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

ISAC CAMILO NOGUEIRA

ESTUDO TEÓRICO DO MECANISMO E DA CINÉTICA DE REAÇÕES DE ALQUILAÇÃO DE COMPOSTOS AROMÁTICOS VISANDO O DESIGN DE NOVOS CATALISADORES

São João del-Rei

Março/2023

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

ISAC CAMILO NOGUEIRA

ESTUDO TEÓRICO DO MECANISMO E DA CINÉTICA DE REAÇÕES DE ALQUILAÇÃO DE COMPOSTOS AROMÁTICOS VISANDO O DESIGN DE NOVOS CATALISADORES

Tese 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 Doutor em Química.

Orientador(a): Prof. Dr. Josefredo Rodrigues Pliego Junior

São João del-Rei

Março/2023

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)

N778e

Nogueira, Isac Camilo .
ESTUDO TEÓRICO DO MECANISMO E DA CINÉTICA DE REAÇÕES DE ALQUILAÇÃO DE COMPOSTOS AROMÁTICOS VISANDO O DESIGN DE NOVOS CATALISADORES / Isac Camilo Nogueira ; orientador Josefredo Rodrigues Pliego Junior. -- São João del-Rei, 2023.
104 p.

Tese (Doutorado - Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Química de Minas Gerais - Doutorado) -- Universidade Federal de São João del-Rei, 2023.

1. Catálise de Transferência de Fase. 2. Reações de Friedel-Crafts. 3. Alquilação do fenol. 4. Estudo teorico de mecanismo de reações . 5. Design de novos catalisadores. I. Pliego Junior, Josefredo Rodrigues , orient. II. Título.

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

HOMOLOGAÇÃO DE TESE DE DOUTORADO Nº 1 / 2023 - PPGMQ (13.31)

Nº do Protocolo: 23122.011237/2023-30

São João del-Rei-MG, 27 de março de 2023.

A Tese "**Estudo teórico do mecanismo e da cinética de reações de alquilação de compostos aromáticos visando o design de novos catalisadores",** elaborada por **Isac Camilo Nogueira** 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

DOUTOR EM QUÍMICA

(Assinado digitalmente em 27/03/2023 14:36)
JOSEFREDO RODRIGUEZ PLIEGO JUNIOR
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
DCNAT (12.12)
Matrícula: 1623600

(Assinado digitalmente em 27/03/2023 14:17)
STELLA MARIS RESENDE
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
COQUI (12.71)
Matrícula: 1544781

(Assinado digitalmente em 27/03/2023 14:14)
VICTOR AUGUSTO ARAUJO DE FREITAS
PROFESSOR DO MAGISTERIO SUPERIOR
DCNAT (12.12)
Matrícula: 1942302

(Assinado digitalmente em 10/04/2023 11:13)
LUCIANO TAVARES DA COSTA
ASSINANTE EXTERNO
CPF: 029.460.307-76

(Assinado digitalmente em 28/03/2023 14:05)
HEITOR AVELINO
ASSINANTE EXTERNO
CPF: 028.713.566-70

Para verificar a autenticidade deste documento entre em **https://sipac.ufsj.edu.br/public/documentos/index.jsp** informando seu número: **1**, ano: **2023**, tipo: **HOMOLOGAÇÃO DE TESE DE DOUTORADO**, data de emissão: **27/03/2023** e o código de verificação: **4b80d53ef1**

Dedico esse trabalho aos meus pais, Thomaz e Nazaré, e à minha noiva, Aline, meus portos seguros na vida.

Agradecimentos

Ao fim dessa etapa, me coloco a recordar cada momento. Foram conquistas, aprendizados, superações e muito trabalho. Foi fundamental a participação de muitas pessoas que, de forma direta ou indireta, estiveram comigo nesse processo. A todas, minha gratidão.

À minha noiva, Aline, parceira de luta na vida e na pós-graduação, a quem amo tanto, sou imensamente grato pela paciência, compreensão e, principalmente, pelo amor e carinho dedicados a mim. Sua presença e amor são minha fonte constante de inspiração. Agradeço também por todas as contribuições e ideias dadas na execução desse trabalho.

Agradeço aos meus pais, Thomaz e Nazaré, que são meus exemplos primordiais em todos os valores mais preciosos ao ser humano. À minha mãe agradeço, especialmente, pela doçura e afeto que me alegram tanto e me trazem tanta paz. Obrigado pelas ligações matinais sempre com palavras de carinho e ânimo que me fizeram seguir cada vez um pouquinho mais com esse trabalho. Ao meu pai, pelas conversas lúcidas, otimistas e, ao mesmo tempo, bem humoradas sobre os projetos, o futuro e a vida. Por fim, aos dois, por tudo que, incondicionalmente e de forma tão amável, fizeram e fazem por mim, a minha eterna gratidão.

Aos meus irmãos Fátima, Carmen e João sou grato pela nossa união e apoio mútuo. Obrigado pelos nossos momentos reunidos que sempre recarregam minhas forças.

À minha sobrinha e afilhada Evellen, minha gratidão pelas energias positivas e pelo carinho e apoio. Nossas conversas sempre desdobram para boas risadas e trazem muita leveza, obrigado por esses momentos.

Agradeço à minha sogra, a quem considero como minha segunda mãe, dona Terezinha, que é sempre tão acolhedora e amável. Obrigado por me tratar como filho e pelo apoio e carinho e pelas orações e torcida.

Agradeço aos meus cunhados, Edson, Isabel, Andreia, Anderson, Adriana, e Antônio, que sempre me passaram mensagens de encorajamento.

Aos tios, primos e toda a minha família sou grato pela torcida e orações.

Agradeço ao Professor Doutor Josefredo pela orientação. O agradeço por todo conhecimento que compartilha de forma tão paciente. Seu profissionalismo e seriedade em ensinar e fazer ciência, de forma tão exemplar, são, para mim, norteadores para a vida acadêmica.

Agradeço a todos do grupo de pesquisa do Laboratório de Química Teórica e Computacional, LQTC, pelas colaborações e apoio.

Agradeço a todos os colegas da pós-graduação pelas amizades.

A todos os professores que contribuíram para com a minha formação e que, de forma inspiradora, dedicam a vida ao desenvolvimento da ciência, minha imensa gratidão. Agradeço também aos técnicos de laboratório e administrativos e a todos os funcionários que contribuem para o funcionamento da nossa UFSJ.

Agradeço a UFSJ e ao PPGMQ. Agradeço também às agências de fomento CNPq, FAPEMIG e CAPES que viabilizaram financeiramente a realização deste trabalho. À CAPES, especialmente pela bolsa de doutorado.

Resumo

Experimentos relatados na literatura envolvendo a alquilação do fenol sob condições de catálise de transferência de fase suportam a formação do complexo $R_4N^+PhO^-(PhOH)$ na fase orgânica. Este complexo pode estar diretamente envolvido no estado de transição. No presente estudo teórico, a alquilação catalisada por transferência de fase do fenol foi investigada usando cálculos em nível M06-2X/def2-TZVPP//X3LYP/def2/SVP e incluindo o efeito do solvente usando o modelo SMD combinado com dados experimentais acurados de energia livre de solvatação de espécies iônicas em solução aquosa. A análise foi feita para catalisadores de transferência de fase tetraetilamônio, tetrapropilamônio e tetrabutilamônio. No caso do íon tetrabutilamônio, os cálculos previram uma cinética de reação compatível com os dados experimentais. Além disso, nossos resultados indicam que o complexo $Bu_4N^+PhO^-(PhOH)$ é a espécie ativa na catálise. Para os cátions tetraetilamônio e tetrapropilamônio, os complexos $R_4N^+PhO^-$ e $R_4N^+PhO^-(PhOH)$ não são capazes de explicar a catálise, sugerindo que outro agregado mais complexo possa estar envolvido no processo. Visando o desenvolvimento de novos catalisadores para essa reação estudamos os catalisadores éter coroa modificado (DBEC4OH), uma variação do catalisador de Jadhav (BAC5CAt) e o catalisador de Takemoto. Em geral esses catalisadores não foram muito promissores para essa reação, mas chama a atenção o catalisador BAC5CAt que produz uma barreira de energia livre igual a 21,50 kcal/mol em MIBK, sendo um bom candidato para promover a seletividade para a O-alquilação, especialmente em solventes polares. A reação clássica de alquilação do benzeno com cloreto de isopropila catalisada pelas espécies $AlCl_3$ e Al_2Cl_6 foi estudada usando o mesmo nível de teoria utilizado nas reações de alquilação do fenol. Avaliamos a formação de dímeros, trímeros, tetrâmeros e pentâmeros e mostramos que dímeros de Al_2Cl_6 existem em maior proporção, de acordo com observações experimentais. A solubilidade experimental de Al_2Cl_6 em benzeno também foi incluída na análise cinética teórica. A reação catalisada pela espécie $AlCl_3$ apresenta a maior barreira, em parte devido à dissociação desfavorável da espécie Al_2Cl_6. O mecanismo via catálise com Al_2Cl_6 é mais eficaz e, mesmo considerando sua baixa solubilidade, o $\Delta G^{\ddagger}$ observado calculado é de apenas 20,6 kcal/mol, indicando uma alta velocidade de reação. O mecanismo envolve a formação do par iônico $CH_3CHCH_3^+\ldots Al_2Cl_7^-$, que reage com o benzeno para formar um intermediário de Wheland e esta etapa de formação da ligação carbono-carbono corresponde à determinante da velocidade.

Abstract

Experiments reported in the literature involving phenol alkylation under conditions of phase transfer catalysis support the formation of the $R_4N^+PhO^-(PhOH)$ complex in the organic phase. This complex may be directly involved in the transition state. In the present theoretical study, the phase transfer catalyzed alkylation of phenol was investigated using M06-2X/def2-TZVPP//X3LYP/def2/SVP level of calculation and including the solvent effect using the SMD model combined with reliable experimental data from free energy of solvation of ionic species in aqueous solution. The analysis was done for tetraethylammonium, tetrapropylammonium and tetrabutylammonium phase transfer catalysts. In the case of the tetrabutylammonium ion, the calculations predicted reaction kinetics compatible with the experimental data. Furthermore, the $Bu_4N^+PhO^-(PhOH)$ complex is calculated to be the active species in catalysis. For the tetraethylammonium and tetrapropylammonium cations, the $R_4N^+PhO^-$ and $R_4N^+PhO^-(PhOH)$ complexes are not able to explain the catalysis, suggesting that another more complex aggregate may be involved in the process. Aiming at the development of new catalysts for this reaction, we studied the modified crown ether catalysts (DBEC4OH), a variation of the Jadhav catalyst (BAC5CAt) and the Takemoto catalyst. In general, these catalysts were not very promising for this reaction, but the BAC5CAt catalyst that produces a free energy barrier equal to 21.50 kcal/mol in MIBK stands out, being a good candidate to promote selectivity for O-alkylation especially in nonpolar solvents. The classical alkylation reaction of benzene with isopropyl chloride catalyzed by $AlCl_3$ and Al_2Cl_6 species was studied using the same level of theory used in phenol alkylation reactions. We evaluated the formation of dimers, trimers, tetramers and pentamers and showed that Al_2Cl_6 dimers exist in greater proportion, according to experimental observations. The experimental solubility of Al_2Cl_6 in benzene was also included in the theoretical kinetic analysis. The reaction catalyzed by the $AlCl_3$ species presents the greatest barrier, in part due to the unfavorable dissociation of the Al_2Cl_6 species. The mechanism via catalysis with Al_2Cl_6 is more efficient and, even considering its low solubility, the calculated observed $\Delta G^{\ddagger}$ is only 20.6 kcal/mol, indicating a high reaction rate. The mechanism involves the formation of the ionic pair $CH_3CHCH_3^+\ldots Al_2Cl_7^-$, which reacts with benzene to form a Wheland intermediate, and this carbon-carbon bond formation step corresponds to the rate-determining step.

Lista de abreviações e símbolos

ALCl	Cloreto de alila
Bu_4N^+	Íon Butilamônio
BZ	Benzeno
CTF	Catálise de transferência de fase
DCM	Diclorometano
DIPK	Diisopropilcetona
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
E	Energia eletrônica
EC	Éter coroa
Et_4N^+	Íon etilamônio
G	Energia livre de Gibbs
h	Constante de Planck
IP	Par iônico
iPrCl	Cloreto de isopropila
k	Constante cinética
K	Constante de equilíbrio químico
k_B	Constante de Boltzmann
k_{obs}	Constante cinética observada
K_p	Constante de partição
MIBK	Metilisobutilcetona
nBuBr	Brometo de n-butila
PhCl	Clorobenzeno
PhO^-	Fenóxido
PhOH	Fenol
Pr_4N^+	Íon propilamônio
R	Constante do gás ideal
RBr	Brometo de etila
RCl	Cloreto de alquila
RO^-	Alcóxido
S_EAr	Substituição eletrofílica aromática

S_N1	Substituição nucleofílica de primeira ordem
S_N2	Substituição nucleofílica de segunda ordem
S_NAr	Substituição nucleofílica aromática
T	Temperatura
Tol	Tolueno
TS	Estado de transição
v	Velocidade de reação química
hept4	4-heptanona

Lista de figuras

Figura 1: Visão geral de um perfil de energia livre de uma reação, apresentado os caminhos com catalisador e sem catalisador. 3
Figura 2: Síntese do ibuprofeno pelos métodos de Boots e de Hoechst-Celanesc. Figura adaptada do trabalho de Sanseverino[16]. 4
Figura 3: Visão geral de uma reação genérica entre A e B levando aos produtos P1 e P2 e atuação de um catalisador. 5
Figura 4: Número de trabalhos por ano, fazendo referência ao termo "nucleophilic substitution" entre os anos 2000 e 2022. Dados extraídos da base Web of Science. [25] 8
Figura 5: Visão geral de um perfil de energia livre característico de uma reação S_N2. Representado o mecanismo de uma reação entre um alcóxido e um haleto de alquila. 9
Figura 6: Perfil de energia livre típico de uma reação S_N1. Reação entre um haleto de alquila terciário e um nucleófilo carregado. 13
Figura 7: Número de trabalhos por ano, fazendo referência ao termo "electrophilic aromatic substitution" entre os anos 2000 e 2022. Dados extraídos da base Web of Science.[45] 14
Figura 8: Um éter coroa simples com 6 porções éter (A), o DB18C6-4OH de Pliego e Carvalho (B), o DBEC4OH proposto neste trabalho (C), o BACCA de Jadhav onde R é (D), BACCAt estudado por Pliego (E), o BAC5CAt proposto nesse trabalho (F). 22
Figura 9: O catalisador BACCA de Jadhav (A), BACCAt estudado por Pliego (B), o BAC5CAt proposto nesse trabalho (C). 23
Figura 10: Catalisador de Takemoto. 25
Figura 11: Estado de transição da reação entre acetilacetona e β-nitro-estireno utilizando o catalisador de Takemoto referente à formação da ligação C-C calculado por Pliego.[118] 26
Figura 12: Estado de transição, investigado nesse trabalho, referente à formação da ligação C-C na alquilação do fenol com cloreto de etila utilizando o catalisador de Takemoto. 27
Figura 13: Perfil de energia livre da reação de alquilação do benzeno com cloreto de isopropila em DCM adaptado do trabalho de Yamabe e Yamazaki.[130] 30
Figura 14: O precursor reportado por Yamabe (dim..iPrCl..BZ) e colaboradores e o complexo entre iPrCl e o dímero do catalisador proposto neste trabalho(dim..iPrCl).[130] .. 31

Figura 15: Estruturas otimizadas dos pares iônicos $R_4N^+PhO^-$ (IPEt, IPPr, IPBu) e os estados de transição correspondentes (TSEt, TSPr e TSBu). Geometrias obtidas no nível X3LYP/def2-SVP. Unidades de comprimento em Å. 36
Figura 16: Perfis de energia livre (ΔG) da reação de alquilação do íon fenóxido com brometo de etila catalisada por transferência de fase determinados por cálculos teóricos. As espécies em vermelho estão em MIBK e aquelas em preto estão em água. Unidade em kcal/mol, 25 °C e estado padrão de 1 mol/L. Nível de cálculo: X3LYP/ma-def2-SVP para geometrias, M06-2X/ma-def2-TZVPP para energia eletrônica e SMD/X3LYP/6-31(+)G(d) para energia livre em fase condensada. 39
Figura 17: Estruturas otimizadas dos pares iônicos (IPEt2, IPPr2, IPBu2), estados de transição (TSEtS2, TSPrS2 e TSBuS1) e uma indicação dos sítios S1 e S2. As geometrias foram obtidas no nível X3LYP/def2-SVP. Unidades de comprimento em Å. 47
Figura 18: Perfis de energia livre (ΔG) da reação de alquilação do íon fenóxido por brometo de etila catalisada por transferência de fase determinados por cálculos teóricos. MIBK é o solvente orgânico. Unidades em kcal/mol, 25 ◦C e 1 mol/L o estado padrão. Nível de cálculo: X3LYP/ma-def2-SVP para geometrias, M06-2X/ma-def2-TZVPP para energia eletrônica e SMD/X3LYP/6-31(+)G(d) para energia livre em fase condensada. 50
Figura 19: Estruturas otimizadas dos complexos (mon2 e dim3) e dos estados de transição (TSa1, TSa2, TSa3, TSo1, TSo2, TSo3 e TSp). As geometrias foram obtidas no nível X3LYP/def2-SVP. Unidades de comprimento em Å. 55
Figura 20: Estruturas otimizadas do complexo como o catalisador (BAC5CAt-KOPh) e dos estados de transição para a alquilação no oxigênio (TSa) e nas posições orto e para (TSo e TSp). Geometrias obtidas no nível X3LYP/def2-SVP. Unidades de comprimento em Å. . 59
Figura 21: Estruturas otimizadas do catalisador nas duas formas isoméricas (IsoB e IsoA) do complexo PhOH-IsoA e dos estados de transição TSa1, TSa2, TSo1 e TSo2. Geometrias obtidas no nível X3LYP/def2-SVP. Unidades de comprimento em Å. 63
Figura 22: Estruturas otimizadas do dímero (dim), dos complexos do $AlCl_3$ com o BZ e iPrCl (BZ-$AlCl_3$ e iPrCl-$AlCl_3$) e do estado de transição (TS1) para a alquilação do BZ. Geometrias obtidas no nível X3LYP/def2-SVP. Unidades de comprimento em Å. 65
Figura 23: Perfil de energia livre (ΔG) da reação de alquilação do benzeno por cloreto de isopropila no solvente benzeno utilizando $AlCl_3$ como espécie catalítica, determinado por cálculos teóricos. Note que o TS1 se refere ao estado de transição da formação da ligação C-C e após esse TS é formado o intermediário de Wheland, que não é mostrado nesse perfil.

Unidades em kcal mol/1, 25 ºC e o estado padrão de 1 mol/L. Nível de cálculo: X3LYP/ma-def2-SVP para geometrias, M06-2X/ma-def2-TZVPP para energia eletrônica e SMD/X3LYP/6-31(+)G(d) para energia livre em fase condensada. 66
Figura 24: Perfis de energia livre (ΔG), nos solventes BZ e DCM, da reação de alquilação do benzeno por cloreto isopropila utilizando o catalisador $AlCl_3$ determinados por cálculos teóricos. Unidades em kcal/mol, 25 ˚C e 1 mol/L o estado padrão Nível de cálculo: X3LYP/ma-def2-SVP para geometrias, M06-2X/ma-def2-TZVPP para energia eletrônica e SMD/X3LYP/6-31(+)G(d) para energia livre em fase condensada. Unidades de comprimento em Å. 71
Figura 25: Estruturas otimizadas dos estados de transição TSa1, TSb1, TSa2 e TSb2 e dos intermediários dim..iPrCl..BZ, iPrCl..BZ e Int1a2.Geometrias obtidas no nível X3LYP/def2-SVP. Unidades de comprimento em Å. 72

Lista de tabelas

Tabela 1: Valores de concentração das espécies e barreira de energia livre da reação calculados a partir dos dados experimentais do trabalho de Denmark e colaboradores e velocidade e constante cinética da reação química experimentais desse mesmo trabalho[98]. 34

Tabela 2: Dados termodinâmicos da reação em fase em fase gasosa (ΔE e ΔG_g) e nos solventes (ΔG_{sol}). 37

Tabela 3: Dados termodinâmicos da reação em fase gasosa (ΔE e ΔG_g) e nos solventes (ΔG_{sol}) considerando a transferência de fase. 38

Tabela 4: Comparação entre os valores teóricos e experimentais de $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$.[a] 43

Tabela 5: Dados termodinâmicos para os processos apresentados no Esquema 6 (B) obtidos a partir de cálculos teóricos.[a] 48

Tabela 6: Comparação entre os valores teóricos e experimentais de $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$ com a participação de uma molécula extra de PhOH. 51

Tabela 7: Dados termodinâmicos da reação em fase em fase gasosa (ΔE e ΔG_g) e nos solventes (ΔG_{sol}) para os processos envolvendo o DBEC4OH.[a] 56

Tabela 8: Valores finais das barreiras considerando a dissociação do dímero.[a] 58

Tabela 9: Dados termodinâmicos da reação em fase em fase gasosa (ΔE e ΔG_g) e nos solventes (ΔG_{sol}) para os processos envolvendo o catalisador BAC4CAt.[a] 61

Tabela 10: Dados termodinâmicos da reação em fase em fase gasosa (ΔE e ΔG_g) e no solvente tolueno (ΔG_{Tol}) para os processos envolvendo o catalisador tioureia.[a] 62

Tabela 11: Dados termodinâmicos da reação de alquilação do BZ considerando a participação do catalisador dissociado, em fase em fase gasosa (ΔE e ΔG_g) e no solvente BZ (ΔG_{BZ}).[a] 67

Tabela 12: Dados termodinâmicos da reação de alquilação do BZ considerando a participação do dímero do catalisador, em fase em fase gasosa (ΔE e ΔG_g) e no solvente BZ (ΔG_{BZ}).[a] 70

Lista de esquemas

Esquema 1: Reação de alquilação da indanona por catálise de transferência de fase (esquema adaptado do trabalho de Martins e Pliego).[18] 6
Esquema 2: Reação entre um alcóxido e um haleto de alquila. 8
Esquema 3: Visão geral de uma reação de substituição nucleofílica de primeira ordem (S_N1) entre um haleto de alquila terciário e um nucleófilo carregado negativamente. 12
Esquema 4: Visão geral de uma reação de substituição eletrofílica aromática (S_EAr) entre Br_2 e benzeno. 15
Esquema 5: Reação de alquilação do íon fenóxido, formando produtos O-alquilados e C-alquilados (A). Interação do solvente com oxigênio do PhO^- (B). Estado de transição com a participação do contra-íon Na^+ (C).[83] 17
Esquema 6: Visão geral da alquilação do PhO- catalisada por transferência de fase com duas propostas mecanísticas: com o IP reagindo diretamente com o R-Br (A) e com a participação de uma molécula de PhOH (B). Reação de alquilação do resorcinol utilizando o agente alquilante o cloreto de benzila e catálise de transferência de fase (C).[95] 19
Esquema 7: Visão geral da alquilação do benzeno catalisada por um ácido de Lewis (MX), da forma tradicional como costuma se representada. 28
Esquema 8: Reação de Friedel-Crafts entre BZ e iPrCl investigada nesse trabalho. 31

Sumário

1 Introdução 1
1.1 Aspectos gerais sobre catálise 1
1.2 Reações de substituição 7
1.2.1 Reações S_N1 e S_N2 7
1.2.2 Reações S_EAr 13
1.3 Alquilação do fenol por catálise de transferência de fase 16
1.4 Alquilação do fenol utilizando éteres coroa 21
1.4.1 Catalisador de Jadhav 23
1.5 Catalisador de Takemoto 24
1.6 Reação de Friedel-Crafts 27
2 Metodologia 32
3 Objetivos 33
4 Resultados e discussão 34
4.1 Reação de Alquilação do Fenol 34
4.1.1 Reação de Alquilação do Fenol em Fase orgânica 35
4.1.2 Reação Envolvendo Partição entre as Fases Orgânica e Aquosa 37
4.1.3 Reação com participação do fenol na CTF 45
4.1.4 Avaliação dos catalisadores éter coroa e aminotioureia 53
4.1.5 Alilação do PhO^- utilizando o hidro-coroa DBEC4OH 53
4.1.6 Alquilação utilizando o catalisador BAC5CAt 59
4.1.7 Alquilação utilizando o catalisador de Takemoto 61
4.2 Reação de Friedel-Crafts 64
4.2.1 Formação de complexos de $AlCl_3$ e reação via monômero 64
4.2.2 Análise cinética da reação envolvendo o $AlCl_3$ 67
4.2.3 Mecanismo com a participação do dim 68

4.2.4 Análise cinética da reação em benzeno considerando a participação do Al_2Cl_6 75

5 Conclusões 77

6 Perspectivas 78

7 Referências 79

1 Introdução

1.1 Aspectos gerais sobre catálise

Duas perguntas cruciais na síntese orgânica aplicada à indústria são: “Como obter determinada substância de interesse?” e “Como tornar determinada síntese mais rápida, prática e econômica?”. A catálise tem contribuído de maneira muito relevante nas respostas a essas perguntas.[1-5] O uso de catalisadores em processos industriais antecede o estabelecimento da catálise como área da química. Por exemplo, em 1740, na síntese de ácido sulfúrico, o SO_2 era oxidado na presença de NO_2 e água formando H_2SO_4 e NO. O NO por sua vez reage com oxigênio do ar regenerando o NO_2 (Equações I e II). Mas, é possível que o efeito catalítico do NO_2 não fosse conhecido na época. O estabelecimento da catálise como área da química se deu em 1835 a partir dos trabalhos de Jöns Jacob Berzelius, quem primeiro propôs o termo catálise.[6,7] No entanto, as bases para a compreensão completa da atuação de um catalisador começaram a ser estabelecidas apenas a partir da segunda metade do século XVIII, inicialmente com trabalhos de van't Hoff sobre cinética em 1884.[1-5]

$$NO_2 + SO_2 + H_2O \rightarrow H_2SO_4 + NO \quad \text{(I)}$$

$$2NO + O_2 \rightarrow 2NO_2 \quad \text{(II)}$$

Um catalisador é definido como uma espécie que atua no mecanismo de uma reação modificando-o, diminuindo a energia livre de ativação e, consequentemente, aumentando a velocidade da reação química.[5,8,9] A quantidade de catalisador utilizada deve ser avaliada de acordo com a reação e otimizada de forma a provocar um aumento na velocidade da reação química.[5,8,9] Em um processo catalítico ideal a quantidade de catalisador utilizada é subestequiométrica.[5,8,9] No processo, o catalisador não é consumido podendo atuar em um novo ciclo. É importante notar que, uma vez que não há o consumo do catalisador, não é alterada a quantidade de energia liberada ou absorvida pela reação e nem a constante de equilíbrio.[5,8,9]

A teoria do estado de transição permite uma compreensão matemática da atuação do catalisador no sentido de aumentar a velocidade de uma reação. Essa teoria teve importantes contribuições de Arrhenius em 1889 (com uma descrição mais empírica) e de Eyring e

Polanyi na década de 1930 (trazendo uma abordagem teórica baseada na termodinâmica estatística e na mecânica quântica).[8-12] De acordo com a teoria do estado de transição, uma reação química deve passar por um estado de transição de alta energia (TS) (também conhecido como complexo ativado) o qual possui modo normal não ligado (uma frequência imaginária) no sentido da quebra e formação da ligação química.[8,9] Esse TS deve conectar dois mínimos imediatos. É muito comum e útil representar as variações de energia das espécies envolvidas em uma reação por um diagrama de energia livre, também conhecido como perfil de energia livre (Figura 1). Esse diagrama relaciona a coordenada de reação (ou caminho de reação) com a energia livre. Utilizando equações padrões da mecânica estatística e conceitos de cinética química, deriva-se a equação de Eyring (Equação III) que, de forma muito elegante, conecta a energia livre de ativação à constante cinética da reação. Essa equação é a base da análise cinética de uma reação química.[9,13] Na Equação III, $k_{(T)}$ é a constante cinética à temperatura T, k_B é a constante de Boltzmann, h é a constante de Planck, T é a temperatura, R é a constante do gás ideal e $\Delta G^{\ddagger}$ é a barreira de energia livre da reação.

$$k_{(T)} = \frac{k_B T}{h} e^{\frac{-\Delta G^{\ddagger}}{RT}} \qquad \text{(III)}$$

Tomando uma reação genérica entre as substâncias A e B levando ao produto P, pode-se traçar o perfil de energia livre apresentado na Figura 1. Nesse perfil, o caminho 1 é sem catalisador e o caminho 2 é com catalisador. A espécie C^* é o estado de transição da reação não catalisada e a espécie C_{cat}^* é o estado de transição da reação catalisada. Observa-se que a barreira de energia livre da reação não catalisada ($\Delta G^{\ddagger}$) é maior que o da catalisada ($\Delta G^{\ddagger}_{cat}$). Assim considerando a equação de Eyring, a reação catalisada deve ter maior valor de constante cinética e, consequentemente, se processar mais rapidamente. É importante notar que a relação entre a barreira de energia livre e a constante cinética é exponencial. Assim pequenas mudanças de $\Delta G^{\ddagger}$ produzem substanciais variações na constante cinética e na velocidade da reação. Outro ponto a ser observado, a partir do perfil apresentado na Figura 1, é que a variação de energia livre da reação (ΔG_r) não é alterada com a utilização de catalisador.[9,13]

Além de tornar as reações mais rápidas, outra vantagem da utilização dos catalisadores é a possibilidade de se evitar a formação de resíduos. Logo, a partir da adequada escolha de

catalisadores, é possível atender aos princípios da química verde.[14,15] De fato, reações catalisadas tendem a promover a *economia atômica*.[5,16,17]

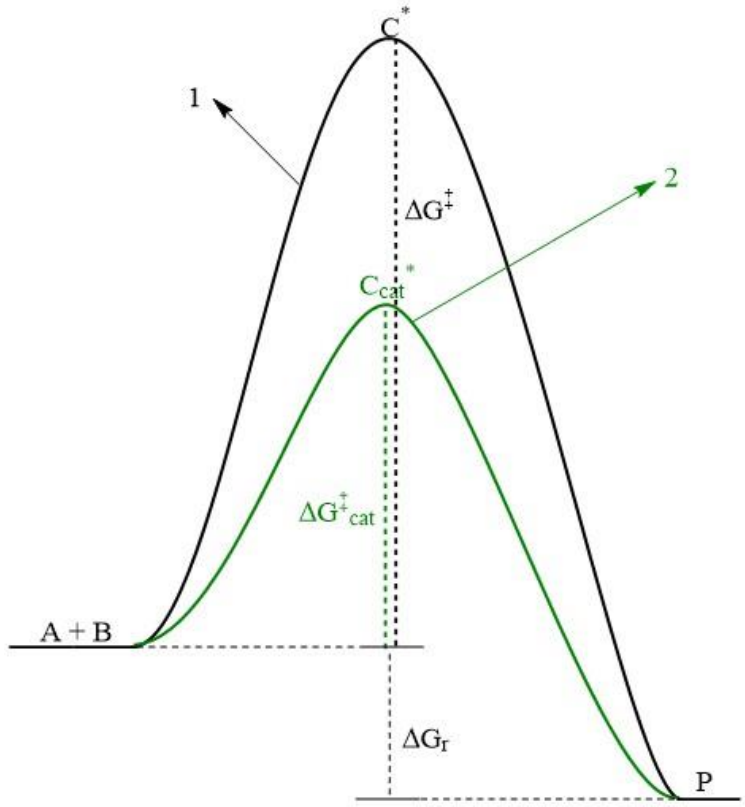


Figura 1: Visão geral de um perfil de energia livre de uma reação, apresentado os caminhos com catalisador e sem catalisador.

O termo "Economia de Átomos" foi inicialmente introduzido por Trost na década de 90 e, devido a isso, em 1998 ele recebeu o prêmio "Presidential Green Chemistry Challenge".[5,16,17] Basicamente um processo ideal, do ponto de vista da química verde, deve conduzir a um único produto que seja o objetivo da síntese e, por consequência, que contenha todos os átomos presentes nos reagentes. Assim quando se trata de economia de átomos, o objetivo é a obtenção do produto principal com o mínimo possível de produtos secundários e que os produtos secundários sejam menos danosos quanto possível. De fato, o problema da geração de subprodutos é ambientalmente muito grave. Observa-se que que quanto mais especializado é o composto a ser sintetizado industrialmente maior é a quantidade de subprodutos em relação ao produto objetivado. A catálise exerce um papel muito importante na resolução deste problema.[5,16,17]

A síntese do Ibuprofeno é um exemplo clássico da utilização de catalisadores adequados no sentido de tornar a reação mais “limpa” e econômica. O processo tradicional para a obtenção desse fármaco da companhia Boots é realizado em 6 etapas partindo do isobutilbenzeno com grande geração de resíduos. Já o processo mais moderno da Hoechst-Celanese, que utiliza catalisadores a base de paládio, é realizado em apenas três etapas. Além de ser mais prático e rápido, o processo catalítico da Hoechst-Celanese é mais econômico, gerando 80% de eficiência atômica frente a 40% obtido pelo método da Boots.[5,16,17]

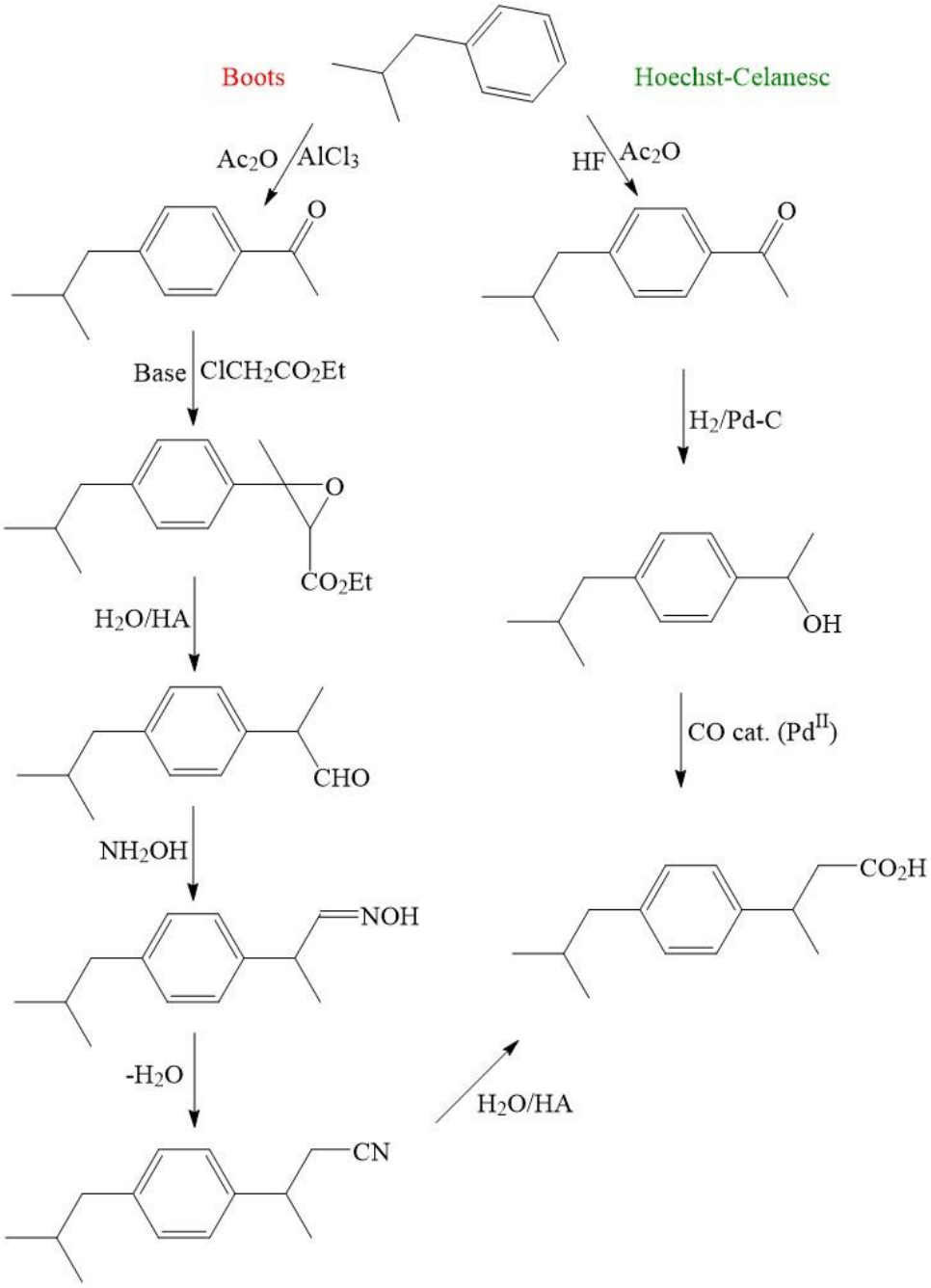


Figura 2: Síntese do ibuprofeno pelos métodos de Boots e de Hoechst-Celanesc. Figura adaptada do trabalho de Sanseverino[16].

