

**UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

GUILHERME LEMOS KOSTECZKA

**ESTUDO TEÓRICO DA REAÇÃO INTRAMOLECULAR DE SCHMIDT EM
3-AZIDOALQUILCICLOALCANONAS: DO MECANISMO AOS EFEITOS DE
SUBSTITUINTES NA SELETIVIDADE**

CURITIBA

2020

GUILHERME LEMOS KOSTECZKA

**ESTUDO TEÓRICO DA REAÇÃO INTRAMOLECULAR DE SCHMIDT EM
3-AZIDOALQUILCICLOALCANONAS: DO MECANISMO AOS EFEITOS DE
SUBSTITUINTES NA SELETIVIDADE**

**THEORETICAL STUDY OF INTRAMOLECULAR SCHMIDT REACTION IN
3-AZIDOALKYLCYCLOALCANONES: FROM MECHANISM TO EFFECTS OF SUBSTITUENTS ON
SELECTIVITY**

Trabalho de conclusão de curso de Dissertação apresentada como requisito para obtenção do título de Mestre em Química pelo Programa de Pós Graduação em Química da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR).

Orientador: Prof. Dr. Renan Borsoi Campos

CURITIBA

2020



Esta licença permite remixe, adaptação e criação a partir do trabalho, para fins não comerciais, desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es) e que licenciem as novas criações sob termos idênticos.

Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação

Kosteczka, Guilherme Lemos

Estudo teórico da reação intramolecular de Schmidt em 3-azidoalquilcicloalcanonas: do mecanismo aos efeitos de substituintes na seletividade [recurso eletrônico] / Guilherme Lemos Kosteczka. -- 2020. 1 arquivo texto (71 f.): PDF; 2,14 MB.

Modo de acesso: World Wide Web.

Título extraído da tela de título (visualizado em 17 set. 2020).

Texto em português com resumo em inglês.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Química, Curitiba, 2020.

1. Química - Dissertações. 2. Físico-química orgânica. 3. Orbitais moleculares. 4. Estrutura molecular. I. Campos, Renan Borsoi, orient. II. Universidade Tecnológica Federal do Paraná - Programa de Pós-graduação em Química, inst. III. Título.

CDD: Ed. 23 -- 540

Biblioteca Ecoville da UTFPR, Câmpus Curitiba
Bibliotecária: Lucia Ferreira Littiere - CRB 9/1271
Aluna de Biblioteconomia: Josiane Manguera

TERMO DE APROVAÇÃO DE DISSERTAÇÃO Nº 24

A Dissertação de Mestrado intitulada: **Estudo teórico da reação intramolecular de Schmidt em 3-azidoalquilcicloalcanonas: do mecanismo aos efeitos de substituintes na seletividade**, defendida em sessão pública pelo Candidato **Guilherme Lemos Kosteczka**, no dia 02 de junho de 2020, foi julgada para a obtenção do título de Mestre em Química, área de concentração: Físico-Química, linha de pesquisa: Química Teórica, e aprovada em sua forma final, pelo Programa de Pós-Graduação em Química.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Renan Borsoi Campos - Presidente - UTFPR

Prof^a. Dr^a. Elisa Souza Orth - UFPR

Prof. Dr. Wagner Eduardo Richter - UTFPR

Prof. Dr. Daniel da Silveira Rampon - UFPR

A via original deste documento encontra-se arquivada na Secretaria do Programa, contendo a assinatura da Coordenação após a entrega da versão corrigida do trabalho.

Curitiba, 02 de junho de 2020.

Dedico esse trabalho aos meus familiares, amigos e, em especial, ao professor Renan Borsoi que sem sua ajuda nada disto teria acontecido.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao poder superior, como cada um O concebe, que me ajudou nesta jornada.

A minha mãe Inês, ao meu pai Luiz Cezar, a minha irmã Ana Paula e ao meu irmão Felipe que sempre me apoiaram a estudar e seguir em frente.

A UTFPR (Universidade Tecnológica Federal do Paraná) e ao antigo CEFET-PR (Centro Federal de Educação Tecnológica do Paraná) meu enorme carinho pelo conhecimento adquirido.

Ao GraFiQO (Grupo de Físico-Química Orgânica e Química Computacional) onde desenvolvi grande parte das minhas atividades, juntamente com os amigos e colegas de trabalho neste laboratório.

Ao Centro de Computação Científica e Tecnológica que me permitiu desenvolver este trabalho, utilizando o *cluster* localizado no DAFIS (Departamento Acadêmico de Física).

Ao prof. Dr. Fernando Molin e ao prof. Dr. Wagner Eduardo Richter por terem aceitado o convite de serem banca do meu exame de qualificação. Seus apontamentos foram muito importantes para a escrita desta dissertação.

A profa. Dra. Elisa Orth e ao prof. Dr. Wagner Eduardo por aceitarem o convite para compor a banca desta dissertação.

Aos amigos e amigas fora da faculdade que tiveram paciência comigo, me ensinaram muito e conseguiram me suportar durante a graduação e pós-graduação nos meus momentos mais difíceis.

A Clínica Quinta do Sol com especial carinho ao grupo operativo da terapeuta Nicolle que me ajudou a melhorar muito como pessoa. Essa experiência jamais será esquecida e continuará me fortalecendo cada vez mais.

Um agradecimento muito especial ao meu orientador Prof. Dr. Renan Borsoi, que me apoiou nesses poucos mais de 2 anos de mestrado. Não tenho palavras para expressar minha gratidão. Se houvesse mais pessoas como o Sr. na Terra, com certeza esse mundo seria um lugar muito melhor. Obrigado de coração por todo aprendizado desenvolvido.

“A vida não é uma equação de reta, tem seus altos e baixos e, diante dos problemas que aparecem, é preciso saber lidar com nossos sentimentos e emoções.”

RESUMO

KOSTECZKA, Guilherme L. **Estudo teórico da reação intramolecular de Schmidt em 3-azidoalquilcicloalcanonas: do mecanismo aos efeitos de substituintes na seletividade.** Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Curitiba, 2020.

Reações intramoleculares de Schmidt se tornaram importantes para produção de lactamas fundidas e bicíclicas a partir de azidoalquilcicloalcanonas, sendo também designadas reações de Schmidt-Aubé. Desse modo, em 2006, conseguiu-se sintetizar a lactama 1-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ona ([2.2.2]), conhecida como 2-quinoclidona, que desafiava cientistas por várias décadas. Essa síntese, que ocorreu com 76% do produto [2.2.2] e 24% da lactama isomérica, inspirou a proposta desse trabalho visando aplicação de cálculos teóricos para (i) elucidação do mecanismo, análise da influência do (ii) tamanho dos anéis e (iii) dos substituintes –SCH₃, fenil, –CF₃, –CH₃ e t-butil instalados em cada carbono alfa de 3-azidoalquilcicloalcanonas na seletividade. Resultados confirmaram o mecanismo em duas etapas, sendo ataque nucleofílico do nitrogênio da azida à carbonila protonada, formando uma azidohidrina, com posterior etapa determinante de migração de um dos carbonos alfa e saída de N₂. Cálculos com M06-2X/6-311++G(d,p) apresentaram melhor concordância com dados experimentais (1,8% de discrepância). Resultados mostraram que grupo –SCH₃ favorece a migração do carbono alfa que o contém, tornando a reação regioespecífica, pois auxilia a saída do grupo N₂ com interações par não ligante...cátion. Efeito similar e de menor magnitude foi observado com o grupo fenil, com interações elétrons pi...cátion mais fracas. O grupo retirador eletrônico –CF₃ não apresentou influência no grupo abandonador, mas sim inibindo a reação onde está instalado por intensas interações hiperconjugativas com os elétrons da ligação C–C, potencializando a reação paralela. Grupos t-butil e –CH₃ atuam com impedimento estérico à saída do N₂, favorecendo a formação da lactama no carbono alquilado. Os substituintes avaliados foram capazes de inverter a seletividade comparado ao sistema principal (exceto –CH₃), se instalados no carbono alfa adequado. As evidências desse trabalho auxiliam a compreensão dos fatores envolvidos na seletividade de lactamas bicíclicas produzidas pela reação de Schmidt-Aubé e podem encorajar a síntese de novos compostos.

Palavras-chave: Reação de Schmidt-Aubé. Cálculos DFT. Efeitos de substituintes. Lactamas bicíclicas.

ABSTRACT

KOSTECZKA, Guilherme L. **Theoretical study of intramolecular Schmidt reaction in 3-azidoalkylcycloalkanes: from mechanism to effects of substituents on selectivity.** Master's Thesis – Chemistry Graduate Program, Federal University of Technology - Paraná. Curitiba, 2020.

Schmidt's intramolecular reactions became important to produce fused and bicyclic lactams from azidoalkylcycloalkanes, being also designated as Schmidt-Aubé reactions. By this means, Tani and Stoltz synthesized the lactam 1-azabicyclo [2.2.2] octan-2-one ([2.2.2]), known as 2-quinoclidone, which challenged scientists for several decades. This synthesis, which occurred with 76% of the product [2.2.2] and 24% of the isomeric lactam, inspired the proposal of this work. Theoretical calculations were performed to (i) elucidate the mechanism, investigate the influence of the (ii) ring size and (iii) –SCH₃, phenyl, –CF₃, –CH₃ and t-butyl groups installed in each carbon alpha of 3-azidoalkylcycloalkanes in selectivity. Results confirmed a two-step mechanism, consistent with the nucleophilic attack of the azide nitrogen atom to protonated carbonyl group, forming an azidohydrin, followed by the rate determinant step migration of one of the alpha carbon simultaneous to N₂ departure. Calculations at M06-2X/6-311++G(d,p) level of theory presented best agreement to the experimental yield (error of 1,8%). Results showed the migration of the –SCH₃ substituted alpha carbon is favored by the substituent as it assists the leaving group departure by cation...lone pair interactions. Similar but minor effect was observed with phenyl group, which features weaker cation...pi interactions with leaving group. Electron withdrawing group –CF₃ presented no influence on N₂ departure, but rather inhibited alpha carbon migration where it is installed due to intense hyperconjugation between –CF₃ and the C–C bond, which favors the competitive reaction. Steric hindrance caused by methyl or t-butyl substituents on the leaving group favor the formation of the lactam in the alkylated carbon. All substituents evaluated were able to invert the selectivity compared to the main system (except –CH₃) if installed on the appropriate alpha carbon. Results obtained in this work help to understand the factors involved in the bicyclic lactams selectivity and may encourage the synthesis of new compounds.

Keywords: Intramolecular Schmidt reaction. DFT calculations. Substituent effects. Bridged lactams.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Classificação de amidas primárias, secundárias e terciárias	14
Figura 2 – Estruturas de algumas amidas	15
Figura 3 – Deslocalização do par de elétrons não ligante do nitrogênio	16
Figura 4 – Alguns exemplos de produção de amidas	16
Figura 5 – Possíveis mecanismos da reação de Schmidt	17
Figura 6 – Exemplos de β , γ , e δ -lactamas.....	18
Figura 7 – Fórmulas estruturais da penicilina: (a) penicilina G; (b) penicilina V; (c) meticilina; (d) oxacilina, (e) cloxacilina; (f) dicloxacilina, (g) nafcilina; (h) amoxicilina; (i) ampicilina; (j) carbenicilina; (k) indanil-carbenicilina; (l) ticarcilina; (m) mezlocilina; (n) piperacilina	19
Figura 8 – Estruturas moleculares do secobarbital, fenobarbital e caprolactama.....	20
Figura 9 – Reação de fechamento metatético de anel (Cat = catalisador molibdênio-carbeno de Schrock) e ciclização de aminoácidos para síntese de lactamas	20
Figura 10 – Rearranjo de Beckmann para formação da caprolactama	21
Figura 11 – Nomenclatura de alguns bicíclicos	22
Figura 12 – Formação da 2-quinuclidona e isômero a partir de uma cetoazida	24
Figura 13 – Etapas de reação na formação de uma lactama fundida e uma lactama bicíclica a partir da 2-azidopropilciclohexanona	25
Figura 14 – Produção de lactamas fundida (II) e bicíclica (III) a partir da 2-azidopropilciclohexanona (I).....	26
Figura 15 – Orbital 1s do tipo Slater sendo modelado pela combinação linear de 3 gaussianas	32
Figura 16 – Representação geral das cetoazidas estudadas sendo $m = 0, 1$ ou 2 e $n = 1$ ou 2	34
Figura 17 – Proposta de etapas de reação para formação dos compostos [2.2.2] e [3.2.1]	37
Figura 18 – Diagrama de energia livre ao longo da coordenada de reação na formação das lactamas isoméricas	39
Figura 19 – Proporção de formação de produtos (%) e barreiras de ativação da segunda etapa (entre parênteses, em kcal mol^{-1}) para diferentes tamanhos de anéis ($m = 0, 1$ ou 2) e $n=2$	41

Figura 20 – Tamanho dos diferentes anéis que compõem a azidohidrina ($m = 0, 1$ e 2) e $n=2$	42
Figura 21 – Proporção de formação de produtos e barreira energética da segunda etapa (em kcal mol^{-1}) para diferentes tamanhos de anéis modificando a cadeia azidoalquílica para $n=1$	44
Figura 22 – Superfície de energia potencial obtida pelo escaneamento das distâncias entre $\text{C1-C}(\alpha_2)$ e $\text{N1-C}(\alpha_2)$ quando $m=1$ e $n=1$. Estrutura indicada em amarelo representa a tentativa inicial para localização do ET_2	45
Figura 23 – Diagrama de energia das reações de formação de lactamas com substituinte $-\text{SCH}_3$ na posição R_1 da segunda etapa.....	47
Figura 24 – Diagrama de energia das reações de formação de lactamas com substituinte $-\text{SCH}_3$ na posição R_2 da segunda etapa.....	47
Figura 25 – Proporção de formação de produtos e barreira energética da segunda etapa (em kcal mol^{-1}) para o substituinte $-\text{fenil}$ em R_1 e R_2 com $m=1$ e $n=2$	50
Figura 26 – Proporção de formação de produtos e barreira energética da segunda etapa (em kcal mol^{-1}) para o substituinte $-\text{CF}_3$ em R_1 e R_2 com $m=1$ e $n=2$	52
Figura 27 – Interações entre o orbital $\text{C-C}(\alpha)$ e o orbital C-F do substituinte $-\text{CF}_3$ em R_1 [3.2.1] e R_2 [2.2.2].....	53
Figura 28 – Proporção de formação de produtos e barreira energética da segunda etapa (em kcal mol^{-1}) para o substituinte $t\text{-butil}$ em R_1 e R_2 com $m=1$ e $n=2$	56
Figura 29 – Proporção de formação de produtos e barreira energética da segunda etapa (em kcal mol^{-1}) para o substituinte $-\text{CH}_3$ em R_1 e R_2 com $m=1$ e $n=2$	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Rendimento de algumas reações intramoleculares de Schmidt propostas por Aubé e Milligan	23
Tabela 2 – Barreiras de energia (em kcal mol ⁻¹) e distribuição de produtos (%) obtidas por diferentes métodos	40
Tabela 3 – Somatório das interações hiperconjugativas (kcal mol ⁻¹) entre o substituinte –SCH ₃ e o grupo de saída (N ₂) através de cálculos NBO	49
Tabela 4 – Interações hiperconjugativas entre o orbitais do substituinte fenil e do grupo azida obtidas por cálculos NBO	51
Tabela 5 – Resumo das barreiras energéticas e distribuição dos produtos do sistema principal e com os seus substituintes	60

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

B3LYP	Funcional híbrido de troca de Beck com 3 parâmetros empíricos com funcional de correlação de Lee, Yang e Parr.
CH₂Cl₂	Diclorometano
CO₂Me	Grupo metilcarboxil
DFT	Density Functional Theory
GGA	Generalized Gradient Approximation
GTO	Gaussian Type Orbital
HF₄	Ácido tetrafluorobórico
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
LCAO	Linear Combination of Atomic Orbitals
LSDA	Local Spin-Density Approximation
M06-2X	Funcional Minnesota 06 com dispersão
NBO	Natural Bond Orbitals
<i>O*</i>	Representação genérica dos orbitais antiligantes σ e/ou π
PBE	Funcional puro Perdew-Burke-Ernzerhof
PW91	Funcional Perdew-Wang 1991
RCM	Ring Closing Methathesis
SCF	Self-Consistent Field
SMD	Solvation Model Density
STO	Slater Type Orbital
TFA	Ácido trifluoracético
TiCl₄	Tetracloroeto de titânio
TGQN	Transit-guided quasi-Newton
ωB97X-D	Funcional híbrido de Jeng-Da Chai e Head-Gordon com dispersão

SUMÁRIO

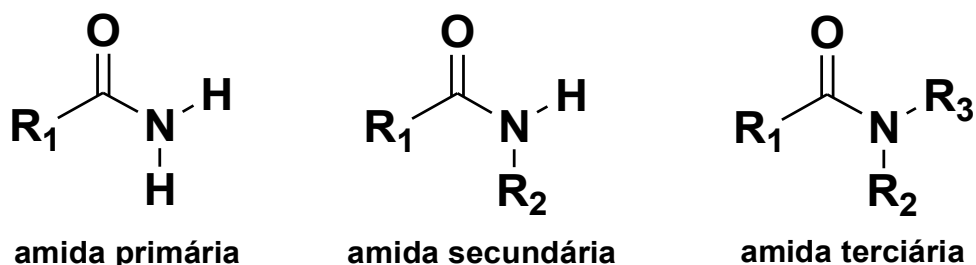
1. INTRODUÇÃO	14
1.1 AMIDAS E LACTAMAS: PROPRIEDADES, SÍNTESE E APLICAÇÕES	14
1.2 A REAÇÃO INTRAMOLECULAR DE SCHMIDT	23
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	27
2.1 CÁLCULOS COMPUTACIONAIS E ALGUMAS APLICAÇÕES DA TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE EM QUÍMICA	27
2.2 CONJUNTOS DE BASE	31
2.3 ORBITAIS NATURAIS DE LIGAÇÃO	33
3. OBJETIVOS	34
3.1 OBJETIVO GERAL	34
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	34
4. METODOLOGIA	35
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
5.1 ELUCIDAÇÃO MECANÍSTICA DA REAÇÃO DE TANI E STOLTZ	37
5.2 CALIBRAÇÃO DO MÉTODO DE CÁLCULO	39
5.3 INFLUÊNCIA DO TAMANHO DO ANEL	40
5.4 INFLUÊNCIA DO TAMANHO DA CADEIA AZIDOALQUÍLICA	43
5.5 INFLUÊNCIA DE GRUPO RICO EM ELÉTRONS	46
5.6 INFLUÊNCIA DE GRUPO COM ELÉTRONS π	49
5.7 INFLUÊNCIA DE GRUPOS RETIRADORES ELETRÔNICOS	52
5.8 INFLUÊNCIA DE GRUPOS ALQUÍLICOS	55
5.9 INFLUÊNCIA DE SUBSTITUINTES NA SELETIVIDADE DAS LACTAMAS ISOMÉRICAS: RESUMO DOS RESULTADOS	59
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
REFERÊNCIAS	65

1. INTRODUÇÃO

1.1 AMIDAS E LACTAMAS: PROPRIEDADES, SÍNTESE E APLICAÇÕES

Segundo a IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*), as amidas são derivadas de ácidos carboxílicos nos quais uma hidroxila ($-\text{OH}$) é substituída por um grupo amina ($-\text{NH}_2$).¹ Ou seja, são uma classe de compostos orgânicos em que o nitrogênio está ligado diretamente ao grupo carbonila, formando um grupo funcional denominado carboxamida.^{2,3} As amidas primárias são assim classificadas por apresentarem apenas o carbono do grupo acila como substituinte do nitrogênio. As secundárias e terciárias apresentam um ou dois substituintes (acila, arila ou alquila)⁴, respectivamente como mostra a Figura 1.

Figura 1 – Classificação de amidas primárias, secundárias e terciárias



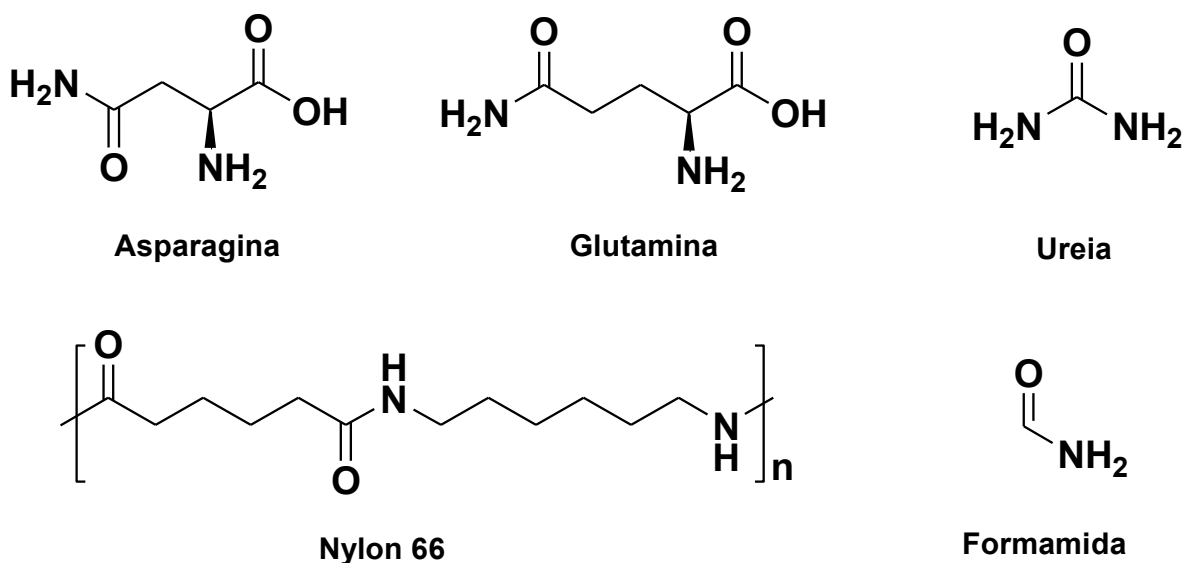
R₁, R₂ e R₃ = acila, arila ou alquila

Fonte: O autor, com base em Vollhardt e Schore (2014).⁴

No cotidiano há diversas espécies importantes contendo o grupo carboxamida, como é o caso da ureia, um dos produtos finais do metabolismo dos animais e largamente utilizada na fabricação de fertilizantes,⁵⁻⁷ estabilizador de explosivos,⁸ alimentação de gado,⁹ e na preparação de sedativos e hipnóticos.¹⁰ Podem ser citadas, ainda, a glutamina, que promove a síntese de glicogênio muscular,¹¹ a asparagina, responsável pelo funcionamento adequado do sistema nervoso central,¹² o nylon presente na indústria têxtil e plástica e na produção de polímeros,¹³⁻¹⁵ citando-se por exemplo a formamida, que é a precursora do cianeto de hidrogênio.¹⁶

As estruturas mencionadas estão apresentadas na Figura 2. De forma geral, o grupo carboxamida está amplamente presente na estrutura de drogas, nos produtos da indústria de materiais,¹⁷ e também nos alcaloides, que são compostos nitrogenados com propriedades alcalinas, normalmente heterocíclicos, oriundos principalmente de animais, plantas e microrganismos.^{1,18} No corpo humano apresenta um papel fundamental, fazendo parte de alguns aminoácidos e proteínas.¹⁹

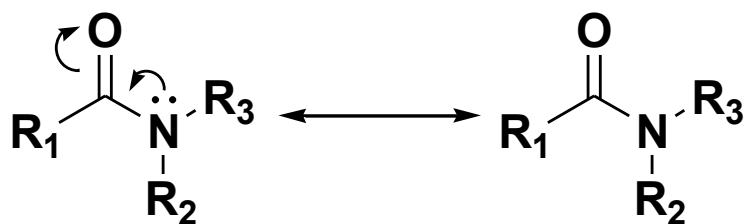
Figura 2 – Estruturas de algumas amidas



Fonte: O autor.

