



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE GOIÁS
UNIDADE UNIVERSITÁRIA DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLÓGICAS
MESTRADO EM CIÊNCIAS MOLECULARES

***“ESTUDO TEÓRICO DO MECANISMO DA REAÇÃO DE
HIDROFORMILAÇÃO DE DERIVADOS DO (-)-ISOPULEGOL
CATALISADA POR Rh(I)”***

TARCÍSIO SOUZA CARVALHO

Anápolis, 2011.

TARCÍSIO SOUZA CARVALHO

**“ESTUDO TEÓRICO DO MECANISMO DA REAÇÃO DE
HIDROFORMILAÇÃO DE DERIVADOS DO (-)-ISOPULEGOL
CATALISADA POR Rh(I)”**

Dissertação de mestrado apresentada à Banca Examinadora, do Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências Moleculares, da Universidade Estadual de Goiás, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Físico-Química.

Orientador: Prof. Dr. Ademir João Camargo

Anápolis, 2011.

AGRADECIMENTOS

- Ao Professor Ademir João Camargo, que além da orientação desse trabalho, é sinônimo de paciência e humildade, demonstrando que a formação de Mestres significa muito mais que bagagem científica. Deixo aqui meus sinceros agradecimentos por toda a sua contribuição intelectual, profissional, financeira e psicológica depositada durante o curso.
- Ao Professor José Divino dos Santos, pelos ensinamentos iniciais no curso, transmitindo o rigor necessário para a interpretação de qualquer ciência, contribuindo significativamente para a formação de pesquisador, pautando sempre as barreiras a serem vencidas.
- Ao Professor Solemar Silva Oliveira, pela amizade e confiança depositada.
- Ao Professor Gilberto Lúcio e ao Júlio César pelas discussões, sugestões, auxílios e referências que muito contribuíram para a realização do trabalho.
- Aos amigos de convívio integral e companheiros do Laboratório de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (LQTEA): Alex, Elisana, Maurício, Paulo, Victor e Wesley, pela intensa e agradável convivência.
- Aos experimentais: Francisco, Jefferson, Marcos e Taciano, pela amizade, companhia e incentivo durante todo o curso.
- Aos meus pais pelos eternos incentivos em todo o meu caminho.
- À CAPES pelo apoio financeiro.

CONTEÚDO

Lista de Abreviaturas.....	vii
Lista de Figuras.....	ix
Lista de Tabelas.....	xi
Lista de Esquemas.....	xii
Lista de Gráficos.....	xiii
Resumo.....	xiv
Abstract.....	xv
CAPÍTULO I – Revisão Bibliográfica.....	1
1. Introdução.....	1
2. A molécula de (-)-isopulegol e a hidroformilação.....	2
2.1 A molécula de (-)-isopulegol.....	2
2.2 A reação de hidroformilação.....	4
2.3 Reatividade dos alcenos com metais de transição.....	5
2.4 Catalisadores utilizados na reação de hidroformilação.....	6
2.5 Hidroformilação de alcenos.....	7
3. A estrutura de transição.....	13
3.1 A mudança estrutural na molécula.....	14
3.2 A Superfície de Energia Potencial (SEP).....	15
3.3 Pontos estacionários.....	17
4. Metodologia Computacional.....	20
4.1 A Química Quântica.....	20

4.2 A equação de Schrödinger.....	22
4.3 Aproximação de Born-Oppenheimer (ABO).....	24
4.4 Aproximação de Hartree-Fock (HF).....	25
4.5 Funções de base.....	27
4.6 Teoria do Funcional da Densidade.....	32
4.7 Método <i>Synchronous Transist-Guided Quase-Newton</i>	35
CAPÍTULO II – Procedimentos computacionais.....	37
CAPÍTULO III – Resultados e Discussão.....	42
1. Introdução.....	42
2 Moléculas de partida.....	43
3 A hidroformilação da molécula de (-)-isopulegol com diferentes grupos protetores.....	64
3.1 Hidroformilação da molécula de (-)-isopulegol com o uso do hidreto de <i>bis</i> -trifenilfosfina carbonil ródio.....	65
3.2 Hidroformilação da molécula de (-)-isopulegol com o uso do hidreto de trifenilfosfina <i>bis</i> -carbonil ródio.....	66
3.2.1 Descrição da adição do átomo de hidrogênio à molécula de (-)-isopulegol.....	70
3.2.2 Descrição da transferência da molécula de (-)- isopulegol ao grupo carbonila.....	77
3.3 Comparação com dados experimentais.....	85
CAPÍTULO IV – Conclusão.....	87
CAPÍTULO V – Referências Bibliográficas.....	89

LISTA DE ABREVIATURAS

ABO – Aproximação de Born-Oppenheimer

acac – acetil acetato

B – Becke

DFT – *Density Functional Theory*

Ea – Energia de ativação

GTO – *Gaussian Type Orbital*

HF – Hartree-Fock

HFR – Hartree-Fock-Roothaan

IRC – *intrinsic reaction coordinate*

IUPAC – *International Union of Pure and Applied Chemistry*

LCAO – *Linear Combination of Atomic Orbitals*

LQTEA – Laboratório de Química Teórica e Estrutural de Anápolis

LYP – Lee Yang Parr

MOM – étermetoximetílico

QST – *Quadratic Synchronous Transist*

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

SEP – Superfície de Energia Potencial

STO – *Slater Type Orbital*

STQN – *Synchronous Transit-Guided Quasi-Newton*

TBDMS – *tert*-butildimetilsilil

TS – *Transition State*

TST – *Transition State Theory*

PVC – policloroeteno (IUPAC)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1. Molécula de (-)-isopulegol.....	3
Figura 1.2. Possíveis complexos de ródio formados experimentalmente.....	8
Figura 1.3. Grupos protetores.....	10
Figura 1.4. Caminho de menor energia entre dois mínimos passa por um ponto de sela.....	18
Figura 3.1. Reagente da molécula de partida.....	44
Figura 3.2. Estruturas simplificadas mostrando que o átomo de hidrogênio em destaque deve estar posicionado preferencialmente para trás para facilitar a reação.....	45
Figura 3.3. Posição da molécula de (-)-isopulegol em relação ao átomo de hidrogênio a ser transferido. A estrutura da direita ilustra um caminho muito maior a ser percorrido pelo átomo de hidrogênio, além do impedimento estérico maior se comparado com a estrutura à esquerda, no qual se apresenta suscetível à reação.....	46
Figura 3.4. Em destaque, o carbono quiral que irá se ligar ao átomo de ródio.....	47
Figura 3.5. Distâncias de ligação do sistema Reagente1.....	48
Figura 3.6. Ângulos do sistema Reagente1.....	49
Figura 3.7. Ângulo diedro dos átomos em destaque do sistema Reagente1.....	49
Figura 3.8. Distâncias de ligação do sistema ET1.....	50
Figura 3.9. Ângulos do sistema ET1.....	51
Figura 3.10. Ângulo diedro dos átomos em destaque do sistema ET1..	52

Figura 3.11. Estrutura do sistema Produto1.....	54
Figura 3.12. Distâncias de ligação do sistema Reagente2.....	56
Figura 3.13. Ângulos do sistema Reagente2.....	57
Figura 3.14. Distâncias de ligação do sistema ET2.....	58
Figura 3.15. Ângulos de ligação do sistema ET2.....	58
Figura 3.16. Sistema ET2 evidenciando a trajetória que a molécula de (-)-isopulegol realiza do átomo de ródio ao átomo de carbono da carbonila.....	60
Figura 3.17. Estrutura do sistema Produto2.....	61
Figura 3.18. Deslocamento do grupo contendo átomo de fósforo em relação ao átomo de ródio.A seta indica a elevação do grupo no sistema ET2.....	62
Figura 3.19. Sistema reagente com o hidreto de <i>bis</i> -trifenilfosfina carbonil ródio com (-)-isopulegol protegido com MOM.....	66
Figura 3.20. Acima sistema reagente de configuração R, e abaixo sistema reagente de configuração S, ambos indicados pela seta.....	68
Figura 3.21. Legenda indicando os principais átomos sob análise nos sistemas 1-Reagente.....	70
Figura 3.22. Ambas as imagens tratam-se de 1-Produto. A seta azul indica a posição do grupo metila, e a seta vermelha indica a diferente estereoquímica desse átomo entre os dois sistemas.....	76
Figura 3.23. Sistemas 2-Reagente, na esquerda o sistema que dará origem a um produto de configuração R, e na direita o sistema que dará origem a um produto de configuração S.....	78
Figura 3.24. Legenda indicando os principais átomos sob análise nos sistemas 2-Reagente.....	79
Figura 3.25. Sistema 2-Produto-R (superior) e sistema 2-Produto-S (inferior).....	84

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1. Orbitais para a função de base 6-31G*.....	31
Tabela 3.1. Distâncias de ligação em angstroms dos sistemas 1-Reagente.....	71
Tabela 3.2. Ângulos de ligação em graus dos sistemas 1-Reagente.....	71
Tabela 3.3. Distâncias de ligação em angstroms dos sistemas 1-ET.....	72
Tabela 3.4. Ângulos de ligação em graus dos sistemas 1-ET.....	72
Tabela 3.5. Valores em graus do ângulo diedro entre os átomos C-B-D-E dos sistemas 1-Reagente e 1-ET.....	73
Tabela 3.6. Valores das Ea em Kcal/Mol da etapa 3 do ciclo catalítico da hidroformilação.....	74
Tabela 3.7. Distâncias de ligação em angstroms dos sistemas 2-Reagente.....	80
Tabela 3.8. Ângulos de ligação em graus dos sistemas 2-Reagente.....	80
Tabela 3.9. Distâncias de ligação em angstroms dos sistemas 2-ET.....	81
Tabela 3.10. Ângulos de ligação em graus dos sistemas 2-ET.....	82
Tabela 3.11. Valores das Ea em Kcal/Mol da etapa 5 do ciclo catalítico da hidroformilação.....	83
Tabela 3.12. Resultados experimentais da hidroformilação dos derivados de (-)-isopulegol.....	85
Tabela 3.13. Associação de valores experimentais e teóricos.....	86

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1.1. Esquema geral da hidroformilação.....	4
Esquema 1.2. Representação da interação do átomo de ródio com o alceno (esquerda) e a formação do metalociclo (direita).....	6
Esquema 1.3. Hidroformilação do (-)-isopulegol sem grupo protetor na hidroxila.....	8
Esquema 1.4. Produtos da hidroformilação do (-)-isopulegol.....	9
Esquema 1.5. Ciclo catalítico da hidroformilação.....	11

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1.1. Gráfico genérico de uma reação química em relação à energia.....	15
Gráfico 1.2. Pontos estacionários em uma SEP.....	18
Gráfico 3.1. Comportamento da energia no sistema Reagente1 → ET1 → Produto1.....	55
Gráfico 3.2. Comportamento da energia no sistema Reagente2 → ET2 → Produto2.....	63

RESUMO

A reação de hidroformilação é largamente utilizada em vários processos de sínteses de alcoois e aldeídos. Aspectos estéricos e eletrônicos da reação de hidroformilação do (-)-isopulegol catalisada por complexo de ródio (I) determinam sua diastereosseletividade. O controle dessa seletividade foi estudado usando diferentes grupos protetores: étermetoximetílico, benzil e *tert*-butildimetilsilil. A otimização dos sistemas, bem como os estados de transições foram caracterizados no nível DFT/B3LYP usando o conjunto de funções de base 6-31G* para os átomos de C, H, O e P, e para o Rh foi usado o pseudopotencial LANL2DZ. Todo o procedimento computacional foi realizado no Laboratório de Química Teórica e Estrutural de Anápolis utilizando-se dos *softwares* HyperChem® e Gaussian®. Os resultados obtidos permitiram descrever a etapa determinante da estereoquímica da reação, bem como julgar as possíveis estruturas do catalisador, e o desenvolvimento da reação frente aos diferentes grupos protetores.

Palavras chave: hidroformilação, (-)-isopulegol, complexo de ródio (I), mecanismo de reação.

ABSTRACT

The hydroformylation reaction is widely used in various processes of synthesis of alcohols and aldehydes. Steric and electronic aspects of the reaction of hydroformylation of (-)-isopulegol catalyzed by rhodium complex (I) determine its diastereoselectivity. Control of this selectivity has been studied using different protecting groups: methoxymethyl ether, benzyl and tert-butyldimethylsilyl. The optimization of the systems, as well as the transition states were characterized in DFT/B3LYP level using the set of basis functions 6-31G * for C, H, O and P atoms, and for the Rh atom was used for the pseudopotential LANL2DZ . The whole computational procedure was performed at the Laboratório de Química Teórica e Estrutural de Anápolis using the softwares HyperChem® and Gaussian®. The results allowed to describe the stereochemistry determining step of the reaction, and to judge the possible structures of the catalyst, the development of the reaction front different protecting groups.

Keywords: hydroformylation, (-)-isopulegol, complex of rhodium (I), reaction mechanism.

CAPÍTULO I

Revisão bibliográfica

1. Introdução

Reação química pode ser definida como um processo no qual resulta na interconversão de espécies químicas [1]. Desde os primórdios, o homem tem observado a natureza e tentado tirar proveito de tudo que vem a ser conveniente. Nas primeiras experimentações as tentativas eram bastante primitivas, e com o passar do tempo, a experiência fez com que aperfeiçoasse a visão científica diante aos fenômenos, proporcionando assim uma edificação intelectual sobre diversas reações químicas executadas pela natureza.

O controle sobre reações químicas atravessou a história e gratifica todos até os dias atuais com uma imensurável bagagem tecnológica, e é responsável por oferecer o que há de conforto e bem estar ao ser humano. As reações químicas sempre demonstraram complexidade na sua compreensão, fato que não limita o estudo à respeito dos átomos e as ciências que os cercam. Desde a época das rústicas experimentações, sempre houve a curiosidade de tentar compreender como, e o porquê tais fenômenos aconteciam, e, atualmente, os cientistas possuem um amplo arsenal a respeito de muitos fenômenos, porém sempre sobram perguntas a serem respondidas.

A mecânica quântica funciona como uma excelente ferramenta para a compreensão de diversos fenômenos, e através dela é possível explicar inclusive, diversos mecanismos de reação, assunto do qual tratamos neste trabalho. Apresentada a ferramenta, a mesma será aplicada a um sistema que apresenta interessantes aspectos e aplicações, trata-se da reação de hidroformilação, muito importante industrialmente. Nessa reação, submeteu-se a molécula de (-)-isopulegol à hidroformilação utilizando complexos organometálicos de ródio. Porém, quando alcenos terminais são hidroformilados, vários produtos podem ser formados, necessitando, portanto, de um tratamento sistemático quanto à regioseletividade da reação.

Descrever como a reação ocorre não trata de uma tarefa simples, principalmente quando se trata de um sistema com quantidades razoáveis de átomos. A fim de facilitar a execução do trabalho, partiu-se de um sistema mais simples, possuindo uma quantidade menor de átomos, com o intuito de facilitar a compreensão do sistema, para posteriormente partir para sistemas mais complexos.

O objetivo deste trabalho é avaliar a diastereosseletividade da reação de hidroformilação envolvendo a molécula de (-)-isopulegol, utilizando-se a mecânica quântica para a descrição do mecanismo das reações envolvidas.

2. A molécula de (-)-isopulegol e a hidroformilação

2.1 A molécula de (-)-isopulegol

A molécula de (-)-isopulegol, ilustrada na Figura 1.1, (*1R, 2S, 5R*)-5metil-2-(prop-1-en-2il)-ciclohexanol, é classificada como pertencente à classe dos monoterpenos por ser formado por duas unidades de isopreno, a qual caracteriza essa classe. A molécula de (-)-isopulegol consiste em um anel ciclo hexano com três substituintes: um grupo metil, um grupamento hidroxila e um grupo iso-propilideno, todos os três na posição equatorial.

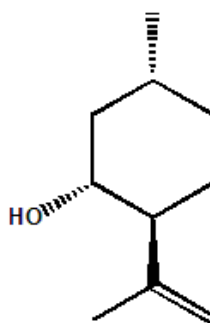


Figura 1.1. Molécula de (-)-isopulegol.

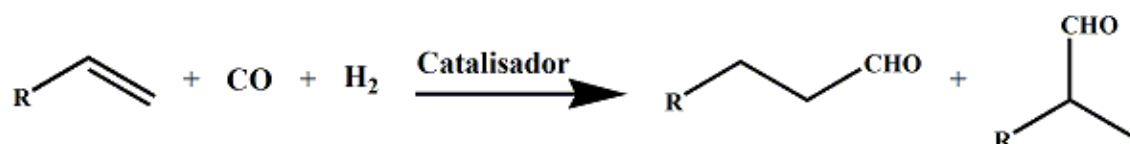
O (-)-isopulegol participa de importantes rotas de sínteses, possuindo destaque tanto nas áreas de perfumaria e cosméticos, como também na área farmacológica. A fim de exemplificar, a síntese da artemisina, princípio ativo de um fármaco com atividade antimalarial, é uma molécula com estrutura relativamente complexa, e na síntese dessa, uma das moléculas precursoras é justamente a molécula de (-)-isopulegol [2].

Estudos recentes envolvendo a molécula de (-)-isopulegol apontam uma atividade ansiolítica (tranquilizante) quando a molécula é administrada em camundongos, porém a vantagem está em não afetar a atividade locomotora do animal, sobressaindo assim à fármacos do gênero [3]. A molécula de (-)-isopulegol é um dos componentes de óleos essenciais

extraídos de plantas como a *Z. schinifolium pericarp*, que apresenta atividade que previne o surgimento de tumores malignos no fígado. Alguns óleos essenciais extraídos de plantas que contém o (-)-isopulegol apresentam atividade satisfatória na prevenção de gastrite e úlcera, e há indicativos que tal atividade está relacionada à presença da molécula [4].

2.2 A reação de Hidroformilação

A reação de hidroformilação, também conhecida como processo oxo ou reação de *Roelen*. Foi descoberta em 1938 por *Otto Roelen*. Esta reação adiciona de maneira simultânea, um grupo carbonila e um átomo de hidrogênio à alcenos com auxílio de um catalisador metálico. O Esquema 1.1 ilustra o mecanismo simplificado da reação de hidroformilação no qual é presente em diversas aplicações industriais, muito delas em área farmacêutica, tratando-se de um importante método para obtenção de aldeídos [5].



Esquema 1.1. Hidroformilação de um alceno terminal.

De acordo com o Esquema 1.1, é possível obter dois produtos na reação de hidroformilação, um aldeído linear (*n*-aldeído) e também um aldeído ramificado (*iso*-aldeído). O átomo de carbono da dupla ligação que receberá o átomo de hidrogênio ou a carbonila dependerá do efeito estereoeletrônico das moléculas participantes (molécula do catalisador e do

substrato). Porém, partindo-se da molécula de (-)-isopulegol, devido às suas características, formará preferencialmente o aldeído linear, característica prevista pelo químico russo *Vladimir V. Markonikov*, no qual diz que em reações com alcenos, o átomo ácido, nesse caso o átomo de ródio, liga-se ao carbono com maior número de hidrogênios, e o átomo básico liga-se ao átomo de carbono adjacente.

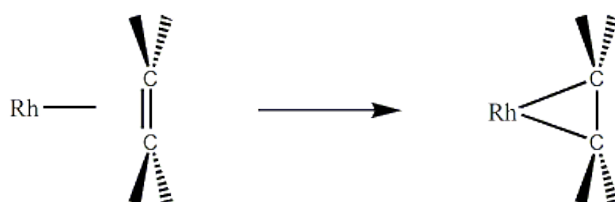
Devido à versatilidade química do grupo aldeído, este pode ser submetido à reação de redução, oxidação, ou outras, a fim de produzir álcoois, aminas, derivados de ácidos carboxílicos, produtos de condensação aldólica, e muitos outros. Usualmente, os produtos dessa reação não são os produtos finais de uma síntese, portanto, são importantes intermediários para muitos outros processos. Exemplo de aplicação da reação de hidroformilação está na produção: da vitamina A, do éster ftálico (plastificante do PVC), fragrâncias, fármacos, e alguns produtos agroquímicos [6].

2.3 Reatividade dos alcenos com metais de transição

Os metais de transição podem coordenar grande parte dos grupos funcionais orgânicos, e quando isso ocorre, esses grupos geralmente alteram as suas propriedades eletrônicas, afetando, conseqüentemente, a sua reatividade. Esse fenômeno têm importantes implicações na aplicação de metais de transição como reagentes na síntese orgânica [7].

O átomo de ródio do complexo organometálico interage com o orbital π da molécula de (-)-isopulegol, atuando como uma base fraca de *Lewis*. Dessa interação, forma uma estrutura temporária denominada como metalociclo, conforme o Esquema 1.2. Esta é uma estrutura na qual a

molécula está apta à reação, pois a dupla ligação está desfeita e os carbonos adquirem configuração bastante próxima a de um orbital tipo sp^3 [8].



Esquema 1.2. Representação da interação do átomo de ródio com o alceno (esquerda) e a formação do metalociclo (direita).

2.4 Catalisadores utilizados na reação de hidroformilação

Os primeiros catalisadores conhecidos e usados industrialmente em reações de hidroformilação utilizavam o cobalto como metal central e carbonilas como grupos substituintes. Durante os anos 60, *Slaugh* e *Mullineaux* descobriram que ao adicionar fosfinas terciárias nos sistemas carbonílicos de cobalto, levava à formação de complexos que na presença dos gases CO e H₂ convertiam alcenos em alcoóis, tendo como vantagem a utilização de pressões relativamente baixas, diminuindo de 200-350 atm para 50-100 atm [8].

Catalisadores com maior eficiência em termos de conversão e seletividade foram desenvolvidos por *Wilkinson* e colaboradores durante a década de 70. Seu grupo experimentou catalisadores ródio-fosfinas e obteve resultados superiores aos catalisadores de cobalto, tanto em termos de eficiência da reação como em condições para executá-la, sendo que esse sistema requer pressão de 15-20 bar e menor quantidade de catalisador, fator que compensa o elevado valor do ródio. Tais catalisadores possuem fórmula geral $HRh(CO)_{3-x}(PPh_3)_x$ em que x pode valer zero, um ou dois.

Quando x vale zero, têm-se os catalisadores não modificados, e quando x é diferente de zero, têm-se os chamados catalisadores modificados de ródio [9, 10].

2.5 A hidroformilação de alcenos

Em muitos sistemas catalíticos, as propriedades estereoeletrônicas dos ligantes tem uma pronunciada influência no curso da hidroformilação. Assim, a atividade, a regio e a estereosseletividade do processo pode depender fortemente das propriedades esteréricas e eletrônicas dos ligantes. As propriedades eletrônicas referem à basicidade do ligante e da capacidade receptora-doadora, enquanto que as propriedades esteréricas são aquelas relacionadas com volume do ligante [6].

O catalisador utilizado na reação de hidroformilação que fundamenta este trabalho é formado experimentalmente através dos seguintes reagentes: gás de síntese (CO e H_2), trifenilfosfina (PPh_3), e o precursor catalítico ($\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$). Uma mistura de catalisadores, Figura 1.2, é formada na autoclave onde a reação é processada à aproximadamente 80 bar à 80°C . A mistura acontece, pois o grupo PPh_3 é volumoso, e dificilmente dois grupos trifenilfosfina coordenam simultaneamente com o átomo de ródio. [11].

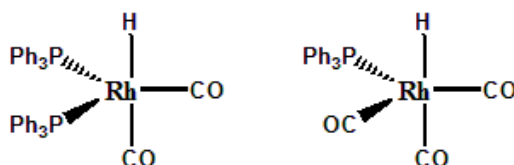
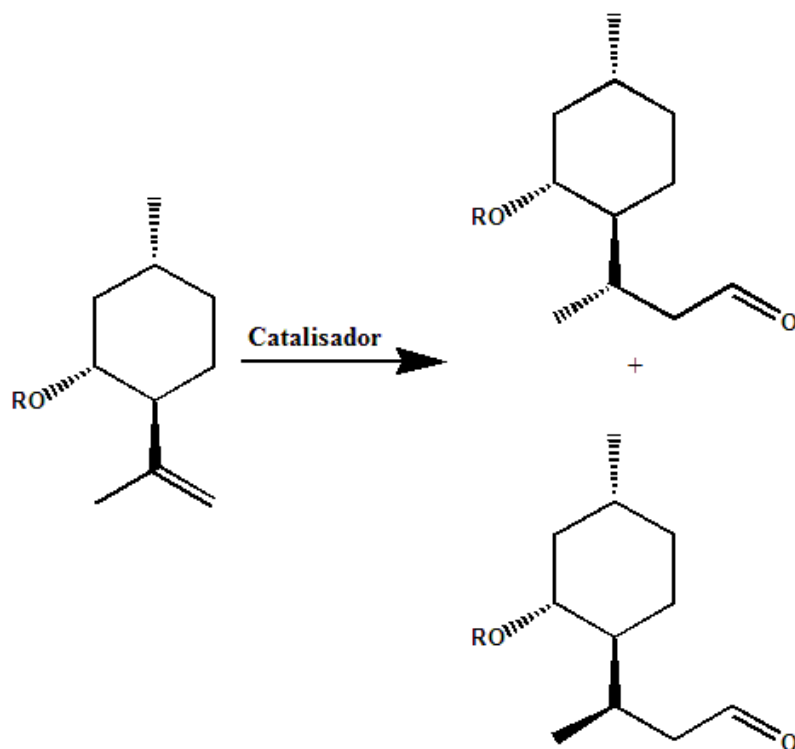


Figura 1.2. Possíveis complexos de ródio formados experimentalmente.

Após a formação dos catalisadores, a molécula de (-)-isopulegol**R** é adicionada ao sistema, no qual **R** representa um grupo protetor. O grupo protetor **R** é necessário para que não ocorra a ciclização da molécula de (-)-isopulegol, conforme o Esquema 1.3, evitando assim que o átomo de oxigênio da hidroxila se ligue ao grupo adjacente presente na molécula [11]. A proteção da hidroxila permite a obtenção dos aldeídos diastereoisoméricos como mostrados no Esquema 1.4.