A seletividade é outro alvo na indústria química.[3,4] Muitas reações podem se processar por mecanismos paralelos, levando à formação de produtos indesejados.[3,4] Assim, o catalisador deve atuar de forma a estabilizar seletivamente o estado de transição do caminho que leva ao produto de interesse.[3,4,9,13] Na Figura 3, é apresentado o perfil de energia livre de uma reação entre A e B levando aos produtos P_1 e P_2 pelos caminhos I e II respectivamente. Nesse caso, a formação do produto P_2 é cineticamente mais favorável. O caminho I_{cat} representa a atuação de um catalisador modificando o mecanismo da reação e levando à formação preferencial do produto P_1. Assim, o catalisador promove a seletividade da reação.[9,13]

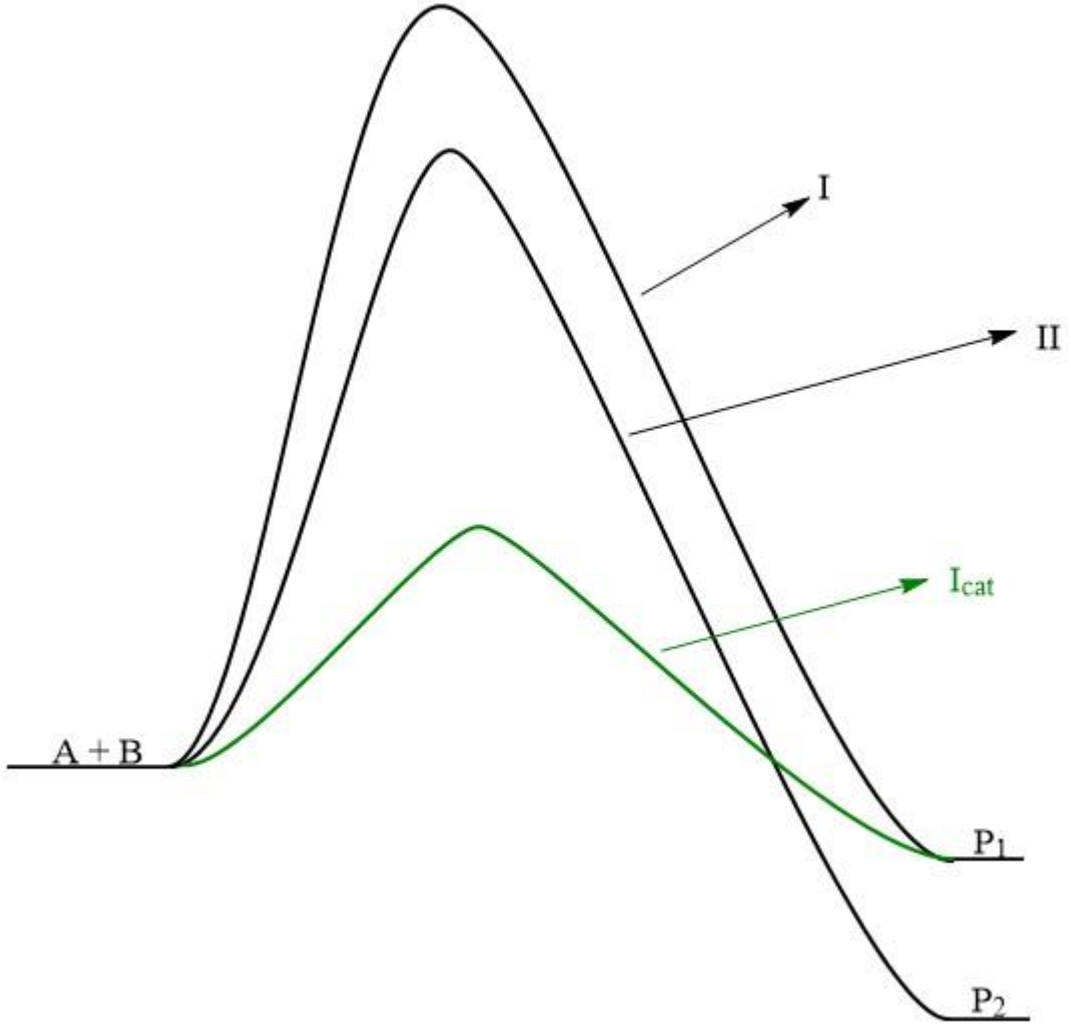
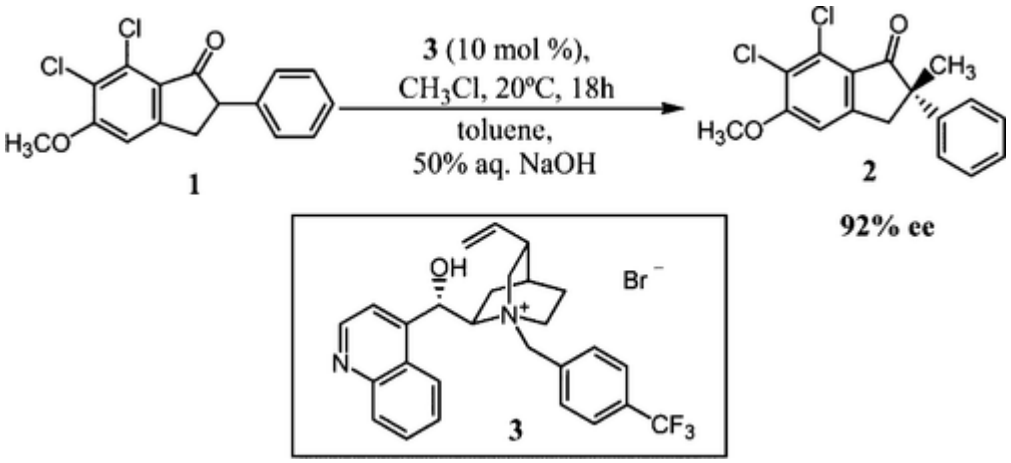


Figura 3: Visão geral de uma reação genérica entre A e B levando aos produtos P1 e P2 e atuação de um catalisador.

Um caso interessante de estereosseletividade (Formação preferencial de um enantiômero em detrimento do outro. Em reações estereosseletivas se obtém excesso de um dos enantiômeros.) promovida por meio de catálise é a alquilação de indanona. Nesse caso é utilizada a catálise de transferência de fase, sendo o catalisador o íon N-(p-(trifluormetil)benzil)cinchoninium. Esse catalisador promove a formação do enantiômero S em 92% de excesso enantiomérico. Recentemente Martins e Pliego realizaram a elucidação mecanística dessa reação por meio de metodologias computacionais.[18,19]



Esquema 1: Reação de alquilação da indanona por catálise de transferência de fase (esquema adaptado do trabalho de Martins e Pliego).[18]

Catálise é, de fato, um tópico de estudo muito instigante e de alta relevância científica e tecnológica. A química computacional tem dado importantes contribuições ao desenvolvimento dessa área, se destacando a elucidação de mecanismos e o design de novos catalisadores. Nos tópicos sobre alquilação do fenol e reação de Friedel-Crafts serão discutidas as aplicações de alguns catalisadores nas reações de interesse desse trabalho.[20-23]

1.2 Reações de substituição

A síntese orgânica envolve invariavelmente a obtenção, a partir de substâncias mais simples, de novos compostos mais complexos e/ou com diferentes propriedades e aplicabilidades.[3,4] Essa tarefa é conseguida, em grande parte dos casos, substituindo grupos (partes inteiras da molécula de partida) ou átomos.[3,4] A essas reações denominamos "reações de substituição". De acordo com as substâncias envolvidas na reação e as peculiaridades dos sistemas e mecanismos, as reações de substituição são classificadas em reações de substituição nucleofílica de primeira e segunda ordem (S_N1 e S_N2 respectivamente), reações de substituição eletrofílica aromática (S_EAr) e reações de substituição nucleofílica aromática (S_NAr). [3,4]

Nesse trabalho, serão exploradas as reações de alquilação do fenol (com um destaque especial para a síntese de éteres pelo método de Williamson) e a alquilação do benzeno utilizando $AlCl_3$ (reação de Friedel-Crafts). Essas duas reações são S_N2 e S_EAr respectivamente.[3,4] Dessa forma, nos dois tópicos seguintes as reações S_N2 e S_EAr serão brevemente discutidas.

1.2.1 Reações S_N1 e S_N2

As reações de substituição nucleofílica estão entre as mais importantes da síntese orgânica, se destacando desde a indústria de química fina como na síntese de fármacos à química de base como na indústria de petróleo e polímero.[3,4] É esperado que na rota de síntese de fármacos pelo menos uma etapa se passe por mecanismo de substituição nucleofílica.[3,4] Essa classe de reações tem uma longa história na química, começando a ser descrita mais profundamente na década de 1930.[4,24] A quantidade de trabalhos relacionados à reação de substituição nucleofílica publicados têm aumentado consideravelmente. O gráfico apresentado na Figura 4, extraído da base Web of Science, mostra a evolução das menções ao termo "substituição nucleofílica" entre os anos 2000 a 2022.[25] Observa-se que esse valor passa de uma média de 500 no ano de 2000 para mais de 1000 em 2020, indicando um aumento contínuo de interesse sobre o tópico. Se destacam como objeto de estudo os mecanismos e cinética dessas classes de reações bem como o desenvolvimento de novos catalisadores para as mesmas.[26-30]

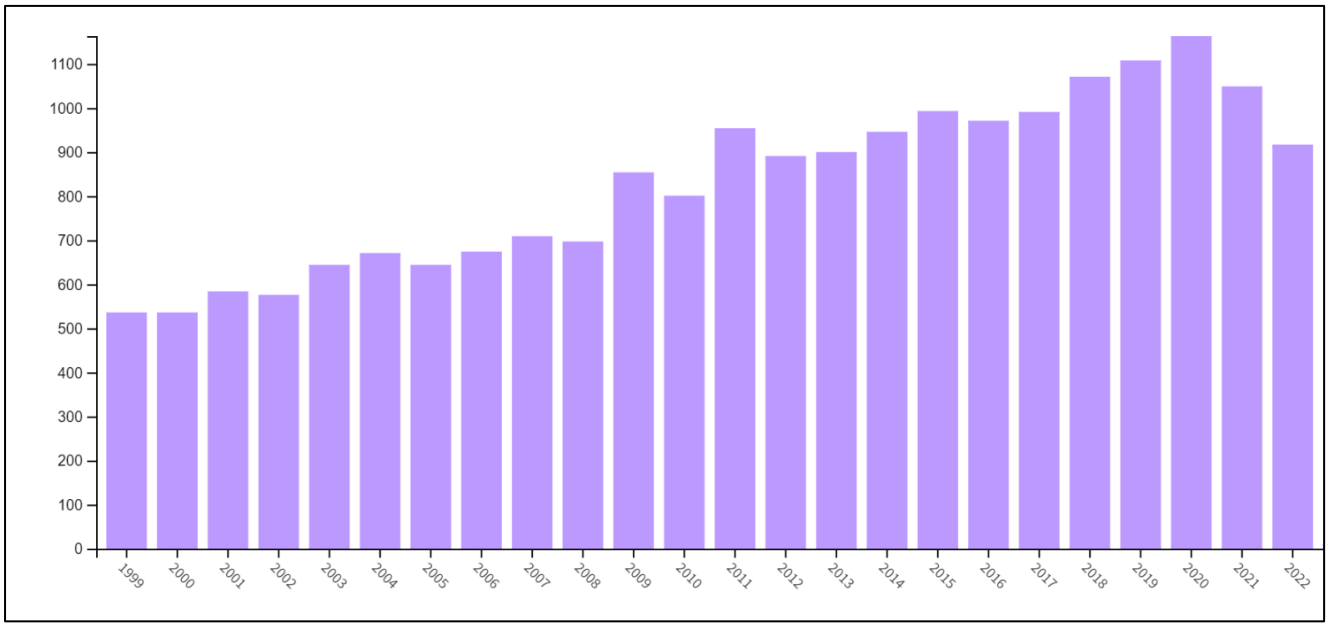
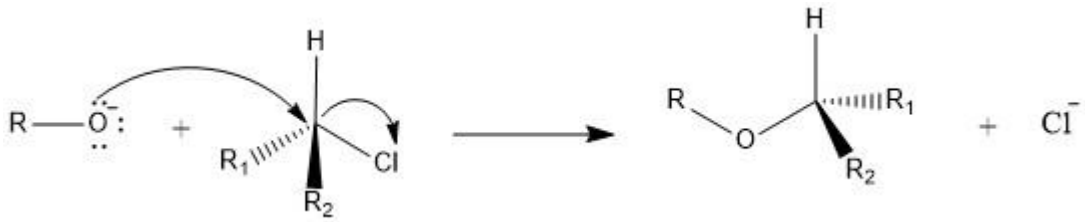


Figura 4: Número de trabalhos por ano, fazendo referência ao termo "nucleophilic substitution" entre os anos 2000 e 2022. Dados extraídos da base Web of Science. [25]

Fundamentalmente, as reações de substituição nucleofílica de segunda ordem (S_N2), ou também referida como bimolecular, têm na etapa lenta a participação de duas moléculas, o nucleófilo e o substrato. Assim, a velocidade da reação é afetada pelas concentrações dos dois reagentes.[3,4] O nucleófilo (Nu) é a espécie rica em elétrons e pode ou não conter carga total negativa enquanto que o substrato é a espécie pobre em elétrons e também pode conter ou não carga total positiva.[3,4] Nesse caso o Nu age como uma base de Lewis (espécie doadora de par de elétrons) e o substrato age como ácido de Lewis (espécie aceptora de pares de elétrons).[3,4] No Esquema 2 é apresentada de forma simplificada a reação entre um alcóxido ($R\text{-}O^-$) e um haleto de alquila R-X. [3,4] Nesse caso, é mostrado por meio de setas o ataque nucleofílico do alcóxido (conhecido como grupo de entrada) ao haleto de alquila com a respectiva saída do íon cloreto (conhecido como grupo de saída ou grupo abandonador).[3,4]



Esquema 2: Reação entre um alcóxido e um haleto de alquila.

Uma visão geral do perfil de energia livre das reações S_N2 é apresentado na Figura 5 para o caso da reação apresentada no Esquema 2, entre um alcóxido e um cloreto de alquila.[3,4,31] Observa-se que a formação da ligação C-O e a quebra da ligação C-Cl ocorrem através de um único TS.[3,4,31] Esse é um aspecto característico das reações S_N2, sendo o mecanismo conhecido como concertado.[3,4,31] A disposição espacial dos átomos foi propositalmente representada no Esquema 2 e na Figura 5, evidenciando uma inversão na configuração espacial dos mesmos.[3,4,31] Esse comportamento é intrínseco as reações S_N2 e tem consequências importantes para reações em que o carbono onde ocorre a substituição no substrato é assimétrico.[3,4,31]

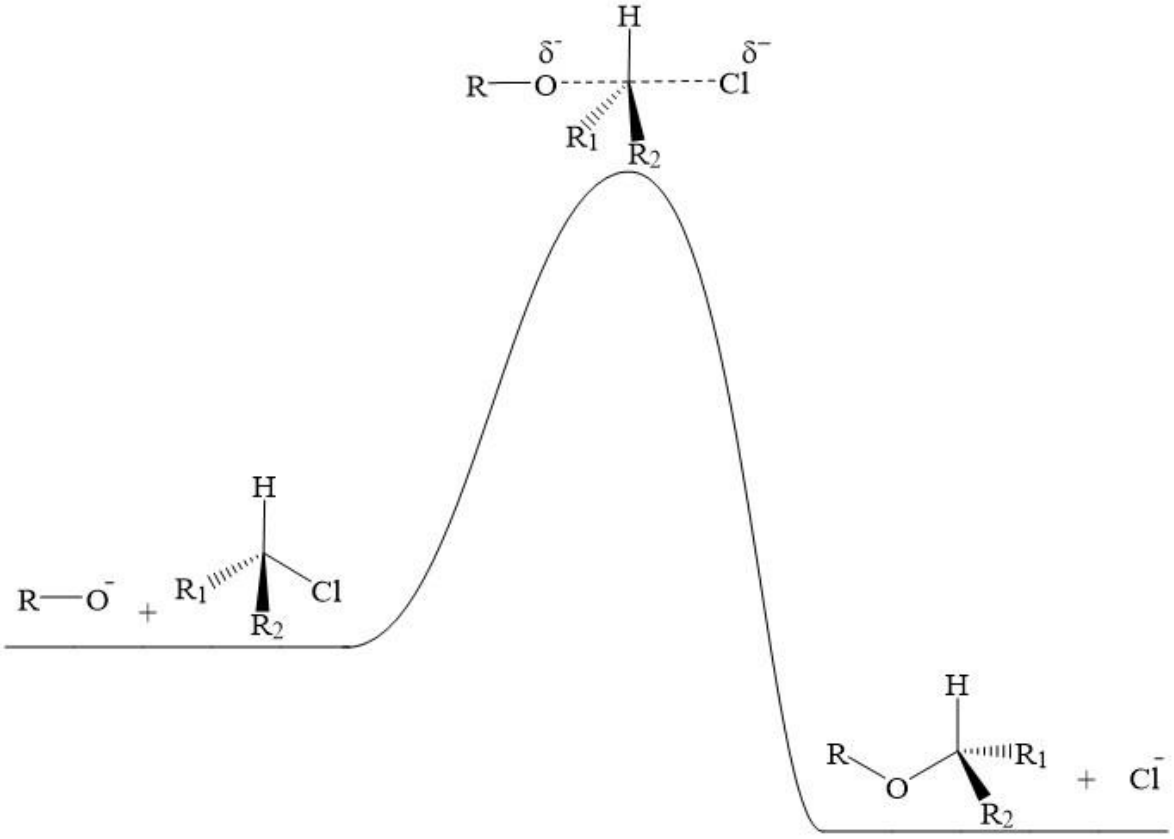


Figura 5: Visão geral de um perfil de energia livre característico de uma reação S_N2. Representado o mecanismo de uma reação entre um alcóxido e um haleto de alquila.

Considerando o perfil de energia livre apresentado na Figura 5, nota-se que, de fato, na etapa determinante da velocidade ocorre o ataque nucleofílico ao substrato sendo então essas duas espécies determinantes da velocidade. Assim, a lei de velocidade da reação é dada pela Equação IV.[3,4,31] Observa-se que a lei de velocidade é de primeira ordem em relação a cada reagente e de segunda ordem global, o que é esperado para uma reação S_N2 típica.[3,4,31] É interessante notar que é muito comum utilizar a concentração do nucleófilo mais elevada

em relação ao substrato, com o intuito de fazer a reação mais rápida e completa. No caso de um grande excesso do nucleófilo (10 vezes ou mais), o comportamento cinético do sistema reacional é de uma reação de quase primeira ordem devido ao fato de a concentração do nucleófilo não variar muito no decorrer da reação. Assim, a constante cinética observada é dada pela Equação V. E a lei de velocidade da reação pode ser reescrita como na Equação VI . Assim, diz-se que a reação é de pseudo-primeira ordem.[3,4,31]

$$v = k.[RO^-].[RCl] \quad \text{IV}$$

$$k_{obs} = k.[RO^-] \quad \text{V}$$

$$v = k_{obs}.[RCl] \quad \text{VI}$$

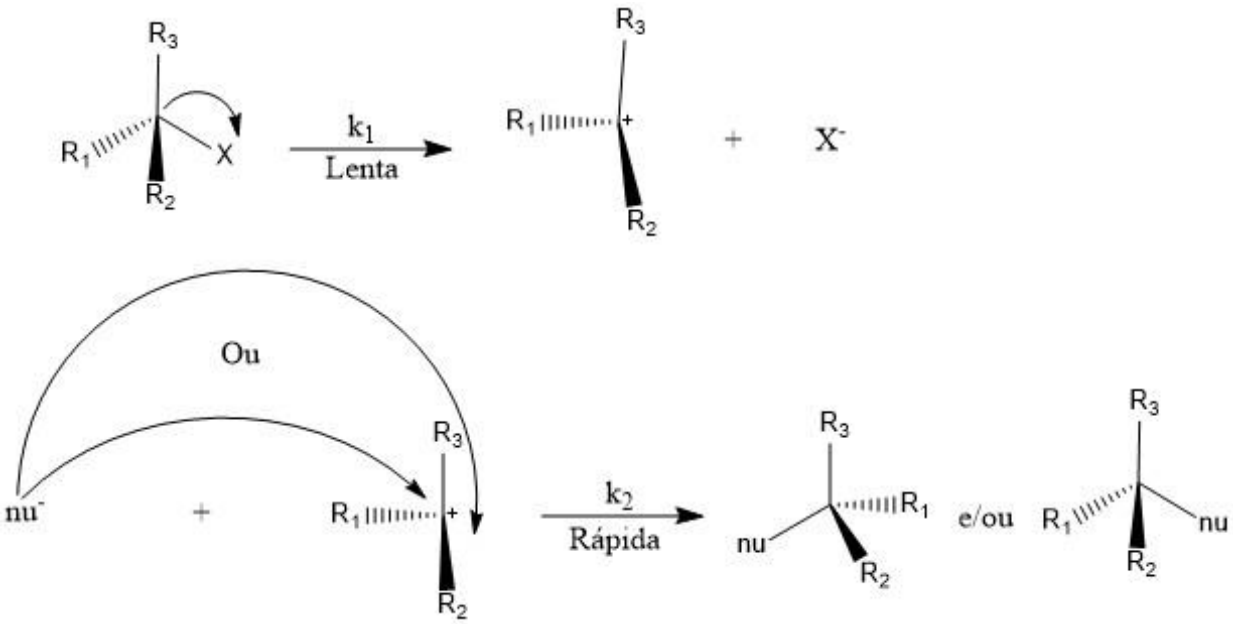
Alguns aspectos importantes relacionados ao ambiente das reações S_N2 envolvendo íons devem ser observados. Conforme representado no perfil de energia livre da Figura 5, o estado de transição da reação apresenta uma dispersão de cargas à medida em que acontece a aproximação de um nucleófilo carregado e a saída do Cl^-.[31] Em contrapartida, o alcóxido apresenta forte concentração de cargas, especialmente sobre o átomo de oxigênio.[31] Logo, quando se considera o efeito do solvente, observa-se que deve correr uma forte interação das entre as moléculas do solvente e do nucleófilo carregado.[31] Em contrapartida, devido à carga mais difusa no estado de transição, esse deve estar menos solvatado.[31] Esses efeitos são tão mais pronunciados quanto mais polar for o solvente.[31] Como consequência, se comparado à reação ocorrendo em fase gasosa, tem-se nesse caso um aumento na barreira de energia livre da reação diminuindo a velocidade da reação química.[31] O solvente também influencia na nucleofilicidade da base de Lewis utilizada. Por exemplo, nucleófilos que reagem rapidamente em fase gasosa como OH^-, em fase condensada apresenta reatividade comparativamente menor. Isso é devido à solvatação do íon, o que dificulta o ataque nucleofílico. [3,4,31]

Outro ponto importante relacionado a reações S_N2 envolvendo íons é a formação de pares iônicos (PI).[31,32] Essas estruturas, que podem ser detectadas experimentalmente, consistem da interação entre um cátion e um ânion em solução que permanecem em contato por períodos de tempo superiores a 100 picossegundos.[32] Os PI são mais comuns em solventes apolares, mas também podem ocorrem em solventes polares próticos como água e

etanol.[31,32] Medidas experimentais apontam a formação de pares iônicos entre Na^+ e o contra-íon fenóxido em metanol, por exemplo.[32-34]

A formação de PIs pode influenciar na proporção de produtos formados, como no caso da alilação do íon fenóxido em água, onde a formação de PIs de fenóxido e Na^+ favorece a C-alquilação. Por outro lado, esses agregados podem dificultar a ocorrência de reações como no caso de reações de fluoração em que os sais de F^- são pouco solúveis e, na solução, o F^- é encontrado formando PI com o contra-íon dificultando o ataque nucleofílico.[31] Um grande desafio em reações de fluoração, partido de sais de F^- acessíveis financeiramente, é o desenvolvimento de catalisadores projetados sob medida para separar esses PIs e promover a reação.[31,35-41] O nosso grupo de pesquisa tem trabalhado extensivamente no desenvolvimento de catalisadores para reações de fluoração, inclusive fornecendo *insights* para a exploração de outros sistemas. [31,35-41]

As reações S_N1, diferentemente das S_N2, acontecem mediante a passagem por uma etapa que envolve a ionização do eletrófilo formando um carbocátion. Essa etapa é lenta e determina a velocidade da reação. Assim a cinética da reação independe da natureza e concentração do nucleófilo sendo de primeira ordem em relação ao eletrófilo. A etapa seguinte à formação do carbocátion é muito rápida e envolve a combinação do mesmo com o nucleófilo formando a respectiva ligação. Esse processo está representado no Esquema 3 para uma reação genérica entre um nucleófilo carregado negativamente (nu^-) e um haleto de alquila terciário (R_3X) em duas etapas.[3,4]



Esquema 3: Visão geral de uma reação de substituição nucleofílica de primeira ordem (S_N1) entre um haleto de alquila terciário e um nucleófilo carregado negativamente.

Como mostrado no Esquema 3 o carbocátion formado é planar. Assim, diferentemente das reações S_N2 em que ocorre inversão de configuração, pode acontecer a formação de mistura racêmica. Isso é possível se o carbocátion for estável o suficiente, sendo completamente separado do grupo abandonador, e a solvatação for uniforme, permitindo a aproximação do nucleófilo de "ambas as faces". Caso esse requisito não seja atendido, o que é muito comum, ocorre a inversão parcial da configuração. Nesse caso, o grupo abandonador forma um par iônico com o carbocátion impedindo a aproximação do nucleófilo pala face em que ocorre a sua saída.[3,4]

O perfil de energia livre típico de reações S_N1, considerando a reação genérica apresentada no Esquema 3 é mostrado na Figura 6. Nesse caso, é levado em conta o mecanismo com retenção total de configuração. Partindo de eletrófilos neutros, o processo de ionização leva à geração de cargas parciais pronunciadas no estado de transição, como observado na Figura 6. Logo a solvatação do estado de transição é mais eficiente em solventes polares do que em solventes apolares. Além disso, nesses solventes, como o reagente eletrofílico não é iônico, o efeito do solvente no reagente é menos pronunciado que no estado de transição. Assim é esperado que solventes polares estabilizem a formação do carbocátion, em maior escala em relação ao reagente, diminuindo a barreira de energia livre da primeira etapa da reação. [3,4]

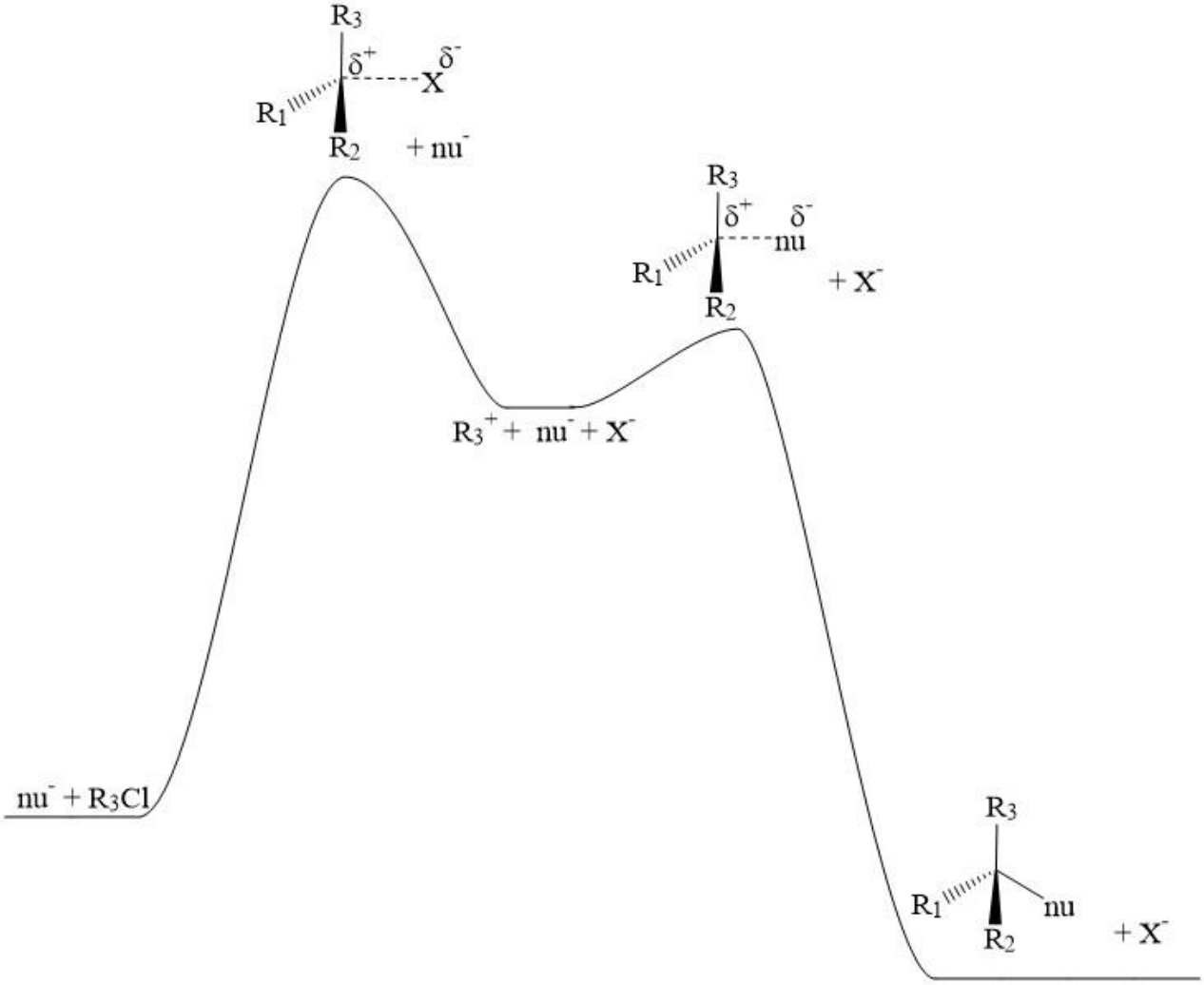


Figura 6: Perfil de energia livre típico de uma reação S_N1. Reação entre um haleto de alquila terciário e um nucleófilo carregado.

De acordo com o perfil de energia livre apresentado na Figura 6, a lei de velocidade da reação pode ser escrita como na Equação VII. De fato, a lei de velocidade é de primeira ordem e o nucleófilo não influencia na velocidade da reação. [3,4]

$$v = k.[R_3Cl] \qquad \text{VII}$$

1.2.2 Reações S_EAr

As reações de substituição no anel aromático são muito importantes na química, sendo muito comum as reações de substituição eletrofílica aromática (S_EAr) e as reações de substituição nucleofílica aromática (S_NAr). Nesse trabalho foi estudada a reação de alquilação do benzeno utilizando o catalisador cloreto de alumínio, que essencialmente é

uma reação S_EAr.[3,4,26,42-44] Assim, uma introdução inicial a essa classe de reações é necessária.

As reações S_EAr são clássicas na literatura sendo conhecidas desde o século 19 e se constituem em uma classe especial de reações. Elas são muito importantes na síntese orgânica, especialmente na produção de plásticos, fármacos, explosivos, inseticidas, tintas, polímeros, etc., e tem sido amplamente estudadas.[3,4,26,42-44] De acordo com dados extraídos da base Web of Science (Figura 7) o número de trabalhos mencionando "substituição eletrofílica aromática" passaram de uma média de 62 em 1998 para mais de 114 em 2020 indicando ser um tópico com contínuo aumento de interesse.

