



INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**EFEITO ANOMÉRICO EM REARRANJOS DE HURD-CLAISEN E
INVESTIGAÇÕES TERMOCINÉTICAS DE SEUS ESTADOS DE TRANSIÇÕES**

Fernanda Ferrari Martins Santos

Orientador: Prof. Dr. Heibbe C. B. de Oliveira

Coorientador: Prof. Dr. Ângelo H. L. Machado

Brasília -DF

Julho/2018



INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**EFEITO ANOMÉRICO EM REARRANJOS DE HURD-CLAISEN E
INVESTIGAÇÕES TERMOCINÉTICAS DE SEUS ESTADOS DE TRANSIÇÕES**

Fernanda Ferrari Martins Santos

Dissertação de mestrado apresentada ao programa de pós-graduação em Química da Universidade de Brasília como requisito para obtenção do título de mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Heibbe C. B. de Oliveira

Coorientador: Prof. Dr. Ângelo H. L. Machado

Brasília -DF

Julho/2018

AGRADECIMENTOS

Casada, com duas filhas de 1 e 3 anos, morando a 210 km de distância desta universidade, sem ajudante para os serviços domésticos, e após 10 anos de formada, iniciei meu caminho no mestrado. Certamente não foi fácil, e até o dia de hoje, recomecei muitas vezes. Assim, **agradeço à minha resiliência**, espelhada em minha mãe e renovada, de joelhos, em Deus! Gratidão também aos seguintes:

Meu orientador **Heibbe Oliveira**, pela oportunidade de trabalhar com orgânica teórica. Tê-lo como professor no passado, amigo e atual orientador é um privilégio, pois tudo isso começou em uma fase de grandes limitações minhas, e ainda assim, ele acreditou na minha dedicação e que daria certo. *Heibbe, quero sempre devolver-te amizade, respeito, admiração e belíssimas discussões científicas.*

Meu coorientador **Ângelo Machado**, pela grande contribuição em ampliar a minha mente para a área científica. As horas em sua sala valeram cada quilômetro rodado. *Você é inteligentíssimo, sensato e cauteloso na ciência, enfim, uma joia na minha vida!*

Meu colega e hoje, também professor, **Daniel Scalabrini**, pela atenção, disponibilidade e alegria sempre quando quis discutir minhas indagações científicas. *Você abrilhantou esta pesquisa e tenho um longo caminho à frente inspirado em ti.*

Amigos, que me deram momentos alegres dentro e fora da universidade: **Gabi, Ueslei, Thiago, Sandro, Giulia, Nayara, Valter, Lúcio, Malukete, Suzana e Matheus, Flávio**. Entre estes, destaca-se um que me deu abrigo na reta final e uma amizade que quero levar por muito tempo: **Arsênio**. Aos professores **Wendin** pelas puxadas na hora da qualificação com uma sutileza de *gentleman* e ao **Mineiro** pelo suporte na UEG e cálculos rodados na reta final em clima de desespero...

Convento das Irmãs Oblatas. Dentre todas moradias que tive em Brasília, lá foi onde, ao final do dia, na sacristia, esquecia da saudade de minhas filhas e do grande fardo que era equilibrar casa, maternidade e atenção nas estradas para evitar um acidente. Defino o período como um novo encontro com Cristo.

Enfim, somando ida e volta da UnB, foram perto de 40 mil km rodados e 650 caronas dadas entre idas e vindas (créditos à Deus, pois Ele me livrou de muitos perigos!!). Tudo para reduzir custos e espantar a solidão das 4hs de viagem semanais. E deixo claro: valeu a pena! Pelo título, claro, mas muito mais pelo que me tornei. Autoconhecimento é tudo mesmo!!

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho lindo a:

- À minha primogênita **Rafaela**, uma companheira fiel, tão menina e já tão minha amiga. Você voará longe, eu sei, e longe, a mamãe não quer estar.
- À minha caçula **Manuela**, flor que alegra a todos com teu sorriso e tua molecagem. Que sua expansividade seja bem aproveitada em teu caminho.

“Reinventem-se, queridas, quantas vezes forem necessárias. Sejam talentosas, livres e manifestem a glória de Deus. A mamãe acredita em vocês.”

- Ao querido esposo **Thiago**, pessoa ímpar mesmo, digo com certeza que poucos homens são iguais a ti. Excelente pai, cuidou na presença e na minha ausência de nossas filhas para que eu cumprisse minha obrigação de estudante. Me compreende muito bem, sabe se afastar e estar presente na medida certa e isso me ajuda a produzir. Tua alma é grande, tua bondade é imensa, e a tua vida, assim como a nossa, peço a Deus que seja longa...

“Você pode sobreviver, mas sobrevivência não é vida.

Opte pelo que faz teu coração vibrar.

Opte pelo que gostaria de fazer,

Apesar de todas as consequências.”

Osho

LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÔNICOS

- AMBH** – Adutos de Morita-Baylis-Hillman
- ApTE** – Alil p-Toluil Éter
- AVE** – Alil Vinil Éter
- CPCM** – *Conductor Like Polarizable Continuum Model*
- DABCO** – 1,4-diazobiciclo[2.2.2]octano
- DFT** – *Density Funcional Theory*
- ET** – Estado de Transição
- GDE** – Grupo doador de elétrons
- GGA** – *Generalized Gradient Approximation*
- GRE** – Grupo retirador de elétrons
- HCAE** – *Hiperconjugative Anomeric Effect*
- HC-endo-AE** – *Hiperconjugative endo-anomeric effect*
- HC-exo-AE** – *Hiperconjugative exo-anomeric effect*
- IRC** – *Intrinsic Reaction Coordinate*
- LDA** – *Local Density Approximation*
- MBH** – Morita-Baylis-Hillman
- MP2** – Moller Plesset Pertubation
- MVC** – Metil Vinil Cetona
- NBO** – *Natural Bond Orbitals*
- NAC** – *Natural Atomic Charge*
- PAE** – Prenil Aril Éter
- PCE** – Prenil Coumaril Éter
- RHF** – Restricted Hartree Fock
- STGQ** – *Synchronous Transit Guided Quasi-newton*
- TOM** – *Teoria do Orbital Molecular*
- TST** – *Transition State Theory*

SUMÁRIO

1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	12
1.1. ESTUDOS EXPERIMENTAIS DO REARRANJO DE CLAISEN	12
1.1.1. ADUTOS DE MORITA-BAYLLIS-HILLMAN (AMBH)	12
1.1.2. REARRANJOS DE CLAISEN	13
1.1.2.1. ESTEREOSELETIVIDADE DOS REARRANJOS DE CLAISEN	15
1.1.3. EFEITO DO SUBSTITUINTE PARA AVE	16
1.1.4. USO DE AMBH EM REARRANJOS DE CLAISEN	17
1.2. ESTUDOS TEÓRICOS A CERCA DE REARRANJOS DE CLAISEN	23
1.2.1. PARÂMETROS TERMODINÂMICOS E ANÁLISE DOS ESTADOS DE TRANSIÇÃO	23
1.2.2. TEORIA DO ESTADO DE TRANSIÇÃO (<i>Transition State Theory</i> - TST)	35
1.2.2.1. APROXIMAÇÃO TERMODINÂMICA PARA TEORIA DO ESTADO DE TRANSIÇÃO	36
1.2.2.2. APROXIMAÇÃO CINÉTICA PARA TEORIA DO ESTADO DE TRANSIÇÃO	40
1.2.2.3. APROXIMAÇÃO MECÂNICO-ESTATÍSTICA PARA A TEORIA DO ESTADO DE TRANSIÇÃO	41
1.2.3. TEORIA FUNCIONAL DA DENSIDADE (<i>Density Functional Theory</i> - DFT)	44
2. DETALHES COMPUTACIONAIS	46
3. RESULTADOS E DISCUSSÕES	48
3.1. MOTIVAÇÕES PARA O ESTUDO DA ÉSTEREOSELETIVIDADE DE HURD-CLAISEN	48
3.2. CONTROLE CINÉTICO <i>versus</i> CONTROLE TERMODINÂMICO	50
3.3. LINEARIDADE NA CURVA DE HAMMETT PARA O REARRANJO DE HURD-CLAISEN DE AMBH CONTENTO GRUPO FENILA	54
3.4. RELAÇÃO ENTRE O $\Delta\Delta G^\ddagger$ E A PROPORÇÃO DOS PRODUTOS	56
3.5. INFLUÊNCIA DO EFEITO ANOMÉRICO NA PREFERÊNCIA CONFORMACIONAL	59
3.6. ANÁLISE GEOMÉTRICA DOS ESTADOS DE TRANSIÇÕES	63

3.6.1. CONSIDERAÇÕES SOBRE A PLANARIDADE DO CARBOANOMÉRICO.	63
3.6.2. ANÁLISE ESTRUTURAL DAS DISTÂNCIAS INTERATÔMICAS	65
3.6.3. DEMAIS INTERAÇÕES ESTEREOELETRÔNICAS DE DESTAQUE PARA O REARRANJO HURD-CLAISEN	67
3.7. CONSIDERAÇÕES SOBRE A ESTABILIDADE DO CARBONO ANOMÉRICO	70
4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	73
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação geral da reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH).	12
Figura 1. Migração de elétrons no rearranjo proposto por Claisen, em que X = O	13
Figura 2. Reações pioneiras realizadas por Claisen.	13
Figura 4. Tipos de rearranjos de Claisen.	14
Figura 5. Rearranjo proposto por Schmid e colaboradores.	15
Figura 6. ET cadeira e barco para o rearranjo de Claisen	15
Figura 3. Efeito dos substituintes no favorecimento cinético em rearranjos de AVE	16
Figura 7. Provável estereoquímica dos rearranjos do tipo Claisen	16
Figura 8. Efeito dos substituintes no favorecimento cinético em rearranjos de AVE	17
Figura 9. Taxas cinéticas para substituinte trifluormetila (a) e metoxi (b)	17
Figura 10. Síntese de alquenos trissubstituídos por Basavaiah	17
Figura 11. Rearranjo de Johnson-Claisen em ésteres de MBH	18
Figura 4. Síntese estereoseletiva de (4Z)-4-ciano-4-enolato	18
Figura 5. Preferência conformacional dos ETs para o rearranjo de Johnson-Claisen	20
Figura 6. Retrosíntese de piperidina-2,6-diona	21
Figura 7. Síntese da (3E)-Benzilidenopiperidina-2,6-dio	21
Figura 13. Retrosíntese de piperidina-2,6-diona	21
Figura 8. Síntese da (3E)-benzilidenopiperidina-2,6-diona	21
Figura 15. Síntese de derivados de imidas via de Johnson-Claisen	23
Figura 16. Estados de transição cadeira para rearranjos do tipo Claisen	24
Figura 17. AVE típico	27
Figura 9. Rearranjo de Ap-TE	27
Figura 19. O-prenilação e rearranjo aromático catalisado por LynF.	30
Figura 20. Rearranjo de Claisen aromático de PCE	31
Figura 21. Líquido Iônico utilizado nos estudos de Harper	32
Figura 22. Reação de Rodrigues e Silva	47
Figura 23. ET para hipótese estérica (2,3-cis <i>versus</i> 2,3-trans) e hipótese estereoeletrônicas (1,2-cis <i>versus</i> 1,2-trans).	49

Figura 24. Preferência conformacional pseudo-axial de anéis piranos	59
Figura 25. Hiperconjugação em tetrahidropirano contendo substituinte na posição anomérica.	60
Figura 26. Efeito anomérico $\text{exo } LP_2 F \rightarrow \sigma_1^* C1/R$	62
Figura 27. Numerações dos ligantes do carbono anomérico	67

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados obtidos para síntese de (4Z)-4-ciano-pent-4-enoato de etila 5 substituídos pelo rearranjo de Jhonson-Claisen de nitrilas de MBH	18
Tabela 2. Resultados de Basavaiah no rearranjo de Jhonson-Claisen de ésteres de MBH	19
Tabela 3. Resultados na síntese de (3E)-Benzilidenopiperidina-2,6-diona	22
Tabela 4. Resultados para síntese do isômero (E)-Piperidina-2,6-diona	23
Tabela 5. Energias relativas para AVE via diferentes métodos	25
Tabela 6. Distâncias Geométricas pelo método B3LYP/6-31G	27
Tabela 7. Distribuição de cargas NBO pelo método B3LYP/6-311G	28
Tabela 8. Valores energéticos utilizando o método B3LYP/6-31+G(d)	29
Tabela 9. Valores das alturas das barreiras para tirosina o-prenilada	30
Tabela 10. E_A para rearranjo de PCE com inclusão de 0,1 e 2 águas explícitas	32
Tabela 11. Taxas para rearranjo de Claisen em solventes à 45°C	33
Tabela 12. Taxas para rearranjo de Cope em solventes à 150°C.	33
Tabela 13. Parâmetros de Ativação para rearranjo de Claisen de AVE	34
Tabela 14. Taxas de reação para diferentes valores de Δn	39
Tabela 15. Proporções encontradas por Rodrigues e Silva	47
Tabela 16. Taxa cinética para o rearranjo de Hurd-Claisen de AMBH com éster etílico (kcal/mol)	53
Tabela 17. Altura da barreira versus proporções dos produtos	57
Tabela 18. Proporção teórica dos produtos E/Z do rearranjo de Hurd-Claisen de AMBH com éster etílico	58
Tabela 19. Efeito anomérico <i>endo</i> nos estados de transições para o rearranjo de Hurd-Claisen	61
Tabela 20. Efeito anomérico <i>exo</i> nos estados de transições	62
Tabela 21. $HCAE_{total}$ para ambos estados de transições	63
Tabela 22. Planaridade do carbono anomérico (pseudo-axiais)	64
Tabela 23. Planaridade do carbono anomérico (pseudo-equatoriais)	65
Tabela 24. Distâncias interatômicas entre r_{R-C1} (Å) e r_{C1-O} (Å)	66
Tabela 25. Soma das deslocalizações energéticas a favor de $\sigma^*C1/O2$	68
Tabela 26. Soma das deslocalizações energéticas a favor de σ^*C1/R	69

Tabela 27. Soma das deslocalizações energéticas a favor de σ^*C1/H	69
Tabela 28. Soma das deslocalizações energéticas a favor de $\sigma^*C1/C8$	70
Tabela 29. Variação das cargas parciais no estado de transição axial e sua relação cinética	71
Tabela 30. Variação das cargas parciais no estado de transição equatorial e sua relação cinética	71
Tabela 31. Relação carga parcial atômica versus proporção teórica dos produtos versus efeito anomérico hiperconjugativos total	74

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. IRC do rearranjo de Hurd-Claisen de AMBH contendo éster etílico e substituintes alifáticos CH ₃ ou CF ₃	51
Gráfico 2. IRC do rearranjo de Hurd-Claisen de AMBH contendo éster etílico e substituintes aromáticos Ph, p-NO ₂ Ph e p-NH ₂ Ph.	52
Gráfico 3. Evolução cinética no rearranjo com éster etílico.	53
Gráfico 4. Curva de Hammett para rearranjo com grupo éster etílico.	55

1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1. ESTUDOS EXPERIMENTAIS DO REARRANJO DE CLAISEN

1.1.1. ADUTOS DE MORITA-BAYLLIS-HILLMAN (AMBH)

Entende-se por aduto o produto de uma reação envolvendo a adição de duas ou mais moléculas, sendo um único produto a ser formado contendo todos os átomos das moléculas reagentes¹.

Em 1968, Ken-ichi Morita^{2,3} e colaboradores produziram diferentes adutos, através da reação de um aldeído e uma olefina ligada a um grupo retirador de elétrons, na presença de triciclohexilfosfina. O resultado desta reação foi vários adutos altamente multifuncionalizados.

Devido ao tempo reacional elevado (em torno de uma semana à um mês), e a utilização, por Morita, de catalisadores de alta toxicidade, os pesquisadores A. B. Baylis e D. E. M. Hillman² em 1972, estes substituíram as fosfinas por 1,4-diazobiciclo[2.2.2]octano (DABCO). Desde então, esta reação passou a ser conhecida como reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH).

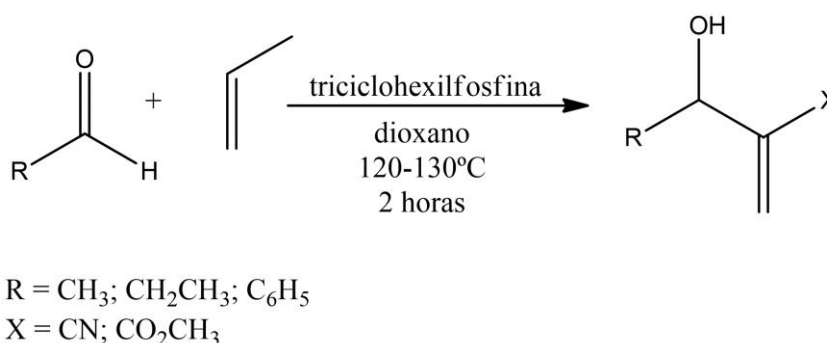


Figura 1. Representação geral da reação de Morita-Baylis-Hillman (MBH).

Esta reação tem cada vez mais se tornado uma poderosa ferramenta para o desenvolvimento de sínteses orgânicas devido a uma economia de átomos e sua grande

aplicabilidade, entre elas, o estudo de marcadores com acrilato com carga¹ e, mais recentemente, uso nas reações de organocatálise².

1.1.2. REARRANJOS DE CLAISEN

O químico Ludwig Claisen⁷ (1851-1930), em 1912, publicou pioneiramente, um estudo onde demonstrava um rearranjo térmico sigmatrópico [3,3] de alilvinil éteres (AVE) e, desde então, muitas são suas aplicações dentro da Química Orgânica Sintética. Por esta reação, é possível verificar a migração intramolecular das ligações σ , e conseqüentemente, uma reorganização das ligações π desta molécula.

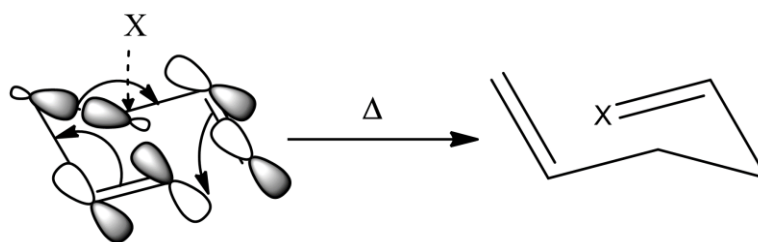


Figura 2. Migração de elétrons no rearranjo proposto por Claisen, em que X = O.

Dois exemplos das reações de rearranjo publicadas por Claisen tratam-se da conversão do 2-(aliloxi)anisol em 3-alil-2-hidroxianisol e da formação de 2-acetilpent-4-enolato de etila através do (*E*)-3-(aliloxi)but-2-enolato, em aquecimento, na presença de NH_4Cl .⁷ Desde então, diversos outros estudos que usam variados substratos tem sido utilizados para esta reação pericíclica.