Esquema 1.3. Hidroformilação do (-)-isopulegol sem grupo protetor na hidroxila.



Esquema 1.4. Produtos da hidroformilação do (-)-isopulegol.

Nessa reação formam-se dois produtos diferentes devido à presença de um estereocentro na molécula, o qual é o ponto chave nas reações de hidroformilação. Há extensos estudos dos ligantes contidos no catalisador, a fim de aperfeiçoar a estereosseletividade dessa reação [11], mas esse trabalho irá concentrar em apenas determinar a influência dos grupos protetores **R** quanto à estereosseletividade da reação.

Os grupos protetores que representam **R** nesse trabalho são: benzil, étermetóximetílico (MOM) e *terc*-butildimetilsilil (TBDMS), todos ilustrados na Figura 1.3.

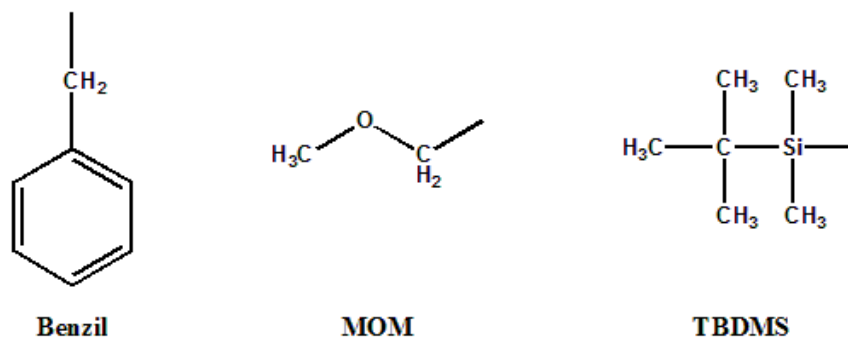
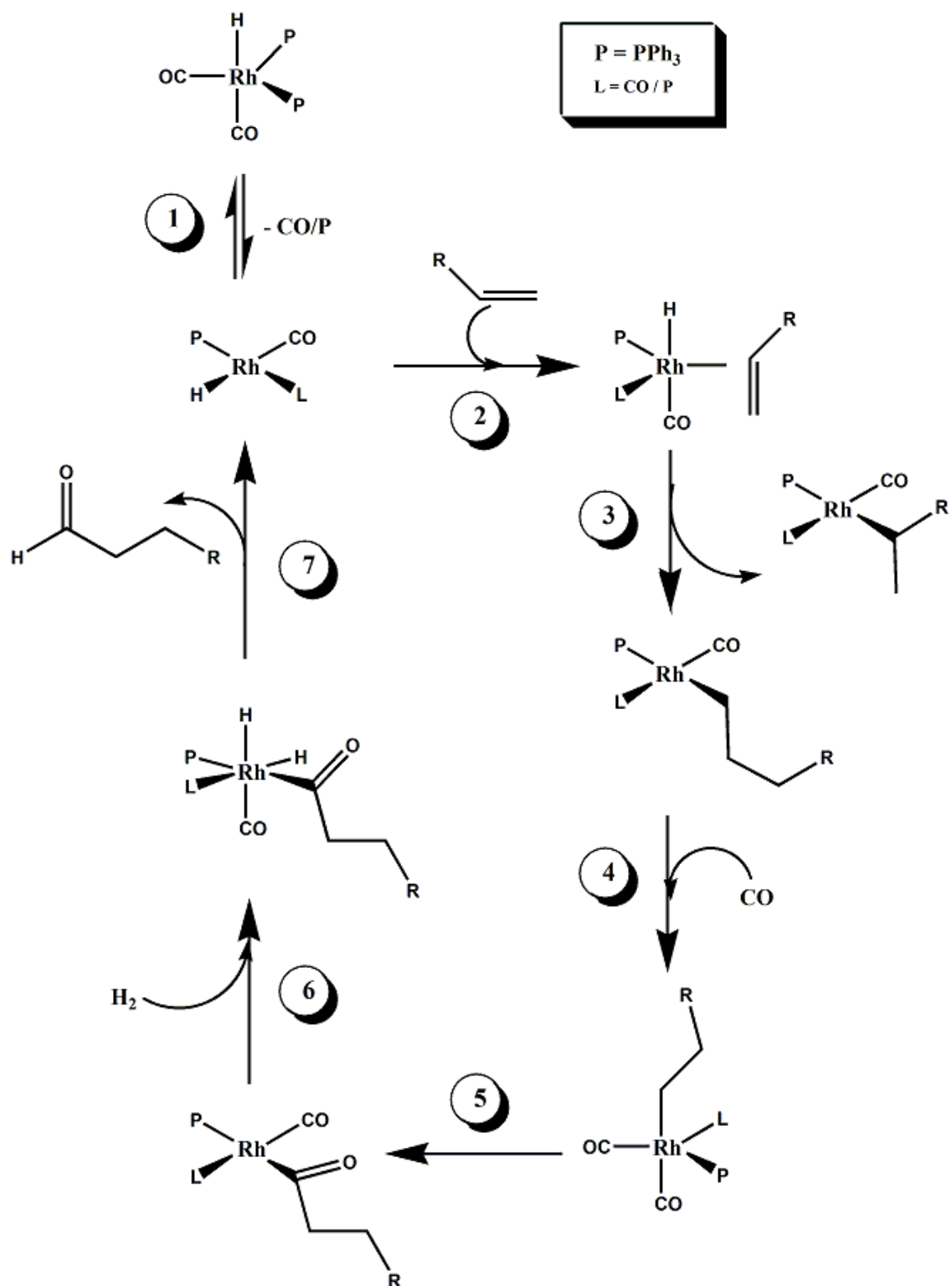


Figura 1.3. Grupos protetores.

Os grupos protetores são necessários para a hidroformilação da molécula de (-)-isopulegol a fim de evitar a formação de um novo anel na molécula, permitindo assim para a formação do aldeído. Contudo, a adição do grupo protetor exerce interferência na formação do produto, contribuindo na proporção dos diastereoisômeros formados na reação. O Esquema 1.5 apresenta o ciclo catalítico da hidroformilação proposto por *Wilkinson* e colaboradores em 1968. Este mecanismo apresenta a formação dos produtos lineares e ramificados para uma molécula contendo um grupo alceno terminal [4].



Esquema 1.5. Ciclo catalítico da hidroformilação. Fonte: MASERAS, F.; LLEDÓS, A. Computational Modeling of homogeneous catalysis. New York. Kluwer Academic Publishers. 2002. p. 162.

O ciclo catalítico da hidroformilação é constituído em sete etapas [5,7]:

- 1) Dissociação do catalisador: inicialmente o catalisador possui a geometria bipirâmide trigonal, contendo dois grupos fosfinas, duas carbonilas e um hidreto. Nessa etapa, o catalisador perde um grupo ligante, podendo ser um grupo fosfina ou um grupo carbonila, e assume temporariamente a geometria quadrado planar.
- 2) Coordenação do catalisador com o grupo alceno: a interação da molécula de (-)-isopulegol com a molécula do catalisador faz com que este altere a sua geometria novamente, assumindo a forma de bipirâmide trigonal. Nessa etapa já há modificação dos orbitais que constitui o grupo alceno em consequência da interação com o metal de transição.
- 3) Inserção do alceno ao metal: nessa etapa pode ocorrer a inserção da molécula de (-)-isopulegol através do carbono da extremidade do grupo alceno ou do carbono anterior a este, sendo o carbono da extremidade o mais favorável eletronicamente, conforme previsto por Markonikov. Independente de qual carbono é realizado a inserção, o produto formado nessa etapa assume a geometria quadrado planar.
- 4) Inserção de CO: uma molécula de CO, proveniente do gás de síntese contido no sistema, é inserida ao metal de transição, retomando a geometria bipirâmide trigonal.
- 5) Transferência do (-)-isopulegol ao CO: a molécula de (-)-isopulegol que antes estava ligada diretamente ao metal central, transfere-se para o átomo de carbono de uma das carbonilas presentes, o sistema reassume a geometria quadrado planar.

- 6) Inserção de H: nesta etapa, dois átomos de hidrogênio proveniente do gás de síntese são adicionados ao átomo de ródio, conseqüentemente o complexo volta a ter a geometria bipirâmide trigonal.
- 7) Transferência do hidreto e eliminação do grupo aldeído: nessa etapa, a carbonila contida no grupo que contém a molécula de (-)-isopulegol, captura um dos átomos de hidrogênio presentes no complexo e dissocia do mesmo, formando assim um aldeído linear e restaurando a molécula do catalisador.

A hidroformilação tem recebido grande atenção do ponto de vista teórico afim de melhor compreender todas as etapas de seu mecanismo e suas características, tais como: o controle regio e estereoquímico da reação, os efeitos dos ligantes, os efeitos da solvatação, a definição da etapa determinante, entre outros. Grande parte dos trabalhos realizados até os dias atuais tem focado aperfeiçoar e descrever os ligantes, de forma a melhorar a eficiência da ação do catalisador.

3. A estrutura de transição

Henry Eyring formulou, no ano de 1935, a Teoria do Estado de Transição, o que foi certamente uma das contribuições mais importantes na área da Química devido a sua grande aplicação, o que permitiu abrir precedentes para o desenvolvimento nas áreas científicas e tecnológicas. Sendo uma teoria inovadora, passaram-se muitos anos até que fosse aceita pela comunidade científica, e apesar do impacto na comunidade científica, *Henry Eyring* não foi contemplado com o prêmio Nobel, apesar da marcante teoria [13,14].

3.1 A mudança estrutural na molécula

As mudanças estruturais de uma molécula podem ser divididas em duas classes: as de conformação e as que envolvem quebra e/ou formação de ligação. As mudanças conformacionais têm os mesmos átomos e ligantes para ambas as estruturas de reagentes e produtos. A alteração da conformação pode ser analisada, por exemplo, através da rotação de um grupo ou um átomo sobre uma ligação simples. Esse exemplo permite prever que a molécula terá conformação de maior energia (menos estável) e de menor energia (mais estável). [15]

As mudanças que envolvem a quebra e/ou a formação de ligação apresentam maior complexidade de análise. Nesse caso os reagentes e os produtos não são descritos pelos mesmos átomos e/ou ligação. [15]. Na Teoria do Estado de Transição (*Transition State Theory* - TST) 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 chamada 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. Não obstante, os dois termos são usados intercambiavelmente, e dividem o mesmo acrônimo TS (*Transition State*) [16,17].

As reações procedem via “coordenada de reação”, conduzindo ao longo do reagente ao produto um caminho em que a energia é tão mais baixa quanto possível, e o estado de transição é o ponto no qual a energia tem um máximo. Uma maneira simplória de ilustrar uma reação química em termos de energia é apresentada no Gráfico 1.1.

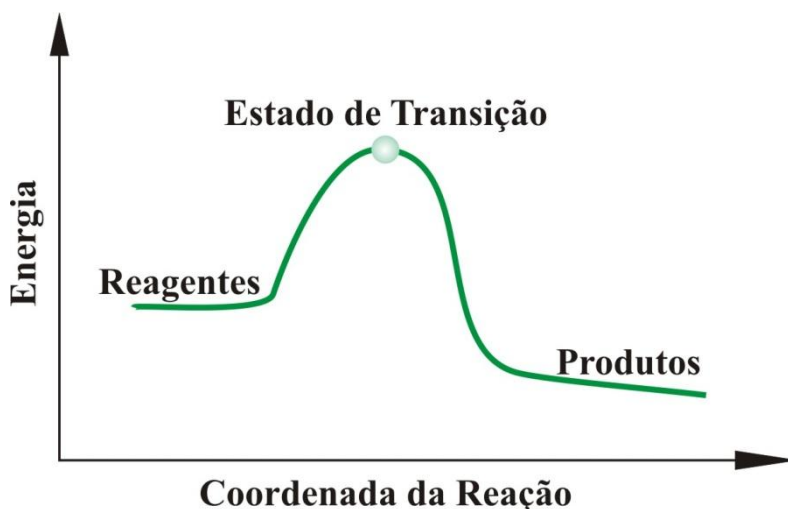


Gráfico 1.1. Gráfico genérico de uma reação química em relação à energia.

Quando uma reação se processa, ela deve vencer uma (ou mais) barreira(s) de energia para atingir a estrutura dos produtos. A energia necessária para vencer essa barreira que separa os reagentes dos produtos é denominada de Energia de ativação (E_a) [18]. A quantidade de energia dos produtos pode ser maior ou menor em relação aos reagentes. Se a reação procede com a energia dos produtos menor que a dos reagentes, interpreta-se que durante o curso da reação houve liberação de energia para o meio, esse tipo de reação recebe então a denominação exotérmica. Caso o oposto ocorra, a reação absorve energia do meio e esta recebe denominação de endotérmica.

3.2 A Superfície de Energia Potencial (SEP)

A SEP é uma função analítica que reproduz a energia potencial fornecendo informações do comportamento de uma variável em

observação. Dentro do ponto de vista computacional, muitos aspectos da química podem ser reduzidos à obtenção da SEP [19].

A construção da SEP não trata de uma tarefa simples, visto que há empecilhos para a construção da mesma, tais como: o número de configurações nucleares para as quais se deve calcular a energia eletrônica para descrever detalhadamente a SEP é muito grande conforme o sistema em análise; e também, é necessário empregar bons métodos computacionais a fim de obter uma SEP que corresponde ao comportamento real do sistema em observação [19].

Para construirmos um gráfico que seja capaz de demonstrar todas as variações de energia possíveis para uma molécula, teríamos que levar em conta diversas características, dentre elas: a distância de ligação, o ângulo entre os átomos e a torção (ângulos diedros), levando-se em conta todas as combinações possíveis entre os átomos da molécula. Tal tarefa torna-se impossível a representação gráfica, pois exige múltiplas dimensões, o que tornaria a construção de uma hiperfície inviável. O que se torna bastante útil então, é escolhermos no máximo duas características observáveis na molécula e congelarmos o restante desta, assim teremos um eixo cartesiano representando a variação de energia sobre os aspectos escolhidos [20].

SEP's são importantes, pois elas auxiliam a visualização e o entendimento da relação entre energia potencial e geometria molecular, e é através dessa representação que muitos dos programas de química computacional baseiam-se para localizar e caracterizar estruturas de interesse [21].

3.3 Pontos estacionários

Um ponto estacionário em uma SEP é um ponto no qual a superfície é plana, paralela ao eixo horizontal. Matematicamente, um ponto estacionário é um ponto em que a primeira derivada da energia potencial com respeito a cada parâmetro geométrico é zero, conforme apresenta a equação:

$$\frac{\partial E}{\partial q_1} = \frac{\partial E}{\partial q_2} = \dots = 0. \quad (1)$$

O Gráfico 1.2 representa uma SEP a qual contém três pontos estacionários devidamente identificados. O primeiro ponto estacionário à esquerda representa um mínimo global, pois dentre toda a SEP é esse o ponto onde se localiza a menor quantidade de energia associada à molécula. Outros pontos que caracterizam como um mínimo, porém não correspondem à menor energia, são ditos mínimos locais. O caminho de menor energia que liga dois mínimos é dito coordenada intrínseca da reação (do inglês *intrinsic reaction coordinate* – IRC), e é esse o caminho em que uma molécula deve seguir para adquirir apenas a energia suficiente para superar a barreira que separa os dois mínimos, onde em seu topo localiza-se outro ponto estacionário (ponto de máximo), o estado de transição [21].



Gráfico 1.2. Pontos estacionários em uma SEP.

Nem toda reação precisa obedecer exatamente o IRC, uma molécula com energia suficiente pode extraviar fora do IRC e atingir outras regiões de mínimo. O estado de transição caracteriza-se por ser um máximo na direção do IRC e um mínimo para todas as outras direções. O estado de transição está então localizado em uma superfície em forma de sela, e o ponto estacionário é dito ponto de sela. A Figura 1.4 apresenta uma SEP no qual permite a compreensão de um ponto de sela.

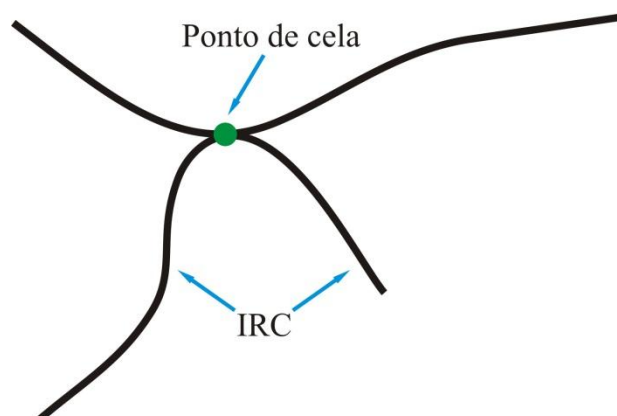


Figura 1.4. Caminho de menor energia entre dois mínimos passa por um ponto de sela.

No ponto de mínimo e no ponto de sela, ambos possuem a primeira derivada igual à zero, porém o ponto de mínimo é um mínimo em todas as direções, mas um ponto de sela é um máximo ao longo da coordenada da reação e um mínimo em todas as outras direções, conforme apresentado na Figura 1.4. Matematicamente pode-se então diferenciar ponto de mínimo do ponto de sela através da segunda derivada [21].

Para um mínimo,

$$\frac{\partial^2 E}{\partial q^2} > 0 \quad (2)$$

para qualquer q .

Para um estado de transição,

$$\frac{\partial^2 E}{\partial q^2} > 0 \quad (3)$$

para qualquer direção, exceto ao longo da coordenada da reação, e

$$\frac{\partial^2 E}{\partial q^2} < 0 \quad (4)$$

ao longo da coordenada da reação.

4. Metodologia computacional

4.1. A Química Quântica

Os postulados e teoremas da mecânica quântica formam uma sólida base para a predição de várias propriedades das entidades químicas, das quais as descrições do mundo microscópico podem refletir diretamente no mundo macroscópico [22].

Os alicerces conceituais que construíram a mecânica quântica estão fundamentados em uma série de experimentos e novos conceitos surgidos durante a primeira metade do século XX que revolucionaram a ciência, tais como [23]:

- i. Radiação de um corpo negro: as curvas de emissão do mesmo foram explicadas através da quantização da energia (*Max Planck*);
- ii. A impossibilidade de se medir simultaneamente a posição e o momento de partículas (princípio da incerteza de *Heisenberg*);
- iii. A hipótese do comportamento dual (partícula-onda) do elétron (*de Broglie*);
- iv. O caráter probabilístico dos fenômenos quânticos.
- v. Entre outros conceitos e experimentos desenvolvidos durante o nascimento da quântica.

Perante esses experimentos, a mecânica clássica desenvolvida por *Newton* não era capaz de explicar diversos fenômenos, o que guiou para que hipóteses inovadoras fossem levantadas. O conjunto dessas antes hipóteses solidificou-se na criação de uma nova ciência capaz de explicar

corretamente o comportamento de partículas tão pequenas quanto o elétron, a Mecânica Quântica [24].

A mecânica quântica quando aplicada em sistemas químicos recebe o nome de Química Quântica. A quântica é capaz de descrever desde o comportamento do mais simples átomo até mesmo a atividade de uma enzima, porém o alto custo matemático agregado a essa mecânica leva cientistas a utilizarem arrojados sistemas computacionais a fim de suprir essa dificuldade [25]. O constante desenvolvimento em termos de *hardware* e *software* direcionados para a realização de cálculos de química quântica concretizou na criação da Química Computacional.

A química computacional é extensivamente aplicada ao estudo de propriedades físico-químicas de materiais e para investigações de mecanismos de reação. Atualmente, o alvo dos métodos computacionais tem mudado qualitativamente, da reprodução de dados experimentais para cálculos preditivos de sistemas complexos, envolvendo propriedades eletrônicas e estruturais de sistemas químicos, estudo de mecanismos de reações químicas, dentre outros [25].

O objetivo central da química quântica é a obtenção de soluções da equação de *Schrödinger* para a determinação precisa de propriedades de sistemas atômicos e moleculares [21]. Como não é possível obter solução exata para qualquer molécula com mais de um elétron, métodos de aproximação são usados. A seguir, serão apresentadas as principais características da mecânica quântica e dos métodos de aproximação utilizados para descrever o mecanismo de reação proposto nesse trabalho.

4.2 A equação de Schrödinger

Grande parte das pesquisas de estrutura eletrônica da matéria utiliza a equação proposta no ano de 1926 por *Erwin Schrödinger*. A equação nos dá a energia total E do sistema, e dentre as formas possíveis de expressá-la, a forma independente do tempo, e não relativística, em que um operador hamiltoniano \hat{H} de um sistema de N -elétrons, descrita juntamente com uma função de onda eletrônica Ψ pode ser escrita como

$$\hat{H}\Psi = E\Psi. \quad (5)$$

A aparente simplicidade da equação desaparece a partir do momento em que se procura aplicá-la a um sistema molecular. A Equação 5 corresponde a uma abreviação de diversos termos, sendo que o \hat{H} é um operador que atua nas coordenadas espaciais eletrônicas e nucleares. Para um dado sistema eletrônico, o operador hamiltoniano é descrito como a soma das contribuições cinética e potencial do sistema [26]:

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}. \quad (6)$$

O operador hamiltoniano que descreve um sistema molecular com N elétrons e M núcleos engloba cinco contribuições para a energia do sistema (Equação 7): um termo cinético referente aos elétrons, um termo cinético referente aos núcleos, um termo de interação elétron-núcleo (atração eletrônica), um termo de interação elétron-elétron (repulsão eletrônica), e um termo da interação núcleo-núcleo (repulsão nuclear)

$$\hat{H} = -\sum_i^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_A^M \frac{1}{2M_A} \nabla_A^2 - \sum_i^N \sum_A^M \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_i^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_A^M \sum_{B>A}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (7)$$

onde os índices i e j referem-se aos elétrons, A e B aos núcleos, ∇^2 é o operador laplaciano, M_A é a razão entre a massa do núcleo e a massa do elétron, Z é o número atômico, r_{ij} é a distância intereletrônica e R_{AB} é a separação internuclear [22, 26].

Já o termo Ψ da Equação 5 descreve as posições das partículas como sendo uma função de onda, e contém todas as informações que podem, eventualmente, ser conhecidas sobre o sistema quântico, sendo dependente das coordenadas espaciais do sistema [27].

A equação de *Schrödinger* quando aplicada à sistemas que possuem átomos mais complexos que o átomo de hidrogênio, a quantidade de partículas (elétrons e núcleos) são mensuravelmente intratáveis pela equação, devido a descrição das coordenadas das muitas partículas e também devido as interações entre elas, o que torna as soluções analíticas impraticáveis [26].

Diante da complexidade de obter solução da equação de *Schrödinger*, a maneira tratável de obtermos respostas significativas que atendam os interesses das diversas áreas da ciência, faz-se através do uso de aproximações da equação de *Schrödinger*. Resolver essa equação para moléculas, mesmo que seja apenas para a parte eletrônica, é uma tarefa

bastante complicada, pois necessitamos de diversas outras aproximações para tornar real a possibilidade. Existem várias aproximações possíveis, cada qual se adapta melhor a uma classe de sistemas, e a precisão dessas é diretamente proporcional ao custo computacional do cálculo [28].

Os tópicos a seguir descrevem alguns métodos de aproximação da equação de *Schrödinger* utilizados neste trabalho para a obtenção de dados suficientes para a descrição do mecanismo de reação em questão.

4.3 A Aproximação de Born-Oppenheimer (ABO)

A separação dos movimentos nuclear e eletrônico representa uma das aproximações mais fundamentais na química quântica. Em termos práticos, esta aproximação é o ponto de partida que permite tratar a estrutura eletrônica das moléculas com grande exatidão para determinadas situações [28, 29].

Essa aproximação foi proposta no ano de 1927 por *Born* e *Oppenheimer* tão logo quando *Erwin Schrödinger* propôs sua equação para a resolução de sistemas eletrônicos. A aproximação leva em consideração que os núcleos estão em um estado quase estacionário, executando apenas vibrações de pequena amplitude sobre sua posição de equilíbrio [21].

Os elétrons são mais leves que os prótons e nêutrons localizados no núcleo atômico (cerca de 1840 vezes mais leve), o que permite concluir que o movimento cinético associado a estes seja bem maior. Uma boa aproximação é considerarmos os núcleos fixos e os elétrons movimentando rapidamente sobre eles. Dentro dessa aproximação, o termo da energia cinética dos núcleos no \hat{H} da Equação 7 torna-se irrelevante, enquanto o

termo da interação núcleo-núcleo (repulsão eletromagnética) pode ser considerado como uma constante. Qualquer constante adicionada a um operador acrescenta um valor a mais sem ter nenhum efeito na autofunção correspondente [29, 30].

A ABO permite uma redução considerável de variáveis, proporcionando assim um excelente ganho computacional, reduzindo o tempo de cálculo. Na grande maioria das situações, essa aproximação é válida, porém em algumas outras pode haver o acoplamento entre os movimentos eletrônicos e nucleares, como no caso de moléculas polieletrônicas com vários graus de liberdade [25].

4.4 A aproximação de Hartree-Fock (HF)

Com a redução do hamiltoniano através da utilização da ABO, a resolução analítica da equação de *Schrödinger* simplifica bastante para sistemas polieletrônicos. Entretanto, a equação de *Schrödinger* ainda continua intratável devido à presença do potencial de interação elétron-elétron. Uma aproximação de partida bastante conveniente consiste em considerar o termo de interação elétron-elétron como um potencial médio efetivo para cada um dos elétrons, transformando o problema de N elétrons em N problemas de um elétron [30, 31].