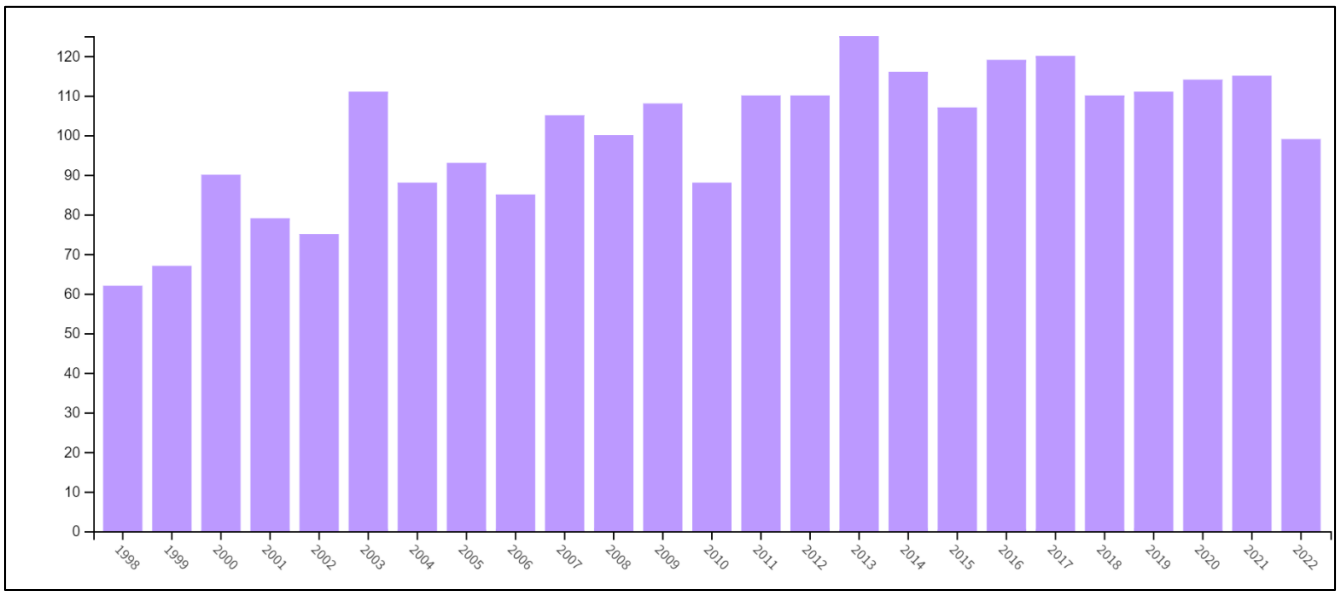
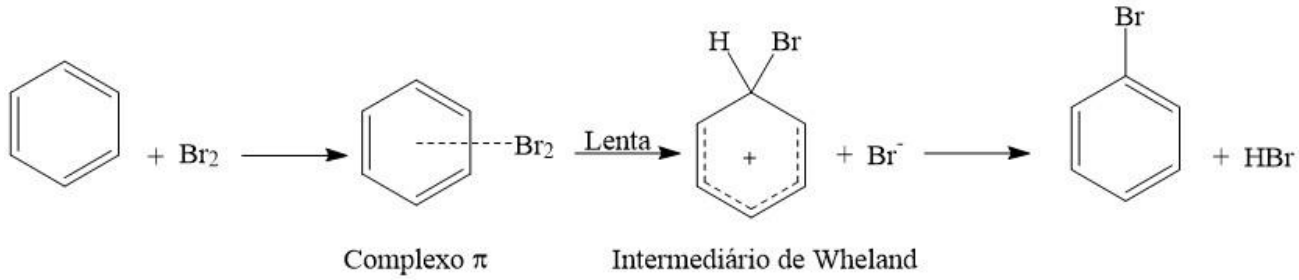


Figura 7: Número de trabalhos por ano, fazendo referência ao termo "electrophilic aromatic substitution" entre os anos 2000 e 2022. Dados extraídos da base Web of Science.[45]

São comuns dentre as reações S_EAr as reações de nitração, sulfonação, halogenação, alquilação e acilação de compostos aromáticos como benzeno e arenos em geral. [3,4,26,42-44] Usualmente, essas reações envolvem a substituição de um átomo de hidrogênio do anel aromático por algum outro grupo de interesse. Os mecanismos dessas reações tem sido foco de ampla discussão na literatura, com importantes contribuições da química teórica para a compreensão dos mesmos.[44,46] Mas, fundamentalmente e simplificadamente, conforme relatado em livros-texto, a reação envolve uma complexação prévia do eletrófilo com o composto aromático (formando o que é conhecido como complexo π) e, posteriormente, o respectivo ataque do eletrófilo ao anel aromático formando a ligação C-eletrófilo (vide Esquema 4, para uma reação de bromação do benzeno).[3,4,21,46-50] É comum a utilização de

um ácido de Lewis para a ativação do eletrófilo. A etapa de formação da ligação C-eletrófilo é lenta e determina a cinética da reação. É característico dessas reações a formação de um intermediário catiônico, o íon arenium (conhecido também como intermediário de Wheland ou complexo σ), após a entrada do eletrófilo. No complexo σ carbono onde ocorre a substituição no anel aromático, está ligado ao mesmo tempo ao eletrófilo e ao hidrogênio que está sendo substituído.[1,2,25-30] A etapa seguinte da reação envolve a remoção do próton.



Esquema 4: Visão geral de uma reação de substituição eletrofílica aromática (S_EAr) entre Br_2 e benzeno.

No Esquema 4 é apresentado o processo para o caso de uma reação entre bromo e benzeno. A discussão sobre esses mecanismos é bastante rica. Por exemplo, a formação do intermediário de Wheland no caso da halogenação de tolueno não é um conceito unânime.[44,46-48] Recentemente, Pliego reportou resultados teóricos indicando que a reação envolvendo a bromação do benzeno em tetracloreto de carbono (Esquema 4) pode ocorrer em uma etapa única envolvendo o ataque do benzeno ao eletrófilo e a saída do hidrogênio.[44] Assim, não deve ocorrer a formação do intermediário de Wheland. De fato, o escopo das reações S_EAr é bastante vasto e as questões mecanísticas têm sido alvo de exploração. [44] No tópico "Reação de Friedel-Crafts" essa classe de reações será novamente explorada para o caso específico do presente estudo a respeito da reação de alquilação do benzeno utilizando o catalisador cloreto de alumínio.

1.3 Alquilação do fenol por catálise de transferência de fase

A síntese de éteres pelo método Williamson tem uma longa história na química orgânica.[51] De fato, os éteres têm aplicações importantes desde a química fina, na fabricação de fármacos e fragrâncias, até a indústria de polímeros.[52-57] Chama a atenção a síntese de éteres derivados de biomassa, como a celulose, que podem ser amplamente aplicados, por exemplo, na liberação controlada de fármacos devido a sua alta biocompatibilidade e também como combustíveis e lubrificantes.[56,57]

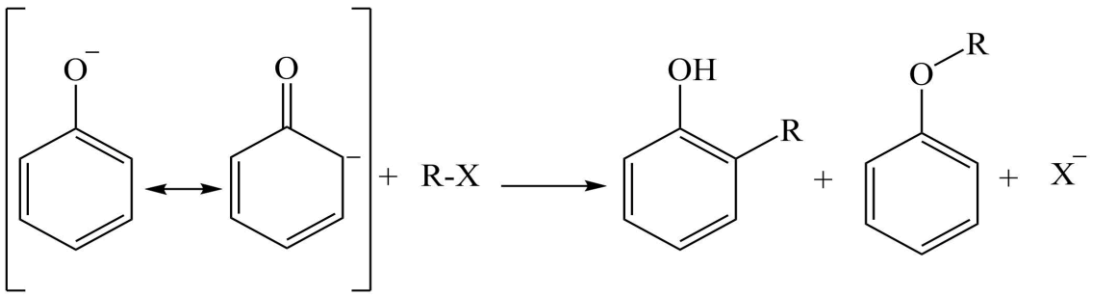
A obtenção de éteres pelo método de Williamson, desenvolvido ainda na metade do século 19, envolve a utilização de um íon alcóxido ou fenóxido com um agente alquilante, como haleto de alquila, sendo um método amplamente utilizado.[51,55,58-60] No entanto, uma limitação importante dessa abordagem está relacionada à reação com um substrato de haleto de alquila secundário, que geralmente é menos reativo e pode levar à um produto de eliminação.[51] Assim, pesquisas sobre processos mais eficientes e ambientalmente amigáveis têm sido relatadas.[61-63] Rotas alternativas envolvem o uso de álcoois como agente alquilante, as quais costumam ser utilizadas industrialmente.[55] Nesses casos, diferentes catalisadores têm sido investigados como fosfato de lantânio[64], ácidos de Lewis e Brönsted[63] e zeólitas[65-67].

A síntese de éter pela metodologia de Williamson é essencialmente uma reação de substituição nucleofílica bimolecular (S_N2).[51] A ampla aplicação de reações de substituição nucleofílica (S_N) em síntese orgânica torna esta classe de reações muito importante.[3,4,51] O destaque das reações S_N inspira os mais variados estudos que exploram, por exemplo, a compreensão dos respectivos mecanismos, [26-30] o efeito do solvente na cinética[36,68-73] e o desenvolvimento de novos catalisadores[37,41,74-77]. Nesse sentido, as reações S_N relacionadas à alquilação de compostos fenólicos têm despertado interesse especialmente para valorização de derivados de lignina.[60,78-90]

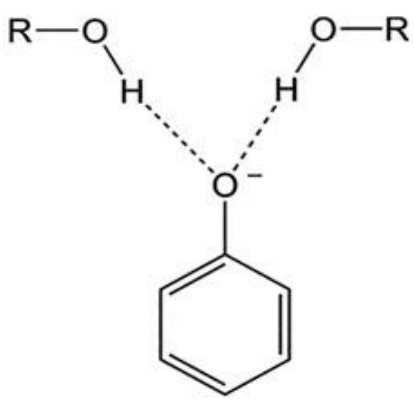
A alquilação do íon fenóxido (PhO^-, Esquema 5 (A)), o composto fenólico mais simples, é fortemente influenciada pelo efeito do solvente e pela formação de pares iônicos.[78-84] Esta reação pode levar a produtos alquilados no oxigênio (produtos *O*-alquilados), a situação mais favorável, ou no carbono (produtos *C*-alquilados).[82-84] Solventes fortes doadores de ligações de hidrogênio como 1,1,1-trifluoroetanol favorecem a *C*-alquilação do íon fenóxido pelo cloreto de benzila. No caso de solventes apróticos polares, como DMF e DMSO, a reação leva à formação de produtos *O*-alquilados.[78,81-84] A

racionalização dessa proporção de produtos formados, de acordo com o solvente utilizado, se dá a partir da forte solvatação do oxigênio do PhO^- em solventes polares próticos (Esquema 5 (B)) que torna esse ánion menos propício a reagir e, assim, a reação é direcionada para o anel. Já no caso de solventes apróticos, o oxigênio do PhO^- encontra-se menos solvatado e isso favorece a *O*-alquilação.

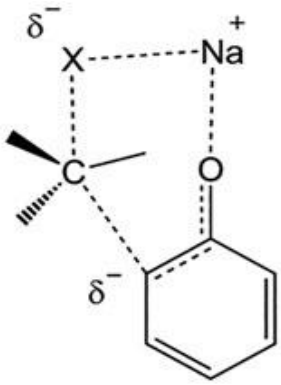
Recentemente, usamos métodos teóricos para avaliar o efeito do solvente nas reações de alquilação do íon fenóxido. Mostramos que, no caso do substrato de cloreto de alila, a formação do par iônico (Na^+PhO^-) em meio aquoso é o fator determinante para a *C*-alquilação.[82-84] A participação do contra-íon no processo leva a uma estrutura de estado de transição mais favorável à C-alquilação (Esquema 5 (C)).[83]



(A)



(B)



(C)

Esquema 5: Reação de alquilação do íon fenóxido, formando produtos O-alquilados e C-alquilados (A). Interação do solvente com oxigênio do PhO^- (B). Estado de transição com a participação do contra-íon Na^+ (C).[83]

A geração de misturas de produtos C e *O*-alquilados é indesejável e pode ocorrer quando pequenos contra-íons, como lítio e sódio, são usados em solventes de baixa polaridade.[81] Uma maneira de evitar tal situação, e obter bons rendimentos do produto O-

alquilado, é por meio do uso de catálise de transferência de fase (CTF). [87,88,91-93] Os procedimentos sintéticos que geram menores quantidades de resíduos, ocorrem em condições de baixa temperatura, são fáceis de operar e que fornecem boa seletividade, são altamente desejáveis.[5,94] A reação de alquilação de PhOH sob condições de catálise de transferência de fase atende a esses requisitos.

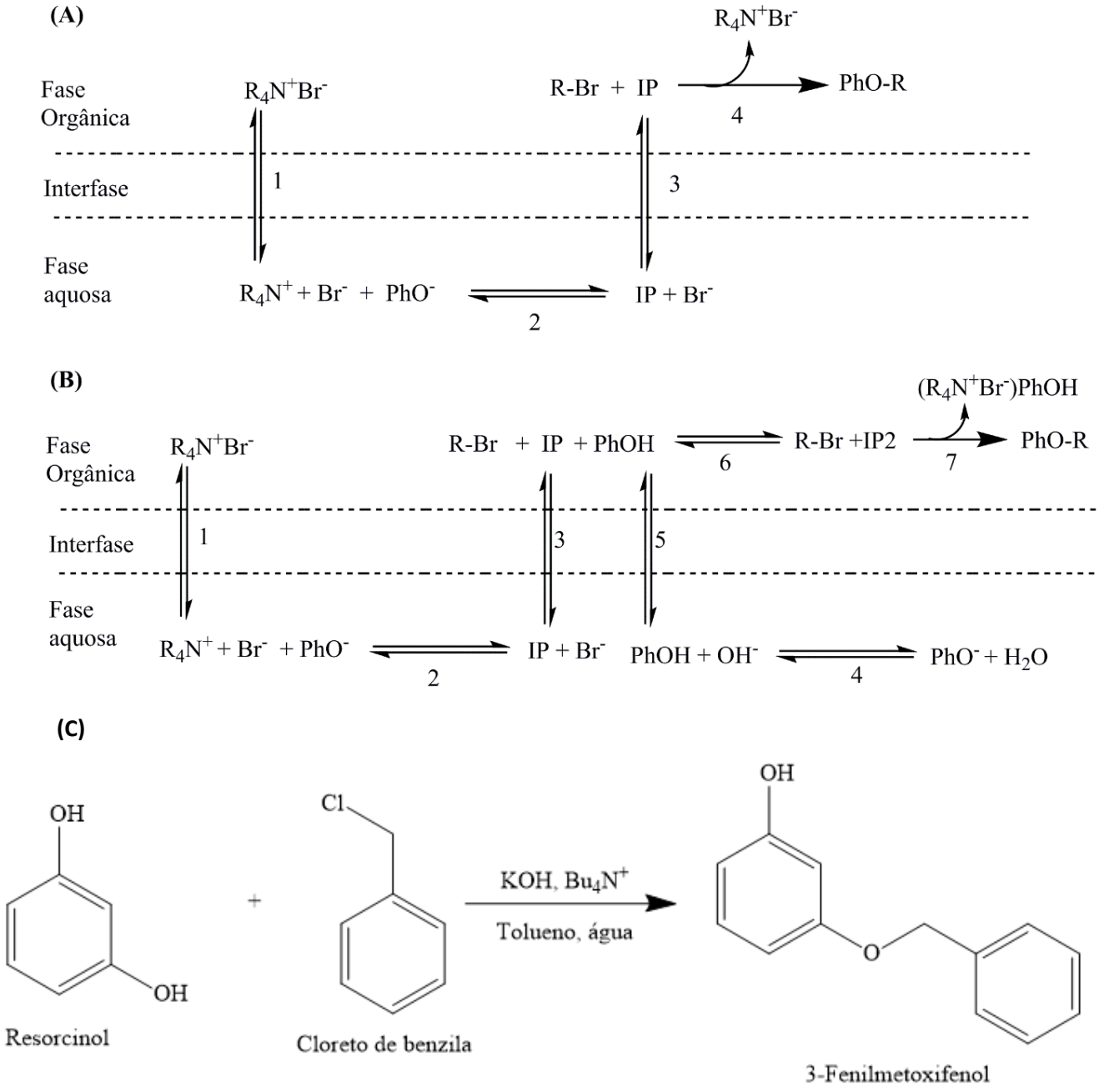
O uso de CTF na alquilação de fenol e compostos fenólicos derivados foi reportado pela primeira vez em 1973 por Mckillop e colaboradores.[87] Esse tipo de catálise tem sido amplamente aplicada em processos industriais[95,96]. Por exemplo, o 3-fenilmetoxifenol, importante intermediário na síntese de moléculas com potencial biológico, é obtido a partir da reação entre o resorcinol e o cloreto de benzila utilizando uma base forte, o catalisador brometo de tetrabutilamônio (Bu_4N^+) e os solventes água e tolueno (Esquema 6, (C)).[95] Esta reação é conduzida a 90 °C sob agitação e se observa 100% do produto O-alquilado, ocorrendo apenas monoalquilação.[95]

Alguns estudos fundamentais sobre o mecanismo e modelo cinético dos processos relacionados à alquilação de fenóis foram publicados.[95,97] Mais recentemente, Denmark e colaboradores estudaram experimentalmente a reação de alquilação do PhOH por CTF e avaliaram a influência da lipofilicidade dos sais de tetraalquilamônio na velocidade da reação.[98] Embora o uso da CTF na reação de alquilação do PhOH tenha sido estudado experimentalmente, não há estudos desse sistema por meio de metodologias computacionais com o objetivo de fornecer conhecimentos mais aprofundados. Por outro lado, métodos teóricos foram aplicados com sucesso para elucidar a alquilação, catalisada por transferência de fase assimétrica, de uma indanona pelo íon cinchonínio.[18,19]

A catálise de transferência de fase líquido-líquido foi estabelecida, de forma independente, por Makosza, Bränsdtröm e Starks, e geralmente envolve a utilização de um sal de tetraalquilamônio, que tem a função de transportar um reagente da fase aquosa para a fase orgânica onde a reação ocorre.[91-93,99-101] A alquilação do PhOH com um brometo de alquila (R–Br) sob condições de catálise de transferência de fase é apresentada no Esquema 6 (A e B).

Considerando o sistema da catálise de transferência de fase, é importante notar que, entre a fase aquosa e a orgânica, existe uma região de composição intermediária (interfase), conforme representado no Esquema 6. [98,102] Em geral, a desprotonação da espécie neutra pode ocorrer ou na fase aquosa ou na interfase, dependendo do pKa do ácido utilizado.[98,102] Quanto maior o pKa, normalmente acima de 22, e portanto mais fraco o ácido, maior a

tendência de a desprotonação ocorrer na região da interfase.[98,102] Em contrapartida, para ácidos mais fortes, com pKa inferiores a 22, a desprotonação tende a acorrer na fase aquosa.[98,102] Assim, denomina-se dois regimes para a ocorrência da catálise: o extrativo, em que a desprotonação ocorre na fase aquosa e o interfacial em que a desprotonação ocorre na interfase. [98,102] No caso do PhOH, que possui pKa igual 9,95, o processo ocorre mediante o regime extrativo. A representação do ciclo catalítico, apresentada no Esquema 6, considera o regime extrativo[91] conforme descrito por Denmark.[98]



Esquema 6: Visão geral da alquilação do PhO- catalisada por transferência de fase com duas propostas mecanísticas: com o IP reagindo diretamente com o R-Br (A) e com a participação

de uma molécula de PhOH (B). Reação de alquilação do resorcinol utilizando o agente alquilante o cloreto de benzila e catálise de transferência de fase (C).[95]

O equilíbrio 1 do Esquema 6 (A) representa a partição do sal de tetraalquilamônio ($R_4N^+Br^-$, o catalisador) entre as fases aquosa e orgânica. No modelo, o catalisador está presente como um par de íons na fase orgânica de baixa polaridade e como íons separados na fase aquosa. No equilíbrio 2, o íon R_4N^+ pode interagir com PhO^- para formar o par iônico catalisador-reagente ($NR_4^+PhO^-$, denominado IP). Esse par de íons pode passar para a fase orgânica conforme descrito no equilíbrio 3. A combinação das etapas 1, 2 e 3 constitui um importante equilíbrio geral do ciclo catalítico, pois determina a concentração do par iônico $NR_4^+PhO^-$ na fase orgânica. A etapa 4 é a reação de alquilação irreversível e leva à formação do produto PhOR e à regeneração do catalisador.[98]

Os resultados experimentais, relatados na literatura, indicam a presença de fenol na fase orgânica.[98] Nas condições experimentais relatadas por Denmark e colaboradores, uma solução aquosa concentrada de KOH (5 M) é usada para desprotonar o PhOH (531 μmol) e o solvente orgânico é a 2,4-dimetil-3-pentanona (diisopropil cetona, DIPK , 2,0 mL).[98] Nessas condições, com excesso de base forte, o PhOH deve estar completamente desprotonado. De fato, todo o fenol reage com a base na fase aquosa e a presença de PhOH na fase orgânica pode ser decorrente da reação entre o PhO^- gerado e água. Nesse processo, é transferindo um próton da água para o PhO^- gerando fenol neutro e, em seguida, esse migra para a fase orgânica. Com base nos experimentos, foi sugerido, nesse trabalho, que o fenol na fase orgânica complexa com o par iônico $R_4N^+PhO^-$, formando um novo complexo, $R_4N^+PhO^-\cdots PhOH$. Nessa espécie, o fenol está fazendo uma ligação de hidrogênio com o íon fenóxido. O processo incluindo a participação da molécula de fenol é apresentado no Esquema 6 (B). Os equilíbrios 1, 2 e 3 no Esquema 6 (B) são idênticos aos mostrados no Esquema 6 (A). Os equilíbrios 4 e 5 representam a transferência de um próton da água para o íon fenóxido e a partição do PhOH entre as fases aquosa e orgânica, respectivamente. Na fase orgânica, a molécula de PhOH interage com o par iônico $NR_4^+PhO^-$, formando o complexo $R_4N^+PhO\cdots PhOH$ (IP2, equilíbrio 6). A etapa final é a reação desse complexo com o brometo de alquila para formar o produto.

Neste trabalho, investigamos por meio de metodologias computacionais, a reação de alquilação do íon fenóxido em condições de catálise de transferência de fase. Nosso objetivo é entender melhor o mecanismo e o perfil de energia livre desse processo, visando ao

desenvolvimento de catalisadores mais eficientes. Os métodos teóricos têm desempenhado um papel importante na compreensão de processos catalisados. Apesar disso, poucos estudos fundamentais em catálise de transferência de fase líquido-líquido em nível teórico foram relatados até o momento. [18,19,71,103-106] Como sistema modelo para a reação de alquilação do PhO^- em condições de CTF, utilizamos tetraetilamônio (Et_4N^+), tetrapropilamônio (Pr_4N^+) e tetrabutilamônio (Bu_4N^+) como catalisadores, e brometo de etila (EtBr) como agente alquilante. Os solventes orgânicos investigados foram 4-metil-2-pentanona (MIBK), 4-heptanona (hept4), tolueno (tol) e clorobenzeno (PhCl). A escolha do solvente MIBK é muito conveniente uma vez que esse solvente é muito semelhante à diisopropilcetona (DIPK) utilizada no trabalho experimental de Denmark e colaboradores.[98] Vale notar que o programa GAMESS[107,108], utilizado para os cálculos de energia de solvatação, não dispõe de parâmetros para o DIPK, daí a necessidade de se selecionar um solvente semelhante para melhor se aproximar das condições experimentais.[98] O solvente hept4 foi utilizado para verificar a magnitude da variação nos dados termodinâmicos calculados ao se utilizar uma cetona diferente. Além disso, os solventes tol e PhCl foram considerados na intenção de se avaliar a reação em outros solventes mais comuns e acessíveis.

1.4 Alquilação do fenol utilizando éteres coroa

Os éteres coroa (EC) foram descobertos em 1967 por Pedersen.[35,109] Esses compostos possuem diversas aplicações como em separação de isótopos, transporte de íons por meio de membranas artificiais e naturais e na construção de eletrodos íon-seletivo,[110] abrindo caminho para a utilização dos mesmos como catalisadores.[35,109] As estruturas mais simples dos EC são constituídas de grupos etila intercalados por átomos de oxigênio formando ciclos (Figura 8 (A), EC complexado com K^+).[35,109,110] Esses compostos são habilidosos em complexar diversos cátions como Li^+, Na^+, Cs^+, Ag^+, etc.[109] Essa habilidade favorece a dissolução dos sais desses cátions em solventes apróticos.[111] De fato, a dissolução de reagentes iônicos em solventes apolares é um fator limitante para as reações que ocorrem nesse meio.[35,37,39,41,71] Assim, os EC são relatados como importantes candidatos para promover reações de substituição nucleofílica por meio da CTF sólido-líquido[112-115]. Então, nesse caso, o protocolo é semelhante à catálise líquido-líquido e o EC tem a função de transferir o reagente da fase sólida para a solução ou de separar o reagente de agregados iônicos. [23,29,30,63,67]

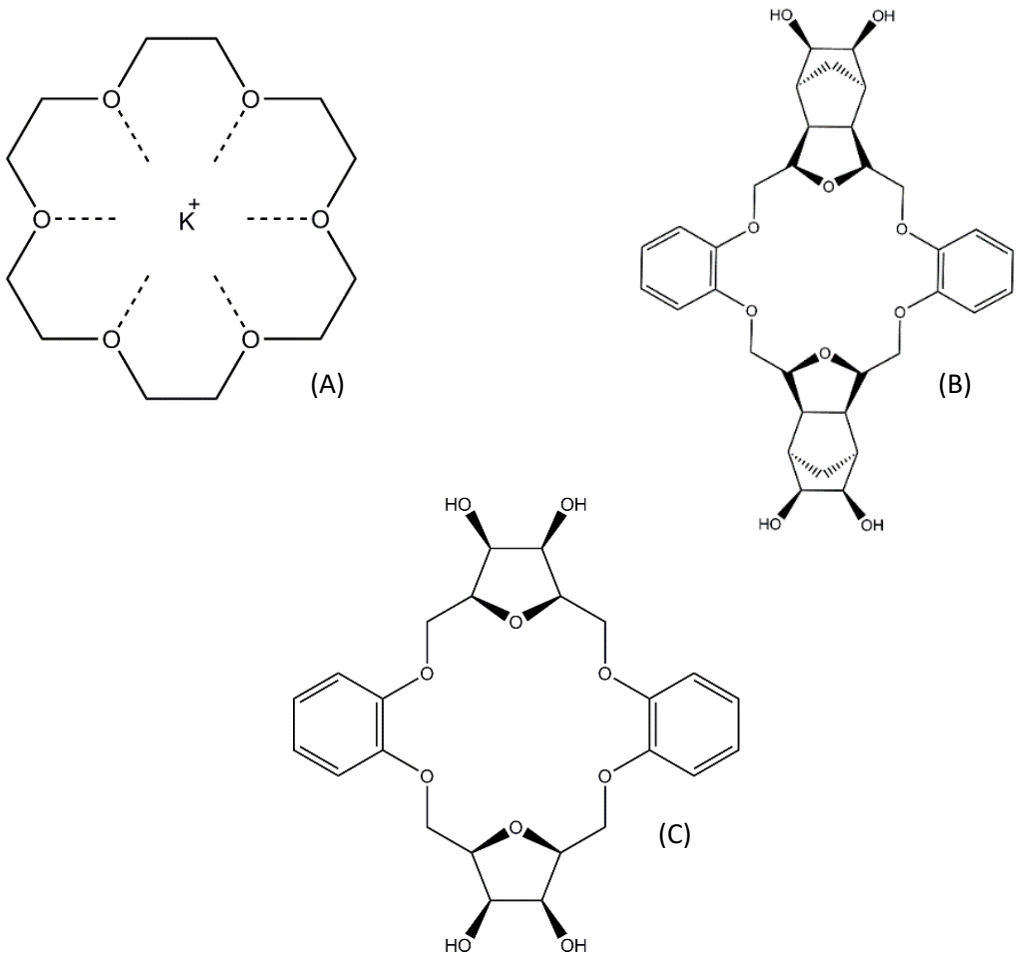


Figura 8: Um éter coroa simples com 6 porções éter (A), o DB18C6-4OH de Pliego e Carvalho (B), o DBEC4OH proposto neste trabalho (C), o BACCA de Jadhav onde R é (D), BACCAt estudado por Pliego (E), o BAC5CAt proposto nesse trabalho (F).

A introdução de grupos hidroxila a éteres coroa foi recentemente reportada como uma forma de melhorar a sua capacidade de catalisar as reações (Figura 8 (B), DB18C6-4OH).[35,41] Nesse caso, o cátion é coordenado aos oxigênios no interior do éter coroa e o ânion forma ligações de hidrogênio com as hidroxilas adicionadas na parte exterior. Estas estruturas, chamadas de éteres hidro-coroa, são eficientes em promover reações de fluoração nucleofílica.[38,113] Como proposta alternativa à CTF com sais de amônio, sugere-se a utilização de éteres hidro-coroa desenhados sob medida para promover a reação de alquilação do íon fenóxido no anel em solventes apolares e polares apróticos. Nesse caso, o catalisador deve acomodar o contra-íon K^+, fornecer um ambiente com ligações de hidrogênio específicas com oxigênio do íon fenóxido e ao mesmo tempo estabilizar o estado

de transição da reação (TS). Assim, propomos o EC apresentado na Figura 8 (C) (DBEC4OH), para catalisar a reação de alilação do íon fenóxido. Esperamos que as interações das hidroxilas com o oxigênio do íon fenóxido em uma extremidade e com o Cl do cloreto de alila na outra, levem a uma estabilização do estado de transição para a alquilação no anel na posição *para*.

1.4.1 Catalisador de Jadhav

Na mesma linha dos EC hidroxilados está o éter coroa-6-calix-4-areno funcionalizado com bis-*terc*-álcool (BACCA, Figura 9 (A)).[116,117] O BACCA consiste de um EC com 6 unidades éter sendo uma delas substituída por um calixareno contendo 4 anéis benzênicos.[116,117] Duas hidroxilas da porção cálix são funcionalizadas com um álcool terciário.[116,117]

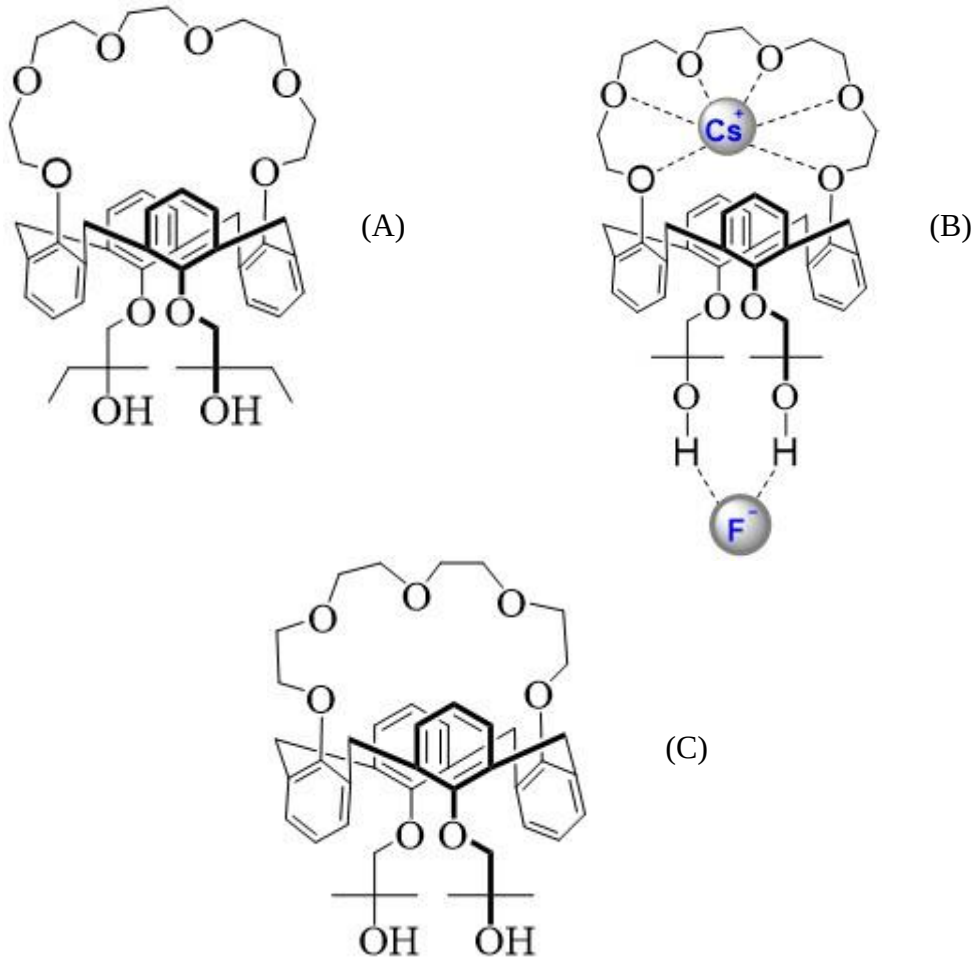


Figura 9: O catalisador BACCA de Jadhav (A), BACCAt estudado por Pliego (B), o BAC5CAt proposto nesse trabalho (C).

O catalisador BACCA foi sintetizado e utilizado na promoção de reações de fluoração nucleofílica por Jadhav e colaboradores.[116,117] Posteriormente, Pliego realizou, com sucesso, a elucidação mecanística desta reação por meio de cálculos computacionais, utilizando uma estrutura semelhante a do promotor utilizado por Jadhav (Figura 9 (B), BACCAt), CsF e mesilato de etila.[117] O autor demonstrou que o CsF forma um complexo estável com o BACCAt em *terc*-butanol.[117] O Cs^+ encontra-se complexado com os oxigênios da porção coroa enquanto que o F^- realiza duas ligações de hidrogênio na extremidade do cálix, conforme indicado na Figura 9 (B).[117] A estabilização desta estrutura é devida em grande parte ao efeito do solvente polar prótico.[117] O estado de transição é favorecido por duas ligações de hidrogênio específicas com o F^- e com o átomo de oxigênio do íon mensilato que é carregado negativamente.[117]

Neste trabalho nós avaliamos a viabilidade de um promotor, semelhante ao BACCAt, em catalisar a reação de alquilação do íon fenóxido com cloreto de etila. A única modificação realizada consistiu na remoção de uma unidade éter da coroa, levando a um éter coroa com 5 grupos éter. Isso foi feito tendo em vista o menor raio do K^+ em relação ao Cs^+. Chamaremos o novo candidato a promotor de BAC5CAt (Figura 9 (C)). Esperamos que as ligações de hidrogênio no estado de transição diminuam as respectivas barreiras e tornem o processo mais favorável cineticamente. Avaliamos a reação utilizando os solventes água, MIBK, hept4, tolueno e benzeno.