Amidas são conhecidas pela baixa reatividade, quando comparadas a outros derivados de ácidos carboxílicos, e tal característica é atribuída principalmente à deslocalização do par de elétrons não ligante do nitrogênio, que leva a estrutura do grupo carboxamida tornar-se planar para favorecer a formação dos orbitais moleculares π ¹⁹ como mostra a Figura 3. Esse efeito leva à diminuição da eletrofilicidade no carbono carbonílico e diminuição da densidade eletrônica no nitrogênio, conferindo às amidas baixa susceptibilidade, por exemplo, a sofrer hidrólise ou realizar ataques nucleofílicos.⁴

Figura 3 – Deslocalização do par de elétrons não ligante do nitrogênio

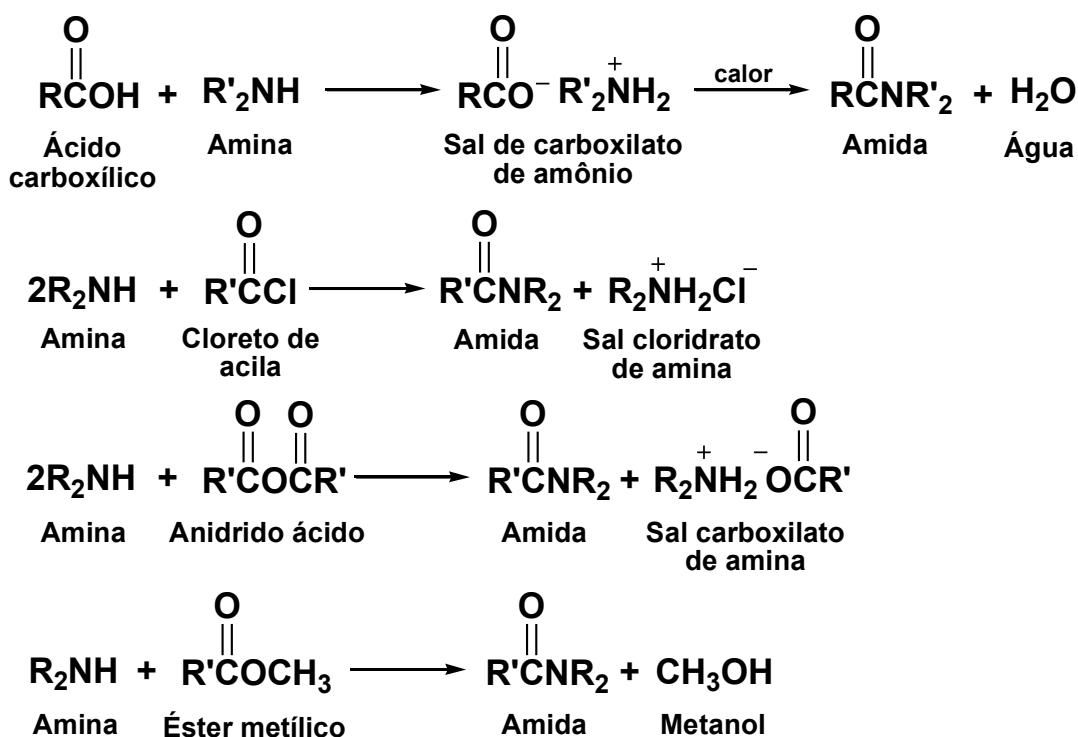


R_1 , R_2 e R_3 = acila, arila ou alquila

Fonte: O autor, com base em Clayden, Greeves, Warren e Wothers (2001).¹⁹

As amidas podem ser sintetizadas de diversas formas bem estabelecidas na química orgânica. Por exemplo, a partir da reação de ácidos carboxílico com amina, gerando amida e água,⁴ ou também as amina podem reagir com cloretos de acila ou anidridos ácidos tendo como subprodutos sais cloridrato e carboxilato de amina respectivamente. Além disso, as amina podem reagir com ésteres metílicos produzindo amida e álcool.²⁰ Estas rotas de produção de amidas estão apresentadas na Figura 4.

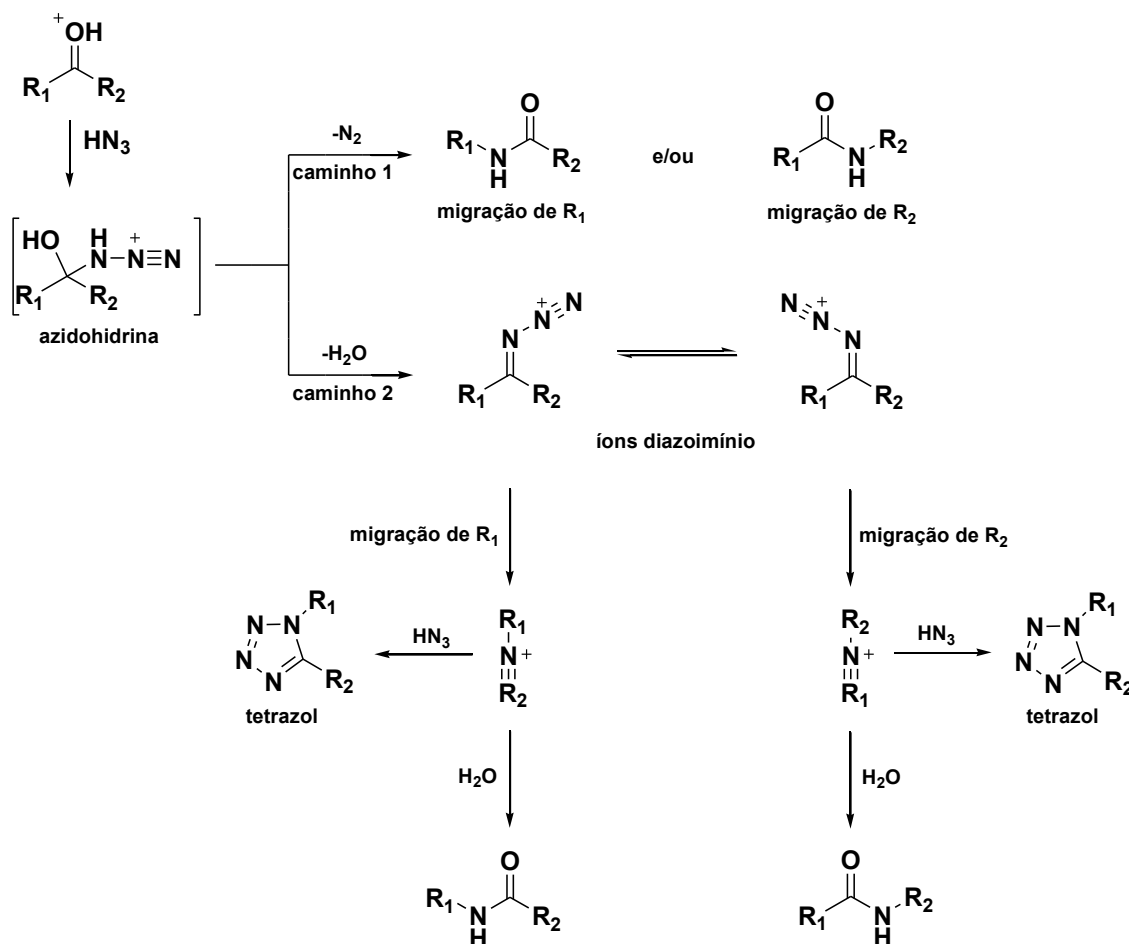
Figura 4 – Alguns exemplos de produção de amidas



Fonte: O autor, com base em Carey e Giuliano (2000).²¹

Outra maneira amplamente utilizada para síntese de amidas é através da reação de Schmidt, em que ácido hidrazóico ou uma alquilazida reage com um composto carbonílico em meio ácido.^{22,23} Essa metodologia ficou conhecida em 1924, quando Karl Friedrich Schmidt, em sua publicação originalmente em alemão, apresentou a produção satisfatória da benzanilida a partir de uma benzofenona.²⁴ Dentre os benefícios em relação aos métodos citados, está a formação de gás N₂, excelente grupo abandonador, por facilmente ser liberado do meio reacional e pela baixa toxicidade, tornando o processo favorável e produto mais facilmente purificado. Além disso, tem sido muito eficiente para produção de outras classes de compostos, como aminas e principalmente lactamas, conforme discutido na sequência. Um dos mecanismos plausíveis para essa reação é primeiramente a adição nucleofílica do ácido hidrazóico à carbonila protonada, formando um intermediário denominado azidohidrina, a qual poderá seguir por dois caminhos diferentes até a formação dos produtos como mostra a Figura 5.

Figura 5 – Possíveis mecanismos da reação de Schmidt

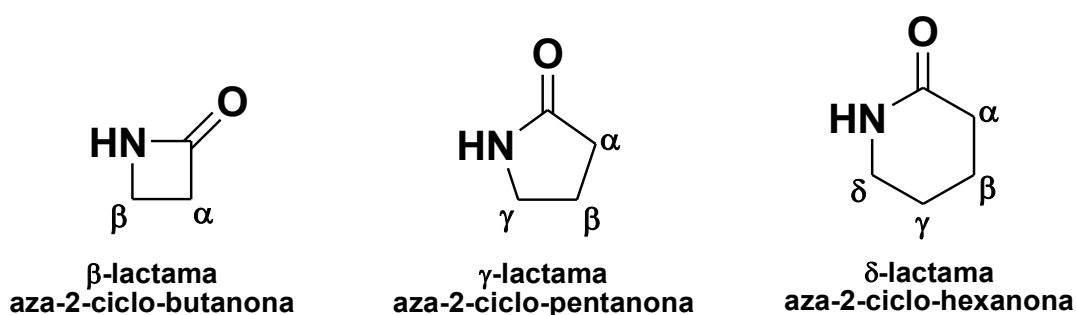


Fonte: O autor, com base em Wroblewski, Coombs, Huh, Li e Aubé (2012).²³

Através do caminho 1, após o rearranjo do intermediário, ocorre diretamente a perda do gás nitrogênio formando assim a amida, sendo considerado este mecanismo um processo similar ao da reação de oxidação Baeyer–Villiger.²⁵ Já no caminho 2 alguns autores consideram como uma via análoga ao rearranjo de Beckmann.²⁶ Neste caminho, após a formação do intermediário azidohidrina, ocorre a perda de água com a formação de íons diazoimínios. Estes íons podem sofrer migração dos seus radicais adjacentes, levando assim a expulsão do gás nitrogênio, o qual sairá de forma antiperiplanar. Este mecanismo é o mais aceito por diversos autores, pois em algumas reações orgânicas é possível verificar a formação do subproduto tetrazol, o qual ocorre quando há excesso de ácido hidrazóico na reação.²³ Proposta semelhante foi recentemente corroborada através de cálculos teóricos por Tantillo²⁷ e colaboradores no estudo de 2-azidopropilciclohexanonas, e será discutida em detalhes posteriormente.

Um caso especial de amidas são as que apresentam o grupo carboxamida numa estrutura cíclica, sendo denominadas lactamas. A esses compostos é atribuída uma classificação condicionada ao tamanho da cadeia principal, seguindo as letras do alfabeto grego. A menor representante dessa classe é α -lactama, que apresenta anel de 3 membros. Outros exemplos, como as β -lactamas, compostas por 4 membros no anel e as γ -lactamas com 5, são mostradas na Figura 6.⁴

Figura 6 – Exemplos de β , γ , e δ -lactamas

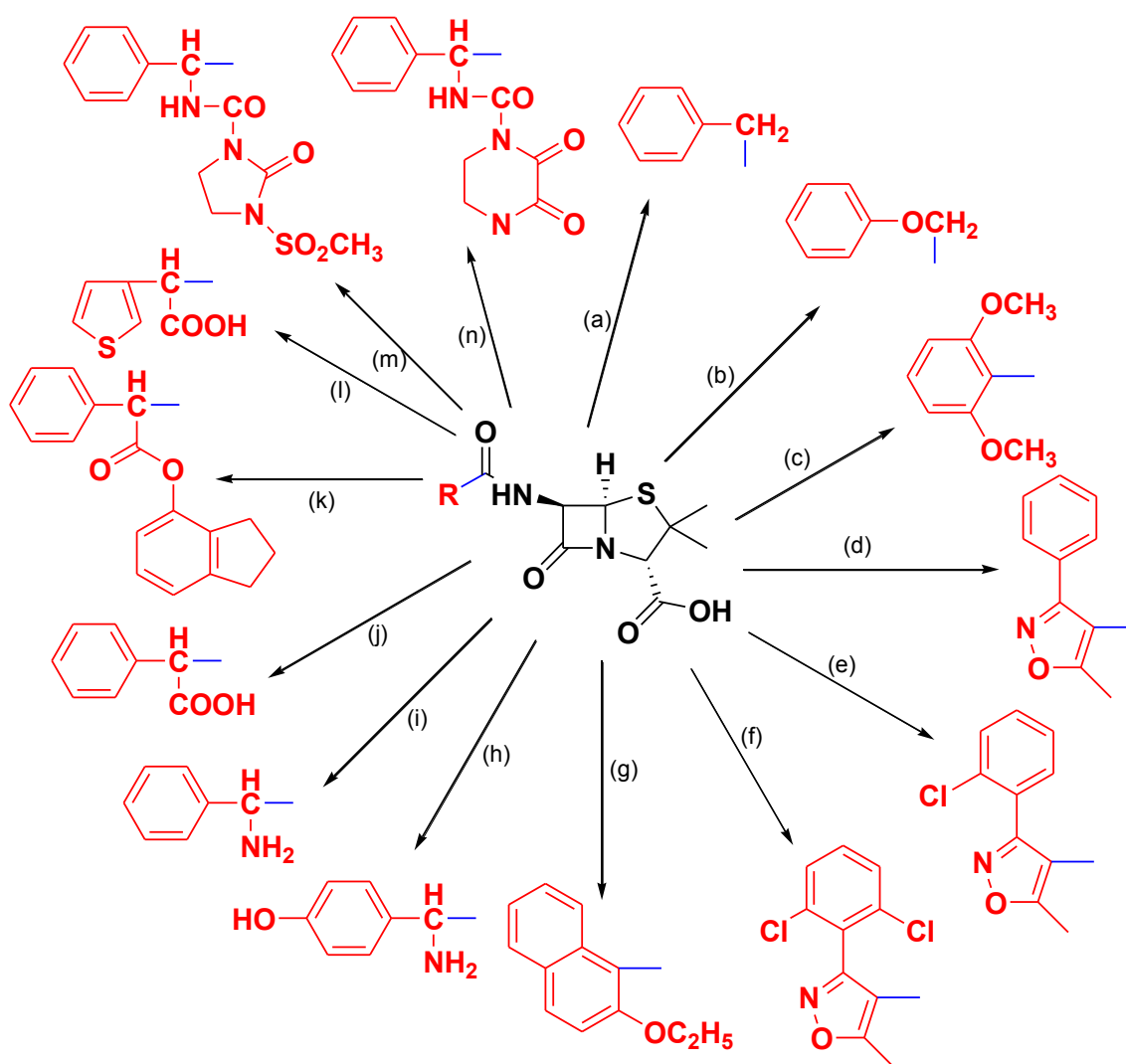


Fonte: O autor, com base em Vollhardt e Schore (2014).⁴

Um marco histórico referente a lactamas ocorreu em 1928, quando o médico e bacteriologista Alexander Fleming descobriu, ao acaso, a penicilina.²⁸ Trata-se de um medicamento pertencente aos antibióticos β -lactâmicos, cuja base estrutural é composta pelo anel tiazolúrico, ligado a um anel β -lactâmico, sendo anexo a este um substituinte como mostra a Figura 7. A atividade biológica deste fármaco está

relacionada a estrutura do núcleo e a cadeia lateral substituída pode alterar essa atividade antimicrobiana. Por exemplo a penicilina G consegue combater os cocos Gram-positivos e não tem resistência a penicilinase enquanto a oxacilina tem um poder menor de atuação e apresenta resistência a essa betalactamase. Já no caso da amoxicilina sua atividade antimicrobiana é aumentada e incluem-se alguns microorganismos Gram-negativos.^{29,30}

Figura 7 – Fórmulas estruturais da penicilina: (a) penicilina G; (b) penicilina V; (c) metecilina; (d) oxacilina, (e) cloxacilina; (f) dicloxacilina, (g) nafcilina; (h) amoxicilina; (i) ampicilina; (j) carbenicilina; (k) indanil-carbenicilina; (l) ticarcilina; (m) mezlocilina; (n) piperacilina

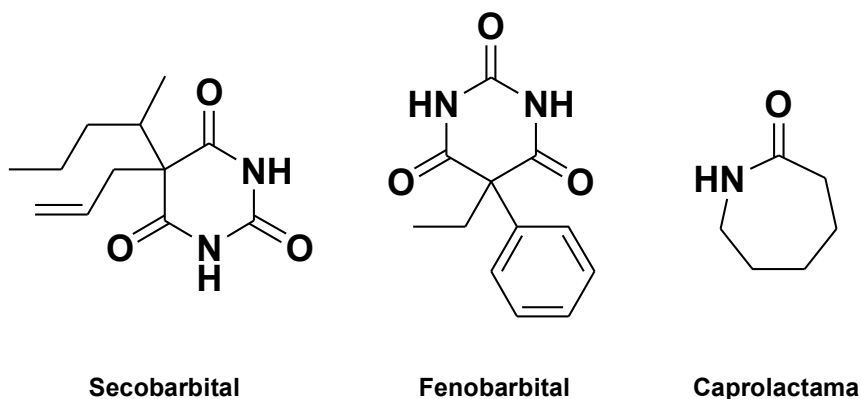


Fonte: O autor, com base em Calixto e Cavalheiro (2012).³⁰

Lactamas também estão presentes na composição de barbitúricos, uma importante classe de fármacos utilizados como sedativos e hipnóticos, como no caso do secobarbital e como anticonvulsivos, tendo o fenobarbital como um dos mais

conhecidos.³¹ Outra lactama que apresenta alta demanda global é a caprolactama, importante para produção de nylon, filamentos, fibras e plásticos.^{20,32,33} Essa e as outras estruturas citadas estão representadas na Figura 8.

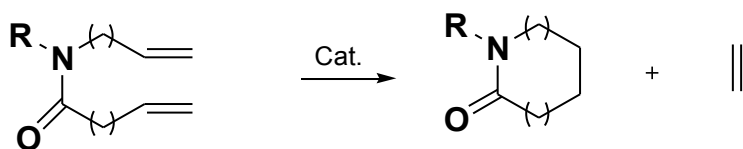
Figura 8 – Estruturas moleculares do secobarbital, fenobarbital e caprolactama



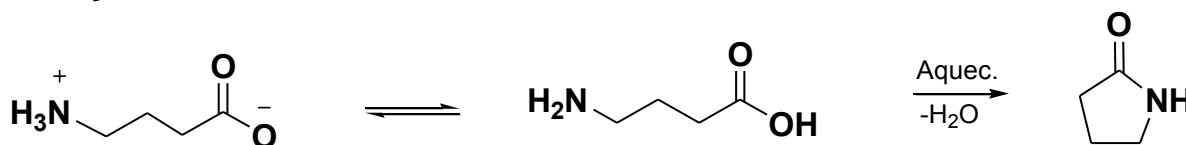
Fonte: O autor.

A literatura é rica em métodos para síntese de lactamas como as reações de fechamento metatético de anel (RCM, do inglês *Ring Closing Methatesis*), em que amidas diinsaturadas são ciclizadas com ajuda de catalizador (tipicamente catalisador molibdênio-carbeno de Schrock)³⁴ e também pela ciclização de aminoácidos onde ocorre interconversão do aminoácido da sua forma Zwitterionica (grupo amino protonado e grupo carboxila desprotonado) para a forma neutra com posterior fechamento de anel.⁴ As reações referentes a estes métodos estão apresentadas na Figura 9.

