

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE FÍSICO-QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
GRUPO DE QUÍMICA TEÓRICA

**ESTUDOS TEÓRICOS DA REAÇÃO DE ALQUILAÇÃO
DESRACEMIZANTE EM ENAMINAS QUIRAIS**

Leandro Greff da Silveira

Orientador: *Prof. Dr. Paolo Roberto Livotto*
Departamento de Físico-Química
Instituto de Química — UFRGS

Co-orientador: *Prof. Dr. Paulo Augusto Netz*
Faculdade de Química — ULBRA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul como requisito final para obtenção do Título de Mestre em Química.

Porto Alegre, 2005

O trabalho descrito na presente dissertação foi realizado integralmente pelo autor, salvo partes referidas no texto, no Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, durante o período de março de 2003 a fevereiro de 2005, sob orientação do Prof. Dr. Paolo Roberto Livotto e co-orientação do Prof. Dr. Paulo Augusto Netz.

Leandro Greff da Silveira

Esta Dissertação foi julgada adequada para a obtenção do título de **MESTRE EM QUÍMICA**, e aprovada em sua forma final, pelo orientador, pelo co-orientador, e pela Comissão Examinadora, no Programa de Pós-Graduação em Química da UFRGS.

Orientador: Prof. Dr. Paolo Roberto Livotto

Co-orientador: Prof. Dr. Paulo Augusto Netz

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Luiz Antônio Mazzini Fontoura
Universidade Luterana do Brasil — ULBRA

Prof. Dr. Rogério Custódio
Universidade Estadual de Campinas — UNICAMP

Prof. Dr. Paulo Fernando Bruno Gonçalves
Universidade Federal do Rio Grande do Sul — UFRGS

Dedico este trabalho

a minha Grande Família, com muito carinho.

à Valéria, com muito amor.

Uma coisa eu aprendi nessa longa vida: toda nossa ciência, comparada a realidade, é primitiva e infantil — ainda assim é a coisa mais preciosa que temos.

ALBERT EINSTEIN

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela energia que me impulsiona a prosseguir, pela saúde e por todos os momentos, bons ou ruins, que me fizeram aprender e amadurecer.

À Valéria, pelo amor que dedica incansavelmente a mim, pela paciência, pela compreensão, pela força em todos os momentos e, acima de tudo, por me fazer feliz.

A minha Grande Família (Pais, Sobrinhos, Irmãos, Sogros, Cunhados e Nona) pela atenção, pela torcida e por todo o carinho demonstrado em todos esses anos.

Aos meus orientadores, Paolo R. Livotto e Paulo A. Netz, pela inesgotável paciência, pela amizade e apoio presente em todos os momentos, em que tive um aprendizado constante e responsável na minha formação científica.

Aos professores Hubert K. Stassen e Paulo F. B. Gonçalves, por todo o auxílio teórico e computacional proporcionado.

Ao Prof. Eduardo R. de Oliveira, que sempre me ajudou e que muito contribui no desenvolvimento deste trabalho.

Aos professores da Comissão Examinadora desta dissertação, por gentilmente aceitarem nosso convite.

Aos colegas do laboratório de Química Teórica, pela amizade, pelas piadas, e principalmente, por toda a ajuda e apoio na recuperação de resultados.

A todos aqueles que de uma maneira ou de outra, contribuíram para a concretização deste trabalho.

Ao CNPq pelo apoio financeiro concedido.

SUMÁRIO

1 — INTRODUÇÃO	1
1.1 — Reação de Alquilação Desracemizante	2
1.2 — Análise Conformacional das Enaminas 4 e 5	11
2 — OBJETIVOS	13
3 — FUNDAMENTOS TEÓRICOS	15
3.1 — A Equação de Schrödinger	16
3.1.1 — O Modelo de Orbital Molecular <i>Ab initio</i>	17
3.1.2 — O Modelo de Orbital Molecular Semi-empírico	23
3.2 — Localização do Estado de Transição	24
3.2.1 — Contribuições da Entalpia e Entropia	26
3.3 — Distribuição Estatística das Energias Moleculares	30
3.4 — O Princípio de Curtin-Hammett	31
4 — METODOLOGIA	35
4.1 — Análise Conformacional <i>Ab initio</i> das Enaminas 4 e 5	36
4.2 — Análise dos Estados de Transição	40
5 — RESULTADOS E DISCUSSÕES	43
5.1 — Análise Conformacional	44
5.1.1 — Margens de Confiabilidade para o Valor de π_i	44
5.1.2 — Conformações das Enaminas 4 e 5	50
5.2 — Estados de Transição	69
5.2.1 — Parâmetros de Otimização	69
5.2.2 — Distribuição Estatística dos Estados de Transição	72
5.2.3 — Consideração da Energia Vibracional e Rotacional	98
6 — CONSIDERAÇÕES FINAIS	104
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	107

LISTA DE FIGURAS

1.1	Esquema da reação de alquilação desracemizante na obtenção das octalonas 7 e 8	3
1.2	Equilíbrio entre iminas e enaminas secundárias	4
1.3	Esquema da alquilação desracemizante empregando os precursores deuterados 12 e 9	5
1.4	Simplificações para explicar a estereosseletividade da reação das enaminas de menor energia demonstradas por Sevin.	5
1.5	Esquema mostrando a reação das enaminas 18 e 19 com acrilaldeído a uma distância de 3Å	6
1.6	Esquema envolvendo a reação do acrilato de metila 21 com a enaminoacetona 22 , e suas respectivas conformações e energias obtidas	7
1.7	Principais geometrias no estado de transição entre etilenoamina e propenal	7
1.8	Ataque em orientação <i>endo-sin</i> entre duas espécies reagentes e um estado de transição cíclico tipo <i>aza-ene</i>	8
1.9	Estados de transição 25 e 26 com transferência concertada do hidrogênio e 27 (axial) e 28 (equatorial) conduzindo a um intermediário <i>zwitteriônico</i>	9
1.10	Confôrmeros mais estáveis das cadeira-torcidas 29a e 29b no nível MM2	10
1.11	Confôrmeros das enaminas 4 e 5 no qual foram feitas análises conformacionais mediante cálculos MM+	11
1.12	Confôrmeros de menor energia da enamina (<i>S,R</i>) 4 encontrados, mediante cálculos MM+ e AM1	11
1.13	Confôrmeros de menor energia da enamina (<i>R,R</i>) 5 encontrados, mediante cálculos MM+ e AM1	12
3.1	Ilustração qualitativa do produto de duas Gaussianas em posições R _a e R _b diferentes	21
3.2	Ilustração esquemática de uma coordenada de reação	24
3.3	Ilustração esquemática do caminho de reação mostrando o ponto de sela em uma superfície tridimensional	25
3.4	Perfil da energia livre padrão da formação estereoespecífica dos produtos de dois confôrmeros se interconvertendo rapidamente	32

4.1	Exemplo de um confômero F120S-40Q90I120RRRPE gerado da pré-análise conformacional do isômero 5	36
4.2	Modelo mostrando as distâncias (em Å) fixadas para prosseguir com a localização do estado de transição da reação proposta por Houk nos níveis semi-empírico e <i>ab initio</i>	40
4.3	Etapas de otimização do confômero mais estável da enamina 5 para obtenção das melhores distâncias a serem fixadas para localização do estado de transição dos demais confômeros	41
4.4	Esquema das possíveis orientações (<i>Re</i> , <i>Si</i> , <i>endo</i>) para a reação entre os confômeros mais estáveis da metilvinilcetona (MVCs- <i>trans</i> e MVCs- <i>cis</i>) com os confômeros mais estáveis dos isômeros das enaminas 4 e 5 selecionados para análise dos estados de transição	41
4.5	Esquema das possíveis orientações (<i>Re</i> , <i>Si</i> , <i>exo</i>) para a reação entre os confômeros mais estáveis da metilvinilcetona (MVCs- <i>trans</i> e MVCs- <i>cis</i>) com os confômeros mais estáveis dos isômeros das enaminas 4 e 5 selecionados para análise dos estados de transição	42
5.1	Simplificação da superfície de energia potencial da base 3-21G* e 6-311G**	50
5.2	Perspectiva dos confômeros de menor energia dos isômeros 4 e 5 obtidos após otimização em 6-311G**	58
5.3	Representação dos grupos vizinhos que interagem com os átomos substituintes do C* ligado ao nitrogênio	59
5.4	Esquema representando as diferentes posições hipoteticamente possíveis para o auxiliar quiral Q*	61
5.5	Representação dos hidrogênios H¹ , H² , H³ e H⁴ do ciclohexeno interagindo entre si e do grupo isopropenila interagindo com os hidrogênios H³ e H⁴	63
5.6	Perspectivas dos confômeros 4e , 5f e 4c selecionados, mostrados na figura 5.2, adicionadas dos valores de energias e das distâncias entre H¹ e H³ , H² e H⁴ , que representam o aumento da tensão conformacional do ciclohexeno	64
5.7	Perspectivas dos confômeros 4d , 5g e 5d selecionados, mostrados na figura 5.2, adicionadas dos valores de energias e das distâncias entre H¹ e H³ , H² e H⁴ , que representam o aumento da tensão conformacional do ciclohexeno	65
5.8	Perspectivas dos confômeros 5e e 5c selecionados, mostrados na figura 5.2, adicionadas dos valores de energias e das distâncias entre H¹ e H³ , H² e H⁴ , que representam o aumento da tensão conformacional do ciclohexeno	66

5.9	Geometria correspondendo a um máximo de energia para a inversão do átomo de nitrogênio	68
5.10	Esquema das conformações do ciclohexeno no TS comparadas com a literatura	77
5.11	Comparação entre as interações dos hidrogênios do ciclohexeno com a isopropenila para os estados de transição 5d_{s-cis}ENDO_E e 5d_{s-cis}ENDO_A	78
5.12	Perspectivas dos estados de transição 4cTS_{s-cis}ENDO_A e 5cTS_{s-cis}ENDO_E , adicionadas dos valores de energia absoluta e de algumas distâncias que representam interações de atração e de repulsão	79
5.13	Perspectivas dos estados de transição 5dTS_{s-cis}ENDO_E e 5eTS_{s-cis}ENDO_A , adicionadas dos valores de energia absoluta e de algumas distâncias que representam interações de atração e de repulsão	80
5.14	Perspectivas dos estados de transição 4dTS_{s-cis}ENDO_E e 5dTS_{s-cis}ENDO_A , adicionadas dos valores de energia absoluta e de algumas distâncias que representam interações de atração e de repulsão	81
5.15	Perspectivas dos estados de transição 4cTS_{s-trans}ENDO_A e 4eTS_{s-cis}ENDO_E , adicionadas dos valores de energia absoluta e de algumas distâncias que representam interações de atração e de repulsão	82
5.16	Perspectivas dos estados de transição 5cTS_{s-trans}ENDO_E e 5dTS_{s-trans}ENDO_E , adicionadas dos valores de energia absoluta e de algumas distâncias que representam interações de atração e de repulsão	83
5.17	Perspectivas dos estados de transição 5eTS_{s-trans}ENDO_A e 5dTS_{s-trans}ENDO_A , adicionadas dos valores de energia absoluta e de algumas distâncias que representam interações de atração e de repulsão	84
5.18	Perspectivas dos estados de transição 4eTS_{s-trans}ENDO_E e 4dTS_{s-trans}ENDO_E , adicionadas dos valores de energia absoluta e de algumas distâncias que representam interações de atração e de repulsão	85
5.19	Perspectivas dos estados de transição 4cTS_{s-cis}ENDO_A e 5cTS_{s-cis}ENDO_E , adicionadas dos valores de energia absoluta, de ativação, do momento de dipolo e de algumas distâncias que representam interações de repulsão	87
5.20	Perspectivas dos estados de transição 5dTS_{s-cis}ENDO_E e 5eTS_{s-cis}ENDO_A , adicionadas dos valores de energia absoluta, de ativação, do momento de dipolo e de algumas distâncias que representam interações de repulsão	88

5.21	Perspectivas dos estados de transição 4dTS_{s-cis}ENDO_E e 5dTS_{s-cis}ENDO_A , adicionadas dos valores de energia absoluta, de ativação, do momento de dipolo e de algumas distâncias que representam interações de repulsão	89
5.22	Perspectivas dos estados de transição 4cTS_{s-trans}ENDO_A e 4eTS_{s-cis}ENDO_E , adicionadas dos valores de energia absoluta, de ativação, do momento de dipolo e de algumas distâncias que representam interações de repulsão	90
5.23	Perspectivas dos estados de transição 5cTS_{s-trans}ENDO_E e 5dTS_{s-trans}ENDO_E , adicionadas dos valores de energia absoluta, de ativação, do momento de dipolo e de algumas distâncias que representam interações de repulsão	91
5.24	Perspectivas dos estados de transição 5eTS_{s-trans}ENDO_A e 5dTS_{s-trans}ENDO_A , adicionadas dos valores de energia absoluta, de ativação, do momento de dipolo e de algumas distâncias que representam interações de repulsão	92
5.25	Perspectivas dos estados de transição 4eTS_{s-trans}ENDO_E e 4dTS_{s-trans}ENDO_E , adicionadas dos valores de energia absoluta, de ativação, do momento de dipolo e de algumas distâncias que representam interações de repulsão	93
5.26	Exemplo dos valores de carga assumidos tanto para a enamina quanto para metilvinilcetona (MVC) calculadas a uma distância infinita	94
5.27	Exemplo dos valores de carga assumidos em um confôrmero no TS	95
5.28	Exemplificação das diferenças entre as barreiras de interconversão e a de ativação utilizando os confôrmeros 5g e 5d	97
5.29	Perspectiva do TS 5cTS_{s-cis}ENDO_E envolvendo uma conformação cadeira entre a MVC e a enamina 5 em contraste com o 5cTS_{s-cis}EXO_E que não demonstra tal conformação aumentando sua energia	97
5.30	Perspectiva do TS 5cTS_{s-trans}ENDO_E envolvendo uma conformação cadeira entre a MVC e a enamina 5 em contraste com o 5cTS_{s-trans}EXO_E que não demonstra tal conformação aumentando sua energias	98

LISTA DE TABELAS

2.1	Diferenças de energias conformacionais de ciclohexanos monosubstituídos	14
3.1	Exemplo de uma reação Diels-Alder do butadieno com etileno para formar o ciclohexeno, calculado no nível MP2/6-31G*	29
5.1	Otimizações na base 3-21G* para avaliar a variação da E_{rel} com a troca de base	45
5.2	Otimizações na base 6-311G** para avaliar a variação da E_{rel} com a troca de base	46
5.3	Comparação entre confôrmeros iguais otimizados na base 3-21G* e 6-311G**	47
5.4	Otimizações na base 6-311G** para analisar as inversões do nitrogênio dos grupos conformacionais SRRPE e SRRPA	48
5.5	Otimizações dos confôrmeros dos grupos conformacionais SRRPE, SRRPA, RRRPE, RRRPA na base 3-21G*	51
5.6	Otimizações dos confôrmeros dos grupos conformacionais SSRPE, SSRPA, RSRPE, RSRPA na base 3-21G*	53
5.7	Otimizações na base 6-311G** para analisar as inversões do nitrogênio dos grupos conformacionais RRRPE, RRRPA, SSRPE, SSRPA, RSRPE e RSRPA	55
5.8	Otimizações dos confôrmeros dos grupos conformacionais SRRPE, SRRPA, RRRPE, RRRPA na base 6-311G**	56
5.9	Otimizações dos confôrmeros dos grupos conformacionais SSRPE, SSRPA, RSRPE, RSRPA na base 6-311G**	57
5.10	Otimizações reproduzindo os resultados da reação da vinilamina com etileno estudada Houk	70
5.11	Etapas de otimizações do confôrmero 5f reagindo com a MVCs- <i>trans</i> em orientação <i>endo</i> , para busca dos valores dos parâmetros a serem fixados para localização do TS	72
5.12	Cálculos dos estados de transição realizados para os confôrmeros com C* <i>S</i> , selecionados da análise conformacional, reagindo em uma orientação <i>endo</i> com a MVCs- <i>cis</i> e MVCs- <i>trans</i> em ataques axiais e equatoriais	74

5.13 Cálculos dos estados de transição realizados para os confôrmeros com C* R, selecionados da análise conformacional, reagindo em uma orientação <i>endo</i> com a MVCs- <i>cis</i> e MVCs- <i>trans</i> em ataques axiais e equatoriais	74
5.14 Determinação dos pesos estatísticos dos estados de transição através da distribuição de Boltzmann, contendo o valor da proporção entre os produtos obtidos da reação em estudo, correspondente a enamina 4 (C* S)	75
5.15 Determinação dos pesos estatísticos dos estados de transição através da distribuição de Boltzmann, contendo o valor da proporção entre os produtos obtidos da reação em estudo, correspondente a enamina 5 (C* R)	75
5.16 Determinação dos pesos estatísticos pela distribuição de Boltzmann, considerando contribuições da energia do ponto zero (ZPE) para a enamina 5 (C* R)	99
5.17 Determinação dos pesos estatísticos pela distribuição de Boltzmann, considerando a energia livre de Gibbs para a enamina 5 (C* R)	99

LISTA DE ABREVIATURAS

- AM1:** *Austin Model 1*
- BO:** Born-Oppenheimer
- CC:** *Coupled Cluster*
- cc-pV6Z:** *correlation consistent polarized Valence Sextuple Zeta*
- cc-pVDZ:** *correlation consistent polarized Valence Double Zeta*
- CI:** *Configuration Interaction*
- CNDO:** *Complete Neglect of Differential Overlap*
- CPR:** *Conjugate Peak Refinement*
- CR:** *Complexo Reativo*
- DFT:** *Density Functional Theory*
- DIIS:** *Direct Inversion in the Iterative Subspace*
- GVB:** *Generalized Valence Bond*
- HF:** Hartree-Fock
- INDO:** *Intermediate Neglect of Differential Overlap*
- LST:** *Linear Synchronous Transit*
- MNDO/PM3 (ou PM3):** *Parametric Method 3*
- MNDO:** *Modified Neglect of Diatomic Overlap*
- MP:** Moller-Plesset
- MVC:** *Metilvinilcetona*
- PES:** *Potential Energy Surface*
- PS:** *Pseudospectral*
- QST:** *Quadratic Synchronous Transit*
- RFO:** *Rational Function Optimization*
- RH:** Roothaan-Hall
- RHF:** *Restricted Hartree-Fock*
- SCF:** *Self-Consistent Field*
- SO:** *Sphere Optimization*
- SPW:** *Self Penalty Walk*
- STO:** *Slater Type Orbital*
- STQN:** *Synchronous Transit-guided Quasi-Newton*

THF: Tetrahydrofurano

TS: *Transition State*

TST: *Transition State Theory*

VC: Valor de Correção

ZDO: *Zero Differential Overlap*

ZPE: *Zero Point Energy*

RESUMO

Utilizando métodos *ab initio* no nível RHF/6-311G**, combinado com conceitos do Princípio de Curtin-Hammett e da lei de distribuição de Maxwell-Boltzmann, este trabalho teve como objetivo elucidar os mecanismos implicados na reação de Michael assimétrica via o equilíbrio tautomérico imina/enamina quirais, também conhecida como alquilação desracemizante. Estão descritos novas abordagens e metodologias para uma extensiva Análise Conformacional e Análise dos Estados de Transição para moléculas com razoável número de átomos, envolvendo um alto número de graus de liberdade. Essas novas abordagens e metodologias envolvendo o Estado de Transição, proporcionaram gerar resultados com desvio de apenas 10,1% para o valor do excesso diastereoisomérico dos produtos *Re/Si* envolvendo a enamina (*R,R*) **5**; consideramos ainda neste caso, contribuições de entropia e entalpia (ZPE) para a energia livre absoluta de ativação. Tais resultados obtidos evidenciaram a importância da consideração de um maior número de confôrmeros na obtenção de geometrias no estado de transição, para a correta descrição dos processos cinéticos envolvidos nas reações químicas.

Palavras-chave: adição de Michael, alquilação desracemizante, enamina quiral, imina quiral, excesso diastereoisomérico, princípio de Curtin-Hammett, distribuição de Maxwell-Boltzmann, *ab initio*, análise conformacional, estado de transição, considerações de entropia e entalpia (ZPE).

ABSTRACT

Using *ab initio* methods in the RHF/6-311G** level combined with concepts of the Curtin-Hammett Principle and Maxwell-Boltzmann Distribution law, this work aims to elucidate the mechanisms involved in the asymmetric Michael reaction through tautomeric equilibrium chiral imine/enamine, so known as deracemizing alkylation. New approaches and methodologies are described for an extensive conformational and Transition State analysis for molecules with reasonable atoms number, involving a high number of degrees of freedom. These new methodologies were able to generate results with only a 10,1% deviation for the diastereoisomeric excess from the *Re/Si* products involving the enamine (*R,R*) **5**. In this case, entropy and enthalpy (ZPE) contributions for the absolute energy of activation were also considered. Such results show the importance of consideration of a large number of conformers to obtain the geometries in the Transition State for a correct description of the kinetic processes involved in chemical reactions.

Key-words: Michael addition, deracemizing alkylation, chiral enamine, chiral imine, diastereoisomeric excess, Curtin-Hammett principle, Maxwell-Boltzmann distribution, *ab initio*, conformational analysis, transition state, entropy and enthalpy (ZPE) considerations.

1 — INTRODUÇÃO

O curso estereoquímico de muitas reações é freqüentemente um problema para os químicos orgânicos sintéticos. Mesmo com dados experimentais, persiste uma dificuldade de racionalizá-lo. Assim, através da obtenção dos resultados experimentais e de modelos moleculares, tenta-se explicar e analisar os Estados de Transição para melhor racionalizar este curso estereoquímico.

Neste sentido, cálculos de mecânica quântica podem contribuir satisfatoriamente para que ocorra uma discussão mais detalhada sobre o mecanismo de uma reação. Este complemento extremamente importante aos estudos laboratoriais, que constitui uma parte da chamada ‘Química Computacional’, tem se mostrado uma importante ferramenta para avaliar e prever o curso de reações químicas, principalmente quando nos referimos à Modelagem Molecular.

1.1 — Reação de Alquilação Desracemizante

A obtenção de compostos biologicamente ativos sob forma opticamente pura tem-se constituído em uma preocupação de grande importância na área de síntese orgânica atual. Isso se deve à grande especificidade de interação dos sistemas biológicos com diferentes enantiômeros de uma mesma substância, que revelou-se de forma dramática no célebre caso da talidomida¹, onde um dos enantiômeros deste analgésico utilizado sob forma racêmica mostrou uma ação teratogênica. Mesmo em casos em que um dos enantiômeros não apresente ação nociva, ao administrar-se uma substância racêmica, utiliza-se o dobro do material necessário, o que evidentemente representa um desperdício de ordem econômica e metabólica. Assim, se torna importante o desenvolvimento de rotas sintéticas para a obtenção de enantiômeros puros, e evidentes vantagens tem sido dadas com o uso da Síntese Assimétrica, onde partindo-se de compostos pró-quirais, mediante o uso de auxiliares ou catalisadores quirais, obtem-se compostos opticamente ativos.

Neste sentido, grande interesse tem se situado na síntese de sesquiterpenos²⁻⁴ com atividade biológica interessante, tanto drimanos quanto eudesmanos[†]. A estratégia sintética adotada em laboratório para obtenção enantiosseletiva de intermediários para sesquiterpenos consiste na utilização da reação de Michael assimétrica via iminas quirais, também conhecida por alquilação desracemizante, desenvolvida inicialmente por d'Angelo e Pfau⁵. Esta reação, fundamentada na adição conjugada de iminas quirais a alquenos eletronicamente deficientes, tornou-se uma das metodologias mais empregadas na elaboração estereocontrolada de centros carbônicos quaternários, na qual tem sido largamente utilizada⁶⁻¹⁹.

As enaminas **4** e **5** são preparadas pela condensação entre a (*R*)-dihidrocarvona (**1**), e as aminas opticamente puras **2** e **3**, respectivamente. Tais compostos, ao reagirem com a metilvinilcetona (**6**), levam aos diastereoisômeros **7** e **8**, como mostrado no esquema da figura 1.1. A octalona *trans* **7** é obtida a partir de **4** com e.d.>95% (*caso matched*), enquanto que a octalona *cis* **8** é obtida a partir de **5**, com e.d.=58% apenas (*caso mismatched*)²⁰.

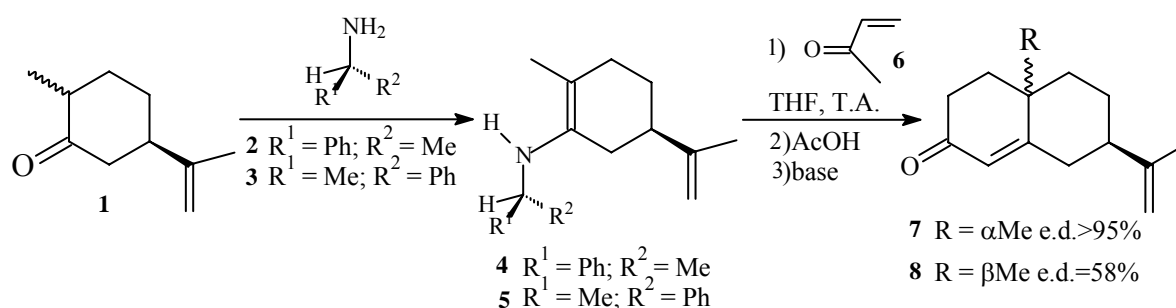


Figura 1.1: Esquema da reação de alquilação desracemizante na obtenção das octalonas **7** e **8**.

Da nomenclatura dos terpenos α refere-se a uma orientação para baixo e β para cima.

Questões sobre os aspectos mecanísticos, necessários para a racionalização deste tipo de reação, estão relacionados com a regioseletividade, estereosseletividade e o estado de transição.

A regioseletividade foi analisada por d'Angelo²¹, onde, considerando o equilíbrio tautomérico da imina quiral **9** (figura 1.2, página seguinte) com os dois correspondentes regioisômeros das enaminas secundárias, fica claro que a conformação energeticamente mais preferida destas enaminas são as **10** e **11** nos quais as interações estéricas são minimizadas.

[†] Sesquiterpenos é uma classe de terpenos contidos em muitos produtos naturais, definida pelo número de carbonos que constitui a cadeia formada pela união de unidades de isoprenos (regra do isopreno), no caso, sesquiterpenos contêm 15 átomos de carbono (3 unidades de isoprenos); para 10 seria monoterpênicos, 20 diterpenos, etc. O subgrupo eudesmano tem uma cadeia semelhante a do produto **7** ou **8** (sem as insaturações e o oxigênio), originalmente encontrado no eucalipto, enquanto o subgrupo drimano difere por não conter a isopropila, e sim, 3 metilas substituídas no mesmo ciclo em uma ordem peculiar (veja referência 3 e 4).

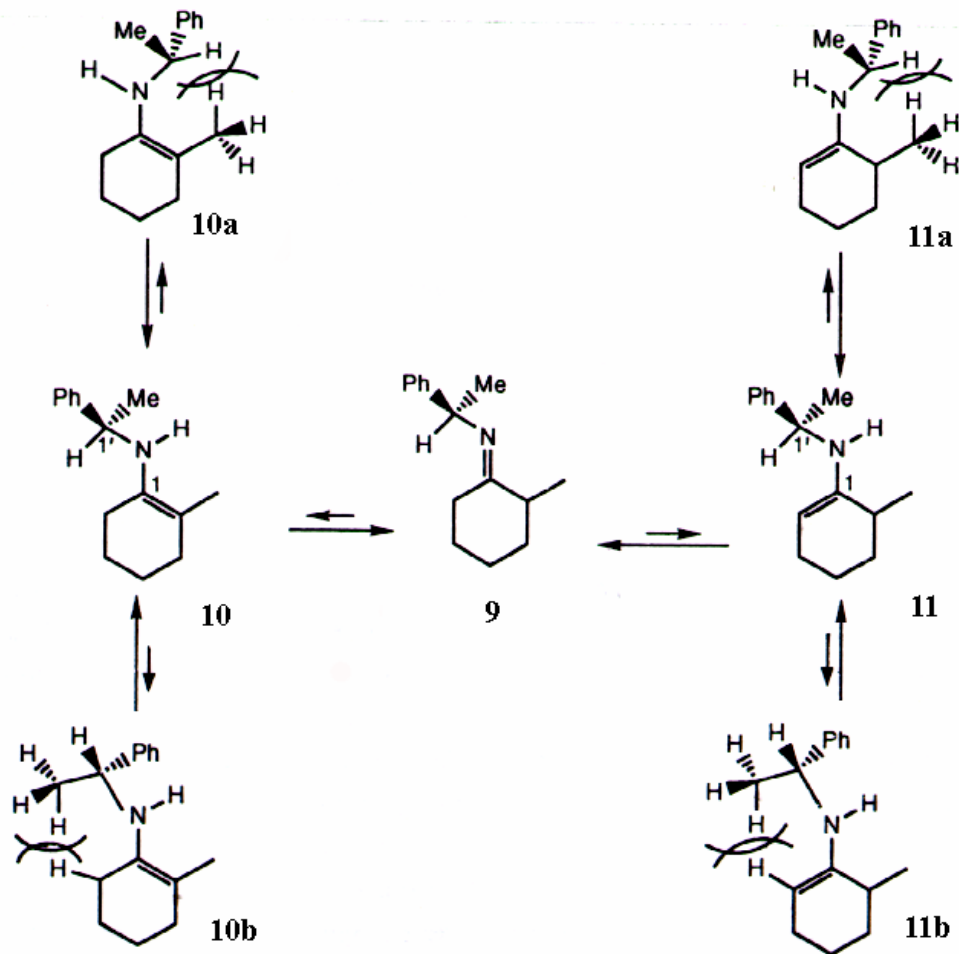


Figura 1.2: Esquema entre o equilíbrio entre iminas e enaminas secundárias.

Desta forma, na enamina mais substituída **10**, a ligação H-N é *sin* à dupla ligação e por conseguinte, a transferência de próton interna é permitida. Em contraste, no caso do regioisômero **11**, menos substituído, a transferência do próton é prevenida por razões geométricas (as ligações H-N e C=C sendo *anti*). Tal transferência de próton à posição α -GRE (GRE=grupo retirador de elétron) está estabelecida através de resultados experimentais^{22,23}, por exemplo, a adição da imina deuterada **12** ao acrilato de metila (**14**) produz, após hidrólise, o aduto (2*S*,2'*S*) **15**, contendo o átomo de deutério na posição α -carboxila (esquema da figura 1.3). O controle absoluto da configuração de C-2' estabelece que o átomo de deutério é transferido do nitrogênio da enamina para o C- α éster com uma aproximação *endo* entre as espécies reagentes (ver figura 1.8, página 7). Da mesma forma, a adição da imina **9** ao 2-deuteroacrilato de etila (**16**) conduz ao aduto deuterado (2*S*,2'*R*) **17**, que difere do aduto **15** na configuração do centro estereogênico C-2' (esquema da figura 1.3).

Com isso, facilmente vemos que em muitos casos de adição de Michael esta pode apenas ser conduzida na ausência de solvente ou em solventes apróticos²¹.

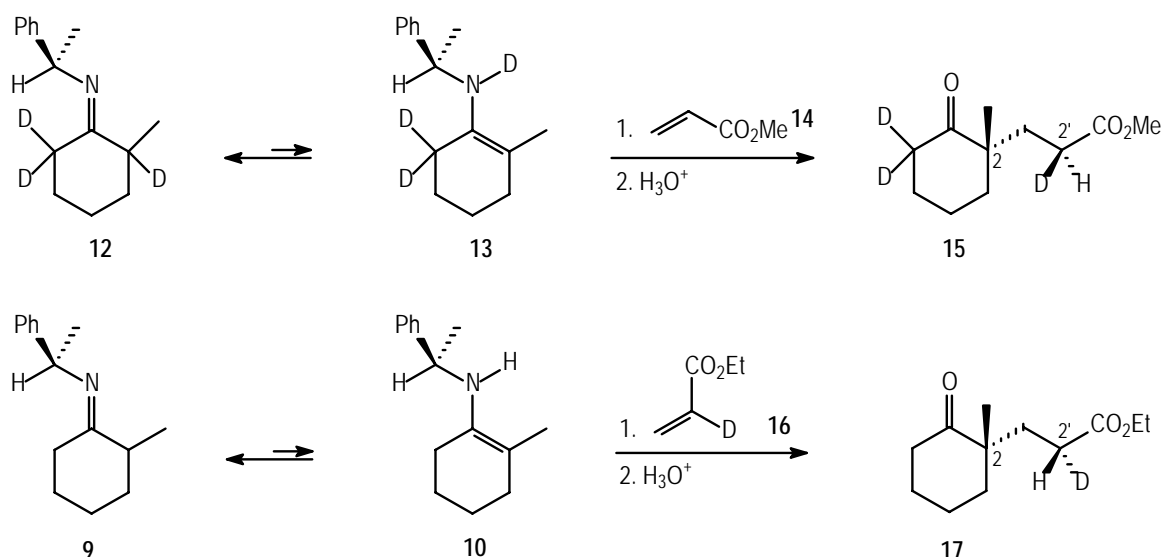


Figura 1.3: Esquema da alquilação desracemizante empregando os precursores deuterados **12** e **9**.

No que se refere a estereosseletividade, a primeira tentativa de explicá-la foi realizada por Sevin^{24,25}, calculando reações do acrilaldeído a confôrmeros das estruturas **18** e **19** — que serviram de protótipo para a enaminas **10** e **20** (figura 1.4). Através de cálculos semi-empíricos e *ab initio* (MNDO e RHF/3-21G respectivamente, programa *MONSTERGAUSS*) Sevin mostra que o ataque mais favorecido se dá no confôrmero mais estável, no qual o hidrogênio ligado ao nitrogênio se apresenta com um ângulo de aproximadamente $\pm 26^\circ$ e $\pm 20^\circ$ em relação ao plano da dupla ligação, para as enaminas **18** e **19** respectivamente.

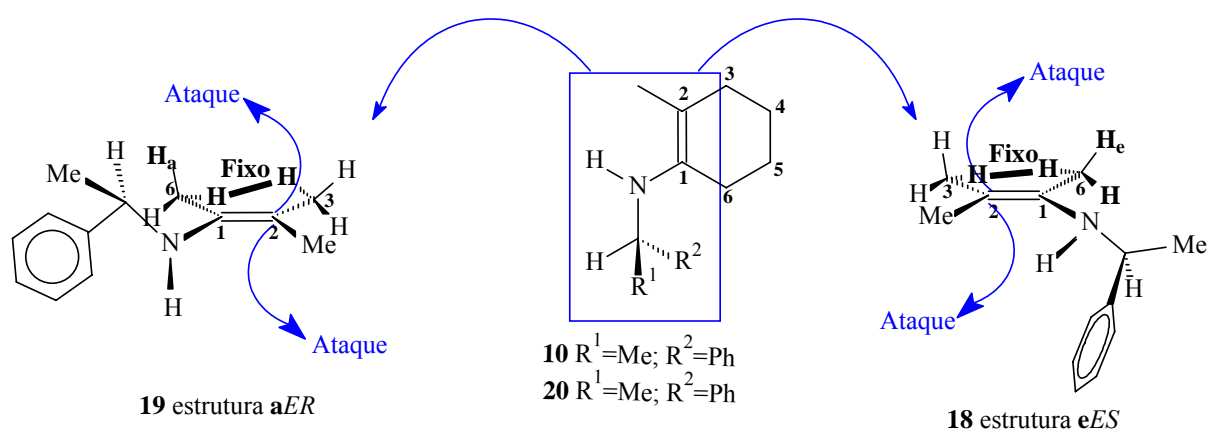


Figura 1.4: Simplificações para explicar a estereosseletividade da reação das enaminas de menor energia demonstradas por Sevin²⁵. Na notação **aER** e **eES**, **a** ou **e** (pseudo-axial e pseudo-equatorial) refere-se ao hidrogênio (**H_a** ou **H_e**) do C₆, a configuração **E** ou **Z** e **S** ou **R** refere-se à ligação C₁-N e ao N, respectivamente.

Fica claramente demonstrada a presença do nitrogênio piramidal nas estruturas **18** e **19**. É observada uma diferença de energia de 1,02kcal/mol para o diastereoisômero (*eES*) e apenas 0,32 kcal/mol para o *aER* a favor do ataque *sin* em relação ao par eletrônico do nitrogênio (figura 1.5). No entanto, Sevin²⁵ conclui que esta piramidalização do átomo de nitrogênio, comprovada experimentalmente por cristalografia²⁶, é um fator que dificulta a adoção de um modelo teórico que explique adequadamente a estereosseletividade observada na reação de alquilação desracemizante.

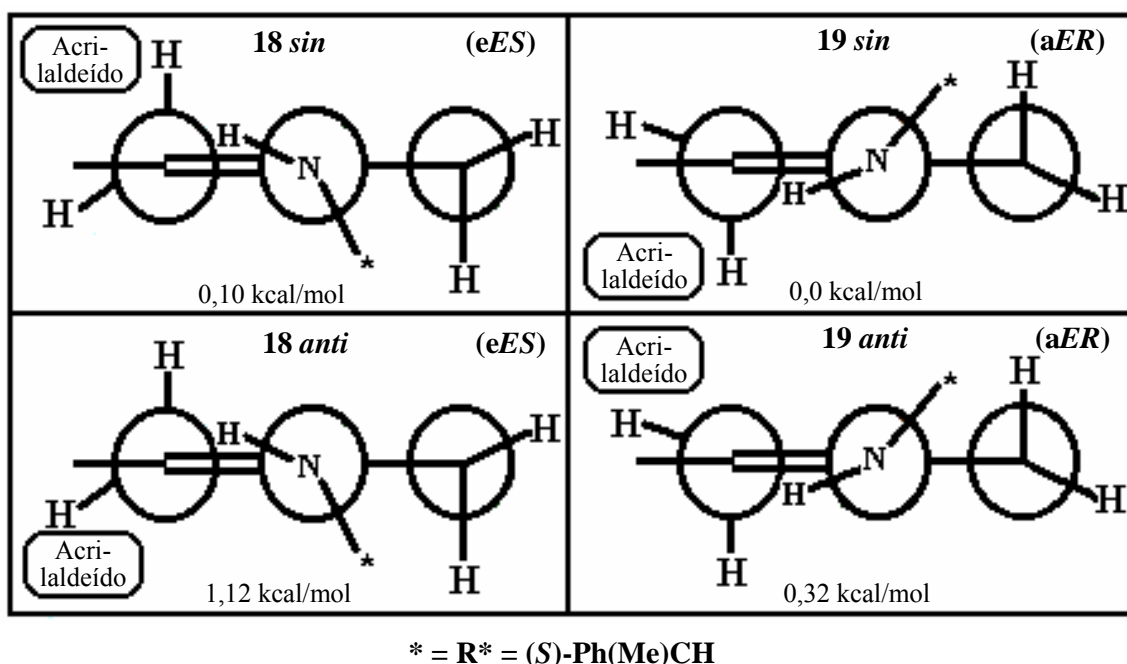


Figura 1.5: Esquema mostrando a reação das enaminas **18** e **19** com acrilaldeído a uma distância de 3Å.

Em seguida, d'Angelo e Tran Huu Dau²⁷, estudando reações de acrilato de metila **21** com a enaminocetona **22**, realizam cálculos teóricos envolvendo métodos semi-empíricos (AM1, programa *MOPAC*), onde, ao contrário de estudos anteriores²⁵, a mobilidade conformacional do anel ciclohexeno é trocada por um núcleo planar de ciclopenteno, e agora tem-se o átomo de nitrogênio totalmente planar. Desta forma, o modelo proposto apresenta a estereosseletividade sendo governada puramente pelo grupo quiral. As energias mínimas obtidas foram de -85,2kcal/mol ($\theta=60^\circ$) e -84,1kcal/mol ($\theta=180^\circ$) para a aproximação *Re* e *Si*, respectivamente (figura 1.6). Constatando-se, que o ataque se dá sempre no confôrmero mais estável, contrário à posição do grupo mais volumoso.

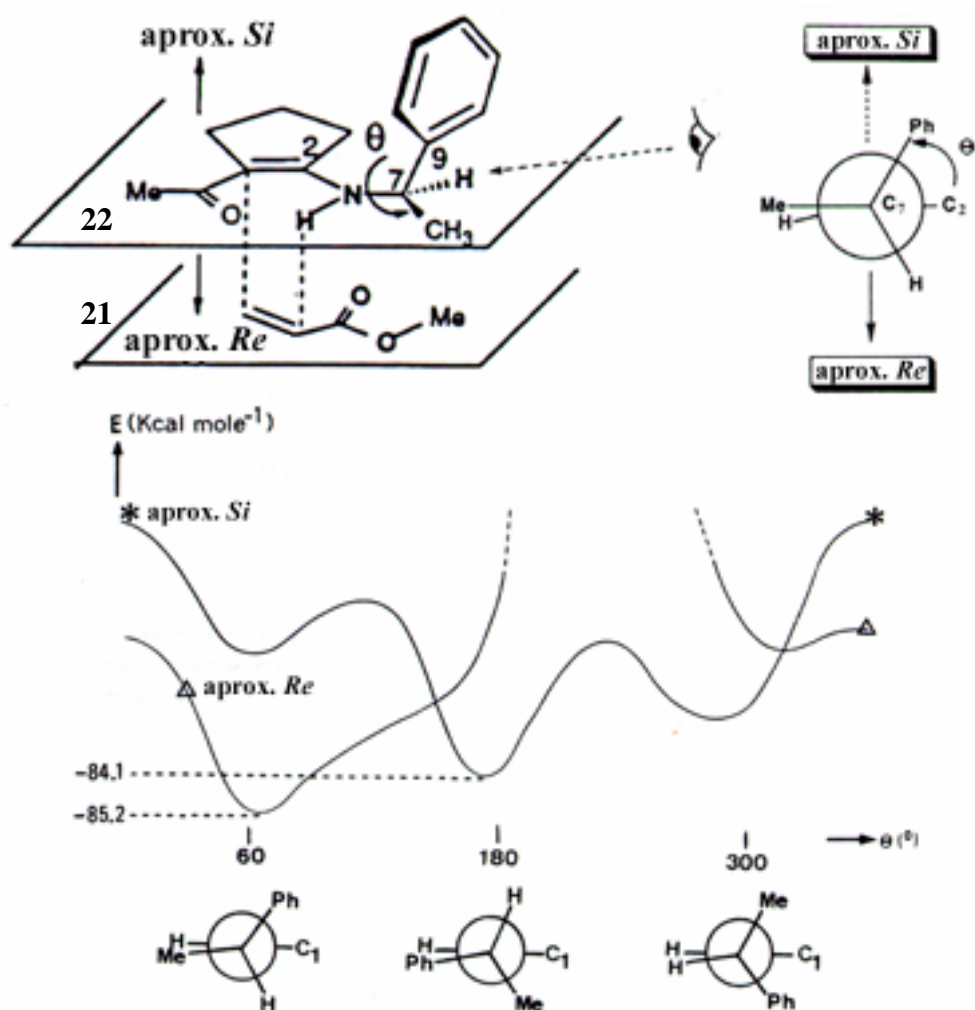


Figura 1.6: Esquema envolvendo a reação do acrilato de metila **21** com a enaminocetona **22**, e suas respectivas conformações e energias obtidas.

Os mecanismos envolvidos no estado de transição foram teoricamente estudados por d'Angelo²¹, que através de cálculos *ab initio* (RHF/3-21G, programa *GAUSSIAN*) realizados por Sevin^{24,28} — utilizando a vinilamina (**23**) e propenal (**24**) como estruturas modelo —, obteve as energias e os estados de transição descritos na figura 1.7.

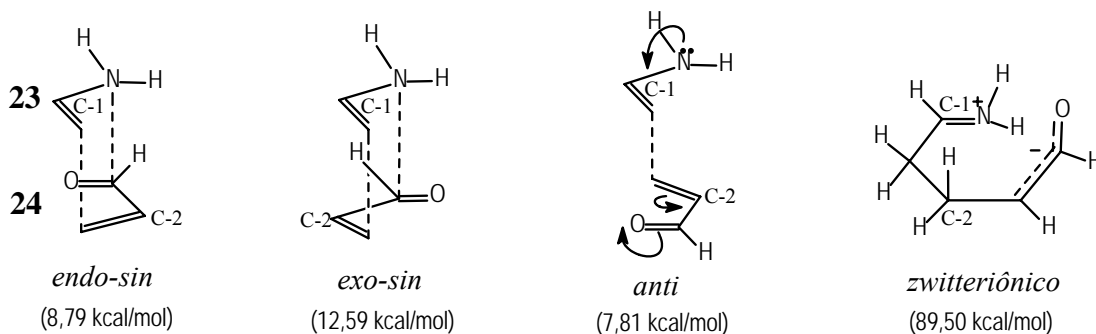


Figura 1.7: Principais geometrias no estado de transição entre etilenoamina e propenal. A orientação *endo*, *exo*, *sin* e *anti* está definida em relação à carbonila, conforme literatura^{28,29}.

Assim, com base nos resultados da figura 1.7, d'Angelo²¹ afirma que a orientação *endo-sin* entre as espécies reagentes passa por uma geometria cadeira não estando totalmente desfavorecida em relação à *anti*, pois há a estabilização extra do sistema promovida por interações entre os orbitais HOMO do doador (enamina) e o LUMO do acceptor (propenal). Nesta geometria, os orbitais do nitrogênio e da carbonila interagem de forma ligante observando-se, inclusive, a atração secundária entre o oxigênio do propenal e C-1 da enamina. Tais estabilizações fazem com que a energia envolvida nesta orientação seja cerca de 4 kcal/mol menor que a energia da orientação *exo-sin*, na qual passa por uma geometria barco²⁴, sendo assim garantida a preferência pela orientação *endo*. A transferência interna do hidrogênio da enamina para o C-2 do propenal é facilitada, pois estes sítios estão próximos um do outro. Esta transferência ocorre de forma mais ou menos concertada ao passo de adição, a fim de evitar, na medida do possível, o estado de transição *zwitteriônico*, que seria energeticamente muito desfavorável. De outra forma, a transferência concertada de hidrogênio não poderia ocorrer na geometria *anti*, pois, mesmo que ainda esta apresente a menor energia, seria induzida a formação do intermediário *zwitteriônico*, que é energeticamente desfavorecido.

Portanto, segundo d'Angelo²¹ — com proposições baseadas em resultados obtidos por Sevin^{24,25,28} e Tran Huu Dau²⁷ —, conclui que a adição de iminas quirais a alquenos eletrofílicos se dá em uma orientação *endo-sin* entre as espécies reagentes (figuras 1.7 e 1.8a) com estado de transição cíclico (cadeira), característico de uma reação *aza-ene*, onde há uma transferência concertada do próton do nitrogênio da enamina secundária ao acceptor de Michael (figura 1.8b).

Este modelo de d'Angelo²¹ foi aceito desde então, porém não explica a baixa diastereosseletividade (e.d.=58%), observado com a enamina (*R,R*) **5**.

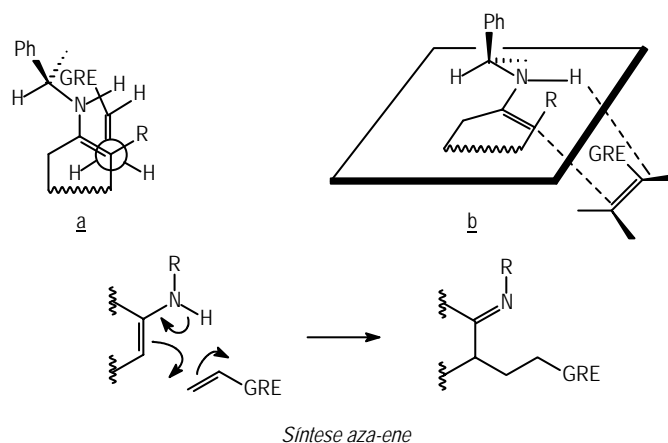


Figura 1.8: (a) ataque em orientação *endo-sin* entre as espécies reagentes e (b) estado de transição cíclico tipo *aza-ene*.

Em outros estudos teóricos da indução assimétrica na reação de alquilação desracemizante, Houk³⁰, utilizando cálculos de mecânica molecular e *ab initio* (MM2 e RHF/6-31G* respectivamente, programas *GAUSSIAN 94* e *MACROMODEL 4,5*), relatou a possibilidade de que a diastereosseletividade deste tipo de reação seria determinada por efeitos conformacionais no ciclo causados pelos substituintes e não através do ataque *anti* ao grupo fenila. Considerando os estados de transição vinilamina com etileno **25** e (*N*-metilamino)etileno com acrilonitrila **26**, mostra que estas reações são concertadas com uma transferência parcial do hidrogênio ligado ao nitrogênio (figura 1.9); e da mesma forma que Sevin²⁴, via uma orientação *sin* entre as espécies reagentes, devido à atração eletrostática entre os sítios carregados. Enquanto para reações envolvendo as espécies (*N*-metilamino)ciclohexeno com acrilonitrila, dois estados de transição *sin* são possíveis, o **27** e o **28**, cujos comprimentos de ligação C-C em formação, são 1,846 e 1,872 Å — afirmando que estas distâncias são típicas de reações que produzem intermediários *zwitteriônicos* (figura 1.9). Para a meia-cadeira do (*N*-metilamino)ciclohexeno o ataque axial **27** possui uma energia de ativação 2 kcal/mol menor que o equatorial **28**. Esta preferência por ataques axiais em ciclohexenos, enolatos e compostos similares é interpretada em função da tensão torcional. De acordo com a alquilação de enolatos e enóis, o ataque axial passa por um estado de transição cadeira, ao passo que o equatorial conduz a um estado de transição tipo barco torcido³⁰⁻³².