1.5 Catalisador de Takemoto

Em uma linha diferente da catálise de transferência de fase, propomos também uma abordagem utilizando o catalisador de Takemoto (Figura 10) na reação de alquilação do fenol.[118] Esse catalisador foi proposto por Takemoto e colaboradores em 2003 e consiste de uma organocatalisador bifuncional contendo um grupo toureia modificada ao qual está ligado ligada uma amina terciária (vide estrutura na Figura 10).[118-121] O catalisador de Takemoto é capaz de catalisar reações de adição de nucleófilos a nitroolefinas.[119] Antes da descoberta de Takemoto e colaboradores, essas reações eram limitadas à aplicação de condições restritas e catalisadores metálicos.[118-121] Outra opção era a utilização de L-Prolina como catalisador, mas sem muito sucesso em promover a estereosseletividade.[118-121] De fato, o organocatalisador amino-tioureia consistiu em um avanço muito importante por promover a adição enantiosseletiva de acetilacetona a β-nitro-estireno em um excesso enantiomérico

de 88 a 92% do enantiômero S.[118-121] Além disso, organocatalisadores baseados em amino-tioureias, têm sido aplicados em diversas reações além da clássica adição de Michael tais como: Reação de Mannich, Reação de Henry e Reação de Strecker.[121]

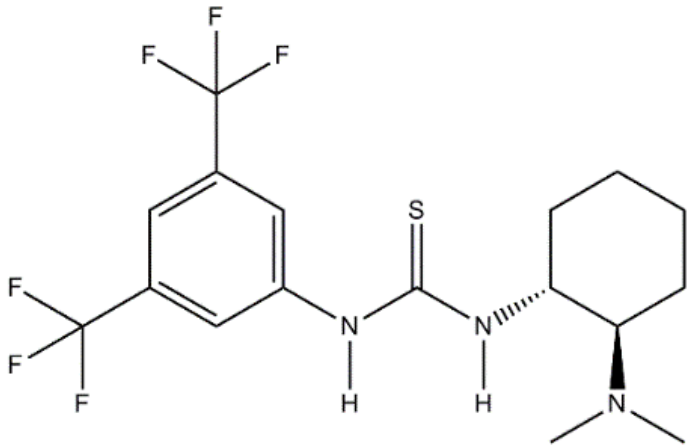


Figura 10: Catalisador de Takemoto.

Recentemente, nosso grupo de pesquisa reportou dois trabalhos estudando extensivamente o mecanismo de duas reações envolvendo o catalisador de Takemoto e um derivado. [118,120] No primeiro Pliego reportou um estudo teórico da reação de adição de acetilacetona a β-nitro-estireno catalisada pelo catalisador de Takemoto.[118] Nesse estudo é obtido o perfil de energia livre da reação e esclarecida a forma pela qual a estereosseletividade da reação é induzida.[118] Na Figura 11, é apresentado o estado de transição calculado por Pliego referente à etapa de formação da ligação C-C determinante da velocidade.[118] Posteriormente Rufino e Pliego reportaram um estudo da reação de adição de nitrometano a uma enona usando uma modificação do catalisador (amina primária).[120] É interessante notar que, de forma geral, o catalisador promove a desprotonação do nucleófilo (acetilacetona) via transferência do próton para a amina terciária e o carbânion resultante interage com os hidrogênios do grupo tioureia e, posteriormente, ocorre o ataque à nitroolefina.[118,120]

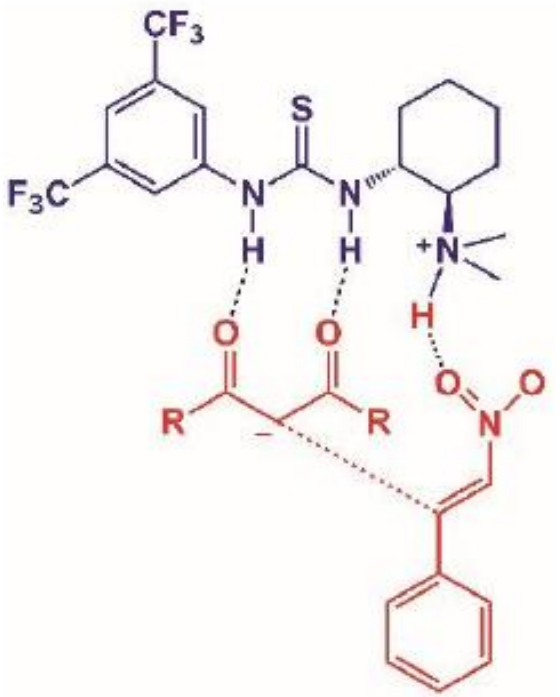


Figura 11: Estado de transição da reação entre acetilacetona e β-nitro-estireno utilizando o catalisador de Takemoto referente à formação da ligação C-C calculado por Pliego.[118]

Considerando o comportamento desse catalisador em reações de adição e a recente experiência do nosso grupo de pesquisa com estudos teóricos envolvendo a aplicação desse catalisador,[118,120] tivemos a ideia de testar a amino-tioureia apresentada na Figura 10 na reação de alquilação do fenol. Estudamos a reação de alquilação do fenol com cloreto de etila no solvente tolueno utilizando o catalisador de Takemoto.

No caso da reação de alquilação do fenol, investigada nesse trabalho, o catalisador deve remover o próton do PhOH formando um par iônico e a seguir reagir com o cloreto de etila. Esperamos que ligações de hidrogênio específicas entre o catalisador e o oxigênio do íon fenóxido favoreçam a alquilação no carbono do anel aromático. Na Figura 12, é mostrado o modo de ativação que esperamos ser efetivo para promover a C-alquilação. Uma vantagem desse processo é a reação ocorrer diretamente com o fenol, sem a necessidade de utilizar base forte para a formação do PhO^-.

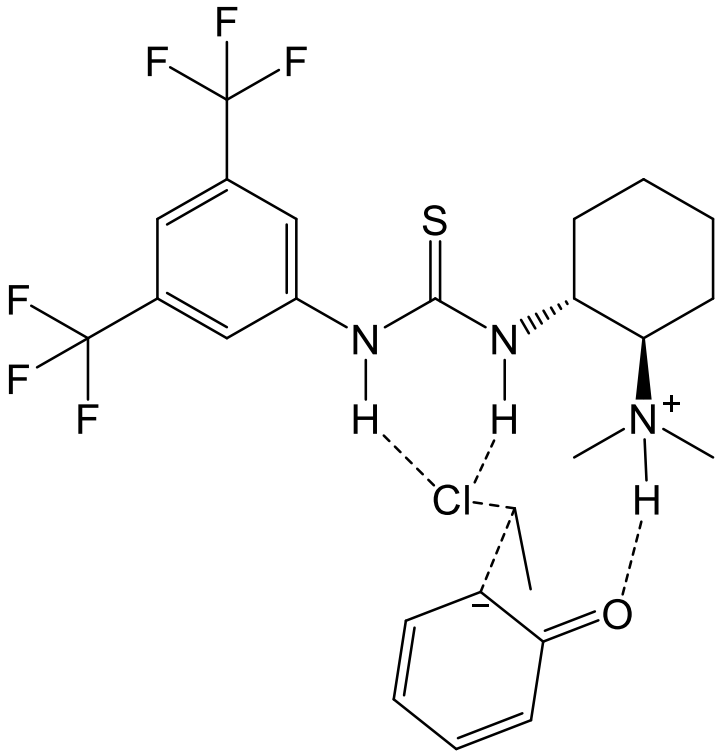
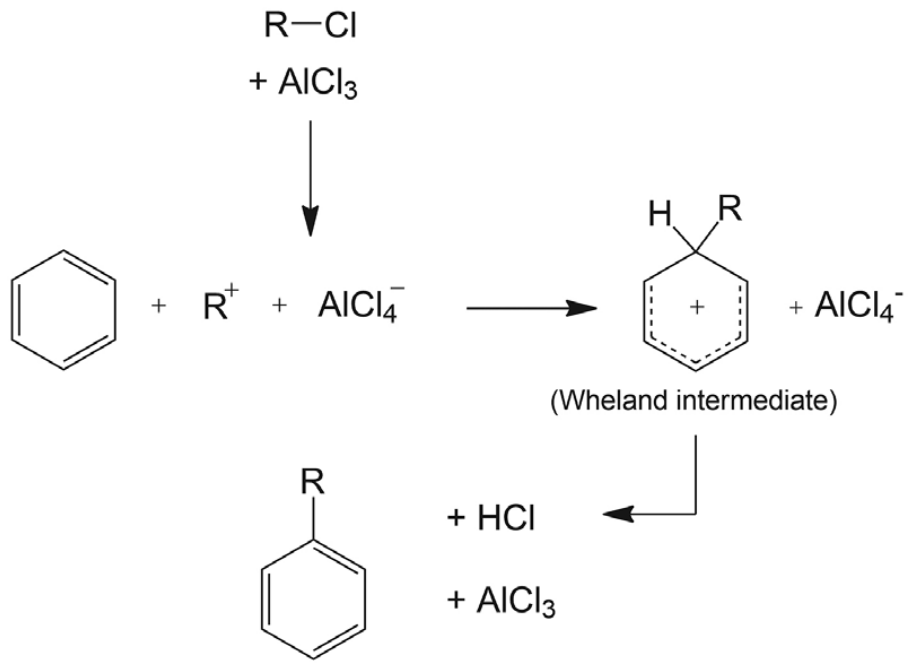


Figura 12: Estado de transição, investigado nesse trabalho, referente à formação da ligação C-C na alquilação do fenol com cloreto de etila utilizando o catalisador de Takemoto.

1.6 Reação de Friedel-Crafts

Uma transformação relevante na síntese orgânica é a formação de ligações carbono-carbono.[3,4] Isso permite a geração de moléculas de alto valor agregado, possuindo uma história centenária na química orgânica sintética.[3,4,26,51,122] A reação de Friedel-Crafts, desenvolvida de forma independente por Charles Friedel e James Crafts em 1877, tem uma importante aplicação neste sentido, principalmente para a alquilação e acilação de compostos aromáticos.[3,4] No caso da alquilação, a metodologia consiste na utilização de um ácido de Lewis (M-X), mais comumente o $AlCl_3$, com a finalidade de ativar o haleto de alquila (RX) formando um intermediário ativo ($R\text{-}X^{+}...M^{-}\text{-}X$) para promover uma reação de substituição eletrofílica com o composto aromático.[3,4,20,22,123] A reação segue com a formação do produto alquilado e a regeneração do catalisador. A reação envolve o intermediário Wheland ou σ, que perde um próton, levando à formação do produto alquilado e regeneração do catalisador. [3,4,123] Este processo é representado no Esquema 7 para a reação de alquilação do benzeno catalisada por $AlCl_3$.



Esquema 7: Visão geral da alquilação do benzeno catalisada por um ácido de Lewis (MX), da forma tradicional como costuma se representada.

É interessante notar que vários catalisadores para reações de Friedel-Crafts foram desenvolvidos e, em particular, na década de 1980, surgiram os primeiros catalisadores assimétricos. [124,125] Esse tipo de metodologia tem sido utilizado em aplicações desde a química do petróleo até a síntese de fármacos. [20,22,122,124,125]

Embora a reação de Friedel-Crafts seja prática e muito útil, alguns aspectos tornam sua aplicação limitada, principalmente com catalisadores clássicos como o $AlCl_3$. Por exemplo, o $AlCl_3$ leva à isomerização de haletos de alquila primários, resultando em diferentes isômeros no produto. [126,127]Além disso, essa metodologia muitas vezes leva à polialquilação e a uma mistura altamente indesejada de produtos. [3,4,20,22,123] Outro ponto desfavorável é que o $AlCl_3$ muitas vezes pode formar complexos com solventes, reagentes e produtos, exigindo o uso de quantidades estequiométricas do catalisador.[20,22] Tais limitações e a importância desta reação têm despertado o interesse em pesquisas recentes envolvendo as reações de Friedel-Crafts. [128,129]

Alguns estudos teóricos e experimentais têm explorado as interações entre o catalisador e os reagentes da reação de Friedel-Crafts.[130-132] Além disso, estudos mecanísticos das reações de alquilação e acilação de Friedel-Crafts, e reações semelhantes, por meio de métodos computacionais, também foram relatados.[130,132-139] Em particular, o mecanismo da alquilação de Friedel-Crafts não é tão simples como o Esquema 7 sugere. De fato, Yamabe

e Yamazaki relataram um estudo teórico detalhado dessa reação, com contribuições importantes para a compreensão de seu mecanismo.[130] Eles relataram um mecanismo envolvendo as espécies diméricas do catalisador (Al_2Cl_6), em vez do da forma monomérica $AlCl_3$. No entanto, até o momento ainda não é muito claro o mecanismo exato destas reações e, especialmente, a influência da dimerização do catalisador deve ser melhor discutida.[130] No trabalho de Yamabe e Yamazaki os autores estudam as reações de acilação e alquilação do benzeno em diclorometano (DCM).[130] Na Figura 13, adaptada desse trabalho, é apresentado o perfil de energia livre da reação de alquilação do benzeno com cloreto de isopropila (iPrCl) em DCM conforme calculado pelos autores.[130]

De acordo com o perfil de energia livre de Yamabe e Yamazaki, apresentado na Figura 13, a reação parte de um precursor que consiste de um complexo envolvendo o benzeno (BZ), o iPrCl e o dímero do catalisador (dim..iPrCl..BZ, Figura 14).[130] O TS1 é referente à formação do carbocátion e o TS2 se refere ao ataque nucleofílico do benzeno a esse carbocátion com a respectiva formação da ligação C-C. O TS2 leva à formação de um intermediário protonado no anel aromático, o intermediário de Wheland. As etapas seguintes envolvem a remoção desse próton.

O Trabalho de Yamabe e Yamazaki[130] é importante por trazer novas perspectivas para a compreensão do mecanismo das reações de Friedel-Crafts. Alguns pontos a respeito desse trabalho necessitam ser explorados e aprofundados:

1) os autores não avaliam a estabilidade do complexo reativo inicial (dim..iPrCl..BZ) em relação aos reagentes separados, de forma que os valores apresentados no perfil de energia livre podem estar subestimados;
2) não é incluída a possibilidade de a reação ocorrer diretamente com o monômero do catalisador ($AlCl_3$);
3) o equilíbrio de dimerização, que é crítico para decidir sobre o mecanismo, não é considerado;
4) é relatado que a etapa de formação da ligação carbono-carbono, levando ao intermediário de Wheland, não é a determinante da velocidade. Em vez disso, eles descobriram que um rearranjo do produto formado seria a etapa determinante da velocidade, um resultado inesperado.

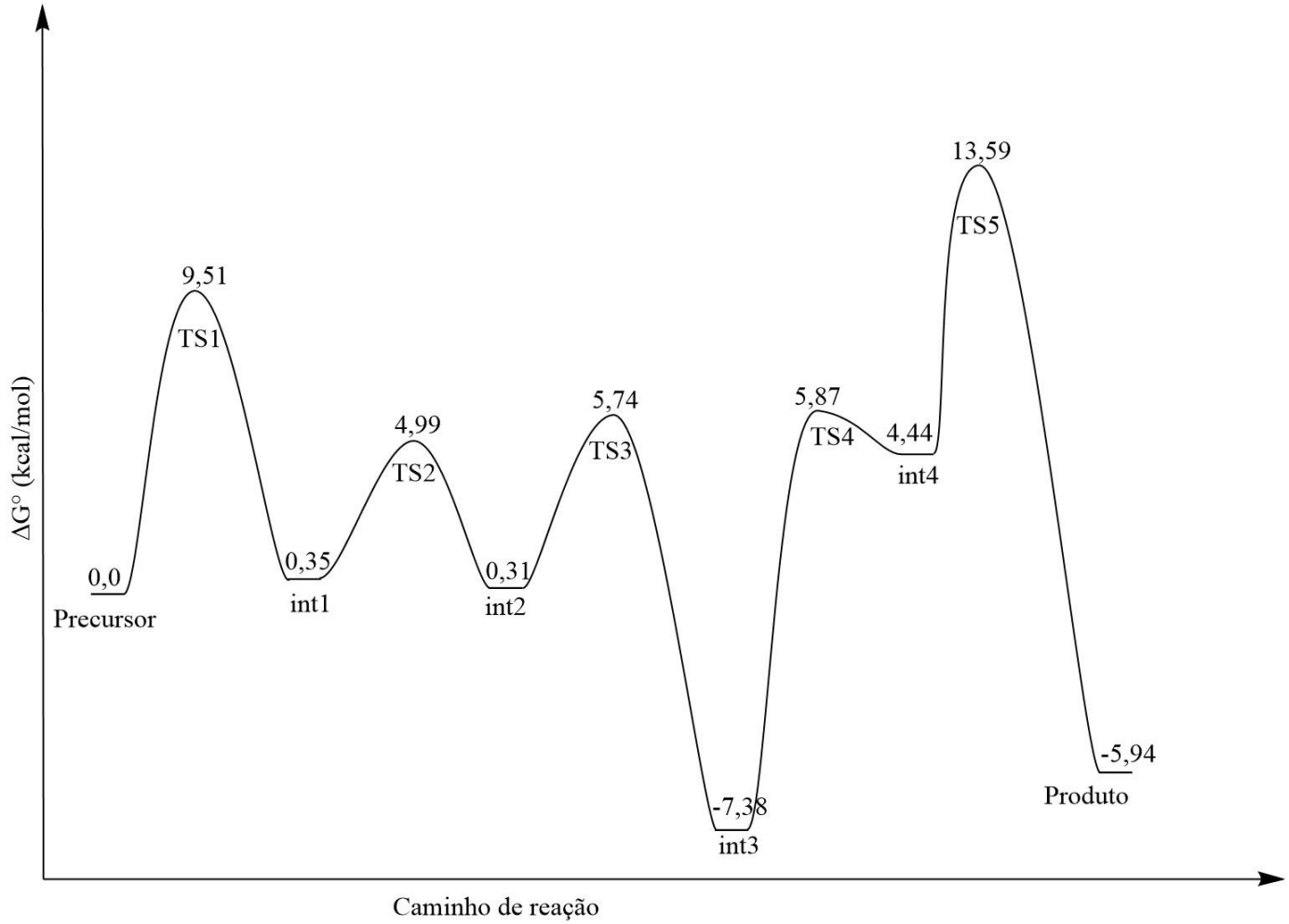
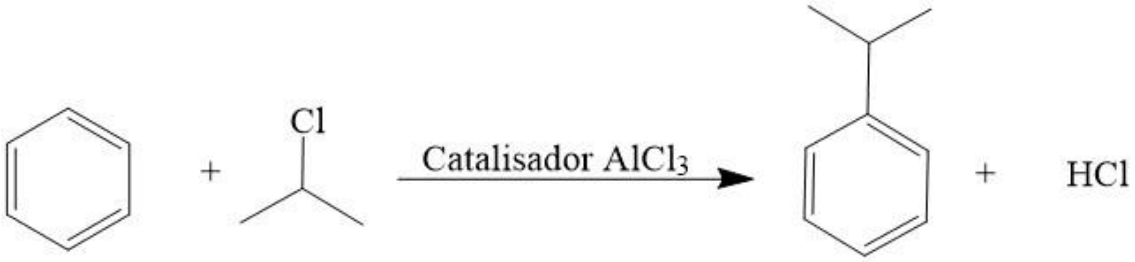


Figura 13: Perfil de energia livre da reação de alquilação do benzeno com cloreto de isopropila em DCM adaptado do trabalho de Yamabe e Yamazaki.[130]

O objetivo dessa parte do trabalho é realizar um estudo detalhado do mecanismo de uma reação de alquilação modelo de Friedel-Crafts e obter um perfil de energia livre confiável. O sistema investigado é a reação de cloreto de isopropila (iPrCl) com benzeno catalisada por cloreto de alumínio nos solventes benzeno (BZ) e diclorometano (DCM) (Esquema 8). Embora muitos catalisadores ácidos de Lewis, como $AlCl_3$, $AlBr_3$, $SbCl_5$, $FeCl_3$, $ZnCl_2$, etc. sejam conhecidos, o cloreto de alumínio está entre os mais ativos e é um ácido de Lewis clássico para esta reação.[127]



Esquema 8: Reação de Friedel-Crafts entre BZ e iPrCl investigada nesse trabalho.

Os diferentes agregados de $AlCl_3$, como dímeros (Al_2Cl_6), trímeros (Al_3Cl_9) e tetrâmeros (Al_4Cl_{12}), foram investigados. Foi também avaliada influência de dois complexos, sendo um deles o precursor relatado por Yamabe e Yamazaki envolvendo o Al_2Cl_6, o iPrCl e o BZ e outro envolvendo apenas o Al_2Cl_6 e o iPrCl, proposto nesse trabalho (dim..iPrCl..BZ e dim..iPrCl respectivamente, Figura 14), no mecanismo da reação.[130] A solubilidade em benzeno foi incluída para fazer uma comparação adequada com experimentos. É importante observar que as reações clássicas de substituição eletrofílica aromática foram recentemente reinvestigadas por métodos teóricos confiáveis,[44,46-50,134,140-144] fornecendo mais informações sobre essas reações.

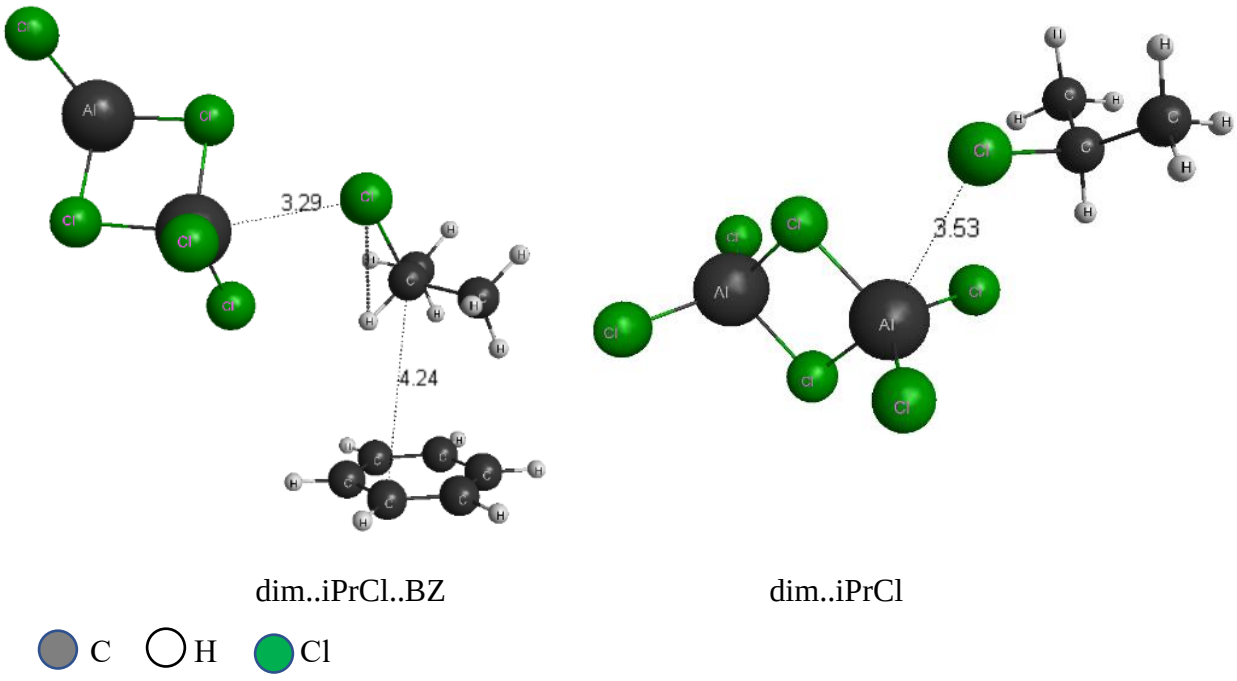


Figura 14: O precursor reportado por Yamabe (dim..iPrCl..BZ) e colaboradores e o complexo entre iPrCl e o dímero do catalisador proposto neste trabalho(dim..iPrCl).[130]

2 Metodologia

Utilizamos a teoria do funcional da densidade (DFT) e o modelo de solvatação contínuo SMD.[145] Inicialmente, foram obtidas as estruturas otimizadas de mínimos e de estados de transição (TS). Na etapa seguinte, cálculos de frequências harmônicas, energia no ponto e energia livre de solvatação foram realizados nessas geometrias.

As otimizações foram realizadas usando o funcional X3LYP.[146] A escolha desse funcional para essa parte dos cálculos se justifica pelo fato de esse ser um funcional confiável para determinar geometrias.[147] Nesta parte, o conjunto de base def2-SVP[148] foi usado para os átomos de C e H, e o conjunto de base ma-def2-SVP[149], que contém funções difusas *s* e *p*, foi usado para os átomos de O , N, Cl e Br. Para obter valores de energia eletrônica mais precisos, cálculos no ponto foram realizados usando o funcional M06-2X com a base def2-TZVPP definida para os átomos de C e H e a base ma-def2-TZVPP definida para os átomos de O, N, Cl e Br.[150,151] O funcional M06-2X é uma escolha adequada por ser um método muito confiável para cálculos de barreira de energia eletrônica, permanecendo entre os 10% melhores funcionais em um recente estudo de benchmarking envolvendo 200 funcionais.[151]

Os dados termodinâmicos em fase gasosa foram obtidos a partir de cálculos de frequência harmônica usando equações padrão da termodinâmica estatística.[13] Os cálculos de frequência foram realizados com o mesmo nível de teoria usado para obter as geometrias. A contribuição de energia livre de solvatação foi obtida usando o modelo SMD[145] com o funcional X3LYP[146] e o conjunto de base 6-31(+)G(d).

O potencial químico em fase condensada para cada espécie (G_{sol}) é dado pela Equação VIII, onde E_{ele} é a energia eletrônica, G_{vrt} é a contribuição vibracional, rotacional e translacional para a energia livre e ΔG_{solv} corresponde à energia livre de solvatação. Os cálculos foram realizados considerando a temperatura de 25 ˚C e o estado padrão de 1 mol/L. Os cálculos foram feitos utilizando o programa ORCA[152,153] (geometria, energia e frequência) e o programa GAMESS[107,108] (solvatação).

$$G_{sol} = E_{ele} + G_{vrt} + \Delta G_{solv} \qquad \text{VIII}$$

Como o presente problema envolve a solvatação de um par de íons livres em meio aquoso, e o modelo contínuo pode ser limitado para valores de energia livre de solvatação precisos nesse caso[154]. Então, usamos dados experimentais em meio aquoso[155] e solvatação

SMD para solvente orgânico. Neste caso, os íons estão formando um par iônico e as energias livres de solvatação calculadas pelo SMD são mais acuradas.[156,157]

3 Objetivos

O objetivo geral deste trabalho consiste de estudar por meio de metodologias teóricas as reações de alquilação de compostos fenólicos em condições de catálise de transferência de fase. Utilizamos agentes alquilantes como cloreto de alquila e alila. Como modelos de catalisadores utilizamos sais de tetraalquilamônio e éteres coroa hidroxilados. Foi realizada a elucidação mecanística da reação bem como a determinação do respectivo perfil de energia livre. Neste sentido, alguns objetivos específicos foram:

- Estudar os equilíbrios que ocorrem tanto em fase aquosa quanto na fase orgânica, bem como o equilíbrio de partição do complexo catalizador-fenóxido entre as fases orgânica e aquosa;
- Estudar o estado de transição da reação de alquilação envolvendo o contra-íon (catalisador) na fase orgânica;
- Avaliar a influência da lipofilicidade dos sais de amônio na velocidade da reação;
- Compreender a influência do solvente na reação de alquilação;
- Avaliar a influência do íon sódio no processo catalítico;
- Descrever a cinética e seletividade do processo;
- Avaliar se os catalisadores DBEC4OH, BAC5CAt e o catalisador de Takemoto são capazes de aumentar a seletividade da alquilação no carbono aromático.

Em uma segunda parte do trabalho, revisitamos as reações de Friedel-Crafts. Nesse sentido, objetivamos estudar a reação de alquilação do BZ utilizando o catalisador $AlCl_3$ nos solventes BZ e DCM. Obter o perfil de energia livre exato para essa reação. Alguns objetivos específicos foram:

- Avaliar a formação de agregados do catalisador;
- Verificar a complexação do catalisador com os reagentes;
- Estimar a estabilidade do precursor descrito por Yamabe e do dim..iPrCl;
- Obter o caminho da reação envolvendo os dois complexos.

4 Resultados e discussão

4.1 Reação de Alquilação do Fenol

A discussão será organizada da seguinte forma: primeiramente, a reação do par iônico na fase orgânica. Em segundo lugar, o equilíbrio total da partição envolvendo o par iônico e a etapa de ativação. Terceiro, o efeito da formação de um complexo entre o fenol e o par iônico é avaliado.

Consideraremos, para efeito de comparação com os dados experimentais, o estudo de Denmark e colaboradores[98]. Nos experimentos, foram utilizadas soluções de KOH (5 mol/L, 0,70 mL, 3,5 mmol) e fenol (531 μmol). Considerando que o fenol está totalmente desprotonado, uma vez que é usado excesso de KOH, e desconsiderando a variação de volume, podemos calcular que [PhO^- (aq)] = 0,76 mol/L. O solvente orgânico foi diisopropil cetona (DIPK, 2 mL) e 637 μmol de brometo de butila (nBuBr). Da mesma forma, [RBr (org)] = 0,32 mol/L. A quantidade de catalisador de transferência de fase usada foi no intervalo de 26,6 a 53,1 μmol. Consideramos 40 μmol nos cálculos. Na Tabela 1, são apresentados os valores observados das constantes cinéticas (k_{obs}), da energia livre de ativação ($\Delta G^{‡}_{obs}$), das velocidades de reação (v), bem como as concentrações de todas espécies.

Tabela 1: Valores de concentração das espécies e barreira de energia livre da reação calculados a partir dos dados experimentais do trabalho de Denmark e colaboradores e velocidade e constante cinética da reação química experimentais desse mesmo trabalho[98].

Cat.	v (mol/L.s)	$[R_4N^+]_{(aq)}$	$[PhO^-]_{(aq)}$	$[RBr]_{(org)}$	k_{obs} (s^{-1})	$\Delta G^{‡}_{obs}$ (kcal/mol)
Et_4N^+	1,40E-07	0,057	0,76	0,32	4,38E-07	27,5
Pr_4N^+	3,60E-06	0,057	0,76	0,32	1,13E-05	25,5
	v (mol/L.s)	$[R_4N^+Br^-]_{(org)}$	$[PhO^-]_{(aq)}$	$[RBr]_{(org)}$	k_{obs} (s^{-1})	$\Delta G^{‡}_{obs}$ (kcal/mol)
Bu_4N^+	1,98E-05	0,020	0,76	0,32	6,19E-05	24,4

4.1.1 Reação de Alquilação do Fenol em Fase orgânica

Em um primeiro momento, é interessante realizar os cálculos considerando a reação em fase orgânica conforme relatado pelos autores do estudo experimental, no qual são utilizados sais de fenóxido de tetraalquilamônio previamente preparados ($R_4N^+PhO^-$) [98]. Na modelagem desse sistema, devemos levar em consideração que, em solução, esse sal se apresenta na forma de pares iônicos. Assim, nessa primeira parte do trabalho, calculamos as estruturas otimizadas dos pares iônicos (IPs) para cada catalisador. Essas estruturas serão denominadas da seguinte forma: IPEt, IPPr e IPBu para a reação utilizando os catalisadores Et_4N^+, Pr_4N^+, e Bu_4N^+, respectivamente. Os pares iônicos reagem com o brometo de etila levando aos respectivos produtos alquilados e ao catalisador associado ao íon brometo ($R_4N^+Br^–$, estruturas também calculadas nesse trabalho). Esta etapa da reação é irreversível e passa pelos estados de transição (TSs), os quais foram calculados e receberam a seguinte denominação: TSEt, TSPr e TSBu para a reação utilizando os catalisadores Et_4N^+, Pr_4N^+, e Bu_4N^+, respectivamente.[84]

As estruturas otimizadas dos IPs e dos TSs são apresentadas na Figura 15. Nas estruturas apresentadas na Figura 15, os átomos de bromo, carbono, hidrogênio, nitrogênio e oxigênio são apresentados nas cores vinho, preto, branco, azul e vermelho respectivamente. Nessa figura, são destacadas as distâncias entre o bromo e o oxigênio do íon fenóxido e os hidrogênios ligados aos carbonos adjacentes ao nitrogênio. Estas interações são muito semelhantes a ligações de hidrogênio ordinárias e exercem um papel importante no processo pois estabilizam não apenas os IPs como também os TSs.[84,158] No caso dos IPs as distâncias médias entre o oxigênio e o hidrogênio são iguais a 1,98, 2,00 e 2,01 Å para IPEt, IPPr e IPBu, respectivamente. Essas distâncias calculadas do oxigênio em relação aos hidrogênios α ao nitrogênio são comparáveis com a distância de uma ligação de hidrogênio ordinária, que possui valor médio igual a 1,8 Å. Observa-se um ligeiro aumento nessas distâncias a medida que as cadeias carbônicas aumentam. Já no caso dos TSs, o íon fenóxido e os catalisadores tendem a estar mais separados e as distâncias médias entre o oxigênio e os hidrogênios são significativamente maiores que no caso dos IPs sendo iguais a 2,21, 2,14 e 2,23 Å para TSEt, TSPr, e TSBu respectivamente. Por fim, as distancias médias entre o Br^- e os hidrogênios são iguais a 2,88, 3,23, e 2,86 Å no caso do TSEt, TSPr e TSBu,

respectivamente. É interessante observar que as interações entre o Br^- e os hidrogênios são especialmente importantes na estabilização dos TSs.

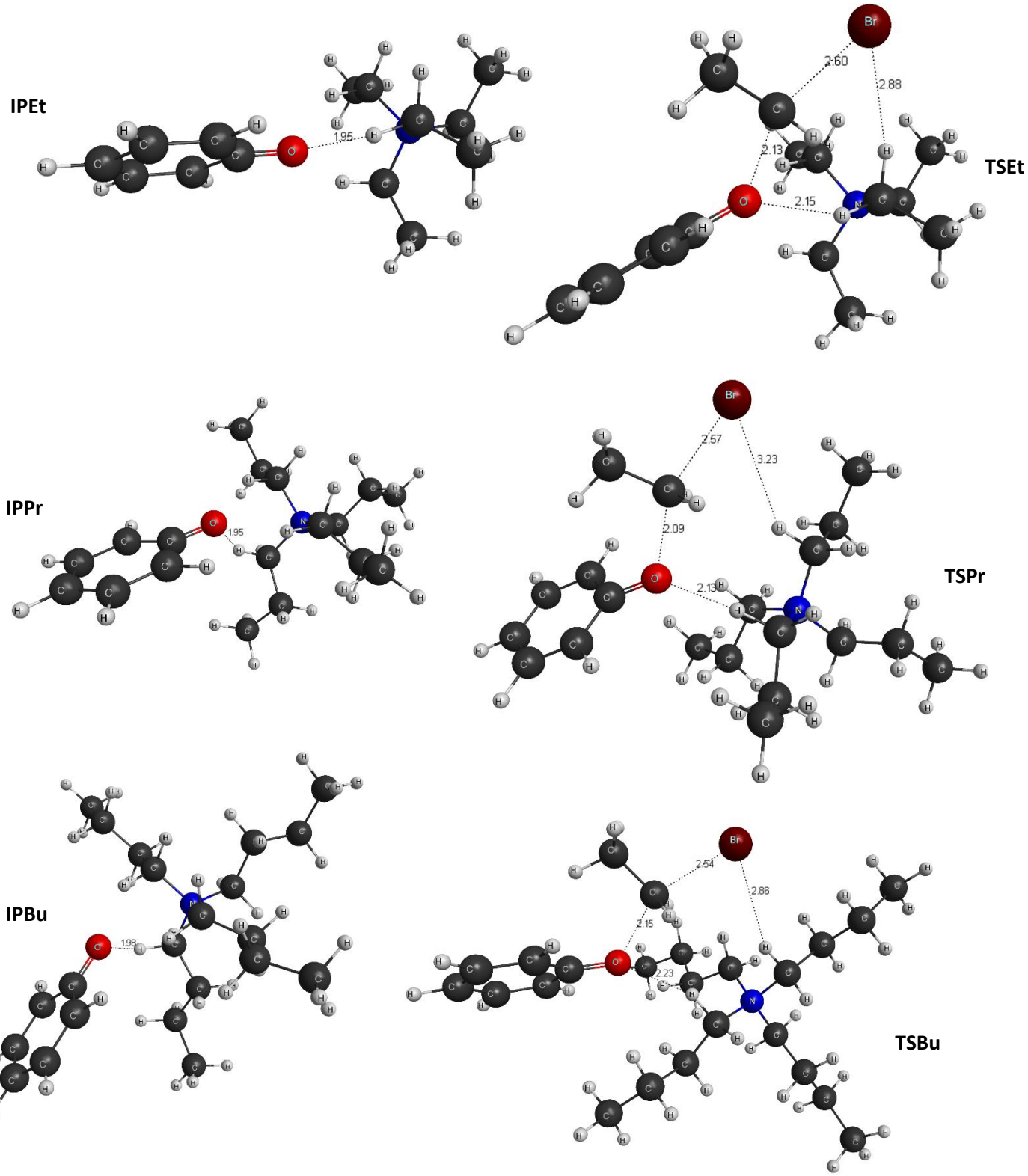


Figura 15: Estruturas otimizadas dos pares iônicos $R_4N^+PhO^-$ (IPEt, IPPr, IPBu) e os estados de transição correspondentes (TSEt, TSPr e TSBu). Geometrias obtidas no nível X3LYP/def2-SVP. Unidades de comprimento em Å.

