



INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA PARAÍBA
CAMPUS SOUSA

DIRETORIA DE DESENVOLVIMENTO DE ENSINO
DEPARTAMENTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR
COORDENAÇÃO DO CURSO SUPERIOR DE LICENCIATURA EM QUÍMICA

KAIO HEMERSSON OLIVEIRA ROMÃO

**MODELAGEM COMPUTACIONAL E ESTUDO QUIMIOMÉTRICO DE REAÇÕES
ORGÂNICAS S_N2 E E2 DO TIPO X⁻ + RY (X = OH, OCH₃, R = CH₃CH₂, CH₃CHCH₃
E Y = Cl, Br.)**

SOUSA/PB

2022

KAIO HEMERSSON OLIVEIRA ROMÃO

**MODELAGEM COMPUTACIONAL E ESTUDO QUIMIOMÉTRICO DE REAÇÕES
ORGÂNICAS S_N2 E E2 DO TIPO X⁻ + RY (X = OH, OCH₃, R = CH₃CH₂, CH₃CHCH₃
E Y = Cl, Br.)**

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação
apresentado à Coordenação do Curso Superior
de Licenciatura em Química do Instituto Federal
da Paraíba – Campus Sousa, como requisito
parcial para a obtenção do título de Licenciado
em Química.

Orientador: Prof. Dr. Higo de Lima Bezerra
Cavalcanti

SOUSA/PB

2022

A todas as pessoas que me apoiaram e acreditaram nessa trajetória, em especial a minha mãe, minha companheira Hortência, aos meus grandes amigos Maggot (Thalles Duarte), Glaubão (Glauber), Renato e Jhony, e ao professor Higo.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de citar todas as pessoas que estiveram presente durante toda a minha formação acadêmica no IFPB-Sousa, mas, para não correr o risco de esquecer alguém irei resumir. Inicio os meus agradecimentos às pessoas mais próximas a mim: a minha mãe Lulu, que sempre me apoiou e me impulsionou a alcançar meus objetivos; a minha companheira Hortência que esteve comigo me apoiando, me inspirando e me ajudando a enfrentar a vida de uma forma mais doce; aos caras que morei durante essa trajetória, Thalles, Glauber e Renato; e não menos importante, ao meu colega e amigo Jhony, que esteve embarcado junto a mim nessa aventura acadêmica.

Além deles, agradeço a todos os professores do Campus Sousa e também do Campus Monteiro, em especial ao professor Higo que foi além de suas obrigações acadêmicas para me proporcionar uma excelente graduação e um olhar profissional diferente. Entretanto, todos eles fizeram parte dessa construção do meu ser docente.

Concomitantemente, gostaria de agradecer às instituições que me apoiaram com incentivos e vivências: ao próprio IFPB, à CAPES e ao CENAPD-SP, proporcionando ensino de qualidade, programas com bolsas que me ajudaram no meu sustento durante todo esse tempo na cidade de Sousa e nos cálculos mais avançados do meu projeto de conclusão de curso, respectivamente.

“O que se aprende no caminho importa mais do que a chegada.”

Djonga

“O que acalma a maré é a fé do navegador”

Pedro qualy e Menestrel

RESUMO

Os mecanismos S_N2 e $E2$ são exemplos clássicos de mecanismos de reação apresentados nos cursos iniciais de Química Orgânica. Costuma-se discutir de maneira qualitativa os diversos fatores que influenciam a cinética e a termodinâmica dessas reações, incluindo as quantidades relativas de produtos que são gerados a partir de cada mecanismo (uma vez que são concorrentes). O presente trabalho de conclusão de curso objetivou estudar computacionalmente as reação padrão $X^- + RY$ ($X = OH, OCH_3$, $R = CH_3CH_2, CH_3CHCH_3$ e $Y = Cl, Br$) e, utilizando um planejamento fatorial 2^3 , analisar os possíveis efeitos, nessa competição reacional, do tipo de substrato (carbono primário ou secundário), grupo de saída (Cl, Br) e nucleófilo/base de Lewis (OH^- , OCH_3^-) em uma resposta específica: a energia de ativação de cada possível mecanismo. Todos os cálculos em Química Quântica foram realizados utilizando o pacote computacional Gaussian09, com o nível de cálculo MP2/aug-cc-pvtz. Nos resultados foram obtidos as geometrias otimizadas dos pontos de interesse da superfície de energia potencial da reação (reagentes, produtos e estados de transição), indicando estados de transição antecipados. Os resultados de energias de ativação mostraram-se reduzidos, sendo o menor valor para a reação com o bromo como grupo abandonador, o OH^- como base de Lewis e substrato primário, seguindo o mecanismo $E2$ e apresentando um valor de 3,10 kJ/mol. O planejamento fatorial 2^3 indicou que apenas os fatores principais apresentam relevância, em especial o tipo de substrato. Os resultados obtidos na pesquisa apontam direcionamentos importantes para simulações ainda mais rigorosas dos mecanismos S_N2 e $E2$ e trazem informações quantitativas a fim de adicionar dados à análise dos fatores que influenciam os mecanismos de reações na Química Orgânica.

Palavras-chave: Química computacional; Reações orgânicas S_N2 e $E2$; Planejamento 2^3 .

ABSTRACT

S_N2 and $E2$ mechanisms are classical examples of reaction mechanisms presented in introductory courses on Organic Chemistry. It is common to discuss the many factors that affect kinetics and thermodynamics of these reactions in a qualitative manner, including the relative amounts of reaction products generated from each mechanism (once they are competitive). The present dissertation aimed to study computationally the standard reactions $X^- + RY$ ($X = OH^-$, OCH_3^- , $R = CH_3CH_2$, CH_3CHCH_3 E $Y = Cl$, Br .) and, applying a factorial design 2^3 , assess the possible effects, in this reactional competition, caused by substrate type (primary or secondary carbon), leaving group (Cl , Br) and nucleophile/Lewis base (OH^- , OCH_3^-) in a specific property: activation energy of each possible mechanism. All quantum chemistry calculations were performed using the Gaussian09 computational package, with the calculation level MP2/aug-cc-pvtz. The optimized geometries of the points of interest in the potential energy surface (reactants, products and transition states) were obtained, indicating early transition states. The results of activation energy showed relatively small values, the lowest being 3.10 kJ/mol, related to the $E2$ mechanism with bromine as the leaving group, OH^- as the Lewis base and substrate with primary carbon. The 2^3 factorial design indicated that only principal factors were relevant, specially the substrate type. The results of the research are important guidelines for even more rigorous simulations of S_N2 and $E2$ mechanisms and bring quantitative information in order to add data to the analysis of factors that influence ionic reaction mechanisms in Organic Chemistry.

Key words: Computational Chemistry; S_N2 and $E2$ organic reactions; Factorial design

2^3 .

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Exemplos de reações de substituição (acima) e eliminação (abaixo). BL significa base de Lewis, e o íon cloreto é o grupo abandonador.....	18
Figura 2	Modelos de barras e esferas que demonstra o impedimento estérico das espécies que fazem ligação com o carbono halogenado do substrato.....	20
Figura 3	A resposta do sistema a partir de fatores unitários e a resposta com todos os fatores simultaneos.....	25
Figura 4	Representação de um planejamento 2 ² através de uma figura geométrica no plano cartesiano.....	28
Figura 5	Aspectos geométricos e distâncias de ligações relevantes (em angstroms, Å)- Reações S _N 2 com substrato primário Cl ⁻ e Br ⁻	30
Figura 6	Aspectos geométricos e distâncias de ligações relevantes (em angstroms, Å)- Reações S _N 2 com substrato secundário.....	33
Figura 7	Aspectos geométricos e distâncias de ligações relevantes (em angstroms, Å)- Reações E2 com substrato primário.....	35
Figura 8	Aspectos geométricos e algumas distâncias de ligação selecionadas em angstrom (Å) - E2 carbono secundário.....	37

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Energias relativas dos pontos estacionários considerando o mecanismo S_N2 (Energia de ativação dada em kJ / mol).....	31
Gráfico 2	Energias relativas dos pontos estacionários considerando o mecanismo S_N2 com substrato de carbono secundário (Energia de ativação dada em kJ/mol).....	33
Gráfico 3	Energias relativas dos pontos estacionários considerando o mecanismo $E2$ com substrato de carbono primário (Energia de ativação dada em kJ/mol).....	36
Gráfico 4	Energias relativas de ativação das geometrias RC, TS e PC em kJ/mol considerando o carbono secundário.....	38

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Variação de entalpia e energia de Gibbs em kJ/mol (S_N2 com carbono primário).....	32
Tabela 2	Variação de entalpia e energia de Gibbs em kJ/mol (S_N2 com carbono secundário).....	34
Tabela 3	Variação de entalpia e energia de Gibbs em kJ/mol ($E2$ com carbono primário).....	37
Tabela 4	Variação de entalpia e energia de Gibbs em kJ/mol ($E2$ com carbono secundário).....	39
Tabela 5	Os efeitos do planejamento fatorial 2^3 das reações S_N2	40
Tabela 6	Efeitos calculados do planejamento fatorial 2^3 para reações $E2$	41

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
2.1	AS REAÇÕES S_N2 E $E2$	17
2.2	MÉTODOS COMPUTACIONAIS.....	20
2.3	O PLANEJAMENTO FATORIAL 2^3	24
3	OBJETIVOS.....	28
3.1	GERAL.....	28
3.2	ESPECÍFICOS.....	28
4	METODOLOGIA.....	29
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30
5.1	REAÇÕES S_N2 CONSIDERANDO O CARBONO PRIMÁRIO.....	30
5.2	REAÇÕES S_N2 CONSIDERANDO O CARBONO SECUNDÁRIO.....	32
5.3	REAÇÕES $E2$ CONSIDERANDO O CARBONO PRIMÁRIO.....	35
5.4	REAÇÕES $E2$ CONSIDERANDO O CARBONO SECUNDÁRIO.....	37
5.5	PLANEJAMENTO FATORIAL 2^3 - AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DOS FATORES QUE AFETAM A ENERGIA DE ATIVAÇÃO DAS REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA BIMOLECULAR.....	39

5.6	PLANEJAMENTO FATORIAL 2^3 NA AVALIAÇÃO DOS FATORES QUE AFETAM A ENERGIA DE ATIVAÇÃO DE REAÇÕES E2.....	40
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	42
	REFERÊNCIAS	44

1 INTRODUÇÃO

Segundo Peixoto et al (2020), as reações orgânicas são frequentemente utilizadas nas sínteses de substâncias com diversas finalidades, a exemplo de materiais tecnológicos, nos laticínios e nos fármacos. Além disso, não é difícil encontrá-las no ramo da biologia, como na reação de biossíntese de produtos naturais e no mecanismo de ação de moléculas biologicamente ativas (CAREY; SUNDBERG, 2010). As reações de substituição e eliminação são algumas das mais importantes reações em química orgânica.