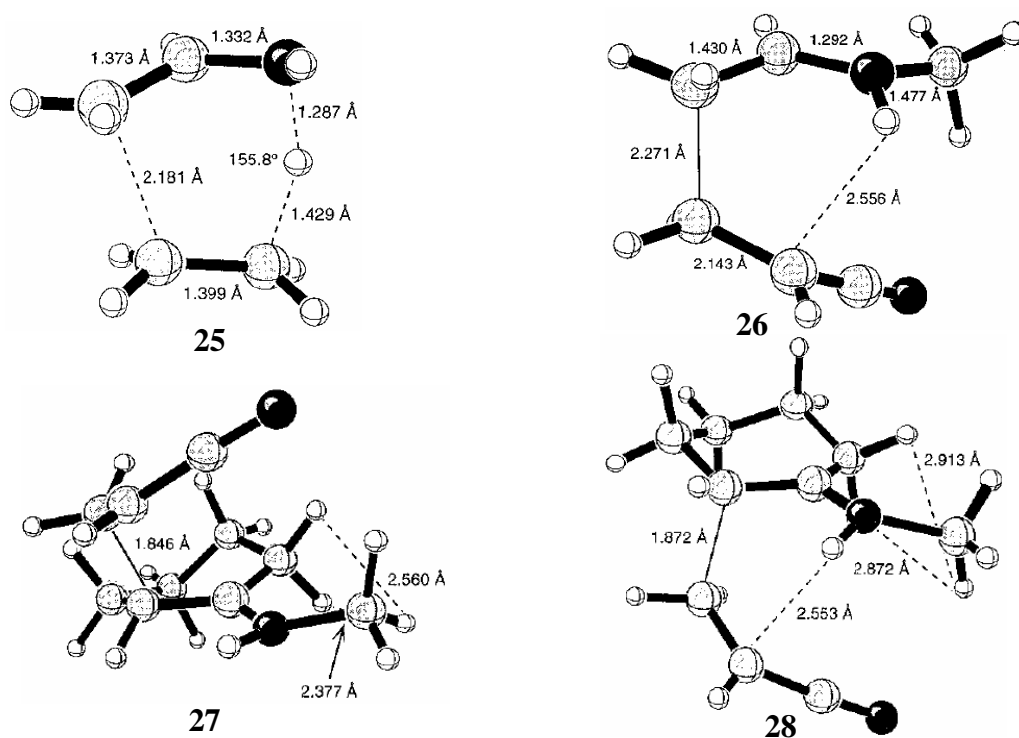


Figura 1.9: Estados de transição **25** e **26** com transferência concertada do hidrogênio e **27** (axial) e **28** (equatorial) conduzindo a um intermediário *zwitteriônico*.

Ainda, com análise conformacional das duas cadeira-torcidas diastereoisoméricas dos enaminoésteres **29a** e **29b**, mostra que o confôrmero **29a** é 0,8 kcal/mol mais estável que o **29b**, onde a posição preferencial do grupo feniletilamina é aquela que induz o hidrogênio do auxiliar quiral a se orientar, em direção ao anel ciclohexeno, para produzir as distâncias $H \leftrightarrow H$ de acordo com a figura 1.10 abaixo.

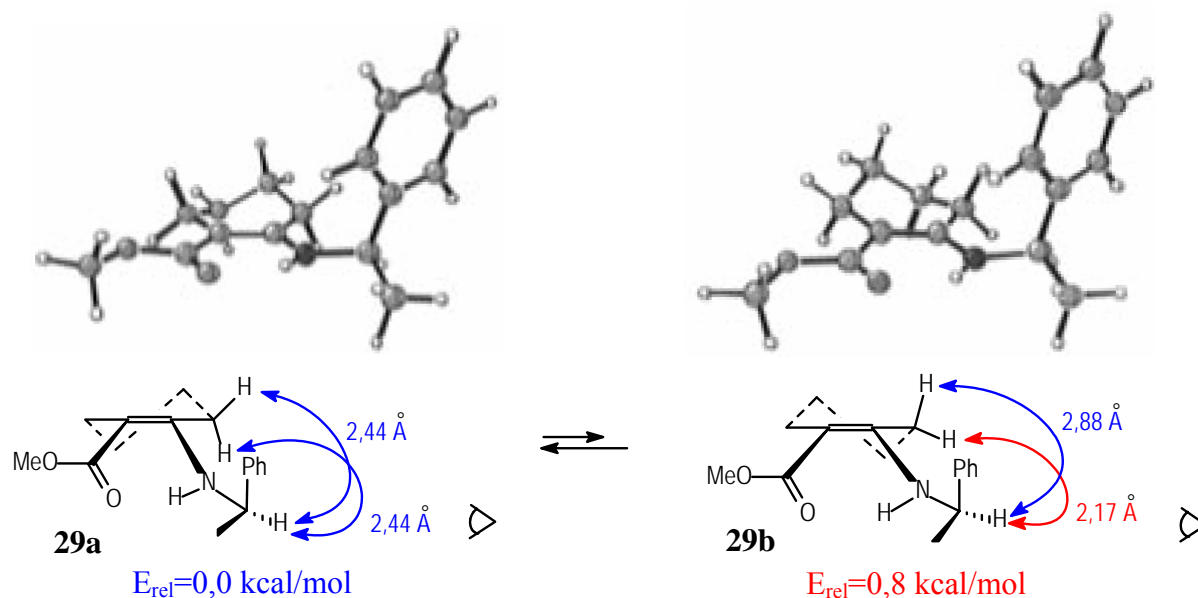


Figura 1.10: Confôrmeros mais estáveis das cadeira-torcidas **29a** e **29b** no nível MM2.

Além disso, Houk afirma que ocorre uma transmissão da quiralidade, pela acomodação conformacional do ciclo, levando então a um controle estereoeletrônico, onde apenas uma das faces da olefina é suscetível de atacar o eletrófilo em uma trajetória axial, fornecendo um modelo geral para alta estereosseletividade. Este modelo se mostrou satisfatório para justificar as baixas regio- e estereosseletividades encontradas em algumas reações de Michael^{33,34}.

Nota-se que este modelo também não leva em consideração a piramidalização do átomo de nitrogênio, diferente da consideração de Sevin no confôrmero **18**. No entanto, no confôrmero **18** tem-se um auxiliar quiral com configuração *S*, que ao considerarmos a preferência do hidrogênio do auxiliar quiral a se orientar em direção aos hidrogênios do ciclo, como proposto por Houk, teremos a fenila impedindo o ataque *anti*, justificando assim o favorecimento em 1,02 kcal/mol do ataque *sin* em relação ao par eletrônico.

Importante observar, que tanto o modelo de d'Angelo quanto o de Houk, as enaminas não apresentam substituintes no restante do anel ciclohexeno, o que ocorre nas enaminas **4** e **5**, eliminando outros fatores de ordem conformacional no equilíbrio das enaminas.

1.2 — Análise Conformacional das Enaminas 4 e 5.

Discussões a respeito da estereosseletividade observada nas reações do esquema da figura 1.1 têm sido levadas por Oliveira³⁵, que baseado em análises conformacionais com cálculos de mecânica molecular e semi-empírico (MM+ e AM1, programa *SPARTAN PLUS*) dos quatro possíveis confôrmeros (**4a**, **4b**, **5a** e **5b**) mostrados na figura 1.11, chegou às estruturas de menor energia em cada caso (figuras 1.12 e 1.13).

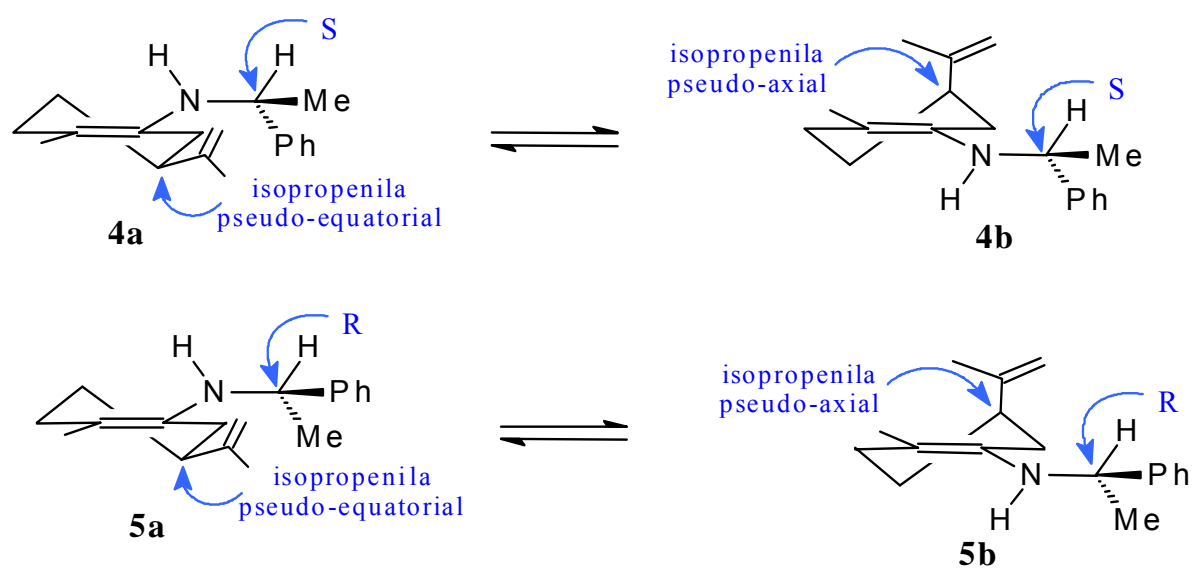


Figura 1.11: Confôrmeros das enaminas **4** e **5** no qual foram feitas análises conformacionais mediante cálculos MM+.

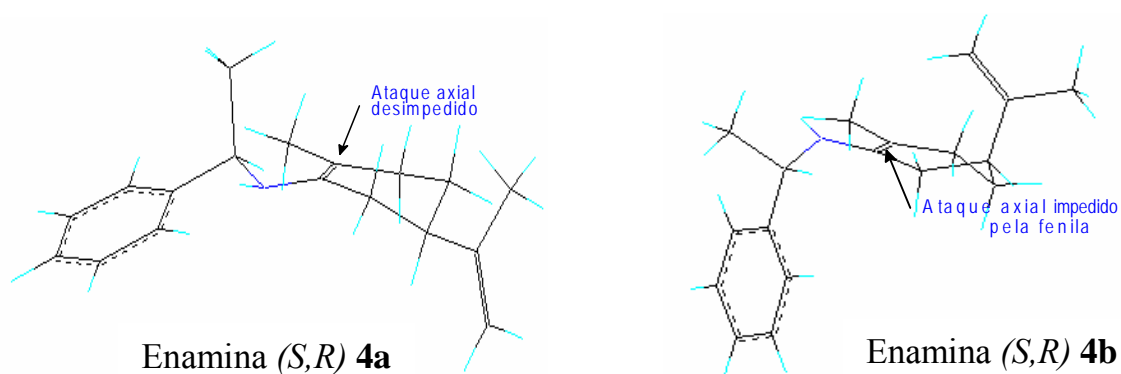


Figura 1.12: Confôrmeros de menor energia da enamina (*S,R*) **4** encontrados mediante cálculos MM+ e AM1.

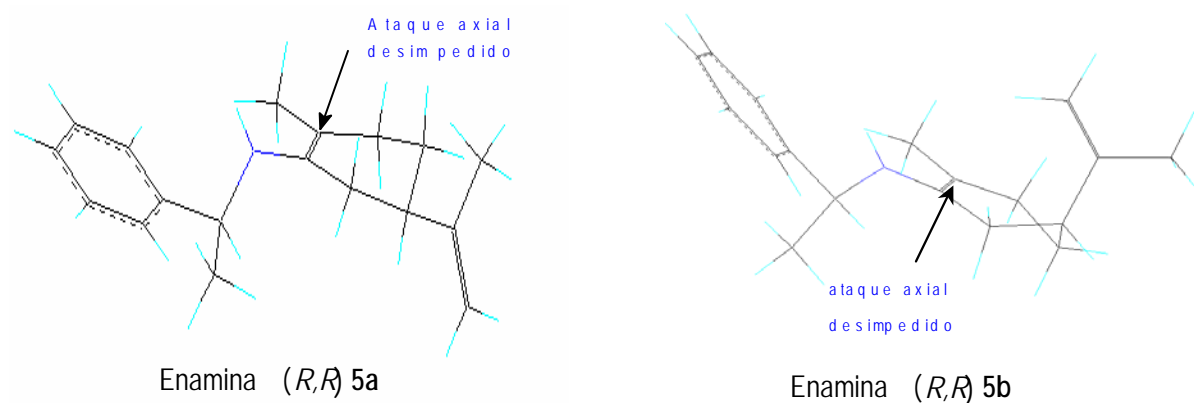


Figura 1.13: Confôrmeros de menor energia da enamina (*R,R*) **5** encontrados mediante cálculos MM+ e AM1.

Desta forma, mostra que a enamina **4a** ($E_{MM+}=8,497$ kcal/mol) permite um ataque axial (pela face *Si*), pois está desimpedido estericamente; enquanto no confôrmero **4b** ($E_{MM+}=11,101$ kcal/mol) o ataque axial, que ocorre pela face *Re*, é impedido estericamente, podendo viabilizar a formação de um único produto **7**. Já no outro caso, em ambos os confôrmeros, tanto **5a** ($E_{MM+}=9,422$ kcal/mol) quanto **5b** ($E_{MM+}=10,244$ kcal/mol), os ataques axiais (pela face *Si* no primeiro caso e pela face *Re* no segundo) não têm impedimento estérico importante, o que indica que os produtos derivados de ataques em ambos os confôrmeros poderiam ser obtidos, principalmente pelo fato de que a diferença energética é pequena entre estes confôrmeros.

A partir destes resultados Oliveira conclui que o efeito do auxiliar quiral deve ter a interpretação dada por Houk. Contudo, não fica claro, o porque da proporção 3,76/1 dos produtos da enamina (*R,R*) **5**, na medida em que o produto majoritário é derivado do confôrmero menos estável quando considerada a interpretação de Houk. Portanto, notamos que é importante determinar as energias de ativação da alquilação para as enaminas **4** e **5**, visto que o controle deve ser cinético.

2 — OBJETIVOS

Devido a importância desta reação (esquema da figura 1.1), e pelo fato de que a estereosseletividade da reação de alquilação da enamina (*R,R*) **5** não ser bem explicada com os modelos descritos, foi investigado mais a fundo o mecanismo da mesma. Para tanto, realizou-se:

- Estudo da análise conformacional realizada no nível *ab initio* (RHF/6-311G**), permitindo uma boa comparação entre os resultados então obtidos. Desta forma, determinou-se as energias relativas e as conformações preferenciais das enaminas **4** e **5**. Diferente de outros estudos, se levou em conta outros graus de liberdade, como a rotação do grupo fenila do auxiliar quiral e a quiralidade do átomo de nitrogênio;
- Análises dos estados de transição dos ataques *Si* e *Re* à metilvinilcetona, em mesmo nível de cálculo da análise conformacional, e desta forma, determinou-se os casos de formação de produtos cineticamente mais favorecidos, para assim, melhor elucidar o processo mecanístico da reação envolvendo as enaminas **4** e **5**. Embora esta análise seja baseada em um tipo de ataque *endo-sin*, evidenciado experimentalmente^{22,23}, na medida do possível, tentou-se confirmar estes resultados experimentais nas reações em questão.

Ainda, comparou-se os resultados obtidos com os de Houk, visto que no caso das enaminas **4** e **5** os substituintes no ciclo devem ter uma influência ainda maior no equilíbrio conformacional, pois, como pode-se observar na tabela 2.1 abaixo, à medida que se aumenta o volume dos substituintes **R**, aumenta a diferença de energia entre os confôrmeros equatorial e axial³¹.

Tabela 2.1: Diferenças de energias conformacionais de ciclohexanos monosubstituídos.

R	ΔG^0 [kcal/mol]
-CH ₃	7,28
-CH(CH ₃) ₂	9,25
-C(CH ₃) ₃	19,7 -20,5

3 — FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Para os químicos, geralmente, se faz necessário descrever em detalhes a distribuição eletrônica de átomos e moléculas para melhor elucidar mecanismos e estereoquímica de muitas reações. Na medida em que a Mecânica Clássica aplicada a sistemas químicos não descreve essa distribuição eletrônica corretamente, notamos que para este caso não há substituto para a Mecânica Quântica. Assim, com a integração desses conceitos químicos no estudo mecânico-quântico da estrutura molecular origina-se a Química Quântica.

3.1 — A Equação de Schrödinger

Com o intuito de detalhar a distribuição eletrônica de sistemas atômicos e moleculares, a mecânica quântica descreveu a dualidade onda-partícula do elétron e a dinâmica do sistema (equivalente à segunda lei de Newton na Mecânica Clássica) através da equação diferencial dependente do tempo, formulada em 1926 por Schrödinger:

$$\hat{H}\Psi = i\hbar \frac{\partial\Psi}{\partial t} \quad (3.1)$$

onde \hat{H} é o operador Hamiltoniano não relativístico (ignora a interação spin-órbita e outras interações relativísticas), que descreve a energia cinética dos núcleos (\hat{T}_n) e dos elétrons (\hat{T}_e), bem como, a interação eletrostática (energia potencial) núcleo-núcleo (\hat{V}_{nn}), núcleo-elétron (\hat{V}_{ne}) e elétron-elétron (\hat{V}_{ee}); Ψ é a função de onda das posições e momentos de todas as partículas e \hbar é a constante de Planck dividida por 2π .

Se o operador Hamiltoniano é independente do tempo, a dependência do tempo da função de onda pode ser separada como um simples fator de fase³⁶:

$$\hat{H}(r, t) = \hat{H}(r) \quad (3.2)$$

$$\Psi(R, r, t) = \psi(R, r)e^{-iEt/\hbar} \quad (3.3)$$

Chegamos, assim, na equação de Schrödinger independente do tempo³⁷:

$$\hat{H}\psi(R, r) = E\psi(R, r) \quad (3.4)$$

onde E é a energia total do sistema; R é o conjunto das coordenadas nucleares e r o conjunto das coordenadas eletrônicas.

No restante do trabalho, a equação (3.4) será referida apenas como *equação de Schrödinger*.

Para um sistema molecular de forma geral de N núcleos e n elétrons o operador Hamiltoniano pode ser escrito contendo os operadores de energia cinética (\hat{T}) e de energia potencial (\hat{V}) para todas as partículas. Assim:

$$\hat{H} = \sum_{i=1}^N \hat{T}_{n_i} + \sum_{i=1}^n \hat{T}_{e_i} + \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j>i}^N \hat{V}_{nnij} + \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^n \hat{V}_{neij} + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n \hat{V}_{eeij} \quad (3.5)$$

Podendo-se, ao considerar as expressões dos operadores³⁸, reescrever a equação (3.5) na forma:

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^N \frac{\hbar^2}{2m_{n_i}} \nabla_i^2 - \sum_{i=1}^n \frac{\hbar^2}{2m_{e_i}} \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j>i}^N \frac{Z_{n_i} Z_{n_j} q_{n_i} q_{n_j}}{4\pi\epsilon_0 r_{n_i n_j}} - \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^n \frac{Z_{n_i} q_{n_i} q_{e_j}}{4\pi\epsilon_0 r_{n_i e_j}} + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n \frac{q_{e_i} q_{e_j}}{4\pi\epsilon_0 r_{e_i e_j}} \quad (3.6)$$

onde $\nabla_i^2 = \left(\frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2} \right)$ e ϵ_0 é a permissividade do vácuo.

A equação de Schrödinger pode ser resolvida exatamente para o átomo de hidrogênio, H_2^+ e átomos hidrogenóides (com apenas um elétron), no entanto, para átomos e moléculas com vários elétrons esta solução exata não é conhecida. Assim, devem ser feitas várias aproximações, tanto com o Modelo de Orbital Molecular **Ab initio** (soluções geradas sem referência à dados experimentais) quanto com o Modelo de Orbital Molecular **Semi-empírico** (soluções geradas com referências à dados experimentais) para se obter uma solução aproximada para a equação de Schrödinger.

3.1.1 — O Modelo de Orbital Molecular *Ab initio*

Na prática, para serem geradas soluções na formulação *ab initio* (latim: “desde o início”) são requeridas algumas aproximações para resolver a equação de Schrödinger para vários elétrons. Em geral as mais utilizadas são as que conduzem à equação Hartree-Fock-Roothaan, que basicamente envolve:

a) A **aproximação de Born-Oppenheimer (BO)**, que em linhas gerais se baseia no fato de os núcleos apresentarem massas muito superiores às dos elétrons, $m_n \gg m_e$, tendo como consequência os elétrons se moverem muito mais rápido que os núcleos, ou seja, do ponto de vista dos elétrons, os núcleos são estacionários. A densidade eletrônica pode então

ajustar-se instantaneamente à alteração da configuração geométrica dos núcleos e a equação de Schrödinger pode ser resolvida para uma configuração geométrica fixa antes de se considerar os movimentos nucleares³⁹. Assim, considerando que o operador Hamiltoniano seja Hermitiano e as soluções sejam ortonormalizadas, a função de onda pode ser expandida em uma parte eletrônica e uma parte nuclear, conseqüentemente, a equação (3.4) pode ser reescrita em uma parte chamada de equação de Schrödinger eletrônica,

$$\hat{H}_e \psi_e(\mathbf{R}, \mathbf{r}) = E_e \psi_e(\mathbf{R}, \mathbf{r}) \quad (3.7)$$

onde o Hamiltoniano \hat{H}_e difere de \hat{H} por não conter nem \hat{T}_n nem \hat{V}_{nn} ($\hat{H}_e = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{ne}$), e outra chamada de equação de Schrödinger nuclear,

$$(\hat{T}_n + U(\mathbf{R})) \psi_n(\mathbf{R}) = E_n \psi_n(\mathbf{R}) \quad (3.8)$$

onde $U(\mathbf{R}) = E_e(\mathbf{R}) + \hat{V}_{nn}(\mathbf{R})$ representa a energia potencial para o movimento dos núcleos e se move em uma superfície de energia potencial (PES — *Potential Energy Surface*), o qual é solução para a equação de Schrödinger eletrônica (equação 3.7)³⁶.

b) A **aproximação Hartree-Fock** (HF), que basicamente representa a função de onda de vários elétrons como a soma de produtos (na forma de determinante de Slater) de funções de onda de um elétron.

Fock modificou o modelo de partículas independentes de Hartree (onde cada elétron se move sob a ação de um campo central eficaz resultante da atração do núcleo e da repulsão média entre os outros elétrons) introduzindo o método variacional ($E_0 \leq \langle \psi | \hat{H} | \psi \rangle$) e permitindo a inclusão da antissimetria (exigida pelo Princípio de Exclusão de Pauli) através do determinante de **Slater**. Desta forma, a função de onda ψ passa a depender do número quântico de spin m_s , sendo expressada na forma:

$$\psi(x_1, x_2, \dots, x_n) = \frac{1}{\sqrt{n!}} \begin{bmatrix} \phi_1(x_1) & \phi_1(x_2) & \dots & \phi_1(x_{n-1}) & \phi_1(x_n) \\ \phi_2(x_1) & \phi_2(x_2) & \dots & \phi_2(x_{n-1}) & \phi_2(x_n) \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots & \vdots \\ \phi_k(x_1) & \phi_k(x_2) & \dots & \phi_{k-1}(x_{n-1}) & \phi_k(x_n) \end{bmatrix} \quad (3.9)$$

onde o número subscripto é o orbital e $X_n = (r_n, m_s)$ é a coordenada com $r_n = (x_n, y_n, z_n)$.

Cada orbital-spin ϕ_k na função de onda ψ é o produto de uma função das coordenadas espaciais de um elétron ϕ_k por uma das funções próprias (α ou β) dos operadores de spin individual³⁹, obtendo-se:

$$\phi_k = \varphi_{ki} \zeta(\alpha, \beta) \quad (3.10)$$

onde α e β dependem de valores de m_s (1/2 ou -1/2).

Substituindo a função de onda ψ (equação 3.9) no funcional⁴⁰ do método variacional $E \leq \langle \psi | \hat{H} | \psi \rangle$ adicionada de V_{nn} e ortonormalizando os valores de m_s ($\langle \alpha | \alpha \rangle = \langle \beta | \beta \rangle = 1$ e $\langle \alpha | \beta \rangle = \langle \beta | \alpha \rangle = 0$), sem deter-se aos detalhes matemáticos (como multiplicadores de Lagrange), chega-se às equações de Hartree-Fock⁴¹,

$$E = \sum_{i=1}^n h(i) + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n (J_{ij} - K_{ij}) + V_{nn} \quad (3.11)$$

onde $h(i) = \langle \psi_i(x_i) | -\frac{\hbar^2 \nabla_i^2}{2m_e} - \sum_{j=1}^N \frac{Z_j e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} | \psi_i(x_i) \rangle$, representa a energia do elétron em ψ_i e a sua

energia potencial no campo do núcleo; $J_{ij} = \langle \psi_i(x_i) \psi_j(x_j) | \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} | \psi_i(x_i) \psi_j(x_j) \rangle$, chamado

de Integral de Coulomb, representa a energia potencial de uma carga eletrônica no campo de todos os n elétrons distribuídos pelos orbitais-spins ocupados e

$K_{ij} = \langle \psi_i(x_i) \psi_j(x_j) | \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} | \psi_i(x_j) \psi_j(x_i) \rangle$, chamado de Integral de Troca, esta não tem uma

interpretação física simples, seu aparecimento surge da imposição da antissimetria da função de onda, resultando em uma correlação no movimento dos elétrons de mesmos spins⁴²,

e

$$\hat{F}_i \phi_i = \epsilon_i \phi_i \quad (3.12)$$

onde ϕ_i é chamada de orbital molecular canônico; ϵ_i é a energia do orbital molecular e \hat{F}_i é o

operador de Fock ($\hat{F}_i = \hat{h}(i) + \sum_{j=1}^n (\hat{J}_j - \hat{K}_j)$).

c) A **aproximação Roothaan-Hall** (RH), representa os orbitais moleculares em termos da combinação linear das funções dos orbitais atômicos,

$$\phi_i = \sum_{\alpha}^M C_{\alpha i} \chi_{\alpha} \quad (3.13)$$

onde M é número de funções de base; C_{α} é o coeficiente linear desconhecido e χ_{α} é a função de base (ou função do orbital atômico).

Assim, o problema de achar a melhor forma funcional de um orbital molecular é reduzido para um problema mais simples, que é o de achar o coeficiente linear.

Essas três aproximações conduzem à equação de **Hartree-Fock-Roothaan**,

$$F_i \sum_{\alpha}^M C_{\alpha i} \chi_{\alpha} = \varepsilon_i \sum_{\alpha}^M C_{\alpha i} \chi_{\alpha} \quad (3.14)$$

Multiplicando por uma função específica, integrando e definindo as matrizes de Fock e a integral de sobreposição ($F_{\alpha\beta} = \langle \chi_{\alpha} | \hat{H} | \chi_{\beta} \rangle$, $S_{\alpha\beta} = \langle \chi_{\alpha} | \chi_{\beta} \rangle$) e colocando todas as equações em notação matricial³⁶, podemos reescrever a equação (3.14) na forma:

$$FC = SC\varepsilon \quad (3.15)$$

ou

$$(F - \varepsilon S)C = 0 \quad (3.16)$$

onde a matriz **S** contem os elementos de sobreposição entre as funções de base; a matriz **F** contem os elementos da matriz de Fock e **C** é a matriz dos coeficientes. Todas as matrizes possuem dimensões $M \times M$, onde tanto **F** quanto **S** são Hermitianas.

As equações de Hartree-Fock-Roothaan têm uma solução não trivial ($C_{\alpha i}$ diferente de zero) somente se a equação secular abaixo é satisfeita,

$$\det(F_{\alpha\beta} - \varepsilon_i S_{\alpha\beta}) = 0 \quad (3.17)$$

Para determinar os coeficientes $C_{\alpha i}$ do orbital molecular a matriz de Fock deve ser diagonalizada (após ortogonalização da matriz **S**). Porém a matriz de Fock é apenas conhecida se todos os coeficientes do orbital molecular são conhecidos. Assim, o procedimento inicia por alguma suposição dos coeficientes, formando a matriz de Fock e diagonalizando-a. O novo conjunto de coeficientes é então utilizado para calcular a nova matriz de Fock, e assim sucessivamente até não haver mais variação significativa entre duas etapas consecutivas. Esse procedimento iterativo de convergência é denominado de campo auto-consistente (*SCF — Self-Consistent Field*). Atualmente existem variados métodos matemáticos (*DIIS — Direct Inversion in the Iterative Subspace*, *Newton-Raphson*, *Quadratically Convergent*, etc) para acelerar e acurar o procedimento de convergência SCF³⁶. Além disso, muitos *softwares* já utilizam o método *SCF direto*³⁶, ou seja, as integrais são calculadas em cada interação sem serem armazenadas, pois para um determinado conjunto de funções de base com 100 funções gera aproximadamente $12,6 \times 10^6$ integrais, requerendo cerca de 100 Mbytes de espaço em disco ou memória, e para 500 funções, requerer-se-ia cerca de 60 Gbytes. Neste caso, prefere-se realizar o cálculo em um maior tempo para torná-lo praticável na falta de espaço em disco.

Nota-se que para obtermos soluções não triviais da equação secular de Hartree-Fock-Roothaan, devemos ter definidas as funções de base a serem utilizadas para representar os centros atômicos. A combinação utilizada em cálculos de estruturas eletrônicas de moléculas poderia utilizar uma função do tipo Slater, já que esta tem a forma exponencial ($e^{-\alpha r}$) semelhante à solução exata obtida do átomo de hidrogênio, onde α é o expoente que controla a extensão radial da função. No entanto, para a integral de dois elétrons (envolvendo \hat{V}_{ee}) essa função exponencial (STO — *Slater Type Orbital*) consome muito tempo para ser resolvida. Assim, as funções do tipo Gaussianas ($e^{-\alpha r^2}$) são utilizadas, pois, o produto de duas Gaussianas localizadas em duas diferentes posições (R_a e R_b) com diferentes expoentes (α e β) podem ser escritos como uma única Gaussianiana localizada intermediariamente (R_c) entre as duas posições originais, como mostrado na figura (3.1) a seguir.

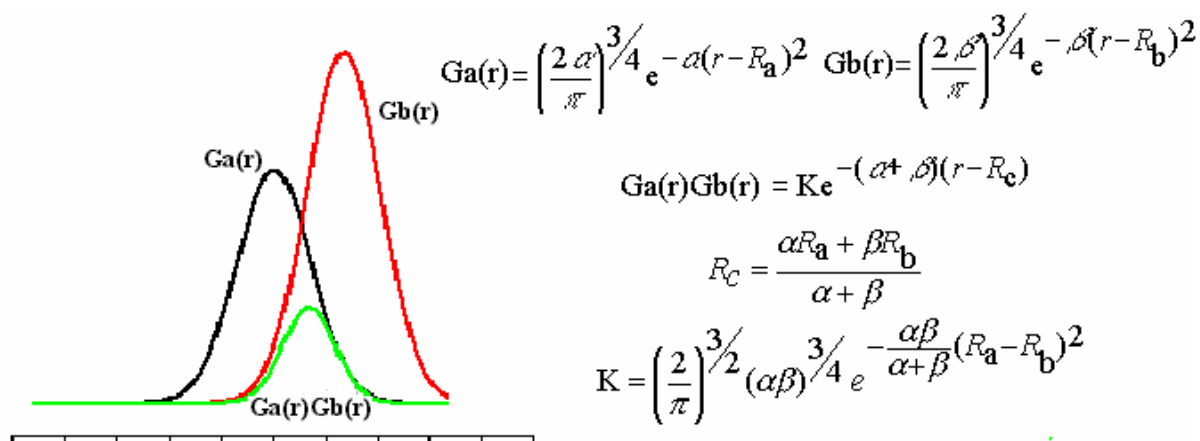


Figura 3.1: Ilustração qualitativa do produto de duas Gaussianas em posições R_a e R_b diferentes.

Muitos conjuntos de funções de base tipo Gaussianas contraídas (somatório da combinação linear de Gaussianas) foram designadas por Pople e co-autores⁴³⁻⁶⁴:

- STO-nG: consiste de n funções tipo Gaussianas para representar cada orbital tipo Slater, sendo, a base STO-3G a mínima para ser utilizada em cálculos moleculares. Este tipo de base é determinada para vários elementos da tabela periódica;
- K-nlmG: são bases tipo divisão de valência, onde K indica o número de Gaussianas que são utilizadas para representar os orbitais internos. O nl indica uma divisão dupla dos orbitais de valência (3-31G, 4-31G, 6-31G, etc), e o nlm

uma divisão tripla dos orbitais de valência (6-311G). As mais utilizadas atualmente são a 6-31G, onde há a contração de seis Gaussianas para descrever os orbitais internos, três para os orbitais de valência internos e uma para a parte dos orbitais de valência externos; e a 6-311G, que há a contração de seis Gaussianas para os orbitais internos, três para os orbitais de valência internos, uma e uma não contraídas para a parte dos orbitais de valência externos.

Para cada um desses conjuntos de funções de base podem ser adicionadas funções difusas^{65,66} e/ou de polarização⁶⁵⁻⁶⁸. As funções difusas são denotadas por + e ++ colocadas antes do G, o primeiro + indica que um conjunto de funções *s* e *p* difusas foram adicionadas apenas em átomos pesados, e o segundo + indica uma função *s* difusa adicionada a hidrogênios. Basicamente, melhoram efeitos de longo alcance, como ligações fracas. As funções de polarização são denotadas por * ou ** colocada após o G, o primeiro * indica a adição de funções com o mais alto número quântico angular deslocando a densidade eletrônica em átomos pesados, e o segundo * inclui funções também para os hidrogênios. Basicamente, modela com mais eficiência a distorção dos orbitais.

Importante notar que mesmo que obtivéssemos o limite de um conjunto de funções base completa (infinito número de funções de base), o resultado seria idêntico àquele obtido pelo método Hartree-Fock numérico, que não é uma solução exata para a equação de Schrödinger (apenas a melhor aproximação). Isso é conhecido como *limite Hartree-Fock*^{36,42,69}. Esse limite corresponde a cerca de ~99% da energia total, mas o 1% remanescente é frequentemente muito importante para descrever vários fenômenos químicos. Essa energia remanescente, originada da desconsideração do movimento correlacionado dos elétrons de spins opostos por parte da equação de Hartree-Fock, pode ser parcialmente descrita através da chamada energia de correlação^{42,69}, obtida através de teorias de perturbações, como por exemplo a teoria MP (*Moller-Plesset*)⁷⁰⁻⁸¹ e CC (*Coupled Cluster*)^{76,82-91} e, o método CI (*Configuration Interaction*)^{76,85,92-94} baseado no princípio variacional. No entanto, esta análise de energia de correlação é muito dispendiosa computacionalmente, assim, algumas funções que as descrevem parcialmente obtidas de calibrações incluindo tal energia, unidas a funções de polarização, foram incluídas em conjuntos de funções de base tipo Gaussianas contraídas por Dunning-Huzinaga e co-autores⁹⁵⁻⁹⁸. Exemplos desses tipos de bases são as cc-pVDZ e cc-pV6Z (*correlation consistent polarized Valence Double/ Sextuple Zeta*), sendo que, devido à inclusão dessas funções, são utilizadas geralmente em sistemas moleculares pequenos.

O método *ab initio* demonstrado até aqui, que envolve a aproximação de Roothaan-Hall para resolver a equação de Hartree-Fock, é conhecido como método *ab initio convencional*.

No entanto, foram desenvolvidos outros métodos *ab initio* como DFT (*Density Functional Theory*)^{36,99,100}, o PS (*Pseudospectral*)¹⁰¹⁻¹⁰⁶ e o GVB (*Generalized Valence Bond*)³⁶. Sendo que esses métodos podem se combinarem, formando variantes dos mesmos (PS-GVB, GVB-DFT, etc)^{72,81,107-109}.

A escolha do melhor método *ab initio* depende muito do tamanho do sistema molecular em estudo, do que se deseja determinar no mesmo, e do limite computacional imposto a ele.

3.1.2 — O Modelo de Orbital Molecular Semi-empírico

Em cálculos na formulação *ab initio* temos um grande custo computacional, isso devido ao grande número de integrais de dois elétrons necessárias para construir a matriz de Fock. Para reduzir estas integrais, e com isto o custo computacional, foram desenvolvidos os métodos semi-empíricos baseados em dados experimentais.

A primeira etapa para reduzir o problema computacional é considerar apenas os elétrons de valência explicitamente, sendo os elétrons internos contados para reduzir a carga nuclear ou introduzir funções para modelar duas repulsões combinadas entre o núcleo e os elétrons internos. Além disso, um conjunto mínimo de funções de base (apenas para acomodar os elétrons no átomo neutro) é utilizado para os elétrons de valência³⁶.

O ponto central do método semi-empírico é a aproximação de ZDO (*Zero Differential Overlap*)³⁶, o qual negligencia todos os produtos de funções de bases dependentes das coordenadas do mesmo elétron, tendo como conseqüências:

1. A matriz de sobreposição S é reduzida à matriz Unidade;
2. As integrais de um elétron envolvendo três centros são fixadas a zero;
3. Todas as integrais de dois elétrons de três e quatro centros, o qual são sem dúvida as mais numerosas, são negligenciadas.

Para compensar essas aproximações, as integrais remanescentes são feitas em parâmetros baseados em dados experimentais ou em outros cálculos. Exatamente quantas integrais são negligenciadas e como a parametrização é feita, define os vários métodos semi-empíricos. Atualmente os métodos mais utilizados são MNDO (*Modified Neglect of Diatomic Overlap*)¹¹⁰, INDO (*Intermediate Neglect of Differential Overlap*)^{111,112}, CNDO (*Complete Neglect of Differential Overlap*)³⁶, AM1 (*Austin Model 1*)¹¹³ e MNDO/PM3 (ou PM3 — *Parametric Method 3*)³⁶. Tendo por parte dos *softwares* de Modelagem Molecular uma grande

preferência pelos métodos AM1 e PM3, pois estes são bem parametrizados para um grande número de elementos da tabela periódica, embora muitos autores¹⁴ questionem seus resultados comparados com dados experimentais.

3.2 — Localização do Estado de Transição

Na Teoria do Estado de Transição (TST — *Transition State Theory*)^{36,115-117} é assumido que a reação procede de um mínimo de energia a outro, passando por um máximo intermediário. O Estado de Transição é a configuração da superfície o qual divide as partes produto e reagente, enquanto a configuração geométrica do máximo de energia é chamado de Estrutura de Transição (ou Complexo Ativado). Dentro do padrão da TST, o estado de transição e a estrutura de transição são idênticas, mas esse não é necessariamente o modelo mais refinado^{36,118-120}. Não obstante, os dois termos são usados intercambiavelmente, e dividem o mesmo acrônimo TS.

As reações procedem via “coordenada de reação”, conduzindo ao longo do reagente ao produto um caminho onde a energia é tão mais baixa quanto possível, e o TS é o ponto onde a energia tem um máximo (figura 3.2). No caso multidimensional o TS é um ponto de sela de primeira ordem na superfície de energia potencial^{36,121-123}, ou seja, um máximo na coordenada de reação e mínimo ao longo de todas as outras coordenadas (figura 3.3).

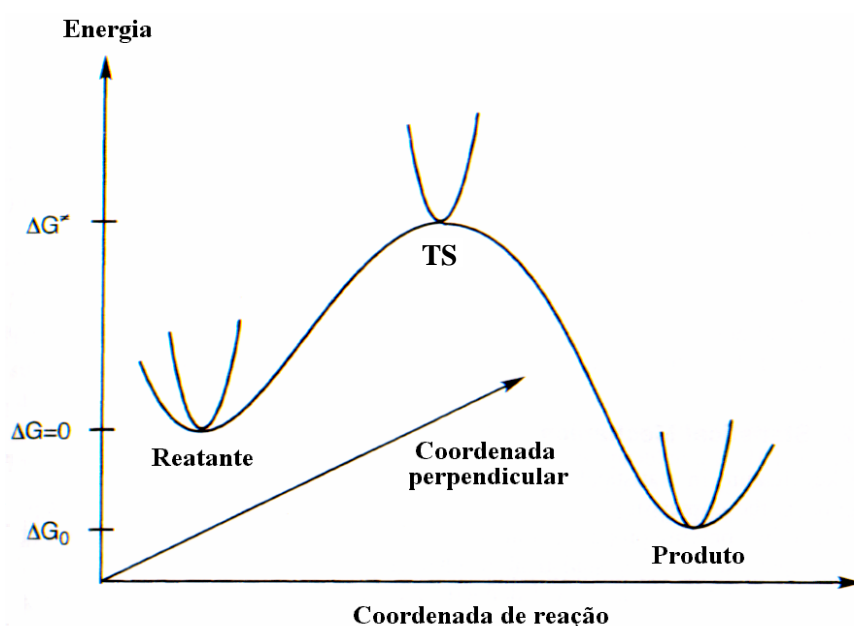


Figura 3.2: Ilustração esquemática de uma coordenada de reação.

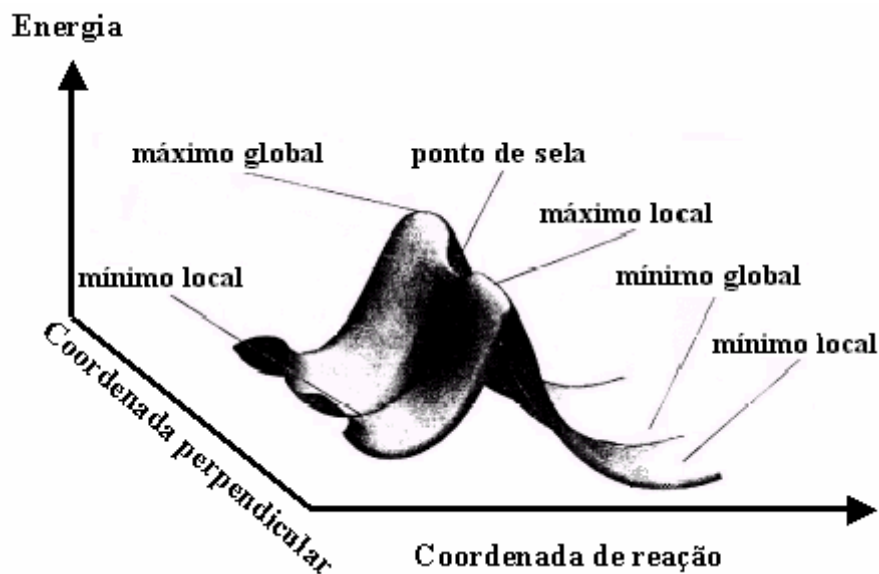


Figura 3.3: Ilustração esquemática do caminho de reação mostrando o ponto de sela em uma superfície tridimensional.

A TST é uma teoria semi-clássica, assim, com o auxílio da Mecânica Estatística (função de partição)¹²⁴ e de aproximações obtidas da equação de Schrödinger (do oscilador harmônico unidimensional), pode-se expandir (série de Taylor) a energia vibracional em função das coordenadas do núcleo, chegando à função de partição vibracional de uma molécula poliatômica, dada pela expressão³⁶,

$$q_{vib} = \prod_{i=1}^{3N-6(7)} \frac{e^{-\frac{h\nu_i}{2k_B T}}}{1 - e^{-\frac{h\nu_i}{k_B T}}} \quad (3.18)$$

onde K_B é a constante de Boltzmann, h é a constante de Planck, i são os modos vibracionais e

ν é frequência vibracional expressa por $\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}}$, com uma constante de força k ($\frac{\partial^2 E}{\partial R^2}$) e

massa reduzida μ . Note que uma das vibrações normal dos reatantes ($3N-6$) é transformada em coordenada de reação no TS ($3N-7$).

Podemos substituir a constante de força k da frequência vibracional da equação 3.18 por uma matriz $3N \times 3N$, também conhecida como matriz *Hessiana* (sendo N o número de átomos na molécula), que contém todas as segundas derivadas com respeito às coordenadas ($\frac{\partial^2 E}{\partial R^2}$). Se o ponto estacionário (gradiente $\frac{\partial E}{\partial R} = 0$) é um mínimo na superfície de energia, os autovalores da matriz da constante de força serão todos positivos. Se, porém, o ponto estacionário é um TS, a matriz terá somente um autovalor negativo. Esse autovalor negativo

corresponde a energia sendo um máximo em uma direção e um mínimo em todas as outras. A “frequência” para a “vibração” ao longo do autovalor de um número negativo da constante de força vai ser imaginária, pois, é a raiz quadrada de um número negativo.

Localizar um ponto de sela de primeira ordem é muito mais difícil que localizar um mínimo, e não havendo método geral garantido para se trabalhar, a modelagem¹²⁵ do TS fica ainda mais difícil. No entanto, muitos métodos^{36,126-129} têm sido propostos, a maioria dos quais podem ser divididos em duas categorias gerais:

- **Métodos baseados na interpolação entre reatante e produto:** esses métodos assumem que a geometria do reatante e do produto são conhecidas e o TS está localizado em qualquer lugar entre esses dois pontos. Eles diferem em como a interpolação é executada. Deve ser notado que vários desses métodos nesse grupo não localizam o TS de fato, eles apenas localizam um ponto próximo a ele. A geometria pode então ser mais adiante refinada por algum método local. Entre muitos, os principais métodos desse grupo são o LST (*Linear Synchronous Transit*)¹³⁰, o QST (*Quadratic Synchronous Transit*)¹³⁰, STQN (*Synchronous Transit-guided Quasi-Newton*)³⁶, o CPR (*Conjugate Peak Refinement*)¹³¹, SPW (*Self Penalty Walk*)¹³² e SO (*Sphere Optimization*)³⁶;
- **Métodos baseados na informação local:** esses métodos propagam a geometria utilizando apenas a informação local sobre a função e a derivada no corrente ponto, isto é, eles não requerem conhecimento das geometrias do reatante e/ou do produto. Um dos métodos mais utilizados desse grupo, e talvez o melhor, é o *Newton-Raphson*, seus meios matemáticos fazem com que a Hessiana tenha somente um autovalor negativo rapidamente. Podemos citar ainda, o *eigenvector-following*^{133,134} e o *Berny*¹³⁵, sendo que atualmente o algoritmo de *Berny* é superior ao *eigenvector-following*, quando incorporado a este a etapa RFO (*Rational Function Optimization*)¹³⁶.

3.2.1 — Contribuições da Entalpia e Entropia

Importantes funções termodinâmicas como entalpia (H) e entropia (S), definidas pela Mecânica Estatística (na forma das funções de partição)^{36,124} podem ser calculadas. Para um mol de moléculas os resultados para um sistema não linear são mostrados abaixo, separados

por contribuições de energia translacional (eq. 3.19), rotacional (eq. 3.20), vibracional (eq. 3.21) e eletrônica (eq. 3.22):

$$\left. \begin{aligned} \Delta H_{\text{trans}} &= \frac{5}{2} RT \\ \Delta S_{\text{trans}} &= \frac{5}{2} R + R \ln \left(\frac{V}{N_A} \left(\frac{2\pi M k_B T}{h^2} \right)^{3/2} \right) \end{aligned} \right\} \quad (3.19)$$

$$\left. \begin{aligned} \Delta H_{\text{rot}} &= \frac{3}{2} RT \\ \Delta S_{\text{rot}} &= \frac{1}{2} R \left[3 + \ln \left(\frac{\sqrt{\pi}}{\sigma} \left(\frac{8\pi^2 k_B T}{h^2} \right)^{3/2} \sqrt{I_1 I_2 I_3} \right) \right] \end{aligned} \right\} \quad (3.20)$$

$$\left. \begin{aligned} \Delta H_{\text{vib}} &= R \sum_{i=1}^{3N-6(7)} \left(\frac{h\nu_i}{2k_B} + \frac{h\nu_i}{k_B} \frac{1}{e^{h\nu_i/k_B T} - 1} \right) \\ \Delta S_{\text{vib}} &= R \sum_{i=1}^{3N-6(7)} \left(\frac{h\nu_i}{k_B T} \frac{h\nu_i}{e^{h\nu_i/k_B T} - 1} - \ln(1 - e^{-h\nu_i/k_B T}) \right) \end{aligned} \right\} \quad (3.21)$$

$$\left. \begin{aligned} H_{\text{elec}}^{\text{reatante}} &= 0 \\ H_{\text{elec}}^{\text{TS}} &= \Delta E^\ddagger \\ \Delta S_{\text{elec}}^{\text{reatante}} &= \Delta S_{\text{elec}}^{\text{TS}} = R \ln(g) \end{aligned} \right\} \quad (3.22)$$

onde R é a constante dos gases, N_A o número de Avogadro, M a massa molecular total, V o volume de um mol de gás (ideal), k_B a constante de Boltzmann, h a constante de Planck, T a temperatura, I o momento de inércia, ν a frequência vibracional, g a degenerescência do estado eletrônico e σ é o índice de simetria, sendo para moléculas poliatômicas igual a ordem do subgrupo rotacional do grupo pontual molecular, isto é, número de operações de simetria próprias.

Os termos rotacionais são ligeiramente diferentes para moléculas lineares (eq. 3.23), e os termos vibracionais conteriam mais uma contribuição vibracional³⁶.

$$\left. \begin{aligned} \Delta H_{\text{rot}}(\text{linear}) &= RT \\ \Delta S_{\text{rot}}(\text{linear}) &= R \left[1 + \ln \left(\frac{8\pi^2 I k_B T}{\sigma h^2} \right) \right] \end{aligned} \right\} \quad (3.23)$$

A entalpia vibracional consiste de duas partes, a primeira é a soma de contribuições $h\nu/2$, denominada energia do ponto zero ZPE (*Zero Point Energy*). A segunda depende da temperatura e é a contribuição de moléculas que não estão no estado fundamental vibracional. Essa contribuição tende a zero, quando a temperatura vai para zero onde todas as moléculas estão no estado fundamental vibracional³⁶.

