (J_{ij} - K_{ij}) + V_{nn} \qquad (57)$$

$$E = \sum_i^N h_i + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (J_{ij} - K_{ij}) + V_{nn} \qquad (58)$$

Estabelecida a função de energia pelo método de Hartree-Fock, são aplicados métodos de minimizações de função a fim de se determinar a menor energia possível para o sistema, ou seja, determinar um conjunto de O.M. que torna a energia mínima, ou estacionária em relação a mudança de orbitais. Normalmente é utilizado o método de

multiplicadores de Lagrange, pois permite uma otimização restrita de uma função, minimizar a função de energia enquanto os O.M.'s permaneçam ortogonais e normalizados. As formulações de Lagrange para estas equações não serão mostradas. O principal ponto a respeito das minimizações por multiplicadores de Lagrange é a obtenção da energia de um sistema através da equação de autovalor de um elétron, **Equação 60**, a partir do operador de Fock, **Equação 59**, e, assim, determinar os respectivos autovalores do sistema, **Equação 61**.[126,127]

$$\hat{F}_i = -\frac{\hbar^2}{2m}\nabla_i^2 - \sum_A^M \left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0}\right)\frac{Z_A}{|R_A - r_i|} + \hat{V}^{HF} \qquad (59)$$

$$\hat{F}_i \emptyset_i = \varepsilon_i \emptyset_i \qquad (60)$$

$$\varepsilon_i = \langle \emptyset_i | \hat{F}_i | \emptyset_i \rangle = h_i + \sum_j^N (J_{ij} - K_{ij}) \qquad (61)$$

Para resolver a equação de Hartree-Fock acima, supõe-se uma função inicial para os orbitais-spin para calcular o campo médio no qual cada elétron está sendo submetido. Obtida a energia e nova função correspondente ao potencial inicial, calcula-se novamente o campo médio para os elétrons, e assim sucessivamente, até que a energia encontrada atinja o mínimo ou permaneça constante ao alterar os orbitais, dentro de certo critério de convergência. Este ciclo é chamado de método do Campo Auto Consistente (SCF, do inglês, *Self Consistent Field*).[126,127]

Como definido no início deste tópico, as funções de onda são definidas como spin-orbitais por serem um produto de funções espaciais (orbitais) e de spin. Como na teoria de Hartree-Fock estamos lidando com orbitais moleculares que, apesar de introduzidos anteriormente, são definidos os O.M. pela descrição de Roothaan, que propõe que os orbitais moleculares podem ser escritos como combinações lineares de orbitais atômicos, conhecida como conjunto de função de bases (**Equação 62**), em que M é o número de funções de base. O termo $\{\chi_\alpha\}_{\alpha=1}^M$ é denominado funções de base centradas nos núcleos e, por isso, são denominados orbitais atômicos (AO, do inglês, *Atomic Orbitals*),

enquanto o O.M. $\emptyset_I(r)$ representa as chamadas Combinações Lineares de Orbitais atômicos (LCAO, *Linear Combination of Atomic Orbitals*).[126,127,132]

$$\emptyset_I(r) = \sum_{\alpha}^{M} C_{\alpha I}\chi_{\alpha}(r) \qquad (62)$$

Existem diversos tipos de funções de base disponíveis em *softwares* de cálculos computacionais desenvolvidas por cientistas independentes. Essencialmente, estas funções são construídas por duas maneiras principais, as chamadas STO's (*Slater Type Orbitals*) ou as GTO's (*Gaussian Type Orbitals*).[133] Embora as funções STO's apresentam um comportamento correto para a função em $r = 0$ (nos núcleos), as funções GTO's são mais simples de se tratar matematicamente/computacionalmente e, por isso, funções GTO's são mais aplicadas.[133] Na literatura existem diversos tipos de conjunto de bases e formas aos quais estas bases são construídas. Pode-se separar as funções em termos de uma função de base para cada elétron em um átomo (bases mínimas, como STO-3G), pode-se adicionar funções extras de momento angular (bases polarizadas, como 6-31G(d), em que são adicionadas funções de orbitais d para átomos com elétrons de valência em orbitais p), entre outras.[126,127]

3.2 Teoria do Funcional de Densidade (DFT)

Todos os cálculos estabelecidos neste trabalho têm como base a Teoria do Funcional de Densidade (DFT – do inglês *Density Functional Theory*), que foi formulada inicialmente por Walter Kohn e Pierre Hohenberg em 1964 e,[134] hoje, representa um dos métodos computacionais mais utilizados para determinação de estrutura e propriedades eletrônicas de átomos, moléculas e sólidos, além de aplicações em simulações de dinâmica molecular, amplamente empregadas em diversas áreas da Química Computacional.[130]

De acordo com a DFT, as propriedades de um determinado sistema são obtidas por meio da densidade eletrônica, e não por meio da função de onda em si. Essa é uma das vantagens de se utilizar esse método, pois em qualquer sistema quântico a função de

onda por si só não possui interpretação física, enquanto a densidade eletrônica é uma observável que pode ser medida, como por microscopia de força atômica e difração de elétrons, por exemplo.[130,135] Além disso, em sistemas multieletrônicos, *N* elétrons, as suas funções de onda possuem três coordenadas espaciais e uma coordenada de spin para cada elétron (x, y, z, ω), totalizando 4N coordenadas. Todavia, ao utilizar a densidade eletrônica, o custo computacional é drasticamente reduzido, pois aquela é dependente apenas de três coordenadas espaciais seja qual for o número de elétrons desse sistema.[130,135]

A formulação da DFT surgiu por meio dos teoremas de Hohenberg e Kohn, em 1964.[135] Basicamente, tem-se a premissa de que a energia eletrônica de um sistema químico de interesse pode ser definida em termos da densidade eletrônica, $\rho(\vec{r})$, sendo essa a densidade eletrônica total em um ponto específico do espaço, $\vec{r}$. Desta maneira, temos que a energia do sistema será uma função da densidade eletrônica, que por sua vez é uma função coordenada espacial. Define-se como funcional da densidade eletrônica nesse caso como $E[\rho(\vec{r})]$.[130,135] Assim, para uma dada função $\rho(\vec{r})$, haverá uma única energia correspondente, ou seja, há uma relação unívoca entre a densidade eletrônica e a energia do sistema de elétrons no estado fundamental.[135] A densidade eletrônica corresponde à densidade de probabilidade de encontrar um elétron numa dada região do espaço, sendo essa probabilidade um número puro e mensurável.[126] Para um sistema de N elétrons, define-se a densidade eletrônica pela **Equação 63**. E considerando as funções de onda como um determinante de Slater, pode ser expressa pela **Equação 64** em termos de O.M's, e posteriormente serão definidos como orbitais de Kohn-Sham.[130,135]

$$\rho(\vec{r}) = N \int \Psi^* \left(\vec{r}_1, \vec{r}_{2\ldots}, \vec{r}_n\right) \Psi\left(\vec{r}_1, \vec{r}_{2\ldots}, \vec{r}_n\right) d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \ldots d\vec{r}_n \qquad (63)$$

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{i=1}^{N} |\emptyset_i(\vec{r})|^2 \qquad (64)$$

Previamente à formulação da DFT, foi desenvolvido o método que utiliza a descrição da energia em termos de um funcional da densidade como problema central,

que é a teoria de Thomas-Fermi para soluções de sistemas multieletrônicos, **Equação 65**.[135] Apesar desta teoria fornecer boas correlações para potenciais eletrostáticos e densidade eletrônica para átomos e íons, por exemplo, o método não descreve sistemas ligados de átomos, ou seja, não oferece descrição adequada para moléculas e sólidos.[130,135] O primeiro termo da equação abaixo representa a energia cinética de um sistema de elétrons não interagentes, que possui características similares com a densidade de elétrons homogênea. O segundo termo descreve a atração eletrostática clássica elétron-núcleo, sendo o termo $V_{ext}(r)$ representando o potencial externo de Coulomb originado a partir dos núcleos. Por fim, o último termo corresponde à energia de interação elétron-elétron.[135]

$$E_{TF}[\rho(r)] = A_k \int \rho(r)^{5/3} dr + \int \rho(r) V_{ext}(r) dr + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(r)\rho(r)'}{|r - r'|} dr dr' \qquad (65)$$

Voltando ao problema de Hohenberg e Kohn, considerando o hamiltoniano eletrônico simplificado (definido anteriormente pela **Equação 30**), cada operador pode ser descrito em forma de seu funcional correspondente da densidade, sendo o hamiltoniano correspondente à energia descrita pela **Equação 66**. Primeiro, considerando o operador $\hat{V}_{en}$, este se torna a parte mais fácil de resolver com exceção de $\hat{V}_{nn}$, pois este é constante e não depende da densidade eletrônica. O termo V_{en} representa a atração eletrostática de Coulomb e pode ser separado em termos de um elétron como é mostrado pela **Equação 67**.[127,130,135]

$$\hat{H}_{el} = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{en} + \hat{V}_{nn} \qquad (30)$$

$$E[\rho] = T_e[\rho] + V_{ee}[\rho] + V_{en}[\rho] + \hat{V}_{nn} \qquad (66)$$

$$V_{en} = \sum_{i}^{N} \sum_{A}^{M} \left(-\frac{Z_A e}{r_{iA}} \right) = V_e(r_1) + V_e(r_2) + \cdots V_e(r_N) \qquad (67)$$

Assim, tomando o operador $\hat{V}_{en}$, pode-se facilmente correlacioná-lo com um funcional $V_{en}[\rho]$ diretamente dependente da densidade eletrônica (**Equações 68** e **69**).

Desde que se conheça $\rho(r)$ exata do estado fundamental, pode-se determinar o exato potencial externo. Contudo, os outros termos da equação da energia como funcional da densidade, como $T_e[\rho]$ e $V_{ee}[\rho]$, não são conhecidos e suas formulações matemáticas podem ser consideravelmente sofisticadas.[127,135] Nestes termos estão inclusos todos os termos clássicos e não clássicos de energia cinética e potencial elétron-elétron e que, apesar de serem desconhecidos, são universais para qualquer molécula e não dependem do potencial externo.[127,135] Como padrão, toma-se o somatório $\hat{T}_e + \hat{V}_{ee}$ como um único funcional, **Equação 70**. Assim, pode-se definir uma nova expressão para $E[\rho]$, **Equação 71**.[135]

$$\langle \Psi | \hat{V}_{en} | \Psi \rangle = \int |\Psi|^2 [\, V_e(r_1) + V_e(r_2) + \cdots V_e(r_N)] d\tau_1 d\tau_2 \ldots d\tau_N \qquad (68)$$

$$V_{en} = \int \rho(r) V_e(r) d\tau = V_{en}[\rho] \qquad (69)$$

$$F[\rho(r)] = T_e[\rho] + V_{ee}[\rho] \qquad (70)$$

$$E[\rho] = F[\rho] + \int \rho(r) V_e(r) d\tau + \hat{V}_{nn} \qquad (71)$$

A fim de descrever de forma mais detalhista e provendo as devidas provas matemáticas para as considerações feitas pelo método, Hohenberg e Kohn postularam os dois teoremas fundamentais da DFT.[134,135] De acordo com estes teoremas, a energia eletrônica do sistema no estado fundamental é definida pela sua densidade eletrônica. Esses teoremas são considerados a base da DFT e são descritos a seguir seguidos das devidas provas matemáticas.

Teorema 1: *O potencial externo, V_{ext}, é um funcional único da densidade eletrônica. Portanto, o hamiltoniano e as propriedades do estado fundamental são determinadas unicamente pela densidade eletrônica, $\rho(r)$.*[135]

Prova: Esta pode ser determinada pelo método cujo nome, em latim, é dado por *Reductio ad Absurdum*, em que o nome faz mais sentido após a descrição do método. Primeiro considera-se dois potenciais externos, V_{ext} e V'_{ext}, correspondendo à duas funções de onda diferentes, Ψ_0 e Ψ'_0 (para o estado fundamental), porém possuindo a

mesma densidade eletrônica, $\rho(r)$. As energias dos estados fundamentais podem ser descritas pelas **Equações 72** e **73** conforme, também, o princípio variacional discutido anteriormente.[135] Tomando a primeira equação abaixo e considerando Ψ_0' como uma autofunção "teste" do hamiltoniano $\hat{H}$ e, após a adição e subtração do termo $\langle\Psi_0'|\hat{H}'|\Psi_0'\rangle$ no lado direito, obtêm-se a relação da **Equação 74**. Considerando que os hamiltonianos diferem apenas em seus potenciais externos, V_{ext}, chegamos à relação final para a energia do estado fundamental segundo o princípio variacional (**Equação 75**).[135]

$$E_0 \leq \langle\Psi_0|\hat{H}|\Psi_0\rangle \qquad (72)$$

$$E_0' \leq \langle\Psi_0'|\hat{H}'|\Psi_0'\rangle \qquad (73)$$

$$\langle\Psi_0'|\hat{H}|\Psi_0'\rangle = \langle\Psi_0'|\hat{H} + \hat{H}' - \hat{H}'|\Psi_0'\rangle = \langle\Psi_0'|\hat{H}'|\Psi_0'\rangle + \langle\Psi_0'|\hat{H} - \hat{H}'|\Psi_0'\rangle \qquad (74)$$

$$E_0 < E_0' + \int \rho(r)[V_{ext}(r) - V_{ext}'(r)]dr \qquad (75)$$

O mesmo pode ser feito considerando a segunda equação acima tomando Ψ_0 como uma autofunção do operador $\hat{H}'$ e, somando e subtraindo o termo $\langle\Psi_0|\hat{H}|\Psi_0\rangle$ na segunda equação, chegamos nas seguintes relações das **Equações 76** e **77**.

$$\langle\Psi_0|\hat{H}'|\Psi_0\rangle = \langle\Psi_0|\hat{H}' + \hat{H} - \hat{H}|\Psi_0\rangle = \langle\Psi_0|\hat{H}|\Psi_0\rangle + \langle\Psi_0|\hat{H}' - \hat{H}|\Psi_0\rangle \qquad (76)$$

$$E_0' < E_0 + \int \rho(r)[V_{ext}'(r) - V_{ext}]dr \qquad (77)$$

Por fim, adicionando as **Equações 75** e **77**, chegamos na relação abaixo e que corresponde ao nome atribuído ao método, **Equação 78**. A desigualdade abaixo é tida como uma contradição e, portanto, dois potenciais externos diferentes assumidos não podem gerar a mesma densidade eletrônica do estado fundamental. Em outras palavras, o potencial externo, V_{ext}, é unicamente determinado pela densidade eletrônica do estado fundamental, ρ_0, que, por sua vez, determina o hamiltoniano eletrônico e suas propriedades.[127,130,135]

$$E_0 + E_0' < E_0' + E_0 \quad (78)$$

Teorema 2: *A energia do estado fundamental pode ser obtida variacionalmente: A densidade que minimiza a energia total do sistema é a densidade exata do estado fundamental*.[135]

Prova: Qualquer função tentativa aceitável, com exceção da função exata do estado fundamental, irá fornecer uma energia acima da energia do estado fundamental, E_0 (Princípio Variacional, **Eq 45**, discutido no tópico anterior).[127] Assim, a energia calculada como um funcional da densidade, $E[\rho(r)]$, com densidade eletrônica $\rho(r)$, é maior que a energia do estado fundamental.[127] A fim de provar este resultado, utilizando a função de onda do estado fundamental, Ψ_0, como uma função tentativa para o potencial externo, V_{ext}, pode-se expressar a energia pela **Equação 79**. Assim, como apenas o funcional $\hat{V}_{ext}$ pode ser determinado analiticamente, a energia como funcional da densidade será maior que aquela para o estado fundamental exato (**Equação 80**).

$$\langle \Psi_0 | \hat{H} | \Psi_0 \rangle = \langle \Psi_0 | \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} | \Psi_0 \rangle + \langle \Psi_0 | \hat{V}_{ext} | \Psi_0 \rangle$$

$$= F[\rho(r)] + \int \rho(r) V_{ext}(r) dr \qquad (79)$$

$$= E[\rho(r)] \geq E_0 \qquad (80)$$

Posteriormente a formulação de Hohenberg e Kohn, em 1965, Kohn e Sham contribuíram para o método da DFT formulando a equação de autovalor, inspirados na teoria de Hartree-Fock, implicando na aplicabilidade computacional através da formulação do campo auto consistente.[136] Utilizando o conceito de funcionais da densidade, Kohn e Sham modificaram o problema de muitos corpos em vários problemas de um corpo simplificando, assim, a complexidade dos cálculos. Define-se esse método como aproximação de Kohn-Sham.[135,136] Primeiramente, os autores separaram as interações eletrônicas em dois sistemas diferentes, um fictício (elétrons não interagentes) e um sistema real (elétrons interagentes). No sistema fictício: $\{V_{ee} = 0, V_{ext} = fictício\}$. No sistema real: $\{V_{ee} \neq 0,\ V_{ext} = real,\ \Psi$ não é separável$\}$. Portanto, o funcional

$F[\rho(r)]$ pode ser decomposto em outros dois termos. Assim como separam-se os sistemas entre real e fictício, o mesmo são para os termos $T_e[\rho] + V_{ee}[\rho]$, como descrito pelas **Equações 81** e **82**.[127,130,135]

$$T_e[\rho] = T_s[\rho] + \Delta T_e \quad (81)$$

$$V_{ee}[\rho] = V_{clássico} + \Delta V_{ee} \quad (82)$$

Os primeiros termos de cada equação acima representam, respectivamente, o funcional da energia cinética média dos elétrons no sistema não interagente, $T_s[\rho]$ (fictício), e a repulsão clássica elétron-elétron também do sistema fictício. Já os outros dois últimos termos de cada equação representam o sistema real, com ΔT_e sendo a variação da energia cinética entre a exata e o sistema fictício e representa a contribuição não clássica para a energia cinética. O mesmo ocorre para o termo ΔV_{ee}, que considera termos mecânico-quânticos para repulsão eletrônica.[127,135] Portanto, considerando as equações anteriores, Kohn e Sham reformularam a expressão do funcional de energia (**Equação 83**). Os dois últimos termos abaixo, **Equação 84**, correspondem ao funcional de troca e correlação eletrônica, $E_{XC}[\rho]$.[127,135]

$$E[\rho] = T_s[\rho] + V_{clássico} + \int \rho(r) V_e(r) d\tau + \hat{V}_{nn} + \Delta T_e + \Delta V_{ee} \quad (83)$$

$$E_{XC}[\rho] = \Delta T_e + \Delta V_{ee} \quad (84)$$

A fim de se determinar a energia em termos de equação de autovalor, Kohn e Sham introduziram o conceito de potencial de troca e correlação, V_{XC}, obtido pela variação do funcional da energia, $E[\rho]$, em relação à densidade eletrônica, ρ (**Equação 85**).[135] O método de minimização da função de energia é o mesmo utilizado pelo método de Hartree-Fock, pelos multiplicadores de Lagrange e não serão mostrados aqui.[127] Portanto, pode-se construir o hamiltoniano eletrônico em termos das energias cinéticas e potenciais que governam a DFT (**Equação 86**).[135]

$$V_{XC} = \frac{\delta E_{XC}[\rho]}{\delta \rho} \qquad (85)$$

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla_i^2 + \int \frac{\rho(r)}{r_{12}} dV_2 - \sum_A^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + V_{XC}\right] \emptyset_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \emptyset_i^{KS} \qquad (86)$$