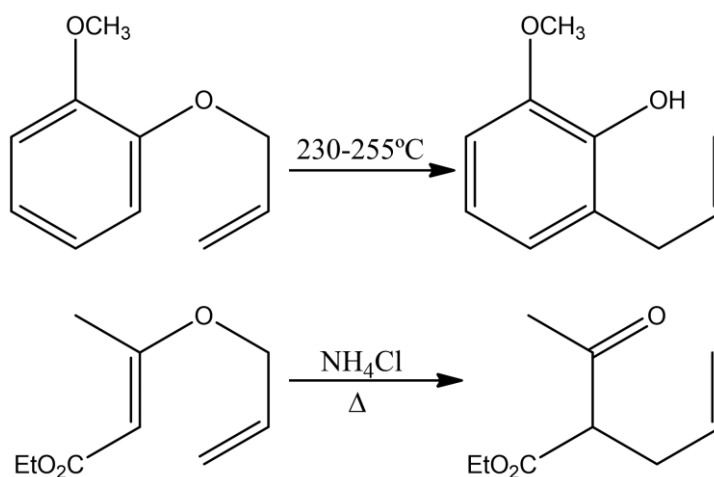


Figura 3. Reações pioneiras realizadas por Claisen.³

Por meio do uso de vários alil vinil éteres (AVE's) com diferentes padrões de substituição no carbono 2,⁴ muitas são os rearranjos sigmatrópicos [3,3] do tipo Claisen, como apresentado na Figura 4:

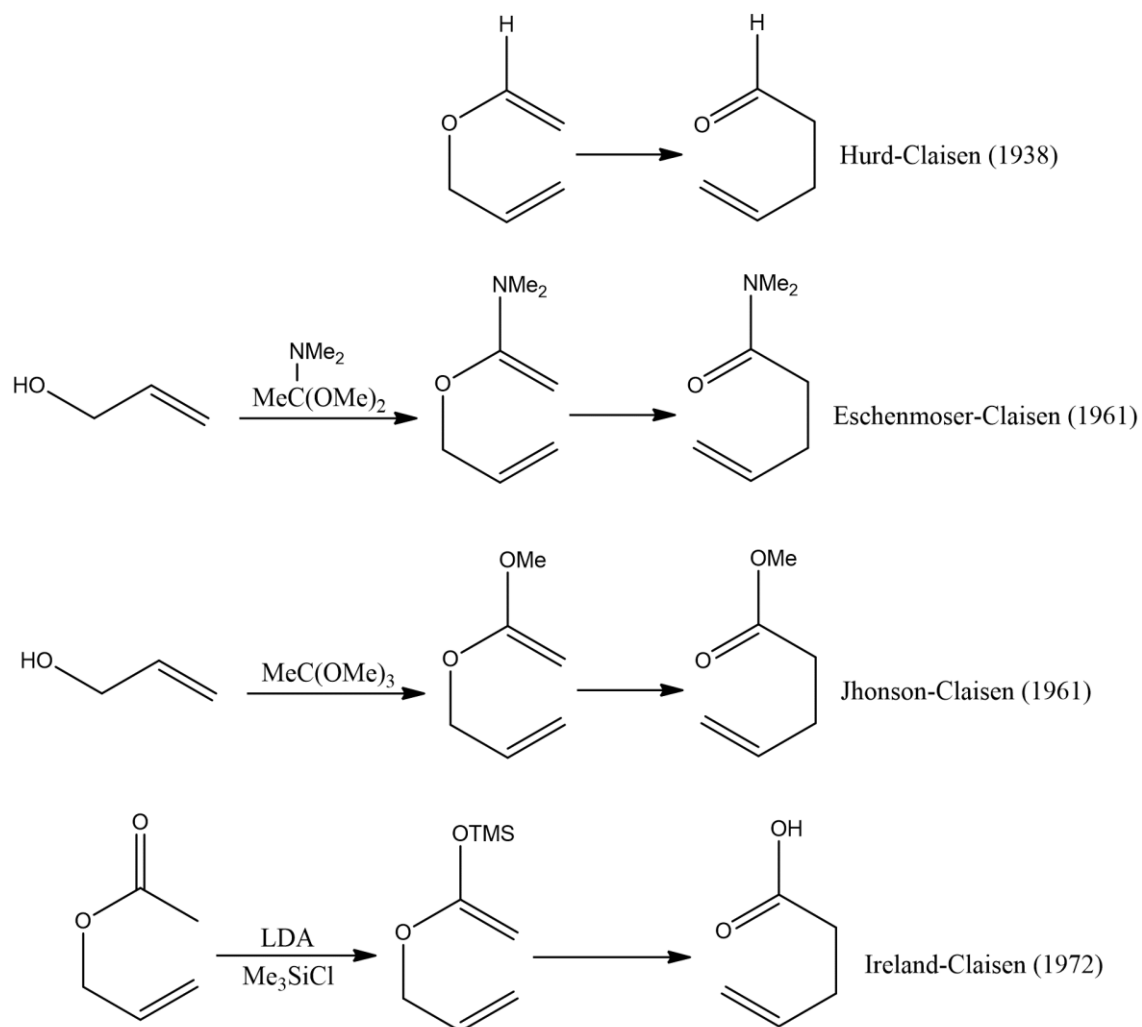


Figura 4. Tipos de rearranjos de Claisen.⁹

A formação deste produto de rearranjo provém da existência, desde do início muito discutida, de um possível estado de transição pericíclico.⁵⁻⁶ Atualmente, a maioria dos estudiosos concordam que este estado de transição (*Transition State* - ET) tem caráter intramolecular cíclico e é composto por um anel de seis membros, sendo este mecanismo concertado,⁷ com clivagem da ligação entre o heteroátomo e seu carbono adjacente (onde mais à frente veremos se tratar do carbono anomérico) e, conseqüentemente, formação da ligação sigma entre outros carbonos.⁸

1.1.2.1. ESTEREOSELETIVIDADE DOS REARRANJOS DE CLAISEN

Por volta dos anos 70, os estudos experimentais sobre o estado de transição propostos por Schmid^{16,17} e seus colaboradores mostraram que o rearranjo de 4-crotilpenpenil éter que o estado de transição cadeira é cerca de 2,5-3,0 kcal/mol mais estável que o ET em conformação barco, além de levarem à preferência conformacional *E/E* nos produtos.

Doering e Roth e Hill and Gilmar¹⁸ demonstraram que esta diferença energética de 3 kcal/mol entre os estados de transição sugere que a conformação cadeira seja mais energeticamente favorável.

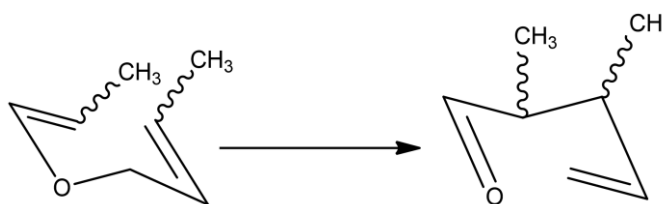


Figura 5. Rearranjo proposto por Schmid e colaboradores.^{9,10}

Anos mais tarde, Houk¹¹ utilizou-se da mecânica quântica para estudar a estereosseletividade do rearranjo de Ireland-Claisen em éteres ciclo-hexenilsililenol na forma de cadeira e barco, embora não havendo concordância sobre quais seriam estas estruturas.

Este tipo de reação pericíclica conta com a formação de um estado de transição, antes da formação do aldeído na etapa final do rearranjo, sendo este estado de transição podendo ser cadeira ou barco, conforme Figura 6:

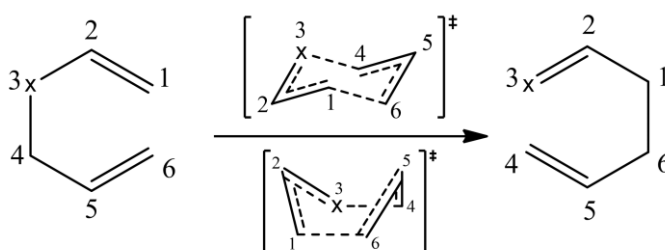


Figura 6. ET cadeira e barco para o rearranjo de Claisen.

Manter a estereosseletividade destas reações significa dizer que olefinas *E/E* ou *Z/Z* darão origem a aldeídos *syn*, da mesma forma que olefinas *E/Z* darão origem a aldeídos *anti*.

Vale ressaltar que há perda da quiralidade presente no carbono alílico presente na estrutura do AVE (Figura 7):

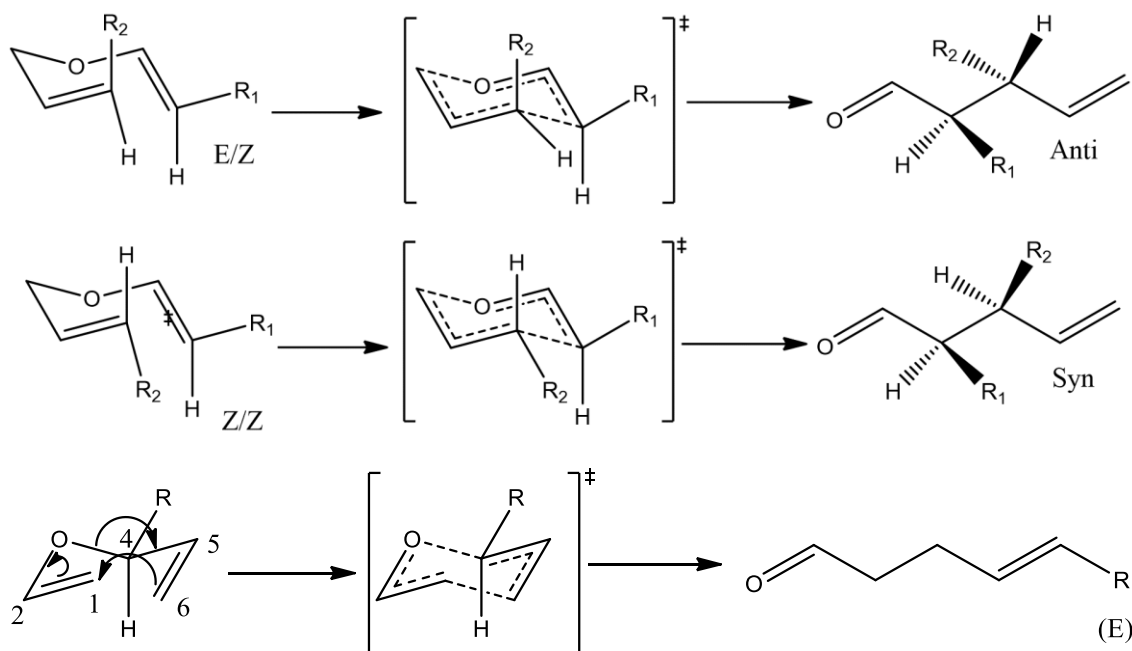


Figura 7. Provável estereoquímica dos rearranjos do tipo Claisen.¹⁰

1.1.3. EFEITO DO SUBSTITUINTE PARA AVE

Em 1950, o trabalho de Schular, Houk e Carpenter²⁰ demonstrou que adicionar substituintes à molécula de AVE traria alteração na velocidade dos rearranjos. Estes substituintes poderiam ser grupos doadores ou retiradores de elétrons.

O favorecimento ou retardo destas reações se deve às diferentes posições específicas, conforme estudos publicados por Yoo e Houk²¹, em 1997. Estes autores utilizaram o grupo hidróxi, grupo doador de elétrons (GDE), nas posições 1,2,4,6 de AVE, conforme Figura 8, reduziram a energia de ativação, favorecendo então a taxa cinética destas reações. Porém, ao posicionar este substituinte na posição 5 do AVE, o efeito contrário foi observado através da desaceleração da reação.

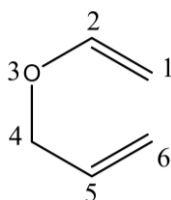


Figura 8. Efeito dos substituintes no favorecimento cinético em rearranjos de AVE.¹²

É correto pontuar que os grupos doadores tendem a acelerar a ligação já que fragilizam a ligação do oxigênio e seu carbono às posições respectivas, com isso, a clivagem destas se torna mais fácil e, conseqüentemente, formação do aldeído como produto final.

1.1.4. USO DE AMBH EM REARRANJOS DE CLAISEN

Em 1995, D. Basavaiah²⁴ e seu colaborador S. Pandiaraju realizaram a síntese de alquenos trissubstituídos funcionalizados (4Z)-4-ciano-pent-4-enoato de etila 5 substituídos, através do álcool alílico, 3-hidroxi-2-metilanonitrila e um AMBH (Figura 10). Esta síntese levou à formação exclusiva de isômeros Z (Tabela 1).

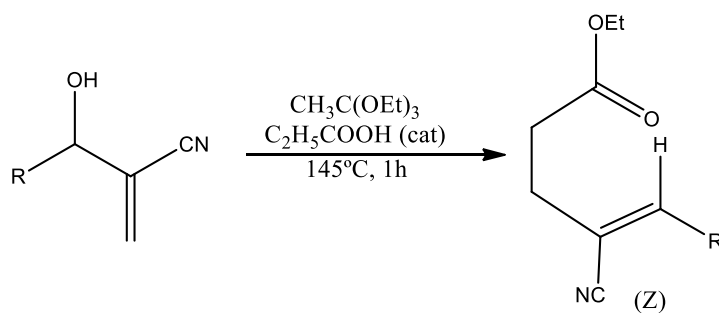


Figura 10. Síntese de alquenos trissubstituídos por Basavaiah.

Tabela 1. Resultados obtidos para síntese de (4*Z*)-4-ciano-pent-4-enoato de etila 5 substituídos pelo rearranjo de Jhonson-Claisen de nitrilas de MBH.²⁴

Grupo R	Proporção <i>Z</i> : <i>E</i>
p-metilfenil	87:13
p-clorofenil	76:24
Fenil	92:08
Isopropil	83:17
n-propil	79:21
n-hexil	90:10

No ano seguinte, estes mesmos autores²⁵ utilizaram o rearranjo de Johnson-Claisen para transformar novamente álcoois alílicos, em ésteres insaturados, obtendo resultados tanto para isômeros *E* quanto isômeros *Z* (Figura 11).

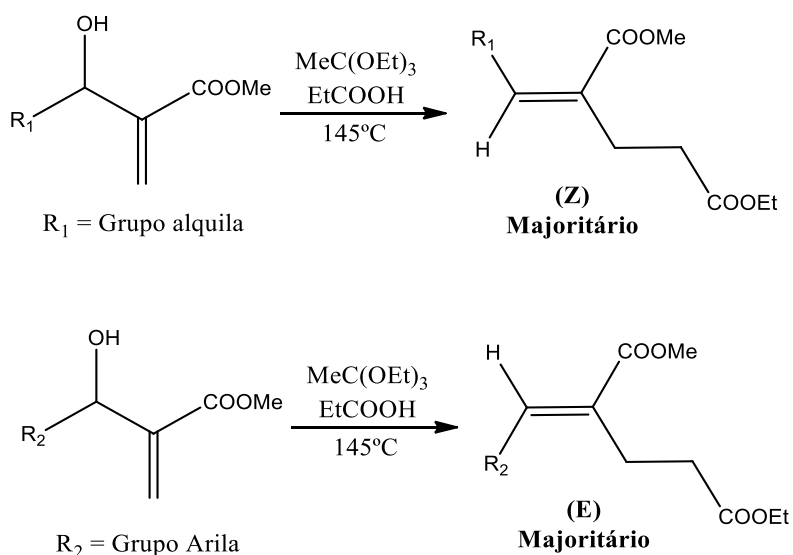


Figura 11. Rearranjo de Johnson-Claisen em ésteres de MBH.

Utilizando-se de substituintes arila e alquila, seus resultados mostraram preferência conformacional *Z* ao uso de grupos alquila e *E* ao uso de grupos arila. Estes resultados são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2. Resultados de Basavaiah no rearranjo de Jhonson-Claisen de ésteres de MBH.²⁵

Grupo R	Tempo (h)	Proporção Z:E	Rendimento (%)
n-Propil	2	74:26	70
i-Propil	2	80:20	85
n-butil	2,5	75:25	84
n-hexil	3,0	78:22	83
Fenil	1,5	20:80	78
P-toluil	2,0	25:75	87
P-clorofenil	1,5	27:73	85
1-naftil	2,5	26:74	82

A justificativa para estes resultados, apresentada por Basavaiah e seus colaboradores, estava na competição estérea entre 1,3-*cis* e 1,2-*trans* que envolvem estes rearranjos. Os substituintes alquilas preferiram a posição pseudo-equatorial, devido à maior interação 1,2-*trans*, enquanto os substituintes arilas preferiram a posição pseudo-axial, em consequência a maior interação 1,3-*cis* (Figura 12).

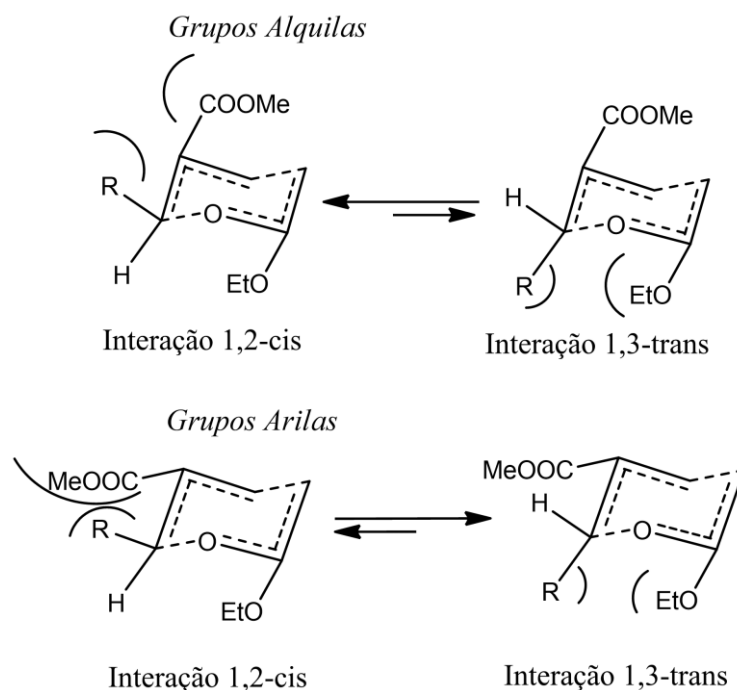


Figura 12. Preferência conformacional dos ETs para o rearranjo de Johnson-Claisen.

Este modelo de estado de transição apresentado por Basavaiah é baseado no trabalho de Charles L. Perin e John Faulkner²⁷, no qual dados de equilíbrio conformacional de ciclohexanos, pelo menos, dissustituídos são comparados a dados de razão *trans/cis* de rearranjos de Cope e Hurd-Claisen. Os autores utilizaram desta comparação para propor um modelo quantitativo baseado em efeito estérico afim de prever a diastereosseletividade de rearranjos de Cope e Hurd-Claisen.

Em 2009, novamente os AMBH foram utilizados por Basavaiah²⁶ e seus colaboradores. A síntese de piperidina-2,6-dionas, estrutura química com importantes atividades biológicas, tais como redução do mal-estar matinal em mulheres grávidas e ação antitumoral e antimicrobiana, foi realizada de maneira simples através do rearranjo de Johnson-Claisen. Tais compostos tratam-se de álcoois derivados de acrilonitrila e aldeídos, como mostra a Figura 13.

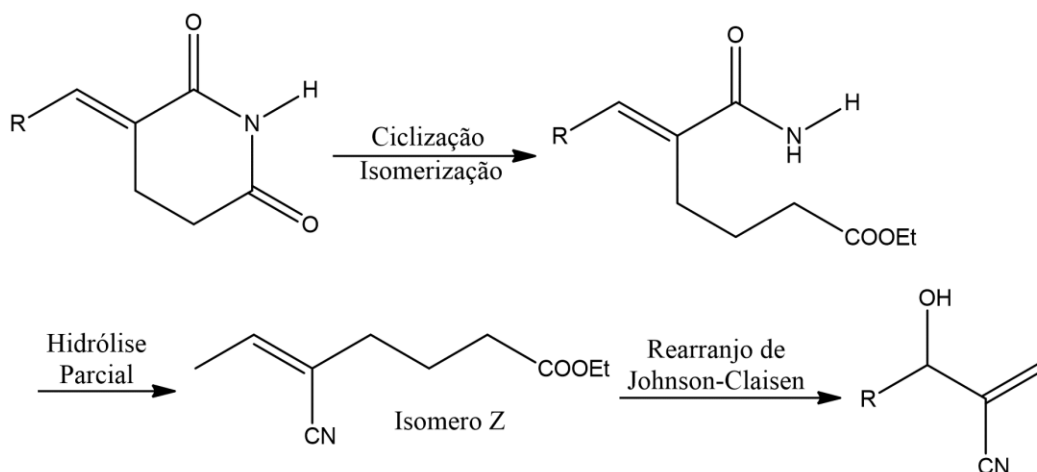


Figura 13. Retrosíntese de piperidina-2,6-diona.