Essas reações podem seguir dois mecanismos diferentes cada uma, seja de forma unimolecular (S_N1 – Substituição nucleofílica unimolecular - e $E1$ – Eliminação unimolecular), com formação de um carbocátion (intermediário de reação), ou bimolecular (S_N2 – Substituição nucleofílica bimolecular - e $E2$ – Eliminação bimolecular), sem formação do carbocátion. Elas dificilmente seguem um único caminho de reação e esse fato reflete uma das principais dificuldades encontradas ao estudá-las, pois a concorrência entre os mecanismos faz com que sejam verificados os produtos de cada mecanismo de reação previsto (CARRASCOSA; *et al*, 2017)

As reações S_N2 e $E2$ envolvem uma espécie química capaz de doar pares de elétrons (atuando como base de Lewis) e uma espécie química capaz de receber pares de elétrons à custa da saída de um grupo conhecido como grupo abandonador ou grupo de saída. A diferença entre os tipos de reação dá-se pelo fato de que nas reações de substituição o ataque da base de Lewis ocorre diretamente no carbono ligado ao grupo abandonador, enquanto nas reações de eliminação o ataque ocorre em átomos de hidrogênios ligados ao chamado carbono beta, que é vicinal ao carbono ligado ao grupo abandonador (SOLOMONS; FRYHLE, 2012).

O estudo cinético desses mecanismos de forma experimental utiliza-se, por exemplo, de recursos como a avaliação do efeito isotópico através de técnicas de espectrometria de massa. Apesar dessas técnicas apresentarem avanços cada vez mais sensíveis aos métodos químicos clássicos, além denotarem uma boa precisão, afirma Peixoto e colaboradores (2020) “que detalhes dinâmicos das reações são dificilmente atingidos, mesmo com os experimentos mais refinados.”.

Junto às técnicas experimentais distintas, estudos teóricos, através da química computacional, vêm contribuindo de forma grandiosa com a compreensão acerca de mecanismos e dinâmica de reação, por permitir conhecer detalhes do sistema como

propriedades termodinâmicas e cinéticas, sendo estas últimas através da determinação de constantes de velocidade (BENTO; *et al*, 2008).

Sobre a química computacional podemos afirmar que (IUPAC, 2013):

Apropria-se de métodos matemáticos para realizar cálculos de propriedades moleculares e utiliza-se de softwares para simular propriedades de moléculas, tornando assim uma disciplina que usa aplicações numéricas para a solução de diversos problemas (IUPAC, 2013, n. P. 21).

Utilizar-se da química computacional para a realização de simulações apresenta algumas vantagens, como, por exemplo: não gerar resíduos poluentes, baixo custo, maior velocidade na obtenção dos resultados, entre outros (MINATO; YAMABE, 2009). Ademais, se apropriar desse recurso pode fornecer simulações 3D e pequenas informações adicionais, como detalhes acerca da quebra e formação de ligações dos átomos participantes.

Concomitantemente, o uso de outros ramos da química é necessário para o melhor aproveitamento dos dados obtidos das reações orgânicas de forma realmente efetiva. A quimiometria é uma área que se refere à aplicação de métodos estatísticos e matemáticos, assim como aqueles baseados em lógica matemática, no tratamento de dados químicos mais complexos (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2001). Faz parte da quimiometria determinar a influência de uma ou mais variáveis sobre uma outra variável de interesse, através dos planejamentos fatoriais.

Os planejamentos fatoriais são uma alternativa para observações prévias quando buscamos saber se determinados fatores afetam ou não sobre uma possível resposta (propriedade) mesmo com planejamentos simples, como o planejamento 2^3 , que servem de caminho para planejamentos mais rebuscados (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2001).

Dessa forma, o presente trabalho de conclusão de curso utilizou desses métodos em Química Quântica Computacional para estudar uma série de reações S_N2 e $E2$ de modo a determinar as superfícies de energia potencial que englobam os mecanismos clássicos para essas reações (TAJTI; CZAKÓ, 2017). A energia de ativação, as propriedades termodinâmicas e as geometrias de equilíbrio foram calculadas para reações englobando diferentes grupos de saída, substratos e nucleófilos (bases de Lewis), da forma $X^- + RY$, onde $X = OH, OCH_3$, $R = CH_3CH_2, CH_3CHCH_3$ e $Y = Cl, Br$. Além disso, utilizando a ferramenta do planejamento fatorial,

foi possível estimar quantitativamente os efeitos causados pelas combinações destes fatores citados e suas interações.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 AS REAÇÕES S_N2 E E2

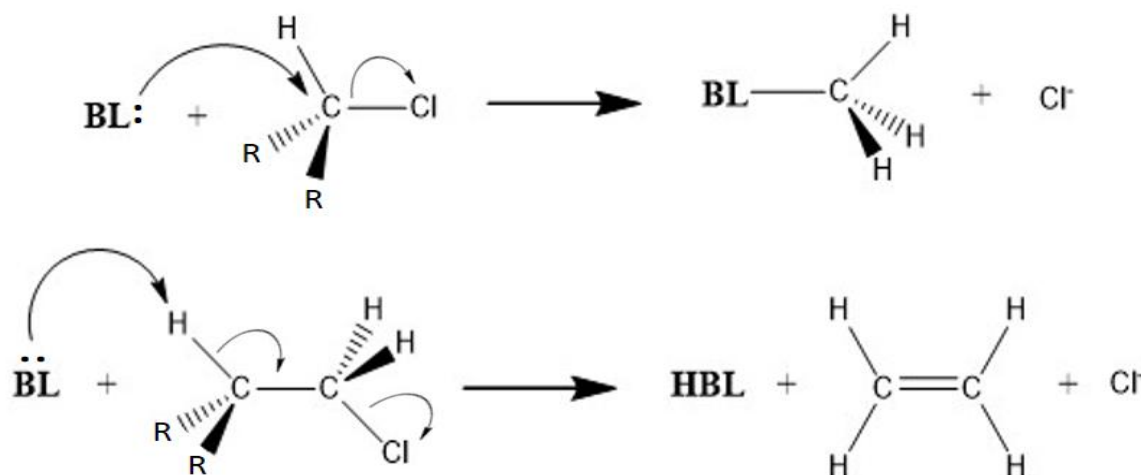
As reações de substituição e eliminação fazem parte de um conjunto de reações orgânicas importantes na síntese de produtos para o consumo humano (CAREY; SUNDBERG, 2010). Zhao *et al* (2017) afirmam em seus trabalhos que esses mecanismos podem ser encontrados em processos como: na fabricação de plásticos, no setor de fármacos, na agroindústria e, também, podem ocorrer de forma natural em nosso corpo através de processos biomoleculares essenciais para os seres vivos.

A reação S_N2 (Substituição Nucleofílica Bimolecular) recebe este nome em razão da participação efetiva de duas espécies químicas reagentes (substrato + nucleófilo) na etapa determinante da velocidade. A reação acontece com o nucleófilo se aproximando do substrato pelo lado oposto ao grupo de saída, deslocando-o de forma simultânea ao ataque, em um processo de etapa única sem formação de intermediários, e sim, apenas, de uma breve estrutura de transição instável entre reagentes e produtos. (SOLOMONS; FRYHLE, 2012)

Já a reação E2 (Eliminação Bimolecular) ocorre de uma forma diferente, quando alguma espécie química é eliminada dos reagentes. Ao mesmo tempo em que um elemento ou molécula é removido de um carbono, um hidrogênio é removido de um carbono adjacente a este. Em seguida, uma ligação dupla é formada entre esses carbonos que perderam esses átomos, gerando assim, como produto principal nas reações de eliminação um alceno (ZHAO; *et al*, 2017). A imagem representa a seguir (figura 1), a partir de um mecanismo genérico, as reações orgânicas citadas.

A Figura 1 apresenta duas reações globais. A primeira representa a reação S_N2 , onde nos reagentes a Base de Lewis, simbolizado pela sigla BL, ataca o carbono ligado ao haleto e no seu produto há a substituição do grupo abandonador pela Base de Lewis mais o grupo de saída na sua forma iônica Cl^- . Já o mecanismo subsequente representa a reação E2 que, diferente da reação de substituição, apresenta o ataque da BL no hidrogênio do carbono adjacente àquele ligado ao halogênio. O produto dessa reação é a base de Lewis ligada ao hidrogênio, um alceno (cadeia carbônica com uma ligação dupla) e um grupo Cl^- .

Figura 1: Exemplos de mecanismos genéricos de substituição do tipo S_N2 (acima) e eliminação do tipo E2 (abaixo). BL significa base de Lewis, e o íon cloreto é o grupo abandonador



Fonte: Autoria própria, 2022.

Quanto à cinética das reações apresentadas acima, deve ser levado em consideração tanto o grupo de ataque (base de Lewis) quanto o substrato orgânico que está sofrendo o ataque. Tanto a reação de substituição quanto a de eliminação podem ter suas velocidades, bem como a quantidade relativa de cada produto obtido experimentalmente, alteradas por diversos fatores (ZHAO, TRUHLAR, 2010). Alguns são:

- **Efeito do nucleófilo** – Os nucleófilos, ou grupo de ataque, influenciam nas velocidades das reações S_N2 e $E2$. Os nucleófilos iônicos serão sempre mais reativos que seu ácido conjugado, por exemplo; as reações que apresentam o F^- como nucleófilo ocorrem mais rapidamente que aquelas em que o HF exerce esse papel. Por sua vez, quando o ataque ocorre a partir de um mesmo elemento químico, mas em moléculas diferentes (OH^- , CH_3O^- , H_2O , por exemplo), a reatividade seguirá a basicidade; quanto mais básico, mais reativo será o nucleófilo, resultando em uma reação mais rápida (SOLOMONS; FRYHLE, 2012).
- **Efeito do grupo de saída** – A facilidade com que o grupo de saída tem sua ligação com o substrato rompida favorecerá a reação. Utilizando as reações com haletos de alquila como modelo, o iodo seria um melhor grupo de saída, pelo fato de realizar uma ligação mais fraca com o carbono em comparação

