

QUAL O SÍTIO DE REAÇÃO? UM EXPERIMENTO COMPUTACIONAL

Sérgio E. Galembeck* e Giovanni F. Caramori

Departamento de Química, Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Av. Bandeirantes, 3900, 14040-901 Ribeirão Preto - SP

Recebido em 21/10/02; aceito em 5/2/03

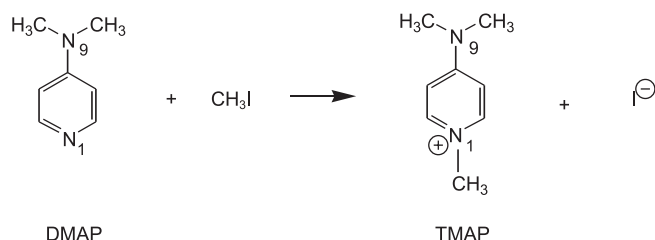
WHICH IS THE REACTION SITE? A COMPUTATIONAL EXPERIMENT. A computational quantum chemistry experiment is described on the determination of the most reactive atom in a molecule for a reaction. The reaction studied was the S_N2 of 4-(dimethylamino)pyridine and methyl iodide. Several indexes (HOMO coefficient, (c), charges, (q), nucleophilic softness, (s^+), and Fukui index, (f^+)) were employed to verify which correctly describe what nitrogen will react. The calculations were made by AM1 and HF/STO-3G methods. The correct reactivity order is only reproduced by s^+ and f^+ . The lack of agreement of FMO based indexes was discussed.

Keywords: organic reactivity; FMO theory; Fukui indices.

INTRODUÇÃO

Desde os primórdios da química quântica foram propostos vários índices que buscavam indicar qual átomo é mais reativo em uma dada molécula, para uma dada reação. Durante vários anos empregaram-se os índices baseados na Teoria de Orbitais Moleculares de Fronteira, (FMO)¹, principalmente os coeficientes dos orbitais de fronteira (HOMO ou LUMO) e as cargas atômicas parciais. Quando empregados adequadamente esses índices produzem resultados satisfatórios^{2,3}. Mais recentemente, Parr e colaboradores apresentaram uma formulação rigorosa, baseada na Teoria Funcional de Densidade (DFT), de alguns índices propostos por Pearson, como a dureza ("hardness") e macieza ("softness"), ou por Fukui, como os índices que levam o seu nome^{4,6}. Esses índices podem ser divididos em índices globais, como a dureza (η) e o potencial químico (μ), e índices locais, como os índices de Fukui locais (f_k^- e f_k^+)⁷ e as maciezas locais (s_k^- e s_k^+)⁸. Vários autores têm empregado estes índices e verificado os limites de sua aplicabilidade⁹.

Recentemente Hull publicou um experimento no qual, a reação S_N2 da 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) com iodeto de metila produzindo 1-metil,4-(dimetilamino)piridina (TMAP) (Esquema 1) é estudada experimentalmente¹⁰. O caráter nucleofílico do nitrogênio heterocíclico (N_1) é racionalizado pela análise do potencial eletrostático molecular (MEP) do DMAP, que indica uma região negativa em torno desse átomo. Isso é confirmado pela maior estabilidade desse produto sobre aquele que resultaria da substituição promovida pelo nitrogênio do grupo amina.

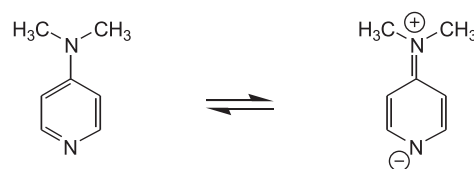


Esquema 1

Nesse artigo apresentamos uma prática computacional na qual são analisados os índices de reatividade baseados nas teorias FMO e DFT do DMAP. Isso permite aos alunos verificar que é possível prever o sítio de reatividade de um dado reagente e analisar os limites de aplicação dos vários índices.