Figura 9 – Reação de fechamento metatético de anel (Cat = catalisador molibdênio-carbeno de Schrock) e ciclização de aminoácidos para síntese de lactamas



Reações de fechamento metatético de anel

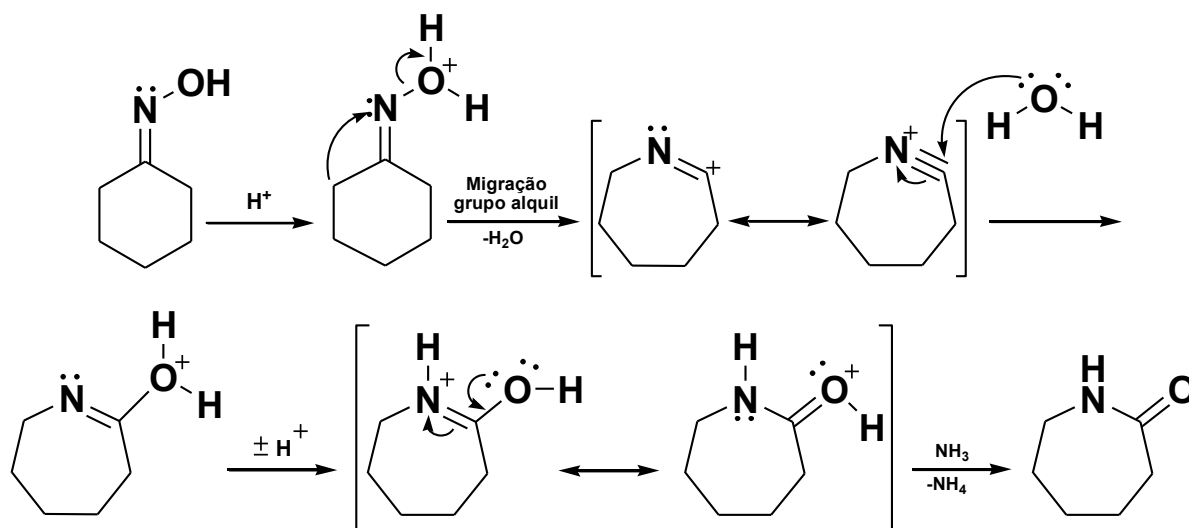


Ciclização de aminoácidos

Fonte: O autor, com base em Limberger (2006),³⁴ e Vollhardt e Schore (2014).⁴

Outra maneira muito difundida para produção de lactamas é via rearranjo de Beckmann, em que ocorre a transformação de uma oxima em uma lactama em meio ácido forte concentrado, sendo o método típico de produção da caprolactama. A Figura 10 mostra o possível mecanismo da produção desta lactama.¹⁹

Figura 10 – Rearranjo de Beckmann para formação da caprolactama

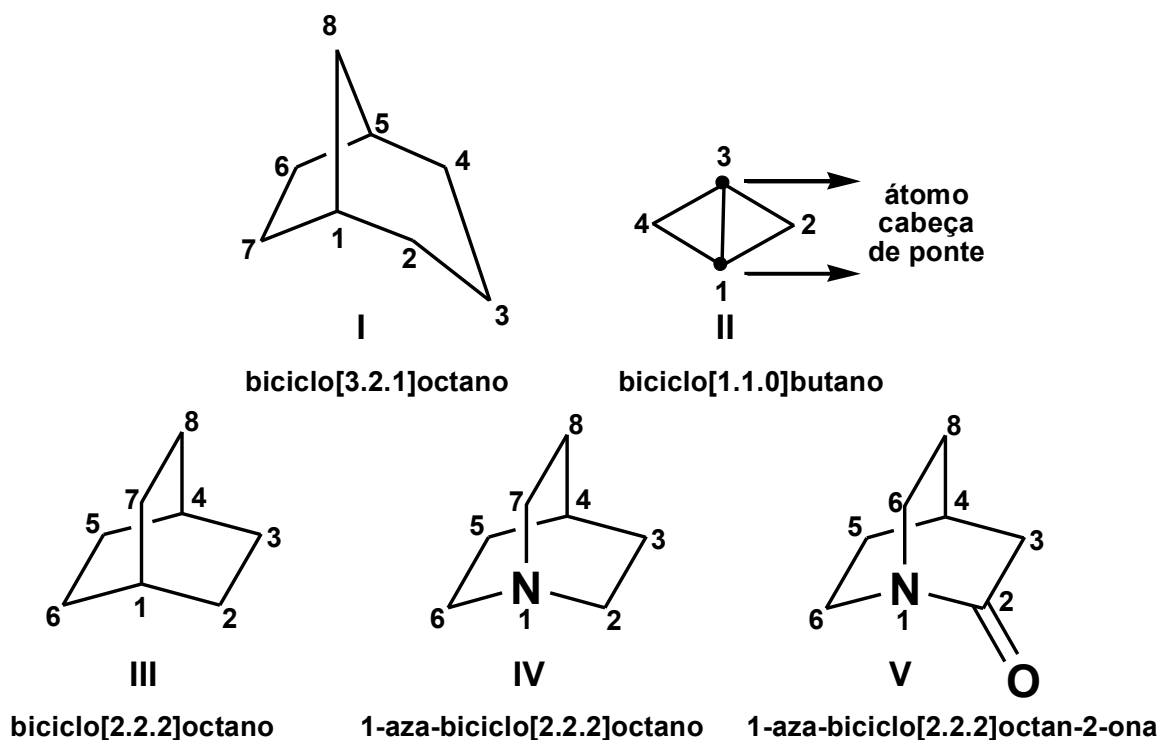


Fonte: O autor, com base em Clayden, Greeves, Warren e Wothers (2001)¹⁹ e Sykes (1996).³⁵

O primeiro passo é a protonação do grupo OH da oxima utilizando ácido forte concentrado, normalmente ácido sulfúrico, ocorrendo desta forma a formação de um bom grupo abandonador. Em seguida ocorre a migração do grupo alquil de forma anti (trans) ao grupo OH juntamente com saída de água, formando íon nitrílio com posterior ataque nucleofílico de água ao carbono deste íon, gerando um imidato que por tautomerização forma a lactama.^{19,35,36}

As lactamas, e também outros compostos contendo nitrogênio, durante sua síntese podem fazer parte de sistemas bicíclicos, onde os anéis podem estar fundidos ou em pontes. Os átomos comuns a 2 anéis são chamados de cabeça de ponte e a cadeia de átomos que conecta as cabeças de ponte é denominada de ponte.² A figura 11 mostra alguns exemplos de bicíclicos

Figura 11 – Nomenclatura de alguns bicíclicos



Fonte: O autor.

Para a nomenclatura desse tipo de compostos, o primeiro passo é fazer a contagem total de quantos átomos existem na estrutura (se tiver 10 átomos será um biciclo-decano por exemplo). Em seguida conta-se quantos átomos existem na ponte a partir de um átomo cabeça de ponte a outro, sendo posto estes números em ordem decrescente em colchetes.² Na Figura 11, a estrutura I mostra que as pontes contém 3, 2 e 1 carbonos, e como no total são 8 átomos seu nome é bicyclo[3.2.1]octano. Caso exista o heteroátomo nitrogênio na cadeia, como mostra a estrutura IV (amina cíclica) a numeração começa por este átomo e é adicionado o prefixo -aza e de modo análogo segue para a lactama bicíclica como a estrutura V.

Apesar do progresso observado em processos de síntese de lactamas, até o início da década de 90 a produção de lactamas bicíclicas (cabeça de ponte) ainda era um desafio.³⁷ Essa classe de compostos apresenta estrutura com alta torção, em contraste ao observado em amidas, o que leva a drástica redução da deslocalização eletrônica, diminuindo sua estabilidade e, portanto, aumentando a reatividade. Outra consequência é observada no aumento da basicidade, fazendo com que o seu comportamento seja similar ao de uma amina, também justificando o grande interesse em estruturas desta classe.³⁸

1.2 A REAÇÃO INTRAMOLECULAR DE SCHMIDT

Como mencionado, a reação de Schmidt vem sendo há quase cem anos um importante meio para produção de amidas. Entretanto, apenas em 1991 a realização da reação de Schmidt intramolecular tornou-se conhecida, quando Aubé e Milligan propuseram a síntese de lactamas fundidas e bicíclicas, com diferentes tamanhos de anéis e substituições.³⁹ Neste trabalho a inserção do nitrogênio ao anel produziu ampla variedade de subprodutos pertencentes à família dos alcaloides. Os autores propuseram uma série de reações de Schmidt intramoleculares, também conhecidas como reações de Schmidt-Aubé, mostrando que, em meio ácido e em temperatura ambiente, elevados rendimentos podem ser obtidos, como apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 – Rendimento de algumas reações intramoleculares de Schmidt propostas por Aubé e Milligan

Entrada	Componentes	Condições	Rendimento %
1	R = H	TFA, 40 min	83
2	R = CO ₂ Me	TFA, 16 h	66
3	R = CO ₂ Me	TiCl ₄ , CH ₂ Cl ₂ , 20 min	70
4	n = 1	TFA, 10 min	90
5	n = 2	TFA, 24 h	0

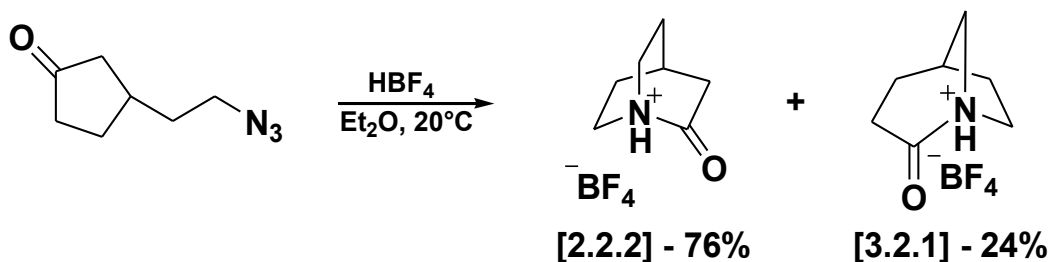
Fonte: O autor, adaptado de Aubé e Milligan (1991).³⁹

Observando a Tabela 1 e comparando as entradas 1 e 2, é plausível a hipótese que na entrada 2, o grupo CO₂Me (metilcarboxil) prejudique a saída do grupo abandonador N₂ tornando assim a reação mais lenta. Comparando as entradas 2 e 3 é possível analisar que, nesta última, a transformação dos reagentes em produtos ocorre com rendimento superior e em tempo menor utilizando-se o tetracloreto de titânio (TiCl₄) em diclorometano (CH₂Cl₂) ao invés de somente utilizar o ácido trifluoracético (TFA). Com relação às entradas 4 e 5 é possível verificar que a síntese da lactama fundida é inexistente quando n=2, pois em 24 horas não foi observada reação, enquanto que para n=1 em apenas 10 minutos observou-se um rendimento de 90% mostrando assim que o tamanho da cadeia azidoalquímica influencia

intensamente a ocorrência da reação, sendo uma das premissas que motivaram o presente trabalho.

Ainda por meio da reação de Schmidt intramolecular, em 2006, Tani e Stoltz conseguiram a síntese inequívoca da lactama bicíclica 1-azabicyclo[2.2.2]octan-2-ona, conhecida por 2-quinuclidona ([2.2.2]) a partir da cetoazida correspondente, obtendo 76% de rendimento (sendo 24% referente ao seu isômero [3.2.1]), como mostrado na Figura 10.³⁸ Curiosamente, a classe de compostos baseada no isômero [2.2.2], uma lactama bicíclica (ou de ponte), já havia sido introduzida desde 1938,⁴⁰ porém desafiou cientistas por décadas e apenas em 2006 a síntese da estrutura principal (não substituída) foi realizada, evidenciando o poder da rota proposta por Aubé e Milligan. Durante a otimização das condições reacionais, perceberam que a escolha do solvente apresentava um efeito apenas moderado na seletividade dos produtos, enquanto a troca por outros ácidos (além do HBF_4) não teve influência significativa.

Figura 12 – Formação da 2-quinuclidona e isômero a partir de uma cetoazida

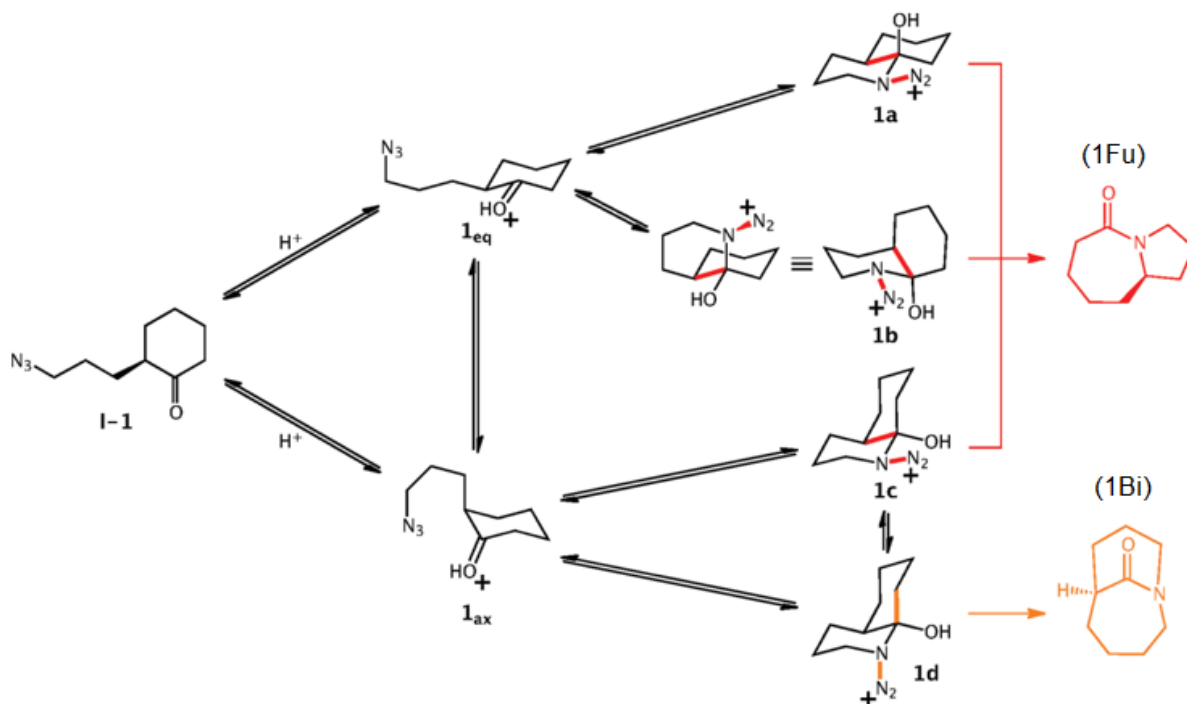


Fonte: O autor, com base em Tani e Stoltz (2006).³⁸

Em trabalho recente, com base em cálculos quânticos utilizando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT, do inglês *Density Functional Theory*), diversas reações de Schmidt-Aubé foram estudadas por Tantillo e colaboradores visando entender seu mecanismo e avaliar os efeitos que governam a seletividade das lactamas isoméricas.²⁷ Utilizando principalmente o funcional M06-2X⁴¹ combinado com conjunto de base 6-31G(d,p) conseguiu-se mostrar que a reação inicialmente ocorre pelo ataque nucleofílico do nitrogênio ligado ao carbono da cadeia azidoalquílica à carbonila protonada (1eq e 1ax, Figura 13) levando à formação de um intermediário tetraédrico (azidohidrina 1a – 1d) com baixa barreira energética. Posteriormente ocorre migração de ligação C–C antiperiplanar ao grupo de saída N_2 (cores vermelho e laranja na Figura 13), sendo essa a etapa determinante da velocidade. Devido a possibilidade de migração de duas ligações C–C, ocorre competição entre os

caminhos, levando a formação de produtos isoméricos. No caso investigado, há a formação das lactamas fundida (1fu) e bicíclica (1bi), conforme ilustrado na Figura 13.

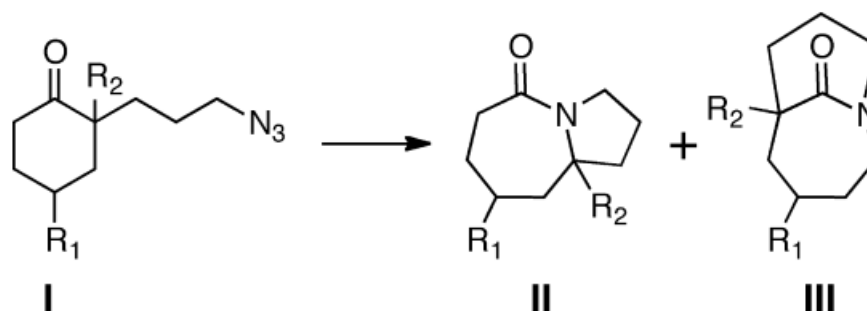
Figura 13 – Etapas de reação na formação de uma lactama fundida e uma lactama bicíclica a partir da 2-azidopropilciclohexanona



Fonte: Gutierrez, Aubé e Tantillo (2012).²⁷

Os autores também propuseram a inserção de alguns substituintes nas posições R_1 e R_2 , como mostra a Figura 14, para averiguar sua influência na competição de produção entre a lactama fundida e a bicíclica. Na ausência de substituintes verificou-se que a proporção foi de 97:3 fundida/bicíclica, em excelente concordância com o valor experimental de Aubé e colaboradores de 95:5.⁴² Ao substituir R_1 por cis-t-butil observou-se apenas formação de lactamas fundidas, devido ao elevado impedimento estérico causado pelo substituinte e porção azidoalquílica, levando ao aumento da barreira de energia (1d com 11 e 9,5 kcal mol⁻¹ maior do que a barreira para as estruturas 1a e 1b da Figura 13) o que também está de acordo com os resultados experimentais.⁴² Em contrapartida, resultados experimentais mostraram que, ao instalar grupos ricos em elétrons ($-SCH_3$) em R_2 , ocorre inversão na seletividade, levando a formação majoritária da lactama bicíclica devido a interações do tipo par não ligante – cátion tanto do enxofre quanto da porção N_2 ,⁴³ sendo essa também prevista por cálculos teóricos realizados posteriormente.²⁷

Figura 14 – Produção de lactamas fundida (II) e bicíclica (III) a partir da 2-azidopropilciclohexanona (I)



R₁ = R₂ = H, SCH₃, OCH₃, Trans-t-butil, Cis-t-butil e Fenil.

Fonte: Gutierrez, Aubé e Tantillo (2012).²⁷

Nesse contexto, diante da importância da reação intramolecular de Schmidt-Aubé na produção de lactamas isoméricas bicíclicas, cálculos teóricos utilizando a DFT direcionados à investigação da influência do tamanho do anel e cadeia azidoalquílica, além do efeito de substituintes nas barreiras de reação, podem trazer maior compreensão dos fatores envolvidos na seletividade da reação proposta por Tani e Stoltz. Ademais, essa abordagem pode ser estratégica no sentido de auxiliar na proposição de síntese de novas lactamas bicíclicas.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 CÁLCULOS COMPUTACIONAIS E ALGUMAS APLICAÇÕES DA TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE EM QUÍMICA

Os elétrons podem ser representados por funções de onda que descrevem seu estado quântico e apresentam toda informação observável.³⁶ Essas funções de onda são soluções da equação proposta por Erwin Schrödinger:⁴⁴

$$H\psi = E\psi \quad (1)$$

A Equação 1 é de autovalor em que H é o operador Hamiltoniano que representa todas as forças que atuam no sistema, sendo essas dependentes das várias posições do elétron e núcleo. As forças levam a dois tipos de energia: cinética e potencial, sendo cada uma representada pelo seu respectivo operador. Apenas para sistemas hidrogenóides tem-se a solução exata da equação de Schrödinger,⁴⁵ sendo o Hamiltoniano, para esse sistema, composto da soma do operador de energia potencial, que é referente a atração núcleo-elétron, com o operador de energia cinética do elétron. Nesse caso, o operador em coordenadas esféricas é representado pela Equação 2:

$$H = \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla^2 - \frac{e^2}{4\pi r \epsilon_0} \quad (2)$$

em que \hbar é a constante de Planck reduzida, m_e a massa do elétron, e a carga do elétron, ϵ_0 a constante de permissividade do vácuo, r a distância do elétron ao núcleo e ∇^2 o operador diferencial de segunda ordem, também conhecido como operador de Laplace⁴⁶, o qual é representado por:

$$\nabla^2 = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2 \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\sin \theta \frac{\partial}{\partial \theta} \right) + \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial^2}{\partial \theta^2} \quad (3)$$

Mesmo no caso do hélio, por exemplo, que se trata de um sistema de apenas 2 elétrons, a solução exata da Equação de Schrodinger já não é possível. Excluindo-se os sistemas hidrogenóides, a inexatidão da solução se deve a correlação eletrônica, que é a interação dos elétrons no sistema quântico.^{44,47} Para minimizar a complexidade matemática, métodos de aproximação da resolução da equação de Schrödinger são empregados para sistemas multieletrônicos. Mesmo assim, quanto maior for o sistema, mais custosa é a determinação de sua solução, normalmente demandando mais etapas de cálculos para o processo. Dentre os métodos de aproximação, há a abordagem por cálculos semiempíricos, em que integrais que demandam alto custo computacional são substituídas por dados experimentais, parametrizados para átomos ou grupos de moléculas podendo ser combinado com diversas técnicas como, por exemplo, a dinâmica molecular ou Monte Carlo.⁴⁸ Outro caminho é utilizar métodos *ab initio*, os quais não usam parâmetros empíricos, mas sim aproximações matemáticas bem definidas com base nos primeiros princípios da teoria quântica.⁴⁵ Tanto os métodos *ab initio* quanto os semiempíricos podem utilizar a aproximação de Born-Oppenheimer, a qual considera-se que a massa do núcleo é muito maior do que a dos elétrons. Logo, estes por se moverem com velocidades elevadas, se ajustam rapidamente aos movimentos dos núcleos. Como consequência a energia cinética e de repulsão dos núcleos podem ser desprezadas na construção do operador Hamiltoniano.³⁶

Dentre os métodos *ab initio*, o método Hartree-Fock foi um dos pioneiros para a resolução aproximada da equação de Schrödinger e se baseia em método iterativo, em que sucessivas soluções são apresentadas até atingir-se a convergência.⁴⁹ Outros métodos de aproximação surgiram posteriormente para resolver o problema de correlação eletrônica e tem como base o modelo Hartree-Fock, como a teoria da perturbação, onde os sistemas complexos são estudados a partir de sistemas mais simples, adicionando hamiltonianos perturbativos gradualmente sem causar grandes alterações no sistema.⁵⁰

Outro método amplamente utilizado é a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) cujo formalismo, em contraste ao Hartree-Fock, é baseado na densidade eletrônica ao invés da função de onda. Sua aplicação é extensa na elucidação de mecanismos de reações, avaliação da reatividade e os fatores envolvidos, bem como também em pesquisas farmacêuticas, agroquímicas, biotecnológicas e na ciência de materiais e polímeros.^{51,52} O DFT tem se consolidado por sua boa concordância com

resultados experimentais e também seu custo computacional reduzido em relação aos métodos *ab initio*.

O uso da densidade eletrônica como parâmetro fundamental teve início no século XX, mas ainda era muito simples para reproduzir a estrutura quântica de camadas dos átomos ou ligações químicas. Somente em 1964 que realmente foi concebido o DFT moderno, através dos teoremas de Hohenberg e Kohn.^{48,53} Já era possível, a partir desse formalismo, calcular com alto nível de acurácia conceitos importantes, como potencial químico, maciez e dureza de ácidos e bases de Pearson.⁴⁸ No ano seguinte, em 1965, juntamente com Kohn e Sham já foi possível encontrar um funcional de energia cinética que permitisse realizar cálculos DFT⁴⁸ e em 1998 os Químicos Walter Kohn e John A. Pople foram agraciados pelo prêmio Nobel. A energia total pelo método DFT pode ser mostrada pela contribuição de 4 termos descritos na Equação 4, em que cada um pode ser considerado um funcional de densidade eletrônica:³⁶

$$E = E^T + E^V + E^J + E^{TC} \quad (4)$$

Sendo:

E^T – Energia cinética do elétron, levando em consideração a aproximação de Born-Oppenheimer (massa do núcleo muito maior que massa do elétron);

E^V – Energia potencial, que inclui a atração núcleo-elétron e repulsão núcleo-núcleo;

E^J – Auto-interação de Coulomb, responsável pela repulsão elétron-elétron;

E^{TC} – Termo de interação de troca e também correlação elétron-elétron.