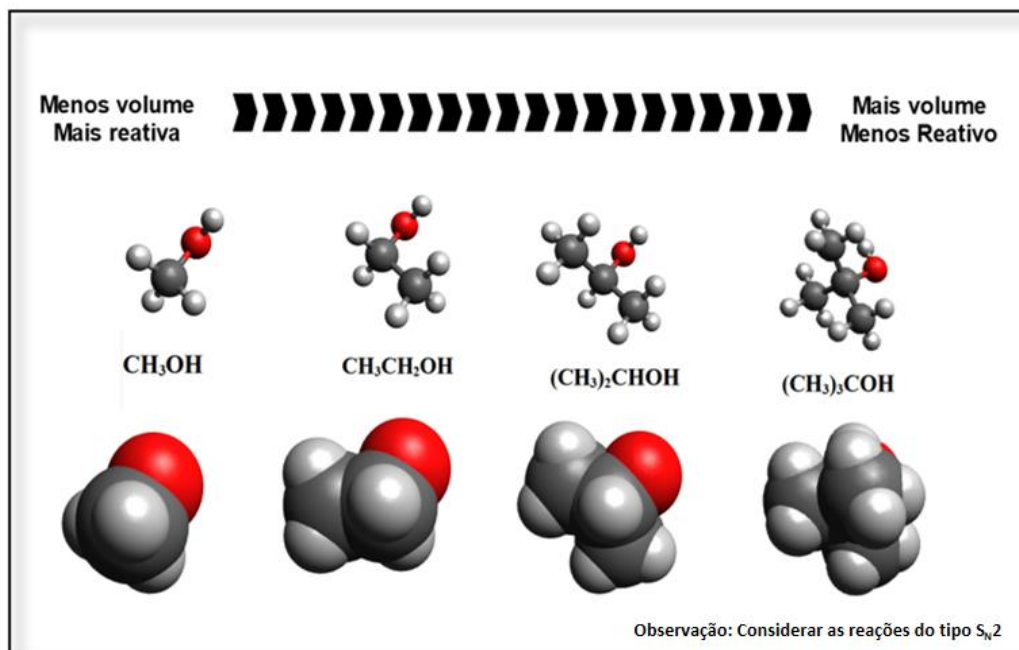
ao flúor, por exemplo. O iodo apresenta um raio atômico relativamente grande e, conseqüentemente, um comprimento de ligação maior com o carbono. O flúor, por sua vez, dado seu raio atômico menor, apresenta uma ligação mais forte, dificultando sua saída do substrato (CAREY, 2011).

- **O efeito do substrato** – O tamanho da barreira de ativação das reações S_N2 e E2 dependerá também da natureza do substrato. O mecanismo S_N2 envolve a aproximação do nucleófilo diretamente ao carbono ligado ao halogênio do substrato, portanto, quanto mais impedido estericamente estiver o carbono, menos favorecido será o mecanismo (e conseqüentemente, os produtos) S_N2 . Substratos secundários passam, preferencialmente, por reações com mecanismo E2, e para substratos terciários, o mecanismo S_N2 virtualmente não ocorre (CAREY, 2011).

As reações S_N2 e E2 competem entre si, e o mecanismo preferencial será influenciado pelos fatores citados acima. O fator substrato pode ser percebido comparando o volume ocupado por grupos ligados ao carbono ligado ao halogênio do substrato.

A Figura 2 mostra o efeito do impedimento estérico causado pelo aumento da cadeia carbônica dos substratos em questão. A molécula orgânica que apresenta apenas um carbono (CH_3OH) possui um volume de impedimento menor que o composto com dois carbonos em sua composição (CH_3CH_2OH). Em contrapartida, o grupo secundário já possui um volume menor que a molécula com 3 carbonos em sua composição ($(CH_3)_2CHOH$), que por sua vez possui um volume menor que o carbono quaternário da molécula de $(CH_3)_3COH$. Um substrato mais volumoso desfavorece o choque direto do nucleófilo do mecanismo da reação S_N2 .

Figura 2: Modelos de barras e esferas que demonstram o impedimento estérico das espécies que fazem ligação com o carbono halogenado do substrato.



Fonte: Adaptado de CAREY (2011).

Por outro lado, a reação pode se processar de forma mais favorável pelo mecanismo E2 se o substrato for terciário, por exemplo. Diferente da S_N2, nas reações de eliminação o nucleófilo não se choca com o carbono ligado ao grupo de saída, mas forma ligação com um hidrogênio ligado a um carbono adjacente, resultando em uma ligação dupla entre os carbonos do substrato e finalmente a saída do grupo abandonador.

Os efeitos listados acima são bem compreendidos e estudados do ponto de vista da Química Orgânica experimental, porém, do ponto de vista da Química Teórica ainda há espaço para discussões que envolvem aspectos qualitativos e quantitativos acerca desses mecanismos de reação. Destacam-se a determinação de valores acurados das energias de ativação de cada mecanismo, suas constantes de velocidade e as superfícies de energia potencial que caracterizam reagentes, produtos e os estados de transição. Tais análises não apenas trazem maiores detalhes ao estudo neste campo como também apontam direções promissoras para estudos mais avançados em dinâmica molecular.

2.2 MÉTODOS COMPUTACIONAIS

As últimas décadas foram marcadas por notáveis avanços tecnológicos, e uma mudança radical pode ser constatada no setor de informática, onde o uso de computadores se tornou um fenômeno mundial e uma ferramenta fundamental que facilita a vida do usuário independente do segmento (LASCHUK, 2005).

Essa tecnologia ampliou as opções de processos que antes eram inviáveis de serem executados de forma manual. A Química não ficou de fora desse avanço tecnológico e dos computadores. A partir de métodos computacionais desenvolvidos ao longo dos anos, tornou-se possível, por exemplo, a realização de simulações complexas, cálculos numéricos custosos de formas mais rápidas, previsões de resultados experimentais etc (ORTOLAN, 2014).

A Química Computacional pode utilizar diferentes abordagens. Existem os métodos clássicos, que aplicam mecânica newtoniana clássica aos átomos e moléculas (com campos de força clássicos e aproximação das ligações químicas como sistemas massa-mola) e os métodos quânticos, que buscam resolver a equação de Schrödinger (Equação 1), pedra fundamental da mecânica quântica. Independente da abordagem, o objetivo inicial é ser capaz de calcular a energia dos sistemas atômicos/moleculares, bem como outras propriedades, tais como: geometria molecular, forças envolvidas, propriedades termodinâmicas (que derivam diretamente da energia), entre outras.

A equação de Schrödinger pode ser assim descrita:

$$(1) \quad \hat{H}_e \Psi_i(\vec{r}; \vec{R}) = E_i \Psi_i(\vec{r}; \vec{R}),$$

onde Ψ_i representa a função de onda, função matemática importante pois carrega implicitamente toda a informação que pode ser obtida daquele sistema de estudo. Já o $\vec{r}$ e o $\vec{R}$ correspondem as coordenadas de todos os elétrons e as coordenadas dos núcleos atômicos, respectivamente. O E_i representa a energia total do sistema e, logo no início da equação, o $\hat{H}_e$ é o operador Hamiltoniano eletrônico (ou operador energia total), que pode ser expandido na forma abaixo:

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

A equação 2 apresenta, após a igualdade, com leitura da esquerda para a direita, respectivamente, a energia cinética dos elétrons, a atração elétron-núcleo, a repulsão elétron-elétron e a repulsão núcleo-núcleo. Cada letra apresentada na expressão possui um significado: nas quais as letras minúsculas representam os elétrons e as letras maiúsculas os núcleos. Segundo Levine (2008), a resolução dessa equação necessita de uma elevado número de integrais complexas que precisam de artifícios numéricos bem rigorosos.

Dentre os métodos que utilizam a mecânica quântica, podemos citar os métodos *ab initio* (do latim “do início”), cuja característica principal é a busca por uma resolução exata da equação de Schrödinger utilizando apenas as constantes fundamentais da física como valores experimentais introduzidos no arcabouço teórico/matemático.

A solução exata da equação de Schrödinger só é conhecida para o átomo de Hidrogênio (e as soluções são os orbitais atômicos e as energias dos orbitais, e o fator de repulsão entre os elétrons, que surge a partir do átomo de Hélio, torna a solução exata impossível. Dessa forma, aplicam-se soluções numéricas para a resolução do problema, acompanhadas de algumas aproximações, como por exemplo a aproximação de Born-Oppenheimer, podendo essas aproximações serem ajustadas de acordo com as pretensões desejadas (LASCHUK, 2005). De fato, as diversas aproximações utilizadas para a solução da equação de Schrödinger diferenciam os diversos métodos em Química Computacional que são conhecidos hoje.

Os métodos *ab initio* são bastante eficazes em relação a aplicações químicas, produzindo resultados de alta confiabilidade quando propriamente empregados. No entanto, aplicações bem sucedidas com métodos *ab initio* requerem altos investimentos computacionais, do ponto de vista de processamento, memória e tempo. O custo associado ao uso de tais métodos os tornam, em muitos casos, inviáveis, especialmente para sistemas contendo algo em torno de 100 átomos (LASCHUK, 2005).

Com o passar dos anos, diversos outros métodos para abordar o problema foram desenvolvidos, como, por exemplo, os métodos semiempíricos e métodos baseados na Teoria do Funcional da Densidade (DFT). Os primeiro são métodos quânticos que realizam aproximações no Hamiltoniano eletrônico (Equação 2) e evitam o cálculo de inúmeras integrais, seja apropriando-se de dados experimentais, especialmente espectroscópicos, ou assumindo que certos tipos de integrais são

nulas (LEWARS, 2016); dessa forma, há uma redução drástica no tempo de cálculo relacionado a esse método, podendo ser aplicado a sistemas com até centenas de milhares de átomos (enzimas, por exemplo) em tempo razoável, ao custo da exatidão, sabidamente reduzida.

Além disso, os métodos denominados DFT também apresentam um custo computacional reduzido, pois substituem o tratamento explícito de N elétrons (um total de $3N$ coordenadas) pela análise da densidade eletrônica (3 coordenadas). Além disso, costumam ser parametrizados, de modo a reproduzir com exatidão certos conjuntos de dados experimentais (LEVINE, 2008). Uma das dificuldades dessa metodologia é a sua pouca generalidade, pois um método parametrizado para obter boa concordância experimental em relação a geometrias, por exemplo, pode produzir resultados pouco confiáveis para energias ou espectros IV.

Quando se utiliza da química computacional para estudos experimentais uma escolha deve ser tomada para melhor atender os objetivos, pois há uma sequência de complexidade entre seus métodos. Lewars (2016) afirma em seus trabalhos que o método Hartree-Fock (HF) é o método *ab initio* mais simples, porque questiona a posição do elétron com base na sua função de onda e nas suas coordenadas, não dependendo de sua posição relativa em relação aos outros elétrons e sim ao núcleo, no início, o Hartree-Fock se faz de simplificações como a de Born – Oppenheimer, efeitos relativistas são desprezados e determinantes de Slater é usado para descrever funções de onda (SILVA, 2010).

Na sequência dos métodos há o Moller-Plesset de ordem 2 (MP2). Esse método toma posse da Teoria de Perturbação para avaliar a parcela de correlação eletrônica. O método MP2 é mais indicado para situações em que o método HF já é razoavelmente bom, uma vez que os cálculos Hartree-Fock são o ponto de partida para o cálculo MP2 (LEVINE, 2008).