Douglas Rayner Hartree propôs no ano de 1927 a implantação de uma função no qual aproximaria a função de onda total por um produto de funções de onda monoelétrônicas ortogonais, de tal modo que cada elétron interage com o potencial médio formado pelos núcleos fixos e por todos os outros elétrons do sistema. *Fock* e *Slater* introduziram no ano de 1930 o requerimento da antissimetria para a função de onda de muitos elétrons,

usando uma combinação linear de produtos de spin-orbitais, escrita como um único determinante, chamado de determinante de *Slater*. Esta forma de representação satisfaz o princípio de anti-simetria e de indistinguibilidade (princípio da exclusão de *Pauli*) em relação à permutação eletrônica [26, 31, 32].

Para um conjunto de N elétrons, a função de onda pode ser escrita como um determinante de *Slater* na forma [33]

$$\Psi_{HF} = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} \psi_1(x_1) & \psi_2(x_1) & \cdots & \psi_N(x_1) \\ \psi_1(x_2) & \psi_2(x_2) & \cdots & \psi_N(x_2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \psi_1(x_N) & \psi_2(x_N) & \cdots & \psi_N(x_N) \end{vmatrix} \quad (8)$$

onde ψ são funções das coordenadas espaciais e spin de um único elétron, chamadas spin-orbitais moleculares. Admitindo que ψ são ortonormais, o fator $1/\sqrt{N!}$ é uma constante de normalização para Ψ [30].

Apesar de funcionar para sistemas atômicos, este procedimento se mostrou computacionalmente inadequado para sistemas moleculares, pela dificuldade de representação das funções orbitais. Este problema foi resolvido no ano de 1951 quando *Clemens C. J. Roothaan* descreveu as funções orbitais por funções matemáticas [33].

Além de ser capaz de fornecer uma boa solução aproximada para o problema de muitos elétrons, o método *Hartree-Fock-Roothaan* (HFR) tem a vantagem de servir como um ponto de partida para outros métodos.

4.5 Funções de base

As funções matemáticas capazes de descrever a função de onda total de um sistema multieletrônico, são chamadas *funções de base*. A utilização da expansão em um conjunto de funções de base permitiu tratar as equações de HF através da álgebra matricial. Assim, as funções de base são combinadas linearmente gerando os orbitais atômicos ou moleculares, nos quais fornecem uma boa representação da função de onda total, sendo tal método conhecido como combinação linear dos orbitais atômicos (*Linear Combination of Atomic Orbitals*, LCAO). A forma de uma função de base pode ser representada de acordo com a equação [26, 33]

$$\psi_i = \sum_{i=1}^N c_i \chi_i \quad (9)$$

onde os coeficientes (c_i) são ajustados de maneira que a energia total do sistema seja a menor possível. As funções de base (χ_i) são escolhidas de acordo com os seguintes critérios [22, 25, 33]:

- i. Devem ser completas;
- ii. Devem ter boas propriedades de convergência;
- iii. Devem ter comportamento que se ajustem aos sistemas estudados, e
- iv. Devem apresentar integrais eletrônicas de resolução e implementação computacional relativamente fácil.

Expandindo uma função desconhecida, como um orbital molecular, em um conjunto de funções conhecidas, não é uma aproximação se a base for completa. No entanto, uma base completa significa que um número

infinito de funções deve ser utilizado, fato que torna a descrição exata de um orbital atômico ou molecular inviável.

Atualmente existem diversas funções de base que descrevem a distribuição eletrônica, e cada uma dessas funções acaba representando a distribuição eletrônica sutilmente diferente uma da outra, sendo que dentre as várias funções de base existentes, há grupos de funções que acabam descrevendo melhor determinados tipos de sistema. Dentro as várias funções de bases existentes, dois tipos de função são mais comumente usadas em cálculos de estrutura eletrônica: as funções de Slater (*Slater Type Orbitals*, STOs) e as funções Gaussianas (*Gaussian Type Orbitals*, GTOs). Estas funções possuem as seguintes formulações matemática para os orbitais 1s da molécula de H₂:

$$\phi^{STO}(r-R) = (\zeta^3/\pi)^{1/2} e^{-\zeta|r-R|} \quad (10)$$

e

$$\phi^{GTO}(r-R) = (2\alpha/\pi)^{3/4} e^{-\alpha|r-R|^2}, \quad (11)$$

onde ζ e α são expoentes, e r e R representam as coordenadas espaciais [29].

Comparando a forma matemática de cada uma das funções, observa-se que uma diferença fundamental é a dependência de r^2 na parte exponencial das GTOs. Isto torna a GTO inferior em relação a STO, na descrição de propriedades relacionadas ao comportamento próximo ao núcleo. Em termos de eficiência computacional, as GTOs são superiores, sendo computadas mais rapidamente que as STOs, característica que

justifica a popularidade de seu uso em diversos cálculos de estrutura eletrônica [33].

As GTOs não oferecem uma boa representação para os orbitais atômicos, apresentando deficiências nas regiões próximas e afastadas do núcleo. Para compensar essa deficiência, uma representação mais precisa para os orbitais atômicos pode ser obtida através de uma combinação linear de várias gaussianas primitivas centradas sobre o mesmo átomo com diferentes expoentes orbitais. Essas combinações são denominadas de gaussianas contraídas [33].

As integrais do tipo gaussianas permitem a realização de cálculos de modo analítico, e a consequência desse modo de cálculo reduz significativamente o tempo computacional necessário para o cálculo das integrais, o que caracteriza como uma vantagem sobre as integrais tipo *Slater*. Outra vantagem da utilização das GTOs está no fato de que o produto de duas GTOs de centros diferentes é equivalente a uma GTOs centrada em um único ponto, o que reduz o problema das integrais multicêntricas às integrais de um único centro. As integrais do tipo gaussianas acabam produzindo um número maior de integrais a serem calculadas em comparação ao mesmo cálculo envolvendo integrais do tipo *Slater*, porém, a simplicidade da resolução das integrais do tipo gaussianas ainda prevalece superior em termos de economia de tempo computacional [26].

Um grupo de pesquisa liderado por *Pople* nos anos 70 revelou que as camadas internas contribuem muito pouco para a maioria das propriedades químicas. Sendo assim, é mais vantajoso o aumento de flexibilidade das funções de base na região de valência do que na região interna. Reconhecendo esse efeito, foram desenvolvidas as funções *split-valence*.

Neste tipo de função de base, os orbitais internos são representados por funções mais simples, enquanto os orbitais de valência são representados de uma maneira mais precisa através de funções mais complexas [33].

Para esse trabalho, foi utilizada a função de base 6-31G* (o asterísco representa uma polarização), que é uma função do tipo *split-valence* no qual trás boas perfomaces para moléculas de característica orgânica [33]. Esta função de base é dita segmentada, pois divide cada orbital de valência em duas partes (uma interna e outra externa) mais uma região próxima ao núcleo, assim como o grupo de *Pople* sugeriu e formulou. Nesta função de base, a região próxima ao núcleo é representada pela contração de seis GTOs (daí o número 6), a região interna dos orbitais da camada de valência é representada pela contração de três GTOs (daí o número 3), e a parte externa da camada de valência é representada por uma GTO, daí o número 1 [21, 33].

Na aglomeração de vários orbitais atômicos constituídos em uma molécula, a nuvem eletrônica dos átomos geralmente podem apresentar determinadas deformações por conta das várias interações que esses orbitais sofrem devido à presença de cada orbital atômico presente na molécula, ou seja, de acordo com os átomos presentes e o arranjo desses, determinados orbitais podem sofrer polarização em sua nuvem eletrônica.

Para que as deformações sejam bem descritas, são introduzidas bases com um momento angular mais alto do que as já existentes. Por exemplo, o conjunto de base 6-31G* (essa mesma função de base pode ser denotada também como 6-31G(d)) acrescenta uma função do tipo *d* nos átomos pesados, funcionando assim como um incremento na função de base 6-31G. A base 6-31G** (essa mesma função de base pode ser denotada

também como 6-31G(d,p)) indica que será acrescentada uma função do tipo p nos átomos de hidrogênio e funções d nos átomos pesados [32].

No presente trabalho, foi utilizada a função de base 6-31G* para descrever os átomos de hidrogênio, carbono, oxigênio e fósforo, e para cada átomo de hidrogênio, utilizando essa função de base na sua forma polarizada, são necessárias duas funções para descrever esse átomo, quinze funções para descrever cada átomo de carbono e de oxigênio, e dezenove funções para descrever cada átomo de fósforo. A Tabela 1.1 resume as informações citadas [21].

Tabela 1.1. Orbitais para a função de base 6-31G*

Átomo	Orbitais	Total de funções de base
Hidrogênio	1s 1s'	2 funções
Carbono e Oxigênio	1s 2s' 2p' 2p' 2p' 2s'' 2p'' 2p'' 2p''	9 funções
Fósforo	1s 2s 2p 2p 2p 3s' 3p' 3p' 3p' 3s'' 3p'' 3p'' 3p'' 3d 3d 3d 3d 3d 3d	19 funções

Algumas simplificações são possíveis por conta da limitação do tratamento dos elétrons para o sistema eletrônico de valência. Este tratamento se dá pela introdução de um Potencial do Núcleo Efetivo (ECP – *Effective Core Potential*) para representar todos os elétrons próximos ao núcleo. Estes elétrons próximos ao núcleo pouco afetam o ambiente

molecular, tornando-se útil modelar uma função apropriada para esses e tratar os elétrons de valência de forma explícita. Assim, como os elétrons internos são substituídos, conseqüentemente, não são necessárias funções gaussianas para representar a distribuição eletrônica nesta região. Em muitos casos este método fornece bons resultados a um custo bem menor do que um cálculo que leva em consideração todos os elétrons. Em contrapartida, parte dos efeitos relativísticos é deixada de lado durante o cálculo, porém muitas das vezes esse efeito pode ser considerado insignificante de acordo com o tipo de cálculo em interesse [32].

Cálculos de estrutura eletrônica utilizando o conceito de ECP são bastante úteis quando a molécula possui átomo(s) com número atômico elevado. Neste trabalho, a molécula do catalisador é constituída por um átomo de ródio (Rh), e para este foi utilizado a função de base LanL2DZ. Essa por sua vez utiliza o conceito de ECP atribuído na descrição da nuvem eletrônica, oferecendo ótimos resultados para átomos que apresentam uma nuvem eletrônica complexa.

4.6 Teoria do Funcional da Densidade

A Teoria do Funcional da Densidade (*Density Functional Theory* - DFT) é baseada nos seguintes teoremas de *Hohenberg-Kohn* propostos no ano de 1964:

- i. o potencial externo é univocamente determinado, a menos de uma constante aditiva irrelevante, pela densidade eletrônica (ρ);
- ii. a densidade verdadeira é aquela que minimiza o funcional da energia.

Esses teoremas afirmam, essencialmente, que as propriedades do estado fundamental de um sistema molecular podem ser determinadas pela densidade eletrônica $\rho(r)$ [34].

O Primeiro teorema de *Hohenberg-Kohn*, em outras palavras, diz que qualquer propriedade de um sistema eletrônico em seu estado fundamental pode ser representada como

$$\rho_0(x, y, z) \rightarrow E_0 \quad (12)$$

onde E_0 é a energia do estado fundamental do sistema, de forma que a densidade eletrônica em um estado fundamental (ρ_0), em funções de suas coordenadas, é capaz de expressá-la [21].

O Segundo teorema de *Hohenberg-Kohn* prevê em termos da energia, uma dada densidade tentativa $\tilde{\rho}(r)$, tal qual que

$$\tilde{\rho}(r) \geq 0 \text{ e } \int \tilde{\rho}(r) dr = N, \quad (13)$$

onde a densidade tentativa nos fornece um valor positivo e a integral fornece a quantidade N , no qual N é a quantidade de elétrons presentes no sistema. Em termos do valor da energia, descrevendo-a em função da densidade eletrônica temos

$$E_0 \leq E_v[\tilde{\rho}], \quad (14)$$

onde $E_v[\tilde{\rho}]$ é o funcional da energia. Essa equação nos diz que a energia do sistema em seu estado fundamental será sempre um valor menor ou até mesmo igual que aquele calculado através de uma densidade tentativa, ou seja, quanto melhor for a densidade tentativa, mais próximo teremos o sistema em seu estado fundamental [33].

A proposta dos métodos baseados na teoria DFT é utilizar a densidade eletrônica ao invés da função de onda. A principal vantagem dessa abordagem consiste na redução da dimensionalidade do problema. Por exemplo, a função de onda para n -elétrons contém $3n$ variáveis (três para cada elétron) mais a parte de spin, enquanto que a densidade eletrônica é definida como o quadrado da função de onda integrada sobre $(n-1)$ coordenadas eletrônicas. Portanto, a densidade eletrônica depende somente de três coordenadas, independentemente do número de elétrons. Dessa forma, enquanto a complexidade de função de onda aumenta com o número de elétrons, a densidade eletrônica tem sempre o mesmo número de variáveis [35].

A expressão analítica para o funcional da densidade eletrônica não é conhecida, dessa forma, existem várias aproximações para descrever este funcional, que conduzem aos diversos métodos DFT. O funcional utilizado para o desenvolvimento desse trabalho é um funcional híbrido, onde o funcional para a correlação foi desenvolvida por *Becke* (B), e o funcional de troca foram desenvolvidos por *Lee, Yang, e Parr* (LYP), no qual possui três parâmetros empíricos, ajustados a partir de dados experimentais. Essa série de contribuições para descrever o sistema eletrônico é conhecida como o funcional B3LYP, onde esse agrega todas as características aqui mencionadas [28, 33].

O aumento da popularidade dos métodos baseados em DFT pode ser atribuído principalmente à possibilidade de se estudar sistemas moleculares com elevados números de átomos, a um bom custo computacional, sem a necessidade de sistemas robustos para efetuar os cálculos. Além disso, há grande confiabilidade nos resultados obtidos, comparáveis a resultados experimentais [28].

4.7 Método *Synchronous Transit-Guided Quasi-Newton*

Este método utiliza a aproximação QST (*Quadratic Synchronous Transit*) para encontrar a região do estado de transição com o auxílio de duas ou três estruturas fornecidas em seu *input*. Quando o *input* possui duas estruturas o método recebe a denominação de QST2, e nele é fornecida a estrutura do reagente e a estrutura do produto. Este método é eficiente para encontrar estrutura de transição quando as moléculas do reagente e do produto possuem estruturas relativamente simples, onde a mudança de geometria de molécula para outra pode ser considerado ‘sutil’. Quando as moléculas de reagente e produto possuem estruturas um tanto complexas, e a sua mudança estrutural é bem mais significativa, faz-se necessário utilizar um método mais robusto para então encontrar a estrutura de transição da reação. A alternativa consiste na utilização de uma terceira estrutura no *input*, no qual é uma ‘estrutura de transição tentativa’ que irá auxiliar o método a encontrar a verdadeira estrutura de transição da reação. Quando se faz o uso de três estruturas no *input*, o método recebe a denominação de QST3.

QST2 e QST3 são chamados métodos STQN (*Synchronous Transit-Guided Quasi-Newton*). Estes métodos utilizam a aproximação QST para encontrar a região do estado de transição, e então, um algoritmo quasi-Newton para otimizar a geometria da estrutura encontrada [25].

O método QSTN (QST2 ou QST3) baseia-se nos seguintes conceitos: sejam \vec{R} e \vec{P} as coordenadas do reagente e do produto, respectivamente, e \vec{X} as coordenadas do ponto atual (que será utilizado para localizar o estado de transição). O método QST utiliza o arco de um círculo como o caminho que interliga \vec{R} , \vec{X} , e \vec{P} , de modo a encontrar um

máximo ao longo do caminho, caracterizando então o estado de transição. Além disso, o QST também realiza a procura por um mínimo perpendicular ou conjugado ao caminho de reação. Nos métodos QSTN a tangente ao caminho é utilizada para guiar a otimização em direção à região quadrática do estado de transição. A tangente auxilia na escolha do melhor auto-vetor para a direção da escalada. Um método *quasi-Newton* ou *eigenvector-following* é utilizado então para completar a otimização [25].

O vetor tangente \vec{T} é obtido através da expressão:

$$\vec{T} = a \left(\frac{(\vec{P} - \vec{X})}{|\vec{P} - \vec{X}|^2} - \frac{(\vec{R} - \vec{X})}{|\vec{R} - \vec{X}|^2} \right) \quad (15)$$

sendo:

$$a^2 = \frac{|\vec{R} - \vec{X}|^2 |\vec{P} - \vec{X}|^2}{|\vec{R} - \vec{X}|^2 + |\vec{P} - \vec{X}|^2 - 2(\vec{R} - \vec{X})(\vec{P} - \vec{X})} \quad (16)$$

em que \vec{R} e \vec{P} representam as coordenadas dos reagentes e produtos, respectivamente [25].

CAPÍTULO II

Procedimentos computacionais

Todas as estruturas foram criadas no programa *HyperChemTM Release 7.5* [37], que trata-se de um programa de modelagem molecular sofisticado, com excelente interface gráfica em 3D e conta também com vários algoritmos para cálculos de estrutura eletrônica e dinâmica molecular.

Após construídas as estruturas, as mesmas tiveram as suas geometrias otimizadas no próprio programa, obedecendo a seguinte sequência de métodos de estrutura eletrônica:

i. Mecânica Molecular (MM+): trata-se de um método rudimentar. Esse método baseia-se no modelo em que cada átomo está conectado a outro através de molas (representando de maneira fictícia a ligação entre os átomos). Esse método ignora a presença dos elétrons, e apesar de ser um método rústico, trata-se de um método bastante veloz, e apresenta bons resultados apenas para moléculas rígidas. O método torna-se uma boa ferramenta, pois em questão de segundos o programa já é capaz de sugerir uma geometria aproximada da molécula, devendo essa ser otimizada com outro método mais robusto [21].

ii. Semi-Empírico (PM3): métodos semi-empíricos são aqueles que possuem parâmetros cujos valores são ajustados de modo a se aproximarem

de valores experimentais ou de resultados provenientes de outros métodos. Os cálculos semi-empíricos apresentam a mesma estrutura base do cálculo HF, com algumas modificações. Trata-se de um método parametrizado para reproduzir da melhor forma os resultados experimentais. O método PM3 reproduz bons resultados para moléculas orgânicas, além de descrever todos os átomos da tabela periódica [32, 37].

Todas as estruturas das moléculas reagentes e produtos obedeceram aos procedimentos acima citados. Porém, o programa *HyperChem* apesar de fornecer bons resultados, não os fornece com alto grau de exatidão, e o uso de um segundo programa torna-se necessário. O resultado da otimização da geometria produzida pelo *HyperChem* é então salvo na extensão *.ent, pois nesse formato os átomos e suas respectivas coordenadas são mantidas em um arquivo texto, e essa extensão de arquivo pode ser aberto em vários programas do gênero, dentre eles o *GaussView* 5.0. Este por sua vez faz parte de uma suíte de aplicativos e tem como principal programa o *Gaussian09* [38], que se trata de um programa extremamente robusto e confiável, sendo referência mundial para cálculos de sistemas eletrônicos.

O *GaussView* funciona como um programa específico para visualização de moléculas e de *outputs* gerados através do próprio programa *Gaussian09*. Após o arquivo de extensão *.ent ser aberto no programa, a molécula é novamente conferida, e o arquivo agora é salvo na extensão *.gjf (mantendo-se as coordenadas cartesianas) de modo a servir como arquivo de *input* para o programa *Gaussian09*.

Gerado o arquivo de *input*, os cálculos de otimização de geometria foram então inseridos no cluster do Laboratório de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (LQTEA), no qual possui diversas máquinas

(microcomputadores) em diversas configurações. As seguintes palavras-chave foram informadas nos arquivos de *input* para os cálculos de otimização da geometria das moléculas de reagentes e de produtos:

```
# opt b3lyp/gen pseudo scf=direct test.
```

Foram especificadas as funções de base: 6-31G* para os átomos de carbono, oxigênio, fósforo, hidrogênio e silício, e o pseudopotencial LanL2DZ para o átomo de ródio.

Após a otimização de todo o grupo de moléculas, o programa *Gaussian09* gera arquivos de *outputs* e a sua visualização pode ser feita no próprio programa da suíte, o *GaussView*. O arquivo é então salvo na extensão *.mol, para que os resultados dos *outputs* possam ser interpretados no programa *HyperChem*.

Utilizou-se a função ‘*Merge...*’ para que no mesmo ambiente do programa fosse possível o trabalho com as moléculas do reagente e do produto. A partir desse ponto, tenta-se encontrar uma ‘estrutura de transição tentativa’, e para isso, pelo menu *Select*, e na opção ‘*Name Selection...*’, é informado ao programa qual molécula é referente ao reagente, e qual molécula é referente ao produto. Para que o programa busque uma ‘estrutura de transição tentativa’, deve-se informar qual átomo da molécula de reagente é o correspondente na molécula do produto. A função que permite tal tarefa, encontra-se no menu ‘*Setup*’, em seguida, a opção ‘*Reaction Map...*’. Nesse ponto, a ferramenta oferecida pelo programa não demonstra ser prática, e exige bastante atenção de quem a utiliza, tornando essa etapa bastante tediosa.

Nessa etapa, tem-se apenas uma estrutura no ambiente do programa, e o programa possui todas as informações necessárias para a procura da

‘estrutura de transição tentativa’. Utilizou-se o método Semi-Empírico PM3. Em seguida no menu ‘*Compute*’, escolheu-se a opção ‘*Transition State...*’, e em seguida o algoritmo ‘*Synchronous transit*’, no modo ‘*Quadratic*’. O programa leva um bom tempo para então encontrar uma ‘estrutura de transição tentativa’, fato que pode também não ocorrer, pois às vezes o programa acaba sugerindo a própria estrutura da molécula do reagente ou da molécula do produto como a estrutura do estado de transição, sendo que a estrutura a ser encontrada deve ser uma estrutura que se assemelha tanto a estrutura da molécula reagente quanto a estrutura da molécula do produto.

A ‘estrutura de transição tentativa’ é então salva em termos de suas coordenadas. Essa estrutura será fundamental para a realização do cálculo para encontrar a verdadeira estrutura de transição, pois a mesma será inserida em um *input* que usará o algoritmo QST3, já que o programa *Gaussian09* não consegue encontrar uma estrutura de transição através do algoritmo QST2.

O *input* é então montado com as coordenadas dos reagentes e produtos já otimizadas, e com as coordenadas da ‘estrutura de transição tentativa’, necessariamente nessa ordem. Lembrando que foi necessário fazer a verificação dos átomos correspondentes em cada estrutura de forma manual. No programa *GaussView* essa conferência dos átomos é realizado observando número por número de todos os átomo em que o próprio programa atribui, e realiza as devidas alterações. As seguintes palavras-chave são inseridas nessa etapa:

```
# opt=(calcfc,qst3) b3lyp/gen pseudo scf=direct.
```

Os conjuntos de base e a utilização do pseudopotencial para o átomo de ródio foram sempre inseridos da mesma maneira em todos os cálculos realizados nesse trabalho.

Após o cálculo haver convergido, tem-se no *output* um estrutura dita a estrutura de transição. Para confirmar se esta estrutura trata-se realmente da estrutura de transição, realiza-se um cálculo para confirmar o resultado obtido anteriormente. A estrutura obtida então serve como *input* para um cálculo de constantes de força, no qual deve-se obter apenas uma frequência imaginária, correspondente a uma constante de força negativa. Esse resultado diz respeito ao ponto de máximo na coordenada de reação. A frequência imaginária é mostrada na saída do cálculo como sendo negativa, mas é importante chamar a atenção que na verdade o valor negativo corresponde à constante de força. Neste caso, as forças atuantes no sistema são ditas auxiliadoras. As seguintes palavras-chave são utilizadas nessa etapa:

```
# opt=(calcfc, ts) freq b3lyp/gen pseudo scf=direct.
```

Após a caracterização do estado de transição, determinam-se alguns pontos ao redor do máximo, de modo a confirmar o caminho descendente em direção ao produto e ao reagente. O *output* obtido nessa etapa permite a visualização do caminho de reação realizado pelas moléculas envolvidas, bem como alguns valores referentes à variação de energia do sistema durante a reação. As seguintes palavras-chave são utilizadas nessa etapa:

```
# irc=(calcfc,maxpoints=20) b3lyp/gen pseudo scf=direct.
```


CAPÍTULO III

Resultados e discussões

1. Introdução

Neste capítulo serão apresentados os resultados e discussões obtidos no estudo do mecanismo de reação da molécula de (-)-isopulegol com catalisador de ródio, sob a influência de grupos protetores, utilizando-se métodos de mecânica quântica DFT, com o funcional de troca e correlação B3LYP, com o conjunto de funções de base 6-31G* e o pseudopotencial LanL2DZ para o átomo de ródio.

Acerca da complexidade das moléculas envolvidas e dos cálculos a serem efetuados, partir primeiramente de uma estrutura relativamente simples e que possua as principais características do sistema a ser estudado funciona como uma estratégia eficiente para obter um *insight* do que vem a ser estudado, para posteriormente realizar os cálculos para as estruturas mais complexas.

Primeiramente, será apresentado o estudo com as moléculas aqui denominadas de ‘moléculas de partida’, abordando as principais características do mecanismo de reação, sem, no entanto caracterizar o produto quanto a sua estereoquímica (*R* ou *S*). Posteriormente, será realizada a discussão a respeito das moléculas propostas nesse trabalho,

comparando o mecanismo de reação com o uso dos diferentes grupos protetores e também focando a estereoquímica do produto formado no final do ciclo catalítico.

A fim de facilitar a leitura das estruturas, algumas figuras encontram-se simplificadas, pois, como os sistemas possuem uma quantidade razoável de átomos, as mesmas são apresentadas de uma maneira mais simplória, não apresentando todos os átomos ali envolvidos, dando um destaque maior para aquilo que está sendo discutido, melhorando assim a visualização. Porém, para todos os efeitos de cálculo, todos os átomos foram levados em consideração, e ao se visualizar as figuras, os mesmos devem ser considerados como presentes.