Para calcular $\Delta G^\ddagger = G_{\text{TS}} - G_{\text{reatante}}$, necessitamos da ΔH^\ddagger e ΔS^\ddagger . A $\Delta H_{\text{elec}}^\ddagger$ é diretamente a diferença em energia eletrônica entre o TS e o reatante, exceto para reações complicadas envolvendo muitos estados eletrônicos de diferentes degenerescências (por exemplo, moléculas reagindo via um TS *triplet*), $\Delta S_{\text{elec}}^\ddagger$ é zero³⁶.

Para reações unimoleculares $\Delta H_{\text{trans}}^\ddagger$, $\Delta H_{\text{rot}}^\ddagger$ e $\Delta S_{\text{trans}}^\ddagger$ são zero, enquanto $\Delta S_{\text{rot}}^\ddagger$ pode ser ligeiramente diferente de zero devido a uma mudança na geometria, modificando assim, os momentos de inércia. A contribuição vibracional para ΔH^\ddagger é geralmente algumas kcal/mol negativa, pois há uma vibração a menos no TS (reduzindo a energia do ponto zero). O TS é normalmente um pouco mais ordenado do que o reatante, tipicamente dando uma $\Delta S_{\text{vib}}^\ddagger$ ligeiramente negativa³⁶.

Para reações bimoleculares (onde o reatante é duas moléculas separadas) $\Delta H_{\text{trans}}^\ddagger$ e $\Delta H_{\text{rot}}^\ddagger$ contribuem com uma constante de $-4RT$. As mudanças da $\Delta S_{\text{rot}}^\ddagger$ e $\Delta S_{\text{trans}}^\ddagger$ são substancialmente negativas, pelo fato de existirem seis modos rotacionais e seis translacionais nos reatantes mas apenas três de cada no TS. Os seis graus de liberdade remanescentes são transformados em uma coordenada de reação e cinco novas vibrações no TS. Essas vibrações adicionais normalmente fazem $\Delta H_{\text{vib}}^\ddagger$ algumas kcal/mol positiva e $\Delta S_{\text{vib}}^\ddagger$ algumas cal/mol positiva³⁶.

Similarmente, para calcular $\Delta G_0 = G_{\text{produto}} - G_{\text{reatante}}$ necessitamos ΔH_0 e ΔS_0 . A generalização para contribuições eletrônica, translacional e rotacional para ΔH^\ddagger e ΔS^\ddagger dada acima também cabe para ΔH_0 e ΔS_0 . Assim, a consideração para uma reação unimolecular serve para reações onde o número de moléculas do reatante e do produto é o mesmo, enquanto em uma generalização para uma reação bimolecular corresponde a uma adição onde duas moléculas dos reatantes formam uma única molécula como produto (o processo reverso sendo uma fragmentação). A contribuição vibracional para ΔH_0 e ΔS_0 em uma reação envolvendo um “número conservado” de moléculas é normalmente pequena, desde que haja o mesmo

número de modos vibracionais no reagente e no produto. Para uma reação de adição o número de modos vibracionais aumenta por seis, e a contribuição para ΔH_0 e ΔS_0 é novamente ligeiramente positiva, tipicamente por algumas kcal/mol e cal/mol respectivamente³⁶.

Na tabela 3.1 é dado alguns exemplos da magnitude de cada termo para uma reação Diels-Alder (bimolecular), do butadieno e etileno para formar o ciclohexeno, todos os valores foram calculados no nível MP2/6-31G*, sendo os valores dados em kcal/mol em uma temperatura de 300 K ($RT = 0,60$ kcal/mol)³⁶.

Tabela 3.1: Exemplo de uma reação Diels-Alder do butadieno com etileno para formar o ciclohexeno, calculado³⁶ no nível MP2/6-31G*.

	ΔH^\ddagger	ΔS^\ddagger	$-T\Delta S^\ddagger$	ΔH_0	ΔS_0	$-T\Delta S_0$
eletrônica	17,9	0	0	-52,5	0	0
vibracional	3,4	5,3	-1,6	7,6	1,5	-0,5
rotacional	-0,9	-11,4	3,4	-0,9	-13,3	4,0
translacional	-1,5	-34,7	10,4	-1,5	-34,7	10,4
total	18,9	-40,8	12,2	-47,3	-46,5	13,9
Exp.	$\approx 33,0$	-41,0	12,3	-39,7	-44,8	13,4

ΔS está em cal/mol.K, todos os demais termos estão em kcal/mol.

Como pode ser visto na tabela 3.1, a entalpia de ativação ΔH^\ddagger experimental é $\approx 33,0$ kcal/mol e o valor calculado é 18,9 kcal/mol, praticamente 14,0 kcal/mol abaixo do experimental. Podemos observar ainda, que a diferença de energia eletrônica entre TS-reagente (ΔE^\ddagger) e produto-reagente (ΔE_0^\ddagger) é a contribuição mais importante para ΔG^\ddagger e ΔG_0 , respectivamente. Além disso, quando há comparações entre caminhos diferentes que podem levar à formação dos produtos de uma determinada reação, ou seja, comparações entre diferentes estados de transição vindos dos mesmos reagentes, ocorrem um cancelamento total da contribuição translacional e parcial da rotacional (veja eqs. 3.19 e 3.20). Tais cancelamentos também ocorrem para comparação entre reagentes ou produtos, ambos de uma mesma espécie química. Desta forma, acaba restando, como a segunda contribuição mais importante para ΔG^\ddagger e ΔG_0 , a energia vibracional³⁶.

3.3 — Distribuição Estatística das Energias Moleculares

Uma importante relação estatística¹³⁷, alcançado por Maxwell e Boltzmann em seu tratamento da distribuição das velocidades e energias, é que quando moléculas são restringidas a se moverem em duas dimensões X e Y , a probabilidade das moléculas terem energia na direção X entre ε_x e $\varepsilon_x + d\varepsilon_x$ e simultaneamente terem energia entre ε_y e $\varepsilon_y + d\varepsilon_y$ na direção Y é

$$\frac{dN}{N} = \frac{1}{\pi k_B T (\varepsilon_x \varepsilon_y)^{1/2}} e^{-\varepsilon_x/k_B T} e^{-\varepsilon_y/k_B T} d\varepsilon_x d\varepsilon_y \quad (3.24)$$

O que é preciso, portanto, é a probabilidade de que as moléculas tenham energia estendida entre $\varepsilon_x + \varepsilon_y$ e $\varepsilon_x + \varepsilon_y + d(\varepsilon_x + \varepsilon_y)$, sem qualquer restrição tal como é a energia situada entre as duas dimensões. Escrevemos $\varepsilon = \varepsilon_x + \varepsilon_y$, e então procuramos a probabilidade de a energia situar-se entre ε e $\varepsilon + d\varepsilon$. Isto pode ser obtido pondo $\varepsilon_y = \varepsilon - \varepsilon_x$ e integrando com respeito a ε_x de 0 a ε :

$$\frac{dN}{N} = \frac{1}{\pi k_B T} \int_0^\varepsilon \varepsilon_x^{-1/2} (\varepsilon - \varepsilon_x)^{-1/2} e^{-\varepsilon_x/k_B T} e^{-(\varepsilon - \varepsilon_x)/k_B T} d\varepsilon_x d\varepsilon \quad (3.25)$$

$$\frac{dN}{N} = \frac{e^{-\varepsilon/k_B T} d\varepsilon}{\pi k_B T} \int_0^\varepsilon \varepsilon_x^{-1/2} (\varepsilon - \varepsilon_x)^{-1/2} d\varepsilon_x \quad (3.26)$$

O valor da integral é π , e o resultado é portanto

$$\frac{dN}{N} = \frac{e^{-\varepsilon/k_B T} d\varepsilon}{k_B T} \quad (3.27)$$

Sendo de grande interesse em problemas cinéticos a fração de moléculas tendo energia acima de uma quantidade especificada ε^* . Essa fração é

$$\frac{dN^*}{N} = \frac{1}{(\pi k_B T)^{1/2}} \int_{\varepsilon^*}^{\infty} e^{-1/2} e^{-\varepsilon/k_B T} d\varepsilon \quad (3.28)$$

$$\frac{N^*}{N} = e^{-\varepsilon^*/k_B T} \quad (3.29)$$

Esse resultado simples fornece uma interpretação da equação de Arrhenius^{137,138}: a velocidade da reação é proporcional à fração de moléculas acima dessa energia crítica ε^* .

Equivalente às equações (3.27) e (3.29), teríamos para o movimento em três dimensões as expressões (3.30) e (3.31) abaixo:

$$\frac{dN}{N} = \frac{2}{\pi^{1/2} (k_B T)^{3/2}} \varepsilon^{1/2} e^{-\varepsilon/k_B T} d\varepsilon \quad (3.30)$$

$$\frac{dN^*}{N} = \frac{2}{\pi^{1/2} (k_B T)^{3/2}} e^{-1/2} e^{-\varepsilon/k_B T} + \frac{1}{k_B T} \left[1 - \text{erf} \left(\frac{\varepsilon^*}{k_B T} \right)^{1/2} \right] \quad (3.31)$$

Embora tenhamos várias expressões, em n graus de liberdade, baseadas no desenvolvimento original de Maxwell e Boltzmann, têm refletido boas aproximações os resultados da equação (3.24), sendo assim muito utilizada. De fato, da Termodinâmica Estatística (utilização da fórmula de Stirling e do método dos multiplicadores indeterminados de Lagrange)¹³⁹ temos definida a expressão

$$\pi_i = \frac{q_i}{Q} = \frac{g_i e^{-\varepsilon_i/k_B T}}{\sum_i g_i e^{-\varepsilon_i/k_B T}} \quad (3.32)$$

que representa a fração de moléculas em um estado i de energia.

O termo g assume o valor $\neq 1$ em casos de degenerescência, onde mais que um estado pode assumir a mesma energia e contribuir com parcelas idênticas para a soma.

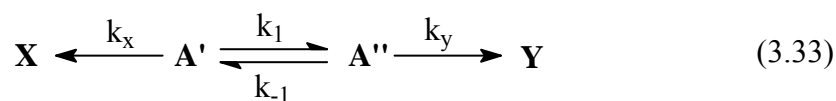
Com a equação (3.32) podemos determinar a fração de moléculas com uma determinada energia através do peso q da sua população em relação à função de partição molecular total Q , que depende das energias e da temperatura.

3.4 — O Princípio de Curtin-Hammett

Muitas moléculas têm considerável flexibilidade conformacional, e conseqüentemente a grande maioria das reações químicas são precedidas por rápidos pré-equilíbrios conformacionais. Nós consideraremos o caso de um composto **A** se interconvertendo rapidamente em seus confôrmeros **A'** e **A''** sofrendo uma reação estereoespecífica[†] lenta para

[†] Uma reação é estereoespecífica quando estereoisômeros, sob as mesmas condições experimentais, dão diferentes produtos, ou o mesmo produto em diferentes velocidades. No presente contexto, nós podemos considerar os diferentes confôrmeros de **A** como estereoisômeros (veja referência 140).

dar **X** e **Y** respectivamente, conforme mostrado na figura 3.4. Sendo a equação da reação expressa por



Nosso objetivo é investigar os fatores que afetam as extensões relativas desses dois caminhos da reação de **A**. Nossas suposições são simplesmente que as reações globais são cineticamente controladas e que para **A'** a constante de velocidade $k_1 \gg k_x$ e, para **A''**, $k_{-1} \gg k_y$.

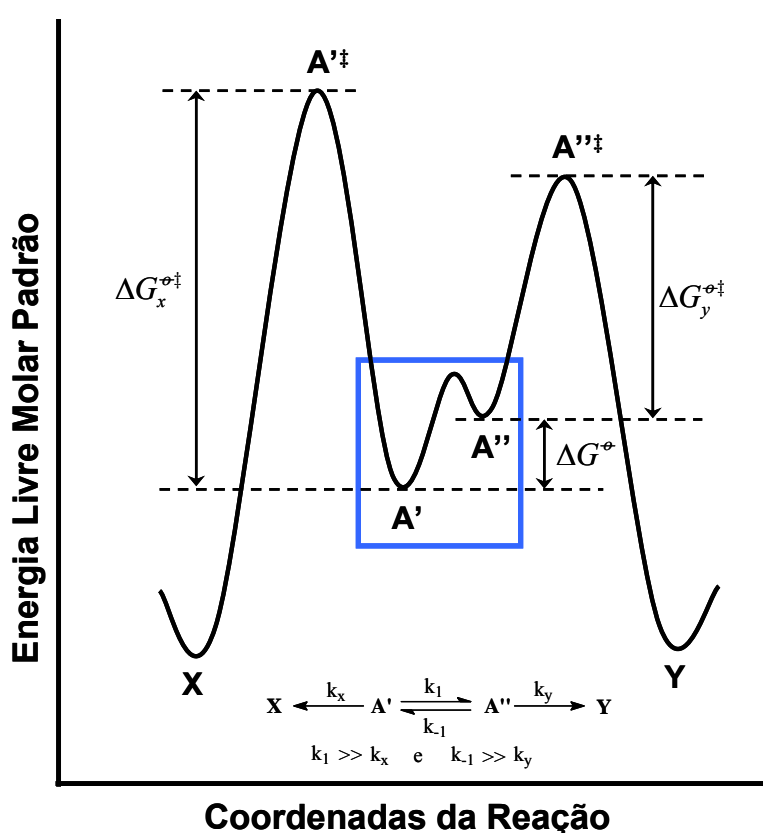


Figura 3.4: Perfil da energia livre padrão da formação estereoespecífica dos produtos de dois conformêros se interconvertendo rapidamente¹⁴⁰.

Considere primeiro a parte do diagrama que está dentro do retângulo; a relação para o pré-equilíbrio conformacional entre **A'** e **A''** mantida durante a reação é dada por

$$K = \frac{[\text{A}'']}{[\text{A}']} = \frac{k_1}{k_{-1}} = e^{-\Delta G^{\ddagger}/RT} \quad (3.34)$$

onde ΔG^\ominus é a diferença da energia livre[†] molar padrão entre os dois confôrmeros na temperatura T .

Em qualquer momento durante a reação,

$$\frac{d[\mathbf{X}]}{dt} = k_x [\mathbf{A}'] \quad (3.35)$$

e

$$\frac{d[\mathbf{Y}]}{dt} = k_y [\mathbf{A}'''] \quad (3.36)$$

Portanto

$$\frac{d[\mathbf{Y}]}{dt} \bigg/ \frac{d[\mathbf{X}]}{dt} = \frac{k_y}{k_x} \cdot \frac{[\mathbf{A}''']}{[\mathbf{A}']} = \frac{k_y}{k_x} \cdot K \quad (3.37)$$

Substituindo as constantes de velocidade e equilíbrio pelos termos exponenciais de energia livre padrão, podemos escrever

$$\frac{d[\mathbf{Y}]}{dt} \bigg/ \frac{d[\mathbf{X}]}{dt} = \frac{e^{-\Delta G_y^{\ddagger}}/RT}{e^{-\Delta G_x^{\ddagger}}/RT} \cdot e^{-\Delta G^\ominus/RT} \quad (3.38)$$

$$\frac{d[\mathbf{Y}]}{dt} \bigg/ \frac{d[\mathbf{X}]}{dt} = \frac{e^{-(\Delta G_y^{\ddagger} + \Delta G^\ominus)/RT}}{e^{-\Delta G_x^{\ddagger}}/RT} \quad (3.39)$$

ΔG_x^{\ddagger} e ΔG_y^{\ddagger} são a energia livre padrão de ativação para a formação de \mathbf{X} e \mathbf{Y} de \mathbf{A}' e \mathbf{A}''' respectivamente. Temos por meio disto estabelecido que o particionamento de \mathbf{A} dando \mathbf{X} e \mathbf{Y} (a razão da velocidade dos dois produtos) é determinado pela razão entre as quantidades (ou pesos) das espécies no estado de ativação para as duas rotas, ambas medidas da conformação de menor energia de \mathbf{A} .

As quantidades relativas dos dois produtos nessa reação cineticamente controlada, portanto, são independentes das concentrações relativas (estabilidades) dos dois confôrmeros através do qual a reação procede. Este caso geral não tem sido restrito para as reações de apenas dois confôrmeros do composto \mathbf{A} , nem para reações complexas de etapas irreversíveis. Contando que os produtos sejam cineticamente controlados e que os confôrmeros estejam em rápido pré-equilíbrio, os rendimentos relativos dos produtos por qualquer número de rotas de

[†] A distinção feita no presente estudo entre a diferença da energia livre ΔG^\ominus e a energia livre ΔG referida no capítulo 3.2.1, sob mesmas condições de temperatura e pressão, é que na primeira expressão temos a consideração do efeito do solvente na qual não há interações soluto-soluto (diluição infinita), enquanto na segunda é considerado apenas interações soluto-soluto em fase gasosa. Neste sentido, a utilização do Princípio de Curtin-Hammett em uma superfície de energia potencial implica na aproximação $\Delta G^\ominus \approx \Delta G$.

um dado composto dependem apenas das energias livre padrão dos respectivos complexos ativados (ou estados de transição), todos relacionados a uma origem comum — representado por $\Delta G_{\text{abs}}^{\ddagger}$. Essa generalização é uma expressão do denominado *Princípio de Curtin-Hammett*^{31,140}.

4 — METODOLOGIA

4.1 — Análise Conformacional *Ab initio* das Enaminas 4 e 5

Tendo o conhecimento das possíveis metodologias, semi-empíricas e *ab initio*, a serem utilizadas para auxiliar na explicação da reação da figura 1.1, para uma melhor descrição do sistema, partiu-se para a análise conformacional no nível *ab initio* dos isômeros 4 e 5 utilizando o programa *GAUSSIAN 98*¹⁴¹ (visualizados com *GAUSS VIEW 2.0* e *MOLEKEL 4.3*)^{142,143} mantendo-se os parâmetros padrões de convergência. Devido ao grande número de graus de liberdade presentes nos isômeros, não houve a intenção de se obter um mapa completo da análise conformacional — o que envolveria um grande custo computacional até mesmo no nível semi-empírico —, e sim, uma alternativa para a localização dos mínimos (locais e global) no nível *ab initio* (RHF/6-311G**). Assim, para diminuir a grande quantidade de conformações realizou-se uma pré-análise dos possíveis ângulos diedros que definimos como os graus de liberdade mais relevantes para uma minimização da energia. Os ângulos diedros que variaram e os grupos em rotação envolvidos na pré-análise para gerar os confôrmeros dos isômeros 4 e 5 para posterior otimização podem ser vistos no exemplo mostrado na figura 4.1.

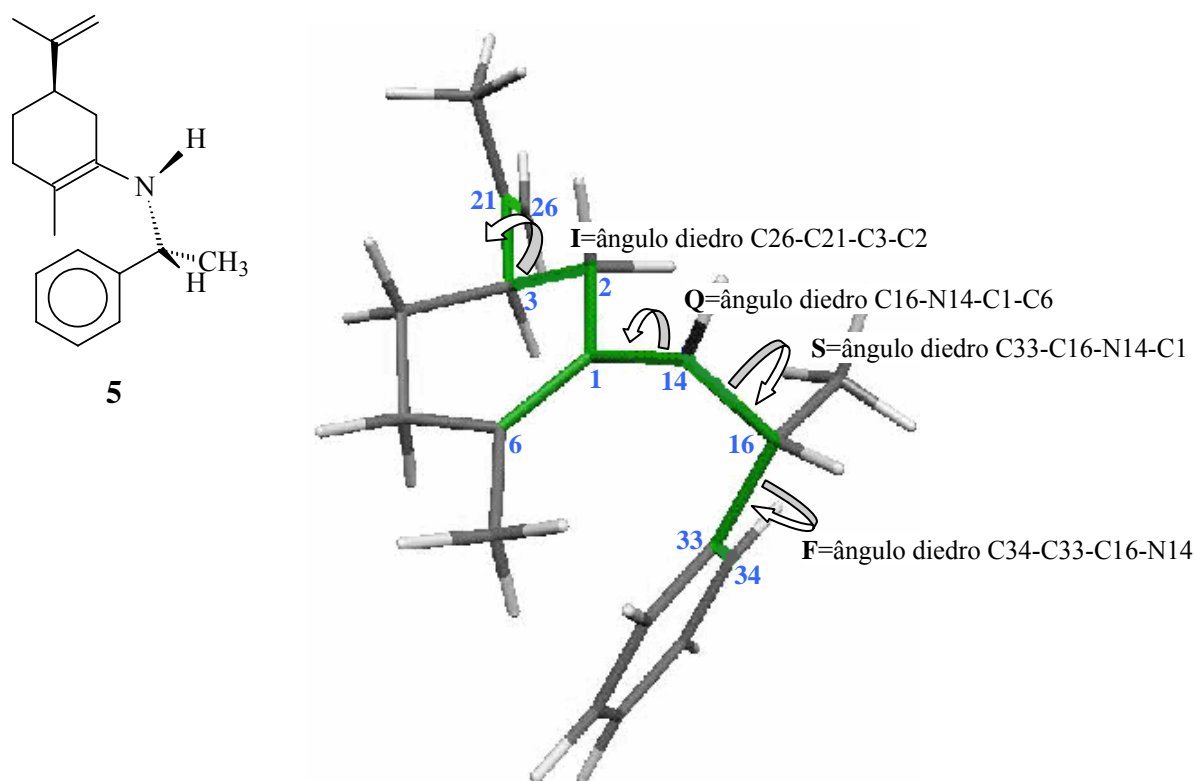


Figura 4.1: Exemplo de um confôrmero F120S-40Q90I120RRRPE gerado pela pré-análise conformacional do isômero 5.

Na nomenclatura utilizada na figura 4.1 temos:

F=grupo fenila: 3 ângulos diedros definidos nas posições eclipsadas com as ligações do C* (no exemplo C16);

S=grupo substituinte: 3 ângulos diedros definidos nas posições alternadas com as ligações do N* (no exemplo N14);

Q=grupos quirais (C*-N*): 2 ângulos diedros definidos nas posições perpendiculares à ligação C=C do ciclohexeno;

I=grupo isopropenila: 2 ângulos diedros definidos nas posições perpendiculares à ligação do 3º e 4º átomo que constituem esses ângulos diedros (no exemplo C3-C2);

RRR= 1º R refere-se à configuração absoluta do N* (no exemplo N14).

2º R refere-se à configuração absoluta do C* (no exemplo C16).

3º R refere-se à configuração absoluta do C* da isopropenila (no exemplo C3);

PE= conformação possível da isopropenila em relação ao anel ciclohexeno, que pode ser Pseudo-Equatorial (PE) ou Pseudo-Axial (PA);

Valores de ângulos diedros negativos e positivos são definidos como o deslocamento angular do 1º átomo em relação ao 4º átomo do ângulo diedro em sentido horário (entre 0º e -180º) e anti-horário (0º e 180º), respectivamente.

Como estamos querendo obter um número mínimo de confôrmeros para otimizar, adotamos variar apenas 3 ângulos diedros para cada grupo **F**, **S**, **Q** e **I**. No entanto, como podemos ver na figura 4.1, para os diedros **Q** e **I** utilizou-se apenas 2 ângulos, pois, para esses grupos a menor energia está essencialmente nas posições perpendiculares ao plano do anel ciclohexeno. Importante notar que, no caso do grupo fenila, os ângulos diedros definidos foram os eclipsados às ligações do C* e não os alternados, isto se deve meramente a uma questão de facilidade na nomenclatura, pois devido à simetria da fenila ao definirmos diedros eclipsados teremos conseqüentemente diedros estrelados e vice-versa.

Desta forma, considerando as possíveis combinações de ângulos diedros e configurações absolutas dos átomos quirais, obteve-se 36 confôrmeros para cada grupo conformacional denominados RRRPE, RSRPE, SRRPE, SSRPE, RRRPA, RSRPA, SRRPA e SSRPA, que somados totalizam 288 confôrmeros a serem otimizados no nível RHF/6-311G**; tendo como intuito aplicar em seguida a lei de distribuição de Boltzmann para selecionar os confôrmeros mais estáveis, considerando para tal as energias das barreiras de interconversão bem mais baixas do que a energia de ativação para posterior análise do Estado de Transição. Ao aplicar a lei de distribuição de Boltzmann podemos obter os pesos

relativos dos confôrmeros, determinando assim a fração ($\pi_i=x\%$) de confôrmeros que se encontra em um determinado estado energético (veja Capítulo 3.3), onde, para manter a viabilidade computacional, teremos que truncar este valor até uma quantidade arbitrária que se ache relevante (por exemplo: descartar $\pi_i<8\%$).

É fácil vermos que o tempo requerido para essa grande quantidade de otimizações em tal nível de cálculo é muito grande, além disso, sabemos que certas combinações de ângulos diedros levarão a estruturas de alta energia. Para amenizar tal dificuldade, utilizou-se em um primeiro instante cálculos no nível RHF/3-21G*, como uma espécie de “filtro” para descartar estruturas de alta energia de cada grupo conformacional.

No entanto, para aplicar tal metodologia teve-se que levar em consideração a diferença entre as bases utilizadas, sendo que a base 6-311G** é uma função de base com qualidade triplo *zeta* de valência, o que melhor descreve as interações interatômicas, adicionada ainda de funções de polarização aos átomos de hidrogênio. Com isso, certamente a superfície de energia potencial terá algumas diferenças, podendo confôrmeros descartados através da distribuição de Boltzmann ($\pi_i<x\%$) serem confôrmeros que poderiam ser selecionados na base 6-311G** ($\pi_i>x\%$). Para isso não ocorrer, o que diminuiria grandemente a qualidade da análise, fez-se otimizações na base 6-311G** de todos os confôrmeros obtidos das otimizações na base 3-21G* dos grupos SRRPE e SRRPA, independente de seleção, com o intuito de, através desta amostragem, obter um modo de corrigir as variações das energias relativas devido a essa troca de base; ou seja, determinar as margens de confiabilidade do valor de π_i escolhido. Importante salientar aqui, que a base 3-21G* leva a uma planaridade do átomo de nitrogênio, existindo casos de inversão de sua configuração absoluta; situação que ocorre também em cálculos semi-empíricos estando em desacordo com dados cristalográficos²⁶. Nestes casos, otimizações na base 6-311G** aplicadas diretamente nos confôrmeros definidos na pré-análise conformacional foram realizadas (denominado de Teste de Inversão), para assim, obter-se confôrmeros na base 6-311G** na conformação correta do grupo conformacional especificado. Só então, pode-se calcular as diferenças de energias relativas entre os confôrmeros otimizados na base 3-21G* e os otimizados na base 6-311G** (com Teste de Inversão), para definirmos um valor de correção (VC) das energias relativas para que a seleção dos confôrmeros na base 3-21G* represente a seleção na base 6-311G**.

A garantia para que os confôrmeros selecionados na base 3-21G* estejam dentro da faixa de seleção ($\pi_i>x\%$) na base 6-311G** pode ser dado pela expressão 4.1 como segue,

$$E_{rel}^{6-311G^{**}}(\pi_i=x\%) = E_{rel}^{3-21G^*}(\pi_i=x\%) + VC \quad (4.1)$$

onde, $E_{rel}^{6-311G^{**}}$ é a energia relativa na base 6-311G** correspondente à fração $\pi_i=x\%$ escolhida como limite para a seleção (pela distribuição de Boltzmann) dos confôrmeros; $E_{rel}^{3-21G^*}$ é a energia relativa na base 3-21G* correspondente à fração $\pi_i=x\%$ escolhida como limite para a seleção (pela distribuição de Boltzmann) dos confôrmeros; e **VC** é o valor de correção dado por $VC=dE + \Delta E_{rel}$, sendo dE a diferença de energia entre o confôrmero mais estável na base 3-21G* e o confôrmero na base 3-21G* que representa o confôrmero mais estável na base 6-311G** e ΔE_{rel} é a maior diferença entre as energias relativas dos confôrmeros na base 3-21G* e as na base 6-311G**.

Logo após realizarmos as otimizações na base 3-21G*, os confôrmeros obtidos foram separados por grupos (GRUP.) para facilitar a exclusão de todos os confôrmeros iguais, cuidando os de mesma energia. Em seguida, realizou-se os cálculos dos pesos q_i ($q_i = e^{-E_i/RT}$) e o peso total Q ($Q = \sum_i^N q_i$) dos confôrmeros, e determinamos as frações ou proporções entre eles dada por π_i ($\pi_i = q_i/Q$) — sendo estas frações apenas dados adicionais para análise dos resultados, não sendo utilizados para a determinação do intervalo de energia. Findo este processo, pôde-se determinar, mediante escolha de π_i limite, qual seria o intervalo de energia considerado para seleção dos confôrmeros que passarão para os cálculos na base 6-311G** (seleção em 3-21G*/6-311G**), para então aplicarmos novamente a lei de distribuição de Boltzmann selecionando os confôrmeros que serão submetidos aos cálculos de localização dos estados de transição. Supondo que fosse escolhido $\pi_i=8\%$ e tivéssemos um $Q=4,38565$, então

$$\pi_i = \frac{q_i}{Q} \rightarrow 8,0000\% = \frac{q_i}{4,38565} \rightarrow q_i = 0,350852 \quad (4.2)$$

que substituindo na equação 4.3 abaixo, com $R=3,6 \times 10^{-6}$ a.u./mol.K e $T=298,15K$:

$$E_{rel} = -\ln q_i (RT) \rightarrow E_{rel} = 0,000999 a.u. \quad (4.3)$$

Teríamos que selecionar os confôrmeros com energias relativas entre 0,000000 e 0,000999 a.u.

No entanto, precisamos garantir que a seleção até este valor seja mantida para a base 6-311G**, então aplicamos **VC** (aplicável a todos os grupos conformacionais), que, por exemplo, foi determinado como $VC=0,004600$ a.u.:

$$E_{rel} = 0,000999 a.u. + VC = 0,005599 a.u. \quad (4.4)$$

Agora, selecionaremos os confôrmeros com energias relativas entre 0,000000 e 0,005599 a.u.

4.2 — Análise dos Estados de Transição

Estudou-se em um primeiro momento a reação da vinilamina com etileno (reação concertada com transferência parcial de hidrogênio no estado de transição), com o objetivo de reproduzir os resultados de Houk. Cálculos semi-empíricos (MNDO/PM3) e *ab initio* (RHF/3-21G* e RHF/6-31G*) foram realizados com o já referido programa *GAUSSIAN* 98 (também visualizados com *GAUSS VIEW* 2.0 e *MOLEKEL* 4.3), podendo-se em casos de difícil convergência para o estado de transição, tirar o teste de curvatura (palavra-chave *NOEIGENTEST*)¹⁴⁴ promovido pelo algoritmo de *Berny*, para assim, em vez da otimização ser abortada em caso de surgimento de mais de um autovalor negativo durante a otimização, este simplesmente continua a otimização até encontrar apenas um autovalor negativo; tendo que ser confirmado se este é o autovalor apropriado para a dada reação mediante análise dos modos normais de vibração. Assim, fixou-se algumas distâncias entre certos átomos para, após otimização, gerar estruturas mais próximas da geometria no estado de transição, como mostrado na figura 4.2, propiciando a convergência para encontrar o estado de transição.

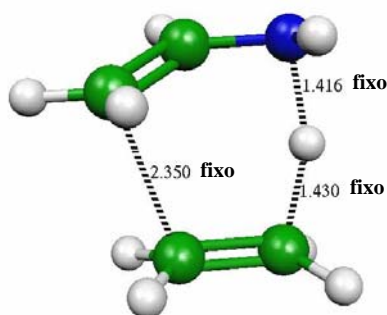


Figura 4.2: Modelo mostrando as distâncias (em Å) fixadas para prosseguir com a localização do estado de transição da reação proposta por Houk nos níveis semi-empírico e *ab initio*.

Após, escolheu-se o confômero mais estável da enamina **5** obtido da análise conformacional para realizar cálculos nos mesmos níveis dos realizados com o modelo de Houk (semi-empírico e *ab initio*), para assim obter, os melhores valores das distâncias a serem fixadas nas demais estruturas, facilitando a convergência para o estado de transição (figura 4.3).

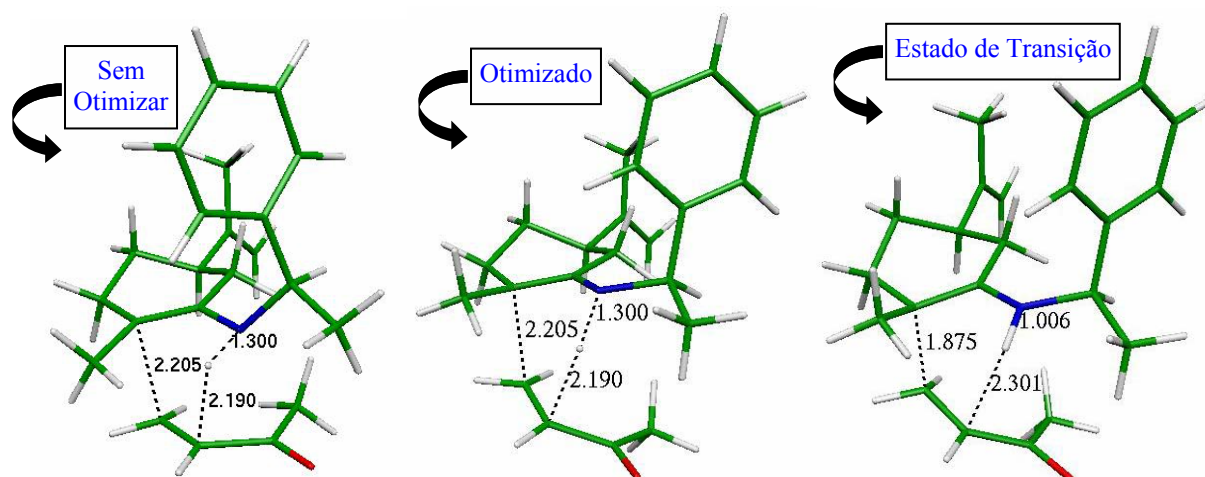


Figura 4.3: Etapas de otimização do conformero mais estável da enamina **5** para obtenção das melhores distâncias a serem fixadas para localização do estado de transição dos demais conformeros.

Definida a metodologia de localização do estado de transição, partiu-se para uma análise detalhada dos estados de transição dos demais conformeros selecionados pela distribuição de Boltzmann, reagindo com a metilvinilcetona (MVCs-*trans* e MVCs-*cis*) em ataques axiais e equatoriais com distintas orientações (*endo* e *exo*), conforme exemplos das figuras 4.4 e 4.5. Tendo a possibilidade de até 8 estados de transição para cada conformero das enaminas **4** e **5** selecionadas. Sendo que de acordo com dados da literatura^{21,26}, poderíamos trabalhar com a possibilidade de até 4 estados de transição quando envolvemos somente orientações *endo* das enaminas.

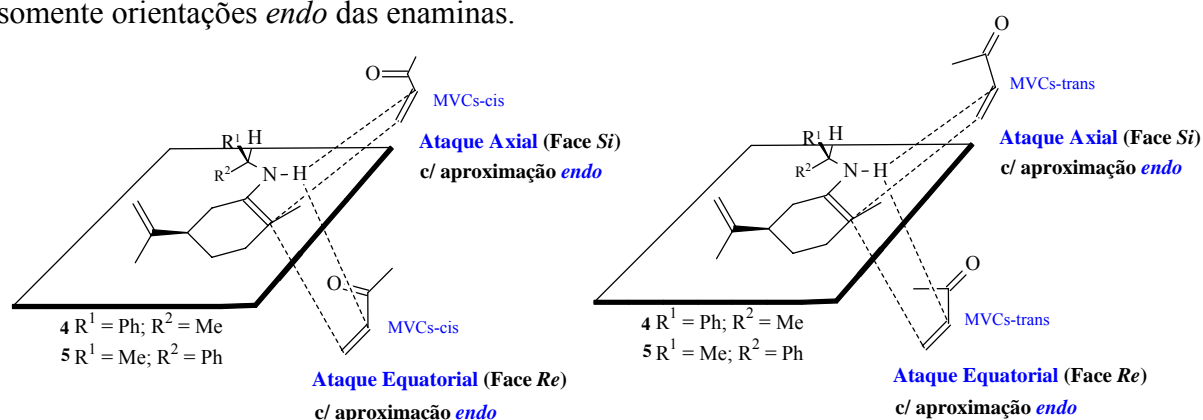


Figura 4.4: Esquema das possíveis orientações (*Re*, *Si*, *endo*) para a reação entre os conformeros mais estáveis da metilvinilcetona (MVCs-*trans* e MVCs-*cis*) com os conformeros mais estáveis dos isômeros das enaminas **4** e **5** selecionados para análise dos estados de transição. A definição dos ataques equatoriais e axiais está relacionada com a conformação do ciclohexeno, onde neste caso, os ataques mostrados estão de acordo com a configuração da isopropenila (pseudo-equatorial).

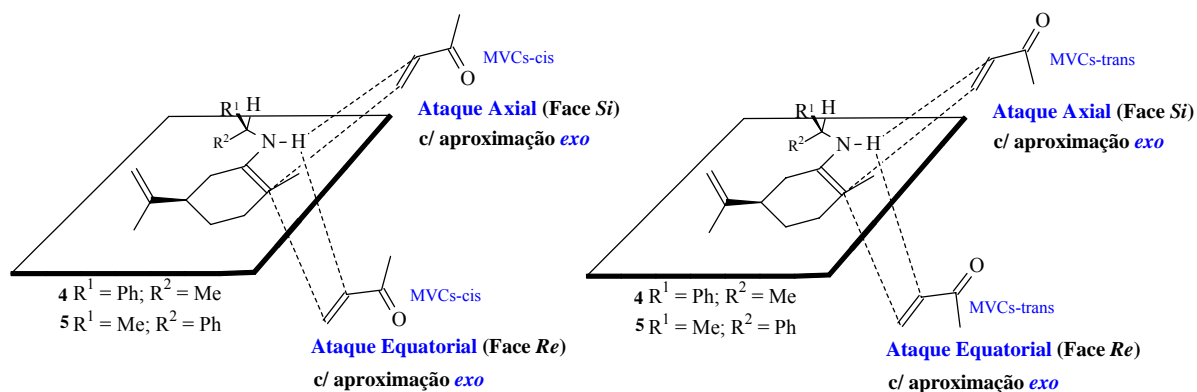


Figura 4.5: Esquema das possíveis orientações (*Re*, *Si*, *exo*) para a reação entre os conformêros mais estáveis da metilvinilcetona (MVCs-*trans* e MVCs-*cis*) com os conformêros mais estáveis dos isômeros das enaminas **4** e **5** selecionados para análise dos estados de transição. A definição dos ataques equatoriais e axiais está relacionada com a conformação do ciclohexeno, onde neste caso, os ataques mostrados estão de acordo com a configuração da isopropenila (pseudo-equatorial).

Nos esquemas anteriores das figuras 4.4 e 4.5, estão representadas tanto as orientações *endo* quanto as *exo*, sendo que, como comentado anteriormente, tanto dados experimentais quanto teóricos da literatura^{21,26} mostram uma orientação *endo* entre as espécies reagentes para este tipo de reação. Isto se daria pelo fato de a orientação *endo* possibilitar um arranjo cadeira entre as espécies reagentes no estado de transição, sendo bem mais estável (ver Capítulo 1.1). Assim, das possibilidades mostradas nas figuras, não serão realizadas as que envolvem ataques em uma orientação *exo*. Embora, tentaremos confirmar estes resultados apenas com dois cálculos comparativos, o que não será o principal objetivo.

5 — RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 — Análise Conformacional

5.1.1 — Margens de Confiabilidade para o Valor de π_i

Definiu-se o valor da fração limite entre os confôrmeros a serem selecionados em $\pi_i=8,00\%$, pois tal fração possibilitou a seleção do maior número de confôrmeros que mantiveram a viabilidade computacional das otimizações na base 6-311G**^{*}; frações abaixo deste valor foram consideradas desprezíveis. Os confôrmeros otimizados necessários para calcularmos o valor de **VC** encontram-se nas tabelas 5.1 e 5.2 (páginas seguintes). Podemos notar nessas tabelas (o que também aparecerá nas demais), que os confôrmeros iguais foram excluídos (observe o campo GRUP.). Nota-se também, que na tabela 5.1 foram obtidos ΔE_{rel} negativas, indicando uma diferença da E_{rel} na base 3-21G* maior que a na base 6-311G**^{*}; assim, se um confôrmero que está fora do intervalo de seleção não for excluído nesta base, será necessariamente excluído com a seleção na base 6-311G**^{*}.

Sabemos que **VC** é dado pela expressão $\mathbf{VC}=dE + \Delta E_{rel}$. Assim, com as energias mostradas na tabela 5.1, podemos determinar dE :

$$dE = -746,4430 - (-746,4436) = 0,0006 \text{ a.u.}$$

e da tabela 5.2 obtemos $\Delta E_{rel} = 0,0040 \text{ a.u.}$

Logo, o valor de correção **VC** é igual a 0,0046 a.u., sendo este valor adicionado (ver exemplo da equação 4.4) ao intervalo de energia relativa para seleção dos demais confôrmeros (que depende de Q), conforme mostrado no exemplo da equação 4.3. Assumimos aqui que este valor de **VC** obtido pode perfeitamente ser aplicado para os demais grupos conformacionais, embora sua determinação não tenha sido feita para os grupos SRRPE e SRRPA. No caso, pôde-se ainda, na medida em que se otimizava as estruturas, atualizar as tabelas 5.1 e 5.2 iterativamente, garantindo esta aproximação com $\mathbf{VC}=0,0046 \text{ a.u.}$

Na tabela 5.1, podemos observar que o confôrmero de menor energia (-746,4436 a.u.) foi obtido de um confôrmero gerado com uma certa dificuldade (alto impedimento estérico), o que é indicado pelo símbolo α , sendo tal confôrmero considerado de alta energia. Isto nos mostra que ao trabalharmos com poucos ângulos fica extremamente difícil eliminarmos uma estrutura possivelmente de alta energia antes de otimizarmos, pois, como a localização do mínimo local encontrado depende da quantidade de ângulos utilizados na pré-análise conformacional, se tornaria fácil perder um mínimo.

Tabela 5.1: Otimizações na base 3-21G* para avaliar a variação da E_{rel} com a troca de base.

INPUT		OUTPUT				E_{rel}
Δ	DIEDROS	ENERGIA (a.u.)	DIEDROS	N*=di	GRUP.	
	F0S60Q90I120SRRPE	-746,4435	F28S90Q143I110	-13,3	A	-0,0005
α	F0S-40Q90I120SRRPE	-746,4336	F72S-65Q103I108	-24,5	B	0,0094
	F120S-40Q90I120SRRPE	-746,4358	F145S-51Q156I106	0,8	1	0,0072
	F120S-160Q90I120SRRPE	-746,4413	F142S162Q121I108	22,8	2	0,0017
	F-120S-160Q90I120SRRPE	-746,4421	F-144S180Q118I107	29,4	3	0,0009
α	F0S60Q-90I120SRRPE	-746,4436	F29S66Q-155I107	7,1	C	-0,0006
α	F0S-40Q-90I120SRRPE	-746,4346	F-72S-69Q-103I-103	-27,8	4	0,0084
	F0S-160Q-90I120SRRPE	-746,4416	F13S128Q-59I107	-21,8	D	0,0014
	F120S-40Q-90I120SRRPE	-746,4357	F103S-62Q-99I118	-28,5	E	0,0073
	F-120S-160Q-90I120SRRPE	-746,4382	F-111S178Q-70I107	-22,9	5	0,0048
	F0S60Q90I-60SRRPE	-746,4430	F27S92Q132I-104	-17,9	F	0,0000
α	F0S-40Q90I-60SRRPE	-746,4349	F-37S-52Q158I-30	1,8	G	0,0081
	F0S-160Q90I-60SRRPE	-746,4426	F27S90Q141I-23	-14,1	6	0,0004
	F120S-160Q90I-60SRRPE	-746,4404	F143S161Q119I-26	-23,0	7	0,0026
	F-120S-40Q90I-60SRRPE	-746,4327	F-106S-65Q103I-25	-24,7	8	0,0103
	F-120S-160Q90I-60SRRPE	-746,4411	F-144S179Q118I-27	29,4	9	0,0019
	F0S60Q-90I-60SRRPE	-746,4423	F29S65Q-154I-30	7,6	H	0,0007
	F0S-40Q-90I-60SRRPE	-746,4389	F39S-176Q-76I-28	27,2	10	0,0041
	F0S-160Q-90I-60SRRPE	-746,4405	F13S128Q-59I-27	-21,8	I	0,0025
	F120S-40Q-90I-60SRRPE	-746,4348	F104S-64Q-101I-25	-28,4	J	0,0082
	F-120S-160Q-90I-60SRRPE	-746,4372	F-111S178Q-70I-28	-22,8	11	0,0058
	F0S60Q90I120SRRPA	-746,4393	F29S76Q-172I149	-5,8	A	0,0037
α	F0S-40Q90I120SRRPA	-746,4285	F68S-68Q109I146	-24,1	B	0,0145
	F0S-160Q90I120SRRPA	-746,4364	F-39S162Q129I144	-22,8	C	0,0066
	F-120S-160Q90I120SRRPA	-746,4338	F-114S173Q134I144	-16,9	1	0,0092
$+\alpha$	F0S60Q-90I120SRRPA	-746,4346	F13S130Q-64I149	-23,0	D	0,0084
	F120S60Q-90I120SRRPA	-746,4333	F48S89Q-115I158	-29,1	2	0,0097
$+\alpha$	F0S-40Q-90I120SRRPA	-746,4270	F110S-73Q-108I121	-25,9	E	0,0160
	F120S-40Q-90I120SRRPA	-746,4277	F121S-72Q-112I154	-23,9	3	0,0153
	F0S60Q90I-60SRRPA	-746,4426	F30S72Q-164I-17	-2,1	F	0,0004
α	F0S-40Q90I-60SRRPA	-746,4321	F-44S-41Q141I-16	-9,9	G	0,0109
	F0S-160Q90I-60SRRPA	-746,4401	F-39S162Q129I-12	-23,1	H	0,0029
	F-120S-40Q90I-60SRRPA	-746,4323	F-113S-69Q110I-9	-23,9	4	0,0107
	F-120S-160Q90I-60SRRPA	-746,4374	F-114S173Q133I-12	-17,6	5	0,0056
$+\alpha$	F0S60Q-90I-60SRRPA	-746,4382	F12S132Q-66I-20	-23,8	I	0,0048
$+\alpha$	F0S-40Q-90I-60SRRPA	-746,4281	F120S-80Q-111I-105	-25,1	6	0,0149
	F120S-40Q-90I-60SRRPA	-746,4313	F113S-74Q-110I-25	-25,2	J	0,0117

N*= configuração absoluta do nitrogênio (S=di negativo, R=di positivo).

di= ângulo diedro impróprio definindo o plano de inversão do nitrogênio (N-C_{dupla}-H_N-C_F*).

A, B,...= grupos (GRUP.) de conformeros iguais e 1,2,...=conformeros únicos.

E_{rel} = energia relativa, em relação ao conformero em azul, que corresponde ao conformero mais estável na base 6-311G**.

Δ = variação de até 10 graus nos ângulos diedros devido aos efeitos estéricos, onde α indica que houve esta variação e $+\alpha$ indica que a variação passou de 10 graus.

OUTPUT= cálculo na base 3-21G* realizado diretamente do conformero gerado pela pré-análise.

Tabela 5.2: Otimizações na base 6-311G** para avaliar a variação da E_{rel} com a troca de base.