Este aduto associado a um grupo fenila na presença de orto-acetato de trietila e ácido propanoico em quantidades catalíticas sofreu um rearranjo levando a formação de um intermediário Z, que na presença de FeCl_3 e ácido etanoico catalítico forneceu como produto final o isômero (3*E*)-benzilidenopiperidina-2,6-diona majoritariamente (Figura 14). Os resultados encontrados neste trabalho se encontram na Tabela 3.

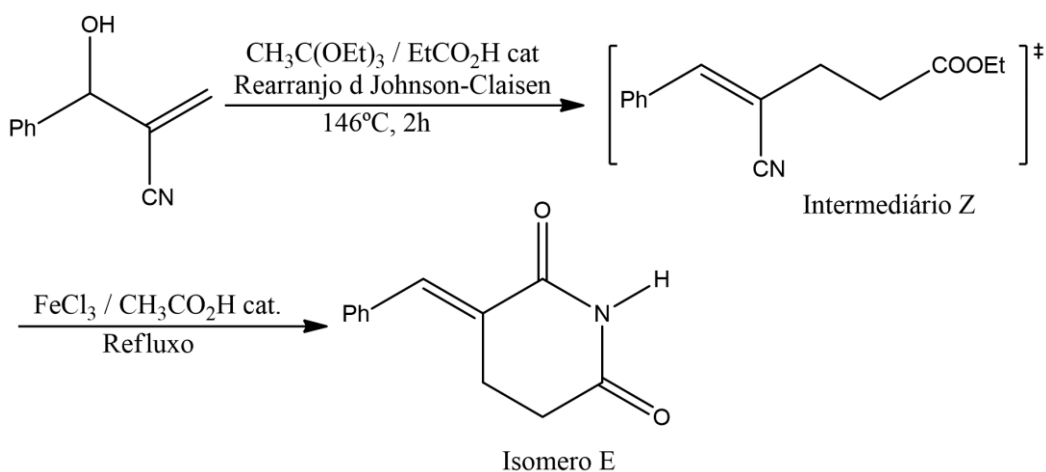


Figura 14. Síntese da (3*E*)-Benzilidenopiperidina-2,6-diona.

Tabela 3. Resultados na síntese de (3*E*)-Benzilidenopiperidina-2,6-diona.

FeCl₃ (mmol)	Tempo (h)	Proporção <i>E:Z</i>	Rendimento (%)
1	10	78:22	44
2	10	82:18	80
3	10	91:09	82
4	10	96:04	81
5	2	65:35	45
5	4	88:12	60
5	6	92:08	70
5	8	96:04	82
5	10	100:00	84

Basavaiah e seus colaboradores concluíram que a medida que se aumentava a quantidade de FeCl₃ melhorava tanto o rendimento quanto a estereosseletividade para os isômeros *E* durante esta síntese. Vários outros grupos arilas foram utilizados no sentido de obter mais derivados de imidas, seguindo a mesma rota sintética proposta no Figura 14. Os substituintes utilizados e os resultados obtidos são mostrados na Figura 15 e na Tabela 4, respectivamente.

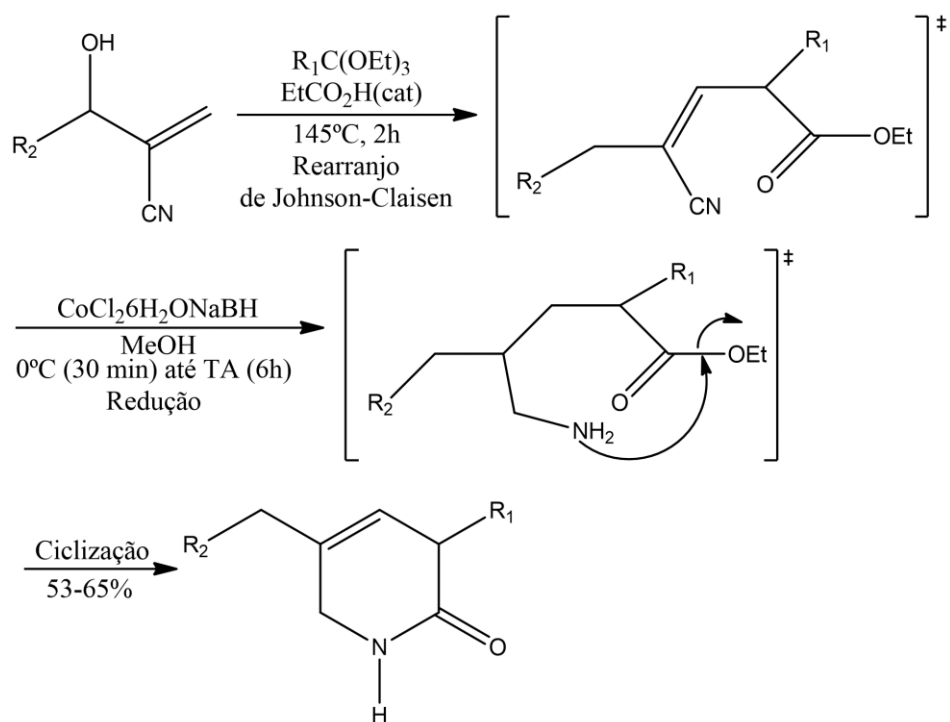


Figura 15. Síntese de derivados de imidas via de Johnson-Claisen.

Tabela 4. Resultados para síntese do isômero (E)-Piperidina-2,6-diona.

R ₂	R ₁	Produto	Rendimento (%)
C ₆ H ₅	H		60
2-MeC ₆ H ₄	H		58
4-MeC ₆ H ₄	H		64
4-(Pr)C ₆ H ₄	H		56
2-ClC ₆ H ₄	H		53
4-ClC ₆ H ₄	H		55
C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	H		59
Heptil	H		65
C ₆ H ₅	Me		61

1.2. ESTUDOS TEÓRICOS A CERCA DE REARRANJOS DE CLAISEN

1.2.1. PARÂMETROS TERMODINÂMICOS E ANÁLISE DOS ESTADOS DE TRANSIÇÕES

No objetivo de melhor compreender este tipo de reação pericíclicas, estudos teóricos foram realizados por Houk¹² e colaboradores, em 1988. Nele, cálculos de mecânica quântica semiempírica previram a formação de um estado de transição concertado não sincronizado com quebra da ligação entre carbono 2 e o heteroátomo, neste caso, o oxigênio, e formação da ligação sigma entre o carbono 1 e carbono 6 (Figura 16), durante a reação de rearranjo do AVE.

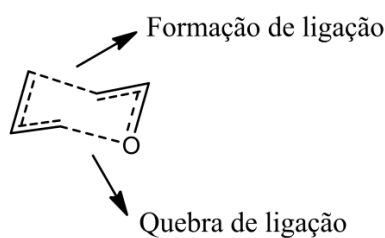


Figura 16. Estado de transição cadeira para rearranjos do tipo Claisen.

Seus cálculos de mecânica quântica *ab initio* definiram as geometrias e características eletrônicas tanto das estruturas de transição cadeira como barco. Para isso, fizeram uso das funções de base 3-21G, 4-31G e 6-21G*, e otimizaram as energias através do método RHF (*Restricted Hartree Fock*) e pelo método de correlação MP2/6-31G*.

Pelos resultados apresentados na Tabela 5, eles observaram que, embora as energias de ativação fossem altas, o que é típico das reações pericíclicas, a energia do estado de transição cadeira é 6,6 kcal/mol mais estável que o ET que passa pela conformação barco. Além disso, a medida da distância da ligação C-O na etapa reagente quanto na etapa ET, permitiu visualizar um alongamento desta ligação de 33%, sugerindo que a mesma estaria se clivando.

Tabela 5. Energias relativas para AVE via diferentes métodos.

Método	$\Delta E_{\text{cadeira}}$ (kcal/mol)	ΔE_{barco} (kcal/mol)	$\Delta E_{\text{produto}}$ (kcal/mol)
RHF/3-21G	43,6	60,4	-0,8
RHF/4-31G	43,5	-	-
RHF/6-21G* ^a	48,6	53,3	-21,9
RHF/6-21G*	48,8	53,3	-21,3
$\Delta\Delta H^{\text{b,c}}$	24,6	31,2	-23,2
ΔH^{\ddagger}	-1,7	-1,8	-
$\Delta H^{\ddagger \text{d}}$	22,9	29,4	-
exponencial $\Delta H^{\ddagger \text{d}}$	29,8	32,8 ^e	-17,0 ^f
$\Delta S^{\ddagger \text{c}}$	-7,7	-6,5	-
exponencial $\Delta S^{\ddagger \text{d}}$	-7,7	-	+0,8 ^f

a) RHF/3-21G com geometrias otimizadas.

b) Correção da temperatura à 455K.

c) T=455K e uso de RHF/3-21G e frequência 0,89.

d) Valores da fase gasosa de Schuler e Murphy (Schuler, F. W; Murpuly, G. W. *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, 72, 3155.

Passados alguns anos, em 1997, Houk e Yoo²¹, com o objetivo de desvendar os fatores que possivelmente influenciam os rearranjos [3,3] sigmatrópicos, analisaram os efeitos dos substituintes no rearranjo de Claisen por meio de cálculos *ab initio* e por Density Functional Theory (DFT). Tanto a otimização das geometrias quanto os cálculos de frequências foram realizados pelos métodos Becke3LYP e RHF e funções de base 6-31G.

Os substituintes escolhidos pelos autores foram -CN (excelente grupo retirador de elétrons), -CH₃ (exemplo de grupo alquila), e -NH₂ (bom grupo doador de elétrons). Estes grupos foram avaliados tanto nas posições 2 quanto 6 dos AVE (Figura 17).

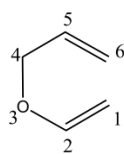


Figura 17. AVE típico.

Avaliando os estados de transições, os resultados para o tamanho das ligações de clivagem (O3-C4) aumentaram levemente quando o grupo Nitrila foi posicionado na posição 2 e encurtaram quando os grupos -CH₃ e -NH₂ estiveram nesta mesma posição. Com relação à posição 6, o grupo -NH₂ estabilizou o estado de transição mais facilmente em relação aos demais substituintes estudados, além de que o tamanho das ligações de quebra (O3-C4) e formação (C1-C6) terem sido 0,20 Å maior que o tamanho padrão para este tipo de ligação.

O substituinte -CN em outras posições da molécula apresentaram maiores aumentos das taxas cinéticas, sendo 111 vezes maior na posição 2, 270 vezes na posição 4 e 15,6 vezes maior na posição 5.

As conclusões deste trabalho além de concordarem com os respectivos resultados experimentais, mostram que a energia de ativação aumenta quando utilizado o grupo retirador de elétrons na posição 6 do ET. Vale ressaltar que quando utilizado o grupo CH₃ nesta mesma posição, pequenos efeitos das energias ocorreram durante o rearranjo de Claisen.

Neste mesmo ano, Joseph J. Gajewski²⁸ realizou estudos dos estados de transições de AVE, através dos efeitos isotópicos e avaliou como estas geometrias variavam de acordo com a mudança dos substituintes. Embora a teoria semiempírica seja pouco eficaz para explicar os estados de transições de rearranjos tanto de Cope (sem presença de heteroátomo no anel) quanto de Claisen, ao usar cálculos *ab initio*, os resultados reproduzidos foram melhores.

Segundo Gajewski, para a descrição dos efeitos isotópicos presentes, os melhores resultados computacionais vieram do uso de DFT usando BeckeLYP como funcional e a função de base 6-311G**.

Mais à frente, em 2009, Gholami²⁹ e seus colaboradores realizaram estudos de cinética e buscaram entender também detalhes do mecanismo dos rearranjos de alil p-toluil éter (Ap-TE). Para tanto, usaram os métodos RHF e B3LYP para otimizar as estruturas de todas etapas do rearranjo (reagentes, ET e produtos) e as funções de base 6-31G*, 6-31++G, 6-311G*. Para localizar as ET, utilizou-se do método *Synchronous Transit Guided Quasineutron* (STGQ) e para construção do caminho reacional dos reagentes até produtos realizou-se o cálculo da coordenada da reação intrínseca (*Intrinsic Reaction Coordinate- IRC*).

Os resultados teóricos deste trabalho mostraram a clivagem O3-C4 e formação da ligação C1-C6, e que ao momento de formação do estado de transição, 93,1% da ligação O3-C4 estaria sendo clivada e apenas 8,5% da ligação C1-C6 estaria sendo formada. Isso sugeriu que o processo deveria acontecer de maneira concertada, porém, assimétrica (Figura 18).

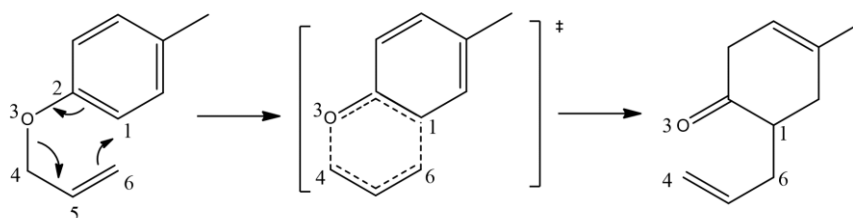


Figura 18. Rearranjo de Ap-TE.

Pela Tabela 6 é possível observar as distâncias entre os átomos que compõem o anel durante este estado de transição.

Tabela 6. Distâncias Geométricas pelo método B3LYP/6-31G.

Ligação	$r_{reag.}$ (Å)	$r_{ET.}$ (Å)	$r_{prod.}$ (Å)
C1-C2	1,397	1,446	1,532
C2-O3	1,373	1,277	1,225
O3-C4	1,421	2,118	-
C4-C5	1,507	1,382	1,333
C5-C6	1,332	1,399	1,503
C6-C1	-	2,202	1,571

Por meio da análise dos orbitais naturais (*Natural Bond Orbitals – NBO*), foram fornecidas as cargas parciais tanto na etapa reagente quanto ET de todos os átomos. A presença das cargas negativas para O3 e C4 mostram que há clivagem da ligação entre estes átomos e que ela acontece mais facilmente que a formação da ligação C1-C6.

Os valores que fazem jus a estas conclusões são apresentados na Tabela 7. Nela é possível observar também que a diferença de cargas negativas presentes nos carbonos C1, C2 e C6 aceleram a reação.

Tabela 7. Distribuição de cargas NBO pelo método B3LYP/6-311G.

Etapa	C1	C2	C3	C4	C5	C6
Reagente	-0,3085	0,3081	-0,5337	-0,2653	-0,1287	-0,4229
ET	-0,2937	0,3878	-0,5647	-0,3145	-0,2712	-0,3654
Δ cargas	-0,0148	-0,0797	0,031	0,0492	0,1425	-0,0575

Já para a posição C5, os autores concluíram que a diferença de carga tem valor mais positivo, contrariando os resultados experimentais já obtidos.

Pela Tabela 8, é possível observar um aumento da taxa de reação na presença de solventes polares e próticos, devido ao aumento da interação soluto-solvente da ligação de hidrogênio quanto do efeito hidrofóbico presente. Estes resultados também concordaram com as observações de White e Wolfarth.^{30,31}

Já Kishi³² e colaboradores realizaram experimentos na tentativa de desfavorecer este estado de transição barco, e mesmo assim, os produtos majoritários provieram de estruturas desta mesma conformação.

Tabela 8. Valores energéticos utilizando o método B3LYP/6-31+G(d).

Estado de transição	ΔH^\ddagger	$\Delta\Delta H^\ddagger$	ΔG^\ddagger	$\Delta\Delta H^\ddagger$	ΔG_{sol}^\ddagger
Derivado 1					
barco _(eq)	19,9	0,0	20,5	0,0	20,6
cadeira _(eq)	21,6	1,7	22,6	2,1	22,2
barco _(ax)	21,6	1,7	22,6	2,1	22,4
cadeira _(ax)	23,7	3,8	24,6	4,4	24,0
Derivado 2					
barco _(eq)	17,7	0,0	18,2	0,0	18,2
cadeira _(eq)	25,4	6,9	26,8	8,6	25,8
barco _(ax)	25,3	6,8	25,7	7,5	25,2
cadeira _(ax)	32,6	14,1	33,3	15,1	31,2

Partindo de vários derivados de dihidroprano *E* e *Z*, cálculos utilizando o método B3LYP e M062X e função de base 6-311+G(d) realizados por Truhlar^{33,34} e seus colaboradores em 2008 obtiveram os valores das alturas da barreira tanto para conformações barco quanto cadeira. Seus resultados concordaram com os resultados experimentais de Kishi e mostraram que os estados de transição barco possuem preferência em relação a conformação cadeira para os rearranjos de Ireland-Claisen citados.

Em 2013, os estudos de Houk³⁵ e seu grupo de trabalho buscaram entender mais a fundo os rearranjos de Claisen para grupos aromáticos, utilizando o prenil coumaril éter (PCE) como substrato, na forma de tirosina *o*-prenilada, catalisada por LynF à 37°C (Figura 19).

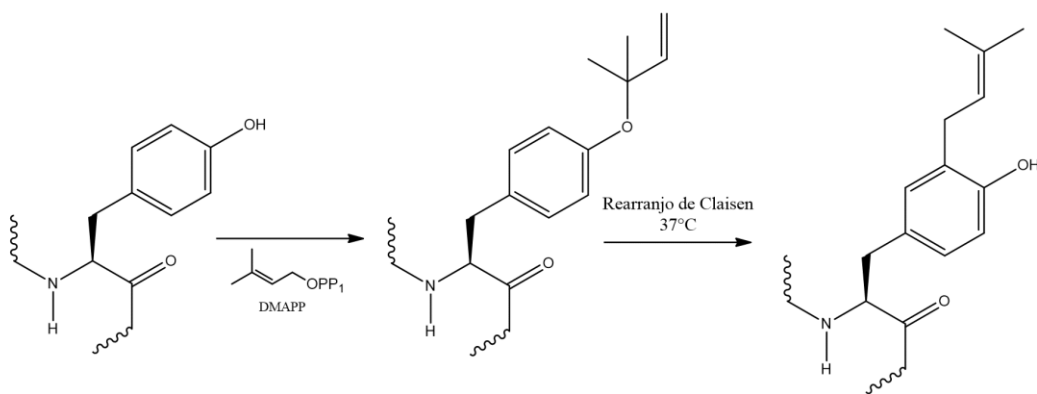


Figura 19. *O*-prenilação e rearranjo aromático catalisado por LynF.

A altura da barreira foi avaliada por vários métodos na temperatura de 310 K incluindo 1 e 2 moléculas de água, e sem ou com correções do método CPCM (*Conductor Like Polarizable Continuum Model*), que se refere a cálculo no solvente contínuo (Tabela 9). Os resultados mostraram que na presença de água há um decaimento da energia Gibbs, considerando a melhor estimativa da altura da barreira em 30 kcal/mol com variação de ± 1 kcal/mol, o que corresponde a uma taxa cinética de $1,6 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$.

Tabela 9. Valores das alturas das barreiras para tirosina *o*-prenilada.