Ainda não é conhecido o funcional universal que relacione exatamente a densidade eletrônica à energia, por isso utilizam-se aproximações para o termo correspondente a E^{TC} . Dependendo do sistema a ser estudado é necessário escolher um funcional de densidade adequado, pois cada um é construído de maneira própria com suas propriedades características, ou seja, um funcional pode ser reprodutível e acurado para determinado caso, enquanto para outro pode trazer resultados insatisfatórios.⁴⁸

Há diversas categorias de acordo como o funcional E^{TC} é composto. A aproximação da densidade de spin local (LSDA, do inglês *Local Spin-Density Approximation*) é uma das mais simples e baseia-se na teoria do gás de elétrons homogêneos. Como nenhum sistema é verdadeiramente homogêneo, uma categoria

ligeiramente superior foi desenvolvida, a aproximação do gradiente generalizado (GGA, do inglês *Generalized Gradient Approximation*), a qual inclui a informação do gradiente da densidade eletrônica $\nabla\rho(\mathbf{r})$, em que os funcionais de troca mais populares são devido a Perdew e Beck e os funcionais de correlação mais importantes são propostos por Lee, Yang e Parr (LYP) e também por Perdew.⁴⁸ Caso o E^{TC} não possua parâmetros empíricos, ele pode ser considerado um funcional puro como o PBE (Perdew-Burke-Ernzerhof)⁵⁴ e o PW91.⁵⁵ Aprimorando a GGA, tem-se a categoria do meta-GGA, que envolve o laplaciano da densidade eletrônica ($\nabla^2\rho(\mathbf{r})$) e a categoria dos funcionais híbridos, onde os termos de troca e correlação são combinados com o termo de troca do método Hartree-Fock.^{56,57} Como exemplo tem-se o PBE0⁵⁸ e o B3LYP⁵⁹, onde neste, o algarismo 3 representa o número de parâmetros empíricos que melhoram sua performance. Dois outros funcionais híbridos merecem destaque como é o caso do M06-2X⁴¹ que apresenta bons resultados em termoquímica, cinética, e interações não covalentes e o ω B97X-D⁶⁰ que tem correções empíricas de dispersão átomo a átomo.

Um bom começo para a escolha do funcional é realizar uma revisão na literatura sobre seus pontos positivos e negativos. Além disso, a combinação desse com determinado conjunto de base pode levar a alterar consideravelmente a correlação com resultados experimentais. Um exemplo simples disso foi observado recentemente em nosso grupo de pesquisa, em que os funcionais B3LYP e M06-2X associados a 6-31+G(d,p) e 6-311++G(d,p) foram propostos para avaliar barreiras de reação de transferência de grupo fosforila mediada por diversos nucleófilos. Nesse caso, o método B3LYP/6-31+G(d,p) levou a melhores resultados, comparando-os a parâmetros de ativação obtidos experimentalmente.⁶¹ Entretanto, M06-2X já fora utilizado amplamente em reações similares visando estudos mecanísticos.⁶² Ademais, são reconhecidos e recomendados para determinação de estruturas moleculares os funcionais BP86⁶³ e PBE0⁵⁸. Para barreiras de reação e localização de estados de transição o M06-2X⁴¹ tem tido destaque, sendo esse inclusive utilizado por Tantillo em colaboradores no estudo mecanístico de formação de lactamas a partir da 2-azidopropilciclohexanona, sendo um dos pilares desse trabalho. Outros como PBE0⁵⁸, ω B97X-D⁶⁰, B3LYP-D⁵⁶ e PBE⁵⁴ também tem grande aceitação por terem apresentado boa concordância com diversos resultados experimentais associados a estruturas, estudos de interações, barreiras, etc.^{54,64}

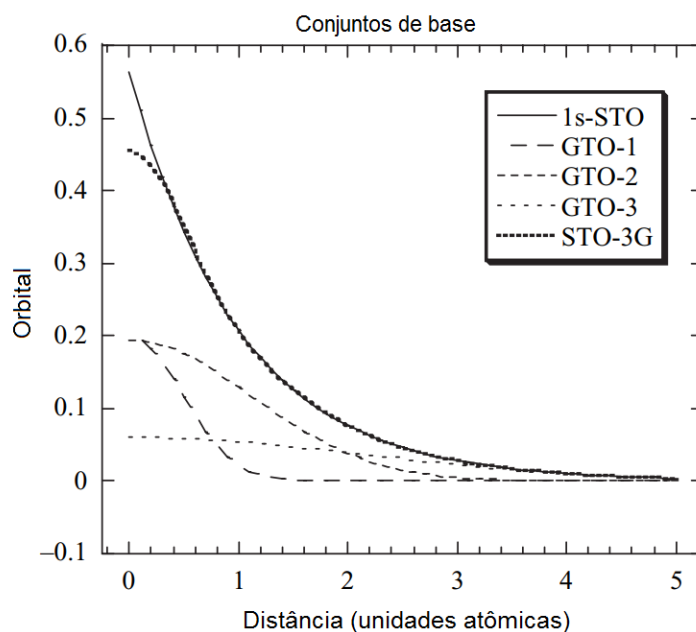
Depois da década de 1990, diversos trabalhos de elucidação de mecanismos e análises de reatividade têm se beneficiado de cálculos DFT pelo já referido baixo custo computacional e boa acurácia quando escolhido adequadamente. Por exemplo, em um dos trabalhos pioneiros referente a elucidação mecanística da clássica reação de Diels-Alder do butadieno com etileno, Houk e colaboradores utilizaram funcional B3LYP combinado com conjunto de base 6-31G e mostraram altíssima concordância com valores experimentais de entalpia de ligação e barreiras de ativação.⁶⁵ Outro estudo refere-se a terpenos a partir de múltiplos carbocátions intermediários que levam a diferentes produtos, levando a importantes avanços na compreensão de rotas biosintéticas.⁶⁶ Também há trabalhos quanto à origem da estereoseletividade, como no caso da reação aldólica intramolecular da prolina catalisada, que envolve uma enamina intermediária, com quebra da ligação C–C como etapa determinante.⁶⁷

Assim, cálculos teóricos utilizando DFT tem se mostrado um importante alicerce na compreensão de estudos de reações, efeito de substituintes, análise de reatividade e, até mesmo, proposição de novos catalisadores para processos conhecidos.

2.2 CONJUNTOS DE BASE

Em química teórica, para resolver o problema de estrutura eletrônica, ao cálculo deve ser atrelado um conjunto de base, que são um conjunto de funções matemáticas que representam os orbitais.⁶⁸ Uma das maneiras de obtenção dos orbitais moleculares é através da combinação linear dos orbitais atômicos (LCAO – do inglês *Linear Combination of Atomic Orbitals*) e, a partir de método iterativo chamado de cálculos de campo auto-consistente (SCF – do inglês *Self-Consistent Field*), é possível atingir o mais baixo valor de energia.³⁶ Dentre os conhecidos tipos de funções de base estão a STO (*Slater Type Orbital*) e a GTO (*Gaussian Type Orbital*). A Figura 15 mostra a representação do orbital 1s sendo representado por uma STO e também por várias GTOs.⁶⁸

Figura 15 – Orbital 1s do tipo Slater sendo modelado pela combinação linear de 3 gaussianas



Fonte: Jensen (2007).⁶⁸

As integrais envolvidas no determinante secular dos orbitais do tipo Slater são computacionalmente custosas e, por isso, comumente são utilizados orbitais do tipo Gaussiana.³⁶ A limitação do conjunto de base STO-NG (onde $N = 1, 2, 3, \dots$) está no fato de os orbitais serem representados por um orbital idêntico em tamanho devido ao seu expoente ser fixo.^{44,69} Para contornar este problema outros conjuntos de base foram criados, destacando-se o desenvolvido por Dunning e colaboradores (conjunto de base de correlação consistente)⁷⁰ e também por Pople.

Como exemplo de base de Pople pode-se citar a 6-31+G** em que o número “6” significa que há 6 funções gaussianas para representar o caroço. O termo “31” se refere aos orbitais de valência, indicando, nesse caso, que cada um é representado por duas funções, sendo o primeiro composto por uma combinação linear de 3 funções gaussianas primitivas e a outra por uma combinação linear de 1 função gaussiana primitiva. O termo “-” indica que o caroço e a valência são tratados com números diferentes de gaussianas, “+” mostra que há funções difusas em átomos pesados, “G” que são funções do tipo gaussiana e “**” funções de polarização em átomos pesados e de hidrogênio.⁴⁴ Funções difusas tem o intuito de descrever melhor a região mais afastada do núcleo atômico⁶⁸ enquanto que funções de polarização adicionam orbitais com momentos angulares superiores. Exemplificando, neste caso, para descrever a molécula de água utilizando a base de Pople citada acima, a função do orbital 3d é

adicionada para representar o orbital 2p do oxigênio e orbital 2p é adicionado para representar o orbital 1s do hidrogênio.⁴⁴

2.3 ORBITAIS NATURAIS DE LIGAÇÃO

O princípio de Orbitais Naturais de Ligação (NBO, do inglês *Natural Bond Orbitals*) está em utilizar a distribuição de elétrons em orbitais atômicos e moleculares para analisar cargas atômicas e ligações moleculares. Essa análise é feita através de algoritmos matemáticos que verificam a função de onda em termos das ligações localizadas do tipo Lewis.^{68,71} A partir disto pode-se ter conceitos importantes como carga atômica, tipo de ligação (covalente, iônica, σ , π ...), ordem de ligação e hibridização por exemplo, onde tais propriedades podem ser expressas em termos da estrutura natural de Lewis.⁷¹ Através de sequências de transformações unitárias, as quais preservam o produto interno e várias invariantes matriciais, é possível obter os orbitais naturais da ligação, tendo início em orbitais naturais atômicos, passando por orbitais naturais híbridos chegando em orbitais naturais de ligação propriamente ditos. Continuando a sequência obtemos orbitais moleculares naturais localizados e orbitais moleculares deslocalizados.⁷¹

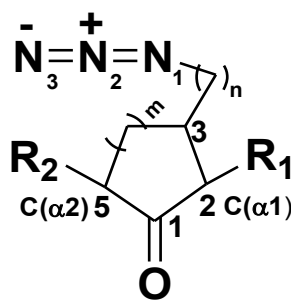
O Software NBO 6.0 editado e compilado por Frank Weinhold e Eric D. Gledening, dentre suas várias competências, consegue realizar diversas análises dentre elas a teoria da ressonância natural, avaliação da polarizabilidade da ligação natural da ligação, análise estérica natural, análise da decomposição de energia natural e análise do ponto crítico da ligação natural por exemplo. As análises são feitas a partir do operador de energia com 1 elétron utilizando a matriz de Fock ou Kohn-Sham. Outra análise importante é a possibilidade de quantificar os efeitos hiperconjugativos, como por exemplo as ligações de hidrogênio as quais podem ser representadas por $n(X) \rightarrow \sigma^*(HY)$ onde os pares não ligantes do elemento X estão interagindo com o orbital antiligante da ligação H–Y.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral desse trabalho é avaliar, através de cálculos teóricos utilizando a DFT, os fatores envolvidos na seletividade da reação de Schmidt-Aubé em 3-azidoalquilocicloalcanonas (Figura 16) com base na influência (i) do tamanho do anel, (ii) do tamanho da cadeia azidoalquílica e (iii) da presença de substituintes.

Figura 16 – Representação geral das cetoazidas estudadas sendo $m = 0, 1$ ou 2 e $n = 1$ ou 2



Fonte: O autor.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Averiguar se mecanismo de reação para a formação do [2.2.2] e isômero (anel de 5 membros com $n=2$, (Figura 16) é condizente com classe de compostos semelhantes.²⁷
- Investigar qual o método (funcional/conjunto de base) tem maior concordância com a distribuição experimental de produtos na reação de formação do [2.2.2] e isômero.
- Avaliar a influência do tamanho da cadeia cíclica na proporção de produtos isoméricos considerando anel de 4 ($m=0$) a 6 ($m=2$) mantendo dois carbonos na cadeia azidoalquílica ($n=2$) conforme a Figura 16.
- Avaliar a influência do tamanho da cadeia azidoalquílica com $n=1$ e $n=2$ em anéis de 4 a 6 membros (com $m=0$ a $m=2$ respectivamente) de acordo com a Figura 16.
- Avaliar a influência dos grupos doadores eletrônicos/ricos em elétrons $-SCH_3$, $-fenil$, $-CH_3$, t -butil e retirador eletrônico forte como o $-CF_3$ instalados nas posições R_1 e R_2 .
- Investigar a influência de substituintes na seletividade por meio de cálculos com o software *Natural Bond Orbital 6.0*.⁷²

4. METODOLOGIA

Os estudos teóricos tem sido realizado através do programa de química computacional Gaussian09⁷³ e para a visualização e construção das estruturas foram utilizados os programas GaussView 5.0.8⁷⁴ e Avogadro 1.2.0.⁷⁵ Os cálculos têm sido submetidos no *cluster* do Centro de Computação Científica e Tecnológica localizado no DAFIS (Departamento de Física) da UTFPR câmpus Centro em Curitiba. O funcional inicialmente utilizado foi M06-2X⁴¹ combinado com o conjunto de base 6-31+G(d,p), como proposto por Tantillo e colaboradores em trabalho similar.²⁷ O solvente (éter etílico) foi considerado de forma implícita nos cálculos através do modelo SMD (*Solvation Model Density*).⁷⁶

Inicialmente as moléculas de cetoazida de cada derivado foram submetidas a cálculos de otimização de geometrias, sendo identificadas como mínimos pela ausência de frequência imaginária. Em seguida, para localizar os estados de transição (ET) referentes a cada etapa, foram realizados escaneamentos ao longo da formação e quebra de ligações ou utilizando método *transit-guided quasi-Newton* (TGQN). A partir da geometria de mais alta energia resultante do escaneamento, essa foi submetida a cálculo de otimização de ET. Uma vez localizados, esses são confirmados pela presença de uma única frequência imaginária com modo normal concordante com a reação. Para confirmar os mínimos conectados a todos os ET localizados, foram realizados cálculos da coordenada intrínseca da reação (IRC - *Intrinsic Reaction Coordinate*),⁷⁷ em ambos os sentidos. Na primeira etapa, um dos mínimos é a cetoazida correspondente e o outro é o intermediário denominado azidohidrina. A partir da azidohidrina de cada derivado foram localizados os ET da segunda etapa e, por fim, otimizou-se as estruturas de cada lactama.

A fim de averiguar a dependência dos resultados com a escolha do método, cálculos para a estrutura com anel de 5 membros (onde $m=1$ e $n=2$) foram repetidos com outros funcionais e conjuntos de base comumente utilizados em estudos relacionados, sendo o B3LYP e ω B97X-D, juntamente com 6-31+G(d,p) e 6-311++G(d,p). A porcentagem teórica referente a cada lactama isomérica formada com cada derivado de azidohidrina foi calculada com base na magnitude da barreira da etapa determinante do mecanismo e comparou-se com o valor experimental.³⁸ Para isso inicialmente foi calculada a diferença de energia livre de Gibbs a 298 K entre as

barreiras da etapa determinante ($\Delta_{rel}G$). Essa diferença de energia foi aplicada na equação:

$$\Delta_{rel}G = -RT\ln K \quad (5)$$

em que R é a constante dos gases no valor de 0,001987 kcal K⁻¹ mol⁻¹ e T a temperatura em Kelvin. Através disso conseguiu-se descobrir o valor da constante K, e considerando que a soma das populações relativas é 1, foi possível obter as respectivas porcentagens das lactamas isoméricas formadas em cada reação proposta. Uma vez escolhido o método e base que mais se aproximaram do valor experimental, foram realizados cálculos para azidohidrinás com diferentes tamanhos de cadeias e com a presença dos substituintes mencionados (vide supra).

Para compreensão dos fatores envolvidos na relação estrutura/barreiras de ativação serão realizados cálculos de análise da função de onda obtida com cálculos quânticos. Para esse propósito foi utilizado o *software Natural Bond Orbital 6.0* (NBO),⁷² e corresponde a uma importante ferramenta para expressar soluções numéricas da equação de onda de Schrödinger, indicando a energia de interações construtivas e destrutivas na composição da estrutura molecular, permitindo compreender e quantificar o efeito de substituintes na seletividade dos sistemas propostos nesse trabalho.

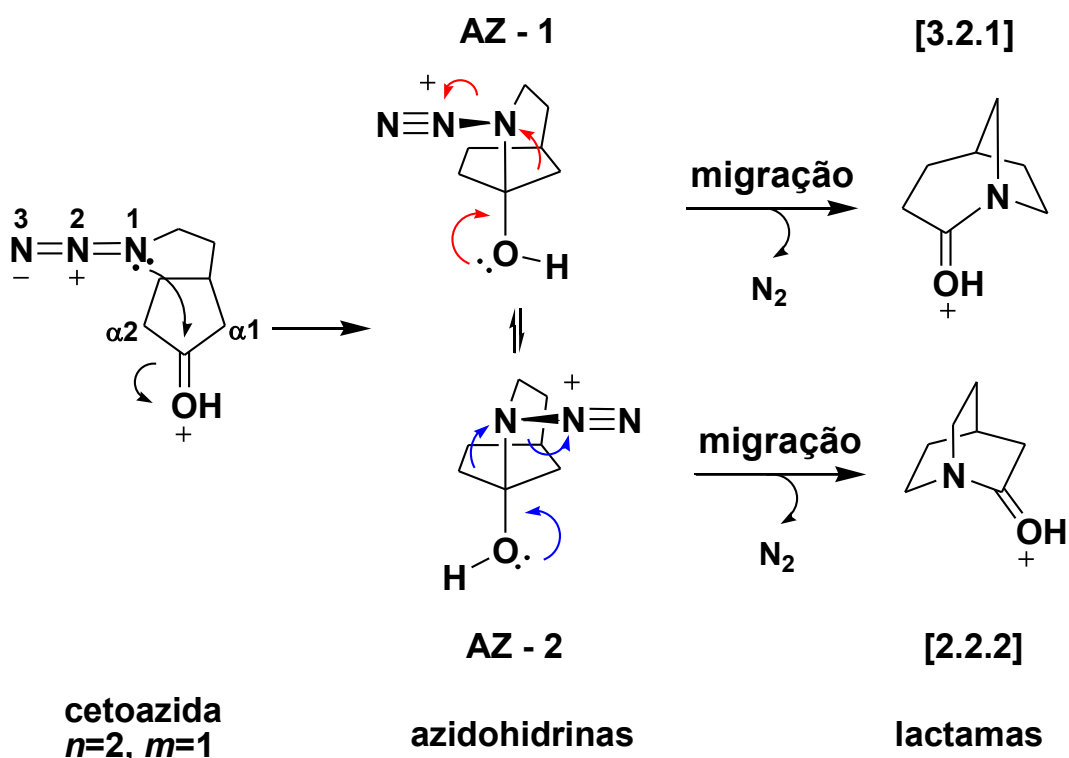
As imagens de estruturas moleculares foram adquiridas com o *software* CYLView.⁷⁸

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 ELUCIDAÇÃO MECANÍSTICA DA REAÇÃO DE TANI E STOLTZ

O primeiro passo do trabalho foi realizar a elucidação do mecanismo da reação proposta por Tani e Stoltz,³⁸ em que há formação da lactama [2.2.2] e seu isômero, sendo esse denominado sistema principal no presente documento. Com base em trabalho recente a respeito de reações intramoleculares de Schmidt,²⁷ foi proposto que a primeira etapa seja condizente com ataque nucleofílico da azida à carbonila protonada, formando o intermediário tetraédrico azidohidrina (AZ, Figura 17). De antemão, observamos que esse intermediário apresenta duas conformações, AZ - 1 e AZ - 2, sendo especificamente essas que levam, respectivamente, aos produtos [3.2.1] e [2.2.2]. Isso ocorre pela migração de cada carbono α na segunda etapa da reação, formando nova ligação C–N e levando a perda do grupo abandonador N_2 (Figura 17).

Figura 17 – Proposta de etapas de reação para formação dos compostos [2.2.2] e [3.2.1]

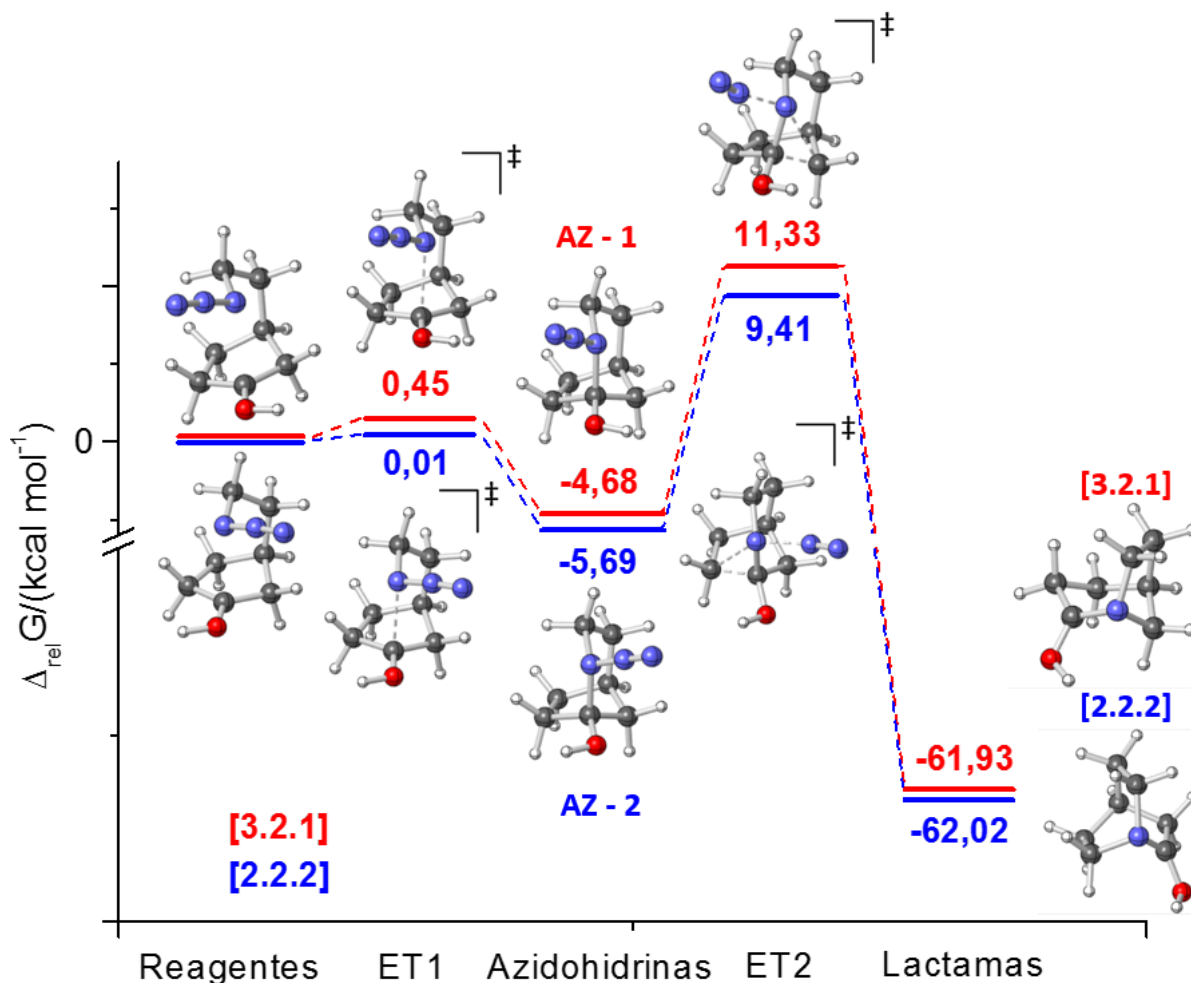


Fonte: O autor.