Quando é utilizado a Química computacional para simular reações de química orgânica, normalmente dá-se preferência a reações que se processam na fase gasosa, tais como as reações S_N2 e $E2$ (as reações S_N1 e $E1$ formam carbocátion instável que desaparece muito rapidamente em fase gasosa). Dessa forma, a modelagem computacional desses mecanismos são possíveis de se obter pelos métodos apresentados acima. (BACHRACH, 2007).

2.3 O PLANEJAMENTO FATORIAL 2³

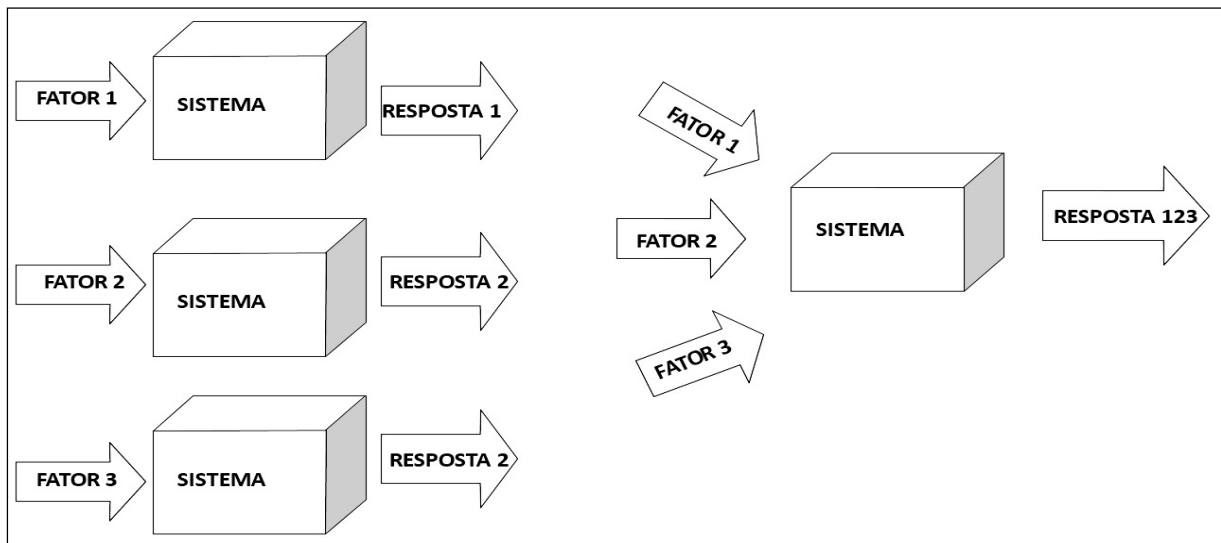
Para além da modelagem das reações orgânicas, o presente estudo utilizou da Quimiometria, que segundo Calaça (2015), usa de métodos matemáticos e estatísticos para organizar ou separar experimentos de forma organizada e padronizada. Através dessa área da Química é possível fornecer o máximo de informações químicas revelantes das espécies estudadas e produzir um arcabouço de informações convenientes no planejamento de experimentos ao qual se busca demonstrar quais variáveis mais afetam um determinado processo ou a interação entre elas (FERREIRA *et al*, 1999).

Quando um experimento é feito, alguns fatores que não podem ser controlados devem ser levados em consideração. Por exemplo, um experimento que é realizado com temperatura ambiente acima do padrão pode ser um fator de influência em sua resposta e o resultado encontrado pode ser diferente quando comparado com outros resultados experimentais padrões. O cuidado deve ser constante para que os efeitos indesejáveis não sejam confundidos com os efeitos que realmente interessam (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2001).

Um sistema pode ser representado por uma função (em princípio desconhecida) ligando os fatores (variáveis de entrada) às respostas (variáveis de saída). A resposta a se obter são diversas e são reflexo do tratamento do sistema com os fatores de interesse, podendo ter caráter qualitativo ou quantitativo. Os fatores podem ser estudados de forma unitária, separadamente ou, dependendo da meta a se alcançar, simultaneamente.

A Figura 3 demonstra como a resposta é obtida quando lançado apenas um fator de interesse e quando há vários fatores de uma só vez atuando na resposta daquele sistema em questão. A estratégia a se utilizar se dá a partir da resposta a qual se deseja alcançar, ou seja, a combinação dos fatores pode acontecer de forma variada visando o resultado final de interesse, sem levar em consideração a ordem a qual foi aplicada, mas sim a sua combinação.

Figura 3: A resposta do sistema a partir de fatores unitários e a resposta com todos os fatores simultâneos



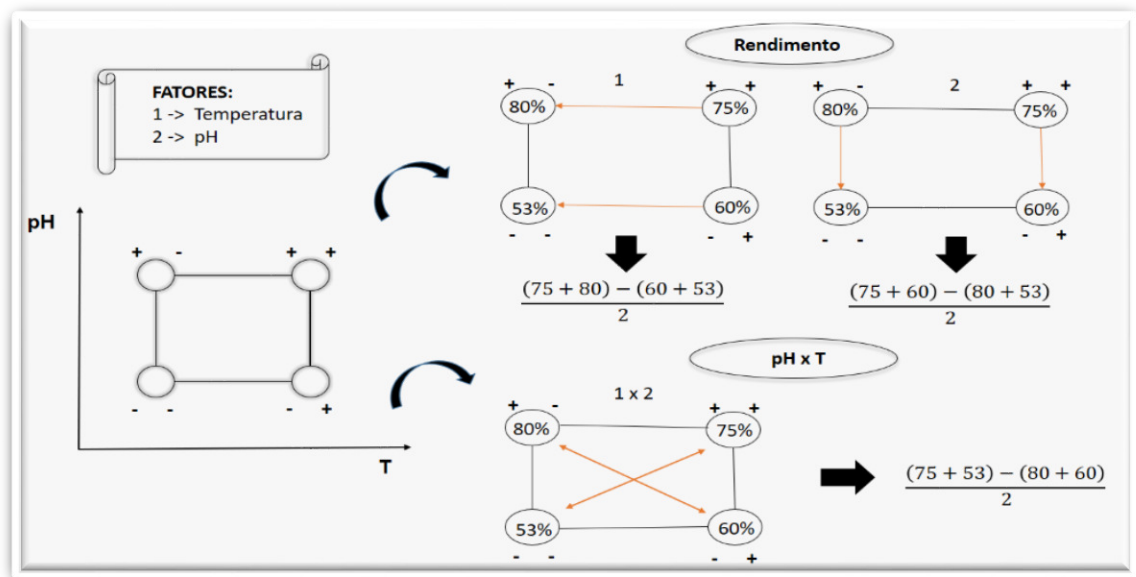
Fonte: Autoria própria, 2022.

A organização e combinação de tais fatores na quimiometria é chamado de Planejamento Fatorial. Para tratar de um planejamento fatorial, os valores dos fatores devem ser especificados logo no início. Ferreira *et al* (1999) afirmam em seus trabalhos que:

Para estudar o efeito de qualquer fator sobre uma dada resposta, precisamos fazê-lo variar de nível, e observar o resultado que essa variação produz sobre a resposta. Como, para isso, precisamos ter o fator em pelo menos dois níveis diferentes, podemos concluir que o planejamento mais simples de todos é aquele em que todos os fatores são estudados em apenas dois níveis (FERREIRA *et al*, p. 10-18, 1999)

Para exemplificar, se em um dado experimento a temperatura é um dos fatores estudados, os níveis podem ser 25°C (nível -) e 40°C (nível +); outro fator poderia ser o pH, nos níveis 4 (nível -) e 6 (nível +), enquanto a resposta poderia ser o rendimento de uma reação química. É útil representar o planejamento, neste caso um planejamento 2^2 , através de uma figura geométrica, um quadrado como mostra a Figura 4:

Figura 4: Representação de um planejamento 2^2 através de uma figura geométrica no plano cartesiano



Fonte: Autoria própria, 2022.

Para calcular a influência dos efeitos, deve-se utilizar os sinais apropriados para fazer a soma algébrica e aplicar os divisores para calcular os 7 efeitos que apresentam as influências simultâneas e a média global determinada; então, podemos observar que cada cálculo a ser desenvolvido apropria-se de todas as respostas (FERREIRA, *et al.*, 1999). Todos os valores obtidos são transformados em uma matriz com elementos +1 ou -1, podemos calcular todos os efeitos, a menos dos divisores, contendo os rendimentos médios dos ensaios.

No planejamento 2^3 os fatores são estudados em 2 níveis, resultando em 8 ensaios de experimentos. No início (ensaio 1) da organização dos experimentos, todos os fatores devem estar no mesmo nível (identificado com o sinal negativo, -) e vão se alternando com o decorrer dos ensaios. Por exemplo: no primeiro ensaio todos os fatores estão no nível considerado negativo (-); a partir do segundo ensaio os níveis começam a variar, indo para o nível identificado com o sinal positivo (+). Durante o planejamento, portanto, os ensaios podem ser identificados como as sequências: +++, seguido por --+, e assim por diante (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2001).

Os fatores calculados num planejamento 2^3 também podem ser interpretados como contrastes geométricos e, diferente do planejamento mais simples que é um

quadrado, a figura em questão será o cubo, pois cada um dos 8 ensaios de variação de níveis correspondem aos vértices do cubo, onde podemos observar os efeitos principais e as interações de dois fatores que são contrastes entre dois planos (BARROS NETO; SCARMINIO; BRUNS, 2001)

Considerando todo este contexto, o presente trabalho contribuiu para a ampliação dos estudos dos mecanismos reacionais discutidos, considerando, de forma simultânea, os efeitos de bases de Lewis pouco consideradas na literatura da área, hidróxido e o metóxi, substratos em que o carbono alfa é primário e secundário e grupos de saída Cl e Br. Foram obtidos os pontos de interesse na superfície de energia potencial bem como a análise estatística através de um planejamento fatorial 2^3 para quantificar a influência destes fatores na energia de ativação de cada reação considerada.

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

Investigar, a partir da modelagem computacional, os mecanismos de reação possíveis para as reações orgânicas do tipo $X^- + RY$, onde $X = OH, OCH_3$, $R = CH_3CH_2, CH_3CHCH_3$ e $Y = Cl, Br$, e determinar suas características de sua superfície de energia potencial, energias de ativação e propriedades termodinâmicas.