Os valores das barreiras de energia livre calculados para a reação na fase orgânica (solventes metilisobutilcetona (MIBK), 4-heptanona (hept4), tolueno (tol) e clorobenzeno (PhCl)) correspondem aos processos 1 a 3 apresentados na Tabela 2. Podemos notar que os valores de $\Delta G^{\ddagger}$ calculados estão no intervalo de 22-24 kcal mol^{-1} e têm pequena dependência em relação ao R_4N^+ usado, concordando satisfatoriamente com os resultados experimentais.[84,98] Além disso, as barreiras são próximas nos quatro solventes usados nos cálculos. Assim, a mudança do solvente utilizado experimentalmente por Denmark e colaboradores (diisopropilcetona) para MIBK não deve provocar discrepâncias com relação às barreiras calculadas e as experimentais.[84,98] Esses valores de $\Delta G^{\ddagger}$ são compatíveis com reações em temperaturas moderadas que ocorrem em poucas horas.

Tabela 2: Dados termodinâmicos da reação em fase em fase gasosa (ΔE e ΔG_g) e nos solventes (ΔG_{sol}).

				$\Delta G^{\ddagger}_{sol}$[d]			
No.	Processo	ΔE[b]	$\Delta G^{\ddagger}_g$[c]	MIBK	hept4	tol	PhCl
1	$IPEt_{(org)} + EtBr_{(org)} \rightarrow TSEt$	10,9	20,9	24,0	23,9	23,2	23,8
2	$IPPr_{(org)} + EtBr_{(org)} \rightarrow TSPr$	11,3	19,1	21,9	21,8	21,4	21,9
3	$IPBu_{(org)} + EtBr_{(org)} \rightarrow TSBu$	9,7	20,3	24,7	24,6	23,8	24,5

a - Unidades em kcal/mol, estado padrão de 1 mol/L e temperatura de 25° C. b - Energia eletrônica obtida no nível M06-2X/def2-TZVPP. c - Energia livre na fase gasosa. d - Energia livre no solvente usando o modelo de solvatação SMD.

4.1.2 Reação Envolvendo Partição entre as Fases Orgânica e Aquosa

A chave para a ocorrência da CTF é a extração do PhO^- da fase aquosa para a fase orgânica, formando o par iônico com o catalisador. Os dados termodinâmicos calculados são mostrados na Tabela 3 para a reação considerando a fase orgânica MIBK, hept4, tol e PhCl e representados na Figura 16 para o solvente MIBK. É importante salientar que as estruturas referidas na Tabela 3 são aquelas apresentadas na Figura 15, sendo que nesse caso se considera os equilíbrios de partição entre as fases aquosa e orgânica.

Tabela 3: Dados termodinâmicos da reação em fase gasosa (ΔE e ΔG_g) e nos solventes (ΔG_{sol}) considerando a transferência de fase.

No.	Processo	ΔE^b	ΔG_g^c	ΔG_{sol}^d			
				MIBK	hept4	tol	PhCl
	Et_4N^+						
1	$Et_4N^+_{(aq)} + Br^-_{(aq)} \rightarrow Et_4N^+Br^-_{(org)}$	-87,0	-82,0	4,9	5,1	11,2	6,2
2	$Et_4N^+_{(aq)} + PhO^-_{(aq)} \rightarrow IPEt_{(org)}$	-88,3	-79,5	11,0	11,3	16,2	11,5
3	$IPEt_{(org)} + EtBr_{(org)} \rightarrow TSEt$	10,9	20,9	24,0	23,9	23,2	23,8
	Pr_4N^+						
4	$Pr_4N^+_{(aq)} + Br^-_{(aq)} \rightarrow Pr_4N^+Br^-_{(org)}$	-85,3	-79,3	3,8	4,1	9,3	4,8
5	$Pr_4N^+_{(aq)} + PhO^-_{(aq)} \rightarrow IPPr_{(org)}$	-86,5	-77,0	9,5	9,9	13,9	9,6
6	$IPPr_{(org)} + EtBr_{(org)} \rightarrow TSPr$	11,3	19,1	21,9	21,8	21,4	21,9
	Bu_4N^+						
7	$Bu_4N^+_{(aq)} + Br^-_{(aq)} \rightarrow Bu_4N^+Br^-_{(org)}$	-87,1	-81,5	-5,8	-5,5	-0,8	-5,1
8	$Bu_4N^+_{(aq)} + PhO^-_{(aq)} \rightarrow IPBu_{(org)}$	-88,8	-79,6	0,3	0,7	3,9	0,1
9	$Bu_4N^+Br^-_{(org)} + PhO^-_{(aq)} \rightarrow IPBu_{(org)} + Br^-_{(aq)}$	-1,7	1,9	6,1	6,2	4,8	5,2
10	$IPBu_{(org)} + EtBr_{(org)} \rightarrow TSBu$	9,7	20,3	24,7	24,6	23,8	24,5

a - Unidades em kcal/mol, estado padrão de 1 mol/L e temperatura de 25° C. b - Energia eletrônica obtida no nível M06-2X/def2-TZVPP. c - Energia livre na fase gasosa. d - Energia livre no solvente usando o modelo de solvatação SMD.

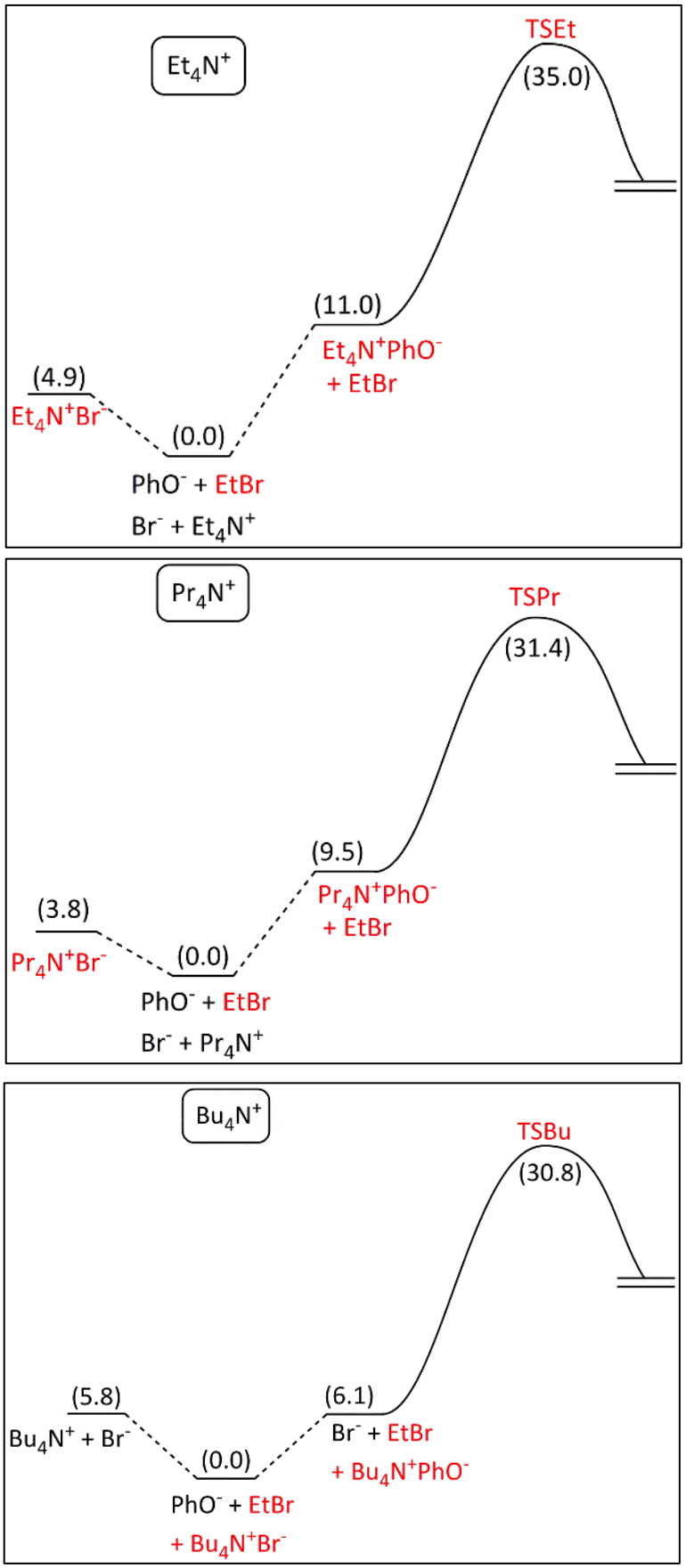


Figura 16: Perfis de energia livre (ΔG) da reação de alquilação do íon fenóxido com brometo

de etila catalisada por transferência de fase determinados por cálculos teóricos. As espécies em vermelho estão em MIBK e aquelas em preto estão em água. Unidade em kcal/mol, 25 °C e estado padrão de 1 mol/L. Nível de cálculo: X3LYP/ma-def2-SVP para geometrias, M06-2X/ma-def2-TZVPP para energia eletrônica e SMD/X3LYP/6-31(+)G(d) para energia livre em fase condensada.

Na Tabela 3, as reações usando cada catalisador são separadas e os processos envolvidos numerados para facilitar a discussão. O equilíbrio 1 (Tabela 3, nº 1), corresponde à partição do catalisador $Et_4N^+Br^-$ entre as fases aquosa e orgânica (MIBK, hept4, tolueno e PhCl). Os valores positivos de energia livre do processo nesses solventes indicam que esse catalisador permanece concentrado na fase aquosa. A energia livre da transferência da fase aquosa para os solventes MIBK, hept4 e PhCl são iguais a 4,9, 5,1 e 6,2 kcal/mol respectivamente, enquanto que para o solvente tolueno esse valor é igual a 11,2 kcal/mol. Assim, as partições envolvendo esses solventes são muito semelhantes, com exceção do tolueno. Especialmente, no caso dos solventes MIBK e hept4, o fato de os valores de ΔG desse processo ser correspondente para essas duas fases orgânicas, indica que a mudança na cetona utilizada para cetonas de cadeias carbônicas semelhantes não prejudica a comparação com os dados experimentais de Denmark e colaboradores. [84,98] No caso do tolueno, como esse solvente é o mais apolar, ele solvata menos o par iônico desfavorecendo assim a transferência de fase. Por fim, relacionado ao processo de partição do catalisador entre as duas fases, a referência do perfil de energia livre para reação deve ser em relação ao Et_4N^+ concentrado na fase aquosa.

O equilíbrio 2 corresponde à soma dos processos 2 e 3 do Esquema 6 e representa a formação do IPEt e sua transferência para a fase orgânica. Os valores da energia livre desta etapa são muito próximos para os solventes MIBK, hept4 e PhCl, sendo iguais a 11,0, 11,3 e 11,5 kcal/mol respectivamente. Novamente, a mudança no solvente polar utilizado não faz variar significativamente os valores da energia livre de transferência de fase. A transferência do IPEt da fase aquosa para o tolueno, por outro lado, tem um custo maior, com o valor de energia livre do processo sendo igual a 16,2 kcal/mol. O processo de ativação relacionado ao catalisador Et_4N^+, mostrado na Tabela 3, refere-se à reação do IPEt com EtBr na fase orgânica, levando ao estado de transição TSEt. É interessante notar que os valores calculados das barreiras não variam muito com o solvente utilizado, sendo iguais a 24,0, 23,9, 23,2 e 23,8 kcal/mol em MIBK, hept4, tolueno e PhCl, respectivamente. Todavia, vale observar

que considerando o processo de transferência, os cálculos preveem menor eficiência do tolueno na CTF.

No caso do catalisador $Pr_4N^+Br^-$, o processo é semelhante ao discutido para $Et_4N^+Br^-$. Conforme indicado pelos valores de energia livre de equilíbrio 4, os quais são todos positivos, Pr_4N^+ é concentrado na fase aquosa e essa deve ser a referência do perfil de energia livre com esse catalisador. Quando a fase orgânica é o tolueno, há um maior valor de energia livre de transferência para a fase orgânica. Porém, comparado ao $Et_4N^+Br^-$ (equilíbrio 1), o equilíbrio 4 apresenta menor energia livre em todos os solventes. Essa redução é esperada uma vez que o aumento da cadeia carbônica favorece a migração do catalisador da fase aquosa para a fase orgânica. O equilíbrio 5 é análogo ao 2 e representa a transferência do PhO^- da fase aquosa para a fase orgânica com a respectiva formação do IPPr. O equilíbrio 5 apresenta valores de energia livre iguais a 9,5, 9,9, 13,9 e 9,6 kcal/mol em MIBK, hept4, tolueno e PhCl respectivamente, menores que os observados no caso do Et_4N^+. Assim, os cálculos indicam que o catalisador Pr_4N^+ é mais eficiente que o Et_4N^+ na transferência de PhO^- para a fase orgânica e, esta propriedade favorece a catálise. Uma vez na fase orgânica, o IPPr reage com EtBr levando ao TSPr, que é representado pelo processo 6. As barreiras calculadas para esta etapa são 21,9, 21,8, 21,4 e 21,9 kcal/mol em MIBK, hept4, tolueno e PhCl, respectivamente. Assim como no caso do Et_4N^+, o valor da barreira não varia muito de um solvente para outro. Esses resultados sugerem que a transferência de PhO^- para a fase orgânica é decisiva para a escolha do melhor solvente.

O perfil de energia livre apresentado na Figura 16 fornece uma visão geral da catálise. Em cada etapa desse perfil as espécies em preto estão na fase aquosa enquanto que aquelas em vermelho estão na fase orgânica (MIBK). Para os catalisadores Et_4N^+ e Pr_4N^+, essas espécies estão em fase aquosa como o estado mais estável (energia livre de referência). Tanto a transferência de Br^- quanto de PhO^- para a fase orgânica através desses R_4N^+ são desfavoráveis, indicando que esses catalisadores de transferência de fase não são eficientes. Considerando a etapa de ativação, a barreira final de energia livre para a catálise por Et_4N^+ e Pr_4N^+ são 35,3 e 31,4 kcal/mol, respectivamente. Assim, embora o catalisador Pr_4N^+ seja mais eficiente do que Et_4N^+, a barreira permanece muito alta. A etapa de transferência de fase é crítica para desacelerar a cinética.

Com base no perfil de energia livre, podemos propor um modelo cinético para a catálise. Os mecanismos da reação usando os catalisadores Et_4N^+ e Pr^4N^+ são idênticos, então a lei de velocidade é a mesma em ambos os casos. A lei de velocidade da reação na

fase orgânica é dada pela Eq. (1), onde k é a constante de velocidade e o IP representa o par iônico $R_4N^+PhO^-$:

$$v = k.\left[IP_{(org)}\right].\left[EtBr_{(org)}\right] \quad (1)$$

A concentração de IP na fase orgânica depende do equilíbrio da partição dado pela Eq. 2:

$$K_p = \frac{[IP_{(org)}]}{[R_4N^+_{(aq)}][PhO^-_{(aq)}]} \quad (2)$$

Combinando Eqs. (1) e (2), a lei de taxas pode ser escrita como na Eq. 3:

$$v = k.K_p.\left[R_4N^+_{(aq)}\right]\left[PhO^-_{(aq)}\right]\left[EtBr_{(org)}\right] \quad (3)$$

Para tornar a comparação entre a teoria e os experimentos mais fácil, bem como uma melhor comparação entre os catalisadores, é interessante definir uma constante de velocidade de pseudo-primeira ordem observada para o decaimento de RBr como dada na Eq. 4:

$$k_{obs} = k.K_p\left[R_4N^+_{(aq)}\right]\left[PhO^-_{(aq)}\right] \quad (4)$$

e a lei de velocidade da reação pode então ser escrita como na Eq. 5:

$$v = k_{obs}.[EtBr_{(org)}] \quad (5)$$

Assim, podemos associar os respectivos $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$ pela teoria do estado de transição. Essa relação é usada para o início da reação, onde k_{obs} pode ser obtido a partir da Eq. (5). Os valores do $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$ calculados teoricamente neste trabalho e obtidos a partir dos dados da velocidade de reação experimental são apresentados na Tabela 4. Os dados experimentais do trabalho de Denmark e colaboradores são apresentados na Tabela 1.[98]

Tabela 4: Comparação entre os valores teóricos e experimentais de $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$.[a]

	$\Delta G^{\ddagger}_{obs}$ (Teor.)	$\Delta G^{\ddagger}_{obs}$ (exp)
	MIBK	DIPK
TSEt	36,9	27,5
TSPr	33,3	25,5
TSBu	29,0	24,4

a - Unidades em kcal/mol, estado padrão de 1 mol/L, temperatura a 25 ˚C para cálculos teóricos e 40 ˚C para os experimentos.[98] O $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$ está relacionado ao decaimento de pseudo-primeira ordem de RBr no início da reação.

Podemos notar que há considerável discordância entre os resultados obtidos por meio dos cálculos (solvente MIBK) e os experimentos (solvente DIPK). O erro para o catalisador Et_4N^+ é de 10 kcal/mol e diminui para 8 kcal/mol para o catalisador Pr_4N^+. Assim, esses resultados sugerem que há outro mecanismo ocorrendo. Uma possibilidade é a participação do fenol, discutida na próxima seção.

A reação usando o catalisador Bu_4N^+ apresenta uma diferença fundamental, como podemos ver pelo perfil de energia livre na Figura 16 (solvente MIBK). Nesse caso, a situação mais estável corresponde ao par iônico $Bu_4N^+Br^-$ concentrado na fase orgânica. A formação do par iônico $Bu_4N^+ + Br^-$ na fase aquosa é positiva em 5,8 kcal/mol. Consequentemente, na catálise de transferência de fase, o íon fenóxido deve ser trocado pelo íon brometo, o que requer uma energia livre de 6,1 kcal/mol. Assim, embora o Bu_4N^+ seja melhor como um catalisador de transferência de fase, a presença de $Bu_4N^+Br^-$ na fase orgânica torna o processo menos eficiente. A barreira de energia livre é de 30,8 kcal/mol. No entanto, como o perfil de energia livre é diferente, a lei de velocidade também é diferente. Nos demais solventes investigados, o perfil de energia livre é semelhante, com exceção do tolueno (Tabela 3). Nesse caso, a menor estabilidade do par iônico $Bu_4N^+Br^-$ na fase orgânica facilita a transferência do íon fenóxido. No entanto, é possível que agregados maiores possam ser formados nesse solvente,[36] o que é um fator que pode impactar negativamente na cinética da reação .

Com base no perfil de energia livre na Figura 16, podemos escrever que a taxa de reação na fase orgânica é dada por:

$$v = k.\left[IPBu_{(org)}\right].\left[EtBr_{(org)}\right] \quad (6)$$

e o equilíbrio da partição é dado por:

$$K_p = \frac{[IPBu_{(org)}]\left[Br^-_{(aq)}\right]}{[Bu_4N^+Br^-_{(org)}]\,[PhO^-_{(aq)}]} \quad (7)$$

Combinando Eqs. (6) e (7), obtemos:

$$v = k.K_p.\frac{[PhO^-_{(aq)}][Bu_4N^+Br^-_{(org)}]\left[EtBr_{(org)}\right]}{\left[Br^-_{(aq)}\right]} \quad (8)$$

Assim, conforme a reação avança, o íon brometo liberado torna a reação mais lenta. Porém, no início da reação, podemos estimar a concentração do íon brometo na fase aquosa e a respectiva lei cinética. Considerando a Eq. (7) e que os volumes das fases orgânica e aquosa são semelhantes, podemos fazer a aproximação $[Br^-_{(aq)}] \approx [IPBu_{(org)}]$ e a lei de velocidade torna-se:

$$v = k.K_p^{\frac{1}{2}}.[Bu_4N^+Br^-_{(org)}]^{\frac{1}{2}}[PhO^-_{(aq)}]^{\frac{1}{2}}\left[EtBr_{(org)}\right] \quad (9)$$

A partir da Eq. 9, obtém-se a constante de velocidade de pseudo-primeira ordem observada (k_{obs}) dada por:

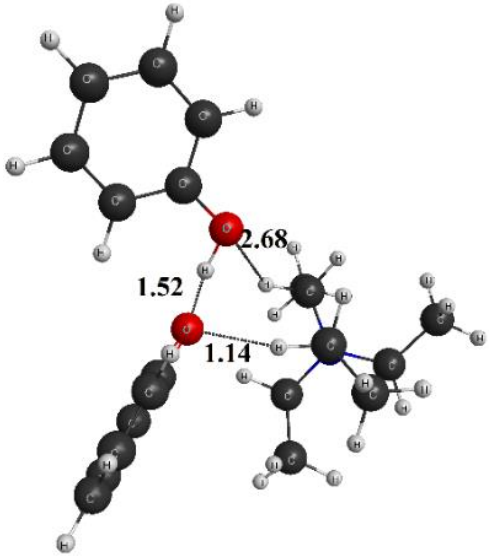
$$k_{obs} = k.K_p^{\frac{1}{2}}.[Bu_4N^+Br^-_{(org)}]^{\frac{1}{2}}[PhO^-_{(aq)}]^{\frac{1}{2}} \quad (10)$$

Usando os dados teóricos da Figura 16 e as condições experimentais apresentadas na Tabela 1, podemos estimar k_{obs} e o correspondente $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$= 29,0 kcal/mol (Tabela 4). A concordância entre teoria e experimento é melhor nesse caso, com um desvio de 4,6 kcal/mol. Assim, é necessário avaliar a nossa proposta mecanística que envolve a participação de uma molécula extra de fenol.

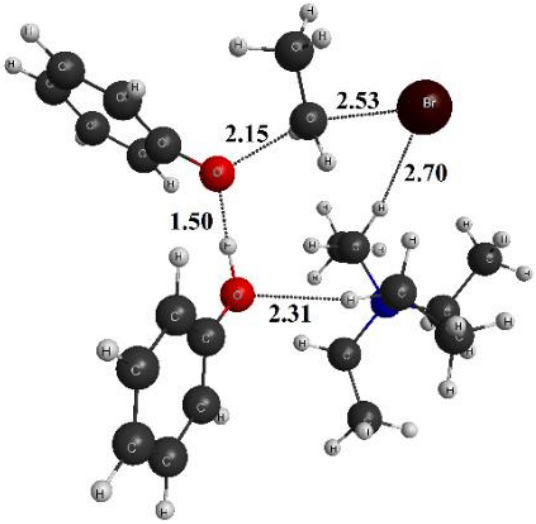
4.1.3 Reação com participação do fenol na CTF

A reação com a participação do fenol, de acordo com o novo modelo proposto nesse trabalho, ocorre conforme mostrado no Esquema 6 (B). Nessa parte do trabalho, modelamos a reação considerando a fase orgânica apenas MIBK, que é o solvente que mais se aproxima do utilizado experimentalmente. Conforme mostramos na seção anterior, de fato os dados termodinâmicos calculados em cetonas semelhantes são comparáveis entres si. Ao ao contrário da reação sem a participação de fenol, na nossa proposta mecanística, há uma interação entre o IP (IPEt, IPPr e IPBu) e o PhOH na fase orgânica formando o respectivo IP2 (IPEt2, IPPr2 e IPBu2, estruturas calculadas e mostradas na Figura 17) antes do ataque nucleofílico. As geometrias otimizadas de IP2 e TS são mostradas na Figura 17. Mostramos que dois sítios de interação com o catalisador são possíveis, sendo S1 e S2 com três e dois hidrogênios adjacentes ao nitrogênio, respectivamente. A consideração desses sítios de interação é importante porque o sistema que contém PhOH é mais flexível do que apenas com PhO^-. Assim, existem duas configurações principais do TS: a primeira com Br^- saindo em direção ao S1 e a segunda em direção ao S2. A Figura 17 mostra as estruturas de TS mais estáveis para cada catalisador (TSEtS2, TSPrS2 e TSBuS1). A distância média entre o Br e os hidrogênios ligados ao nitrogênio é de 2,70 Å, indicando que essa interação é importante para a estabilização do TS. As barreiras $\Delta G^{\ddagger}$ no solvente MIBK (considerando a reação em fase orgânica sem a transferência da fase aquosa) são iguais a 26,4, 24,5 e 24,2 kcal/mol, para a reação utilizando Et_4N^+, Pr_4N^+, e Bu_4N^+, respectivamente. Assim, essas barreiras são cerca de 2 kcal/mol acima das barreiras na ausência de fenol no caso dos catalisadores Et_4N^+ e Pr_4N^+, e ligeiramente menor no caso do catalisador Bu_4N^+ (0,5 kcal/mol). Os dados termodinâmicos calculados são apresentados na Tabela 5. O processo relacionado a cada catalisador é separado e a numeração segue a ordem da Tabela 3. Nesta seção, apenas a

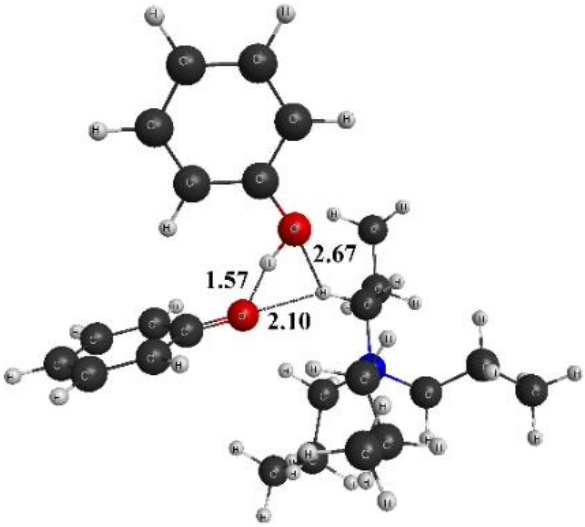
reação envolvendo o solvente MIBK será discutida, isso devido ao fato de esse solvente ser mais intimamente relacionado com o DIPK usado experimentalmente.



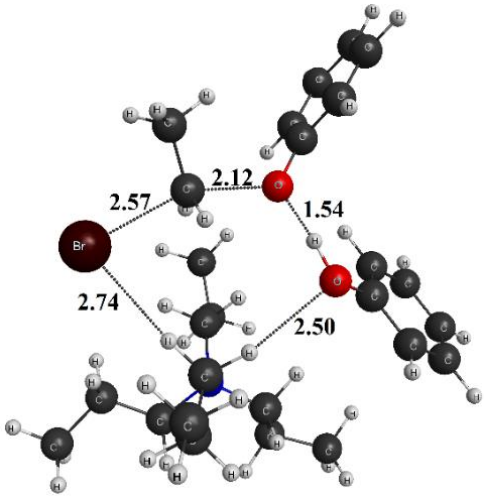
IPEt2



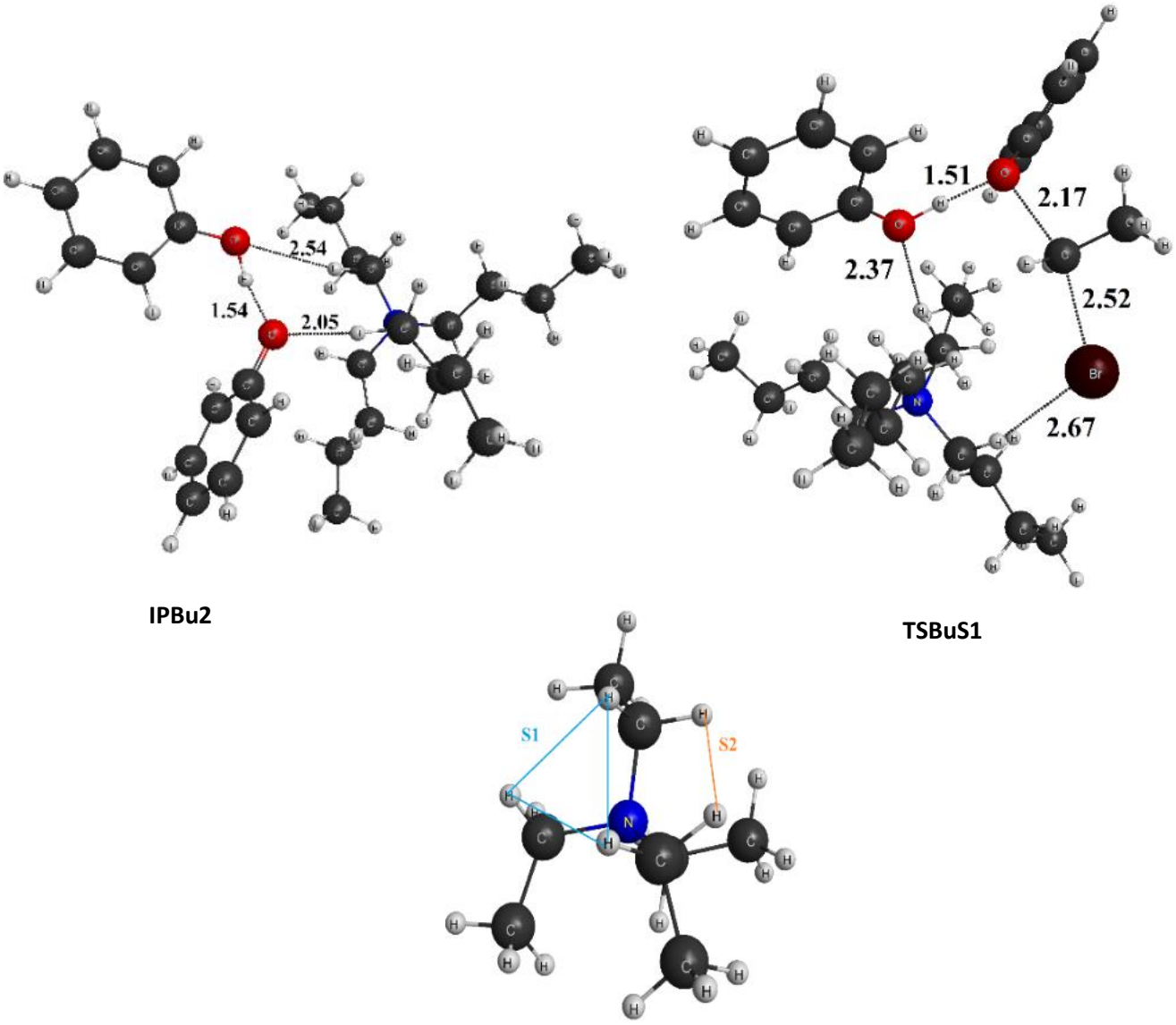
TSEtS2



IPPr2



TSPrS2



IPBu2

TSBuS1

Sítios de interação

Figura 17: Estruturas otimizadas dos pares iônicos (IPEt2, IPPr2, IPBu2), estados de transição (TSEtS2, TSPrS2 e TSBuS1) e uma indicação dos sítios S1 e S2. As geometrias foram obtidas no nível X3LYP/def2-SVP. Unidades de comprimento em Å.

Tabela 5: Dados termodinâmicos para os processos apresentados no Esquema 6 (B) obtidos a partir de cálculos teóricos.[a]

No.	Processo	ΔE^b	$\Delta G_g{}^c$	$\Delta G_{sol}{}^d$	
				H_2O	MIBK
11	$PhO^-_{(aq)} + H_2O_{(l)} \rightarrow PhOH_{(aq)} + OH^-_{(aq)}$			5,5[e]	
12	$PhOH_{(aq)} \rightarrow PhOH(org)$				-3,83
	Et_4N^+				
13	$Et_4N^+_{(aq)} + PhO^-_{(aq)} \rightarrow IPEt_{(org)}$	-88,3	-79,5		11,0
14	$IPEt_{(org)} + PhOH_{(org)} \rightarrow IPEt2_{(org)}$	-23,6	-11,8		-6,1
15	$Et_4N^+_{(aq)} + 2PhO^-_{(aq)} + H_2O_{(l)} \rightarrow OH^-_{(aq)} + IPEt2_{(org)}$				6,6
16	$IPEt2_{(org)} + EtBr_{(org)} \rightarrow TSEtS1_{(org)}$	16,5	25,9		28,8
17	$IPEt2_{(org)} + EtBr_{(org)} \rightarrow TSEtS2_{(org)}$	15,5	23,4		26,4
	Pr_4N^+				
18	$Pr_4N^+_{(aq)} + PhO^-_{(aq)} \rightarrow IPPr_{(org)}$	-86,5	-77,0		9,5
19	$IPPr_{(org)} + PhOH_{(org)} \rightarrow IPPr2_{(org)}$	-20,6	-10,9		-4,8
20	$Pr_4N^+_{(aq)} + 2PhO^-_{(aq)} + H_2O_{(l)} \rightarrow OH^-_{(aq)} + IPPr2_{(org)}$				6,4
21	$IPPr2_{(org)} + EtBr_{(org)} \rightarrow TSPrS1_{(org)}$	10,3	21,5		25,7
22	$IPPr2_{(org)} + EtBr_{(org)} \rightarrow TSPrS2_{(org)}$	9,3	19,9		24,5
	Bu_4N^+				
23	$Bu_4N^+_{(aq)} + Br^-_{(aq)} \rightarrow Bu_4N^+Br^-_{(org)}$	-87,1	-81,5		-5,8
24	$Bu_4N^+_{(aq)} + PhO^-_{(aq)} \rightarrow IPBu_{(org)}$	-88,8	-79,6		0,3
25	$Bu_4N^+Br^-_{(org)} + PhO^-_{(aq)} \rightarrow IPBu_{(org)} + Br^-_{(aq)}$	-1,7	1,9		6,1
26	$IPBu_{(org)} + PhOH_{(org)} \rightarrow IPBu2_{(org)}$	-21,4	-12,5		-6,1
27	$Bu_4N^+Br^-_{(org)} + 2PhO^-_{(aq)} + H_2O_{(l)} \rightarrow OH^-_{(aq)} + Br^-_{(aq)} + IPBu2_{(org)}$				1,7
28	$IPBu2_{(org)} + EtBr_{(org)} \rightarrow TSBuS1_{(org)}$	12,6	21,9		24,2
29	$IPBu2_{(org)} + EtBr_{(org)} \rightarrow TSBuS2_{(org)}$	12,6	21,9		25,2

a - Unidades em kcal/mol, estado padrão de 1 mol/L e temperatura de 25° C. b - Energia eletrônica obtida no nível M06-2X/def2-TZVPP. c - Energia livre na fase gasosa. d - Energia livre no solvente usando o modelo de solvatação SMD. e - energia livre no solvente usando valor de pKa experimental do PhOH igual a 9,95.