Os três últimos termos dentro dos colchetes na equação anterior representam o que é chamado potencial de Kohn-Sham, V^{KS}, ou potencial efetivo, V^{eff}.[135] Assim, pode-se obter o hamiltoniano em termos da energia cinética de um elétron e energia potencial efetiva. Reescrevendo o hamiltoniano obtêm-se a **Equação 87**. A resolução da equação de KS é alcançada a partir de um SCF.[127,135] No processo SCF, dada inicialmente uma densidade eletrônica tentativa, que é obtida pela superposição das densidades eletrônicas dos átomos presentes no sistema de interesse, as equações de KS são resolvidas, resultando em um conjunto inicial de orbitais de KS, e esse conjunto de orbitais é então usado para calcular uma densidade melhorada. Todo este processo é refeito até que a densidade e a energia de troca e correlação tenham satisfeito o critério de convergência estabelecido, através do Método Variacional.[127,135]

$$\left[-\frac{1}{2}\nabla_i^2 + V^{KS}\right] \emptyset_i^{KS} = \varepsilon_i^{KS} \emptyset_i^{KS} \qquad (87)$$

O funcional da energia de troca e correlação é usualmente separada em dois termos, energias de troca, $E_x(\rho)$ e correlação $E_c(\rho)$, **Equação 88**.[135] A decomposição da energia de troca e correlação gera esses dois funcionais, também funcionais da densidade eletrônica. Esses funcionais podem ser descritos por diversos tipos de funcionais distintos, exemplos são os que dependem apenas da densidade eletrônica em um único ponto no espaço em uma densidade uniforme, chamadas de LDA (*Local Density Approximation*), os que dependem tanto da densidade eletrônica $\rho(\vec{r})$ como também do seu gradiente, dado por $\vec{\nabla}\rho(\vec{r})$, (aproximação do gradiente generalizado- GGA), entre outros.[126,127]

$$E_{XC}[\rho] = E_x(\rho) + E_c(\rho) \qquad (88)$$

No contexto deste trabalho, utilizaremos os chamados funcionais híbridos, no caso o X3LYP.[137] Nestes funcionais, o funcional da energia de troca e correlação, equação acima, é decomposto em diferentes funcionais de troca e correlação calculados por diferentes métodos.[127] Para o X3LYP, sua forma segue a **Equação 89**. Os três primeiros termos da equação abaixo se referem à, respectivamente, porção exata da energia de troca, com um coeficiente a ser parametrizado, $a_0 E_X^{Exact}$, o funcional de troca "local" (densidade homogênea) de Slater, E_X^{Slater}, e a correção de gradiente "não-local" para energia de troca, ΔE_x^X. O quarto termo da expressão, E_C^{VWN}, representa o termo de correlação em uma esfera homogênea de gás de elétrons e, por fim, o termo de correlação de Lee-Yang-Parr, E_C^{LYP}. Alguns funcionais híbridos utilizam descrições de funcionais anteriores com as otimizações dos parâmetros das funções, sendo outro exemplo o B3LYP.[137]

$$E_{XC}^{X3LYP} = a_0 E_X^{Exact} + (1 - a_0) E_X^{Slater} + a_x \Delta E_x^X + a_C E_C^{VWN} + (1 - a_C) E_C^{LYP} \qquad (89)$$

4 OBJETIVOS

. Neste trabalho pretende-se aprofundar a compreensão de mecanismos de reações via catálise supramolecular de transferência de fase por cálculos teóricos via Teoria do Funcional de Densidade para sistemas $KF/18\text{–}coroa\text{–}6/álcool$. Devemos também estimar parâmetros cinéticos, $\Delta G^{\ddagger}$, e termodinâmicos, ΔG^*_{sol}, estendendo aos substratos primários e secundários (bromopropano e 2-bromopropano) sobre diferentes efeitos de micro-solvatação por álcoois volumosos, fluorados e dióis, como $t\text{–}BuOH$, $t\text{–}BuOHF_3$ e 2,3-dimetilbutano-2,3-diol (DIOL) em acetonitrila, CH_3CN, como solvente.

5. MÉTODOS COMPUTACIONAIS

Os mecanismos das reações de fluoração em fase condensada foram estudados utilizando DFT. Os perfis de energia livre foram estabelecidos obtendo-se as geometrias dos pontos estacionários, nas quais foram obtidas utilizando o funcional $X3LYP$ com o conjunto de bases $def2\text{-}SVP$.[137,138] Os conjuntos de bases com funções s e p difusas $ma\text{-}def2\text{-}SVP$ foram utilizados para os átomos de F, O e Br.[139] Para a energia livre de solvatação, foi utilizado o modelo $CPCM$ com cavidades tipo-SES, em acetonitrila ($\varepsilon = 36{,}6$) como solvente.[140] Além disso, foi aplicado um fator de escala de 1,35 para todos os átomos com os raios: H (1,10 Å), C (1,70 Å), O (1,52 Å), F (1,28 Å), Br (1,85 Å). Para obter valores de energia eletrônica mais precisos, foi empregado o funcional $\omega B97M\text{-}V$ com o conjunto de bases $def2\text{-}TZVPP$, sendo o conjunto de bases $ma\text{-}def2\text{-}TZVPP$ utilizado para os átomos F, O e Br.[141]

As propriedades termodinâmicas das espécies em fase condensada foram determinadas por cálculos de frequências harmônicas analíticas pelo mesmo nível de teoria utilizado na obtenção das geometrias. Todos os cálculos foram realizados pelo programa ORCA 5.0.3 com auxílio do programa Avogadro para as pré-otimizações utilizando Mecânica Molecular.[142] A contribuição molecular para a energia livre, $G^*_{mol}(X)$, é dada pela **Equação 38** (definida anteriormente) no estado padrão de $1\ mol\ L^{-1}$, em que E_{ele} é a energia eletrônica e G^*_{vrt} corresponde às contribuições de translação, rotação e vibração para a energia livre. O potencial químico em fase condensada para cada espécie, $G^*_{sol}(X)$, é dado pela **Equação 39**, na qual ΔG^*_{solv} é a energia livre de solvatação. Já a **Equação 20**, também previamente citada, fornece a constante cinética, $k(T)$, em fase condensada através da energia livre de ativação, $\Delta G^{\ddagger}$, pela Teoria do Estado de Transição formulada por Eyring, sendo k_B a constante de Boltzmann, h a constante de Planck, T é a temperatura absoluta e R a constante dos gases ideais.[34]

$$G^*_{mol}(X) = E_{ele}(X) + G^*_{vrt} \quad (38)$$

$$G^*_{sol}(X) = G^*_{mol}(X) + \Delta G^*_{solv}(X) \quad (39)$$

$$k(T) = \frac{k_B T}{h}\, e^{-\Delta G^{\ddagger}_{sol}/RT} \qquad (20)$$

Em relação a solubilização do sal, KF, esta propriedade irá influenciar a barreira de energia livre observável, $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$, e pode ser entendida em três etapas: **i**) variação da energia livre de sublimação do sal, ΔG_1, formando o par iônico em fase gasosa, cujo valor para KF é de 48,29 $kcal\ mol^{-1}$ no estado padrão de 1 $mol\ L^{-1}$ segundo banco de dados do NIST,[143] **Equação 90**; **ii**) Energia livre para a formação do complexo com o catalisador 18-coroa-6 em solução, ΔG_2 (**Equação 91**). A soma entre estas duas etapas equivale à energia livre de solubilização do KF com o éter coroa, $\Delta G_{solub} = \Delta G_1 + \Delta G_2$. **iii**) A **Equação 92** se trata do processo de ativação para formação do estado de transição entre o complexo formado e o substrato. Portanto, $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$ pode ser obtida através da **Equação 93** para casos em que $\Delta G_{solub} > 0$.[116,122]

$$KF_{(s)} \rightarrow KF_{(g)} \quad \Delta G_1 \qquad (90)$$

$$KF_{(g)} + 18C6_{(sol)} \rightarrow KF(18C6)_{(sol)} \quad \Delta G_2 \qquad (91)$$

$$KF(18C6)_{(sol)} + PrBr_{(sol)} \rightarrow KBr(18C6)_{(sol)} + PrF_{(sol)} \quad \Delta G^{\ddagger}_3 \qquad (92)$$

$$\Delta G^{\ddagger}_{obs} = \Delta G_1 + \Delta G_2 + \Delta G^{\ddagger}_3 \qquad (93)$$

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

6.1 Reações com terc-butanol (t-ButOH ou TBOH)

As tabelas contendo todos os dados termodinâmicos e cinéticos estão apresentadas no **Anexo I**. Na **Tabela 1** estão as energias livres associadas à formação dos complexos e às energias livres de ativação, $\Delta G^{\ddagger *}_{sol}$, no estado padrão de 1 $mol\ L^{-1}$. O diagrama de energia livre para o substrato primário utilizando o modelo $CPCM^{SES}$ é representado pela **Figura 8**. As energias livres de ativação observáveis, $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$, foram calculadas através da **Eq. 93**, cujos valores estão dispostos nos diagramas, sendo os valores de ΔG^{*}_{sol} na **Tabela 1** correspondendo à $\Delta G^{\ddagger}_3$.

Tabela 1: Dados termodinâmicos de reação e ativação para a reação com bromopropano e $t-ButOH$.

Cinética TBOH – Primário $KF_{(s)} \rightarrow KF_{(g)}\ \Delta G_g^* = 48{,}29\ kcal\ mol^{-1}$ $KBr_{(s)} \rightarrow KBr_{(g)}\ \Delta G_g^* = 41{,}95\ kcal\ mol^{-1}$	ΔE_{el}^* [b]	$\Delta G_{gás}^*$ [c]	$\Delta\Delta G_{solv}^*$ [d] SMD	ΔG_{sol}^* [e]
$KF_{(g)} + 18C6_{(sol)} \rightarrow KF\text{–}18C6_{(sol)}$	-41,43	-30,47	-9,75	-40,21
$KBr\text{–}18C6_{(sol)} \rightarrow KBr_{(g)} + 18C6_{(sol)}$	44,86	33,06	10,50	43,56
$KF\text{–}18C6 + TBOH \rightarrow KF\text{–}18C6\text{–}TBOH$	-26,80	-14,77	13,11	-1,66
$KBr\text{–}18C6\text{–}TBOH \rightarrow KBr\text{–}18C6 + TBOH$	18,12	6,32	-11,81	-5,49
$KF\text{–}18C6 + PrBr \rightarrow TS(S_N2)\text{–}18C6$	3,85	15,21	5,22	20,43
$KF\text{–}18C6\text{–}TBOH + PrBr \rightarrow TS(S_N2)\text{–}18C6\text{–}TBOH$	9,48	21,41	1,19	22,60
$KF\text{–}18C6 + PrBr \rightarrow TS(E2anti)\text{–}18C6$	9,68	17,06	4,02	21,08
$KF\text{–}18C6\text{–}TBOH + PrBr \rightarrow TS(E2anti)\text{–}18C6\text{–}TBOH$	17,95	26,44	-1,39	25,05
$KF\text{–}18C6 + PrBr \rightarrow TS(E2syn)\text{–}18C6$	8,86	17,03	13,93	30,96
$KF\text{–}18C6\text{–}TBOH + PrBr \rightarrow TS(E2syn)\text{–}18C6\text{–}TBOH$	18,49	27,07	6,89	33,96

a) Estado padrão de $1\ mol\ L^{-1}$, temperatura de $298{,}15\ k$ e unidades em $kcal\ mol^{-1}$; b) Valores de energia eletrônica, ΔE_{el}^* ($\omega B97M\text{–}V/def2\text{–}TZVPP$); c) Contribuição molecular para a energia livre. esse valor se aproxima da energia livre em fase gasosa; d) Energia livre de solvatação, $\Delta\Delta G_{solv}^*$, utilizando $CPCM$; e) Energia livre em fase condensada, ΔG_{sol}^*, para a reação com bromopropano utilizando $t-BuOH$.

A energia livre, ΔG_{sol}^*, para a formação do complexo de natureza eletrostática, $KF(18C6)_{sol}$, pode apresentar considerável desvio conforme o modelo de solvatação empregado, sendo $\Delta G_{sol}^* = 8{,}1\ kcal\ mol^{-1}$ encontrado para o complexo utilizando o modelo $CPCM$ com cavidades do tipo SES para solvatação (**Tabela 1** e **Figura 3**). Outros trabalhos reportam a energia livre para formação do complexo em $8{,}8\ kcal\ mol^{-1}$ utilizando o programa GAMESS com o modelo SMD para o termo não eletrostático (CDS) e IEF-PCM para a parte eletrostática com cavidades do tipo SES,[116,122] no qual representa uma descrição mais realista para a energia livre de solvatação, $\Delta\Delta G_{solv}$, em relação às cavidades de van der Waals utilizadas como padrão no *software* ORCA 5.0.3. Ainda, Pliego e colaboradores reportaram a energia livre de formação do complexo em $7{,}7\ kcal\ mol^{-1}$ utilizando cavidades tipo-SES.[144] Cavidades tipo-vdW podem gerar interseções mais abruptas entre as esferas de vdW e gerar maiores interações com o

contínuo do solvente e, portanto, contribuições mais negativas para ΔG_{solv}.[145] Por isso, os sistemas apresentados foram calculados incluindo cálculos de solvatação com cavidades tipo-SES.

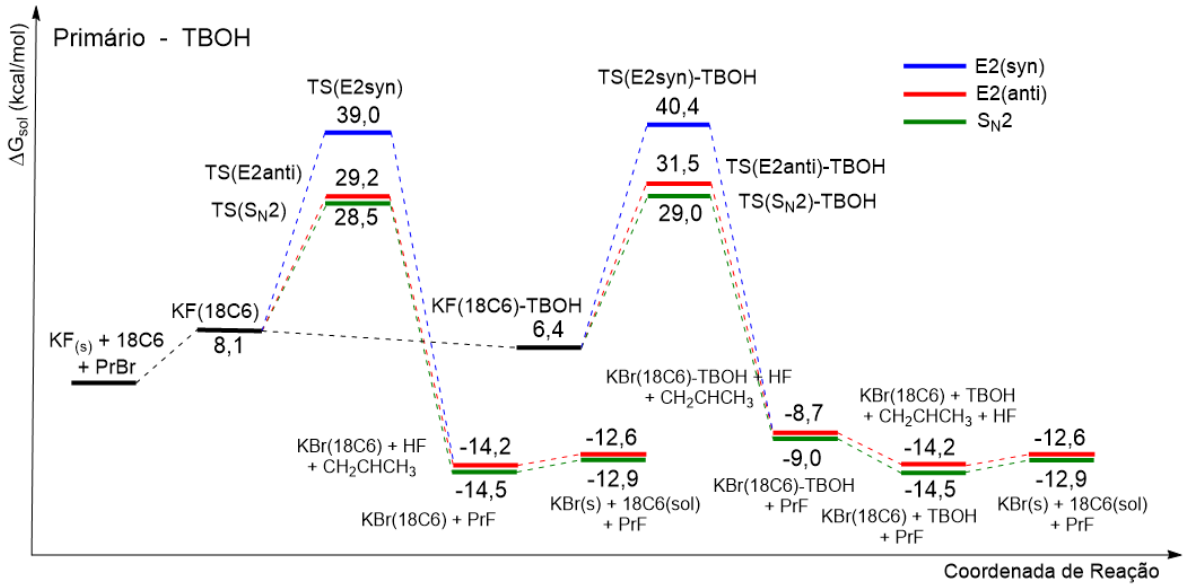


Figura 8: Perfil de energia livre em fase condensada para a quimiosseletividade entre S_N2 e E2 com bromopropano como substrato. O processo com $t\text{-}ButOH$ também foi incluído.

Os maiores desvios para solvatação podem estar relacionados, também, à natureza eletrostática do complexo $KF(18C6)_{sol}$ que pode contabilizar para uma maior localização de densidade eletrônica no F^-, pois o fator carga/raio do íon desempenha forte influência sobre o modelo de solvatação. O modelo $CPCM^{VdW}$, padrão ORCA, pode levar a maiores erros relativos para solvatação de ânions devido ao tamanho da cavidade empregada, sendo ideal um fator de escala de 1,35 para solventes apróticos polares. Além das contribuições eletrostáticas, a forma que a superfície das cavidades são construídas também influenciarão os resultados, como mencionado anteriormente.

As estruturas otimizadas do intermediário $KF(18C6)$ e do produto de reação $KBr(18C6)$ estão apresentadas na **Figura 9**. A notável estabilidade para formação do complexo $KF(18C6)$ em fase gasosa, $\Delta G^*_{gas} = -30{,}5\ kcal\ mol^{-1}$ (**Tabela 1**), é consequência direta da variação na energia eletrônica, ΔE_{el}, sendo o complexo ainda mais estável em solução, $\Delta G^*_{sol} = -40{,}2\ kcal\ mol^{-1}$. A constante de equilíbrio para a

formação do complexo pode ser descrita pela **Equação 94** considerando a energia livre para a formação do complexo, $\Delta G_{sol} = 8{,}1\ kcal\ mol^{-1}$. Se $[18C6] = 0{,}25\ mol\ L^{-1}$, a concentração do complexo será $[KF(18C6)] = 2{,}9\ 10^{-7}\ mol\ L^{-1}$, em concordância com a baixa cinética relatada experimentalmente em um meio polar aprótico (acetonitrila). As obtenções das constantes de equilíbrio, K, e Leis de Velocidade, podem ser consultadas no **Anexo II**.