3.2 ESPECÍFICOS

- i) Determinar os pontos de interesse na superfície de energia potencial para as reações estudadas, quais sejam: geometrias de mínimo e geometrias dos estados de transição;
- ii) Obter uma visualização dos mecanismos S_N2 e $E2$ através de cálculos do chamado “caminho de reação”;
- iii) Calcular valores de energia de ativação a fim de relacioná-los aos efeitos discutidos no ensino de reações orgânicas;
- iv) Quantificar os efeitos principais e as interações significativos a partir de um planejamento fatorial de três fatores (nucleófilo, substrato e grupo de saída) em dois níveis.

4 METODOLOGIA

Foi realizada a simulação computacional de uma série de reações orgânicas, do tipo $X^- + RY$, onde $X = OH, OCH_3$, $R = CH_3CH_2, CH_3CHCH_3$ e $Y = Cl, Br$. Para cada reação foram avaliados dois mecanismos (S_N2 e $E2$), gerando oito combinações possíveis (divididas em reações R1, R2, R3 e R4 para cada mecanismo possível).

As geometrias de equilíbrio (mínimos e estado de transição), bem como suas energias, foram obtidas utilizando o nível de cálculo MP2/aug-cc-pvtz. Com os dados desta etapa foram determinados os valores de energia de ativação, além da determinação dos pontos de interesse da superfície de energia potencial.

Três fatores são considerados nessa abordagem: efeitos do nucleófilo/base de Lewis, substrato e grupo abandonador, sendo modificados em dois níveis: OH^- e CH_3O^- , carbono primário e secundário (referindo-se ao carbono imediatamente ligado ao átomo de halogênio), Cl e Br, respectivamente, como grupos de saída. A matriz de planejamento foi construída atribuindo-se o nível -1 para o substrato primário, base de Lewis OH^- e grupo de saída Cl. O nível +1 foi codificado para o substrato secundário, base de Lewis $-OCH_3$ e grupo de saída Br. O planejamento fatorial 2^3 foi empregado para estimar quantitativamente os efeitos principais do substrato (Fator 1), da base de Lewis (Fator 2) e do grupo de saída (Fator 3) e as possíveis interações entre eles.

Todos os cálculos em química quântica foram realizados utilizando o pacote computacional Gaussian09. O aparato computacional necessário foi oferecido pelos clusters de computadores do CENAPAD-SP (Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho em São Paulo, de acesso gratuito).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

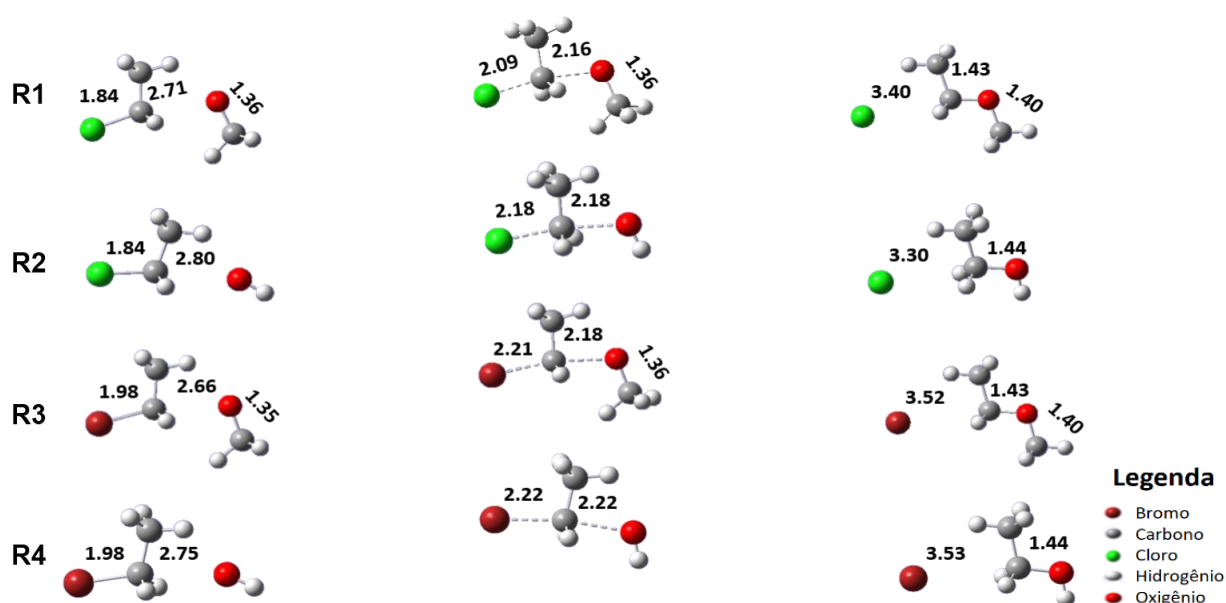
As geometrias otimizadas do complexo reagente, doravante chamado RC, estado de transição, nomeado TS, e o complexo produto, PC, são apresentadas nas seções a seguir. A nomenclatura adotada aqui reflete o fato de que, inicialmente, observa-se uma interação atrativa entre o substrato e o nucleófilo, que reduz a energia do sistema, levando a um ponto de menor energia em comparação aos reagentes e produtos completamente separados.

Além das geometrias, são apresentados os dados calculados em nível MP2/aug-cc-pvtz para as energias de ativação (E_a). Estas são obtidas a partir da relação $E_a = E_{TS} - E_{RC}$, em que E_{TS} é a energia da estrutura do estado de transição e E_{RC} é a energia do complexo reagente.

Finalmente, são apresentados ainda os dados termodinâmicos, com o cálculo das variações de entalpia e energias livre de Gibbs, indicando a quantidade de energia liberada para cada reação.

5.1 REAÇÕES S_N2 CONSIDERANDO O CARBONO PRIMÁRIO

Figura 5: Aspectos geométricos e distâncias de ligações relevantes (em angstroms, Å) Reações S_N2 com substrato primário



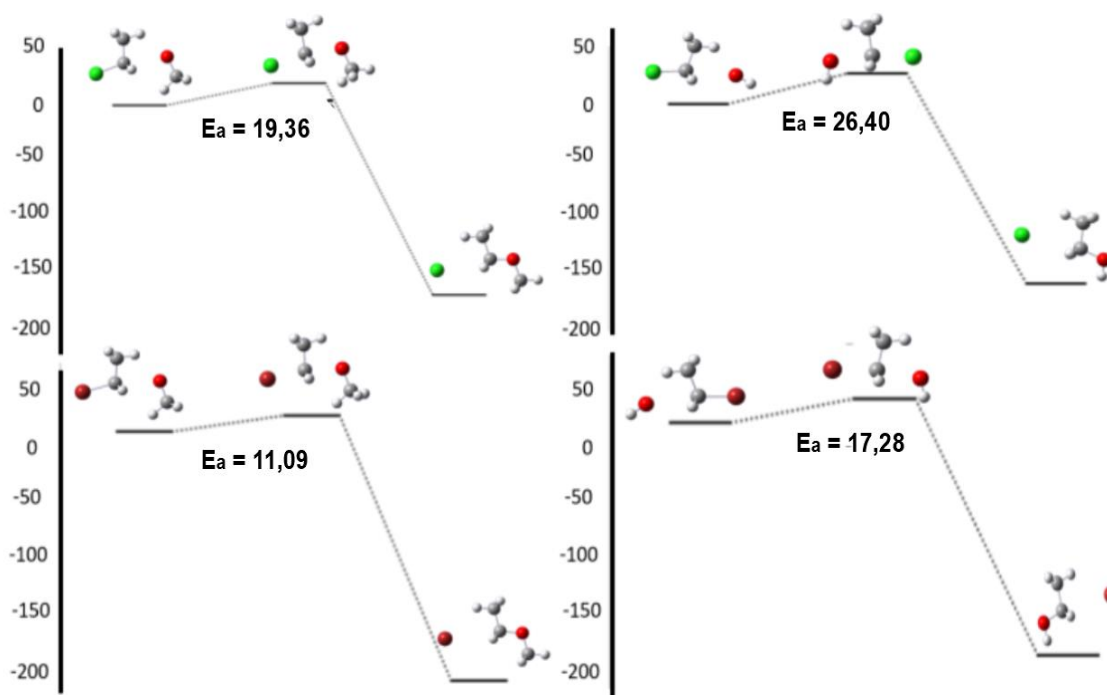
Fonte: Autoria própria, 2022.

Na Figura 5, tem-se as reações: R1 - o grupo de saída foi o cloro e a molécula de nucleófilo o CH_3O^- ; na R2 houve a troca do CH_3O^- pelo OH^- como nucleófilo; já na R3 o bromo é o grupo de saída e $-\text{OCH}_3$ é o nucleófilo; na R4 o Br permanece e o OH^- realiza o ataque nucleofílico.

As geometrias do TS são um tanto semelhantes às do RC, indicando energias de ativação relativamente baixas e reações exotérmicas. As geometrias do PC mostram uma maior separação entre os ânions de halogênio e os produtos éter / álcool. Concomitantemente, nos produtos das reações R1 e R3, a ligação entre o oxigênio e o carbono da molécula de CH_3O^- há um pequeno aumento por causa do efeito de repulsão dos átomos de carbono da molécula recém ligada.

Os resultados da energia de ativação ao longo das geometrias TS, RC e PC são mostrados no Gráfico 1. Os valores de energia são apresentados em kJ/mol. Se Br for o grupo que sai, há uma diminuição, em torno de 9 kJ/mol, na energia de ativação em relação ao Cl. Isso se deve à ligação C – Br ser mais longa, uma vez que o Br é um átomo maior e um grupo de saída melhor.

Gráfico 1: Energias relativas dos pontos estacionários considerando o mecanismo $\text{S}_{\text{N}}2$ (Energia de ativação dada em kJ / mol)



Fonte: Autoria própria, 2022.

A tabela 1 apresenta entalpias e energia livre de Gibbs considerando reagentes e produtos separados. Todas as reações são exotérmicas e apresentam valores substanciais de ΔG , o que evidencia reações em que a formação dos produtos é favorecida.