Método Computacional	Fase Gasosa		CPCM	
	Número de águas explícitas		Número de águas explícitas	
	(valores expressos em kcal/mol)		(valores expressos em kcal/mol)	
	0	2	0	2
B3LYP/6-311++G(d,p)	27,3	18,5	24,1	17,5
B3LYP/6-31G(d)	29,2	19,9	26,8	19,5
PBE0/6-311++G(d,p)	29,4	21,0	26,7	20,4
M062X/6-311++G(d,p)	34,5	26,5	32,1	26,3
SCS-MP2/cc-PVTZ	32,2	26,0	30,9	26,4
MP2/cc-PVTZ	27,4	21,4	26,4	22,0

A conclusão deste trabalho foi de que não é esperável a ocorrência do rearranjo de Claisen às temperaturas fisiológicas, embora a água tenha sido um acelerador para os rearranjos aromáticos de Claisen em prenil aril éter (PAE).

O segundo passo para este trabalho foi explorar os efeitos implícitos e explícitos da solvatação no rearranjo de Claisen aromático de PCE (Figura 20). A adição de moléculas de água explícitas imitaram a presença de ligações hidrogênio e da constante dielétrica, promovendo a polarização do sistema.

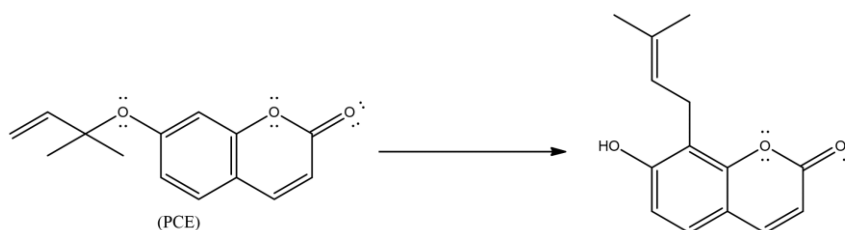


Figura 20. Rearranjo de Claisen aromático de PCE.

Como resultados, os autores observaram que ao adicionar a primeira molécula de água houve um decaimento de uma média de 4 kcal/mol da energia da barreira e ao adicionar a segunda molécula de água o decaimento foi de uma média de 2 kcal/mol. Isso sugere que duas moléculas de água são necessárias para capturar a ligação de hidrogênio a partir de um modelo dielétrico contínuo.

Tabela 10. E_A para rearranjo de PCE com inclusão de 0,1 e 2 águas explícitas.

Método	Número de águas explícitas			Número de águas explícitas		
	0	1	2	1	2	
	B3LYP/6-311++G(d,p)	25,1	19,7	15,9	21,7	17,0
B3LYP/6-31G(d)	27,1	21,3	17,5	24,6	19,5	16,4
PBE0/6-311++G(d,p)	27,4	22,0	18,9	24,6	20,0	17,4
M062X/6-311++G(d,p)	32,1	27,2	24,4	29,2	25,7	23,8
SCS-MP2/cc-pVTZ	30,8	26,9	25,0	29,2	26,3	25,0
MP2/6-311++G(d,p)	26,0	22,1	20,7	24,9	22,0	21,2

Para ocorrer reações pericíclicas que envolvam adutos ou outros substratos de alto impedimento estéreo é necessário o uso seja de altas temperaturas, catalisadores ou solventes que ajudem no desenvolvimento da coordenada de reação. Os trabalhos de Harper³⁶ e demais colaboradores, da *University of New South Wales*, na Austrália, compararam os solventes Benzeno, Acetonitrila, Etanol e o líquido iônico [Bmim][N(CF₃SO₂)₂] com os valores de taxas cinéticas tanto dos rearranjos de Claisen quanto dos rearranjos de Cope.

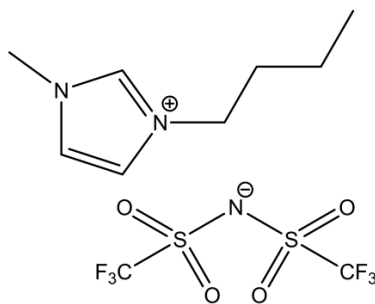


Figura 21. Líquido Iônico utilizado nos estudos de Harper.

Os resultados da Tabela 11 e 12 a seguir mostram aumento da taxa cinética na presença do líquido iônico. A justificativa para o aumento para rearranjos de Cope está na presença da interação deste solvente e o sistema π deslocalizado durante o estado de transição.

Tabela 11. Taxas para rearranjo de Claisen em solventes à 45°C.

Solvente	$K_1 (10^{-8} \text{ s}^{-1})$
Benzeno	$0,98 \pm 0,06$
Acetonitrila	$1,56 \pm 0,01$
Etanol	$0,73 \pm 0,07$
[Bmim][N(CF ₃ SO ₂) ₂]	$3,15 \pm 0,08$

Tabela 12. Taxas para rearranjo de Cope em solventes à 150°C.

Solvente	$K_1 (10^{-7} \text{ s}^{-1})$
Benzeno	$6,2 \pm 2,5$
Acetonitrila	$16,1 \pm 2,8$
Etanol	$7,7 \pm 2,1$
[Bmim][N(CF ₃ SO ₂) ₂]	$61,6 \pm 9,4$

Já o aumento da taxa na presença do líquido iônico quando rearranjo de Claisen está na existência de interações colombianas. Estas, acarretam em uma maior polarizabilidade do solvente e, conseqüentemente, em uma estabilização das cargas do estado de transição além do efeito solvofóbico (medida da solvatação com uso de determinado solvente).

Os autores esclarecem que as variações das taxas não são resultadas das interações entre solventes e um sistema π , mas da relação entre a polarizabilidade e a taxa. Tal solvente é capaz de estabilizar o dipolo no momento da ET, de acordo com os diferentes graus de solvatação presentes.

Ainda neste mesmo trabalho, foram feitas análises cinéticas com dependência da temperatura (Tabela 13), onde os resultados mostraram que variação de entalpia reduz à medida que se aumenta o caráter π , responsável pela estabilização do estado de transição.

Além disso, a solvatação aumenta à medida que se trabalha com solventes de alta polarizabilidade e por consequência, há um decaimento na variação da entropia de ativação.

Tabela 13. Parâmetros de Ativação para rearranjo de Claisen de AVE.

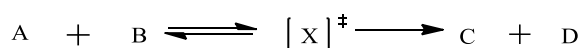
Solvente	ΔH^\ddagger (kJ/mol)	ΔS^\ddagger (J/K mol)
Benzeno	111,8 +- 2,1	-47,6 +- 6,3
Acetonitrila	107,3 +- 2,3	-57,9 +- 7,2
Etanol	125,5 +- 4,4	-6,9 +- 13,5
[Bmim][N(CF ₃ SO ₂) ₂]	100,6 +- 3,2	-72,4 +- 9,7

Apesar do presente trabalho se tratar somente do estudo da origem do efeito anomérico no rearranjo de Johnson-Claisen, os diversos estudos teóricos acerca da relação destes solventes nos mais variados tipos de rearranjo mostram que o uso de solventes próticos e, em especial, de líquido iônico trazem uma boa solvatação para o estado de transição e excelentes interações colombianas ao longo da reação, que justificam o interesse por essa linha de pesquisa.

1.2.2. TEORIA DO ESTADO DE TRANSIÇÃO (*TransitionStateTheory* - TST)

A ideia da necessidade de colisão das moléculas reagentes para a ocorrência de uma reação qualquer foi tratada pelos estudos de Max e Trautz^{37,38,39}, nos anos 1916-1918. A primeira proposta desta teoria foi realizado em 1915 por Marcellin e, posteriormente, desenvolvida por Eyring e Polanyi⁴⁰, já nos anos de 1935, que disseram que as moléculas dos reagentes, após colisões, são levadas ao complexo ativado, que por sua vez, se direcionam para a formação de produtos, devido à sua instabilidade.

Este complexo ativado é considerado como um estado de transição quase em equilíbrio com a etapa dos reagentes, como se pode ver na reação genérica:



Para se alcançar a formação deste estado de transição, a energia de ativação é adicionada às moléculas dos reagentes, no objetivo de alcançar a altura da barreira eletrônica e, conseqüentemente, formar os possíveis produtos.

Essa energia é dada por:

$$E_v = k_B T = h\nu, \quad (01)$$

onde

$$\nu = \frac{k_B T}{h}. \quad (02)$$

O termo ν demonstra a frequência vibracional em graus de liberdade destas moléculas quando reagentes. O termo k_b representa a constante de Boltzmann, h é a constante de Plank e a T é a temperatura.

O cálculo desta taxa é expresso pela Eq. 03 e demonstra dependência tanto com a concentração quanto com a frequência de vibração do complexo ativado, conforme equação de Arrhenius (Eq. 04):

$$K = \frac{k_B T}{h} K^\ddagger \quad (03)$$

$$K = A e^{\frac{-E}{RT}}. \quad (04)$$

Para Eyring, o estado de transição se traduz matematicamente em um ponto de sela na superfície da energia potencial, onde é possível encontrar uma única frequência negativa. Este estado de quase-equilíbrio com os reagentes, ao longo de uma coordenada de reação é tratado pelo movimento translacional e melhor esclarecido por uma aproximação cinética da reação.

Além desta aproximação, outras duas merecem destaque por suas grandes contribuições, que ao final, trouxeram a confiabilidade desta teoria. Estas são detalhadas, a seguir, em uma ordem cronológica.

1.2.2.1. APROXIMAÇÃO TERMODINÂMICA PARA TEORIA DO ESTADO DE TRANSIÇÃO

O pesquisador Hoff³⁸ em 1884 utilizou a equação de Arrhenius e associou-a à variação da energia interna:

$$\frac{d \ln K_c}{dT} = \frac{\Delta U}{RT^2} \quad (05)$$

$$\frac{d \ln K_c}{dT} = \frac{\Delta U}{RT^2}, \quad (06)$$

onde, considerando K_1 taxa para reação direta e K_{-1} taxa para reação inversa:

$$\frac{d \ln K_1}{dT} - \frac{d \ln K_{-1}}{dT} = \frac{\Delta U}{RT^2}. \quad (07)$$

Conforme entendimento do autor, a Eq. 07 pode ser dividida em outras duas, onde I representa o momento de inércia:

$$\frac{d \ln K_1}{dT} = \frac{E_1}{RT^2} - I \quad \text{e} \quad \frac{d \ln K_{-1}}{dT} = \frac{E_{-1}}{RT^2} - I \quad (08)$$

Considerando $E_1 - E_{-1} = \Delta U$, e considerando $I=0$, tem-se:

$$\frac{d \ln K}{dT} = \frac{E}{RT^2}. \quad (09)$$

Portanto, considerando a energia sem dependência com a temperatura, a equação 09 pode ser reduzida à equação já conhecida de Arrhenius (Eq. 04).

Estes tratamentos termodinâmicos também tiveram grande contribuição de outros pesquisadores da área, como Marcellin²⁶ que descreveu a frequência vibracional como uma constante:

$$v = \text{constante} \left(e^{\frac{-\Delta G_1^\ddagger}{RT}} - e^{\frac{-\Delta G_{-1}^\ddagger}{RT}} \right), \quad (10)$$

onde $-\Delta G_1^\ddagger$ expressa a reação direta e $-\Delta G_{-1}^\ddagger$ expressa a reação inversa.

Já em 1911, Kohnstamm, Scheffer e Brandsma^{64,65} utilizaram a fórmula de Arrhenius. Considerando K_1 e K_{-1} como a taxa da reação direta e inversa, respectivamente, representaram

a variação destas taxas por K_c como sendo um produto da frequência vibracional desta molécula:

$$\ln K_1 - \ln K_{-1} = -\frac{\Delta G^\circ}{RT}. \quad (11)$$

Separando esta Eq. 11 em duas com a adição de uma constante para cada uma, conclui-se que somente há dependência da variação de energia Gibbs de um ponto inicial a um ponto intermediário (estado de transição):

$$\ln K_1 = -\frac{\Delta G_1^\ddagger}{RT} + \text{constante}, \quad (12)$$

$$\ln K_{-1} = -\frac{\Delta G_{-1}^\ddagger}{RT} + \text{constante}. \quad (13)$$

Reescrevendo as Eqs. 10 e 11:

$$K = v^\ddagger e^{\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}}, \quad (14)$$

e, portanto:

$$K^\ddagger = v^\ddagger e^{\frac{\Delta S^\ddagger}{RT}} e^{\frac{-\Delta H^\ddagger}{RT}}. \quad (15)$$

Estas variações de entropia e entalpia embora fossem descartadas por não conseguirem avaliar melhor os conceitos de entropia de ativação e energia de ativação, tiveram sua aceitação ao propor que:

$$v^\ddagger = \frac{KT}{h}. \quad (16)$$

Sendo assim, através dos passos matemáticos acima, é possível afirmar que a taxa é proporcional à concentração do complexo ativado.

Além disso, transformando a equação 14 na forma derivativa, tem-se:

$$\frac{d(\ln K)}{dT} = \frac{1}{T} + \frac{d(\ln K^\ddagger)}{dT}. \quad (17)$$

E paralelamente, aplicando função logarítmica e derivando em relação a temperatura, tem-se:

$$\frac{d(\ln K^\ddagger)}{dT} = \frac{E_A}{RT^2} . \quad (18)$$

E substituindo a equação 18 na equação 17, tem-se:

$$\frac{E_A}{RT^2} = \frac{1}{T} + \frac{d(\ln K^\ddagger)}{dT} . \quad (19)$$

Isolando o termo E_A e considerando a equação 15, chega-se a equação 20:

$$E_A = RT + \Delta E^\ddagger , \quad (20)$$

Rearranjando a equação 20, tem-se:

$$\Delta E^\ddagger = \Delta H^\ddagger - \Delta nRT , \quad (21)$$

onde Δn representa o número de moléculas que vão do reagente para o complexo ativado.

Logo, pela Tabela 14 pode-se observar que há diferentes equações para cálculo da taxa da reação, conforme as diferentes quantidades de moléculas que conseguem atingir o estado de transição.

Tabela 14. Taxas de reação para diferentes valores de Δn .

Δn	Equação
1	$K = \frac{K_B T}{h} e^{\frac{\Delta S^\ddagger}{RT}} e^{\frac{-E_A}{RT}}$
$\neq 1$	$K = \frac{K_B T}{h} e^{\frac{\Delta S^\ddagger}{RT}} e^{\frac{-E_A}{RT}} e^{-(\Delta n - 1)}$
0	$K = e \frac{K_B T}{h} e^{\frac{\Delta S^\ddagger}{RT}} e^{\frac{-E_A}{RT}}$
-1	$K = e^2 \frac{K_B T}{h} e^{\frac{\Delta S^\ddagger}{RT}} e^{\frac{-E_A}{RT}}$

1.2.2.2. APROXIMAÇÃO CINÉTICA PARA TEORIA DO ESTADO DE TRANSIÇÃO

Entre os anos 1916 a 1918, Trautz e Lewis⁶⁶⁻⁷⁰, se basearam na teoria das colisões do gases e levantaram a hipótese de que a reação química ocorreria através da energia crítica obtida por radiação infravermelho ou por absorção que moléculas reagentes receberiam.

Poucos anos depois, Lewis e Perin aprimoraram estas ideias ao afirmarem que há uma dependência entre a temperatura e a taxa de reação. Deste modo, a radiação absorvida deveria ser suficiente para que ocorresse a reação.

Apesar deste trabalho não ter tido credibilidade na época, os autores obtiveram grande respaldo ao dizer que as moléculas dos reagentes deveriam se colidir e atingir energia suficiente para alcançar o complexo ativado.

O número de colisões entre duas moléculas A e B pode representado pela equação:

$$Z_{AB} = N_A N_B d_{AB}^2 \left(8\pi K_B T \frac{(m_A + m_B)}{(m_A m_B)} \right)^{\frac{1}{2}}. \quad (22)$$

Multiplicando o termo Z_{AB} pelo fator de Arrhenius $e^{\frac{-E}{RT}}$, e posteriormente, dividindo por $N_A N_B$ para que finalmente, multiplicando pela constante de Avogrado, L , tem-se:

$$K = L d_{AB}^2 \left(8\pi K T \frac{(m_A + m_B)}{(m_A m_B)} \right)^{\frac{1}{2}} e^{\frac{-E}{RT}}. \quad (23)$$

Portanto:

$$K = Z_{AB} e^{\frac{-E}{RT}}. \quad (24)$$

Lewis aplicou a equação acima na reação $2\text{HI} \rightarrow \text{H}_2 + \text{I}_2$ e, apesar de seus resultados concordarem com os experimentais, para muitas outras reações houve discrepâncias entre os valores obtidos experimentalmente e os propostos através da equação 24. Desta maneira, a teoria do estado de transição viria a continuar a receber novos refinamentos por intermédio das aproximações mecânico-estatística.

1.2.2.3. APROXIMAÇÃO MECÂNICO-ESTATÍSTICA PARA A TEORIA DO ESTADO DE TRANSIÇÃO

Partindo das afirmativas propostas por Pfaundler e Williamson²⁹ de que o equilíbrio químico seria dinâmico e somente as moléculas que atingiriam a energia crítica conseguiriam chegar à etapa dos produtos, Herzfeld⁴³, em 1920, expressou a constante de equilíbrio de maneira reduzida como:

$$K_c = \frac{1}{d_{AB}^2 h} \left(\frac{KT}{8\pi} \right)^{\frac{1}{2}} \left(\frac{(m_A m_B)}{(m_A + m_B)} \right)^{\frac{1}{2}} \left(1 - e^{-\frac{hv}{KT}} \right) e^{-\frac{Q}{RT}}, \quad (25)$$

onde Q representa a diferença entre a energia final e inicial na reação, e d_{AB} a distância entre A e B.

A equação proposta pelos autores acima fez-se uso de funções de partições, que por sua vez, representam a energia adicionada na temperatura zero. Estes termos são representados matematicamente como:

$$Q = \sum_i g_i e^{-\frac{e_i}{K_B T}}. \quad (26)$$

Esta energia Q é o somatório das energias translacionais, eletrônicas vibracionais e rotacionais, respectivamente:

$$e_i = E_{t_i} + E_{e_i} + E_{v_i} + E_{r_i}. \quad (27)$$

Reescrevendo a Eq. 24 em termos da equação 23, tem-se:

$$Q = \sum_i q_{e_i} e^{-\frac{E_{e_i}}{K_B T}} \sum_i q_{t_i} e^{-\frac{E_{t_i}}{K_B T}} \sum_i q_{v_i} e^{-\frac{E_{v_i}}{K_B T}} \sum_i q_{r_i} e^{-\frac{E_{r_i}}{K_B T}}. \quad (28)$$

Portanto, esta equação pode ser representada novamente em termos dos graus de liberdade eletrônica, translacional, rotacional e vibracional, respectivamente:

$$Q = q_e^e q_t^t q_r^r q_v^v = Q_e Q_t Q_r Q_v. \quad (29)$$

Especificamente, o movimento translacional pode ser observado por:

$$q_t = \frac{(2\pi m K_B T)^{\frac{1}{2}}}{h} l, \quad (30)$$

onde l representa a distância na direção x para o movimento de uma molécula.

Porém, há três dimensões para os graus de liberdade translacional de uma molécula. Portanto:

$$q_t = \frac{(2\pi m K_B T)^{\frac{3}{2}}}{h^3} l. \quad (31)$$

Já para o movimento rotacional, é necessário observar se esta molécula é linear ou não. Sendo esta linear, haverá apenas dois graus de liberdade expressos na forma matemática como:

$$q_r = \frac{8\pi^2 I K_B T}{h^2}, \quad (32)$$

onde I é considerado como momento de inércia.