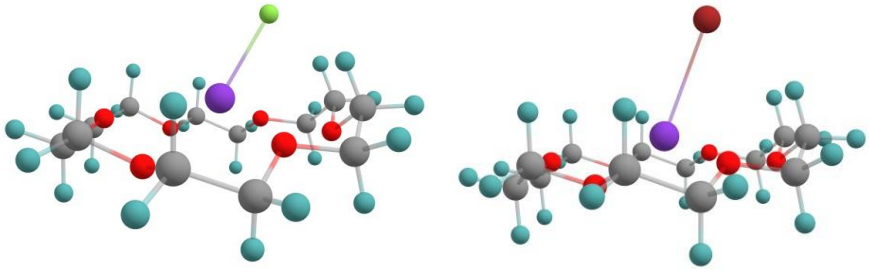


Figura 9: Estruturas otimizadas do intermediário $KF(18C6)$, à esquerda, e do produto de reação $KBr(18C6)$ em fase gasosa.

$$\frac{[KF(18C6)]}{[18C6]} = e^{-\Delta G_1/RT} = 1{,}2\ 10^{-6} \qquad (94)$$

Após o processo de formação do complexo no diagrama da **Figura 8**, inicia-se a formação dos estados de transição, cujas estruturas estão apresentadas na **Figura 10**, com um sutil favorecimento para TS(S_N2) de 0,7 $kcal\ mol^{-1}$ em relação à E2*anti* em solução, enquanto E2*syn* apresenta uma considerável energia livre de ativação. No trabalho de Pliego e Riveros utilizando $18C6$ e $EtBr$ em fase gasosa,[113] a via E2*syn* (12,8 $kcal\ mol^{-1}$) é favorecida por 1,1 $kcal\ mol^{-1}$ em relação à *anti*. Interações eletrostáticas $K^+ - Br^-$ predominam em fase gasosa, fazendo com que os TS's para E2*syn* e S_N2 sejam estabilizados pela interação entre K^+ e Br^- em relação à E2*anti*.[113] No mesmo trabalho, em tolueno, a via E2*anti* é favorecida em 2,5 $kcal\ mol^{-1}$ em relação à *syn* pela maior estabilização do ânion Br^- pelo solvente, além de fatores estéricos que podem predominar em solução.[113] Assim, além do grupo alquila maior considerado neste trabalho, pois aumentam as distâncias de interações eletrostáticas entre $K^+ - Br^-$, as interações eletrostáticas intramoleculares nos TS's sofrem competição com a descrição

do contínuo do solvente e a via TS(E2*syn*) é consideravelmente desfavorecida em solução, $\Delta G^{\ddagger}_{obs} = 39{,}0\ kcal\ mol^{-1}$, enquanto que em fase gasosa a estrutura do TS(E2*syn*) foi levemente favorecida em relação à *anti*, mas não em relação à TS(S_N2). Também há resultados experimentais que suportam o valor encontrado para $\Delta G^{\ddagger}_{obs}(S_N2)$ em reações entre $KF(18C6)_{sol}$ e (3-bromopropoxi)benzeno em acetonitrila, na ordem de $30{,}0\ kcal\ mol^{-1}$.[116,122]

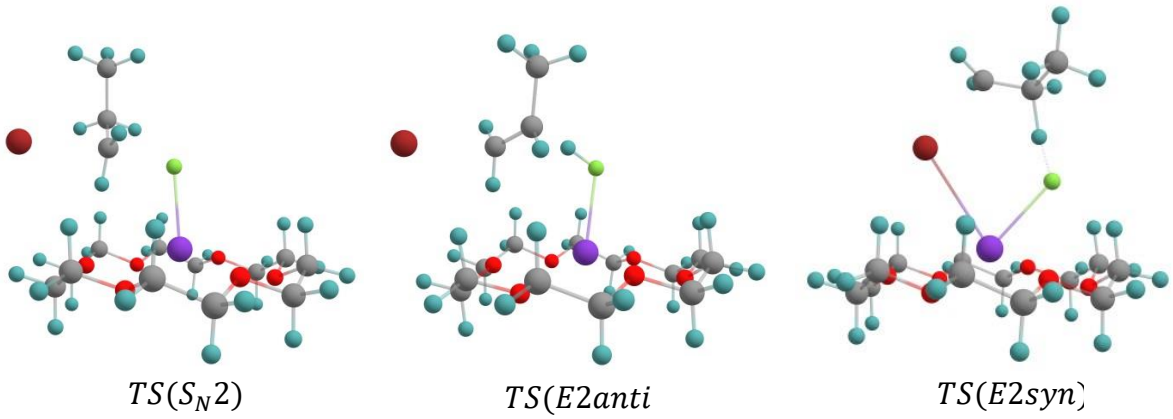


Figura 10: Estruturas dos estados de transição para o sistema sem $t\text{–}ButOH$.

Enquanto o valor da energia livre de solvatação, $\Delta\Delta G^{\ddagger}_{solv}$, diminui ao passar de TS(S_N2) para TS(E2*anti*) em 1,2 $kcal\ mol^{-1}$, há um aumento considerável em $\Delta\Delta G^{\ddagger}_{solv}$, de 9,9 $kcal\ mol^{-1}$, ao passar de TS(E2*anti*) para TS(E2*syn*). A estrutura mais alongada de TS(E2*anti*), discutida previamente na introdução, pode levar a uma dispersão de cargas mais polarizada que aquelas em TS(S_N2) resultando em uma contribuição mais favorável para a solvatação. Já a estrutura TS(E2*syn*) é altamente descompensada pela solvatação devido ao aumento do fator estérico em solução pela competição de contribuições eletrostáticas intramoleculares com o contínuo dielétrico em relação à fase gasosa e, também, menor exposição dos íons K^+ e Br^- ao solvente.[116,122]

O aumento tanto em $\Delta G^{\ddagger}_{gas}$ quanto em $\Delta G^{\ddagger}_{sol}$ passando de TS(S_N2) para TS(E2*anti*) está estritamente relacionado à maior variação de energia eletrônica para a formação do TS de eliminação, enquanto o aumento considerável em $\Delta G^{\ddagger}_{sol}$ para TS(E2*syn*) é governado pela variação na energia livre de solvatação. Além disso, apesar de interações

eletrostáticas desempenharem papel fundamental na magnitude de solvatação, as variações nas energias livres de solvatação dos TS's não correspondem às variações das energias eletrônicas, $\Delta E_{el}^{\ddagger}$, já que estas são predominantes em fase gasosa e a estabilidade em solução está mais relacionada à exposição de íons ao solvente.

Embora a diferença em $\Delta G_{sol}^{\ddagger}$ entre S_N2 e E2(*anti*) não aparentar ser tão significativa, a barreira de energia livre possui dependência exponencial com a constante cinética pela Teoria do Estado de Transição. Esta diferença de $0{,}7\ kcal\ mol^{-1}$ é responsável por $\sim 76\%$ da cinética (a $25\ ℃$) de reação total para a substituição nucleofílica em detrimento à E2*anti*, cerca de 3x mais produtos via S_N2, considerando que TS(E2*syn*) não ocorra, $k_{S_N2}/(k_{S_N2} + k_{E2anti})$. Neste trabalho, as constantes cinéticas só foram calculadas a fim de extrair a proporção de formação dos produtos, pois uma abordagem detalhada sobre a cinética requiriria uma análise microcinética considerando todo o sistema da **Figura 8**, além do fato destas reações ocorrerem em temperaturas de refluxo.

A distribuição de produtos S_N2 e E2 apresenta, como esperado, favorecimento para a via de substituição em todos os casos. Porém, a $\Delta\Delta G_{solv}^{*}$ entre os produtos S_N2 e E2 apresenta um favorecimento de $3{,}2\ kcal\ mol^{-1}$ para os produtos E2, sendo a estabilidade relativa de $\sim 0{,}3\ kcal\ mol^{-1}$ para os produtos S_N2 oriunda da maior estabilização da energia eletrônica pela formação da ligação $C-F$ em PrF ($\Delta E_{el} = -23{,}3$ para S_N2 e $-8{,}1\ kcal\ mol^{-1}$ para os produtos E2) . Embora a reação favoreça os produtos S_N2, ainda há competição com produtos E2 que ainda podem ser favorecidos sob altas temperaturas.

Além disso, a formação de $KBr(18C6)_{(sol)}$, mostrado na **Figura 9**, permite a análise do equilíbrio de troca das **Equações 95** e **96** por Lei de Hess utilizando os valores experimentais de energia livre para sublimação dos sais $KF_{(s)}$ e $KBr_{(s)}$, **Tabela 1**. Além da análise do equilíbrio de troca demonstrar ser consideravelmente desfavorável em $9{,}7\ kcal\ mol^{-1}$ (constante de equilíbrio, $K_1 = 7{,}8\ 10^{-8}$) para a formação do complexo $KF(18C6)$ a partir do complexo $KBr(18C6)$, também há a análise da dissociação do complexo $KBr(18C6)_{(sol)}$ para formar $KBr_{(s)}$ e $18C6_{(sol)}$, possibilitando que $18C6_{(sol)}$

seja restaurado no ciclo catalítico, porém esse processo apresentou $\Delta G_{sol} = 1{,}6\ kcal\ mol^{-1}$ ($K_2 = 6{,}7\ 10^{-2}$). Estes valores positivos para a variação de energia livre estão de acordo com outro trabalho teórico, com leves desvios conforme os níveis de teorias aplicados,[113] visto que no primeiro, equilíbrio da **Equação 96**, o valor consideravelmente positivo se dá devido à alta energia de rede do KF e forte interação entre KBr e $18C6$. Já para o segundo, dissociação de $18C6$ do complexo $KBr(18C6)$, a interação eletrostática desfavorece a dissociação do complexo. Portanto, a formação do produto $KBr_{(s)}$ é tida como um fator limitante da cinética de reação.[113]

$$KF_{(g)} + KBr(18C6)_{(sol)} \leftrightarrows KBr_{(g)} + KF(18C6)_{(sol)} \quad \Delta G^*_{sol} = 3{,}4\ kcal\ mol^{-1} \quad (95)$$

$$KF_{(s)} + KBr(18C6)_{(sol)} \leftrightarrows KBr_{(s)} + KF(18C6)_{(sol)} \quad \Delta G^*_{sol} = 9{,}7\ kcal\ mol^{-1} \quad (96)$$

A inserção da micro-solvatação por $t-ButOH$ (**Figura 8**) causa uma estabilização de $1{,}7\ kcal\ mol^{-1}$ no complexo $KF(18C6)_{(sol)}$ segundo o modelo empregado, aumentando a concentração da espécie ativa $KF(18C6)$ em acetonitrila e afetando a energia livre de ativação observável, $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$. A **Equação 97** representa a constante de equilíbrio com cerca de 3 ordens de grandeza favorável para o complexo micro-solvatado em relação ao complexo sem o álcool. As estruturas dos complexos $KF(18C6)-TBOH$ e $KBr(18C6)-TBOH$ podem ser visualizadas na **Figura 11**. Outro estudo teórico, de Pliego Jr., Melo e Valle também apontaram uma estabilização de $1{,}7\ kcal\ mol^{-1}$ com a introdução de $t-ButOH$ utilizando o modelo SMD com cavidades tipo-SES.[144] Enquanto $\Delta\Delta G_{solv}$ para formação do complexo sem o álcool apresentou um valor de $-9{,}8\ kcal\ mol^{-1}$, a introdução de $t-ButOH$ resultou em $\Delta\Delta G_{solv} = 13{,}1\ kcal\ mol^{-1}$, sendo a estabilização final relatada proveniente da contribuição favorável da variação de energia eletrônica no sistema $TBOH$ com $KF(18C6)$.

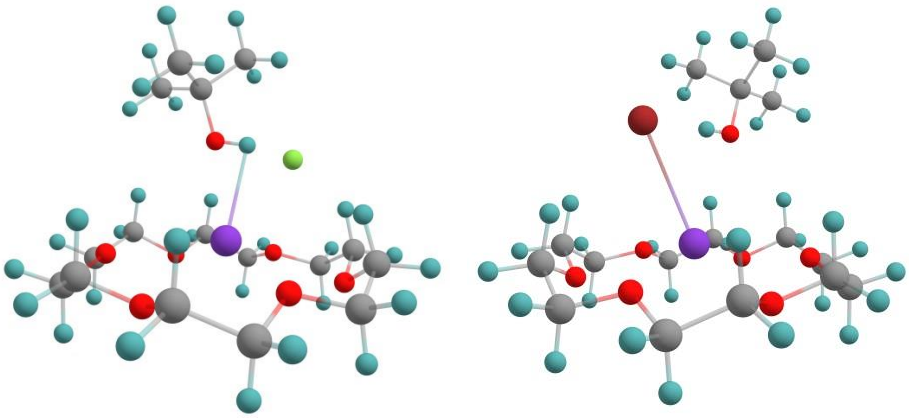
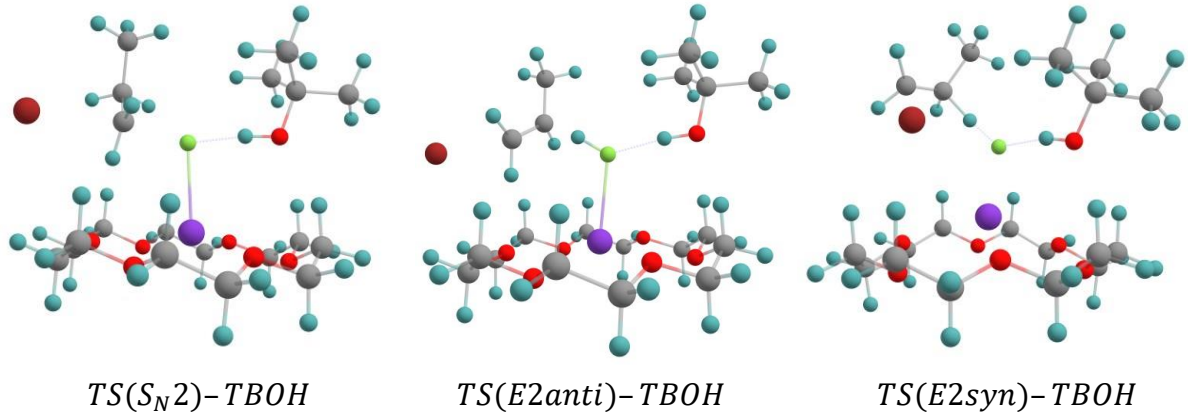


Figura 11: Estruturas otimizadas do intermediário $KF(18C6)–TBOH$, à esquerda, e do produto de reação $KF(18C6)–TBOH$ em fase gasosa.

$$\frac{[KF(18C6)–TBOH]}{[18C6][TBOH]} = e^{-\Delta G_1/RT} = 2{,}0\ 10^{-5} \qquad (97)$$

Para a formação dos estados de transição utilizando $t–ButOH$, **Figura 12**, de fato a introdução do álcool aumenta a quimiosseletividade para S_N2, passando de 0,7 para 2,5 $kcal\ mol^{-1}$ na diferença em $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$ (de 29,0 e 31,5 $kcal\ mol^{-1}$ para S_N2 e E2, respectivamente) e com a substituição nucleofílica próxima de 100% sobre a reação total a 25 °C, $k_{S_N2}/(k_{S_N2} + k_{E2anti})$. Lee e colaboradores relataram traços de produtos via eliminação em um meio micro-solvatado por $t–ButOH$ com 92% de rendimento utilizando fluoreto de tetrabutilamônio, TBAF, e mesilatos como grupos de saída em acetonitrila.[117,121] Por outro lado, no sistema mais complexo como o apresentado, é relatado experimentalmente 39,5% para S_N2 e 3,6% para E2 utilizando 3 equivalentes de $t–ButOH$.[116,122] A concentração do complexo $KF(18C6)–TBOH$ depende linearmente com a concentração do álcool pela observação experimental da dependência linear da cinética com a concentração de $t–ButOH$, já que a introdução da micro-solvatação aumenta a concentração da espécie ativa (complexo) em solução.[116,122]



$TS(S_N2)-TBOH$ $TS(E2anti)-TBOH$ $TS(E2syn)-TBOH$

Figura 12: Estruturas otimizadas em fase gasosa dos estados de transição com $TBOH$.

No perfil de energia livre apresentado, há relativa perda em nucleofilicidade do F^- em meio micro-solvatado. Alguns autores relatam a introdução do álcool como um ganho de seletividade pela maior "reatividade nucleofílica efetiva", já que a micro-solvatação possui maior efeito sobre a eliminação fazendo com que a razão $S_N2/E2$ aumente.[117] Também é relatado um ganho de reatividade nucleofílica do F^- com introdução de $t-ButOH$, com e na ausência de $18C6$.[117] Os ganhos em reatividades nucleofílicas relatadas podem estar atribuídas ao aumento da solubilidade do sal $KF_{(s)}$ que pode reduzir $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$, já que a micro-solvatação também é responsável por aumentar a barreira para S_N2, em menor magnitude do que para E2.[116,120-122] A solvatação sobre o íon F^- é reconhecida por diminuir sua nucleofilicidade, porém pode ser alcançada através dos fatores de solubilidade e estabilização do complexo por micro-solvatação. Contudo, o sistema apresentado se mostrou efetivo em aumentar a seletividade para S_N2, mas não foi possível observar ganho em reatividade nucleofílica pela redução de $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$ em relação ao sistema sem o álcool, sendo que o mesmo não ocorreu para os outros álcoois, que serão abordados mais adiante.

Em relação a distribuição de produtos $S_N2/E2$, estes se mostraram termodinamicamente menos estáveis em relação aos produtos sem o álcool. Porém, o álcool é liberado em solução, com uma energia livre para o processo de $-5{,}5\ kcal\ mol^{-1}$, podendo, assim, retornar ao ciclo catalítico e tornando os produtos com a mesma estabilidade do que para o processo sem o álcool. Esta etapa está em concordância com

dados experimentais de que a cinética aumenta conforme o aumento da concentração do álcool, dependência linear com a lei de velocidade.

Passando para a análise do substrato secundário, 2-bromopropano, já é reconhecimento na literatura de que a transferência de substratos primários para secundários causa redução nas energias livres de ativação para eliminação, TS(E2), enquanto apresentam um aumento de $\Delta G_{sol}^{\ddagger}$ para TS(S_N2).[69] Este efeito é relatado tendo maior magnitude sobre o aumento da barreira em S_N2, em torno de 4,0 $kcal\ mol^{-1}$, do que na diminuição para E2, de aproximadamente 2,0 $kcal\ mol^{-1}$.[69] Para o sistema apresentado, a via TS(E2*anti*) sofreu uma redução na barreira de energia livre de $\sim$0,2 $kcal\ mol^{-1}$ na transferência para 2-bromopropano (**Tabela 2** e perfil de energia livre da **Figura 13**), enquanto TS(S_N2) sofreu um aumento de $\sim$1,7 $kcal\ mol^{-1}$, o que torna a via E2*anti* favorável em solução, com uma barreira de energia livre observável, $\Delta G_{obs}^{\ddagger}$, de 29,0 $kcal\ mol^{-1}$. Assim, a estabilização do TS de eliminação apresentou uma inversão de quimiosseletividade pasando de bromopropano para 2-bromopropano devido aos efeitos de hiperconjugação de grupos alquilas em substratos secundários alidados à alta basicidade do íon fluoreto. Portanto, a diferença em $\Delta G_{obs}^{\ddagger}$ entre S_N2 e E2 apresenta um valor de 1,2 $kcal\ mol^{-1}$, originando $\sim$88% para produtos de eliminação sobre a cinética total de reação, $k_{E2anti}/(k_{E2anti} + k_{S_N2})$.

Tabela 2: Dados cinéticos para a reação com 2-bromopropano e $t-BuOH$. Os dados seguem o padrão da tabela 1.