A formação do fenol na fase aquosa envolve a desprotonação de uma molécula de água (Eq. 11 na Tabela 5). Com base no pKa do fenol (9,95) e na constante de autoionização da água, esse processo tem uma energia livre igual a 5,47 kcal/mol (considerando o estado padrão de líquido puro para água). Na próxima etapa, o equilíbrio da partição do íon fenóxido entre a fase orgânica e a fase aquosa leva o PhO^- à fase orgânica, pois a energia livre relacionada é negativa e igual a -3,8 kcal/mol (equilíbrio 12). Na fase orgânica, o fenol pode formar um complexo com o par iônico $R_4N^+PhO^-$. Para exemplificar, no caso do Et_4N^+, o complexo $R_4N^+PhO^-(PhOH)$ é denominado IPEt2 e a respectiva energia livre para associação é -6,1 kcal/mol. A energia livre para cada etapa apresentada na Tabela 5 pode ser combinada para obter o perfil de energia livre da catálise com participação do fenol, semelhante à Figura 16. O novo perfil de energia livre baseado na Tabela 5 é apresentado na Figura 18. De maneira semelhante ao caso da reação sem a participação de uma molécula extra de PhOH, nesse caso o catalisador Bu_4N^+ tem um perfil diferente.

Na catálise com Et_4N^+, a participação do fenol diminui o ΔG para formação do complexo $Et_4N^+PhO^-(PhOH)$ na fase orgânica para 6,6 kcal/mol. Embora mais fenol seja transferido para a fase orgânica, esse valor de ΔG indica uma concentração muito pequena do mesmo na fase orgânica, em concordância qualitativa com os experimentos.[98] Denmark e colaboradores relataram que apenas traços do íon fenóxido foram encontrados na fase orgânica, enquanto que a maior parte do fenol neutro estava presente nesta fase.[98] A barreira final diminui para 33,3 kcal/mol (Figura **18**). A mesma tendência é observada para o catalisador Pr_4N^+ e a barreira geral diminui para 30,8 kcal/mol nesse caso.

A inclusão do fenol no equilíbrio torna a lei cinética mais complexa e requer uma comparação com os experimentos para escrever as respectivas equações. Assim, a lei de velocidade da reação é dada por:

$$v = k.\left[IP2_{(org)}\right].\left[EtBr_{(org)}\right] \quad (11)$$

E o equilíbrio de partição é dado por:

$$K_p = \frac{\left[IP2_{(org)}\right]\left[OH^-_{(aq)}\right]}{\left[R_4N^+_{(aq)}\right]\left[PhO^-_{(aq)}\right]^2} \quad (12)$$

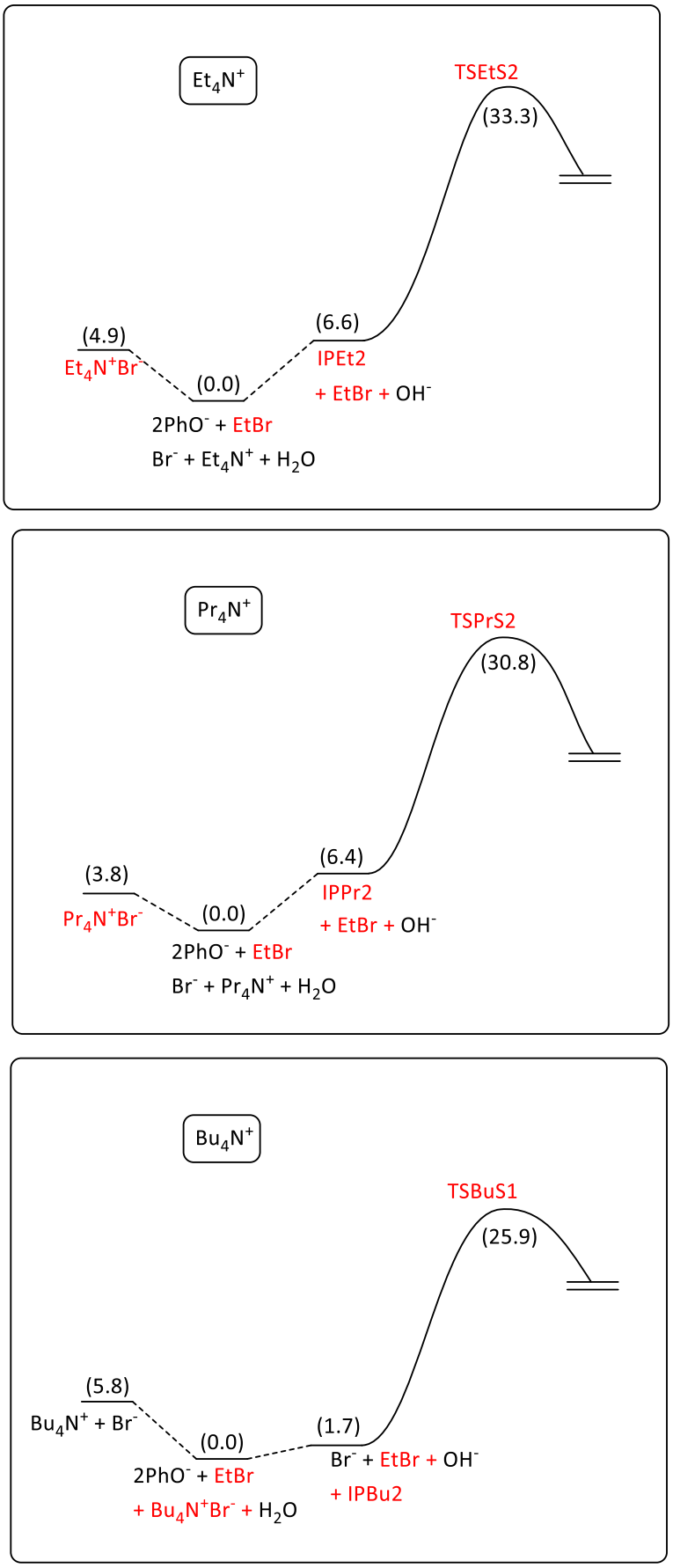


Figura 18: Perfis de energia livre (ΔG) da reação de alquilação do íon fenóxido por brometo

de etila catalisada por transferência de fase determinados por cálculos teóricos. MIBK é o solvente orgânico. Unidades em kcal/mol, 25 ◦C e 1 mol/L o estado padrão. Nível de cálculo: X3LYP/ma-def2-SVP para geometrias, M06-2X/ma-def2-TZVPP para energia eletrônica e SMD/X3LYP/6-31(+)G(d) para energia livre em fase condensada.

A combinação de (11) e (12) leva a:

$$v = \frac{k.K_p}{[OH^-_{(aq)}]}[R_4N^+_{(aq)}][PhO^-_{(aq)}]^2[EtBr_{(org)}] \quad (13)$$

E a k_{obs} é dado por:

$$k_{(obs)} = \frac{k.K_p}{[OH^-_{(aq)}]}[R_4N^+_{(aq)}][PhO^-_{(aq)}]^2 \quad (14)$$

Assim, os $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$ observados para os catalisadores Et_4N^+ e Pr_4N^+ são apresentados na Tabela 6. Como podemos ver, os valores teóricos para esses dois catalisadores permanecem muito altos e não são capazes de explicar a cinética experimental. Assim, o efeito do fenol é aumentar a concentração do par iônico na fase orgânica, com variação mínima do $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$. Essa discordância indica que outro mecanismo está ocorrendo no sistema reacional.[98] Provavelmente, agregados mais complexos podem estar envolvidos.

Tabela 6: Comparação entre os valores teóricos e experimentais de $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$ com a participação de uma molécula extra de PhOH.

	$\Delta G^{\ddagger}_{obs}$ (Teor.) (Participação de PhOH)	$\Delta G^{\ddagger}_{obs}$ (exp)
	MIBK	DIPK
TSEt	36,3	27,5
TSPr	33,8	25,5
TSBu	26,2	24,4

a - Unidades em kcal/mol, estado padrão de 1 mol/L, temperatura a 25 ◦C para cálculos teóricos e 40 ◦C para os experimentos. O $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$ está relacionado ao decaimento de pseudo-primeira ordem de RBr no início da reação.

No caso dos catalisadores Bu_4N^+, a lei de velocidade da reação é dada por:

$$v = k.\left[IPBu2_{(org)}\right].\left[EtBr_{(org)}\right] \quad (15)$$

E o equilíbrio de partição é dado por:

$$K_p = \frac{\left[IPBu2_{(org)}\right]\left[Br^-_{(aq)}\right]\left[OH^-_{(aq)}\right]}{[Bu_4N^+Br^-_{(org)}][PhO^-_{(aq)}]^2} \quad (16)$$

Podemos usar a Eq. (16) e a concentração dos reagentes para calcular [IPBu2 (org)]. Assim, usando o ΔG teórico para o equilíbrio de partição, e fazendo a aproximação $[Br^-_{(aq)}] \approx [IPBu2_{(org)}]$, podemos escrever:

$$v = \frac{k.K_p^{\frac{1}{2}}}{[OH^-_{(aq)}]^{\frac{1}{2}}}[Bu_4N^+Br^-_{(org)}]^{\frac{1}{2}}[PhO^-_{(aq)}][EtBr_{(org)}] \quad (17)$$

Embora o ΔG relacionado ao K_p seja pequeno e um cálculo de equilíbrio melhor seria mais preciso, o $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$ está associado com a concentração por um logaritmo, resultando em uma pequena dependência do valor exato da concentração. Assim, a constante de velocidade observada no início da reação é:

$$k_{obs} = \frac{k.K_p^{\frac{1}{2}}}{[OH^-_{(aq)}]^{\frac{1}{2}}}[Bu_4N^+Br^-_{(org)}]^{\frac{1}{2}}[PhO^-_{(aq)}] \quad (18)$$

O cálculo de $\Delta G^{\ddagger}_{obs}$ = 26,2 kcal/mol a partir de k_{obs} mostra uma ótima concordância com o valor experimental de 24,4 kcal/mol (Tabela 6). Assim, esse excelente resultado indica que, no caso do catalisador de tetrabutilamônio, o mecanismo com a participação da molécula de fenol adicional está ocorrendo. Outra evidência importante de que esse mecanismo está ocorrendo é a quantidade de catalisador presente na fase orgânica (90%) complexado com o íon fenóxido, conforme relatado por Denmark e colaboradores.[98] Esse número sugere um valor ligeiramente negativo de ΔG para o equilíbrio de partição, o que é compatível com o ΔG = 1,7 kcal/mol para o equilíbrio de partição calculado neste trabalho.

Assim, nossos resultados indicam uma presença substancial do íon fenóxido na fase orgânica devido ao catalisador Bu_4N^+, resultando em uma cinética mais rápida do que o previsto para os catalisadores Et_4N^+ e Pr_4N^+. Os resultados desta parte do trabalho foram publicados.[84]

4.1.4 Avaliação dos catalisadores éter coroa e aminotioureia

Com a finalidade de se desenvolver novos catalisadores para a reação de alquilação do fenol, os catalisadores DBEC4OH, BAC5CAt e o catalisador de Takemoto foram avaliados nesse sentido. A discussão será separada para cada um deles nos subtópicos seguintes.

4.1.5 Alilação do PhO^- utilizando o hidro-coroa DBEC4OH

A reação de alilação do íon fenóxido na presença do DBEC4OH deve ocorrer via formação prévia do complexo envolvendo o PhO^-, o K^+ e o DBEC4OH na forma de monômeros (mon2, Figura 19). Foram analisadas 3 configurações possíveis para a formação do complexo, variando a posição do PhO^- em relação ao DBEC4OH complexado com o K^+, sendo apresentada na Figura 19 a estrutura mais estável. Em seguida, o mon2 deve reagir com o cloreto de alila passando pelo TS referente ao ataque nucleofílico do PhO^-. Foram estudadas as possibilidades de a reação ocorrer no oxigênio (TSa1, TSa2 e TSa3, Figura 19) e no anel nas posições *orto* e *para* (TSo1, TSo2, TSo3 e TSp, Figura 19). Outro ponto importante analisado foi a possibilidade de formação de dímeros, os quais podem impactar negativamente a cinética da reação. Nesse sentido, foram avaliadas três configurações possíveis para a dimerização, sendo a estrutura mais estável (dim3) apresentada na Figura 19. Na Figura 19, também são apresentadas as estruturas otimizadas do mon2, do dim3 e dos TS.

Os dados termodinâmicos dos respectivos processos são apresentados na Tabela 7. Nessa Tabela os processos foram numerados de 1 a 14 para facilitar a discussão. Os processos 1 a 3 se referem à formação dos monômeros. Foi observado que a situação mais favorável é aquela em que o anel do PhO^- fica direcionado para o interior do éter coroa interagindo com o K^+ e com os hidrogênios das hidroxilas formando ligações de hidrogênio com o oxigênio do PhO^- (Figura 19, mon2). A formação do mon2 é termodinamicamente favorável em todos os solventes considerados (processo 2, Tabela 7). Nesse caso, os valores de ΔG nos solventes

polares variam pouco sendo iguais a -30,2; -31,7 e -31,9 kcal/mol em H_2O, MIBK e hept4 respectivamente. De fato, a formação do monômero apresenta menor ΔG no solvente apolar BZ, sendo igual a -34,1 kcal/mol.

Os processos 4 a 5 apresentados na Tabela 7, representam a formação dos dímeros. Nesse caso, foi tomado como referência para o cálculo dos valores de energia eletrônica e energia livre o mon2. Assim, duas estruturas de mon2 reagem para formar o respectivo dímero. O dímero que apresenta menores valores de energia livre de formação nos solventes é o dim3. Realmente, nesta estrutura (vide dim3 na Figura 19) existem várias ligações de hidrogênio que a estabiliza. Observa-se que, entre os solventes polares, a formação do dim3 é mais favorável em MIBK e hept4 sendo os valores de ΔG em cada solvente iguais a -8,5 e -8,7 kcal/mol respectivamente. Já no solvente H_2O o ΔG de formação do dim3 é igual a -1,7 kcal/mol e, nesse caso, é uma vantagem, uma vez que a energia de livre relacionada à dimerização faz a aumentar a barreira da reação. Enquanto isso, no solvente BZ, o ΔG de formação do dim3 é o mais negativo entre os solventes analisados sendo igual a -16,9 kcal/mol. Assim, espera-se que em BZ, com relação a dimerização, a catálise seja mais prejudicada.

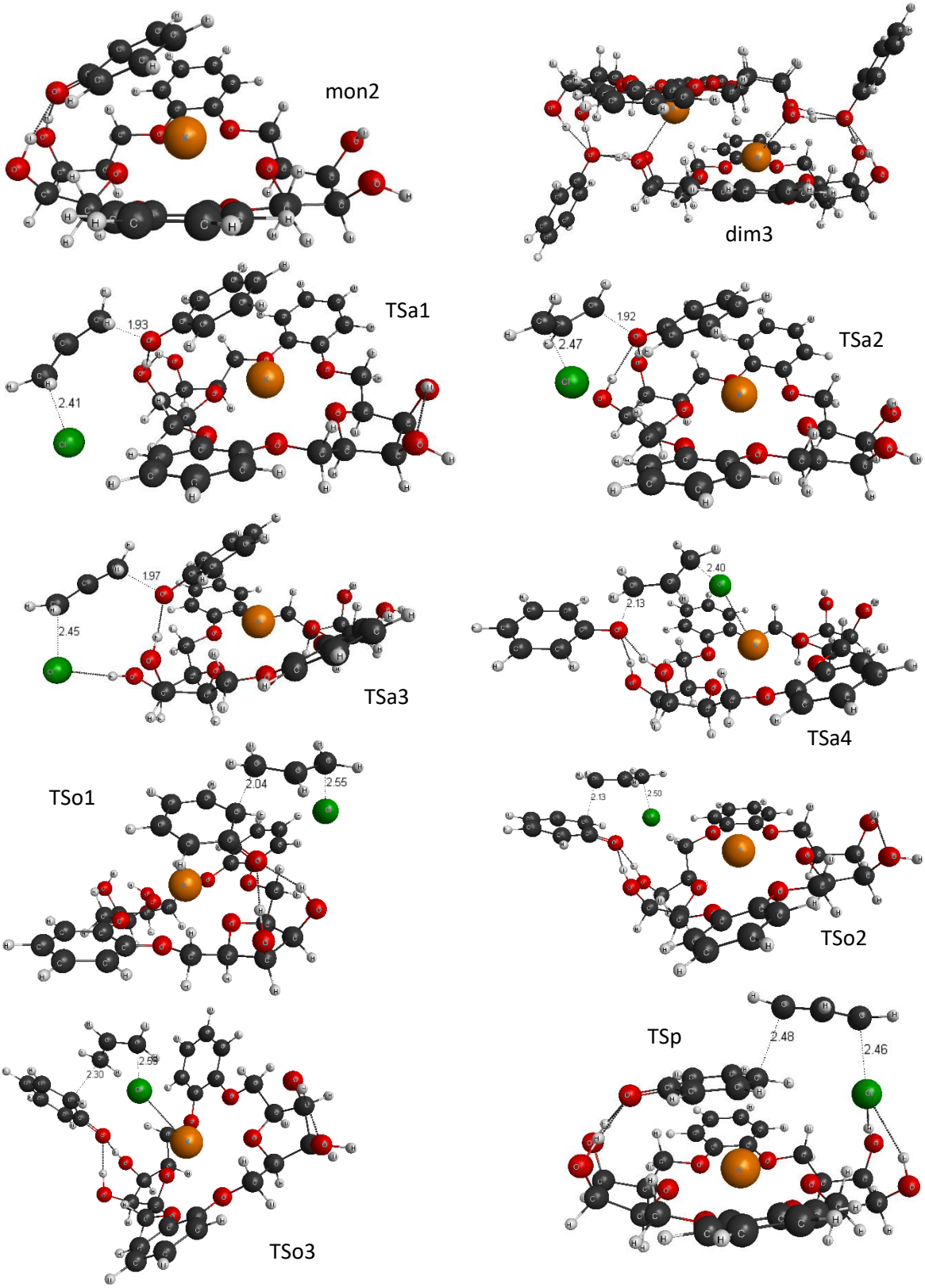


Figura 19: Estruturas otimizadas dos complexos (mon2 e dim3) e dos estados de transição (TSa1, TSa2, TSa3, TSo1, TSo2, TSo3 e TSp). As geometrias foram obtidas no nível X3LYP/def2-SVP. Unidades de comprimento em Å.

Tabela 7: Dados termodinâmicos da reação em fase em fase gasosa (ΔE e ΔG_g) e nos solventes (ΔG_{sol}) para os processos envolvendo o DBEC4OH.[a]

				ΔG_{sol}[d]			
No.	Processo	ΔE[b]	ΔG_g[c]	H_2O	MIBK	hept4	BZ
1	PhO^-K^+ + DBEC4OH → mon1	-53,0	-37,4	-25,6	-27,8	-27,9	-30,6
2	**PhO^-K^+ + DBEC4OH → mon2**	**-55,7**	**-40,1**	**-30,2**	**-31,7**	**-31,9**	**-34,1**
3	PhO^-K^+ + DBEC4OH → mon3	-40,7	-27,8	-18,8	-23,0	-23,1	-24,5
4	2mon2 → dim1	-22,2	9,7	2,1	0,1	0,0	3,3
5	2mon2 → dim2	-25,7	-10,4	13,9	10,6	10,4	3,2
6	**2mon2 → dim3**	**-46,0**	**-29,3**	**-1,7**	**-8,5**	**-8,7**	**-16,9**
7	mon2 + ALCl → TSa1	25,9	35,3	37,5	34,9	34,9	35,5
8	**mon2 + ALCl → TSa2**	**23,5**	**34,2**	**33,7**	**33,5**	**33,4**	**34,4**
9	mon2 + ALCl → TSa3	29,0	36,0	36,2	33,9	33,9	35,1
10	mon2 + ALCl → TSa4	30,2	36,9	42,8	40,2	40,2	38,6
11	mon2 + ALCl → TSo1	33,0	43,3	39,7	39,9	39,8	42,3
12	mon2 + ALCl → TSo2	44,2	51,0	49,2	47,6	47,6	49,4
13	mon2 + ALCl → TSo3	28,8	36,9	39,2	38,3	38,2	38,1
14	**mon2 + ALCl → TSp**	20,7	32,1	36,9	37,5	37,4	35,9

a - Unidades em kcal/mol, estado padrão de 1 mol/L e temperatura de 25° C. b - Energia eletrônica obtida no nível M06-2X/def2-TZVPP. c - Energia livre na fase gasosa. d - Energia livre no solvente usando o modelo de solvatação SMD.

O cálculo das barreiras apresentadas na Tabela 7 (processos 7 a 14) foram realizados tomando como referência o mon2. Assim o mon2 reage com o cloreto de alila (ALCl) passando pelo respectivo estado de transição (estruturas presentadas na Figura 19) para a reação via oxigênio (TSa1, TSa2, TSa3 e TSa4) ou via anel nas posições *orto* e *para* (TSo1, TSo2, TSo3 e TSp).

No caso da reação via oxigênio foram avaliadas as seguintes configurações: as duas hidroxilas fazendo uma ligação de hidrogênio entre si e uma com o oxigênio do PhO^-, e o PhO^- direcionado para o interior do éter coroa (TSa1); as duas hidroxilas interagindo com o oxigênio do PhO^- e esse direcionado para o interior do éter coroa (TSa2); uma hidroxila

interagindo com o oxigênio do PhO^- e a outra com o cloro estando o PhO^- direcionado para o interior do éter coroa (TSa3) e, por fim, o anel direcionado para o exterior do éter coroa interagindo com as hidroxilas e o Cl interagindo com o K^+ (TSa4). Observa-se que o TSa4 é a configuração menos favorável levando às maiores barreiras referentes a alquilação no oxigênio, sendo em média iguais a 40,5 kcal/mol nos solventes avaliados (processo 10, Tabela 7). Esse fato é aceitável uma vez que o PhO^-, nesta configuração, se afasta do seu contra-íon K^+, o que torna a estrutura menos estável. O TSa2 é a configuração mais estável em todos os solventes considerados (processo 8, Tabela 7). Nesse caso, o oxigênio do PhO^- faz duas ligações de hidrogênio com as hidroxilas o que se mostrou mais efetivo do que uma das hidroxilas interagindo com o Cl (TSa3) ou com a segunda hidroxila (TSa1). É notável que a ligação de hidrogênio tende a ser mais efetiva no oxigênio que concentra a carga negativa do PhO^-. Assim, os valores das barreiras calculadas para a alquilação no oxigênio são iguais a 33,7; 33,5; 33,4; 34,4 kcal/mol em H2O, MIBK, hept4 e BZ respectivamente (processo 8, Tabela 7). Observa-se que esses valores são altos, todos acima de 30 kcal/mol, indicando que esta molécula não é hábil em estabilizar os estados de transição, ou seja, não há catálise na alquilação do oxigênio

Os TS da reação via C-alilação também foram avaliados variando a posição do anel, mas mantendo as ligações de hidrogênio entre as duas hidroxilas e o oxigênio. Foram estudadas as seguintes configurações para a reação ocorrendo na posição *orto*: o PhO^- direcionado para o interior do éter coroa e o Cl para fora (TSo1); tanto o PhO^- quanto o Cl direcionados para o exterior do éter coroa (TSo2) e o PhO^- direcionado para fora do éter coroa enquanto que o Cl interage com o K^+ no interior (TSo3). É evidente que o TSo2 é o menos favorável apresentando valores de barreira de energia livre, em média, igual a 48,5 kcal/mol nos solventes considerados (processo 12, Tabela 7)! Esse valor alto é justificável, uma vez que, nessa situação, não há nenhuma interação forte entre o PhO^- e ou o Cl e o K^+. Já o TSo1 e o TSo3 apresentam valores de barreira próximos, indicando que as configurações mais favoráveis são aquelas que promovem a interação ou do anel (TSo1) ou do Cl (TSo3) com o K^+. O TSo3 é ligeiramente mais estável que o TSo1, sendo a configuração preferencial para o TS referente a reação em *orto*. Como no caso da reação via oxigênio, as barreiras ficam acima de 30 kcal/mol sendo iguais a 39,2; 38,2; 38,2 e 38,1 kcal/mol em H2O, MIBK, hept4 e BZ respectivamente.

O TS referente a reação na posição *para* (TSp) foi analisado em uma configuração que maximiza as interações favoráveis. Nesse caso duas hidroxilas de uma extremidade do

DBEC4OH interagem com o oxigênio do PhO^- e as duas hidroxilas da outra extremidade interagem com o Cl, enquanto isso o PhO^- interage com o K^+ no interior do DBEC4OH. Assim, para a reação via anel aromático, as menores barreiras foram observadas para a reação ocorrendo na posição *para*. No entanto, como nos demais casos, os valores calculados ficaram acima de 30 kcal/mol sendo iguais a 36,9; 37,5; 37,4; 35,9 kcal/mol em H2O, MIBK, hept4 e BZ respectivamente.

É importante salientar que as barreiras foram discutidas tomando como referência o monômero e não o dímero. Assim, deve-se acrescentar às barreiras os valores referentes a dissociação do mesmo nos respectivos solventes considerando a estequiometria de dois monômeros para cada dímero. Logo, o aumento nas barreiras será igual a 0,9; 4,2; 4,3; 8,4 em H2O, MIBK, hept4 e BZ sucessivamente. Na Tabela 8, são apresentados os valores finais das respectivas barreiras. Como esperado, a dimerização em BZ impacta mais significativamente a cinética da reação aumentando as barreiras em 8,4 kcal/mol, fazendo com que os valores das mesmas passem de 40 kcal/mol tanto para a C quanto para a *O*-alquilação. Em água, como a energia necessária para produzir o monômero a partir do dímero é igual a apenas 0,9 kcal/mol, os valores das barreiras de energia livre alteram pouco sendo iguais a 34,5 e 37,7 kcal/mol para a O e *C*-alquilação respectivamente. Os solventes orgânicos polares MIBK e hept4 apresentam menores que quelas calculadas para a reação em BZ, sendo as barreiras para a *O*-alquilação iguais a 37,7 e 37,8 kcal/mol em MIBK e hept4 respectivamente.

Tabela 8: Valores finais das barreiras considerando a dissociação do dímero.[a]

	ΔG_{sol}[b]			
TS	H_2O	MIBK	hept4	BZ
TSa2	34,5	37,7	37,8	42,8
TSp	37,7	41,7	41,7	43,4

a - Unidades em kcal/mol, estado padrão de 1 mol/L e temperatura de 25° C. b - Barreira de energia livre no solvente usando o modelo de solvatação SMD.

A nossa proposta inicial, de promover a *C*-alquilação e detrimento da *O*-alquilação, não foi verificada. As barreiras para a alquilação em *para* ficam 3,2; 4,0; 4,0 e 1,5 kcal/mol acima das barreiras calculadas para a *O*-alquilação. Mas, em água observa-se que a diferença entre as barreiras para a O e *C*-alquilação aumenta em relação a reação sem o hidro-coroa.[79,81,83] Kornblum e colaboradores relatam a formação de 49% de produtos *O*-alquilados e 41% de

produtos *C*-alquilados.[79,81,83] De fato, as barreiras experimentais são iguais a 21,9 e 22,0 kcal/mol para a O e *C*-alquilação respectivamente, justificando a proporção de produtos observada.[79,81,83] Assim, de acordo com estes resultados, o hidro-coroa não funciona como catalisador da reação de alquilação de fenóxidos.

4.1.6 Alquilação utilizando o catalisador BAC5CAt

A reação de alquilação do PhO^- com EtCl utilizando o catalisador BAC5CAt, se passa pela formação inicial do complexo envolvendo o K^+PhO^-. A seguir, ocorre a reação desse complexo com o EtCl passando pelo respectivo TS para a reação via oxigênio (TSa, *O*-alquilação) ou via anel aromático nas posições *orto* e *para* (TSo e TSp, *C*-alquilação). As estruturas otimizadas são apresentadas na Figura 20.

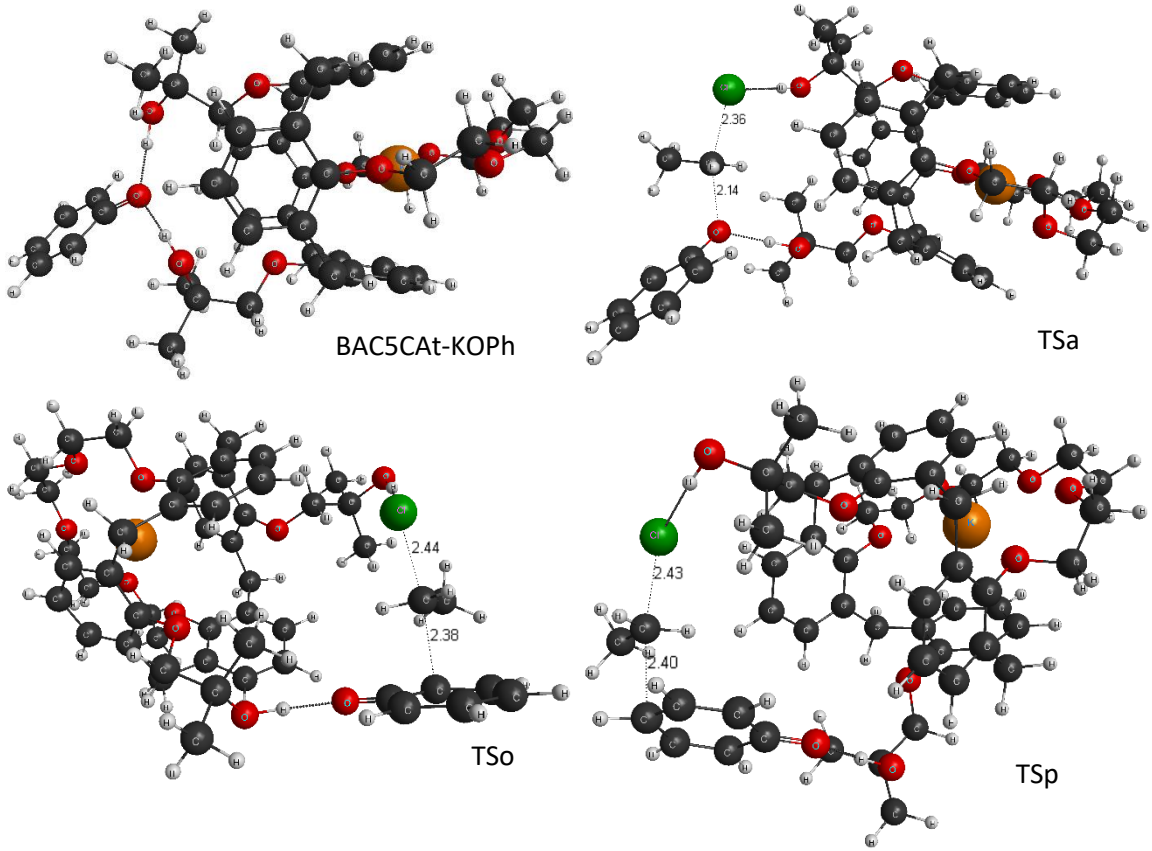


Figura 20: Estruturas otimizadas do complexo como o catalisador (BAC5CAt-KOPh) e dos estados de transição para a alquilação no oxigênio (TSa) e nas posições orto e para (TSo e TSp). Geometrias obtidas no nível X3LYP/def2-SVP. Unidades de comprimento em Å.

Os dados termodinâmicos calculados são apresentados na Tabela 9. Os processos foram numerados para facilitar a discussão. O processo 1 refere-se à formação do BAC5CAt-KOPh a partir do par iônico K^+PhO^- e do catalisador. A formação desse complexo é termodinamicamente favorável, sendo os valores de energia livre iguais a -32,1 e -34,6 em H_2O e MIBK respectivamente. Assim, o BAC5CAt-KOPh foi tomado como referência para os cálculos das barreiras de energia livre.

O processo 2, apresentado na Tabela 9, representa a reação entre o complexo do catalisador (BAC5CAt-KOPh, Figura 20) e o EtCl levando ao TSa referente à *O*-alquilação (Figura 20). Os valores das barreiras em H_2O e MIBK são iguais a 20,7 e 21,5 respectivamente. Em água, a barreira é significativamente menor que aquela reportada para a reação sem o catalisador igual a 27,3 kcal/mol.[82] Essa redução na barreira pode estar associada às ligações de hidrogênio das hidroxilas com o Cl e o oxigênio do PhO^- além da interação do solvente com o momento de dipolo do TSa, como descrito por Pliego.[117] É importante salientar que o solvente pode interagir preferencialmente com as hidroxilas levando a uma diminuição no efeito catalítico, sendo necessário ainda avaliar esse fator. No caso do solvente MIBK, por esse ser polar aprótico, pode-se fazer uma comparação com o que foi reportado para a reação no solvente DMSO, no qual a barreira calculada foi igual a 23,6 kcal/mol.[82] Nesse caso, a barreira calculada no solvente MIBK não difere muito do daquela em DMSO, o que indica que o solvente H_2O é mais efetivo em estabilizar o TS.

No caso da reação via anel aromático, as barreiras calculadas estão na mesma ordem do que foi obtido para a reação sem o catalisador tanto em H_2O quanto em MIBK. Isso pode ser atribuído a uma maior distorção causada na estrutura do catalisador para a reação em *orto* e *em para*, como pode ser notado na Figura 20. Sumarizando, a pretendida alquilação seletiva no carbono não foi conseguida. Por outro lado, a alquilação no oxigênio é rápida e seletiva em solvente prótico. Este catalisador tem o potencial de ser explorado em outras reações em que o distanciamento do contra-ion é desejado.