INPUT		OUTPUT 1 e 2				E_{rel}	ΔE_{rel}
TI	DIEDROS	ENERGIA (a.u.)	DIEDROS	N*=di	GRUP.		
	F28S90Q143I10SRRPE	-750,7746	F125S174Q124I109	-27,7	A	0,0005	-0,0010
	F72S-65Q103I108SRRPE	-750,7680	F76S-62Q105I110	-28,5	B	0,0071	0,0023
x	F120S-40Q90I120SRRPE	-750,7678	F126S-38Q133I108	-23,1	1	0,0073	-0,0001
	F142S162Q121I108SRRPE	-750,7746	F125S174Q124I109	-27,7	A	0,0005	0,0012
x	F-120S-160Q90I120SRRPE	-750,7746	F-56S174Q124I109	-27,7	A	0,0005	0,0004
x	F0S60Q-90I120SRRPE	-750,7749	F45S66Q-134I108	-32,5	2	0,0002	-0,0008
	F-72S-69Q-103I-103SRRPE	-750,7680	F-79S-61Q-97I-113	-31,0	B	0,0071	0,0013
	F13S128Q-59I107SRRPE	-750,7738	F14S145Q-68I108	-29,5	3	0,0013	0,0001
	F103S-62Q-99I118SRRPE	-750,7691	F100S-59Q-96I110	-31,1	4	0,0060	0,0013
	F-111S178Q-70I107SRRPE	-750,7733	F-108S175Q-72I108	-29,6	5	0,0018	0,0030
	F27S92Q132I-104SRRPE	-750,7751	F33S96Q123I-112	-28,2	6	0,0000	0,0000
x	F0S-40Q90I-60SRRPE	-750,7668	F76S-62Q105I-24	-28,6	C	0,0083	-0,0002
	F27S90Q141I-23SRRPE	-750,7744	F-64S97Q126I-21	-27,6	7	0,0007	-0,0003
	F143S161Q119I-26SRRPE	-750,7733	F126S173Q123I-25	-27,8	D	0,0018	0,0008
	F-106S-65Q103I-25SRRPE	-750,7668	F-103S-62Q105I-24	-28,6	C	0,0083	0,0020
x	F-120S-160Q90I-60SRRPE	-750,7733	F-55S173Q123I-25	-27,8	D	0,0018	0,0001
x	F0S60Q-90I-60SRRPE	-750,7735	F47S66Q-132I-27	-32,9	8	0,0016	-0,0009
x	F0S-40Q-90I-60SRRPE	-750,7720	F72S176Q-72I-27	-29,6	E	0,0031	0,0010
	F13S128Q-59I-27SRRPE	-750,7725	F15S144Q-67I-26	-29,4	9	0,0026	-0,0001
	F104S-64Q-101I-25SRRPE	-750,7678	F100S-60Q-96I-25	-31,1	10	0,0073	0,0009
	F-111S178Q-70I-28SRRPE	-750,7720	F-108S176Q-72I-27	-29,6	E	0,0031	0,0027
x	F0S60Q90I120SRRPA	-750,7691	F38S95Q124I137	-29,5	11	0,0060	-0,0023
	F68S-68Q109I146SRRPA	-750,7646	F75S-61Q111I136	-28,7	12	0,0105	0,0040
	F-39S162Q129I144SRRPA	-750,7691	F127S169Q128I135	-28,5	F	0,0060	0,0006
	F-114S173Q134I144SRRPA	-750,7691	F-54S169Q128I-135	-28,5	F	0,0060	0,0032
	F13S130Q-64I149SRRPA	-750,7657	F20S137Q-71I132	-29,2	13	0,0094	-0,0010
	F48S89Q-115I158SRRPA	-750,7664	F54S87Q-112I116	-33,7	14	0,0087	0,0010
	F110S-73Q-108I121SRRPA	-750,7596	F108S-70Q-103I115	-29,6	G	0,0155	0,0005
	F121S-72Q-112I154SRRPA	-750,7596	F108S-70Q-103I115	-29,6	G	0,0155	-0,0002
x	F0S60Q90I-60SRRPA	-750,7716	F38S95Q123I-13	-30,1	15	0,0035	-0,0031
x	F0S-40Q90I-60SRRPA	-750,7650	F76S-61Q111I-8	-28,8	H	0,0101	0,0008
	F-39S162Q129I-12SRRPA	-750,7716	F-54S169Q128I-13	-28,7	I	0,0035	-0,0006
	F-113S-69Q110I-9SRRPA	-750,7650	F-104S-61Q111I-8	-28,8	H	0,0101	0,0006
	F-114S173Q133I-12SRRPA	-750,7716	F-54S169Q128I-13	-28,7	I	0,0035	0,0021
	F12S132Q-66I-20SRRPA	-750,7683	F18S139Q-72I-23	-29,5	16	0,0068	-0,0020
	F120S-80Q-111I-105SRRPA	-750,7599	F107S-75Q-103I-105	-29,6	17	0,0152	-0,0003
	F113S-74Q-110I-25SRRPA	-750,7621	F112S-73Q-106I-25	-28,9	18	0,0130	-0,0013

N*= configuração absoluta do nitrogênio (S=di negativo, R=di positivo).

di= ângulo diedro impróprio definindo o plano de inversão do nitrogênio ($N-C_{dupla}-H_N-C_F^*$).

A, B, ...= grupos (GRUP.) de conformeros iguais e 1,2,...=conformeros únicos.

E_{rel} = energia relativa, em relação ao conformero em azul, que corresponde ao conformero mais estável na base 6-311G**.

TI= Teste de Inversão, onde x indica que o conformero foi obtido do Teste de Inversão (DIRETO=OUTPUT 2), ver tabela 5.4.

ΔE_{rel} = Diferença entre as energias relativas dos cálculos na base 3-21G* e as na base 6-311G**.

OUTPUT 1= cálculo na base 6-311G** realizado a partir dos resultados na base 3-21G* (INDIRETO).

OUTPUT 2= cálculo na base 6-311G** realizado diretamente do conformero gerado pela pré-análise (DIRETO).

Nos casos de exclusão dos confôrmeros idênticos obtidos das otimizações na base 3-21G*, não mostradas por razões de economia de espaço, poderíamos levantar a dúvida se estes não poderiam ser confôrmeros diferentes quando otimizados na base 6-311G**. Assim, dois exemplos de grupos idênticos na base 3-21G* dos grupos conformacionais SRRPE e SRRPA, foram analisados também na base 6-311G**, conforme mostrado na tabela 5.3.

Tabela 5.3: Comparação entre confôrmeros iguais otimizados na base 3-21G* e 6-311G**.

INPUT		OUTPUT 3-21G*		OUTPUT 2 6-311G**	
GRUP.	DIEDROS	N*=di/Energia	DIEDROS	N*=di/Energia	DIEDROS
C	F0S60Q-90I120SRRPE	7,1/-746,4436 a.u.	F29S66Q-155I107	-32,5/-750,7749 a.u.	F45S66Q-134I108
C	F120S60Q-90I120SRRPE	7,1/-746,4436 a.u.	F29S66Q-155I107	-32,5/-750,7749 a.u.	F45S66Q-134I108
C	F-120S60Q-90I120SRRPE	7,1/-746,4436 a.u.	F-153S66Q-155I107	-32,5/-750,7749 a.u.	F-137S66Q-134I108
F	F0S60Q90I-60SRRPA	-2,1/-746,4426 a.u.	F30S72Q-164I-17	-30,1/-750,7716 a.u.	F38S95Q123I-13
F	F120S60Q90I-60SRRPA	-2,1/-746,4426 a.u.	F30S72Q-164I-17	-30,1/-750,7716 a.u.	F38S95Q123I-13
F	F-120S60Q90I-60SRRPA	-2,1/-746,4426 a.u.	F-152S72Q-164I-17	-30,1/-750,7716 a.u.	F-145S95Q123I-13

N*= configuração absoluta do nitrogênio (S=di negativo, R=di positivo).

di= ângulo diedro impróprio definindo o plano de inversão do nitrogênio (N-C_{dupla}-H_N-C_F*).

OUTPUT= cálculo na base 3-21G* realizado diretamente do confôrmero gerado pela pré-análise.

OUTPUT 2= cálculo na base 6-311G** realizado diretamente do confôrmero gerado pela pré-análise (DIRETO).

Estes poucos exemplos mostram que, quando confôrmeros otimizados na base 3-21G* resultam em uma mesma geometria, estes também corresponderão a geometrias idênticas quando otimizados na base 6-311G** diretamente dos confôrmeros gerados na pré-análise conformacional (também denominados cálculos DIRETOS). Isto talvez se deva ao fato de que as possíveis diferenças entre a superfície de energia potencial da base 3-21G* e da base 6-311G** não sejam tão grandes em altas energias. Assim, quando esses diferentes confôrmeros sem otimização (com altas energias) caem em uma parte da superfície com alto potencial e durante a otimização passam pelo mesmo ponto, acabam convergindo para uma mesma geometria favorável na base 3-21G*, acontecendo o mesmo para esses confôrmeros na base 6-311G** — convergindo para geometrias idênticas mais favoráveis, mas diferentes das encontradas na base 3-21G* (ver confôrmeros 1 e 2 do esquema da figura 5.1, página 50).

Como ainda há uma grande quantidade de cálculos a serem realizados, sempre temos em mente a intenção de economia de tempo computacional. Para isso fez-se necessário otimizar os confôrmeros selecionados na base 6-311G** partindo dos confôrmeros já otimizados na base 3-21G* (também denominado cálculos INDIRETOS), o que pode ser evidenciado nas tabelas 5.1 e 5.2. No entanto, como existe uma grande inversão da configuração absoluta do nitrogênio levada pela base 3-21G* (tabela 5.1), ao simplesmente aplicarmos essas otimizações em confôrmeros já otimizados, estaríamos apenas produzindo conformações com configurações diferentes, distorcendo completamente a análise

conformacional. Então para manter esta economia computacional e ao mesmo tempo obter confôrmeros com a configuração correspondente ao seu grupo conformacional (RRRPE, RRRPA, ...), implementou-se uma metodologia, denominada Teste de Inversão, que consiste basicamente do cálculo na base 6-311G** diretamente nos confôrmeros obtidos da pré-análise conformacional. Exemplos destes cálculos puderam ser vistos nas tabelas 5.2 (marcado com X no campo TI) e 5.3 (OUTPUT 2), mas sua descrição é melhor elucidada na tabela 5.4.

Tabela 5.4: Otimizações na base 6-311G** para analisar as inversões do nitrogênio dos grupos conformacionais SRRPE e SRRPA.

TESTE DE INVERSÃO DO NITROGÊNIO SRRPE						
INPUT		N*=di em 3-21G*	OUTPUT 1			
DIEDROS			ENERGIA (a.u.)	DIEDROS	N*=di	GRUP.
F145S-51Q156I106SRRPE		0,8	-750,7678	F126S-37Q133I108	-23,1	1
F-144S180Q118I107SRRPE		29,4	-750,7750	F-134S166Q110I109	33,9	2
F29S66Q-155I107SRRPE		7,1	-750,7760	F41S58Q-137I108	26,7	3
F-37S-52Q158I-30SRRPE		1,8	-750,7665	F-54S-37Q134I-28	-22,7	4
F-144S179Q118I-27SRRPE		29,4	-750,7737	F-134S166Q110I-25	34,0	5
F29S65Q-154I-30SRRPE		7,6	-750,7747	F42S58Q-136I-29	26,7	6
F39S-176Q-76I-28SRRPE		27,2	-750,7720	F46S173Q-78I-26	32,3	7
INPUT		N*=di em 3-21G*	OUTPUT 2			
DIEDROS			ENERGIA (a.u.)	DIEDROS	N*=di	GRUP.
F120S-40Q90I120SRRPE		0,8	-750,7678	F126S-39Q133I108	-23,1	1
F-120S-160Q90I120SRRPE		29,4	-750,7746	F-56S173Q124I109	-27,7	2
F0S60Q-90I120SRRPE		7,1	-750,7749	F45S66Q-134I108	-32,5	3
F0S-40Q90I-60SRRPE		1,8	-750,7668	F76S-62Q105I-24	-28,6	4
F-120S-160Q90I-60SRRPE		29,4	-750,7733	F-55S173Q123I-25	-27,8	5
F0S60Q-90I-60SRRPE		7,6	-750,7735	F47S66Q-132I-27	-32,9	6
F0S-40Q-90I-60SRRPE		27,2	-750,7720	F72S176Q-72I-27	-29,6	7
TESTE DE INVERSÃO DO NITROGÊNIO SRRPA						
INPUT		N*=di em 3-21G*	OUTPUT 1			
DIEDROS			ENERGIA (a.u.)	DIEDROS	N*=di	GRUP.
F29S76Q-172I149SRRPA		-5,8	-750,7695	F42S59Q-143I162	22,1	1
F30S72Q-164I-17SRRPA		-2,1	-750,7720	F42S58Q-141I-20	22,7	2
F-44S-41Q141I-16SRRPA		-9,9	-750,7650	F-104S-61Q111I-8	-28,8	3
INPUT		N*=di em 3-21G*	OUTPUT 2			
DIEDROS			ENERGIA (a.u.)	DIEDROS	N*=di	GRUP.
F0S60Q90I120SRRPA		-5,8	-750,7691	F38S95Q124I137	-29,5	1
F0S60Q90I-60SRRPA		-2,1	-750,7716	F38S95Q123I-13	-30,1	2
F0S-40Q90I-60SRRPA		-9,9	-750,7650	F76S-61Q111I-8	-28,8	3

N*= configuração absoluta do nitrogênio (S=di negativo, R=di positivo).

di= ângulo diedro impróprio definindo o plano de inversão do nitrogênio (N-C_{dupla}-H_N-C_F*).

A, B, ...= grupos (GRUP.) de confôrmeros iguais e 1,2,...=confôrmeros únicos.

Δ= variação de até 10 graus nos ângulos diedros devido aos efeitos estéricos, onde α indica que houve esta variação e +α indica que a variação passou de 10 graus.

OUTPUT 1= cálculo na base 6-311G** realizado a partir dos resultados na base 3-21G* (INDIRETO).

OUTPUT 2= cálculo na base 6-311G** realizado diretamente do confôrmero gerado pela pré-análise (DIRETO).

Nota-se na tabela acima, ao comparar os di's entre os confôrmeros obtidos de cálculos DIRETOS e INDIRETOS, que até um valor de di compreendido nos intervalos entre 0° e ±5,8° (positivo ou negativo) ocorre inversão do sinal; e com o di acima deste valor (>±7,1°) temos o sinal invariável após otimização na base 6-311G**. Isso nos permite fazer algumas aproximações:

Para obter N*=S:

- **di** entre 0 e +6° realizamos cálculos na base 6-311G** INDIRETO (menos tempo de cálculo).
- **di** entre 0 e -6° realizamos cálculos na base 6-311G** DIRETO (no confôrmero gerado da pré-análise conformacional com N*=S).
- **di** de -6,1° em diante (-7,0; -25,0;...) realizamos cálculos na base 6-311G** INDIRETO (menos tempo de cálculo).
- **di** de +6,1° em diante (7,0; 25,0;...) realizamos cálculos na base 6-311G** DIRETO (no confôrmero gerado da pré-análise conformacional com N*=S).

Para obter N*=R:

- ⇒ **di** entre 0 e +6° realizamos cálculos na base 6-311G** DIRETO (no confôrmero gerado da pré-análise conformacional com N*=R).
- ⇒ **di** entre 0 e -6° realizamos cálculos na base 6-311G** INDIRETO (menos tempo de cálculo).
- ⇒ **di** de -6,1° em diante (-7,0; -25,0;...) realizamos cálculos na base 6-311G** DIRETO (no confôrmero gerado da pré-análise conformacional com N*=R).
- ⇒ **di** de +6,1° em diante (7,0; 25,0;...) realizamos cálculos na base 6-311G** INDIRETO (menos tempo de cálculo).

Aqui, voltamos a discutir as possíveis diferenças entre a superfície de energia potencial da base 3-21G* e da base 6-311G**. Ao discutirmos os resultados da tabela 5.3 (página 47), comparamos cálculos realizados na base 3-21G* com os realizados na base 6-311G** diretamente dos confôrmeros gerados na pré-análise conformacional (cálculo DIRETO), mas agora, com os resultados da tabela 5.4, observa-se a diferença ao utilizarmos ou não confôrmeros já otimizadas na base 3-21G* para realizar as otimizações na base 6-311G** (cálculo INDIRETO). O fato de obtermos, no caso do confôrmero do grupo 4 em SRRPE (destacado em amarelo), conformações distintas para um mesmo confôrmero gerado da pré-análise, fica claro que pode haver a perda de alguns confôrmeros — mesmo que ainda, como neste caso, tenham energias relativamente altas (baixo peso estatístico). Podemos imaginar neste caso, que após haver a otimização na base 3-21G* o mínimo local em que se encontra este confôrmero acabe caindo em uma parte da superfície de energia potencial da base 6-311G** bem diferente daquela quando realizado em 6-311G** DIRETO — obtendo-se dois mínimos locais distintos partindo-se de um mesmo confôrmero inicial (ver confôrmeros 2 e 4 do esquema da figura 5.1). No entanto, não podemos com esta hipótese

justificar a obtenção de tantos confôrmeros iguais vindos de cálculos DIRETOS e INDIRETOS, como mostrado na tabela 5.2. Assim, pode haver uma preferência por um determinado número de confôrmeros com pesos estatísticos relevantes não tão grande quanto se imagina, diminuindo a possibilidade de perda de uma conformação.

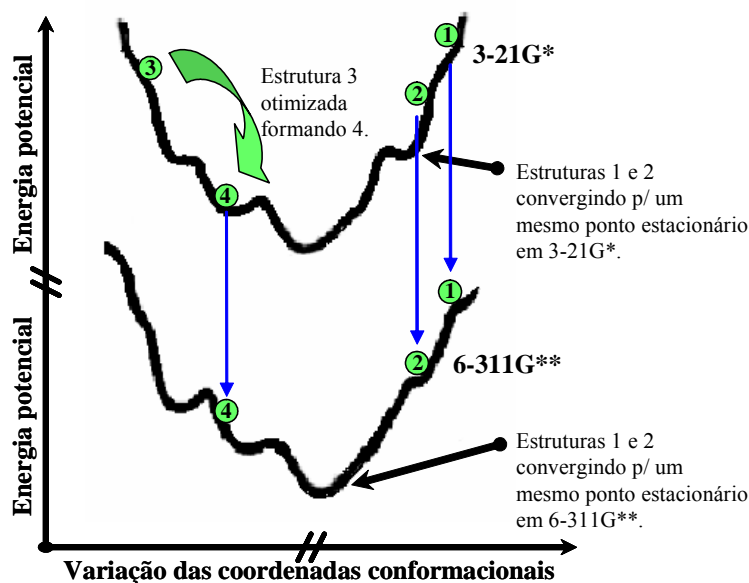


Figura 5.1: Simplificação da superfície de energia potencial da base 3-21G* e 6-311G**. Em altas energias 1 e 2 convergem para um mesmo ponto em ambas as bases. Já em outro caso, observa-se a possível perda de um mínimo local por falta de cálculo DIRETO em 3.

5.1.2 — Conformações das Enaminas 4 e 5

Sistemas com muitos graus de liberdade são difíceis de se tratar de uma forma ideal, ou seja, se fazendo uma análise completa dos mínimos e máximos da energia potencial. A obtenção de confôrmeros proposta pela pré-análise certamente não está próximo desta idealidade. Mas, para não desviarmos ainda mais, o melhor seria realizar todas as otimizações das 288 estruturas aplicando diretamente a base 6-311G**. Poderíamos ainda, mediante aceite da proposta de exclusão de confôrmeros iguais, realizar cálculos diretamente em 6-311G** somente para os confôrmeros diferentes. No entanto, ainda teríamos uma grande quantidade de cálculos. E levando em consideração todas as discussões trazidas na seção anterior, independente de quantos cálculos realizássemos, poderíamos estar caindo nos mesmos confôrmeros relevantes para posterior análise do estado de transição. Neste sentido, continuou-se tais estudos nestes moldes, sendo os demais cálculos realizados mostrados nas tabelas 5.5 a 5.7.

Tabela 5.5: Otimizações dos confôrmeros dos grupos conformacionais SRRPE, SRRPA, RRRPE, RRRPA na base 3-21G*.

INPUT		OUTPUT				E _{rel}	q _i	π _i (%)
Δ	DIEDROS	ENERGIA (a.u.)	DIEDROS	N*=di	GRUP.			
	F0S60Q90I120SRRPE	-746,4435	F28S90Q143I110	-13,3	A	0,00010	9,00E-01	13,9805
α	F0S-40Q90I120SRRPE	-746,4336	F72S-65Q103I108	-24,5	B	0,01000	2,80E-05	0,0004
	F120S-40Q90I120SRRPE	-746,4358	F145S-51Q156I106	0,8	1	0,00780	2,81E-04	0,0044
	F120S-160Q90I120SRRPE	-746,4413	F142S162Q121I108	22,8	2	0,00230	8,97E-02	1,3932
	F-120S-160Q90I120SRRPE	-746,4421	F-144S180Q118I107	29,4	3	0,00150	2,08E-01	3,2225
α	F0S60Q-90I120SRRPE	-746,4436	F29S66Q-155I107	7,1	C	0,00000	1,00000	15,5255
α	F0S-40Q-90I120SRRPE	-746,4346	F-72S-69Q-103I-103	-27,8	4	0,00900	8,00E-05	0,0012
	F0S-160Q-90I120SRRPE	-746,4416	F13S128Q-59I107	-21,8	D	0,00200	1,23E-01	1,9080
	F120S-40Q-90I120SRRPE	-746,4357	F103S-62Q-99I118	-28,5	E	0,00790	2,53E-04	0,0039
	F-120S-160Q-90I120SRRPE	-746,4382	F-111S178Q-70I107	-22,9	5	0,00540	3,48E-03	0,0540
	F0S60Q90I-60SRRPE	-746,4430	F27S92Q132I-104	-17,9	F	0,00060	5,33E-01	8,2776
α	F0S-40Q90I-60SRRPE	-746,4349	F-37S-52Q158I-30	1,8	G	0,00870	1,10E-04	0,0017
	F0S-160Q90I-60SRRPE	-746,4426	F27S90Q141I-23	-14,1	6	0,00100	3,51E-01	5,4426
	F120S-160Q90I-60SRRPE	-746,4404	F143S161Q119I-26	-23,0	7	0,00320	3,49E-02	0,5424
	F-120S-40Q90I-60SRRPE	-746,4327	F-106S-65Q103I-25	-24,7	8	0,01090	1,09E-05	0,0002
	F-120S-160Q90I-60SRRPE	-746,4411	F-144S179Q118I-27	29,4	9	0,00250	7,28E-02	1,1297
	F0S60Q-90I-60SRRPE	-746,4423	F29S65Q-154I-30	7,6	H	0,00130	2,56E-01	3,9741
	F0S-40Q-90I-60SRRPE	-746,4389	F39S-176Q-76I-28	27,2	10	0,00470	7,25E-03	0,1126
	F0S-160Q-90I-60SRRPE	-746,4405	F13S128Q-59I-27	-21,8	I	0,00310	3,88E-02	0,6023
	F120S-40Q-90I-60SRRPE	-746,4348	F104S-64Q-101I-25	-28,4	J	0,00880	9,86E-05	0,0015
	F-120S-160Q-90I-60SRRPE	-746,4372	F-111S178Q-70I-28	-22,8	11	0,00640	1,22E-03	0,0189
	F0S60Q90I120SRRPA	-746,4393	F29S76Q-172I149	-5,8	A	0,00430	1,10E-02	0,1712
α	F0S-40Q90I120SRRPA	-746,4285	F68S-68Q109I146	-24,1	B	0,01510	1,34E-07	0,0000
	F0S-160Q90I120SRRPA	-746,4364	F-39S162Q129I144	-22,8	C	0,00720	5,28E-04	0,0082
	F-120S-160Q90I120SRRPA	-746,4338	F-114S173Q134I144	-16,9	1	0,00980	3,46E-05	0,0005
+α	F0S60Q-90I120SRRPA	-746,4346	F13S130Q-64I149	-23,0	D	0,00900	8,00E-05	0,0012
	F120S60Q-90I120SRRPA	-746,4333	F48S89Q-115I158	-29,1	2	0,01030	2,05E-05	0,0003
+α	F0S-40Q-90I120SRRPA	-746,4270	F110S-73Q-108I121	-25,9	E	0,01660	2,77E-08	0,0000
	F120S-40Q-90I120SRRPA	-746,4277	F121S-72Q-112I154	-23,9	3	0,01590	5,78E-08	0,0000
	F0S60Q90I-60SRRPA	-746,4426	F30S72Q-164I-17	-2,1	F	0,00100	3,51E-01	5,4426
α	F0S-40Q90I-60SRRPA	-746,4321	F-44S-41Q141I-16	-9,9	G	0,01150	5,82E-06	0,0001
	F0S-160Q90I-60SRRPA	-746,4401	F-39S162Q129I-12	-23,1	H	0,00350	2,55E-02	0,3960
	F-120S-40Q90I-60SRRPA	-746,4323	F-113S-69Q110I-9	-23,9	4	0,01130	7,18E-06	0,0001
	F-120S-160Q90I-60SRRPA	-746,4374	F-114S173Q133I-12	-17,6	5	0,00620	1,51E-03	0,0234
+α	F0S60Q-90I-60SRRPA	-746,4382	F12S132Q-66I-20	-23,8	I	0,00540	3,48E-03	0,0540
+α	F0S-40Q-90I-60SRRPA	-746,4281	F120S-80Q-111I-105	-25,1	6	0,01550	8,79E-08	0,0000
	F120S-40Q-90I-60SRRPA	-746,4313	F113S-74Q-110I-25	-25,2	J	0,01230	2,52E-06	0,0000
α	F0S60Q90I120RRRPE	-746,4401	F-124S69Q80I106	26,3	A	0,00350	2,55E-02	0,3960
α	F0S-40Q90I120RRRPE	-746,4358	F-38S-51Q156I106	0,8	B	0,00780	2,81E-04	0,0044
	F0S-160Q90I120RRRPE	-746,4421	F38S180Q118I107	29,4	C	0,00150	2,08E-01	3,2225
	F-120S-40Q90I120RRRPE	-746,4313	F-96S-64Q98I108	26,0	1	0,01230	2,52E-06	0,0000
α	F0S60Q-90I120RRRPE	-746,4436	F29S66Q-155I107	7,1	D	0,00000	1,00E+00	15,5255
	F120S60Q-90I120RRRPE	-746,4391	F136S98Q-144I107	14,0	2	0,00450	8,94E-03	0,1388
α	F0S-40Q-90I120RRRPE	-746,4426	F-152S65Q-151I-100	9,1	3	0,00100	3,51E-01	5,4426
	F0S-160Q-90I120RRRPE	-746,4399	F39S-176Q-76I108	27,1	E	0,00370	2,07E-02	0,3211
	F120S-40Q-90I120RRRPE	-746,4359	F139S-83Q-119I111	23,8	F	0,00770	3,12E-04	0,0048
α	F0S60Q90I-60RRRPE	-746,4403	F59S67Q84I-100	27,3	G	0,00330	3,15E-02	0,4884
α	F0S-40Q90I-60RRRPE	-746,4349	F-38S-52Q158I-30	1,7	H	0,00870	1,10E-04	0,0017
	F0S-160Q90I-60RRRPE	-746,4411	F38S179Q118I-27	29,4	I	0,00250	7,28E-02	1,1297
	F-120S-40Q90I-60RRRPE	-746,4303	F-95S-66Q98I-26	26,2	4	0,01330	8,82E-07	0,0000
	F0S60Q-90I-60RRRPE	-746,4423	F30S65Q-154I-30	7,60	J	0,00130	2,56E-01	3,9741

Continua na página seguinte

	F120S60Q-90I-60RRRPE	-746,4381	F129S98Q-140I-28	26,2	5	0,00550	3,13E-03	0,0487
α	F0S-40Q-90I-60RRRPE	-746,4350	F-46S-82Q-119I-29	24,3	K	0,00860	1,22E-04	0,0019
	F0S-160Q-90I-60RRRPE	-746,4396	F39S-176Q-77I-102	27,5	L	0,00400	1,51E-02	0,2345
	F-120S-40Q-90I-60RRRPE	-746,4360	F-43S-83Q-124I-106	22,8	6	0,00760	3,47E-04	0,0054
	F0S60Q90I120RRRPA	-746,4398	F50S69Q74I-20	24,1	A	0,00380	1,86E-02	0,2892
	F120S60Q90I120RRRPA	-746,4361	F50S69Q74I154	24,0	B	0,00750	3,85E-04	0,0060
$+\alpha$	F0S-40Q90I120RRRPA	-746,4323	F67S-69Q110I-9	-23,9	1	0,01130	7,18E-06	0,0001
	F0S-160Q90I120RRRPA	-746,4370	F39S177Q115I153	30,7	C	0,00660	9,90E-04	0,0154
	F120S-40Q90I120RRRPA	-746,4305	F84S-63Q96I-19	26,0	D	0,01310	1,09E-06	0,0000
	F-120S-40Q90I120RRRPA	-746,4269	F-96S-62Q96I154	25,8	2	0,01670	2,50E-08	0,0000
α	F0S60Q-90I120RRRPA	-746,4393	F29S76Q-172I149	-5,8	E	0,00430	1,10E-02	0,1712
α	F120S60Q-90I120RRRPA	-746,4426	F30S72Q-164I-17	-2,1	F	0,00100	3,51E-01	5,4426
	F0S-160Q-90I120RRRPA	-746,4329	F41S177Q-86I117	28,1	G	0,01070	1,35E-05	0,0002
	F120S-40Q-90I120RRRPA	-746,4307	F142S-81Q-128I156	19,3	3	0,01290	1,34E-06	0,0000
α	F-120S-40Q-90I120RRRPA	-746,4304	F-38S-83Q-131I116	18,8	4	0,01320	9,79E-07	0,0000
	F0S60Q90I-60RRRPA	-746,4354	F49S68Q75I-150	-20,7	5	0,00820	1,85E-04	0,0029
$+\alpha$	F0S-40Q90I-60RRRPA	-746,4292	F70S-69Q109I-148	-24,9	6	0,01440	2,78E-07	0,0000
	F0S-160Q90I-60RRRPA	-746,4407	F39S177Q114I-19	30,8	H	0,00290	4,78E-02	0,7428
	F120S-40Q90I-60RRRPA	-746,4266	F84S-63Q98I-148	26,2	7	0,01700	1,82E-08	0,0000
$+\alpha$	F0S-40Q-90I-60RRRPA	-746,4385	F-154S75Q-173I-143	-7,0	8	0,00510	4,77E-03	0,0740
	F0S-160Q-90I-60RRRPA	-746,4372	F42S174Q-88I-27	28,3	I	0,00640	1,22E-03	0,0189
	F120S-40Q-90I-60RRRPA	-746,4314	F146S-87Q-117I-120	23,8	9	0,01220	2,79E-06	0,0000
$+\alpha$	F-120S-40Q-90I-60RRRPA	-746,4347	F-39S-82Q-133I-28	18,0	10	0,00890	8,88E-05	0,0014
							Q= 6,44102	

N*= configuração absoluta do nitrogênio (S=di negativo, R=di positivo).

di= ângulo diedro impróprio definindo o plano de inversão do nitrogênio (N-C_{dupla}-H_N-C_F*).

A, B, ...= grupos (GRUP.) de confôrmeros iguais e 1,2,...=confôrmeros únicos.

Δ = variação de até 10 graus nos diedros devido aos efeitos estéricos, onde α indica que houve esta variação e $+\alpha$ indica que a variação passou de 10 graus.

OUTPUT= cálculo na base 3-21G* realizado diretamente do confôrmero gerado pela pré-análise.

E_{rel} = Energia Relativa, em relação ao confôrmero mais estável destacado em azul.

q_i= quantidade do confôrmero i mediante distribuição de Boltzmann. Dado por q_i=exp(-E_i/RT), com R=3.2x10⁻⁶ a.u./mol.K e T=298.15K.

π_i = razão de q_i e Q, sendo $Q = \sum_i^N e^{-E_i/RT}$.

OBS.:

Os valores em azul são os confôrmeros selecionados apenas pela distribuição de Boltzmann (até 8,0000%).

Os valores em verde são os confôrmeros adicionados devido a aplicação do VC=0,0046 a.u., calculado da seguinte forma:

$$\pi_i = \frac{q_i}{Q} \rightarrow 8,0000\% = \frac{q_i}{6,44102} \rightarrow q_i = 0,515282 \rightarrow E_{rel} = -\ln q_i RT \rightarrow E_{rel} = 0,000633 a.u. + VC = 0,005233 a.u.$$

Logo, o intervalo de energia relativa considerado para a seleção é de até 0,005233a.u. acima do confôrmero mais estável.

Tabela 5.6: Otimizações dos conformêros dos grupos conformacionais SSRPE, SSRPA, RSRPE, RSRPA na base 3-21G*.

Δ	INPUT	OUTPUT				E_{rel}	q_i	π_i (%)
	DIEDROS	ENERGIA (a.u.)	DIEDROS	$N^*=di$	GRUP.			
	F0S60Q90I120SSRPE	-746,4374	F35S86Q125I111	-21,0	A	0,00690	7,23E-04	0,0165
	F0S-40Q90I120SSRPE	-746,4443	F-28S-71Q166I106	2,7	B	0,00000	1,00000	22,8016
	F0S-160Q90I120SSRPE	-746,4401	F-39S176Q83I109	-28,1	C	0,00420	1,22E-02	0,2792
α	F0S60Q-90I120SSRPE	-746,4337	F-70S68Q-106I108	24,1	1	0,01060	1,49E-05	0,0003
	F120S60Q-90I120SSRPE	-746,4327	F95S64Q-97I108	-26,2	D	0,01160	5,24E-06	0,0001
α	F0S-40Q-90I120SSRPE	-746,4410	F-48S-68Q-73I-100	-23,4	2	0,00330	0,03146	0,7173
	F0S-160Q-90I120SSRPE	-746,4426	F-39S-177Q-116I107	-31,0	E	0,00170	1,68E-01	3,8377
	F120S-40Q-90I120SSRPE	-746,4419	F132S-67Q-74I108	-24,2	F	0,00240	8,08E-02	1,8425
α	F0S60Q90I-60SSRPE	-746,4374	F37S86Q123I-105	-21,9	G	0,00690	7,23E-04	0,0165
	F0S-40Q90I-60SSRPE	-746,4432	F154S-71Q167I-31	3,6	H	0,00110	3,16E-01	7,1979
	F0S-160Q90I-60SSRPE	-746,4392	F-39S176Q84I-26	-28,2	I	0,00510	4,77E-03	0,1087
	F0S60Q-90I-60SSRPE	-746,4328	F-70S68Q-106I-26	24,3	3	0,01150	5,82E-06	0,0001
	F120S60Q-90I-60SSRPE	-746,4317	F96S63Q-97I-26	-26,2	4	0,01260	1,84E-06	0,0000
	F-120S60Q-90I-60SSRPE	-746,4323	F-84S63Q-97I-100	-26,2	5	0,01200	3,44E-06	0,0001
α	F0S-40Q-90I-60SSRPE	-746,4408	F-50S-68Q-75I-29	-24,3	J	0,00350	2,55E-02	0,5816
	F0S-160Q-90I-60SSRPE	-746,4416	F-39S-177Q-116I-27	-31,1	K	0,00270	5,90E-02	1,3453
	F0S60Q90I120SSRPA	-746,4345	F-39S176Q76I153	-27,3	A	0,00980	3,46E-05	0,0008
	F120S60Q90I120SSRPA	-746,4310	F-43S83Q122I147	-23,3	B	0,01330	8,82E-07	0,0000
α	F0S-40Q90I120SSRPA	-746,4382	F-29S-64Q152I145	-9,0	C	0,00610	1,67E-03	0,0381
	F-120S-40Q90I120SSRPA	-746,4341	F-124S-97Q138I143	-17,4	1	0,01020	2,27E-05	0,0005
$+\alpha$	F0S60Q-90I120SSRPA	-746,4270	F-70S74Q-108I149	21,9	2	0,01730	1,33E-08	0,0000
	F120S60Q-90I120SSRPA	-746,4242	F87S70Q-98I152	-24,5	D	0,02010	7,08E-10	0,0000
$+\alpha$	F0S-40Q-90I120SSRPA	-746,4382	F155S-92Q-139I153	15,4	3	0,00610	1,67E-03	0,0381
	F0S-160Q-90I120SSRPA	-746,4358	F-41S-170Q-111I150	-30,5	E	0,00850	1,35E-04	0,0031
	F120S-40Q-90I120SSRPA	-746,4347	F138S-76Q-82I151	-22,4	F	0,00960	4,26E-05	0,0010
	F0S60Q90I-60SSRPA	-746,4383	F-39S176Q76I-17	-27,4	G	0,00600	1,86E-03	0,0423
	F120S60Q90I-60SSRPA	-746,4347	F43S84Q121I-12	-23,9	H	0,00960	4,26E-05	0,0010
α	F0S-40Q90I-60SSRPA	-746,4418	F-29S-64Q151I-16	-9,6	I	0,00250	7,28E-02	1,6591
$+\alpha$	F0S60Q-90I-60SSRPA	-746,4335	F-56S52Q-154I-18	-0,9	4	0,01080	1,21E-05	0,0003
	F120S60Q-90I-60SSRPA	-746,4283	F86S72Q-98I-27	-25,1	J	0,01600	5,20E-08	0,0000
$+\alpha$	F0S-40Q-90I-60SSRPA	-746,4345	F136S-76Q-82I-138	-23,0	5	0,00980	3,46E-05	0,0008
	F0S-160Q-90I-60SSRPA	-746,4397	F-41S-170Q-110I-20	-30,7	K	0,00460	8,05E-03	0,1836
	F120S-40Q-90I-60SSRPA	-746,4384	F135S-73Q-77I-18	-22,8	L	0,00590	2,06E-03	0,0470
α	F0S60Q90I120RSRPE	-746,4401	F-38S176Q83I109	-28,1	1	0,00420	1,22E-02	0,2792
	F120S60Q90I120RSRPE	-746,4338	F67S79Q110I109	26,0	A	0,01050	1,66E-05	0,0004
α	F0S-40Q90I120RSRPE	-746,4443	F-28S-71Q166I106	2,7	B	0,00000	1,00000	22,8016
	F0S-160Q90I120RSRPE	-746,4399	F-12S-132Q67I107	24,2	C	0,00440	9,93E-03	0,2264
	F120S-160Q90I120RSRPE	-746,4367	F109S-176Q76I107	25,0	2	0,00760	3,47E-04	0,0079
α	F0S60Q-90I120RSRPE	-746,4337	F-70S68Q-106I108	24,1	D	0,01060	1,49E-05	0,0003
$+\alpha$	F0S-40Q-90I120RSRPE	-746,4419	F132S-67Q-74I108	-24,1	3	0,00240	8,08E-02	1,8425
	F0S-160Q-90I120RSRPE	-746,4413	F39S-162Q-130I108	22,4	E	0,00300	4,31E-02	0,9823
	F120S-160Q-90I120RSRPE	-746,4388	F116S-173Q-137I107	13,9	4	0,00550	3,13E-03	0,0715
α	F0S60Q90I-60RSRPE	-746,4397	F-38S176Q83I-101	-28,0	5	0,00460	8,05E-03	0,1836
	F120S60Q90I-60RSRPE	-746,4344	F73S69Q103I-100	27,3	F	0,00990	3,11E-05	0,0007
α	F0S-40Q90I-60RSRPE	-746,4432	F-28S-71Q167I-31	3,5	G	0,00110	3,16E-01	7,1979
	F0S-160Q90I-60RSRPE	-746,4387	F-12S-133Q67I-29	24,2	H	0,00560	2,82E-03	0,0644
	F120S-160Q90I-60RSRPE	-746,4356	F110S-175Q77I-28	25,1	6	0,00870	1,10E-04	0,0025
	F-120S-40Q90I-60RSRPE	-746,4379	F-39S-108Q106I-27	28,8	7	0,00640	1,22E-03	0,0278
α	F0S60Q-90I-60RSRPE	-746,4336	F-71S68Q-105I-100	24,5	I	0,01070	1,35E-05	0,0003
α	F0S-40Q-90I-60RSRPE	-746,4408	F-50S-68Q-75I-29	-24,3	8	0,00350	2,55E-02	0,5816

Continua na página seguinte

	F0S-160Q-90I-60RSRPE	-746,4411	F38S-162Q-128I-100	23,0	J	0,00320	3,49E-02	0,7966
	F120S-160Q-90I-60RSRPE	-746,4385	F115S-173Q-133I-100	16,4	9	0,00580	2,29E-03	0,0522
	F-120S-40Q-90I-60RSRPE	-746,4442	F-29S-72Q170I-100	5,7	10	0,00010	9,00E-01	20,5325
	F0S60Q90I120RSRPA	-746,4383	F-39S176Q76I-17	-27,4	1	0,00600	1,86E-03	0,0423
	F120S60Q90I120RSRPA	-746,4296	F72S68Q101I156	27,7	A	0,01470	2,03E-07	0,0000
+α	F0S-40Q90I120RSRPA	-746,4418	F-29S-64Q151I-16	-9,6	B	0,00250	7,28E-02	1,6591
	F0S-160Q90I120RSRPA	-746,4360	F-14S-128Q58I153	21,8	C	0,00830	1,67E-04	0,0038
α	F0S60Q-90I120RSRPA	-746,4335	F44S52Q-154I-18	-0,9	2	0,01080	1,21E-05	0,0003
α	F120S60Q-90I120RSRPA	-746,4254	F101S63Q-107I76	24,3	3	0,01890	2,49E-09	0,0000
	F-120S60Q-90I120RSRPA	-746,4264	F-74S74Q-104I122	22,8	4	0,01790	7,10E-09	0,0000
+α	F0S-40Q-90I120RSRPA	-746,4382	F-28S-92Q-138I153	15,5	D	0,00610	1,67E-03	0,0381
	F-120S-160Q-90I120RSRPA	-746,4357	F-145S-158Q-120I152	22,3	5	0,00860	1,22E-04	0,0028
	F0S60Q90I-60RSRPA	-746,4345	F-39S176Q81I-146	-28,1	6	0,00980	3,46E-05	0,0008
	F120S60Q90I-60RSRPA	-746,4333	F73S67Q100I-19	27,9	E	0,01100	9,83E-06	0,0002
+α	F0S-40Q90I-60RSRPA	-746,4373	F-31S-62Q146I-154	-12,1	F	0,00700	6,51E-04	0,0148
	F0S-160Q90I-60RSRPA	-746,4397	F-14S-128Q59I-20	22,1	G	0,00460	8,05E-03	0,1836
α	F0S60Q-90I-60RSRPA	-746,4279	F-68S61Q-103I-125	24,6	7	0,01640	3,42E-08	0,0000
α	F120S60Q-90I-60RSRPA	-746,4310	F112S75Q-107I-22	22,0	H	0,01330	8,82E-07	0,0000
+α	F0S-40Q-90I-60RSRPA	-746,4345	F-47S-76Q-82I-138	-23,0	8	0,00980	3,46E-05	0,0008
	F0S-160Q-90I-60RSRPA	-746,4417	F-28S-92Q-137I-20	16,2	I	0,00260	6,55E-02	1,4940
	F120S-40Q-90I-60RSRPA	-746,4378	F156S-93Q-134I-144	17,6	J	0,00650	1,10E-03	0,0251
	F-120S-160Q-90I-60RSRPA	-746,4393	F-146S-157Q-120I-21	22,6	9	0,00500	5,29E-03	0,1207
						Q=	4,38565	

N*= configuração absoluta do nitrogênio (S=di negativo, R=di positivo).

di= ângulo diedro impróprio definindo o plano de inversão do nitrogênio (N-C_{dupla}-H_N-C_F*).

A, B, ...= grupos (GRUP.) de confôrmeros iguais e 1,2,...=confôrmeros únicos.

Δ= variação de até 10 graus nos diedros devido aos efeitos estéricos, onde α indica que houve esta variação e +α indica que a variação passou de 10 graus.

OUTPUT= cálculo na base 3-21G* realizado diretamente do confôrmero gerado pela pré-análise.

E_{rel}= Energia Relativa, em relação ao confôrmero mais estável destacado em azul.

q_i= quantidade do confôrmero i mediante distribuição de Boltzmann. Dado por q_i=exp(-E_i/RT), com R=3.2x10⁻⁶ a.u./mol.K e T=298.15K.

π_i= razão de q_i e Q, sendo $Q = \sum_i e^{-E_i/RT}$

OBS.:

Os valores em azul são os confôrmeros selecionados apenas pela distribuição de Boltzmann (até 8,0000%).

Os valores em verde são os confôrmeros adicionados devido a aplicação do VC=0,0046 a.u., calculado da seguinte forma:

$$\pi_i = \frac{q_i}{Q} \rightarrow 8,0000\% = \frac{q_i}{4,38565} \rightarrow q_i = 0,350852 \rightarrow E_{rel} = -\ln q_i RT \rightarrow E_{rel} = 0,000999 a.u. + VC = 0,005599 a.u.$$

Logo, o intervalo de energia relativa considerado para a seleção é de até 0,005599 a.u. acima do confôrmero mais estável.

Tabela 5.7: Otimizações na base 6-311G** para analisar as inversões do nitrogênio dos grupos conformacionais RRRPE, RRRPA, SSRPE, SSRPA, RSRPE e RSRPA.

TESTE DE INVERSÃO DO NITROGÊNIO RRRPE						
Não houve seleção para cálculo DIRETO.						
TESTE DE INVERSÃO DO NITROGÊNIO RRRPA						
1 erro na aproximação do di.						
INPUT		N*= <i>di</i> em 3-21G*	OUTPUT 1			
DIEDROS			ENERGIA (a.u.)	DIEDROS	N*= <i>di</i>	GRUP.
F29S76Q-1721149RRRPA		-5,8	-750,7682	F35S78Q-1741137	-22,0	1
INPUT		N*= <i>di</i> em 3-21G*	OUTPUT 2			
DIEDROS			ENERGIA (a.u.)	DIEDROS	N*= <i>di</i>	GRUP.
Δ	F0S60Q-901120RRRPA	-5,8	-750,7695	F42S59Q-1431133	22,0	1
+α	F0S-40Q-90I-60RRRPA	-7,0	-750,7663	F-120S85Q-107I-130	-34,3	1
TESTE DE INVERSÃO DO NITROGÊNIO SSRPE						
Não houve seleção para cálculo DIRETO.						
TESTE DE INVERSÃO DO NITROGÊNIO SSRPA						
Não houve seleção para cálculo DIRETO.						
TESTE DE INVERSÃO DO NITROGÊNIO RSRPE						
INPUT		N*= <i>di</i> em 3-21G*	OUTPUT 2			
DIEDROS			ENERGIA (a.u.)	DIEDROS	N*= <i>di</i>	GRUP.
Δ	F0S60Q90I120RSRPE	-28,1	-750,7717	F-71S-175Q78I108	30,6	1
α	F0S-40Q90I120RSRPE	2,7	-750,7743	F-34S-69Q159I107	25,4	2
+α	F0S-40Q-90I120RSRPE	-24,1	-750,7761	F114S-63Q-75I109	-30,6	3
α	F0S60Q90I-60RSRPE	-28,0	-750,7704	F-71S-175Q78I-27	30,6	4
α	F0S-40Q90I-60RSRPE	3,5	-750,7731	F-33S-69Q161I-29	24,7	5
α	F0S-40Q-90I-60RSRPE	-24,3	-750,7733	F-38S-95Q-122I-20	30,2	6
+α	F-120S-40Q-90I-60RSRPE	5,7	-750,7742	F-38S-95Q-125I-113	29,8	7
TESTE DE INVERSÃO DO NITROGÊNIO RSRPA						
INPUT		N*= <i>di</i> em 3-21G*	OUTPUT 2			
DIEDROS			ENERGIA (a.u.)	DIEDROS	N*= <i>di</i>	GRUP.
+α	F0S-40Q90I120RSRPA	-9,6	-750,7713	F-46S-66Q133I-16	32,5	1

N* = configuração absoluta do nitrogênio (S=*di* negativo, R=*di* positivo).

di = ângulo diedro impróprio definindo o plano de inversão do nitrogênio (N-C_{dupla}-H_N-C_F*).

A, B, ... = grupos (GRUP.) de confôrmeros iguais e 1,2,... = confôrmeros únicos.

Δ = variação de até 10 graus nos diedros devido aos efeitos estéricos, onde α indica que houve esta variação e +α indica que a variação passou de 10 graus.

OUTPUT 1 = cálculo na base 6-311G** realizado a partir dos resultados na base 3-21G* (INDIRETO).

OUTPUT 2 = cálculo na base 6-311G** realizado diretamente do confôrmero gerado pela pré-análise (DIRETO).

As tabelas 5.5 e 5.6 mostram os cálculos na base 3-21G* com seleção pela distribuição de Boltzmann (com VC) para os grupos em interconversão SRRPE, SRRPA, RRRPE, RRRPA e SSRPE, SSRPA, RSRPE, RSRPA respectivamente. A tabela 5.7 mostra o restante dos resultados do Teste de Inversão, necessário para complementar as tabelas anteriores (5.5 e 5.6).

Importante notar que para os cálculos realizados para os grupos SRRPA e RSRPE na tabela 5.7, aparecem três valores de *di* negativos, não correspondente ao grupo que pertencem. Isto mostra que houve apenas um erro no intervalo de aproximação do *di* para o N*, já que dentre esses três valores negativos dois ocorreram devido a grande instabilidade conformacional imposta por efeitos estéricos, convergindo inevitavelmente para conformações com o N* invertido.

Os resultados das otimizações com aplicação da distribuição de Boltzmann em 6-311G** dos confôrmeros selecionados das tabelas 5.5 e 5.6 encontram-se nas tabelas 5.8 e 5.9 respectivamente.

Tabela 5.8: Otimizações dos confôrmeros dos grupos conformacionais SRRPE, SRRPA, RRRPE, RRRPA na base 6-311G**.