Tabela 1: Variação de entalpia e energia de Gibbs em kJ/mol (S_N2 com carbono primário)

Reação	ΔH (kJ / mol)	ΔG (kJ / mol)
R1	-195,3371	-183,2887
R2	-196,8783	-189,9733
R3	-215,6638	-203,2714
R4	-217,2049	-209,9559

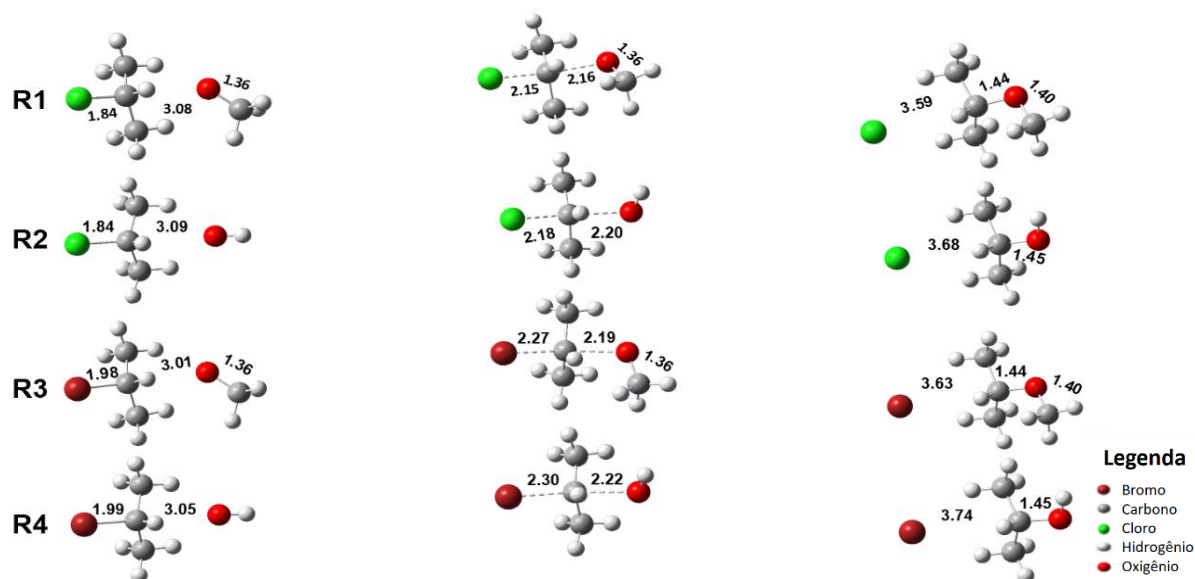
Fonte: Autoria própria, 2022.

5.2 REAÇÕES S_N2 CONSIDERANDO O CARBONO SECUNDÁRIO

Em comparação com a Figura 3, tanto os átomos de saída (cloro e bromo) quanto as moléculas que se aproximam e formam uma nova ligação nos produtos (CH_3O^- e OH^-) estão mais afastadas do substrato. Esse cenário é justificado pelo maior impedimento estérico, consequência de uma cadeia com mais carbonos.

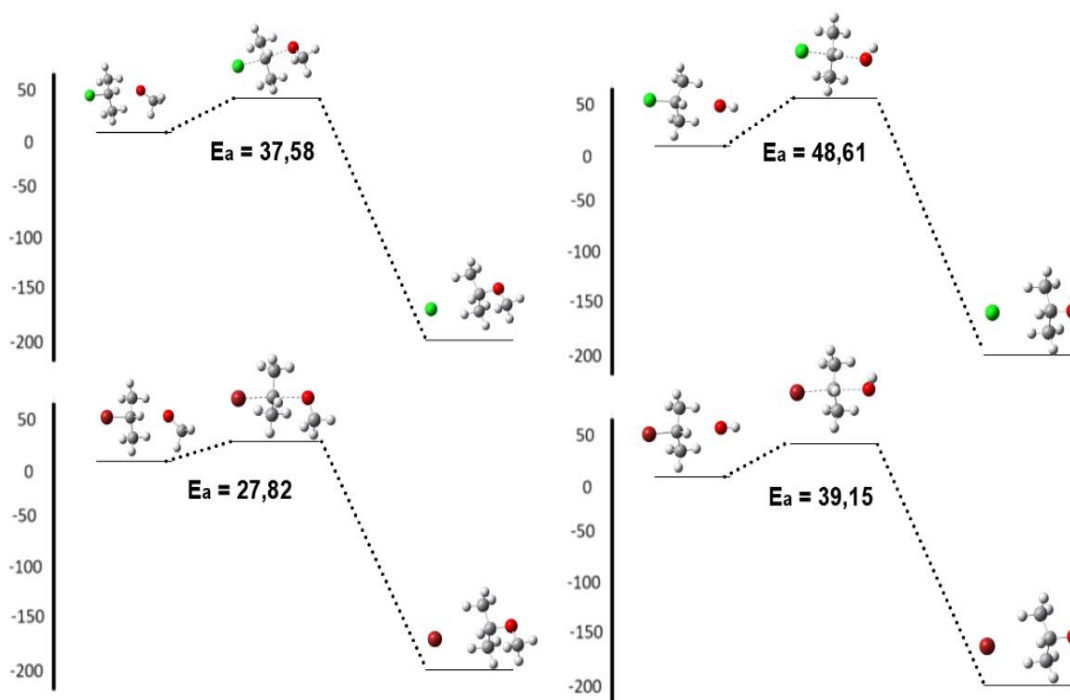
Esse fato dificulta a reação através de mecanismo S_N2 . Podemos ver o resultado da alteração de uma cadeia de 2 carbonos para uma de 3 carbonos (haleto orgânico secundário) nas energias de ativação das reações no Gráfico 2:

Figura 6: Aspectos geométricos e distâncias de ligações relevantes (em angstroms, Å) - Reações S_N2 com substrato secundário



Fonte: Autoria própria, 2022.

Gráfico 2: Energias relativas dos pontos estacionários considerando o mecanismo S_N2 com substrato de carbono secundário (Energia de ativação dada em kJ)



Fonte: Autoria própria, 2022.

As bases de Lewis têm maior dificuldades em chegar ao carbono de interesse. Se compararmos a primeira reação (R1) do gráfico 2 com a do gráfico 1 temos um aumento da energia de ativação de cerca de 18 kJ/mol. A terceira reação tem uma variação acima do dobro. Uma energia de ativação mais alta resulta em uma reação mais lenta e mais desfavorável. O mesmo comentário feito anteriormente sobre os grupos de saída se aplica mais uma vez, de sorte que a troca do Cl por Br causa uma redução na energia de ativação. Os menores valores de E_a para as reações em que o grupo $^-OCH_3$ é o nucleófilo são explicados pela sua maior basicidade.

A variação da entalpia das reações (ΔH) e a variação da energia de Gibbs (ΔG) não apresentam mudanças consideráveis em relação às reações com o carbono primário. Isto pode ser justificado considerando o fato de que as ligações rompidas e formadas durante as duas reações envolvem os mesmos elementos, em ambientes químicos similares. Os dados obtidos sugerem favorecimento à formação dos produtos.

Tabela 2: Variação de entalpia e energia de Gibbs em kJ/mol (S_N2 com carbono secundário)

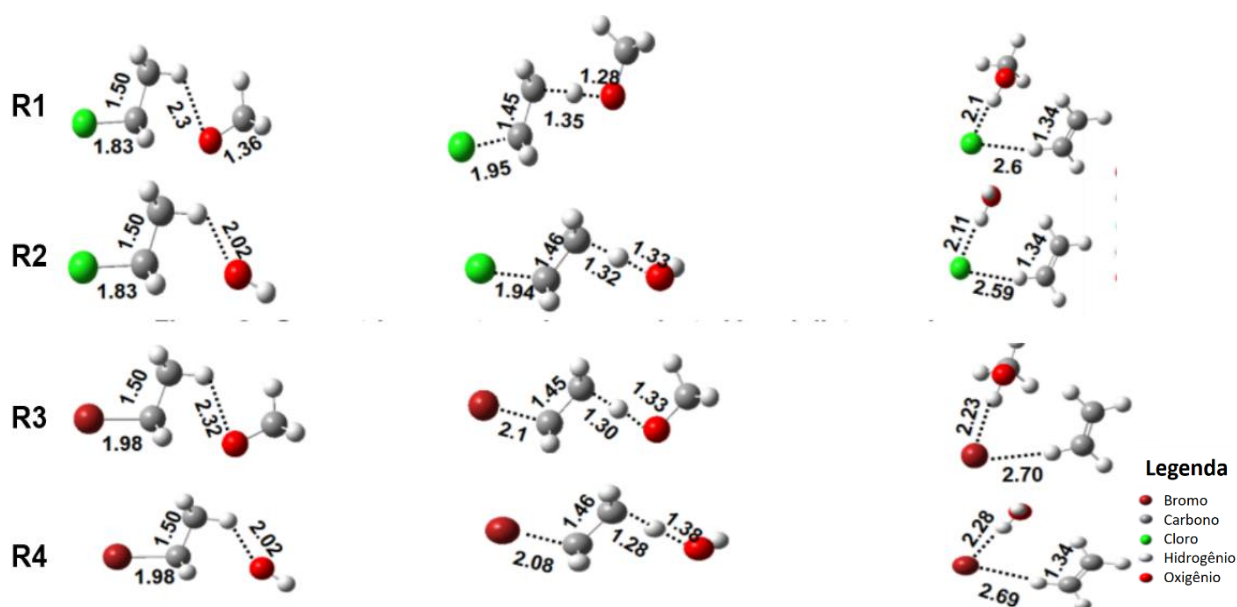
Reação	ΔH (kJ / mol)	ΔG (kJ / mol)
R1	-192,5121	-181,2146
R2	-198,5271	-191,6956
R3	-211,3842	-199,8110
R4	-217,3992	-210,2920

Fonte: Autoria própria, 2022.

5.3 REAÇÕES E2 CONSIDERANDO O CARBONO PRIMÁRIO

Para as reações E2 a mesma nomenclatura das reações S_N2 foi adotada. A Figura 7 apresenta os aspectos geométricos de RC, PC e TS (da esquerda para a direita). Geometrias TS, em geral, se assemelham com as geometrias RC, indicando barreiras de ativação baixas. Todos os PCs indicam uma interação entre os ânions de halogênio e átomos de hidrogênio ligeiramente positivos.