Caso a molécula seja não linear, o momento de inércia é representado como ABC referente às três direções possíveis perpendiculares ao eixo. Para este caso, matematicamente tem-se:

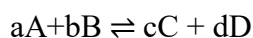
$$q_r = \frac{(8\pi^3 ABC)^{\frac{1}{2}} (K_B T)^{\frac{3}{2}}}{h^3}. \quad (33)$$

Como restante, o movimento vibracional em termos da função de partição para em moléculas diatômicas é:

$$q_v = \left(1 - e^{-\frac{h\nu}{K_B T}}\right)^{-1}. \quad (34)$$

Notoriamente, uma molécula que tenha N átomos, e por sua vez, $3N$ graus de liberdade, tem além destes, três graus de liberdade translacionais e 2 ou 3 graus de liberdade rotacionais (seja ela linear ou não, respectivamente). Assim, as moléculas lineares têm $(3N-5)$ graus de liberdade e $(3N-6)$ graus de liberdade para moléculas não lineares.

No sentido de direcionar este raciocínio para a construção da equação da taxa, outras observações devem ser feitas considerando a constante de equilíbrio em termos da função de partição. Deste modo, para uma dada reação:

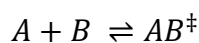


tem-se que:

$$K_c = \frac{Q_c^c Q_d^d}{Q_a^a Q_b^b} e^{-\frac{E_0}{RT}}. \quad (35)$$

Pela Eq. 35, o termo E_0 representa a energia adicionada no ponto zero de energia das moléculas em estudo.

Esta mesma análise pode ser feita para o estado de transição, considerando o quase-equilíbrio entre reagentes e complexo ativado:



A fórmula matemática para esta constante de equilíbrio no estado de transição é:

$$K^\ddagger = \frac{Q_{AB^\ddagger}}{Q_A Q_B} e^{\frac{-E_0}{RT}} . \quad (36)$$

Na formação de produtos, um grau de liberdade é perdido, e com isso, os graus de liberdade vibracionais na etapa do complexo ativado são $3(N_A+N_B)-6$ para moléculas lineares e $3(N_A+N_B)-7$ para moléculas não lineares.

Além disso, podemos considerar a frequência vibracional tendendo a zero, nesta situação, e com isso:

$$\lim_{\nu \rightarrow 0} \frac{1}{(1 - e^{-\frac{h\nu}{k_B T}})} = \frac{k_B T}{h\nu} . \quad (37)$$

Por fim, tem-se a equação da taxa para o estado de transição como:

$$K^\ddagger = \frac{[AB^\ddagger]}{[A][B]} = \frac{k_B T}{h\nu} \frac{Q_{AB^\ddagger}}{Q_A Q_B} e^{\frac{-E_0}{RT}} . \quad (38)$$

1.2.3. TEORIA FUNCIONAL DA DENSIDADE (*Density Functional Theory - DFT*)

Cálculos de sistemas grandes, com grande número de elétrons, é passível de muitas falhas e uma das soluções tem sido fazer uso de funções de densidade eletrônica $\rho(\lambda)$.

O modelo Thomas-Fermi, antecessor à DFT, utilizava-se de um sistema tridimensional onde a energia cinética era obtida a partir do uso da teoria quântica, porém, suas interações elétron-elétron e elétron-núcleo eram analisadas de maneira clássica. Esta teoria apresentou falhas ao considerar que os elétrons não interagiriam, o que não ocorre quando se trabalha com moléculas.

Com isso, dois teoremas foram propostos no objetivo de trazer a aplicabilidade desta teoria funcional da densidade.

O primeiro teorema data do ano de 1964, quando Hohenberg e Kohn⁴⁴ utilizaram a função da densidade eletrônica como um funcional, representado por colchetes, e com isso, objetivaram atribuir um valor numérico para a energia do estado fundamental $E_o[\rho]$ através de cálculos teóricos:

$$E_o[\rho] = E_{clássica}[\rho] + E_{XP}[\rho] , \quad (39)$$

onde o primeiro termo da Eq. 39 representa classicamente a adição das energias cinéticas e potencial, além das interações elétron-núcleo e o segundo termo representa a energia de correlação de troca (efeitos não clássicos).

Deste modo, este funcional levaria a um operador hamiltoniano que forneceria respostas para os observáveis de um sistema:

$$\rho(\vec{r}) \rightarrow \hat{H} \rightarrow \Psi \rightarrow \text{observáveis do sistema} . \quad (40)$$

Apesar destas ideias terem sido de grande importância, elas não conseguiram mostrar como esta energia poderia ser obtida, e com isso, seus autores propuseram o segundo teorema que abordava o princípio variacional da energia:

$$E[\tilde{\rho}] \geq E[\rho] = E_o , \quad (41)$$

onde $E[\tilde{\rho}]$ representa a energia da aproximação da densidade eletrônica.

Este segundo teorema diz que a energia mínima encontrada da densidade aproximada deve ser maior ou igual ao valor da função da densidade eletrônica, ou seja, da energia fundamental do sistema.

Em seguida, Kohn, juntamente com Sham, trataram novamente os resultados das equações que Kohn desenvolveu com Hohenberg, chegando a equação 42, considerando este sistema como não interagente, a fim de simplificar os cálculos.

$$E_{KK}(\rho) = V_{NI}(\rho) + U_{NI}(\rho) + T_{NI}(\rho) + E_{XC}(\rho) , \quad (42)$$

onde $V_{NI}(\rho)$ representa o potencial imaginário, $U_{NI}(\rho)$ o potencial de repulsão elétron-elétron, $T_{NI}(\rho)$ a energia cinética e por fim, $E_{KK}(\rho)$ a energia da função da densidade eletrônica.

Interessante notar que o termo $E_{XC}(\rho)$ que apesar de não ser conhecido, carrega a energia quantizada, levando em consideração os efeitos de muitos corpos.

A Eq. 42 mostra que o sistema não interagente de elétrons produziria um potencial externo e a partir de então, uma densidade eletrônica que seria igual a densidade eletrônica real. Desta forma, seria possível obter as propriedades do sistema.

Kohn e Sham propuseram também a ideia matemática de orbitais monoelétrônicos⁴⁴ com a finalidade de obter a função eletrônica $[\rho]$.

Acrescenta-se que o termo $E_{XC}(\rho)$ pode ser representado por vários tipos de aproximações para dar melhor acurácia dos resultados, como por exemplo, a *Local Density Approximation* (LDA) que faz com que a função da densidade eletrônica tenha pouca dependência com a posição. Esta questão foi solucionada com uma aproximação chamada *Generalized Gradient Approximation* (GGA). Uma outra aproximação que se leva destaque é a adição de funcionais híbridos como B3LYP.⁴⁴

2. DETALHES COMPUTACIONAIS

Os trabalhos experimentais desenvolvidos por Rodrigues e Silva^{48,49} levam à formação do aldeído tendo seu grupo substituintes R₁ podendo ser formado tanto na geometria *E* quanto na geometria *Z*.

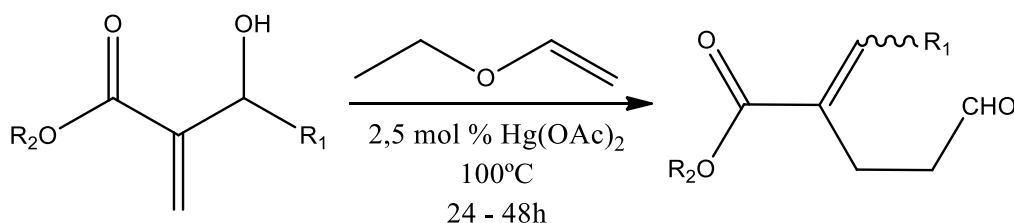


Figura 22. Reação de Rodrigues e Silva.^{48,49}

As proporções *E/Z* encontradas ao utilizar o uso do substituinte metila esteve em torno de 3:1, e para os grupos arilas, houve melhora nestas taxas de proporção com resultados que variaram de 17:1 a 21:1, conforme Tabela 15.

Tabela 15. Proporções encontradas por Rodrigues e Silva.^{48,49}

	R ₁							
R ₂	Me	Et	Pr	Ph	<i>p</i> -ClPh	<i>p</i> -BrPh	<i>m</i> -NO ₂	MDF
Et	3:1	3:1	3,5:1	21:1	17:1	17:1	4:1	14:1
Bu	3,4:1	4,5:1	5:1	19:1	12:1	16:1	5:1	17:1

O aumento da razão *E/Z* com a mudança de um grupo alquila para um grupo arila pode ser explicada pelo modelo baseado em efeito estéreo proposto por Basavaiah²⁶. Todavia, este modelo é incompetente em explicar a queda na estereosseletividade observada ao adicionar um grupo retirador nitro ao anel aromático (grupo arila), quando essa proporção cai para valores semelhantes ao grupo metila (grupo alquila).

Sendo assim, a proposta de trabalho é investigar a influência de efeitos estereoeletrônicos na estereosseletividade destes rearranjos, não somente sendo o efeito estérico como responsável, conforme descrito por Basavaiah, em 1996.

Para esta finalidade, foram considerados como substituintes alquila, CH₃ e CF₃, devido apresentarem o mesmo volume eletrônico, porém, com característica doadora e retiradora de elétrons em direções opostas, respectivamente. Como grupos arila, foram trabalhados os substituintes Ph, *p*-NO₂Ph e *p*-NH₂Ph, pois ambos possuem angulações semelhantes aos grupos alquila acima citados, e da mesma forma, drenagens eletrônicas em direções opostas.

As geometrias de todos os compostos estudados aqui foram otimizadas utilizando o funcional de correlação e troca M062X³⁴ e o conjunto de função de base de valência dividida 6-311+G(d,p), sem a imposição de nenhum vínculo de simetria. Este conjunto tem sido comumente utilizado em cálculo de otimização de geometria de moléculas orgânicas e é suficientemente adequado para os objetivos do presente trabalho, devido ao bom tratamento de dados termodinâmicos apresentados.

Cálculos de frequência nesse mesmo nível de cálculo M062X/6-311+G(d,p), foram realizados objetivando verificar se as estruturas otimizadas correspondem aos mínimos de energia, tanto para os reagentes e produtos, quanto para os estados de transições. A procura por este estado foi feita por otimização direta usando o algoritmo de Berny. A confirmação da real existência do estado de transição se dá por uma única frequência negativa chamada também de frequência imaginária.

Para a avaliação dos possíveis efeitos hiperconjugativos foi utilizado o método NBO. Já os resultados das taxas cinéticas conforme a TST (*Transition State Theory*). Salienta-se que todos os cálculos de propriedades geométricas e eletrônicas foram realizados utilizando o programa GAUSSIAN 09 (Rev. D.01).

A seguir, segue a apresentação e discussão dos resultados obtidos neste trabalho, primeiro abordando uma análise energética deste rearranjo, com foco no desenvolvimento de um modelo para cálculo das proporções teóricas, seguido de uma análise das interações estereoeletrônicas e geometria destes estado de transições, como aprofundamento deste trabalho.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1. MOTIVAÇÕES PARA O ESTUDO DA ESTEREOSSELETIVIDADE DE HURD-CLAISEN

Estudos realizados sobre o rearranjo de Johnson-Claisen de éteres vinílicos em adutos de MBH oriundos de aldeídos alquílicos relatam uma preferência na formação do estereoisômeros Z^{26} , como decorrência do alívio das tensões estéreas presentes no desenvolvimento do estado de transição, para substituintes com orientação pseudo-equatorial no estado de transição cadeira.

Já resultados experimentais para o rearranjo de Hurd-Claisen de éteres alilvinílicos de adutos de MBH oriundos também de aldeídos alquílicos demonstram uma preferência na formação do estereoisômeros E . Os produtos de rearranjo com geometria E são originários de estados de transições no qual o substituinte R ligado ao carbono anomérico encontra-se em posição pseudo-axial. A preferência de um substituinte por adotar esta posição junto ao carbono C2, no equilíbrio conformacional, vem sendo atribuída ao efeito anomérico.⁵⁴

É certo que este efeito tem diversas origens, não existindo assim, um consenso entre os autores sobre a real origem deste. Entretanto, considera-se o efeito estereoeletrônico uma das suas possíveis manifestações. Chamamos então, este efeito de efeito anomérico hiperconjugativo, mostrado quando há uma preferência manifestada fortemente quando o substituinte do carbono anomérico tem caráter retirador de elétrons e se encontra na posição pseudo-axial.

Por conseguinte, este trabalho explora a contribuição que o efeito anomérico hiperconjugativo tem na estabilização dos estados de transições que conduzem aos produtos de rearranjo de Hurd-Claisen dos éteres vinílicos dos adutos de MBH e, conseqüentemente, compará-los com a diastereoseletividade observada experimentalmente por Rodrigues e Silva.^{48,49}

É importante ressaltar que a hipótese estereoeletrônicas não anula os estudos de Basavaiah, apenas complementando-os com a possibilidade da existência de um efeito estereoeletrônicos (anomérico).

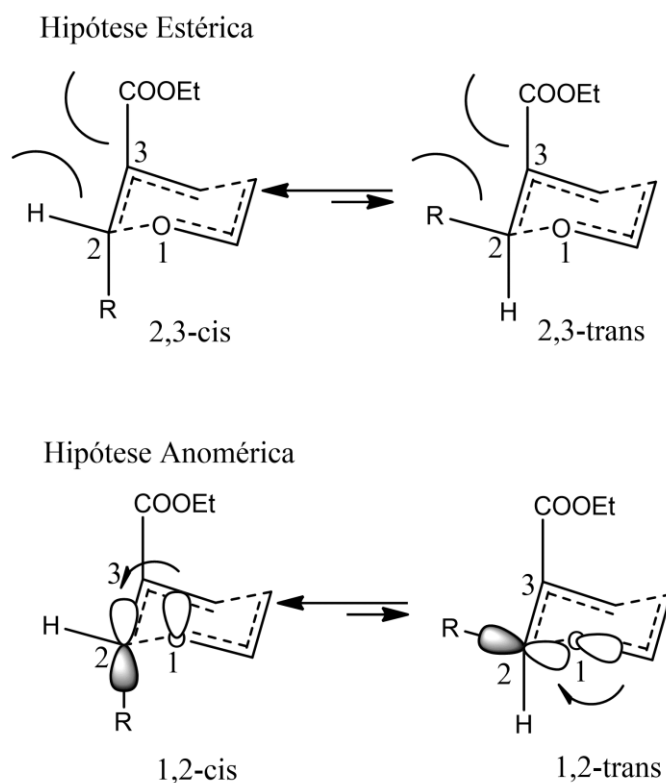


Figura 23. ET para hipótese estérica (2,3-cis *versus* 2,3-trans) e hipótese estereoeletrônicas (1,2-cis *versus* 1,2-trans).

A escolha dos substituintes alifáticos CH_3 e CF_3 , excelentes doador e retirador de elétrons, respectivamente, permite com que, em virtude da semelhança de seus volumes eletrônicos, seja possível avaliar a magnitude deste efeito anomérico frente a análise dos parâmetros termodinâmicos e cinéticos sem a influência do efeito estereo já conhecido e discutido por Basavaiah.

Além destes substituintes alifáticos, os substituintes arilas Ph, *p*- NH_2Ph e *p*- NO_2Ph foram escolhidos devido à oportunidade de se manterem equivalentes seus volumes radiais e poderem variar o caráter eletrônico do anel aromático. Para tanto, ressalta-se que em todos rearranjos trabalhados foi utilizada a temperatura de trabalho de 100°C , a mesma experimental.^{48,49}

A presença deste efeito anomérico hiperconjugativo⁷¹ (*Hiperconjugative Anomeric Effect* - HCAE) é observado desde a etapa inicial, porém, embora em menor magnitude, melhor analisado na etapa do estado de transição devido às mudanças transitórias que identificam se tratar de uma reação pericíclica, do tipo rearranjo. A análise dos orbitais naturais, sob os valores de energia de estabilização obtidos (E_2) e estudo da geometria deste

estado de transição são discutidas neste trabalho e dão clareza ao caminho mecanístico desta reação.

3.2. CONTROLE CINÉTICO *versus* CONTROLE TERMODINÂMICO

Segundo o postulado de Hammond: “*Se dois estados, como por exemplo, um estado de transição e um estado intermediário ocorrem consecutivamente em uma reação e tem quase o mesmo índice energético, a sua interconversão vai envolver apenas uma pequena reorganização das estruturas moleculares*”. Sendo assim, entende-se que reações exotérmicas possuem estado de transição que se assemelham mais aos reagentes (podendo-os chamar de *early*) e por reações endotérmicas, estados que se assemelham aos produtos (chamando-os chamar de *late*).

A utilização de cálculos computacionais como os utilizados neste trabalho ganha-se importância já que o estado de transição, de natureza, obviamente, transitória, não consegue fornecer informações a partir de técnicas experimentais.

A estereoseletividade destes rearranjos é governada pelo controle cinético ao invés do controle termodinâmico, visto que, devido às suas características energéticas, os produtos formados de menor energia correspondem aos estados de transições também menos energéticos, ou seja, com menor barreira cinética.

A compreensão mais aprofundada para o rearranjo com grupo éster etílico é mostrada nos Gráficos 1 e 2 a seguir, e descrevem, separadamente, reações envolvendo os grupos alifáticos e aromáticos. Em todos eles, se observa a estereoquímica dos reagentes sendo mantida, ou seja, à esquerda, a formação de estados de transições pseudo-equatoriais e à direita, pseudo-axiais, com as formações dos produtos finais *Z* e *E* respectivamente.

Salienta-se, que nestes Gráficos 1 e 2 se observam também uma pequena altura da barreira energética para o equilíbrio conformacional entre os reagentes *E* e *Z*, demonstrando este ser um caminho reversível. Esta baixa energia de ativação se deve à presença da ligação simples entre o carbono anomérico e o átomo de oxigênio, o que faz com que esta ligação química tenha rotação livre e se altere entre as conformações que conduzem aos estados de transição responsáveis pela formação dos produtos *E* e *Z* com muita facilidade.

O Gráfico 1 propõem a primeira comparação para os caminhos reacional, com os substituintes alifáticos, CH₃ e CF₃. Em ambas coordenadas deste gráfico, observa-se menores alturas das barreiras energéticas para os estados de transições com o substituinte CH₃, sendo seus produtos também os mais estáveis. Tal fato contribui com o resultado da forte influência do controle cinético para estas reações.