TI	INPUT	OUTPUT 1 e 2				E _{rel}	q _i	π _i (%)
		ENERGIA (a.u.)	DIEDROS	N*=di	GRUP.			
@	F-37S-52Q158I-30SRRPE	-750,7665	F-54S-37Q134I-28	-22,7	1	0,00950	4,73E-05	0,0012
@	F120S-40Q90I120SRRPE	-750,7678	F126S-39Q133I108	-23,1	2	0,00820	1,85E-04	0,0047
@	F0S-40Q90I-60SRRPE	-750,7668	F76S-62Q105I-24	-28,6	3	0,00920	6,48E-05	0,0016
	F28S90Q143I110SRRPE	-750,7746	F125S174Q124I109	-27,7	As=173,47	0,00140	2,30E-01	5,8438
x	F0S60Q-90I120SRRPE	-750,7749	F45S66Q-134I108	-32,5	4	0,00110	3,16E-01	8,0033
	F13S128Q-59I107SRRPE	-750,7738	F14S145Q-68I108	-29,5	5	0,00220	9,97E-02	2,5264
	F27S92Q132I-104SRRPE	-750,7751	F33S96Q123I-112	-28,2	6	0,00090	3,89E-01	9,8700
	F27S90Q141I-23SRRPE	-750,7744	F-64S97Q126I-21	-27,6	7	0,00160	1,87E-01	4,7386
	F143S161Q119I-26SRRPE	-750,7733	F126S173Q123I-25	-27,8	B	0,00270	5,90E-02	1,4959
x	F0S60Q-90I-60SRRPE	-750,7735	F47S66Q-132I-27	-32,9	8	0,00250	7,28E-02	1,8448
x	F0S-40Q-90I-60SRRPE	-750,7720	F72S176Q-72I-27	-29,6	9	0,00400	1,51E-02	0,3829
	F13S128Q-59I-27SRRPE	-750,7725	F15S144Q-67I-26	-29,4	10	0,00350	2,55E-02	0,6467
@	F0S-40Q90I-60SRRPA	-750,7650	F76S-61Q111I-8	-28,8	1	0,01100	9,83E-06	0,0002
@	F29S76Q-172I149RRRPA	-750,7682	F35S78Q-174I137	-22,0	2	0,00780	2,81E-04	0,0071
@	F0S-40Q-90I-60RRRPA	-750,7663	F-120S85Q-107I-130	-34,3	3	0,00970	3,84E-05	0,0010
x	F0S60Q90I120SRRPA	-750,7691	F38S95Q124I137	-29,5	4	0,00690	7,23E-04	0,0183
x	F0S60Q90I-60SRRPA	-750,7716	F38S95Q123I-13	-30,1	5	0,00440	9,93E-03	0,2518
	F-39S162Q129I-12SRRPA	-750,7716	F-54S169Q128I-13	-28,7	6	0,00440	9,93E-03	0,2518
@	F39S-176Q-76I-28SRRPE	-750,7720	F46S173Q-78I-26	32,3	1	0,00400	1,51E-02	0,3829
	F-124S69Q80I106RRRPE	-750,7741	F68S64Q78I107	31,1	2	0,00190	1,36E-01	3,4600
	F38S180Q118I107RRRPE	-750,7750	F47S166Q110I109	33,9	3	0,00100	3,51E-01	8,8877
	F29S66Q-155I107RRRPE	-750,7760	F41S58Q-137I108	26,7	A	0,00000	1,00000	25,3528
	F-152S65Q-151I-100RRRPE	-750,7752	F-136S59Q-134I-107	27,5	4	0,00080	4,32E-01	10,9607
	F39S-176Q-76I108RRRPE	-750,7733	F46S173Q-78I109	32,2	5	0,00270	5,90E-02	1,4959
	F59S67Q84I-100RRRPE	-750,7737	F69S65Q80I-110	31,0	6	0,00230	8,97E-02	2,2750
	F38S179Q118I-27RRRPE	-750,7737	F47S166Q110I-25	34,0	7	0,00230	8,97E-02	2,2750
	F30S65Q-154I-30RRRPE	-750,7747	F42S58Q-136I-29	26,9	8	0,00130	2,56E-01	6,4896
	F39S-176Q-77I-102RRRPE	-750,7729	F46S173Q-78I-112	32,4	9	0,00310	3,88E-02	0,9836
	F50S69Q74I-20RRRPA	-750,7726	F66S64Q74I-19	30,5	1	0,00340	2,83E-02	0,7182
x	F0S60Q-90I120RRRPA	-750,7695	F42S59Q-143I133	22,0	2	0,00650	1,10E-03	0,0279
	F30S72Q-164I-17RRRPA	-750,7720	F42S58Q-141I-20	22,7	3	0,00400	1,51E-02	0,3829
	F39S177Q114I-19RRRPA	-750,7721	F46S169Q112I-18	34,1	4	0,00390	1,68E-02	0,4252
						Q=	3,94433	

N*= configuração absoluta do nitrogênio (S=di negativo, R=di positivo).

di= ângulo diedro impróprio definindo o plano de inversão do nitrogênio (N-C_{dupla}-H_N-C_F*).

A, B, ...= grupos (GRUP.) de confôrmeros iguais e 1,2,...=confôrmeros únicos.

TI= Teste de Inversão, onde x indica que o confôrmero foi obtido do cálculo DIRETO=OUTPUT 2 e @ indica que o confôrmero é adicional vindo de um grupo conformacional diferente do Teste de Inversão (em amarelo).

OUTPUT 1= cálculo na base 6-311G** realizado a partir dos resultados na base 3-21G* (INDIRETO).

OUTPUT 2= cálculo na base 6-311G** realizado diretamente do confôrmero gerado pela pré-análise (DIRETO).

E_{rel}= Energia Relativa, em relação ao confôrmero mais estável destacado em azul.

q_i= quantidade do confôrmero i mediante distribuição de Boltzmann. Dado por q_i=exp(-E_i/RT), com R=3.2x10⁻⁶ a.u./mol.K e T=298.15K.

$$\pi_i = \text{razão de } q_i \text{ e } Q, \text{ sendo } Q = \sum_i e^{-E_i/RT}$$

OBS.:

Os valores em azul são os confôrmeros selecionados apenas pela distribuição de Boltzmann (até 8,0000%).

$$\pi_i = \frac{q_i}{Q} \rightarrow 8\% = \frac{q_i}{3,94433} \rightarrow q_i = 0,315546 \rightarrow E_{rel} = -\ln q_i RT \rightarrow E_{rel} = 0,001100 a.u.$$

Logo, o intervalo de energia relativa considerado para a seleção é de até 0,001100 a.u. acima do confôrmero mais estável.

Tabela 5.9: Otimizações dos confôrmeros dos grupos conformacionais SSRPE, SSRPA, RSRPE, RSRPA na base 6-311G**.

TI	INPUT	OUTPUT 1 e 2				E _{rel}	q _i	π _i (%)
		ENERGIA (a.u.)	DIEDROS	N*=di	GRUP.			
	F-28S-71Q166I106SSRPE	-750,7757	F-40S-56Q141I108	-23,0	1	0,00040	6,58E-01	16,6901
	F-39S176Q83I109SSRPE	-750,7740	F-46S-173Q85I110	-32,6	2	0,00210	1,11E-01	2,8090
	F-48S-68Q-73I-100SSRPE	-750,7749	F-65S-64Q-74I-110	-30,4	3	0,00120	2,84E-01	7,2156
	F-39S-177Q-116I107SSRPE	-750,7755	F-46S-169Q-114I109	-34,1	4	0,00060	5,33E-01	13,5336
	F132S-67Q-74I108SSRPE	-750,7761	F114S-63Q-75I109	-30,6	5	0,00000	1,00000	25,3836
	F154S-71Q167I-31SSRPE	-750,7744	F142S-55Q141I-28	-22,9	6	0,00170	1,68E-01	4,2722
	F-39S176Q84I-26SSRPE	-750,7728	F-46S-173Q85I-24	-32,6	7	0,00330	3,15E-02	0,7985
	F-50S-68Q-75I-29SSRPE	-750,7747	F-65S-64Q-75I-27	-30,6	8	0,00140	2,30E-01	5,8509
	F-39S-177Q-116I-27SSRPE	-750,7743	F-46S-169Q-114I-26	-34,2	9	0,00180	1,52E-01	3,8471
	F-29S-64Q151I-16SSRPA	-750,7730	F-43S-58Q135I-13	-26,8	1	0,00310	3,88E-02	0,9847
	F-41S-170Q-110I-20SSRPA	-750,7712	F-47S-163Q-109I-19	-33,9	2	0,00490	5,88E-03	0,1492
x	F0S60Q90I120RSRPE	-750,7717	F-71S-175Q78I108	30,6	1	0,00440	9,93E-03	0,2521
x	F0S-40Q90I120RSRPE	-750,7743	F-34S-69Q159I107	25,4	2	0,00180	1,52E-01	3,8471
	F-12S-132Q67I107RSRPE	-750,7721	F-12S-151Q73I108	30,8	3	0,00400	1,51E-02	0,3834
	F39S-162Q-130I108RSRPE	-750,7745	F52S-169Q-128I109	28,4	A	0,00160	1,87E-01	4,7444
x	F0S60Q90I-60RSRPE	-750,7704	F-71S-175Q78I-27	30,6	5	0,00570	2,54E-03	0,0645
x	F0S-40Q90I-60RSRPE	-750,7731	F-33S-69Q161I-29	24,7	6	0,00300	4,31E-02	1,0936
	F-12S-133Q67I-29RSRPE	-750,7708	F-11S-152Q74I-27	30,9	7	0,00530	3,87E-03	0,0981
x	F0S-40Q90I-60RSRPE	-750,7733	F-38S-95Q-122I-20	30,2	8	0,00280	5,31E-02	1,3486
	F38S-162Q-128I-100RSRPE	-750,7739	F52S-170Q-128I-108	28,8	9	0,00220	9,97E-02	2,5295
x	F-120S-40Q-90I-60RSRPE	-750,7742	F-38S-95Q-125I-113	29,8	10	0,00190	1,36E-01	3,4642
x	F0S-40Q90I120RSRPA	-750,7713	F-46S-66Q133I-16	32,5	1	0,00480	6,53E-03	0,1657
	F-14S-128Q59I-20RSRPA	-750,7704	F-15S-145Q67I-19	29,5	2	0,00570	2,54E-03	0,0645
	F-28S-92Q-137I-20RSRPA	-750,7720	F-34S-96Q-128I-21	27,3	3	0,00410	1,36E-02	0,3452
	F-146S-157Q-120I-21RSRPA	-750,7704	F-134S-162Q-116I-16	28,2	4	0,00570	2,54E-03	0,0645
						Q=	3,93955	

N*= configuração absoluta do nitrogênio (S=di negativo, R=di positivo).

di= ângulo diedro impróprio definindo o plano de inversão do nitrogênio (N-C_{dúpla}-H_N-C_F*).

A, B, ...= grupos (GRUP.) de confôrmeros iguais e 1,2,...=confôrmeros únicos.

TI= Teste de Inversão, onde x indica que o confôrmero foi obtido do cálculo DIRETO=OUTPUT2 e @ indica que o confôrmero é adicional vindo de um grupo conformacional diferente do Teste de Inversão (em amarelo).

OUTPUT 1= cálculo na base 6-311G** realizado a partir dos resultados na base 3-21G* (INDIRETO).

OUTPUT 2= cálculo na base 6-311G** realizado diretamente do confôrmero gerado pela pré-análise (DIRETO).

E_{rel}= Energia Relativa, em relação ao confôrmero mais estável destacado em azul.

q_i=quantidade do confôrmero i mediante distribuição de Boltzmann. Dado por q_i=exp(-E_i/RT), com R=3.2x10⁻⁶ a.u./mol.K e T=298.15K.

π_i= razão de q_i e Q, sendo $Q = \sum_i e^{-E_i/RT}$

OBS.:

Os valores em azul são os confôrmeros selecionados apenas com a aplicação de Boltzmann (até 8,0000%).

$$\pi_i = \frac{q_i}{Q} \rightarrow 8\% = \frac{q_i}{3,93955} \rightarrow q_i = 0,315164 \rightarrow E_{rel} = -\ln q_i RT \rightarrow E_{rel} = 0,001102 a.u.$$

Logo, o intervalo de energia relativa considerado para a seleção é de até 0,001102 a.u. acima do confôrmero mais estável.

Observa-se na tabela 5.8, que houve a adição de confôrmeros que não vieram da tabela 5.5 (indicado pelo símbolo @). Estes confôrmeros foram obtidos de outras otimizações que resultaram em conformações diferentes, não podendo ser descartadas (ver confôrmeros destacados em amarelo nas tabelas 5.4 e 5.7).

Para melhor abordagem no restante do desenvolvimento do trabalho, os confôrmeros destacados (em azul) das tabelas 5.8 e 5.9 selecionados para posterior análise do Estado de Transição foram renomeados, conforme a ordem em que aparecem nas tabelas, como **5c** (*SSRPE*), **5d** (*SSRPE*), **5e** (*RRRPE*), **5f** (*RRRPE*), **5g** (*RRRPE*), **4c** (*SSRPE*), **4d** (*SSRPE*) e **4e** (*SSRPE*); facilitando a notação, sendo adiante assim referenciados. Estes confôrmeros selecionados são mostrados em uma perspectiva tridimensional na figura 5.2, abaixo:

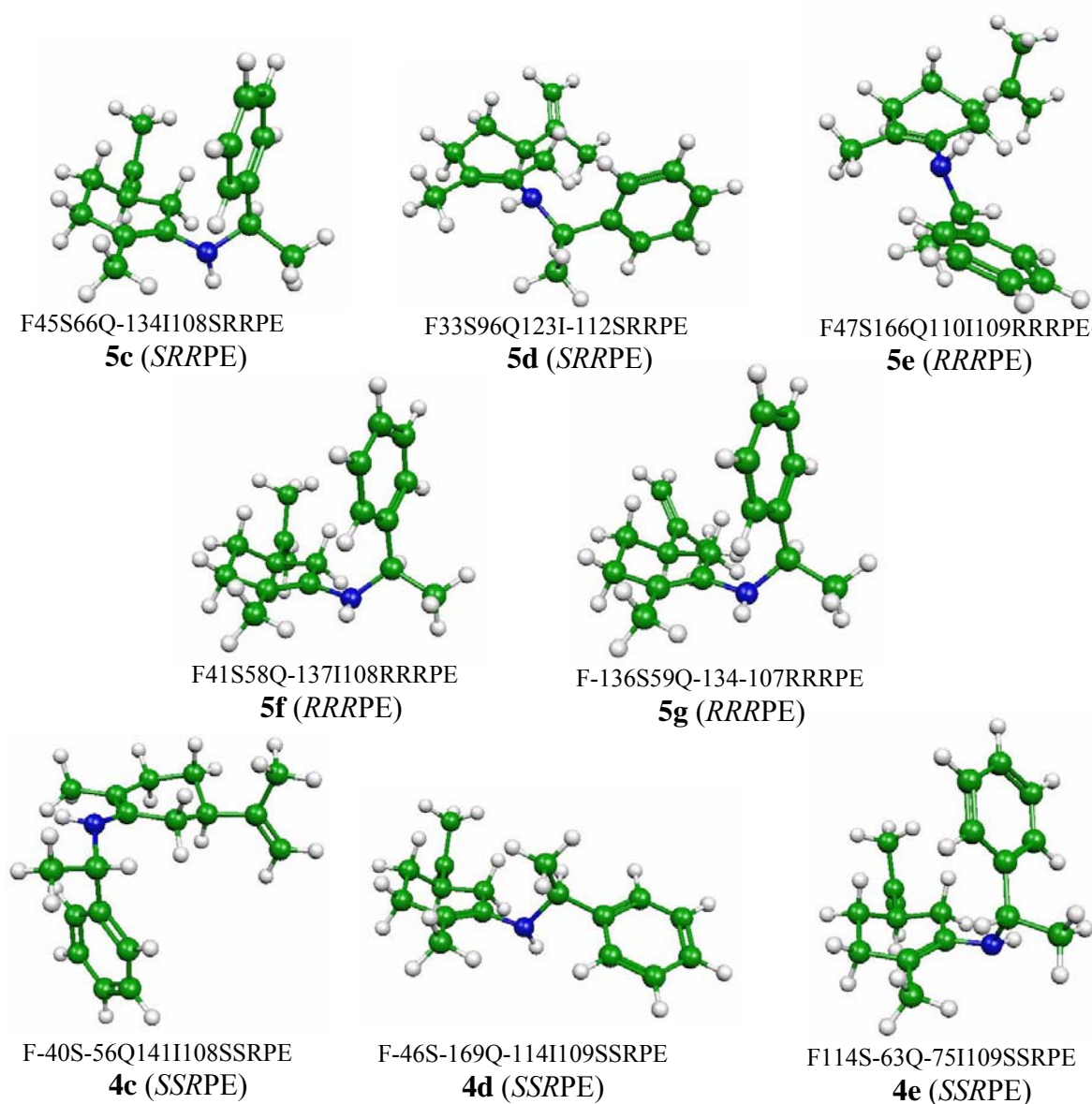


Figura 5.2: Perspectiva dos confôrmeros de menor energia dos isômeros **4** e **5** obtidos após otimização em 6-311G**.

A explicação para estas diferenças conformacionais envolve uma grande quantidade de variáveis ligadas aos graus de liberdade dos substituintes e a efeitos de tensão do anel do ciclohexeno, sendo que em tal análise conformacional consideramos apenas as que julgamos mais relevantes. Quando possível, desejamos de uma maneira rápida — quase na forma de uma “regra” —, determinar apenas com uma percepção conceitual quais podem ser os conformêros de menor energia, o que possibilita maiores subsídios para o químico propor rotas sintéticas e mecanismos reacionais[†]. Ainda mais neste caso, em que a estereosseletividade é afetada pela orientação espacial do grupo mais volumoso do C*, segundo d’Angelo (ver figura 1.6 do Capítulo 1.1), que apenas definindo a configuração *R* ou *S* do C* estamos determinando qual o produto majoritário para cada caso. No entanto, como já referido, a combinação entre as diferentes interações de cada um desses substituintes ligado ao C* torna difícil a possibilidade de descrever, de um modo simples e rápido, estas preferências conformacionais. Mas, com tal intuito de tornar um pouco mais claro essas diferenças devemos fazer algumas aproximações, analisando em um primeiro momento, basicamente as interações que ocorrem entre os substituintes do C* com os hidrogênios (**H_a** e **H_e**) do ciclohexeno mais próximos da ligação C=C, bem como, com os hidrogênios da metila ligada a esta mesma ligação C=C conforme mostrado no esquema da figura 5.3.

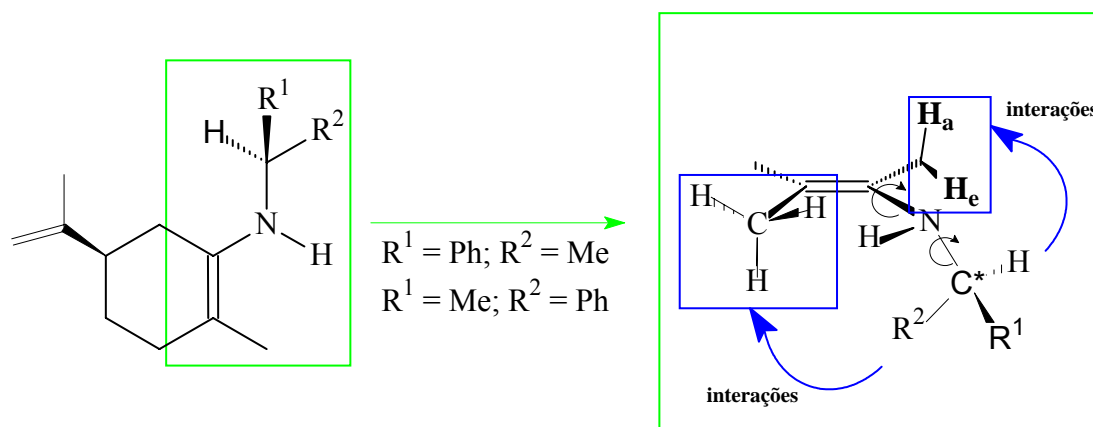


Figura 5.3: Representação dos grupos vizinhos que interagem com os átomos substituintes do C* ligado ao nitrogênio. Dependendo da configuração absoluta *R* ou *S* dos átomos quirais diferentes conformações são preferidas, dependendo o quão menor é a energia encontrada mediante rotação das ligações mostradas.

[†] Na prática da percepção conceitual, tanto laboratorialmente quanto computacionalmente, em geral, discussões de rotas sintéticas e aspectos mecanísticos são baseados em conformêros em seu estado mais estável, o que nem sempre é verdadeiro, já que a contribuição na formação dos produtos pode estar vindo do conformêro menos estável.

Dependendo dessas interações com os grupos vizinhos referidos no esquema representado acima (figura 5.3), há uma mudança na orientação dos substituintes do C*. Claramente estas orientações dependerão das configurações absolutas do N* e do próprio C*, bem como, do tamanho dos substituintes ligados a este carbono. No caso, o auxiliar quiral é bem volumoso tendo grandes interações repulsivas tanto com a metila ligada ao ciclohexeno quanto com os hidrogênios **H_a** e **H_e** já referidos, logo, são pequenas as possibilidades deste ficar no mesmo plano da dupla ligação do anel ciclohexeno. Assim, podemos analisar algumas das diferentes posições possíveis para o auxiliar quiral em relação ao plano do ciclohexeno mediante rotação da ligação do carbono da dupla com o N*. Para isso, ignoremos por instantes os grupos substituintes do carbono quiral e consideremos apenas o grupo **H-Q*** (Q — da notação definida no Capítulo 4.1) para melhor visualização destas posições possíveis (não necessariamente as de menor energia) resumidas na figura 5.4 na página seguinte.

Caso tivéssemos apenas uma metila no lugar do **Q*** ligado ao nitrogênio, as posições com a ligação H-N *sin* à dupla ligação seriam de menor energia quando comparado com a *anti*, pois a repulsão entre os hidrogênios da metila da dupla com os deste grupo seria menor. Além disso, posições que desviassem a ligação H-N do plano seriam de maior energia quando comparadas a essas que ficam no plano, pois além de repulsões com grupos vizinhos teríamos casos com o par eletrônico do nitrogênio no mesmo plano da dupla ligação. No entanto, a adição de quiralidade a este carbono substituído com grupos mais volumosos e bem distintos entre si, como é o caso da metila e a fenila, quebram este comportamento (veja confôrmero **4e** na figura 5.2); sendo que o efeito do par eletrônico ainda tem sua relevância, mas dependente da quiralidade deste carbono ligado ao nitrogênio. A grande repulsão desses grupos volumosos com os grupos vizinhos faz com que o hidrogênio ligado ao **Q*** acabe preferencialmente sendo o mais próximo a esses grupos vizinhos — daí as orientações **H-Q*** representadas na figura 5.4.

Não podemos especular preferências energéticas entre os casos de hidrogênios próximos ao plano do ciclohexeno (itens (A), (C), (E) e (G)) com os próximos ao plano perpendicular ao do ciclohexeno (itens (B), (D), (F) e (H)), por motivos de quebra da simetria referida anteriormente. Uma exceção seria o caso do item (B) que deve ter energia nitidamente maior, pois ao mesmo tempo em que o grupo **Q*** está próximo da metila da dupla ainda tem o hidrogênio em posição axial havendo grande repulsão com o hidrogênio **H_a**; isto facilmente deve se converter em um caso do item (A) ou próximo deste dependendo da quiralidade do C* contido em **Q*** (veja resultados SRRPE e SSRPE definidos neste quadrante do item (B) nas tabelas 5.5 e 5.6 respectivamente).

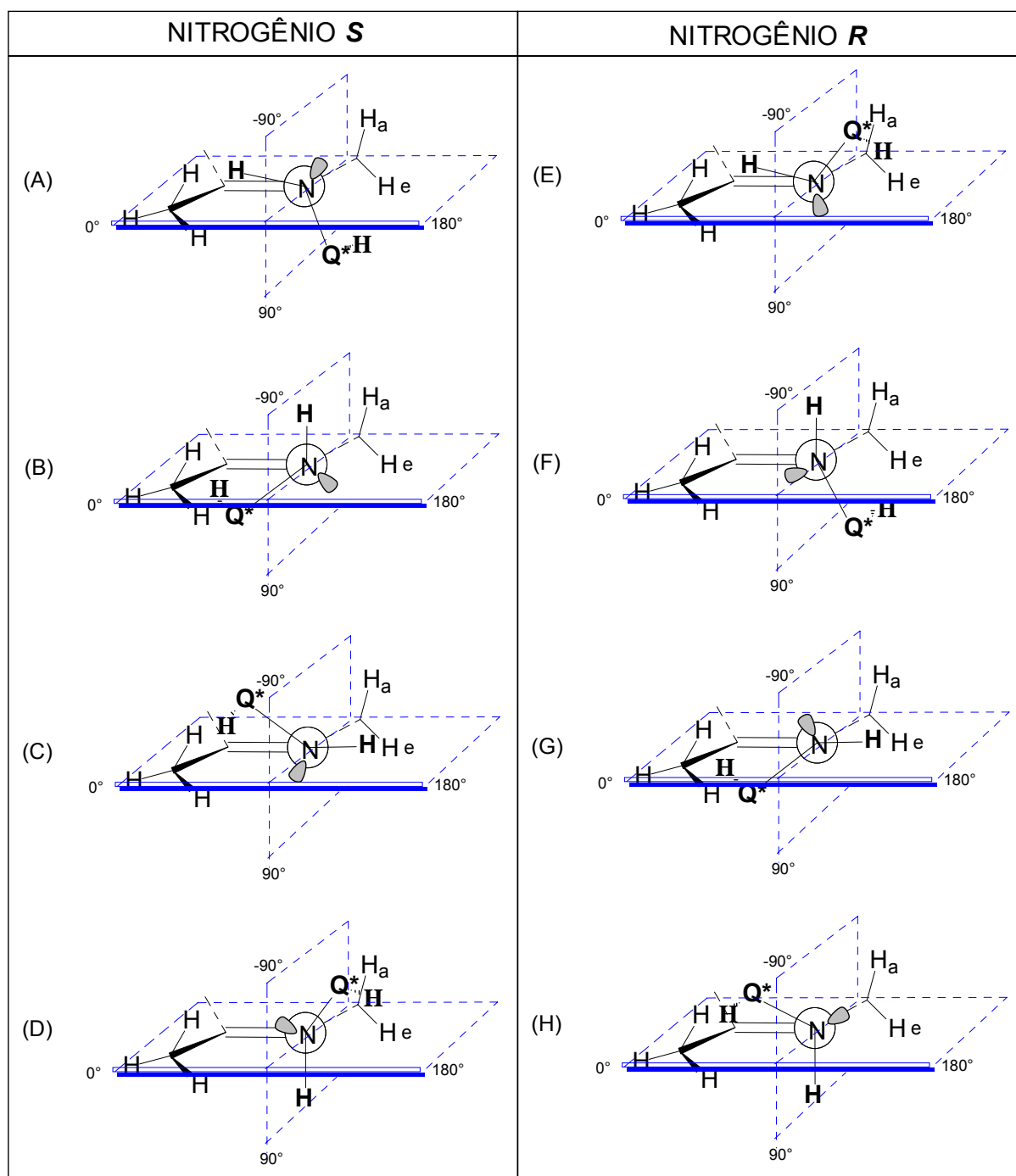


Figura 5.4: Esquema representando as diferentes posições hipoteticamente possíveis para o auxiliar quiral Q^* . Qualquer outra posição nos quadrantes definidos que mantenha o grupo Q^* fora do plano do anel ciclohexeno é possível, onde sua posição dependerá dos substituintes e da configuração absoluta do C^* contida em Q^* .

Na verdade, se formos analisar todos os quadrantes representados nos casos (A) até (H) mediante resultados contidos nas tabelas 5.5 e 5.6 da análise conformacional, veríamos que a maioria dos casos se convertem em outros ou ambos em um intermediário a esses. Seria possível, com exaustivo trabalho, colocar uma ordem de energia entre os quadrantes, claro que este dependeria ainda da orientação da isopropenila[†] substituída no ciclohexeno, além disso, a posição da isopropenila acabaria variando principalmente devido aos hidrogênios **H_a** e **H_e**, bem como, pela grande repulsão de carga com a fenila do auxiliar quiral.

Se nos detivermos apenas aos casos de menor energia, dentro da truncagem de 8% aplicada, podemos buscar a representação equivalente dos isômeros da figura 5.2 com os itens da figura 5.4. Teremos assim, adicionalmente ao caso (B), a eliminação do caso (G) e (H). Os confôrmeros **4c** e **5d** se enquadram no caso (A), o **4e** no caso (C), os **4d** e **5c** no (D), os **5f** e **5g** no (E) e o **5e** no (F). Conseqüentemente a baixas energias, os casos da ligação H-N distanciadas do plano do ciclohexeno terem maiores energias parece estar correta, visto a eliminação de casos de alta energia que desviavam este comportamento. Ainda, os casos (E) e (C) são de menor energia apenas quando o C* tem configuração *R* e *S* em cada caso respectivamente. Logo, para uma estimativa rápida conceitual, para obtermos as menores energias possíveis em estruturas deste tipo bastaríamos colocar as mesmas configurações para os átomos quirais envolvidos e “testar” menores distâncias de interação com grupos vizinhos via rotações dos principais substituintes envolvidos, evitando-se casos de ligações tipo H-N fora do plano. Conseqüentemente as menores distâncias nas orientações testadas para a obtenção da menor energia levarão o grupo mais volumoso a uma posição perpendicular ao plano do ciclo, para baixo ou para cima (ver quadrantes negativos e positivos na figura 5.4), afetando grandemente a estereosseletividade das reações envolvendo estas estruturas.

No entanto, nem sempre os confôrmeros mais estáveis levam à formação dos produtos, ou seja, muitas vezes não podemos explicar ou especular mecanismos de uma determinada reação apenas com o confôrmero mais estável. Mas na impossibilidade de obtenção de maiores informações, que requerem um grande custo computacional, tal aproximação é realizada. Esse parece ser o caso da reação em estudo, pois utilizando apenas os confôrmeros **4e**, **5f** e **5g** não conseguimos explicar as diferenças de produtos provenientes de ataques *Si* e *Re*, já que para esses apenas o ataque *Re* parece ser favorável. Neste sentido, não basta nos determos apenas a confôrmeros com baixas energias, e assim, notamos que

[†] Na verdade, como já foi comentado, todas as variáveis que levam às mudanças conformacionais são interligadas; daí o alto nível de dificuldade de análise para sistemas com grande número de graus de liberdade. No caso, as mudanças na posição da isopropenila, levadas pelos hidrogênios **H_a** e **H_e** e pela fenila, acabam aumentando a tensão do anel ciclohexeno. Isto será visto com detalhes mais adiante.

apenas os efeitos dos grupos vizinhos não servem para esclarecer as diferenças nas energias obtidas dos confôrmeros selecionados, mostrados na figura 5.2.

Portanto, em um segundo momento, vamos adicionar os efeitos das interações dos demais átomos das enaminas **4** e **5**, bem como sua dependência com as interações com os grupos vizinhos vistos na figura 5.3. Esses átomos são os hidrogênios **H¹**, **H²**, **H³** e **H⁴** do ciclohexeno e grupo isopropenila, conforme mostrados no esquema da figura 5.5 abaixo.

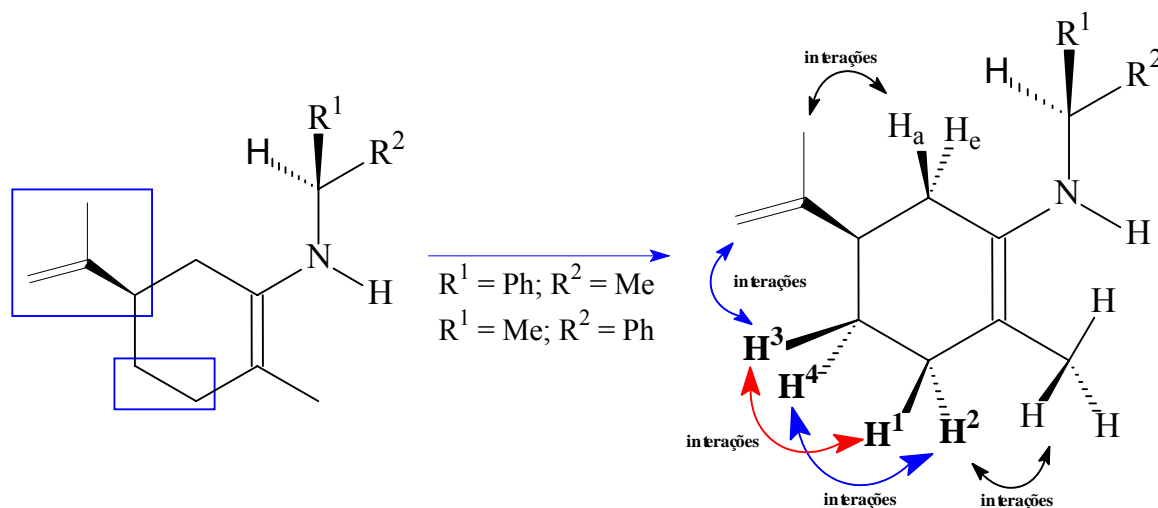


Figura 5.5: Representação dos hidrogênios **H¹**, **H²**, **H³** e **H⁴** do ciclohexeno interagindo entre si e do grupo isopropenila interagindo com os hidrogênios **H³** e **H⁴**. Os grupos vizinhos, analisados na figura 5.3, também interagem com esses átomos, que como vimos, dependerá de interações com o auxiliar quiral.

Com a adição desses novos efeitos dos hidrogênios do ciclohexeno mostrados no esquema acima, veremos que o principal motivo do aumento da energia dos confôrmeros está diretamente ligado à variação das distâncias entre esses átomos. Mais especificamente a distância entre os hidrogênios **H³** e **H⁴**, pois a proximidade entre esses átomos representa a tensão conformacional do ciclohexeno imposta pelo grupo isopropenila. O fato de ter-se um substituinte volumoso como a isopropenila em uma posição pseudo-equatorial, faz com que aja uma diminuição da flexibilidade nas posições pseudo-equatoriais e pseudo-axiais dos hidrogênios, aumentando as energias torsionais entre eles. Deste modo, iniciamos por representar estas distâncias, e outras que possam ser úteis, nos confôrmeros selecionados da análise conformacional (mostrados na figura 5.2), sendo estas colocadas em ordem crescente de energia (ordem de leitura), conforme figuras 5.6, 5.7 e 5.8 nas páginas seguintes.

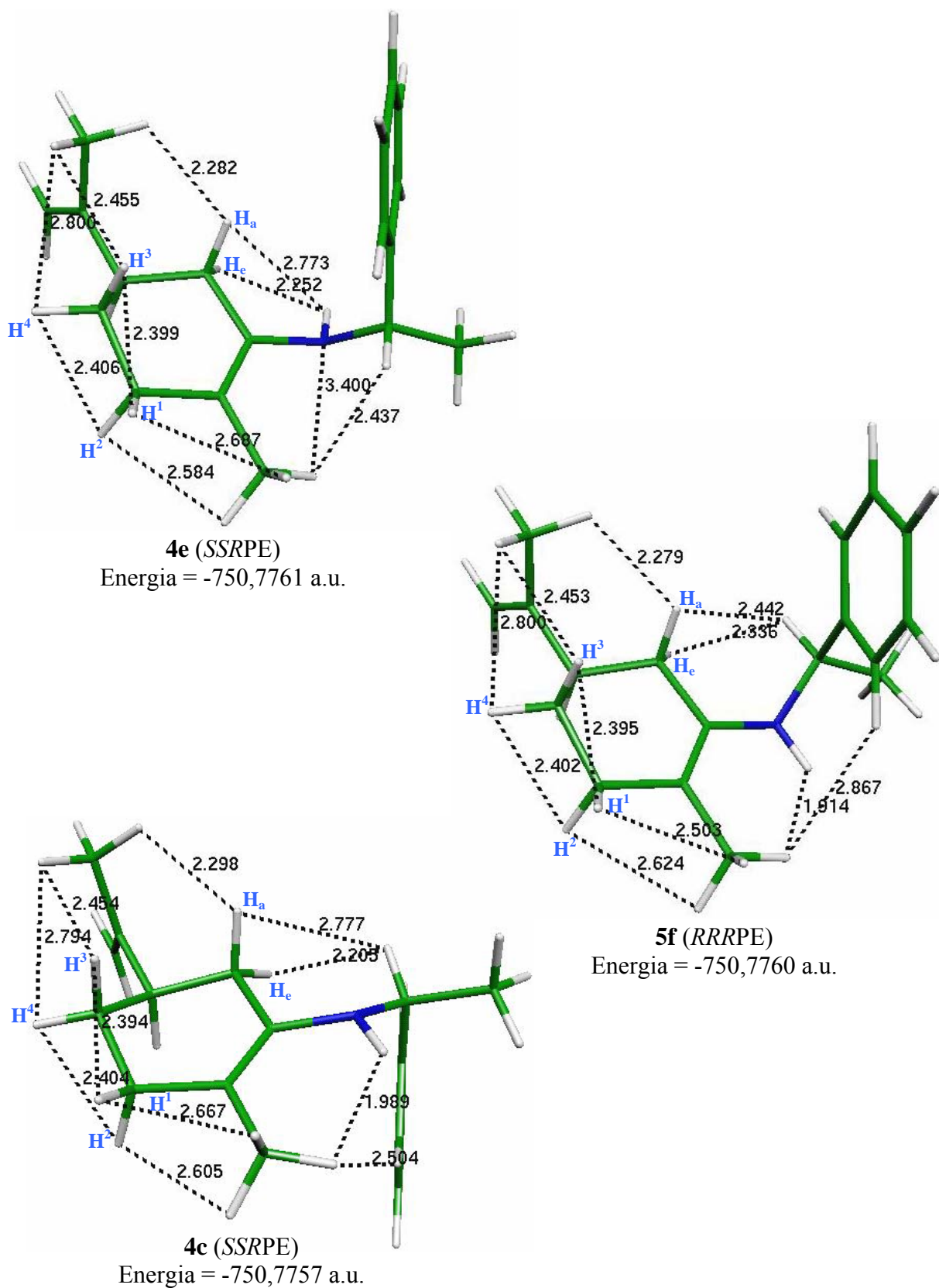


Figura 5.6: Perspectivas dos confôrmeros **4e**, **5f** e **4c** selecionados, mostrados na figura 5.2, adicionadas dos valores de energias e das distâncias entre **H¹** e **H³**, **H²** e **H⁴**, que representam o aumento da tensão conformacional do ciclohexeno.

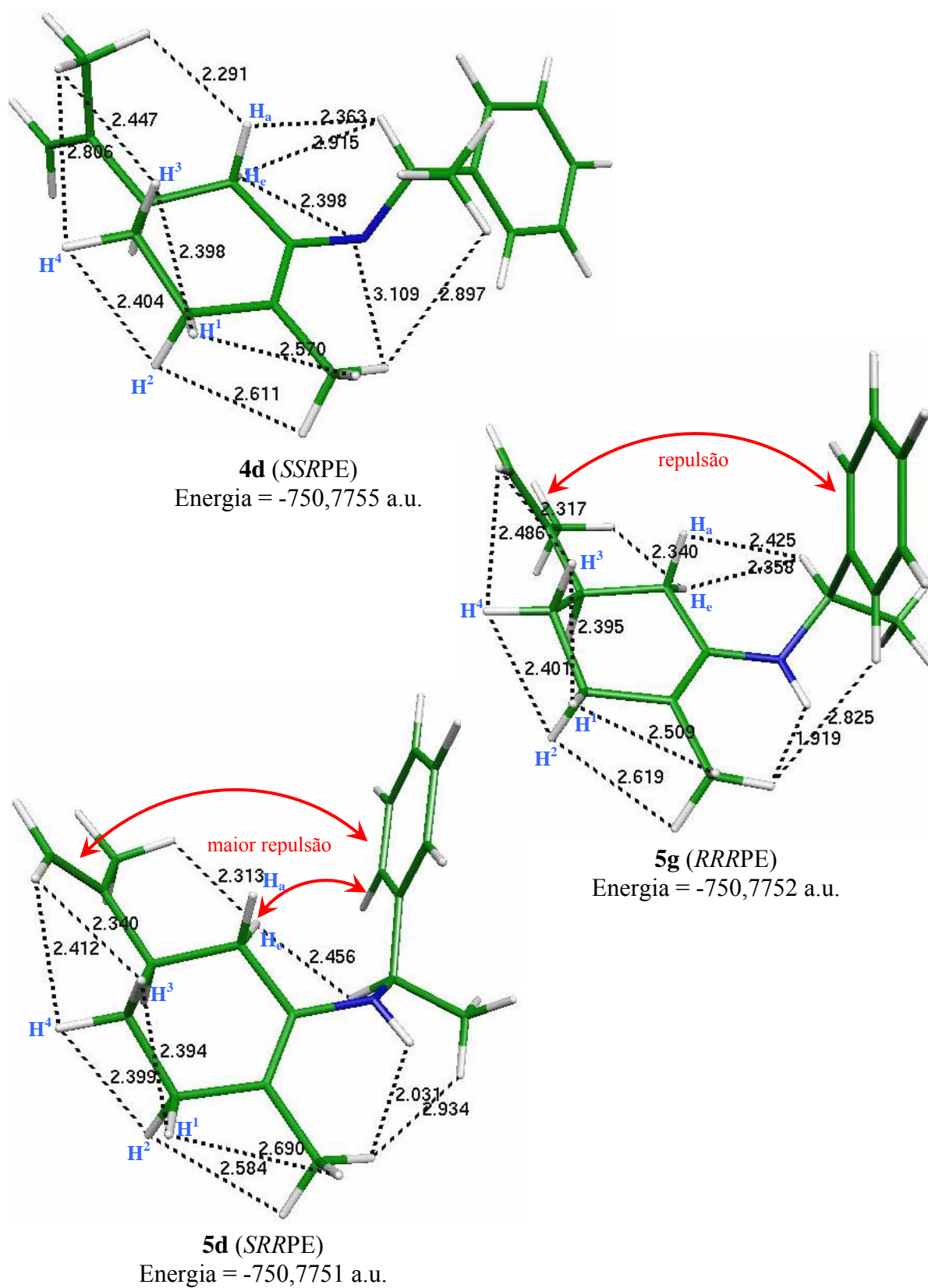


Figura 5.7: Perspectivas dos confôrmeros **4d**, **5g** e **5d** selecionados, mostrados na figura 5.2, adicionadas dos valores de energias e das distâncias entre **H¹** e **H³**, **H²** e **H⁴**, que representam o aumento da tensão conformacional do ciclohexeno.

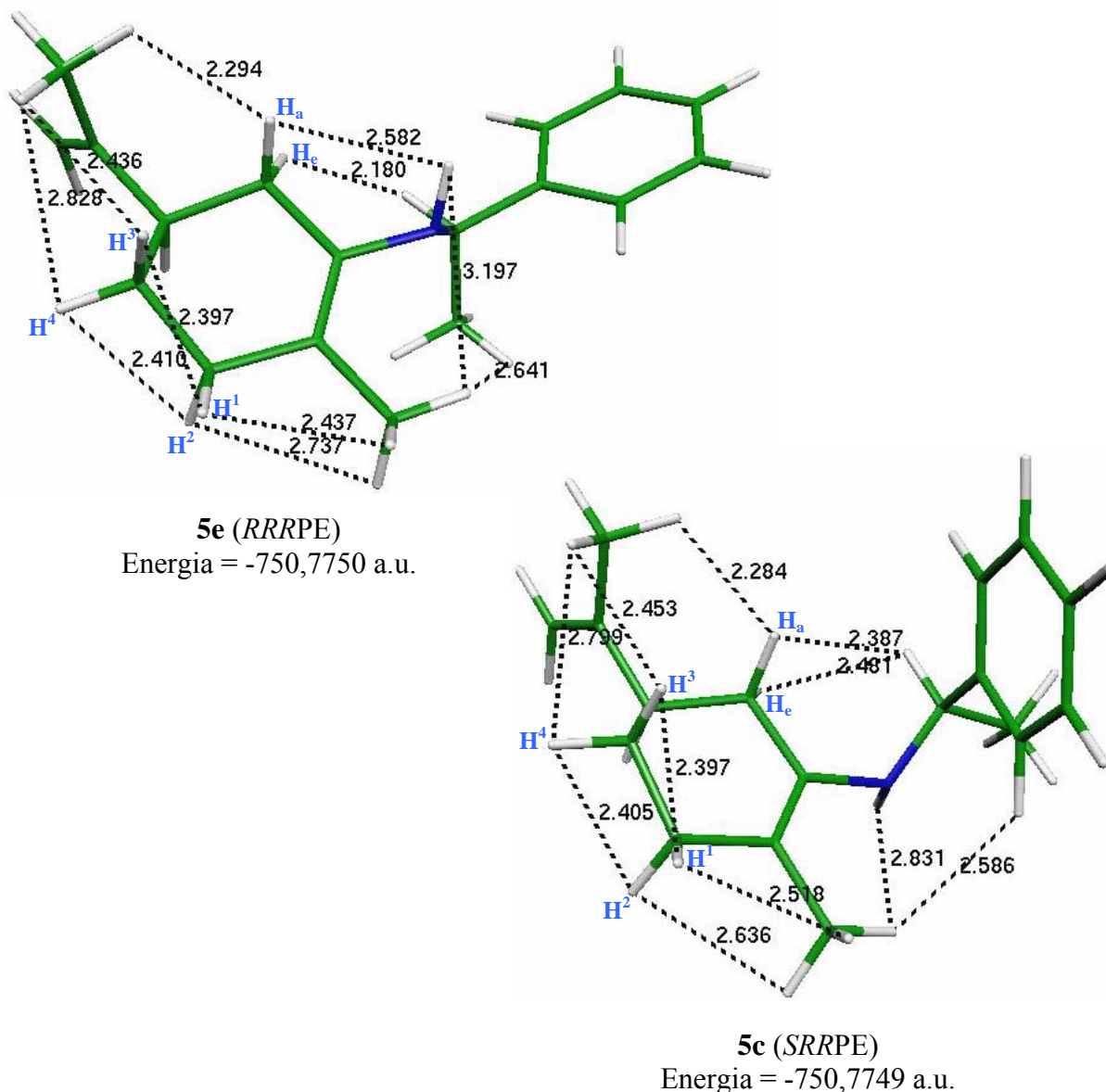


Figura 5.8: Perspectivas dos confôrmeros **5e** e **5c** selecionados, mostrados na figura 5.2, adicionadas dos valores de energias e das distâncias entre **H¹** e **H³**, **H²** e **H⁴**, que representam o aumento da tensão conformacional do ciclohexeno.

Com as distâncias e os valores das energias respectivas de cada confôrmero, podemos observar que ao compararmos os confôrmeros, que estão em ordem crescente de energia, apenas pelas distâncias dos grupos do C* com os grupos vizinhos como estudado no primeiro momento dessa discussão, não temos um comportamento adequado que permita uma explicação mais clara para o aumento dessas energias. Já, considerando as novas interações

dos hidrogênios do ciclohexeno referido na figura 5.5, podemos observar um comportamento mais adequado que pode melhor esclarecer este aumento de energia. Quando comparamos os confôrmeros **4e** e **5f**, vemos que a variação das distâncias da metila e dos hidrogênios **H_a** e **H_e**, influenciados pela aproximação dos substituintes do auxiliar quiral, vistos em um primeiro momento, acabam modificando as distâncias tanto da isopropenila quanto dos hidrogênios **H¹** e **H²** em relação aos hidrogênios **H³** e **H⁴**. Assim, o fato das distâncias entre os hidrogênios **H³** e **H¹** e os hidrogênios **H⁴** e **H²** no confôrmero **5f** terem diminuído, além da distância entre o hidrogênio **H²** e a isopropenila, mostram que a energia torsional entre eles é maior aumentando a tensão conformacional do ciclo; mesmo que ainda o confôrmero **4e** apresente o par eletrônico do nitrogênio em orientação *sin* ao plano da dupla ligação. Semelhante é o caso quando passamos para o confôrmero **4c**, onde as distâncias entre os hidrogênios **H³** e **H¹**, e o hidrogênio **H³** e a isopropenila diminuem, e cada vez mais expressiva se torna o aumento da energia com a diminuição dessas distâncias.

Interessante é o caso do confôrmero **4d**, que mesmo aumentando a distância entre os hidrogênios **H³** e **H¹**, não compensa a diminuição da distância entre o hidrogênio **H³** e a isopropenila adicionada da orientação do par eletrônico do nitrogênio *sin* à dupla ligação. Para o caso do confôrmero **5g**, a rotação do grupo isopropenila acaba provocando uma diminuição de todas as distâncias envolvendo os hidrogênios **H¹**, **H²**, **H³**, e **H⁴**; e a energia só não tem uma diferença maior em relação ao confôrmero **4d** porque se encontra com o par eletrônico do nitrogênio *anti* à dupla ligação. A diferença básica entre os confôrmeros **5d** e **5g** parece ser a posição da fenila, que para o confôrmero **5d** está no plano do ciclohexeno; isso deve causar uma maior repulsão com os carbonos da ligação C=C da isopropenila, bem como, nos hidrogênios **H_a** e **H_e** que acabam influenciando diretamente ou indiretamente (através de mudanças conformacionais no ciclo) a posição da isopropenila, e por isso, a diminuição das distâncias entre o hidrogênio **H³** e a isopropenila e os hidrogênios **H³** e **H¹**. Esses mesmos princípios utilizados até aqui, analogamente devem explicar as diferenças de energia dos confôrmeros **5e** e **5c**, que além de terem tensão do ciclo aumentada pela diminuição das distâncias discutidas até então, ainda possuem o par eletrônico *sin* à dupla ligação do ciclohexeno.

Importante salientar que, embora esta discussão para esclarecer as diferenças energéticas dentre esses confôrmeros esteja embasada principalmente na tensão do anel ciclohexeno, este é apenas o efeito que prevalece, mas os demais não podem ser ignorados visto a influência exercida sobre este.

Notadamente, a descrição da geometria do átomo de nitrogênio é de crucial importância, no entanto, tal descrição mostrou ser mais sensível em relação aos níveis de cálculos empregados (ver análises nas bases 3-21G* e 6-311G**). Os casos de inversão ocorridos foram mais significativos na base 3-21G* que na base 6-311G**, o que para a base 3-21G* sua barreira de inversão deve ser facilmente ultrapassada, devendo ser menor do que 6,4kcal/mol calculado na base 6-311G**; obviamente este valor depende da conformação utilizada, mas vamos considerar que os valores dos demais devem ser próximos deste realizado a partir da interconversão do conformêro **5g** no **5d**. O diedro de inversão (**di**) encontrado para este conformêro intermediário e algumas distâncias são mostradas na figura 5.9.

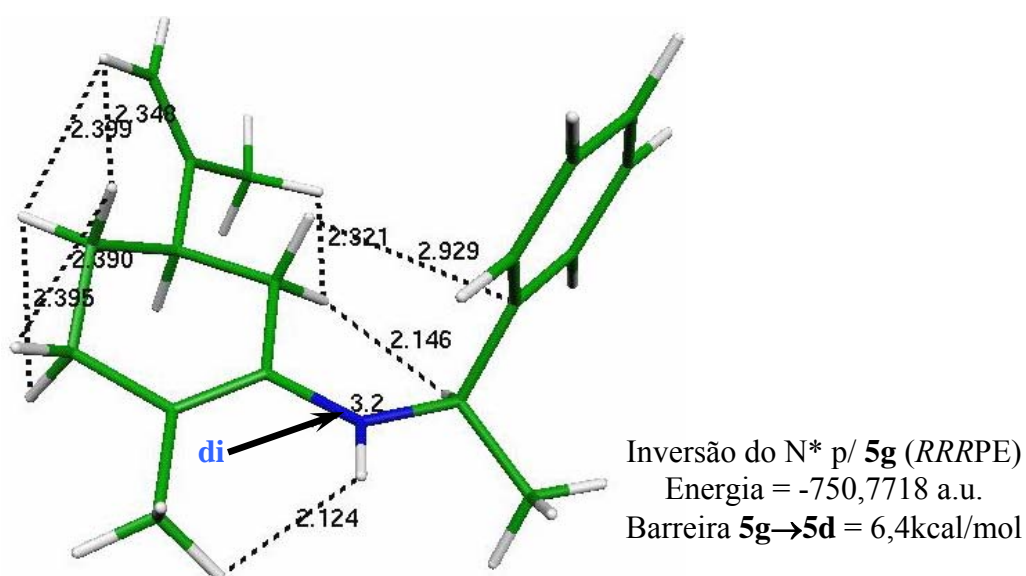


Figura 5.9: Geometria correspondendo a um máximo de energia para a inversão do átomo de nitrogênio. Cálculo realizado na base 6-311G** a partir do conformêro **5g** obtendo-se uma barreira de inversão de 6,4kcal/mol.