DESCRIÇÃO DO EXPERIMENTO

Como preparação à prática, os alunos devem ler o artigo de Hull e responder às questões: por que a substituição ocorrerá no nitrogênio heterocíclico? Por que o potencial eletrostático negativo encontra-se concentrado neste nitrogênio? Normalmente os alunos concluem que isso se deve ao fato de o DMAP apresentar uma estrutura de ressonância dipolar (Esquema 2), com a carga negativa concentrada nesse nitrogênio.



Esquema 2

Após a discussão desses aspectos é feita uma apresentação dos índices de reatividade baseados na teoria FMO e utilizando-se o conceito de dureza e macieza, que já são do conhecimento dos alunos, discutem-se as bases físicas dos índices fundamentados na teoria DFT e as fórmulas para cálculo dos índices de Fukui locais para ataque nucleofílico (Equação 1) e eletrofílico (Equação 2) e os parâmetros de macieza locais (Equação 3) para um átomo k em uma molécula com N elétrons:

$$f_k^+ = [q_k(N+1) + q_k(N)] \quad (1)$$

$$f_k^- = [q_k(N) + q_k(N-1)] \quad (2)$$

q_k é a carga para o átomo k na molécula em estudo.

$$s_k^i = f_k^i S \quad \text{onde } i = + \text{ ou } - \quad (3)$$

*e-mail: segalem@usp.br

a macieza global, S , é dada por

$$S = 1/(IE - EA) \quad (4)$$

onde IE e EA são a primeira energia de ionização e a afinidade eletrônica da molécula. São discutidos quais os índices que deverão ser utilizados para se determinar o sítio de ataque nucleofílico do DMAP e se conclui que é o átomo com maior coeficiente do HOMO, maior carga negativa e maiores f_k^+ e s_k^+ .

A segunda parte da prática envolve o experimento computacional propriamente dito. Os alunos constroem o DMAP no programa Molden¹¹. A geometria é otimizada no programa MOPAC93¹² com o método AM1¹³. As cargas atômicas são obtidas pela partição de Mulliken ou pelo ajuste do potencial eletrostático segundo o esquema de Merz-Singh-Kollman (MK)^{14,15}. Os orbitais moleculares são visualizados nos programas Molden ou Molekel¹⁶. Estes programas são equivalentes tanto na simplicidade do uso, como na qualidade dos gráficos obtidos. Para o cálculo dos índices de Fukui e das maciezas é necessário o cálculo das cargas dos cátions-radicaís na geometria do DMAP. Utiliza-se o método ROHF/AM1, para se evitar os problemas de contaminação de spin que surgiriam se fosse utilizado o método irrestrito (UHF).

O experimento foi planejado para ser concluído em uma aula prática de 2 h, com o uso de microcomputadores com sistema operacional Windows ou UnixPC. No caso de serem realizados cálculos HF/STO-3G, um período adicional de 2 h será necessário.

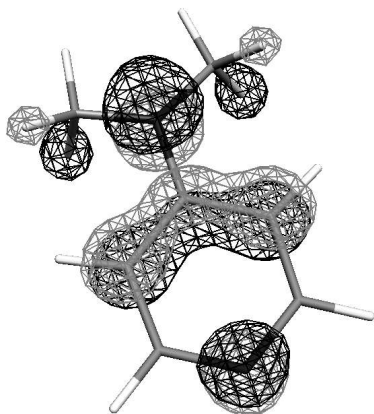


Figura 1. HOMO do DMAP

Tabela 1. Cargas atômicas (q), coeficientes do HOMO (c), índices de Fukui e maciezas nucleofílicas (f^+ e s^+) para os nitrogênios do DMAP. Resultados obtidos pelos métodos AM1 e HF/STO-3G

	AM1							
	c	q		f^+		s^+		
		Mull ^a	MK	Mull ^a	MK	Mull ^a	MK	
N_1	0.344	-0.219	-0.403	0.025	0.061	0.084	0.204	
N_9	0.654	-0.366	-0.437	-0.019	-0.011	-0.064	-0.039	
	HF/STO-3G							
	c	q		f^+		s^+		
		Mull ^a	MK	Mull ^a	MK	Mull ^a	MK	
N_1	0.407	-0.279	-0.704	-0.162	-0.145	0.329	0.294	
N_9	0.648	-0.282	-0.211	-0.021	-0.052	0.043	0.087	