Após otimização da geometria da cetoazida utilizando método M06-2X/6-31+G(d,p), foi possível localizar dois ETs referentes a formação de dois confôrmeros da azidohidrina, chamado AZ - 1 e AZ - 2. Conforme mostrado na Figura 17, ambos os confôrmeros devem ser considerados, visto que há duas possibilidades de migração da cadeia alquílica (grupos diferentes em cada lado da carbonila, levando aos produtos [3.2.1] ou [2.2.2]) e que a orientação desses grupos deve estar antiperiplanar à saída do grupo N_2 .²⁷ Ambos os ETs obtidos foram confirmados através dos IRCs em ambos os sentidos, levando aos mínimos condizentes com a reação proposta. Para facilitar as discussões futuras chamaremos de N_1 o nitrogênio que se insere ao anel, e de N_2 e N_3 os nitrogênios do grupo abandonador, sendo N_2 o nitrogênio central (Figura 17).

Para a formação do [2.2.2] fez-se um escaneamento entre o nitrogênio (N_1) e o carbono 5 do anel, enquanto para a formação do [3.2.1] fez-se o mesmo, porém com o carbono 2. Em ambos foi possível localizar os ETs, com o grupo abandonador N_2 saindo antiperiplanar à clivagem da respectiva ligação C–C. Esses ETs da segunda etapa também foram confirmados por cálculos IRCs. Por fim, as lactamas obtidas em cada caminho foram otimizadas. A Figura 18 mostra o diagrama de energia livre ao longo da coordenada de reação. É possível observar que a barreira energética para o primeiro estado de transição é muito baixa ($< 0,5 \text{ kcal mol}^{-1}$), e que a segunda etapa é a determinante da velocidade, o que está de acordo com o mecanismo proposto por Tantillo e colaboradores no estudo da seletividade entre lactamas fundidas e bicíclicas.²⁷ A partir da diferença da barreira de energia da segunda etapa ($\Delta\Delta G$), pôde-se determinar que a distribuição de produtos é 82,6% referente ao [2.2.2], com clivagem da ligação $C_1-C(\alpha_2)$ do anel (ou seja, migração mais favorável do último carbono do anel), e 17,4% ao [3.2.1] em que há quebra da ligação $C_1-C(\alpha_1)$ (migração do segundo carbono do anel de 5 membros), o que está em boa concordância com os valores experimentais (76 e 24% para o [2.2.2] e [3.2.1], respectivamente).³⁸ O favorecimento da formação da lactama [2.2.2] será discutido com mais detalhes adiante. Entretanto, para uma análise mais confiável da influência de substituintes e tamanho de anel na distribuição de produtos, outros métodos de cálculo foram propostos visando ainda maior concordância com o rendimento obtido experimentalmente.

Figura 18 – Diagrama de energia livre ao longo da coordenada de reação na formação das lactamas isoméricas



Fonte: O autor.

5.2 CALIBRAÇÃO DO MÉTODO DE CÁLCULO

Uma vez verificado que a primeira etapa não é energeticamente relevante para a seletividade e velocidade do processo, focamos na segunda etapa, que, por sua vez, é a determinante. Utilizando o sistema com anel de 5 membros em que $m=1$ (reação proposta por Tani e Stoltz),³⁸ teve-se o intuito de determinar qual nível de teoria forneceria os valores ainda mais próximos da distribuição experimental de produtos da reação. Assim, cálculos de otimização de geometrias dos dois confôrmeros da azidohidrina e localização dos respectivos ETs da segunda etapa foram realizados utilizando diferentes funcionais e conjuntos de base. Cálculos foram

realizados utilizando os funcionais M06-2X, B3LYP e ω B97X-D, amplamente utilizados em estudos mecanísticos, combinados com os conjuntos de base 6-31+G(d,p) e 6-311++G(d,p).^{79,80} Os resultados estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 – Barreiras de energia (em kcal mol⁻¹) e distribuição de produtos (%) obtidas por diferentes métodos

Método-base\Etapas	$\Delta_{\text{rel}}G^\ddagger$ (ET ₂ – Azidohidrina)/kcal mol ⁻¹		% de formação	
	[2.2.2]	[3.2.1]	[2.2.2]	[3.2.1]
Experimental	-	-	76,00%	24,00%
M06-2X/6-31+G(d,p)	15,10	16,02	82,58%	17,42%
M06-2X/6-311++G(d,p)	14,28	15,01	77,34%	22,66%
B3LYP/6-31+G(d,p)	13,67	15,38	94,72%	5,28%
B3LYP/6-311++G(d,p)	13,66	15,35	94,49%	5,51%
ω B97X-D/6-31+G(d,p)	15,83	17,45	93,90%	6,10%
ω B97X-D/6-311++G(d,p)	15,64	17,16	92,88%	7,12%

Fonte: O autor.

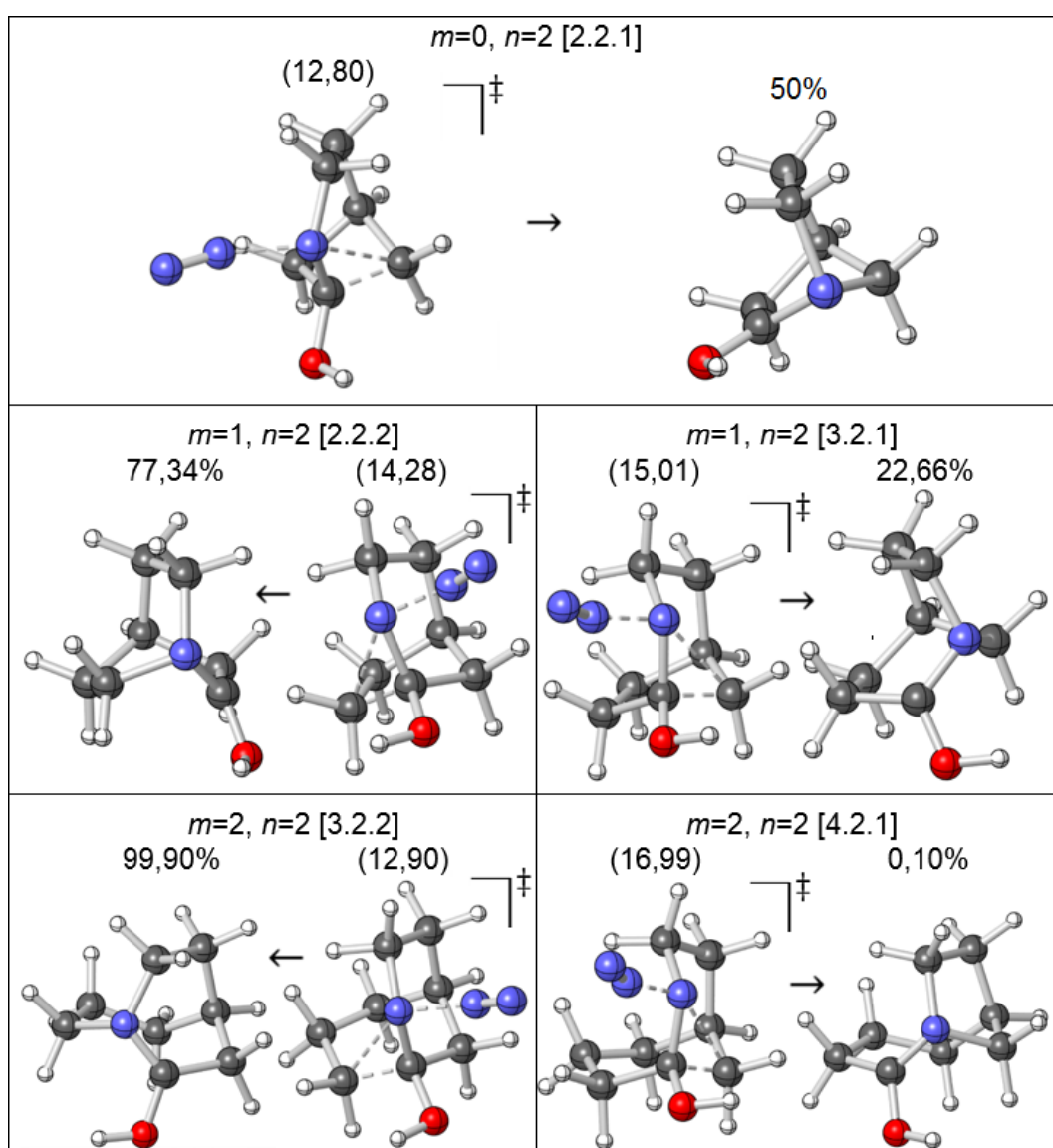
Analisando os dados da Tabela 2, o nível de teoria que mais se aproximou do valor experimental foi M06-2X/6-311++G(d,p), indicando formação de 77,34% de produto [2.2.2], enquanto 76% é observado experimentalmente. Portanto, para verificar a influência do tamanho do anel, o tamanho da cadeia azidoalquílica e os efeitos de substituintes, utilizou-se esse nível de teoria para todos os cálculos.

5.3 INFLUÊNCIA DO TAMANHO DO ANEL

Como observado, apenas a segunda etapa de reação é importante na distribuição dos produtos, sendo evidenciado, ainda, que a clivagem da ligação C₁-C(α 2) é favorecida em relação a C₁-C(α 1), levando a maior formação do produto [2.2.2]. A fim de averiguar se esse comportamento também é observado em derivados do sistema principal avaliado na seção anterior, modificou-se o tamanho do anel com *m* variando de 0 a 2 (anel base da hidroxila (B) de 4 a 6 membros) mantendo o valor de *n* igual a 2 (dois metilenos na cadeia azidoalquílica). Inicialmente as geometrias

dos dois confôrmeros importantes de cada azidohidrina (AZ - 1 e AZ - 2, Figura 17) foram otimizadas, com grupos azida e OH em lados opostos ao plano O–C–N. No caso do anel de 4 membros, é importante salientar que a reação levaria a lactamas enantioméricas (em contraste aos outros sistemas) com iguais barreiras de ativação. Após localizar todos os ETs para os três sistemas (um para cada lactama isomérica com cada tamanho de anel), foi possível obter as porcentagens de formação de produtos e barreiras energéticas conforme apresentado na Figura 19.

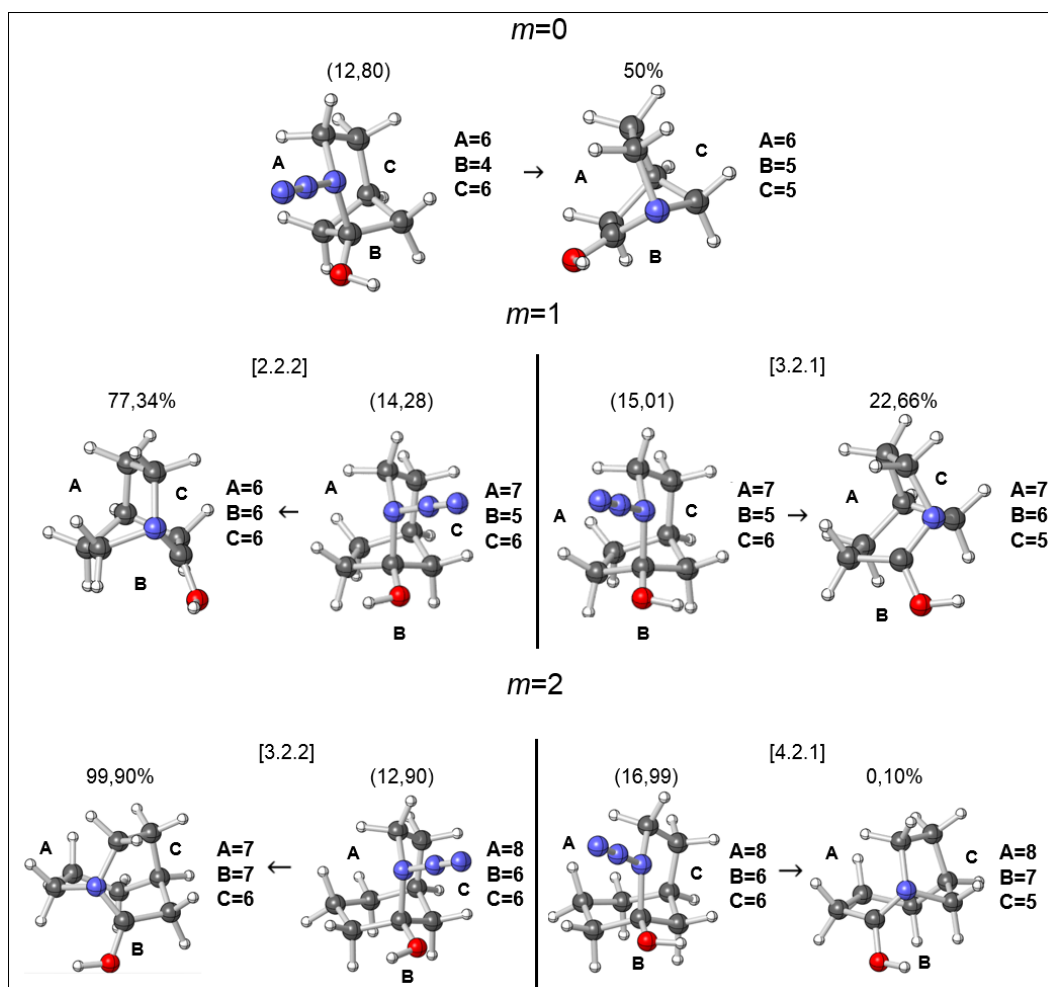
Figura 19 – Proporção de formação de produtos (%) e barreiras de ativação da segunda etapa (entre parênteses, em kcal mol⁻¹) para diferentes tamanhos de anéis ($m = 0, 1$ ou 2) e $n=2$



Fonte: O autor.

De acordo com os resultados mostrados na Figura 19 é possível verificar que a formação de produtos no caso de $m=0$ apresenta a menor barreira dentre os sistemas avaliados e a maior facilidade de reação. Os sistemas com $m=1$ e $m=2$ tem menor barreira para formação das lactamas [2.2.2] e [3.2.2], respectivamente, onde ocorre a clivagem da ligação $C_1-C(\alpha_2)$. Avaliando os cinco casos, há indicativo que os resultados podem ter relação com a diminuição das tensões dos anéis da azidohidrina no curso da reação — acarretando em favorecimento da inserção do nitrogênio no anel da hidroxila — visto que a estabilidade relativa de cadeias carbônicas cíclicas, com base no número de membros, segue a ordem $6>7\sim 5>8>4$.^{21,81} A Figura 20 ilustra o tamanho dos três anéis que compõe a azidohidrina em cada um dos sistemas ($m = 0, 1$ e 2), sendo A e C os anéis que contém carbonos e nitrogênio e o anel da hidroxila (B) referente à cadeia carbônica que contém a hidroxila.

Figura 20 – Tamanho dos diferentes anéis que compõem a azidohidrina ($m = 0, 1$ e 2) e $n=2$



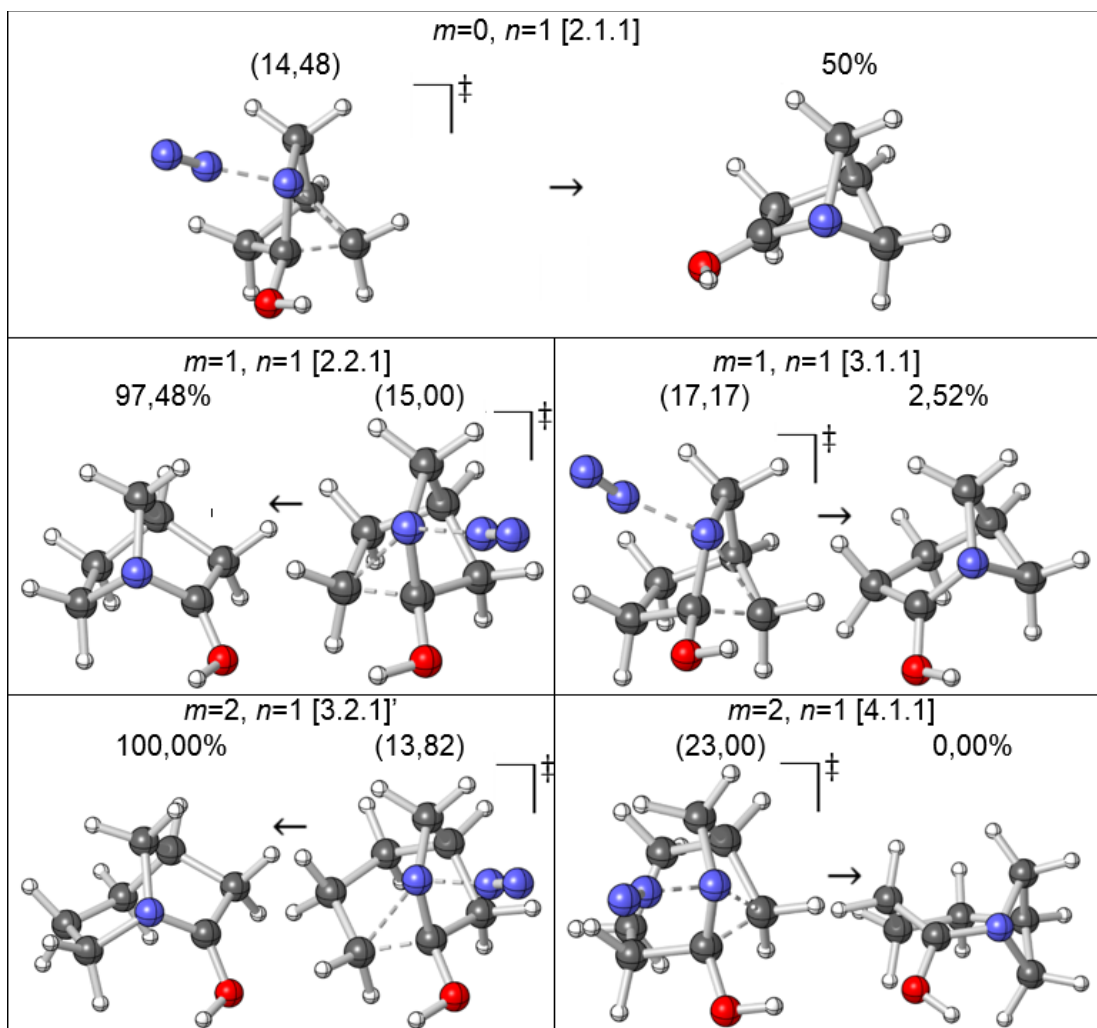
Fonte: O autor.

Quando $m=0$, os anéis A, B e C são de 6, 4 e 6 membros, respectivamente e, com a formação da lactama (Figura 19, $m=0$), ocorre aumento da cadeia B para 5, que apresenta maior estabilidade. No caso do sistema com $m=1$ a azidohidrina apresenta A=7, B=5 e C=6 e a barreira mais baixa é a da produção da espécie [2.2.2] (14,28 kcal mol⁻¹), que pode ser explicada pela formação de três anéis de 6 membros, notoriamente o sistema cíclico com menores tensões, enquanto a lactama [3.2.1] apresenta anéis de 5, 6 e 7 membros e ~0,7 kcal mol⁻¹ adicionais são necessários para a ocorrência da reação. Análise similar pode ser feita para o sistema com $m=2$. Ambos os produtos partem de azidohidrinhas com dois anéis de 6 membros e um de 8, mas para o produto [3.2.2] é necessário uma energia de ativação de 12,90 kcal mol⁻¹ para formar a lactama com A=7, B=7 e C=6 (esta com rendimento teórico de 99,90%), enquanto que para seu isômero [4.2.1] o produto formado apresenta anéis de 5, 7 e 8 membros, sendo necessário um gasto energético maior, devido suas tensões, com um valor de 4,09 kcal mol⁻¹. Em todos os casos em que há diferença na seletividade, observou-se favorecimento de migração do carbono α_2 .

5.4 INFLUÊNCIA DO TAMANHO DA CADEIA AZIDOALQUÍLICA.

De modo análogo à seção anterior, verificou-se como o tamanho da cadeia azidoalquímica poderia influenciar na distribuição dos produtos e, para isso, modificou-se o valor de n para 1 (um metileno na cadeia azidoalquímica) nos sistemas $m=(0$ a 2). As geometrias das azidohidrinhas foram otimizadas e foi possível localizar os ETs da formação de cada lactama. As porcentagens de formação de produtos e barreira energética em kcal mol⁻¹ (valor colocado dentro dos parênteses), estão apresentados na Figura 21.

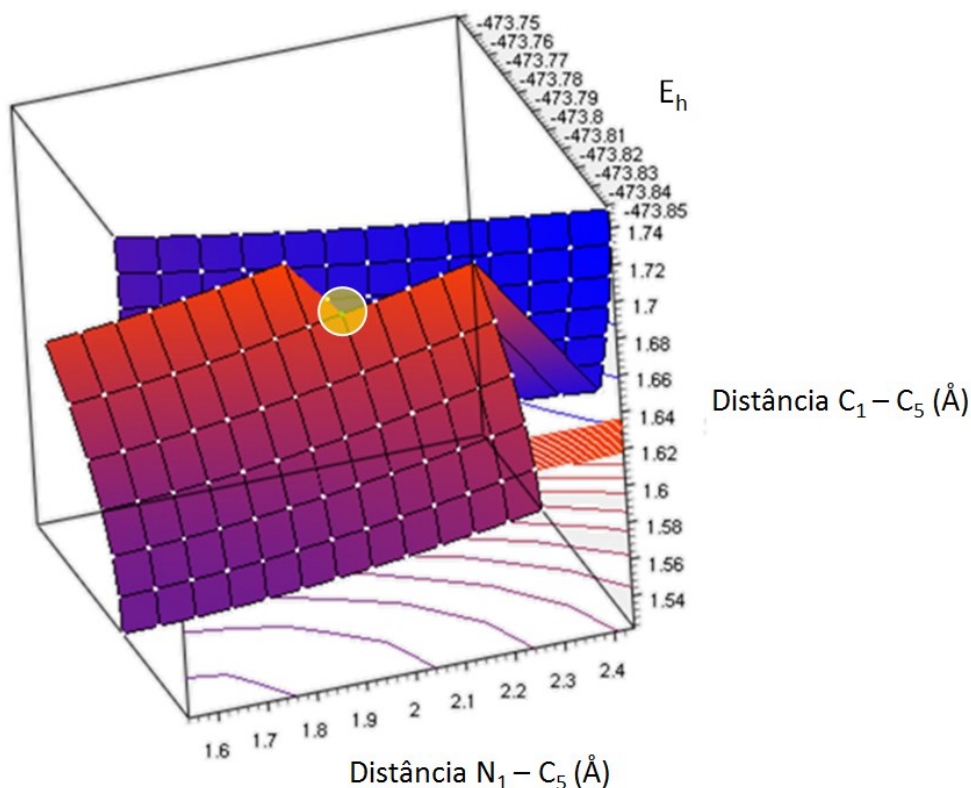
Figura 21 – Proporção de formação de produtos e barreira energética da segunda etapa (em kcal mol⁻¹) para diferentes tamanhos de anéis modificando a cadeia azidoalquílica para $n=1$



Fonte: O autor.