2. *Moléculas de partida*

Para obter o *insigth*, substituiu-se os anéis benzenos da molécula do catalisador por grupos metilas, por se tratar uma estrutura mais simples e permitir que os cálculos se desenvolvam mais rapidamente, e utilizou-se a molécula de (-)-isopulegol juntamente com o menor grupo protetor proposto, o MOM. A Figura 3.1 apresenta a molécula reagente já otimizada, referente à etapa 2 do ciclo catalítico da hidroformilação (ver página 11, Esquema 1.5).

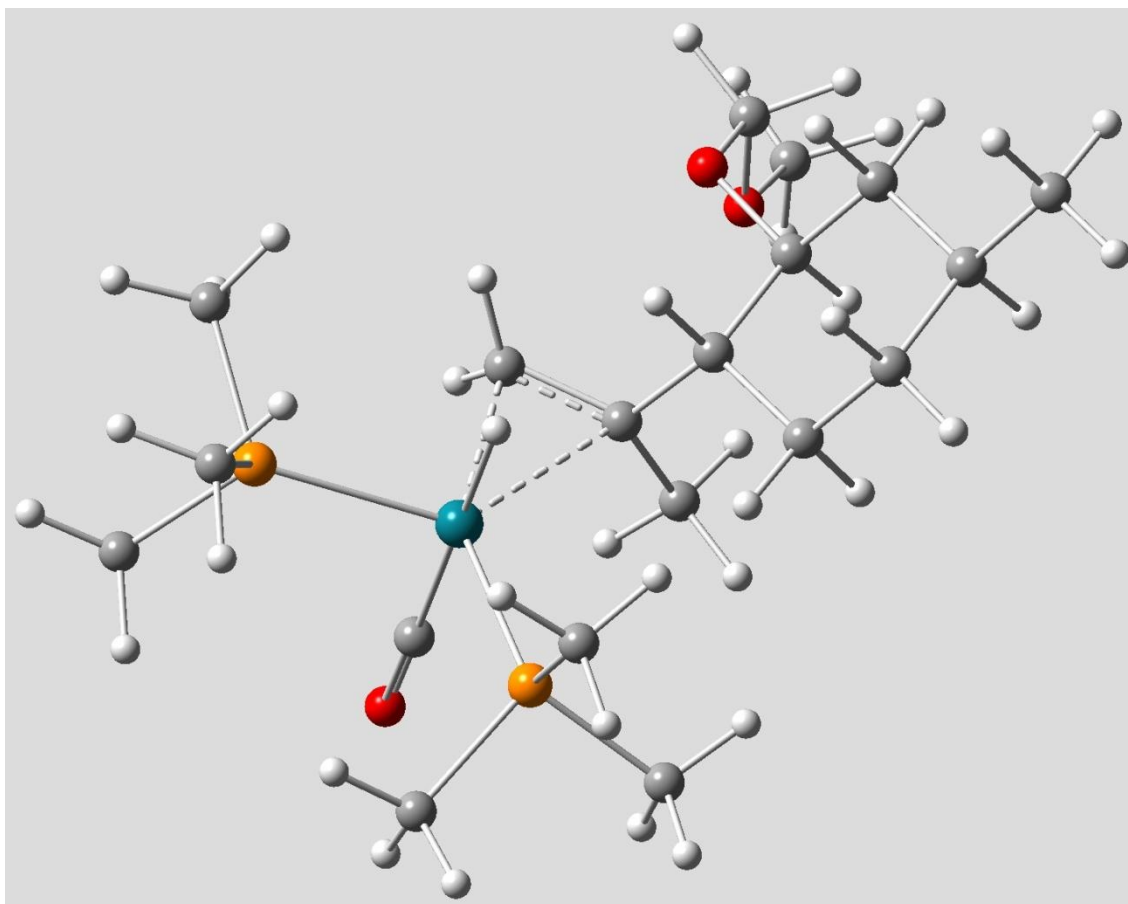


Figura 3.1. Reagente da molécula de partida.

Observa-se nessa molécula a formação do metalociclo entre o átomo de ródio, representado pela esfera azul, e os orbitais π da molécula de (-)-isopulegol. As esferas amarelas correspondem a átomos de fósforo, as esferas vermelhas os átomos de oxigênio, as esferas cinza os átomos de carbono e as esferas de cor branca os átomos de hidrogênio.

A aproximação das moléculas se dá de acordo com as suas propriedades estéricas e eletrônicas. Um detalhe que influencia diretamente esse aspecto é a posição do átomo de hidrogênio presente no anel ciclohexano da molécula de (-)-isopulegol, indicado no detalhe da Figura 3.2, que pode estar apontado para o lado do átomo de hidrogênio do catalisador

(átomo no qual irá se transferir posteriormente), dificultando, ou até mesmo impedindo a reação ocorrer.

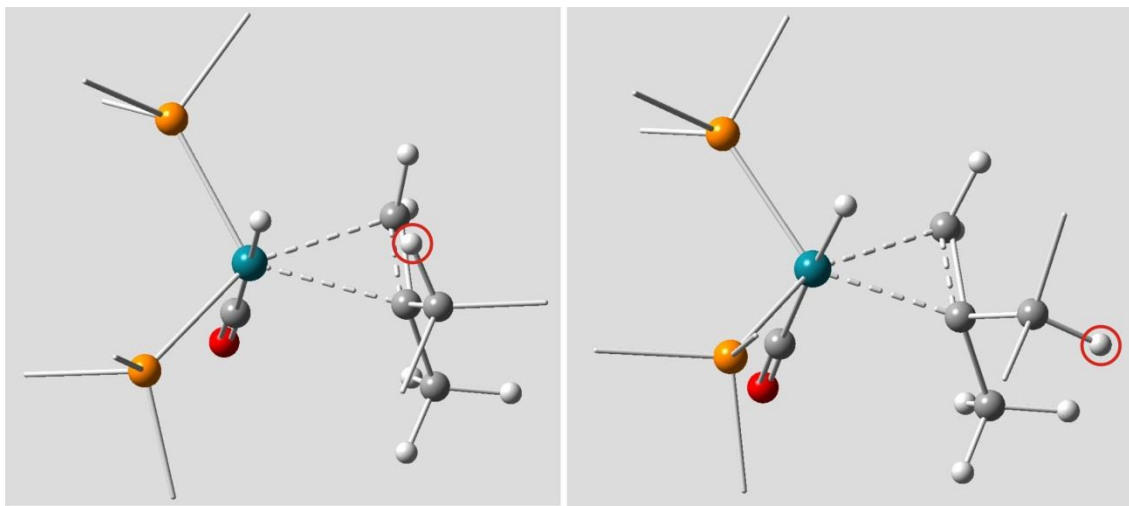


Figura 3.2. Estruturas simplificadas mostrando que o átomo de hidrogênio em destaque deve estar posicionado preferencialmente para trás para facilitar a reação.

A aproximação entre as moléculas tem que ocorrer também de forma que seja possível a transferência do átomo de hidrogênio do átomo do catalisador para a molécula de (-)-isopulegol, conforme ilustrado na Figura 3.3, de maneira que a distância entre os átomos envolvidos permitam a transferência, e que os impedimentos estéricos e eletrônicos sejam mínimos.

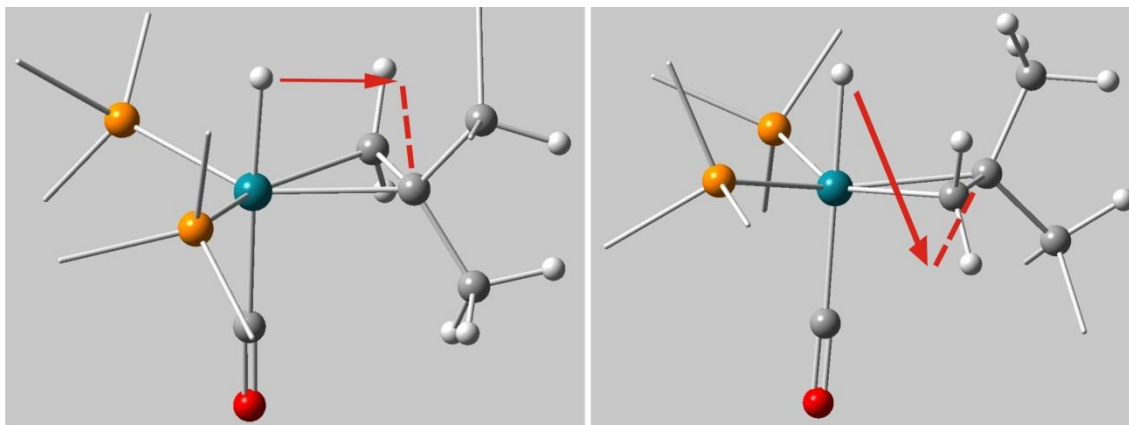


Figura 3.3. Posição da molécula de (-)-isopulegol em relação ao átomo de hidrogênio a ser transferido. A estrutura da direita ilustra um caminho muito maior a ser percorrido pelo átomo de hidrogênio, além do impedimento estérico maior se comparado com a estrutura à esquerda, no qual se apresenta suscetível à reação.

Outro detalhe importante a ser observado na aproximação das moléculas é que esta pode ocorrer de duas maneiras distintas, ou seja, é possível que a reação proceda através de qualquer uma das duas faces da dupla ligação contida na molécula de (-)-isopulegol \mathbf{R} (\mathbf{R} indica a presença de um grupo protetor). O carbono em destaque na Figura 3.4 é o carbono que irá se ligar ao átomo de ródio (ver página 11, Esquema 1.5, etapa 3). De acordo com a aproximação das moléculas, e por conta da livre rotação do grupo, a molécula de (-)-isopulegol \mathbf{R} pode-se ligar ao átomo de ródio de duas maneiras possíveis de forma que a reação ocorra, e é a maneira como as moléculas se conectam que irá definir a diastereosseletividade do produto, podendo formar isômero de configuração R ou S .

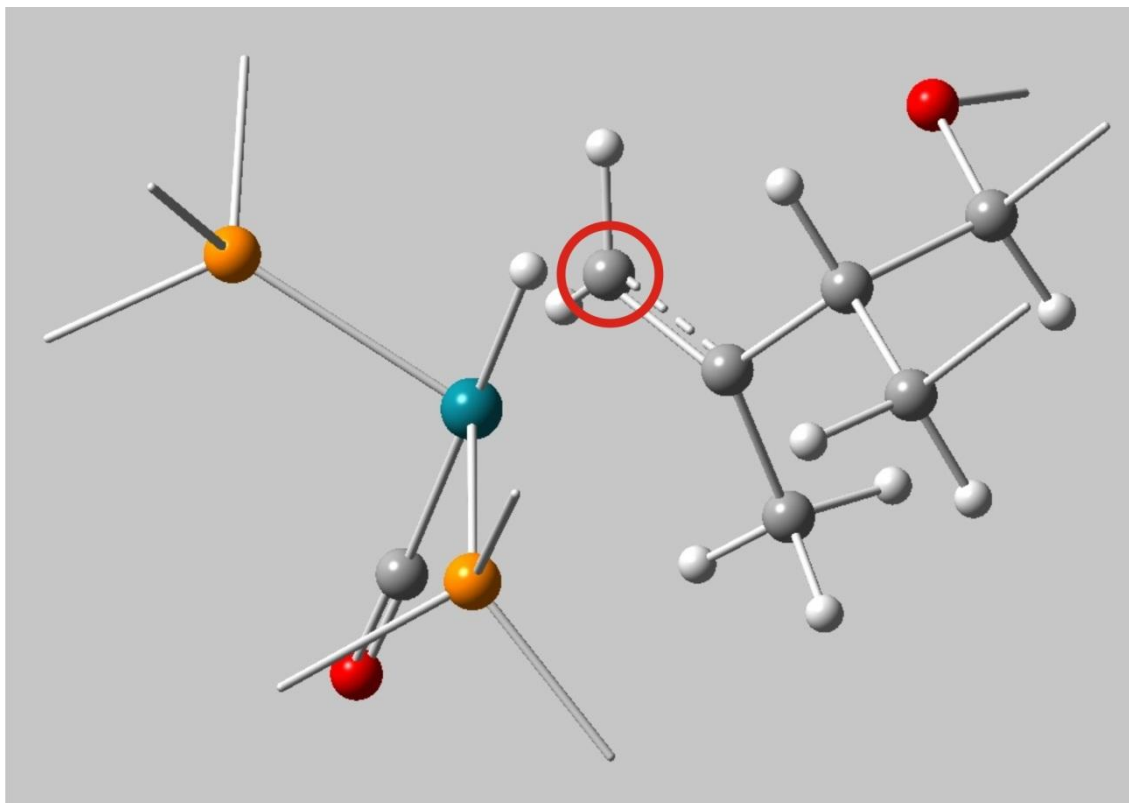


Figura 3.4. Em destaque, o carbono quiral que irá se ligar ao átomo de ródio.

O carbono adjacente ao carbono em destaque na Figura 3.4 também está suscetível a estabelecer interação com o átomo de ródio da molécula do catalisador, levando assim, a formação de um produto ramificado. Porém, além de impedimentos estereoeletrônicos da molécula de (-)-isopulegol**R**, a regra proposta por *Markonikov* prevê baixa reatividade para esse átomo de carbono com o átomo de ródio. Para este trabalho, foi considerado o estudo do mecanismo de reação apenas sobre o carbono em destaque na Figura 3.4.

A partir do momento em que as duas moléculas se aproximam e estão aptas à reação, uma série de mudanças estruturais ocorrem. Destacam-se aqui, as alterações mais relevantes que se passará pelo sistema desde a etapa em que este se encontra apto à reação até que o mesmo atinja o estado de transição correspondente a etapa 3 do ciclo catalítico da

hidroformilação (ver página 11, Esquema 1.5). Primeiramente, para facilitar a compreensão da descrição do mecanismo de reação, chamou-se o sistema apto à reação de Reagente1, e quando o sistema atinge o estado de transição denominou-se de ET1.

A seguir, são apresentadas algumas distâncias de ligação (em angstroms), ângulos e torções (em graus) entre vários átomos do Reagente1 e do ET1.

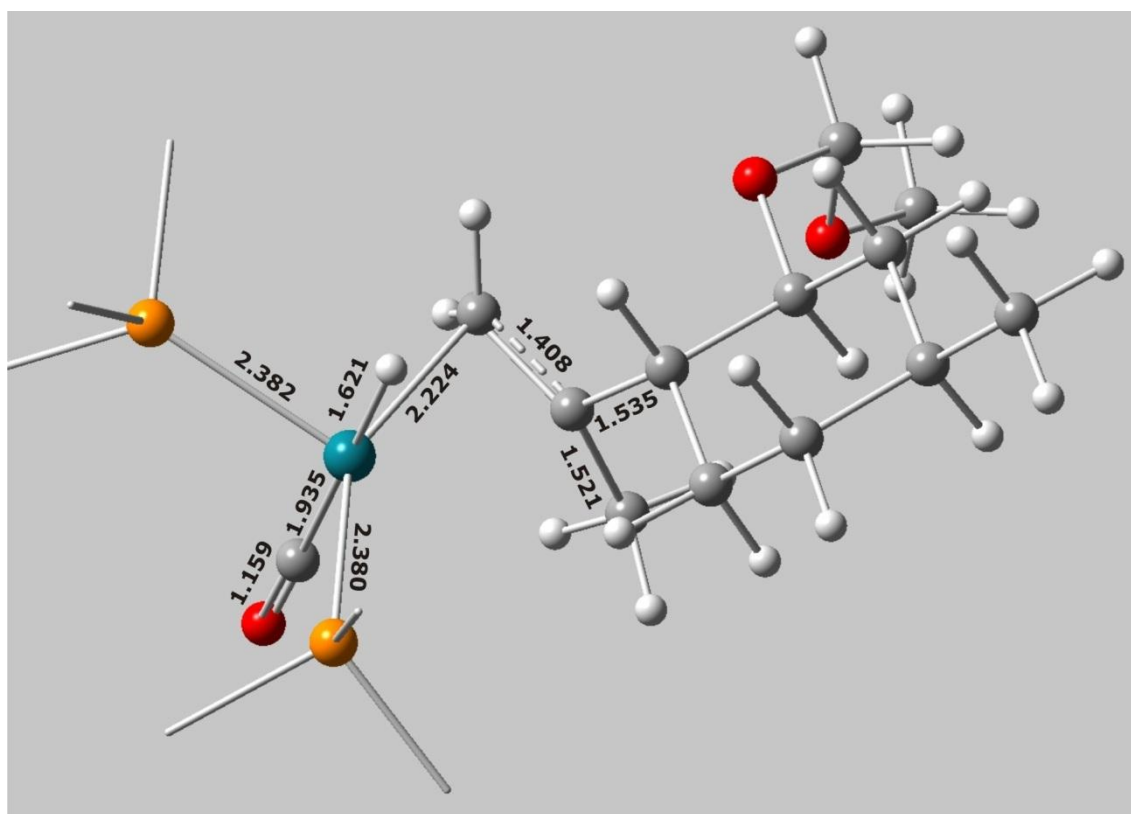


Figura 3.5. Distâncias de ligação do sistema Reagente1.

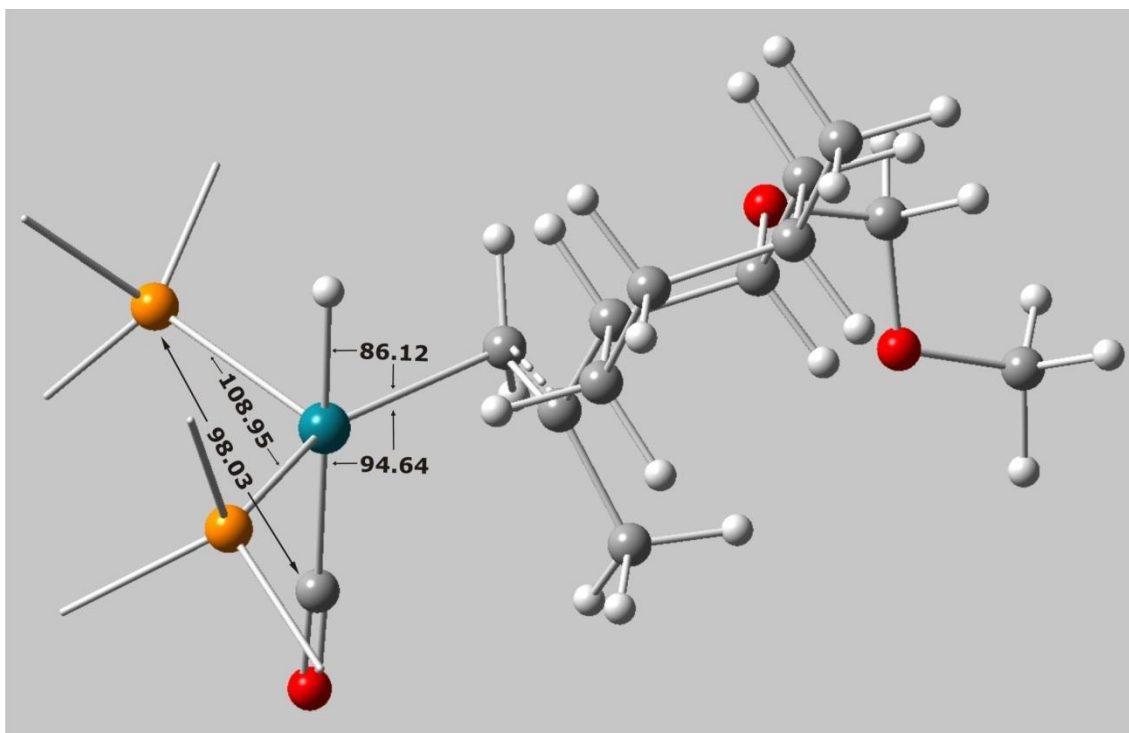


Figura 3.6. Ângulos do sistema Reagente1.

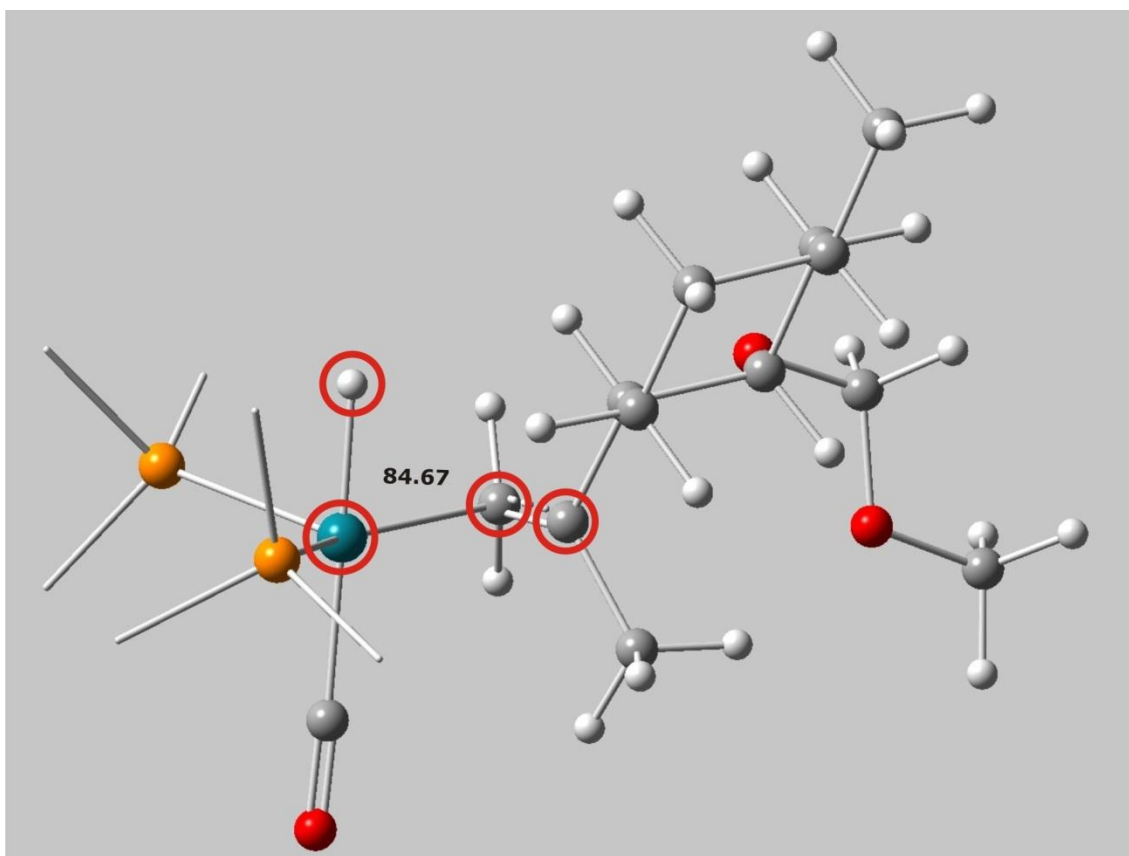


Figura 3.7. Ângulo diedro dos átomos em destaque do sistema Reagente1.

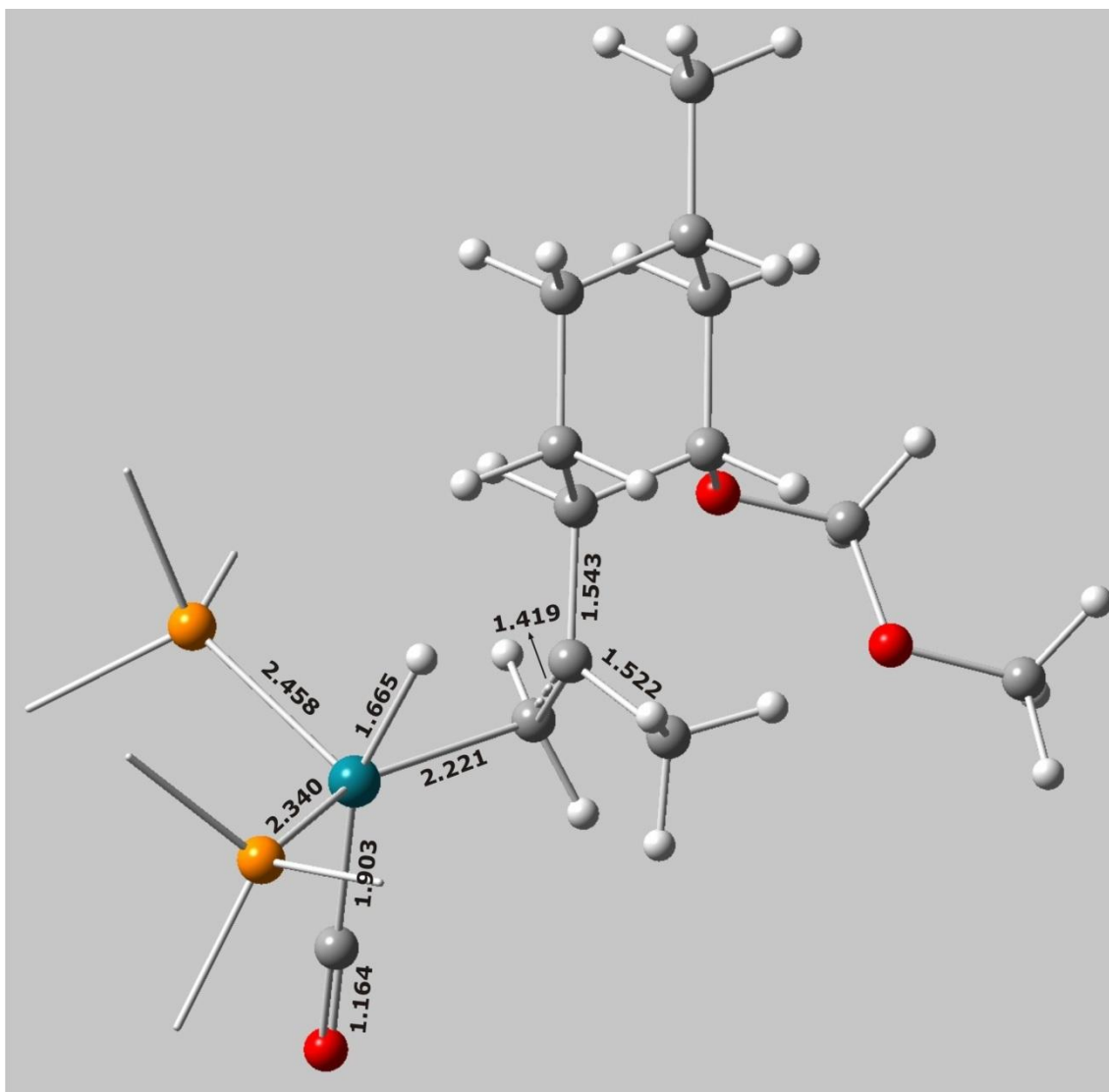


Figura 3.8. Distâncias de ligação do sistema ET1.