Cinética TBOH – Secundário $KF_{(s)} \rightarrow KF_{(g)}\ \Delta G_g^* = 48{,}29\ kcal\ mol^{-1}$ $KBr_{(s)} \rightarrow KBr_{(g)}\ \Delta G_g^* = 41{,}95\ kcal\ mol^{-1}$	ΔE_{el}^* [b]	$\Delta G_{gás}^*$ [c]	$\Delta\Delta G_{solv}^*$ [d]	ΔG_{sol}^* [e]
$KF-18C6\ + iPrBr \rightarrow TS(S_N2)-18C6$	3,05	13,73	8,39	22,12
$KF-18C6-TBOH\ + iPrBr \rightarrow TS(S_N2)-18C6-TBOH$	10,17	21,35	1,93	23,28
$KF-18C6\ + iPrBr \rightarrow TS(E2anti)-18C6$	7,14	15,53	5,40	20,93
$KF-18C6-TBOH\ + iPrBr \rightarrow TS(E2anti)-18C6-TBOH$	18,92	26,84	-2,65	24,19
$KF-18C6\ + iPrBr \rightarrow TS(E2syn)-18C6$	7,57	15,98	12,51	28,49
$KF-18C6-TBOH\ + iPrBr \rightarrow TS(E2syn)-18C6-TBOH$	16,70	24,77	6,45	31,22

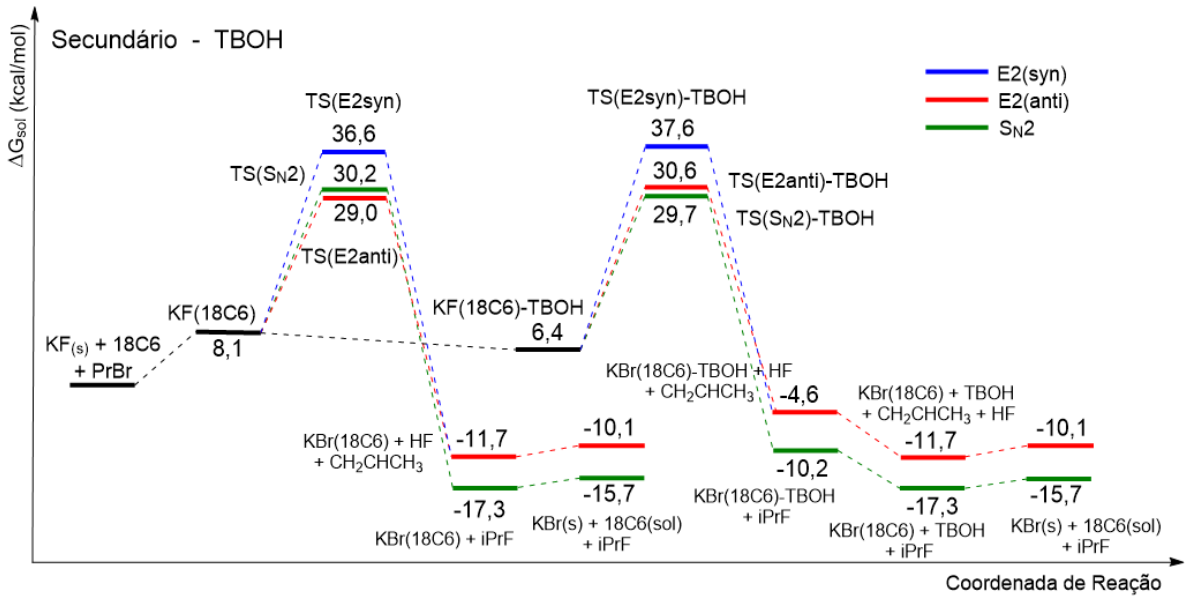


Figura 13: Perfil de energia livre em fase condensada para a quimiosseletividade entre S_N2 e E2 com 2-bromopropano como substrato. O processo com $t-ButOH$ também foi incluído.

A estabilização do TS também ocorre para a via TS(E2*syn*), com um notável favorecimento de $\sim$2,5 $kcal\ mol^{-1}$ em relação ao substrato primário e pode estar atrelada à diferentes fatores, estabilização da energia eletrônica no substrato secundário, contribuições eletrostáticas no TS, como de K^+-Br^-, e menores efeitos estéricos no TS(E2*syn*) para 2-bromopropano. As estruturas dos estados de transição podem ser

consultadas na **Figura 14**. Para a formação dos produtos a partir dos TS's, é notável a estabilidade na energia livre para a formação dos produtos via S_N2 com uma estabilização de 5,6 $kcal\ mol^{-1}$ em relação aos produtos por eliminação. Além disso, a formação do produto secundário, $iPrF$, se mostrou mais favorável em 2,8 $kcal\ mol^{-1}$ em relação ao PrF, já que a carga parcial negativa sobre o flúor é estabilizada em uma ligação com um carbono secundário e o mesmo efeito ocorre para o estado de transição.[69] Apesar da distribuição dos produtos via E2 ser a mesma que para bromopropano, resultaram em um aumento de 2,5 $kcal\ mol^{-1}$ na energia livre, isto porque a energia eletrônica da estrutura $iPrF$ é mais estável diminuindo, assim, ΔE_{el} para o processo de formação e afetando diretamente a energia livre em fase gasosa, $\Delta G_{gás}$. Além disso, uma análise microcinética apropriada pode indicar o tempo de reação para maior formação dos produtos S_N2.

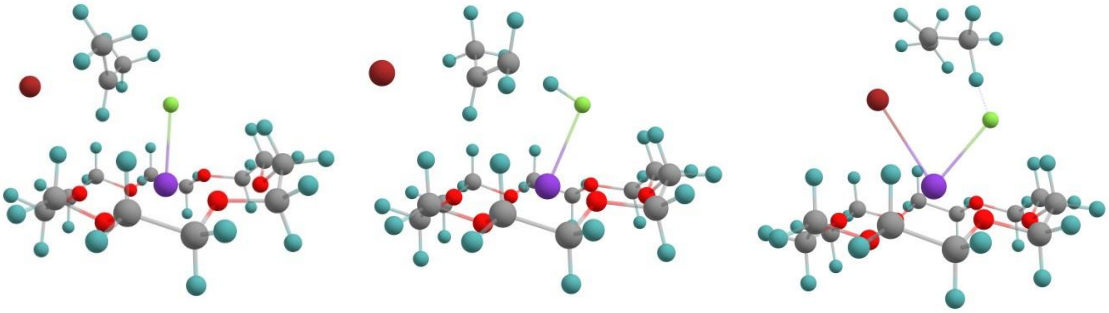


Figura 14: Estruturas dos estados de transição para o sistema com 2-bromopropano sem $t-ButOH$.

Apesar de na relação com o sistema sem o álcool indicar um favorecimento para a via de eliminação, com a inserção de $t-ButOH$ a via $TS(S_N2)-TBOH$ se mostrou favorável em 0,9 $kcal\ mol^{-1}$ para a barreira de energia livre observável em relação ao $TS(E2anti)-TBOH$ (diagrama da **Figura 13**), isso porque o efeito de micro-solvatação possui maior influência sobre os TS's de eliminação. Inclusive, a inserção do álcool ocasionou um aumento na nucleofilicidade do íon F^-. Segundo a **Tabela 2**, apesar da micro-solvatação aumentar $\Delta G^{\ddagger}_{sol}$ em ~1,2 $kcal\ mol^{-1}$ para o TS(S_N2), a estabilização do complexo $KF(18C6)$ pelo $t-ButOH$, de 1,7 $kcal\ mol^{-1}$, resulta na redução da

barreira de energia livre observável, $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$, de ~0,4 $kcal\ mol^{-1}$, em relação ao sistema sem o álcool. Este efeito na redução de $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$ é considerado um efeito sinérgico entre $18C6$ e $t-ButOH$ no sistema do substrato secundário, pois outros trabalhos também evidenciam que tanto o éter coroa quanto o álcool atuam tanto na solubilização do complexo quanto na redução da barreira de energia livre observável.[113,116,122] As estruturas dos TS's incluindo $t-ButOH$ estão mostradas na **Figura 15**, abaixo.

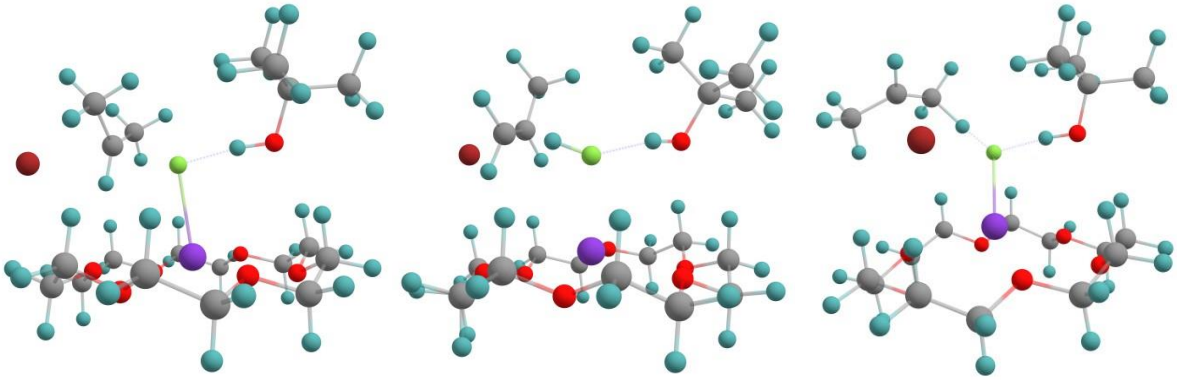


Figura 15: Estruturas otimizadas em fase gasosa dos estados de transição na reação com 2-bromopropano e $TBOH$.

Complementando, o valor para a barreira de TS(E2*anti*), para a introdução do $t-ButOH$, apresentou um aumento de ~3,3 $kcal\ mol^{-1}$, enquanto para TS(S_N2) o incremento foi de ~1,2 $kcal\ mol^{-1}$. Em comparação com a diferença em $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$ de 2,5 $kcal\ mol^{-1}$ na reação com bromopropano e $t-ButOH$, a menor diferença de 0,9 $kcal\ mol^{-1}$ entre S_N2 e E2 para 2-bromopropano expõe a preferência da eliminação sobre substituição para substratos secundários, mas ainda assim o sistema é favorável à via S_N2 com o $t-ButOH$. A diferença de 0,9 $kcal\ mol^{-1}$ na energia livre de ativação observável, $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$, origina ~83% para a substituição nucleofílica sobre as etapas com o álcool se a reaçao ocorresse apenas pela via do complexo com o alcool.

As análises das etapas seguintes à formação dos TS's, para os produtos, equivalem às já discutidas para o substrato primário e não serão novamente discutidas aqui. Apesar

de ter-se estabelecido uma boa descrição para o perfil de energia livre destas reações, é difícil esperar que haverá alta confiabilidade entre as proporções calculadas teoricamente e as obtidas experimentalmente sem uma análise microcinética prévia, visto que nem todo o sistema pode estar complexado com $t\text{-}ButOH$, inclusive com $18C6$, e pode haver produtos E2 oriundos do TS(E2*anti*) na ausência de álcool, especialmente para o substrato secundário. Isto aliado à baixa solubilidade do KF e, portanto, relativa baixa solubilidade do complexo, torna o sistema e sua modelagem extremamente complexos, sendo necesária, como dito, uma análise microcinética, além da alta sensibilidade do sistema ao modelo de solvatação empregado.[122]

6.2 Reações com t-ButOH fluorado (TBOHF$_3$)

Passando para a análise do álcool fluorado ($t\text{-}ButOHF_3$, ou $TBOHF_3$), este resulta em uma estabilização extra de $\sim 1{,}0\ kcal\ mol^{-1}$ ao complexo em relação ao $t\text{-}ButOH$, resultando em uma energia livre em solução, ΔG_{sol}, de $\sim 5{,}4\ kcal\ mol^{-1}$ (**Tabela 3** e diagrama da **Figura 16**). No trabalho de Pliego Jr, Melo e Valle, os autores reportaram uma estabilização de $4{,}2\ kcal\ mol^{-1}$ utilizando $SMD(\text{ñ}el) + CPCM^{vdW}$,[144] enquanto neste trabalho obtemos uma estabilização de $2{,}7\ kcal\ mol^{-1}$ com o modelo $CPCM^{SES}$, além de outros fatores como raios atômicos e funcionais empregados poderem afetar a variação de energia livre. Já é reconhecimento de outros trabalhos teóricos e experimentais de que ambos os álcoois são responsáveis por diminuir a energia livre de formação do complexo, sendo este efeito sendo mais acentuado para o álcool fluorado.[113,116,122] Extrapolando para $TBOHF_6$, os pesquisadores Pliego Jr, Melo e Valle relataram experimentalmente 80% de rendimento para S_N2 e apenas traços dos produtos via E2.[144] É notável que a concentração de $t\text{-}ButOHF_3$ desempenha forte influência sobre a concentração da espécie ativa (complexo), visto que, experimentalmente, a cinética de reação possui dependência linear com a concentração do álcool.

Tabela 3: Dados cinéticos para a reação com bromopropano e $t-ButOHF_3$. Os dados seguem o padrão da tabela 1.

Cinética TBOHF₃ – Primário	ΔE_{el}^{*} [b]	$\Delta G_{gás}^{*}$ [c]	$\Delta\Delta G_{solv}^{*}$ [c]	$\Delta G_{sol}^{\ddagger *}$ [d]
$KF_{(s)} \rightarrow KF_{(g)}\ \Delta G_g^{*} = 48{,}29\ kcal\ mol^{-1}$ $KBr_{(s)} \rightarrow KBr_{(g)}\ \Delta G_g^{*} = 41{,}95\ kcal\ mol^{-1}$				
$KF-18C6\ + TBOHF_3 \rightarrow KF-18C6-TBOHF_3$	-29,02	-16,97	14,24	-2,72
$KBr-18C6-TBOHF_3 \rightarrow KBr-18C6 + TBOHF_3$	19,23	7,08	-11,98	-4,90
$KF-18C6\ + PrBr \rightarrow TS(S_N2)-18C6$	3,85	15,21	5,22	20,43
$KF-18C6-TBOHF_3\ + PrBr \rightarrow TS(S_N2)-18C6-TBOHF_3$	9,59	22,48	0,60	23,08
$KF-18C6\ + PrBr \rightarrow TS(E2anti)-18C6$	9,68	17,06	4,02	21,08
$KF-18C6-TBOHF_3\ + PrBr \rightarrow TS(E2anti)-18C6-TBOHF_3$	21,43	30,01	-3,38	26,63
$KF-18C6\ + PrBr \rightarrow TS(E2syn)-18C6$	8,86	17,03	13,93	30,96
$KF-18C6-TBOHF_3\ + PrBr \rightarrow TS(E2syn)-18C6-TBOHF_3$	20,16	29,49	5,39	34,89

Observa-se, também, que a maior estabilidade para a formação do complexo $KF(18C6)-THOHF_3$ em fase gasosa, $\Delta G_{gás} = -17{,}0\ kcal\ mol^{-1}$, em relação ao complexo $KF(18C6)-TBOH$, de $-14{,}8\ kcal\ mol^{-1}$, é proveniente da maior variação na energia eletrônica para a formação do complexo com álcool fluorado. Apesar da variação da energia livre de solvatação ser mais positiva para a formação do complexo com $THOHF_3$, em $\sim 1{,}1\ kcal\ mol^{-1}$, esta é compensada pela maior variação na energia eletrônica, de $2{,}2\ kcal\ mol^{-1}$, tornando a formação do complexo $KF(18C6)-THOHF_3$ mais favorável no perfil de energia livre. O maior valor relativo para solvatação do complexo com o álcool fluorado pode estar relacionado com a maior interação entre $t-ButOHF_3$ e F^-, desempenhando, assim, maior estabilização da contribuição eletrostática do fluoreto em relação à micro-solvatação com $t-ButOH$, pois o próprio álcool fluorado exibe uma solvatação mais eficiente sobre o complexo em relação ao $t-ButOH$.

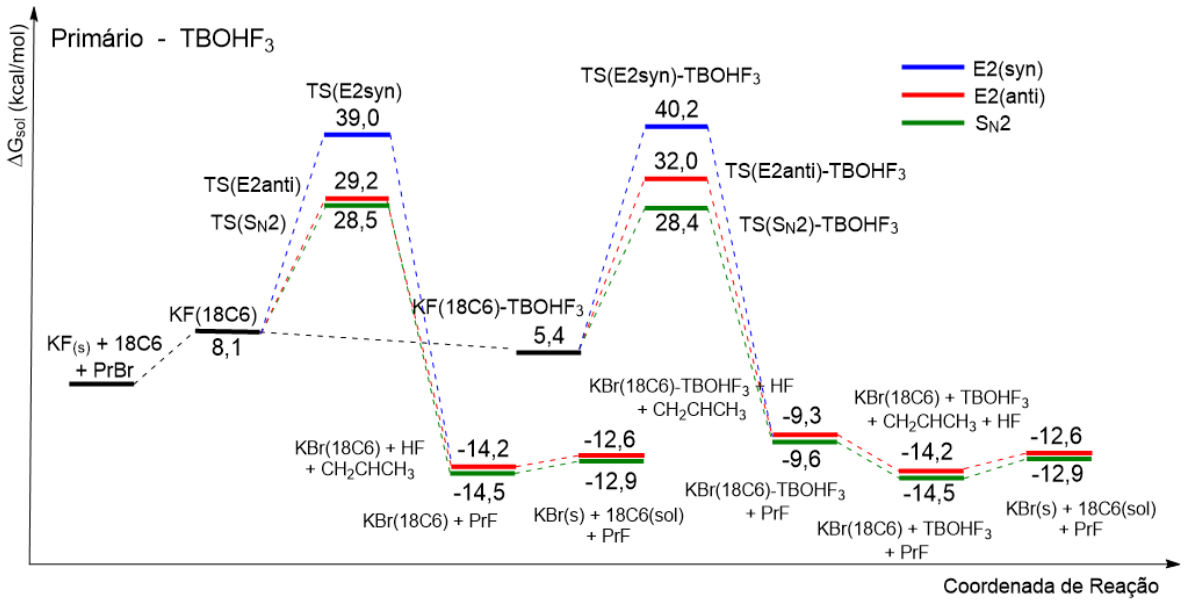
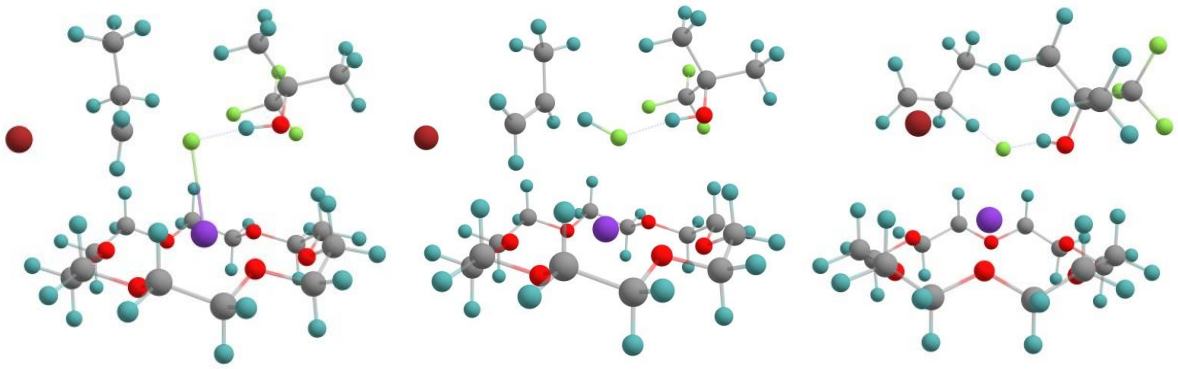


Figura 16: Perfil de energia livre em fase condensada para a quimiosseletividade entre S_N2 e E2 com bromopropano como substrato. O processo com $t-ButOHF_3$ também foi incluído.