Nos sistemas apresentados nesse documento os ETs foram localizados variando apenas um parâmetro geométrico (distância entre N_1 e os carbonos α_1 ou α_2). Entretanto, essa metodologia não foi suficiente para o caso do sistema [2.2.1], sendo necessário fazer um escaneamento simultâneo de dois parâmetros geométricos devido à dificuldade para localizar o ET. Fez-se, então, a migração do carbono α_2 concomitantemente ao aumento gradativo da distância do $C_1-C(\alpha_2)$ e o gráfico tridimensional da superfície de energia potencial obtida pode ser visto na Figura 22. O ponto destacado em amarelo representa a estrutura utilizada para obtenção do ET do [2.2.1] no sistema $m=1$ e $n=1$.

Figura 22 – Superfície de energia potencial obtida pelo escaneamento das distâncias entre C1-C(α 2) e N1-C(α 2) quando $m=1$ e $n=1$. Estrutura indicada em amarelo representa a tentativa inicial para localização do ET₂



Fonte: O autor.

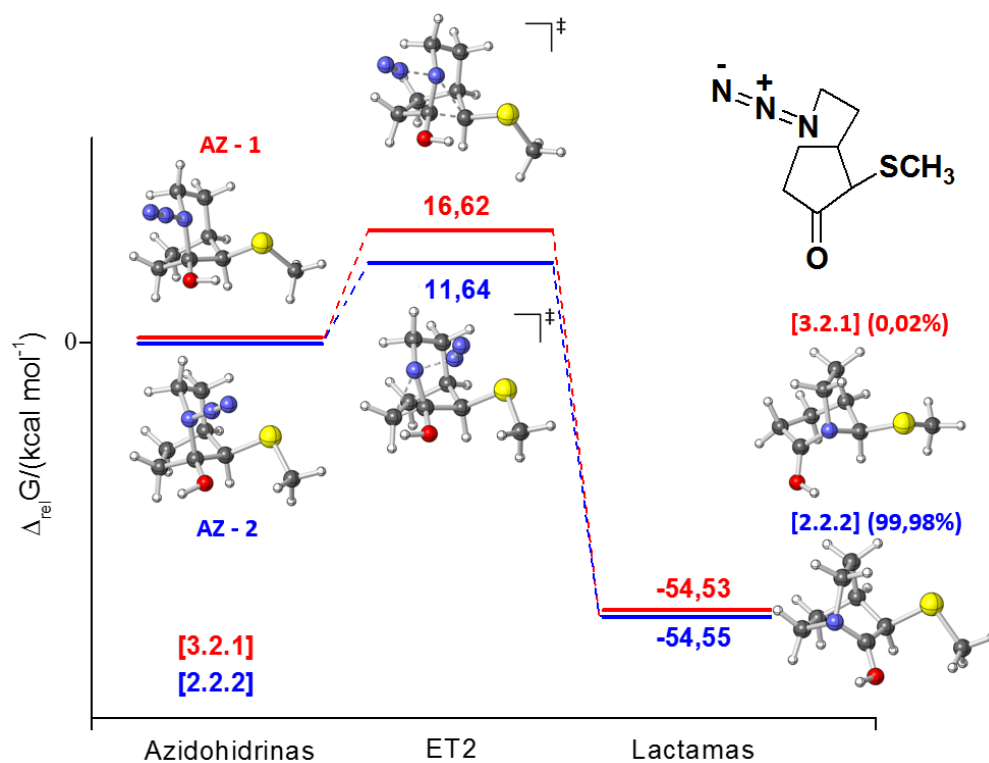
Em todos os casos a redução da cadeia azidoalquímica levou a um aumento de barreiras de reação comparado aos sistemas com $n=2$ (Figuras 19 e 21). Quando $m=0$ e $n=1$, é possível verificar que a lactama formada apresenta $A=5$, $B=5$ e $C=4$, com uma barreira energética de $14,48 \text{ kcal mol}^{-1}$ sendo este valor superior se comparado a $n=2$ ($12,80 \text{ kcal mol}^{-1}$, vide supra) visto que ocorre formação de anel de quatro membros e que esse também é observado na azidohidrina precursora ($A=5$, $B=4$ e $C=5$), não havendo redução significativa nas tensões acarretadas por ângulos de ligação de $\sim 90^\circ$. No caso de $m=1$ e $n=1$, é possível observar (Figura 21) que ao formar o produto [3.1.1], são gerados dois anéis de 6 membros e um anel de 4 ($A=6$, $B=6$ e $C=4$) a partir de azidohidrina com $A=6$, $B=5$ e $C=5$, tendo uma barreira de $17,17 \text{ kcal mol}^{-1}$. Já para o produto [2.2.1] há formação de 2 anéis de 5 membros e um anel de 6 ($A=5$, $B=6$ e $C=5$), com barreira $2,17 \text{ kcal mol}^{-1}$ menor que na produção de seu isômero, levando a rendimento teórico de 97,48%. A formação de anel instável de 4 membros governa o baixo rendimento da formação de um dos produtos. Mesmo comportamento é observado no sistema $n=1$ e $m=2$, pois na produção de [4.1.1] com

barreira de 23,00 kcal mol⁻¹, há formação de anel de 4 membros e dois anéis de 7. Quanto ao seu isômero, este apresenta dois anéis de 6 membros e um anel de 7, sendo formado teoricamente com 100% por barreira energética de 13,82 kcal mol⁻¹. Em todos os casos em que há diferentes barreiras para formação das lactamas isoméricas, observou-se favorecimento de migração do carbono α_2 quando há diminuição da cadeia azidoalquílica, similarmente ao observado no estudo do tamanho do anel alcoólico.

5.5 INFLUÊNCIA DE GRUPO RICO EM ELÉTRONS

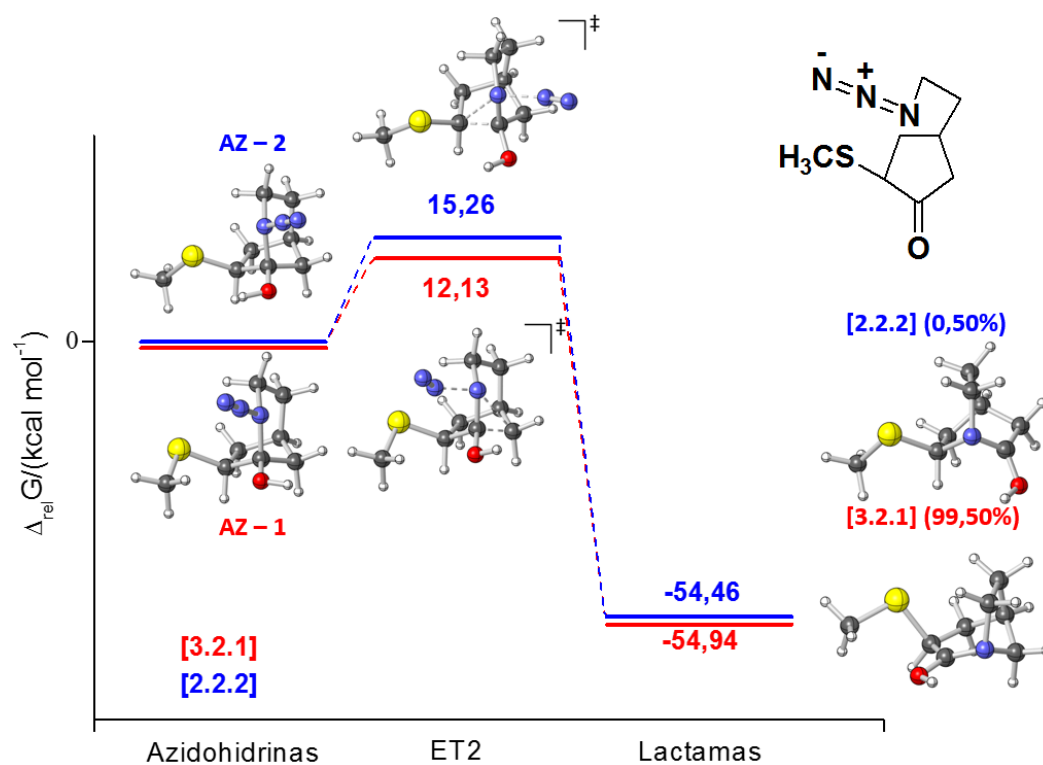
A fim de avaliar a influência de um substituinte rico em elétrons na distribuição dos produtos, foi instalado o grupo -SCH₃ no sistema principal ($m=1$ e $n=2$, Figura 16) nas posições R₁ e R₂. Conforme explicitado em seções anteriores, cálculos teóricos foram realizados para localizar os ETs e, posteriormente, foi possível obter as barreiras de energia da segunda etapa de reação (determinante), conforme apresentado nas Figuras 23 (-SCH₃ em R₁) e 24 (-SCH₃ em R₂).

Figura 23 – Diagrama de energia das reações de formação de lactamas com substituinte $-\text{SCH}_3$ na posição R_1 da segunda etapa



Fonte: O autor.

Figura 24 – Diagrama de energia das reações de formação de lactamas com substituinte $-\text{SCH}_3$ na posição R_2 da segunda etapa



Fonte: O autor.

A partir das Figuras 23 e 24 é possível verificar um rendimento teórico de 99,98% da lactama [2.2.2] quando o grupo $-\text{SCH}_3$ está instalado em R_1 — potencializando a formação desse em relação ao sistema principal (77,34%) — e de 99,50% do produto [3.2.1] quando substituído em R_2 , que por sua vez, curiosamente, é o produto minoritário no sistema sem o substituinte (22,66%). Ou seja, o substituinte $-\text{SCH}_3$ torna a reação regioespecífica em qualquer uma das duas posições que esteja instalado. A razão destes altos rendimentos está na grande diferença entre as barreiras dos ET_2 em relação as suas azidohidrinhas precursoras — no caso do substituinte em R_1 , a diferença observada foi de 4,98, enquanto em R_2 de 3,13 kcal mol^{-1} . Cabe ressaltar, ainda, que a rota mais favorável em cada sistema teve sua barreira diminuída em comparação com o sistema principal, indicando favorecimento da reação causada por esse substituinte. Considerando o grupo $-\text{SCH}_3$ em R_1 , a formação do produto [2.2.2] ocorreu com uma barreira de 11,64, sendo 2,6 kcal mol^{-1} mais baixa que aquela observada para o sistema principal. Mesmo comportamento foi observado ao instalar esse grupo em R_2 , em que houve diminuição de 3,1 kcal mol^{-1} na barreira de energia para formar produto [3.2.1], comparado à formação do mesmo no anel não substituído. Uma explicação plausível seria que o grupo $-\text{SCH}_3$ auxilia na saída do grupo abandonador N_2 , facilitando assim a formação da lactama (lembrando que a inserção do nitrogênio, denominado N_1 anteriormente, da azida ocorre de forma antiperiplanar à ligação $\text{C}(\text{carbonila})-\text{C}$ que está sendo clivada). Para confirmar essa hipótese, cálculos NBO foram realizados e, de fato, foram observadas fortes interações hiperconjugativas promovidas pelo substituinte, as quais estão listadas na Tabela 3 onde O^* é uma representação genérica dos orbitais antiligantes σ e/ou π .

Na Tabela 3 pode-se verificar que as hiperconjugações mais fortes ocorrem nas estruturas envolvidas nos caminhos mais favoráveis de reação. Quando o substituinte está em R_1 para formar o produto [2.2.2], as maiores contribuições provêm de efeitos hiperconjugativos dos pares não ligantes do enxofre com orbitais antiligantes das porções N_2N_3 ou N_1N_2 , totalizando 14,39 e 5,77 kcal mol^{-1} , respectivamente. Esses resultados explicam a menor barreira energética na formação do produto [2.2.2] comparado ao minoritário [3.2.1], que não apresenta essas interações doadoras-aceptoras na formação do ET. Por outro lado, no caso do substituinte em R_2 para formar o produto majoritário [3.2.1] foram observadas intensas interações dos pares não ligantes do substituinte com orbitais antiligantes das porções

N_2N_3 ou N_1N_2 somando, respectivamente, 16,61 e 6,22 kcal mol⁻¹, o que totaliza 22,83 kcal mol⁻¹ conforme apresentado na Tabela 3.

Tabela 3 – Somatório das interações hiperconjugativas (kcal mol⁻¹) entre o substituinte –SCH₃ e o grupo de saída (N₂) através de cálculos NBO

Estrutura ^[a]	$\sum n(S) \rightarrow O^*(NN)$, kcal mol ⁻¹
–SCH₃ em R₁	
(AZ – 2) ²²²	0,99
(AZ – 1) ³²¹	0,00
ET₂²²²	20,16
ET ₂ ³²¹	0,00
–SCH₃ em R₂	
(AZ – 2) ²²²	0,00
(AZ – 1) ³²¹	0,00
ET ₂ ²²²	0,79
ET₂³²¹	22,83

^[a] Conforme estruturas das Figuras 23 e 24.

O* se refere a representação genérica dos orbitais antiligantes σ e/ou π

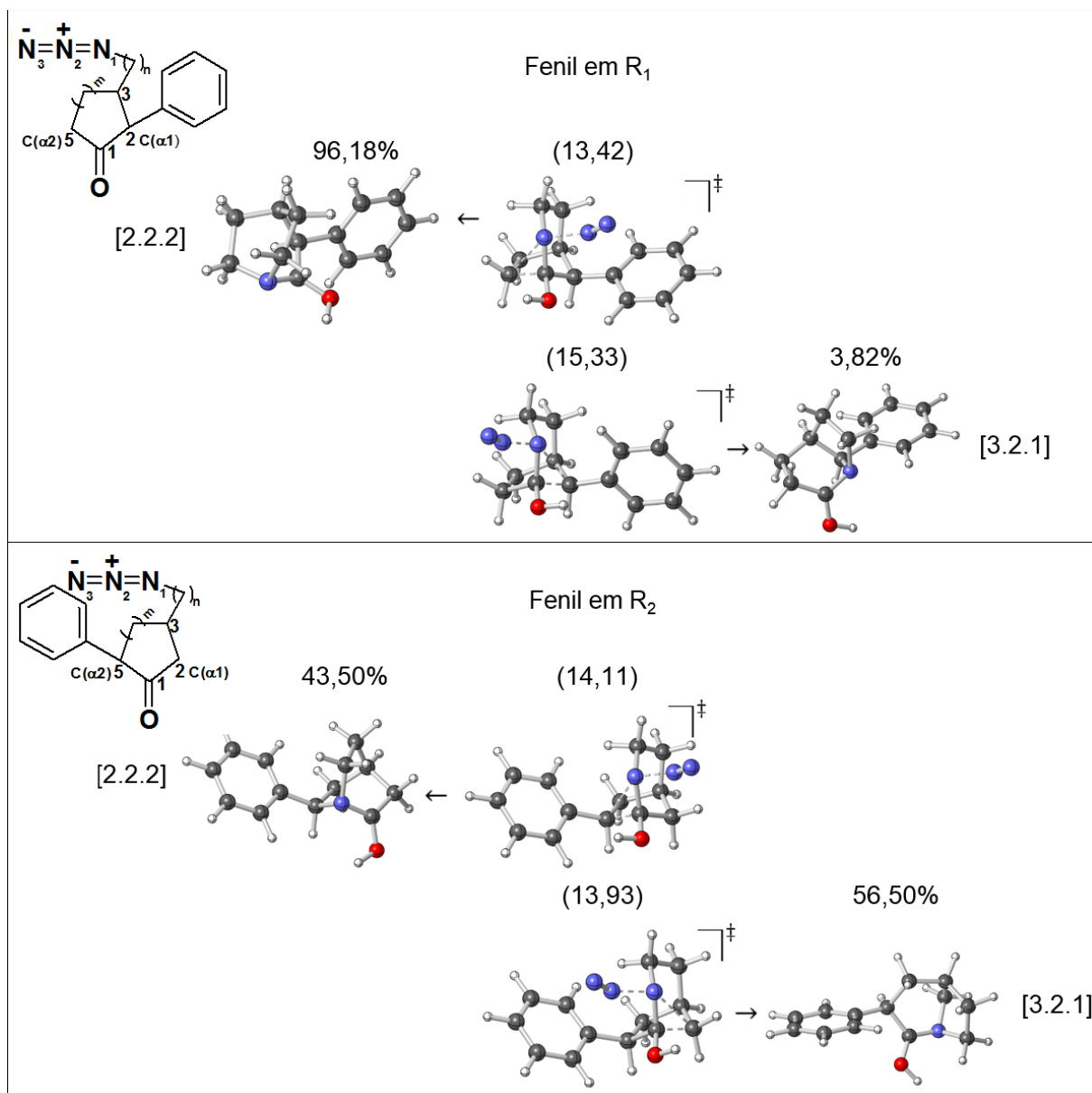
Fonte: O autor.

As interações construtivas do tipo pares não ligantes – cátion²⁷ (Figura 23 e 24) entre o substituinte e o grupo azida, durante a saída do grupo N₂, são responsáveis pela regioespecificidade das reações. Tendo em vista esses resultados encorajou-se a investigação da influência de elétrons π em grupos instalados em carbonos à carbonila na seletividade em outras reações derivadas de Tani e Stoltz.³⁸

5.6 INFLUÊNCIA DE GRUPO COM ELÉTRONS π

Para investigar a influência de elétrons π na distribuição dos produtos, foi escolhido o grupo fenil (C₆H₅). Os ETs foram localizados, e calculou-se as barreiras das reações, tendo como ponto inicial as respectivas energias das azidohidrinhas otimizadas. A Figura 25 mostra as barreiras energéticas em kcal mol⁻¹ (valor colocado dentro dos parênteses) e a porcentagem da formação de cada lactama isomérica, tanto para a substituição em R₁ quanto R₂.

Figura 25 – Proporção de formação de produtos e barreira energética da segunda etapa (em kcal mol⁻¹) para o substituinte –fenil em R₁ e R₂ com $m=1$ e $n=2$



Fonte: O autor.

Conforme mostrado na Figura 25, de maneira geral, tanto para o substituinte em R₁ como em R₂ observou-se diminuição das barreiras de reação em relação ao sistema principal (14,28 e 15,01 kcal mol⁻¹ para o [2.2.2] e [3.2.1], respectivamente) sugerindo que o fenil atua favorecendo os processos. Quando substituído pelo grupo fenil em R₁ houve formação de 96,18% do produto [2.2.2] e quando substituído em R₂ houve uma formação de 56,50% do produto [3.2.1]. Os produtos majoritários seguiram o mesmo padrão (apesar de menor influência) que o substituinte –SCH₃, que se instalado em R₁ favorece o produto [2.2.2] e em R₂ favorece o [3.2.1]. Ou seja,

observou-se a inversão na seletividade dos produtos em relação ao sistema principal, mas com um rendimento menor do que aquele acarretado pelo substituinte $-\text{SCH}_3$. Resultados sugerem que os elétrons do substituinte auxiliam na saída do grupo abandonador. A fim de investigar a magnitude dessas possíveis interações, foram realizados cálculos NBO e a soma das interações hiperconjugativas dos ETs (para os 4 ETs da Figura 25) estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4 – Interações hiperconjugativas entre o orbitais do substituinte fenil e do grupo azida obtidas por cálculos NBO

Estrutura ^[a]	Total de interações (kcal mol ⁻¹)
–fenil em R₁	
ET₂²²²	6,36
ET ₂ ³²¹	0,99
–fenil em R₂	
ET ₂ ²²²	0,58
ET₂³²¹	6,40

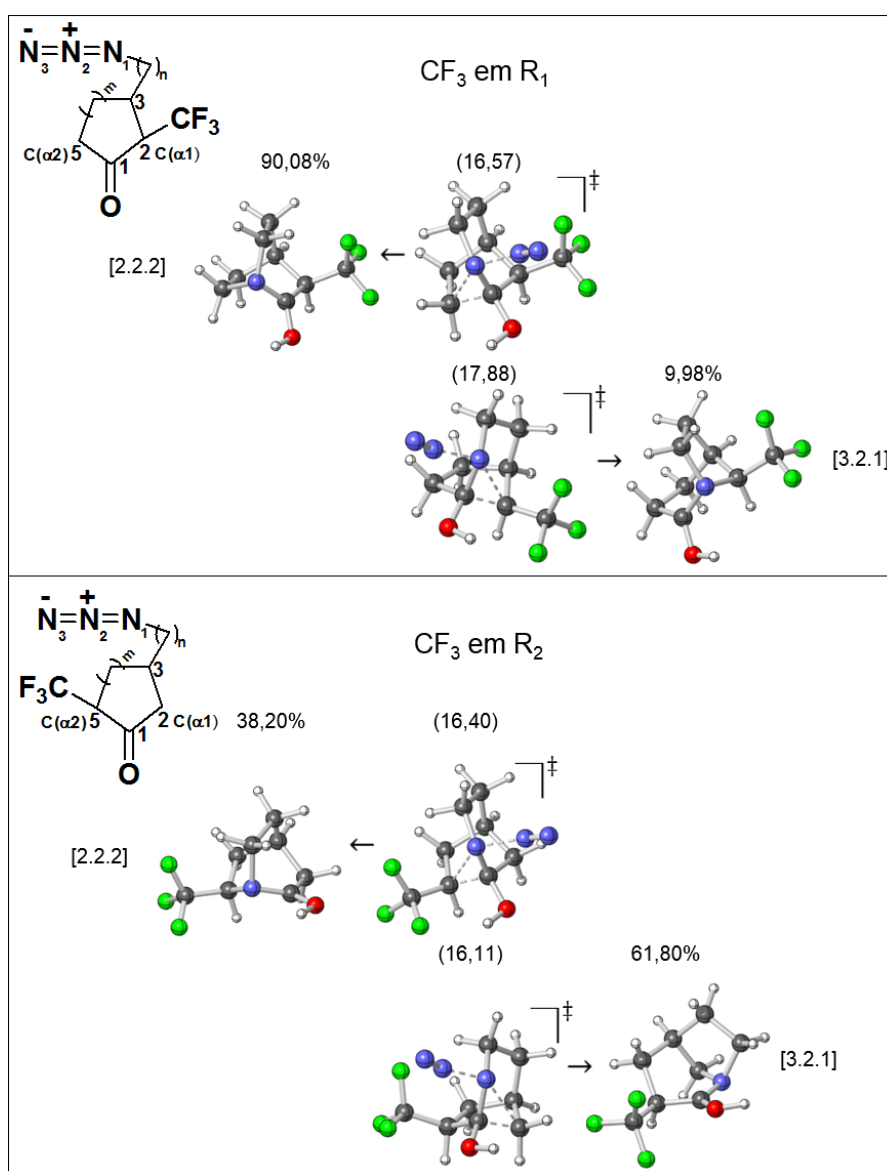
Fonte: O autor.