Este efeito de inversão, na prática, deve ocorrer rapidamente até se dar a reação, pois mesmo que ainda não tenhamos considerado cálculos de estados de transição, supomos inicialmente que esta deve ser inferior a energia de ativação. Esta consideração permite uma constante realimentação de certa quantidade de conformêros (dependente de sua energia) que necessitam de uma energia menor para formar os produtos, ou seja, qualquer conformêro, independente de sua energia tem a possibilidade de formar os produtos — o que poderá ser confirmado mais tarde com os resultados de estados de transição. O mesmo deve ocorrer para a interconversão da posição da isopropenila de pseudo-axial para pseudo-equatorial, mesmo que esta ainda passe por uma maior barreira, visto que para esta interconversão ocorrer o anel

ciclohexeno deve passar por uma conformação barco¹⁴⁵⁻¹⁴⁸ — o que deve ter uma energia alta com tais substituintes.

Comparando esses confôrmeros, melhor na perspectiva da figura 5.2, com aqueles analisados por Oliveira (figura 1.12 e 1.13), vemos uma grande similaridade entre os confôrmeros **4a** e **4d**, bem como entre os **5a** e **5d**, sendo este último apenas com uma variação na posição do substituinte isopropenila. Os confôrmeros **4a** e **5a** não representam as menores energias na base 6-311G**, certamente devido às diferenças entre os níveis de cálculos e a análise conformacional, na qual consideramos as configurações absolutas possíveis para o átomo de nitrogênio. Além disso, como resultados desta análise, não estamos considerando a contribuição de confôrmeros com a isopropenila em posição pseudo-axial por apresentar alta energia[†]. Assim, possibilidades de ataques axiais a confôrmeros menos estáveis como proposto para o **4b** e **5b** são desprezados. Isto nos leva a fazer considerações diferentes a respeito do mecanismo desta reação. Ou seja, tanto o excesso diastereoisomérico de 58% quanto o de 95% deverá ser explicado apenas com conformações pseudo-equatoriais da figura 5.2 (ou demais figuras contendo as mesmas). Neste sentido, somos levados a pensar que o efeito do auxiliar quiral não deve ter a interpretação dada por Houk, pois ao se considerar a possibilidade de ataques unicamente axiais apenas a confôrmeros pseudo-equatoriais não temos como explicar a baixa estereosseletividade do isômero **5**. Desta forma, novas questões referentes aos aspectos mecanísticos podem ser discutidas, sendo estas levadas ao capítulo 5.2 — Estados de Transição.

5.2 — Estados de Transição

5.2.1 — Parâmetros de Otimização

Para iniciarmos uma boa procura de um ponto de sela definindo o estado de transição (TS), precisamos antes saber quais parâmetros, ou seja, quais distâncias, ângulos e diedros

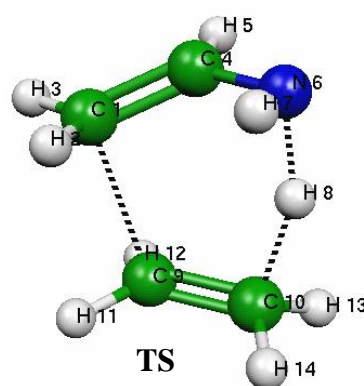
[†] A total exclusão de conformações com a isopropenila em posição pseudo-axial pode ser uma fonte de erro adicional às aproximações consideradas até aqui. Como tal exclusão resulta da consideração de uma rápida interconversão axial e equatorial na seleção baseada na lei de distribuição de Boltzmann, poderemos avaliar tal erro apenas qualitativamente mediante análise dos resultados finais obtidos, o que pode ou não validar tal aproximação.

vamos fixar para utilizar como estimativa para o TS. Ao fixarmos os parâmetros escolhidos em uma determinada estrutura, que aqui chamamos de complexo reativo (CR), estaremos determinando as coordenadas que terão o maior gradiente ($\frac{\partial E}{\partial R}$) em uma otimização, e assim, definindo onde será a procura da coordenada de reação a um máximo.

A definição desses parâmetros foi baseada na reprodução dos resultados teóricos obtidos da reação da vinilamina com etileno realizado por Houk, que envolve uma transferência de hidrogênio no estado de transição, nos quais se encontram resumidos na tabela 5.10 a seguir.

Tabela 5.10: Reprodução dos resultados da reação da vinilamina com etileno estudada Houk.

Parâmetros do TS	NÍVEL DE CÁLCULO				
	PM3	3-21G*	6-31G* ^(b)	6-311G**	HOUK ^(c)
ÂNGULO N6-H8-C10 em °	139,9	152,8	155,8	156,5	155,8
DISTÂNCIA N6-H8 em Å	1,136	1,282	1,287	1,288	1,287
DISTÂNCIA H8-C10 em Å	1,596	1,439	1,429	1,417	1,429
DISTÂNCIA C1-C10 em Å	1,868	2,145	2,181	2,175	2,181
ΔE^\ddagger ^(a) em a.u.	0,0640	0,0876	0,0937	0,0982	**
(kcal/mol)	(40,16)	(54,97)	(58,80)	(61,62)	**
1kcal= 0,0016 a.u.					
ΔE^\ddagger = Energia de Ativação					
(a) Em relação à soma das energias da vinilamina e eteno livres no correspondente nível de cálculo.					
(b) Cálculo realizado c/ a palavra-chave TIGHT refinando a convergência.					
(c) Resultados publicados por Houk de acordo com a referência 29.					
(**) Valores de energia de ativação para esta reação não foram reportados pelo autor.					



Todas as otimizações para os estados de transição mostradas na tabela 5.10, partiram de complexos reativos com distâncias fixadas de acordo com a figura 4.2. Observamos que a metodologia utilizada, fixando-se apenas três distâncias envolvidas diretamente na reação, está adequada, já que reproduziu os resultados reportados por Houk. Embora o autor não tenha reportado os valores de energias de ativação (ΔE^\ddagger), podemos evidenciar na tabela que, no nível *ab initio*, há uma superestimação da mesma na ordem de 14 a 20 kcal/mol acima do obtido em semi-empírico. Sabemos da literatura^{36,149} que há alguns problemas na descrição dos parâmetros semi-empíricos, já que sua parametrização não é realizada para estados de transição, e assim, em alguns casos ocorre uma superestimação da energia. Tal superestimação também é esperada nos cálculos *ab initio* no nível Hartree-Fock, devido as diferentes contribuições da energia de correlação nos reagentes e nos produtos, ocorrendo uma diminuição desta com a inclusão de tais efeitos. Importante salientar que estes erros podem se cancelar quando queremos ver as relações (razões) entre as diferentes energias de uma determinada reação.

Visto que, com apenas estas três distâncias fixadas, foi o suficiente para obtermos uma estrutura de estimativa (o complexo reativo) para localização do TS, passamos a implementar tal metodologia na reação de objetivo. Tais distâncias foram variadas, sendo testadas nos mesmos níveis de cálculo da tabela 5.10, para assim, os valores mais adequados das distâncias serem utilizados para melhor convergência dos estados de transição na base 6-311G**.

Pelo fato de estarmos trabalhando com estruturas com razoável número de átomos (55 átomos no TS) que em tal nível de cálculo (RHF/6-311G**) se torna bem dispendioso computacionalmente, destaca-se a importância de determinarmos as distâncias a serem fixadas para gerar o complexo reativo, que levará ao TS, em um nível de cálculo que apresente comportamento semelhante ao que se vai trabalhar. Este procedimento possibilita uma economia de tempo e principalmente uma menor chance de falha da convergência do TS requerido no maior nível de cálculo. De fato, pelo sistema calculado na tabela 5.10, vemos que a base com comportamento mais próximo do que desejamos é a 6-31G*, que também não representa um baixo custo computacional. Desta forma, se torna mais conveniente trabalharmos a busca de parâmetros progressivamente nos níveis de cálculos que se achem mais adequados visando a rapidez na obtenção dos valores de tais parâmetros, em um modo de “tentativa e erro” direcionado pelos resultados da tabela 5.10 — no entanto, pelo maior efeito estérico encontrado no sistema que estamos trabalhando, temos que obter as maiores distâncias possíveis a serem fixadas, pois com distâncias menores se tornaria inviável para alguns confôrmeros construir um complexo reativo adequado[†].

Inicialmente no MNDO/PM3, ao testarmos os mesmos parâmetros que foram utilizados para obtenção dos resultados de Houk (figura 4.2) na reação em estudo, houve falha na convergência. Então o passo seguinte foi diminuir estes valores até obtermos os maiores valores possíveis que convergissem ao TS. O que parece estar de acordo com a tabela 5.9, onde os parâmetros no TS têm valores menores. Em seguida, partiu-se para a base 3-21G*, onde houve um aumento desses parâmetros a partir dos valores obtidos da etapa anterior, o que levou à convergência. Logo, como de acordo com a tabela 5.10, as bases 3-21G* e a 6-31G* mostram ter uma maior semelhança entre si, estes mesmos parâmetros fixados na base 3-21G* também foram utilizados na base 6-31G*, convergindo para o TS com sucesso.

[†] O complexo reativo adequado deve convergir para um ponto de sela que corresponda ao processo reativo que desejamos observar. Como este ponto de sela (TS) corresponde a um máximo local onde a coordenada de reação tem energia máxima e as demais com energia mínima (ver Capítulo 3.2); no nosso caso devemos manter essas demais coordenadas muito próximas de seu mínimo local que será obtido na otimização do TS, para não correremos o risco de perder algum confôrmero em um estado de transição. Assim, devemos construir um complexo reativo de forma que as demais coordenadas sejam alteradas o mínimo possível.

Tanto os valores dos parâmetros fixados para o complexo reativo quanto os valores no TS encontram-se na tabela 5.11.

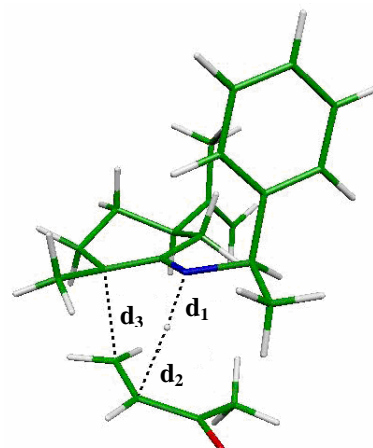
Tabela 5.11: Etapas de otimizações do conformero **5f** reagindo com a MVCs-*trans* em orientação *endo*, para busca dos valores dos parâmetros a serem fixados para localização do TS.

Parâmetros	NÍVEL DE CÁLCULO					
	PM3		3-21G*		6-31G* (a)	
	CR	TS	CR	TS	CR	TS
DISTÂNCIA d_1 em Å	1,300	1,072	1,300	1,006	1,300	0,999
DISTÂNCIA d_2 em Å	1,960	1,720	2,190	2,301	2,190	2,509
DISTÂNCIA d_3 em Å	2,000	1,943	2,205	1,875	2,205	1,860

CR= Complexo Reativo

TS= Estado de Transição

(a) Cálculo realizado c/ a palavra-chave TIGHT refinando a convergência.



Na tabela 5.11 (e figura ao lado), fica mais evidente que o aumento dos parâmetros variou basicamente as distâncias d_2 e d_3 levando a um máximo (dentro do limite de convergência) o afastamento da metilvinilcetona (MVC).

Com apenas algumas variações nas distâncias d_1 , d_2 e d_3 em níveis MNDO/PM3 e RHF/3-21G* foi possível de uma maneira rápida[†] determinar os valores $d_1=1,300$, $d_2=2,190$ e $d_3=2,205$, que foram utilizados nos demais cálculos no nível RHF/6-311G**.

5.2.2 — Distribuição Estatística dos Estados de Transição

Algumas vezes, embora nem sempre seja correto (ver nota da página 59), apenas resultados de otimizações da análise conformacional dos reagentes podem dar indício da maior preferência de um dos produtos em uma determinada reação, desde que esta determinada reação dependa prioritariamente de fatores estéricos para ocorrer e que o conformero deste reagente tenha uma geometria aproximada à do TS. Mas para certas reações, este é o caso, somente propostas como a de d'Angelo com ataques ocorrendo em um sentido contrário ao grupo mais volumoso no conformero mais estável, não servem para explicar a formação do e.d.=58% da octalona *cis* **8**. Neste caso, a análise das energias envolvidas no estado de transição são importantíssimas, ainda mais, quando se pretende

[†] Comparada a uma busca de parâmetros que fosse realizada diretamente na base 6-311G**.

determinar mais os aspectos quantitativos do que os qualitativos da reação para justificar tal proporção de produtos (e.d.=58% \approx 3,76/1).

De acordo com a metodologia apresentada no capítulo 4.2, foram realizados cálculos dos estados de transição envolvendo os confôrmeros selecionados da análise conformacional, o que é melhor do que usar apenas os de menor energia, reagindo com a MVCs-*cis* e MVCs-*trans* em orientações *endo* pela face *Si* e pela face *Re*. Os resultados provindos destes cálculos envolvendo o C* com configuração *S* se encontram na tabela 5.12, e com C* *R* na tabela 5.13, conforme constam na página seguinte.

Nestas tabelas, 5.12 e 5.13, estão destacados os estados de transição que não puderam ser obtidos devido ao alto impedimento estérico imposto pela fenila, impossibilitando a otimização dos respectivos complexos reativos (CR) dentro dos parâmetros adequados de convergência determinados no Capítulo 5.2.1. Outro aspecto dessas tabelas é a notação adicional implementada no campo INPUT e no campo DIEDROS. O campo INPUT é seguido do nome do confôrmero vindo da análise conformacional (ex.: **5e**), recebendo o símbolo **TS** para estado de transição, onde em seguida a descrição da reação é feita através de símbolos indicando a conformação da MVC (*s-cis* ou *s-trans*), a orientação desta na reação (ENDO), bem como, a face que se dá o ataque em relação ao substituinte isopropenila (A=axial e E=equatorial). No caso do campo DIEDROS, da mesma forma utilizada na análise conformacional, este tem a função de identificar os confôrmeros, e assim, serve para compará-los, com o objetivo de eliminar os que têm geometrias iguais. No entanto, neste caso de estados de transição, apenas os ângulos diedros definidos na análise conformacional seriam insuficientes para executar tal procedimento de eliminação, visto termos a adição da MVC que deve ser incluída para se fazer a correta comparação. Assim, fez uso das distâncias **d₂** e **d₃** definidas na tabela 5.11, constando de seu valor até a segunda casa decimal com a ausência da vírgula separadora (ex.: **d₂**=1,23 = d123), o primeiro **d** corresponde ao **d₂** e o segundo ao **d₃**. Estas duas distâncias definidas são antecedidas pelo ângulo **a**, que corresponde ao ângulo N-H-C_{MVC}, ou seja, os átomos que envolvem as ligações **d₁** e **d₂**. Com isso, seguimos o processo de eliminação fazendo uso do campo GRUP., conforme realizado na análise conformacional. Após este procedimento, aplicamos a lei de distribuição de Boltzmann para os estados de transição, admitindo-se para isso, que as barreiras de interconversão entre os confôrmeros fossem mais baixas que as barreiras de ativação. Estes resultados estão resumidos nas tabelas 5.14 e 5.15 na página 75, contendo os valores das energias relativas, bem como, o resultado final da proporção entre os produtos dos ataques *Si/Re* e *Re/Si*, respectivamente.

Tabela 5.12: Cálculos dos estados de transição realizados para os confôrmeros com C* S, selecionados da análise conformacional, reagindo em uma orientação *endo* com a MVCs-*cis* e MVCs-*trans* em ataques axiais e equatoriais.

N	INPUT	OUTPUT			
		ENERGIA (a.u.)	DIEDROS ângulo distâncias	N*=di	GRUP.
S	4cTS_s-transENDO_A	-980,5756	F-39S-76Q-172I109a123d123d123	6,38	1
S	4cTS_s-cisENDO_A	-980,5927	F-38S-80Q-165I112a91d305d200	8,76	2
S	4cTS_s-transENDO_E	###	Não realizado. Fora dos parâmetros do CR.		
S	4cTS_s-cisENDO_E	###	Não realizado. Fora dos parâmetros do CR.		
S	4dTS_s-transENDO_E	-980,5647	F89S-173Q165I108a91d293d187	-6,97	3
S	4dTS_s-cisENDO_E	-980,5833	F-60S-154Q169I104a90d314d196	-7,08	4
S	4dTS_s-transENDO_A	###	Não realizado. Fora dos parâmetros do CR.		
S	4dTS_s-cisENDO_A	###	Não realizado. Fora dos parâmetros do CR.		
S	4eTS_s-transENDO_E	-980,5654	F128S-90Q-170I108a112d261d187	1,01	5
S	4eTS_s-cisENDO_E	-980,5751	F145S-68Q-161I108a106d286d194	7,32	6
S	4eTS_s-transENDO_A	###	Não realizado. Fora dos parâmetros do CR.		
S	4eTS_s-cisENDO_A	###	Não realizado. Fora dos parâmetros do CR.		

N= configuração absoluta do nitrogênio (S ou R) dos isômeros 4 e 5 da análise conformacional.
N*= configuração absoluta do nitrogênio (S=di negativo, R=di positivo).
di=diedro impróprio definindo o plano de inversão do Nitrogênio (N-C_{dupla}-H_N-C_F*)
A, B, ...= grupos (GRUP.) de confôrmeros iguais e 1,2,...=confôrmeros únicos.
###=Cálculo não realizado devido ao alto impedimento estérico dado pela fenila, saindo fora dos parâmetros de convergência.

Tabela 5.13: Cálculos dos estados de transição realizados para os confôrmeros com C* R, selecionados da análise conformacional, reagindo em uma orientação *endo* com a MVCs-*cis* e MVCs-*trans* em ataques axiais e equatoriais.

N	INPUT	OUTPUT			
		ENERGIA (a.u.)	DIEDROS ângulo distâncias	N*=di	GRUP.
S	5cTS_s-transENDO_E	-980,5716	F43S72Q173I109a106d260d186	-6,68	A
S	5cTS_s-cisENDO_E	-980,5891	F42S77Q166I107a90d307d197	-8,49	B
S	5cTS_s-transENDO_A	###	Não realizado. Fora dos parâmetros do CR.		
S	5cTS_s-cisENDO_A	###	Não realizado. Fora dos parâmetros do CR.		
S	5dTS_s-transENDO_E	-980,5704	F-140S73Q172I-108a104d262d186	-6,40	C
S	5dTS_s-cisENDO_E	-980,5888	F41S77Q165I-113a90d309d198	-8,32	D
S	5dTS_s-transENDO_A	-980,5682	F59S79Q168I-112a115d252d189	-0,78	3
S	5dTS_s-cisENDO_A	-980,5790	F36S67Q162I-112a110d280d197	-6,02	4
R	5eTS_s-transENDO_A	-980,5690	F104S159Q-174I114a84d318d192	1,00	5
R	5eTS_s-cisENDO_A	-980,5879	F59S154Q-170I113a92d308d199	7,18	6
R	5eTS_s-transENDO_E	###	Não realizado. Fora dos parâmetros do CR.		
R	5eTS_s-cisENDO_E	###	Não realizado. Fora dos parâmetros do CR.		
R	5fTS_s-transENDO_E	-980,5716	F43S72Q173I109a106d260d186	-6,69	A
R	5fTS_s-cisENDO_E	-980,5891	F42S77Q166I107a90d307d197	-8,49	B
R	5fTS_s-transENDO_A	###	Não realizado. Fora dos parâmetros do CR.		
R	5fTS_s-cisENDO_A	###	Não realizado. Fora dos parâmetros do CR.		
R	5gTS_s-transENDO_E	-980,5704	F-140S73Q172I-108a104d262d186	-6,40	C
R	5gTS_s-cisENDO_E	-980,5888	F-142S77Q165I-113a90d309d198	-8,31	D
R	5gTS_s-transENDO_A	###	Não realizado. Fora dos parâmetros do CR.		
R	5gTS_s-cisENDO_A	###	Não realizado. Fora dos parâmetros do CR.		

N= configuração absoluta do nitrogênio (S ou R) dos isômeros 4 e 5 da análise conformacional.
N*= configuração absoluta do nitrogênio (S=di negativo, R=di positivo).
di=diedro impróprio definindo o plano de inversão do Nitrogênio (N-C_{dupla}-H_N-C_F*)
A, B, ...= grupos (GRUP.) de confôrmeros iguais e 1,2,...=confôrmeros únicos.
###=Cálculo não realizado devido ao alto impedimento estérico dado pela fenila, saindo fora dos parâmetros de convergência.

Tabela 5.14: Determinação dos pesos estatísticos dos estados de transição através da distribuição de Boltzmann, contendo o valor da proporção entre os produtos obtidos da reação em estudo, correspondente a enamina **4** (C* S).

N	INPUT	OUTPUT				E _{rel}	q _i
		ENERGIA (a.u.)	DIEDROS ângulo distâncias	N*=di	GRUP.		
S	4cTS_s-transENDO_A	-980,5756	F-39S-76Q-172I109a123d123d123	6,38	1	0,06593	9,75E-31
S	4cTS_s-cisENDO_A	-980,5927	F-38S-80Q-165I112a91d305d200	8,76	2	0,04884	5,87E-23
S	4dTS_s-transENDO_E	-980,5647	F89S-173Q165I108a91d293d187	-6,97	3	0,07682	1,07E-35
S	4dTS_s-cisENDO_E	-980,5833	F-60S-154Q169I104a90d314d196	-7,08	4	0,05821	3,19E-27
S	4eTS_s-transENDO_E	-980,5654	F128S-90Q-170I108a112d261d187	1,01	5	0,07611	2,25E-35
S	4eTS_s-cisENDO_E	-980,5751	F145S-68Q-161I108a106d286d194	7,32	6	0,06640	5,96E-31
						Σq_i Face Si =	5,87E-23
						Σq_i Face Re =	3,19E-27
						Si / Re =	18393,35
N= configuração absoluta do nitrogênio (S ou R) dos isômeros 4 e 5 da análise conformacional.							
N*= configuração absoluta do nitrogênio (S=di negativo, R=di positivo).							
di=diedro impróprio definindo o plano de inversão do Nitrogênio (N-C _{dupla} -H _N -C _F *)							
A, B, ...= grupos (GRUP.) de conformêmeros iguais e 1,2,...=conformêmeros únicos.							
E _{rel} = Energia Relativa, em relação à soma das energias do conformêmero mais estável 4e e MVCs-cis. Σ=-980,6415 a.u.							
q _i =quantidade do conformêmero i mediante distribuição de Boltzmann. Dado por q _i =exp(-E _i /RT), com R=3.2x10 ⁻⁶ a.u. e T=298.15K.							

Tabela 5.15: Determinação dos pesos estatísticos dos estados de transição através da distribuição de Boltzmann, contendo o valor da proporção entre os produtos obtidos da reação em estudo, correspondente a enamina **5** (C* R).

N	INPUT	OUTPUT				E _{rel}	q _i
		ENERGIA (a.u.)	DIEDROS ângulo distâncias	N*=di	GRUP.		
S	5cTS_s-transENDO_E	-980,5716	F43S72Q173I109a106d260d186	-6,68	A	0,06980	1,69E-32
S	5cTS_s-cisENDO_E	-980,5891	F42S77Q166I107a90d307d197	-8,49	B	0,05230	1,56E-24
S	5dTS_s-transENDO_E	-980,5704	F-140S73Q172I-108a104d262d186	-6,40	C	0,07100	4,80E-33
S	5dTS_s-cisENDO_E	-980,5888	F41S77Q165I-113a90d309d198	-8,32	D	0,05255	1,20E-24
S	5dTS_s-transENDO_A	-980,5682	F59S79Q168I-112a115d252d189	-0,78	3	0,07320	4,78E-34
S	5dTS_s-cisENDO_A	-980,5790	F36S67Q162I-112a110d280d197	-6,02	4	0,06241	3,91E-29
R	5eTS_s-transENDO_A	-980,5690	F104S159Q-174I114a84d318d192	1,00	5	0,07240	1,11E-33
R	5eTS_s-cisENDO_A	-980,5879	F59S154Q-170I113a92d308d199	7,18	6	0,05349	4,50E-25
						Σq_i Face Re =	2,75E-24
						Σq_i Face Si =	4,50E-25
						Re / Si =	6,12
N= configuração absoluta do nitrogênio (S ou R) dos isômeros 4 e 5 da análise conformacional.							
N*= configuração absoluta do nitrogênio (S=di negativo, R=di positivo).							
di=diedro impróprio definindo o plano de inversão do Nitrogênio (N-C _{dupla} -H _N -C _F *)							
A, B, ...= grupos (GRUP.) de conformêmeros iguais e 1,2,...=conformêmeros únicos.							
E _{rel} = Energia Relativa, em relação à soma das energias do conformêmero mais estável 4e e MVCs-cis. Σ=-980,6414 a.u.							
q _i =quantidade do conformêmero i mediante distribuição de Boltzmann. Dado por q _i =exp(-E _i /RT), com R=3.2x10 ⁻⁶ a.u. e T=298.15K.							

Com os resultados mostrados nestas tabelas, principalmente o valor final das proporções entre os produtos, chegamos aos valores experimentais da reação do esquema da figura 1.1 em estudo. No caso com C* S, temos um valor desta proporção extremamente alto a favor do produto Si; este valor está adequado, já que experimentalmente o e.d.=95% é o limite de exatidão para tais medidas, a interpretação é que temos praticamente um produto puro vindo apenas de ataques pela face Si quando utilizamos enaminas com C* S. Esta

impressionante estereosseletividade da reação ao utilizar a enamina **4**, faz os resultados experimentais obtidos com a enamina **5** serem muito intrigantes. E com fundamentadas aproximações, resultados quantitativos de ambos excessos diastereoisoméricos foram obtidos. O desvio relativo para o e.d.=58%, equivalente a uma proporção de 3,76/1 a favor do ataque pela face *Re*, foi de 62,8%. Esse erro nos parece razoável, frente a grande sensibilidade dos pesos estatísticos com a variação da energia, que dependem de um fator exponencial, bem como, ao nível de complexidade envolvida neste estudo. Sendo que os estados de transição que mais contribuíram para tal valor foram o **5cTS_s-cisENDO_E** pela face *Re*, **5dTS_s-cisENDO_E** pela face *Re* e o **5eTS_s-cisENDO_A** em menor proporção pela face *Si*. Estas contribuições estão em perfeito contraste com o primeiro caso, da tabela 5.14, que apenas um TS é o que contribui, o **4cTS_s-cisENDO_A** pela face *Si*.

A inversão da configuração do átomo de nitrogênio é observada em alguns casos, que com base nos confôrmeros das enaminas **4** e **5** da análise conformacional, fica mais evidente que o motivo para isso está ligado ao fato de as rotações da ligação C_{dupla}-N* que ocorrem para manter uma definida orientação *sin* da ligação H-N, algumas vezes possuem uma alta barreira de energia, ocorrendo a inversão quando da impossibilidade desta rotação. No entanto, os valores dos ângulos diedros obtidos parecem ter um comportamento complexo tornando difícil sua descrição, como toda a mudança de geometria para sistemas com grande número de graus de liberdade. Mais aparente é a dependência com a distância do carbono da MVC e o carbono da dupla, que influencia na efetividade da dupla ligação C_{ciclo}-N*; adicionado ainda a interações do auxiliar quiral neste estado de alta energia.

Os motivos das diferenças de energias mostradas nas tabelas se devem há vários fatores, inclusive fatores como os já discutidos na análise conformacional, o que torna esta explicação tão difícil quanto a já realizada. Mas, da mesma forma podemos esclarecer alguns aspectos, como a notada diferença entre as energias do ataque axial e equatorial envolvendo o confôrmero **5d** na tabela 5.15, o que está em desacordo com a literatura³⁰⁻³². Parte desta diferença está na já discutida interação do substituinte isopropenila com o hidrogênio **H³** em posição axial no ciclohexeno, que na literatura este substituinte volumoso não se encontra³⁰ ou está na posição³¹ equivalente ao hidrogênio **H⁴**, na nossa notação. O esquema da figura 5.10 na página seguinte mostra esta comparação, onde as mesmas propostas de conformações levadas ao ciclohexeno ocorrem neste e nos demais confôrmeros. No entanto, quando ocorre um ataque axial para o caso da orientação da isopropenila do confôrmero **5d**, este grupo passa a ficar mais próximo do hidrogênio **H³** pois como a nova conformação do ciclo fica próximo de uma cadeira, este hidrogênio tende a uma posição axial mais definida, aumentando a

repulsão entre estes dois grupos; além disso o hidrogênio H_e é levado mais ao plano do ciclohexeno, junto com o H_a que é levado para a posição axial, isso faz com que aumente a interação do hidrogênio H_e com a metila da isopropenila, conforme mostrado na figura 5.10 e 5.11. Como se tem apenas um caso de conformero suscetível a ambos os ataques, axial e equatorial, não podemos dizer se este comportamento ocorreria para outros conformeros que pudessem sofrer esses ataques. Além disso, a parte que mais deve contribuir para este aumento da energia do ataque axial é a posição da fenila do auxiliar no plano do anel ciclohexeno, pois diferentemente do ataque equatorial, se esta fosse para qualquer posição perpendicular ao plano do anel haveria um aumento da energia; pois lembrando a geometria do conformero **5d** na figura 5.2 (ou 5.7), devido à configuração do C^* a rotação $C_{dupla}-N^*$ leva para cima a metila ou a fenila, sendo preferida a posição no plano.

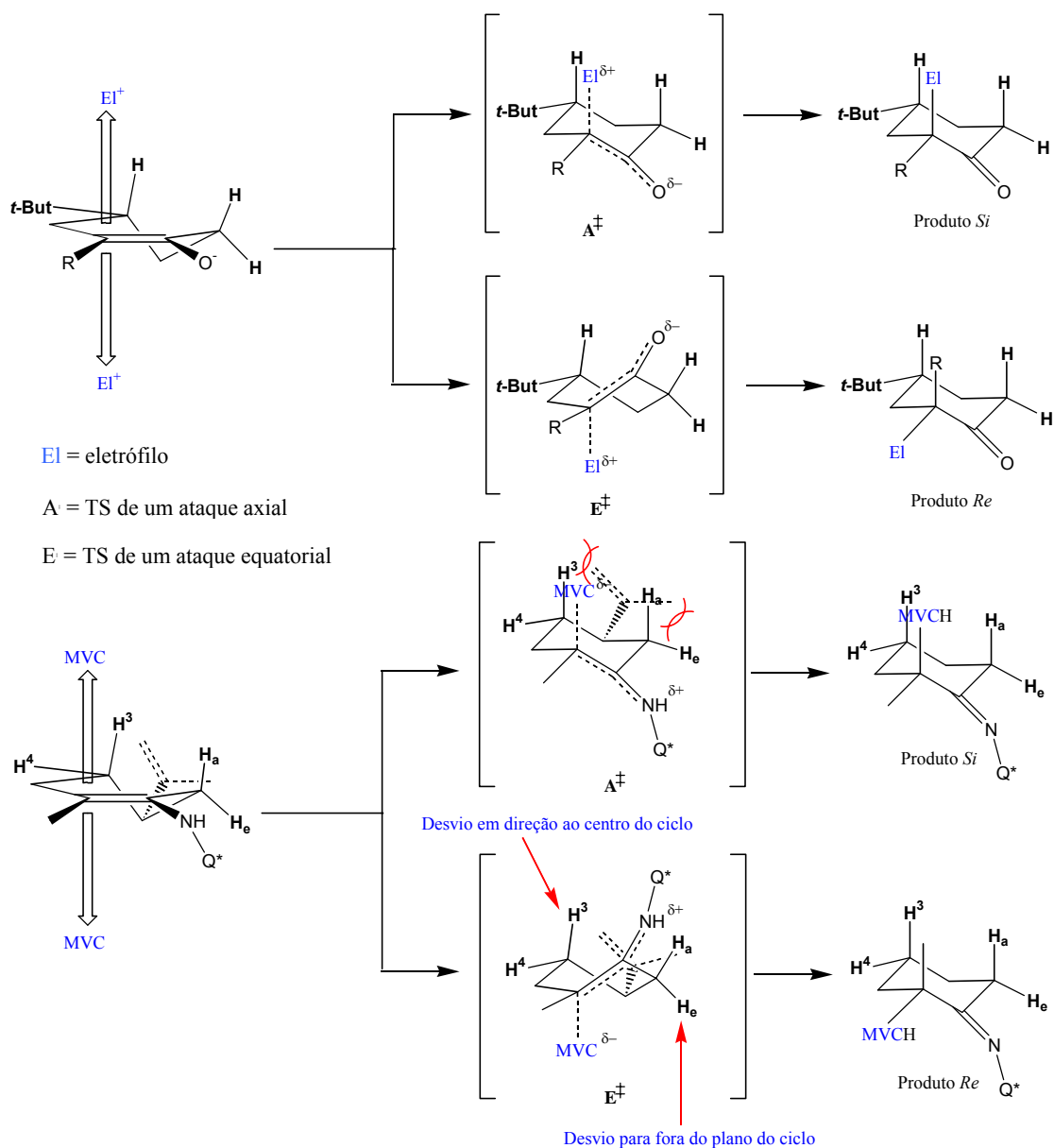


Figura 5.10: Esquema das conformações do ciclohexeno no TS comparadas com a literatura.

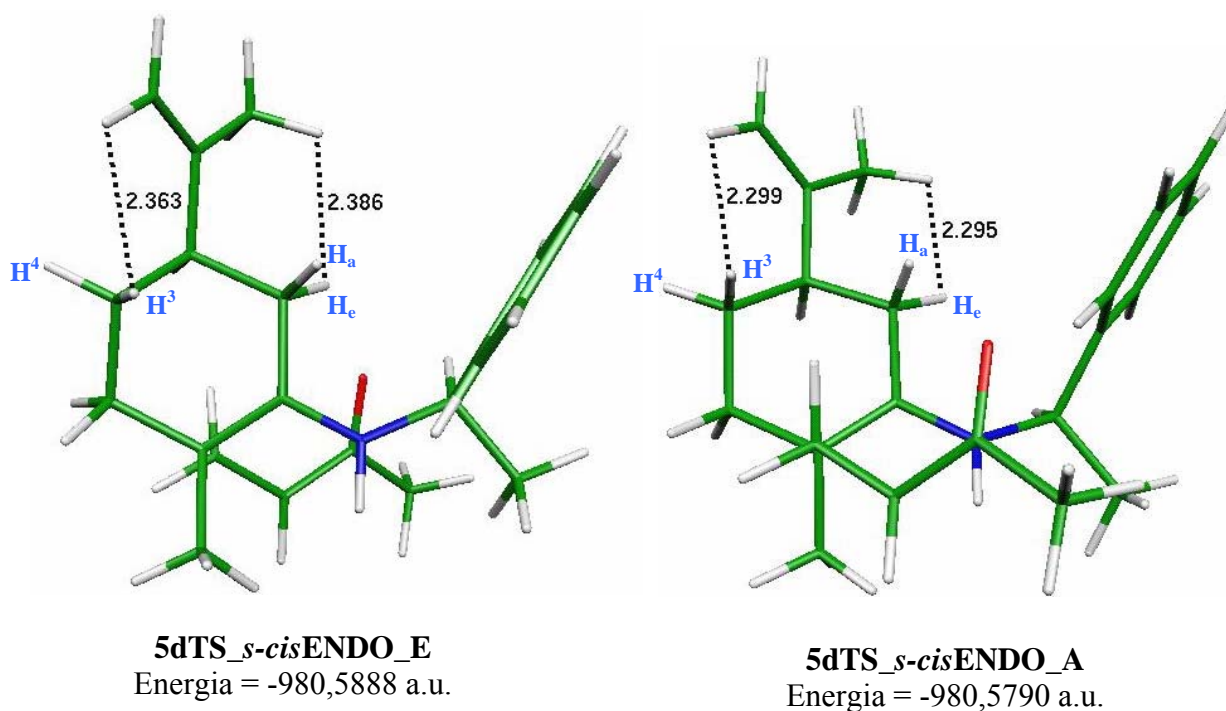
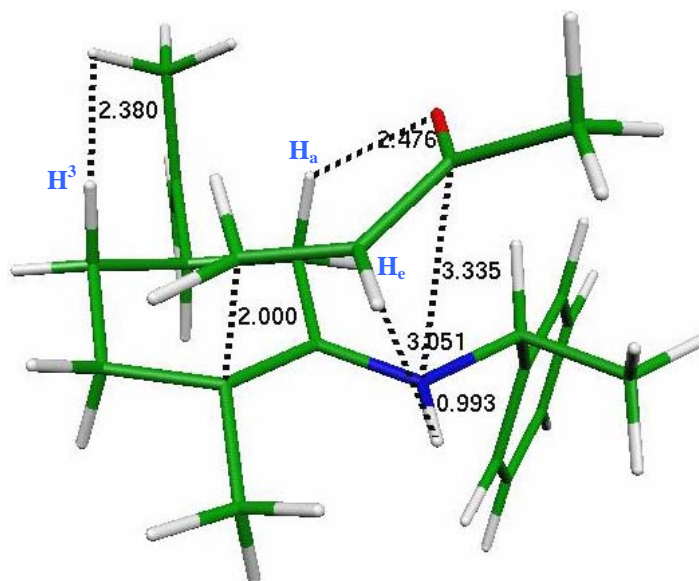
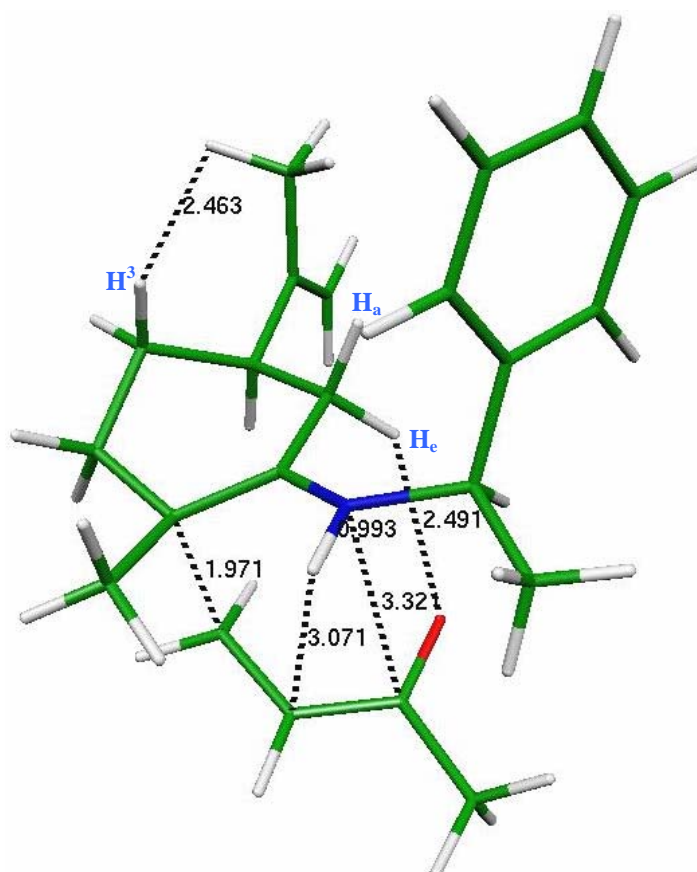


Figura 5.11: Comparação entre as interações dos hidrogênios do ciclohexeno com a isopropenila para os estados de transição **5d_s-cisENDO_E** e **5d_s-cisENDO_A**. As diferentes conformações levadas ao ciclo no TS estão conforme esquema da figura 5.10.

Outro aspecto é a diferença de energia que existe entre estados de transição envolvendo a *MVCs-cis* e *MVCs-trans*, já que a diferença de estabilidade entre as duas é muito pequena, calculada em torno de 0,314 kcal/mol a favor da *s-cis*. Tal preferência pela configuração *s-cis* ocorre principalmente pelo fato da configuração *s-trans* possuir uma maior repulsão entre os hidrogênios vinílicos e os da metila ligada à carbonila; o que também surge em estruturas semelhantes, como aldeídos, onde explicações semelhantes para estas conformações são bem discutidas na literatura^{31,150}. Assim, para o desenvolvimento desta discussão e para maiores facilidades de outras posteriores, as geometrias dos estados de transição foram colocadas em ordem crescente de energia conforme as figuras 5.12 a 5.18 contidas nas páginas 79 a 85.

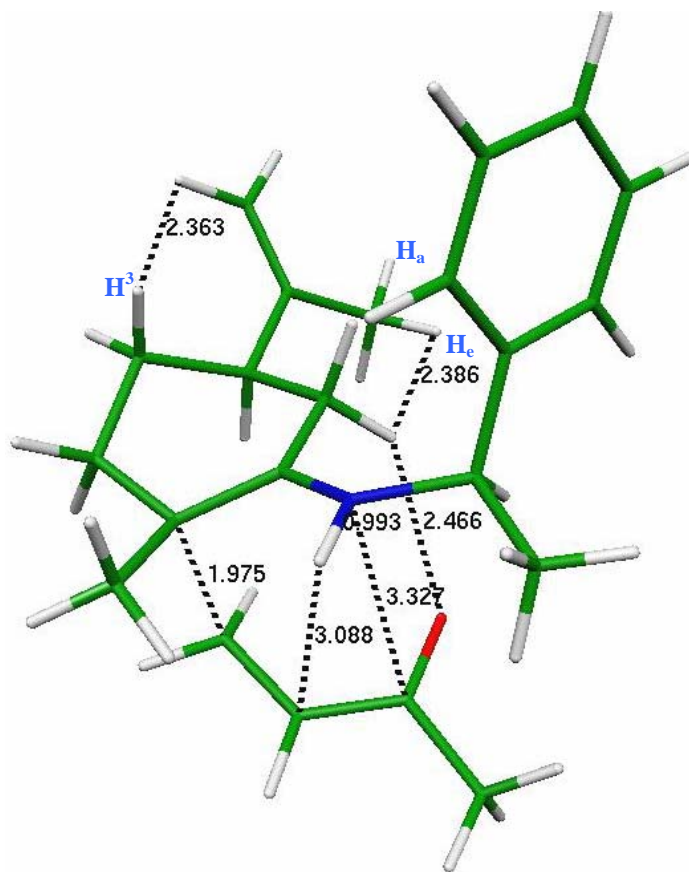


4cTS_s-cisENDO_A
Energia = -980,5927 a.u.

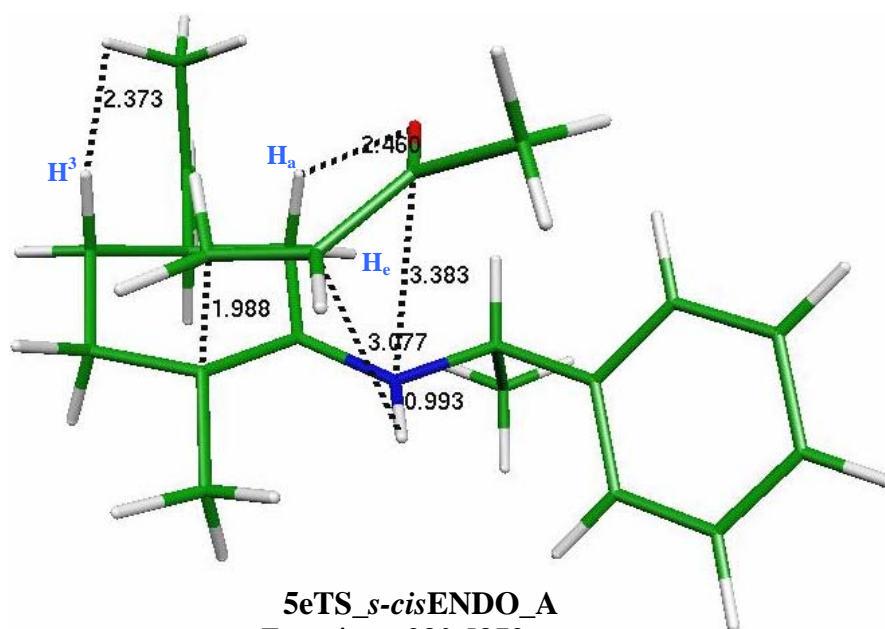


5cTS_s-cisENDO_E
Energia = -980,5891 a.u.

Figura 5.12: Perspectivas dos estados de transição **4cTS_s-cisENDO_A** e **5cTS_s-cisENDO_E**, adicionadas dos valores de energia absoluta e de algumas distâncias que representam interações de atração e de repulsão.

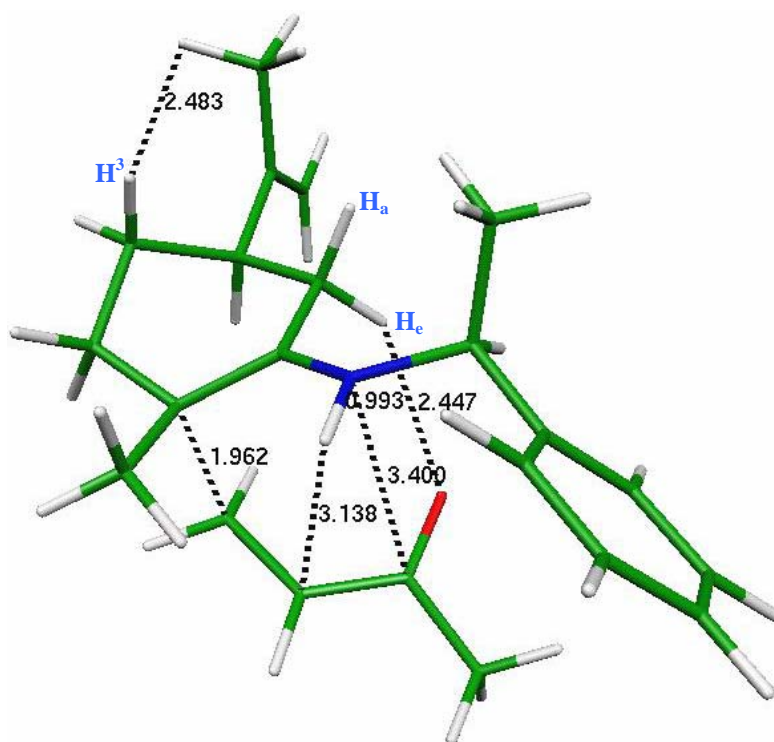


5dTS_s-cisENDO_E
Energia = -980,5888 a.u.

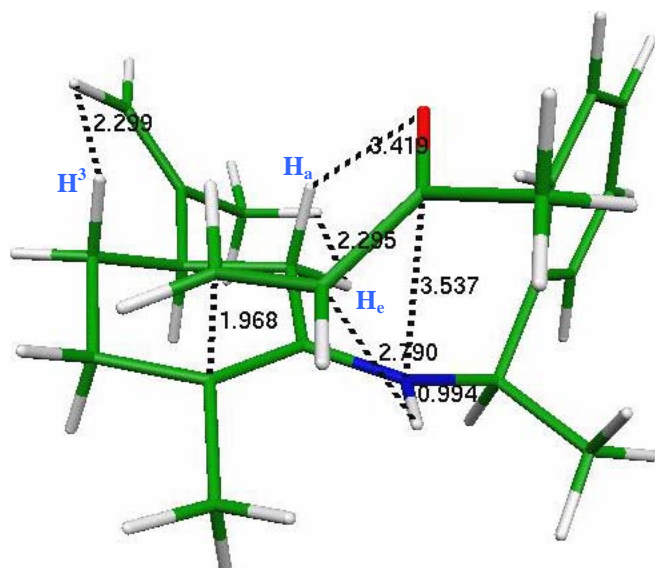


5eTS_s-cisENDO_A
Energia = -980,5879 a.u.

Figura 5.13: Perspectivas dos estados de transição **5dTS_s-cisENDO_E** e **5eTS_s-cisENDO_A**, adicionadas dos valores de energia absoluta e de algumas distâncias que representam interações de atração e de repulsão.

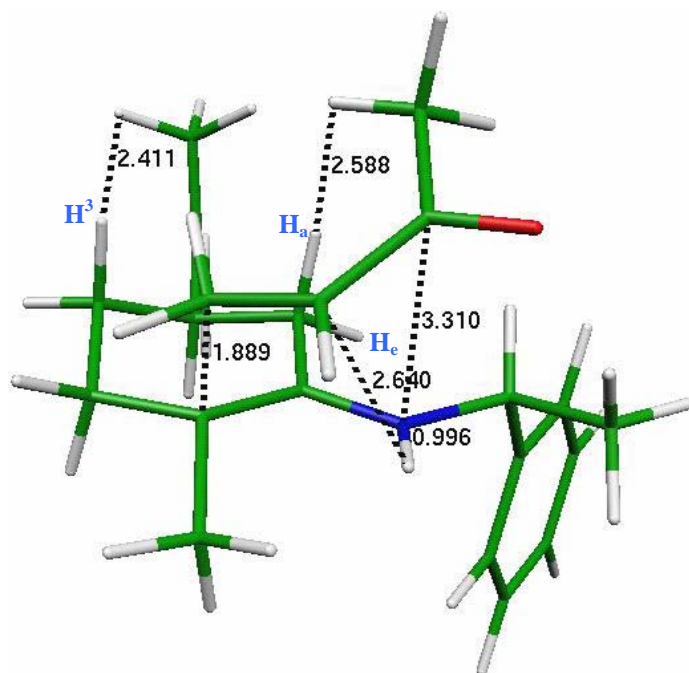


4dTS_s-cisENDO_E
Energia = -980,5833 a.u.