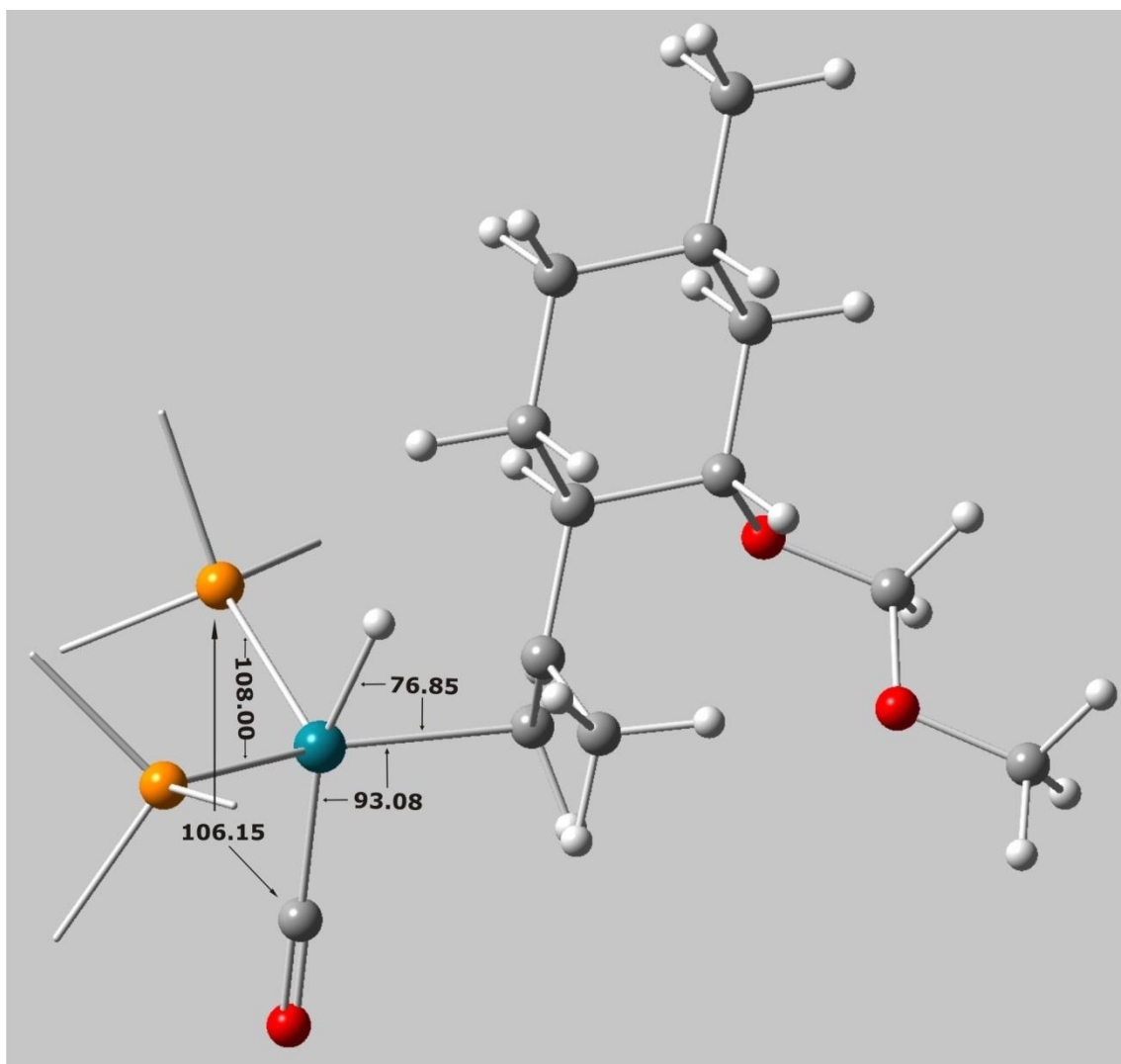


Figura 3.9. Ângulos do sistema ET1.

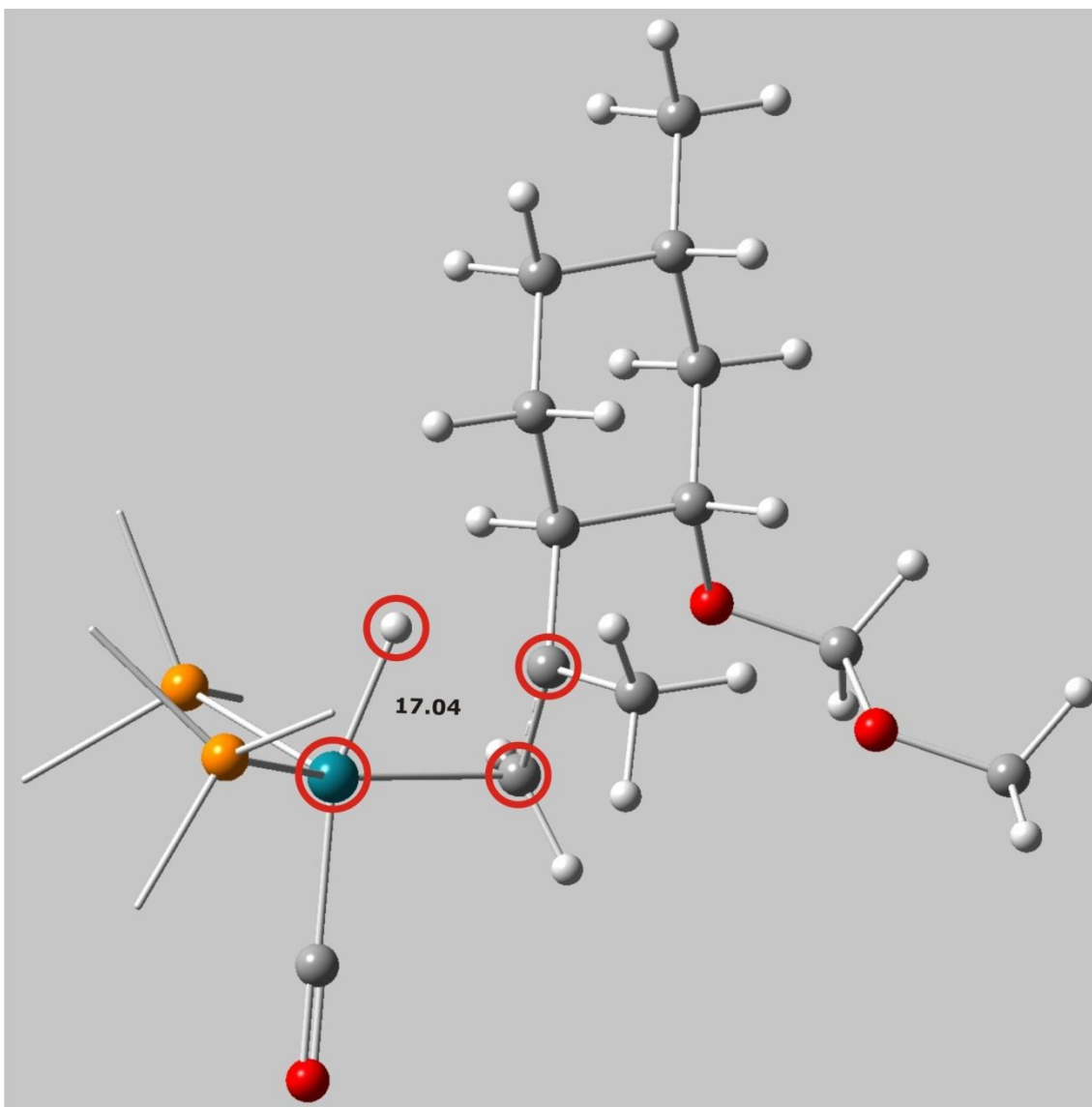


Figura 3.10. Ângulo diedro dos átomos em destaque do sistema ET1.

Comparando a Figura 3.5 com a Figura 3.8, observa-se que as distâncias de ligação mantêm-se praticamente inalteradas, e com exceção da ligação ródio-hidrogênio, todas as demais sofrem variação na ordem da segunda casa decimal. O tamanho da ligação ródio-hidrogênio para o sistema considerado é de 0,44Å devido à interação do átomo de hidrogênio com o orbital π da molécula de (-)-isopulegol.

Ao visualizar a Figura 3.6 e posteriormente a Figura 3.9 nota-se que as alterações angulares do Reagente1 para ET1 são mais significativas. A maior diferença encontra-se entre os átomos hidrogênio-ródio-carbono, que devido à interação do orbital π da molécula de (-)-isopulegol com o átomo de hidrogênio, fazendo com que este se incline em aproximadamente 10° . A consequência dessa interação é manifestada no rearranjo dos grupos ligantes da molécula do catalisador sobre o átomo central, sendo que a carbonila é o grupo quem procede a um maior rearranjo, de aproximadamente 8° .

A característica mais notável entre o sistema Reagente1 e ET1 é observada na Figura 3.7 e na Figura 3.10, nos quais a molécula de (-)-isopulegol sofre um giro de $67,63^\circ$. À medida que a aproximação entre a molécula de (-)-isopulegol e a molécula do catalisador vai acontecendo, a interação do orbital π com o átomo de ródio vai se fortalecendo de modo a desfazer o *overlap*, estabelecendo uma ligação carbono-ródio, e o carbono adjacente vai adquirindo uma configuração que está entre sp^2 e sp^3 , sua geometria está entre trigonal planar e tetraédrica. Quando a interação carbono-ródio torna-se suficientemente forte, o orbital livre no carbono adjacente rapidamente interage com o átomo de hidrogênio que está ligado ao átomo de ródio, fazendo com que a molécula de (-)-isopulegol gire.

Encontrar ET1 trata-se de uma tarefa complexa e minuciosa. As únicas referências são a estrutura do Reagente1 e do Produto1, visualizado na Figura 3.11, referente ao produto da etapa 3 do ciclo catalítico da hidroformilação (ver página 11, Esquema 1.5). Os programas computacionais utilizados não possuem algoritmo robusto o suficiente para que encontrem estruturas de estado de transição de sistemas que envolva uma considerável quantidade de átomos como proposto neste trabalho. A alternativa disponível no programa é ‘chutar’ uma estrutura que seja a mais

próxima possível da estrutura de transição para que o programa praticamente apenas a confirme. Durante essa tarefa, dependendo da estrutura chutada, é comum que o programa retorne ou a estrutura Reagente1 ou o Produto1 como sendo a estrutura de transição (ET1), o que está evidentemente errado. Para conseguir a verdadeira estrutura de transição, a tarefa a ser executada é um tanto minuciosa, pois chutar uma estrutura desconhecida acaba tornando muitas vezes uma rotina de tentativa e erro, exigindo um bom tato a respeito de modelagem molecular.

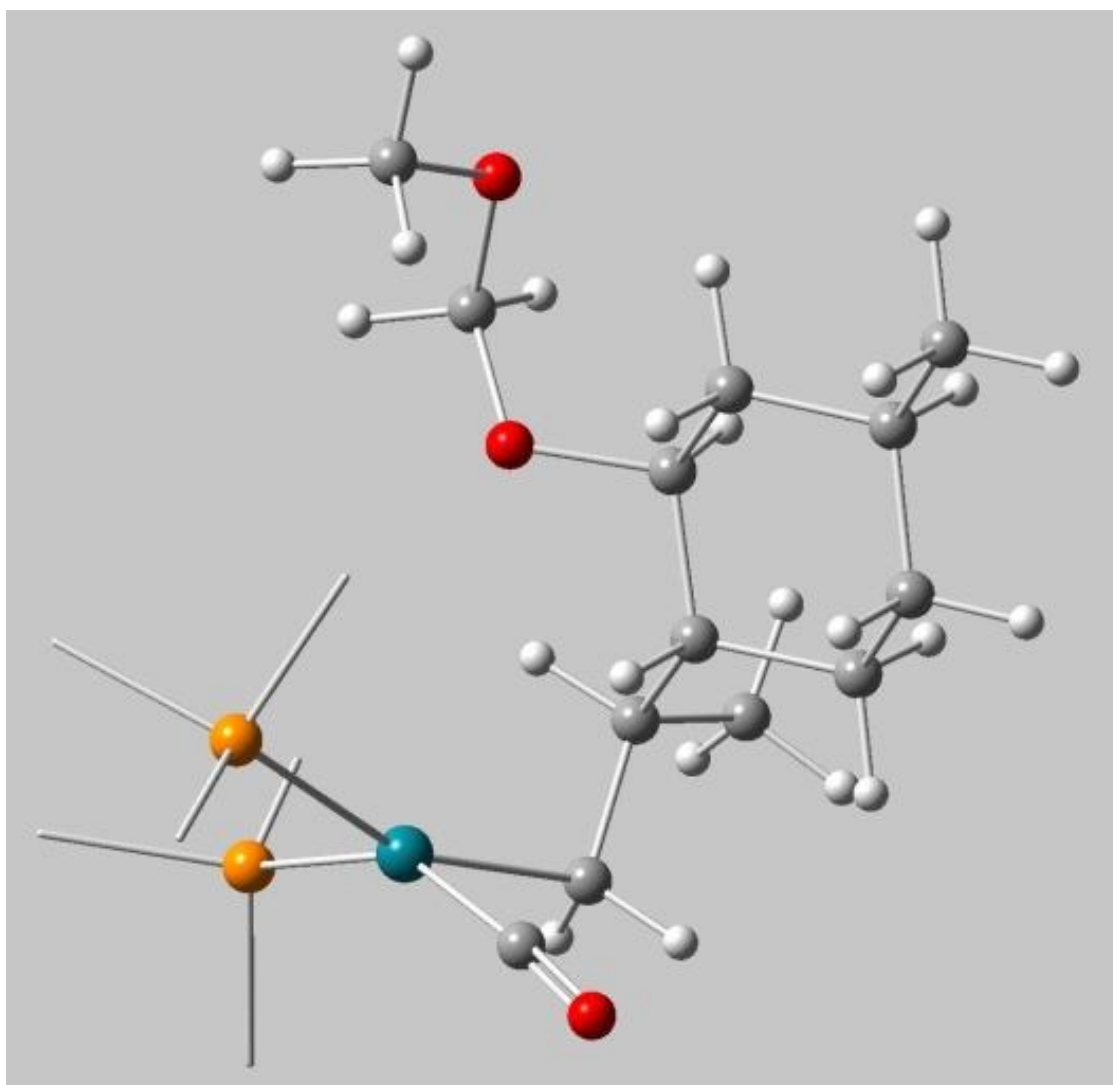


Figura 3.11. Estrutura do sistema Produto1.

O sistema então percorre o seguinte caminho: Reagente1 \rightarrow ET1 \rightarrow Produto1, e durante esse caminho além das nuvens eletrônicas se ajustarem constantemente conforme o sistema se altera, os núcleos atômicos também sofrem variações em suas posições (consequentemente alteram-se as distâncias de ligação, ângulos e torções), e a cada nova posição adquirida, o sistema assume um valor diferente de energia. O Gráfico 3.1 ilustra o comportamento da energia durante o caminho Reagente1 \rightarrow ET1 \rightarrow Produto1, sendo: o primeiro ponto no lado esquerdo correspondente ao valor da energia do Reagente1; o ponto localizado no centro no eixo da coordenada da reação e que possui o valor mais alto de energia referente ao ET1; e o ponto no extremo da direita correspondente ao Produto1.

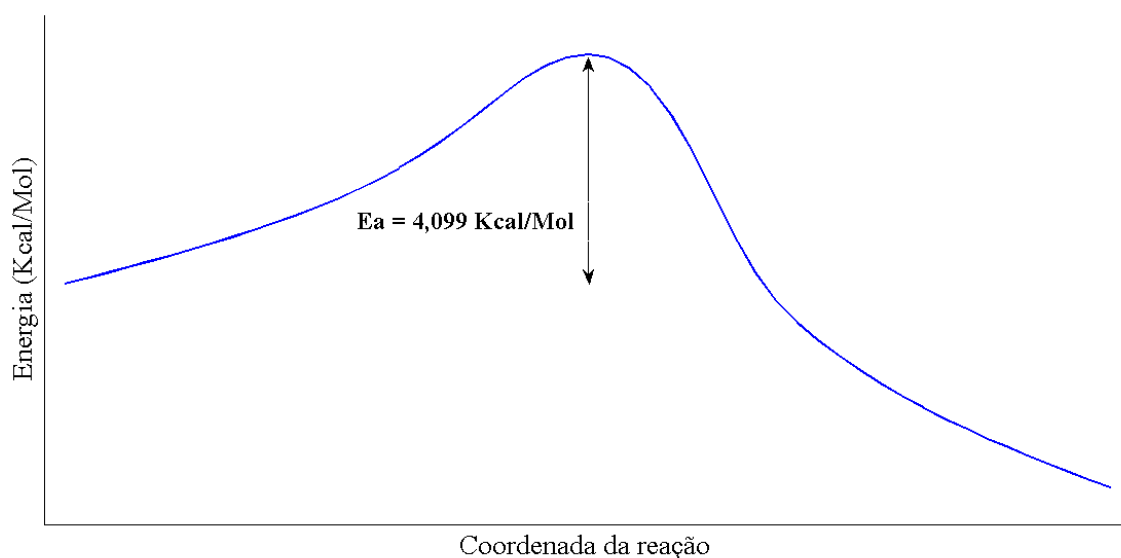


Gráfico 3.1. Comportamento da energia no sistema Reagente1 \rightarrow ET1 \rightarrow Produto1.

Nesse ponto, a etapa 3 do ciclo da hidroformilação está concluído. Imaginando o sistema ocorrendo experimentalmente, este está imerso em uma atmosfera de gás CO e H₂. Ocorre então a etapa 4, onde uma molécula de CO é inserida na molécula do catalisador, fazendo com que

este altere sua geometria de quadrado planar para bipirâmide trigonal, o que permitirá a etapa 5 ocorrer (ver página 11, Esquema 1.5).

Para os cálculos que descrevem a etapa 5, denominou-se Reagente2 como sendo o sistema de partida, ET2 como sendo o estado de transição, e de Produto2 o sistema final dessa etapa. As ilustrações a seguir apresentam as características de distância de ligação, ângulos de ligações, e torções dos sistemas Reagente2 e ET2.

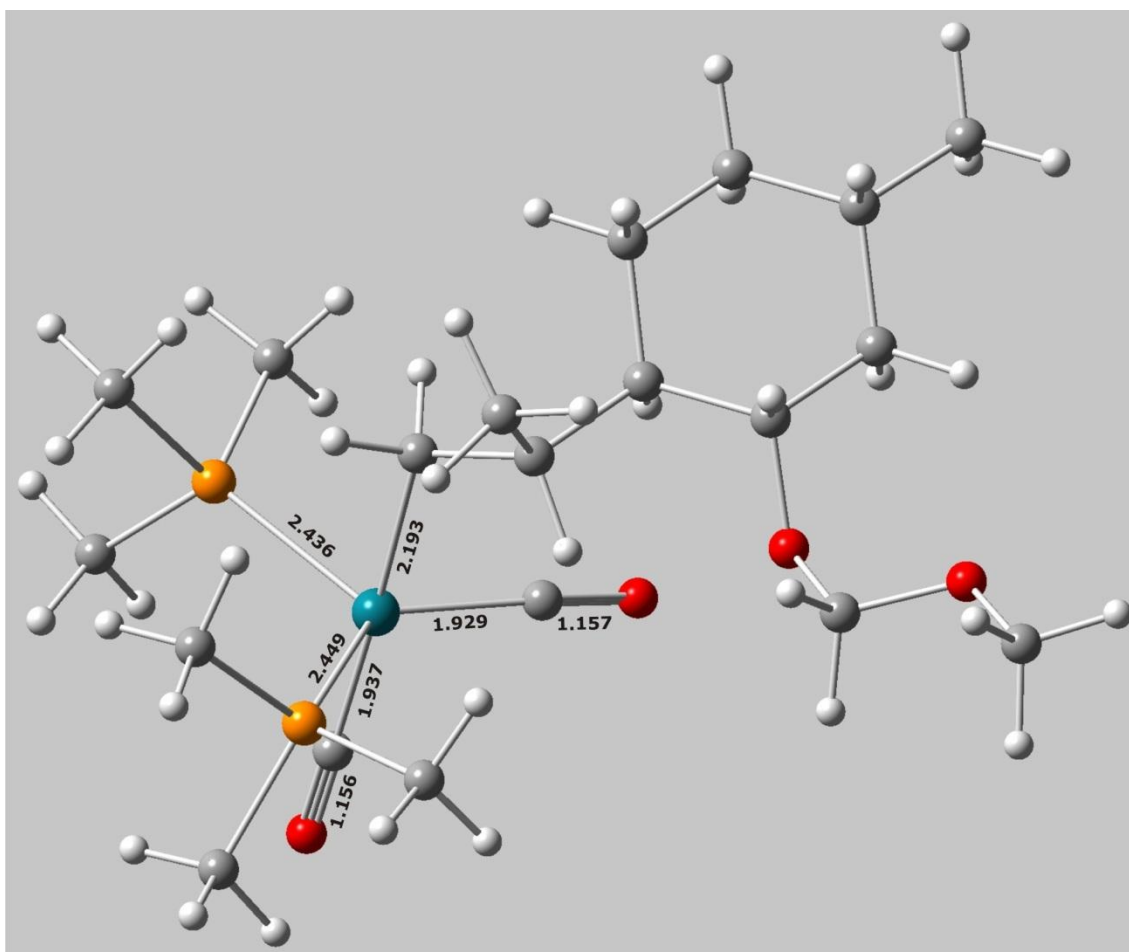


Figura 3.12. Distâncias de ligação do sistema Reagente2.

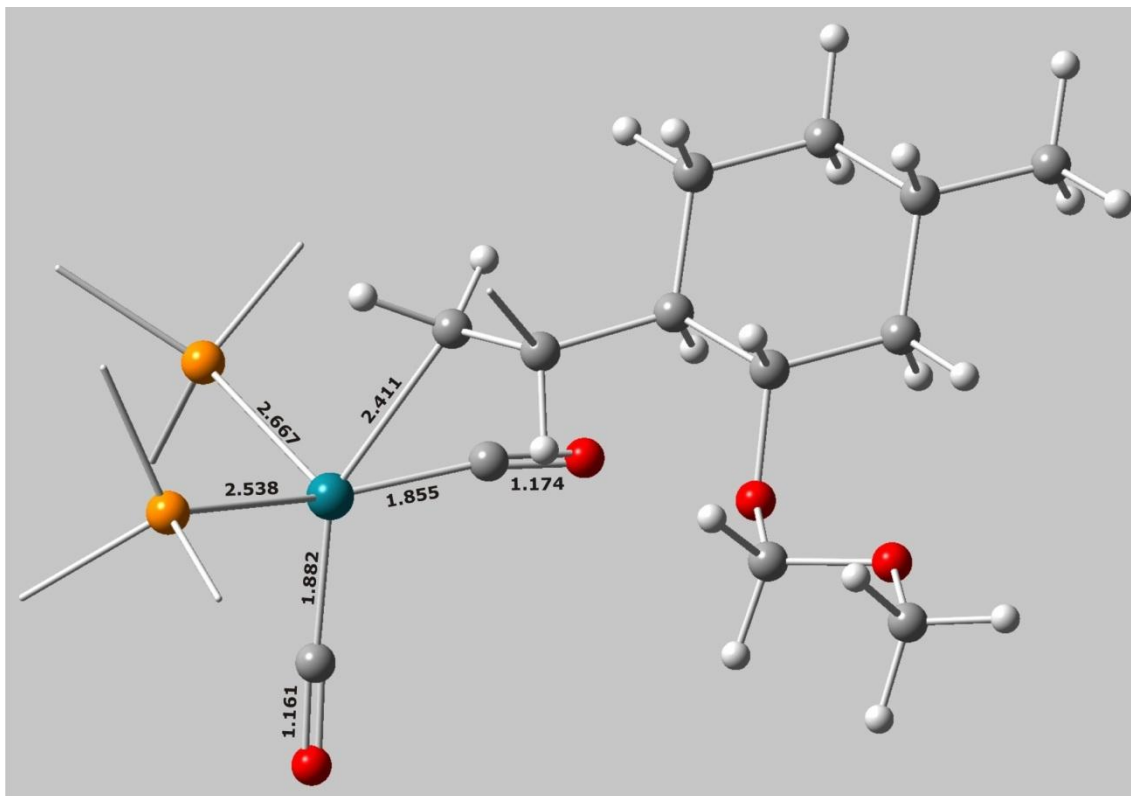


Figura 3.14. Distâncias de ligação do sistema ET2.