Tabela 9: Dados termodinâmicos da reação em fase em fase gasosa (ΔE e ΔG_g) e nos solventes (ΔG_{sol}) para os processos envolvendo o catalisador BAC4CAt.[a]

				ΔG_{sol}[d]	
No.	Processo	ΔE[b]	ΔG_g[c]	H_2O	MIBK
1	PhO-K + BAC5CAt → BAC5CAt-KOPh	-50,5	-35,9	-32,1	-34,6
2	BAC5CAt-KOPh + EtCl → TSa	12,8	22,1	20,7	21,5
3	BAC5CAt-KOPh + EtCl → TSo	24,4	34,8	31,7	33,8
4	BAC5CAt-KOPh + EtCl → TSp	25,4	35,3	31,0	33,7

a - Unidades em kcal/mol, estado padrão de 1 mol/L e temperatura de 25° C. b - Energia eletrônica obtida no nível M06-2X/def2-TZVPP. c - Energia livre na fase gasosa. d - Energia livre no solvente usando o modelo de solvatação SMD.

4.1.7 Alquilação utilizando o catalisador de Takemoto

O catalisador tioureia existe em dois isômeros, o isômero-B e o isômero-A (isoB e isoA, Figura 21) sendo esse ativo cataliticamente.[118] O isoB é mais estável e a primeira etapa da reação envolve a formação do isoA. A etapa seguinte consiste da associação entre o isoA e o PhOH formando o complexo PhOH-isoA. Esse, por sua vez reage com o cloreto de etila. Os estados de transição tanto para a *O*-alquilação quanto para a *C*-alquilação, foram avaliados em duas situações para cada caso: na -alquilação, o TSa1 e o TSa2 e na *C*-alquilação, o TSo1 e o TSo2 (Figura 21). As estruturas otimizadas de todas as espécies participantes da reação são apresentadas na Figura 21. Na Tabela 10 são apresentados os dados termodinâmicos e, nessa tabela, os processos foram numerados para facilitar a discussão.

O processo 1 refere-se à isomerização de B para A, apresentando energia livre igual a 0,8 kcal/mol no solvente tolueno. O isômero A, formado nessa etapa, interage com o PhOH formando o complexo PhOH-isoA (processo 2). A formação do PhOH-isoA um valor de energia livre igual a 7,90 kcal/mol em tolueno. É interessante notar que a transferência do próton não é completa como ocorre no caso da reação envolvendo acetilacetona conforme reportado por Pliego.[118] A próxima etapa refere-se à reação desse complexo com EtCl passando pelo respectivo TS.

Os processos 3 e 4 apresentados na Tabela 10 são referentes à reação via oxigênio considerando duas configurações, TSa1 e TSa2. No caso do TSa1 tem-se a interação do oxigênio com o hidrogênio ligado à porção amina terciária e com o hidrogênio da porção

tioureia. Nesse caso o Cl está distante de ambos centros de ligação de hidrogênio. A barreira referente ao TSa1 é igual a 33.3 kcal/mol em tolueno. Já no caso da configuração TSa2, tem-se a interação do Cl com o H ligado à amina terciária e do O com os hidrogênios da tioureia. Esse TS apresenta barreira igual a 29,5 kcal/mol, sendo 3,8 kcal/mol menor que o observado para o TSa1, indicando que a interação do Cl com o H estabiliza o TS. Essa barreira aumenta para 38,2 kcal/mol quando consideradas as etapas de isomerização e de complexação (processos 1 e 2)!

Os TSo1 e TSo2 (Figura 21) referem-se à *C*-alquilação e as respectivas barreiras são apresentadas na Tabela 10 referentes aos processos 5 e 6. As barreiras calculadas são iguais a 33,2 e 33,0 kcal/mol para o TSo1 e TSo2 respectivamente. Quando considerados os processos de isomerização e complexação, como no caso da *O*-alquilação, essas barreiras ficam muito altas e nesse caso passam de 40 kcal/mol, sendo iguais a 41,9 e 41,7 kcal/mol! Assim concluímos que o catalisador de Takemoto não é efetivo para essa reação.

Tabela 10: Dados termodinâmicos da reação em fase em fase gasosa (ΔE e ΔG_g) e no solvente tolueno (ΔG_{Tol}) para os processos envolvendo o catalisador tioureia.[a]

No.	Processo	ΔE[b]	ΔG_g[c]	ΔG_{Tol}[d]
1	IsoB → IsoA	2,0	1,5	0,8
2	IsoA + PhOH → PhOH-IsoA	-12,9	5,1	7,9
3	PhOH-IsoA + EtCl → TSa1	36,7	41,7	33,3
4	PhOH-IsoA + EtCl → TSa2	30,4	35,4	29,5
5	PhOH-IsoA + EtCl → TSo1	34,2	39,3	33,2
6	PhOH-IsoA + EtCl → TSo2	34,2	38,9	33,0

a - Unidades em kcal/mol, estado padrão de 1 mol/L e temperatura de 25° C. b - Energia eletrônica obtida no nível M06-2X/def2-TZVPP. c - Energia livre na fase gasosa. d - Energia livre no solvente usando o modelo de solvatação SMD.

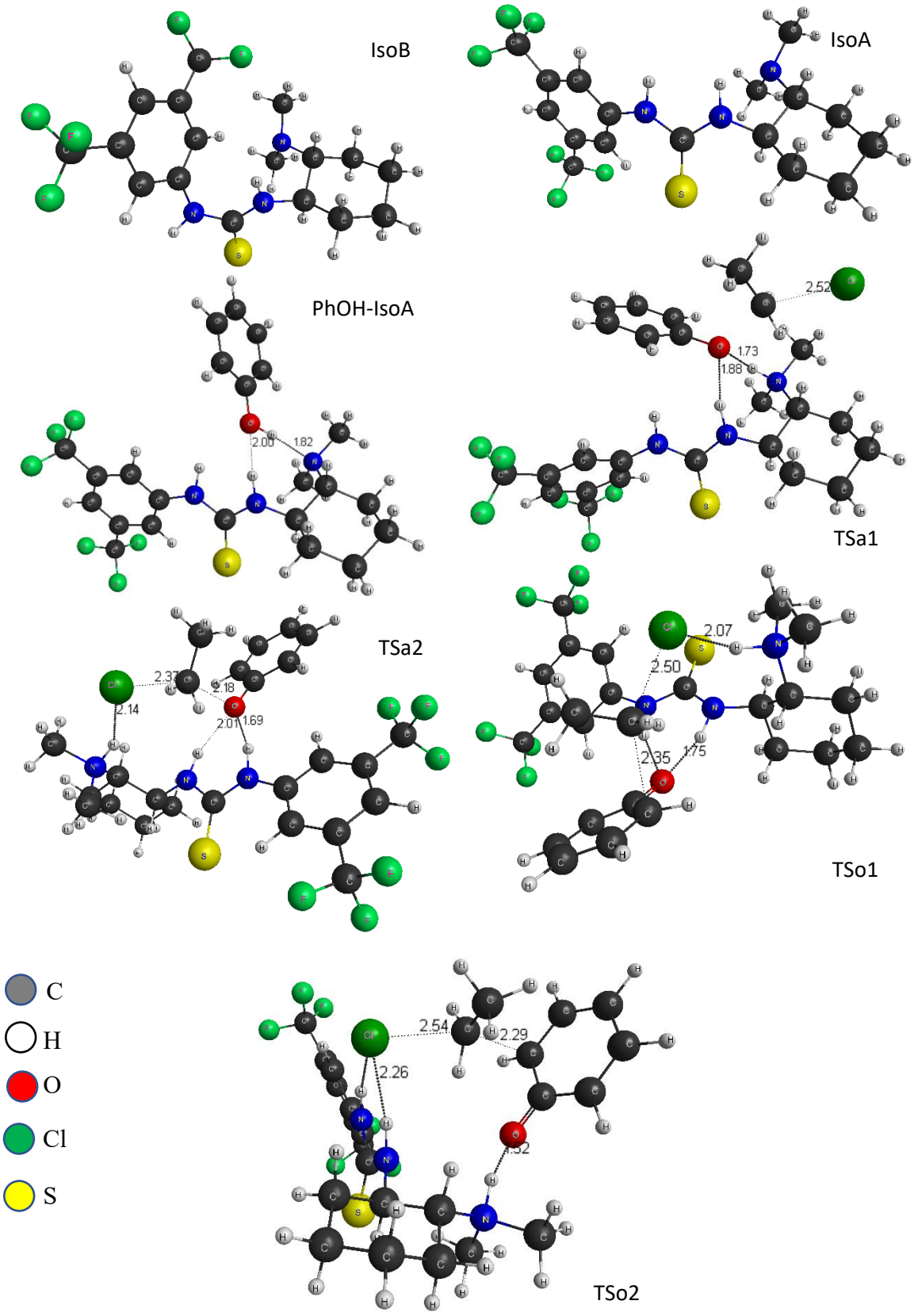


Figura 21: Estruturas otimizadas do catalisador nas duas formas isoméricas (IsoB e IsoA) do complexo PhOH-IsoA e dos estados de transição TSa1, TSa2, TSo1 e TSo2. Geometrias obtidas no nível X3LYP/def2-SVP. Unidades de comprimento em Å.

4.2 Reação de Friedel-Crafts

4.2.1 Formação de complexos de $AlCl_3$ e reação via monômero

As reações de Friedel-Crafts ocorrem mediante a utilização de um ácido de Lewis que funciona como catalisador. Como em todo processo químico que envolve a utilização de um catalisador, é importante analisar inicialmente como esse catalisador se apresenta no meio reacional. Sabe-se que o catalisador $AlCl_3$ pode formar dímeros (dim, Al_2Cl_6, Figura 22).[130,131] Além disso, é imprescindível avaliar a possibilidade de formação de complexos maiores como trímeros (trim, Al_3Cl_9), tetrâmeros (tetram, Al_4Cl_{12}) e pentâmeros (pentam, Al_5Cl_{15}), pois isso pode impactar a cinética da reação.

Em benzeno, os valores calculados do ΔG de formação do dim, trim, tetram, e pentam são iguais a -16,8 (processo 1, Tabela 11), -20,6, -26,1 e -29,9 kcal/mol respectivamente. O ΔG de formação desses agregados por unidade monomérica é igual a -8,4, -6.9, -6,5, -6,0 kcal/mol. Assim, a estabilização por unidade monomérica é maior no dim, sendo, por exemplo, 1,5 kcal/mol mais estável que no caso do trímero. Logo, agregados maiores que o dímero podem ser formados em pequena proporção e somente monômeros e dímeros serão considerados na descrição do mecanismo dessa reação. É importante notar que a predominância do dímero na fase de solução está de acordo com os experimentos.[131]

Outro ponto importante de ser analisado é referente à interação do $AlCl_3$ com o BZ (BZ-$AlCl_3$, Figura 21) e com o iPrCl (iPrCl-$AlCl_3$, Figura 21) formando complexos. O processo 3 na Tabela 11 se refere à formação do BZ-$AlCl_3$ a partir do monômero do catalisador. O valor do ΔG no solvente BZ referente a esse processo é igual a -4,2 kcal/mol, indicando que a formação desse complexo é menos favorável termodinamicamente que a dimerização do $AlCl_3$. No caso do cloreto de isopropila (iPrCl), o valor de ΔG da complexação com o $AlCl_3$ para formar o iPrCl-$AlCl_3$ (processo 4, Tabela 11) é igual a -6,2 kcal/mol indicando também que o dímero é mais estável. Assim, em solução, o catalisador se encontra na forma de dímeros e os reagentes não formam complexos estáveis com o $AlCl_3$.

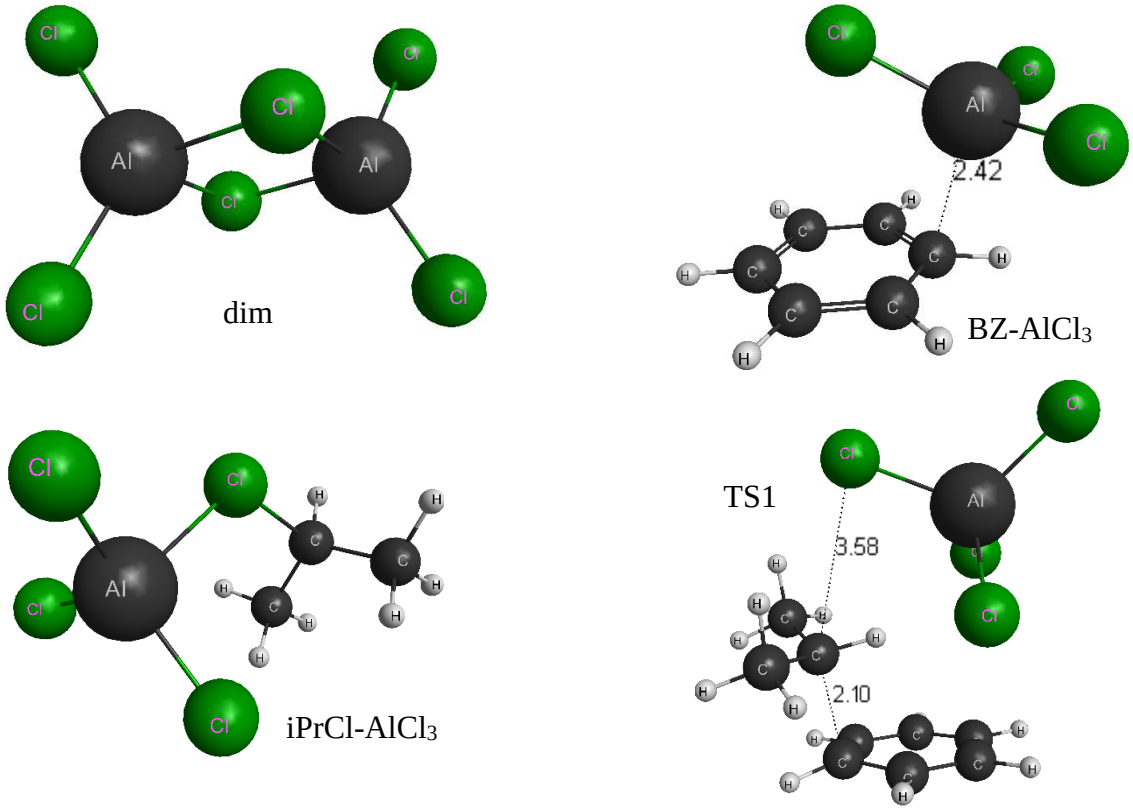


Figura 22: Estruturas otimizadas do dímero (dim), dos complexos do $AlCl_3$ com o BZ e iPrCl (BZ-$AlCl_3$ e iPrCl-$AlCl_3$) e do estado de transição (TS1) para a alquilação do BZ. Geometrias obtidas no nível X3LYP/def2-SVP. Unidades de comprimento em Å.

Sendo o Al_2Cl_6 a espécie mais estável, tomamos esse dímero como referência para o cálculo do ΔG de cada etapa do processo conforme mostrado no perfil de energia livre apresentado na Figura 23. A reação com o BZ deve ocorrer via complexação prévia do iPrCl com o $AlCl_3$. Analisando o perfil de energia livre apresentado na Figura 23, nota-se que o ΔG desse processo em BZ é igual a 2,2 kcal/mol. Em seguida deve acontecer o ataque nucleofílico do BZ a este complexo passando pelo TS1 e formando um intermediário protonado, conhecido como intermediário de Wheland. Esse intermediário não é apresentado no perfil de energia livre da figura Figura 23, sendo o detalhamento de todo o mecanismo discutido na seção 4.2.3 onde se considera a participação do dímero do catalisador. O valor da barreira calculada em BZ é igual a 13,4 kcal/mol (processo 5, Tabela 11). Esse valor, quando se considera a dissociação do dim, aumenta para 21,8 kcal/mol (vide o perfil de energia livre apresentado na Figura 23). A barreia igual a 21,8 kcal/mol se refere à barreira efetiva da reação. A etapa seguinte é rápida e envolve a desprotonação do intermediário de Wheland. O detalhamento de todas as etapas da reação será feito para o caso do mecanismo

envolvendo o dímero do catalisador, que será apresentado no tópico seguinte. Assim será possível comparar as barreiras para os dois mecanismos e verificar qual ocorre.

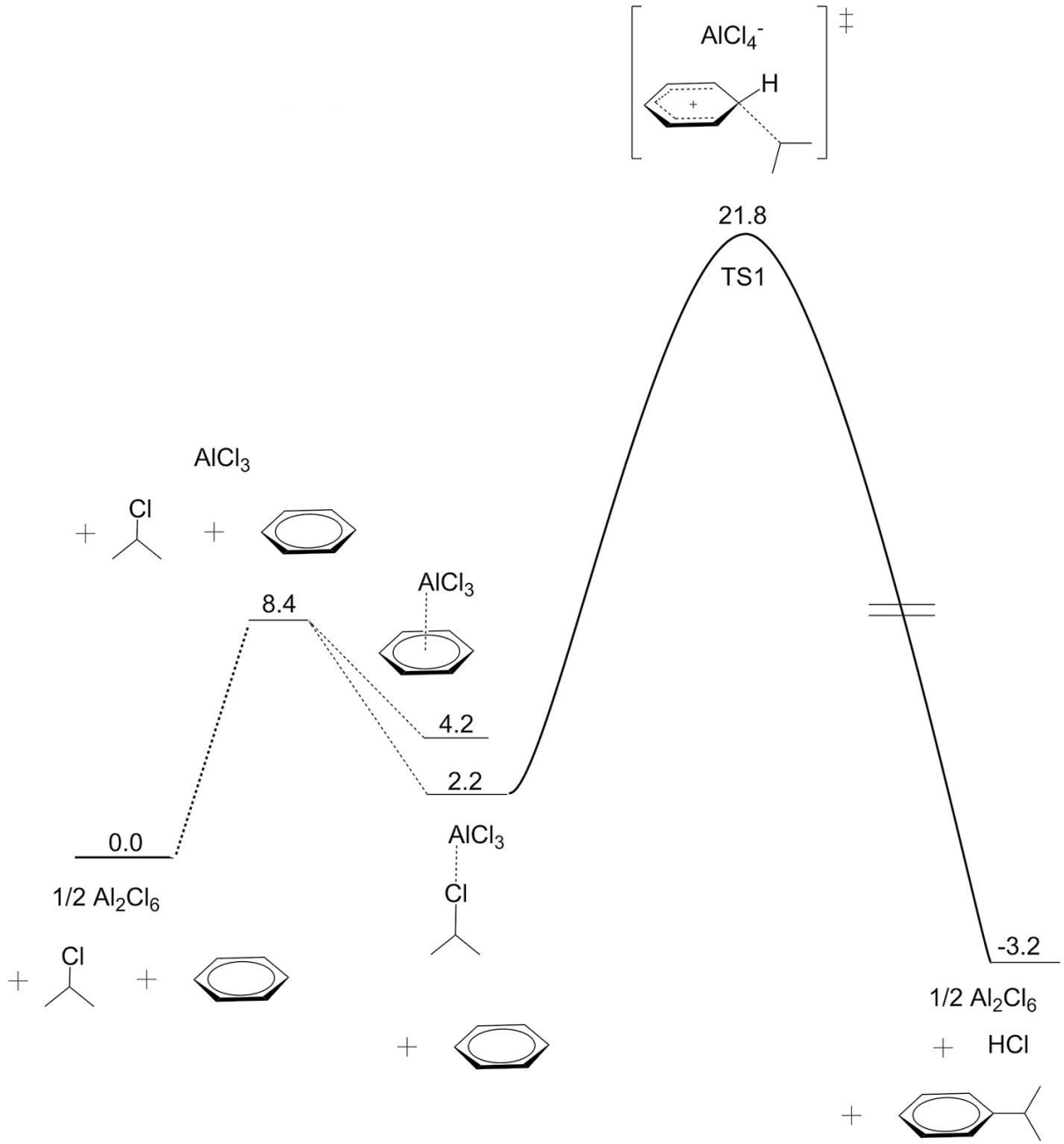


Figura 23: Perfil de energia livre (ΔG) da reação de alquilação do benzeno por cloreto de isopropila no solvente benzeno utilizando $AlCl_3$ como espécie catalítica, determinado por cálculos teóricos. Note que o TS1 se refere ao estado de transição da formação da ligação C-C e após esse TS é formado o intermediário de Wheland, que não é mostrado nesse perfil. Unidades em kcal mol/1, 25 ºC e o estado padrão de 1 mol/L. Nível de cálculo: X3LYP/ma-def2-SVP para geometrias, M06-2X/ma-def2-TZVPP para energia eletrônica e SMD/X3LYP/6-31(+)G(d) para energia livre em fase condensada.

Tabela 11: Dados termodinâmicos da reação de alquilação do BZ considerando a participação do catalisador dissociado, em fase em fase gasosa (ΔE e ΔG_g) e no solvente BZ (ΔG_{BZ}).[a]

No.	Processo	ΔE^b	$\Delta G_g{}^c$	$\Delta G_{BZ}{}^d$
1	$2AlCl_3 \rightarrow$ dim	-31,8	-20,3	-16,8
3	$BZ + AlCl_3 \rightarrow BZ\text{-}AlCl_3$	-13,7	-3,1	-4,2
4	$iPrCl + AlCl_3 \rightarrow iPrCl\text{-}AlCl_3$	-16,9	-6,8	-6,2
5	$iPrCl + BZ + AlCl_3 \rightarrow$ TS1	-1,5	18,1	13,4

a - Unidades em kcal/mol, estado padrão de 1 mol/L e temperatura de 25° C. b - Energia eletrônica obtida no nível M06-2X/def2-TZVPP. c - Energia livre na fase gasosa. d - Energia livre no solvente usando o modelo de solvatação SMD.

4.2.2 Análise cinética da reação envolvendo o $AlCl_3$

É importante lembrar que o modelo cinético de uma reação é útil para uma correta comparação entre mecanismos, pois o perfil de energia livre por si só pode não ser suficiente.[40] Assim, considere os processos:

$$½Al_2Cl_6 \rightleftarrows AlCl_3 \qquad \Delta G_1 = 8{,}4 \text{ kcal/mol} \tag{19}$$

$$AlCl_3 + BZ + iPrCl \rightarrow TS1 \qquad \Delta G_2^{\ddagger} = 13.4 \text{ kcal/mol} \tag{20}$$

A partir das equações 19 e 20 podemos derivar a lei cinética da reação:

$$v = k_{obs}.\left[Al_2Cl_{6(org)}\right]^{\frac{1}{2}}.[BZ].[iPrCl] \tag{21}$$

A constante cinética observada (k_{obs}), está relacionada à barreira de energia livre observada da reação pela seguinte equação:

$\Delta G_{obs}^{\ddagger} = \Delta G_1 + \Delta G_2^{\ddagger} = 21.8$ kcal/mol (22)

A lei de velocidade na equação 21 não leva em consideração a solubilidade do Al_2Cl_6 em benzeno, que tem baixa solubilidade e pode limitar a velocidade da reação. De fato, a solubilidade experimental do Al_2Cl_6 em benzeno é de apenas $3,6 \times 10^{-4}$ mol/L a 25 ºC.[131] Considerando esta solubilidade na equação 21, obtemos a lei de velocidade da reação como apresentado na equação 23:

$$v = k'_{obs}.[BZ].[iPrCl] \quad (23)$$

A constante k'_{obs} corresponde à constante cinética observada considerando a solubilidade do catalisador. Relacionado a k'_{obs}, tem-se $\Delta G_{obs}^{\ddagger}' = 24,1$ kcal/mol. Este caso corresponde ao uso de maior quantidade do catalisador, que tem a velocidade da reação limitada pela sua solubilidade.

4.2.3 Mecanismo com a participação do dim

Outra possibilidade é a reação ocorrer diretamente com o Dim, como estudado por Yamabe.[130] A reação envolvendo a participação do dim ocorre com duas etapas anteriores ao ataque nucleofílico do benzeno. Foram abordados dois caminhos: um envolvendo a complexação prévia do dim com o BZ e o iPrCl (dim..iPrCl..BZ) e outro com a complexação apenas entre o dim e o iPrCl (dim..iPrCl). Esses dois caminhos têm um intermediário em comum, o int1a2, imediatamente anterior ao ataque nucleofílico do BZ, a partir do qual se fundem. Para facilitar a compreensão, as estruturas otimizadas das principais espécies são apresentadas junto ao perfil de energia livre mostrado na Figura 24. As principais estruturas envolvidas no mecanismo da reação são mostradas em detalhe na Figura 25. Os dados termodinâmicos calculados são apresentados na Tabela 12. Os valores da Tabela 12 são tomados em relação aos reagentes dim, BZ e iPrCl. Assim, durante a discussão dos resultados, todo dado termodinâmico mencionado será o total em relação ao zero do perfil de energia livre. Para facilitar a discussão, os processos apresentados na Tabela 12 são numerados, sendo que os relacionados ao caminho envolvendo o dim..iPrCl..BZ são acompanhados da letra “a” e aqueles envolvendo o dim..iPrCl são acompanhados da letra “b”.

Inicialmente, serão discutidos os resultados relacionados à reação no solvente BZ. O caminho "a" inicia com a formação do dim..iPrCl..BZ (processo 1, Tabela 12) sendo o ΔG_{BZ} desta etapa igual a 6,1 kcal/mol. É importante notar que, de fato, esse complexo não é o "zero" do perfil de energia livre, como retratado por Yamabe. A seguir ocorre a formação do int1a1 com valor de ΔG_{BZ} igual a 7,8 kcal/mol. Esse intermediário é muito interessante, porque há ligações C-Cl e Cl-Al envolvendo o mesmo átomo de cloro (Figura 24 e Figura 25). Ao mesmo tempo, um Cl faz a ponte entre os átomos de Al dentro do ânion $Al_2Cl_7^-$ formado. A formação desse intermediário ocorre mediante a passagem pelo TS1a1 que envolve a quebra de uma ligação Al-Cl e a respectiva aproximação do iPrCl. O valor da barreira de energia livre dessa etapa é igual a 12,6 kcal/mol. A seguir, o int1a1 é convertido no int1a2 (processo 3ª, Tabela 12), o qual corresponde a um par iônico íntimo de contato entre o carbocátion iPr^+ e o $Al_2Cl_7^-$.

Tabela 12: Dados termodinâmicos da reação de alquilação do BZ considerando a participação do dímero do catalisador, em fase em fase gasosa (ΔE e ΔG_g) e no solvente BZ (ΔG_{BZ}).[a]

				ΔG_{sol}[d]	
No.	Processo	ΔE[b]	ΔG_g[c]	BZ	DCM
1a	dim + iPrCl + BZ → dim..iPrCl..Bz	-8,0	4,6	6,1	8,5
1b	**dim + iPrCl → dim..iPrCl**	**-5,1**	**2,1**	**3,4**	**3,8**
2a	dim + iPrCl + BZ → TS1a1	-2,1	12,7	12,6	13,6
3a	dim + iPrCl + BZ → int1a1	-8,1	7,5	7,8	8,8
4a	dim + iPrCl + BZ → TS1a2	-1,4	15,2	12,9	11,8
5a	dim + iPrCl + BZ → int1a2	-0,3	16,1	13,2	11,8
2b	**dim + iPrCl → TS1b1**	**1,2**	**11,4**	**11,2**	**10,1**
3b	**dim + iPrCl → int1b1**	**-4,2**	**3,2**	**3,3**	**2,4**
4b	**dim + iPrCl → TS1b2**	**11,5**	**18,4**	**13,9**	**9,6**
5b	**dim + iPrCl → int1b2**	**12,2**	**18,5**	**14,5**	**10,6**
6	dim + iPrCl + BZ → TS2	0,0	19,6	15,9	13,8
7	dim + iPrCl + BZ → int2	-2,9	16,0	12,5	10,6
8	dim + iPrCl + BZ → TS3	-4,0	13,9	11,4	10,2
9	dim + iPrCl + BZ → int3	-9,0	9,6	6,0	4,2
10	dim + iPrCl + BZ → TS4	-6,4	9,7	11,0	12,7
11	dim + iPrCl + BZ → int4	-4,8	10,0	10,6	12,1
13	dim + iPrCl + BZ → HCl..dim + BZiPr	-5,4	0,6	1,0	3,2
14	dim + iPrCl + BZ → HCl + dim + BZiPr	-2,5	-2,4	-3,2	-1,6

a - Unidades em kcal/mol, estado padrão de 1 mol/L e temperatura de 25° C. b - Energia eletrônica obtida no nível M06-2X/def2-TZVPP. c - Energia livre na fase gasosa. d - Energia livre no solvente usando o modelo de solvatação SMD.

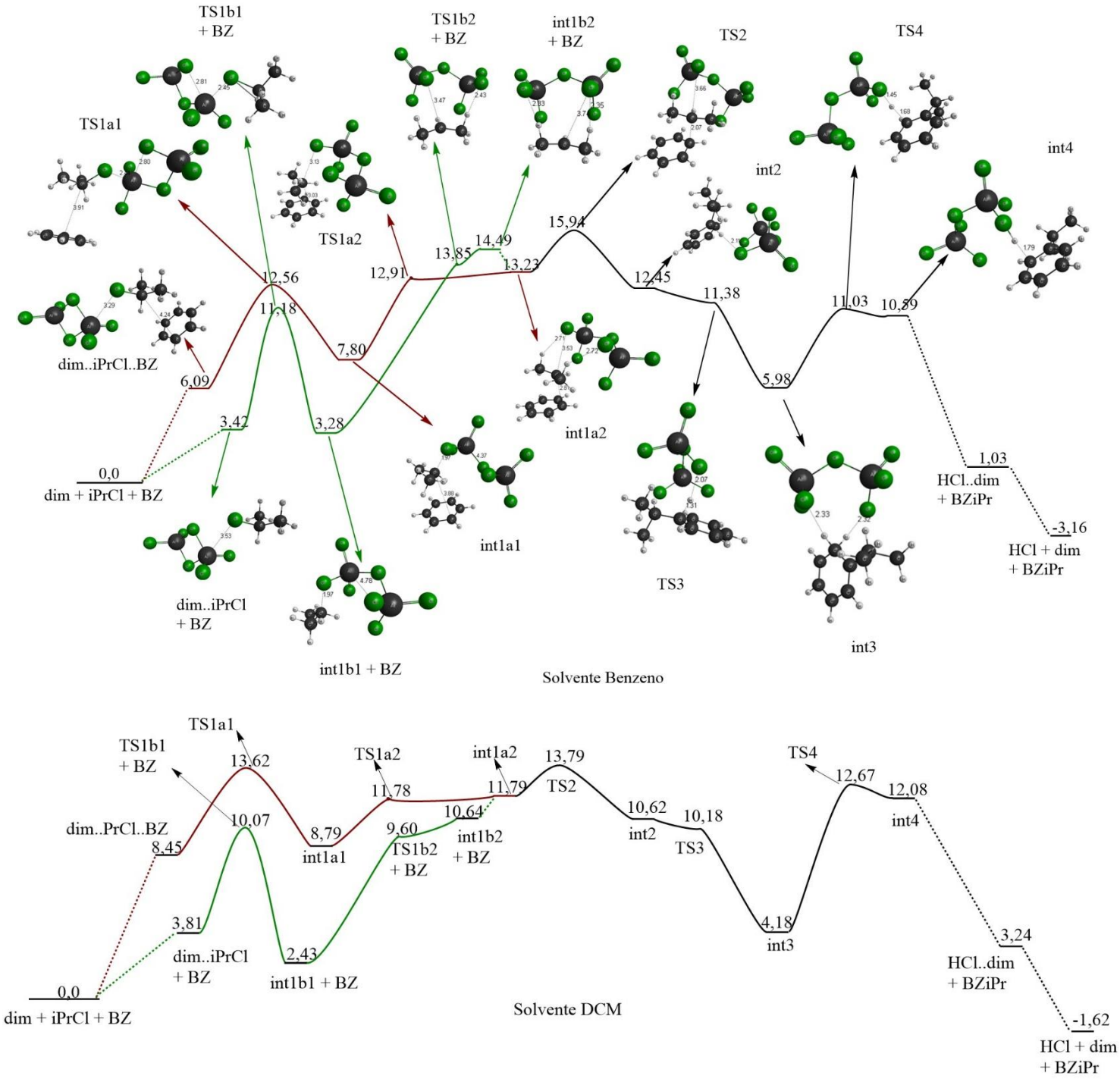


Figura 24: Perfis de energia livre (ΔG), nos solventes BZ e DCM, da reação de alquilação do benzeno por cloreto isopropila utilizando o catalisador $AlCl_3$ determinados por cálculos teóricos. Unidades em kcal/mol, 25 ˚C e 1 mol/L o estado padrão Nível de cálculo: X3LYP/ma-def2-SVP para geometrias, M06-2X/ma-def2-TZVPP para energia eletrônica e SMD/X3LYP/6-31(+)G(d) para energia livre em fase condensada. Unidades de comprimento em Å.

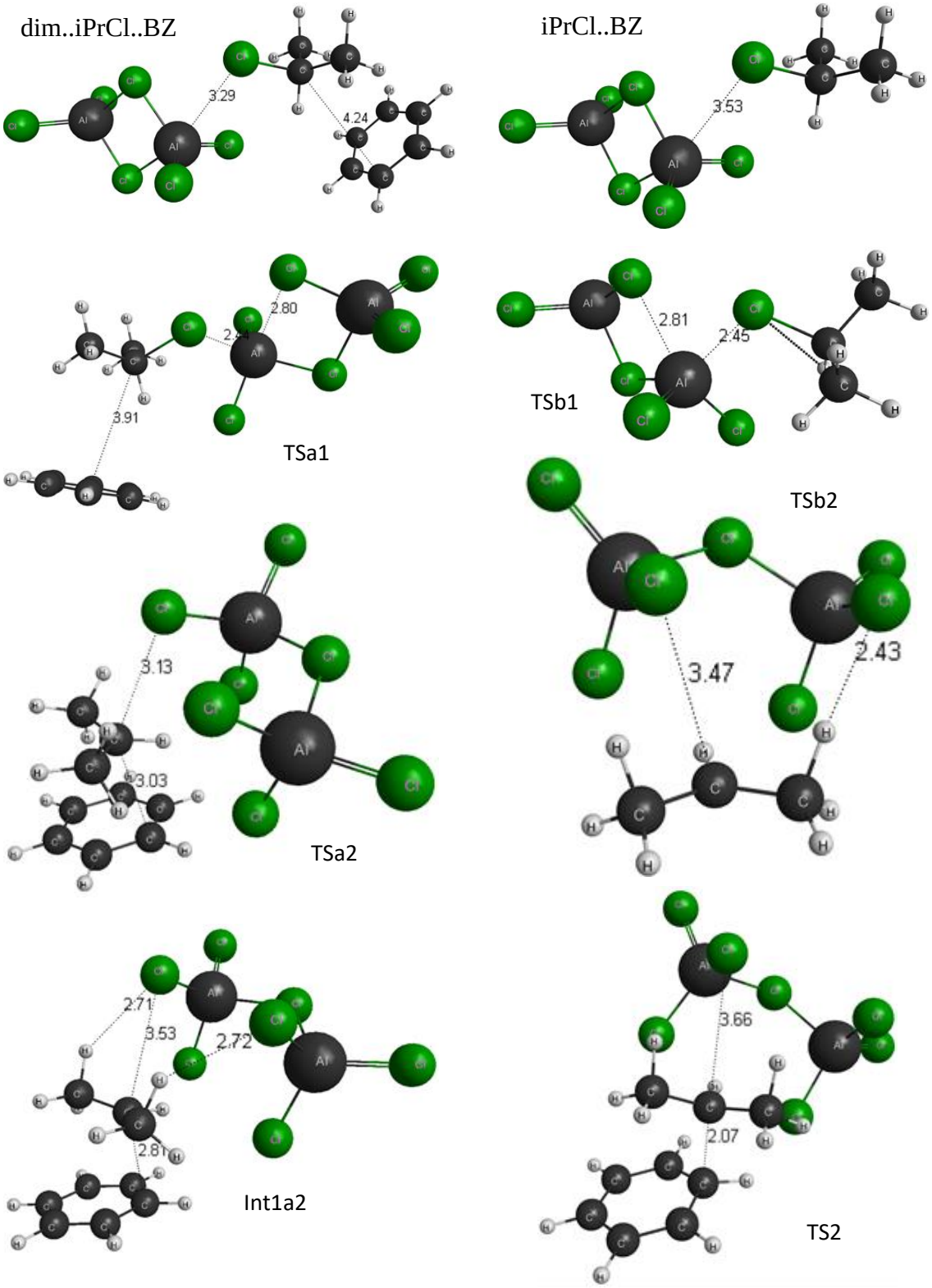


Figura 25: Estruturas otimizadas dos estados de transição TSa1, TSb1, TSa2 e TSb2 e dos intermediários dim..iPrCl..BZ, iPrCl..BZ e Int1a2.Geometrias obtidas no nível X3LYP/def2-SVP. Unidades de comprimento em Å.