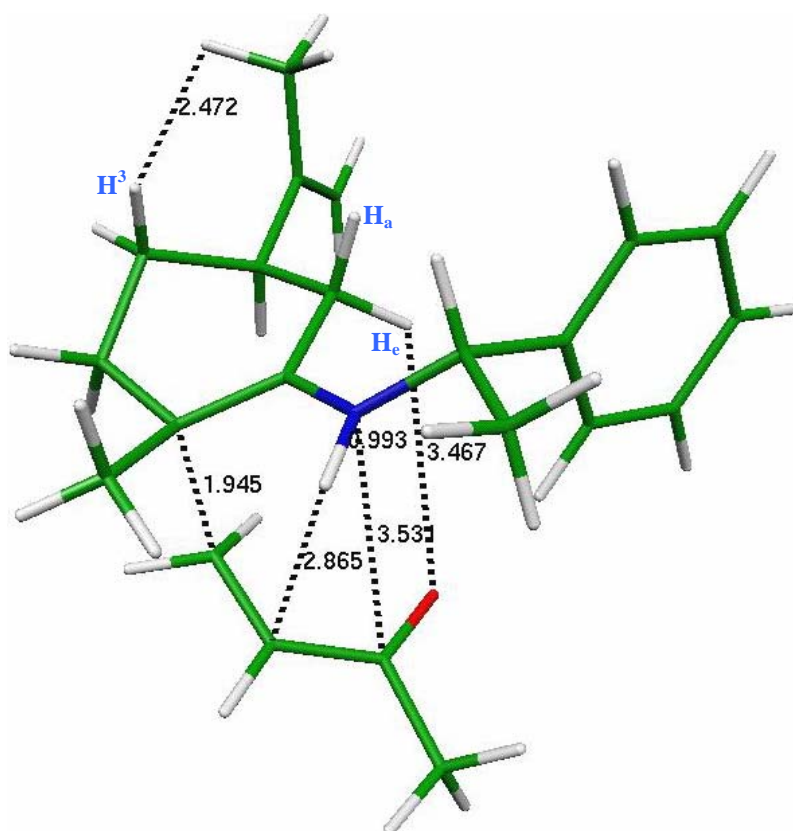


5dTS_s-cisENDO_A
Energia = -980,5790 a.u.

Figura 5.14: Perspectivas dos estados de transição **4dTS_s-cisENDO_E** e **5dTS_s-cisENDO_A**, adicionadas dos valores de energia absoluta e de algumas distâncias que representam interações de atração e de repulsão.

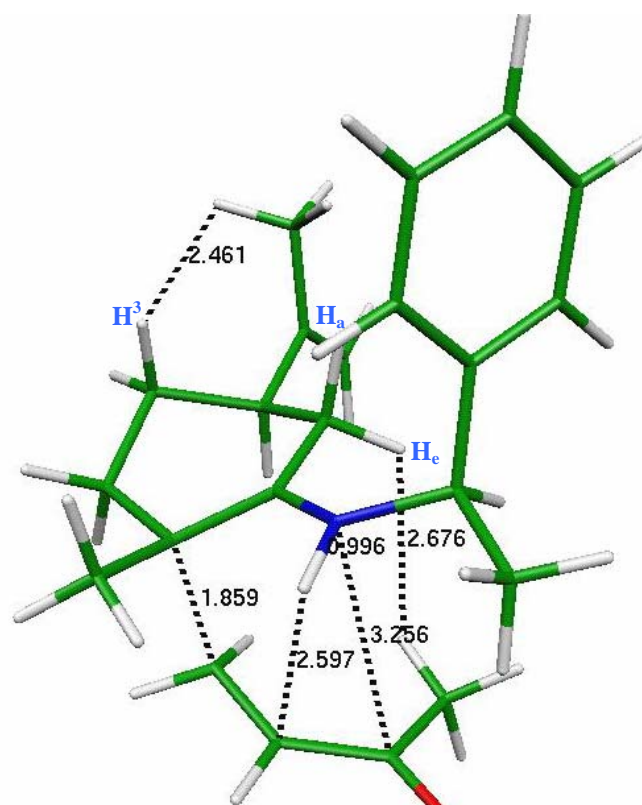


4cTS_s-transENDO_A
Energia = -980,5756 a.u.

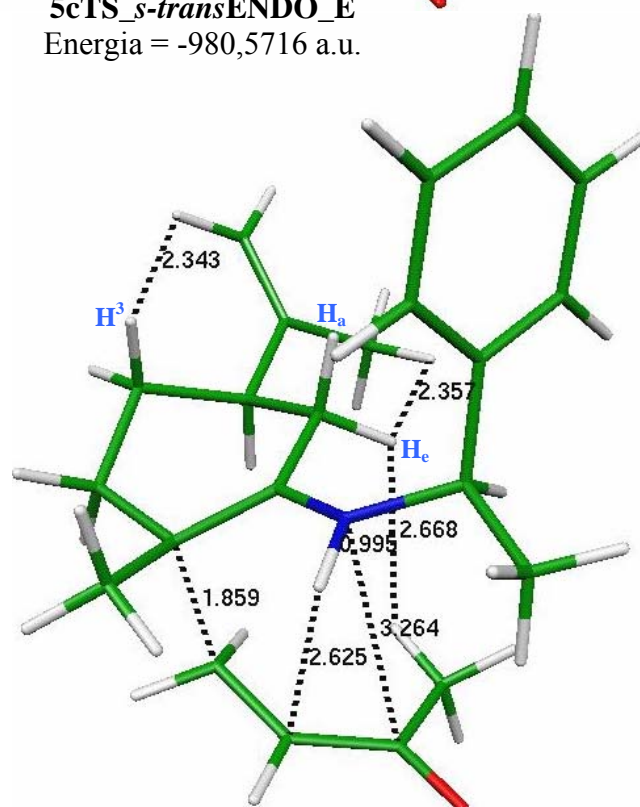


4cTS_s-cisENDO_E
Energia = -980,5751 a.u.

Figura 5.15: Perspectivas dos estados de transição **4cTS_s-transENDO_A** e **4cTS_s-cisENDO_E**, adicionadas dos valores de energia absoluta e de algumas distâncias que representam interações de atração e de repulsão.

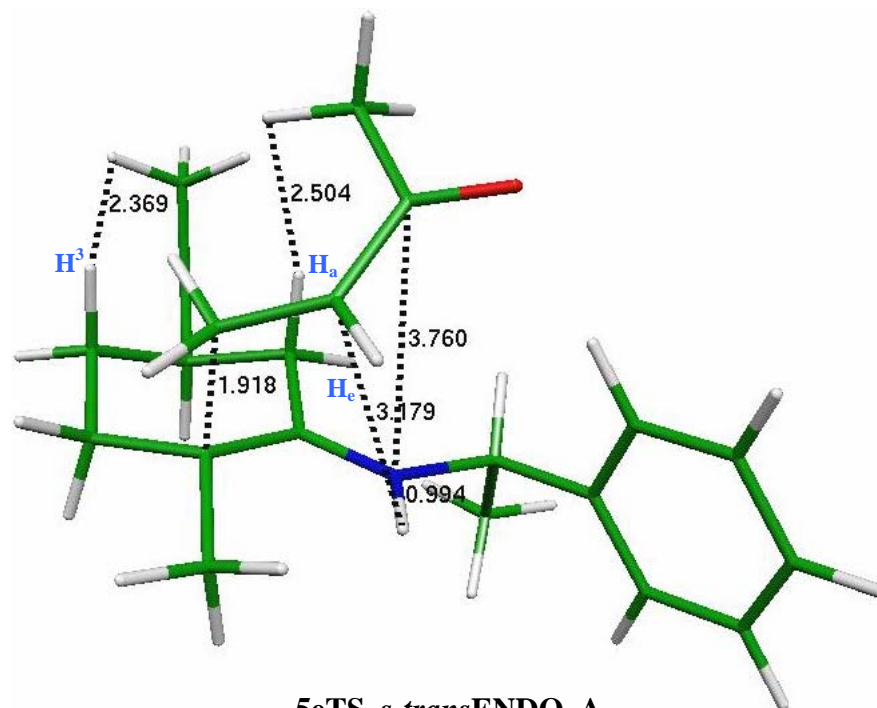


5cTS_s-transENDO_E
Energia = -980,5716 a.u.

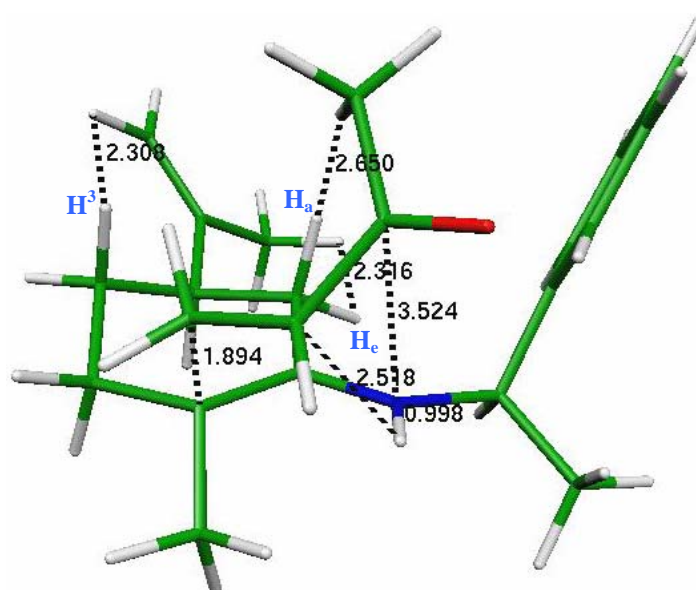


5dTS_s-transENDO_E
Energia = -980,5704 a.u.

Figura 5.16: Perspectivas dos estados de transição **5cTS_s-transENDO_E** e **5dTS_s-transENDO_E**, adicionadas dos valores de energia absoluta e de algumas distâncias que representam interações de atração e de repulsão.



5eTS_s-transENDO_A
Energia = -980,5690 a.u.



5dTS_s-transENDO_A
Energia = -980,5682 a.u.

Figura 5.17: Perspectivas dos estados de transição **5eTS_s-transENDO_A** e **5dTS_s-transENDO_A**, adicionadas dos valores de energia absoluta e de algumas distâncias que representam interações de atração e de repulsão.

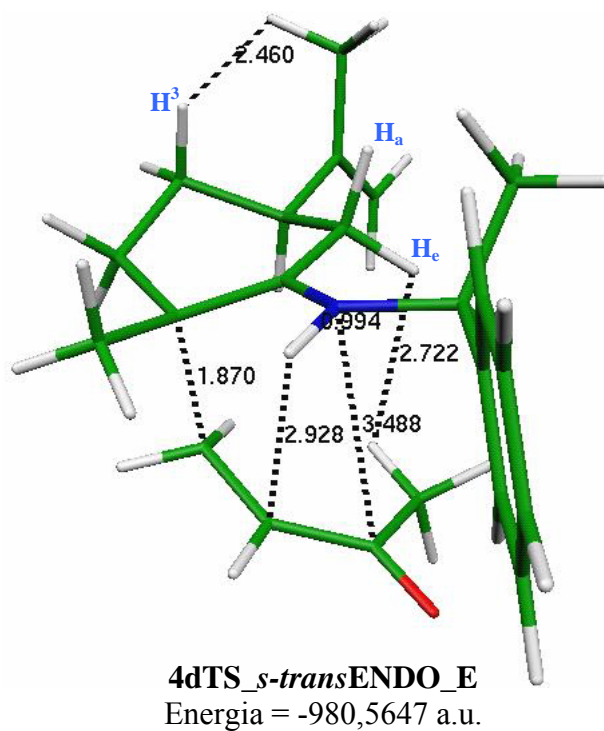
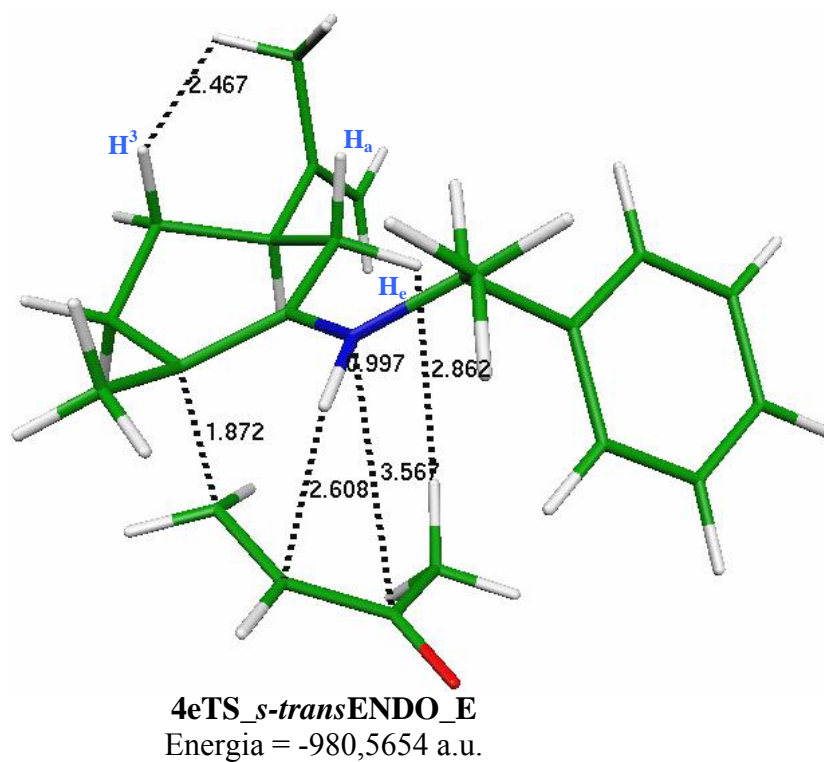


Figura 5.18: Perspectivas dos estados de transição **4eTS_***s-trans*ENDO_E e **4dTS_***s-trans*ENDO_E, adicionadas dos valores de energia absoluta e de algumas distâncias que representam interações de atração e de repulsão.

Analisando as geometrias, ou melhor, os confôrmeros dos estados de transição nas figuras 5.12 a 5.18, observa-se que todos apresentam uma orientação *sin* da ligação H-N em relação à dupla ligação do ciclohexeno, pois, além de dificultar a transferência do hidrogênio no estado de transição, a ligação do nitrogênio com o carbono do ciclo passa a ter um caráter de dupla ligação fazendo com que o átomo de nitrogênio fique mais planar, o que aumentaria o impedimento estérico do auxiliar quiral com a metila do ciclo para casos de ligação H-N *anti* à dupla. No entanto, não se pode atribuir a presença deste efeito com base apenas nas conformações das enaminas, pois este ainda tem uma dependência de outros fatores, como a flexibilidade da rotação $C_{dupla}-N^*$ discutida momentos antes.

Nota-se também, que diferentemente da análise conformacional, as interações envolvendo o hidrogênio H^3 do ciclo não servem para explicar as diferenças de energia encontradas. Isto se deve a uma grande diminuição da tensão do ciclohexeno ao se formar a ligação $C_{MVC}-C_{ciclo}$, onde a ligação dupla passa a ser mais efetiva com o átomo de nitrogênio que se encontra em posição externa ao ciclo. Até o confôrmero **5dTS_s-cisENDO_A** (figura 5.14) apenas os casos envolvendo a $MVCs-cis$ aparecem como menor energia, pois nestes casos temos uma maior atração de carga entre o hidrogênio H_a (da nossa notação discutida anteriormente, página 59) e o oxigênio da carbonila; sendo que nos casos da $MVCs-trans$, ocorre uma repulsão da metila com este hidrogênio H_a , — além disso, possibilita uma maior chance de repulsões com o auxiliar quiral. No entanto, há uma inversão deste comportamento entre o confôrmero **4cTS_s-transENDO_A** e o **4eTS_s-cisENDO_E** com uma pequena diferença de energia entre eles (0,0005 a.u. \approx 0,314 kcal/mol).

Desta forma, mesmo considerando todas essas interações mostradas nas figuras, principalmente as distâncias entre o átomo de carbono da carbonila e o de nitrogênio, que segundo d'Angelo (Capítulo 1.1), os orbitais desses átomos interagem de forma ligante diminuindo a energia, não conseguimos explicar de uma maneira mais abrangente as diferenças energéticas encontradas. Com isso, não devemos considerar em sua maioria apenas distâncias de átomos com interações de atração, mas sim avaliarmos outras interações de repulsão que podem estar contrapondo estas estabilizações recentemente vistas nas figuras 5.12 a 5.18. Para isso, listamos novamente em ordem crescente de energia as perspectivas das figuras 5.12 a 5.18 sendo mostradas as principais distâncias que representam interações de repulsão nesses confôrmeros no estado de transição, conforme constam nas figuras 5.19 a 5.25 nas páginas seguintes. Nestas ainda, estão adicionadas a energia de ativação (ΔE^\ddagger) e o momento de dipolo elétrico (μ), para posteriores discussões.

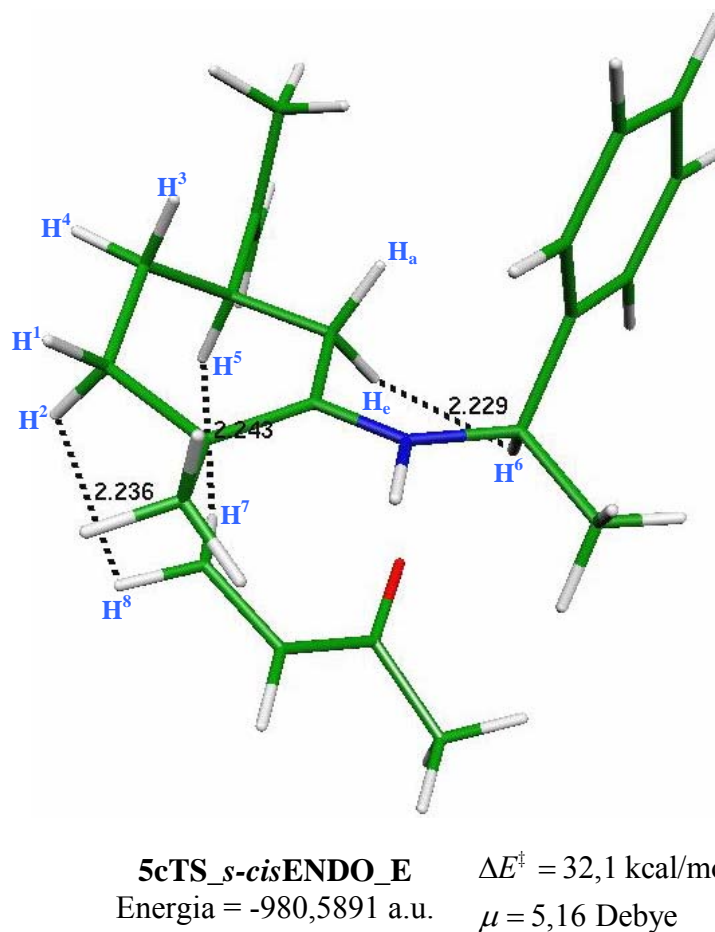
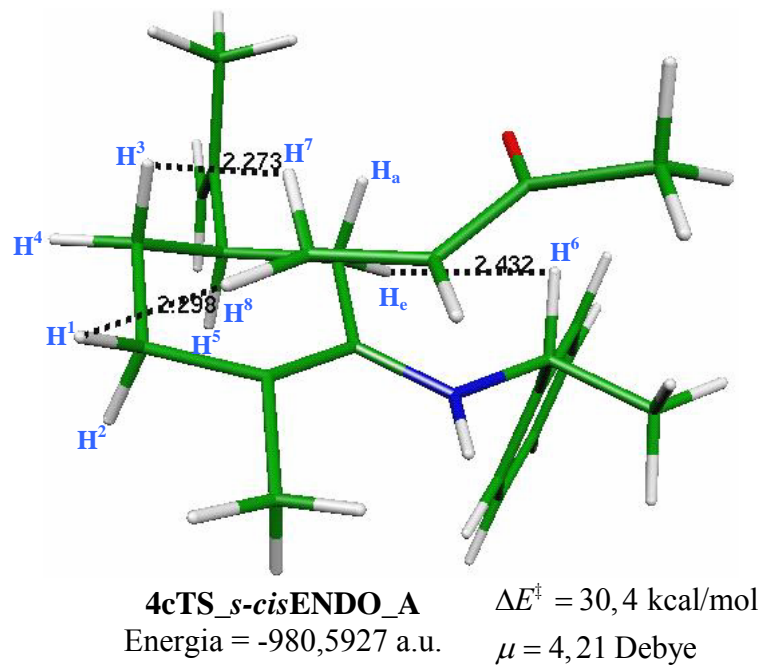
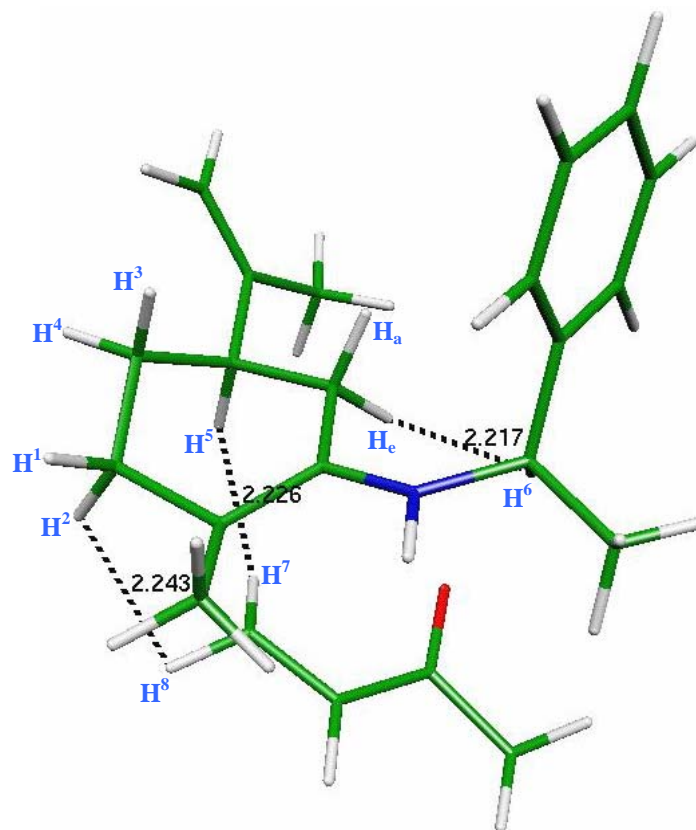
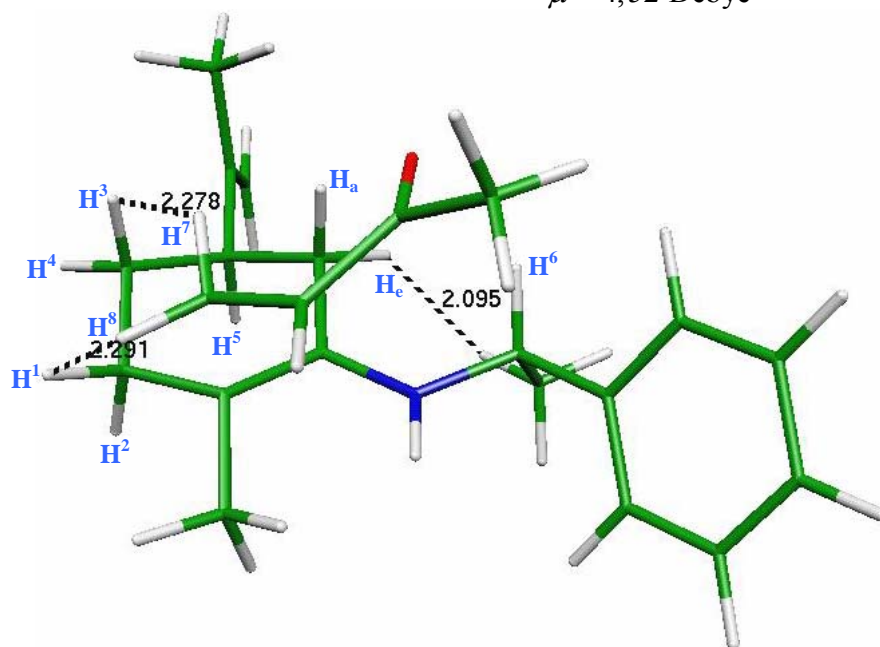


Figura 5.19: Perspectivas dos estados de transição **4cTS_s-cisENDO_A** e **5cTS_s-cisENDO_E**, adicionadas dos valores de energia absoluta, de ativação, do momento de dipolo e de algumas distâncias que representam interações de repulsão.

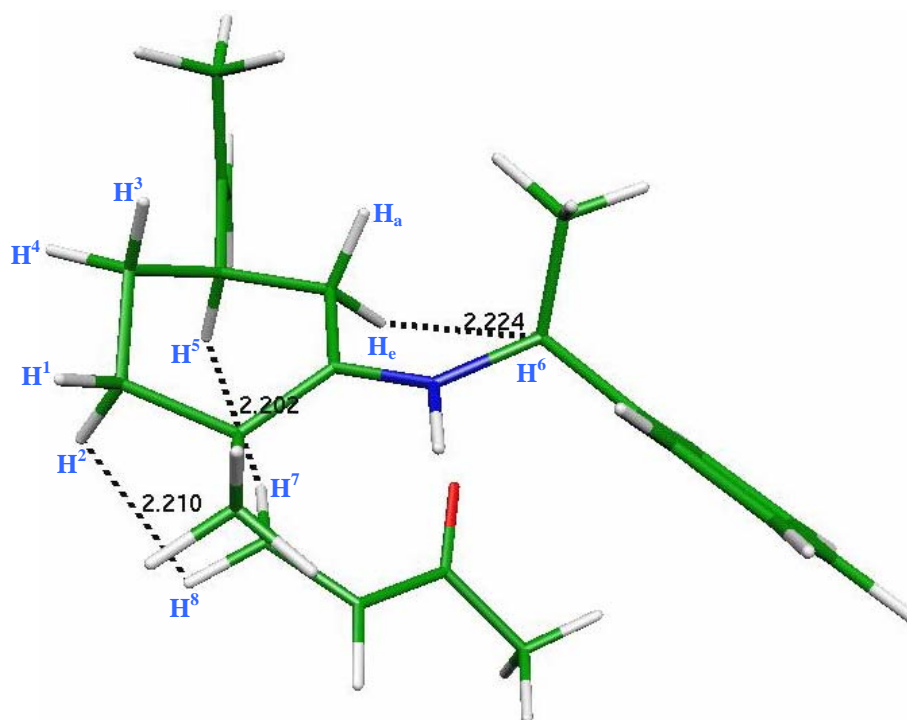


5dTS_s-cisENDO_E $\Delta E^\ddagger = 32,4$ kcal/mol
 Energia = -980,5888 a.u. $\mu = 4,52$ Debye

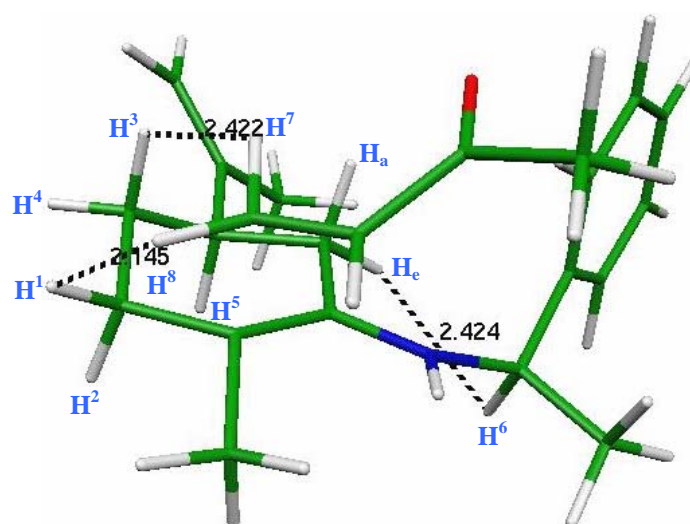


5eTS_s-cisENDO_A $\Delta E^\ddagger = 32,9$ kcal/mol
 Energia = -980,5879 a.u. $\mu = 4,11$ Debye

Figura 5.20: Perspectivas dos estados de transição **5dTS_s-cisENDO_E** e **5eTS_s-cisENDO_A**, adicionadas dos valores de energia absoluta, de ativação, do momento de dipolo e de algumas distâncias que representam interações de repulsão.

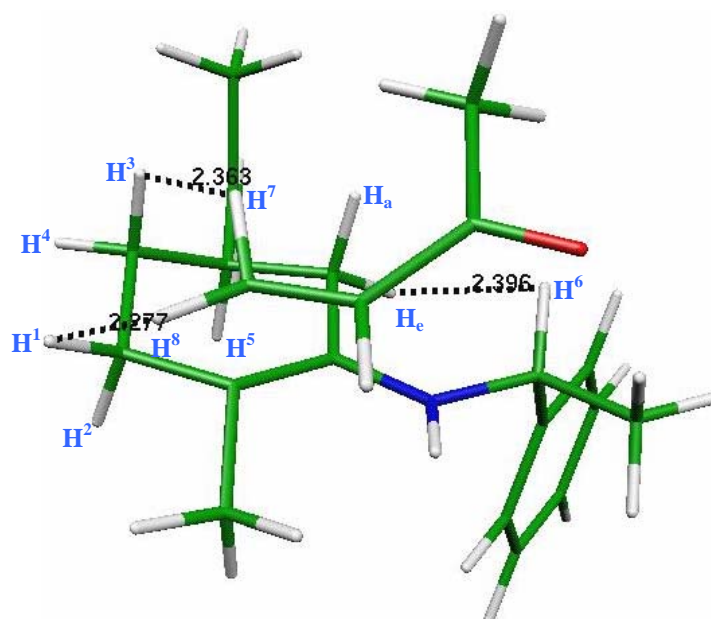


4dTS_s-cisENDO_E $\Delta E^\ddagger = 36,1$ kcal/mol
 Energia = -980,5833 a.u. $\mu = 5,01$ Debye

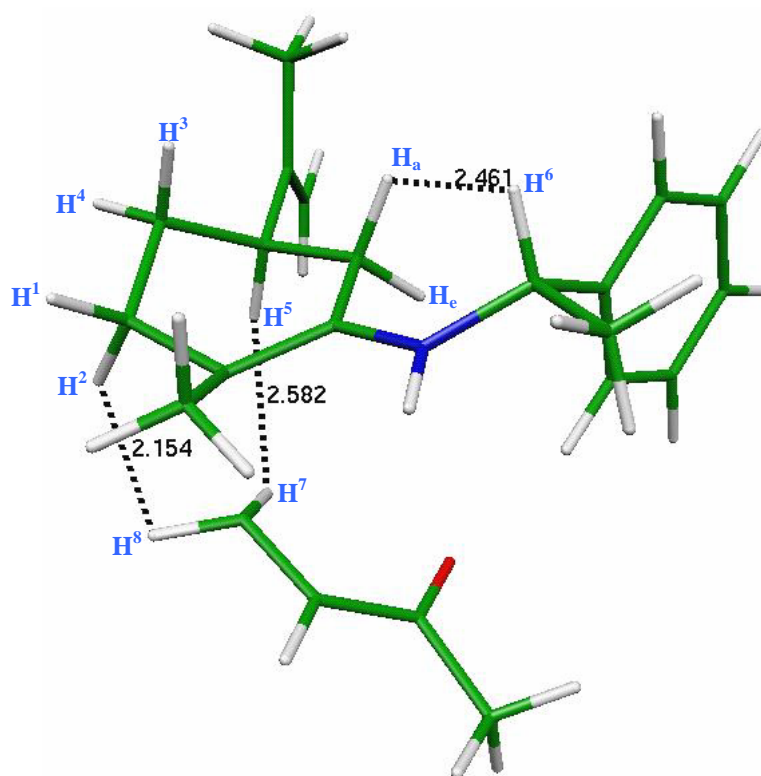


5dTS_s-cisENDO_A $\Delta E^\ddagger = 38,6$ kcal/mol
 Energia = -980,5790 a.u. $\mu = 6,13$ Debye

Figura 5.21: Perspectivas dos estados de transição **4dTS_s-cisENDO_E** e **5dTS_s-cisENDO_A**, adicionadas dos valores de energia absoluta, de ativação, do momento de dipolo e de algumas distâncias que representam interações de repulsão.

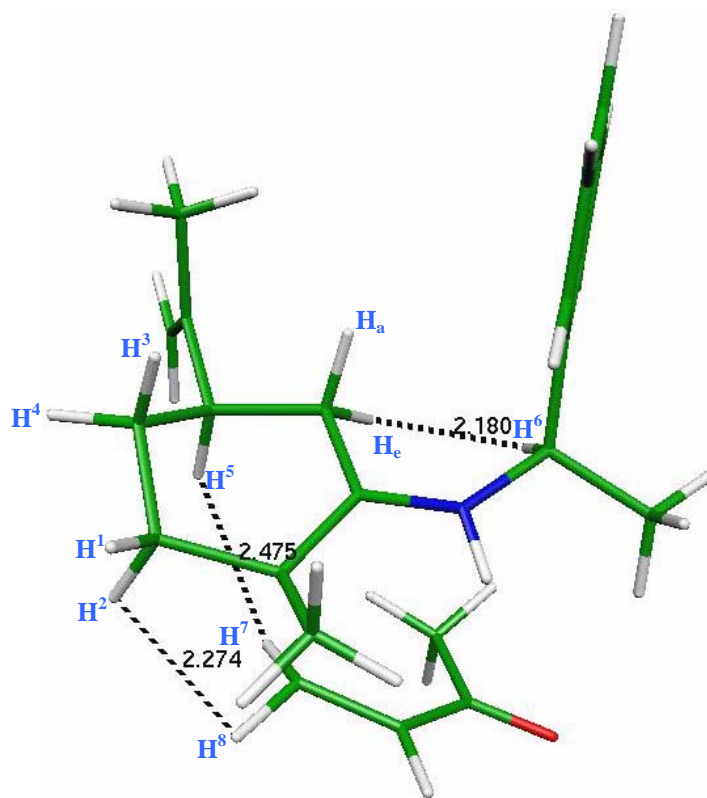


4cTS_s-transENDO_A $\Delta E^\ddagger = 40,8$ kcal/mol
 Energia = -980,5756 a.u. $\mu = 8,87$ Debye

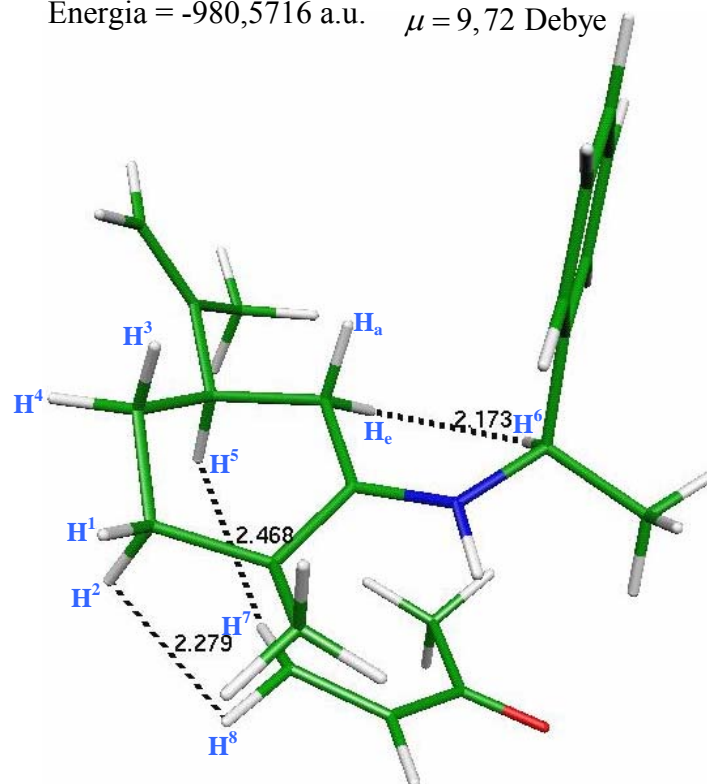


4eTS_s-cisENDO_E $\Delta E^\ddagger = 41,7$ kcal/mol
 Energia = -980,5751 a.u. $\mu = 6,47$ Debye

Figura 5.22: Perspectivas dos estados de transição **4cTS_s-transENDO_A** e **4eTS_s-cisENDO_E**, adicionadas dos valores de energia absoluta, de ativação, do momento de dipolo e de algumas distâncias que representam interações de repulsão.

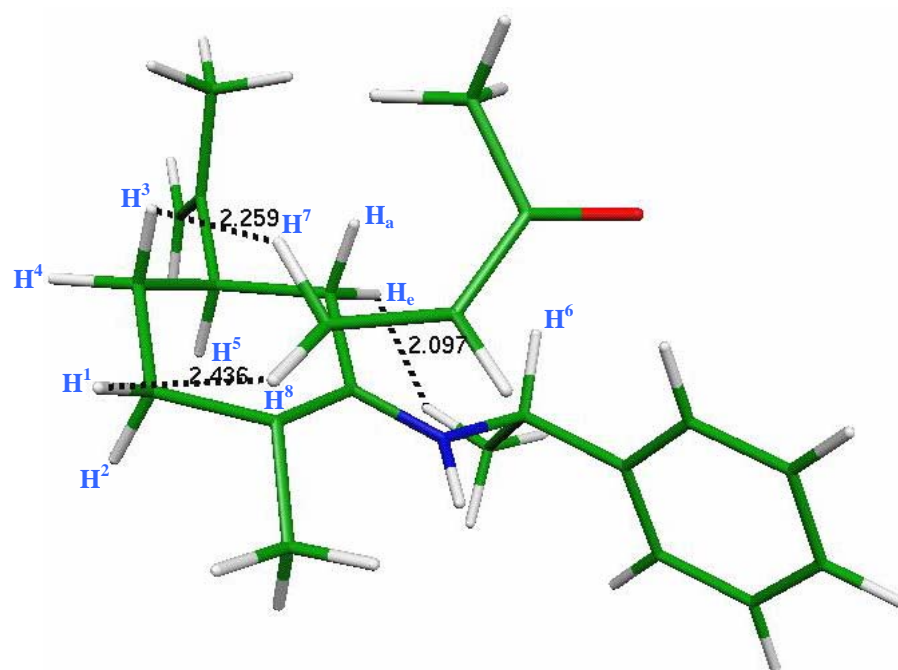


5cTS_s-transENDO_E $\Delta E^\ddagger = 42,8$ kcal/mol
 Energia = -980,5716 a.u. $\mu = 9,72$ Debye

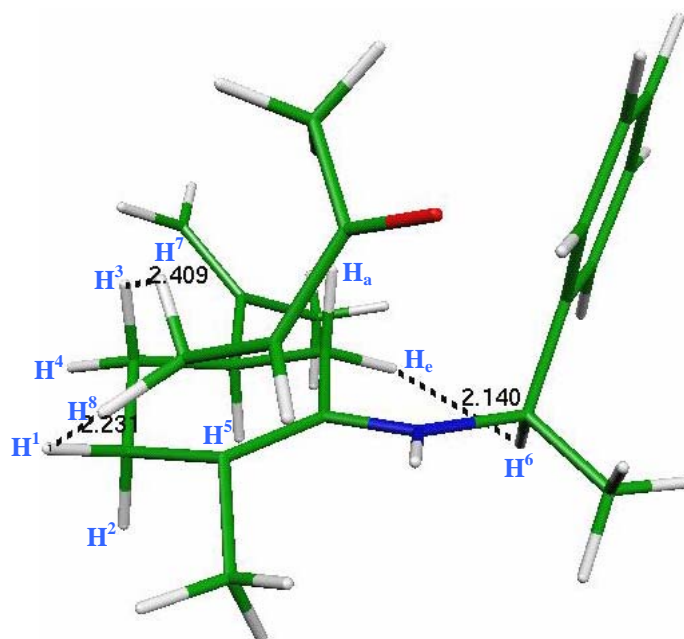


5dTS_s-transENDO_E $\Delta E^\ddagger = 43,7$ kcal/mol
 Energia = -980,5704 a.u. $\mu = 9,26$ Debye

Figura 5.23: Perspectivas dos estados de transição **5cTS_s-transENDO_E** e **5dTS_s-transENDO_E**, adicionadas dos valores de energia absoluta, de ativação, do momento de dipolo e de algumas distâncias que representam interações de repulsão.

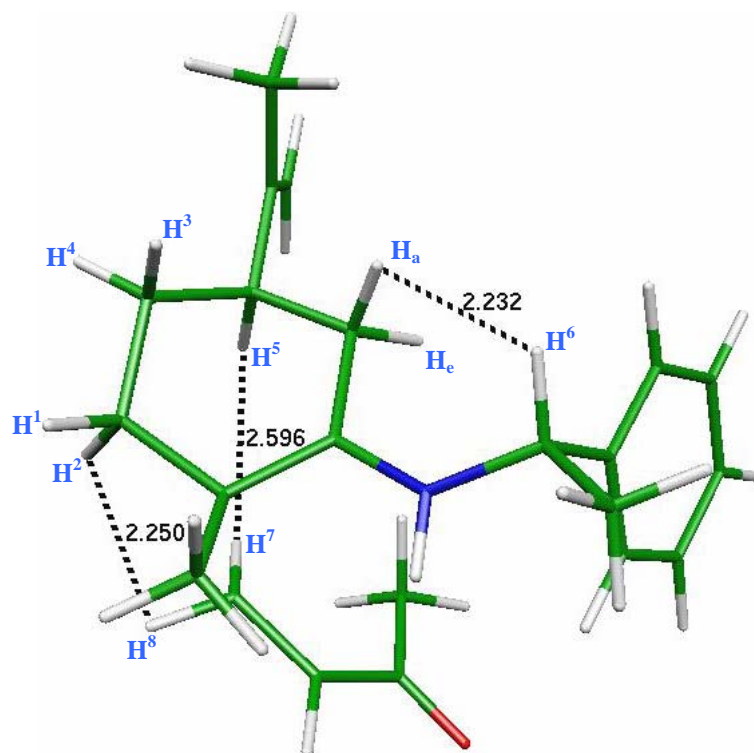


5eTS_s-transENDO_A $\Delta E^\ddagger = 44,5$ kcal/mol
 Energia = -980,5690 a.u. $\mu = 8,41$ Debye

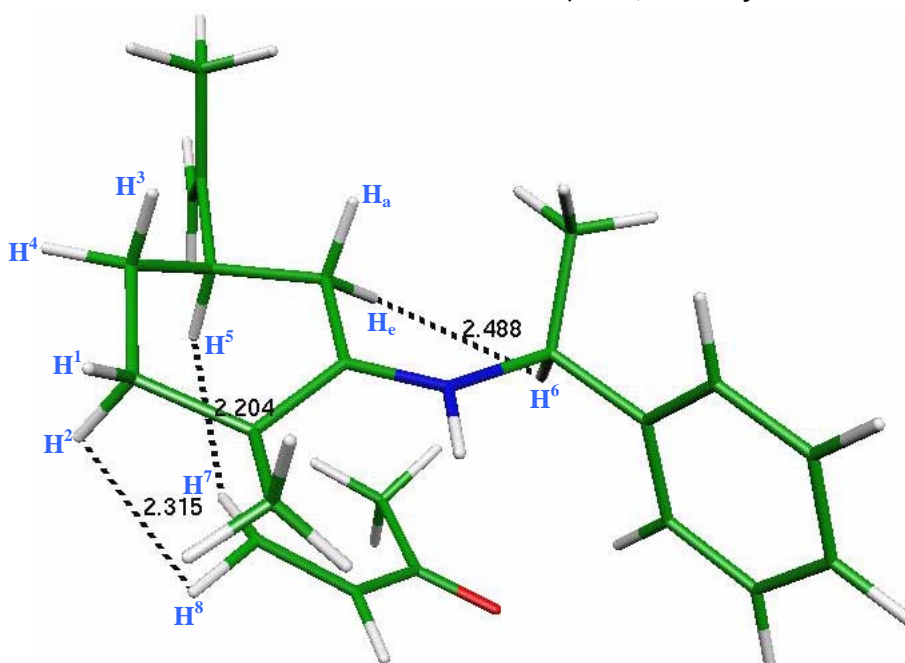


5dTS_s-transENDO_A $\Delta E^\ddagger = 45,0$ kcal/mol
 Energia = -980,5682 a.u. $\mu = 8,86$ Debye

Figura 5.24: Perspectivas dos estados de transição **5eTS_s-transENDO_A** e **5dTS_s-transENDO_A**, adicionadas dos valores de energia absoluta, de ativação, do momento de dipolo e de algumas distâncias que representam interações de repulsão.



4eTS_s-transENDO_E $\Delta E^\ddagger = 47,4$ kcal/mol
 Energia = -980,5654 a.u. $\mu = 9,47$ Debye



4dTS_s-transENDO_E $\Delta E^\ddagger = 47,5$ kcal/mol
 Energia = -980,5647 a.u. $\mu = 9,08$ Debye

Figura 5.25: Perspectivas dos estados de transição **4eTS_s-transENDO_E** e **4dTS_s-transENDO_E**, adicionadas dos valores de energia absoluta, de ativação, do momento de dipolo e de algumas distâncias que representam interações de repulsão.

De uma maneira geral, ao analisarmos os confôrmeros das figuras 5.19 a 5.25, vemos que inicialmente (até a figura 5.20) existe uma maior dependência da energia em relação à distância entre o hidrogênio H^6 do C^* e o hidrogênio H_e do ciclohexeno; em seguida este comportamento se repete parcialmente nas figuras 5.22 a 5.24. Isto ocorre independente das variações que há entre as distâncias dos hidrogênios H^7 e H^8 da MVC com os hidrogênios H^1 , H^2 , H^3 , H^4 e H^5 do ciclohexeno. No entanto, tal comportamento é modificado se as variações entre esses hidrogênios da MVC com os do ciclohexeno ocorrerem envolvendo pequenas distâncias ($\approx 2,1\text{\AA}$), como os casos dos confôrmeros **5dTS_s-cisENDO_A** (figura 5.21) e o **4eTS_s-cisENDO_E** (figura 5.22) quando comparados cada qual com seu respectivo par constantes nas figuras (**4dTS_s-cisENDO_E** e **4eTS_s-transENDO_A**), pois a energia passa a depender também das distâncias entre estes hidrogênios.

Estas interações ainda, devem depender da natureza dos átomos (das conectividades), ou seja, as diferentes posições dos hidrogênios em tal molécula assimétrica fazem estes assumirem valores de densidades de carga bem distintos, aumentando ou diminuindo a interação dependendo dos hidrogênios envolvidos. A figura 5.26 abaixo, mostra um exemplo destes valores de carga tanto para a enamina quanto para a MVC, calculadas separadamente (distância infinita).

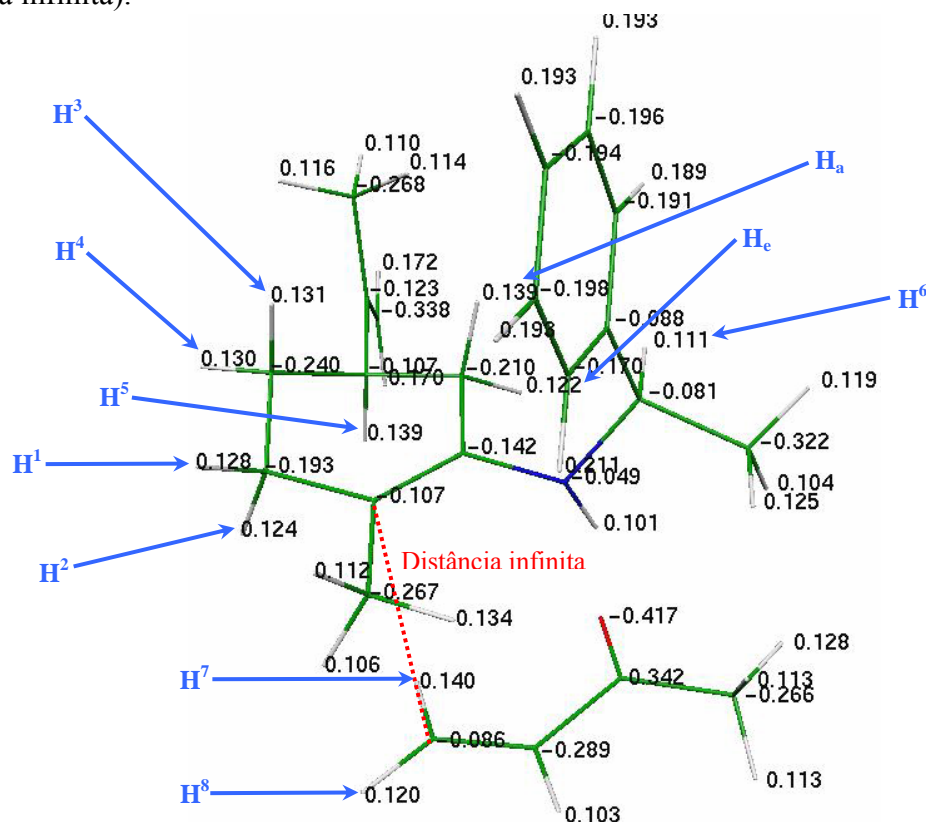


Figura 5.26: Exemplo dos valores de carga assumidos tanto para a enamina quanto para metilvinilcetona (MVC) calculadas no nível RHF/6-311G** a uma distância infinita.