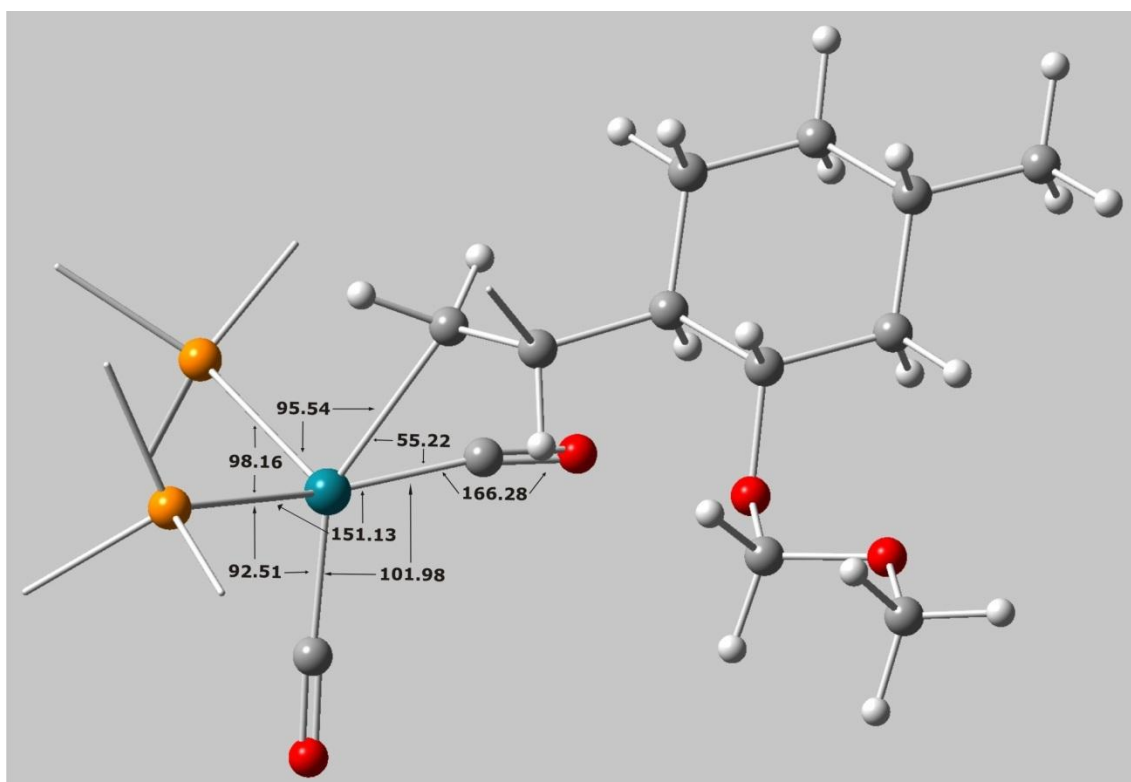


Figura 3.15. Ângulos de ligação do sistema ET2.

Comparando a Figura 3.12 com a Figura 3.14, observa-se que as alterações significativas das distâncias de ligação ocorrem somente entre o átomo de ródio com o átomo de carbono da molécula de (-)-isopulegol (distancia-se 0,218Å) e entre o átomo de ródio com um dos átomos de fósforo (distancia-se 0,231Å). As demais ligações alteram-se na ordem de centésimos de angstroms ou menos. Essas maiores distâncias justificam por conta que a molécula de (-)-isopulegol está se transferindo do átomo de ródio para o átomo de carbono da carbonila mais próxima, e enquanto esse movimento se desenvolve, os agrupamentos ligados ao átomo de ródio alteram suas posições para obter melhor ajuste estérico.

A Figura 3.13 e a Figura 3.15 ilustram os ângulos de ligação do sistema Reagente2 e ET2 respectivamente. As diferenças angulares entre os dois sistemas são significativas, e a alteração de maior intensidade localiza-se entre o átomo de carbono da molécula de (-)-isopulegol, o átomo de ródio, e o átomo de carbono da carbonila, reduzindo o ângulo em 32,7°. No sistema ET2, a molécula de (-)-isopulegol está localizada em uma posição entre o átomo de ródio e o átomo de carbono da carbonila, conforme ilustrado na Figura 3.16.

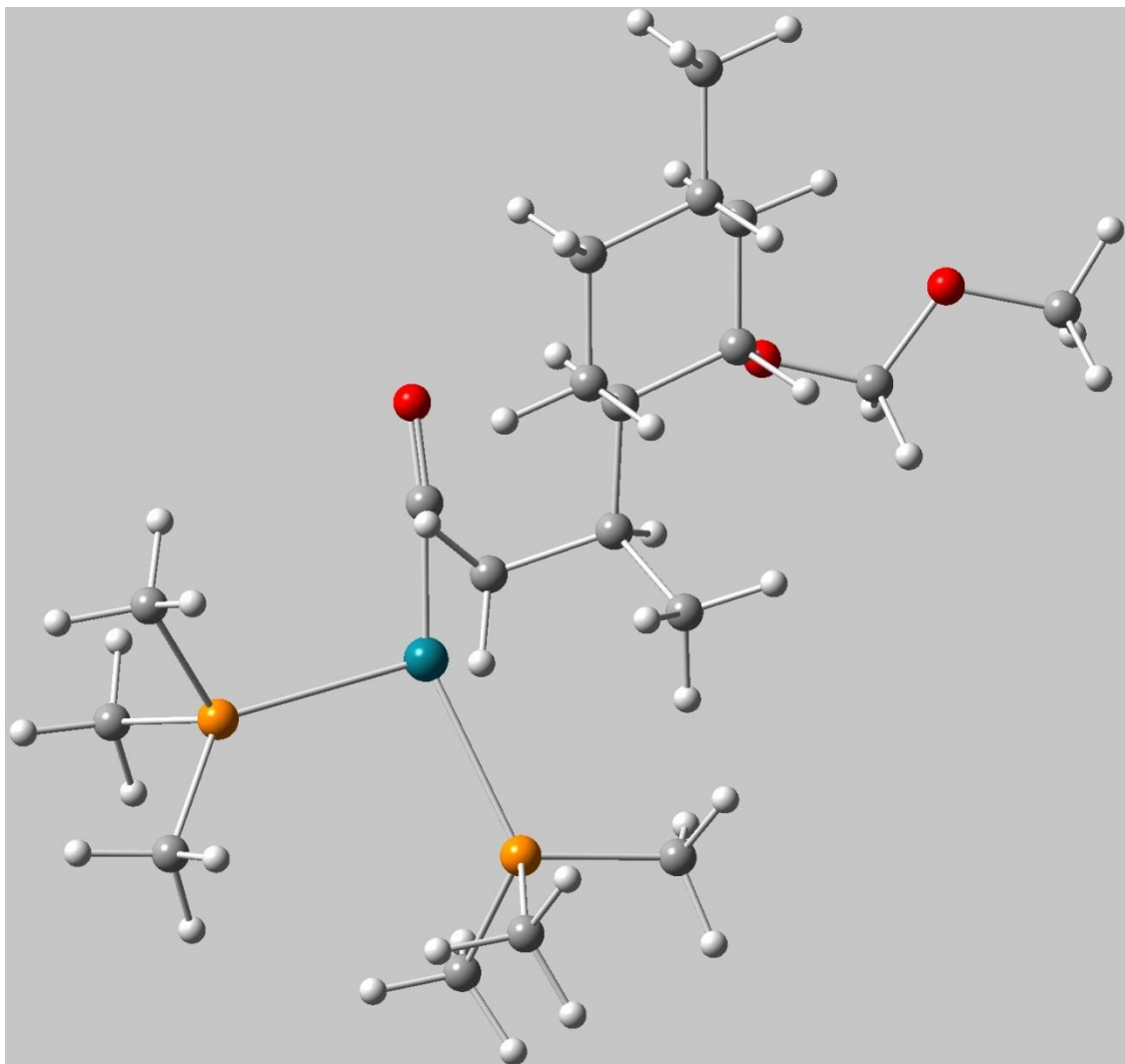


Figura 3.16. Sistema ET2 evidenciando a trajetória que a molécula de (-)-isopulegol realiza do átomo de ródio ao átomo de carbono da carbonila.

Observa-se também na Figura 3.16, que o caminho percorrido pela molécula de (-)-isopulegol, do átomo de ródio até o carbono da carbonila, trata-se de uma trajetória que se assemelha a uma meia lua, pois dessa forma a interação enfraquece facilitando assim o desenvolvimento de interação de um átomo ao outro. O sistema está prestes a formar o Produto2, visualizado na Figura 3.17, e a distância de ligação da molécula de (-)-isopulegol passará de 2,193Å quando ligado ao átomo de ródio, para 1,530Å quando ligado ao átomo de carbono da carbonila.

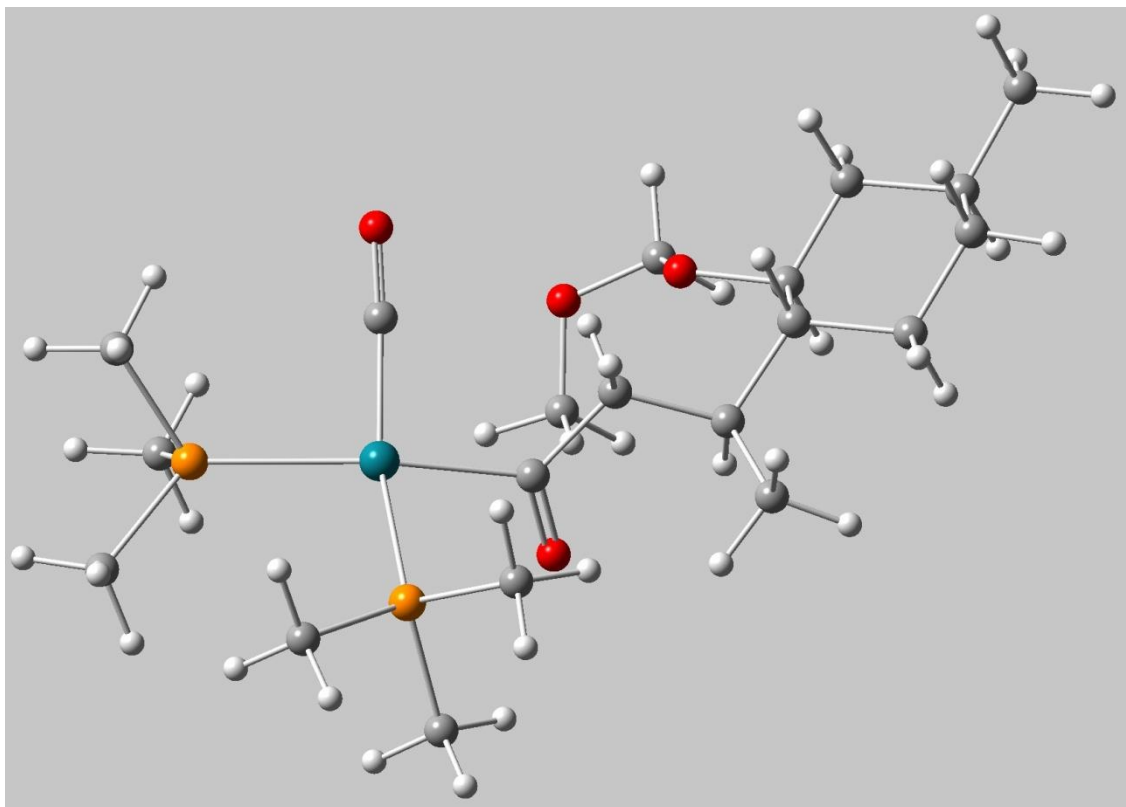


Figura 3.17. Estrutura do sistema Produto2.

As alterações dos ângulos dos demais grupos ligados ao átomo de ródio se justificam através do movimento realizado pela molécula de (-)-isopulegol, no qual à medida que a molécula se aproxima sobre a carbonila, ou seja, na extremidade da molécula do catalisador, os grupos vão se ajustando. Um dos grupos contendo o átomo de fósforo sofre maior alteração, fechando o ângulo na posição equatorial em $13,44^\circ$, e saindo ligeiramente desse mesmo plano, ocupando parte do espaço deixado pela molécula de (-)-isopulegol, fenômeno ilustrado na Figura 3.18. Esse agrupamento altera o seu ângulo em relação à carbonila localizada na axial de 92° para 109° , enquanto que o agrupamento adjacente que possui os mesmo átomos mantém a sua posição praticamente invariável. Cabe lembrar que o átomo de ródio não forma uma geometria bipirâmide trigonal

perfeita, há pequenas deformações na geometria por conta da natureza estereoeletrônica dos grupos ligantes.

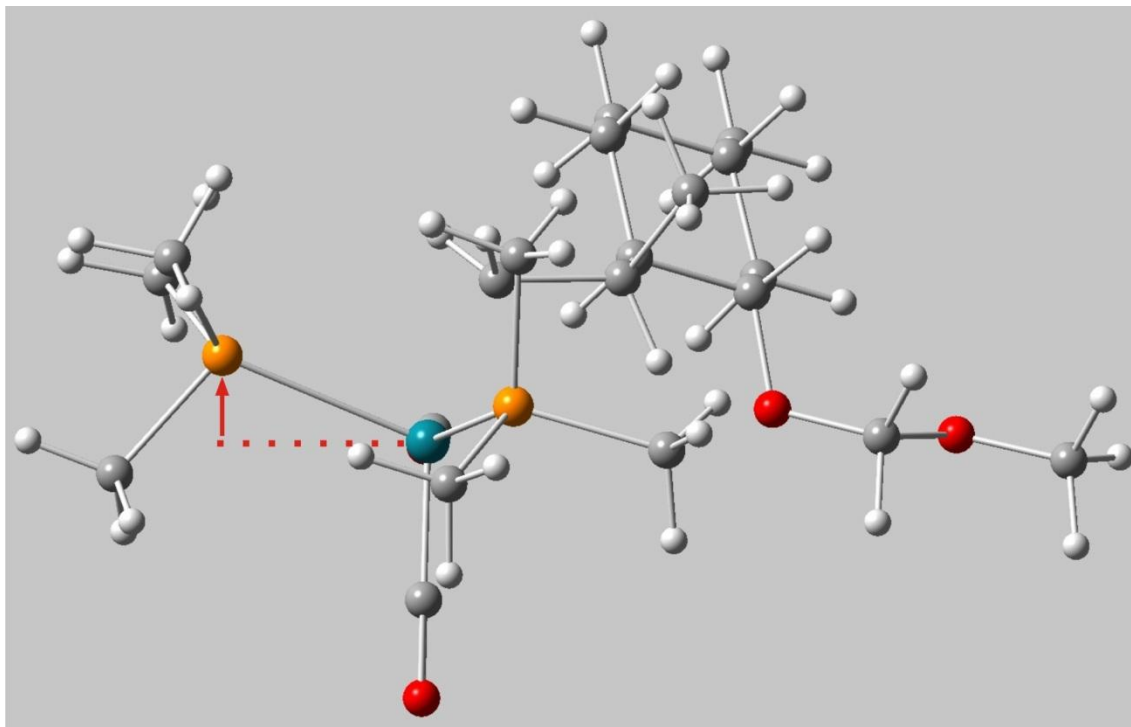


Figura 3.18. Deslocamento do grupo contendo átomo de fósforo em relação ao átomo de ródio. A seta indica a elevação do grupo no sistema ET2.

Ao término dessa etapa, referente ao produto da etapa 5 do ciclo catalítico da hidroformilação (ver página 11, Esquema 1.5), apresentado na Figura 3.17, a molécula do catalisador adquire uma geometria quadrada planar, e a molécula de (-)-isopulegol encontra-se fortemente ligada ao átomo de carbono da carbonila. A Ea para o sistema Reagente2 \rightarrow ET2 \rightarrow Produto2 é apresentada no Gráfico 3.2.

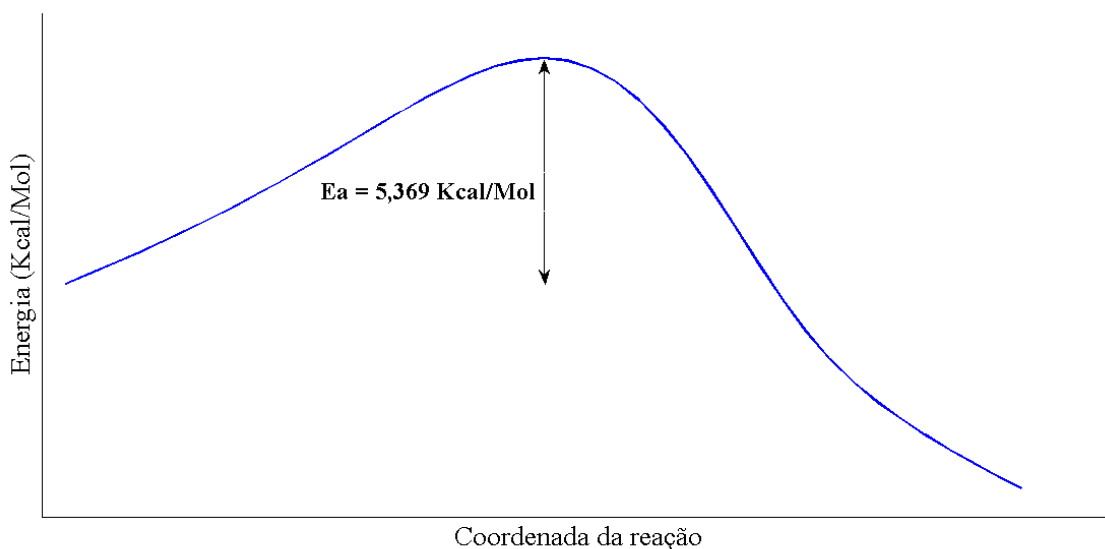


Gráfico 3.2. Comportamento da energia no sistema Reagente2 \rightarrow ET2 \rightarrow Produto2.

A energia de ativação dessa etapa é superior à energia do sistema ET1 (4,099 Kcal/Mol), pois nessa etapa a quantidade de átomos a ser deslocados pelo sistema é maior, havendo distorção da densidade eletrônica até o término da etapa.

Este trabalho optou por descrever o mecanismo do ciclo catalítico da hidroformilação focando as etapas 3 e 5 por conta que essas etapas sugerem ser determinantes para que a reação ocorra. As demais etapas também são importantes, porém, o estudo da dinâmica do sistema surge como uma idéia mais apropriada para a descrição das demais etapas, nas quais envolvem o fenômeno da solvatação das moléculas de CO e H₂ contidas no sistema e que interage com a molécula do catalisador e com a molécula de (-)-isopulegol, tal como acontece nas etapas 4, 6 e 7.

3. *A hidroformilação da molécula de (-)-isopulegol com diferentes grupos protetores.*

A partir desse ponto, será descrito o ciclo catalítico da hidroformilação conforme apresentado com as ‘moléculas de partida’, porém com maior foco na diastereosseletividade da reação, comparando o comportamento da reação através dos diferentes grupos protetores propostos para o trabalho (MOM, benzil e TBDMS).

Na prática, há a possibilidade da formação de duas moléculas diferentes de catalisador (ver página 8, Figura 1.2). Quando dois grupos trifenilfosfina coordenam com o átomo de ródio, a molécula de (-)-isopulegol apresenta maior dificuldade durante a aproximação sobre a molécula do catalisador por conta de ter que executar um encaixe mais complexo sobre a mesma, e a transferência do átomo de hidrogênio é dificultada, pois a molécula não consegue uma inclinação sobre o catalisador devido ao volume dos grupos trifenilfosfinas, impedindo assim que a reação processe. Essas características colaboram para uma baixa atividade desse catalisador formado no sistema, e ao estudar o catalisador formado com apenas um grupo trifenilfosfina, atribui-se uma maior atividade a esse por conta da grande redução do impedimento estéreo.

Analisaremos primeiro a reação com o uso do catalisador com dois grupos trifenilfosfina ligados ao átomo de ródio, ambos na posição equatorial, justificando a sua baixa atividade, e em seguida, o estudo completo da reação com o uso de diferentes grupos protetores, utilizando o catalisador com apenas um grupo trifenilfosfina.

3.1 Hidroformilação da molécula de (-)-isopulegol com o uso do hidreto de *bis*-trifenilfosfina carbonil ródio.

Ao se submeter o sistema na autoclave, há a possibilidade de haver formado o hidreto de *bis*-trifenilfosfina carbonil ródio. No estudo teórico, essa molécula é otimizada sem nenhum inconveniente. Ao se montar o sistema reagente, este já requer um cuidado a mais, pois o *software* pode otimizá-las considerando como duas moléculas independentes, desconsiderando a formação do metalociclo.

Utilizando-se este catalisador, consegue-se realizar a otimização das geometrias dos sistemas reagentes e produtos, porém, apesar de várias tentativas, não foi possível estabelecer uma estrutura de transição utilizando essa molécula de catalisador juntamente com a molécula de (-)-isopulegol protegida com qualquer um dos grupos.

É possível que esse catalisador seja realmente formado no sistema, porém, o grande volume proporcionado pelos grupos trifenilfosfina geram um impedimento estérico, ilustrado na Figura 3.19, impedindo a transferência do átomo de hidrogênio da molécula do catalisador para a molécula de (-)-isopulegol. O impedimento fica mais evidente quando a molécula de (-)-isopulegol se conecta ao átomo de ródio e torciona a fim de capturar o átomo de hidrogênio, nesse ponto fica explícita a repulsão dos grupos com a molécula de (-)-isopulegol protegida.

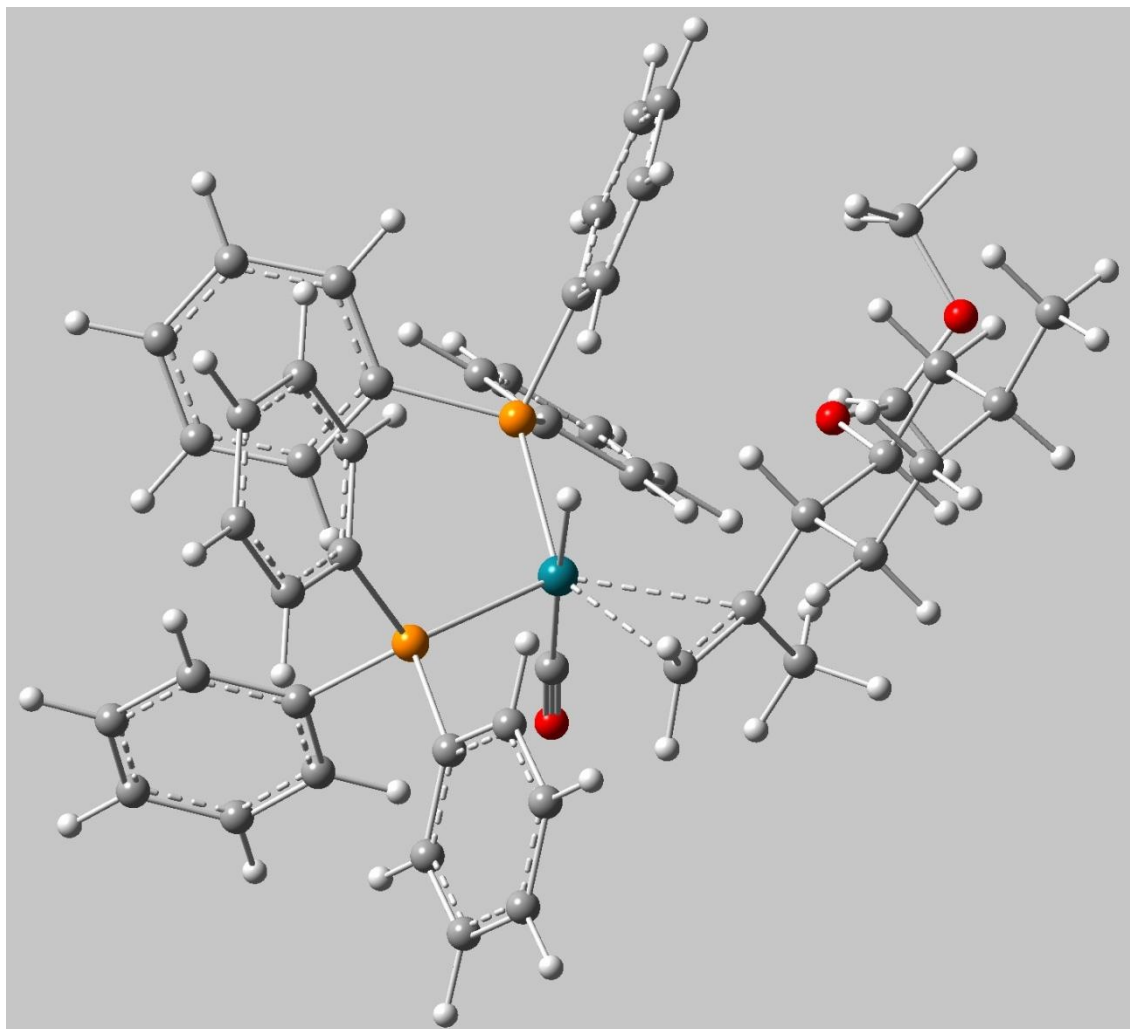


Figura 3.19. Sistema reagente com o hidreto de *bis*-trifenilfosfina carbonil ródio com (-)-isopulegol protegido com MOM.

O uso deste catalisador deve apresentar uma baixa reatividade, não descartando assim a possibilidade de que este tenha uma contribuição na diastereosseletividade dos produtos formados.

3.2 Hidroformilação da molécula de (-)-isopulegol com o uso do hidreto de trifenilfosfina bis-carbonil ródio.

A utilização do hidreto de trifenilfosfina *bis*-carbonil ródio como molécula do catalisador permitiu o desenvolvimento de todos os cálculos

necessários para a descrição do mecanismo de hidroformilação da molécula de (-)-isopulegol protegida com MOM, benzil e TBDMS.