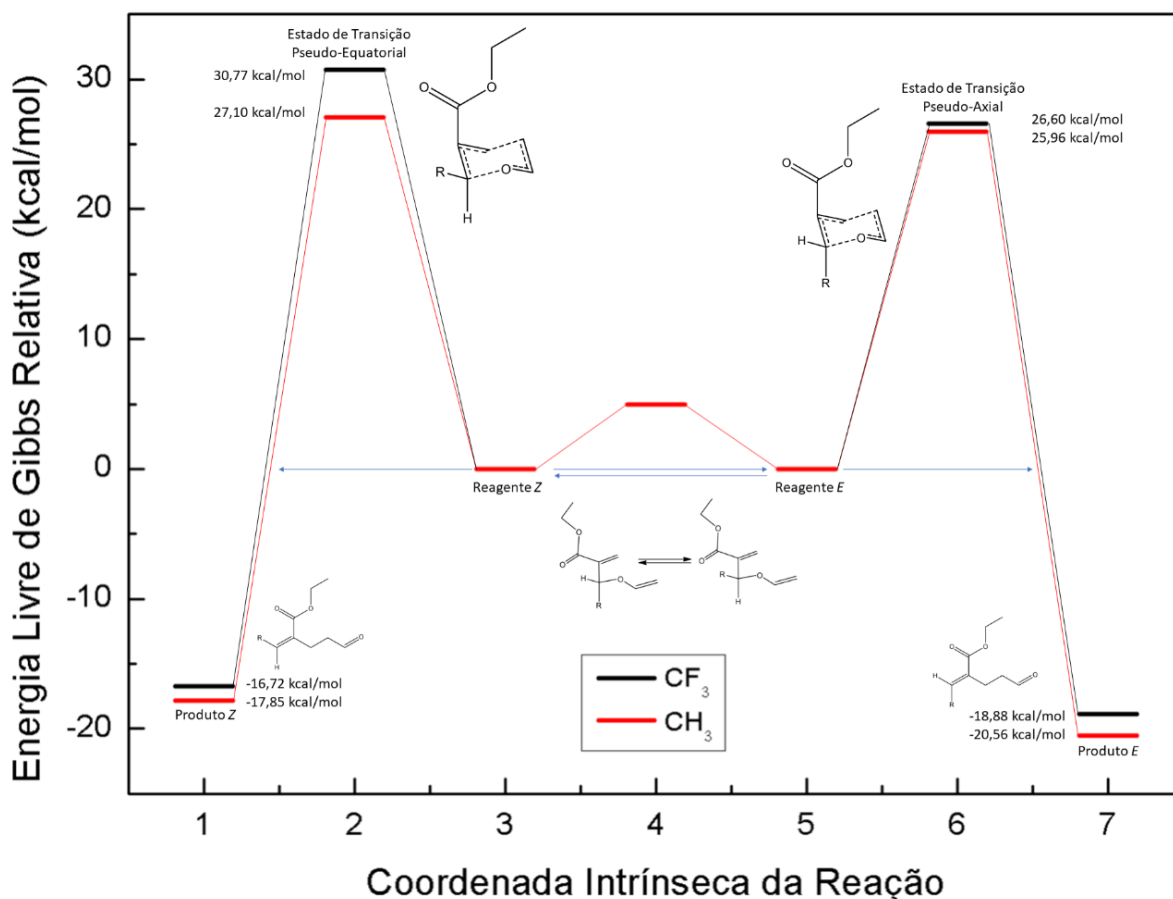


Gráfico 1. IRC do rearranjo de Hurd-Claisen de AMBH contendo éster etílico e substituintes alifáticos CH₃ ou CF₃

Ainda neste gráfico, ao mudar o substituinte CH₃ pelo CF₃, há um aumento na barreira na reação partindo do reagente Z. Este aumento energético para o estado de transição pseudo-equatorial resultará em uma melhora na preferência conformacional que conduz ao ET levando ao produto E quando utilizado este substituinte.

O Gráfico 2, por analogia, mostra os estados de transição Z e E são razoavelmente próximos para os diferentes substituintes aromáticos, Ph, *p*-NO₂Ph e *p*-NH₂Ph. Assim como na coordenada intrínseca para os alifáticos, todos substituintes aromáticos apresentaram

preferência conformacional *E* entre os produtos formados, sendo este caminho favorecido também pelo controle cinético.

Porém, esta preferência para o controle cinético é alternada para o controle termodinâmico na pseudo-equatorial, já que os estados de transições menos energéticos não são os mesmos menos energéticos representados no alto da barreira energética.

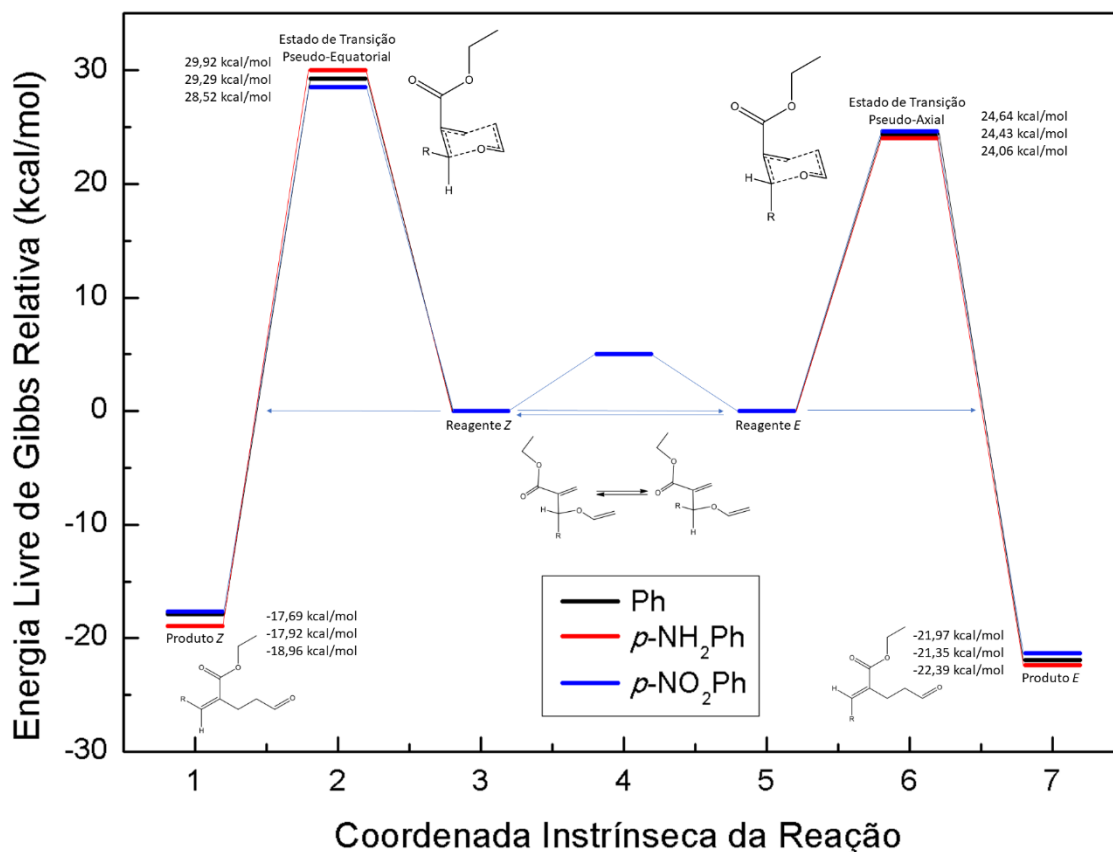


Gráfico 2. IRC do rearranjo de Hurd-Claisen de AMBH contendo éster etílico e substituintes aromáticos Ph, *p*-NO₂Ph e *p*-NH₂Ph.

Partindo do entendimento de que o controle para estes rearranjos, em sua grande parte, é cinético e das fundamentações descritas pela TST, se torna importante comparar a reatividade destes substituintes. A Tabela 16 traz estas taxas cinéticas em termos logarítmicos para ambos estados de transições.

Tabela 16. Taxa cinética para o rearranjo de Hurd-Claisen de AMBH com éster etílico (kcal/mol).

Substituinte	$\ln k_E$	$\ln k_Z$
CH₃	35,90	8,76
CF₃	7,16	0,04
Ph	254,00	0,06
<i>p</i> -NH ₂ Ph	401,00	0,26
<i>p</i> -NO ₂ Ph	197,00	1,64

Pela Tabela 16, observa-se que o $\ln k$ para todos os caminhos *E* são mais velozes que no caminho *Z*, independente se são substituintes aromáticos ou alifáticos. Seus resultados mostram que a velocidade de reação cresce no sentido dos grupos aromáticos do substituinte retirador para o grupo doador. Estas diferenças, serão comentadas em mais detalhes por meio da linearidade de Hammett na seção 3.3.

De maneira a complementar estas informações, segue o Gráfico 4 com o *plot* de Arrhenius desta reação.

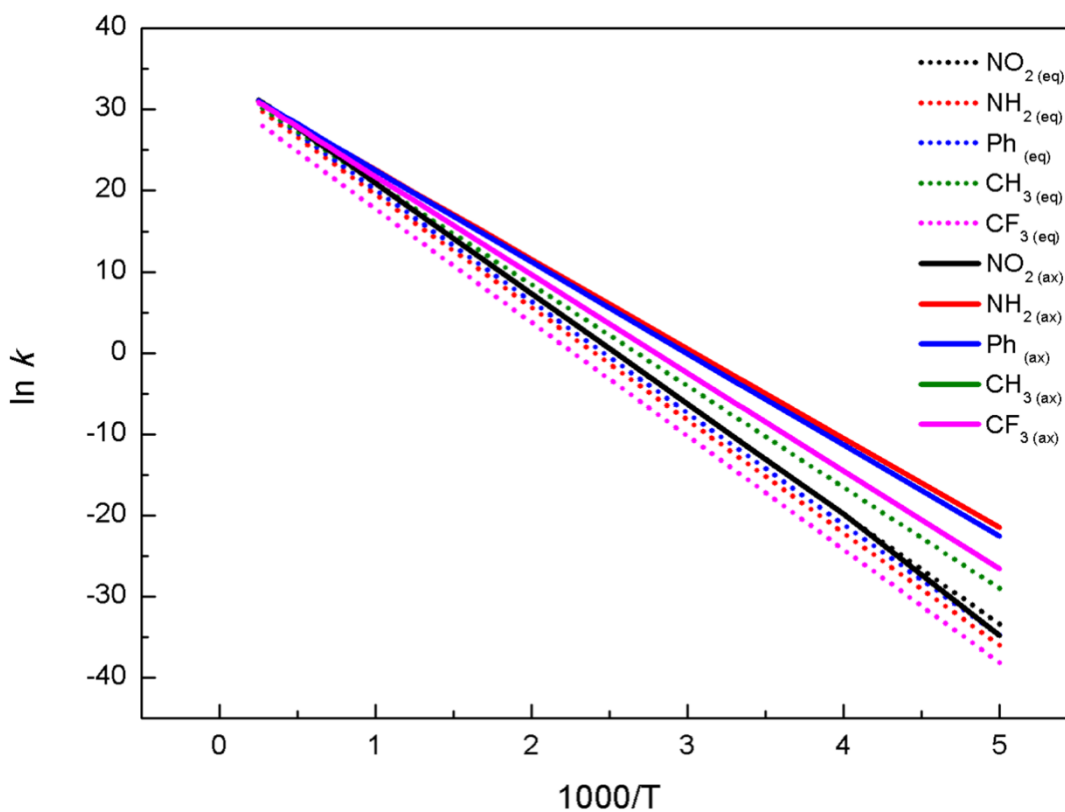


Gráfico 3. Evolução cinética no rearranjo com éster etílico.

3.3. LINEARIDADE NA CURVA DE HAMMETT PARA O REARRANJO DE HURD-CLAISEN DE AMBH CONTENTO GRUPO FENILA

O decaimento da altura das barreiras para os substituintes aromáticos observado para os rearranjos na coordenada E demonstra que os efeitos de ressonância influenciam positivamente no aumento da reatividade. Estas variações energéticas dos estados de transições sugerem o estudo da curva de Hammett.

Para melhor compreensão do assunto, tem-se que, segundo a equação de Hammett:

$$\log \frac{K}{K_0} = \sigma \rho, \quad (43)$$

$$\log \frac{k}{k_0} = \sigma \rho, \quad (44)$$

onde k_0 representa a taxa, K_0 a constante de equilíbrio, σ a constante do substituinte e ρ se refere à constante de reação.

Tomando a constante da reação na Eq. 44 igual a 1, tem-se que:

$$\log k - \log k_0 = \sigma \rho = \sigma. \quad (45)$$

Considerando uma relação linear entre o equilíbrio da reação e a taxa, simbolizado por m , tem-se:

$$m \log \frac{K}{K_0} = \log \frac{k}{k_0}. \quad (46)$$

Reescrevendo a equação 46, tem-se que:

$$m\sigma = \frac{-\Delta G^\ddagger}{2,3RT} + \frac{+\Delta G_0^\ddagger}{2,3RT}, \quad (47)$$

$$m\sigma = \log \frac{k}{k_0}. \quad (48)$$

A razão entre as taxas na equação 48 pode ser substituída por ρ . Portanto:

$$m = \rho . \quad (49)$$

O uso da equação de Hammett reorganizada (equação 49) tem sua validade com seus grupos retiradores ou doadores na posição *para*. É observado uma linearidade do avanço do uso de substituintes doadores para retiradores de elétrons a medida que há o decaimento de $\Delta\Delta G^\ddagger$, expressado pelo Gráfico 04. Os valores de σ foram os já tabelados por Exner e colaboradores⁶³ e as variações de Gibbs na ET foram as encontradas neste trabalho.

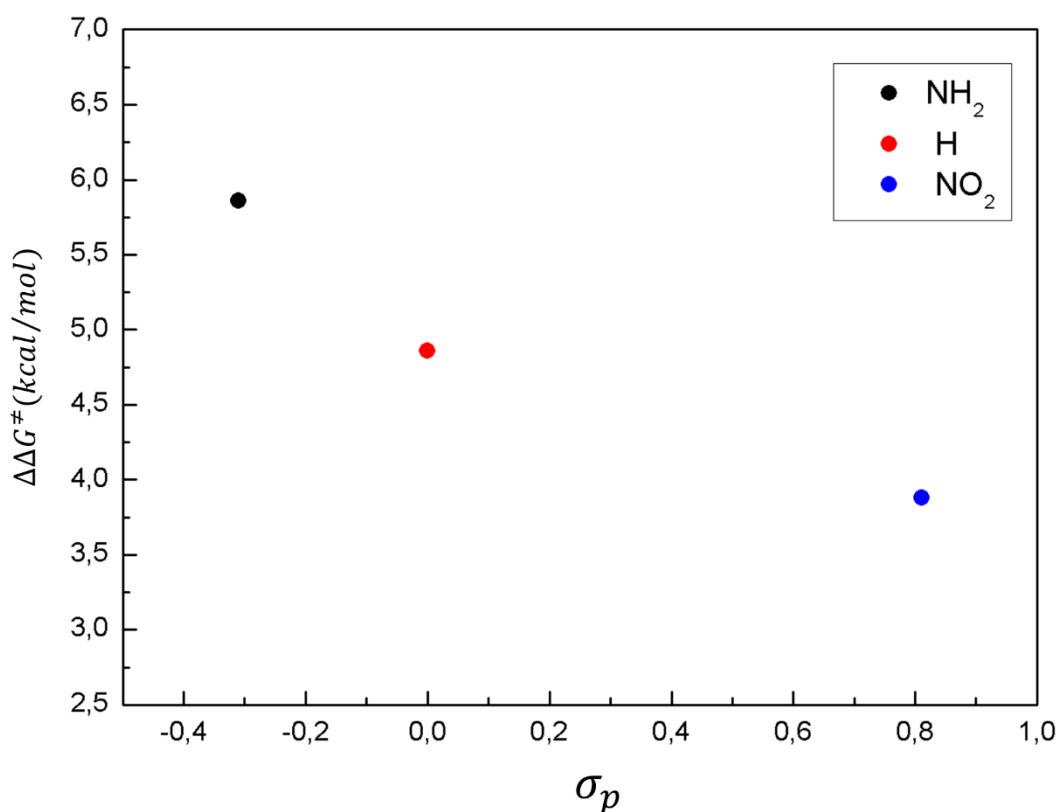


Gráfico 4. Curva de Hammett para rearranjo com grupo éster etílico.⁶³

A linearidade observada para o rearranjo de Hurd-Claisen com grupo éster etílico, no Gráfico 4, mostra concordância com os aspectos cinéticos desta reação. Para estes substituintes aromáticos, à medida que o grupo na posição *para* estabiliza o anel fenílico, por consequência, o carbono anomérico a ele ligado, se torna também mais estabilizado. Como resultante deste processo, a ligação entre este carbono e o oxigênio heteroátomo se torna mais fragilizada e mais propensa a quebra e formação do aldeído ao final da reação, favorecendo sua cinética.

3.4. RELAÇÃO ENTRE O $\Delta\Delta G^\ddagger$ E A PROPORÇÃO DOS PRODUTOS

Já se sabe que estes tipos de reação pericíclicas são tidas como estereosseletivas e são fortemente influenciadas pelas velocidades em que se processam. Segundo o Princípio de Curtin-Hammett, a razão entre os produtos dependerá da diferença energética entre os confômeros no estado de transição, ou seja, a distribuição destes produtos se dará pela diferença de energia livre de Gibbs no ponto máximo da barreira energética.³⁹

Para entender o significado destas variações no ponto máximo da coordenada, há de se considerar o equilíbrio entre os reagentes Z e E . Entende-se, portanto, que:

$$K_c = \frac{[E]}{[Z]} . \quad (50)$$

Sabendo que a taxa para formação dos produtos E (P_E) é:

$$P_E = \frac{dP_E}{dt} = k_E[E] = k_E K_c [E] . \quad (51)$$

E que:

$$P_Z = \frac{dP_Z}{dt} = k_Z[Z] . \quad (52)$$

A razão entre as proporções sugere que:

$$\frac{E}{Z} = \frac{\frac{dP_E}{dt}}{\frac{dP_Z}{dt}} = \frac{k_E K_c [E]}{k_Z [Z]} = \frac{k_E}{k_Z} K_c . \quad (53)$$

Além disso, de acordo com a teoria do estado de transição:

$$K_c = e^{\frac{-(-\Delta G_c)}{RT}} \quad (54)$$

em que ΔG^\ddagger representa a altura da barreira para os estados de transições e ΔG_c a altura da barreira entre os reagentes. Portanto, a proporção entre as taxas nos leva ao entendimento que:

$$\frac{E}{Z} = \frac{\frac{(kKT)}{h} e^{\frac{-\Delta G_E^\ddagger}{RT}} e^{\frac{\Delta G_c}{RT}}}{\frac{(kKT)}{h} e^{\frac{-\Delta G_Z^\ddagger}{RT}}} \quad (55)$$

Logo,

$$\frac{E}{Z} = e^{\frac{(-\Delta G_E^\ddagger + \Delta G_Z^\ddagger + \Delta G_c)}{RT}} \quad (56)$$

Desta maneira, considerando a variação de Gibbs entre os reagentes é muito pequena, ΔG_c pode ser desprezada e:

$$-\Delta G_E^\ddagger + \Delta G_Z^\ddagger + \Delta G_c = \Delta G_Z^\ddagger - \Delta G_E^\ddagger = \Delta\Delta G^\ddagger. \quad (57)$$

Logo:

$$\frac{E}{Z} = e^{\frac{(\Delta G_Z^\ddagger - \Delta G_E^\ddagger)}{RT}}. \quad (58)$$

A diferença das variações energéticas de Gibbs no alto da barreira energética, expressa pela equação 57, fornece resultados que podem ser comparados com as energias de ativação necessária para o rearranjo ocorrer. Os resultados são expressos na Tabela 17.

Tabela 17. Altura da barreira *versus* proporções dos produtos.

Rearranjo de Hurd-Claisen de AMBH com grupo éster etílico (kcal/mol)			
Substituinte	ΔG_Z^\ddagger	ΔG_E^\ddagger	$\Delta\Delta G_{Z-E}^\ddagger$
CH₃	27,10	25,96	1,137
CF₃	30,77	26,60	4,169
<i>p</i>-NO₂Ph	28,52	24,64	3,880
Ph	29,29	24,43	4,863
<i>p</i>-NH₂Ph	29,92	24,06	5,860

Comparando o CF₃ e CH₃ na Tabela 17, nota-se que há um ligeiro aumento da barreira *E* e mais significativamente da barreira *Z*, para o substituinte CF₃, como consequência desta variação um aumento da $\Delta\Delta G^\ddagger$. Entre os aromáticos, observa-se que as alturas das barreiras são semelhantes tanto para o caminho *E* quanto para o caminho *Z*, porém, significativas são as diferenças das $\Delta\Delta G_{Z-E}^\ddagger$.

Além disso, conforme o desenvolvimento matemático demonstrado, a Eq. 59 fornece a proporção entre os produtos *E* e *Z*. Estes resultados são mostrados na Tabela 18 e comparados com as $\Delta\Delta G_{Z-E}^\ddagger$ já expostas.

Tabela 18. Proporção teórica dos produtos *E/Z* do rearranjo de Hurd-Claisen de AMBH com éster etílico.