Em questão de quimiosseletividade, a diferença na barreira de energia livre observável entre S_N2 e E2 passou de 2,5 (com $t-ButOH$) para 3,6 $kcal\ mol^{-1}$ (com $t-ButOHF_3$) segundo o modelo utilizado, ainda tornando a cinética total de reação em $\sim 100\%$ para a substituição nucleofílica. Contudo, a menor barreira de energia livre observável, $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$, para $TS(S_N2)-THOHF_3$ em relação ao $t-ButOH$ de 0,6 $kcal\ mol^{-1}$ está atrelada, principalmente, a dois fatores: **1)** Maior estabilização do complexo $KF(18C6)-THOHF_3$ pela maior solvatação do flúor; **2)** Embora $\Delta G^{\ddagger}_{gás}$ para o TS com $t-ButOHF_3$ (22,5 $kcal\ mol^{-1}$) seja maior em 1,1 $kcal\ mol^{-1}$, a $\Delta\Delta G^{\ddagger}_{solv}$ para o TS com $t-ButOH$ é maior em 0,6 $kcal\ mol^{-1}$, resultando em 0,4 $kcal\ mol^{-1}$ e, descontando a estabilização de 1,0 $kcal\ mol^{-1}$ do complexo com $t-ButOHF_3$, apresenta uma estabilização de 0,6 $kcal\ mol^{-1}$ para a energia livre observável final, resultando em uma maior nucleofilicidade em relação ao sistema com $t-ButOH$. Este resultado sugere que o álcool $t-ButOHF_3$ seja mais efetivo em acelerar a cinética de reação S_N2 em comparação ao $t-ButOH$ em 0,6 $kcal\ mol^{-1}$. Além disso, assim como para a análise do 2-bromopropano com $t-ButOH$, o sistema com o álcool fluorado e bromopropano também apresentou um efeito sinérgico discutido, apresentando um aumento na

nucleofilicidade em 0,1 $kcal\ mol^{-1}$ na redução de $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$ em relação ao sistema sem o álcool. As estruturas dos TS's para o sistema com $t-ButOHF_3$ estão mostradas abaixo na **Figura 17**, abaixo.



$TS(S_N2)-TBOHF_3$ $TS(E2anti)-TBOHF_3$ $TS(E2syn)-TBOHF_3$

Figura 17: Estruturas otimizadas em fase gasosa dos estados de transição na reação com bromopropano e $TBOHF_3$.

Para a distribuição de produtos, a introdução do álcool fluorado não ocasionou alguma diferença nas energias livres entre os produtos S_N2 e E2, sendo a diferença encontrada em ΔG_{sol} de 0,3 $kcal\ mol^{-1}$ para ambos os álcoois. Porém, a etapa de liberação do $t-ButOHF_3$ para o meio a partir do complexo $KBr(18C6)$ apresentou um apresentou ser menos favorável em 0,6 $kcal\ mol^{-1}$ em relação à liberação de $t-ButOH$ ($-5{,}5\ kcal\ mol^{-1}$), visto que o álcool fluorado possui maior efeito de solvatação no complexo formado. Entretanto, o fator concentração, devido a energia livre para formação do complexo em solução, ainda é um desafio para o sistema empregado pois ambos os álcoois apresentam energias livres positivas para a formação dos complexos, fazendo apresentar baixa cinética de reação e relativo baixo rendimento global de reação.[113,116,122]

Experimentalmente, o modelo cinético é dado pela formação do equilíbrio para formação do complexo $KF(18C6)-TBOHF_3$ (**Equação 98**) seguido pela reação para formar os produtos (**Equação 99**) e, considerando que a reação ocorra somente via TS(S_N2), podemos escrever a lei cinética para o decaimento de $PrBr$ utilizando $t-ButOHF_3$ através da **Equação 100**, sendo $k_{18C6(TBOHF_3)} = 9{,}5\ 10^{-9}\ L^2\ mol^{-2}\ s^{-1}$ a

25 ℃ referente ao valor de $\Delta G_{obs}^{\ddagger} = 28{,}4\ kcal\ mol^{-1}$ (**Figura 16**). Para comparação com dados experimentais, considera-se uma cinética de pseudo primeira ordem com excesso de $t\text{–}ButOHF_3$ (**Equações 101** e **102**), sendo $k_{18C6} = 8{,}0\ 10^{-9} L\ mol^{-1}\ s^{-1}$. Assim, baseados em rendimentos experimentais e tempos de reação, pode-se obter k_{eff} pela **Equação 103** e comparar com a relação de ΔG teórico-experimental.

$$KF_{(s)} + 18C6 + TBOHF_3 \leftrightarrows KF(18C6)\text{–}TBOHF_3 \qquad (98)$$

$$KF(18C6)\text{–}TBOHF_3 + PrBr \rightarrow KBr(18C6)_{(sol)} + PrF + TBOHF_3 \qquad (99)$$

$$\frac{d[PrBr]}{dt} = -k_{18C6(TBOHF_3)}\,[18C6][THOHF_3][PrBr] \qquad (100)$$

$$\frac{d[PrBr]}{dt} = -k_{eff}[PrBr] \qquad (101)$$

$$k_{eff} = k_{18C6}[18C6] + k_{18C6(TBOHF_3)}[18C6][TBOHF_3] \qquad (102)$$

$$[PrBr]_t = [PrBr]_0 e^{-k_{eff}\cdot\, t} \qquad (103)$$

Com a introdução de $t\text{–}ButOHF_3$ na reação com 2-bromopropano (**Tabela 4** e **Figura 18**), observa-se uma redução na barreira de energia livre observável tanto para TS(E2*anti*), de 0,1 $kcal\ mol^{-1}$, quanto para TS(S_N2), de 0,9 $kcal\ mol^{-1}$, em relação ao sistema com $t\text{–}ButOH$. Apesar do sistema, segundo as **Tabelas 2** e **4**, apresentar um aumento nas barreiras de S_N2 e E2 partindo do complexo, $\Delta G_{sol}^{\ddagger}$, passando de $t\text{–}ButOH$ para $t\text{–}ButOHF_3$, de 0,2 e ~1,0 $kcal\ mol^{-1}$ respectivamente, a estabilização extra do complexo via álcool fluorado (~1,1 $kcal\ mol^{-1}$) ocasiona a redução em $\Delta G_{obs}^{\ddagger}$ apresentada no diagrama da **Figura 18**. Este efeito teve menor magnitude para TS(E2*anti*) devido a sensibilidade do TS para eliminação à inserção da micro-solvatação por $t\text{–}ButOHF_3$. Em relação ao sistema sem o álcool fluorado, a barreira observável para S_N2 apresentou uma redução de 1,4 $kcal\ mol^{-1}$, indicando um aumento na nucleofilicidade do íon F^-.

Tabela 4: Dados cinéticos para a reação com 2-bromopropano e $t-BuOHF_3$. Os dados seguem o padrão da tabela 1.

Cinética TBOHF3 – Secundário $KF_{(s)} \rightarrow KF_{(g)}\ \Delta G_g^* = 48{,}29\ kcal\ mol^{-1}$ $KBr_{(s)} \rightarrow KBr_{(g)}\ \Delta G_g^* = 41{,}95\ kcal\ mol^{-1}$	ΔE_{el}^* [b]	$\Delta G_{gás}^*$ [c]	$\Delta\Delta G_{solv}^*$ [d]	ΔG_{sol}^* [e]
$KF-18C6\ + iPrBr \rightarrow TS(S_N2)-18C6$	3,05	13,73	8,39	22,12
$KF-18C6-TBOHF_3\ + iPrBr \rightarrow TS(S_N2)-18C6-TBOHF_3$	11,29	23,46	0,00	23,46
$KF-18C6\ + iPrBr \rightarrow TS(E2anti)-18C6$	7,14	15,53	5,40	20,93
$KF-18C6-TBOHF_3\ + iPrBr \rightarrow TS(E2anti)-18C6-TBOHF_3$	19,90	29,11	-3,97	25,14
$KF-18C6\ + iPrBr \rightarrow TS(E2syn)-18C6$	7,57	15,98	12,51	28,49
$KF-18C6-TBOHF_3\ + iPrBr \rightarrow TS(E2syn)-18C6-TBOHF_3$	17,22	26,28	5,25	31,52

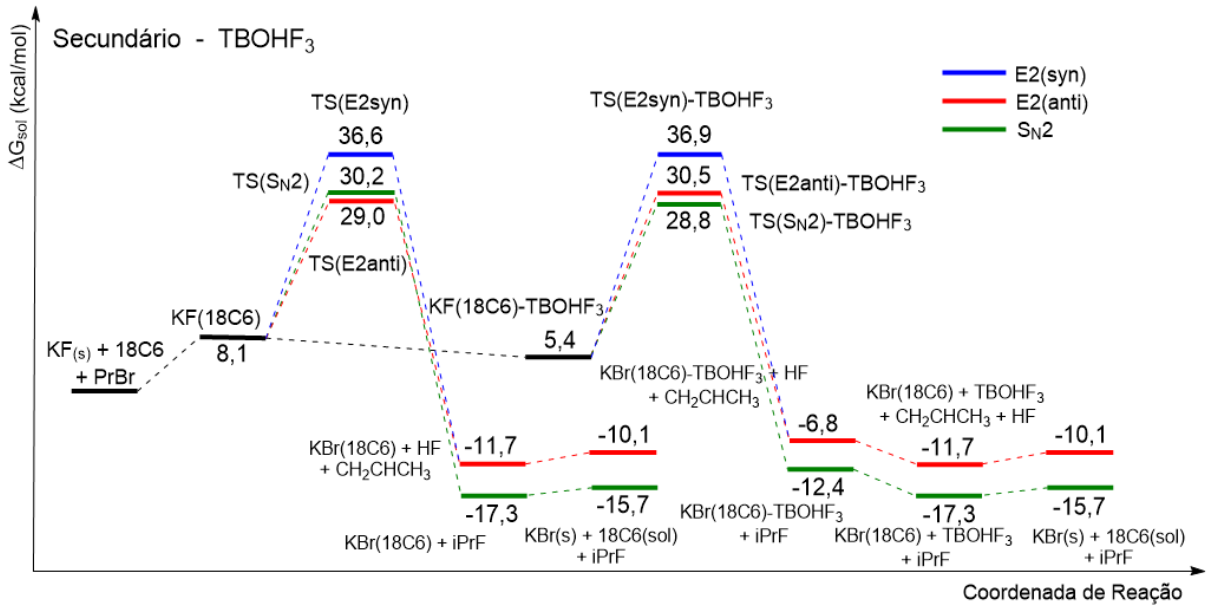
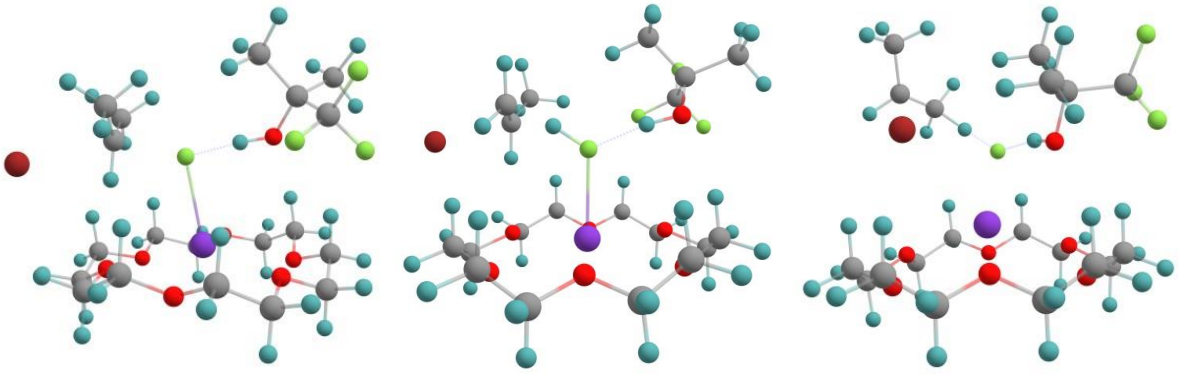


Figura 18: Perfil de energia livre em fase condensada para a quimiosseletividade entre S_N2 e E2 com bromopropano como substrato. O processo com $t-ButOHF_3$ também foi incluído.

Em relação à quimiosseletividade para o sistema com $t-ButOHF_3$, a diferença em $\Delta G_{obs}^{\ddagger}$ de 1,7 $kcal\ mol^{-1}$ apresenta um ganho em seletividade de 0,8 $kcal\ mol^{-1}$ em relação ao sistema com $t-ButOH$, cuja diferença foi de 0,9 $kcal\ mol^{-1}$. Esta diferença, de 1,7 $kcal\ mol^{-1}$, é responsável por ~95% para os produtos S_N2. Além disso, a menor diferença relatada na inserção de $t-ButOHF_3$ utilizando 2-bromopropano em relação à diferença com $t-ButOHF_3$ e bromopropano, de 3,6 $kcal\ mol^{-1}$, reflete a tendência de

substratos secundários causarem maior redução na barreira de energia livre para eliminações. Enquanto substratos secundários favorecem as reações de eliminação, a inserção da micro-solvatação apresenta maior magnitude no aumento da barreira de energia livre para TS(E2*anti*), fazendo com que haja inversão de quimiosseletividade no sistema com 2-bromopropano ao passar do sistema sem álcool para os álcoois $t-ButOH$ e $t-ButOHF_3$. As estruturas dos TS',s do sistema secundário com álcool fluorado são mostrados na **Figura 19**.



$TS(S_N2)-TBOHF_3$ $TS(E2anti)-TBOHF_3$ $TS(E2syn)-TBOHF_3$

Figura 19: Estruturas otimizadas em fase gasosa dos estados de transição na reação com 2-bromopropano e $TBOHF_3$.

Assim, além da introdução dos álcoois gerar uma quimiosseletividade mais efetiva via S_N2 pelo aumento na diferença nas barreiras de energia livre, também foi possível observar um ganho de reatividade em relação aos sistemas sem os álcoois, como discutido para o substrato primário. Outro fator importante para este último sistema é a maior estabilização, de 0,6 $kcal\ mol^{-1}$, dos produtos S_N2 secundários com o álcool fluorado em relação aos produtos com $t-ButOH$. Isto porque a liberação de $t-ButOHF_3$ é 0,6 $kcal\ mol^{-1}$ menos favorável em energia livre do que a liberação do $t-ButOH$ a partir do complexo $KBr(18C6)$, como já discutido anteriormente para o sistema com $t-ButOH$ e 2-bromopropano. Desta maneira, as discussões das etapas posteriores à formação dos produtos não serão novamente discutidas.

6.3 Reações com 2,3-dimetilbutano-2,3-diol (DIOL)

Passando para o nosso último sistema investigado, a principal prerrogativa ao utilizar este tipo de álcool é a de que mais ligações de hidrogênio sobre o íon F^- possa aumentar, ainda mais, a quimiosseletividade $S_N2/E2$, já que interações eletrostáticas $F^- \cdots H$ influenciam em maiores magnitudes as barreiras de energia livre em solução para eliminações, em consequência da redução de basicidade do fluoreto. As estruturas do intermediário $KF(18C6)-DIOL$ e do produto $KBr(18C6)-DIOL$ estão dispostas na **Figura 20** e os dados termodinâmicos e cinéticos na **Tabela 5**. No trabalho de Pliego Jr., Silva e Valle,[116] os autores investigaram este tipo de reações considerando diferentes estruturas de dióis, entre eles 1,4-bis(2-hidroxi-2-propil)benzeno (BDMb) e 2,2-dimetilpropano-1,3-diol, ou neopentilglicol, (PDIOL), sendo que esse possui estrutura similar ao diol apresentado aqui. O álcool BDMb realiza uma ligação de H. com o flúor e uma com o íon brometo, simultaneamente, no estado de transição, com isso este álcool realiza estabilização extra para o TS(S_N2) em relação ao PDIOL. Entretanto, álcoois como BDMb podem induzir maiores formações de agregados, dímeros, que retardam a cinética de reação, enquanto a formação de agregados é, em partes, suprimida pela estrutura volumosa de PDIOL.

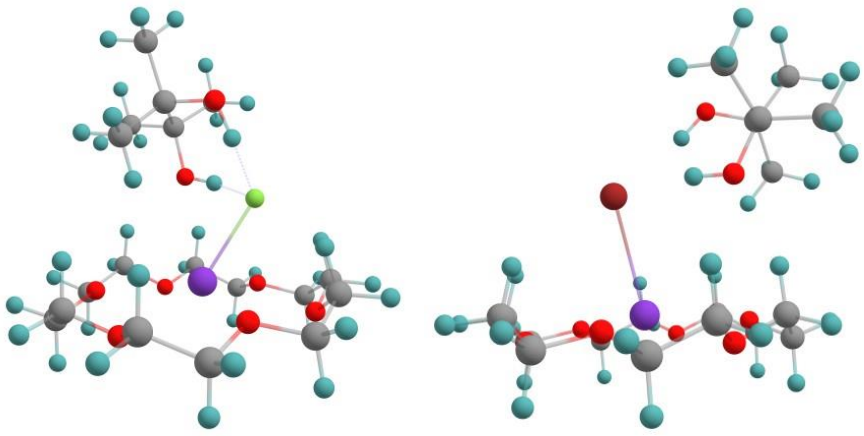


Figura 20: Estruturas otimizadas do intermediário $KF(18C6)-DIOL$, à esquerda, e do produto de reação $KBr(18C6)-DIOL$ em fase gasosa.

Tabela 5: Dados cinéticos para a reação com bromopropano e *DIOL*. Os dados seguem o padrão da tabela 1.