O final da hidroformilação conduz a formação de uma mistura de dois isômeros, diferenciando na configuração *R* ou *S* do carbono adjacente aquele que se liga ao átomo de ródio. A Figura 3.20 apresenta dois sistemas reagentes no qual funcionou como referência em termos de estruturas para todos os cálculos mecânico quânticos, tendo apenas o grupo protetor alterado antes de partir para a etapa de otimização do sistema reagente. A Figura 3.20 mostra que quando o grupo alceno da molécula de (-)-isopulegol encontra-se no lado oposto do grupo protetor, este irá gerar um produto de configuração *R* no carbono adjacente áquele que se liga ao átomo de ródio, caso o grupo alceno esteja do mesmo lado do grupo protetor, formará um produto com configuração *S* no respectivo carbono. Na molécula de (-)-isopulegol há também outros três carbonos quirais, porém a estereoquímica desses não são alteradas durante a reação.

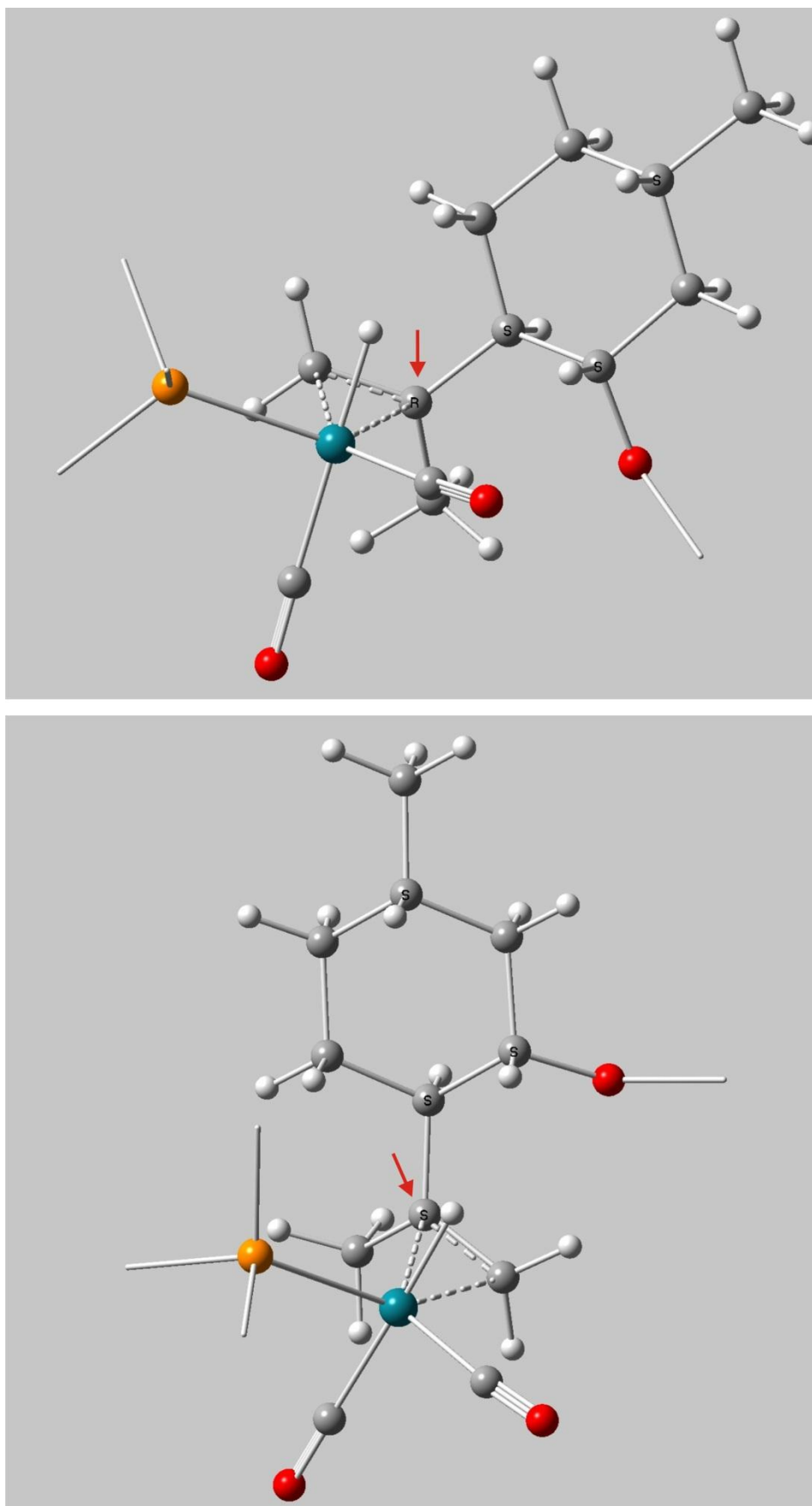


Figura 3.20. Acima sistema reagente de configuração *R*, e abaixo sistema reagente de configuração *S*, ambos indicados pela seta.

Para denominar cada sistema, será utilizada uma nomenclatura com base nas seguintes regras:

- i. Número correspondente à etapa: o número 1 referente à descrição da etapa 3, e o número 2 referente à etapa 5 do ciclo catalítico da hidroformilação (ver página 13, Esquema 2.4);
- ii. Será indicado se o sistema é Reagente, Produto, ou ET;
- iii. O grupo protetor utilizado (MOM, benzil ou TBDMS);
- iv. A configuração estereoquímica do carbono adjacente daquele que se liga ao átomo de ródio (*R* ou *S*).

A Figura 3.21 servirá como legenda para descrever os dados apresentados nas tabelas subsequentes com alguns valores de comprimentos de ligação e ângulos de ligação dos sistemas 1-Reagente e 1-ET, sendo o átomo de carbono D, sempre o da extremidade da molécula de (-)-isopulegol.

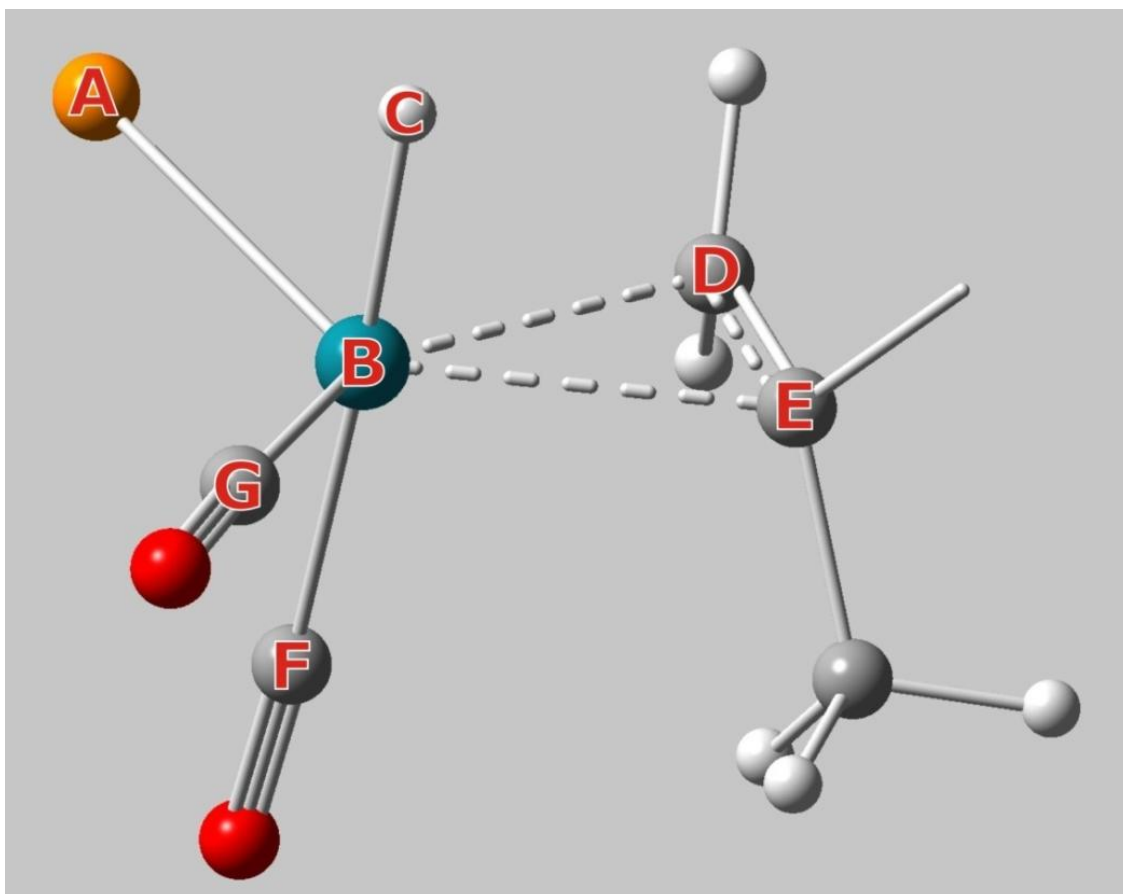


Figura 3.21. Legenda indicando os principais átomos sob análise nos sistemas 1-Reagente.

3.2.1 Descrição da adição do átomo de hidrogênio à molécula de (-)-isopulegol

Os dados apresentados a seguir buscam descrever detalhes da etapa 3 do ciclo catalítico da hidroformilação (ver página 11, Esquema 1.5), apresentando na forma de tabelas, os valores das distâncias de ligação, ângulos, e diedros entre os átomos da maneira como representados na Figura 3.21, e na forma de figura afim de ilustrar características das estruturas dos sistemas.

Tabela 3.1. Distâncias de ligação em angstroms dos sistemas 1-Reagente.

Sistema	A-B	B-C	B-D	B-F	B-G
1-Reagente-MOM-R	2,434	1,592	2,250	1,974	1,942
1-Reagente-MOM-S	2,443	1,603	2,259	1,966	1,951
1-Reagente-Benzil-R	2,444	1,594	2,240	1,973	1,940
1-Reagente-Benzil-S	2,440	1,606	2,256	1,963	1,941
1-Reagente-TBDMS-R	2,451	1,608	2,291	1,967	1,917
1-Reagente-TBDMS-S	2,449	1,602	2,248	1,967	1,952

Observa-se nos dados da Tabela 3.1 que após a otimização dos sistemas, mesmo alternando os grupos protetores e a posição da dupla ligação em relação ao grupo protetor para obter um produto com a estereoquímica diferente, não há diferença significativa nas distâncias de ligação.

Tabela 3.2. Ângulos de ligação em graus dos sistemas 1-Reagente.

Sistema	A-B-G	G-B-F	A-B-F	C-B-D	F-B-D
1-Reagente-MOM-R	117,85	95,13	96,13	85,53	96,04
1-Reagente-MOM-S	106,52	100,20	95,60	84,31	94,42
1-Reagente-Benzil-R	114,35	95,75	96,74	84,67	96,18
1-Reagente-Benzil-S	108,91	99,00	97,15	82,87	96,28
1-Reagente-TBDMS-R	113,62	97,61	98,04	84,44	96,60
1-Reagente-TBDMS-S	106,06	99,92	95,58	84,12	94,95

Grande parte dos sistemas 1-Reagente são idênticos quanto aos ângulos de ligação, conforme a Tabela 3.2, sendo que a alteração significativa dá-se pelos átomos A-B-G. Quando comparamos os sistemas que dará origem a produtos de configuração estereoquímica *R* ou *S*, estes apresentam semelhança entre si, ou seja, esse ângulo é determinado de acordo como a molécula de (-)-isopulegol se conecta formando o

metalociclo, o que também influencia de uma maneira mais sensível o ângulo formado pelos átomos G-B-F.

Tabela 3.3. Distâncias de ligação em angstroms dos sistemas 1-ET.

Sistema	A-B	B-C	B-D	B-F	B-G
1-ET-MOM-R	2,566	1,654	2,220	1,940	1,920
1-ET-MOM-S	2,560	1,656	2,230	1,935	1,918
1-ET-Benzil-R	2,580	1,653	2,224	1,939	1,915
1-ET-Benzil-S	2,395	1,665	2,262	1,917	1,992
1-ET-TBDMS-R	2,373	1,651	2,261	1,919	2,021
1-ET-TBDMS-S	2,558	1,657	2,226	1,931	1,919

Nos sistemas 1-ET, apenas a distância de ligação entre os átomos A-B (grupo trifenilfosfina) é ligeiramente mais próxima nos sistemas 1-ET-Benzil-S e 1-ET-TBDMS-R relativo à acomodação estérica da molécula de (-)-isopulegol sobre o átomo de ródio no momento em que está ocorrendo a transferência do átomo de hidrogênio.

Comparando a Tabela 3.1 com a Tabela 3.3, apenas os átomos A-B distanciam-se sensivelmente, em todo o restante do sistema não há diferença significativa entre os sistemas 1-Reagente e 1-ET.

Tabela 3.4. Ângulos de ligação em graus dos sistemas 1-ET.

Sistema	A-B-G	G-B-F	A-B-F	C-B-D	F-B-D
1-ET-MOM-R	105,32	97,60	103,58	74,52	91,79
1-ET-MOM-S	103,94	96,76	106,92	75,61	92,10
1-ET-Benzil-R	105,62	98,29	102,54	74,68	91,82
1-ET-Benzil-S	110,28	103,20	95,69	74,19	93,02
1-ET-TBDMS-R	104,84	105,83	95,16	77,94	91,71
1-ET-TBDMS-S	103,81	96,95	106,64	75,26	92,38

A Tabela 3.4 com os dados dos ângulos não nos fornece de uma maneira clara algum indicativo que caracterize os sistemas 1-ET, apresentando particularidades em seus valores. E comparando a Tabela 3.4 com a Tabela 3.2, observa-se que os valores dos ângulos C-B-D e F-B-D diminuem, pois como o átomo de hidrogênio está sendo transferido, o ângulo C-B-D se fecha, e a carbonila localizada na face de baixo (a que forma o ângulo F-B-D) aproxima-se ligeiramente para o lado da molécula de (-)-isopulegol.

A Tabela 3.5 a seguir apresenta a valores do ângulo diedro entre os átomos C-B-D-E dos sistemas 1-Reagente e 1-ET, representando assim quantos graus a molécula do sistema 1-ET gira para atingir o estado de transição, o que lhe permite capturar o átomo de hidrogênio.

Tabela 3.5. Valores em graus do ângulo diedro entre os átomos C-B-D-E dos sistemas 1-Reagente e 1-ET.

Sistema	Ângulo	Sistema	Ângulo	Diferença
1-Reagente-MOM-R	89,19	1-ET-MOM-R	23,36	65,83
1-Reagente-MOM-S	89,31	1-ET-MOM-S	18,39	70,92
1-Reagente-Benzil-R	89,17	1-ET-Benzil-R	21,95	67,22
1-Reagente-Benzil-S	92,73	1-ET-Benzil-S	14,17	78,56
1-Reagente-TBDMS-R	92,00	1-ET-TBDMS-R	8,54	83,46
1-Reagente-TBDMS-S	87,97	1-ET-TBDMS-S	19,04	68,93

A coluna ‘Diferença’ indica a subtração do ângulo dos sistemas 1-Reagente pelo 1-ET. Analizando os dados da Tabela 3.5, verifica-se que os sistemas 1-Reagente possuem valores semelhantes, enquanto nos sistemas 1-ET há uma amplitude maior na variação de seus valores, fato que dificulta na determinação da estrutura de transição quando é necessário ‘chutar’ a mesma para que então o programa computacional a confirme.

Além da estrutura em si, com suas informações estereoelétrônicas, outro dado importante que permite avaliar o quão fácil a reação se processa, é o valor da E_a , que quanto menor o valor, mais fácil essa pode ocorrer. A Tabela 3.6 apresenta os valores encontrados de E_a para os sistemas utilizando os diferentes grupos protetores e nas suas duas configurações estereoquímicas consideradas.

Tabela 3.6. Valores das E_a em kcal/Mol da etapa 3 do ciclo catalítico da hidroformilação.

Grupo protetor - Configuração	E_a
MOM-R	5,036
MOM-S	4,440
Benzil-R	4,920
Benzil-S	5,567
TBDMS-R	3,442
TBDMS-S	4,579

Utilizando o TBDMS como grupo protetor, este oferece a menor E_a para a obtenção de um produto de configuração *R*, sendo este valor cerca de 32% menor em relação ao grupo protetor MOM, e 30% menor em relação ao Benzil. Quando se trata de um produto com configuração *S*, a diferença na E_a entre os grupos protetores não passa de 21%, sendo o grupo protetor MOM o que possui a menor E_a .

Realizando a comparação por grupo, MOM e Benzil apresenta uma diferença de aproximadamente 12% entre as configurações *R* e *S*, enquanto o grupo TBDMS apresenta diferença de aproximadamente 25% entre as E_a .

É nesta etapa que é definida a estereoquímica da reação, pois a molécula de (-)-isopulegol \mathbf{R} se aproxima da molécula do catalisador

formando o metalociclo, e as diferenças nos valores da E_a também podem determinar a proporção do produto formado. Como a diferença entre os isômeros quando se utiliza o TBDMS como grupo protetor é a maior, espera-se que a proporção do isômero *R* seja bem superior ao do isômero *S*, quando comparado na utilização dos demais grupos protetores. Espera-se que a proporção dos produtos quando se utiliza os demais grupos protetores sejam próximas, sendo o MOM o grupo que melhor apresenta rendimento para a formação de produto com a configuração *S*, por apresentar o menor valor de E_a entre os três grupos.

Os sistemas 1-Produto, independente do grupo protetor, apresentam características muito próximas quanto a distâncias de ligação e ângulos, assumindo estruturas semelhantes daquelas ilustradas na Figura 3.22.

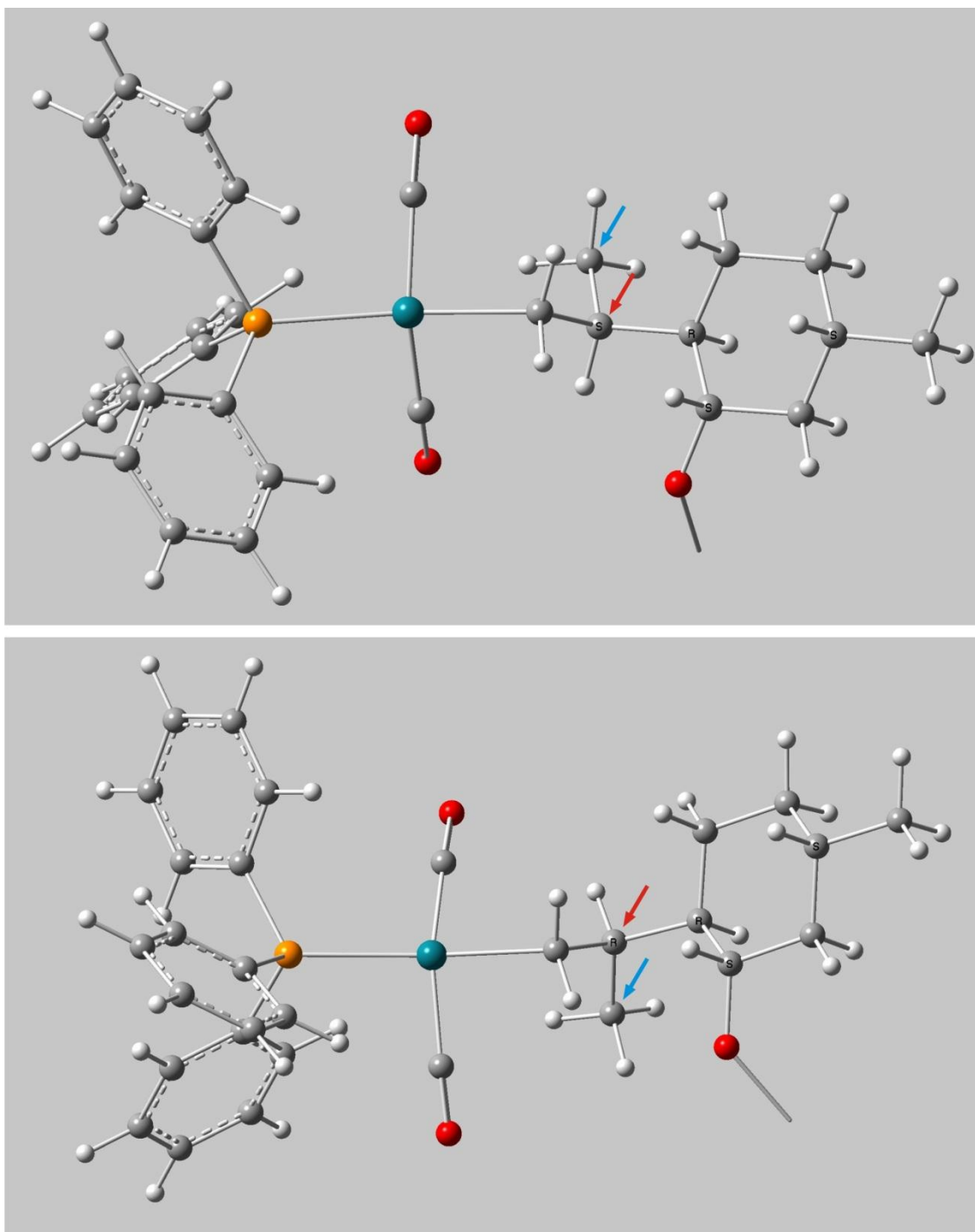


Figura 3.22. Ambas as imagens tratam-se de 1-Produto. A seta azul indica a posição do grupo metila, e a seta vermelha indica a diferente estereoquímica desse átomo entre os dois sistemas.

A Figura 3.22 apresenta dois sistemas, sendo a imagem superior o sistema que formará um produto de configuração *R* no átomo de carbono

apontado pela seta vermelha, e a imagem inferior apresenta o sistema que dará origem a um produto com a configuração *S* referente ao mesmo átomo de carbono. As setas vermelhas ilustram justamente o contrário, sendo que os sistemas irão alternar a configuração estereoquímica desse átomo de carbono após ocorrer a etapa 5 do ciclo catalítico da hidroformilação (ver página 11, Esquema 1.5) quando há a transferência da molécula de (-)-isopulegol ao grupo carbonila. As setas azuis apenas indicam de qual lado está localizada a metila.

3.2.2 *Descrição da transferência da molécula de (-)-isopulegol ao grupo carbonila.*

Nessa etapa do ciclo catalítico da hidroformilação, o sistema 2-Reagente contará com uma carbonila a mais na molécula do catalisador, e a molécula de (-)-isopulegol encontra-se ligada diretamente à molécula do catalisador, formando uma geometria bipirâmide trigonal com o átomo central. O esquema das estruturas dos sistemas 2-Reagente é ilustrado através da Figura 3.23.

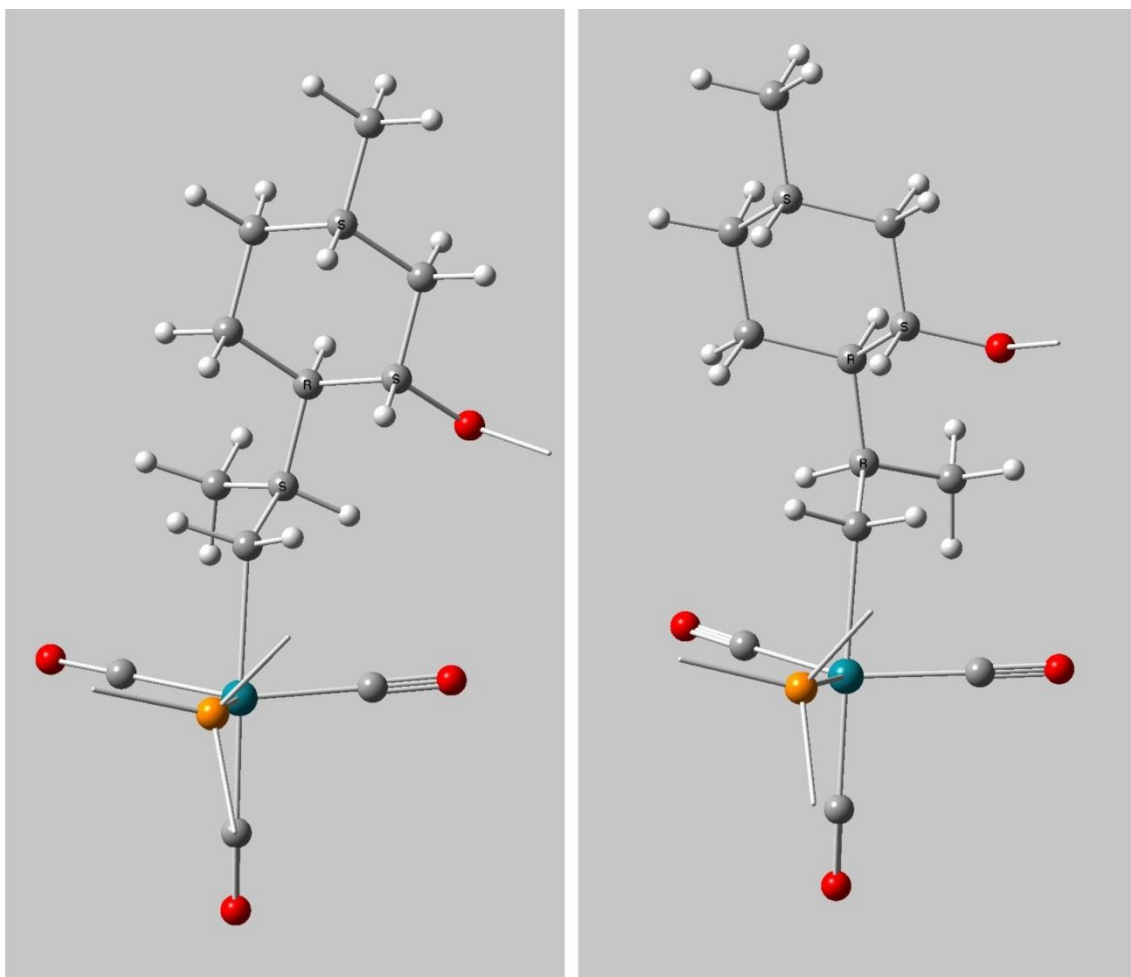


Figura 3.23. Sistemas 2-Reagente, na esquerda o sistema que dará origem a um produto de configuração *R*, e na direita o sistema que dará origem a um produto de configuração *S*.