Grupo éster etílico		
Substituinte	<i>E:Z</i>	$\Delta\Delta G_{Z-E}^\ddagger$ (kcal/mol)
CH ₃	4,6:1	1,137
CF ₃	277,1:1	4,169
Ph	706,8:1	4,863
<i>p</i> -NH ₂ Ph	2718,4:1	5,860
<i>p</i> -NO ₂ Ph	187,7:1	3,880

Como pode ser observado por esta Tabela 18, ao utilizar o CF₃ o aumento da proporção para produtos *E* é favorecido, assim como o aumento da sua $\Delta\Delta G_{Z-E}^\ddagger$, o que concorda com a ideia de estabilização do carbono anomérico já mencionada ao final da seção 3.3. Porém, da mesma forma que observado experimentalmente por Rodrigues e Silva^{34,35}, houve um decaimento na proporção *E/Z* para o substituinte *p*-NO₂Ph.

Esta tendência para formação preferencial para produtos *E*, e não *Z*, como observado por Basavaiah⁴⁰, pode ter como causa o efeito anomérico, objetivo de estudo deste trabalho. Como já mencionado anteriormente, a causa deste efeito anomérico, como será descrito a seguir, não é clara na literatura, podendo como origens efeitos hiperconjugativos, eletrostáticos, entre outros.^{57,63}

3.5. INFLUÊNCIA DO EFEITO ANOMÉRICO NA PREFERÊNCIA CONFORMACIONAL

O aumento no valor da razão E/Z observado ao se substituir o grupo CH_3 por grupos aromáticos pode ser explicado com base no modelo de ET baseado em efeito estéreo proposto por Basavaiah²⁴. Contudo, a redução da razão E/Z observada para a introdução do grupo nitro na posição *para* do grupo fenila, por não interferir na componente estérea, distancia-se à explicação proposta por este autor. O fato do grupo nitro tornar o grupo fenila deficiente eletronicamente, e este estar ligado ao carbono do aduto ligado no átomo de oxigênio, sugere a participação de uma componente estereoeletrônica, conhecida como efeito anomérico, na estabilização/desestabilização dos ET envolvidos neste rearranjo.

De acordo com a definição de Juaristi e Cuevas⁵⁴, este efeito refere-se à tendência de um substituinte eletronegativo, ou seja, polarizável, quando ligado ao carbono anomérico de um anel tetrahidropirano em conformação cadeira, de assumir a orientação pseudo-axial (anômero α) ao invés da forma pseudo-equatorial (anômero β).

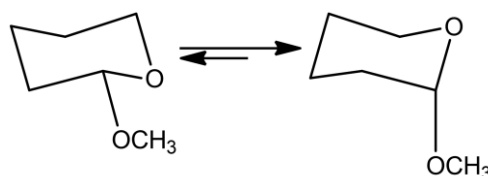


Figura 24. Preferência conformacional pseudo-axial de anéis piranos.

Sendo assim, esta tendência conformacional aumenta à medida que se trabalha com grupos cada vez mais retiradores de elétrons, fato que torna curioso já que, por questões de estabilidade estérea, estes grupos deveriam se posicionar melhor na pseudo-equatorial.

Partindo do fato de que em grande parte os rearranjos de Hurd-Claisen levam majoritariamente aos produtos E (pseudo-axial), resta saber o que estaria favorecendo o aparecimento deste efeito nestas reações.

Apesar de não haver um consenso entre os pesquisadores sobre sua origem, é entendido que este pode ser resultante de interações estéricas, eletrostáticas (interações dipolo-dipolo) e/ou estereoeletrônicas. No tocante às interações estereoeletrônicas, incluem-se as

deslocalizações eletrônicas doador-aceptor entre os pares de orbitais livres dos heteroátomos, seja do anel de seis membros ou de grupos adjacentes a este durante o estado de transição.

A hiperconjugação proveniente do par de elétrons livres, neste caso, o oxigênio, em direção ao orbital antiligante da ligação σ entre o carbono anomérico e átomo do substituinte R, é conhecido como efeito anomérico *endo*, demonstrada na Figura 25. A notação aqui utilizada para esta transferência eletrônica é $LP\ O2 \rightarrow BD^*\ C1/R$.

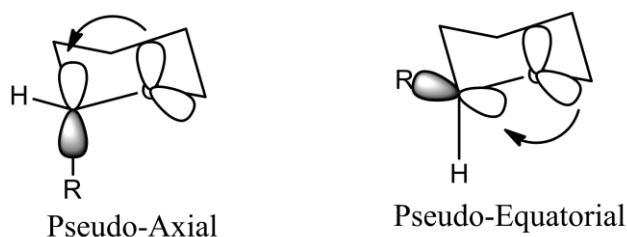


Figura 25. Hiperconjugação em tetraidropirano contendo substituinte na posição anomérica.

No intuito de mensurar os valores deste efeito anomérico, é possível utilizar-se através da análise da teoria de perturbação de segunda ordem, a energia de estabilização (E_2), estimada através da seguinte equação:

$$E_2 = q_i \frac{F_{i,j}^2}{E_j - E_i}, \quad (60)$$

onde q_i é o iésimo elétron do orbital doador, $E_j - E_i$ são elementos da diagonal e $F_{i,j}$ os elementos da matriz fora da diagonal. Através de cálculos de NBO foram realizados para identificar as energias de estabilização responsáveis pelas transferências eletrônica associadas ao efeito anomérico *endo* e *exo*.

Inicialmente, foram analisados, isoladamente, os efeitos anomérico *endo* e *exo*, afim de observar se as maiores deslocalizações eletrônicas ocorriam preferencialmente para o confômero *E*, ou, caso contrário, se efeito pudesse ser identificado como reverso, quando a deslocalização de elétrons é majoritária na pseudo-equatorial e leva a formação de produtos *Z*.

A Tabela 19 abaixo apresenta os dados encontrados do efeito anomérico *endo* para cada conformação, em ambos rearranjos.

Tabela 19. Efeito anomérico *endo* nos estados de transições para o rearranjo de Hurd-Claisen.

Substituinte	Grupo éster etílico
CH₃_{ax}	1,20
CH₃_{eq}	-
CF₃_{ax}	1,04
CF₃_{eq}	1,00
Ph_{ax}	1,10
Ph_{eq}	-
<i>p</i>-NH₂Ph_{ax}	1,03
<i>p</i>-NH₂Ph_{eq}	-
<i>p</i>-NO₂Ph_{ax}	1,13
<i>p</i>-NO₂Ph_{eq}	-

Peça Tabela 19, constata-se que, para ambos rearranjos, todos os substituintes axiais sofreram efeito anomérico *endo*, exceto o CF₃. Estes resultados corroboram com as definições já feitas anteriormente pelos autores de que o uso dos substituintes retiradores de elétrons promovem o efeito anomérico.

Tomando por base o resultado apresentado para o efeito anomérico *endo* para o CH₃ na Tabela 18 e o resultado da proporção teórica, mostrada na Tabela 17. Seria de se esperar que ao trabalhar com o CF_{3ax}, a deslocalização na pseudo-axial fosse superior ao apresentado pelo substituinte doador de elétrons alifático, porém, o valor de CH₃ supera o valor do CF₃. Além disso, a diferença entre suas conformações pseudo-axial e equatorial foram sutis, sugerindo que a alta proporção *E/Z* para o CF₃ possa ter como resposta outros efeitos em adição ao efeito anomérico hiperconjugativo aqui demonstrado.

As mesmas observações foram feitas para os demais substituintes, onde destaca-se a diminuição deste efeito para *p*-NH₂Ph e *p*-NO₂Ph e ausência deste para o Ph. Entretanto, chama-se atenção ao aumento da proporção *E/Z* para o caso dos substituintes aromáticos supracitados, sugerindo assim, que outros efeitos eletrônicos estejam direcionando a estereosseletividade dos produtos *E*.

Adiante, ao analisar o efeito anomérico *exo* (ilustrado na Figura 26), o único substituinte a apresentar interação foi o substituinte CF₃. Pelas energias de estabilização descritas na Tabela 20, nota-se que o valor na pseudo-equatorial é ligeiramente superior em relação à pseudo-axial, sugerindo assim, o melhor alinhamento deste antiligante na posição pseudo-equatorial para este efeito anomérico *exo*.

Tabela 20. Efeito anomérico *exo* nos estados de transições.

Substituinte	Grupo éster etílico
CH ₃ _{ax}	-
CH ₃ _{eq}	-
CF ₃ _{ax}	20,37
CF ₃ _{eq}	22,57
Ph _{ax}	-
Ph _{eq}	-
<i>p</i> -NH ₂ Ph _{ax}	-
<i>p</i> -NH ₂ Ph _{eq}	-
<i>p</i> -NO ₂ Ph _{ax}	-
<i>p</i> -NO ₂ Ph _{eq}	-

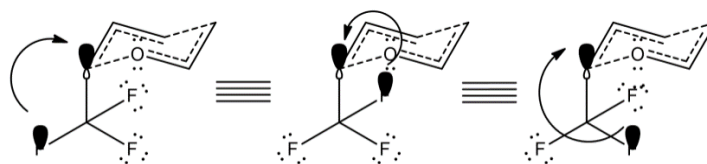


Figura 26. Efeito anomérico *exo* $LP_2 F \rightarrow \sigma_1^* C1/R$

Enfim, analisando a origem hiperconjugativa deste efeito anomérico, a Eq. 61 mensura a hiperconjugação total deste efeito pela diferença entre a soma do efeito *endo*-anomérico hiperconjugativo (*HC-endo-AE*) e efeito *exo*-anomérico hiperconjugativo (*HC-exo-AE*), na conformação pseudo-equatorial e pseudo-axial.³⁸

$$HCAE_{total} = \sum (HCendoAE + HCexoAE)_{eq} - \sum (HCendoAE + HCexoAE)_{ax}. \quad (61)$$

Os resultados deste efeito são apresentados e comparados na Tabela 21.

Tabela 21. $HCAE_{total}$ para ambos estados de transições.

Substituinte	Grupo éster etílico
CH ₃	-1,20
CF ₃	2,16
Ph	-1,10
<i>p</i> -NH ₂ Ph	-1,03
<i>p</i> -NO ₂ Ph	-1,13

Atenta-se a presença dos sinais negativos na Tabela 20, que indica que a soma das interações pseudo-axiais é maior, sugerindo assim, o quão preferencial a conformação de ET que leva ao produto *E* é ao final da reação. Deste modo, o resultado com sinal positivo do substituinte CF₃ para o rearranjo com éster etílico indica a posição pseudo-equatorial deste substituinte como preferencial, sugerindo com base nos autores Juaristi e Cuevas⁶⁰, que essa preferência se dá pela presença do efeito anomérico reverso, resultado este que confronta com os das proporções teóricas apresentadas na Tabela 17 (onde a proporção *E/Z* é de 277,1:1).

Deste modo, considerando os valores das proporções apresentadas nesta Tabela 21, é sugestível reforçar que as causas para este efeito anomérico estejam em outros tipos de interações, mencionadas no início desta seção.

3.6. ANÁLISE GEOMÉTRICA DOS ESTADOS DE TRANSIÇÕES.

3.6.1. CONSIDERAÇÕES SOBRE A PLANARIDADE DO CARBONO ANOMÉRICO.

Sabendo que o carbono anomérico no reagente tem geometria tetrahédrica e, à medida que se alcança o estado de transição este carbono passa a ter geometria trigonal plana, é

possível associar a planaridade dos ângulos destes carbonos nesta última geometria citada com a cinética deste rearranjo discutida na seção 3.2.

Sabe-se que a soma dos ângulos deste carbono anomérico e seus ligantes hidrogênio, oxigênio e grupo R no estado de transição devem-se aproximar o máximo de 360° (soma dos ângulos de um carbono sp², trigonal planar). Sugere-se com isso, que os valores mais próximos de 360° apontam o estado de transição mais semelhante à geometria do produto, e consequentemente, os produtos cineticamente mais favorecidos.

Os valores destas somas são exibidos na Tabela 22 e 23. Comparando os estados de transição pseudo-axiais (Tabela 22), observa-se que os valores mais próximos de 360° foram justamente os que estabilizam mais facilmente o carbono anomérico, favorecendo a quebra da ligação C1-O e formação da ligação sigma C-C. Paralelamente, pode-se observar que o substituinte CF₃ tem o menor somatório da tabela, justamente pela maior drenagem de elétrons em seu sentido.

Ainda pela comparação da Tabela 22 com a Tabela 23, observa-se que os somatórios dos ângulos dos pseudo-equatoriais foram menores que os pseudo-axiais, concordando com os resultados já expressos na Tabela 15 e Gráfico 4 da seção 3.2, onde mostra a cinética favorecida no sentido dos produtos *E*.

Tabela 22. Planaridade do carbono anomérico (pseudo-axiais).

Substituinte	$\Delta \sum \theta_{(H-O-R)}$
CH₃	313,978°
CF₃	311,598°
Ph	314,878°
<i>p</i>-NH₂Ph	314,400°
<i>p</i>-NO₂Ph	314,364°

Tabela 23. Planaridade do carbono anomérico (pseudo-equatoriais).

Substituinte	$\Delta \sum \theta_{(H-O-R)}$
CH ₃	310,655°
CF ₃	306,450°
Ph	311,413°
<i>p</i> -NH ₂ Ph	312,289°
<i>p</i> -NO ₂ Ph	311,808°

3.6.2. ANÁLISE ESTRUTURAL DAS DISTÂNCIAS INTERATÔMICAS

É útil valer-se da teoria dos orbitais moleculares (TOM) para o entendimento do distanciamento e encurtamento da ligação entre o heteroátomo (O2) e o substituinte (R), com ao carbono anomérico (C1), respectivamente. Por ela, orbitais atômicos são combinados linearmente, onde a função de onda, responsável por descrever o orbital, é expressa como uma contribuição individual destes orbitais multiplicados por seus respectivos coeficientes de contribuição. Deste modo,

$$\psi = c_1\phi_1 + c_2\phi_2 + \dots + c_n\phi_n \quad (62)$$

onde os coeficientes indicados na fórmula acima indicam a contribuição particular de cada orbital atômico para formação do orbital molecular.

Vale lembrar que a energia para a ocorrência da clivagem heterolítica de uma ligação, como no caso da ligação C1/C2, apesar de ser alta no estado gasoso, em solução, faz com que a ligação se torne mais sensível à quebra devido à presença da solvatação dos íons presentes em solução.

O seu distanciamento referente ao tamanho normal de uma ligação é inversamente proporcional à força da mesma, e seu encurtamento proporcional à sua estabilidade dos seus estados de transições.

Sabe-se que conforme valores experimentais tabulados por Dewar⁴², o tamanho para uma ligação sigma C-C (sp^3-sp^3) é de 1,54 Å e C-O 1,42 Å. Neste trabalho, o tamanho destas

ligações, tanto na etapa reagente, quanto no estado de transição, é apresentado e discutido em detalhes na Tabela 24. À medida que se aumenta a deslocalização de elétrons por parte do oxigênio heteroátomo, encurta-se a ligação r_{C1-O} (Å) e alonga-se a ligação r_{R-C1} (Å).

Tabela 24. Distâncias interatômicas entre r_{R-C1} (Å) e r_{C1-O} (Å)

Conformação	Reagente		Estado de Transição	
	r_{R-C1} (Å)	r_{C1-O} (Å)	r_{R-C1} (Å)	r_{C1-O} (Å)
CH₃_{ax}	1,5193	1,4337	1,5027	1,7896
CH₃_{eq}	1,5191	1,4244	1,4989	1,7872
CF₃_{ax}	1,5250	1,4109	1,5108	1,7142
CF₃_{eq}	1,5270	1,4009	1,5173	1,7535
Ph_{ax}	1,5188	1,4277	1,4974	1,7823
Ph_{eq}	1,5151	1,4176	1,7893	1,7906
<i>p</i>-NH₂Ph_{ax}	1,5176	1,4298	1,4919	1,7937
<i>p</i>-NH₂Ph_{eq}	1,5123	1,4195	1,4885	1,8006
<i>p</i>-NO₂Ph_{ax}	1,5181	1,4241	1,4976	1,7756
<i>p</i>-NO₂Ph_{eq}	1,5153	1,4149	1,4942	1,7726

Quanto maior o alongamento da ligação r_{C1-O} (Å), mais favorável cineticamente será este rearranjo, ou seja, mais *late* é este estado de transição e mais facilmente será a quebra de sua ligação. É notório observar através desta Tabela 24, que o aumento destas distâncias não se relaciona exclusivamente com os resultados da cinética mostrados na seção 3.2 deste trabalho, já que as maiores r_{R-C1} não correspondem unicamente com os estados de transições pseudo-axiais (por exemplo $Ph_{eq} > Ph_{ax}$) e ligeiramente $CF_{3eq} > CF_{3ax}$).

3.6.3. DEMAIS INTERAÇÕES ESTEREOELETRÔNICAS DE DESTAQUE PARA O REARRANJO HURD-CLAISEN

A fim de aprofundar os estudos sobre o efeito anomérico, nesta seção são mostradas o somatório das contribuições que cada orbital antiligante do carbono anomérico recebe, relacionando-o com o tamanho da ligação deste com o heteroátomo do anel fenílico.

Estas interações são descritas pelo deslocamento de elétrons partindo de orbitais doadores LP (*lonepair*) ou BD (*bond*) do tipo Lewis em direção à orbitais aceitadores BD* (*antibond*) do tipo não Lewis, conforme descrito pela teoria da perturbação de segunda ordem.

A Figura 27 mostra a numeração dos ligantes do carbono anomérico durante o estado de transição. As Tabelas 24 a 27 descrevem a soma das interações que estes antiligantes recebem separadamente, podendo ser comparadas com a distância interatômica entre C1/O2.

A intenção destas comparações é mensurar as diferenças energéticas entres estes antiligantes e averiguar quais a influência destes orbitais perante a força da ligação r_{C1-O} (Å).

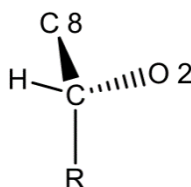


Figura 27. Numerações dos ligantes do carbono anomérico.

Com relação à Tabela 25, observa-se que, comparando as contribuições energéticas entre os substituintes tanto na pseudo-axial quanto na pseudo-equatorial, à medida que se alonga a ligação C1-O2, estas contribuições $\Sigma \sigma^*C1/O2$ também aumentam, tanto para substituintes alifáticos quanto para substituintes aromáticos. E ter uma ligação C1-O2 alongada significa tê-la mais propensa à quebra e formação do aldeído mais rapidamente.

Apesar da presença do efeito anomérico *endo* já mensurado na Tabela 19, nota-se que dentre os substituintes estudados, na Tabela 25, o CF₃ foi o que apresentou menor soma entre os valores apresentados na pseudo-axial. Ao observar este dado na posição pseudo-equatorial, observa-se um aumento de 130,52 kcal/mol para este substituinte.

Ao comparar as conformações pseudo-axial e equatorial em termos de distâncias, observa-se maior aumento desta ligação para o CF₃. Apesar deste aumento que inclusive sugere a melhora cinética para a pseudo-equatorial, comparando-a com as proporções *E/Z* presentes na Tabela 18, este resultado traz fortemente a preferência conformacional *E*.

Tabela 25. Soma das deslocalizações energéticas a favor de $\sigma^*C1/O2$

	$\sum \sigma^*C1/O2 \left(\frac{kcal}{mol} \right) \quad r_{C1-O} (\text{Å})$		$\sum \sigma^*C1/O2 \left(\frac{kcal}{mol} \right) \quad r_{C1-O} (\text{Å})$	
	pseudo-axial		pseudo-equatorial	
CH ₃	206,24	1,7896	208,10	1,7872
CF ₃	137,14	1,7142	267,66	1,7535
Ph	259,84	1,7823	224,25	1,7906
<i>p</i> -NH ₂ Ph	229,17	1,7937	249,32	1,8006
<i>p</i> -NO ₂ Ph	234,23	1,7756	203,85	1,7726

A Tabela 26 apresenta o somatório para as contribuições energéticas recebidas para o antiligante ligado ao substituinte, também nas conformações pseudo-axial e equatorial. Esta contribuição é fortemente recebida do orbital livre do oxigênio heteroátomo (assunto tratado na seção 3.5).