Cinética DIOL – Primário	ΔE_{el}^{*} [b]	$\Delta G_{gás}^{*}$ [c]	$\Delta\Delta G_{solv}^{*}$ [d]	ΔG_{sol}^{*} [e]
$KF_{(s)} \rightarrow KF_{(g)}\ \Delta G_{g}^{*} = 48{,}29\ kcal\ mol^{-1}$ $KBr_{(s)} \rightarrow KBr_{(g)}\ \Delta G_{g}^{*} = 41{,}95\ kcal\ mol^{-1}$			SMD	
$KF_{(g)} + 18C6_{(sol)} \rightarrow KF\text{–}18C6_{(sol)}$	-41,43	-30,47	-9,75	-40,21
$KBr\text{–}18C6_{(sol)} \rightarrow KBr_{(g)} + 18C6_{(sol)}$	44,86	33,06	10,50	43,56
$KF\text{–}18C6\ + DIOL \rightarrow KF\text{–}18C6\text{–}DIOL$	-34,51	-19,81	13,66	-6,16
$KBr(18C6)\text{–}DIOL\ \rightarrow KBr(18C6) + DIOL$	21,32	7,94	-10,80	-2,86
$KF\text{–}18C6\ + PrBr \rightarrow TS(S_N2)\text{–}18C6$	3,85	15,21	5,22	20,43
$KF\text{–}18C6\text{–}DIOL\ + PrBr \rightarrow TS(S_N2)\text{–}18C6\text{–}DIOL$	12,41	24,56	-0,35	24,21
$KF\text{–}18C6\ + PrBr \rightarrow TS(E2anti)\text{–}18C6$	9,68	17,06	4,02	21,08
$KF\text{–}18C6\text{–}DIOL\ + PrBr \rightarrow TS(E2anti)\text{–}18C6\text{–}DIOL$	25,14	32,78	-4,56	28,22
$KF\text{–}18C6\ + PrBr \rightarrow TS(E2syn)\text{–}18C6$	8,86	17,03	13,93	30,96
$KF\text{–}18C6\text{–}DIOL\ + PrBr \rightarrow TS(E2syn)\text{–}18C6\text{–}DIOL$	23,93	31,68	4,26	35,94

Utilizando PDIOL, os autores mencionados reportaram uma estabilização de 9,6 $kcal\ mol^{-1}$ para o complexo $KF(18C6)$ pelo nível de teoria PBE/ma-def2-SVP e SMD para cálculos de solvatação e um aumento na nucleofilicidade para S_N2, em relação ao sistema sem o álcool, de 1,9 $kcal\ mol^{-1}$. Neste trabalho, foi calculado uma estabilização de $\sim$6,2 $kcal\ mol^{-1}$ para o complexo inicial, resultando em uma energia livre em solução de 1,9 $kcal\ mol^{-1}$ para formação do complexo micro-solvatado. Esta considerável estabilização é responsável por, além de aumentar a concentração do complexo em solução em relação aos outros álcoois de acordo com o equilíbrio da **Equação 104**, também é responsável por gerar um aumento de reatividade global para o sistema com o álcool, com exceção de TS(E2*anti*) que foi a estrutura mais afetada pela micro-solvatação. Os outros TS's, S_N2 e E2*syn* com DIOL sofreram reduções nas energias livres observáveis. O perfil de energia livre é mostrado abaixo na **Figura 21**.

$$\frac{[KF(18C6)\text{–}DIOL]}{[18C6][DIOL]} = e^{-\Delta G_1/RT} = 4{,}0\ 10^{-2} \qquad (104)$$

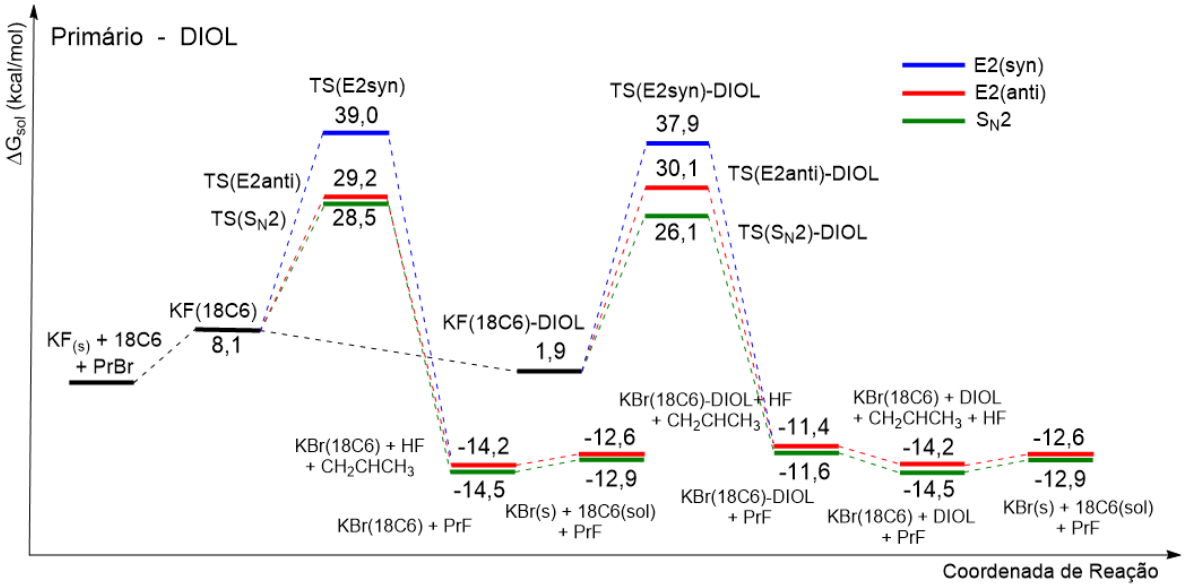


Figura 21: Perfil de energia livre em fase condensada para a quimiosseletividade entre S$_N$2 e E2 com bromopropano como substrato. O processo com *DIOL* também foi incluído.

Para a formação do TS(S$_N$2)-DIOL, este sofreu um aumento na barreira de energia livre partindo do complexo, $\Delta G^{\ddagger}_{sol}$, em relação a todos os outros álcoois. Enquanto o aumento na barreira foi de 1,6 $kcal\ mol^{-1}$ em relação ao $t\text{–}ButOH$, este aumento foi menor em relação ao $t\text{–}ButOHF_3$, de 1,1 $kcal\ mol^{-1}$. Porém, a estabilização proveniente do complexo $KF(18C6)\text{–}DIOL$ é responsável por diminuir a barreira de energia livre observável do TS(S$_N$2)-DIOL originando a menor barreira observável para S$_N$2 encontrada neste trabalho para o substrato primário, de 26,1 $kcal\ mol^{-1}$. A mesma discussão é válida para o TS(E2anti) que, apesar de sofrer um aumento considerável em $\Delta G^{\ddagger}_{sol}$ para a eliminação em relação ao sistema sem o álcool, de 7,1 $kcal\ mol^{-1}$, a barreira de energia livre sofreu um aumento de 3,2 $kcal\ mol^{-1}$ passando de $t\text{–}ButOH$ para DIOL, e um aumento de 1,6 $kcal\ mol^{-1}$ em relação ao $t\text{–}ButOHF_3$. Esta diferença em relação ao $t\text{–}ButOH$, por exemplo, está relacionada tanto à variação de energia eletrônica quanto pela solvatação, pois enquanto há uma contribuição mais positiva para ΔE_{el} com

DIOL, de 7,2 $kcal\ mol^{-1}$, ao mesmo tempo as ligações de $H.$ também contribuem para uma energia livre de solvatação mais negativa, em 3,2 $kcal\ mol^{-1}$, e, em certa instância, estabilizando o TS(E2anti). As estruturas dos TS's estão mostrados na **Figura 22**, abaixo.

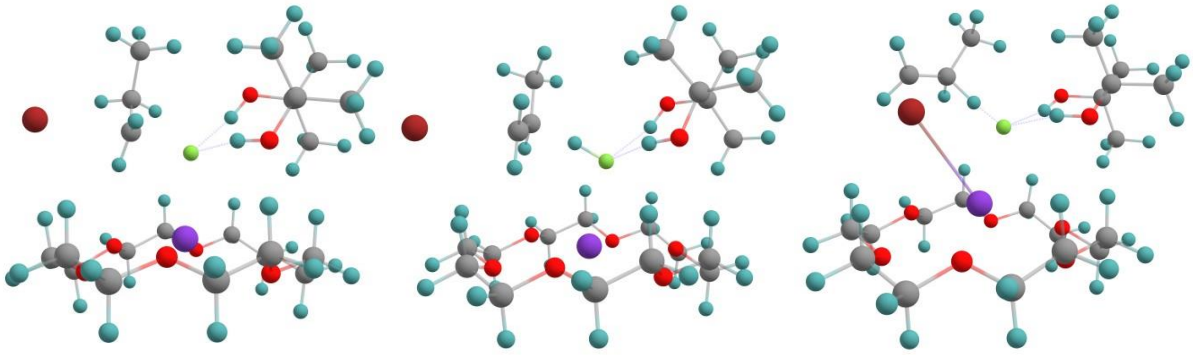


Figura 22: Estruturas otimizadas em fase gasosa dos estados de transição na reação com bromopropano e *DIOL*.

Se tratando de quimiosseletividade, além do fato da nucleofilicidade (S_N2) apresentar um ganho notável em relação ao sistema sem o álcool, de 2,4 $kcal\ mol^{-1}$, enquanto no trabalho de Pliego Jr. e Valle o aumento na nucleofilicidade foi de 1,9 $kcal\ mol^{-1}$, as diferenças em $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$ entre E2*anti* e S_N2 foram mais expressivas nestes sistemas com o DIOL, sendo esta diferença encontrada de 4,0 $kcal\ mol^{-1}$. Apesar da introdução do DIOL causar relativa perda de nucleofilicidade em relação à $\Delta G^{\ddagger}_{sol}$, isto porque as interações eletrostáticas F^- ... H fornecidas pelos dois grupos hidroxilas no DIOL estabilizam o fluoreto e, assim, ocasionam uma maior redução em sua nucleofilicidade, a micro-solvatação possui efeito muito mais acentuado sobre a basicidade do íon fluoreto. Portanto, a quimiosseletividade do sistema com a introdução do DIOL é a mais efetiva, entre os substratos primários, tornando a formação dos produtos S_N2 em 100% sobre a cinética total do sistema com o álcool. A estrutura TS(E2*syn*) parece responder em menor magnitude, em relação ao TS(E2*anti*), a introdução da micro-solvatação por DIOL, sendo que $\Delta G^{\ddagger}_{sol}$ apresentou um aumento de ~5,0 $kcal\ mol^{-1}$ com inserção do DIOL. A menor variação para as barreiras de E2*syn* também foi verificada

com os outros álcoois e pode estar atrelada à maior estabilização via interações eletrostáticas nas conformações de TS(E2*syn*).

Após a formação dos estados de transição, temos as formações dos produtos, cuja estrutura do complexo $KBr(18C6)-DIOL$ foi mostrada na **Figura 20**, sendo que estes se mostraram os mais estáveis dos sistemas dos substratos primários abordados, devido a maior estabilização do complexo com KBr pelo DIOL. Assim, a etapa de liberação do álcool e consequente restauração para o ciclo catalítico foi a menos favorável entre os álcoois estudados, apresentando uma energia livre em solução de aproximadamente $-2{,}9\ kcal\ mol^{-1}$ para o processo. Este processo de desprendimento do DIOL apresentou uma diferença em relação ao $t-ButOHF_3$, de $\sim 2{,}0\ kcal\ mol^{-1}$, indicando que o DIOL oferece maior estabilização ao complexo $KBr(18C6)-DIOL$ em relação ao álcool fluorado. As etapas subsequentes segue as discussões para os sistemas anteriores.

Por fim, com a introdução do substrato secundário, 2-bromopropano, a barreira de energia livre em solução, $\Delta G^{\ddagger}_{sol}$, para TS($S_N2$)-DIOL, passou de 24,2 (bromopropano) para $24{,}9\ kcal\ mol^{-1}$ (2-bromopropano), visto que a transferência de substratos primários para secundários ocasiona um aumento nas barreiras dos TS's para substituições (**Tabela 6**). Porém, como dito anteriormente, o sistema é sensível ao modelo empregado e pode gerar pequenos desvios em relação ao sistema real. Contudo, a tendência de que substratos secundários favorecem reações de eliminações em relação aos primários também é observada na tabela. As reduções em $\Delta G^{\ddagger}_{sol}$ para TS(E2*anti*) e TS(E2*syn*) foram de 1,2 e 3,1 $kcal\ mol^{-1}$, respectivamente. A maior estabilização via E2*syn* está mais relacionada à estabilização na energia eletrônica e menor efeito estérico no TS(E2*syn*) para o substrato secundário.

Tabela 6: Dados cinéticos para a reação com 2-bromopropano e *DIOL*. Os dados seguem o padrão da tabela 1.

Cinética DIOL – Secundário $KF_{(s)} \rightarrow KF_{(g)}\ \Delta G_g^* = 48{,}29\ kcal\ mol^{-1}$ $KBr_{(s)} \rightarrow KBr_{(g)}\ \Delta G_g^* = 41{,}95\ kcal\ mol^{-1}$	ΔE_{el}^* [b]	$\Delta G_{gás}^*$ [c]	$\Delta\Delta G_{solv}^*$ [d]	ΔG_{sol}^* [e]
$KF-18C6\ + iPrBr \rightarrow TS(S_N2)-18C6$	3,05	13,73	8,39	22,12
$KF-18C6-DIOL\ + iPrBr \rightarrow TS(S_N2)-18C6-DIOL$	12,69	24,62	0,28	24,90
$KF-18C6\ + iPrBr \rightarrow TS(E2anti)-18C6$	7,14	15,53	5,40	20,93
$KF-18C6-DIOL\ + iPrBr \rightarrow TS(E2anti)-18C6-DIOL$	24,62	32,05	-5,03	27,03
$KF-18C6\ + iPrBr \rightarrow TS(E2syn)-18C6$	7,58	15,98	12,51	28,49
$KF-18C6-DIOL\ + iPrBr \rightarrow TS(E2syn)-18C6-DIOL$	20,99	28,41	4,43	32,84

Para as barreiras de energia livre observáveis, $\Delta G_{obs}^{\ddagger}$ (diagrama representado pela **Figura 23**), o sistema apresentou uma redução global para $\Delta G_{obs}^{\ddagger}$ em relação ao sistema sem o álcool, com exceção de TS(E2*anti*)-DIOL, que apresentou o mesmo valor para $\Delta G_{obs}^{\ddagger}$ do sistema sem o álcool, de 29,0 $kcal\ mol^{-1}$. A via S_N2 apresentou um valor de 26,8 $kcal\ mol^{-1}$. Além do mais, ainda em relação ao sistema com bromopropano, a diferença em $\Delta G_{obs}^{\ddagger}$ para S_N2 e E2 sofreu uma notável redução na transferência para 2-bromopropano, enquanto para o primário foi de 4,0 $kcal\ mol^{-1}$, para o secundário foi de $\sim$2,2 $kcal\ mol^{-1}$, pouco maior em relação ao $t-ButOHF_3$, de 1,7 $kcal\ mol^{-1}$. A mesma tendência foi observada para os resultados anteriores.

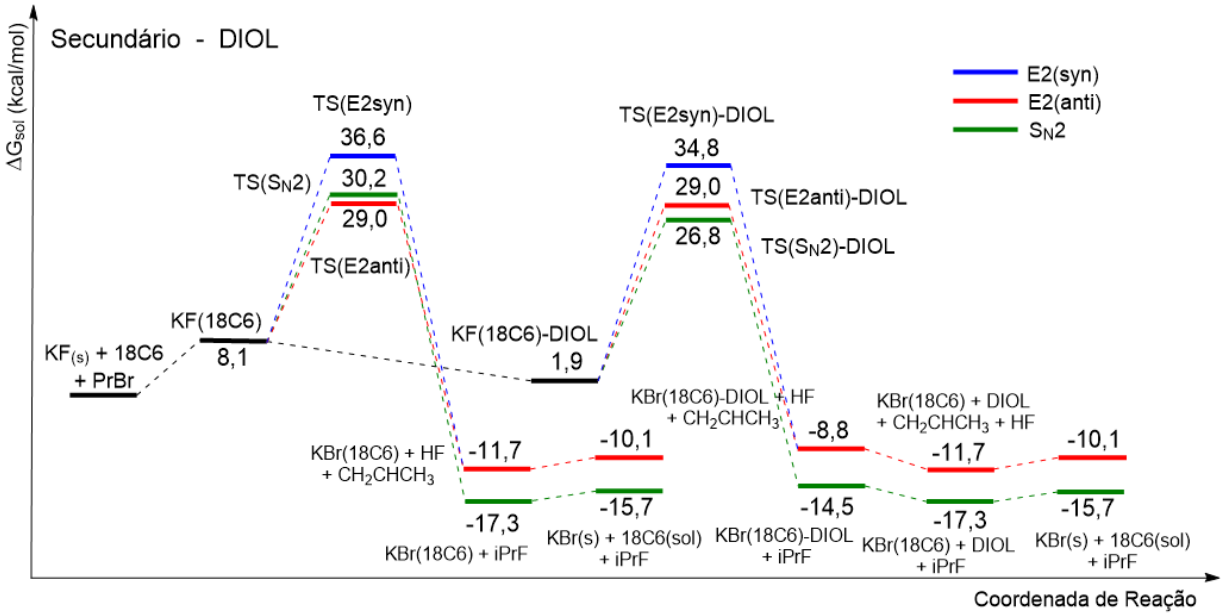
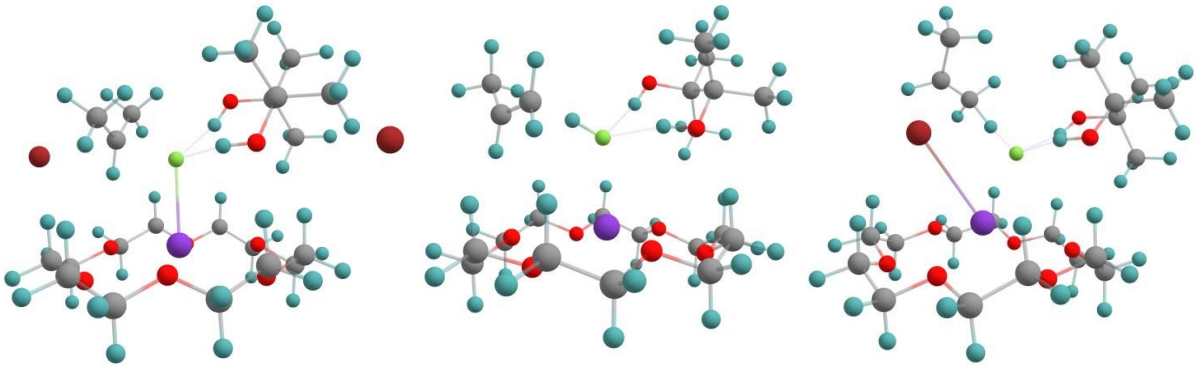


Figura 23: Perfil de energia livre em fase condensada para a quimiosseletividade entre S_N2 e E2 com 2-bromopropano como substrato. O processo com *DIOL* também foi incluído.

A quimiosseletividade encontrada para este sistema, equivalente à 2,2 $kcal\ mol^{-1}$, é responsável por ~98% sobre a cinética total com o DIOL, tornando, assim, a catálise mais efetiva entre os sistemas com substrato secundário. Apesar de TS(E2*syn*) apresentar uma redução em $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$ relativamente considerável, não é o suficiente para alterar a seletividade de reação. As estruturas dos estados de transição são mostradas abaixo, **Figura 24**. Em última análise, tanto a inversão de quimiosseletividade com a inserção da micro-solvatação quanto a maior estabilização de produtos foi um fator comum em todos os sistemas para 2-bromopropano. Além disso, apesar de não mostradas, análises microcinéticas são imprescindíveis nestes casos devido à complexidade do sistema de várias etapas, em especial os sistemas com substrato secundário em que há inversão de quimiosseletividade.



$TS(S_N2)-DIOL$ $TS(E2anti)-DIOL$ $TS(E2anti)-DIOL$

Figura 24: Estruturas otimizadas em fase gasosa dos estados de transição na reação com bromopropano e *DIOL*.