A Figura 3.24 servirá como legenda para descrever os dados apresentados nas tabelas subsequentes, como alguns valores de comprimentos de ligação e ângulos de ligação dos sistemas 2-Reagente e 2-ET.

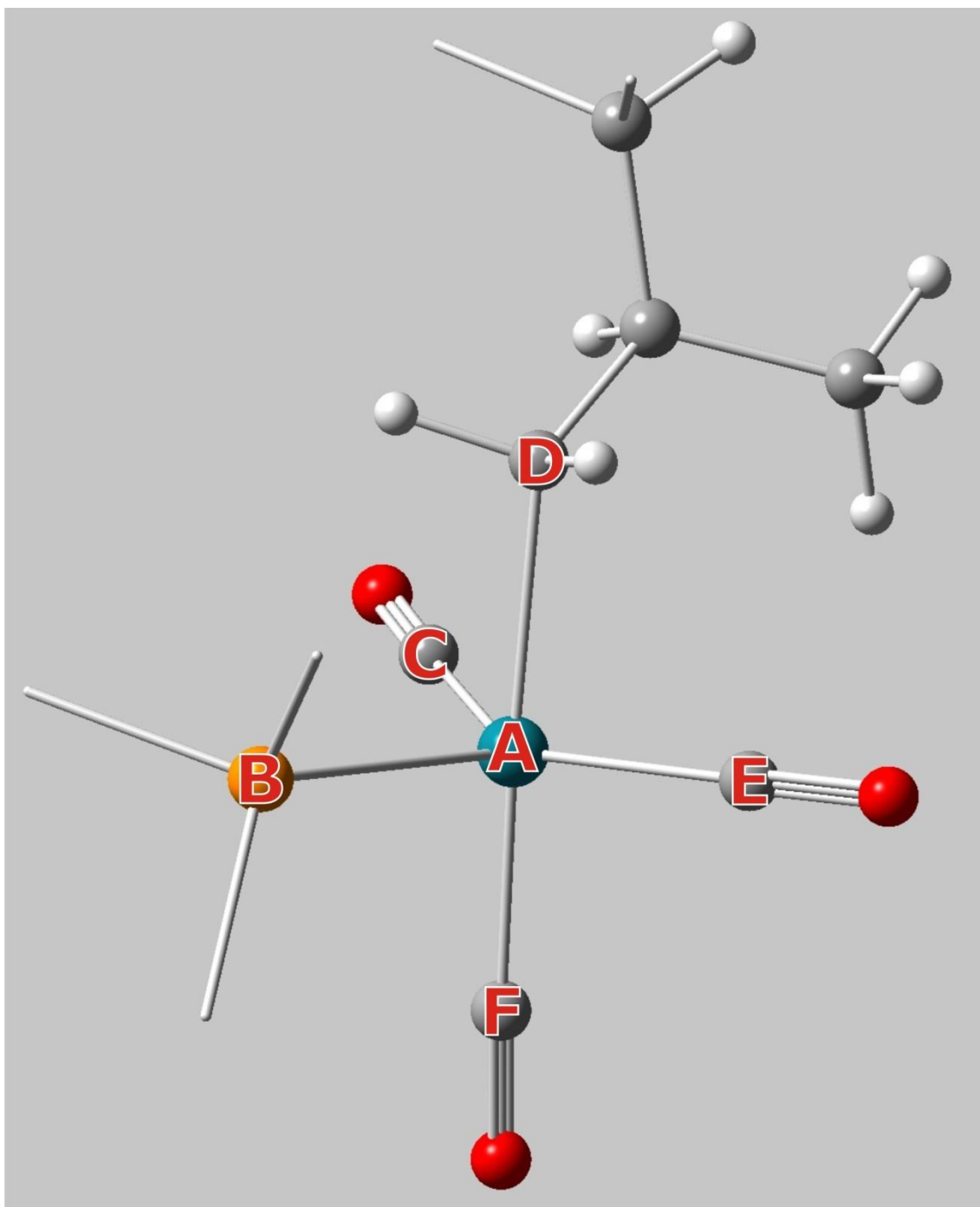


Figura 3.24. Legenda indicando os principais átomos sob análise nos sistemas 2-Reagente.

Tabela 3.7. Distâncias de ligação em angstroms dos sistemas 2-Reagente.

Sistema	A-B	A-C	A-D	A-E	A-F
2-Reagente-MOM-R	2,590	1,942	2,202	1,938	1,972
2-Reagente-MOM-S	2,559	1,936	2,204	1,949	1,972
2-Reagente-Benzil-R	2,568	1,944	2,203	1,943	1,970
2-Reagente-Benzil-S	2,552	1,938	2,204	1,950	1,970
2-Reagente-TBDMS-R	2,583	1,941	2,202	1,941	1,971
2-Reagente-TBDMS-S	2,553	1,939	2,205	1,948	1,971

Os dados da Tabela 3.7 mostra que os sistemas 2-Reagentes são praticamente idênticos entre si quanto às distâncias de ligações consideradas.

Tabela 3.8. Ângulos de ligação em graus dos sistemas 2-Reagente.

Sistema	B-A-C	C-A-E	B-A-D	C-A-F	D-A-C
2-Reagente-MOM-R	110,61	136,21	90,28	94,00	83,82
2-Reagente-MOM-S	114,81	135,48	87,45	94,65	84,74
2-Reagente-Benzil-R	109,47	139,36	89,13	93,94	85,30
2-Reagente-Benzil-S	114,08	136,39	87,24	94,30	84,87
2-Reagente-TBDMS-R	110,59	137,09	89,33	94,03	84,61
2-Reagente-TBDMS-S	113,97	136,14	87,49	94,15	85,19

Os dados da Tabela 3.8 apresentam consistência nos valores dos ângulos de uma maneira geral. Observa-se que os ângulos B-A-C e C-A-F dos sistemas de configuração tipo *S* são sempre maiores que na configuração tipo *R*, mesmo que a diferença seja ínfima, e nos ângulos C-A-E e B-A-D ocorre justamente o contrário. Nas configurações do tipo *R*, a molécula de (-)-isopulegol encontra-se sensivelmente a uma distância maior do grupo trifenilfosfina, observado pelos dados da Tabela 3.8 onde

os ângulos B-A-D possuem valores mais alto nessa configuração, afetando assim os demais ângulos entre os grupos ligantes ao metal central.

O estado de transição dessa etapa tem-se a molécula de (-)-isopulegol localizada entre o átomo de ródio e o átomo de carbono de qualquer uma das carbonilas que estão localizadas no plano equatorial. Nessa etapa, há uma determinada simetria entre os dois grupos carbonilas, visto que a molécula de (-)-isopulegol pode vir a se ligar a qualquer uma dessas.

Tabela 3.9. Distâncias de ligação em angstroms dos sistemas 2-ET.

Sistema	A-B	A-C	A-D	A-E	A-F
2-ET-MOM-R	2,546	1,884	2,439	1,984	1,916
2-ET-MOM-S	2,558	1,880	2,429	1,990	1,912
2-ET-Benzil-R	2,536	1,884	2,433	1,988	1,917
2-ET-Benzil-S	2,542	1,882	2,425	1,987	1,916
2-ET-TBDMS-R	2,541	1,883	2,436	1,987	1,915
2-ET-TBDMS-S	2,548	1,881	2,432	1,987	1,915

Assim como os dados da Tabela 3.7, a Tabela 3.9 não apresenta nenhuma variação significativa para os diferentes sistemas, porém a ligação A-C fica aproximadamente 0,1Å mais próxima, enquanto a ligação A-D distancia-se em aproximadamente 0,2Å em relação aos sistemas 2-Reagente, apresentados na Tabela 3.7.

Tabela 3.10. Ângulos de ligação em graus dos sistemas 2-ET.

Sistema	B-A-C	C-A-E	B-A-D	C-A-F	D-A-C
2-ET-MOM-R	101,86	149,32	99,73	98,86	53,52
2-ET-MOM-S	103,65	147,06	95,39	99,87	53,80
2-ET-Benzil-R	101,50	148,60	99,94	99,56	53,89
2-ET-Benzil-S	102,33	147,45	97,65	100,21	54,52
2-ET-TBDMS-R	102,39	148,29	99,52	99,63	53,36
2-ET-TBDMS-S	101,81	149,03	96,62	99,72	54,20

Dentre os valores dos ângulos apresentados na Tabela 3.10, apenas o ângulo B-A-D apresenta uma variação sistemática, onde os sistemas de configuração *R* apresentam valores superiores aos seus respectivos sistemas de configuração *S*.

Comparando os dados da Tabela 3.8 e da Tabela 3.10, observamos que os ângulos B-A-C e D-A-C se fecham, enquanto os ângulos C-A-E, B-A-D e C-A-F abrem. O ângulo B-A-C fecha por conta da trajetória em que a molécula de (-)-isopulegol percorre quando esta sai de sobre o átomo de ródio em direção à carbonila (ver página 60, Figura 3.16), pois como essa translada em uma trajetória que se assemelha a uma meia lua, acaba que através por efeitos estericoeletrônicos desloca um pouco a carbonila no eixo equatorial, e, conseqüentemente, por conta desse movimento, essa carbonila fica mais distante que a carbonila adjacente presente também na posição equatorial, tendo como resultado a abertura do ângulo C-A-E. Como a molécula de (-)-isopulegol está translutando em direção da carbonila, é de se esperar que o ângulo B-A-D aumente. Como os sistemas 2-ET estão representando a estrutura intermediária entre 2-Reagente e 2-Produto, a ligação entre os átomos D e C estão prestes a se estabelecer, fazendo com que o átomo C da carbonila saia um pouco do eixo equatorial

em direção à molécula de (-)-isopulegol, fechando assim o ângulo D-A-C e conseqüentemente aumentando o ângulo C-A-F.

A Tabela 3.11 apresenta os valores de E_a dessa etapa para os sistemas estudados de acordo com o grupo protetor. Os valores da E_a dessa etapa são superiores aos da etapa estudada anteriormente, e a amplitude entre os sistemas são menores. Um aspecto interessante é observado nos valores de E_a quando se utiliza o TBDMS como grupo protetor, este grupo apresenta o menor e o maior valor de E_a entre todos os sistemas avaliados, sendo que o sistema TBDMS-R apresenta E_a cerca de 8% maior que o sistema TBDMS-S.

Tabela 3.11. Valores das E_a em kcal/Mol da etapa 5 do ciclo catalítico da hidroformilação.

Grupo protetor - Configuração	E_a
MOM-R	6,768
MOM-S	6,900
Benzil-R	6,939
Benzil-S	6,482
TBDMS-R	6,996
TBDMS-S	6,462

Para a etapa 5 do ciclo catalítico da hidroformilação é necessária uma maior E_a , porém, essa etapa não é a que determina a estereoquímica da reação, e as energias para que essa etapa ocorra são bem próximas.

Após o sistema atingir a estrutura de transição, a reação desenvolve até formar o produto dessa etapa, visualizada na Figura 3.25, onde a molécula do catalisador apresenta geometria quadrado planar e a molécula de (-)-isopulegol conectada à carbonila.

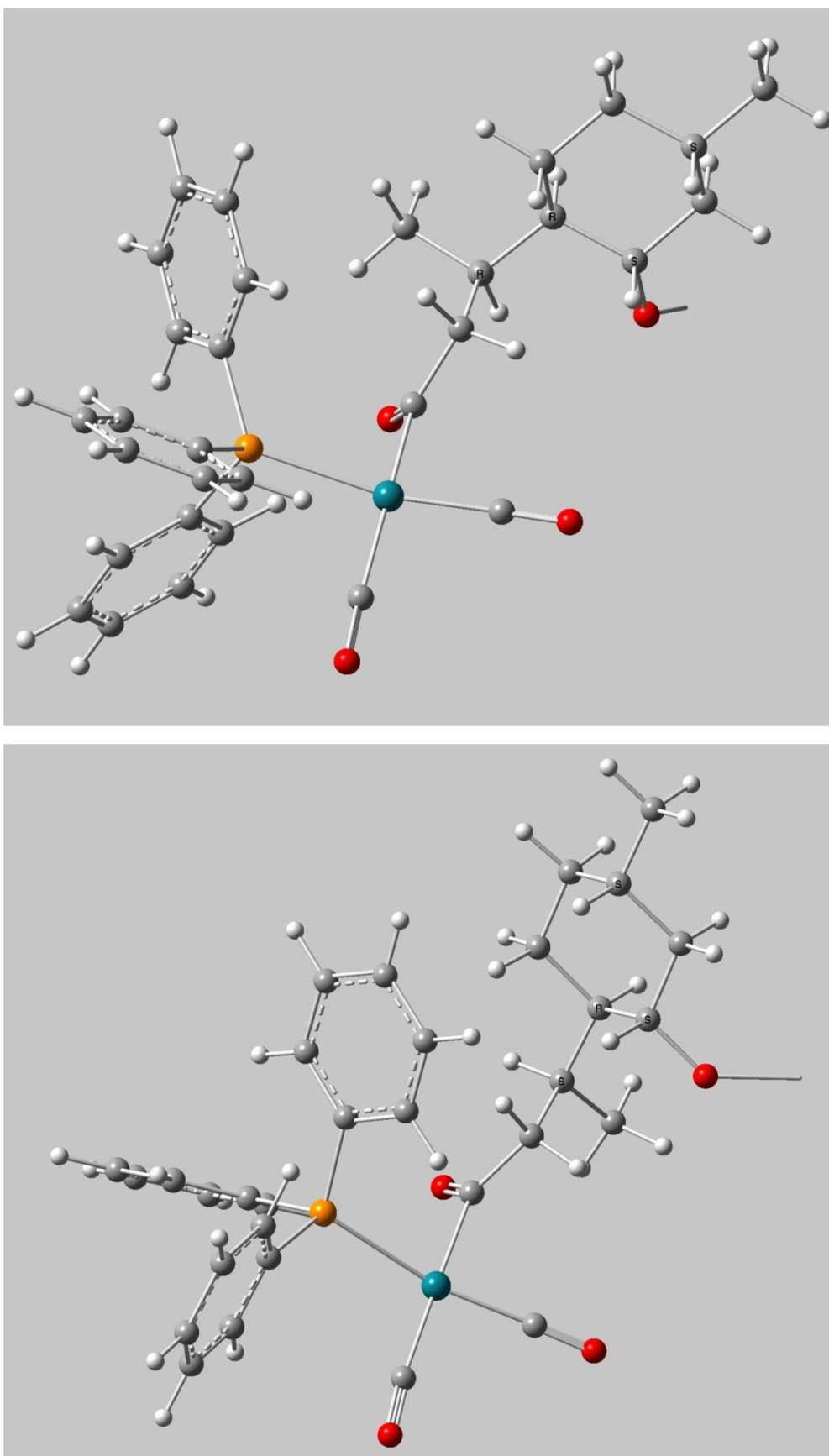


Figura 3.25. Sistema 2-Produto-R (superior) e sistema 2-Produto-S (inferior).

Após essa etapa, o ciclo catalítico da hidroformilação prossegue com a inserção de dois átomos de hidrogênio proveniente do gás de síntese ao átomo de ródio, sendo que há a transferência intramolecular de um dos átomos de hidrogênio que está ligado ao átomo de ródio à carbonila onde está presente a molécula de (-)-isopulegol, finalizando o ciclo, onde a molécula do catalisador é restaurada e a molécula de (-)-isopulegol agora contém um grupo formil (COH) no lugar do alceno.

3.3 Comparação com dados experimentais.

O grupo de *G. L. B. Aquino* e colaboradores realizou em laboratório a síntese dos compostos descritos nesse trabalho, separando os isômeros por método cromatográfico e caracterizando-os por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) [11]. A Tabela 3.12 é de autoria do grupo e apresenta a proporção dos isômeros detectada pelo aparelho de RMN, porém sem a identificação da configuração estereoquímica dos mesmos.

Tabela 3.12. Resultados experimentais da hidroformilação dos derivados de (-)-isopulegol.

Grupo protetor	Proporção dos isômeros
MOM	75/25
Benzil	70/30
TBDMS	90/10

Fonte: AQUINO, G. L. B., AGUIAR, G., NASCIMENTO, M. N. Estudo da reação de hidroformilação de monoterpenos. *Revista Eletrônica de Farmácia*. V.2, p. 126-128, 2005.

Comparando a Tabela 3.12 com a Tabela 3.6 podemos associar a proporção dos isômeros com os valores das E_a , atribuindo a configuração de menor E_a ao isômero de maior proporção. A Tabela 3.13 compara os dados das duas tabelas.

Tabela 3.13. Associação de valores experimentais e teóricos.

Grupo protetor - Configuração	E_a (Kcal/Mol)	Diferença de E_a por configuração (%)	Proporção do isômero associado (%)
MOM-R	5,036	11,8	25
MOM-S	4,440		75
Benzil-R	4,920	11,6	70
Benzil-S	5,567		30
TBDMS-R	3,442	24,8	90
TBDMS-S	4,579		10

A comparação ocorre com os valores de E_a dessa etapa, pois é essa que determina a estereoquímica da reação e também apresenta uma maior amplitude nos valores, comparado com os dados da Tabela 3.11 (ver página 83), contribuindo significativamente para a proporção dos isômeros.

CAPÍTULO IV

Conclusões

Os resultados dos cálculos apresentados permitiram descrever o mecanismo de reação da molécula de (-)-isopulegol com uma molécula catalisadora que contem átomo de ródio a partir da ótica dos reagentes envolvidos e do ciclo catalítico da hidroformilação proposto por *Wilkinson* e colaboradores em 1968, de maneira satisfatória.

Utilizando-se a quântica como ferramenta, foi possível definir qual é a etapa determinante da estereoquímica dos produtos formados, bem como descrever todo o rearranjo molecular referente à coordenada da reação.

A partir de dados experimentais, foi proposta a estrutura do hidreto de trifenilfosfina *bis*-carbonil ródio como a molécula de catalisador com maior atividade junto a molécula de (-)-isopulegol \mathbf{R} , e a estrutura do hidreto de *bis*-trifenilfosfina carbonil ródio apresentou uma estrutura com elevado impedimento estéreo junto à molécula de (-)-isopulegol, atribuindo uma baixa atividade desse catalisador no sistema.

A diferença de cerca de 32% entre as E_a nos sistemas 1-Reagente entre as configurações R e S quando se utiliza o TBDMS como grupo protetor, apontam para uma elevada atividade para o sistema de

configuração R, indicando que o mesmo sistema de configuração S seja quase impraticável perante ao seu isômero.

A outra etapa do mecanismo da reação descrito nesse trabalho não contribui para a diastereosseletividade da reação, o que se observou foi que essa etapa exige um maior valor de E_a para que a reação seja contemplada. Os valores de E_a encontrados nessa etapa são superiores, e a amplitude entre os mesmos é baixa.

CAPÍTULO V

Referências bibliográficas

- [1] IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). XML on-line corrected version: <http://goldbook.iupac.org> (2006-) created by M. Nic, J. Jirat, B. Kosata; updates compiled by A. Jenkins. ISBN 0-9678550-9-8. doi:10.1351/goldbook. Acesso: dia 16 de agosto de 2010.
- [2] HERZ, W. et al. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. Springer. 1997, pp. 129-131.
- [3] SILVA, M. I. G.; et al. Central nervous system activity of acute administration of isopulegol in mice. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. 2007, p. 88(2):141.
- [4] SILVA, M. I. G.; et al. Gastroprotective activity of isopulegol on experimentally induced gastric lesions in mice: investigation of possible. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2009, pp. v.1, p.1-1.
- [5] MASERAS, F.; LLEDÓS, A. Computational Modeling of homogeneous catalysis. New York. Kluwer Academic Publishers. 2002.
- [6] BOTTEGHI, C.; MARCHETTI, M.; DEL PONTE, G. Contribuições recentes da reação de hidroformilação na síntese de produtos farmacêuticos. Parte 1. *Química Nova*. 15, 1992, Vol. 1.
- [7] MARTÍN, J. J. C. Theoretical insights into the chemistry of organometallic compounds with C2 π -ligands: alkenes and alkynes. Tese (Doctor en Ciències Químiques). Universitat Autònoma de Barcelona. 2002.
- [8] SLAUGH, L.H.; MULLINEAUX, J. *Organometallics. Chemistry*. 1968. 13, 469
- [9] SERRANO, L. C. Hidroformilación asimétrica de olefinas com catalizadores de rodio y disfosfitos metalamacrocíclicos. Tese (Programa de doctorat-Química). Universitat Autònoma de Barcelona. 2007.
- [10] LAZZARONI, R. et al. Investigation of alkyl metal intermediate formation in the rhodium-catalyzed hydroformylation: Experimental and theoretical approaches. *Coordination Chemistry Reviews*, 2010. 254, 696-706.

- [11] NASCIMENTO, M. N.; AGUIAR, G. A.; AQUINO, G. L.B. Estudo da reação de hidroformilação de monoterpenos. Revista eletrônica de farmácia. Suplemento Vol 2 (2), 2005.126-128..
- [12] Van LEEUWEN, P. W. N. M.; CLAVER, C. Rhodium catalyzed hydroformylation. Kluwer Academic Publishers. New York. 2002.
- [13] LALDLER, J. K., KING, M. C. The Development of Transition-State Theory. J. Phys. Chem. 87, 1983. 2657-2664..
- [14] TRUHLAR, D. G., GARRETT, B. C., KLIPPENSTEIN, S. J. Current Status of Transition-State Theory. J. Phys. Chem. 100. 1996. 12771-12800..
- [15] JENSEN, F. Introduction to Computational Chemistry. John Wiley & Sons. England. 2001.
- [16] Da SILVEIRA, L.G. Estudos teóricos da reação de alquilação desracemizante em enaminas quirais. Dissertação. Universidade Federal do Rio Grande. 2005.
- [17] MILLER, M. H. Beyond Transition-State Theory: A Rigorous Quantum Theory of Chemical Reaction Rates. Acc. Chem. Res. 26, 174-181. 1998.
- [18] Da CUNHA, W. F. Cálculo de taxas de reação dos sistemas colisionais reativos $Na + HF \rightarrow NaF + H$ e $H^+ + LiH \rightarrow H_2^+ + Li$ via Teoria das Estruturas de Transição. Dissertação. Universidade de Brasília. 2007.
- [19] VILELA, A. F. A. Dinâmica e cinética de sistemas moleculares reativos via teoria das estruturas de transição e superfície de energia potencial. Tese. Universidade de Brasília. 2005.
- [20] SANTISO, E. E. Effect of Confinement on Chemical Reactions. Dissertation. Faculty of North Carolina State University. 2007.
- [21] LEWARS, E. Computational Chemistry: Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics. Kluwer Academic Publishers. New York. 2004.
- [22] CRAMER, C. J. Essentials of Computational Chemistry. Wiley, New York. 2002.
- [23] De SOUZA, M. A. F. Estudo Químico-Quântico de alguns Estados Excitados do Pirrol e do 2H-Tetrazol. Dissertação. Universidade Federal da Paraíba. 2008.
- [24] LEVINE, I. N. Quantum Chemistry. 5ªed. Prentice Hall, Upper Saddle River, New Jersey. 2000.
- [25] De SOUZA, K. F. Estudo Teórico do Piroxicam e sua Foto-Reação, no Vácuo e em Presença de Solventes. Dissertação. Universidade Estadual de Campinas. 2008.
- [26] De OLIVEIRA, H. C. B. Um Procedimento Analítico para o Cálculo das Integrais Bi-eletrônicas em Métodos de Mecânica Quântica Molecular. Tese. Universidade de Brasília. 2008.
- [27] KOCH, W., HOLTHAUSEN, M. C. A Chemist's Guide to Density Functional Theory. Second Edition. Wiley-VCH. Weinheim. 2001.

- [28] Da SILVA, J. J. S. Estudo Teórico de Complexos de Hidrogênio Heterocíclicos com enfoque na Determinação dos Mecanismos de Reação. Dissertação. Universidade Federal de Pernambuco. 2006.
- [29] SZABO, A., OSTLUND, N. S. Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory. Dover Publications. New York. 1989.
- [30] MORGON, N. H., COUTINHO, K. Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular. Livraria da Física. São Paulo. 2007.
- [31] CAMARGO, A. J. Estudo químico-quântico ab initio e semi-empírico de compostos inorgânicos e orgânicos com possíveis aplicações tecnológicas. Tese. Universidade de São Paulo. 2001.
- [32] COSTA, M. S. Estudo Teórico de Alguns Intermediários Radicalares e Neutros da Artemisinina e da Interação Existente entre o Heme e a Artemisinina. Dissertação. Universidade Estadual de Campinas. 2004.
- [33] SANVIDO, C. S. Estudo Teórico do Mecanismo de Eliminação Interna de Xantatos usando o Método Aditivo de Energia através de ONIOM com Pseudopotencial. Dissertação. Universidade Estadual de Campinas. 2006.
- [34] SOUZA, S. F., FERNANDES, P. A., RAMOS, M. J. General Performance of Density Functionals. *J. Phys. Chem. A*. 111. 2007. 10439-10452.
- [35] DUARTE, H. A. Índices de reatividade química a partir da teoria do funcional da densidade: formalismo e perspectivas. *Química Nova*. Vol. 24, No. 4. 2001.501-508.
- [36] GEERLINGS, P., DE PROFT, F., LANGENAEKER, W. Conceptual Density Functional Theory. *Chem. Rev.* 103. 2003.1793-1873.
- [37] HyperCube™, Inc. HyperChem® Release 7.5 for Windows®. Copyright by HyperCube™, Inc. 2002.
- [38] GAUSSIAN 09, Revision A.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.