Observa-se na Tabela 4 que os produtos majoritários [2.2.2] e [3.2.1] com grupo fenil em R₁ e R₂, respectivamente, apresentam as maiores contribuições de interações doador/aceptor ($\sim 6,4$ kcal mol⁻¹), confirmando que o grupo fenil auxilia a saída do grupo abandonador N₂, favorecendo a produção dessas lactamas. Curiosamente, em ambos os casos o grupo fenil atuou como um grupo tanto doador quanto acceptor de densidade eletrônica em relação aos átomos de nitrogênio, por meio de diversos tipos de interações. Dentre essas, destacam-se $n(\text{N}) \rightarrow o^*(\text{CC})$, $o(\text{CC}) \rightarrow o^*(\text{N})$ e $o(\text{CC}) \rightarrow o^*(\text{NN})$ com valores superiores a 1 kcal mol⁻¹ nos ET da formação de ambos os produtos principais. No caso das reações em que o grupo abandonador está distante do substituinte, não se observou estabilizações tão significativas, justificando as barreiras mais altas para os produtos minoritários. Também não foram observadas hiperconjugações significativas entre o substituinte e os átomos de nitrogênio nas azidohidrinhas precursoras. Em relação ao substituinte $-\text{SCH}_3$, a menor magnitude das interações constatadas com grupo fenil está de acordo com a menor seletividade proporcionada por este.

5.7 INFLUÊNCIA DE GRUPOS RETIRADORES ELETRÔNICOS

Visando avaliar a influência de grupo retirador eletrônico na distribuição dos produtos isoméricos, cálculos foram realizados instalando o grupo $-\text{CF}_3$ em R_1 e R_2 . Fez-se o mesmo procedimento das seções anteriores para localizar os ETs e determinar as barreiras de reação. A porcentagem de formação de cada lactama está apresentada na Figura 26.

Figura 26 – Proporção de formação de produtos e barreira energética da segunda etapa (em kcal mol⁻¹) para o substituinte $-\text{CF}_3$ em R_1 e R_2 com $m=1$ e $n=2$

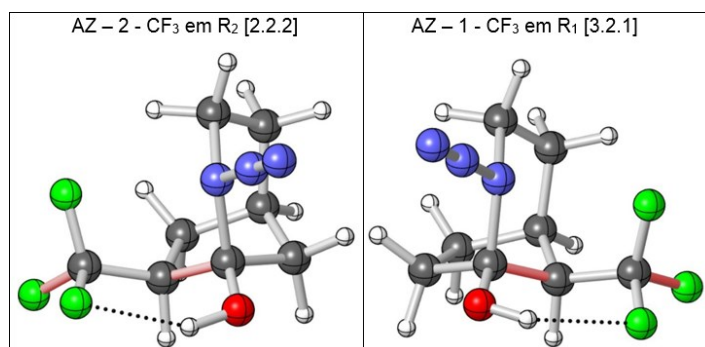


Fonte: O autor.

Em comparação com o sistema principal, conforme Figura 26, quando o substituinte $-\text{CF}_3$ está instalado em R_1 , há rendimento ainda maior para a produção da espécie [2.2.2], com um valor teórico de 90,08% e quando esse grupo foi instalado em R_2 , foi observada inversão de seletividade, com 61,80% de formação do produto [3.2.1]. Pode-se notar, ainda, que, diferentemente dos casos anteriores, o substituinte em questão acarretou aumento da barreira de todas as reações em relação à reação de Tani e Stoltz, indicando que o grupo $-\text{CF}_3$ leva a punições energéticas durante a formação dos produtos. Isso mostra que o caráter retirador do substituinte é responsável pela inibição dos processos avaliados.

Das 8 estruturas apresentadas na Figura 26, de acordo com cálculos NBO, somente uma apresentou efeitos hiperconjugativos entre o substituinte e átomos do grupo azida, sendo esses referentes à interação do par não ligante de um dos átomos de flúor (o mais próximo aos nitrogênios) do $-\text{CF}_3$ em R_1 com orbitais antiligantes do grupo abandonador N_2 . O somatório dessas interações foi de apenas $1,06 \text{ kcal mol}^{-1}$, claramente não suficientes para resultar em abaixamento de barreira em relação ao sistema principal. Assim, como não há interações construtivas ou destrutivas significativas entre os nitrogênios e o substituinte, é plausível a hipótese de que o aumento das barreiras (em relação ao sistema principal) deve estar associado a efeitos eletrônicos acarretados pelo grupo $-\text{CF}_3$ nas próprias ligações C-C que clivam, o que fora confirmado por cálculos NBO. A Figura 27 mostra essas interações nas azidohidrinas (destacadas pela coloração rosa), tanto com o substituinte em R_1 quanto em R_2 .

Figura 27 – Interações entre o orbital $\text{C}-\text{C}(\alpha)$ e o orbital $\text{C}-\text{F}$ do substituinte $-\text{CF}_3$ em R_1 [3.2.1] e R_2 [2.2.2]



Fonte: O autor.

Quando o substituinte está instalado em R₁ para formar o produto [3.2.1], é possível verificar interação de 1,96 kcal mol⁻¹ do orbital da ligação C₁-C(α1) com o orbital antiligante C-F na azidohidrina precursora, e também uma interação de 1,23 kcal mol⁻¹ entre o orbital da ligação C-F com o orbital antiligante C₁-C(α1), totalizando 3,19 kcal mol⁻¹. Essas precisam ser rompidas durante a migração da cadeia alquílica (carbono α1), o que é condizente para o aumento das barreiras em comparação ao sistema principal. Outra importante interação que deve ser quebrada para ocorrência da formação de [3.2.1] é uma ligação de hidrogênio (pontilhado na Figura 27) do tipo n(F)→σ*(OH) de 1,57 kcal mol⁻¹, que também contribui para aumento da barreira de reação. Na posição R₁ espera-se menor influência do grupo -CF₃ na ligação C₁-C(α2) (em que esse não está instalado) explicando a menor barreira de reação para formação do produto [2.2.2] nesse caso (~1,3 kcal mol⁻¹, Figura 26), porém ainda maior que aquela observada no sistema principal, novamente indicando o caráter inibidor desse substituinte.

Seguindo essa mesma hipótese, espera-se que o substituinte -CF₃, quando instalado em R₂ para formar [2.2.2], tenha maior influência na migração do carbono α2 devido a maior proximidade, o que de fato ocorre (Figura 26). Nesse caso, cálculos NBO mostraram que entre o orbital ligante C₁-C(α2) e o antiligante C-F há uma interação de 2,02 kcal mol⁻¹ e entre o orbital ligante C-F e o antiligante C₁-C(α2) uma interação de 1,17 kcal mol⁻¹. Também foi constatada a ligação de hidrogênio n(F)→σ*(OH), dessa vez de 1,35 kcal mol⁻¹. A quebra dessas interações colabora com o aumento da barreira de reação em relação ao sistema principal. Mais uma vez, a barreira referente à quebra da ligação mais distante do substituinte não é tão influenciada, sendo, nesse caso, C₁-C(α1) para formação de [3.2.1].

Portanto, observou-se que o grupo retirador eletrônico inibe mais significativamente o sítio reacional mais próximo de onde está instalado, potencializando a reação paralela, que é menos influenciada pelo caráter do substituinte devido a maior distância. Quando instalado em R₁, para formar o produto [3.2.1], são necessárias 2,87 kcal mol⁻¹ a mais que sistema principal, enquanto que essa diferença para formação de seu isômero [2.2.2] é de apenas 2,29 kcal mol⁻¹, justificando a produção de 90,08% desse. Quando instalado em R₂, para formar [2.2.2], a barreira de energia requer 1,83 kcal mol⁻¹ a mais que no sistema não substituído, enquanto apenas 1,39 kcal mol⁻¹ adicionais são necessários para formar

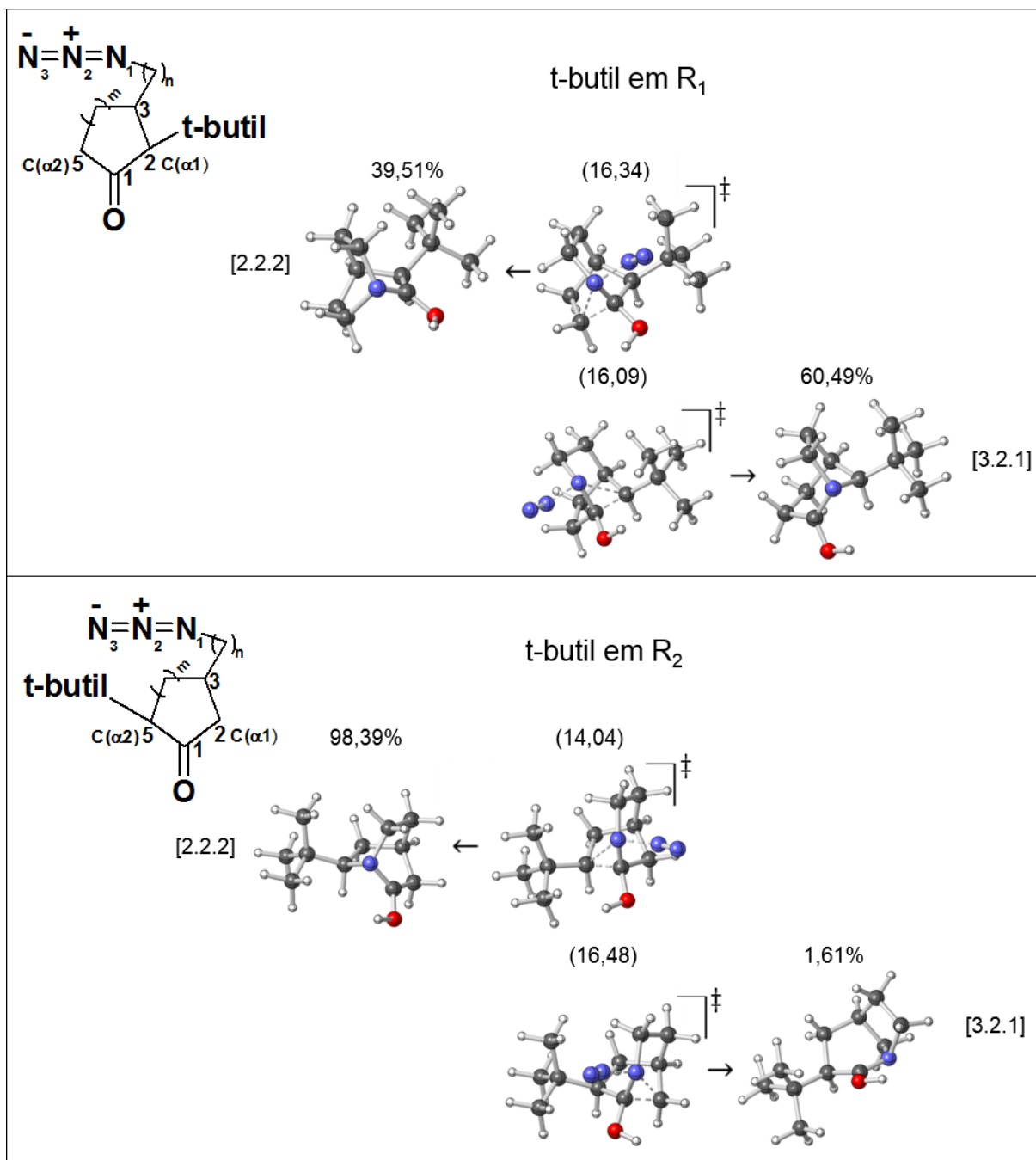
o produto [3.2.1], rendendo 61,80% contra 22,66% no sistema principal. Assim, é plausível projetar que outros grupos retiradores eletrônicos poderiam atuar da mesma maneira, favorecendo a reação mais distante de onde o grupo está instalado por inibi-la de forma menos significativa.

5.8 INFLUÊNCIA DE GRUPOS ALQUÍLICOS

Com o intuito de investigar a influência de grupo volumoso e doador indutivo na distribuição de produtos, cálculos foram realizados introduzindo o substituinte t-butil nas posições R₁ e R₂. Após localizar os ETs relativos a cada processo, sendo novamente a formação de [3.2.1] e [2.2.2], foram calculadas as barreiras da reação e as respectivas porcentagens de produtos, conforme apresentado na Figura 28.

Esperava-se, inicialmente, que o grupo t-butil em R₁ levaria ao aumento da produção de [3.2.1] devido a impedimentos estéricos do substituinte com o grupo abandonador, visto que interações construtivas são improváveis (grupo abandonador e hidrogênios do grupo alquila apresentam cargas parciais positivas conforme indicado por cálculos NBO). Essa seria uma forma de diminuir a favorecida seletividade em direção à produção de [2.2.2] no sistema principal, em que há formação de nova ligação C(α₂)–N.

Figura 28 – Proporção de formação de produtos e barreira energética da segunda etapa (em kcal mol⁻¹) para o substituinte t-butil em R₁ e R₂ com $m=1$ e $n=2$



Fonte: O autor.

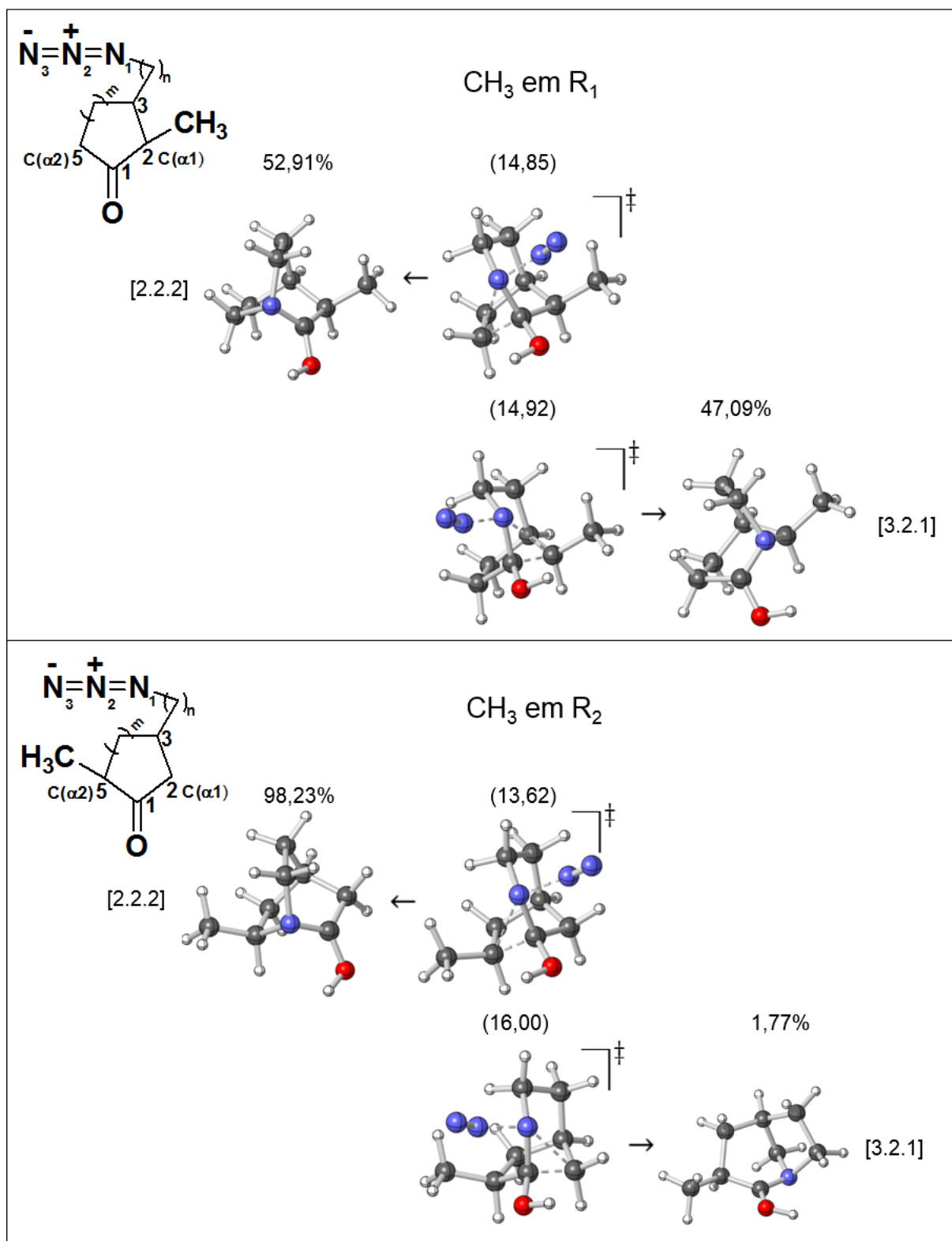
A diminuição do favorecimento fora confirmada, visto que resultados mostraram inversão na distribuição dos produtos em relação ao sistema principal, sendo de 60,49% para o [3.2.1] e 39,51% para o [2.2.2], indicando que a presença do substituinte prejudica a migração do carbono α_2 . Resultado similar aconteceu com o grupo t-butil na posição R₂, em que a produção do [2.2.2] foi de 98,39% e a do [3.2.1] de apenas 1,60%, tornando a reação praticamente regioespecífica. Além disso,

cálculos NBO não indicaram interações construtivas entre o substituinte e o grupo abandonador. Outra evidência atrelada às punições energéticas causada pelo substituinte é referente à magnitude das barreiras em relação ao sistema principal, aumentando a energia de ativação para formação do [2.2.2] com t-butil em R₁ (de 14,28 para 16,34 kcal mol⁻¹) e para formação do [3.2.1] com t-butil em R₂ (de 15,01 para 16,48 kcal mol⁻¹).

Com isso, foi possível verificar que o grupo volumoso alquílico inibe a clivagem da ligação C–C oposta à qual ele está posicionado, potencializando, assim, a produção da lactama que apresenta nitrogênio e substituinte mais próximos. De forma geral, o t-butil em R₁ levará a mais produto [3.2.1] e se estiver em R₂ favorecerá o produto [2.2.2].

De maneira similar, cálculos foram realizados com a instalação de grupo metil em R₁ e R₂ a fim de avaliar se, no caso de minimização de interações estéricas (comparado ao grupo t-butil), efeitos eletrônicos poderiam se predominar e controlar a seletividade, o que não fora observado. A Figura 29 mostra as barreiras da reação e suas respectivas porcentagens.

Figura 29 – Proporção de formação de produtos e barreira energética da segunda etapa (em kcal mol⁻¹) para o substituinte -CH₃ em R₁ e R₂ com $m=1$ e $n=2$



Fonte: O autor.

De fato, a formação do biciclo [2.2.2], quando a metila está em R₁, foi inibida, aumentando a formação do produto [3.2.1] a 47,09% de rendimento teórico,

significativamente maior do que aquela prevista para a cetoazida não substituída (22,66%). Do mesmo modo, quando este substituinte é colocado na posição R₂, há proporcional desfavorecimento para o produto [3.2.1], rendendo 98,23% de formação para o [2.2.2].

Percebeu-se que quando há um grupo alquílico instalado num dos carbonos α do anel, ele favorece a formação da lactama na posição onde está posicionado, por inibir a reação paralela. Ou seja, quando instalado em R₁ proporção de isômeros chega quase à igualdade, enquanto que instalado em R₂, a produção do [2.2.2], que é majoritária no sistema principal, torna-se quase regioespecífica. Com isso, e comparando com os resultados do grupo volumoso, pode-se verificar que o metil, mesmo bem menos volumoso que o t-butil, também controla a reação por impedimento estérico com o grupo abandonador, porém, sendo este mais poderoso, verificado pela produção quase exclusiva do produto [2.2.2] quando instalado em R₂.

5.9 INFLUÊNCIA DE SUBSTITUINTES NA SELETIVIDADE DAS LACTAMAS ISOMÉRICAS: RESUMO DOS RESULTADOS

A partir do sistema principal instalou-se diversos substituintes nas posições R₁ e R₂ para investigar a formação das lactamas deste presente trabalho. O resumo destes resultados, tais como barreiras e porcentagens de formação, estão apresentados na Tabela 5. O sistema principal (sem substituintes) tem preferência pela formação da lactama [2.2.2] devido as tensões dos anéis, pois para formar esse produto exige-se menor energia. As azidohidrininas (tanto AZ – 1 quanto AZ – 2) tem anéis de A=7, B=5 e C=6, sendo energeticamente mais favorável formar a lactama [2.2.2] com anéis A=B=C=6 (77,34%) em relação ao biciclo [3.2.1] com anéis A=7, B=6 e C=5 (22,66%).