A conversão do int1a1 em int1a2 ocorre a partir da passagem pelo TS1a2 (processo 4a, Tabela 12). Esse TS se refere ao estiramento da ligação Cl-C, e um rearranjo do complexo, levando a um segundo par iônico, formado pelo carbocátion $CH_3CHCH_3^+$ e o ânion $Al_2Cl_7^-$, interagindo com o benzeno. De fato, a distância do carbono carregado positivamente do carbocátion a um carbono do benzeno é de apenas 2,8 Å, indicando a formação do complexo π característico dessas reações. A barreira referente ao TS1a2 é igual a 12,9 kcal/mol, um valor extremamente baixo, indicando que o Al_2Cl_6 é capaz de induzir a formação do carbocátion. Vale observar que o ΔG para a formação do int1a2 é igual a 13,2 kcal/mol, ligeiramente superior à barreira referente ao TS1a2, indicando que o mínimo int1a2 é um poço de potencial muito raso ou não seria esperado em um nível superior de teoria usado no cálculo de energia.

A próxima etapa que ocorre é a crítica e envolve o estado de transição TS2, que corresponde à formação da ligação C-C via ataque nucleofílico do benzeno ao carbocátion com a respectiva formação do intermediário Int2. A barreira global é igual a 15,9 kcal/mol, sendo a maior barreira no perfil de energia livre, indicando que o catalisador Al_2Cl_6 solubilizado é realmente altamente eficaz para promover a reação. Além disso, indica que a espécie Al_2Cl_6 é mais ativa que $AlCl_3$ e é responsável pela catálise. Vale observar que Yamabe e Yamazaki [130] não relataram o TS2 como sendo a barreira mais elevada no perfil de energia livre. Nossos resultados suportam a visão usual de que a formação da ligação C-C via TS2 é a etapa determinante da velocidade.

No caso do caminho "b" os processos são semelhantes ao caminho "a". No solvente BZ, é nítida a maior estabilidade do dim..iPrCl em relação ao dim..iPrCl..BZ, sendo aquele 2,6 kcal/mol mais estável que este. A reação prossegue com a respectiva quebra da ligação Al-Cl formando o int1b1 e a posterior formação do int1b2 que consiste do par iônico iPr^+ e $Al_2Cl_7^-$. O TS1b1 é 1,4 kcal/mol mais estável que o TS1a1. Da mesma forma, o int1b1 também é 4,5 kcal/mol mais estável que o int1a1. Já no caso do TS1b2, essa tendência se inverte e esse se mostra 0,9 kcal/mol menos estável que o TS1a2. O mesmo ocorre no caso do int1b2 que é 1,2 kcal/mol menos estável que o int1a2. Por fim, o int1b2 complexa com o BZ formando o int1a2 (o intermediário comum aos dois caminhos, a e b) e a partir desse ponto a reação se processa por um único mecanismo. É interessante notar que, em BZ, os caminhos "a" e "b" competem, uma vez que a diferença entre as barreiras referentes aos TS1a2 e TS1b2 é pequena. A próxima etapa via TS2 tem a barreira de energia livre crítica, que determina a cinética da reação.

Uma vez que o sistema cruza o estado de transição TS2, o intermediário int2 é formado sendo o ΔG do processo igual a 12,5 kcal/mol (processo 7, Tabela 12). A próxima etapa envolve a migração do próton para um carbono vicinal, e esse processo ocorre através do TS3. A barreira de energia livre desse processo é igual a 11,4 kcal/mol (processo 8, Tabela 12), abaixo de int2. Novamente, podemos notar um poço muito raso para int2, podendo não ser um mínimo em um nível teórico mais alto. Por outro lado, o perfil de energia livre indica que int3 é um intermediário cineticamente mais estável, envolvendo um par iônico. Por fim, ocorre a remoção do próton pela espécie $Al_2Cl_7^-$ via TS4, com a respectiva formação do int4. O $\Delta G^{\ddagger}$ geral para este estado de transição é igual a 11,0 kcal/mol (processo 10, Tabela 12) e o int4 tem uma energia livre igual a 10,6 kcal/mol (processo 11, Tabela 12). Esse intermediário é um complexo de ligação fraca entre o benzeno alquilado final e a espécie HAl_2Cl_7. A dissociação desse complexo formando uma espécie livre de HAl_2Cl_7 e o produto alquilado (BZiPr) leva à diminuição do valor de energia livre para 1,0 kcal/mol. Na última etapa, a espécie HAl_2Cl_7 se dissocia, regenerando o Al_2Cl_6 e liberando o HCl, com valor de ΔG igual a -3,2 kcal/mol. Portanto, a reação é termodinamicamente favorável, embora a energia livre final seja apenas ligeiramente negativa. Este fato indica que para atingir um alto rendimento, a reação não deve ser realizada em alta temperatura.

No solvente DCM, o caminho envolvendo o dim..iPrCl (caminho "b", Figura 24) é significativamente estabilizado. Por exemplo, o dim..iPrCl é 4,6 kcal/mol mais estável que o dim..iPrCl..BZ (no solvente BZ essa estabilidade é igual a 2,6 kcal/mol)! Ao contrário do que ocorre em BZ, em DCM o TS1b2 fica abaixo energeticamente do TS1a2, sendo a diferença de energia livre entre os dois igual a 2,2 kcal/mol. O mesmo ocorre com o int1b2 que se mostra 1,2 kcal/mol mais estável que o int1a2. Assim em DCM a reação deve ocorrer preferencialmente através do caminho "b". Por fim a barreira geral também reduz em relação ao solvente BZ sendo igual a 13,8 kcal/mol no solvente DCM.[159] Então, de fato, a reação ocorre via complexação prévia do dim com o iPrCl e não via complexação com BZ, como previsto por Yamabe. É importante ressaltar que os valores calculados por Yamabe estão subestimados pois no trabalho não é considerado o dímero como o ponto zero do processo.[130]

4.2.4 Análise cinética da reação em benzeno considerando a participação do Al_2Cl_6

Uma vez calculado o perfil de energia livre da reação, pode-se proceder com a análise cinética a fim de se conhecer a lei cinética do processo e poder realizar uma comparação com os dados experimentais. A cinética da reação de Friedel-Crafts depende do meio.[22,159,160] Geralmente, essa reação ocorre muito rapidamente em solução e apenas quantidades catalíticas do catalisador são necessárias para reações de haleto de alquila catalisadas por cloreto de alumínio. Além disso, como a espécie Al_2Cl_6 pode interagir com solventes com grupos de base de Lewis, como o nitrobenzeno, a lei cinética pode ser diferente em diferentes solventes. No presente caso, como a reação ocorre em solução de benzeno de baixa polaridade, a espécie Al_2Cl_6 predomina na fase de solução. Além disso, a solubilidade experimental do Al_2Cl_6 em benzeno, que é de apenas $3{,}6\times10^{-4}$ mol/L a 25 ºC,[131] deve ser levada em consideração. Essa solubilidade leva ao seguinte equilíbrio:

$$Al_2Cl_{6(s)} \rightleftarrows Al_2Cl_6 \qquad \Delta G_1 = 4{,}7 \text{ kcal/mol} \tag{24}$$

O ΔG_1 igual a 4,7 kcal/mol apresentado na equação 24, referente à solubilização do Al_2Cl_6, é obtido considerando a equação 25:

$$[Al_2Cl_6] = e^{-\Delta G_1/RT} = 3{,}6.10^{-4} \text{ mol/L} \tag{25}$$

Na equação 25, T é a temperatura e R é a constante do gás ideal.

Considerando o perfil de energia livre apresentado na Figura 24, a lei de velocidade da reação é determinada pelo processo apresentado na Equação 26.

$$Al_2Cl_6 + BZ + iPrCl \rightarrow TS2 \qquad \Delta G_2^{\ddagger} = 15{,}9 \text{ kcal/mol} \tag{26}$$

Assim, a lei de velocidade da reação é dada pela Equação 27.

$$v = k_2.[Al_2Cl_6].[BZ].[iPrCl] \tag{27}$$

Na equação 27, k_2 se relaciona com a equação 26. A lei de velocidade apresentada na Equação 27 corresponde à utilização do catalisador com concentração abaixo do seu limite de solubilidade. Quando a solução está saturada, podemos combinar as equações 25 e 27, o que leva à lei de velocidade observada dada pela equação 28:

$$v = k_{obs}.[BZ].[iPrCl] \quad (28)$$

Por fim, a constante k_{obs} está relacionada à barreira de energia livre observada, $\Delta G_{obs}^{\ddagger}$, pela equação 29.

$$\Delta G_{obs}^{\ddagger} = \Delta G_1 + \Delta G_2^{\ddagger} = 20{,}6 \text{ kcal/mol} \quad (29)$$

A pequena barreira de energia livre observada igual a 20,6 kcal/mol corresponde a uma rápida velocidade de reação em solução, em acordo com observações experimentais do curto tempo de reação à temperatura ambiente para o reagente brometo de isopropila.[22] Essa barreira também concorda com tempo de reação mais longo (5 h a -6 ºC, 41% de conversão) para o cloreto de n-propila, o qual é menos reativo.[126]

É importante notar que, sob condição de baixa polaridade, o sistema não pode ser homogêneo, como a solubilidade limitada de Al_2Cl_6 indica. Assim, não encontramos $\Delta G^{\ddagger}$ experimental para este sistema, apenas um relacionado em meio mais polar e homogêneo.[159] De fato, DeHaan et al.[159] relataram a reação de isopropilação de benzeno com cloreto de isopropila em solução de nitrometano e encontraram uma cinética de terceira ordem com constante de velocidade de $5{,}2.10^{-2}$ $L^2\,mol^{-2}\,s^{-1}$, que se traduz em $\Delta G^{\ddagger}$ = 19,2 kcal/mol a 25 ºC. Embora a concordância com o nosso valor seja muito boa, a reação no nitrometano tem um mecanismo diferente e deve envolver o complexo solúvel $AlCl_3{-}O_2NCH_3$ (presente na lei de velocidade). Tal solvente polar poderia ser capaz de gerar carbocátion solvatado ao invés do par iônico como ocorre em meio de baixa polaridade. Os resultados deste estudo foram publicados. [161]

5 Conclusões

Foi possível realizar a elucidação mecanística da reação de alquilação do fenol por transferência de fase a partir dos cálculos computacionais. Contribuímos para um primeiro modelo cinético para esse processo.

Os cálculos relacionados à reação de alquilação do fenol por CTF com sais de tetralquilamônio reproduzem a observação experimental de que os íons tetraetilamônio e tetrapropilamônio permanecem na fase aquosa, com pequena capacidade de transportar o íon fenóxido para a fase orgânica. No caso do íon tetrabutilamônio, a transferência do íon fenóxido para a fase orgânica é muito mais eficiente. Além disso, o mecanismo neste caso é diferente, pois há uma competição entre os íons brometo e fenóxido para complexar com o catalisador. Os cálculos também indicam a participação de uma molécula de fenol adicional no processo, no caso do íon Bu_4N^+, sendo que a reação em fase orgânica ocorre com o complexo $Bu_4N^+PhO^-$ (PhOH) participando do estado de transição. No caso dos íons Et_4N^+ e Pr_4N^+, nem os complexos R_4N^+ PhO^- nem $R_4N^+PhO^-$(PhOH) são capazes de explicar a cinética da reação. Outro mecanismo, provavelmente envolvendo agregados superiores, está ocorrendo.

Ainda no contexto da reação de alquilação do fenol, foram avaliados os seguintes catalisadores para se promover a alquilação no anel: catalisadores DBEC4OH, BAC5CAt e o catalisador de Takemoto. Em geral, esses catalisadores não se mostraram efetivos para essa reação. O principal empecilho encontrado foi a ausência de uma estabilização efetiva do estado de transição referente a reação no anel. Entretanto, o BAC5CAt produz uma barreira relativamente baixa, com alta seletividade. Talvez possa ser útil em reações de fenóis substituídos por grupos retiradores de elétrons em meio polar.

A reação de alquilação do Benzeno com cloreto de isopropila utilizando o catalisador $AlCl_3$ também foi estudada. Foi possível obter o perfil de energia livre exato para essa reação nos solventes BZ e DCM. Mostramos que o catalisador encontra-se na forma de dímeros. Estudamos a reação via dissociação do dímero e via formação dos complexos dim..iPrCl e dim..iPrCl..BZ. O caminho via dissociação do dim é o menos favorável. Em BZ competem os caminhos via dim..iPrCl e dim..iPrCl..BZ. Já em DCM o caminho via dim..iPrCl é claramente mais favorável, e nesse sentido demos uma contribuição ao esclarecimento do mecanismo dessa reação. Os valores das barreiras calculados são comparáveis a observação experimental de cinética rápida. A reação ocorre através da formação do par iônico

envolvendo o carbocátion $CH_3CHCH_3^+$ e o íon $Al_2Cl_7^-$, que reage com o benzeno para formar a ligação carbono-carbono. Esta etapa é a determinante da velocidade, suportando a visão usual desta reação cuja cinética é determinada pela etapa de formação da ligação carbono-carbono.

6 Perspectivas

Esse trabalho fornece *insights* importantes em dois sentidos principais:

1) a elucidação mecanística da reação de alquilação do fenol por catálise de transferência de fase levou a uma melhor compreensão desse sistema. Vale ainda investigar a natureza exata do mecanismo com os catalisadores Et_4N^+ e Pr_4N^+. Um passo seguinte é o desenvolvimento de um catalisador versátil para a promoção da C-alquilação. A princípio o BAC5CAt se mostrou parcialmente adequado para essa reação. Uma alternativa seria aprimorar esse catalisador para a estabilização seletiva da C-alquilação e/ou a O-alquilação.

2) as reações de Friedel-Crafts, no caso da alquilação do benzeno com cloreto de isopropila utilizando $AlCl_3$, foram adequadamente estudadas em benzeno e diclorometano. O mecanismo em nitrometano permanece uma incógnita. Uma próxima abordagem importante, no escopo dessas reações, é a elucidação do mecanismo e da cinética dessa reação em nitrometano.

7 Referências

(1) van Santen, R. A. *Chemical kinetics and catalysis*; Springer Science & Business Media: New York, 2013.

(2) Lindström, B.; Pettersson, L. J. *Cattech* **2003**, *7*, 130.

(3) Carey, F.; Sundberg, R. *Advanced Organic Chemistry. Part B: Reactions and Synthesis.*; 4 ed.; Kluwer Academic/ Plenum Publishers: New York, 2001.

(4) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry: Part A: Structure and Mechanisms*; Kluwer academic/ Plenum Publishers: New York, 2000.

(5) Sheldon, R. A.; Arends, I.; Hanefeld, U. *Green chemistry and catalysis*; John Wiley & Sons, 2007.

(6) Berzelius, J. *Jahres-Bericht* **1835**, *14*, 237.

(7) Wisniak, J. *Educación química* **2010**, *21*, 60.

(8) Laidler, K. J.; King, M. C. *J. phys. Chem* **1983**, *87*, 2657.

(9) McQuarrie, D. A.; Simon, J. D. *Physical chemistry: a molecular approach*; University Science Books Sausalito, CA, 1997; Vol. 1.

(10) Logan, S. *J. Chem. Ed.* **1982**, *59*, 279.

(11) Polanyi, J. C. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 161.

(12) Eyring, H. *Chem. Rev.* **1935**, *17*, 65.

(13) McQuarrie, D. *Statistical mechanics*; University Science Books: Sausalito, CA, 2000.

(14) Sousa-Aguiar, E. F.; de Almeida, J. M.; Romano, P. N.; Fernandes, R. P.; Carvalho, Y. *Quím. Nova* **2014**, *37*, 1257.

(15) Li, C.-J.; Anastas, P. T. *Chem.Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1413.

(16) Sanseverino, A. M. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 102.

(17) Baird, C. *Química ambiental*; 2 ed.; Bookman: Porto Alegre, 2002.

(18) de Freitas Martins, E.; Pliego Jr, J. R. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 613.

(19) Martins, E. F.; Pliego Jr, J. R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2016**, *417*, 192.

(20) Olah, G.; Reddy, V.; Prakash, G. In *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*; John Wiley & Sons: 2000.

(21) Olah, G. A. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 240.

(22) Olah, G. A.; Flood, S. H.; Kuhn, S. J.; Moffatt, M. E.; Overchuck, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1046.

(23) Bhongale, P.; Joshi, S.; Mali, N. *Catal. Rev.* **2021**, 1.

(24) Hughes, E. D.; Ingold, C. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, 244.

(25) Web-of-Science; Resultados para a pesquisa "substituição nucleofílica" ed.; www.webofscience.com/wos/alldb/analyze-results/4b437975-b620-4fcc-92a3-256bffbc1f72-64c89c29 10 de dezembro de 2022.

(26) Murphy, J.; Rohrbach, S.; Smith, A. J.; Pang, J. H.; Poole, D. L.; Tuttle, T.; Chiba, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 16368.

(27) Kwan, E. E.; Zeng, Y.; Besser, H. A.; Jacobsen, E. N. *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 917.

(28) Hamlin, T. A.; Swart, M.; Bickelhaupt, F. M. *Chem. Phys. Chem.* **2018**, *19*, 1315.

(29) Sharma, N.; Biswas, R.; Lourderaj, U. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2020**.

(30) Rohrbach, S.; Murphy, J. A.; Tuttle, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 14871.

(31) Pliego, J. R. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 1900.

(32) Van Der Vegt, N. F.; Haldrup, K.; Roke, S.; Zheng, J.; Lund, M.; Bakker, H. J. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 7626.

(33) Wang, M. L.; Chang, K. R. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1990**, *29*, 40.

(34) Exner, J. H.; Steiner, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1782.

(35) Carvalho, N. l. F.; Pliego Jr, J. R. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8455.

(36) Dalessandro, E. V.; Pliego, J. R. *Theor. Chem. Acc.* **2020**, *139*, 27.

(37) Dalessandro, E. V.; Pliego, J. R. *Mol. Syst. Des. Eng.* **2020**, *5*, 1513.

(38) Pliego, J. R. *Organic & biomolecular chemistry* **2018**, *16*, 3127.

(39) Pliego, J. R.; Pilo-Veloso, D. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 1752.

(40) Pliego Jr, J. R. *J. Organomet. Chem.* **2022**, 122397.

(41) Silva, S. L.; Valle, M. S.; Pliego, J. R. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 15457.

(42) Kromann, J. C.; Jensen, J. H.; Kruszyk, M.; Jessing, M.; Jørgensen, M. *Chem. sci.* **2018**, *9*, 660.

(43) Cardoso, S. P.; Carneiro, J. W. d. M. *Quim. Nova* **2001**, *24*, 381.

(44) Pliego Jr, J. R. *Comput. Theor. Chem.* **2021**, *1198*, 113171.

(45) Web-of-Science; Resultados para a pesquisa "substituição eletrofílica aromática" ed.; www.webofscience.com/wos/alldb/analyze-results/831628fc-c184-403e-ba66-52e9b4d9a65a-66e09b5a: 12 de dezembro de 2022.

(46) Galabov, B.; Nalbantova, D.; Schleyer, P. v. R.; Schaefer III, H. F. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1191.

(47) Galabov, B.; Koleva, G.; Kong, J.; Schaefer III, H. F.; v. R. Schleyer, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 6918.

(48) Galabov, B.; Koleva, G.; Simova, S.; Hadjieva, B.; Schaefer III, H. F.; Schleyer, P. v. R. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2014**, *111*, 10067.

(49) Koleva, G.; Galabov, B.; Hadjieva, B.; Schaefer III, H. F.; Schleyer, P. v. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *127*, 14329.

(50) Kong, J.; Galabov, B.; Koleva, G.; Zou, J. J.; Schaefer III, H. F.; Schleyer, P. v. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *123*, 6941.

(51) Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*; Wiley, 2007.

(52) Ferraz, H.; Sano, M. K.; Bombonato, F. I.; Nunes, M. R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2005**, *16*, 884.

(53) Davidson, J. *Ind. Eng. Chem.* **1926**, *18*, 669.

(54) Waechter, J. M.; Pottenger, L. H.; Veenstra, G. E. In *Patty's Toxicology*; 6 ed.; Cohrssen, E. B. a. B., Ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001; Vol. 4.

(55) Fuhrmann, E.; Talbiersky, J. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 206.

(56) Arca, H. C.; Mosquera-Giraldo, L. I.; Bi, V.; Xu, D.; Taylor, L. S.; Edgar, K. J. *Biomacromolecules* **2018**, *19*, 2351.

(57) Rorrer, J. E.; Bell, A. T.; Toste, F. D. *ChemSusChem* **2019**, *12*, 2835.

(58) Ashworth, I. W.; Chan, L. C.; Cox, B. G.; McFarlane, I. M.; Phillips, A. R. *J. Org. Chem.* **2018**, *84*, 4754.

(59) Egami, H.; Hamashima, Y. *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 157.

(60) Mandal, S.; Mandal, S.; Ghosh, S. K.; Sar, P.; Ghosh, A.; Saha, R.; Saha, B. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 69605.

(61) Peng, H.; Lei, M.; Yang, L.; Sun, J.; Yang, L.; Zhao, Q. *ACS Omega* **2020**, *5*, 21468.

(62) Kabra, S. K.; Huuhtanen, M.; Keiski, R. L.; Yadav, G. D. *React. Chem. Eng.* **2016**, *1*, 330.

(63) Cazorla, C.; Pfordt, É.; Duclos, M.-C.; Métay, E.; Lemaire, M. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2482.

(64) Chada, R. R.; Ketike, T.; Boilla, A. R.; Gangadharam, S. D.; Kamaraju, S. R. R.; Burri, D. R. *Mol. Catal.* **2017**, *438*, 224.

(65) Liu, Y.; Baráth, E.; Shi, H.; Hu, J.; Camaioni, D. M.; Lercher, J. A. *Nat. Catal.* **2018**, *1*, 141.

(66) Zhao, Z.; Shi, H.; Wan, C.; Hu, M. Y.; Liu, Y.; Mei, D.; Camaioni, D. M.; Hu, J. Z.; Lercher, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9178.

(67) Eckstein, S.; Hintermeier, P. H.; Olarte, M. V.; Liu, Y.; Baráth, E.; Lercher, J. A. *J. Catal.* **2017**, *352*, 329.

(68) Gazitua, M.; Tapia, R. A.; Contreras, R.; Campodonico, P. R. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 260.

(69) Chougala, B. M.; Samundeeswari, S.; Holiyachi, M.; Shastri, L. A. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 1290.

(70) Struebing, H.; Ganase, Z.; Karamertzanis, P. G.; Siougkrou, E.; Haycock, P.; Piccione, P. M.; Armstrong, A.; Galindo, A.; Adjiman, C. S. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 952.

(71) Silva, S. L.; Valle, M. S.; Pliego, J. R. *J. Mol. Liq.* **2020**, *319*, 114211.

(72) Silva, D. R.; Pliego, J. R. *Struc. Chem.* **2019**, *30*, 75.

(73) Dalessandro, E. V.; Pliego Jr, J. R. *Quim. Nova* **2018**, *41*, 628.

(74) An, J.; Denton, R. M.; Lambert, T. H.; Nacsa, E. D. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2993.

(75) Fu, G. C. *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 692.

(76) Lee, W. C.; Kang, S. M.; Lee, B. C.; Kim, S. E.; Kim, D. W. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9551.

(77) Kang, S. M.; Kim, C. H.; Lee, K. C.; Kim, D. W. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3062.

(78) Kornblum, N.; Berrigan, P. J.; le Noble, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1257.

(79) Kornblum, N.; Berrigan, P. J.; Le Noble, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1141.

(80) Kornblum, N.; Lurie, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2705.

(81) Kornblum, N.; Seltzer, R.; Haberfield, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1148.

(82) Nogueira, I. C.; Pliego, J. R. *Comput. Theor. Chem.* **2018**, *1138*, 117.

(83) Nogueira, I. C.; Pliego Jr, J. R. *J. Phys. Org. Chem.* **2019**, *32*, e3947.

(84) Nogueira, I. C.; Pliego Jr, J. R. *Mol. Catal.* **2021**, *506*, 111566.

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

(86) Tsuji, Y.; Toteva, M. M.; Garth, H. A.; Richard, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15455.

(87) McKillop, A.; Fiaud, J.-C.; Hug, R. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1379.

(88) Wang, H.; Ma, Y.; Tian, H.; Yu, A.; Chang, J.; Wu, Y. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2669.

(89) Wu, S.; Dong, J.; Zhou, D.; Wang, W.; Liu, L.; Zhou, Y. *J. Org. Chem.* **2019**.

(90) Liu, Y.; Barath, E.; Shi, H.; Hu, J.; Camaioni, D. M.; Lercher, J. A. *Nat. Catal.* **2018**, *1*, 141.

(91) Starks, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 195.

(92) Starks, C. M.; Halper, M. *Phase-transfer catalysis: fundamentals, applications, and industrial perspectives*; Springer Science & Business Media, 2012.

(93) Starks, C. M.; Owens, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3613.

(94) Anastas, P.; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301.

(95) Yadav, G. D.; Badure, O. V. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 755.

(96) Coleman, M. T.; LeBlanc, G. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 732.

(97) Yadav, G. D.; Desai, N. M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *243*, 278.

(98) Denmark, S. E.; Weintraub, R. C.; Gould, N. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13415.

(99) Makosza, M. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 4621.

(100) Makosza, M. In *Organic Synthesis*; Elsevier: 1975, p 439.

(101) Makosza, M. *Pure appl. chem.* **2000**, *72*, 1399.

(102) Lucchese, A. M.; Marzorati, L. *Quim. Nova* **2000**, *23*, 641.

(103) Benjamin, I. *J. Phys. Chem. B* **2012**, *117*, 4325.

(104) Nelson, K. V.; Benjamin, I. *J. Phys. Chem. C* **2011**, *115*, 2290.

(105) Nelson, K. V.; Benjamin, I. *Chem. Phys. Lett.* **2010**, *492*, 220.

(106) Nelson, K. V.; Benjamin, I. *J. Phys. Chem. C* **2010**, *114*, 1154.

(107) Barca, G. M. J.; Bertoni, C.; Carrington, L.; Datta, D.; Silva, N. D.; Deustua, J. E.; Fedorov, D. G.; Gour, J. R.; Gunina, A. O.; Guidez, E.; Harville, T.; Irle, S.; Ivanic, J.; Kowalski, K.; Leang, S. S.; Li, H.; Li, W.; Lutz, J. J.; Magoulas, I.; Mato, J.; Mironov, V.; Nakata, H.; Pham, B. Q.; Piecuch, P.; Poole, D.; Pruitt, S. R.; Rendell, A. P.;

Roskop, L. B.; Ruedenberg, K.; Sattasathuchana, T.; Schmidt, M. W.; Shen, J.; Slipchenko, L.; Sosonkina, M.; Sundriyal, V.; Tiwari, A.; Vallejo, J. L. G.; Westheimer, B.; Włoch, M.; Xu, P.; Zahariev, F.; Gordon, M. S. *J. Chem. Phys.* **2020**, *152*, 154102.

(108) Schmidt, M. W.; Baldridge, K. K.; Boatz, J. A.; Elbert, S. T.; Gordon, M. S.; Jensen, J. H.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K. A.; Su, S.; Windus, T. L.; Dupuis, M.; Montgomery Jr, J. A. *J. Comput. Chem* **1993**, *14*, 1347.

(109) Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7017.

(110) De Jong, F.; Reinhoudt, D. N. In *Advances in Physical Organic Chemistry*; Elsevier: 1980; Vol. 17, p 279.

(111) Durst, H. D. *Tetrahedron Letters* **1974**, *15*, 2421.

(112) Lucchese, A. M.; Marzorati, L. *Química Nova* **2000**, *23*, 641.

(113) Carvalho, N. l. F.; Pliego Jr, J. R. *The Journal of organic chemistry* **2016**, *81*, 8455.

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

(115) Nemcsok, T.; Rapi, Z.; Bagi, P.; Guan, Y. H.; Orbán, I.; Keglevich, G.; Bakó, P. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 130965.

(116) Jadhav, V. H.; Choi, W.; Lee, S. S.; Lee, S.; Kim, D. W. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4515.

(117) Pliego Jr, J. R. *Int. J. Quantum Chem.* **2018**, *118*, e25648.

(118) Pliego, J. R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2020**, *22*, 11529.

(119) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672.

(120) Rufino, V. C.; Pliego Jr, J. R. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 1472.

(121) Sun, Y. L.; Wei, Y.; Shi, M. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 718.

(122) van Beurden, K.; de Koning, S.; Molendijk, D.; van Schijndel, J. *Green Chem. Lett. Rev.* **2020**, *13*, 349.

(123) Sereda, G. In *Green Chemistry in Drug Discovery*; Springer: 2021, p 155.

(124) Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 550.

(125) Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Heydari, M.; Masoumi, B. *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 2236.

(126) Ipatieff, V.; PINES, H.; SCHMERLING, L. *J. Org. Chem.* **1940**, *5*, 253.

(127) Price, C. C. In *Organic reactions* 2011; Vol. 3, p 1.

(128) Zhang, S.; Vayer, M.; Noël, F.; Vuković, V. D.; Golushko, A.; Rezajooei, N.; Rowley, C. N.; Lebœuf, D.; Moran, J. *Chem* **2021**, *7*, 3425.

(129) Rueping, M.; Nachtsheim, B. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 6.

(130) Yamabe, S.; Yamazaki, S. *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, *22*, 1094.

(131) Eley, D.; King, P. *Trans. Faraday Soc.* **1951**, *47*, 1287.

(132) Corma, A.; Garcia, H. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4307.

(133) Melissen, S. T.; Tognetti, V.; Dupas, G.; Jouanneau, J.; Lê, G.; Joubert, L. *J. Mol. Model.* **2013**, *19*, 4947.

(134) Queiroz, J. F. d.; Carneiro, J. W. d. M.; Sabino, A. A.; Sparrapan, R.; Eberlin, M. N.; Esteves, P. M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6192.

(135) Borisov, Y. A.; Kiselev, S.; Akhrem, I. *Mol. Catal.* **2022**, *529*, 112539.

(136) Borisov, Y. A.; Akhrem, I. S. *Mol. Catal.* **2020**, *482*, 100300.

(137) Volkov, A. N.; Timoshkin, A. Y.; Suvorov, A. V. *Int. J. Quantum Chem.* **2005**, *104*, 256.

(138) Volkov, A. N.; Timoshkin, A. Y.; Suvorov, A. V. *Int. J. Quantum Chem.* **2004**, *100*, 412.

(139) Oliveira, F. G.; Rodrigues, F. L.; de Oliveira, A. V.; Marçal, D. V.; Esteves, P. M. *Struct. Chem.* **2017**, *28*, 545.

(140) Shernyukov, A. V.; Genaev, A. M.; Salnikov, G. E.; Rzepa, H. S.; Shubin, V. G. *J. Comput. Chem.* **2016**, *37*, 210.

(141) Shernyukov, A. V.; Genaev, A. M.; Salnikov, G. E.; Shubin, V. G.; Rzepa, H. S. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 3781.

(142) Liljenberg, M.; Stenlid, J. H.; Brinck, T. *J. Phys. Chem. A* **2018**, *122*, 3270.

(143) Liljenberg, M.; Stenlid, J. H.; Brinck, T. *Journal of Molecular Modeling* **2017**, *24*, 1.

(144) Parker, V. D.; Kar, T.; Bethell, D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9522.

(145) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B.* **2009**, *113*, 6378.

(146) Xu, X.; Zhang, Q.; Muller, R. P.; Goddard III, W. A. *J. Chem. Phys.* **2005**, *122*, 014105.

(147) Brémond, É.; Savarese, M.; Su, N. Q.; Pérez-Jiménez, Á. J.; Xu, X.; Sancho-García, J. C.; Adamo, C. *J. Chem. Theory Comput.* **2016**, *12*, 459.

(148) Weigend, F.; Ahlrichs, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7*, 3297.

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

(150) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215.

(151) Mardirossian, N.; Head-Gordon, M. *Mol. Phys.* **2017**, *115*, 2315.

(152) Neese, F. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2012**, *2*, 73.

(153) Neese, F.; Wennmohs, F.; Becker, U.; Riplinger, C. *J. Chem. Phys.* **2020**, *152*, 224108.

(154) Silva, N. M.; Deglmann, P.; Pliego, J. R. *J. Phys. Chem. B* **2016**, *120*, 12660.

(155) Carvalho, N. F.; Pliego, J. R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 26745.

(156) Zanith, C. C.; Pliego, J. R. *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2015**, *29*, 217.

(157) Lin, Y.-L.; Aleksandrov, A.; Simonson, T.; Roux, B. *J. Chem. Theory Comput.* **2014**, *10*, 2690.

(158) Cannizzaro, C. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7163.

(159) DeHaan, F. P.; Delker, G. L.; Covey, W. D.; Ahn, J.; Cowan, R. L.; Fong, C. H.; Kim, G. Y.; Kumar, A.; Roberts, M. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1587.

(160) Carter, B. J.; Covey, W. D.; DeHaan, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4783.

(161) Nogueira, I. C.; Pliego Jr, J. R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2023**, *34*, 194.