^aMull: cargas atômicas de Mulliken

A partir da listagem do cálculo, os alunos obtêm os resultados apresentados na Tabela 1 e com o uso de um programa de visualização o HOMO do DMAP (Figura 1). Por esta tabela e pela figura os alunos concluem que o HOMO e as cargas indicarão que a substituição deverá ser realizada pelo N_9 , ao contrário do observado experimentalmente. Isso indica o risco do uso indiscriminado desses parâmetros para se indicar o sítio de reatividade. Em contraste, os índices de Fukui e as maciezas indicam corretamente que a substituição se dará pelo N_1 . O professor deve induzir uma discussão sobre as razões dessa falha, considerando o fato que a maior localização em um dos orbitais de fronteira indica o sítio mais favorável de reação para reagentes moles e a maior carga indica o átomo que sofrerá o ataque de um reagente duro. No caso de reagentes de dureza intermediária, como o iodeto de metila, é difícil se afirmar como será o comportamento desses índices. Além disso, eles freqüentemente não indicam o sítio de reatividade, pois durante o transcurso da reação os reagentes são muito perturbados. Essa perturbação é mais bem refletida pelos índices de Fukui, que são baseados na função de Fukui, $f(r)$ ¹⁷,

$$f(r) = \left(\frac{\partial \mu}{\partial v(r)} \right)_N = \left(\frac{\partial \varphi(r)}{\partial N} \right)_{v(r)} \quad (5)$$

onde $v(r)$ é o potencial que atua em um elétron devido aos outros núcleos, N é o número de elétrons da molécula, $\varphi(r)$ é a densidade eletrônica e μ o potencial químico expresso pela relação:

$$\mu = \frac{\partial E}{\partial N} = \frac{\partial E}{\partial \varphi(r)} \quad (6)$$

onde E é a energia eletrônica total.

O significado físico de $f(r)$ está implícito na sua definição (Equação 5) e é a medida de quão sensível a uma perturbação externa é o potencial químico em um dado ponto, para um número constante de elétrons ou ainda é a variação da densidade eletrônica com o número de elétrons a um potencial externo. Portanto, $f(r)$ dá a reatividade em um dado sítio e pode ser compreendido como um índice de reatividade¹⁸. Os índices de Fukui locais, f_k^- e f_k^+ , (Equações 1-2), são derivados a partir de $f(r)$ pelo método das diferenças finitas. Pelas definições, $f(r)$, f_k^- e f_k^+ indicam a perturbação na densidade eletrônica com a variação do número de elétrons que ocorre durante a formação da ligação química. Assim, o átomo com o maior índice de Fukui nucleofílico será o mais reativo frente a uma substituição nucleofílica. Lee e Evans provaram esse conceito analiticamente¹⁹. A aplicação desse critério ainda é objeto de discussão. Chatarraj, por exemplo, propôs que maior índice de Fukui local indica o átomo mais reativo para reações com reagentes moles e que para reações duro-duro, como reações ácido-base, deve-se usar as cargas atômicas ao invés do índice de Fukui mínimo²⁰. Em contraste, a maior macieza local para o ataque eletrofílico, s_k^- , indica o sítio mais básico de fenóis halogenados e, portanto, o sítio de protonação²¹.

Previamente a esse experimento, é desejável que os alunos já tenham tido contato com métodos *ab initio* e baseados na teoria do funcional de densidade (DFT). Assim, uma pergunta freqüente é se o uso do método Hartree-Fock ou de métodos que incluam a correlação eletrônica deveria incrementar os resultados obtidos nessa prática, especialmente com relação à carga atômica e à maior densidade eletrônica do HOMO. Se houver tempo, os alunos podem realizar cálculos com o método HF/STO-3G. Os resultados são apresentados na Tabela 1 e indicam que apenas as cargas MK e as maciezas apresentam o nitrogênio piridínico, N_1 , como o melhor nucleófilo para a substituição. As cargas baseadas na definição de Mulliken são

muito sensíveis às variações de métodos e funções de base, em contraste com aquelas calculadas pelo ajuste do potencial eletrostático²¹. A carga MK foi utilizada para cálculo do sítio de protonação de fenóis halogenados⁹. É curioso notar que, por esse método, o produto mais estável é aquele em que a metila se encontra ligada em N₉, ($\Delta\Delta H = 28,8$ kcal/mol). Um aumento da função de base para 6-31G(d) não modifica os resultados.