Obviamente que estes valores se modificam de acordo com a geometria, mas podemos diferenciar basicamente os hidrogênios H_a e H_e dos H^3 e H^4 , e esses dos H^1 e H^2 . Variações das distâncias que ocorrem entre os hidrogênios H^7 e H^8 da MVC com os H_a e H_e são mais significativas no aumento dessas interações, sobretudo as repulsivas. Em seguida menos significativas são as interações que envolvem os hidrogênios H^3 e H^4 , e H^1 e H^2 , nesta ordem. Embora os hidrogênios H_e e H^6 demonstrem menor carga em relação aos demais hidrogênios do ciclo, seus valores são aumentados quando a distância entre os reagentes passa a não ser mais infinita; pois como a conformação da MVC preferencial na reação é *s-cis*, por razões de menor efeito estéricos e interações de orbitais ligantes já referidos, maiores interações com o oxigênio eletronegativo ocorrem afastando a densidade eletrônica desses hidrogênios (veja exemplo na figura 5.27) — o que dependerá ainda da face da enamina em que ocorre a reação. Com isso, confirma-se certa tendência em aumentar a energia quando as distâncias entre esses hidrogênios diminui.

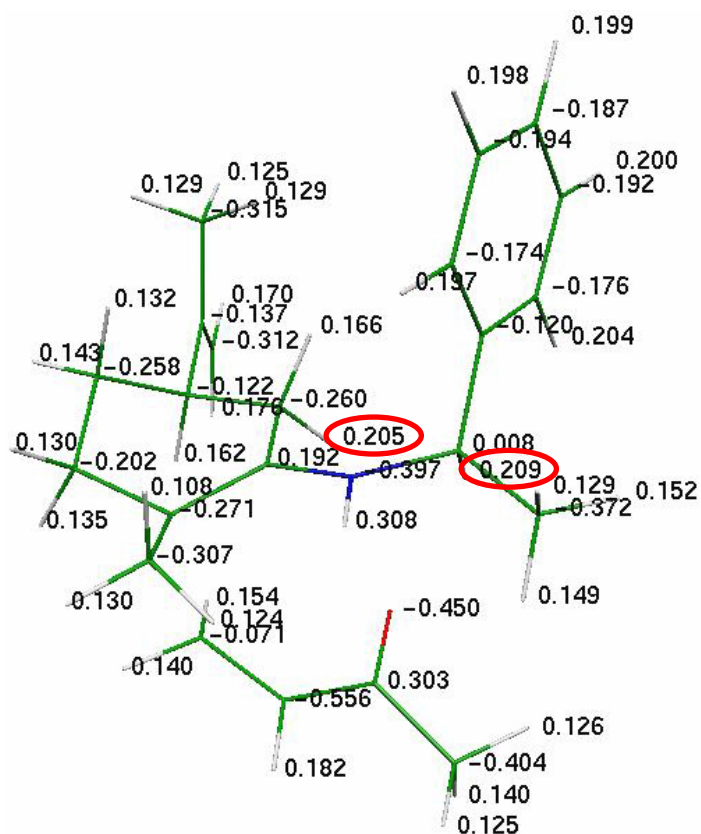


Figura 5.27: Exemplo dos valores de carga assumidos em um conformero no TS calculado no nível RHF/6-311G**.

Embora estas considerações sejam um tanto simplistas, podemos ao considerar todas essas interações mostradas até aqui (figuras 5.12 a 5.25), descrever um pouco melhor alguns dos motivos que levam a um aumento da energia dos confôrmeros no estado de transição. Com isso, de uma forma resumida, o confôrmero **4cTS_{s-cis}ENDO_A** (figura 5.19) possui a menor energia por conter distâncias razoavelmente grandes e bem distribuídas entre as interações que representam um maior aumento da energia. Os casos **5cTS_{s-cis}ENDO_E** (figura 5.19) e **5dTS_{s-cis}ENDO_E** (figura 5.20) são semelhantes com pequenas variações das distâncias mostradas em ataques pela mesma face *Re*, por isso a energia entre eles não é tão expressiva, sendo o **5dTS_{s-cis}ENDO_E** 0,0003 a.u. maior ($\cong 0,188$ kcal/mol). Quando comparamos o **5eTS_{s-cis}ENDO_A** (figura 5.20) com os anteriores, observamos que as distâncias dos hidrogênios da MVC com os do ciclohexeno aumentaram, mas a diminuição destas repulsões não superaram o aumento dado pela aproximação do hidrogênio **H⁶** ao **H_e**, sendo que a diferença de energia não foi maior pelo fato do ataque pela face *Si* aumentar a carga do hidrogênio **H_a**, diminuindo um pouco da repulsão entre os hidrogênios **H⁶** e **H_e**. Facilmente vemos a diminuição das distâncias entre os hidrogênios **H⁷** e **H²** e os **H⁸** e **H⁵** no confôrmero **4dTS_{s-cis}ENDO_A** (figura 5.21), aumentando sua energia. Em seguida, temos o confôrmero **5dTS_{s-cis}ENDO_A** (figura 5.21) que embora tenha aumentado a distância entre os hidrogênios **H⁶** e **H_e**, houve uma diminuição da distância entre os hidrogênios **H⁷** e **H²** aumentando a energia, além disso, lembrando o efeito de um ataque axial neste confôrmero mostrado nas figuras 5.10 e 5.11, fica evidente que a tentativa de manter a estabilidade das demais interações faz com que qualquer aumento das distâncias entre os hidrogênios **H⁷** e **H²** leve o hidrogênio **H_e** para o plano do ciclohexeno através de mudanças conformacionais no ciclo, aumentando as interações de repulsões com a isopropenila. Na comparação deste com o confôrmero **4cTS_{s-trans}ENDO-A**, este último apresenta uma troca da interação atrativa entre o oxigênio e o hidrogênio **H_a** (ver figuras 5.14 e 5.15) por uma repulsiva entre a metila da MVC com este mesmo hidrogênio **H_a**. Como as demais distâncias de interações de repulsão são tão grandes quanto as do confôrmero **4cTS_{s-cis}ENDO-A** (figura 5.19) de menor energia, este passa a ser o confôrmero com MVCs-*trans* de menor energia. E agora, melhor podemos entender a inversão que ocorre deste confôrmero com o caso da MVCs-*cis* do **4eTS_{s-cis}ENDO-E**. Pois, além da pequena distância entre os hidrogênios **H⁷** e **H²**, ao compararmos este último com outros confôrmeros com MVCs-*cis* vemos que para casos com distâncias semelhantes representando interações de repulsão, este é o que possui maiores distâncias de atração entre o oxigênio e o hidrogênio **H_e**, bem como, entre as superposições ligante dos orbitais do N e do C da carbonila; possivelmente estas

interações de atração, neste caso de pequenas diferenças de energia ($0,0005 \text{ a.u.} \approx 0,314 \text{ kcal/mol}$), são mais relevantes na fronteira deste comportamento, propiciando esta inversão observada.

Para os demais casos das figuras seguintes (5.23 a 5.25), podemos trabalhar de forma análoga, cuidando agora interações de repulsão da metila da MVC com os hidrogênios \mathbf{H}_a e \mathbf{H}_e , bem como, as demais interações atrativas das figuras 5.12 a 5.18. Como por exemplo, o caso do conformero **5dTS_s-transENDO-A** (figura 5.14) que é passível das mesmas explicações do caso **5dTS_s-cisENDO-A** (figura 5.21).

A consideração de uma constante realimentação dos conformeros com uma determinada configuração do \mathbf{N}^* que estão formando os produtos, o que está de acordo com o Princípio de Curtin-Hammett, é adequada; visto a confirmação de que a barreira de interconversão é consideravelmente menor do que a barreira de ativação. Isto pode ser observado na figura 5.28, onde é demonstrado um exemplo utilizando a interconversão **5g**→**5d** (figura 5.9) e a menor barreira de ativação obtida com o conformero **5d** conforme figura 5.20. Sendo para este exemplo, tal barreira de interconversão cerca de 5 vezes menor que a de ativação, o que pode ser extrapolado para os demais conformeros.

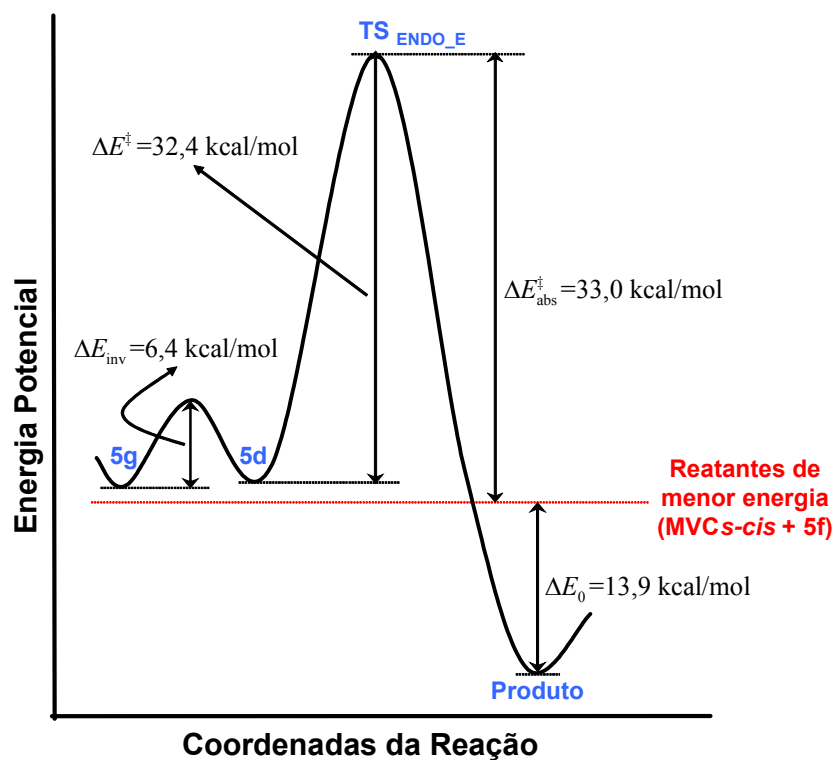


Figura 5.28: Exemplificação das diferenças entre as barreiras de interconversão e a de ativação utilizando os conformeros **5g** e **5d**.

Ainda, de acordo com o princípio de Curtin-Hammett, a possibilidade de retorno dos produtos é diminuída grandemente, pois no sentido reverso temos uma energia adicional de $\approx 13,9$ kcal/mol referente a estabilização dos produtos.

5.2.3 — Consideração da Energia Vibracional e Rotacional

No Capítulo 3.2.1 vimos que a energia eletrônica é a que mais contribui para a energia livre, e utilizando o Princípio de Curtin-Hammett baseado em energias calculadas em uma superfície de energia potencial, obtivemos os resultados dos excessos diastereoisoméricos, mostrados nas tabelas 5.14 e 5.15, seguindo a aproximação $\Delta G_{\text{abs}}^{\ddagger} \approx \Delta G_{\text{abs}}^{\ddagger} \approx \Delta E_{\text{abs}}^{\ddagger}$. No entanto, como já comentado, os resultados dependem de um fator exponencial, assim, qualquer variação das energias absolutas de ativação entre os estados de transição são relevantes. Assim, o emprego de cálculos mais refinados, como a consideração da energia vibracional, passa a ser bem mais importante. Tais cálculos são facilitados quando empregados apenas nos estados de transição mais relevantes para a formação dos produtos de uma determinada reação, o que demanda um menor custo computacional. Além disso, os dados termoquímicos necessários para esse refinamento, são obtidos automaticamente ao se determinar os modos normais de vibração quando da correta confirmação da localização dos estados de transição. A consideração de tal refinamento neste estudo implica na utilização da aproximação $\Delta G_{\text{abs}}^{\ddagger} \approx \Delta G_{\text{abs}}^{\ddagger} = \Delta H_{\text{abs}}^{\ddagger} - T\Delta S_{\text{abs}}^{\ddagger}$, que faz mais sentido em ser empregada em níveis de cálculos mais acurados, o que fornece menores erros nas energias, como o RHF/6-311G** utilizado. E como, conforme descrito no Capítulo 3.2.1, ocorrem efeitos de cancelamento quando da comparação entre energias de ativação, somente acabam efetivamente contribuindo para a determinação do excesso diastereoisomérico da reação, além da energia eletrônica absoluta de ativação ($\Delta E_{\text{abs}}^{\ddagger}$), apenas a contribuição da entalpia vibracional absoluta ($\Delta H_{\text{vib,abs}}^{\ddagger}$), a entropia vibracional absoluta ($\Delta S_{\text{vib,abs}}^{\ddagger}$) e a entropia rotacional absoluta ($\Delta S_{\text{rot,abs}}^{\ddagger}$). Assim, os cálculos envolvendo a enamina **5** (tabela 5.15) foram refinados, obtendo melhores valores para a energia livre e conseqüentemente para a determinação da proporção entre os produtos da reação. Os novos resultados se encontram nas tabelas 5.16 e 5.17. Na tabela 5.16 é considerada a contribuição da entalpia (ou ZPE), e na tabela 5.17 as contribuições da entropia vibracional e rotacional.

Tabela 5.16: Determinação dos pesos estatísticos pela distribuição de Boltzmann, considerando contribuições da energia do ponto zero (ZPE) para a enamina **5** (C* R).

N	INPUT	OUTPUT				E _{rel}	q _i
		ENERGIA (a.u.)	DIEDROS ângulo distâncias	N*=di	GRUP.		
S	5cTS_s-cisENDO_E	-980,0769	F42S77Q166I107a90d307d197	-8,49	B	0,05500	9,21E-26
S	5dTS_s-cisENDO_E	-980,0766	F41S77Q165I-113a90d309d198	-8,32	D	0,05530	6,72E-26
R	5eTS_s-cisENDO_A	-980,0759	F59S154Q-170I113a92d308d199	7,18	6	0,05600	3,23E-26
						Σq_i Face Re =	1,59E-25
						Σq_i Face Si =	3,23E-26
						Re / Si =	4,94
N= configuração absoluta do nitrogênio (S ou R) dos isômeros 4 e 5 da análise conformacional.							
N*= configuração absoluta do nitrogênio (S=di negativo, R=di positivo).							
di=diedro impróprio definindo o plano de inversão do Nitrogênio (N-C _{dupla} -H _N -C _F *)							
A, B, ...= grupos (GRUP.) de conformêros iguais e 1,2,...=conformêros únicos.							
E _{rel} = Energia Relativa, em relação à soma das energias do conformêro mais estável 5f e MVCs-cis com ZPE. $\Sigma=-980,1319$ a.u.							
q _i =quantidade do conformêro i mediante distribuição de Boltzmann. Dado por $q_i=\exp(-E_i/RT)$, com $R=3.2 \times 10^{-6}$ a.u. e $T=298.15K$.							

Tabela 5.17: Determinação dos pesos estatísticos pela distribuição de Boltzmann, considerando a energia livre de Gibbs para a enamina **5** (C* R).

N	INPUT	OUTPUT				E _{rel}	q _i
		ENERGIA (a.u.)	DIEDROS ângulo distâncias	N*=di	GRUP.		
S	5cTS_s-cisENDO_E	-980,1304	F42S77Q166I107a90d307d197	-8,49	B	0,07870	1,50E-36
S	5dTS_s-cisENDO_E	-980,1304	F41S77Q165I-113a90d309d198	-8,32	D	0,07870	1,50E-36
R	5eTS_s-cisENDO_A	-980,1299	F59S154Q-170I113a92d308d199	7,18	6	0,07920	8,88E-37
						Σq_i Face Re =	3,00E-36
						Σq_i Face Si =	8,88E-37
						Re / Si =	3,38
N= configuração absoluta do nitrogênio (S ou R) dos isômeros 4 e 5 da análise conformacional.							
N*= configuração absoluta do nitrogênio (S=di negativo, R=di positivo).							
di=diedro impróprio definindo o plano de inversão do Nitrogênio (N-C _{dupla} -H _N -C _F *)							
A, B, ...= grupos (GRUP.) de conformêros iguais e 1,2,...=conformêros únicos.							
E _{rel} = Energia Relativa, em relação à soma das energias do conformêro mais estável 5f e MVCs-cis corrigidas. $\Sigma=-980,2091$ a.u.							
q _i =quantidade do conformêro i mediante distribuição de Boltzmann. Dado por $q_i=\exp(-E_i/RT)$, com $R=3.2 \times 10^{-6}$ a.u. e $T=298.15K$.							

De fato, $\Delta H_{vib,abs}^\ddagger$ (ZPE) contribui com uma grande parcela de energia para ΔG_{abs}^\ddagger como pode ser observado ao compararmos as energias contidas nas tabelas 5.16 e 5.17 com as da tabela 5.15. Ao avaliarmos as diferenças de energias que ocorrem entre os estados de transição das tabelas 5.15 e 5.16, notamos que a contribuição $\Delta H_{vib,abs}^\ddagger$ diminui a diferença de 0,0012 a.u. ($\cong 0,753$ kcal/mol) do TS **5eTS_s-cisENDO_A**, encontrada na tabela 5.15, para uma diferença de 0,0010 a.u. ($\cong 0,628$ kcal/mol) em relação ao TS de menor energia (**5cTS_s-cisENDO_E**); não ocorrendo qualquer modificação na diferença de energia de 0,0003 a.u. ($\cong 0,188$ kcal/mol) entre os estados de transição **5dTS_s-cisENDO_E** e **5cTS_s-cisENDO_E**. Realizando esta mesma comparação entre os estados de transição das tabelas 5.16 e 5.17, vemos que as contribuições das entropias $\Delta S_{vib,abs}^\ddagger$ e $\Delta S_{rot,abs}^\ddagger$ na tabela 5.17 igualam a energia

do TS **5dTS_{s-cis}ENDO_E** e a do TS **5cTS_{s-cis}ENDO_E**. No entanto, a diferença para o TS **5eTS_{s-cis}ENDO_A** reduz para 0,0005 a.u. ($\cong 0,314$ kcal/mol), metade da diferença anterior. Essa variação entre as energias dos estados de transição faz com que o erro de 62,8% encontrado para os valores da tabela 5.15 caia para 31,4% com os da tabela 5.16 e mais expressiva é essa redução para os valores da tabela 5.17, estando em torno de 10,1% abaixo do experimental. Com isso, independe do tamanho da parcela de energia dada por cada termo, o que afeta os diferentes valores obtidos ou os erros, é a contribuição desigual de energia dada (positiva ou negativa) para cada TS. E por isso, a diferente contribuição $\Delta H_{\text{vib,abs}}^\ddagger$ (ZPE) apenas para o TS **5eTS_{s-cis}ENDO_A** faz o erro cair pela metade (30%) na tabela 5.16 quando comparada com a tabela 5.15, e pouco menor é a redução deste erro (20%) quando diferentes contribuições das entropias ($\Delta S_{\text{vib,abs}}^\ddagger$ e $\Delta S_{\text{rot,abs}}^\ddagger$) são consideradas tanto para o TS **5cTS_{s-cis}ENDO_E** quanto para o **5eTS_{s-cis}ENDO_A**. Maiores detalhes dos fatores que podem explicar os motivos dessas diferenciadas contribuições das energias vibracional e rotacional para os estados de transição discutidos são mais complexos e fogem do escopo deste trabalho.

O melhor valor para $\Delta G_{\text{abs}}^\ddagger$ na fase gasosa, considerando contribuições de entalpia e entropia no nível RHF/6-311G**, levou a um erro de apenas 10,1% com os valores da tabela 5.17, sendo que dentre as várias aproximações realizadas que influenciam neste pequeno erro, destacamos a desconsideração i) das demais etapas da reação para a formação das octalonas **7** e **8**, ii) do efeito do solvente, iii) da correlação eletrônica na base utilizada, iv) de um maior número de confôrmeros ($\pi_i < 8\%$) para localização dos estados de transição e v) de conformações com a isopropenila em posição pseudo-axial (ver nota página 69). Dentre essas, possivelmente as que produzem desvios menos significativos são as do caso i) e iii), pois no caso i) as etapas de hidrólise ácida (2 do esquema da figura 1.1) e de condensação aldólica (3 do esquema da figura 1.1) não dependem de fatores estereoquímicos, reagindo proporcionalmente tanto com produtos vindos de ataques *Si* quanto de ataques *Re*, e a etapa de alquilação (adição de Michael) acaba sendo a determinante para formação das octalonas **7** e **8** nas proporções observadas; e no caso iii) possivelmente haveria um razoável cancelamento das contribuições de energia de correlação entre os estados de transição. Já para os casos ii), iv) e v) esses desvios talvez sejam mais significativos. No caso ii) é conhecido que o solvente provoca trocas nas preferências conformacionais e, em geral, conformações polares são estabilizadas por solventes polares^{31,151}. Como os momentos de dipolo elétrico dos estados de transição, mostrados nas figuras 5.19 a 5.25, apresentam valores razoavelmente

distintos entre si em um solvente polar como o THF, possivelmente as populações destas conformações mudariam. No entanto, na consideração do caso iv) talvez um maior número de conformações ($\pi_i < 8\%$) para a determinação de outros possíveis estados de transição fosse prioritária, já que estes acabam englobando o caso v), que deve dar uma certa contribuição. Neste sentido, considerações de entalpia e entropia na determinação de $\Delta G_{\text{abs}}^\ddagger$ também teriam que ser empregadas na seleção dos confôrmeros na análise conformacional, mas certamente, o tempo para obtenção de tais resultados seria longo. Além disso, como o resultado final depende apenas das energias dos estados de transição, a análise conformacional acaba sendo um importante sistema de busca de conformações para o TS, e assim, o ideal seria considerar todos os confôrmeros das enaminas e não uma pequena seleção.

De qualquer forma, sem dúvida a obtenção de resultados mais exatos no estudo desta reação é extremamente difícil, pois como vimos nas tabelas 5.15 a 5.17, há uma grande variação do excesso diastereoisomérico com pequenas variações da energia.

Estudos envolvendo este tipo de reação questionam o fato deste proceder ou não através de um intermediário *zwitterônico*. Em alguns de seus cálculos, Houk encontra valores de 1,846Å e 1,872Å para a distância do carbono do eletrófilo com o carbono da dupla ligação do nucleófilo em ataques axiais e equatoriais respectivamente, afirmando que tais valores para essas distâncias são típicos de reações que conduzem a um intermediário *zwitterônico*. Como alguns resultados obtidos em outros níveis de cálculos (busca de parâmetros capítulo 5.2.1), a análise dos modos normais de vibração mostrou uma transferência concertada do hidrogênio com distâncias próximas das reportadas por Houk, e tais distâncias no nível 6-311G** foram encontradas apenas nos estados de transição com alta energia, acreditamos assim, ser pouco provável que a formação dos produtos se dê em duas etapas. Não obstante, ao analisarmos os modos normais de vibração dos estados de transição obtidos com energias mais baixas, não se observou uma transferência de hidrogênio de uma maneira tão expressiva, achamos assim, que esta reação deve ter um mecanismo concertado mais adiantado[†] com a transferência de hidrogênio.

Ainda adicionalmente, o que não era o principal objetivo deste estudo, foi realizado um cálculo comparativo de um estado de transição envolvendo a *MVCs-trans* e a *MVCs-cis*

[†] Esta definição é originada do postulado de Hammond, onde adiantado é um complexo ativado (no momento TS) com uma geometria mais semelhante a dos reagentes, e atrasado mais semelhante a dos produtos (veja referências 152, 153 e 154).

em uma orientação *exo* (EXO na notação seguida). Conforme destacado na figura 5.19, podemos notar que esta não envolve uma conformação cadeira na aproximação entre a MVC e o confôrmero da enamina **5c**, aumentando sua energia. A diferença entre a orientação ENDO e EXO é mais expressiva nos ataques com a MVCs-*cis*, pois esta envolve quebras de interações atrativas em vez de interações repulsivas como para a MVCs-*trans*. Mostramos assim, apenas com um exemplo, a correta aproximação de não utilizarmos cálculos envolvendo este tipo de aproximação, baseado sobretudo em dados experimentais^{22,23}. Unimos a isso, a impossibilidade de um ataque *anti* neste tipo de reação, conforme dados da literatura^{21,24,28} (ver figura 1.7), pois este levaria a um intermediário *zwitteriônico* de alta energia, que como já mostrado, foi descartado por nós. Desta forma, mesmo que indiretamente, temos explicado e confirmado o mecanismo *endo-sin*, já discutido na literatura.

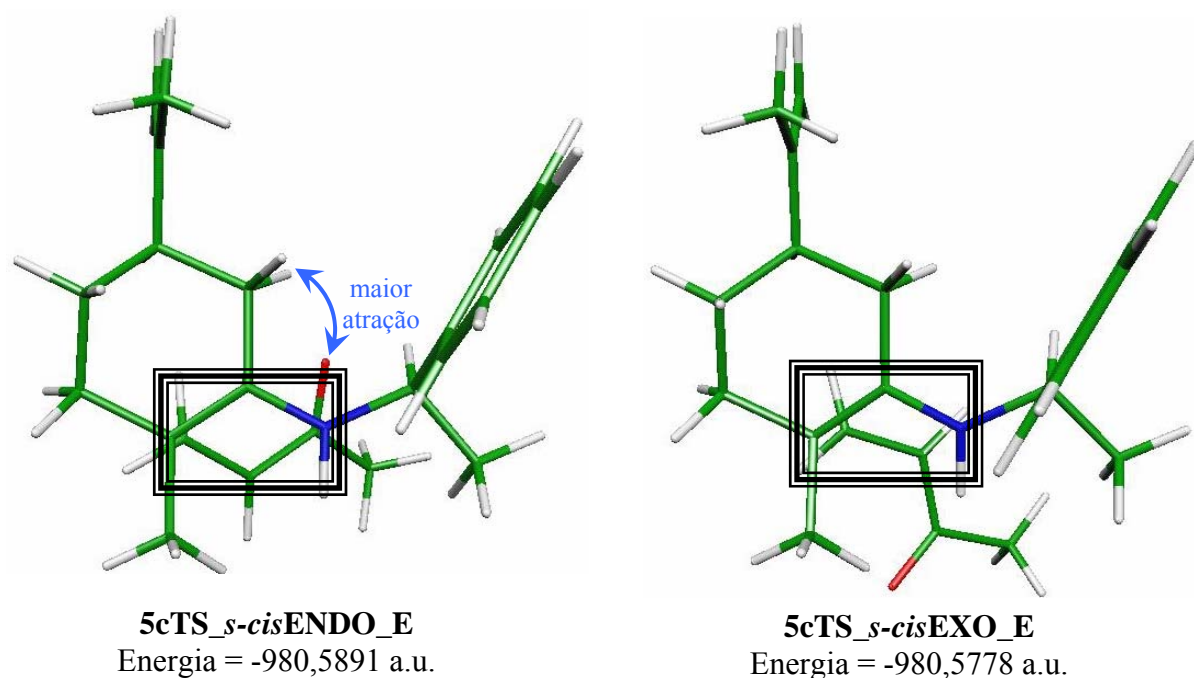


Figura 5.29: Perspectiva do TS **5cTS_{s-cis}ENDO_E** envolvendo uma conformação cadeira entre a MVC e a enamina **5** (centrada no retângulo) em contraste com o **5cTS_{s-cis}EXO_E** que não demonstra tal conformação aumentando sua energia.

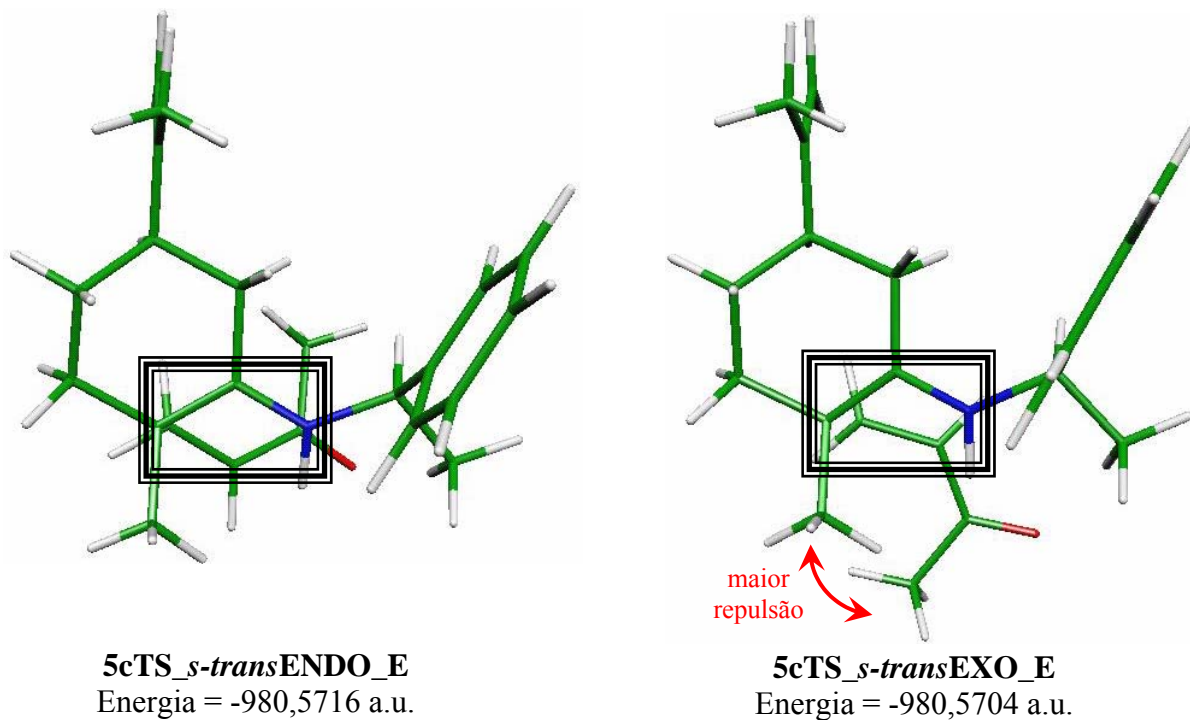


Figura 5.30: Perspectiva do TS **5cTS_s-transENDO_E** envolvendo uma conformação cadeira entre a MVC e a enamina **5** (centrada no retângulo) em contraste com o **5cTS_s-transEXO_E** que não demonstra tal conformação aumentando sua energia.

6 — CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este abrangente estudo da reação de alquilação desracemizante da enamina (*S,R*) **4** e (*R,R*) **5** foi capaz de explicar e reproduzir os dados experimentais até então obtidos, com desvios de 10,1% considerando os melhores valores possíveis para a energia livre absoluta de ativação no nível RHF/6-311G** utilizado. Estes resultados quantitativos e qualitativos alcançados em tal estudo complexo, envolvendo uma grande quantidade de graus de liberdade, tanto em aspectos conformacionais quanto mecanísticos, em um nível de cálculo *ab initio* com uma base 6-311G** tornam o conjunto de metodologias utilizadas perfeitamente adequadas para este tipo de reação.

Com base nos resultados da análise conformacional e dos estados de transição obtidos, de acordo com a configuração do C* do auxiliar quiral, diferentes configurações são levados ao N*, e com este, modificações conformacionais no anel ciclohexeno, visando uma minimização da energia. Tanto o ataque equatorial quanto o axial ocorrem, sendo preponderantes aqueles que propiciarem um menor efeito estérico com o auxiliar quiral e entre os substituintes do ciclohexeno. Com isso, semelhante à interpretação dada por d'Angelo, os ataques que mais contribuem para formação dos produtos ocorrem em um sentido contrário ao grupo mais volumoso da enamina, mas não no confôrmero mais estável. E assim, como mostrado, a proporção entre as diferentes quantidades de confôrmeros no estado de transição reagindo em ataques axiais e equatoriais, calculadas através da distribuição de Boltzmann, é a resposta para as estereosseletividades encontradas para a reação de alquilação desracemizante em estudo. Sendo alguns fatores que conduziram às diferentes energias obtidas entre os confôrmeros da análise conformacional, levadas aos estados de transição; com adicionais interações dos hidrogênios da MVC com os do ciclohexeno, do carbono carbonílico da MVCs-*cis* com o átomo de nitrogênio da enamina e do oxigênio com os hidrogênios do ciclo.

Confirmamos ainda, o mecanismo *endo-sin* da reação evidenciado experimentalmente^{22,23}, com uma transferência concertada adiantada do hidrogênio ligado ao nitrogênio. A obtenção de um intermediário *zwitteriônico*, como proposto por Houk, envolvendo aqui espécies com grande efeito estérico, foi descartada; já que para distâncias típicas deste processo a análise dos modos normais de vibração mostrou um mecanismo concertado.

Interessante observar que estes resultados confirmam os dados experimentais²⁶ quanto a piramidalização do átomo de nitrogênio quando realizados com uma base grande como a 6-311G**, sendo este comportamento diferente ao se utilizar bases mais simples como a 3-21G* ou modelos semi-empíricos.

Ainda, no presente estudo, viu-se que serviu de grande valia a metodologia empregada para a análise conformacional. Suas aproximações foram válidas, sendo justificadas pela grande quantidade de cálculos a serem realizados no nível *ab initio*. Com isso, das 288 otimizações a serem realizadas na base 6-311G**, realizamos apenas 57, e 18 destinadas à busca de parâmetros. Das 57 otimizações, 41 foram realizadas por cálculos INDIRETOS, o que diminui o tempo de cálculo grandemente. Mediante metodologia empregada, foi possível realizar uma análise conformacional de tamanho grau de complexidade em um tempo viável, facilitando a posterior análise dos estados de transição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) McLaughl, J.; Reynaldo, E. F.; Lamar, J. K.; Marliac, J. P. *Toxicol. Appl. Pharm.* **1969**, *14*, 641.
- (2) Carey, F. A. *Organic Chemistry*; 3rd ed.; McGraw-Hill Companies, Inc.: New York, 1996.
- (3) Gros, E. G.; Pomilio, A. B.; Seldes, A. M.; Burton, G. *Introduccion al Estudios de los Productos Naturales*; Secretaria Geral de La Organización de los Estados Americanos: Washington, 1985.
- (4) *Dictionary of Natural Products: first supplement*; Chapman & Hall: London, 1995.
- (5) Pfau, M.; d'Angelo, J.; Revial, G.; Guingant, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 273.
- (6) d'Angelo, J.; Cavé, C.; Desmaële, D.; Dumas, F. In *Trends in Organic Synthesis*; Pandali, S. G., Ed.; Trivandrum: India, 1993; Vol. 4, p 555-615.
- (7) d'Angelo, J.; Cavé, C.; Desmaële, D.; Gassama, A.; Thominaux, C.; Riche, C. *Heterocycles* **1998**, *47*, 725.
- (8) Goes, A. J.; Cavé, C.; d'Angelo, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1339.
- (9) Nour, M.; Tan, K.; Cavé, C.; Villeneuve, D.; Desmaële, D.; d'Angelo, J.; Riche, C. *Tetrahedron:Asymmetry* **2000**, *11*, 995.
- (10) Takemoto, T.; Fukaya, C.; Yokohama, K. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 723.
- (11) Costa, P. R. R.; Castro, R. N.; Farias, F. M. C.; Antunes, O. A. C.; Bergler, N. L. *Tetrahedron:Asymmetry* **1993**, *4*, 1499.
- (12) Schenato, A. R.; dos Santos, E. M.; Tenius, B. S. M.; Costa, P. R. R.; Caracelli, I.; Zukerman-Schpector, J. *Tetrahedron:Asymmetry* **2001**, *12*, 579.
- (13) Volpe, T.; Revial, G.; Pfau, M.; d'Angelo, J. *Tetrahdron Lett.* **1987**, *28*, 2367.
- (14) Zhabinskii, V. N.; Minaard, A. J.; Wijnberg, J. B. P. A.; de Groot, A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4022.
- (15) Xiong, Z. M.; Zhou, G.; Yang, J.; Chen, Y. G.; Li, Y. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1525.
- (16) Thominaux, C.; Roussé, S.; Desmaële, D.; D'Angelo, J.; Riche, C. *Tetrahedron:Asymmetry* **1999**, *10*, 2015.
- (17) Tenius, B. S. M.; Rohde, A. R.; Victor, M. M.; Viegas Jr., C. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 197.

- (18) Keller, L.; Dumas, F.; d'Angelo, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1911.
- (19) Keller, L.; Camara, C.; Pinheiro, A.; Dumas, F.; d'Angelo, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 381.
- (20) Tenius, B. S. M.; de Oliveira, E. R.; Ferraz, H. M. C. *Tetrahedron:Asymmetry* **1993**, *4*, 633.
- (21) d'Angelo, J.; Desmaële, D.; Dumas, F.; Guingant, A. *Tetrahedron:Asymmetry* **1992**, *3*, 459.
- (22) Ambroise, L.; Desmaële, D.; Mahuteau, J.; d'Angelo, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9705.
- (23) De Jeso, B.; Pommier, J. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1977**, 565.
- (24) Sevin, A.; Tortajada, J.; Pfau, M. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2671.
- (25) Sevin, A.; Masure, D.; Giessner-Prettre, C.; Pfau, M. *Helv. Chim. Acta* **1990**, *73*, 552.
- (26) Brown, K. L.; Damm, L.; Dunitz, J. D.; Eschenmoser, A.; Hobi, R.; Kratky, R. *Helv. Chim. Acta.* **1978**, *61*, 3108.
- (27) Tran Huu Dau, M. E.; Riche, C.; Dumas, F.; d'Angelo, J. *Tetrahedron:Asymmetry* **1998**, *9*, 1059.
- (28) Sevin, A.; Maddaluno, J.; Agami, C. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5611.
- (29) d'Angelo, J.; Cavé, C.; Desmaële, D.; Gassama, A.; Thominaux, C.; Riche, C. *Heterocycles* **1998**, *47*.
- (30) Houk, K. N.; Lucero, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 826.
- (31) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley-Interscience: New York, 1994.
- (32) Evans, D. A. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press, Inc.: Orlando, 1984; Vol. 3, p 1-110.
- (33) Schenato, A. R.; dos Santos, E. M.; Tenius, B. S. M.; de Oliveira, E. R. *Quim. Nova* **2003**, *26*, 717.
- (34) dos Santos, E. M. Mestrado, UFRGS, 2002.
- (35) Sacheto, D.; Netz, P. A.; de Oliveira, E. R. In *XXII Simpósio Brasileiro de Química Teórica* Caxambu, 1999.

- (36) Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*; Wiley-Interscience: Chichester, 1999.
- (37) Atkins, P. W.; Friedman, R. S. *Molecular Quantum Mechanics*; Oxford University Press: New York, 1997.
- (38) Levine, I. N. *Quantum Chemistry*; 4th ed.; Prentice-Hall, Inc.: New Jersey, 1991.
- (39) Dias, J. J. C. T. *Química Quântica: Fundamentos e Métodos*; Fundação Calouste Gulbenkian: Lisboa, 1982.
- (40) Antunes, A.; Santos, A. S.; Silva, M. F.; Ragi, R.; Bagnato, V. S. *Revista Brasileira de Ensino de Física* **1999**, *21*, 221.
- (41) Lowe, J. P. *Quantum Chemistry*; 2 ed.; Academic Press: London, 1993.
- (42) Szabo, A.; Ostlund, N. S. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*; Dover: New York, 1989.
- (43) Hehre, W. J.; Stewart, R. F.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1969**, *51*, 2657.
- (44) Newton, M. D. *J. Chem. Phys.* **1969**, *51*, 3917.
- (45) Newton, M. D.; Lathan, W. A.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1969**, *51*, 3927.
- (46) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Stewart, R. F.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1970**, *52*, 2769.
- (47) Newton, M. D.; Lathan, W. A.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1970**, *52*, 4064.
- (48) Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1970**, *52*, 5001.
- (49) Ditchfield, R.; Miller, D. P.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1970**, *53*, 613.
- (50) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1970**, *53*, 932.
- (51) Ditchfield, R.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 724.
- (52) Del Bene, J. E.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1971**, *55*, 2236.
- (53) Ditchfield, R.; Miller, D. P.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 4187.
- (54) Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 2257.
- (55) Hehre, W. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 4233.
- (56) Hehre, W. J.; Lathan, W. A. *J. Chem. Phys.* **1972**, *56*, 5255.

- (57) Dill, J. D.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1975**, *62*, 2921.
- (58) Seeger, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1976**, *65*, 265.
- (59) Collins, J. B.; Schleyer, P. v. R.; Binkley, J. S.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1976**, *64*, 5142.
- (60) Seeger, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1977**, *66*, 3045.
- (61) Binkley, J. S.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1977**, *66*, 879.
- (62) Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650.
- (63) Binkley, J. S.; Pople, J. A.; Hehre, W. J. *J. Am Chem. Soc.* **1980**, *102*, 939.
- (64) Gordon, M. S.; Binkley, J. S.; Pople, J. A.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J. *J. Am Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2797.
- (65) Frish, M. J. P., J. A.; Binkley, J. S. *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 3265.
- (66) Clark, T.; Chandrasekhar, J.; Spitznagel, G. W.; Schleyer, P. R. *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 294.
- (67) Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; DeFrees, D. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654.
- (68) Pietro, W. J.; Francl, M. M.; Hehre, W. J.; DeFrees, D. J.; Pople, J. A.; Binkley, J. S. *J. Am Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5039.
- (69) Hehre, W. J.; Radon, L.; Schleyer, P. v. R.; Pople, J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; Wiley-Interscience: New York, 1986.
- (70) Klopper, W. *J. Chem. Phys.* **1995**, *102*, 6168.
- (71) Moller, C.; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618.
- (72) Murphy, R. B.; Pollard, W. T.; Friesner, R. A. *J. Chem. Phys.* **1997**, *106*, 5073.
- (73) Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 3075.
- (74) Knowles, P. J.; Handy, N. C. *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 3097.
- (75) Raghavachari, K.; Pople, J. A.; Replogle, E. S.; Head-Gordon, M. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5579.
- (76) Simons, J. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95*, 1017.
- (77) Kutzelnigg, W.; Morgan III, J. D. *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 4484.
- (78) Cremer, D.; He, Z. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 6173.

- (79) Christiasen, O.; Olsen, J.; Jorgensen, P.; Koch, H.; Malmqvist, P. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *261*, 369.
- (80) Dunning Jr, T. H.; Peterson, K. A. *J. Chem. Phys.* **1998**, *108*, 4761.
- (81) Dunietz, B. D.; Murphy, R. B.; Friesner, R. A. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 1921.
- (82) Salter, E. A.; Sekino, H.; Bartlett, R. J. *J. Chem. Phys.* **1987**, *87*, 502.
- (83) Bartlett, R. J. *J. Phys. Chem.* **1989**, *93*, 1697.
- (84) Scuseria, G. E.; Schaefer III, H. F. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 3700.
- (85) Lee, T. J.; Rendell, A. P.; Taylor, P. R. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5463.
- (86) Scuseria, G. E.; Lee, T. J. *J. Chem. Phys.* **1990**, *93*, 5851.
- (87) Lee, T. J. *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 8931.
- (88) Stanton, J. F.; Gauss, J.; Bartlett, R. J. *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 5554.
- (89) Stanton, J. F. *J. Chem. Phys.* **1994**, *101*, 371.
- (90) Christiasen, O.; Koch, H.; Jorgensen, P. *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *243*, 409.
- (91) Christiasen, O.; Koch, H.; Jorgensen, P. *J. Chem. Phys.* **1995**, *103*, 7429.
- (92) Pople, J. A.; Head-Gordon, M.; Raghavachari, K. *J. Chem. Phys.* **1987**, *87*, 5968.
- (93) Nesbet, R. K. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5444.
- (94) Olsen, J.; Jorgensen, P.; Koch, H. *J. Chem. Phys.* **1996**, *104*, 8007.
- (95) Huzinaga, S. *J. Chem. Phys.* **1965**, *42*, 1293.
- (96) Ermler, W. C.; Kern, C. W. *J. Chem. Phys.* **1971**, *55*, 4851.
- (97) Dunning, T. H. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007.
- (98) Wilson, A. K.; van Mourik, T.; Dunning Jr, T. H. *J. Mol. Struct.* **1996**, *388*, 339.
- (99) Goddard III, A.; Kua, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10928.
- (100) Klicic, J. J.; Friesner, R. A. *J. Phys. Chem.* **1999**, *103*, 1276.
- (101) Friesner, R. A. *J. Chem. Phys.* **1986**, *85*, 1462.
- (102) Friesner, R. A. *J. Chem. Phys.* **1987**, *86*, 3522.
- (103) Friesner, R. A. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1991**, *42*, 341.
- (104) Won, Y.; Lee, J.; Ringnalda, M. N.; Friesner, R. A. *J. Chem. Phys.* **1991**, *94*, 8152.

- (105) Pollard, W. T.; Friesner, R. A. *J. Chem. Phys.* **1993**, *99*, 6742.
- (106) Greeley, B. H.; Russo, T. V.; Friesner, R. A.; Langlois, J.; Goddard III, W. A.; Donnelly Jr, R. E.; Ringnalda, M. N. *J. Chem. Phys.* **1994**, *101*, 4028.
- (107) Langlois, J.; Muller, R. P.; Coley, T. R.; Goddard III, W. A.; Ringnalda, M. N.; Friesner, R. A. *J. Chem. Phys.* **1990**, *92*, 7488.
- (108) Tannor, D. J.; Marten, B.; Murphy, R.; Friesner, R. A.; Sitkoff, D.; Nicolls, A.; Ringnalda, M.; Goddard III, W. A.; Honig, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11875.
- (109) Zhang, L. Y.; Friesner, R. A.; Murphy, R. B. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 450.
- (110) Dewar, M. J. J.; Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4899.
- (111) Anderson, W. P.; Cundari, T. R.; Zerner, M. C. *Int. J. Quantum Chem* **1991**, *39*, 31.
- (112) Bingham, R. C.; Dewar, M. J. J.; Lo, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1294.
- (113) Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healyand, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3908.
- (114) Engeln, R.; Consalvo, D.; Reuss, J. *J. Chem. Phys.* **1992**, *160*, 427.
- (115) Eyring, H. *J. Chem. Phys.* **1934**, *3*, 107.
- (116) Eyring, H.; Eyring, E. M. *Modern Chemical Kinetics*; Reinhold: New York, 1963.
- (117) Eyring, H.; Lin, S. H.; Lin, S. M. *Basic Chemical Kinetics*; Wiley-Interscience: New York, 1980.
- (118) Laidler, K. J. *Pure & Appl. Chem.* **1981**, *53*, 753.
- (119) Laidler, K. J. *J. Chem. Educ.* **1988**, *65*, 540.
- (120) Atkins, P. W. *Físico-Química*; 6^a ed.; LTC-Livros Técnicos e Científicos: Rio de Janeiro, 1999; Vol. 3.
- (121) Fernandez, G. M.; Sordo, J. A.; Sordo, T. L. *J. Chem. Educ.* **1988**, *65*, 665.
- (122) Tonge, K. H. *J. Chem. Educ.* **1988**, *65*, 65.
- (123) Houston, P. L. *Chemical Kinetics and Reaction Dynamics*; McGraw-Hill: New York, 1999.
- (124) McQuarrie, D. A. *Statistical Mechanics*; HarperCollins: New York, 1976.
- (125) Houk, K. N.; Lin, Y.; Brown, F. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 554.
- (126) Bell, S.; Crighton, J. *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 2464.

- (127) Ionova, I. V.; Carter, E. A. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 6377.
- (128) Jensen, F. *J. Am Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1596.
- (129) Jensen, F. *J. Comp. Chem.* **1994**, *15*, 1199.
- (130) Halgren, T. A.; Lipscomb, W. N. *Chem. Phys. Lett.* **1977**, *49*, 225.
- (131) Fischer, S.; Karplus, M. *Chem. Phys. Lett.* **1992**, *194*, 252.
- (132) Czerminski, R.; Elber, R. *Int. J. Quantum Chem. Symp.* **1990**, *24*, 167.
- (133) Baker, J. *J. Comp. Chem.* **1986**, *7*, 385.
- (134) Baker, J. *J. Comp. Chem.* **1987**, *8*, 563.
- (135) Schlegel, H. B. *J. Comp. Chem.* **1982**, *3*, 214.
- (136) Banerjee, A.; Adams, N.; Simons, J. *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 52.
- (137) Laidler, K. J. *Chemical Kinetics*; 3rd ed.; HarperCollins: New York, 1987.
- (138) Maskill, H. *Educ. in Chem.* **1990**, *27*, 111.
- (139) Atkins, P. W. *Físico-Química*; 6^a ed.; LTC-Livros Técnicos e Científicos: Rio de Janeiro, 1999; Vol. 2.
- (140) Maskill, H. *The Physical Basis of Organic Chemistry*; Oxford University Press: Oxford, 1995.
- (141) Gaussian 98, Revision A.9; Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery Jr, J. A.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A.; Frisch, A.; Frisch, M. J.; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, 1998.
- (142) Gauss View 2.0; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, 1998.

- (143) Molekel 4.3; Flükiger, P.; Lüthi, H. P.; Portmann, S.; Webwe, J.; Swiss Center for Scientific Computing: Manno, 2002.
- (144) Frisch, A.; Frisch, M. J. *Gaussian 98 User's Reference*; 6.1 ed.; Gaussian, Inc.: USA, 1999.
- (145) Burkert, U.; Allinger, N. L. *Molecular Mechanics*; American Chemical Society: Washington, 1982.
- (146) Anet, F. A. L.; Yavari, I. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2879.
- (147) Jensen, F. R.; Bushweller, C. H. *J. Am Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5774.
- (148) Anet, F. A. L.; Haq, M. Z. *J. Am Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3147.
- (149) Stewart, J. J. P. *J. Computer-Aided Molecular Design* **1990**, *4*, 1.
- (150) March, J. *Advanced Organic Chemistry: reactions, mechanisms and structure*; 3rd ed.; John Wiley & Sons: New York, 1985.
- (151) Hehre, W. J.; Shusterman, A. J.; Huang, W. W. *A Laboratory Book of Computational Organic Chemistry*; Wavefunction, Inc.: EUA, 1996.
- (152) Hammond, G. S. *J. Am Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334.
- (153) Hammond, G. S. *J. Am Chem. Soc.* **1950**, *72*, 2769.
- (154) Farcasiu, D. *J. Chem. Educ.* **1975**, *52*, 76.