Por ela, constata-se uma forte contribuição para os grupos CF₃ e para os demais três aromáticos estudados, favorecido pela propriedade atrativa de elétrons que estes substituintes têm. Comparando as duas conformações, não se observa grandes diferenças entre seus valores de energias. Sendo assim, é sugestivo afirmar que, a preferência aos produtos *E* mencionadas no início deste capítulo tenha outra interação como responsável, não somente a estereoeletrônicas descrita neste trabalho.

Tabela 26. Soma das deslocalizações energéticas a favor de σ^*C1/R

	pseudo-axial		pseudo-equatorial	
	$\sum \sigma^*C1/R \left(\frac{kcal}{mol}\right)$	$r_{C1-O} (\text{Å})$	$\sum \sigma^*C1/R \left(\frac{kcal}{mol}\right)$	$r_{C1-O} (\text{Å})$
CH ₃	7,30	1,7896	5,73	1,7872
CF ₃	31,92	1,7142	30,83	1,7535
Ph	23,68	1,7823	23,13	1,7906
<i>p</i> -NH ₂ Ph	23,00	1,7937	24,19	1,8006
<i>p</i> -NO ₂ Ph	23,34	1,7756	22,82	1,7726

Diferente das duas tabelas anteriores, a Tabela 27 apresenta valores inferiores para soma das contribuições para $\sum \sigma^*C1/H$ já que este orbital antiligante é menor.

Tabela 27. Soma das deslocalizações energéticas a favor de σ^*C1/H

	pseudo-axial		pseudo-equatorial	
	$\sum \sigma^*C1/H \left(\frac{kcal}{mol}\right)$	$r_{C1-O} (\text{Å})$	$\sum \sigma^*C1/H \left(\frac{kcal}{mol}\right)$	$r_{C1-O} (\text{Å})$
CH ₃	7,33	1,7896	8,44	1,7872
CF ₃	5,92	1,7142	8,13	1,7535
Ph	10,79	1,7823	7,99	1,7906
<i>p</i> -NH ₂ Ph	10,94	1,7937	9,47	1,8006
<i>p</i> -NO ₂ Ph	6,63	1,7756	9,47	1,7726

Por fim, a Tabela 28 mostra o somatório das contribuições para o orbital antiligante C1/C8. Os valores são bem inferiores aos apresentados para o orbital antiligante C1/O2, e isso corrobora com o fluxo de drenagem destes elétrons, no sentido da formação da ligação sigma carbono-carbono.

Tabela 28. Soma das deslocalizações energéticas a favor de $\sigma^*C1/C8$

	$\sum \sigma^*C1/C8 \left(\frac{kcal}{mol} \right) \quad r_{C1-O} (\text{Å})$		$\sum \sigma^*C1/C8 \left(\frac{kcal}{mol} \right) \quad r_{C1-O} (\text{Å})$	
	pseudo-axial		pseudo-equatorial	
CH ₃	19,24	1,7896	22,89	1,7872
CF ₃	21,12	1,7142	20,48	1,7535
Ph	20,84	1,7823	25,07	1,7906
<i>p</i> -NH ₂ Ph	20,44	1,7937	21,40	1,8006
<i>p</i> -NO ₂ Ph	20,93	1,7756	24,53	1,7726

Seguindo por esta análise das contribuições relacionadas ao carbono anomérico, segue-se algumas considerações sobre as variações das cargas parciais deste átomo e a cinética a que estes rearranjos se processam.

3.7. CONSIDERAÇÕES SOBRE A ESTABILIDADE DO CARBONO ANOMÉRICO

Denomina-se carbono anomérico por este átomo situar-se em posição adjacente ao heterocíclico, oxigênio, no caso das reações aqui estudadas. Possuidor de hibridização sp^3 no estado de transição, dispõe de 4 ligantes que concorrem entre si a drenagem dos elétrons dentro do anel.

A estabilidade deste carbono então é alcançada devido a amenização de sua carga parcial positiva, presente tanto na etapa inicial do rearranjo quanto no estado de transição. Tal estabilidade é maior, em grande parte, na etapa reagente deste carbono.

Os resultados desta estabilização são apresentados na Tabela 28 e sugerem que o aumento da variação das cargas parciais ΔNAC (descritas nesta tabela como *Natural Atomic Charge* - NAC) indique o quanto este carbono anomérico é estabilizado pelas várias deslocalizações de elétrons no estado de transição. Salienta-se que os dados desta carga atômicas foram obtidos pela função ESP, disponível no GaussView 5.0.

Além disso, é sugestível admitir que esta variação está relacionada com o aumento da clivagem da ligação sigma $\sigma C1/O2$, sendo estas maiores, conforme visto na Tabela 29, para os grupos retiradores CF_3 e $p\text{-NO}_2Ph$, com valores de 0,306 e 0,244 kcal/mol, respectivamente.

Tabela 29. Variação das cargas parciais no estado de transição axial e sua relação cinética.

Substituinte	NAC (reagente)	NAC (ET)	Δ NAC(ET – reagente)	$\ln k_E$
CH_3_{ax}	0,427	0,498	0,071	35,9
CF_3_{ax}	-0,090	0,216	0,306	7,16
Ph_{ax}	0,207	0,281	0,074	254
$p\text{-NH}_2Ph_{ax}$	0,278	0,334	0,056	401
$p\text{-NO}_2Ph_{ax}$	0,087	0,331	0,244	197

Ao analisar a variação da carga parcial do CF_3 na equatorial, apesar desta ter a melhor variação numérica, sua cinética se mostrou com uma das piores, não podendo assim confirmar o racional utilizado na tabela anterior. É importante destacar que, comparavelmente as variações das cargas parciais das mesmas moléculas na pseudo-axial e na pseudo-equatorial indicam maior estabilização anomérica para os pseudo-axiais.

Tabela 30. Variação das cargas parciais no estado de transição equatorial e sua relação cinética.

Substituinte	NAC (reagente)	NAC (ET)	Δ NAC(ET – reagente)	$\ln k_Z$
CH_3_{eq}	0,442	0,425	0,017	8,76
CF_3_{eq}	0,109	0,031	0,078	0,04
Ph_{eq}	0,231	0,242	-0,011	0,06
$p\text{-NH}_2Ph_{eq}$	0,236	0,170	0,066	0,26
$p\text{-NO}_2Ph_{eq}$	0,289	0,330	-0,041	1,64

Considerando que a carga parcial atômica para o carbono anomérico é um excelente indicativo para a tendência cinética estereoseletiva destes rearranjos, a hipótese deste trabalho questiona se há influência do efeito anomérico na estabilização dos estados de transições.

Pela Tabela 31, que faz um comparativo entre as cargas parciais atômicas (*Natural Atomic Charge* - NAC), as proporções E/Z e o efeito anomérico hiperconjugativos total (HCAE total) entre os pseudo-axiais, mostra que para o substituinte alifático retirador de elétrons isto é bem pronunciável (com valores de 2,16 kcal/mol de efeito anomérico com o menor valor de carga parcial presenciável – 0,216).

Tabela 31. Relação carga parcial atômica *versus* proporção teórica dos produtos *versus* efeito anomérico hiperconjugativos total

Substituinte	NAC (ET)	Proporção E/Z	HCAE _{total} (kcal/mol)
CH ₃ _{ax}	0,498	4,6:1	-1,20
CF ₃ _{ax}	0,216	277,1:1	+2,16
Ph _{ax}	0,281	706,8:1	-1,10
<i>p</i> -NH ₂ Ph _{ax}	0,334	2718,4:1	-1,03
<i>p</i> -NO ₂ Ph _{ax}	0,331	187,7:1	-1,13

Comparando a relação da estabilidade destes ETs com a diastereosseletividade, verifica-se que não há uma correlação prudente, já que o substituinte *p*-NH₂Ph possui alta proporção E/Z, porém com uma carga parcial parecida com o substituinte *p*-NO₂Ph que por sua vez, tem proporção E/Z teórica bem menor (187,7:1)

Por fim, diante de todo racional utilizado para o estudo dos rearranjos de Hurd-Claisen de éteres alilvinílicos de adutos de MBH oriundos de aldeídos alquílicos, deve se ter muita ponderação ao mencionar a estereoseletividade dos produtos destes rearranjos exclusivamente sob um tipo de interação eletrônica, visto que muitas são as variáveis que norteiam estas tendências E/Z.

4. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Já se ultrapassa a marca de 100 anos do estudo de rearranjos de Claisen e mesmo com o avanço tanto do desenvolvimento de técnicas experimentais quanto de seus estudos computacionais, ainda são muitos os questionamentos que norteiam os mais recentes estudos nesta área.

As palavras de Hurd-Claisen e Pollack do ano de 1938 apesar de serem antigas ainda sim alvitram os estudiosos da área em tempos atuais:

“Supõe-se que o efeito inicial do calor no sistema $C=C-O-C-C=C$ seja alterar a posição do par de elétrons que liga o grupo alílico ao oxigênio e ocorra a semi-ionização da molécula, ainda assim, a separação real em íons não ocorrerá, mas uma semi-ionização capaz de promover outros distúrbios iônicos nas ligações duplas. Este efeito combinado com a proximidade espacial dos átomos provoca um fechamento de anel temporário e um reajuste de seus elétrons que levará até à formação dos produtos.”

À vista disso, os esforços para o desenvolvimento deste trabalho se direcionaram no sentido de fornecer um esclarecimento das possíveis causas da estereosseletividade das reações trabalhadas por Rodrigues e Silva^{48,49}.

A priori, a uso de grupos alifáticos no rearranjo com grupo éster mostra-se preferencial para formação de produtos *E*. Ao utilizar o CF_3 os resultados corroboram com a ideia do aumento das diferenças energéticas de Gibbs entre os estados de transição.

Ao estudar os substituintes aromáticos, observou-se também a mesma tendência experimental feita por estes autores, onde o grupo retirador, *p*- NO_2Ph , teve sua proporção entre os produtos menor em relação aos demais aromáticos.

O efeito anomérico hiperconjugativo mostraram uma hiperconjugação mais fortalecida na posição pseudo-equatorial para o substituinte CF_3 (com valores positivos), sugerindo-se que os estudos sobre as possíveis causas deste efeito anomérico presente devem continuar para melhores elucidação sobre este assunto.

Conjuntamente a estas observações, a preferência conformacional *E* aumenta com o aumento da $\Delta\Delta G_{Z-E}^*$ tanto para substituintes alifáticos quanto substituintes aromáticos nestes rearranjos apresentados.

Verifica-se que o endossamento dessas observações ocorre ao encontrar, através dos dados das energias de estabilização expostas pela análise NBO, o efeito anomérico *exo*, assim como já descrito pela literatura, majoritariamente, na presença do grupo retirador de elétrons, neste caso, CF₃. Salienta-se que este efeito foi superior na posição pseudo-equatorial indicando a presença do efeito anomérico reverso para este caso específico.

A curva de Hammett robustece os resultados cinéticos para o rearranjo de Hurd-Claise com grupo éster etílico. Porém, diferente da linearidade apresentada para este rearranjo, o aumento de $\Delta\Delta G_{Z-E}^*$ para o substituinte *p*-NO₂Ph sugere que os estudos acima sobre os efeitos repulsivos presentes nos estados de transições sejam realizados futuramente, para melhor entendimento desta proporção experimentais e teóricas *E/Z* semelhante ao substituinte CH₃.

Complementa-se que a real origem do efeito anomérico não pode ser analisada exclusivamente pelas interações hiperconjugativas, como aqui mostradas, devendo assim avaliar outros possíveis efeitos, como estéricos, eletrostáticos e de troca, como descreve Freitas.⁶¹

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) IUPAC, Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book") (1997).
- (2) Morita, K.; Suzuki, Z.; Hirose, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1968**, *41* (1949), 2815.
- (3) Morita, K.; Kobayashi, T. *Bull. Chem. Soc.* **1969**, *42* (9), 2732
- (4) Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron.* **1996**, *52* (24), 8001–8062.
- (5) Rodrigues, T. S.; Silva, V. H. C.; Lalli, P. M.; Oliveira, H. C. B. De; Silva, W. A.; Coelho, F.; Eberlin, M. N.; Neto, B. A. D. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5239–5248.
- (6) Zhang, W.; Qiao, Y.; Wang, Y.; Tang, M.; Wei, D. *J. Quantum Chem.* **2017**, 117 (11), 1–8.
- (7) Claisen, L. *Chem. Ber.* **1912**, *45* (3), 3157–3166.
- (8) Iwakura, I.; Yabushita, A.; Kobayashi, T. *Chem. Lett.* **2010**, *39* (4), 374–375.
- (9) Castro, A. M. M. *Chem. Rev.* **2004**, *104* (6), 2939–3002.
- (10) Ziegler, F. E. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10* (6), 227–232.
- (11) Dewar, M. J. S.; Healy, E. F. . *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7127–7131.
- (12) Vance, R. L.; Rondan, N. G.; Borden, W. T.; Komornicki, A.; Wimmer, E. Houk, K. N.; Jensen, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2314–2315.
- (13) Davidson, M. M.; Hillier, I. H.; Vincent, M. A. *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *246*, 536–540.
- (14) Khaledy, M. M.; Kalani, M. Y. S.; Khuong, K. S.; Houk, K. N.; Aviyente, V.; Neier, R.; Soldermann, N.; Velker, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 572–577.
- (15) Bartlett, P. A.; Johnson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7792
- (16) Vittorelly, P.; Winkler, T.; Hansen, H. J.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*(6), 1457–1461.
- (17) Hansen, H. J.; Schmid, H. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1959–1969.
- (18) Doering, W. von E.; Roth, W. R. *Tetrahedron.* **1962**, *18*, 67–74.
- (19) Meyer, M. P.; DelMonte, A. J.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (47), 10865–10874.
- (20) Schuler, F. W.; Murphy, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3155–3159.
- (21) Yoo, H. Y.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2877–2884.
- (22) Burrows, C. J.; Carpenter, B. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (23), 6983–6984.
- (23) Coates, R. M.; Rogers, B. D.; Hobbs, S. J.; Peck, D. R.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1160–1170.

- (24) Basavaiah, D.; Pandiaraju, S. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36 (5), 757–758.
- (25) Basavaiah, D.; Pandiaraju, S.; Krishnamacharyulu, M. *Synlett.* **1996**, 747–748.
- (26) Basavaiah, D.; Reddy, R. J.; Lenin, D. V. *Helv. Chim. Acta.* **2010**, 93 (6), 1180–1186.
- (27) Perrin, C. L.; Faulkner, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1969**, (32), 2783–2786.
- (28) Gajewski, J. J. *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30 (5), 219–225.
- (29) Irani, M.; Haqgu, M.; Talebi, A.; Gholami, M. R. *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2009**, 893, 73–76.
- (30) White, W. N.; Wolfarth, E. F. *J. Org. Chem.* **1970**, 35 (10), 3585.
- (31) White, W. N.; Wolfarth, E. F. *J. Org. Chem.* **1970**, 35 (7), 2196–2199.
- (32) Chen, C.; Namba, K.; Kishi, Y. *Organic Letters*; **2009**, 11 (2), 409–412.
- (33) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41 (2), 157–167.
- (34) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, 120, 215–241.
- (35) Osuna, S.; Kim, S.; Bollot, G.; Houk, K. N. *European J. Org. Chem.* **2013**, 2823–2831.
- (36) Keaveney, S. T.; Haines, R. S.; Harper, J. B. *ChemPlusChem* **2017**, 82, 1–10.
- (37) Wynne-Jones, W. F. K.; Eyring, H. *J. Chem. Phys.* **1935**, 3, 492–502.
- (38) Laidler, K. J.; Klng, M. C. **1983**, 87, 2657–2664.
- (39) Atkins, P.; De Paula, Julio. *Physical Chemistry*. 8^a edition, p. 212.
- (40) Eyring, H. *J. Chem. Phys.* **1935**, 3, 107–115.
- (41) Williamson, A. W. *J. Chem. Soc.* 1852, 4 (229).
- (42) Perrin, J. In *Annales de physique*; 1919; Vol. 9, pp 5–108.
- (43) Herzfeld, K. F. *Polanyi, Ztschr. Elektrochem* **1920**, 59 (635).
- (44) Hohenberg, P.; Kohn, W. . *Phys. Rev. B* **1964**, 136 (3B), B864–B871.
- (45) Dewar, M. J. S.; Healy, E. F. *J. Am. Chem. Soc.* 1984 (106), 7127–7131
- (46) Levine, I. N. *Quantum Chemistry*. **2014**, 7^a edition, 232–258.
- (47) Custodio, R.; Morgon, N. H. *Quimica Nova*. **1995**, 80 (1), 44–55.
- (48) Rodrigues T. C. A. F. *Rearranjo de Claisen Clássico em Adutos de Morita-Baylis-Hillman*. Brasília, **2014**.
- (49) Silva, V. S. *Avaliação do efeito estéreo no rearranjo de Hurd-Claisen em adutos de Morita-Baylis-Hillman*. Brasília, **2017**.
- (50) Barreto, P.; Albernaz, A. F.; Gargano, R. *Journal of Molecular Structure (Theochem)*. **2003** (639), 167–176.
- (51) Perrin, C. L.; Armstrong, K. B.; Fabian, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116 (2), 715–722.

- (52) Nori-Shargh, D.; Mousavi, S. N.; Tale, R.; Yahyaei, H. *Springer*. **2016**, 27 (6), 1753–1768.
- (53) Carey, F. A.; Sundreger, R. J. *Advanced Organic Chemistry*. 4^a edition. 187-250.
- (54) Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron* **1992**, 48 (24), 5019–5087.
- (55) Dewar, M. J. S.; Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99 (15), 4899–4907.
- (56) Hiersemann, M.; Nubbemeyer, U. *The Claisen Rearrangement*; 2007. 525-556.
- (57) Wilberg, K. B.; Bailey, W. F.; Lambert, K. M.; Stempel, Z. D. *Journal of Organic Chemistry*. 2018. 1-54.
- (58) Roobi, H.; Ebrahimi, A.; Habibi, S. M.; Jarahi, E. *Journal of Molecular Structure*. 2006(772), 65-72.
- (59) Mo, Y. *Nature Chemistry*. 2010, (2), 666-671.
- (60) Huang, Y. Zhong, A.; Yang, Q.; Lui, S. *Journal of Chemical Physics*. 2011, (134), 084103/1-084103/9.
- (61) Freitas, M. P. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2013, (11), 2885-2890.
- (62) Hansanzadeh, N.; Nori-Shargh, D. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2015, (04), 1-26.
- (63) Bauerfeldt, G. F.; Cardozo, T. M.; Pereira, M. S.; Silva, C. O. *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2013, (11), 299-308.
- (64) Upadhyay, S. K. *Springer*. 2006, 79-113.
- (65) Scheffer, F. E. C.; Brandsma, W. F. *Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas*. 1926, 45 (7), 522-534.
- (66) Lewis, W. C. *J. Chem. Soc.* 1916. 109(796).
- (67) Lewis, W. C. *J. Chem. Soc.* 1917. 111(457).
- (68) Lewis, W. C. *J. Chem. Soc.* 1918. 113(471).
- (69) Lewis, W. C. *Trans. Faraday Soc.* 1922. 17(573).
- (70) Trautz, M. *Wiss, Z. Photogr., Photophys. Photochem.* 1906, 4, 166.
- (71) Ghanbarpour, P.; Nori-Shargh, D. *RSC Adv.* 2016, 6, 46406.