Tabela 5 – Resumo das barreiras energéticas e distribuição dos produtos do sistema principal e com os seus substituintes

(continua)

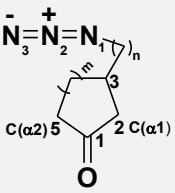
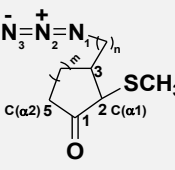
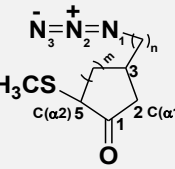
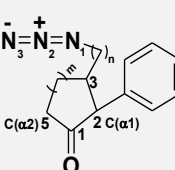
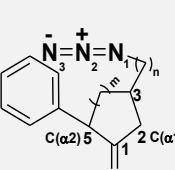
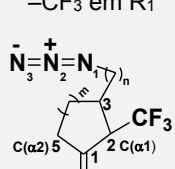
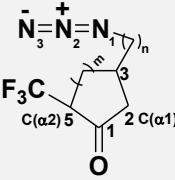
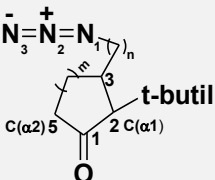
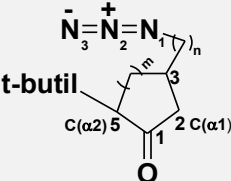
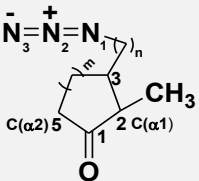
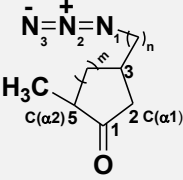
Substituintes	$\Delta_{rel}G$ (ET ₂)/kcal mol ⁻¹		% de formação		Migração favorecida	Influência na reatividade
	[2.2.2]	[3.2.1]	[2.2.2]	[3.2.1]		
Experimental	-	-	76,00%	24,00%	(α2)	Tamanho do anel
Sistema principal						
	14,28	15,10	77,34%	22,66%	(α 2)	Tamanho do anel
-SCH ₃ em R ₁						
	11,64	16,62	99,98%	0,02%	(α 2)	Auxílio na saída do grupo abandonador
-SCH ₃ em R ₂						
	15,26	12,13	0,50%	99,50%	(α 1)	Auxílio na saída do grupo abandonador
Fenil em R ₁						
	13,42	15,33	96,18%	3,82%	(α 2)	Auxílio na saída do grupo abandonador
Fenil em R ₂						
	14,11	13,96	43,50%	56,50%	(α 1)	Auxilia saída do grupo abandonador
-CF ₃ em R ₁						
	16,57	17,88	90,08%	9,98%	(α 2)	Redução da densidade eletrônica C-C(α)

Tabela 5 – Resumo das barreiras energéticas e distribuição dos produtos do sistema principal e com os seus substituintes

Substituintes	$\Delta_{rel}G(ET_2)/kcal\ mol^{-1}$		% de formação		Migração favorecida	(conclusão) Influência na reatividade
	[2.2.2]	[3.2.1]	[2.2.2]	[3.2.1]		
-CF ₃ em R ₂ 	16,40	16,11	38,20%	61,80%	(α1)	Redução da densidade eletrônica C–C(α)
T-butil em R ₁ 	16,34	16,09	39,51%	60,49%	(α1)	Impedimento estérico no grupo de saída
T-butil em R ₂ 	14,04	16,48	98,39%	1,61%	(α2)	Impedimento estérico no grupo de saída
-CH ₃ em R ₁ 	14,85	14,92	52,91%	47,09%	(α2)	Impedimento estérico no grupo de saída
-CH ₃ em R ₂ 	13,62	16,00	98,23%	1,77%	(α2)	Impedimento estérico no grupo de saída.

Fonte: O autor.

Verificando-se a influência de substituintes, o grupo rico em elétrons –SCH₃ torna a reação regioespecífica, interagindo de forma construtiva com o grupo abandonador N₂, auxiliando assim sua saída. Como este grupo é expulso de forma antiperiplanar, quando o substituinte está instalado em R₁ favorece a formação do produto [2.2.2] com 99,98% de rendimento teórico. Mesma observação ocorre quando –SCH₃ está instalado em R₂, tendo a migração do carbono α1 favorecida gerando

99,50% da lactama [3.2.1]. No caso do grupo fenil, os mesmos favorecimentos são observados, porém não tão intensos. Este substituinte também auxilia na saída do grupo abandonador, porém com interações mais fracas. Tanto na substituição em R₁ quanto R₂ os produtos majoritários têm barreiras menores em comparação ao sistema principal. Quando está em R₁ apresenta uma barreira de 13,42 kcal mol⁻¹ (contra 14,28 kcal mol⁻¹) e quando está em R₂ apresenta 13,96 kcal mol⁻¹ (contra 15,10 kcal mol⁻¹) formando neste caso 56,50% do produto [3.2.1].

O substituinte -CF₃, diferentemente dos grupos citados acima, atua por redução da densidade eletrônica C-C(α), ou seja, onde ele está instalado causa deficiência de elétrons e desta maneira a migração do carbono α oposto ocorre com menos dificuldade. Quando instalado em R₁ forma 90,08% do produto [2.2.2] e quando instalado em R₂ forma 61,80% da lactama [3.2.1] elevando a barreira energética em ambos os casos em relação ao sistema principal.

Os grupos alquílicos influenciam a reatividade por impedimento estérico, prejudicando a saída do grupo abandonador. Como o t-butil possui um volume maior que a -CH₃ os valores das barreiras também serão maiores para se atingir o estado de transição. Quando o t-butil está instalado em R₁ há desfavorecimento na formação do produto [2.2.2] sendo seu isômero [3.2.1] formado com 60,49%. Mesma situação é observada para a -CH₃ quando instalado em R₁, porém o efeito não é tão pronunciado na seletividade, chegando a 47,09% de produção da lactama [3.2.1]

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse trabalho foi realizado estudo teórico da reação de Schmidt intramolecular em sistemas derivados de 3-azidoalquilcicloalcanonas. A partir dos resultados de cálculos teóricos realizados, foi possível observar inicialmente que o mecanismo de formação do produto [2.2.2] e sua forma isomérica [3.2.1] é condizente com reação em duas etapas, sendo a primeira referente ao ataque nucleofílico da azida à carbonila e, posteriormente, havendo dois ETs que competem para formar as lactamas citadas. Também foi possível verificar que o grupo de saída N_2 ocorre de forma antipleriplanar a clivagem da ligação C–C, na segunda etapa (e determinante da reação) como proposto na literatura.²⁷ Cálculos com diversos métodos foram realizados para o sistema principal e a proporção de formação de produtos foi melhor descrita com o método M06-2X/6-311++G(d,p), que fora utilizado em todos os cálculos posteriores.

Resultados indicam que, na competição de formação de lactamas em sistemas derivados do principal, há favorecimento da migração do carbono α_2 ao (i) diminuir a cadeia azidoalquímica e, independentemente, (ii) ao aumentar o tamanho do anel. A origem desse efeito está nas tensões dos anéis durante a transformação da azidohidrina até a lactama. Quanto maior for a estabilidade relativa das 3 cadeias carbônicas cíclicas, menos gasto energético demandará o processo.

Cálculos mostraram que grupos ricos em elétrons, como o $-SCH_3$ e $-C_6H_5$, auxiliam na saída do grupo abandonador, conseqüentemente diminuindo a barreiras energéticas em comparação com o sistema principal, sendo com $-SCH_3$ um processo altamente seletivo. Caso esse esteja na posição R_1 , torna exclusiva a formação do produto [2.2.2] enquanto em R_2 causa regioespecificidade para o produto [3.2.1]. No caso do $-SCH_3$, conforme cálculos NBO, as maiores interações ocorreram entre os pares não ligantes do enxofre com orbitais antiligantes (σ^* ou π^*) das porções N_2N_3 ou N_1N_2 . O grupo fenil atua de forma similar, porém com menor influência devido ao caráter doador menos intenso.

Foi observado, ainda, que o grupo retirador $-CF_3$ não teve influência sobre o grupo abandonador, mas sim sobre qual carbono α está instalado. Este grupo atua inibindo a reação onde está inserido e potencializa a reação paralela, ou seja, em R_1

favorece a lactama [2.2.2] e em R₂ a [3.2.1], sendo que, neste caso, observou-se inversão na seletividade dos produtos, com um rendimento deste de 61,80%. A origem desse comportamento recai na necessidade de quebra de interações importantes para a ocorrência da reação onde o grupo está instalado, levando ao aumento das barreiras em relação ao sistema principal. O caráter inibidor do substituinte é menos experimentado na ligação C–C mais distante.

Com relação aos grupos alquílicos, observou-se que o impedimento estérico do t-butil ao grupo abandonador é maior do que aquele causado pela metila, o que pode ser verificado pela magnitude do aumento das barreiras em cada caso. Outro fator observado é que eles favorecem a reação onde estão instalados, sendo esse efeito mais pronunciado no t-butil, onde quando instalado em R₁, para formar [3.2.1], apresenta um rendimento de 60,49%, e no caso do –CH₃, nesta mesma posição, um rendimento de 47,09%.

Por fim, resultados obtidos nesse trabalho podem ser importantes para maior compreensão dos fatores envolvidos na seletividade de lactamas bicíclicas e a influência de substituintes na reação de Schmidt-Aubé. Além disso, podem encorajar testes experimentais visando a síntese dos compostos avaliados e derivados, otimizando custos e reduzindo tempo laboratorial. Como perspectivas, cálculos serão realizados para se ter uma dimensão maior dos fatores que governam a seletividade de formação de lactamas em reações intramoleculares de Schmidt. Dentre esses a utilização dos substituintes C₆F₅ e P(C₆H₅)₃, para averiguar em maior profundidade a influência na doação de elétrons π . Além disso, cálculos com substituinte quiral serão propostos para avaliar a influência desse na distribuição dos produtos, visando averiguar também a ação conjunta de estabilização do grupo de saída e efeito, por hiperconjugação, na ligação C–C a ser clivada.

REFERÊNCIAS

1. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology. **IUPAC Compendium of Chemical Terminology**, 2014.
2. Rodrigues, J. A. R. Nomenclatura de compostos orgânicos segundo as recomendações da IUPAC. Uma breve introdução. **Rev. Chemkeys**, n.7 1–11, 2018.
3. Rabinowitz, H. & Vogel, S. **The Manual of Scientific Style: A Guide for Authors, Editors, and Researchers**, 1^a ed. Academic Press, 2009.
4. Vollhardt, P. & Schore, N. **Organic chemistry: structure and function**. 6^a ed. W. H. Freeman and Company, 2014.
5. Kurzer, F. & Sanderson, P. M. Urea in the history of organic chemistry: Isolation from natural sources. **Journal of Chemical Education**, v. 33, 452, 1956.
6. Frazão, J. J., Silva, Á. R. da, Silva, V. L. da, Oliveira, V. A. & Corrêa, R. S. Fertilizantes nitrogenados de eficiência aumentada e ureia na cultura do milho. **Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental**, v. 18, 1262–1267, 2014.
7. Campanhola, C. & Pandey, S. **Sustainable Food and Agriculture: An Integrated Approach**. 1^a ed. Academic Press, 2018.
8. Trache, D. & Tarchoun, A. F. Stabilizers for nitrate ester-based energetic materials and their mechanism of action: a state-of-the-art review. **Journal of Materials Science**, v. 53, 100–123, 2018.
9. Jenkins, T. C., Thompson, C. E. & Bridges, W. C. Site of administration and duration of feeding oleamide to cattle on feed intake and ruminal fatty acid concentrations. **Journal of Animal Science**, v. 78, 2745–2753, 2000.
10. Williams, T. L. L. D. A. **Foye's Principles of Medicinal Chemistry**, North American ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
11. Williams, M. Dietary Supplements and Sports Performance: Amino Acids. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 2, 63–67, 2005.
12. Henriksen, L. T. et al. Cerebrospinal fluid asparagine depletion during pegylated asparaginase therapy in children with acute lymphoblastic leukaemia. **British Journal of Haematology**, v. 166, 213–220, 2014.

13. Rodriguez-Galan, A., Franco, L. & Puiggali, J. Degradable poly(ester amide)s for biomedical applications. **Polymers**, v. 3, 65–99, 2011.
14. McGeoch, J. E. M. & McGeoch, M. W. Polymer amide as an early topology. **Plos one**, v. 9, 1–10, 2014.
15. Ren, J. et al. Amide transformation as an efficient postpolymerization modification approach for the synthesis of functional polyacetylenes. **Polymer Chemistry**, v. 11, 3427–3433, 2020.
16. Mamajanov, I. & Herzfeld, J. HCN polymers characterized by solid state NMR: Chains and sheets formed in the neat liquid. **The Journal of Chemical Physics**, v. 130, 2009.
17. Rajput, P. & Sharma, A. Synthesis and biological importance of amide analogues. **Journal of Pharmacology and Medicinal Chemistry**, v. 2, 22–31, 2018.
18. Kittakooop, P., Mahidol, C. & Ruchirawat, S. Alkaloids as Important Scaffolds in Therapeutic Drugs for the Treatments of Cancer, Tuberculosis, and Smoking Cessation. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 14, 239–252, 2014.
19. Clayden, J., Greeves, N., Warren, S. & Wothers, P. **Organic Chemistry**. 3^a Ed. Oxford University Press, 2000.
20. Carey, F. & Giuliano, R. **Organic Chemistry**. 10^a Ed. McGraw-Hill Education, 2013.
21. Carey, F. A. **Organic Chemistry**. 4^a Ed. McGraw-Hill Education, 2000.
22. Wolff, H. The Schmidt Reaction (1). **Organic Reactions**, v. 3, 307–331, 1946.
23. Wroblewski, A., Coombs, T. C., Huh, C. W., Li, S. W. & Aubé, J. The Schmidt Reaction (2). **Organic Reactions**, v. 78, 2-7 2012.
24. Schmidt, K. F. Über den Imin-Rest. **European Journal of Inorganic Chemistry**. v. 57, 704–706, 1924.
25. Krow, G. R. Baeyer-Villiger Oxidation of Ketones and Aldehydes. **Organic Reactions**, v. 43, 253-310, 1993.
26. Guy Donaruma, L. & Heldt, W. Z. The Beckmann Rearrangement. **Organic Reactions**, 1–156, 2011.
27. Gutierrez, O., Aubé, J. & Tantillo, D. J. Mechanism of the acid-promoted intramolecular Schmidt reaction: Theoretical assessment of the importance of lone pair-cation, Cation- π , and steric effects in controlling regioselectivity. **Journal of Organic Chemistry**, v. 77, 640–647, 2012.

28. Oliveira, J. H. H. L., Granato, A. C., Hirata, D. B., Hokka, C. O. & Barboza, M. Ácido clavulânico e cefamicina c: uma perspectiva da biossíntese, processos de isolamento e mecanismo de ação. **Química Nova**, v. 32, 2142–2150, 2009.
29. Tavares, W. Problem gram-positive bacteria: Resistance in staphylococci, enterococci, and pneumococci to antimicrobial drugs. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 33, 281–301, 2000.
30. Calixto, C. M. F. & Cavalheiro, É. T. G. Penicilina: Efeito do Acaso e Momento Histórico no Desenvolvimento Científico. **Química Nova na Escola**, v. 34, 118–123, 2012.
31. Almeida, R. M. de. **Redistribuição postmortem de barbitúricos em tecidos biológicos humanos**. Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas, Universidade de São Paulo, São Paulo-SP, 2012.
32. Moody, V. & Needles, H. L. **Tufted carpet textile Fibers, Dyes, Finishes, and Processes**. 1^a ed. William Andrew, 2005.
33. Kye, H. & White, J. L. Intermeshing Corotating Twin Screw Extruder Integrated Influence of Screw Design and Process Conditions. **Journal of Applied Polymer Science**, 1994.
34. Limberger, J. **Carbonilação Catalítica De Alilaminoálcoois: Síntese De Hidróxi-Gama-Lactamas E Oxazolidinas Bicíclicas**. Instituto de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS, 2006)
35. Sykes, P. **A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry**. 6^a Prentice Hall, 1996.
36. Anslyn Eric.; Dougherty, D. A. **Modern Physical Organic Chemistry**. University Science Books, 2006.
37. Clayden, J. & Moran, W. J. The twisted amide 2-quinuclidone: 60 Years in the making. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, 7118–7120, 2006.
38. Tani, K. & Stoltz, B. M. Synthesis and structural analysis of 2-quinuclidonium tetrafluoroborate. **Nature**, v. 441, 731–734, 2006.
39. Aubé, J. & Milligan, G. L. Intramolecular Schmidt Reaction of Alkyl Azides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 113, 8965–8966, 1991.
40. Lukeš, R. Sur une nouvelle application de la règle de Bredt. *Coll. Czech. Chemical Communications*, v. 10, 148–152, 1938.

41. Zhao, Y. & Truhlar, D. G. The M06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: Two new functionals and systematic testing of four M06-class functionals and 12 other function. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 120, 215–241, 2008.
42. Milligan, G. L., Mossman, C. J. & Aub, J. Intramolecular Schmidt Reactions of Alkyl Azides with Ketones: Scope and Stereochemical Studies. **Journal of the American Chemical Society**, v. 117, 10449–10459, 1995.
43. Szostak, M., Yao, L. & Aubé, J. Cation-n control of regiochemistry of intramolecular schmidt reactions en route to bridged bicyclic lactams. **Organic Letters**, v. 11, 4386–4389, 2009.
44. McQuarrie, D. A. & Simon, J. D. **Physical Chemistry: A Molecular Approach**. University Science Books, 1997
45. Levine, I. N. **Physical Chemistry**. 6^a ed. McGraw-Hill Science, 2008.
46. Stewart, J. **Cálculo Volume 2**. 7^a ed. Cengage Learning, 2013.
47. Griffiths, D. J. **Introduction to quantum mechanics**. 2^a ed. Prentice Hall, 2004.
48. Morgon, N. H. & Coutinho K. (editores). **Métodos de Química Teórica e Modelagem Molecular**. Livraria da Física, 2007.
49. Do Monte, S. A. & Ventura, E. A importância do método de Hartree no ensino de química quântica. **Química Nova**, v. 34, 527–534 (2011).
50. Szabados, Á. **Perturbation Theory: Time-Independent Aspects of the Theory Applied in Molecular Electronic Structure Description**. Elsevier Inc., 2017.
51. Schneider, C. B. **Estudo das propriedades fotofísicas de um copolímero com blocos fluoreno-vinileno-fenileno e fluoreno-benzotiadiazol**. Setor de Tecnologia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba-PR, 2014.
52. Laird, B. B., Ross, R. B. & Ziegler, T. Density-Functional Methods in Chemistry : An Overview. **ACS Symposium Series**, v. 629, 1–17, 1996.
53. Rajagopal, A. K. & Callaway, J. Inhomogeneous electron gas. **Physical Review**. **B** v. 7, 1912–1919, 1973.
54. Perdew, J. P., Burke, K. & Ernzerhof, M. Generalized gradient approximation made simple. **Physical Review Letters**, v. 77, 3865–3868, 1996.

55. Perdew, J. P. et al. Atoms, molecules, solids, and surfaces: Applications of the generalized gradient approximation for exchange and correlation. **Physical Review B** v. 48, 4978, 1993.
56. Stephens, P. J., Devlin, F. J., Chabalowski, C. F. & Frisch, M. J. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. **Journal of Physical Chemistry**, v. 98, 11623–11627, 1994.
57. Ernzerhof, M. & Scuseria, G. E. Assessment of the Perdew-Burke-Ernzerhof exchange-correlation functional. **Journal of Chemical Physics**, v. 110, 5029–5036, 1999.
58. Adamo, C. & Barone, V. Toward reliable density functional methods without adjustable parameters: The PBE0 model. **Journal of Chemical Physics**, v. 110, 6158–6170, 1999.
59. Reiher, M., Salomon, O. & Hess, B. A. Reparameterization of hybrid functionals based on energy differences of states of different multiplicity. **Theoretical Chemistry Accounts**, v. 107, 48–55, 2001.
60. Chai, J. Da & Head-Gordon, M. Long-range corrected hybrid density functionals with damped atom-atom dispersion corrections. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v. 10, 6615–6620, 2008.
61. Campos, R. B., Menezes, L. R. A., Barison, A., Tantillo, D. J. & Orth, E. S. The Importance of Methyl Positioning and Tautomeric Equilibria for Imidazole Nucleophilicity. **Chemistry-A European Journal**, v. 22, 1–9, 2016.
62. Kirby, A. J., Mora, J. R. & Nome, F. Biochimica et Biophysica Acta New light on phosphate transfer from triesters . **Biomichica et Biophysica Acta - Proteins Proteomics**, v. 1834, 454–463, 2013.
63. Perdew, J. P. Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas. **American Physical Society**, 8822–8824, 1986.
64. Swart, M., Bickelhaupt, M., Duran, M. DFT popularity poll. Disponível em: < <http://www.marcelswart.eu> >.
65. Goldstein, E. et al. Density Functional Theory Prediction of the Relative Energies and Isotope Effects for the Concerted and Stepwise Mechanisms of the Diels - Alder Reaction of Butadiene and Ethylene. **Journal of the American Chemical Society**, v. 7863, 6036–6043, 1996.

66. Tantillo, D. J. Biosynthesis via carbocations: Theoretical studies on terpene formation. **Natural Product Reports**, v. 28, 1035, 2011.
67. Bahmanyar, S. & Houk, K. N. The origin of stereoselectivity in proline-catalyzed intramolecular aldol reactions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, 12911–12912, 2001.
68. Jensen, F. **Introduction to Computational Chemistry**. 2^a Ed. Wiley, 2007.
69. Quinn, C. M. **Computational Quantum Chemistry: An Interactive Introduction to Basis Set Theory**. Academic Press, 2002.
70. Hashimoto, T., Hirao, K. & Tatewaki, H. Comment on Dunning' s correlation-consistent basis sets. **Chemical Physics Letters**, v. 2614, 1–3, 1995.
71. Glendening, E. D., Landis, C. R. & Weinhold, F. Natural bond orbital methods. **Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science**, v. 2, 1–42, 2012.
72. E. D. Glendening, J. K. Badenhoop, A. E. Reed, J. E. Carpenter, J. A. Bohmann, C. M. Morales, C. R. Landis, and F. W. NBO 6.0: Natural bond orbital analysis program. **Journal of Computational Chemistry**, 2013.
73. M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ort, and D. J. F. **Gaussian 09, Revision A02**. Wallingford CT, 2010.
74. Dennington, R., Keith, T. & Millam, J. GaussView 5.0.8. Gaussian Inc (2008).
75. Hanwell, M. D. et al. Avogadro: An advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. **Journal of Cheminformatics**, 2012.
76. Marenich, A. V, Cramer, C. J. & Truhlar, D. G. Universal solvation model based on solute electron density and a continuum model of the solvent defined by the bulk dielectric constant and atomic surface tensions. **Journal of Physical Chemistry B**, v. 113, 6378–6396, 2009.
77. Maeda, S., Harabuchi, Y., Ono, Y., Taketsugu, T. & Morokuma, K. Intrinsic reaction coordinate: Calculation, bifurcation, and automated search. **International Journal of Quantum Chemistry**, v. 115, 258–269, 2015.
78. Legault C. Y. CYLview Visualization Software. Disponível em: <http://www.cylview.org/>. Acesso em 1 de abr. 2019.

79. Alves, M. et al. DFT investigation of the reaction mechanism for the guanidine catalysed ring-opening of cyclic carbonates by aromatic and alkyl-amines. **RSC Advances**. 7, 18993–19001, 2017.
80. Abdulfatai, A. S., Adamu, U., Sulaiman, I. & Hamza, A. Density functional theory (B3LYP/6-311+G**) study of some semicarbazones formation mechanism. **Oriental Journal of Chemistry** v. 31, 1985–1997, 2015.
81. Bou Chakra, E. et al. Grafting of antibodies inside integrated microfluidic-microoptic devices by means of automated microcontact printing. **Sensors and Actuators, B: Chemical**, v. 140, 278-276, 2009.