Figura 7: Aspectos geométricos e distâncias de ligações relevantes (em angstroms, Å)- Reações E2 com substrato primário



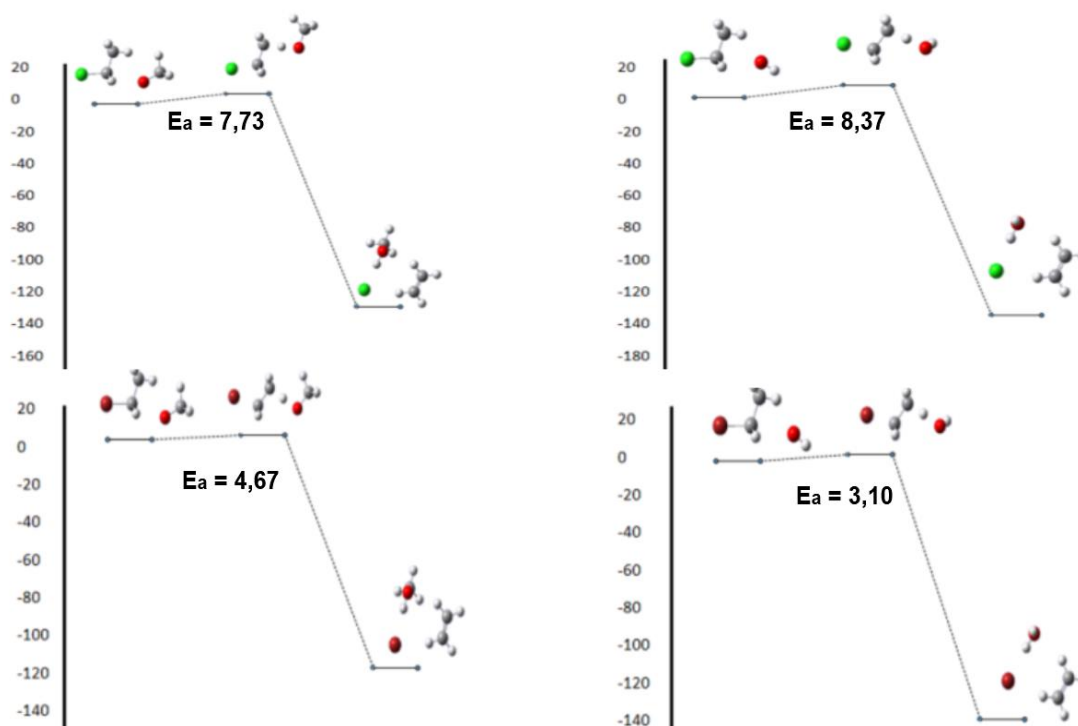
Fonte: Autoria própria, 2022.

Uma redução de uma média de 4,16 kJ/mol na barreira de ativação foi calculada quando o grupo de saída é alterado de Cl para Br. Como a ligação C – Br é mais longa, dado o volume do átomo de Br, ele é um melhor grupo de saída. Houve também uma redução na E_a (aproximadamente 1,10 kJ/mol) quando o ⁻OCH₃ promove a eliminação, um resultado esperado considerando a maior basicidade deste grupo em comparação com ⁻OH.

Chama a atenção os valores bastante baixos de energia de ativação para o mecanismo E2 em comparação ao S_N2, mesmo para o caso do substrato de carbono

primário, evidenciando um favorecimento, do ponto de vista cinético, para o mecanismo E2 mesmo com um impedimento estérico relativamente reduzido.

Gráfico 3: Energias relativas dos pontos estacionários considerando o mecanismo E2 com substrato de carbono primário (Energia de ativação dada em kJ/mol)



Fonte: Autoria própria, 2022.

Os valores de variação de entalpia e energia livre de Gibbs das reações acima estão descritos na Tabela 3. As reações são exotérmicas, e comparadas com o mecanismo S_N2 , os valores tiveram uma queda de, em média 70 kJ/mol, com algumas reações com diferença chegando quase a 100 kJ/mol. Isto pode ser racionalizado considerando que faz-se necessário um gasto maior de energia para romper a ligação C–H no carbono vicinal ao carbono halogenado.

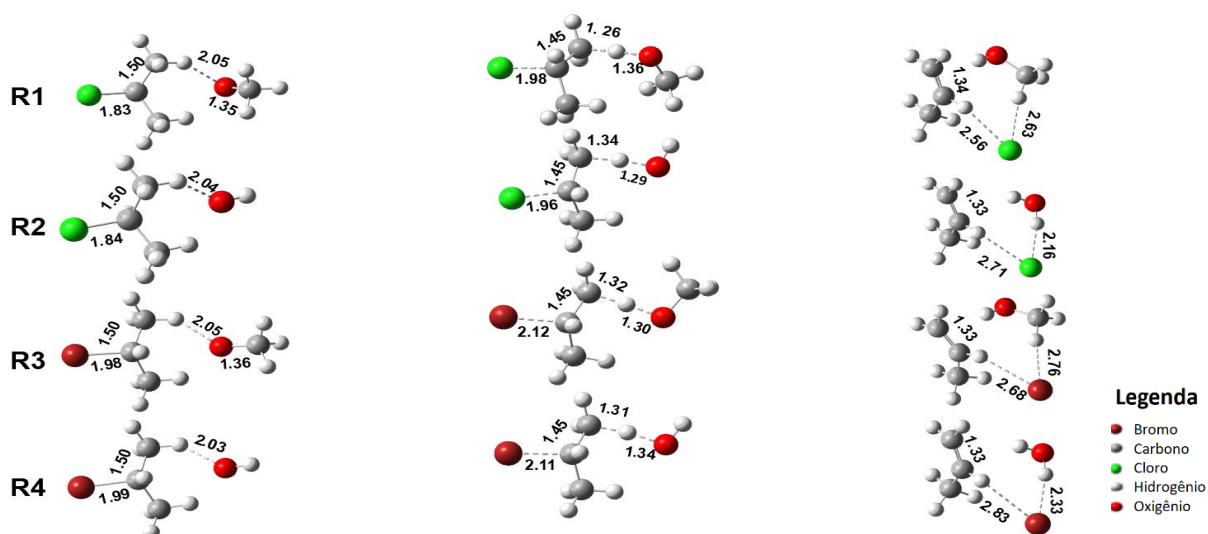
Tabela 3: Variação de entalpia e energia de Gibbs em kJ/mol (E2 com carbono primário)

Reação	ΔH (kJ/mol)	ΔG (kJ / mol)
R1	-117,5856	-153,8831
R2	-146,3059	-182,1598
R3	-137,9122	-173,8658
R4	-166,6326	-202,1425

Fonte: Autoria própria, 2022.

5.4 REAÇÕES E2 CONSIDERANDO O CARBONO SECUNDÁRIO

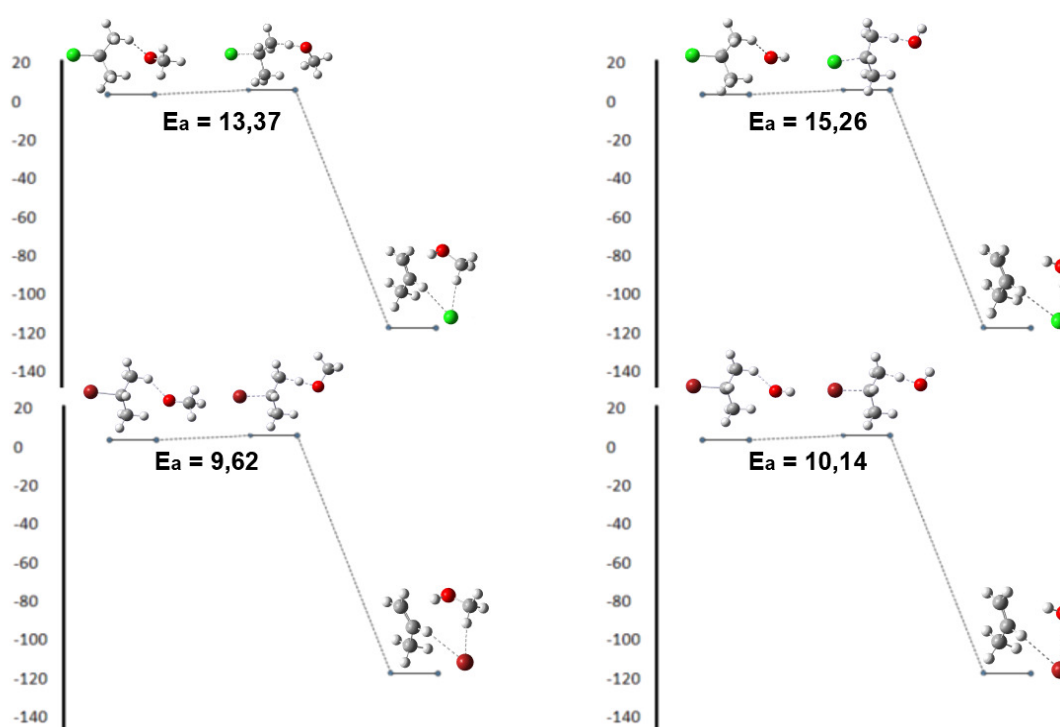
A Figura 6 também seguiu as mesmas orientações das demais e representa os aspectos geométricos de RC, TS e PC, respectivamente, considerando a cadeia carbônica com 3 átomos de carbono. No PC, a distância destacada foi entre os grupos de saída (cloro e bromo) e os hidrogênios mais próximos, de sorte que a interação entre eles é responsável por reduzir a energia do complexo.

Figura 8: Aspectos geométricos e algumas distâncias de ligação selecionadas em angstrom (Å) - E2 carbono secundário

Fonte: Autoria própria, 2022.

Novamente o fato de ter aumentado mais um carbono na cadeia carbônica do substrato fez com que a energia de ativação das reações R1, R2, R3 e R4 aumentassem, conforme pode ser observado no Gráfico 4 abaixo. Mais uma vez justifica-se o resultado a partir do impedimento estérico que dificulta a aproximação da base de Lewis.

Gráfico 4: Energias relativas de ativação das geometrias RC, TS e PC em kJ/mol considerando o carbono secundário.



Fonte: Autoria própria, 2022.

Ao mesmo tempo, podemos perceber que, diferente da reação com carbono primário, na eliminação com carbono secundário a reação com menor energia de ativação é a R3 (no caso anterior, a R4), apresentando um valor de 9,62 kJ/mol, em torno de 4,95 kJ/mol maior que a R3 da reação anterior. Essa diferença pode ser justificada observando a estrutura do complexo reagente: no caso do carbono primário, o grupo CH_3O^- encontra-se mais distante do hidrogênio “a ser atacado” do substrato e próximo ao carbono parcialmente positivo devido à ligação com o halogênio, gerando uma maior estabilidade do complexo.

Além disso, percebemos mudanças insignificantes nos valores da energia livre de Gibbs e na entalpia das reações com essa mudança de carbono primário para carbono secundário, conforme a Tabela 4 a seguir. A pouca variação mencionada é justificada considerando a similaridade entre as ligações químicas que são rompidas e formadas durante as reações.

Tabela 4: Variação de entalpia e energia de Gibbs em kJ/mol (E2 com carbono secundário)

Reação	ΔH (kJ/mol)	ΔG (kJ/mol)
R1	-113,1879	-153,1743
R2	-141,9083	-181,4509
R3	-132,0600	-171,7707
R4	-160,7803	-200,0473

Fonte: Autoria própria, 2022

5.5 PLANEJAMENTO FATORIAL 2^3 - AVALIAÇÃO QUANTITATIVA DOS FATORES QUE AFETAM A ENERGIA DE ATIVAÇÃO DAS REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA BIMOLECULAR

A matriz de planejamento foi construída atribuindo-se o nível -1 para o substrato primário, nucleófilo OH^- e grupo de saída Cl . O nível +1 foi codificado para o substrato secundário, nucleófilo OCH_3^- e grupo de saída Br . O planejamento fatorial 2^3 foi empregado para estimar quantitativamente os efeitos principais do substrato (Fator 1), do nucleófilo (Fator 2) e do grupo de saída (Fator 3) e as possíveis interações entre eles.