7 CONCLUSÕES

Os perfis de energia livre em solução, ΔG_{sol}, foram devidamente calculados e apresentados. Além do fato dos produtos S_N2 serem favoráveis em todos os casos, em relação aos processos pode-se observar três resultados principais: **I)** A introdução dos álcoois $t-ButOH$, $t-ButOHF_3$ e $DIOL$ aumentam a solubilidade do complexo $KF(18C6)_{(sol)}$, sendo o efeito consideravelmente mais acentuado para o $DIOL$ volumoso; **II)** Ambos os álcoois são responsáveis pelo aumento da quimiosseletividade para S_N2, sendo que na transferência primário – secundário há inversão de quimiosseletividade com favorecimento para E2; **III)** O efeito sinérgico, com a redução de $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$ para S_N2 devido à micro-solvatação, foi observado para todos os sistemas com exceção de $t-ButOH/primário$; **IV)** O álcool $DIOL$ se mostrou o catalisador mais eficiente em termos de redução de barreira de energia livre observável para S_N2, apresentando as menores barreiras de energia livre encontradas neste trabalho.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ghosh, A.; Mukherjee, K.; Ghosh, S. K.; Saha, B.; *Res. Chem. Intermed*. **2013**, 39, 7.

2. Chan, K. K. J.; O'Hagan, D.; *Methods in Enzymology*; Hopwood, D. A., ed.; Elsevier Inc., Pasadena, California, EUA, 2012, 516, pp. 219.

3. Kumar, R.; Sinha, R.; Jha, A.; Sharma, P. K.; Ivy, N.; Kumar, P.; Kant, N.; Jha, A.; Jha, P. K.; Gupta, K. P.; Sharma, P.; Singh, R. K.; Ghosh, A.; Prasad, P. V. V.; *Processes* **2021**, 9, 2154.

4. O'Hagan, D.; Harper, D. B.; *Nat. Prod. Rep.* **1994**, 11, 123

5. Hiyama, T.; Yamamoto, H.; *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*, 1th ed.; Yamamoto, H.; ed.; Springer-Verlag Berlim, Heidelberg, Germany, 2000, pp. 137.

6. Cheng, X.; Ma, L.; *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2021**, 105, 8033.

7. O'Hagan, D.; Harper, D. B.; *J. Fluor. Chem.* **1999**, 100, 127.

8. Marais, J. S. C.; *Onderstepoort J. Vet. Sci. Anim. Ind.* **1943**, 18, 203.

9. Leong, L. E. X.; Khan, S.; Davis, C. K.; Denman S. E.; McSweeney, C. S.; *J. Anim. Sci. Biotechnol.* **2017**, 8.

10. Daintith, J. *Oxford dictionary of chemistry*. 6. ed. Oxford: Oxford University Press. 2008.

11. Peters, R. A.; Hall, R. J.; *Biochem. Pharmacol*. **1959**, 2, 25.

12. Peters, R. A.; Shorthouse, M.; *Nature* **1967**, 216, 80.

13. O'Hagan, D.; Chang, M. C. Y.; Weeks, A. M.; Keddie, N. S.; Wadoux, R. D. P.; *Biochemistry* **2014**, 53, 2053.

14. Leong, B. J.; Folz, J. S.; Bathe, U.; Clark, D. G.; Fiehn, O.; Hanson, A. D.; *Phytochemistry* **2022**, 202, 113356.

15. O'Hagan, D.; Deng, H.; *Chem. Rev.* **2015**, 115, 634.

16. Kumar, R.; Nguyen, Q. H.; Um, T. W.; Shin, S.; *Chem. Rec.* **2022**, 22.

17. Sooklal1, S. A.; Mpangase, P. T.; Tomescu, M. S.; Aron, S.; Hazelhurst, S.; Archer, R. H.; Rumbold, K.; *Sci. Rep.* **2020**, 10.

18. O'Hagan, D.; Schaffrath, C.; Cobb, S. L.; Hamilton, J. T. G.; Murphy, C. D.; *Nature* **2002**, 416, 279.

19. O'Hagan, D.; Thiel, W.; Senn, H. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13643.

20. O'Hagan, D.; Zhu, X.; Robinson, D. A.; McEwan, A. R.; Naismith, J. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14597.

21. O'Hagan, D.; Maa, L.; Bartholomea, A.; Tongb, M. H.; Qinb, Z.; Yuc, Y.; Shepherdd, T.; Kyeremehe, K.; Dengb, H.; *Chem. Sci.* **2015**, 6, 1414.

22. Deng, H.; Wu, L.; Tong, M. H.; Kyeremeh, K.; *Biomolecules* **2020**, 10, 1023.

23. O'Hagan, D.; Feng, X.; Bello, D.; Lowe, P. T.; Clark, J.; *Chem. Sci.* **2019**, 10, 9501.

24. Xu, X. H.; Yao, G. M.; Li, Y. M.; Lu, J. H.; Lin, C. J.; Wang, X.; Kong, C. H.; *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 285.

25. Moore, B. S.; Eustáquio, A. S.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 582.

26. O'Hagan, D.; Deng, H.; *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, 12, 582.

27. Seyedsayamdost, M. R.; Traxler, M. F.; Zheng, S. L.; Kolter, R.; Clardy, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 11434.

28. Pecoraro, L.; Wang, X.; Tripathi, K.; Shah, D.; Song, X.; Kumar, V.; Shakoor, A.; Ramteke, P. W.; Rani, R.; *J. Fungi* **2022**, 8, 21.

29. Xie, F.; Dai, S.; Zhao, Y.; Liu, X.; Dai, H.; Zhang, L.; *Cell Chem. Biol.* 27, 1532.

30. Sun, H.; Yeo, W. L.; Lim Y. H.; Chew, X.; Smith, D. J.; Xue, B.; Chan, K. P.; Robinson, R. C.; Robins, E. G.; Zhao, H.; Ang, E. L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 14277.

31. Gribble, G. H.; *Organofluorines. The handbook of Environmental Chemistry*; 1th ed.; Neilson A. H.; ed.; Springer-Verlag Berlim, Heidelberg, Germany, 2002, pp. 121.

32. Dolbier, W. R.; *J. Fluor. Chem.* **2005**, 126, 157.

33. Dehnen, S.; Schafer, L. L.; Lectka, T.; Togni, A.; *Inorg. Chem.* **2021**, 60, 17419.

34. Pliego Jr, J. R.; *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 1900.

35. Dinoiu, V.; *Rev. Roum. Chim.* **2006**, 12, 1141.

36. Khandelwal, M.; Pemawat, G.; Khangarot, K. R.; *Asian J. Org. Chem.* **2022**, 11.

37. Okazoe, T.; Proc. *Jpn. Acad. Ser. B: Phys. Biol. Sci.* **2009**, 85, 276.

38. Lennartson, A.; *The Chemical Works of Carl Wilhelm Scheele*; 1th ed.; Rasmussen, S. C., ed.; Springuer Cham, Fargo, DN, USA, 2017.

39. Moissan, M. H.; *Le Fluor et ses Composés*. 1th ed.; G. Steinheil, New York, USA, 1900.

40. Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C.; *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*. 1th ed.; Katritzky, A. R.; Sabongi, G. J., ed.; Springer Science + Business Media, LLC, New York, USA, 1994.

41. Tatlow, J. C.; Banks, R. E.; *J. Fluor. Chem.* **1986**, 33, 71.

42. Gordin, M. D.; *J. Chem. Ed.* **2006**, 83, 561.

43. Balz, G.; Schiemann, G.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges. B.* **1927**, 60, 1186.

44. Gottlieb, H. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 532.

45. Molina, M. J.; Rowland, F. S.; *Nature* **1974**, 249, 810.

46. Garret, A. B.; *J. Chem. Ed.* **1962**, 39, 288.

47. Simons, J. H.; Block, L. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 1407.

48. Inoue, M.; Sumii, Y.; Shibata, N.; *Am. Chem. Soc. Om.* **2020**, 5, 10633.

49. Fried, J.; Sabo, E. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 2273.

50. Paquin, J. F.; Champagne, P. A.; Desroches, J.; Hamel, J. D.; Vandamme, M.; *Chem. Ver.* **2015**, 115, 9073.

51. https://janaf.nist.gov/periodic_table.html, Acessada em Maio 2024.

52. O'Hagan, D.; *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308.

53. Blanksby, S. J.; Ellison, G. B.; *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 255.

54. Pauling, L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54, 3570.

55. Gázquez, J. L.; Pérez, M. F.; *J. Phys. Chem. A* **2019**, 123, 10065.

56. Politzer, P.; Murray, J. S.; *J. Mol. Model.* **2018**, 24, 214.

57. Accorinti, H.; Labarca, M.; *J. Chem. Ed.* **2020**, 97, 3474.

58. Reddy, V. P.; *Organofluorine Compounds in Biology and Medicine*, 1th ed.; Elsevier Inc., 2015.

59. Mulliken, R. S.; *J. Chem. Phys.* **1934**, 2, 782.

60. Lee, S.; Kim, D. W.; Oh, Y. H.; *Molecules* **2022**, 27, 1.

61. O'Hagan, D.; Young, R. J.; *Med. Chem. Res.* **2023**, 32, 1231.

62. Swallow, S.; *Prog. Med. Chem.* **2015**, 54, 65.

63. Richardson, P.; *Expert Opin. Drug Discov.* **2016**, 11, 983.

64. Babudri, F.; Farinola, G. M.; Naso, F.; Ragni, R.; *Chem. Commun.* **2007**, 10, 1003.

65. O'Hagan, D.; Lowe, P. T.; *J. Fluor. Chem.* **2020**, 230, 109420.

66. Stare, J.; Jug, U.; Pregeljc, D.; Mavri, J.; Vianello, R.; *Comput. Theor. Chem.* **2017**, 1116, 96.

67. Czakó, G.; Szabó, I.; *J. Phys. Chem. A* **2015**, 119, 3134.

68. Gronert, S.; Conner, K. M.; *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8606.

69. Rablen, P. R.; Mclarney, B. D.; Karlow, B. J.; Schneider, J. E.; *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 867.

70. Wester, R.; *Mass Spectrom. Rev.* **2022**, 41, 627.

71. Bickelhaupt, F. M.; *J. Comp. Chem.* **1999**, 20, 114.

72. Bickelhaupt, F. M.; Bento, A. P.; *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7290.

73. Gronert, S.; *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 848.

74. Pliego Jr, J. R.; Almerindo, G. I.; *Org. Lett.* **2005**, 7, 1821.

75. Pliego Jr, J. R.; Lisboa, F. M.; *J. Mol. Model.* **2022**, 28, 1.

76. Bickelhaupt, F. M.; Bochove, M. A. V.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 4, 649.

77. Bickelhaupt, F. M.; Hamlin, T. A.; Swart, M.; *Eur. J. Chem. Phys. Phys. Chem.* **2018**, 19, 1315.

78. Wang, Y.; Song, H.; Szabó, I.; Czakó, G.; Guo, H.; Yang, M.; *J. Phys. Chem. Lett.* **2016**, 7, 3322.

79. Bickelhaupt, F. M.; Baerends, E. J.; Nibbering, N. M. M.; *Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 196.

80. Pliego Jr, J. R.; *J. Mol. Liq.* **2017**, 237, 157.

81. Ghoufi, A.; Malfreyt, P.; *Mol. Phys.* **2006**, 104, 3787.

82. Pliego Jr, J. R.; Rufino, V. C.; *Arq. Org. Chem.* **2020**, 2, 34.

83. Nia, M. M.; Amiri, H.; Jazi, B.; *J. Solution. Chem.* **2010**, 39, 701.

84. Xie1, J.; Hase, W. L.; *Science* **2016**, 352, 32.

85. Carey, F. A.; Sundberg, R. J.; *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*, 5th ed.; Springer Science & Business Media, Charlottesville, Virginia, EUA, 2013, pp. 389.

86. Resende, L.F.; Pliego Jr. J. R.; *J. Mol. Model.* **2024**, 30.

87. Mayer, R. J.; Breugst, M.; Hampel, N.; Ofial, A. R.; Mayr, H.; *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 8837.

88. Meseguer, G. R.; Carpenter, B. K.; *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 254.

89. Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A.; *Modern physical organic chemistry*, 1th ed., John Murdzek, ed.; University Science Books, Sausalito, Califórnia, EUA, 2005, pp. 627.

90. Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A.; *Modern physical organic chemistry*, 1th ed., John Murdzek, ed.; University Science Books, Sausalito, Califórnia, EUA, 2005, pp. 627.

91. Menucci, B.; Cammi, R.; *Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Appllications*, Wiley, Chichester, U.K., 2008, pp. 338.

92. Laldler, K. J.; Klng, C.; *J. Phys. Chem.* **1983**, 87, 2657.
93. Cunha, S.; *Quím. Nova* **2003**, 26, 948.

94. Terrier, F.; *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution*. Wiley-VCH, Verlag, Germany, 2013, pp. 1.

95. Pliego Jr, J. R.; Riveros, J. M.; *J. Phys, Chem. A* **2002**, 106, 371.

96. Dean, J. A.; *Lange's Handbook of Chemistry*, 15th ed., McGraw-Hill Inc., NY, EUA, 1999.

97. Jones, M. E.; Ellison, G. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1645.

98. Depuy, C. H.; Gronert, S.; Mullin, A.; Bierbaum, V. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8650.

99. Boes, E. S.; Stassen, H.; Livotto, P. R.; *Chem. Phys.* **2006**, 331, 142.

100. Skyner, R. E.; Mcdonagh, J. L.; Groom, C. R.; Mourika, T. V.; Mitchel, J. B. O.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, 17, 6174.

101. Cramer, C. J.; Truhlar, D. G.; Mavenich, A. V.; *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 6378.

102. Pliego, Jr., J. R.; *Quím. Nova* **2006**, 29, 535.

103. Garver, J. M.; Fang, Y. R.; Eyet, N.; Villano, S. M.; Bierbaum, V. M.; Westaway, K. C.; *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3808.

104. Tomasi, S. J.; Miertus, S.; *Chem. Phys.* **1981**, 55, 117.

105. Pliego Jr, J. R.; Miguel, E. L. M.; Santos, C. I. L.; Silva, C. M.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, 27, 2055.

106. Pliego Jr, J. R.; Dalessandro, E. V.; *Quím. Nova* **2018**, 41, 628.

107. Tomasi, S. J.; Mennucci, B.; Cancès, E.; *J. Mol. Struct. (Theochem).* **1999**, 464, 211.

108. Gopikrishnan, C. R.; Jose, D.; Datta, A.; *AIP Adv.* **2012**, 2, 1.

109. Boechata, N.; Pinto, A. C.; Bastos, M. M.; *Quím. Nova* **2015**, 38, 1323.

110. Pupo, G.; Gouverneur, V.; *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 5200.

111. Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8214.

112. Liotta, C. L.; Harris, H. P. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 2250.

113. Pliego Jr, J. R.; Riveros, J. M.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2012**, 363, 489.

114. Li, W.; Lu, Z.; Hammond, G. B.; Xu, B.; *Org. Lett.* **2021**, 23, 9640.

115. Oh, Y. H.; Jeong, J. G.; Kim, D. W.; Lee, A. S.; *Catalysts* **2023**, 13, 479.

116. Pliego Jr, J. R.; Valle, S. M.; Silva, S. L.; *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 15457.

117. Lee, J. W.; Oliveira, M. T.; Jang, H. B.; Lee, S.; Chi, D. Y.; Kim, D. W.; Song, C. E.; *Chem. Soc. Ver.* **2016**, 45, 4638.

118. Pliego Jr, J. R.; Dalessandro, E. V.; *Mol. Syst. Des. Eng.* **2020**, 5, 1513.

119. O'Hagan, D.; Dong, C.; Huang, F.; Deng, H.; Schaffrath, C.; Spencer, J. B.; Naismith, J. H.; *Lett. Nat.* **2004**, 427, 561.

120. Kim, D. W.; Ahn, D. S.; Oh, Y. H.; Lee, S.; Kil, H. S.; Oh, S. J.; Lee, S. J.; Kim, J. S.; Ryu, J. S.; Moon, D. H.; Chi, D. Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16394.

121. Kim, D. W.; Jeong, H. J.; Lim, S. T.; Sohn, M. H.; Katzenellenbogen, J. A.; Chi, D. Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 73, 957.

122. Pliego Jr, J. R.; Valle, S. M.; Silva, S. L.; *J. Mol. Liq.* **2020**, 319.

123. Pliego Jr, J. R.; Veloso, D. P.; *J. Phys. Chem.* **2007**, 111, 1752.

124. Lee, J. W.; Yan, H.; Jang, H. B.; Kim, H. K.; Park, S. W.; Lee, S.; Chi, D. Y.; Song, C. E.; *Coop. Cat.* **2009**, 48, 7683.

125. Schrödinger, E.; *Phys. Ver.* **1926**, 28, 1049.

126. Jensen, F.; *Introduction to Computational Chemistry*, 3th ed., John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, West Sussex, UK, 2017, pp. 88.

127. Cramer, C. J.; *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, 2th ed., John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, West Sussex, UK, 2004, pp. 106.

128. Ballone, P.; *Entropy* **2013**, 16, 322.

129. Czakó, G.; Szabó, I.; *J. Phys. Chem.* **2017**, 121, 9005.

130. Lewars, E. G.; *Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics*, 2th ed., Springuer, London, New York, USA, 2011, pp. 13.

131. Filippone, F.; Meloni, S.; Parrinello, M.; *J. Chem. Phys.* **2001**, 115, 636.

132. Echenique, P.; Alonso, J. L.; *Mol. Phys.* **2007**, 105, 3057.

133. Ulusoy, I. S.; Wilson, A. K.; *Mathematical Physics in Theoretical Chemistry*, 2th ed., Blinder, S. M.; House, J. E.; ed.; Elsevier, 2019, pp. 31.

134. Hohenberg, P.; Kohn, W.; *Phys. Rev.* **1964**, 136, 864.

135. Kushwaha, A. K.; *Chem. Rxiv.* **2022**, 1.

136. Kohn, W.; Sham, J.; *Phys. Rev.* **1965**, 140, 1113.

137. Xu, X.; Goddard III, W. A.; *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, 101, 2673.

138. Weigend, F.; Ahlrichs, R.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, 7, 3297.

139. Zheng, J.; Xu, X.; Truhlar, D. G.; *Theor. Chem. Acc.* **2011**, 128, 295.

140. Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J.; *J. Chem. Phys.* **1997**, 107, 3210.

141. Mardirossian, N.; Gordon, M. H.; *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, 16, 9904.

142. Neese, F.; *Software update: The ORCA program system - Version 5.0. WIREs Computational Molecular Science*. 2022.

143. https://webbook.nist.gov/chemistry/, Acessada em Maio de 2024.

144. Pliego Jr., J. R.; Melo, A. S.; Valle, S. M.; *J. Fluor. Chem.* **2023**, 269, 110146.

145. Neese, F; Ratés, G, M.; *J. Comp. Chem.* **2020**, 41, 922.

ANEXO I: Dados Termodinâmicos e Cinéticos Tabelados.