CONCLUSÕES

Neste experimento computacional, o sítio de substituição nucleofílica da 4-(dimetilamino)piridina foi determinado por parâmetros obtidos pela teoria FMO ou fundamentados na Teoria Funcional de Densidade (DFT), juntamente com o método AM1. Isto permitiu uma análise do campo de aplicação desses índices e de suas limitações. Observou-se que os índices obtidos pela teoria FMO não correspondem aos dados experimentais, em contraste com aqueles obtidos pela DFT. Uma análise qualitativa dos fundamentos de ambos os métodos leva à conclusão da superioridade dos parâmetros obtidos pela DFT, já que eles não são limitados pela dureza do reagente e permitem que se descreva as perturbações que ocorrem durante a reação química. Contudo, o uso do método HF/STO-3G indica que alguns dos índices calculados pela DFT não correspondem à observação experimental, o que indica que os limites da aplicação desses índices ainda não estão claramente definidos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao LCCA-USP pela generosa alocação de recursos computacionais. G. F. Caramori agradece à FAPESP por uma bolsa de iniciação científica (processo n° 99/08945-5). S. E.

Galembeck agradece ao CNPq (bolsa de produtividade em pesquisa n° 301957/88-6), FAPESP e CAPES pelo suporte financeiro.

REFERÊNCIAS

1. Fleming, I.; *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, John Wiley and Sons: New York, 1976.
2. Armelin, E. A.; Donate, M. P.; Galembeck, S. E.; *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5105.
3. Jikyo, T.; Eto, M.; Harano, K.; *J. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7841.
4. Parr, R. G.; Pearson, R. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512.
5. Parr, R. G.; Yang, W.; *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press: New York, 1989.
6. Duarte, H. A.; *Quim. Nova* **2001**, *24*, 501.
7. Parr, R. G.; Yang, W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4049.
8. Mineva, T.; Neshev, N.; Russo, N.; Silicia, E. Toscano. M.; *Adv. Quantum Chem.* **1999**, *33*, 273.
9. Tischenko, O.; Pham-Tran, N-N.; Kryachko, E. S.; Nguyen, M. T.; *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 8709 e referências citadas neste.
10. Hull, L. A.; *J. Chem. Educ.* **2001**, *78*, 420.
11. Schaftenaar, G.; Noordik, J. H.; *J. Comput.-Aided Mol. Des.* **2000**, *14*, 123.
12. Stewart, J. J. P.; *MOPAC93 (Rev. 2)*, Fujitsu Ltd.: Tóquio, 1995.
13. Dewar, M. J. S.; Zoebisch, G.; Healy, E. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.
14. Besler, B. H.; Merz, K. M. Jr.; Kollman, P. A.; *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 431.
15. Singh, U. C.; Kollman, P. A.; *J. Comput. Chem.* **1984**, *5*, 129.
16. Flükiger, P.; Lüthi, H. P.; Portmann, S.; Weber, J. Swiss, *MOLEKEL 4.1*, Center for Scientific Computing: Manno (Switzerland), 2000-2001.
17. Parr, R. G.; Yang, W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4049.
18. Arulmozhira, S.; Kolandaivel, P.; *Mol. Phys.* **1997**, *90*, 55.
19. Li, Y.; Evans, J. N. S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7756.
20. Chatarraj, P. K.; *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 511.
21. Proft, F. D.; Martin, J. M. L.; Geerlings, P.; *J. Phys. Chem. Lett.* **1996**, *250*, 393.