Os resultados apresentados na Tabela 5 mostram que os fatores principais são os que mais afetam a energia de ativação em mecanismos $\text{S}_\text{N}2$. Mudando o nível do Fator 1 ocorre um aumento de 19,55 kJ/mol na energia de ativação, indicando que quanto mais impedido estericamente for o carbono ligado ao grupo de saída menos reativo será o substrato.

A diminuição do valor da energia (kJ/mol) ocorre quando se modifica os níveis do nucleófilo (8,75) e do grupo de saída (9,165). O efeito do Fator 2 ocorre pelo fato do grupo $^-OCH_3$ ser uma base de Lewis mais forte em relação ao grupo OH^- , enquanto o efeito do Fator 3 pode ser explicado pelo maior comprimento da ligação C–Br, uma vez que o Br é um átomo mais volumoso.

Tabela 5: Os efeitos do planejamento fatorial 2^3 das reações S_N2

Efeitos Principais:	
1 (Substrato)	19,55
2 (Base de Lewis)	- 8,75
3 (Grupo de Saída)	- 9,165
Interações de dois fatores	
12	- 1,715
13	- 0,37
23	0,11
Interação de três fatores	
123	- 0,255

Fonte: Autoria própria

5.4 PLANEJAMENTO FATORIAL 2^3 NA AVALIAÇÃO DOS FATORES QUE AFETAM A ENERGIA DE ATIVAÇÃO DE REAÇÕES $E2$

Assim como na reação S_N2 , para o mecanismo de eliminação a matriz de planejamento foi construída atribuindo-se o nível -1 para o substrato primário, base de Lewis OH^- e grupo de saída Cl. O nível +1 foi codificado para o substrato secundário, base de Lewis $^-OCH_3$ e grupo de saída Br.

O planejamento fatorial 2^3 foi empregado para estimar quantitativamente os efeitos principais do substrato (Fator 1), da base de Lewis (Fator 2) e do grupo de saída (Fator 3) e as possíveis interações entre eles. A tabela 1 apresenta os valores calculados para todos os efeitos e suas interações.

Os resultados mostram que os fatores principais 1 e 3 foram os mais relevantes. Considerando o Fator 1, observou-se um aumento médio na ordem de 5,9 kJ/mol na

energia de ativação quando o nível do substrato foi de -1 para +1, indicando que o impedimento estérico torna o substrato secundário menos reativo quando comparado ao substrato primário. A análise do Fator 3 revela uma redução na energia de ativação (aproximadamente 4 kJ/mol) quando o grupo de saída é alterado de Cl para o Br, uma vez que a ligação C–Br é mais longa e mais fraca dado o volume do átomo de Br.

Tabela 6: Efeitos calculados do planejamento fatorial 2^3 para reações E2

Efeitos Principais:	
1 (Substrato)	5,925
2 (Base de Lewis)	-0,5
3 (Grupo de Saída)	-4,155
Interações de dois fatores	
12	-0,05
13	-0,015
23	0,2
Interação de três fatores	
123	0,63

Fonte: Autoria própria

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho de conclusão de curso descreveu os resultados de pesquisa realizada por alunos do curso de Licenciatura em Química do IFPB - Campus Sousa, em projeto regulamentado pela Chamada Interconecta 2020. Os resultados obtidos foram apresentados em Congressos da área e contaram com apoio da UFPB e do CENAPAD-SP (Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho em São Paulo) para as simulações computacionais.

O intuito principal da pesquisa foi demonstrar de forma visual, dinâmica e tridimensional os mecanismos S_N2 e $E2$, tomando a reação $X^- + RY$ ($X = OH, OCH_3$, $R = CH_3CH_2, CH_3CHCH_3$ E $Y = Cl, Br.$). Aplicando o nível de cálculo MP2/aug-cc-pvtz, foram obtidos os pontos de interesse da superfície de energia potencial para as reações simuladas, a saber: os complexos reagente e produto e os estados de transição. A análise da geometria indica um estado de transição antecipado, ou seja, semelhante ao complexo reagente, o que, por sua vez, sugere baixas energias de ativação e reações exotérmicas.

De fato, os resultados para a energia de ativação calculados, bem como para as propriedades termodinâmicas, corroboraram as expectativas, uma vez que foram obtidas baixas energias de ativação e valores de ΔH bastante negativos. As maiores energias de ativação foram obtidas para as reações que envolviam substratos contendo carbono secundário, o que era esperado dado o efeito do impedimento estérico relacionado. Em todos os casos, o mecanismo $E2$ mostrou-se favorecido cineticamente.

De maneira complementar, o planejamento fatorial 2^3 aplicado aqui traz informações quantitativas relevantes para a análise dos efeitos que influenciam a energia de ativação das reações estudadas. Segundo os resultados obtidos, apenas os fatores principais (substrato, grupo de saída e nucleófilo/base de Lewis) foram relevantes, enquanto registrou-se pouca influência da interação entre fatores. Ainda dentro os efeitos principais, o substrato mostrou-se o mais relevante para o mecanismo S_N2 , de sorte que a substituição carbono primário para o carbono secundário eleva a energia de ativação em cerca de 20 kJ/mol.

O mecanismo S_N2 mostrou-se mais “sensível” aos fatores estudados, uma vez que apresentou as maiores variações médias na energia de ativação (reduções da

ordem de 10 kJ/mol, ou aumentos na ordem de 20 kJ/mol), enquanto as variações calculadas para o mecanismo E2 foram da ordem de 5 kJ/mol.

As superfícies de energia potencial foram obtidas satisfatoriamente para a reação do título, no entanto, é necessário expandir o estudo a fim de atingir o nível de cálculos de *benchmark*. Os resultados aqui apresentados corroboram, pelo menos qualitativamente, os efeitos esperados, considerando a natureza dos substitutos estudados, e apontam uma direção importante para cálculos da dinâmica molecular, bem como para futuras investigações usando cálculos *ab initio*. De acordo com a análise do planejamento fatorial, apenas os efeitos principais foram significativos, indicando que os resultados obtidos no presente trabalho estão de acordo, em nível qualitativo, com os dados de literatura consagrada da área.

REFERÊNCIAS

- BACHRACH, S. M. **Computational Organic Chemistry**. 1. ed. New Jersey: John Wiley and Sons, 2007.
- BENTO, A. P.; SOLÀ, M.; BICKELHAUPT, F. M. E2 and S_N2 Reactions of X⁻ + CH₃CH₂X (X = F, Cl); an ab Initio and DFT Benchmark Study. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 4, n. 6, p. 929–940, 2008.
- CAREY, F. A. **Química Orgânica**. 7. ed. São Paulo: Amgh Editora Ltda, 2011
- CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry**, 5 Ed., Plenum Press. Nova York, 2010.
- CALAÇA, G. N. **Desenvolvimento de métodos voltamétricos utilizando planejamento fatorial para determinações simultâneas de associações farmacêuticas e cosméticos**. Tese (Doutorado em química) Universidades Estadual de Ponta Grossa, Paraná, 2015.
- CARRASCOSA, E. *et al.* Imaging dynamic fingerprints of competing E2 and S_N2 reactions. **Nature Communications**, v. 8, n. 1, p. 25, 2017.
- FERREIRA, M. M. C.; ANTUNES, A. M.; MELGO, M. S.; VOLPE, P. L. O. Quimiometria I: Calibração multivariada, um tutorial. **Química Nova**, v. 22, n. 5, p. 10-18, 1999.
- IUPAC. **International Union of Pure and Applied Chemistry**, 2013. Disponível em: <<http://www.iupac.org/home/about.html>>.
- LASCHUK, E. F. **Novo Formalismo Semi-Empírico para Cálculos Químico-Quânticos**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2005.
- LEWARS, E. G. **Computational Chemistry**. Cham: Springer International Publishing, 2016.
- LEVINE, I. N. **Quantum Chemistry**. 6. ed. São Paulo: Pearson, 2008.
- MINATO, T.; YAMABE, S. Comparative study of E2 and S_N2 reactions between ethyl halide and halide ion. **Journal of the American Chemical Society**, v. 110, n. 14, p. 4586-4590, 2009.
- BARROS NETO, B.; SCARMINIO, I. S.; BRUNS, R. E., **Como fazer experimentos**. 3ª ed. Editora da Unicamp, 2007: Campinas, v. 1, n. 1, p. 55-75.
- ORTOLAN, A. O. **Apostila de práticas de química computacional**, 2014. Universidade Tecnológica Federal do Paraná.
- SILVA, C. P. **Computação de Alto Desempenho com Placas Gráficas para Acelerar o Processamento da Teoria do Funcional da Densidade**, 2010. PUC - Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. G. **Química Orgânica**. 10. ed. Rio de Janeiro: LTC, 2012.

TAJTI, V.; CZAKÓ, G. Benchmark ab Initio Characterization of the Complex Potential Energy Surface of the $F^- + CH_3CH_2Cl$ Reaction. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 121, n. 14, p. 2847–2854, 2017.

ZHAO, C. et al. Competing E2 and S_N2 Mechanisms for the $F^- + CH_3CH_2I$ Reaction. **The Journal of Physical Chemistry A**, v. 121, n. 5, p. 1078–1085, 2017.

ZHAO, Y.; TRUHLAR, D. G. Density Functional Calculations of E2 and S_N2 Reactions: Effects of the Choice of Density Functional, Basis Set, and Self-Consistent Iterations. **Journal of Chemical Theory and Computation**, v. 6, n. 4, p. 1104–1108, 13 abr. 2010.



INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA PARAÍBA

Campus Sousa

Av. Pres. Tancredo Neves, S/N, Jardim Sorrilândia, CEP 58800-970, Sousa (PB)

CNPJ: 10.783.898/0004-18 - Telefone: (83) 3522.2727

Documento Digitalizado Ostensivo (Público)

TCC final digital

Assunto: TCC final digital
Assinado por: Kaio Romao
Tipo do Documento: Anexo
Situação: Finalizado
Nível de Acesso: Ostensivo (Público)
Tipo do Conferência: Cópia Simples

Documento assinado eletronicamente por:

- **Kaio Hemersson Oliveira Romão, ALUNO (201818740004) DE LICENCIATURA EM QUÍMICA - SOUSA**, em 18/08/2022 00:29:51.

Este documento foi armazenado no SUAP em 18/08/2022. Para comprovar sua integridade, faça a leitura do QRCode ao lado ou acesse <https://suap.ifpb.edu.br/verificar-documento-externo/> e forneça os dados abaixo:

Código Verificador: 599429

Código de Autenticação: 7b884ecde5