Tabela 7: Dados cinéticos e termodinâmicos para $t-ButOH$ e bromopropano

Cinética TBOH – Primário	ΔE_{el}^{*} [b]	$\Delta G_{gás}^{*}$ [c]	$\Delta\Delta G_{solv}^{*}$ [d]	ΔG_{sol}^{*} [e]
$KF_{(s)} \rightarrow KF_{(g)}\ \Delta G_{g}^{*} = 48{,}29\ kcal\ mol^{-1}$ $KBr_{(s)} \rightarrow KBr_{(g)}\ \Delta G_{g}^{*} = 41{,}95\ kcal\ mol^{-1}$			SMD	
$KF_{(g)} + 18C6_{(sol)} \rightarrow KF\text{–}18C6_{(sol)}$	-41,43	-30,47	-9,75	-40,21
$KBr\text{–}18C6_{(sol)} \rightarrow KBr_{(g)} + 18C6_{(sol)}$	44,86	33,06	10,50	43,56
$KF\text{–}18C6 + TBOH \rightarrow KF\text{–}18C6\text{–}TBOH$	-26,80	-14,77	13,11	-1,66
$KBr\text{–}18C6\text{–}TBOH \rightarrow KBr\text{–}18C6 + TBOH$	18,12	6,32	-11,81	-5,49
$KF\text{–}18C6 + PrBr \rightarrow TS(S_N2)\text{–}18C6$	3,85	15,21	5,22	20,43
$KF\text{–}18C6\text{–}TBOH + PrBr \rightarrow TS(S_N2)\text{–}18C6\text{–}TBOH$	9,48	21,41	1,19	22,60
$KF\text{–}18C6 + PrBr \rightarrow TS(E2anti)\text{–}18C6$	9,68	17,06	4,02	21,08
$KF\text{–}18C6\text{–}TBOH + PrBr \rightarrow TS(E2anti)\text{–}18C6\text{–}TBOH$	17,95	26,44	-1,39	25,05
$KF\text{–}18C6 + PrBr \rightarrow TS(E2syn)\text{–}18C6$	8,86	17,03	13,93	30,96
$KF\text{–}18C6\text{–}TBOH + PrBr \rightarrow TS(E2syn)\text{–}18C6\text{–}TBOH$	18,49	27,07	6,89	33,96
Termodinâmica TBOH – Primário	ΔE_{el}^{*} [b]	$\Delta G_{gás}^{*}$ [c]	$\Delta\Delta G_{solv}^{*}$ [d]	ΔG_{sol}^{*} [e]
$KF\text{–}18C6 + PrBr \rightarrow KBr\text{–}18C6 + PrF$ **(S_N2)**	-23,28	-21,70	-0,87	-22,57
$KF\text{–}18C6 + PrBr \rightarrow KBr\text{–}18C6 + CH_3CHCH_2 + HF$ **(E2)**	-8,10	-18,20	-4,08	-22,28
$KF\text{–}18C6\text{–}TBOH + PrBr \rightarrow PrF + KBr\text{–}18C6\text{–}TBOH$ **(S_N2)**	-14,60	-13,25	-2,16	-15,42
$KF\text{–}18C6\text{–}TBOH + PrBr \rightarrow KBr\text{–}18C6\text{–}TBOH + CH_3CHCH_2 + HF$ **(E2)**	0,57	-9,76	-5,38	-15,13

a) Estado padrão de 1 $mol\ L^{-1}$, temperatura de 298,15 k e unidades em $kcal\ mol^{-1}$; b) Contribuições de variação de energia eletrônica para a energia livre, obtida pelo nível $\omega B97M\text{–}V/def2\text{–}TZVPP$; c) Contribuição molecular para a energia livre. Esse valor se aproxima da energia livre em fase gasosa; d) Variação da energia livre de solvatação, ΔG_{solv} – efeito do solvente utilizando o modelo CPCM e cavidades tipo-SES; e) Energia livre em fase condensada para o solvente acetonitrila obtida pelos modelos SMD/CPCM e SMD(Ñel)+PCM (em negrito).

Tabela 8: Dados cinéticos e termodinâmicos para $t-ButOH$ e 2-bromopropano. Os valores seguem o padrão de constantes da Tabela 7.

Cinética TBOH – Secundário	ΔE_{el}^{*} [b]	$\Delta G_{gás}^{*}$ [c]	$\Delta\Delta G_{solv}^{*}$ [d]	ΔG_{sol}^{*} [e]

$KF_{(s)} \rightarrow KF_{(g)}\ \Delta G_g^* = 48{,}29\ kcal\ mol^{-1}$ $KBr_{(s)} \rightarrow KBr_{(g)}\ \Delta G_g^* = 41{,}95\ kcal\ mol^{-1}$				
$KF-18C6\ + iPrBr \rightarrow TS(S_N2)-18C6$	3,05	13,73	8,39	22,12
$KF-18C6-TBOH\ + iPrBr \rightarrow TS(S_N2)-18C6-TBOH$	10,17	21,35	1,93	23,28
$KF-18C6\ + iPrBr \rightarrow TS(E2anti)-18C6$	7,14	15,53	5,40	20,93
$KF-18C6-TBOH\ + iPrBr \rightarrow TS(E2anti)-18C6-TBOH$	18,92	26,84	-2,65	24,19
$KF-18C6\ + iPrBr \rightarrow TS(E2syn)-18C6$	7,57	15,98	12,51	28,49
$KF-18C6-TBOH\ + iPrBr \rightarrow TS(E2syn)-18C6-TBOH$	16,70	24,77	6,45	31,22
Termodinâmica TBOH – Secundário	ΔE_{el}^* [b]	$\Delta G_{gás}^*$ [c]	$\Delta\Delta G_{solv}^*$ [d]	ΔG_{sol}^* [e]
$KF-18C6\ + iPrBr \rightarrow KBr-18C6 + iPrF$ **(S_N2)**	-25,77	-24,39	-0,99	-25,38
$KF-18C6\ + iPrBr \rightarrow KBr-18C6 + CH_3CHCH_2 + HF$ **(E2)**	-5,73	-15,73	-4,04	-19,77
$KF-18C6-TBOH\ + iPrBr \rightarrow iPrF + KBr-18C6-TBOH$ **(S_N2)**	-17,10	-15,95	-2,28	-18,23
$KF-18C6-TBOH\ + iPrBr \rightarrow KBr-18C6-TBOH + CH_3CHCH_2 + HF$ **(E2)**	2,94	-7,29	-5,34	-12,63

Tabela 9: Dados cinéticos e termodinâmicos para $t-ButOHF_3$ e bromopropano. Os valores seguem o padrão de constantes da Tabela 7.

Cinética TBOHF3 – Primário	ΔE_{el}^* [b]	$\Delta G_{gás}^*$ [c]	$\Delta\Delta G_{solv}^*$ [d]	ΔG_{sol}^* [e]
$KF_{(s)} \rightarrow KF_{(g)}\ \Delta G_g^* = 48{,}29\ kcal\ mol^{-1}$ $KBr_{(s)} \rightarrow KBr_{(g)}\ \Delta G_g^* = 41{,}95\ kcal\ mol^{-1}$				

$KF_{(g)} + 18C6_{(sol)} \rightarrow KF\text{–}18C6_{(sol)}$	-41,43	-30,47	-9,75	-40,21
$KBr\text{–}18C6_{(sol)} \rightarrow KBr_{(g)} + 18C6_{(sol)}$	44,86	33,06	10,50	43,56
$KF\text{–}18C6 + TBOHF_3 \rightarrow KF\text{–}18C6\text{–}TBOHF_3$	-29,02	-16,97	14,24	-2,72
$KBr\text{–}18C6\text{–}TBOHF_3 \rightarrow KBr\text{–}18C6 + TBOHF_3$	19,23	7,08	-11,98	-4,90
$KF\text{–}18C6 + PrBr \rightarrow TS(S_N2)\text{–}18C6$	3,85	15,21	5,22	20,43
$KF\text{–}18C6\text{–}TBOHF_3 + PrBr \rightarrow TS(S_N2)\text{–}18C6\text{–}TBOHF_3$	9,59	22,48	0,60	23,08
$KF\text{–}18C6 + PrBr \rightarrow TS(E2anti)\text{–}18C6$	9,68	17,06	4,02	21,08
$KF\text{–}18C6\text{–}TBOHF_3 + PrBr \rightarrow TS(E2anti)\text{–}18C6\text{–}TBOHF_3$	21,43	30,01	-3,38	26,63
$KF\text{–}18C6 + PrBr \rightarrow TS(E2syn)\text{–}18C6$	8,86	17,03	13,93	30,96
$KF\text{–}18C6\text{–}TBOHF_3 + PrBr \rightarrow TS(E2syn)\text{–}18C6\text{–}TBOHF_3$	20,16	29,49	5,39	34,89
Termodinâmica $TBOHF_3$ – Primário	ΔE^*_{el} [b]	$\Delta G^*_{gás}$ [c]	$\Delta\Delta G^*_{solv}$ [d]	ΔG^*_{sol} [e]
$KF\text{–}18C6 + PrBr \rightarrow KBr\text{–}18C6 + PrF$ **(S_N2)**	-23,28	-21,70	-0,87	-22,57
$KF\text{–}18C6 + PrBr \rightarrow KBr\text{–}18C6 + CH_3CHCH_2 + HF$ **(E2)**	-8,10	-18,20	-4,08	-22,28
$KF\text{–}18C6\text{–}TBOHF_3 + PrBr \rightarrow PrF + KBr\text{–}18C6\text{–}TBOHF_3$ **(S_N2)**	-12,01	-10,56	-4,48	-15,04
$KF\text{–}18C6\text{–}TBOHF_3 + PrBr \rightarrow KBr\text{–}18C6\text{–}TBOHF_3 + CH_3CHCH_2 + HF$ **(E2)**	3,23	-7,00	-7,69	-14,69

Tabela 10: Dados cinéticos e termodinâmicos para $t\text{–}ButOHF_3$ e 2-bromopropano. Os valores seguem o padrão de constantes da Tabela 7.

Cinética $TBOHF_3$ – Secundário	ΔE^*_{el} [b]	$\Delta G^*_{gás}$ [c]	$\Delta\Delta G^*_{solv}$ [d]	ΔG^*_{sol} [e]
$KF_{(s)} \rightarrow KF_{(g)}\ \Delta G^*_g = 48{,}29\ kcal\ mol^{-1}$ $KBr_{(s)} \rightarrow KBr_{(g)}\ \Delta G^*_g = 41{,}95\ kcal\ mol^{-1}$				
$KF\text{–}18C6 + iPrBr \rightarrow TS(S_N2)\text{–}18C6$	3,05	13,73	8,39	22,12

$KF-18C6-TBOHF_3 + iPrBr \rightarrow TS(S_N2)-18C6-TBOHF_3$	11,29	23,46	0,00	23,46
$KF-18C6 + iPrBr \rightarrow TS(E2anti)-18C6$	7,14	15,53	5,40	20,93
$KF-18C6-TBOHF_3 + iPrBr \rightarrow TS(E2anti)-18C6-TBOHF_3$	19,90	29,11	-3,97	25,14
$KF-18C6 + iPrBr \rightarrow TS(E2syn)-18C6$	7,57	15,98	12,51	28,49
$KF-18C6-TBOHF_3 + iPrBr \rightarrow TS(E2syn)-18C6-TBOHF_3$	17,22	26,28	5,25	31,52
Termodinâmica TBOHF3 – Secundário	ΔE_{el}^{*} [b]	$\Delta G_{gás}^{*}$ [c]	$\Delta\Delta G_{solv}^{*}$ [d]	ΔG_{sol}^{*} [e]
$KF-18C6 + iPrBr \rightarrow KBr-18C6 + iPrF$ **(S_N2)**	-25,77	-24,39	-0,99	-25,38
$KF-18C6 + iPrBr \rightarrow KBr-18C6 + CH_3CHCH_2 + HF$ **(E2)**	-5,73	-15,73	-4,04	-19,77
$KF-18C6-TBOHF_3 + iPrBr \rightarrow iPrF + KBr-18C6-TBOHF_3$ **(S_N2)**	-14,45	-13,20	-4,59	-17,79
$KF-18C6-TBOHF_3 + iPrBr \rightarrow KBr-18C6-TBOHF_3 + CH_3CHCH_2 + HF$ **(E2)**	5,57	-4,56	-7,65	-12,22

Tabela 11: Dados cinéticos e termodinâmicos para *DIOL* e bromopropano. Os valores seguem o padrão de constantes da Tabela 7.

Cinética DIOL – Primário	ΔE_{el}^{*} [b]	$\Delta G_{gás}^{*}$ [c]	$\Delta\Delta G_{solv}^{*}$ [d]	ΔG_{sol}^{*} [e]
$KF_{(s)} \rightarrow KF_{(g)}\ \Delta G_g^{*} = 48{,}29\ kcal\ mol^{-1}$ $KBr_{(s)} \rightarrow KBr_{(g)}\ \Delta G_g^{*} = 41{,}95\ kcal\ mol^{-1}$				
$KF_{(g)} + 18C6_{(sol)} \rightarrow KF-18C6_{(sol)}$	-41,43	-30,47	-9,75	-40,21

$KBr-18C6_{(sol)} \rightarrow KBr_{(g)} + 18C6_{(sol)}$	44,86	33,06	10,50	43,56
$KF-18C6 + DIOL \rightarrow KF-18C6-DIOL$	-34,51	-19,81	13,66	-6,16
$KBr-18C6-DIOL \rightarrow KBr-18C6 + DIOL$	21,32	7,94	-10,80	-2,86
$KF-18C6 + PrBr \rightarrow TS(S_N2)-18C6$	3,85	15,21	5,22	20,43
$KF-18C6-DIOL + PrBr \rightarrow TS(S_N2)-18C6-DIOL$	12,41	24,56	-0,35	24,21
$KF-18C6 + PrBr \rightarrow TS(E2anti)-18C6$	9,68	17,06	4,02	21,08
$KF-18C6-DIOL + PrBr \rightarrow TS(E2anti)-18C6-DIOL$	25,14	32,78	-4,56	28,22
$KF-18C6 + PrBr \rightarrow TS(E2syn)-18C6$	8,86	17,03	13,93	30,96
$KF-18C6-DIOL + PrBr \rightarrow TS(E2syn)-18C6-DIOL$	23,93	31,68	4,26	35,94
Termodinâmica DIOL – Primário	ΔE_{el}^{*} [b]	$\Delta G_{gás}^{*}$ [c]	$\Delta\Delta G_{solv}^{*}$ [d]	ΔG_{sol}^{*} [e]
$KF-18C6 + PrBr \rightarrow KBr-18C6 + PrF$ **(S_N2)**	-23,28	-21,70	-0,87	-22,57
$KF-18C6 + PrBr \rightarrow KBr-18C6 + CH_3CHCH_2 + HF$ **(E2)**	-8,10	-18,20	-4,08	-22,28
$KF-18C6-DIOL + PrBr \rightarrow PrF + KBr-18C6-DIOL$ **(S_N2)**	-10,08	-9,83	-3,73	-13,56
$KF-18C6-DIOL + PrBr \rightarrow KBr-18C6-DIOL + CH_3CHCH_2 + HF$ **(E2)**	5,10	-6,33	-6,94	-13,27

Tabela 12: Dados cinéticos e termodinâmicos para *DIOL* e bromopropano. Os valores seguem o padrão de constantes da Tabela 7.

Cinética DIOL – Secundário	ΔE_{el}^{*} [b]	$\Delta G_{gás}^{*}$ [c]	$\Delta\Delta G_{solv}^{*}$ [d]	ΔG_{sol}^{*} [e]
$KF_{(s)} \rightarrow KF_{(g)}\ \Delta G_g^{*} = 48{,}29\ kcal\ mol^{-1}$ $KBr_{(s)} \rightarrow KBr_{(g)}\ \Delta G_g^{*} = 41{,}95\ kcal\ mol^{-1}$				
$KF-18C6 + iPrBr \rightarrow TS(S_N2)-18C6$	3,05	13,73	8,39	22,12

$KF-18C6-DIOL + iPrBr \rightarrow TS(S_N2)-18C6-DIOL$	12,69	24,62	0,28	24,90
$KF-18C6 + iPrBr \rightarrow TS(E2anti)-18C6$	7,14	15,53	5,40	20,93
$KF-18C6-DIOL + iPrBr \rightarrow TS(E2anti)-18C6-DIOL$	24,62	32,05	-5,03	27,03
$KF-18C6 + iPrBr \rightarrow TS(E2syn)-18C6$	7,58	15,98	12,51	28,49
$KF-18C6-DIOL + iPrBr \rightarrow TS(E2syn)-18C6-DIOL$	20,99	28,41	4,43	32,84
Termodinâmica DIOL – Secundário	ΔE_{el}^{*} [b]	$\Delta G_{gás}^{*}$ [c]	$\Delta\Delta G_{solv}^{*}$ [d]	ΔG_{sol}^{*} [e]
$KF-18C6 + iPrBr \rightarrow KBr-18C6 + iPrF$ **(S_N2)**	-25,77	-24,39	-0,99	-25,38
$KF-18C6 + iPrBr \rightarrow KBr-18C6 + CH_3CHCH_2 + HF$ **(E2)**	-5,73	-15,73	-4,04	-19,77
$KF-18C6-DIOL + iPrBr \rightarrow iPrF + KBr-18C6-DIOL$ **(S_N2)**	-12,57	-12,52	-3,84	-16,37
$KF-18C6-DIOL + iPrBr \rightarrow KBr-18C6-DIOL + CH_3CHCH_2 + HF$ **(E2)**	7,47	-3,86	-6,90	-10,76

ANEXO II: Obtenção da Lei Cinética

Para o perfil de energia livre apresentado, a formação do complexo $KF(18C6)-TBOH$ pode ser escrita através da formação do equilíbrio químico:

$$[KF\text{–}18C6\text{–}TBOH] = K_1[18C6][TBOH], \text{ sendo } K_1 = e^{-\Delta G_1/RT}$$

com $\Delta G_1^{SES} = 6{,}4\ kcal\ mol^{-1}$. O processo de ativação observável, $\Delta G_{obs}^{\ddagger}$, para $TS(S_N2)\text{–}TBOH$ é de 29,0 $kcal\ mol^{-1}$. Assim, a formação do $TS(S_N2)\text{–}TBOH$ a partir do complexo é dada por: $\Delta G_2^{\ddagger} = \Delta G_{obs}^{\ddagger} - \Delta G_1 = 22{,}6\ kcal\ mol^{-1}$. Pela teoria do estado de transição pode-se escrever:

$$Vel. = k_2[KF(18C6)\text{–}TBOH][PrBr]$$

sendo,

$$k_2 = \frac{k_B T}{h}\, e^{-\Delta G_2^{\ddagger}/RT}$$

Combinando as duas equações, obtemos a forma final para lei cinética:

$$Vel. = K_1 k_2\ [18C6][TBOH][PrBr]$$

$$K_1 k_2 = \frac{k_B T}{h}\, e^{-(\Delta G_2^{\ddagger} + \Delta G_1)/RT}$$

O mesmo procedimento é realizado para os processos envolvendo $TBOHF_3$, $DIOL$ e na ausência de álcool. Nos resultados e discussões, não foram apresentadas devido a complexidade cinética do sistema e, por isso, devem ser acompanhadas pelas devidas análises microcinéticas foi apresentada a lei cinética de acordo com as barreiras de energia observáveis, aqui decompomos para a formação de equilíbrio com o complexo e formação do TS a partir do complexo.